

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARKLI ORTAMLARDA ÇOK BİLEŞENLİ
TEK-KAP YÖNTEMİ İLE MANNICH REAKSİYONU**

S. ARDA ÖZTÜRKCAN

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ZUHAL TURGUT**

İSTANBUL, 2012

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI ORTAMLARDA ÇOK BİLEŞENLİ TEK-KAP YÖNTEMİ İLE MANNICH REAKSİYONU

S. Arda ÖZTÜRKCAN tarafından hazırlanan tez çalışması 09.10.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zühal TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Zühal TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi

Prof. Dr. Feray AYDOĞAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Safiye SAĞ ERDEM
Marmara Üniversitesi

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2010-01-02-DOP01 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamım başından sonuna kadar hazırlanmasının her aşamasında benden bilgisini, emeğini, özverisini ve tecrübesini eksik etmeyen, verdiği destek, gösterdiği ilgi ile her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Zuhal TURGUT'** a en samimi duygularla teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve yardımlarıyla çalışmalarına katkıda bulunan, her zaman tüm samimiyetiyle bizleri dinleyen değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Nüket ÖCAL'** a, **Prof. Dr. Feray AYDOĞAN** ve **Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'** a en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Deneyler esnasında deney malzemelerinin ve maddelerinin teminini sağlayan **Dr. Kadir TURHAN'** a, ilgi ve desteklerini esirgemeyen **Dr. Bahadır Keskin'** e ve üzerimde emeği bulunan diğer tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Desteğinden ve yardımlarından ötürü **Dr. İlknur DURUKAN'** a teşekkür ederim.

Özellikle analizlerimin sonuçlarına çabuk ve güvenilir bir şekilde ulaşmamı sağlayan, Sayın **H. Özlem ATASEVEN BOR'** a, Sayın **Sibel ŞAHİNLER'** e, Sayın **Pınar ÇAĞLAR'** a ve Sayın **Karabey EROĞLU'** na çok teşekkür ederim.

Eğitimim esnasında destek ve özverisini esirgemeyen **aileme** sonsuz teşekkürler...

Ağustos, 2012

S. Arda ÖZTÜRKCAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	ix
KISALTMA LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÇİZELGE LİSTESİ	xv
ÖZET	xvii
ABSTRACT.....	xix
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	4
1.3 Orjinal Katkı.....	5
BÖLÜM 2	
MANNICH REAKSİYONU	7
2.1. Mannich Reaksiyonunun Mekanizması	8
2.2. Çok Bileşenli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu	10
BÖLÜM 3	
MANNICH REAKSİYONUNUN UYGULAMALARI.....	11
3.1 Triflat.....	12
3.1.1 Sulu Ortamda Gerçekleştirilen Bi(III) Triflat Katalizli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu	14
3.1.2 Üç Bileşenli Tek-kap İçinde Cu(II) Triflat Katalizli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu	16

3.1.3	Rasemik Olmayan Kiral Sililoksi Pirolün Yb(OTf) ₃ Katalizli Mannich Tipi Reaksiyonu	17
3.1.4	Florlu Fazda Perflorinli Nadir Toprak Metal Tuzları Katalizörlüğünde ki Mannich Reaksiyonu	18
3.2	Ultrasound Destekli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu	19
3.2.1	Ultrasound Sisteminin Kullanım Alanları	21
3.2.2	Ultrasound Destekli Mannich Reaksiyonları	21
3.3	Yüzey Aktiflerle Gerçekleştirilen Mannich Reaksiyonları	24
3.4	Mikrodalga Destekli Mannich Reaksiyonu.....	25
3.5	Mannich Reaksiyonu için Diğer Uygulamalar	28
3.5.1	İyonik Sıvı İçinde Mannich Reaksiyonu.....	28
3.5.1.1	İyonik Sıvıda İterbiyum (III) Triflat Katalizli Tek-Kap Mannich Reaksiyonu	30
3.5.1.2	Brönsted Asidik İyonik Sıvı İçinde Mannich Reaksiyonu	33
3.5.1.3	Katalizör ve Çözücü Olarak Asidik İyonik Sıvıların Kullanıldığı Mannich Reaksiyonu	34
3.5.2	Sulu Ortamda Katalitik Asimetrik Mannich Reaksiyonu.....	36
3.5.3	Cu-Nanopartikül Katalizli Tek-kap İçinde Mannich Reaksiyonu	36
BÖLÜM 4		
BİYOLOJİK ÖZELLİKLER		39
4.1	Biyolojik Çalışmalar	45
4.2	Mutasyon	46
4.3	Kimyasal ve Fiziksel Mutajenler	47
4.4	Mutajenite ve Antimutajenite Çalışmalarında Kullanılan Test Sistemleri	48
4.5	Mikrobiyal Yöntemler	49
4.5.1	Ames/Salmonella test sistemi	49
4.5.2	Escherichia coli WP2 test sistemi	50
BÖLÜM 5		
DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....		52
5.1	Materyal ve Yöntem	53
5.1.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler	53
5.1.2	Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler	55
5.1.3	Yüzey Aktif Maddelerin Hazırlanması.....	56
5.1.4	Uygulanan Yöntemler	57
5.1.4.1	Klasik Yöntem ile Mannich Reaksiyonu.....	57
5.1.4.2	Ultrasound Destekli Mannich Reaksiyonu	57
5.1.4.3	Yüzey Aktif Madde ile Mannich Reaksiyonu	58
5.1.4.4	Mikrodalga Destekli Mannich Reaksiyonu	58
5.2	Sentezlenen Bileşikler	60
5.2.1	Bileşik 1: 2-[(4-Bromofenil)[4-metilfenil]amino]metil}sikloheksanon (C ₂₀ H ₂₂ BrNO)	61
5.2.1.1	Bileşik 1' in Spektroskopik Analiz Verileri	62

5.2.2	Bileşik 2: (4-{{[4-Bromofenil]}(2-oksosikloheksil)metil}amino}fenil)asetonitril (C ₂₁ H ₂₁ BrN ₂ O).....	68
5.2.2.1	Bileşik 2' nin Spektroskopik Analiz Verileri	69
5.2.3	Bileşik 3: 2-{{(4-Klorofenil)[4-metilfenil]amino}metil}sikloheksanon (C ₂₀ H ₂₂ ClNO).....	75
5.2.3.1	Bileşik 3' ün Spektroskopik Analiz Verileri	76
5.2.4	Bileşik 4: 2-{{(4-Nitrofenil)[4-metilfenil]amino}metil}sikloheksanon (C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₂)	82
5.2.4.1	Bileşik 4' ün Spektroskopik Analiz Verileri	83
5.2.5	Bileşik 5: 2-{{(4-Metilfenil)amino}(tiyofen-2-il)metil}sikloheksanon (C ₁₈ H ₂₁ NOS)	89
5.2.5.1	Bileşik 5' in Spektroskopik Analiz Verileri	90
5.2.6	Bileşik 6: (4-{{(2-Oksosikloheksil)}(tiyofen-2-il)metil}amino}fenil)asetonitril (C ₁₉ H ₂₀ N ₂ OS).....	95
5.2.6.1	Bileşik 6' nın Spektroskopik Analiz Verileri	96
5.2.7	Bileşik 7: 2-{{(4-Metilfenil)amino}(tiyofen-3-il)metil}sikloheksanon (C ₁₈ H ₂₁ NOS)	101
5.2.7.1	Bileşik 7' nin Spektroskopik Analiz Verileri	102
5.2.8	Bileşik 8: 2-{{(4-Metilfenil)amino}(fenil)metil}sikloheksanon (C ₂₀ H ₂₃ NO).....	108
5.2.8.1	Bileşik 8' in Spektroskopik Analiz Verileri	109
5.2.9	Bileşik 9: 2-{{(4-Metilfenil)amino}(fenil)metil}sikloheksanon (C ₂₀ H ₂₃ NO).....	113
5.2.9.1	Bileşik 9' un Spektroskopik Analiz Verileri	114
5.2.10	Bileşik 10: 2-{{(4-Klorofenil)[4-metilfenil]amino}metil}sikloheksanon (C ₂₀ H ₂₂ ClNO).....	120
5.2.10.1	Bileşik 10' un Spektroskopik Analiz Verileri	121
5.2.11	Bileşik 11: 2-{{(4-Florofenil)[4-metilfenil]amino}metil}sikloheksanon (C ₂₀ H ₂₂ FNO)	124
5.2.11.1	Bileşik 11' in Spektroskopik Analiz Verileri	125
5.2.12	Bileşik 12: 2-{{(4-Metilfenil)amino}(3-nitrofenil)metil}sikloheksanon (C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃)	131
5.2.12.1	Bileşik 12' nin Spektroskopik Analiz Verileri	132
5.2.13	Bileşik 13: 2-{{(4-Metilfenil)amino}(4-piridinil)metil}sikloheksanon (C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O)	138
5.2.13.1	Bileşik 13' ün Spektroskopik Analiz Verileri	139
5.2.14	Bileşik 14: (4-{{[4-Ferrosenil]}(2-oksosikloheksil)metil}amino}fenil)asetonitril (C ₂₄ H ₃₅ FeNO).....	144
5.2.14.1	Bileşik 14' ün Spektroskopik Analiz Verileri	145
5.2.15	Bileşik 15: 2-Nitro-benziliden-p-tolil-amin (C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂).....	151
5.2.15.1	Bileşik 15' in Spektroskopik Analiz Verileri	152
5.2.16	Bileşik 16: (4-{{(2-Nitrofenil)metilen}amino}fenil)asetonitril (C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂)	155
5.2.16.1	Bileşik 16' nın Spektroskopik Analiz Verileri	156
5.2.17	Bileşik 17: 2,4-Dikloro-benziliden-p-tolil-amin (C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N)	159
5.2.17.1	Bileşik 17' nin Spektroskopik Analiz Verileri	160

5.3	Biyolojik Çalışmalar	163
5.3.1	Mutajenite Çalışmaları	163
5.3.2	Anti-mutajenite Çalışmaları	170
BÖLÜM 6		
SONUÇ VE ÖNERİLER		179
KAYNAKLAR		201
ÖZGEÇMİŞ		215

SİMGE LİSTESİ

Au	Altın
Bi	Bizmut
Cu	Bakır
Ni	Nikel
Yb	İterbiyum

KISALTMA LİSTESİ

MCRs	Çok Bileşenli Reaksiyonlar
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
MS	Kütle Spektroskopisi
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TX	Triton X
CTAB	Setil trimetil amonyum bromür
SLES	Sodyum lauril eter sülfat
IL	İyonik sıvı
PTSA	p-Toluen sülfonik asit
TFA	Trifloroasetik asit
C-C	Karbon-karbon
(OTf) ₃	Triflat
Triflat	Triflorometilsülfonat
TMS	Tetrametilsilan
np	Nanopartikül
his	Histidin oksatrofları
MNNG	N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidin
DMSO	Dimetil sülfoksit
9AA	9-Aminoakridin

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. 1 İtterbiyum triflat katalizli Mannich reaksiyonu.....	2
Şekil 1. 2 Bizmut triflat katalizli direkt tip Mannich reaksiyonu.....	2
Şekil 1. 3 Mikrodalga destekli Mannich reaksiyonu	3
Şekil 1. 4 Triton X 10 ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu.....	4
Şekil 2. 1 Asit katalizli Mannich reaksiyonu.....	8
Şekil 2. 2 İminyum katyonu oluşumu	9
Şekil 2. 3 Asetonun enolizasyonu	9
Şekil 2. 4 Mannich bazı oluşumu	9
Şekil 3. 1 Triflatın molekül yapısı	12
Şekil 3. 2 Triflatın rezonans yapısı	12
Şekil 3. 3 Cu(OTf) ₂ katalizli üç bileşenli direkt-tip Mannich reaksiyonu.....	16
Şekil 3. 4 Sc(OTf) ₃ varlığında tek-kaplı üç bileşenli β-asetamido ketonların sentezi	17
Şekil 3. 5 Laktamin Lewis asit ve Yb(OTf) ₃ varlığında verdiği reaksiyonlar.....	18
Şekil 3. 6 Sililoksi pirolün Yb(OTf) ₃ katalizli tek-kap üç bileşenli Mannich reaksiyon	18
Şekil 3. 7 (1-metoksi-2-metilpropeniloksi)trimetilsilanın benzaldehit ve anilinle florlu çözücü ve hekzan içerisinde verdiği Mannich reaksiyonu	19
Şekil 3. 8 Aldehit, <i>p</i> -anisidin ve hidroksiasetonla üç bileşenli asimetrik Mannich reaksiyonu	22
Şekil 3. 9 CuI katalizli ultrasound destekli Mannich reaksiyonu	23
Şekil 3. 10 İyonik sıvılarda en yaygın olarak kullanılan katyonlar	29
Şekil 3. 11 İyonik sıvı içinde Mannich reaksiyonu	31
Şekil 3. 12 Yb(OTf) ₃ katalizatörü ile [bmim][PF ₆] iyonik sıvısı içinde gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu.....	33
Şekil 3. 13 Asetofenon, anilin ve benzaldehidin iyonik sıvı içinde Mannich reaksiyon	33
Şekil 3. 14 N-metil imidazol, trifenilfosfinin, PTSA ve TFA ile oluşturulan iyonik sıvı ..	34
Şekil 3. 15 Anilin, benzaldehit ve asetofenonun asidik iyonik sıvı içindeki katalitik Mannich reaksiyonu.....	35
Şekil 3. 16 Katalitik asimetrik Mannich reaksiyonu.....	36
Şekil 3. 17 Cu-np katalizli Mannich reaksiyonu	37
Şekil 4. 1 Aminokarbonil hetaril piperazin türevinin molekül yapısı.....	40
Şekil 4. 2 Aminokarbonil imidazo pirazin türevinin molekül yapısı.....	40
Şekil 4. 3 (R)-Fenilefrin' in molekül yapısı	41
Şekil 4. 4 Bupropionun molekül yapısı	41
Şekil 4. 5 Efavirenzin molekül yapısı.....	42
Şekil 4. 6 Karbakolün molekül yapısı	42

Şekil 4. 7	Karisoprodolün molekül yapısı.....	43
Şekil 4. 8	Flestololün molekül yapısı.....	44
Şekil 4. 9	Milnacipranın molekül yapısı	44
Şekil 4. 10	Mitomisin molekül yapısı.....	44
Şekil 4. 11	SR27897' nin molekül yapısı	45
Şekil 4. 12	Delesyon, duplikasyon ve inversiyon tipi kromozom yapısı mutasyonları .	47
Şekil 5. 1	Kullanılan yüzey aktiflerin molekül yapıları	56
Şekil 5. 2	Klasik ve ultrasound yöntemi ile hazırlanan bileşikler	60
Şekil 5. 3	Bileşik 1' in sentezi	61
Şekil 5. 4	Bileşik 1' in molekül yapısı	62
Şekil 5. 5	Bileşik 1' in FTIR spektrumu	63
Şekil 5. 6	Bileşik 1' in ^1H NMR spektrumu	64
Şekil 5. 7	Bileşik 1' in D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu	65
Şekil 5. 8	Bileşik 1' in ^{13}C NMR spektrumu	66
Şekil 5. 9	Bileşik 1' in kütle spektrumu	67
Şekil 5. 10	Bileşik 2' nin sentezi.....	68
Şekil 5. 11	Bileşik 2' nin molekül yapısı	69
Şekil 5. 12	Bileşik 2' nin FTIR spektrumu.....	70
Şekil 5. 13	Bileşik 2' nin ^1H NMR spektrumu	71
Şekil 5. 14	Bileşik 2' nin D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu	72
Şekil 5. 15	Bileşik 2' nin ^{13}C NMR spektrumu	73
Şekil 5. 16	Bileşik 2' nin kütle spektrumu.....	74
Şekil 5. 17	Bileşik 3' ün sentezi.....	75
Şekil 5. 18	Bileşik 3' ün molekül yapısı	76
Şekil 5. 19	Bileşik 3' ün FTIR spektrumu.....	77
Şekil 5. 20	Bileşik 3' ün ^1H NMR spektrumu.....	78
Şekil 5. 21	Bileşik 3' ün D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu	79
Şekil 5. 22	Bileşik 3' ün ^{13}C NMR spektrumu.....	80
Şekil 5. 23	Bileşik 3' ün kütle spektrumu.....	81
Şekil 5. 24	Bileşik 4' ün sentezi.....	82
Şekil 5. 25	Bileşik 4' ün molekül yapısı	83
Şekil 5. 26	Bileşik 4' ün FTIR spektrumu.....	84
Şekil 5. 27	Bileşik 4' ün ^1H NMR spektrumu.....	85
Şekil 5. 28	Bileşik 4' ün D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu	86
Şekil 5. 29	Bileşik 4' ün ^{13}C NMR spektrumu.....	87
Şekil 5. 30	Bileşik 4' ün kütle spektrumu.....	88
Şekil 5. 31	Bileşik 5' in sentezi	89
Şekil 5. 32	Bileşik 5' in molekül yapısı	90
Şekil 5. 33	Bileşik 5' in FTIR spektrumu	91
Şekil 5. 34	Bileşik 5' in ^1H NMR spektrumu	92
Şekil 5. 35	Bileşik 5' in ^{13}C NMR spektrumu	93
Şekil 5. 36	Bileşik 5' in kütle spektrumu.....	94
Şekil 5. 37	Bileşik 6' nın sentezi.....	95
Şekil 5. 38	Bileşik 6' nın molekül yapısı	96
Şekil 5. 39	Bileşik 6' nın FTIR spektrumu.....	97
Şekil 5. 40	Bileşik 6' nın ^1H NMR spektrumu.....	98

Şekil 5. 41	Bileşik 6' nin ^{13}C NMR spektrumu.....	99
Şekil 5. 42	Bileşik 6' nin kütle spektrumu.....	100
Şekil 5. 43	Bileşik 7' nin sentezi.....	101
Şekil 5. 44	Bileşik 7' nin molekül yapısı	102
Şekil 5. 45	Bileşik 7' nin FTIR spektrumu.....	103
Şekil 5. 46	Bileşik 7' nin ^1H NMR spektrumu.....	104
Şekil 5. 47	Bileşik 7' nin ^{13}C NMR spektrumu.....	105
Şekil 5. 48	Bileşik 7' nin kütle spektrumu.....	106
Şekil 5. 49	Triton X sulu miselli ortamda klasik yöntem ile hazırlanan bileşikler.....	107
Şekil 5. 50	Bileşik 8' in sentezi.....	108
Şekil 5. 51	Bileşik 8' in molekül yapısı	109
Şekil 5. 52	Bileşik 8' in FTIR spektrumu.....	110
Şekil 5. 53	Bileşik 8' in ^1H NMR spektrumu.....	111
Şekil 5. 54	Bileşik 8' in ^{13}C NMR spektrumu.....	112
Şekil 5. 55	Bileşik 9' un sentezi.....	113
Şekil 5. 56	Bileşik 9' un molekül yapısı	114
Şekil 5. 57	Bileşik 9' un FTIR spektrumu.....	115
Şekil 5. 58	Bileşik 9' un ^1H NMR spektrumu.....	116
Şekil 5. 59	Bileşik 9' un D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu	117
Şekil 5. 60	Bileşik 9' un ^{13}C NMR spektrumu.....	118
Şekil 5. 61	Bileşik 9' un GC-MS spektrumu.....	119
Şekil 5. 62	Bileşik 10' un sentezi.....	120
Şekil 5. 63	Bileşik 10' un molekül yapısı	121
Şekil 5. 64	Bileşik 10' un ^1H NMR spektrumu.....	122
Şekil 5. 65	Bileşik 10' un ^{13}C NMR spektrumu.....	123
Şekil 5. 66	Bileşik 11' in sentezi.....	124
Şekil 5. 67	Bileşik 11' in molekül yapısı	125
Şekil 5. 68	Bileşik 11' in FTIR spektrumu.....	126
Şekil 5. 69	Bileşik 11' in ^1H NMR spektrumu.....	127
Şekil 5. 70	Bileşik 11' in D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu	128
Şekil 5. 71	Bileşik 11' in ^{13}C NMR spektrumu.....	129
Şekil 5. 72	Bileşik 11' in GC-MS spektrumu.....	130
Şekil 5. 73	Bileşik 12' nin sentezi.....	131
Şekil 5. 74	Bileşik 12' nin molekül yapısı	132
Şekil 5. 75	Bileşik 12' nin FTIR spektrumu.....	133
Şekil 5. 76	Bileşik 12' nin ^1H NMR spektrumu.....	134
Şekil 5. 77	Bileşik 12' nin D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu	135
Şekil 5. 78	Bileşik 12' nin ^{13}C NMR spektrumu.....	136
Şekil 5. 79	Bileşik 12' nin GC-MS spektrumu.....	137
Şekil 5. 80	Bileşik 13' ün sentezi.....	138
Şekil 5. 81	Bileşik 13' ün molekül yapısı	139
Şekil 5. 82	Bileşik 13' ün FTIR NMR spektrumu.....	140
Şekil 5. 83	Bileşik 13' ün ^1H NMR spektrumu.....	141
Şekil 5. 84	Bileşik 13' ün ^{13}C NMR spektrumu.....	142
Şekil 5. 85	Bileşik 13' ün GC-MS spektrumu.....	143
Şekil 5. 86	Bileşik 14' ün sentezi.....	144

Şekil 5. 87	Bileşik 14' ün FTIR NMR spektrumu.....	146
Şekil 5. 88	Bileşik 14' ün ¹ H NMR spektrumu.....	147
Şekil 5. 89	Bileşik 14' ün ¹³ C NMR spektrumu.....	148
Şekil 5. 90	Bileşik 14' ün GC-MS spektrumu.....	149
Şekil 5. 91	Schiff bazı ile sonuçlanan bileşikler	150
Şekil 5. 92	Bileşik 15' in sentezi.....	151
Şekil 5. 93	Bileşik 15' in molekül yapısı	152
Şekil 5. 94	Bileşik 15' in ¹ H NMR spektrumu.....	153
Şekil 5. 95	Bileşik 15' in ¹³ C NMR spektrumu.....	154
Şekil 5. 96	Bileşik 16' nın sentezi.....	155
Şekil 5. 97	Bileşik 16' nın molekül yapısı	156
Şekil 5. 98	Bileşik 16' nın ¹ H NMR spektrumu.....	157
Şekil 5. 99	Bileşik 16' nın ¹³ C NMR spektrumu.....	158
Şekil 5. 100	Bileşik 17' nin sentezi.....	159
Şekil 5. 101	Bileşik 17' nin molekül yapısı.....	160
Şekil 5. 102	Bileşik 17' nin ¹ H NMR spektrumu.....	161
Şekil 5. 103	Bileşik 17' nin ¹³ C NMR spektrumu.....	162
Şekil 5. 104	Mutajenite çalışmalarına konu olan diğer bileşikler	164
Şekil 5. 105	Çalışma 1 E.Coli bakterisi mutajenite sonuçları.....	165
Şekil 5. 106	Çalışma 1 TA1535 bakterisi mutajenite sonuçları	165
Şekil 5. 107	Çalışma 2 E.Coli bakterisi mutajenite sonuçları.....	167
Şekil 5. 108	Çalışma 2 TA1537 bakterisi mutajenite sonuçları	167
Şekil 5. 109	Çalışma 3 E.Coli bakterisi mutajenite sonuçları.....	169
Şekil 5. 110	Çalışma 3 TA1535 bakterisi mutajenite sonuçları	169
Şekil 5. 111	Çalışma 1 E.Coli bakterisi anti-mutajenite sonuçları	171
Şekil 5. 112	Çalışma 1 E.Coli bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar	171
Şekil 5. 113	Çalışma 2 TA1535 bakterisi anti-mutajenite sonuçlar.....	172
Şekil 5. 114	Çalışma 2 TA1535 bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar.....	172
Şekil 5. 115	Çalışma 2 E.Coli bakterisi anti-mutajenite sonuçları	174
Şekil 5. 116	Çalışma 2 E.Coli bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar	174
Şekil 5. 117	Çalışma 2 TA1537 bakterisi anti-mutajenite sonuçları.....	175
Şekil 5. 118	Çalışma 2 TA1537 bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar.....	175
Şekil 5. 119	Çalışma 3 E.Coli bakterisi anti-mutajenite sonuçları	177
Şekil 5. 120	Çalışma 3 E.Coli bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar	177
Şekil 5. 121	Çalışma 3 TA1535 bakterisi anti-mutajenite sonuçları.....	178
Şekil 5. 122	Çalışma 3 TA1535 bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar.....	178
Şekil 6. 1	Nikotin bileşiğinin sentezi	179
Şekil 6. 2	Kokain bileşiğinin sentezi	180
Şekil 6. 3	Tramadol ve Kodein bileşiklerinin molekül yapıları	180
Şekil 6. 4	Mannich reaksiyonu	180
Şekil 6. 5	Bileşik 1 için atom ekonomisinin hesaplanması.....	183
Şekil 6. 6	Ürünlerin genel gösterimi	193
Şekil 6. 7	Bileşik 1 için kütle parçalanmasının detaylı gösterimi	195
Şekil 6. 8	Mannich reaksiyonu mekanizması	196
Şekil 6. 9	Bileşik 10 için anti/sin oranının gösterilmesi	197
Şekil 6. 10	Bileşik 10 için tüm anti/sin ürünlerinin gösterilmesi	197

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 3. 1 Benzaldehidin anilin ve sikloheksanon ile %5 mol Bizmut(III) triflat katalizörlüğünde direkt-tip Mannich reaksiyonu	15
Çizelge 3. 2 Benzaldehit anilin ve sikloheksanon ile sulu ortamda gerçekleştirilen direkt-tip katalitik Mannich reaksiyonu	15
Çizelge 3. 3 Ultrasonik koşullar altında çeşitli aromatik aldehytlerin <i>p</i> -anisidin ve hidroksiasetonla verdiği üç bileşenli asimetrik Mannich reaksiyonu	22
Çizelge 3. 4 Aldehyt, alkin ve aminin çeşitli bakır tuzları katalizörlüğünde verdiği tek-kap reaksiyonu	24
Çizelge 3. 5 Yaygın olarak kullanılan anyonik iyonik sıvılar	30
Çizelge 3. 6 Aldehyt, anilin ve asetofenonun trimetilsililenolat ile [bmim][X] içinde üç bileşenli tek-kap Mannich reaksiyonu	32
Çizelge 3. 7 Asidik IL katalizli üç bileşenli Mannich reaksiyonu	35
Çizelge 3. 8 Farklı konsantrasyonlarda Cu-np'lerle yapılan Mannich reaksiyonları	37
Çizelge 3. 9 Farklı partikül boyutlu katalizörlerle yapılan Mannich reaksiyonları	38
Çizelge 5. 1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler Listesi	53
Çizelge 5. 2 Bileşik 1' in çözünürlük tablosu	61
Çizelge 5. 3 Bileşik 2' nin çözünürlük tablosu	68
Çizelge 5. 4 Bileşik 3' ün çözünürlük tablosu	75
Çizelge 5. 5 Bileşik 4' ün çözünürlük tablosu	82
Çizelge 5. 6 Bileşik 5' in çözünürlük tablosu	89
Çizelge 5. 7 Bileşik 6' nın çözünürlük tablosu	95
Çizelge 5. 8 Bileşik 7' nin çözünürlük tablosu	101
Çizelge 5. 9 Bileşik 8' in çözünürlük tablosu	108
Çizelge 5. 10 Bileşik 9' un çözünürlük tablosu	113
Çizelge 5. 11 Bileşik 10' un çözünürlük tablosu	120
Çizelge 5. 12 Bileşik 11' in çözünürlük tablosu	124
Çizelge 5. 13 Bileşik 12' nin çözünürlük tablosu	131
Çizelge 5. 14 Bileşik 13' ün çözünürlük tablosu	138
Çizelge 5. 15 Bileşik 14' ün çözünürlük tablosu	144
Çizelge 5. 16 Bileşik 15' in çözünürlük tablosu	151
Çizelge 5. 17 Bileşik 16' nın çözünürlük tablosu	155
Çizelge 5. 18 Bileşik 17' nin çözünürlük tablosu	159
Çizelge 5. 19 Çalışma 1 mutajenite testi sonuçları	163

Çizelge 5. 20	Çalışma 2 mutajenite testi sonuçları	166
Çizelge 5. 21	Çalışma 3 mutajenite testi sonuçları	168
Çizelge 5. 22	Çalışma 1 anti-mutajenite testi sonuçları	170
Çizelge 5. 23	Çalışma 2 anti-mutajenite testi sonuçları	173
Çizelge 5. 24	Çalışma 3 anti-mutajenite testi sonuçları	176
Çizelge 6. 1	Klasik yöntemle yapılan sentezler	185
Çizelge 6. 2	Ultrasound yöntemi ile yapılan sentezler	187
Çizelge 6. 3	Triton X ile karşılaştırma çalışması	189
Çizelge 6. 4	Uygulanabilen 3 yöntemin karşılaştırılması	190
Çizelge 6. 5	Triton X 100 ile yapılan sentezler	191

**FARKLI ORTAMLARDA ÇOK BİLEŞENLİ TEK-KAP YÖNTEMİ İLE
MANNICH REAKSİYONU**

S. Arda ÖZTÜRKCAN

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zuhur TURGUT

Biyolojik önemi olan heterohalkalı bileşiklerin ve çeşitli β -aminoketonların veya esterlerin sentezleri, ayrıca fazla azot atomu içeren çok fonksiyonlu sentetik yapı bloklarının hazırlanması gibi reaksiyonlarda kullanılan etkin bir yöntem olan Mannich reaksiyonu sürekli olarak gelişme göstermektedir. Son zamanlarda Mannich reaksiyonlarında Lewis asit katalizi yerine, sulu ya da çözücüsüz ortamlarda kullanılan triflatlar oldukça dikkat çekmektedir.

Yapılan son çalışmalarda su, yalnızca çevreye duyarlı, bol ve ucuz olmakla kalmamakta, ayrıca eşsiz seçicilik ve reaksiyona girebilme kolaylığı da sağlayabilmektedir. Su içerisinde çözünebilen bizmut(III) triflatlar alternatiflerine göre, düşük toksisiteye sahip ve ucuz olması nedeniyle ilgi çekici katalizörlerdir. İyonik olmayan bir yüzey aktif madde olan Triton X 100 sulu miselli ortamda, organik olan başlangıç maddelerinin çözünürlüğünü arttığından dolayı oldukça iyi sonuçlar vermektedirler.

Literatürde, organik reaksiyonların birçoğunda ultrasonik ya da mikrodalga sistemle gerçekleştirilen reaksiyonların, klasik yöntemlerle yapılan reaksiyonlara göre yüksek verim, kısa reaksiyon süresi ve ılımlı reaksiyon koşullarıyla tamamlandığı kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda, üç bileşenli direkt tip Mannich reaksiyonu için klasik, ultrasound destekli, yüzey aktif madde içeren sulu miselli ortamda klasik ve mikrodalga destekli olmak üzere 4 farklı yöntem denenmiştir. Heterohalkalı ya da substitue aromatik aldehit, substitue aromatik amin ve sikloheksanonun, sulu ortamda $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ile katalizlenmesi sonucu yüksek verimli ve kısa reaksiyon süresinde uygun anti-seçiciliğe sahip yeni β -aminoketon bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz sonuçlarıyla kanıtlanmıştır. Ayrıca biyolojik araştırmalar kapsamında mutajenik, antimutajenik ve antitümör etki çalışmaları yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mannich reaksiyonu, β -aminoketon, bizmut triflat, yeşil kimya, ultrasound, yüzey aktifler, mikrodalga.

**MANNICH REACTION WITH MULTI-COMPONENT ONE-POT METHOD
IN DIFFERENT MEDIUM**

S. Arda OZTURKCAN

Department of Chemistry

Ph.D. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Zuhall TURGUT

Mannich reactions which are used in synthesis of biologically important heterocyclic compounds and various β -aminoketones and ester and also in preparing multi-functional synthetic building blocks having nitrogen have been continuously showing development. Recently, the usage of triflates in aqueous or solvent-free medium instead of Lewis acid catalyst in Mannich reactions is attracting interest.

In recent studies, water is not only environmentally sensitive, inexpensive and abundant material but it also satisfies unique selectivity and easiness of reaction. In comparison to alternatives, bismuth(III) triflates are attractive catalysts with their cost effective property and low toxicity. The aqueous micelle medium of non-ionic surface active agent (surfactant) Triton X 100 gives highly good results due to its capability of increasing solubility of initial materials.

In literature, it was well shown that in almost all organic reaction systems, comparing to reactions done in classical methods, the reactions held by ultrasonic or microwave systems are completing with mild reaction conditions and high yields in shorter reaction times.

In this study, for three component direct type Mannich reaction, four different methods were tested: classical, ultrasound assisted, classical in aqueous micelle medium of surfactants and microwave assisted. Anti-selective property new β -aminoketone compounds of heterocyclic or substituted aromatic aldehyde, substituted aromatic amine and cyclohexanone were synthesized with the catalyst of $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in a aqueous medium and short reaction time with high yield. The structures of synthesized compounds were clarified with analysis results of FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, mass spectroscopy and elemental analysis. In addition, the mutagenic, antimutagenic and antitumor activity studies were performed in the scope of biological investigations.

Key words: Mannich reaction, β -aminoketone, bismuth triflate, green chemistry, ultrasound, surfactants, microwave.

1.1 Literatür Özeti

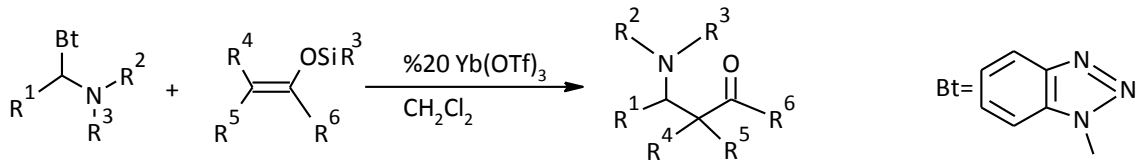
Çok Bileşenli Reaksiyonlar (MCRs), en az 3 farklı substratın iyi tanımlanmış tek bileşik formuna ulaştığı reaksiyonu, organik sentezin güçlü bir aracı olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda, klasik çok basamaklı sentezlere göre avantajları bakımından, MCRs organik çalışmalarda hatırı sayılır derecede dikkat çekmişlerdir [1]. Günümüzde, MCRs önemli bir sentetik strateji olarak kabul edilmiştir. Genellikle yüksek etkili ve atom ekonomiktir. Klasik yöntemle göre, reaksiyon süresini ve yapısal karmaşıklıkları en aza indirmek gibi çok değerli avantajları vardır. Ayrıca Yeşil Kimya alanında kabul gören bir çalışma şeklidir. Son yıllarda, literatürde bilinen yüzlerce MCRs mevcuttur ve bu reaksiyonların çok farklı şekillerde sınıflandırılması mümkündür [2].

Mannich Reaksiyonu, çeşitli doğal ürünler ve ilaçlar için önemli ara ürünler olan β -aminokarbonil bileşiği sağlayarak, C-C bağı oluşturan MCRs' in en önemlilerinden birisidir [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9].

1912 yılında Carl Ulrich Franz Mannich tarafından, enolize olabilen CH-asidik substrat, amin ve aldehit arasında β -aminokarbonil bileşiği oluşturduğu, üç bileşenli reaksiyon üzerindeki çalışmaları Archiv der Pharmazie dergisinde yayınlanmış ve bu tarihten itibaren Mannich Reaksiyonu olarak adlandırılmıştır [10].

100 yıllık geçmişe sahip Mannich reaksiyonu ile ilgili oldukça önemli çalışmalara rastlanmaktadır. Önceleri reaksiyonları asidik ortamda gerçekleştirmek için Lewis ya da Brönsted asitli çalışmalara rastlanmaktadır. Kobayashi ve arkadaşlarının 1996 yılından

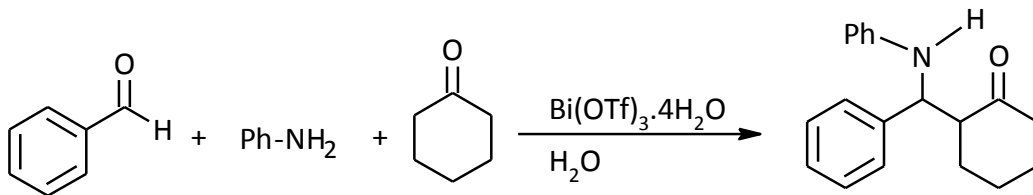
sonra yaptıkları çalışmalar sayesinde, Lantanit triflat bileşiklerin Lewis asitlerinin yerine kullanılmasıyla yeşil sentezlerin ilk adımları da atılmıştır (Şekil 1.1) [11].



Şekil 1. 1 İtterbiyum triflat katalizli Mannich reaksiyonu

Kobayashi ve arkadaşlarının bu ve benzeri birçok çalışmaları literatürde yer almaktadır [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21].

Üç bileşenli Mannich reaksiyonlarına hız ve verimlilik kazandıran en önemli çalışmalardan birisi ise, Ollevier ve arkadaşlarının 2006 yılında gerçekleştirdiği bizmut triflatın sulu ortamda kullanılmasıyla ilgili çalışmalarıdır [22].



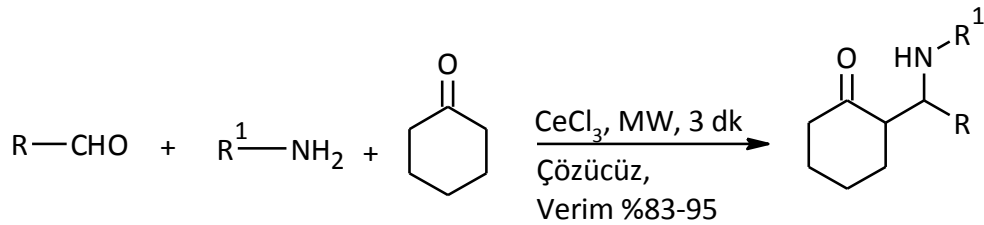
Şekil 1. 2 Bizmut triflat katalizli direkt tip Mannich reaksiyonu

Bu çalışmada, bizmut triflatın sulu çözeltisinin katalizör olarak kullanıldığı üç bileşenli tek-kap Mannich reaksiyonu sayesinde 7 saatlik sürede % 84 verime ulaşılmıştır. Çalışmanın bir diğer önemi ise, anti/sin oranının organik çözücülere göre su ortamında da kabul edilebilir seviyelerde olmasıdır. Ayrıca Ollevier ve arkadaşlarının bu ve benzer konularda birçok çalışmaları da literatürde yer almaktadır [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41].

Ultrasound altında gerçekleştirilen reaksiyonların kimyası, yani **sonokimya**, temelini oluşturan çalışmalar ilk olarak 1997 yılında J. L. Luche tarafından tasarlanmıştır [42]. Hemen sonrasında ise Luche ve arkadaşlarının çalışmaları ile ultrasound destekli birçok

çalışmalar yapılmıştır [43], [44], [45], [46], [47]. Günümüzde organik reaksiyonlarda ultrasound kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır.

Mikrodalga ile ilgili Mannich reaksiyonunun en önemli çalışması kuşkusuz Sankappa Rai ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmıştır [48].



Şekil 1. 3 Mikrodalga destekli Mannich reaksiyonu

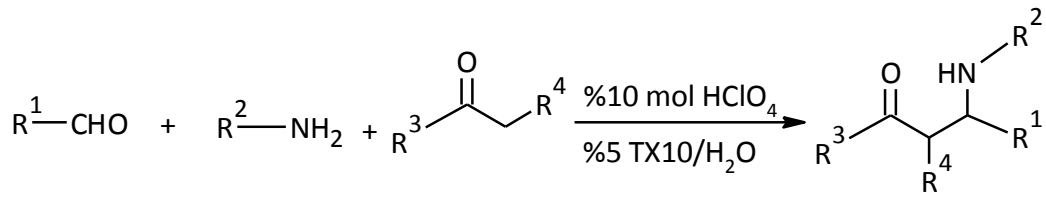
Bu çalışma da, ultrasound destekli mikrodalga sistemi ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda elde edilen β-aminoketonların biyolojik özelliklerinin incelenmesini de kapsamaktadır.

Mikrodalga destekli Organik Sentezler (MAOS) için Oliver Kappe ve Doris Dallinger derleme kapsamında iki önemli çalışmasını literatürde yayınlamışlardır [49], [50]. Ayrıca mikrodalga destekli Mannich reaksiyonu için literatürde birçok önemli yayında bulunmaktadır [51], [52], [53], [54], [55].

Ultrasound ya da mikrodalga gibi teknikler kullanılarak gerçekleştirilen bu tür sentezler, yeşil kimyaya daha yakın olmakla birlikte, günümüzde modern sentezler olarak adlandırılmaktadır.

Reaksiyon ortamının yüzey aktif madde içermesi bakımından Mannich reaksiyonlarında çok fazla literatür örneği ile karşılaşmamaktadır. 2010 yılında Lu ve Cai tarafından perklorik asit katalizli Triton X 10 sulu miselli ortamda gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda reaksiyon süresi 6 saat, verimi %92 olarak verilmiştir [56].

İyonik olmayan yüzey aktif maddelerin sulu ortamda kullanılmasıyla Betti bazı sentezini ise yine 2010 yılında Kumar ve arkadaşları gerçekleştirmiştir [57].



Şekil 1. 4 Triton X 10 ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu

Mannich Reaksiyonu sonucunda ürün olarak elde edilen aminoketon türevlerinin olağanüstü analjezik, antiviral, antibakteriyal, antitüberküler, antifungal, antimalaryal, antidiyabetik, anti-enflamatuar ve antitümör aktiviteleri olduğu da literatürde bilinmektedir [48], [58], [59], [60]. Bu kadar çok biyolojik özellik göstermesinden dolayı farmasötik olarak önemli bileşikler olarak araştırmalar günümüzde hızla devam etmektedir [48], [61], [62], [63], [64].

1.2 Tezin Amacı

Mannich reaksiyonu son yirmi yıl öncesine kadar sadece Lewis ya da Brönsted asitleri ile gerçekleştirilen asit katalizli, uzun reaksiyon süreli ve ortalama verimli karbon-karbon bağı yapmak için kullanılan reaksiyonlardan olmasına rağmen, günümüzde oldukça farklı yöntemler denenilen bir reaksiyon haline gelmiştir. Özellikle içerdiği fonksiyonel gruplar sayesinde biyolojik olarak aktif bileşiklerden olan β-aminoketon bileşiklerinin yeşil kimyaya uygun modern sentezleri önem kazanmıştır. Elde edilen bileşiklerin kısa reaksiyon süreli, yüksek verimli ve geri dönüşümlü katalizlenebilmesi en önemli hedefimiz olmuştur. Bu kapsamda yeşil kimyaya hizmet eden modern yöntemler denenmesi hedeflenmiştir. Seçilen yeşil katalizör ile birçok farklı ortamda reaksiyonlar gerçekleştirilerek en uygun olacak yöntem kolaylıkla belirlenmiştir. Sentezlenen ürünlerin stereoseçici olması da günümüzde oldukça önemlidir. Başlangıç maddeleri olarak kullanılan aldehit ya da aminin yapısı sayesinde kimyanın diğer branşlarında da araştırma konusu olması hedeflenmektedir. Özellikle biyolojik aktif olması beklenen β-aminoketonların sentezlenmesi ve özelliklerinin araştırılması oldukça önemlidir.

Bu çalışmada modern yöntemler araştırılarak, yeni biyoaktif özellik gösterecek çeşitli süstitüe β -aminokoton bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları spektroskopik çalışmalarla aydınlatılarak literatüre kazandırılacaktır. Çalışmanın sonunda ürünlerin sentez yöntemleri, reaksiyon süreleri, verimleri, stereoseçicilikleri ve biyolojik özellikleri karşılaştırılmıştır.

1.3 Orjinal Katkı

Mannich reaksiyonlarında kullanılan Lewis asitlerinin yerine daha yeşil olarak kabul edilen triflat kullanımı ile reaksiyonların gerçekleştirildiği literatürde bilinmektedir. Metal triflatlar daha az toksik olmaları, yüksek kararlılıkları, suya dayanıklıları ve sudan geri kazanılmaları ile organik sentezlerde geniş bir kullanım alanı bularak ilgi çekici hale gelmişlerdir [65]. Bizmut triflat alternatiflerine göre, çok daha az toksisiteye sahip olması ve çok daha ucuz olması sebebiyle biraz daha ilgimizi çekmektedir [22].

Sulu ortamda bizmut triflat katalizli gerçekleştirilen reaksiyonların biraz daha yüksek hızlı karıştırma sağlanarak farklı başlangıç maddeleri ile klasik yöntemle denenmesi gerçekleştirilmiştir. Hiçbir karıştırma olmadan ultrasonik banyo sayesinde ses dalgaları ile çalışmalar tekrarlanmıştır. Verim ve reaksiyon süreleri karşılaştırılarak, anti/sin oranı belirlenmiştir.

Yüzey aktif maddelerin Mannich reaksiyonuna etkileri araştırılmıştır. Sulu ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlarda çözünürlüğün arttırılması ve bu sayede daha ılımlı koşulların sağlanması hedeflenmiştir.

Mikrodalga yöntemi ile de bizmut triflat katalizli direkt tip Mannich reaksiyonu sulu ortamda gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Bu sayede çok kısa reaksiyon süresinde uygun β -aminoketon bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmektedir.

Böylece belirlenen bu 4 yöntemin aktif olarak birçok yönden karşılaştırılması yapılarak en uygun yöntem seçilmiştir. Ya da her yöntemin ayrı ayrı avantajları ve dezavantajları belirlenmeye çalışılmıştır.

Sentezlenen tüm bileşiklerde kullanılan yöntemler yeşil kimyaya hizmet edecek şekilde tasarlanmıştır. Daha kısa reaksiyon süresi, daha az organik çözücülerin kullanılması, asit katalizinin triflat ile sağlanması, daha yüksek verimlere ulaşılması yeşil kimya kapsamındaki hedeflerden olmuştur.

Reaksiyon sonucunda sentezlenen ürünlerin bazı biyolojik özellikleri incelenecek ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bu şekilde ilaç endüstrisine de katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

MANNİCH REAKSİYONU

Doğal moleküllerin çok büyük bir çoğunluğu, proteinler, nükleik asitler ve biyolojik aktif bileşikler genellikle azot içerirler. Bu nedenle, azot içeren moleküllerin tasarlanması için yeni sentetik yöntemlerin gelişimi organik sentezin sınırlarını belirlemektedir. Ayrıca doğal moleküllerin, tıbbi ürünlerin ve diğer azotlu biyoaktif bileşiklerin sentezi, günümüzde organik sentezlerin önemli bir dalını oluşturmaktadır.

Mannich Reaksiyonu sekonder ve tersiyer amin türevlerinin hazırlanması için organik sentezlerdeki en önemli C-C bağlarının oluşturulmasını sağlayan çok bileşenli reaksiyonlardandır. Bu aminler, alkaloidler gibi biyolojik olarak aktif ve doğal ürünlerin sentezinde kullanılırlar.

Carl Ulrich Franz Mannich, 1912 yılında enolize olabilen CH-asidik substrat, amin ve aldehit arasında β -aminokarbonil bileşiği oluşturduğu üç bileşenli reaksiyon üzerindeki çalışmalarını Archiv der Pharmazie dergisinde bildirmiştir [10]. Bu tarihten sonra bu reaksiyon Mannich Reaksiyonu olarak tanımlandı.

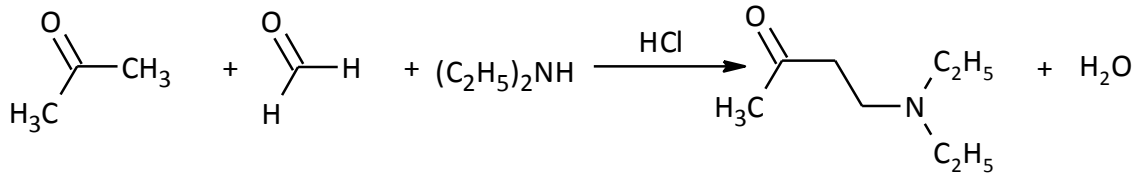
Mannich reaksiyonu başlıca ürünleri; β -amino karbonil bileşikler ile amino alkol, peptit, laktam ve optikçe aktif amino asitlerin sentezlerinde kullanılan β -amino karbonil türevleridir [66].

β -Amino karbonil bileşikler, bir amin, bir aldehit veya keton ve en az bir α -hidrojeni taşıyan başka bir karbonil türevinin üç bileşenli kondenzasyonu ile sentezlenebilir. Bu reaksiyon Mannich reaksiyonu olarak bilinir ve mekanizması aşağıdaki basamaklarda gerçekleşir:

- 1) Aldehit veya keton ile amin arasında schiff bazı oluşumu
- 2) İkinci karbonil bileşiğinin enolizasyonu
- 3) Enolün schiff bazına nükleofilik katılması

Enol yapısı oluşturabilen bileşikler formaldehitte ve birincil veya ikincil aminlerle tepkimeye girerek Mannich bazı olarak adlandırılan bileşikleri meydana getirirler.

Bu tepkimeye bir örnek olarak asidik ortamda gerçekleştirilen aseton, formaldehit ve dietilamin arasındaki tepkime verilebilir. Reaksiyon su çıkması ile sonuçlanmaktadır. [67].



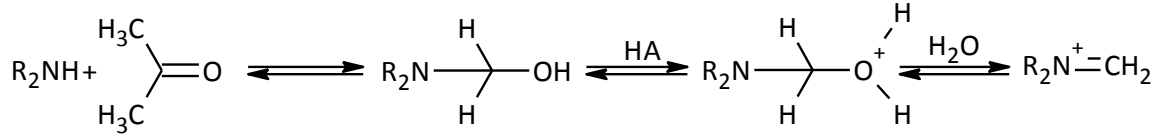
Şekil 2. 1 Asit katalizli Mannich reaksiyonu

Mannich reaksiyonu bu tür birçok organik molekülün sentezlenmesi için elverişli ortam sağlamaktadır [68].

2.1. Mannich Reaksiyonunun Mekanizması

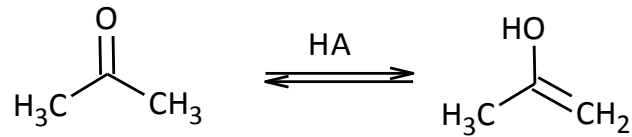
Mannich reaksiyonu, reaktifler ve uygulanan şartlara göre farklı mekanizmalar üzerinden oluşur. Nötr veya asidik ortamda meydana gelen tepkime mekanizması aşağıdaki basamaklar ile incelenebilir [67];

I.Basamak; İkincil aminin aldehitle reaksiyonundan yarı aminor oluşur. Yarı aminorun bir su molekülü kaybetmesiyle iminyum katyonu oluşur.



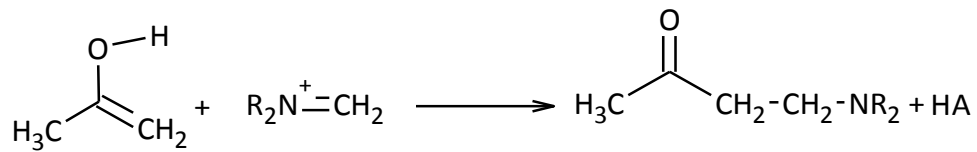
Şekil 2. 2 İminyum katyonu oluşumu

II.Basamak; Asetonun enolizasyonu;



Şekil 2. 3 Asetonun enolizasyonu

III.Basamak; Aktif hidrojen bileşiğinin enol şekli iminyum katyonu ile tepkimeye girerek bir β-amino karbonil bileşiği (Mannich Bazı) oluşturur.



Şekil 2. 4 Mannich bazı oluşumu

2.2. Çok Bileşenli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu

Mannich reaksiyonları, β -aminokarbonil bileşiklerinin sentezinde temel ve yararlı yöntemler sağlayan çok yönlü reaksiyonlardır. Organik kimyada, farmasötik bileşiklerin hazırlanmasında ve doğal ürünlerin sentezlenmesinde sıklıkla başvurulur [22], [69], [70]. Orjinalinde aldehit, amin ve keton gibi 3 bileşenin β -aminokarbonil bileşiğini oluşturması olarak tanımlanabilir. Tek basamakta gerçekleştirilen bu reaksiyon, diğer birden fazla basamakta gerçekleştirilen türlerine göre daha tercih edilebilir olanıdır. Reaksiyon Lewis asidi, Brönsted asidi veya Lewis bazı ile katalizlenebilmektedir [68].

MANNİCH REAKSİYONUNUN UYGULAMALARI

Mannich tipi reaksiyonlar çok farklı şekillerde çalışılabilen reaksiyonlardır. Farklı katalizörlerin kullanımı, farklı ortamlarda çalışılması vb. denemeler en çok karşılaşılan yöntemlerdir. Özellikle asidik ortam sağlamak için kullanılan Lewis asitleri ile gerçekleştirilen reaksiyonların yerini, günümüzde triflat benzeri yeşil uygulamalar almıştır. Ayrıca yeşil kimya prensiplerine daha uygun olan çözücüsüz ortam, ultrasound ya da mikrodalga destekli yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen çeşitli örnekler mevcuttur.

Aldehit, amin ve ketonun Mannich tipi reaksiyonunda kullanılan geleneksel katalizörler başlıca; pirolin, asetik asit, *p*-dodesilbenzensülfonik asit ve bazı Lewis asitleri gibi organik ve mineral asitlerdir. Fakat uzun reaksiyon süresi, zorlu reaksiyon koşulları, toksiklik ve kompleks moleküllerin ayrımındaki zorluklar gibi olumsuzluklar sıklıkla görülmektedir [71].

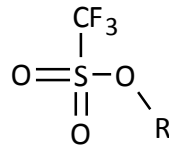
Lewis asit katalizli Mannich tipi reaksiyonlarda, Kobayashi tarafından iterbiyum (III) triflat [$\text{Yb}(\text{OTf})_3$] ve skandiyum (III) triflat [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$] gibi nadir toprak metal triflatlarının kullanımıyla aldehitlerin, amin ve enolatlarla üç bileşenli tek-kap içindeki reaksiyonunun yüksek etkisinin bulunmasıyla büyük bir gelişme kaydedilmiştir.

İncelenen literatür çalışmaları sonucunda Mannich Reaksiyonları 5 farklı grupta toplanmıştır. Bunlar triflat katalizli klasik yöntem, yüzey aktif madde ortamı içeren klasik tarzı yöntem, ultrasonik ya da mikrodalga destekli modern versiyonlar ve bunlara dahil olmayan diğer tür Mannich reaksiyonlarıdır. Burada klasik yöntemlere örnek olarak triflat katalizli ve yüzey aktif madde ortamı içerenler verilirken modern

cihazların kullanımına uygun ultrasonik ve mikrodalgalı destekli reaksiyonlar verilebilirler. Ayrıca diğer tür reaksiyonlar başlığı altında birçok yeni ve özel çalışma incelenmiş ancak bu tez kapsamında çalışılmamıştır.

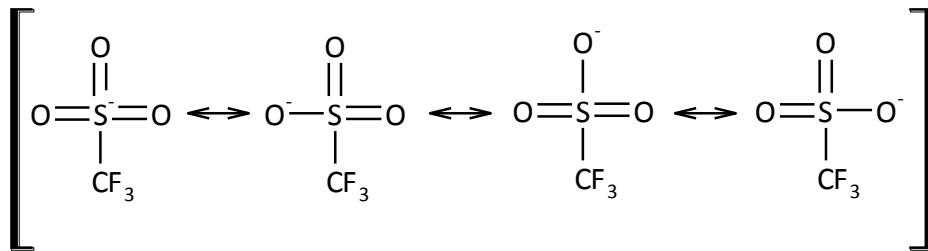
3.1 Triflat

Triflat, triflorosülfonat, CF_3SO_3^- olarak bilinir. Triflatın molekül yapısı Şekil 3.1' de gösterilmiştir. R kısmı hariç (OTf)₃ kısaltması ile gösterilir. Organik reaksiyonlarda kolay ayrılan bir gruptur. Bu grubun tuzları oldukça dayanıklı ve erime noktaları 350 °C' nin üzerindedir.



Şekil 3. 1 Triflatın molekül yapısı

Triflat molekülü oldukça kararlı bir yapıdadır. Molekülü kararlı yapan bir rezonans yapısı mevcuttur. R grubunun bağlı olmadığı durumda mevcut negatif yükün, merkezde bulunan kükürt ve merkezde bulunan kükürte bağlı oksijenler üzerinde bir delokalizasyonundan söz edilebilir. Şekil 3.2' de Triflatın rezonans yapısı ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 3. 2 Triflatın rezonans yapısı

Günümüzde lantanit triflatlar $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ($\text{Ln} = \text{La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Y}$) organik reaksiyonlarda Lewis asit katalizörlerinin yerini almıştır ve yeşil kimyaya uygun çalışmalar oldukça fazladır.

Triflatların bir Lewis asidi olarak organik sentezlerde kullanıldığını, ilk defa 1995 yılında, Shu Kobayashi ve arkadaşları [72] yaptıkları bilimsel çalışma ile duyurmuşlardır. Nadir toprak metal elementlerinin triflatları da mükemmel bir katalizör olarak birçok C-C bağı oluşumu reaksiyonlarını katalizleyebilmektedir.

Diğer Lewis asitleriyle kıyaslandığında çok daha kullanışlı olan bu katalizörlerin belirli etkin miktarları reaksiyonun tamamlanması için yeterli olmaktadır. Bu miktar genellikle % 5-10 mol veya yavaş ilerleyen bazı substratlarda % 20 mol olmaktadır.

Diğer Lewis asitleri C-C bağı oluşturma reaksiyonlarını katalizlerken, bu reaksiyonlar zorlayıcı koşullarda, susuz ve genellikle organik çözücülü ortamlarda gerçekleştirilir. Çünkü Lewis asitleri suya karşı duyarlıdır ve su ile hemen reaksiyon vermesi sonucunda deaktive olurlar. Böylece substratla istenen reaksiyon gerçekleşmez. Sentezlenen ilk triflat olan $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ile yapılan reaksiyonlar ise daha ılımlı koşullarda gerçekleşir. Ayrıca $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ sulu ortamda da karbonil bileşiklerini aktive edebilir. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ile aldol, Michael, allilleşme, Diels-Alder ve Hantzsch reaksiyonları daha ılımlı koşullarda ve daha yüksek verimle gerçekleştirilebilmektedir. Ancak $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ alternatiflerine göre oldukça pahalı bir katalizördür. Genel olarak triflatların bir başka avantajı da kullanıldıktan sonra geri kazanılabilmesidir. Bu da yeşil kimya açısından tercih edilme sebebidir [73].

3.1.1 Sulu Ortamda Gerçekleştirilen Bi(III) Triflat Katalizli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu

Ollevier ve arkadaşları [22] 2006 yılında yaptıkları çalışma ile, aromatik aldehit, amin ve sikloheksanonun, bizmut triflat $[\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ katalizli direkt-tip Mannich reaksiyonunu sulu ortamda iyi bir verim ve anti-seçicilik ile β -aminoketon oluşturarak gerçekleştirmişlerdir.

Çalışmada ilk olarak sikloheksanon, benzaldehit ve anilin $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde direkt-tip Mannich reaksiyonu ile uygun β -aminoketon oluşturmak üzere reaksiyona sokulmuştur. %5 mol $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ katalizörünün sudaki çözeltisi etkili bir şekilde reaksiyonu katalizlemiştir ve β -aminokarbonil bileşikleri neredeyse yüksek sayılabilecek verimler ile elde edilmiştir. Reaksiyonlar 25°C ' de ve 7 saat içinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.2).

Çalışmanın en büyük önemi, reaksiyonun sulu ortamda gerçekleştirilmesidir. Yapılan çalışma da çözücü olarak su, asetonitril, diklorometan, dietileter ve toluen denenmiştir. Reaksiyon ortamında çözücü olarak H_2O kullanarak yapılan çalışmalarda organik çözücülere göre daha uzun reaksiyon süresi elde edilmesine rağmen, verim ve stereoseçicilik oranları tatmin edici düzeyde gerçekleşmiştir. Yeşil kimya, ılımlı reaksiyon ortamı ve çalışma devamlılığından dolayı H_2O çözücü olarak seçilmiştir. Çalışmanın bu kısmına ait detaylar Çizelge 3.1' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 3. 1 Benzaldehidin anilin ve sikloheksanon ile %5 mol Bizmut(III) triflat katalizörlüğünde direkt-tip Mannich reaksiyonu

Deneme	Çözücü	T(saat)	anti/sin	Verim(%)
1	H ₂ O	7	86:14	84
2	CH ₃ CN	2	70:30	89
3	CH ₂ Cl ₂	4	69:31	73
4	Et ₂ O	6	87:13	89
5	Toluen	5,5	82:18	89

Triflat oranının anti/sin seçiciliğine etkisi de çalışma da incelenmiştir. Buna göre % 1, % 5 ve % 10 oranlarında kullanılan bizmut (III) triflatın, en iyi verimi % 10 olmasına rağmen, en iyi seçiciliği % 5 katalizör kullanımı ile sağlaması dikkat çekici bulunmuştur. Ayrıca trifilik asitin gerçek katalizör olduğu da yine bu çalışmada ilk kez düşünülmüştür. Çalışmanın bu bölümüne ait sonuçlar Çizelge 3.2' de verilmiştir.

Çizelge 3. 2 Benzaldehit anilin ve sikloheksanon ile sulu ortamda gerçekleştirilen direkt-tip katalitik Mannich reaksiyonu

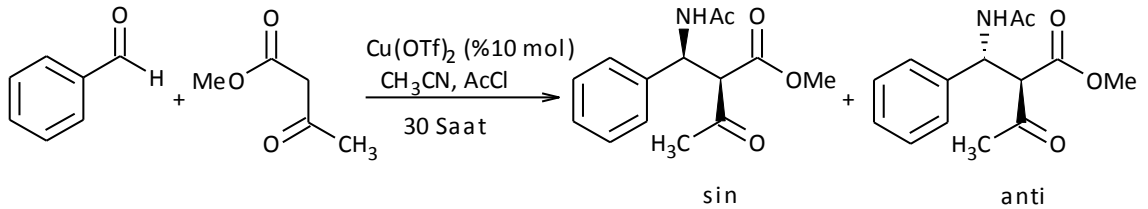
Deneme	Şartlar	anti/sin	Verim(%)
1	%15 HOTf ₃	77:23	92
2	%5 BiO ₂ (CF ₃) ₃	77:23	77
3	%1 Bi(OTf) ₃ .4H ₂ O	77:28	94
4	%5 Bi(OTf) ₃ .4H ₂ O	86:14	84
5	%10 Bi(OTf) ₃ .4H ₂ O	83:17	97

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışma sulu ortamda ve % 5 Bi(OTf)₃.4H₂O katalizatör ile direkt-tip Mannich reaksiyonu olarak tamamlanmıştır. Çeşitli süstitüe aromatik aldehitler reaksiyona sokulmuş ve uygun β-aminoketon bileşikleri elde edilmiştir.

3.1.2 Üç Bileşenli Tek-kap İçinde Cu(II) Triflat Katalizli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu

Üç bileşenli tek-kap sentezi kapsamında Mannich ürünlerin sentezine literatürde birçok çalışma da rastlanılmaktadır. Alkil nitrillerin, asetil klorür, aldehit ve β-ketoesterler veya basit ketonlarla reaksiyonları β-asetamidokarbonil bileşiklerini oluşturmaktadır. Yapılan denemeler sonucunda bu reaksiyonun Lewis asidi varlığında gerçekleştiği sonucuna varılmıştır. Lewis asitlerinin bu reaksiyonu katalizlediği literatürde defalarca test edilerek görülmüştür.

Pandey ve arkadaşlarının [74] 2005 yılında yaptıkları çalışmalar ile ketoesterlerin aldehitlerle olan tek-kap Mannich reaksiyonları için Cu(OTf)₂' in en uygun katalizör olduğu görülmüştür ve Şekil 3.3' te reaksiyon denklemi ayrıntılı olarak verilmiştir.

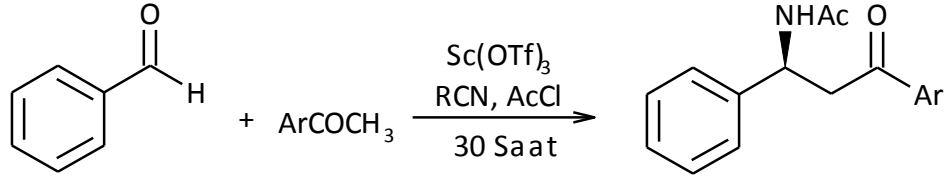


Şekil 3. 3 Cu(OTf)₂ katalizli üç bileşenli direkt-tip Mannich reaksiyonu

Cu(II) Triflat katalizli klasik yöntemle gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda ürünler en az 30 saatlik uzun reaksiyon süreleri sonucunda oluşmuştur. Çalışmanın sonucunda oluşan ürünler anti seçicilikle sentezlenmiştir.

Ayrıca Pandey ve arkadaşlarının [74] yine aynı çalışmasında, ketonların aldehitlerle olan tek-kap Mannich reaksiyonları için de en uygun katalizörün Sc(OTf)₃ olduğunu

belirlemişlerdir. Çalışmaya ait reaksiyon denklemi Şekil 3.4' te ayrıntılı olarak verilmiştir.



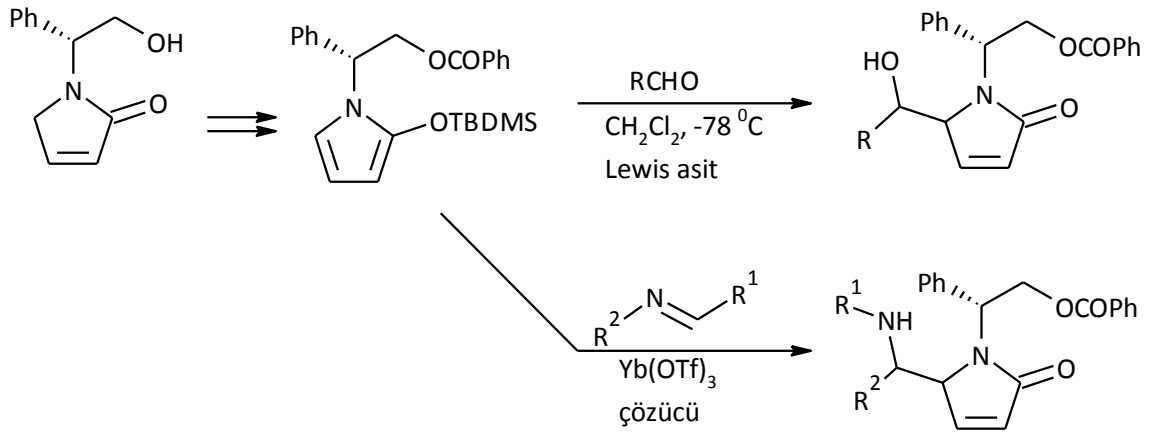
Şekil 3. 4 Sc(OTf)₃ varlığında tek-kaplı üç bileşenli β-asetamido ketonların sentezi

Benzer şekilde reaksiyon süreleri 30 saat ve üzerindeki sürelerde gerçekleşmiştir.

3.1.3 Rasemik Olmayan Kiral Sililoksi Pirolün Yb(OTf)₃ Katalizli Mannich Tipi Reaksiyonu

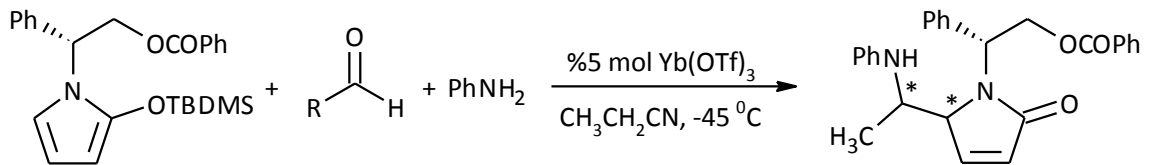
Aldehit ve aminin rasemik olmayan kiral sililoksipirrol ile Yb(OTf)₃ katalizli Mannich reaksiyonu, enolize olabilen alifatik aldehitler kadar iyi bir şekilde aromatik bileşiklerin kullanımına izin verir. Bu çalışma eritro seçicilik, kimyasal korelasyon ve X-Ray analizleri ile geliştirilmiştir.

Dudot ve arkadaşlarının [75] 2000 yılında yaptıkları çalışmasında, beş üyeli Laktam **1** halkasının çeşitli pozisyonlarına kolaylıkla substitusyon yapılabilecek şekilde geliştirilmiştir. Çalışmada C-3' e alkilasyon, C-4' e 1,4-katılma ve C-5' e substitusyon reaksiyonları ile yüksek stereoseçicilik elde edilmiştir. Şekil 3.5' te ayrıntılı reaksiyon denklemi verilmiştir.



Şekil 3. 5 Laktamın Lewis asit ve Yb(OTf)₃ varlığında verdiği reaksiyonlar

Laktamın reaktivite alanını genişletmek yerine sililoksi pirolün Yb(OTf)₃ katalizli tek-kap içinde üç bileşenli Mannich reaksiyonu incelenmeye başlanmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3. 6 Sililoksi pirolün Yb(OTf)₃ katalizli tek-kap üç bileşenli Mannich reaksiyonu

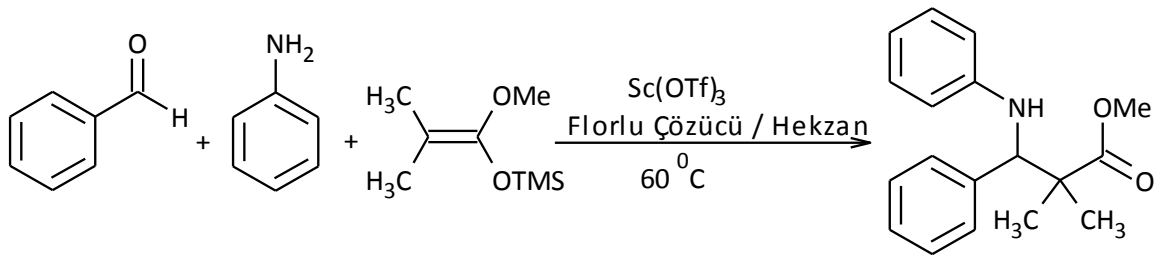
Çalışmada, % 5 mol Yb(OTf)₃ katalizatörü organik çözücü içinde kullanılırken, reaksiyon -45 °C gibi zor koşullarda gerçekleşmiştir.

3.1.4 Florlu Fazda Perflorinli Nadir Toprak Metal Tuzları Katalizörlüğünde ki Mannich Reaksiyonu

Perflorokarbon akışkanları, özellikle perfloro alkanların sahip oldukları benzersiz özellikleri sayesinde onları geleneksel organik çözücüler yerine daha ilgi çekici alternatifleri yaparlar. Geleneksel organik çözücülerle sınırlı oranda karışabilirler.

Bileşikler çoğunlukla florlu çözücülerde çözünen, perflorinli gruplarla fonksiyonellik kazanabilirler. Bu karakterleri, florlu bileşenlerin reaksiyon karışımlarından çekilmesinde kullanılabilir.

Çözücü olarak perflorodekalin ($C_{10}F_8$ cis ve trans karışımı) ve katalizör olarak $Sc(OTf)_3$ veya $Yb(OTf)_3$ kullanılarak gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu, florlu çözücü ve katalizör ilave etmeden birkaç defa tekrarlanabilir. Geleneksel Lewis asit katalizli reaksiyonların yerine kullanılan, suda çözünebilen triflatlar $Yb(OTf)_3$ veya $Sc(OTf)_3$ genel kullanımından sonra sulu fazdan geri kazanılabilirler. Bu metotla katalitik faz kolaylıkla geri kazanılabilir ve herhangi bir işlem yapılmadan gelecek reaksiyonda yeniden kullanılabilir [76].



Şekil 3. 7 (1-metoksi-2-metilpropeniloksi)trimetilsilanın benzaldehit ve anilinle florlu çözücü ve hekzan içerisinde verdiği Mannich reaksiyonu

3.2 Ultrasound Destekli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu

Paul Langevin, ultrasonik enerjinin mucidi olarak bilinmektedir. Langevin, ilk defa 1917 yılında ses dalgasının deniz suyunda iletişimini sağlamıştır. Ultrasonik enerji ilk olarak denizaltıların tespit edilmesinde askeri amaçlı olarak kullanılmıştır. Yüksek elektrik iletkenliğine sahip olduklarından, elektromanyetik dalgaların deniz suyunda etkili olmamalarından dolayı, akustik dalgaların kullanımı keşfedilmiştir. Langevin su altında çalışan ilk ses transduserini imal ederken kuvars kristallerdeki piezoelektrik etkiyi kullanmıştır. Ultrasonik dalgaların oluşturulmasında, Langevin, Pierre ve Jacques Curie tarafından keşfedilen piezoelektrik etkiye bağlı kalmıştır.

Curie ve arkadaşları, SiO_2 'e bir gerilim uygulandığında elektrik yükünün oluştuğunu bulmuşlardır. Dolayısıyla, kristalin yüzeyine uygulanan elektriksel yük, boyutsal bir değişimi meydana getirmektedir. Böylece, gerilim uygulanan kristal orta şiddette ses dalgaları meydana getirmektedir. II. Dünya Savaşı esnasında yeni piezoelektrik materyaller yapımı üzerine yapılan kapsamlı çalışmalarda Adenin Dihidrojen Fosfat'ın (ADP), SiO_2 'den daha uygun olduğu bulunmuştur. 1945'de büyük bir ilerleme kaydedilerek seramik formundaki ferroelektrik materyaller gibi yapılmıştır. Başlangıçta baryum titanat kullanılmış, fakat günümüzde piezoelektrik materyeller kurşun titanat/kurşun zirkonat katı çözeltileri ve kurşun niobat'a dayanmaktadır.

Piezoelektrik materyaller, bir elektriksel potansiyelin zıt yüklü tarafa, boyutunda küçük bir değişimle geçmesinden sorumludur. Eğer potansiyel yüksek frekansta birbirini takip ederse, kristal, elektrik enerjisini mekanik titreşim enerjisine çevirerek yeterince yüksek potansiyelde yüksek frekanslı ses oluşturulur. Oluşan bu yüksek frekanslı ses "**ultrasound**" olarak adlandırılır.

1927'de, Richards ve Loomis ultrasoundun ilk kimyasal etkilerini fark etmişlerdir. Böylelikle kimyasal reaksiyonların ilerletilmesi için ultrasound kullanılmasına sonokimya denmiştir. Ancak bahsedilmeyen bazı beklentilerle bu alan yaklaşık 60 yıl unutulmuştur ve hiçbir gelişme olmamıştır. 1980' li yıllarda sonokimyanın yeniden doğduğu görülür. Daha sonra birçok farklı alanda geniş bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır [77].

3.2.1 Ultrasound Sisteminin Kullanım Alanları

Ultrasoundun etkileri organik reaksiyonlar sırasında kavitasyondan dolayı, ısıtılmış sıvı içerisinde gazlı ve buharlı boşluklar oluşturan, geliştiren ve içeride patlatan fiziksel bir işlem şeklinde görülür. Oluşan bu boşluklar, baloncuklar içerisinde çok yüksek yerel sıcaklık ve basınçlara neden olurlar. Böylece sıvı akışında türbülans gerçekleşir ve kütle transferi artar.

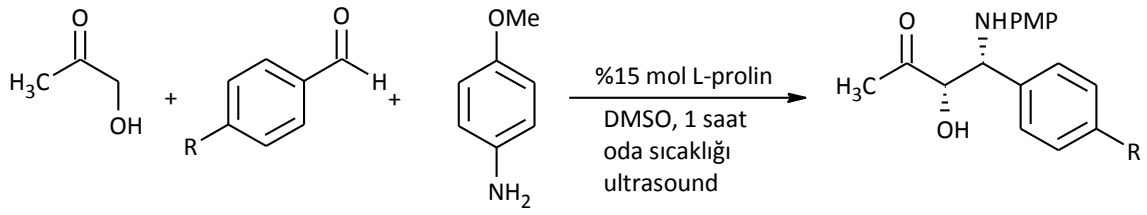
Son zamanlarda, ultrasound sisteminden çok sayıda çalışmayla sentetik olarak yararlı organik sentezlerde faydalanılmaya başlanmıştır. Sonokimya organik kimya alanına ek olarak, mikro ve nanomateryallerin hazırlanmasında da kullanılır. Ayrıca ultrasound tedavi edici ve tanısal uygulamalarda, medikal ultrasonografide ve diş temizlemesinde de sıklıkla kullanılır [77].

Özellikle son yıllarda kimya çalışmalarında sıklıkla kullanılan ultrasonik enerji, yıllar boyunca mühendislik, bilim ve tıpta çok yaygın olarak kullanılmıştır [78]. Luche ve arkadaşları, kimyasal reaksiyonlarda ultrasonik enerjiyi kullanarak sonokimyanın temelini oluşturan çalışmalar yapmışlardır [42], [44], [45], [46], [47].

3.2.2 Ultrasound Destekli Mannich Reaksiyonları

Organik reaksiyonların birçoğunda, ultrasonik sistemle gerçekleştirilen reaksiyonlar, klasik yöntemlerle yapılan reaksiyonlara göre yüksek verim, kısa reaksiyon süresi ve ılımlı reaksiyon koşulları elde edilerek tamamlanmaktadır [79].

Kantam ve arkadaşlarının [78] 2006 yılında yaptıkları çalışmada, hidroksiasetonla, prolin katalizli iki bileşenli ve üç bileşenli asimetrik Mannich reaksiyonu ve propanolle self-asimetrik Mannich reaksiyonu ultrasonik koşullarda bir saatlik reaksiyon süresinde gerçekleştirilerek % 90-98 oranında izole verim ve % 81-99 ee diastereoseçicilikle Mannich ürünleri elde edilmiştir.



Şekil 3. 8 Aldehit, *p*-anisidin ve hidroksiasetonla üç bileşenli asimetrik Mannich reaksiyonu

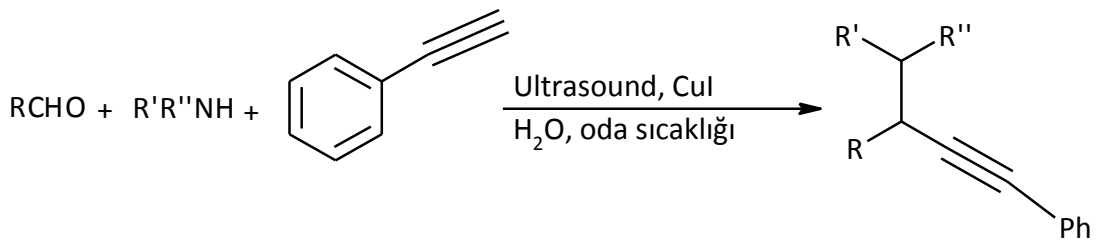
Şekil 3.8’ de belirtilen reaksiyon denklemi sonucunda oluşan ürünlere ait detaylı bilgiler Çizelge 3.3’ te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 3. 3 Ultrasonik koşullar altında çeşitli aromatik aldehitlerin *p*-anisidin ve hidroksiasetonla verdiği üç bileşenli asimetrik Mannich reaksiyonu

Deneme	R	Süre(saat)	Verim (%)	sin/anti	Ee (%)
1	NO ₂	1	98	94:06	99
2	CN	1	98	96:04	98
3	Br	1	94	94:06	96
4	H	1	90(93)	90:10	85(94)
5	OMe	1	85(91)	75:25	66(81)

Ultrasound, oda sıcaklığında su içerisinde bakır iyodür kullanılarak iyi verimle propargilamin oluşturmak için iminlere metal asetilidlerin katılması için kullanılır. Bu reaksiyon geleneksel ısıtmalı reaksiyonlar için etkili bir alternatiftir. Bu reaksiyonda çeşitli aldehit ve aminler kullanılabilir.

Sreedhar ve arkadaşlarının [80] 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada, çeşitli bakır tuzları kullanılarak aldehit, alkin ve aminin su içerisinde üç bileşenli tek-kaplı reaksiyonuyla propargilaminin katalitik sistemde sentezi gerçekleştirilmiş ve Şekil 3.9' da reaksiyon denklemi gösterilmiştir.



Şekil 3. 9 CuI katalizli ultrasound destekli Mannich reaksiyonu

Şekil 3.9' da belirtilen reaksiyon denklemi sonucunda oluşan ürünlere ait detaylı bilgiler Çizelge 3.4' te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 3. 4 Aldehit, alkin ve aminin çeşitli bakır tuzları katalizörlüğünde verdiği tek-kap reaksiyonu

Deneme	Katalizör	Verim (%)
1	CuI	98
2	CuCl	48
3	CuOTf	36
4	CuCl ₂	Reaksiyon vermez
5	Cu(acac) ₂	Reaksiyon vermez
6	Cu(OAc) ₂	Reaksiyon vermez
7	Cu-ftalosiyenin	Reaksiyon vermez
8	Cu(NO ₃) ₂	Reaksiyon vermez

Böylece, kısa reaksiyon süresinde, su içerisinde katalizör olarak CuI kullanılarak propargilaminin sentezi için, ultrasound destekli, hızlı ve etkili üç bileşenli reaksiyon geliştirilmiştir. Reaksiyonun oda sıcaklığında gerçekleşmesi çevreyle dost bir yöntemdir ve bu reaksiyon suyla propargilamin sentezinde iyi verim alınmasını sağlamıştır.

3.3 Yüzey Aktiflerle Gerçekleştirilen Mannich Reaksiyonları

Yüzey aktif maddeler evsel kullanımlarının yanı sıra tekstil, kozmetik ve ilaç sanayisinde ayrıca metal, boya, deri, kâğıt ve kauçuk endüstrilerinde dağıtıcı, nemlendirici ve emülsifiyer olarak kullanılırlar. Yüzey aktif madde moleküllerinin başlıca fiziksel özellikleri yüzey gerilimi, yüzey viskozitesi ve fazlar arasındaki elektriksel potansiyel farklarında ölçülebilen değişikliklerdir. Endüstriyel açıdan da önem taşıyan diğer özellikleri ise ıslatma, deterjan etkisi, yayılma ve dağılma, hidrotropi (çözündürme),

emülsiyon oluşturma (sıvı-sıvı karışımı) ve köpüklenme olarak sıralanabilir. Yüzey aktif maddeler, iki faz arasındaki yüzey gerilimini azalttıklarından temizlik işlerinde önemli görevler yaparlar.

Yüzey aktif madde molekülü hidrofilik bir öncü ve hidrofobik bir kuyruktan ibarettir. Kuyruk genellikle bir hidrokarbon zincirinden oluşur. Yüzey aktif maddelerin başlıca özellikleri açıklanmış ve sınıflandırılmıştır. Yüzey aktif maddeler kuyruk ve öncü grup modeline göre açıklanırlar: kuyruk hidrofobik grupları sembol etmekteyken, öncü grup hidrofilik grubu temsil eder. Çünkü deterjan grubuna giren yüzey aktif maddeler genellikle sulu ortamlarda kullanılırlar ve hidrofilik grubun kimyasal yapısı dikkate alınarak gruplandırılırlar. Buna göre, anyonik, katyonik, amfoterik ve iyonik olmayan yüzey aktif maddeler olarak sınıflandırılmaktadırlar.

İyonik olmayan yüzey aktif maddeler suyun sertliğine karşı daha dirençlidirler ve çamaşır yıkama sıvılarında yüksek miktarlarda kullanılırlar. Anyonik yüzey aktif maddelerden farklı olarak su içerisinde iyonlaşmazlar. Bu sebeple de bir elektrik yüküne sahip değildirler ve Mannich reaksiyonlarında bu özelliğinden dolayı daha önemlidir [57].

Lu ve Cai [56] 2010 yılında yaptıkları çalışmada, iyonik olmayan deterjanlar sınıfından Triton X 10 ile oluşturdukları su miseli ortam ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu için oldukça etkin sonuçlar ortaya koymuşlardır. Çalışmaya ait reaksiyon denklemi Şekil 1.4' te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Dikkat edilirse çalışma da yüzey aktif madde kullanılmasına karşın katalizör olarak bir Lewis asiti sulu ortam içerisinde kullanılmıştır. % 90' larda reaksiyon verimleri ile oluşan ürünlerin baskın olarak anti-seçicilikte sentezlendiği görülmektedir.

3.4 Mikrodalga Destekli Mannich Reaksiyonu

Mikrodalga, yaklaşık 50 yılı aşkın bir süredir ısıtma metodu olarak kullanılmaktadır. Mikrodalga tekniği ilk olarak 1946 yılında, Dr. Percy Le Baron Spencer 'in magnetron (jeneratör) olarak adlandırılan yeni bir vakum tüpü için laboratuvarında çalışması sırasında keşfedilmiştir. Bu tarihten itibaren mikrodalgaların ısıtma amacıyla kullanımı zamanla daha da çok artmıştır.

1980'li yılların ortalarına kadar mikrodalganın kullanımı, külleme, ekstraksiyon ve kimyasalların parçalanması gibi kimyasal analiz alanında yavaş yavaş gelişmiş ve uygulamalar analitik işlemler ile sürmüştür. İlk defa 1986 yılında Kanada' da bulunan Laurentian Üniversitesinde çalışmalarını sürdüren Robert Gedye tarafından yapılan bir çalışmada, mikrodalgaların bazı reaksiyonları, klasik ısıtma yöntemlerine göre binlerce kat hızlandırdığı öngörülmüştür [81]. Bu çalışmalardan sonra mikrodalgaların kimyasal reaksiyonlarda ısıtma amacıyla kullanımı hızla artmış ve birçok bileşik bu yeni metot ile daha yüksek verim ve kısa reaksiyon süresinde sentezlenmiştir [82].

Mikrodalga, elektrik ile manyetik alandan oluşan ve magnetron sayesinde yayılan elektromanyetik dalgalardır. Elektromanyetik spektrumda "infrared dalgaları ile radyo dalgaları" arasında bulunur. Mikrodalga ısımanın frekans aralığı 300 MHz ile 30 GHz aralığında, dalga boyu ise 1 m ile 0.01 m arasındadır. Kimyasal reaksiyonlarda 2.45 GHz frekansı ve 12.2 cm dalga boyundaki ışımlar kullanılmaktadır. Mikrodalga çok kısa dalga boylu dalgalardır. Çeşitli materyaller mikrodalga radyasyonuna farklı yanıt verirler. Bütün materyaller mikrodalga ile ısıtmaya uygun değildir. Mikrodalgaya olan tepkilerine göre materyaller sınıflandırılabilirler:

- Mikrodalgayı Geçiren Materyaller;** Kükürt, teflon, seramik, kâğıt, cam, plastik gibi maddeler mikrodalgaya karşı geçirgenlerdir, ancak ısınmazlar. Mikrodalga fırınlarda en yaygın kullanılan teflondur.
- Mikrodalgayı Yansıtan Materyaller;** Metaller yansıtırlar ve ısınmazlar. Örneğin, bakır mikrodalgayı yansıtan bir maddedir.
- Mikrodalgayı Soğuran Materyaller;** Polar çözümler ve polar reaktifler, örneğin; su.

Mikrodalga ısıtma mekanizmasının temeli, elektrik ve manyetik alan salınım etkisi altında iyonların veya polar moleküllerin uyarılmasını içerir. Bu uyarılma elektrik ve manyetik alan etkisi altında gerçekleşir. Bu kuvvetler (parçacık etkileşmesi ve elektrik direnci) parçacıkların hareketlerini sınırlandırıp gelişigüzel hareketlenmelerini sağlamasıyla ısı üretir [82], [83]. Mikrodalga ile enerji transferi, klasik yöntemlerdeki gibi iletim yolu ile değil, maddenin dielektrik özelliklerine göre değişir. Dielektrik sabiti

büyük olan maddeler mikrodalgayı daha iyi absorbe ederler ve kolayca ısınırlar. Mikrodalga 2 önemli mekanizmaya göre ısı oluşumuna yol açar.

1. Dipolar Polarizasyon Mekanizması

2. İletkenlik Mekanizması

Ayrıca günümüzde mikrodalga kimyasında kullanılmaya uygun tasarımına göre sınıflandırılabilen iki tip cihaz bulunmaktadır. Bunlar da genel olarak;

1. Tek- mod (single mode) cihazlar

2. Çoklu-mod (multi mode) cihazlar olmak üzere iki çeşittir.

Mikrodalga cihazların bazı dezavantajları da bulunmaktadır. En başta kontrolünün zor olması, iyi dizayn edilmemiş cihazlarda deney sonuçlarının tekrarlanabilir olmayışı, temeli bilinmediği için patlayabilme ihtimali, çözücülerin kaynama noktalarına çok hızlı ulaşması, güvenlik sorunları ve özel malzemelere ihtiyaç duyulmasından bahsedilebilir.

Son yıllarda, sentetik ve analitik kimya ile ilgili mikrodalga ısımanın uygulamalarına ilişkin belirgin bir artış gözlenmektedir. Özellikle bu artış mikrodalga'nın kimyasal sentezlerdeki kullanımında dikkat çekici olmuştur. Bu alanda çıkan yayınların sayısı 1997'de yaklaşık 500 iken 2004'de 2000'den fazladır. Şu anda 2012 yılında 8 bin dolayında ilgili makale bulunmaktadır. Bu yayınların çoğunda, ısıtma için mikrodalgalar kullanıldığında reaksiyon hızının ve veriminin daha iyi olduğu gözlenmektedir [83].

Rai ve arkadaşlarının [48] 2010 yılında yaptıkları çalışma, oldukça hızlı bir Mannich reaksiyonuna örnektir. Şekil 1.3' te ayrıntılı olarak reaksiyon denklemi verilen çalışmada, $CeCl_3$ katalizli çözücüsüz ortamda aldehit, amin ve sikloheksanon reaksiyona sokulmuş ve mikrodalga ile gerçekleştirilen denemeler de %83 ile %95 arasında değişen ürün verimleri sağlanmıştır. Reaksiyon süresi benzaldehit için 3 dk olarak belirlenmiştir. Ancak reaksiyonların bu kısa sürede gerçekleşmesinde ultrasound

sisteminin etkisi de görülmektedir. Bu önemli çalışma aslında her 2 yöntemin birarada kullanıldığı çalışmaya da ciddi bir örnektir. Çalışmada sentezledikleri tüm maddelerin spektroskopik çalışmalarını da yapmışlardır. Ayrıca çalışmanın devamında oluşturdukları ve karakterizasyonunu tamamladıkları aminoketonların antimikrobiyal olarak biyolojik özelliklerini de incelemişlerdir.

3.5 Mannich Reaksiyonu için Diğer Uygulamalar

Kimyada, çözücü içindeki türler üzerine yapılan çalışmalar hızla ilerlemektedir. Bilindiği üzere, herhangi bir sıvı, çözücü olarak kullanılabileceği halde bunlardan çok az bir kısmı yaygın olarak kullanılabilmektedir. Bununla birlikte, daha yeşil teknolojilerin kullanılmasına yönelik çalışmaların artması ile zararlı çözücüler yerine alternatiflerinin geliştirilmesi öncelik kazanmıştır. Çözücülerin zararlı kimyasallar listesinde üst sıralarda yer almasının iki basit nedeni vardır. Bunlar, çözücülerin genellikle büyük miktarlarda kullanılması ve birçoğunun uçucu sıvılar olmaları nedeni ile zor kontrol edilebilmeleridir [84].

3.5.1 İyonik Sıvı İçinde Mannich Reaksiyonu

İyonik sıvılar (Ionic Liquids - IL) sadece iyonlar içeren sıvılardır fakat bu tanım klasik erimiş tuz tanımından farklıdır. Daha önceleri kullanılan sıvılar yüksek ertitme sıcaklığına sahip, yüksek viskoziteli ve yüksek koroziyel etkili sıvılar iken iyonik sıvılar, daha düşük sıcaklıklarda (<100 °C) ertitme ve daha düşük viskoziteye sahiptir.

IL bir çeşit iyonik çözücüdür ve moleküler çözücülerin ve erimiş tuzların avantajlarını kombine ederek yeni reaksiyon ortamı sağlamaktadırlar. Böylece katalitik ve katalitik olmayan reaksiyonların geniş kullanımına olanak vermektedirler [85].

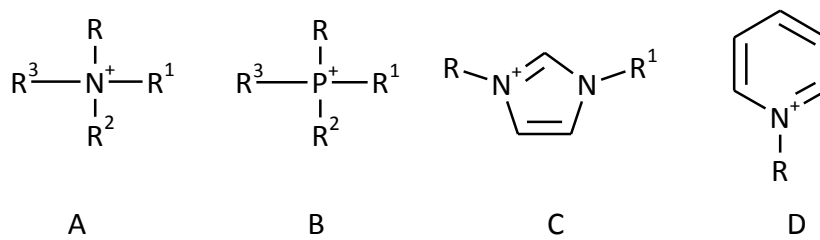
Ayrıca IL için birçok avantajlardan söz edilebilir. Örneğin hem inorganik hem de organik maddelerin pek çoğu için iyi birer çözücüdürler ve reaksiyon ortamında başlangıç maddelerinin aynı faz içinde bulunmaları sağlanabilmektedir. Genellikle zayıf koordine iyonlardan oluştukları için yüksek derecede polar çözücüler olma potansiyelleri vardır.

Organik çözücülerin bir kısmı ile karışmazlar ve ikili-faz sistemleri için susuz, polar bir alternatif sağlarlar. Hidrofobik iyonik sıvılar ayrıca su ile karışmayan polar bir faz olarak da kullanılabilirler. İyonik sıvılar uçucu değildirler ve bu nedenle yüksek vakum sistemlerinde kullanılabilirler, buharlaşmazlar.

Son zamanlarda, ağırlıklı olarak zararlı ve uçucu organik çözücülerin kullanıldığı endüstride ve akademik toplumda bu geleneksel çözücüler yerine çevreyle dost teknolojilerin geliştirilmesi yönünde eğilim başlamıştır. Uçucu organik çözücüler yerine çevreyle dost iyonik sıvıların kullanılmasının nedeni sadece düşük buhar basınçları değil en önemli sebep katalizör olarak aktivite kabiliyetleridir. İyonik sıvıların diğer ilgi çekici özellikleri ise; kimyasal ve ısısal kararlılık, alev almazlık, yüksek iyonik iletkenlik ve geniş elektrokimyasal potansiyele sahip olmalarıdır [85].

İyonik sıvıların bileşimi:

Oda sıcaklığında kullanılan iyonik sıvılarda en yaygın kullanılan katyonlar, alkilamonyum (A), alkilfosfonyum (B), N,N'-dialkilimidazolyum ([RR'IM]) (C) ve N-alkilpiridinyum ([RPy]) (D) katyonlarıdır ve Şekil 3.10' da molekül yapıları ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 3. 10 İyonik sıvılarda en yaygın olarak kullanılan katyonlar

Bunlara ek olarak, aşağıda en yaygın olarak kullanılan anyonlar Çizelge 3.5' te tablo olarak gösterilmiştir.

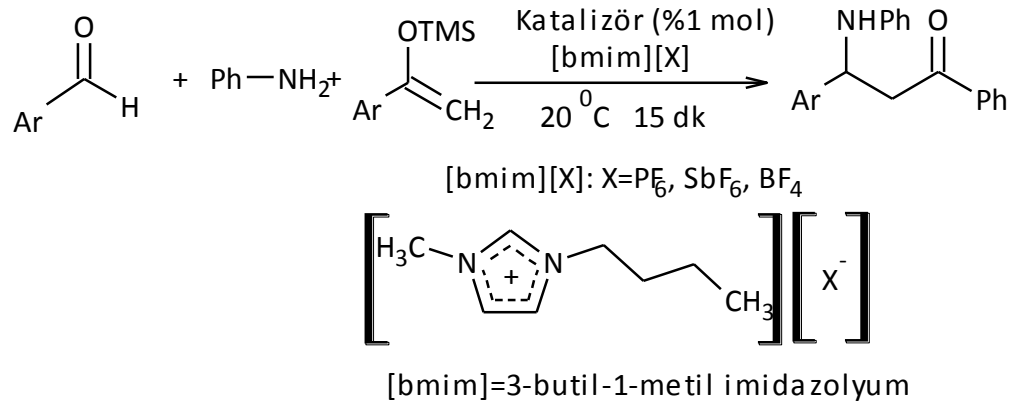
Çizelge 3. 5 Yaygın olarak kullanılan anyonik iyonik sıvılar

Anyon	Referans	Anyon	Referans
PF_6^-	[22]	HeXBET_3^-	[71]
HSO_4^-	[74]	CH_3CO_2^-	[75]
NO_3^-	[75]	NO_2^-	[75]
BF_4^-	[75]	AuCl_4^-	[76]
AlCl_4^-	[80]		

3.5.1.1 İyonik Sıvıda İterbiyum (III) Triflat Katalizli Tek-Kap Mannich Reaksiyonu

İminlerin enolat bileşenleri ile Lewis asit katalizli reaksiyonları β -laktam türevleri oluşturan, β -amino keton veya β -amino esterlerin hazırlanması için yararlı bir metottur.

Lee ve arkadaşları [86] 2002 yılında yaptıkları çalışmada, benzaldehit, anilin ve trimetilsililenolat asetofenon kullanarak, iyonik sıvılar içinde $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ve InCl_3 'ü katalizör olarak denemiştir. Sentezlenen çeşitli Mannich tipi ürünler Şekil 3.11' de gösterilmiştir.



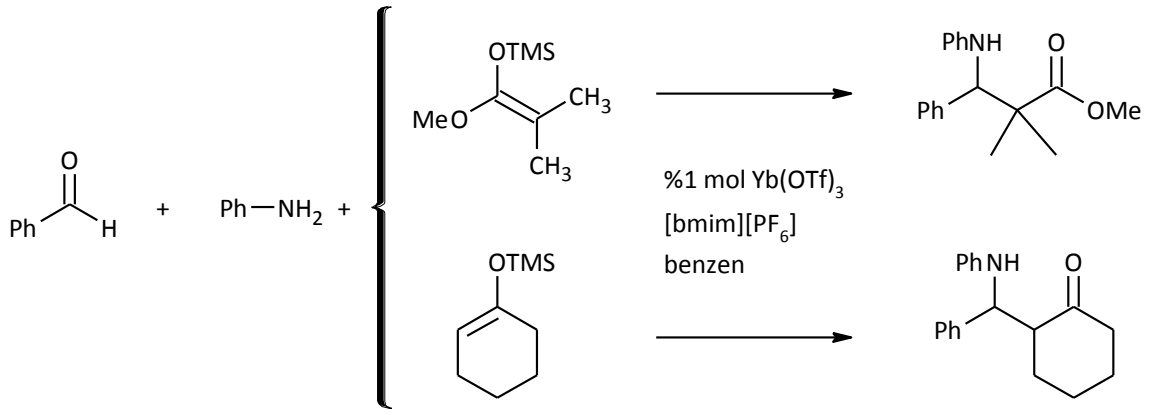
Şekil 3. 11 İyonik sıvı içinde Mannich reaksiyonu

Şekil 3.11' de verilen reaksiyon denklemine göre gerçekleştirilen reaksiyonların ayrıntıları Çizelge 3.6' da verilmiştir.

Çizelge 3. 6 Aldehit, anilin ve asetofenonun trimetilsililenolat ile [bmim][X] içinde üç bileşenli tek-kap Mannich reaksiyonu

Deneme	Aril	Katalizör	X	Verim
1	Ph	Yb(OTf) ₃	[PF ₆]	85
2	Ph	Yb(OTf) ₃	[PF ₆]	91
3	Ph	Yb(OTf) ₃	[PF ₆]	80
4	Ph	Yb(OTf) ₃	[SbF ₆]	50
5	Ph	---	[PF ₆]	55
6	Ph	---	[PF ₆]	60
7	Ph	Sc(OTf) ₃	[PF ₆]	76
8	Ph	InCl ₃	[PF ₆]	70
9	Ph	Yb(OTf) ₃	[SbF ₆]	72
10	Ph	Yb(OTf) ₃	[BF ₄]	47
11	3-tiyofenfenil	Yb(OTf) ₃	[PF ₆]	97
12	2-pridinil	Yb(OTf) ₃	[PF ₆]	70
13	1-naftil	Yb(OTf) ₃	[PF ₆]	78

Çalışmanın devamında iyonik sıvı içinde yapılan denemeler sonucunda en iyi sonuca Yb(OTf)₃ katalizatörü ile [bmim][PF₆] iyonik sıvısı içinde gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu ile ulaşılmıştır. Bu reaksiyonun denklemi Şekil 3.12' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

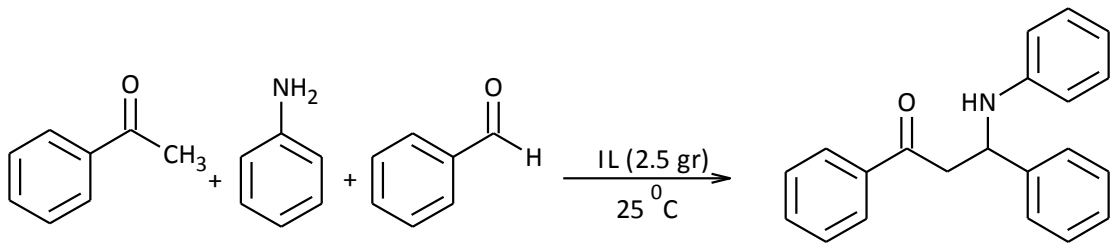


Şekil 3. 12 Yb(OTf)₃ katalizatörü ile [bmim][PF₆] iyonik sıvısı içinde gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu

Ayrıca bu çalışmaya göre de ürünün yaklaşık olarak 1:4 oranında anti seçicilikte, % 81 verimde ve 15 dk olan reaksiyon süresinde sentezlendiği belirtilmiştir.

3.5.1.2 Brönsted Asidik İyonik Sıvı İçinde Mannich Reaksiyonu

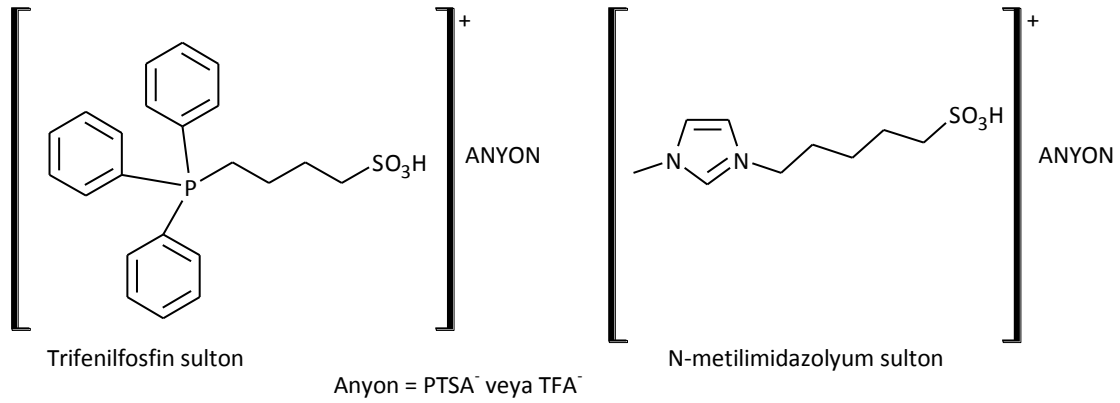
Sahoo ve arkadaşlarının [71] 2006 yılında yaptıkları çalışmada, asetofenon, anilin ve benzaldehidin iyonik sıvı içinde Mannich reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Şekil 3.13' te reaksiyon denklemi verilmiştir.



Şekil 3. 13 Asetofenon, anilin ve benzaldehidin iyonik sıvı içinde Mannich reaksiyonu

Nükleofil olarak eşit oranda 1,4-butansulton ile N-metil imidazol ve trifenilfosfinin, *p*-toluen sülfonik asit (PTSA) ve trifloroasetik asit (TFA) tarafından zwitter iyonu şeklinde Brönsted asidik iyonik sıvıya dönüşümü reaksiyonu kısa sürede ve yüksek verimle

gerçekleştirir. Böylece β -aminokarbonil bileşiklerinin sentezlendiği Mannich reaksiyonunu kolaylıkla oluşur. Şekil 3.14' de iyonik sıvının şematik diyagramı verilmiştir.

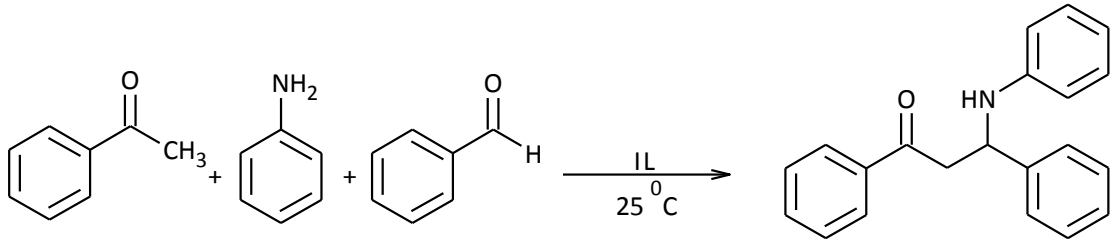


Şekil 3. 14 N-metil imidazol, trifenilfosfinin, PTSA ve TFA ile oluşturulan iyonik sıvı

Reaksiyon karışımına iki damla suyun ilave edilmesi ürün verimini ve iyonik sıvıların anyon ve katyonlarına etkisini geliştirmiştir. Ayrıca iyonik sıvı, su ekstraksiyonu ile reaksiyon karışımından kolaylıkla ayrılabilen ve aktivitesinde hiçbir kayıp olmadan dört kez geri dönüşümlü olarak kullanılabilir.

3.5.1.3 Katalizör ve Çözücü Olarak Asidik İyonik Sıvıların Kullanıldığı Mannich Reaksiyonu

Zhao ve arkadaşlarının [85] 2002 yılında yaptıkları çalışmada, çeşitli Brönsted asidik iyonik sıvılar sentezlenmiş ve 25 °C' de aldehit, amin ve ketonların üç bileşenli tek-kap içindeki Mannich reaksiyonlarında, katalizör ve çözücü olarak başarılı bir şekilde kullanılmışlardır. Şekil 3.15' te reaksiyon denklemi verilmiştir.



Şekil 3. 15 Anilin, benzaldehit ve asetofenonun asidik iyonik sıvı içindeki katalitik Mannich reaksiyonu

Çalışmada kullanılan Brönsted asidik iyonik sıvılar, 1-butil-3-metilimidazolyum hidrojen sülfat ([Bmim]⁺[HSO₄]⁻), 1-butil-3-metilimidazolyum dihidrojen fosfat ([Bmim]⁺[H₂PO₄]⁻), 1-metilimidazolyum *p*-toluensülfonik asit ([Hmim]⁺[Tsa]⁻) ve 1-metilimidazolyum trifloro asetik asit ([Hmim]⁺[Tfa]⁻) bileşikleridir. Reaksiyonda kullanılan bileşiklere ait verimler Çizelge 3.7’ de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

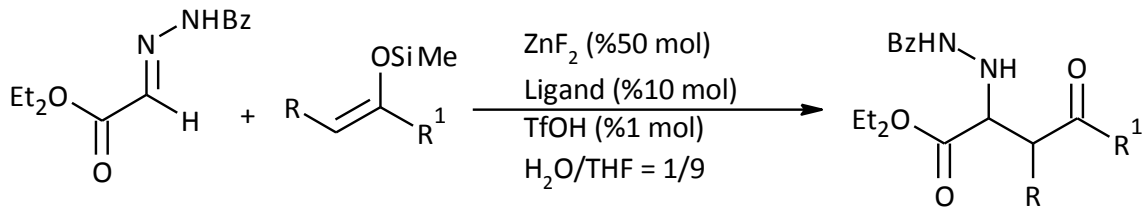
Çizelge 3. 7 Asidik IL katalizli üç bileşenli Mannich reaksiyonu

Deneme	Katalizör	Verim(%)
1	[Hmim] ⁺ Tfa ⁻	83
2	[Hmim] ⁺ Tsa ⁻	69
3	[Bmim] ⁺ [H ₂ PO ₄] ⁻	67
4	[Bmim] ⁺ [HSO ₄] ⁻	Reksiyon vermez

Reaksiyonlar oda sıcaklığında 25 °C’ de ve 12 saat süre içerisinde gerçekleştirilmiştir. Diğer Brönsted asidik sıvılarla karşılaştırıldığında [Hmim]⁺Tfa⁻ varlığında daha iyi verim elde edilmiştir. Ayrıca bu asidik iyonik sıvının, aktivitesinden hiçbir kayıp vermeden geri dönüşümü ile 4 kez daha kullanılabilirliği kanıtlanmıştır.

3.5.2 Sulu Ortamda Katalitik Asimetrik Mannich Reaksiyonu

Kobayashi ve arkadaşlarının [16] 2002 yılında yaptıkları çalışmada, bir hidrazon ester ve silil enol eterle sulu ortamda katalitik, diastereo- ve enantiyo- seçicili Mannich reaksiyonu, çinko florür ve bir kiral diamin ligandı ile gerçekleştirilmiştir. Su ve küçük miktarda TfOH kullanımı yüksek ürün verimi için gereklidir. (1R, 3R)-N-(3-hidroksil-1-hidroksimetil-3-fenilpropil)dodekanamid (HPA-12)' nin enantiyo seçicilik ile sentezi asimetrik Mannich reaksiyonu ile dört aşamada gerçekleştirilebilir. Bu reaksiyon sistemiyle çeşitli azit içeren amino asit türevlerinin sentezi için yararlı bir metot sağlamaktadır ve Şekil 3.16' te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



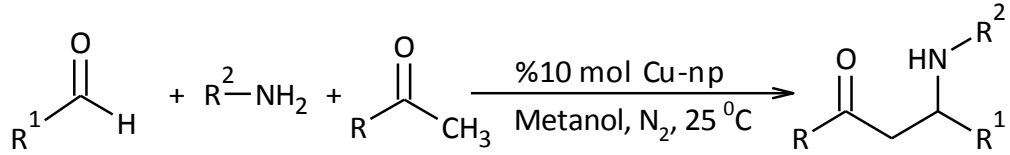
Şekil 3. 16 Katalitik asimetrik Mannich reaksiyonu

3.5.3 Cu-Nanopartikül Katalizli Tek-kap İçinde Mannich Reaksiyonu

Nanopartiküller, nano-teknolojinin uygulamaları için çekirdek temelli materyallerdir ve organik sentezlerdeki gelecek için umut verici uygulamaları sebebiyle kimya alanında araştırmacıların dikkatini oldukça çekmiştir. Metal nanopartiküller standart katalizörlerle karşılaştırıldığında, karakteristik birim alan başına aktif bölümler içeren yüzey-hacim oranına sahiptir.

Cu-nanopartiküller, ucuz, elde edilmesi kolay ve geleneksel katalizörlerle karşılaştırıldığında yüksek ürün verimini ılımlı reaksiyon koşullarında vermektedirler. Cu nanopartiküller homojen bakır tuzlarıyla karşılaştırıldığında, reaksiyon seçicilikle birlikte geri dönüştürülebilme avantajına ve bu yüzden etkili bir heterojen katalizör olarak davranma yeteneğine sahiptir.

Kidwai ve arkadaşları [68] 2009 yılında yaptıkları çalışmada, Cu-nanopartikül katalizli aldehit, keton ve amin kullanılarak tek-kap içinde üç bileşenli Mannich reaksiyonunu denemiştirler. Reaksiyon denklemi Şekil 3.17' de verilmiştir.



Şekil 3. 17 Cu-np katalizli Mannich reaksiyonu

Bu çalışmada, metal nanopartiküller, (Cu, Au ve Ni), aynı koşullarda Mannich reaksiyonunda katalitik aktiviteyi optimize etmek için denenmiştir. Cu-nanopartiküller (Cu-np), Au ve Ni ile karşılaştırıldığında bu reaksiyonda en büyük etkiyi göstermişlerdir.

Nanopartiküller için de katalizör konsantrasyonu, ürün veriminin optimizasyonunda büyük rol oynamaktadır. Cu-nanopartiküllerin molar konsantrasyonu, %10 ile %50 mol arasında denenmiştir. %20 ile ve sonrasında aynı verimler elde edilmiş, Çizelge 3.8' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çizelge 3. 8 Farklı konsantrasyonlarda Cu-np'lerle yapılan Mannich reaksiyonları

Deneme	Cu-np (18+/2nm)%mol	Süre(saat)	Verim(%)
1	10	42	0
2	20	8	98
3	30	8	96
4	50	8	97

Çok yeni olarak günümüzde yapılan bu çalışmada, nanopartiküllerin katalitik etkilerinin boyutlarına bağlılığı da araştırılmıştır. Asetefonon, anilin ve benzaldehitin, oda sıcaklığında, metanol çözücüsü içinde ve azot atmosferi altında %10 mol Cu-np katalizatörü ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonunda, maksimum reaksiyon oranı yaklaşık 20 nm çaplı partiküllerle alınmış, sonuçlar Çizelge 3.9’ da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 3. 9 Farklı partikül boyutlu katalizörlerle yapılan Mannich reaksiyonları

Deneme	Partikül boyut (+/-2nm)	Süre(saat)	Verim(%)
1	10	8	87
2	20	8	95
3	30	8	84
4	50	8	71
5	70	8	65

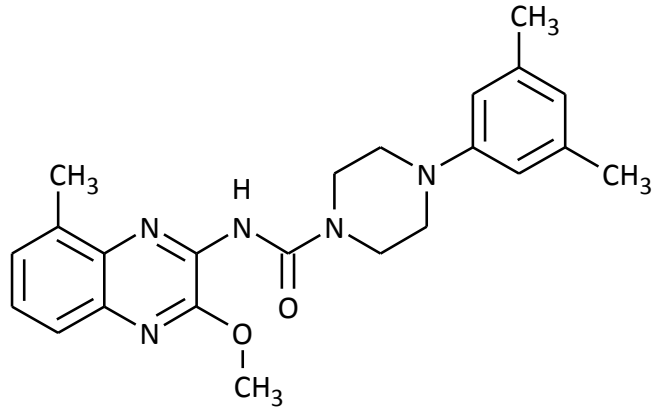
Bu yöntem β -aminoketon sentezi için ekonomik, kolay ve pratik bir yöntemdir. Katalizör geri kazanılıp yeniden kullanılabilir. Buda bu reaksiyonu çevre dostu olarak kabul edilebilir yapmaktadır. Ayrıca bu reaksiyon pahalı reaktanlar ve yüksek sıcaklık gerektirmemek gibi avantajlara da sahiptir.

BİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Genel olarak, aldehit, amin ve keton gibi 3 bileşenin β -aminokarbonil bileşiğini oluşturması için reaksiyona girmesi olarak tanımlanan Mannich reaksiyonları, farmasötik olarak çeşitli ilaçların hazırlanmasında, doğal ürünlerin sentezlenmesinde ve çok yönlü sentetik ara maddelerin reaksiyon basamaklarında kullanılan bileşiklerinin sentezi için, temel ve yararlı metotlar sağlayan çok faydalı reaksiyonlar olarak bilinmektedirler [15].

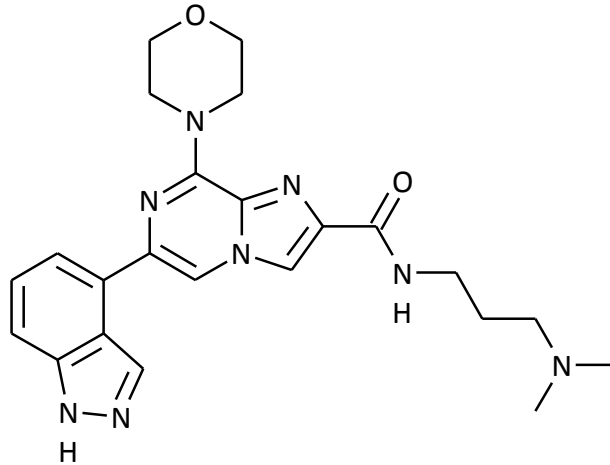
Ürün olarak elde edilen aminoketon türevlerinin olağanüstü analjezik, antiviral, antibakteriyal, antitüberküler, antifungal, antimalaryal, antidiyabetik, anti-enflamatuar ve antitümör aktiviteleri olduğu literatürde bilinmektedir [48], [58], [59], [60]. Bu kadar çok özellik göstermesinden dolayı farmasötik olarak önemli bileşikler olarak sınıflandırılan aminokarbonil türevleri için araştırmalar devam etmektedir [48], [61], [62], [63], [64].

Mannich bazlarından amin türevi ilaçların hazırlanmasında çok genişçe yararlanılmaktadır. Young B. Lee ve arkadaşlarının [87] 2012 yılında yaptıkları çalışmada, sentezledikleri çeşitli bileşiklerin farmakokinetik analizlerini yaparak anti-kanser özelliklerini tespit etmişlerdir.



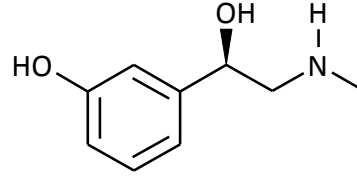
Şekil 4. 1 Aminokarbonyl hetaril piperazin türevinin molekül yapısı

S. M. Gonzalez ve arkadaşlarının [88] 2012 yılında yaptıkları çalışmada, aminoketon içeren imidazo[1, 2- α]pirazin bileşiklerinin kanser hücrelerinin büyümesinde inhibitör olabilecek analoglar üzerine çalışmışlardır.



Şekil 4. 2 Aminokarbonyl imidazo pirazin türevinin molekül yapısı

İlaç sanayisinde adrenerjik reseptör etken maddesi olarak kullanılan (R)-fenilefrin bileşiklerinin sentezinde ara ürün olarak aminokarbonyl grupları kullanılmaktadır [89].



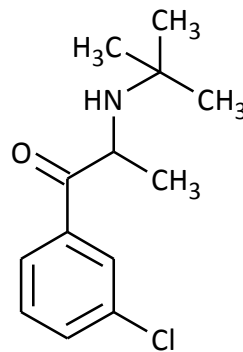
Şekil 4. 3 (R)-Fenilefrin' in molekül yapısı

Mannich bazı analoglarından olan β -aminoketonlar en önemlilerinden sayılabilir, çünkü β -aminoketonlar, canlı ortamlarda karşılaştıkları pH değerlerinde eliminasyona yeterince duyarlı bileşikler değildirler. Termodinamik avantajlarından dolayı da bu bileşikler çalışmak için uygun kabul edilmektedirler [90].

Aminokarbonil türevleri eczacılıkta ve kimyanın biyolojik olarak alakalı olduğu alanlarda çok yararlanılan bileşikler sınıfındadırlar [85]. Eczacılıkta kullanılan bazı aminokarbonil türevleri için; bupropion, efavirenz, karbakol, karisoprodol, fletolol, milnasipran, mitomisin, lintitript (SR27987), adenilat siklaz (Tip I ve Tip II) bileşikleri örnek olarak gösterilebilirler.

BUPROPION ($C_{13}H_{18}ClNO$)

2-(ter-butilamino)-1-(3-klorofenil)propan-1-on ya da β -keto-3-kloro-N-ter-butilamfetamin.

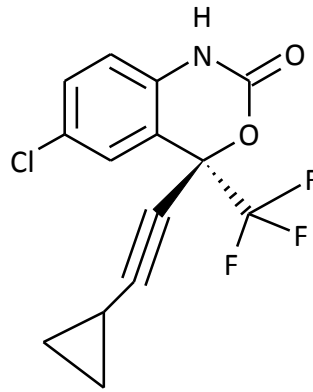


Şekil 4. 4 Bupropionun molekül yapısı

S. Kobayashi' nin patentine sahip olduğu ve B-aminoketon türevi FORFIVO XL piyasada ilaç olarak satılmaktadır. Major depresyon hastalıklarında antidepresan olarak kullanılan bu ilaç, bupropion etken maddesinin tuzudur [91].

EFAVIRENZ (C₁₄H₉ClF₃NO₂)

(4S)-6-kloro-4-(2-siklopropiletinil)-4-(triflorometil)-2,4-dihidro-1H-3,1-benzoksazin-2-on yada piyasa adı SUSTIVA ya da STOCRIN.

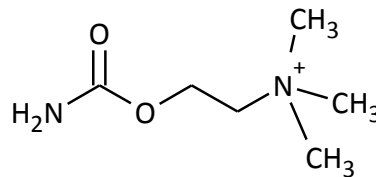


Şekil 4. 5 Efavirenzin molekül yapısı

HIV virüsünün 1. tipinde 1998 yılından beri antiretroviral ilaç olarak kullanılmaktadır. Günlük 600 mg alınabilmektedir. Beyaz pembe arasında kristal yapısında olan Efavirenzin molekül ağırlığı 315 mg olup su içinde çözünmemektedir [92].

KARBAKOL (C₆H₁₅N₂O₂)

2- [(aminokarbonil)oksi]- N,N,N- trimetiletan iminyum klorür veya (2-hidroksimetil)trimetilamonyum klorür karbamat

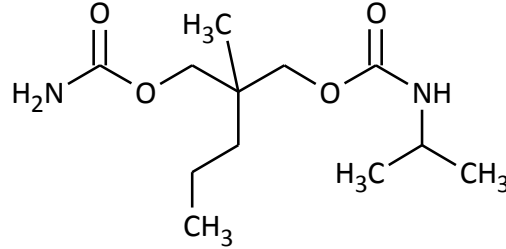


Şekil 4. 6 Karbakolün molekül yapısı

Katı, prizmatik kristaller görüntüsünde, higroskopik ve kokusuz olan karbokol, asetil kolinin yapısal bir analogudur ve uçlarında asetilkolin açığa çıkan reseptörlerde muskarinik ve nikotinik etkilerle aynı yönde aktiviteye sahiptir. Asetil kolin gibi kuarterner bir aminden oluşur ve tüm pH değerlerinde pozitif göreve sahiptir. Karbakolün asetil kolinden en büyük farkı kolinesteraz enzimleriyle hidroliz olmamasıdır [93].

KARİSOPRODOL ($C_{12}H_{24}N_2O_4$)

N-izopropil-2-metil-2-propil-1,3-propandioldikarbamat

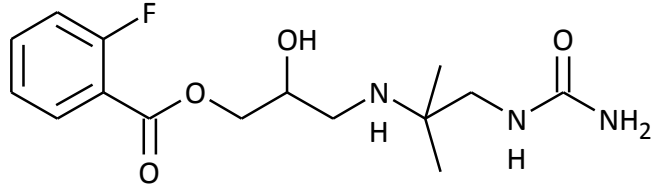


Şekil 4. 7 Karisoprodolün molekül yapısı

Kristal yapısında olan karisoprodol, kimyasal olarak mefrobamatla alakalı iskelet kası gevşeticisidir. Aktivite mekanizması iyi tanımlanamamıştır ve etkisi kişisel etkilenmelere göre hesaplanmıştır. Ağrıların rahatlatılmasında ve kas-iskelet bozukluklarında kas spazmlarının tedavisinde kullanılır. Erime noktası 92-93 °C [94].

FLESTOLOL ($C_{15}H_{22}FN_3O_4$)

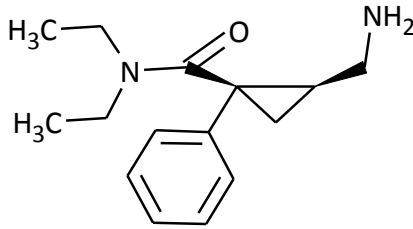
(+/-)-(2-[(2,3-dihidroksipropil)amino]-2-metilpropil)üre-3-o-florobenzoat sülfat [95].



Şekil 4. 8 Flestololün molekül yapısı

MİLNACİPRAN (C₁₅H₂₂N₂O)

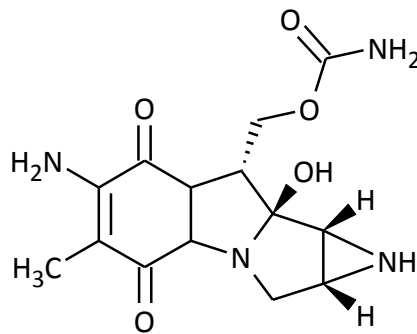
(+/-)-cis-2(Aminometil)-N,N-dietyl-1-siklopropan karboksamid hidroklorür



Şekil 4. 9 Milnacipranın molekül yapısı

Anti-depresan aktiviteli bir siklopropan türevidir [96].

MİTOMICİN (C₁₅H₁₈N₄O₅)



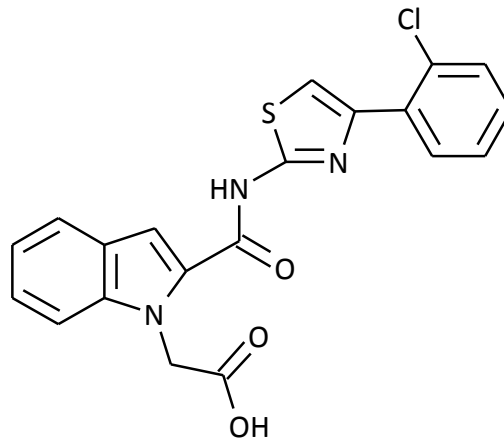
Şekil 4. 10 Mitomicinin molekül yapısı

Mitomycin C, *Streptomyces Caespitosus*'dan izole edilmiş bir antibiyotiktir. DNA zincirlerini çapraz bağlayabilen aktif moleküllerin üretilmesi için biyoaktivasyon gerektiren bir aziridin halkası ve yarı kinondan oluşmuştur [97].

Mor-gri liyofilize toz halindedir. Oda sıcaklığında saklanmalı, 40 °C' nin üzerindeki sıcaklıklardan kaçınılmalı, sulandırılmış çözeltileri ışıktan korunmalıdır.

SR27897 (C₂₀H₁₄ClN₃O₃S)

1-([2-(4-(2-klorfenil)tiazol-2-il)aminokarbonil]indoil)asetik asit [98].



Şekil 4. 11 SR27897' nin molekül yapısı

4.1 Biyolojik Çalışmalar

Biyolojik olarak yapılan çalışmalardan anti-tümör ile olanlar günümüzde oldukça dikkat çekmektedir. Çağımızın hastalığı olan kansere çare bulmak amacıyla gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda birçok farklı maddeler sentezlenmektedir [99].

Günümüzde mutajen maddeler ile başta kanser olmak üzere birçok genetiksel hastalığın ortaya çıkışının ilişkilendirilmesi, mutajenlerin etkilerinin ortadan kaldırarak bu hastalıkların meydana gelişinin önlenmesinde veya tedavilerinde etkili olabilecek anti-mutajenik kimyasalların araştırılmasına yönelik çalışmalar ivme kazanmıştır [100].

Bitkisel metabolitlerin kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığın ortaya çıkışını önlemede etkili olabileceğini gösteren *in vitro* ve *in vivo* deneysel araştırmalardan ve epidemiyolojiden elde edilen kanıtlar bulunmaktadır [101]. Özellikle doğal ürünlere,

kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığa karşı olan koruyucu etkilerinden dolayı hem halk hem de bilimsel çevre tarafından büyük ilgi gösterilmektedir [102].

Günümüzde, kanserin de dahil olduğu birçok önemli hastalığın mutasyonlar ile ilişkilendirilmesi; mutasyonların ortaya çıkışı ve önlenmesi üzerine yapılan çalışmaların önemli ölçüde artmasına neden olmuştur. Bu bağlamda sayısız kimyasal bileşiğin sentezlenmesi, mutajenite ve antimutajenite çalışmalarının odağını oluşturmaktadır [103].

4.2 Mutasyon

Modern moleküler biyolojide bir organizmanın kalıtım bilgisinin tamamına genom adı verilmektedir. İnsan da dahil olmak üzere hücresel formasyona sahip bütün organizmaların genomları deoksiribonükleik asit (DNA) yapısındadır. Buna karşın bazı virüslerin kalıtsal materyali ribonükleik asit (RNA) yapısında olduğu için bunların genomları RNA' dan oluşmaktadır [104], [105]. Genomlar çoğunlukla küçük çaplı sekans değişimlerine sebep olan mutasyonların ve büyük ölçekli yeniden düzenlenmelere yol açan rekombinasyonların kümülatif etkileri altında sürekli değişim halinde olan dinamik yapılardır [106], [107].

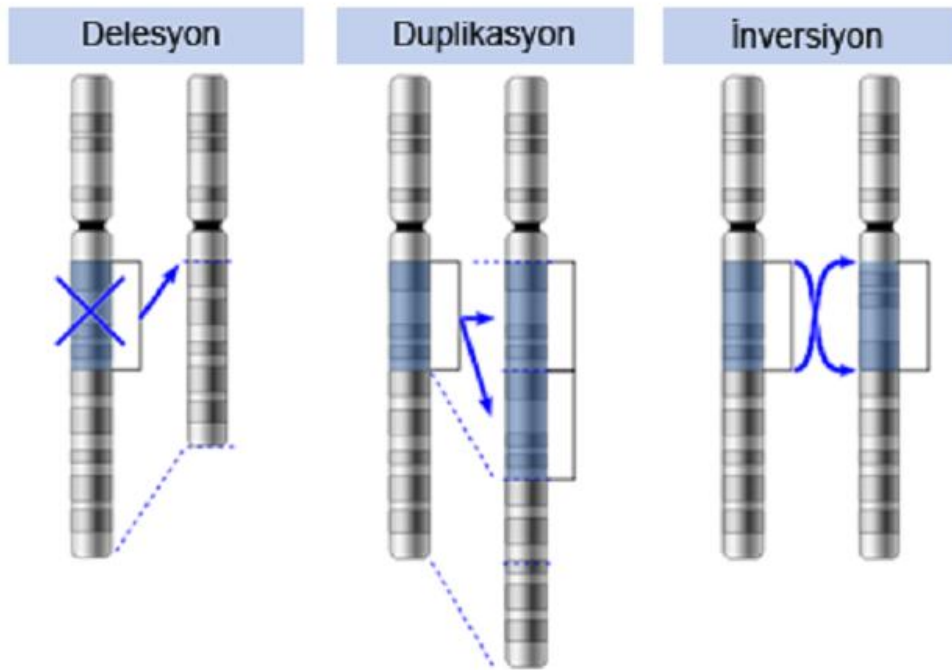
Mutasyon ve rekombinasyon olayları meydana geldikleri hücre üzerinde önemli etkilere sebep olabilir. Örneğin bir gen bölgesinde meydana gelen bir mutasyon, şayet bu genin kodlayacağı proteinin işlevini kaybetmesine sebep oluyorsa bu olay hücrenin ölümüne de sebep olabilir.

Mutasyon en genel anlamıyla genetik materyalde meydana gelen değişimler olarak tanımlanabilir ve kromozomların sayı veya yapılarındaki değişiklikler ile sitolojik olarak kromozom düzeyinde gözlenemeyen ancak bireyin fenotipinde ortaya çıkan farklılıklarla saptanabilen gen mutasyonları olarak iki gruba ayrılabilir [107], [108], [109].

Kromozomlar seviyesinde meydana gelip büyük çaplı genom değişimlerine yol açan mutasyonlardır. Bu mutasyonlar çoğu zaman mikroskop altında gözlemlenebildiği için mikroskobik mutasyon ya da makro mutasyon isimleri ile de adlandırılır. **Kromozom**

mutasyonlarını kromozom sayısı mutasyonları ve kromozom yapısı mutasyonları olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür [110], [111].

Kromozom yapısı mutasyonları; delesyon, duplikasyon, inversiyon ve translokasyon olmak üzere dört grup altında incelenmektedir ve Şekil 4.12’ de gösterilmiştir [104], [107], [111].



Şekil 4. 12 Delesyon, duplikasyon ve inversiyon tipi kromozom yapısı mutasyonları

Mutasyonların diğer kaynağı **mutajen** olarak adlandırılan çeşitli kimyasal ve fiziksel ajanların DNA ile etkileşimidir. Bu etkileşim DNA yapısında ve nükleotitler arasındaki eşleşmelerde değişimlere sebep olur. Bu değişimler çoğunlukla çift zincirli DNA heliksinin sadece bir zincirinde meydana gelir ve tamir edilmemeleri durumunda sonraki replikasyon döngülerinde her iki zincirde de yer alan mutasyonların ortaya çıkışıyla sonuçlanır [104], [106], [107], [110].

4.3 Kimyasal ve Fiziksel Mutajenler

Canlıların yaşam ortamlarında doğal olarak oluşan birçok kimyasal, mutajenik özellik gösterebilir. İnsanoğlunun son yıllarda hızla artan endüstriyel faaliyetleri, bu

maddelerin sayısının da katlanarak artmasına yol açmıştır. Ayrıca radyasyon gibi çeşitli fiziksel ajanların da mutajenik etki gösterdiği bilinmektedir. Yeryüzündeki organizmalar yaşamları boyunca belirli oranlarda bu mutajen ajanların etkisine maruz kalır ve genomları değişik ölçülerde hasar görür.

En geniş anlamda mutajen terimi, mutasyonlara sebep olan fiziksel ya da kimyasal ajanlar olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bu tanım, mutajen maddeleri çevrede bulunan ve hücreyi çeşitli yollarla etkileyen diğer ajanlardan ayırması yönünden önemlidir. Bu ajanlar birbirleriyle bağlantılı olmasına karşın, her grup kendi özel biyolojik etki mekanizmasına sahiptir.

Herhangi bir maddenin mutajenik etkinliğinin, çeşitli yollar kullanılarak ortadan kaldırılması **anti-mutajenite** olarak tanımlanmaktadır [112].

4.4 Mutajenite ve Antimutajenite Çalışmalarında Kullanılan Test Sistemleri

Günlük hayatta sıklıkla kullanılan doğal ya da sentetik kimyasal bileşiklerin büyük çoğunluğu canlıların kalıtsal materyallerinde istenmeyen değişikliklere neden olacak genotoksik ve karsinojenik etkilere sahiptir. Bu kimyasalların olumsuz etkilerinden korunmak; onların tespiti, tanımlanması ve etkilerinin araştırılması ilkelerine dayanmaktadır. Bu bağlamda birçok maddenin mutajenik ve karsinojenik etkilerini ortaya çıkarmak için uygulanabilecek en akılcı yaklaşım, deney hayvanları ile yapılan *in vivo* araştırmalardır. Bu testler, kimyasal maddelerin uygulanmasıyla deney sonuçlarının alınması arasındaki sürenin fazla oluşundan dolayı uzun zamanlı testler olarak da adlandırılmaktadır.

Uzun zamanlı test sistemleri, mutajenite ve kanser araştırmalarında bilinen en hassas ve en güvenilir test sistemleri olmalarına karşın; yüksek maliyet ve zaman gereksinimlerinden dolayı yüzlerce kimyasalın mutajenik ve karsinojenik etkinliklerinin araştırıldığı öncü testlerde kullanışlı değildir.

Bu nedenle araştırmacılar, mutajen veya karsinojen özellikteki kimyasalların bu potansiyellerinin araştırılmasında esas teşkil edebilecek birçok *in vitro* kısa zamanlı test sistemi geliştirmiştir. Bu testlerin uygulama esası; test edilen kimyasal maddelerin

belirli genetik özelliklere sahip sistemlerde belirli sonuçlar vermesi ve elde edilen bu sonuçlarla test materyalinin mutajenik ya da karsinojenik potansiyeli arasındaki ilişkinin kurulmasına dayanır. Ayrıca bu sonuçların insan da dahil birçok canlıya uygulanabilir olması genetik kodun evrenselliği ve mutajenite ile karsinojenite arasındaki korelasyonun yüksek oluşuna bağlanmaktadır [113].

Kısa zamanlı test sistemlerinden elde edilen pozitif sonuçlar, genellikle bu testlerin ardından yapılan uzun zamanlı test sistemlerinin kullanıldığı araştırmalar ile teyit edilmektedir.

4.5 Mikrobiyal Yöntemler

Genellikle bakterilerin kullanıldığı mikrobiyal yöntemler, kısa zamanlı test sistemleri içerisinde yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer alır. Mikroorganizmaların basit besi yerlerinde kolayca üremesi, kısa hayat devirlerine sahip olmaları ve buna bağlı olarak yapılan uygulamaların pratik, hızlı ve düşük maliyetli olması gibi özellikler bu test sistemlerinin genel avantajlarıdır [113].

Mikrobiyal yöntemlerden yaygın olarak kullanılan test sistemlerine, mutant *Saccharomyces cerevisiae* hücrelerinin kullanıldığı maya delesyon testi (Yeast DEL Assay), histidin oksotrofu *Salmonella typhimurium* mutant bakteri ırklarının kullanıldığı AMES/Salmonella test sistemi ve triptofan oksotrofu *Escherichia coli* mutant bakteri ırklarının kullanıldığı E. coli WP2 test sistemi örnek olarak verilebilir [113], [114], [115].

4.5.1 Ames/Salmonella test sistemi

Kısaca Ames testi olarak da adlandırılan Ames/Salmonella test sistemi, 1970'li yılların başında Dr. Bruce Ames ve Dr. Maron tarafından geliştirilmiştir [116]. Bilim dünyasına sunulmasının ardından bu test; uygulamaların kolaylığı, hızlı ve güvenilir sonuçlar verme gibi özelliklerinden dolayı kısa zamanda dünya çapındaki araştırma laboratuvarlarında mutajenite araştırmaları için yaygın olarak kullanılan temel testler arasındaki yerini almıştır [113].

Ames testi, yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1975 yılından 1982 yılına kadar geçen süre içinde beş binden fazla kimyasal bileşenin mutajenik ve karsinojenik etkilerinin araştırılması için kullanılmıştır.

Günümüzde, başta Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya olmak üzere dünya üzerindeki birçok ülkede mutajenlerin ve karsinojenlerin tespiti için yaygın olarak kullanılan bu test sisteminde, *Salmonella typhimurium*LT2 atasal bakteri suşundan *in vitro* mutasyon yöntemleriyle elde edilen **histidin oksotrofları** (his-) kullanılmaktadır.

Bu mutant bakteri suşları, histidin amino asidinin sentezlenmesinden sorumlu gen bölgelerini içeren his operonunda çeşitli gen mutasyonları taşırlar. Ames testi kullanılarak yapılan mutajenite çalışmalarının temeli; mutajenik aktivite gösteren maddelerin, mutant bakterileri DNA'sı ile etkileşimi sonucunda his operonunda geri mutasyonlar meydana getirmesine dayanır. His operonunda meydana gelen bu geri mutasyonlar, bakterilerin histidini sentezleyebilen prototrof formlarına dönüşmeleri ile sonuçlanmaktadır. Bu açıklamalardan da anlaşılacağı gibi; yapılan deneyler sonucunda oksotrof özellikteki mutant bakterilerden prototrofların oluşması, test materyalinin mutajenik potansiyeli ile doğrudan ilişkilendirilebilir. Buna ilaveten yapılan çeşitli modifikasyonlar bu test sisteminin, mutajen veya karsinojen özellikteki maddelerin DNA ile etkileşimini önlemek yoluyla bu özelliklerini ortadan kaldıran antimutajen ya da antikarsinojen maddelerin tayini için de kullanılmasına olanak sağlamıştır [117], [118], [119], [120].

4.5.2 Escherichia coli WP2 test sistemi

Önemli bakteriyel geri mutasyon testlerinden bir diğeri olan *E. coli* WP2 test sistemi, ilk kez 1976 yılında Green ve Muriel isimli araştırmacılar tarafından; kimyasal maddelerin mutajenik ve antimutajenik potansiyellerinin araştırılması amacıyla geliştirilmiştir [121].

Birçok araştırma laboratuvarında Ames/Salmonella testi ile birlikte uygulanan bu test sisteminde, triptofan oksotrofu olan *E. coli* bakteri suşları kullanılmaktadır. Bu suşlar ile yapılan genomik düzeydeki araştırmalar; mutajenite ve antimutajenite testlerinde en

sık kullanılan E. coli WP2, WP2(pKM101), WP2uvrA ve WP2uvrA (pKM101) suşlarının da dahil olduğu her bir test suşunun, triptofan sentezindeki önemli enzimlerden birini kodlayan trpE geninde AT baz değişimi nokta mutasyonu taşıdığını göstermiştir. Bu mutasyonu taşıyan E. Coli test suşlarında görülen triptofan oksotrofluğunun sebebi; meydana gelen AT baz değişiminin, trpE gen bölgesinde bir ochre (anlamsız, non-sense) mutasyonla sonuçlanması ile açıklanmaktadır [114].

Ayrıca E. coli WP2uvrA test suşunda triptofan mutasyonuna ek olarak uvrA mutasyonu, E. coliWP2(pKM101) suşunda pKM101 plazmiti ve E. coli WP2uvrA (pKM101) test suşunda ise hem uvrA mutasyonu hem de pKM101 plazmiti bulunmaktadır. Yeni nesil test bakterileri olarak tanımlanan bu suşlardaki ekstra mutasyonların varlığı, Ames/Salmonella test sisteminde kullanılan bakteri suşlarında da olduğu gibi, bakterilerin çeşitli mutajenlere karşı olan hassasiyetlerinin artması ile sonuçlanmıştır [114].

DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

β -aminokarbonillerin hazırlanmasında klasik bir metot olan Mannich reaksiyonu, organik kimyada farmasötik ve doğal bileşiklerin sentezinde kullanılan en önemli temel reaksiyonlardan birisidir. Son yıllarda direkt tip katalitik Mannich reaksiyonundaki gelişmeler çok dikkat çekmektedir. Su gibi toksik olmayan çözücü ortamı, enerji tasarrufu sağlayan mikrodalga ısıtması ve triflat gibi katalizörler ile çok bileşenli tek-kap gibi çevre dostu metotlar kullanılarak reaksiyonların gerçekleştirilmesine çalışılmıştır.

Son zamanlarda Lewis asitinin yeni bir tipi olarak nadir toprak metal triflat $[Yb/Sc/Bi(OTf)_3]$ katalizli organik sentezler geliştirilmiş ve birçok reaksiyonlara uygulanmıştır. Triflatların birçok karakteristik özelliği vardır ki, bunlar sulu çözücülerde kimyasal yapısı değişmeksizin diğer bir madde veya maddelerle karışabilen kuvvetli Lewis asitleri gibi davranmaktadırlar.

Bu nedenle, doktora çalışmalarım sırasında Mannich reaksiyonu ile ilgili kapsamlı bir literatür araştırması yapılmış ve substitue aldehitler, substitue aminler ve siklohekzanon kullanılarak oda sıcaklığında klasik, ultrasound destekli, yüzey aktif madde içeren klasik ve mikrodalga gibi 4 farklı yöntem ile triflat katalizörlüğünde uygun yeni β -aminoketon bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca bazı sentezlenen bileşikler için mutajenik, anti-mutajenik ve anti-tümör aktiviteleri ile ilgili biyolojik çalışmalar yapılmıştır.

5.1 Materyal ve Yöntem

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5. 1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler Listesi

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Aseton	Teknik	-----
Dietil Eter	Merck	100926
Diklorometan	Merck	106049
Dimetil sülfoksit-D6	Merck	103424
Etanol	Merck	818760
Etil Asetat	Teknik	-----
Kloroform	Merck	822265
Metanol	Merck	822283
n-Hekzan	Teknik	-----
n-Hekzan	Merck	101782
Toluen	Merck	818765
Bizmut(III) triflat	Alfa Aesar	L19687
<i>p</i> -Toluidin	Merck	808315
4-Aminobenzil siyanür	Aldrich	A4205
Sikloheksanon	Merck	102888
Triton X 100	Merck	108603
Triton X 114	Aldrich	93422
SLES	Aldrich	28995

Çizelge 5. 1 (Devam) Kullanılan Kimyasal Malzemeler Listesi

CTAB	Sigma	83935
Benzaldehit	Merck	801756
4-Bromobenzaldehit	Merck	804146
4-Klorobenzaldehit	Merck	802453
4-Nitrobenzaldehyt	Merck	806766
3-Nitrobenzaldehyt	Merck	806765
2-Nitrobenzaldehyt	Merck	822293
4-Klorobenzaldehit	Merck	802453
2,4-Diklorobenzaldehit	Merck	820433
Tiyofen-2-karbaldehyt	Merck	808161
Tiyofen-3-karbaldehyt	Alfa Aesar	A14623
Piridin-4-karbaldehyt	Aldrich	P62402
Ferrosen-karboksaldehyt	Aldrich	122459
Kalsiyum klorür	Merck	102379
Deniz kumu	Merck	107711
Silikajel-60	Merck	107739
TLC Plaka	Merck	105554
Kalsiyum sülfat	Merck	101987
Magnezyum sülfat	Merck	106067

Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin çözücüsünden ayırma işlemleri ve çözücülerin geri kazanılması amacıyla, “IKA” marka “RV 05 ST 1BP” model ve “Heidolph” marka “Laborota 4000” model olan döner buharlaştırıcılar kullanılmıştır.

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60 (70-230 mesh)” ; TLC’ de floresans indikatörlü “Merck 5554” silikajel tabakalar; preparatif tabaka hazırlanmasında “Merck Silikajel 60 HF 252” ile “Camag 254/366 nm” Uv lamba kullanılmıştır.

Ultrasound ile yapılan sentezler Yıldız Teknik Üniversitesi Organik Kimya Laboratuvarı’ nda bulunan “İntersonik” marka ultrasonik temizleyici “MIN4” modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Cihazın frekansı 25 kHz, ultrasound çıkış gücü 100 W, ısıtma gücü 200 W şeklindedir.

Mikrodalga ile yapılan sentezler Yıldız Teknik Üniversitesi Fizikokimya Anabilim Dalı’ na ait olan “Milestone Start Synth Microwave Synthesis Labstation” cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Saflaştırılan maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası tayin etme cihazında açık kapiler tüplerle tayin edilmiştir ve termometre düzeltilmesi yapılmamıştır.

İnfrared (FTIR) spektrumları ATR başlığı takılarak “Philips PU 9714” cihazıyla, “Perkin-Elmer Spectrum One” programı kullanılarak, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuvarı’ nda alınmıştır.

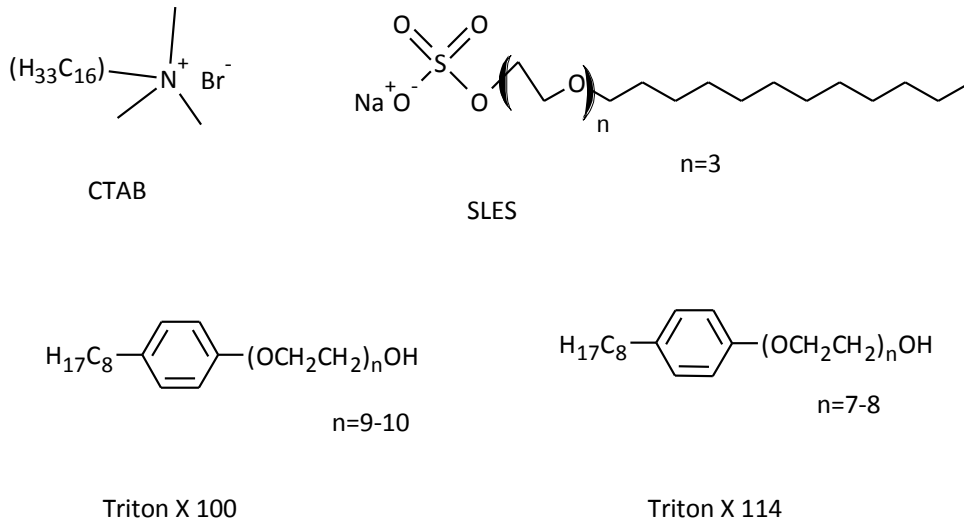
Nükleer Manyetik Rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C ve D_2O değişimli ^1H NMR) İstanbul Üniversitesi İleri Teknikler Laboratuvarı’ nda “Varian Unity Inova-500 MHz” ve Yıldız Teknik Üniversitesi NMR Laboratuvarı’ nda “Brucker-500 MHz” cihazları ile kloroform-d (CDCl_3) ya da dimetil sülfoksit (DMSO) çözücülerini kullanılarak alınmıştır.

Kütle Spektrumları (MS) İstanbul Üniversitesi İleri Teknikler Laboratuvarı’ nda “Finnigan Trace GC Ultra” cihazı ile alınmıştır.

Sentezlenen maddelerin elementel analizleri İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarı'nda "Thermo Finnigan Flash Ea 1112 Series" elementel analiz cihazı ile yapılmıştır.

5.1.2 Yüzey Aktif Maddelerin Hazırlanması

Kullanılan yüzey aktif maddelerin (Triton X 100, Triton X 114, CTAB ve SLES) öncelikle % 20 oranındaki sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Bunun için 10 ml madde üzerine H₂O eklenmiş ve iyice çözülmesi sağlanmıştır. Çözünme işleminin vorteks ile yapılması çok daha iyi sonuçlanmaktadır. Kullanmadan önce her seferinde çalkalanmış ve köpüklü üst kısmın altında kalan sulu kısımdan pipet yardımıyla alınmıştır. Hazırlanan çözeltilerden su ile seyreltme yaparak % 10 ve sonrasında % 5 oranında hazırlanmıştır. Tüm bu çalışmalarda 50 ml'lik Falcon deney tüpleri kullanılmıştır.



Şekil 5. 1 Kullanılan yüzey aktiflerin molekül yapıları

5.1.3 Uygulanan Yöntemler

Bizmut(III) triflatın sulu çözeltisinin katalizör olarak kullanıldığı Mannich reaksiyonunda, çalışma boyunca 4 farklı yöntem incelenmiştir. Araştırmalara klasik yöntem ile başlanmış, ultrasound yöntemi ile devam edilmiştir. Farklı yüzey aktif maddelerin denenmesinden sonra Triton X 100 ile çalışmalara devam edilmiştir. Son olarak mikrodalga yöntemiyle denemeler yapılarak çalışmalar tamamlanmıştır. Uygulanan yöntemlerle ilgili detaylı açıklamalar aşağıda yapılmıştır.

5.1.3.1 Klasik Yöntem ile Mannich Reaksiyonu

100 ml' lik balona % 5 mmol bizmut triflat eklenir ve 2 ml su içerisinde çözülmesi sağlanır. Hazırlanan çözelti üzerine 1 mmol aldehit, 1 mmol amin eklenir. Karışıma 1-2 mmol sikloheksanon damlalıkla damlatılır ve tüm karışım çözelti içerisine alınmış olur. Manyetik karıştırıcı ile karıştırma sonucu, reaksiyon süresi yaklaşık olarak ortalama 24 – 48 saat arasında sürmektedir. TLC kontrolü ile reaksiyonun bittiği anlaşılır ve sonlandırmak için üzerine uygun miktarda etil asetat ilavesi yapılır. Ekstraksiyon işlemi etil asetat ve su kullanılarak yapılır ve organik faz toplanır. Tekrar su ve brine ile yıkanan organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur ve süzülür. Süzüntüdeki çözücü döner buharlaştırıcı ile vakum altında ısıtma yapılarak uzaklaştırılır ve karışım halinde ürün elde edilir. Genellikle hekzan/etil asetat kolon kromatografisinin farklı oranlarında (3-8/1) saflaştırılarak uygun β -aminoketon bileşikler elde edilir.

5.1.3.2 Ultrasound Destekli Mannich Reaksiyonu

Öncelikle ultrasonik sentez sırasında kullanılan su soğutma düzeneği hazırlanmalıdır. Bunun için akvaryum pompası ile su devri sürekliliği sağlayacak ve ultrasonik banyo içerisindeki suyun ısınmasını engelleyecek olan düzenek kurulur. Reaksiyon için gerekli olan başlangıç maddeleri % 5 mmol bizmut triflat, 1 mmol aldehit, 1 mmol amin, 1 mmol sikloheksanon ve 2 ml su 100 ml' lik balona birlikte eklenir. Balona bir geri soğutucu takılarak, ultrasonik cihazın tam ortasına ve cihazın dibine değmeyecek

şekilde daldırılır. Bilindiği üzere, ultrasonik cihazın en aktif yeri burasıdır ve en yüksek verim burada elde edilmektedir. Reaksiyon durumu TLC ile kontrol edilir. Reaksiyonun sonlandırılması etil asetat ilavesi ile yapılır. Genel olarak etil asetat ve su ile ekstraksiyon yapılır, organik faz ayrılır. Ayrılan organik faz tekrar su ve brine ile yıkanır, $MgSO_4$ ya da $CaSO_4$ gibi kurutuculardan eklenerek kurutulur ve süzülür. Döner buharlaştırıcı yardımı ile vakum altında çözücüler uçurularak elde edilen karışım, uygun oranlarda hazırlanan hekzan/etil asetat çözücülerıyla kolon kromatografisi yapılır. Böylece uygun β -aminoketon bileşiği elde edilir.

5.1.3.3 Yüzey Aktif Madde ile Mannich Reaksiyonu

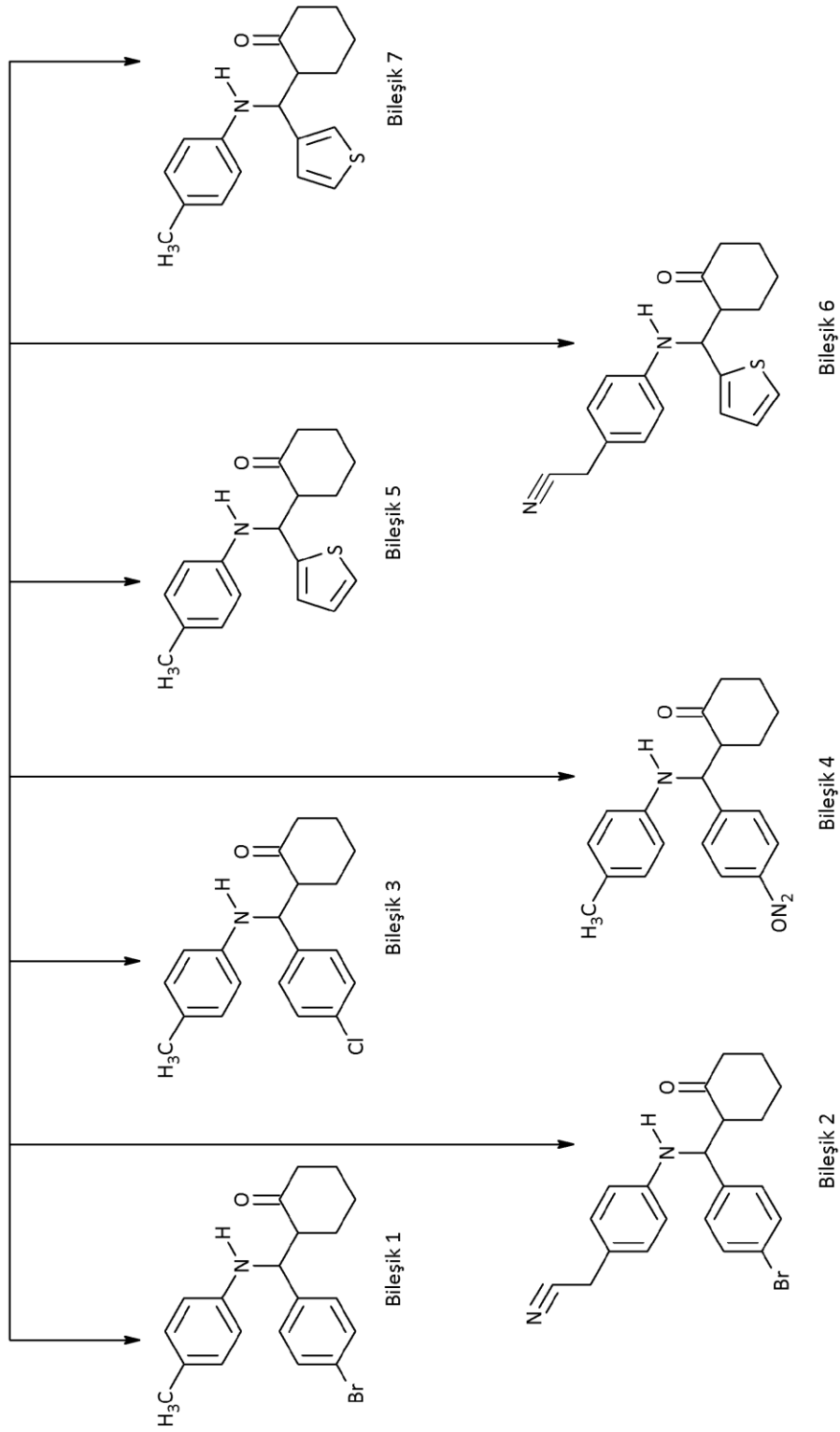
Bu yöntem için, 100 ml' lik balon içerisine % 5 mmol bizmut triflat alınır ve üzerine su yerine daha önceden belirli oranda hazırlanmış olan yüzey aktif maddenin sulu çözeltisi eklenir. Çözünen triflatın üzerine 2,5 mmol aldehit, 2,5 mmol amin ve 2,5 mmol sikloheksanon sırasıyla eklenir. Manyetik karıştırıcı ile yüksek hızlı karıştırma yapılarak reaksiyon ortamı köpürmesi sağlanır ve bu sulu miselli ortam içerisinde reaksiyon gerçekleşir. Reaksiyonun bittiğine TLC ile kontrol edilerek karar verilir. Yaklaşık olarak ortalama reaksiyon süresi 1 saat kadardır. Reaksiyonu sonlandırmak için balona saf su eklenir. Saf su içerisinde ürün hemen çökelek halinde gözükmemektedir. Basit olarak süzme işlemi yapılır ve çökelek su ile yıkanır. Köpüklerden arınan çökelek kurumaya bırakılır ve sonunda saf ürün olarak uygun β -aminoketon bileşiği elde edilir.

5.1.3.4 Mikrodalga Destekli Mannich Reaksiyonu

Mikrodalga cihazıyla çalışmak için özel aparatlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamız da kullanılan dikey cam aparatın içerisinde karışımın 50-75 ml şeklinde hazırlanmış olması gerekmektedir. Bunun için benzer şekilde hazırlanan tek-kap sentezi için % 5 mmol triflatın üzerine 10 mmol aldehit, 10 mmol amin ve 20 mmol üzerinde sikloheksanon eklenmiş geri kalanı su ile tamamlanmıştır. Denemelerde serbest ısıtma sonucu, 1-2 dk içerisinde $100\ ^\circ C$ ' ye ulaşılmıştır. 50 W gücünde $40\ ^\circ C$ geçmeyen

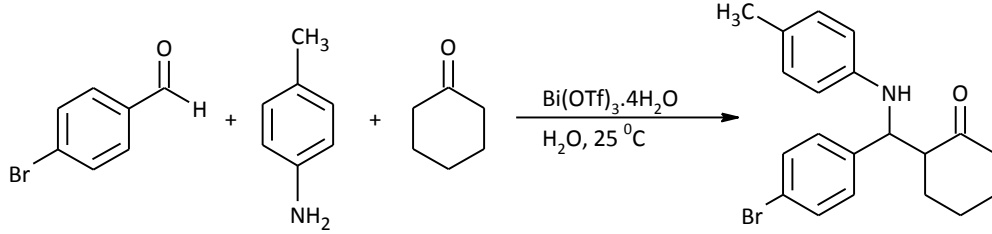
sıcaklıkta ortam ile 1 saat süre içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonlar denenmiştir. 100 °C olan suyun kaynama noktasını geçmeyen denemelerde elde edilen çökelek süzölmüş ve saflaştırma işlemleri uygulanmıştır.

5.2 Sentezlenen Bileşikler



Şekil 5. 2 Klasik ve ultrasound yöntemi ile hazırlanan bileşikler

5.2.1 Bileşik 1: 2-{{4-Bromofenil}[4-metilfenil]amino}metil}sikloheksanon (C₂₀H₂₂BrNO)



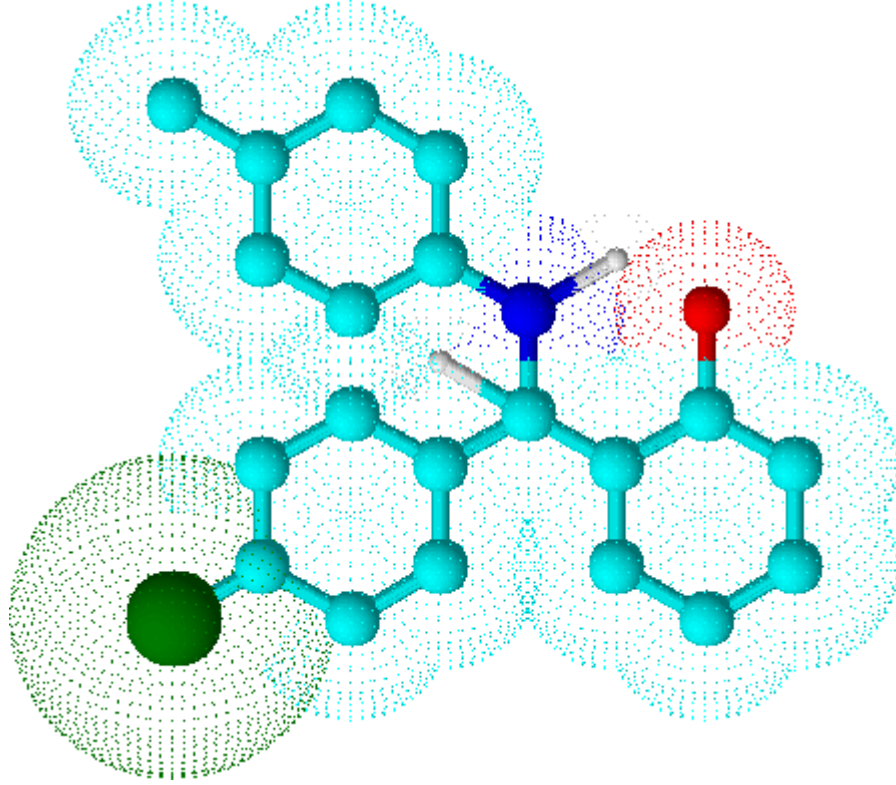
Şekil 5. 3 Bileşik 1' in sentezi

4-Bromobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü sulu ortamda klasik ve ultrasound yöntemleri ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 1** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 3:1 (n-heksan/etil asetat) karışımı kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 372.30 g/mol, erime noktası 119.3-120.1 °C olan bileşiğin rengi beyaza yakındır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.2' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 2 Bileşik 1' in çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.1.1 Bileşik 1' in Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 5. 4 Bileşik 1' in molekül yapısı

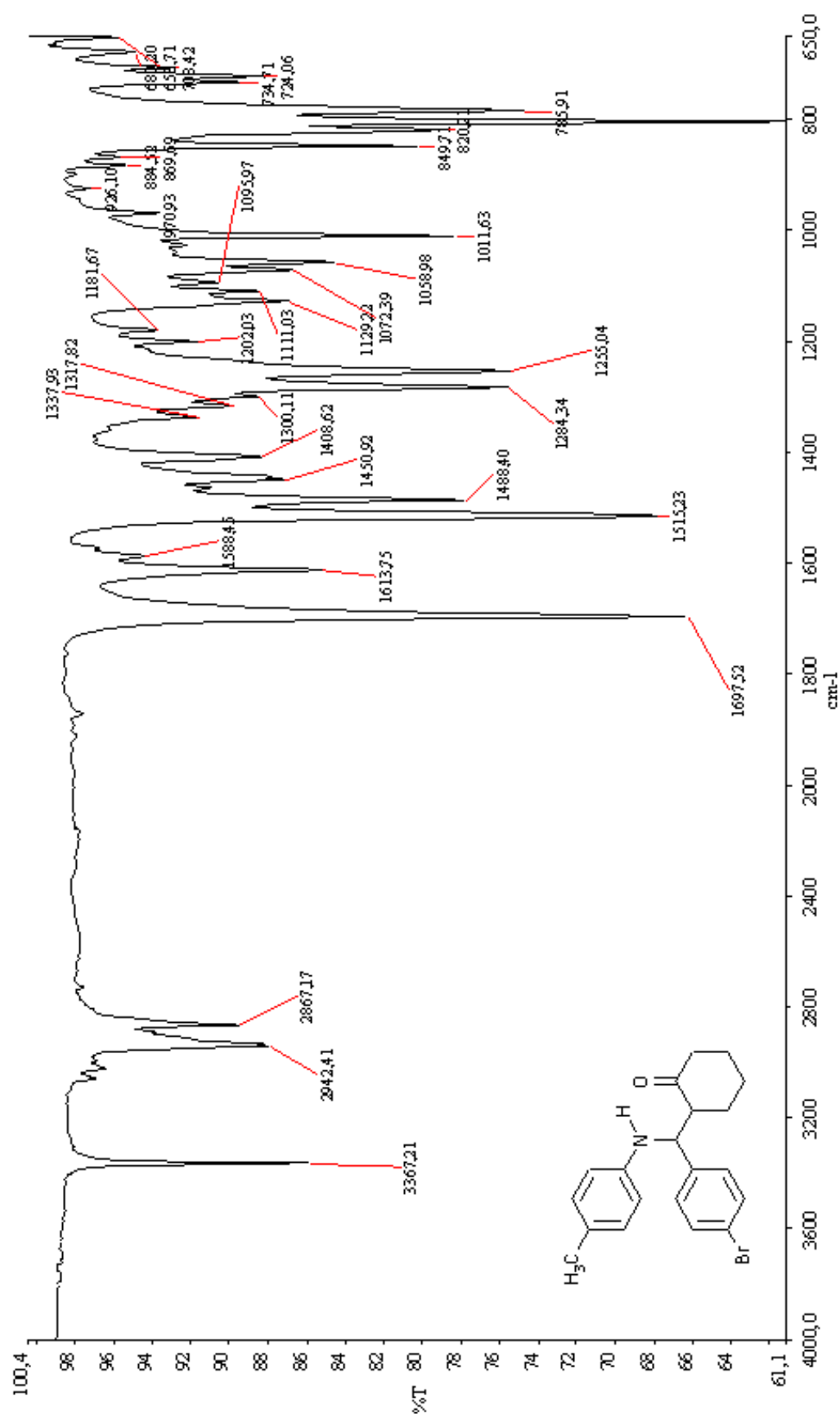
FTIR $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3367 (sekonder amin, NH gerilimi), 3090 (aromatik, =CH gerilimi) 2942 ve 2867 (alifatik, C-H gerilimleri), 1697 (C=O gerilimi), 1613 ve 1515 (aromatik, C=C gerilimi), 1255 (C-O gergin halka gerilimi), 1011 (C-N salınımı), 810 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri)

^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 1.21–1.82 (m, 6H), 2.28–2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.69–2.74 (m, 1H), 4.72–4.74 (t, 1H, $J = 8.30$ Hz), 5.80–5.82 (d, 1H, $J = 8.29$ Hz, D_2O ile değişebilen proton), 6.42–6.44 (d, 2H, $J = 8.29$ Hz), 6.74–6.76 (d, 2H, $J = 8.29$ Hz), 7.34–7.36 (d, 2H, $J = 7.79$ Hz), 7.43–7.45 (d, 2H, $J = 8.30$ Hz)

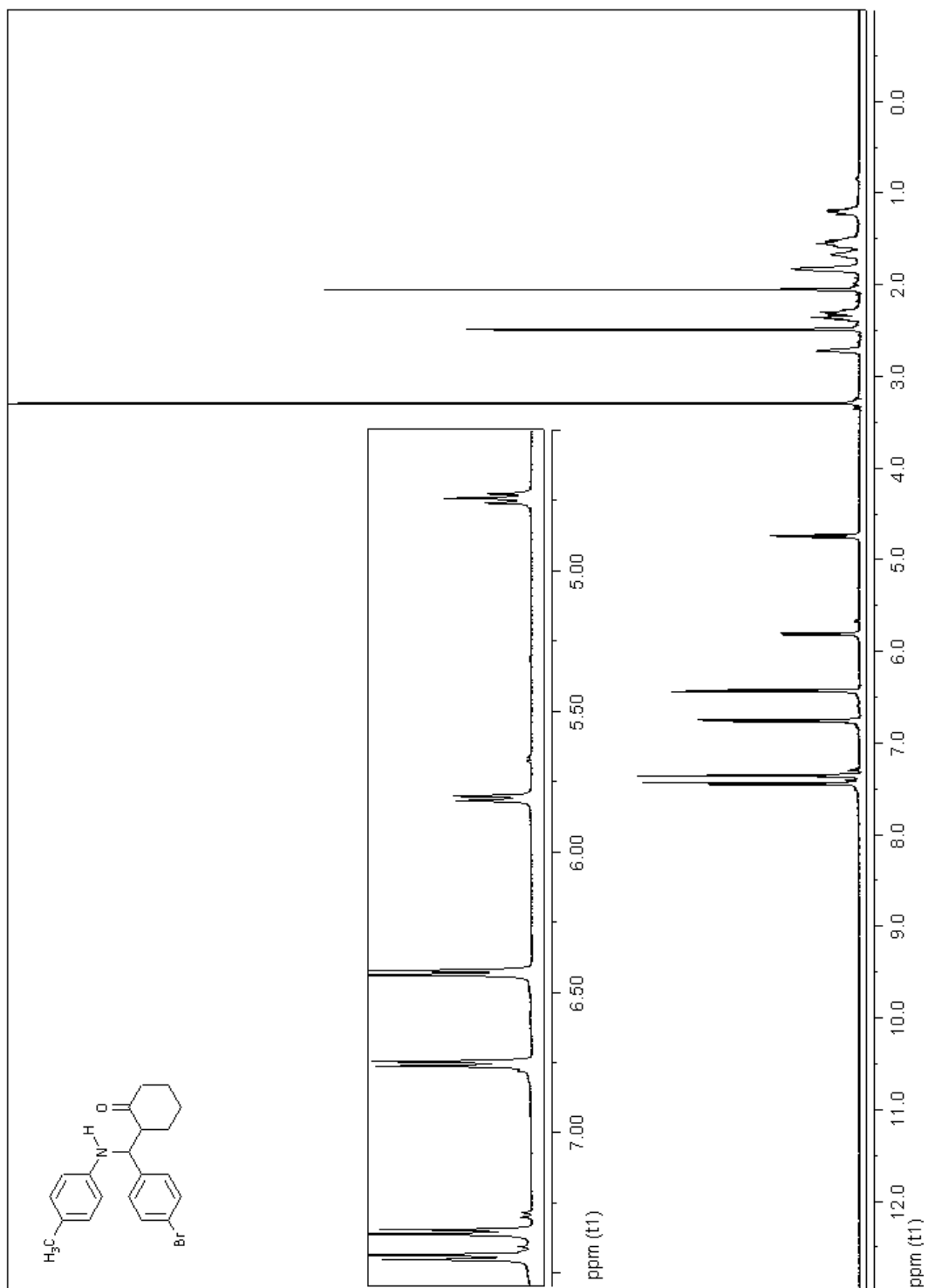
^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 20.7, 23.6, 28.5, 31.1, 41.6, 56.1, 56.7, 113.9, 120.4, 125.1, 129.8, 130.5, 131.6, 142.6, 146.1, 211.4

Kütle Spektroskopisi m/z (ESI) 374 (M^+), 354, 276, 264

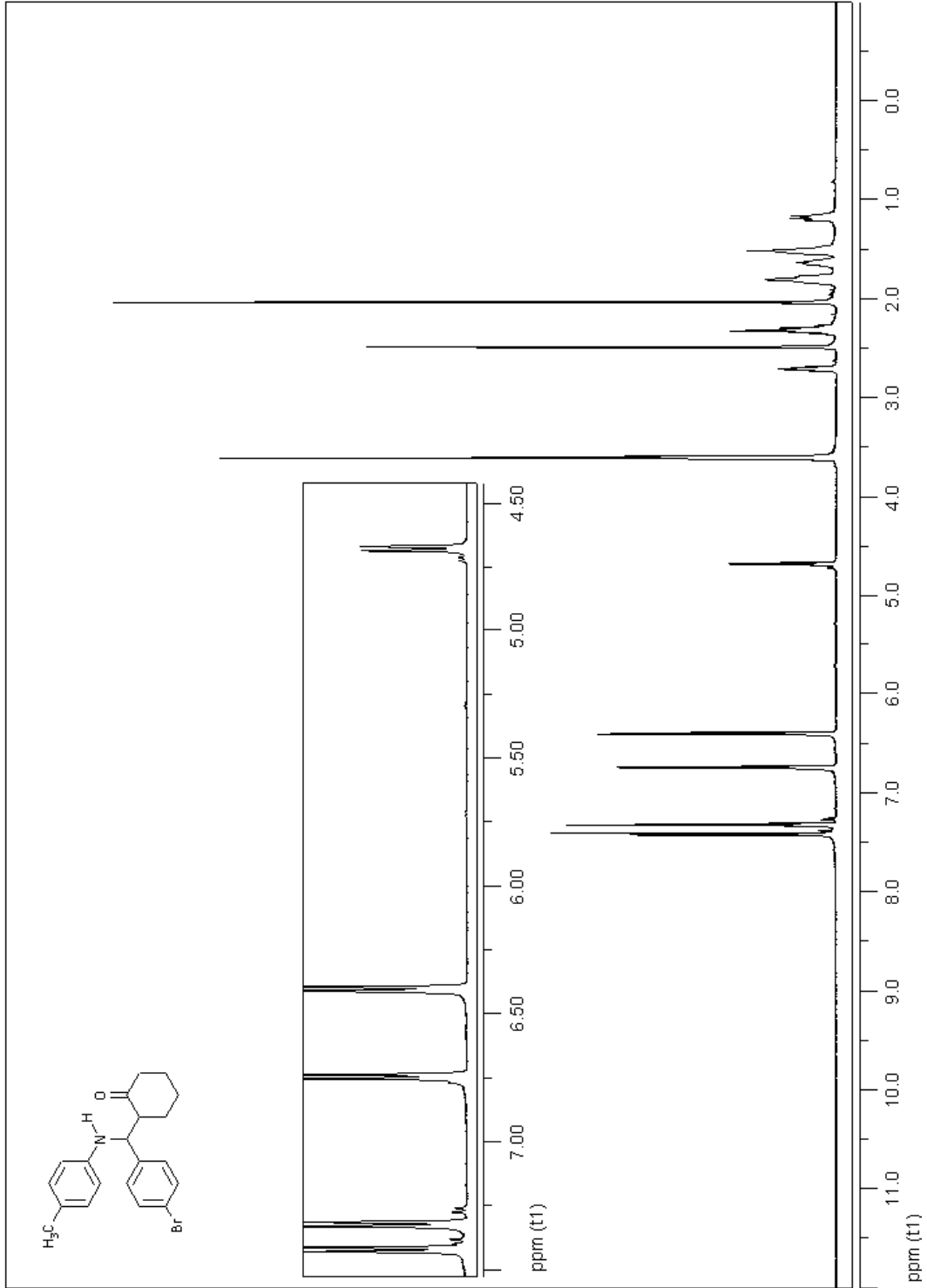
Elementel Analiz *Teorik* : C(64.5%) H(6.0%) *Bulunan* : C(64.3%) H(6.0%)



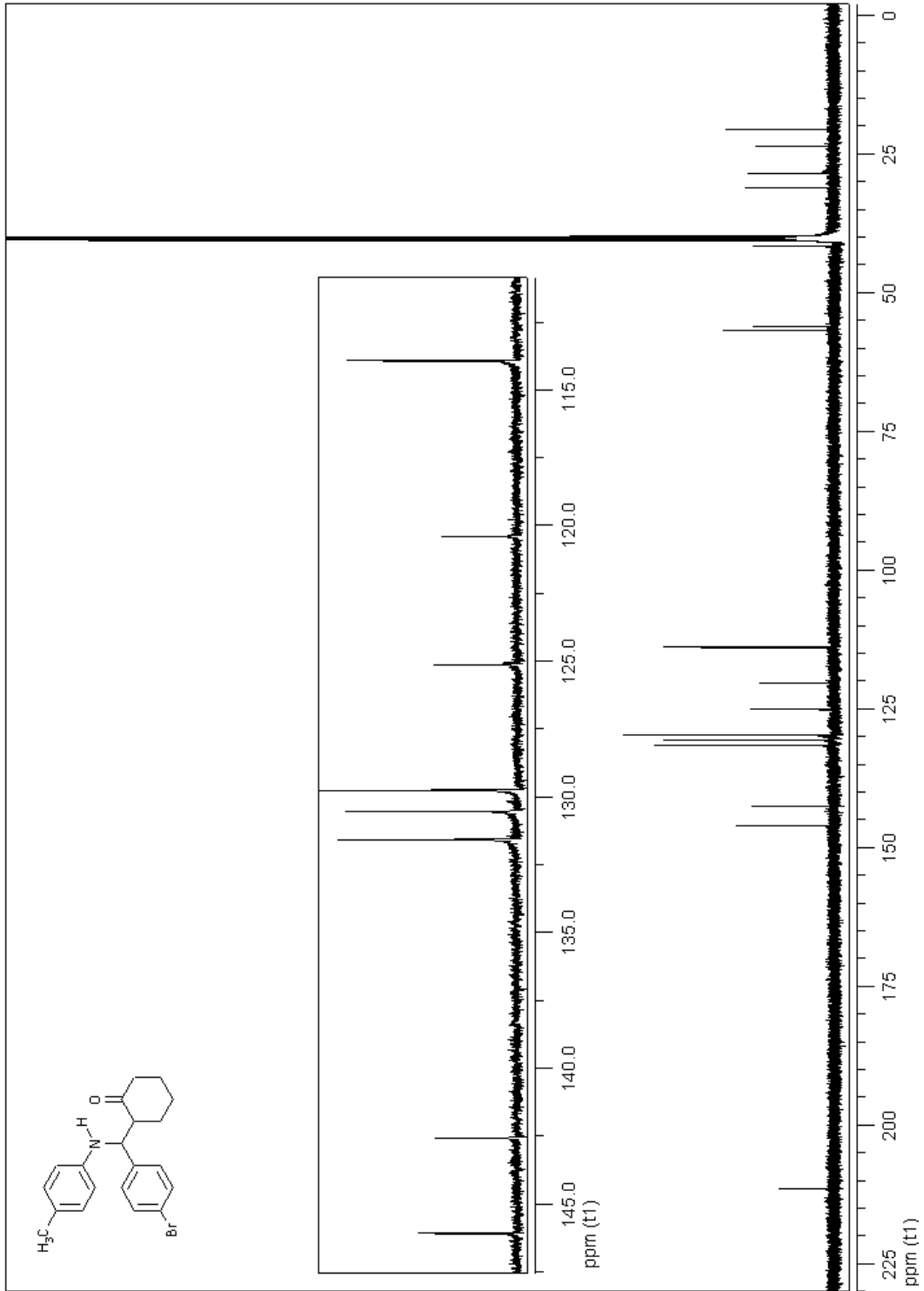
Şekil 5. 5 Bileşik 1' in FTIR spektrumu



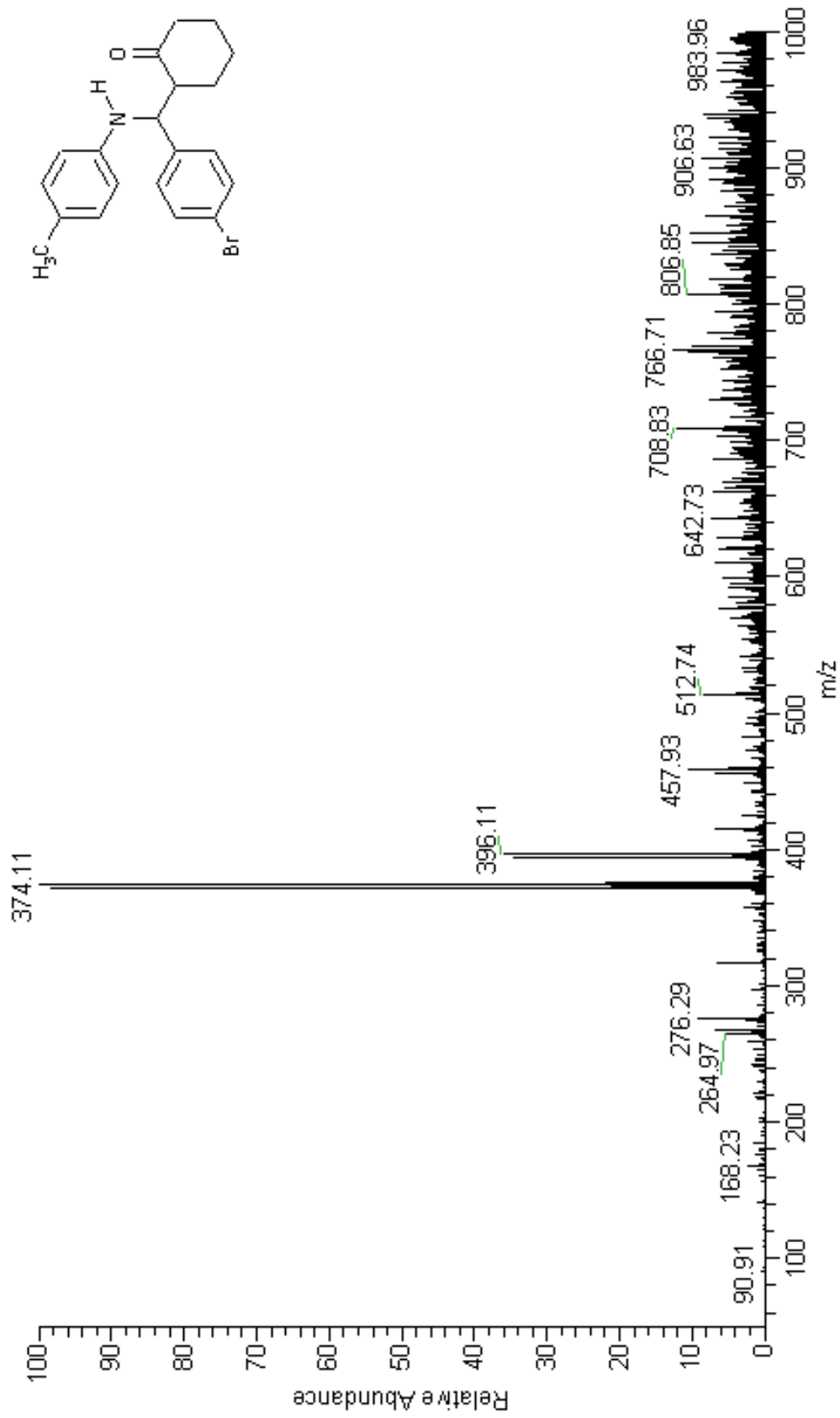
Şekil 5. 6 Bileşik 1' in ¹H NMR spektrumu



Şekil 5. 7 Bileşik 1' in D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu

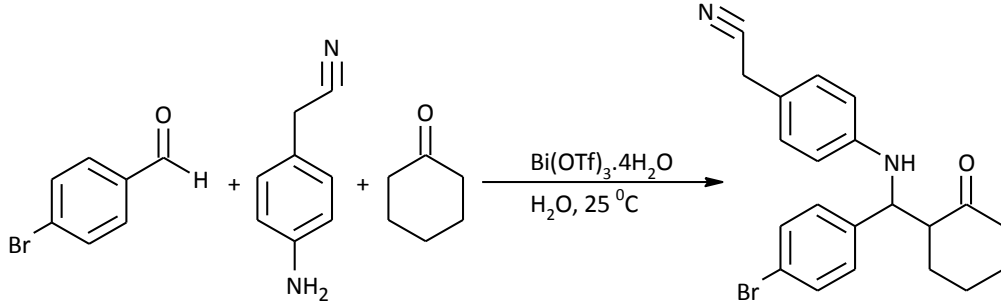


Şekil 5. 8 Bileşik 1' in ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 9 Bileşik 1' in kütle spektrumu

5.2.2 Bileşik 2: (4-{[4-Bromofenil](2-oksosikloheksil)metil]amino}fenil)asetonitril
(C₂₁H₂₁BrN₂O)



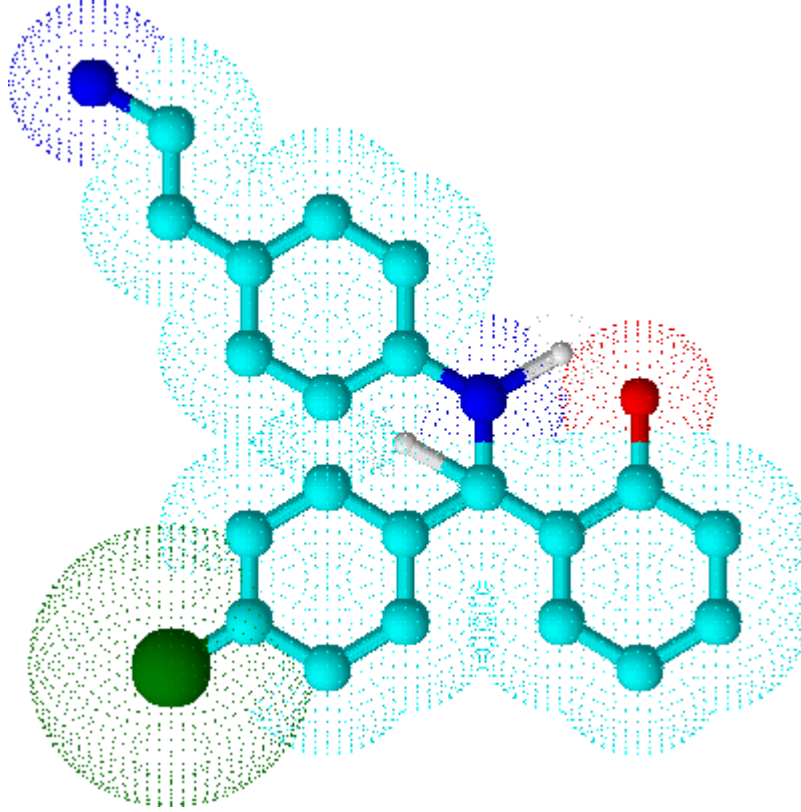
Şekil 5. 10 Bileşik 2' nin sentezi

4-Bromobenzaldehit, 4-aminobenzil siyanür ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü sulu ortamda klasik ve ultrasound yöntemleri ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 2** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 2:1 (n-hekzan/etil asetat) karışımı kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 397.31 g/mol, erime noktası 114.3-115.9 °C olan bileşiğin rengi açık sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.3' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 3 Bileşik 2' nin çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.2.1 Bileşik 2' nin Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 5. 11 Bileşik 2' nin molekül yapısı

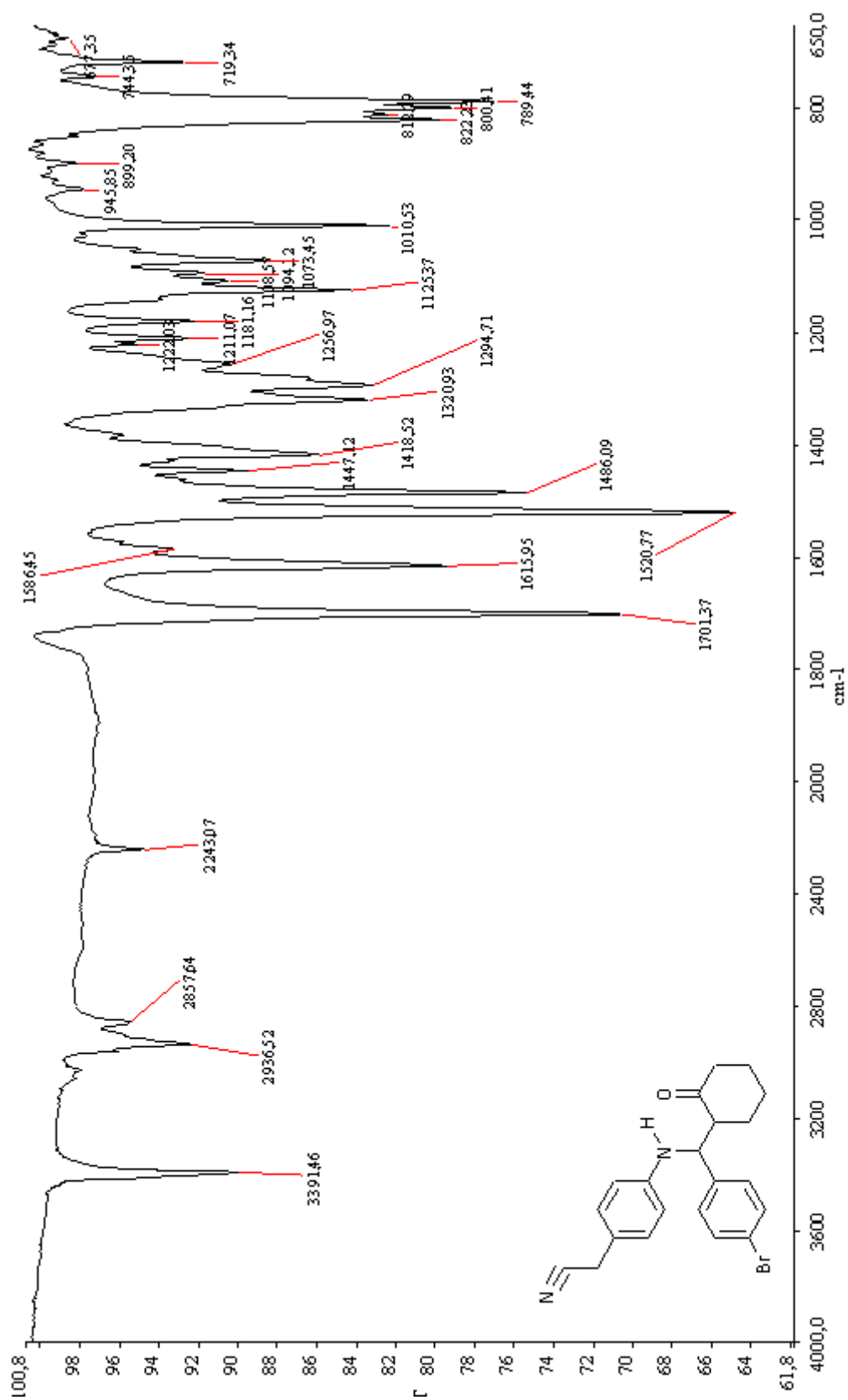
FTIR: $\nu_{\max}(\text{ATR})/\text{cm}^{-1}$ 3391 (sekonder amin, NH gerilimi), 3090 (aromatik, =CH gerilimi) 2936 ve 2857 (alifatik, C-H gerilimleri), 2243 (C-N üçlü bağ) , 1701 (C=O gerilimi), 1615 ve 1520 (aromatik, C=C gerilimi), 1256 (C-O gergin halka gerilimi), 1010 (C-N salınımı)

^1H NMR $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz; DMSO; Me}_4\text{Si})$ 1.29–1.84 (m, 6H), 2.27–2.30 (m, 2H), 2.73–2.78 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 4.74–4.82 (m, 1H), 5.99-6.01 (d, 1H, $J = 7.32$, *sin*, D_2O ile değişebilen proton), 6.14–6.16 (d, 1H, $J = 7.32 \text{ Hz}$, *anti*, D_2O ile değişebilen proton), 6.51–6.54 (d, 2H, $J = 8.88 \text{ Hz}$), 6.91–6.94 (d, 2H, $J = 8.79 \text{ Hz}$), 7.28–7.49 (m, 4H)

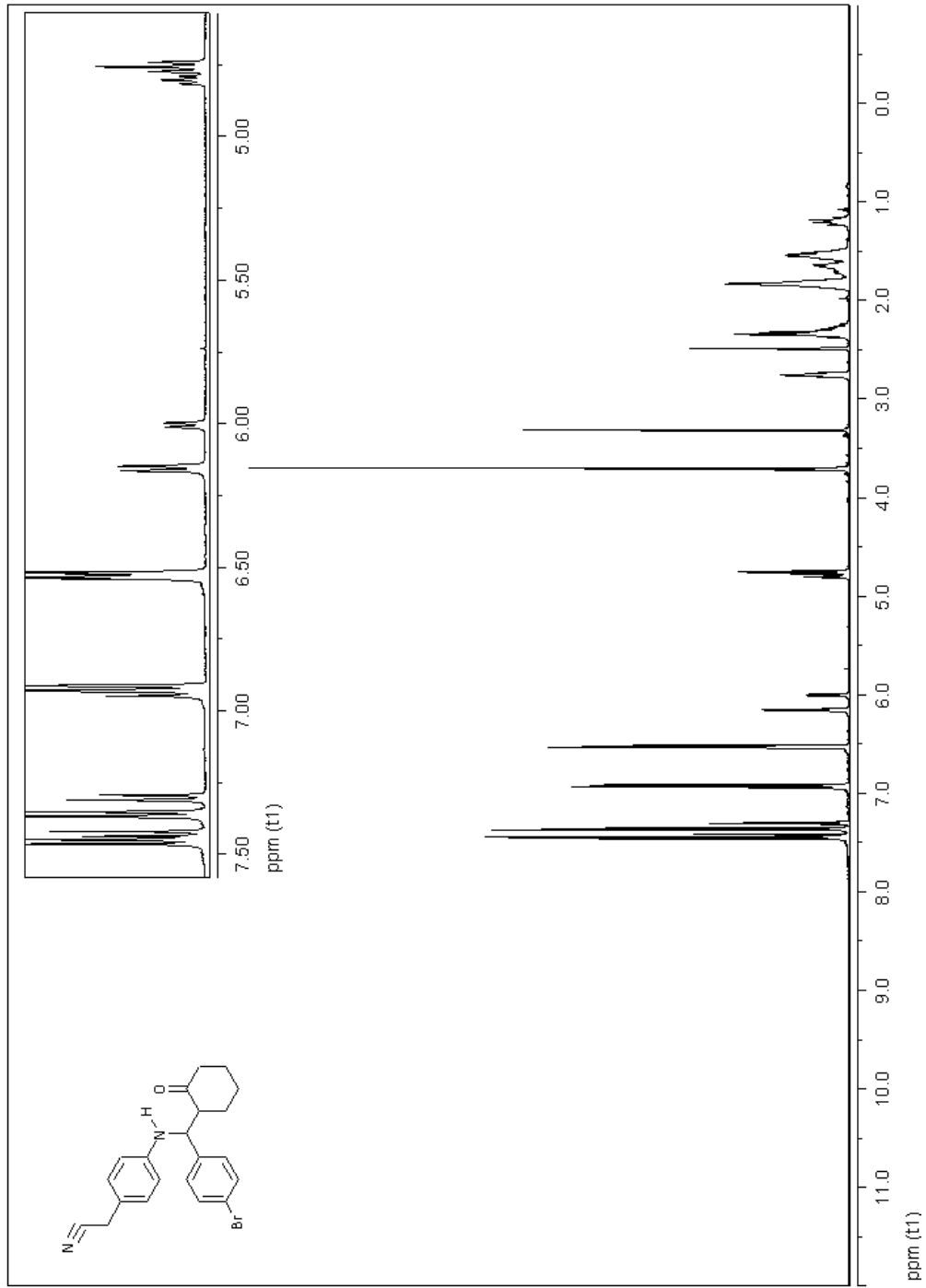
^{13}C NMR $\delta_{\text{C}}(500 \text{ MHz; DMSO; Me}_4\text{Si})$ 22.2, 23.8, 24.2, 27.4, 28.1, 28.5, 31.2, 41.8, 42.0, 55.1, 55.8, 56.6, 56.9, 113.9, 114.0, 118.5, 118.6, 120.2, 120.4, 120.5, 129.2, 130.1, 130.5, 131.6, 131.7, 142.2, 143.1, 147.9, 148.1, 210.3, 211.3

Kütle Spektroskopisi m/z (ESI) 398 (M^+), 299, 264

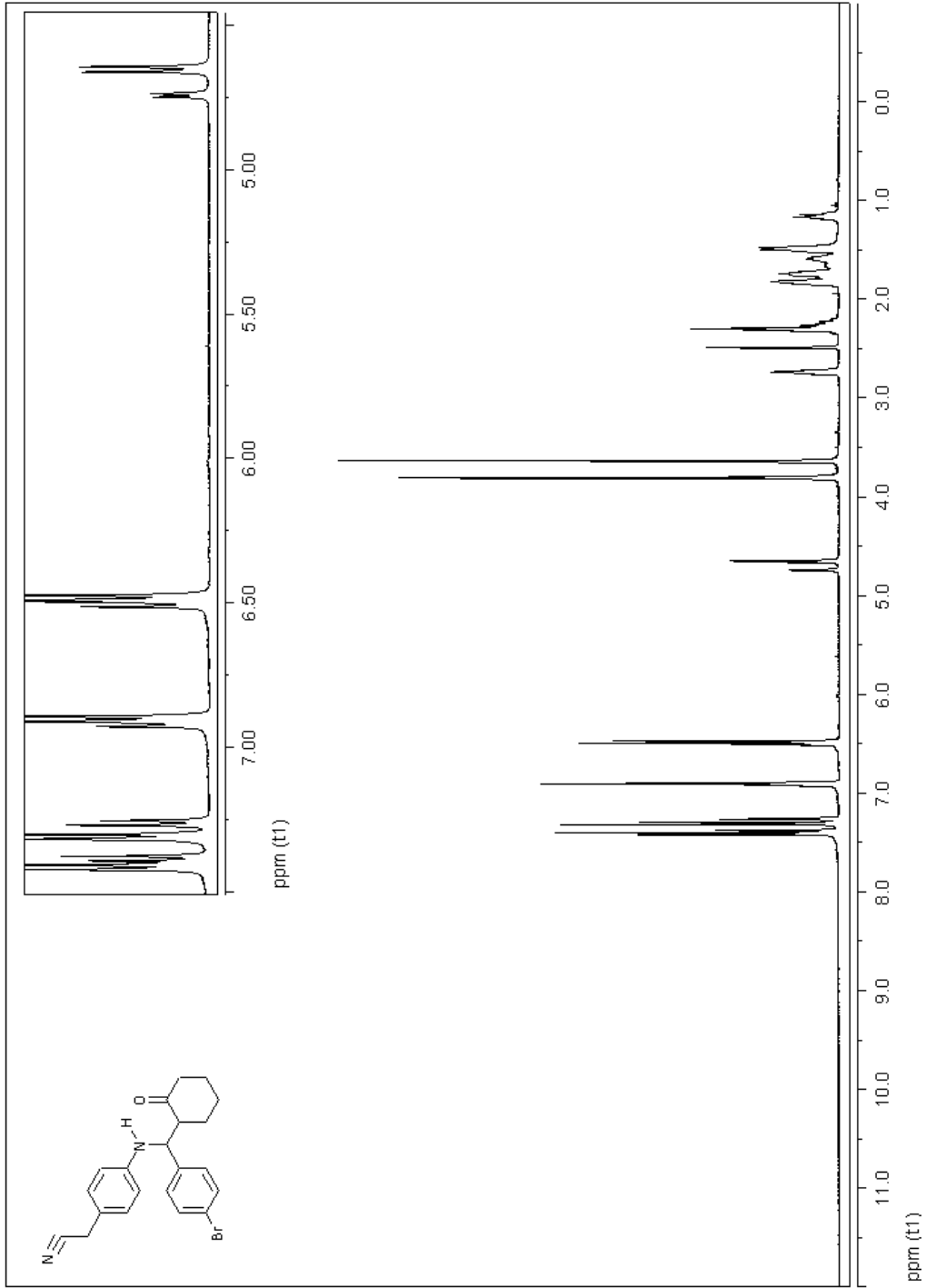
Elementel Analiz *Teorik* : C(63.5%) H(5.3%) *Bulunan* : C(63.4%) H(5.4%)



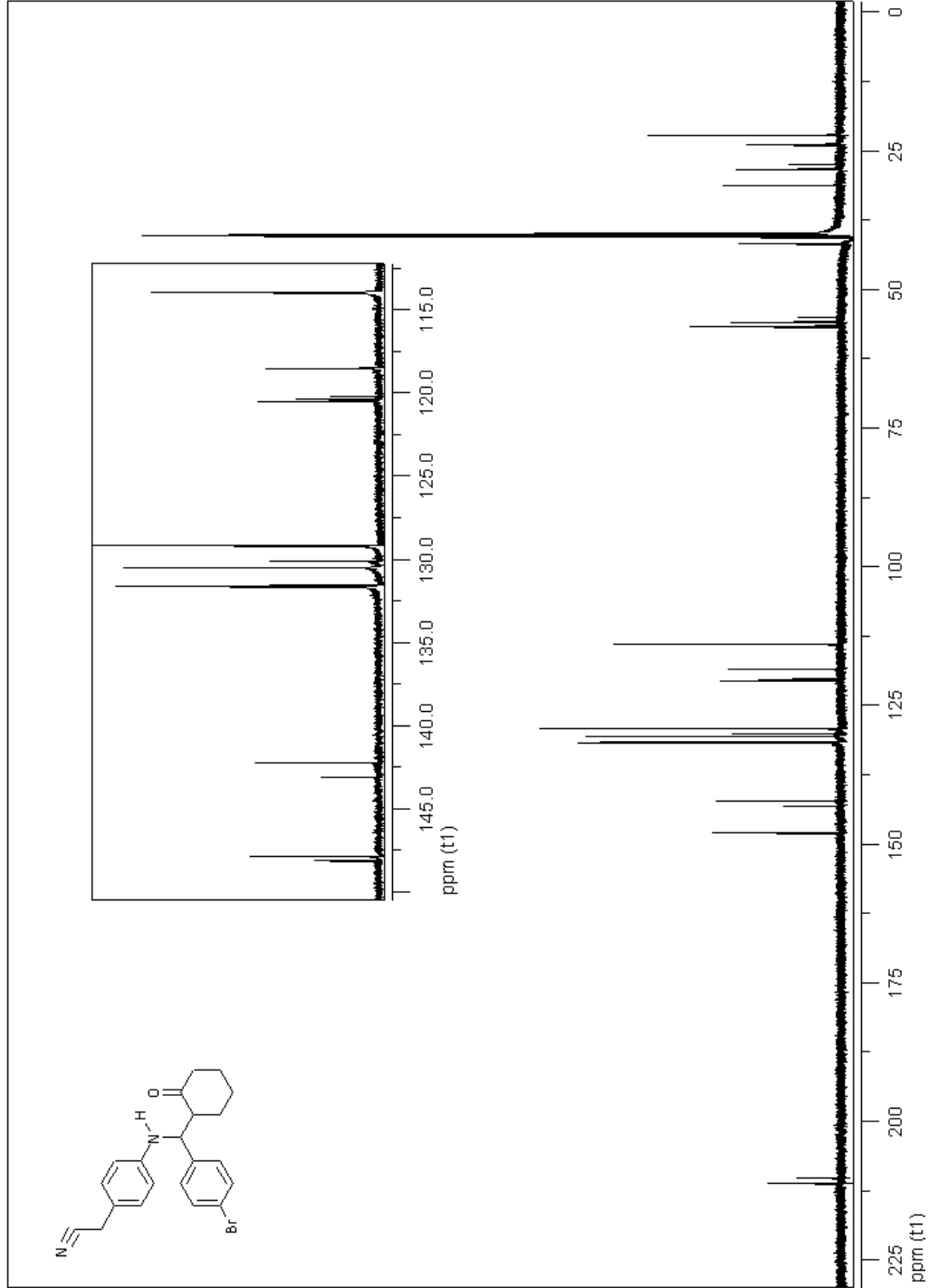
Şekil 5. 12 Bileşik 2' nin FTIR spektrumu



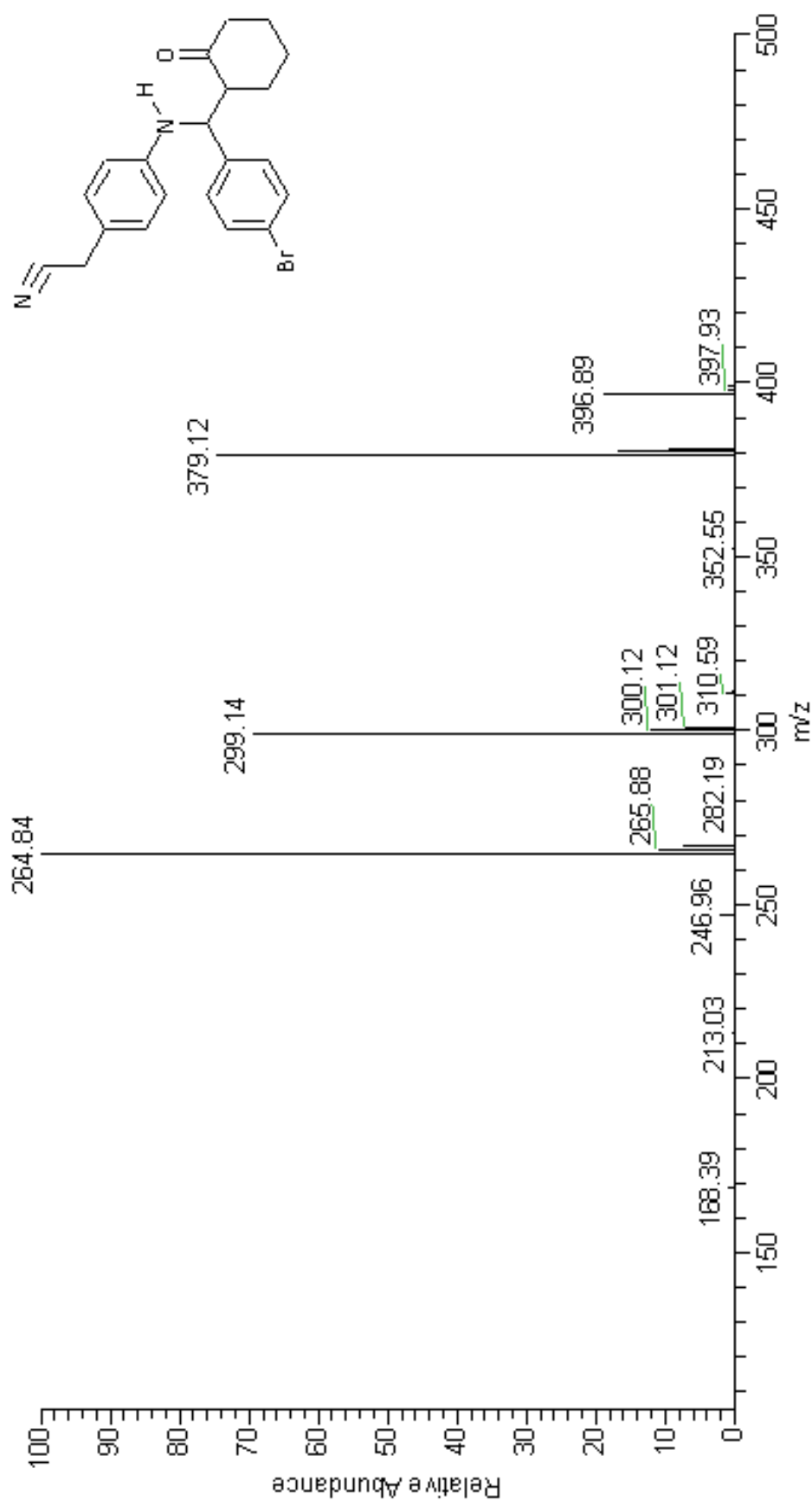
Şekil 5. 13 Bileşik 2' nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 14 Bileşik 2' nin D₂O değişimli ¹H NMR spektrumu

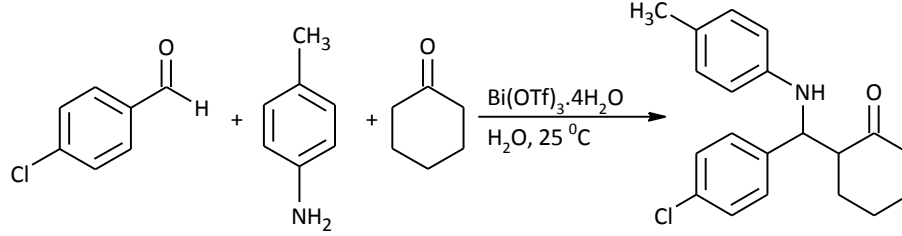


Şekil 5. 15 Bileşik 2' nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 16 Bileşik 2' nin kütle spektrumu

5.2.3 Bileşik 3: 2-{{(4-Klorofenil)[4-metilfenil]amino}metil}sikloheksanon
(C₂₀H₂₂ClNO)



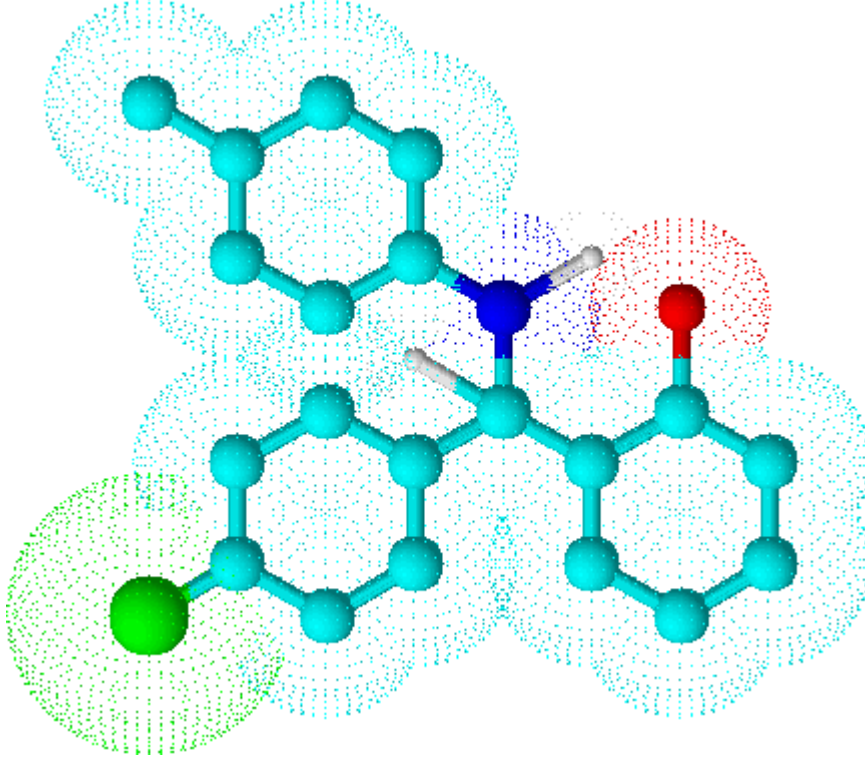
Şekil 5. 17 Bileşik 3' ün sentezi

4-Klorobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü sulu ortamda klasik ve ultrasound yöntemleri ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 3** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 2:1 (n-hekzan/etil asetat) karışımı kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca n-hekzan ile kristallendirme yapılarakta saflaştırılabilir. Molekül ağırlığı 327.85 g/mol, erime noktası 115.7-118.3 °C olan bileşiğin rengi kremdir ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.4' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 4 Bileşik 3' ün çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.3.1 Bileşik 3' ün Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 5. 18 Bileşik 3' ün molekül yapısı

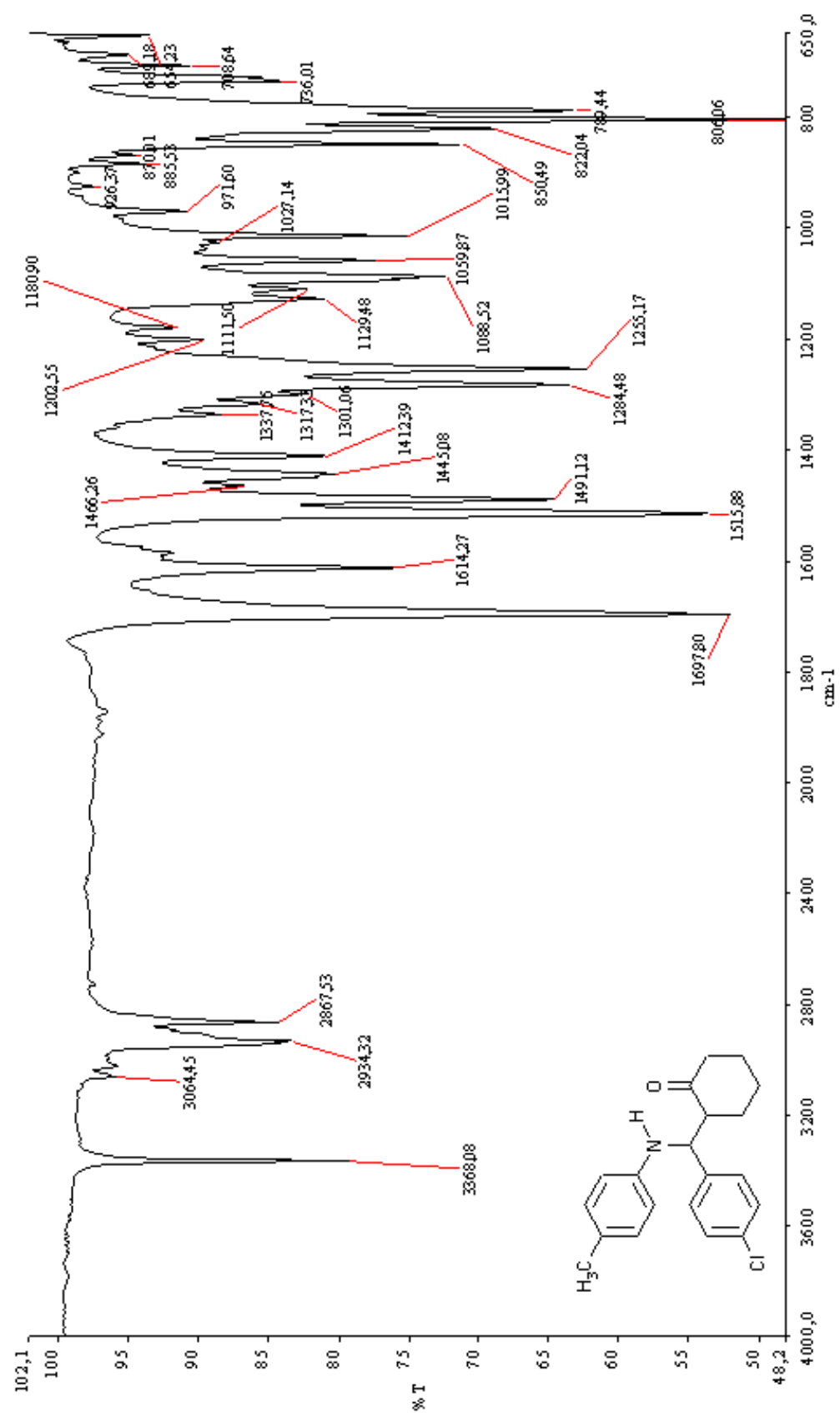
FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3368 (sekonder amin, NH gerilimi), 3064 (aromatik, =CH gerilimi) 2934 ve 2867 (alifatik, C-H gerilimleri), 1697 (C=O gerilimi), 1614 ve 1515 (aromatik, C=C gerilimi), 1255 (C-O gergin halka gerilimi), 1015 (C-N salınımı), 806 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri)

^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 1.21–1.85 (m, 6H), 2.30–2.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.70–2.74 (m, 1H), 4.74–4.77 (t, 1H, $J = 8.30$ Hz), 5.81–5.83 (d, 1H, $J = 8.29$ Hz, D_2O ile değişebilen proton), 6.43–6.44 (d, 2H, $J = 8.29$ Hz), 6.75–6.76 (d, 2H, $J = 8.29$ Hz), 7.30–7.32 (d, 2H, $J = 8.30$ Hz), 7.40–7.42 (d, 2H, $J = 8.78$ Hz)

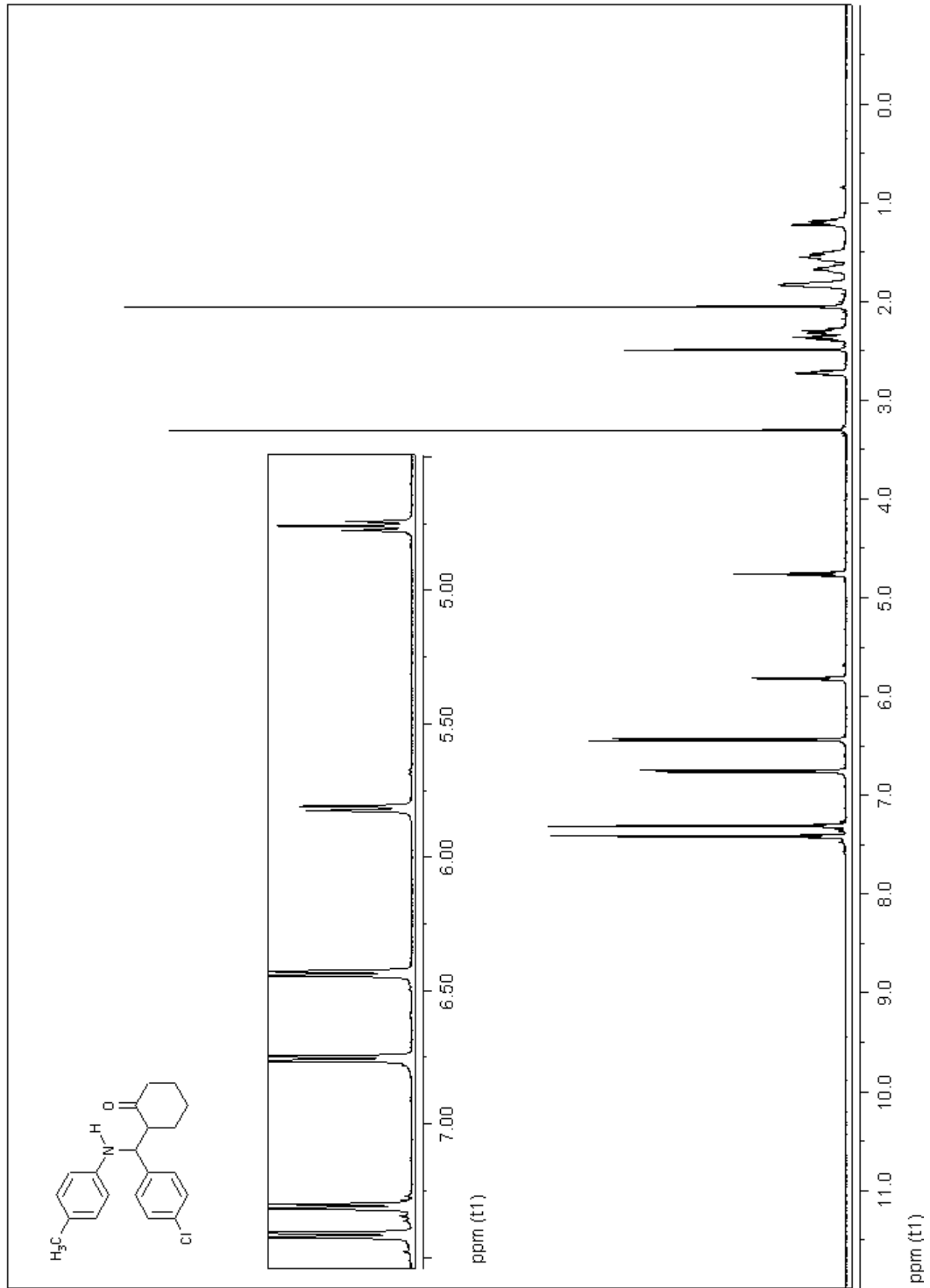
^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 20.7, 23.6, 28.5, 31.1, 41.6, 56.0, 56.8, 114.0, 125.1, 128.7, 129.8, 130.1, 131.9, 142.1, 146.1, 211.5

Kütle Spektroskopisi m/z (ESI) 328 (M^+), 312, 282

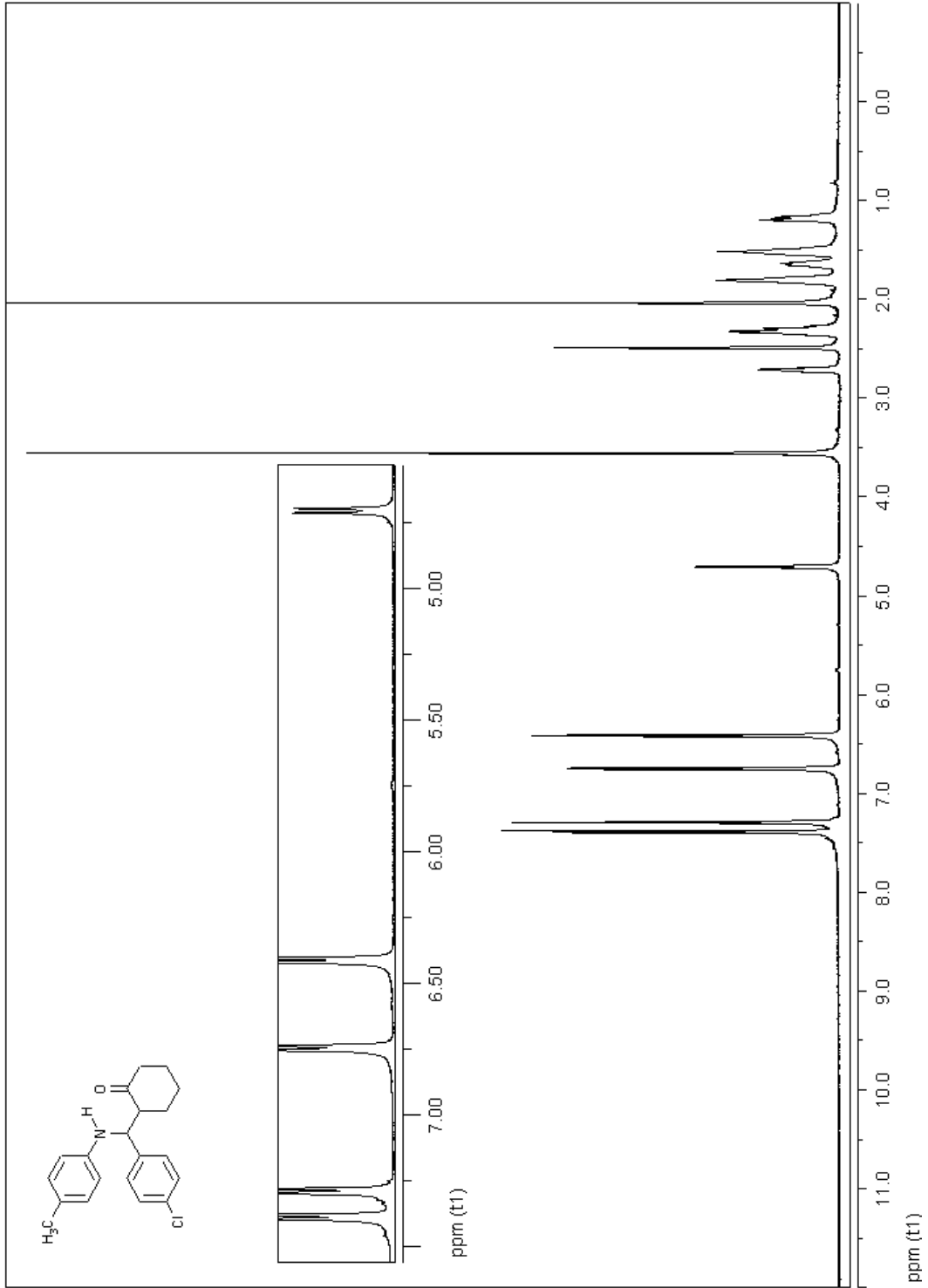
Elementel Analiz *Teorik* : C(73.3%) H(6.8%) *Bulunan* : C(73.1%) H(6.4%)



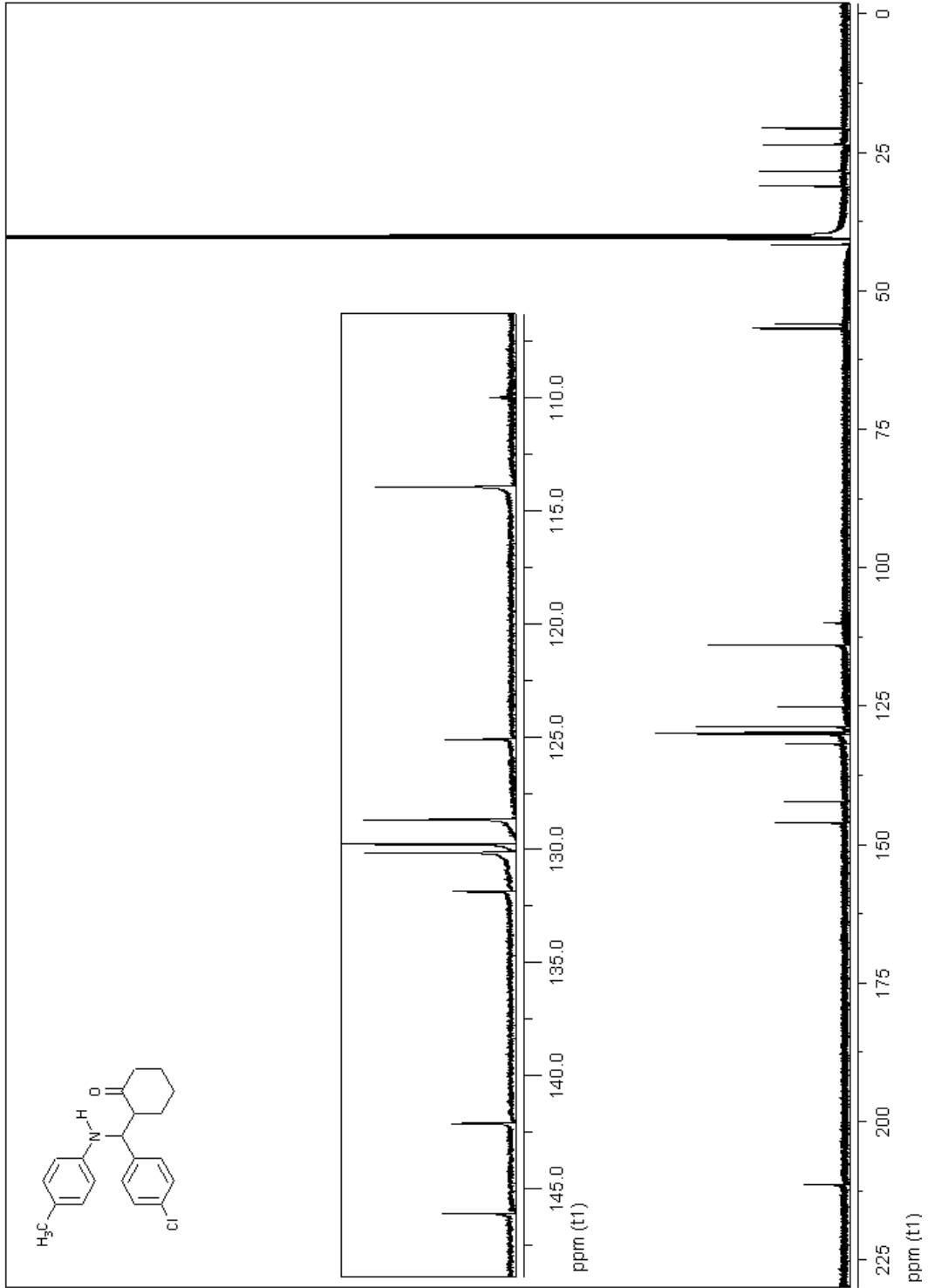
Şekil 5. 19 Bileşik 3' ün FTIR spektrumu



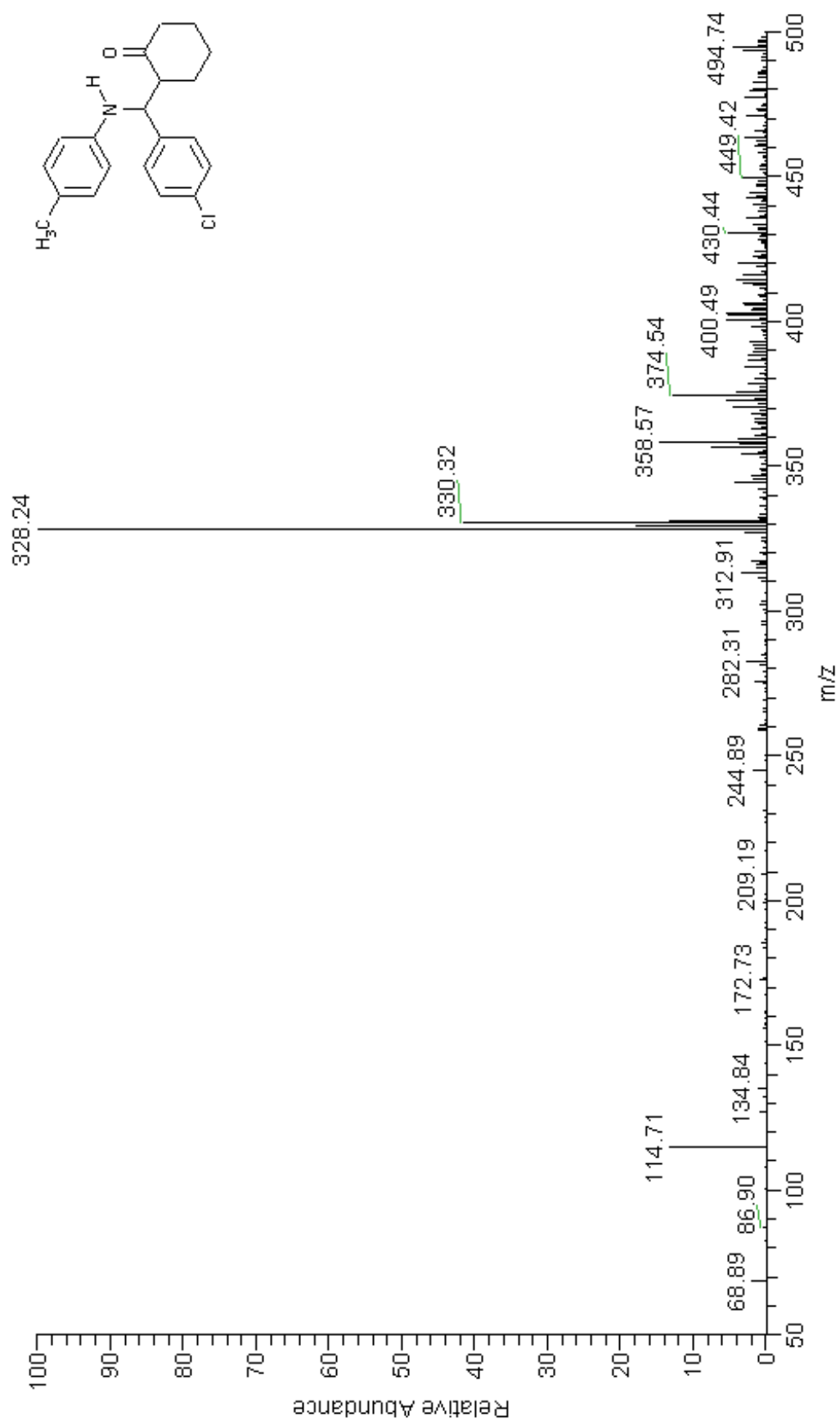
Şekil 5. 20 Bileşik 3' ün ¹H NMR spektrumu



Şekil 5. 21 Bileşik 3' ün D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu

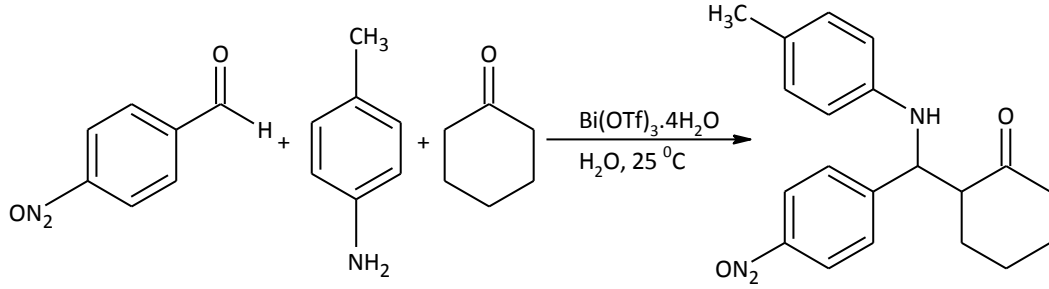


Şekil 5. 22 Bileşik 3' ün ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 23 Bileşik 3' ün kütle spektrumu

5.2.4 Bileşik 4: 2-((4-Nitrofenil)[4-metilfenil]amino)metil}sikloheksanon
(C₂₀H₂₂N₃O₂)



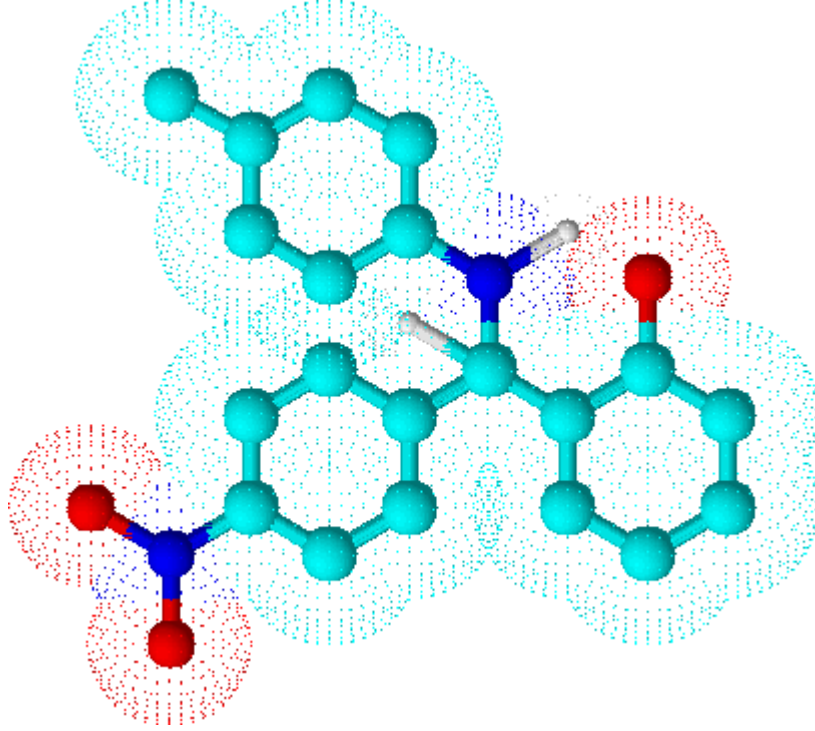
Şekil 5. 24 Bileşik 4' ün sentezi

4-Nitrobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü sulu ortamda klasik ve ultrasound yöntemleri ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 4** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 2:1 (n-hekzan/etil asetat) karışımı kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca n-hekzan ile kristallendirme yapılarakta saflaştırılabilir. Molekül ağırlığı 338.40 g/mol, erime noktası 151.8-153.4 °C olan bileşiğin rengi açık sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.5' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 5 Bileşik 4' ün çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.4.1 Bileşik 4' ün Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 5. 25 Bileşik 4' ün molekül yapısı

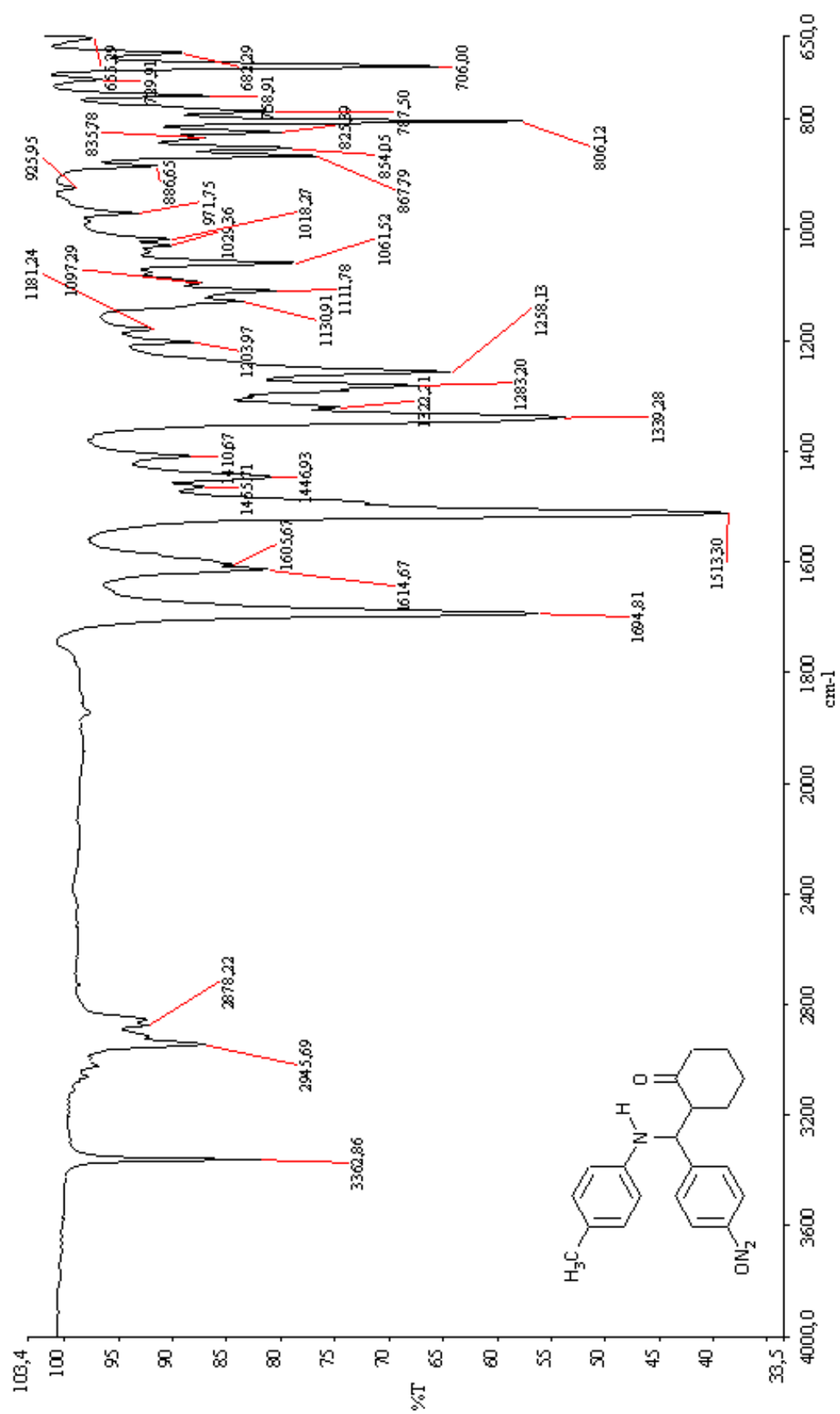
FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3362 (sekonder amin, NH gerilimi), 3070 (aromatik, =CH gerilimi) 2945 ve 2878 (alifatik, C-H gerilimleri), 1694 (C=O gerilimi), 1614 ve 1513 (aromatik, C=C gerilimi), 1258 (C-O gergin halka gerilimi), 1018 (C-N salınımı), 806 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri)

^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 1.19–1.86 (m, 6H), 2.32–2.36 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.82–2.86 (m, 1H), 4.88–4.92 (t, 1H, $J = 8.06$ Hz), 5.93–5.96 (d, 1H, $J = 8.30$ Hz, D_2O ile değişebilen proton), 6.43–6.44 (d, 2H, $J = 8.29$ Hz), 6.75–6.77 (d, 2H, $J = 8.30$ Hz), 7.67–7.69 (d, 2H, $J = 8.79$ Hz), 8.12–8.14 (d, 2H, $J = 8.78$ Hz)

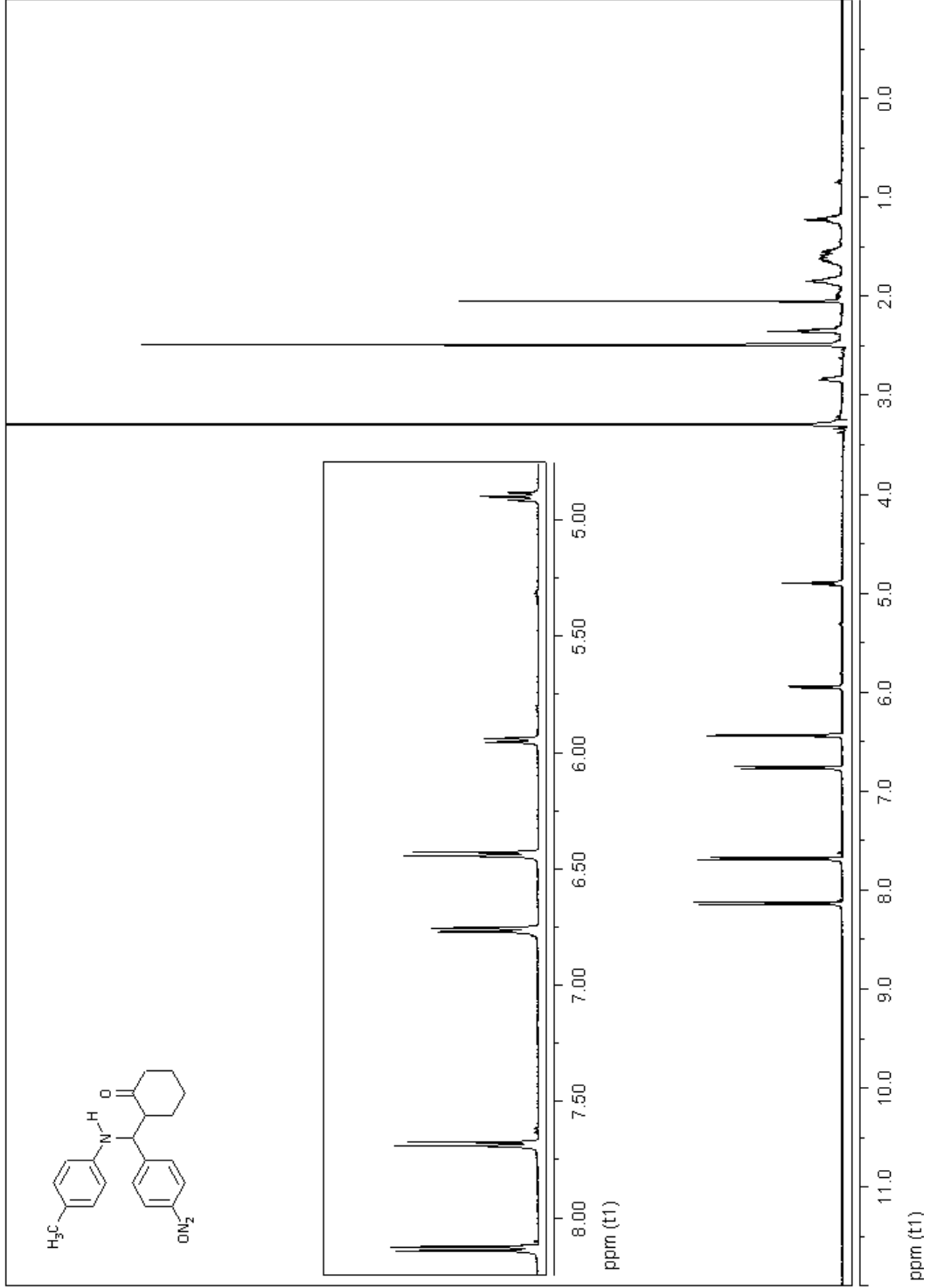
^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 20.7, 23.9, 28.4, 31.2, 41.8, 56.3, 56.5, 113.8, 123.9, 125.4, 129.6, 129.9, 145.9, 147.1, 151.7, 211.0

Kütle Spektroskopisi m/z (ESI) 337 (M^+)

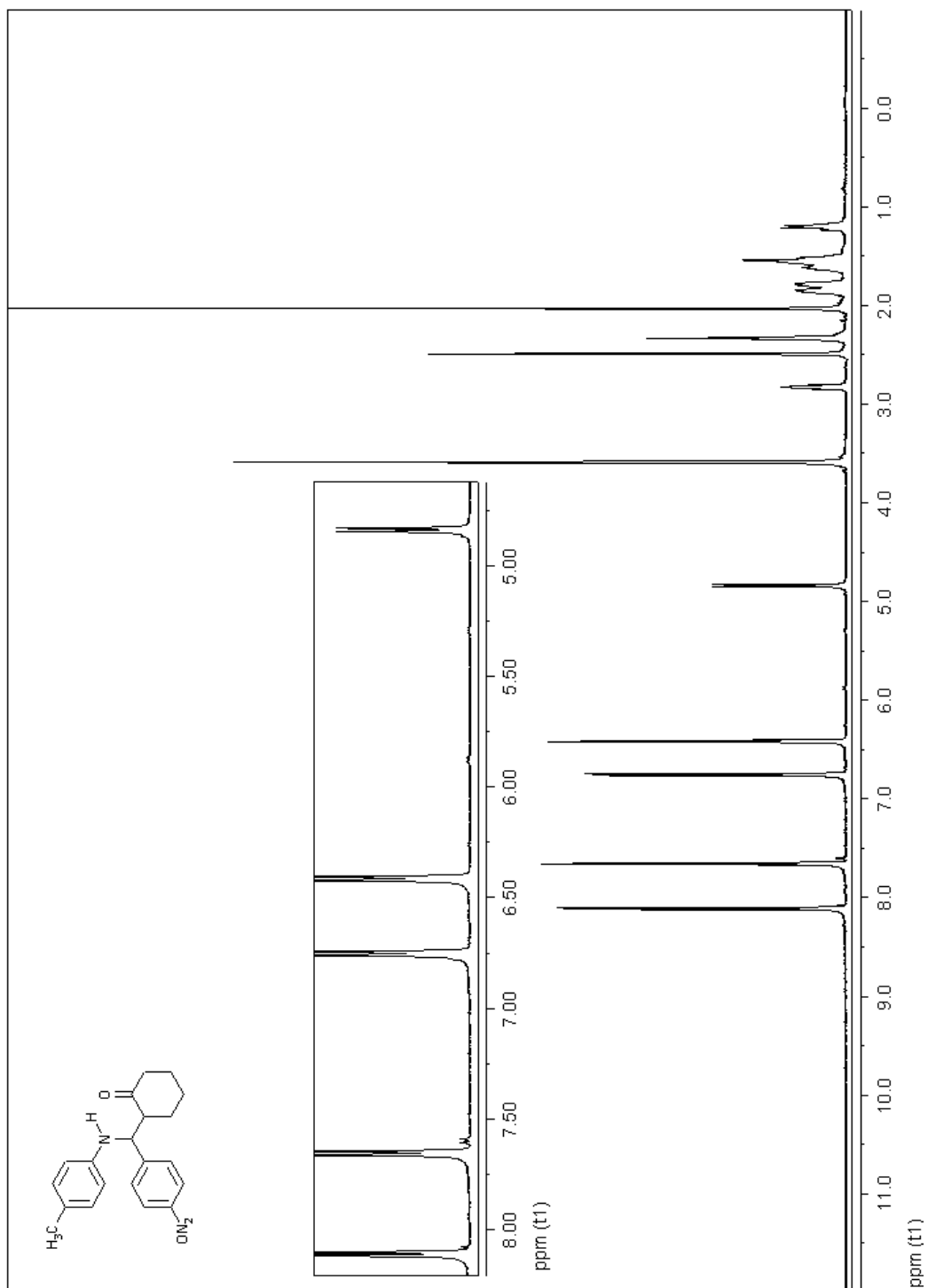
Elementel Analiz *Teorik* : C(71.0%) H(6.6%) *Bulunan* : C(71.0%) H(6.7%)



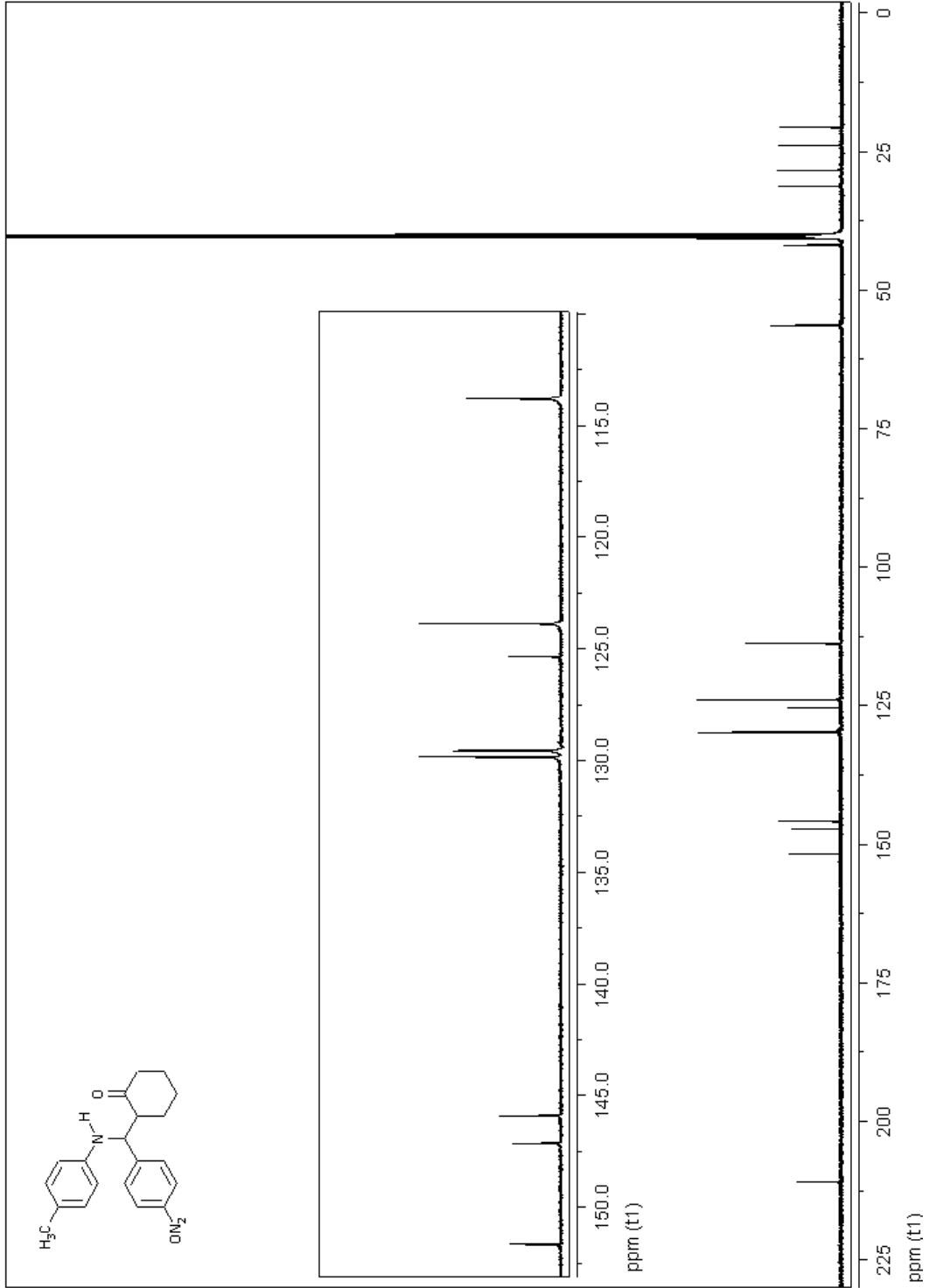
Şekil 5. 26 Bileşik 4' ün FTIR spektrumu



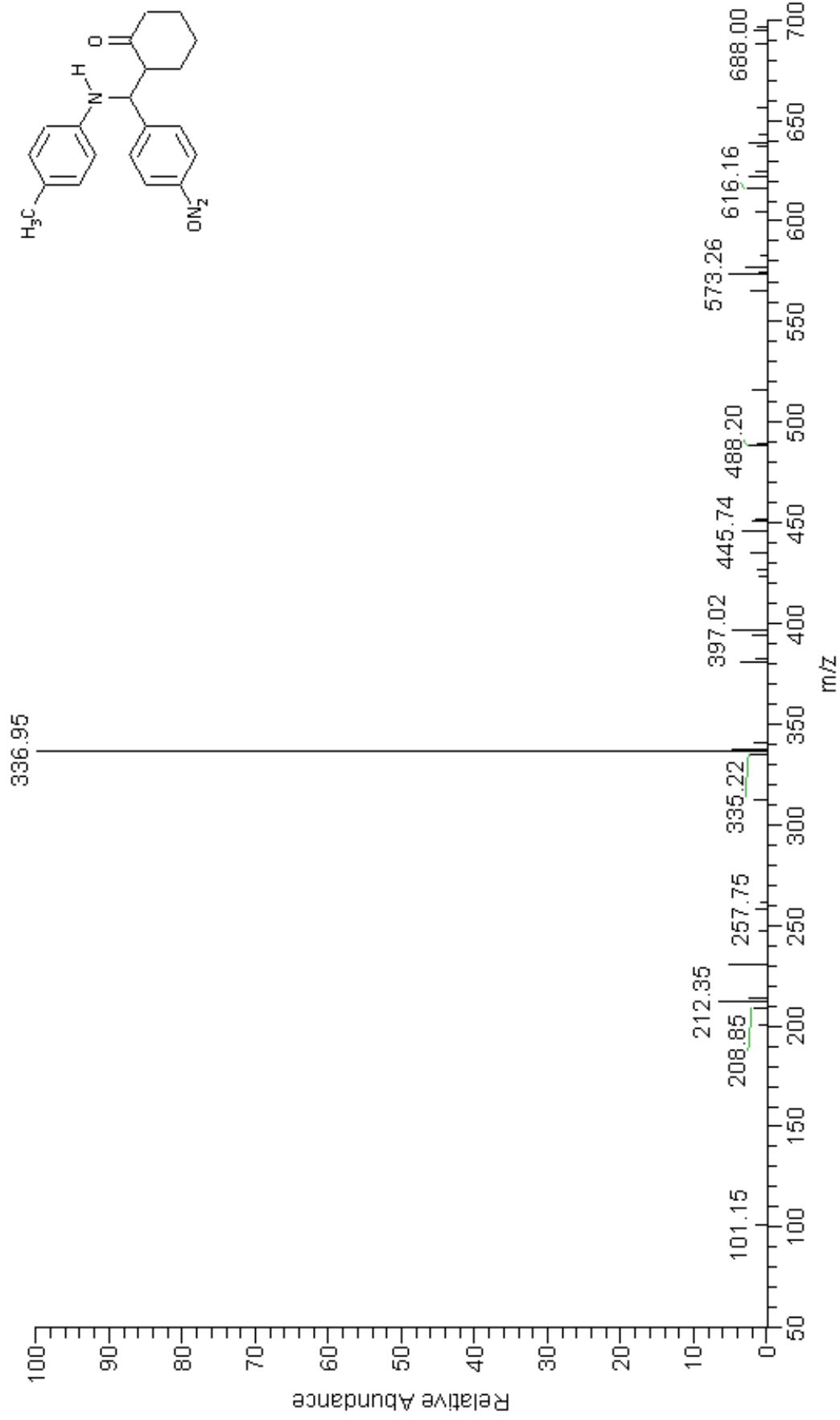
Şekil 5. 27 Bileşik 4' ün ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 28 Bileşik 4' ün D₂O değişimli ¹H NMR spektrumu

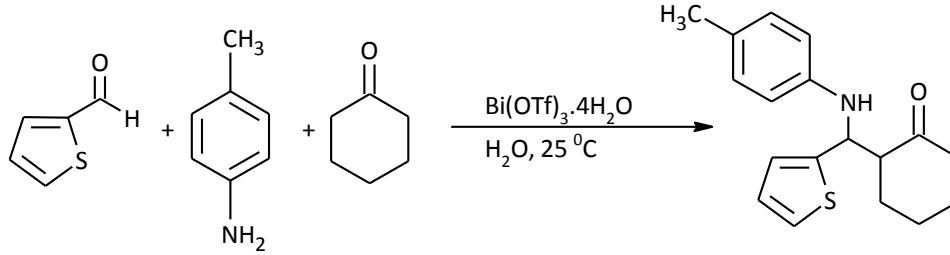


Şekil 5. 29 Bileşik 4' ün ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 30 Bileşik 4' ün kütle spektrumu

5.2.5 Bileşik 5: 2-[[[4-Metilfenil)amino](tiyofen-2-il)metil]sikloheksanon (C₁₈H₂₁NOS)



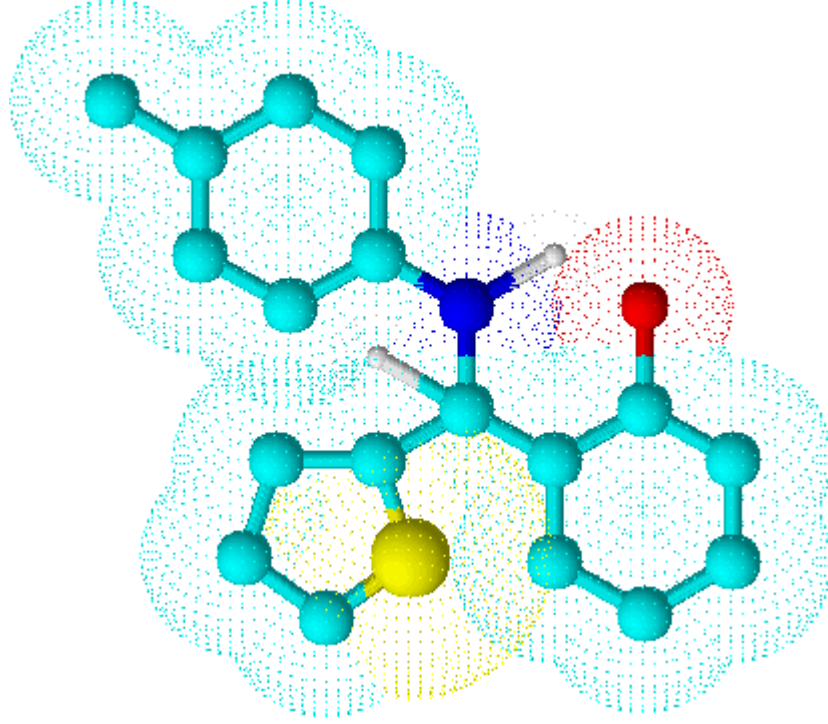
Şekil 5. 31 Bileşik 5' in sentezi

Tiyofen-2-karbaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü sulu ortamda klasik ve ultrasound yöntemleri ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 5** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 8:1 (n-hekzan/etil asetat) karışımı kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 299.43 g/mol, erime noktası 131.9-133.2 °C olan bileşiğin rengi kremdir ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.6' da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 6 Bileşik 5' in çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.5.1 Bileşik 5' in Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 5. 32 Bileşik 5' in molekül yapısı

FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3356 (sekonder amin, NH gerilimi), 3018 (aromatik, =CH gerilimi) 2942 ve 2852 (alifatik, C-H gerilimleri), 1689 (C=O gerilimi), 1618 ve 1518 (aromatik, C=C gerilimi), 1259 (C-O gergin halka gerilimi)

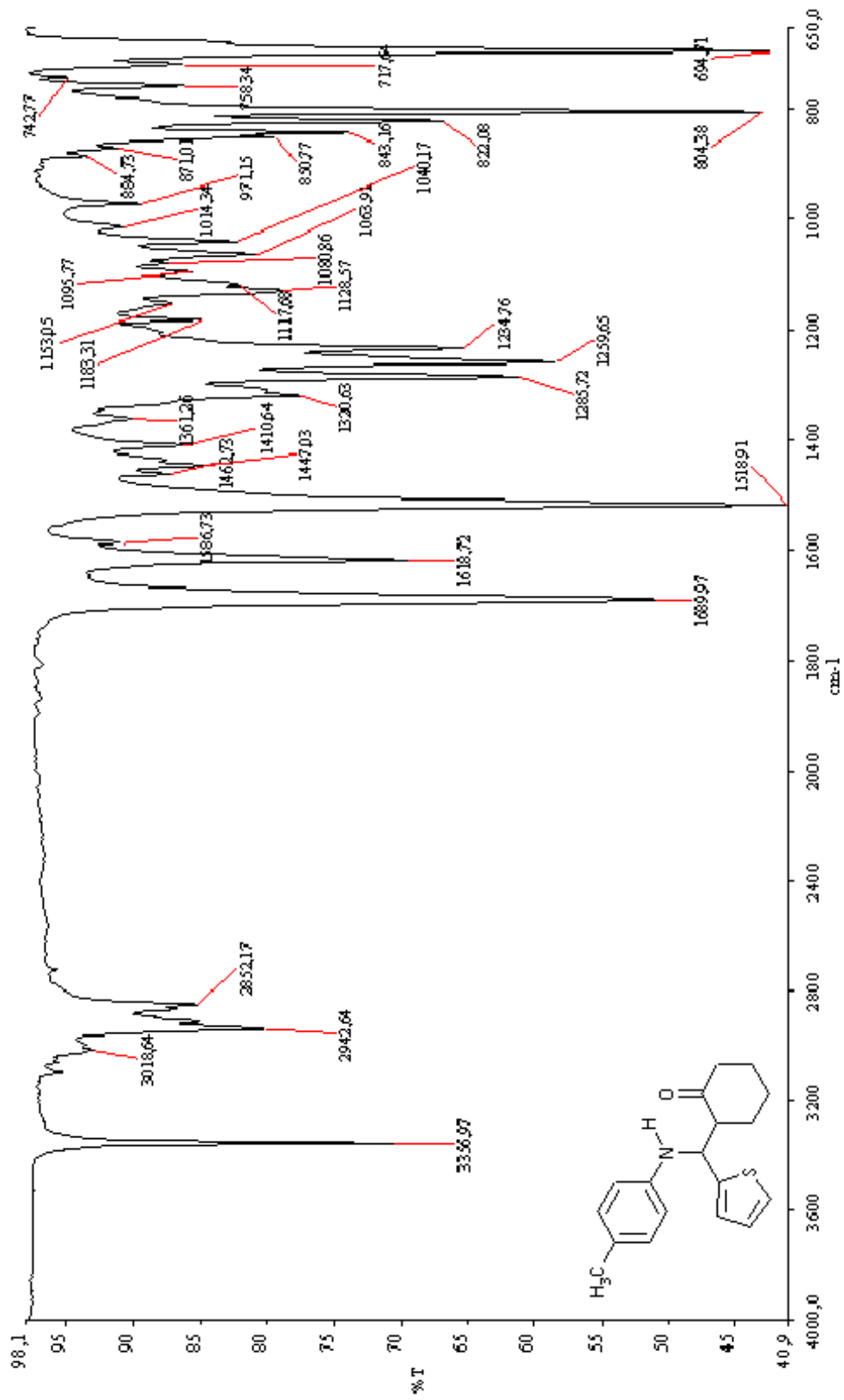
^1H NMR δ_{H} (500 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 1.51–1.93 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.34–2.39 (m, 2H), 2.74–2.78 (m, 1H), 4.43–4.46 (brs, 1H), 4.84–4.87 (d, 1H, $J = 5.85$ Hz), 6.42–6.44 (d, 1H, $J = 8.29$ Hz), 6.47–6.48 (d, 1H, $J = 8.30$ Hz), 6.82–6.88 (m, 4H), 7.06–7.07 (t, 1H, $J = 8.29$ Hz)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 19.4, 23.1, 26.6, 30.0, 41.0, 53.5, 56.4, 113.0, 123.1, 123.8, 125.5, 126.3, 128.7, 143.8, 145.8, 211.0

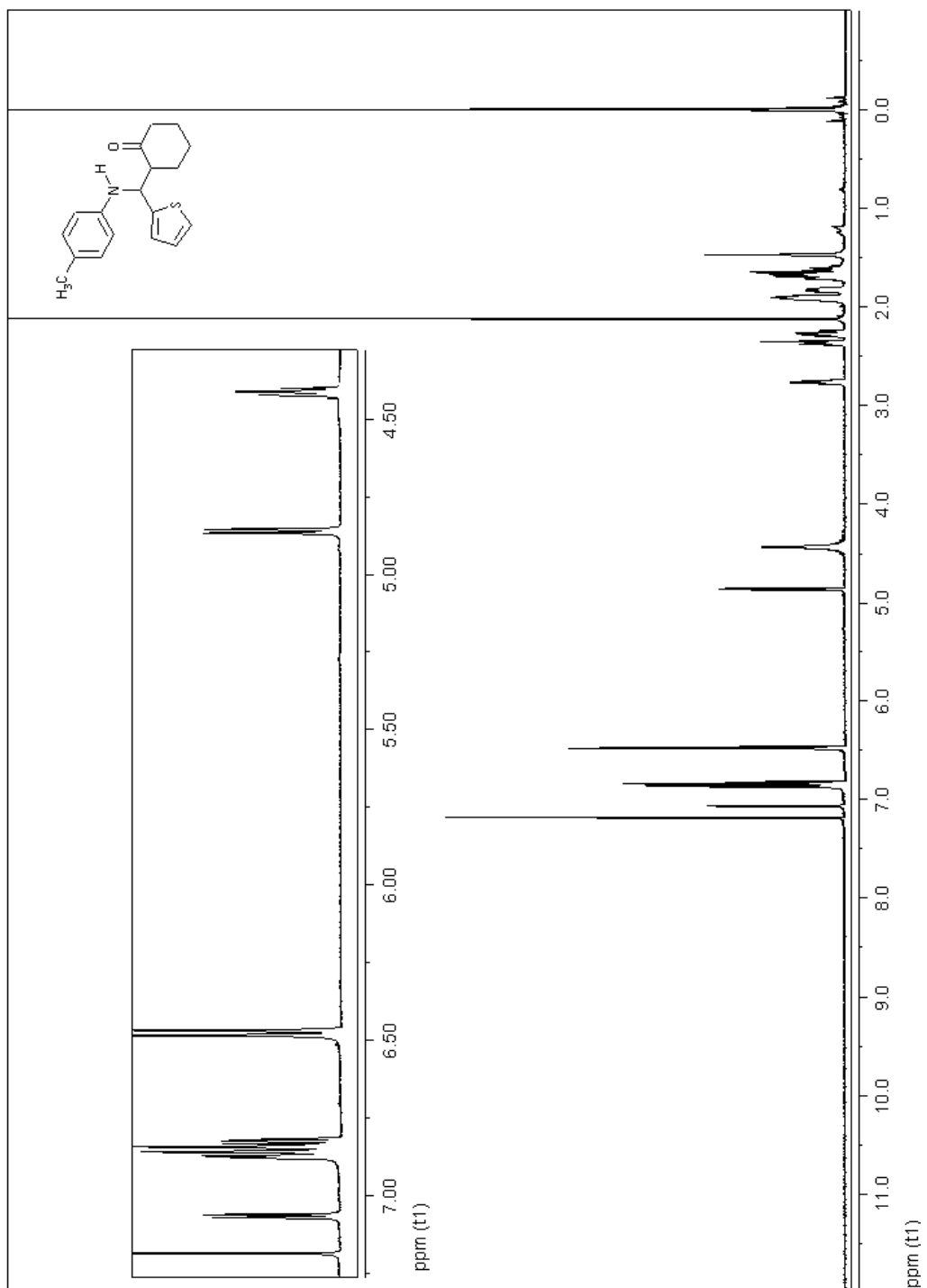
Kütle Spektroskopisi m/z (ESI) 299 (M^+), 192

Elementel Analiz Teorik : C(72.2%) H(7.1%)

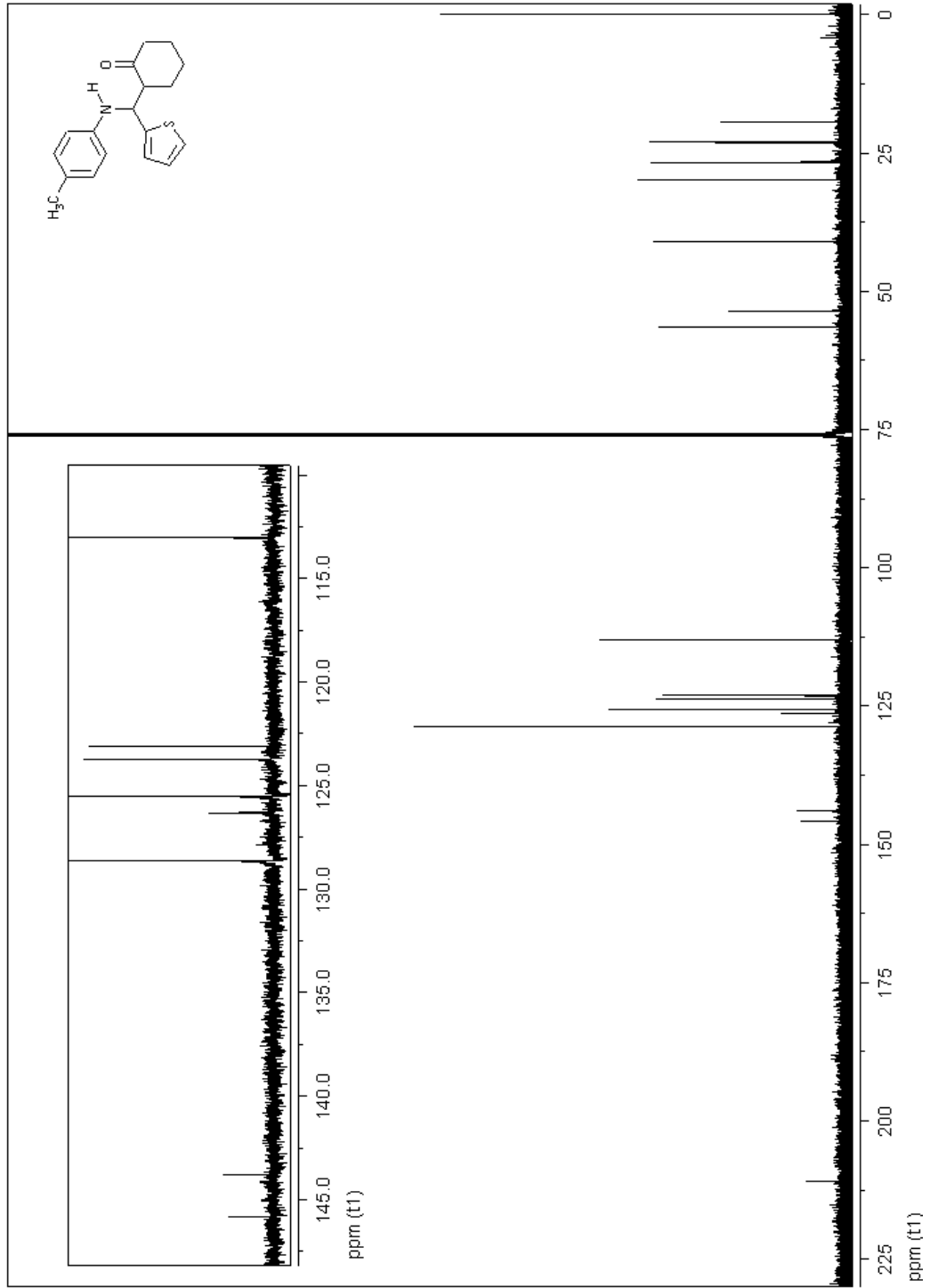
Bulunan : C(72.2%) H(7.1%)



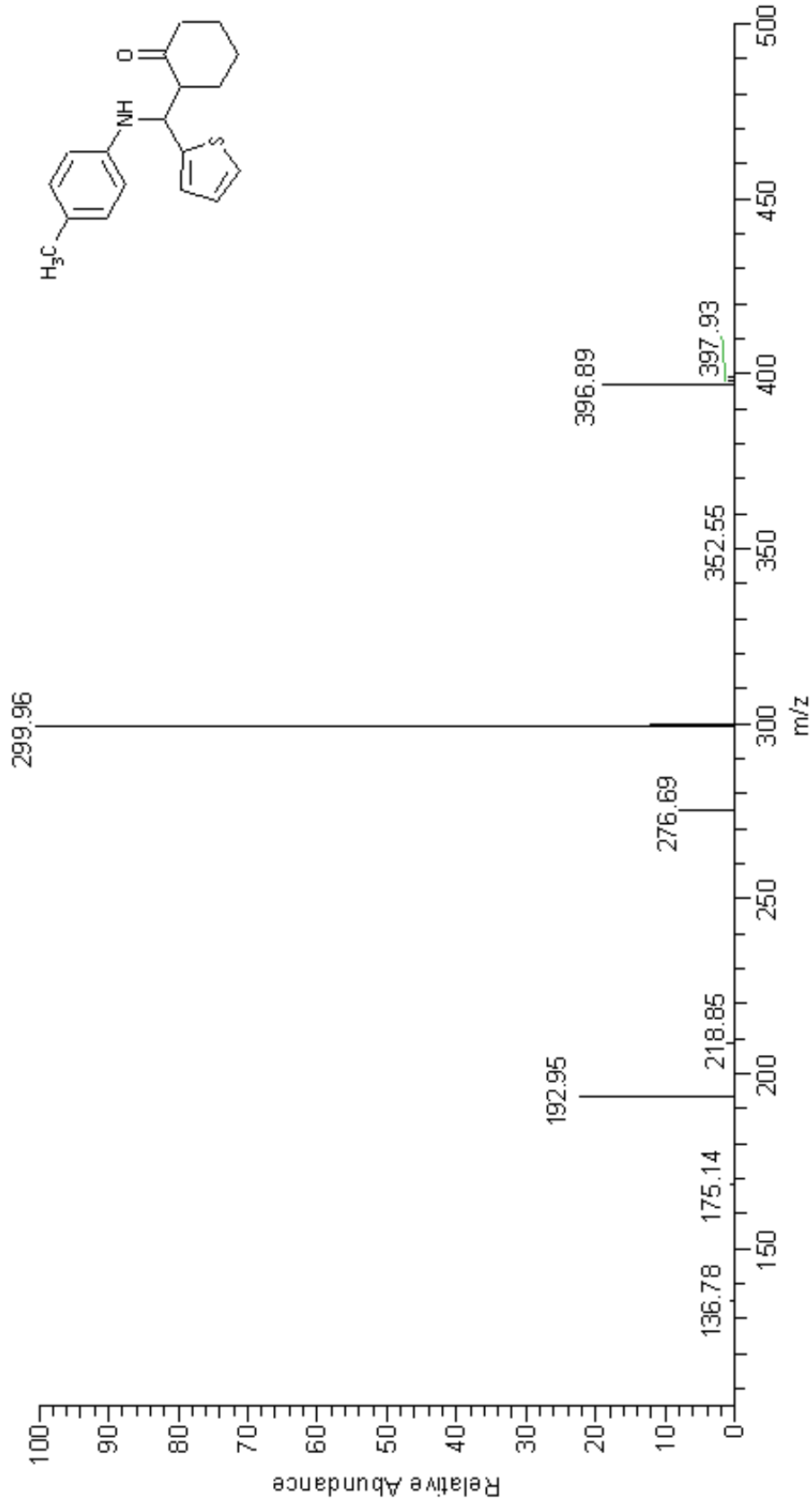
Şekil 5. 33 Bileşik 5' in FTIR spektrumu



Şekil 5. 34 Bileşik 5' in ^1H NMR spektrumu

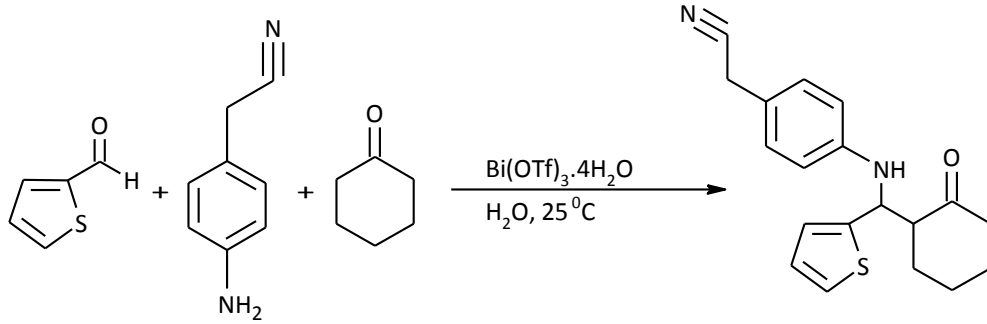


Şekil 5. 35 Bileşik 5' in ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 36 Bileşik 5' in kütle spektrumu

5.2.6 Bileşik 6: (4-[[[(2-Oksosikloheksil)(tiyofen-2-il)metil]amino}fenil]asetonitril (C₁₉H₂₀N₂OS)



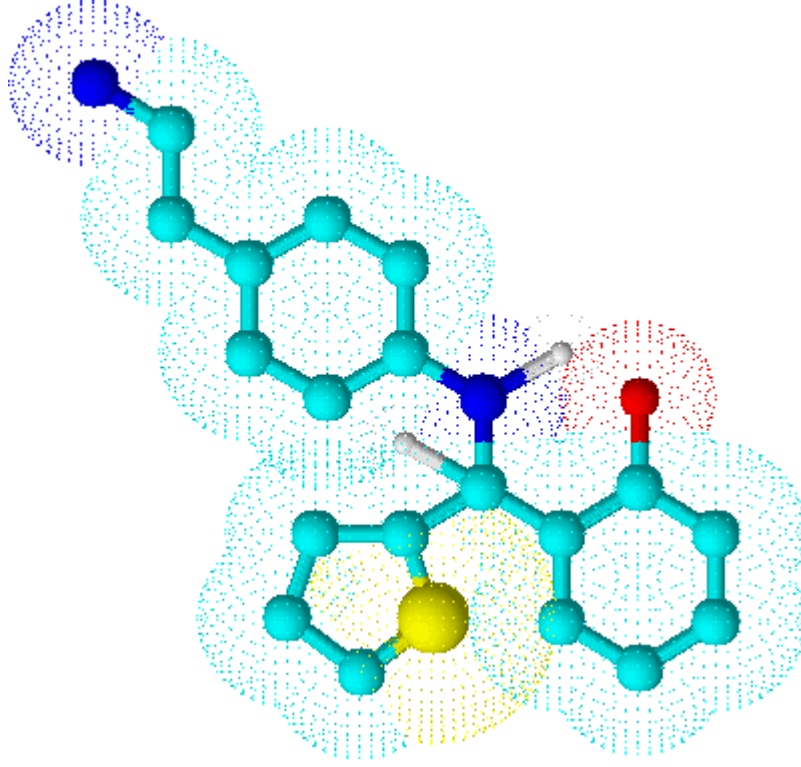
Şekil 5. 37 Bileşik 6' nın sentezi

Tiyofen-2-karbaldehit, 4-aminobenzil siyanür ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü sulu ortamda klasik ve ultrasound yöntemleri ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 2** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 6:1 (n-hekzan/etil asetat) karışımı kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 324.44 g/mol, erime noktası 122.2-125.3 °C olan bileşiğin rengi koyu sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.7' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 7 Bileşik 6' nın çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.6.1 Bileşik 6' nın Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 5. 38 Bileşik 6' nın molekül yapısı

FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3388 (sekonder amin, NH gerilimi), 3076 (aromatik, =CH gerilimi) 2942 ve 2863 (alifatik, C-H gerilimleri), 2248 (C-N üçlü bağ), 1685 (C=O gerilimi), 1619 ve 1519 (aromatik, C=C gerilimi), 1230 (C-O gergin halka gerilimi)

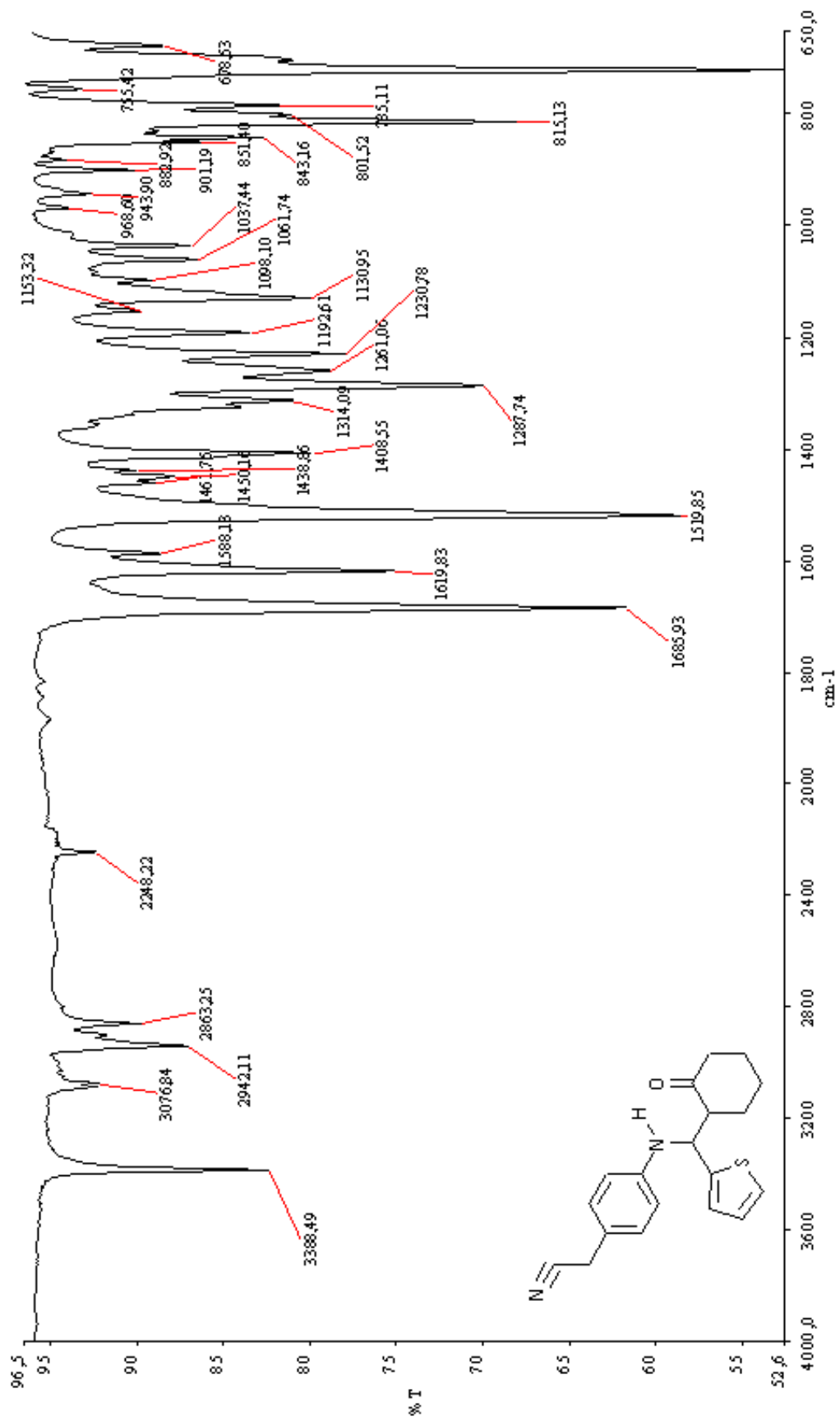
^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 1.54–1.95 (m, 6H), 2.26–2.39 (m, 2H), 2.77–2.80 (m, 1H, $J = 4.88$ Hz), 3.49–3.53 (s, 2H), 4.69–4.71 (brs, 1H), 4.84–4.85 (d, 1H, $J = 4.39$ Hz), 6.53–6.55 (d, 2H, $J = 8.30$ Hz), 6.83–6.85 (m, 1H), 6.86–6.90 (m, 1H), 6.97–7.00 (d, 2H, $J = 8.30$ Hz), 7.06–7.10 (m, 1H)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 21.7, 23.2, 26.7, 30.3, 41.2, 53.4, 56.3, 113.2, 117.4, 117.8, 123.3, 123.9, 125.7, 127.8, 145.2, 146.0, 210.9

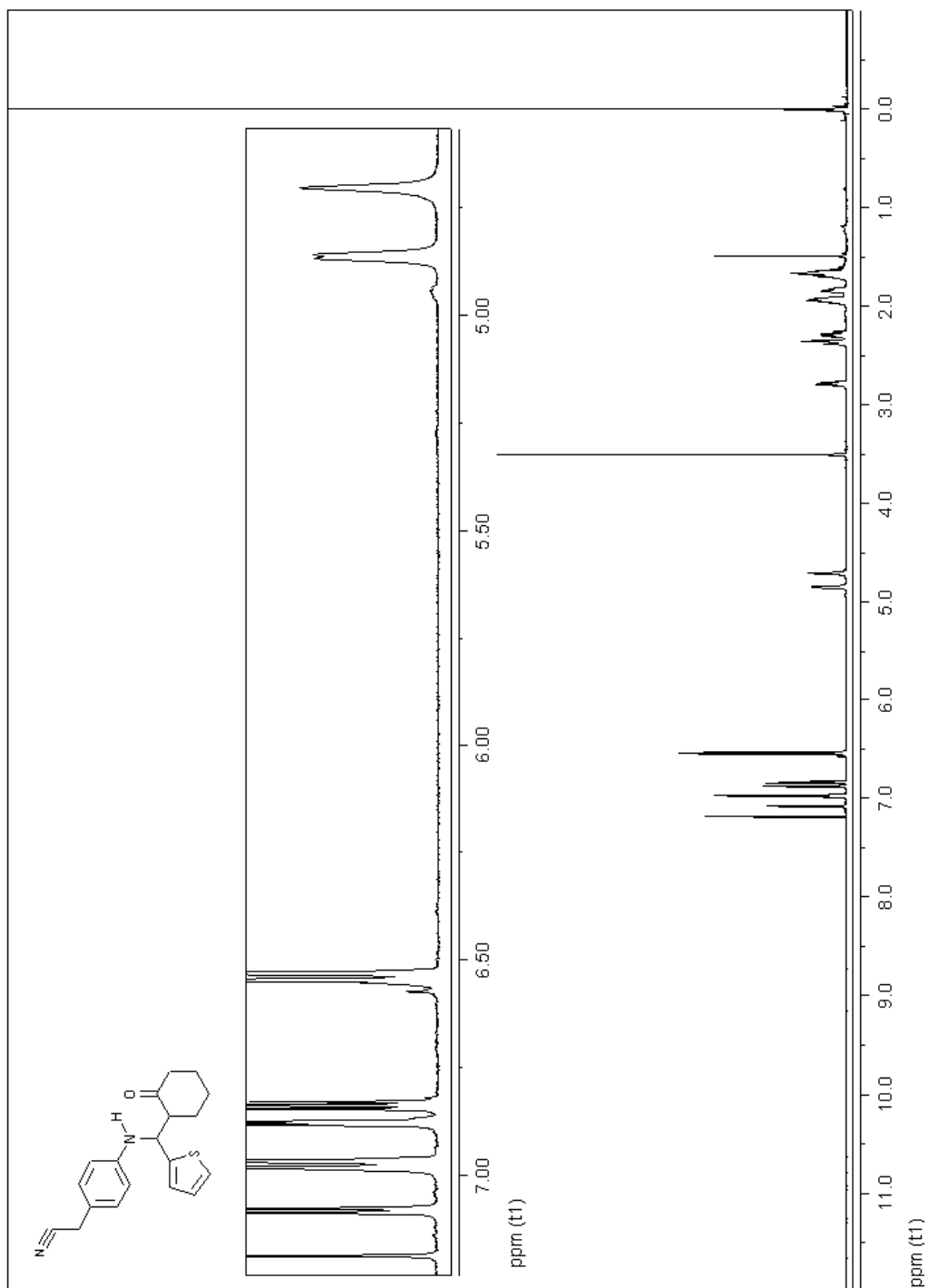
Kütle Spektroskopisi m/z (ESI) 324 (M^+) 280, 266

Elementel Analiz *Teorik* : C(70.3%) H(6.2%)

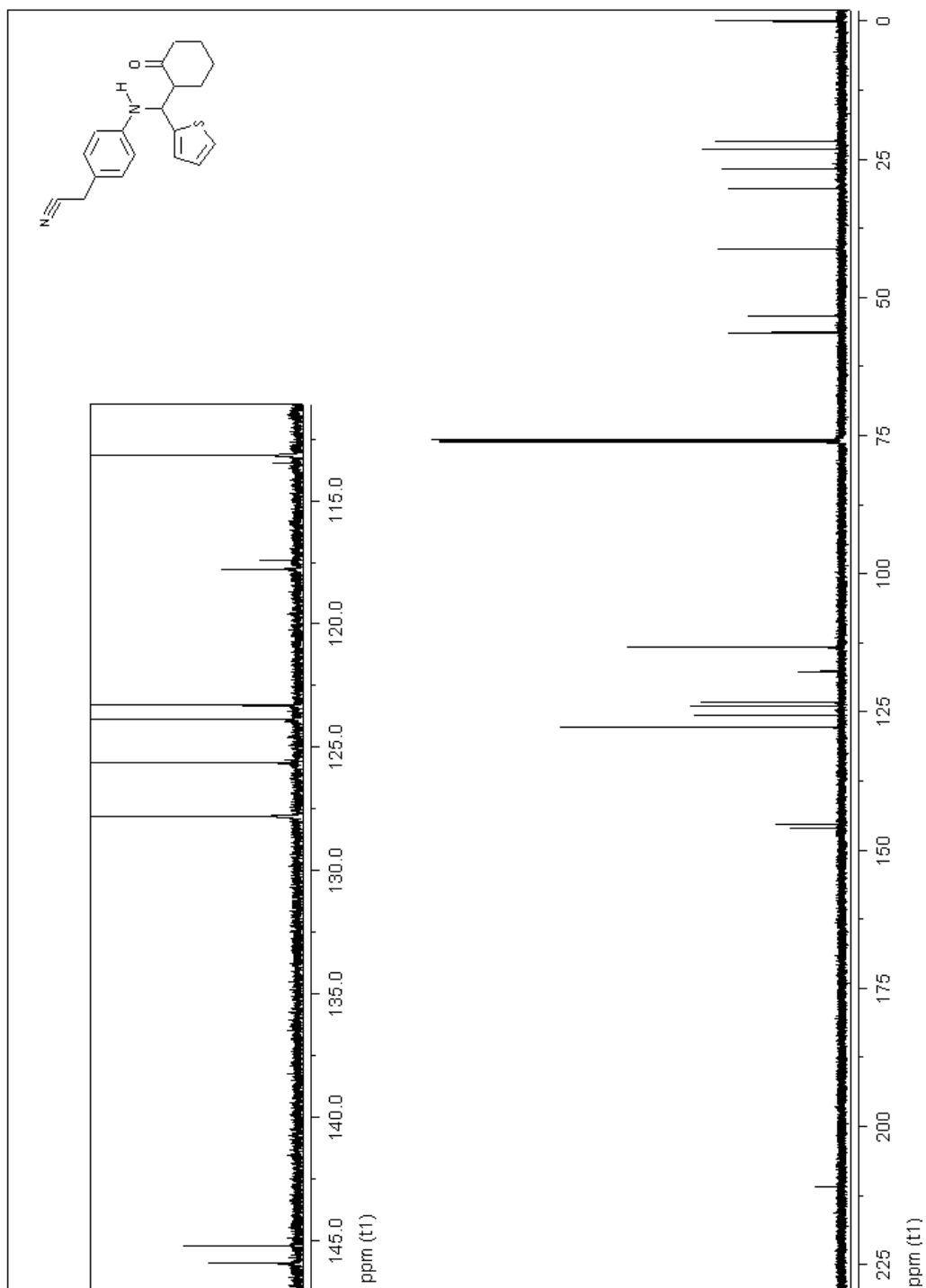
Bulunan : C(70.3%) H(6.2%)



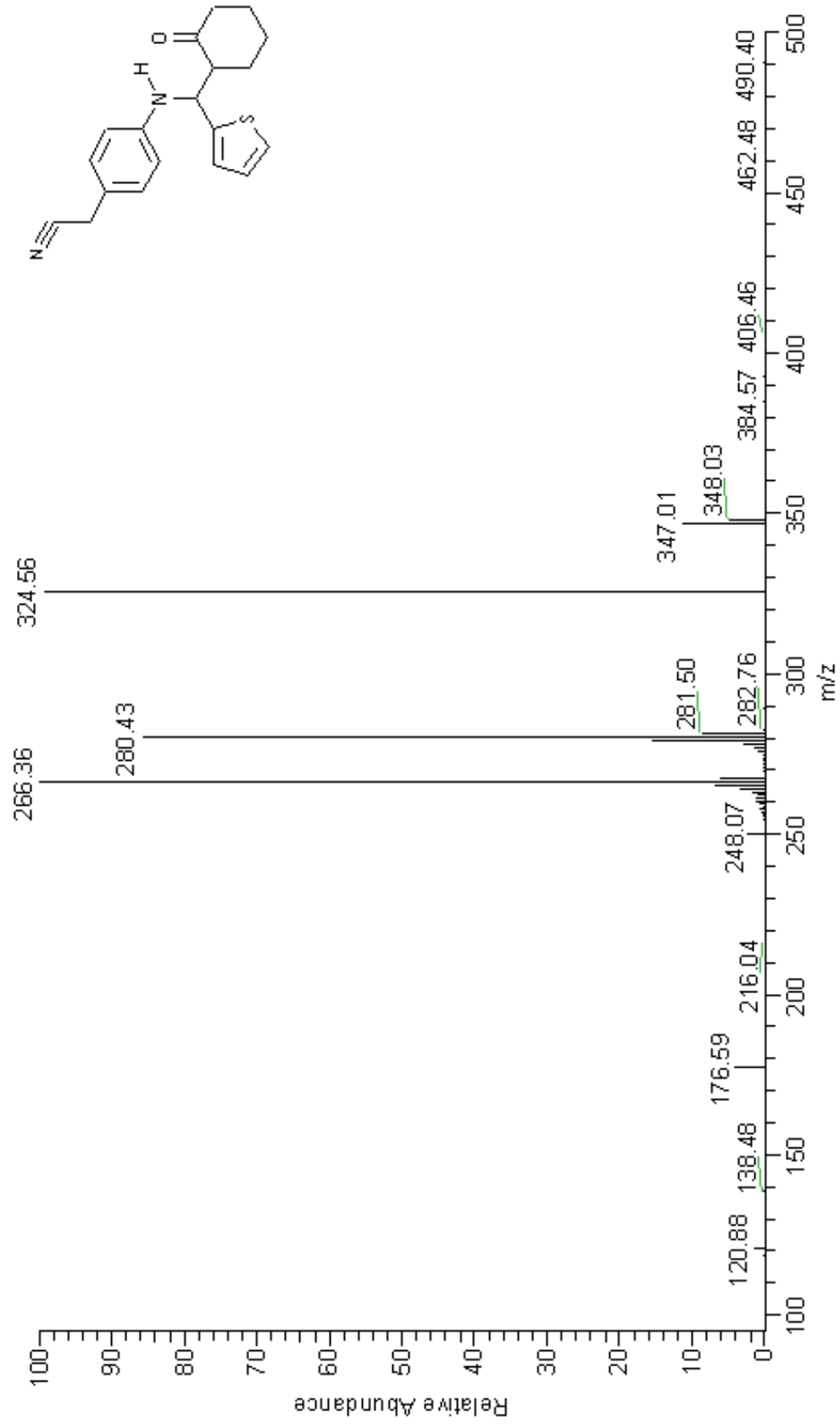
Şekil 5. 39 Bileşik 6' nin FTIR spektrumu



Şekil 5. 40 Bileşik 6' nin ^1H NMR spektrumu

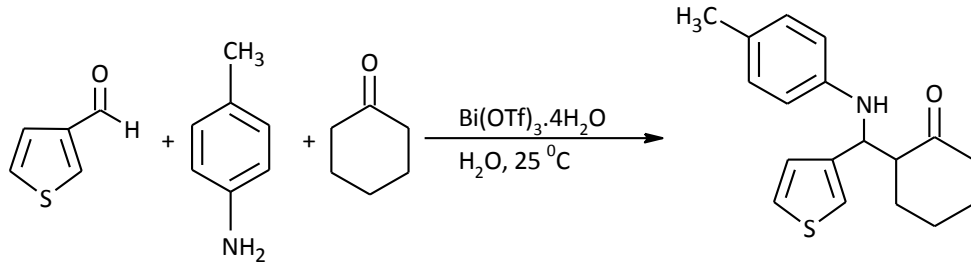


Şekil 5. 41 Bileşik 6' nın ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 42 Bileşik 6' nın kütle spektrumu

5.2.7 Bileşik 7: 2-[[[4-Metilfenil)amino](tiyofen-3-il)metil]sikloheksanon (C₁₈H₂₁NOS)



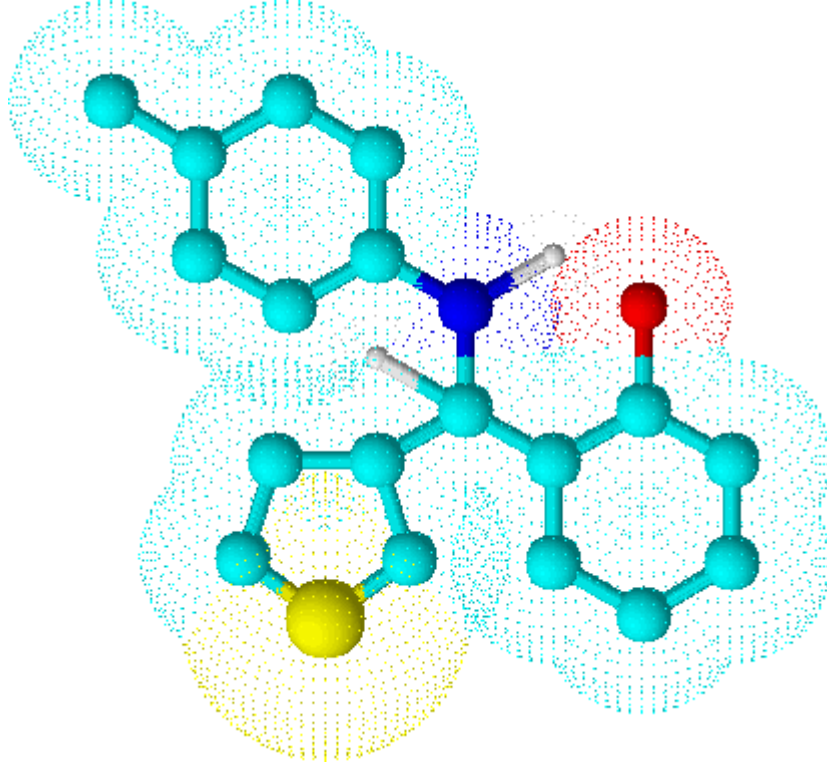
Şekil 5. 43 Bileşik 7' nin sentezi

Tiyofen-3-karbaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃·4H₂O katalizörlü sulu ortamda klasik ve ultrasound yöntemleri ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 7** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 8:1 (n-hekzan/etil asetat) karışımı kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 299.43 g/mol, erime noktası 104.1-105.7 °C olan bileşiğin rengi koyu sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.8' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 8 Bileşik 7' nin çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.7.1 Bileşik 7' nin Spektroskopik Analiz Verileri



Şekil 5. 44 Bileşik 7' nin molekül yapısı

FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3390 (sekonder amin, NH gerilimi), 3095 (aromatik, =CH gerilimi) 2943 ve 2844 (alifatik, C-H gerilimleri), 1696 (C=O gerilimi), 1618 ve 1520 (aromatik, C=C gerilimi), 1260 (C-O gergin halka gerilimi)

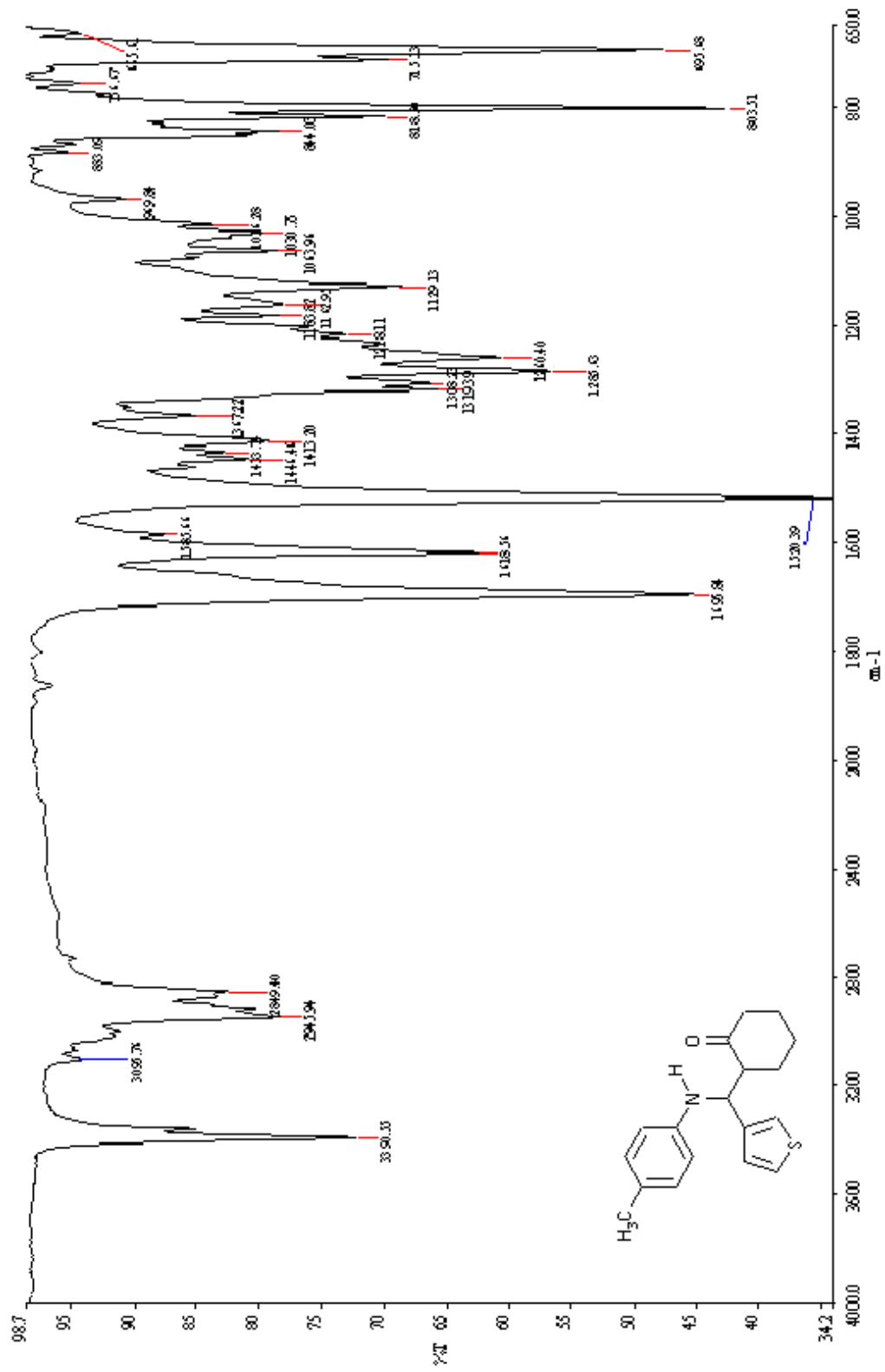
^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 1.51–1.85 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2.44–2.47 (m, 2H), 2.82–2.85 (m, 1H), 4.44–4.47 (t, 1H, 5.83 Hz), 4.83–4.87 (d, 1H, $J = 7.32$ Hz), 6.92–6.94 (d, 2H, $J = 8.30$ Hz), 6.97–6.98 (d, 2H, $J = 8.29$ Hz), 7.02–7.08 (m, 1H), 7.11–7.13 (d, 1H, $J = 3.01$ Hz), 7.29 (s, 1H)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 19.8, 21.2, 26.6, 29.2, 41.1, 53.5, 56.3, 108.8, 123.0, 124.6, 125.5, 127.0, 128.4, 143.6, 145.9, 211.1

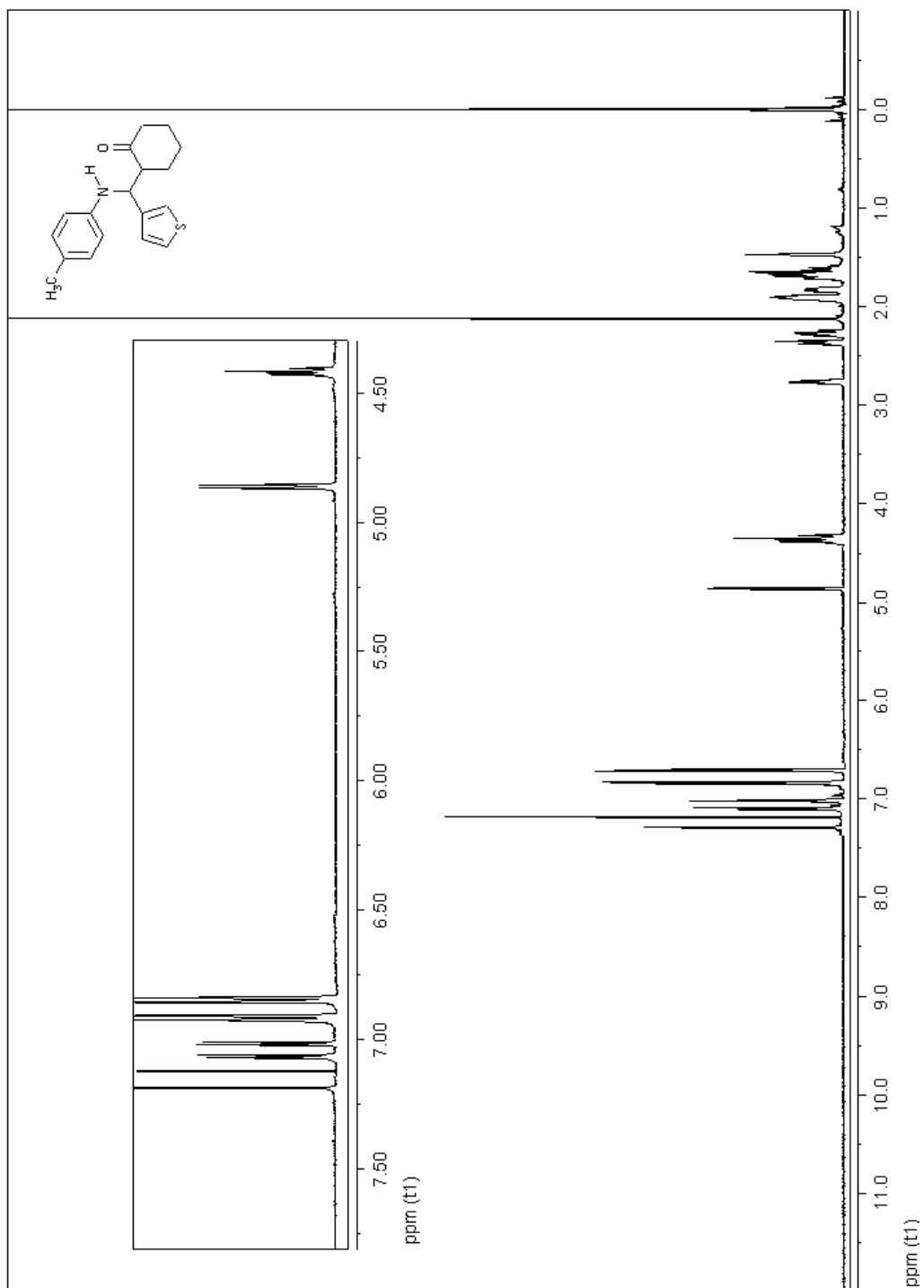
Kütle Spektroskopisi m/z (ESI) 300 (M^+), 264

Elementel Analiz *Teorik* : C(72.2%) H(7.1%)

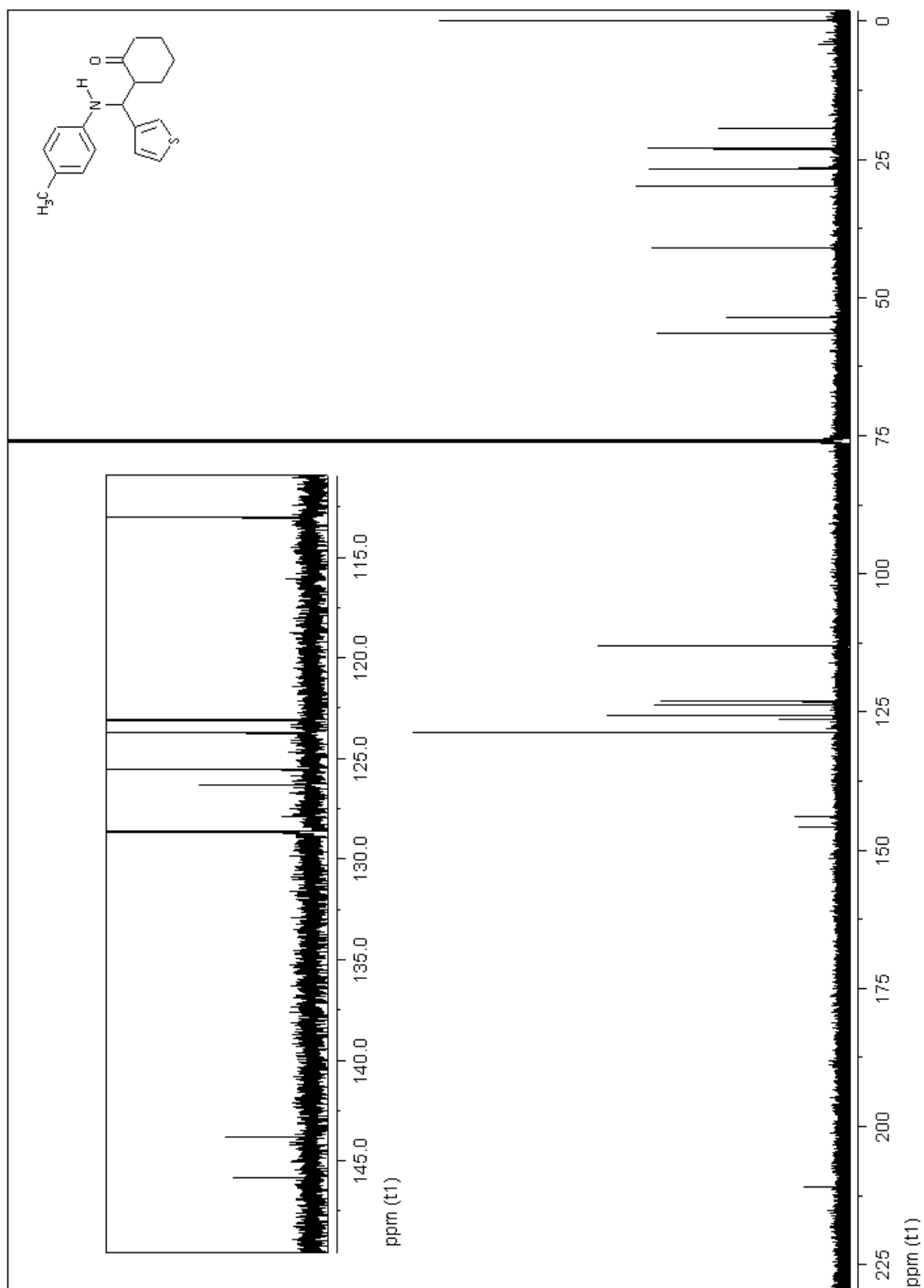
Bulunan : C(72.2%) H(7.0%)



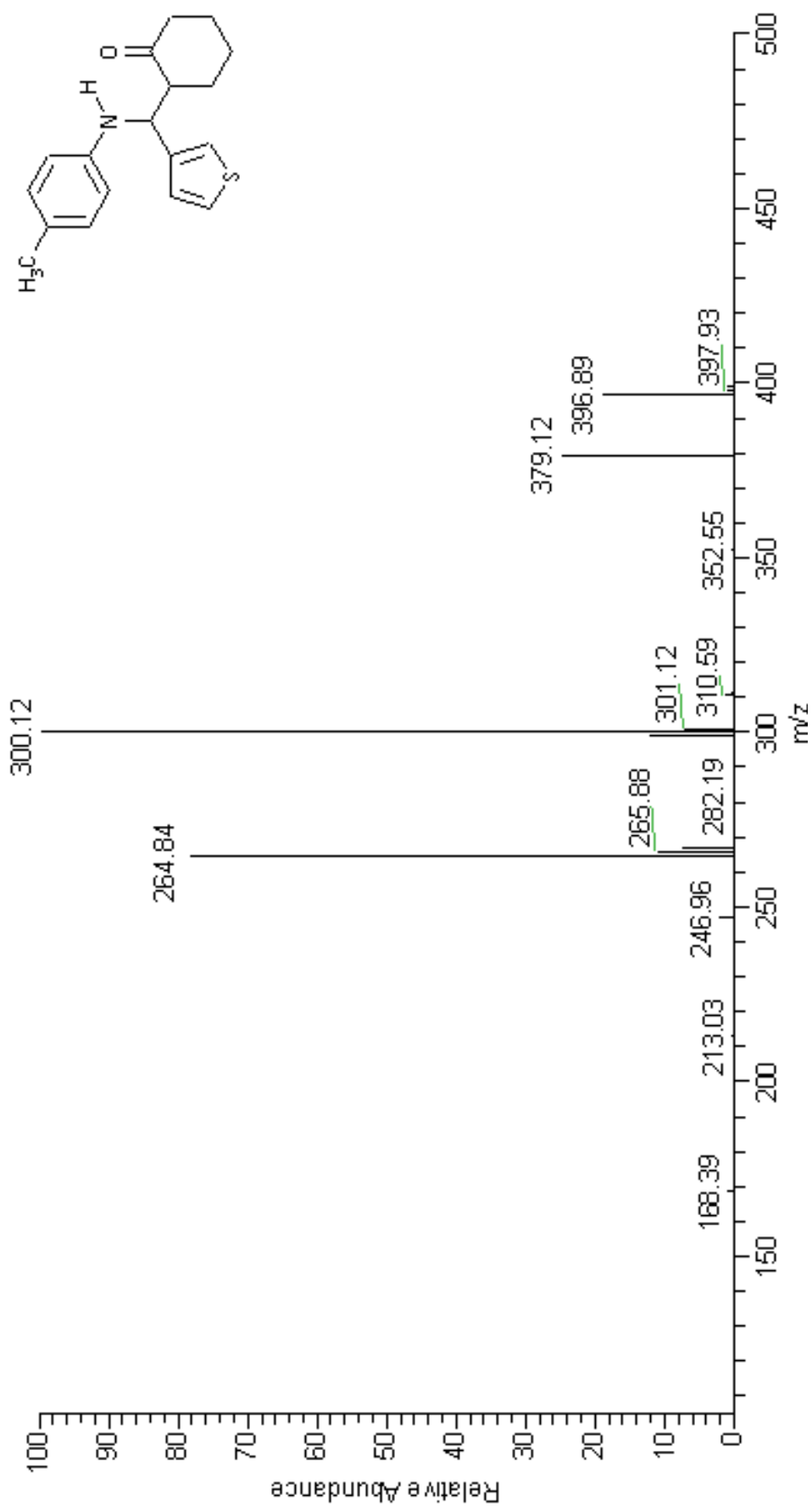
Şekil 5. 45 Bileşik 7' nin FTIR spektrumu



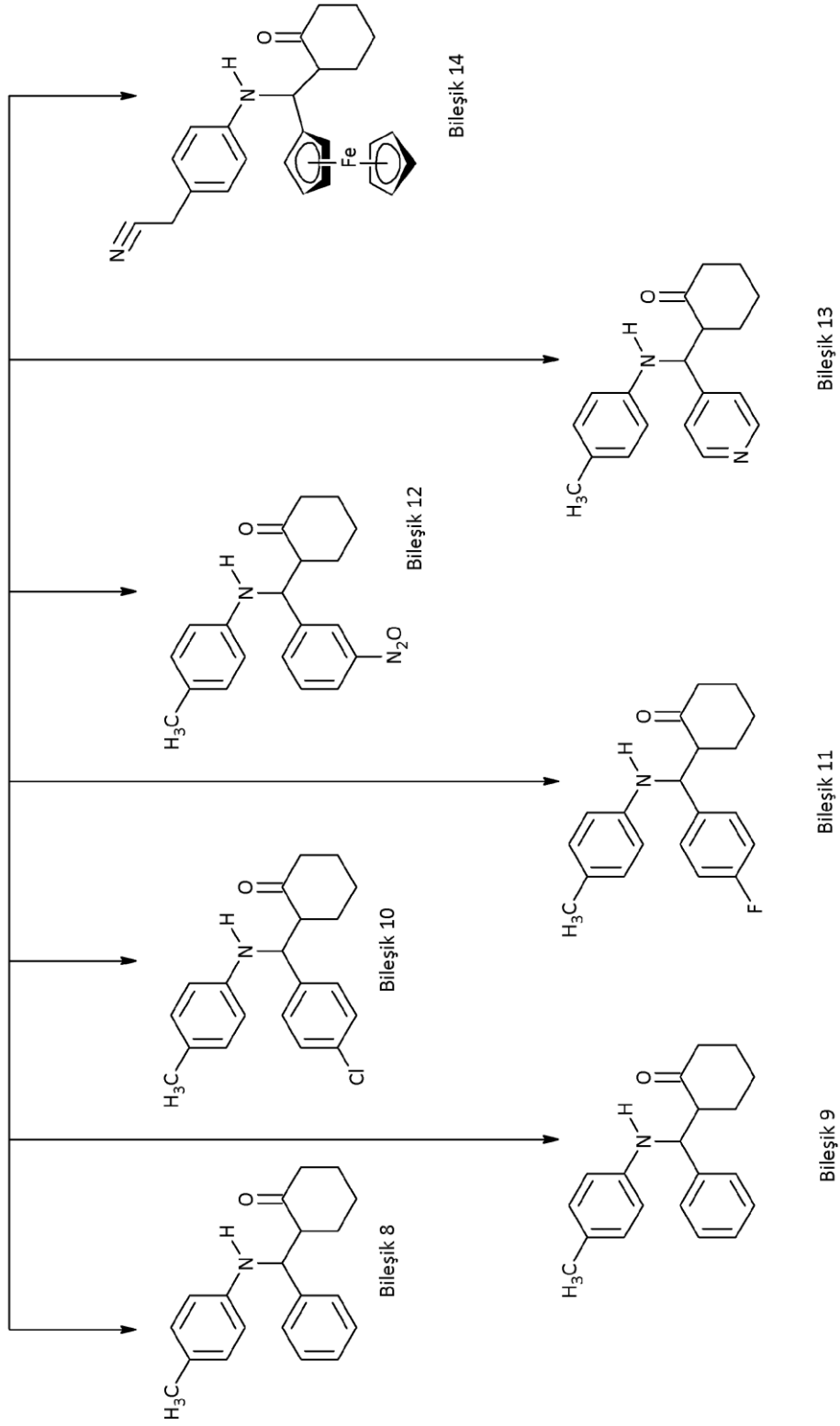
Şekil 5. 46 Bileşik 7' nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 47 Bileşik 7' nin ^{13}C NMR spektrumu

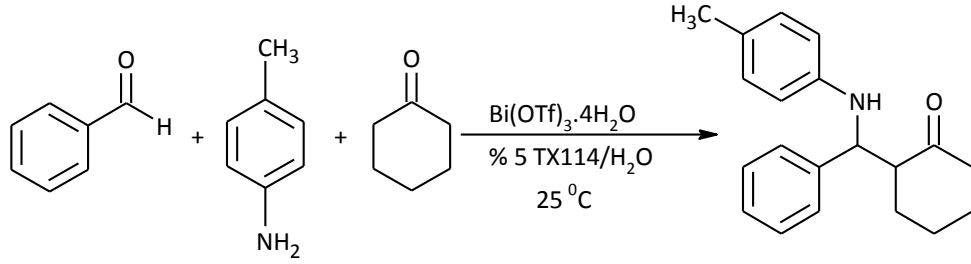


Şekil 5. 48 Bileşik 7' nin kütle spektrumu



Şekil 5. 49 Triton X sulu miselli ortamda klasik yöntem ile hazırlanan bileşikler

5.2.8 Bileşik 8: 2-[[[4-Metilfenil]amino](fenil)metil]sikloheksanon (C₂₀H₂₃NO)



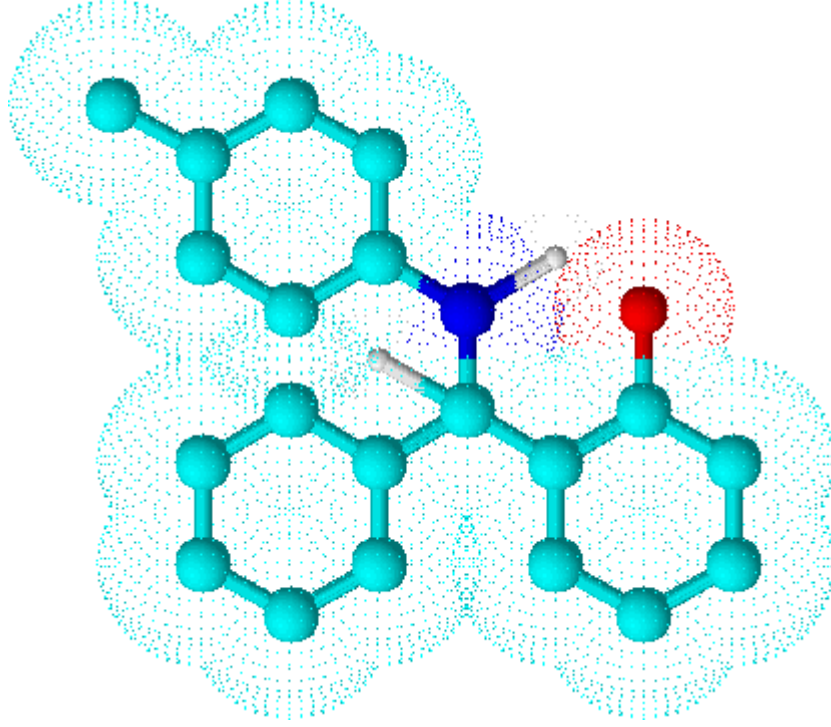
Şekil 5. 50 Bileşik 8' in sentezi

Benzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü Triton X 114 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 8** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 293.40 g/mol, erime noktası 98.9-101.9 °C olan bileşiğin rengi sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.9' da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 9 Bileşik 8' in çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Çözünür</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.8.1 Bileşik 8' in Spektroskopik Analiz Verileri

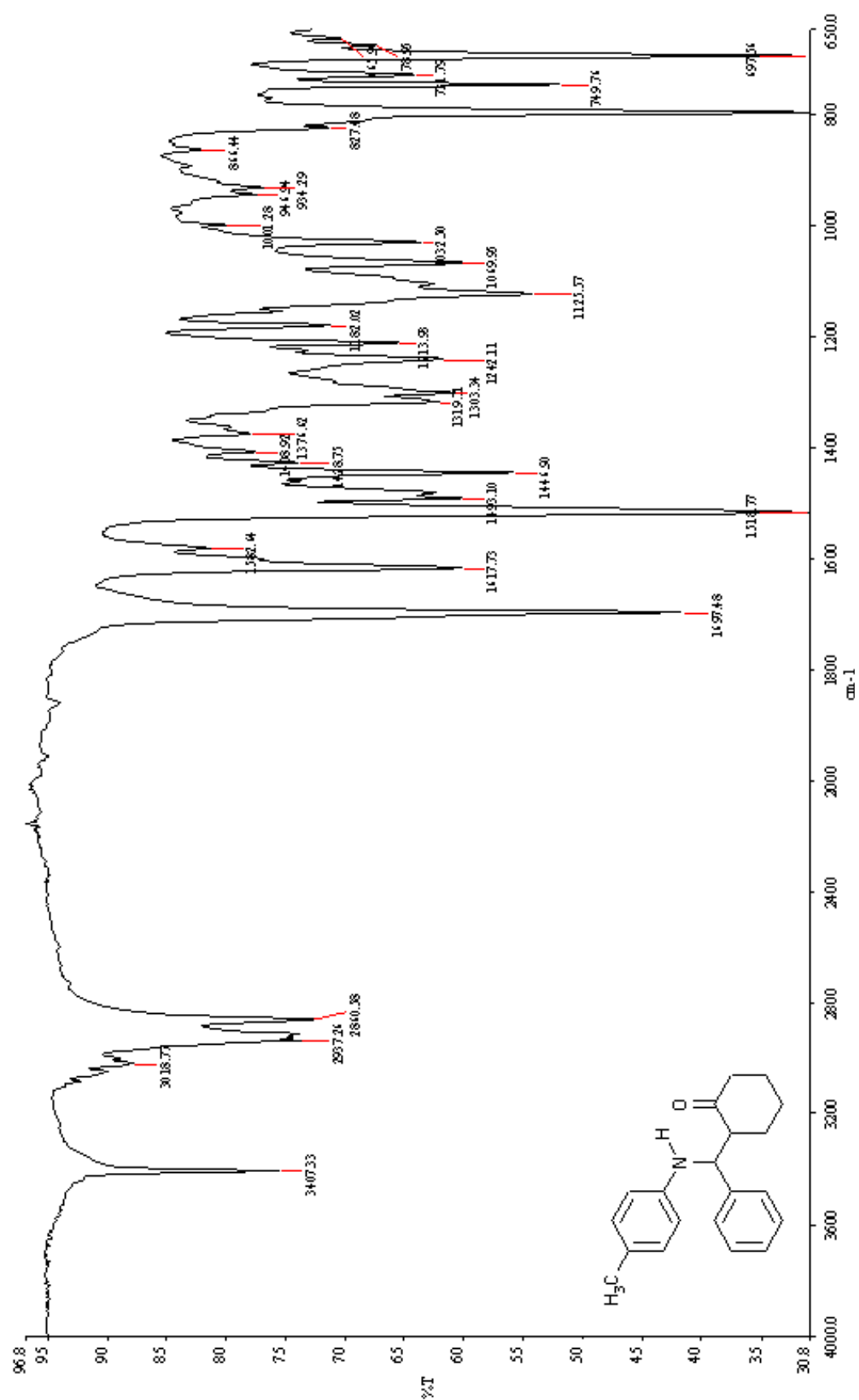


Şekil 5. 51 Bileşik 8' in molekül yapısı

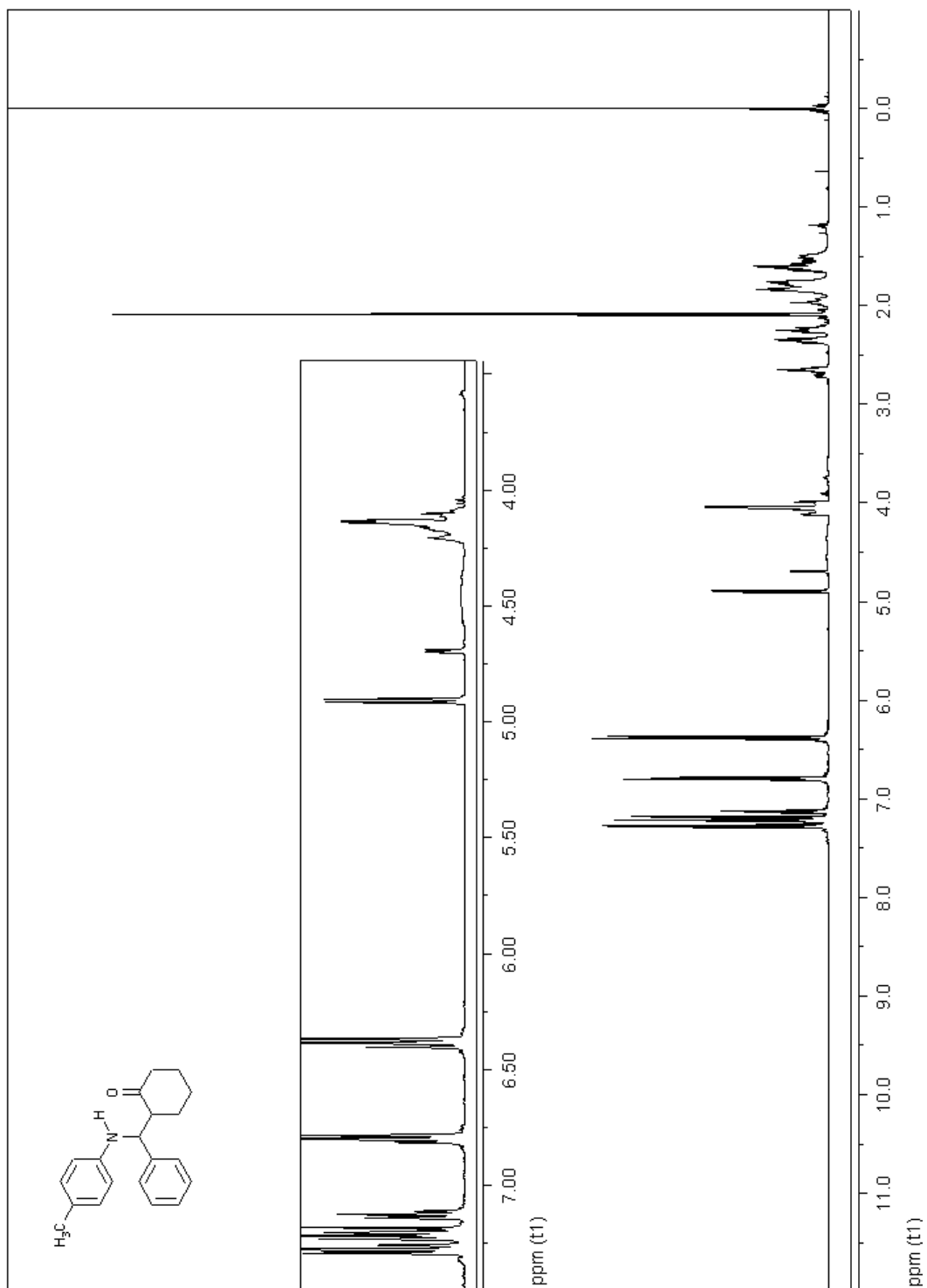
FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3407 (sekonder amin, NH gerilimi), 3018 (aromatik, =CH gerilimi) 2937 ve 2860 (alifatik, C-H gerilimleri), 1697 (C=O gerilimi), 1617 ve 1518 (aromatik, C=C gerilimi), 1242 (C-O gergin halka gerilimi), 1032 (C-N salınımı)

^1H NMR δ_{H} (500 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 1.45–1.99 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.20–2.36 (m, 2H), 2.63–2.67 (m, 1H), 4.02–4.09 (t, 1H, $J = 8.53$ Hz), 4.44–4.48 (d, 1H, $J = 8.31$ Hz, *sin*, D_2O ile değişebilen proton), 4.89–4.94 (d, 1H, $J = 8.31$ Hz, *anti*, D_2O ile değişebilen proton), 6.35–6.40 (d, 2H, $J = 8.48$ Hz), 6.78–6.81 (d, 2H, $J = 8.04$ Hz), 7.11–7.14 (m, 1H, $J = 7.28$ Hz), 7.18–7.23 (m, 2H, $J = 8.24$ Hz), 7.26–7.29 (m, 2H, $J = 8.46$ Hz)

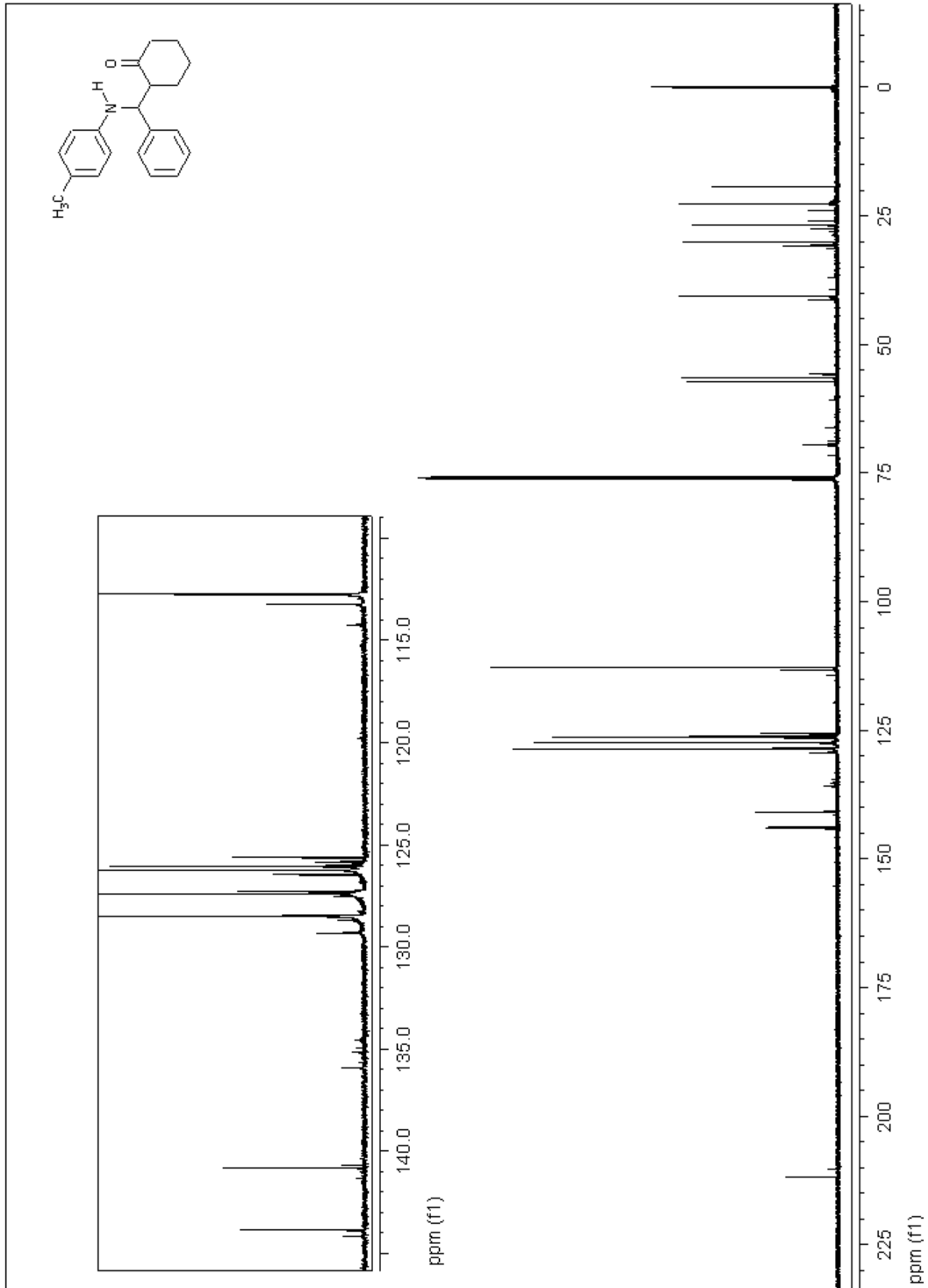
^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 19.3, 22.6, 23.8, 26.9, 30.2, 40.7, 56.5, 57.1, 112.7, 126.1, 126.2, 127.4, 128.5, 140.8, 143.9, 211.9.



Şekil 5. 52 Bileşik 8' in FTIR spektrumu

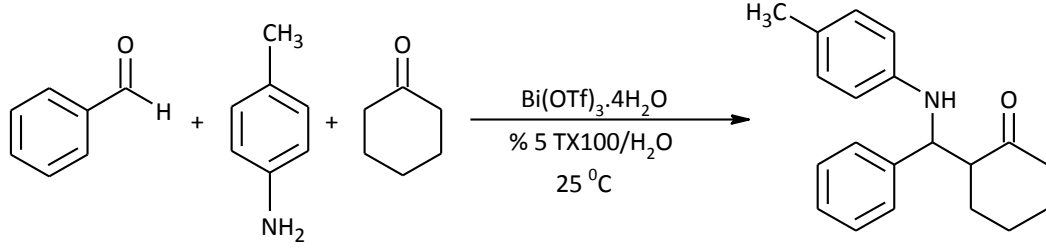


Şekil 5. 53 Bileşik 8' in ¹H NMR spektrumu



Şekil 5. 54 Bileşik 8' in ^{13}C NMR spektrumu

5.2.9 Bileşik 9: 2-[[[4-Metilfenil)amino](fenil)metil]sikloheksanon ($C_{20}H_{23}NO$)



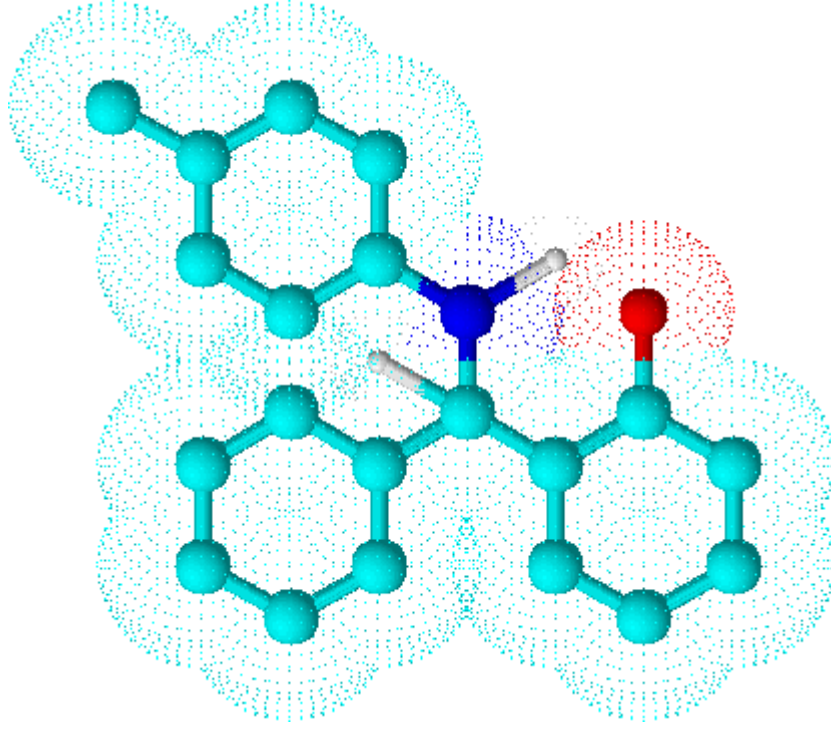
Şekil 5. 55 Bileşik 9' un sentezi

Benzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$ katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 9** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 293.40 g/mol, erime noktası 99.5-101.7 °C olan bileşiğin rengi sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.10' da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 10 Bileşik 9' un çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Çözünür</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.9.1 Bileşik 9' un Spektroskopik Analiz Verileri



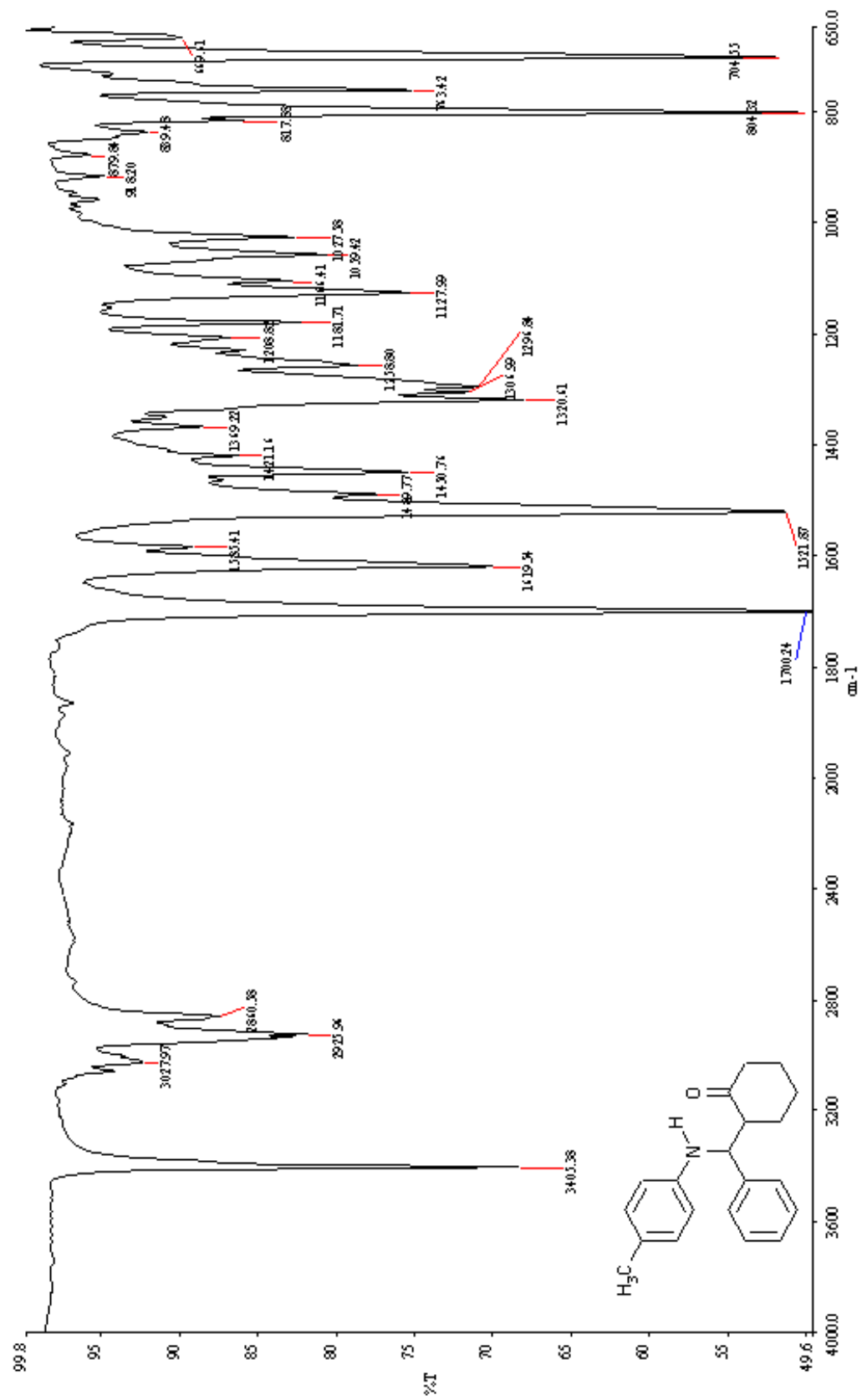
Şekil 5. 56 Bileşik 9' un molekül yapısı

FTIR: $\nu_{\max}(\text{ATR})/\text{cm}^{-1}$ 3405 (sekonder amin, NH gerilimi), 3027 (aromatik, =CH gerilimi) 2925 ve 2860 (alifatik, C-H gerilimleri), 1700 (C=O gerilimi), 1619 ve 1521 (aromatik, C=C gerilimi), 1258 (C-O gergin halka gerilimi), 1027 (C-N salınımı)

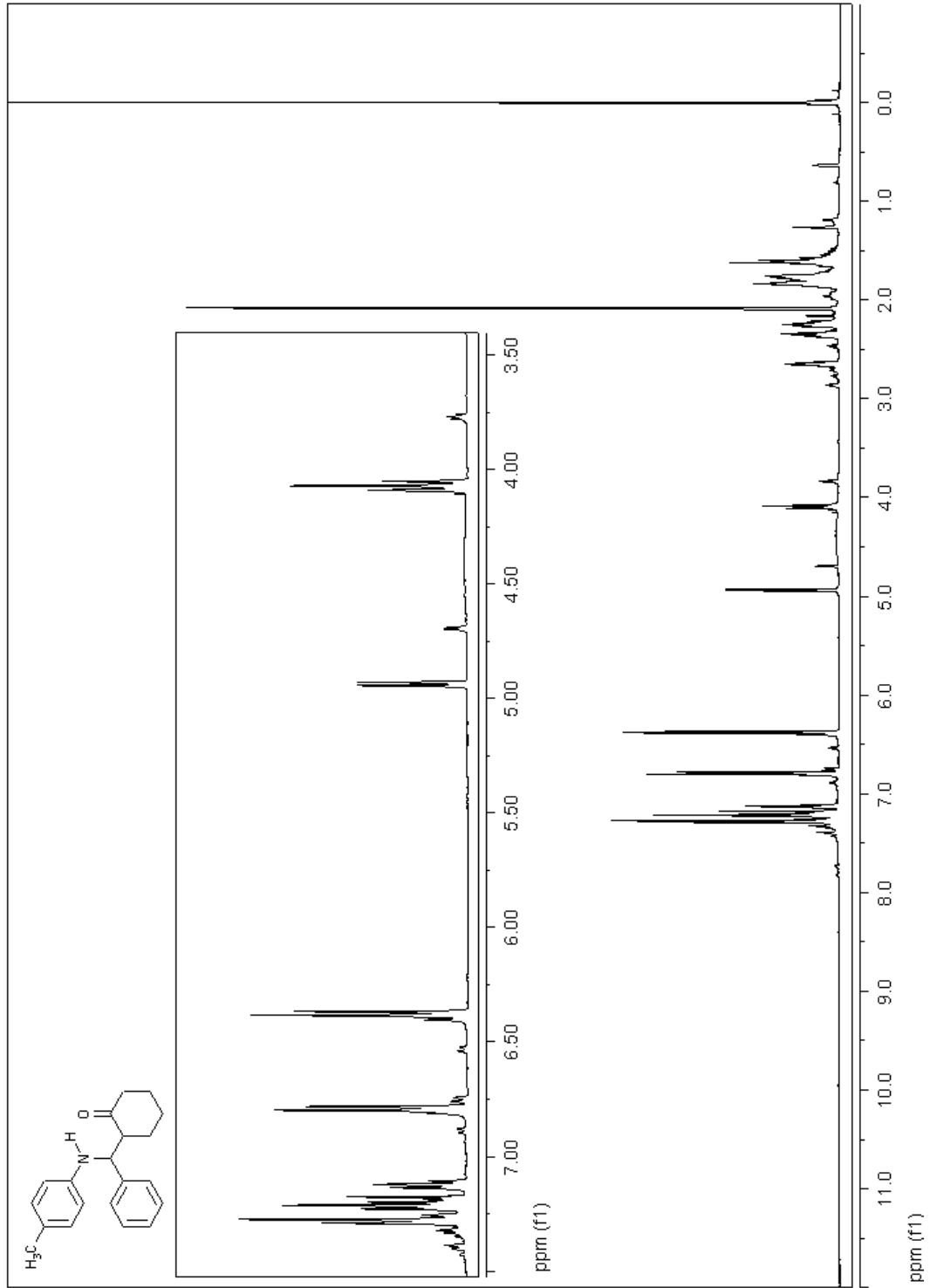
^1H NMR $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3; \text{Me}_4\text{Si})$ 1.37–1.84 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.26–2.37 (m, 2H), 2.62–2.67 (m, 1H), 4.01–4.07 (t, 1H, $J = 8.31 \text{ Hz}$), 4.44–4.47 (d, 1H, $J = 8.22 \text{ Hz}$, *sin*, D_2O ile değişebilen proton), 4.90–4.94 (d, 1H, $J = 8.22 \text{ Hz}$, *anti*, D_2O ile değişebilen proton), 6.36–6.38 (d, 2H, $J = 8.28 \text{ Hz}$), 6.78–6.80 (d, 2H, $J = 8.25 \text{ Hz}$), 7.10–7.14 (m, 1H, $J = 7.87 \text{ Hz}$), 7.17–7.23 (m, 2H, $J = 8.49 \text{ Hz}$), 7.26–7.29 (m, 2H, $J = 8.14 \text{ Hz}$)

^{13}C NMR $\delta_{\text{C}}(500 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3; \text{Me}_4\text{Si})$ 20.5, 23.8, 25.1, 28.1, 41.9, 57.8, 58.5, 114.0, 126.9, 127.3, 127.5, 129.7, 129.8, 142.1, 145.1, 213.1

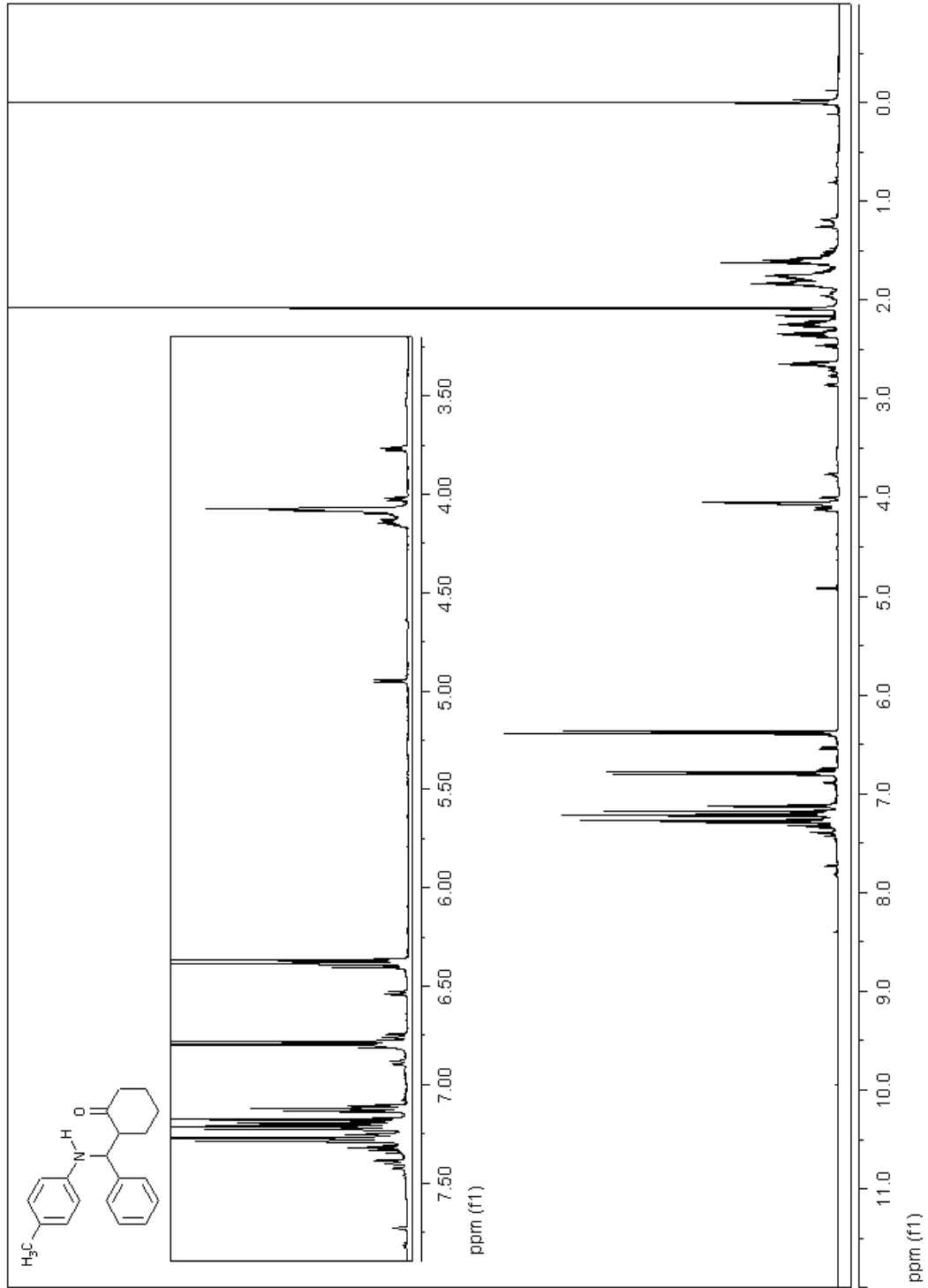
GC-MS (EI, 70 eV) m/z 293 (M^+), 196, 180, 91



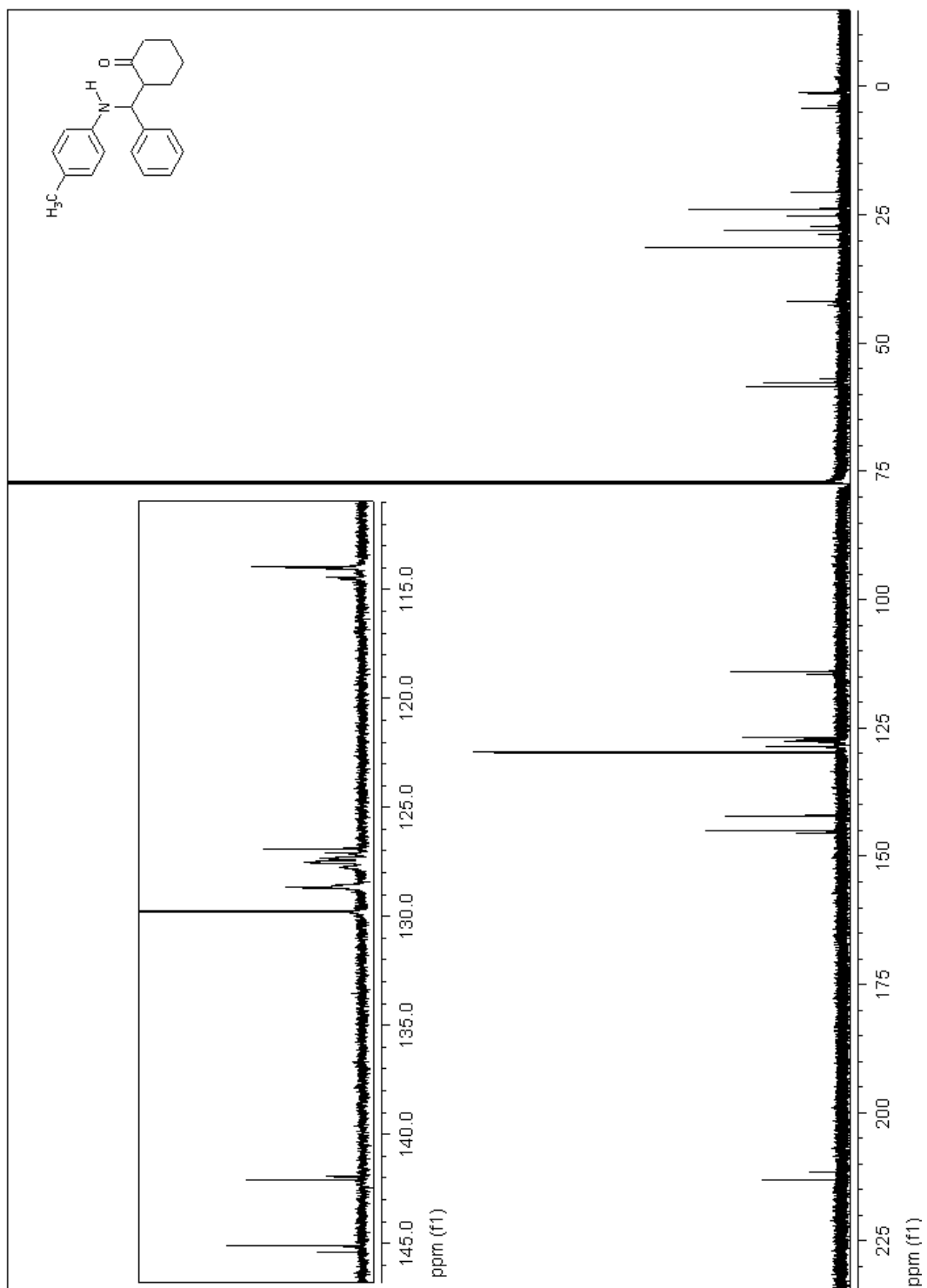
Şekil 5. 57 Bileşik 9' un FTIR spektrumu



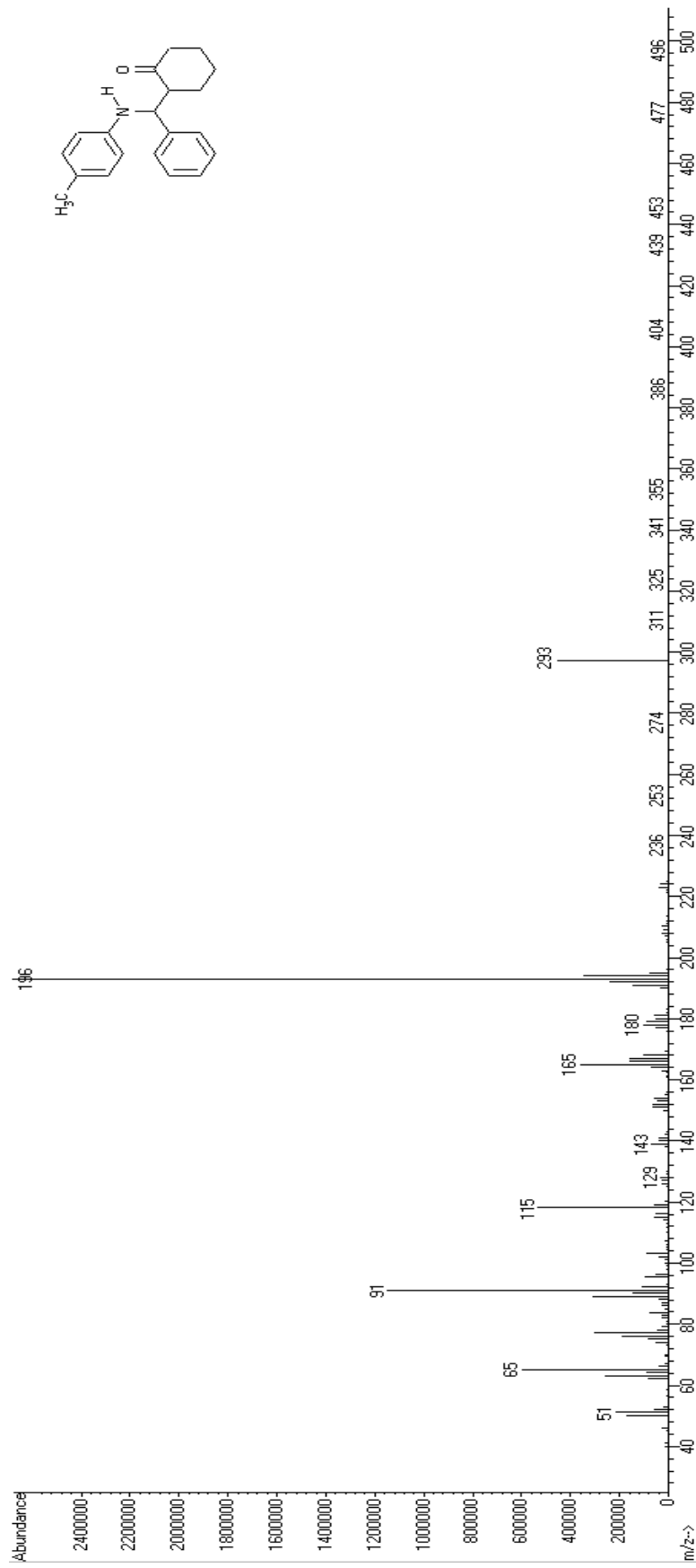
Şekil 5. 58 Bileşik 9' un ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 59 Bileşik 9' un D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu

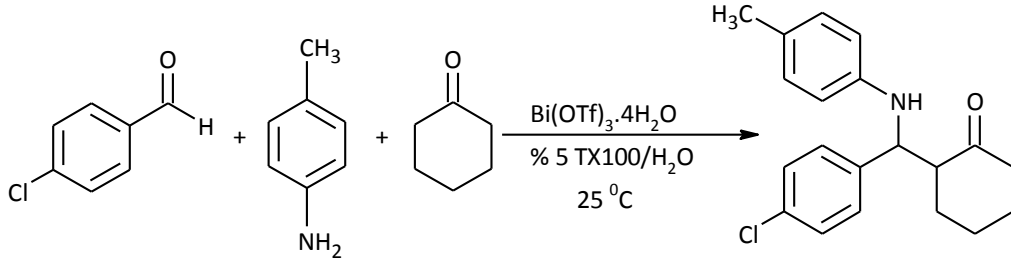


Şekil 5. 60 Bileşik 9' un ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 61 Bileşik 9' un GC-MS spektrumu

5.2.10 Bileşik 10: 2-{{(4-Klorofenil)[4-metilfenil]amino}metil}sikloheksanon
(C₂₀H₂₂ClNO)



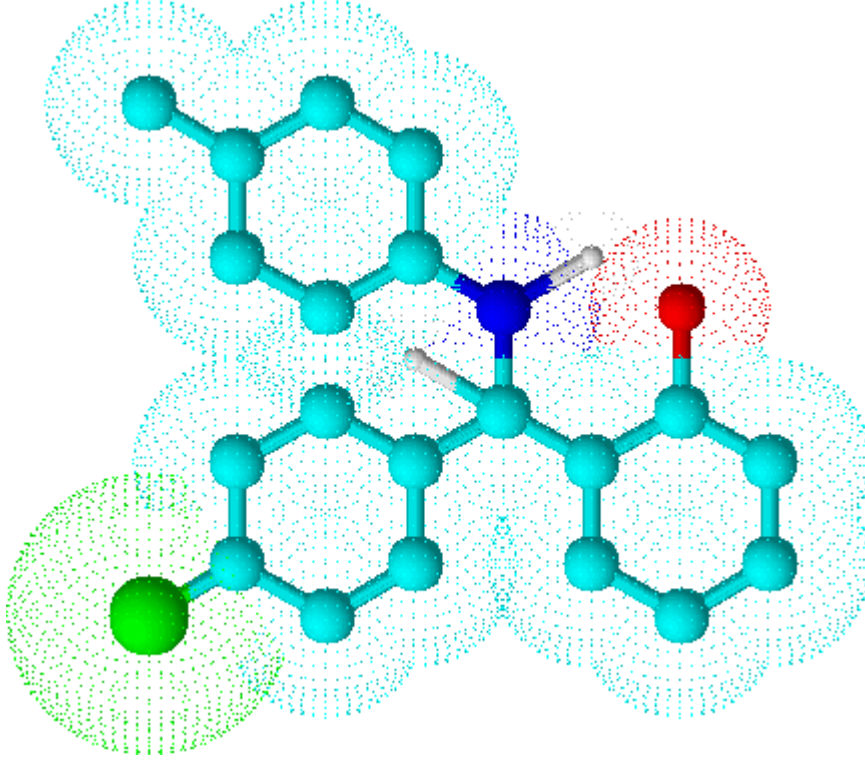
Şekil 5. 62 Bileşik 10' un sentezi

4-Klorobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 10** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 327.85 g/mol, erime aralığı 115.1-117.3 °C olan bileşiğin rengi kremdir ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.11' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 11 Bileşik 10' un çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

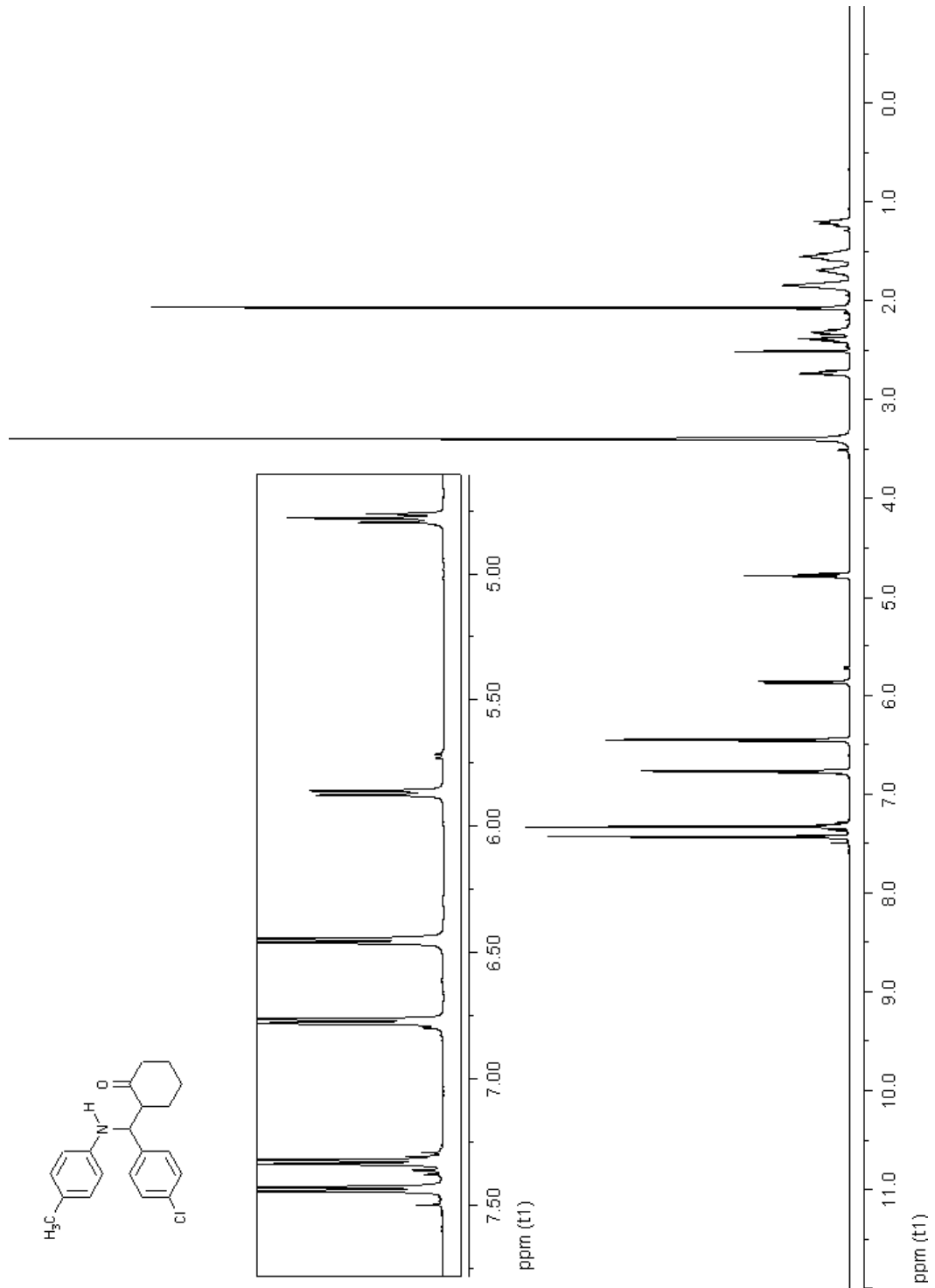
5.2.10.1 Bileşik 10' un Spektroskopik Analiz Verileri



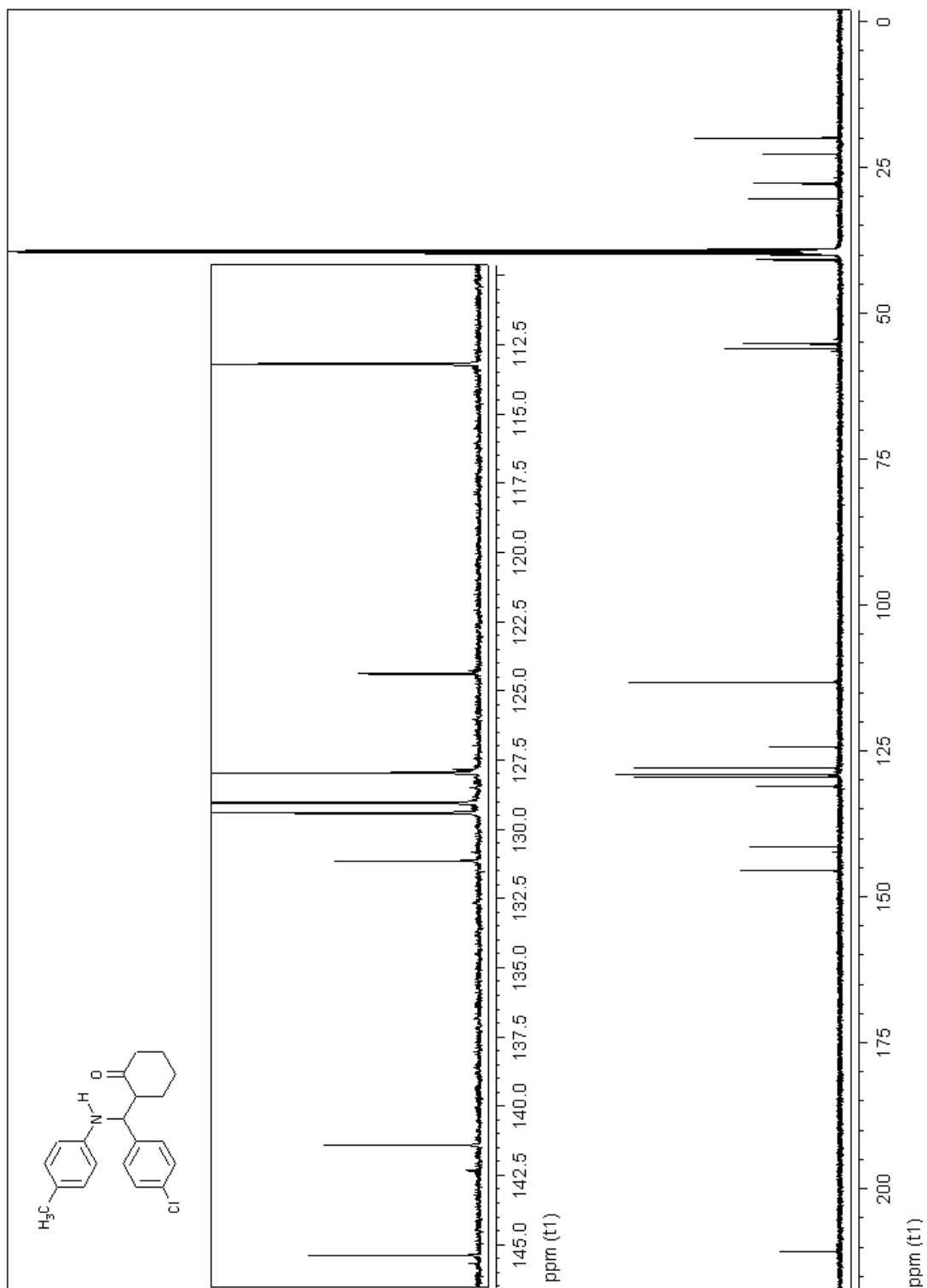
Şekil 5. 63 Bileşik 10' un molekül yapısı

^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 1.27–1.90 (m, 6H), 2.28–2.43 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.69–2.76 (m, 1H), 4.75–4.81 (t, 1H, $J = 8.31$ Hz), 5.85–5.89 (d, 1H, $J = 8.27$ Hz, D_2O ile değişebilen proton), 6.43–6.47 (d, 2H, $J = 8.42$ Hz), 6.75–6.79 (d, 2H, $J = 8.29$ Hz), 7.31–7.34 (d, 2H, $J = 8.46$ Hz), 7.41–7.45 (d, 2H, $J = 8.47$ Hz)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 20.0, 22.9, 27.8, 30.4, 40.9, 55.3, 56.0, 113.2, 124.4, 128.0, 129.0, 129.4, 131.2, 141.4, 145.4, 210.8

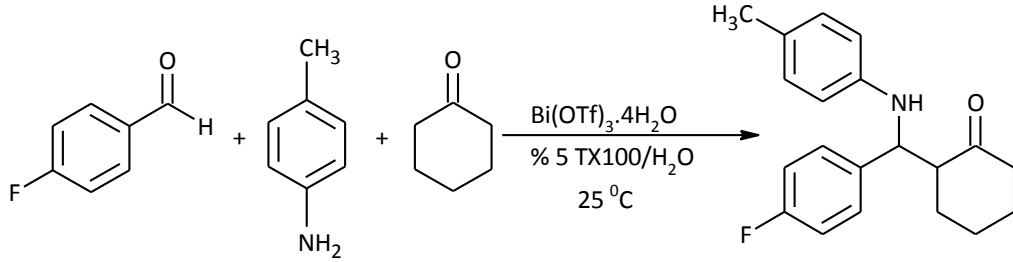


Şekil 5. 64 Bileşik 10' un ¹H NMR spektrumu



Şekil 5. 65 Bileşik 10' un ¹³C NMR spektrumu

5.2.11 Bileşik 11: 2-{{(4-Florofenil)[4-metilfenil]amino}metil}sikloheksanon (C₂₀H₂₂FO)



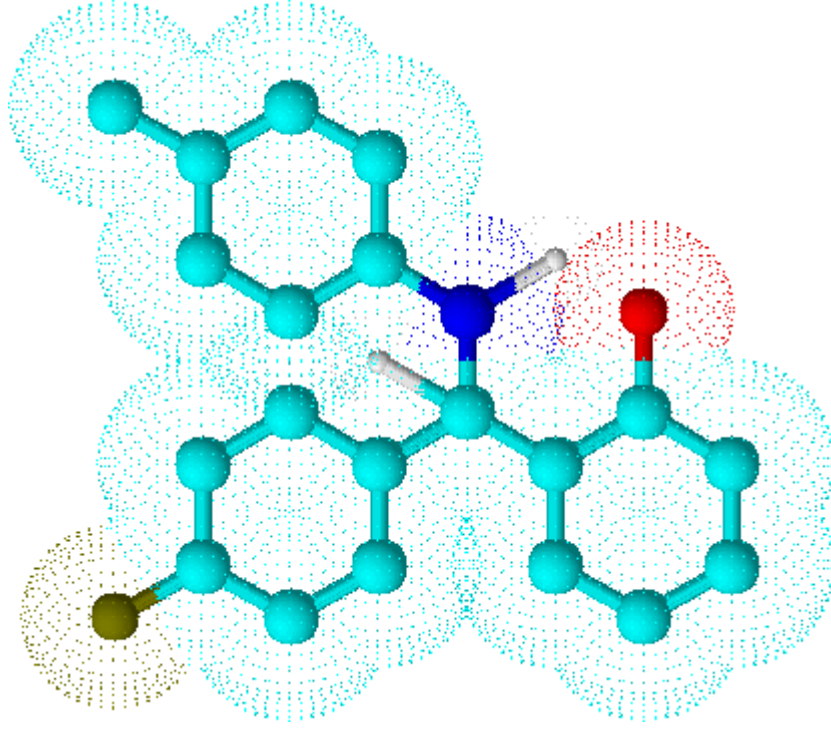
Şekil 5. 66 Bileşik 11' in sentezi

4-Florobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃·4H₂O katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 11** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 311.39 g/mol, erime noktası 114.4-115.3 °C olan bileşiğin rengi beyazdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.12' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 12 Bileşik 11' in çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.11.1 Bileşik 11' in Spektroskopik Analiz Verileri



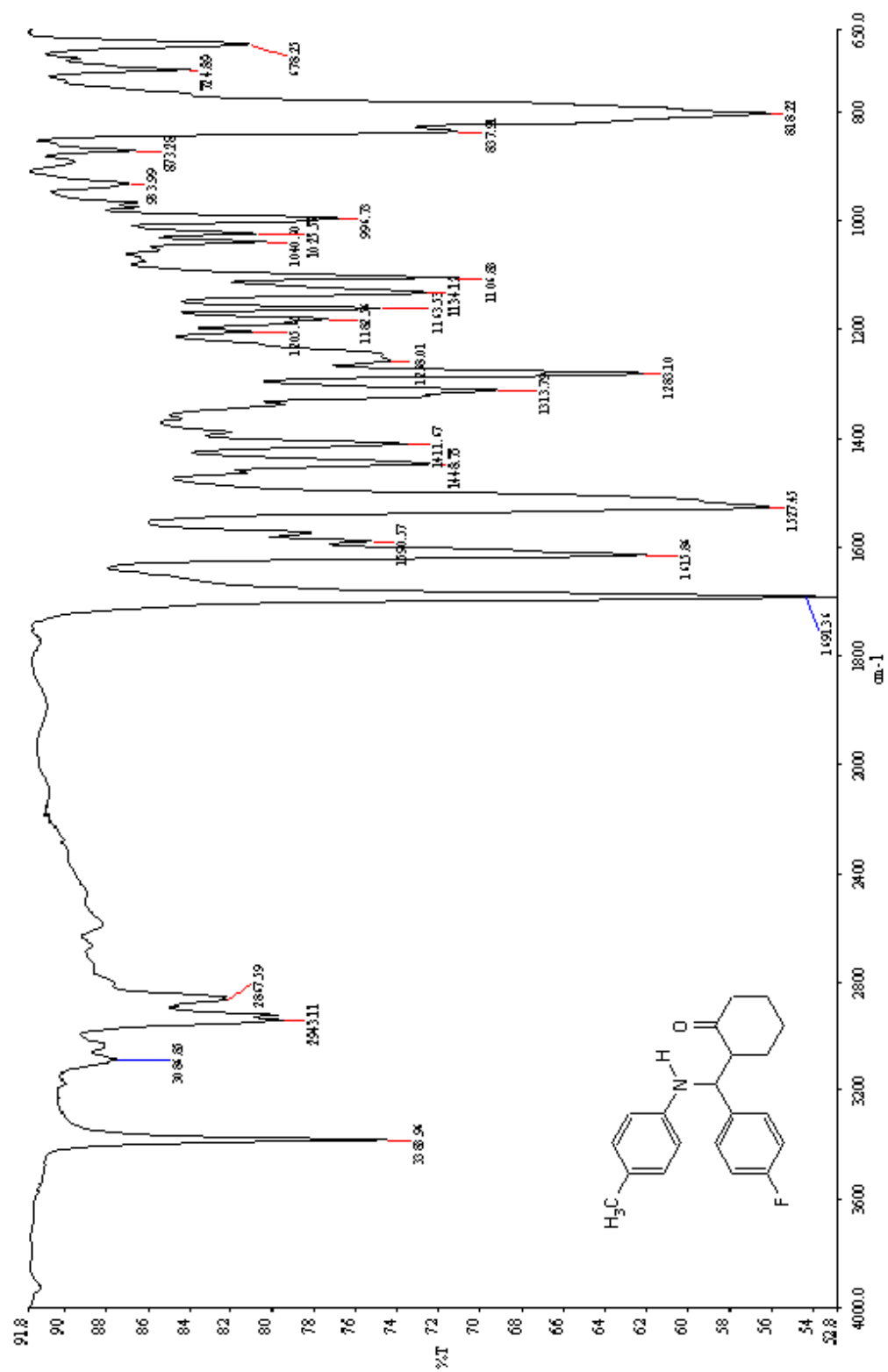
Şekil 5. 67 Bileşik 11' in molekül yapısı

FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3388 (sekonder amin, NH gerilimi), 3084 (aromatik, =CH gerilimi) 2943 ve 2867 (alifatik, C-H gerilimleri), 1691 (C=O gerilimi), 1615 ve 1527 (aromatik, C=C gerilimi), 1283 (C-O gergin halka gerilimi), 1025 (C-N salınımı), 818 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri)

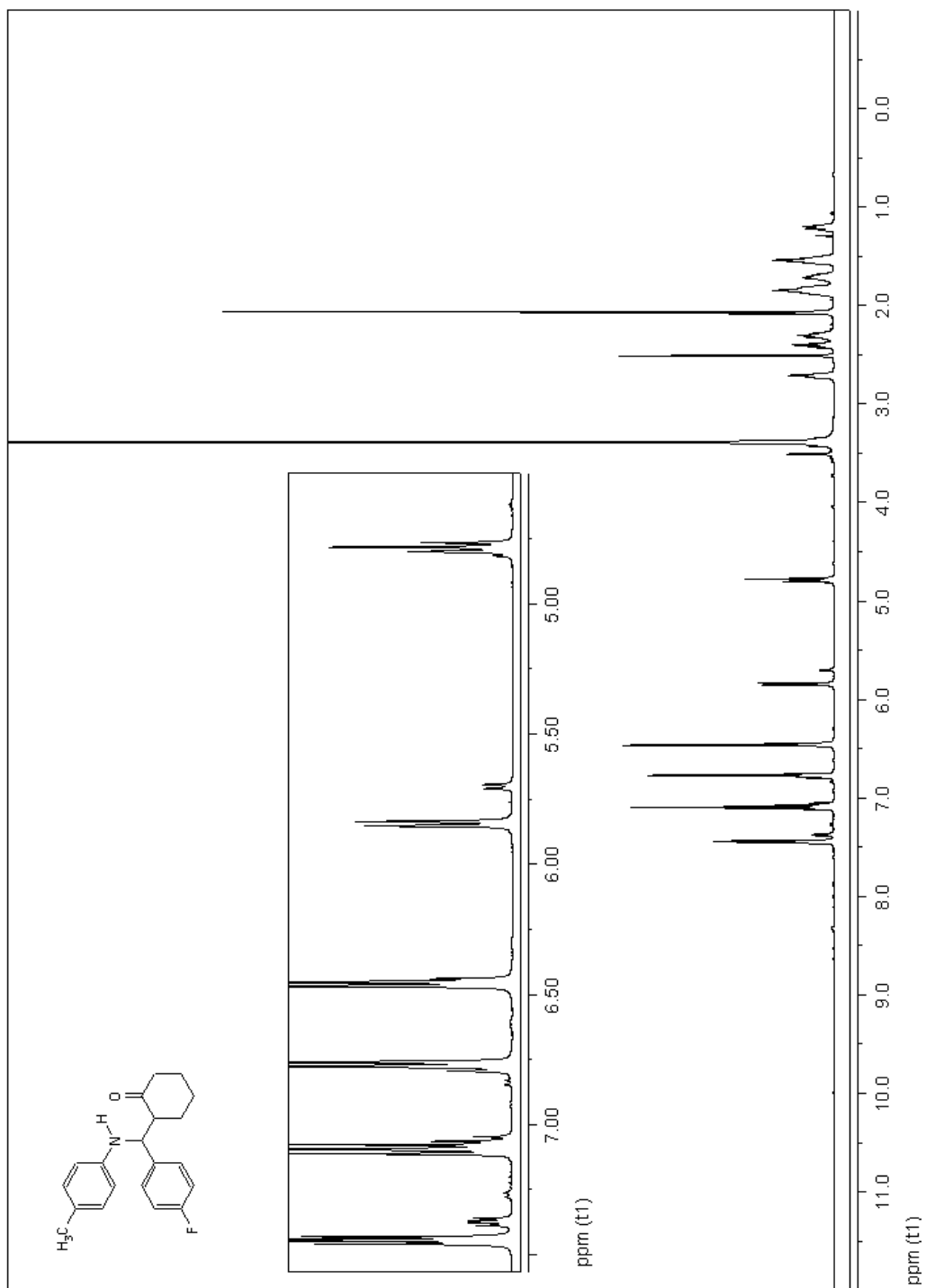
^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 1.26–1.91 (m, 6H), 2.24–2.44 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.67–2.77 (m, 1H), 4.75–4.83 (t, 1H, $J = 8.39$ Hz), 5.47–5.50 (d, 1H, $J = 8.37$ Hz, *sin*, D_2O ile değişebilen proton), 5.82–5.87 (d, 1H, $J = 8.37$ Hz, *anti*, D_2O ile değişebilen proton), 6.43–6.49 (d, 2H, $J = 8.39$ Hz), 6.74–6.81 (d, 2H, $J = 8.37$ Hz), 7.01–7.12 (d, 2H, $J = 8.85$ Hz), 7.42–7.47 (d, 2H, $J = 8.39$ Hz)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 20.0, 22.7, 27.9, 30.4, 40.8, 55.2, 56.3, 113.2, 114.8, 124.3, 129.0, 129.3, 129.4, 138.4, 145.5, 211.0

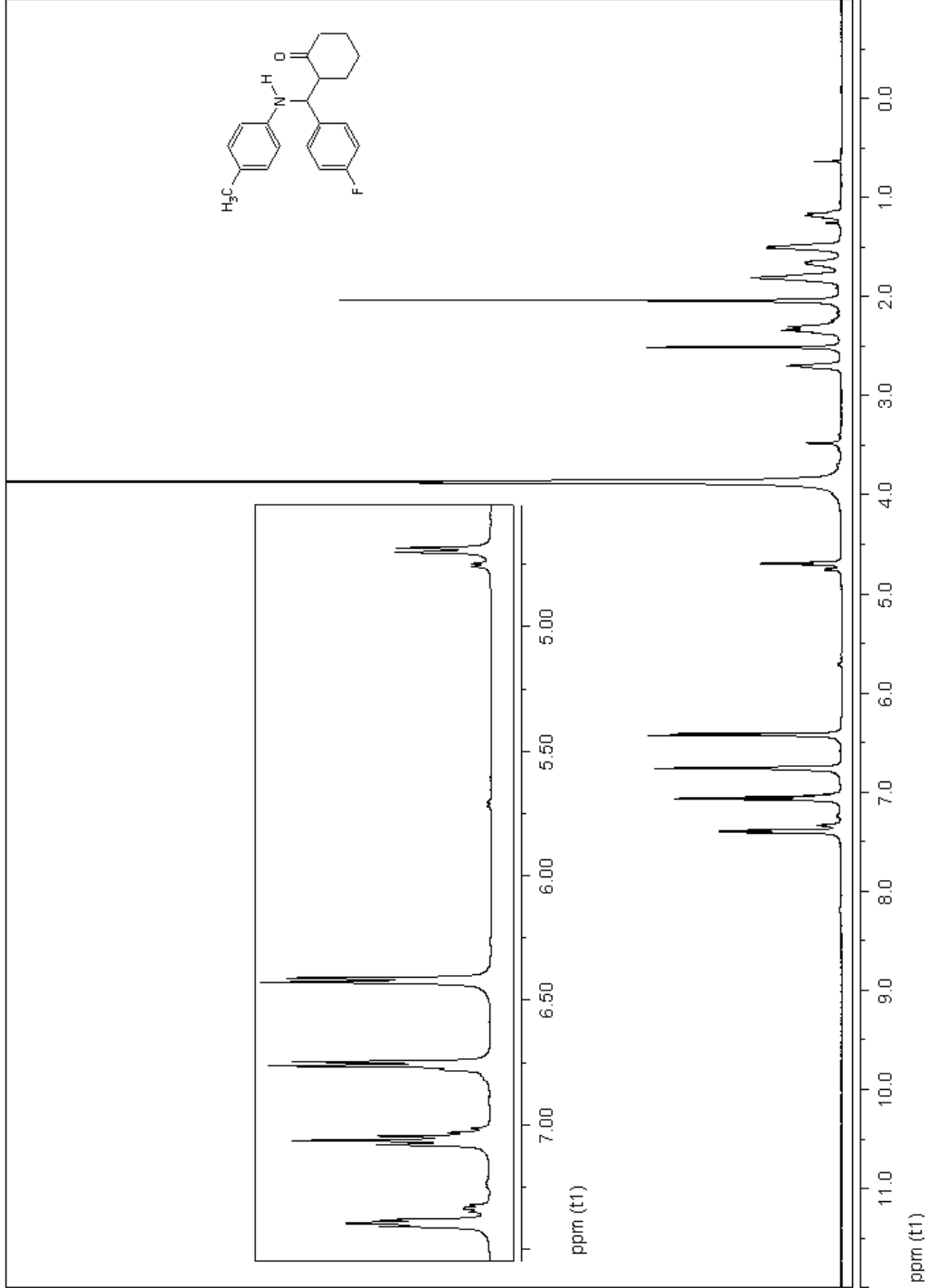
GC-MS (EI, 70 eV) m/z 311 (M^+), 294, 214, 198, 107, 91



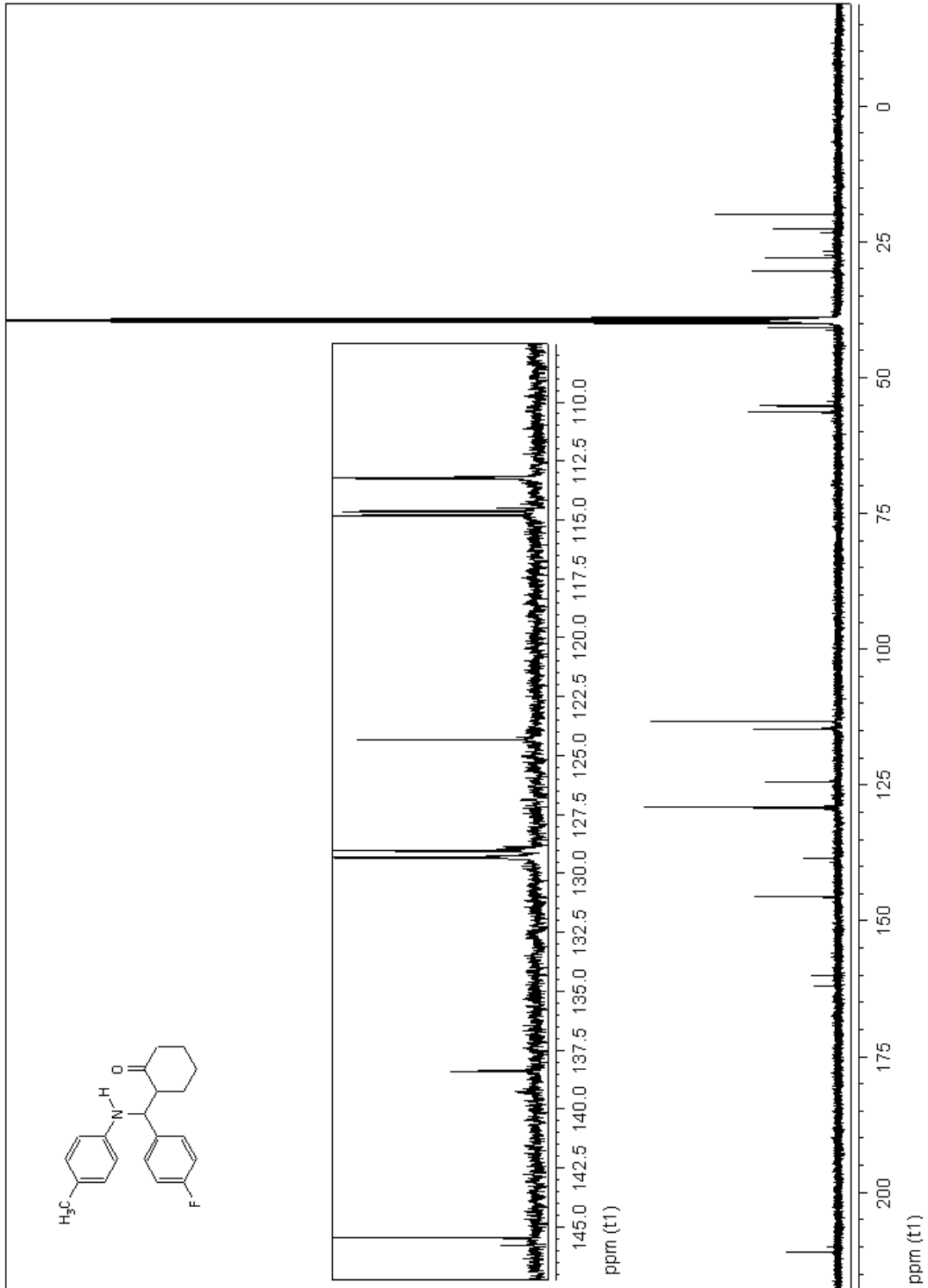
Şekil 5. 68 Bileşik 11' in FTIR spektrumu



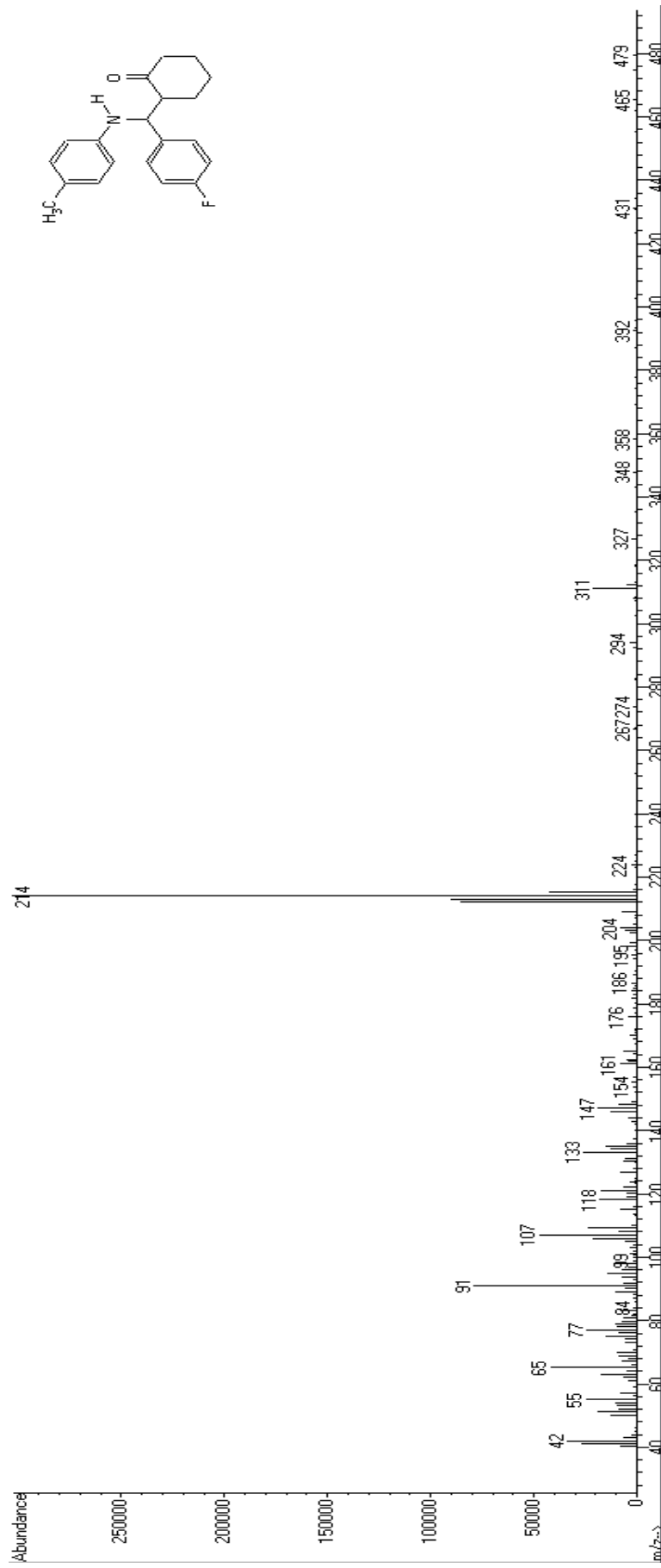
Şekil 5. 69 Bileşik 11' in ¹H NMR spektrumu



Şekil 5. 70 Bileşik 11' in D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu

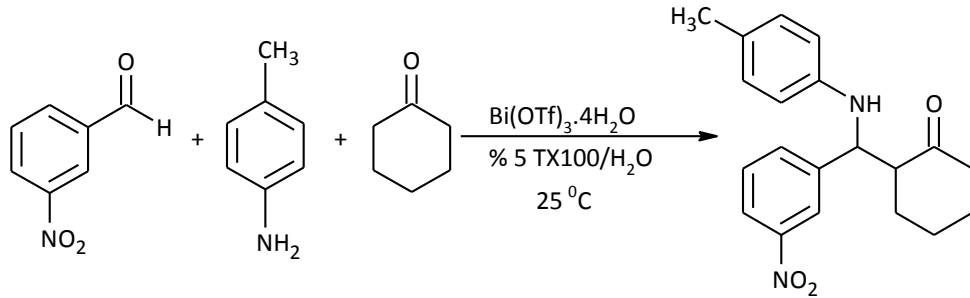


Şekil 5. 71 Bileşik 11' in ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 72 Bileşik 11' in GC-MS spektrumu

5.2.12 Bileşik 12: **2-[[4-Metilfenil]amino](3-nitrofenil)metil}sikloheksanon**
(C₂₀H₂₂N₂O₃)



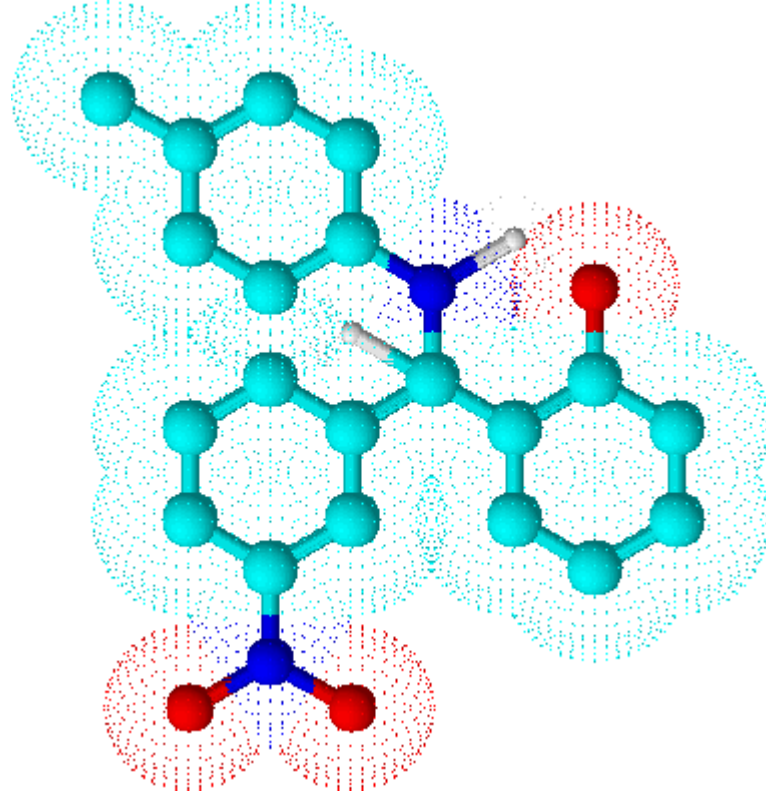
Şekil 5. 73 Bileşik 12' nin sentezi

3-Nitrobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 12** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 338.40 g/mol, erime noktası 92.8-94.7 °C olan bileşiğin rengi açık sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.13' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 13 Bileşik 12' nin çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.12.1 Bileşik 12' nin Spektroskopik Analiz Verileri



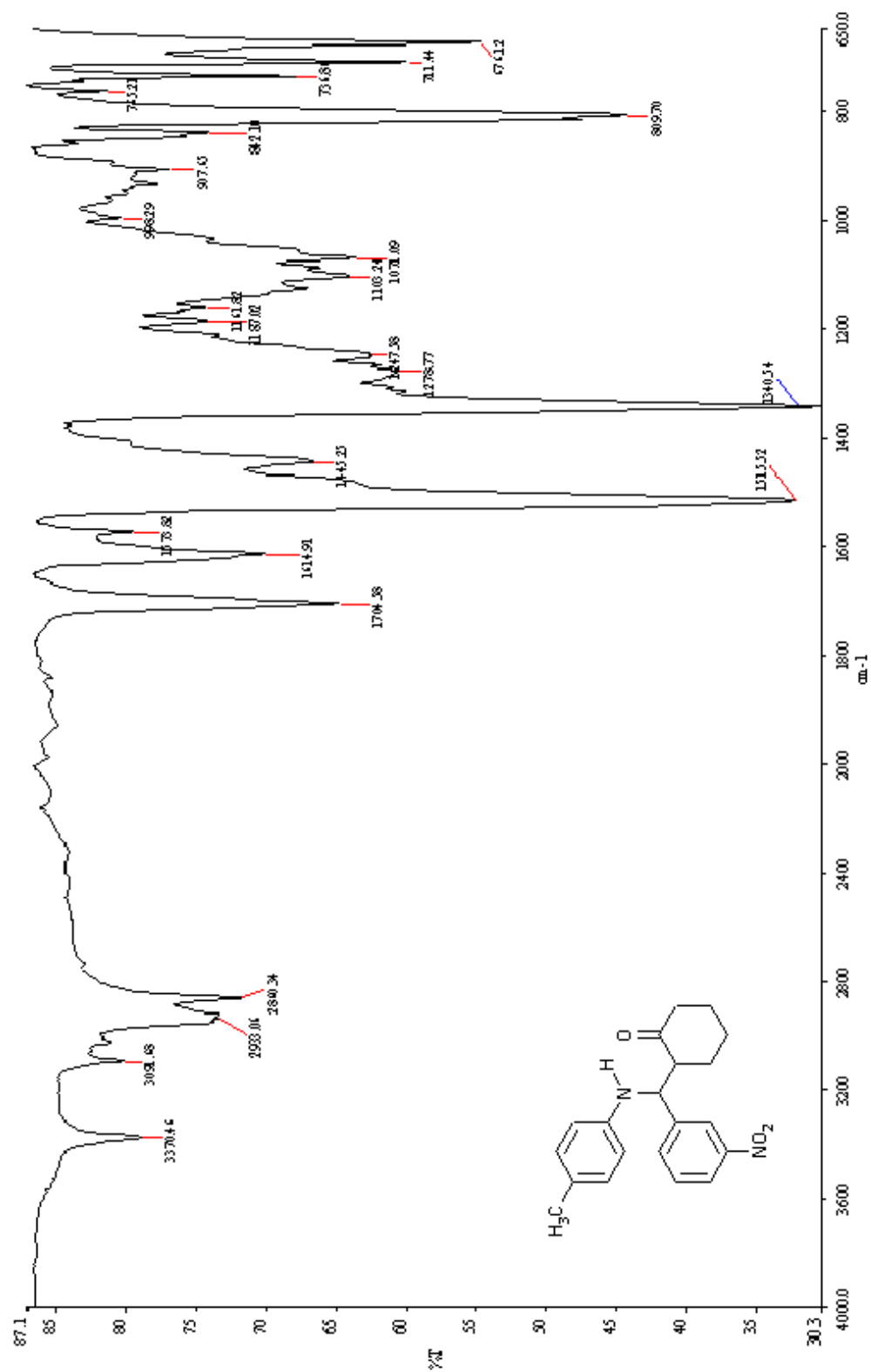
Şekil 5. 74 Bileşik 12' nin molekül yapısı

FTIR: $\nu_{\max}(\text{ATR})/\text{cm}^{-1}$ 3370 (sekonder amin, NH gerilimi), 3091 (aromatik, =CH gerilimi) 2933 ve 2840 (alifatik, C-H gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1614 ve 1515 (aromatik, C=C gerilimi), 809 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri)

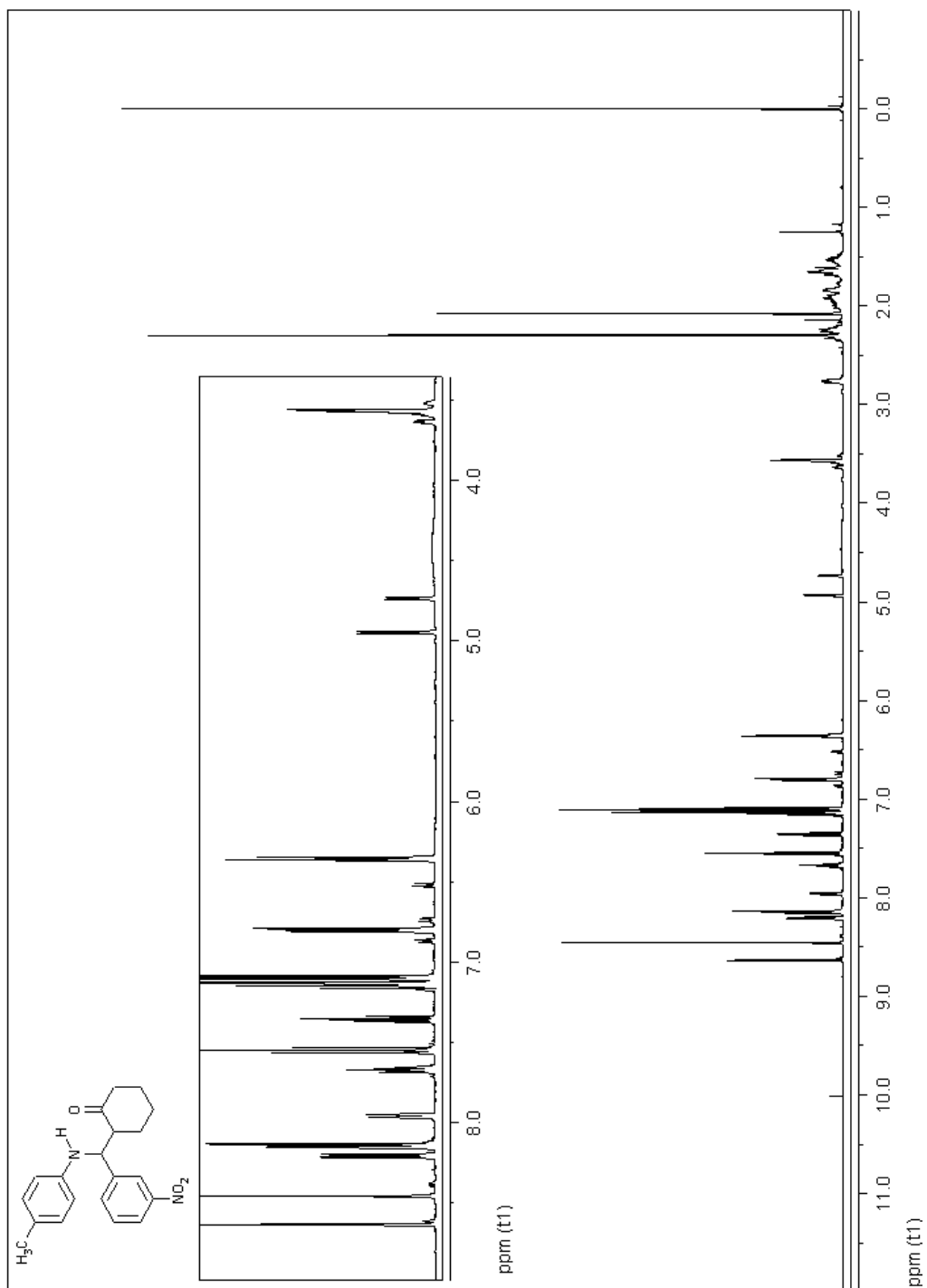
^1H NMR $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3; \text{Me}_4\text{Si})$ 1.43–1.91 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.23–2.39 (m, 2H), 2.74–2.78 (m, 1H), 3.55–3.57 (t, 1H, $J = 6.67 \text{ Hz}$), 4.73–4.77 (d, 1H, $J = 5.55 \text{ Hz}$, *sin*, ile değişebilen proton), 4.92–4.93 (d, 1H, $J = 5.55 \text{ Hz}$, *anti*, D_2O ile değişebilen proton), 6.35–6.37 (d, 2H, $J = 8.20 \text{ Hz}$), 6.79–6.81 (d, 2H, $J = 8.05 \text{ Hz}$), 7.06–7.18 (m, 1H), 7.53–7.56 (m, 1H), 8.13–8.21 (d, 1H, $J = 8.76 \text{ Hz}$), 8.45 (s, 1H)

^{13}C NMR $\delta_{\text{C}}(500 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3; \text{Me}_4\text{Si})$ 20.0, 23.4, 26.8, 30.9, 41.3, 56.0, 56.9, 112.7, 119.9, 121.1, 122.3, 124.3, 128.7, 128.9, 133.0, 147.2, 155.2, 210.9

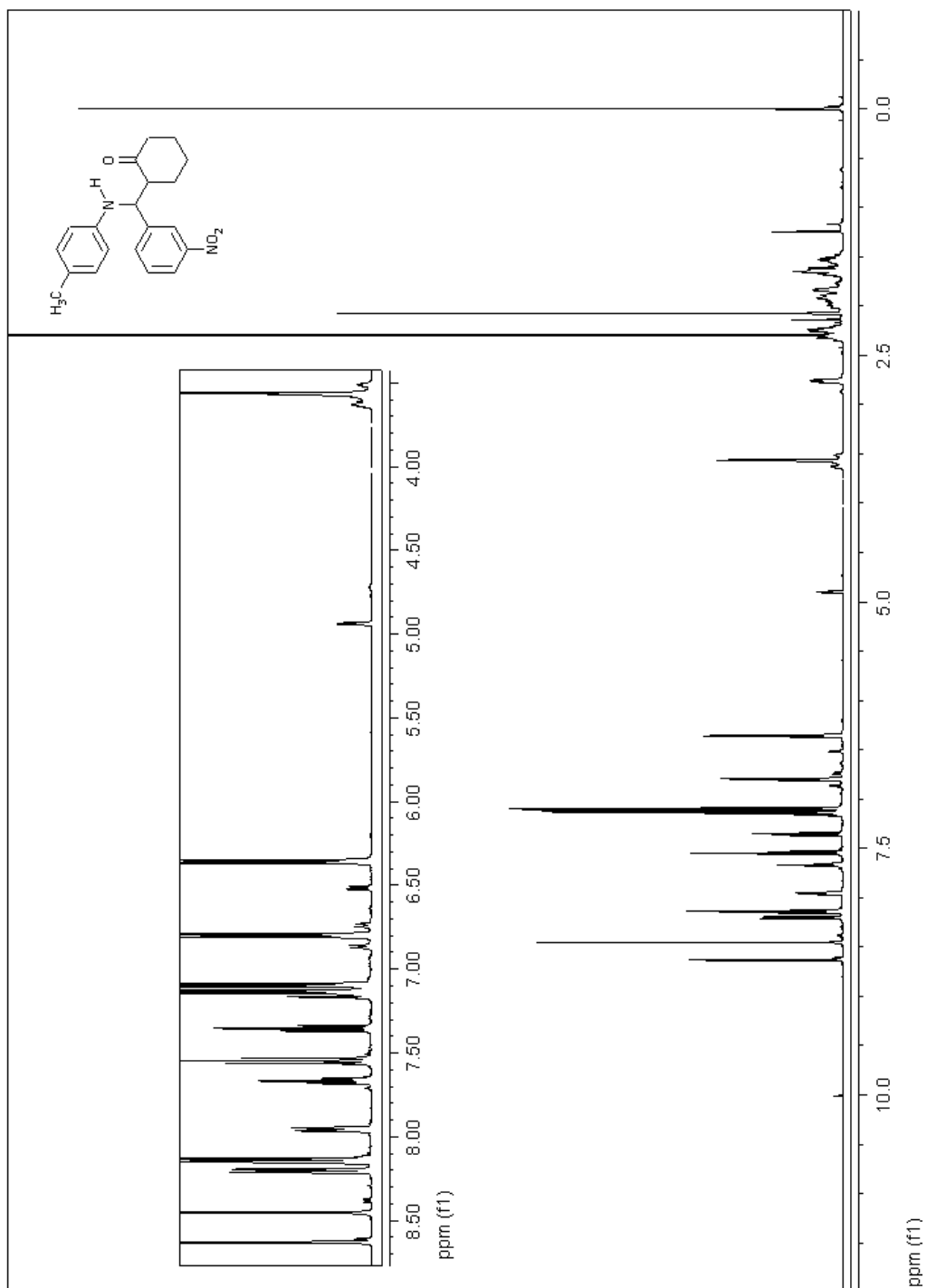
GC-MS (EI, 70 eV) m/z 338 (M^+), 240, 179, 91



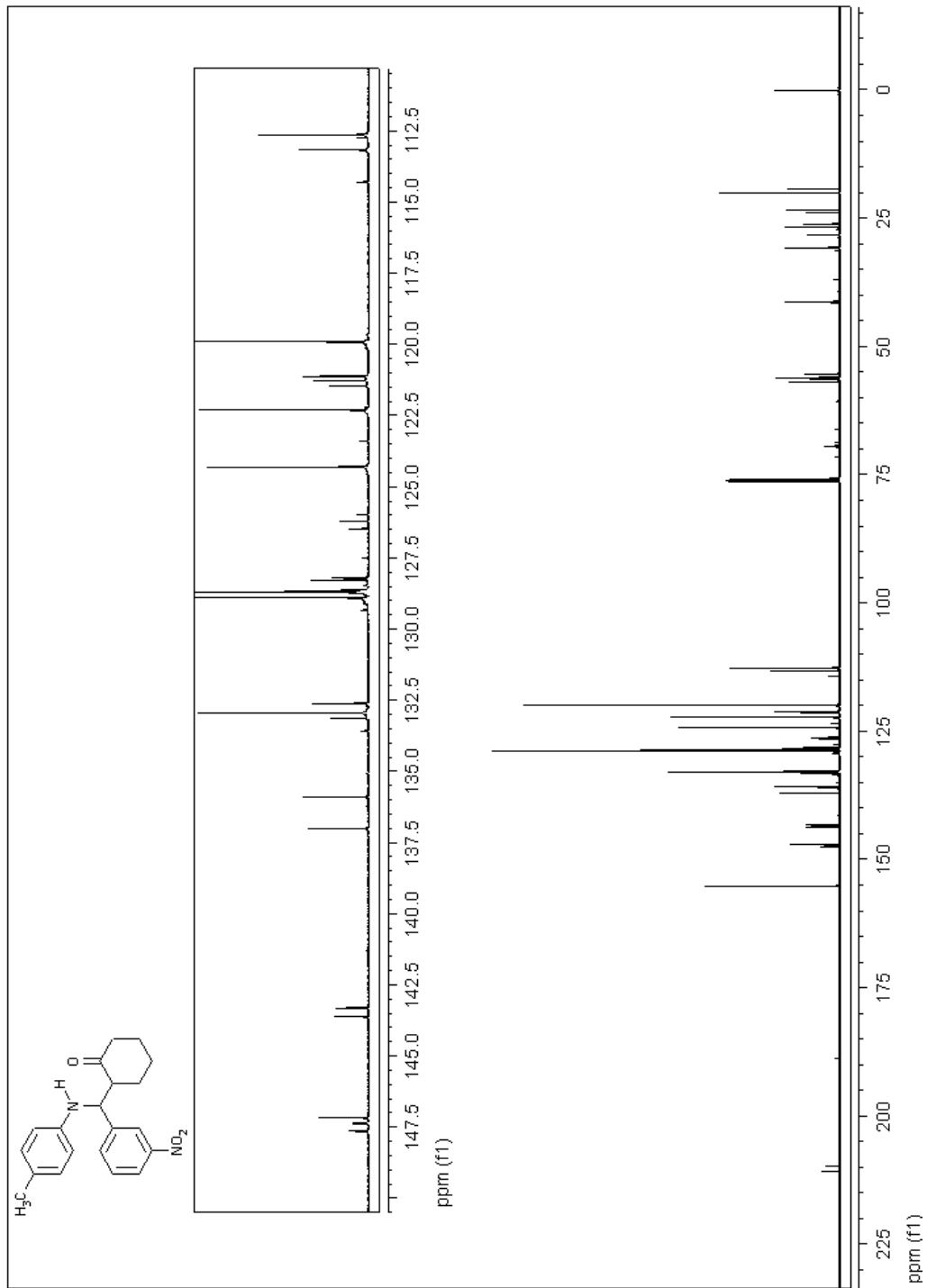
Şekil 5. 75 Bileşik 12' nin FTIR spektrumu



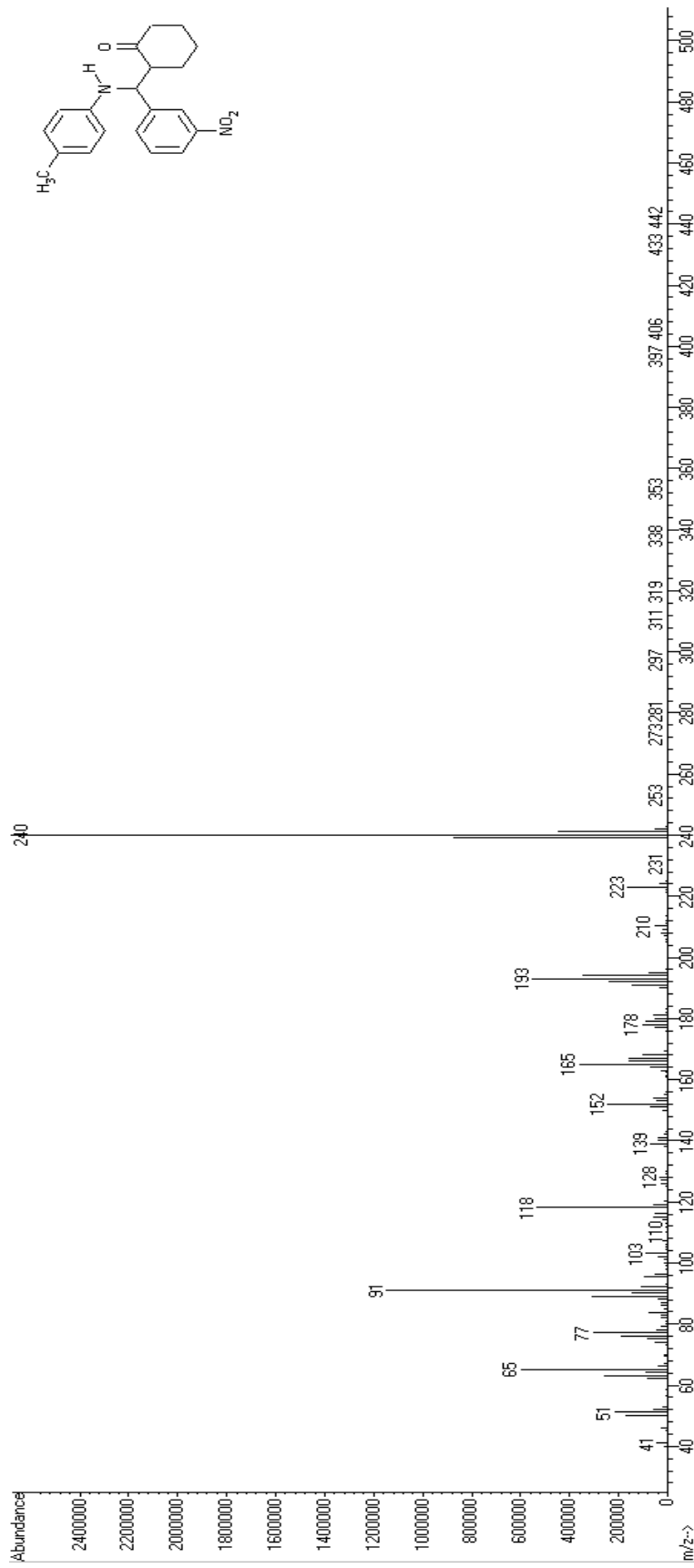
Şekil 5. 76 Bileşik 12' nin ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 77 Bileşik 12' nin D_2O değişimli ^1H NMR spektrumu

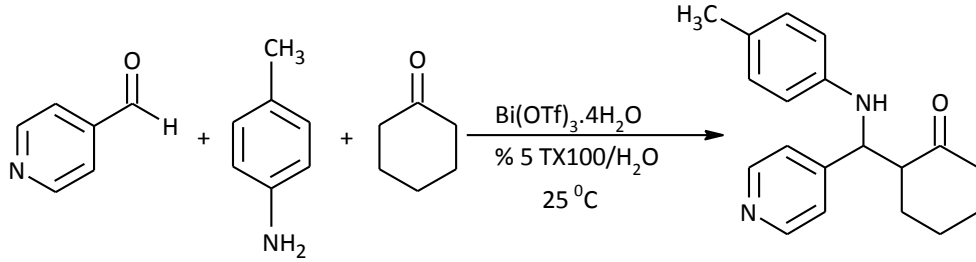


Şekil 5. 78 Bileşik 12' nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 79 Bileşik 12' nin GC-MS spektrumu

5.2.13 Bileşik 13: **2-{[(4-Metilfenil)amino](4-piridinil)metil}sikloheksanon**
(C₁₉H₂₂N₂O)



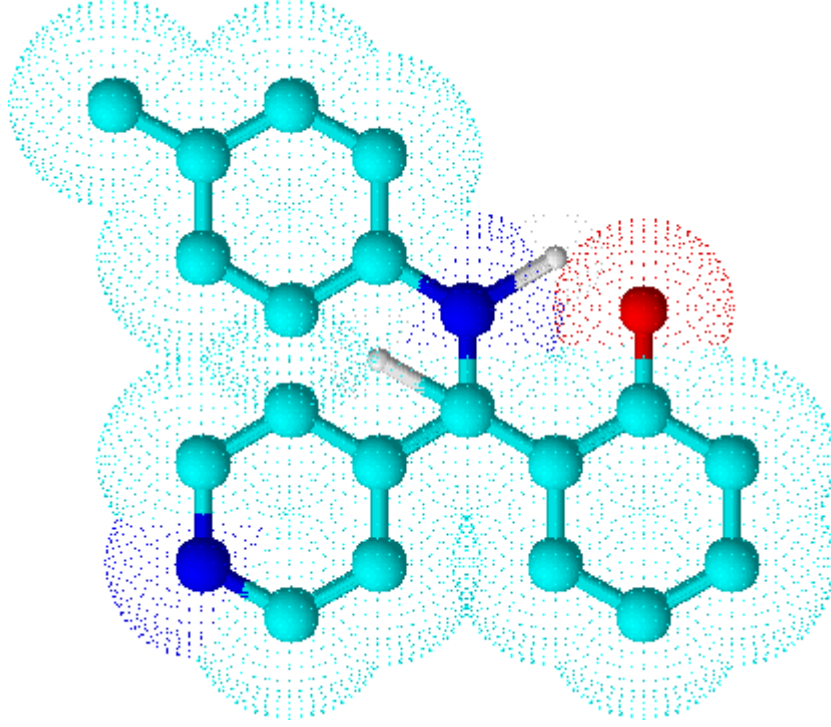
Şekil 5. 80 Bileşik 13' ün sentezi

4-Piridinkarbaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 13** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 294.39 g/mol, erime noktası 111.5-112.9 °C olan bileşiğin rengi koyu sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.14' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 14 Bileşik 13' ün çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

5.2.13.1 Bileşik 13' ün Spektroskopik Analiz Verileri



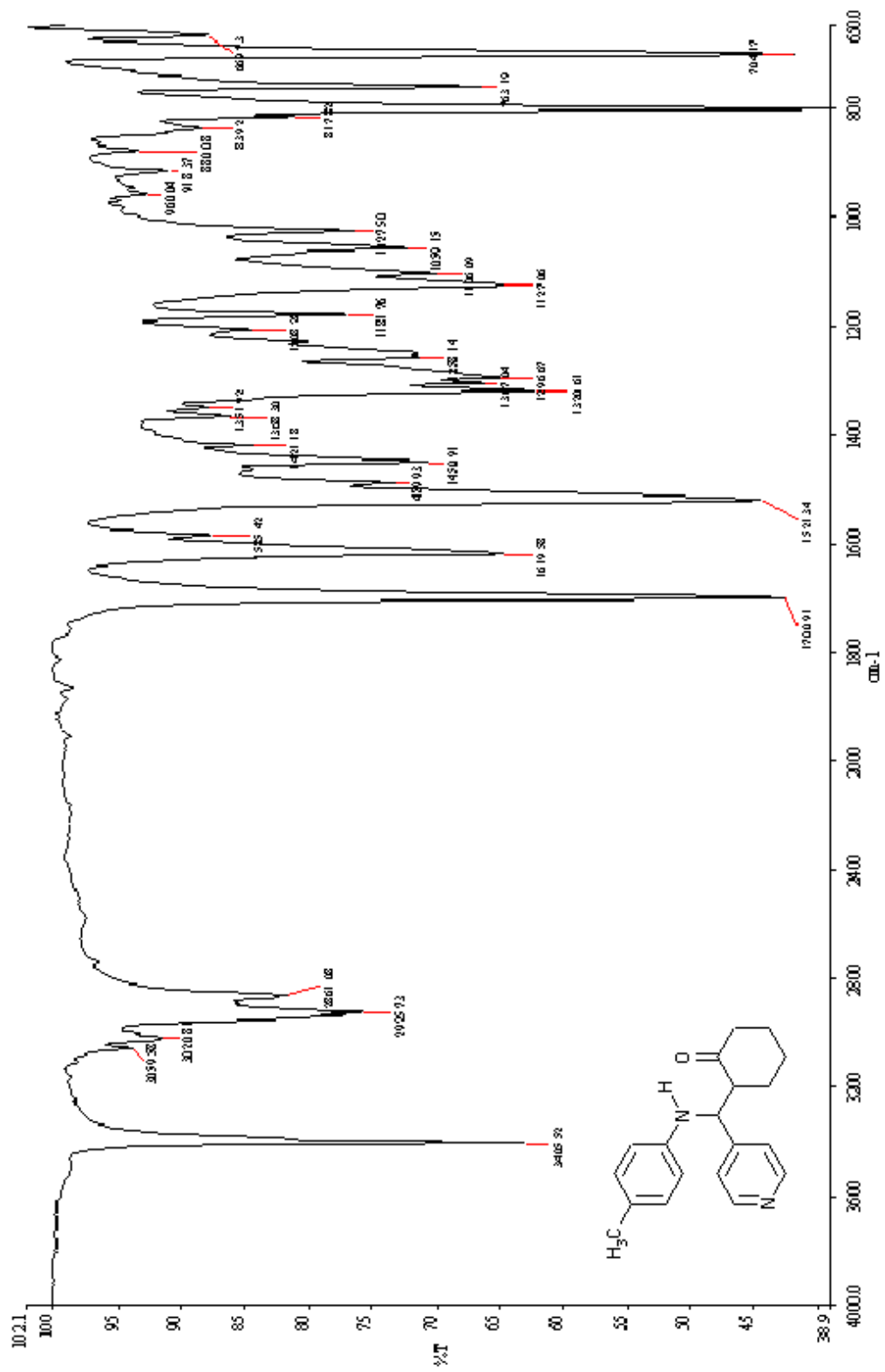
Şekil 5. 81 Bileşik 13' ün molekül yapısı

FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3405 (sekonder amin, NH gerilimi), 3079 (aromatik, =CH gerilimi) 2935 ve 2861 (alifatik, C-H gerilimleri), 1700 (C=O gerilimi), 1619 ve 1521 (aromatik, C=C gerilimi)

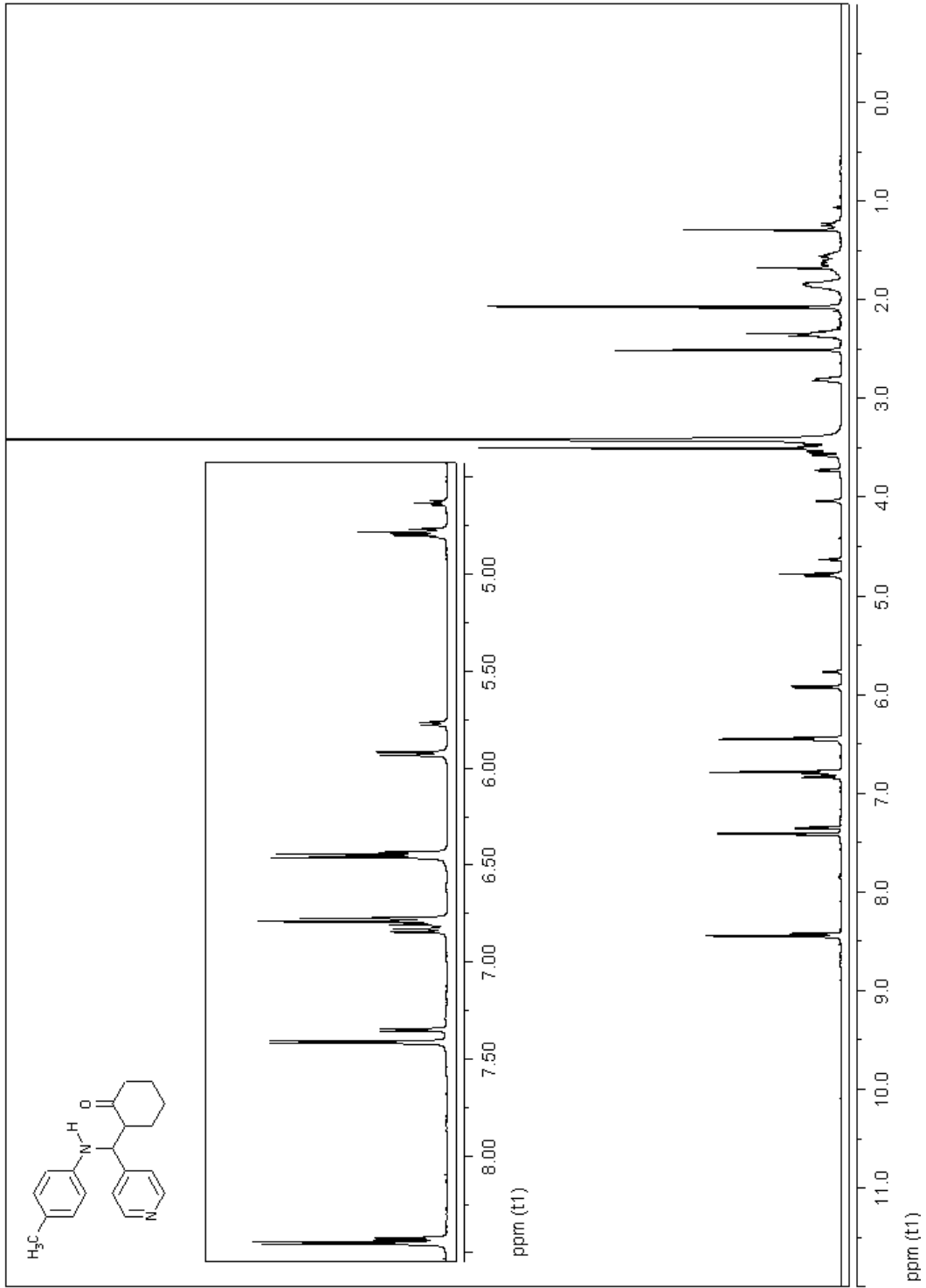
^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 1.32–1.82 (m, 6H), 2.34–2.36 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.79–2.82 (m, 1H), 4.78–4.80 (t, 1H, $J = 7.96$ Hz), 5.91–5.93 (d, 1H, $J = 8.30$ Hz), 6.42–6.47 (d, 2H, $J = 8.40$ Hz), 6.76–6.81 (d, 2H, $J = 8.25$ Hz), 7.39–7.43 (d, 2H, $J = 6.01$ Hz), 8.41–8.48 (d, 2H, $J = 5.97$ Hz)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 20.0, 23.1, 26.7, 31.5, 41.0, 55.4, 55.8, 113.2, 123.0, 126.9, 129.1, 145.2, 149.3, 150.4, 210.5

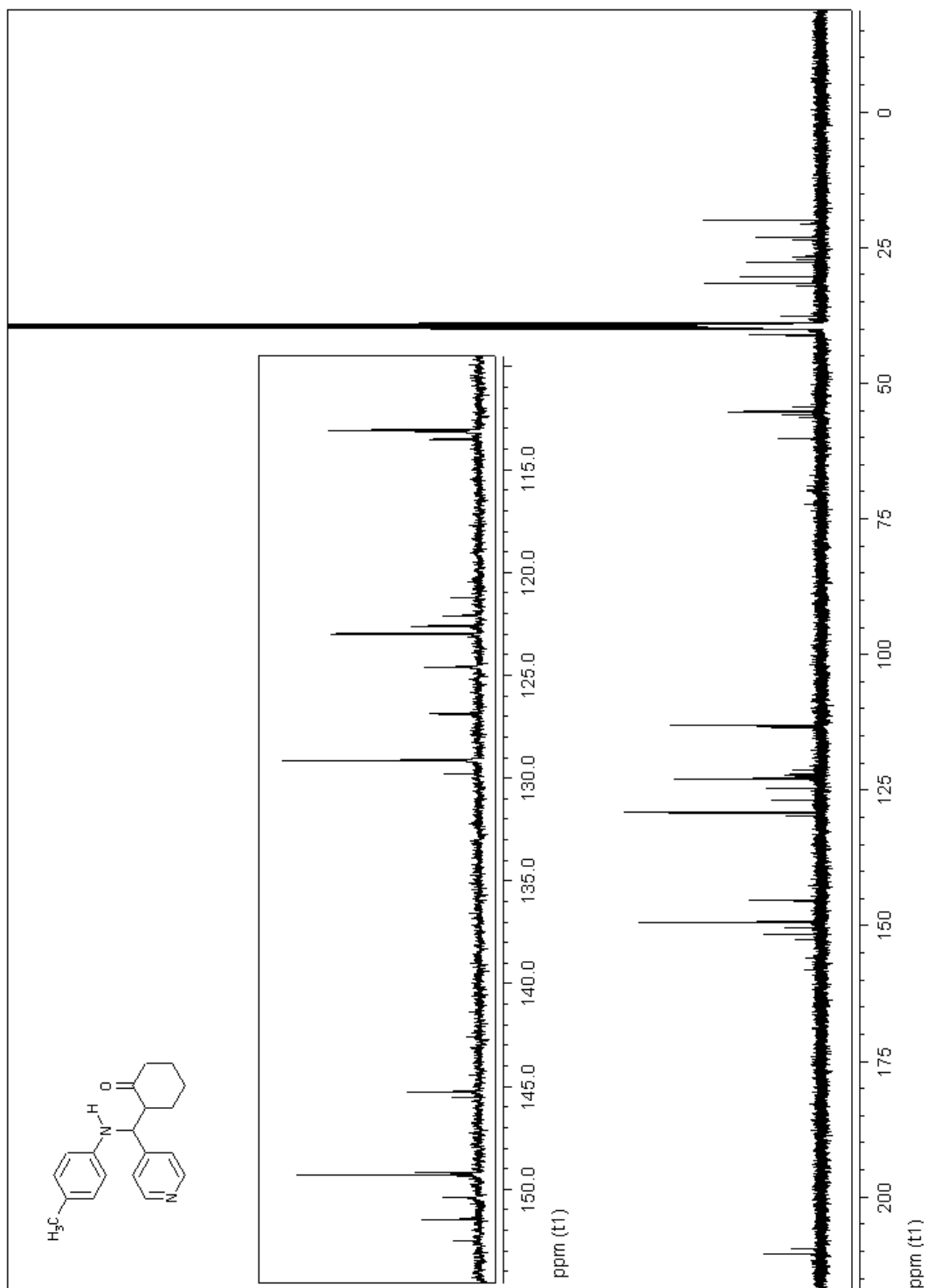
GC-MS (EI, 70 eV) m/z 294 (M^+), 197, 181, 106, 91



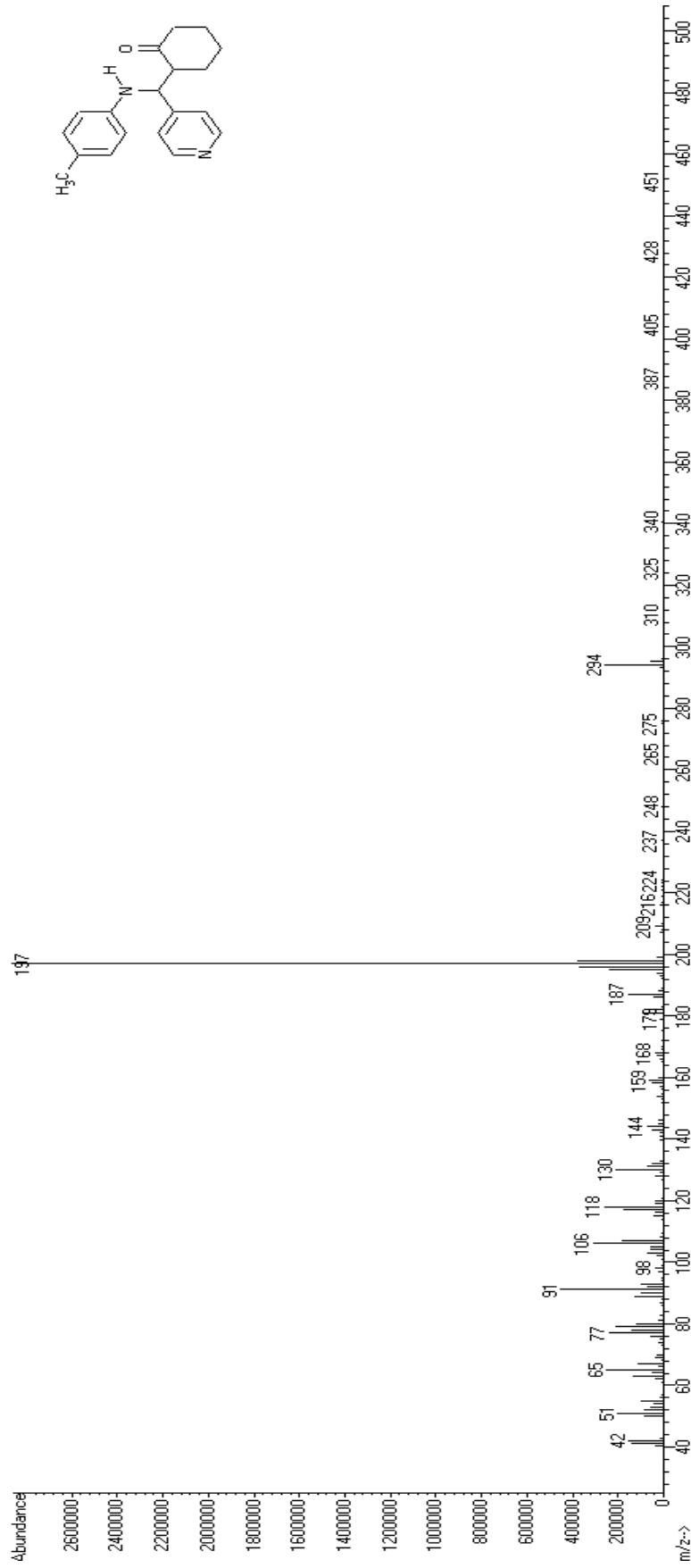
Şekil 5. 82 Bileşik 13' ün FTIR NMR spektrumu



Şekil 5. 83 Bileşik 13' ün ^1H NMR spektrumu

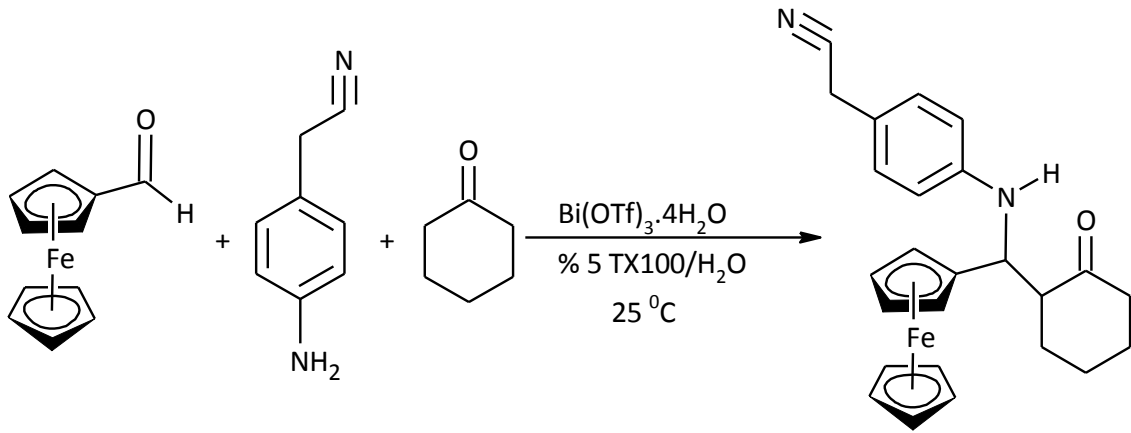


Şekil 5. 84 Bileşik 13' ün ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5. 85 Bileşik 13' ün GC-MS spektrumu

5.2.14 Bileşik 14: (4-{[4-Ferrosenil](2-oksosikloheksil)metil]amino}fenil)asetonitril
(C₂₅H₂₆FeN₂O)



Şekil 5. 86 Bileşik 14' ün sentezi

Ferrosenkarboksaldehit, 4-aminobenzil siyanür ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃.4H₂O katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda **Bileşik 14** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 426.33 g/mol, erime noktası 157.7-157.9 °C olan bileşiğin rengi açık kahvedir ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.15' da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 15 Bileşik 14' ün çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünmez</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

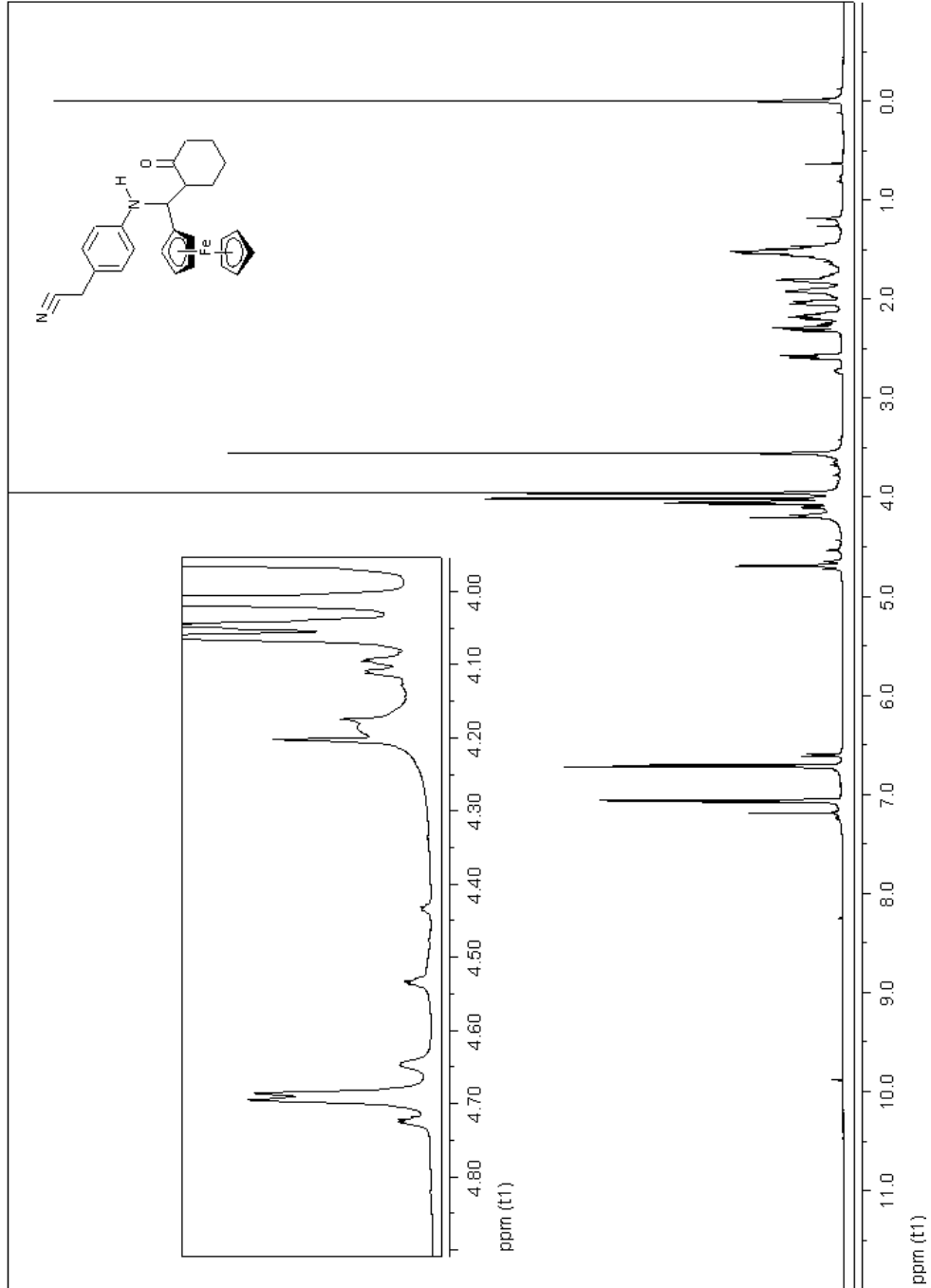
5.2.14.1 Bileşik 14' ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR: $\nu_{\max}$ (ATR)/ cm^{-1} 3384 (sekonder amin, NH gerilimi), 3089 (aromatik, =CH gerilimi) 2943 ve 2857 (alifatik, C-H gerilimleri), 2247 (C-N üçlü bağ), 1693 (C=O gerilimi), 1616 ve 1528 (aromatik, C=C gerilimi)

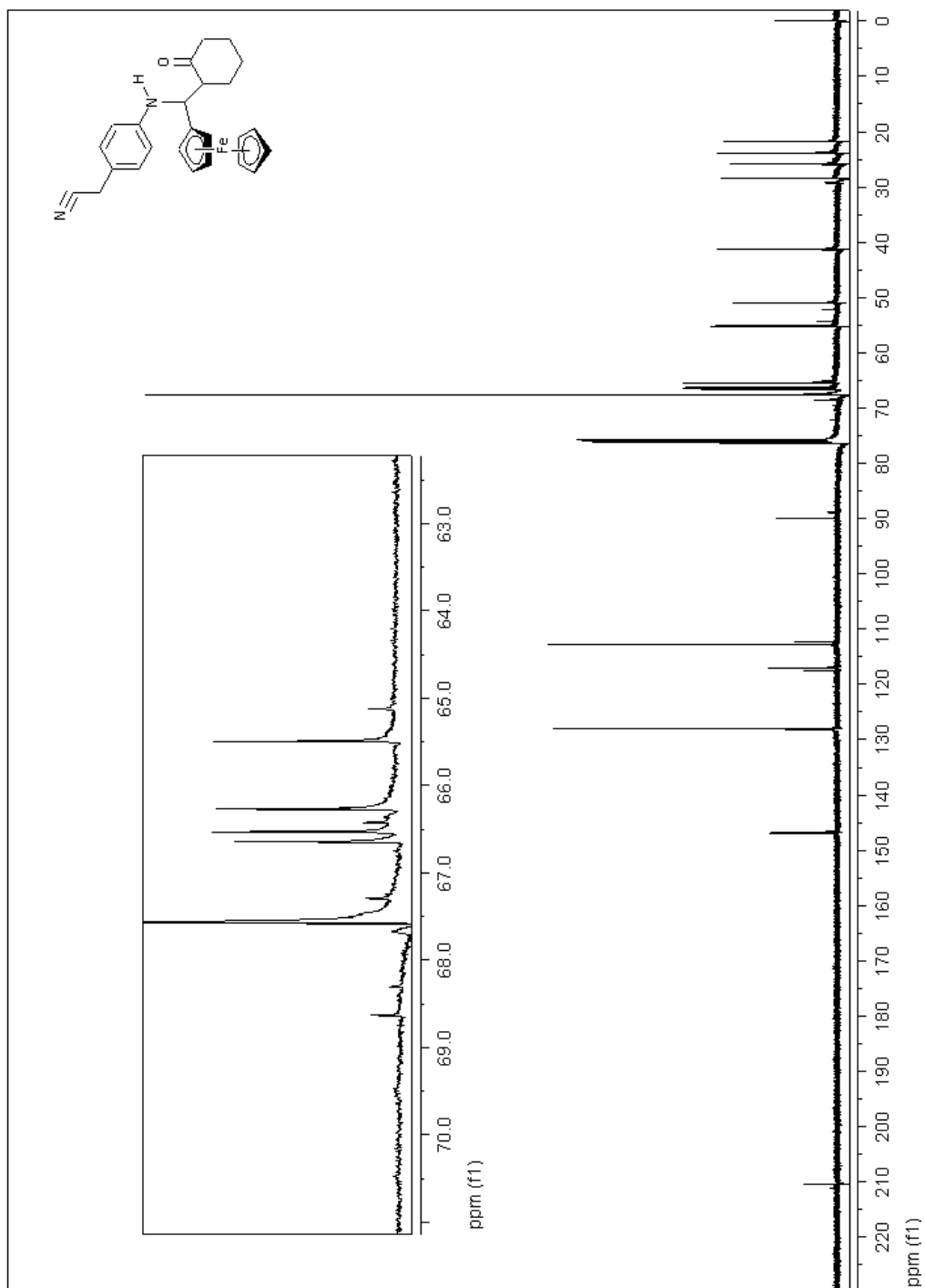
^1H NMR δ_{H} (500 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 1.48-2.04 (m, 6H), 2.14-2.31 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.95 (s, 5H), 4.01-4.02 (d, 2H, $J = 4.34$), 4.05-4.06 (d, 2H, $J = 7.07$), 4.17-4.20 (t, 1H, $J = 6.90$ Hz), 4.68-4.70 (d, 1H, $J = 4.30$), 6.70-6.72 (d, 2H, $J = 8.50$ Hz), 7.05-7.07 (d, 2H, $J = 8.31$)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 21.7, 23.9, 25.8, 28.5, 412.3, 51.0, 55.1, 66.5, 67.6, 112.8, 116.9, 128.0, 146.9, 210.4

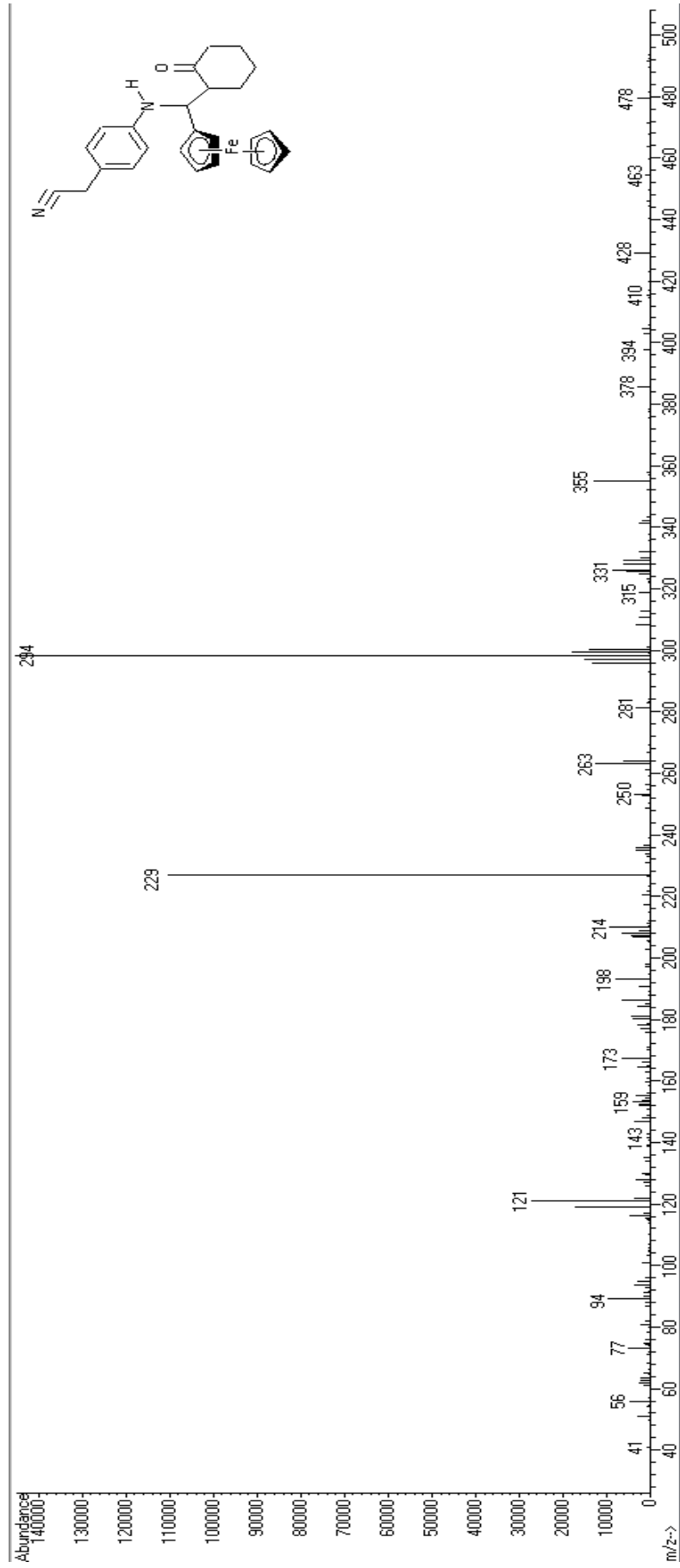
GC-MS (EI, 70 eV) m/z 428 (M^+), 410, 330, 315, 294, 229, 173, 121, 94



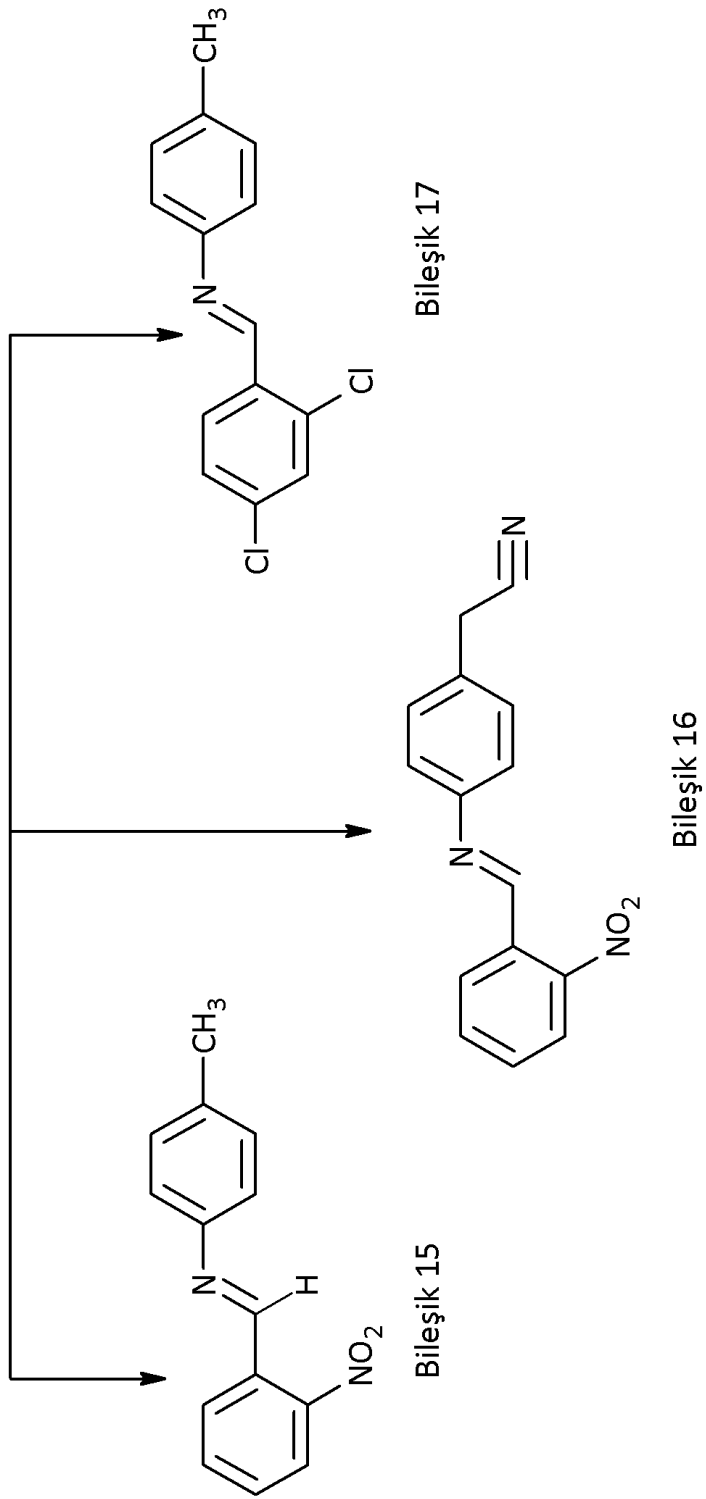
Şekil 5. 88 Bileşik 14' ün ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 89 Bileşik 14' ün ^{13}C NMR spektrumu

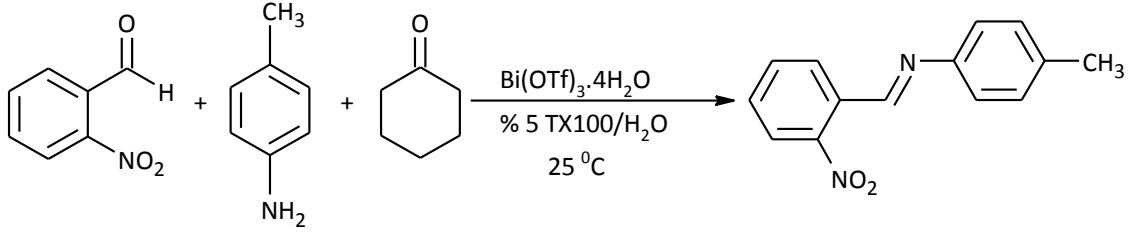


Şekil 5. 90 Bileşik 14' ün GC-MS spektrumu



Şekil 5. 91 Schiff bazı ile sonuçlanan bileşikler

5.2.15 Bileşik 15: 2-Nitro-benziliden-p-tolil-amin ($C_{14}H_{12}N_2O_2$)



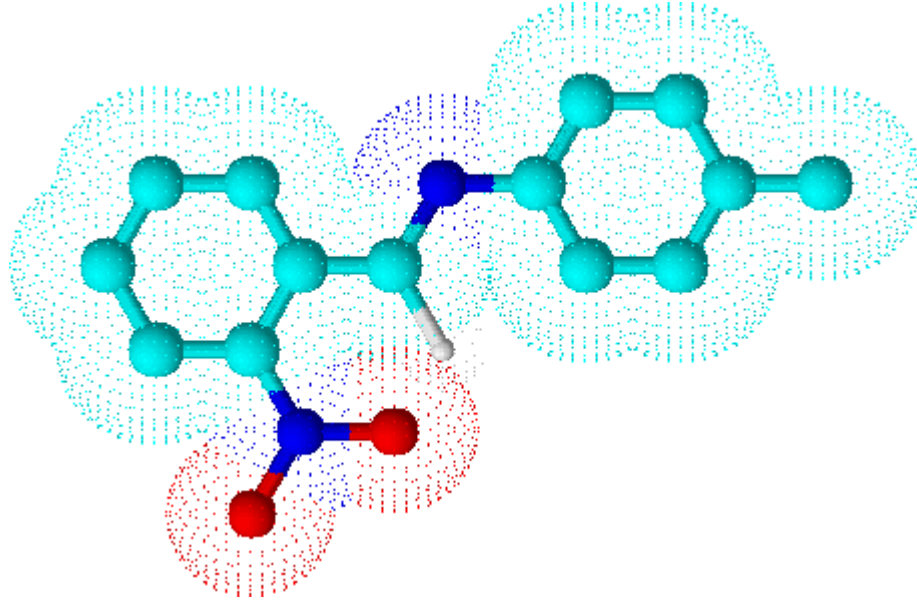
Şekil 5. 92 Bileşik 15' in sentezi

2-Nitrobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$ katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda β -aminoketon yerine Schiff bazı olan **Bileşik 15** sentezlenmiştir [122]. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 240.26 g/mol, erime noktası 72.4-73.2 °C olan bileşiğin rengi sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.16' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 16 Bileşik 15' in çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

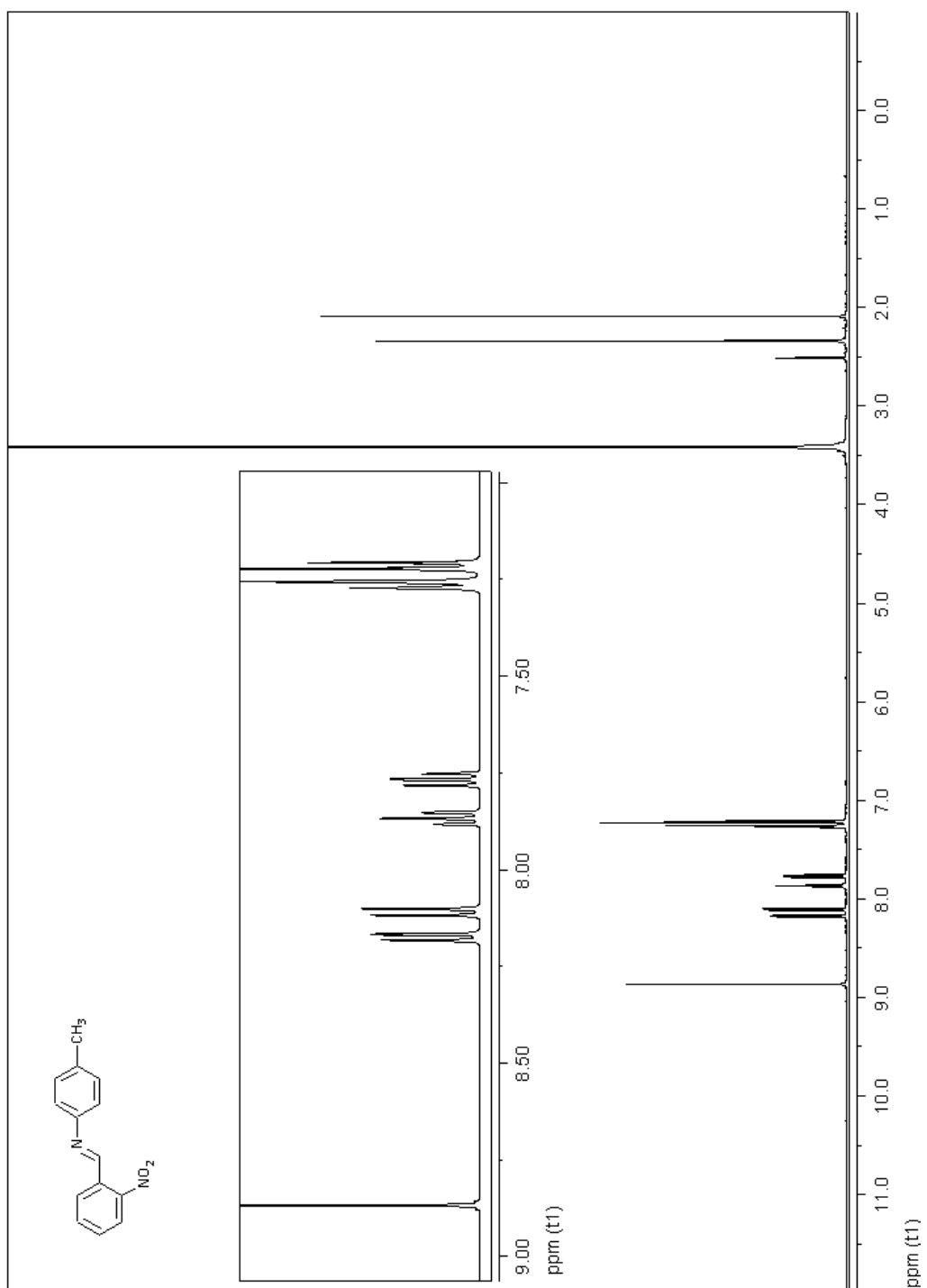
5.2.15.1 Bileşik 15' in Spektroskopik Analiz Verileri



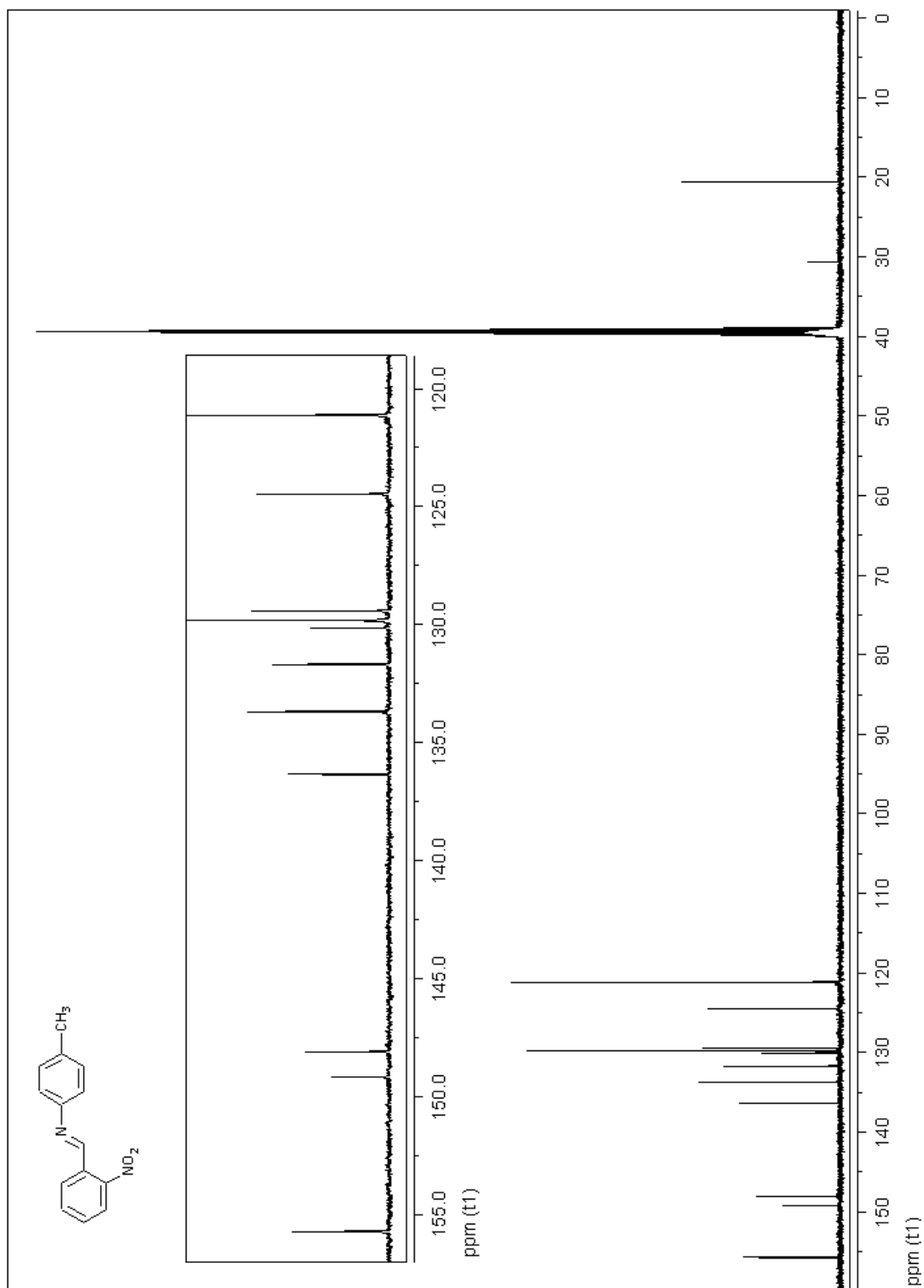
Şekil 5. 93 Bileşik 15' in molekül yapısı

^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 2.34 (s, 3H), 7.20-7.22 (d, 2H, $J = 8.34$), 7.26-7.28 (d, 2H, $J = 8.07$), 7.75-7.78 (t, 1H, $J = 7.78$), 7.85-7.88 (t, 1H, $J = 7.53$), 8.10-8.12 (t, 1H, $J = 8.10$), 8.16-8.18 (t, 1H, $J = 7.80$), 8.87 (s, 1H)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 20.6, 121.1, 124.5, 129.4, 129.8, 130.1, 131.7, 133.7, 136.4, 148.1, 149.2, 155.8

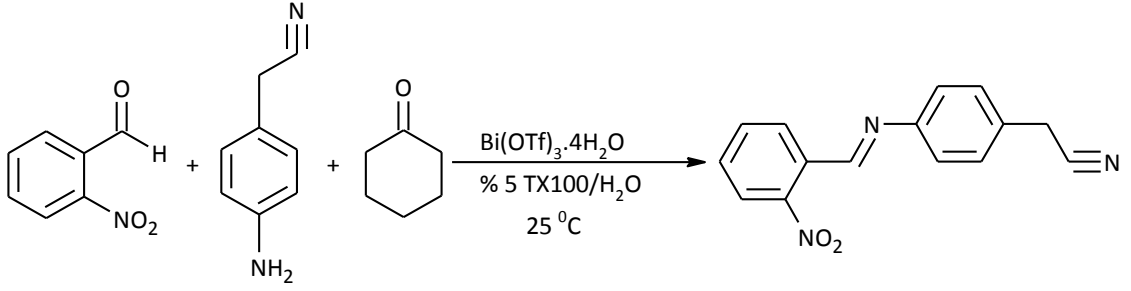


Şekil 5. 94 Bileşik 15' in ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 95 Bileşik 15' in ^{13}C NMR spektrumu

5.2.16 Bileşik 16: (4-[[[(2-Nitrofenil)metilen]amino]fenil]asetonitril (C₁₅H₁₁N₃O₂)



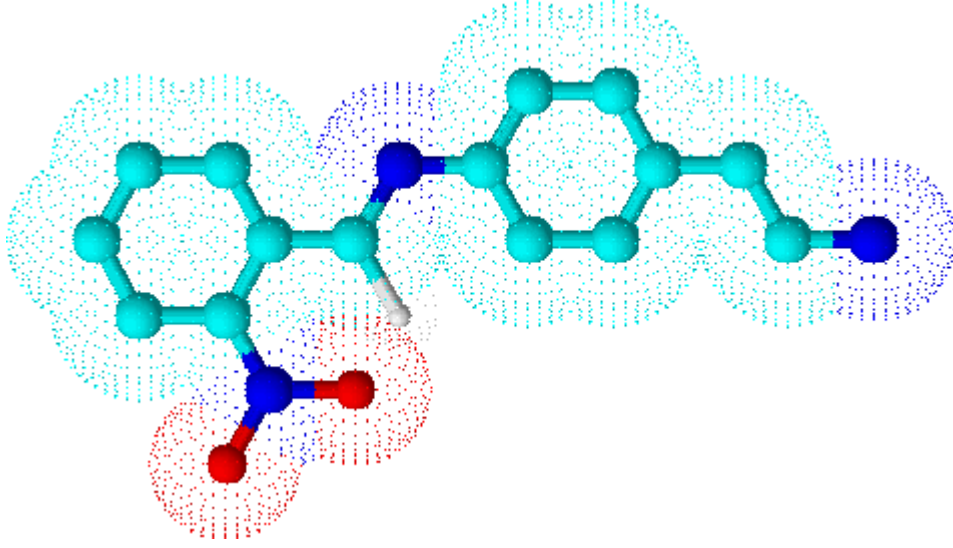
Şekil 5. 96 Bileşik 16' nın sentezi

2-Nitrobenzaldehit, 4-aminobenzil siyanür ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile Bi(OTf)₃·4H₂O katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda β-aminoketon yerine Schiff bazı olan **Bileşik 16** sentezlenmiştir. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 265.27 g/mol, erime noktası 84.7-85.9 °C olan bileşiğin rengi koyu sarıdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.17' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 17 Bileşik 16' nın çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	Kısmen	Hekzan	Çözünmez
Dikloro metan	Çözünür	Kloroform	Kısmen
Dimetil sülfoksit	Çözünür	Metanol	Çözünür
Etil asetat	Çözünür	Toluen	Kısmen

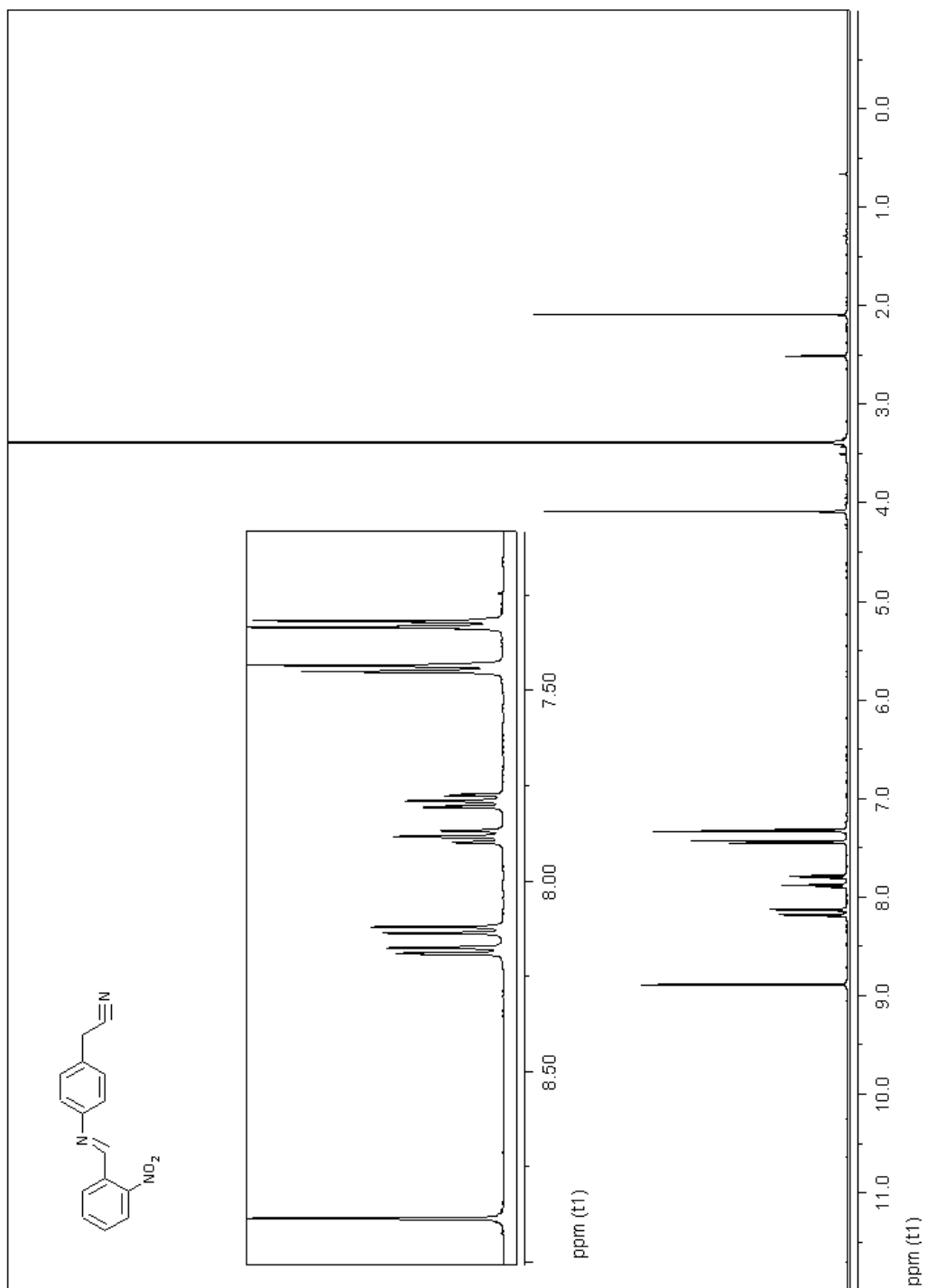
5.2.16.1 Bileşik 16' nın Spektroskopik Analiz Verileri



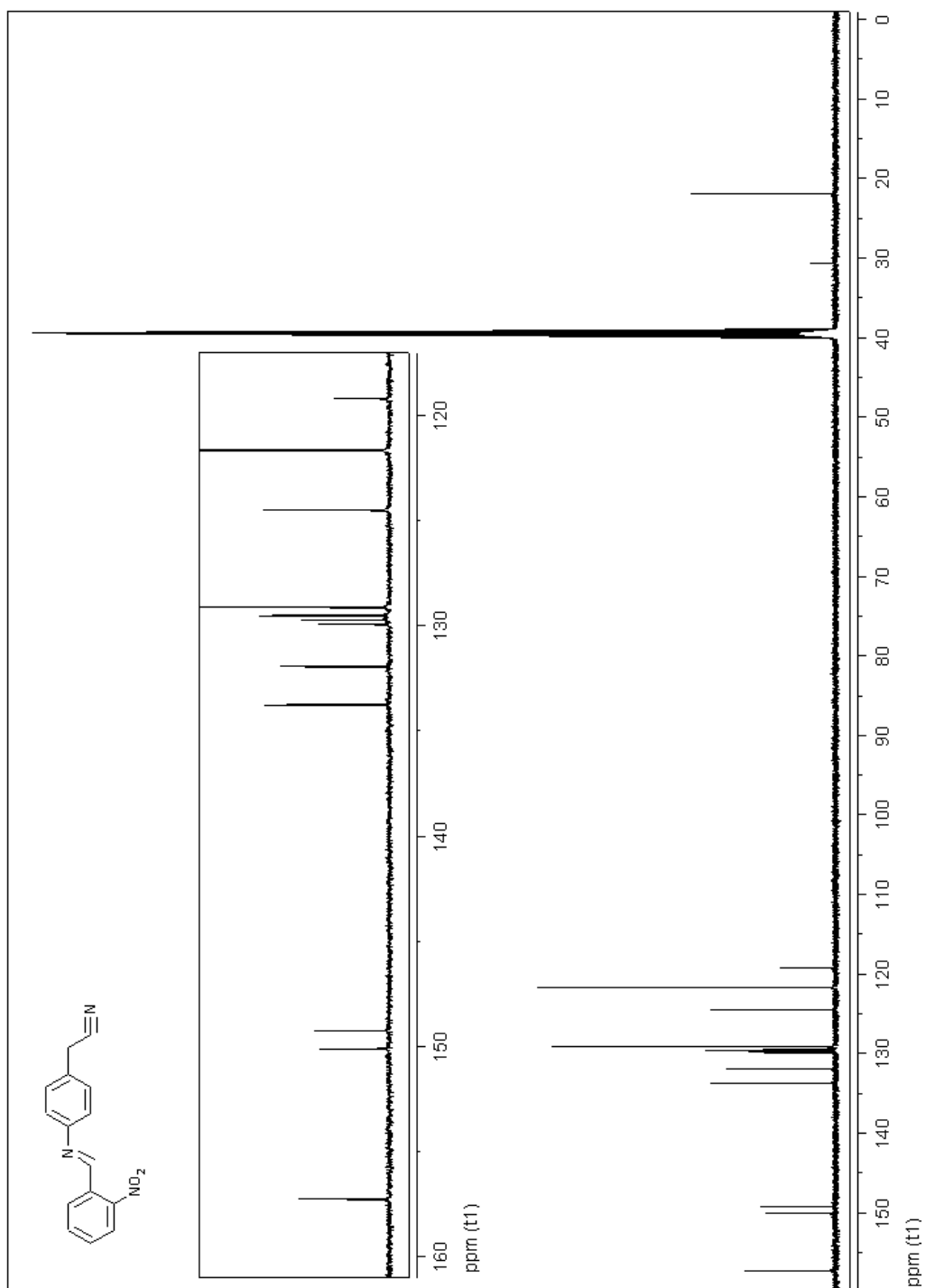
Şekil 5. 97 Bileşik 16' nın molekül yapısı

^1H NMR δ_{H} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 4.09 (s, 2H), 7.31-7.33 (d, 2H, $J = 8.36$), 7.43-7.45 (d, 2H, $J = 8.43$), 7.77-7.80 (t, 1H, $J = 7.78$), 7.87-7.90 (t, 1H, $J = 7.58$), 8.12-8.14 (d, 1H, $J = 9.12$), 8.18-8.20 (d, 1H, $J = 9.22$), 8.89 (s, 1H)

^{13}C NMR δ_{C} (500 MHz; DMSO; Me_4Si) 22.0, 119.2, 121.7, 124.5, 129.1, 129.5, 129.7, 129.9, 132.0, 133.8, 149.2, 150.1, 157.2

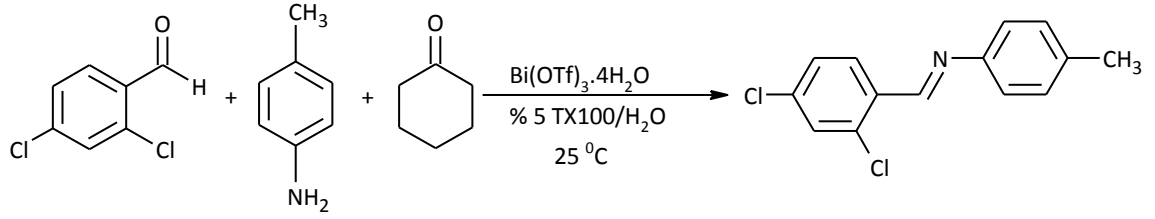


Şekil 5. 98 Bileşik 16' nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 5. 99 Bileşik 16' nın ^{13}C NMR spektrumu

5.2.17 Bileşik 17: 2,4-Dikloro-benziliden-p-tolil-amin ($C_{14}H_{11}Cl_2N$)



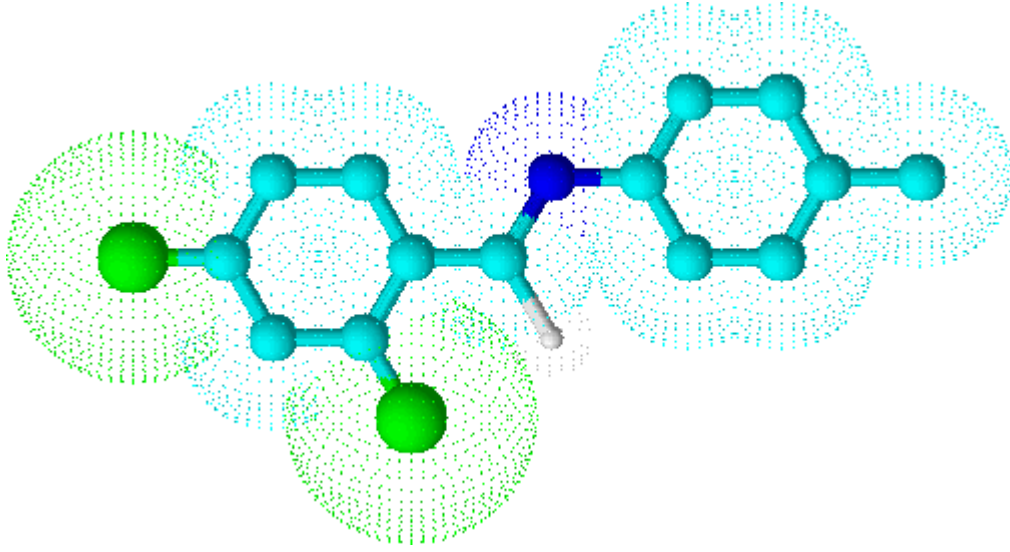
Şekil 5. 100 Bileşik 17' nin sentezi

2,4-Diklorobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon başlangıç maddeleri ile $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$ katalizörlü Triton X 100 içeren sulu miselli ortamda klasik yöntem ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda β -aminoketon yerine Schiff bazı olan **Bileşik 17** sentezlenmiştir [123]. Saflaştırma işlemi saf su ile basit süzme tekniği kullanılarak yapılmıştır. Molekül ağırlığı 264.15 g/mol, erime noktası 144.1-145.7 °C olan bileşiğin rengi beyazdır ve çözünürlük tablosu Çizelge 5.18' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 5. 18 Bileşik 17' nin çözünürlük tablosu

Çözünürlük Tablosu			
Dietil eter	<i>Kısmen</i>	Hekzan	<i>Çözünmez</i>
Dikloro metan	<i>Çözünür</i>	Kloroform	<i>Kısmen</i>
Dimetil sülfoksit	<i>Çözünür</i>	Metanol	<i>Çözünür</i>
Etil asetat	<i>Çözünür</i>	Toluen	<i>Kısmen</i>

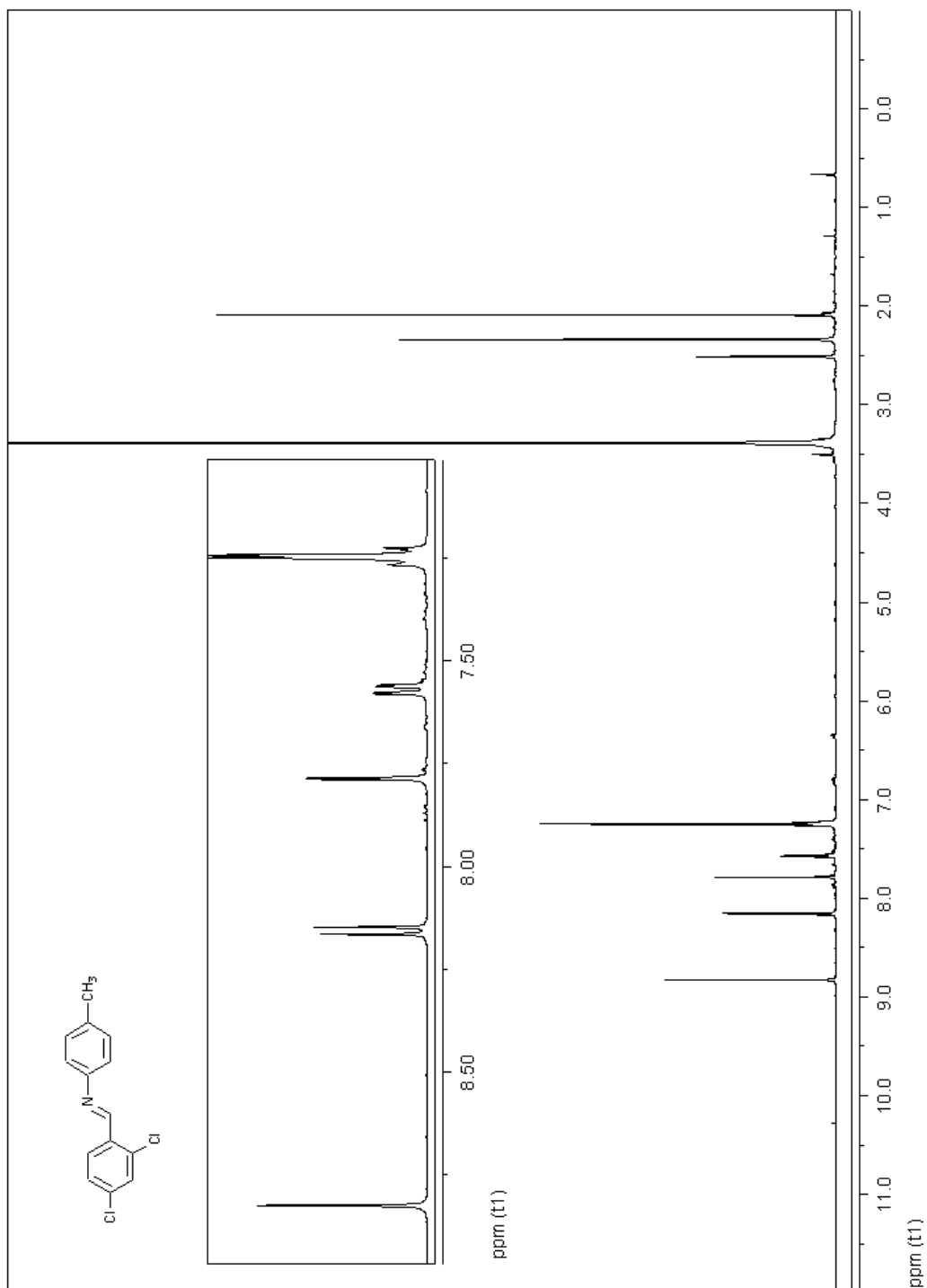
5.2.17.1 Bileşik 17' nin Spektroskopik Analiz Verileri



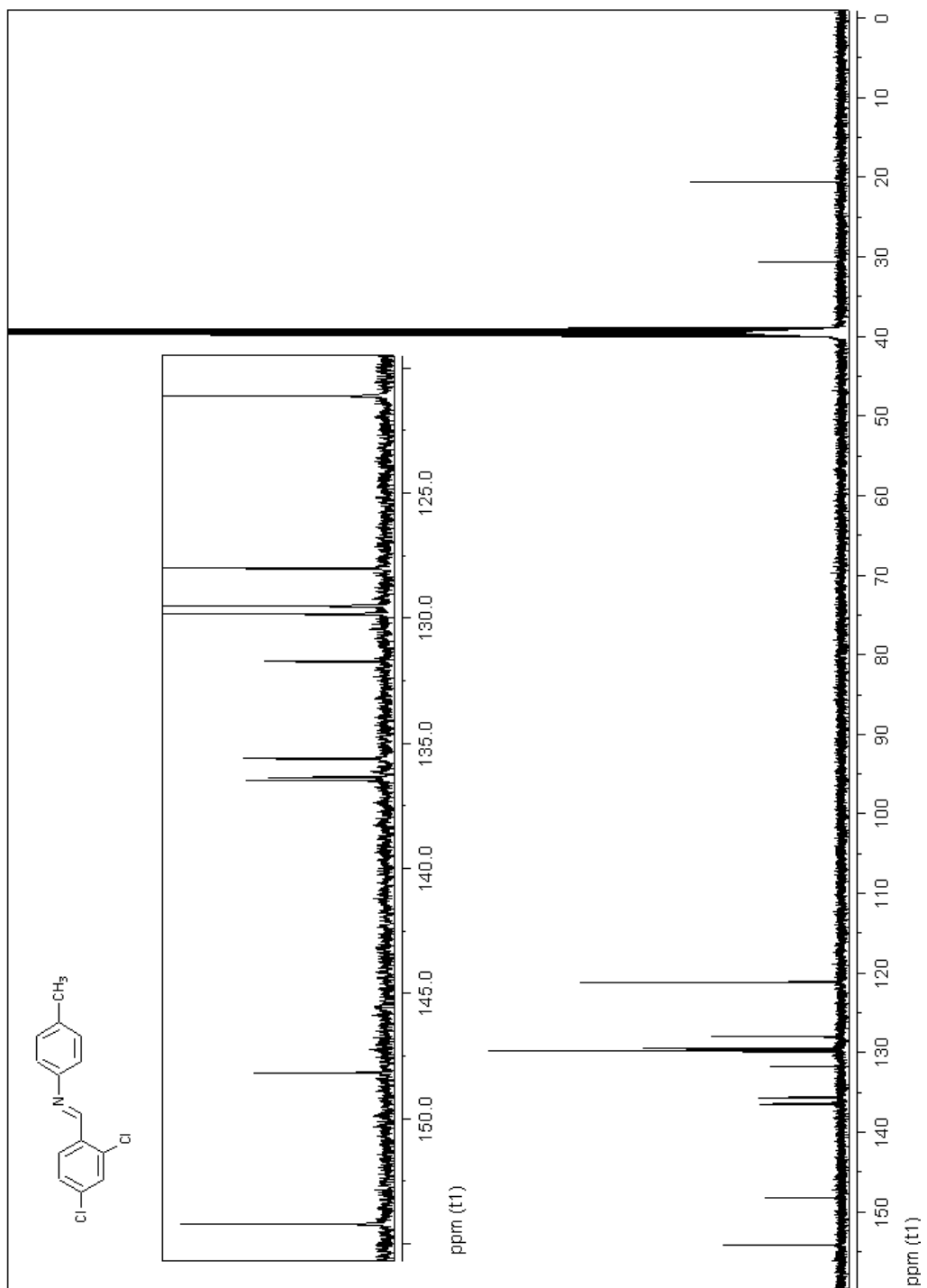
Şekil 5. 101 Bileşik 17' nin molekül yapısı

¹H NMR δ_H (500 MHz; DMSO; Me₄Si) 2.34 (s, 3H), 7.24-7.27 (m, 4H), 7.56-7.58 (d, 1H, J= 8.50), 7.78 (s, 1H), 8.14-8.16 (d, 1H, J= 8.50), 8.83 (s, 1H)

¹³C NMR δ_C (500 MHz; DMSO; Me₄Si) 20.6, 121.1, 128.1, 129.5, 129.8, 130.0, 131.7, 135.6, 136.4, 136.5, 148.2, 154.2



Şekil 5. 102 Bileşik 17' nin ^1H NMR spektrumu



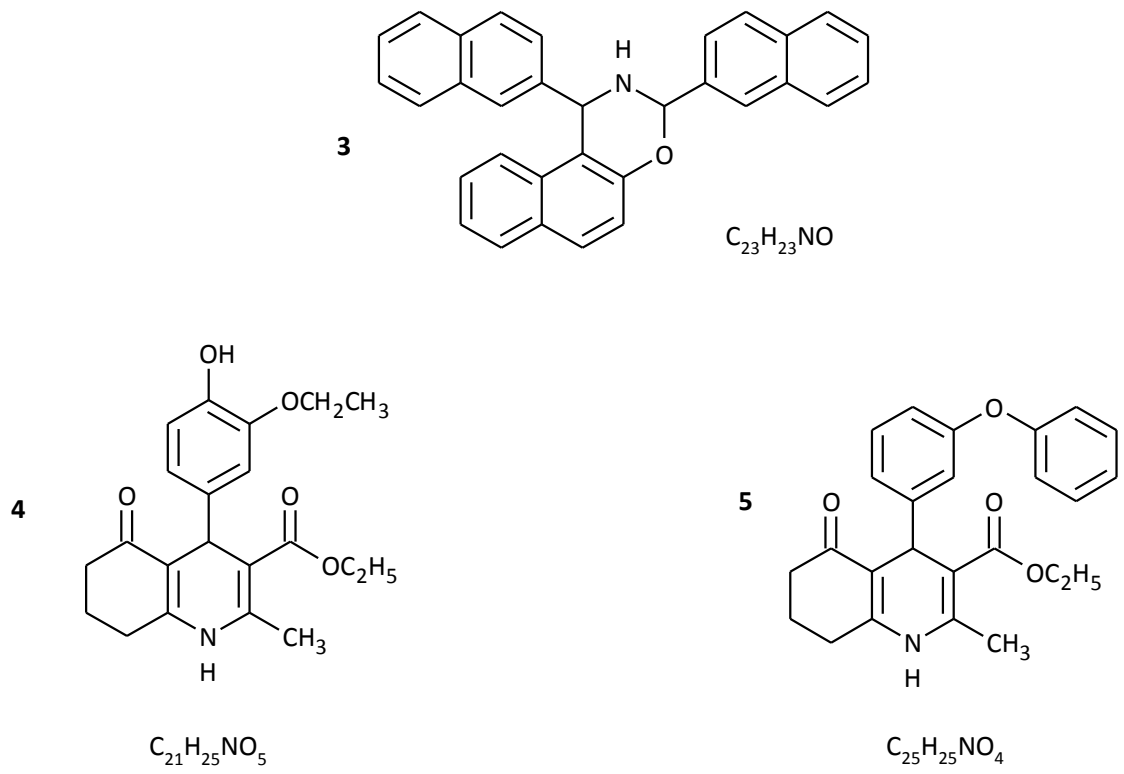
Şekil 5. 103 Bileşik 17' nin ^{13}C NMR spektrumu

5.3 Biyolojik Çalışmalar

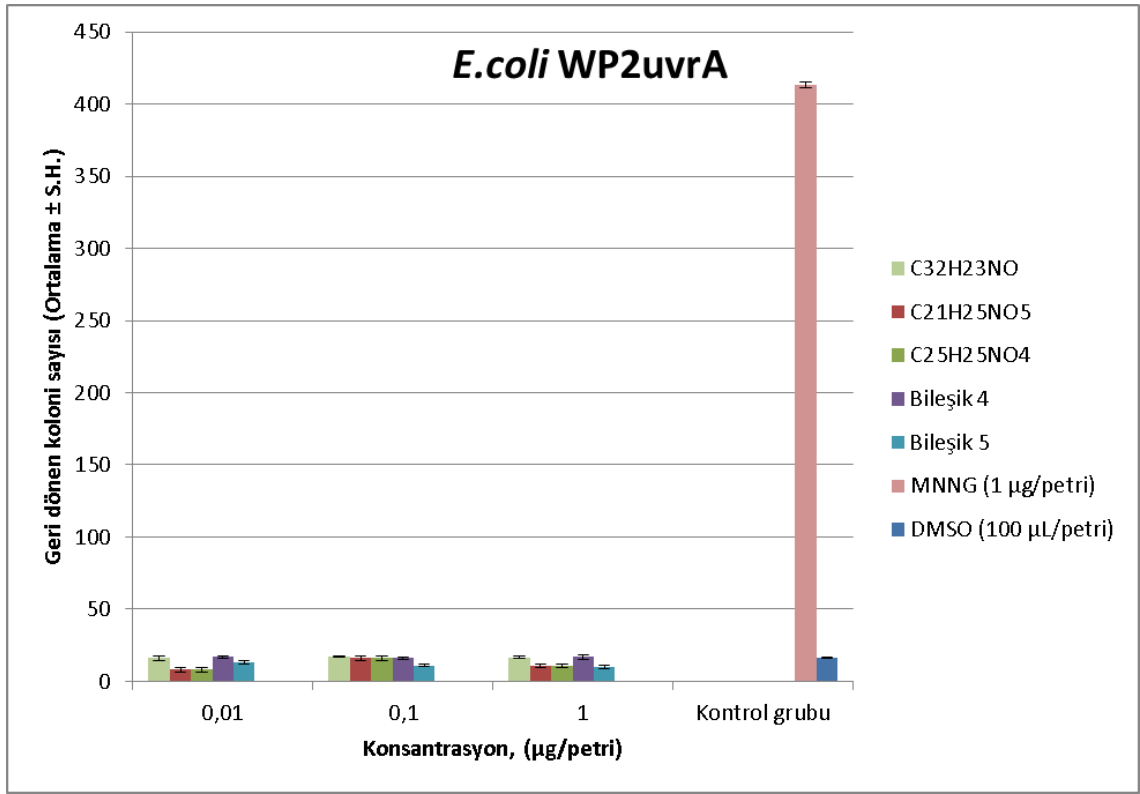
5.3.1 Mutajenite Çalışmaları

Çizelge 5. 19 Çalışma 1 mutajenite testi sonuçları

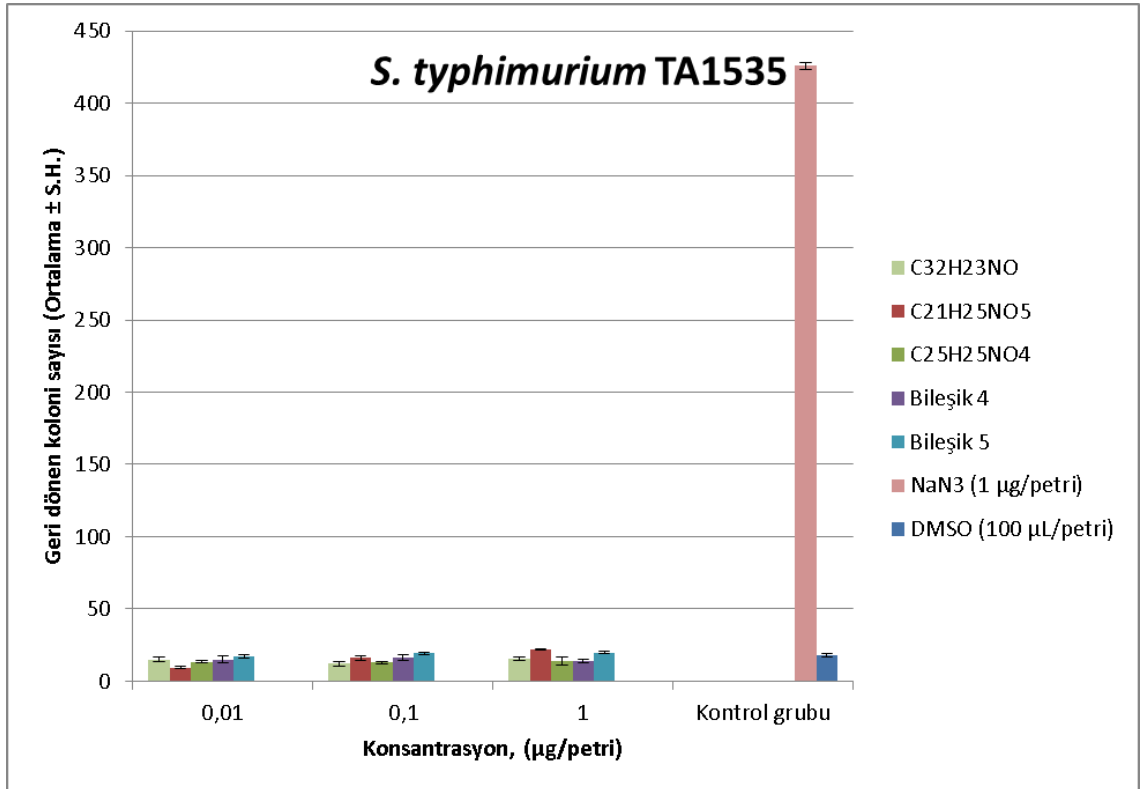
	Test Materyali Konsantrasyon (µg/ petri)		Geri Dönen Koloni Sayısı			
			<i>E.coli</i> WP2uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1535	
			ORT ± S.H.	Mutat. %	ORT ± S.H.	Mutat. %
	MNNG (µg/ petri)	1	413.00 ± 02.04			
	NaN ₃ (µg/ petri)	1			426.00 ± 02.48	
	DMSO (µl/ petri)	100	16.00 ± 00.40		18.00 ± 00.91	
1	Bileşik 4	0.01	17.00 ± 00.91	-	15.00 ± 02.19	-
		0.1	16.00 ± 00.90	-	16.50 ± 02.04	-
		1	16.75 ± 01.37	-	14.00 ± 00.91	-
2	Bileşik 5	0.01	13.00 ± 00.81	-	17.00 ± 01.47	-
		0.1	11.00 ± 01.29	-	19.25 ± 01.88	-
		1	10.00 ± 00.82	-	19.75 ± 01.89	-
3	C ₃₂ H ₂₃ NO	0.01	16.00 ± 01.68	-	15.00 ± 01.47	-
		0.1	17.50 ± 00.40	-	12.00 ± 01.82	-
		1	16.50 ± 00.91	-	15.50 ± 00.91	-
4	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅	0.01	8.00 ± 01.68	-	9.50 ± 00.90	-
		0.1	16.00 ± 01.82	-	16.00 ± 01.82	-
		1	11.00 ± 01.30	-	22.00 ± 00.58	-
5	C ₂₅ H ₂₅ NO ₄	0.01	7.00 ± 01.40	-	13.50 ± 00.90	-
		0.1	14.50 ± 02.05	-	13.00 ± 00.90	-
		1	14.25 ± 00.85	-	14.00 ± 02.58	-



Şekil 5. 104 Mutajenite çalışmalarına konu olan diğer bileşikler



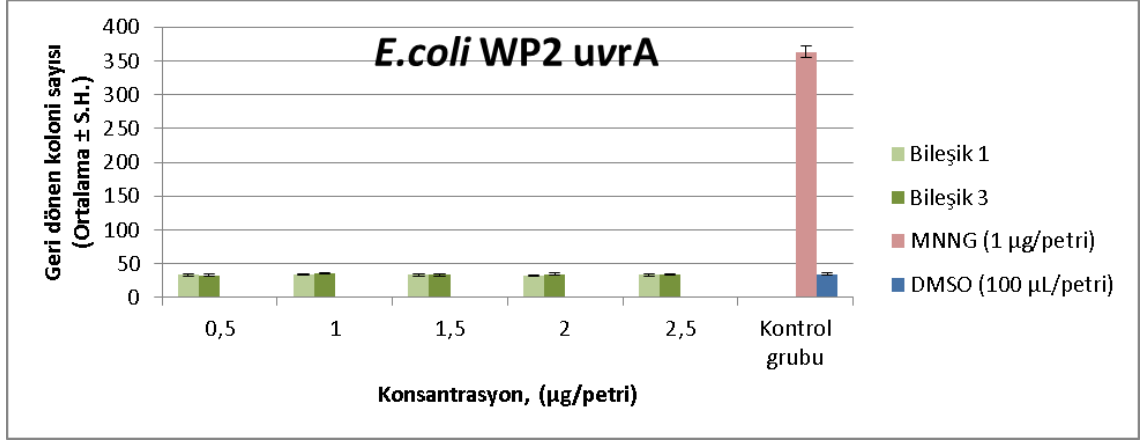
Şekil 5. 105 Çalışma 1 E.Coli bakterisi mutajenite sonuçları



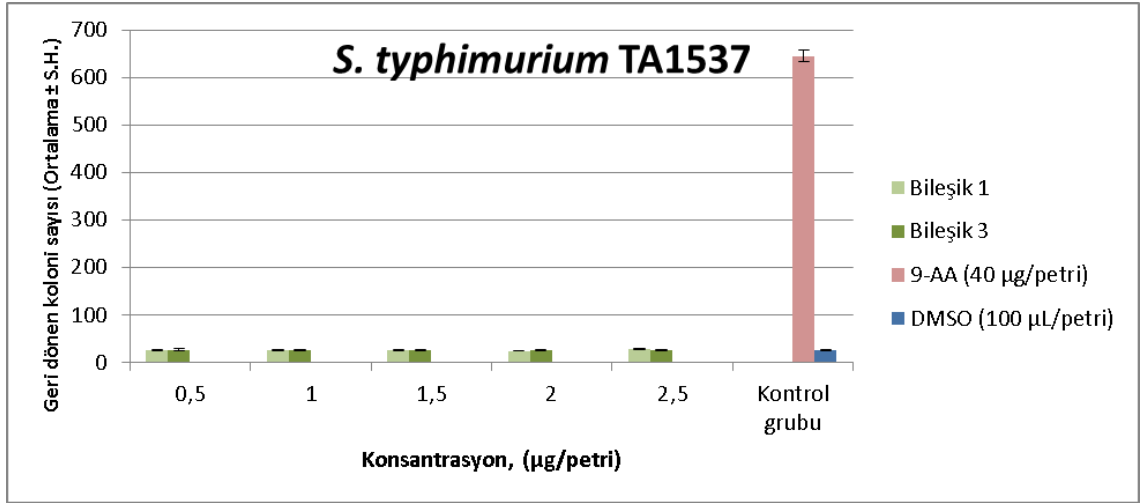
Şekil 5. 106 Çalışma 1 TA1535 bakterisi mutajenite sonuçları

Çizelge 5. 20 Çalışma 2 mutajenite testi sonuçları

	Test Materyali Konsantrasyon (µg/ petri)		Geri Dönen Koloni Sayısı			
			<i>E.coli</i> WP2 uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1537	
			ORT ± S.H.	Mutat. %	ORT ± S.H.	Mutat. %
	MNNG (µg/ petri)	1	363.16 ± 8.95			
	9-AA (µg/ petri)	40			645.33 ± 11.49	
	DMSO (µl/ petri)	100	34.66 ± 1.35		26.16 ± 1.13	
1	Bileşik 1	0.5	33.33 ± 1.33	-	25.66 ± 0.95	-
		1.0	34.66 ± 1.11	-	24.50 ± 1.02	-
		1.5	33.83 ± 1.55	-	25.00 ± 1.34	-
		2.0	32.66 ± 0.66	-	23.66 ± 0.76	-
		2.5	33.50 ± 1.33	-	28.00 ± 0.51	-
2	Bileşik 3	0.5	33.00 ± 1.36	-	26.50 ± 1.28	-
		1.0	35.83 ± 0.54	-	25.83 ± 1.07	-
		1.5	33.33 ± 0.91	-	24.50 ± 1.36	-
		2.0	34.66 ± 1.35	-	25.00 ± 0.57	-
		2.5	34.33 ± 1.38	-	25.50 ± 1.60	-



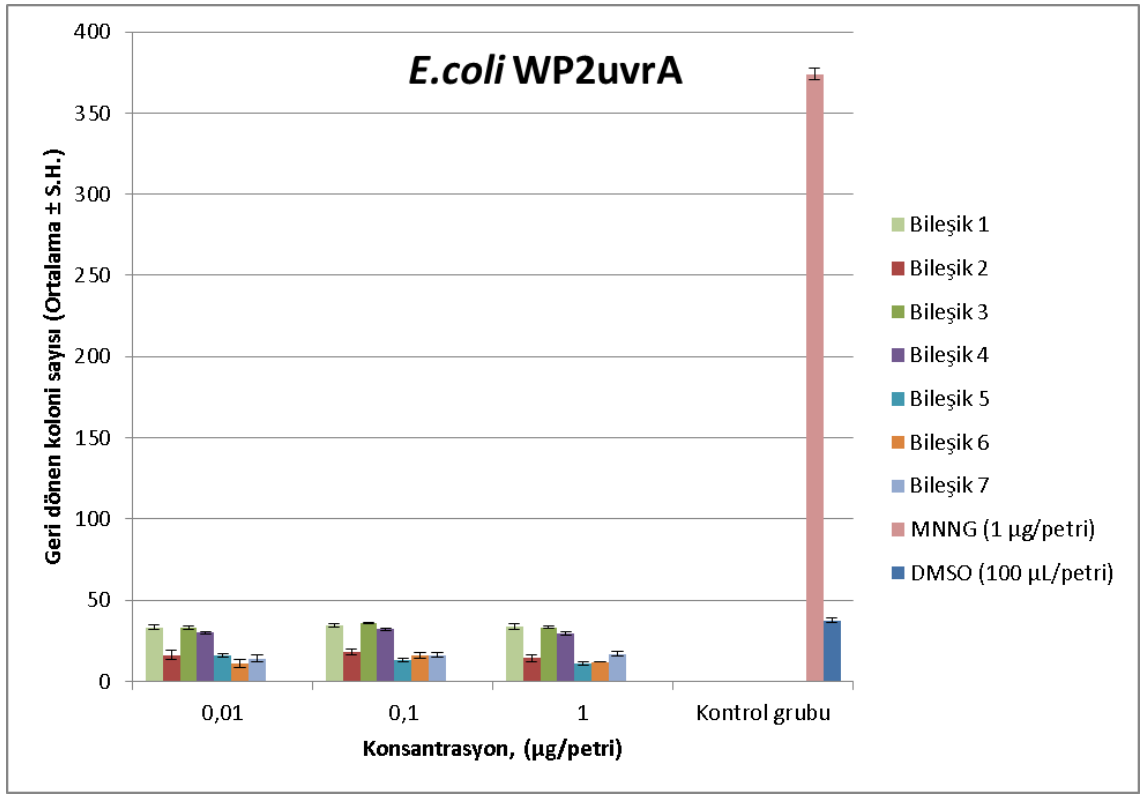
Şekil 5. 107 Çalışma 2 E.Coli bakterisi mutajenite sonuçları



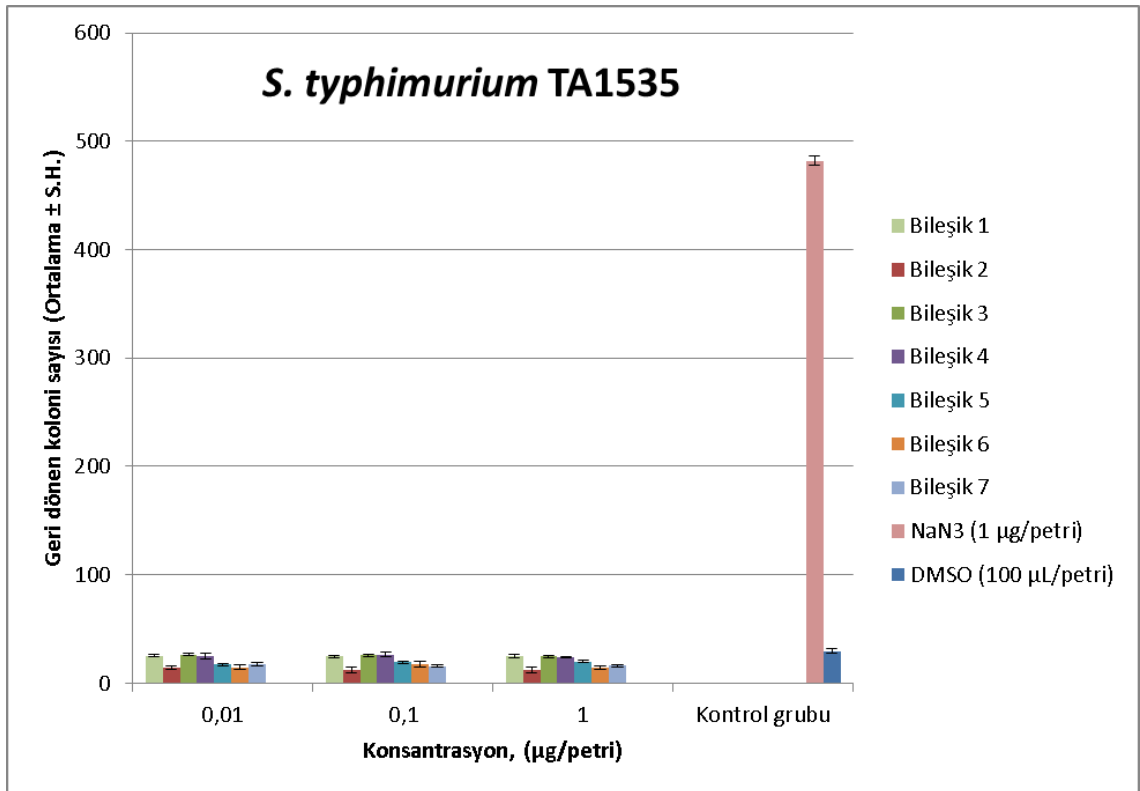
Şekil 5. 108 Çalışma 2 TA1537 bakterisi mutajenite sonuçları

Çizelge 5. 21 Çalışma 3 mutajenite testi sonuçları

	Test Materyali Konsantrasyon (µg/ petri)		Geri Dönen Koloni Sayısı			
			<i>E.coli</i> WP2uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1535	
			ORT ± S.H.	Mutat. %	ORT ± S.H.	Mutat. %
	MNNG (µg/ petri)	1	374.00 ± 03.62			
	NaN ₃ (µg/ petri)	1			482.00 ± 04.13	
	DMSO (µl/ petri)	100	37.50 ± 1.39		29.75 ± 1.71	
1	Bileşik 1	0.01	33.25 ± 1.33	-	25.50 ± 0.95	-
		0.1	34.50 ± 1.11	-	24.50 ± 1.02	-
		1	33.75 ± 1.55	-	25.00 ± 1.34	-
2	Bileşik 2	0.01	16.00 ± 2.79	-	14.50 ± 1.74	-
		0.1	18.00 ± 1.67	-	12.00 ± 2.89	-
		1	14.25 ± 2.26	-	12.00 ± 2.64	-
3	Bileşik 3	0.01	33.00 ± 1.36	-	26.50 ± 1.28	-
		0.1	35.75 ± 0.54	-	25.75 ± 1.07	-
		1	33.25 ± 0.91	-	24.50 ± 1.36	-
4	Bileşik 4	0.01	30.00 ± 0.82	-	25.00 ± 2.19	-
		0.1	32.00 ± 0.91	-	26.50 ± 2.04	-
		1	29.50 ± 0.90	-	24.00 ± 0.91	-
5	Bileşik 5	0.01	16.00 ± 0.40	-	17.00 ± 1.47	-
		0.1	13.00 ± 0.81	-	19.25 ± 1.88	-
		1	11.00 ± 1.29	-	19.75 ± 1.89	-
6	Bileşik 6	0.01	11.00 ± 2.20	-	14.50 ± 2.28	-
		0.1	16.00 ± 1.71	-	17.50 ± 2.67	-
		1	12.00 ± 0.27	-	14.25 ± 1.94	-
7	Bileşik 7	0.01	14.00 ± 2.19	-	17.50 ± 1.34	-
		0.1	16.25 ± 1.17	-	15.50 ± 1.10	-
		1	17.00 ± 1.35	-	16.00 ± 0.97	-



Şekil 5. 109 Çalışma 3 E.Coli bakterisi mutajenite sonuçları

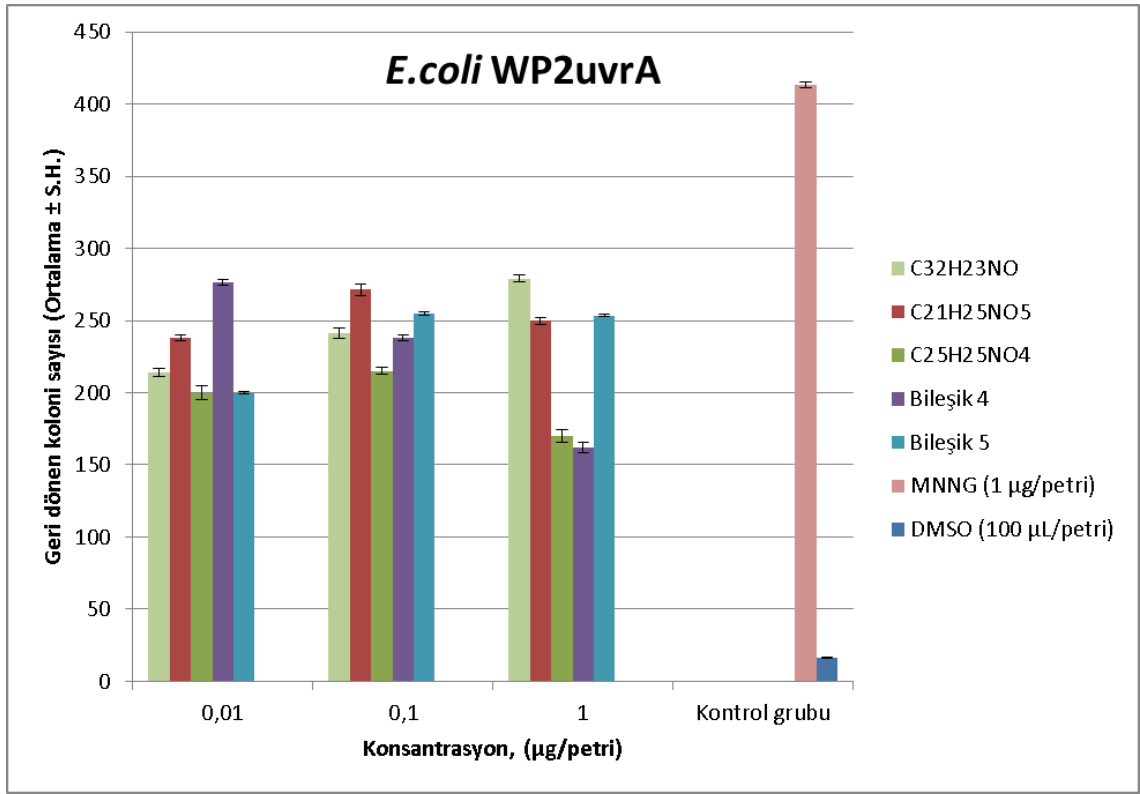


Şekil 5. 110 Çalışma 3 TA1535 bakterisi mutajenite sonuçları

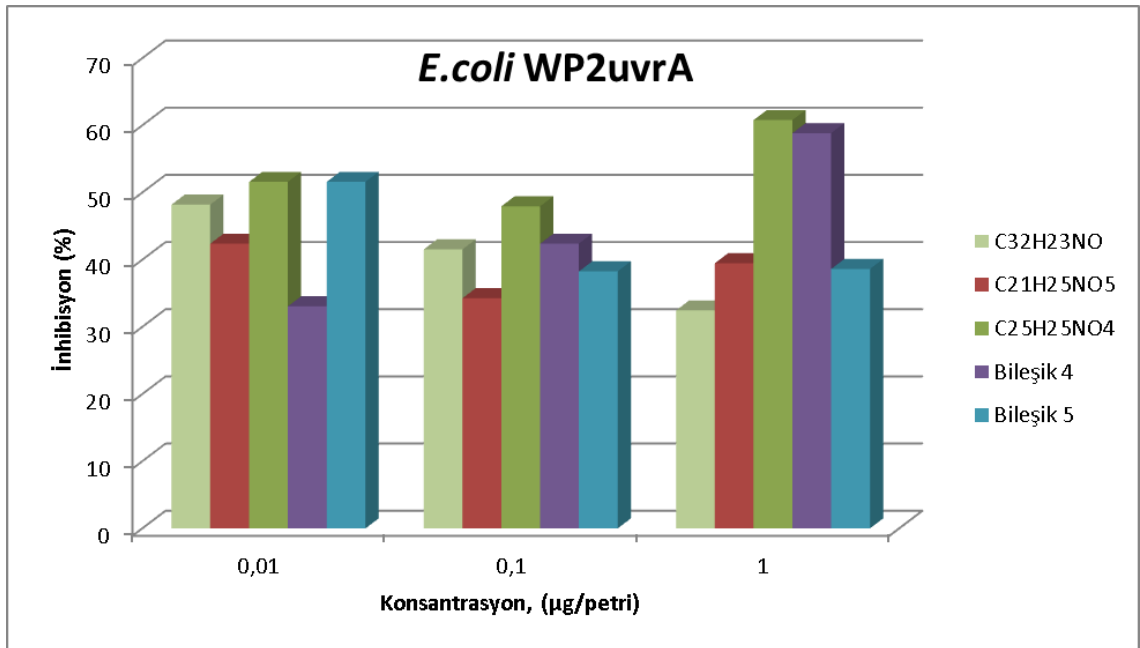
5.3.2 Anti-mutajenite Çalışmaları

Çizelge 5. 22 Çalışma 1 anti-mutajenite testi sonuçları

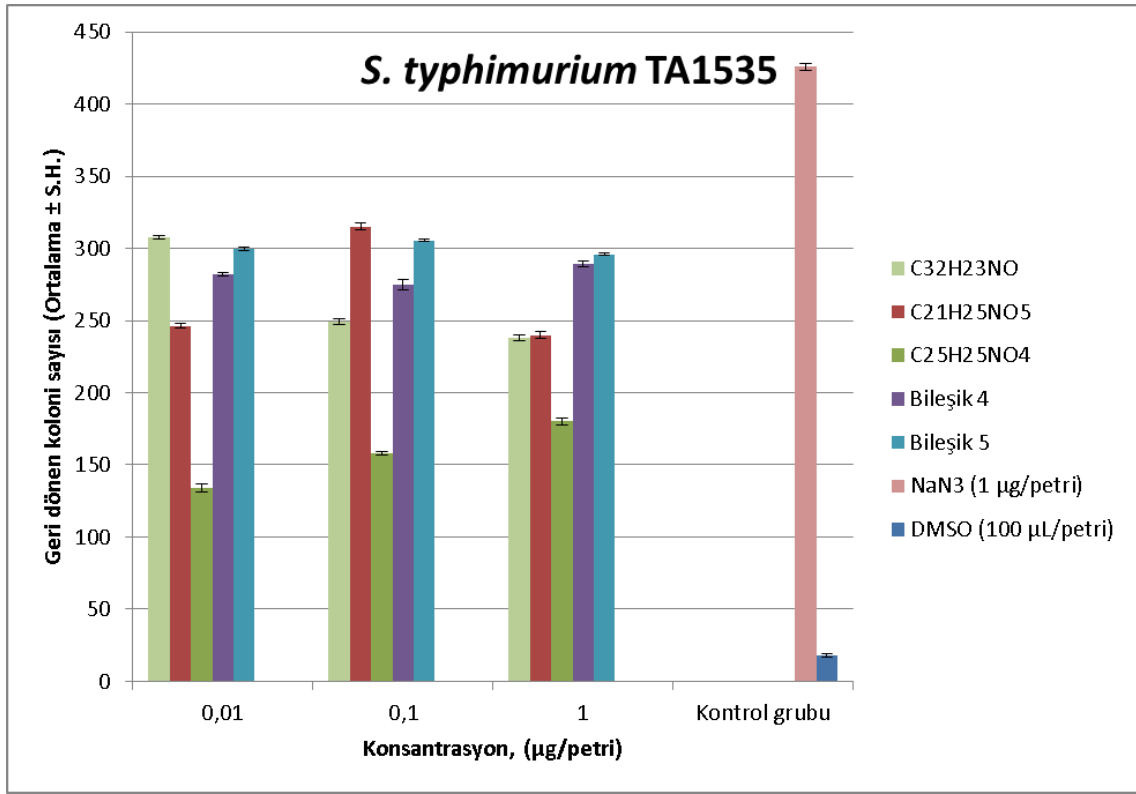
	Test Materyali Konsantrasyon (µg/petri)		Geri Dönen Koloni Sayısı			
			<i>E.coli</i> WP2uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1535	
			ORT ± S.H.	Inhib. %	ORT ± S.H.	Inhib. %
	MNNG (µg/ petri)	1	413.00 ± 02.04			
	NaN ₃ (µg/ petri)	1			426.00 ± 02.48	
	DMSO (µl/ petri)	100	16.00 ± 00.40		18.00 ± 00.91	
1	Bileşik 4	0.01	276.50 ± 01.82	33.05	282.00 ± 01.47	33.80
		0.1	238.00 ± 02.19	42.37*	275.00 ± 03.42	33.41
		1	162.00 ± 03.48	58.83*	289.25 ± 01.88	32.10
2	Bileşik 5	0.01	200.00 ± 04.56	51.57*	299.50 ± 01.68	29.69
		0.1	255.00 ± 02.21	38.25	305.50 ± 02.19	28.28
		1	253.50 ± 01.47	38.61	296.00 ± 01.82	30.51
3	C ₃₂ H ₂₃ NO	0.01	214.00 ± 02.94	48.18*	307.50 ± 01.08	27.81
		0.1	241.50 ± 03.70	41.52*	249.50 ± 02.08	41.43*
		1	279.00 ± 02.48	32.44	238.00 ± 02.19	44.13*
4	C ₂₁ H ₂₅ NO ₅	0.01	238.00 ± 02.14	42.37*	246.25 ± 01.50	42.19*
		0.1	271.50 ± 04.02	34.26	315.00 ± 02.38	43.66*
		1	250.00 ± 02.38	39.46	240.00 ± 02.19	26.05
5	C ₂₅ H ₂₅ NO ₄	0.01	200.00 ± 04.56	51.57*	134.00 ± 02.58	68.54*
		0.1	215.00 ± 02.38	47.94*	158.00 ± 00.91	62.91*
		1	170.00 ± 04.55	60.77*	180.00 ± 02.58	57.74*



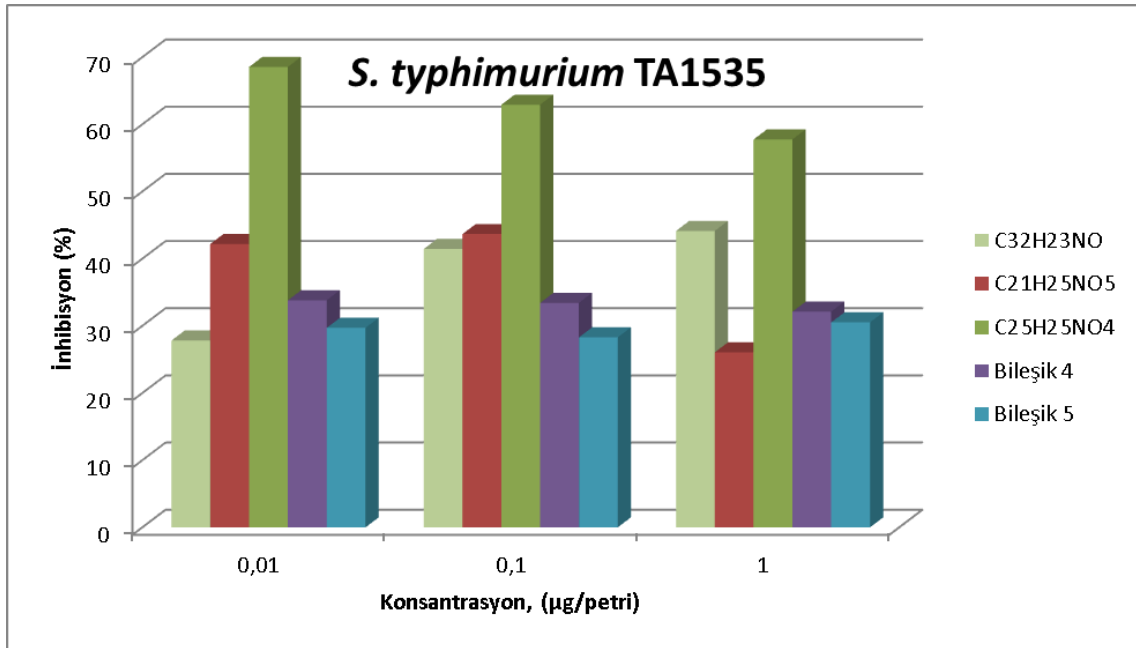
Şekil 5. 111 Çalışma 1 E.Coli bakterisi anti-mutajenite sonuçları



Şekil 5. 112 Çalışma 1 E.Coli bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar



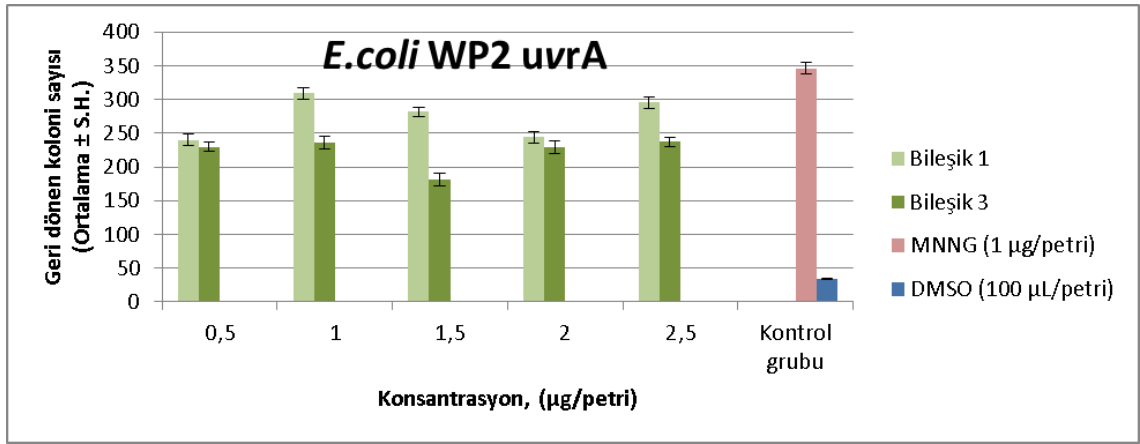
Şekil 5. 113 Çalışma 2 TA1535 bakterisi anti-mutajenite sonuçlar



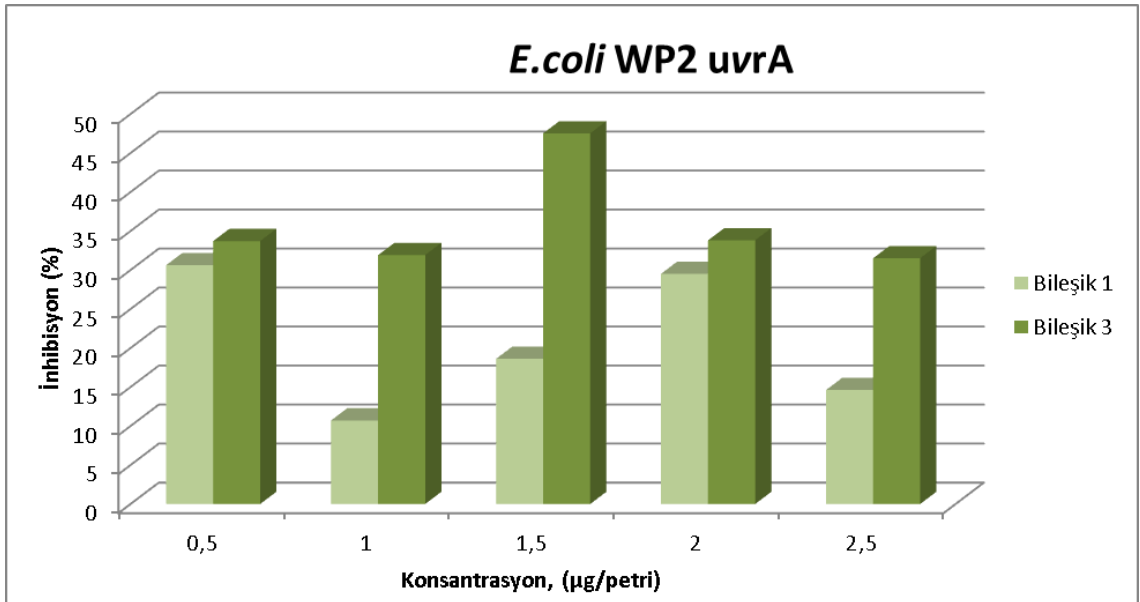
Şekil 5. 114 Çalışma 2 TA1535 bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar

Çizelge 5. 23 Çalışma 2 anti-mutajenite testi sonuçları

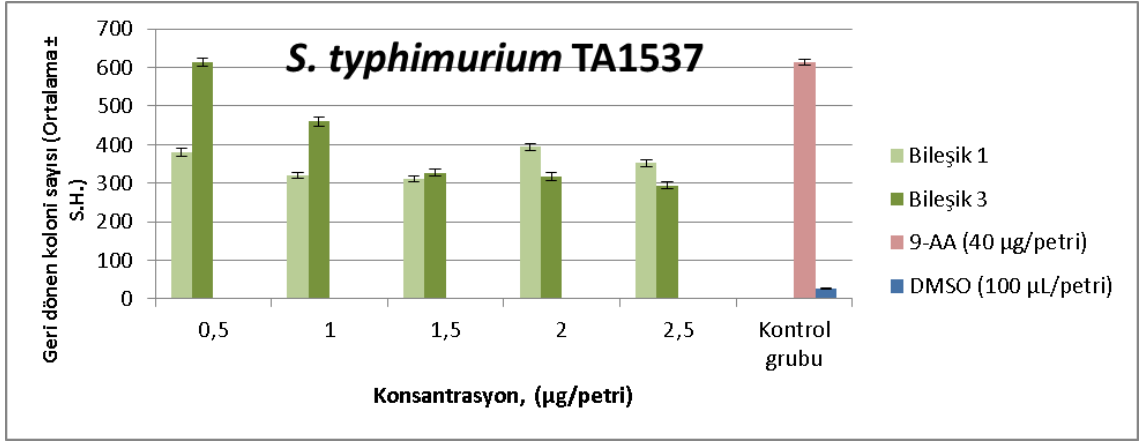
	Test Materyali Konsantrasyon (µg/ petri)		Geri Dönen Koloni Sayısı			
			<i>E.coli</i> WP2 uvrA <i>S. typhimurium</i> TA1537			
			ORT ± S.H.	Inhib. %	ORT ± S.H.	Inhib. %
	MNNG (µg/ petri)	1	346.00 ± 8.53			
	9-AA (µg/ petri)	40			614.00 ± 8.48	
	DMSO (µl/ petri)	100	34.50 ± 1.28		25.83 ± 1.60	
1	Bileşik 1	0.5	240.00 ± 08.73	30.6*	381.00 ± 10.65	37.9*
		1.0	309.00 ± 09.03	10.7	321.50 ± 07.60	47.6*
		1.5	281.50 ± 07.29	18.6	312.50 ± 07.33	49.1*
		2.0	244.00 ± 08.18	29.5*	394.00 ± 08.88	35.8*
		2.5	295.50 ± 08.84	14.6	352.00 ± 09.11	42.7*
2	Bileşik 3	0.5	229.50 ± 06.55	33.7*	614.16 ± 10.49	-
		1.0	235.50 ± 09.26	31.9*	460.50 ± 11.66	25.0*
		1.5	181.50 ± 09.24	47.5*	327.50 ± 08.26	46.7*
		2.0	229.00 ± 09.79	33.8*	317.50 ± 10.95	48.3*
		2.5	237.00 ± 07.14	31.5*	294.00 ± 08.91	52.1*



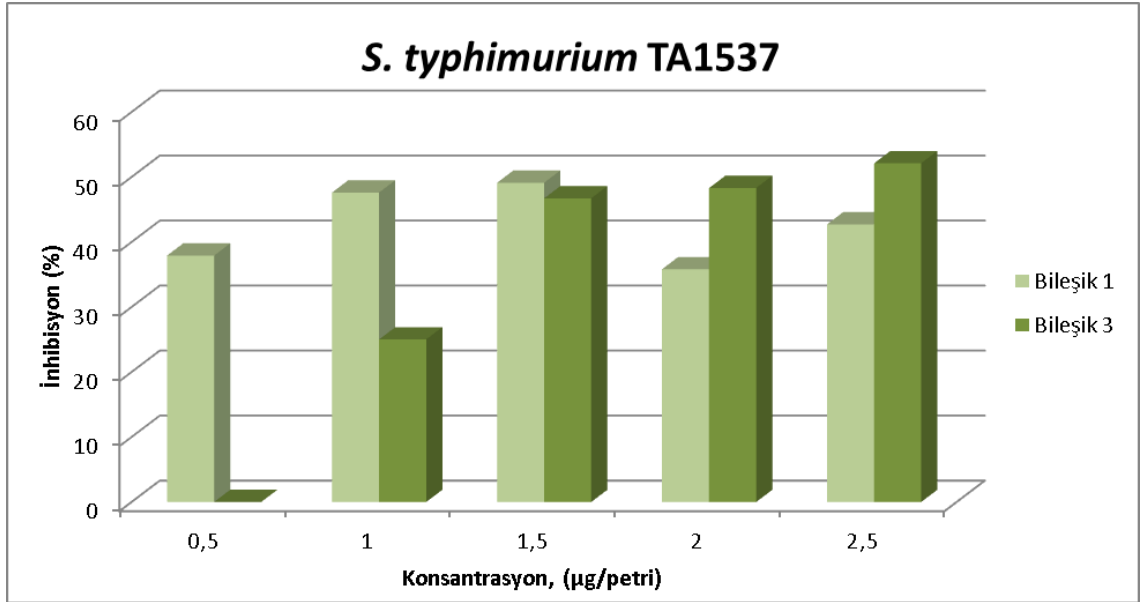
Şekil 5. 115 Çalışma 2 E.Coli bakterisi anti-mutajenite sonuçları



Şekil 5. 116 Çalışma 2 E.Coli bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar



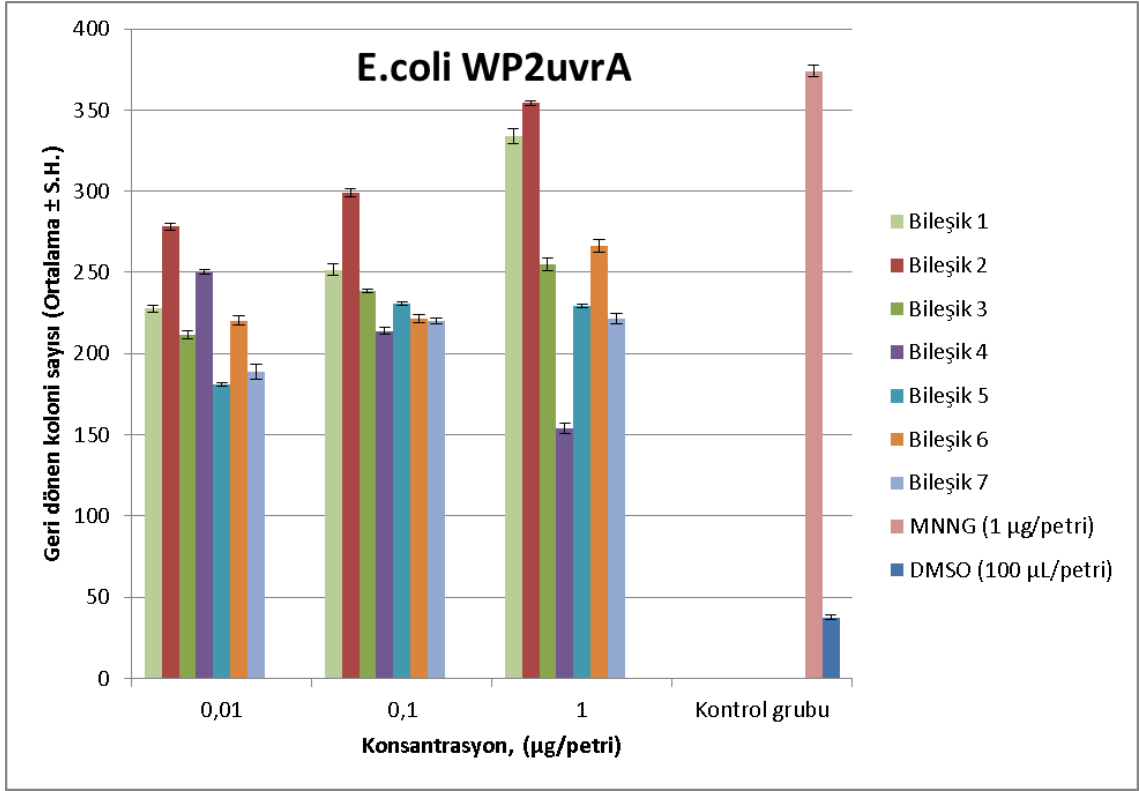
Şekil 5. 117 Çalışma 2 TA1537 bakterisi anti-mutajenite sonuçları



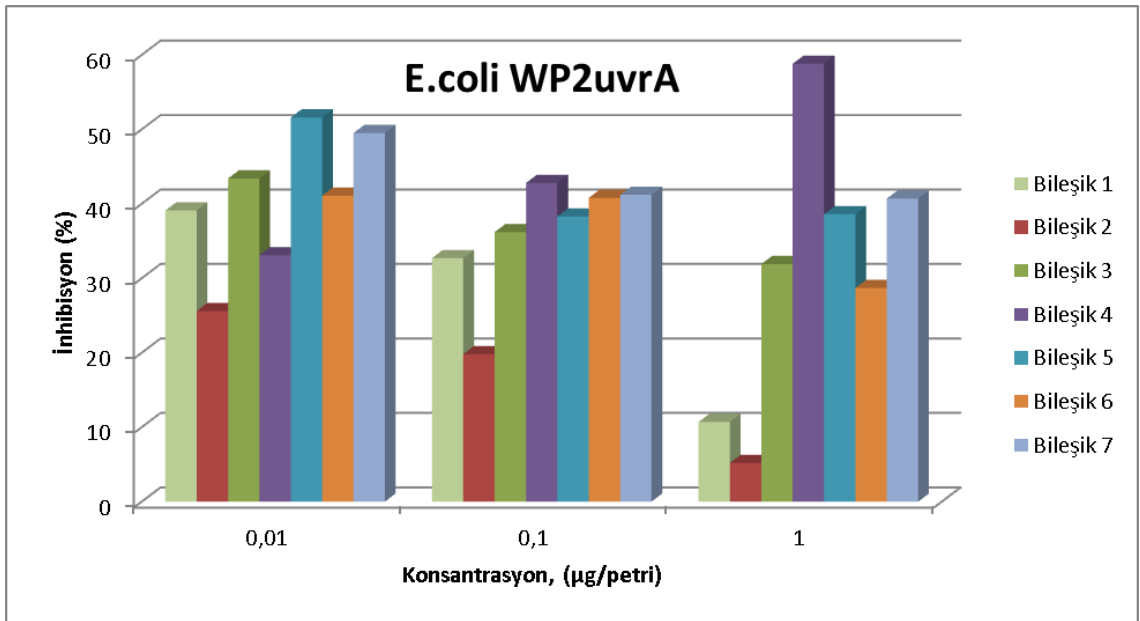
Şekil 5. 118 Çalışma 2 TA1537 bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar

Çizelge 5. 24 Çalışma 3 anti-mutajenite testi sonuçları

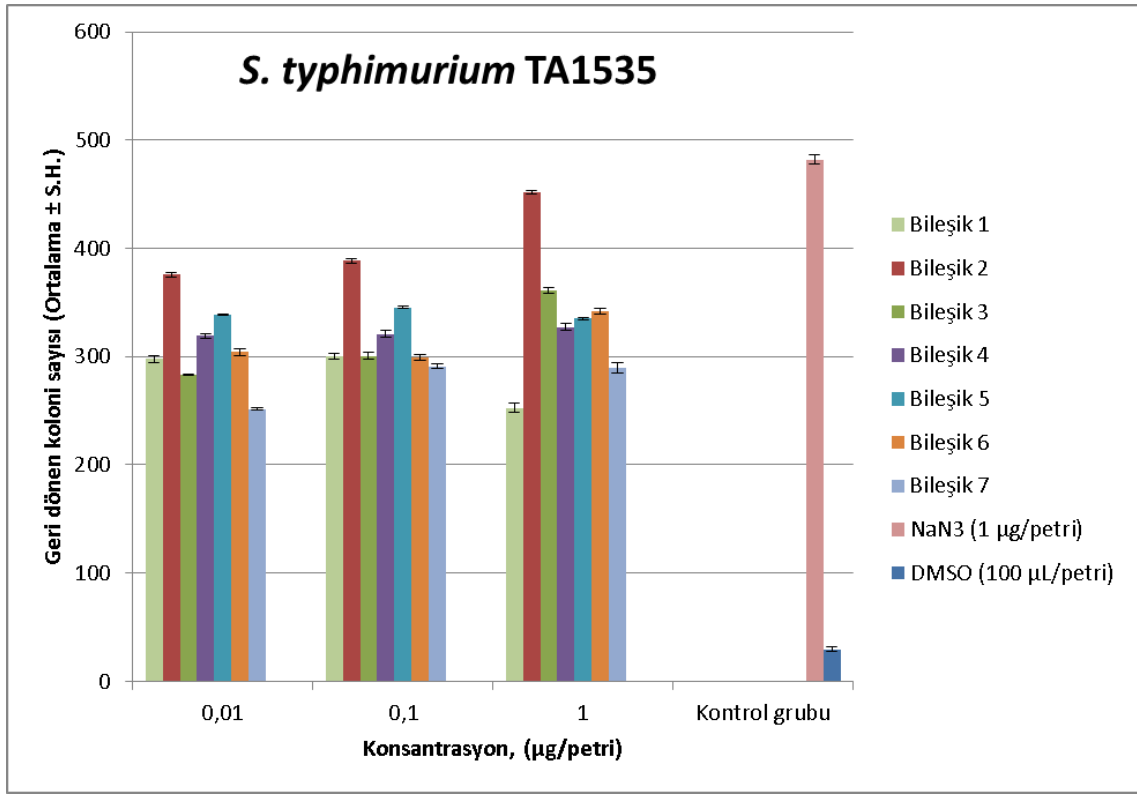
	Test Materyali Konsantrasyon (µg/petri)		Geri Dönen Koloni Sayısı			
			<i>E.coli</i> WP2		<i>S. typhimurium</i> TA1535	
			ORT ± S.H.	Inhib. %	ORT ± S.H.	Inhib. %
	MNNG (µg/ petri)	1	374.00 ± 03.62			
	NaN ₃ (µg/ petri)	1			482.00 ± 04.13	
	DMSO (µl/ petri)	100	37.50 ± 1.39		29.75 ± 1.71	
1	Bileşik 1	0.01	227.75 ± 02.28	39.1*	297.75 ± 03.04	38.2*
		0.1	251.75 ± 03.76	32.7*	300.25 ± 02.81	37.7*
		1	334.00 ± 04.59	10.7	252.50 ± 04.22	47.6*
2	Bileşik 2	0.01	278.25 ± 02.08	25.6*	376.00 ± 02.16	21.8
		0.1	299.00 ± 02.58	19.8	388.50 ± 01.79	19.4
		1	354.50 ± 01.47	5.2	451.75 ± 01.86	6.3
3	Bileşik 3	0.01	211.75 ± 02.43	43.4*	283.00 ± 00.45	41.3*
		0.1	238.50 ± 00.84	36.2*	300.75 ± 03.15	37.6*
		1	254.75 ± 04.01	31.9*	361.50 ± 02.69	25.0*
4	Bileşik 4	0.01	250.25 ± 01.65	33.1*	319.00 ± 02.25	33.8*
		0.1	214.00 ± 01.97	42.8*	321.00 ± 02.79	33.4*
		1	154.00 ± 03.31	58.8*	327.25 ± 03.16	32.1*
5	Bileşik 5	0.01	181.00 ± 00.36	51.6*	338.75 ± 01.01	29.7*
		0.1	230.75 ± 01.99	38.3*	345.50 ± 00.88	28.3*
		1	229.50 ± 01.33	38.6*	335.00 ± 01.47	30.5*
6	Bileşik 6	0.01	220.25 ± 02.95	41.1*	304.50 ± 03.21	36.8*
		0.1	221.50 ± 02.21	40.8*	299.25 ± 02.55	37.9*
		1	266.50 ± 03.76	28.7*	341.75 ± 02.96	29.1*
7	Bileşik 7	0.01	188.75 ± 04.51	49.5*	251.50 ± 01.27	47.8*
		0.1	220.00 ± 01.84	41.2*	290.75 ± 02.19	39.7*
		1	221.75 ± 03.23	40.7*	289.75 ± 04.41	39.9*



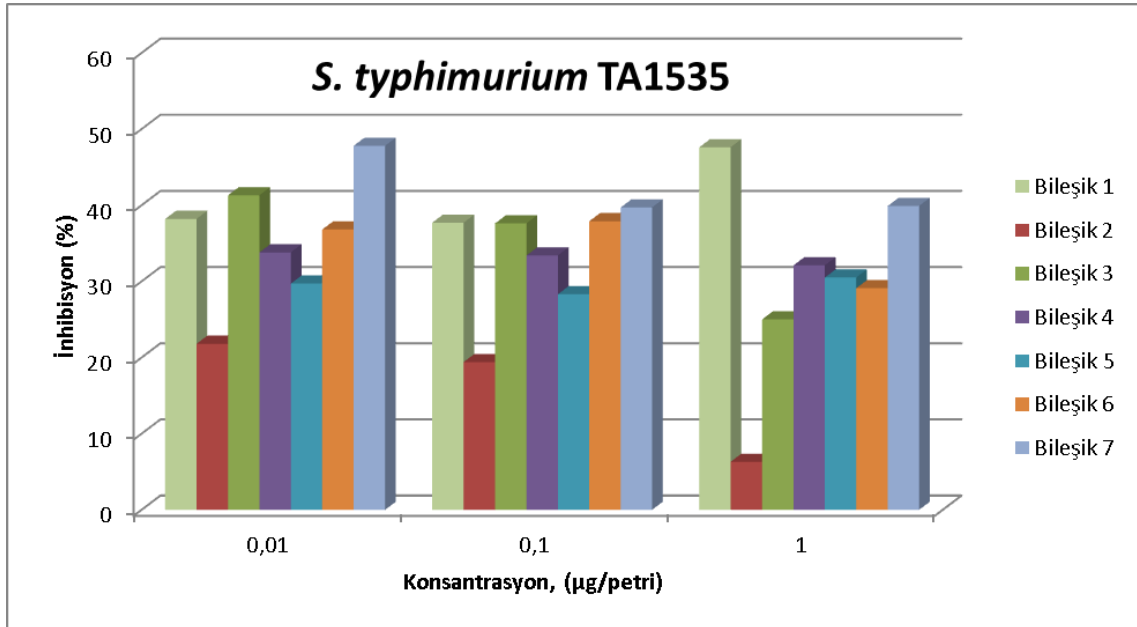
Şekil 5. 119 Çalışma 3 E.Coli bakterisi anti-mutajenite sonuçları



Şekil 5. 120 Çalışma 3 E.Coli bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar



Şekil 5. 121 Çalışma 3 TA1535 bakterisi anti-mutajenite sonuçları

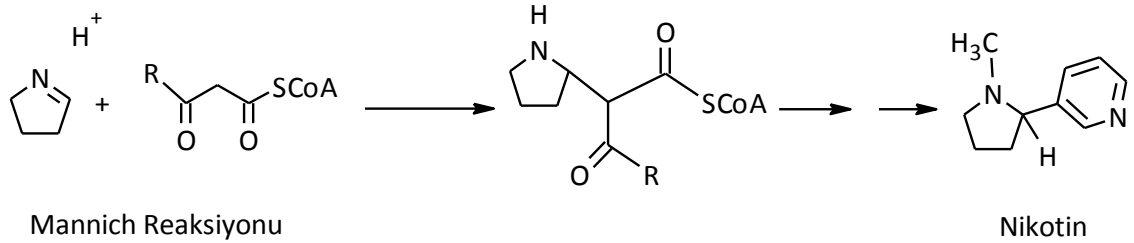


Şekil 5. 122 Çalışma 3 TA1535 bakterisi anti-mutajenite yüzdesel sonuçlar

SONUÇ VE ÖNERİLER

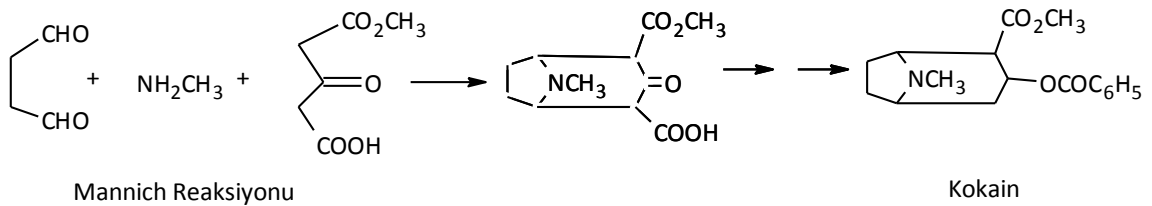
Mannich reaksiyonu gibi değerli biomimetik reaksiyonlarda yeni yöntemlerin keşfedilmesi ve üzerinde çalışılması organik kimya, yeşil kimya ve biyolojik çalışmalar açısından günümüzde oldukça önemlidir.

Doğal bir biyolojik olayda yer alan bir reaksiyonun sentetik olarak gerçekleştirilmeye çalışılması 1900 yıllarının başından beri organik kimyacıların çalışmalarında yer almıştır. Mannich reaksiyonu da bu biomimetik reaksiyonların ilklerindendir. Peptid, nükleotid, antibiyotik ve alkaloid sentezlerinde çok kullanılan bir reaksiyon türüdür. Çok bilinen Nikotin bileşiği, sentetik olarak Mannich reaksiyonu ile elde edilir.



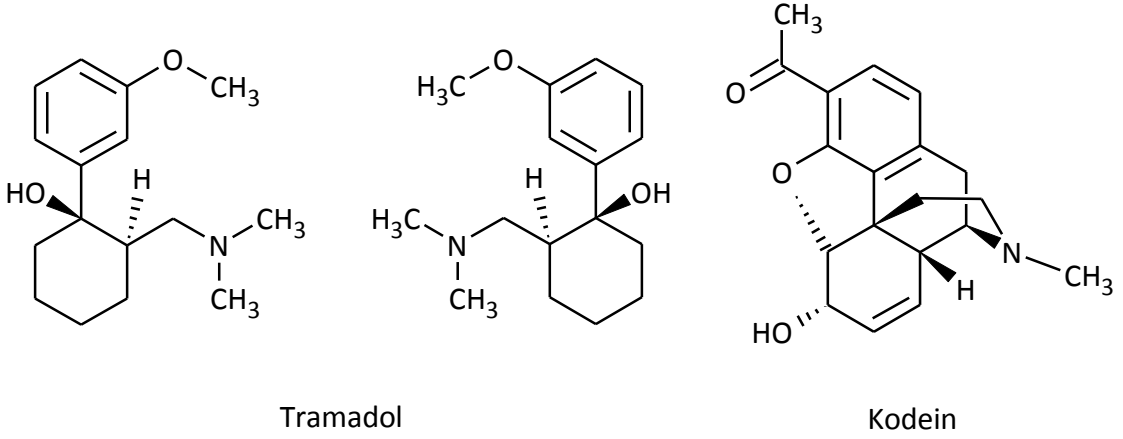
Şekil 6. 1 Nikotin bileşiğinin sentezi

Aynı şekilde bir alkaloid olan kokain bileşiğinin, hem doğal sentezinde hem de sentetik eldesinde Mannich reaksiyonu kullanılmaktadır.



Şekil 6. 2 Kokain bileşiğinin sentezi

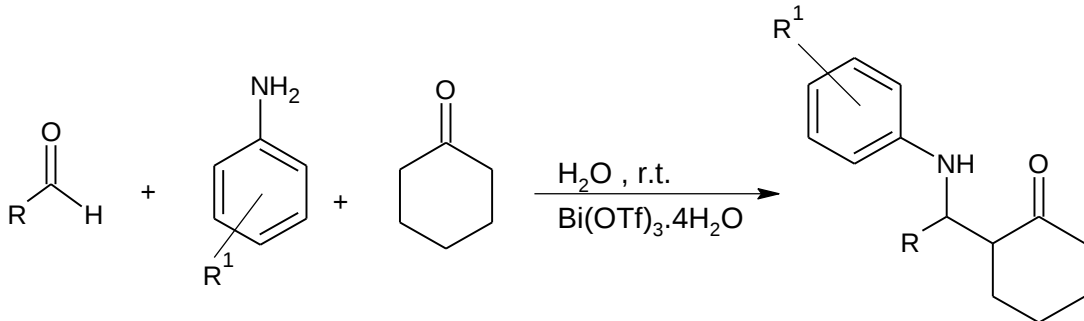
Mannich bazı olan tramadol, ağrı kesici etkisi gösteren bir ilaçtır ve doğada bulunan kodein alkaloidi temel alınarak sentezlenir.



Şekil 6. 3 Tramadol ve Kodein bileşiklerinin molekül yapıları

Günümüzde, özellikle biyokimya alanında bazı doğal bileşiklerin sentezlerinin daha kolay, çevre dostu ve ekonomik yollar ile gerçekleştirilebilmesi için organik kimyacılar oldukça uğraşmaktadır [124].

Mannich reaksiyonu ile sentezlenebilen biyolojik aktif olabilecek β -aminoketon bileşiklerinin hazırlanmasında pratik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Şekil 6.4' te reaksiyon modeli verilen çalışmamızda klasik, ultrasound destekli, sulu miselli ortamda klasik ve mikrodalga destekli olmak üzere 4 farklı yöntem uygulanmıştır.



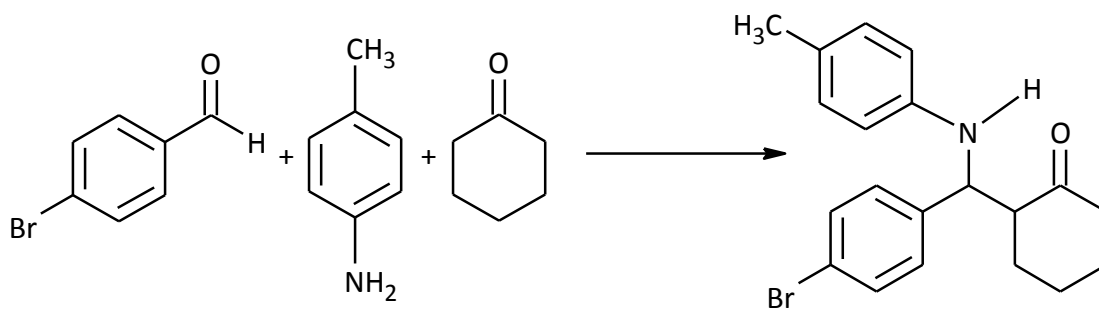
Şekil 6. 4 Mannich reaksiyonu

Çalışmamızın tümünde katalizör olarak kullanılan bizmut triflat sulu ortamda çözülerek denenmiştir. Araştırmalar sonucunda % 5 mol bizmut triflatın sulu ortamda katalizör olarak kullanıldığı deneylerimizin tümü, oda sıcaklığında ve dışardan bir etkiye gerek kalmadan gerçekleştirilmiştir. Organik ve yeşil kimya açısından kabul edilebilecek ılımlı koşullar sağlanmıştır. Başlangıç maddelerinden olan sikloheksanon, pentanon vb. halkalı yapılara göre daha aktif olmasından ve daha kolay reaksiyona girebilme olasılığından dolayı seçilmiştir. Ayrıca sikloheksanon, reaksiyonumuzda genellikle sıvı çözücü ortamını sağlamaya yardımcı olmuştur. Bazı çalışmalarda sikloheksanon biraz daha fazla kullanılmasına rağmen, bizim çalışmalarımızın tümünde aldehit ve amin ile eşit mol olacak şekilde kullanılmaya özen gösterilmiştir. Amin olarak *p*-toluidin ve 4-aminobenzil siyanür seçilmesi ile yapılan çalışmalarda elde edilen β -aminoketonların orijinal olması amaçlanmıştır. Ayrıca 4-aminobenzil siyanürün ucunda aktif olarak duran siyano grubunun, diğer kimya branşlarındaki çalışmalara da konu olabileceği düşünülmektedir. Sentezlenen β -aminoketonlarda aldehit olarak kullanılan başlangıç maddeleri, benzaldehit, *p*-bromobenzaldehit, *p*-klorobenzaldehit, *p*-nitrobenzaldehyt, *p*-florobenzaldehit, 3-nitrobenzaldehyt, tiyofen-2-karbaldehyt, tiyofen-3-karbaldehyt, piridin-4-karbaldehyt ve ferrosenkarboksaldehit bileşikleridir.

Yeşil kimya, çevresel açıdan temiz kimyasal ürün ve süreçlerinin geliştirilmesidir. Özellikle süreçlerin tasarımı ile insan ve çevre sağlığı üzerindeki negatif etkileri azaltmayı amaçlayan modern sentezleri kapsamaktadır. Gelişmekte olan dünyamızda alternatif olarak kullanılabilen yeşil kimya uygulamaları göz ardı edilemez şekilde yayılmaktadır. Avrupa Birliği ülkelerinde global çevrenin sürdürülebilirliği ve ekosistem ile ilgili çalışmalar çerçevesinde, çevre ve insan sağlığı korunmakta, enerji ve kaynakların mümkün olduğu kadar yararlı kullanılmasına çalışılmaktadır.

Yeşil kimyanın gelişimi için, alternatif ham maddelerin ve zararsız reaktiflerin kullanımı, verimlilik, seçicilik, alternatif çözücüler, güvenilir kimyasallar, reaksiyon şartları ve enerji tüketiminin düşürülmesi gibi belirlenmiş alanlar vardır. Paul Anastas ve John Warner [125] bu alana öncü olan çalışmalarında, topluma ve çevreye duyarlı, zararsız kimyasal maddelerin ve yöntemlerin kullanılmasında rehber olabilecek “yeşil kimyanın 12 temel prensibini” belirlemişlerdir. Bu temel prensipler çerçevesinde sentezimizi değerlendirebiliriz.

- 1. Atıkların Önlenmesi:** Atık miktarını azaltacak ya da atık oluşturmayacak kimyasal sentezlerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bizim çalışmamızda yan ürün oluşumu en aza indirilmiş bir sentez olan direkt-tip Mannich reaksiyonu kullanılmıştır.
- 2. Güvenilir kimyasallar ve ürünlerin planlanması:** Zararlı olmayan kimyasal ürünlerin sentezlenmesi tasarlanmalıdır. Mannich reaksiyonu biyolojik olarak aktif olabilecek ürünlerin sentezlenmesinde kullanıldığından ürün olarak oluşan β -aminoketon bileşiklerinin insan sağlığına yararlı olabilecek birçok etkisi bulunmaktadır.
- 3. Kimyasal sentezlerin daha az zararlı maddelerle planlanması:** Çalışmamızda Lewis asit katalizörünün yerine sulu ortamda reaksiyonu katalizleyebilen bizmut triflat kullanılmıştır. Ayrıca bizmut triflat alternatiflerine göre daha güvenlidir.
- 4. Geri dönüşümü olan ham maddelerin kullanılması:** Çalışmamızda kullanılan bizmut triflat geri kazanılarak tekrar tekrar kullanılabilir özelliktedir.
- 5. Katalizör kullanımı:** Katalizör olarak kullandığımız bizmut triflat sayesinde yüksek verimde ve oranda anti-seçicili β -aminoketonlar sentezlenmiştir.
- 6. Kimyasal engelleyici ya da koruyucu grupların kullanımından kaçınılması:** Çalışmamızda böyle bir kimyasal kullanılmamıştır.
- 7. Atom ekonomisinin arttırılması:** Atık atom sayısının azaltılması amaçlanmalıdır. Direkt-tip Mannich reaksiyonu ile gerçekleştirilen çalışmamız atom ekonomik bir sentezdir. Bileşik 1 üzerinde % atom ekonomisi hesaplanacak olursa;



$$\% \text{ Atom Ekonomisi} = \frac{\text{İstenen ürünün molekül ağırlığı}}{\text{Başlangıç maddelerinin molekül ağırlığı}} \times 100$$

$$\% \text{ Atom Ekonomisi} = \frac{372}{390} \times 100 = \% 95$$

Şekil 6. 5 Bileşik 1 için atom ekonomisinin hesaplanması

8. Daha güvenli çözücüler ve reaksiyon koşullarının kullanılması: Çözücülerin kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer kullanılması gerekiyor ise, en zararsız olanların kullanılması gerekmektedir. Çalışmamızda tüm sentezlerde triflat su ile çözülerek kullanılmıştır ve sentez sırasında organik bir çözücü eklenmemiştir. Ancak klasik ve ultrasound yöntemi ile gerçekleştirdiğimiz reaksiyonlarda saflaştırma işleminde n-hekzan ve etil asetat kullanılmış olmasına rağmen, yüzey aktiflerden Triton X bileşikleriyle yaptığımız sentezlerin saflaştırmasında organik çözücüler kullanılmayarak sadece destile su kullanılmıştır.

9. Enerji veriminin artırılması: Çalışmamız boyunca sentezlerimiz oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve hiçbir ısıtma işlemi uygulanmamıştır.

10. Bozunan kimyasal ve ürünlerin planlanması: Sentezlenen β -aminoketon bileşikleri için doğada bozunurluğu ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

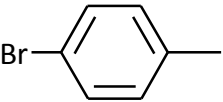
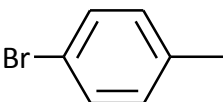
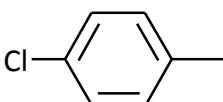
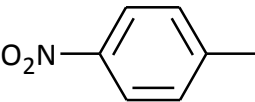
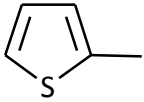
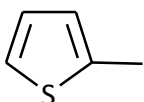
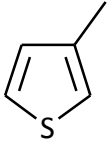
11. Eş zamanlı analizle atıkların önlenmesi: Yan ürün oluşumunu en aza indirmek amacıyla sentez sırasında ürün oluşumu TLC ile kontrol edilmiştir ve reaksiyonun sonlandığına karar verildiği anda uygun yönteme göre işlem yapılmıştır.

12. Kaza riskinin en aza indirilmesi: Çalışmalarımız sırasında patlayıcı, yangına sebebiyet verici ve çevreye oldukça zararlı kimyasallar kullanılmamıştır.

Bu 12 temel prensibin değerlendirilmesinden anlaşılmaktadır ki; çalışmamızın yeşil kimyaya uygun çevre dostu bir çalışma olduğundan rahatlıkla söz edilebilmektedir.

Mannich reaksiyonları bu çalışma da 4 farklı yöntem ile denenmişlerdir. Çalışmamızın ilk aşamasında reaksiyonlar klasik yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Aldehit, amin ve siklohekzanonun bizmut triflat katalizli direkt tip Mannich reaksiyonu farklı klasik yöntemler ile denenmiştir. En uygun sonuçlardan birisi sulu ortamda belirtilen yöntem ile elde edilmiştir. *p*-bromobenzaldehit, *p*-toluidin ve siklohekzanon ile gerçekleştirdiğimiz sulu ortamda bizmut triflat katalizli Mannich reaksiyonu 24 saatlik sürede, sadece oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Ürünün saflaştırılması için hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yapılmıştır. Şekil 6.4' te genel reaksiyon denklemi verilen çalışmamızın uygulanan bu yönteminde, aldehit olarak *p*-bromobenzaldehit, *p*-klorobenzaldehit, *p*-nitrobenzaldehyt, tiyofen-2-karbaldehyt ve tiyofen-3-karbaldehyt; amin olarak *p*-toluidin ve 4-aminobenzil siyanür denenmiştir.

Çizelge 6. 1 Klasik yöntemle yapılan sentezler

Bileşik Kodu	R	R ¹	Zaman (Saat)	Verim (%)
1		-CH ₃	24	76
2		-CH ₂ CN	24	69
3		-CH ₃	24	73
4		-CH ₃	24	79
5		-CH ₃	48	55
6		-CH ₂ CN	48	49
7		-CH ₃	48	38

Ayrıca benzaldehit, furan-3-karbaldehit, piridin-2-karbaldehit, piridin-3-karbaldehit, pirol-2-karbaldehit, 3-etoksi-4-hidroksi-benzaldehit ile yapılan denemelerde uygun β -aminoketon bileşikleri sentezlenememiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında, elde edilen bu bileşikler ultrasound yöntemi ile tekrar sentezlenmiştir. Benzer oranlarda hazırlanan başlangıç maddeleri ile gerçekleştirilen direk tip Mannich reaksiyonu sonucunda, çarpıcı şekilde kısa reaksiyon süresinde yüksek verimler elde edilmiştir. Örneğin **Bileşik 1** olan *p*-bromobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanonun bizmut triflat katalizörü içindeki klasik yöntemde gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu 24 saatlik süre içerisinde ürün % 76 verimli oluşurken, ultrasound yöntemi ile 1 saat süresinde gerçekleştirilen reaksiyonda ürün % 89 verimle oluşmuştur. Aynı şekilde heterohalkalı bir aldehit ile de reaksiyon denenmiştir. Tiyofen-2-karbaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanonun bizmut triflat ile direkt tip Mannich reaksiyonu klasik yöntem ile yapılan sentezlerde 48 saat süre içerisinde en iyi % 55 verim ile sentezlenmesine rağmen, ultrasound ile yapılan deneylerde 2 saatlik süre içerisinde bu oran % 81 verime ulaşmıştır. Bu çalışmada aminin substituent etkisi de incelenmiştir. *p*-Toluidin yerine her iki aldehit için 4-aminobenzil siyanür de denenmiştir. Reaksiyon süresi bir miktar artış gösterirken, ürün verimi *p*-toluidine göre bir miktar düşük gerçekleşmiştir. Ancak su ortamında kolay ayrılması beklenen siyano grubu reaksiyonu tamamlamış ve uygun β -aminoketon bileşikleri oluşmuştur [126]. Tüm bu çalışmayı içeren değerler Çizelge 6.2' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 6. 2 Ultrasound yöntemi ile yapılan sentezler

Bileşik Kodu	Zaman (Saat)	Verim (%)	Anti/Sin Oranı
1	1	89	97:3
2	1.5	77	69:31
3	1	84	99:1
4	1	91	99:1
5	2	81	98:2
6	2	73	94:6
7	2	67	99:1

Ayrıca benzaldehit, 3-bromofuran-2-karbaldehit ve piridin-2-karbaldehit ile yapılan denemelerde uygun β -aminoketon bileşikleri sentezlenememiştir.

Klasik yönteme göre birçok avantajlar sağlayan ultrasound yöntemine alternatif çalışmalar aranmıştır. Özellikle ultrasonik banyo cihazının bazı dezavantajları bulunmaktadır. Reaksiyonlar sırasında aşırı ısınma yapan cihazın içindeki su çok çabuk ısınmaktadır. Bunun için özellikle uzun süreli reaksiyonlar da, cihaz içerisindeki suyun soğutulması gerekmektedir. Hazırladığımız akvaryum pompalı düzenek sayesinde suyun sürekli devri sağlanmıştır. Yüzey aktif maddelerden Triton X 100 ile yapılan reaksiyonlar ise daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Ayrıca saflaştırma için kolon kromatografisi gerekmemesi en büyük avantajlarından birisidir.

Klasik ve ultrasound destekli yönteme alternatif olabilecek bu çalışmada yüzey aktif maddelerden CTAB, SLES ve Triton X (100-114) denenmiştir. Bilindiği üzere iyonik yüzey

aktif maddeler anyonik, katyonik ve amfoterik olmak üzere 3 çeşittir. Bu kapsamda piyasada kolaylıkla bulunabilecek yüzey aktifler denenmiştir. Katyonik yüzey aktif madde olarak CTAB, anyonik yüzey aktif madde olarak SLES denenmiştir. CTAB ve SLES ile gerçekleştirilen benzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanonun bizmut triflat katalizli direk tip Mannich reaksiyonu sonucunda reaksiyon ortamında oldukça fazla sulu misel ortamı oluşmasına rağmen herhangi bir ürün oluşmadığı gözlenmiştir. Ancak aynı şekilde denenilen Triton X 100 ve X 114 ile yapılan denemeler oldukça ilginç sonuçlar ortaya koymuştur.

Klasik yöntemle benzer bu reaksiyonda farklı olarak kullanılan yüzey aktif madde ile sağlanan sulu miselli ortam organik başlangıç maddelerinin de çözünmesini sağlayarak reaksiyona girmesini sağlamış ve reaksiyonun katalizlenmesinde de etkili olmuştur. 1 saatlik reaksiyon süresinde Triton X 100 ile yapılan denemeler oldukça net sonuçlar vermiştir. Ancak CTAB ve SLES ile yapılan denemelerde ürün oluşmamıştır. Bunun elektriksel yükten kaynaklandığı açıkça anlaşılmaktadır. Ortamdaki iyon dengesi bozulduğundan dolayı reaksiyonda oluşan yük dengesi değişmektedir ve reaksiyon gerçekleşmemektedir. Ancak iyonik olmayan Triton X 100 yüzey aktif maddesi böyle bir iyon etkisi sağlamadığından dolayı reaksiyonda sadece organik olan başlangıç maddelerinin çözünmesinde ve reaksiyona hızlı bir şekilde katılmasında etkilidir.

Benzer şekilde Triton X 100 ile Triton X 114 karşılaştırılmıştır. Benzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanon ile gerçekleştirilen bizmut triflat katalizli direkt tip Mannich reaksiyonu sonucunda Triton X 100 daha etkili sonuçlar ortaya koymuştur. Şekil 5.1' de verilen molekül yapıları incelendiğinde Triton X 114 yüzey aktifinin (n) sayıları olarak ortalama değer 7-8 olmasına rağmen, Triton X 100' de n sayısı 8-9 arasındadır. Daha uzun zincire sahip olan Triton X 100, başlangıç maddelerimizi daha iyi çözmemektedir ve reaksiyon verimini alternatifi olan Triton X 114 yüzey aktifine göre daha çok arttırmaktadır. Ancak reaksiyon süresi olarak bir değişiklik yapılmamış ve sabit olarak 1 saatlik sürelerde gerçekleştirilen denemeler yapılmıştır. Çalışmamızda aynı olan **Bileşik 8** ve **Bileşik 9** bu amaçla iki ortamda da sentezlenmiştir. Çizelge 6.3' te bu reaksiyonların karşılaştırması yapılmıştır.

Çizelge 6. 3 Triton X ile karşılaştırma çalışması

Ürün Kodu	Kullanılan Yüzey Aktif	Verim (%)	Anti/syn Oranı
Bileşik 8	Triton X 114	51	79:21
Bileşik 9	Triton X 100	65	83:17

Bu çizelge neticesinde denemelerimize Triton X 100 ile devam edilmiştir. Bu çalışma ultrasound destekli olarak da denenmiştir. En etkin yüzey aktif madde olan Triton X 100 ile en iyi sonuçları veren *p*-nitrobenzaldehit, *p*-toluidin ve sikloheksanonun bizmut triflat katalizli direkt tip Mannich reaksiyonunda daha iyi bir sonuca ulaşamamıştır. Triton X 100 ile sulu miselli klasik yöntem reaksiyonları izlediğimizde karıştırmanın etkisi ile miselli ortam oluşmaktadır. Yüksek devirde 1400 rpm de çalıştığımız reaksiyonlarımızda bolca köpük oluşmaktadır ve köpük içerisinde reaksiyonlar tamamlanmaktadır. Tam olarak incelenmemiş olsa da yüksek hızlı karıştırmanın yüzey aktif bileşiklerle yapılan reaksiyonlara önemli bir etkisinden söz edilebilir. Daha düşük karıştırma da reaksiyonun gerçekleşmediği denemelerden anlaşılmıştır. Fakat daha yüksek karıştırma hızına sahip bir cihaz denenmemiştir. Ayrıca ultrasound ile yapılan yüzey aktif maddeli bir çalışmada oluşan köpükler titreşim ile meydana gelmemektedir. Bu nedenle istenen şekilde reaksiyon gerçekleşmemektedir.

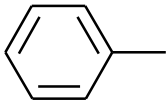
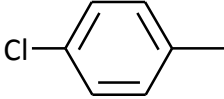
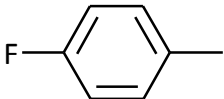
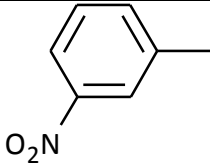
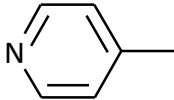
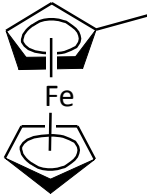
Her 3 yöntemin kıyaslanması amacıyla **Bileşik 3** ve **Bileşik 10** da belirtilen *p*-klorobenzaldehyt, *p*-toluidin ve sikloheksanonun %5 bizmut triflat içerisindeki Mannich reaksiyonu karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve sonuçlar Çizelge 6.4' te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 6. 4 Uygulanabilen 3 yöntemin karşılaştırılması

Ürün Kodu	Uygulanan Yöntemler	Reaksiyon süresi	Verim (%)	Anti/sin oranı
Bileşik 3	Klasik Yöntem	24	73	-
Bileşik 3	Ultrasound Destekli Yöntem	1	84	99:1
Bileşik 10	Triton X 100 Sulu Miselli Klasik Yöntem	1	79	95:5

Triton X 100 ile gerçekleştirilen bu çalışmanın en büyük avantajı, sentezlenen ürünlerin büyük bir kısmında saflaştırma gerekmemektedir. Reaksiyon TLC ile kontrol edilip bittiğine karar verildikten sonra bir miktar su eklenerek durdurulur ve su ile basit süzme işlemi yapılır. Son kalan başlangıç maddeleri de çok az olduklarından dolayı kolaylıkla su ile süzüntüye geçmektedir. Kurutma kağıdında kurutulan ürün uygun β -aminoketon bileşiği olmaktadır. Çalışmaların sonucunda elde edilen ürünlere ait tablo Çizelge 6.5' te gösterilmiştir.

Çizelge 6. 5 Triton X 100 ile yapılan sentezler

Ürün	R	R ¹	Zaman (Saat)	Verim (%)	Anti/sin Oranı
Bileşik 9		-CH ₃	2	65	83:17
Bileşik 10		-CH ₃	1	79	95:5
Bileşik 11		-CH ₃	1	82	86:14
Bileşik 12		-CH ₃	2	68	63:37
Bileşik 13		-CH ₃	2	64	93:7
Bileşik 14		-CH ₂ CN	2	56	89:11

Yapılan denemeler sonucunda bazı aldehitler magnetin dönmesini engelleyerek, yapışarak vb. sorunlar ile reaksiyonun oluşmamasını sağlamaktadır. 4-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-hidroksibenzaldehit ile yapılan denemelerde uygun β -aminoketon bileşikleri sentezlenememiştir.

Sterik engelli aldehitlerden 2-nitrobenzaldehit, 2,4-diklorobenzaldehit ile yapılan Mannich reaksiyonlarında ise sikloheksanon reaksiyona girmemiş, sadece uygun schiff bazları oluşmuştur ve Şekil 5.91' de gösterilmiştir. Bu schiff bazları literatürde belirtilen yöntemlere göre daha kısa bir zamanda sentezlenmiş ve verimleri oldukça yüksek olarak gerçekleşmiştir.

Çalışmalarımızın son aşamasında benzaldehit, *p*-toluidin ve sikoheksanonun bizmut triflat katalizli direkt tip Mannich reaksiyonu mikrodalga destekli olarak denenmiştir. Çalışmada kullanılan mikrodalga cihazı ile ilgili olarak kullanılan aparatların oldukça büyük olması bakımından reaksiyon büyük miktarda başlangıç maddeleri ve oldukça fazla miktarda su kullanılarak çalışılmıştır. İlk denememizde serbest olarak yapılan çalışmada oldukça hızlı yükselen sıcaklıktan dolayı sorun yaşanmıştır. Literatürde verilen 350 watt gücünde ki çalışmalar yüksek ısıtma sonucu oluşan ürünlerdir. Bu ısıtmaya ise 1,5 dk içinde ulaşılmaktadır.

Çalışmamızı reaksiyon içerisinde su bulunmasından dolayı kademeli olarak yükselterek tekrarladık ve deneyimler sonucu 100 °C sıcaklığı geçmeyecek şekilde tekrar tasarladık. Ayrıca 50 watt sınırlı 40 °C gibi düşük oda sıcaklığına yakın denemeler de gerçekleştirdik. Tek bir noktadan gelen ışına sabitlenen balonda yapılan çalışmalarda bir çökelme oluşmadığı gibi reaksiyon sonucunda yapılan saflaştırma işlemlerinden beklenen ürün de oluşmamıştır. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonumuz mikrodalga altında 40 °C' de gerçekleşmemiştir. Reaksiyon ortamı su içerdiğinden dolayı 100 °C sıcaklık geçilememiştir.

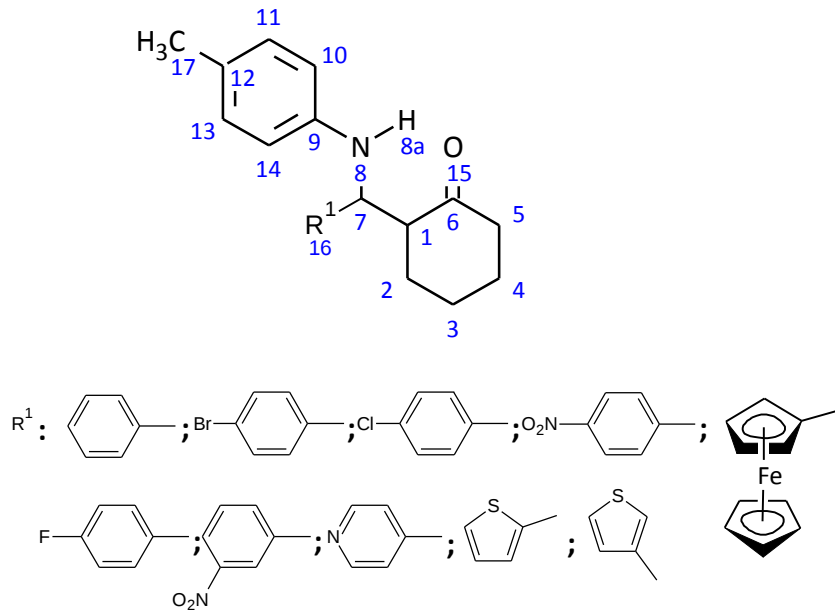
Dielektrik sabiti büyük olan maddeler mikrodalgayı daha iyi absorbe ederler ve kolayca ısınırlar. Dolayısıyla su ile reaksiyonların gerçekleşmesi zorlaşmaktadır ve çalışmalarda bu yüzden susuz ortam daha çok denenmektedir. Alternatif çözücülerin de çok fazla denenmediği aynı nedenden ötürüdür. Çözücülerin kaynama noktalarına çok hızlı ulaşması yüzünden de diğer çözücüler çok tercih edilmemektedir ve dolaylı olarak reaksiyonlar susuz ve çözücsüz ortamlarda gerçekleştirilmektedir ya da özel malzemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu kapsamda yeşil kimya sentezlerine uygun olan mikrodalga destekli reaksiyonlarda geriye kalan tek olasılık susuz ve çözücüsüz ortamlarda reaksiyonları gerçekleştirmektir [48].

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılabilmeleri için FTIR, NMR, MS spektroskopisi yöntemlerinden ve elementel analiz sonuçlarından yararlanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik -NH ve -CO bandlarının, yapıda bulunan aril- ya da hetaril- substituentlerin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir.

Bazı bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullandığımız 4-aminobenzil siyanürde bulunan C-N arasındaki üçlü bağ 2200 cm^{-1} de band vermektedir.



Şekil 6. 6 Ürünlerin genel gösterimi

FTIR Spektroskopisi ile elde edilen ön bilginin ardından, β -aminoketon bileşiklerinin alınan ^1H NMR spektrumlarında, -NH ve -NH bağlı -CH piklerinin gözlenmesi reaksiyonunun gerçekleştiğinin kanıtıdır. NH piki genel olarak 4.83-5.96 ppm civarında gözükmemektedir ve komşu 7 nolu karbona bağlı protondan dolayı dublet yarıllma vermektedir. 7 nolu karbonun protonu ise 3.55-4.92 ppm civarında, hem -NH (8a)

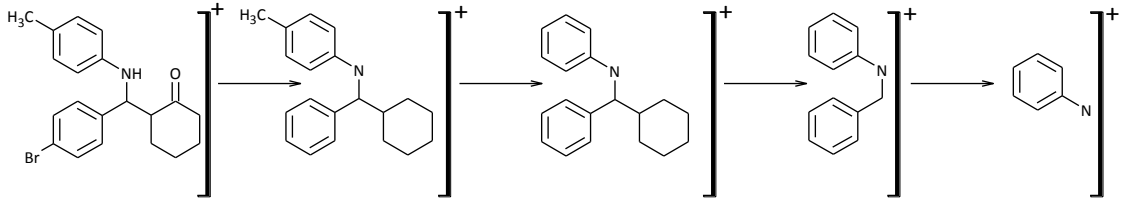
protonundan hemde komşusu sikloheksanona bağlandığı 1 nolu karbonunun protonundan dolayı triplet yarılma vermektedir. Sikloheksanona ait olan 2, 3 ve 4 nolu karbonlarına bağlı olan 6 proton, 1.19-2.04 ppm civarında multipler şeklinde birbiri içine geçmiş olarak gözükmemektedir. 2.34-2.38 ppm civarında 17 nolu karbona ait protonlar singlet vermiştir. Sikloheksanonun karbonil grubuna komşu 5 nolu karbonun protonları 2.20-2.47 ppm civarında, 1 nolu karbonun protonu ise 2.62-2.86 ppm civarında görülmektedir. Sübstitüent etkisine bağlı olarak aromatik gruplarımızda simetri olduğundan dolayı özdeş protonlarımız 6.14-8.76 ppm civarında bulunan 2H seviyesindeki dublet pikler olarak karşımıza çıkmaktadır.

^1H NMR sonuçlarına ek olarak bileşiklerde -NH pikinin yeri net olarak belirlenebilmesi için D_2O yıkaması da yapılmıştır. Alınan sonuçlarda -NH kısmındaki proton, dötoro ile yer değiştirmektedir ve bu sayede 4.84-5.96 ppm civarında karşılaştığımız -NH pikimiz ya kaybolmaktadır ya da integrasyonu azalarak karşımıza çıkmaktadır.

Sentezlen tüm β -aminoketon bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumu alınmıştır. Genel olarak yukarı alanda sikloheksanon halkasına ait olan 2, 3, 4 nolu karbonlar 20-50 ppm aralığında gözükmemektedirler. Burada karbonil grubuna yakın 1 ve 5 karbonları ise diğer karbonlara göre biraz daha aşağı alanda çıkmaktadır. Yine sikloheksanonun karbonile bağlı 15 nolu karbonu spektrumun en aşağı alanında 210 ppm civarında ortaya çıkmaktadır. 7 nolu karbon 60 ppm civarına yakın rezonans olur. 17 nolu karbon ise 20 ppm civarında gözlenmektedir. Substituent etkisinden dolayı aromatik halkalar için simetri söz konusu olduğundan dolayı aromatik karbonlar özdeş olarak karşımıza 110-140 ppm aralığında çıkarlar. Yine aromatik bölge de aldehitten gelen karbonlarımız bu bölgede gözükmemektedir. Örnek olarak, 20 karbonlu **Bileşik 1** için 16 karbon pikinin gözükmesinin nedeni bu olmaktadır.

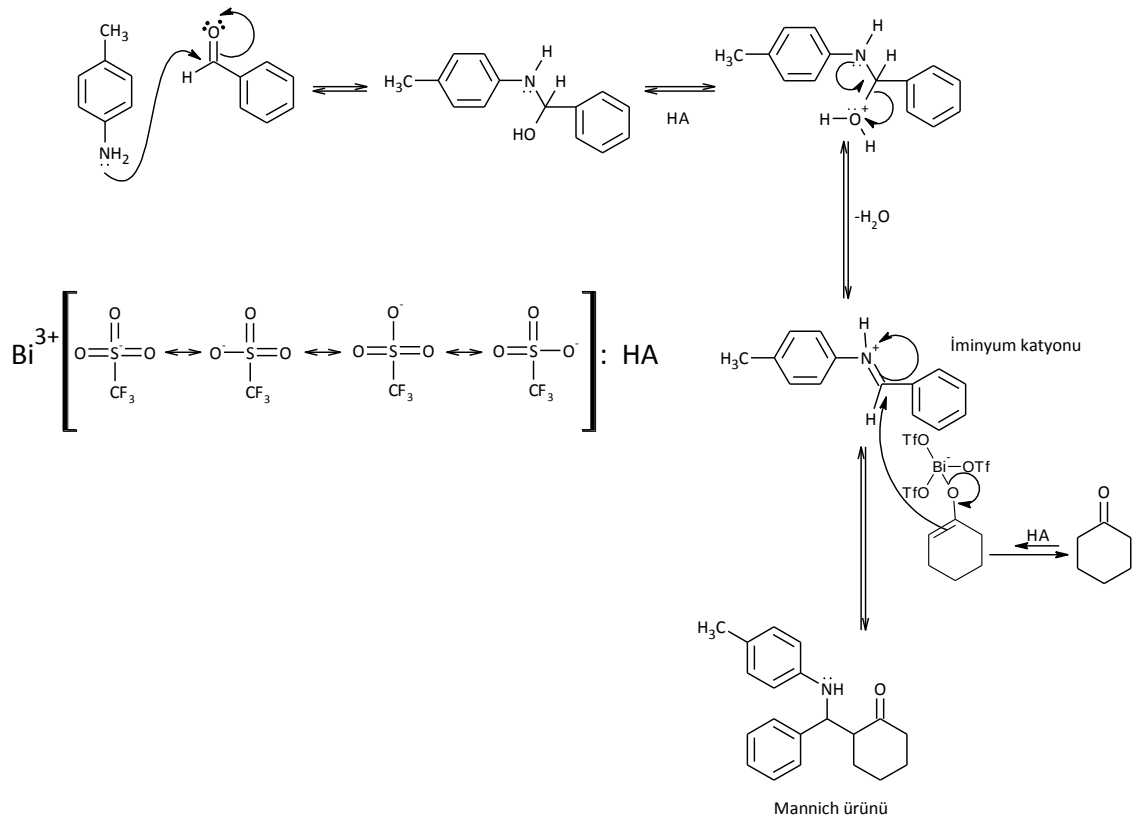
Yapılara kesinlik kazandırmak için alınan kütle spektrumlarında, sentezlenen tüm bileşikler için uygun M^+ piki gözlenmiştir. Şekil 6.7' de **Bileşik 1** yapısının kütle parçalanması detaylı olarak gösterilmiştir. Parçalanma sikloheksanon halkasına bağlı karbonil grubunun ve aldehitimize bağlı substitüentin kopmasıyla başlamış sonrasında p-toluidine ait metil grubunun kopmasıyla devam etmiştir. N atomuna bağlı kalan 3 halkadan aromatik olmayan sikloheksan yapısı öncelikle kopmuştur. Aromatik

halkalardan ise aldehit grubundan gelen benzen halkası –CH grubu ile birlikte ayrılmış ve azota bağlı aromatik halka ile sonlanmıştır.



Şekil 6. 7 Bileşik 1 için kütle parçalanmasının detaylı gösterimi

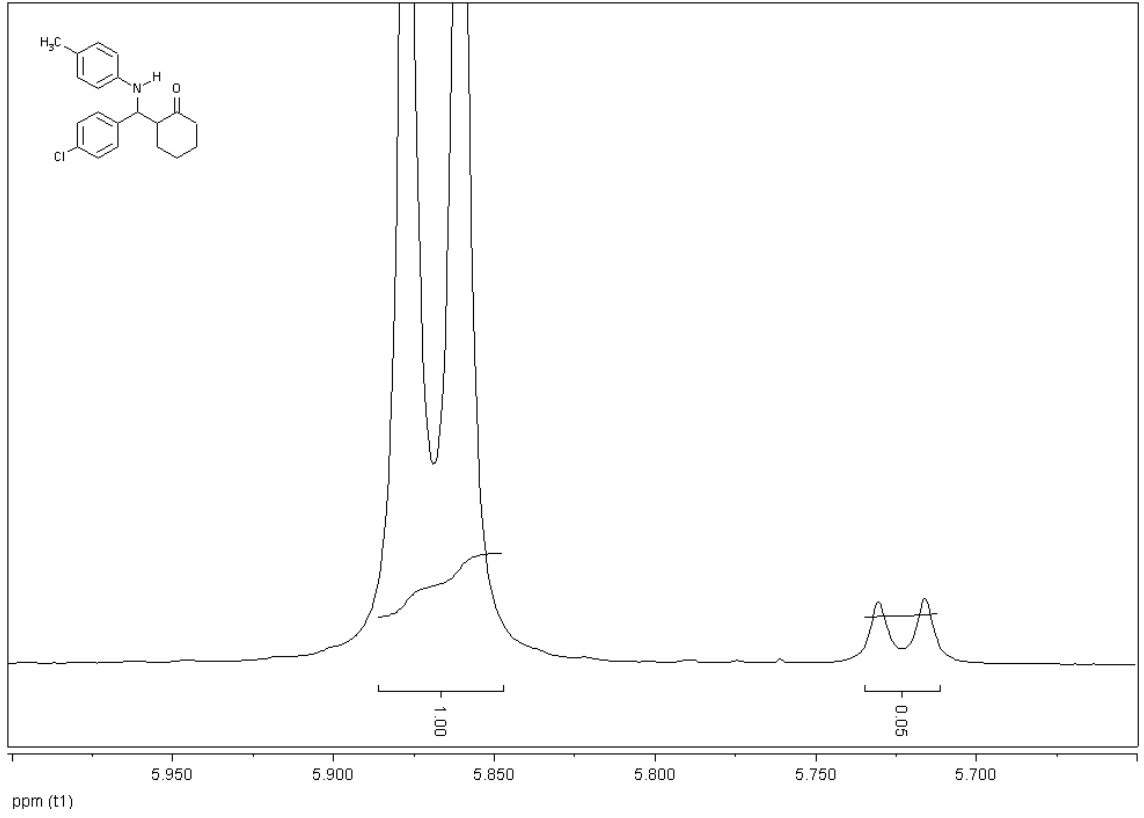
Üç bileşenli direkt tip Mannich reaksiyonu asit katalizli olarak gerçekleşmiştir. Direkt tip Mannich reaksiyonu, aminin azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin yardımıyla aldehitin karbonil karbonuna saldırısı ile başlar. Bu tepkime sonucunda bir yarı-aminal oluşur. Bizmut triflatın sulu çözeltisinin sağladığı asidik ortamda yarı-aminal bir mol su kaybederek iminyum katyonunu oluşturur. Sikloheksanonun karbonil grubu ile α -karbonu arasında asidik ortam sayesinde sınırlı enol oluşumu söz konusudur. Sikloheksanondan oluşan enol formunun çift bağında bulunan π -elektronlarının iminyum katyonunun karbonuyla yeni C-C bağı oluşturması ile uygun Mannich ürünü olan β -aminoketon bileşiği sentezlenir. Şekil 6.8' de olası reaksiyon mekanizması ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 6. 8 Mannich reaksiyonu mekanizması

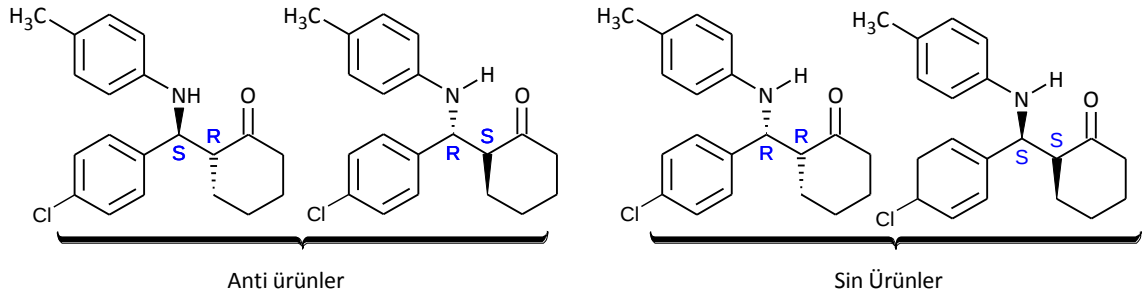
Sentezlenen β -aminoketon bileşiklerinin 2 tane stereomerkez atomu olduğundan dolayı polarimetri ölçümleri İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü'nde yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çevirme açısı "0" bulunduğundan dolayı ürünlerin rasemik karışım olduğu anlaşılmıştır.

Ancak anti/sin oranları mevcuttur ve yüzdesi ^1H NMR spektrumundan Şekil 6.9' da gösterilen integrasyon değerlerinden hesaplanmaktadır.



Şekil 6. 9 Bileşik 10 için anti/sin oranının gösterilmesi

Mannich reaksiyonu sonucunda oluşabilen ürünlerin tümü Şekil 6.10' da gösterilmiştir.



Şekil 6. 10 Bileşik 10 için tüm anti/sin ürünlerinin gösterilmesi

Elde edilen yeni bileşiklerin biyolojik araştırmaları yapılmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda Erzurum Atatürk Üniversitesi Biyoloji bölümünden Sayın Prof. Dr. Medine Gllce ve ekibi ile ortak bir çalışma içerisine girilmiştir.

alışmalar mutajenik ve anti-mutajenik özellikleri kapsamaktadır. Bu alışma laboratuvar ortamında bakteriler tarafından oldukça hızlı sonuçlar vermektedir ve anti-tümör çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Yapılan modern çalışmalar öncelikle bakterileri kapsamaktadır ve aşama aşama ilerleyerek sırasıyla hayvan üzerinde denemelerden sonra maddelerin ilaç olması yolunda ilerlemektedir.

Çalışmalarımızın ilk aşamasında grubumuzla yaptığımız maddelerin mutajenik ve anti-mutajenik etkileri araştırılmış ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Yeni β -aminoketon bileşiklerinden iki tanesi, daha önceki çalışmalarımızda sentezlediğimiz oksazin ve dihidropiridin bileşikleri ile karşılaştırmalı olarak 2 bakteri ortamında incelenmiştir.

Yapılan karşılaştırma sonucunda hiçbir bileşik mutajenik etki göstermezken, tümü orta seviyede anti-mutajenik etki göstermiştir. % 40 ve üzerinde olan sonuçların orta seviyede kabul edildiği çalışma da, *E.coli WP2uvrA* bakterisiyle **Bileşik 5'** in 0.01 mg/petri konsantrasyonu % 51,57 etki gösterirken, **Bileşik 4'** n 1 mg/petri konsantrasyonu % 58,83 etki göstererek en iyi 2. ve 3. sonuçları ortaya koymuşlardır [127].

Bir diğer yapılan çalışma da ise, **Bileşik 1** ve **Bileşik 3** için mutajenik ve anti-mutajenik etkisi benzer şekilde araştırılmıştır. Her iki bileşikte mutajenik etki göstermemişlerdir. Ancak anti-mutajenik etki konusunda orta seviyede başarılı olmuşturlar. *E.coli WP2uvrA* bakterisiyle **Bileşik 1'** in 0.5 mg/petri konsantrasyonu % 30,6 etki gösterirken, **Bileşik 3'** n 1,5 mg/petri konsatrasyonu % 47,5 etki göstererek en iyi sonucu ortaya koymuşlardır. Çalışmanın *S. typhimurium TA1537* bakterisiyle yapılan kısmında ise **Bileşik 1'** in 1,5 mg/petri konsantrasyonu % 49,1 etki gösterirken, **Bileşik 3'** n 2,5 mg/petri konsantrasyonu % 52,1 etki göstermiştir ve çalışmanın en iyi sonuçlarını ortaya koymuşlardır [128].

Ultrasound yöntemi ile sentezlediğimiz **Bileşik 1** ile **Bileşik 7** arasındaki tüm bileşiklerin mutajenik ve anti-mutajenik çalışmaları tamamlanmıştır.

Ayrıca bu bileşikler Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi' ne anti-tümör çalışmaları için gönderilmiştir. Benzer şekilde bakteri ortamında yapılan çalışmalarda bileşiklerimizin renklerinden dolayı uyguladıkları yöntem ile anti-tümör çalışmaları tamamlanamamıştır ve anti-tümör etkisi tespiti henüz yapılamamıştır.

Sadece Mannich reaksiyonu için değil diğer tüm reaksiyonlar için yeni, yeşil ve modern yöntemlerin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Reaksiyon sürelerinin kısaltılması ve verimlerin arttırılması tüm çalışmalarda her zaman güncelliğini korumaktadır. Ürünlerin yeşil kimyaya uygun sentezi günümüzün en çok çalışılan konularındandır.

Disiplinler arası çalışmalar kapsamında analitik, anorganik ve fiziko kimyacıların ihtiyaç duyduğu moleküllerin sentezlenmesi önemlidir. Bu kapsamda analitik kimyacıların ihtiyaç duyduğu ligand olabilecek N, S ve O atomlarından bağlanabilecek maddeler sentezlenmeye çalışılmış, özellikle **Bileşik 2**, **Bileşik 6** ve **Bileşik 14'** de bulunan –CN kısmından bağlanabileceği düşünülen bileşikler sentezlenmiştir. Ayrıca bu tarz bileşiklerin bu avantajı sayesinde anorganik kimyacıların ilgi duyduğu *porfirozin* halkaları için de iyi bir başlangıç maddesidir.

Sonuç olarak, direkt tip Mannich reaksiyonu 4 farklı yöntem ile bizmut triflat katalizli olarak gerçekleştirilmiştir. Böylece başlangıç maddelerine uygun olarak biyolojik aktif olan β -aminoketon bileşikleri sentezlenmiştir. Tüm ürünler için spektroskopik çalışmalar tamamlanmış, verimleri ve reaksiyon süreleri karşılaştırılmıştır. Buna göre klasik yöntem ile yapılan sentezler uzun reaksiyon süresi gerektirmektedir ve verimleri diğer yöntemlere göre düşüktür. Ultrasound destekli yöntem ile kısa reaksiyon süresinde yüksek verim ve anti seçicilik sağlanmıştır. Triton X 100 sulu miselli ortamda gerçekleştirilen Mannich reaksiyonu sonucunda, klasik yöntemle göre daha iyi sonuçlar elde edilmesine rağmen ultrasound yöntemine göre biraz düşük verim ve seçicilik elde edilmiştir. Mikrodalga destekli yöntem ile yapılan çalışmalarda yeterli sonuçlar alınamamıştır.

Çalışmamız boyunca sentezlenen bileşikler için reaksiyon süreleri 1-48 saat arasında, reaksiyon verimleri % 38 - % 91 arasında ve anti seçicilik oranları % 63 - % 99 arasında değişmektedir.

Klasik ve ultrasound destekli yöntemler ile sentezlenen bileşikler için mutajenik özellikler araştırılmıştır. Bu bileşiklerin tümü mutajenik özellik göstermezken, hatırı sayılır anti-mutajenik etki göstermişlerdir.

KAYNAKLAR

- [1] Khan, A.T., Parvin, T. ve Choudhury, L.H., (2008). "Bromodimethylsulfonium Bromide Catalyzed Three-Component Mannich-Type Reactions", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 834-839.
- [2] Choudhury, L.H. ve Parvin, T., (2011). "Recent Advances in The Chemistry of Imine-Based Multicomponent Reactions (MCRs)", *Tetrahedron*, 67:8213-8228.
- [3] Kobayashi, S. ve Ishitani, H., (1999). "Catalytic Enantioselective Addition to Imines", *Chemical Reviews*, 99:1069-1094.
- [4] Müller, R., Goesmann, H. ve Waldmann, H., (1999). "N,N-Phthaloylamino Acids As Chiral Auxiliaries in Asymmetric Mannich-Type Reactions", *Angewandte Chemie - International Edition*, 38:184-187.
- [5] Arend, M., Westermann, B. ve Risch, N., (1998). "Modern Variants of the Mannich Reaction", *Angewandte Chemie - International Edition*, 37:1044-1070.
- [6] Yi, W.B. ve Cai, C., (2006). "Mannich-Type Reactions of Aromatic Aldehydes, Anilines, and Methyl Ketones in Fluorous Biphasic Systems Created By Rare Earth (III) Perfluorooctane Sulfonates Catalysts in Fluorous Media", *Journal of Fluorine Chemistry*, 127:1515-1521.
- [7] Wang, R., Li, B.g., Huang, T.k., Shi, L. ve Lu, X.x., (2007). "NbCl₅-Catalyzed One-Pot Mannich-Type Reaction: Three Component Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds", *Tetrahedron Letters*, 48:2071-2073.
- [8] Akiyama, T., Matsuda, K. ve Fuchibe, K., (2005). "HCl-Catalyzed Stereoselective Mannich Reaction in H₂O-SDS System", *Synlett*:322-324.

- [9] Li, Z., Ma, X., Liu, J., Feng, X., Tian, G. ve Zhu, A., (2007). "Silica-Supported Aluminum Chloride: A Recyclable and Reusable Catalyst For One-Pot Three-Component Mannich-Type Reactions", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 272:132-135.
- [10] Notz, W., Tanaka, F., Watanabe, S., Chowdari, N.S., Turner, J.M., Thayumanavan, R. ve Barbas, C.F., 3rd, (2003). "The Direct Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction: Unmodified Aldehydes As Nucleophiles", *Journal of Organic Chemistry*, 68:9624-9634.
- [11] Kobayashi, S., Ishitani, H., Komiyama, S., Oniciu, D.C. ve Katritzky, A.R., (1996). "A Novel Mannich-Type Reaction: Lanthanide Triflate-Catalyzed Reactions of N-(A-Aminoalkyl)Benzotriazoles with Silyl Enolates", *Tetrahedron Letters*, 37:3731-3734.
- [12] Kobayashi, S., Moriwaki, M., Akiyama, R., Suzuki, S. ve Hachiya, I., (1996). "Parallel Synthesis Using Mannich-Type Three-Component Reactions and "Field Synthesis" for The Construction of An Amino Alcohol Library", *Tetrahedron Letters*, 37:7783-7786.
- [13] Kobayashi, S., Busujima, T. ve Nagayama, S., (1999). "Ln(OTf)₃- or Cu(OTf)₂-Catalyzed Mannich-Type Reactions of Aldehydes, Amines and Silyl Enolates in Micellar Systems. Facile Synthesis of β -Amino Ketones and Esters in Water", *Synlett*, 1999:545,546.
- [14] Manabe, K. ve Kobayashi, S., (1999). "Mannich-Type Reactions of Aldehydes, Amines, and Ketones in a Colloidal Dispersion System Created by a Bronsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water", *Organic Letters*, 1:1965-1967.
- [15] Manabe, K., Mori, Y. ve Kobayashi, S., (2001). "Three-Component Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions Catalyzed By A Brønsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water", *Tetrahedron*, 57:2537-2544.
- [16] Kobayashi, S., Hamada, T. ve Manabe, K., (2002). "The Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reactions in Aqueous Media", *Journal of the American Chemical Society*, 124:5640-5641.

- [17] Kobayashi, S., Sugiura, M., Kitagawa, H. ve Lam, W.W.L., (2002). "Rare-Earth Metal Triflates in Organic Synthesis", *Chemical Reviews*, 102:2227-2302.
- [18] Manabe, K., Iimura, S., Sun, X.M. ve Kobayashi, S., (2002). "Dehydration Reactions in Water. Brønsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst For Ester, Ether, Thioether, and Dithioacetal Formation in Water", *Journal of the American Chemical Society*, 124:11971-11978.
- [19] Loncaric, C., Manabe, K. ve Kobayashi, S., (2003). "Mannich-Type Reactions Catalyzed by Neutral Salts in Water", *Advanced Synthesis & Catalysis*, 345:1187-1189.
- [20] Kobayashi, S., Ueno, M., Saito, S., Mizuki, Y., Ishitani, H. ve Yamashita, Y., (2004). "Air-Stable, Storable, and Highly Efficient Chiral Zirconium Catalysts For Enantioselective Mannich-Type, Aza Diels-Alder, Aldol, and Hetero Diels-Alder Reactions", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101:5476-5481.
- [21] Kobayashi, S., Yazaki, R., Seki, K. ve Ueno, M., (2007). "An Air-Stable Chiral Hf-Based Catalyst For Asymmetric Mannich-Type Reactions", *Tetrahedron*, 63:8425-8429.
- [22] Ollevier, T., Nadeau, E. ve Guay-Bégin, A.-A., (2006). "Direct-Type Catalytic Three-Component Mannich Reaction in Aqueous Media", *Tetrahedron Letters*, 47:8351-8354.
- [23] Ollevier, T. ve Nadeau, E., (2008). "Microwave-Enhanced Bismuth Triflate-Catalyzed Epoxide Opening with Aliphatic Amines", *Tetrahedron Letters*, 49:1546-1550.
- [24] Krief, A., Ollevier, T., Swinnen, D., Norberg, B., Baudoux, G. ve Evrard, G., (1998). "Synthesis and Absolute Structure Determination of Camphanoate Derivatives of Five Bicyclo[3.1.0]Hexane Compounds", *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 54:392-398.
- [25] Krief, A., Dumont, W., Markó, I.E., Murphy, F., Vanherck, J.C., Duval, R., Ollevier, T. ve Abel, U., (1998). "Preparation and Synthetic Utility of 2-

Methylselenomethyl Allyl Methyl Selenide. A valuable Precursor to 2-silylmethylallyllithiums", *Synlett*:1219-1222.

- [26] Charette, A.B., Wurz, R.P. ve Ollevier, T., (2000). "Trifluoromethanesulfonyl Azide: A Powerful Reagent For The Preparation of α -nitro- α -diazocarbonyl Derivatives", *Journal of Organic Chemistry*, 65:9252-9254.
- [27] Charette, A.B., Wurz, R.P. ve Ollevier, T., (2002). "Synthesis of α -nitro- α -Diazocarbonyl Derivatives and Their Applications in The Cyclopropanation of Alkenes and in O - H Insertion Reactions", *Helvetica Chimica Acta*, 85:4468-4484.
- [28] Ollevier, T. ve Lavie-Compin, G., (2002). "An Efficient Method For The Ring Opening of Epoxides with Aromatic Amines Catalyzed By Bismuth Trichloride", *Tetrahedron Letters*, 43:7891-7893.
- [29] Ollevier, T. ve Ba, T., (2003). "Highly Efficient Three-Component Synthesis of Protected Homoallylic Amines By Bismuth Triflate-Catalyzed Allylation of Aldimines", *Tetrahedron Letters*, 44:9003-9005.
- [30] Ollevier, T., Desyroy, V., Asim, M. ve Brochu, M.-C., (2004). "Bismuth Triflate-Catalyzed Fries Rearrangement of Aryl Acetates", *Synlett*:2794-2796.
- [31] Ollevier, T. ve Nadeau, E., (2004). "Bismuth Triflate-Catalyzed Three-Component Mannich-Type Reaction", *Journal of Organic Chemistry*, 69:9292-9295.
- [32] Ollevier, T., Desyroy, V., Asim, M. ve Brochu, M.C., (2004). "Bismuth Triflate-Catalyzed Fries Rearrangement of Aryl Acetates", *Synlett*:2794-2796.
- [33] Ollevier, T. ve Lavie-Compin, G., (2004). "Bismuth Triflate-Catalyzed Mild And Efficient Epoxide Opening By Aromatic Amines Under Aqueous Conditions", *Tetrahedron Letters*, 45:49-52.
- [34] Ollevier, T. ve Mwene-Mbeja, T., (2006). "Bismuth Triflate Catalyzed [1,3] Rearrangement of Aryl 3-Methylbut-2-enyl Ethers", *Synthesis*, 2006:3963-3966.
- [35] Ollevier, T., Nadeau, E. ve Eguillon, J.-C., (2006). "The First Catalytic Mannich-Type Reaction of N-Alkoxy-carbonylamino Sulfones with Silyl Enolates", *Advanced Synthesis & Catalysis*, 348:2080-2084.

- [36] Ollevier, T. ve Mwene-Mbeja, T.M., (2006). "Bismuth Triflate Catalyzed Claisen Rearrangement of Allyl Naphthyl Ethers", *Tetrahedron Letters*, 47:4051-4055.
- [37] Ollevier, T., Desyroy, V., Debailleul, B. ve Vaur, S., (2006). "Erratum: Bismuth Triflate Catalyzed Mukaiyama Aldol Reaction in An ionic Liquid", *European Journal of Organic Chemistry*:1061.
- [38] Ollevier, T. ve Nadeau, E., (2006). "Synthesis of β -Amino Esters By Bismuth Triflate Catalyzed Three-Component Mannich-Type Reaction", *Synlett*:219-222.
- [39] Ollevier, T. ve Nadeau, E., (2007). "An Efficient and Mild Bismuth Triflate-Catalysed Three-Component Mannich-Type Reaction", *Org Biomol Chem*, 5:3126-3134.
- [40] Ollevier, T. ve Li, Z., (2007). "Bismuth Triflate Catalyzed Allylation of Aldehydes with Allylstannane Under Microwave Assistance", *European Journal of Organic Chemistry*, 5665-5668.
- [41] Ollevier, T., Desyroy, V. ve Nadeau, E., (2007). "Recent Advances in Bismuth Mediated Aldol and Mannich Reactions", *Arkivoc*, 2007:10-20.
- [42] Luche, J.L., (1997). "A Few Questions on The Sonochemistry of Solutions", *Ultrasonic Sonochemistry*, 4:211-215.
- [43] Pétrier, C. ve Luche, J.L., (1985). "Allylzinc Reagent Additions in Aqueous Media", *Journal of Organic Chemistry*, 50:910-912.
- [44] Vinatoru, M., Bartha, E., Badea, F. ve Luche, J.L., (1998). "Sonochemical and Thermal Redox Reactions of Triphenylmethane and Triphenylmethyl Carbinol in Nitrobenzene", *Ultrasonic Sonochemistry*, 5:27-31.
- [45] Ando, T., Kimura, T., Fujita, M., Levêque, J.-M. ve Luche, J.-L., (2001). "Scavenging of The Radical Species Formed in The Sonochemical Excitation of Styrenes", *Tetrahedron Letters*, 42:6865-6867.
- [46] Meciarova, M., Toma, S. ve Luche, J.-L., (2001). "The Sonochemical Arylation of Malonic Esters Mediated By Manganese Triacetate", *Ultrasonic Sonochemistry*, 8:119-122.

- [47] Cabello, N., Cintas, P. ve Luche, J.-L., (2003). "Sonochemical Effects in The Additions of Furan to Masked Ortho-Benzoquinones", *Ultrasonic Sonochemistry*, 10:25-31.
- [48] Sankappa Rai, U., Isloor, A.M., Shetty, P., Isloor, N., Malladi, S. ve Fun, H.-K., (2010). "Synthesis and Biological Evaluation of Aminoketones", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45:6090-6094.
- [49] Kappe, C.O. ve Dallinger, D., (2009). "Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis: Highlights From The 2004-2008 Literature", *Mol Divers*, 13:71-193.
- [50] Dallinger, D. ve Kappe, C.O., (2007). "Microwave-Assisted Synthesis in Water As Solvent", *Chemical Reviews*, 107:2563-2591.
- [51] Dong, X., Liu, T., Chen, J., Ying, H. ve Hu, Y., (2009). "Microwave-Assisted Mannich Reaction of 2-Hydroxy-chalcones", *Synthetic Communications*, 39:733-742.
- [52] Liang, M., Saiz, C., Pizzo, C. ve Wipf, P., (2009). "Synthesis of Pyrrolo[1,3]Diazepines By A Dipolar Cycloaddition - Retro-Mannich Domino Reaction", *Tetrahedron Letters*, 50:6810-6813.
- [53] Szatmári, I., Lázár, L. ve Fülöp, F., (2006). "Microwave-assisted, Solvent-Free Synthesis of 1-(α - or β -Hydroxynaphthyl)-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines By The Mannich Reaction", *Tetrahedron Letters*, 47:3881-3883.
- [54] Rodriguez, B. ve Bolm, C., (2006). "Thermal Effects in The Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction", *Journal of Organic Chemistry*, 71:2888-2891.
- [55] McLean, N.J., Tye, H. ve Whittaker, M., (2004). "Microwave Assisted Petasis Boronic-Mannich Reactions", *Tetrahedron Letters*, 45:993-995.
- [56] Lu, G.-p. ve Cai, C., (2010). "Mannich Reactions Catalyzed By Perchloric Acid in Triton X10 Aqueous Micelles", *Catalysis Communications*, 11:745-748.
- [57] Kumar, A., Gupta, M.K. ve Kumar, M., (2010). "Non-ionic Surfactant Catalyzed Synthesis of Betti Base in Water", *Tetrahedron Letters*, 51:1582-1584.

- [58] Mhaske, S.B. ve Argade, N.P., (2006). "The Chemistry of Recently Isolated Naturally Occurring Quinazolinone Alkaloids", *Tetrahedron*, 62:9787-9826.
- [59] Varma, R.S. ve Nobles, W.L., (1968). "Antibacterial and Antifungal Activity of Certain B-Aminoketones", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57:1801-1803.
- [60] Gevorgyan, G.A., Isakhanyan, A.U., Papoyan, O.A. ve Tumadzhyan, A.E., (2003). "Synthesis, Antiinflammatory and Analgesic Activity of Hydrochlorides of β -Amino-Substituted Propiophenones", *ChemInform*, 34:111-111.
- [61] Isloor, A.M., Kalluraya, B. ve Sridhar Pai, K., (2010). "Synthesis, Characterization and Biological Activities of Some New Benzo[B]Thiophene Derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45:825-830.
- [62] Isloor, A.M., Kalluraya, B. ve Shetty, P., (2009). "Regioselective Reaction: Synthesis, Characterization and Pharmacological Studies of Some New Mannich Bases Derived From 1,2,4-Triazoles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44:3784-3787.
- [63] Chandrakantha, B., Shetty, P., Nambiyar, V., Isloor, N. ve Isloor, A.M., (2010). "Synthesis, Characterization and Biological Activity of Some New 1,3,4-Oxadiazole Bearing 2-Flouro-4-Methoxy Phenyl Moiety", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45:1206-1210.
- [64] Sankappa Rai, U., Isloor, A.M., shetty, P., Vijesh, A.M., Prabhu, N., Isloor, S., Thiageeswaran, M. ve Fun, H.-K., (2010). "Novel Chromeno [2,3-b]-Pyrimidine Derivatives As Potential Anti-Microbial Agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45:2695-2699.
- [65] Li, J., Tang, W., Lu, L. ve Su, W., (2008). "Strontium Triflate Catalyzed One-Pot Condensation of β -Naphthol, Aldehydes and Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds", *Tetrahedron Letters*, 49:7117-7120.
- [66] Josephsohn, N.S., Carswell, E.L., Snapper, M.L. ve Hoveyda, A.H., (2005). "Practical and Highly Enantioselective Synthesis of β -Alkynyl- β -amino Esters through Ag-Catalyzed Asymmetric Mannich Reactions of Silylketene Acetals and Alkynyl Imines", *Organic Letters*, 7:2711-2713.

- [67] Solomon, G. ve Fryhle, C., (2002). Organik Kimya 7. Basımdan Çeviri, Literatür Yayınları, İstanbul, TÜRKİYE.
- [68] Kidwai, M., Mishra, N.K., Bansal, V., Kumar, A. ve Mozumdar, S., (2009). "Novel One-Pot Cu-Nanoparticles-Catalyzed Mannich Reaction", Tetrahedron Letters, 50:1355-1358.
- [69] Manabe, K., Mori, Y. ve Kobayashi, S., (2001). "Three-Component Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions Catalyzed By A Bronsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water", Tetrahedron, 57:2537-2544.
- [70] Ibrahim, I. ve Cordova, A., (2006). "Direct Catalytic Asymmetric Anti-Selective Mannich-Type Reactions", Chem Commun (Camb):1760-1762.
- [71] Sahoo, S., Joseph, T. ve Halligudi, S.B., (2006). "Mannich Reaction in Brönsted Acidic Ionic Liquid: A Facile Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds", J. Mol. Catal. A: Chem., 244:179-182.
- [72] Kobayashi, S., Araki, M. ve Yasuda, M., (1995). "One-pot Synthesis of [beta]-Amino Esters From Aldehydes Using Lanthanide Triflate As A Catalyst", Tetrahedron Letters, 36:5773-5776.
- [73] Donelson, J.L., Gibbs, R.A. ve De, S.K., (2006). "An Efficient One-Pot Synthesis of Polyhydroquinoline Derivatives Through The Hantzsch Four Component Condensation", Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 256:309-311.
- [74] Pandey, G., Singh, R.P., Garg, A. ve Singh, V.K., (2005). "Synthesis of Mannich Type Products via A Three-Component Coupling Reaction", Tetrahedron Letters, 46:2137-2140.
- [75] Dudot, B., Chiaroni, A. ve Royer, J., (2000). "Yb(OTf)₃-Catalyzed Mannich-Type Reaction of A Chiral Non-Racemic Silyloxypyrrole", Tetrahedron Letters, 41:6355-6359.
- [76] Shi, M., Cui, S.-C. ve Liu, Y.-H., (2005). "Mannich-Type Reaction of (1-Methoxy-2-Methylpropenyloxy)Trimethylsilane with Arylaldehydes and Aromatic Amines Catalyzed By Perfluorinated Rare Earth Metal Salts in Fluorous Phase", Tetrahedron, 61:4965-4970.

- [77] Cella, R., (2009). "Ultrasound in Heterocycles Chemistry", *Tetrahedron*, 65:2619-2641.
- [78] Kantam, M.L., Rajasekhar, C.V., Gopikrishna, G., Rajender Reddy, K. ve Choudary, B.M., (2006). "Proline catalyzed Two-Component, Three-Component and Self-Asymmetric Mannich Reactions Promoted By Ultrasonic Conditions", *Tetrahedron Letters*, 47:5965-5967.
- [79] Chen, Z., Yakura, K., Matsunaga, S. ve Shibasaki, M., (2008). "Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of Beta-Keto Phosphonate Using A Dinuclear Ni²-Schiff Base Complex", *Organic Letters*, 10:3239-3242.
- [80] Sreedhar, B., Reddy, P.S., Prakash, B.V. ve Ravindra, A., (2005). "Ultrasound-Assisted Rapid and Efficient Synthesis of Propargylamines", *Tetrahedron Letters*, 46:7019-7022.
- [81] Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. ve Rousell, J., (1986). "The Use of Microwave Ovens For Rapid Organic Synthesis", *Tetrahedron Letters*, 27:279-282.
- [82] Loupy, A., Perreux, L., Liagre, M., Burle, K. ve Moneuse, M., (2001). "Reactivity and Selectivity Under Microwaves in Organic Chemistry. Relation with Medium Effects and Reaction Mechanisms", *Pure Applied Chemistry*, 73:161-166.
- [83] Taylor, M., Atri, B.S. ve Minhas, S., (2005). *Developments in Microwave Chemistry*, Evalueserve.
- [84] Welton, T., (1999). "Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis", *Chemical Reviews*, 99:2071-2084.
- [85] Zhao, H. ve Malhotra, S.V., (2002). "Applications of Ionic Liquids. Solvents for synthesis and catalysis", *Aldrichimia ACTA*, 35:75-83.
- [86] Lee, S.-G. ve Park, J.H., (2002). "Ytterbium(III) Triflate-Catalyzed One-Pot Mannich-Type Reaction in Ionic Liquids", *Bull. Korean Chem. Soc.*, 23:1367-1368.
- [87] Lee, Y.B., Gong, Y.-D., Kim, D.J., Ahn, C.-H., Kong, J.-Y. ve Kang, N.-S., (2012). "Synthesis, Anticancer Activity and Pharmacokinetic Analysis of 1-[(substituted 2-

- alkoxyquinoxalin-3-yl)aminocarbonyl]-4-(hetero)aryl]piperazine Derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20:1303-1309.
- [88] Martínez González, S., Hernández, A.I., Varela, C., Lorenzo, M., Ramos-Lima, F., Cendón, E., Cebrián, D., Aguirre, E., Gomez-Casero, E., Albarrán, M.I., Alfonso, P., García-Serelde, B., Mateos, G., Oyarzabal, J., Rabal, O., Mulero, F., Gonzalez-Granda, T., Link, W., Fominaya, J., Barbacid, M., Bischoff, J.R., Pizcueta, P., Blanco-Aparicio, C. ve Pastor, J., (2012). "Rapid Identification of ETP-46992, Orally Bioavailable PI3K Inhibitor, Selective Versus Mtor", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22:5208-5214.
- [89] McGarritty, J.F. ve Zanotti-Gerosa, A., (2010). "A Feasibility Study on The Synthesis of Phenylephrine via Ruthenium-Catalyzed Homogeneous Asymmetric Hydrogenation", *Tetrahedron: Asymmetry*, 21:2479-2486.
- [90] Simplício, A.L., Clancy, J.M. ve Gilmer, J.F., (2007). "β-Aminoketones as Prodrugs with pH-controlled Activation", *International Journal of Pharmaceutics*, 336:208-214.
- [91] Moser, P., (2008). Bupropion, In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York.
- [92] Weston, M.D., (2007). Efavirenz, In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York.
- [93] Hoover, D., (2007). Carbachol, In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York.
- [94] Scholar, E., (2007). Carisoprodol, In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York.
- [95] Davis, S., (2007). Flecainide, In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York.
- [96] Marsh, W., (2007). Milnacipran, In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York.

- [97] Rider, B.J., (2007). Mitomycine, In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York.
- [98] Enna, S.J. ve Bylund, D.B., (2007). SR27897, In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York.
- [99] Karadayi, M., (2010). Origanum Vulgare L. Ssp. Vulgare'den Elde Edilen Bazı Etken Maddelerin Ames/Salmonella Ve E. Coli Wp2 Test Sistemleri İle Mutajen Ve Antimutajen Özelliklerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- [100] Feil, R., Metzger D., (2007). Conditional Mutagenesis: An Approach to Disease Models, Springer, Germany.
- [101] Abdullaev, F.I., Riverón-Negrete, L., Caballero-Ortega, H., Manuel Hernández, J., Pérez-López, I., Pereda-Miranda, R. ve Espinosa-Aguirre, J.J., (2003). "Use of in Vitro Assays to Assess The Potential Antigenotoxic and Cytotoxic Effects of Saffron (*Crocus sativus* L.)", *Toxicology in Vitro*, 17:731-736.
- [102] Shukla, Y. ve Singh, M., (2007). "Cancer Preventive Properties of Ginger: A Brief Review", *Food and Chemical Toxicology*, 45:683-690.
- [103] Loh, D.S.Y., Er, H.M. ve Chen, Y.S., (2009). "Mutagenic and Antimutagenic Activities of Aqueous and Methanol Extracts of *Euphorbia hirta*", *Journal of Ethnopharmacology*, 126:406-414.
- [104] Kuru, M. ve Gözükar, S.E., (2001). Genetik, Palme Yayıncılık, Ankara.
- [105] Levin, D.E., Marnett, L.J. ve Ames, B.N., (1984). "Spontaneous and Mutagen-induced Deletions: Mechanistic Studies in *Salmonella* Tester Strain TA102", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81:4457-4461.
- [106] Brown, T.A., (2007). *Genomes 3*, Garland Science Publishing, New York, USA.
- [107] Öner, C., Sümer, S., Öner, R., Ögüş, A. ve Açıık, L., (2009). Genetik Kavramlar, Palme Yayıncılık, Ankara.
- [108] Stoltzfus, A., (2006). "Mutationism and The Dual Causation of Evolutionary Change", *Evolution & Development*, 8:304-317.

- [109] Oraler, G., (1990). Genetik, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, TÜRKİYE.
- [110] Bahçeci, Z., (2007). Moleküler Biyoloji, Göktuğ Basın Yayın Dağıtım ve Pazarlama, Amasya, TÜRKİYE.
- [111] Dayıoğlu, H. ve Doğru, Ü., (1997). Genetik, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Tesisi, Erzurum, TÜRKİYE.
- [112] Samejima, K., Kanazawa, K., Ashida, H. ve Danno, G.-i., (1995). "Luteolin: A Strong Antimutagen against Dietary Carcinogen, Trp-P-2, in Peppermint, Sage, and Thyme", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 43:410-414.
- [113] Mortelmans, K. ve Zeiger, E., (2000). "The Ames Salmonella/microsome Mutagenicity Assay", Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 455:29-60.
- [114] Mortelmans, K. ve Riccio, E.S., (2000). "The Bacterial Tryptophan Reverse Mutation Assay with Escherichia Coli WP2", Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 455:61-69.
- [115] Kirpnick, Z., Homiski, M., Rubitski, E., Repnevskaya, M., Howlett, N., Aubrecht, J. ve Schiestl, R.H., (2005). "Yeast DEL Assay Detects Clastogens", Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 582:116-134.
- [116] Maron, D.M. ve Ames, B.N., (1983). "Revised Methods For The Salmonella Mutagenicity Test", Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects, 113:173-215.
- [117] Shamberger, R.J., Corlett, C.L., Beaman, K.D. ve L. Kasten, B., (1979). "Antioxidants Reduce The Mutagenic Effect of Malonaldehyde and B-Propiolactone: Part IX, Antioxidants and Cancer", Mutation Research/Genetic Toxicology, 66:349-355.
- [118] Rosin, M.P. ve Stich, H.F., (1978). "The inhibitory Effect of Cysteine on The Mutagenic Activities of Several Carcinogens", Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects, 54:73-81.

- [119] Ramel, C., Alekperov, U.K., Ames, B.N., Kada, T. ve Wattenberg, L.W., (1986). "Inhibitors of Mutagenesis and Their Relevance to Carcinogenesis: Report By ICPEMC Expert Group on Antimutagens and Desmutagens", *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 168:47-65.
- [120] Victorin, K., Busk, L. ve Ahlborg, U.G., (1987). "Retinol (Vitamin A) Inhibits The Mutagenicity of O-Aminoazotoluene Activated By Liver Microsomes From Several Species in The Ames Test", *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 179:41-48.
- [121] Green, M.H.L. ve Muriel, W.J., (1976). "Mutagen testing using TRP+ reversion in *Escherichia coli*", *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 38:3-32.
- [122] Vázquez, M.Á., Landa, M., Reyes, L., Miranda, R., Tamariz, J. ve Delgado, F., (2004). "Infrared Irradiation: Effective Promoter in The Formation of N - Benzylideneanilines in the Absence of Solvent", *Synthetic Communications*, 34:2705-2718.
- [123] Huang, Z., Jin, H. ve Duan, D., (2002). "The Barbier Reaction of 1-Chloromethylbenzo- Triazole With Imines And Successive Elimination", *Synthetic Communications*, 32:565-570.
- [124] Ferlin, M.G., Chiarello, G., Antonucci, F., Caparrotta, L. ve Frolidi, G., (2002). "Mannich Bases of 3H-Pyrrolo[3,2-F]Quinoline Having Vasorelaxing Activity", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37:427-434.
- [125] Anastas, P.T. ve Warner, J.C., (1998). *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, New York.
- [126] Ozturkcan, S.A., Turhan, K. ve Turgut, Z., (2012). "Ultrasound-Assisted Rapid Synthesis Of Beta-Aminoketones with Direct-Type Catalytic Mannich Reaction Using Bismuth(III) Triflate in Aqueous Media at Room Temperature", *Chemical Papers*, 66:61-66.
- [127] Turhan, K., Ozturkcan, S.A., Turgut, Z., Karadayi, M. ve Gulluce, M., (2012). "Protective Properties of Five Newly Synthesized Cyclic Compounds Against

Sodium Azide and N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine Genotoxicity", *Toxicol Ind Health*, 28:605-613.

- [128] Ozturkcan, S.A., Turhan, K., Turgut, Z., Karadayi, M. ve Gulluce, M., (2012). "Antigenotoxic Properties of Two Newly Synthesized β -aminoketones Against N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and 9-aminoacridine-induced Mutagenesis", *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 26:258-263.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : S. Arda ÖZTÜRKCAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 23.10.1983 – Fatih/İSTANBUL
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : turkcana@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Organik Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2008
Lisans	Kimya	Dicle Üniversitesi	2005
Lise	Fen Bilimleri	Fahrettin Kerim Gökay Anadolu Lisesi	2001

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2012-...	İstanbul Adliyesi	Kimya/Petrokimya Bilirkişi
2008-...	Arda Eczanesi	Sorumlu Eleman
2005-2007	Yıldız Teknik Üniversitesi	Öğrenci Asistanlığı

YAYINLARI

Makale

1. Ozturkcan, S.A., Turhan, K. ve Turgut, Z., (2012). "Ultrasound-assisted rapid synthesis of beta-aminoketones with direct-type catalytic Mannich reaction using bismuth(III) triflate in aqueous media at room temperature", Chemical Papers, 66:61-66.
2. Turhan, K., Durukan, I., Ozturkcan, S.A. ve Turgut, Z., (2012). "Decolorization of textile basic dye in aqueous solution by ozone", Dyes and Pigments, 92:897-901.
3. Ozturkcan, S.A., Turhan, K., Turgut, Z., Karadayi, M. ve Gulluce, M., (2012). "Antigenotoxic properties of two newly synthesized β -aminoketones against N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and 9-aminoacridine-induced mutagenesis", Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 26:258-263.
4. Turhan, K., Ozturkcan, S.A. ve Turgut, Z., (2012). "Triflates Promoted One-Pot Synthesis of Functionalized Unsymmetrical New Dihydro-1h-Indeno[1,2-B]Pyridines Through Hantzsch Reaction under Ultrasonic Irradiation", Journal of the Chemical Society of Pakistan, 34:94-101.
5. Turhan, K., Ozturkcan, S.A., Turgut, Z., Karadayi, M. ve Gulluce, M., (2012). "Protective properties of five newly synthesized cyclic compounds against sodium azide and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine genotoxicity", Toxicol Ind Health, 28 (7):605-613.
6. Ozturkcan, S.A., Turhan, K. ve Turgut, Z., (2011). "Synthesis and Characterizations of New 1,3-Oxazine Derivatives", Journal of the Chemical Society of Pakistan, 33:939-944.
7. Ozturkcan, S. Arda ve Turgut Z., (2009). "1,3-Disubstitue-2,3-Dihidro-1H-Naft[1,3]Oksazin Bileşiklerinin Sentezi", Sigma Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, Araştırma Makalesi, 27:171-176.

Uluslararası Bildiri

1. Z. Turgut, S. Arda Ozturkcan, K. Turhan, M. Uluer, T.Y. Zeleke, "Ultrasound-Assisted Greener Synthesis of Naphthapyranes Derivatives", International Conference on Organic Synthesis (BOS 2012), Tallinn, Estonya, 2012.
2. S. Arda Ozturkcan, K. Turhan ve Z. Turgut, "Henry Reaction by Ultrasound-Assisted", International Conference on Materials and Technologies for Green Chemistry Jointly with Workshop of Cost Action CM0903 (UBIOCHEM-II), Tallinn-Estonya, 2011.
3. K. Turhan, S. Arda Ozturkcan ve Z. Turgut, "Ultrasound-Assisted Rapid synthesis of β -Amino Ketones with Direct Type Catalytic Mannich Reaction Using Bismuth Triflate in Aqueous Media at Room Temperature, International Conference on Materials and Technologies for Green Chemistry Jointly with Workshop of Cost Action CM0903 (UBIOCHEM-II), Tallinn-Estonia, 2011.
4. K. Turhan, S. Arda Ozturkcan ve Z. Turgut, "Mutagenic And Antimutagenic Activity Of Nitrogen And Oxygen Containing In Various New Substituted Cyclic Compounds", 4. IMMPC – 6. ISPC Joint Meeting, Ankara, 2010.
5. S. Arda Ozturkcan K. Turhan ve Z. Turgut, "Synthesis Of New B-Aminoketones", IMMPC – ISPC Joint Meeting, Ankara, 2010.
6. K. Turhan, S. Arda Ozturkcan ve Z. Turgut, "Triflate Catalyzed One-Pot Synthesis of Xanthenes and Spectroscopic Properties", AACD 2010, Lesvos-Yunanistan, 2010.
7. K. Turhan, S. Arda Ozturkcan ve Z. Turgut, "Structure Characterizations Of New Dihydropyridine Derivatives", AACD 2010, Lesvos-Yunanistan, 2010.
8. S. Arda Ozturkcan K. Turhan ve Z. Turgut, "Structure Analysis Of New Products By Mannich Reactions With Analytical Methods", AACD 2010, Lesvos-Yunanistan, 2010.
9. S. Arda Ozturkcan K. Turhan ve Z. Turgut, "Synthesis And Characterizations Of New 1,3-Oxazine Derivatives", AACD 2010, Lesvos-Yunanistan, 2010.

10. K. Turhan, S. Arda Ozturkcan ve Z. Turgut, "Removal of Color from Textile Wastewater Containing Azo Dye by Ozone", Paintistanbul 2010, İstanbul, 2010.
11. S. Arda Ozturkcan K. Turhan ve Z. Turgut, "Characterization of Newly Synthesized Drug Dye Material Oxazine Derivatives 1,3-Di(2-naphthyl)-2,3-dihydro-1H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazine, investigation of the effects of solvent and concentration with UV-Visible Spectrophotometer", Paintistanbul 2010, İstanbul, 2010.
12. K. Turhan, Z. Turgut, E. Pelit, A. Ozturkcan, S. Yılmaz, "İminoDiels-Alder Reactions with Rare Earth Metal Triflates", International Conference on Organic Chemistry (ICOC), Erzurum, 2007.

Ulusal Bildiri

1. Kadir Turhan, S. Arda Öztürkcan ve Zuhal Turgut, "Tekstil Endüstrisinde Kullanılan Boyar Maddelerin Atık Sularının Ozon ile Renginin Giderilmesinin Spektroskopik Yöntemle Belirlenmesi", 3. Fiziksel Kimya Günleri, Balıkesir, 2012.
2. Zuhal Turgut, S. Arda Öztürkcan ve Kadir Turhan, Mehmet Uluer, Tamrat Yimenu Zeleke, "Tek-kap Yöntemi ile Naftapiran Türevlerinin Sentezi", Uluslararası Katılımlı 25. Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, 2011.
3. Zuhal Turgut, S. Arda Öztürkcan ve Kadir Turhan, "Triton X-100 Sulu Misel Ortamda Bizmut Triflat Katalizörü Kullanarak Mannich Reaksiyonu ile β -Aminoketon Sentezi", Uluslararası Katılımlı 25. Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, 2011.
4. Kadir Turhan, S. Arda Öztürkcan ve Zuhal Turgut, "Henry (Nitroaldol) Reaksiyonlarının Farklı Ortamlarda Gerçekleştirilmesi", 24.Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, 2010.
5. S. Arda Öztürkcan, Kadir Turhan ve Zuhal Turgut, "Ksanten Bileşiklerinin Triflat Katalizli Tek-Kap Sentezi", 24.Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, 2010.

6. Zuhal Turgut, Kadir Turhan ve S. Arda Öztürkcan, "Hantzsch 1,4-Dihidropridin Bileşiklerinin Aromatikleştirilmesi, 23.Ulusal Kimya Kongresi, Sivas 2009.
7. Kadir Turhan, S. Arda Öztürkcan ve Zuhal Turgut, "Triflat Katalizörlüğünde Ultrasonik Sistemde 1,4-Dihidropridinlerin Sentezi", 23.Ulusal Kimya Kongresi, Sivas 2009.
8. S.Arda Öztürkcan, Kadir Turhan ve Zuhal Turgut, "Triflat Katalizli Üç Bileşenli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu ile β -Amino Ketonların Ultrasonik Sistemde Sentezi", 23.Ulusal Kimya Kongresi Sözlü Sunum, Sivas 2009.
9. Kadir Turhan, S. Arda Öztürkcan ve Zuhal Turgut, "Polihidroksikinolin Türevlerinin Triflat Katalizörlü Hantzsch Reaksiyonu ile Çok Bileşenli Tek-Kap Sistemi Kullanılarak Sentezi", 22.Ulusal Kimya Kongresi, Kıbrıs, 2008.
10. S. Arda Öztürkcan, Kadir Turhan ve Zuhal Turgut, "Sulu Ortamda Üç Bileşenli Direkt Tip Mannich Reaksiyonu", 22.Ulusal Kimya Kongresi, Kıbrıs, 2008.
11. S. Arda Öztürkcan ve Zuhal Turgut, "1,3 Naftoksazin Bileşiklerinin Türev ve Sentezleri", 21.Ulusal Kimya Kongresi, Malatya, 2007.

Proceeding

1. **S. Arda Öztürkcan** K. Turhan and Z. Turgut, "Characterization of Newly Synthesized Drug Dye Material Oxazine Derivatives 1,3-Di(2-naphthyl)-2,3-dihydro-1H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazine, investigation of the effects of solvent and concentration with UV-Visible Spectrophotometer", Paintistanbul 2010, 236-238, İstanbul, 2010.
2. K. Turhan, **S. Arda Öztürkcan** and Z. Turgut, "Removal of Color from Textile Wastewater Containing Azo Dye by Ozone", Paintistanbul 2010, 305-307, İstanbul, 2010.

PROJELER

1. **Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü**, “Farklı ortamlarda çok bileşenli tek-kap yöntemi ile Mannich reaksiyonu”, **Araştırmacı**, Proje No: 2010-01-02-DOP01. (Doktora Tez Projesi)
2. **Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü**, “Henry Reaksiyonunun Uygulamaları”, **Araştırmacı**, Proje No: 2010-01-02-GEP02
3. **Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü**, “Substitue benzofenon bileşiklerinden 2-benzoil-9*H*-tiyoksanten-9-on Türevlerinin Sentezleri”, **Araştırmacı**, Proje No: 28-01-02-06.