



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

MANNİCH REAKSİYONUNUN BAZI KETONLARA
UYGULANMASI

Özge ERKEN

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Hasniye YAŞA

II. DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Belma HASDEMİR

Mart, 2018

İSTANBUL

Bu çalışma, 21.03.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Yrd. Doç. Dr. Hasniye YAŞA(Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



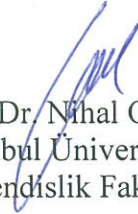
Prof. Dr. Zuhur TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi



Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Mehmet ALTUN
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Doç. Dr. Nihal ONUL
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



20.04.2016 tarihli resmi gazetede yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FYL-2016-23127 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmam süresince benden ilgi, destek ve tecrübelerini esirgemeyen, değerli bilgilerini her daim sabırla paylaşan çok kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Hasniye YAŞA'ya teşekkürü borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Çalışmalarım sırasında yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen ikinci danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Belma HASDEMİR'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma ve çalışmalarımın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi'ne teşekkür ederim. Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili aileme, en içten dileklerimi sunarım.

Mart 2018

Özge ERKEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	xi
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	4
2.1. ÇOK BİLEŞENLİ REAKSİYONLAR	4
2.1.1. Çok Bileşenli Reaksiyonların Özellikleri	4
2.1.2. Çok Bileşenli Reaksiyonların Önemi	5
2.1.3. Çok Bileşenli Reaksiyonların Sınıflandırılması	6
2.1.3.1. <i>Biginelli Reaksiyonu</i>	7
2.1.3.2. <i>Ugi Reaksiyonu</i>	8
2.1.3.3. <i>Petasis (Borik Asit Mannich) Reaksiyonu</i>	8
2.1.3.4. <i>Mannich Reaksiyonu</i>	9
2.1.4. Mannich Reaksiyonu Mekanizması	11
2.1.5. Mannich Reaksiyonu Bileşenleri.....	14
2.1.5.1. <i>Substrat</i>	14
2.1.5.2. <i>Amin</i>	16
2.1.5.3. <i>Aldehit</i>	18
2.1.5.4. <i>Keton</i>	19
2.1.6. Mannich Bazlarının Kullanım Alanları	21
2.1.6.1. <i>Farmasötik Endüstri ve Böcek İlacı Ürünleri</i>	21
2.1.6.2. <i>Petrol Endüstrisi</i>	21
2.1.6.3. <i>Makromoleküler Ürünlerin Elde Edilmesi</i>	22
2.2. ÇALIŞMADA UYGULANAN MANNİCH REAKSİYONU YÖNTEMİ.....	22
2.3. ANTİOKSİDANLAR	23
2.3.1. Serbest Radikaller.....	24

2.3.2. Antioksidanların Sınıflandırılması	24
2.3.3. Antioksidanların Analiz Yöntemleri	25
2.3.3.1. <i>Difenil-1-pikrihidrazil (DPPH) Radikal Süpürme Kapasite Yöntemi</i>	26
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	27
3.1. MALZEMELER	27
3.2. BETA AMİNO KETON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ.....	29
3.2.1. I ₂ Katalizörü İle Elde Edilen β- aminoketon Bileşiklerinin Sentezi.....	29
3.2.2. Bi(NO ₃) ₃ Katalizörü ile Elde Edilen β- aminoketon Bileşiklerinin Sentezi.....	29
3.2.3. SDS Katalizörü İle Elde Edilen β- aminoketon Bileşiklerinin Sentezi	30
3.2.4. TCT+PEG Katalizörü ile Elde Edilen β- aminoketon Bileşiklerinin Sentezi	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. SENTEZLENEN BETA AMİNO KETON BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ	32
4.1.1. 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on (4a)	32
4.1.2. 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on (4b).....	34
4.1.3. 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon (4c).....	36
4.1.4. 2-(fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon (4d)	38
4.1.5. 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-on (4e).....	40
4.1.6. 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on (4f)	42
4.1.7. 2-metil-1-fenil-1- <i>p</i> -tolilamino-hekzan-3-on (4h)	46
4.1.8. 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on (4i).....	50
4.1.9. 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on (4l).....	54
4.1.10. 1-(furan-2-il) -3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (4o).....	58
4.1.11. 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on (4p).....	62
4.1.12. 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino) propan-1-on (4s).....	66
4.1.13. 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on (4t)	70
4.1.14. 3-(<i>p</i> -tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on (4x).....	74
4.1.15. 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on (4v).....	78
4.2. SENTEZLENEN BETA AMİNO KETON BİLEŞİKLERİNİN DPPH ANTİOKSİDAN AKTİVİTE SONUÇLARI.....	82
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	83
KAYNAKLAR.....	92
ÖZGEÇMİŞ	95

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.1: Asitli ortamda gerçekleşen Mannich reaksiyonu.....	1
Şekil 1.2: Çok bileşenli Mannich reaksiyonu.	2
Şekil 1.3: Sentezlenen β -amino keton bileşikleri.....	3
Şekil 2.1: Çok bileşenli reaksiyonların sınıflandırılması.	5
Şekil 2.2: Çok basamaklı reaksiyon.	5
Şekil 2.3: Çok bileşenli reaksiyon.....	5
Şekil 2.4: Bir bileşenli, iki bileşenli ve altı bileşenli tepkimeler.	6
Şekil 2.5: Biginelli reaksiyonu.....	7
Şekil 2.6: Ugi reaksiyonu.....	8
Şekil 2.7: Petasis reaksiyonu.....	8
Şekil 2.8: Petasis reaksiyonunda kullanılan aldehit substratları ve reaksiyonu.....	9
Şekil 2.9: Üçüncül amin oluşum reaksiyonu.....	10
Şekil 2.10: β -amino keton oluşum reaksiyonu.....	10
Şekil 2.11: Asit ve baz ortamında karbinolamin ara ürün oluşumu.....	11
Şekil 2.12: İminyum katyonu oluşumu.	12
Şekil 2.13: Mannich bazı oluşum tepkimesi.	12
Şekil 2.14: Asidik ortamda Mannich reaksiyonu.....	13
Şekil 2.15: Bazik ortamda Mannich reaksiyonu.	14
Şekil 2.16: Substrata bağlı olarak oluşan Mannich bazları sınıflandırılması.....	15
Şekil 2.17: Ester grubunun asit hidrolizi.....	15
Şekil 2.18: C- Mannich bazları.	16
Şekil 2.19: Amonyak ve aminlerin yapısı.	16
Şekil 2.20: Alifatik aminler.....	17

Şekil 2.21: Aromatik aminler.....	17
Şekil 2.22: Bazı amino metilleme reaktifleri.	19
Şekil 2.23: β -amino keton bileşiklerinin Mannich reaksiyonu için öngörülen mekanizma.....	23
Şekil 2.24: Antioksidan bileşenlerinin sınıflandırılması.	25
Şekil 4.1: 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on' un IR spektrumu.....	33
Şekil 4.2: 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on' un GC-MS spektrumu.	33
Şekil 4.3: 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on' un IR spektrumu.	35
Şekil 4.4: 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on' un GC-MS spektrumu.....	35
Şekil 4.5: 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon' un IR spektrumu.	37
Şekil 4.6: 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon' un GC-MS spektrumu.....	37
Şekil 4.7: 2-(Fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon' un IR spektrumu.	39
Şekil 4.8: 2-(Fenil-fenilamino-metil)-siklopentanon' un GC-MS spektrumu.	39
Şekil 4.9: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on'un IR spektrumu.	41
Şekil 4.10: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on'un GC-MS spektrumu.....	41
Şekil 4.11: 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on' un IR spektrumu.	43
Şekil 4.12: 2-Metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on'un GC-MS spektrumu.	43
Şekil 4.13: 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on'un ^1H - NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.14: 2-Metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on'un ^{13}C - NMR spektrumu.	45
Şekil 4.15: 2-metil-1-fenil-1- <i>p</i> -tolilamino-hekzan-3-on' un IR spektrumu.....	47
Şekil 4.16: 2-metil-1-fenil-1- <i>p</i> -tolilamino-hekzan-3-on' un GC-MS spektrumu.....	47
Şekil 4.17: 2-metil-1-fenil-1- <i>p</i> -tolilamino-hekzan-3-on' un ^1H - NMR spektrumu.	48
Şekil 4.18: 2-metil-1-fenil-1- <i>p</i> -tolilamino-hekzan-3-on' un ^{13}C - NMR spektrumu.	49
Şekil 4.19: 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on' un IR spektrumu.....	51
Şekil 4.20: 1- (4-metoksifenil) -4-fenil-4- (fenilamino) bütan-2-on' un GC-MS spektrumu.	51
Şekil 4.21: 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on' un ^1H - NMR spektrumu.	52

Şekil 4.22: 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on' un ¹³ C- NMR spektrumu.	53
Şekil 4.23: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on' un IR spektrumu.	55
Şekil 4.24: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on' un GC-MS spektrumu.....	55
Şekil 4.25: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on' un ¹ H- NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.26: 7-kloro-1-fenil-1- (fenilamino)heptan-3-on' un ¹³ C NMR spektrumu.	57
Şekil 4.27: 1-(furan-2-il)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un IR spektrumu.	59
Şekil 4.28: 1- (furan-2-il) -3-fenil-3- (fenilamino) propan-1-on' un GC-MS spektrumu.	59
Şekil 4.29: 1-(furan-2-il)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un ¹ H-NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.30: 1-(furan-2-il) -3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un ¹³ C NMR spektrumu.	61
Şekil 4.31: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on'un IR spektrumu.....	63
Şekil 4.32: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on'un GC-MS spektrumu.	63
Şekil 4.33: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on'un ¹ H- NMR spektrumu.	64
Şekil 4.34: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on'un ¹³ C- NMR spektrumu.	65
Şekil 4.35: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un IR spektrumu.	67
Şekil 4.36: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un GC-MS spektrumu.	67
Şekil 4.37: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un ¹ H- NMR spektrumu.	68
Şekil 4.38: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un ¹³ C- NMR spektrumu.	69
Şekil 4.39: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un IR spektrumu.	71
Şekil 4.40: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un GC-MS spektrumu.	71
Şekil 4.41: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un ¹ H- NMR spektrumu.	72
Şekil 4.42: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un ¹³ C- NMR spektrumu.	73
Şekil 4.43: 3-(<i>p</i> -tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un IR spektrumu.....	75

Şekil 4.44: 3-(<i>p</i> -tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un GC-MS spektrumu.....	75
Şekil 4.45: 3-(<i>p</i> -tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un ¹ H- NMR spektrumu.....	76
Şekil 4.46: 3-(<i>p</i> -tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un ¹³ C- NMR spektrumu.....	77
Şekil 4.47: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un IR spektrumu.....	79
Şekil 4.48: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un GC-MS spektrumu.....	79
Şekil 4.49: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un ¹ H- NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.50: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un ¹³ C NMR spektrumu.....	81
Şekil 4.51: Sentezlenen β-aminoketon bileşiklerinin DPPH antioksidan kapasitesi.....	82
Şekil 5.1: Mannich reaksiyonuyla sentezlenen β-amino ketonlar.....	87
Şekil 5.2: β-amino keton bileşiği.....	89
Şekil 5.3: 2-metil-1-fenil-1-(fenilamino)heksan-3-on ve türevi için syn ve anti ürün oluşumu.....	89

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Çok bileşenli tepkimelerin sınıflandırılması.	6
Tablo 2.2: Mannich reaksiyonu veren bazı aminler.	18
Tablo 2.3: Mannich reaksiyonu vermeyen bazı ketonlar.....	19
Tablo 2.4: Mannich reaksiyonunda aktif hidrojen taşıyan bazı ketonlar.	20
Tablo 2.5: Mannich bazlarının farmasötik endüstri ve böcek ilacı ürünlerinde kullanımı.....	21
Tablo 2.6: Mannich bazlarının petrol endüstrisinde kullanımı.....	22
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.	27
Tablo 4.1: 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on.....	32
Tablo 4.2: 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on.....	34
Tablo 4.3: 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon.....	36
Tablo 4.4: 2-(Fenil-feniamino-metil)-siklopentanon.....	38
Tablo 4.5: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on.	40
Tablo 4.6: 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on.	42
Tablo 4.7: 2-metil-1-fenil-1- <i>p</i> -tolilamino-hekzan-3-on.....	46
Tablo 4.8: 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on.	50
Tablo 4.9: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on.	54
Tablo 4.10: 1- (furan-2-il) -3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on.	58
Tablo 4.11: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on.	62
Tablo 4.12: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on.....	66
Tablo 4.13: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on.	70
Tablo 4.14: 3-(<i>p</i> -tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on.	74
Tablo 4.15: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on.	78
Tablo 5.1: Mannich reaksiyonunda kullanılan katalizörler.	83

Tablo 5.1(devam): Mannich reaksiyonunda kullanılan katalizörler.	84
Tablo 5.2: I ₂ katalizörlüğünde gerçekleşen Mannich reaksiyonu.	84
Tablo 5.3: Mannich reaksiyonu sonucu elde edilen β-amino keton bileşikleri.	84
Tablo 5.3(devam): Mannich reaksiyonu sonucu elde edilen β-amino keton bileşikleri.	85
Tablo 5.3(devam): Mannich reaksiyonu sonucu elde edilen β-amino keton bileşikleri.	86
Tablo 5.3(devam): Mannich reaksiyonu sonucu elde edilen β-amino keton bileşikleri.	87
Tablo 5.4: Elde edilen β-amino keton bileşiklerinin izomer sonuçları.....	88
Tablo 5.5: Sentezlenen β-amino keton bileşiklerinin DPPH antioksidan kapasite sonuçları.	90



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
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
BHT	: Bütil Hidroksi Toluen
BHA	: Bütil Hidroksi Anisol

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MANNİCH REAKSİYONUNUN BAZI KETONLARA UYGULANMASI

Özge ERKEN

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Hasniye YAŞA

II. Danışman : Yrd. Doç. Dr. Belma HASDEMİR

Doğal moleküller, ilaçlar ve azot içeren biyolojik açıdan aktif bileşiklerin eldesi organik sentez için önemlidir. Mannich reaksiyonu bu bileşiklerin sentezi için kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Mannich reaksiyonu organik sentezlerde C-C bağı oluşturarak sentetik ve biyolojik olarak önemli ilaç aktif madde olan amino karbonil bileşiklerinin eldesinde kullanılmaktadır. Mannich reaksiyonu ile elde edilen aminoketon türevlerinin analjezik, antiviral, antibakteriyal, antitüberküler, antifungal, antimalaryal, antidiyabetik, anti-enflamatuar ve antitümör aktivitelerinin olduğu da bilinmektedir.

Bu çalışmada, çeşitli yapıdaki enolize olabilen keton bileşikleri, amin ve aldehitler kullanılarak üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonuyla toplam 15 adet amino keton bileşikleri başarıyla sentezlenmiştir. Reaksiyon için farklı katalizörler denenmiş ve I₂ katalizörlüğünde ve çözücü olarak etanol varlığında en yüksek verim sağlandığı gözlenmiştir. Sentezlenen amino ketonların kimyasal yapısı, saflıkları ve stereokimyası IR, GC-MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve elementel analiz sonuçları ile kanıtlanmıştır.

Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin DPPH yöntemiyle antioksidan aktiviteleri ölçülerek BHA, BHT ve askorbik asit antioksidan standartlarıyla sonuçlar karşılaştırılmıştır

Mart 2018, 112 sayfa.

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



SUMMARY

M.Sc. THESIS

APPLICATION OF THE MANNICH REACTION TO SOME KETONES

Özge ERKEN

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department of Chemistry

Supervisor : Assist. Prof. Dr. Hasniye YAŞA

Co-Supervisor : Assist. Prof. Dr. Belma HASDEMİR

The purity of biologically active compounds containing natural molecules, drugs and nitrogen is important for organic synthesis. The Mannich reaction is one of the most common methods used for the synthesis of these compounds. The Mannich reaction is used in the synthesis of C-C bonds in the synthesis of aminocarbonyl compounds which are synthetic and biologically important active compounds. It is also known that the aminoketone derivatives obtained by the Mannich reaction are analgesic, antiviral, antibacterial, antituberculous, antifungal, antimalarial, antidiabetic, anti-inflammatory, antitumor activities.

In this work, a total of 15 amino ketone compounds were successfully synthesized by one pot Mannich reaction with three-component using various enolizable ketone compounds, amines and aldehydes. Different catalysts have been tried for the reaction and it has been observed that the highest yield is obtained in the presence of ethanol as the solvent and iodine as catalyst. The chemical structure, purity and stereochemistry of the synthesized amino ketones were verified by IR, GC-MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and elemental analysis results.

In addition, antioxidant activities of these synthesized compounds were measured by the DPPH method and the results were compared with BHA, BHT, ascorbic acid antioxidant standards.

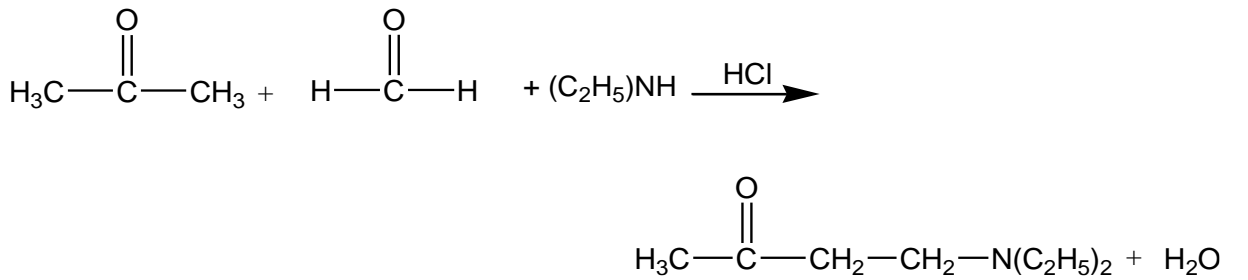
May 2018, 112 pages.

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



1. GİRİŞ

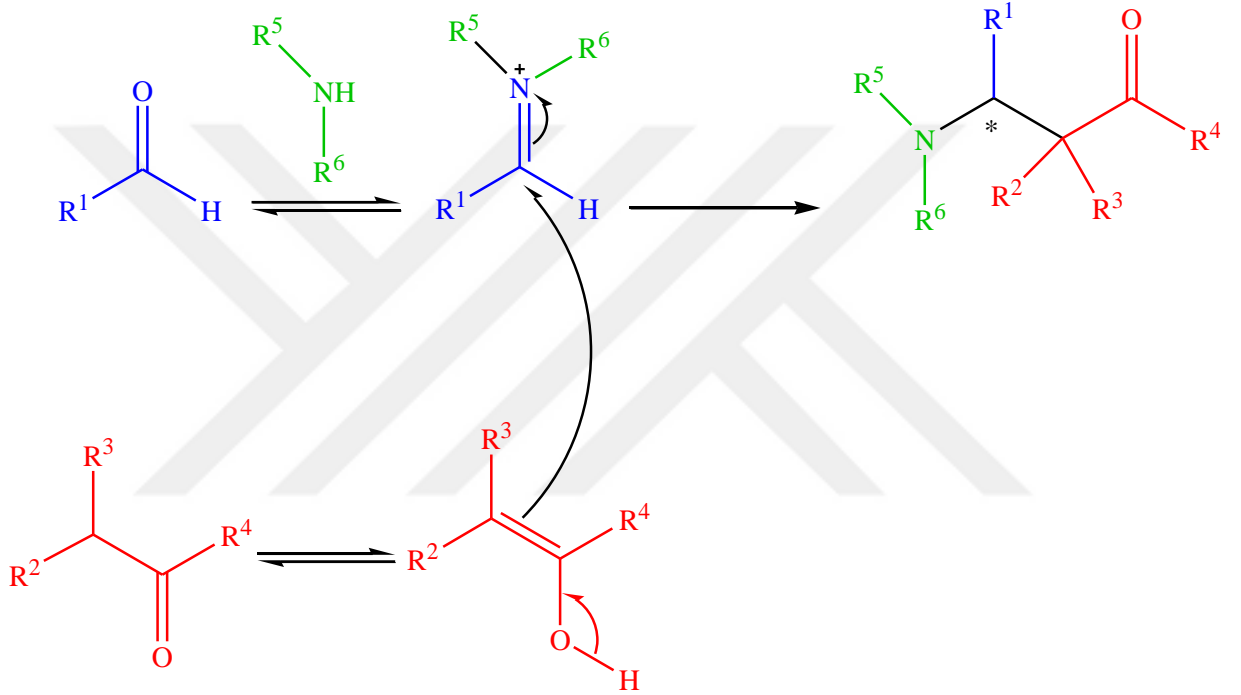
Doğadaki moleküllerin birçoğu, nükleik asitler, proteinler ve biyolojik olarak aktif bileşikler yapılarında azot bulundurlar. Bu sebeple azot içeren bileşiklerin yapay olarak elde edilmesi organik sentez için oldukça önem taşımaktadır (Öztürkcan, 2012). Çok bileşenli Mannich reaksiyonu, organik kimyadaki en önemli karbon-karbon bağ oluşum reaksiyon türlerinden biri olup azot içeren pek çok ilaç aktif madde ve doğal ürünün sentezinde anahtar basamak olarak rol oynamaktadır (Kobayashi, 1999 ve Arend, 1998). İlk kez 1912 yılında Carl Ulrich Mannich ve Krosche tarafından keşfedilmiş olan Mannich reaksiyonu aldol tipi reaksiyon sınıfına girer. Reaksiyonun genel mekanizmasına bakılacak olursa; bir amin grubu, aldehit ve α karbonunda en az bir tane aktif hidrojen atomlu karbonil grubu bulunduran bileşiklerin üç bileşenli kondenzasyonudur (Bush, 1953). Reaksiyonda aktif hidrojen atomu bulunduran bileşikler olarak ketonlar, benzaldehit, asetaldehit ve fenilasetaldehit, α -pikolinler ve kinaldinler kullanılabilir. Çeşitli alifatik ve aromatik yapıda olan primer ve sekonder aminler tercih edilebilir. Örnek olarak dimetilamin oldukça reaktif olup ve genelde yüksek verimlerle ürün oluşumuna katkı sağlarlar. Mannich reaksiyonunun genel işleyişine bakıldığında, enol yapısı oluşturabilme özelliği bulunan bileşikler formaldehit gibi aldehitler ve birincil veya ikincil aminlerle tepkimeye girer ve sonuç olarak Mannich bazı olarak adlandırılan bileşikler oluştururlar. Aşağıda bu reaksiyona örnek olarak aseton, formaldehit ve dietilamin arasındaki tepkime gösterilmiştir (Solomons, 2002).



Şekil 1.1: Asitli ortamda gerçekleşen Mannich reaksiyonu.

Klasik iki bileşenli organik reaksiyonlardan farklı olarak Mannich ürünleri ve türevlerinin organik sentezi için tek kap içerisinde üç bileşenin aynı anda reaksiyona girdiği çok bileşenli (multikomponent) deney çalışmaları yapılmıştır.

Yi and Cardova çalışmalarında aromatik ketonlar, aldehitler ve aminlerle HCl/EtOH katalizli üç bileşenli Mannich reaksiyonunu bulmuşlardır. Bu keşfi takiben birçok araştırmacı üç bileşenli tek kap reaksiyonunu $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, NaBARF_4 , NbCl_5 , $\text{Re}(\text{PFO})_3$, $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, asidik iyonik likit, $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, $\text{SiO}_2\text{-OAlCl}_2$, dodesilbenzensülfonik asit, FeCl_3 , aliminyummetansülfonat ve bromodimetilsülfonyumbromür (BDMS) gibi farklı birçok katalizör ortamında denemişlerdir (Hossein Eshghi, Afsaneh Alipour & Saman Damavandi, 2011).



Şekil 1.2: Çok bileşenli Mannich reaksiyonu.

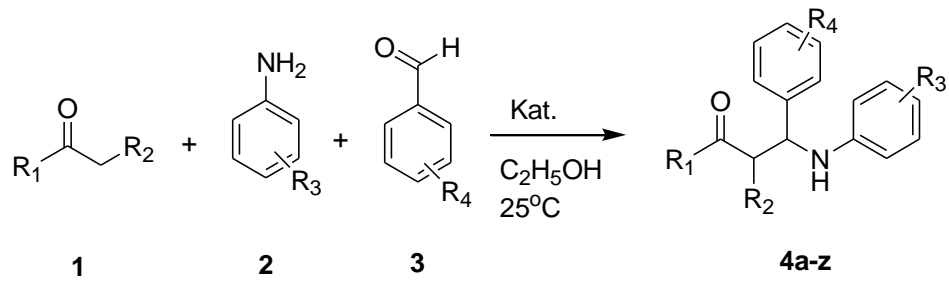
Mannich reaksiyonlarının ürünleri esasen β -aminokarbonil bileşikler ve türevleridir. Bu bileşikler aminoalkollerin, peptidlerin, laktamların ve optikçe aktif aminoasitlerin sentezinde kullanılır. Ortaya çıkan optik olarak aktif β -amino karbonil bileşikler farmasötik ajanların ve doğal ürünlerin asimetrik sentezi için değerli yapı taşlarıdır. Buna ek olarak kirali β -amino karbonil bileşikler ligandların asimetrik katalizlerinde aktif rol oynamaktadır.

Bu tez çalışmasında, başlangıç maddesi olarak çeşitli enolize olabilen ketonlar, benzaldehit, anilin ve türevleri, etanollü ortamda ve oda sıcaklığında çeşitli katalizörler varlığında; 8 tanesi orijinal olmak üzere toplam 15 adet β -amino keton bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.3). Sentezlenen β -amino ketonlar, kristalizasyon ve kolon kromatografisi ile saflaştırılarak, yapıları

elementel analiz, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve GC-MS spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Elde edilen β -amino keton bileşikleri aşağıda sıralanmışlardır:

- 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on **4a**
- 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on **4b**
- 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon **4c**
- 2-(Fenil-feniamino-metil)-siklopentanon **4d**
- 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on **4e**
- 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on **4f**
- 2-metil-1-fenil-1-*p*-tolilamino-hekzan-3-on **4h**
- 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on **4i**
- 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on **4l**
- 1-(furan-2-il) -3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on **4o**
- 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on **4p**
- 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino) propan-1-on **4s**
- 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on **4t**
- 3-(*p*-tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on **4x**
- 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on **4v**



Şekil 1.3: Sentezlenen β -amino keton bileşikleri.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. ÇOK BİLEŞENLİ REAKSİYONLAR

Çok bileşenli reaksiyonlar (MCRs), aynı reaksiyon kabı içerisinde üç veya daha fazla reaktan bileşeni arasında gerçekleşen sıralı reaksiyonları içeren proseslerdir (Zhu, 2014). Bilindik çok aşamalı organik sentezlerin aksine bu tip reaksiyonlarda tepkime şartları değiştirilmeden ve reaktif ilave edilmeden veya herhangi ara ürün izole edilmeden, sentez tek kap yöntemiyle elde edilir.

Çok bileşenli reaksiyonların organik ve tıbbi kimyadaki önemi giderek artmaktadır. Bu reaksiyonlar, yüksek moleküler çeşitlilikle çok hızlı, verimli ve zamandan tasarruf edilerek gerçekleşir. Bu reaksiyonlara örnek olarak tek-kap reaksiyonu, son yıllarda dikkate değer bir gelişme göstermiştir. Tek kap reaksiyonlarından Mannich tipi reaksiyonlar organik sentezde çok önemli karbon-karbon bağ oluşumunu destekler niteliktedir. Bununla birlikte β -amino karbonil bileşiklerinin sentezlenmesi için kullanılan en kullanışlı metotlardandır.

2.1.1. Çok Bileşenli Reaksiyonların Özellikleri

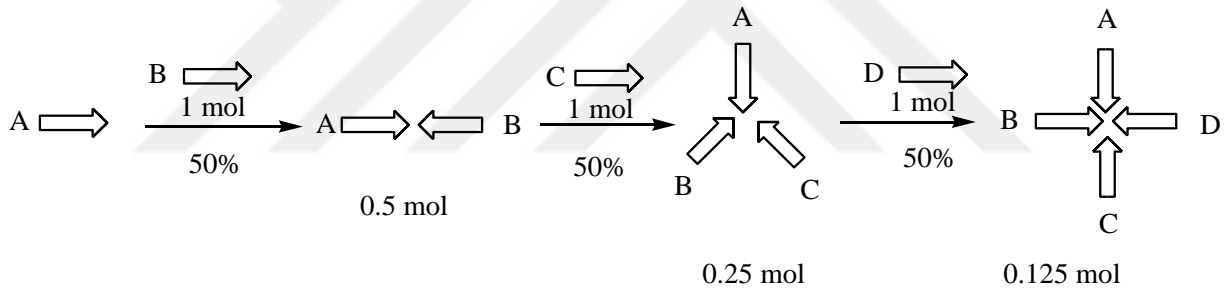
- Çok bileşenli reaksiyonların ürünleri, her bir reaksiyona giren bileşenin bir bölümünü içerir.
- Çok bileşenli reaksiyonlar bazen art arda dizili veya domino reaksiyonları olarak adlandırılır.
- Çok bileşenli reaksiyonlar, moleküllerin sayısına ve reaksiyona katılan fonksiyonel grupların sayısına göre de sınıflandırılabilir. Aşağıda bu sınıflandırmaya ait örnekler verilmiştir (Bianayme, 2000).
- Çok bileşenli reaksiyonlar ayrıca ana ürüne giden basamakların geri çevrilebilirliği ile de sınıflandırılır.



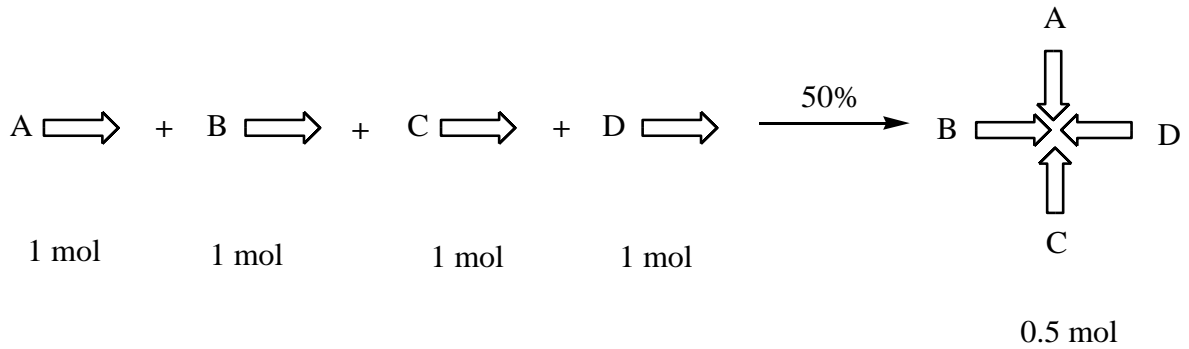
Şekil 2.1: Çok bileşenli reaksiyonların sınıflandırılması.

2.1.2. Çok Bileşenli Reaksiyonların Önemi

Bilindik çok basamaklı reaksiyonlarda başlangıç reaktiflerini kompleks ürünlere dönüştürmek çok fazla maliyet ve zaman gerektirir. Oysa çok bileşenli reaksiyonlar, hedeflenen kompleks ürünü oluşturmak için maliyeti en aza indirir ve zamandan tasarruf sağlar. Çok bileşenli reaksiyonlar genellikle düşük sıcaklıkta çalışır.



Şekil 2.2: Çok basamaklı reaksiyon.

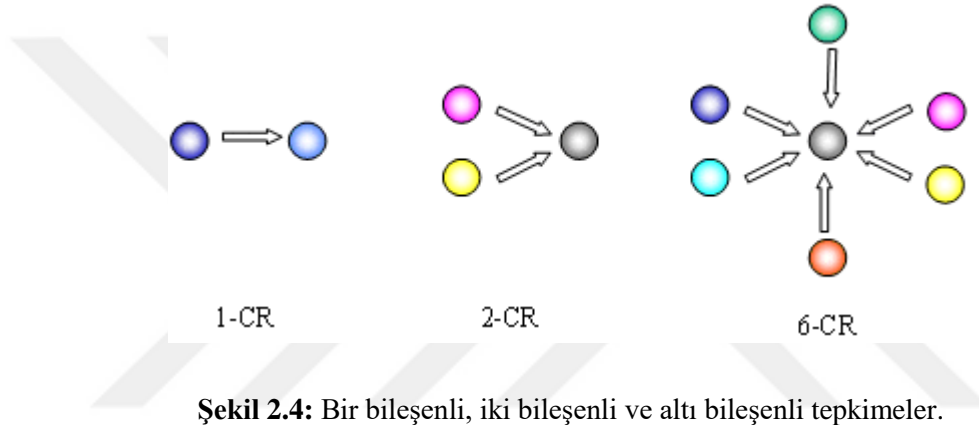


Şekil 2.3: Çok bileşenli reaksiyon.

Doğal ürünler, ilaçların bileşimde kullanılacak olan karmaşık birçok fonksiyonel gruplar, seçici metal-karbon bağı içeren organik reaktifler ve katalitik maddeler gibi organik maddelerin

sentezi için ilk olarak deney basamaklarının azaltılacağı yeni deney tekniklerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Marek, 2005). Özellikle karbon-karbon bağ oluşumunu destekleyen yeni reaksiyon tekniklerinin keşfi sentez alanında ilerlemeyi oldukça hızlandıracaktır. Bu sebeple çok bileşenli reaksiyonlar tepkime süresinin ve maliyetinin az olması, verimin yüksek, deney tekniğinin kolay uygulanabilirliğiyle organik sentezde önemli bir yere sahiptir.

Bir kimyasal reaksiyon sonucu sentezlenen ürün, en az iki yeni kimyasal bağ oluşturuyorsa bu reaksiyona çok bileşenli tek-kap reaksiyonu denir. Bu durumda, çok bileşenli reaksiyonlar tek-kap tepkimelerindedir (Demirkol, 2013)



Tek kap içerisinde gerçekleşen çok bileşenli reaksiyonlar organik sentezde oldukça önemli bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntemin deneysel sonuçları substratların türü, fonksiyonel bileşenler, çevresel etmenler, çözücü, sıcaklık, derişim ve reaksiyonda kullanılan katalizörler gibi değişkenlere bağlıdır.

2.1.3. Çok Bileşenli Reaksiyonların Sınıflandırılması

Çok bileşenli reaksiyonlar tepkimeye giren reaktantlar, elde edilen ürünler ve deney ortamında bulunan diğer değişkenlere göre kendi aralarında sınıflandırılır.

Tablo 2.1: Çok bileşenli tepkimelerin sınıflandırılması.

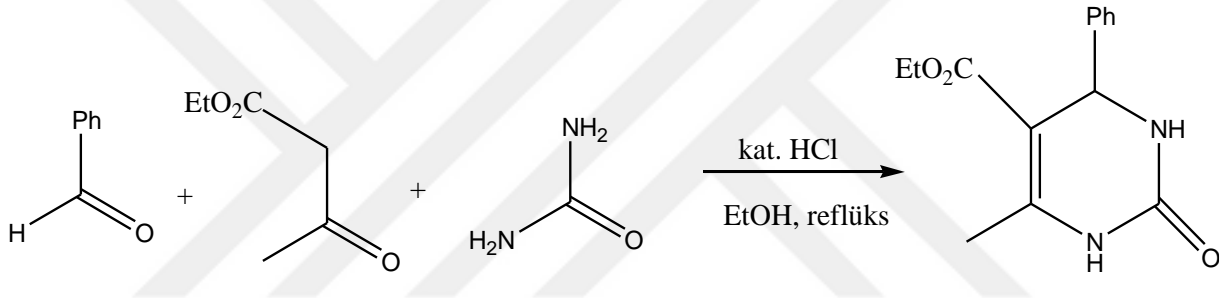
Çok bileşenli Reaksiyonlar	Aktive edilmiş karbonil türlerini içeren reaksiyonlar
	Siklokatalıma reaksiyonları
	Çoklu anyon yakalama reaksiyonları
	Tek-kap sentez reaksiyonları

Çok bileşenli reaksiyonlardan, aktive edilmiş karbonil türleri de özel reaksiyonlarıyla kendi aralarında sınıflandırılır (Allan, 2007).

- Biginelli Reaksiyonu
- Ugi Reaksiyonu
- Petasis (Borik Asit Mannich) Reaksiyonu
- Mannich Reaksiyonu

2.1.3.1. Biginelli Reaksiyonu

1891 yılında Pietro Biginelli (Floransa, İtalya) kuvvetli asit ortamında aldehit, üre ve β -ketoesterlerin üç bileşenli kondenzasyonundan dihidropirimidinonun elde edildiğini keşfetmişlerdir (Biginelli, 1893).



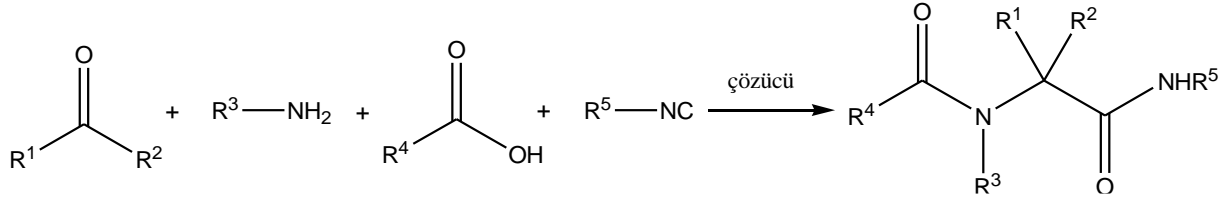
Şekil 2.5: Biginelli reaksiyonu.

1973 yılında Sweet ve arkadaşları hız sınırlayıcı basamakta β -ketoester ve aldehit substratlarının aldol kondenzasyonunu içeren bir Tip II mekanizması önermiştir. Ardından S_N1 le β -karbokatyon oluşturmak için su çıkışı olmuştur. Son olarak üre ve ketonun kondenzasyonu ve bir su çıkışıyla halka kapanması gözlenmiştir (Sweet, 1973).

1997 yılında Kappe ve arkadaşları bu reaksiyon için alternatif mekanizmalar önermişlerdir. Bu mekanizmada üre ve aldehit substratlarının ilk önce *N*-açiliminium ara maddesi oluşturmak üzere tepkimeye girdiği, daha sonra β -ketoester ilavesiyle reaksiyondan su çıktığı gözlenmiştir (Allan, 2007).

2.1.3.2. Ugi Reaksiyonu

1959 yılında Ivar Ugi (Ludwig Maximillians Üniversitesi, Münih) isosiyanatların, karboksilik asitlerin, aminlerin ve aldehitlerin/ketonların dört bileşenli bağlantılı reaksiyonları sonucu α -açilamidoamidlerin oluşumunu keşfetmişlerdir (Ugi, 1994).

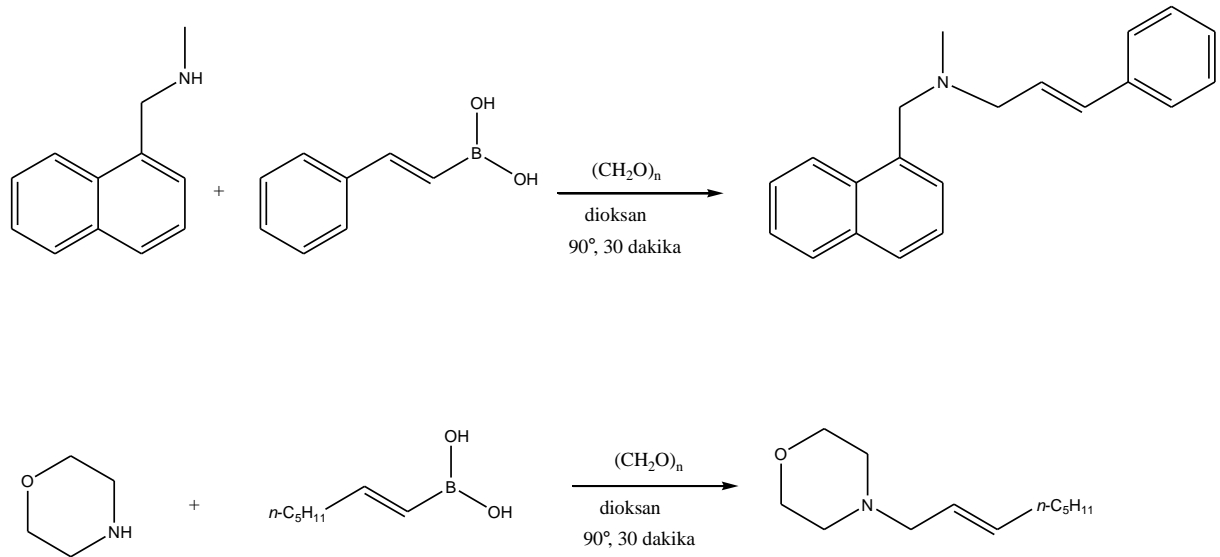


Şekil 2.6: Ugi reaksiyonu.

Ugi reaksiyonu amin ve karboksilik asitli bileşenlerin yer değiştirmesi ile geniş bir ürün yelpazesi dizisinin sentezinde uygulanmıştır.

2.1.3.3. Petasis (Borik Asit Mannich) Reaksiyonu

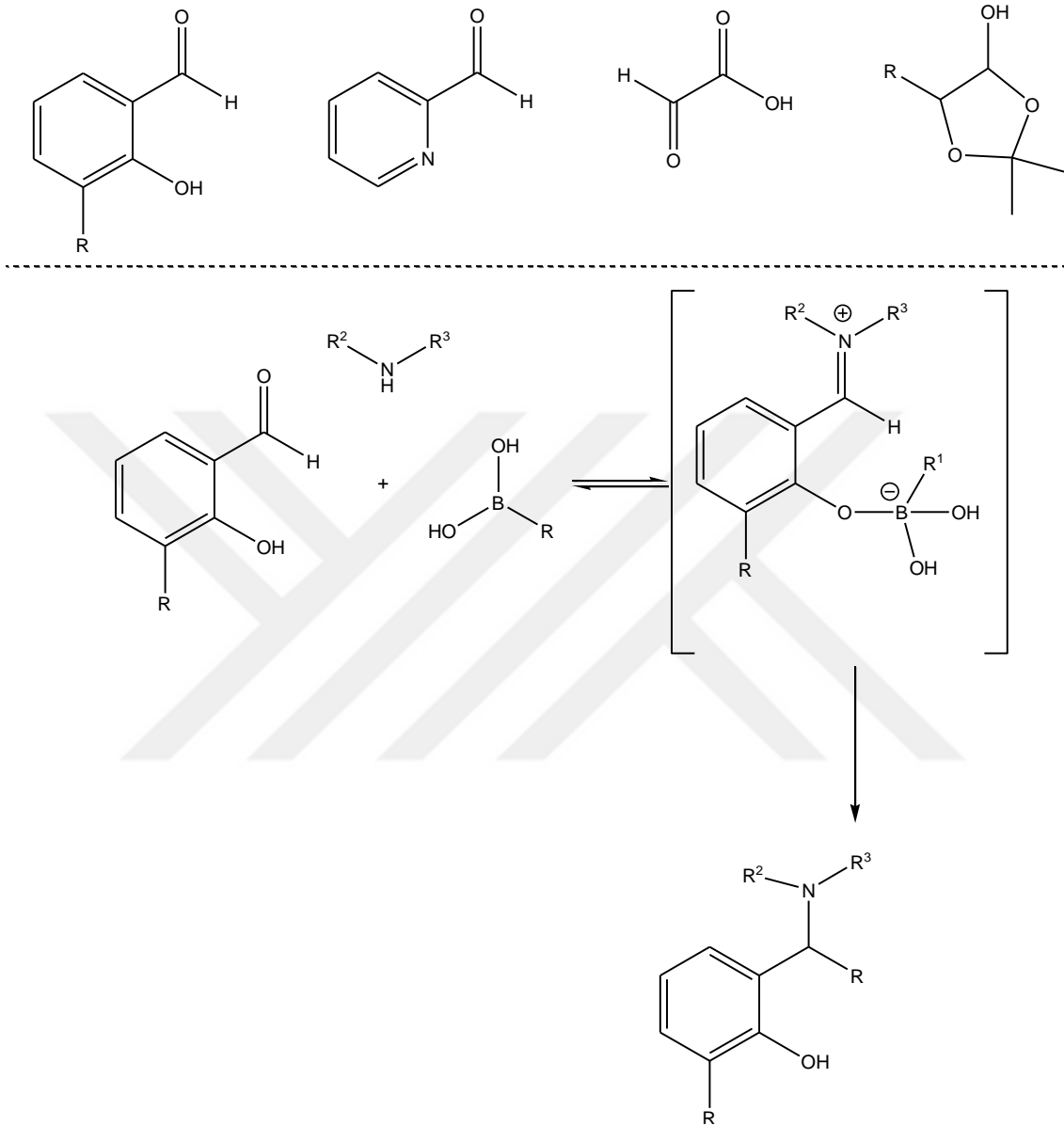
1993 yılında Nicos A. Petasis (USC), asit içermeyen koşullar altında paraformaldehid, sekonderaminler ve vinil borik asitlerden üçüncül allil aminlerin hazırlanabileceğini ve verimin % 75-96 arasında değiştiğini ifade etmişlerdir (Petasis, 1993).



Şekil 2.7: Petasis reaksiyonu.

Bununla birlikte literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu, iki merkezli bir iyonik kompleksin oluşması için, karbonil yakınında yönlendirici grup içeren bir aldehit substratının kullanılması

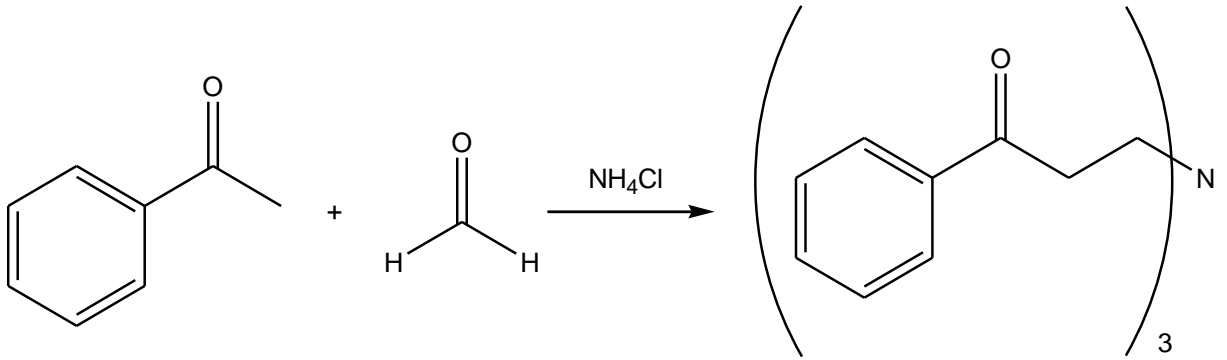
gerektiğini işaret eder (Bryce, 2000 ve Schreiber, 2006). Bu gibi durumlarda tipik olarak bir protik solvent kullanılır (MeOH, EtOH, TFE).



Şekil 2.8: Petasis reaksiyonunda kullanılan aldehit substratları ve reaksiyonu.

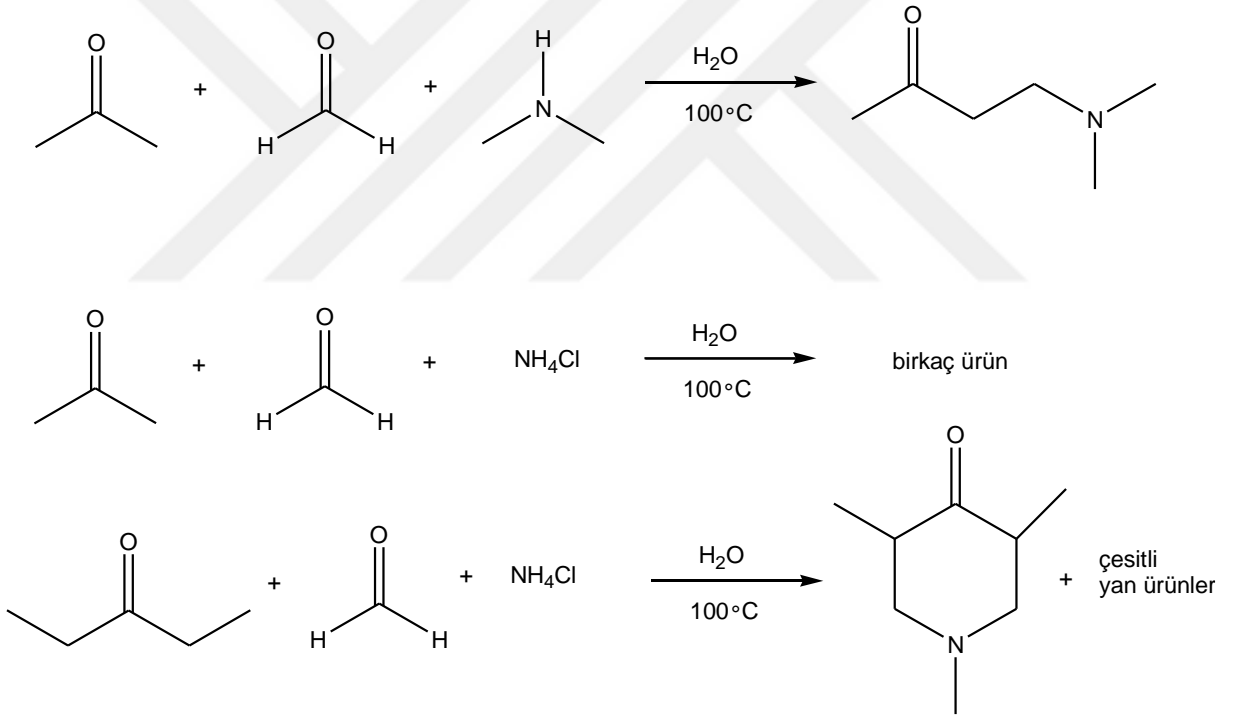
2.1.3.4. Mannich Reaksiyonu

1903 yılında B. Tollens ve C.M. van Marle, amonyum klorür, asetofenon ve formaldehidin sulu sulu bir çözelti içerisinde muamele edilmesinden üçüncül bir aminin oluşumunu gözlemişlerdir (Allan, 2007).



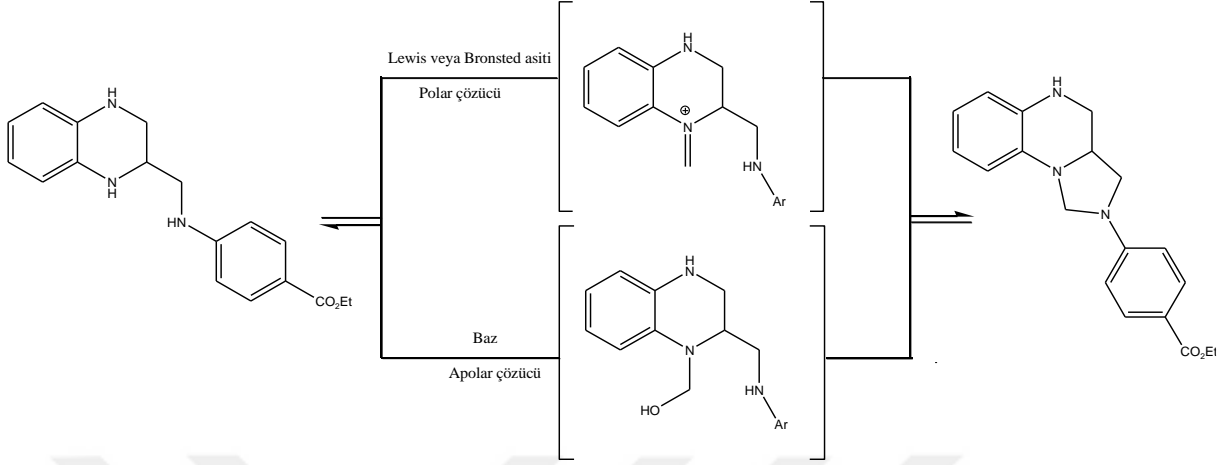
Şekil 2.9: Üçüncül amin oluşum reaksiyonu.

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



Şekil 2.10: β -amino keton oluşum reaksiyonu.

Mannich reaksiyonu, asidik ve bazik koşullar altında ilerleyen Tip I, çok bileşenli reaksiyonlardır. Ancak asidik koşullar altında uygulamaları daha yaygındır. 1969 yılında Stephen Benkovic geniş bir pH aralığında, asit ortamında kararlı durumda bulunan iminyum ara maddesinin oluşumunu destekleyen kinetik deneyler gerçekleştirmiştir. Temel koşullar altında gerçekleşen bu reaksiyonda karbinolamin ara ürünü oluşur.



Şekil 2.11: Asit ve baz ortamında karbinolamin ara ürün oluşumu.

2.1.4. Mannich Reaksiyonu Mekanizması

İlk Mannich reaksiyonu 20. yüzyılın başlarında, amin bileşiğinin hidroklorik asit tuzu ile gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte polimerlere uygulanarak sulu çözeltiler içerisinde çeşitli reaksiyon denemeleri yapılmıştır.

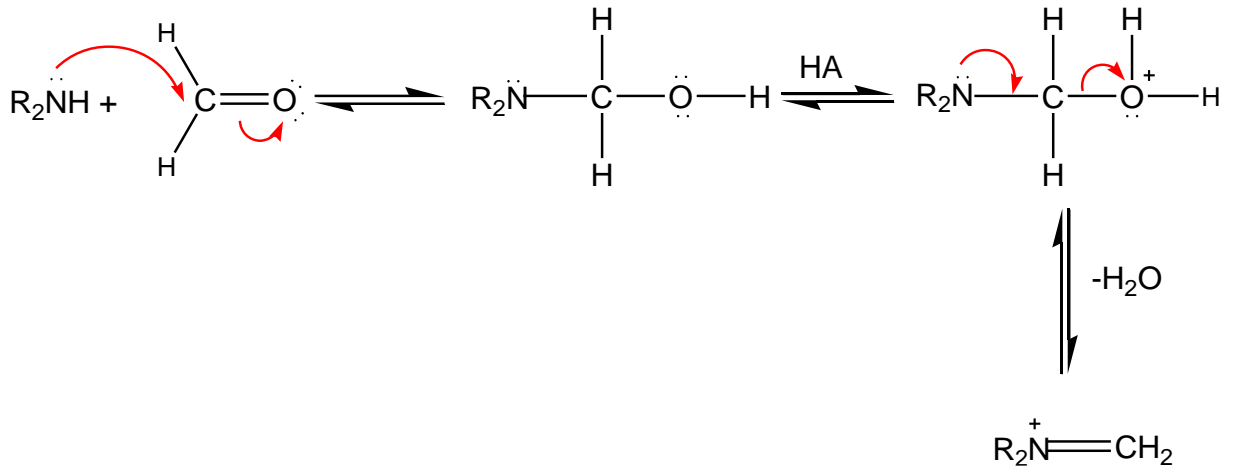
Reaktif ve uygulanan deneysel şartlara göre Mannich reaksiyonu farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleşebilir. Nötr veya asidik ortamda gerçekleşen reaksiyonlar için tepkime mekanizması aşağıda basamaklar halinde verilmiştir.

Mekanizma iki basamaktan meydana gelir (Solomons, 2002)

1. basamakta, iminyum katyonu oluşur.

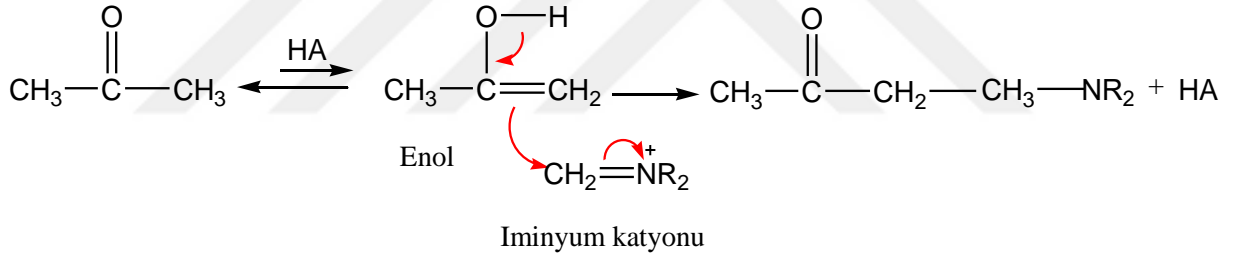
2. basamakta, Mannich bazı oluşumu gözlenir.

1.Basamak: Sekonder aminin aldehitle tepkimesinden yarı-aminal oluşur. Daha sonra yarı-aminal bir su molekülü kaybederek iminyum katyonu meydana getirir.



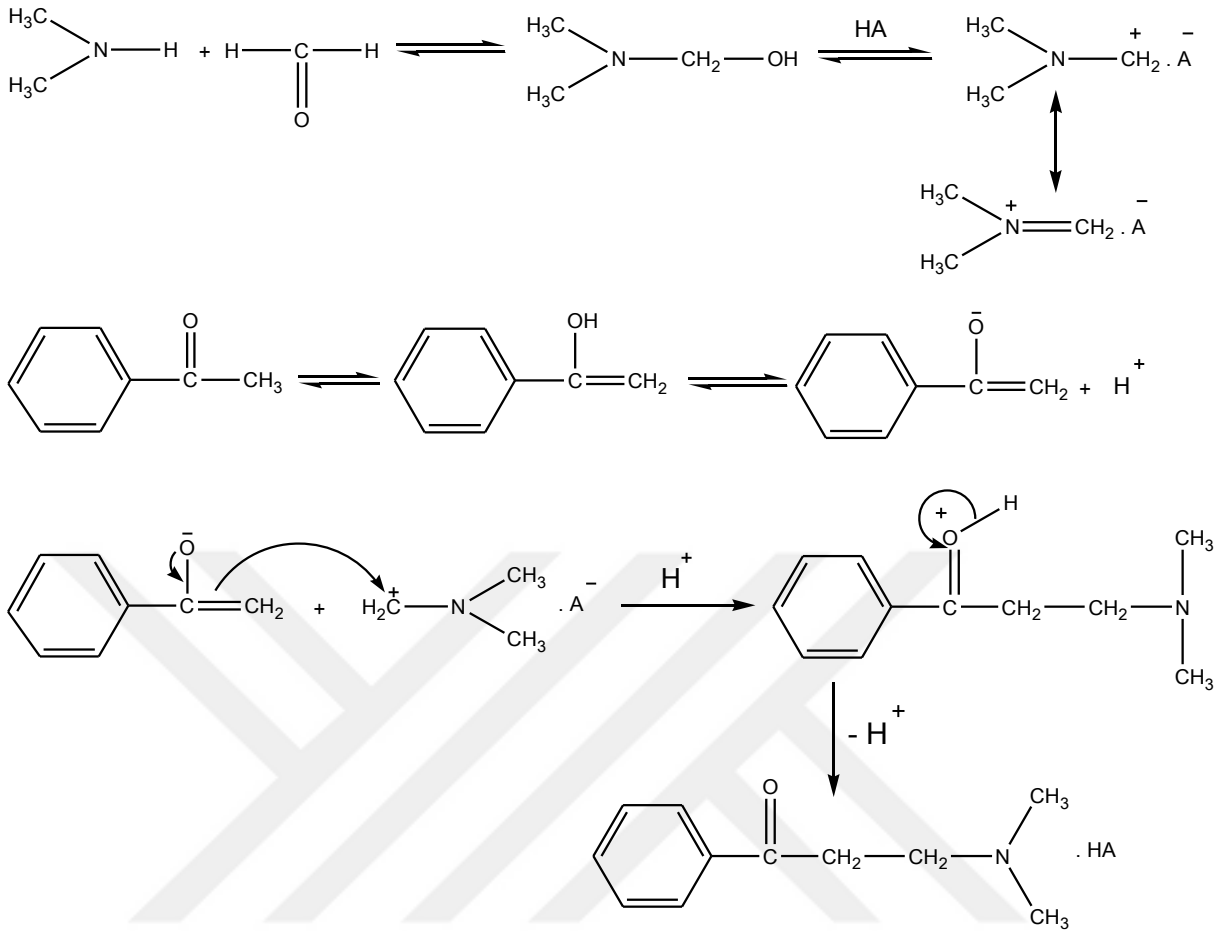
Şekil 2.12: İminyum katyonu oluşumu.

2.Basamak: Aktif hidrojen bileşiğinin enol şekli iminyum katyonuyla tepkimeye girerek bir β -aminokarbonil bileşiği (bir Mannich bazı) meydana getirir.



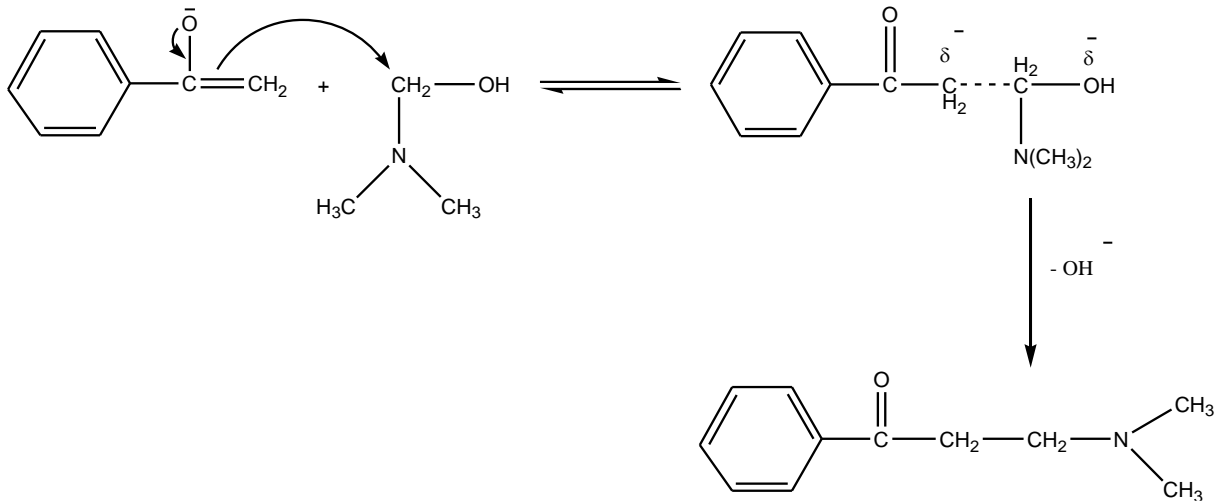
Şekil 2.13: Mannich bazı oluşum tepkimesi.

Mannich reaksiyonu asidik veya bazik koşullar altında gerçekleşebilir. Reaksiyon çeşitli çözücüler (alkol vb.) kullanılarak, oda koşullarında veya reflüks yapılarak gerçekleştirilebilir. Asidik ve bazik ortamda gerçekleşen reaksiyon, asetofenonun aminometilleme örneği ile aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 2.14: Asidik ortamda Mannich reaksiyonu.

Asidik ortamda gerçekleşen reaksiyonlarda aminin çoğunlukla tuz şeklinde bulunması sebebiyle reaksiyon iminyum iyonu üzerinden yürür. Bazik ortamda reaksiyon mekanizması, iminyum iyonu yerine sadece dimetilaminometanol ara ürünündeki hidroksilin ile oluşan asetofenon karbanyonuyla yer değiştirmesi olarak açıklanabilir. Bu reaksiyonun tepkime mekanizması $\text{S}_{\text{N}}2$ 'dir (Tramotini, 1988).



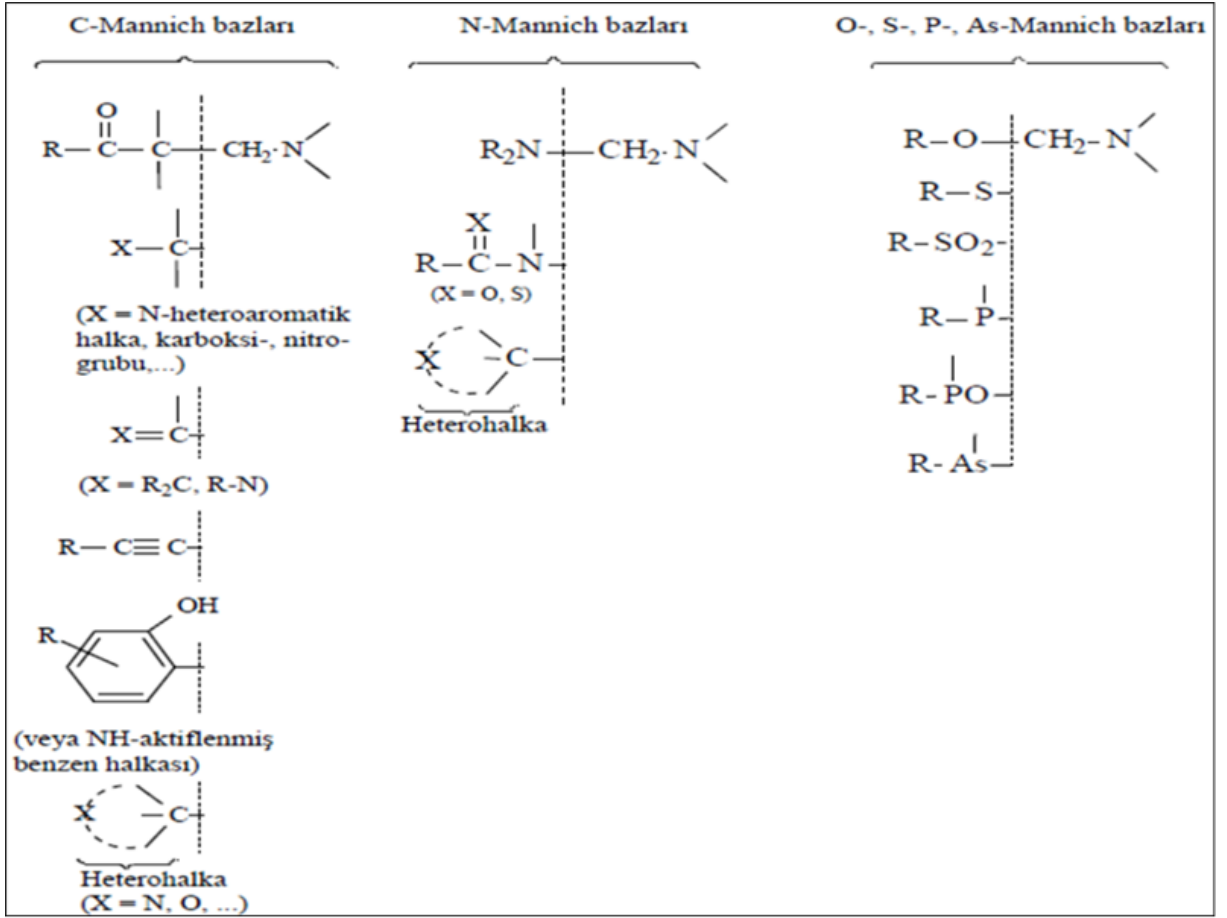
Şekil 2.15: Bazik ortamda Mannich reaksiyonu.

2.1.5. Mannich Reaksiyonu Bileşenleri

Mannich reaksiyonunun gerçekleşmesi için uygun reaksiyon ortamında bir substrat, aktif hidrojen içeren bir karbonil bileşiği ve N içeren amin türevi bir bileşiğe ihtiyaç vardır. Mannich bazı sentezinde, aktif hidrojen taşıyan bileşikler olarak ketonlar, aldehitler, asitler, esterler, fenoller, asetilenler, α -pikolinler, kinaldinler gibi bileşikler kullanılabilir.

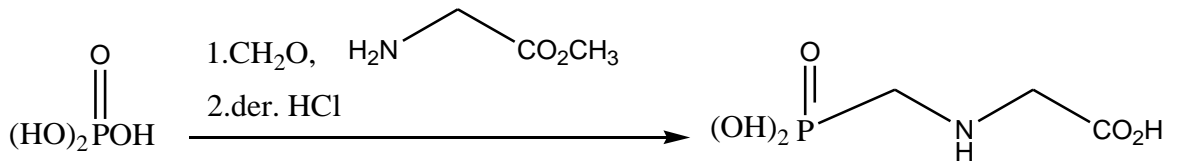
2.1.5.1. Substrat

Mannich reaksiyonunda elde edilmek istenen ürün için substrat seçimi oldukça önemli bir yere sahiptir. Mannich bazları aminometilleme yoluyla oluşturduğu atoma göre C-Mannich bazı, N-Mannich bazı, O-Mannich bazı gibi isimlerle adlandırılır. Bazı bilimsel kaynaklarda amino metilleme tepkimelerinin C-, N-, O-, S- gibi atomlar yoluyla meydana geldiği görülmektedir. Şekilde substrata bağlı olarak oluşan Mannich bazlarının sınıflandırılması gösterilmiştir (Ünlü, 2002)



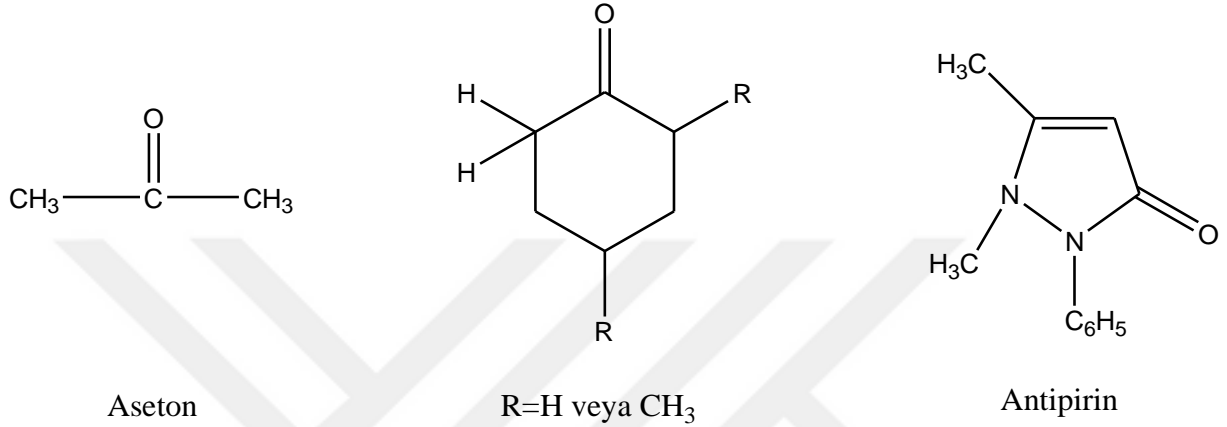
Şekil 2.16: Substrata bağlı olarak oluşan Mannich bazları sınıflandırılması.

Substrat aminometilleme için yeterince uygun olmadığında, reaksiyonun daha kolay gerçekleşmesi daha uygun bir substrat tercihiyle olur. Bu oldukça yaygın bir yöntemdir. Zararlı otları imha etmeye yarayan ve korozyonun önlenmesine yardımcı olan herbisidler Mannich bazlarına örnek olarak verilebilir. Bunlar alkil esterlerinin aminometillenmesi sonucu ester gruplarının asit hidrolizi ile meydana gelir.



Şekil 2.17: Ester grubunun asit hidrolizi.

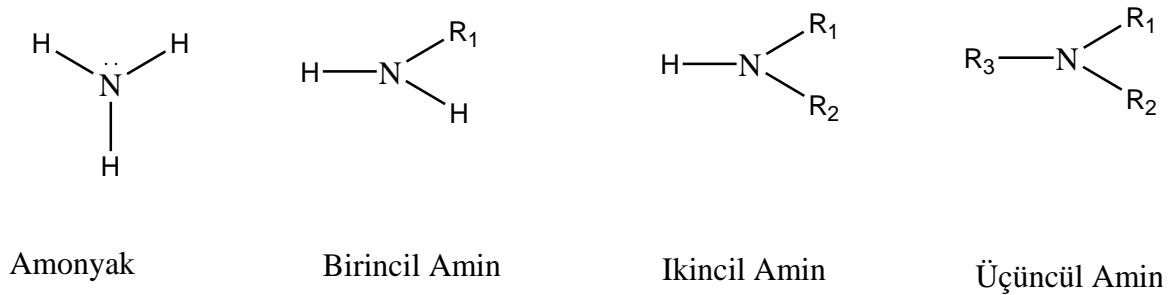
C- Mannich bazı ve N- Mannich bazlarının sınıflandırılması şekilde verilmiştir (Şekil 2.16). Yapılan deneysel çalışmalara bakıldığında daha çok C-Mannich bazlarının kullanıldığı söylenebilir. Bunlara örnek olarak ketonlar Mannich reaksiyonları için tercih edilen C-Mannich bazlarındandır. Doymuş ketonlar, doymamış α -ketonlar ve β -ketonlar, aromatik ketonlar reaksiyonlarda kullanılan substratlar arasındadır.



Şekil 2.18: C- Mannich bazları.

2.1.5.2. Amin

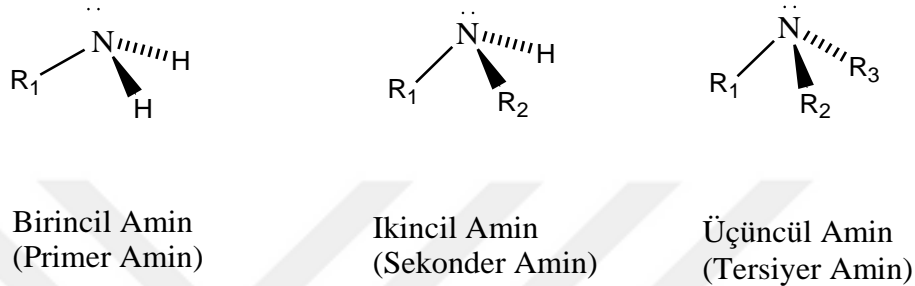
Aminler azot atomuna bir ya da daha fazla alkil veya aril grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir. Aminler, amonyağın organik türevleri olan zayıf bazlardır. Yapısal olarak amonyağa benzerler fakat bir veya daha fazla hidrojen atomu alkil veya aril gibi organik radikallerle yer değiştirmiştir (Solomons, 2002).



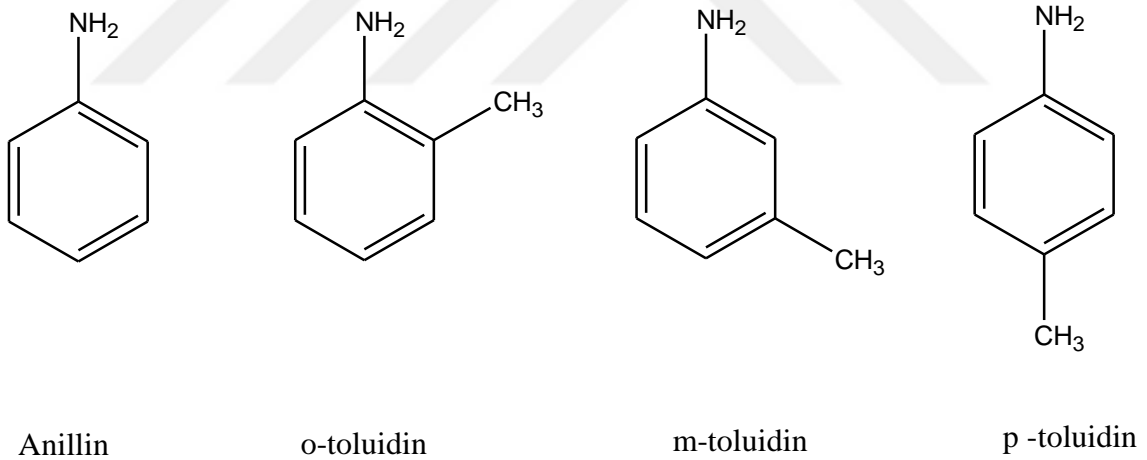
Şekil 2.19: Amonyak ve aminlerin yapısı.

İnsan metabolizmasında yer alan amino asitler, peptidler, proteinler, alkaloidler yapısında amin bulundurulur. Bu sebeple vücutta meydana gelen biyokimyasal olayların yani metabolik

faaliyetlerin gerçekleşmesinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca endüstride azo boyar maddelerin eldesinde aminler başlangıç reaktifi olarak görev alır. Tıpta tercih edilen aminopirin, aminacrine (antibakteriyel, antiseptik) gibi amin türevi bileşikler ilaç olarak kullanılır. İnsan vücudunda bulunan ve sempatik sinir sisteminin doğal uyarıcısından olan norepinefrin ve epinefrin (adrenalin) gibi hormonlar yine yapılarında amin ihtiva eder. Aminler alifatik aminler ve aromatik aminler olmak üzere iki grupta incelenir.



Şekil 2.20: Alifatik aminler.



Şekil 2.21: Aromatik aminler.

Mannich reaksiyonlarında birincil ve ikincil aminler kullanılır. Çok fazla olmasa da amonyak kullanımı da gözlenir (Blicke, 1942). Mannich reaksiyonu veren bazlar aşağıda tabloda sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.2: Mannich reaksiyonu veren bazı aminler.

Birincil Aminler	İkincil Aminler
Dibenzil amin	Fenil hidrazin
Dietil amin	Dimetil anilin
Dietanol amin	Etanol amin
Difenil amin	Naftil-1-amin
Morfolin	2,3-dimetil anilin

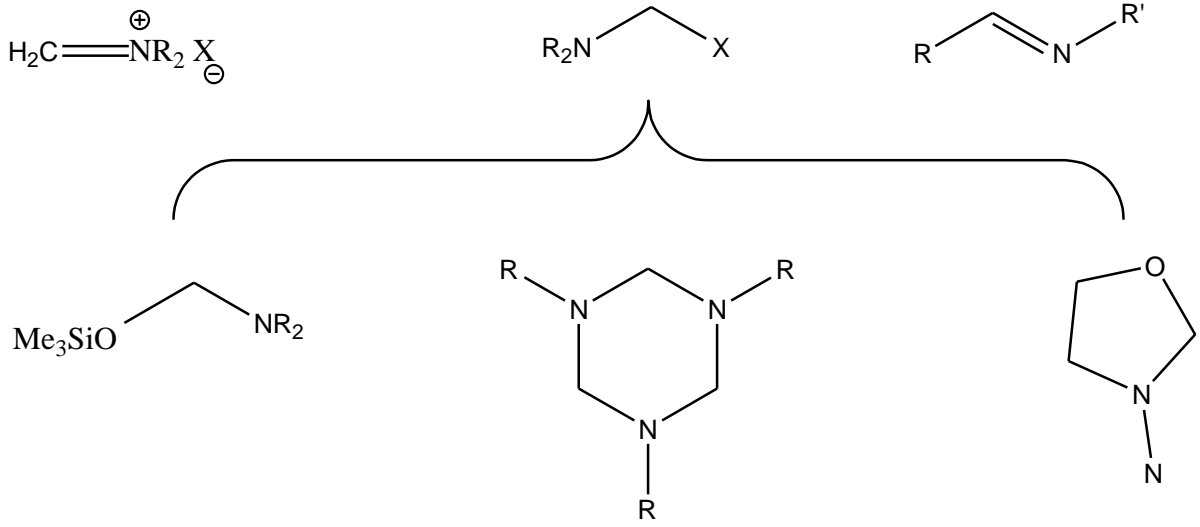
2.1.5.3. Aldehit

Karbonil grubuna bağlı halde bulunan bir hidrojen ve bir radikal taşıyan R -CHO yapısındaki bileşiklere aldehit olarak adlandırılır. Yapısında bulunan radikaller alifatik, sikloalifatik, aromatik yada heterosiklik yapıda olabilir. Aldehitler yapılarında karbonil grubunu bulundurduğundan ötürü birçok reaksiyonun gerçekleşmesine katkı sağlarlar. Ayrıca aldehitlerin yükseltgenmesiyle karboksilli asitleri elde ederken, indirgenme reaksiyonlarıyla da alkoller elde edilir. Aldehit örneklerinden olan formaldehit ve asetaldehit kolayca polimerleşerek büyük molekülleri oluştururlar.

Mannich tepkimelerinde genel olarak formaldehit tercih edilir. Amino alkilleme sentezi için aril aldehitler de kullanılabilir. Yapısında aktif hidrojen bileşiği taşıyan ketonların tercih edildiği bazı reaksiyonlarda moleküler arası amino alkilleme gerçekleşir ve halkalı türevler sentezlenebilir.

Formaldehit bazen metilen dihalojenürler CH_2XY ($X = Cl, I; Y = Cl, I$ ve $X \neq Y$) veya klorometileter (CH_3O-CH_2-Cl) gibi eter türevleri ile değiştirilebilir.

Genel olarak aminometilleme reaksiyonu önceden sentezlenmiş amino metilleme reaktifleri kullanılarak yapılır. Aşağıda bazı reaktifler örnek olarak verilmiştir.



Şekil 2.22: Bazı amino metilleme reaktifleri.

2.1.5.4. Keton

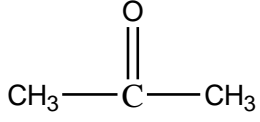
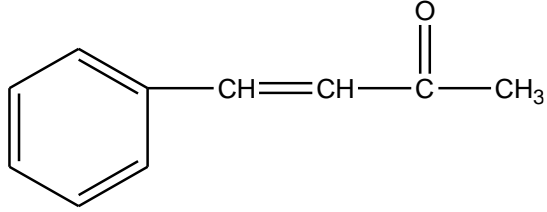
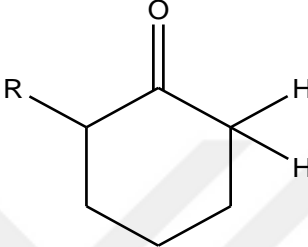
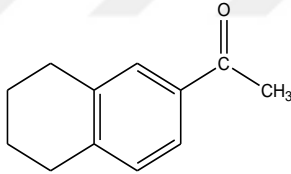
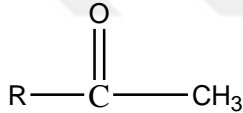
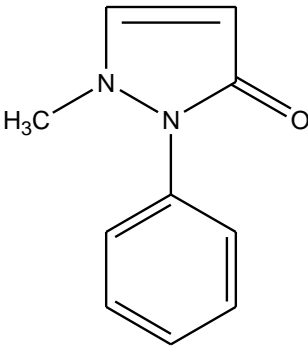
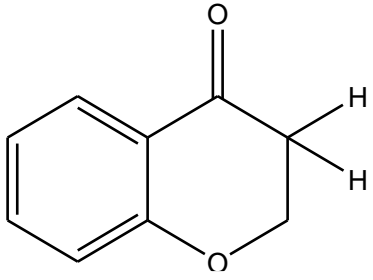
Karbonil grubuna bağlı olarak iki radikal taşıyan R-CO-R yapısındaki bileşiklere keton adı verilir. Karbonile bağlı radikaller, alifatik, sikloalifatik, aromatik yada heterosiklik yapıda olabilir.

Doymuş ketonlar, sikloalkanlar, β -doymamış ketonlar, alifatik ketonlar, aromatik ketonlar, heterosiklik ketonlar Mannich reaktifi olarak tepkime verir ve yüksek oranda verimler alınır (Blicke, 2942). Yapılan deneysel çalışmalarda bazı ketonların Mannich reaksiyonu vermediği gözlenmiştir. Aşağıdaki tabloda tepkimeye vermeyen bazı ketonlar örnek olarak verilmiştir.

Tablo 2.3: Mannich reaksiyonu vermeyen bazı ketonlar.

Mannich Reaksiyonu Vermeyen Bazı Ketonlar	
β -tetrolon	1-fenil-5-metilpirazolon-3
o-Aminoasetofenon	1-fenil-3-metilpirazolon-5
m-aminoasetofenon	Barbitürikasit

Tablo 2.4: Mannich reaksiyonunda aktif hidrojen taşıyan bazı ketonlar.

Alifatik Ketonlar	 <p>Aseton</p>	 <p>Fenil Süstitüye Vinil</p>
Sikloalkanonlar	 <p>R=H veya CH₃</p> <p>Sikloheksanon</p>	
Alifatik Aromatik Ketonlar	 <p>β-Asetotetrolin</p>	 <p>R=Fenil, Süstitüye Fenil, Naftil Asetofenon</p>
Heterosiklik Ketonlar	 <p>Antipirin</p>	 <p>Chromanon</p>

2.1.6. Mannich Bazlarının Kullanım Alanları

Mannich reaksiyonu ürünü olan Mannich bazları endüstrinin çeşitli alanlarında oldukça fazla kullanılmaktadır. Mannich bazları yeni makromoleküler bileşiklerin elde edilmesinde görev alan temel reaktiflerdendir. Petrol ürünlerinin üretimi, atıkların geri dönüşümü, ziraat ve ilaç gibi pek çok alanda yardımcı maddeler olarak kullanılırlar (Arslanbay, 2012)

2.1.6.1. Farmasötik Endüstri ve Böcek İlacı Ürünleri

Carl Mannich bu yüzyılın başında yaptığı farmasötik çalışmalarla kimyanın ilerlemesine olanak sağlamıştır. Ticari olarak kullanılması olası ilaçlar ile yapılan araştırma ve yayınlar Mannich bazlarının endüstri alanında kullanılabileceğini göstermiştir.

Tablo 2.5: Mannich bazlarının farmasötik endüstri ve böcek ilacı ürünlerinde kullanımı.

Tıbbi İlaçlar	Zirai İlaçlar
Antibiyotikler	Herbisitler
Antidepresant	İnsektisitler
Antikanser	Fungisitler
Antitümör	Büyüme düzenleyiciler
Antilemfoma	
Antipsikotik	
Antikoagülant	

2.1.6.2. Petrol Endüstrisi

Mannich bazları ham yağ çıkarılmasından en son ürünün üretimine kadar, petrol endüstrisinde yer alan süreçlerin hepsinde yardımcı madde ve katkı maddesi olarak kullanılır. Prosesin içerisinde yer alan akışkanlığın düzenlenmesi, parafinden ayrışma ve tuzun giderilmesi gibi işlemler Mannich bazları yardımıyla gerçekleşir.

Tablo 2.6: Mannich bazlarının petrol endüstrisinde kullanımı.

Petrol Endüstrisinde Mannich Bazları	
Petrol işleme	Filtreleme
Akışkanlığın düzenlenmesi	Parafin ayrıştırma
Tuzum giderilmesi	Demir sülfürler
Köpük önleyici ajanlar	Kirlilik önleyiciler

2.1.6.3. Makromoleküler Ürünlerin Elde Edilmesi

Yapıştırıcılar, kaplamalar, sabun plastikleri ve reçineler gibi makromoleküler sentetik materyaller elde edilirken yapılarında Mannich bazları kullanılır. Aynı zamanda antioksidan, katalizör veya hızlandırıcı olarak kullanılabilirler.

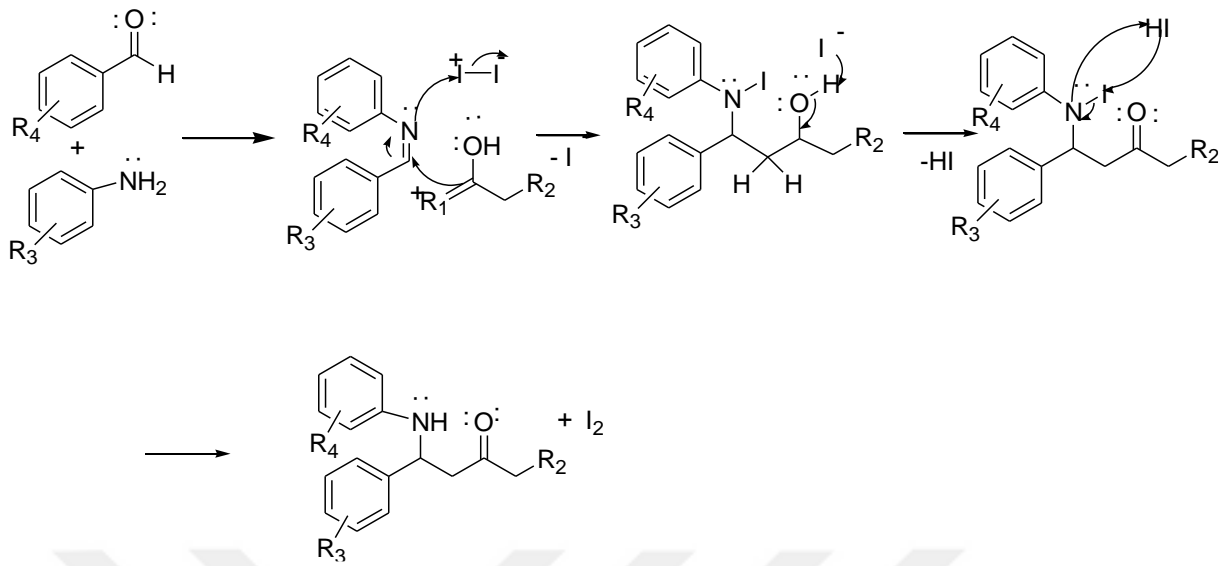
- Deri üretim tesislerinde fenolik Mannich bazları ajanları kullanılmaktadır.
- Tekstil boyalarının üretiminde kullanılmaktadır.
- Kağıt endüstrisinde tutunma, ayırma, filtreleme, kurutma proseslerinde ve boyutlandırma ve güçlendirme işlemlerinde kullanılır.
- Alev dayanıklı sert köpükler ve formülasyonlarının, epoksi kaplamaların, reçinelerin, polimerin üretiminde kullanılır.

2.2. ÇALIŞMADA UYGULANAN MANNİCH REAKSİYONU YÖNTEMİ

Tez çalışmamızda sentezlenmesi hedeflenen Mannich bazlarını en iyi verimle elde etmek için birçok katalizör denenmiştir ve en iyi verimin I_2 katalizörlüğünde gerçekleştiği tespit edilmiştir (Gang ve diğ. 2011).

Literatür verilerine göre belirlenen (Gang ve diğ. 2011), keton, amin, aldehit ve I_2 mol oranları ve reaksiyon süreleri değiştirilerek bir çok deney yapılmış ve literatürden farklı en iyi sonucun alındığı reaksiyon şartları analiz edilmiştir.

β -amino keton bileşiklerinin I_2 katalizörlüğünde Mannich reaksiyonu için öngörülen mekanizma aşağıda verilmiştir:



Şekil 2.23: β -amino keton bileşiklerinin Mannich reaksiyonu için öngörülen mekanizma.

2.3. ANTIOKSİDANLAR

Son yıllarda endüstrinin gelişmesi ile ortaya çıkan olumsuz çevre koşulları, doğru olmayan beslenme şekilleri ve kontrolsüz yaşam stili gibi alışkanlıklar birçok hastalığın sayılarında artışa sebep olmuştur. Bu hastalıkların başında kanser ve şeker hastalığı gibi rahatsızlıklar vardır. Ortaya çıkan bu rahatsızlıkların önlenmesinde ve hastalığın tedavisinde son yıllarda antioksidanların önemi dikkat çekicidir. Ateroskleroz (damar sertliği), artroz, artrit gibi romatizmal rahatsızlıklar, yaşlılık, nörolojik hastalıkların önlenmesinde ve tedavi edilmesinde antioksidanların etkili olduğu yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır (Ratnam ve ark., 2006). Çeşitli hastalıklara neden olarak gösterilen serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) vücuda zararını engelleyici etkileri Thomas ve ark. (2010) tarafından açıklanmıştır. İnsan vücut metabolizmasında kendiliğinden üretilen antioksidanların önleyici etkilerinin sınırlı olması sebebiyle, ortaya çıkan reaktif oksijen türlerini oluşumunun metabolizmada bulunan antioksidan kapasitesinden fazla olması halinde oksidatif stres durumu ortaya çıkar. Bu sebeple gıdalarla dışardan temin edilen antioksidanlar vücutta kanser ve kalp hastalıklarının önlenmesinde ve yaşlanmayı geciktirmede önemli bir role sahiptir. Bol miktarda antioksidan içeren vitamin C, vitamin E ve β -karoten gibi bileşenleri ihtiva eden meyveler büyük önem taşımaktadır.

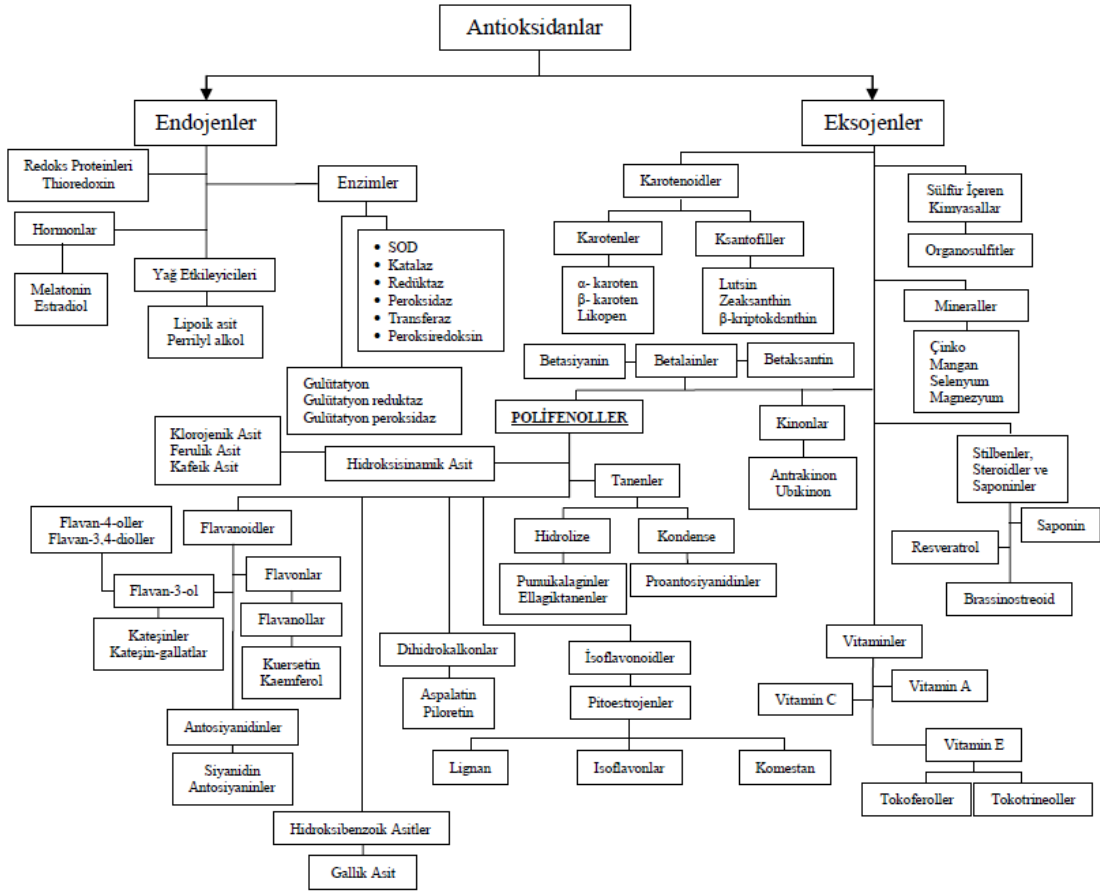
2.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, hücre duvarı ve hücre yapılarında yer alan protein, lipid, protein ve DNA'ya zarar vererek onların yapı ve işleyişini bozarlar. Antioksidanların etki ettiği serbest radikaller vücut metabolizmasında yer aldığı gibi; kirli hava, sigara dumanı, radyasyon, herbisit, bozulmuş ve tarihi geçmiş gıdalarda da yer alır. Serbest radikaller vücut hücrelerine saldırarak onları tahrip eder ve ilk atağın gerçekleşmesiyle birlikte yeni bir serbest radikal oluşur ve daha sonra kontrolsüz bir şekilde zincirleme reaksiyon başlar (Floyd, 1990; Uğuzlar, 2009).

Serbest radikal oluşumunu etkileyen birçok faktör vardır. Vücutta hastalık sırasında meydana gelen enfeksiyonlar, virüsler, aşırı stres, yağ metabolizması sırasında meydana gelen toksik maddeler bu oluşumu etkileyen sebeplerdendir. Ayrıca radyasyona maruz kalmak, ağır metaller, ultraviyole ışınlar, sigara dumanı, kimyasal maddelerle temas, herbisitler gibi çevresel etmenler de serbest radikal oluşumunu tetikler. Vücut metabolizmasında yer alan ve koruyucu etki gösteren antioksidanlar, serbest radikal üretimini önlemede yetersiz kalırsa hücrelerde tahribat meydana gelir. Vücutta serbest radikal miktarındaki artışlar kronik yorgunluk ve halsizlik gibi etkilere sebep olur. Bu sebeple insan, vücutta serbest radikallerin olumsuz etkilerini önlemek için fonksiyonel gıdalar ya da metabolik faaliyetleri düzenleyici radikallerle vücuttaki olumsuz etkilerini en aza indirilebilir. Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu önler ve var olan serbest radikalleri etkisiz hale getirici özelliktedir (Baykal ve ark., 2002). Polifenolik yapı özelliği gösteren antioksidanlar bitkilerde, meyvelerde, sebzelerde bulunur. Ayrıca mikroorganizmalarda, mantarlarda ve hayvansal dokularda da bulunmaktadır. Tokoferoller, flavonoidler, karotenoidler ve askorbik asit en önemli antioksidanlardandır (Yanishlieva, 2001; Hudson, 1990; Shahidi, 2000).

2.3.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

Doğal yapılı antioksidanlar organizma tarafından üretilen (endojen) ve dışardan besinlerle temin edilen (ekzojen) olmak üzere iki sınıfta incelenir. Ancak yaş ilerledikçe organizma tarafından sentezlenen doğal antioksidan miktarında azalmalar görülür. Birçok besin maddesi içerisinde ekzojen antioksidan ihtiva eder (Kasnak ve Palamutoğlu, 2014). Besin kaynaklı antioksidanlardan polifenol bileşenler en yaygın olanlardır. Diğer besin kaynaklı antioksidanlar vitaminler, karotenoidler, organosülfür bileşenleri ve mineraller olarak gruplandırılır. Şekilde antioksidanların sınıflandırılması verilmiştir (Okan ve diğ. 2011).



Şekil 2.24: Antioksidan bileşenlerinin sınıflandırılması.

2.3.3. Antioksidanların Analiz Yöntemleri

Antioksidan varlığı ve miktarının analizi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Tercih edilen analiz tekniklerinde çoğunlukla, antioksidan aktivite (AOA) reaksiyon kinetiği oranı ile bağlantılı ölçüm yapılırken, antioksidan kapasite (AOK) reaksiyon termodinamiği ile ölçülebilir. Bu yöntemler canlı dışı ve canlı içi endojen ve ekzojen olarak gruplandırılmış olabilir. Ancak en kapsamlı sınıflandırma olarak hidrojen atomu transfer (HAT) temelli ve elektron transfer (ET) temelli analiz yöntemleri olarak söylenebilir. Hidrojen atomu transfer temelli yöntemlerde azo bileşiklerin bozulması ile meydana gelen peroksil radikalleri sebebiyle, antioksidan ve substrat arasında geçen rekabetçi reaksiyonlardır. Elektron transfer temelli yöntemler antioksidanın indirgenme yeteneğini renk değişimi ile gözlemleyen ve ölçen yöntemdir. Hidrojen atomu transfer reaksiyonları çözücü ve pH değerlerinden kısmi olarak bağımsız ve çok kısa sürede gerçekleşir. Elektron transfer reaksiyonları çözücü ve pH değerlerine bağlı olur ve daha yavaş şekilde gerçekleşir.

2.3.3.1. Difenil-1-pikrihidrazil (DPPH) Radikal Süpürme Kapasite Yöntemi

İlk defa 1995 yılında Brand-Williams ve çalışma arkadaşları DPPH radikal söndürücü kapasite yöntemini geliştirmişlerdir. 1998 yılında Sanchez ve arkadaşları tarafından değiştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. Ticari olarak elde edilen DPPH (2,2-difenil-1- pikrihidrazil) stabil organik nitrojen radikalidir. Doğal ürünlerin antioksidan kapasitesini belirlemede DPPH radikal süpürme kapasite yöntemi çok sık tercih edilir. Bu yöntemde antioksidan tarafından DPPH serbest radikale proton transferi reaksiyonu 517 nm’de absorbansın azalmasına sebep olur. Bu süreç görünür bölgede (visible) spektrofotometre ile absorbans sabitlenene kadar takip edilmesine yöntemi esasına dayanır (Albayrak, 2010). DPPH radikali metanolik bir çözeltilde okside formunda yaklaşık 520 nm de maksimum absorbans değerine sahip bir kimyasaldır. DPPH yöntemi kolay, hızlı ve çok fazla numunenin radikal süpürme aktivitesini gözlemlemek için oldukça kullanışlıdır. Bu yöntemin kullanımında ışık, oksijen ve kirlilik önemli parametreler olup, kullanımını sınırlandırabilir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. MALZEMELER

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.

MADDE ADI	FİRMA ADI
Sodyum Bikarbonat	Merck
Sodyum Sülfat	Merck
<i>p</i> -Anisidin	Merck
Etanol	Merck
Polietilen glikol (PEG)	Sigma
Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)	Merck
TCT	Merck
I ₂	Merck
Bi(NO ₃) ₃	Sigma
Diklormetan	Teknik
Hekzan	Teknik
Etil Asetat	Teknik
Trietilamin	Merck
Silika Jel 60 (0.040-0.063 mm)	Merck
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck
Moleculer Sieves	Acros Organik

Tablo 3.2: Kullanılan cihazlar ve yardımcı gereçler.

CİHAZ ADI	KULLANIM ALANI
UV Lamba	İnce tabaka kartları üzerindeki noktaların görünür hale getirilmesinde faydalanıldı.
Heidolph Döner Buharlaştırıcı Sistemi	Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında kullanıldı.
Buchi Melting Point B-540 Erime Noktası Cihazı	Elde edilen maddelerin erime noktalarının tayininde İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'ndaki bu cihaz kullanılmıştır.
Bruker Vertex 70 FT-IR spektrofotometresi	Sentezlenen bileşiklerin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda bulunan bu cihazdan alınmıştır.
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 (CDCl ₃) tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak alındı. Bahsi geçen analizler İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı'nda yapılmıştır.
GC-MS, Shimadzu QP2010Plus	Sentezlenen bileşiklerin kütle (MS) spektrumları İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda bulunan bu cihazdan alınmıştır.
Merck, 60F254 Silika Jel Tabaka	İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.

3.2. BETA AMİNO KETON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

β – amino keton bileşiklerinin sentezi, başlangıç maddeleri olarak seçilen uygun ketonlar ile amin ve aldehitin reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu reaksiyon oda koşullarında, seçilen katalizörler (I_2 ve $Bi(NO_3)_3$ gibi) ve çözücüler kullanılarak tek kap içerisinde gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. I_2 Katalizörü İle Elde Edilen β - aminoketon Bileşiklerinin Sentezi

- 2.2 mmol aromatik keton
- 2.0 mmol aromatik aldehit
- 2.0 mmol aromatik amin
- %10 mol I_2 (katalizör olarak)
- 3 mL Etanol
- 10 mL $NaHCO_3$ solüsyonu (doymuş)
- 2:3 Aseton/Etanol

Tek boyunlu yuvarlak dipli bir balonda keton, aldehit ve amin etanol içerisinde çözünür. Daha sonra içerisine molecular sieve eklenerek oda koşullarında yaklaşık beş dakika karıştırılır. Katalizör olarak kullanacağımız I_2 (iyot) yavaş yavaş ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 24-48 saat karıştırılır. Tamamlanan reaksiyona doymuş $NaHCO_3$ (10 mL) yavaş bir şekilde eklenir. Karışım 10 dakika karıştıktan sonra süzülerek, çökelti etanol ile yıkanır. Elde edilen katıya 2:3 aseton/etanol karışımı ile kristalizasyon işlemi yapılmıştır.

Kristalizasyon işlemi sonucu elde edilen β -amino keton bileşikleri GC-MS ile kontrol edilmiş ve yeterince saf olmayan ürünler için kolon kromatografisi uygulanmıştır. Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Et_3N içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

3.2.2. $Bi(NO_3)_3$ Katalizörü ile Elde Edilen β - aminoketon Bileşiklerinin Sentezi

- 2.2 mmol aromatik keton
- 2.0 mmol aromatik aldehit
- 2.0 mmol aromatik amin
- %10 mol $Bi(NO_3)_3$ (katalizör olarak)
- 2 mL Etanol
- 10 mL $NaHCO_3$ solüsyonu (doymuş)

- Na₂SO₄
- 12 mL CH₂Cl₂ (diklormetan)

Tek boyunlu yuvarlak dipli bir balonda keton, aldehit ve amin etanol içerisinde çözünür. Daha sonra içerisine moleküler sieve eklenerek oda koşullarında yaklaşık beş dakika karıştırılır. Daha sonra katalizör olarak kullanacağımız Bi(NO₃)₃ yavaş yavaş ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 24-48 saat karıştırılır. Tamamlanan reaksiyona doymuş NaHCO₃ (10 mL) yavaş bir şekilde eklenir. Bu işlem sonrasında su ve organik faz meydana gelir. Ortamdaki organik fazı ayırmak üzere karışım ayırma hunisine alınır. Organik faz sıcak CH₂Cl₂ ile (3 kez) yıkanır, Na₂SO₄ ile kurutulur. Çözücüsü olan diklormetan evaporatörde uzaklaştırılır.

Elde edilen β-amino keton bileşikler GC-MS ile kontrol edilerek içerisindeki safsızlık oranına bakılmıştır. Bu bulgulara göre kolon kromatografisi uygulanarak safsızlıklarından arındırılmıştır. Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Et₃N içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

3.2.3. SDS Katalizörü İle Elde Edilen β- aminoketon Bileşiklerinin Sentezi

- 2.5 mmol aromatik keton
- 2.0 mmol aromatik aldehit
- 2.0 mmol aromatik amin
- % 5 SDS (2 mL su içerisinde solüsyon halinde)
- 4 mL H₂O
- 12 mL CH₂Cl₂ (diklormetan)
- Na₂SO₄

Tek boyunlu yuvarlak dipli bir balona keton, aldehit ve amin alınır. Balon içerisine moleküler sieve eklenerek karıştırılmaya başlanır. Daha sonra katalizör olarak hazırlanmış olan SDS solüsyonu yavaş yavaş ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Tamamlanan reaksiyon 4 mL H₂O ile yıkanır. DCM eklenerek su ve organik faz ayırma hunisi yardımıyla birbirinden ayrılır. Elde edilen organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur. Çözücüsü olan diklormetan evaporatörde uzaklaştırılır.

Elde edilen β -amino keton bileşigi GC-MS ile kontrol edilerek içerisindeki safsızlık oranına bakılmıştır. Elde edilen bulgular sonucu, uygun bir yürütücü faz ile kolon kromatografisi uygulanmıştır.

3.2.4. TCT+PEG Katalizörü ile Elde Edilen β - aminoketon Bileşiklerinin Sentezi

- 2.2 mmol aromatik keton
- 2.0 mmol aromatik aldehit
- 2.0 mmol aromatik amin
- 0.027 mmol TCT
- 3 mL PEG
- EtOH

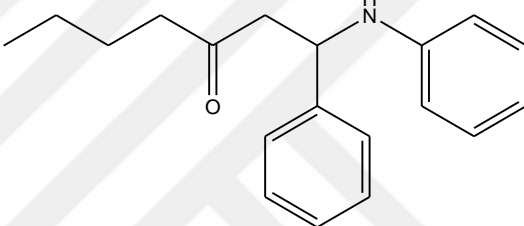
Tek boyunlu yuvarlak dipli bir balonda keton, aldehit ve amin 3 mL PEG içerisinde çözünerek karıştırılmaya başlanır. Katalizör olan TCT reaksiyon balonuna ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Tamamlanan reaksiyon GC-MS ile kontrol edilerek saflaştırma işlemine geçilir. EtOH ile kristalizasyon işlemi uygulanır.

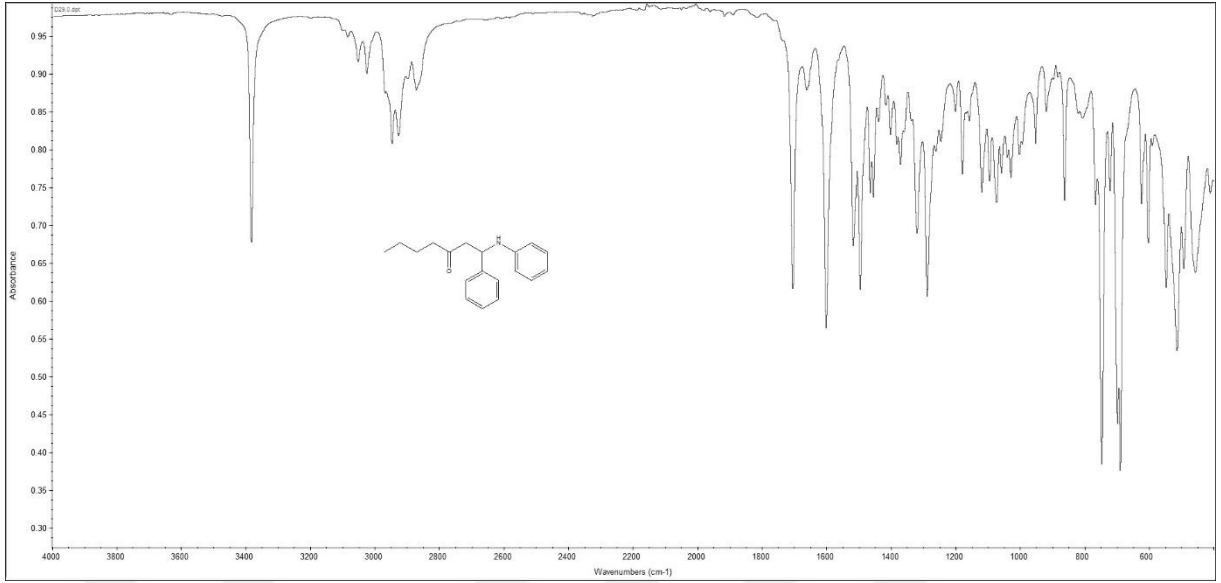
4. BULGULAR

4.1. SENTEZLENEN BETA AMİNO KETON BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ

4.1.1. 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on (4a)

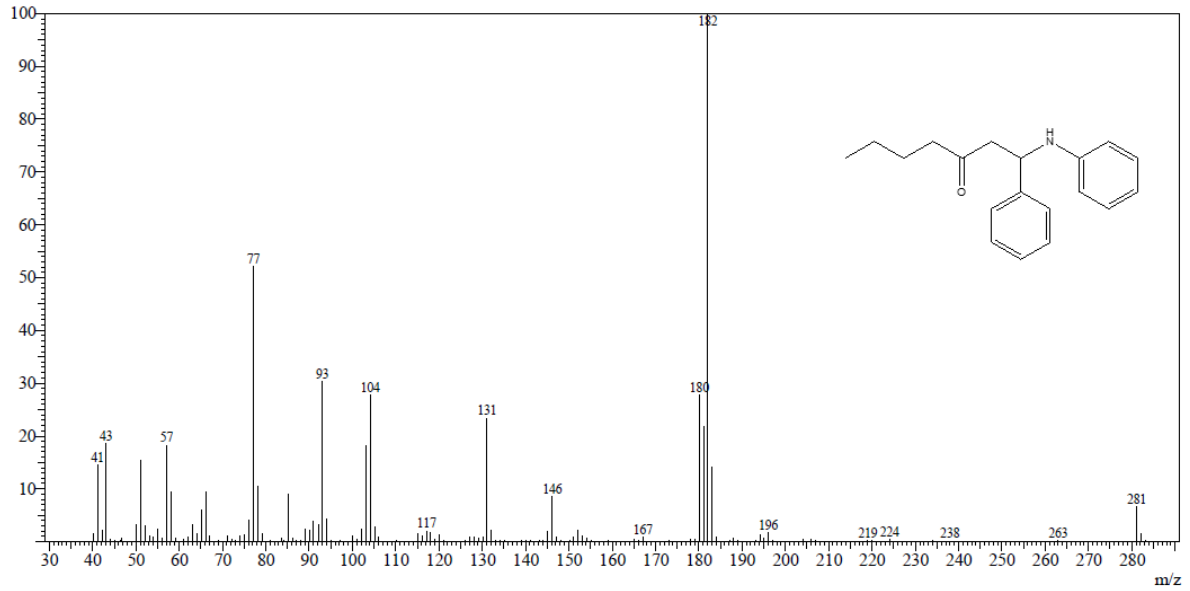
Tablo 4.1: 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on.

Bileşğin Adı	1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{23}NO$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	281
Katalizör	$Bi(NO_3)_3$
Erime noktası(°C)	165,9-167,3
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	49
Yürütücü Faz	Hekzan-Aseton (8:1)
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 81.10, H: 8.24, N: 4.98
Bulunan	C: 81.12, H: 8.21, N: 4.95



Şekil 4.1: 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on' un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3395 (-NH), 3050, 3018, 2941, 2920, 1652(-CO), 1198 (C-N), 1265, 725, 671.

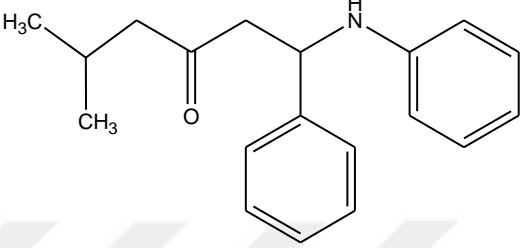


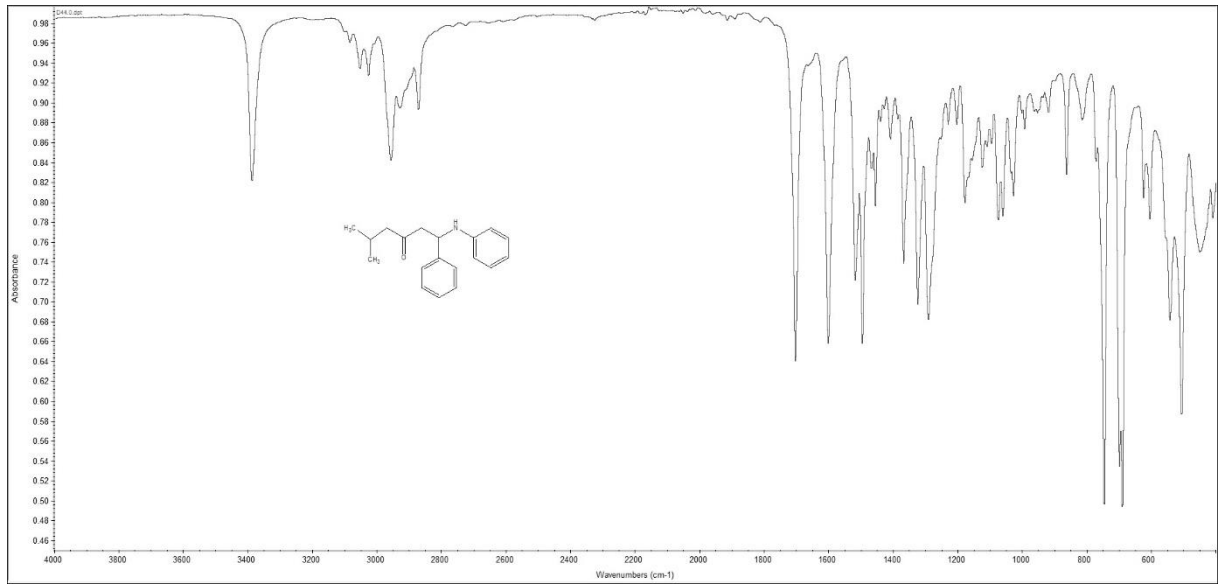
Şekil 4.2: 1-fenil-1-fenilamino-heptan-3-on' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 57, 77, 93, 104, 131, 146, 167, 182, 196, 219, 224, 238, 263, 281 (M^+).

4.1.2. 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on (4b)

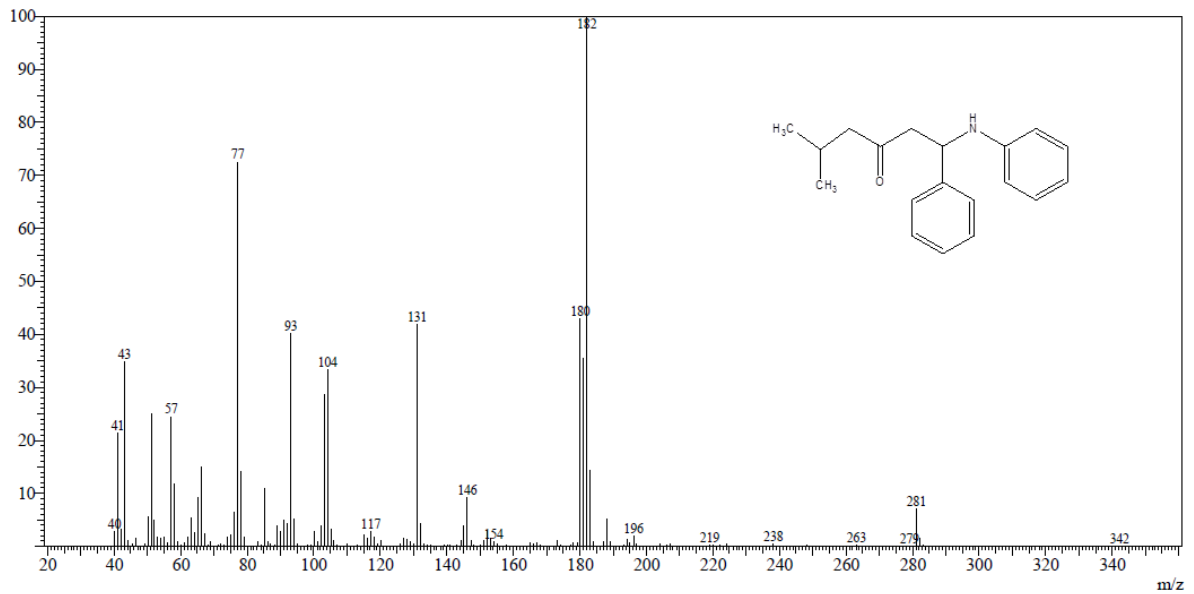
Tablo 4.2: 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on.

Bileşğin Adı	5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₉ H ₂₃ NO
Mol Tartısı (g·mol⁻¹)	281
Katalizör	I ₂
Erime noktası(°C)	150,5- 152
Fiziksel Hali	Turuncu-Sarı kristal
Verim (%)	52
Saflaştırma	Etanol ile kristallendirme
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 81.10, H: 8.24, N: 4.98
Bulunan	C: 81.09, H: 8.26, N: 4.96



Şekil 4.3: 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on' un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3390 (-NH), 3050, 3015, 2936, 2910, 1655(-CO), 1195 (C-N), 1270, 725, 665.

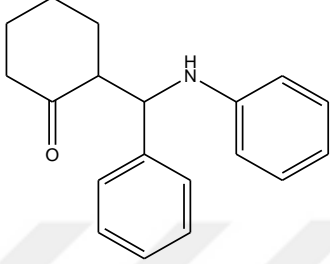


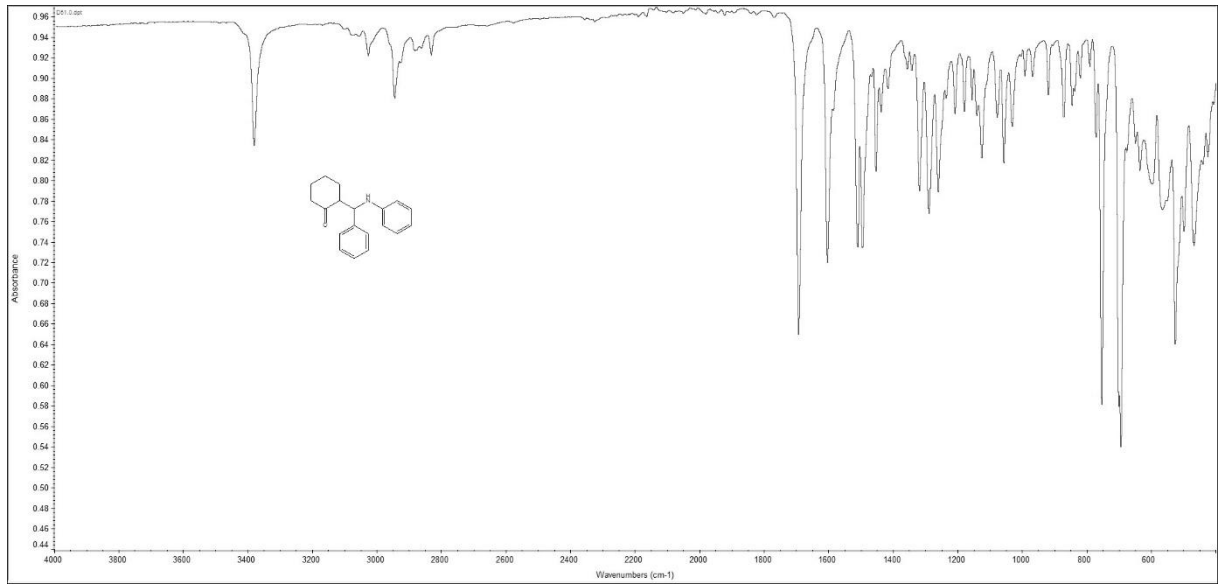
Şekil 4.4: 5-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 57, 77, 93, 104, 117, 131, 146, 154, 182, 196, 219, 238, 263, 281 (M^+).

4.1.3. 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon (4c)

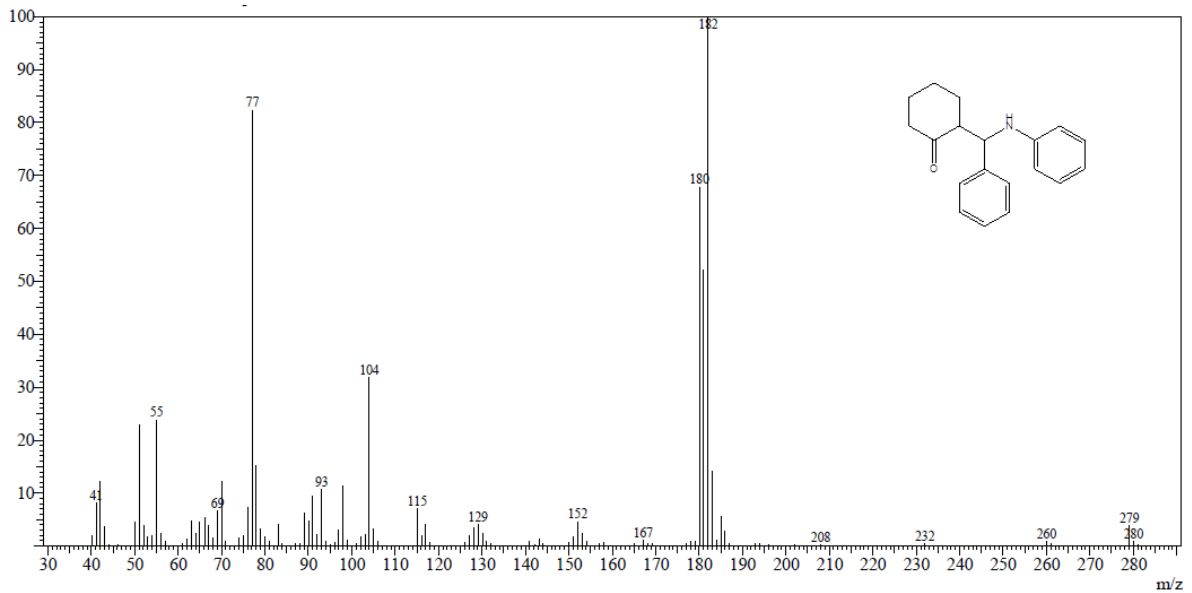
Tablo 4.3: 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon.

Bileşğin Adı	2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₉ H ₂₁ NO
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	279
Katalizör	Sodyumdodesilsülfat (SDS)
Erime Noktası (°C)	191,2-192,7
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	65
Saflaştırma	Etanol ile kristallendirme
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 81.68, H: 7.58, N: 5.01
Bulunan	C: 81.64, H: 7.60, N: 4.96



Şekil 4.5: 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon' un IR spektrumu.

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

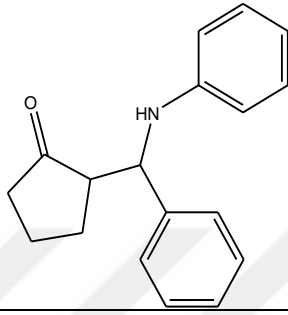


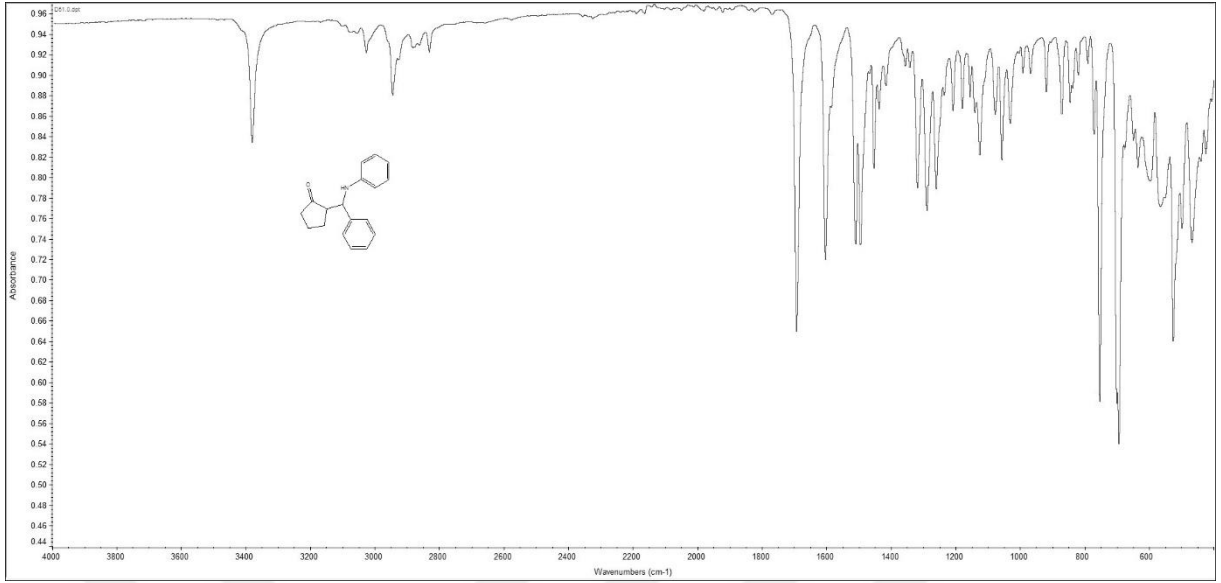
Şekil 4.6: 2-(fenil-fenilamino-metil)-sikloheksanon' un GC-MS spektrumu.

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

4.1.4. 2-(fenil-feniamino-metil)-siklopentanon (4d)

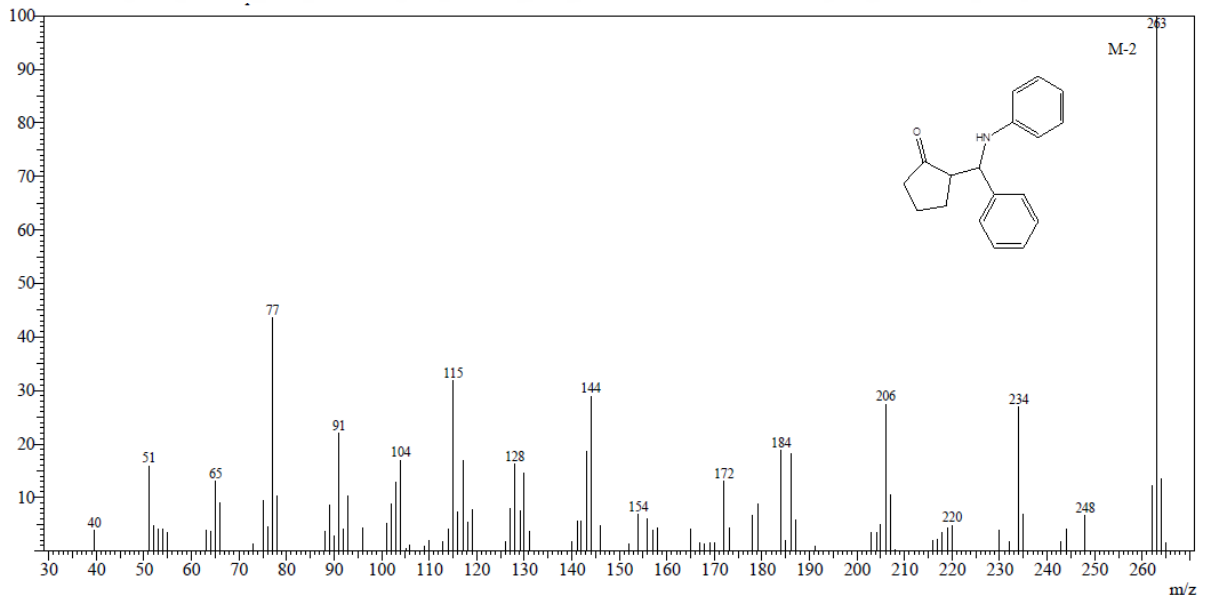
Tablo 4.4: 2-(fenil-feniamino-metil)-siklopentanon.

Bileşğin Adı	2-(fenil-feniamino-metil)-siklopentanon
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₈ H ₁₉ NO
Mol Tartısı (g·mol⁻¹)	265
Katalizör	Polietilen glikol (PEG)+TCT
Erime Noktası (°C)	184,6- 185,2
Fiziksel Hali	Kahverengi kristal
Verim (%)	63
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 4.7: 2-(fenil-feniamino-metil)-siklopentanon' un IR spektrumu.

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

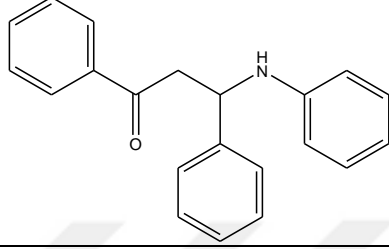


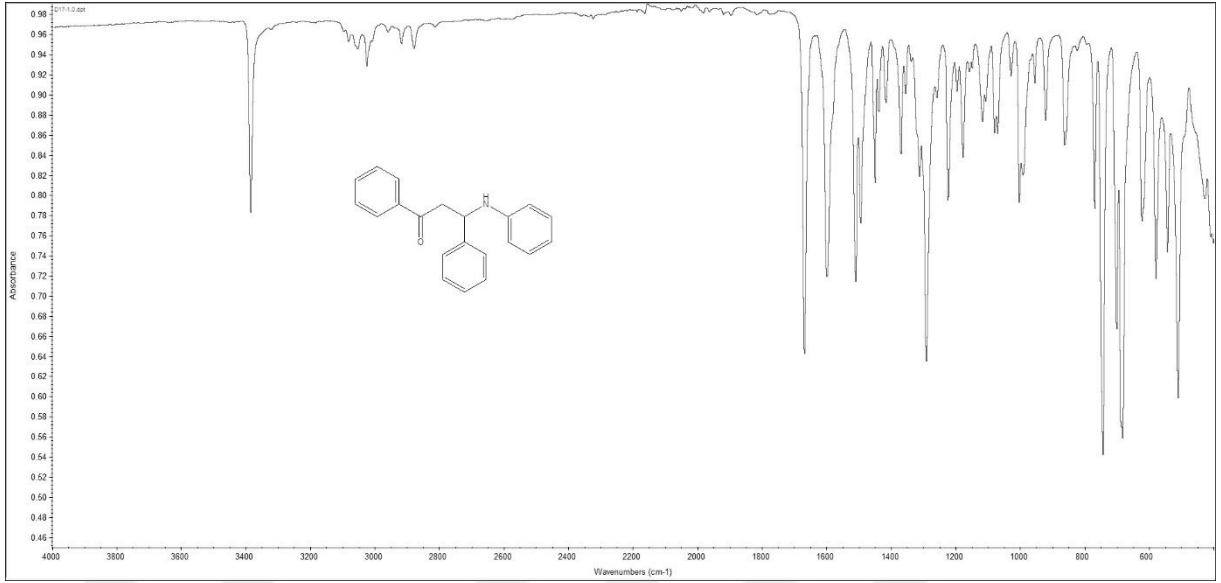
Şekil 4.8: 2-(fenil-feniamino-metil)-siklopentanon' un GC-MS spektrumu.

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

4.1.5. 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-on (4e)

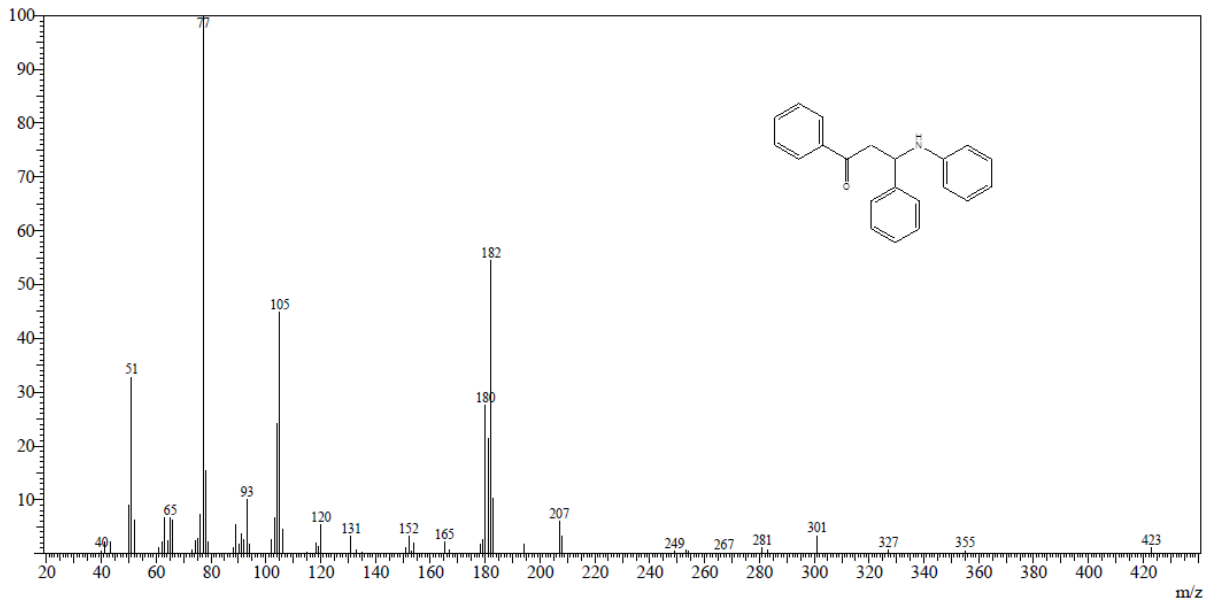
Tablo 4.5: 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-on.

Bileşğin Adı	1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{19}NO$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	301
Katalizör	$Bi(NO_3)_3$
Erime Noktası (°C)	214,1- 215,8
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Verim (%)	45
Saflaştırma	Etanol ile kristallendirme
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 83.69, H: 6.35, N: 4.65
Bulunan	C: 83.71, H: 6.32, N: 4.60



Şekil 4.9: 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-on'un IR spektrumu.

IR (cm⁻¹): 3390 (-NH), 3050, 3015, 2985, 2900, 1670 (-CO), 1170 (C-N), 1265, 715, 670.

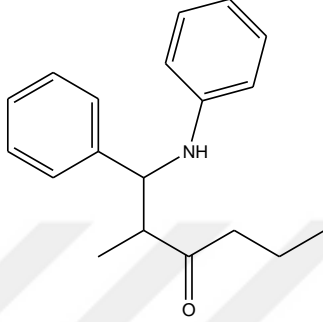


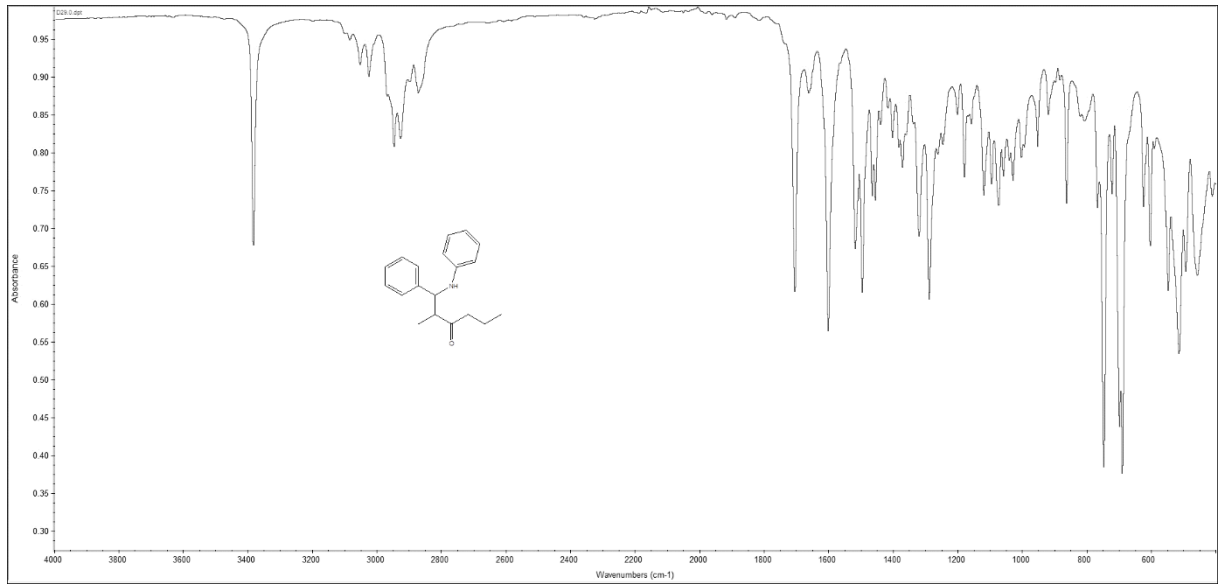
Şekil 4.10: 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-on'un GC-MS spektrumu.

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

4.1.6. 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on (4f)

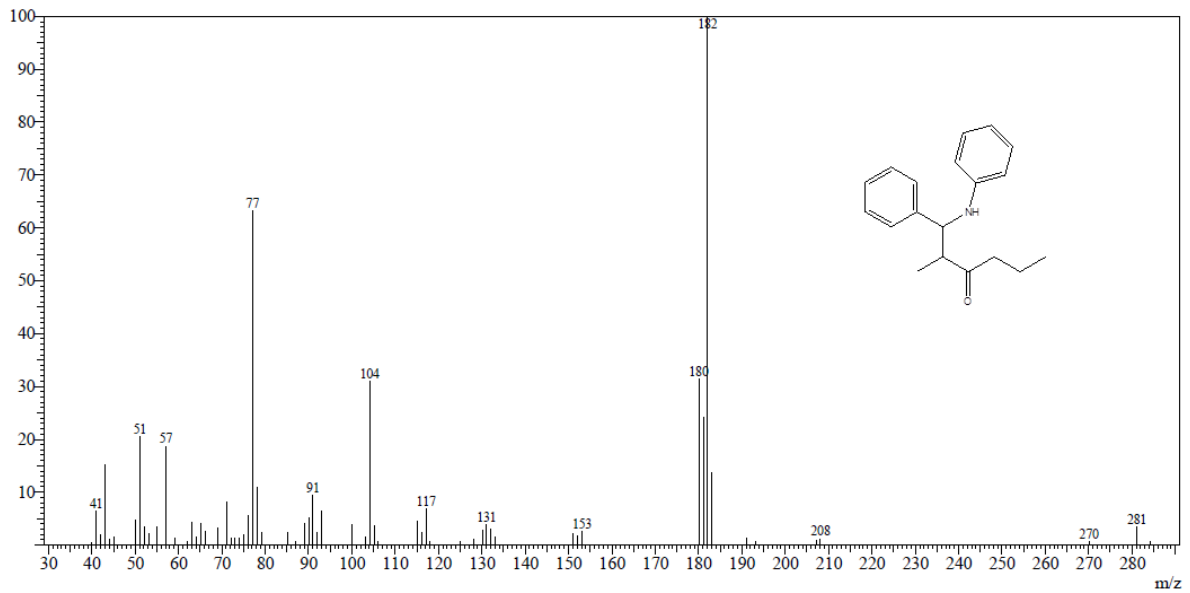
Tablo 4.6: 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on.

Bileşğin Adı	2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{23}NO$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	281
Katalizör	Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)
Fiziksel Hali	Yağımsı Açık Sarı
Verim (%)	51
Yürütücü Faz	Hekzan-Aseton (8:1)
Anti/syn	66:34
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 81.10, H: 8.24, N: 4.98
Bulunan	C: 81.08, H: 8.26, N: 4.50



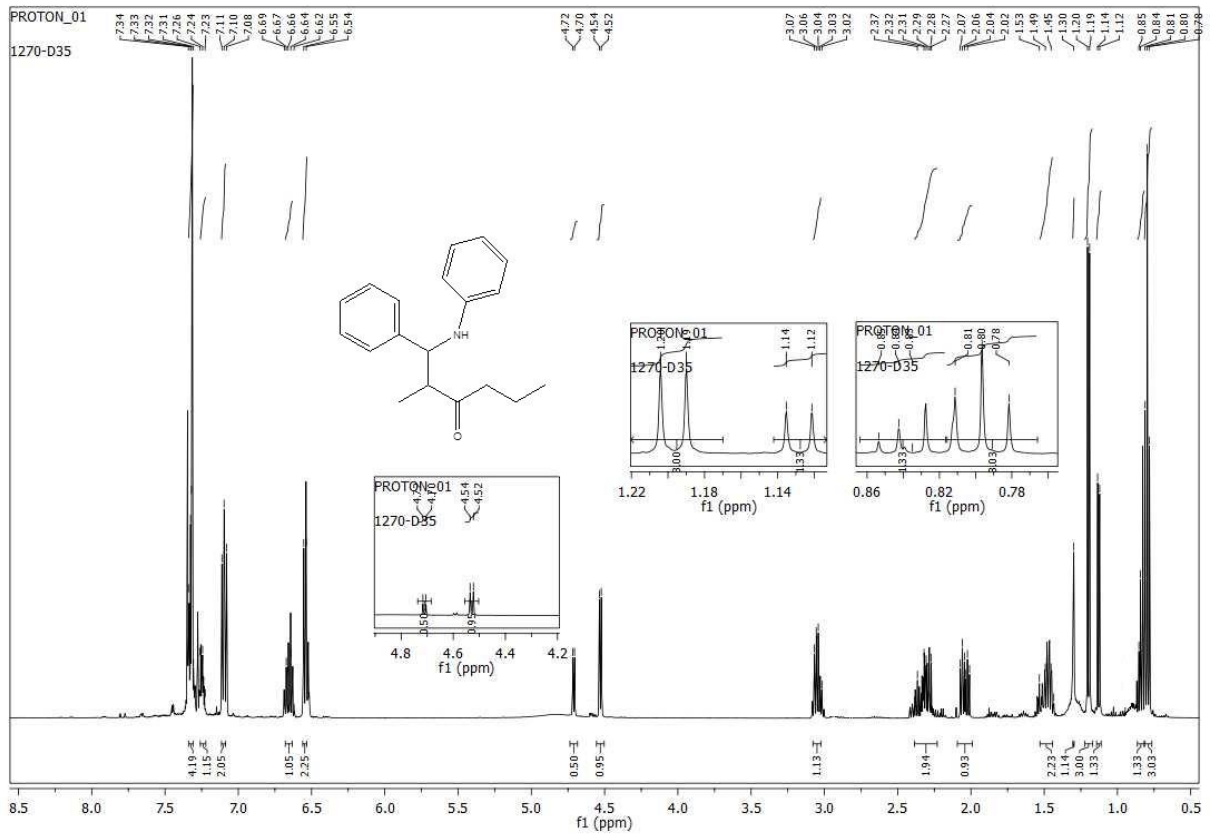
Şekil 4.11: 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on' un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3382 (-NH), 3051, 3022, 2944, 2920, 1696(-CO), 1177 (C-N), 1275, 745, 691.



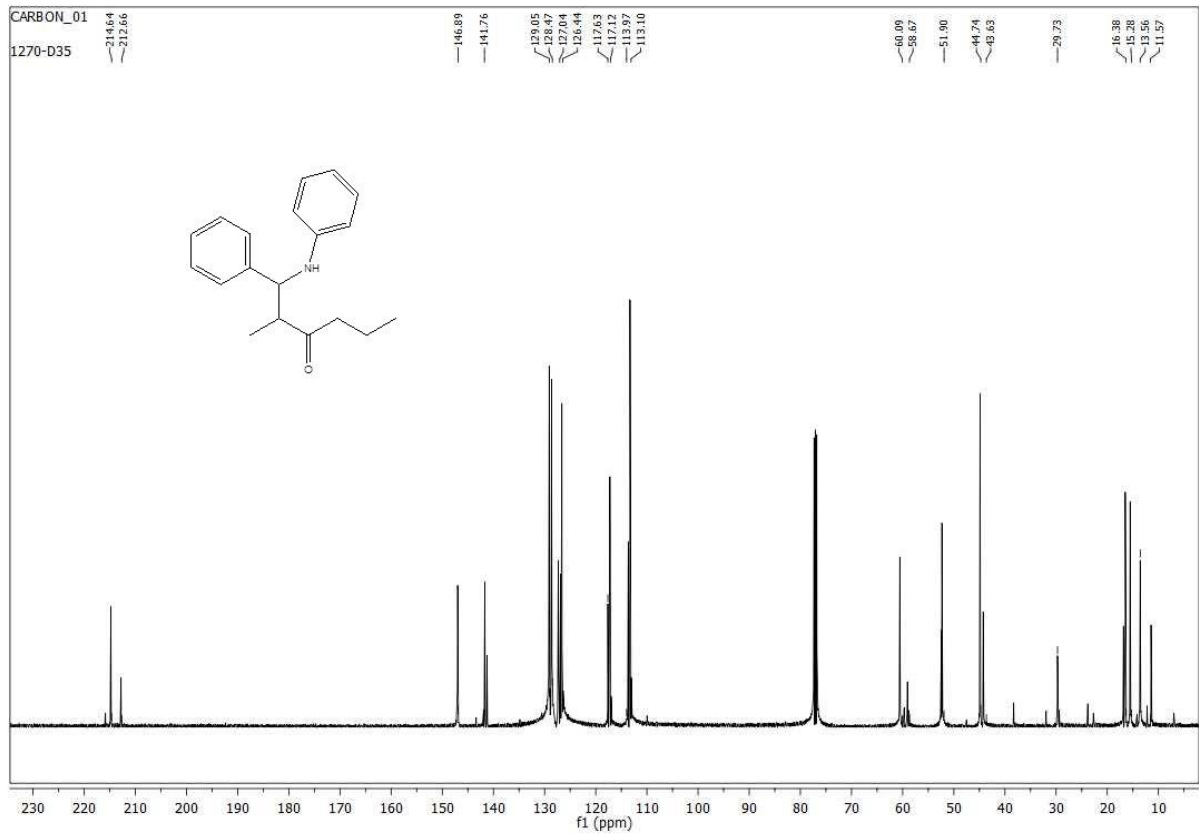
Şekil 4.12: 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on'un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 51, 57, 77, 91, 104, 117, 131, 153, 182, 208, 270, 281 (M^+).



Şekil 4.13: 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on'un ^1H - NMR spektrumu.

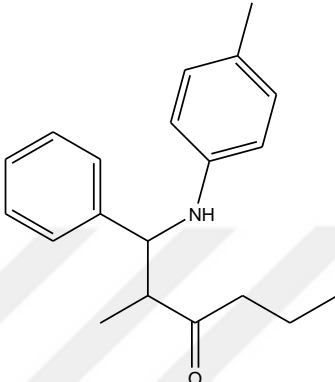
^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 0.81 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, $-\text{CH}_3$), 0.84* (1.33H, t, $J = 5.6$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.13* (1.33H, d, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.20 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.30 (1H, s, $-\text{NH}$), 1.43-1.53 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.01* (0.93H, m, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.30 (2H, m, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.07 (1H, m, $-\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}-$), 4.53 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, $-\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}-$), 4.71* (0.50H, d, $J = 5.8$ Hz, $-\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}-$), 6.55 (2H, m, $-\text{CH}-$), 6.67 (1H, m, $-\text{CH}-$), 7.10 (2H, m, $-\text{CH}-$), 7.24 (1H, m, $-\text{CH}-$), 7.31-7.34 (4H, m, $-\text{CH}-$).

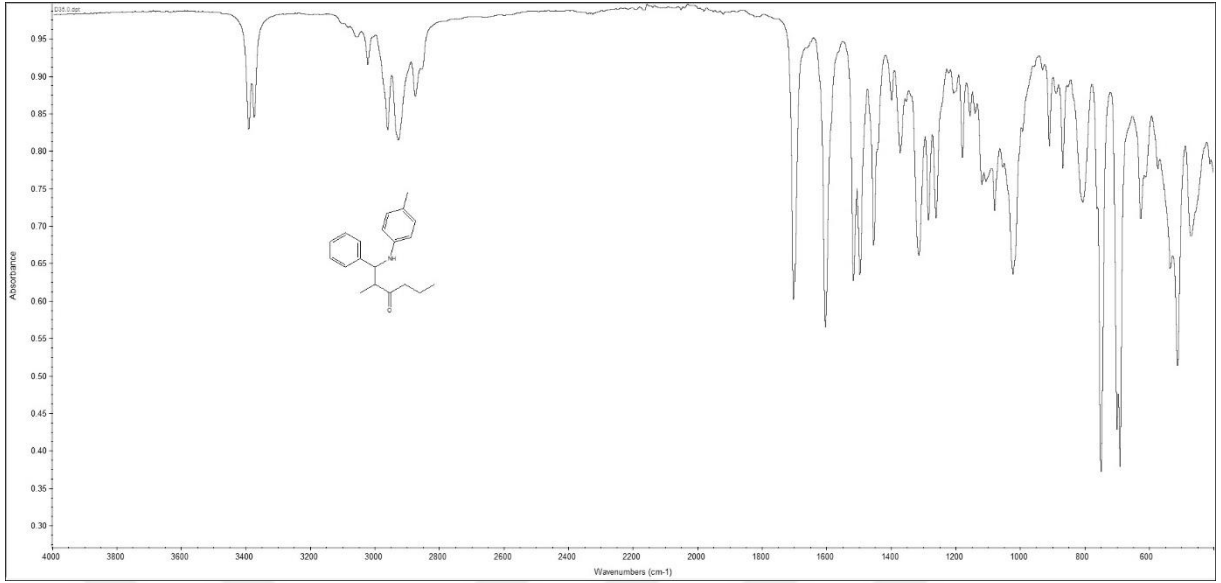


Şekil 4.14: 2-metil-1-fenil-1-fenilamino-hekzan-3-on'un ^{13}C - NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 11.57* (CH_3 -), 13.56 (CH_3 -), 15.28* (CH_3 -), 15.38 (CH_3 -), 29.73 ($-\text{CH}_2-$), 43.63* ($-\text{COCH}_2-$), 44.74 ($-\text{COCH}_2-$), 52.90 ($-\text{CHCO}-$), 58.67* ($-\text{CHNH}-$), 60.09 ($-\text{CHNH}-$), 113.10 (2xarom.-CH-), 113.97 (2xarom.-CH-), 117.12 (arom.-CH-), 126.44 (arom.-CH-), 127.04 (arom.-CH-), 128.47 (arom.-CH-), 129.05 (2xarom.-CH-), 141.76 (arom.-CH-), 146.89 (arom.-CH-), 212.66* ($-\text{C}=\text{O}$), 214.64 ($-\text{C}=\text{O}$).

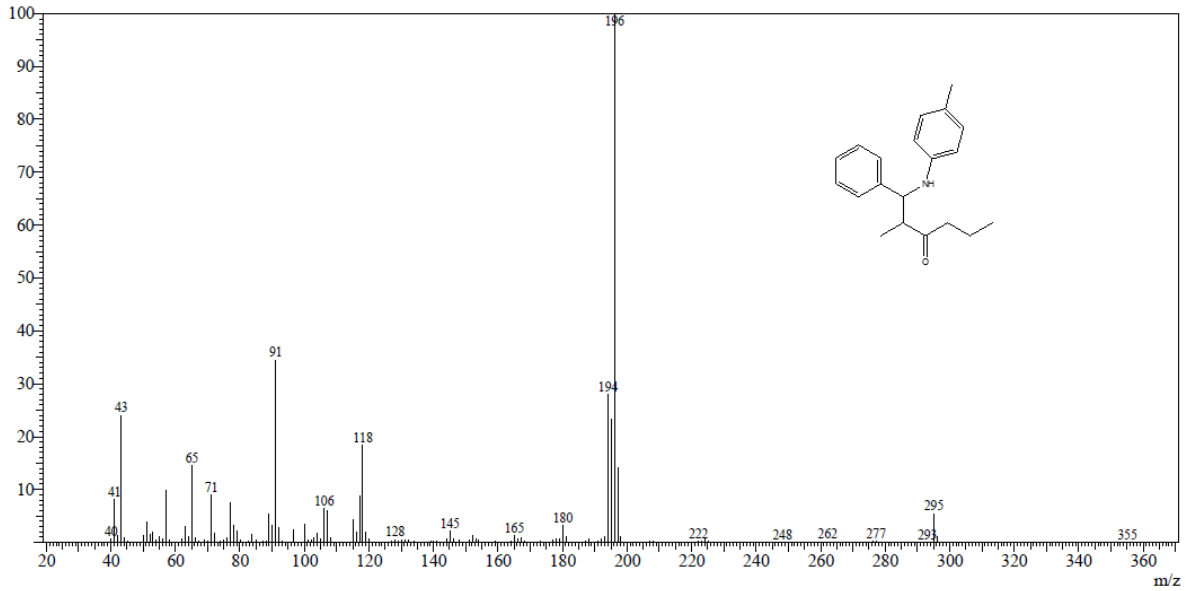
4.1.7. 2-metil-1-fenil-1-*p*-tolilamino-hekzan-3-on (4h)Tablo 4.7: 2-metil-1-fenil-1-*p*-tolilamino-hekzan-3-on.

Bileşğin Adı	2-metil-1-fenil-1- <i>p</i> -tolilamino-hekzan-3-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₀ H ₂₅ NO
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	295
Katalizör	I ₂
Fiziksel Hali	Turuncu Yağimsı
Verim (%)	64
Yürütücü Faz	Hekzan-Etil Asetat (15:1) %10 Et ₃ N
Anti/syn	66:34
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 81.31, H: 8.53, N: 4.74
Bulunan	C: 81.28, H: 8.55, N: 4.70



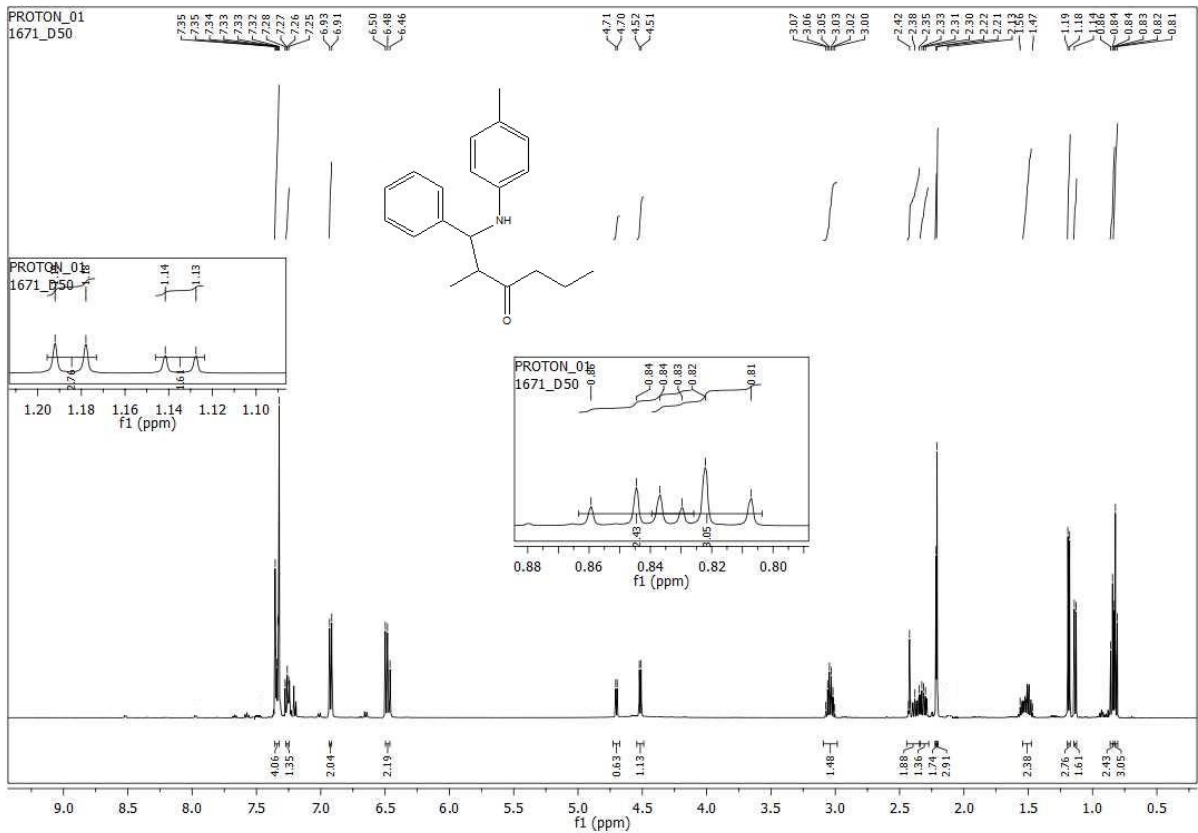
Şekil 4.15: 2-metil-1-fenil-1-*p*-tolilamino-hekzan-3-on'un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3395 (-NH), 3050, 2985, 2920, 2900, 1690(-CO), 1170 (C-N), 1295, 750, 680.



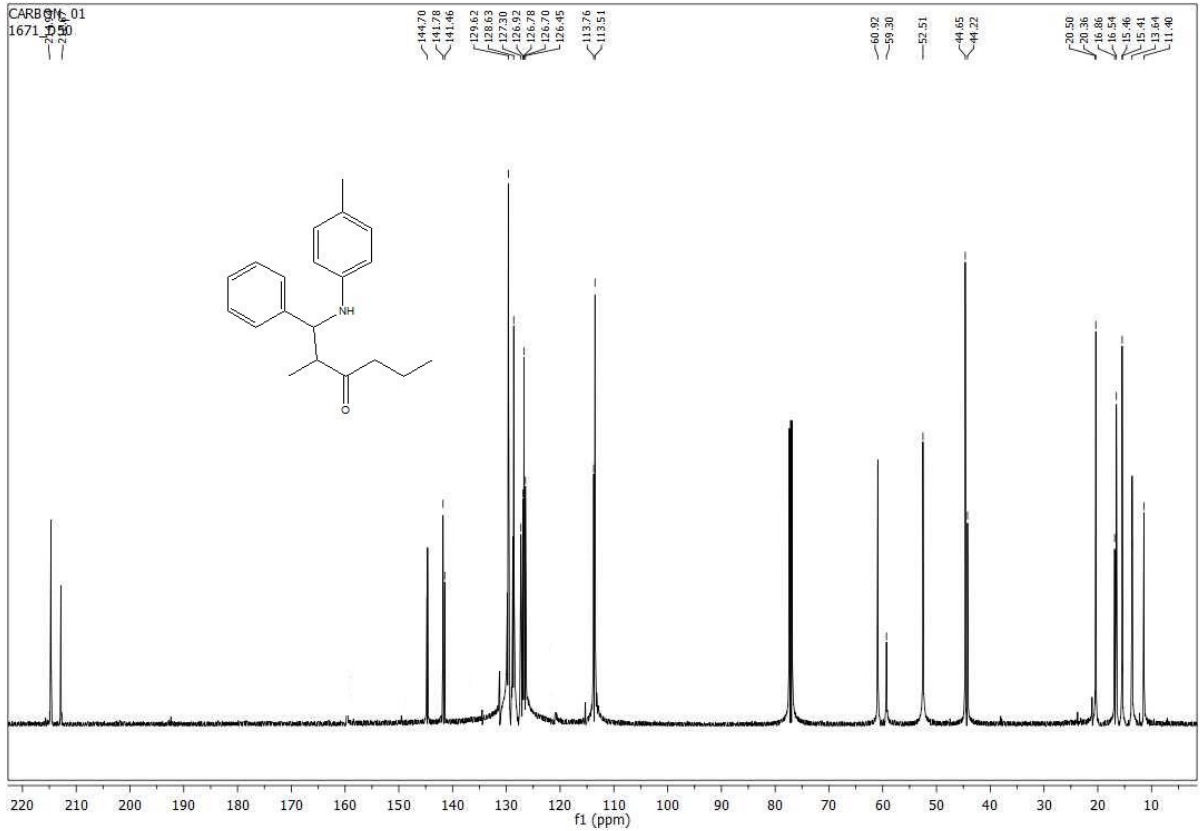
Şekil 4.16: 2-metil-1-fenil-1-*p*-tolilamino-hekzan-3-on'un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 43, 65, 71, 91, 106, 118, 128, 145, 165, 180, 196, 222, 248, 262, 277, 295 (M^+).



Şekil 4.17: 2-metil-1-fenil-1-*p*-tolilamino-hekzan-3-on'un ¹H- NMR spektrumu.

¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃, δ / ppm): 0.82 (3H, t, J= 5.6 Hz, -CH₃), 0.84* (3H, t, J= 7.4 Hz, -CH₃), 1.13 (3H, d, J= 7.0 Hz, -CH₃), 1.18* (3H, d, J= 7.1 Hz, -CH₃), 1.52 (2H, m, -CH₂-CH₃), 2.21 (3H, s, -CH₃), 2.23* (3H, s, -CH₃), 2.31* (2H, m, -CH₂-CH₃), 2.43(2H, t, J= 7.3 Hz, -CO-CH₂-CH₂-), 3.05 (1H, m, -CO-CH₂-CH₂-NH-), 4.52 (1H, d, J=6.7 Hz, CH₂-CH₂-NH-), 4.70* (1H, d, J= 5.8 Hz, CH₂-CH₂-NH-), 6.48 (2H, m -CH-), 6.93 (2H, d, J= 8.4 Hz, -CH-), 7.27 (1H, m, -CH-), 7.33-7.35 (4H, m, -CH-).

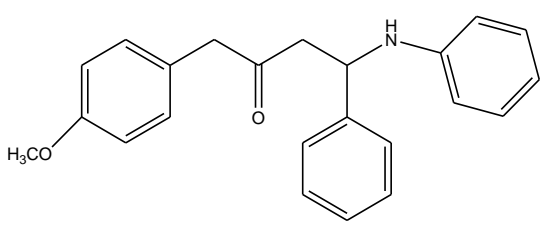


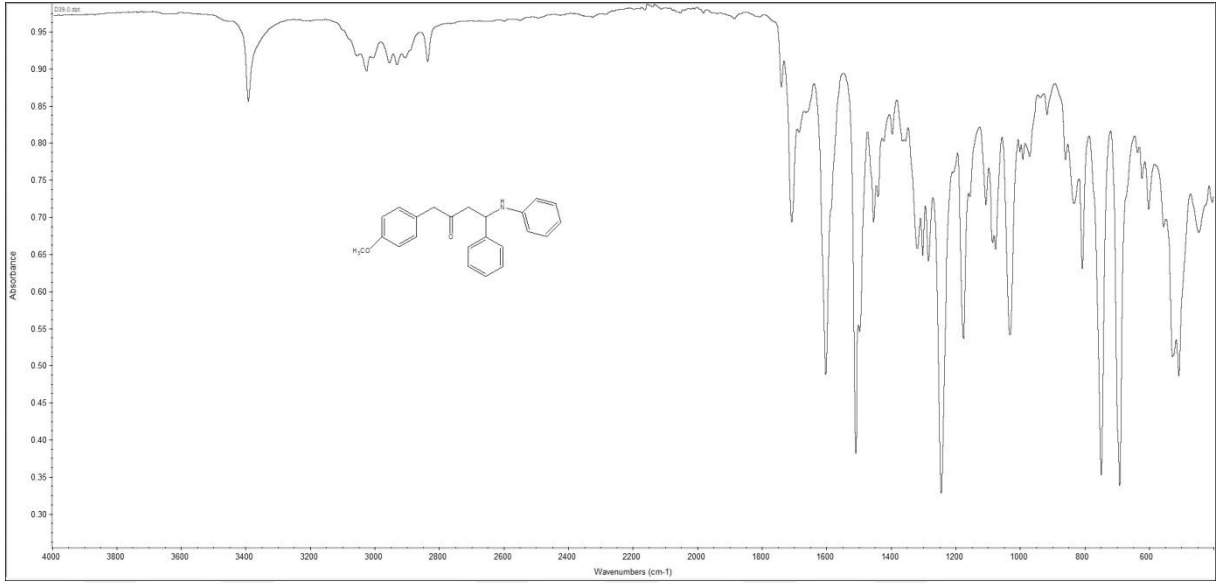
Şekil 4.18: 2-metil-1-fenil-1-p-tolilamino-hekzan-3-on'un ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 11.40 (CH_3 -), 13.61* (CH_3 -), 15.41 (CH_3 -), 15.46* (CH_3 -), 16.54 ($-\text{CH}_2$ -), 16.86* ($-\text{CH}_2$ -), 20.36 (CH_3 -), 20.50* (CH_3 -), 44.22 ($-\text{COCH}_2$ -), 44.65* ($-\text{COCH}_2$ -), 52.51 ($-\text{CHCO}$ -), 59.30 ($-\text{CHNH}$ -), 62.92* ($-\text{CHNH}$ -), 113.51 (arom.- CH -), 113.76 (arom.- CH -), 126.45 (arom.- CH -), 126.70 (arom.- CH -), 126.78 (arom.- CH -), 126.92 (arom.- CH -), 127.30 (arom.- CH -), 128.63 (arom.- CH -), 129.62 (arom.- CH -), 141.46 (arom.- CH -), 141.78 (arom.- CH -), 144.70 (arom.- CH -), 212.67 ($-\text{C}=\text{O}$), 214.94* ($-\text{C}=\text{O}$).

4.1.8. 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on (4i)

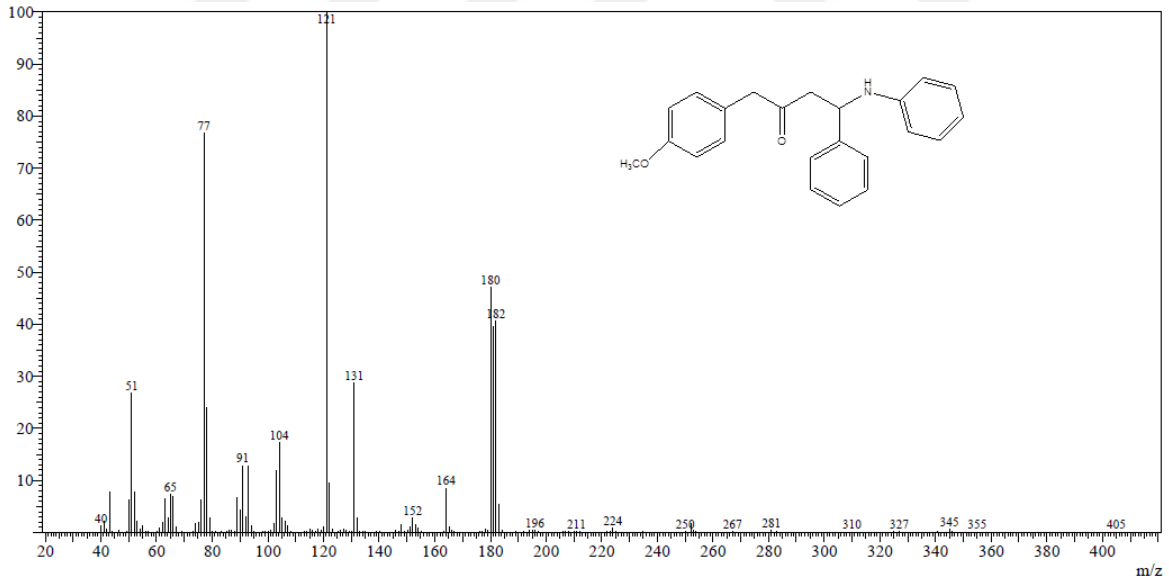
Tablo 4.8: 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on.

Bileşğin Adı	1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{23}H_{23}NO_2$
Mol Tartısı (gmol^{-1})	345,17
Katalizör	$Bi(NO_3)_3$
Fiziksel Hali	Sarı Yağimsı
Verim (%)	78
Yürütücü Faz	Hekzan-Etil Asetat (15:1) %10 Et_3N
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 79.97, H: 6.71, N: 4.05
Bulunan	C: 79.80, H: 6.69, N: 4.06



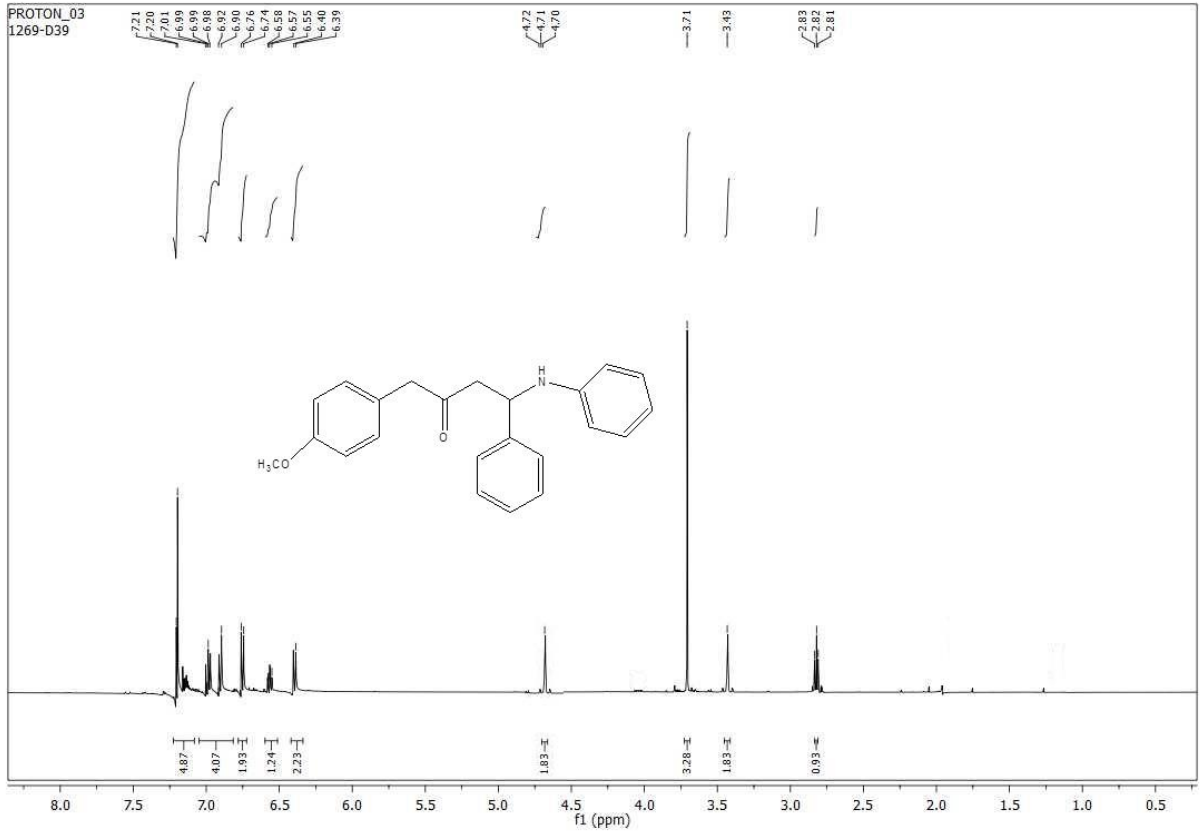
Şekil 4.19: 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on' un IR spektrumu.

IR (cm⁻¹): 3393 (-NH), 3046, 3030, 2920, 2851, 1704(-CO), 1504 (C-N), 1242, 748, 683.



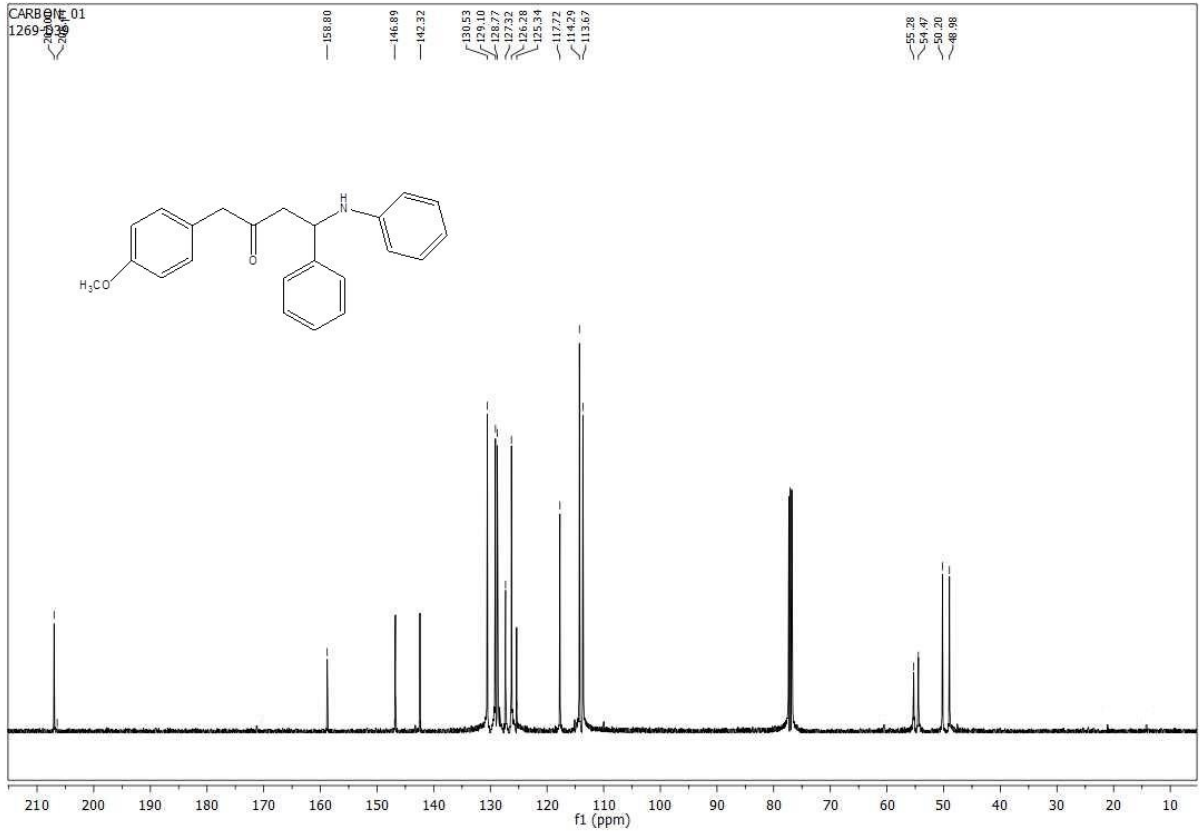
Şekil 4.20: 1- (4-metoksifenil) -4-fenil-4- (fenilamino) bütan-2-on' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 51, 65, 77, 91, 104, 121, 131, 152, 164, 180, 196, 211, 224, 250, 267, 281, 310, 327, 345 (M⁺).



Şekil 4.21: 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on' un ^1H - NMR spektrumu.

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 2.82 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH-NH-}$), 3.43 (2H, d, $J=2.2\text{Hz}$, $-\text{CO-CH}_2\text{-CH-NH-}$), 3.71 (3H, s, OCH_3), 4.72 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{-CO}$), 6.40 (2H, m, $-\text{CH-}$), 6.55 (1H, m $-\text{CH-}$), 6.92 (2H, m, $-\text{CH-}$), 6.98-7.01 (4H, m, $-\text{CH-}$), 7.20 (5H, m, $-\text{CH-}$).

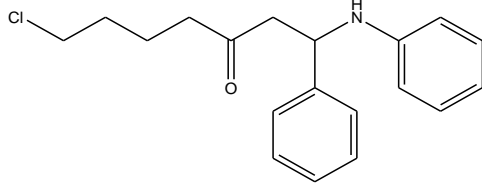


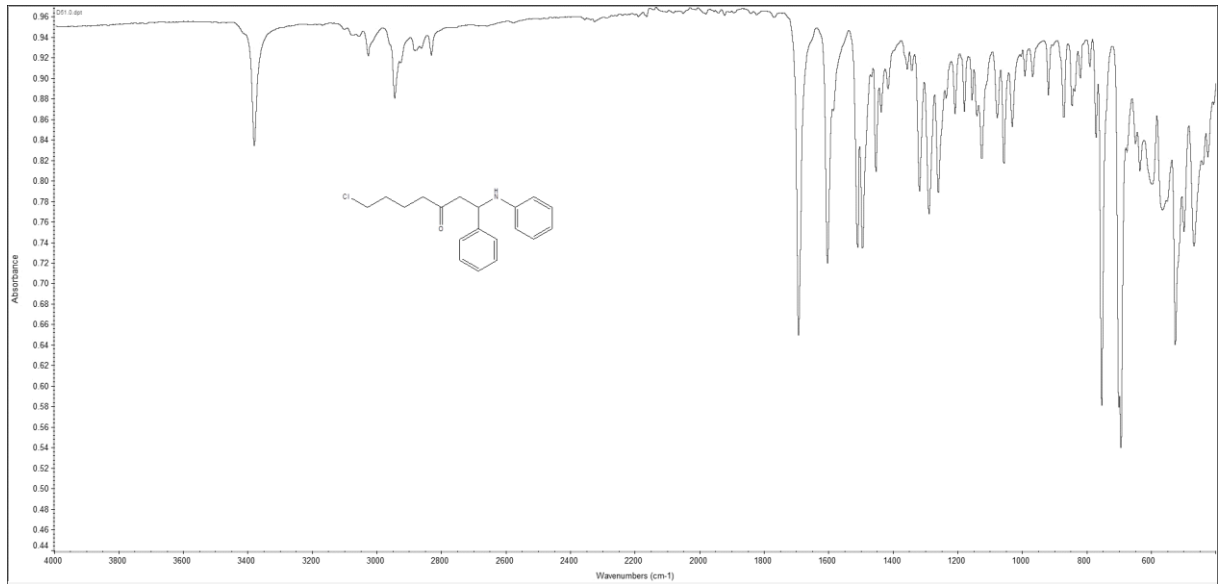
Şekil 4.22: 1-(4-metoksifenil)-4-fenil-4-(fenilamino)bütan-2-on' un ^{13}C - NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 48.98 (-COCH₂-), 50.20 (-CH₂CO-), 54.47(-CHNH-), 55.28(-OCH₃), 113.67 (2xarom.-CH-), 114.29 (2xarom.-CH-), 117.72 (arom.-CH-), 125.34 (2xarom.-CH-), 126.28(arom.-CH-), 127.32 (arom.-CH-), 128.77 (2xarom.-CH-), 129.10 (2xarom.-CH-), 130.53 (2xarom.-CH-), 142.38 (arom.-CH-), 146.89 (arom.-CH-), 158.80 (arom -CH-OCH₃), 207 (-C=O).

4.1.9. 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on (4I)

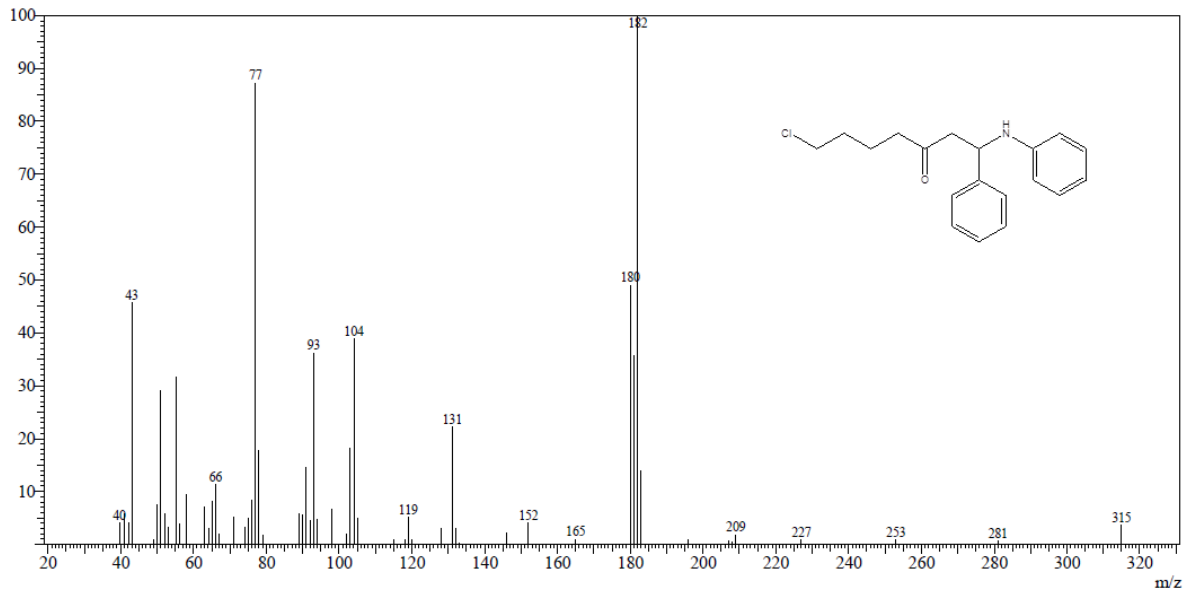
Tablo 4.9: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on.

Bileşğin Adı	7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₉ H ₂₂ ClNO
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	315
Katalizör	Polietilen glikol (PEG)+TCT
Erime noktası(°C)	176,8- 178,1
Fiziksel Hali	Kahverengi kristal
Verim (%)	59
Yürütücü Faz	Hekzan-Etil Asetat (7:3)
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 72.25, H: 7.02, Cl: 11.23, N: 4.43
Bulunan	C: 72.27, H: 7.00, Cl: 11.20, N: 4.47



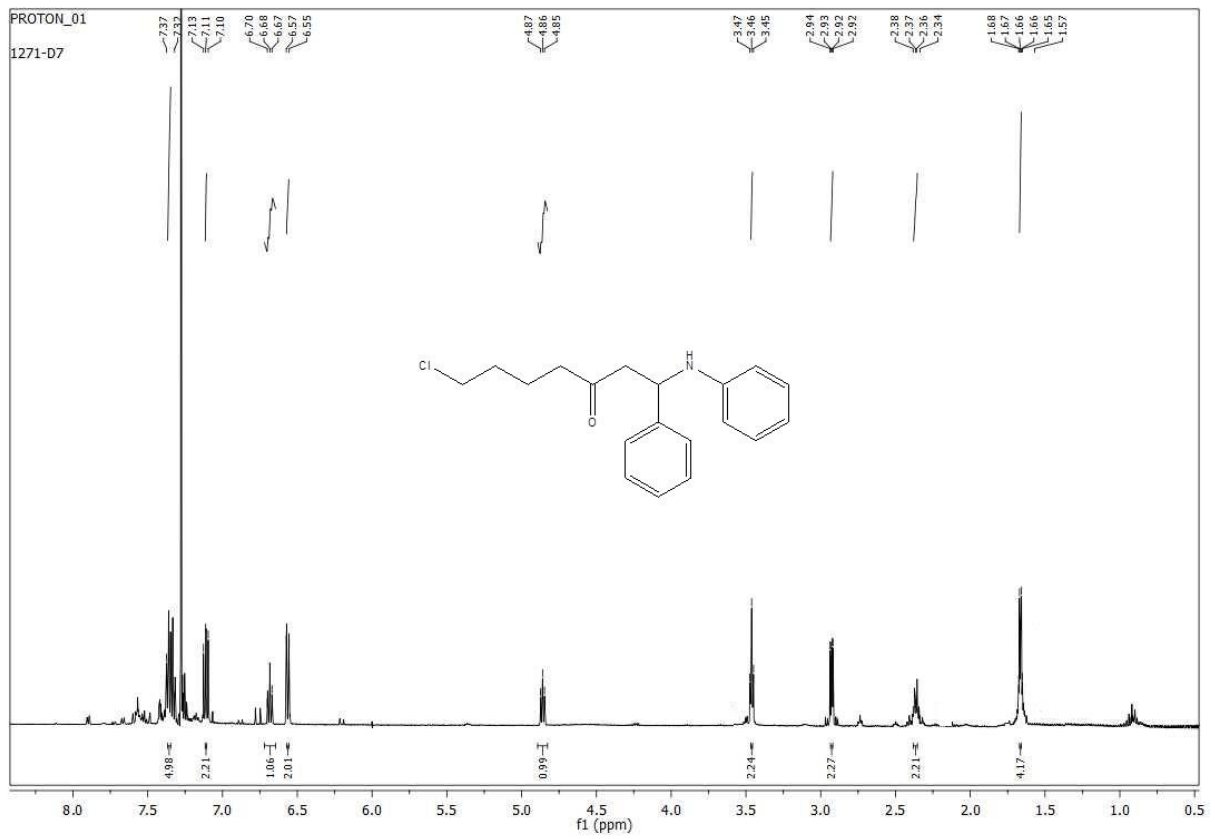
Şekil 4.23: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on' un IR spektrumu.

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



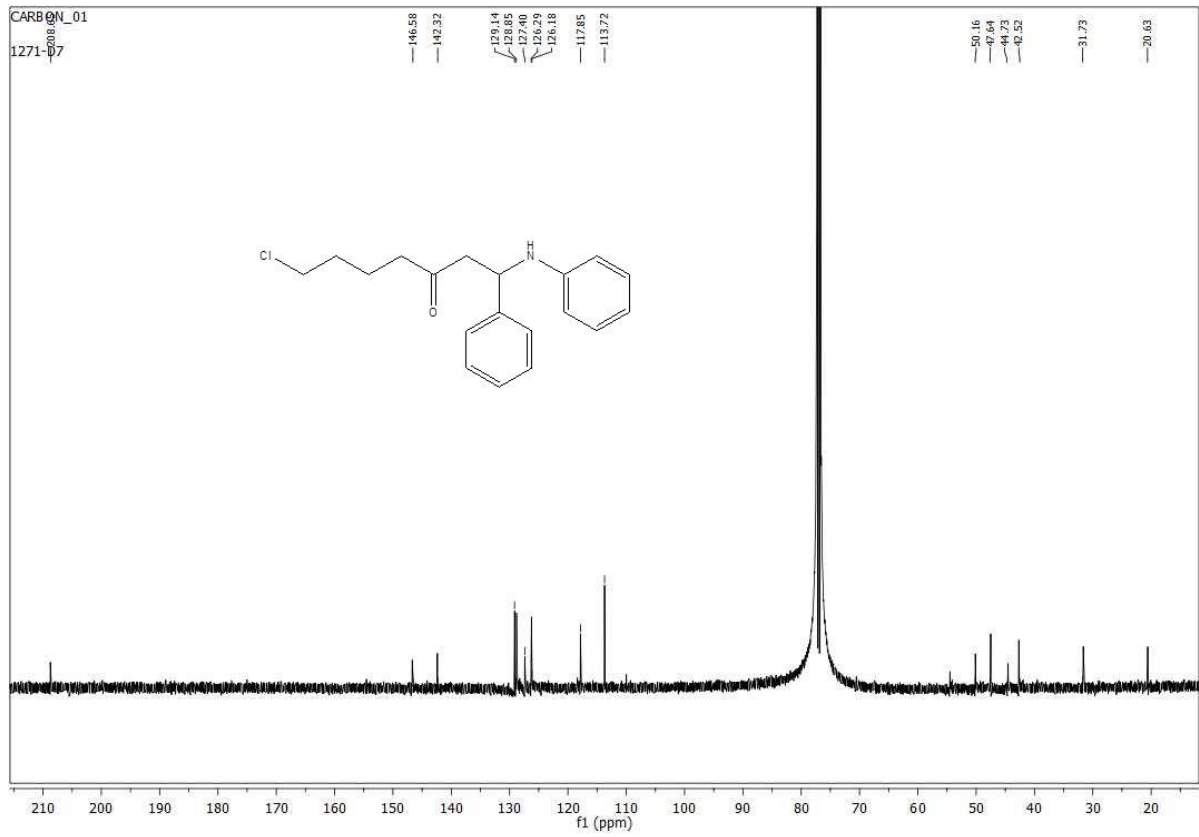
Şekil 4.24: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 43, 66, 77, 93, 104, 119, 131, 152, 165, 182, 209, 227, 253, 281, 315 (M⁺).



Şekil 4.25: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on' un ^1H - NMR spektrumu.

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 1.66 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.37 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CO}$), 2.93 (2H, dd, $J=6.4$ ve 3.3Hz , $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 3.46 (2H, t, $J=6.3$ Hz, ClCH_2), 4.86 (1H, t, $J=6.5$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 6.55 (2H, m $-\text{CH}_2-$), 6.68 (1H, m, $-\text{CH}-$), 7.11 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 7.32-7.37 (5H, m, $-\text{CH}_2-$).

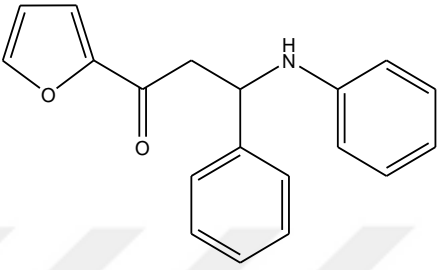


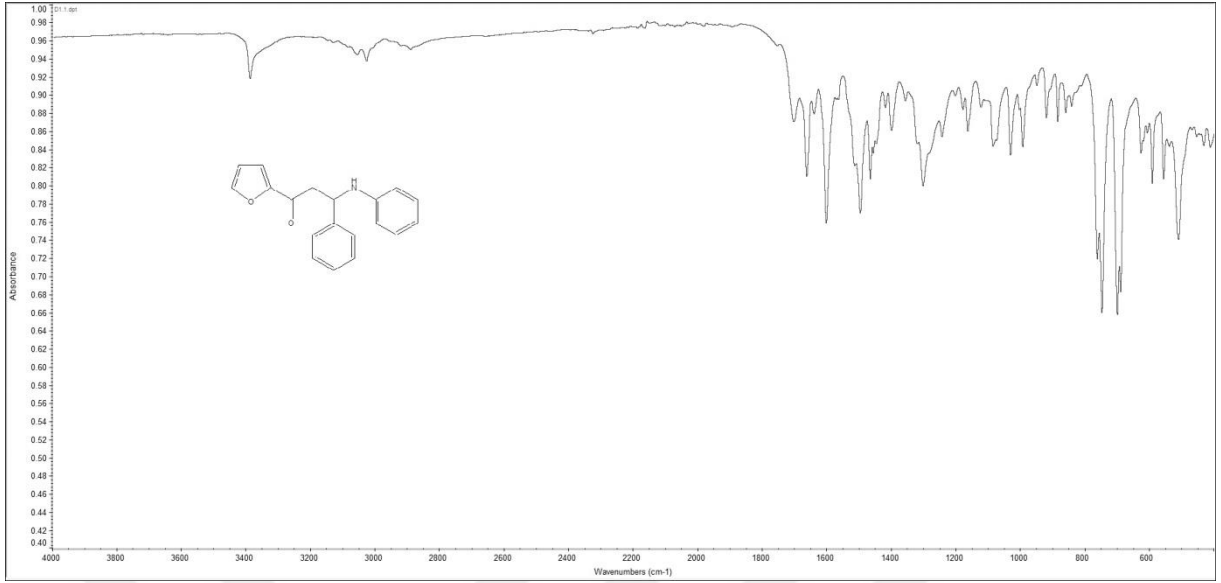
Şekil 4.26: 7-kloro-1-fenil-1-(fenilamino)heptan-3-on' un ^{13}C NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 20.63 ($-\text{CH}_2-$), 31.73 ($-\text{CH}_2-$), 42.52 ($-\text{COCH}_2-$), 44.73 (ClCH_2), 47.64 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 50.16 ($-\text{CHNH}-$), 113.72 (2xarom.- $\text{CH}-$), 117.85 (2xarom.- $\text{CH}-$), 127.40 (2xarom.- $\text{CH}-$), 128.85 (arom.- $\text{CH}-$), 129.14 (3xarom.- $\text{CH}-$), 142.32 (arom.- $\text{CH}-$), 146.58 (arom.- $\text{CH}-$), 208.65 ($-\text{C}=\text{O}$).

4.1.10. 1-(furan-2-il) -3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (4o)

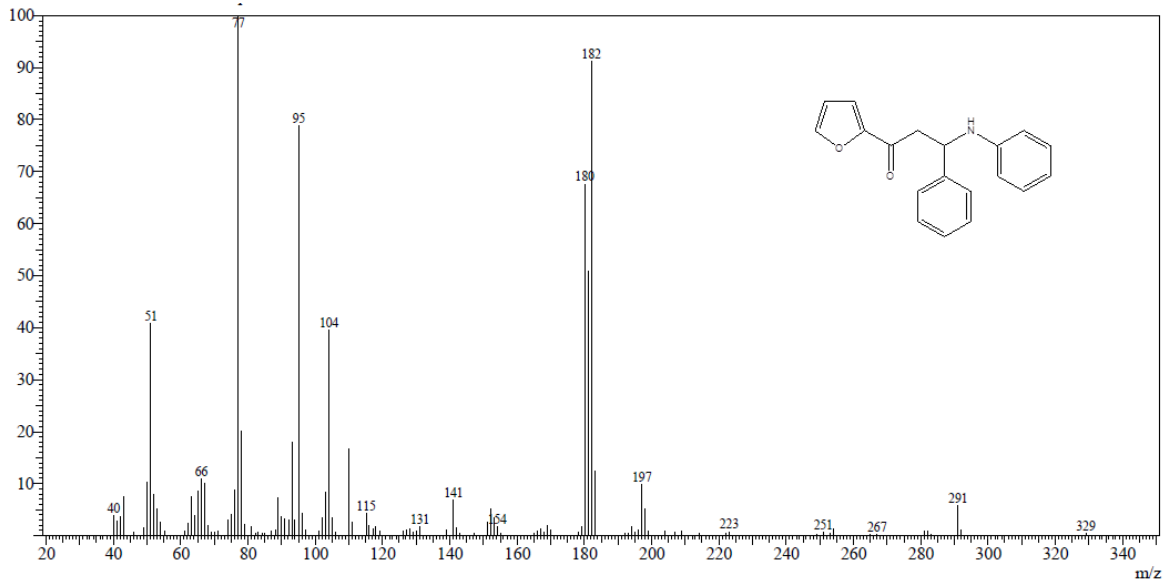
Tablo 4.10: 1- (furan-2-il) -3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on.

Bileşğin Adı	1- (furan-2-il) -3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	291
Katalizör	I ₂
Erime Noktası (°C)	117,1-118,8
Fiziksel Hali	Açık Sarı Kristal
Verim (%)	51
Saflaştırma	Aseton/Etanol ile kristallendirme
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 78.33, H: 5.88, Cl: 11.23, N: 4.81
Bulunan	C: 78.37, H: 5.90, Cl: 11.20, N: 4.78



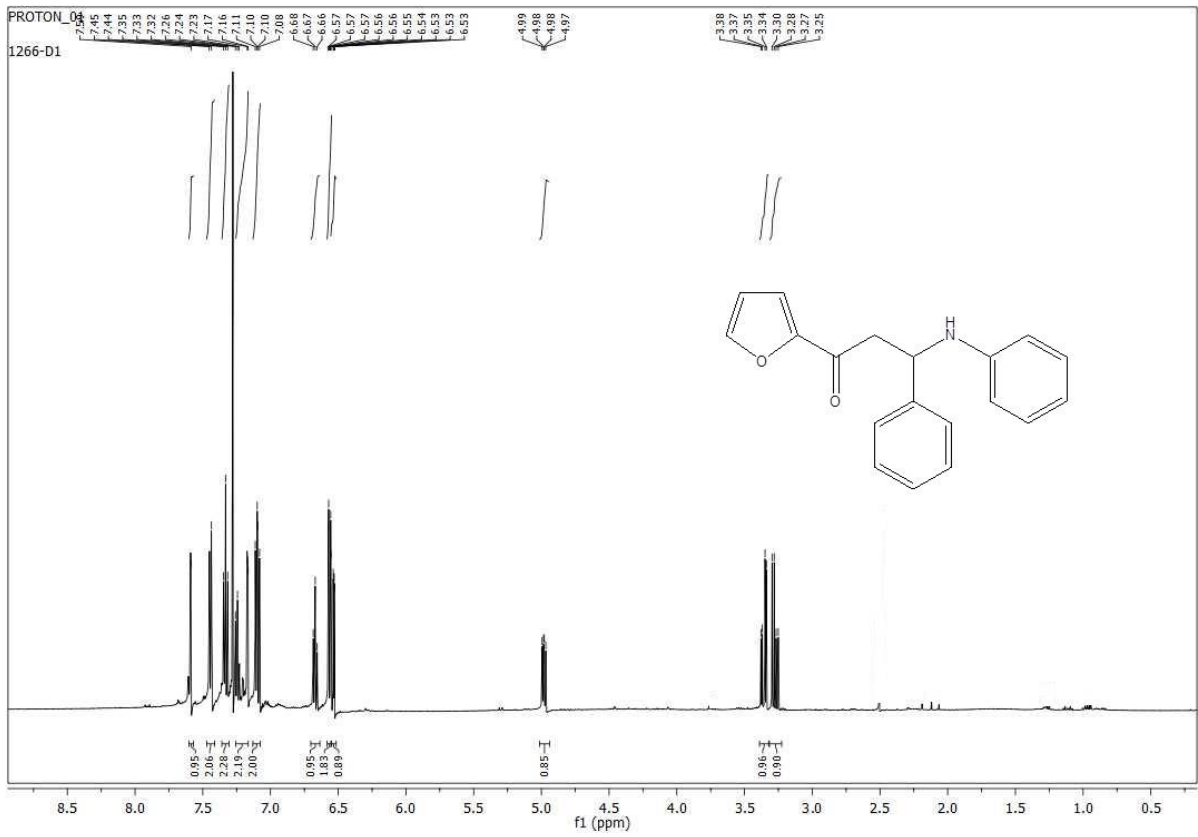
Şekil 4.27: 1-(furan-2-il)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un IR spektrumu.

IR (cm⁻¹): 3390 (-NH), 3065, 3035, 2995, 2895, 1680(-CO), 1605 (C-N), 1405, 750, 700, 685.



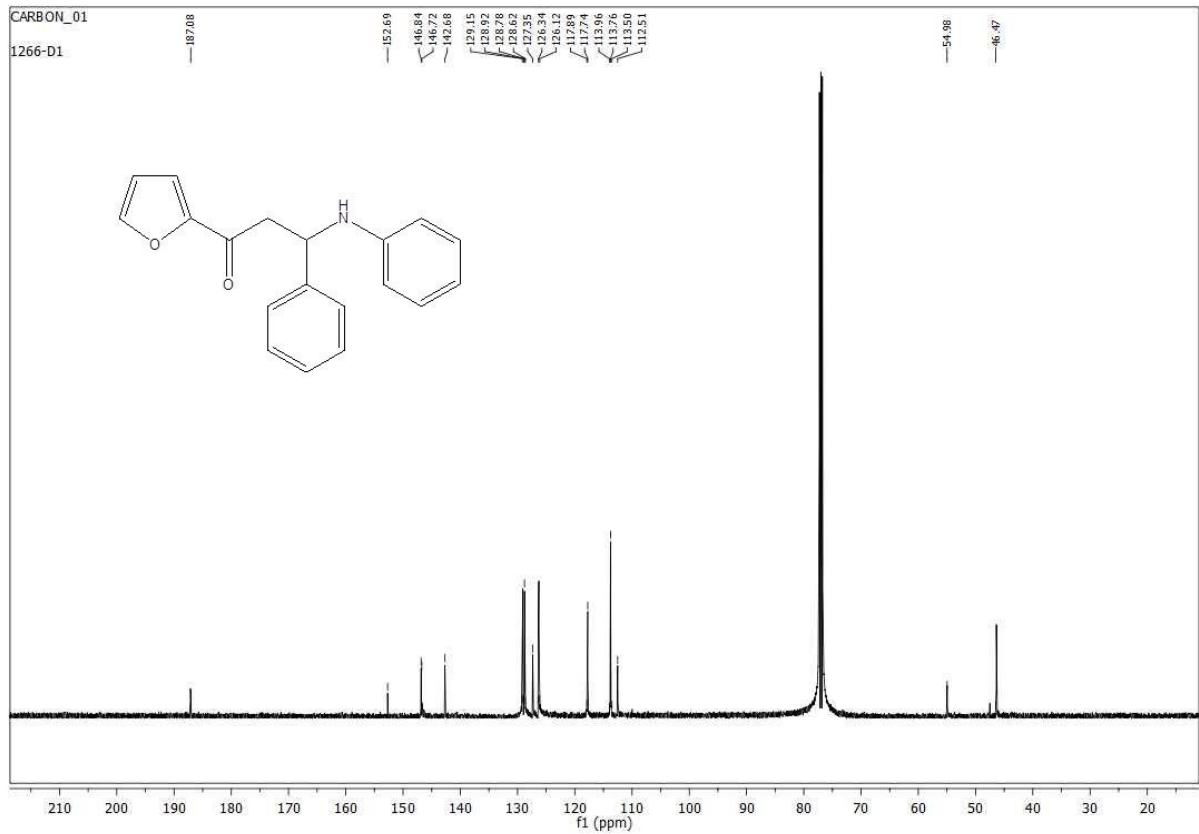
Şekil 4.28: 1- (furan-2-il) -3-fenil-3- (fenilamino) propan-1-on' un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 40, 51, 66, 77, 95, 104, 115, 131, 141, 154, 182, 197, 223, 251, 267, 291 (M⁺).



Şekil 4.29: 1-(furan-2-il)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 3.27 (1H, dd, $J=15.1$ ve 8.1 Hz, $-\text{CO}-\text{CH}_{2a}-\text{CH}-\text{NH}-$), 3.36 (1H, dd, $J=15.1$ ve 5.2 Hz, $-\text{CO}-\text{CH}_{2b}-\text{CH}-\text{NH}-$), 4.98 (1H, dd, $J=8.1$ ve 5.2 Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 6.53 (1H, dd, $J=3.6$ ve 1.7 Hz, Furan $-\text{CH}-$) 6.56 (2H, m, Arom. $-\text{CH}-$), 6.68 (1H, t, $J=7.3$ Hz, Furan $-\text{CH}-$), 7.10 (2H, dd, $J=8.6$ ve 7.4 Hz, Arom. $-\text{CH}-$), 7.16-7.26 (2H, m, Arom. $-\text{CH}-$), 7.33 (2H, t, $J=7.6$ Hz, Arom. $-\text{CH}-$), 7.44 (2H, d, $J=8.8$ Hz, Arom. $-\text{CH}-$), 7.59 (1H, m, Furan $-\text{CH}-$).

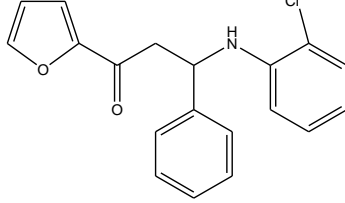


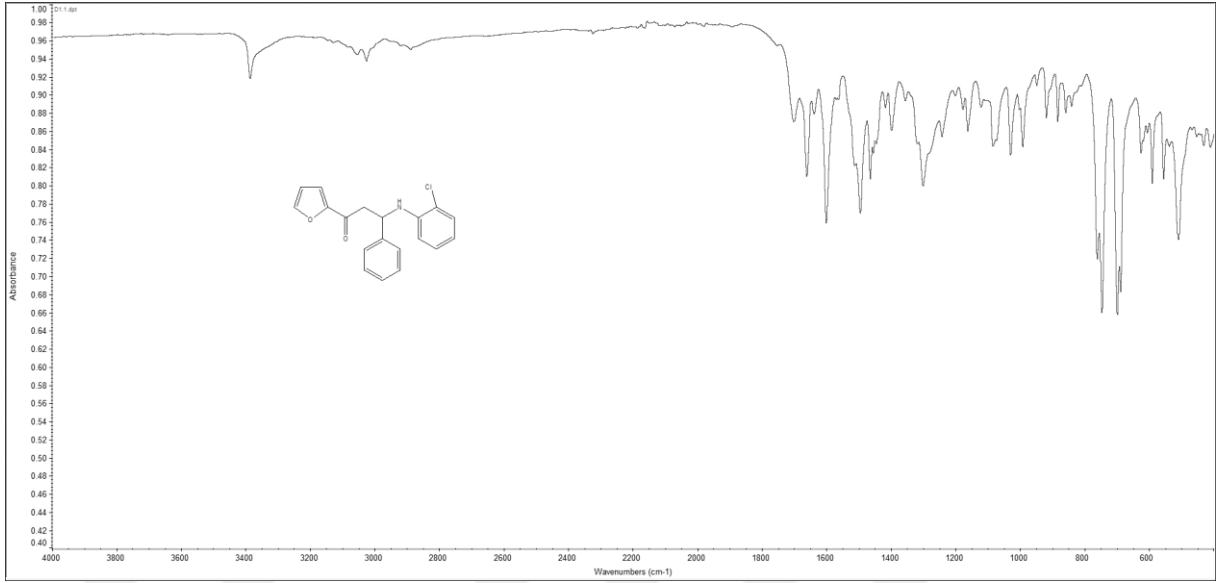
Şekil 4.30: 1-(furan-2-il) -3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un ^{13}C NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 46.47 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-$), 54.98 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 112.52 ($-\text{COC}\underline{\text{O}}-$), 113.76 (3xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 117.74 (furan- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 126.34 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 127.35 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 128.78 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 129.15 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 142.68 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 146.84 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$ ve $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$), 152.69 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}-\text{CO}-$), 187.08 ($-\text{C}=\text{O}$).

4.1.11. 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on (4p)

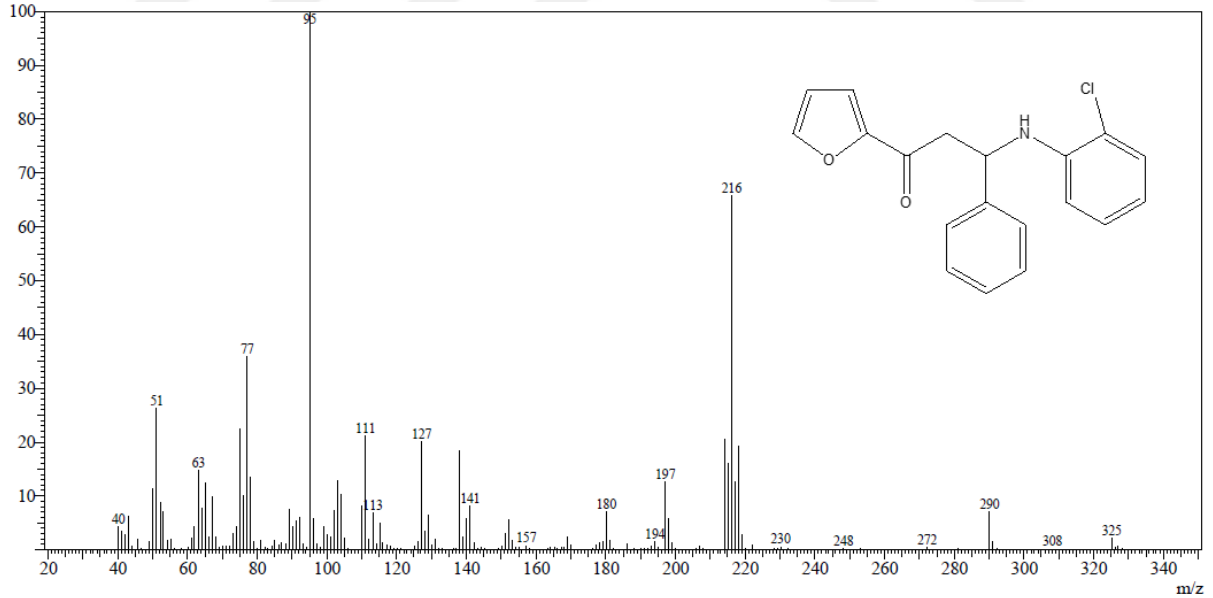
Tablo 4.11: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on.

Bileşğin Adı	3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	325
Katalizör	I ₂
Erime noktası(°C)	139,3-141,3
Fiziksel Hali	Kırmızı kristal
Verim (%)	46
Yürütücü Faz	Hekzan-Etil Asetat (15:1) %10 Et ₃ N
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 70.05, H: 4.95, Cl: 10.88, N: 4.30
Bulunan	C: 70.02, H: 4.98, Cl: 10.94, N: 4.31



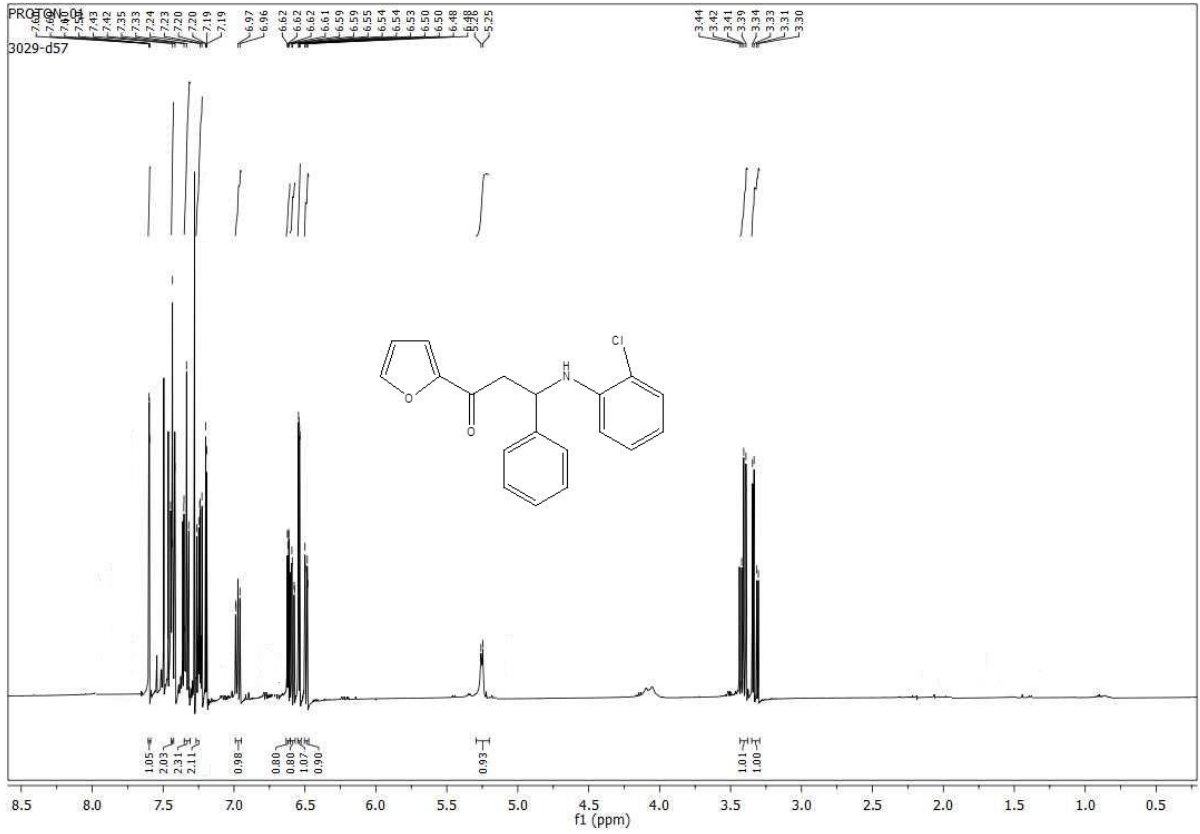
Şekil 4.31: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on'un IR spektrumu.

IR (cm^{-1}): 3398 (-NH), 3078, 3048, 2985, 2877, 1684(-CO), 1600 (C-N), 1409, 754, 700, 687 (-Cl)



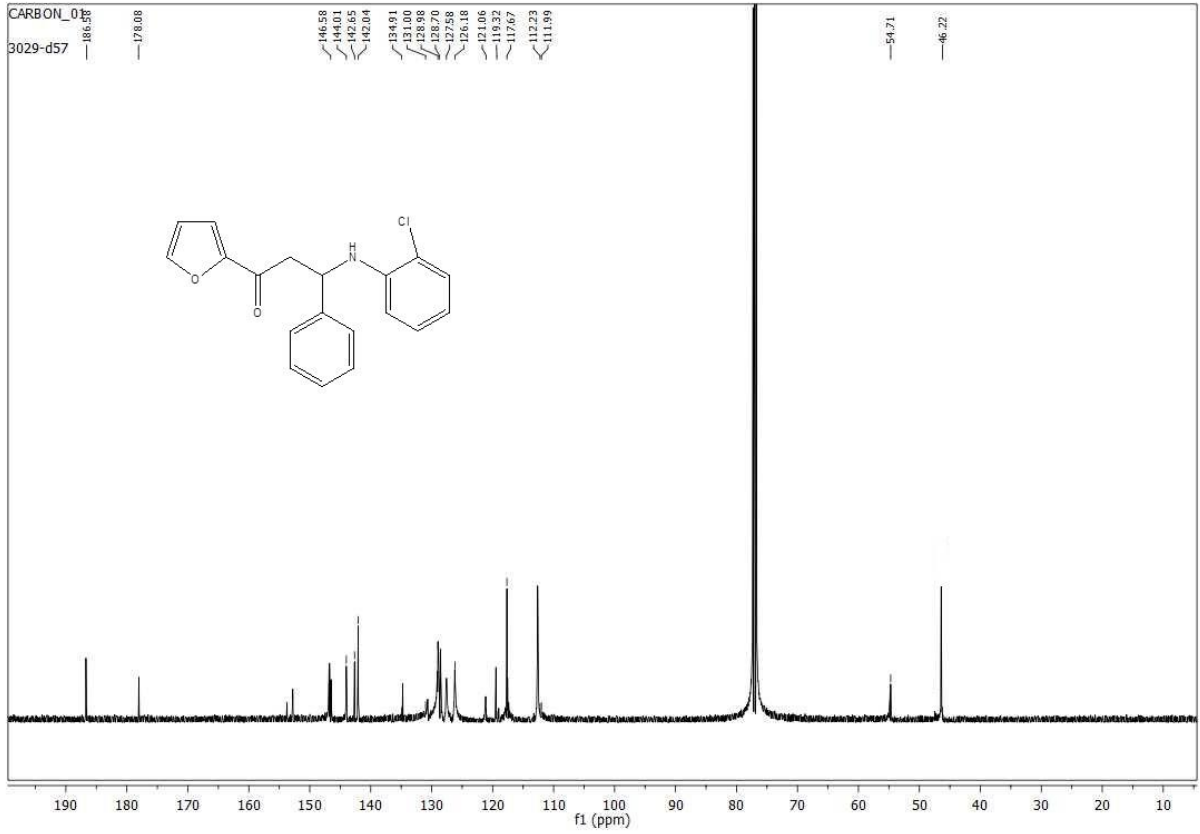
Şekil 4.32: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on'un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 40, 51, 63, 77, 95, 111, 112, 141, 157, 180, 197, 216, 290, 325 (M^+).



Şekil 4.33: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on'un ^1H - NMR spektrumu.

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 3.32 (1H, dd, $J=15.1$ ve 5.3 Hz, $-\text{CO}-\text{CH}_{2a}-\text{CH}-\text{NH}-$), 3.41 (1H, dd, $J=14.5$ ve 7.4 Hz, $-\text{CO}-\text{CH}_{2b}-\text{CH}-\text{NH}-$), 5.25 (1H, d, $J=6.1$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 6.49 (1H, dd, $J=8.2$ ve 1.4 Hz, Furan $-\text{CH}-$) 6.54 (1H, dd, $J=3.6$ ve 1.7 Hz, Arom. $-\text{CH}-$), 6.58 (1H, dd, $J=7.9$ ve 1.5 Hz, Furan $-\text{CH}-$), 6.62 (1H, dd, $J=3.6$ ve 1.7 Hz, Arom. $-\text{CH}-$), 6.9 (1H, m, Arom. $-\text{CH}-$), 7.22-7.26 (2H, m, Arom. $-\text{CH}-$), 7.32-7.35 (2H, m, Arom. $-\text{CH}-$), 7.42 - 7.45 (1H, m, Arom. $-\text{CH}-$), 7.60 (1H, dd, $J=1.7$ ve 0.8 Hz, Furan $-\text{CH}-$).

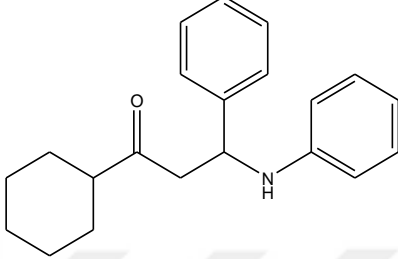


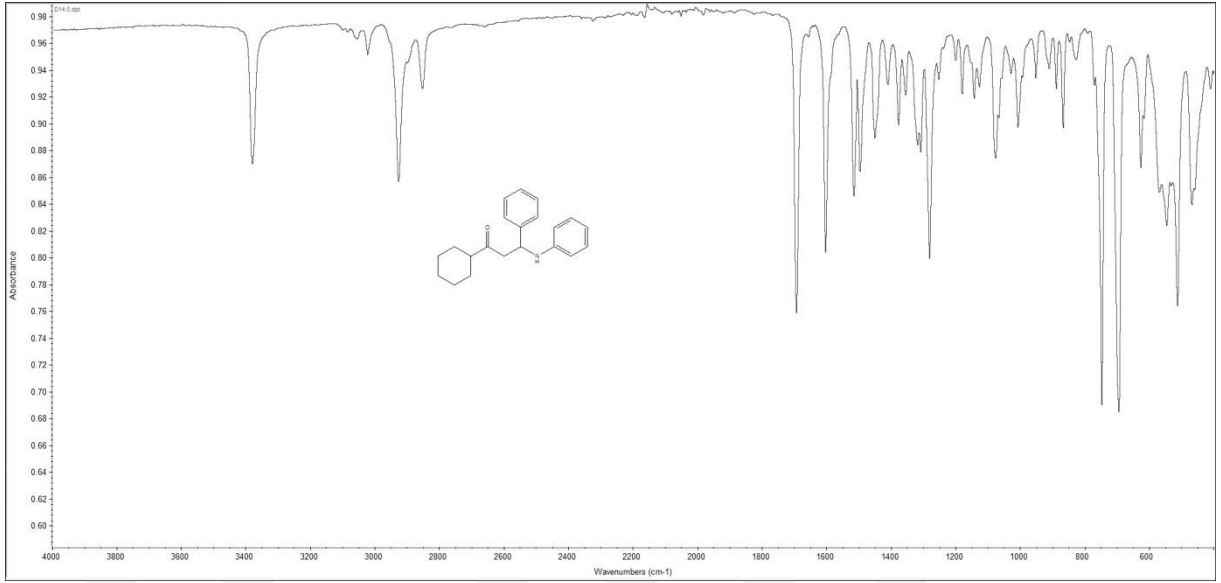
Şekil 4.34: 3-(2-kloro-fenilamino)-1-furan-2-il-3-fenil-propan-1-on'un ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 46.22 ($-\underline{\text{C}}\text{H}-$), 54.71 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 111.99 (furan- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 112.23 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 117.67 (furan- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 119.24 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 121.06 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 126.18 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 127.58 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 128.72 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 128.98 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 131.00 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 142.68 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 144.01 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 146.58 ($-\text{C}\underline{\text{H}}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$), 178.08 ($-\text{O}-\underline{\text{C}}-\text{CO}-$), 186.58 ($-\text{C}=\text{O}$).

4.1.12. 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino) propan-1-on (4s)

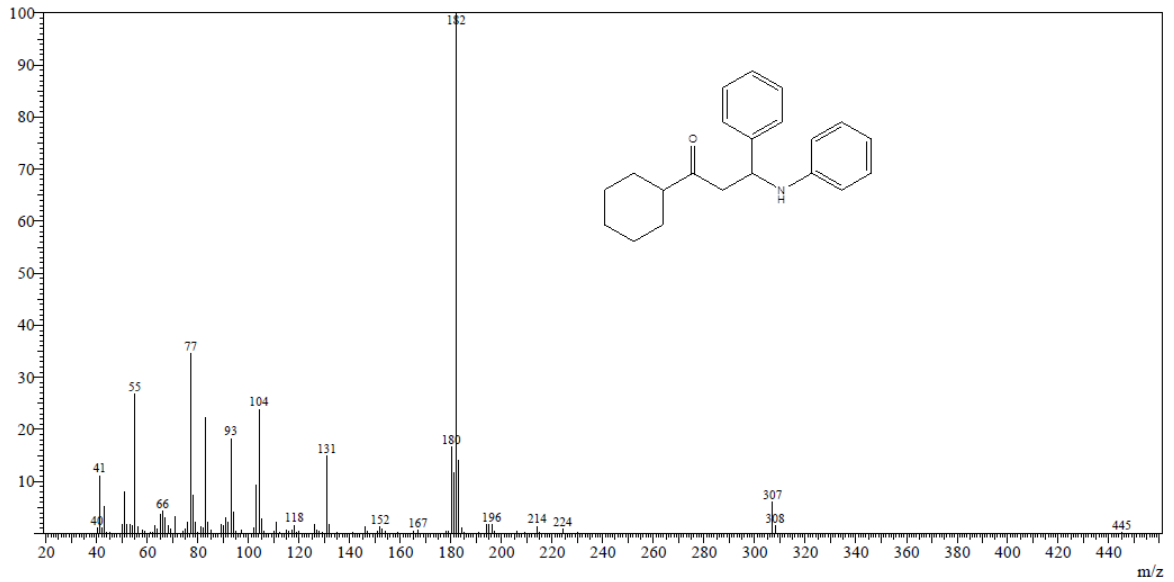
Tablo 4.12: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on.

Bileşğin Adı	1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{25}NO$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	307
Katalizör	I_2
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	132-133,2
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	60
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



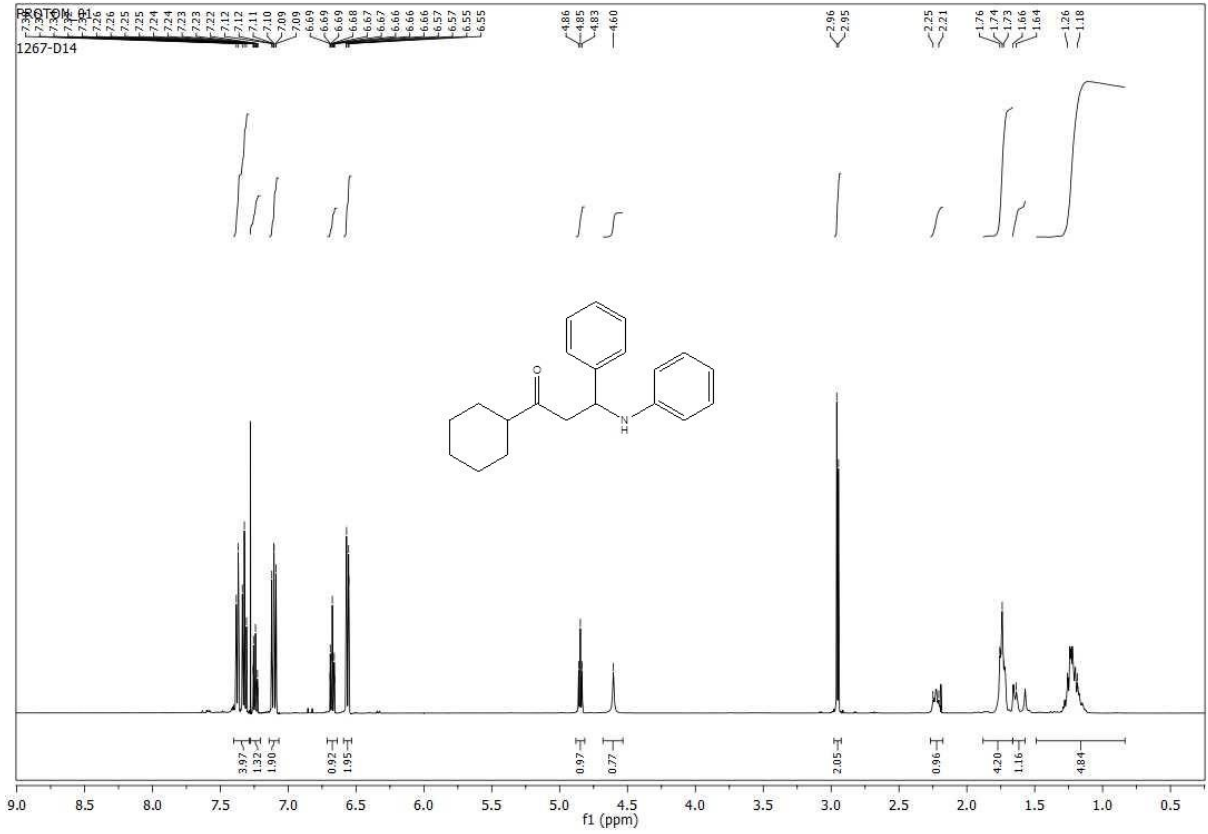
Şekil 4.35: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un IR spektrumu.

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



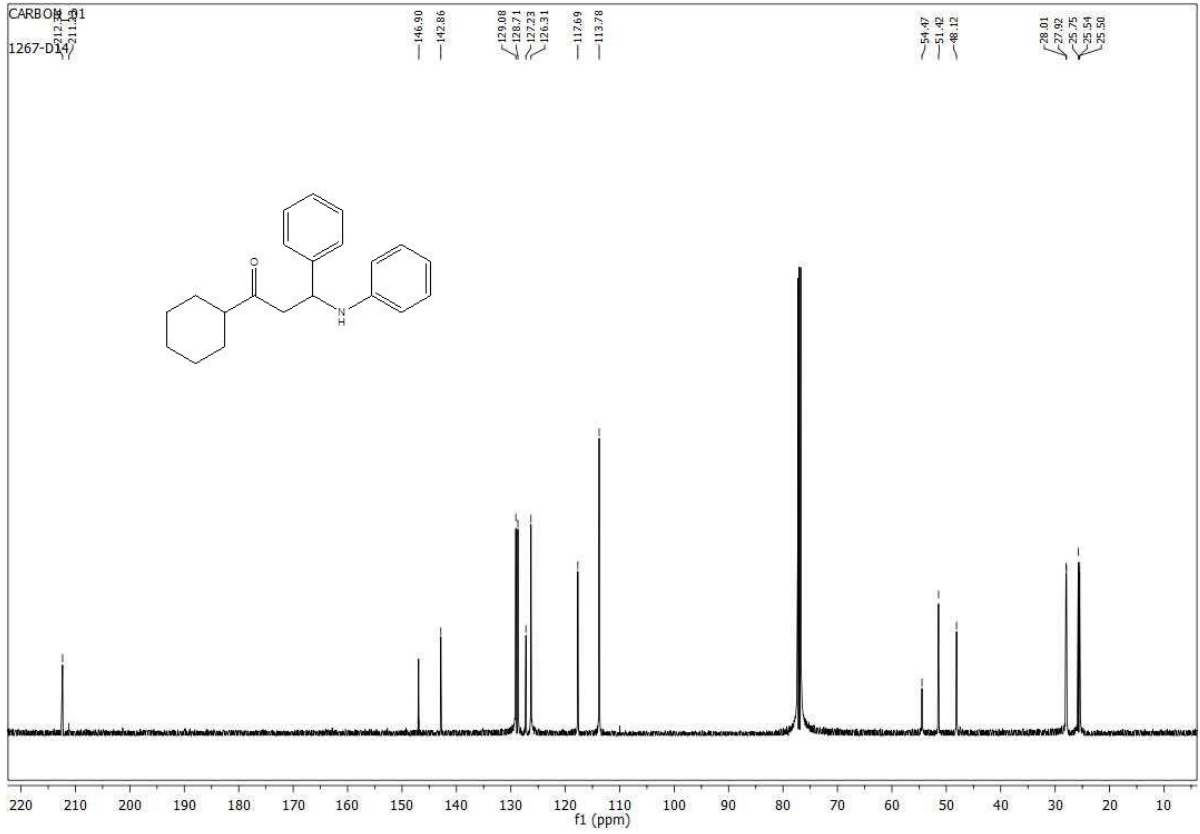
Şekil 4.36: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un GC-MS spektrumu.

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



Şekil 4.37: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un ^1H - NMR spektrumu.

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 1.22 (5H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.65 (1H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.74 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.23 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.95 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 4.60 (1H, s, $-\text{NH}-$), 4.85 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 6.56 (2H, dd, $J=8.6$ ve 1.0 Hz, $-\text{CH}-$) 6.67(1H, m $-\text{CH}-$), 7.10 (2H, m, Arom. $-\text{CH}-$), 7.24 (1H, m, $-\text{CH}-$), 7.34 (4H, m, $-\text{CH}-$).

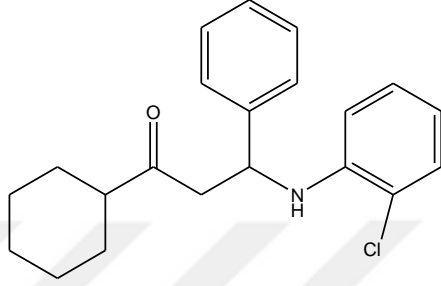


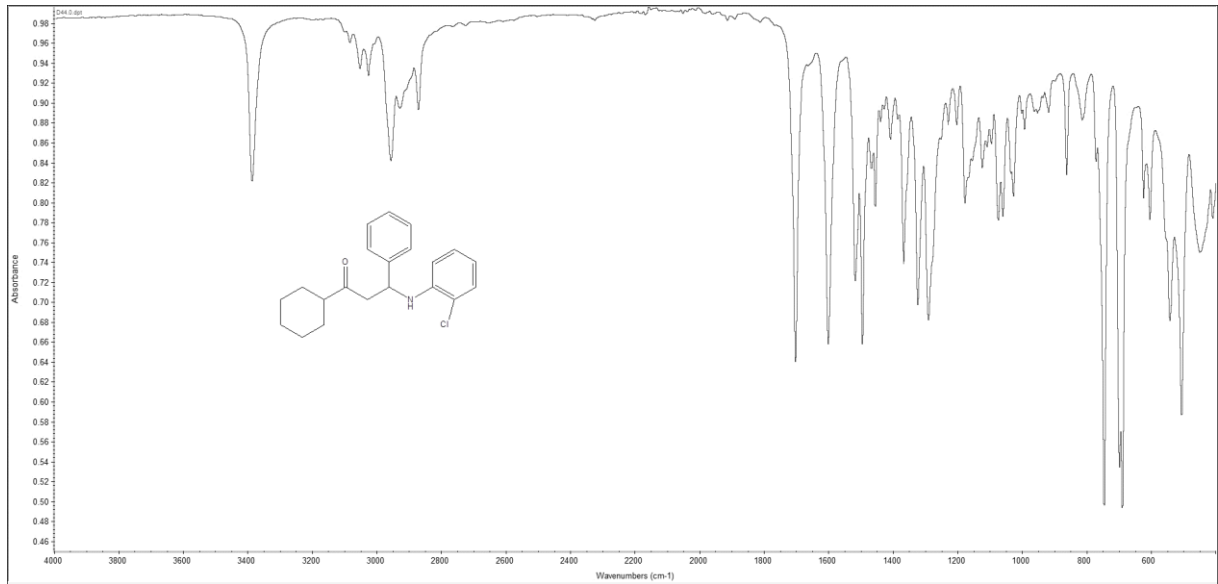
Şekil 4.38: 1-sikloheksil-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on' un ^{13}C - NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 25.50 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 25.54 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 25.75 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 27.92 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 28.01 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 48.12 ($-\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 51.42 ($-\underline{\text{C}}\text{HCO}-$), 54.47 ($-\underline{\text{C}}\text{H}\text{NH}-$) 113.76 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 117.69 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 126.31 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 127.23 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 128.71 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 129.08 (2xarom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 142.86 (arom.- $\underline{\text{C}}\text{H}-$), 146.90 ($-\text{C}=\text{O}$).

4.1.13. 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on (4t)

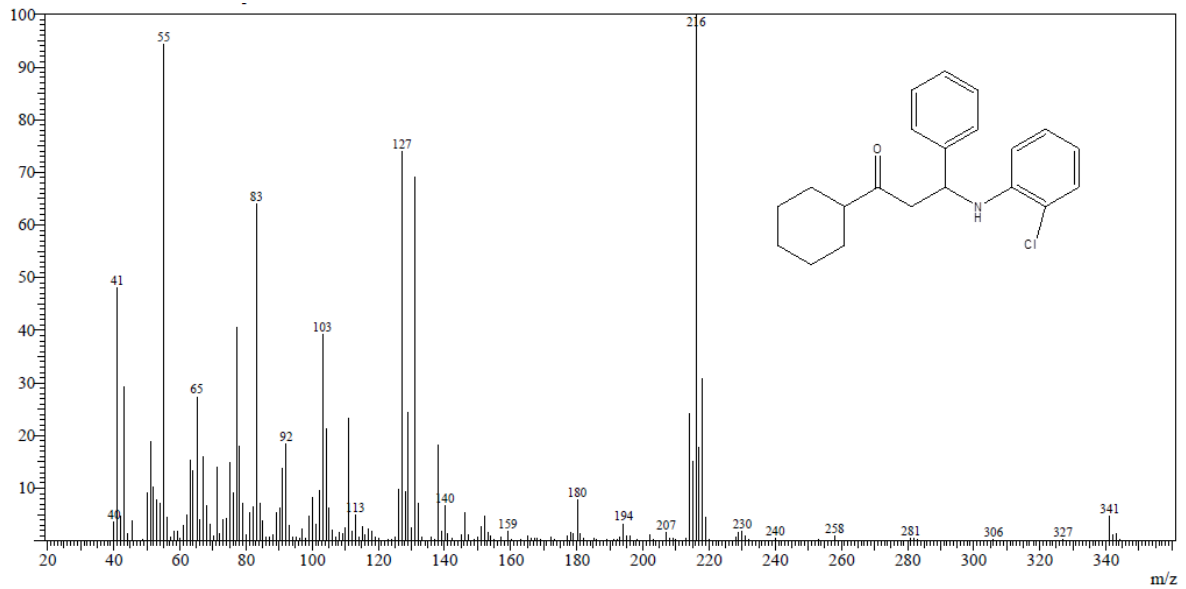
Tablo 4.13: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on.

Bileşğin Adı	3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₁ H ₂₄ ClNO
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	341
Katalizör	I ₂
Erime noktası(°C)	155,4-156,9
Fiziksel Hali	Siyah kristal
Verim (%)	72
Yürütücü Faz	Hekzan-Etil Asetat (15:1) %10 Et ₃ N
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 73.78, H: 7.08, Cl: 10.37, N: 4.10
Bulunan	C: 73.80, H: 7.05, Cl: 10.33, N: 4.13



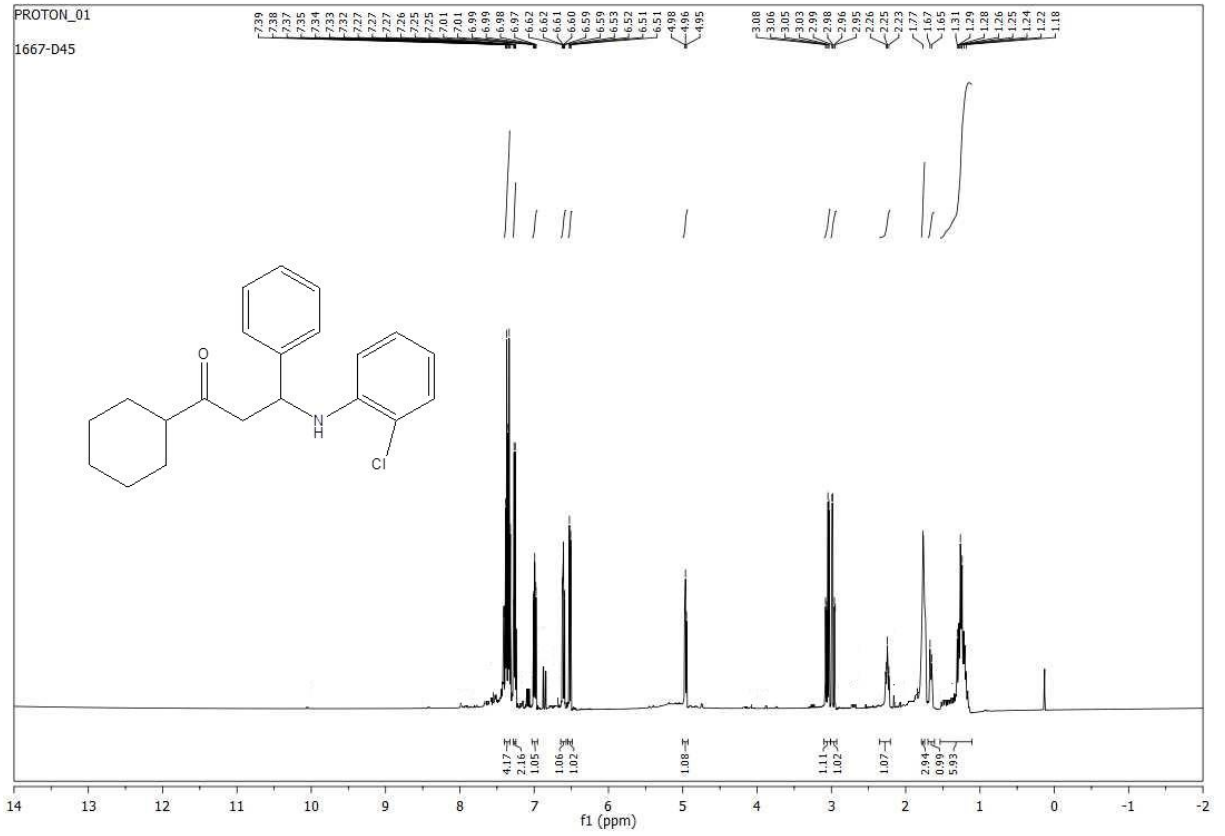
Şekil 4.39: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un IR spektrumu.

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



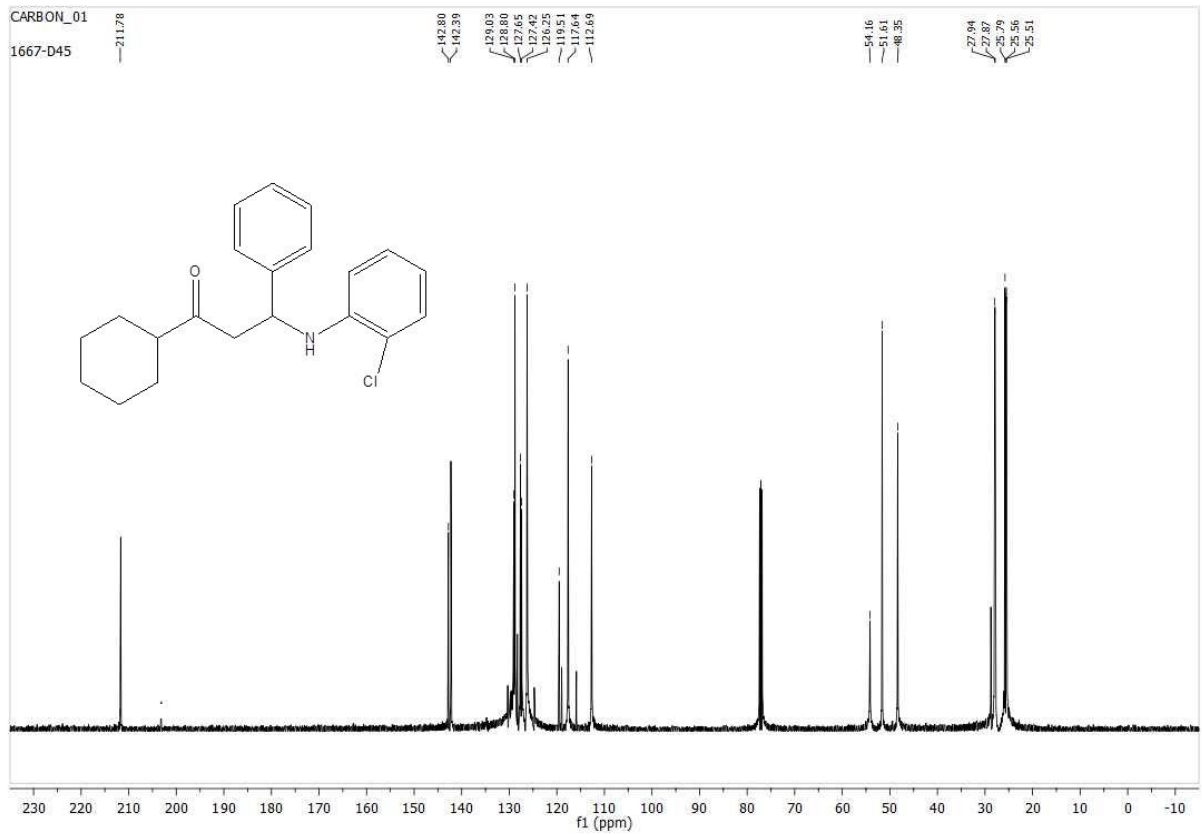
Şekil 4.40: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 41, 55, 65, 83, 92, 103, 127, 140, 159, 180, 194, 216, 230, 341 (M⁺).



Şekil 4.41: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un ^1H - NMR spektrumu.

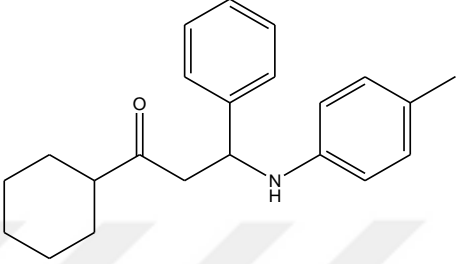
^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 1.18-1.31 (6H, m, Alisiklik $-\text{CH}_2-$), 1.67 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.26 (1H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.88 (1H, dd, $J=16.1$ ve 5.6 Hz, $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{a}-\text{CH}-\text{NH}-$), 3.06 (1H, dd, $J=16.1$ ve 7.1 Hz, $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{b}-\text{CH}-\text{NH}-$), 4.96 (1H, t, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 6.52 (1H, dd, $J=8.2$ ve 1.4 Hz $-\text{CH}-$), 6.61 (1H, m, $-\text{CH}-$), 7.01 (1H, m, $-\text{CH}-$), 7.26 (2H, m, $-\text{CH}-$), 7.32-738 (4H, m, $-\text{CH}-$).

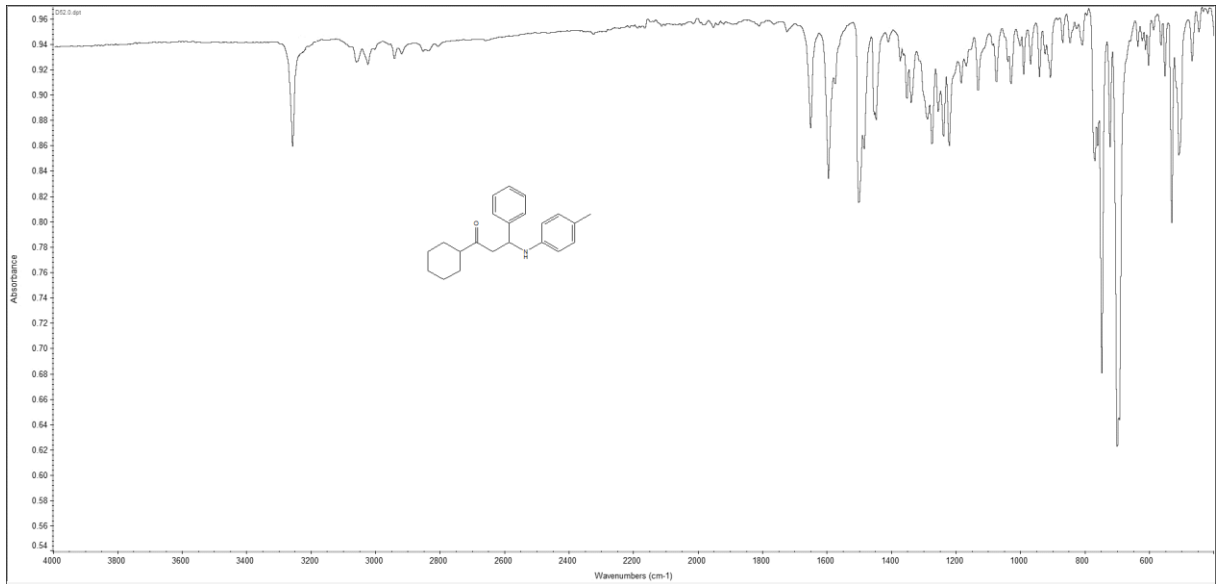


Şekil 4.42: 3-(2-klorofenilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un ^{13}C - NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 25.51 (2x alisiklik $-\text{CH}_2-$), 25.56 (alisiklik $-\text{CH}_2-$), 25.79 (alisiklik $-\text{CH}_2-$), 27.94 (alisiklik $-\text{CH}_2-$), 48.35 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 51.61 (alisiklik $-\text{CH}-$), 54.16 ($-\text{CHNH}-$), 112.69 (arom.- $\text{CH}-$), 117.64 (arom.- $\text{CH}-$), 119.51 (arom.- $\text{CH}-$), 126.25 (2x arom.- $\text{CH}-$), 127.42 (arom.- $\text{CH}-$), 127.65 (arom.- $\text{CH}-$), 128.80 (2x arom.- $\text{CH}-$), 129.03 (arom.- $\text{CH}-$), 142.39 (arom.- $\text{CH}-$), 142.80 (arom.- $\text{CH}-$), 211.79 ($-\text{C}=\text{O}$).

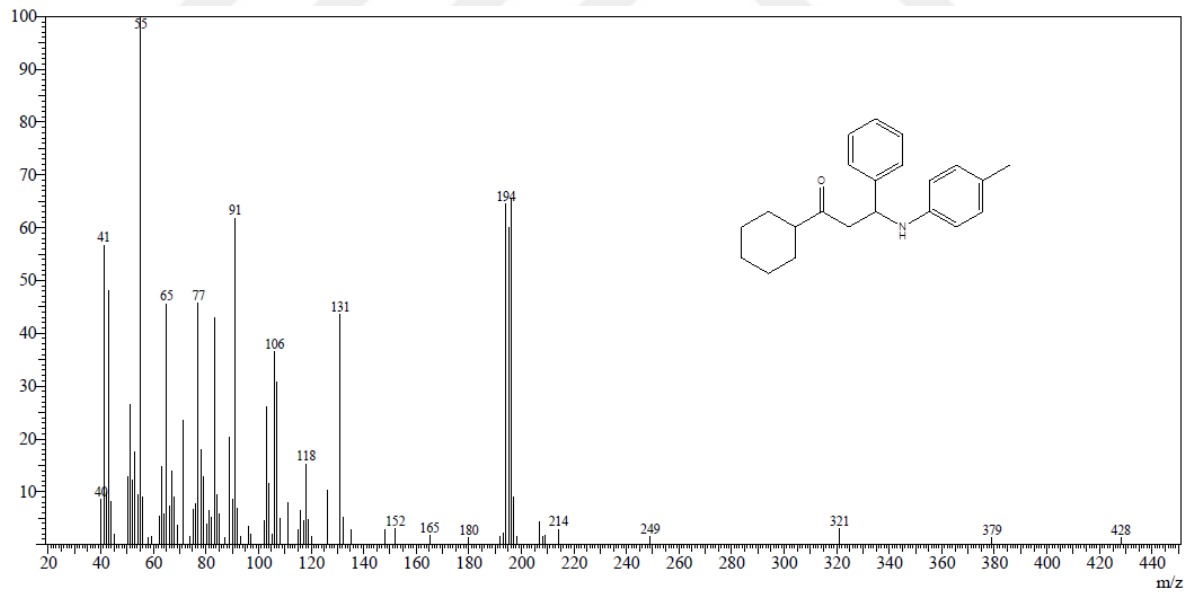
4.1.14. 3-(*p*-tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on (4x)Tablo 4.14: 3-(*p*-tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on.

Bileşğin Adı	3-(<i>p</i> -tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₂ H ₂₇ NO
Mol Tartısı (g mol⁻¹)	321
Katalizör	I ₂
Erime noktası(°C)	139,5-140,6
Fiziksel Hali	Beyaz Kristal
Verim (%)	88
Yürütücü Faz	Hekzan-Etil Asetat (15:1) %10 Et ₃ N
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 82.20, H: 8.47, N: 4.36
Bulunan	C: 82.18, H: 8.50, N: 4.35



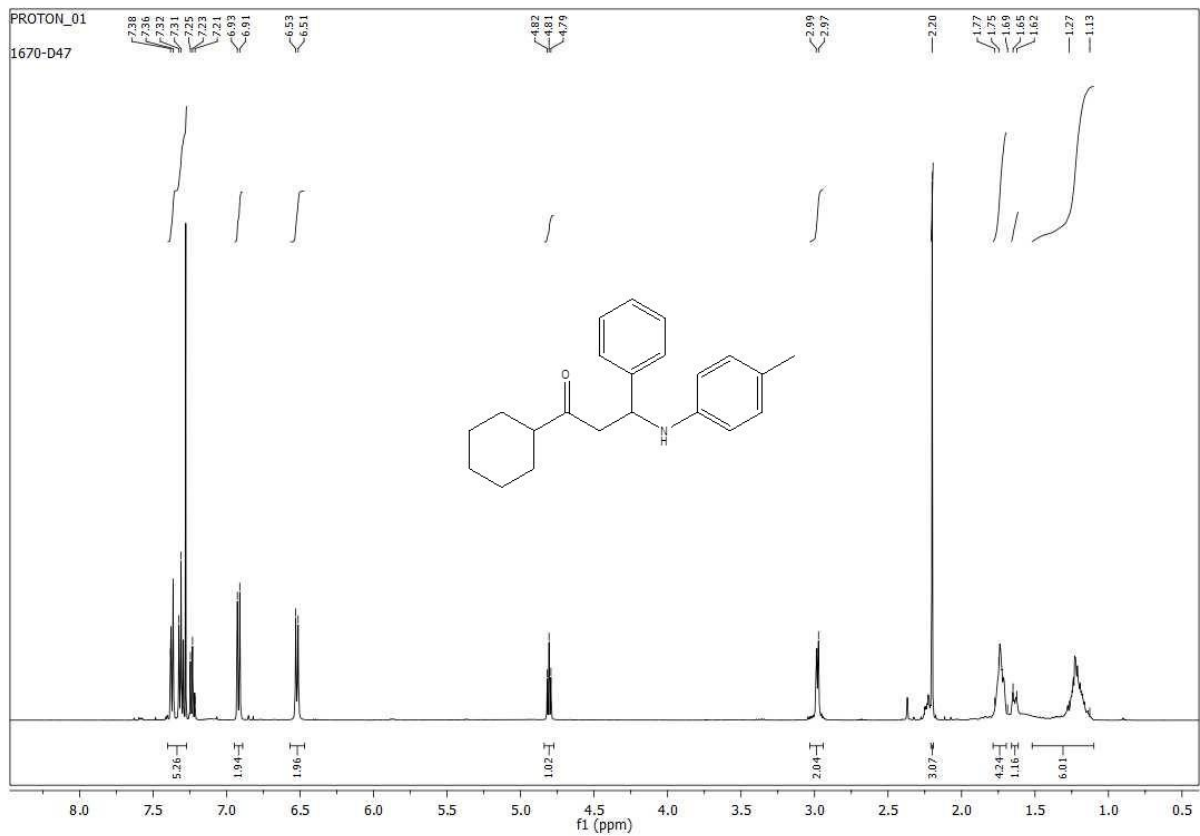
Şekil 4.43: 3-(*p*-tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un IR spektrumu.

IR (cm⁻¹): 3316 (-NH), 3058, 3022, 2941, 2924, 1650(-CO), 1195 (C-N), 1275, 745, 691.



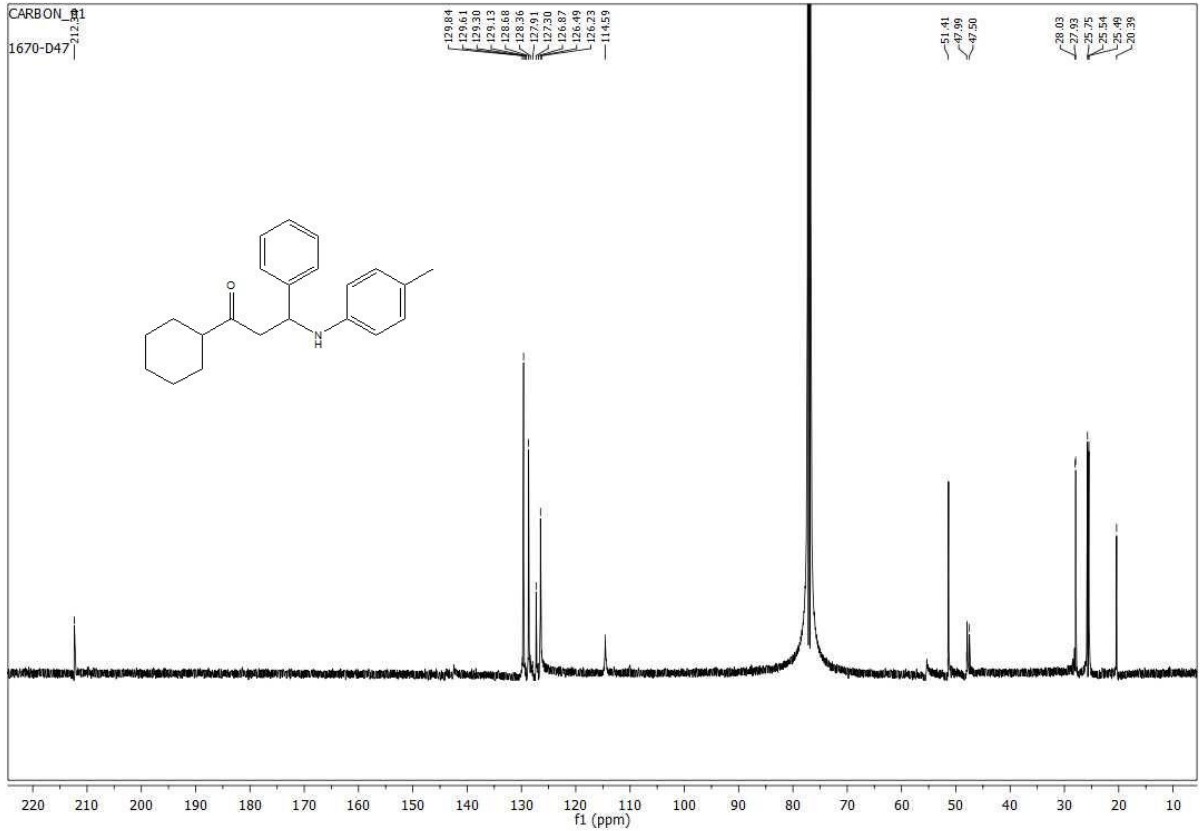
Şekil 4.44: 3-(*p*-tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un GC-MS spektrumu.

MS (m/z): 41, 55, 65, 77, 91, 106, 118, 131, 152, 165, 180, 194, 214, 249, 321 (M⁺).



Şekil 4.45: 3-(*p*-tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un ^1H - NMR spektrumu.

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 1.13-1.27 (6H, m, Alisiklik $-\text{CH}_2-$), 1.62 (H, m, $-\text{CH}_2-$), 1.75 (4H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.20 (3H, s, $-\text{CH}_3-$), 2.97 (2H, d, $J=7.6$ Hz, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 4.81 (1H, t, $J=6.4$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 6.51 (2H, d, $J=8.3$ Hz $-\text{CH}_2-$), 6.92 (2H, d, $J=8.1$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 7.23 (1H, m, $-\text{CH}_2-$), 7.31-738 (5H, m, $-\text{CH}_2-$).

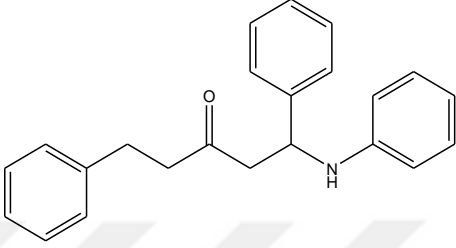


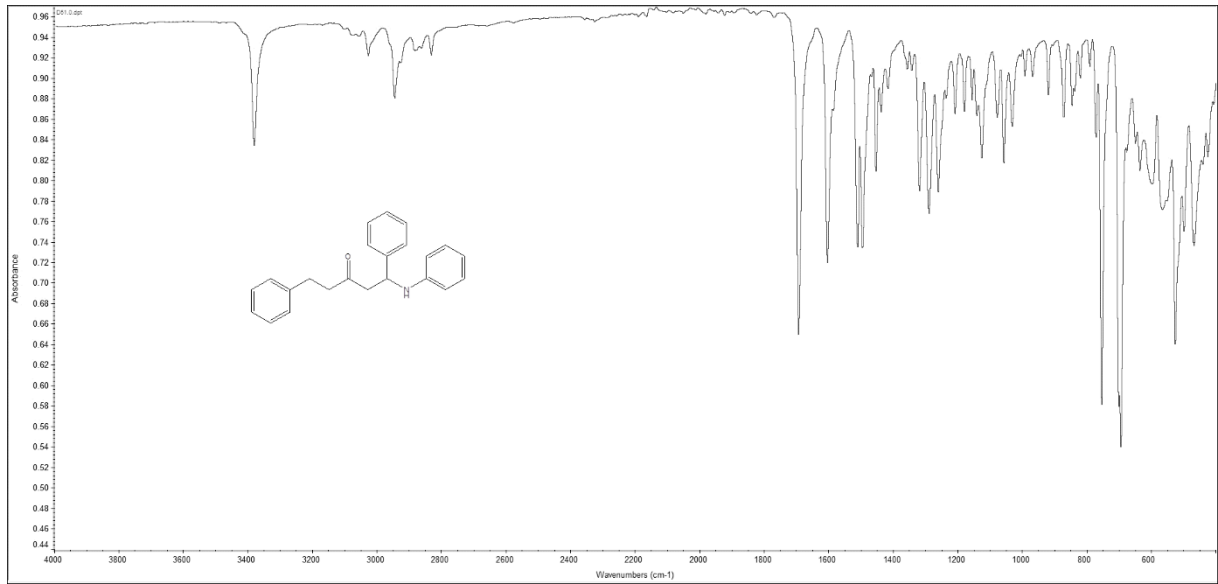
Şekil 4.46: 3-(*p*-tolilamino)-1-sikloheksil-3-fenilpropan-1-on'un ^{13}C - NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 20.39 ($-\text{CH}_3-$), 25.49 (alisiklik $-\text{CH}_2-$), 25.54 (alisiklik $-\text{CH}_2-$), 25.75 (alisiklik $-\text{CH}_2-$), 27.93 (alisiklik $-\text{CH}_2-$), 28.03 (alisiklik $-\text{CH}_2-$), 47.50 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 47.99 (alisiklik $-\text{CH}-$), 51.41 ($-\text{CHNH}-$), 112.69 (arom.- $\text{CH}-$), 114.59 (arom.- $\text{CH}-$), 126.23 (arom.- $\text{CH}-$), 126.49 (2x arom.- $\text{CH}-$), 127.30 (arom.- $\text{CH}-$), 127.91 (arom.- $\text{CH}-$), 128.36 (2x arom.- $\text{CH}-$), 129.13 (arom.- $\text{CH}-$), 129.61 (arom.- $\text{CH}-$), 129.84 (arom.- $\text{CH}-$), 212.34 ($-\text{C}=\text{O}$).

4.1.15. 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on (4v)

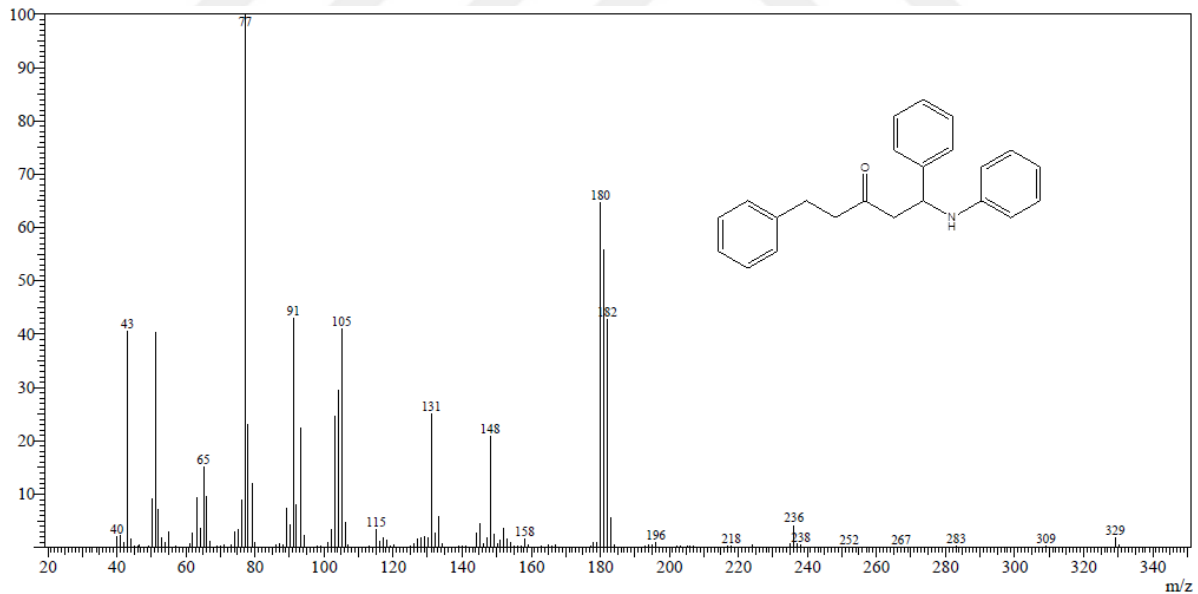
Tablo 4.15: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on.

Bileşğin Adı	1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{23}H_{23}NO$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	329
Katalizör	$Bi(NO_3)_3$
Erime Noktası (°C)	202-203,9
Fiziksel Hali	Beyaz kristal
Verim (%)	55
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



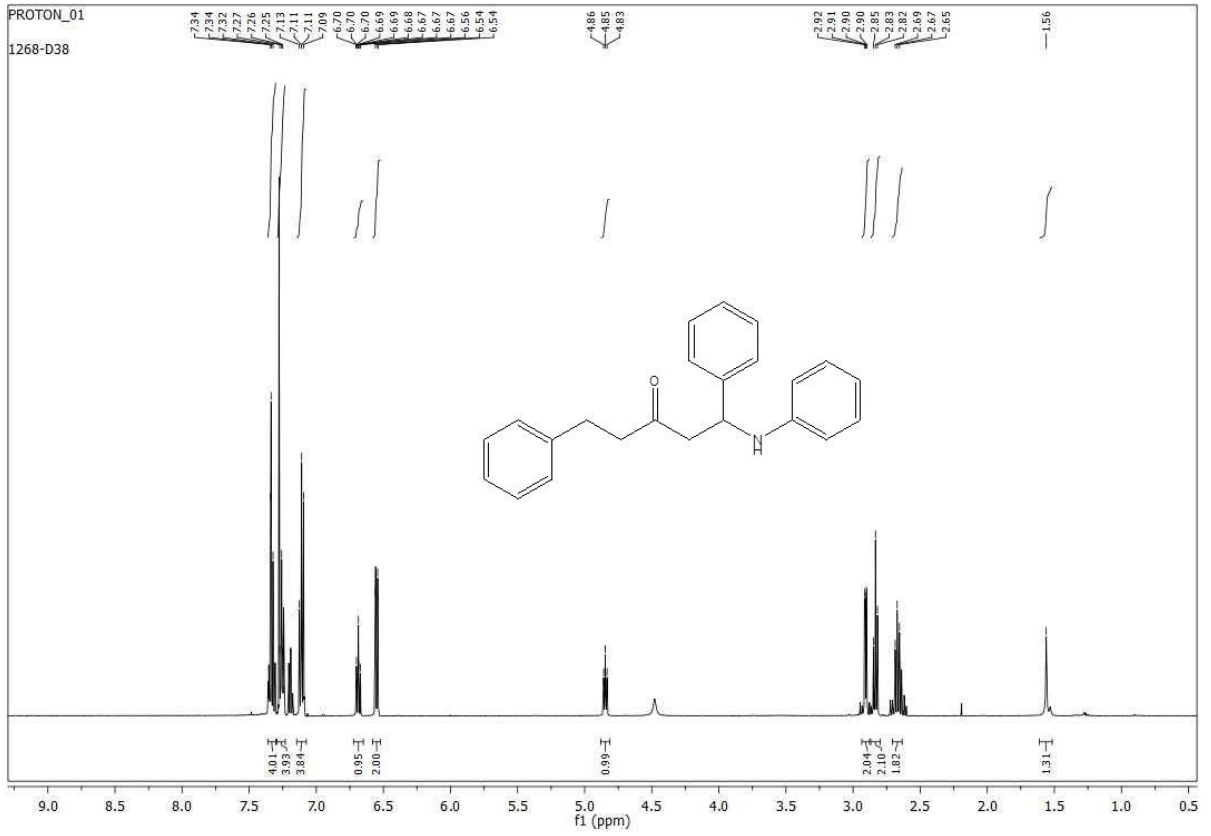
Şekil 4.47: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un IR spektrumu.

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



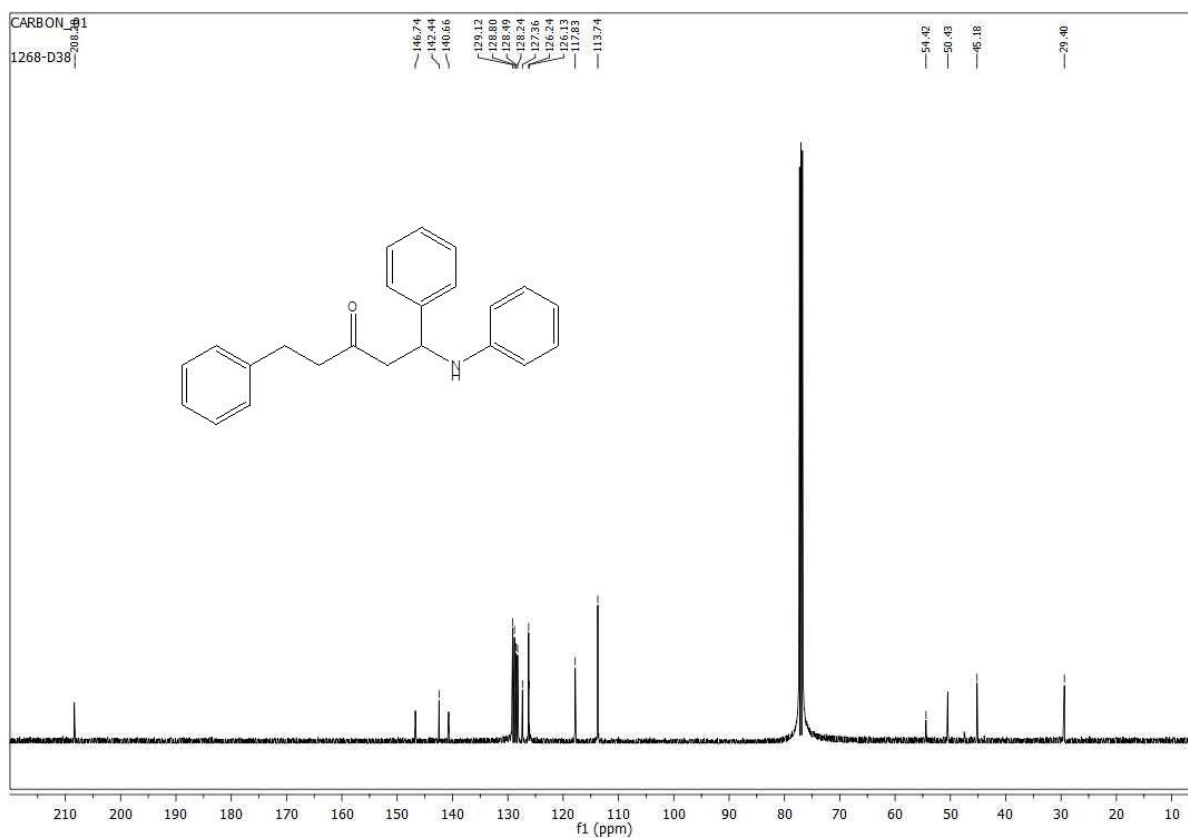
Şekil 4.48: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un GC-MS spektrumu.

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



Şekil 4.49: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un ^1H - NMR spektrumu.

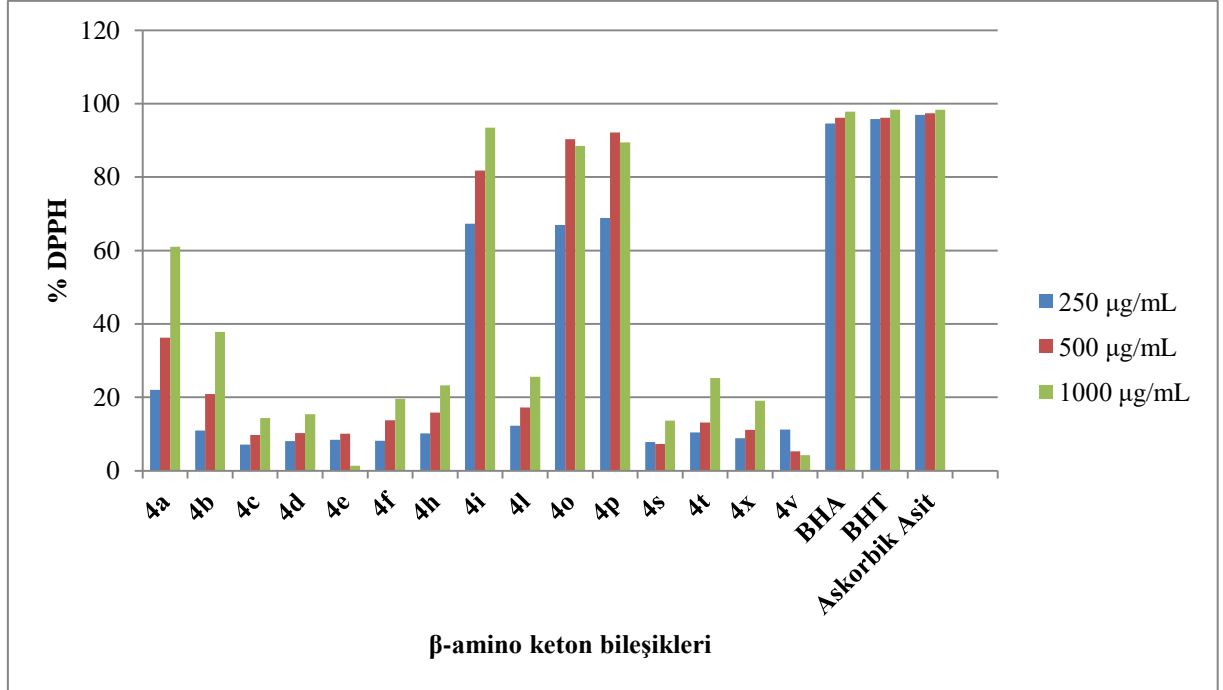
^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 1.56 (1H, s, $-\text{NH}-$), 2.67 (2H, t, $J=7.6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.83 (2H, t, $J=7.6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.91 (2H, dd, $J=6.4$ ve 2.8 Hz, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 4.85 (1H, t, $J=6.4$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}-$), 6.54 (2H, m, $-\text{CH}-$), 6.69 (1H, tt, $J=7.4$ ve 1.0 Hz, $-\text{CH}-$), 7.09-7.13 (4H, m, $-\text{CH}-$), 7.25-7.27 (4H, m, $-\text{CH}-$), 7.32-7.34 (4H, m, $-\text{CH}-$).



Şekil 4.50: 1,5-difenil-1-(fenilamino)pentan-3-on' un ^{13}C NMR spektrumu.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 29.40 ($-\text{CH}_2-$), 45.18 ($-\text{CH}_2-$), 50.43 ($-\text{CH}_2\text{CO}-$), 54.42 ($-\text{CHNH}-$), 113.74 (2xarom.- $\text{CH}-$), 117.83 (arom.- $\text{CH}-$), 126.24 (2xarom.- $\text{CH}-$), 127.36 (arom.- $\text{CH}-$), 128.24 (2xarom.- $\text{CH}-$), 128.49 (2xarom.- $\text{CH}-$), 128.80 (2xarom.- $\text{CH}-$), 129.12 (2xarom.- $\text{CH}-$), 140.66 (arom.- $\text{CH}-$), 142.44 (arom.- $\text{CH}-$), 146.74 (arom.- $\text{CH}-$), 146.58 (arom.- $\text{CH}-$), 208.28 ($-\text{C}=\text{O}$).

4.2. SENTEZLENEN BETA AMİNO KETON BİLEŞİKLERİNİN DPPH ANTIOKSİDAN AKTİVİTE SONUÇLARI



Şekil 4.51: Sentezlenen β -aminoketon bileşiklerinin DPPH antioksidan kapasitesi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda birçok hastalık çeşidinin ortaya çıkması ve buna neden olan mikroorganizmaların direnç yeteneğinin artmasıyla birlikte, farmakoloji alanında yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bu yeni çalışmalarla birlikte hastalıklara karşı daha etkili ilaçların üretimi ve geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Antibiyotikler, ağrı kesiciler ve kanser tedavisi için yeni ilaçların üretimi, antiviral, antimalarial, antimikrobiyal, antidepresant, antilemfoma, antipsikotik ilaçların sentezi sırasında Mannich bazları oldukça önemli bir yere sahiptir. Sadece ilaç endüstrisinde değil petrol endüstrisinde, kağıt, kozmetik ve atıkların geri dönüşümü, ziraat ve ilaç gibi makromoleküler ürünlerin sentezinde de yardımcı madde olarak kullanılırlar.

Bu tez çalışmasında Mannich bazları sentezlenirken tek kap yöntemi uygulanmıştır. Başlangıç maddeleri olarak aminler, aldehitler ve ketonlar kullanılmıştır. Çeşitli çözücüler ve çok sayıda katalizör denenmiştir. Denenen katalizörler içinde en yüksek verim genelde I_2 ile elde edilmiştir (Tablo 5.1). Fakat bazı Mannich bazlarının sentezinde en yüksek verimin I_2 ile değil, $Bi(NO_3)_3$, TCT+PEG 400 ve SDS ile elde edildiği gözlenmiştir (Tablo 5.3).

Tablo 5.1: Mannich reaksiyonunda kullanılan katalizörler.

No	Katalizör	Süre(saat)	Verim ^a (%)
1	Katalizörsüz	48	-
2	I_2	24	88
3	$Bi(NO_3)_2$	24	78
4	$Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$	24	-
5	$BiCl_3$	24	-
6	$Ti(OC_2H_5)_4$	6	-
7	2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine(TCT)	12	-
8	$AlCl_3$	20	-
9	TCT + PEG 400	24	63
10	Sodyum dodesil sülfat (SDS)	24	65
11	$C_{18}H_{15}P$ (PPH ₃)	24	-
12	Amberlist 15	24	-
13	$TiCl_4$	6	-
14	$MoCl_5$	24	-
15	$CaCl_2$	18	-

Tablo 5.1 (devam): Mannich reaksiyonunda kullanılan katalizörler.

16	HCl	6	-
17	Triton X-100	18	-
18	C ₄ F ₆ O ₃ (TFAA)	24	-

^aVerimler kolon kromatografisinden saflaştırıldıktan sonra hesaplandı.

Su, trietilamin, etanol ve PEG gibi çeşitli çözücüler ile denenen Mannich reaksiyonunda en yüksek verim etanol ile sağlanmıştır. En iyi verimi bulmak için katalizörün farklı mol oranları ve en uygun çözücü miktarları araştırılmış, molce %10 lik I₂ katalizörlüğünde ve 5 ml etanol varlığında gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda elde edilmiştir (Tablo 5.2).

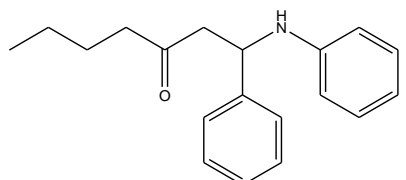
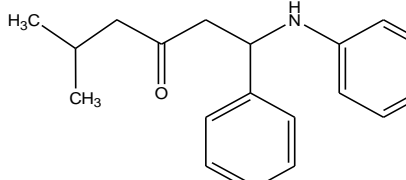
Tablo 5.2: I₂ katalizörlüğünde gerçekleşen Mannich reaksiyonu.

No	Katalizör I ₂ %	Süre (saat)	Verim ^b (%)
1	2.5	24	42
2	5	24	54
3	7.5	24	61
4	10	24	88
5	15	24	72
6	20	24	76

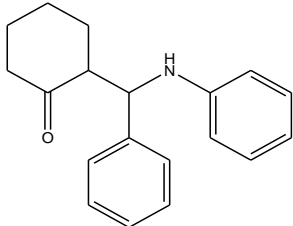
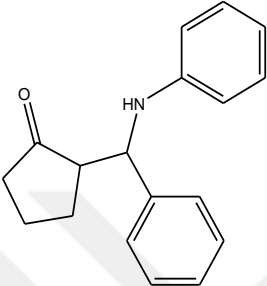
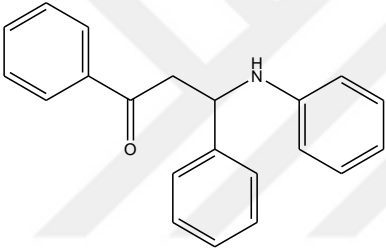
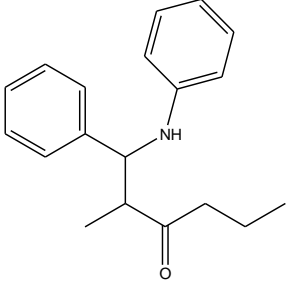
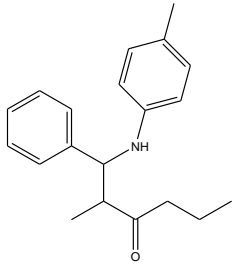
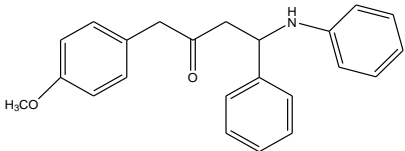
^bVerimler kolon kromatografisinden saflaştırıldıktan sonra hesaplandı.

Reaksiyonlar çözücsüz ortamda I₂ katalizörü ile ve etanol çözücü ortamında katalizör kullanılmadan da denenmiş, ancak verim istenildiği kadar yüksek elde edilememiştir.

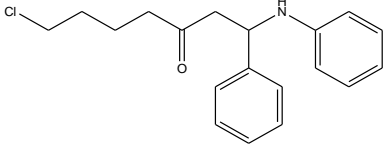
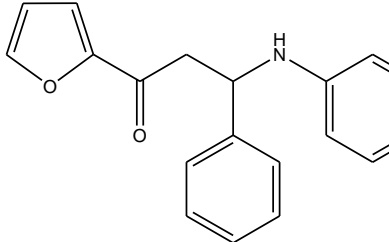
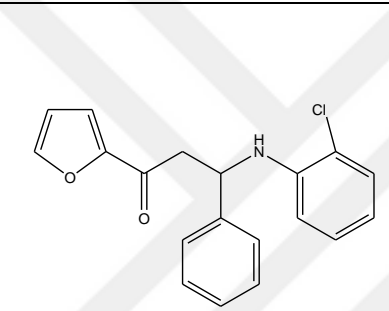
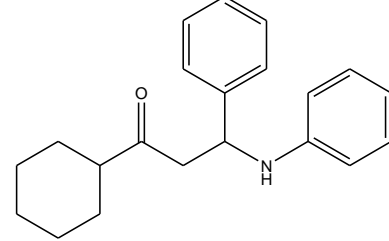
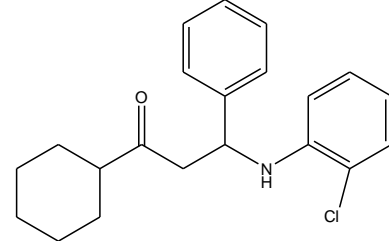
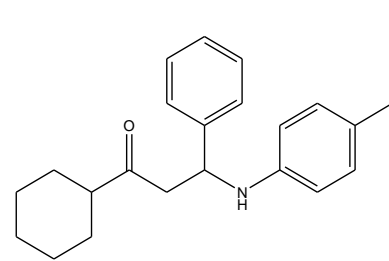
Tablo 5.3: Mannich reaksiyonu sonucu elde edilen β-amino keton bileşikleri.

SIRA	β- AMİNO KETONLAR	SİMGE	VERİM	Katalizör	Kaynak
1		4a	49	Bi(NO ₃) ₃	<ul style="list-style-type: none"> Blatt, Gross, 1964. Chen, Sun, Luo, Jian, Wu, Zhang, Gao, 2016.
2		4b	52	I ₂	<ul style="list-style-type: none"> Hojjati-Rad, Eshghi, Seyyedi, Rahimizadeh, Eshkil, Lamei, 2016. Pili, Russowsky, Dias, 1990.

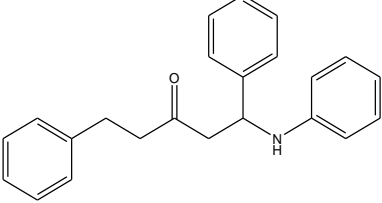
Tablo 5.3 (devam): Mannich reaksiyonu sonucu elde edilen β -amino keton bileşikleri.

3		4c	65	SDS	<ul style="list-style-type: none"> Hilton, Penny, Sil dos Santos, Patel, 2017. Khiratkar, Balinge, Bhansali, Bhagat, 2018.
4		4d	63	PEG 400 +TCT	<ul style="list-style-type: none"> Chen, Sun, Luo, Jian, Wu, Zhang, Gao, 2016. Han, Qi, Wei, Zhang, Yang, Song, 2012.
5		4e	45	Bi(NO ₃) ₃	<ul style="list-style-type: none"> Khiratkar, Balinge, Bhansali, Bhagat, 2018. Wu, Wan, Lu, Cai, 2017.
6		4f	51	SDS	-
7		4h	64	I ₂	-
8		4i	78	Bi(NO ₃) ₃	-

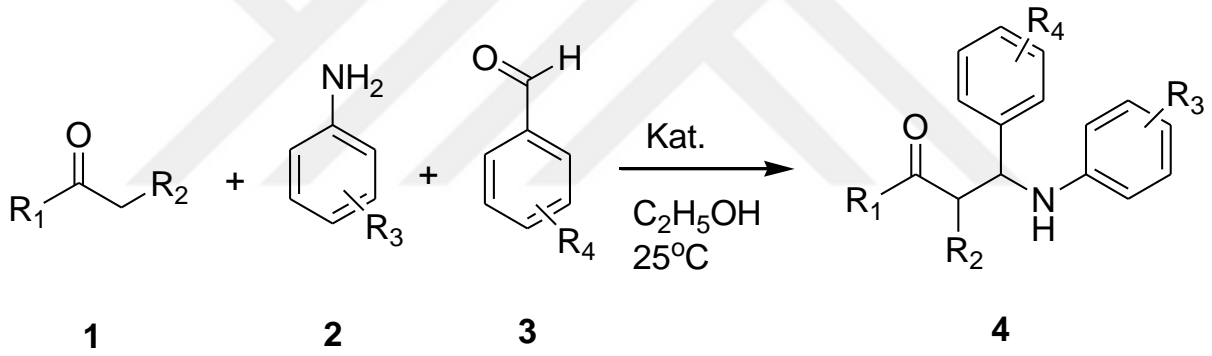
Tablo 5.3 (devam): Mannich reaksiyonu sonucu elde edilen β -amino keton bileşikleri.

9		4l	59	PEG 400 + TCT	-
10		4o	51	I ₂	<ul style="list-style-type: none"> • Kozlov, N., Sonich, I. P., 1964. • Miura, Ikeda, Igarashi, Domori, 1963.
11		4p	46	I ₂	-
12		4s	60	I ₂	-
13		4t	72	I ₂	-
14		4x	88	I ₂	-

Tablo 5.3 (devam): Mannich reaksiyonu sonucu elde edilen β -amino keton bileşikleri.

15		4v	55	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	<ul style="list-style-type: none"> • Li, Yang, Yan, Fan, Chen, Liu, Zhang, Song, Yan, Xu, Jin, et al., 2010. • Snyder, Kornberg, Romig, 1939.
----	---	----	----	----------------------------	---

Ayrıca aldehit, amin ve keton için farklı mol oranları denenerek I_2 katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlarda en uygun mol oranları tayin edilmiştir. Buna göre reaksiyona giren aldehit, amin ve ketonun en uygun mol oranları sırasıyla 2:2:2.2 olarak tespit edilmiştir.

**Şekil 5.1:** Mannich reaksiyonu ile sentezlenen β -amino ketonlar.

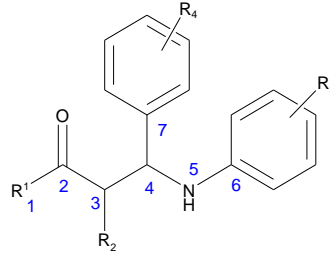
Tablo 5.4: Elde edilen β -amino keton bileşiklerinin izomer sonuçları.

No ^a	R ₁ , R ₂	R ₃	R ₄	Verim ^b (%)	Anti/syn ^c
1	CH ₃ , n-C ₃ H ₇	H	H	4a , 49	-
2	CH ₃ , izo- C ₃ H ₇	H	H	4b , 52	-
3	(CH ₂) ₄	H	H	4c , 65	-
4	(CH ₂) ₃	H	H	4d , 63	-
5	C ₆ H ₅ , H	H	H	4e , 45	-
6	C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅	H	H	4f , 51	66:34
7	C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅	2-Cl	H	4g , 0	-
8	C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅	4-CH ₃	H	4h , 64	66:34
9	4-OCH ₃ C ₆ H ₅ CH ₂ , H	H	H	4i , 78	-
10	4-OCH ₃ C ₆ H ₅ CH ₂ , H	2-Cl	H	4j , 0	-
11	4-OCH ₃ C ₆ H ₅ CH ₂ , H	4-CH ₃	H	4k , 0	-
12	C ₄ H ₆ Cl, H	H	H	4l , 59	-
13	C ₄ H ₆ Cl, H	2-Cl	H	4m , 0	-
14	C ₄ H ₆ Cl, H	4-CH ₃	H	4n , 0	-
15	2-furil, H	H	H	4o , 51	-
16	2-furil, H	2-Cl	H	4p , 46	-
17	2-furil, H	4-CH ₃	H	4r , 0	-
18	Sikloheksil, H	H	H	4s , 60	-
19	Sikloheksil, H	2-Cl	H	4t , 72	-
20	Sikloheksil, H	4-CH ₃	H	4x , 88	-
21	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ , H	H	H	4v , 55	-
22	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ , H	2-Cl	H	4y , 0	-
23	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ , H	4CH ₃	H	4z , 0	-

^aMannich reaksiyonu; 2.0 mmol aldehid, 2.0 mmol amin ve 2.2 mmol keton %10 mmol katalizör varlığında 5 mL etanolde oda sıcaklığında gerçekleştirildi. ^bVerimler kolon kromatografisinden saflaştırıldıktan sonra hesaplandı. ^cSaf bileşiklerin ¹H NMR analizi ile belirlendi.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılabilmeleri için IR, NMR, MS spektroskopisi yöntemlerinden ve elementel analiz sonuçlarından yararlanılmıştır. Elde edilen bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde; karakteristik sekonder N-H gerilimi, aromatik sp² C-H gerilimi, alifatik sp³ C-H gerilimi, C=O gerilimi, aromatik C=C gerilimi, alifatik C-O gerilimleri ve eğilimleri ile C-N gerilim titreşimleri, yapılarında bulunan substituentlerin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği görülmüştür. Farklı aromatik aminlerin iki adet şiddetli primer amin bandına, sentezlenen β -amino karbonil bileşiklerinin IR spektrumlarında rastlanılmamış, bunun yerine tekli şiddetli sekonder amin bandı gözlenmiştir. Bu da bize Mannich ürününün oluştuğuna dair önemli bir kanıt sunmuştur.

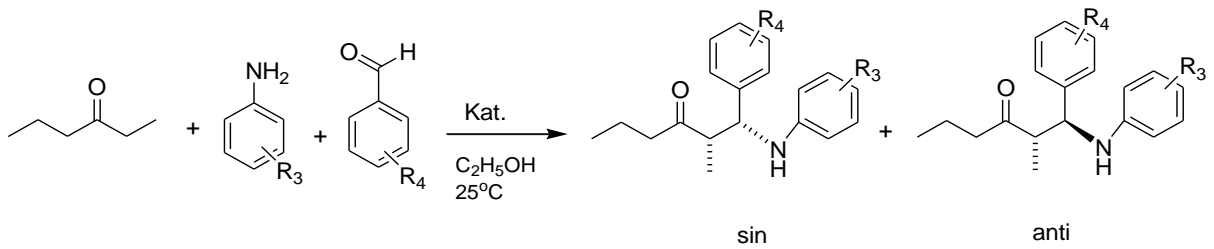
Ürünlerin yapılarının aydınlatılmasının ikinci adımında, bileşiklerin ¹HNMR spektrumları CDCl₃'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.



Şekil 5.2: β -amino keton bileşiği.

β -amino keton bileşiklerinin alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, $-\text{NH}$ bağlı $-\text{CH}$ piklerinin gözlenmesi reaksiyonunun gerçekleştiğinin kanıtıdır. 4 nolu karbonun protonu 4.85-5.52 ppm civarında komşu karbonunun protonlarından dolayı triplet yarılma vermektedir. Bunun yanında sadece 2-furil metil ketondan elde edilen üründe ise, dublet veya dubletin dubleti olarak yarılma gözlenmektedir. 3 nolu karbonun protonları ise 2.91-3.32 ppm civarında dublet veya dubletin dubleti şeklinde yarılmalar göstermiştir.

4f ve **4h** bileşiklerinde 3 ppm civarında $-\text{COCH}_2-$ piki multiyet olarak yarılma göstermektedir. Bunun yanında, 4.5 ve 4.7 ppm de gözlenen iki adet $-\text{N-CH}_2-$ dublet yarılma bize anti ve syn ürünleri hakkında bilgi vermiştir. Bu türevlerde kullanılan 3-hekzanon, ürüne diastereo seçicilik kazandırmıştır. 3-hekzanonda anti ürünün syn ürününden daha fazla oluştuğu $^1\text{H NMR}$ spektrumlarından (Şekil 4.15 ve 4.19) görülmüştür. Janti değeri (6.7 Hz) Jsyn değerinden (5.8 Hz) daima daha büyüktür (Tablo 5.4). Bazı spektrumlarda $-\text{NH}-$ piki geniş singlet şeklinde görülmüş, bazılarında ise bu pik tespit edilememiştir.



Şekil 5.3: 2-metil-1-fenil-1-(fenilamino)hekzan-3-on ve türevi için syn ve anti ürün oluşumu.

Sentezlen tüm β -aminoketon bileşiklerinin aydınlatılmasının üçüncü adımında $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu CDCl_3 de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelendiğinde; ketonların yapısına ve kimyasal çevresine bağlı olarak karbonil gruplarının pikleri 186.58-214.94 ppm aralığında görülmüştür. Aromatik quaterner karbonlar 146.84-

142.68 ppm de gözlenirken, diğer aromatik karbonlar da 129.08-113.76 ppm aralığında görülmüştür.

Son adımda yapılara kesinlik kazandırmak için alınan kütle spektrumlarında, sentezlenen tüm bileşikler için uygun M⁺ piki gözlenmiştir.

Sentezlenen β-amino karbonil bileşikleri rasem halde elde edilmişlerdir. Ancak sadece 3-hekzanondan elde edilen β-amino keton bileşiklerinde anti/syn oranları mevcuttur ve yüzdesi ¹H NMR spektrumundan integrasyon değerlerinden hesaplanmıştır.

Tablo 5.5: Sentezlenen β-amino keton bileşiklerinin DPPH antioksidan kapasite sonuçları.

Bileşikler	DPPH• Anioksidan Aktivite ^a		
	250 µM/mL	500 µM/mL	1000 µM/mL
4a	22.07±0.26	36.29±0.26	61.03±0.93
4b	10.96±1.12	20.89±1.18	37.78±0.89
4c	7.11±0.44	9.78±0.44	14.37±1.03
4d	8.08±0.44	10.25±0.44	15.37±0.44
4e	8.44±0.44	10.07±1.28	1.33±0.44
4f	8.15±0.68	13.78±0.00	19.56±1.18
4h	10.22±0.68	15.88±0.27	23.28±0.44
4i	67.26±0.68	81.78±0.44	93.48±0.51
4l	12.25±0.68	17.28±0.27	25.58±0.44
4o	66.96±0.27	90.67±0.44	88.44±0.89
4p	68.88±0.27	92.12±0.44	89.44±0.89
4s	7.85±0.93	7.26±0.68	13.63±0.93
4t	10.45±0.44	13.12±0.44	25.26±0.44
4x	8.89±0.44	11.11±0.44	19.11±0.44
4v	11.26±0.68	5.33±0.44	4.29±1.36
BHA	94.57±0.71	96.12±0.71	97.83±0.27
BHT	95.81±0.47	96.12±0.54	98.29±0.27
Askorbik Asit	96.90±0.27	97.36±0.54	98.29±0.27

^aElde edilen sonuçlar üç defa tekrarlanarak standart sapmaları hesaplandı.

DPPH antioksidan kapasite tayininde, Tablo 5.5 de görüldüğü gibi **4o** ve **4p** maddelerin 500 $\mu\text{M}/\text{mL}$, **4i** Mannich bileşiğinin ise 1000 $\mu\text{M}/\text{mL}$ lik konsantrasyonun DPPH aktivitesi oldukça iyi değerlerde gözlenmiştir. Diğer maddelerde konsantrasyon azaldıkça DPPH aktivitelerinin azaldığı ve iyi bir antioksidan madde olmadıkları tespit edilmiştir.

4o ve **4p** bileşiklerinin 500 $\mu\text{M}/\text{mL}$ ve **4i** bileşiğinin 1000 $\mu\text{M}/\text{mL}$ konsantrasyon değerlerinde standart olarak çalışılan BHT, BHA ve Askorbik asidin gösterdiği DPPH aktivitesine yakın değerler göstermişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin az da olsa DPPH aktivitesi mevcuttur.

Sonuç olarak tezimizde 8 adeti orijinal olmak üzere toplam 15 adet madde sentezlenmiş; erime noktaları, IR, GC/MS, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatür değerleri ile karşılaştırılarak sentezlenen maddelerin yapıları doğrulanmıştır. Ayrıca DPPH yöntemine göre antioksidan aktiviteleri belirlenmiş ve standartlarla karşılaştırma yapılmıştır.

Bu bileşiklerden özellikle; **4o**, **4p** ve **4i** bileşiklerinin antioksidan aktivite açısından daha etkin oldukları belirlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre Mannich bileşiklerinin antioksidan aktivite özellikleriyle de değerlendirilebileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Allan K., 2007, Multicomponent Reactions in the Total Synthesis, 1-44.
- Arend, M., Westermann, B. ve Risch, N., 1998, *Modern Variants of the Mannich Reaction*, Angewandte Chemie, International Edition, 37:1044-1070.
- Arslanbay, E. D., 2012, *Bazı Fenolik Bileşiklerden Formaldehit Yardımıyla Mikrodalga Yöntemi Kullanarak Mannich Bazı Sentezi ve Glokom Enzim Aktivitesini İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü.
- Bienaymé H., Hulme C. ve Oddon, G., 2000, Schmitt, P. *Chem. Eur. J.*, 6, 3321-3329.
- Biginelli, P., 1893, *Gazz. Chim. Italy*, 23, 360-416.
- Blatt A. H ve Gross, N., 1964, *The addition of ketones to Schiff Bases*, 29, 3306-3311.
- Blicke, F. F., 1942, The Mannich reaction, organic reactions, John Wiley & Sons, 303-341 p.
- Bryce, M. R., Hansen, T. K., 2000, *Tetrahedron Letters*, 41, 1303-1305.
- Bush D.C., 1953, *Applications of the Mannich Reaction*, 1-39.
- Chen X., Sun H., Luo Y., Jian Y., Wu Y., Zhang W., Gao Z., 2016, *Polyelectrolyte Bronsted acid catalyzed three-component Mannich reactions accelerated by emulsion*, RSC Advances, 6, 39343- 39347.
- Chen, X., Sun H., Luo Y., Jian Y., Wu Y., Zhang W. ve Gao Z., 2016, *Polyelectrolyte Bronsted acid catalyzed three-component Mannich reactions accelerated by emulsion*, RSC Advances, 6(45), 39343-39347.
- Demirkol, O., 2013, *Çözücüsüz Ortamda Mannich Bazılarının Tek-Kap Sentezi*, Doktora Tezi, Çukurova Üniveritesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Descamps, M., Binon, F., Van der Elst, J., 1963, *Benzofurans. IX. Formation of compounds from*, Buletin des Societes Chimiques Belges, 72 (7-8), 513-23.
- Gang L., Ruiling L., Jiangli Y., 2011, *One_Pot Three_Component Mannich Reaction Catalyzed by Iodine under Solvent_Free Conditions*, Kinetics and Catalysis.
- Han B., Qi G., Wei Q., Zhang Y., Yang H., Song Y., 2012, *Efficient one-pot synthesis of β -amino ketone derivatives catalyzed by silicotungstic acid under mild conditions*, Huaxue Shiji, 34(8), 753-755,758.
- Hilton S., Penny M., Sil dos Santos, B. ve Patel B., 2017, Three-dimensional printing of impregnated plastics for chemical reactions, PCT Int. Appl., WO 2017158336 A1 20170921.
- Hojjati-Rad M., Eshghi H., Seyyedi S. M., Rahimizadeh M., Eshkil F., Lamei K., 2016, *One-pot three-component kinetic controlled and syn-diastereoselective Mannich reaction of*

unfunctionalized ketones in water catalyzed by nano-manganese hydrogen sulfate particles, Journal of the Iranian Chemical Society, 13(6), 1105-1114.

Hossein E., Afsaneh A., Saman D., 2011, *Highly Efficient Fe(HSO₄)₃-Catalyzed One-Pot Mannich-Type Reactions: Three Component Synthesis of β -amino Carbonyl Compounds*, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano- Metal Chemistry*, 41:3, 266-271.

Kasnak C. ve Palamutoğlu P., 2014, *Doğal Antioksidanların Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri*, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü.

Khيراتkar, A. G., Balinge K. R., Bhansali K. J. ve Bhagat P. R., 2018, Solvent-free synthesis of β -amino ketones using carboxyl-functionalized poly(ionic liquid) at room temperature, *Research on Chemical Intermediates*, 44(2), 787-798.

Kobayashi, S. ve Ishitani H., 1999, *Catalytic Enantioselective Addition to Imines*, *Chemical Reviews*, 99:1069-1094.

Kozlov, N., Sonich, I. P., 1964, *α -Furyl- β -aminaryl ketones*, *Zhurnal Obshchei Khimii*, 34(3), 927 – 9.

Li Q., Yang D., Yan J., Fan L., Chen X., Liu H., Zhang W., Song X., Yan Y., Xu J., 2010, *Preparation of β -aminoketone (alcohol) derivatives as PPAR agonists or insulin sensitizer*, CN 101768149A 20100707.

Marek I., 2005, *Multicomponent Reactions*, *Tetrahedron*, 61:11309.

Miura K., Ikeda M., Igarashi Y., Domori F., 1963, *Chemical and chemotherapeutical studies on the furan derivatives, XXXI. Comparative studies on the chemotherapeutic effect of 2-amino-5-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-1,3,4-thiadiazole and sulfamethylthiadizole in mice infected with streptococcus haemolyticus*, *Yakugaku Zasshi*, 83, 778-80.

Okan O. T., Varlıbaş H., Öz M. ve Deniz İ., 2013, *Antioksidan Analiz Yöntemleri ve Dođu Karadeniz Bölgesinde Antioksidan Kaynağı Olarak Kullanılabilecek Odun Dışı Bazı Bitkisel Ürünler*, *Orman Fakültesi Dergisi*.

Öztürkcan, S. A., 2012, *Farklı Ortamlarda Çok Bileşenli Tek-Kap Yöntemi ile Mannich Reaksiyonu*, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Petasis, N. A., 1993, *Tetrahedron Letters.*, 34, 583-586.

Pili, R. A., Russowsky, D., Dias, L. C., 1990, *Diastereoselective reduction of acyclic N-aryl- β -amino ketones*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, (4), 1213-14.

Schreiber S. L., 2006, *Angewandte Chemie International Edition*, 45, 3635-3638.

Snyder H. R., Kornberg H. A., Romig J.r., 1939, *Reactions of anils. II. Additon of methyl ketones to benzalaniline in the prensence of boron fluoride*, *J.American Chemical Soc.*, 61, 3556-8.

Solomons, G., Fryhle, C., 2002, *Organik Kimya*, Literatür Yayıncılık, İstanbul.

- Sweet, F., Fissekis, J. D., 1973, *Journal of the American Chemical Society*, 95, 8741-8749.
- Tromontini, M., Angiolini, L., Ghedini, N., 1988, *Mannich bases in polymer chemistry*, 771-778 p.
- Ugi I., Dömling A., Hörl W., 1994, *Multicomponent Reactions in Organic- chemistry*, Endeavour, 18, 115-122.
- Ünlü, C. H., 2002, *Bazı Mono ve Dinitrillerin Mannich Reaksiyonlarının İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü
- Wu Y., Wan L., Lu G., Cai C., 2017, *All-Water Synthesis of β -Amino α,α -Difluoro Ketones from Fluorinated Enol Silyl Ethers and Imines*, European Journal of Organic Chemistry, (24), 3438-3441.
- Zhu J., Wang Q., Wang M., 2014, *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Özge ERKEN
Doğum Yeri	İstanbul
Doğum Tarihi	18.08.1990
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0531 011 75 40
E-Posta Adresi	ozgerken@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fakülte	Fen-Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	2012

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Organik Kimya Programı
Mezuniyet Tarihi	2018