



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI AMİNO KETONLARIN SENTEZİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI**

KÜBRA DEMİR

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hasniye YAŞA

KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 27.03.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ



Dr.Öğr.Üyesi Hasniye YAŞA
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. F. Serpil GÖKSEL
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



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



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

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 57459 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca benden ilgisini, bilgisini, özverisini, tecrübesini, değerli fikir ve görüşlerini esirgemeyen çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hasniye YAŞA'ya

Çalışmalarım sırasında yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma ayrıca çalışmalarım için uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniveristesi'ne ve aynı süreci beraber paylaştığım arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bugünlere kadar yetiştiren, üzerimde sonsuz emeği olan, tüm hayatım boyunca beni her konuda koruyup kollayan, özellikle eğitim hayatım başta olmak üzere maddi ve manevi desteklerini üzerimden bir an olsun esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilir, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Mart 2019

Kübra DEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	xiii
ÖZET	xiv
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	3
2.1. BETA-AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLER.....	3
2.1.1. β -Amino Ketonların Sentezi.....	5
2.2. MULTİKOMPONENT REAKSİYONLAR.....	10
2.2.1. Strecker Reaksiyonu	13
2.2.2. Hantzsch Reaksiyonu	14
2.2.3. Biginelli Reaksiyonu	15
2.2.4. Bucherer-Bergs Reaksiyonu	16
2.2.5. Ugi Reaksiyonu	17
2.2.6. Robinson Reaksiyonu	18
2.2.7. Passerini Reaksiyonu	19
2.2.8. Asinger Reaksiyonu.....	19
2.2.9. Gewald Reaksiyonu	19
2.3. MANNİCH REAKSİYONLARI	20
2.3.1. Mannich Uygulamaları	25
2.3.1.1. Asidik Ortam Mannich Uygulamaları.....	27
2.3.1.2. Bazik ortam mannich uygulamaları	29
2.4. MANNİCH UYGULAMALARINDA KULLANILAN KATALİZÖRLER VE ÖZELLİKLERİ	29
2.4.1. İyotla Yapılan Mannich Uygulamaları	30
2.4.2. Bizmut Nitrat Uygulamaları	31

2.5.	MANNİCH REAKSİYONU İLE ELDE EDİLEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	32
3.	MALZEME VE YÖNTEM.....	34
3.1.	KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	34
3.2.	KULLANILAN KİMYASAL CİHAZLAR VE YARDIMCI GEREÇLER	35
3.3.	BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ.....	36
3.3.1.	İyot Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi	36
3.3.2.	Bizmut Nitrat Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi.....	37
3.3.3.	TCT Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi	37
3.4.	BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN MİKROBİYOLOJİK KONTROLÜ	38
3.4.1.	Ürün Varlığındaki Sayım Yöntemi Uygunluğu	38
3.4.1.1.	<i>Numunenin Hazırlanması.....</i>	<i>38</i>
3.4.1.2.	<i>Yüze Yayıma Yöntemi.....</i>	<i>38</i>
3.4.2.	Mikrobiyolojik Kabul Kriterleri	40
3.5.	BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE TESTİ	41
3.5.1.	Kullanılan Besiyeri, Reaktif ve Türleri	41
3.5.2.	Besiyeri, Reaktif ve Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması.....	41
3.5.3.	Yöntem	42
3.5.4.	Değerlendirme	42
4.	BULGULAR.....	43
4.1.	SENTEZLENEN BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPESKTROSKOPİK VERİLERİ	43
4.1.1.	1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on (4a).....	43
4.1.2.	3-(p-tolilamino)-1,3-difenilpropan-1-on (4b).....	45
4.1.3.	3-(4-Metoksi-fenilamino)-1,3-difenil-propan-1-on (4 c)	47
4.1.4.	3-(4-Hidroksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on (4 d)	49
4.1.5.	3-(4-Metoksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on (4 e).....	51
4.1.6.	3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (4f)	53
4.1.7.	1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on (4g)	58
4.1.8.	1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion (4 h)	63
4.1.9.	1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion (4i).....	65
4.1.10.	Etil-2-(fenilamino)-2-(fenilmetil)-3-ketobutanoat (4 j).....	70
4.1.11.	Etil 2-[(p-toluidin)(fenil)metil]-3-ketobutanoat (4 k).....	72

4.1.12.	Etil-2-(4-metoksifenilamino)-2-(fenilmetil) -3-ketobutanoat (4 l).....	74
4.1.13.	Etil-2-[(fenil amino)(p-metoksifenil)metil]-3-ketobutanoat (4 m).....	76
4.1.14.	Etil-2-[(fenilamino)(p-hidroksifenil)metil]-3-ketobutanoat (4 n)	78
4.1.15.	1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on (4o)	80
4.2.	SENTEZLENEN BETA AMİNO KARRBONİL BİLEŞİKLERİNİN MİKROBİYAL LİMİTLERİ	85
4.3.	SENTEZLENEN BETA AMİNO KARRBONİL BİLEŞİKLERİNİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE SONUÇLARI	87
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	91
	KAYNAKLAR.....	96
	EKLER	101
5.1.1.	101
ÖZGEÇMİŞ		102

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.1: Sentezlenen β -amino keton bileşikleri.....	2
Şekil 2.1: Mono ve bis- β -aminoasit formları ve isimlendirilmesi.....	3
Şekil 2.2: β -aminokarbonil formların ilaçlardaki biyolojik etkileri.....	4
Şekil 2.3: β -amino ketonların sentez metotları.....	6
Şekil 2.4: β -amino asit sentezi.....	7
Şekil 2.5: InCl_3 katalizörlüğünde β -amino keton sentezi.....	7
Şekil 2.6: Anti-amino alkol sentezi.....	7
Şekil 2.7: Geçiş metal katalizli reaksiyon ile β -amino ketonların sentezi.....	8
Şekil 2.8: İyot katalizörlüğünde β -amino keton sentezi.....	8
Şekil 2.9: β -amino keton bileşikleri.....	8
Şekil 2.10: 3-(3-florofenil)-3-(4-nitrofenilamino)-1-p-tolipropan-1-bir bileşeni.....	9
Şekil 2.11: 4-(3-(4-hidroksifenil)-1-(3-metoksifenil)-3-oksopropilamin)-N-(5-metilisoksazol-3-yl) benzensülfonamid.....	9
Şekil 2.12: Çok bileşenli eşleşme reaksiyonlar ile çok adımlı reaksiyonların karşılaştırılması.....	11
Şekil 2.13: İdeal sentez yöntemlerinin özellikleri.....	11
Şekil 2.14: Multikomponent reaksiyonların tarihsel gelişimi.....	13
Şekil 2.15: Strecker reaksiyonu.....	14
Şekil 2.16: Aldehitler, β -ketoesterler ve amonyum hidroksitlerin Hantzsch reaksiyonu.....	14
Şekil 2.17: İmidazol türevi eldesi.....	14
Şekil 2.18: Pirel bileşiklerin sentezi.....	15
Şekil 2.19: Bizmut nitrat katalizli siklokondenzasyon reaksiyonu.....	15
Şekil 2.20: Aromatik aldehitler, 1,3-dikarbonil bileşenleri ve ürelerin Biginell reaksiyonu.....	16

Şekil 2.21: MW-katalizli dihidropirimidionların sentezi.	16
Şekil 2.22: Bucherer-Bergs reaksiyonu ile 5,5-disubstitüe hidantoin eldesi.	17
Şekil 2.23: Asetofenon, potasyum siyanür ve amonyum karbonatın Bucherer-Bergs tepkimesi.....	17
Şekil 2.24: İntromoleküler <i>O</i> -alkilasyon ile MW-katalizli tek kap Ugi reaksiyonu.	18
Şekil 2.25: MW koşulları altında levulinik asit, amin ve izonitrillerin Ugi reaksiyonu.	18
Şekil 2.26: Robinson reaksiyonu ile tropinon bileşiği eldesi.	18
Şekil 2.27: Passerini reaksiyonu ile α -açiloksikarboksamidlerin sentezi.	19
Şekil 2.28: Asinger reaksiyonu ile tiyazolin türevleri eldesi.	19
Şekil 2.29: Gewald reaksiyonu.	20
Şekil 2.30: Mannich reaksiyonu.....	20
Şekil 2.31: İminyum katyonu oluşumu.	21
Şekil 2.32: Asetonun enolizasyonu.	21
Şekil 2.33: Mannich bazı sentezi.	21
Şekil 2.34: Halkalaşmış Mannich bazı.....	22
Şekil 2.35: Başlangıç maddesine bağlı olarak oluşan çeşitli Mannich bazları.	23
Şekil 2.36: Fosforik asidin Mannich bazı oluşumu.....	24
Şekil 2.37: Substrat olarak kullanılabilen çeşitli keton formları.	24
Şekil 2.38: Mannich tepkimesi sonucu dört ürün oluşumu.	25
Şekil 2.39: Yan zincir ve halkadan aminometilleme reaksiyonu.	26
Şekil 2.40: Mannich reaktifinin oluşumu.....	27
Şekil 2.41: Sikloheksanonun asit katalizli aminometilleme reaksiyonu.....	28
Şekil 2.42: Sikloheksanonun baz katalizli aminometilleme reaksiyonu.....	29
Şekil 2.43: Karbobenziloksi korumalı β -amino ester eldesi.	31
Şekil 2.44: Bizmut triflat katalizli direk Mannich tipi tepkimesi.....	32
Şekil 2.45: Biyoaktif Mannich türevleri.	33
Şekil 4.1: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.....	44

Şekil 4.2: 3-(p-tolilamino)-1,3-difenilpropan-1-on IR spektrumu.....	46
Şekil 4.3: 3-(4-Metoksi-fenilamino)-1,3-difenil-propan-1-on IR spektrumu.	48
Şekil 4.4: 3-(4-Hidroksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.	50
Şekil 4.5: 3-(4-Metoksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.	52
Şekil 4.6: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on ¹ H- NMR spektrumu.	54
Şekil 4.7: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on ¹³ C- NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.8: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on IR spektrumu.....	56
Şekil 4.9: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on MS spektrumu.....	57
Şekil 4.10: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on ¹ H- NMR spektrumu.	59
Şekil 4.11: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on ¹³ C- NMR spektrumu.	60
Şekil 4.12: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.	61
Şekil 4.13: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on MS spektrumu.	62
Şekil 4.14: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion IR spektrumu.	64
Şekil 4.15: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion ¹ H-NMR spektrumu.	66
Şekil 4.16: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion ¹³ C-NMR spektrumu.	67
Şekil 4.17: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion IR spektrumu.	68
Şekil 4.18: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion MS spektrumu.	69
Şekil 4.19: Etil-2-(fenilamino)-2-(fenilmetil)-3-ketobutanoat IR spektrumu.....	71
Şekil 4.20: Etil 2-[(p-toluidin)(fenil)metil]-3-ketobutanoat IR spektrumu.....	73
Şekil 4.21: Etil-2-(4-metoksifenilamino)-2-(fenilmetil) -3-ketobutanoat IR spektrumu.....	75
Şekil 4.22: Etil-2-[(fenil amino)(p-metoksifenil)metil]-3-ketobutanoat IR spektrumu.....	77
Şekil 4.23: Etil-2-[(fenilamino)(p-hidroksifenil)metil]-3-ketobutanoat IR spektrumu.	79
Şekil 4.24: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on ¹ H-NMR spektrumu.	81

Şekil 4.25: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on ¹³ C-NMR spektrumu.	82
Şekil 4.26: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on IR spektrumu.	83
Şekil 4.27: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on MS spektrumu.	84
Şekil 5.1: Mannich reaksiyonuyla sentezlenen β-amino ketonlar.....	92
Şekil 5.2: β-amino keton bileşiği.	94



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.	34
Tablo 3.2: Kullanılan cihazlar ve yardımcı gereçler.	35
Tablo 3.3: Test mikroorganizmaların hazırlanması.	39
Tablo 4.1: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on.	43
Tablo 4.2: 3-(p-tolilamino)-1,3-difenilpropan-1-on.	45
Tablo 4.3: 3-(4-Metoksi-fenilamino)-1,3-difenil-propan-1-on.	47
Tablo 4.4: 3-(4-Hidroksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on.	49
Tablo 4.5: 3-(4-Metoksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on.	51
Tablo 4.6: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on.	53
Tablo 4.7: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on.	58
Tablo 4.8: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion.	63
Tablo 4.9: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion.	65
Tablo 4.10: Etil-2-(fenilamino)-2-(fenilmetil)-3-ketobutanoat.	70
Tablo 4.11: Etil 2-[(p-toluidin)(fenil)metil]-3-ketobutanoat.	72
Tablo 4.12: Etil-2-(4-metoksifenilamino)-2-(fenilmetil) -3-ketobutanoat.	74
Tablo 4.13: Etil-2-[(fenil amino)(p-metoksifenil)metil]-3-ketobutanoat.	76
Tablo 4.14: Etil-2-[(fenilamino)(p-hidroksifenil)metil]-3-ketobutanoat.	78
Tablo 4.15: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on.	80
Tablo 4.16: Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyal limitleri.	85
Tablo 4.17: Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları.	87
Tablo 5.1: β -amino karbonil bileşiklerin sentezinde kullanılan katalizörler	91

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
α	: Karbonil grubu karbonun yanındaki birincil karbon
β	: Karbonil grubu karbonun yanındaki ikincil karbon
γ	: Karbonil grubu karbonun yanındaki üçüncül karbon
δ	: ¹ H-NMR Kimyasal Kayma Sembolü

Kısaltmalar	Açıklama
ADHD	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
MCRs	: Multi komponent reaksiyonlar
MW	: Mikrodalga
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
GC-MS	: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
H-NMR	: Hidrojen nükleer manyetik rezonans
C-NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
IR	: İnfrared
I.U.	: Uluslararası birim
TCT	: 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin
MeOH	: Metanol
EtOH	: Etanol
cfu	: Koloni oluşturan birim

ÖZET

BAZI AMİNO KETONLARIN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kübra DEMİR

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Hasniye YAŞA

β -Amino ketonlar (Mannich bazları) biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Bu yapılar tıbbi kimyada, β -amino asit, β -amino alkol ve homolitik aminler ve azot içeren moleküllerin yapı bloklarında sıkça kullanılmaktadır. Sonuç olarak, β -amino ketonların elde edilmesi için yeni sentetik yöntemler geliştirilmektedir. Mannich reaksiyonu, bu metodolojilerin geliştirilmesi için uzun zamandır kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, çeşitli yapıdaki enolize olabilen keton bileşikleri, amin ve aldehitler kullanılarak üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonuyla toplam 15 adet β -amino ketonlar başarıyla sentezlenmiştir. Reaksiyon için farklı katalizörler denenmiş ve $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ katalizörlüğünde ve çözücü olarak etanol varlığında en yüksek verim elde edilmiştir. Sentezlenen β -amino ketonların kimyasal yapısı, saflıkları ve stereokimyası $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, MS ve elementel analiz sonuçları ile kanıtlanmıştır.

Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin mikrobiyal limit testleri yapılmış olup tüm bileşiklerin mikrobiyal açıdan da temiz olduğu kanıtlanmıştır. Yine söz konusu 15 adet bileşiğin antibiyogram analizi için seçilen *B.subtilis* bakterisine karşı yapılmış olup antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadıkları gözlemlenmiştir.

Mart 2019, 119. sayfa.

Anahtar kelimeler: Mannich, β -Amino, keton, aldehit, amin, tek kap reaksiyonları



SUMMARY

SYNTHESIS AND IDENTIFICATION STRUCTURE OF SOME AMINO KETONES

M.Sc. THESIS

Kübra DEMİR

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assist. Prof. Dr. Hasniye YAŞA

β -Amino ketones (Mannich bases) are biologically active compounds. These structures are frequently used in medical chemistry in the building blocks of β -amino acids, β -amino alcohols and homoalitic amines and nitrogen-containing molecules. As a result, new synthetic methods are developed to obtain β -amino ketones. The Mannich reaction has long been used for the development of these methodologies.

In this work, a total of 15 β -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 bismuth nitrate as catalyst. The chemical structure, purity and stereochemistry of the synthesized amino ketones were verified by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, MS and elemental analysis results.

In addition, synthesized compounds have been made microbial limit tests and all compound have been proven to be pure as microbial. Obtained β -amino ketones were used against *B.subtilis* bacteria for antibiogram analyses and they were not to have antimicrobial activity.

March 2019, 119. pages.

Keywords: Mannich, β -Amino, ketone, aldehyde, amine, one pot reaction



1. GİRİŞ

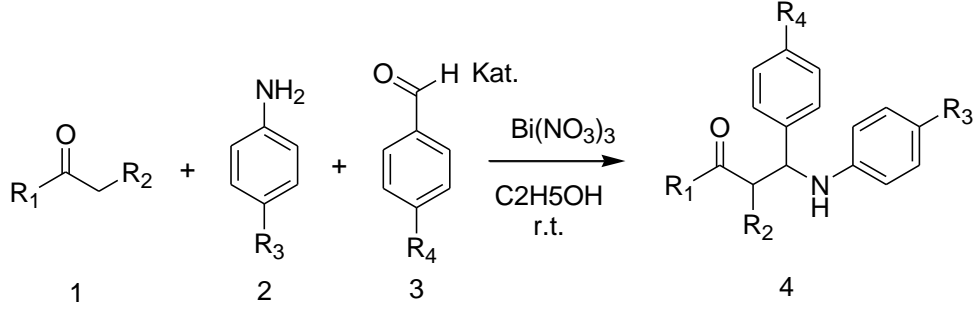
Biyolojik aktivitelerde önemli rol oynayan birçok doğal ürünlerde β -amino keton bileşikleri yaygın olarak bulunmaktadır [1]. Bu yapılar tıbbi kimyada, β -amino asit, β -amino alkol ve homoalitik aminler ve nitrojen içeren moleküllerin yapı bloklarında sıkça kullanılmaktadır [2]. Ayrıca β -amino keton bileşikleri doğal ürünlerin, γ -amino alkol ve yardımcı maddelerin sentezinde kullanılan önemli ara ürünlerdir [3].

Son yıllarda MCRs reaksiyonları ile karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağları kimyasal çeşitliliğe sahip ürünlerin sentezini kolaylıkla uygulamak için tanınmıştır. Mannich reaksiyonu olarak bilinen amin ile iki karbonil bileşenlerin reaksiyonları, MCRs reaksiyonların sıklıkla kullanılan C-N ve C-C bağlarının ardışık oluşumlarını içermektedir. β -amino ketonlar ve Mannich reaksiyonu ile elde edilen türevleri çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir ve organik sentezlerde yapı blokları olarak sıkça kullanılmaktadır [4].

β -amino keton bileşiklerinin sentezinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Genellikle Mannich reaksiyonu tercih edilmekte ve reaksiyon sonucunda çeşitli formda ürünler oluşmaktadır. Manabe ve arkadaşlar çalışmalarında üç bileşenli Mannich tipi reaksiyonu ile oda sıcaklığındaki su içerisinde dodesilbensülfonik asit katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyon ile aldehitler, aminler ve ketonların daha yüksek verimde elde edildiği görülmüştür.

Bu tez çalışmasında, başlangıç maddesi olarak çeşitli enolize olabilen ketonlar, benzaldehit, anilin ve türevleri, etanollü ortamda ve oda sıcaklığında $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ katalizörlüğünde; 4 tanesi orijinal olmak üzere toplam 15 adet β -amino keton bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.3). Sentezlenen β -amino ketonlar, kristalizasyon ile saflaştırılarak, yapıları elementel analiz, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve MS spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin mikrobiyal limit testleri yapılmış olup tüm bileşiklerin mikrobiyal açıdan da uygun olduğu bulunmuştur. Yine elde edilen β -amino keton bileşiklerinin *B.subtilis* bakterisine karşı antibiyogram analizi yapılmış olup bu bakteriye karşı herhangi bir antimikrobiyal aktivite gözlemlenmemiştir.



Şekil 1.1: Sentezlenen β -amino keton bileşikleri.

Elde edilen β -amino keton bileşikleri aşağıda sıralanmışlardır:

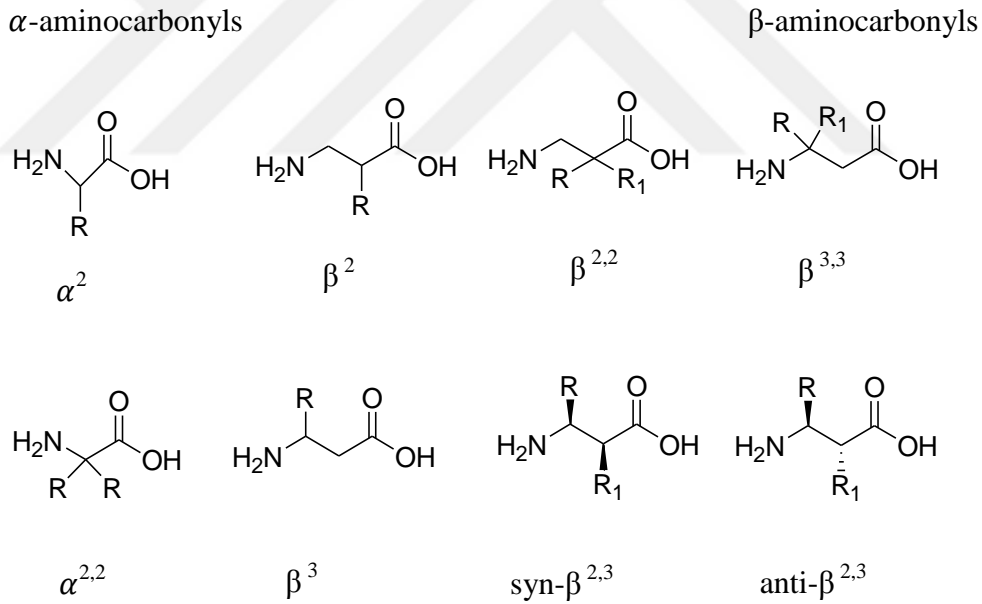
- 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on **4a**
- 3-(p-tolilamino)-1,3-difenilpropan-1-on **4b**
- 3-(4-metoksi-fenilamino)-1,3-difenil-propan-1-on **4c**
- 3-(4-hidroksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on **4d**
- 3-(4-metoksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on **4e**
- 3-(4-nitro-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-etanon **4f**
- 1-(4-sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on **4g**
- 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion **4h**
- 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil) (fenilamino)metil]-butan-1,3-dion **4i**
- Etil-2-(fenilamino)-2-(fenilmetil)-3-ketobutanoat **4j**
- Etil 2-[(p-toluidin)(fenil)metil]-3-ketobutanoat **4k**
- Etil-2-(4-metoksifenilamino)-2-(fenilmetil) -3-ketobutanoat **4l**
- Etil-2-[(fenilamino)(p-metoksifenil)metil]-3-ketobutanoat **4m**
- Etil-2-[(fenilamino)(p-hidroksifenil)metil]-3-ketobutanoat **4n**
- 1-(4-bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on **4o**

2. GENEL KISIMLAR

2.1. BETA-AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLER

Geçtiğimiz son yıllarda, β -aminokarbonil bileşikler tıbbi kimya dalında önemli derece ilgi duyulan alanlarından biri olmuştur. Bu bileşikler 1,3-amino alkol ve β -amino asit formlarının sentezi için kullanılan en önemli yapısal birimlerdir [5].

Amino karbonil bileşiklerinden α -aminokarbonil bileşikleriyle karşılaştırıldığında β -aminokarbonil bileşikler iskele yapılarında ikinci metilen alt birimini bulundurlar. Yapıdaki bu pozisyon başka bir yer değiştirme reaksiyonuna olanak sağlayabilmektedir (Şekil 2.1). Bu yüzden, doğal ve doğal olmayan monomerik β -aminoasitler, α -aminokarbonil bileşiklere göre daha çok çeşitli formlara sahiptir [6].

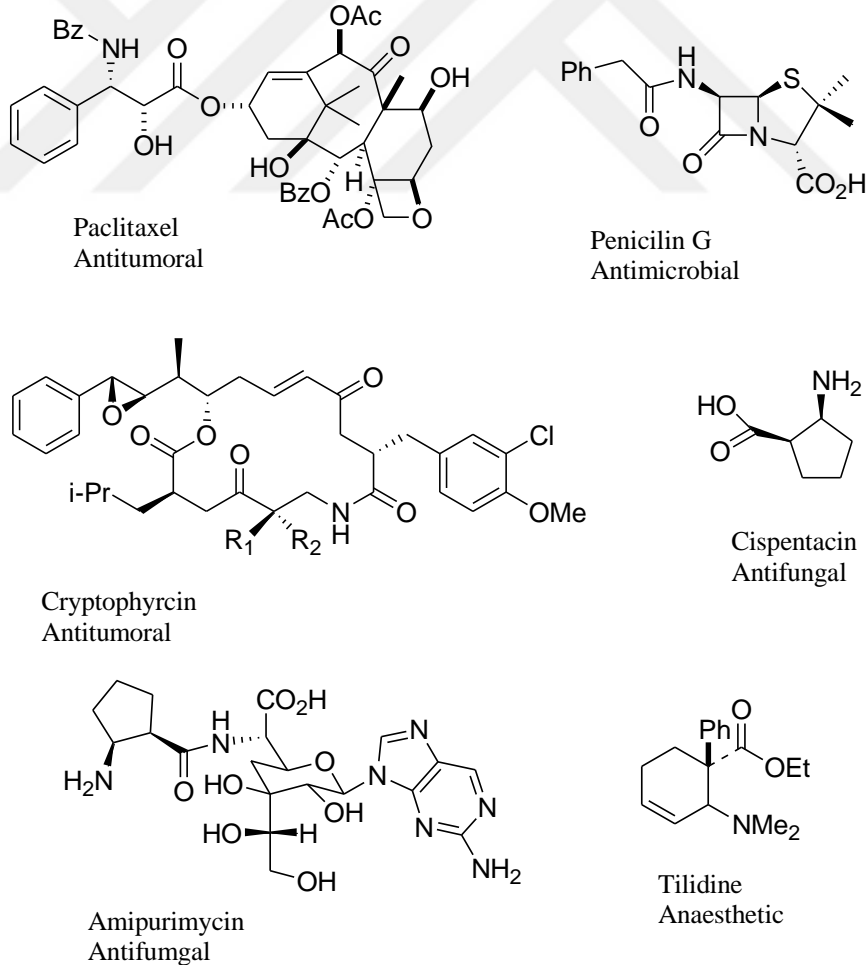


Şekil 2.1: Mono ve bis- β -aminoasit formları ve isimlendirilmesi.

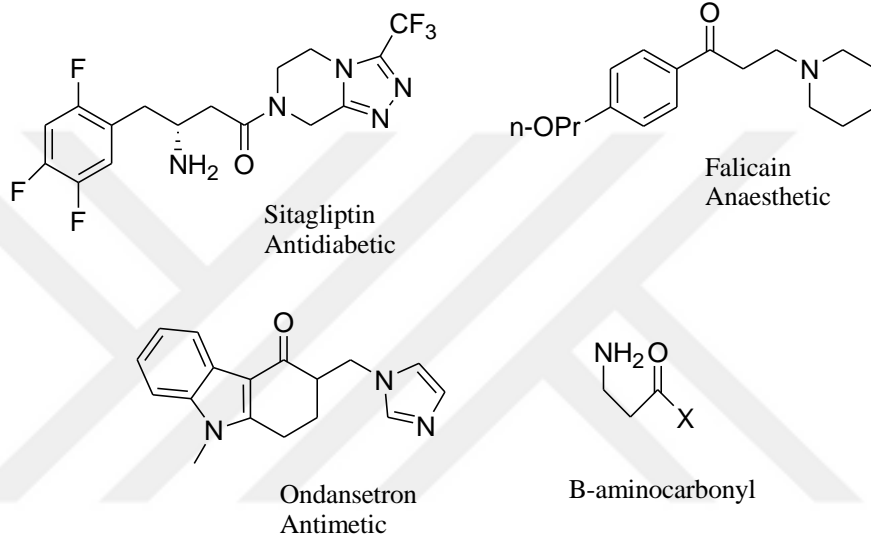
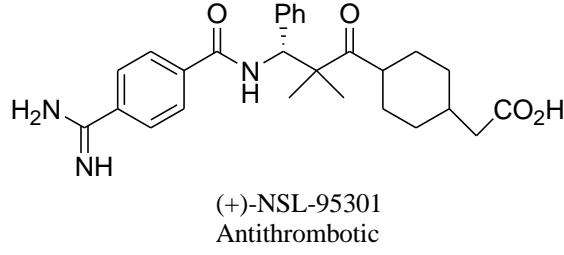
β -aminokarbonil bileşiklerini yapısal olarak özgün özellikleri bakımından doğal β -amino asit yapılarına benzer şekilde sunarken avantajları proteolitik degradasyona karşı direnci bakımından ayırt edilebilmektedir [7]. Doğal peptit oligomerlerde, sadece tek bir α -amino asit alt birimi ile β -amino asit biriminin yer değiştirmesi peptit degradasyonuna karşı koruma oluşturduğunu göstermiştir. Süregelen teoriye göre, doğada tam anlamıyla β -aminokarbonil motifleri asimile edebilme yeteneğine göre gelişim görülmemiştir. Yine de ilaç tedavilerinde

yeni dizilerinin geliştirilmesi için birtakım olanaklar sunmaktadır. β -aminokarbonil bileşiklerin farmakokinetik özelliklerinin açığa çıkarılmasında ve yüksek potansiyelde doğal ürün oluşturulmasında bazı organizmalar geliştirilmektedir (Şekil 2.2).

Örneğin, siyanobakteride bulunan kriptofisin gibi β -amino asit içeren moleküller antitümoral aktiviteye sahiptir. Aynı şekilde bitkilerden elde edilen paklitaksel bileşeni de kanser tedavisinde kullanılmaktadır. B-laktamlar, halkalı β -aminokarbonil yapılar, bugüne kadar en önemli antibiyotik sınıfını oluştururken amipurimisinler de antifungal aktiviteleri ile etkilidirler. SAR çalışmalarında β -amino asit alt birimlerinin bir çok doğal ürünlerde aktiviteleri olduğu onaylanmıştır. Sürpriz şekilde amipurimisin β -aminokarbonil alt birimi olan sispentasin bileşiğinin α -amino asit monomerlerine göre daha fazla biyolojik aktiviteye sahip olduğu ve böylece birçok uygulamada terapötik potansiyeli ile kullanılabilceği görülmüştür [8].



Şekil 2.2: β -aminokarbonil formların ilaçlardaki biyolojik etkileri.



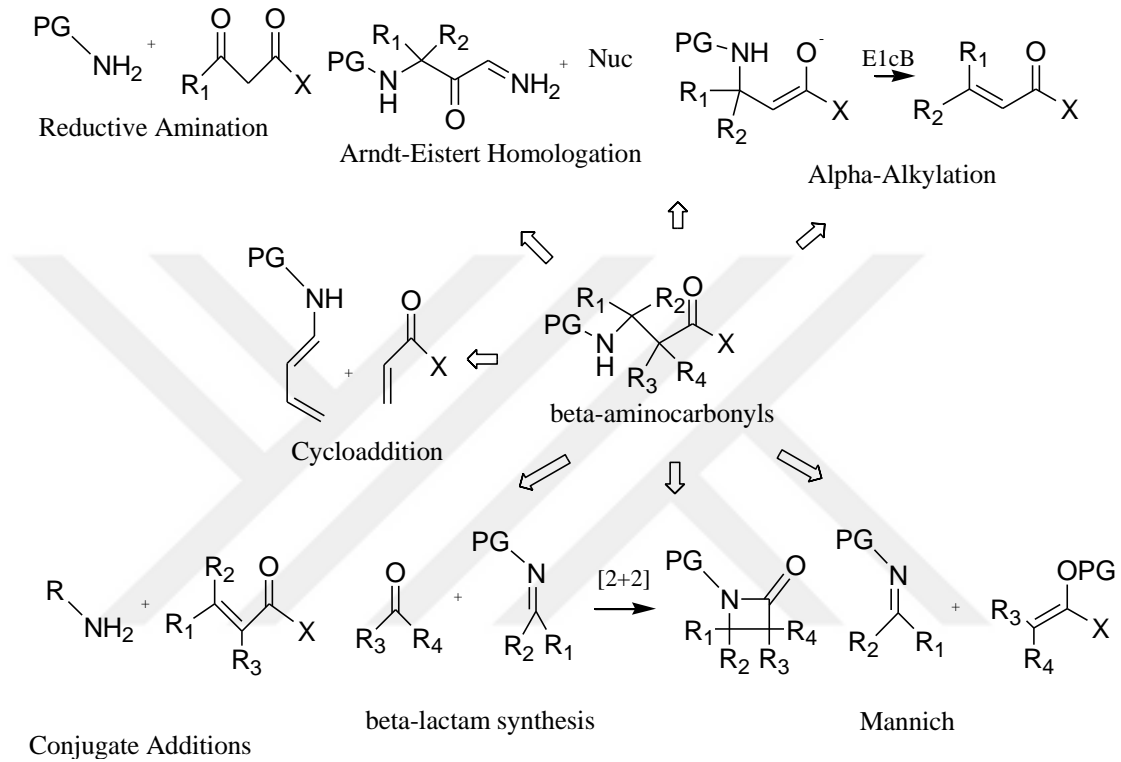
Şekil 2.2 (devam): β -aminokarbonil formların ilaçlardaki biyolojik etkileri.

Günümüzde β -aminokarbonil formları, çeşitli medikal koşullardaki tedaviler için mevcut birçok sentetik ilaçlarda bulunmaktadır. β -aminokarbonil bileşikler neopolioksin ve nikomisin gibi çeşitli antibiyotiklerin sentezinde sıkça kullanılmaktadır [9]. ADHD tedavisi için kullanılan metilfenidat (Ritalin), lokal anestezide kullanılan falikain, kemoterapi hastalarında kusmayı ve bulantıyı engelleyici olarak kullanılan önemli bir antiemetik ajanı ondansetron bu bileşenlerin aktiviteleri için verilebilecek önemli örneklerdendir. Antihiperglisemik ilaç olan sitagliptin (januvia), Tip 2 diyabet melitus hastaların tedavisinde metformin ile birlikte kullanılmaktadır [6].

2.1.1. β -Amino Ketonların Sentezi

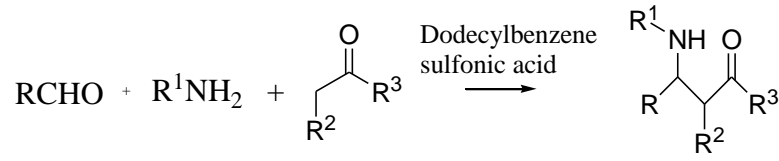
β -amino asitlerin sentezi ve modifikasyonlarında birçok metot kaydedilmiştir. Örneğin, Strecker reaksiyonu gibi amino asit bloklarının enantiyoselektif sentezinde müthiş olanaklar sağlamaktadır.

Ayrıca, kiral Bronsted asit ve asimetrik faz transfer katalizli alkilleme gelişimi, glisinatların çeşitli optik olarak aktif β -aminokarbonil bileşenlerine dönüşümü için etkileyici araçları sağlamaktadır. β -aminokarbonil bileşenleri ve özellikle β -amino asit blok yapılarının sentezi organik sentezde ilgi alanı olmuştur. Retrosentetik stratejiler Şekil 2.3'de özetlenmiştir (Şekil 2.3) [10]. Ayrıca literatürde daha fazla sentez yöntemleri yer almaktadır.



Şekil 2.3: β -amino ketonların sentez metotları.

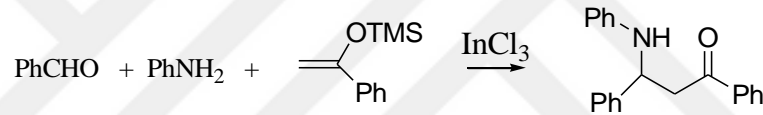
β -amino keton bileşiklerinin sentezinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Genellikle Mannich reaksiyonu tercih edilmekte ve reaksiyon sonucunda çeşitli formda ürünler oluşmaktadır. Manabe ve arkadaşlar çalışmalarında üç bileşenli Mannich tipi reaksiyonu ile oda sıcaklığındaki su içerisinde dodesilbensülfonik asit katalizörlüğünde gerçekleşen reaksiyon ile aldehitler, aminler ve ketonların daha yüksek verimde elde edildiği görülmüştür (Şekil 2.4).



Where R=Ph, Furfuraldehyde, Isovaleraldehyde
 R¹=Ph, -OMePh, 4-Cl-Ph
 R², R³ = H, Ph, Cyclohexanone

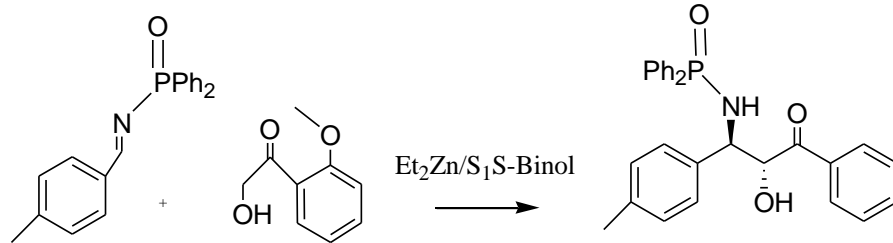
Şekil 2.4: β-amino asit sentezi.

Loh önderliğinde arkadaşlarıyla yaptıkları bir diğer çalışmada ise indiyum triklorür katalizörü kullanılarak suda aldehitlerden yüksek verimde β-amino keton formları elde etmişlerdir. Katalizör reaksiyon bittikten sonra reaktivitesinde herhangi önemli bir değişikliğe uğramadan yeniden başka bir reaksiyon için kullanılmaktadır (Şekil 2.5) [11].



Şekil 2.5: InCl₃ katalizörlüğünde β-amino keton sentezi.

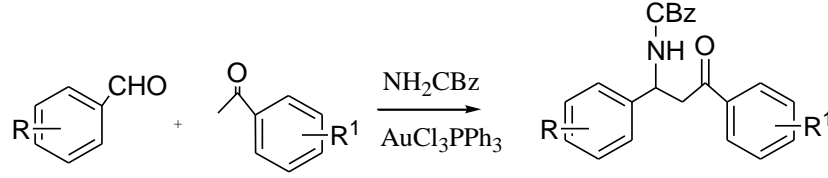
Çeşitli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerde kiral yapı bloklarını oluşturan kiral β-amino alkol birimleri oldukça kullanışlı bileşiklerdir. Bir çalışmada anti-amino alkollerin oluşumunu sağlamak için yüksek derecede enantiyo ve diastereoselektif kalatitik asimetrik Mannich tipi reaksiyonu rapor edilmiştir. Proseste 0.25-1 % mol aralığında katalizör yüklemesi başarılı bir şekilde yapılmıştır (Şekil 2.6) [12].



Şekil 2.6: Anti-amino alkol sentezi.

Aldehit, aril keton ve karbamatların, geçiş metali tuz katalizörlüğündeki direk üç komponentli Mannich reaksiyonu sonucunda eldesi bir çalışmada sonuçlarıyla birlikte rapor edilmiştir [13].

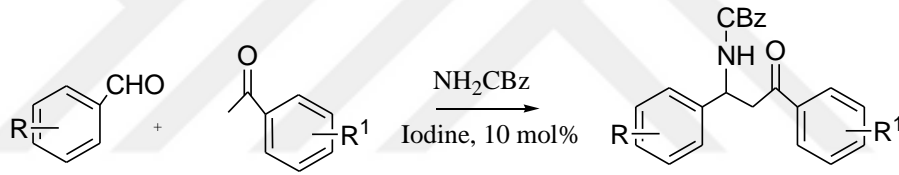
Çalışmada $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{AuCl}_3\text{-PPh}_3$ ve AuCl_3 katalizli direk Mannich reaksiyon tipi ile N-korunmalı β -aril ve β -amino ketonların sentezi yapılmıştır (Şekil 2.7).



Where R, R¹ = H, 4-Cl, 4-Br, 4-Me, 4-OMe, 4-NO₂

Şekil 2.7: Geçiş metal katalizli reaksiyon ile β -amino ketonların sentezi.

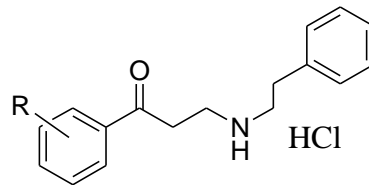
Phukan ve çalışma arkadaşları iyot katalizörlüğünde Mannich reaksiyonu ile aril aldehit, aril keton ve benzil karbamat sentezlerini yapmışlardır (Şekil 2.8). Düşük reaktivitedeki aminlere rağmen yüksek verimde Cbz-korunmalı β -aril ve β -amino karbonil bileşikleri elde edilmiştir [14].



Where R, R¹ = H, 4-Cl, 4-Br, 4-Me, 4-OMe, 2-OCH₃,
4-OCH₃, 2,4-Dichloro

Şekil 2.8: İyot katalizörlüğünde β -amino keton sentezi.

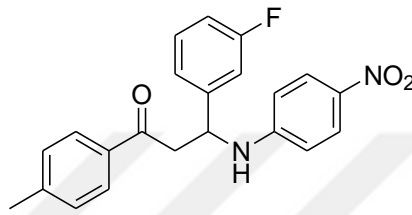
Sitotoksik ajan olarak kullanılan 1-Aril-3-fenetilamin-1-propan hidroklorür bileşikleri, paraformaldehit, fenetilamin hidroklorür gibi amin bileşeni ve yan gruplu asetofenonu keton bileşeni gibi formların kullanımı ile Mannich tipi reaksiyonu ile sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9) [15].



Where R=Ph, 4-F-Ph, 4-Me-Ph, 4-Nitro-Ph, 4-OHPh

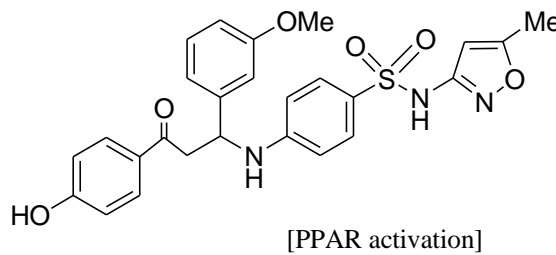
Şekil 2.9: β -amino keton bileşikleri.

Du ve arkadaşları çalışmalarında aromatik β -amino ketonların steroid olmayan reseptör antagonistleri ile birlikte yeni bir sınıfı olarak sentezini gerçekleştirmişlerdir [16]. Bu bileşenler yüksek bağlanma afinitesi ve soydaş reseptör için iyi derecede selektivite özelliklerine sahiptir. Tüm sentezlenen bileşenler arasından, 3-(3-florofenil)-3-(4-nitrofenilamino)-1-p-tolipropan-1-bir bileşeni kotransfeksiyon ve ligand-indüklemeli desidualizasyon testinde yüksek potansiyelde progesteron reseptör antagonisti olduğu saptanmıştır (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: 3-(3-florofenil)-3-(4-nitrofenilamino)-1-p-tolipropan-1-bir bileşeni.

Wang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada nabumeton kısmı içeren β -amino ketonların bir serisini antibiyotik çalışmaları ve sentezinde rapor etmişlerdir. Tüm sentezlenen bileşenlerin in vitroda antidiyabetik aktiviteleri görüntülenmiştir. Burada 4-(3-(4-hidroksifenil)-1-(3-metoksifenil)-3-oksopropilamin)-N-(5-metilisoksazol-3-yl) benzensülfonamid bileşeninin (Şekil 2.11) önemli derecede peroksizom proliferatör-aktive reseptör aktivasyonu ve α -glukosidaz inhibisyon aktivitesi gözlemlenmiştir [17].



Şekil 2.11: 4-(3-(4-hidroksifenil)-1-(3-metoksifenil)-3-oksopropilamin)-N-(5-metilisoksazol-3-yl) benzensülfonamid.

Amin türevli ilaçların öncül ilaçlar olarak üretiminde Mannich bazlı reaksiyonlar sıklıkla kullanılmaktadır. C-Mannich bazlı analoglar (β -aminoketonlar) daha az dikkate alınmıştır, çünkü bu bileşenler in vivo pH ortamında eliminasyonda yeteri kadar etkili değildir. Eliminasyonda termodinamik avantaja sahip bileşenler istisna tutulabilir. Ayrıca literatüre

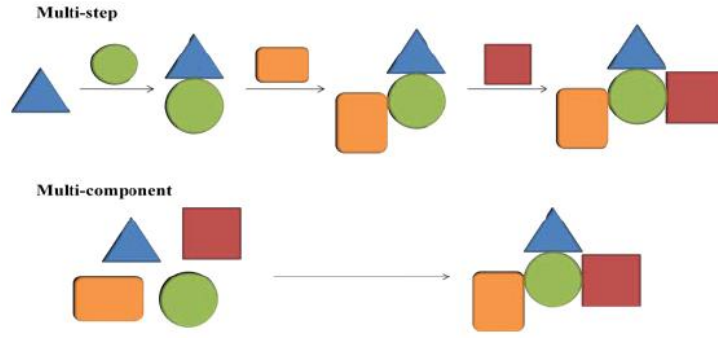
göre, β -amino ketonlar antibakteriyel, antifungal, analjesik, anti-enflamatuvar ve antiviral gibi biyolojik aktivitelere sahiptir.

2.2. MULTİKOMPONENT REAKSİYONLAR

Multikomponent reaksiyonlar, üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin tek bir reaksiyon kabı içerisinde (one pot) tüm başlangıç maddelerinin kısımlarını içeren hedef ürününü oluşturmak üzere vermiş oldukları reaksiyonlardır. Ugi çalışmasında bu bileşenlerin tanımını 'ikiden daha fazla sayıda başlangıç bileşenini one-pot (tek-kap) reaksiyonu ile doğrudan ürünlerine dönüşmesi' şeklinde tanımlamıştır [18]. Önemli kısımların son ürünlere katıldığı atom-verimli prosesler de mevcuttur. Multi komponent reaksiyonlar, modern ilaç proseslerinde ve organik bileşiklerin yüksek üretim jenerasyonunda, otomatikleşmiş ve hızlı tepkimelerin oluşmasını sağlayan güçlü reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ideal organik sentezin birçok kritik adımında daha ekonomik olabilme açısından yeşil kimya prensiplerine uygundur.

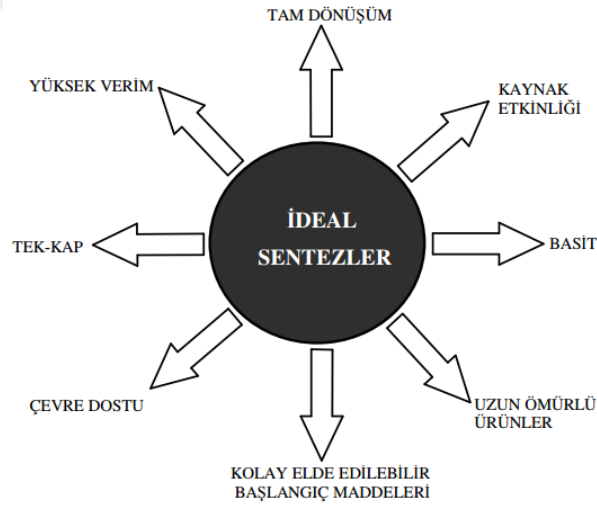
Multi komponent reaksiyonlar, verim yüksekliği, kolay uygulanması, küçük molekül ağırlıklı bileşiklerin hızlı ve yüksek verimde üretimi, üretkenliklerinin fazla olması, yüksek atom ekonomisi, total sentezler için kullanımı avantajları ile diğer reaksiyon türleri arasında önemli bir yere sahiptir. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin optimizasyonunda çok yararlı olan bu reaksiyon türü kullanılarak ilaç ürünlerinin keşfinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Küçük moleküllü organik bileşiklerin birçoğu potansiyel ilaç hammaddesidir ve bu bileşiklerin elde edilebilmesi için çok fazla araştırma yapılmaktadır. Örneğin; peptitler ve oligonükleotitler biyolojik olarak aktif terapötik olarak kullanılmaktadır [19].

Konvensiyonel çoklu adım sentezler ile karşılaştırıldığında MCRs tepkimeleri az sayıda adıma ihtiyaç duymaktadır (Şekil 2.12) [20]. Bu nedenle, tıbbi kimya ve modern organik sentezde heterohalkalı bileşenlerin sentezi için çok bileşenli eşleşme reaksiyonlarının gelişimi protokolleri önemli derecede ilgi alanı olmaktadır.



Şekil 2.12: Çok bileşenli eşleşme reaksiyonlar ile çok adımlı reaksiyonların karşılaştırılması.

Farklı moleküllerin kompleksliği ve çeşitliliği sebebi ile tepkimelerin süresinin azalması, laboratuvar ekonomisini ve atık üretimini ideal tutulmasını sağlamakla birlikte tek adımda hızlıca ulaşılabilen başlangıç maddesinden türetilen yüksek fonksiyonel özellikteki küçük organik moleküllerin üretiminde multikomponent reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır [21]. Sentez yöntemlerinin kalitesi, basamak sayısı, toplam verim, seçicilik, kaynak ihtiyacı, gelişme ve uygulama zamanı, çevre dostu olması gibi pek çok parametrenin ölçülmesi ile belirlenmektedir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13: İdeal sentez yöntemlerinin özellikleri.

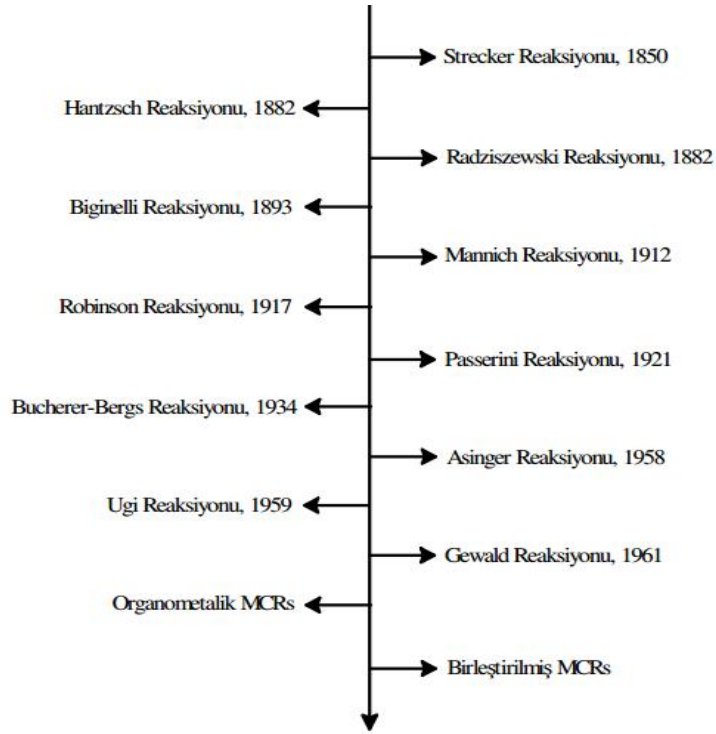
Kimyasal reaksiyonlarda bir ya da daha fazla sayıdaki başlangıç maddesi ile ürünler arasındaki değişimler denge halinde bulunmaktadır. Genellikle pratik olarak geri dönüşümsüz gerçekleşen reaksiyonlar tercih edilmektedir. Birden fazla başlangıç maddesi kullanılarak bir

ürün elde edilmiş ise bu ürünün hazırlanması için basamaklar halinde ilerleyen bir reaksiyon dizisi uygulanmıştır.

Multikomponent reaksiyonlarda denge durumu, geri dönüşümsüz ürün oluşum basamağı tarafından belirlenmektedir. Geri dönüşümsüz olarak gerçekleşen multikomponent reaksiyonlarda saf ürünler kantitatif verimle elde edilebildiği için farklı başlangıç maddeleri tek-kap yöntemi ile doğrudan ürünlere dönüştürülmektedir. MCR ile istenen ürün sentezlenebiliyorsa bu durum preparatif kimya için önemli bir avantajdır [18].

Multikomponent reaksiyonlar, her basamağında bir önceki aşamada görev alan maddelerin fonksiyonel özelliklerinin değişmediği bir dizi basamak halinde ilerleyen bir domino prosesidir. Bilinen çok basamaklı sentez yöntemlerinin aksine, bu reaksiyonlarda herhangi bir ara ürün izole edilmeden, reaksiyon koşulları değiştirilmeden ve reaktant eklenmeden ürünün oluşumu tek-kap yöntemiyle gerçekleştirilmektedir. Bu tepkimeler, pek çok ara basamak ürünü ve son ürünün izolasyonu, saflaştırılması gibi birbirini izleyen işlemleri gerektirmediğinden hem çalışma zamanı hem de enerji bakımından tasarruf sağlamaktadır [18].

Kimyasal çeşitlilik kullanılarak multikomponent reaksiyonlar ile fonksiyonel bileşenlerin dizaynı ve sentezini yapabilmek mümkündür. Doğal atmosferde oluşan pek çok kimyasal bileşik iki bileşenli klasik kimyasal reaksiyonlardan ziyade multikomponent reaksiyonlar türünde reaksiyonlardır. Dolayısıyla, dünyada kimyasal reaksiyonlar başlar başlamaz multikomponent reaksiyonlar türünde reaksiyonlar başlamış ve pek çok organik molekül oluşmuştur (Şekil 2.14) [18].

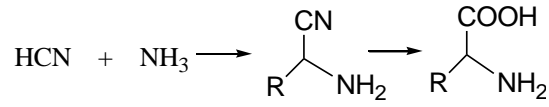


Şekil 2.14: Multikomponent reaksiyonların tarihsel gelişimi.

Günümüze kadar multikomponent reaksiyonlarından Strecker, Hantzsch, Biginelli, Mannich, Bucherer-Bergs ve Ugi tepkimeleri detaylı çalışmalar ile incelenmiş ve sonuçları ile literatürde çalışmalar rapor edilmiştir.

2.2.1. Strecker Reaksiyonu

Multikomponent reaksiyonlarda ilk önemli sentezi Strecker 1850 yılında gerçekleştirmiştir. Strecker reaksiyonu α -aminoasitlerin en önemli sentez yöntemlerinden biridir. Bu tepkimede aldehit, hidrojen siyanür ve amonyanın tek bir kap içerisindeki reaksiyonunu gerçekleştirir. Bu reaksiyon sonucu ürün olarak α -aminonitril formları sentezlenmiştir. Ara ürün olarak elde edilen α -amino nitrillerin hidroliz tepkimesi sonucu α -aminoasit ürünleri elde edilmektedir (Şekil 2.15) [22].

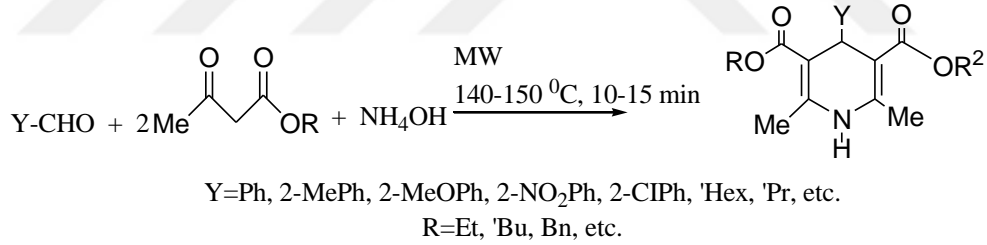


Şekil 2.15: Strecker reaksiyonu.

2.2.2. Hantzsch Reaksiyonu

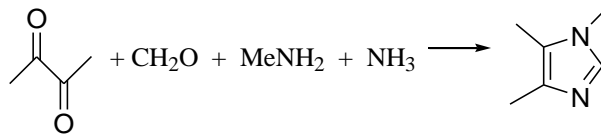
Hantzsch dihidropiridin sentezi dört bileşenin katılımıyla gerçekleşmektedir. Denge halindeki iki β -ketoester, bir aldehit ve amonyum asetat veya amonyak gibi nitrojen donörü olan bileşenin katılımıyla tepkime yürümektedir. Ardından oksidasyon (ya da dehidrojenasyon) ile beraber yüksek verimde dekarboksilasyon sonucu piridin sentezleri için piridin-3,5-dikarboksilik formları oluşumunu sağlamaktadır [23].

Westman ve Öhberg farklı aldehitler, β -ketoesterler ve sulu amonyum hidroksitlerin MW-katalizli Hantzsch reaksiyonu geliştirmişlerdir (Şekil 2.16). NH_4OH reaktif ve aynı zamanda çözücü olarak da kullanılmıştır. $140\text{-}150^\circ\text{C}$ 'de 10-15 dakikadaki ışınlamadan sonra iyi verimlerde dihidropiridinlerin (1) oluşumu gözlemlenmiştir.



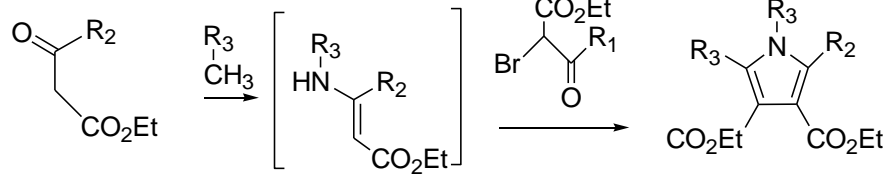
Şekil 2.16: Aldehitler, β -ketoesterler ve amonyum hidroksitlerin Hantzsch reaksiyonu.

Radziszewski 1882 yılında çeşitli imidazol türevlerini sentezlemiştir. Bu tepkime multikomponent reaksiyonlar yardımı ile gerçekleşmiştir (Şekil 2.17).



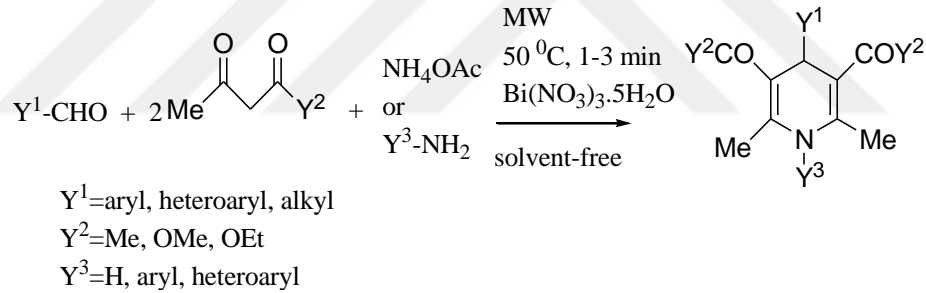
Şekil 2.17: İmidazol türevi eldesi.

Ayrıca Hantzsch tarafından 1890 yılında multikomponent reaksiyonları yardımı ile primer aminler, β -ketoesterler ve α -halo- β -ketoesterler ile bir tepkime gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonucu süstitüe pirol bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2.18) [22].



Şekil 2.18: Pirol bileşiklerin sentezi.

Amerikalı araştırmacılar tarafından nitrat katalizli bizmut siklokondenzasyonu üzerine çalışmalar yapılmıştır. Birçok dihidropirinlerin sentezi (2), serbest çözücü MW koşulları altında, birçok aldehit, 1,3-diketo bileşenleri ve amonyum asetat veya aminlerin kullanımıyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.19) [24].

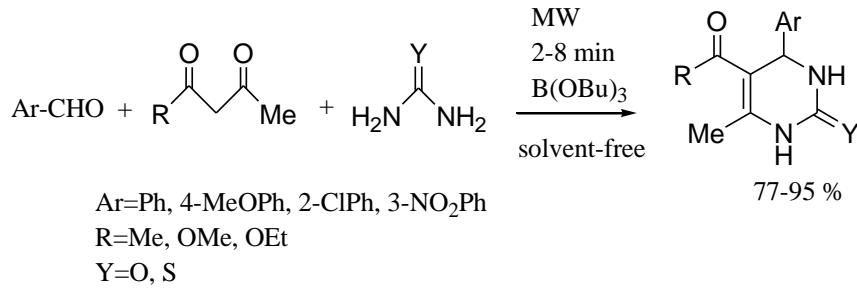


Şekil 2.19: Bizmut nitrat katalizli siklokondenzasyon reaksiyonu.

2.2.3. Biginelli Reaksiyonu

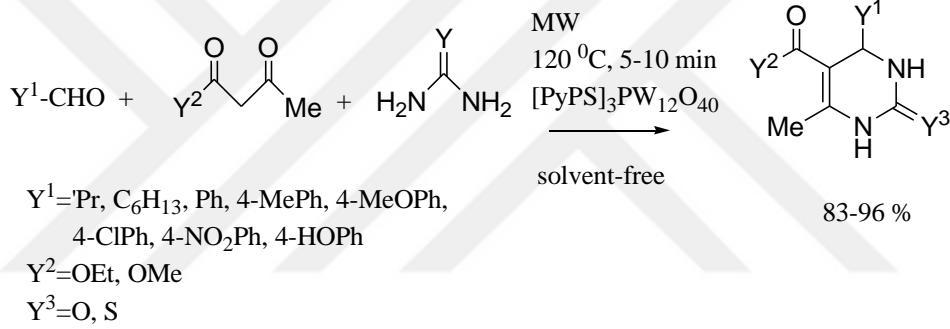
1893 yılında Biginelli tarafından keşfedilmiştir. Biginelli reaksiyonu, farmasötik ve terapötik özelliklere sahip dihidropirimidionların oluşumunu sağlayabilen üre ile β -ketoester ve aldehitlerin çok bileşenli tek kap kondenzasyon yöntemiyle sentezini içermektedir [25].

Japon araştırmacılar tarafından, aromatik aldehitler, 1,3-dikarbonil bileşenler ve üre ya da tiyoüre bileşenlerinin MW-katalizli Biginelli reaksiyonu geliştirilmiştir. Kondenzasyon tepkimesi, serbest çözücü koşullarında, tribütül boratın katalizörlüğünde yüksek verimde dihidropirimidionların (3) sentezinde gerçekleşmektedir (Şekil 2.20) [26].



Şekil 2.20: Aromatik aldehitler, 1,3-dikarbonil bileşenleri ve ürelerin Biginell reaksiyonu.

Çinli araştırmacılar tarafından dihidropirimidon türevlerinin (4) hızlı ve serbest çözücülü MW katalizli sentezini geliştirmişlerdir. Fakat burada katalizör olarak heteropolianyon bazlı IL kullanılmıştır (Şekil 2.21) [27].

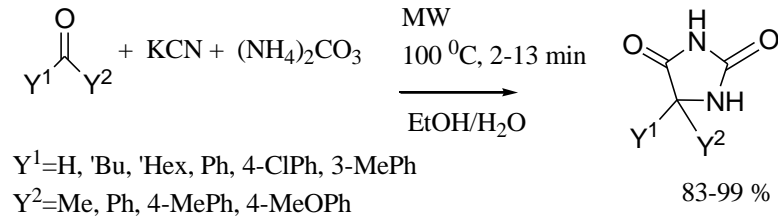


Şekil 2.21: MW-katalizli dihidropirimidionların sentezi.

2.2.4. Bucherer-Bergs Reaksiyonu

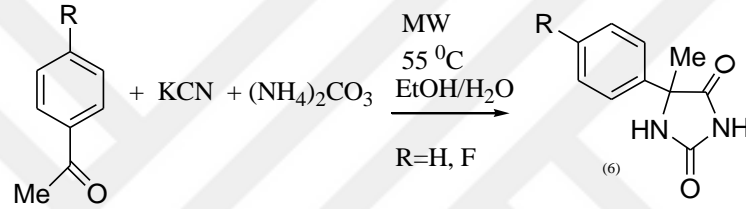
1934 yılında Bucherer ve Bergs keşfedilmiştir. Bu reaksiyon, karbonil grupların (aldehit veya keton), siklohidrinler veya potasyum siyanür ve amonyum karbonat bileşenlerinin katılımıyla gerçekleşen, hidantoin formlarının oluşumunu sağlayan çok bileşenli transformasyondur [28].

5,5-Disubstitüe hidantoinler (5), karbonil türevleri, potasyum siyanür ve amonyum karbonatın EtOH/H₂O varlığında MW koşullarında yüksek verimlerde sentezlenmektedir (Şekil 2.22) [29].



Şekil 2.22: Bucherer-Bergs reaksiyonu ile 5,5-disubstitüe hidantoin eldesi.

Polonyalı araştırmacılar Bucherer-Bergs reaksiyonlarında fenilpiperazin hidantoinlerin sentezi (6) üzerine çalışmalar yapmışlardır. Tepkime dört adımdan oluşmuştur. Birinci adımda potasyum siyanürle birlikte asetofenon ve amonyum karbonatın MW koşulları altında Bucherer-Bergs reaksiyonu gerçekleşmiştir (Şekil 2.23) [30].

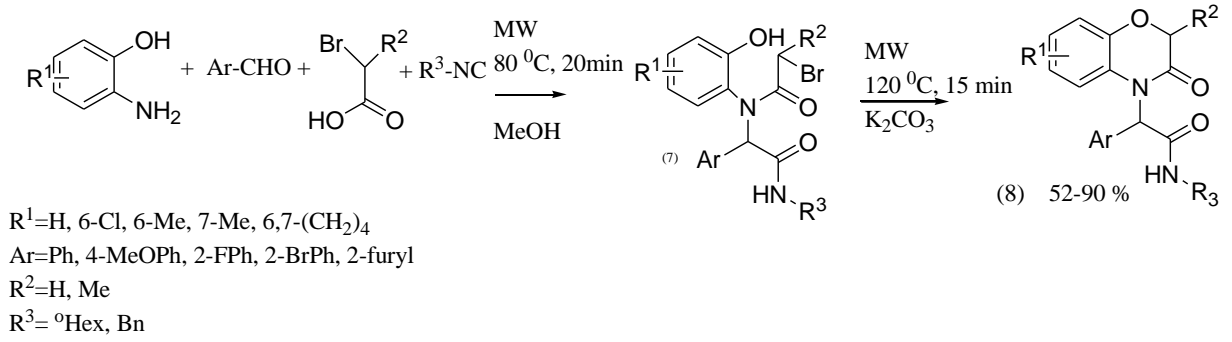


Şekil 2.23: Asetofenon, potasyum siyanür ve amonyum karbonatın Bucherer-Bergs tepkimesi.

2.2.5. Ugi Reaksiyonu

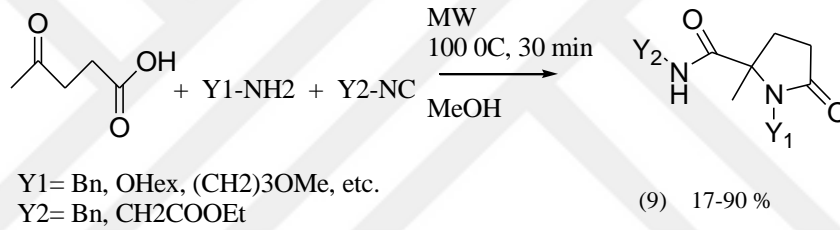
Ugi tarafından 1959 yılında keşfedilen ve günümüzde en çok kullanılan multikomponent reaksiyonu Ugi reaksiyonudur. Dört bileşenli Ugi reaksiyonu, amin, aldehit veya keton, karboksilik asit ve izosiyaniürün katılımı ile farmasötik uygulamalarda kullanılan α -aminoasil amit türevlerinin oluşumunu için gerçekleştirilen bir kondenzasyon reaksiyonudur [31].

İntromoleküler *O*-alkilasyon, tek kap Ugi reaksiyonu için güzel bir örnektir. Sentez 2-aminofenol, aldehitler, α -bromokarboksilik asitler ve izosiyaniürler tarafından MW ışınlanması ile başlamaktadır (Şekil 2.24) [32].



Şekil 2.24: İntromoleküler *O*-alkilasyon ile MW-katalizli tek kap Ugi reaksiyonu.

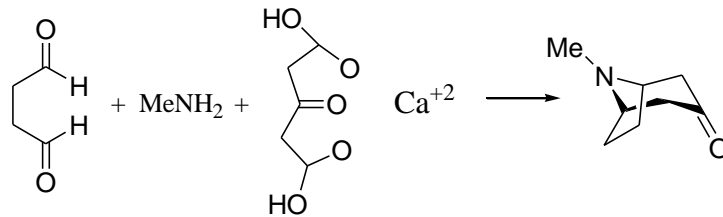
MW katalizli spesifik Ugi reaksiyonunda, laktamların oluşumunda levunilik asit, amin ve izonitril bileşenlerinin 100°C'de 30 dakika sonra yüksek verimde laktamların eldesi gerçekleşmektedir (Şekil 2.25) [33].



Şekil 2.25: MW koşulları altında levunilik asit, amin ve izonitrillerin Ugi reaksiyonu.

2.2.6. Robinson Reaksiyonu

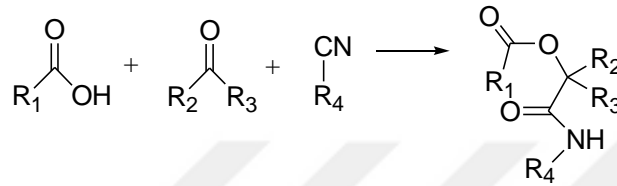
Doğal ürünlerin elde edilmesinde ilk önemli multikomponent reaksiyon, Robinson reaksiyonudur. 1917 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu tepkimede bir alkoloid türü olan tropinon bileşiği, süksinik aldehyd, metil amin ve aseton dikarboksilik asidi kalsiyum tuzunun multikomponent reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Şekil 2.26) [34].



Şekil 2.26: Robinson reaksiyonu ile tropinon bileşiği eldesi.

2.2.7. Passerini Reaksiyonu

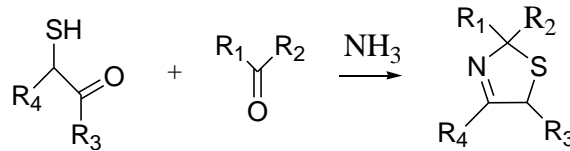
1921 yılında Passerini tarafından bulunmuştur. Bu reaksiyon ile izosiyanat türü bileşenleri çok bileşenli reaksiyonlarda ilk kez başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Bu tepkimede karboksilik asitler, karbonil bileşikler ve izosiyanatlar kullanılarak tek-kap yöntemiyle α -açıl oksikarboksamidler sentezlenmiştir (Şekil 2.27) [21].



Şekil 2.27: Passerini reaksiyonu ile α -açıl oksikarboksamidlerin sentezi.

2.2.8. Asinger Reaksiyonu

1958 yılında Asinger tarafından gerçekleştirilen bir diğer önemli multikomponent tepkimesidir. Sodyum hidrojen sülfür ve α -halokarbonil bileşiklerinin reaksiyonu ile elde edilen tiyol bileşikleri mevcuttur. Ayrıca karbonil bileşikleri ve amonyak ile yine aynı kaptaki reaksiyon sonucu tiyazolin türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.28) [35].

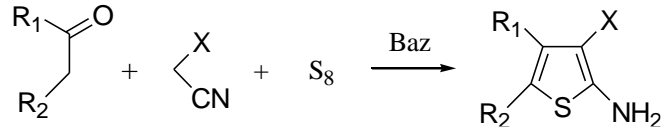


Şekil 2.28: Asinger reaksiyonu ile tiyazolin türevleri eldesi.

2.2.9. Gewald Reaksiyonu

Gewald ve arkadaşları 1961 yılında elektron çekici grupları (3-konumunda siyano-, karbetoksi- ve karboksiamido- vb) ve polisüstitüe tiyofen türevlerinin (4 ve 5-konumunda alkil-, aril-, çikloalkil- ve hetaril-grupları) sentezini keşfetmişlerdir. Bu metot ile çeşitli 2-aminotiyofen türevlerinin sentezi yapılmaktadır. Burada 3 önemli modifikasyon belirlenmiştir. Bu modifikasyonlar içinde en basit olanı, tek-kap 18 prosesi ile gerçekleşmektedir. Bir amin varlığında aktif nitril bileşeni ve sülfür ile aldehit, keton veya 1,3-dikarbonil bileşikleri arasında kondenzasyon tepkimesi oda sıcaklığında gerçekleşmiştir.

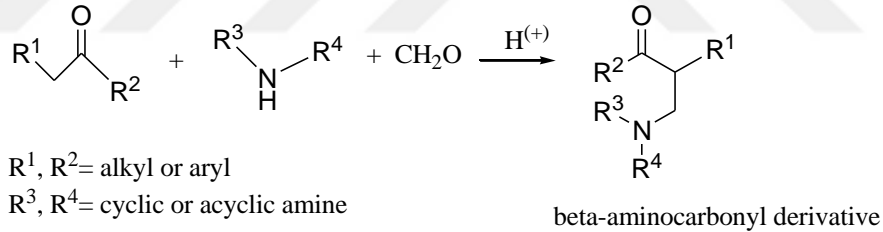
Reaksiyonda çözücü olarak metanol, dimetilformamid, metil etil keton, etanol veya çikloheksanon ve amin olarak da dietilamin, trietilamin ya da morfolin tercih edilmektedir (Şekil 2.29) [36].



Şekil 2.29: Gewald reaksiyonu.

2.3. MANNCİH REAKSİYONLARI

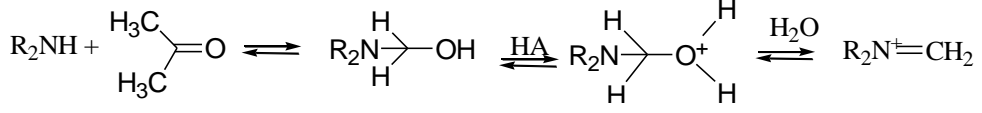
Mannich reaksiyonu organik sentezde, C-C bantları oluşumunda en temel ve önemli reaksiyonlardır. Mannich reaksiyonu geniş çeşitli fonksiyonel gruplara dayanmaktadır. Dolayısıyla organik kimyada sürekli gelişmekte olan bir alan olarak tanınmaktadır. Mannich reaksiyonunun çeşitliliği ve uygulamaları üzerine literatürde birçok bilgiye ulaşabilmek mümkündür. Bu reaksiyon ve türevlerinin aminokarbonil ve çeşitli türevlerinin sentezinde güçlü bir metot olarak karşılaşmaktayız (Şekil 2.30) [37].



Şekil 2.30: Mannich reaksiyonu.

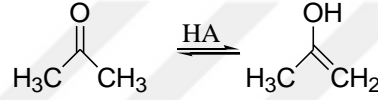
Mannich reaksiyonu ile elde edilen β -amino karbonil türevleri olan başlıca ürünler; β -amino karbonil bileşikler, peptit, amino alkol, laktam ve optikçe aktif amino asitlerdir [38]. Bir amin, bir aldehit veya keton ve en az bir α - hidrojeni taşıyan başka bir karbonil türevinin üç bileşenli kondenzasyonu ile β -amino karbonil bileşikleri elde edilmektedir. Mannich reaksiyonları üç adımdan oluşmaktadır. İlk olarak aldehit veya keton ile amin arasında schiff bazı formu meydana gelmektedir. Ardından karbonil bileşiğinin enolizasyonu ile enolün schiff bazına nükleofilik katılması olayıdır. En son adımda iminyum katyonu ile aktif hidrojen bileşiği tepkimesi sonucu Mannich bazı elde edilmektedir. Bu tepkimeler, kullanılan çeşitli reaktifler ve şartlara bağlı olarak farklı mekanizmalar üzerinden meydana gelebilir.

1.basamakta; ikincil aminin aldehitle reaksiyonu gerçekleşir. Sonunda yarı aminal form oluşur. Yarı aminal formdan bir su molekülü ayrılması sonucu iminyum katyonu elde edilir (Şekil 2.31).



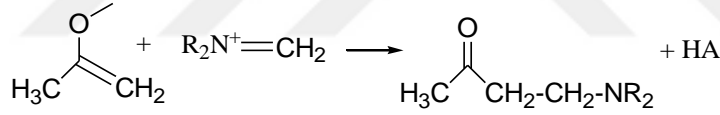
Şekil 2.31: İminyum katyonu oluşumu.

2.basamakta; iminyum katyonu eldesi ardından asetonun enolizasyonu gerçekleşir (Şekil 2.32).



Şekil 2.32: Asetonun enolizasyonu.

3.basamakta; iminyum katyonu ve enol formundaki aktif hidrojen bileşiği reaksiyona girer. Tepkime sonucu beta amino karbonil molekülü elde edilmektedir (Şekil 2.33) [39].



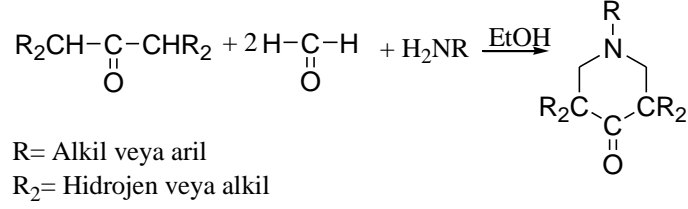
Şekil 2.33: Mannich bazı sentezi.

Mannich reaksiyonları çok yönlü reaksiyonlardır ve tek adımda gerçekleşmektedir. β -aminokarbonil bileşiklerin sentezinde kullanılan bu reaksiyon yöntemi ile temel uygulamalar sağlanmaktadır. Organik kimya, farmasötik bileşikler ve doğal ürünlerin sentezinde Mannich tepkimeleri genellikle tercih edilmektedir [40]. Bu reaksiyon tek adımda gerçekleştiği için daha fazla adım içeren tepkimelere göre daha sık kullanılmaktadır. Reaksiyonda katalizör olarak Lewis asit, Brönsted asit veya Lewis bazı ile kullanılabilir [41].

Mannich reaksiyonlarda asıl önemli özellik, aktif hidrojen atomlarının, aminometil ya da substitue aminometil bileşenleriyle yer değiştirmesidir. Reaksiyon sonucunda 1°, 2° ve 3° Mannich ürünleri elde edilmektedir. Eğer reaksiyona giren başlangıç bileşeninde birden çok aktif hidrojen var ise birden fazla aminometilleme oluşabilir.

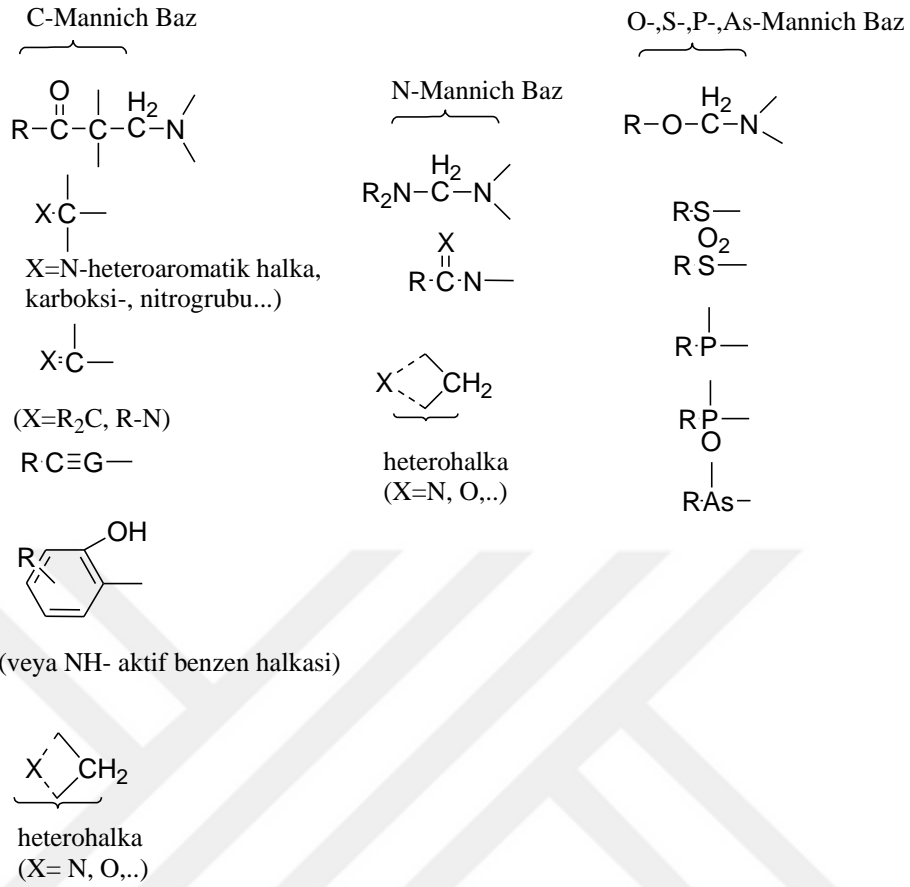
Mannich reaksiyonu keşfedilmesinde ilk çalışmalar 1912 yılında kimyacı Carl Mannich tarafından gerçekleştirilmiştir [42]. Ek olarak tek molekülde farklı kısımlarda aktif hidrojenler

bulunması durumunda birincil amin veya amonyak ile tepkime ilerlemektedir. Bu reaksiyon sonucu halkalaşmış Mannich bazları elde edilir (Şekil 2.34) [43].



Şekil 2.34: Halkalaşmış Mannich bazı.

Mannich bazları eldesinde oluşan formların farklılığı tepkimedeki kullanılan substratlara bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Bu noktada başlangıç maddesi seçimi çok önemlidir. Bu Mannich baz ürünleri aminometilasyonun gerçekleştiği atoma göre C-Mannich bazı, N-Mannich bazı veya O-Mannich bazı örnekleri gibi adlandırılmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi C-, N-, O-, S- gibi atomlar üzerinde amino metilleme gerçekleşmektedir. Şekil 2.34’de tercih edilen başlangıç maddesine bağlı olarak elde edilen Mannich bazlarının gruplandırılması görülmektedir.

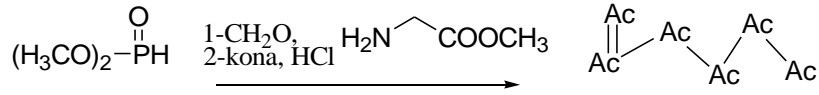


Şekil 2.35: Başlangıç maddesine bağlı olarak oluşan çeşitli Mannich bazları.

Bu formlardan S-Mannich bazı oluşturmak için aktif hidrojen içeren C-H substratlarında heteroatomik çekirdekleri ile aktiflenmiş alkil türevleri ve $-\text{NHSO}_2\text{R}$ grupları ile aktiflenmiş benzer başlangıç maddeleri kullanılmaktadır [44].

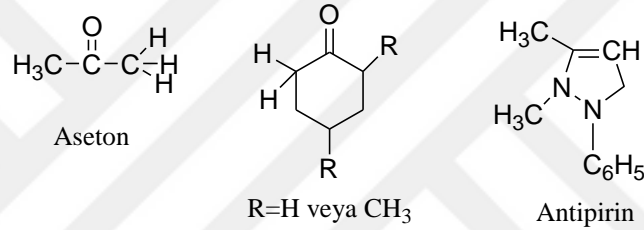
Arsinin X-H başlangıç maddesi olarak aminometilasyon reaksiyonlarında tercih edilmektedir. Ek olarak, pürin ve pirimidin bazlarının aminometilasyonu ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar ile kaprolaktonun aminometilasyonu sonunda N- ve O-Mannich bazı formları sentezlenmiştir.

Aminometilasyon reaksiyonlarında bazı başlangıç maddeleri kullanılmayan yapıda olabilmektedir. Bu durumlarda reaksiyonun kolayca gerçekleşebilmesi için farklı bir substrat tercih edilmektedir. Şekil 2.36'daki fosforik asidin Mannich bazı formu bu duruma örnek olabilir. Bu örnekte alkil ester gruplarının aminometilasyonu, ardından ester grupları ayrışması sonucu P-Mannich baz formu oluşmaktadır.



Şekil 2.36: Fosforik asidin Mannich bazı oluşumu.

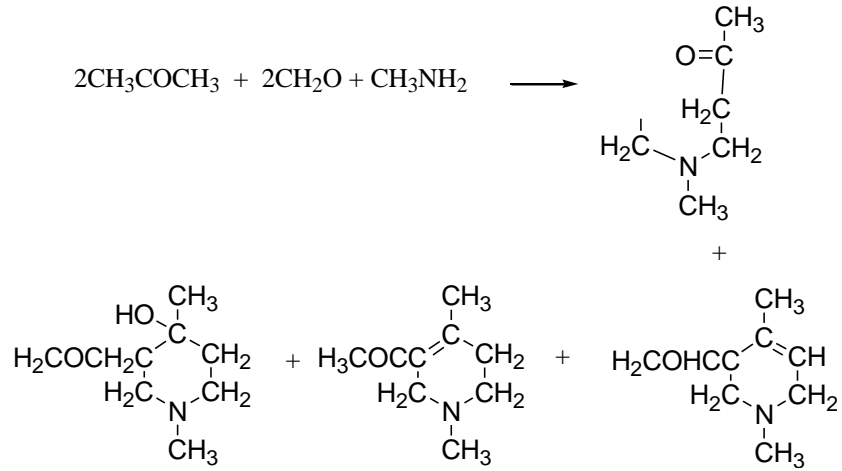
Günümüze kadar yapılan çalışmalarda başlangıç maddesi olarak keton bileşenleri en çok kullanılan formlardır. Bu substratlar ile gerçekleşen reaksiyonlarda C-Mannich bazları elde edilmektedir. Örneğin; doymuş ketonlar, sikloalkanonlar, α - ve β -doymamış ketonlar, alifatik aromatik ketonlar, hetero halkalı bileşikler ve aromatik halkada karbonil grubu içeren hetero halkalı ketonların başlangıç maddesi olarak kullanıldığı birçok çalışma literatürde bulunmaktadır (Şekil 2.37) [45].



Şekil 2.37: Substrat olarak kullanılabilen çeşitli keton formları.

Bazı keton çeşitleri Mannich reaksiyonuna katılmamaktadır. Bu ketonlara örnek olarak o-aminasetofenon ve asetil ile benzoil türevleri, m-aminoasetofenon, p-asetoamino fenon ve β -tetralon bileşenleri gösterilebilir. Ek olarak, 1-fenil-3-metilpirazolon-5, 1-fenil-5-metilpirazolon-3, barbiturik molekülleri de reaksiyona girmeyen keton formlarıdır [46].

Alifatik ketonlar ve primer aminler çok sayıda ürün vermektedir. Örneğin, formaldehit, dietilketon ve metilen amin ile yapılan Mannich tepkimelerinden dört farklı ürün ayrılmıştır (Şekil 2.38).



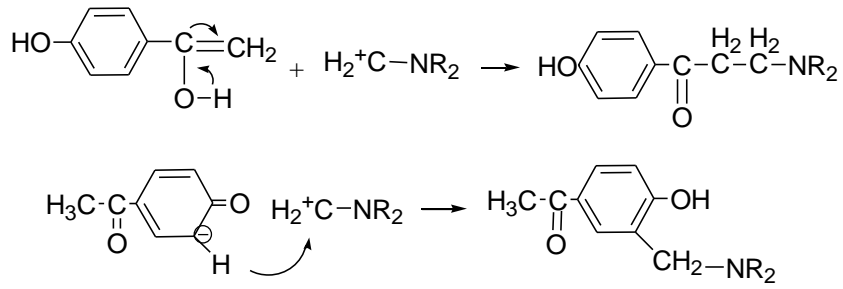
Şekil 2.38: Mannich tepkimesi sonucu dört ürün oluşumu.

2.3.1. Mannich Uygulamaları

Mannich reaksiyonu asidik veya bazik koşullarda genellikle alkoller ve protolitik çözücüler gibi ideal çözücüler kullanılarak soğutucu altında gerçekleşir. Bu çözücüler dışında formaldehit veya arilaldehitler aminoalkilleme için tercih edilmektedir. Ketonlar aktif hidrojen bileşiği olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı durumlarda molekül içi amino alkilasyon ile halkalı türevler ürünleri de meydana getirmektedir [47].

Mannich tepkimelerinde bifonksiyonel aminler veya başlangıç maddeleri ile gerçekleştiğinde polimerik makromoleküller elde edilmektedir. NH-amitler Mannich tepkimelerinde amin reaktifi gibi var olan başlangıç maddeleridir [48].

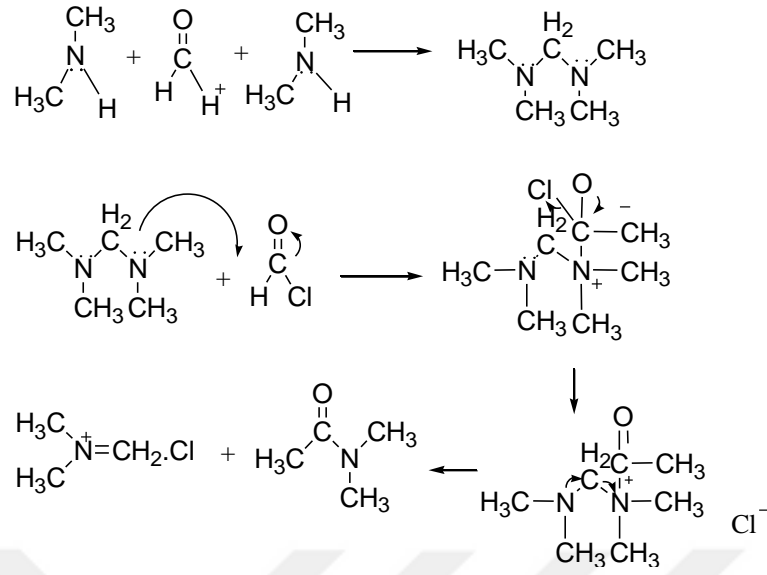
Yapılarında aminometillenme tepkimesi için çok merkeze sahip substratlar yardımıyla oluşan Mannich tepkimelerinde kemoselektivite sağlanabilir. Örneğin; alkil keton kısmına sahip fenoller, ortamın pH değerine göre aminoalkilleme kemoselektivite gösterebilir. Mannich reaksiyonları nötral ve bazik koşullarda aromatik halkalar üzerinden ilerlemektedir. Diğer yandan, asidik koşullarda alkil-keto gruplarından yürümektedir (Şekil 2.39) [49].



Şekil 2.39: Yan zincir ve halkadan aminometilleme reaksiyonu.

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

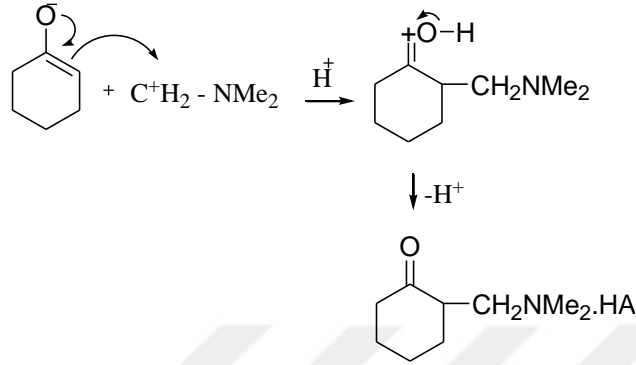
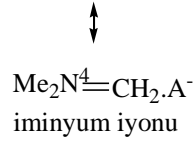
Bazı Mannich tepkimelerinin yetersiz kaldığı durumlarda iminyum tuzları tercih edilmektedir. Bu tuzlar aminometillemede görev almaktadır ve Mannich reaktifi olarak isimlendirilirler. Metilen iminyum tuzlarının elde edilmesinde, metilen-bisamin bileşenleri ile asetil halojenürlerinin tepkimesi kullanılan bir yöntemdir [50]. Metilen iminyum tuzları susuz ortam ve düşük sıcaklıkta yüksek verimle sentezlenmektedir. Mannich reaktifinin oluşum mekanizması Şekil 2.40'da verilmiştir.



Şekil 2.40: Mannich reaktifinin oluşumu.

2.3.1.1. Asidik Ortam Mannich Uygulamaları

Mannich reaksiyonlarının gerçekleştiği ortamlarda asidik şartlar sıkça tercih edilmektedir. Reaksiyon başlangıcında ilk olarak enol oluşturmeyen formundaki karbonil bileşeni protonlanır. Bu form amin bileşeni ile reaksiyona girerek yarı aminal türevi sentezlenir. Ardından bu yapıdan proton aktarımı ve bir su molekülü ayrılmasıyla birlikte elektrofilik iminyum iyonu oluşur. Elde edilen iminyum katyonu karbonil molekülünün (enol formunu sentezleyebilen) α -karbon kısmında tepkimeye girebilir. Ardından tepkime sonunda Mannich bazları meydana gelir (Şekil 2.41) [51].



Şekil 2.41: Sikloheksanonun asit katalizli aminometilleme reaksiyonu.

N-H proton grubu, imin ara ürün eldesi için önemlidir. Fakat tersiyer aminlerde bu proton mevcut olmadığı için tercih edilmemektedir. Primer amin ile gerçekleşen reaksiyonda ilk olarak β -amino karbonil bileşiği sentezlenir. Ardından tepkime ile N,N-dialkil bileşiğine dönüşmektedir. Fakat sekonder amin ile ileriki alkilasyon gerçekleşmez.

Reaksiyonun gerçekleşmesinde çözücü olarak genellikle etanol, metanol, su, asetik asit gibi kullanılmaktadır. Çünkü iminyum tuzları aminoalkilasyonda görev almaktadır ve bu tuzların yüksek konsantrasyonda bulunmaları önemli ve gereklidir.

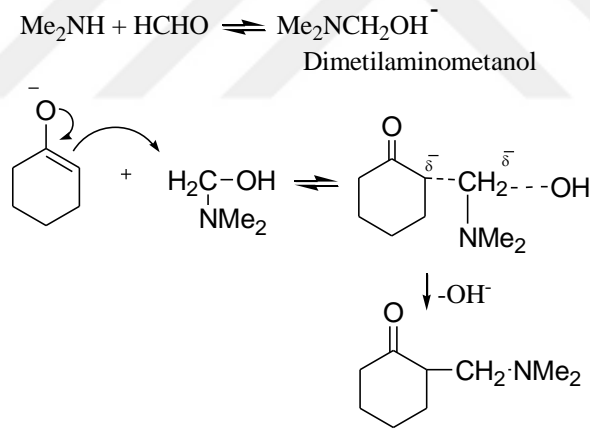
Asidik ortamda gerçekleşen Mannich reaksiyonları iki denge durumunu barındırmaktadır. Reaksiyon boyunca gerçekleşen imin ara ürünü sentezi ve enol tautomerizasyonu önemli denge durumlarıdır. Denge durumlarında bir takım zorlayıcı koşullar incelenmiştir. Kompleks çalışma şekilleri, saflaştırma prosedürleri ve istenmeyen yan gruplar vb. durumlar ile bazı ciddi dezavantajlar oluşmaktadır. Klasik metotta bu engelleri aşabilmek için, son yıllarda silienol eter ya da siliketen asetal gibi iminlerin önceki formunu oluşturan yapıların kondenzasyonu için Lewis-asit katalizli Mannich tipi reaksiyonlar gerçekleştirilmekte ve sonucunda N-substitüte β -amino karbonil bileşikleri oluşmaktadır [52].

Buna rağmen, aldehit, aminler ve silienolatların üçlü Lewis-asit katalizli reaksiyonu, birçok iminin sulu ortamda kararsız yapısından dolayı susuz ortam koşullarında gerçekleştirilmelidir.

Ek olarak, imin oluşumunda su çıkışı ve serbest aminlerin varlığı sebebiyle büyük Lewis asitleri tek kapta reaksiyonu gerçekleştiremezler. Bu sebeple, birçok çeşitli yapı sentezini sağlayan, klasik tek-kap üç bileşenli sentez stratejisi, ekonomik ve çevresel yarar bakımından da tercih edilmektedir. Son zamanlarda, aromatik ketonların, aldehitlerin ve aminlerin Mannich reaksiyonlarını, sülfamik asit, $NbCl_5$, iyonik sıvı, $SiO_2-OALCl_2$, Lewis asitleri, prolin vb. katalizörlerin varlığı ile gerçekleştirildiği birçok çalışma literatürde yer almaktadır [53].

2.3.1.2. Bazık ortam mannich uygulamaları

Bazı Mannich tepkimeleri asidik ortamların yanı sıra bazık ortam koşullarına bağlı olarak da reaksiyon göstermektedir. Bazık şartlarda reaksiyonda, asidik şartlarda oluşan iminyum iyonları yerine dimetilaminometanol ara ürünü elde edilmektedir. Bu ara ürün hidroksilin bileşeninin, asetofenon karbanyonu ile yer değiştirmesi şeklinde reaksiyon ilerlemektedir (Şekil 2.42).



Şekil 2.42: Sikloheksanonun baz katalizli aminometilleme reaksiyonu.

2.4.MANNİCH UYGULAMALARINDA KULLANILAN KATALİZÖRLER VE ÖZELLİKLERİ

Mannich reaksiyonu organik sentezde β -amino ketonlar ve aldehitlerin sentezlenmesinde en önemli asıl tepkimelerdir. Çeşitli nitrojen içeren amino alkoller, peptitler, laktamlar, optikçe aktif amino asitler, doğal ürünler ve ilaçların üretiminde, önemli ara ürünler olan β -amino

karbonil bileşiklerin sentetik ve biyolojik eldesinde Mannich tepkimesi tercih edilmektedir [54].

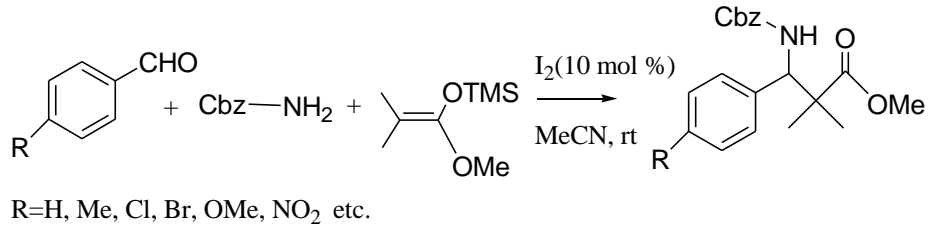
Mannich reaksiyonlarında farklı katalizörlerin kullanımı, farklı ortamlarda seçilmesi gibi birçok denemeler yapılmıştır. Özellikle asidik ortamda kullanılan Lewis asitleri ile gerçekleştirilen reaksiyonların yerini, günümüzde triflat benzeri yeşil uygulamalar almıştır. Son zamanlarda yeşil kimya prensiplerine daha uygun olarak çözücüsüz ortam, ultrasound destekli, mikrodalga destekli yöntemler tercih edilmektedir.

Mannich tipi reaksiyonlarında kullanılan geleneksel katalizörler başlıca; pirolin, asetik asit, *p*-dodesilbenzen-sülfonik asit ve bazı Lewis asitleri gibi organik ve mineral asitlerdir. Fakat uzun reaksiyon süresi, zorlu reaksiyon koşulları, toksiklik ve kompleks moleküllerin ayırımındaki zorluklar gibi olumsuzluklar da bir yandan yaşanmaktadır [55].

2.4.1. İyotla Yapılan Mannich Uygulamaları

Son yıllarda Mannich reaksiyonları daha çok önem kazanmış, organokatalitik ve geçiş metali tuz katalizörleri çeşitli aldehit, keton ve aril aminlerin sentezine daha çok ilgi gösterilmiştir. Yine de metal tuzlarının katalizör olarak kullanımı, pahalı reaktifler ya da katalizörler, uzun reaksiyon süreleri gibi dezavantaj yaratan bir takım limitler mevcuttur [56]. Bu engelleri üçlü metallerin kullanımı ile elimine edilmekte fakat bu yapılar ekonomik açıdan pahalı ve neme karşı duyarlıdır. Üstelik bu stratejilerde nitrojen kaynağı olarak anilin veya benzil amin kullanılmakta ve burada amino-bileşiklerinin korunmasının bozunması söz konusudur. Bu yüzden, karbamat ya da amitler gibi düşük reaktivitedeki katalitik kullanımı içeren protokollerin uygulanması tartışılan bir konudur.

Son zamanlarda farklı organik transformasyonlar için etkili katalizör olarak iyot bu duruma ortaya çıkmaktadır. İyot kullanımının avantajları, orta derecede nötral koşul yeterliliği, pahalı olmayan bir reaktif ve çok kuru ortam şartı istemeyen bir form olmasıdır. Ayrıca birkaç organik sentez metodolojilerinde iyotun çok etkili bir katalizör olarak kullanıldığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Buna örnek olabilecek çalışmalardan biri, benzaldehit için iyotun katalitik reaksiyonudur. 2 saat süren reaksiyonda %10 mol iyot katalizörü kullanılmış ve Mannich reaksiyonu sonucunda çeşitli aldehit ürünleri elde edilmiştir (Şekil 2.43) [57].



Şekil 2.43: Karbobenziloksi korumalı β -amino ester eldesi.

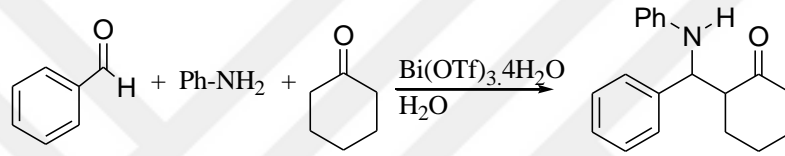
Mannich reaksiyonlarında birçok katalizör kullanımı kaydedilmiştir. Örneğin; HClO₄-SiO₂, silika-sülfürik asit, bromodimetilsülfonyumbromür (BDMS), TMSCl, p-TSA, Sml₃, Amberlyst-15 ve AuCl₃-PPh₃ genellikle tercih edilen katalizör çeşitlerindedir [58]. Buna rağmen bu uygulamalarda katalizörlerin yukarıda bahsedilen birtakım dezavantajlarından dolayı daha ekonomik ve düşük hassasiyetteki katalizörlerin kullanımı konusu tartışılan ve çalışılan bir alan olmuştur. Bu yüzden reaktifleri destekleyici inorganik katıların kullanımı, çalışılabilirliği kolay olması, orta dereceli reaksiyon koşulları, yüksek reaktivite ve seçicilik gibi avantajları sayesinde hedeflenen prosedürleri sağlamak amacıyla tercih edilmektedir. Bu inorganik katılardan biri olan iyot, aktive edilmiş iyodonyum iyot formu sayesinde uygulamalarda dehidre nötral alüminayı sağlamaktadır. Bu yüzden, aldehitler, zaruri olan ketonların ya da 1,3-dikarbonillerin metil karbamat ya da aromatik aminler ile birlikte konvensiyonel metotlar ve ideal enerji kaynağı olarak mikrodalga kullanımı (kısa reaksiyon süresi, düşük reaksiyon sayısı sağlanarak) şartlarında sentezi yapılmaktadır [59]. Sonuç olarak iyot katalizörlüğünde aldehit, keton veya benzil karbamatlardan üçlü Mannich tipi reaksiyonu ile yüksek verimde β -amino karbonil bileşiklerinin sentezi bir metot olarak literatürde yer almaktadır.

2.4.2. Bizmut Nitrat Uygulamaları

Literatürde Mannich reaksiyonlarında kullanılan Lewis asitlerinin yerine daha yeşil olarak kabul edilen triflat kullanımı ile reaksiyonların gerçekleştirildiğine dair birçok çalışmaya ulaşılabilir. Daha az toksik olmaları, yüksek kararlılıklar, suya dayanıklılıkları ve sudan geri kazanılmaları ile organik sentezlerde metal triflatlar geniş bir kullanım alanına sahiptir [60]. Bizmut triflat diğer bileşiklere ve türevlerine göre, çok daha az toksisiteye sahip olması ve çok daha ucuz olması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir.

2006 yılında Ollevier ve çalışma arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, aromatik aldehit, amin ve sikloheksanonun, bizmut triflat [$\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$] katalizörlüğünde direkt-tip Mannich reaksiyonunu sulu ortamda iyi bir verim ve anti-seçicilik ile β -aminoketon elde ederek sağlamıştır [61].

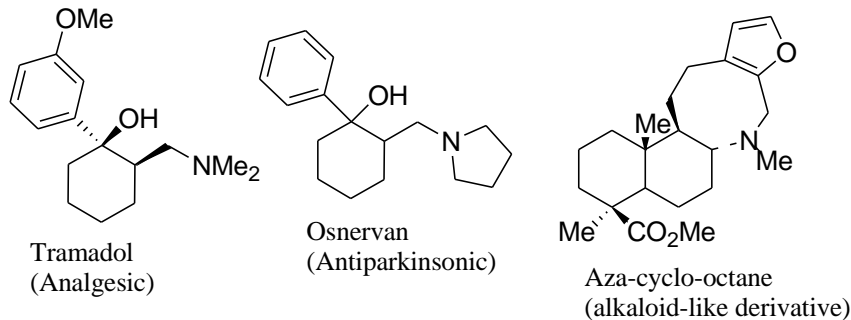
Literatürde yer alan bir çalışmada sikloheksanon, benzaldehit ve anilin $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde direkt-tip Mannich reaksiyonu ile uygun β -aminoketon sentezi için tepkimeye sokulmuştur. $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ katalizörünün sudaki çözeltisi etkili bir şekilde reaksiyonu katalizlemiş ve β -aminokarbonil bileşikleri ise yüksek verimde elde edilmiştir. Reaksiyonlar 25°C 'de ve 7 saat içinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.44).

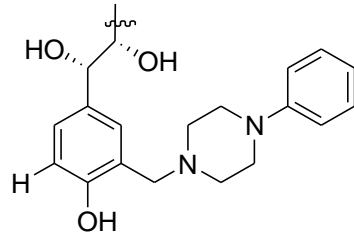


Şekil 2.44: Bizmut triflat katalizli direk Mannich tipi tepkimesi.

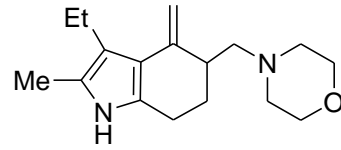
2.5. MANNİCH REAKSİYONU İLE ELDE EDİLEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Biyoaktif yapılardan malzeme bilimine kadar birçok alanda çeşitli uygulamalarda Mannich reaksiyon ürünleri ve çeşitli formları kullanılmaktadır. Birçok çalışma sonucu biyoaktif ve terapötik aktiviteye sahip ürünler sentezlenmiştir (Şekil 2.45). Mannich ürünleri, taksol (antitümöral ajan), bestatin (immünolojik cevap düzenleyicisi) ve SCH48461 (anti-kolesterol ajan) gibi formlarda bulunan β -peptitleri ve β -laktamların yapılarının oluşum mekanizmasında kullanışlıdır. Tramadol, osnervan ve moban analjezik, antiparkinson ve nörolojik etkileri ile önemli biyoaktif β -aminokarbonil türevleridir [62].

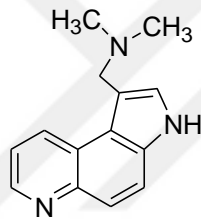
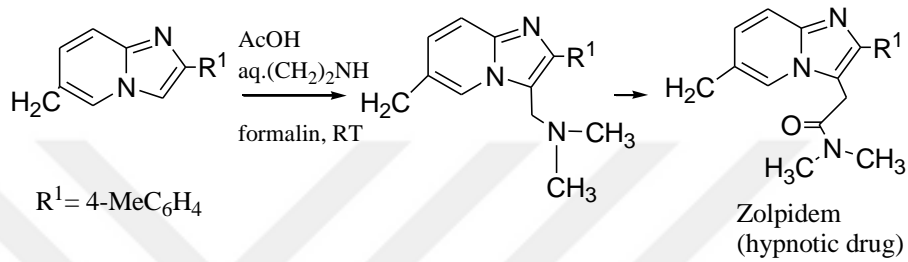




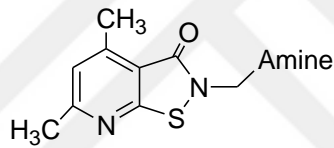
Mulundocandin Mannich analogue
(Antifungal activity with increased aqueous solubility)



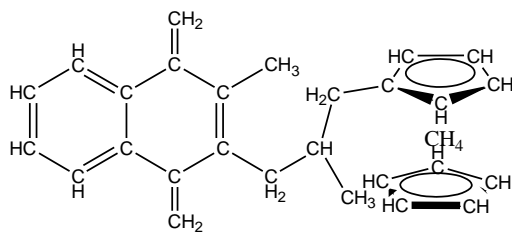
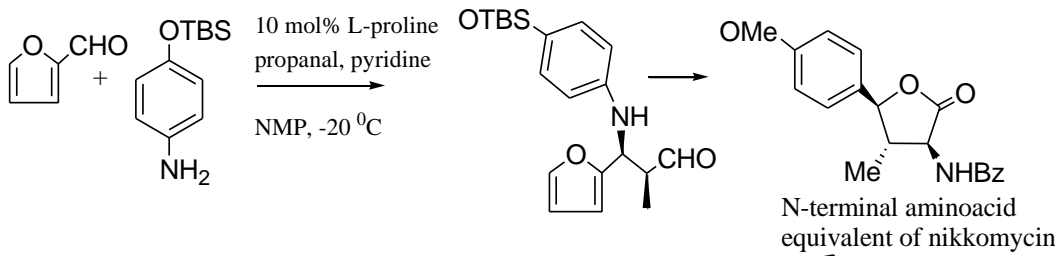
Moban
(Neuroleptic)



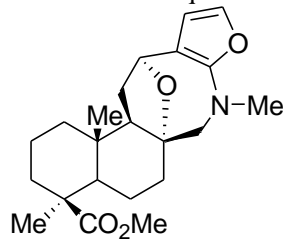
Quinoline Mannich base
(vasorelaxing property)



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



Ferrocenyl aminohydroxy-naphthoquinones
(antimicrobial activity)



Epoxy-hexahydrofuroazocine
(alkaloid-like derivative)

Şekil 2.45: Biyoaktif Mannich türevleri.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1.KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.

MADDE ADI	FİRMA ADI
Benzaldehit	Merck
4-hidroksi benzaldehit	Merck
4-nitro benzaldehit	Merck
Anisaldehit	Merck
p-anisidin	Merck
p-toluidin	Merck
Asetofenon	Merck
4-sikloheksil asetofenon	Merck
Etil asetoasetat	Merck
Anilin	Merck
I ₂	Merck
Bi(NO ₃) ₂ .5H ₂ O	Sigma Aldrich
TCT	Merck
Hekzan	Teknik
Etanol	Merck
Sodyum Bikarbonat	Merck
Silika Jel 60 (0.040-0.063 mm)	Merck
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck
Moleculer Sieves	Acros Organik

3.2. KULLANILAN KİMYASAL CİHAZLAR VE YARDIMCI GEREÇLER

Tablo 3.2: Kullanılan cihazlar ve yardımcı gereçler.

CİHAZ ADI	KULLANIM AMACI
UV Lamba	İnce tabaka kartları üzerindeki noktaların görünür hale getirilmesinde faydalanıldı.
Heidolph Döner Buharlaştırıcı Sistemi	Ürünlerin elde edilmesinde ve kristallendirme işlemi sırasında çözücülerin ortandan uzaklaştırılıp 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 yaptırılmıştır.
Shimadzu QP2010Plus, GC-MS Spektrofotometresi	Sentezlenen bileşiklerin kütle (MS) spektrumları İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda bulunan bu cihazdan alınmıştır.
Merck, 60F ₂₅₄ Silika Jel Tabaka	İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.

3.3. BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

β -amino karbonil bileşikleri, başlangıç maddeleri olarak seçilen uygun keton, amin ve aldehit ve türevlerinin reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar, oda sıcaklığı koşullarında, değişik sürelerde, tek kap içerisinde ve I_2 , $BiNO_3$, TCT katalizörleri seçilerek yapılmıştır.

3.3.1. İyot Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi

- 2.2 mmol keton (aromatik ve/veya alifatik)
- 2.0 mmol aromatik aldehit
- 2.0 mmol aromatik amin
- %5 mol I_2 katalizörü (0,0126 gr)
- 3 ml EtOH
- 10 ml % 10'luk doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi
- Aseton/etanol çözeltisi (2:3)

50 ml'lik dibi yuvarlak tek boyunlu bir balona, ortamda oluşacak suyu çekmesi için moleculer sieve konulur. Susuz EtOH içerisinde, 2 mmol aromatik amin türevi, 2 mmol aromatik aldehit türevi, 2,2 mmol aromatik veya alifatik keton türevi eklenir ve 0,0126 gr (molce %5-literatür 10) I_2 katalizörü ilave edilerek oda sıcaklığında, karışım katılaşıncaya kadar manyetik karıştırıcı üzerinde 24-48 saat karıştırılır. TLC ile kontrol sağlanır ve reaksiyon tamamlandıktan sonra katalizörü ortamdaki uzaklaştırmak için etanolla yıkama yapılarak filtrasyon yapılır. 10 ml % 10'luk doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ilave edilir ve daha sonra üzerine susuz Na_2SO_4 ilave edilerek 10 dakika beklendikten sonra çökelen katı süzülerek toplanıp, EtOH ile yıkanır. Çözücü ortamdaki uzaklaştırıldıktan sonra ham üründen saf ürün elde edilmesi için aseton/etanol (2:3) ile yeniden kristallendirme işlemi yapılır.

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

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

3.3.2. Bizmut Nitrat Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi

- 11 mmol keton (aromatik ve/veya alifatik)
- 10 mmol aromatik aldehit
- 10 mmol aromatik amin
- %10 mol $\text{BiNO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörü (0,4850 gr)
- 10 ml EtOH
- 10 ml % 10'luk doymuş NaHCO_3 çözeltisi
- 60 ml sıcak CH_2Cl_2
- Aseton/etanol çözeltisi (2:3)

50 ml'lik dibi yuvarlak tek boyunlu bir balona, ortamda oluşacak suyu çekmesi için moleküler sieve konulur. Üzerine 10 mmol aromatik amin türevi, 10 mmol aromatik aldehit türevi, 11mmol aromatik keton türevi ve 0,4850 gr (molce %10) $\text{BiNO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizörü oda sıcaklığında EtOH (10 ml) içinde karıştırıldı. TLC ile kontrol sağlanıp reaksiyon tamamlandığında, reaksiyon karışımından EtoH ve H_2O evaporatörde uzaklaştırıldı. Sonra oluşan çökelti 60 ml sıcak CH_2Cl_2 ile çözündürüldü ve katalizör sıcak filtrasyon ile ortamdan uzaklaştırıldı. Organik faz doymuş NaHCO_3 çözeltisi (10 ml) ile iki kez yıkandı Na_2SO_4 ile kurutuldu. Filtrasyon sağlanarak elde edilen ham ürün etanol/aseton (v/v= 3:2) ile tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı.

Ürünler IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS ve element analizi ile tanımlandı.

Bu yöntem ile elde edilen saf ürün üzerinden ortalama %50-80 arasında verim elde edilmiştir.

3.3.3. TCT Katalizörü Eşliğinde Mannich Bazları ve Türevlerinin Sentezi

- 1.0 mmol keton (aromatik ve/veya alifatik)
- 1.0 mmol aromatik aldehit
- 1.0 mmol aromatik amin
- 0.1 mmol TCT
- 10 ml EtOH
- 10 ml % 10'luk doymuş NaHCO_3 çözeltisi
- Sıcak H_2O
- Aseton/etanol çözeltisi (2:3)

50 ml'lik dibi yuvarlak tek boyunlu bir balona; 1.0 mmol aldehit, 1.0 mmol amin, 1.0 mmol keton ve 0.1 mmol (0.018 g) TCT katalizörü eklendi. 1 saat boyunca, oda sıcaklığında EtOH (3 ml) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon belirli saatlerde TLC ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandığında ham ürün elde etmek üzere; karışım filtre edildi. Ham ürün katalizör olan, siyanürik asidi çıkarmak için H₂O (70 °C) ile yıkandı ve filtrasyon sağlanarak elde edilen ham ürün etanol/aseton (v/v= 3:2) ile tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı.

3.4. BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN MİKROBİYOLOJİK KONTROLÜ

Steril olmayan ürünlerin mikrobiyolojik incelenmesi mikrobiyal sayım yöntemiyle yapılmaktadır.

3.4.1. Ürün Varlığındaki Sayım Yöntemi Uygunluğu

3.4.1.1. Numunenin Hazırlanması

Numune hazırlama yöntemi, test edilecek ürünün fiziksel özelliklerine bağlıdır. Aşağıda tarif edilen prosedürler yeterli gelmez ise alternatif prosedürler geliştirilmelidir.

Suda çözünebilen ürünler; Eritilir ya da seyreltilir (genellikle 1'den 10'a gidilerek seyreltme hazırlanır). İncelenmesi gereken ürün pH 7'lik sodyum klorür tamponu, pH 7.2'lik fosfat tamponu ya da trytic soy broth içerisinde hazırlanır. Gerekirse, pH 6-8 olacak şekilde ayarlanır. Gerektiğinde aynı seyreltici ile başka seyreltme hazırlanır.

Suda çözünmeyen yağsız ürünler; İncelenmesi gereken ürünün süspansiyonu hazırlanır. (genellikle 1'den 10'a gidilerek seyreltme hazırlanır). Ürün pH 7'lik sodyum klorür tamponu, pH 7.2'lik fosfat tamponu ya da trytic soy broth içerisinde hazırlanır. Yüzey aktif bir madde örneğin Polisorbat 80'in 1 g/l'si süspansiyona yardımcı olmak için ilave edilebilir. Gerekirse, pH 6-8 olacak şekilde ayarlanır. Gerektiğinde aynı seyreltici ile başka seyreltme hazırlanır.

3.4.1.2. Yüzeye Yayılma Yöntemi

9 cm çapındaki petri kapları için, otoklavda steril edilmiş ve 45°C'de soğutulmuş olan tryptic soy agar ya da sabouraud dekstroz agarın 15-20 ml'sini her bir petri kabına eklenir ve

katılaşması beklenilir. Eğer büyük petri kullanılırsa, petri kabına dökülmesi gereken besiyeri miktarı buna uygun olarak artar.

Besiyeri yüzeyi kurutulur, örneğin laminer bir hava akış kabini içerisinde ya da bir inkübatör içerisinde yapılabilir. Aşağıdaki tabloda yer alan mikroorganizmaların her biri için, en az 2 petri kabı kullanılır. Besiyeri yüzeyi üzerine "Numune Hazırlanması" altında tarif edildiği gibi hazırlanan örnekten 0.1 ml'den az olmayacak şekilde ölçülen miktarı yayılır. İnkübe edilir. "Yüzeye Yayılma Yöntemi" ile sayımı yapılır.

Tablo 3.3: Test mikroorganizmaların hazırlanması.

Micro-organism	Preparation of test strain	Growth promotion		Suitability of counting method in the presence of the product	
		Total aerobic microbial count	Total yeasts and moulds count	Total aerobic microbial count	Total yeasts and moulds count
<i>Staphylococcus aureus</i> such as: ATTC 6538 NCIMB 9518 CIP 4.83 NBRC 13276	Casein soya bean digest agar or casein soya bean digest broth 30-35°C 18-24 h	Casein soya bean digest agar or casein soya bean digest broth ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 3 days	-	Casein soya bean digest agar/MPN casein soya bean digest broth ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 3 days	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Such as: ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Casein soya bean digest agar or casein soya bean digest broth 30-35°C 18-24 h	Casein soya bean digest agar or casein soya bean digest broth ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 3 days	-	Casein soya bean digest agar/MPN casein soya bean digest broth ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 3 days	-
<i>Bacillus subtilis</i> Such as:	Casein soya bean digest agar or casein soya bean	Casein soya bean digest agar or casein soya bean	-	Casein soya bean digest agar/MPN casein soya	-

ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	digest broth 30-35°C 18-24 h	digest broth ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 3 days		bean digest broth ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 3 days	
<i>Candida albicans</i> Such as: ATCC 10231 NCPF 3179 IP 48.72 NBRC 1594	Sabouraud-dextrose agar or Sabouraud-dextrose broth 20-25°C 2-3 days	Casein soya bean digest agar ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 5 days	Sabouraud-dextrose agar ≤ 100 CFU 20-25°C ≤ 5 days	Casein soya bean digest agar ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 5 days MPN: not applicable	Sabouraud-dextrose agar ≤ 100 CFU 20-25°C ≤ 5 days
<i>Aspergillus brasiliensis</i> Such as: ATCC 16404 IMI 149007 IP 4131.83 NBRC 9455	Sabouraud-dextrose agar or potato-dextrose agar 20-25°C 5-7 days, or until good sporulation is achieved	Casein soya bean digest agar ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 5 days	Sabouraud-dextrose agar ≤ 100 CFU 20-25°C ≤ 5 days	Casein soya bean digest agar ≤ 100 CFU 30-35°C ≤ 5 days MPN: not applicable	Sabouraud-dextrose agar ≤ 100 CFU 20-25°C ≤ 5 days

3.4.2. Mikrobiyolojik Kabul Kriterleri

- 10^1 cfu : maksimum kabul sayımı = 20
- 10^2 cfu : maksimum kabul sayımı = 200
- 10^3 cfu : maksimum kabul sayımı = 2000, ve benzeri

Mikrobiyolojik test metoduna göre test sonucu 5 günde sonuçlanmasına rağmen yapılmış olan mikrobiyolojik test metodu validasyonunda üründe bir kontaminasyon olduğu takdirde 2. günde açığa çıktığı tespit edilmiş olup, yapılan testlerde 2. günün sonunda üreme olmadığı takdirde numuneler takip edilmekle birlikte raporlar kapatılabilir.

Herhangi bir üreme durumunda; Candida Albicans, Aspergillus Brasillensis, Eschericha Coli, Clostridium Sporogenes, Salmonella Entrica, Bacillus Subtilus, Psedomonas Aeruginosa, Staphylococcus Aereus, Enterekok ve Koliform olarak tanıma ve teşhisi konulan mikroorganizmanın tür tespiti yapılır.

3.5. BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİN ANTIMİKROBİYAL AKTİVİTE TESTİ

Antibiyotiklerin, mikroorganizmalar üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan testtir. İncelenecek olan numunenin, seçilen mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal bir etkisi var ise, besiyerinde açılmış olan kuyucuklar etrafında inhibisyon zonu oluşacaktır. Standart petrisindeki zon büyüklüğü ile kıyaslanarak mikrobiyal aktivite hesaplanır.

3.5.1. Kullanılan Besiyeri, Reaktif ve Türleri

- Medium A (kültür ortamı-1)
- Tampon Çözelti (pH = 8.0)
- Referans Madde (Spiramycin CRS)
- B.subtilis ATCC 6633
- Çözücü (Stok çözelti hazırlamak için, Metanol)

3.5.2. Besiyeri, Reaktif ve Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması

Medium A (Besiyeri) Hazırlanması:

- Pepton 6 gr
- Küf ekstraktı 6 gr
- Et suyu 1.5 gr
- Glikoz 1 gr
- Agar 15 - 20 gr

Yukarıdaki hazırlık yapılır ve su ile 1000 ml'ye tamamlanır. Agar ve glikoz dışındaki tüm bileşenler karıştırılır. Son pH dan yüksekçe, pH: 0.2 - 0.4 arasında ayarlanır. Erimesi için biraz ısıtılır. Glikoz ve Agar eklenir, karıştırıcıda iyice karıştırılır. pH: 7.8 - 8 'e ayarlanır. 115 °C de - 30 dk sterilize edilir.

Yukarıdaki şekilde hazırlanan besiyerinin izlenebilirliği sağlanır.

Tampon Çözelti (pH = 8.0): (Fosfat Tamponu) 50.0 ml 0.2 M potasyum dihidrojen fosfat ile 46.80 ml 0.2 M sodyum hidroksit karıştırılır. Yeni hazırlanmış distile su ile 200.0 ml'ye tamamlanır. pH: 8 olmalıdır.

İnokulanın Hazırlanması: (Bacillus Süspansiyonu) 0.6 Mac Farland 10×10^7 inokülüm süspansiyonu hazırlanır.

Referans Çözelti: 100 ml 'ye 1 mg spiramycin CRS tartılır. Metanol ile çözülür ve fosfat tamponu pH: 8 ile seyreltilir.

Numune çözeltisi: 1 mg analiz edilecek madde tartılır. Metanol ile çözülür ve fosfat tamponu pH: 8 ile 100 ml olacak şekilde seyreltilir.

Mikroorganizma: Referans bakteri olarak; Bacillus Subtilis (NCTC 10400-CIP 5262 - ATCC 6633) süspansiyonu hazırlanır.

3.5.3. Yöntem

Analiz için; yukarıda belirtildiği gibi hazırlanan besiyeri sterilize edildikten sonra, uygun bir sıcaklıkta (45°C-50 °C) B.subtilis süspansiyonun bilinen bir miktarı ile inoküle edilir. Ve iyice karışması sağlanır. Hemen steril petrilere, 2 – 5 mm kalınlığında uniform tabaka oluşturacak şekilde petri kaplarına dökülür. Petriler, kullanılmadan önce herhangi bir mikroorganizma gelişimine ya da ölümüne izin vermeyecek şekilde saklanmalı ve ortamın yüzeyi kullanım anında kuru olmalıdır. Steril silindirler ile agarda çukurlar hazırlanır. (orta boy petriler için en fazla 4 adet) Agar içindeki çukurlar; incelenecek numune çözeltileri ve referans çözeltileri ile eşit hacimlerde doldurulur. Tüm çözeltiler için doz başına, istenilen kesinliği verecek sayıda replikasyon kullanılmalıdır. Petriler uygun sıcaklıkta (30 - 32°C) - 18 saat boyunca inkübe edilmelidir. İnkübasyon sonunda; referans ve numune petrilerindeki inhibisyon zonları değerlendirilir. En az 0.1 mm'den başlayarak; oluşan inhibisyon alanlarının çapları dikkatlice ölçülür ve uygun istatistiksel metodlar kullanılarak etkisi (potens) hesaplanır.

3.5.4. Değerlendirme

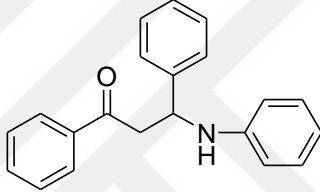
Referans ve numune değerlerinin zon ortalamaları alınır. Aktivasyon etkileri ve IU değerleri hesaplanır.

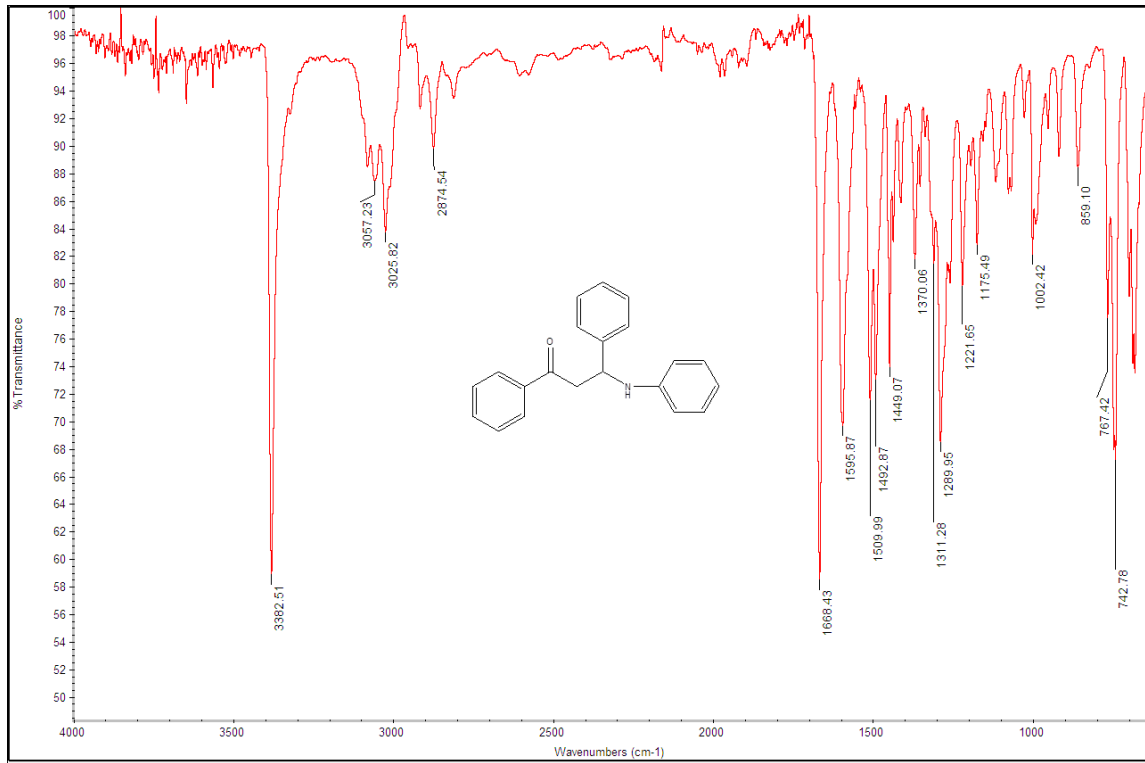
4. BULGULAR

4.1. SENTEZLENEN BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPESKTROSKOPİK VERİLERİ

4.1.1. 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on (4a)

Tablo 4.1: 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 (g mol⁻¹)	301,38
Katalizör	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O
Erime Noktası (°C)	165-166 ^[66]
Fiziksel Hali	Açık sarı katı
Verim (%)	92
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 83.69, H: 6.35, N: 4.65, O: 5.31
Bulunan	C: 83.66, H: 6.36, N: 4.64, O: 5.30

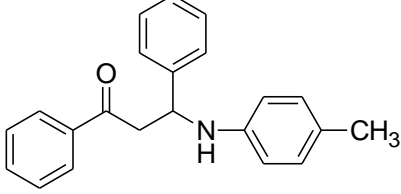


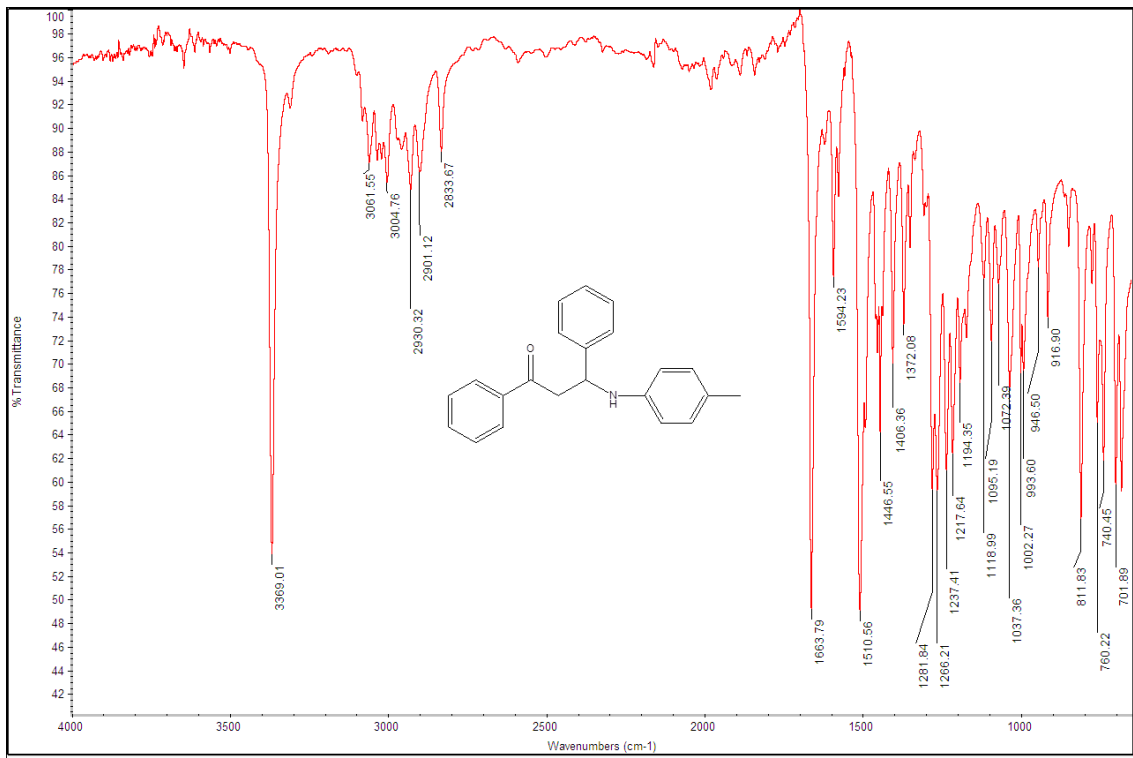
Şekil 4.1: 1,3-Difenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.

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

4.1.2. 3-(p-tolilamino)-1,3-difenilpropan-1-on (4b)

Tablo 4.2: 3-(p-tolilamino)-1,3-difenilpropan-1-on.

Bileşğin Adı	3-(p-tolilamino)-1,3-difenilpropan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{21}NO$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	315,41
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	158,5-159,5 ^[67]
Fiziksel Hali	Açık yeşil-grimsi kristal katı
Verim (%)	80
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 83.78, H: 6.71, N: 4.44, O: 5.07
Bulunan	C: 83.76, H: 6.73, N: 4.43, O: 5.05

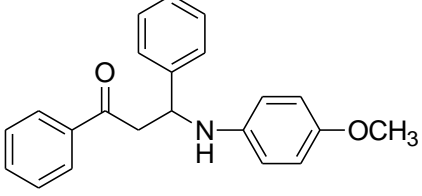


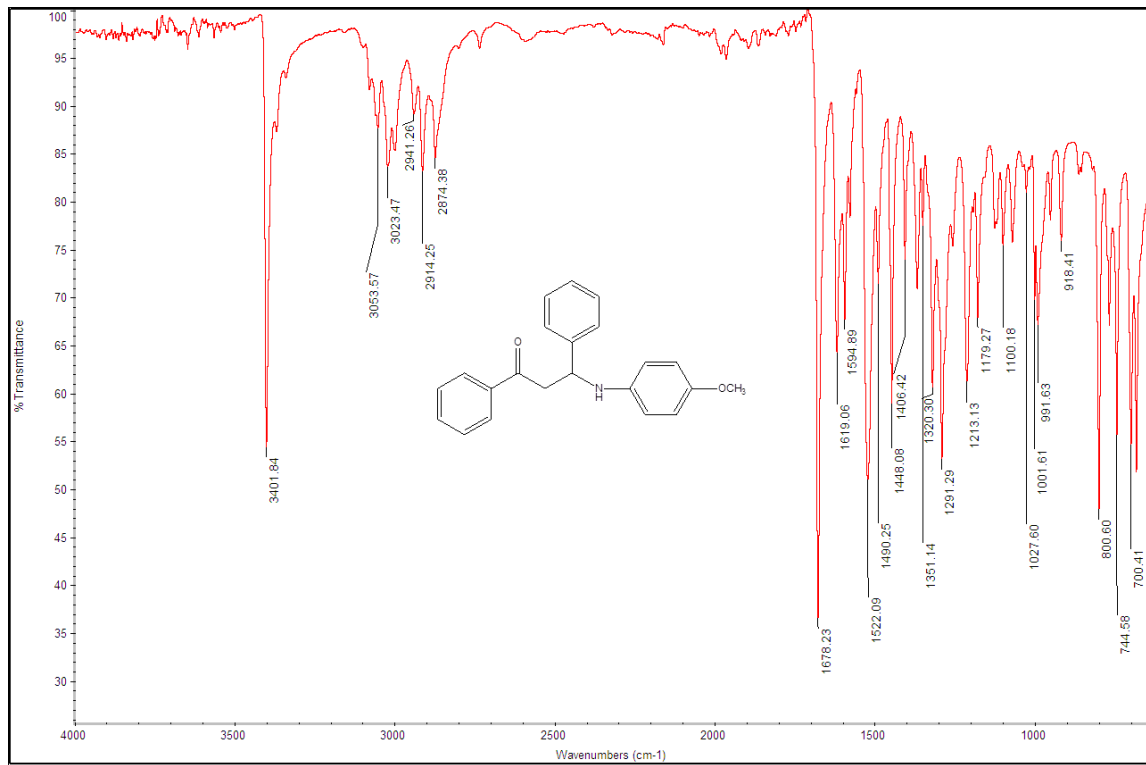
Şekil 4.2: 3-(p-tolilamino)-1,3-difenilpropan-1-on IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3369 (-NH), 3061, 3004, 2930, 2833, 1663(-CO), 1194 (C-N), 760, 701.

4.1.3. 3-(4-Metoksi-fenilamino)-1,3-difenil-propan-1-on (4 c)

Tablo 4.3: 3-(4-Metoksi-fenilamino)-1,3-difenil-propan-1-on.

Bileşğin Adı	3-(4-Metoksi-fenilamino)-1,3-difenil-propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{21}NO_2$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	331,41
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası (°C)	164.5-165.5 ^[68]
Fiziksel Hali	Beyaz- açık sarımsı katı
Verim (%)	76
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 79.73, H: 6.39, N: 4.23, O: 9.66
Bulunan	C: 79.75, H: 6.37, N: 4.21, O: 9.63

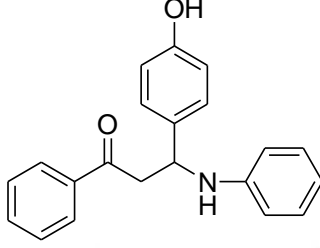


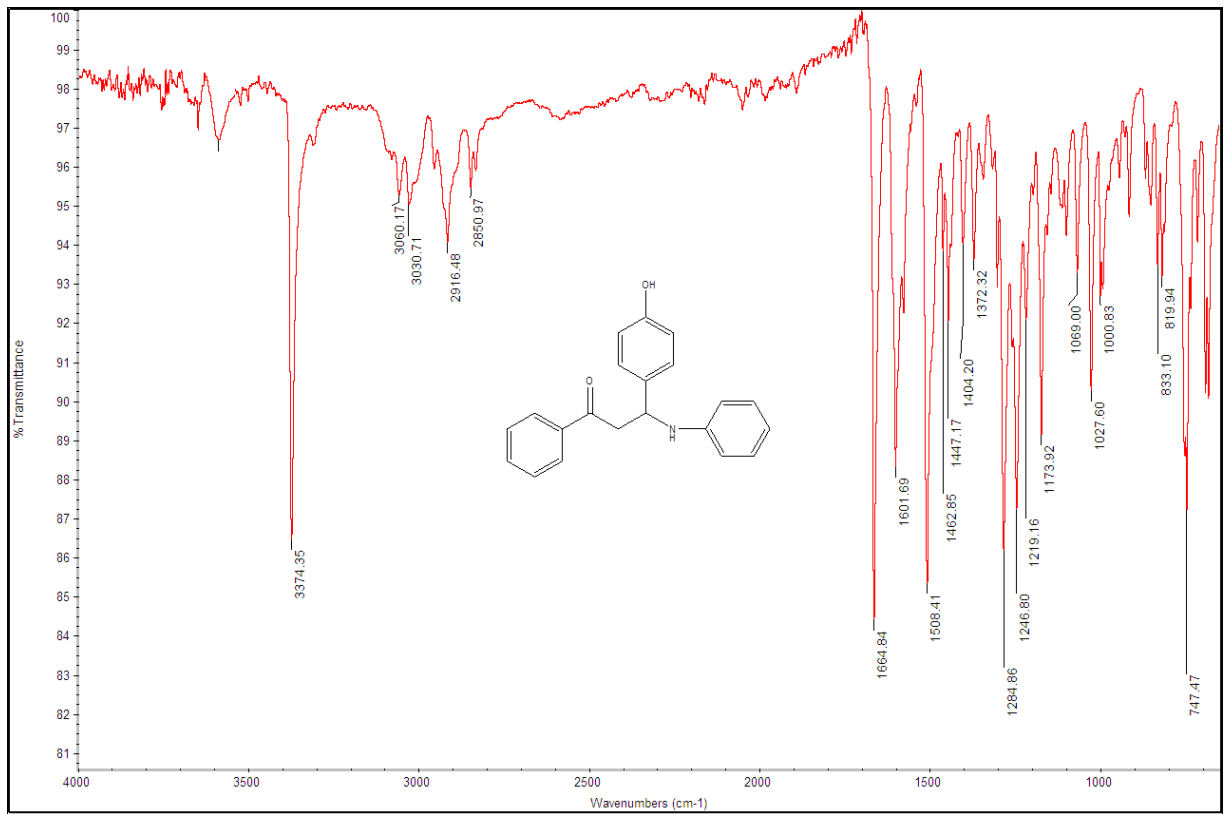
Şekil 4.3: 3-(4-Metoksi-fenilamino)-1,3-difenil-propan-1-on IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3401 (-NH), 3053, 3023, 2941, 2874, 1678(-CO), 1179 (C-N), 744, 700.

4.1.4. 3-(4-Hidroksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on (4 d)

Tablo 4.4: 3-(4-Hidroksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on.

Bileşğin Adı	3-(4-Hidroksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{19}NO_2$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	317,38
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	195.2-196.2 ^[68]
Fiziksel Hali	Sarı-açık kahverengi katı
Verim (%)	90
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 79.47, H: 6.03, N: 4.41, O: 10.08
Bulunan	C: 79.45, H: 6.01, N: 4.40, O: 10.09

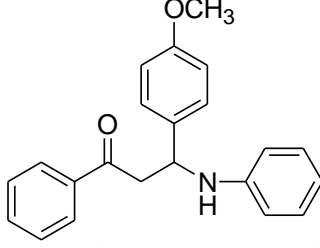


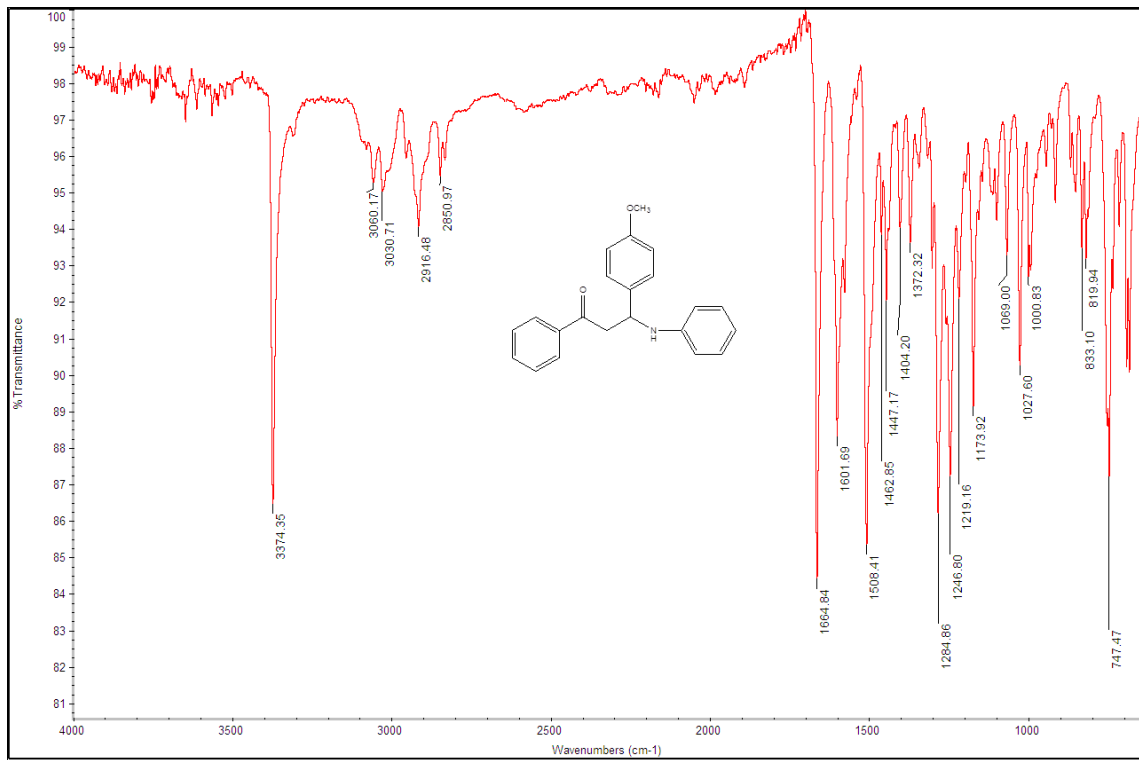
Şekil 4.4: 3-(4-Hidroksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3598 (-OH), 3374 (-NH), 3060, 3030, 2916, 2850, 1664(-CO), 1173 (C-N), 747, 696.

4.1.5. 3-(4-Metoksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on (4 e)

Tablo 4.5: 3-(4-Metoksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on.

Bileşğin Adı	3-(4-Metoksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{21}NO_2$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	331,41
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	155-156 ^[69]
Fiziksel Hali	Açık sarı katı
Verim (%)	88
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 79.73, H: 6.39, N: 4.23, O: 9.66
Bulunan	C: 79.71, H: 6.37, N: 4.25, O: 9.65

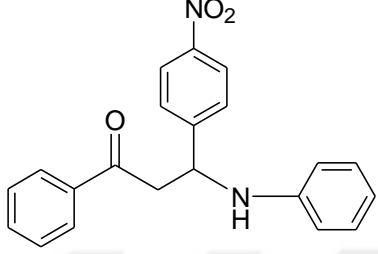


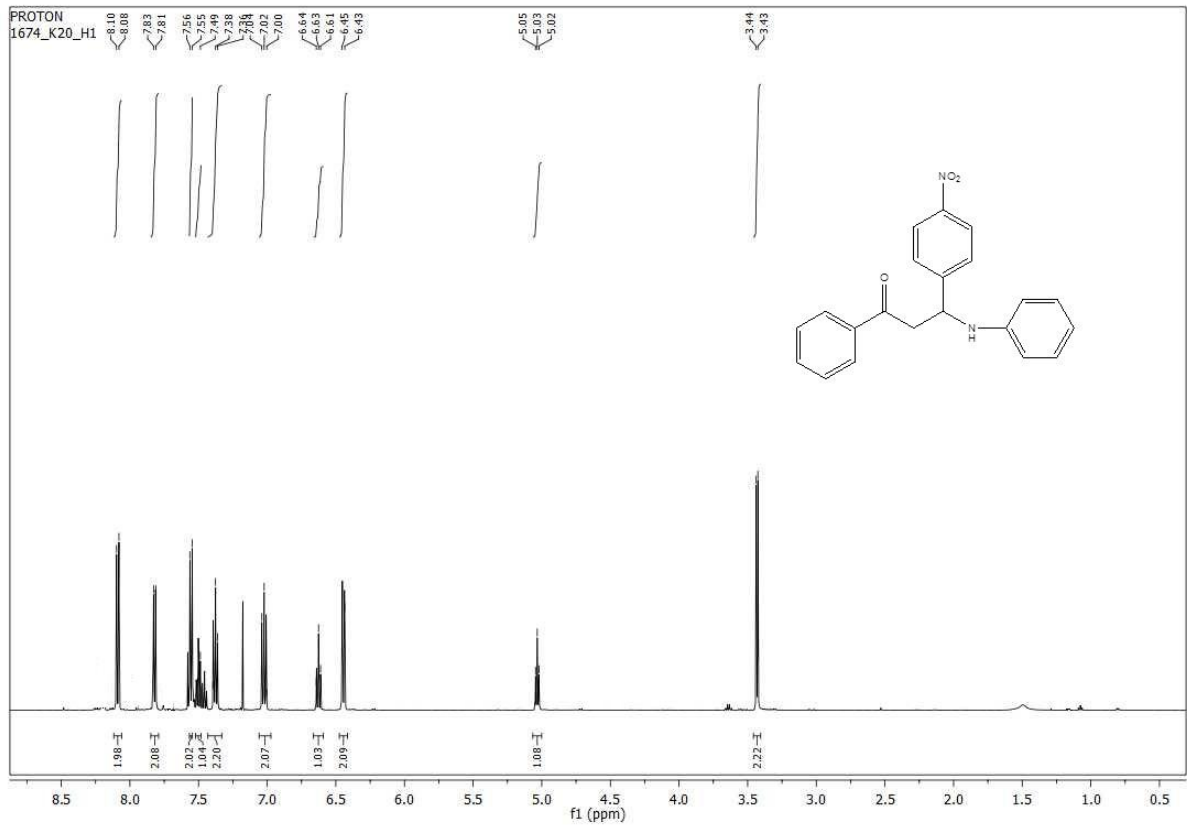
Şekil 4.5: 3-(4-Metoksi-fenil)-1-fenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3374 (-NH), 3060, 3030, 2916, 2850, 1664(-CO), 1173 (C-N), 747, 701.

4.1.6. 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (4f)

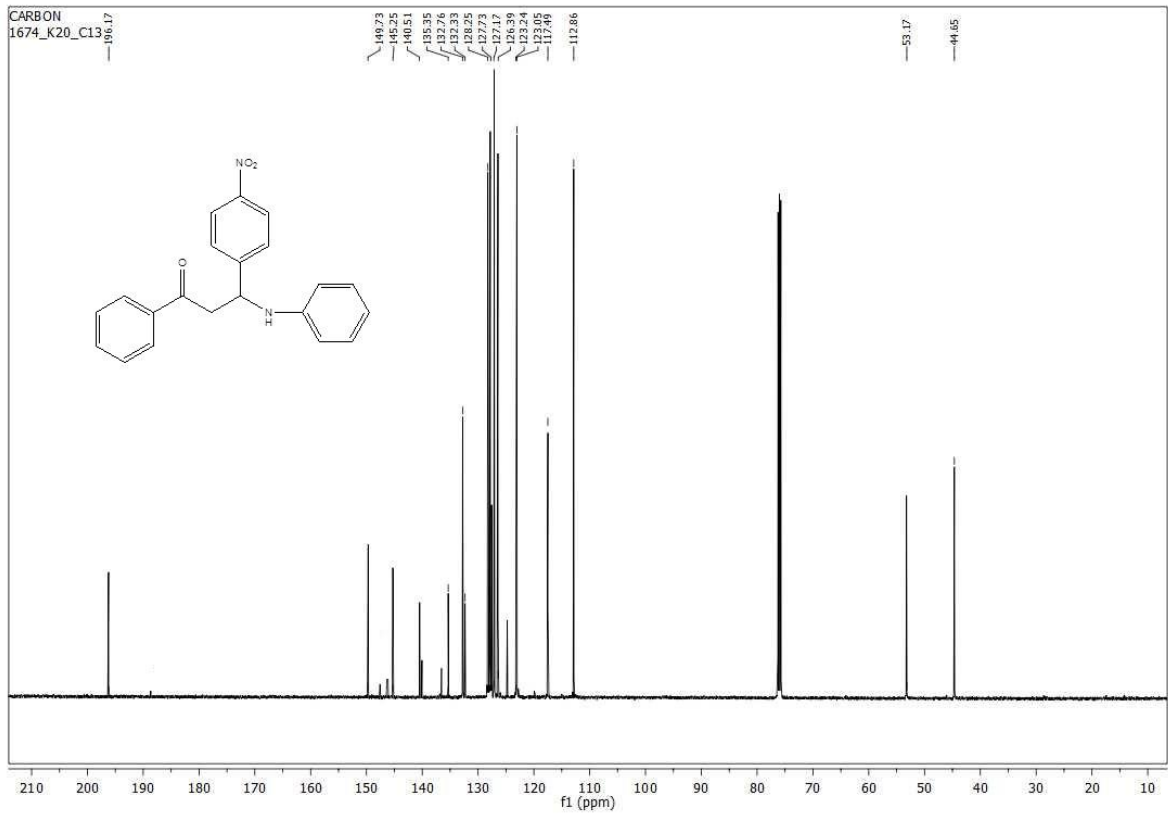
Tablo 4.6: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on.

Bileşğin Adı	3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{18}N_2O_3$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	346,38
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	161-161.5 ^[70]
Fiziksel Hali	Turuncu-kahverengi katı
Verim (%)	94
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 72.28, H: 5.24, N: 8.09, O: 13.86
Bulunan	C: 72.30, H: 5.22, N: 8.11, O: 13.85



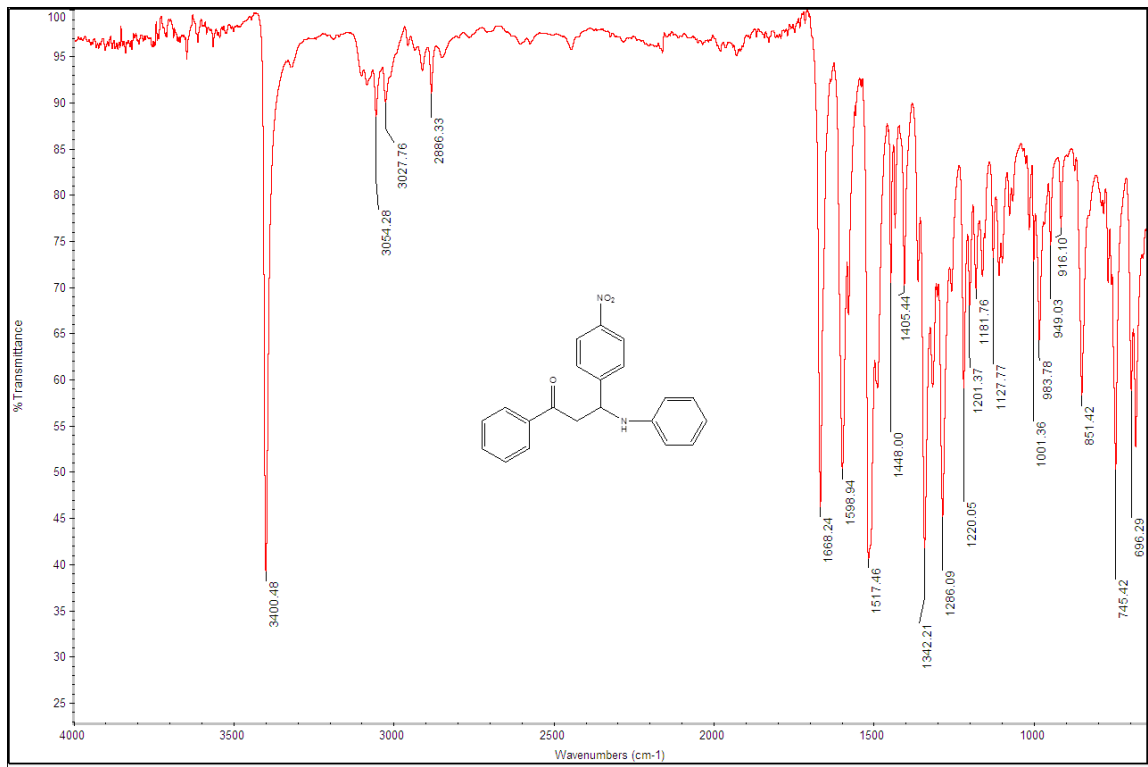
Şekil 4.6: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on ^1H - NMR spektrumu.

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 3.43 (2H, d, $J=7.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-CH-NH}$), 5.03 (1H, t, $J=7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH-NH}$), 6.45 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 6.63 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.40-7.36 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.56-7.55 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.83-7.81 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.08-8.10 (2H, d, $J=6.8$ Hz).



Şekil 4.7: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on ^{13}C - NMR spektrumu.

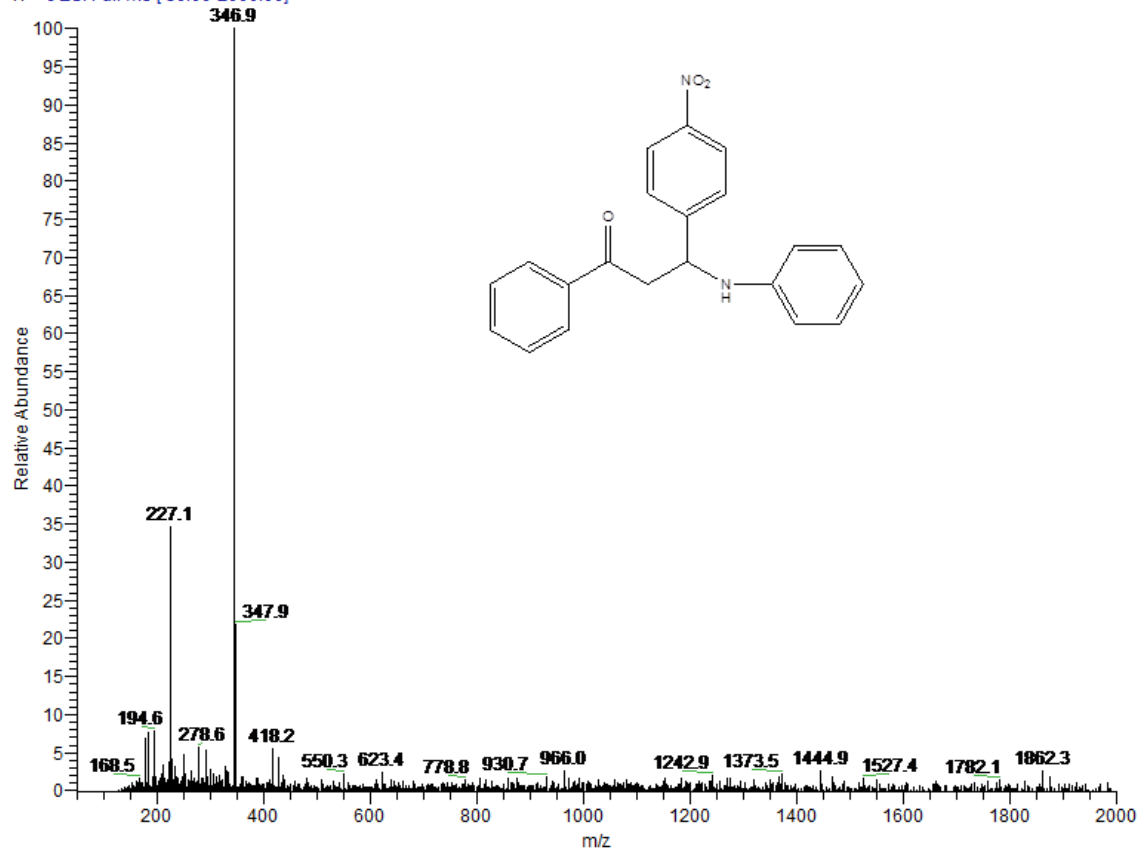
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 44.65 ($-\text{CHNH}-$), 53.17 ($-\text{COCH}_2\text{CH}-$), 112.86 ($2\times\text{CH}$), 117.49, 123.05 ($2\times\text{CH}$), 123.24 ($2\times\text{CH}$), 126.39 ($2\times\text{CH}$), 127.73 ($2\times\text{CH}$), 128.25 ($2\times\text{CH}$), 132.76, 133.35, 140.51, 145.25, 149.73, 196.17 ($-\text{C}=\text{O}$).



Şekil 4.8: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3400 (-NH), 3054, 3027, 2915, 2886, 1668 (-CO), 1180 (C-N), 851, 745.

K20 #146-148 RT: 4.02-4.05 AV: 2 NL: 4.52E6
T: + c ESI Full ms [50.00-2000.00]

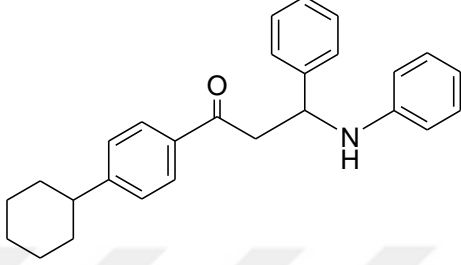


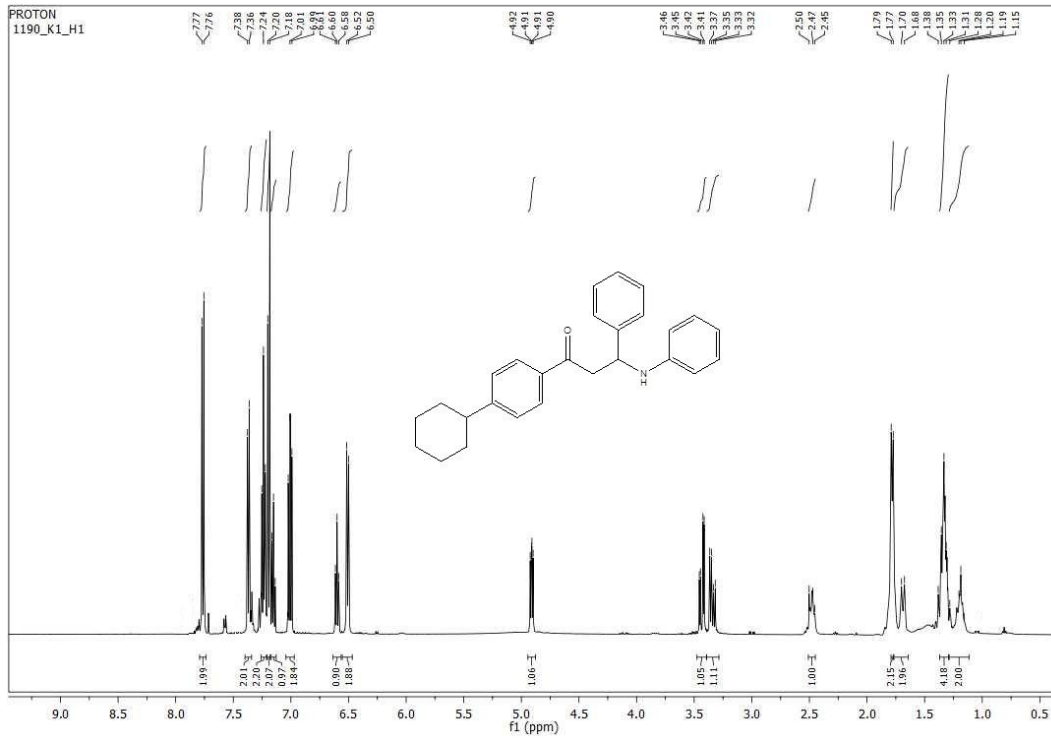
Şekil 4.9: 3-(4-Nitro-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on MS spektrumu.

MS (ESI⁺) m/z (%): 346.9 (100, [M]⁺).

4.1.7. 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on (4g)

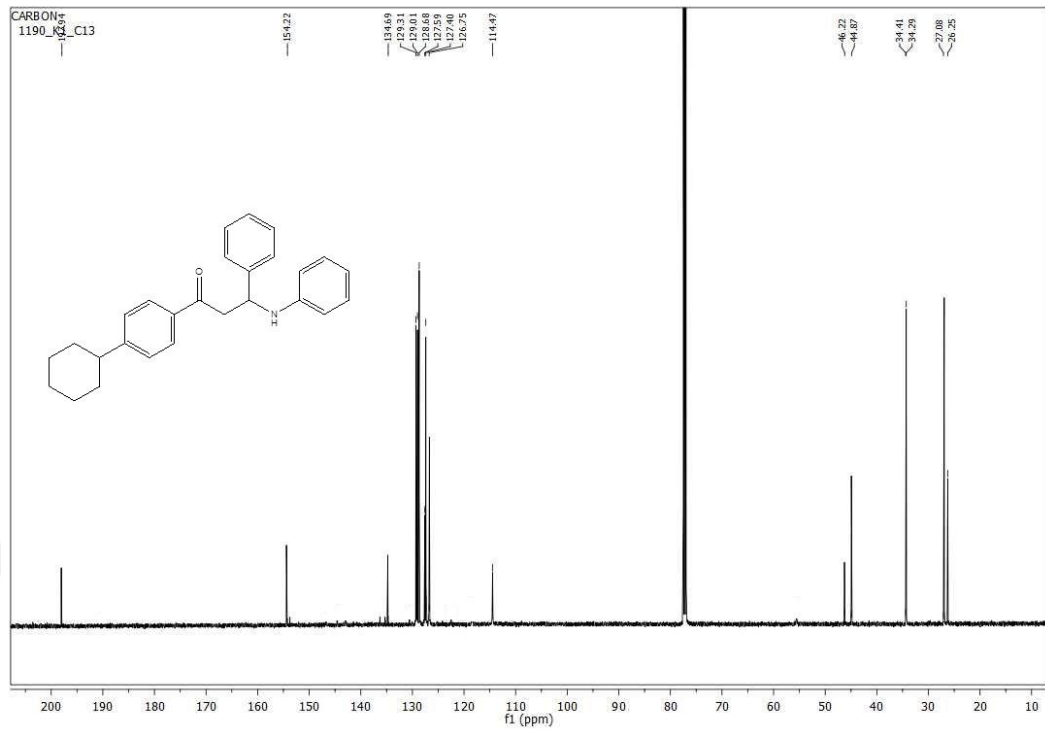
Tablo 4.7: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on.

Bileşğin Adı	1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₆ H ₂₉ NO
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	383,53
Katalizör	Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O
Erime Noktası (°C)	157.4-158.5
Fiziksel Hali	Beyaz katı
Verim (%)	91
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 84.55, H: 7.62, N: 3.65, O: 4.17
Bulunan	C: 84.53, H: 7.60, N: 3.66, O: 4.15



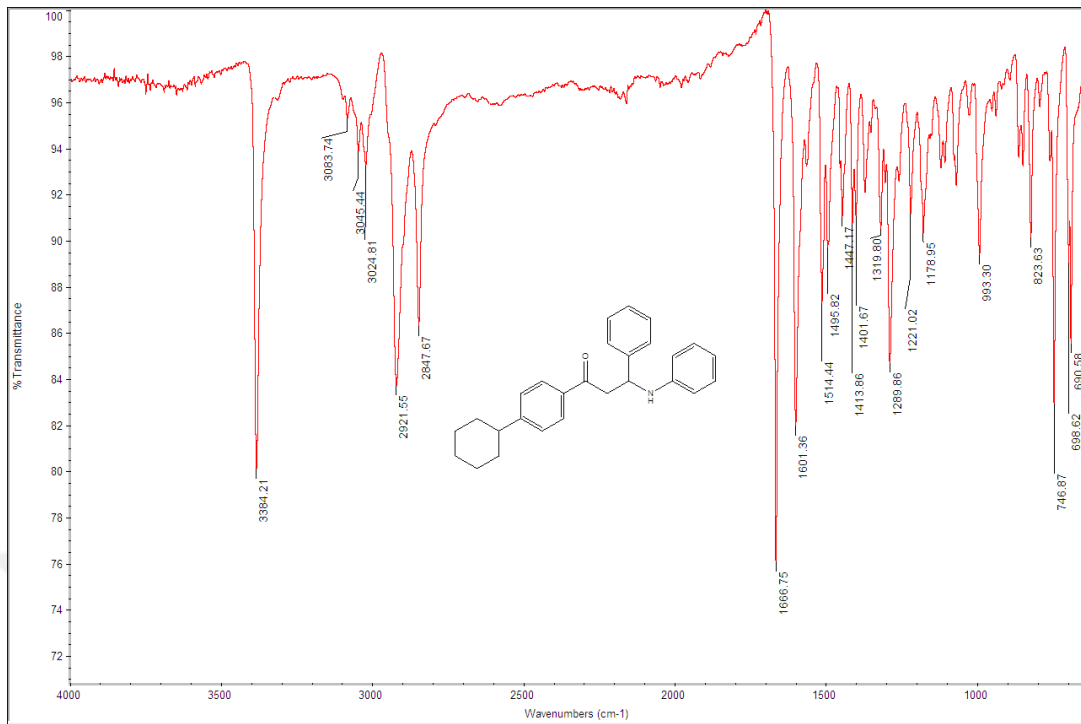
Şekil 4.10: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on ^1H - NMR spektrumu.

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 1.18 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.33 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.69 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-$), 1.78 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-$), 2.48 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2-$) 3.34 (1H_a, dd, $J=16.2$ ve 7.8 Hz, $-\text{CH}_{2a}-\text{CH}-\text{NH}$), 3.43 (1H_b, d, $J=16.1$ ve 5.2 Hz, $-\text{CH}_{2b}-\text{CH}-\text{NH}$), 4.91 (1H, dd, $J=7.6$ ve 5.2 Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}$), 6.51 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 6.60 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.24 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=8.4$ Hz).



Şekil 4.11: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on ^{13}C - NMR spektrumu.

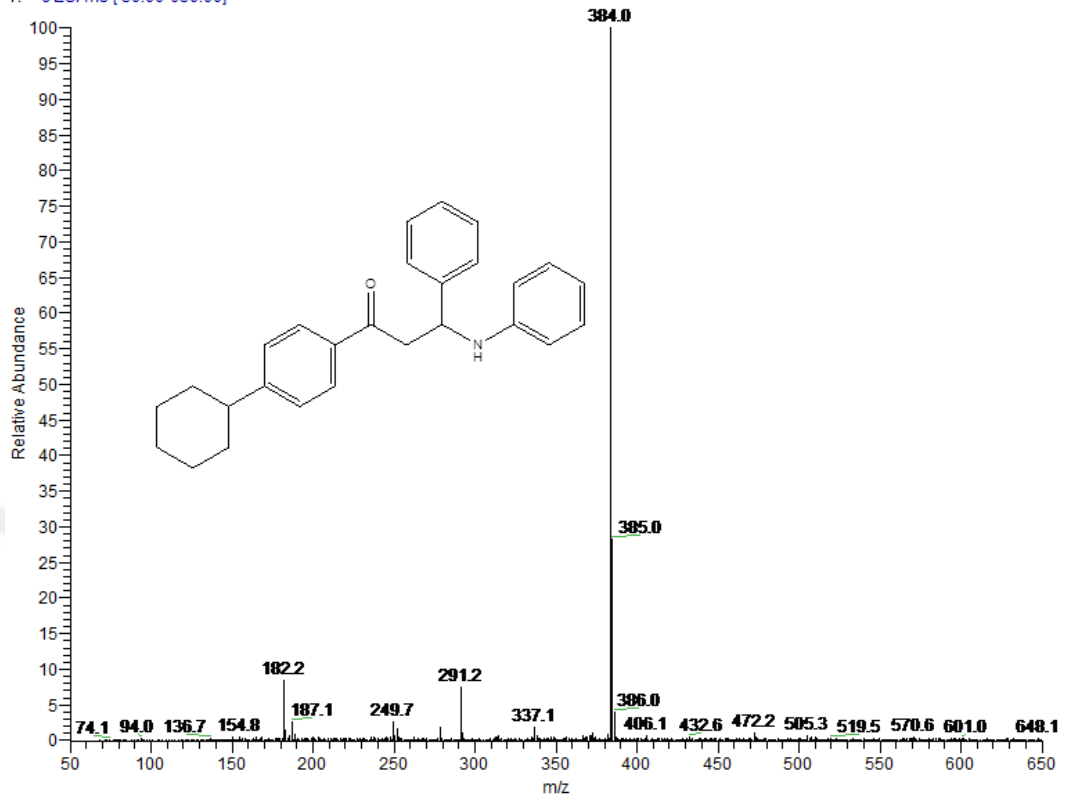
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 26.25 (CH_2), 27.08 ($2\times\text{CH}_2$), 34.29 ($2\times\text{CH}_2$), 34.41(CH_2), 44.87 ($-\text{CHNH}-$), 46.22 ($-\text{COCH}_2\text{CH}-$), 114.47, 126.75 ($2\times\text{CH}$), 127.40 ($2\times\text{CH}$), 127.59, 128.68 ($4\times\text{CH}$), 129.01($3\times\text{CH}$), 129.31 ($3\times\text{CH}$), 134.69, 154.22, 197.94 ($-\text{C}=\text{O}$).



Şekil 4.12: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on IR spektrumu.

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

K-1#30-37 RT: 0.40-0.49 AV: 8 NL: 1.37E8
T: + c ESI ms [50.00-650.00]

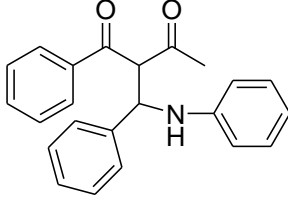


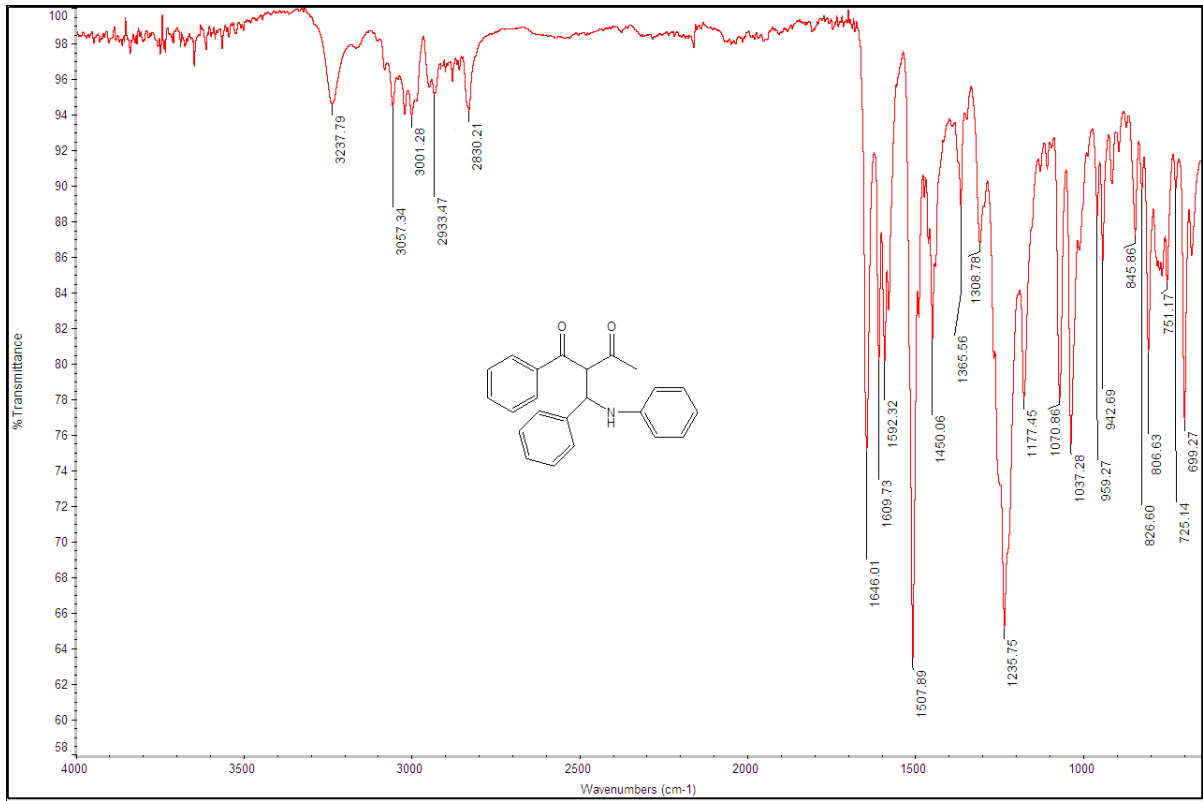
Şekil 4.13: 1-(4-Sikloheksil-fenil)-3-fenil-3-fenilamino-propan-1-on MS spektrumu.

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

4.1.8. 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion (4 h)

Tablo 4.8: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion.

Bileşğin Adı	1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{23}H_{21}NO_2^{[71]}$
Mol Tartısı (gmol^{-1})	343,42
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası (°C)	110.5-111.5
Fiziksel Hali	Koyu sarı katı
Verim (%)	87
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 80,44, H: 6.16, N: 4.08, O: 9.32
Bulunan	C: 80,42, H: 6.18, N: 4.07, O: 9.31

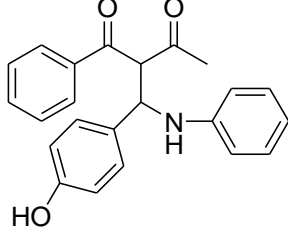


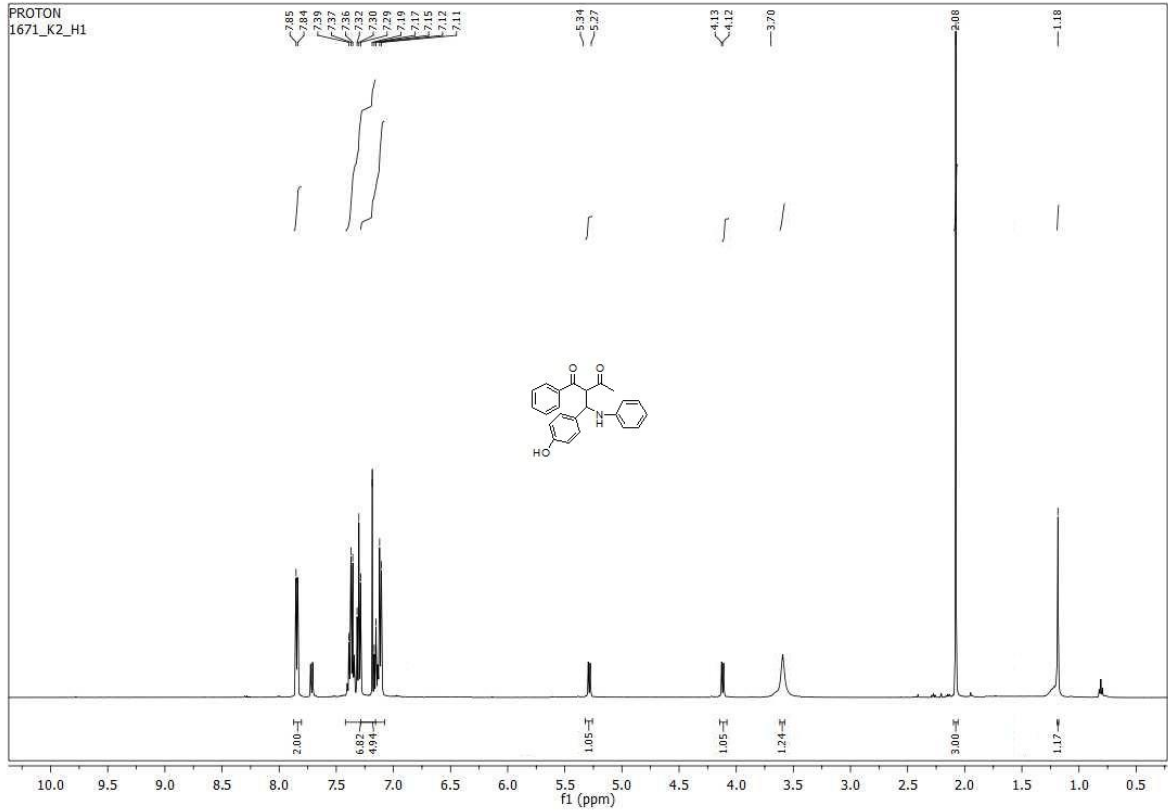
Şekil 4.14: 1-Fenil-2-[(fenil)(fenilamino) metil]-butan-1,3-dion IR spektrumu.

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

4.1.9. 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion (4i)

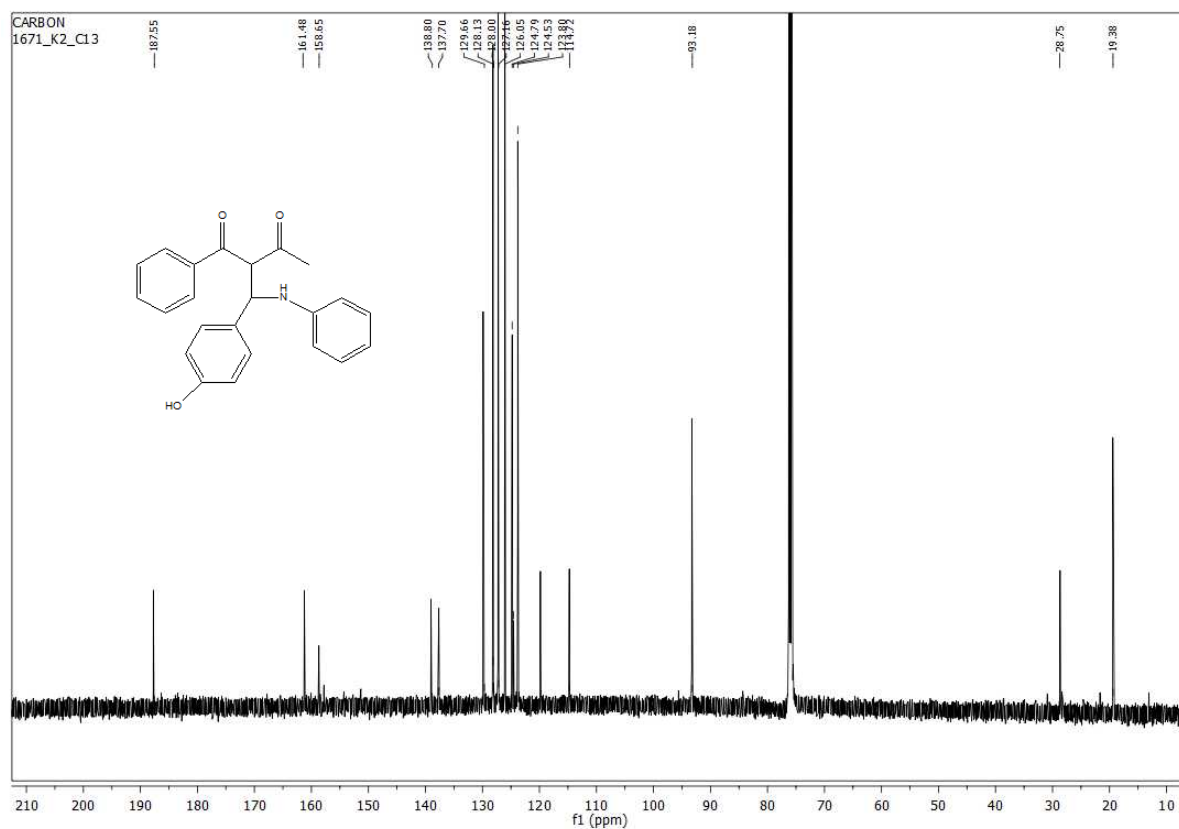
Tablo 4.9: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion.

Bileşğin Adı	1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{23}H_{21}NO_3$
Mol Tartısı (gmol^{-1})	359,42
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası (°C)	110.5-111.5
Fiziksel Hali	Sarı-Turuncu katı (kahverengimsi)
Verim (%)	89
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 76.86, H: 5.89, N: 3.90, O: 13.35
Bulunan	C: 76.84, H: 5.87, N: 3.92, O: 13.34



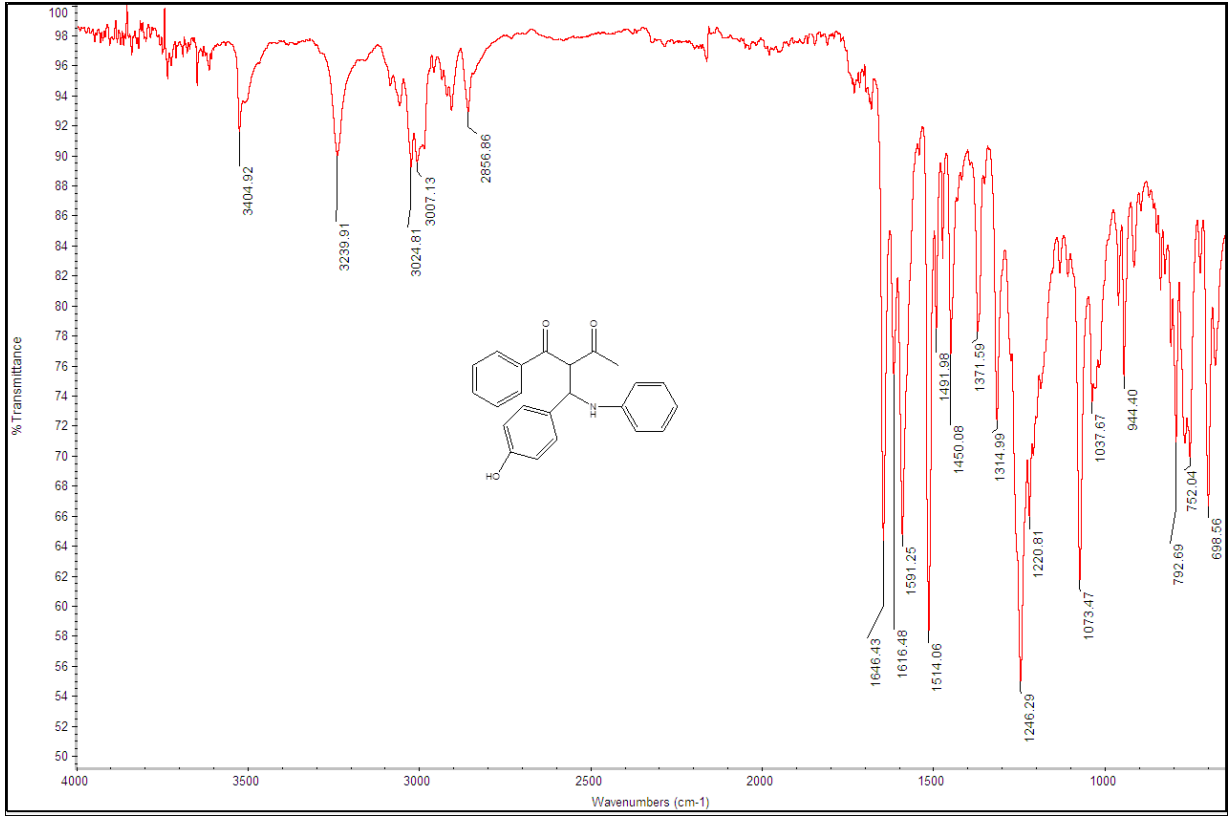
Şekil 4.15: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion ^1H -NMR spektrumu.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 1.50 (1H, s, $-\text{NH}-$), 2.08 (3H, s, $-\text{CH}_3-$), 3.70 (1H, brs, $-\text{OH}$), 4.13 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}$), 5.34 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}$), 7.11- 7.29 (5H, m, arom.- $\text{CH}-$), 7.30-7.39 (7H, m, arom.- $\text{CH}-$), 7.85 (2H, m, arom.- CH).



Şekil 4.16: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion ^{13}C -NMR spektrumu.

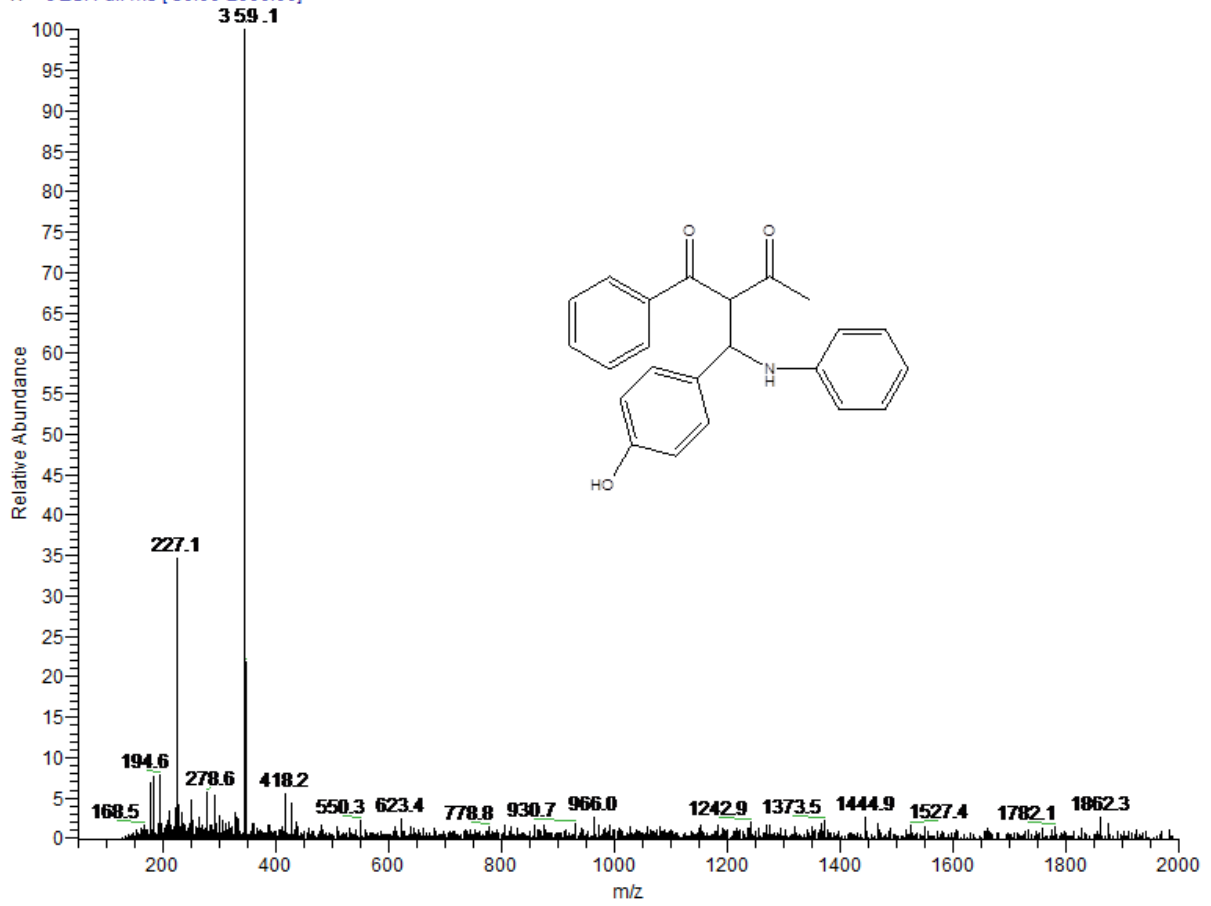
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 19.4 ($-\text{CH}_3$), 28.7 ($-\text{CH}$), 93.3 ($-\text{CH}$), 114.8, 119.8, 123.7 (2x- CH), 123.8, 124.5, 124.8, 126.0 (2x- CH), 127.2 (2x- CH), 128.7 (2x- CH), 129.7, 129.9 ($-\text{CH}$), 134.6, 139.0, 158.9 ($-\text{C}-\text{OH}$), 161.2 ($-\text{C}=\text{O}$), 187.7 ($-\text{C}=\text{O}$).



Şekil 4.17: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3404 (-OH), 3501 (-NH), 3024, 3007, 2916, 2856, 1646 ve 1616 (-CO), 1220 (C-N), 752, 698.

K2 #146-148 RT: 4.02-4.05 AV: 2 NL: 4.52E6
T: + c ESI Full ms [50.00-2000.00]

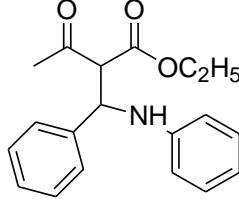


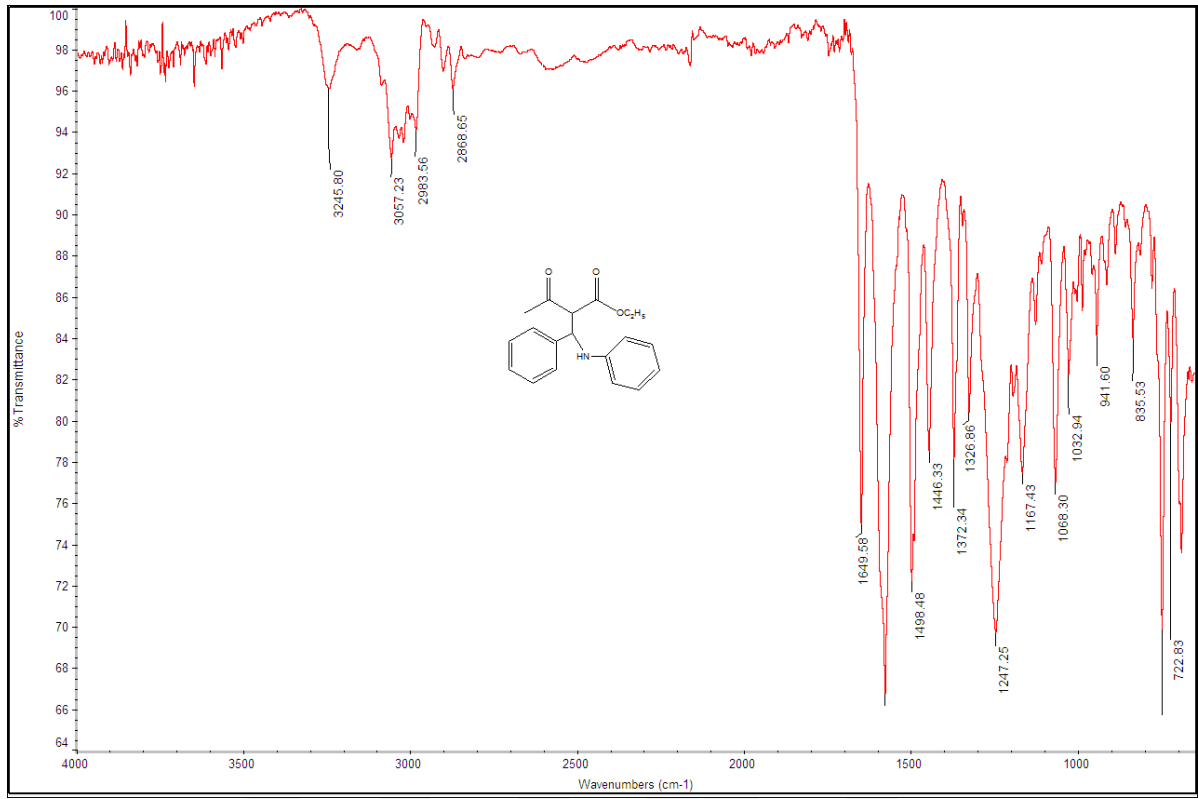
Şekil 4.18: 1-Fenil-2-[(4-hidroksifenil)(fenilamino)metil]-butan-1,3-dion MS spektrumu.

MS (ESI+) m/z (%): 359.1 (100, [M]⁺).

4.1.10. Etil-2-(fenilamino)-2-(fenilmetil)-3-ketobutanoat (4 j)

Tablo 4.10: Etil-2-(fenilamino)-2-(fenilmetil)-3-ketobutanoat.

Bileşğin Adı	Etil-2-(fenilamino)-2-(fenilmetil)-3-ketobutanoat
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{21}NO_3$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	311,37
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası (°C)	105.5-106 ^[73]
Fiziksel Hali	Sarı kristal katı
Verim (%)	78
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 79.29, H: 6.80, N: 4.50, O: 15,41
Bulunan	C: 79.27, H: 6.81, N: 4.52, O: 15,40

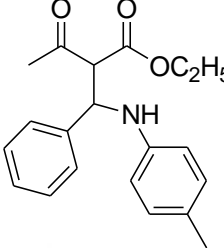


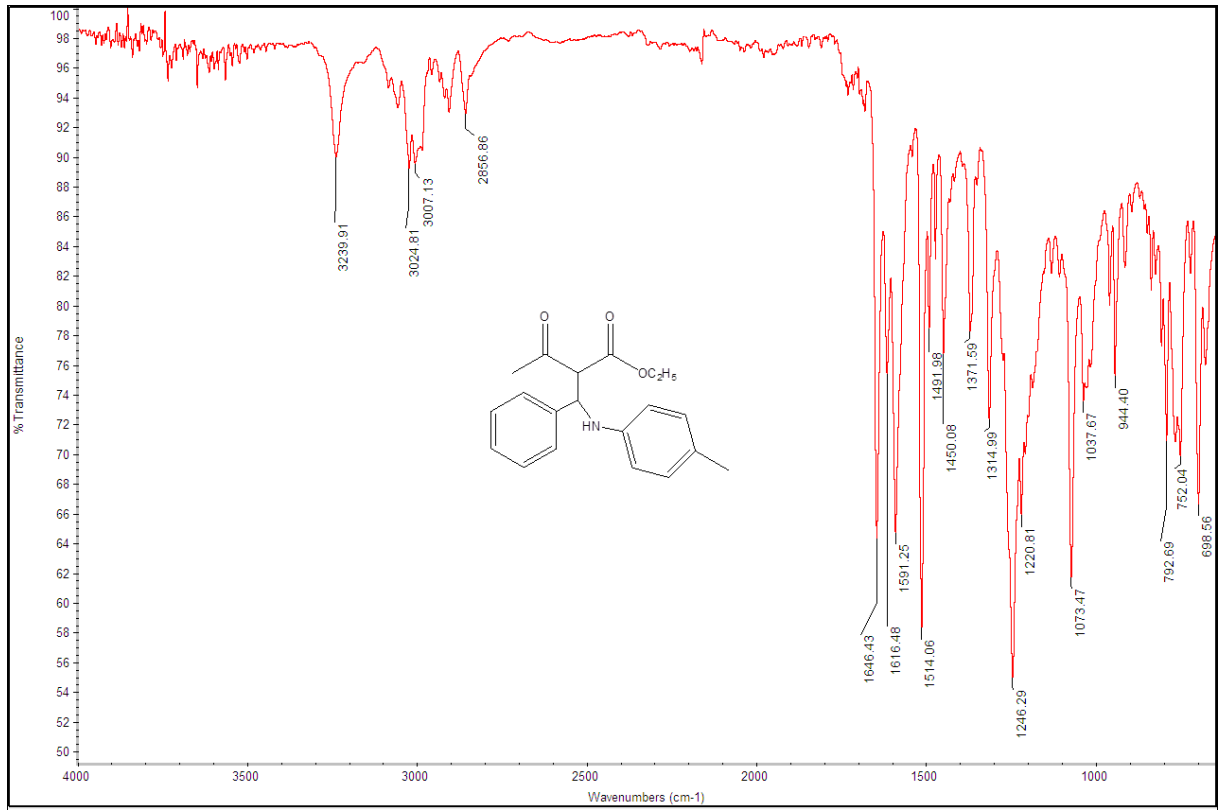
Şekil 4.19: Etil-2-(fenilamino)-2-(fenilmetil)-3-ketobutanoat IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3245 (-NH), 3057, 3024, 2983, 2868, 1649 ve 1608(-CO), 1167 (C-N), 836, 722.

4.1.11. Etil 2-[(p-toluidin)(fenil)metil]-3-ketobutanoat (4 k)

Tablo 4.11: Etil 2-[(p-toluidin)(fenil)metil]-3-ketobutanoat.

Bileşğin Adı	Etil 2-[(p-toluidin)(fenil)metil]-3-ketobutanoat
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{23}NO_3$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	325,40
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	138.5-139.5 ^[74]
Fiziksel Hali	Kahverengi katı
Verim (%)	70
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 73.82, H: 7.12, N: 4.30, O: 14.75
Bulunan	C: 73.81, H: 7.10, N: 4.32, O: 14.77

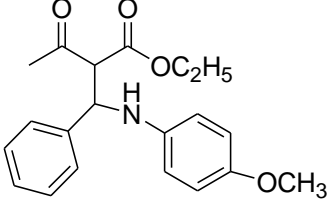


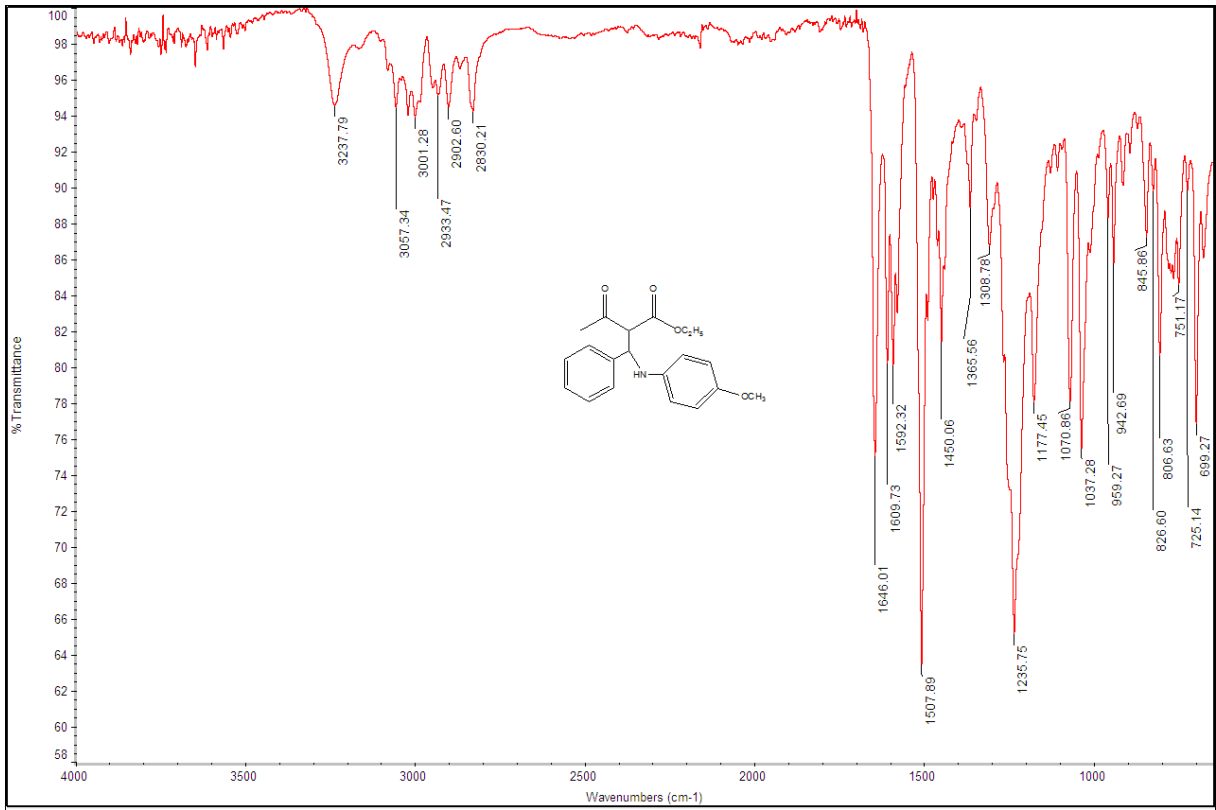
Şekil 4.20: Etil 2-[(p-toluidin)(fenil)metil]-3-ketobutanoat IR spektrumu.

IR (neat, cm^{-1}): 3239 (-NH), 3024, 3007, 2921, 2856, 1646 ve 1616 (-CO), 1073 (C-N), 752, 690.

4.1.12. Etil-2-(4-metoksifenilamino)-2-(fenilmetil) -3-ketobutanoat (4 I)

Tablo 4.12: Etil-2-(4-metoksifenilamino)-2-(fenilmetil) -3-ketobutanoat.

Bileşğin Adı	Etil-2-(4-metoksifenilamino)-2-(fenilmetil) -3-ketobutanoat
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{23}NO_4$
Mol Tartısı (gmol^{-1})	341,40
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası (°C)	188-190 ^[74]
Fiziksel Hali	Kahverengi katı
Verim (%)	67
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 70,36, H: 6,79, N: 4,10, O: 18,75
Bulunan	C: 70,35, H: 6,80, N: 4,12, O: 18,73

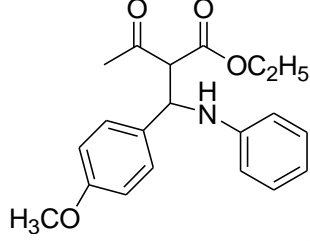


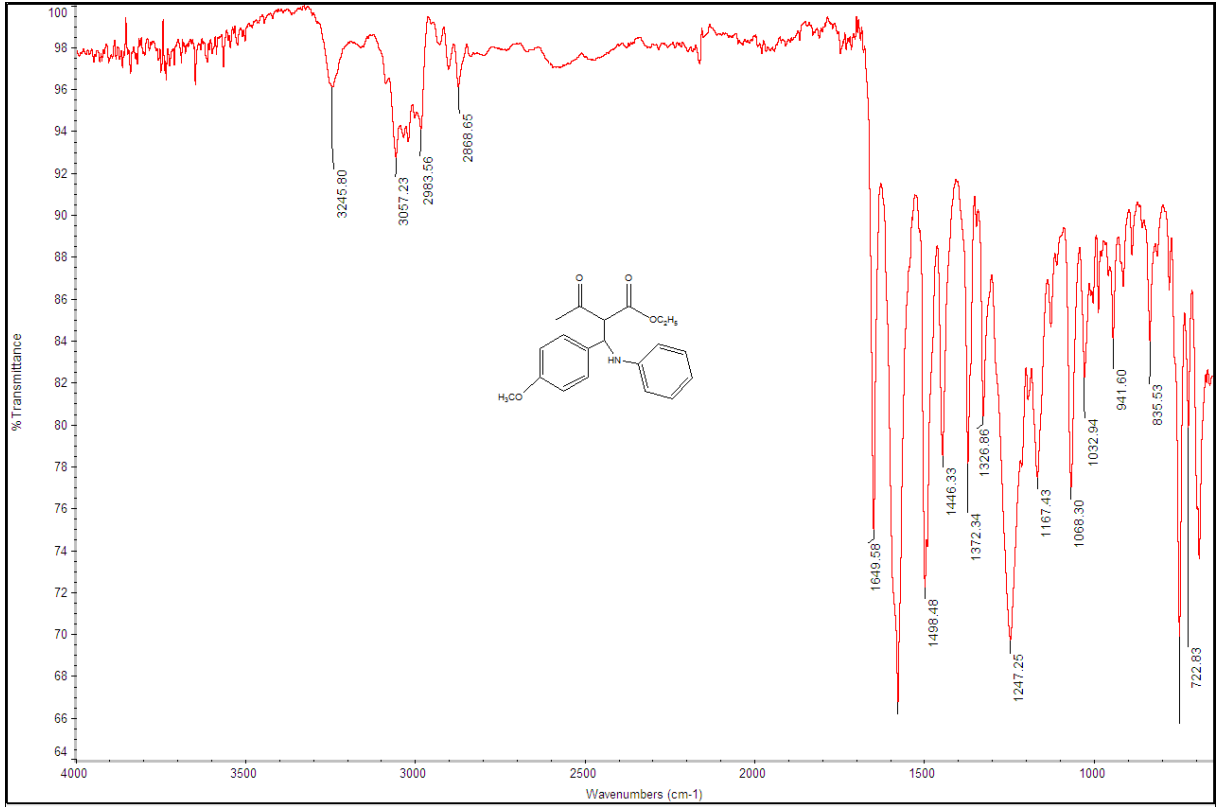
Şekil 4.21: Etil-2-(4-metoksifenilamino)-2-(fenilmetil) -3-ketobutanoat IR spektrumu.

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

4.1.13. Etil-2-[(fenil amino)(p-metoksifenil)metil]-3-ketobutanoat (4 m)

Tablo 4.13: Etil-2-[(fenil amino)(p-metoksifenil)metil]-3-ketobutanoat.

Bileşğin Adı	Etil-2-[(fenil amino)(p-metoksifenil)metil]-3-ketobutanoat
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{23}NO_4$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	341,40
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası (°C)	168.5-169.5 ^[74]
Fiziksel Hali	Sarı- Kahverengi katı
Verim (%)	75
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 70.36, H: 6.79, N: 4.10, O: 18.75
Bulunan	C: 70.35, H: 6.78, N: 4.12, O: 18.77

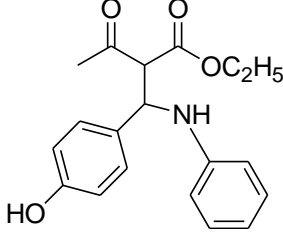


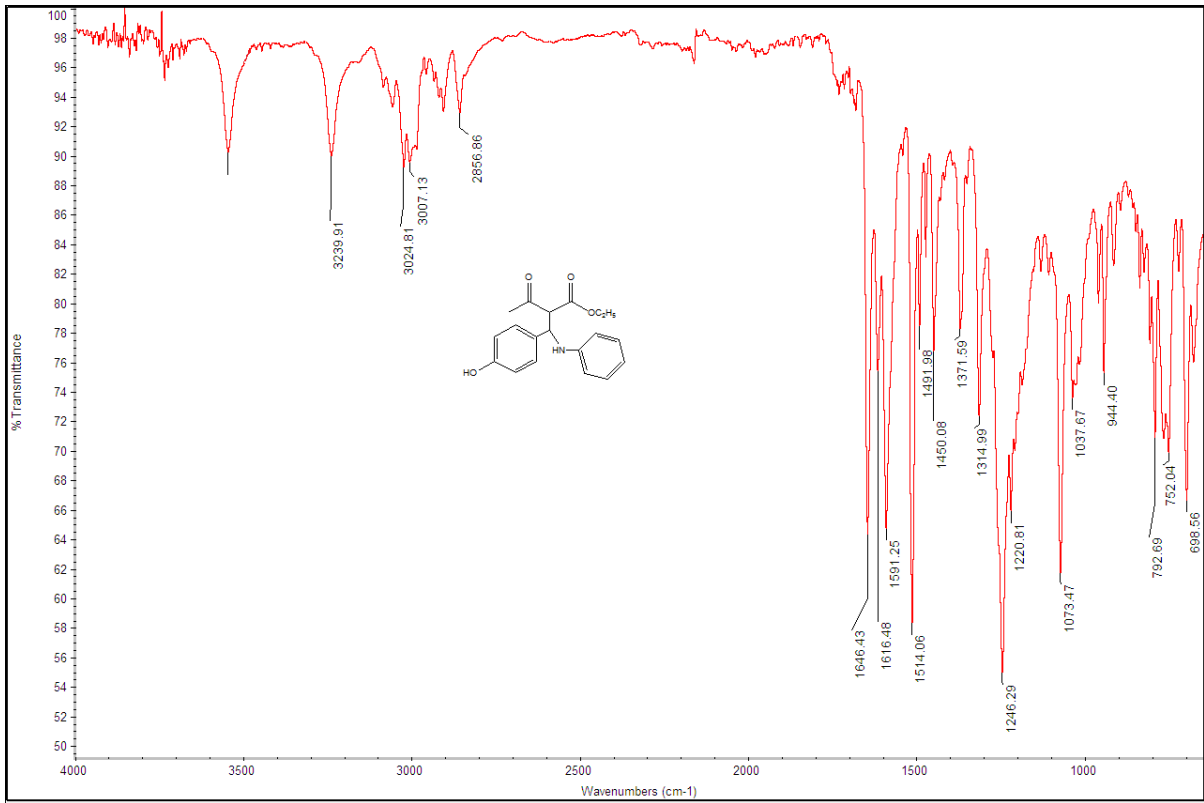
Şekil 4.22: Etil-2-[(fenil amino)(p-metoksifenil)metil]-3-ketobutanoat IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3245 (-NH), 3057, 3024, 2983, 2868, 1649 ve 1605(-CO), 1167 (C-N), 722, 690.

4.1.14. Etil-2-[(fenilamino)(p-hidroksifenil)metil]-3-ketobutanoat (4 n)

Tablo 4.14: Etil-2-[(fenilamino)(p-hidroksifenil)metil]-3-ketobutanoat.

Bileşğin Adı	Etil-2-[(fenilamino)(p-hidroksifenil)metil]-3-ketobutanoat
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{19}H_{21}NO_4$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	327,37
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	137.2-138.2 ^[75]
Fiziksel Hali	Kahverengi katı
Verim (%)	79
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 69.71, H: 6.47, N: 4.28, O: 19.55
Bulunan	C: 69.70, H: 6.49, N: 4.26, O: 19.56

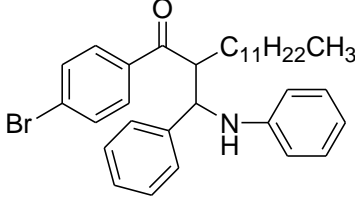


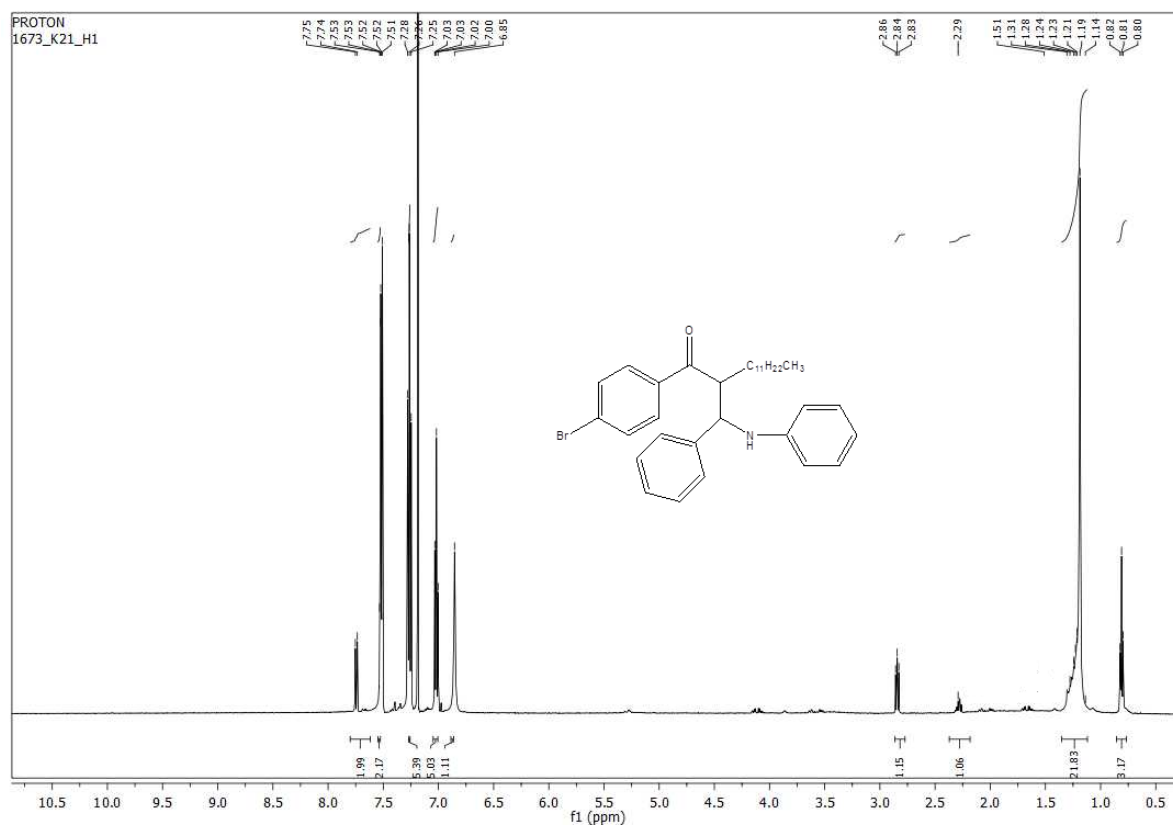
Şekil 4.23: Etil-2-[(fenilamino)(p-hidroksifenil)metil]-3-ketobutanoat IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3598 (-OH), 3245 (-NH), 3057, 3024, 2983, 2868, 1649 ve 1605(-CO), 1167 (C-N), 722, 690.

4.1.15. 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on (4o)

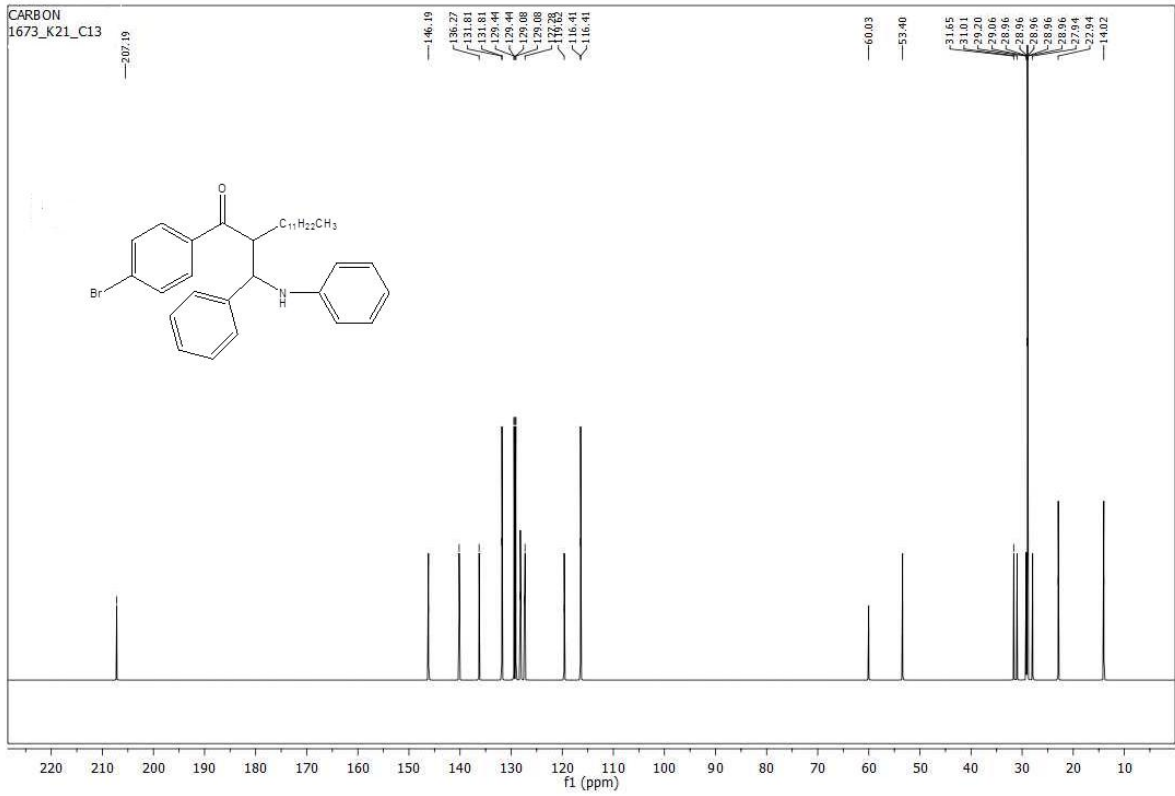
Tablo 4.15: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on.

Bileşğin Adı	1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{33}H_{42}BrNO$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	548,60
Katalizör	$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$
Erime Noktası ($^{\circ}C$)	176.8-178.1
Fiziksel Hali	Beyaz-sarı katı
Verim (%)	88
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 72.25, H: 7.72, Br: 14.57, N: 2.55, O: 2.92
Bulunan	C: 72.24, H: 7.70, Br: 14.58, N: 2.56, O: 2.90



Şekil 4.24: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on ^1H -NMR spektrumu.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 0.81 (3H, t, $J = 7.8$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.14-1.31 (22 H, m, $-\text{CH}_2$), 2.29 (1H, m, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}$), 2.84 (1H, dd, $J = 7.5$ and 5.2 Hz, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}$), 6.85 (1H, s, $-\text{NH}-$), 7.00- 7.03 (5H, m, arom.- $\text{CH}-$), 7.25-7.28 (5H, m, arom.- $\text{CH}-$), 7.51-7.53 (2H, m, arom.- CH), 7.74 (2H, d, $J = 5$ Hz, arom.- CH).



Şekil 4.25: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on ^{13}C -NMR spektrumu.

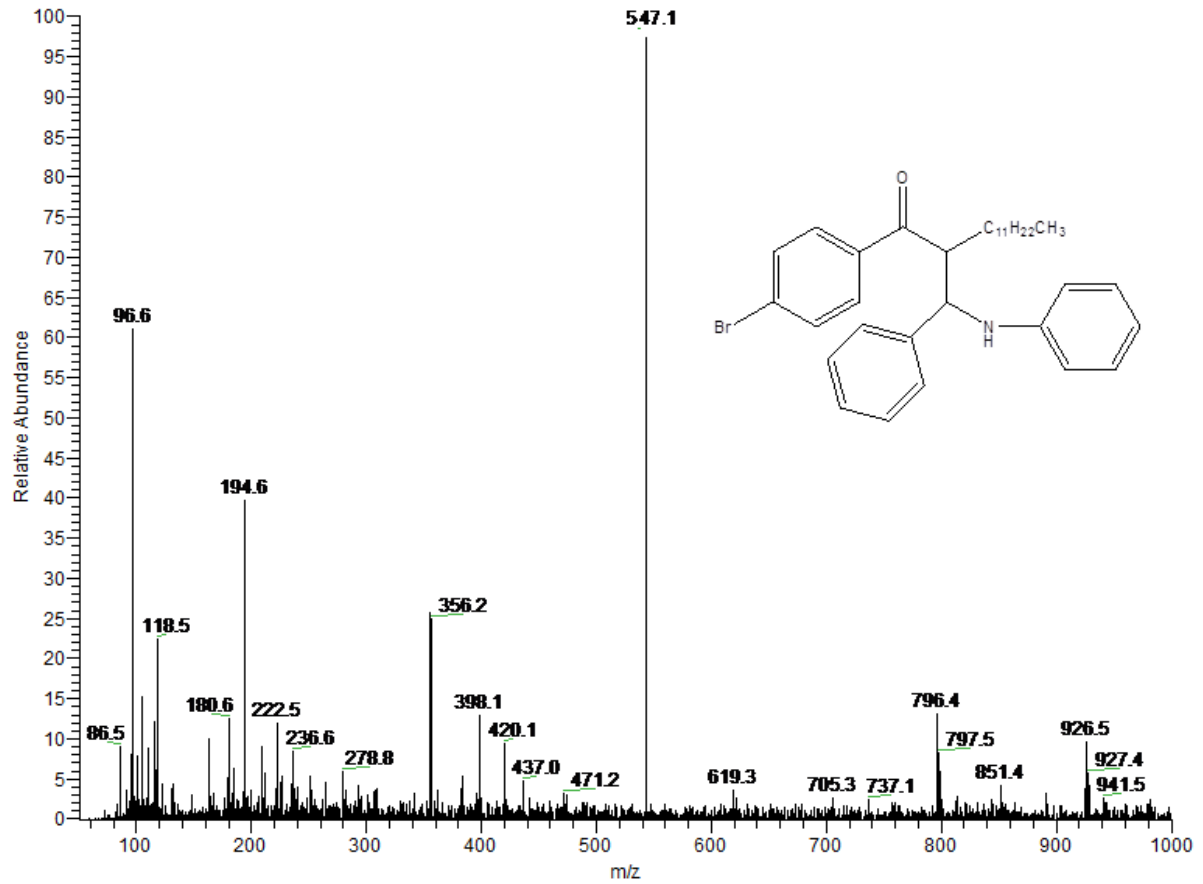
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ / ppm): 14.0 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 22.9, 27.9, 28.9 ($5x-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 29.2 ($2x-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 31.0, 31.7, 53.4, 60.0, 116.4 ($2x-\underline{\text{C}}\text{H}$), 119.6, 122.3, 127.4, 128.1 ($2x-\underline{\text{C}}\text{H}$), 128.2 ($2x-\underline{\text{C}}\text{H}$), 129.1 ($2x-\underline{\text{C}}\text{H}$), 129.4 ($2x-\underline{\text{C}}\text{H}$), 131.8 ($2x-\underline{\text{C}}\text{H}$), 136.3, 140.2, 146.2, 207.2 ($-\text{C}=\text{O}$).



Şekil 4.26: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on IR spektrumu.

IR (neat, cm⁻¹): 3406 (-NH), 3055, 3028, 2915, 2848, 1578 (-CO), 1180 (C-N), 806, 752.

K21- #248-252 RT: 4.23-4.30 AV: 5 NL: 3.39E6
T: + c ESI Full ms [50.00-1000.00]



Şekil 4.27: 1-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-3-(fenilamino)tridekan-1-on MS spektrumu.

MS (ESI+) m/z (%): 547.1 (100, [M]⁺).

4.2. SENTEZLENEN BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN MİKROBİYAL LİMİTLERİ

Tablo 4.16: Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyal limitleri.

Test Tarihi 02.05.2018		Kontrol Tarihi 04.05.2018		Test Yöntemi (membran-dökme plaka-yüzey yayılma-MPN): YÜZEYE YAYILMA
Dilüsyon Oranı	10 ⁻¹ , 10 ⁻² , 10 ⁻³ 10 ⁻¹ dilüsyonda yanıt vermiştir.		Nötralizasyon Kontrolü	Kullanılan ajan:- İstenilen faktör:- Sonucun geçerliliği: - Antimikrobiyal etkiye sahip olmadığından; nötralizasyon ihtiyacı oluşmamıştır.
		İnkübasyon Değeri		SONUÇ YORUMU: TSA ve SDA besiyeri kullanılmıştır. İnkübasyon istenilen sıcaklık değerinde ve süresinde gerçekleşmiştir. Kullanılan besiyerleri pozitif kontroller ile doğrulanmış olup besiyerleri uygun olduğundan kullanılabilir. Besiyer, inkübasyon şartları, pozitif kontroller sonrası negatif kontrole de tabii tutulmuştur. Besiyeri beklenen şartları sağlamıştır. Besiyeri uygunluğu ispat edilmiş olduğundan, kullanılan yüzey yayılma metodu, inkübasyon, metod doğrulama, validasyon kontrolü ve metot validasyon kontrolü ile çalışmanın uygunluğu kanıtlanmıştır.
İstenilen İnkübasyon Sıcaklığı	TSA: 30-35 °C SDA: 20-25°C	TSA: 35 °C SDA: Oda sıcaklığı		
İstenilen İnkübasyon Süresi	TSA: 3-5 gün SDA: 5-7 gün	5 gün		

Testte Kullanılan Maddeler	TSA' da görülen koloni sayısı (<103cfu/g)	SDA' da görülen koloni sayısı (<102cfu/g)	SONUÇ (tür tespiti ve doğrulaması ile)
4a	0	0	Üreme görülmemiştir.
4b	0	0	Üreme görülmemiştir.
4c	0	0	Üreme görülmemiştir.
4d	0	0	Üreme görülmemiştir.
4e	0	0	Üreme görülmemiştir.
4f	0	0	Üreme görülmemiştir.
4g	0	0	Üreme görülmemiştir.
4h	0	0	Üreme görülmemiştir.
4i	0	0	Üreme görülmemiştir.
4j	0	0	Üreme görülmemiştir.
4k	0	0	Üreme görülmemiştir.
4l	0	0	Üreme görülmemiştir.
4m	0	0	Üreme görülmemiştir.
4n	0	0	Üreme görülmemiştir.
4o	0	0	Üreme görülmemiştir.

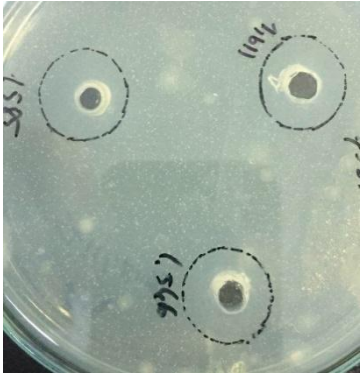
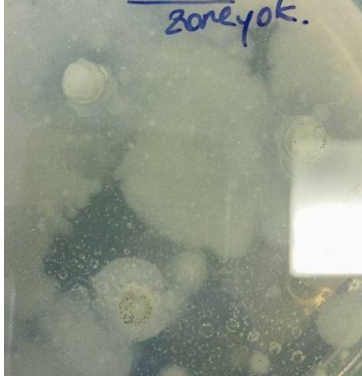
4.3. SENTEZLENEN BETA AMİNO KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE SONUÇLARI

Tablo 4.17: Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları.

Test Tarihi: 07.05.2018			Kontrol Tarihi: 08.05.2018
		İnkübasyon Değeri	SONUÇ VE YORUM: Kullanılan Medium A (kültür ortamı I) besiyerinde; İnkübasyon istenilen sıcaklık değerinde ve süresinde gerçekleşmiştir Besiyerinin pozitif ve negatif kontrolü yapılarak uygunluğu onaylanmıştır. İnokülüm uygunluğu doğrulanmıştır. Medium A (kültür ortamı I) Besiyerİ beklenen şartları sağlamıştır. Medium A (kültür ortamı I) besiyeri doğrulanmış ve uygunluğu ispatlanmış olup kullanılabilir kararı verilmiştir.
İstenilen İnkübasyon Sıcaklığı	30-32 °C	32 °C	
İstenilen İnkübasyon Süresi	18 saat	18 saat	
Pozitif Kontrol (sonuç yorumu ile birlikte)	B.Subtilus ile Medium A (kültür ortamı I) besiyerinin pozitif kontrolü yapılmıştır.		
Negatif Kontrol (sonuç yorumu ile birlikte)	İnkübasyon sıcaklığı ve süresi kısaltılarak; Salmonella ile Medium A (kültür ortamı I) besiyerinin negatif kontrolü yapılmıştır		

Testte Kullanılan Madde	Numune Ortalaması	Standart Ortalaması	Potensi	SONUÇ (tür tespiti ve doğrulaması ile birlikte)
4a	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4b	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4c	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4d	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4e	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4f	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi

				yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4g	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4h	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4i	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4j	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4k	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4l	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.

4m	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4n	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
4o	0	%100.6	-	Bacillus subtilis A.T.C.C 6633 suşu ile yapılan analiz sonucuna göre potens hedefi yakalanmamış ve sonuç uygun bulunmamıştır.
SONUÇ VE YORUM		Analiz sonucunda; maddelerin <i>B.subtilis</i> için yukarıdaki maddelerin antimikrobiyal aktiviteye <u>sahip olmadığı</u> gözlemlenmiştir.		
DEĞERLENDİRME		Referans Petri Örneği	Numune Petrileri Örneği	
				

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

β -Amino karbonil bileşikleri, biyolojik olarak aktif olan çeşitli bileşiklerin sentezinde önemli yapı taşlarıdır. Tıbbi kimyada yeni ilaçların sentezinde β -amino karbonil bileşikleri oldukça önemli bir yere sahiptirler. Ayrıca, çeşitli biyoaktif doğal ürünlerde yapısal birimler olarak da bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında β -amino karbonil bileşiklerin eldesinde tek kap Mannich reaksiyonu uygulanmıştır. Enolize olabilen ketonlar, aldehitler ve aminler başlangıç maddeleri olarak kullanılmıştır. Birçok katalizör ve çözücü denenmiştir. $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ile olan reaksiyonda en yüksek verim elde edilmiştir (Tablo 5.1).

Tablo 5.1: β -amino karbonil bileşiklerin sentezinde kullanılan katalizörler

No	Katalizör	Zaman(h)	Verim ^a (%)
1	Katalizörsüz	48	---
2	I_2	24	80
3	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	24	92
4	$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	24	68
7	2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine (TCT)	12	75
8	AlCl_3	20	70

^aVerimler kristalizasyonla saflaştırıldıktan sonra hesaplandı. Mannich reaksiyonu; 2.0 mmol benzaldehid, 2.0 mmol anilin ve 2.2 mmol asetofenon %10 mmol katalizör varlığında 5 mL etanolde oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

Etanol, diklorometan, su ve aseto nitril gibi çeşitli çözücüler ile yapılan denemeler sonucunda etanol ile yüksek verim elde edilmiştir. Optimum verim eldesi için en uygun çözücü miktarı ve katalizörün mol oranları, %10 lik $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ve 5 ml etanol olarak saptanmıştır (Tablo 5.2).

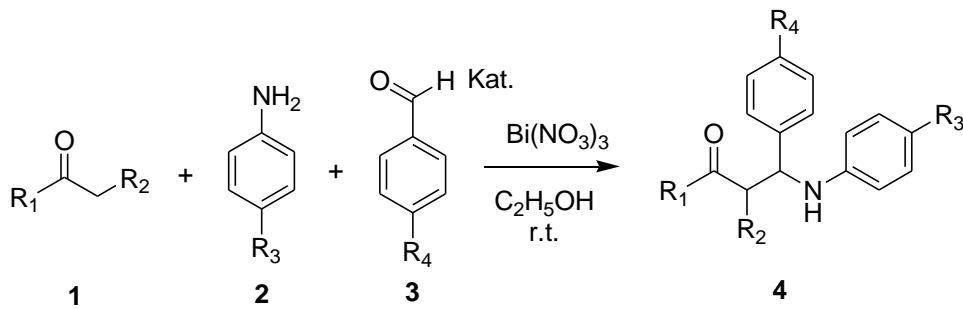
Tablo 5.2: Bi(NO₃)₃ katalizörlüğünde gerçekleşen Mannich reaksiyonu.

No	Katalizör Bi(NO ₃) ₃ %	Süre (saat)	Verim ^b (%)
1	2.5	24	50
2	5	24	59
3	7.5	24	82
4	10	24	92
5	15	24	85
6	20	24	87

^bVerimler kristalizasyonla saflaştırıldıktan sonra hesaplandı.

Denemeler; etanol ortamında katalizör kullanılmadan ve etanolsüz ortamda Bi(NO₃)₃ ile de denenmiş, ancak verim elde edilememiştir.

Ayrıca enolize olabilen keton, amin ve aldehit için farklı mol oranları denenmiş, en uygun mol oranları sırasıyla 2.2:2:2 olarak bulunmuştur.

**Şekil 5.1:** Mannich reaksiyonuyla sentezlenen β-amino ketonlar.

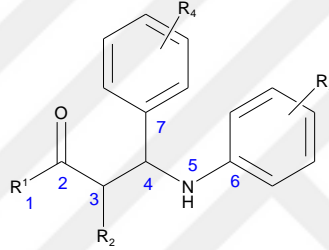
Tablo 5.3: Elde edilen β -amino keton bileşiklerinin sonuçları.

No	Bileşikler ^a	R ₁ , R ₂	R ₃	R ₄	Verim ^b (%)	Mp (°C)	Bulunan	Literature
1	4a	C ₆ H ₅ , H	H	H	92	165-166		166-168 ^[66]
2	4b	C ₆ H ₅ , H	CH ₃	H	80	158.5-159.5		159 ^[67]
3	4c	C ₆ H ₅ , H	OCH ₃	H	76	164.5-165.5		166-167 ^[68]
4	4d	C ₆ H ₅ , H	H	OH	90	195.2-196.2		181-182 ^[68]
5	4e	C ₆ H ₅ , H	H	OCH ₃	88	155-156		153-156 ^[69]
6	4f	C ₆ H ₅ , H	H	NO ₂	94	161.0-161.5		154-156 ^[70]
7	4g	Cyclo-C ₆ H ₁₁ C ₆ H ₄ , H	H	H	91	157.4-158.5		
8	4h	C ₆ H ₅ , [71]	CH ₃ C=O	H	H	87	108-109	
9	4i	C ₆ H ₅ , CH ₃ C=O	H	OH	89	110.5-111.5		
10	4j	CH ₃ , C ₂ H ₅ OC=O	H	H	78	105.5-106		106-107 ^[73]
11	4k	CH ₃ , C ₂ H ₅ OC=O	CH ₃	H	70	138.5-139.5		137-139 ^[74]
12	4l	CH ₃ , C ₂ H ₅ OC=O	OCH ₃	H	67	188-190		137-139 ^[74]
13	4m	CH ₃ , C ₂ H ₅ OC=O	H	OCH ₃	75	168.5-169.5		137-139 ^[74]
14	4n	CH ₃ , C ₂ H ₅ OC=O	H	OH	79	137.2-138.2		137-139 ^[75]

15	4o	BrC ₆ H ₄ ,	H	H	88	176.8- 178.1
		CH ₃ (CH ₂) ₁₁				

^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 kristalizasyonla saflaştırıldıktan sonra hesaplandı.

Sentezlenen β-amino ketonların yapıları IR, NMR, MS spektroskopisi ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Elde edilen β-amino karbonil bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde tekli sekonder amin bandı gözlenmiştir. Bu sonuç, ürününün oluştuğuna dair önemli bir kanıt göstermiştir.



Şekil 5.2: β-amino keton bileşiği.

¹H-NMR spektrumlarında gözlenen –NH bağlı –CH pikleri, β-amino keton bileşiklerinin sentezinin gerçekleştiğini ispatlamaktadır. 4 nolu karbonun protonu 2.84-5.03 ppm civarında komşu karbondaki protonlarına göre **4f** triplet, **4g** dubletin dubleti, **4h** dublet ve **4o** dubletin dubleti şeklinde yarıma göstermektedir. Sentezlenen tüm β-aminoketon bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde; ketonların yapısına ve kimyasal çevresine bağlı olarak karbonil gruplarının pikleri 187,7-207.2 ppm aralığında görülmüştür.

Elde edilen tüm bileşikler için kütle spektrumlarında uygun M⁺ piki gözlenmiştir ve konfigürasyonları rasem olarak bulunmuştur.

Elde edilen tüm bileşiklerin mikrobiyal limit analiz sonuçlarına bakıldığında, sentezlenen tüm maddelerin mikrobiyal açıdan uygun olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin antibiyogram analizinde *B.subtilis* bakterisi kullanılmış ve bu bakteriye karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadıkları gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak tezimizde 4 adeti orijinal olmak üzere toplam 15 adet madde sentezlenmiş; erime noktaları, elemental analiz, MS, IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatür değerleri ile karşılaştırılarak yapıları doğrulanmıştır ve bu maddelerin *B.subtilis* bakterisine karşı antimikrobiyal etkisi olmadığı tespit edilmiştir.



KAYNAKLAR

- [1]. Seebach, D., Kimmerlin, T., Šebesta, R., Campo, M. A., Beck, A. K., 2004, *Tetrahedron*, 60, 7455–7506. doi:10.1016/j.tet.2004.06.043
- [2]. Bhadury, P. S., Song, B. A., 2010, *Current Organic Chemistry*, 14, 1989–2006. doi:10.2174/138527210792927564
- [3]. Kleinmann, B.F., Devine, P.N., Thid, R.M. & Tschaen D.M., 1991, *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon), 893.
- [4]. Evdokimov, N.M., Kireev, A.S., Yakovenko, A.A., Antipin, M.Y., Magedov, I.V., Kornienko, A., 2006, *Tetrahedron Letters*, 47, 9309.
- [5]. Mukhopadhyay, M., Bhatia, B. and Iqbal, J., 1997, *Tetrahedron Letters*, 38(6), 1083.
- [6]. Clavette, C., 2015, Synthesis of beta-Aminocarbonyl Compounds and Hydrazine Derivatives Using Amino- and Imino-Isocyanates, Ph. D. Thesis, Department of Chemistry, Ottawa, Canada.
- [7]. Steer, D. L., Lew, R. A., Perimutter, P., Smith, A. I., Aguilar, M. I., 2002, *Current Medicinal Chemistry*, 9, 811.
- [8]. Konishi, M., Nishio, M., Saitoh, K., Miyaki, T., Oki, T., Kawaguchi, H., 1989, *Journal of Antibiotic*, 62, 1749.
- [9]. Carrigan, M.D., Sarapa, D., Smith, R.C., Wieland, L.C., Mohan, R.S., 2002, *Journal of Organic Chemistry*, 67, 1027
- [10]. Domling, A., 2006, *Chemical Reviews*, 106, 17.
- [11]. Loh, T. P., Sarah, B. K. W., Tan, K. L., Lin-Li W., 2000, Three Component Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds Using Indium Trichloride-Catalyzed One-pot Mannich- type Reaction in Water, *Tetrahedron*, 56, 3227-3237.
- [12]. Matsunaga, S., Naoya, K., Shinji H., Shibasaki, M., 2003, Anti-Selective Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of Hydroxyketone Providing β -Amino Alcohols, *Journal of American Chemical Society*, 125, 4712-4713.
- [13]. Xu, L. W., Wang, Z., Xia, C., Li, L., Zhao, P., 2004, Improved Protocol for the Three-Component Biginelli Reactions and Biginelli-Like Mannich Reactions of Carbamates, Aldehydes, and Ketones, *Helvetica Chimica Acta*, 2608-2612.
- [14]. Deka, N., Sarma, J.C., 2001, Highly efficient dithioacetalization of carbonyl compounds catalyzed with iodine supported on neutral alumina, *Chemistry Letters*, 8, 794–795.

- [15]. Mete, E., Gul, H. I., Cavit K., 2007, Synthesis of 1-Aryl-3-phenethylamino-1-propanone Hydrochlorides as Possible Potent Cytotoxic Agents, *Molecules*, 12, 2579-2588.
- [16]. Du, Y., Xiong, B., Hui, X., Wang, X., Feng, F., Meng, T., Hu, D., Zhang, D., Wang, M., Shen, J., 2010, "Aromatic β -amino-ketone derivatives as novel selective non-steroidal progesterone receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 4255- 4268.
- [17]. Wang, H., Yan, J., Song, X., Fan, L., Zhou, G., Jiang, L., 2012, Synthesis and antidiabetic performance of β -amino-ketone nabumetone moiety, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 2119-2130.
- [18]. Hanusch-Kompa, C., Ugi, I., I., 1998, Multi-Component Reactions 13: Synthesis of Beta- Lactams as Part of a Multi-Ring System via Ugi-4-Centre-3-Component Reaction, 39(18).
- [19]. Dömling, A., 2000, Discovery of New Isocyanide-based Multi-component Reactions, *Current Opinion in Chemical Biology*, 4, 318-323.
- [20]. Wangelin, A.J., Neumann, H., Gördes, D., Klaus, S., Strübing, D., Beller, M., 2003, *Chemistry - A European Journal*, 9, 4286.
- [21]. Váradi, A., Palmer, T.C., Dardashti, R.N., Majumdar, S., 2016, Isocyanide-Based Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles, *Molecules*, 21(19), 1-22.
- [22]. Hellmann, H. and Opitz, G., 1960, α -Aminoalkylierung, *Verlag Chemie*, Weinheim.
- [23]. Yang, J., Jiang, C., Qian, C., Fang, D., 2013, A clean procedure for the synthesis of 1,4 dihydropyridines via Hantzsch reaction in water, *Journal of Green Chemistry Letters and Reviews*, 6(3).
- [24]. Blackwell, H.E., 2003, Out of the oil bath and into the oven—Microwave-assisted combinatorial chemistry heats up, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1, 1251–1255.
- [25]. Kumsars, K., Velena, A., Duburs, G., Uldriķis, J., Zidēmane, A., 1971, *Biokhimiya*, 36, 1201–1209.
- [26]. Zumpe, F.L., Fluss, M., Schmitz, K., Lender, A., 2007, Propane Phosphonic Acid Anhydride: A New Promoter for the One-Pot Biginelli Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones, *ChemInform*, 38(22).
- [27]. Kulkarni, A., Török, B., 2010, Microwave-assisted multicomponent domino cyclization–aromatization: an efficient approach for the synthesis of substituted quinolines, *Journal of Green Chemistry*, 5.
- [28]. Colacino, E., Lamaty, F., Martinez, J., Parrot, I., 2007, *Tetrahedron Letters*, 48, 5317-5320.
- [29]. Loupy, A. (Ed.), 2002, *Microwaves in Organic Synthesis* ; Wiley-VCH : Weinheim.

- [30]. Lepailleur, A., Bureau, R., Paillet-Loilier, M., Fabis, F., Saettel, N., Lemaitre, S., Dauphin, F., Lesnard, A., Lancelot, J., Rault, S., 2005, Molecular modeling studies focused on 5-HT7 versus 5-HT1A selectivity. Discovery of novel phenylpyrrole derivatives with high affinity for 5-HT7 receptors, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45, 1075-1081.
- [31]. Ugi, I., Meyr, R., Fetzer, U., Steinbrückner, C., 1959 Versuche mit isonitrilen, *Angewandte Chemie*, 71, 386. doi:10.1002/ange.19590711110.
- [32]. Shi J., Wu, J., Cui, C., Dai, W-M., 2016, Microwave-Assisted Intramolecular Ullmann Diaryl Etherification as the Post-Ugi Annulation for Generation of Dibenz[b,f][1,4]oxazepine Scaffold, *Journal of Organic Chemistry, Tetrahedron*, 81(21), 10392-10403.
- [33]. Hügél, H., 2009, Microwave Multicomponent Synthesis, *Molecules*, 14, 4936-4972; doi:10.3390/molecules14124936.
- [34]. Veljkovic, I., 2005, Multicomponent reactions of siloxycyclopropanes for synthesis of unnatural amino acids and their application in synthesis of peptidomimetics, Thesis, Berlin University, Berlin.
- [35]. Asinger, F., Offermanns, H. and Köhler, H.D., 1967, Ketonisomerisierung Mit Schwefel und Amenen Unter Milden Bedingungen, *Tetrahedron Letters*, 8(7), 631-635.
- [36]. Sabnis, R.W., Rangnekar, D.W. and Sonawane, N.D., 1999, 2-Aminothiophenes by The Gewald Reaction, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 36 (2), 333-345.
- [37] Subramaniapillai, S.G., 2013, Mannich reaction: A versatile and convenient approach to bioactive skeletons, *Journal of Chemical Science*, 125(3), 467-482.
- [38]. Saito, S., Hatanaka, K., Yamamoto, H., 2000, *Organic Letters*, 2, 1891–1894.
- [39]. Öztürkcan, S.A., 2012, Farklı Ortamlarda Çok Bileşenli Tek-Kap Yöntemi İle Mannich Reaksiyonu, Doktora Tezi, Organik Kimya Programı, Kimya Anbilim Dalı Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [40]. Ollevier, T., Nadeau, E. ve Guay-Bégin, A.-A., 2006, Direct-Type Catalytic Three-Component Mannich Reaction in Aqueous Media, *Tetrahedron Letters*, 47:8351-8354.
- [41]. Akiyama, T., Suzuki, A., Fuchibe, K., 2005, , Mannich-Type Reaction Promoted by an Ionic Liquid, *Synlett*, 36(6), 1024-1026.
- [42]. Mannich C, Krosche W. Ueber ein kondensations produkt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin, 1912, *Arch Pharm (Weinheim)*, 250: 647-667
- [43]. Hansel, W., Haller, R., 1970, Structure of condensation products from aceton dicarboxylic acid esters and aldehydes, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 303:334-338
- [44]. Tramontini, M., Angiolini, L., 1989, Further Advances in the Chemistry of Mannich Bases, *Tetrahedron*, 1791-1800.

- [45]. Ege, S., 1999, *Organic Chemistry*, Houghton Mifflin Company, Oston.
- [46]. Blicke, F.F., 1942, *The Mannich Reaction*, Organic Reactions, John Wiley & Sons, 303-341.
- [47]. King, F.D., 1983, *Tetrahedron Letters*, 24:3281.
- [48]. Tsuchida, E., Hasegawa, E., 1976, Polyamine oligomers obtained from mannich polymerization, *Journal of Polymer Science Polymer Letters Edition*, 14(2), 103-106.
- [49]. Gautier, J. A., Miocque, M., Quan, D. Q., 1964, Reaction de Mannich sur la p-hydroxyacetophenone, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 258 :3731-3734.
- [50]. Böhme, H., Hartke, K., 1960, Über die Spaltung von Aminalen und α - dialkylaminoathern mit Carbonsaurehalogeniden, *Chemische Berichte*, 93:1305-1309.
- [51]. Pir, M., 2011, Üç Bileşenli Mannich Reaksiyonuyla Hafniyum Klorür Katalizörlüğünde Amino Karbonil Bileşiklerinin Sentezi., Yüksek lisans tezi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya.
- [52]. Kobayashi, S., Hamada, T., Manabe, K., 2002, *Journal of American Chemical Society*, 124, 5640.
- [53]. Ollevier, T., Nadeau, E., 2004, *Journal of Organic Chemistry*, 69, 9292.
- [54]. Teimouri, A., Ghorbanian, L., 2013, One-pot Three-component Synthesis of β -amino Carbonyl Compounds Using Nanocrystalline Solid Acid Catalyst, *International Journal of Green Nanotechnology*, 1:1-7.
- [55]. Sahoo, S., Joseph, T. ve Halligudi, S.B., 2006, Mannich Reaction in Brönsted Acidic Ionic Liquid: A Facile Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 244:179-182.
- [56]. Co'rdova A, 2004, *Accounts of Chemical Research*, 37, 102.
- [57]. Kataki, D., Phukan, P., 2006, Three-component Mannich-type reaction catalyzed by iodine, *Indian Journal of Chemistry*, 45, 1759-1761.
- [58]. Gharib, A., Pesyan, N.N., Vojdanifard, L., Jahangir, M., Roshani, M., Moghadasi, S., 2014, Synthesis of β -amino carbonyl compounds using ZnO nanoparticles as a green, effective and reusable catalyst, *Bulgarian Chemical Communications*, 46(3), 486-496.
- [59]. K. R. Harikumar, C. N. R. Rao, 1999, *The Journal of Physical Chemistry B*, 103, 2445.
- [60]. Su, W., Zheng,, Z., Li, J., Shen, Y., 2005, One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones (IV) Catalyzed by Strontium(II) Triflate under Solvent-Free Conditions, *ChemInform*, 36(50).
- [61]. Choudary, B.M., Chidara, S., Sekhar, C.R., 2003, Highly Efficient Allylation of Aldehydes and Three-Component Synthesis of Homoallylamines Using Bismuth Triflate Catalyst, *ChemInform*, 34(5).

- [62]. Werder, M., Hauser, H. and Carreira, E. M., 2005, *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 6035.
- [63]. Racane, L., Kulenovic, V.T., Jakic, L.F., Boykin, D.W., Zamola, G.K., 2001, Synthesis of bis-substituted amidino-benzothiazoles as potential anti-HIV agents, *Heterocycles*, 55, 2085–2098.
- [64]. Raman, N., Esthar, S., Thangaraja, C., 2004, A new Mannich base and its transition metal (II) complexes—synthesis, structural characterization and electrochemical study, *Journal of Chemical Sciences*, 116(4), 209–213.
- [65]. Huang, P. J-J., Youssef, D., Cameron, T.S., Jha, A., 2008, Microwave- assisted synthesis of novel 2-naphthol bis-Mannich Bases, *Arkivoc*, 16, 165–177.
- [66]. W. Min, L. Yan, S. Zhigou, *Indian J. of Chemistry, Section B: Organic Chem. Including Med. Chem.*, 2010, 49, 1653.
- [67]. M.E. El-Sayed Mansour, S.K. El-Sadany, A.A. Kassem, H.A. Maksoud, *J. of Chem. And Eng. Data*, 1989, 34, 368.
- [68]. L. Hua, Z. Hang-yao, S. Hua-wu, *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, 6858.
- [69]. D. Abdghasem, T.N. Afsaneh, T.H. Niloofar, *Bull. Of the Korean Chem. Soc.*, 2011, 32, 635.
- [70]. L. Hai-Tang, K. Yu-Ru, N. Hong-Yun, Y. Li-Ming, *J. of Chinese Chem. Soc.*, 2009, 56, 186.
- [71]. N.S. Kozlov, S.A. Kiseleva, B.I. Buzykin, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1974, 10, 1487.
- [72]. N.S. Kozlov, S.A. Kiseleva, B.I. Buzykin, *Tr. Perm. Sel.-Khoz. Inst.*, 1971, 79, 13.
- [73]. L. Neelakantan, W.H. Hartung, *J. of Org. Chem.*, 1959, 24, 1943.
- [74]. M. Wu, H. Jing, T. Chang, *Catalysis Communications*, 2007, 8, 2217.
- [75]. O. Demirkol, D. Akbaşlar, S. Giray, A.B. Barış, *Synthetic Communications*, 2014, 44, 1279.

EKLER

5.1.1.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Kübra DEMİR
Doğum Yeri	Kartal
Doğum Tarihi	08.06.1991
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0 537 583 3494
E-Posta Adresi	ckubrademir@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Sakarya Üniversitesi
Fakülte	Fen Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya
Mezuniyet Yılı	26.06.2013

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