İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI MONO VE DİNİTRİLLERİN MANNICH REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Cüneyt Hüseyin ÜNLÜ

509991064

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 13 Mayıs 2002

Tezin Savunulduğu Tarih : 31 Mayıs 2002

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Oya ATICI**

Diğer Jüri Üyeleri **Prof. Dr. Ahmet AKAR (İ.T.Ü.)**

Prof. Dr. Cemil İBİŞ (İ.Ü.)

MAYIS 2002

ÖNSÖZ

Her alanda bana yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Oya ATICI'ya, çalışmalarıma yardımcı olan Prof Dr. Ahmet AKAR'a, Prof. Dr. Çakıl ERK'e tüm hayatım boyunca bana destek olan, benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, tüm yardımlarından dolayı Kimyager Ayşegül DİKMEN'e, Araş.Gör. Füsun Ş. GÜNGÖR'e ve laboratuar ve teorik çalışmalarım süresince bana yardımda bulunan herkese teşekkürü borç bilirim.

Mayıs 2002 Cüneyt Hüseyin Ünlü

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR **v**
TABLO LİSTESİ **vi**
ŞEKİL LİSTESİ **vii**
ÖZET **ix**
SUMMARY **xiii**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Giriş ve çalışmanın amacı 1

2. TEORİK KISIM **2**

2.1. Mannich reaksiyonun tanımı 2
2.2. Mannich reaksiyonun mekanizması 4
2.3. Mannich bazlarının sentezi 6
2.3.1. Reaktifler 7
2.3.1.1. Substrat 7
2.3.1.2. Amin, aldehit ve önceden oluşturulmuş aminometilleme reaktifleri 8
2.4. Mannich reaksiyonda aktif hidrojen sağlayan bileşikler 10
2.4.1. Ketonlar 10
2.4.2. Aldehitler 12
2.4.3. Asit ve esterler 12
2.4.4. Fenoller ve asetilenler 14
2.4.5. α-Pikolinler ve kinaldinler 14
2.5. Mannich reaksiyonun sentezlerde kullanımı 15
2.5.1. Doymamış bileşik sentezi 15
2.5.2. Heterosiklik amin sentezi 17
2.5.3. Ketonun bir yüksek homoloğuna dönüşmesi 19
2.5.4. Amino sübstitüye alkanol ve asit sentezi 19
2.6. Mannich polimerler 20

3. DENEYSEL KISIM **21**

3.1. Kullanılan kimyasal maddeler 21
3.2. Kullanılan cihazlar ve yöntemler 21
3.2.1. FT-IR spektrofotometresi 21
3.2.2. FT-NMR spektrofotometresi 21
3.2.3. GC-MS spektrometresi 22
3.3. Asetonitril ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonları 22
3.4. Malonitril ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonları 22
3.5. TLC analizleri 23

3.5.1. TLC (I) şartları 23
3.5.2. TLC (II) şartları 23
3.5.3. TLC (III) şartları 23
3.5.4. TLC (IV) şartları 23
3.5.5. TLC (V) şartları 24
3.5.6. TLC (VI) şartları 24
3.6. Kolon kromatografisi analizleri 24
3.7. Gc analizleri 25
3.7.1. GC (I) koşulları 25
3.7.2. GC (II) koşulları 25

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA 26

4.1. Asetonitril ile yapılan reaksiyonların sonuçlarının değerlendirilmesi 26
4.2. Malononitril ile yapılan reaksiyonların sonuçlarının değerlendirilmesi 43

KAYNAKLAR 54

ÖZGEÇMİŞ 56

KISALTMALAR

FT-IR **:** Fourier Transform Infrared
NMR **:** Nükleer Manyetik Rezonans
TLC **:** İnce tabaka kromatografisi
DMF **:** N,N-Dimetilformamid
GC-MS **:** Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Substrat yapısına bağlı olarak Mannich bazlarının genel sınıflandırması 7
Tablo 2.2. Mannich reaksiyonda en çok kullanılan sekonder aminler 9
Tablo 2.3. Mannich reaksiyonda en çok kullanılan primer aminler 10
Tablo 2.4. Mannich reaksiyonunda aktif hidrojen taşıyan bazı ketonlar.. 11
Tablo 4.1. Malononitril ve asetonitrilin fiziksel özellikleri 26
Tablo 4.2. Asetonitrille yapılan reaksiyonlar ve sonuçları 27
Tablo 4.3. Malonitrille 55ºC'de yapılan reaksiyonlar ve sonuçları 43

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil i : Asetonitrilin Mannich reaksiyonu sonucu ele geçen karışımın GC kromatogramı xi

Figure ii : GC chromatogram of the mixture obtained from Mannich reaction of acetonitrile xv

Şekil 4.1 : A-1 denemesinde vakum damıtması sonucu ele geçen beyaz renkli katıya ait FT-IR spektrumu 28

Şekil 4.2 : A-1 denemesinde destilat olarak ele geçen sulu fazdan diklormetan ekstraksiyonuyla ele geçen bileşiğe ait FT-IR spektrumu 29

Şekil 4.3 : Asetonitrile ait FT-IR spektrumu 29

Şekil 4.4 : A-3 ve A-4 kodlu denemelerden ele geçen ürün karışımına ait FT-IR spektrumu 30

Şekil 4.5 : A-3 kodlu denemede preparatif TLC sonucu ele geçen 0,7 R_f değerine sahip bileşene ait FT-IR spektrumu 31

Şekil 4.6 : (a) Deneme sonunda ele geçen ürün karışımının; (b) Kolon kromatgrafisi sonunda ele geçen, TLC'de 0,7 R_f değerine sahip bileşenin; (c) Kolon kromatgrafisi sonunda ele geçen, TLC'de 0,3 R_f değerine sahip bileşenin GC kromatogramları 32

Şekil 4.7 : R_t değeri 3,97 olan *N*,*N*-bis(hidroksimetil)asetamid bileşiğine ait MS spektrumu 33

Şekil 4.8 : R_t değeri 8,70 olan *N*-[(dimetilamino)metil]-*N*-hidroksimetilasetamid bileşiğine ait MS spektrumu 35

Şekil 4.9 : R_t değeri 8,90 olan N,N-bis(hidroksimetil)asetamid bileşiğine ait MS spektrumu 36

Şekil 4.10 : R_t değeri 12,82 olan 2-[(dimetilamino)metil]-3-imino-*N*,*N*-dimetilbutanamid bileşiğine ait MS spektrumu 37

Şekil 4.11 : A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.7 olan bileşenin MS spektrumunda R_t değerleri 9,37, 10,57, 11,54 olan bileşenlerin MS spektrumu 38

Şekil 4.12 : A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.7 olan bileşenin FT-IR spektrumu 39

Şekil 4.13 : A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.7 olan bileşenin ^{1}H-NMR spektrumu 39

Şekil 4.14 : (a) GC kromatogramında R_t değeri 7,13 olan bileşene ait (b) DMF'e ait MS spektrumları 40

Şekil 4.15 : A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.3 olan bileşenin FT-IR spektrumu 41

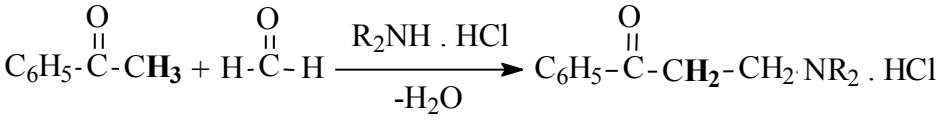
Şekil 4.16 : A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.3 olan bileşenin ^{1}H-NMR spektrumu 41

Şekil 4.17 : A-5 kodlu denemeden ele geçen bileşiğe ait FT-IR spektrumu 42
Şekil 4.18 : A-5 kodlu denemeden ele geçen ürün karışımına ait GC kromatogramı 42
Şekil 4.19 : Malonitrile ait FT-IR spektrumu 44
Şekil 4.20 : M-2 ve M-3 kodlu denemeler sonunda ele geçen katının FT-IR spektrumu 44
Şekil 4.21 : TLC (III) şartlarında gözlenen bölgelerin karşılaştırması 45
Şekil 4.22 : M-3 kodlu denemeye ait GC kromatogramı 46
Şekil 4.23 : 5,90 R_t değerine sahip bileşene ait MS spektrumu 46
Şekil 4.24 : 7,15 R_t değerine sahip 2-siyano-*N*-[2-siyano-*N*-(hidroksimetil)etanimidoil]asetamide ait MS spektrumu 47
Şekil 4.25 : M-1 kodlu denemeden ele geçen diklormetan fazındaki ürün karışım 48
Şekil 4.26 : M-2-A kodlu karışıma ait FT-IR spektrumu 50
Şekil 4.27 : M-2-B kodlu karışıma ait FT-IR spektrumu 50
Şekil 4.28 : (a) M-2-A kodlu karışımın
(b) M-2-B kodlu karışımın GC kromatogramları 51
Şekil 4.29 : M-2-A ve M-2-B kodlu karışımlarda R_t 14,5 civarındaki bileşene ait MS spektrumu 52

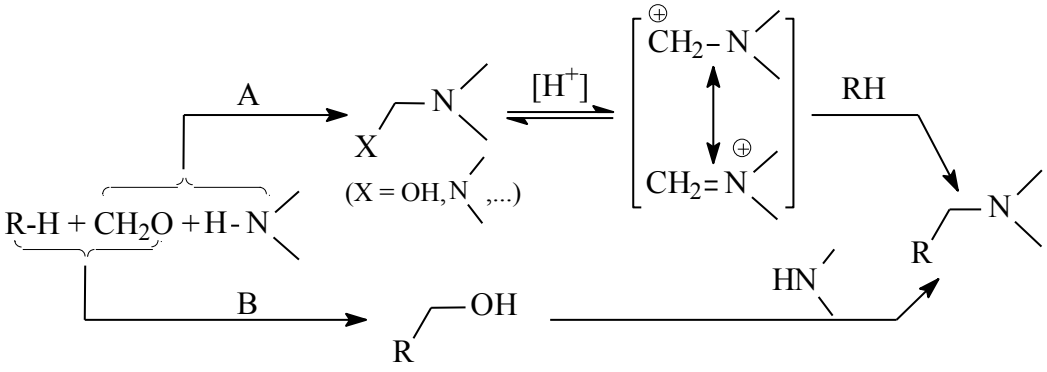
BAZI MONO VE DİNİTRİLLERİN MANNICH REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

ÖZET

Mannich reaksiyon, amonyak, primer amin veya sekonder aminin hidroklorürü ile formaldehit ve en az bir aktif hidrojen atomu içeren bileşiklerin kondenzasyonundan meydana gelir [1-4]. Reaksiyonun temel özelliği, bir aminometil veya sübstitüye aminometil grubu ile aktif hidrojen atomunun yer değiştirmesidir. Denklemde asetofenon, formaldehit ve sekonder amin tuzu arasındaki reaksiyon verilmiştir. Denklemde aktif hidrojen atomları koyu yazılmıştır.



Mannich reaksiyonun mekanizması için çeşitli öneriler vardır. Son çalışmalar Mannich reaksiyonunun aşağıdaki denklemde gösterilen iki yoldan birinden yürüdüğünü ve genellikle reaktanların doğasıyla ve reaksiyonun yürüyeceği yönü belirleyen reaksiyon koşullarıyla ilişkili karmaşık bir dengeler dizisinin sonucu olduğunu göstermiştir [7].



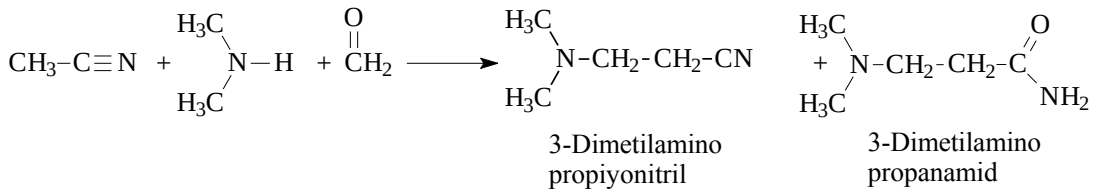
Mannich reaksiyonda aktif hidrojen taşıyan bileşikler olarak ketonlar, aldehitler, asitler, esterler, fenoller, asetilenler, α-pikolinler, kinaldinler gibi bileşikler kullanılabilir. Amin olarak çeşitli siklik ve asiklik olan primer ve sekonder aminler

kullanılmaktadır. Dimetilamin çok reaktiftir ve genellikle çok iyi verimle ürün oluşmasına neden olur.

Mannich reaksiyon ile aktif hidrojen içeren bileşiklerden, doymamış bileşiklerin, pirazolin türevlerinin ve farmakolojik aktiviteleri de olan aminometil sübstitüye bileşiklerin elde edilmesi mümkündür. Aldehit, keton, ester gibi aktif hidrojen taşıyan bileşikler, formaldehit veya başka bir aldehit, amonyak veya primer, sekonder aminlerle kondenzasyona uğratılırsa, aktif hidrojenin bulunduğu karbonda bir aminometilasyon gerçekleşir. Böylece aktif hidrojen, aminometil grubuyla yer değiştirir ve Mannich bazı olarak bilinen aminometil sübstitüye bileşikler elde edilir. Reaksiyonun bir sonraki aşamasında aminometil grubunun eliminasyonu sonucu baştaki bileşiğin doymamışlık içeren bir türevi oluşturulabilir.

Nitriller de siyanür gruplarının elektron çekici davranışı sonucu aktif hidrojen içerirler. Dolayısıyla Mannich reaksiyonu vermeye yatkın olmaları beklenir. Nitril fonksiyonel grubu içeren bileşiklerin Mannich reaksiyonuyla modifikasyonu mümkün olabilir. Bu çalışmada bazı mono ve dinitrillerin, sulu, bazik ortamda, dimetilformamid bileşiğinin ortamda bulunduğu ve bulunmadığı durumlardaki Mannich reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi ve ele geçen ürünlerin çeşitli spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle incelenmesi amaçlanmıştır.

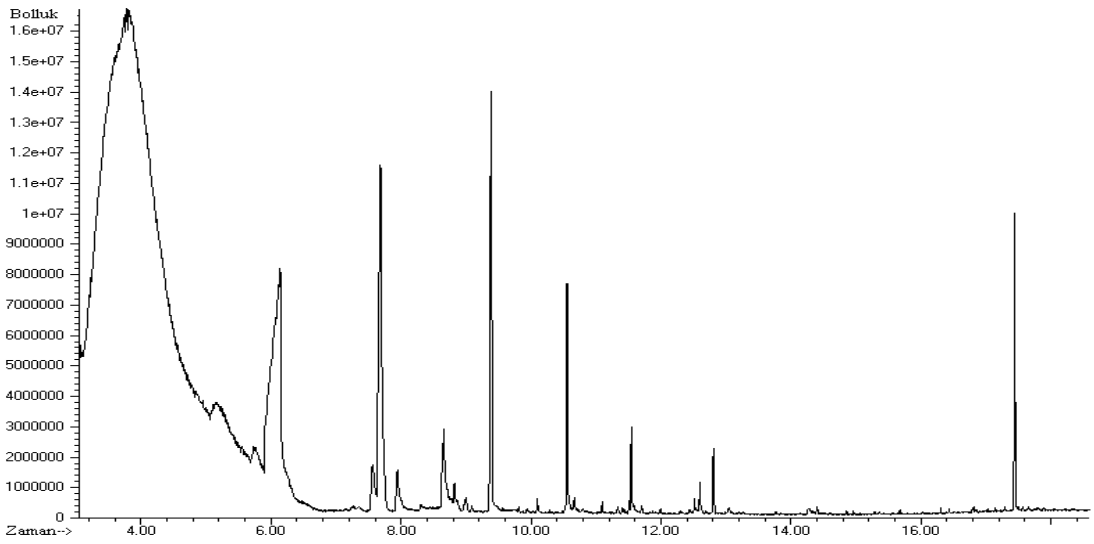
Aşağıdaki reaksiyonda asetonitrilin Mannich reaksiyonu sonucunda oluşması muhtemel ürünler gösterilmiştir.



Asetonitrilin Mannich reaksiyonları aktif hidrojen taşıyan bileşik olarak asetonitril, amin olarak dimetilamin, α-hidrojeni taşımayan karbonil bileşiği olarak ise formaldehit kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyonlar çözücü olarak asetonitrilin kendisi kullanılarak pH 10,5'te değişik süre ve sıcaklılarda gerçekleştirildi. pH ayarlaması Na_3PO_4 kullanılarak yapıldı. Reaksiyonlar sonunda ele geçirilmesi hedeflenen ürün 3-dimetilaminopropiyonitrildi. Bu bileşik ticari bir malzemedir ve akrilonitrilden sentezlenmektedir. Bu çalışmada asıl amacımız bu maddeyi sentezlemekten çok asetonitrilin Mannich reaksiyonunu incelemektir. Eğer reaksiyon gerçekleşirse elimize bu bileşik geçecektir. Ancak ortam şartlarından dolayı nitril grubunun hidrolizi de mümkündür.

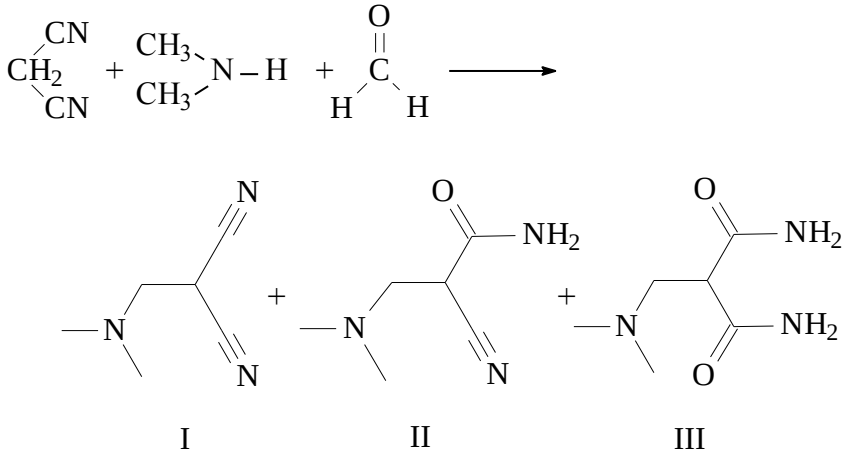
Reaksiyonlar sonunda ele çok küçük miktarda sarı renkli bir sıvı geçti. Bu sıvının kromatografik analizleri çok fazla bileşen içeren bir karışım olduğunu gösterdi (Şekil i). Çeşitli adsorban ve yürütücülerle gerçekleştirilen TLC analizleri sonucunda karışımın bazı kısımları ayrıldı. Ancak ayrılan kısımlar da saf değildi. Ayrıca GC analizlerinde gözlenen bazı bileşenler bu kısımlarda çıkmadı. Bu yüzden karışımın kendisinin ve ayrılan kısımların GC-MS analizleri yapıldı.

Asetonitrilin Mannich reaksiyonu sonucu oluşması beklenen 3-aminopropiyonitrilin GC-MS analizleri sonunda ele geçen karışımda, çok düşük miktarda bulunduğu saptandı. Ancak asetonitrilin büyük bir kısmı hidroliz oldu ve farklı reaksiyonlar vererek hedeflenen şekilde reaksiyona girmedi. Sonuçta asetonitrilin verimin çok düşük olmasına rağmen Mannich reaksiyonu verdiği gözlendi.



Şekil i. Asetonitrilin Mannich reaksiyonu sonucu ele geçen karışımın GC kromatogramı

Aşağıdaki reaksiyonda malonitrilin Mannich reaksiyonu ve oluşması muhtemel ürünler gösterilmiştir.



I II III

Malonitrilin Mannich reaksiyonları aktif hidrojen taşıyan bileşik olarak malonitril, amin olarak dimetilamin, α-hidrojeni taşımayan karbonil bileşiği olarak ise formaldehit kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyonlar 55°C'de değişik çözücülerle

ve çözücüsüz olarak gerçekleştirildi. Çözücü olarak su veya N,N-dimetilformamid (DMF) kullanıldı.

Çözücü olarak su kullanılan reaksiyon sonunda kırmızı renkli bir ürün karışımı oluştu. Bu karışım çeşitli kromatografik yöntemlerle ayrılmaya ve saflaştırılmaya çalışıldı. Değişik adsorban ve yürütücü sistemleri denendi. En uygun bulunan koşullarda bile bölgelerda bir kuyruklanma görüldü.

Yapılan GC-MS analizlerinde ise malonitrilin Mannich reaksiyonundan beklenen, yukarıdaki denklemde II ile gösterilen 2-siyano-3-(dimetilamino)propanamidin ürün karışımında olduğu saptandı. Ancak çözücüsüz olarak yapılan denemede bu bileşiğe eser miktarda rastlandı. Bununla beraber reaksiyon karışımının çoğunu malonitrilin Mannich reaksiyonundan beklenmeyen büyük molekül ağırlıklı bileşikler oluşturduğu gözlendi.

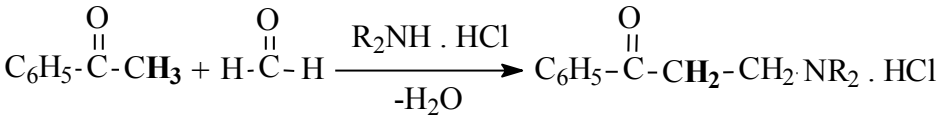
Çözücü değiştirilerek yapılan denemede çözücü olarak dimetilformamid kullanıldı. Ele geçen ürün karışımından DMF uzaklaştırılamadı. Ancak yapılan analizler malonitrille yapılan diğer denemelerin sonuçlarıyla paralellik gösterdi.

Malonitrilin Mannich reaksiyonlarının sonucunda malonitrilin yüksek verimle ürün verdiği görüldü. Ancak reaksiyon koşullarındaki değişikliklerle (örn. daha düşük sıcaklıklarla) hedeflenen ürünün ([(dimetilamino)metil]malonitril, denklemde I ile gösterilmiştir) elde edilebileceği ve yan ürünlerin azaltılabilineceği düşünülmektedir. Malonitrilin Mannich reaksiyonlarında çıkarılan bir başka sonuç su gibi bir çözücü kullanma mecburiyeti idi. Çözücü kullanılmadan yapılan reaksiyonda malonitril Mannich tipte reaksiyon vermedi.

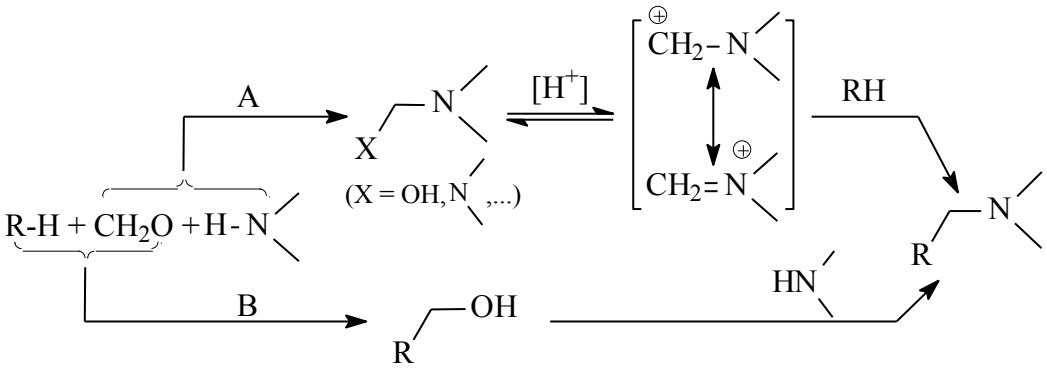
MANNICH REACTION OF SOME MONO AND DINITRILES

SUMMARY

Mannich reaction occurs from condensation of compounds, which have at least one active hydrogen atom, with formaldehyde and ammonia, primary amine or hydrochloride of secondary amine [1-4]. Fundamental of the reaction is substitution of the active hydrogen with an aminomethyl or substituted aminomethyl group. Reaction between acetophenon, formaldehyde, and salt of secondary amine is shown in the equation below. Active hydrogen atoms are shown bold.



There are various suggestions about the mechanism of Mannich reaction. Last studies has shown that Mannich reaction undergoes either way, that is shown in equation below, and generally as a result of a series of equilibria involving in the nature of the reactants and reaction conditions that determines the reaction which way to follow [7].

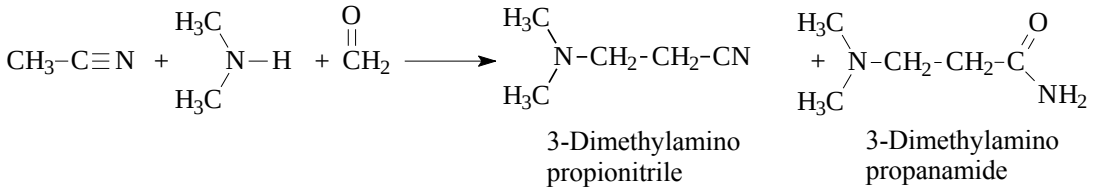


Compounds like ketones, aldehydes, acids, esters, phenols, acetylenes, α-picolines, quinaldines can be used as active hydrogen carrying compounds in Mannich reaction.

Unsaturated compounds, pyrazolin derivatives, and aminomethyl-substituted compounds, that also have pharmacological activity, can be obtained from compounds having active hydrogens with Mannich reaction. When an active hydrogen containing compound, like aldehyde, ketone, ester, etc., is condensed with formaldehyde or another aldehyde, and ammonia or a secondary or primary amine, there an aminomethylation occurs at the carbon that has active hydrogen. So the active hydrogen is substituted with aminomethyl group, and forms an aminomethyl substituted compound called Mannich base. Due to the elimination of this aminomethyl group leads to an unsaturated derivative of the beginning compound.

Also nitriles have active hydrogens, because of electron withdrawing behavior of cyanide groups. Due to this fact they are expected to give Mannich reaction. So compounds are containing nitrile functional group can be modified with Mannich reaction. In this work observations of Mannich reactions of some mono and dinitriles in aqueous, basic media, and in presence or absence of dimethylformamide compound, and examinations of products obtained with various spectroscopic and chromatograpic methods are objectived.

In equation below compounds that are probable from Mannich reaction of acetonitrile are shown.



Mannich reactions of acetonitrile have been carried out using acetonitrile as active hydrogen carrying compound, dimethylamine as amine, and formaldehyde as carbonyl compund with no α-hydrogen. Reactions have been carried out at pH 10.5 with different time, and temperatures, and acetonitrile used as solvent itself. Adjustment of pH has been made with Na_3PO_4. In the reaction aime product was 3-dimethylaminopropionitrile. This compound is commercially available and synthesized from acrylonitrile. Our purpose in this work was mainly observing Mannich reaction of acetonitrile rather than synthesizing this compound. If the reaction occurred, we would have this compound. But, due to the reaction conditions, hydrolysis of nitrile could also be possible.

After reaction some yellow liquid was obtained in a very little amount. Chromatographic analysis of this liquid showed that the liquid was a mixture, which contains so many components (Figure ii). Some fractions of the mixture were separated with various combinations of both adsorbent and eluents. But this fractions were a mixture still. Also some componenets that were seen in GC analyses, could'nt be observed in these fractions. So GC-MS analyses were made for both the mixture, and the separated fractions.

It's determined that 3-aminopropionitrile, which was expected to obtain from Mannich reaction of acetonitrile, has been observed in GC-MS analysis of the

mixture that obtained from the reaction in a very little amount. But most of the acetonitrile has undergone different reactions and mostly hydrolyzed and hasn't reacted as desired. In conclusion, it's been observed that acetonitrile could give Mannich reaction, even though the yield is very low.

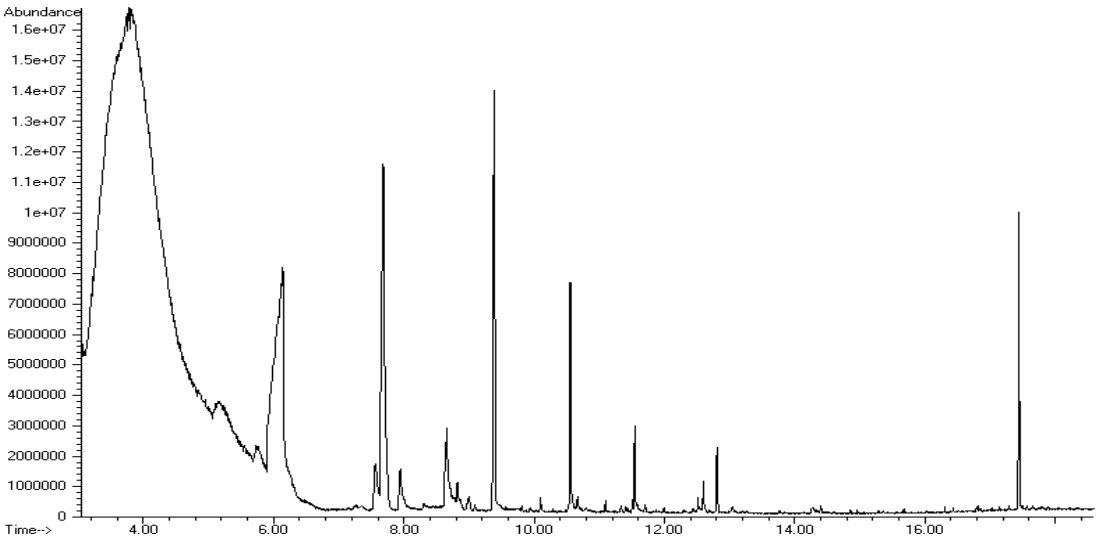
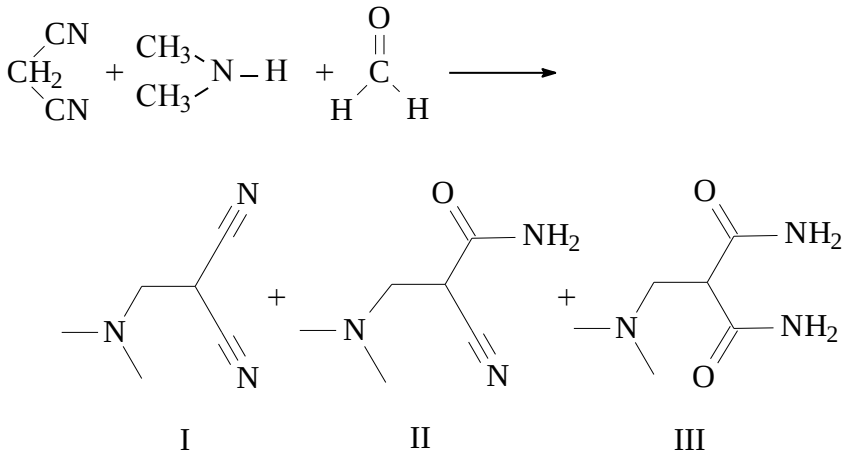


Figure ii. GC chromatogram of the mixture obtained from Mannich reaction of acetonitrile

In the equation below Mannich reaction of malonitrile and probable products are shown.



Mannich reactions of malonitrile have been carried out using malonitrile as active hydrogen carrying compound, dimethylamine as amine, and formaldehyde as carbonyl compound with no α-hydrogen. Reactions were carried out at 55°C with or without solvent. Water or N,N-dimethylformamide (DMF) were used as solvents.

At the end of the reactions that were carried out water as solvent it's been obtained a red solid-product mixture very high yields. This mixture was tried separated and purified with various chromatographic methods. Various adsorbent and eluent systems were tried. Even in the best conditions some tailings were observed.

In GC analyses 2-cyano-3-(dimethylamino)propanamide, which was an expected product from the Mannich reaction of malonitrile, was identified in product mixture. But in reactions carried out without solvent, this product was observed in trace amount. However, it's been observed that most of the product mixture was consisted of higher molecular weighted compouns that were not estimated from Mannich reaction of malonitrile.

Another reaction was carried out with DMF as solvent. But DMF couldn't be removed from the reaction mixture. But various analyses showed similarities with other experiments.

In conclusion of Mannich reactions of malonitrile it's been observed that malonitrile could give Mannich reactions with very high yields. But it's been being thought that with some changes in reaction conditions (e.g. at lower temperatures) the aimed product ([(dimethylamino)methyl]malonitrile, shown with I in the equilibrium) would be obtained and lowered by-products. Another result from the Mannich reaction of malonitrile was the need of a solvent like water. In the reaction carried out without solvent malonitrile hasn't given Mannich type reaction.

1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve çalışmanın amacı

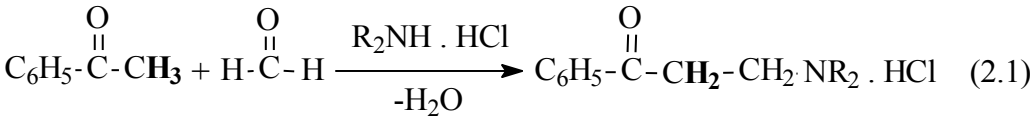
Mannich reaksiyonun temel özelliği bir aminometil veya sübstitüye aminometil grup ile aktif hidrojen içeren bileşikteki aktif hidrojen atomunun bazik ortamda yer değiştirmesidir [1]. Reaksiyonda oluşan ara ürün iminyum iyonudur ve aktif hidrojen içeren bileşiğin hidrojen kaybetmesiyle bu anyona atak eder. Oluşan bu β-aminokarbonil bileşiğine Mannich bazı denir. Bu β-aminokarbonil bileşiği bir çok organik sentezde önemli bir çıkış maddesidir. Nitriller de siyanür gruplarının elektron çekici davranışı sonucu aktif hidrojen içerirler. Dolayısıyla Mannich reaksiyonu vermeleri beklenir [4]. Nitril fonksiyonel grubu içeren bileşiklerin (Örn. poliakrilonitril) Mannich reaksiyonuyla modifikasyonu mümkün olabilir.

Bu çalışmada bazı mono ve dinitrillerin, sulu, bazik ortamda, dimetilformamid bileşiğinin ortamda bulunduğu ve bulunmadığı durumlardaki Mannich reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi ve ele geçen ürünlerin çeşitli spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle incelenmesi amaçlanmıştır.

2. TEORİK KISIM

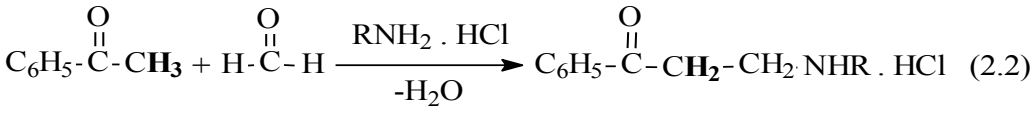
2.1. Mannich reaksiyonun tanımı

Mannich reaksiyon, amonyak, primer amin veya sekonder aminin hidroklorürü ile formaldehit ve en az bir aktif hidrojen atomu içeren bileşiklerin kondenzasyonundan meydana gelir [1-4]. Reaksiyonun temel özelliği, bir aminometil veya sübstitüye aminometil grubu ile aktif hidrojen atomunun yer değiştirmesidir. Denklem (2.1)'de asetofenon, formaldehit ve sekonder amin tuzu arasındaki reaksiyon verilmiştir. Denklemde aktif hidrojen atomları koyu yazılmıştır.



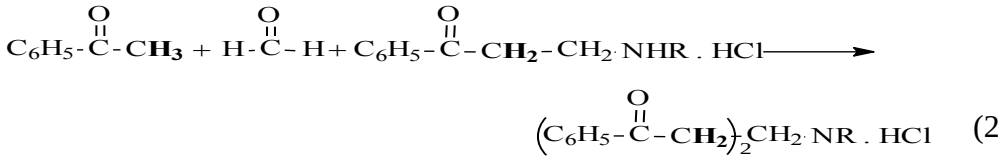
$$C_6H_5\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\mathbf{CH_3} + H\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}H \xrightarrow[-H_2O]{R_2NH\,.\,HCl} C_6H_5\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\mathbf{CH_2}\text{-}CH_2\text{-}NR_2\,.\,HCl \quad (2.1)$$

Kondenzasyonda iki veya daha fazla karbon atomunda aktif hidrojen atomları içeren bir madde kullanılmışsa o zaman sübstitüye aminometil grupları molekülde farklı noktalarda görülebilir. Eğer kondenzasyon, bir primer amin veya bir tuz ile gerçekleştirilirse ürün sekonder amindir (2.2).



$$C_6H_5\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\mathbf{CH_3} + H\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}H \xrightarrow[-H_2O]{RNH_2\,.\,HCl} C_6H_5\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\mathbf{CH_2}\text{-}CH_2\text{-}NHR\,.\,HCl \quad (2.2)$$

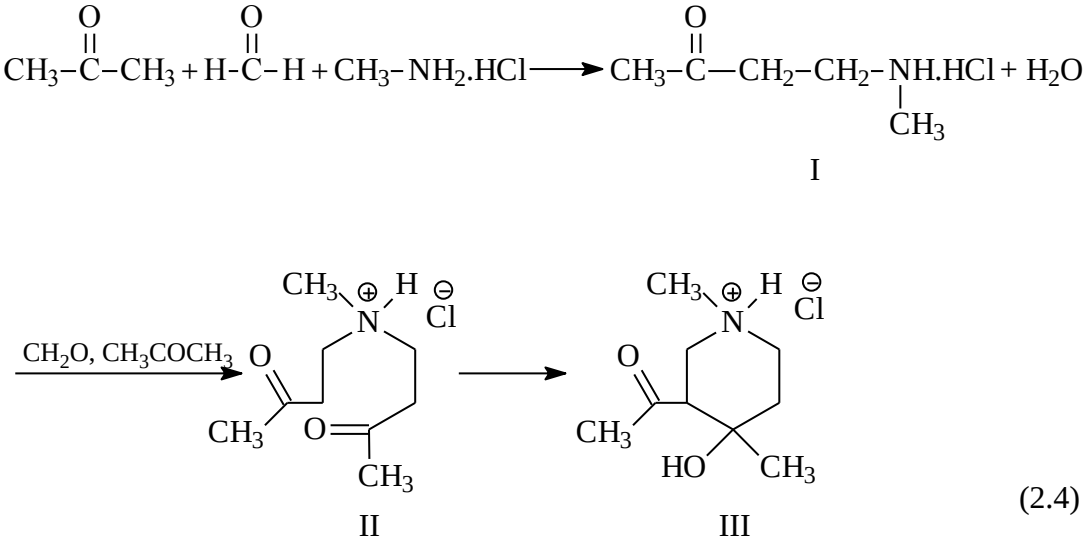
Pek çok durumda sekonder amin sonuçta bir tersiyer amin verecek şekilde reaksiyona girer (2.3).



$$C_6H_5\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\mathbf{CH_3} + H\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}H + C_6H_5\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\mathbf{CH_2}\text{-}CH_2\text{-}NHR\,.\,HCl \longrightarrow \left(C_6H_5\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\mathbf{CH_2}\right)_2CH_2\text{-}NR\,.\,HCl \quad (2.3)$$

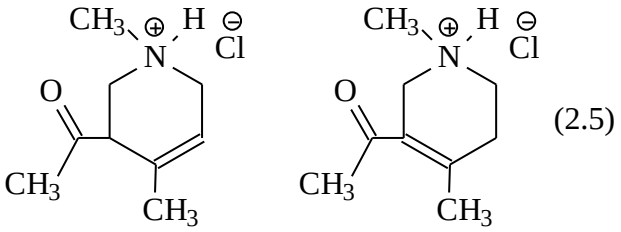
İki molekül keton iki molekül formaldehit ve bir molekül primer amin bulunan ortamda elde edilen ürünler kararsızdır ve kolayca siklizasyona uğrarlar.

Amonyum tuzu içeren bir Mannich reaksiyondan beklenen ürün bir primer amindir. Pek çok durumda bir primer aminin reaksiyonunda oluşanlar bir sekonder amin, bir tersiyer amin veya bir siklik maddedir. Metil amin durumunda reaksiyonda amonyum tuzu ve formaldehitten türeyen ürünler oluşabilir [6]. Buna örnek olarak (2.4)'deki aseton ile formaldehit ve metilaminhidroklorür arasındaki reaksiyon gösterilebilir.



(2.4)

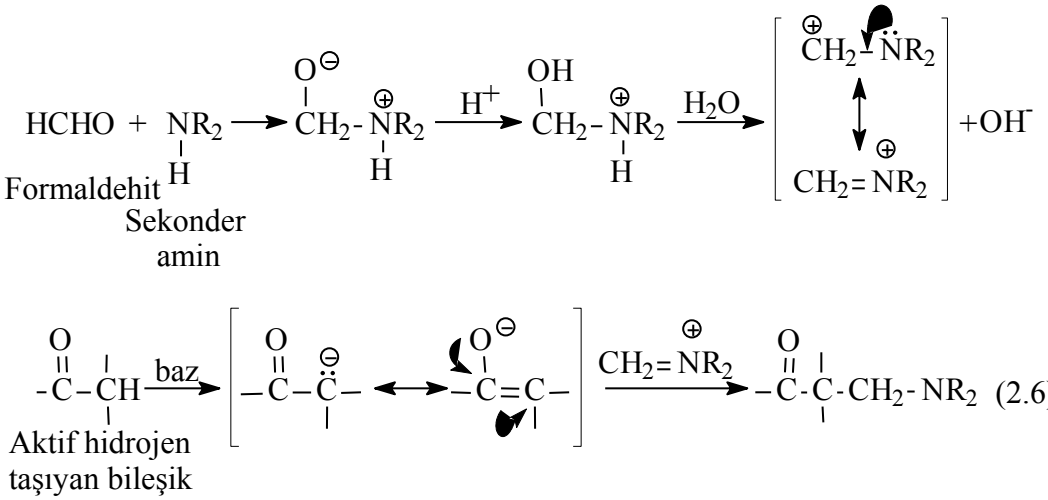
Başlangıçtaki Mannich reaksiyon, kendisi de sekonder bir amin olan ve formaldehit ile reaksiyon verebilecek I bileşiğini oluşturur. I bileşiği aseton ve formaldehit ile etkileşerek II bileşiğini meydana getirir. Molekül içi aldol kondenzasyonu sonucunda siklik aldol olan III bileşiği oluşur. Son olarak da bu bileşik su kaybederek iki izomerik doymamış bileşik meydana getirir (2.5).



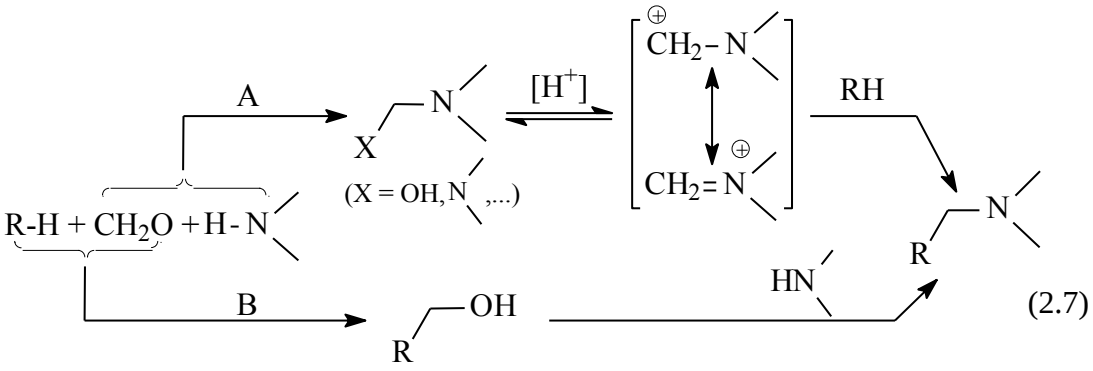
(2.5)

2.2. Mannich reaksiyonunun mekanizması

Mannich reaksiyonun mekanizması için çeşitli öneriler vardır. Bunlardan biri bir aldehite (genellikle formaldehit kullanılır) amonyak ya da alkil aminlerin katılıp R_2NCH_2OH tipinde bir metilol katılma ürünü vermesiyle başlar. Bu katılma ürünü su yitirir ve iminyum tuzu oluşur. Son aşamada iminyum tuzu, karbonil bileşiği gibi aktif hidrojen içeren bir bileşiğin bazik ortamda oluşturduğu enolat iyonu ile reaksiyon verir (2.6) [1,3,4].



Ancak son çalışmalar Mannich reaksiyonunun (2.7)'te gösterilen iki yoldan birinden yürüdüğünü ve genellikle reaktanların doğasıyla ve reaksiyonun yürüyeceği yönü belirleyen reaksiyon koşullarıyla ilişkili karmaşık bir dengeler dizisinin sonucu olduğunu göstermiştir [7].



Mekanizmayı ilgilendiren temel sorular:

a. A ve B yollarının bağıl önemi;

b. A yolunda aminometilleme türlerinin yapısı;

c. Bu reaktifin tarafından substrata yapılan atağın yoludur.

A yolu genellikle kabul edilen bir yoldur. Ancak substratın önceden oluşan metilol türevlerinden elde edilen bazı aminometilasyon ürünleri de rapor edilmiştir [8].

A yolundaki aminometilleme türlerinin doğası, biyolojik sistemlerde amin ve formaldehitin arasındaki reaksiyon, poliakrilamidin aminometilasyonu [9] ve formaldehitten başka aldehitler kullanılması [10, 11] gibi bazı önemli reaksiyonların amacını oluşturmuştur. Her şey asidik koşullar altında aminin formaldehite atağının hız belirleyen basamak olduğu sonucunu göstermektedir. Nötral ve bazik koşullar altındaysa hız belirleyen basamak metilolaminden, $HO\text{-}CH_2\text{-}NR_2$, metilen iminyum katyonu oluşturmak üzere hidroksil grubunun eliminasyonudur. Amin/aldehit oranı da aminometilleme ajanının doğası üzerinde önemli bir rol oynar. Bu oran yaklaşık 1 olduğunda metilolamin konsantrasyonunun en yüksek olduğu gözlenmiştir. Mol oranı arttıkça metilen-bis-amin oluşumu tercih edilir. Bu yüzden Mannich reaktifi (2.7)'de verilen türlerin bir denge karışımıdır [8].

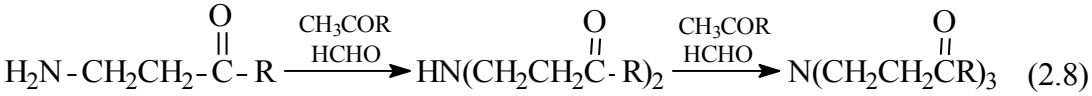
Aminometilleme ajanının reaktivitesi üzerine asetilenik substralarla aprotik ortamda, poliakrilamid için sulu ortamda yapılan çalışmalar [9] metilolaminin aksine metilen-bis-aminin yukarıdaki substratlara reaktivitesinin ya düşük olduğunu ya da olmadığını göstermiştir.

$HO-CH_2-NH_2$	$H_2N-CH_2-NH_2$
Metilol amin	Metilen-bis-amin

Mannich reaksiyonu arilaminler vermez, ama alkilaminler ve amonyak, formaldehit ve diğer aldehitlerle ve sonraki aşamada ise aktif hidrojen bileşikleriyle tepkimeye girebilirler. Ancak bu reaksiyonda en etkin aldehit formaldehittir. Ketonlarsa aminlerle etkileşerek Mannich reaksiyonu vermezler.

Mannich bazları daha ileri reaksiyon verebilirler. Bu ileri reaksiyonlar üç tiptir [1,4]:

a) İleri reaksiyon amino grubu üzerinden olur. Eğer amino grubu primer ya da sekonder ise azot üzerindeki hidrojen sayısına bağlı olarak iki ya da bir aldehit ve etkin hidrojen bileşiği molekülleri ile etkileşebilir (2.8). Azot üzerinde hiç hidrojen yoksa reaksiyon daha ileri gitmez (2.9).

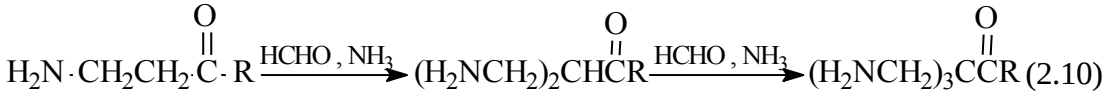


(2.8)



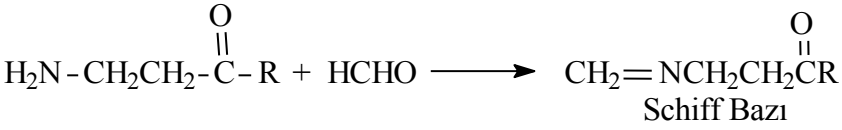
(2.9)

b) Mannich bazın verdiği ikinci reaksiyon etkin metilen grubu üzerinde meydana gelir. Eğer bazın etkin metilen kısmında bir ya da iki etkin hidrojen daha varsa aldehit ve amin reaksiyona devam eder (2.10).



(2.10)

c) Mannich bazın üçüncü tip reaksiyonu aşırı formaldehit bulunduğu zaman ortaya çıkabilir. Formaldehit bazla etkileşerek Schiff bazı verebilir (2.11).

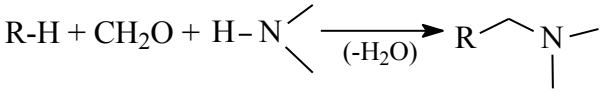


Schiff Bazı

(2.11)

2.3. Mannich bazlarının sentezi

Mannich reaksiyonu aktif hidrojen taşıyan bir bileşiğin (substrat) formaldehit ve bir aminle kondenzasyonudur (2.12).



(2.12)

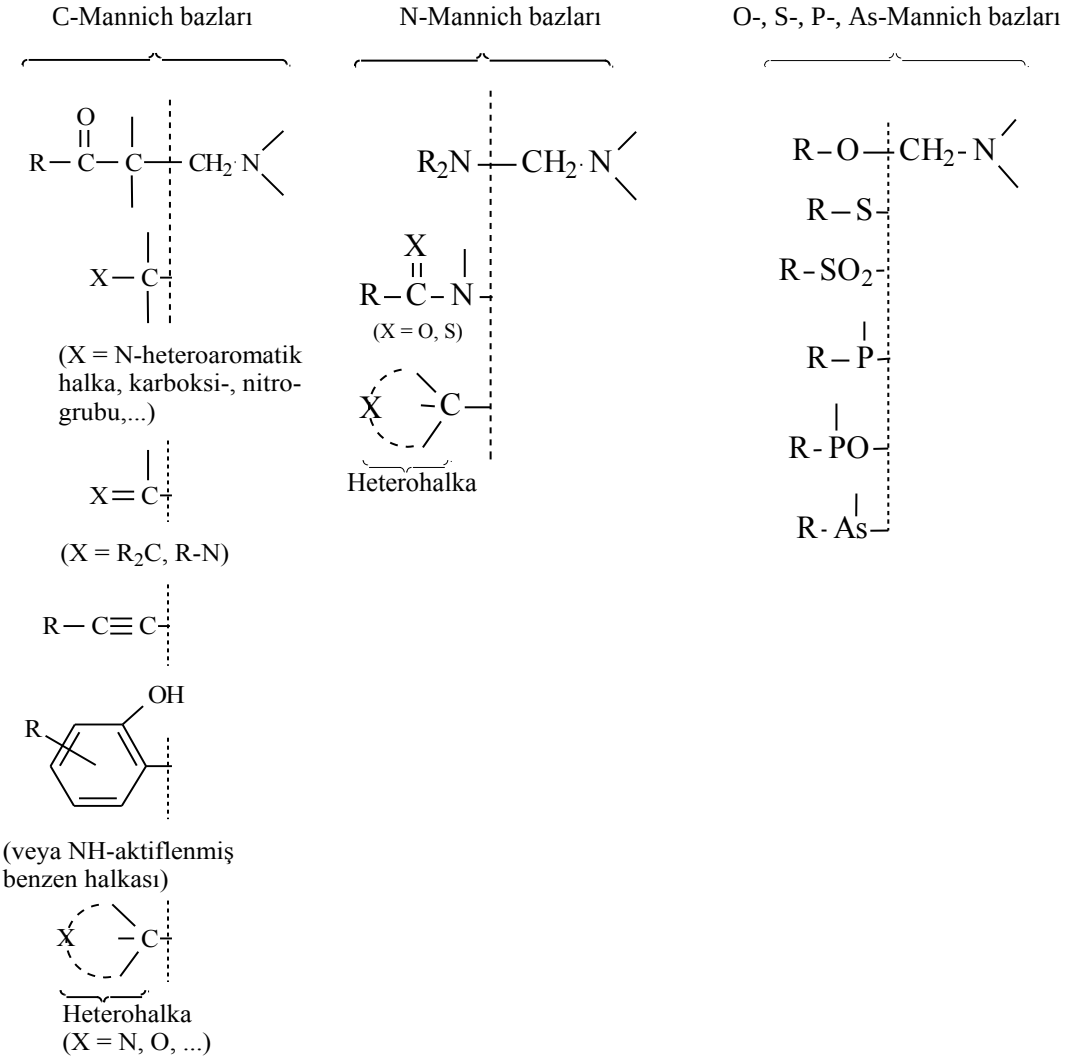
Ürünlerin yapıları genellikle primer veya sekonder alkil- ve arilaminlerden elde edilen Mannich bazlarının amin grupları olarak substratın doğasına bağlıdır. Mannich reaksiyonlarında kullanılan substratların genel bir sınıflandırması Tablo 2.1'de gösterilmiştir [7].

2.3.1. Reaktifler

2.3.1.1. Substrat

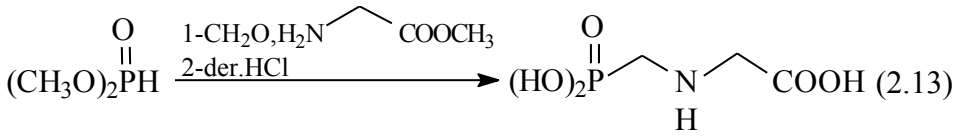
Tablo 2.1'de gösterilen substratlar Mannich sentezlerinde sıkça kullanılan reaktanlardır.

Tablo 2.1. Substrat yapısına bağlı olarak Mannich bazlarının genel sınıflandırması



Karbon atomuna bağlı aktif hidrojen içeren CH-substratları arasında heteroaromatik çekirdekler tarafından aktifleştirilen alkil türevleri ve -$NHSO_2R$ grupları tarafından aktifleştirilen benzen substratları yenilenen bir ilgiyle araştırılmaktadır.

Substrat doğrudan aminometilasyon için açıkça tercih edilmeyen bir yapıda olduğu zaman, reaksiyonun daha kolay gerçekleşmesini sağlayabilecek daha uygun bir substrat kullanılması genel bir yöntemdir. Herbisid (zararlı otları yok edici) ve korozyon önleyici olarak kullanılan fosforik asidin Mannich bazları bunun örnekleridir. Bunlar alkil esterlerinin aminometilasyonunu takiben ester gruplarının asit hidrolizi sonucu ele geçerler (2.13) [8].



(2.13)

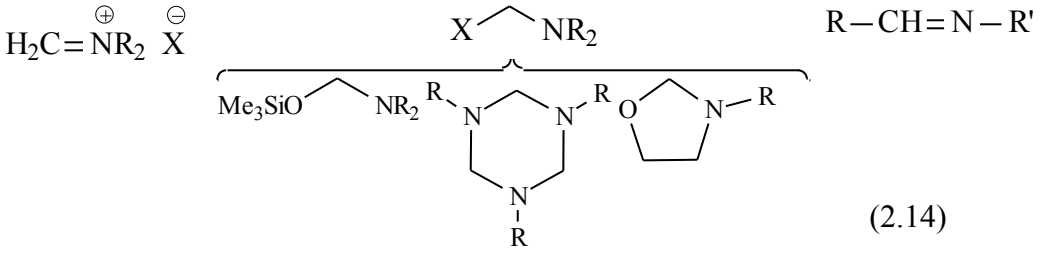
2.3.1.2. Amin, aldehit ve önceden oluşturulmuş aminometilleme reaktifleri

Klasik aminlerin (dimetilamin, dietilamin, piperidin, vb.) yanında dikkate değer bir oranda diğer aminler de Mannich reaksiyonlarında farmakolojik önemi olan ürünler veya şelat oluşturma gibi diğer amaçlar için kullanılmaktadır.

Mannich sentezlerinde iyi bilinen substratlar olan NH amidleri de amin reaktifi olarak kullanılabilir.

Genellikle aldehit reaktifi, formaldehit, bazı durumlarda metilen dihalojenürler CH_2XY (X = / ≠ Y = Cl, I) veya klorometileter ($CH_3O–CH_2–Cl$) gibi eter türevleri ile değiştirilebilir.

Sıklıkla formaldehitten başka aldehitler de (özellikle arilaldehitler) aminoalkilasyonun gerçekleşmesi için kullanılır. Çoğu durumda aminometilasyon reaksiyonu önceden hazırlanmış önceden oluşturulmuş aminometilleme reaktifleri kullanılarak yapılır. Azometin türevlerinin birkaç örneğiyle bu reaktiflerin çeşitli türleri bilinmektedir. Bu bileşikler (2.14)'de gösterilmiştir.



(2.14)

Metilen iminyum tuzları uygun metilen-bis-aminler, formaldehit N,O-asetalleri veya metilen halojenürlerden sentezlenir. Benzer R′-CH=N^+R_2 X^- tuzları da hazırlanmıştır. Bu reaktifler alkilkarbonil bileşikleriyle, esterlerle, laktonlarla ve daha önce açıklandığı gibi aktiflenen diğer substratlarla birlikte kullanılmıştır. Aktiflenmemiş aldehit ve ketonların, fenollerin ve heterosiklik substratların C-aminometilasyonu iyi sonuçlar vermiştir.

Metilen iminyum tuzları ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda çözücü tipi ve reaktif derişimi önemli olabilir. Ayrıca anyonun cinsi de reaksiyonun kemo- ve regioselektivitesini ve ürünün kararlılığını etkileyebilir.

Formaldehit veya diğer aldehitlerin tersiyer alkilaminlerle (*t*-butilamin, 1-amino-adamantan) reaksiyonuyla hazırlanan azometin reaktiflerinin fenol ve NH-amid substratları için uygun aminometilasyon ajanları olduğu kanıtlanmıştır [8]. Mannich reaksiyonunda kullanılan aminler, sekonder aminler (Tablo 2.2), primer aminler (Tablo 2.3) ve amonyaktır [1].

Tablo 2.2. Mannich reaksiyonunda en çok kullanılan sekonder aminler

Dimetilamin	Dibenzilamin
Dietilamin	Metildietilendiamin
Dietanolamin	Metilanilin
Dipropilamin	Piperidin
Di-N-butanolamin	1,2,3,4-Tetrahidroisokinolin
Diisoamilamin	Morfolin
	Piperazin

Dimetilamin çok aktiftir ve genellikle çok iyi verimle ürün oluşmasına sebep olur. Dietilamin dimetilamine göre daha az aktiftir. Örneğin dietilamin, formaldehit ve aseton, benzolaseton ve diğer türevlerle normal ürünler verirler. Formaldehit ve etilmetilketon ile Mannich tipte reaksiyona rastlanmamıştır.

Ayrıca 2-asetilfuran ve formaldehitin normal olarak dimetilamin tuzu, dipropilamin, di-n-butilamin ve dietanolamin ile reaksiyona girdiği oysa dietilamin tuzu ile girmediği görülmüştür. Bu durumlar dışında dimetilamin ve dipropilamin Mannich reaksiyonda iyi sonuçlar vermiştir. Siklik sekonder aminler genellikle dimetilaminin reaksiyona girmesinden de fazla reaksiyon vermişlerdir. Bunun yanında disiklohekzilamin ve tetrahidrokinolin'in reaksiyonda parçalanmadığı gözlenmiştir. Tablo 2.3'de görülen herhangi bir primer amin veya onun tuzu Mannich reaksiyonda kullanıldığı zaman ilk ürün sekonder amindir, fakat genellikle reaksiyona girenlerin fazlası ile bir tersiyer amin verirler.

Tablo 2.3. Mannich reaksiyonunda en çok kullanılan primer aminler

Metilamin	β-feniletilamin
Etilamin	Etilendiamin
β-hidroksietilamin	Etilaminoasetat
β-kloroetilamin	ϖ-Aminoasetofenon
Allilamin	Tetrahidro-β-naftolamin
Benzilamin	Anilin

Mannich reaksiyonlarda amonyak, primer ve sekonder aminlere oranla daha az kullanılmıştır. Bir aktif hidrojen atomu içeren bileşik ile reaksiyona giren amonyak veya amonyum tuzu ve formaldehitin Mannich reaksiyonu sonunda ilk ürün olarak bir primer amin oluşur.

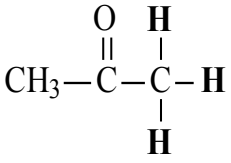
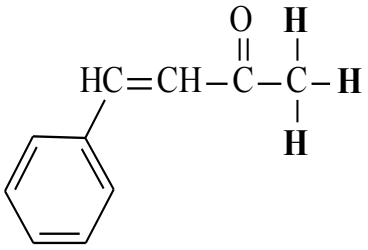
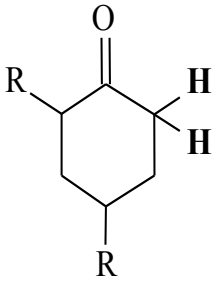
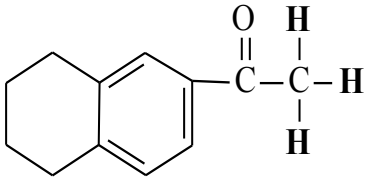
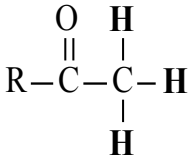
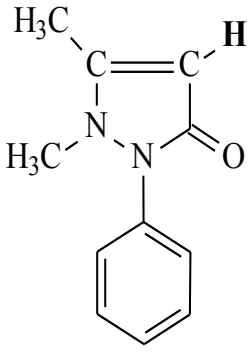
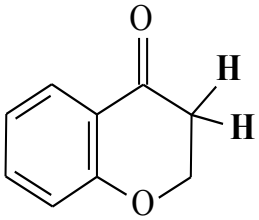
2.4. Mannich reaksiyonda aktif hidrojen sağlayan bileşikler

2.4.1. Ketonlar

Doymuş ketonlar, sikloalkanonlar, β-doymamış ketonlar, alifatik aromatik ketonlar, heterosiklik bileşikler ve aromatik halkada karbonil grubu içeren heterosiklik ketonlar sekonder amin ile Mannich reaksiyona uğrar ve genellikle iyi verimle reaksiyon verirler [1]. Tablo 2.4'de aktif hidrojen atomları koyu olarak gösterilmiştir. Bütün ketonların reaksiyon vermediği görülmüştür. *o*- ve *p*- aminoasetofenon ve bunların asetil, benzil türevleri, *p*-asetoaminoasetofenon, *β*-tetrolon, 1-fenil-3-metilpirazolon ve barbutirik asit reaksiyon vermeyen ketonlara örnek olarak gösterilebilir.

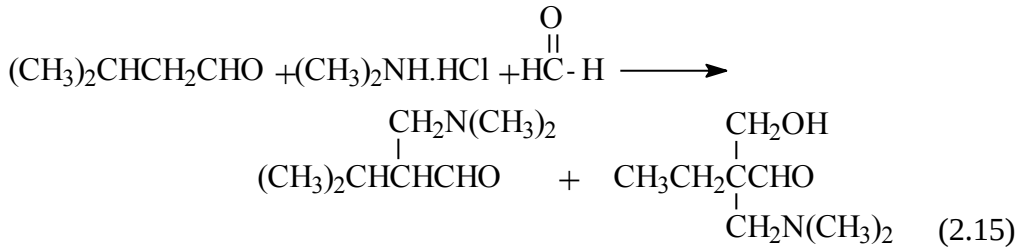
Primer aminlerle de aşırı formaldehit kullanmadan iyi verimlerle bir karbon fazla sayılı ürünler elde edilebilmiştir.

Tablo 2.4. Mannich reaksiyonunda aktif hidrojen taşıyan bazı ketonlar

Alifatik Ketonlar		Sikloalkanonlar
 Aseton	 Fenil Sübstitüye Vinil	 R = H veya CH_3 Siklohekzanon
Alifatik Aromatik Ketonlar		
 β-Asetotetrolin		 R = Fenil, Sübstitüye fenil, naftil Asetofenon
Heterosiklik Ketonlar		
 Antipirin		 Chromanon

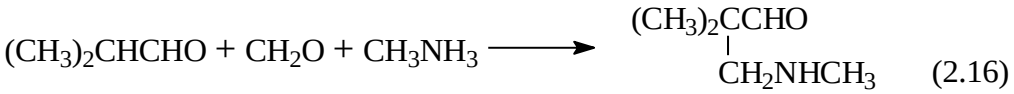
2.4.2. Aldehitler

Sekonder aminlerle aldehitlerin Mannich reaksiyonunda aldehitlerin davranışları ketonlarınkine benzer. Aldehitin α-hidrojen atomu dialkilaminometil grubuyla yer değiştirir. Metilol grubunun α-karbon atomunda ikincil reaksiyon oluşur (2.15).



(2.15)

Primer amin, aldehit ve formaldehitle gerçekleştirilen tek reaksiyon (2.16)'da görülen isobutiraldehit ve metilamin reaksiyonudur.



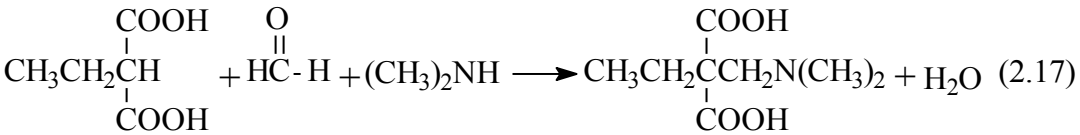
(2.16)

2.4.3. Asit ve esterler

α-pozisyonunda yüksek aktiviteli hidrojen içeren asitler aldehit ya da keton yerine kullanılabilir. Kullanılan bazı asitler şöyledir:

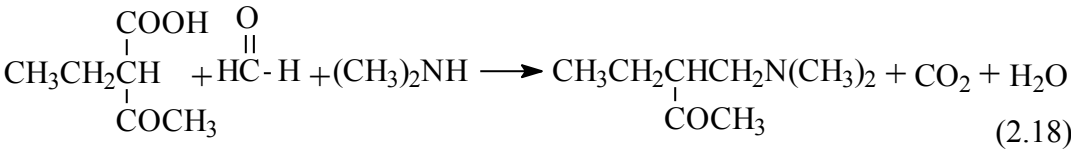
$CNCH_2CO_2H$ $CH_3COCH_2CO_2H$ $HO_2CCH_2CH(CO_2H)_2$ CH_3COCO_2H
$C_6H_5COCH_2CO_2H$ $CH_2(CO_2H)_2$ $RCH(CO_2R)CO_2H$

Bir hidrojen atomunun yer değiştirmesiyle oluşan reaksiyona örnek olarak etilmalonik asit, formaldehit ve dimetilamin reaksiyonu verilebilir (2.17) [1].



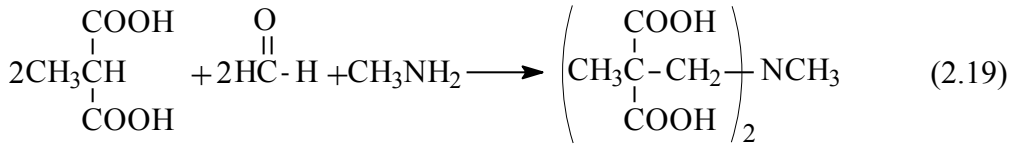
(2.17)

Yan reaksiyonlar etilasetoasetikasitin formaldehit ve dimetilamin kondenzasyonunda olduğu gibi asidin dekarboksilasyonunu içerir (2.18) [1].



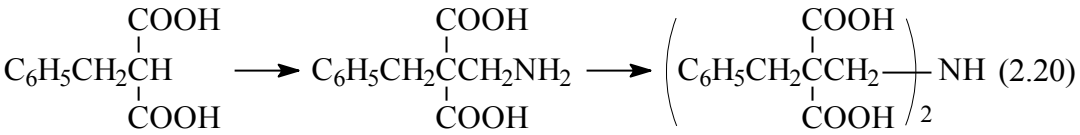
(2.18)

Aktif hidrojen atomları içeren asitler primer aminlerin Mannich reaksiyonu sekonder aminlerle aynı tipte bileşikler oluştururlar. Beklenen ilk ürün genellikle kondenzasyonla oluşan bir tersiyer amin olur. (2.19)'da örnek olarak metilmalonik asit, formaldehit ve metilamin reaksiyonu gösterilmiştir[1].



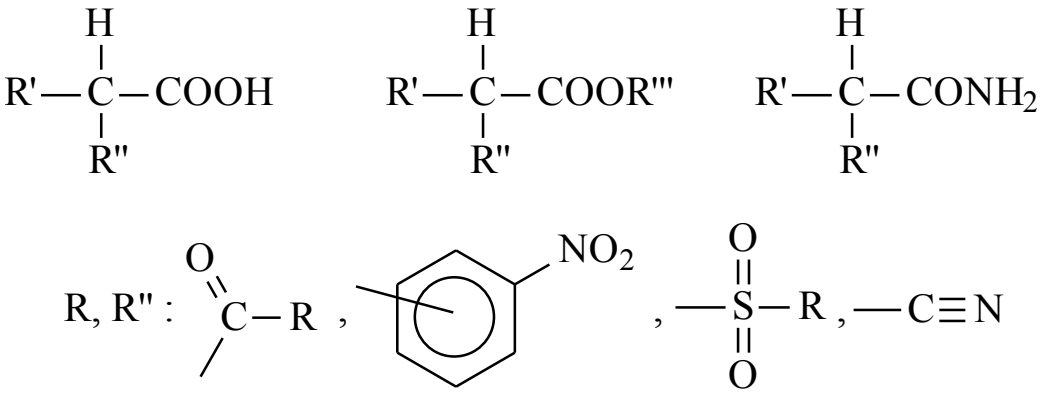
(2.19)

Benzilmalonikasit, amonyak ve formaldehitin reaksiyonundan hem primer, hem de sekonder amin oluşur (2.20).



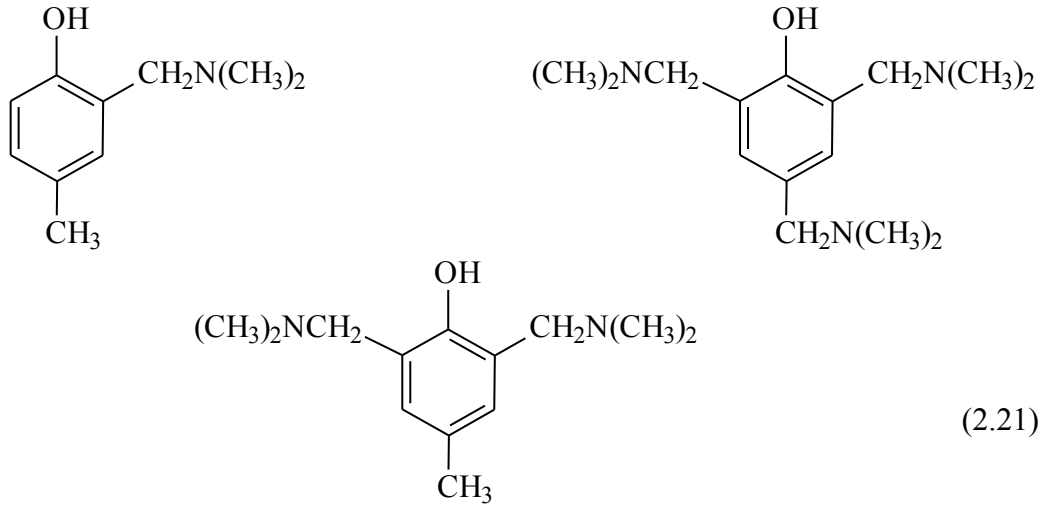
(2.20)

Aşağıdaki formüle uyan karboksilik asit türevleri, karbonil, nitrofenil, sulfonil ya da nitril gibi elektron çekici gruplar içeriyorsa Mannich reaksiyonu verebilir.



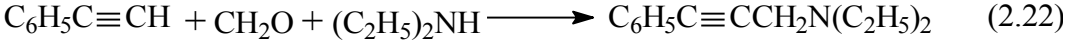
2.4.4. Fenoller ve asetilenler

Fenollerde bulunan *o*- ve *p*- hidrojenler aktif olduğundan Mannich reaksiyon verirler [1,5]. Fenol, 4-asetaminofenol, dimetilfenol, 2-metil-4-etilfenol, β-naftol ve 8-hidrokinolinin formaldehit ve dimetilamin ya da piperidin, morfolin ile olan reaksiyon ürünleri belirlenmiştir. *p*-krezolden mono ve disübstitüye ürün, fenol ve *m*-krezolden trisübstitüye ürün meydana gelir (2.21).



(2.21)

2-nitro, 2-amino ve 4-metoksi türevleri gibi sübstitüye fenil asetilenler formaldehit ve sekonder aminlerle kolayca reaksiyon verirler (2.22).

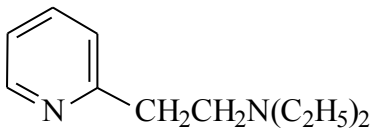


(2.22)

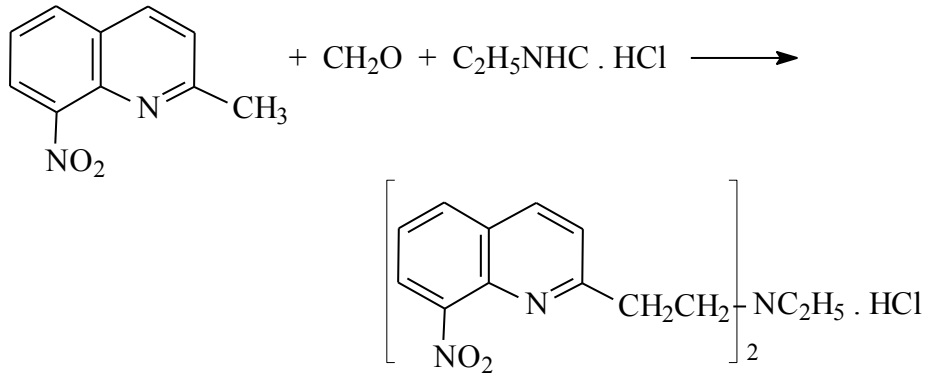
Primer aminler ne fenollerle ne de asetilenlerle Mannich reaksiyonu vermezler.

2.4.5. α-Pikolinler ve kinaldinler

Pikolin ya da pikolin çekirdeklerinde bulunan hidrojenler, metil ketonda bulunan metil gruplarındaki hidrojenlerle aynı aktiviteye sahiptir. Mannich reaksiyon veren moleküller şöyledir: α-pikolin, 2-metilkinolin (kinaldin), 2-metil-4-hidroksikinolin, 2-metil-8-nitrokinolin ve 2-etoksi-4-metilkinolin. α-Pikolin, formaldehit ve dimetilamin reaksiyonu 2-(β-dietilaminoetil)-piridin verir.



Piridin çekirdeğinin 2 pozisyonunda metil grubu ihtiva eden tek bileşik 2-metil-8-nitrokinolindir ve primer amin ve formaldehitle reaksiyon verir. Kullanılan amin etilamindir ve oluşan ürün ise tersiyer amindir (2.23).

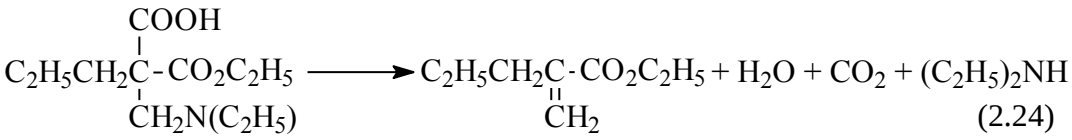


(2.23)

2.5. Mannich reaksiyonun sentezlerde kullanımı

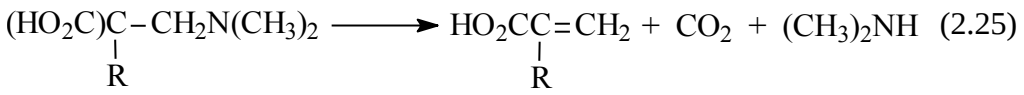
2.5.1. Doymamış bileşik sentezi

Özellikle sekonder aminlerden meydana gelen Mannich reaksiyon ürünlerinin en önemli karakteristik özelliği amin ve doymamış bileşiklere parçalanabilmesidir. Birçok kondenzasyon ürünleri değişik stabilite gösterirler. Bazıları düşük basınçlarda destile olurken birçoğu da su buharı destilasyonu ve normal destilasyonda parçalanırlar [1]. Bir çok durumda Mannich reaksiyon ürünleri kendiliğinden parçalanır. Monoetil etilmalonat, formaldehit ve dietilaminden α-etilakrilat direkt olarak elde edilir. Bu da primer amin ürününden dietilamin ve karbondioksit eliminasyonuyla gerçekleşir (2.24).



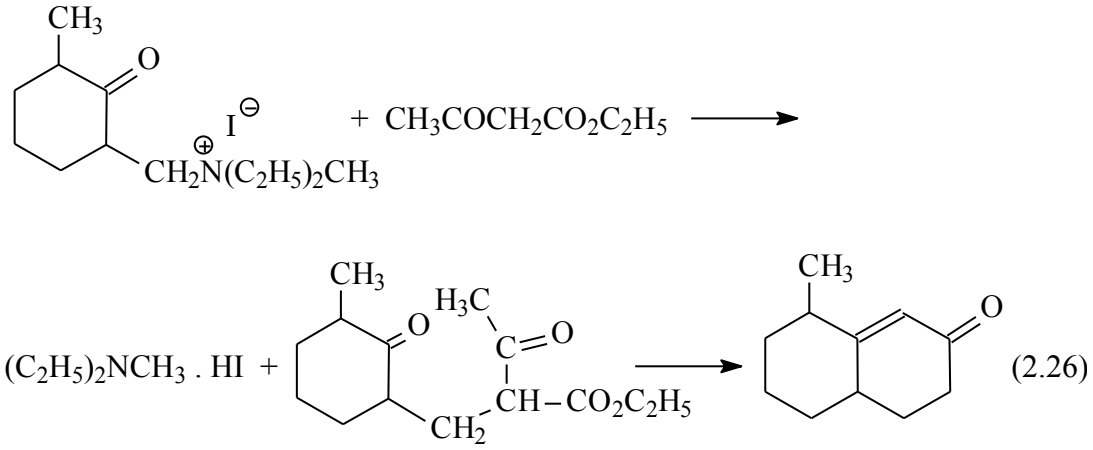
(2.24)

Diğer β-dimetilaminoketonlar kararsızdır. Sodyum etilat ve seyreltik bazik çözeltide parçalanırlar [1]. Bazı durumlarda eğer iki karboksil grubu bulunuyorsa bunlardan biri parçalanma sırasında elimine olabilir. Bu yöntem değişik α-aril ve α-alkil akrilikasit sentezlenmesinde tatmin edici metot sunmaktadır (2.25).



(2.25)

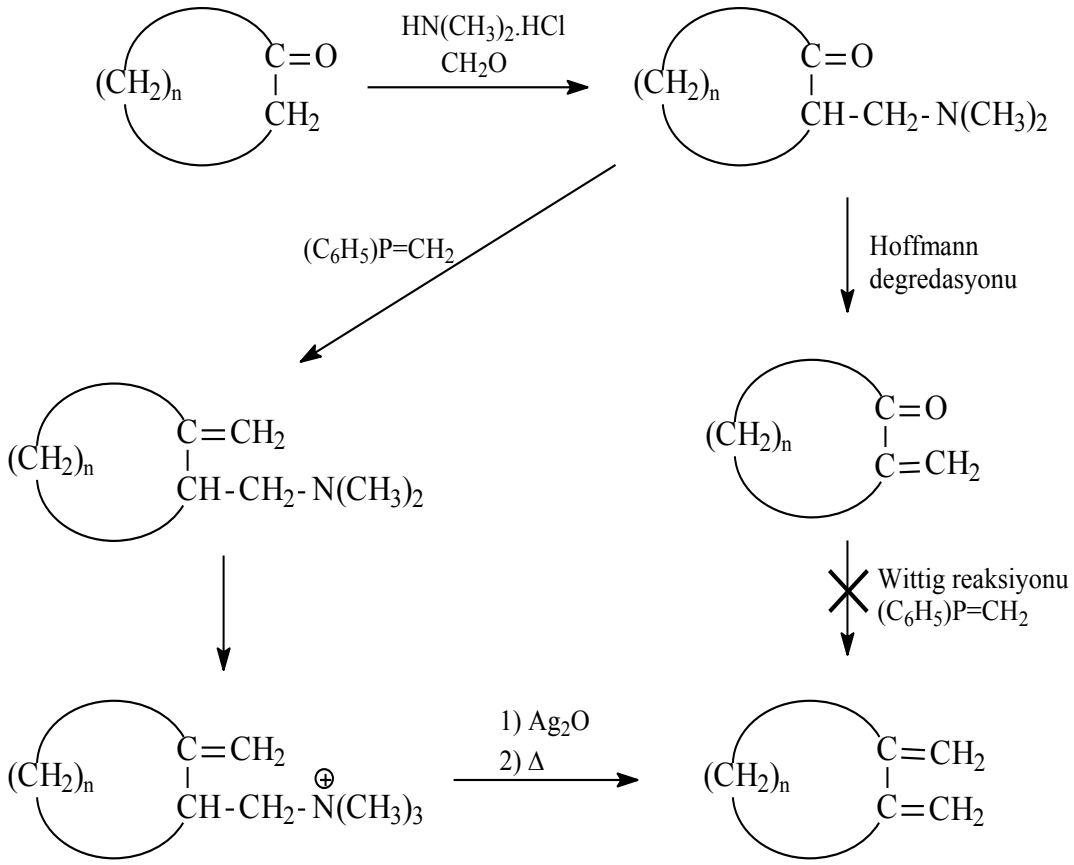
Mannich bazın metil iyodür çözeltisi sodyumamid ya da sodyum etoksit içerisindeki metilen bileşiği ile reaksiyona girmesiyle α,β-doymamış ketonlar elde edilebilmiştir (Robinson modifikasyonu) (2.26) [6,14,15].



(2.26)

Sikloalkanonlar da, Mannich kondenzasyonla 1,2-dimetilensikloalkanonlara dönüşebilir [9]. Reaksiyon (2.27)'de gösterildiği gibi dört adımda gerçekleşir.

Formaldehit ve dialkilaminle reaksiyona giren bileşikteki aktif hidrojen tersiyer ise ürün etilenik bir maddeye parçalanmaz hidrolitik şartlar altında dialkilamin, formaldehit ve orijinal bileşiğe dönüşebilir.

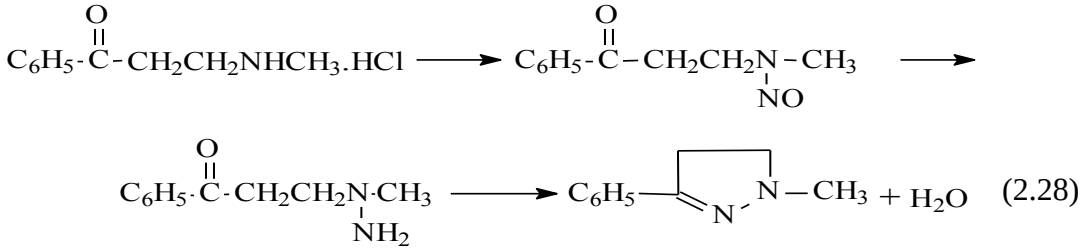


n = 4, 5, 6 ve 10 (2.27)

2.5.2. Heterosiklik amin sentezi

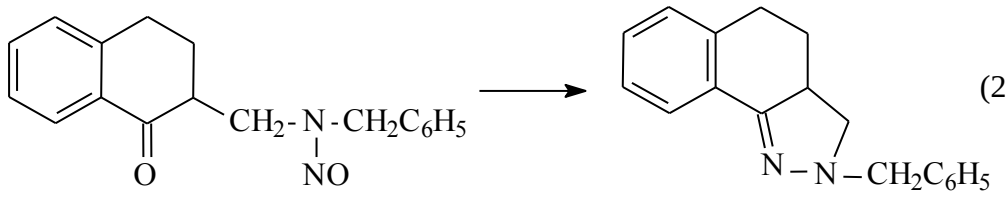
Mannich bazın çeşitli koşullarda yürütülen reaksiyonları sonunda pirazolin, piperidin, kinolin ve türevleri elde edilebilmiştir.

Bir mol primer amin, formaldehit ve ketondan meydana gelen Mannich bazları keton grubu ve sekonder amin içeren bir çok kondenzasyonlarda kullanılır. β-metilaminopropiofenonun nitro türevi 1-metil-3-fenil-pirazoline siklize olmak üzere β-hidrazinoketona kolayca indirgenir (2.28).



(2.28)

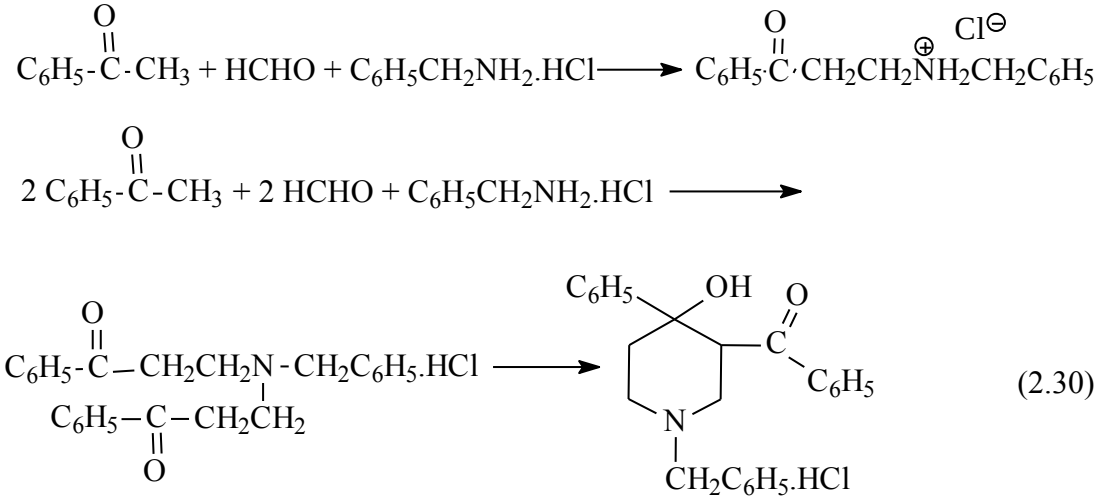
Aynı siklizasyon 2-(benzilnitrosaminometil)-α-tetralonun indirgenmesiyle oluşan 2-benziltetrahidronaftindazolde de görülmüştür (2.29) [3,16].



(2.29)

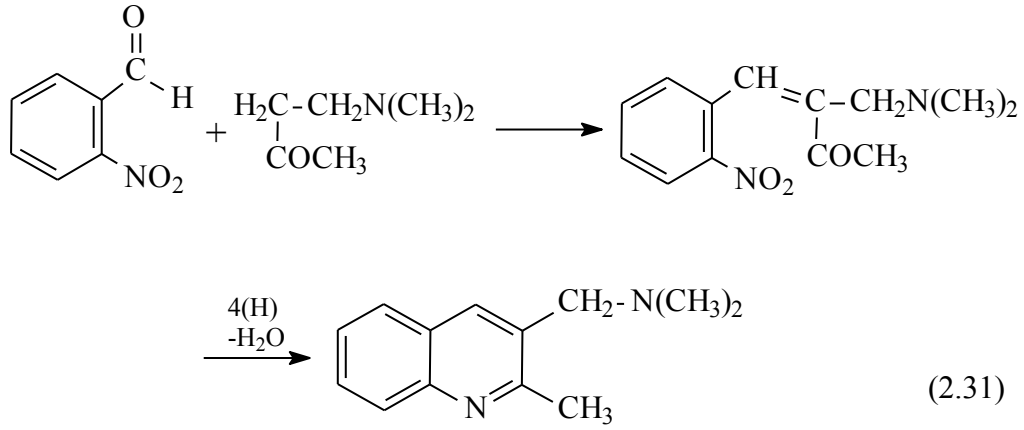
2-(Benzilnitrosaminometil)-α-tetralon

Mannich reaksiyon iki mol keton ve iki mol formaldehit bulunan ortamda gerçekleştirilirse piperidin türevleri oluşur. Örneğin benzilamin hidroklorürü, formaldehit ve asetofenon karışımında yürütülen Mannich reaksiyonda bir mol benzilamin, bir mol asetofenon ve bir mol formaldehitten kararlı bir Mannich baz oluşurken bir mol benzilamin, iki mol asetofenon ve iki mol formaldehitten oluşan Mannich baz kararlı değildir ve piperidin türevlerine siklize olur (2.30).



(2.30)

Mannich reaksiyon kinolin ve türevleri gibi heterosiklik amin sentezinde de kullanılmıştır. Örneğin β-dimetilaminoetil keton ve *o*-nitrobenzaldehit ürün oluşturmak üzere reaksiyona girerler [1]. Reaksiyon su kaybederek sübstitüye kinolin oluşturur (2.31).



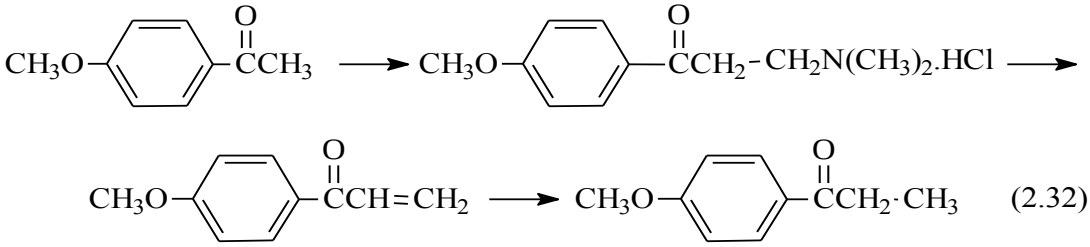
(2.31)

Bu reaksiyon 2-(β-piperidin etil)-6,7-metilendioksi kinolin oluşturulmasında da kullanılabilir [17].

Benzilaminhidroklorürü kolaylıkla siklohekzanon ile kondense olur ve iki mol siklohekzanon içeren ürün oluşur. Bu ürün reaksiyon süresince indirgenmiş isokinolin türevlerine dönüşür.

2.5.3. Ketonun bir yüksek homoloğuna dönüşmesi

Mannich bazın parçalanmasıyla meydana gelen doymamış ketonun indirgenmesiyle, Mannich baz oluşumunda kullanılan ketonda bir fazla metilen gruplu keton meydana gelir (2.32) [3].

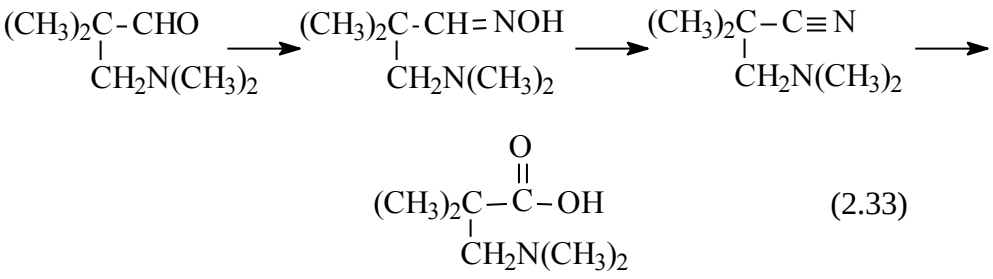


(2.32)

2.5.4. Amino sübstitüye alkanol ve asit sentezi

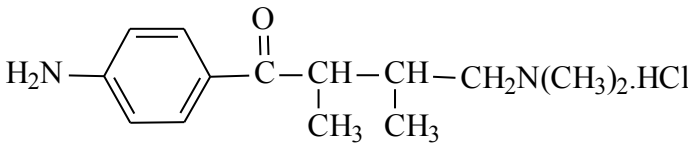
β-sübstitüye amino ketonlar veya aldehitler sübstitüye alkanollere veya amino asitlere dönüştürülebilirler.

Örneğin (2.33)'de de görüldüğü gibi α,α-dimetil aminopropional üç adımda amino asit vermiştir [1,5].



(2.33)

Benzoat ve *p*-aminobenzoat şeklindeki γ-amino -alkollere lokal anestetik olarak rastlanabilir. Bir çok fizyolojik bileşikler Mannich reaksiyon vasıtasıyla hazırlanabilir [3]. Ticari lokal anestetik Tutocaine dimetilamin, formaldehit ve etilmetilketondan meydana gelen Mannich bazın indirgenmesinden elde edilir.



Tutocaine

2.6. Mannich polimerler

Mannich polimerlerle ilgili ilk çalışmalara 1950'li yıllarda rastlanmıştır [18]. Bu çalışmalarda poliakrilamidin homopolimerinin formaldehit ve aminlerle katyonik türevleri elde edilmiş ve katyon değiştirici reçine olarak kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda bile üzerinde çalışmalar yapılan poliakrilamidli Mannich polimerler katyonik iyon değiştirici reçine olara kullanımından, depolama esnasında petrol destilatlarının kararmasına karşı stabilizatör, kağıt elyaf üretiminde atık suda flokkulant ve kağıt kuvvetlendirici gibi alanlarda kullanılmaktadır. Reaksiyonlar, ya ksilen gibi bir organik çözücü ve su karışımında [19] veya sadece sulu ortamda [20] gerçekleştirilmektedir. Reaksiyonlarda azotlu türev olarak değişik mono ve dialkil aminler, dietanol amin, metil aminoetanol, etilen diamin, morfolin, piperazin kullanılmıştır.

Son yıllarda fenol formaldehit ve aminlerin Mannich polimerleriyle yüzey aktif maddeler, korozyon inhibitörleri, yapıştırıcı ve deterjan yapımına başlanmıştır [21].

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Asetonitril	Merck
Malonitril	Sigma
Dimetil amin	%43.75'lik çözeltisi
Formaldehit	%27.5'lik çözeltisi
Aseton	Carlo Erba
Diklormetan	Carlo Erba
Etil asetat	Carlo Erba
Karbontetraklorür	Carlo Erba
$Na_3PO_4.12H_2O$	Teknik
Alumina	Merck
$MgSO_4$	Merck

3.2. Kullanılan cihazlar ve yöntemler

3.2.1. FT-IR spektrofotometresi

FT-IR spektrumları Jasco FT-IR 5300 model spektrofotometre ile ölçülmüştür. Sıvıların FT-IR spektrumları NaCl disk üzerine damlatılarak, katıların FT-IR spektrumları ise KBr pelet hazırlanarak alındı.

3.2.2. FT-NMR spektrofotometresi

^{1}H ve ^{13}C-NMR spektrumları 250 MHz Bruker AC-3000 cihazında alınmıştır.

3.2.3. GC-MS Spektrometresi

GC-MS spektrumları Hewlett-Packard 5890a model cihazda HP-1 (25m., cross-linked fenilmetilsiloksan dolgulu) kapiler kolonda gerçekleştirilmiştir. Taşıyıcı gaz helyumun basıncı 0,54 bardır. Detektör olarak EI-MS kullanılmıştır.

3.3. Asetonitril ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonları

100 mmol asetonitril ile 100 mmol dimetil amin (DMA) karıştırıldı, Na_3PO_4 çözeltisi ile pH ayarlaması yapıldı ve karışım sıcaklık 55°C olana kadar ısıtıldı. Bu sıcaklıkta 100 mmol formaldehit karışıma eklendi ve reaksiyon karışımı 60 dakika karıştırıldı. Bu süre sonunda tekrar 42 mmol DMA eklendi. Reaksiyon karışımı 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon sona erdirildikten sonra reaksiyon karışımı NaCl ile doyuruldu ve diklormetan ile ekstraksiyon yapıldı. Diklormetan fazı $MgSO_4$ ile kurutuldu, diklormetan fazlası vakumda uçuruldu. Kromatografik yöntemlerle ele geçen bileşikler ayrıldı.

3.4. Malonitril ile gerçekleştirilen Mannich reaksiyonları

50 mmol malonitril 25 ml suda çözüldü ve 50 mmol dimetil amin (DMA) karıştırıldı, Na_3PO_4 çözeltisi ile pH ayarlaması yapıldı ve karışım sıcaklık 55°C olana kadar ısıtıldı. Bu sıcaklıkta 50 mmol formaldehit karışıma eklendi ve reaksiyon karışımı 60 dakika karıştırıldı. Bu süre sonunda tekrar 26 mmol DMA eklendi. Reaksiyon karışımı 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon sona erdirildikten sonra reaksiyon karışımından çözücü fazlası uzaklaştırıldı ve kromatografik yöntemlerle ele geçen bileşikler ayrıldı.

3.5 TLC Analizleri

3.5.1. TLC (I) şartları

Tabaka	Silica Gel HF_{254} hazır plaka	
Yürütücü	Hekzan	%30
	Etil asetat	%70
Tank doygunluk süresi	30 dakika	

3.5.2. TLC (II) şartları

Tabaka	Alumina F_{254} hazır plaka	
Yürütücü	Diklormetan	%14
	Karbontetraklorür	%29
	Etil asetat	%57
Tank doygunluk süresi	30 dakika	

3.5.3. TLC (III) şartları

Tabaka	Silica Gel HF_{254} hazır plaka	
Yürütücü	Aseton	%50
	Etil asetat	%50
Tank doygunluk süresi	30 dakika	

3.5.4. TLC (IV) şartları

Tabaka	Silica Gel H	
Tabaka boyutları	20 cm x 20 cm	
Tabaka kalınlığı	1000 μ	
Tabakanın hazırlanması	30 gr. adsorban, 60 ml. su ile çalkandı. Çekilen tabakalar 60 dk. Havada, daha sonra bir gece 60°C'de etüvde kurutuldu.	
Yürütücü	Hekzan	%30
	Etil asetat	%70
Tank doygunluk süresi	1.5 saat	

3.5.5. TLC (V) şartları

Tabaka	Alumina GF_{254}	
Tabaka boyutları	20 cm x 20 cm	
Tabaka kalınlığı	1000 μ	
Tabakanın hazırlanması	40 gr. adsorban, 50 ml. su ile çalkandı. Çekilen tabakalar 60 dk. havada, daha sonra bir gece 60°C'de etüvde kurutuldu.	
Yürütücü	Diklormetan	%14
	Karbontetraklorür	%29
	Etil asetat	%57
Tank doygunluk süresi	1.5 saat	

3.5.6. TLC (VI) şartları

Tabaka	Silica Gel H	
Tabaka boyutları	20 cm x 20 cm	
Tabaka kalınlığı	1000 μ	
Tabakanın hazırlanması	30 gr. adsorban, 60 ml. su ile çalkandı. Çekilen tabakalar 60 dk. Havada, daha sonra bir gece 60°C'de etüvde kurutuldu.	
Yürütücü	Aseton	%50
	Etil asetat	%50
Tank doygunluk süresi	1.5 saat	

3.6. Kolon kromatografisi analizleri

Adsorban	Alumina	
Kolon çapı	1,5 cm	
Kolon yüksekliği	20 cm	
Yürütücü	Diklormetan	%14
	Karbontetraklorür	%29
	Etil asetat	%57

3.7. GC analizleri

3.7.1. GC (I) şartları

Enjektör sıcaklığı	280ºC	
Detektör sıcaklığı	280ºC	
Sıcaklık programı	35ºC	5 dakika izotermal
	25ºC/dk.	200ºC
	200ºC	2 dakika izotermal
	30ºC/dk.	290ºC
	290ºC	2 dakika izotermal

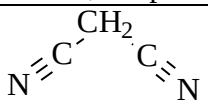
3.7.2. GC (II) şartları

Enjektör sıcaklığı	280ºC	
Detektör sıcaklığı	280ºC	
Sıcaklık programı	100ºC	5 dakika izotermal
	25ºC/dk.	290ºC
	290ºC	10 dakika izotermal

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

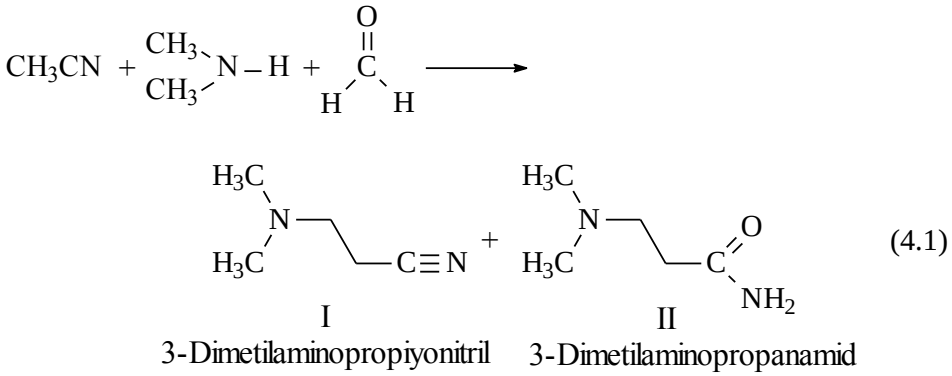
Çalışmamızda nitril grubu taşıyan bileşiklerden malonitril ve asetonitril kullanılarak, bu bileşiklerin aminometilasyonu için Mannich reaksiyonu kullanıldı. Malonitril ve asetonitrilin formülleri ve fiziksel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Malonitril ve asetonitrilin fiziksel özellikleri

Madde Adı	Malonitril (Malononitril, Propandinitril)	Asetonitril (Etannitril, Metil siyanür)
Açık Formül ve Molekül Ağırlığı (gr.)	 66.06	$CH_3-C\equiv N$ 41.05
Erime Noktası (°C)	32	-48
Kaynama Noktası (°C)	218.5	81-82
Yoğunluk (20°C, gr./ml)	1.1910	0.876
Çözünürlük	Suda, asetonda çözünür Etanolde, eterde çok çözünür	Su, alkol,eterle karışır

4.1. Asetonitril ile yapılan reaksiyonların sonuçlarının değerlendirilmesi

Reaksiyonlar manyetik karıştırıcılı elektrikli ısıtıcı, geri soğutucu ve üç boyunlu balon kullanılarak, 55°C sıcaklıkta gerçekleştirildi. Reaksiyonlar aktif hidrojen taşıyan bileşikler olarak asetonitril, aktif hidrojen taşımayan karbonil bileşiği olarak formaldehit, amin olarak ise dimetil amin kullanılarak yapıldı. Oluşması beklenen ürün veya ürünler (4.1)'de gösterilmiştir. Reaksiyon sonunda ele geçen karışım NaCl ile doyuruldu ve diklormetan ile ekstrakte edildi. Asetonitrilin Mannich reaksiyonlarında çözücü kullanılmadı.



I 3-Dimetilaminopropiyonitril II 3-Dimetilaminopropanamid (4.1)

Elde edilmesi beklenen 3-dimetilaminopropiyonitril (I) ticari bir madde olup akrilonitrilden sentezlenmektedir [21-26]. Bu çalışmadaki amacımız bu bileşiğin sentezlenmesi değil, asetonitrilin sulu bazik ortamda Mannich reaksiyonu verip vermediğini görmektir. Bilindiği gibi β-pozisyonunda karbonil (keton gibi), nitrofenil, sulfonamid veya nitril gibi elektron çekici bir grup bulundurmayan karboksilik asit türevleri Mannich reaksiyonu vermez. Yine karboksilik asit türevleri amin ve sulu formaldehit ile sulu (bazen alkolik) ortamlarda, oda sıcaklığında reaksiyona sokulabilir [7]. Eğer asetonitril, sadece nitrilin elektron çekici özelliğinden dolayı sahip olduğu aktif hidrojen üzerinden Mannich reaksiyonu verirse elimize geçmesi gereken ürün (4.1)'de görülen I olacaktır.

Reaksiyonların şartları ve sonuçlar Tablo 4.2'de görülmektedir. Reaksiyonlarda çözücü yerine asetonitrilin kendisi kullanıldı ve pH ayarı Na_3PO_4 çözeltisi ile yapıldı. Reaksiyon şartları daha önce bölümümüz Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda yapılmış olan çalışmaya göre tespit edildi [21].

Tablo 4.2. Asetonitrille yapılan reaksiyonlar ve sonuçları

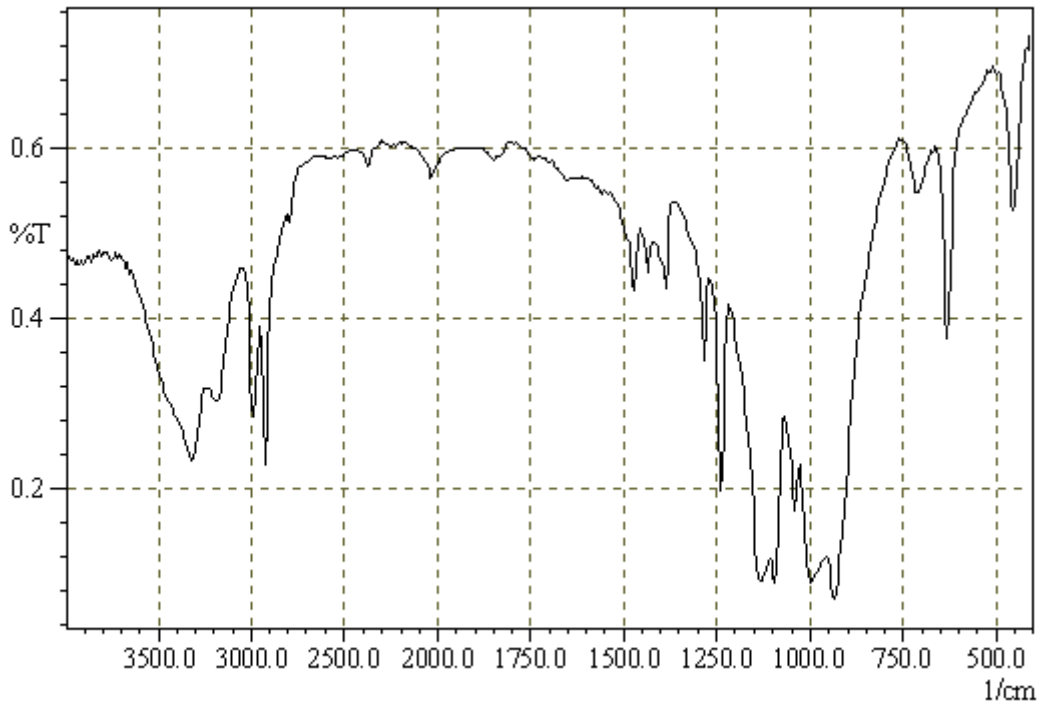
Deney kodu	Reaksiyon sıcaklığı (ºC)	Reaksiyon süresi (saat)	Asetonitril (mmol)	DMA (mmol)	Formaldehit (mmol)	Ürün karışımı (gr.)
A-1	55	1	100	-	100	0,15
A-2	55	2	100	100	100	0,10
A-3	55	1	100	100	100	0,10
A-4	55	1	1000	1000	1000	3,00
A-5	35	1	100	100	100	0,10

Asetonitrilin Mannich reaksiyonlarında kullanılan reaktanlardan formaldehit ve asetonitril arasında bir reaksiyon olup olmadığını incelendi. Bunun için reaksiyon

ortamında dimetil amin olmadan bir kör deneme yapıldı (A-1). Reaksiyon sonunda ele geçen renksiz reaksiyon karışımından formaldehit çözeltisinden gelen suyun uzaklaştırılması için vakum damıtmasından yararlanıldı. Damıtma sonunda beyaz katıların çöktüğü gözlendi. Şekil 4.1'de görülen bu katıya ait FT-IR spektrumunda 1500-1250 cm^{-1} arasında görülen CH_2 eğilme ve C-O gerilme bantlarının, formaldehit polimeriyle aynı dalga sayılarında çıktığı gözlendi [28]. Bu katıların reaksiyona girmeyen formaldehitin kendisiyle polimerleşmesinden oluşan paraformaldehit türevi bir bileşik olduğu düşünüldü.

$$HO-(CH_2O)_n-H$$

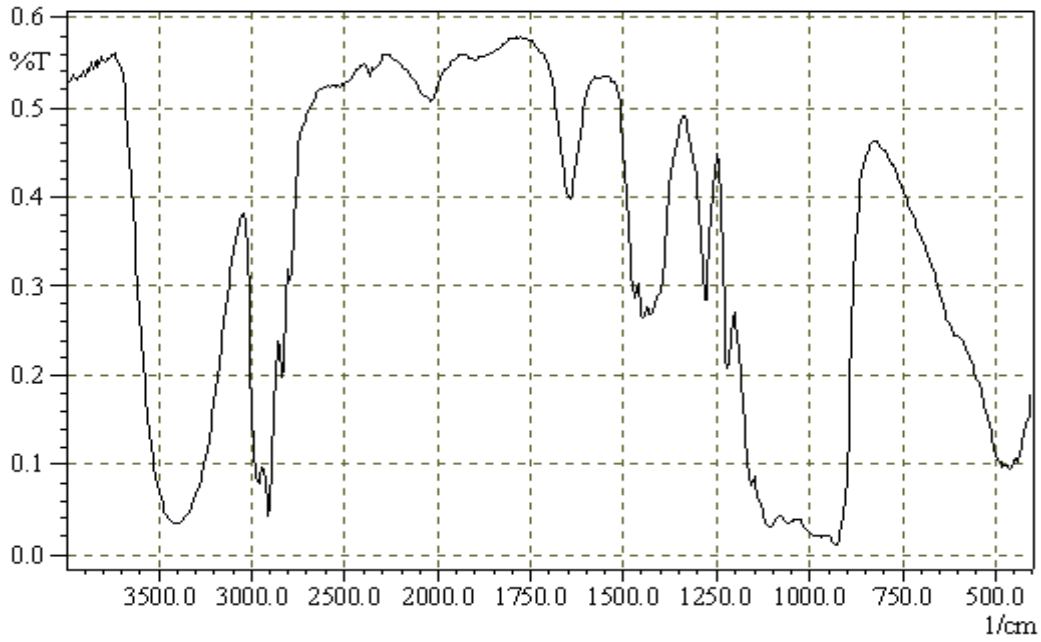
Paraformaldehit



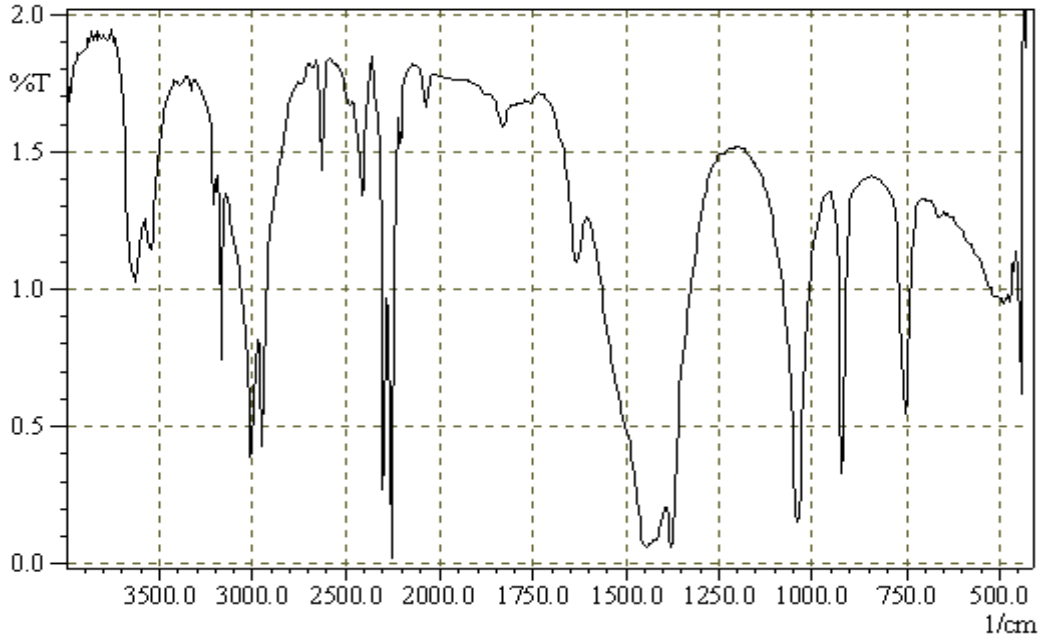
Şekil 4.1. A-1 denemesinde vakum damıtması sonucu ele geçen beyaz renkli katıya ait FT-IR spektrumu

Destilat olarak ele geçen sulu fazdan diklormetan ile ekstraksiyon yapıldı. Diklormetan fazına ait FT-IR spektrumu alındı (Şekil 4.2) ve asetonitrilin FT-IR spektrumuyla karşılaştırıldı (Şekil 4.3). Asetonitrilde açıkça görülen 2294 ve 2253 cm^{-1}'lerde C≡N bağına ait gerilme bantları, reaksiyon sonunda ele geçen

diklormetanlı fazda görülemedi. Bunun yerine 1657 ve 3416 cm^{-1}'lerde sırasıyla C=O ve O-H gerilme bantları oluştuğu gösterdi. Bu bilgiler ışığında asetonitrilin hidroliz olduğu anlaşıldı.



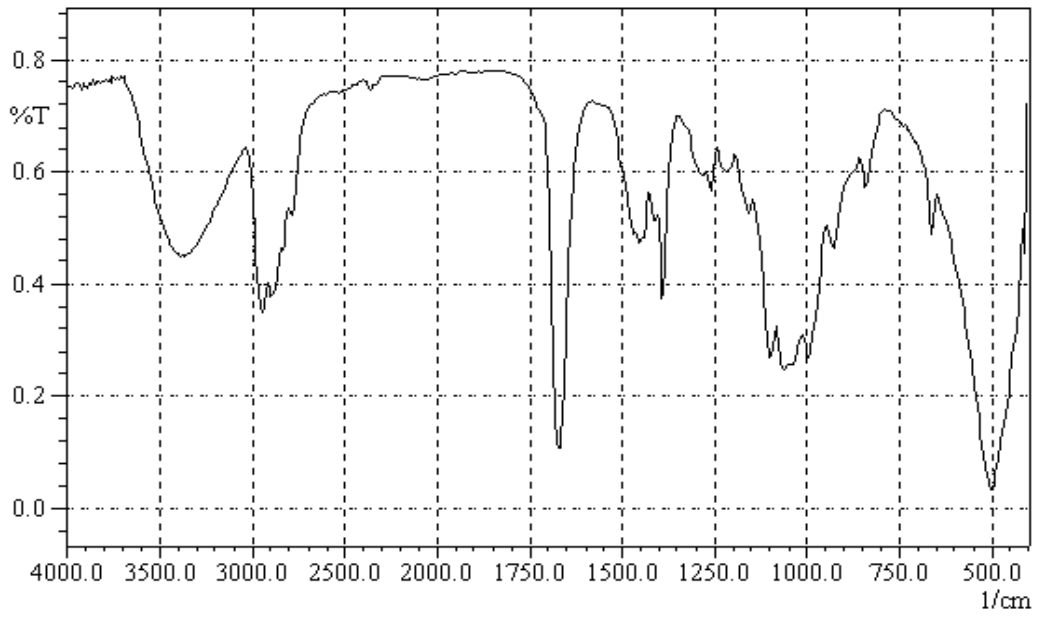
Şekil 4.2 A-1 denemesinde destilat olarak ele geçen sulu fazdan diklormetan ekstraksiyonuyla ele geçen bileşiğe ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.3. Asetonitrile ait FT-IR spektrumu

A-1 kodlu boş denemeden sonra, asetonitrilin Mannich reaksiyonu için önce reaksiyon süresi iki saat tutuldu (A-2). Reaksiyon sonunda sarı renkli bir ürün karışımı ele geçti. Reaksiyonun ele geçen ürün karışımı çok düşüktü (0.1 gram). Bu karışıma ait FT-IR spektrumu alındı ve asetonitrilin FT-IR spektrumuyla karşılaştırıldı. 2294 ve 2253 cm^{-1}'lerde C≡N bağına ait gerilme bantları (Şekil 4.3) kaybolurken 1670 cm^{-1} civarında amid karbonili ya da imin gerilme bantları ve 3400 cm^{-1} civarında O–H gerilme bantlarının oluştuğu, gözlendi. İleride ayrıntılı olarak verilecek olan TLC denemeleri ile ayrımları sağlanan bölgelerin FT-IR spektrumlarının hiç birinde C≡N bağına ait bant görülemedi. Ele geçen ürün karışımında C≡N bağına ait bandın kaybolması üzerine, reaksiyon koşullarında değişiklik yapılması gerektiği anlaşıldı.

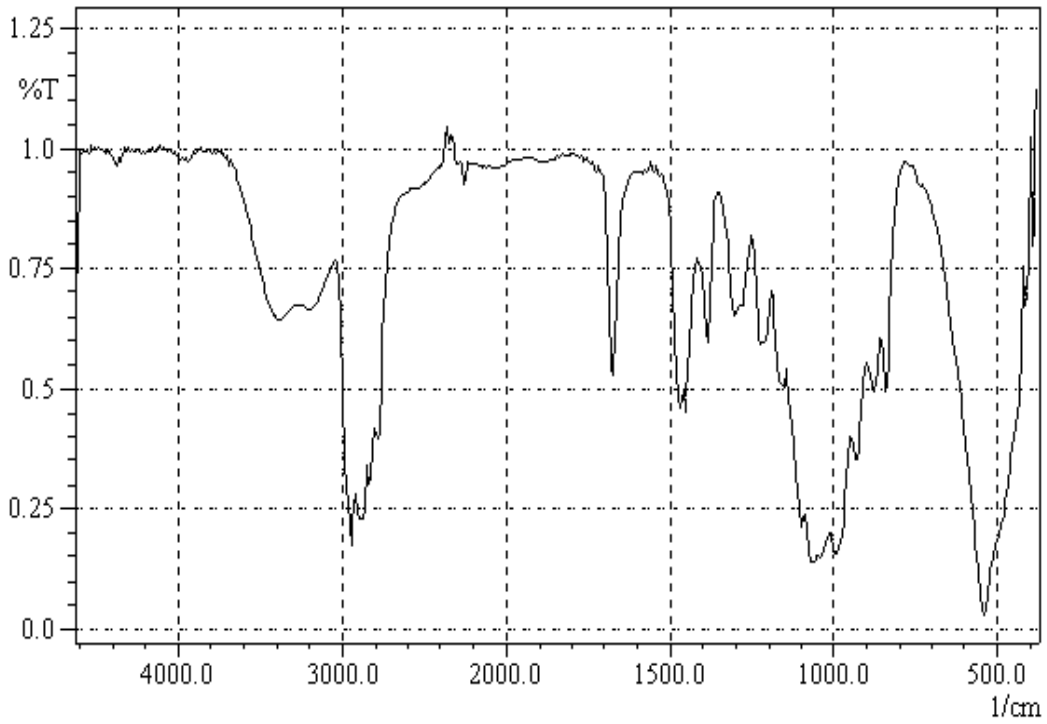
Önce diğer koşullar aynı tutulurken reaksiyon süresi bir saate düşürüldü (A-3), verimde büyük bir değişiklik gözlenmedi. Reaksiyon sonunda ele geçen sarı renkli ürün karışımı, TLC (I) şartlarındaki analizler sonucunda A-2 denemesinin sonunda ele geçen karışımdaki ile benzer bölgeleri verdi. Ancak bölgelerdan birinin FT-IR spektrumunda C≡N gerilme bandının görülmesi üzerine düşük miktardaki madde miktarını arttırmak için 10 kat fazla reaktan kullanarak deneme tekrarlandı (A-4). A-3 ve A-4 denemelerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.4'de görülmektedir.



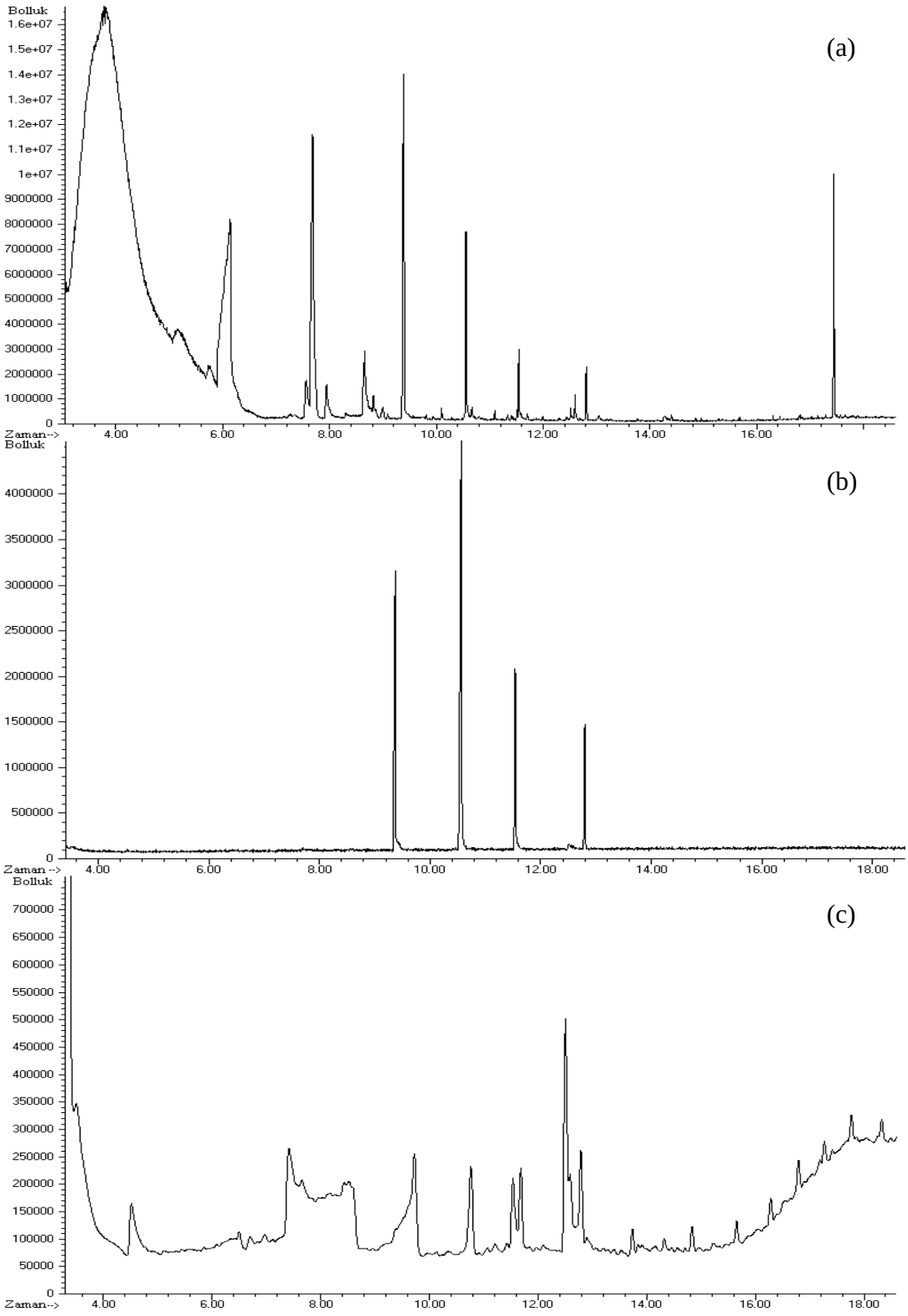
Şekil 4.4. A-3 ve A-4 kodlu denemelerden ele geçen ürün karışımına ait FT-IR spektrumu

Deneme sonunda ele geçen karışımda, kaç bileşen olduğunu anlamak için önce TLC analizlerinden faydalanıldı. En uygun TLC şartları olarak belirlenen TLC (I) ve TLC (II) koşullarında bile, bileşenler net bölgeler halinde değil, kuyruklanarak iki ana bölgeye ayrıldılar. Bu bölgelerin R_f değerleri;
TLC (I) koşullarında 0,3 ve 0,8 olurken
TLC (II) koşullarında 0,3 ve 0,7 olarak belirlendi.

TLC (IV) ve TLC (V) olarak gösterilen preparatif çalışmalar sonunda uygun bölgeler kazındı ve diklormetanla ekstrakte edildi. Diklormetan uzaklaştırıldıktan sonra GC ve spektral analizler yapıldı. TLC (IV) koşullarında R_f 0,7'de ele geçen bölgenin FT-IR spektrumunda 2254 cm^{-1}'de asetonitrilinkinden farklı bir C≡N bağına ait gerilme bandı ve 1674 cm^{-1}'de bir amid karbonili veya imin gerilmesi gözlendi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. A-3 kodlu denemede preparatif TLC sonucu ele geçen 0,7 R_f değerine sahip bileşene ait FT-IR spektrumu



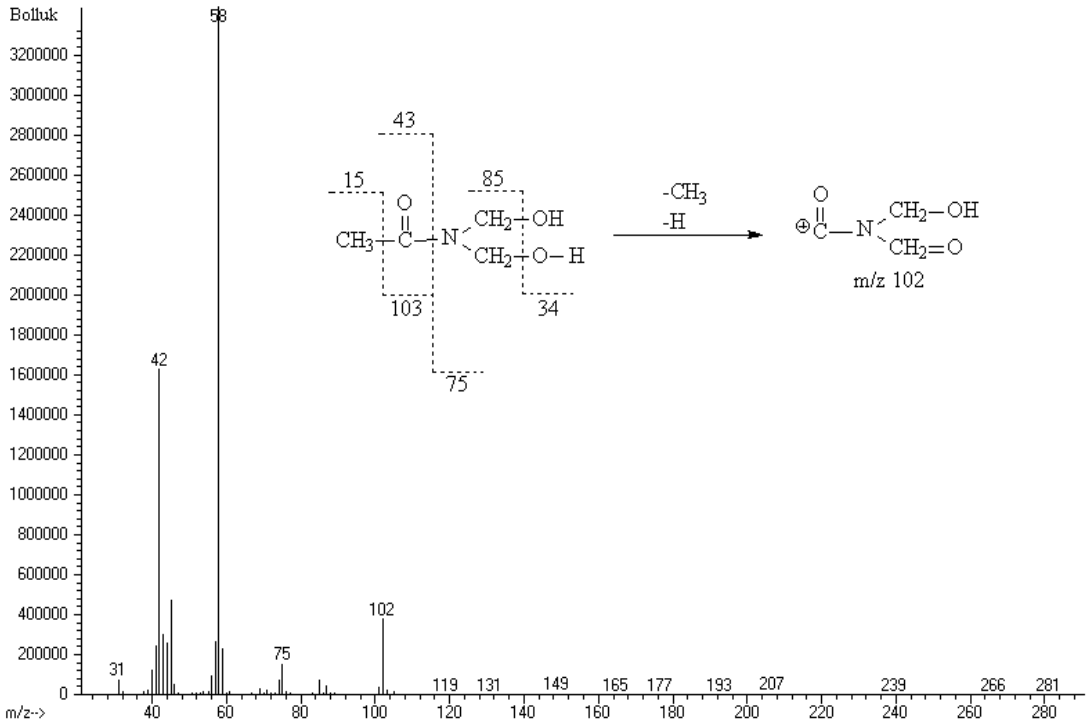
Şekil 4. 6. (a) Deneme sonunda ele geçen ürün karışımının;
(b) Kolon kromatgrafisi sonunda ele geçen, TLC'de 0,7 R_f değerine sahip bileşenin;
(c) Kolon kromatgrafisi sonunda ele geçen, TLC'de 0,3 R_f değerine sahip bileşenin GC kromatogramları

Ancak TLC ile yapılan çalışmalar sonunda ele geçen bileşenlerin miktarları çok düşüktü ve karışım kuyruklanma nedeniyle etkin biçimde ayrılamıyordu. Bu nedenle karışıma kolon kromatografisiyle uygulandı. Her 5 ml'de bir toplanan fraksiyonlar TLC (II) şartlarında kromatografik olarak kontrol edildi. Ele geçen fraksiyonlardan TLC'de 0,7 ve 0,3 R_f değerine sahip olan fraksiyonların, uygun olduğuna karar verildi. Bu bölgelerin GC (I) koşullarında GC-MS analizleri yapıldı. Yapılan GC analizleri kolon kromatografisinin de karışımı ayırmaya yetmediğini gösterdi.

Diklormetan fazındaki ürün karışımının, 0,3 ve 0,7 R_f değerine sahip bölgelere ait GC kromatogramları Şekil 4.6'da görülmektedir.

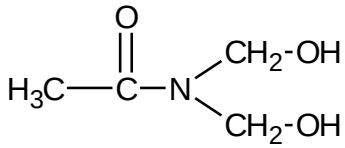
GC analizleri de, bazı bileşenlerin (özellikle R_t 8 ve öncesi) TLC ve kolon kromatografisi sonucu ele geçen bölgelerde bulunmadığını gösterdi. Bu nedenle hem karışımın, hem de bu bölgelerin GC-MS analizleri yapıldı. Diklormetan fazındaki ürün karışımına ait GC-MS'den ele geçen MS spektrumlarından ancak dört bileşenin yapısı aydınlatılabildi.

GC kromatogramında 3,97 R_t değerinde gözlenen, çok yayvan pike sahip, yapısı bulunabilen ilk bileşene ait MS spektrumu Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 7. R_t değeri 3,97 olan *N,N*-bis(hidroksimetil)asetamid bileşiğine ait MS spektrumu

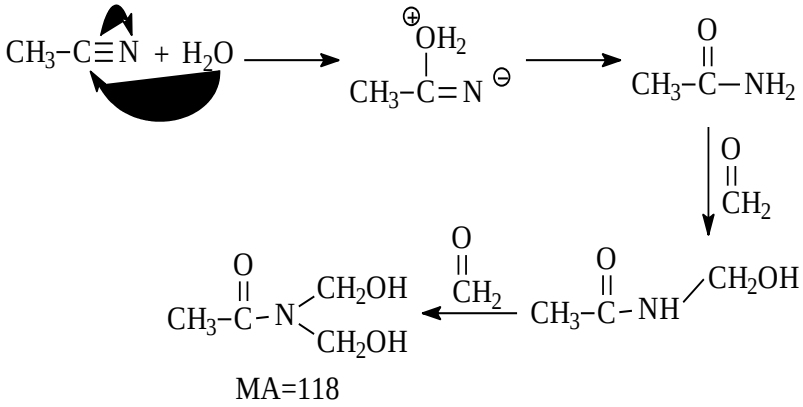
MS yarılmalarından bu bileşiğin, molekül ağırlığı 118gr/mol olan *N*,*N*-bis(hidroksimetil)asetamid olduğu tahmin edildi.



N,*N*-bis(hidroksimetil)asetamid

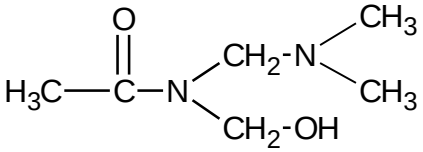
MA = 118 gr./mol

Bu bileşiğin (4.2)'de gösterilen mekanizmayla oluşabileceği düşünüldü.



MA=118 (4.2)

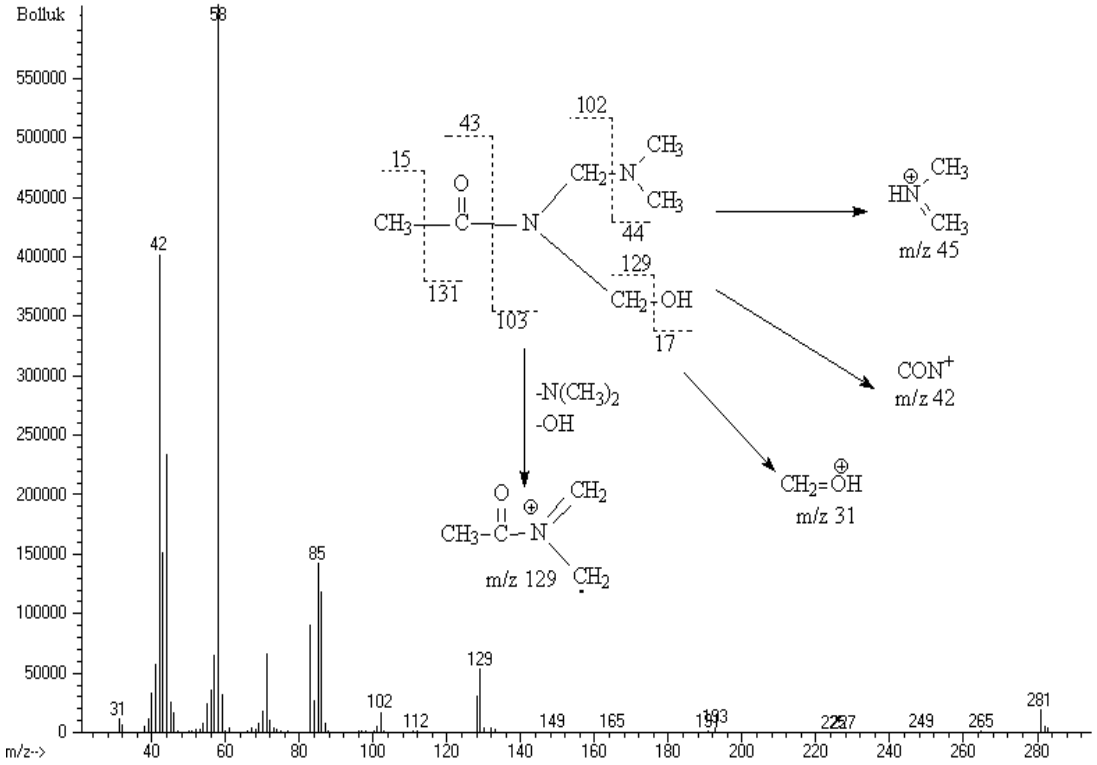
Diklormetan fazındaki ürün karışımından ele geçen yapısı aydınlatılabilen ikinci bileşen, GC kromatogramında 8,70 R_t değerinde gözlendi. Bu bileşene ait MS spektrumu Şekil 4.8'de gösterilmiştir. MS yarılmaları bu bileşiğin, molekül ağırlığı 146gr/mol olan *N*-[(dimetilamino)metil]-*N*-hidroksimetilasetamid olduğunu gösterdi.



N-[(dimetilamino)metil]-

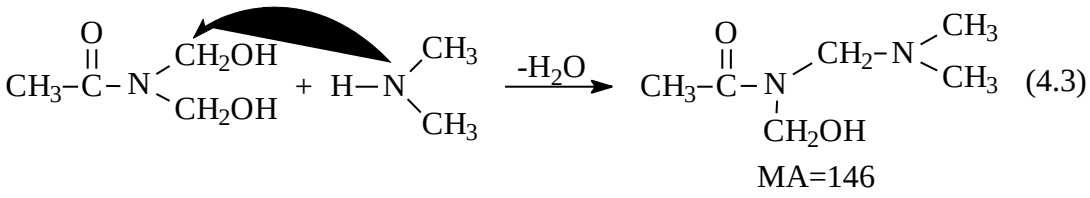
N-hidroksimetilasetamid

MA = 118 gr./mol



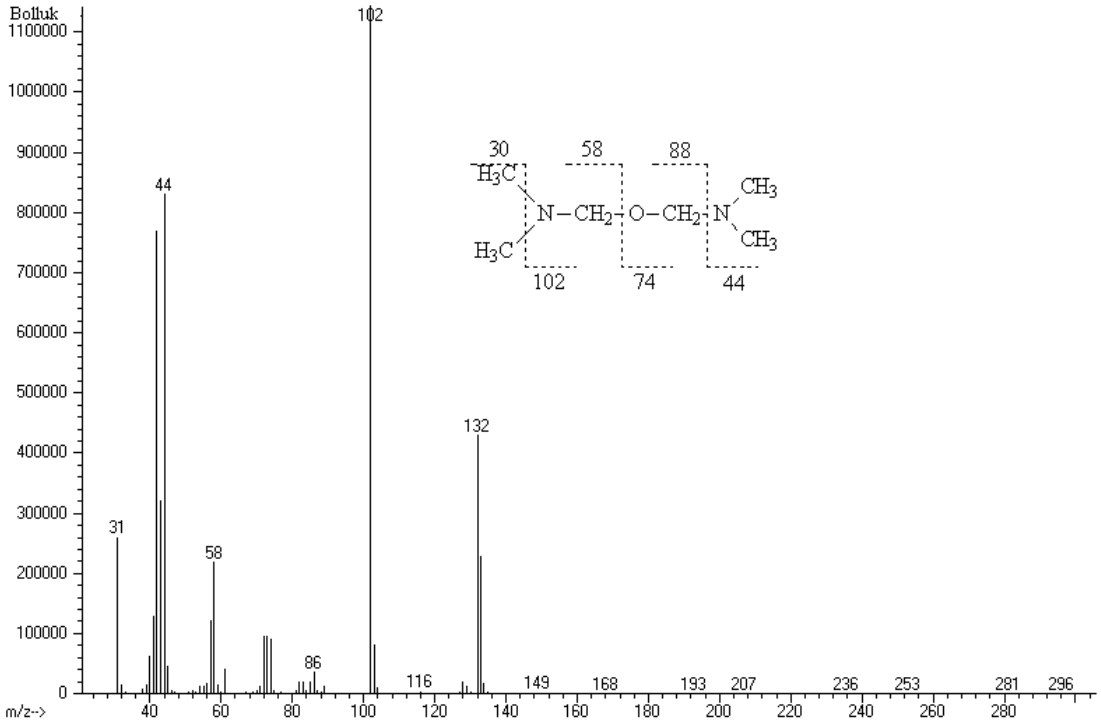
Şekil 4. 8. R_t değeri 8,70 olan *N*-[(dimetilamino)metil]-*N*-hidroksimetilasetamid bileşiğine ait MS spektrumu

(4.2)'deki mekanizmayla oluştuğu düşünülen *N*,*N*-bis(hidroksimetil)asetamidin, ortamdaki dimetilaminle kondenzasyona uğrayarak (4.3)'te gösterilen mekanizma üzerinden bu bileşiği verebileceği anlaşıldı.

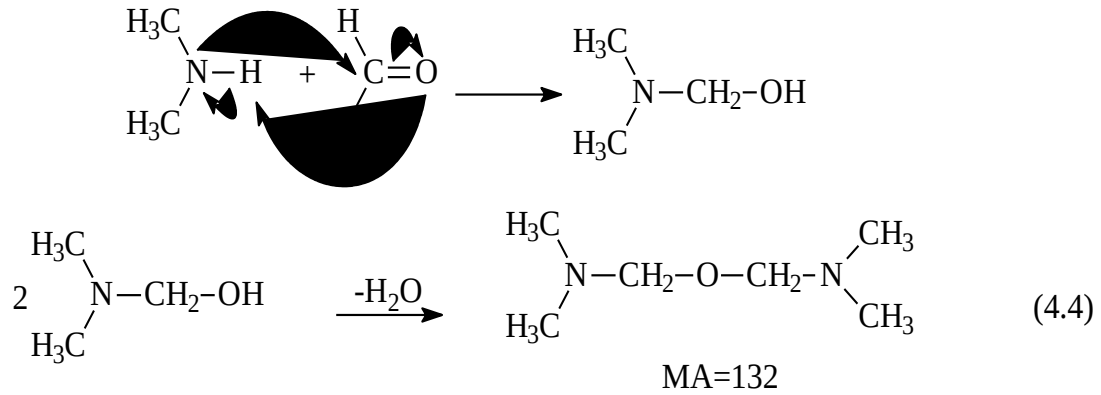


(4.3)

Karışımında yapısı bulunabilen üçüncü bileşen GC kromatogramında 8,90 R_t değerine sahipti. Bu bileşene ait MS spektrumu Şekil 4.9'da gösterilmiştir. MS spektrumundan N,N-bis(hidroksimetil)asetamid olduğu anlaşılan bileşiğin dimetilamin ve formaldehitin, (4.4)'teki mekanizmayla kendi aralarında kondenzasyona uğramasıyla oluştuğu anlaşıldı.

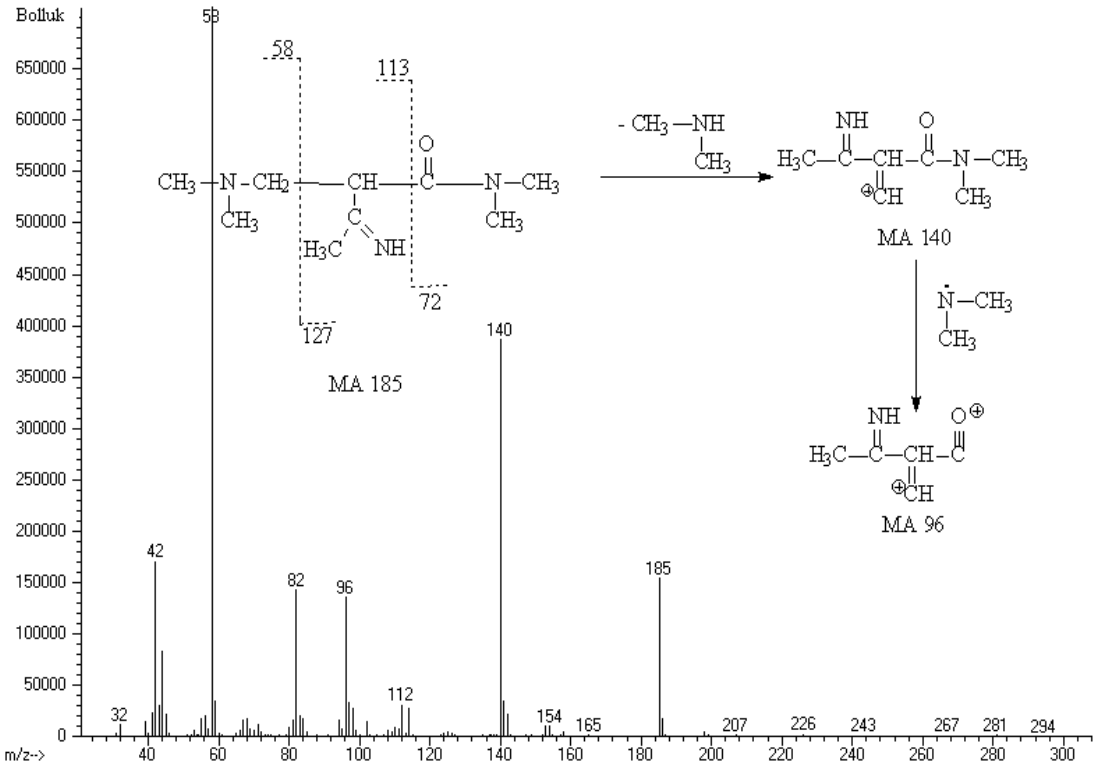


Şekil 4. 9. R_t değeri 8,90 olan N,N-bis(hidroksimetil)asetamid bileşiğine ait MS spektrumu

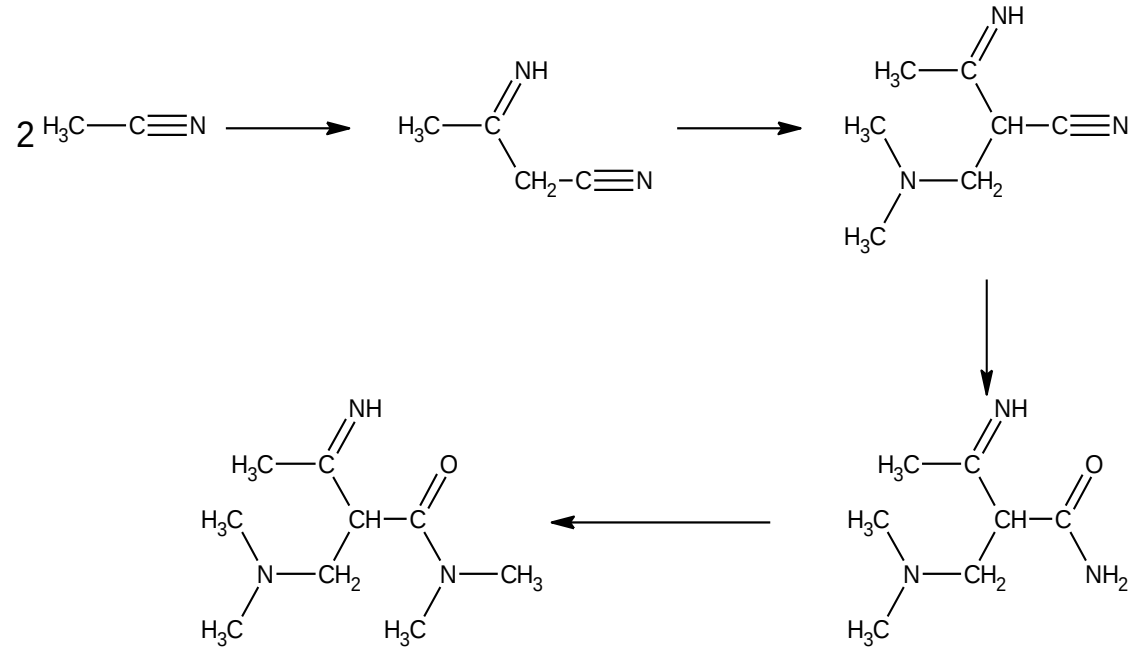


(4.4)

Karışımında yapısı bulunabilen son bileşen GC kromatogramında 12,82 R_t değerine sahipti. Bu bileşene ait MS spektrumu Şekil 4.10'da gösterilmiştir. MS spektrumundan 2-[(dimetilamino)metil]-3-imino-*N*,*N*-dimetilbutanamid olduğu anlaşılan bileşiğin (4.5)'teki mekanizmayla Thorpe reaksiyonuyla oluştuğu anlaşıldı [4].



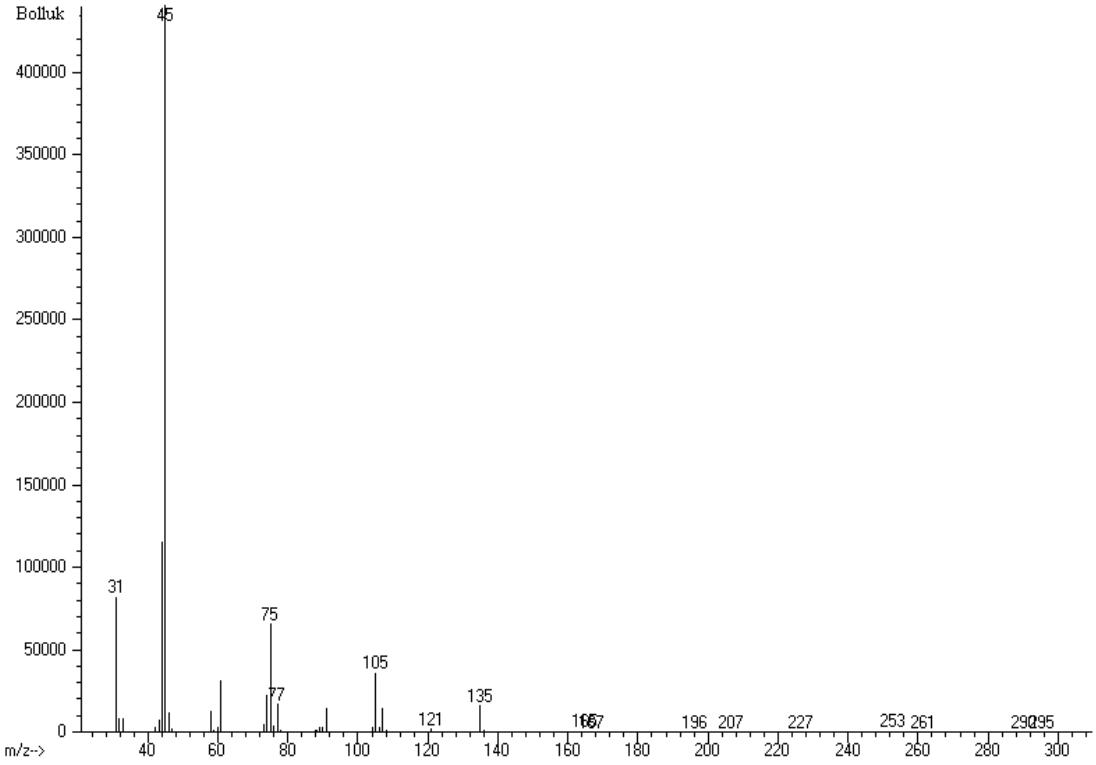
Şekil 4.10. R_t değeri 12,82 olan 2-[(dimetilamino)metil]-3-imino-*N*,*N*-dimetilbutan amid bileşiğine ait MS spektrumu



(4.5)

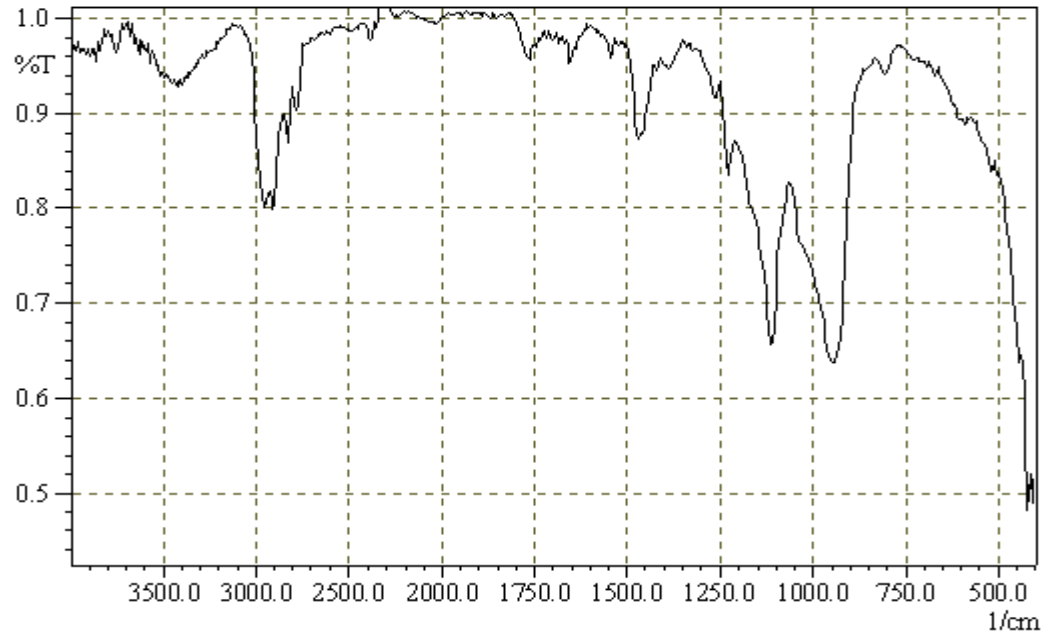
2-[(dimetilamino)metil]-3-imino-*N*,*N*-dimetilbutanamid

Kolon kromatografisiyle ele geçen fraksiyonlardan biri olan ve TLC (II) şartlarında R_f değeri 0.7 olan bileşene GC (I) koşullarında yapılan analizler bileşenin saf olmadığını, R_t değerleri 9,37, 10,57, 11,54 ve 12,80 olan dört bileşeni içerdiğini gösterdi (Şekil 4.6-b). Bu bileşenlerden ilk üçünün aynı MS yarılmalarını vermesi üzerine bunların benzer yapıda olduğu, bazı parçaların atılmasıyla aynı temel yarılmaları verdiği düşünüldü (Şekil 4.11). Ancak M^+ pikinin tanımlanamaması yüzünden bu bileşiklerin yapısı aydınlatılamadı.

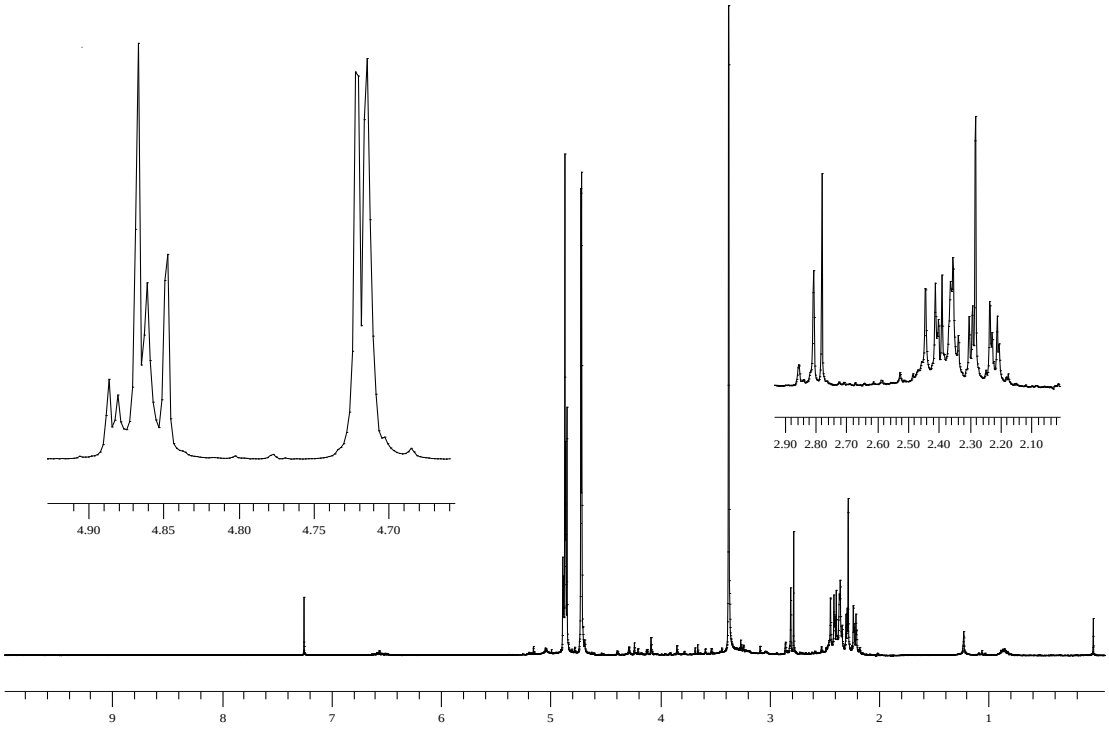


Şekil 4.11. A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0,7 olan bileşenin MS spektrumunda R_t değerleri 9,37, 10,57, 11,54 olan bileşenlerin MS spektrumu

FT-IR ve ^{1}H-NMR spektrumları Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'te görülmektedir. FT-IR spektrumuna göre nitril grubuna ait 2250 cm^{-1}'de olması gereken C≡N gerilme bandı gözlenemediği için bileşikte bu grubun olmadığı anlaşıldı. Ayrıca 1653 cm^{-1}'de çok zayıf olarak çıkan amid karbonili veya imin grubuna ait gerilme bandının gözlenmesi nitril grubunun hidroliz olduğu veya farklı bir reaksiyona girdiğini gösterdi. ^{1}H-NMR spektrumunda da 4.7 ve 4.9 ppm'lerde grubuna ait sinyaller gözlendi.

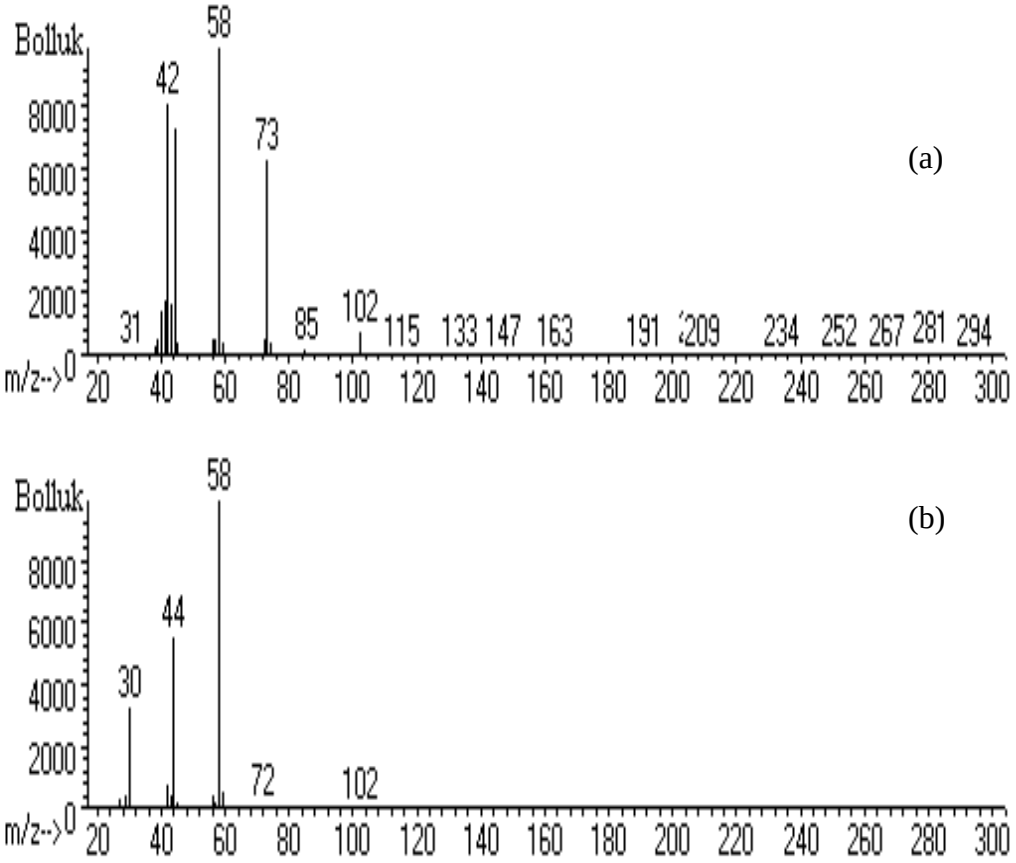


Şekil 4.12. A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.7 olan bileşenin FT-IR spektrumu

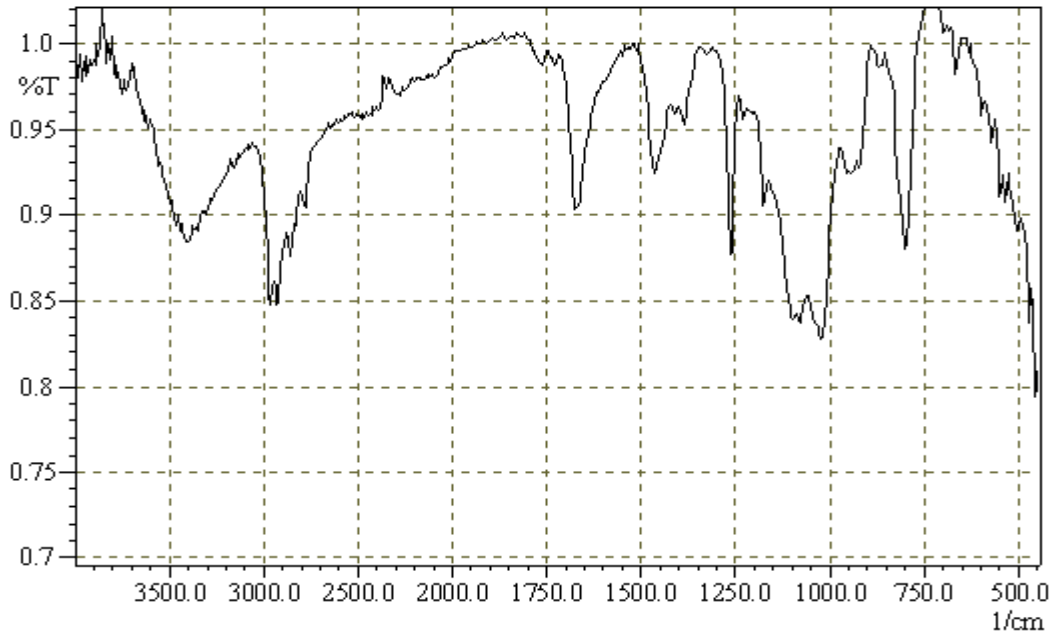


Şekil 4.13. A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.7 olan bileşenin ^{1}H-NMR spektrumu

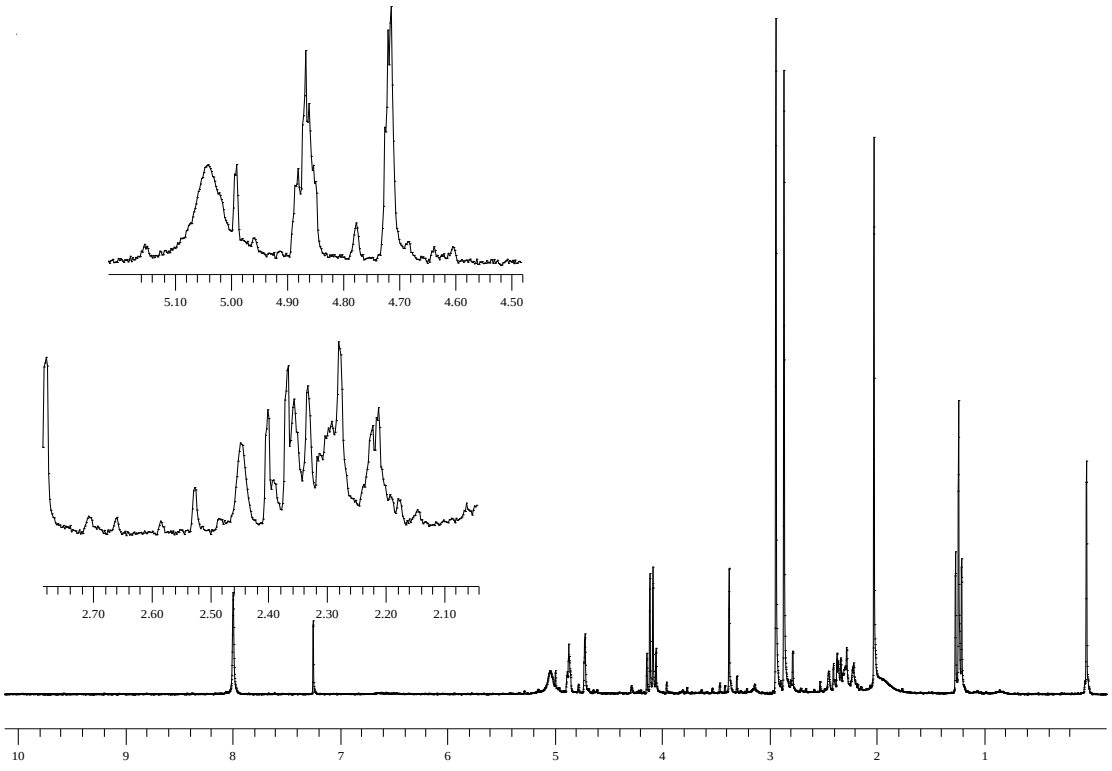
GC (I) şartlarındaki analizler kolon kromatografisiyle ele geçen fraksiyonlardan biri olan ve TLC (II) koşullarında R_f değeri 0.3 olan ve geniş bir bant veren bileşenin de saf bir bileşik değil bir karışım olduğunu gösterdi. GC kromatogramında şartlarında R_t 6,08 olarak geniş bir bant vererek çıkan bileşenin dimetilformamid (DMF) ile benzer MS yarılmaları verdiği gözlendi (Şekil 4.14). FT-IR ve ^{1}H-NMR spektrumları Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da görülmektedir Ayrıca 1672 cm^{-1}'de amid karboniline veya imin grubuna ait bir bant ve ^{1}H-NMR spektrumunda 7,99 ppm'de formil grubuna ait proton ve 2,93 ve 2,86 ppm'lerde CH_3–N grubunun protonlarına ait sinyaller gözlenmesi oldukça şaşırtıcı idi. Denemede DMF kullanılmadığı halde bu sinyallerin çıkması bileşenlerden birinde DMF benzeri bir yapının oluştuğunu düşündürdü, ancak yapı aydınlatılamadı.



Şekil 4.14. (a) GC kromatogramında R_t değeri 6,08 olan bileşene ait
(b) DMF'e ait MS spektrumları

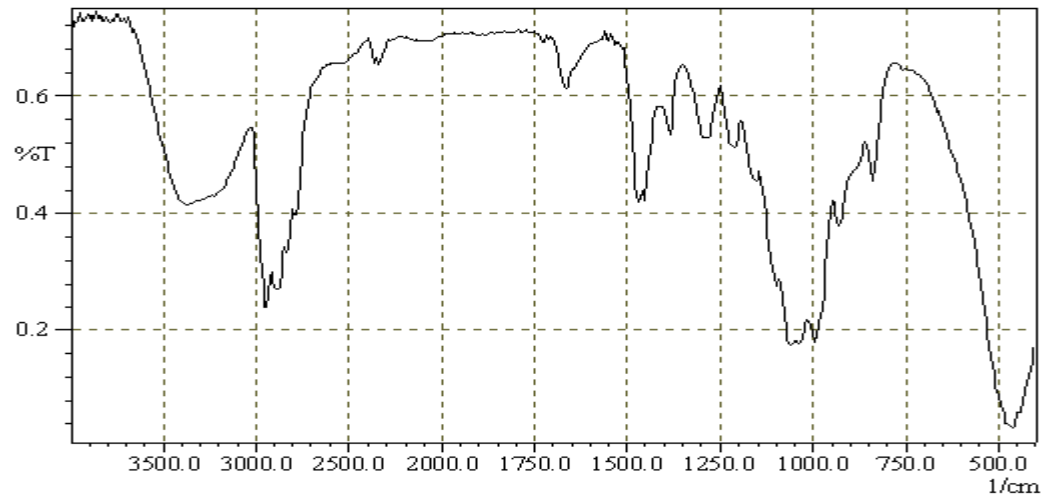


Şekil 4.15. A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.3 olan bileşenin FT-IR spektrumu

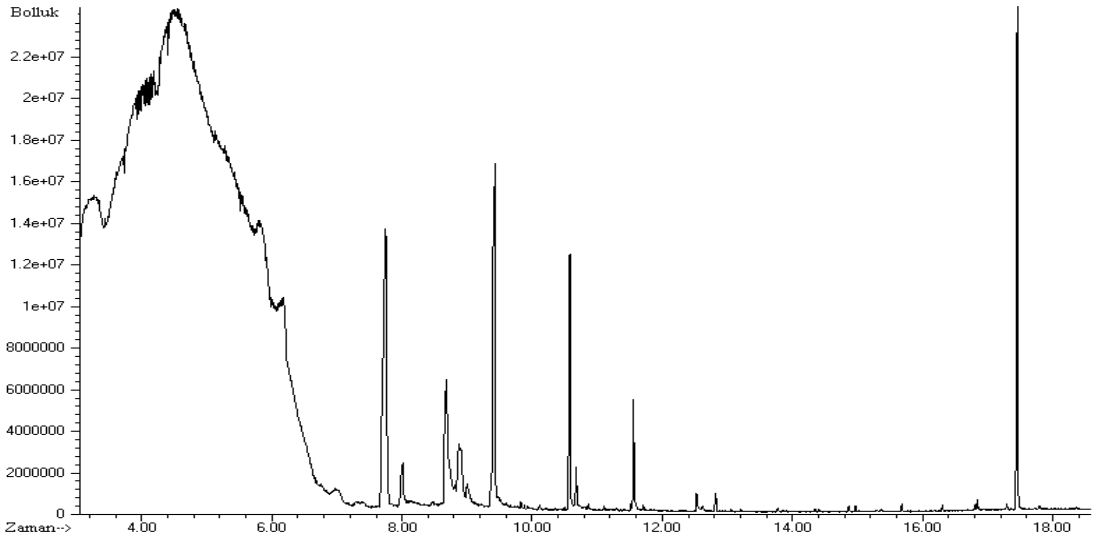


Şekil 4.16. A-4 kodlu deneme sonunda kolon kromatografisiyle ele geçen R_f 0.3 olan bileşenin ^{1}H-NMR spektrumu

Yan ürünlerin en aza indirilebileceği düşünülerek, sıcaklığın da reaksiyona etkisini incelemek üzere diğer şartlar aynı tutulurken sıcaklık 35ºC'ye düşürüldü (A-5). Düşük sıcaklıkta gerçekleştirilen denemeden de diğer denemelerle benzer ürünlerin elde edildiği FT-IR spektrumuna ve TLC (I) şartlarında yapılan TLC analizlerine göre tespit edildi. Düşük sıcaklıkta yapılan deneme sonunda ele geçen FT-IR spektrumunda da görüldüğü gibi nitril bandı yine kayboldu (Şekil 4.17). Ürün karışımının GC kromatogramında ise diğer denemelerden farklı bir sonuç gözlenmedi (Şekil 4.18).



Şekil 4.17. A-5 kodlu denemeden ele geçen ürün karışımına ait FT-IR spektrumu

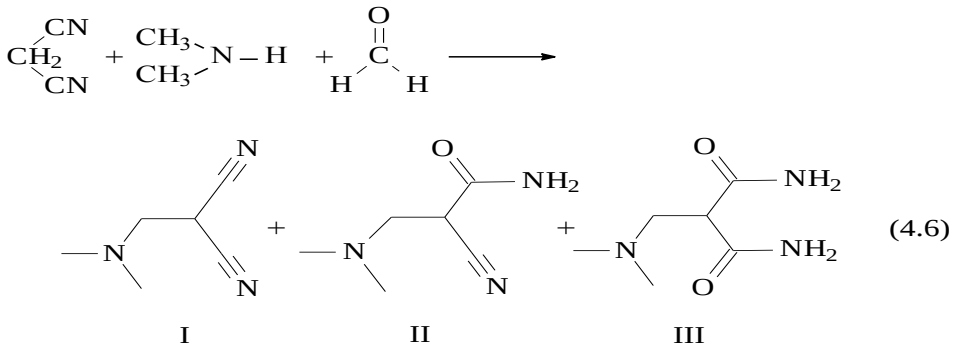


Şekil 4.18. A-5 kodlu denemeden ele geçen ürün karışımına ait GC kromatogramı

Sonuç olarak asetonitrilin sulu, bazik ortamda Mannich reaksiyonu verdiği gözlendi. Bu nedenle Reaksiyon şartlarında, özellikle pH kontrolü ve sıcaklık üzerinde, çok hassas çalışılacak olunursa nitril grubunun hidroliz olmadan reaksiyona girebileceği gözlendi. Ancak reaksiyon veriminin çok düşük olması nedeniyle daha fazla üzerine gidilmesine gerek olmadığı düşünülerek bu konu üzerinde daha fazla çalışma yapılmadı.

4.2. Malonitril ile yapılan reaksiyonların sonuçlarının değerlendirilmesi

Malonitrille yapılan reaksiyonların şartları da daha önce bölümümüz Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda yapılmış olan çalışmaya göre tespit edildi [21]. Denemeler çözücü olarak su veya DMF kullanılarak veya çözücüsüz olarak yapıldı. Reaksiyonlar manyetik karıştırıcılı elektrikli ısıtıcı, geri soğutucu ve üç boyunlu balon kullanılarak, 55°C sıcaklıkta gerçekleştirildi. Reaksiyonlarda aktif hidrojen taşıyan bileşikler olarak malonitril, aktif hidrojen taşımayan karbonil bileşiği olarak formaldehit, amin olarak ise dimetil amin kullanılarak reaksiyonlar yapıldı. Oluşması beklenen ürün veya ürünler (4.6)'da gösterilmiştir. Reaksiyon şartları ve sonuçlar tablo 4.3'te görülmektedir.

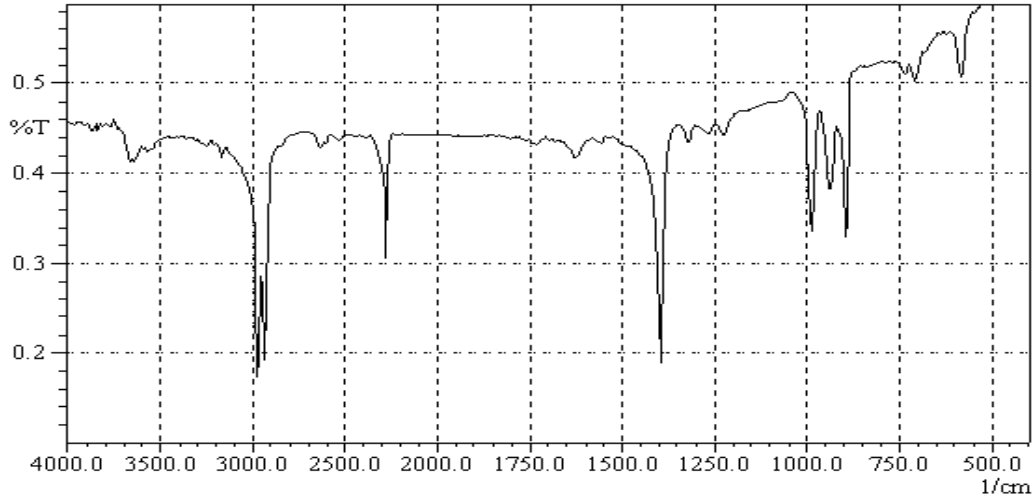


(4.6)

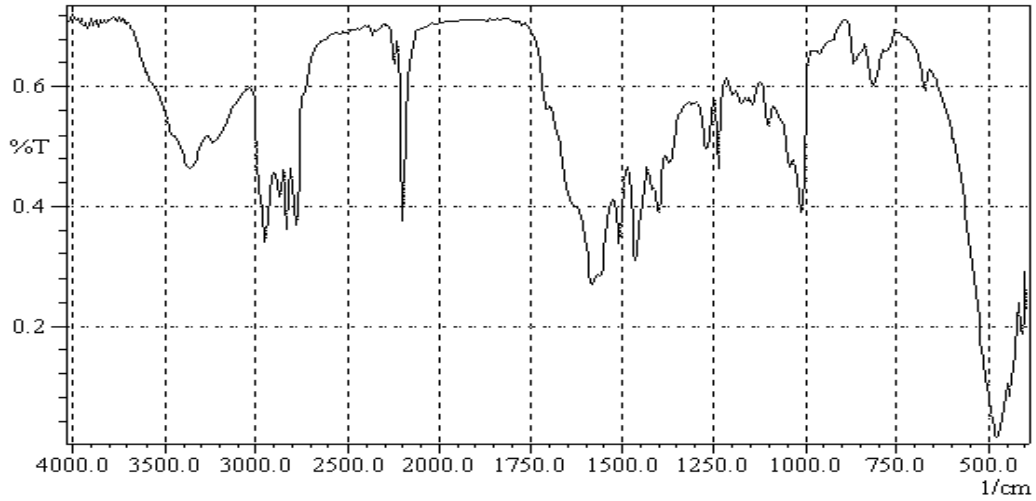
Tablo 4.3. Malonitrille 55ºC'de yapılan reaksiyonlar ve sonuçları

Deney kodu	Çözücü	Reaksiyon süresi (saat)	Malonitril (mmol)	DMA (mmol)	Formaldehit (mmol)	Ürün karışımı (gr.)
M-1	DMF	2	50	50	50	7.94
M-2	-	2	50	50	50	7,90
M-3	Su	1	50	50	50	8,49

Hem çözücülü hem de çözücüsüz olarak yapılan tüm denemeler ortamda 55°C'de gerçekleştirildi. M-3 kodlu denemede sodyum fosfatla pH ayarı yapıldı, M-1 ve M-2 kodlu denemelerde pH ayarlaması yapılmadı, ortamın bazikliği dimetilaminin kendisiyle sağlandı. Reaksiyonlar sona erdirildikten sonra ele geçen ürün karışımlarının IR spektrumları ve TLC sonuçlarına bakılarak malonitrilin tamamen reaksiyona girdiği saptandı. Malonitrilin FT-IR spektrumunda 2272 cm^{-1}'de görülen C≡N gerilme bandı, reaksiyonlar sonunda ele geçen karışımlarda 2200 cm^{-1} civarında gözlendi (Şekil 4.19). Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildiğinde malonitrilin tamamen reaksiyona girmiş olduğu saptandı.



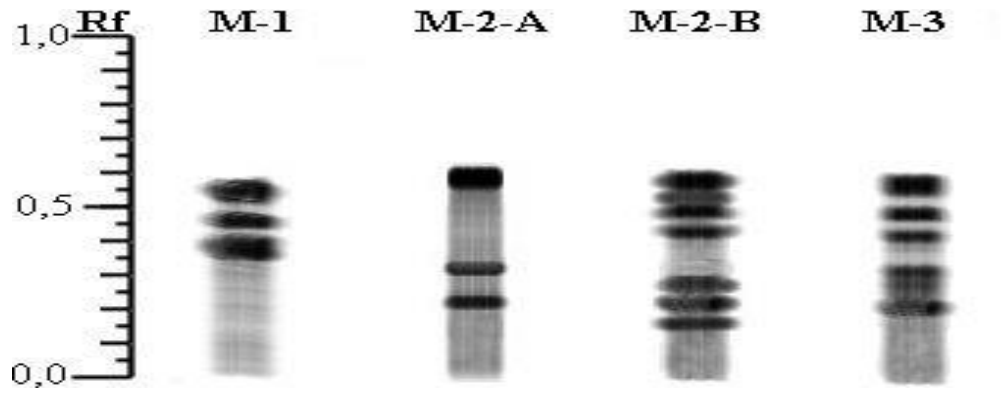
Şekil 4.19. Malonitrile ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.20. M-3 ve M-2 kodlu denemeler sonunda ele geçen katının FT-IR spektrumu

M-3 kodlu deneme sonunda karışıma, suyu kolay uzaklaştırmak için aseton eklendi. Aseton ve su döner buharlaştırıcıda vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan kırmızı renkli katı asetonla çözülerek alındı. TLC (I) ve TLC (III) şartlarında yapılan analizlerde bir ürün karışımı olduğu gözlendi. Karışımın FT-IR spektrumunda görüldüğü gibi 1703 ve 1634 cm^{-1}'lerde karbonil veya imin bileşiklerine ait gerilme bantları, 3358 ve 3229 cm^{-1}'lerde geniş bir bant halinde N-H ve O-H gerilme bantları oluşurken, malonitrilde 2272 cm^{-1}'de gözlenen C≡N gerilme bandının, ürün karışımında 2200 cm^{-1}'e kaydığı gözlendi (Şekil 4.20).

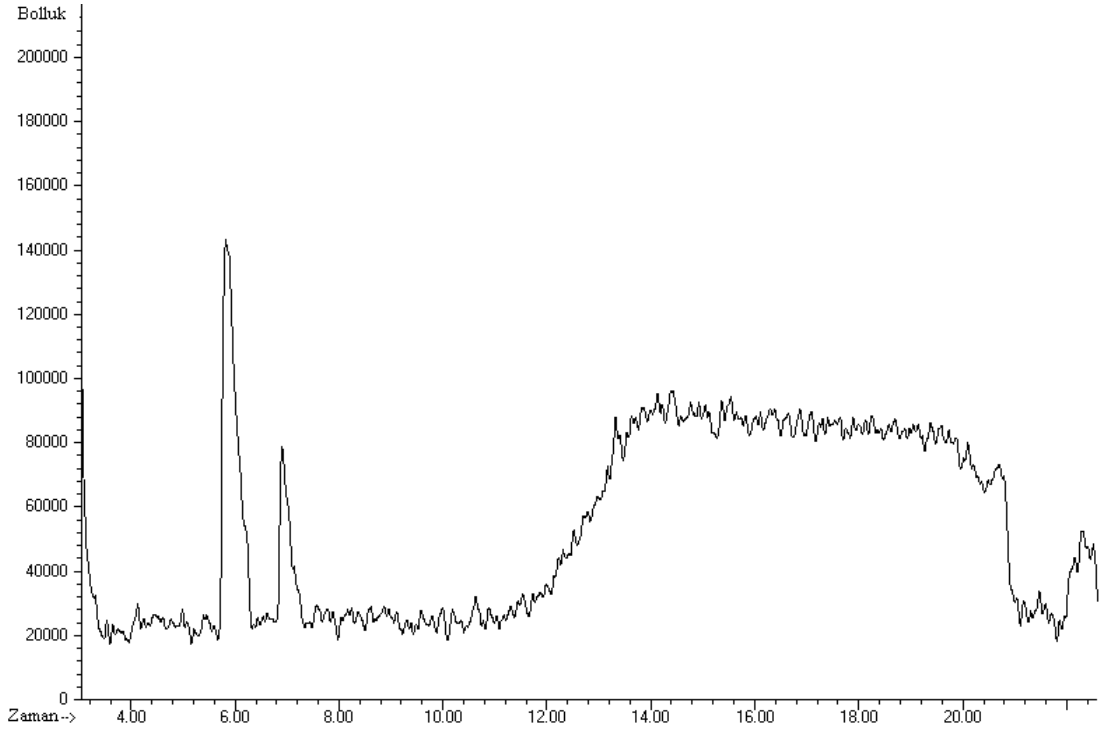
Ürün karışımını ayırmak için TLC'den yararlanılmak istendi. Bunun için çeşitli yürütücü ve/veya adsorban sistemleri denendi. En uygun şartlar TLC (I) ve TLC (III) şartları olarak bulundu. TLC (III) şartlarında yapılan TLC sonucu karışımın ağırlıklı olarak dört bileşenden oluştuğu gözlendi.



Şekil 4.21. TLC (III) şartlarında gözlenen bölgelerin karşılaştırması

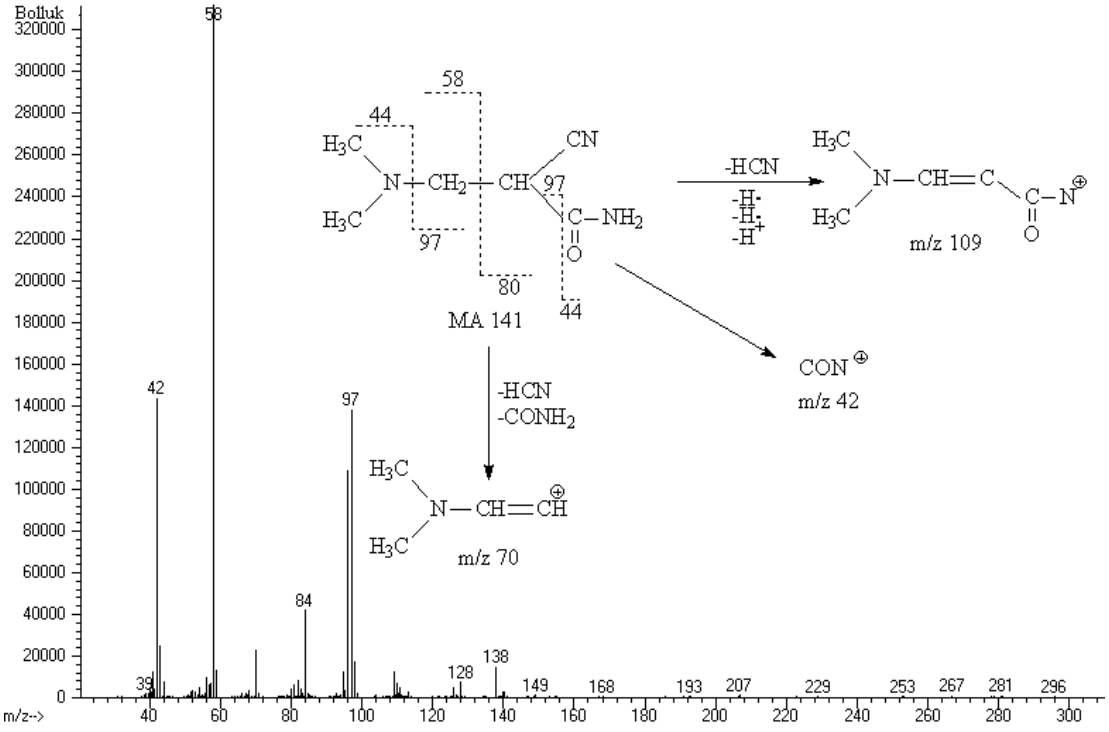
Şekil 4.21'de malonitrille gerçekleştirilen deneylerden elde edilen karışımlar için gözlenen TLC sonuçları gösterilmiştir. Tablodan da görüleceği gibi bütün denemeler TLC'de benzer sonuçları vermiştir. Ancak bütün TLC analizlerinde bölgeler kesin bir biçimde değil, birbirlerinin peşi sıra ve yayılarak ayrıldılar. Silika jel üzerinden TLC (III) şartlarındaki yürütücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisindeyse bütün bileşenler kolonda ayrılmadan bir arada ilerlediler.

GC (II) koşullarında yapılan GC analizi R_t değerleri 5,90 ve 7,15 olan iki bileşeni tanımlayabilmemizi sağladı (Şekil 4.22). GC analizlerinden R_t değeri 5.90 olan bileşenin karışımın %70'ini, R_t değeri 7,15 olan bileşenin ise karışımın %30'unu oluşturduğu belirlendi.



Şekil 4.22. M-3 kodlu denemeye ait GC kromatogramı

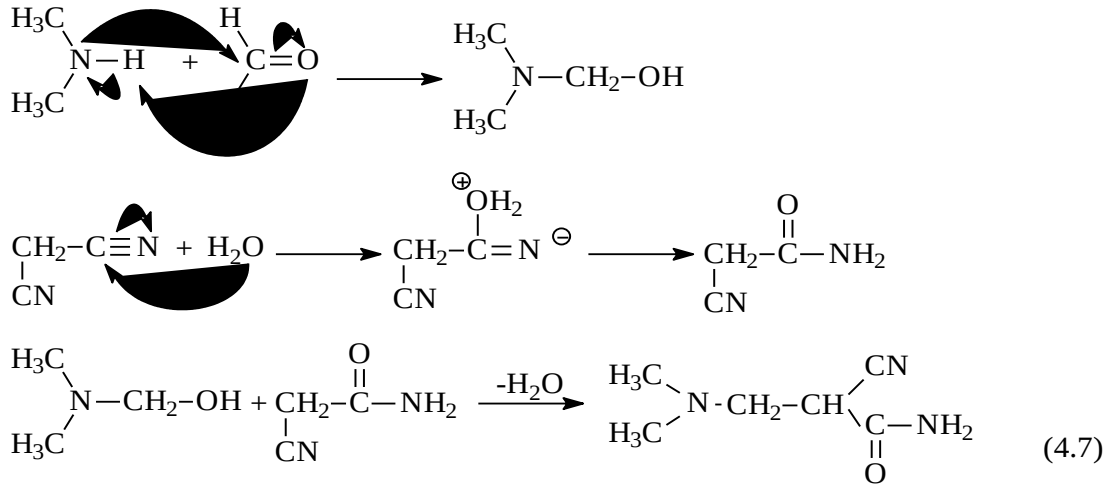
Rt değeri 5,90 olan bileşenin MS spektrumu Şekil 4.23'te görülmektedir.



Şekil 4.23. 5,90 R_t değerine sahip 2-siyano-3-(dimetilamino)propanamid ait MS spektrumu

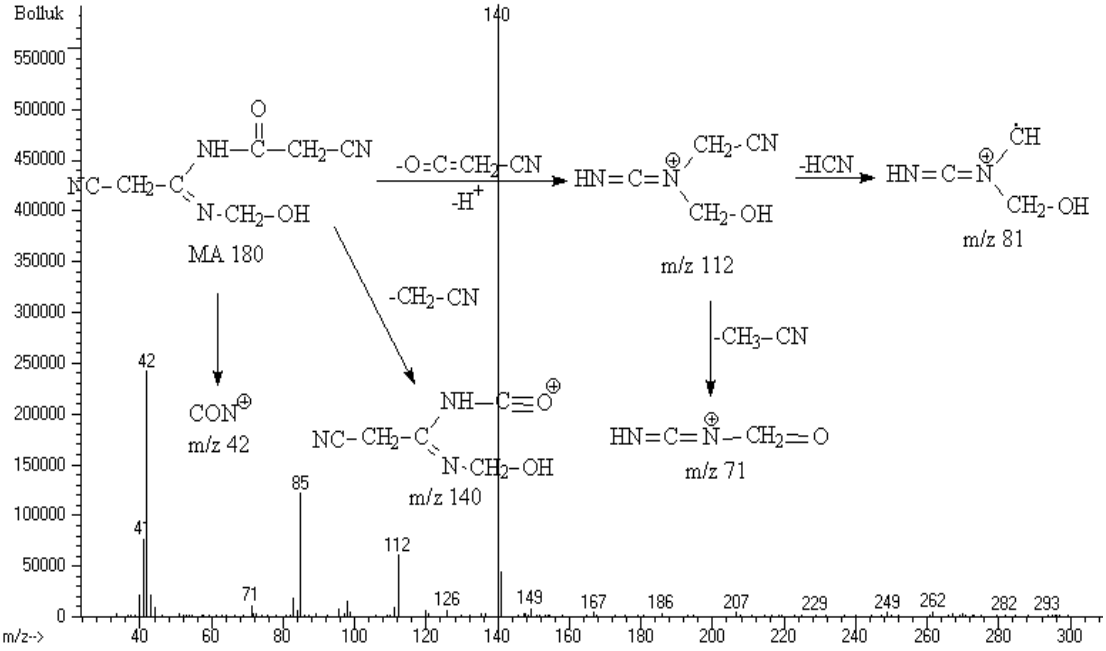
GC kromatogramında karışımın %70'ini oluşturan bu bileşenin MS yarılmalarından bileşiğin reaksiyon sonunda ele geçmesi beklenen, (4.5)'de II ile gösterilen 141gr/mol molekül ağırlığına sahip olan 2-siyano-3-(dimetilamino)propanamid olduğu anlaşıldı.

Bileşiğin (4.7)'de gösterilen mekanizma ile oluştuğu düşünüldü.



(4.7)

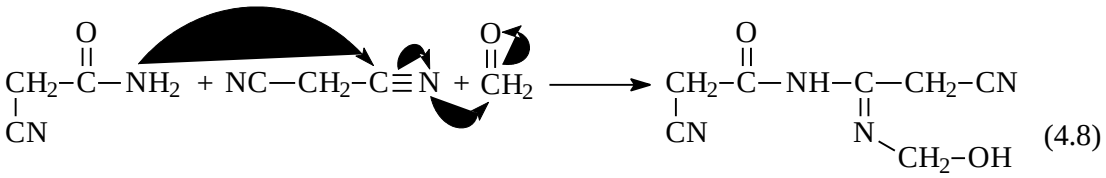
7,15 R_t değerine sahip olan bileşenin MS spektrumu Şekil 4.24'te gösterilmiştir.



Şekil 4.24. 7,15 R_t değerine sahip 2-siyano-*N*-[2-siyano-*N*-(hidroksimetil)etanimidoil]asetamide ait MS spektrumu

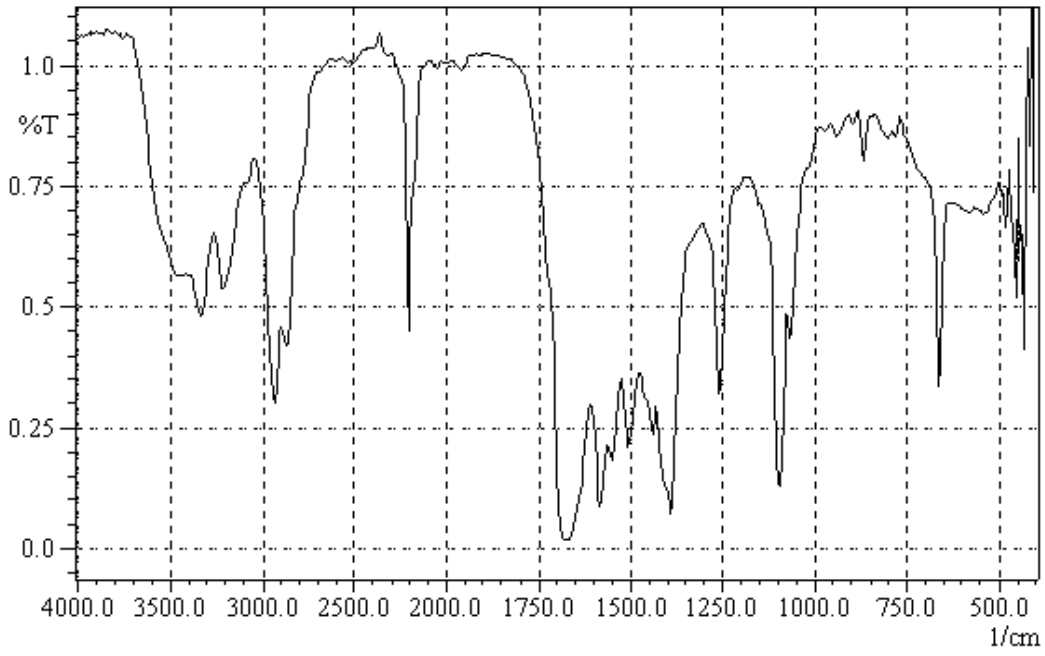
GC kromatogramında karışımın %30'unu oluşturan bu bileşenin MS yarılmalarından bileşiğin 180gr/mol molekül ağırlığına sahip olan 2-siyano-*N*-[2-siyano-*N*-(hidroksimetil)etanimidoil]asetamidin E/Z izomerlerinden biri veya her ikisinin karışımı olduğu tahmin edildi.

Bileşiğin (4.8)'deki mekanizmayla oluştuğu düşünüldü.



(4.8)

DMF çözücüsü kullanılarak yapılan denemede reaksiyonlar iki saat sürdürüldü (M-1). Reaksiyon sonunda ürünler ekstraksiyonla DMF'ten kurtarılıp, ele geçirilmeye çalışıldı, ancak karışımdaki bütün bileşenler, çözücü olan DMF'in sayesinde su da dahil olmak üzere bütün çözücülerde çok iyi çözündükleri için sağlıklı bir ekstraksiyon yapılamadı. Ürünlerin neredeyse tamamı DMF'le birlikte su fazında kaldı. DMF'ten diklormetan ekstraksiyonuyla çekilebilen küçük miktardaki karışımın FT-IR spektrumu Şekil 4.25'te görülmektedir.

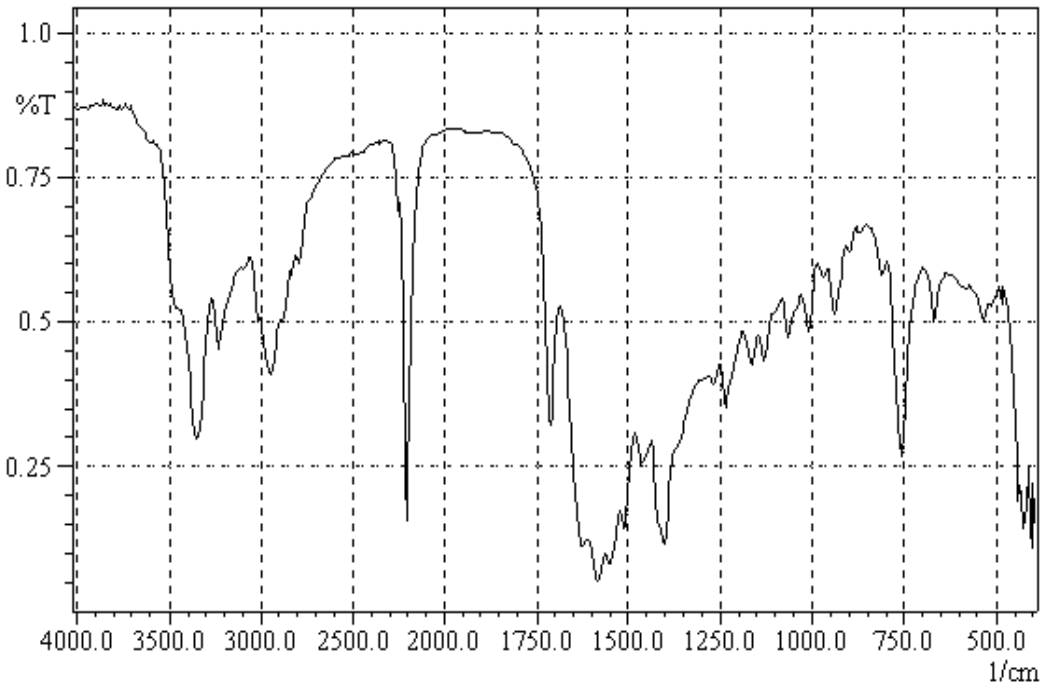


Şekil 4.25. M-1 kodlu denemeden ele geçen diklormetan fazındaki ürün karışım

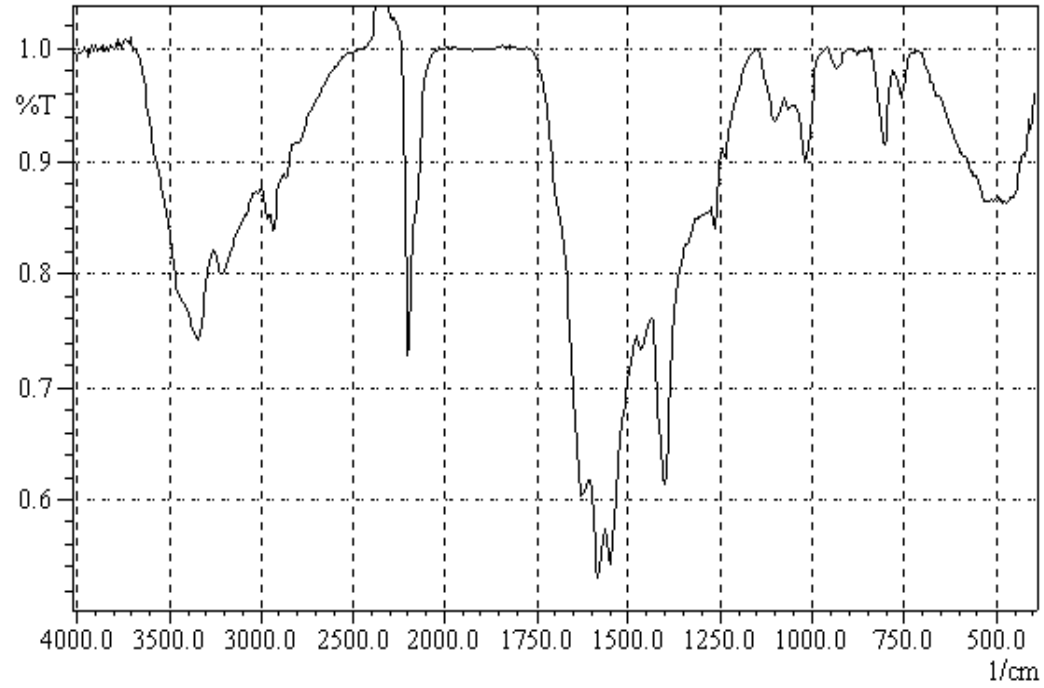
Burada malonitrilde 2274 cm^{-1}'de çıkan C≡N bağına ait gerilme bandının 2205 cm^{-1}'e düştüğü görüldü. Ayrıca 3441, 3335 ve 3210 cm^{-1}'lerde N-H veya O-H gerilme bantları görüldü. 1673 cm^{-1}'deki bandın ağırlıklı olarak çözücü DMF'in karbonil gerilmesi olduğu tahmin edildi. Bunun üzerine çözücü vakum damıtmasıyla uzaklaştırıldı. Ancak karışım DMF'ten tam olarak arındırılamadı. Bunun sonucu olarak, yapılan TLC'lerde de oldukça fazla bir yayılma gözlendi. Ürünler yönünden diğer denemelerle (M-3 ve M-2) benzerlik göstermesine rağmen M-1 kodlu denemede daha fazla ilerleme sağlanamadı.

Çözücü kullanılmadan yapılan M-2 kodlu denemede reaksiyon balonunda bir katı oluştu. Reaksiyonda ele geçen katı ürün karışımının FT-IR spektrumu M-3 kodlu sulu ortamda yapılan deneme sonunda ele geçen ürün karışımı ile aynı FT-IR spektrumunu verdi (Şekil 4.19). Katının kaç bileşen içerdiği TLC ile kontrol edildi. M-3 kodlu denemeyle büyük benzerlikler görüldü. Bu denemede elde edilen katı ürün karışımında, ayırım ve saflaştırma yapabilmek için ilave çalışmalar yapıldı. Çalışmalar karışımın, hem asetonda hem de kloroformda çözünen (M-2-A) ve asetonda çözünen ama kloroformda çözünmeyen (M-2-B) olmak üzere iki ana bileşenden oluştuğunu gösterdi. Ele geçen karışımların FT-IR spektrumları alındı (Şekil 4.26, Şekil 4.27).

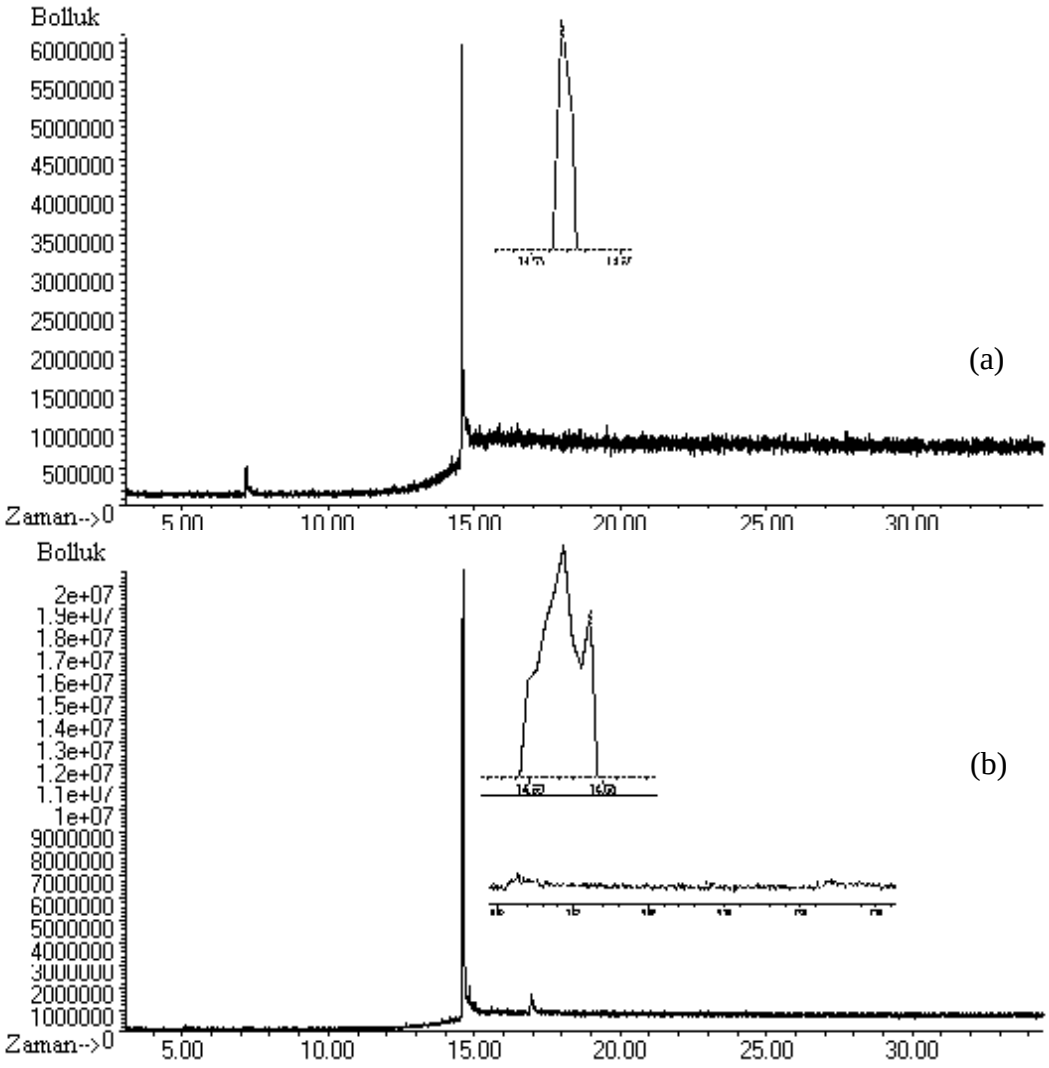
Her iki bileşenin de FT-IR spektrumlarında aynı fonksiyonel gruplara sahip oldukları belirlendi. İki ürün karışımının FT-IR spektrumlarında görülen benzerlik GC kromatogramlarında da görüldü (Şekil 4.28). Her iki ürün karışımda da MS spektrumu Şekil 4.15'de verilen GC (II) koşullarında yapılan analizde M-3 kodlu deneme sonunda ele geçen, GC (II) şartlarında R_t 7,15'de çıkan 2-siyano-*N*-[2-siyano-*N*-(hidroksimetil)etanimidoil]asetamid M-2-A'da eser miktarda, M-2-B'de ise %1,5 oranında gözlendi.



Şekil 4.26. M-2-A kodlu karışıma ait FT-IR spektrumu

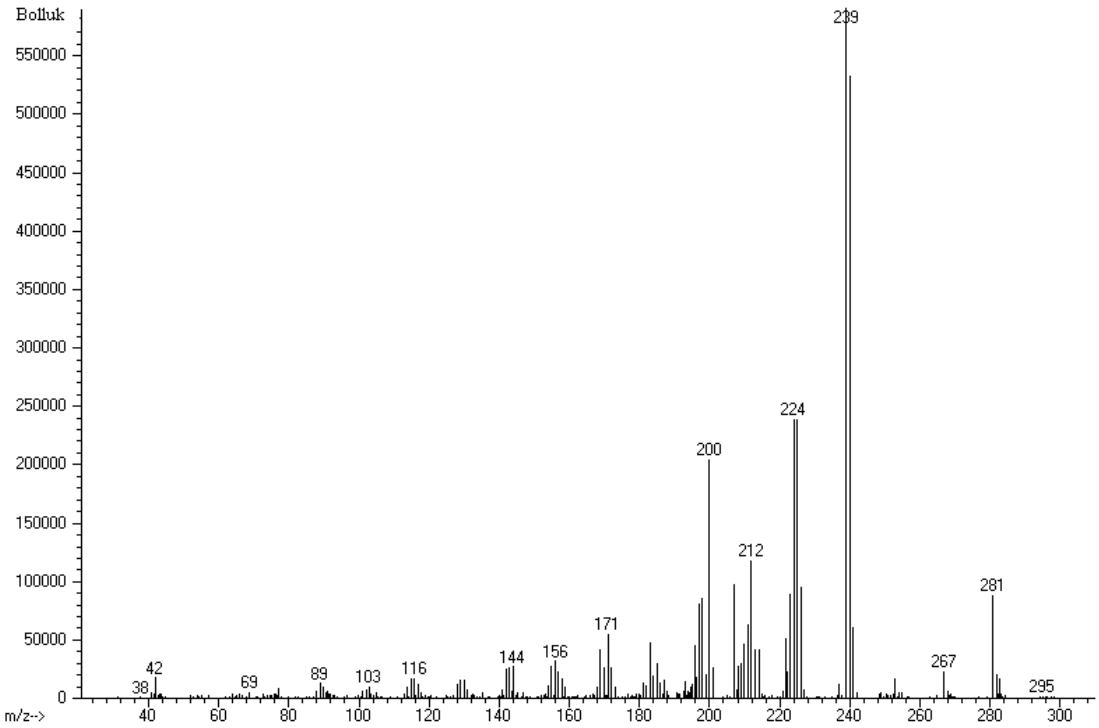


Şekil 4.27. M-2-B kodlu karışıma ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.28. (a) M-2-A kodlu karışımın
(b) M-2-B kodlu karışımın GC kromatogramları

Beklenen daha önce belirlenen Mannich ürünleri belirlenemedi. Hem M-2-A, hem de M-2-B FT-IR spektrumlarında olduğu gibi bu iki bileşenin GC kromatogramlarında da benzerlik görüldü. Bu bileşenlerin büyük bir kısmı R_t 14,5 civarında yüksek molekül ağırlıklı bileşikler oluştuğu MS spektrumlarının yarılmalarından tespit edildi. Bu bileşiklerden R_t 14,5 olan bileşene ait MS spektrumları Şekil 4.29'da görülmektedir. Diğer bu civardaki bileşenin de benzer yarılmalarını verdiği görüldü. Bu sonuçtan malonitrilin Mannich reaksiyonlarının çözücü kullanılarak yapılması gerektiği anlaşıldı.



Şekil 4.29. M-2-A ve M-2-B kodlu karışımlarda R_t 14,5 civarındaki bilşene ait MS spektrumu

Yapılan çalışmalar sonunda malonitrilin yüksek verimle Mannich reaksiyonu verdiği gözlendi. Çözücü ve süre değiştirilerek yapılan denemelerde TLC sonuçlarına göre benzer ürünlerin oluştuğu gözlendi. Sıcaklık ve pH kontrolüyle asıl hedeflenen ürün olan [(dimetilamino)metil]malonitril bileşiğinin elde edilebileceği, ayrıca yan ürünlerin de böylelikle azalacağı düşünülmektedir.

Sonuçların Değerlendirilmesi

1.) Asetonitril sulu, bazik ortamda çok düşük verimle Mannich reaksiyonu verdi.

2.) Sıcaklık ve sürenin asetonitrilin Mannich reaksiyon verimi ve ürün dağılımı üzerinde büyük bir etkisi olmadı.

3.) Aseonitrilin Mannich reaksiyonunda pH kontrolü Mannich reaksiyonunun gerçekleşip gerçekleşmemesi üzerinde çok etkili olduğu saptandı.

4.) Asetonitrilin Mannich reaksiyonu ürünlerini ayırıp saflaştırmak için uygun bir yöntem bulunamadı. Bu nedenle de oluşan ürünlerin yapılarının incelenmesinde büyük zorluklarla karşılaşıldı.

5.) Malonitrilin sulu, bazik ortamda yüksek verimle Mannich reaksiyonu verdi.

6.) Malonitrilin Mannich reaksiyonunda GC-MS ile Mannich reaksiyon ürününün %70 oranında oluştuğu görüldü.

7.) Malonitrilin Mannich reaksiyonunda çözücü ve süre değiştirilerek yapılan denemelerde çözücü kullanılması gerektiği belirlendi. DMF gibi, elde edilecek maddelere benzeyen yapıda olan çözücülerin kullanılmaması gerektiği anlaşıldı.

8.) Malonitrilin Mannich reaksiyonunda C≡N bağının hidrolizinin engellenmesinin ve asıl hedeflenen ürünün daha yüksek verimle elde edilebilmesinin, daha düşük sıcaklıklarda yapılacak denemelerle gerçekleşebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

[1] **Blicke, F.F.**, 1942. The Mannich reaction; *Organic Reactions*, **1**, John Wiley & Sons, pp. 303-341.

[2] **Furniss, B.S., Antony, J.H., Smith, P.W.G., Tatchell, A.R.**, 1989. Vogel's textbook of practical organic chemistry, 5th Ed.; Longman Scientific & Technical, London.

[3] **Pine, S.H., Hendrickson, J.B., Cram, D.J., Hammond, G.S.**, 1980. Organic Chemsitry, 4th Ed. McGraw-Hill, Inc., pp.292-294.

[4] **March, J.**, 1992. Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., John Wiley & Sons., pp.900-902.

[5] **Noller, C.R.**, 1965. Chemistry of Organic Compound, 3rd Ed., W.B.Squanders, pages 260, 656, 664, 667, 908.

[6] **Royals, E.E.**, 1954. Advanced Organic Chemistry, Prentice-Hall, Inc., pp.787-790.

[7] **Tramontini, M.**, 1973. Advances in the chemistry of Mannich bases; *Synthesis*, pp.703-775

[8] **Tramontini, M., Angiolini, L.**, 1989. Further advances in chemistry of Mannich bases; *Tetrahedron*, 1791.

[9] **McDonald, C.J., Beaver, R.H.**, 1979. *Macromolecules*, **12**, 203.

[10] **Chapuis, G., Gauvereau, A., Klaebe, A., Perie, J.J.**, 1973. *Bull. Soc. Chim. France*, 977.

[11] **Bourguignon, J.J., Wermuth, C.G.**, 1981. *J. Org. Chem., 46*, 489.

[12] **Tramontini, M., Angiolini, L., Ghedini, N.**, 1988. *Polymer*, **29**, 771.

[13] **Arend, M., Westermann, B., Risch, N.**, 1998. Modern variants of the Mannich reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 1044-1070.

[14] **Treibs, W., Mühlstadt, M.**, 1954. Über die Mannich Basen des Cycloheptanons und das 1-Methylen-Cycloheptanon, *Chem.Ber.*,**70**, 255.

[15] **Brugdou, J., Christol, H.**, 1966. Condensation dienique des bases de Mannich des cetones, *bull. Soc. Chim. Fr.*, 1693.

[16] **Mannich, C., Koch, W.,Borkowsky, F.**, 1937. Über den aufbau von β-dekalon aus cyclohexanon, *Ber.*, **70**, 355.

[17] **Mannich, C., Schaller, P.**, 1938. Über die stereoisomeren formen des (piperididno-methyl)-zyklopetonols (2) und des (dimetyhlamino-methyl)-zyklopentonols (2), *Arch. Pharm.*, **276**, 575.

[18] **Schiller, E.M., Suen, T.J.**, 1956. Ionic derivatives of polyacrylamide, *Ind. Eng. Chem.*, **48**, 2132-7, [C.A. 51:6558c].

[19] **Dow Chemical Co.**, US Appl. 19.8.1965. 14pp. [C.A. 67:P 82563f].

[20] **Alfred, A.**, Ger. Offen DE 3, 528,884 (CICO8F8/32) 27 Mar 1986 [C.A. 105:P209605q].

[21] **Sevimler, N.**, 1994. Mannich kondenzasyonla katyonik polimer eldesi, *Yüksek Lisans Tezi*, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[22] **American Cyanamid Co.**, 1947. *US Patent Office,* No.:2425693, 12.8.1947.

[23] **American Cyanamid Co.**, 1948. *US Patent Office,* No.:2439359, 6.4. 1948.

[24] **American Cyanamid Co.**, 1949. *US Patent Office,* No.:2459062, 11.1.1949.

[25] **American Cyanamid Co.**, 1947. *US Patent Office,* No.:2459088, 11.1.1949.

[26] **Kosst, A.N.**, 1947. Acrylonitrile as source material for the synthesis of amino nitriles and polyamines, *Vestnik Moskov. Univ. 1947*, No.:2, 141-6. [C.A. **42**:2578].

[27] **Williams, D.H., Fleming, I.**, 1995. Spectroscopic Methods In Organic Chemistry, 5th Ed., McGraw-Hill Book Company, London.

[28] **Hummel, O.D., Scholl, F.**, 1968. Atlas der Kunstsoff-Analyse Band I, Verlag Chemie GmbH, München.

ÖZGEÇMİŞ

1976'da İstanbul'da doğdu. İlk ve orta dereceli öğrenimimi de aynı şehirde gördü. 1999 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya bölümünü bitirdi. Aynı yıl Kimya Bölümü'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen aynı bölümde görevini sürdürmektedir.