T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI MANNİCH BAZLARININ ÇEŞİTLİ KATALİZÖRLERLE TEK-KAP SENTEZİ

Bahaa HAMZA

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hasniye YAŞA

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2022

Bu çalışma, Tarih girmek için burayı tıklatın. tarihinde aşağıdaki jüri tarafından ....., ...nda ..... olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Unvan Adı SOYADI(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Fakülte

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin ..... numaralı projesi ile desteklenmiştir.
Bu tez, ... numaralı ..... projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesinde ve çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren değerli danışmanım Doç. Dr. Hasniye YAŞA'ya teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Nesrin OTHMAN'a annem Ammoun ALABD'a babam Abdulazız HAMZA'ya, kardeşlerime anlayış ve hoşgörülerinden dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Ocak 2022 Bahaa HAMZA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
TABLO LİSTESİ ..... **x**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xi**
ÖZET ..... **xii**
SUMMARY ..... **xiii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **3**
2.1 MANNİCH REAKSİYONU 3
2.2. MANNCİH UYGULAMALARI 5
2.3. MANNİCH UYGULAMALARINDA KULLANILAN KATALİZÖRLER VE ÖZELLİKLERİ 6
2.3.1. İyotla Yapılan Mannich Reaksiyonlar 8
2.3.2. Bizmut Tuzları ile Yapılan Mannich Reaksiyonları 9
2.3.3. Prolin İle Yapılan Mannich Reaksiyonları 9
2.3.3.1 Prolin Temelli Organokatalizörlerin sentezi *10*
2.3.3.2. Mannich Reaksiyonları *10*
2.3.3.3. Mekanistik Hususlar *11*
2.3.4. Katalizör olarak Nanopartiküller 12
2.3.4.1. Katalizör olarak Demir Oksit Nanopartiküller *12*
2.3.4.2. Manyetik Nanopartiküller *13*
2.3.4.3. Manyetit Fe_3O_4 Nanopartiküllerin Yüzey Modifikasyonu *14*
2.4. MANNİCH BAZLARININ KULLANIM ALANLARI 14
3. MALZEME VE YÖNTEM **17**
3.1.KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER 17
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER 17
3.3. BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ 19
3.3.1. L-Prolin Destekli Fe_3O_4 Nanokatalizörün Hazırlanması 19
3.3.2. R-(-)-α-aminofenil asetikasit Destekli Fe_3O_4 Nanokatalizörün Hazırlanması 20

3.3.3. Bizmit Nitrat Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi.....20
3.3.5. L-prolin Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi 21
3.3.6. L-prolin Destekli Fe_3O_4 Nanokatalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi.....22
3.3.7. R-(-)-α-Aminofenil Asetikasit Destekli Fe_3O_4 Nanokatalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi 22
4. BULGULAR.....23
4.1. SENTEZLENEN MANYETİK NANO KATALİZÖRLERİN SPEKTROSKOPİK SONUÇLARI.....23
4.1.1. Fe_3O_4 Nanokatalizör.....23
4.1.2. L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizör.....24
4.1.3. R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizör 26
4.2. SENTEZLENEN BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPESKTROSKOPİK VERİLERİ 28
4.2.1. 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon (4a) **.....28**
4.2.2. 1-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon (4b) 30
4.2.3. 1-Sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino) propan-1-on (4c).....32
4.2.4. 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on (4d).....34
4.2.5. 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on (4e).....36
4.2.6. 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion (4f).....38
4.2.7. 1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on (4g) 40
4.2.8. 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon (4h) 43
4.2.9. 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon (4i) 47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 51
KAYNAKLAR.....54
ÖZGEÇMİŞ 59

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1: Sentezlenen β-amino keton bileşikleri. 1

Şekil 1.2: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü 2

Şekil 1.3: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü 2

Şekil 2.1: Mannich reaksiyonu ile tersiyer amin eldesi 3

Şekil 2.2: β-amino keton elde reaksiyonu. 3

Şekil 2.3: Asit ve baz ortamında iminyum ara ürün eldesi. 4

Şekil 2.4: Asetonun üç bileşenli asimetrik Mannich reaksiyonu. 4

Şekil 2.5: Nükleofiller olarak modifiye edilmemiş aldehitlerle asimetrik Mannich reaksiyonu 4

Şekil 2.6: Asidik şartlarda Mannich tepkimesi 5

Şekil 2.7: Bazik ortamda Mannich tepkimesi 6

Şekil 2.8: Karbobenziloksi korumalı I_2 katalizörlü Mannich reaksiyonu. 8

Şekil 2.9: Bizmut triflat katalizli direkt Mannich tepkimesi. 9

Şekil 2.10: L-prolin katalizli asimetrik Mannich reaksiyonu 11

Şekil 2.11: L-Prolin katalizli asimetrik çapraz Mannich reaksiyonları 11

Şekil 2.12: Prolin katalizi için reaktivite modları. (a) iki işlevli asit / baz katalizi; (b) iminyum katalizi; (c) metal kompleksleri ve (d) enamin katalizi 12

Şekil 2.13: Fe_3O_4 nano partiküller a) Serbest halde b) magnet yaklaştırıldığında 14

Şekil 2.14: Biyoaktif Mannich bazları. 16

Şekil 3.1: Aminoasit destekli manyetik Fe_3O_4 nanokatalizörlerin hazırlanması 19

Şekil 4.1: Nano boyutlu Fe_3O_4 23

Şekil 4.2: Nano boyutlu Fe_3O_4'e ait IR spektrumu. 24

Şekil 4.3: Nano boyutlu Fe_3O_4'e ait SEM görüntüsü. 24

Şekil 4.4: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü.....24

Şekil 4.5: L-Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün IR spektrumu. 25

Şekil 4.6: L-Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün SEM görüntüsü. 25

Şekil 4.7: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü.....26

Şekil 4.8: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün IR spektrumu.....26

Şekil 4.9: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün SEM spektrumu 27

Şekil 4.10: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon' un IR spektrumu. 29

Şekil 4.11: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon' un GC-MS spektrumu. 29

Şekil 4.12: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon' un IR spektrumu. 31

Şekil 4.13: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon' un GC-MS spektrumu. 31

Şekil 4.14: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un IR spektrumu. 33

Şekil 4.15: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un GC-MS spektrumu. 33

Şekil 4.16: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu. 35

Şekil 4.17: 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-on'un GC-MS spektrumu. 35

Şekil 4.18: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un IR spektrumu. 37

Şekil 4.19: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un GC-MS spektrumu. 37

Şekil 4.20: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion IR spektrumu. 39

Şekil 4.21: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion GC spektrumu.....39

Şekil 4.22: 1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu. 41

Şekil 4.23: 1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on MS spektrumu. 42

Şekil 4.24: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon'un IR spektrumu 44

Şekil 4.25: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon'un GC-MS spektrumu 44

Şekil 4.26: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon'un ^{1}H-NMR spektrumu 45

Şekil 4.27: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon'un ^{13}C-NMR spektrumu 46

Şekil 4.28: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon'un IR spektrumu 48

Şekil 4.29: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon'un GC-MS spektrumu 48

Şekil 4.30: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon'un ^{1}H-NMR spektrumu 49

Şekil 4.31: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon'un ^{13}C-NMR spektrumu 50

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Nanopartikül elde edilme yöntemlerini karşılaştırılması 13

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler. 17

Tablo 4.1: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon.....28

Tablo 4.2: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon. 30

Tablo 4.3: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on. 32

Tablo 4.4: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on. 34

Tablo 4.5: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on. 36

Tablo 4.6: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion. 38

Tablo 4.7: 1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on.....40

Tablo 4.8: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon. 43

Tablo 4.9: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon. 47

Tablo 5.1: β–amino karbonil bileşiklerin sentezinde kullanılan katalizörlerin verimleri.....51

Tablo 5.2: I ve II katalizörlerle gerçekleşen Mannich reaksiyonu. 52

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
δ	: ^{1}H-NMR Kimyasal Kayma Sembolü
α	: Karbonil Karbonunun Yanındaki İlk Karbon
β	: Karbonil Karbonunun Yanındaki İkinci Karbon
γ	: Karbonil Karbonunun Yanındaki Üçüncü Karbon

Kısaltmalar	Açıklama
TLC	: İnce tabaka
DCM	: Diklorometan
SDS	: Sodyumdodesilsülfat
TCT	: 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin
MeOH	:Metanol
EtOH	:Etanol
TFE	:Trifloroetanol

ÖZET

BAZI MANNİCH BAZLARININ ÇEŞİTLİ KATALİZÖRLERLE TEK-KAP SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bahaa HAMZA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Hasniye YAŞA

Mannich bazları biyolojik aktivite özelliği gösteren önemli doğal bileşiklerde yaygın olarak bulunmaktadır. Tıbbi kimyada, β-amino asit, β-amino alkol ve nitrojen içeren moleküllerin yapı bloklarında bu bileşikler yer almaktadır. Mannich bazlarının sentezinde birçok yöntem kullanılmaktadır ve genellikle Mannich reaksiyonu tercih edilmektedir.

Bu çalışmada, çeşitli yapıdaki enolize olabilen keton bileşikleri, anilin ve benzaldehit kullanılarak üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonuyla toplam 9 adet Mannich bazı başarıyla sentezlenmiştir. Reaksiyon için farklı katalizörler denenmiş ve çözücü olarak etanollü ortamda elde edilen verimler karşılaştırılmıştır. Sentezlenen Mannich bazlarının kimyasal yapısı, saflıkları ve stereokimyası IR, GC-MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve elementel analiz sonuçları ile kanıtlanmıştır.

Ocak 2022, 72. sayfa.

Anahtar kelimeler: β-amino keton, keton, aldehit, amin, Mannich reaksiyonu

SUMMARY

ONE_POT SYNTHESIS OF SOME MANNICH BASES BY VARIOUS CATALYSTS

M.Sc. THESIS

Bahaa HAMZA

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Hasniye YAŞA

Mannich bases are commonly found in important natural compounds with biological activity. In medicinal chemistry, these compounds are the building blocks of molecules containing β-amino acid, β-amino alcohol and nitrogen. Many methods are used in the synthesis of Mannich bases and Mannich reaction is generally preferred.

In this study, a total of 9 Mannich bases were successfully synthesized using a three-component one-pot Mannich reaction using enolizable ketone compounds, aniline and benzaldehyde. Different catalysts were tried for the reaction and the yields obtained in the presence of ethanol as a solvent were compared. The chemical structure, purity and stereochemistry of the synthesized Mannich bases have been detected by IR, GC-MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and elemental analysis results.

January 2022, 72. pages.

Keywords: β-amino ketone, ketone, aldehyde, amine, Mannich reaction

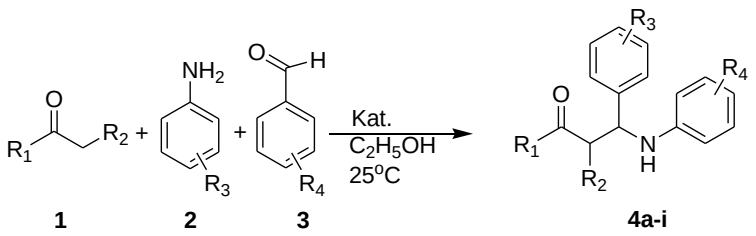
1. GİRİŞ

Mannich bazları biyolojik aktivitelerde önemli olan doğal bileşiklerde yaygın olarak bulunmaktadır (Seebach, 2004). Tıbbi kimyada, β-amino asit, β-amino alkol ve homoalitik aminler ve nitrojen içeren moleküllerin yapı bloklarında bu bileşikler yer almaktadır (Bhadury, 2010).

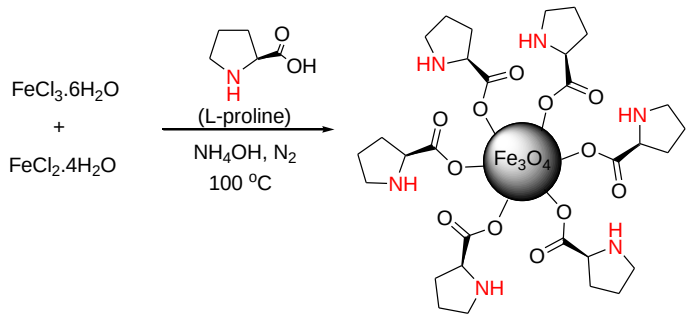
Mannich reaksiyonu olarak bilinen amin ile iki karbonil bileşiklerinin reaksiyonları, C-N ve C-C bağlarının oluşumlarını meydana getirmektedir. Mannich bazları ve türevleri çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olup, organik sentezlerde sıkça kullanılmaktadır (Evdokimov, 2006).

Mannich bazlarının sentezinde birçok yöntem kullanılmaktadır ve genellikle Mannich reaksiyonu tercih edilmektedir. Üç bileşenli Mannich reaksiyonu ile oda sıcaklığında ve çeşitli katalizörlerle Mannich bazları yüksek verimlerle elde edildiği literatürde görülmüştür (Erken, 2018; Demir, 2019 ve Yaşa, 2019).

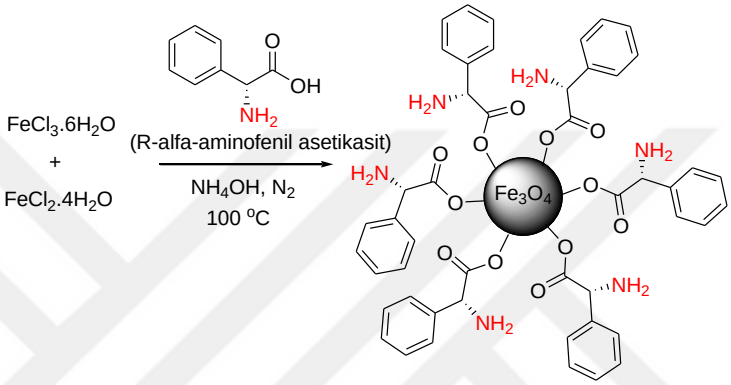
Bu tez çalışmasında, başlangıç maddesi olarak çeşitli enolize olabilen ketonlar, benzaldehit, anilin ve türevleri, etanollü ortamda ve oda sıcaklığında çeşitli katalizörlerle Mannich bazı sentezlenerek verimleri karşılaştırılmıştır (Şekil 1.1). Ayrıca katalizör olarak L-prolin ve R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörlerin sentezi de yapılmıştır (Şekil 1.2 ve 1.3). Bu çalışmada Mannich bazlarından 4h ve 4i orijinal olmak üzere toplam dokuz adet elde edilmiştir. Sentezlenen Mannich bazları, kristalizasyon veya kolon kromatografisi ile saflaştırılarak, yapıları elementel analiz, IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve GC-MS spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



Şekil 1.1: Sentezlenen β-amino keton bileşikleri.



Şekil 1.2: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü



Şekil 1.3: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü

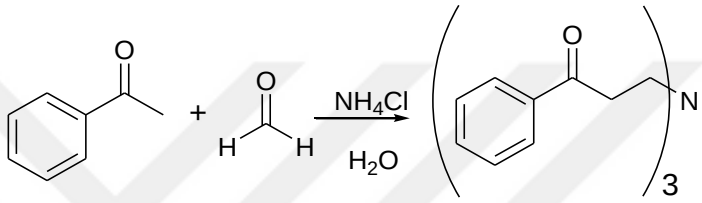
Çeşitli katalizörlerle yapılan Mannich reaksiyonda denenen Mannich bazları aşağıda sıralanmışlardır:

- 2-[(fenil)(fenilamino)metil]-siklopentanon **4a**
- 2-[(3-nitrofenilamino)(fenil)metil]siklopentanon **4b**
- 2-[(fenil)(fenilamino)metil]-siklohekzanon **4c**
- 2-[(fenil)(fenilamino)metil]-4-n-propilsiklohekzanon **4d**
- 2-[(fenil)(fenilamino)metil]-3,3,5-trimetil-siklohekzanon **4e**
- 2-[(fenil)(fenilamino)metil]-4-izopentilsiklohekzanon **4f**
- 2-[(fenil)(m-nitrofenilamino)metil]-siklohekzanon **4g**
- 2-[(fenil)(m-nitrofenilamino)metil]-4-n-propilsiklohekzanon **4h**
- 2-[(fenil)(m-nitrofenilamino)metil]-3,3,5-trimetil-siklohekzanon **4i**

GENEL KISIMLAR

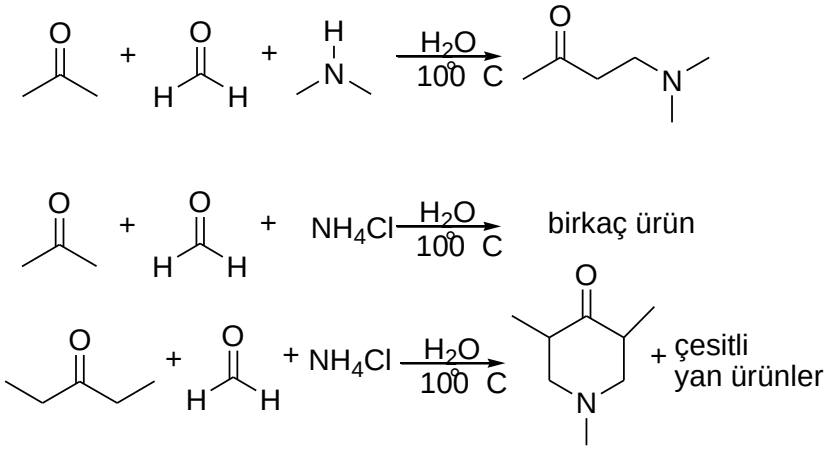
2.1 MANNİCH REAKSİYONU

1903 yılında B. Tollens ve C.M. van Marle, amonyum klorür, asetofenon ve formaldehidin sulu çözelti içinde reaksiyonu sonucunda üçüncül bir aminin oluşumunu tespit etmişlerdir (Tollens, 1903).



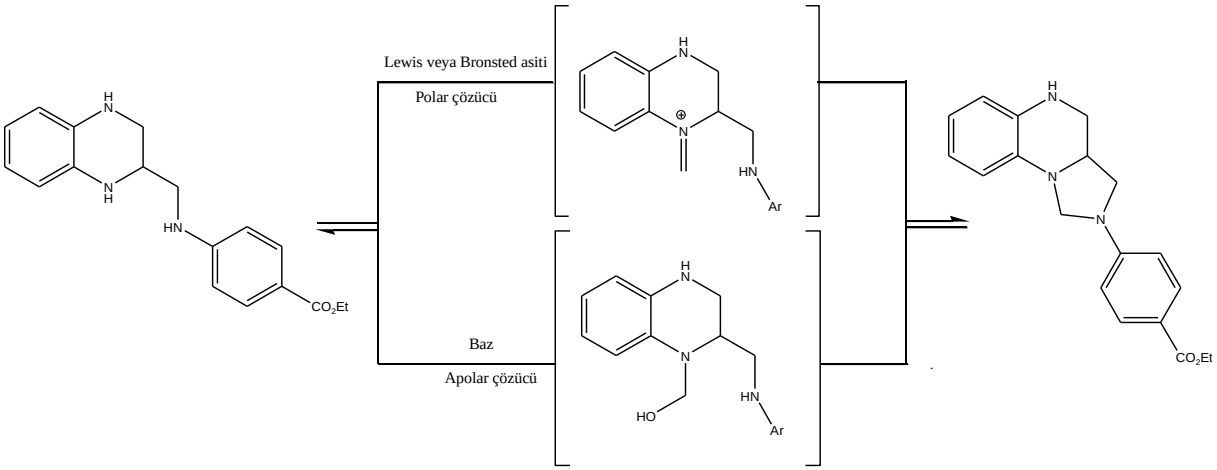
Şekil 2.1: Mannich reaksiyonu ile tersiyer amin eldesi

1917 yılında Carl Mannich (Berlin, Almanya) aynı koşullar altında bir dizi β-aminoketon sentezini bildirmiştir (Mannich, 1917).



Şekil 2.2: β-amino keton elde reaksiyonu.

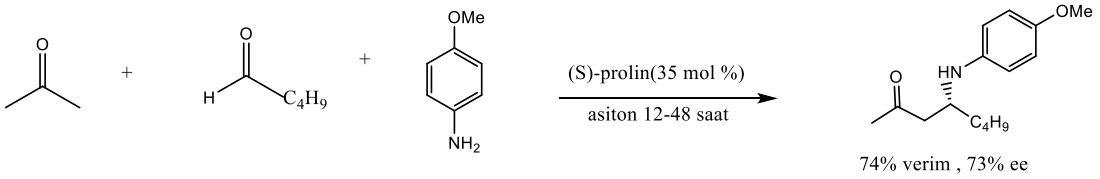
Mannich reaksiyonu, asidik ve bazik koşullar altında ilerleyen çok bileşenli reaksiyonlardan biridir. Fakat asidik koşullar altında daha yaygın olarak kullanılmaktadır. 1969 yılında Stephen Benkovic geniş bir pH aralığında, asit ortamında kararlı durumda bulunan iminyum oluşumunu kanıtlayan kinetik çalışmalar rapor etmiştir (Benkovic, 1969).



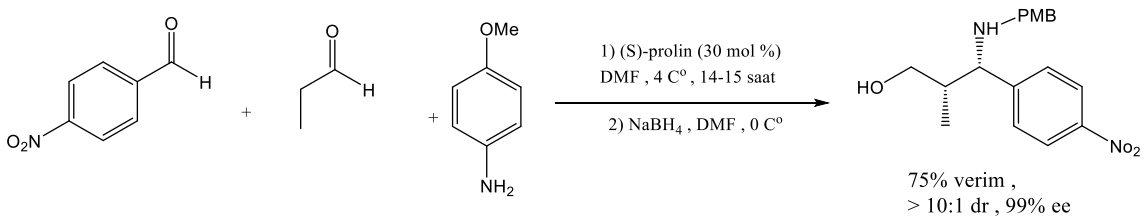
Şekil 2.3: Asit ve baz ortamında iminyum ara ürün eldesi.

Organik sentez reaksiyonlarında direkt asimetrik Mannich reaksiyonu oldukça önem kazanmıştır. Prolin bu reaksiyonda en çok kullanılan yararlı bir organokatalizör olarak rapor edilmiştir. Önemli β-amino-aldehitler veya β-amino-ketonlar bu dönüşüm yoluyla kolayca elde edilebilirler.

List ve arkadaşları aseton, birkaç aldehit ve p-anisidin ile üç bileşenli Mannich reaksiyonunu yüksek verimle gerçekleştirdiklerini yayınlamışlardır (Şema 2.4). 31 Aseton çözücü olarak kullanılmıştır. β-amino-keton iyi bir verim ve seçicilik ile (List, 2000) elde edildi



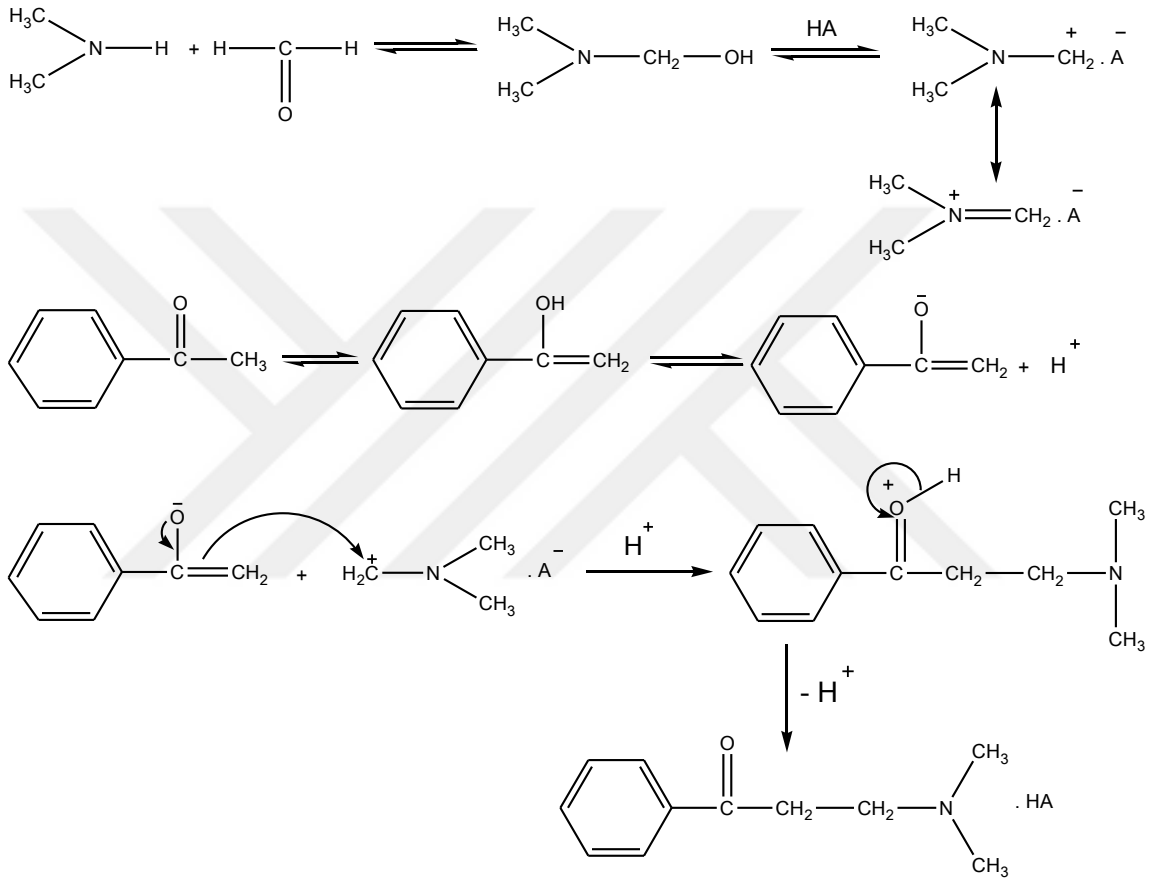
Şekil 2.4: Asetonun üç bileşenli asimetrik Mannich reaksiyonu.



Şekil 2.5: Nükleofiller olarak modifiye edilmemiş aldehitlerle asimetrik Mannich reaksiyonu.

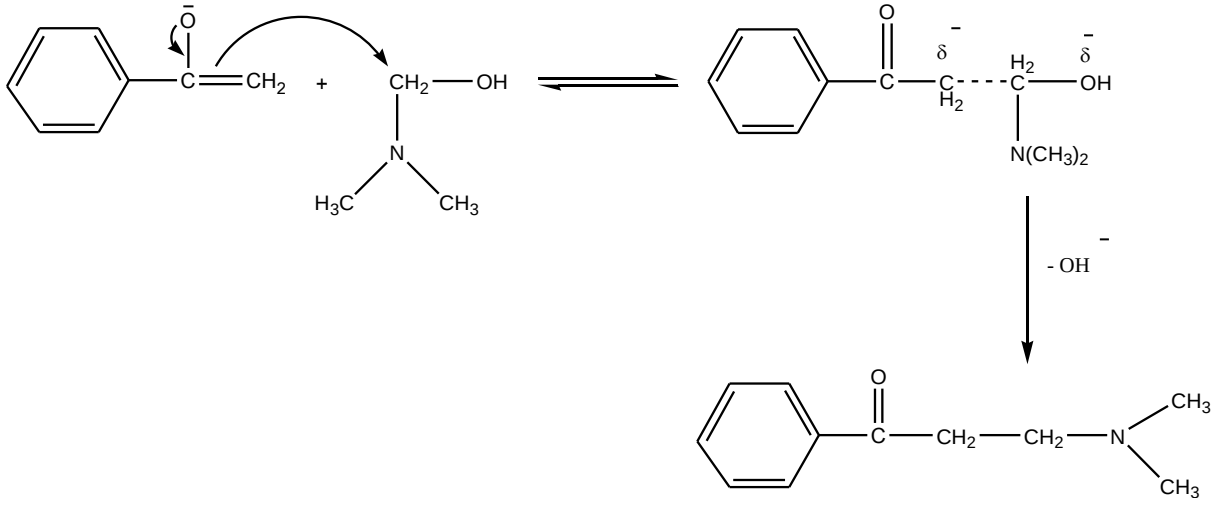
2.2. MANNCİH UYGULAMALARI

Mannich tepkimesi asidik veya bazik koşullar altında oluşabilmektedir. Reaksiyon çeşitli çözücüler (alkoller ve prolitik çözücüler gibi) kullanılarak, oda koşullarında veya reflüks altında yapılabilmektedir. Asidik ve bazik şartlar altında asetofenonun aminometilleme reaksiyonu aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 2.6: Asidik şartlarda Mannich tepkimesi

Asidik ortamdaki reaksiyonlarda çoğunlukla aminin tuz şeklinde bulunması reaksiyonun iminyum iyonu üzerinden yürüdüğü tespit edilmiştir. Bazik ortamdaki reaksiyon mekanizması ise iminyum iyonu yerine dimetilaminometanol ara ürünündeki hidroksilin ile oluşan asetofenon karbanyonuyla yer değiştirmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu reaksiyonun mekanizması SN^2 ile yürümektedir (Tramotini, 1988.



Şekil 2.7: Bazik ortamda Mannich tepkimesi

Mannich reaksiyonlarının regioselektivite özelliklerinin araştırılmasında gerçekleştiği gruplar ayrıca gözlemlenmelidir. Asimetrik ketonların α- ya da α'-CH'; fenollerde orto- ya da para-konumları, heterosiklik moleküllerde CH ya da NH gruplarından aminometillemeye katılan formları incelenmelidir. Bis-Mannich bazlarının oluşum hızı yavaştır. Bu tepkimelerin sonunda mono-Mannich bazları ve piperidinol türevleri yüksek oranda oluşmaktadır. Bu ürünlerin oluşumu reaksiyonun verimini düşürmektedir.

Bazı Mannich reaksiyonlarını yetersiz kaldığında iminyum tuzları tercih edilmektedir. Bu tuzlar aminometillemede görev almaktadır ve Mannich reaktifi olarak isimlendirilirler. Metilen iminyum tuzlarının elde edilmesinde, metilen-bisamin bileşenleri ile asetil halojenürlerinin tepkimesi kullanılan bir yöntemdir (Böhme, 1960). Metilen iminyum tuzları susuz ortam ve düşük sıcaklıkta yüksek verimle sentezlenmektedir.

2.3. MANNİCH UYGULAMALARINDA KULLANILAN KATALİZÖRLER VE ÖZELLİKLERİ

Mannich reaksiyonu β-amino ketonların elde edilmesinde çok kullanılmaktadır. Çeşitli azot içeren amino alkoller, peptitler, laktamlar, optikçe aktif amino asitler, doğal ürünler ve ilaçların üretiminde, önemli ara ürünler olan β-amino karbonil bileşiklerin eldesinde Mannich tepkimesi tercih edilmektedir (Teimouri, 2013).

Son yirmi yılda, Mannich bazlarının sentezinde Mannich reaksiyonu için kullanılan katalizörlerden Brønsted asit-baz katalizörleri; örneğin d. HCl (Yi, 1991), kamfor sülfonik asit (Wu, 2004), $HClO_4$-SiO_2 (Bigdeli, 2007), polimer destekli sülfonik asit (Limura, 2003),

$H_3PW_{12}O_{40}$ (Aziziz, 2006), asidik yüzey aktif maddeler (Manabe, 1999) ve asidik iyonik sıvılar (Alvim, 2014) kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bununla birlikte, bu yöntemler oldukça fazla katalizör kullanılması, orta düzeyde verim ve uzun reaksiyon süreleri nedeni ile dezavantaj sağlamaktadırlar. Mannich bazlarının hem solüsyon fazında hem de solventsiz koşullarda sentezi için; $Yb(OPf)_3$ (Yi, 2006), $ZrOCl_2.8H_2O$ (Eftekhari-Sis, 2006), $Zn(OTf)_2$ (Yang, 2006), $NbCl_5$ (Yang, 2007), $SnCl_2/SnCl_4$ (Wang, 2009 and Wang, 2011), $BiCl_3$ (Li, 2009), $CeCl_3 \cdot 7H_2O$/CAN (Dai, 2010 ve Kidwai, 2008), $FeCp_2PF_6$ (Kureshy, 2010) ve $Ga(OTf)_3$ (Zhang, 2009) kullanılmıştır. Ek olarak, Ti(IV) (Wu, 2016), Bi(III) (Zhang, 2009), Sb(III) (Xia, 2010), Zr(IV) [Qiu, 2012 ve Zhang, 2018]'in organometalik kompleksleri ve sülfonyum gibi diğer Lewis asitleri (Khan, 2008)/iyodonyum tuzları (Zhang, 2015) ve $SiCl_4$ (Azizi, 2012) de etkili katalizörler olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, bu yöntemlerde en az %5-10 mol oranında katalizör gerekmektedir. Bu nedenle, Mannich reaksiyonu için oldukça güçlü, düşük maliyetli ve toksik olmayan metal Lewis asit katalizörleri hala kullanımı yaygındır. Son zamanlarda, nanoparçacık destekli/kapsüllü katı asitler (Sawant, 2008; Wang, 2017 ve Esfahani, 2017), mezogözenekli malzemeler (Nasresfahani, 2016 ve Pachamuthu, 2013), metal nanoparçacıklar (Wang, 2010) ve metal koordineli polimerler (Sharma, 2012 ve Rajesh Krishnan, 2013) gibi yeni heterojen katalizörlerin kullanılması geri dönüştürülebilirliği sağladığından önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, bu özel katalizörlerin hazırlanması, pratik uygulamalarını büyük ölçüde sınırlandırmaktadır.

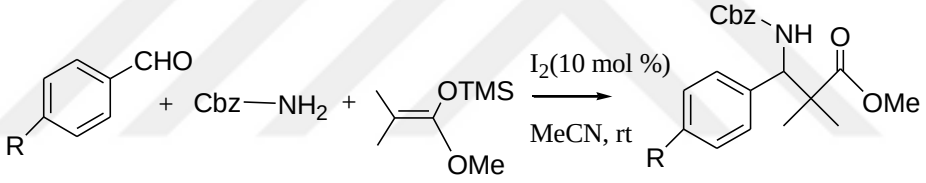
Mannich reaksiyonlarında farklı katalizörlerin kullanımı ve farklı çözücülerin seçilmesi gibi literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle asidik ortamda kullanılan Lewis asitleri ile gerçekleştirilen reaksiyonların yerini, günümüzde triflat benzeri çevreye duyarlı uygulamalar almıştır. Son zamanlarda yeşil kimya prensiplerine daha uygun olarak çözücüsüz ortam, ultrasound destekli, mikrodalga destekli yöntemler de tercih edilmektedir.

Mannich tepkimelerinde kullanılan katalizörler başlıca; pirolin, asetik asit, p-dodesilbenzensülfonik asit ve bazı Lewis asitleri gibi organik ve mineral asitlerdir. Fakat uzun reaksiyon süresi, zorlu reaksiyon koşulları, çevreye olan etkiler ve kompleks moleküllerin ayrımındaki zorluklar da yaşanmaktadır (Sahoo, 2006).

2.3.1. İyotla Yapılan Mannich Reaksiyonlar

Yapılan son çalışmalarda Mannich reaksiyonları daha çok önem kazanmıştır. Organokatalitik ve geçiş metali tuz katalizörleri çeşitli aldehit, keton ve aril aminlerin Mannich reaksiyonlarında daha çok ilgi gösterilmiştir. Yine de metal tuzlarının katalizör olarak kullanımı, pahalı reaktifler olması ve uzun reaksiyon süreleri gibi dezavantajları mevcuttur (Cordova, 2004).

Farklı organik sentezlerde için etkili katalizör olarak iyot kullanımı son çalışmalarda ortaya çıkmaktadır. İyot kullanımının avantajları, orta derecede nötral koşul yeterliliği, pahalı olmayan bir reaktif ve çok kuru ortam istememesidir. Buna ilaveten organik sentez metodolojilerinde iyotun çok etkili bir katalizör olarak kullanıldığı çeştli çalışmalar da rapor edilmiştir. Benzaldehit için Mannich reaksiyonunda iyotun katalizör olarak kullanılmıştır. 2 saat süren reaksiyonda %10 mol iyot katalizörü kullanılmış ve Mannich reaksiyonu sonucunda çeşitli aldehit ürünleri elde edilmiştir (Kataki, 2006).



R=H, Me, Cl, Br, OMe, NO_2 etc.

Şekil 2.8: Karbobenziloksi korumalı I_2 katalizörlü Mannich reaksiyonu.

Mannich reaksiyonlarında birçok katalizör kullanımı rapor edilmiştir. Örneğin; $HClO_4$-SiO_2, silika-sülfürik asit, bromodimetilsülfoniyumbromür (BDMS), TMSCl, p-TSA, SmI_3, Amberlyst-15 ve $AuCl_3$-PPh_3 katalizörlerdir (Gharip, 2014). Bunun yanında uygulamalarda katalizörlerin birtakım dezavantajlarından dolayı daha ekonomik ve düşük hassasiyetteki katalizörlerin kullanım konusu tartışılan bir alan olmuştur. Bu yüzden reaktifleri destekleyici inorganik katıların kullanımı, çalışılabilirliği kolay olması, orta dereceli reaksiyon koşulları, yüksek reaktivite ve seçicilik gibi avantajları sayesinde hedeflenen prosedürleri sağlamak amacıyla tercih edilmektedir. Bunlardan biri olan iyot katalizör olarak kullanılmıştır. Aldehitler, ketonların ya da 1,3-dikarbonillerin metil karbamat ve aromatik aminler ile birlikte konvensiyonel metotlar ve mikrodalga kullanımı (kısa reaksiyon süresi, düşük reaksiyon sayısı sağlanarak) Mannich reaksiyonunda kullanılmaktadır (Harikumar, 1999). Sonuç olarak

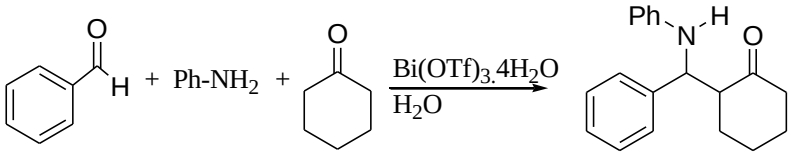
iyot katalizörlüğünde aldehit, keton veya benzil karbamatlardan üçlü Mannich tipi reaksiyonu ile yüksek verimde Mannich bazlarının sentezi kullanılmaktadır.

2.3.2. Bizmut Tuzları ile Yapılan Mannich Reaksiyonları

Literatürde Mannich reaksiyonlarında kullanılan Lewis asitlerinin yerine doğa dostu olarak bilinen triflat kullanımı bulunmaktadır. Metal triflatlar, daha az toksik olmaları, yüksek kararlılıkları, suya dayanıklıkları ve sudan geri kazanılmaları ile organik sentezlerde geniş bir kullanım alanına sahiptirler (Su, 2005). Bizmut triflat diğer bileşiklere ve türevlerine göre, çok daha az toksisiteye sahip olması ve ucuz olması nedeniyle tercih edilmektedir.

2006 yılında Ollevier ve çalışma arkadaşlarının çalışmasında, aromatik aldehit, amin ve siklohekzanonun, bizmut triflat [$Bi(OTf)_3.4H_2O$] katalizörlüğünde tek-kap Mannich reaksiyonunu sulu ortamda iyi bir verim ve anti-seçicilik ile β-aminoketon elde etmişlerdir (Choudary, 2003).

Başka bir çalışmada siklohekzanon, benzaldehit ve anilin $Bi(OTf)_3.4H_2O$ katalizörlüğünde tek-kap Mannich reaksiyonu ile uygun β-aminoketon sentezi için tepkimeye sokulmuştur. $Bi(OTf)_3.4H_2O$ katalizörünün sudaki çözeltisi etkili bir şekilde reaksiyonu katalizlemiş ve yüksek verimle β-aminokarbonil bileşikleri sentezlenmiştir.



Şekil 2.9: Bizmut triflat katalizli direkt Mannich tepkimesi.

2.3.3. Prolin İle Yapılan Mannich Reaksiyonları

Sürdürülebilir kataliz kavramını tanımlayan bir katalizör olarak Prolin kesinlikle uygun bir seçimdir. Prolin ayrıca toksik olmayan bir reaktiftir ve asimetrik bir katalizör olarak keşfi, asimetrik kataliz reaksiyonlarında önem kazanmıştır.

Prolini çoğu organokatalizör arasında öne çıkaran özelliği iki enantiyomerik formda bulunmasıdır. Proline, her iki enantiyomerik formda da uygun maliyetle kolay temin edilebilir ve standart koşullarda kararlıdır. Sekonder bir amin olarak prolindeki azot atomunun pKa'sı

diğer amino asitlerden daha yüksek olduğundan nükleofillik gücü de daha iyidir. Prolinin bu özelliği karbonil bileşiklerine karşı nükleofil olarak saldırır ve iminyum iyonu ya da enamin oluşturur. Bu reaksiyonlarda prolinin karboksilik fonksiyonu bir Brönsted asidi olarak davrandığından bifonksiyonel bir katalizördür. Prolin katalizli reaksiyonlar yüksek enantiyoseçicilikle ürünler oluştururlar. Bu sonuç da prolin molekülünün geniş bir hidrojen bağıyla geçiş hallerini düzenleme kapasitesiyle açıklanabilir.

2.3.3.1 Prolin Temelli Organokatalizörlerin sentezi

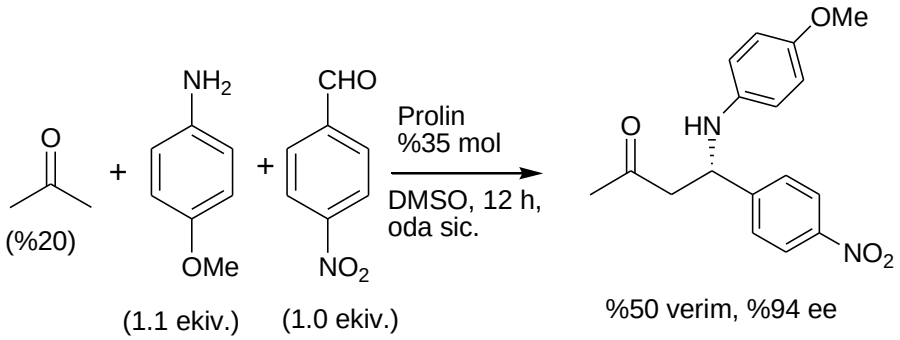
Organokatalitik asimetrik sentez son on yılda oldukça araştırılmakta olup optikçe aktif organik bileşiklerin sentezinde çok kullanılan yöntemler arasındadır. Prolin bazlı organokatalizörler:

1) Michael Katılma reaksiyonlarını
2) Mannich reaksiyonlarını
3) Siklokatılma reaksiyonları
4) Oksidasyon, indirgeme, C-C bağ oluşumu ve epoksidasyon gibi çeşitli reaksiyonlar
9) Prolin bazlı Aldol reaksiyonlarını ihtiva eder.

2.3.3.2. Mannich Reaksiyonları

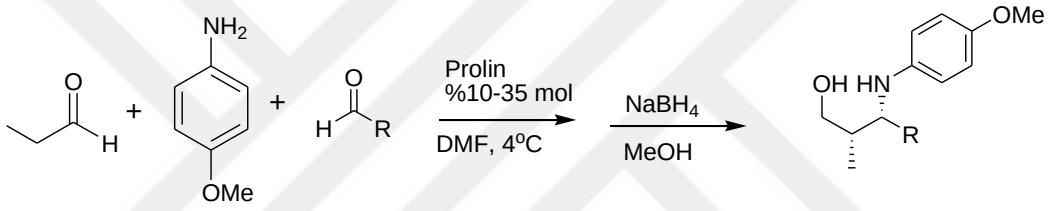
β–amino karbonil bileşiklerinin hazırlanması için amin, aldehit ve enolize olabilen keton kullanarak en önemli çok bileşenli kondenzasyon reaksiyonlarından biri Mannich reaksiyonudur.

2000 yıllında List ve grubu bir organokataliz olarak L-prolin varlığında asimetrik Mannich reaksiyonunu gerçekleştirdiler (List, 2000). Örneğin L-prolin (35 mol%) varlığında aseton (aşırı), p-anisidine ve p-nitrobenzaldehit ile reaksiyonundan %94 ee ve %50 verimle Mannich reaksiyonunu rapor ettiler. (Şekil 2.15).



Şekil 2.10: L-prolin katalizli asimetrik Mannich reaksiyonu

Barbas III (Cordova ve ark. 2002, Cardova (Cordova 2003), ve Hayashi (Hayashi ve ark. 2003) birbirlerinde bağımsız olarak prolin-katalizli reaksiyonlarla iki farklı aldehit ve aminler ile çapraz Mannich reaksiyonunu rapor ettiler (Şekil.2.16)



Şekil 2.11: L-Prolin katalizli asimetrik çapraz Mannich reaksiyonları

Wittig olefinasyon, siyanasyon, allilasyon gibi C-C bağı oluşturma reaksiyonları ile amino şeker türevlerini ihtiva eden bileşiklerin sentezinde prolin katalizli Mannich reaksiyonlarının sentetik kullanımı literatürde bulunmaktadır (Hayashi ve ark. 2003), (Ibrahem ve ark. 2005).

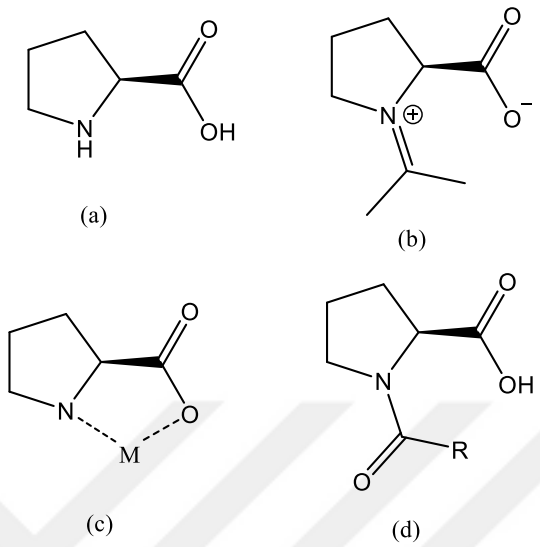
2.3.3.3. Mekanistik Hususlar

Prolin, kolayca temin edilebilen ve ucuz bir kiral reaktif olması yanı sıra reaktivite açısından da büyük önem taşır (Şekil 2.13).

Prolin hem asit hem de baz fonksiyonel gruplarını içerirdiğinden bifonksiyonel bir rektiftir. Bu da Prolinin kiral iki dişli ligand olarak metallerle kompleks oluşturabilmektedir. Ayrıca, aminokataliz reaksiyonlarında, kolayca iminyum iyonları oluşturarak bir elektrofil olarak veya bir nükleofil olarak rol alabilmektedir.

Diğer amino asitlere kıyasla prolinin hidrojen bağlama gücü daha yüksektir. Bu da siklik ve sekonder yapısı nedeniyle daha yüksek bir pKa'ya sahip olması ile açıklanabilir. Pirrolidin

kısmının, siklik aminler gibi diğer aminlerden daha fazla enamin ve iminyum iyonları oluşturmasına izin vermesi de dikkat çekicidir.



Şekil 2.12: Prolin katalizi için reaktivite modları. (a) iki işlevli asit / baz katalizi; (b) iminyum katalizi; (c) metal kompleksleri ve (d) enamin katalizi.

2.3.4. Katalizör olarak Nanopartiküller

Manyetik nanopartiküller, analitik biyokimya, tıp bilimi, biyoteknoloji gibi birçok alanda ve esas olarak stereoselektif reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılabilirler. Manyetik nanopartiküller, birçok organik reaksiyonda kullanılabilen kararlı, ucuz ve güvenli reaktiflerdir. Çevresel bakış açısından, manyetik nanopartiküller, filtrasyon veya santrifüjleme olmaksızın reaksiyondan kolay geri kazanılması nedeniyle avantajlar sunar. Genel olarak, heterojen katalizörler, kullanım kolaylığı ve yeniden üretilebilirliliği nedeniyle homojen katalizörlere göre tercih edilir (Migliang, 2012; He, 2010; Zhang, 2008; Gao, 2008; Mishra, 2008 ve Li, 2011).

2.3.4.1. Katalizör olarak Demir Oksit Nanopartiküller

Demir oksit nano partiküllerin literatürde çeşitli sentez yöntemleri bulunmaktadır. Ortak çöktürme, mikroemilsüyon, hidrotermal sentez ve termal parçalanma bunlardan bazılarıdır (Sakallıoğlu, 2013). Tablo 2.1.'de nanopartikül elde edilme yöntemlerini karşılaştırılmıştır.

Tablo 2.1: Nanopartikül elde edilme yöntemlerini karşılaştırılması

Metodlar	Sentez	Reaksiyon süresi	Reaksiyon Sıcaklığı	Çözücü	Yüzek aktif ajan	Yüzey kontrolu	Boyut dağılımı	Ürün miktarı
Ortak çöktürme	Basit, çevre şartlarında	Dakikalar	20-90	Su	Gerekli reaksiyon esasında ya da reaksiyondan sonra	İyi değil	Farklı	Yüksek
Mikro-emilsüyon	Komplike inter atmosferde	Saatler, günler	100-320	Organik çözücü	Gerekli reaksiyon esassında	Çok iyi	Farklı	Yüksek
Hidrotermal sentez	Komplike çevre şartlarında	Saatler	20-50	Organik çözücü	Gerekli reaksiyon esassında	İyi	Farklı	Düşük
Termal parçalanma	Basit, yüksek basınçta	Saatler, günler	220	Su, etanol	Gerekli reaksiyon esassında	Çok iyi	Farklı	Orta

Ortak çöktürme yönteminde bazik ortamda, uygun mol oranlarında kuvvetli karıştırarak Fe^{+2} ve Fe^{+3} iyonları çöktürülür. Bu yöntemle oluşturulan nanopartikülerin boyutları, Fe^{+2}/Fe^{+3} oranı, karıştırma hızı, pH, baz çeşidi ve sıcaklığa bağlı olarak değişmektedir.

2.3.4.2. Manyetik Nanopartiküller

Fe_3O_4 (manyetit) manyetit taşıyıcı olarak en iyi bilinen materyallerdendir. Kolayca hazırlanma, kuvvetli ferromanyetik özellik, kimyasal olarak kararlı, kansorejen olmaması, oksidasyona daha az duyarlı, daha az toksik ve geri dönüşümlü olması nedeniyle oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (Ünak, 2008). Şekil 2.14. te Fe_3O_4 nano partiküllerin mıknatıs yaklaştırıldığındaki davranışı görülmektedir.



Şekil 2.13: Fe_3O_4 nano partiküller a) Serbest halde b) magnet yaklaştırıldığında

2.3.4.3. Manyetit Fe_3O_4 Nanopartiküllerin Yüzey Modifikasyonu

Nanopartikül çalışmalarında manyetit nanopartiküllerin modifikasyonu oldukça önem kazanmıştır. Nanopartiküllerin kararlılığı uygun modifikasyonu ile artırılabilmektedir.

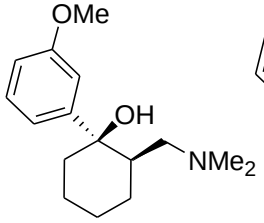
Önemli bir kiral küçük moleküllü organokatalizör olarak prolin, kolayca erişilebilir, çevre açısından güvenli ve her iki enantiyomerik formda mevcut olduğundan çok dikkat çekmiştir. Desteklenen prolin katalizörleri, bir reaksiyon karışımından kolayca geri kazanılabilir ve birçok kez yeniden kullanıldıktan sonra kararlı katalitik aktiviteyi ve seçiciliği korur, bu da çevre koruma ve enerji tasarrufu için anlamlıdır. Polimerler, silika, iyonik sıvılar, β-siklodekstrin, Merrifield reçinesi ve manyetit gibi çeşitli destekler genellikle prolin ve türevlerinin immobilizasyonunda kullanılmaktadır (Gruttadauria, 2009; Calogero, 2011; Zou, 2010; Lu, 2011; Miao, 2006 ve Luo, 2006).

2.4. MANNİCH BAZLARININ KULLANIM ALANLARI

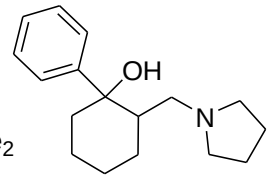
Mannich bazları endüstrinin çeşitli alanlarında geniş olarak kullanılmaktadır. Mannich bazları yeni makromoleküler bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan temel reaktiflerdendir. Petrol ürünlerinin üretimi, atıkların geri dönüşümü, ziraat ve ilaç gibi pek çok alanda yardımcı maddeler olarak kullanırlar (Arslanbay, 2012)

Mannich ürünleri, taksol (antitümöral ajan), bestatin (immünolojik cevap düzenleyicisi) ve SCH48461 (anti-kolesterol ajan) gibi formlarda bulunan β-peptitleri ve β-laktamların

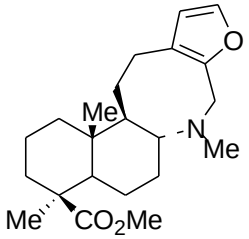
yapılarının oluşum mekanizmasında kullanışlıdır. Tramadol, osnervan ve moban analjezik, antiparkinson ve nörolojik etkileri ile önemli biyoaktif β-aminokarbonil türevleridir (Werder, 2005).



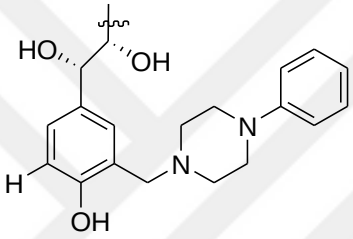
Tramadol
(Analgesic)



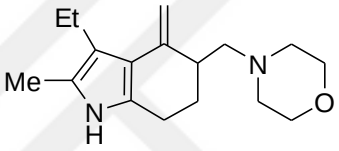
Osnervan
(Antiparkinsonic)



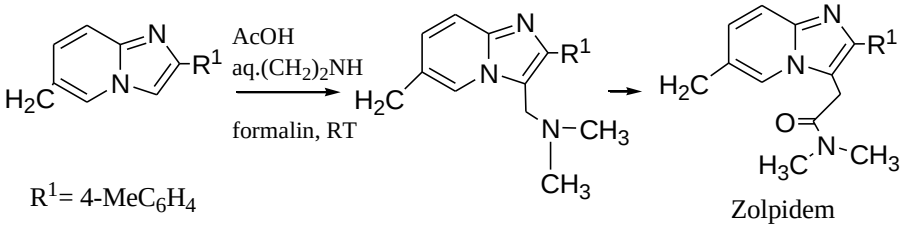
Aza-cyclo-octane
(alkaloid-like derivative)



Mulundocandin Mannich analogue
(Antifugal activity with increased aqueous solubility)

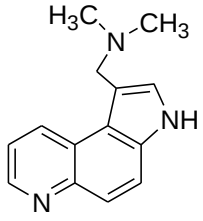


Moban
(Neuroleptic)

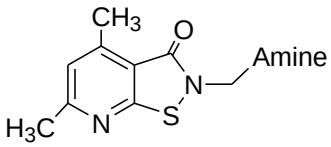


R^1= 4-MeC_6H_4

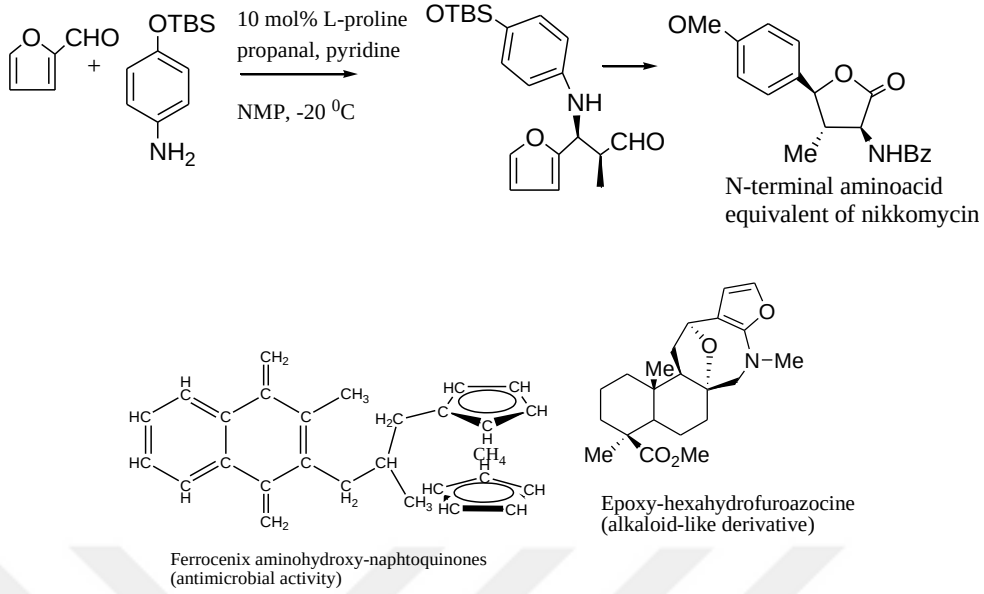
Zolpidem
(hypnotic drug)



Quinoline Mannich base
(vasorelaxing property)



Isothiazolopyridine Mannich bases
(2-10 times potent than acetylsalicylic acid)



Şekil 2.14: Biyoaktif Mannich bazları.

2. MALZEME VE YÖNTEM

3.1.KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

- **Merck, 60F_{254} Silika Jel Tabaka:** İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.
- **UV Lamba:** İnce tabaka kartları üzerindeki noktaların görünür hale getirilmesinde aydınlatma olarak kullanıldı.
- **BUCHI Rotavapor R-200 Marka Döner Buharlaştırıcı:** Ürünlerin elde edilmesi ve çözücülerin geri kazanılması işleminde kullanıldı.
- **BUCHI Melting Point B-540 Marka Erime Noktası Cihazı:** Sentezlenen keto alkollerin erime noktası tayininde kullanıldı. Bu tayin İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda yapıldı.
- **Infrared Spektrometresi (Agilent Cary 630 FTIR Spectrometer):** Sentezlenen keto alkol bileşiklerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları bu cihazdan alınmıştır. Bu analiz İ.Ü. Kimya Bölümü Anorganik Kimya Laboratuvarı' nda yapıldı.
- **Bruker 500 MHz Gemini (^{1}H-NMR) ve Varian 125 MHz Gemini (^{13}C-NMR) Spektrofotometresi:** Nükleer magnetik rezonans (^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR) spektrumları, maddelerin kloroform-D çözücünde tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak alındı. Bu analizler İ.Ü. Merlab'ta yapıldı.
- **GC-MS Cihazı:** GC-MS analizlerinde kullanıldı. Bu analiz İstanbul Üniversitesi'nde yapıldı.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

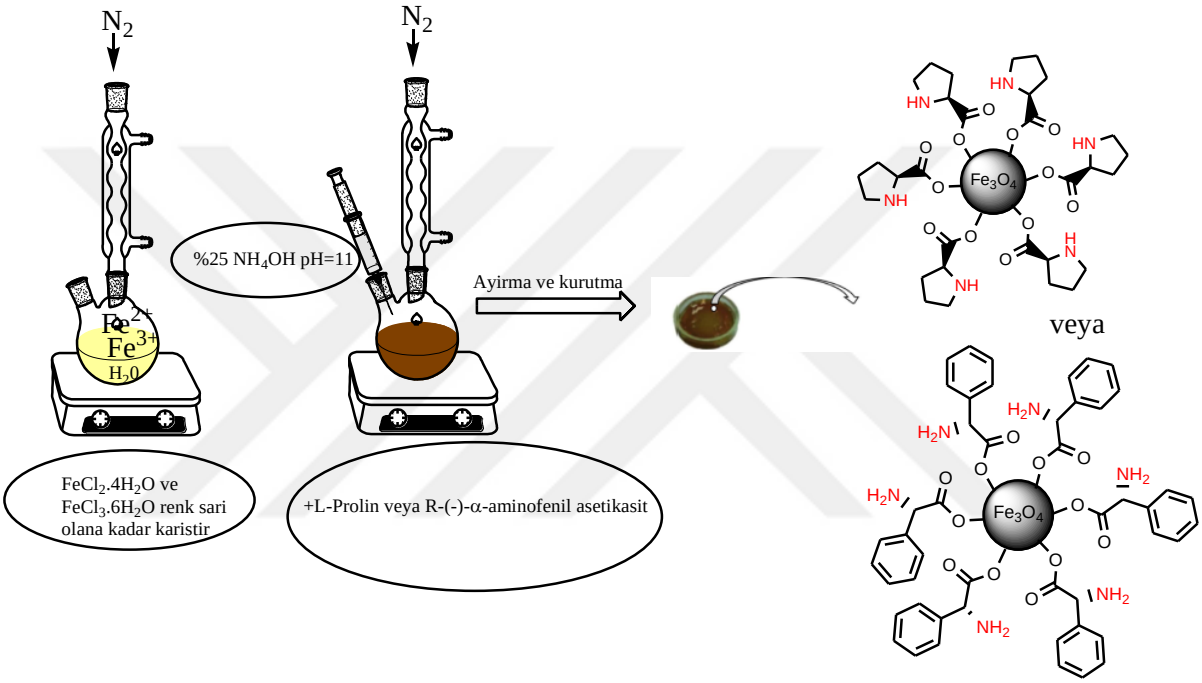
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.

MADDE ADI	FİRMA ADI
Benzaldehit	Merck
4-hidroksi benzaldehit	Merck
Asetofenon	Merck

Siklohekzanon	Merck
Benzoylasiton	Merck
4-n-propylsiklohekzanon	Merck
2-Hidroksi asitofinon	Merck
Siklohekzilasiton	Merck
1-Asetonafton	Merck
3,3,5Trimetilsiklohekzanon	Merck
6-kloro-2-hekzanon	Merck
2-hedroksiasitofenon	Merck
β-nitro Anilin	Merck
m-nitro Anilin	Merck
3-hedroksi Benzaldehit	Merck
Etil asetoasetat	Merck
Anilin	Merck
$Bi(NO_3)_2.5H_2O$	Sigma Aldrich
Hekzan	Teknik
Etanol	Merck
Sodyum sülfat	Merck
Silika Jel 60 (0.040-0.063 mm)	Merck
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck
Moleculer Sieves	Acros Organik

3.3. BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

β-amino karbonil bileşikleri, başlangıç maddeleri olarak seçilen keton, amin ve aldehit ve türevlerinin reaksiyonu sonucu elde edilmektedir. Bu tepkimeleri, oda sıcaklığı koşullarında, farklı sürelerde, tek kap içerisinde ve L-prolin, L-Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü, R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü, $BiNO_3$ ve iyot katalizörleri seçilerek yapılmıştır.



Şekil 3.1: Aminoasit destekli manyetik Fe_3O_4 nanokatalizörlerin hazırlanması

3.3.1. L-Prolin Destekli Fe_3O_4 Nanokatalizörün Hazırlanması

Manyetik katalizörü sentezlemek için kullanılan genel prosedür, Şekil 3.1.'de gösterilmektedir. Ayrıntılı prosedür ise: $FeCl_3$ •$6H_2O$ (0.54 g) ve $FeCl_2$ •$4H_2O$ (0,2 g) tuzları (2:1 molar oran ile) 100 ml destile suda çözüldü ve 40°C sıcaklıkta 15 dakika kuvvetlice karıştırıldı. Ardından 0.3 g L-prolin ve NH_40H solüsyonu (ağırlıkça %25) pH 11 olana kadar eklendi ve siyah bir süspansiyon meydana geldi. Bu süspansiyon 100°C'de 6 saat kuvvetlice karıştırılarak reflüks edidi. L-Prolin destekli Fe_3O_4 nanopartikülleri, sulu çözeltiden manyetik dekantasyon ile ayrıldı, birkaç kez damıtılmış su ile yıkandı ve daha sonra gece boyunca bir fırında kurutuldu. Bütün sentez azot atmosferi altında yapıldı.

3.3.2. R-(-)-α-aminofenil asetikasit Destekli Fe_3O_4 Nanokatalizörün Hazırlanması

Manyetik katalizörü sentezlemek için kullanılan genel prosedür, Şekil 3.1'de gösterilmektedir. Ayrıntılı prosedür ise: $FeCl_3$ •$6H_2O$ (0.54 g) ve $FeCl_2$ •$4H_2O$ (0,2 g) tuzları (2:1 molar oran ile) 100 ml destile suda çözüldü ve 40°C sıcaklıkta 15 dakika kuvvetlice karıştırıldı. Daha sonra 0.3 g R-(-)-α-aminofenil asetikasit ve NH_40H solüsyonu (ağırlıkça %25) pH 11 olana kadar karışıma ilave edildi ve siyah süspansiyon gözlendi. Bu süspansiyon 100°C'de 6 saat reflüks edildi. R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanopartikülleri, sulu çözeltiden manyetik dekantasyon ile ayrıldı, birkaç kez destile su ile yıkandı ve daha sonra gece boyunca etüvde kurutuldu. Prosedür azot atmosferinde gerçekleştirildi.

3.3.3. Bizmit Nitrat Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi

25 ml'lik dibi yuvarlak tek boyunlu bir balona, ortamda oluşacak suyu çekmesi için moleculer sieve konulur. EtOH içerisinde, 2.5 mmol aromatik amin türevi, 2.5 mmol aromatik aldehit türevi, 3 mmol aromatik veya alifatik keton türevi eklenir ve 0,4850 gr (molce %5) $Bi(NO_3)_3$ katalizörü ekleyerek oda sıcaklığında, karışım katılaştığınca manyetik karıştırıcı üzerinde 24-72 saat karıştırılır. TLC ile kontrol sağlanır ve reaksiyon tamamlandıktan sonra katalizörü ortamdan kaldırmak için etanolle yıkama yaparak filtrasyon yapılır. Susuz Na_2SO_4 ilave edilerek 15 dakika beklendikten sonra çökelen katı süzülerek toplanıp, Et-OH ile yıkanır.

Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Hekzan/EtOAC içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

Bu yöntem ile elde edilen saf ürün üzerinden ortalama %30-90 arasında verim elde edilmiştir.

3.3.4. İyot Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi

50 ml'lik dibi yuvarlak tek boyunlu bir balona, ortamda oluşacak suyu çekmesi için moleculer sieve konulur. Susuz EtOH içerisinde, 2 mmol aromatik amin türevi, 2 mmol aromatik aldehit türevi, 2,2 mmol aromatik veya alifatik keton türevi eklenir ve 0,0126 gr

(molce %5-literatür 10) I_2 katalizörü ilave edilerek oda sıcaklığında, karışım katılaşıncaya kadar manyetik karıştırıcı üzerinde 24-48 saat karıştırılır. TLC ile kontrol sağlanır ve reaksiyon tamamlandıktan sonra katalizörü ortamdan uzaklaştırmak için etanolle yıkama yapılarak filtrasyon yapılır. 10 ml % 10'luk doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ilave edilir ve daha sonra üzerine susuz Na_2SO_4 ilave edilerek 10 dakika beklendikten sonra çökelen katı süzülerek toplanıp, EtoH ile yıkanır. Çözücü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ham üründen saf ürün elde edilmesi için aseton/etanol (2:3) ile yeniden kristallendirme işlemi yapılır.

Kristalizasyon işlemi sonucunda elde edilen Mannich bazları GC-MS ile kontrol edilmiştir. Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Et_3N içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

Bu yöntem ile elde edilen saf ürün üzerinden ortalama %30-70 arasında verim elde edilmiştir.

3.3.5. L-prolin Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi

50 ml'lik dibi yuvarlak tek boyunlu bir balona, ortamda oluşacak suyu çekmesi için moleculer sieve konulur. EtOH içerisinde, 2.5 mmol aromatik amin türevi, 2.5 mmol aromatik aldehit türevi, 3 mmol aromatik veya alifatik keton türevi eklenir ve 0, 0320 gr (molce %3-literatür 10) L-prolin katalizörü ekleyerek oda sıcaklığında, karışım katılaştığınca manyetik karıştırıcı üzerinde 24-72 saat karıştırılır. TLC ile kontrol sağlanır ve reaksiyon tamamlandıktan sonra katalizörü ortamdan kaldırmak için etanolle yıkama yaparak filtrasyon uygulanır. Susuz Na_2SO_4 ekleyerek 15 dakika sonra çökelen katı süzülerek alıp, EtOH ile yıkanır.

Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Hekzan/EtOAC içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler saflaştırılmıştır.

Bu yöntem ile elde edilen saf ürün üzerinden ortalama %30-90 arasında verim elde edilmiştir.

3.3.6. L-prolin Destekli Fe_3O_4 Nanokatalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi

50 ml'lik dibi yuvarlak tek boyunlu bir balona. EtOH içerisinde, 2.5 mmol aromatik amin türevi, 2.5 mmol aromatik aldehit türevi, 3 mmol aromatik veya alifatik keton türevi ekleyerek ve 0,0350 gr (molce %3) L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü elavi edince oda sıcaklığında, karışım katılaştırır manyetik karıştırıcı balon içinde 24-72 saat karıştırılır. TLC ile kontrol sağlanır ve reaksiyon tamamlandıktan sonra katalizörü mıknatıs üzerinde ortamdan kaldırır. Susuz Na_2SO_4 ekleyerek 15 dakika sonra çökelen katı süzülerek alıp, EtOH ile yıkanır.

Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Hekzan/EtOAC içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

Bu yöntem ile elde edilen saf ürün üzerinden ortalama %30-90 arasında verim elde edilmiştir.

3.3.7. R-(-)-α-Aminofenil Asetikasit Destekli Fe_3O_4 Nanokatalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi

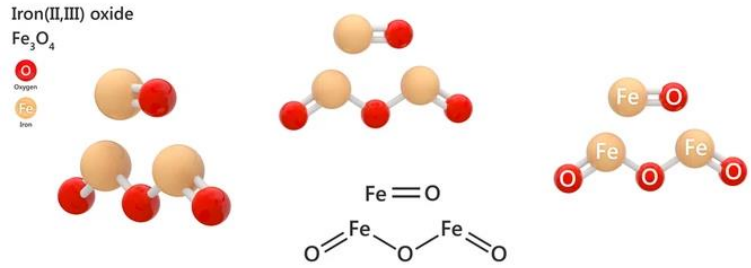
50 ml'lik dibi yuvarlak tek boyunlu bir balona; 2.5 mmol aldehit, 2.5 mmol amin, 3 mmol keton ve 0.03 mmol (0.0322 g) R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü ilave edildi. 72 saat, oda sıcaklığında EtOH (7 ml) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon 3 gün sonra TLC ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıkten sonra ham ürün elde etmek üzere; karışım filtre edildi.

Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Hekzan/EtOAc içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

3. BULGULAR

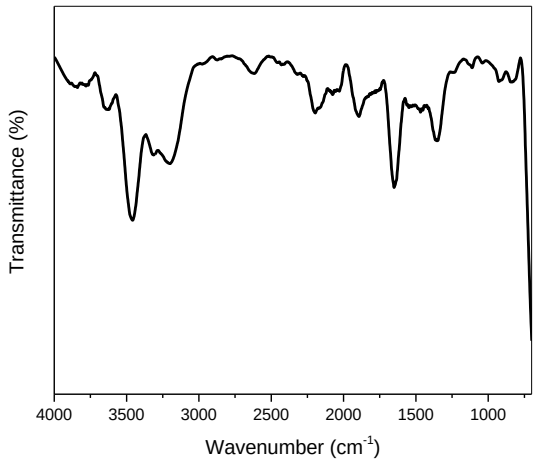
4.1. SENTEZLENEN MANYETİK NANO KATALİZÖRLERİN SPEKTROSKOPİK SONUÇLARI

4.1.1. Fe_3O_4 Nanokatalizör

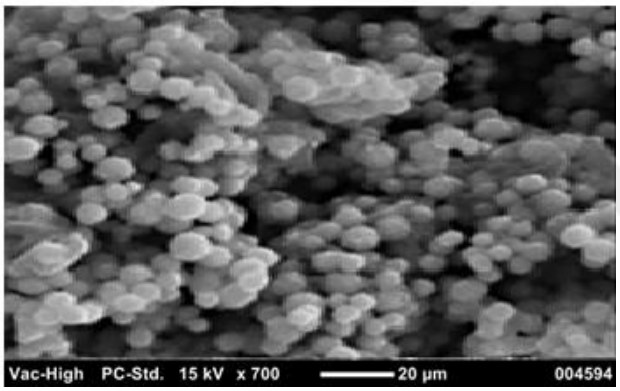


Şekil 4.1: Nano boyutlu Fe_3O_4

Şekil 4.2'de Fe_3O_4'e ait FT-IR spektrumu yer almaktadır. Spektrum incelendiğinde 2900-3400 cm^{-1}'de özellikle yüzey hidroksilleri geniş bir bant olarak gözlenmektedir. Bununla birlikte, 585 cm^{-1} civarında Fe-O-Fe pikine ait simetrik gerilme titreşimi ve 606 cm^{-1} de gözlenen Fe-0 gerilme titreşimleri Fe_3O_4 yapısını desteklemektedir. SEM görüntüleme ise, manyetik nano partiküllerin boyutu ve morfolojisi hakkında kesin bilgi vermektedir (Şekil 4.3). Bu görüntüler, nanoparçacıkların tek tip bir boyuta ve küresel bir şekle sahip olduğunu görülmektedir. Şekil 4.3'de manyetit Fe_3O_4 partiküllerinin küresel yapılarda olduğu kanıtlanmıştır.

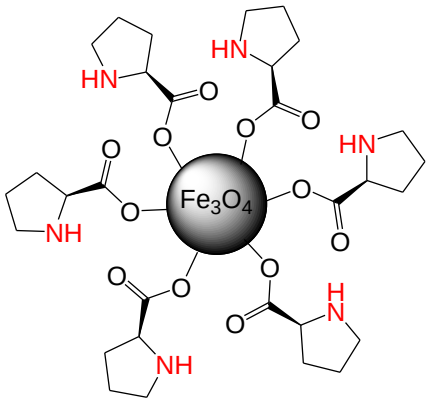


Şekil 4.2: Nano boyutlu Fe_3O_4'e ait IR spektrumu.



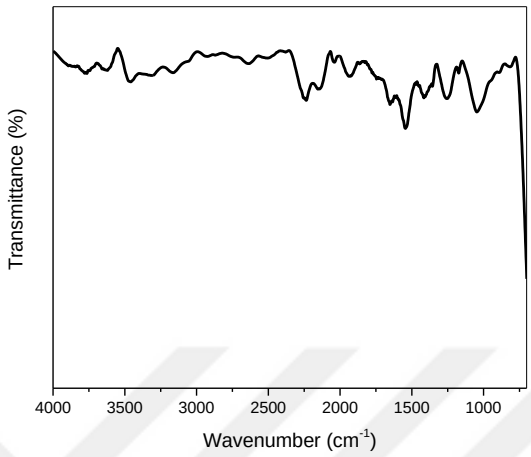
Şekil 4.3: Nano boyutlu Fe_3O_4'e ait SEM görüntüsü.

4.1.2. L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizör

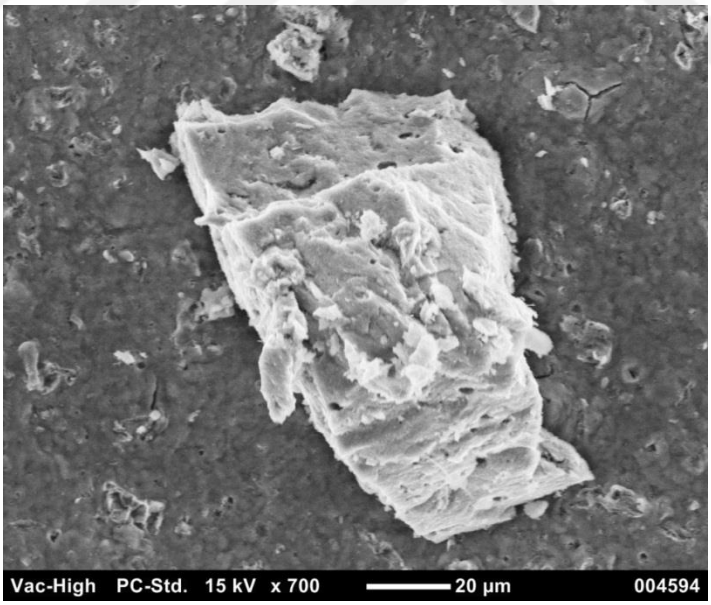


Şekil 4.4: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü

Şekil 4.5. ve 4.6. te sırasıyla L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün IR spektrumu ve SEM görüntüsü bulunmaktadır.



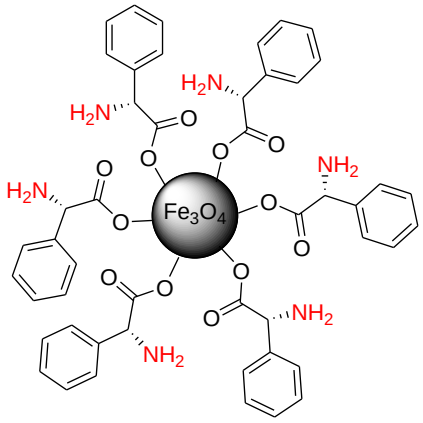
Şekil 4.5: L-Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün IR spektrumu.



Şekil 4.6: L-Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün SEM görüntüsü.

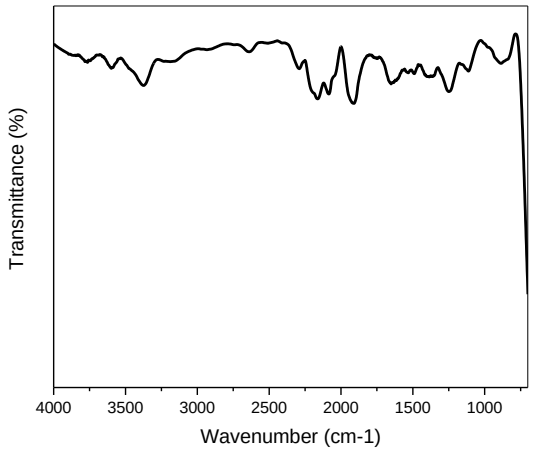
Şekil 4.6 'da gösterilen SEM görüntüsü, L-prolin destekli Fe_3O_4 nanoparçacıklarını göstermektedir.

4.1.3. R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizör

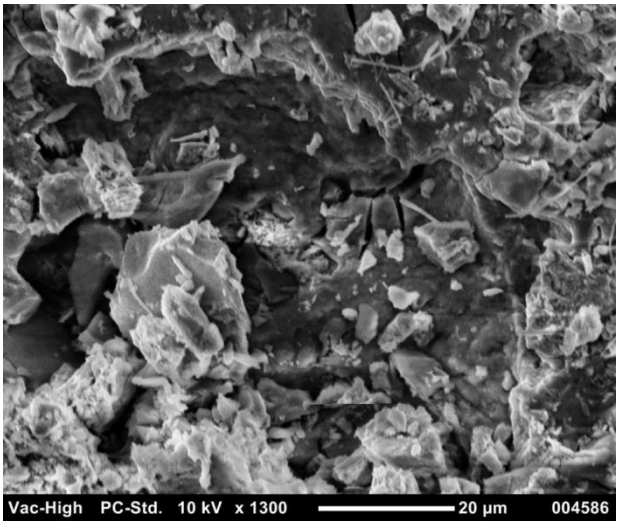


Şekil 4.7: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü

Şekil 4.7 ve 4.8 te sırasıyla L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün ve R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün IR spektrumları gösterilmiştir. Şekil 4'de gösterilen SEM görüntüsü, R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanoparçacıklarını göstermektedir.



Şekil 4.8: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün IR spektrumu

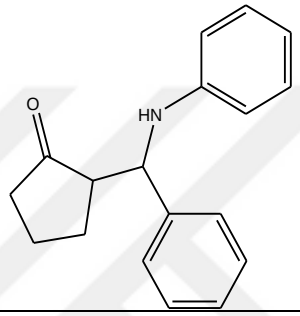


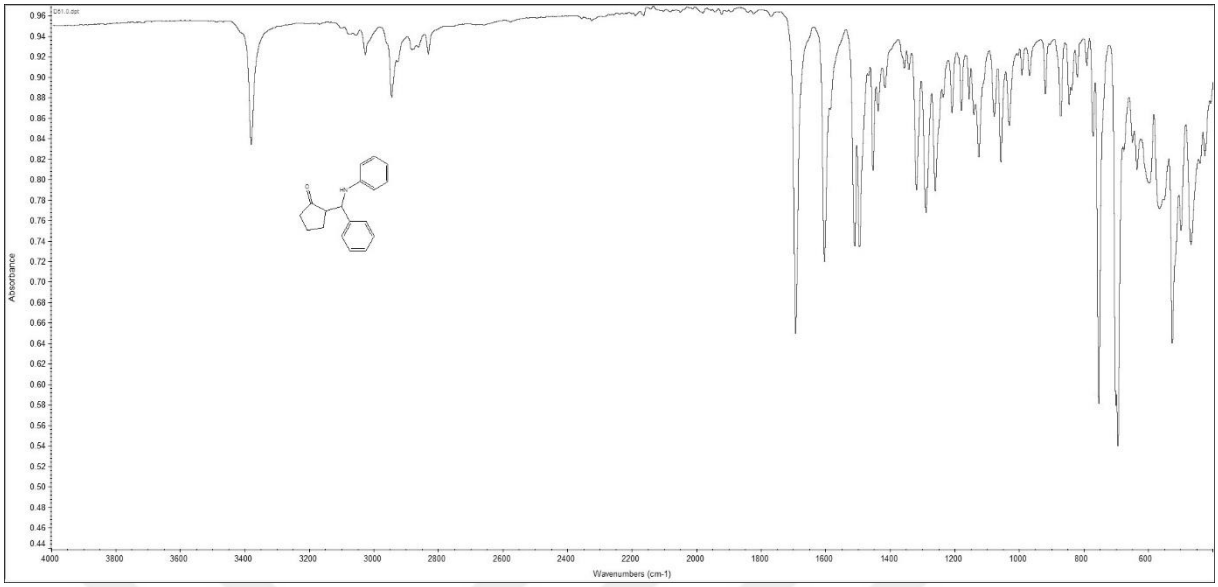
Şekil 4.9: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün SEM spektrumu

4.2.SENTEZLENEN BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPESKTROSKOPİK VERİLERİ

4.2.1. 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon (4a)

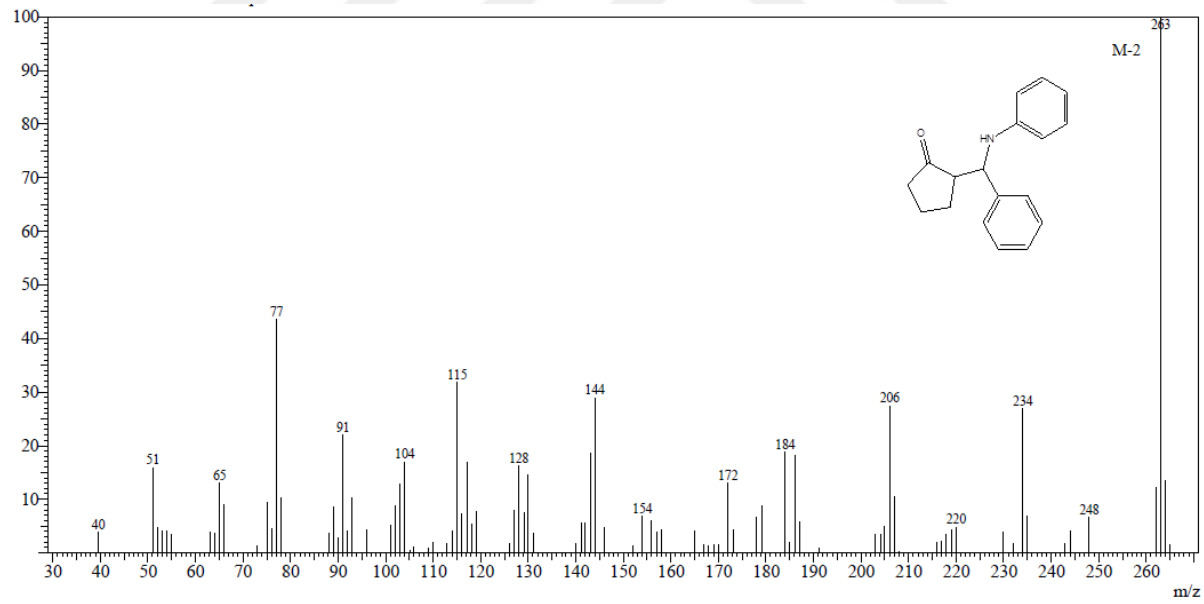
Tablo 4.1: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon.

Bileşiğin Adı	2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{19}NO$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	265
Erime Noktası (ºC)	184,6- 185,2 (Erken, 2018)
Fiziksel Hali	Kahverengi kristal
Katalizör	L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü
Verim (%)	65
Saflaştırma	Etanol ile kristallendirme
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 81.47, H: 7.22, N: 5.28
Bulunan	C: 81.44, H: 7.25, N: 5.30



Şekil 4.10: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon' un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3395 (-NH), 3050, 3005, 2950, 2900, 1675(-CO), 1180 (C-N), 1265, 715, 670.

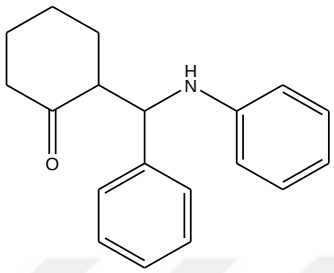


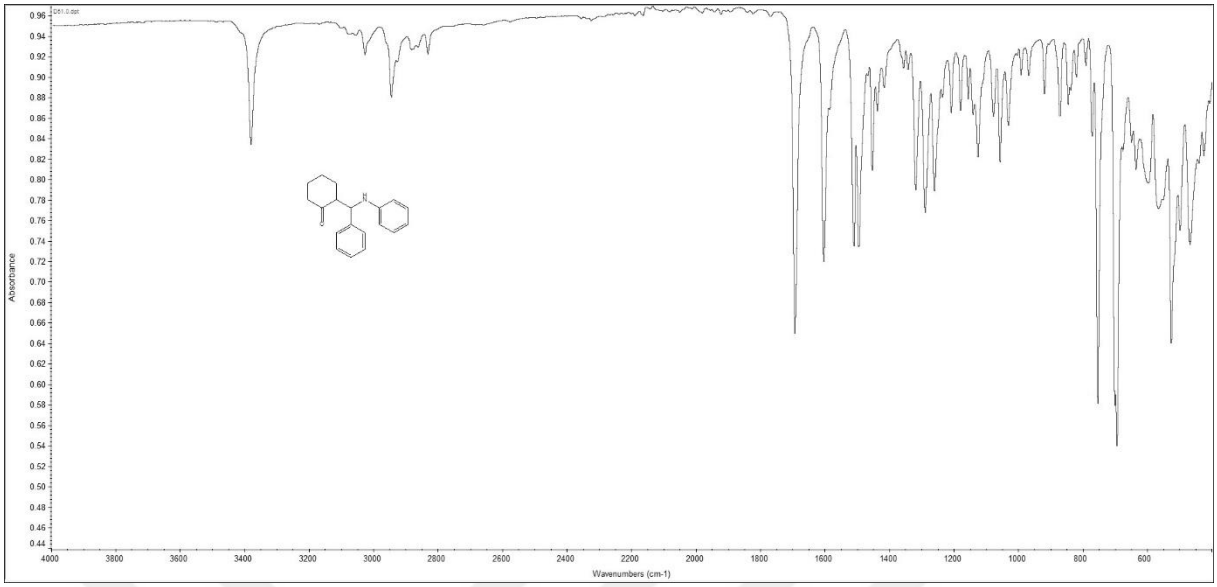
Şekil 4.11: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 51, 65, 77, 91, 104, 115, 128, 144, 154, 172, 184, 206, 220, 234, 248, 263 (M^+-2).

4.2.2. 1-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon (4b)

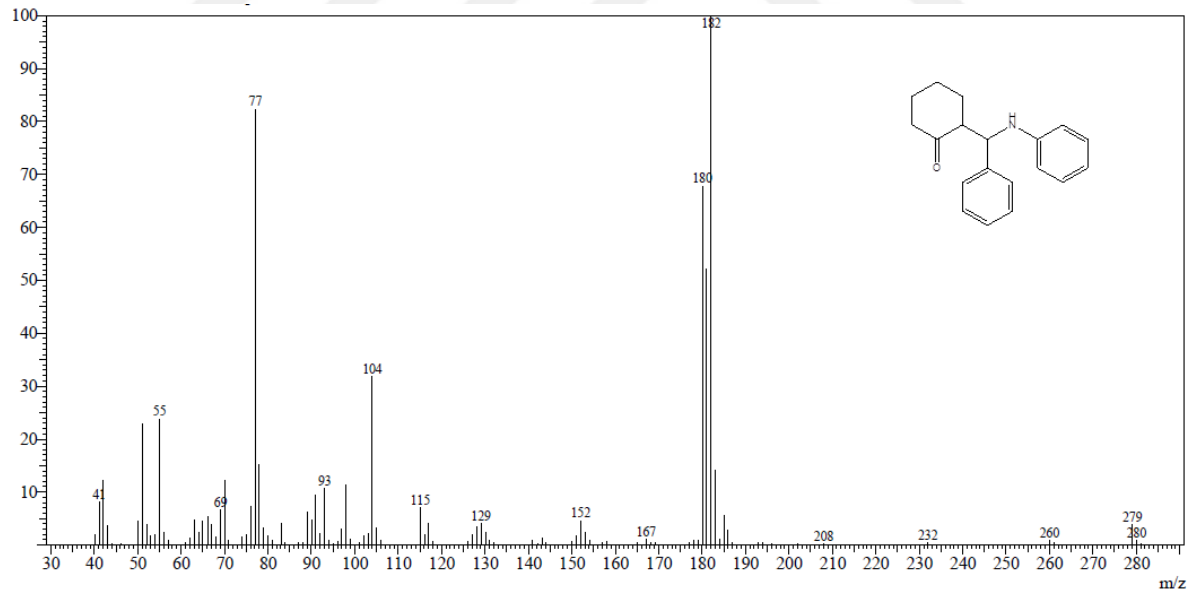
Tablo 4.2: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon.

Bileşiğin Adı	2-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{21}NO$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	279,41
Erime Noktası (^oC)	191,2-192,7 (Erken, 2018)
Fiziksel Hali	Açık sarı katı
Katalizör	R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü
Verim (%)	68
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 81.68, H: 7.58, N: 5.01
Bulunan	C: 81.64, H: 7.60, N: 4.96



Şekil 4.12: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon' un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3395 (-NH), 3050, 3010, 2955, 2900, 1665(-CO), 1190 (C-N), 1275, 720, 660.

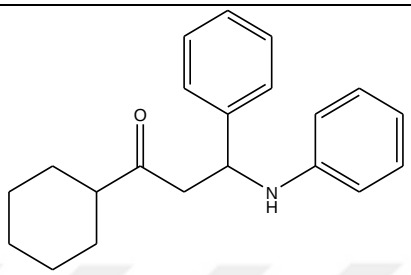


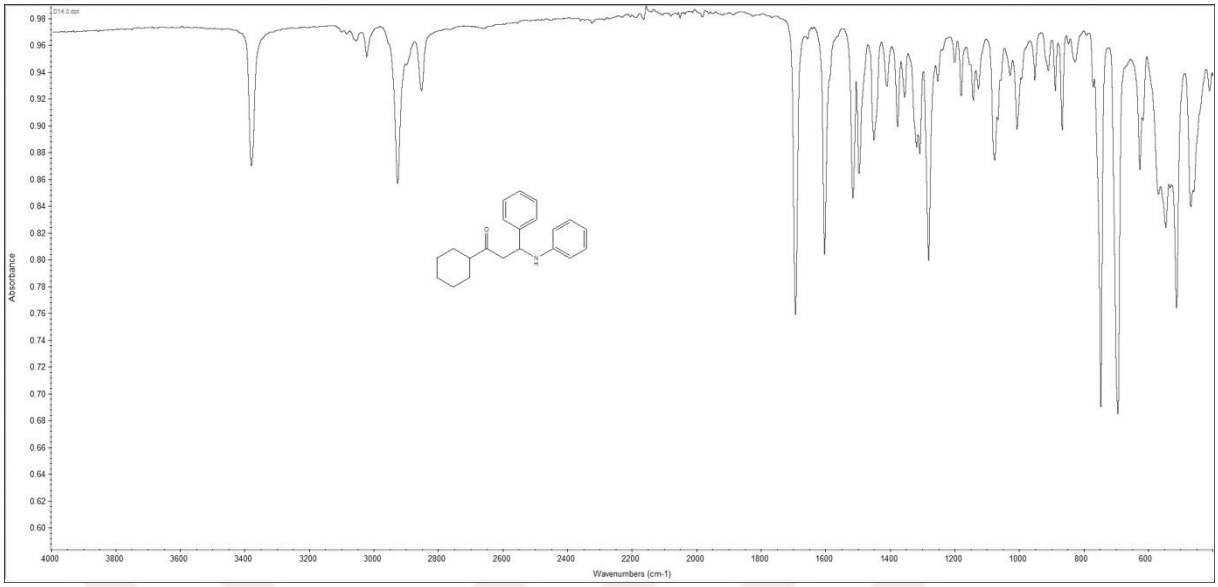
Şekil 4.13: 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklohekzanon' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 55, 69, 93, 104, 115, 129, 152, 167, 182, 208, 232, 260, 279 (M^+).

4.2.3. 1-Sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino) propan-1-on (4c)

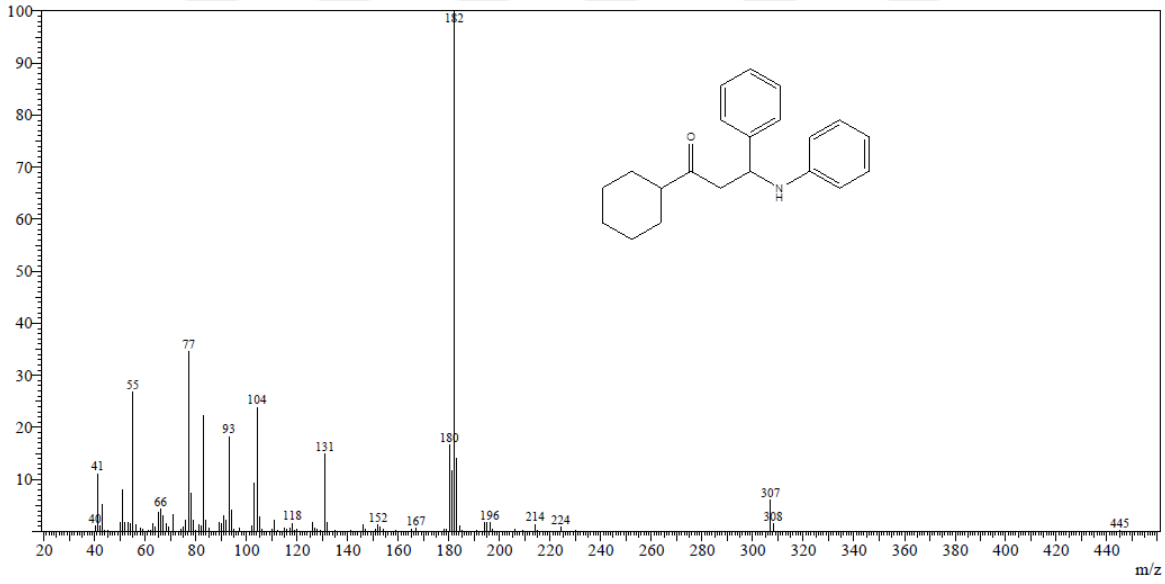
Tablo 4.3: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on.

Bileşiğin Adı	1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{25}NO$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	307
Erime Noktası (ºC)	132-133,2 (Erken, 2018)
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Katalizör	I_2
Verim (%)	65
Saflaştırma	Aseton/Etanol ile kristallendirme
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 82.04, H: 8.20, N: 4.56
Bulunan	C: 82.01, H: 8.19, N: 4.60



Şekil 4.14: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3385 (-NH), 3051, 3026, 2920, 2875, 1668(-CO), 1594 (C-N), 1291, 740, 704.

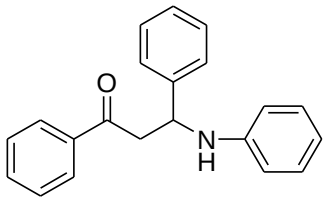


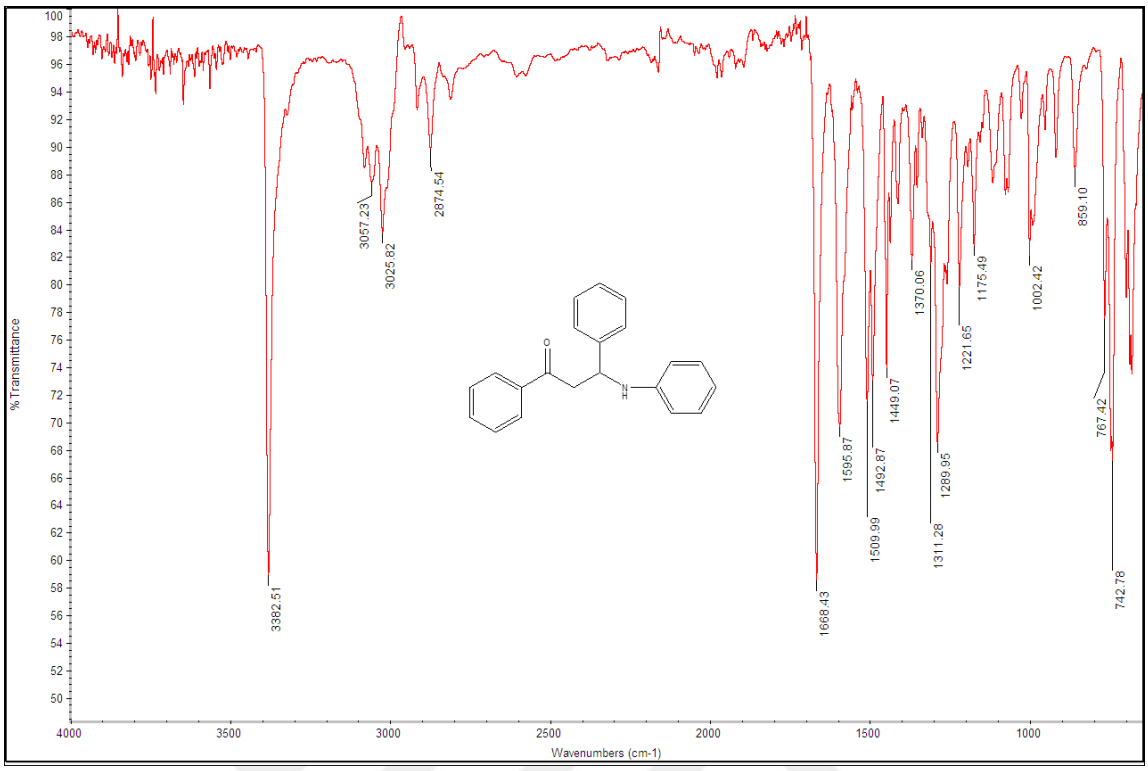
Şekil 4.15: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 41, 55, 77, 93, 104, 131, 182, 196, 214, 307 (M^+).

4.2.4. 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on (4d)

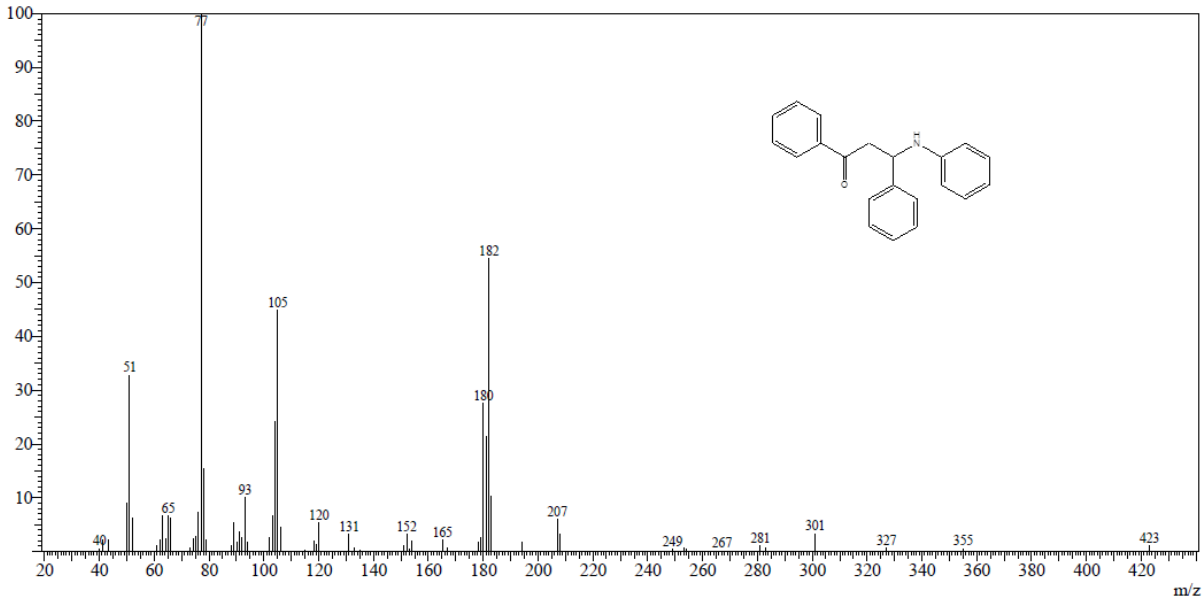
Tablo 4.4: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on.

Bileşiğin Adı	1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{19}NO$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	301,38
Erime Noktası (ºC)	214,1- 215,8 (Erken, 2018)
Fiziksel Hali	Açık sarı katı
Katalizör	L-prolin
Verim (%)	51
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 83.69, H: 6.35, N: 4.65, O: 5.31
Bulunan	C: 83.66, H: 6.36, N: 4.64, O: 5.30



Şekil 4.16: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3382 (-NH), 3057, 3025, 2915, 2874, 1668(-CO), 1175 (C-N), 742, 690.

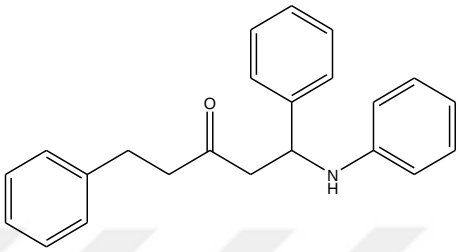


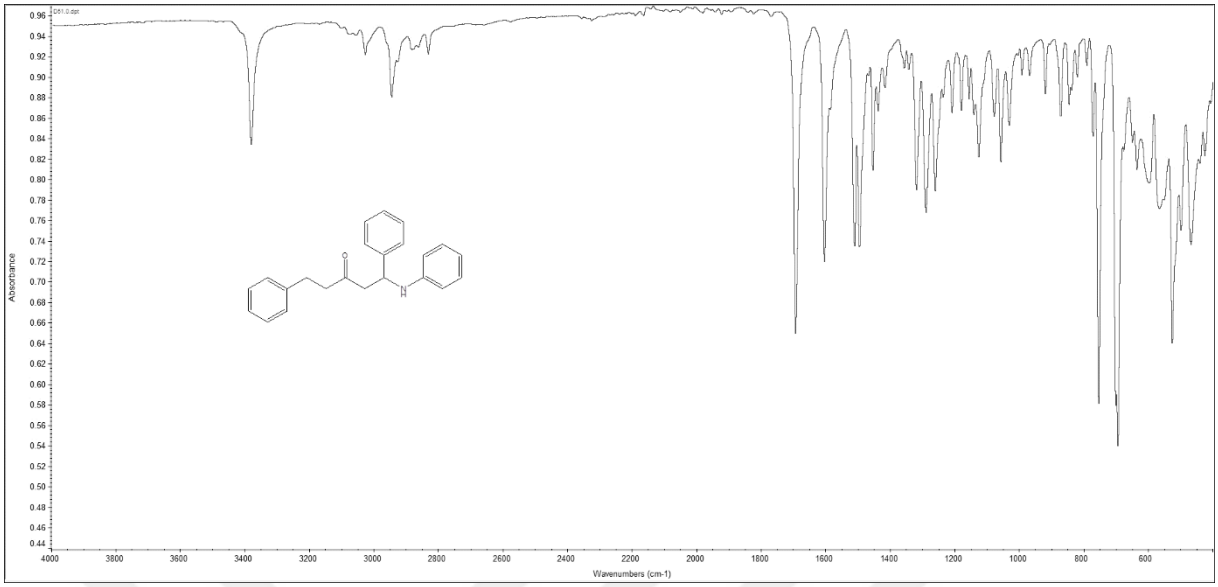
Şekil 4.17: 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-on'un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 51, 65, 77, 93, 105,120, 131, 152, 165, 182, 207, 249, 267,281, 301 (M^+).

4.2.5. 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on (4e)

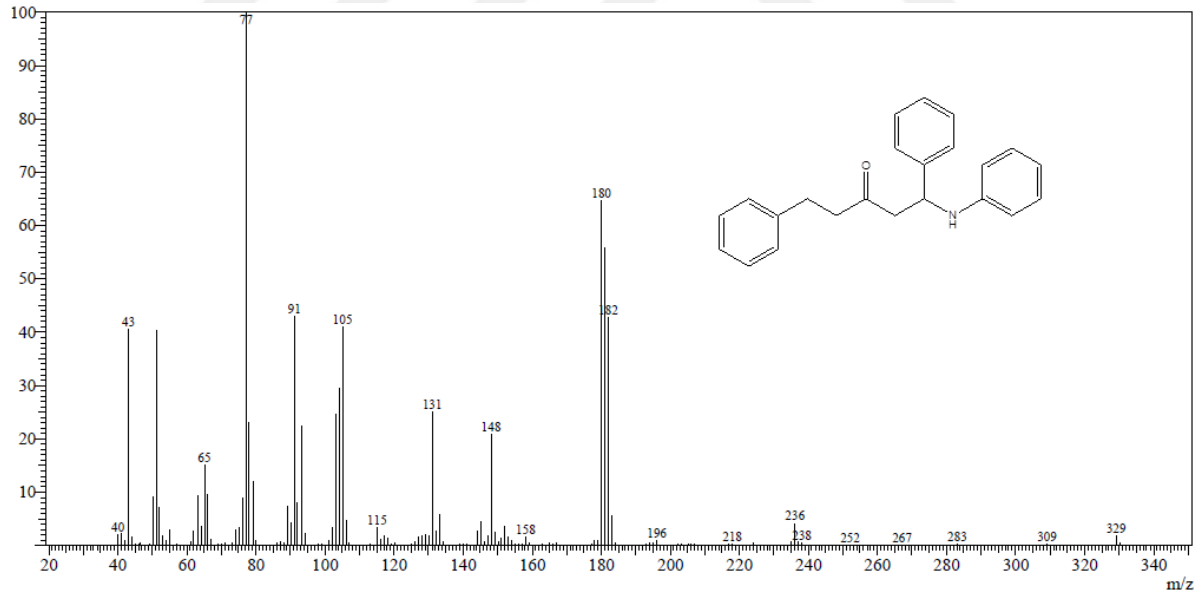
Tablo 4.5: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on.

Bileşiğin Adı	1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{23}H_{23}NO$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	329
Erime Noktası (°C)	202-203,9 (Erken, 2018)
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Katalizör	L-prolin
Verim (%)	56
Saflaştırma	Aseton/Etanol ile kristallendirme
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 83.85, H: 7.04, N: 4.25
Bulunan	C: 83.81, H: 7.07, N: 4.27



Şekil 4.18: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3382 (-NH), 3070, 3026, 2941, 2851, 1691(-CO), 1504 (C-N), 1291, 752, 687.

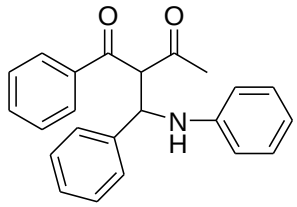


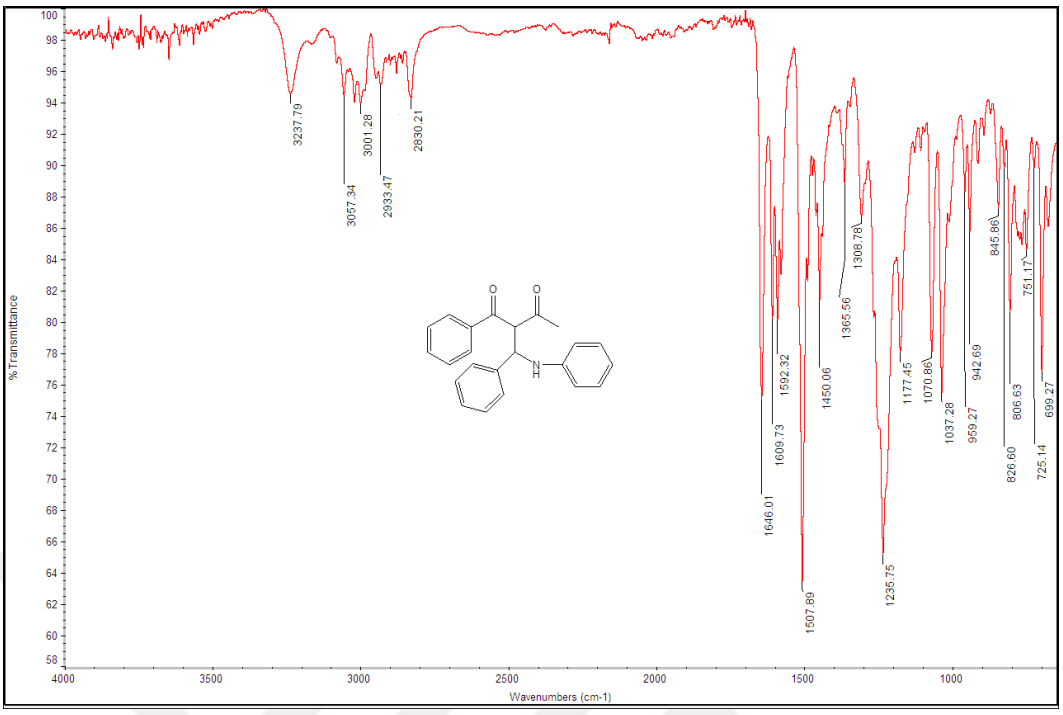
Şekil 4.19: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 43, 65, 77, 91, 105, 115, 131, 148, 158, 180, 196, 218, 236, 252, 267, 283, 309, 329 (M^+).

4.2.6. 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion (4f)

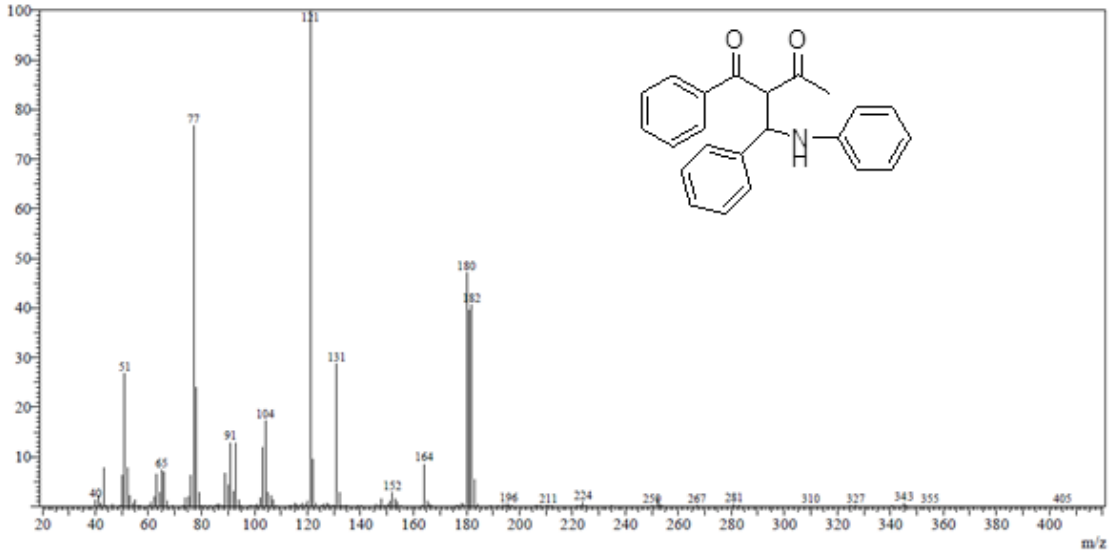
Tablo 4.6: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion.

Bileşiğin Adı	1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{23}H_{21}NO_2$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	343,42
Erime Noktası (ºC)	110.5-111.5 (Demir, 2019)
Fiziksel Hali	Koyu sarı katı
Katalizör	L-prolin
Verim (%)	46
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 80,44, H: 6.16, N: 4.08, O: 9.32
Bulunan	C: 80,42, H: 6.18, N: 4.07, O: 9.31



Şekil 4.20: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3237 (-NH), 3057, 3001, 2933, 2830, 1646 ve 1609 (-CO), 1177 (C-N), 725, 690.

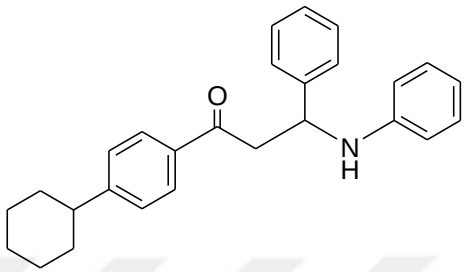


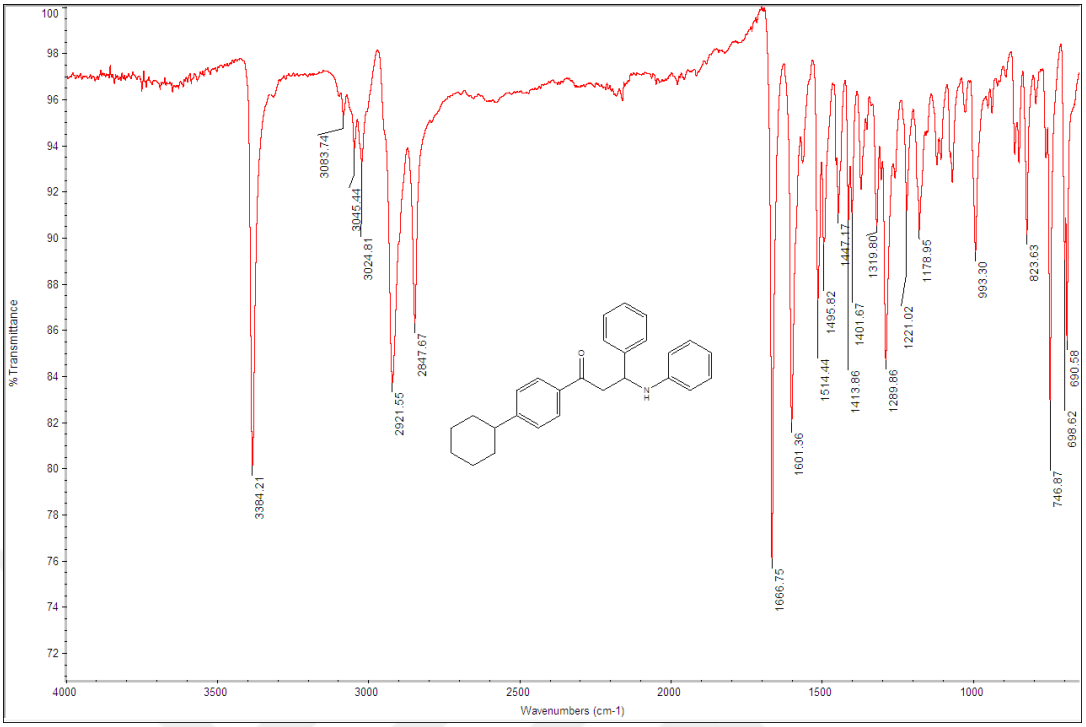
Şekil 4.21: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion GC spektrumu

MS (m/z): 51, 65, 77, 91, 104, 121, 131, 152, 164, 180, 196, 211, 224, 250, 267, 281, 310, 327, 343 (M^+).

4.2.7. 1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on (4g)

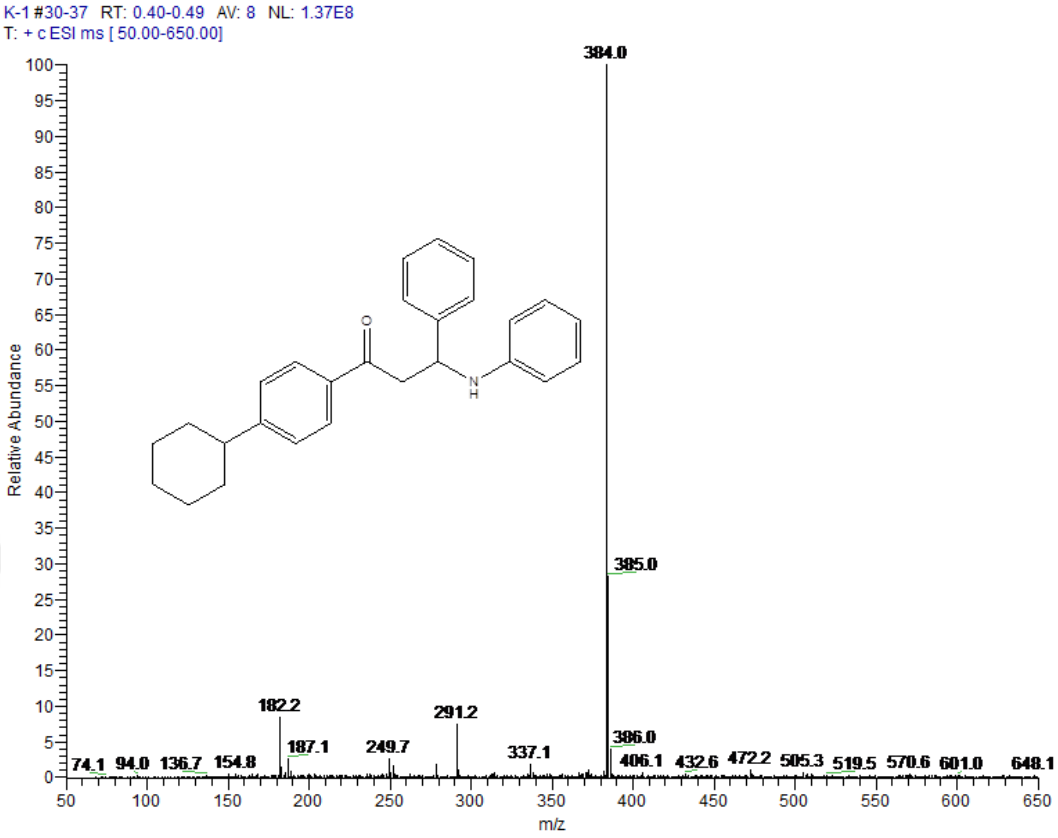
Tablo 4.7: 1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on.

Bileşiğin Adı	1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{26}H_{29}NO$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	383,53
Erime Noktası (ºC)	157.4-158.5 (Demir, 2019)
Fiziksel Hali	Beyaz katı
Katalizör	L-prolin
Verim (%)	52
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 84.55, H: 7.62, N: 3.65, O: 4.17
Bulunan	C: 84.53, H: 7.60, N: 3.66, O: 4.15



Şekil 4.22: 1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3384 (-NH), 3045, 3024, 2921, 2847, 1666(-CO), 1178 (C-N), 746, 690.

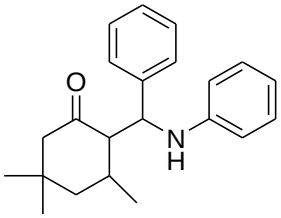


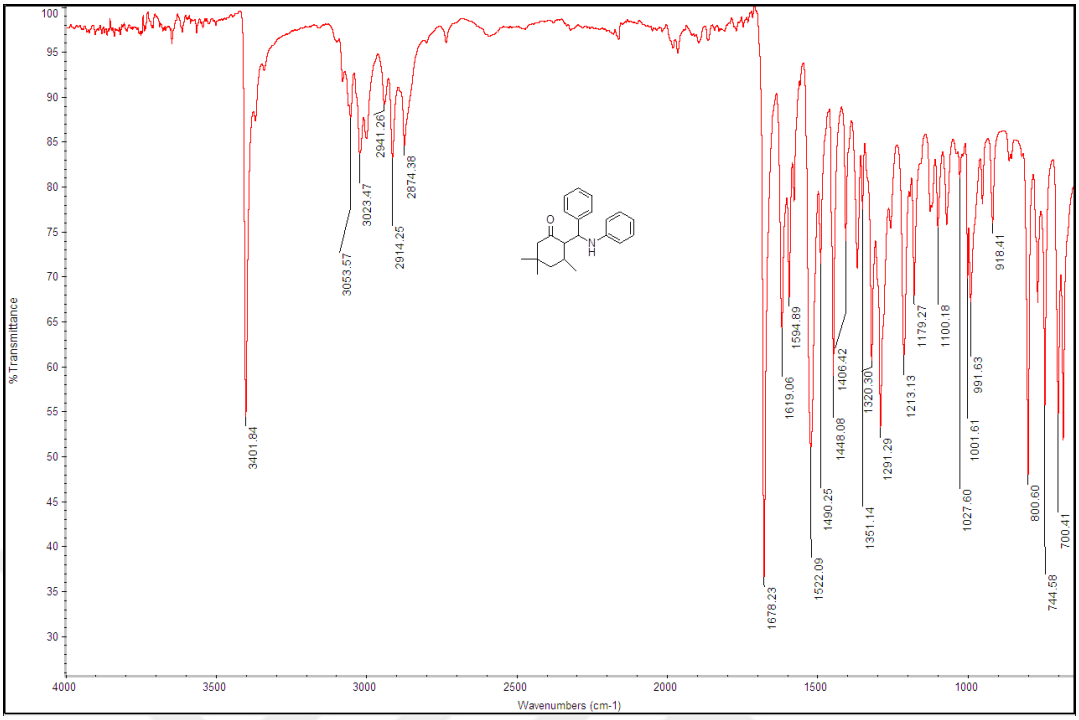
Şekil 4.23: 1-(4-Siklohekzil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on MS spektrumu.

MS (ESI+) m/z (%): 384.0 (100, $[M + H]^+$).

4.2.8. 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon (4h)

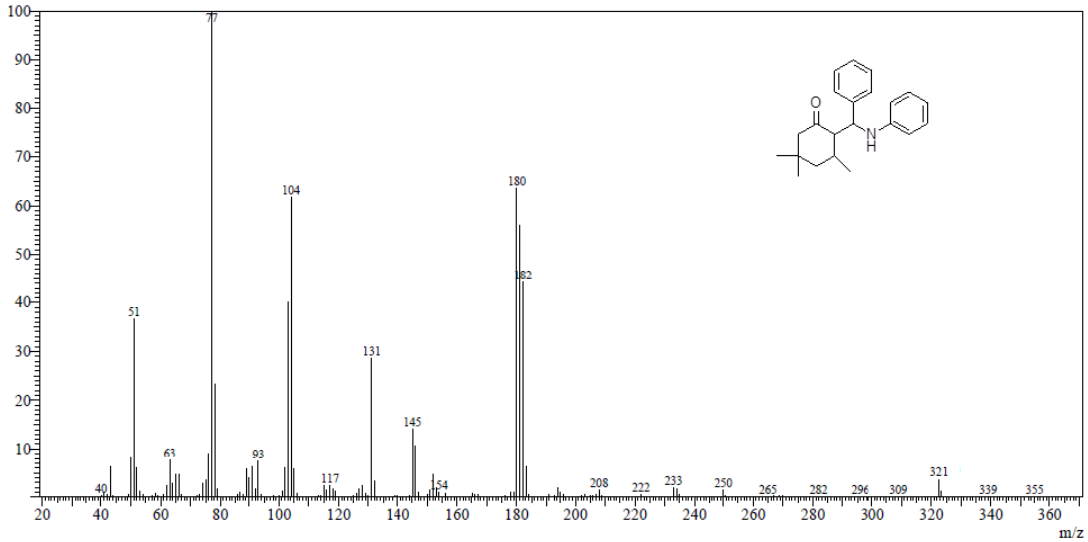
Tablo 4.8: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon.

Bileşiğin Adı	2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{27}NO$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	321
Erime Noktası (^oC)	210.1-211.1
Fiziksel Hali	Yağımsı kahverengi kristal
Katalizör	L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü
Verim (%)	74
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 82.20, H: 8.47, N: 4.36
Bulunan	C: 82.25, H: 8.50, N: 4.40



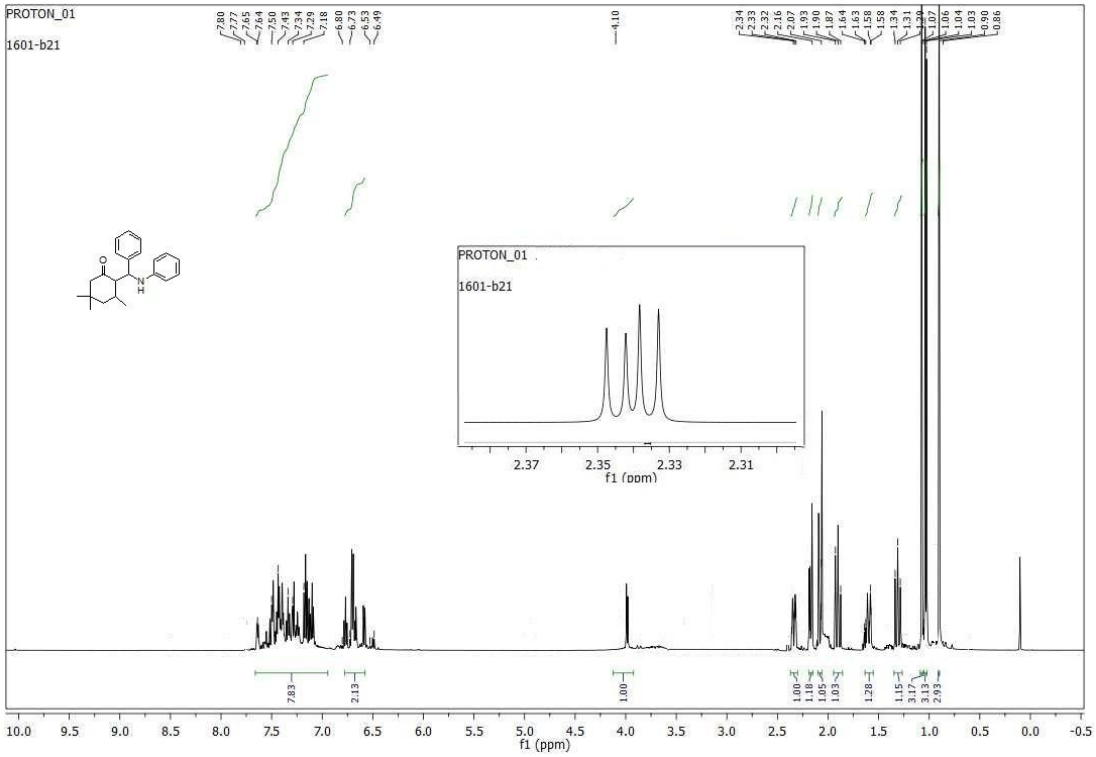
Şekil 4.24: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon'un IR spektrumu

IR (cm^{-1}): 3401 (-NH), 3053, 3023, 2914, 2874, 1678(-CO), 1179 (C-N), 744, 700.



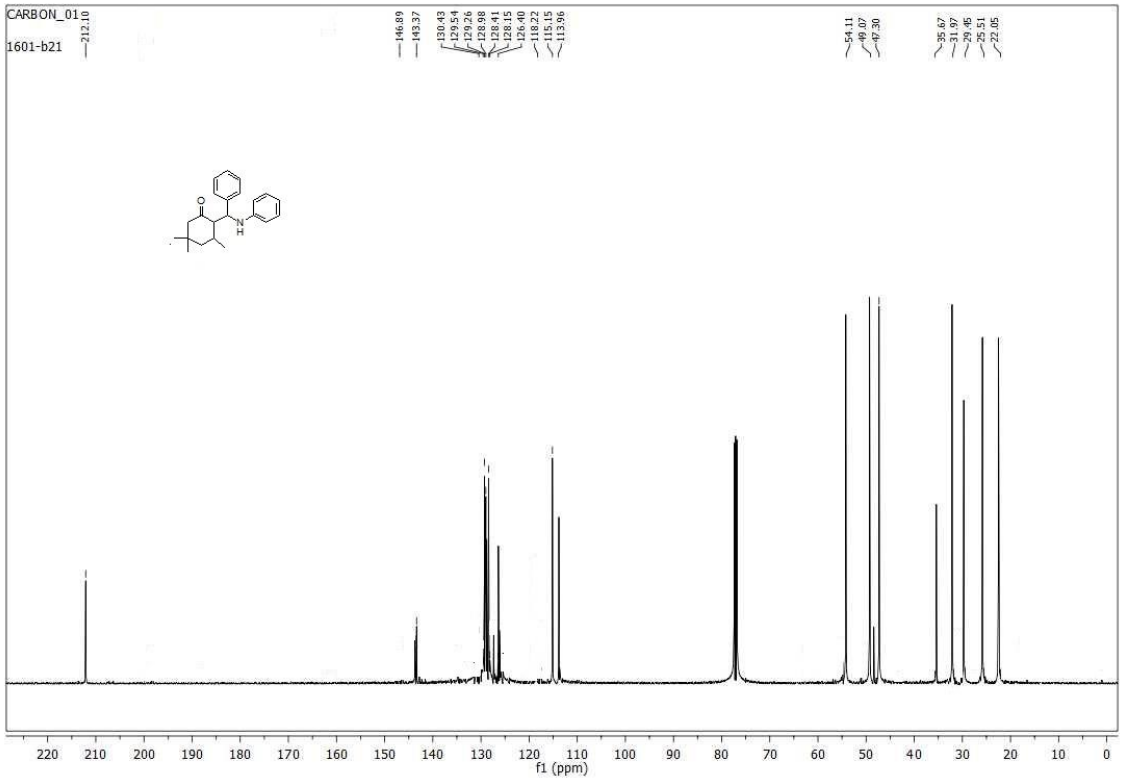
Şekil 4.25: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon'un GC-MS spektrumu

MS (m/z): 51, 63, 77, 93, 104, 117, 131, 145, 180, 208, 222, 250, 321 (M^+).



Şekil 4.26: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon'un ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H- NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 0.90 (3H, s, -C<u>H</u>$_3$), 1.03 (3H, d, J=6.4 Hz, -C<u>H</u>$_3$), 1.07 (3H, s, -C<u>H</u>$_3$), 1.31 (1H, m, siklik -C<u>H</u>), 1.58 (1H, m, siklik -C<u>H</u>), 1.64 (1H, m, siklik -CH), 1.87 (1H, m, siklik -CH), 1.90 (1H, m, siklik -CH), 2.34 (1H, dd, J=12.1 ve 3.5 Hz, -CO-C<u>H</u>-), 4.10 (1H, d, J=6.3 Hz, -C<u>H</u>-NH-), 6.49 (2H, m -CH-), 7.18-7.80 (8H, m, -CH-).

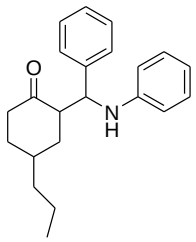


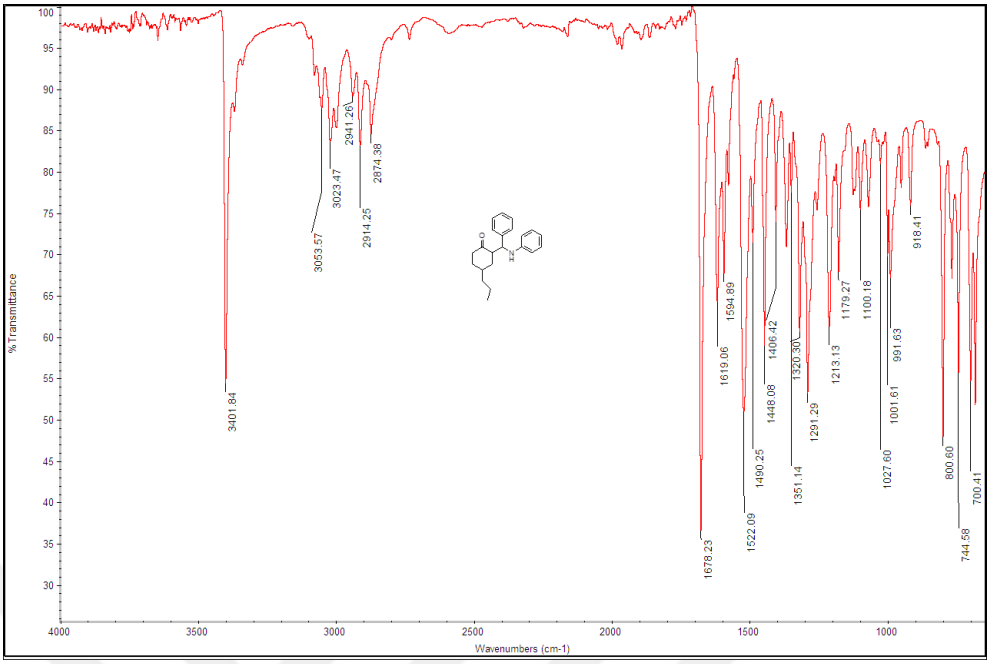
Şekil 4.27: 2-(fenil-feniamino-metil)-3,5,5-trimetilsiklohekzanon'un ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 212.1, 146.8, 143.3, 130.4, 129.5, 129.2, 128.9, 128.4, 128.1, 126.40, 118.2, 115.1, 113.9, 54.1, 49.0, 47.3, 35.6, 31.9, 29.4, 25.5, 22.0.

4.2.9. 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon (4i)

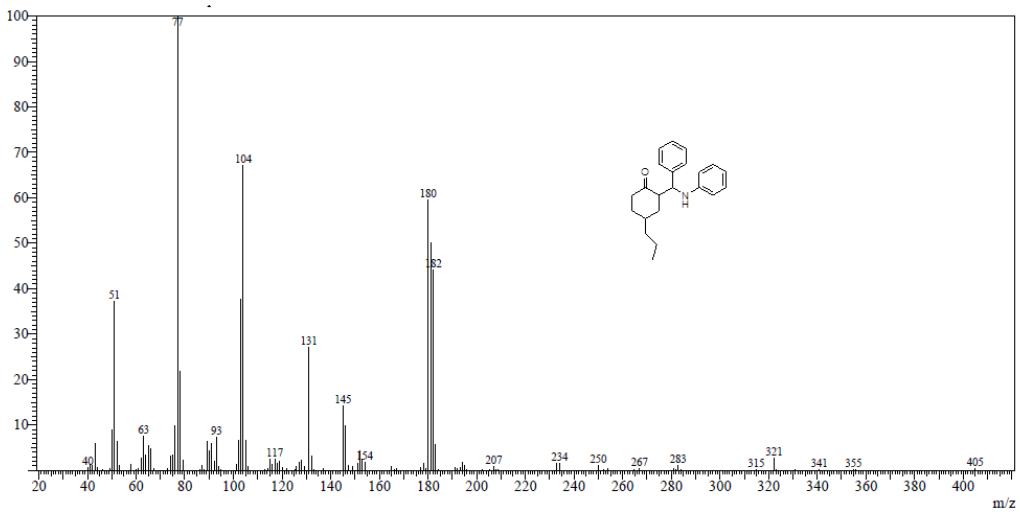
Tablo 4.9: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon.

Bileşiğin Adı	2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{27}NO$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	321
Erime Noktası (ºC)	207.3-208.4
Fiziksel Hali	Kahverengi katı
Katalizör	R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü
Verim (%)	78
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 82.20, H: 8.47, N: 4.36
Bulunan	C: 82.24, H: 8.50, N: 4.40



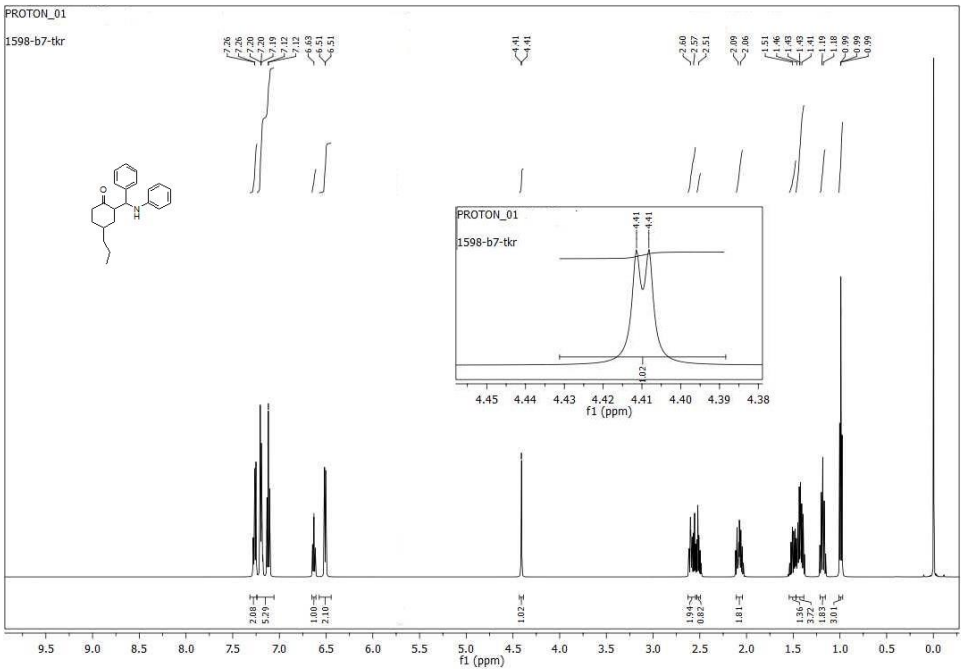
Şekil 4.28: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon'un IR spektrumu

IR (cm^{-1}): 3401 (-NH), 3053, 3023, 2914, 2874, 1678(-CO), 1179 (C-N), 744, 700.



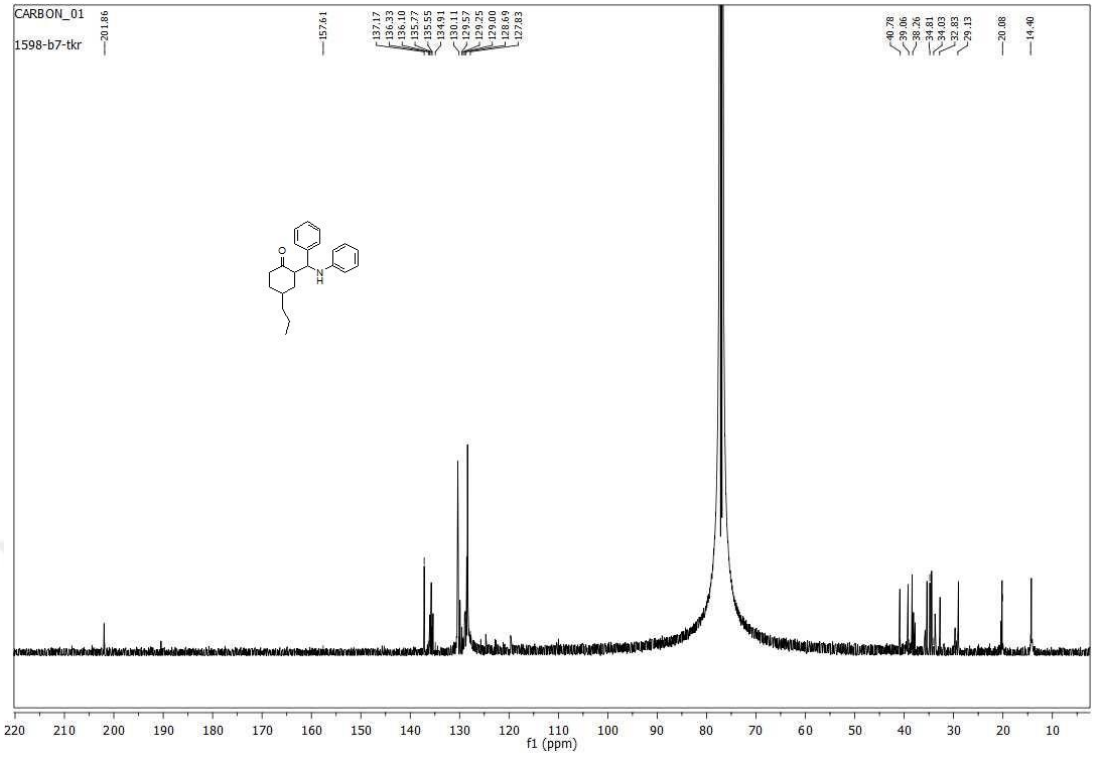
Şekil 4.29: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon'un GC-MS spektrumu

MS (m/z): 51, 63, 77, 93, 104, 117, 131, 145, 180, 208, 222, 234, 250, 283, 321 (M^+).



Şekil 4.30: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon'un ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H- NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ / ppm): 0.99 (3H, t, J06.5 Hz, -C<u>H</u>$_3$), 1.18 (2H, m, -C<u>H</u>$_2$), 1.43-1.51 (5H, m, -C<u>H</u>$_2$), 2.09 (2H, m, -C<u>H</u>), 2.51-2.60 (3H, m, siklik -C<u>H</u>), 4.41 (1H, d, J=6.3 Hz, -C<u>H</u>-NH-), 6.51 (3H, m -CH-), 7.12-7.26 (7H, m, -CH-).



Şekil 4.31: 2-(fenil-feniamino-metil)-4-n-propilsiklohekzanon'un ^{13}C-NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 201.8, 157.6, 137.1, 136.3, 136.1, 135.7, 135.5, 134.9, 130.11, 129.5, 129.2, 129.0, 128.6, 127.8, 40.7, 39.0, 38.2, 34.8, 34.0, 32.8, 29.1, 20.0, 14.4.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mannich bazları, biyolojik olarak aktif olan çeşitli bileşiklerin sentezinde önemli yapı taşlarıdır. Tıbbi kimyada yeni ilaçların sentezinde Mannich bazları oldukça önem teşkil etmektedirler. Ayrıca, çeşitli biyoaktif doğal ürünlerde yapısal birimler olarak da yer almaktadırlar.

Bu tez çalışmasında Mannich bazlarının eldesinde tek kap Mannich reaksiyonu kullanılmıştır. Benzaldehit, anilin ve enolize olabilen ketonlar başlangıç maddeleri olarak kullanılmıştır, birçok katalizör ve çözücü denenmiştir. Kullanılan katalizörlere göre hesaplanan verimler karşılaştırılmıştır. (Tablo 5.1).

Tablo 5.1: β–amino karbonil bileşiklerin sentezinde kullanılan katalizörlerin verimleri

No	Bileşik	Verim(%)[a]				
		$Bi(NO_3)_3$	I_2	L-Prolin	L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü	R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü
1	**4a**	35	63	60	65	40
2	**4b**	60	65	68	64	68
3	**4c**	55	65	64	63	62
4	**4d**	42	45	51	50	48
5	**4e**	55	50	56	55	54
6	**4f**	43	45	47	46	42
7	**4g**	45	47	52	51	50
8	**4h**	55	58	63	74	72
9	**4i**	38	40	75	77	78

[a]Verimler kristalizasyon veya kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra hesaplandı.

Mannich reaksiyonunu gerçekleştirmek için $Bi(NO_3)_3$, I_2, L-prolin, L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü ve R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörleri kullanılmıştır. Son iki katalizör laboratuvarımızda sentezlenmiştir; bunlardan L-prolin destekli olan manyetik nano katalizörün literatürde sentezi mevcuttur. R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörünü ise bu tez çalışmasında ilk defa olarak sentezlenmiştir. Bu katalizörlerin IR ve SEM sonuçları yapılarını desteklemektedir. Mannich reaksiyonu sonucunda elde edilen Mannich bazlarının spektroskopik ve izole edilen verimlerin sonuçları ışığında sentezlediğimiz R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörünün de bu

reaksiyonda kullanılabileciği tespit edilmiştir. Bunun yanında Mannich bazlarının türevlerini arttırmak için **4a-i** Mannich bazlarının anilin yerine p-NO_2 anilin kullanılarak Mannich reaksiyonu tüm katalizörlerle denenmiş olup kayde değer bir verim elde edilememiştir. Bunun sebebinin de –NO_2 grubunun elektron çekici özelliği nedeniyle amin grubunun reaktifliğini azaltığı düşünülmektedir.

Ayrıca reaksiyon optimizasyonu için etanol, diklorometan, su ve asetonitril gibi çeşitli çözücüler denenmiş, en iyi verim tüm katalizörlerde etanol olarak tespit edilmiştir.

En iyi verimi elde etmek için laboratuvarda sentezlediğimiz L-prolin (**I**) ve R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörlerin (**II**) farklı mol oranları ve en uygun çözücü miktarları araştırılmış, her iki katalizör için de molce %3 lik oran bulunmuştur (Tablo 5.2).

Tablo 5.2: I ve II katalizörlerle gerçekleşen Mannich reaksiyonu.

No	Katalizör I	Katalizör II	Süre	Verim[b] (%)	
	%	%	(saat)	Kat. I	Kat II
1	1	1	24	18	20
2	3	3	24	**64**	**68**
3	5	5	24	59	62
4	7	7	24	60	64
5	10	10	24	61	65

[b]Verimler kristalizasyon veya kolon kromatografisinden saflaştırıldıktan sonra hesaplandı. Mannich reaksiyonu; 2.0 mmol benzaldehid, 2.0 mmol anilim ve 2.2 mmol siklohekzanon 5 mL etanolde oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

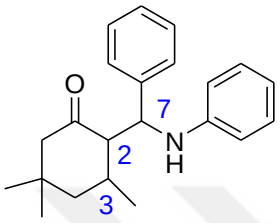
Denemeler; etanol ortamında katalizörsüz ve çözücüsüz ortamda katalizörler ile de denenmiş olup dikkate değer sonuçlar bulunmamıştır.

Bunun yanında keton, amin ve aldehit için farklı mol oranları denenerek, oranlar sırasıyla 2.2:2:2 kullanıldığında yüksek verimler elde edilmiştir.

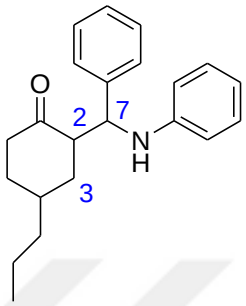
Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılabilmeleri için NMR, IR, GC-MS spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Elde edilen Mannich bazlarının IR spektrumları incelendiğinde; karakteristik sekonder N-H gerilimi, aromatik sp^2 C-H gerilimi, alifatik sp^3 C-H gerilimi, C=O gerilimi, aromatik C=C gerilimi, alifatik C-O gerilimleri ve eğilimleri ile C-N gerilim titreşimleri, ürününün oluştuğuna dair önemli bir kanıt göstermiştir.

Elde edilen tüm bileşikler için GC-MS spektrumlarında uygun M+ piki gözlenmiştir ve elemental sonuçları da molekül yapılarıyla uygun bulunmuştur.

Bu çalışmada sentezlenen 4h ve 4i orijinal olup ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spekturmları yapıları ile ugunluk göstermiştir.



4h



4i

^{1}H-NMR spektrumlarında gözlenen –NH bağlı –CH pikleri, β-amino keton bileşiklerinin sentezinin gerçekleştiğini ispatlamaktadır. 7 nolu karbonun protonu **4h** bileşiğinde 4.10 ve **4i** bileşiğinde ise 4.41 ppm civarında komşu karbondaki protonlarına göre dublet şeklinde yarılma göstermektedir. Bu dublet yarılmanın J değerinin 6.3 olması bileşiğin anti izomer olduğunu kanıtlamaktadır. Sentezlen tüm β-aminoketon bileşiklerinin ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde; ketonların yapısına ve kimyasal çevresine bağlı olarak karbonil gruplarının pikleri **4h** bileşiğinde 212.1 ve **4i** bileşiğinde ise 201.8 ppm de görülmüştür.

Sonuç olarak tezimizde 2 adeti orijinal olmak üzere toplam 9 adet madde sentezlenmiş; erime noktaları, IR, GC/MS, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları literatür değerleri ile karşılaştırılarak sentezlenen maddelerin yapıları doğrulanmıştır. Ayrıca elde edilen tüm bileşiklerin bulunan verimlerine bakıldığında, sentezlenen modifiye edilmiş manyetik nanokatalizörlerin de Mannich reaksiyonu için uygun olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

Alvim, H.G.O.; Bataglion, G.A.; Ramos, L.M.; De Oliveira, A.L.; De Oliveira, H.C.B.; Eberlin,
M.N.; De Macedo, J.L.; Da Silva, W.A. Task-specific ionic liquid incorporating anionic heteropolyacid-catalyzed Hantzsch and Mannich multicomponent reactions. Ionic liquid effect probed by ESI-MS(/MS). Tetrahedron 2014, 70, 3306–3313.

Arslanbay, E. D., 2012, Bazı Fenolik Bileşiklerden Formaldehit Yardımıyla Mikrodalga Yontemi Kullanarak Mannich Bazı Sentezi ve Glokom Enzim Aktivitesini İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü.

Azizi, B.; Torkiyan, L.; Saidi, M.R. Highly efficient one-pot three-component Mannich reaction in water catalyzed by heteropoly acids. Org. Lett. 2006, 8, 2079–2082.

Azizi, N.; Baghi, R.; Batebi, E.; Bolourtchian, S.M. Catalytic stereoselective Mannich reaction under solvent-free conditions. C. R. Chim. 2012, 15, 278–282.

Benkovic, S. J. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 1860-1861.

Bhadury, P. S., Song, B. A., 2010, Current Organic Chemistry, 14, 1989–2006. doi:10.2174/138527210792927564

Bigdeli, M.A.; Nemati, F.; Mahdavinia, G.H. HClO4–SiO2 catalyzed stereoselective synthesis of β-amino ketones via a direct Mannich-type reaction. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 6801–6804.

Böhme, H., Hartke, K., 1960, Über die Spaltung von Aminalen und α- dialkylamino-athern mit Carbonsaurehalogeniden, Chemische Berichte, 93:1305-1309.

Calogero, S., Lanari, D., Orrù, M., Piermatti, O., Pizzo, F., Vaccaro, L. J. Catal. 2011, 282, 112–119.

Cordova A, 2004, Accounts of Chemical Research, 37, 102

Cordova, A., 2007, One-Pot Organocatalytic Direct Asymmetric Synthesis of γ-Amino Alcohol Derivatives, Synlett, (13): 2146-2146

Córdova, A., Notz, W. & Barbas, C. F., 2002, Proline-catalyzed one-step asymmetric synthesis of 5-hydroxy (2E)-hexenal from acetaldehyde. J. Org. Chem. 67, 301–303

Dai, Y.; Li, B.D.; Quan, H.D.; Lu, C.X. CeCl3 7H2O as an efficient catalyst for one-pot synthesis of β-amino ketones by three-component Mannich reaction. Chin. Chem. Lett. 2010, 21, 31–34.

Demir K., 2019, Bazı Amino Ketonların Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, İÜC. Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.

Eftekhari-Sis, B.; Abdollahifar, A.; Hashemi, M.M.; Zirak, M. Stereoselective synthesis of β-amino ketones via direct Mannich-type reactions, catalyzed with ZrOCl2 ·8H2O under solvent-free conditions. Eur. J. Org. Chem. 2006, 5152–5157.

Erken Ö., 2018, Mannich Reaksiyonunun Bazı Ketonlara Uygulanması, Yüksek Lisans Tezi, İÜC. Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.

Esfahani, F.K.; Zareyee, D.; Rad, A.S.; Taher-Bahrami, S. Sulfonic acid supported on magnetic nanoparticle as an eco-friendly, durable and robust catalyst for the synthesis of β-amino

carbonyl compounds through solvent free Mannich reaction. Appl. Organometal. Chem. 2017, 31, E3865.

Evdokimov, N.M., Kireeev, A.S., Yakovenko, A.A., Antipin, M.Y., Magedov, I.V., Kornienko, A., 2006, Tetrahedron Letters, 47, 9309.

Gao, Y., Chen, C., Gau, H., Bailey, J., Akhadov, E., Williams, D., Wang, H. Chem. Mater. 2008, 20, 2839–2844.

Gharib, A., Pesyan, N.N., Vojdanifard, L., Jahangir, M., Roshani, M., Moghadasi, S., 2014, Synthesis of β–amino carbonyl compounds using ZnO nanoparticles as a green, effective and reusable catalyst, Bulgarian Chemical Communications, 46(3), 486-496.

Gruttadauria, M. , Salvo, A.M.P., Giacalone, F., Agrigento, P., Noto, R. Eur. J. Org. Chem. 2009, 5437–5444.

Hayashi, Y., Tsuboi, W., Ashimine, I., Urushima, T., Shoji, M. and Sakai, K., 2003, The Direct and Enantioselective, One-Pot, Three-Component, Cross-Mannich Reaction of AldehydesAngew. Chem., Int. Ed., 42, 3677

He, Y., Cai, C. Catal. Commun. 2010, 12, 678–683.

Ibrahem, I. and Córdova,A., 2005, Amino acid-catalyzed direct enantioselective synthesis of β-amino-α-oxyaldehydes, Tetrahedron Lett., 46 , 2839.

Iimura, S.; Nobuton, D.; Manabe, K.; Kobayashi, S. Mannich-type reactions in water using a hydrophobic polymer-supported sulfonic acid catalyst. Chem. Commun. 2003, 14, 1644–1645.

K. R. Harikumar, C. N. R. Rao, 1999, The Journal of Physical Chemistry B, 103, 2445.

Kataki, D., Phukan, P., 2006, Three-component Mannich-type reaction catalyzed by iodine, Indian Journal of Chemistry, 45, 1759-1761.

Khan, A.T.; Parvin, T.; Choudhury, L.H. Bromodimethylsulfonium bromide catalyzed three-component Mannich-type reactions. Eur. J. Org. Chem. 2008, 5, 834–839.

Kidwai, M.; Bhatnagar, D.; Kumar Mishra, N.; Bansal, V. CAN catalyzed synthesis of β-amino carbonyl compounds via Mannich reaction in PEG. Catal. Commun. 2008, 9, 2547–2549.

Kureshy, R.I.; Agrawal, S.; Saravanan, S.; Khan, N.H.; Shah, A.K.; Abdi, S.H.R.; Bajaj, H.C.; Suresh, E. Direct Mannich reaction mediated by Fe(Cp)2PF6 under solvent-free conditions. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 489–494.

Li, H.; Zeng, H.Y.; Shao, H.W. Bismuth(III) chloride-catalyzed one-pot Mannich reaction: Three-component synthesis of β-amino carbonyl compounds. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 6858–6860.

Li, W., Liu, J., Yan, C. Carbon 2011, 49, 3463–3470.

List, B. 2000, The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction, J. Am. Chem. Soc., 122, 38, 9336–9337.

Lu, A., Smart, T.P., Epps, T.H., Longbottom, D.A., O'Reilly, R.K. Macromolecules 2011, 44, 7233–7241.

Luo, S., Mi, X., Zhang, L., Liu, S., Xu, H. J. Cheng, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 3093–3097.

Manabe, K.; Kobayashi, S. Mannich-type reactions of aldehydes, amines, and ketones in a colloidal dispersion system created by a Brønsted acid-surfactant-combined catalyst in water. Org. Lett. 1999, 1, 1965–1967.

Mannich, C. Archiv. Pharm. 1917, 255, 261-276.Mannich, C. J. Chem. Soc. Abstr. 1917, 112, 634-635.

Miao, W., Chan, T. H. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 1711–1718.

Mingliang, M., Zhang, Q., Yin, D., Dou, J., Zhang, H., Xu, H. Catal. Commun. 2012, 17, 168–172.

Mishra, T. Catal. Commun. 2008, 9, 21–26.

Nasresfahani, Z.; Kassaee, M.Z.; Nejati-Shendi, M.; Eidi, E.; Taheri, Q. Mesoporous silica nanoparticles (MSNs) as an efficient and reusable nanocatalyst for synthesis of β-amino ketones through one-pot three-component Mannich reactions. RSC Adv. 2016, 6, 32183–32188.

Pachamuthu, M.P.; Shanthi, K.; Luque, R.; Ramanathan, A. SnTUD-1: A solid acid catalyst for three component coupling reactions at room temperature. Green Chem. 2013, 15, 2158–2166.

Qiu, R.H.; Xu, X.H.; Peng, L.F.; Zhao, Y.L.; Li, N.B.; Yin, S.F. Strong Lewis acids of air-stable metallocene bis(perfluorooctanesulfonate)s as high-efficiency catalysts for carbonyl group transformation reactions. Chem. Eur. J. 2012, 18, 6172–6182.

Rajesh Krishnan, G.; Sreeraj, M.K.; Sreekumar, K. Modification of poly(vinyl chloride) with pendant metal complex for catalytic applications. C. R. Chim. 2013, 16, 736–741.

Sahoo, S., Joseph, T. ve Halligudi, S.B., 2006, Mannich Reaction in Brönsted Acidic Ionic Liquid: A Facile Synthesis of β-Amino Carbonyl Compounds, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 244:179-182.

Sakallıoğlu, H., 2013. Manyetik nanopartiküller üzerine desteklenmiş schiff bazı türevi metal komplekslerinin sentezleri ve katalitiketkinliklerinin incelenmesi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, YL tezi, 69, Adana.

Sawant, D.P.; Justus, J.; Balasubramanian, V.V.; Ariga, K.; Srinivasu, P.; Velmathi, S.; Halligudi, S.B.; Vinu, A. Heteropoly acid encapsulated SBA-15/TiO2 nanocomposites and their unusual performance in acid-catalyzed organic transformations. Chem. Eur. J. 2008, 14, 3200–3212.

Seebach, D., Kimmerlin, T., Šebesta, R., Campo, M. A., Beck, A. K., 2004, Tetrahedron, 60, 7455–7506. doi:10.1016/j.tet.2004.06.043

Sharma, R.K.; Rawat, D.; Gaba, G. Inorganic–organic hybrid silica based tin(II) catalyst: Synthesis, characterization and application in one-pot three-component Mannich reaction. Catal. Commun. 2012, 19, 31–36.

Su, W., Zheng,, Z., Li, J., Shen, Y., 2005, One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones (IV) Catalyzed by Strontium(II) Triflate under Solvent-Free Conditions, ChemInform, 36(50).

Teimouri, A., Ghorbanian, L., 2013, One-pot Three-component Synthesis of β-amino Carbonyl Compounds Using Nanocrystalline Solid Acid Catalyst, International Journal of Green Nanotechnology, 1:1-7.

Tollens, B.; van Marle, C. M. Ber. 1903, 36, 1347-1351.

Tromontini, M., Angiolini, L., Ghedini, N., 1988, Mannich bases in polymer chemistry, 771-778 p.

Ünak, P., 2008, Imaging and teraphy with radionuclide labelled magnetic nanoparticles. Braz. Arch. Biol. Technol., 51, n. Special, 31-37.

Wang, H.B.; Yao, N.; Wang, L.; Hu, Y.L. Brønsted–Lewis dual acidic ionic liquid immobilized on mesoporous silica materials as an efficient cooperative catalyst for Mannich reactions. New J. Chem. 2017, 41, 10528–10531.

Wang, M.; Song, Z.G.; Liang, Y. SnCl4 5H2O-Catalyzed synthesis of β-amino carbonyl compounds via a direct Mannich-type reaction. Prep. Biochem. Biotechnol. 2011, 41, 1–6.

Wang, M.; Song, Z.G.; Wan, X.; Zhao, S. SnCl2 -catalyzed three-component one-pot Mannich-type reaction: Efficient synthesis of β-aminocarbonyl compounds. Monatsh. Chem. 2009, 140, 1205–1208.

Wang, Y.F.; Biradar, A.V.; Wang, G.; Sharma, K.K.; Duncan, C.T.; Rangan, S.; Asefa, T. Controlled synthesis of water-dispersible faceted crystalline copper nanoparticles and their catalytic properties. Chem. Eur. J. 2010, 16, 10735–10743.

Werder, M., Hauser, H. and Carreira, E. M., 2005, Journal of Medicinal Chemistry, 48 6035.

Wu, Y.; Wang, X.; Luo, Y.L.; Wang, J.; Jian, Y.J.; Sun, H.M.; Zhang, G.F.; Zhang, W.Q.; Gao, Z.W. Solvent strategy for unleashing Lewis acidity of titanocene dichloride for rapid Mannich reactions. RSC Adv. 2016, 6, 15298–15303.

Wu, Y.S.; Cai, J.W.; Hu, Z.Y.; Lin, G.X. A new class of metal-free catalysts for direct diastereo- and regioselective Mannich reactions in aqueous media. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 8949–8952.

Xia, J.; Qiu, R.H.; Yin, S.F.; Zhang, X.W.; Luo, S.L.; Au, C.T.; Xia, K.; Wong, W.Y. Synthesis and structure of an air-stable organoantimony complex and its use as a catalyst for direct diastereoselective Mannich reactions in water. J. Organomet. Chem. 2010, 695, 1487–1492.

Yang, R.W.; Li, B.G.; Huang, T.K.; Shi, L.; Lu, X.X. NbCl5 -Catalyzed one-pot Mannich-type reaction: Three component synthesis of β-amino carbonyl compounds. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 2071–2073.

Yang, Y.Y.; Shou, W.G.; Wang, Y.G. Synthesis of β-amino carbonyl compounds via a Zn(OTf)2 – catalyzed cascade reaction of anilines with aromatic aldehydes and carbonyl compounds. Tetrahedron 2006, 62, 10079–10086.

Yaşa H., Demir K., 2019, $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$-catalyzed Mannich Reaction: A Potent Catalyst for Synthesis of ß-Aminocarbonyl Compounds, Journal of the Turkish Chemical Society Section A:Turkish Journal of Chemistry , 6, 3, 433-438.

Yaşa H., Hasdemir B., Erken O., 2019, beta-Amino Carbonyl Compounds from Iodine-Catalyzed Three Component Mannich Reactions and Evaluation of Their Antioxidant Activity, Organic Preparations and Procedures International , 51, 6, 537-546.

Yi, L.; Lei, H.S.; Zou, J.H.; Xu, X.J. The Mannich reaction between aromatic ketones, aromatic aldehydes and aromatic amines. Synthesis 1991, 717–718.

Yi, W.B.; Cai, C. Mannich-type reactions of aromatic aldehydes, anilines, and methyl ketones in fluorous biphase systems created by rare earth (III) perfluorooctane sulfonates catalysts in fluorous media. J. Fluor. Chem. 2006, 127, 1515–1521.

Zhang, G.L.; Huang, Z.H.; Zou, J.P. Ga(OTf)3 -catalyzed Three-component Mannich reaction in water promoted by ultrasound irradiation. Chin. J. Chem. 2009, 27, 1967–1974.

Zhang, X., Liu, A., Chen, W. Org. Lett. 2008, 10, 3849–3852.

Zhang, X.H.; Xu, X.H.; Li, N.B.; Liang, Z.W.; Tang, Z.L. Air-stable μ 2 -hydroxyl bridged cationic binuclear complexes of zirconocene perfluorooctanesulfonates: Their structures, characterization and application. Tetrahedron 2018, 74, 1926–1932.

Zhang, X.W.; Yin, S.F.; Qiu, R.H.; Xia, J.; Dai, W.L.; Yu, Z.Y.; Au, C.T.; Wong, W.F. Synthesis and structure of an air-stable hypervalent organobismuth (III) perfluorooctanesulfonate and its use as high-efficiency catalyst for Mannich-type reactions in water. J. Organomet. Chem. 2009, 694, 3559–3564.

Zhang, Y.X.; Han, J.W.; Liu, Z.J. Diaryliodonium salts as efficient Lewis acid catalysts for direct three component Mannich reactions. RSC Adv. 2015, 32, 25485–25488.

Zou, J., Zhao, W., Li, R., Zhang, H., Cui, Y. J. Appl. Polym. Sci. 2010, 118, 1020–1026.