

BAZI FENOLİK BİLEŞİKLERİN FORMALDEHİT  
YARDIMIYLA MİKRODALGA YÖNTEMİNİ  
KULLANARAK MANNICH BAZI SENTEZİ VE  
GLOKOM ENZİM AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Evren Derrun ARSLANBAY

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz-2012

BAZI FENOLİK BİLEŞİKLERİN FORMALDEHİT YARDIMIYLA MİKRODALGA  
YÖNTEMİNİ KULLANARAK MANNİCH BAZI SENTEZİ VE GLOKOM ENZİM  
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Evren Derrun ARSLANBAY

Dumlupınar Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca  
Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

Temmuz – 2012

## KABUL ve ONAY SAYFASI

Evren Derrun ARSLANBAY'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “BAZI FENOLİK BİLEŞİKLERİN FORMALDEHİT YARDIMIYLA MİKRODALGA YÖNTEMİNİ KULLANARAK MANNICH BAZI SENTEZİ VE GLOKOM ENZİM AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğın ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

..... / ..... /2012

Üye : Doç. Dr. Metın BÜLBÜL

Üye : Doç. Dr. Zeki KARTAL

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

Fen Bilimleri Enstitüsünün Yönetim Kurulu'nun ... / ... / .... gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**BAZI FENOLİK BİLEŞİKLERİN FORMALDEHİT YARDIMIYLA MİKRODALGA  
YÖNTEMİNİ KULLANARAK MANNİCH BAZI SENTEZİ VE GLOKOM ENZİM  
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

Evren Derrun ARSLANBAY

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2012

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

**ÖZET**

Mannich bazı yeni bileşiklerin sentezinde önemlidir. Mannich bazı doğrudan veya ara ürün olarak kullanılabilir. Mannich reaksiyonu aktif hidrojen taşıyan bir bileşik ile formaldehit ve bir 10 veya 20 amin varlığında gerçekleşir.

Mannich bazlarının en önemli uygulamaları ilaç kimyası (antineoplastik ilaçlar, analjezikler, antibiyotikler), polimer kimyası, yüzey aktif maddeleridir. Ayrıca Mannich bazı iyi bir kimyasal ve çözücüdür.

Bu çalışmada kısa, etkili ve yeni bir yöntem olan mikrodalga yöntemi ile 1,1'-metilenbis(naftalin-2-ol), 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol ve 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol sentezlendi. Sentezlenen bu Mannich bazlarının yapıları <sup>13</sup>C-NMR, <sup>1</sup>H-NMR ve FT-IR yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca bu Mannich bazlarının glokom enzim aktivitesi incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom Enzim Aktivitesi, Mannich Bazı, Mikrodalga.

## MANNICH CERTAIN AMINE WITH FORMALDEHYDE SYNTHESIS AND SOME ENZYME ACTIVITY ANALYSIS OF GLAUCOMA

Evren Derrun ARSLANBAY

Chemistry Department, M. S. Thesis, 2012

Thesis Supervisor: Assist. Prof. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

### SUMMARY

Mannich important in the synthesis of some new compounds. Can be used directly or as intermediates in some Mannich. Mannich reaction of formaldehyde with an active hydrogen-bearing compound and an amine in the presence of either 10 or 20 occurs.

Mannich bases, the most important applications in pharmaceutical chemistry (antineoplastic drugs, analgesics, antibiotics), polymer chemistry, surface active agents. In addition, some of the good chemical and solvent Mannich.

In this study, short, efficient, and a new method, the microwave method and the 1,1'-methylenbis(naphtalen-2-ol), 2-(((2-fluorobenzyl)amino)methyl)-4,5-dimethylphenol and 1-((dibenzylamino)methyl)naphtalen-2-ol synthesized. Mannich bases of the synthesized structures that  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^1\text{H}$ -NMR and FT-IR is illuminated by the methods. In addition, Mannich bases, glaucoma, enzyme activity was investigated.

**Keywords:** Glaucoma enzyme activity, Mannich Bases, Microwave.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN'a, deneysel çalışmalarımın yönlendirilmesinde ve yorumlanmasında yardımcı olan Değerli Hocam Yrd. Doç. Dr. Nurgün BÜYÜKKIDAN'a, biyolojik aktivite çalışmalarında yardımcı olan Değerli Hocam Doç. Dr. Metin BÜLBÜL'e, FT-IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Hocam Doç. Dr. Zeki KARTAL'a, deneysel çalışmalarımda yardımını esirgemeyen arkadaşım Mehmet Melih DEMİREL ile Çiğdem KOCAYEL'e ve kimya bölümü değerli hocalarına teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca, öğrenim hayatım boyunca bana maddi ve manevi destek sağlayan babam Şenel ARSLANBAY'a, annem Gülseren ARSLANBAY'a, ablam Gülşen TAVACI ARSLANBAY'a, ağabeyim Hüseyin ARSLANBAY'a ve manevi ağabeyim Yunus KARAOĞLU'na sonsuz şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
1.1 Mannich Reaksiyonunun Tanımı.....	2
1.2 Mannich Reaksiyonunun Mekanizması.....	3
1.3 Mannich Bazı Bileşenleri.....	6
1.3.1 Substratlar .....	6
1.3.2 Amin .....	8
1.3.3 Aldehit .....	9
1.4 Mannich Reaktifi .....	10
1.4.1 Ketonlar .....	11
1.4.2 Aldehitler .....	12
1.4.3 Asit ve Esterler.....	13
1.4.4 Fenoller ve Asetilenler.....	14
1.4.5 $\alpha$ -Kinolinler.....	14
1.5 Mannich Bazlarının Reaksiyonları .....	16
1.5.1 Mannich bazlarının parçalanması .....	16
1.5.1.1 Deaminasyon .....	17
1.5.1.2 Deaminometilasyon .....	17
1.5.2 İndirgenme ve Organometalik Katılma.....	18
1.5.2.1 İndirgenme.....	18
1.5.2.2 Orgaometalik Katılma .....	19
1.5.3 Halkalaşma.....	19
1.5.4 Amino grupların süstitüsüonu.....	20
1.5.4.1 Hidrojen ile süstitüsyon .....	20
1.5.4.2 CH-Türevleri ile süstitüsyon.....	20
1.5.4.3 NH- ile süstitüsyon .....	21
1.5.4.4 SH-, PH- ve AsH türevleri ile süstitüsyon.....	22
1.5.5 Polimerleşme .....	23
1.6 Mannich Bazlarının Metal Kompleksleri.....	23
1.7 Mannich Bazı İleri Reaksiyonları .....	24

## İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2. MANNİCH BAZLARI VE TÜREVLERİNİN ENDÜSTRİYEL KULLANIMI	
ALANLARI.....	26
2.1 Farmasötik Endüstri ve Böcek İlacı Ürünleri .....	27
2.2 Doğal ve Sentetik Makromoleküler Materyallerin Üretimi.....	30
2.2.1 Deri .....	30
2.2.2 Makromoleküler materyallerin üretimi.....	31
2.2.3 Kağıt.....	31
2.2.4 Tekstil .....	31
2.3 Petrol Ürünleri .....	31
2.4 Muhtelif Ürünler .....	32
2.4.1 Analitik ajanlar .....	32
2.4.2 Kozmetik.....	32
2.4.3 Boyalar.....	32
2.4.4 Patlayıcılar ve Barutlar .....	32
2.4.5 Gıda endüstrisi .....	33
2.4.6 Mürekkepler.....	33
2.4.7 Fotoğrafçılık.....	33
2.5 Saflaştırma ve Geri Dönüşüm.....	34
3. BİYOLOJİK AKTİVİTE VE ENZİM .....	35
3.1 Karbonik Anhidraz (CA) Enzimi.....	36
3.2 Karbonik Anhidraz Aktivitesi.....	36
3.3 Göz Bozuklukları ve Glokom .....	37
3.4 Glokom Hastalığı.....	39
4. ÇALIŞMANIN AMACI .....	41
5. MATERYAL VE YÖNTEM .....	42
5.1 Kullanılan Malzemeler .....	42
5.2 Kullanılan Kimyasallar .....	42
5.3 Kullanılan Cihazlar .....	42
5.4 Saflaştırma .....	42
5.4.1 β-Naftolün saflaştırılması.....	42
5.4.2 3,4-Dimetilfenolün Saflaştırılması.....	43
5.4.3 Metil alkolün saflaştırılması .....	43
5.4.4 Etil alkolün saflaştırılması .....	43
5.4.5 Hekzanın saflaştırılması.....	43
5.4.6 Kloroform saflaştırılması .....	43
5.5 Yöntem .....	43



**İÇİNDEKİLER (devam)**

	<b><u>Sayfa</u></b>
6. MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ .....	44
6.1 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) .....	44
6.2 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol .....	49
6.3 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol .....	54
7. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI .....	61
8. TARTIŞMA VE YORUM .....	65
KAYNAKLAR DİZİNİ .....	67

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Mannich bazı reaksiyonu. ....	1
1.2. Etilaminle gerçekleşen Mannich bazı reaksiyonu. ....	2
1.3. Prolidin ile gerçekleşen Mannich bazı reaksiyon.....	2
1.4. Mannich bazı reaksiyon mekanizmasının 1. basamağı. ....	3
1.5. Mannich bazı reaksiyon mekanizmasının 2. basamağı. ....	4
1.6. Asit katalizli amino metilleme reaksiyonunun mekanizması.....	5
1.7. Baz katalizli amino metilleme reaksiyonunun mekanizması. ....	6
1.8. Ester grubunun asit hidrolizi. ....	8
1.9. Aminlerin genel yapısı. ....	8
1.10. Aldehitlerin genel yapısı. ....	9
1.11. Primer aminlerin ver aldehit ile 1970'li yıllara kadar belirlenen tek reaksiyon.....	10
1.12. Mannich reaktifinin oluşumu mekanizması. ....	11
1.13. 3-Metil bütanalın (30) formaldehit (2) ve dimetil amin hidroklorid (31) ile reaksiyonu. ....	12
1.14. Metil amin (22) ile isobutiralaldehitin (21) verdiği Mannich bazı reaksiyonu. ....	13
1.15. Dimetilaminin (11) etilmalonik asitle (34) verdiği Mannich reaksiyonu.....	13
1.16. p-Krezol ve fenol bileşiklerinden oluşan süstitüe ürünler (36 ve 37). ....	14
1.17. Etilbenzenin (38) formaldehit (2) ve sekonder amin (39) varlığında Mannich reaksiyonu.....	14
1.18. $\alpha$ -Kinolin türevlerinden (41) Mannich bazı oluşumu (43). ....	15
1.19. Mannich bazlarının farklı kimyasal reaksiyonları.....	16
1.20. Heterosiklik Mannich bazının hidroklorik asit ve asetik asit içerisindeki parçalanma ürünleri (45 ve 46). ....	17
1.21. Bisdimetilaminometil-sikloheksanonun (47) deaminasyon reaksiyonu. ....	17
1.22. Sülfonanilidlerin (56) aminometilasyonu.....	18
1.23. Karbonil içeren Mannich bazlarının indirgenmesi.....	18
1.24. Ketobazlara organometalik katılma. ....	19
1.25. Fenolik Mannich bazlarından N-heterosiklik ürünlerin elde edilmesi. ....	19
1.26. HX ile yer değiştirme reaksiyonu. ....	20
1.27. Mannich bazındaki amino grubunun H ile yer değiştirmesi. ....	20
1.28. Mannich bazları nükleofilik CH grubu içeren bileşiklerle reaksiyonu. ....	20
1.29. C-H Türevleri ile süstitüsyon. ....	21
1.30. N-Alkilasyon reaksiyonu. ....	22
1.31. Ditiyokarbamik asit esteri oluşumu. ....	22

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.32. Polimerik aminler ile Mannich bazı reaksiyonu. ....	23
1.33. Tridendat Mannich bazı. ....	24
1.34. Mannich bazlarının bazı ileri reaksiyonları.....	24
1.35. İki hidrojene sahip Mannich bazının ileri reaksiyonu. ....	25
1.36. Bir veya birden fazla etkin hidrojen atomuna sahip Mannich bazının reaksiyonu. ....	25
1.37. Aşırı formaldehit varlığında Schiff bazı oluşumu.....	25
2.1. Sentezlenmiş çeşitli metal kompleksleri. ....	30
2.2. Analitik ajan olarak Mannich bazları. ....	32
2.3. Patlayıcı sektöründe kullanılan Mannich bazı. ....	33
2.4. Fotoğrafik emülsiyonların duyarlılığının artırılmasında kullanılan Mannich bazı örneği. ....	33
3.1. CO <sub>2</sub> 'in hidratasyonu ve bikarbonatın dehidratasyonu.....	36
3.2. Glokom tedavisinde kullanılan bileşiklerin şekilleri.....	38
3.3. Bazı izoenzimler. ....	39
6.1. 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin elde ediliş reaksiyonu.....	45
6.2. 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin IR grafiği.....	45
6.3. 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin yapısı.....	46
6.4. 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR grafiği. ....	46
6.5. 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin <sup>13</sup> C -NMR grafiği. ....	47
6.6.. 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin elde ediliş reaksiyonu. ....	50
6.7. 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin IR grafiği. ....	50
6.8. 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin yapısı.....	51
6.9. 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR grafiği. ....	51
6.10. 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin <sup>13</sup> C -NMR grafiği. ....	52
6.11. 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin elde ediliş reaksiyonu. ....	55
6.12. 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin IR grafiği.....	56
6.13. 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin yapısı.....	57
6.14. 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR grafiği. ....	57
6.15. 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin <sup>13</sup> C -NMR grafiği. ....	58
7.1. p-nitro fenil asetat' ın hidrolizi. ....	61
7.2. hCA I izoenziminin esteraz aktivitesi üzerine 1.1'-metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin etkisi. ....	61
7.3. hCA II izoenziminin esteraz aktivitesi üzerine 1.1'-metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin etkisi. ....	62

**ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)**

<b><u>Sekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
7.4. CA I izoenziminin esteraz aktivitesi üzerine 2-(((2-florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin etkisi. ....	62
7.5. hCA II izoenziminin esteraz aktivitesi üzerine 2-(((2-florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin etkisi.....	63

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Substratlara göre Mannich bazı çeşitleri. ....	7
1.2. Mannich bazı veren bazı aminler. ....	9
1.3. Mannich bazı reaksiyonunda aktif hidrojen taşıyan bazı ketonlar. ....	12
1.4. Mannich bazı reaksiyonunda kullanılan bazı asitler. ....	13
1.5. Mannich reaksiyonu veren heterosiklik bileşikler. ....	15
2.1. Mannich bazının kullanıldığı ilaç ve zirai ilaç alanları. ....	26
2.2. Mannich bazının kullanıldığı geri dönüşüm ve saflaştırma alanları. ....	26
2.3. Mannich bazının kullanıldığı makromoleküler, petrol ürünleri ve diğer ürünler. ....	26
2.4. Farmasötikal olarak kullanılan C-Mannich Bazları. ....	27
2.5. Biyosid aktiviteye sahip Mannich bazları. ....	28
6.1. 1.1'-metilenbis (naftalin-2-ol) bileşiğine ait deneysel veriler. ....	44
6.2. 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin <sup>13</sup> C- ve <sup>1</sup> H-NMR çizelgesi. ....	49
6.3. 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğine ait deneysel veriler. ....	49
6.4. 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>13</sup> C- ve <sup>1</sup> H-NMR çizelgesi. ....	54
6.5. 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğine ait deneysel veriler. ....	55
6.6. 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol <sup>13</sup> C- ve <sup>1</sup> H-NMR çizelgesi. ....	60
7.1. Sentezlenen bileşiklerin IC50 değerleri. ....	64

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ****Simgeler**

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
$\text{cm}^3$	Santimetre küp
%	Yüzde

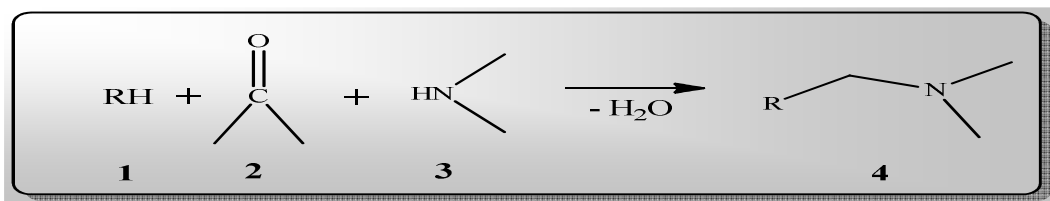
**Açıklama****Kısaltmalar**

Ar-	Aril
dk	Dakika
EN	Erime noktası
Et-	Etil
g	Gram
IR	Kızılötesi spektrumu
l	Litre
m-	Meta
Me-	Metil
ml	Mililitre
mmol	Milimol
MA	Molekük ağırlığı
NMR	Nükleer manyetik rezonans
o-	Orto
p-	Para
Ph	Benzen
UV	Morötesi spektrumu

**Açıklama**

## 1. GİRİŞ

İlk kez bu reaksiyon 1912 yılında Mannich ve Krosche tarafından Almanya'da bir üniversitenin ilaç laboratuvarında gerçekleştirildi (Mannich, Krosche, 1912). Daha sonra bu metot birçok bileşiğin sentezinde kullanıldı (Hellman and Opitz, 1960). Bu yüzden de Mannich reaksiyonları büyük önem kazanmıştır (Blicke, 1942).



Şekil 1.1 Mannich bazı reaksiyonu.

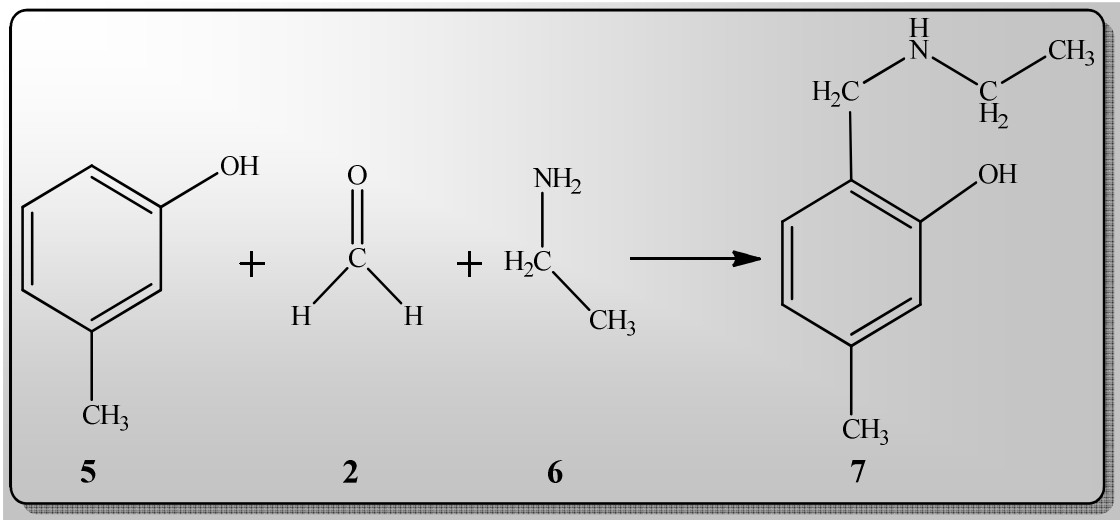
Şekil 1.1'de verilen Mannich reaksiyonu; amin bileşiği (3) ve formaldehit (2) varlığında en az bir aktif hidrojen içeren bileşiğin (1) kondenzasyon reaksiyonundan meydana gelir (4) (Furnis and Anthony, 1989; Pine and Hendrickson, 1980; March, 1992). Mannich bazı reaksiyonunda karbonil bileşiği olarak formaldehit ve paraformaldehit kullanılabilirdiği gibi amin bileşiği olarak da birincil ve ikincil aminler kullanılabilir. Mannich bazlarının davranışı kullanılan amin bileşiklerin doğasına bağlıdır.

Mannich bazları biyolojik aktivite gösteren bileşiklerin sentezinde de çok önemlidir (Rosa and Rebelo, 2003). Bu bileşiklerin en önemli uygulaması ilaç kimyası ile ilgili olan kısımdır (Aytemir and Özçelik, 2007). Özellikle antibiyotiklerde, ağrı kesicilerde, kanser tedavisi üzerinde çalışılan yeni nesil ilaç yapımında, kısırlık tedavisinde, anti-inflamatuvar ilaç (Rosa and Rebelo, 2003), antiviral (Aytemir and Özçelik, 2007), antimalarial (Wenzel, et al., 2003), antiproliferatif (Issa and Walchshofer, 2001), antifungal (Weinheim, 2010), antimikrobiyal (Rotmistrov, 1968), antikonvülzan (Aranelm, Forach, 2002) ilaç üretiminde kullanılır. Ayrıca bir zirai ilaç olan insektisitlerin üretiminde de Mannich bazları kullanılır (Wang, 2001).

Mannich reaksiyonu, tıpta antibiyotik ve çeşitli ilaçların sentezinde kullanılmasının yanı sıra teknolojinin gelişmesi ile birlikte endüstride ve özellikle, polimer kimyasında da kullanılmaya başlandı. Elektronikte kaplama, atık su uygulamalarından flokülant, plastikler için antioksidant ve iyon değiştirme ajanı olarak da Mannich reaksiyonundan elde edilen moleküllerinden yararlanılmıştır (Tramontini, et al., 1988).

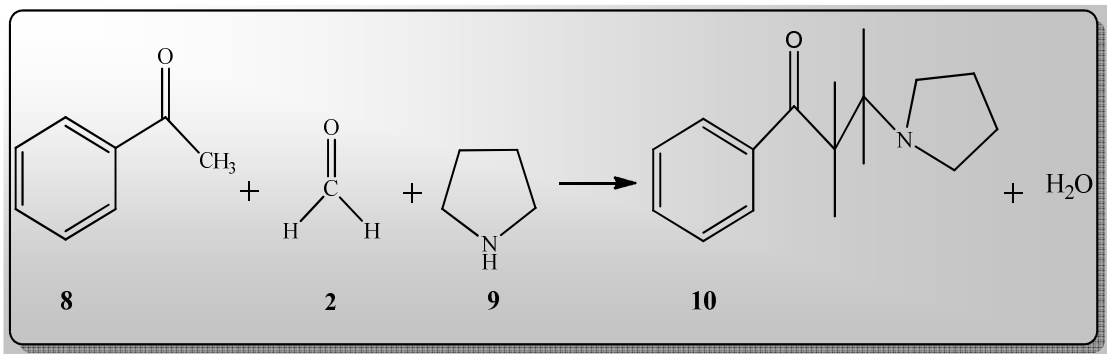
### 1.1 Mannich Reaksiyonunun Tanımı

Mannich reaksiyonu, primer veya sekonder aminlerin, çok nadiren de amonyağın; aktif en az bir hidrojen taşıyan bir bileşikle aldehit varlığında kondenzasyon reaksiyonundan oluşur (Benjamin and Shelton, 1960). Kullanılan aldehit ise genellikle aktif hidrojeni olan formaldehittir. Tepkimenin ana özelliği aktif hidrojen atomunun amonyak, birincil veya ikincil amin türevlerini yani Mannich bazlarını vermek üzere amino metil ya da süstitüe amino metil grupları ile yer değiştirmesidir (Furnis, et al., 1989). Eğer substratta birden çok aktif hidrojen varsa birden çok aminometilleme gerçekleşecektir (Hendrickson, et al., 1980).



Şekil 1.2 Etilaminle gerçekleşen Mannich bazı reaksiyonu.

Sekonder aminle aktif hidrojen içeren bileşikler, formaldehit ile reaksiyona girdiğinde metilen köprüsü ile bağlı Mannich bazı ürünü elde edilir (Wiley, 1992).



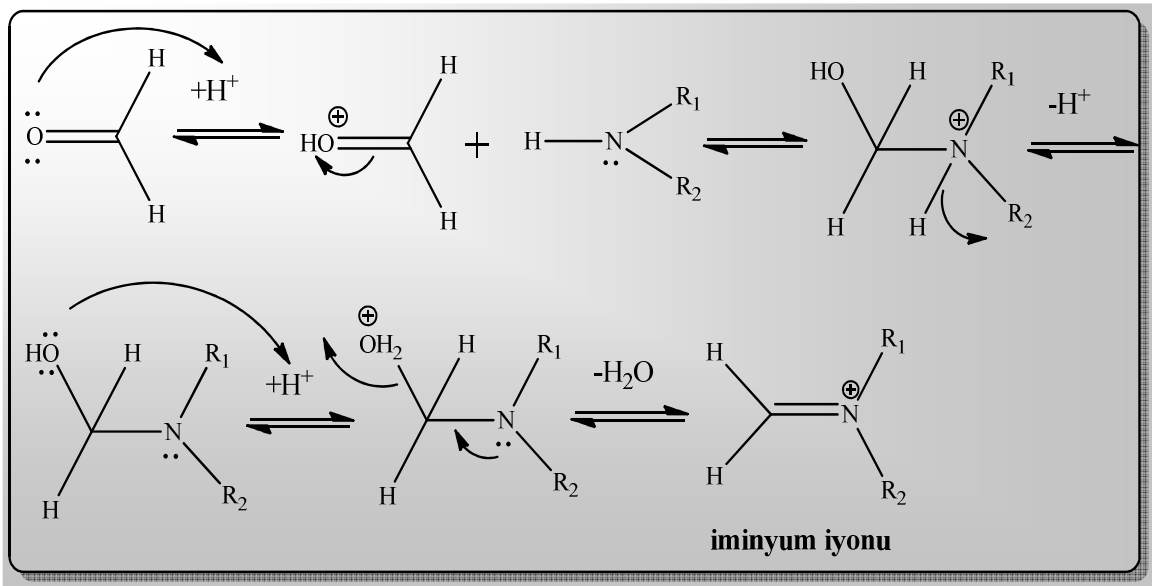
Şekil 1.3 Prolidin ile gerçekleşen Mannich bazı reaksiyon.



Tersiyer aminler aktif hidrojene sahip olmadıklarından Mannich reaksiyonlarında kullanılmazlar (Benkovic, 1969).

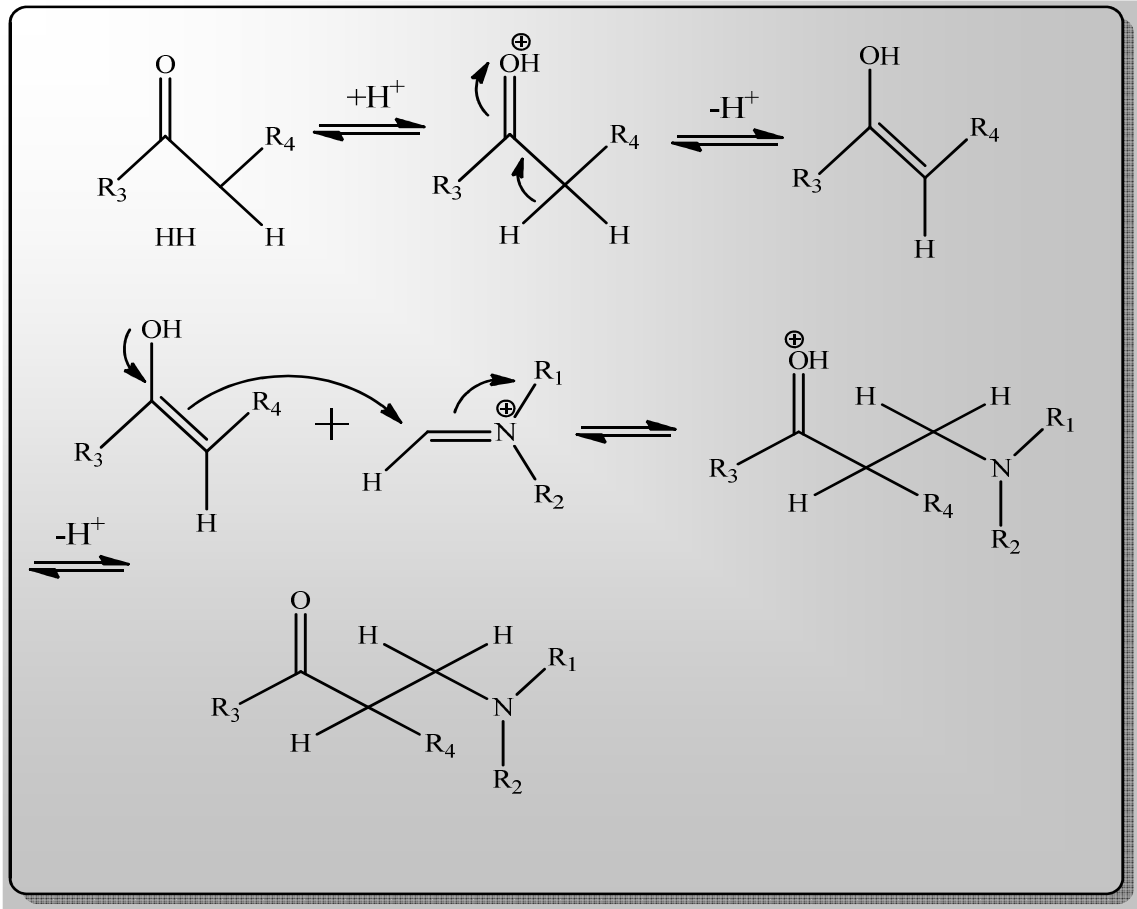
### 1.2 Mannich Reaksiyonunun Mekanizması

Mannich reaksiyon mekanizması iki basamakta incelenebilir. Mannich bazı tepkime mekanizmasının birinci basamağında amin ve formaldehit tepkimeye girerek bir iminyum iyonu oluşturur. İkinci basamakta ise, asidik koşullar altında, hidroksil grubu protonlanır ve bir su molekülü açığa çıkar.



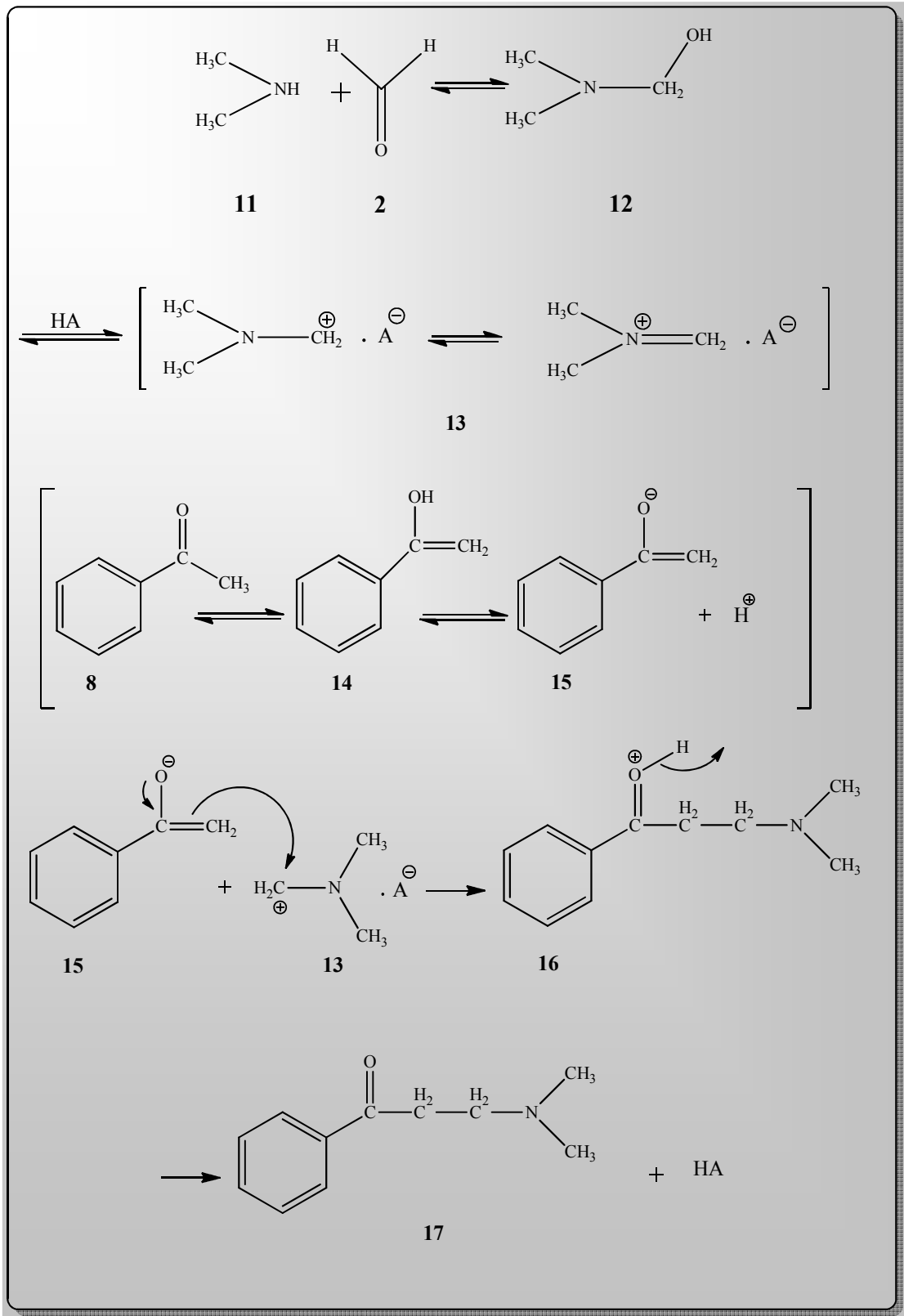
Şekil 1.4 Mannich bazı reaksiyon mekanizmasının 1. basamağı.

Reaksiyonun ikinci adımında ise asit veya baz etkisi altında keto-enol tautomeri oluşumu gerçekleşir. Hidroksil grubu son olarak protonlanarak β-amino karbonil bileşiğini verir. Yani başka bir deyişle bu protonlanma sonucu Mannich bazı elde edilir (Flicke, 1942).



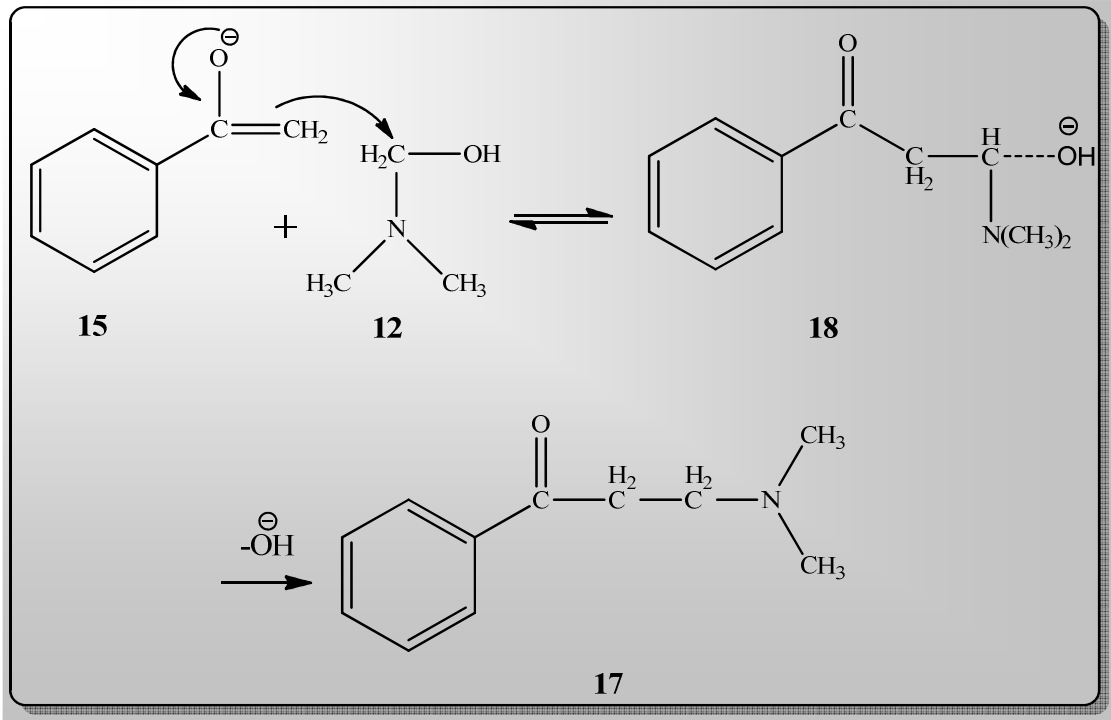
**Şekil 1.5** Mannich bazı reaksiyon mekanizmasının 2. basamağı.

Mannich tepkimesi genellikle, asidik veya bazik koşullarda altında alkoller ve protik çözücüler içinde geri soğutucu altında gerçekleşirler.



Şekil 1.6 Asit katalizli amino metilleme reaksiyonunun mekanizması.

Asidik koşullarda amin büyük ölçüde tuz şeklinde bulunacağı için tepkime iminyum iyonu üzerinden yürür (Benkovic, 1969). Bununla birlikte bazik koşullarda mekanizma, iminyum iyonu yerine sadece dimetilaminometanol (12) ara ürünündeki hidroksil grubunun, oluşan asetofenon (8) karbonyumu (15) ile yer değiştirmesi şeklinde açıklanabilir. Tepkime SN2 mekanizması üzerinden yürür (Tramotini, et al., 1988).



Şekil 1.7 Baz katalizli amino metilleme reaksiyonunun mekanizması.

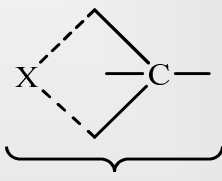
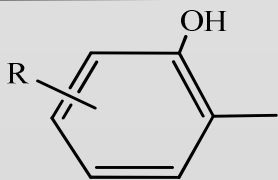
### 1.3 Mannich Bazı Bileşenleri

Mannich bazı bileşenleri substrat, amin ve aldehit olmak üzere üç bölümde incelenmektedir.

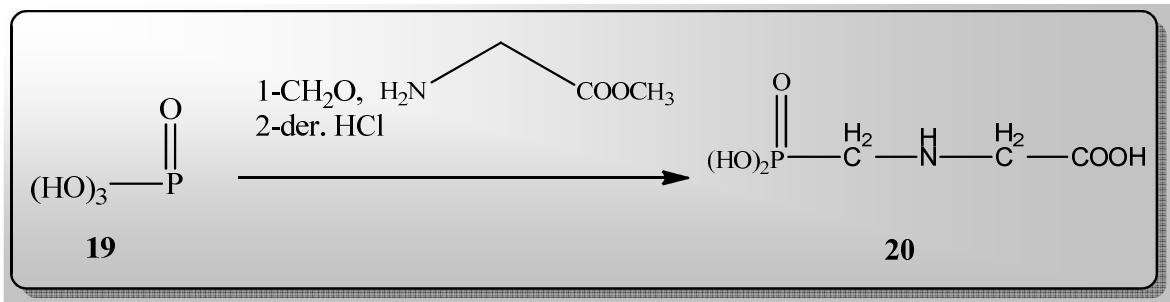
#### 1.3.1 Substratlar

Mannich reaksiyonunda sentezlenen ürünün yapısı üzerinde substrat seçimi büyük önem taşır. Mannich bazları aminometilasyon olduğu atoma göre C-Mannich bazı, N-Mannich bazı, O-Mannich bazı gibi adlar alır. Literatür çalışmalarından substrata göre amino metillemenin C-, N-, O-, S atomları üzerinden olduğu birçok çalışma bulunmuştur. Çizelge 1'de Mannich bazı reaksiyonlarında kullanılan substratlara bağlı olarak oluşan Mannich bazlarının genel bir sınıflandırılması yer almaktadır (Tramontini, et al., 1990).

**Çizelge 1.1** Substratlara göre Mannich bazı çeşitleri.

Substratlara göre Mannich Bazı çeşitleri.		
C-Mannich Bazı	N-Mannich Bazı	O-, S-, P-, As-Mannich Bazı
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{N}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	$\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$
$\begin{array}{c}   \\ \text{X}-\text{C}- \\   \end{array}$ <p>(X=N- Het.aromatik halka, karboksi-, nitro grubu,...)</p>	$\text{R}-\overset{\text{X}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ <p>(X=O,S)</p>	$\text{R}-\text{S}-$
$\text{X}=\overset{ }{\text{C}}-$ <p>(X=R<sub>2</sub>C, R-N)</p>	 <p>heterohalka (X=N,O,...)</p>	$\text{R}-\text{SO}_2-$
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-$	$-$	$\begin{array}{c}   \\ \text{R}-\text{P}- \\   \\ \text{R}-\text{P}-\text{O}- \\   \end{array}$
 <p>(veya NH- aktif benzen halkası)</p>	$-$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{As}- \\   \end{array}$

Substrat doğrudan aminometilasyon için açıkça tercih edilmeyen bir yapıda olduğu zaman, reaksiyonun daha kolay gerçekleşmesini sağlayabilecek daha uygun bir substrat kullanılması genel bir yöntemdir. Herbisid (zararlı otları yok edici) ve korozyon önleyici olarak kullanılan fosforik asidin (19) Mannich bazları bunun örneklerindedir. Bunlar alkil esterlerinin aminometilasyonunu takiben ester gruplarının asit hidrolizi sonucu elde edilirler (20) (Tromontini and Angilioni, 1989).

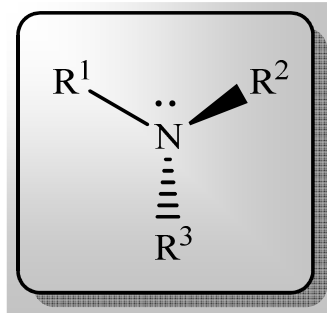


Şekil 1.8 Ester grubunun asit hidrolizi.

Bu konuda en ayrıntılı çalışma C-Mannich Bazı ile yapılmaktadır. En çok kullanılan substratlardan biri ketondur. Örneğin, substrat olarak doymuş ketonlar, sikloalkanon,  $\alpha$ -,  $\beta$ -doymamış ketonlar, alifatik aromatik ketonlar, heterosiklik bileşiklerde ve aromatik halkada karbonil grubu içeren heterosiklik ketonların kullanıldığı bir çok çalışma vardır (Tramontini, et al., 1990).

### 1.3.2 Amin

Aminler azot atomuna bir ya da daha fazla alkil veya aril grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir.



Şekil 1.9 Aminlerin genel yapısı.

Dimetilamin, dietilamin, piperidin gibi klasik aminlerin yanında farklı farmakolojik açıdan önemli ürünlerin ya da şelatların oluşturulması için kullanılan çok sayıda amin bileşiği vardır. Bunlardan gentamisin ve bis-2-kloroetilamin veya boronların bazı amino türevleri gibi amin bileşikler antibiyotiklerin ve çeşitli ilaçların sentezinde kullanılmıştır. Ayrıca makromolekül amino türevleri, Mannich reaksiyonlarında kullanılan sıra dışı amin bileşikleridir. Amid -NH protonları da Mannich reaksiyonlarında amin bileşiği yerine kullanılabilir (Tromontini and Angiolini, 1990).

**Çizelge 1.2** Mannich bazı veren bazı aminler.

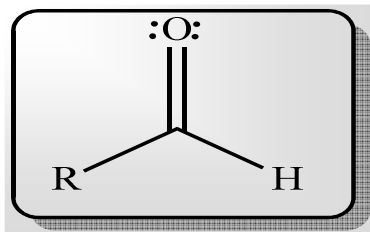
PRİMER AMİNLER	SEKONDER AMİNLER
Dibenzil Amin	Dimetil Anilin
Dietanol Amin	Fenil Hidrazin
Dietil Amin	Etanol Amin
Difenil Amin	Naftil-1-Amin
Benzil Amin	Piperazin
Dietil Amin	Piperadin
Morfolin	2,3-Dimetil Anilin

Dimetil amin çok aktiftir ve genellikle çok iyi verimle ürün oluşmasına sebep olur. Dietil amin dimetil amine göre daha az aktiftir. Örneğin; dietilamin, formaldehit, aseton, benzolaseton ve diğer türevlerle normal ürünler verirler. Formaldehit ve etilmetil keton ile Mannich reaksiyonuna hiç rastlanmamıştır.

Tersiyer aminler aktif hidrojene sahip olmadıkları için Mannich reaksiyonlarında kullanılmazlar (Benkovic and Comfort, 1969).

### 1.3.3 Aldehit

Aldehitler, yapılarında karbonil grubu bulunan organik bileşiklerden, karbonil grubuna bir hidrojenin bağlı olduğu bileşiklerdir.

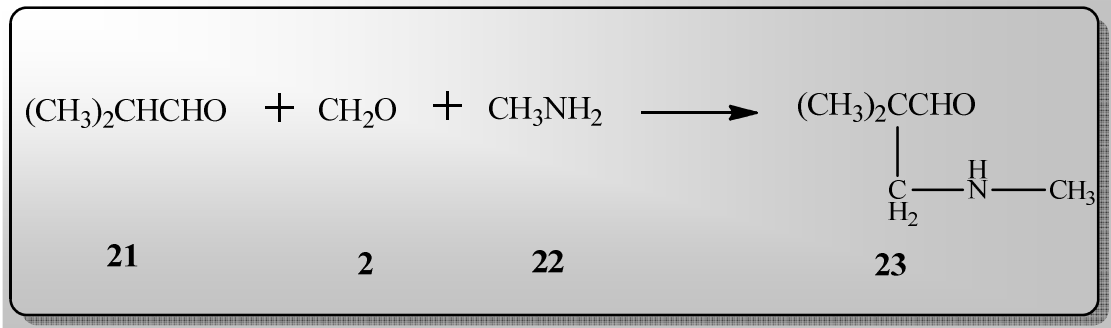


**Şekil 1.10** Aldehitlerin genel yapısı.

Aldehitler, yapılarındaki karbonil grubu sebebiyle birçok reaksiyona kolaylıkla katılabilirler. Kolayca yükseltgenerek karboksilik asitleri, indirgenerek de alkollerini verirler. Formaldehit ve asetaldehit gibi aldehitler kolayca polimerleşirler (Altunışık, 2007).

Mannich tepkimelerinde genellikle formaldehit kullanılır. Bununla birlikte amino alkilleme amacıyla arilaldehitlerin de kullanılması uygundur. Aktif hidrojen bileşiği olarak ketonların kullanıldığı bazı durumlarda molekül içi aminoalkilleme gerçekleşerek halkalı türevlerin oluştuğu bilinmektedir (King, 1983). Formaldehit veya diğer aldehitlerin tersiyer alkilaminlerle reaksiyonuyla hazırlanan azometin reaktiflerin fenol ve NH-amid substratları için uygun aminometilasyon ajanları olduğu kanıtlanmıştır (Tramontini and Angiolini, 1989).

Aldehitlerin ikincil aminlerle gerçekleştirilen Mannich reaksiyonundaki davranışı ketonlara benzer. Aldehitin  $\alpha$ -hidrojen atomu dialkilaminometil grubuyla yer değiştirir. Metilol grubunun  $\alpha$ -karbon atomunda ikincil reaksiyon oluşur. Birincil aminler ve aldehit ile 1970'li yıllara kadar belirlenen tek reaksiyon Şekil 1.11'de görülmektedir (Blicke, 1942). Reaksiyonda formaldehit (2), iso-bütiraldehit (21) ve metilamin (22) kullanılarak Mannich kondenzasyonu gerçekleştirilmiştir.

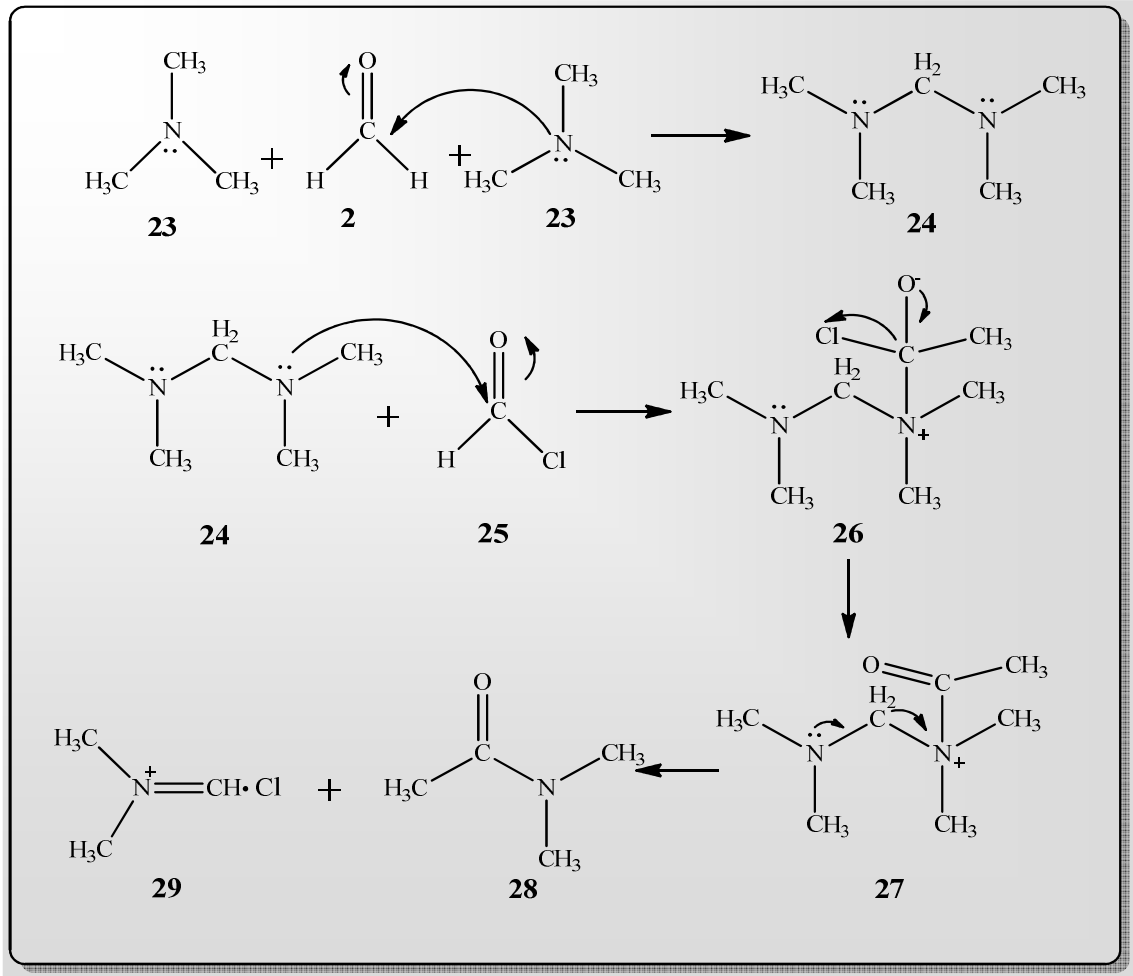


Şekil 1.11 Primer aminlerin ver aldehit ile 1970'li yıllara kadar belirlenen tek reaksiyon.

#### 1.4 Mannich Reaktifi

Klasik Mannich tepkimesinin yeterli olmadığı durumlarda aminometilleyici olarak önceden hazırlanmış iminyum tuzları kullanılır. Bu tuzlara Mannich reaktifi adı verilir. Metilen iminyum tuzlarını en uygun hazırlama yöntemi uygun metilen-bisaminlerin (24) asetil halojenürlerle (25) tepkimesini içerir (Böhme and Hartke, 1989). Mekanizması ise Şekil 1.12'deki gibidir.



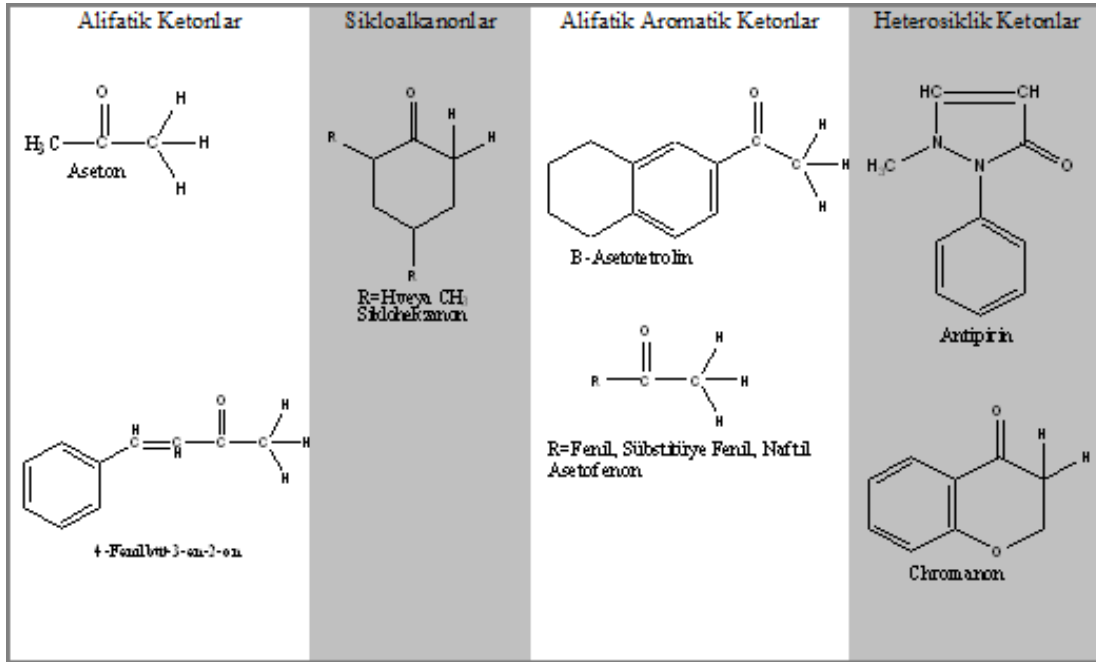


Şekil 1.12 Mannich reaktifinin oluşumu mekanizması.

#### 1.4.1 Ketonlar

Doymuş ketonlar, sikloalkanlar,  $\beta$ -doymamış ketonlar, alifatik aromatik ketonlar, heterosiklik bileşikler ve aromatik halkada karbonil grubu içeren heterosiklik ketonlar sekonder amin ile Mannich reaksiyonuna uğrar ve genellikle iyi verimle reaksiyon verirler (Koho, 1999). Bütün ketonlar Mannich reaksiyonu vermezler. o- ve p- aminoasetofenon ve bunların asetil, benzil türevleri, p-asetoaminoasetofenon,  $\beta$ -tetrolon, 1-fenil-3-metilpirazolon ve barbutirik asit reaksiyon vermeyen ketonlara örnektir.

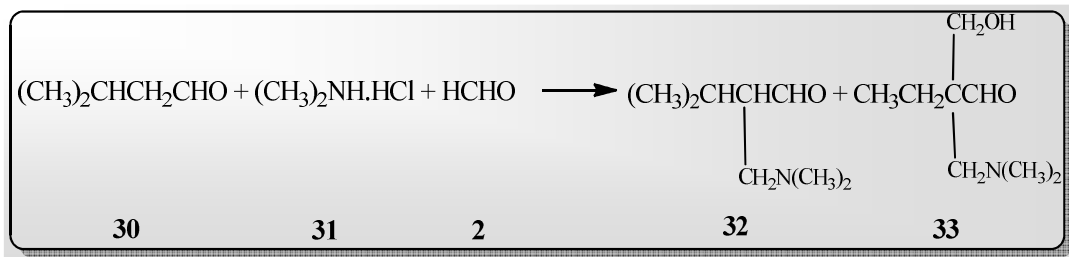
**Çizelge 1.3** Mannich bazı reaksiyonunda aktif hidrojen taşıyan bazı ketonlar.



Bazı ketonların ise Mannich bazı reaksiyonu vermediği görülmüştür. o-Aminoasetofenon ve onun asetil ve benzoil türevleri ve m-aminoasetofenon, p-aminoasetofenon ve β-tetralon bunlara örnek verilebilir. Ayrıca 1-fenil-3-metilpirazolon-5, 1-fenil-5-metilpirazolon-3 ve barbitürik asit de reaksiyon vermeyen ketonlardır (Koho, 1999).

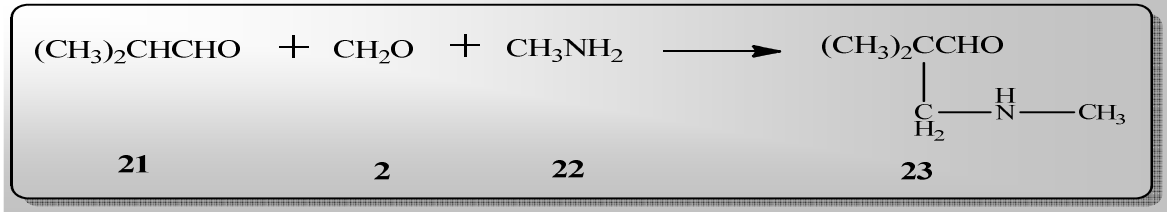
#### 1.4.2 Aldehitler

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



**Şekil 1.13** 3-Metil bütanalın (30) formaldehit (2) ve dimetil amin hidroklorid (31) ile reaksiyonu.

Primer amin, aldehit ve formaldehit ile gerçekleştirilen tek reaksiyon isobutiraldehit ve metilamin reaksiyonudur.



Şekil 1.14 Metil amin (22) ile isobutiralaldehitin (21) verdiği Mannich bazı reaksiyonu.

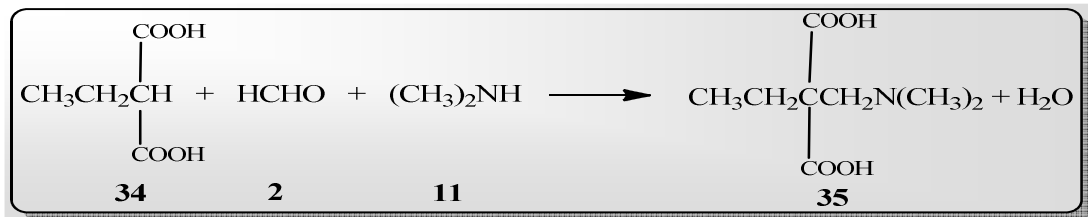
### 1.4.3 Asit ve Esterler

$\alpha$ -Pozisyonunda yüksek aktiviteli hidrojen içeren asitler aldehit ya da keton yerine kullanılabilir.

Çizelge 1.4 Mannich bazı reaksiyonunda kullanılan bazı asitler.

ASİTLER
CNCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
CH <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>
RCH(CO <sub>2</sub> R)CO <sub>2</sub> H
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> H
HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>

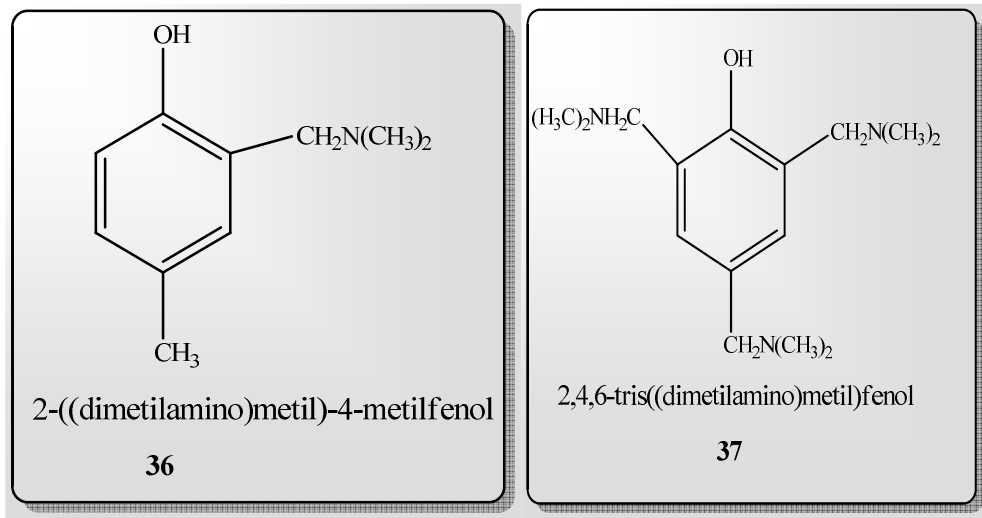
Bir hidrojen atomunun yer değiştirmesiyle oluşan reaksiyona örnek olarak etilmalonik asit (34), formaldehit (2) ve dimetilamin (11) reaksiyonu verilebilir (Bundgaard and Johansen, 1980).



Şekil 1.15 Dimetilaminin (11) etilmalonik asitle (34) verdiği Mannich reaksiyonu.

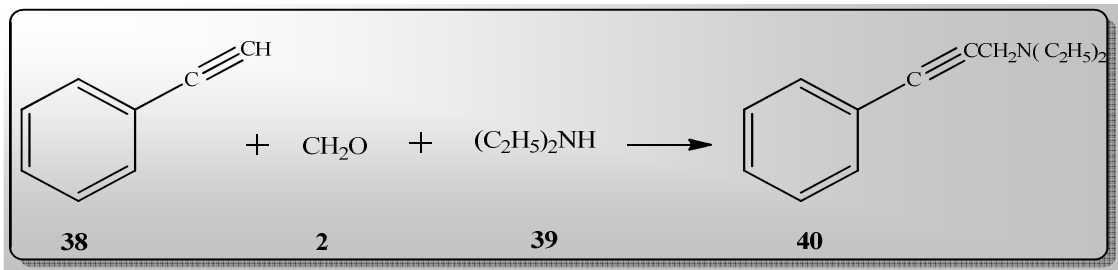
#### 1.4.4 Fenoller ve Asetilenler

Fenollerde bulunan o- ve p- hidrojenler aktif olduğundan Mannich reaksiyonu verirler (Werner, et al., 1977). Fenol, 4-asetaminofenol, dimetilfenol, 2-metil-4-etilfenol,  $\beta$ -naftol ve 8-hidrokinolinin formaldehit ve dimetilamin ya da piperidin, morfolin ile olan reaksiyon ürünleri belirlenmiştir.



Şekil 1.16 p-Krezol ve fenol bileşiklerinden oluşan süstitüe ürünler (36 ve 37).

Alkin türevlerinden aldehit ve amin bileşikleri ile meydana gelen Mannich bazı tepkimesi Şekil 1.17' deki gibidir (Jungstand and Gutsche, 1977).

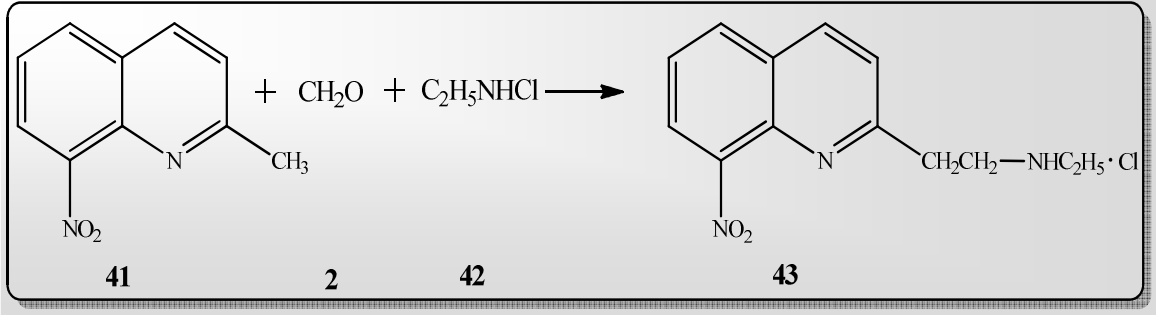


Şekil 1.17 Etilbenzenin (38) formaldehit (2) ve sekonder amin (39) varlığında Mannich reaksiyonu.

#### 1.4.5 $\alpha$ -Kinolinler

Kinolin ya da kinolin türevlerinde bulunan hidrojenler, metil ketonda bulunan metil gruplarındaki hidrojenlerle aynı aktiviteye sahiptir.

Piridin çekirdeğinin 2 pozisyonunda metil grubu ihtiva eden tek bileşik 2-metil-8-nitrokinolindir (41) ve primer amin (42) ve formaldehit (2) ile reaksiyon verir ve N-etil-2-(8-nitrokinolin-2-il)etanaminklorür (43) oluşur.



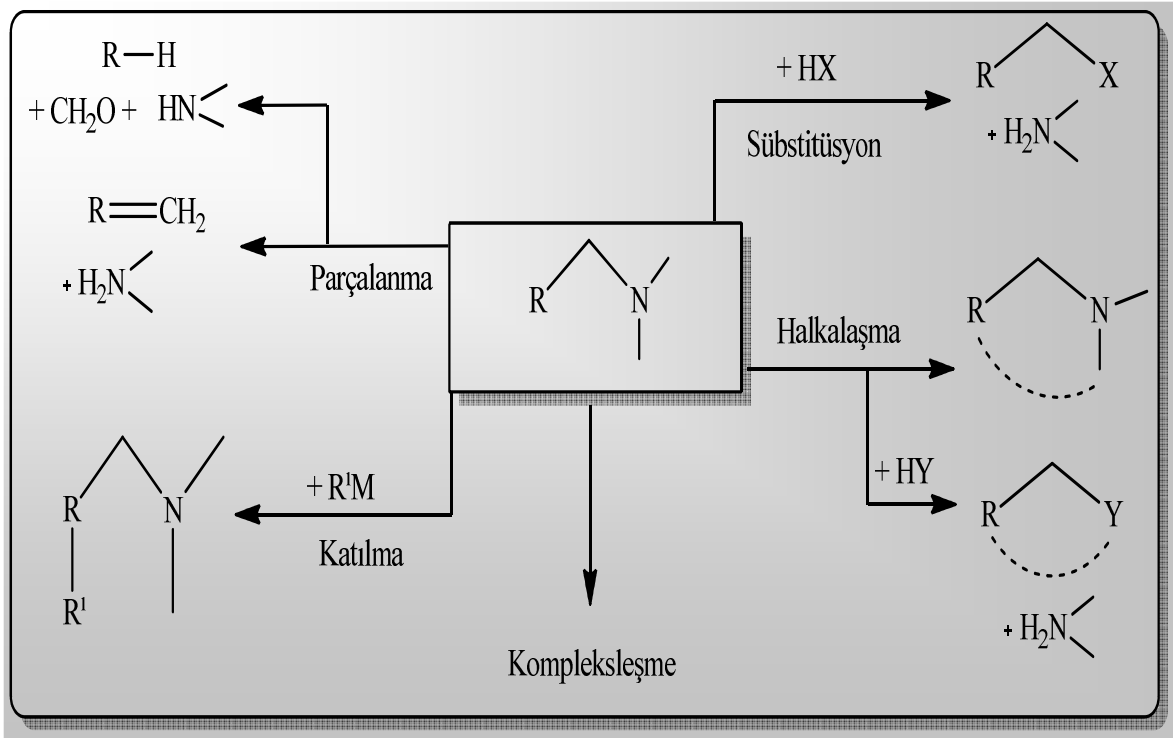
Şekil 1.18  $\alpha$ -Kinolin türevlerinden (41) Mannich bazı oluşumu (43).

Çizelge 1.5 Mannich reaksiyonu veren heterosiklik bileşikler.

<b><math>\alpha</math>-pikolin</b>	
<b>2-metilkinolin</b>	
<b>2-metil-4-hidroksikinolin</b>	
<b>2-metil-8-nitrokinolin</b>	
<b>2-etoksi-4-metilkinolin</b>	

### 1.5 Mannich Bazlarının Reaksiyonları

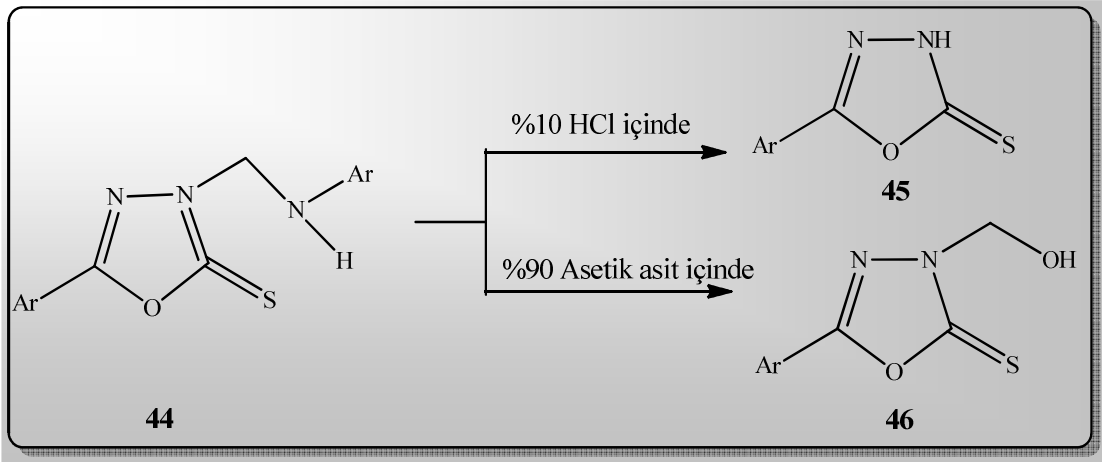
Mannich bazları Şekil 1.5.1'de gösterilen farklı kimyasal reaksiyonları verdiği için endüstriyel kimya sanayinde de önemli rol oynamaktadır (Lis, 1987).



Şekil 1.19 Mannich bazlarının farklı kimyasal reaksiyonları.

#### 1.5.1 Mannich bazlarının parçalanması

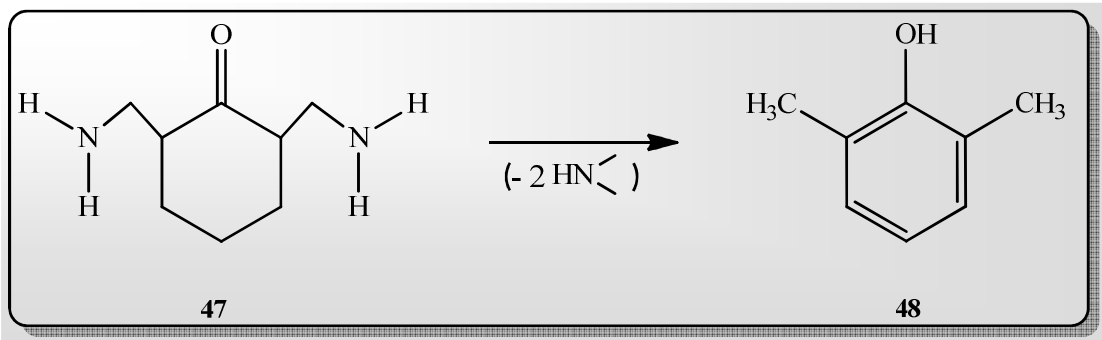
Mannich bazlarının deaminometilasyonla parçalanmasından oluşan reaksiyonlara retro-Mannich reaksiyonu denir. Bu tür reaksiyonla doymamış bileşikler ve deaminasyon ürünü aminler olarak adlandırılan bileşikler sentezlenmiştir. Parçalanma türleri özellikle Mannich bazlarının türleriyle ilgilidir. Örnek olarak C-Mannich bazları deaminasyondan çok deaminometilasyona daha fazla dayanıklıdır. Parçalanma olayında asitlik derecesi önemli bir etkindir.



**Şekil 1.20** Heterosiklik Mannich bazının hidroklorik asit ve asetik asit içerisindeki parçalanma ürünleri (45 ve 46).

### 1.5.1.1 Deaminasyon

Deaminasyon sıklıkla süstitüsyon reaksiyonlarının ilk adımını teşkil ettiği için sentezde büyük bir öneme sahiptir. Son zamanlarda teknolojik uygulamalarda fenolik Mannich bazlarının epoksi reçinelerinin sertleştirilmesinde aktif rol oynadığı bilinmektedir (Kern, 1987). Şekil 1.21’de bisdimetilaminometil-sikloheksanonun (47) deaminasyon reaksiyonu görülmektedir (Odinokov, et al., 1987).

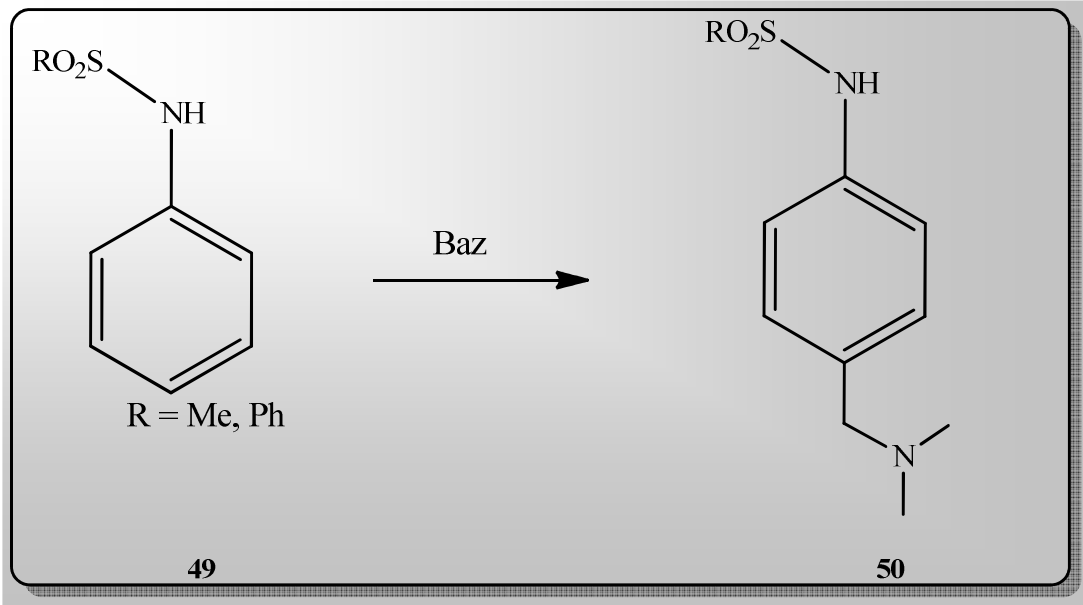


**Şekil 1.21** Bisdimetilaminometil-sikloheksanonun (47) deaminasyon reaksiyonu.

### 1.5.1.2 Deaminometilasyon

Mannich bazlarının kararlılığını belirlediği için deaminometilasyon önemli bir konudur. Mannich bazlarının deaminometilasyonu yan reaksiyonlarla, molekül içi veya moleküller arası aminometil grup transferi ile metilen bis türevleri gibi birçok ürün verebilir.

Amit ve üre türevleri (Koho, 1983; Bundgaard, et al., 1981) gibi NH-asidik bileşikleriyle sentezlenen Mannich bazları farmakolojik açıdan yararlı ürünler verebilir. Mannich bazlarının antitümör aktivitesi deaminometilasyonla ilgilidir. (Werner, et al., 1977; Dimmock, et al., 1987).

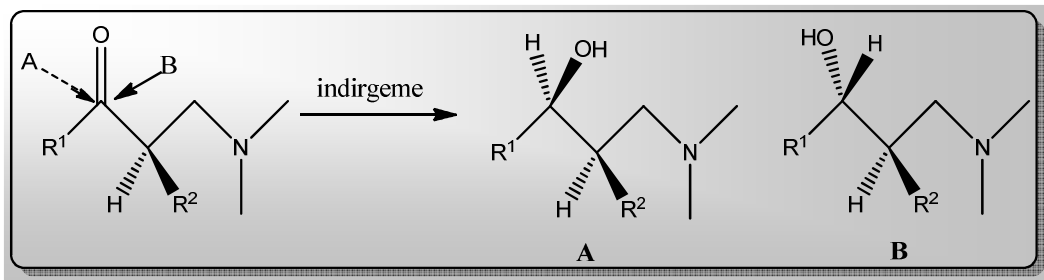


Şekil 1.22 Sülfonamidlerin (56) aminometilasyonu.

## 1.5.2 İndirgenme ve Organometalik Katılma

### 1.5.2.1 İndirgenme

Aminometil grubunun hidrojenlenmesinden farklı olarak, Mannich bazları karbonil grubu içeriyorsa indirgenebilir. Bu durum molekülde kiral merkezin var olması halinde reaksiyon stereo seçici bir hal alır (Harada, et al., 1973).

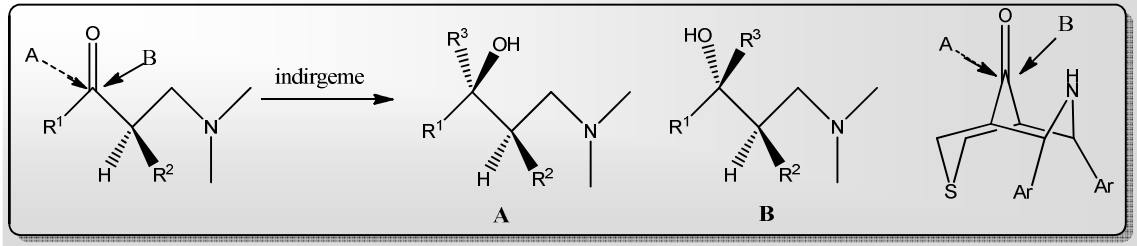


Şekil 1.23 Karbonil içeren Mannich bazlarının indirgenmesi.



### 1.5.2.2 Orgaometalik Katılma

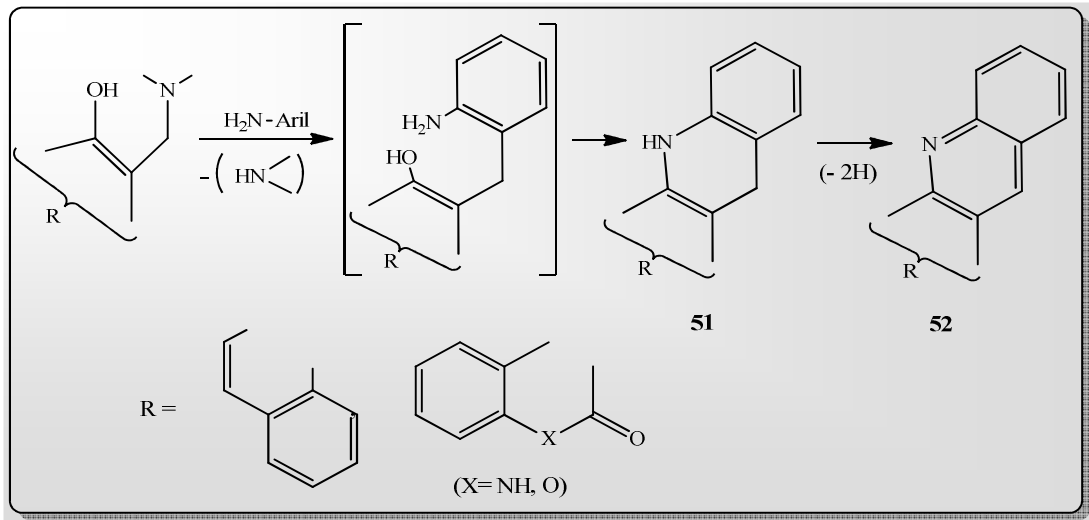
Ketobazlara organometalik katılma, indirgenme reaksiyonları ile pek çok açıdan benzerlik gösterir ve kiral ketobazlar kullanıldığında benzer stereo kimyasal özellikler göstererek diyastereoizomerik ürünler elde edilir.



Şekil 1.24 Ketobazlara organometalik katılma.

### 1.5.3 Halkalaşma

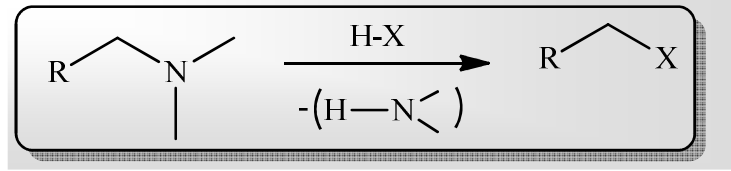
Mannich bazları ile kayda değer pek çok halkalaşma reaksiyonu gerçekleşebilir. Örnek olarak verilen Şekil 1.25'deki reaksiyonda N-heterosiklik ürünler fenolik Mannich bazlarından (Bilgiç and Young, 1980), hidroksi-kinolonlardan ya da hidroksi-kumarinlerden (Asherson and Bilgiç, 1980) elde edilir.



Şekil 1.25 Fenolik Mannich bazlarından N-heterosiklik ürünlerin elde edilmesi.

### 1.5.4 Amino grupların süstitüsüonu

Mannich bazlarının amino grupları nükleofilik H-X reaktantları ile reaksiyon vererek çeşitli X süstitüentleri ile yer değiştirebilir (şekil 1.26).

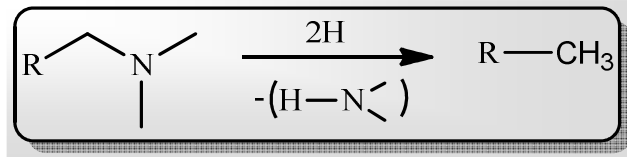


şekil 1.26 HX ile yer değiştirme reaksiyonu.

Reaksiyon, Mannich Bazlarının R-CH grupları tarafında yapılan bir X-alkilasyonu da sayılabilir. Bu olay sentez açısından önemli rol oynar.

#### 1.5.4.1 Hidrojen ile süstitüsyon

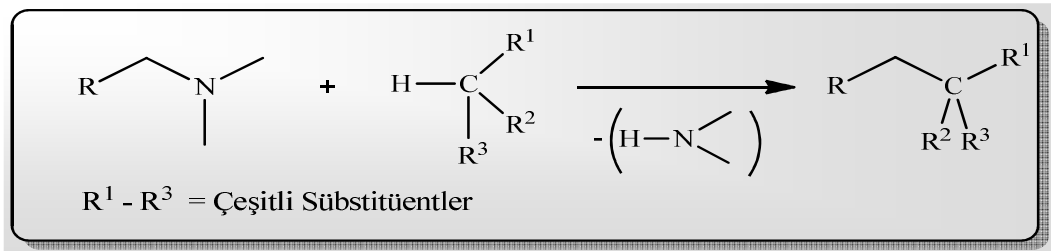
Mannich bazında amino grubunun H ile yer değiştirmesi yeni ürüne yol açar. Bu olay C-Mannich bazının bir çeşit uygulamasıdır. Buna örnek reaksiyon şekil 1.27’de verilmiştir (Roos, 1981).



şekil 1.27 Mannich bazındaki amino grubunun H ile yer değiştirmesi.

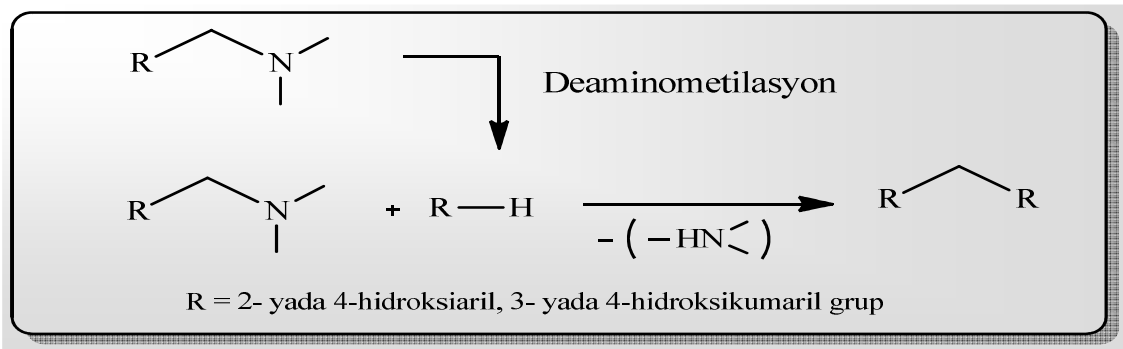
#### 1.5.4.2 CH-Türevleri ile süstitüsyon

Mannich bazlarının nükleofilik CH-grubu içeren bileşiklerle reaksiyona girmesi sonucu amino gurubu ayrılarak yeni ürün oluşur (şekil 1.28).



şekil 1.28 Mannich bazları nükleofilik CH grubu içeren bileşiklerle reaksiyonu.

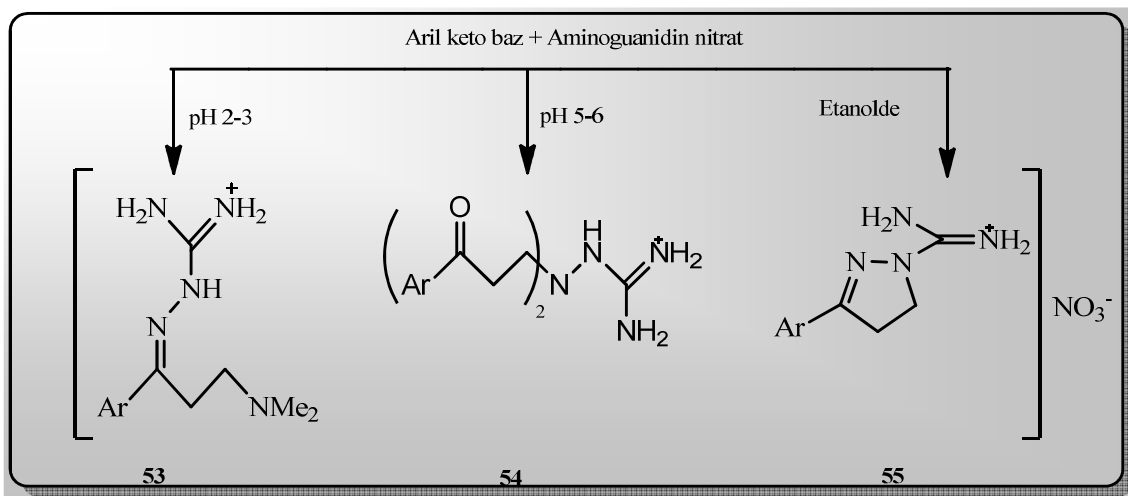
Bu nedenle, karbonil, karboksil ya da nitro grupları tarafından aktive edilmiş C atomuna sahip olan moleküller Mannich bazı tarafından C-alkilasyonunda substrat olarak kullanılabilirler. Bu tür reaksiyonlarda sülfonil türevleri de kullanılabilir. Örneğin, tritiyane-heksaoksit, fenolik Mannich bazı ile reaksiyona sokulduğunda beklenen süstitüsyonu verir (Stephan, 1975). Bu tarz reaksiyonlar, yüksek kaynama noktasına sahip çözücülerin kullanıldığı fenolik ya da heterosiklik Mannich bazlarıyla gerçekleştirildiğinde metilen-bis-türevlerinin oluşmasıyla sonuçlanır (Şekil 1.29) (Schmidt, et al., 1976; Mahrle, et al., 1982; Tamura and Chen, 1981; Ermili, et al., 1974).



Şekil 1.29 C-H Türevleri ile süstitüsyon.

#### 1.5.4.3 NH- ile süstitüsyon

Sekonder aminler, amitler ya da NH-heterosiklik bileşikler gibi nükleofilik azot içeren moleküller, Mannich bazlarının amino gruplarının yer değiştirmesinde yer alabilir. Bu reaksiyonlar bis-Mannich bazlarından ve bis aminlerden polimerik ürünler elde etmek için kullanılır (Roth, et al., 1976; Tramontini and Angiolini, 1988; De Voe and Mitra, 1988; Butler and Hong, 1987). ketobazların aminoguanidin ile reaksiyonlarında, beklenen değişim ürünü pH 5-6 arasında oluşurken, hidrazon türevleri ya da N-heterosiklik bileşikler oldukça farklı koşullarda elde edilir (Şekil 1.30).

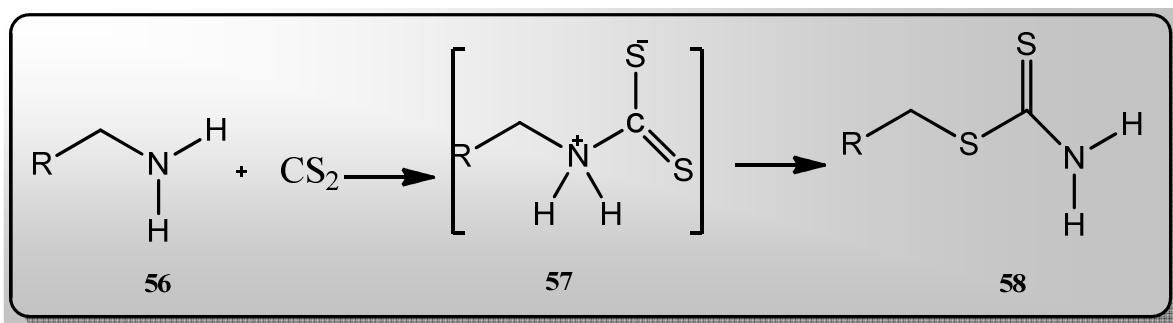


Şekil 1.30 N-Alkilasyon reaksiyonu.

#### 1.5.4.4 SH-, PH- ve AsH türevleri ile süstitüsyon

Mannich bazlarının amino gruplarının S-türevleri ile süstitüsyonu farmakolojik olarak incelenmektedir (Dimmock, et al., 1983). Bu reaksiyon ayrıca bis-Mannich bazları ve bis-tiyollerle başlayan sülfür içeren polimerlerin sentezi için de uygundur.

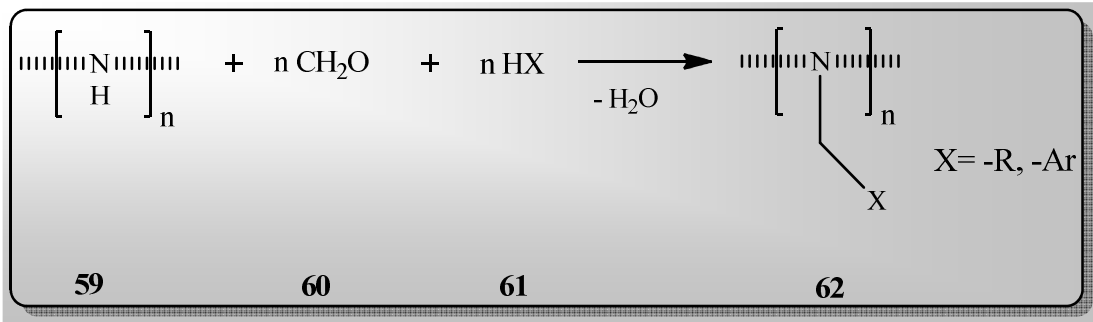
Ditiyokarbamik asit esterleri, pek çok Mannich bazı türünün amino grubu ile metilen arasına CS<sub>2</sub> eklenmesi sureti ile Mannich bazları ve ditiyokarbamik asitlerden elde edilebilir (Şekil 1.31). Bu durumda, ara ürün oluşumu ile birlikte CS<sub>2</sub>'nin N atomuna elektrofilik olarak saldırması gerçekleşir ve bunu molekül içi yeniden düzenleme takip eder (Kreutzkamp, et al., 1971).



Şekil 1.31 Ditiyokarbamik asit esterleri oluşumu.

### 1.5.5 Polimerleşme

Mannich bazı ile yapılan çalışmaların gelişmesi ile son elli yıldır, polimerik moleküllerin uygun kimyasal Mannich modifikasyonları gerçekleştirilerek çok çeşitli kullanım alanlarına sahip ürünler sentezlenmiştir. Elektrolitte kaplama, atık sularda flokülant oluşturma, yağlarda koruyucu ajan özelliklerinden başka, plastiklerde polimerik antioksidant, iyon değiştirme alanlarında Mannich reaksiyon ile modifiye edilmiş moleküllerden yararlanılır (Tramontini and Angiolini, 1988). Polimerik aminler (59) ile Mannich bazı reaksiyonu Şekil 1.32’de gösterilmiştir (Sevimler, 1994).



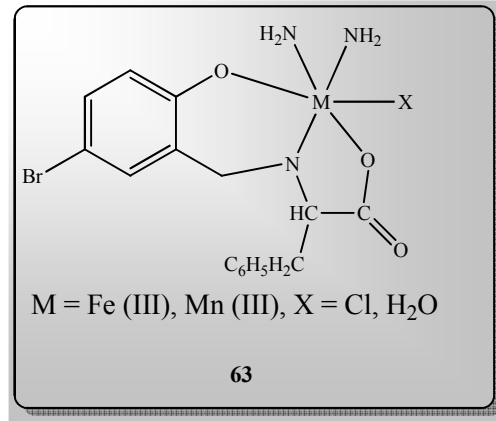
Şekil 1.32 Polimerik aminler ile Mannich bazı reaksiyonu.

### 1.6 Mannich Bazlarının Metal Kompleksleri

Amin türevleri içeren bileşikler metal kompleksleri oluşturmaya yatkındırlar. Bu sebeple amin gurubunun koordinasyon kimyası, çeşitli koordinasyon davranışları ve biyolojik proseslerde rol oynadığından dolayı endüstriyel ve biyolojik olarak (Venkappayya, et al., 1999; Desai, 1993; Gandhi and Kulkarni, 1999; Raman and Ravichandran, 2003; Seigel and Martin, 1982) geniş bir alanda kullanılmaktadırlar.

Amin türevleri içeren bileşikler olan Mannich bazları, metal kompleksleri oluşturmaya yatkındırlar. Mannich bazları biyolojik proseslerde rol oynaması ve çeşitli metallere karşı seçiciliği ve duyarlılığından dolayı son yıllarda kapsamlı olarak araştırılmıştır (Haidne, 1990; Cleare, 1974; Singh and Aggarwal, 1985; Mishra and Srivastavan, 1994; Deshmuck, 1995). Örneğin, endüstrideki yaygın kullanımlarından dolayı kadmiyum ve kurşun en önemli ağır toksik metaller olup zehirlenmelerinin çoğu Cd(II) veya Pb(II) gibi anorganik metal iyonlarını içeren sulu çözeltilerden kaynaklanmaktadır (Spiro and Stigliani, 1996; Lanphear, 1998). Bu nedenle Cd(II) ve Pb(II) temel sulu koordinasyon kimyasının, bu toksik metallerle kuvvetli bir şekilde bağlanabilecek ligantların sentezi açısından önemli bir araştırma konusu olmaktadır.

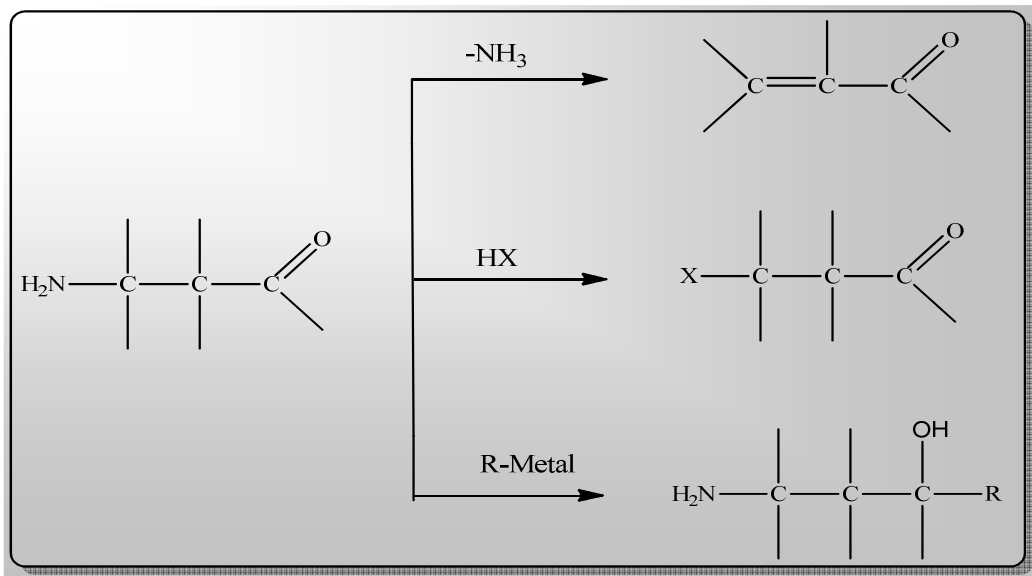
Metal kompleksleriyle yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde farklı alanlarda da kullanıma sahip olduğu görülmektedir. Örneğin, Bhattacharya ve arkadaşları tridentat Mannich bazının Fe(II) ve Mn(II) komplekslerini (63) sentezleyerek bu komplekslerin olefinlerin yükseltgenmesinde iyi birer katalizör olarak davrandıklarını göstermişlerdir (Bhattacharya, et al., 2000).



Şekil 1.33 Tridendat Mannich bazı.

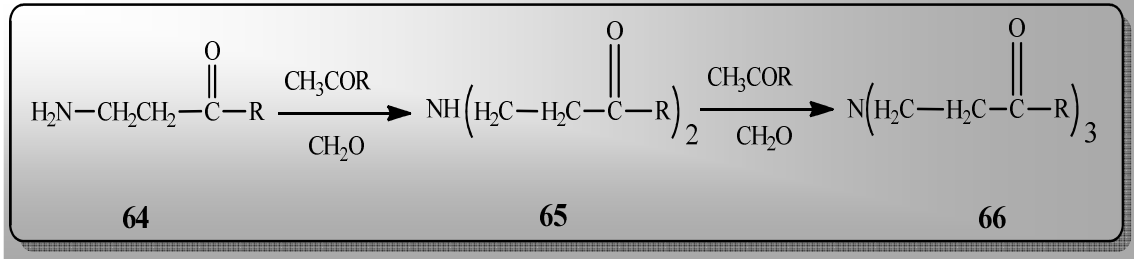
### 1.7 Mannich Bazı İleri Reaksiyonları

Mannich bazları daha ileri reaksiyonlar da verebilirler. Bu ileri reaksiyonlar üç tiptir (Wiley and Sons, 1992).



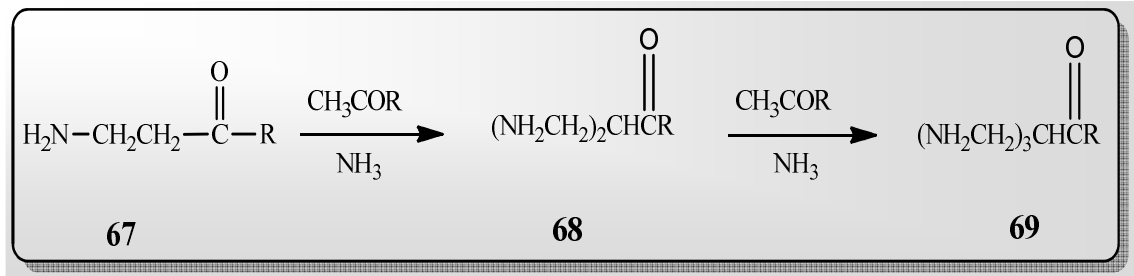
Şekil 1.34 Mannich bazlarının bazı ileri reaksiyonları.

İleri reaksiyonlardan birincisi amino grubu üzerinden olabilir. Amino grubu primer ya da sekonder azot üzerindeki hidrojen sayısına bağlı olarak iki ya da bir aldehit ve etkin hidrojen bileşiği molekülleri ile etkileşebilir (Şekil 1.35).



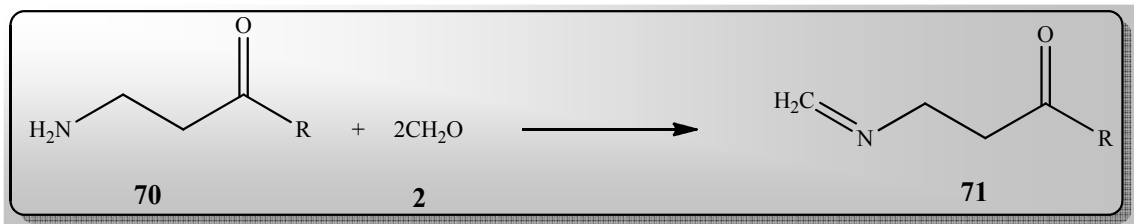
Şekil 1.35 İki hidrojene sahip Mannich bazının ileri reaksiyonu.

İleri reaksiyonlardan ikincisinde ise Mannich bazın, etkin metilen grubu üzerinde meydana gelir. Eğer bazın etkin metilen kısmında bir ya da iki etkin hidrojen atomu daha varsa aldehit ve amin reaksiyona devam eder (Şekil 1.36).



Şekil 1.36 Bir veya birden fazla etkin hidrojen atomuna sahip Mannich bazının reaksiyonu.

Mannich bazının üçüncü tip reaksiyonu aşırı formaldehit (2) bulunduğu zaman ortaya çıkabilir. Formaldehit bazla etkileşerek Schiff bazı verir (71) (Chapuis, et al., 1973).



Şekil 1.37 Aşırı formaldehit varlığında Schiff bazı oluşumu.

## 2. MANNİCH BAZLARI VE TÜREVLERİNİN ENDÜSTRİYEL KULLANIM ALANLARI

Mannich bazları ve türevleri endüstriyel alanlarda kullanım bakımından önemli yere sahiptir. Başta farmakoloji olmak üzere zirai ilaç üretiminde, petrol ürünlerinde, makromoleküllerde, geri dönüşümde, saflaştırmada kullanılmaktadır (Rosa and Rebelo, 2003; Wenzel, et al., 2003).

İlaç ve zirai ilaç kullanım alanları Çizelge 2.1’de, saflaştırma ve geri dönüşüm kullanım alanları Çizelge 2.2’de, makromoleküler, petrol ürünleri ve diğer endüstriyel kullanım alanları Çizelge 2.3’de verilmiştir.

**Çizelge 2.1** Mannich bazının kullanıldığı ilaç ve zirai ilaç alanları.

İLAÇ	ZİRAİ İLAÇ
Fluoksetin	İnsektisitler
Tramadolvetolmetin	Herbisitler
Antiviral	Fungusitler
Antimalarial	Büyüme Düzenleyiciler
Antiproliferatif	
Antifungal	
Antimikrobiyal[	
Antikonvülzan	

**Çizelge 2.2** Mannich bazının kullanıldığı geri dönüşüm ve saflaştırma alanları.

GERİ DÖNÜŞÜM	SAFLAŞTIRMA
Madeni Yağlar	Gaz
Plastik	Su
Kağıt	Çözücü

**Çizelge 2.3** Mannich bazının kullanıldığı makromoleküler, petrol ürünleri ve diğer ürünler.

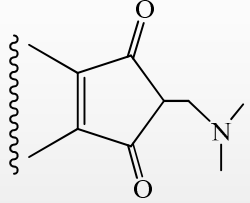
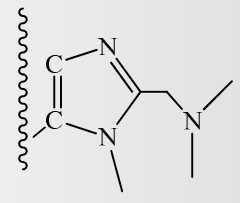
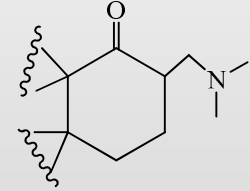
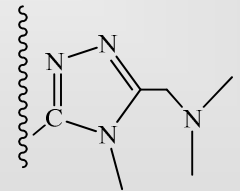
MAKROMOLEKÜLLER	PETROL ÜRÜNLERİ	DİĞER ÜRÜNLER
Deri	Petrol İşleme	Analitik Reaktifler
Kağıt	Filtreleme	Kozmetik
Tekstil	Akışkanlığın Düzenlenmesi	Boya ve Pigmentler
Yapıştırıcı	Parafin Ayrıştırma	Patlayıcılar
Dolgu Malzemesi	Tuzun Giderilmesi	Gıda Endüstrisi
Elastomer	Köpük Önleyici Ajanlar	Mürekkep
Köpükler	Kirlilik Önleyiciler	Boya
Plastikler	Demir Sülfürler	Matbaa



## 2.1 Farmasötik Endüstri ve Böcek İlaç Ürünleri

Mannich bazlarının kimyanın gelişimine temel katkısı şüphesiz, bu yüzyılın başında Carl Mannich'in yaptığı farmasötik çalışmalar olmuştur. Aslında, ticari olarak kullanılması mümkün olabilecek ilaçlar ile ilgili yapılan muazzam ölçüdeki araştırma ve yayınlar bu bileşiğin endüstri ile ilişkisini ortaya koymuştur (Çizelge 2.4).

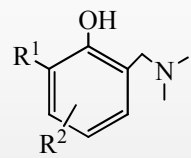
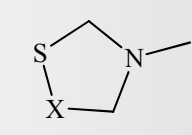
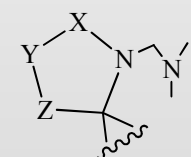
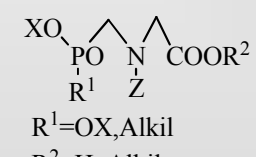
**Çizelge 2.4** Farmasötikal olarak kullanılan C-Mannich Bazları

Farmasötikal Olarak Kullanılan Mannich Bazları			
İşlevsel Yapı	Ticari Adı (Aktivitesi <sup>a</sup> )	İşlevsel Yapı	Ticari Adı (Aktivitesi <sup>a</sup> )
	Oxazidione (aCO)		Clemizole (aHY)
	Malindone (aPS) Pimeclon (RS)		Adinazolom (aD)

Çizelge 2.4'de verilen ve ilaç etken maddesi olarak kullanılan bileşikler Mannich reaksiyonlarından elde edilmişlerdir (Schmidt, et al., 1976; Asherson, et al., 1980).

Fenolik Mannich bazları en yaygın böcek ilaçlarıdır, fakat halkalı ve düz zincirli O-Mannich bazları (Croxall and Melamed, 1995; Kovalenko, et al., 1987) ve fosforik asit Mannich bazları da (Kuwahara and Mutsukado, 1977) önemli ölçüde kullanılmaktadır (Çizelge 2.5).

**Çizelge 2.5** Biyosid aktiviteye sahip Mannich bazları.

Biyosid Aktiviteye Sahip Mannich Bazları			
İşlevsel Yapı	Aktivitesi	İşlevsel Yapı	Aktivitesi
 <p>R<sup>1</sup>=Me, OMe, COOH... R<sup>2</sup>= H, Cl....</p>	İnsektisid ve İnsect Repellant	 <p>X=CH<sub>2</sub>, N(Alkil)-CS</p>	Fungusit ve Virüsitler
 <p>X-Z = C, N, S</p>	Fungusit ve Virüsitler	 <p>R<sup>1</sup>=OX, Alkil R<sup>2</sup>=H, Alkil X=H, PBU<sub>4</sub> Z=H, OH, Alkil</p>	Herbisit ve Plant Growth Regulators

Son zamanda yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere çok bileşenli reaksiyonların önemi giderek artmaktadır (Dondoni and Massi, 2006). Bu açıdan Mannich kondenzasyonu da birçok bileşenli reaksiyon olduğu için önemlidir. Azot atomu içeren ve bir heterosiklik bileşik olan heksahidroprimidinler gibi birçok bileşik Mannich bazı ile sentezlenerek anorganikteki uygulamaları incelenmiştir (Krassig, 1955).

Heterosiklik yapı içeren ve alkoloid grubuna giren bu bileşiklerin biyoaktiviteleri incelendiğinde antikanser, antilemfoma ve antibiyotikler gibi birçok aktivitesi gözlenmiştir (Groszkowski, et al., 1973). Anorganik kimyada yapılan son çalışmalarda ise bu ligantların Rh(I) (Özdemir vd., 2005), Al(III) (Zhao, et al., 1999) ve Fe(II), Ni(II), Zn(II) gibi biyolojik öneme sahip metallere kompleksleştikleri bildirilmiştir (Brefuel, et al., 2005).

Biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin çeşitli geçiş metalleri ile yapmış olduğu kompleksler biyoanorganik kimyanın en önemli araştırma konusunu oluşturmaktadır. Bu alanda geliştirilmiş bazı ligantların geçiş metalleri homojen katalizlerde kullanılmıştır (Chaudhuri, et al., 1998; Chaudhuri, et al., 1999)..

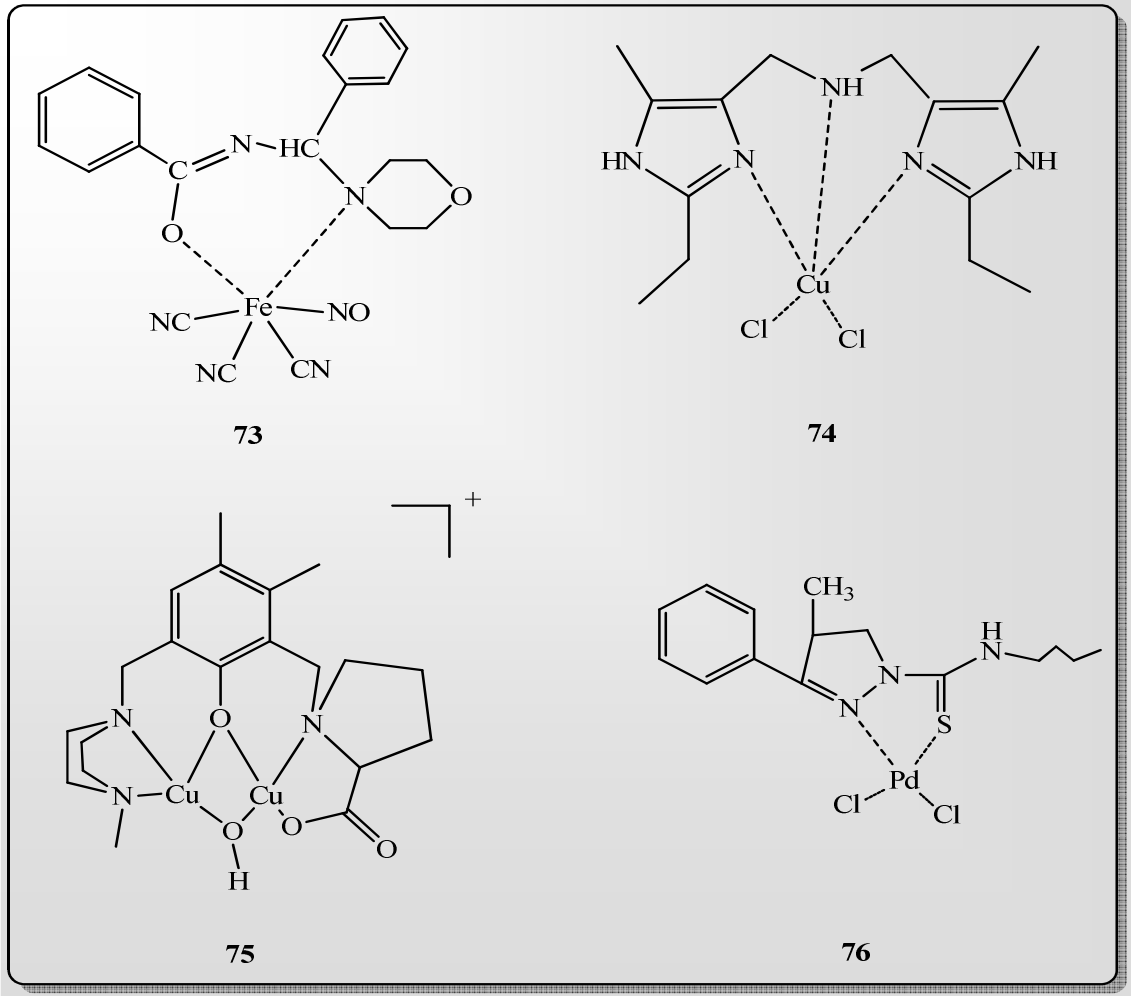
Tyrosin radikalinin keşfiyle beraber oksijen bağımlı enzimatik katalizlerin (Sigel, et al., 1994; Goldberg and Lippard, 1995). Çeşitli metalloprotein içermesinden dolayı koordinasyon kimyasında fenol içeren ligantlarla (Halfen, et al., 1997; Wang and Stack, 1996; Zurita, et al., 1997; Bill, et al., 1999; Halcrow, et al., 1999; Itoh, et al., 1997; Yamato, et al., 2000; Shimazaki, et al., 2000) ilgili araştırmalar halen devam etmektedir.

Tyrosin radikalinin çeşitli analogları olarak fenoksil radikalleri ve fenol içeren ligant sistemleri de potansiyel olarak kullanılmaktadır. Ayrıca fenollerin demirle sentezlenen kompleksleri de, demir-tyrosinat proteinin (Awugh, et al., 1980). Aktif bölgesi gibi dizayn edilerek kullanılmıştır. Diğer taraftan, monometillenmiş fenoller yine demir ile kompleksleştirilmiş ve hemertirin (Borovik, et al., 1990).enzimin aktif bölgesine benzetilmiştir. Benzer şekilde metan monooksijenaz (Murch, et al., 1986) ya da ribonükleitid redüktaz (Niehida, et al., 1991) gibi enzimler içinde dinükleer mangan kompleksleri (Diril, et al., 1989; Gultneh and Farooq, 1989) kullanılmıştır.

Son yıllarda, hemosiyanin ve tyrosinaz'ın aktivitelerine benzemesi amacıyla diaminometillenmiş fenollerden dinükleer bakır kompleksleri de sentezlenmiştir (Oberhausen, et al., 1991; Gelling, et al., 1988; Gelling and Feringa, 1990). Çoğu enzimin yerine kullanılmış ve simetrik dinükleer ligantlardan sentezlenmiş kompleksler, farklı koordinasyon yapılarına sahip olmalarına rağmen ortak olarak iki metal merkezinin bulunduğu görülmüştür.

Bu ligantlar genel olarak iki metal merkezi sebebiyle dinükleer kompleks oluşumuna gitmektedir. Ancak sınırlı sayıda simetrik olmayan dinükleer komplekslerinde çözücü içinde aniden ve kendiliğinden oluştuğu bildirilmiştir (Norman, et al., 1990; Romero, et al., 1986; Fallon, et al., 1991; Yan, et al., 1989).

Yapılan başka bir çalışmada ise Mannich bazları ve bu bazların demir ile yapılmış metal komplekslerinin antikanser aktiviteleri incelenmiş ve komplekslerin ligantlara göre daha iyi aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Alexandrova, et al., 2005).



**Şekil 2.1** Sentezlenmiş çeşitli metal kompleksleri.

## 2.2 Doğal ve Sentetik Makromoleküler Materyallerin Üretimi

Doğal makromoleküllerin üretiminde yardımcı ya da katkı maddesi olarak Mannich bazlarının kullanımı ile ilgili temel maddeler, selülozik ve protik fiberlerin üretimine dayanan deri, kağıt ve tekstil endüstrisidir.

### 2.2.1 Deri

Deri üretim prosesi ile ilgili bazı araştırmalar, kollojenlerle çapraz bir ilişkiye atıf etmektedir. Özellikle, deneyler formaldehit ya da diğer poli-fonksiyonel Mannich bazı başlangıçlarını kullanarak yapılmaktadır. Özellikle deri üretiminde fenolik Mannich bazlarının ajanlar olarak kullanıldığı çalışmalar dikkate değerdir (Sellet, 1972).

### 2.2.2 Makromoleküler materyallerin üretimi

Mannich bazı kullanımına gereksinim duyan makromoleküler sentetik materyallerin endüstriyel kullanım alanlarından bazılarında (yapıştırıcılar, kaplamalar, sabun plastikleri ve reçineler) materyalin yapısal bileşeni olarak Mannich bazını kullanırken, tüm listelenmiş alt dallar önemli bir katkı maddesi olarak (temel olarak antioksidanlar) ya da temel katalizör ve hızlandırıcı olarak kullanımlarını göstermektedir. Ayrıca plastiğin tele yapışması için fotopolimerleşebilen boyalar (Roos, 1981) ve hız ayarlı yapışma arttırıcılar kullanımı gibi özel fonksiyonlar da gösterilmiştir (Schloman, 1986).

### 2.2.3 Kağıt

Lignin (McKauge, 1974) ile muamele sonucu farklı aminometil türevlerinin üretildiği ahşap endüstrisine ilave olarak, selüloz endüstrisi (Mahanta and Rahman, 1986) ve özellikle kâğıt üretim proseslerinde çoğunlukla katkı maddesi olarak ya da yardımcı madde olarak Mannich bazlarından türetilen ürünler kullanılmaktadır. Tutunma, ayırma, filtreleme ve kurutma proseslerinde kullanıldıkları gibi son ürünün kalitesini arttırmak üzere boyutlandırma katkıları ya da güçlendirme katkıları olarak da kullanılmaktadır.

### 2.2.4 Tekstil

Tekstil endüstrisinde hem üretim prosesinde, hem de ürünün kalitesini arttırma amacı ile boyamada Mannich bazları kullanılmaktadır (Guthire, et al., 1964) .

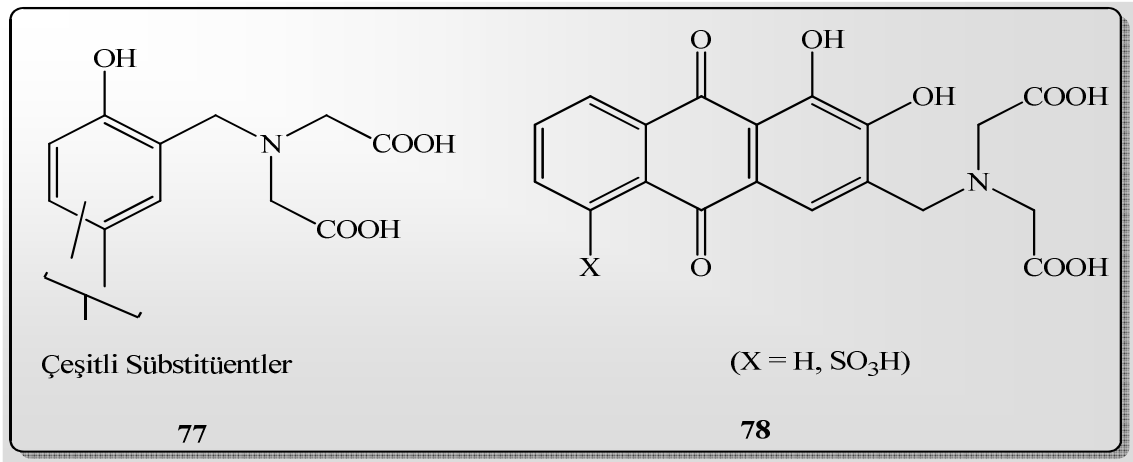
## 2.3 Petrol Ürünleri

Mannich bazları, ham yağ çıkarılmasından son ürünün eldesine kadar, petrol endüstrisinin proseslerinin tamamında yardımcı madde ve katkı maddesi olarak kullanılır. Aslında bunlar, akışkanlığın düzenlenmesinde (Leighton, et al., 1987), parafinden ayrışmada (Oleinikov, 1981) ve tuzun giderilmesinde (Dytyuk and Samakaev, 1980) oleofilizer (yağ seven) olarak kullanılırlar. Mannich bazları köpükleşme önleyici ajanlar ve demulsiferler (faz dengeleyici) olarak kullanıldığı gibi (Mikryukova, et al., 1985) ısı değişimlerinde kirlilik önleyici (Roling and Niu, 1989) olarak da kullanılırlar.

## 2.4 Muhtelif Ürünler

### 2.4.1 Analitik ajanlar

Bazı fenolik Mannich bazlarının komplekslerinin, kolorimetrik ajanlar ve titrasyon indikatörleri üretmek için kullanılabileceği rapor edilmiştir. Alizarin türevleri (Minin and Filipova, 1970) içeren pek çok fenol (78) (Körbl and Pribil, 1957) bu açıdan sentezlenmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Analitik ajan olarak Mannich bazları.

### 2.4.2 Kozmetik

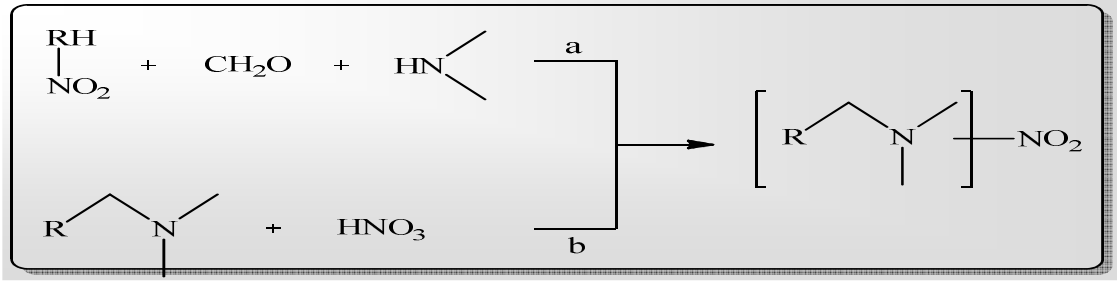
Hijyenik bakım için üretilen deodorantlar ve saç ürünlerinde de fenollerin polimerik Mannich bazları kullanılmıştır (Kalopissis, et al., 1976).

### 2.4.3 Boyalar

Mannich bazları, tekstilde boyama öncesi ve sonrası muamelelerde ve kâğıt boyama ile pigment sentezinde de kullanılmıştır.

### 2.4.4 Patlayıcılar ve Barutlar

Patlayıcı olarak NO<sub>2</sub> grubu içeren Mannich bazları Şekil 2.3'de gösterildiği şekilde nitroalkanların Mannich reaksiyonları ile (a) ya da aminometil türevlerinin nitrasyonu ile (b) sentezlenmiştir (Van Leusen Strating, 1977; Boileau, et al., 1990).



Şekil 2.3 Patlayıcı sektöründe kullanılan Mannich bazı.

#### 2.4.5 Gıda endüstrisi

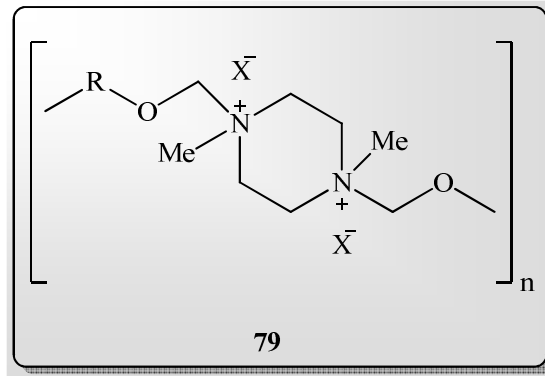
Mannich sentezi gıda endüstrisinde yüzey-aktif ajanlar (Arnos, et al., 1980; Kawaguchi, et al., 1982) ve gallik asitten türetilen antioksidanlar protein seyreltici ve gıda koruyucu olarak sırası ile katkı maddesi olarak da kullanılmıştır. Ayrıca hayvan besinlerinin hazırlanmasında ve aminoasit üretiminde kullanılır (McKinney, et al., 1956).

#### 2.4.6 Mürekkepler

Naftol ve benzotriazolden türetilmiş Mannich bazları seyreltici ve antikorozyon özellikleri nedeni ile intaligo yazıda ve top uçlu tükenmez kalem mürekkeplerinin üretiminde kullanılırlar.

#### 2.4.7 Fotoğrafçılık

Bazı Mannich bazları ve türevleri bu alanda kullanılır. Bu amaçla, piperazinin O-aminometil türevleri (79) fotoğrafik emülsiyonların duyarlılığının artırılmasında kullanılmıştır (Esatınan, 1967).



Şekil 2.4 Fotoğrafik emülsiyonların duyarlılığının artırılmasında kullanılan Mannich bazı örneği.

## **2.5 Saflaştırma ve Geri Dönüşüm**

Endüstriyel atık suların saflaştırılmasında ve geri kazanımı çalışmaları ekonomi ve çevre açısından oldukça önemli olup, bu işlemde etkin şekilde kullanılacak ve itina ile hazırlanmış yardımcı materyallere ihtiyaç vardır. Yine bu alana da özellikle atık suların arıtılmasında ve iyon-değişim reçinelerinin üretiminde Mannich bazları kullanılmaktadır.



### 3. BİYOLOJİK AKTİVİTE VE ENZİM

Enzimler canlı hücreler tarafından sentezlenen ve canlı metabolizmasındaki kimyasal reaksiyonları hızlandıran ve hiçbir yan ürün oluşturmadan %100 ürün verimi sağlayan biyolojik katalizörlerdir. Enzimlerin, üzerinde etkili oldukları ve ürüne dönüştürdükleri bileşiklere “substrat” denir.

Enzimle katalizlenen reaksiyonların çoğu katalizlenmeyen reaksiyonlara göre 10<sup>15</sup> ile 10<sup>20</sup> kat daha hızlıdır. Tipik olarak, her enzim molekülü saniyede 100 ile 1000 substrat molekülünü ürüne çevirme yeteneğine sahiptir. Birim zamanda bir mol enzim tarafından ürüne dönüştürülen substratın mol sayısına “turnover sayısı” denir. Karbonik anhidraz, enzimler arasında en yüksek turnover sayısına sahip olanları arasındadır (600.000 s<sup>-1</sup>) (İnan ve Gül, 2001).

Enzimlerin büyük kısmının etki gösterebilmesi için protein yapılı olmayan bir kofaktöre gereksinimi vardır. Kofaktör, koenzim adı verilen organik bir bileşik veya metal iyonu olabilir. Enzim, kofaktörü ile beraber bulunuyor ise holoenzim, holoenzimin kofaktörsüz protein kısmına apoenzim denir. Kofaktör gerektiren enzimlerde; uygun kofaktör yoksa apoenzimin biyolojik aktivitesi yoktur (İnan ve Gül, 2001). Bazı enzim-kofaktör bağlanmaları kovalent yapıda ve diyalizle uzaklaştırılamayacak kadar sıkıdır. Böyle kofaktörlere “prostatik grup” adı verilir (Harper, 1975). Kofaktör olarak metal iyonu kullanan enzimlere metaloenzim denir. Metal iyonları ya asit-baz katalizi, ya kovalent kataliz yapar, ya da enzimin konformasyonunda değişiklik yaparak substratın bağlanmasını kolaylaştırır (İnan ve Gül, 2001). Enzimlerin hem “in vivo” hem de “in vitro” aktivitelerinin bazı bileşikler tarafından azaltılması hatta yok edilmesi olayına “inhibisyon” adı verilir. Buna sebep olan bileşiklere “inhibitör” denilir. İnhibitörler genellikle küçük molekül kütesine sahip bileşikler veya iyonlardır.

Enzimatik aktivitenin inhibisyonu, biyolojik sistemlerde başlı başına bir kontrol mekanizması oluşturduğundan önemli bir olaydır. Birçok ilaçlar ve zehirli bileşiklerde etkilerini bu yolla gösterir. İnhibitörler hem etki mekanizmalarının, hem de metabolik yolların aydınlatılmasında önemlidir (Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

Bir enzimin katalitik etkisi birçok yollarla değiştirilebilir. Bir protein olan enzim molekülü denatüre edilirse üç boyutlu yapısı bozulur ve bunun sonucu enzimin katalitik etkisi kaybolur. Enzimin aktif bölgesini oluşturan fonksiyonel grupları bloke eden herhangi bir reaksiyon, enzim aktivitesini değiştirir veya yok eder. Bu tip inhibitör enzime katılınca enzimin orijinal aktivitesi tekrar kazanılmayacak bir şekilde değişikliğe uğrar (İnan ve Gül, 2001).

### 3.1 Karbonik Anhidraz (CA) Enzimi

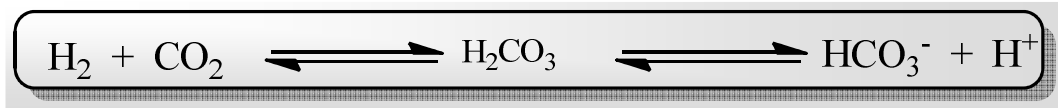
Genel olarak insandaki CA izoenzimlerinin incelenmesi sonucunda ortaya çıkarılmıştır. İnsanda yedi farklı izoenzimin gen yapısı belirlenmiş ve bu izoenzimlerin hayati fonksiyonlarının doku ve organlara göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu dokular arasında ; akciğer, böbrek, gastrik mukoza, göz lensi, tükürük bezleri, kaslar, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve endometrium dokular başta gelmektedir ve bunların çoğundan CA enzimi karakterize edilmiş ve fonksiyonları belirlenmeye çalışılmıştır (Hewett and Emmett, 2000).

Göz lensi, kornea ve silyer apitelyumda ise, HCA-II ve HCA-IV izoenzimleri bol miktarda bulunmaktadır. Bu dokuda bulunan HCA-II izoenziminin önemi, glokom hastalığı tedavisi için yapılan araştırmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır. Glokom hastalığı, anormal derecede yüksek göz içi basıncından ileri gelmekte (IOP) ve dönüşümsüz körlüğe sebep olmaktadır. IOP' nin tek kontrol noktası göz içi sıvısıdır. Bu sıvının salgılanmasında, karbonik anhidraz enziminin uyarıcı etkisi vardır. Bu enzimin inhibisyonu ile, silyer epitelinin salgı aktivitesi %25-30 oranında azalmaktadır (Renzi, et al., 2000).

Karbonik anhidrazın bilinen on altı izoenziminden üçü olan CA I, CA II ve CA III kristallendirilmiş ve yapıları hakkında detaylı bilgiler elde edilmiştir. Üç izoenzimde stoplazmada çözülmüş halde bulunur. Her bir enzim molekülün aktif bölgesi, yaklaşık tetrahedral geometriye sahip, üç histidin imidazol halkası ve bir su molekülü ile koordine olmuş  $Zn^{+2}$  iyonun kataliz olayındaki fonksiyonu vazgeçilmez olup, uzaklaştırılmasıyla elde edilen apo-CA' lar tam manasıyla aktiveden yoksundurlar (Armstrong, et al., 1966).

### 3.2 Karbonik Anhidraz Aktivitesi

Enzimin aktivitesi;  $CO_2$ 'in hidratasyonu, bikarbonatın dehidratasyonu ve bazı esterlerin hidrolizi gibi özelliklerinden yararlanılarak belirlenir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1  $CO_2$ 'in hidratasyonu ve bikarbonatın dehidratasyonu.

Reaksiyonda görüldüğü gibi, ortama göre  $CO_2$  gazı çıkmakta veya harcanmaktadır. Aynı zaman da  $H^+$  konsantrasyonu artmakta veya azalmaktadır. Açığa çıkan veya azalan  $CO_2$  gazı, kantitatif olarak manometrik metodun reaksiyon pH'sının değişken olması,  $CO_2$ 'in suda sınırlı çözünmesi ve uzun zaman alması gibi dezavantajları vardır (Maren and Conroy, 1993).

Enzimin saflaştırma basamağında uygulanan yöntemde; CO hidratasyonunda pH'ın 8,2'den 6,3'e düşmesi için geçen süre, pH-stat metodu kullanılarak bulunmaktadır (Briganti, et al., 1996).

Enzimin esteraz aktivitesi ise, p-nitro fenil asetatın hidrolizi ile açığa çıkan p-nitro fenol miktarının 348 nm'de spektrofotometrik ölçümü ile tayin edilmektedir (Landolfi et al, 1998; Briganti et al, 1996).

Büyükkıdan ve arkadaşları, 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol, 2-((dietilamino)metil)-4,5-dimetilfenol, 2-((etil(2-(etilamino)etil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol, 4,5-dimetil-2-(morfolinmetil)fenol, 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol, 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiklerinin karbonik anhidraz (CA1 ve CA2) enzim aktivitelerini incelemişler ve sentezlenen bileşiklerinin enzimi inhibe etmediğini fakat aktive ettiğini gözlemişlerdir (Büyükkıdan vd., 2012).

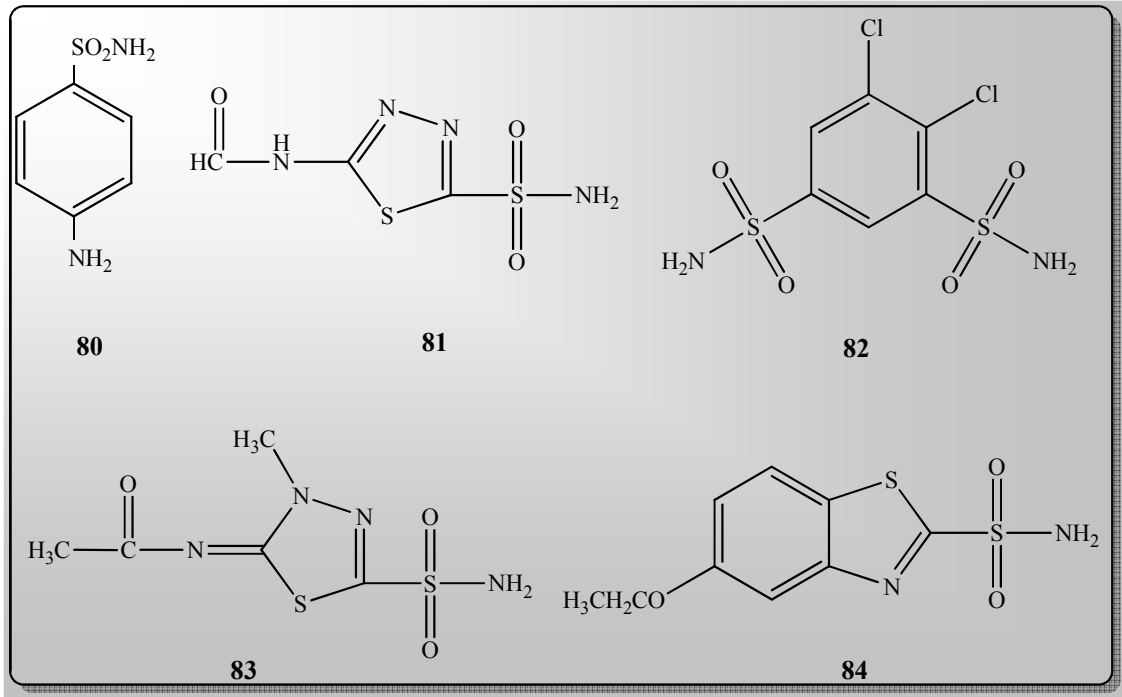
### 3.3 Göz Bozuklukları ve Glokom

Glokom hastalığının gelişmesinde büyük bir risk faktörü olan yüksek göz içi basıncının oluşmasını engelleyen göz içi basıncının düşürülmesi yöntemi, glokom hastalığı tedavisinde önemli bir yer almaktadır ve hastalığın fazla ilerlememiş durumları için uygulanabilen geçerli bir metottur (Kass, et al., 2002; Lichter, et al., 2001; Heijl, et al., 2002; Leske, et al., 2003). Glokom tedavisinin temel amacı optik sinir başı hasarını ve buna bağlı gelişen görme alanı kayıplarını önlemektir. Optik sinir hasarının gelişiminde göz içi basıncının artışının yanı sıra diğer bir çok faktörün rolü olmasına rağmen uygulanan tedavi yöntemlerinin büyük bir bölümü göz içi basıncını düşürmeye yöneliktir (Ritch, et al., 1996; James, 1993). Glokomda diğer risk faktörleri; yaş, soy, diyabet, sistemik hipertansiyon, çeşitli miyop hastalıkları ve kalıtım yolu ile aktarılması sıralanabilir.

Göz içi basıncının kontrolünde çok önemli rolü olan karbonik anhidrazın inhibisyonu yolu ile glokomlu hastaların göz içi basıncı düşürülmektedir (Flammer, et al., 2002). Bu yüzden karbonik anhidraz inhibitörleri yüksek IOP'yi düşürmek için yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Çünkü göz içi sıvısının salgılanması silyer epitelyumda bulunan bir izoenzim olan CA-II tarafından  $\text{HCO}_3^-$ 'ın üretimine bağlıdır (Rassam, et al., 1993).

Karbonik anhidrazın güçlü inhibitörleri olan sülfonamidleri 1940 yılında Mann ve Keilin sentezlemiştir. Glokom tedavisinde kullanılan sistemik bileşikler 4 çeşittir. Bu bileşikler asetozolamid, metazolamid, etokzolamid ve diklorfenamid bileşikleridir. Bu bileşikler etkilerini,

silyer epitelyum enzimlerini (HCA II ve HCA IV) inhibe ederek göz içi basıncının düşürülmesiyle gösterirler (Maren, 1967; Supuran and Scozzafava, 2000).



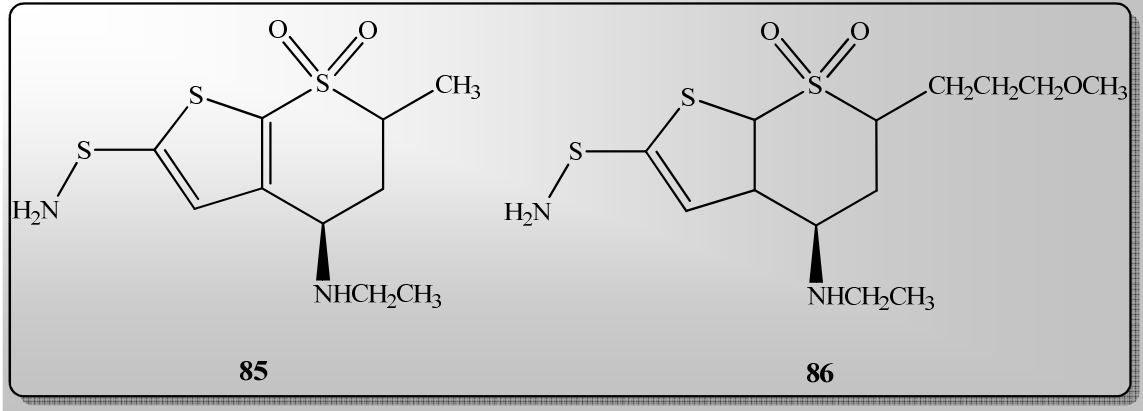
**Şekil 3.2** Glukom tedavisinde kullanılan bileşiklerin şekilleri.

Sistemik CA inhibitörleri sülfonamid türevleridir. Asetazolamid ve metazolamid glukom tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır (Taşkesen, 2002). Metazolamid bileşiğinin etkisi diğer karbonik anhidraz inhibitörlerinden daha düşük ancak daha iyi tolere edilmektedir.

(80) ve (81) bileşikleri; mide, akciğer, böbrekler ve kandaki CA izoenzimlerini (CA I, CA II, CA IV, CA V ve CA VI), gözdeki CA izoenzimlerinden daha çok inhibe etmektedir. Bu da ve (81) bileşiklerinin topikal olarak göze uygulanması gerektiğini ortaya koymuştur. Fakat (80) ve (81) bileşikleri gibi klinikte kullanılan ilaçların hiçbiri, suda çözünürlük problemlerinden dolayı etkili konsantrasyonları sağlamadığından henüz damla haline getirilmemiş ve ağızdan alınmaktadır.

Bu yüzden yüksek IOP'yi düşürürken, CA izoenzimlerinin inhibe olmaması için, göze lokal uygulanabilecek ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur (Maren and Jankowska, 1985). Bu sebepten dolayı ilk kez ilaç olarak kullanılmak üzere dorzolamid (83) bileşiği sentezlenmiş ve 1995'te kliniklerde kullanılmıştır (Sugrue, 1996). İkinci olarak da, yapı olarak dorzolamide benzeyen brinzolamid (84) bileşiği sentezlenmiş ve 1999' da kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır. Bu iki

ilaç, daha önceden ilaç olarak kullanılan bileşiklerle karşılaştırıldığında; daha az yan etkisi olmakla birlikte, lokal olarak uygulanması sebebiyle gözde yalnızca istenilen CA izoenzimlerini inhibe etmektedir.



Şekil 3.3 Bazı izoenzimler.

CA izoenzimlerinin, aromatik ve heterosiklik sülfonamidlerinin yanı sıra inorganik metal kompleks anyonlar tarafından birçok önemli fizyolojik ve fizyo-patolojik fonksiyonları inhibe edilir. Ana sülfonamide kıyasla metal kompleksli sülfonamidler 10-100 kat daha güçlü inhibitörlerdir. Çinko (Zn) veya bakır (Cu) metali ile oluşturulan sülfonamid komplekslerinin, çok iyi IOP düşürücü oldukları görüldüğünden glokom hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlarda kullanılmışlardır (Supuran, 1992).

### 3.4 Glokom Hastalığı

Glokom hastalığı, yüksek göz içi basıncıyla ortaya çıkarak, dönüşümsüz körlüğe sebep olmaktadır. Hastalığın en belirgin risk faktörü göz içi basıncının yükselmesidir. Diğer risk faktörü miyopi, diyabet, yetersiz kan dolaşımı, yaş, yüksek göz tansiyonu, sistemik hipertansiyon ve kalıtım yolu ile aktarılması sıralanabilir. Fakat göz içi basıncı 22 mm Hg'dan daha düşük hastaların %20'sinde de glokom hastalığı rastlanmaktadır.

Göz içi basıncının kontrolünde çok önemli rolü olan karbonik anhidrazın inhibisyon yolu ile glokomlu hastaların göz içi basıncı düşürülmektedir. Karbonik anhidrazın güçlü inhibitörleri olan sülfonamidleri 1940 yılında Mann ve Keilin sentezlemiştir.

Glokom tedavisinde uzun zamandan beri 4 çeşit sistemik bileşikler kullanılmaktadır. Bu bileşikler asetozolamid, metazolamid, etokzolamid ve diklorfenamid bileşikleridir (Webster, 1989; Alexopoulos, et al., 1996).

Göz damlası olarak kullanılan suda çözülen sulfonami CA'ların geliştirilmesi 1990'lı yıllarda başladı ve 1995 yılında bu tür ilk farmakolojik etmen olan dorzolamid Trusopt markasıyla piyasaya çıktı. Yapısal olarak benzer başka bir bileşen olan brinzolamid glokomanın topikal tedavisi için onaylanmıştır.

Dorzolamid ve brinzolamide suda çözülen CA inhibitörleridir ve korneaya nüfuz etmek için yağda yeterince çözülebilirler ve sırasıyla hidroklorik asit tuzu (5.5 pH değerinde) ya da serbest baz topikal olarak uygulanabilirler. Bu iki ilaç IOP'nin azaltılmasında etkilidir ve sistematik olarak kullanılan ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az yan etki gösterirler. Dorzolamid göz damlası solüsyonlarının asidik pH düzeyinden kaynaklanan gözün batması, yanması, kızarması, bulanık görmek ve kaşıntı gibi gözlemlenmiş yan etkilere sahiptirler. Dolayısıyla doğal antiglokom ilaçların bulunması büyük önem kazanmıştır.

Glokom hastalığının gelişmesinde büyük bir risk faktörü olan yüksek göz içi basıncının oluşmasını engelleyen göz içi basıncının düşürülmesi yöntemi, glokom hastalığı tedavisinde önemli bir yer almaktadır ve hastalığın fazla ilerlememiş durumları için uygulanabilen geçerli bir metottur (Kass, et al., 2002; Lichter, et al., 2001; Heijl, et al., 2002; Leske, et al., 2003). Glokom tedavisinin temel amacı optik sinir başı hasarını ve buna bağlı gelişen görme alanı kayıplarını önlemektir. Optik sinir hasarının gelişiminde göz içi basıncının artışının yanı sıra diğer bir çok faktörün rolü olmasına rağmen uygulanan tedavi yöntemlerinin büyük bir bölümü göz içi basıncını düşürmeye yöneliktir (Ritch, et al., 1996; James, 1993).

Glokomda diğer risk faktörleri; yaş, soy, diyabet, sistemik hipertansiyon, çeşitli miyop hastalıkları ve kalıtım yolu ile aktarılması sıralanabilir.

Göz içi basıncının kontrolünde çok önemli rolü olan karbonik anhidrazın inhibisyonu yolu ile glokomlu hastaların göz içi basıncı düşürülmektedir (Flammer, et al., 2002). Bu yüzden karbonik anhidraz inhibitörleri yüksek IOP'yi düşürmek için yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Çünkü göz içi sıvısının salgılanması silyer epitelyumda bulunan bir izoenzim olan CA-II tarafından  $\text{HCO}_3^-$ 'in üretimine bağlıdır (Rassam, et al., 1993).

#### 4. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmada;  $\beta$ - naftol ve 3,4-dimetilfenol ile birlikte, 2-floroanilin, 2,3-dimetilamin, dibenzilamin ve formaldehit kullanılarak kısa süreli, etkili, yüksek verimli, çözücüsüz ortamda ısıtma yöntemine göre daha avantajlı mikrodalga yöntemi ile Mannich bazları sentezlendi. Sentezlenen Mannich bazlarının yapıları IR spektroskopisi,  $^1\text{H}$  nükleer manyetik rezonans spektroskopisi,  $^{13}\text{C}$  nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, elementel analiz gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Biyolojik aktivite açısından glokom enzim aktivitesini incelendi.

## 5. MATERYAL VE YÖNTEM

### 5.1 Kullanılan Malzemeler

- Isıtma işlemi için; su banyosu
- Soğutma işlemi için; buz banyosu, tuz banyosu
- Cam malzemeler; çeşitli boyutlarda erlen, balon, beher, saat camı, mezür, baget, deney tüpü, huni ve pipet

### 5.2 Kullanılan Kimyasallar

**Çözücüler;** etil alkol, metil alkol, aseton, dimetilsülfoksit, asetik asit, heksan, karbontetraklorür, etil asetat

**Tepkenler;**  $\beta$ -naftol, 2,3-dimetilfenol, 2,3-dimetilanilin, 2-floroanilin, dibenzilamin ve formaldehit.

### 5.3 Kullanılan Cihazlar

- Bruker Avance DPX-300 MHz ( $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$ )
- Bruker Optics Vertex 70 (FT-IR Spektrometresi)
- Gallenkamp (Erime Noktası Tayin Cihazı)
- Bibby RE 110 (Rotary Evaporatör)
- UVP Mi neralight UVGL-58 marka UV Lambası (254-366 nm)
- Mido/2/AL 0-250 oC (Etüv)
- Millipore (Vakum Pombası)
- Mikrodalga (Plazmatronika)
- Chiltern Hotplate Manyetik Stirrer HS 31 (Manyetik Isıtıcı)
- LECO CHNS 932 (Elemental analiz)
- DC Alufolien Kieselgel 60 F 254 Merck (ITK Levhası)

### 5.4 Saflaştırma

#### 5.4.1 $\beta$ -Naftolün saflaştırılması

$\beta$ -Naftol, etil alkolde çözülüp aktif kömür ilave edildikten sonra bir süre karıştırılır. Daha sonra sıcak süzme yapılır ve ardından sıcak su banyosunda karıştırılıp üzerine soğuk heksan ilave edilir. Kristallenme gözlenir. Böylece saf  $\beta$ -Naftol elde edilmiş olur.



#### **5.4.2 3,4-Dimetilfenolün Saflaştırılması**

3,4-Dimetilfenol, etil alkolde çözülüp aktif kömür ilave edildikten sonra bir süre karıştırılır. Daha sonra sıcak süzme yapılır ve ardından sıcak su banyosunda karıştırılıp üzerine soğuk hekzan ilave edilir. Kristallenme gözlenir. Böylece saf 3,4-dimetilfenol elde edilmiş olur.

#### **5.4.3 Metil alkolün saflaştırılması**

Metil alkol, CaO ile birlikte geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra destile edilir. Çok saf metil alkol elde etmek için geri soğutucu takılır, bir balona, 5 g Mg, 0,5 gram I<sub>2</sub> ve 70 cm<sup>3</sup> CaO üzerinde destillenmiş 900 cm<sup>3</sup> metil alkol konulur. İyodun rengi gidene kadar kaynatılır. Atmosfer basıncında destile edilir.

#### **5.4.4 Etil alkolün saflaştırılması**

4 gram magnezyum metali, 1 gram iyot, 50 ml etil alkol 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Üzerine 50 ml etil alkol daha ilave edildi ve iyodun rengi gidene kadar karıştırıcı yardımıyla kaynatıldı. Sonra üzerine 900 ml etil alkol ilave edildi. Bu ilaveden sonra üç gün ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra geri soğutucu altında destile edildi (Saflaştırma kullanılan etil alkol CaCl<sub>2</sub> ilave edilmiştir).

#### **5.4.5 Hekzanın saflaştırılması**

Hekzan, bir gece CaCl<sub>2</sub> içerisinde bekletilir. Süzülür ve destile edilir. Bu işlemlerden sonra Na metali ilave edilir ve CaCl<sub>2</sub> tüpü vasıtasıyla bir kaptan toplanır.

#### **5.4.6 Kloroform saflaştırılması**

250 ml kloroform ayırma hunisine koyulur. Önce 10 ml HCl ile ekstrakte edilir ve su ile yıkanır. Sonra 1 g NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edilir ve su ile yıkanır. Daha sonra CaCl<sub>2</sub> ilave edilir. Bir gün bekletilir ve daha sonra destillenir.

### **5.5 Yöntem**

Gerçekleştirilen bu tez çalışmasında ısıtma yöntemine göre daha üstün olan (kısa süreli, etkili, yüksek verimli ve çözücüsüz ortamda) mikrodalga yöntemi ile Mannich bazları sentezlenmiştir.

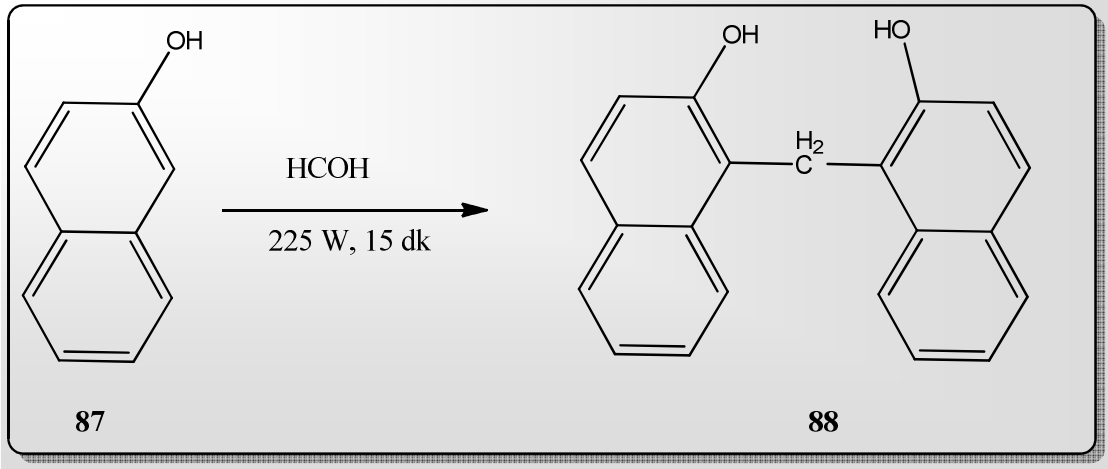
## 6. MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ

### 6.1 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol)

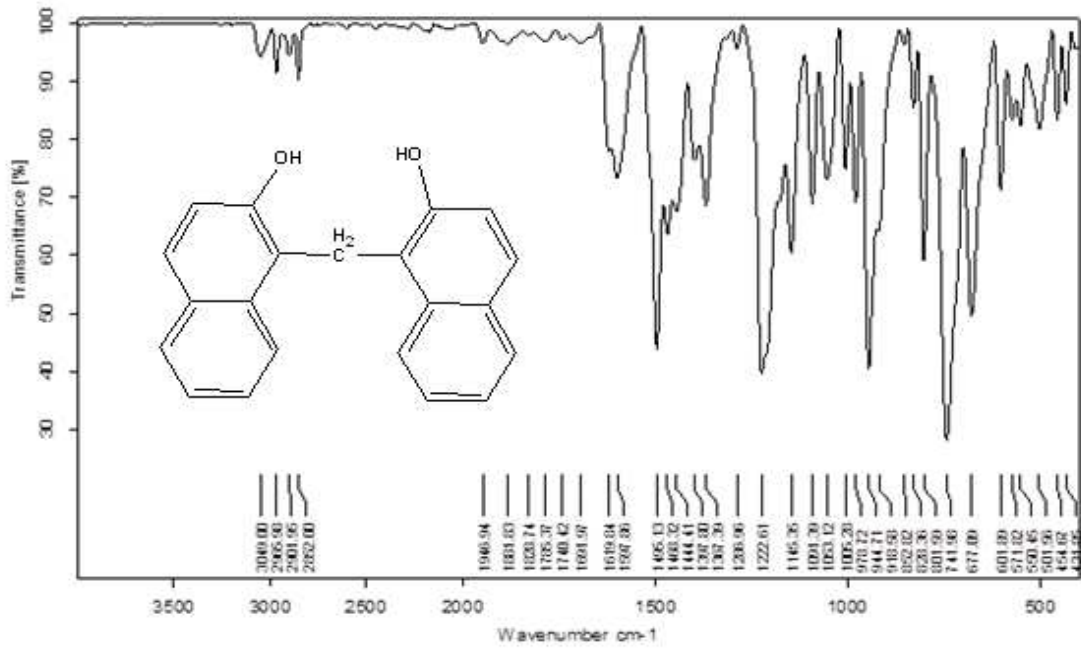
2-Floroanilin (7 mmol) üzerine damla damla formaldehit (%37'lik, 7 mmol) ilave edilerek iminyum iyonu oluşturuldu. Oluşan iminyum üzerine  $\beta$ -naftol (3,5 mmol) ilave edilerek mikrodalgada reaksiyonunun gerçekleşmesi için ışına maruz bırakıldı. ITK (%75, %25; hekzan, EtAc) kontrolü yapılarak başlangıç bileşiklerinin kalmadığı anlaşıldığında reaksiyon sonlandırıldı. Etanol ve hekzan karışımında çözdürüldükten sonra kristalleşmesi için bekletildi. IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  gibi spektroskopik yöntemlerle yapının 1.1'-metilenbis(naftalin-2-ol) olduğu anlaşıldı.

**Çizelge 6.1** 1.1'-metilenbis (naftalin-2-ol) bileşiğine ait deneysel veriler.

Erime Noktası	136 °C
Verim	%60
Kritallendirilen Çözücü	Etanol
Süre	15 dk
Mikrodalga gücü	225 W



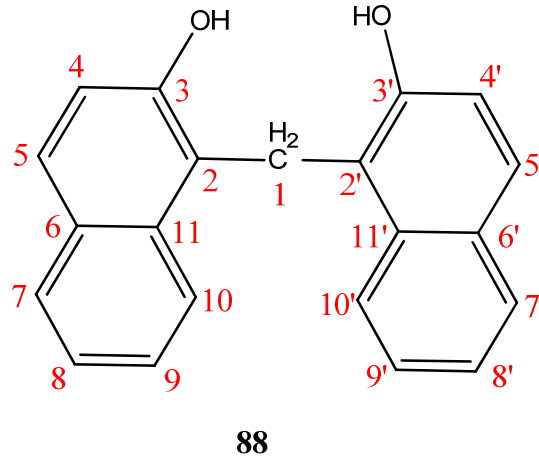
Şekil 6.1 1,1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin elde edilmiş reaksiyonu.



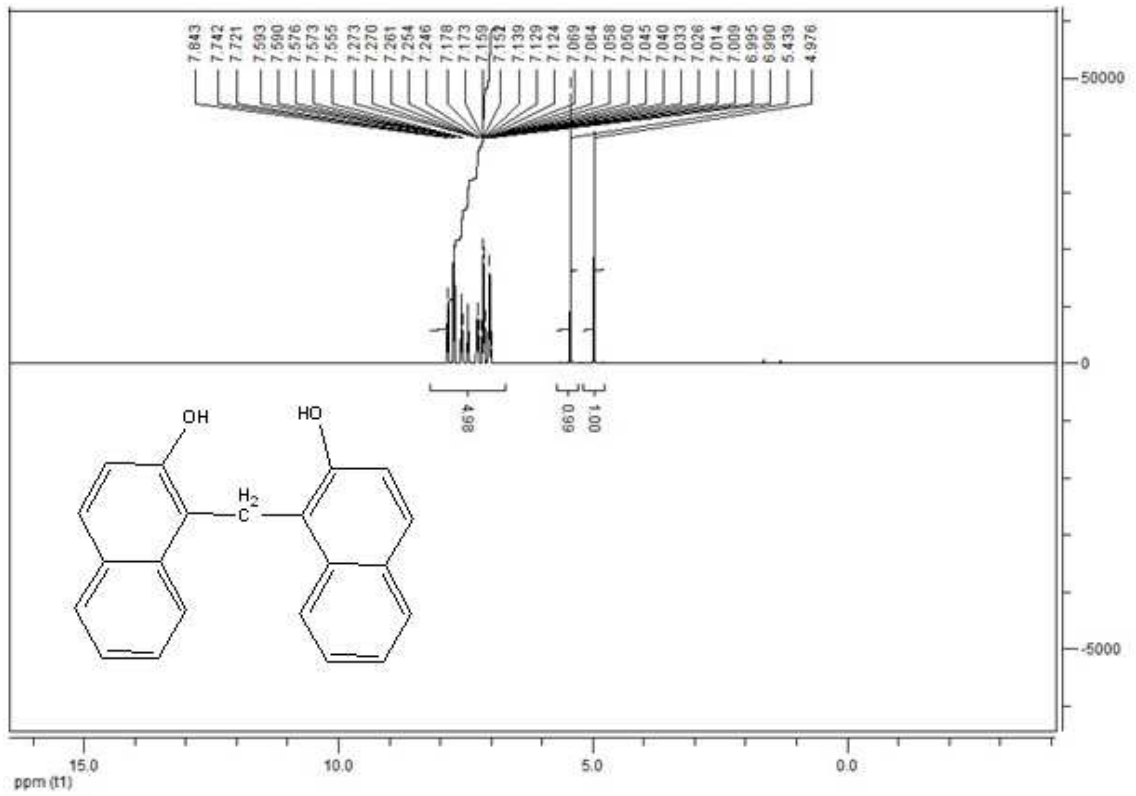
Şekil 6.2 1,1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin IR grafiği.

Bileşiğin IR spektrumunda;

- 700 cm<sup>-1</sup> de disüstitüe aromatik protonları
- 1500-1600 cm<sup>-1</sup> de aromatik -CH protonları
- 2800 cm<sup>-1</sup> de -CH<sub>2</sub> piki
- 2950 cm<sup>-1</sup> de -OH piki

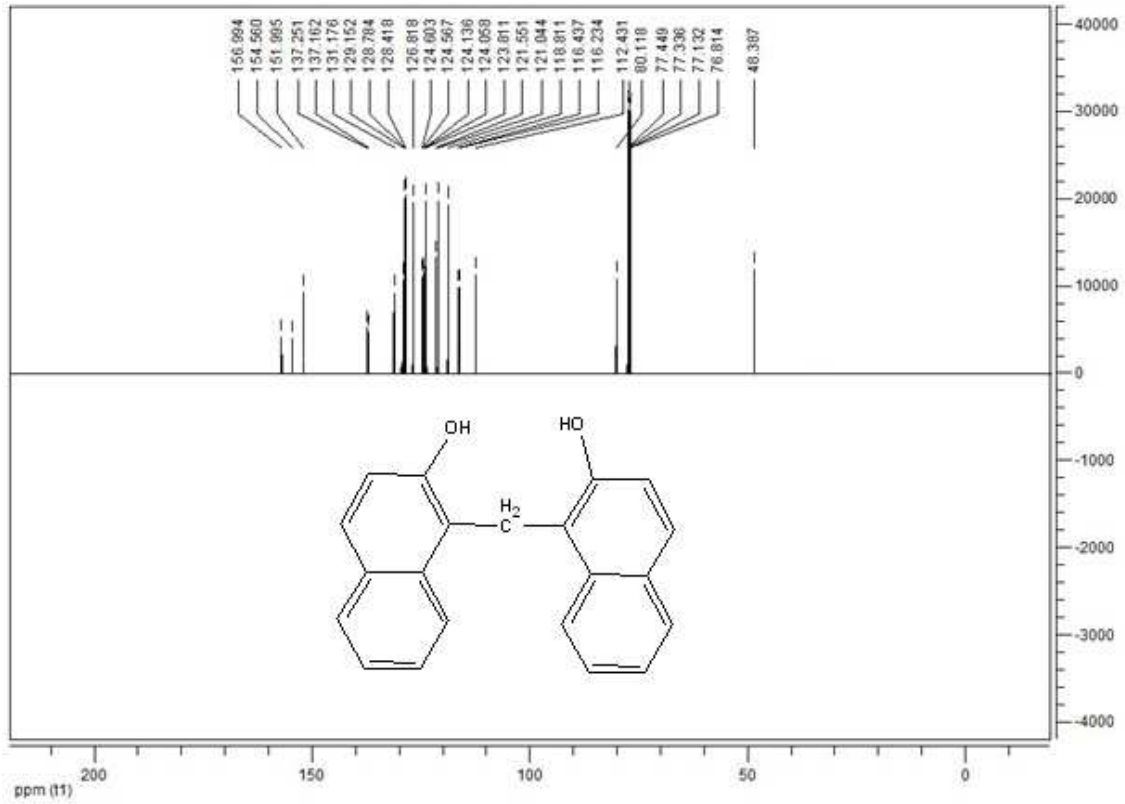


Şekil 6.3 1,1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin yapısı.



Bileşğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda;

- $\delta = 4,967$  ppm' de (H1) metilen protonları (2H,s)
- $\delta = 5,310$  ppm' de (H3-H3<sup>1</sup>) OH protonu (1H,s)
- $\delta = 7,010$  ppm' de (H4-H4<sup>1</sup>) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,120$  ppm' de (H8-H8<sup>1</sup>) aromatik protonu (1H,t)
- $\delta = 7,212$  ppm' de (H9-H9<sup>1</sup>) aromatik protonu (1H,t)
- $\delta = 7,418$  ppm' de (H5- H5<sup>1</sup>) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,480$  ppm' de (H7-H7<sup>1</sup>) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,520$  ppm' de (H10- H10<sup>1</sup>) aromatik protonu (1H,d)



Şekil 6.5 1,1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  grafiği.

Bileşğin  $^{13}\text{C}$ - NMR spektrumunda;

- $\delta = 48,380$  ppm' de (C1) metilen piki
- $\delta = 118,810$  ppm' de (C4-C4<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 120,406$  ppm' de (C2-C2<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 123,817$  ppm' de (C8-C8<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 124,050$  ppm' de (C10-C10<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 126,810$  ppm' de (C9-C9<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 128,760$  ppm' de (C5-C5<sup>1</sup>-C7-C7<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 129,150$  ppm' de (C6-C6<sup>1</sup>) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 137,160$  ppm' de (C11-C11<sup>1</sup>) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 151,990$  ppm' de (C3-C3<sup>1</sup>) ipso karbonuna bağlı C piki

Bileşğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda; 4,967 ppm'de iki H'lık pikin  $-\text{CH}_2$  protonlarından, 7,010 ppm'de iki H'lık pikin aromatik halkaya bağlı simetrik  $-\text{CH}$  protonlarından, 7,120 ppm'de iki H'lık pikin aromatik halkaya bağlı simetrik  $-\text{CH}$  protonlarından, 7,212 ppm'de iki H'lık pikin aromatik halkaya bağlı simetrik  $-\text{CH}$  protonlarından, 7,418 ppm'de iki H'lık pikin aromatik halkaya bağlı simetrik  $-\text{CH}$  protonlarından, 7,480 ppm'de iki H'lık pikin aromatik halkaya bağlı simetrik  $-\text{CH}$  protonlarından, 7,520 ppm'de iki H'lık pikin aromatik halkaya bağlı simetrik  $-\text{CH}$  protonlarından kaynaklandığı görülmektedir. 4,967 ppm'de gözlenen iki protonluk tekli pik Mannich reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Bileşğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda; 48,380 ppm'de gelen pikin  $-\text{CH}_2$  karbonundan, 118,810, 120,406, 123,817, 124,050, 126,810 ve 128,760 ppm'de gelen pikin aromatik halkaya bağlı simetrik  $-\text{CH}$  karbonundan, 129,150 ve 137,160 ppm'de gelen pikin aromatik halkaya bağlı simetrik ipso karbondan, 151,990 ppm'de gelen pikin aromatik halkada  $-\text{OH}$ 'a bağlı simetrik ipso karbondan kaynaklanmaktadır.

**Çizelge 6.2** 1.1'-Metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ - ve  $^1\text{H}$ -NMR çizelgesi.

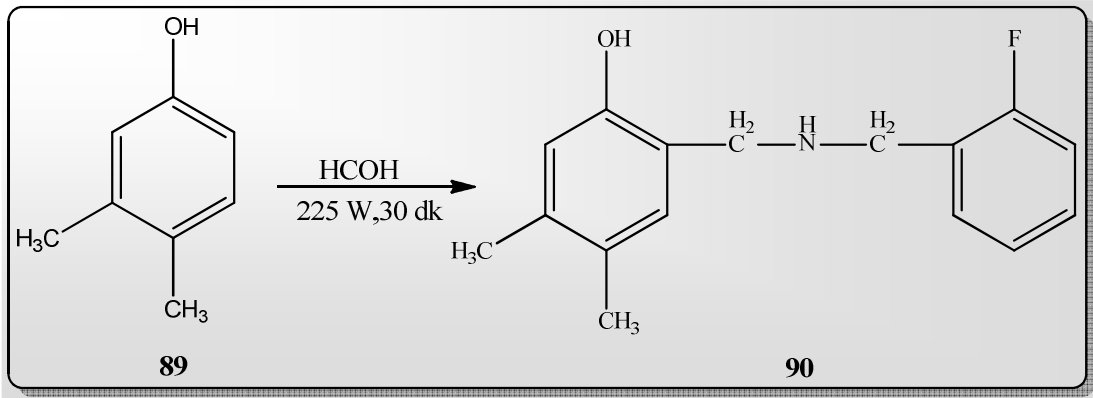
Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)	Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)
H1	4,967	C1	48,380
H4-H4 <sup>1</sup>	7,010	C4-C4 <sup>1</sup>	118,810
H8-H8 <sup>1</sup>	7,120	C2-C2 <sup>1</sup>	120,406
H9-H9 <sup>1</sup>	7,212	C8-C8 <sup>1</sup>	123,817
H5-H5 <sup>1</sup>	7,418	C10-C10 <sup>1</sup>	124,050
H7-H7 <sup>1</sup>	7,480	C9-C9 <sup>1</sup>	126,810
H10-H10 <sup>1</sup>	7,520	C5-C5 <sup>1</sup> -C7-C7 <sup>1</sup>	128,760
		C6-C6 <sup>1</sup>	129,150
		C11-C11 <sup>1</sup>	137,160
		C3-C3 <sup>1</sup>	151,990

### 6.2 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol

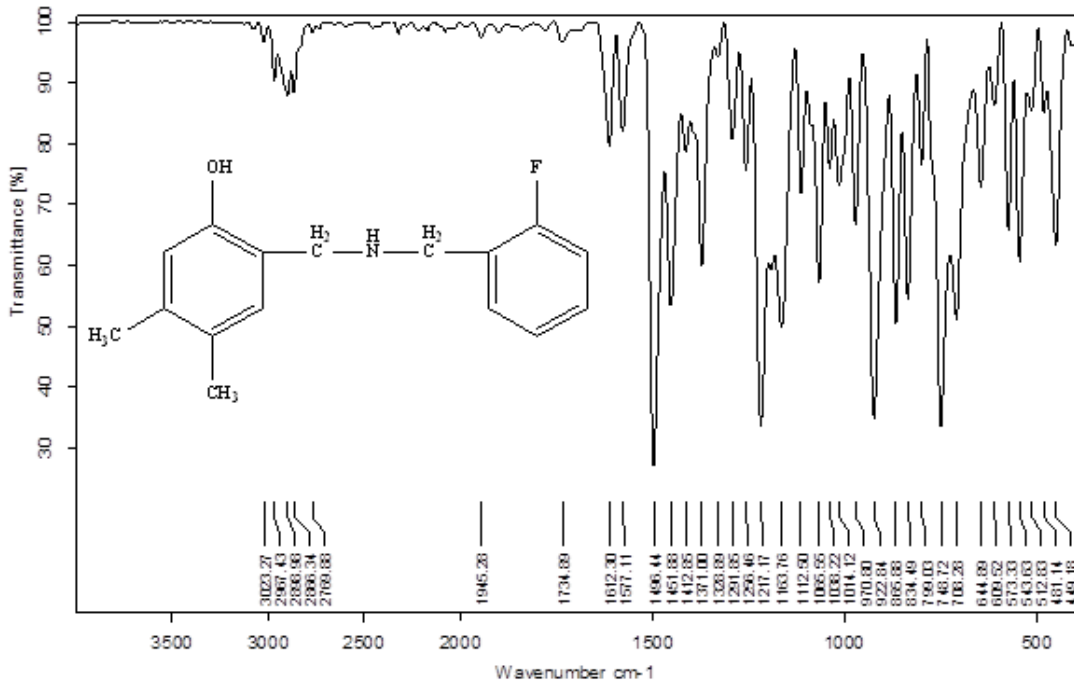
2-Florobenzilamin (7 mmol) üzerine damla damla formaldehit (%37'lik, 7 mmol) ilave edilerek iminyum iyonu oluşturuldu. Oluşan iminyum üzerine 3,4-dimetilfenol (3,5 mmol) ilave edilerek mikrodalgada reaksiyonunun gerçekleşmesi için ışığa maruz bırakıldı. İTK (%75, %25; hekzan, EtAc) kontrolü yapılarak başlangıç bileşiklerinin kalmadığı anlaşıldığında reaksiyon sonlandırıldı. Etanol ve hekzan karışımında çözdürüldükten sonra kristalleşmesi için bekletildi. IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR gibi spektroskopik yöntemlerle yapının 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol olduğu anlaşıldı.

**Çizelge 6.3** 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğine ait deneysel veriler.

Erime Noktası	142 °C
Verim	%70
Kritallendirilen Çözücü	Etanol
Süre	45 dk
Mikrodalga gücü	225 W



Şekil 6.6. 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin elde edilişi reaksiyonu.

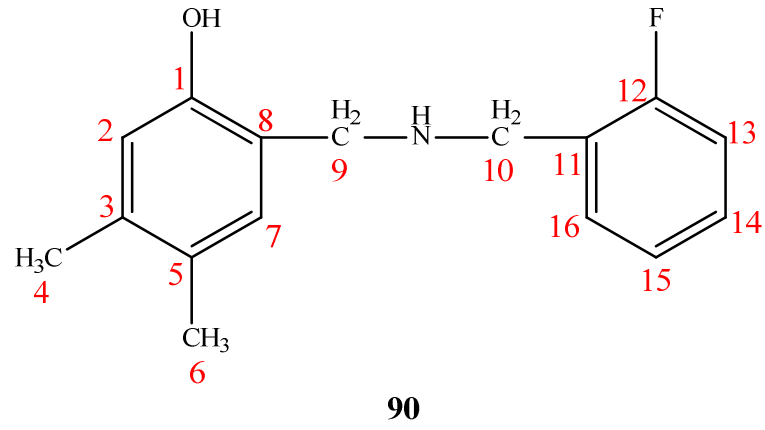


Şekil 6.7 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin IR grafiği.

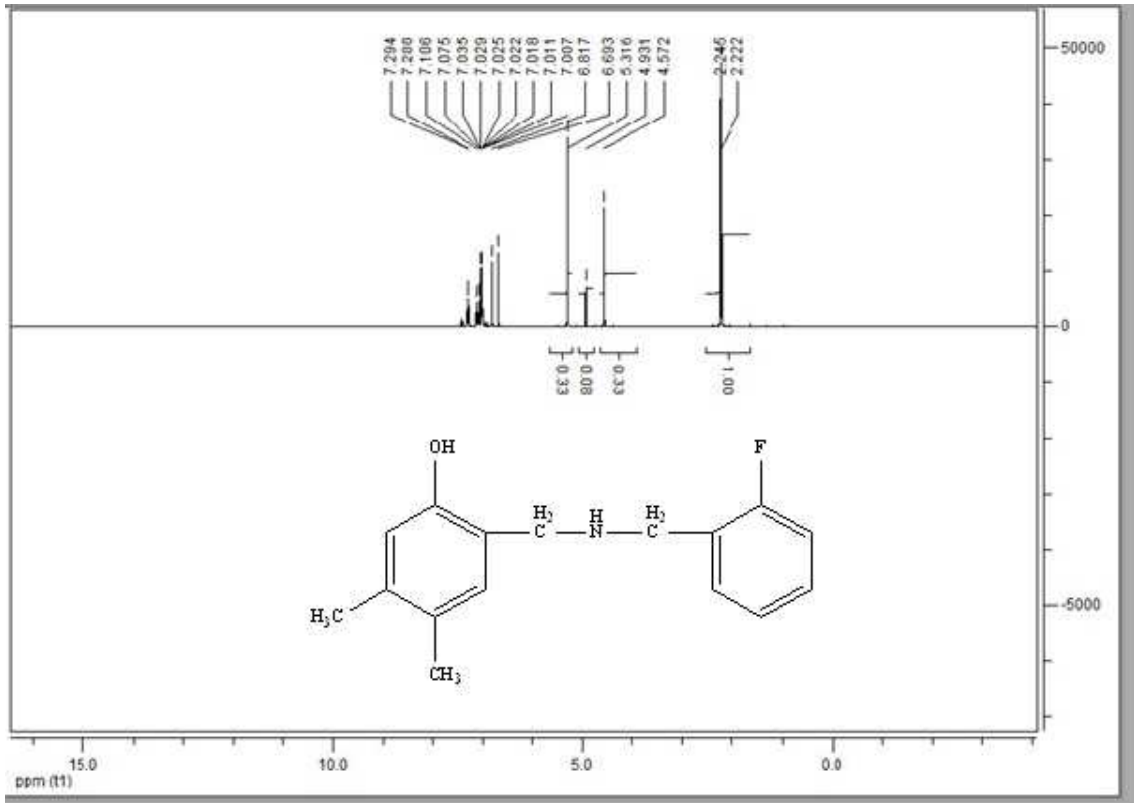
Bileşiğin IR spektrumunda;

- 700 cm<sup>-1</sup> de disüstitüe aromatik protonları
- 1100-1200 cm<sup>-1</sup> de C-N piki
- 1500-1600 cm<sup>-1</sup> de aromatik –CH protonları
- 2800 cm<sup>-1</sup> de –CH<sub>2</sub> piki
- 2950 cm<sup>-1</sup> de –OH piki





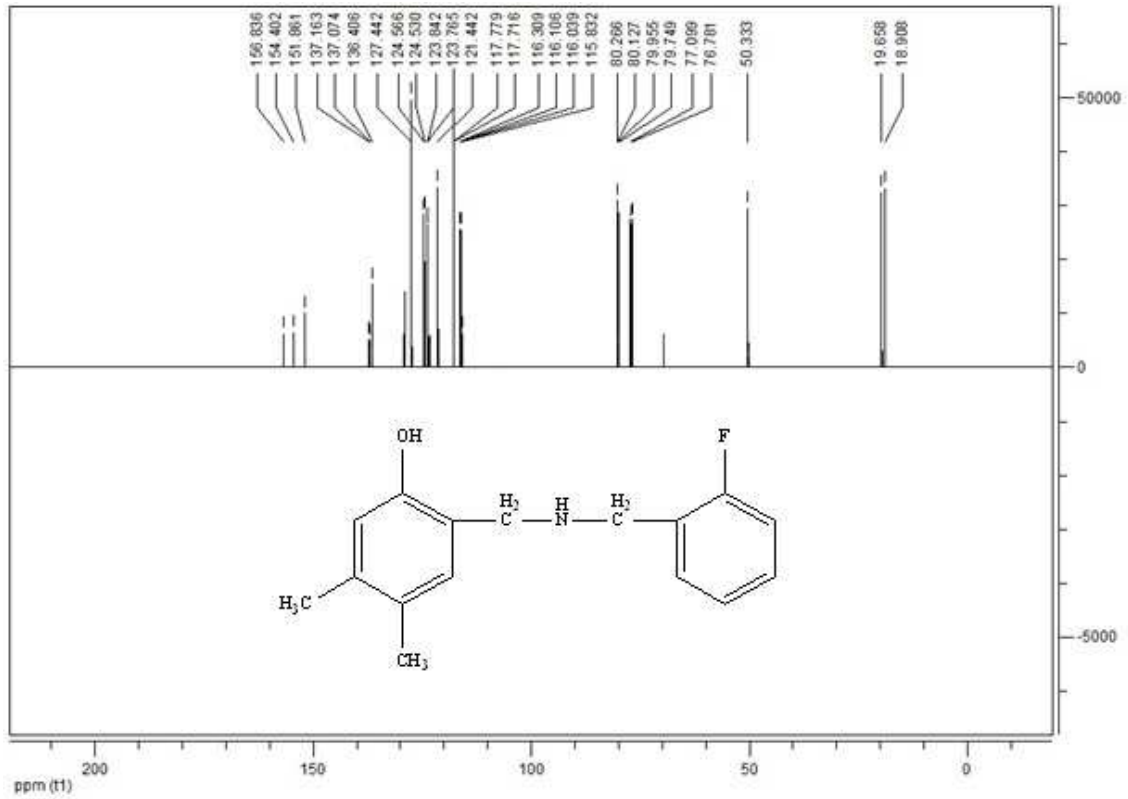
Şekil 6.8 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin yapısı.



Şekil 6.9 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  grafiği.

Bileşğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda;

- $\delta = 2,234$  ppm' de (H3 ve H5) metil protonları (3H,s)
- $\delta = 4,556$  ppm' de (H9) metilen protonu (2H,s)
- $\delta = 5,350$  ppm' de (H10) metilen protonu (2H,s)
- $\delta = 6,730$  ppm' de (H2) aromatik protonu (1H,s)
- $\delta = 6,810$  ppm' de (H5) aromatik protonu (1H,s)
- $\delta = 6,900$  ppm' de (H15) aromatik protonu (1H,t)
- $\delta = 7,050$  ppm' de (H16) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,150$  ppm' de (H13) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,200$  ppm' de (H14) aromatik protonu (1H,t)



Şekil 6.10 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  grafiği.

Bileşğin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda;

- $\delta = 18,900$  ppm' de (C4) metil grubuna ait karbon piki
- $\delta = 19,650$  ppm' de (C6) metil grubuna ait karbon piki
- $\delta = 50,330$  ppm' de (C10) metilen grubuna ait karbon piki

- $\delta = 80,120$  ppm' de (C9) metilen grubuna ait karbon piki
- $\delta = 115,830$  ppm' de (C13) aromatik CH piki
- $\delta = 116,100$  ppm' de (C2) aromatik CH piki
- $\delta = 121,440$  ppm' de (C15) aromatik CH piki
- $\delta = 123,310$  ppm' de (C14) aromatik CH piki
- $\delta = 123,760$  ppm' de (C16) aromatik CH piki
- $\delta = 123,840$  ppm' de (C7) aromatik CH piki
- $\delta = 124,560$  ppm' de (C8) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 129,100$  ppm ' de (C11) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 136,400$  ppm ' de (C5) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 137,160$  ppm ' de (C3) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 154,400$  ppm ' de (C1) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 156,960$  ppm ' de (C12) ipso karbonuna bağlı C piki

Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda; 2,234 ppm'de altı H'lık pikin  $-\text{CH}_3$  protonlarından, 4,556 ppm'de iki H'lık pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}_2$  protonlarından, 5,350 ppm'de iki H'lık pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}_2$  protonlarından, 6,730 ppm'de bir H'lık pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 6,810 ppm'de bir H'lık pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 6,90 ppm'de bir H'lık pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,050 ppm'de bir H'lık pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,150 ppm'de bir H'lık pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,200 ppm'de bir H'lık pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan kaynaklandığı görülmektedir.

4,556 ppm'de gözlenen iki protonluk tekli pik Mannich reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Bileşiğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda; 18,900 ve 19,650 ppm'de gelen piklerin  $-\text{CH}_3$  karbonlarından, 50,330 ve 80,120 ppm'de gelen piklerin  $-\text{CH}_2$  karbonlarından, 115,83, 116,100, 121,440, 123,310, 123,760 ve 123,840 ppm'de gelen pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  karbonlarından, 124,56, 129,100, 136,40 ve 137,160 ppm'de gelen pikin aromatik halkaya bağlı ipso karbondan, 154,400 ppm'de gelen pikin aromatik halkada  $-\text{OH}$  'a bağlı ipso karbondan, 156,960 ppm'de gelen pikin aromatik halkada  $-\text{F}$ 'a bağlı ipso karbondan kaynaklanmaktadır.

**Çizelge 6.4** 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>13</sup>C- ve <sup>1</sup>H-NMR çizelgesi.

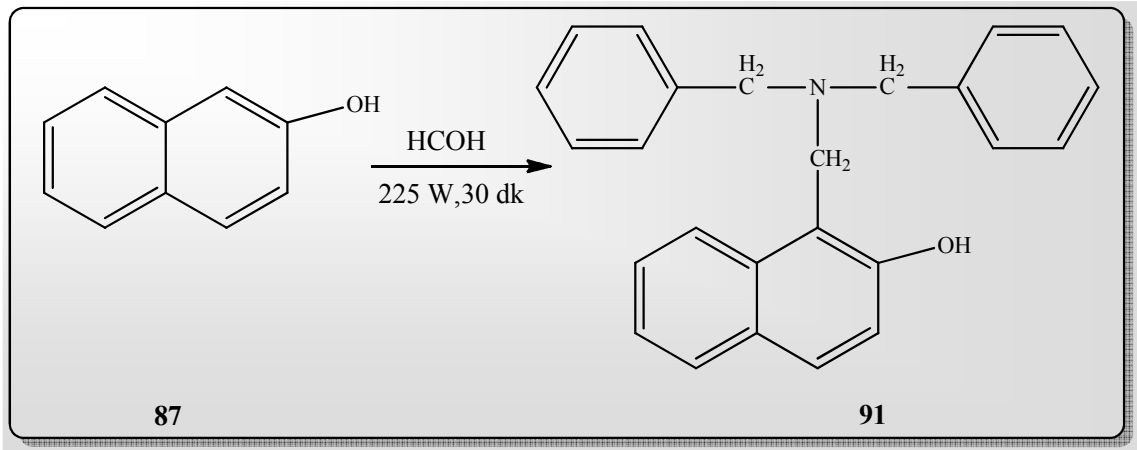
Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)	Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)
H3-H5	2,234	C4	18,900
H9	4,556	C6	19,650
H10	5,350	C10	50,330
H2	6,730	C9	80,120
H5	6,810	C13	115,830
H15	6,900	C2	116,100
H16	7,050	C15	121,440
H13	7,150	C14	123,310
H14	7,200	C16	123,760
		C7	123,840
		C8	124,560
		C11	129,100
		C5	136,400
		C3	137,160
		C1	154,400
		C12	156,960

### 6.3 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol

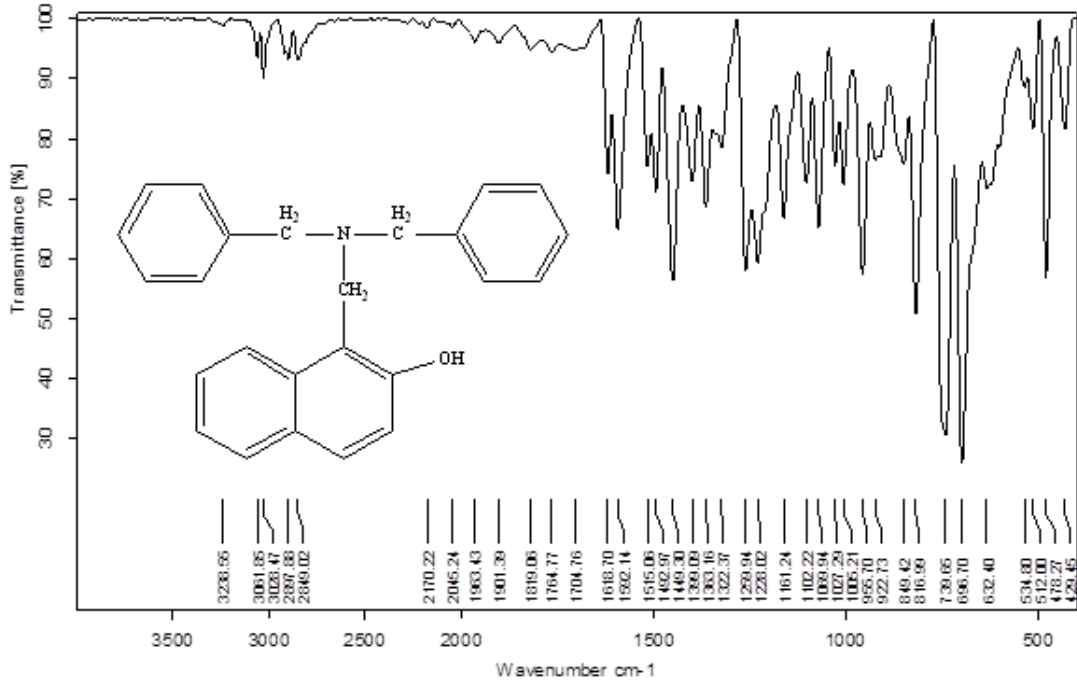
Dibenzilamin (7 mmol) üzerine damla damla formaldehit (%37'lik, 7 mmol) ilave edilerek iminyum iyonu oluşturuldu. Oluşan iminyum üzerine  $\beta$ -naftol (3,5 mmol) ilave edilerek mikrodalgada reaksiyonunun gerçekleşmesi için ışığa maruz bırakıldı. İTK kontrolü (%75, %25; hekzan, EtAc) yapılarak başlangıç bileşiklerinin kalmadığı anlaşıldığında reaksiyon sonlandırıldı. Etanol ve hekzan karışımında çözdürüldükten sonra kristalleşmesi için bekletildi. IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle yapının 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol olduğu anlaşıldı.

**Çizelge 6.5** 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğine ait deneysel veriler.

Erime Noktası	198 °C
Verim	%65
Kritallendirilen Çözücü	Etanol
Süre	30 dk
Mikrodalga gücü	225 W



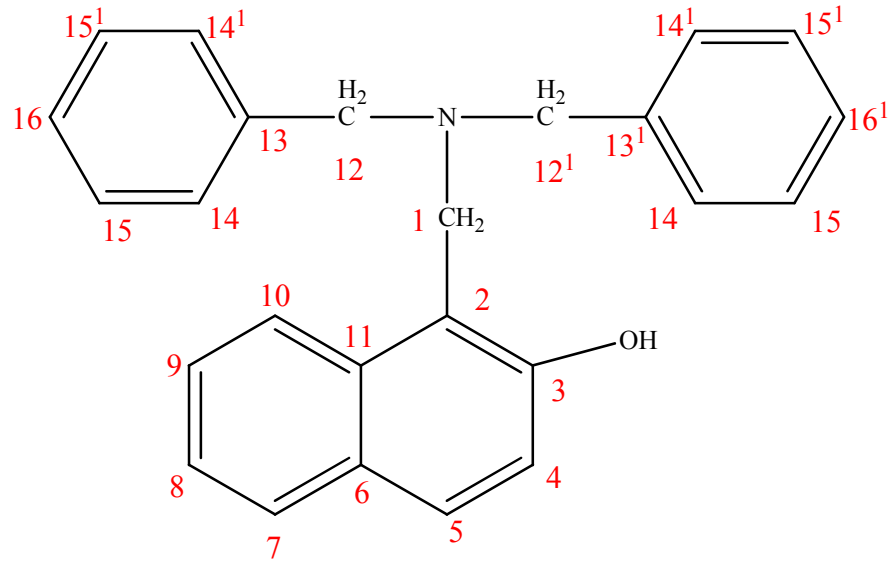
**Şekil 6.11** 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin elde edilişi reaksiyonu.



Şekil 6.12 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin IR grafiği.

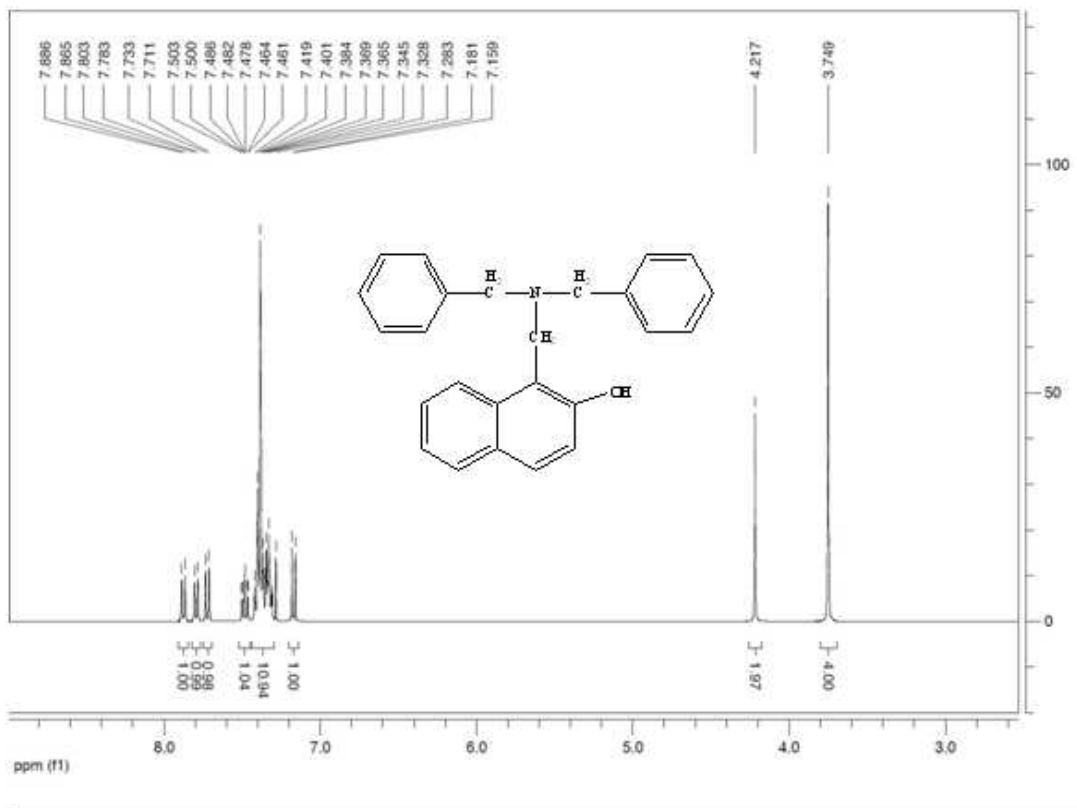
Bileşiğin IR spektrumunda;

- 700 cm<sup>-1</sup> de disüstitüe aromatik protonları
- 1100-1200 cm<sup>-1</sup> de C-N piki
- 1500-1600 cm<sup>-1</sup> de aromatik –CH protonları
- 2800 cm<sup>-1</sup> de –CH<sub>2</sub> piki
- 2950 cm<sup>-1</sup> de –OH piki



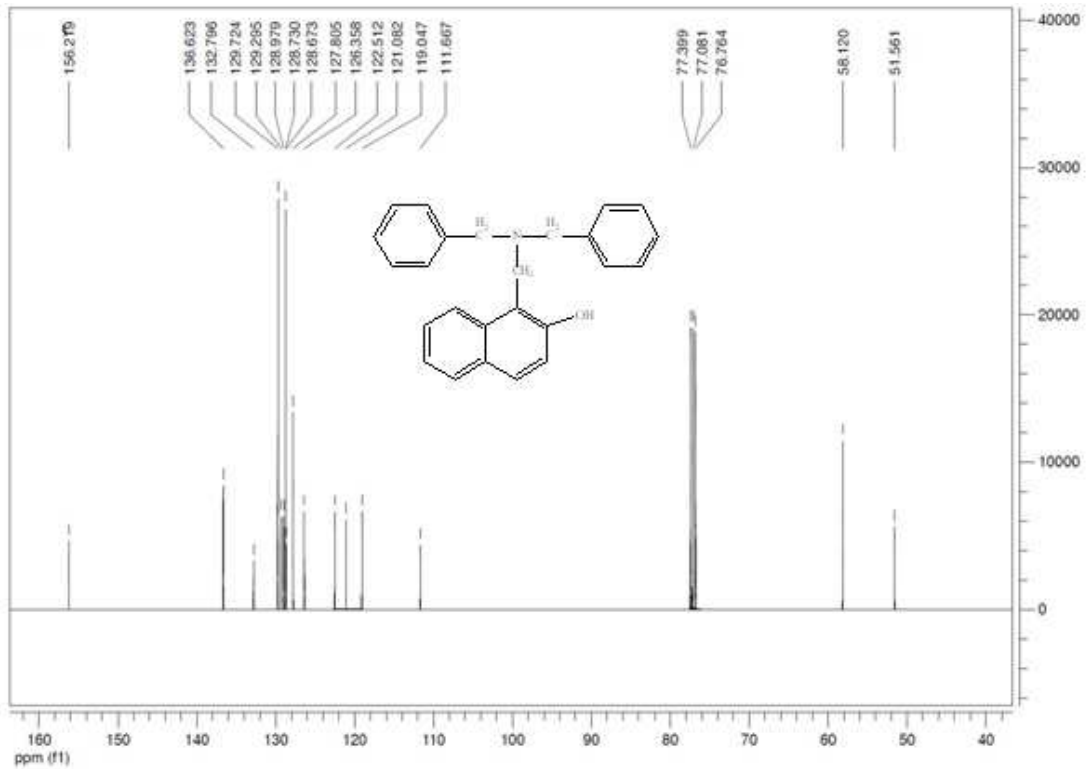
91

Şekil 6.13 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin yapısı.

Şekil 6.14 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  grafiği.

Bileşğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda;

- $\delta = 3,749$  ppm' de (H12 ve H121) metil protonları (4H,s)
- $\delta = 4,217$  ppm' de (H1) metilen protonu (2H,s)
- $\delta = 7,159$  ppm' de (H4) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,369$  ppm' de (H14-H141) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,384$  ppm' de (H16-H161) aromatik protonu (1H,t)
- $\delta = 7,478$  ppm' de (H15-H151) aromatik protonu (1H,t)
- $\delta = 7,500$  ppm' de (H8) aromatik protonu (1H,t)
- $\delta = 7,711$  ppm' de (H9) aromatik protonu (1H,t)
- $\delta = 7,803$  ppm' de (H5) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,865$  ppm' de (H7) aromatik protonu (1H,d)
- $\delta = 7,886$  ppm' de (H10) aromatik protonu (1H,d)



Şekil 6.15 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  grafiği.



Bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda;

- $\delta = 51,560$  ppm' de (C1) metilen piki
- $\delta = 58,120$  ppm' de (C12-C12<sup>1</sup>) simetrik aromatik metilen piki
- $\delta = 111,667$  ppm' de (C2) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 119,047$  ppm' de (C4) aromatik CH piki
- $\delta = 121,082$  ppm' de (C10) aromatik CH piki
- $\delta = 122,512$  ppm' de (C8) aromatik CH piki
- $\delta = 126,358$  ppm' de (C9) aromatik CH piki
- $\delta = 127,805$  ppm ' de (C16-C16<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 128,673$  ppm ' de (C7) aromatik CH piki
- $\delta = 128,730$  ppm ' de (C5) aromatik CH piki
- $\delta = 128,979$  ppm' de (C15-C15<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 129,295$  ppm' de (C14-C14<sup>1</sup>) simetrik aromatik CH piki
- $\delta = 129,724$  ppm ' de (C11) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 132,796$  ppm ' de (C6) ipso karbonuna bağlı C piki
- $\delta = 136,623$  ppm ' de (C13-C13<sup>1</sup>) ipso karbonuna bağlı simetrik C piki
- $\delta = 156,219$  ppm ' de (C3) ipso karbonuna bağlı simetrik C piki

Bileşğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda; 3,749 ppm'de dört H'luk pikin  $-\text{CH}_2$  protonlarından, 4,217 ppm'de iki H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}_2$  protonlarından, 7,159 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,369 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,384 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,478 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,500 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,711 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,803 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,865 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan, 7,886 ppm'de bir H'luk pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  protonundan kaynaklandığı görülmektedir.

4,217 ppm'de gözlenen iki protonluk tekli pik Mannich reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Bileşğin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda; 51,560 ve 58,120 ppm'de gelen piklerin  $-\text{CH}_2$  karbonlarından, 119,047, 121,082, 122,512, 126,358, 127,805, 128,673, 128,730, 128,979 ve 129,295 ppm'de gelen pikin aromatik halkaya bağlı  $-\text{CH}$  karbonlarından,

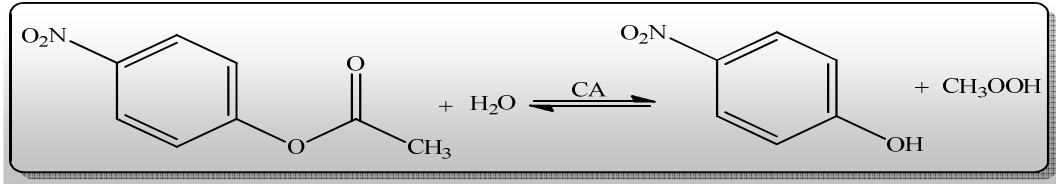
111,667, 129,724, 132,796 ve 136,623 ppm'de gelen pikin aromatik halkaya bağlı ipso karbondan, 156,219 ppm'de gelen pikin aromatik halkada –OH 'a bağlı ipso karbondan kaynaklanmaktadır.

**Çizelge 6.6** 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol <sup>13</sup>C- ve <sup>1</sup>H-NMR çizelgesi.

Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)	Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)
H12-H12 <sup>1</sup>	3,749	C1	51,560
H1	4,217	C12-C12 <sup>1</sup>	58,120
H4	7,159	C2	111,667
H14-H14 <sup>1</sup>	7,369	C4	119,047
H16-H16 <sup>1</sup>	7,384	C10	121,082
H15-H15 <sup>1</sup>	7,478	C8	122,512
H8	7,500	C9	126,358
H9	7,711	C16-C16 <sup>1</sup>	127,805
H5	7,803	C7	128,673
H7	7,865	C5	128,730
H10	7,886	C15-C15 <sup>1</sup>	128,979
		C14-C14 <sup>1</sup>	129,295
		C11	129,724
		C6	132,796
		C13-C13 <sup>1</sup>	136,623
		C3	156,219

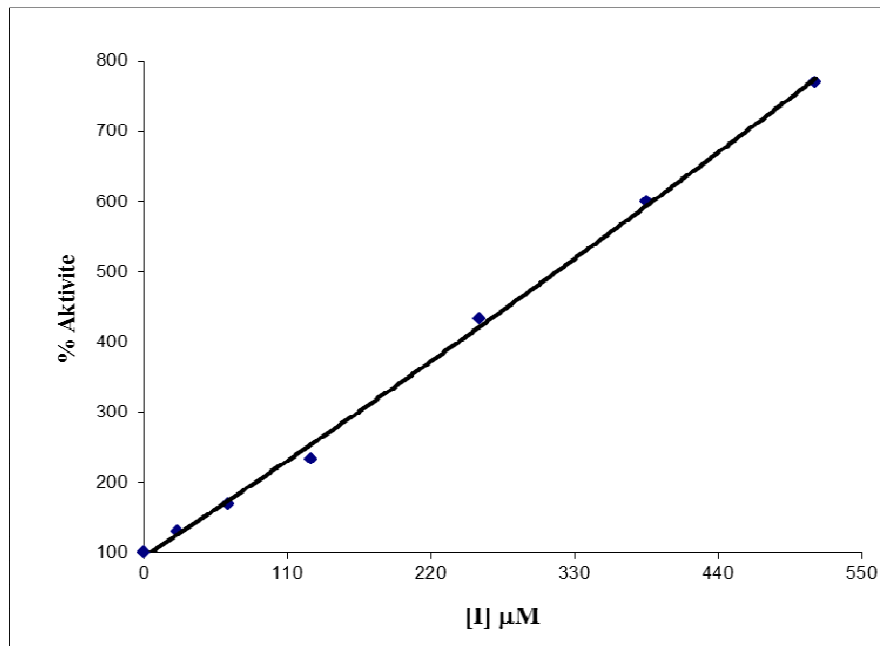
## 7. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Esteraz aktivitesi tayini; karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine sahip olması esasına dayanmaktadır. Prensip olarak karbonik anhidraz, substrat olarak kullanılan p-nitro fenil asetatı, 348 nm’ de absorbands veren p-nitro fenol veya p-nitro fenolat’ a hidroliz etmektedir.

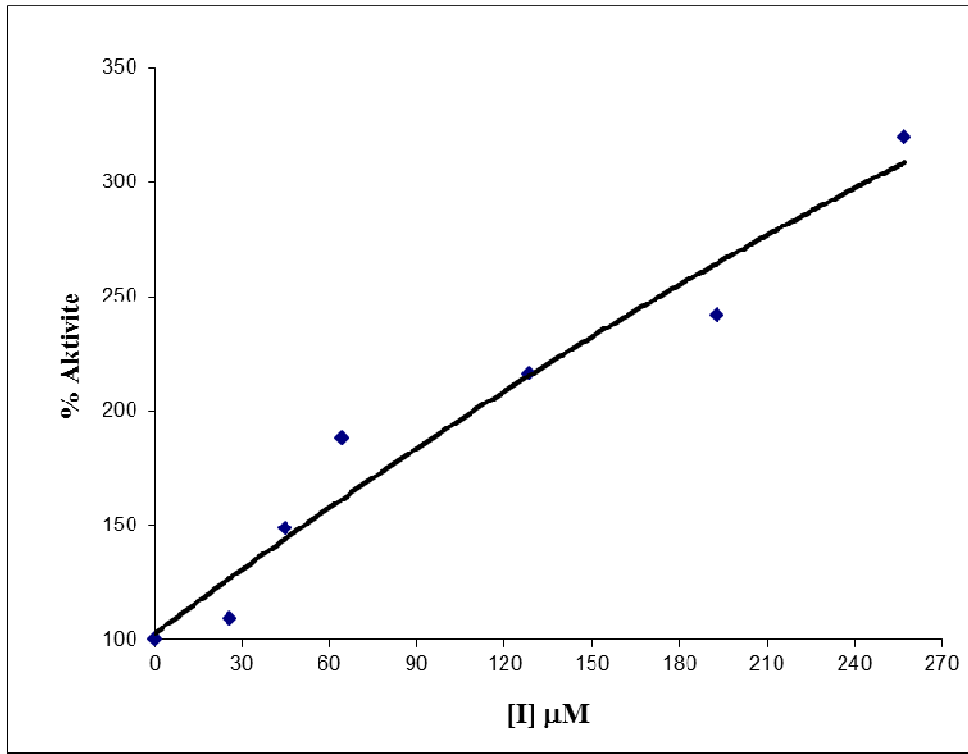


Şekil 7.1 p-nitro fenil asetat’ ın hidrolizi.

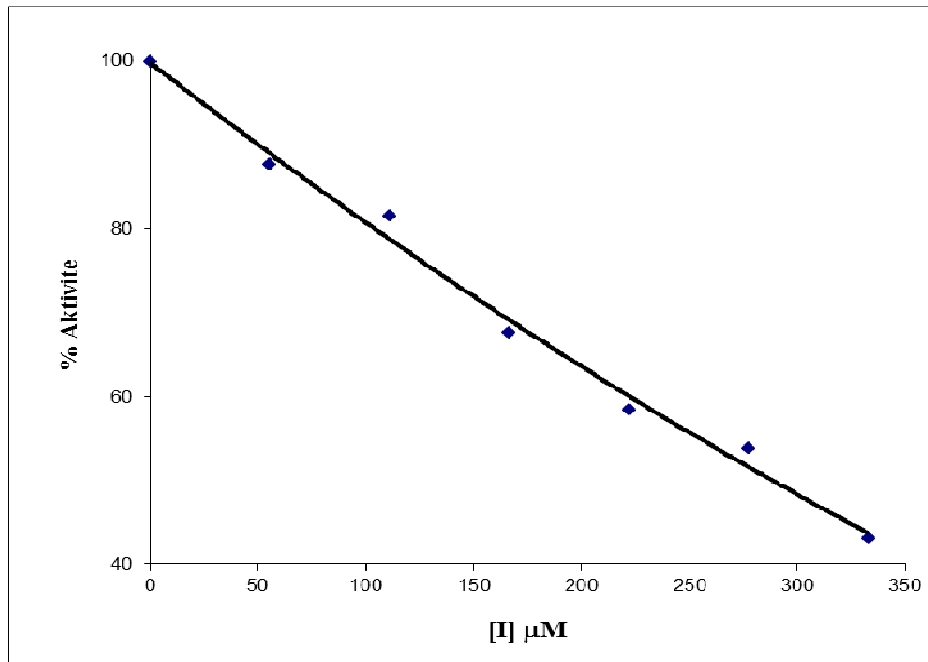
Sentezlenen bileşiklerin eritrosit karbonik anhidraz enziminin esteraz aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisinin in vitro olarak incelenmesi; CA enziminin esteraz aktiviteleri üzerinde yeni sentezlenen 1.1’-metilenbis(naftalin-2-ol), 2-(((2-florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol ve 1-((dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiklerinin inhibisyon etkileri; glokom hastalığı tedavisi için klinikte lokal olarak kullanılan miktar olan %1’lik çözeltileri hazırlanarak, enzim üzerine tatbik edildiği deneylerde beş farklı inhibitör konsantrasyonu için esteraz aktivite ölçümü yapıldı.



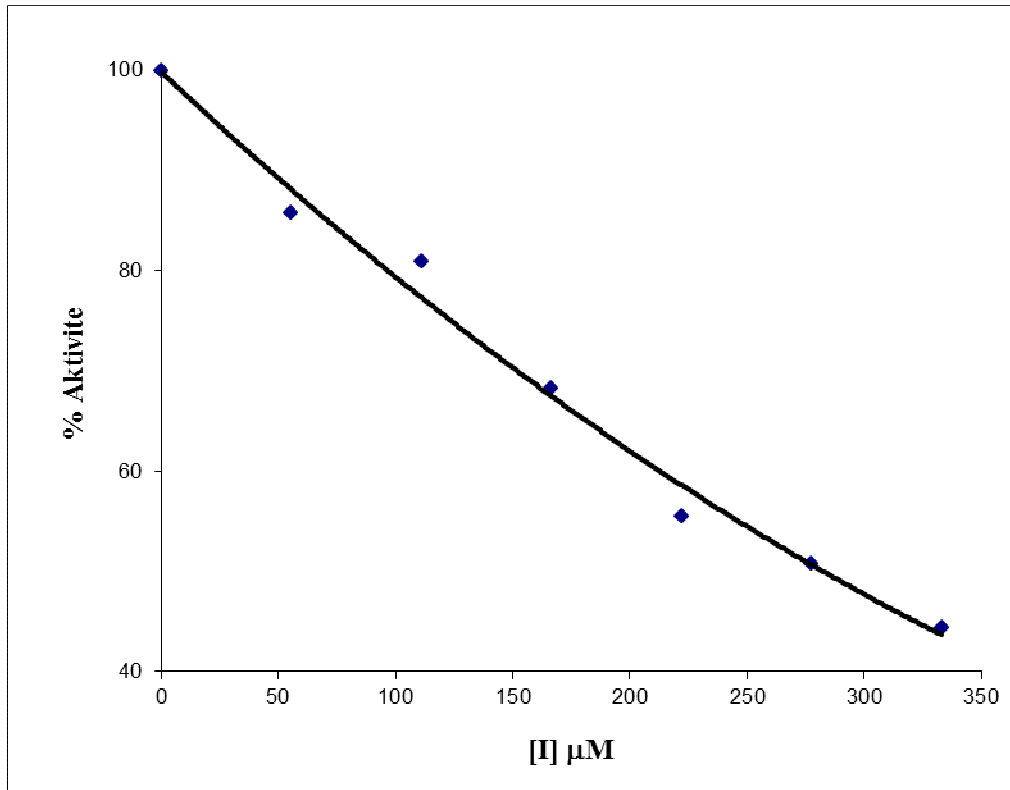
Şekil 7.2 hCA I izoenziminin esteraz aktivitesi üzerine 1.1’-metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin etkisi.



Şekil 7.3 hCA II izoenziminin esteraz aktivitesi üzerine 1.1'-metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiğinin etkisi.



Şekil 7.4 CA I izoenziminin esteraz aktivitesi üzerine 2-(((2-florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin etkisi.



**Şekil 7.5** hCA II izoenziminin esteraz aktivitesi üzerine 2-(((2-florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiğinin etkisi.

1.1'-metilenbis(naftalin-2-ol), 2-(((2-florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol ve 1-((dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiklerinin insan eritrositlerinden saflaştırılan hCA I ve hCA II enzimlerinin hidrataz ve esteraz aktivitesi üzerindeki etkileri *in vitro* olarak çalışılmıştır. 1-((dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol bileşiği çözünürlük probleminden dolayı bulanıklaşmıştır ve ölçüm alınamamıştır. Diğer iki bileşik enzimin hidrataz aktivitesine etki etmemiştir. Ancak esteraz aktivitesi üzerine inhibitör veya aktivatör etki göstermişlerdir. Grafiklerden de anlaşılacağı gibi 1.1'-metilenbis(naftalin-2-ol) bileşiği hCA I ve hCA II üzerinde aktivatör etki gösterirken 2-(((2-florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol bileşiği inhibitör etki göstermiştir. Bu farklılığın bileşiklerin yapılarından kaynaklandığını düşünmekteyiz. İnhibitör etkisi gösteren bileşikler için esteraz IC50 sabitleri aşağıdaki çizelge verilmiştir.

**Çizelge 7.1** Sentezlenen bileşiklerin IC50 değerleri.

Esteraz IC50 (µM)		
İnhibitör	hCA I	hCA II
AAZ	4,3	3,2
1.1'-metilenbis(naftalin-2-ol)	Aktive ediyor	Aktive ediyor
2-(((2-florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol	291,6	320,2
1-((dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol	Bulanık	Bulanık

Çizelgedeki değerlere bakıldığında yeni sentezlenen bileşiklerin glokom tedavisinde kullanılan asetazolamit (AAZ) bileşiğine göre oldukça zayıf inhibisyon potansiyellerine sahip oldukları görülmektedir. Buradan hareketle bu bileşiklerin glokom tedavisi için in vivo testlerde kullanıldığı takdirde oldukça yüksek dozlar gerektireceğini söyleyebiliriz.

## 8. TARTIŞMA VE YORUM

Son yıllarda birçok hastalığın giderek yaygınlaşması, mikroorganizmaların klasik antibiyotiklere karşı daha fazla direnç göstermesi tıbbi açıdan acil önlemler alınmasını gerektirmektedir. Bu yüzden etkisi fazla olan ilaçların bulunması, geliştirilmesi büyük öneme sahiptir ve aynı zamanda ülke ekonomisine de büyük oranda katkı sağlamaktadır.

Mannich bazının sentezi ve ilaç uygulamalarında kullanılması bu açıdan önemlidir. Özellikle antibiyotiklerde, ağrı kesicilerde, kanser tedavisi üzerinde çalışılan yeni nesil ilaç yapımında, kısırlık tedavisinde, anti-enflamatuvar ilaç, antiviral, antimalarial, antiproliferatif, antifungal, antimikrobiyal, antikonvülzan ilaç üretiminde kullanılabilmesi farmakolojik anlamda ne kadar değerli olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca bu kadar geniş yelpazede katkı verebilmesi, Mannich bazına gereken önem verilmesi halinde ülke ekonomisi için çok ciddi bir kazanç olacağı açıktır.

Mannich bazları ve türevleri, farmostatik, makromoleküler, tekstil, petrol ürünleri, sentetik yapıştırıcı, dolgu malzemesi, petrol ürünleri, saflaştırma, geri kazanım, kozmetik ve gıda endüstrilerinde kullanılır.

Bu çalışmada; başlangıç maddelerinden yola çıkarak formaldehit ile yeni, etkili ve farklı bir yöntem olan mikrodalga yöntemini kullanarak yeni Mannich bazları sentezlenmiştir. Bu yöntemin reaksiyonlarda çözücü kullanılmaması, yüksek verimli ürünler elde edilmesi, sentezin diğer yollara göre çok daha kısa sürede gerçekleşmesi gibi avantajları vardır. Zira bu avantajları ile diğer yöntemlerle kıyaslandığında bu yeni yöntem çok büyük zaman kazanımı ve enerjiden de tasarruf sağlamaktadır.

Elde edilen bu Mannich bazları uygun saflaştırma yöntemleri ile saflaştırılmış ve sentezlenen bu bileşiklerin yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin 1,1'-metilenbis(naftalin-2-ol) (88), 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol (90), 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol (91) olduğu anlaşılmıştır.

Ayrıca; sentezlenen bu Mannich bazlarının göz tansiyonu tedavisinde etkili bir ilaç olarak kullanılması amacıyla bölümümüz biyokimya laboratuvarında CA-I ve CA-II enzim aktiviteleri de incelenmiştir.

Yapılan bu aktivite çalışmalarında 2-(((2-Florobenzil)amino)metil)-4,5-dimetilfenol (90) ve 1-((Dibenzilamino)metil)naftalin-2-ol (91) bazları aktivite göstermezken,

1,1'-metilenbis(naftalin-2-ol) (88) bazı biyolojik aktivite göstermiş ve böylece farmakoloji alanı için yeni bir ürün bulunması, araştırma ve geliştirme alanı ortaya çıkarmıştır.

Sonuç olarak sentezlenen Mannich bazlarının endüstriyel kullanım alanlarının araştırılması ve bu araştırmalar sonucunda birçok gereksinimin karşılanması düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Alexandrova, R., Rashkova, G., Popova, T., 2005, Proceedings of the balkan scientific conference of biology, 7, 12 p.
- [2] Alexopoulos, C.S., Mims, C.W., Blakwell, M., 1996, Introductory Mycology, John Wiley & Sons Inc., New York, 1, 441 p.
- [3] Altınışık, M., 2007, ADÜTF biyokimya AD, 86 s.
- [4] Aranelm, A., Forach, F., 2002, Drug Res., 12, 863-869 p.
- [5] Arnos, H. E., Evans, J. J., Himmelsbach, D.S., Barton, F. E., 1980, T, agric, Food Chem. Chem. Abstr., 93, 202 p.
- [6] Asherson, J. L., Bilgiç, O., Young, D. W. J., 1980, Chem. Soc., 512-522 p.
- [7] Awugh, E. W., Brodie, A. M., Plowman, J. E., Brown, K. L., Addieon, A. W., 1980, A. Znorg. Chem., 19, 3655 p.
- [8] Aytemir, M. D., Özçelik, B., 2007, Mannich bases, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 84 p.
- [9] Bao-Lei, W., 2001, 147 p.
- [10] Benkovic, B., Comfort, J., 1969, Am. Chem. Soc., 91, 1860 p.
- [11] Bilgiç, O., Young, D. W. J., 1980, Chem. Soc., 1233 p.
- [12] Blicke, F. F., 1942, The Mannich reaction, organic reactions, John Wiley & Sons, 303-341 p.
- [13] Böhme, H., Hartke, K., 1960, Über die Spaltung von Aminalen und  $\alpha$ -dialkylaminoathern mit Carbonsaure halogeniden, 1305-1309 p.
- [14] Boileau, J., Piteau, M., Jacob, G., 1990, Chem. Abstr., 112 p.
- [15] Borovik, A. S., Hendrich, M. P., Holman, T. R., Mhck, E., Papaefthymiou, V., Que, L., 1990, J. Am. Chem., 112, 6031 p.
- [16] Bourguignon, J. J., Wermuth, C. G., 1981, J. Org. Chem., 46, 489 p.
- [17] Brefuel, N., Lepetit, C., Shova, S., Francoise, D., Tuchagues, J.P., 2005, Inorg. Chem., 44, 8916-8928 p.
- [18] Bundgaard, H., Johansen, M., 1980, Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed., 94 p.
- [19] Butler, G. B., Hong, S. H. J., 1987, Macromol. Sci. Chem., 24, 919 p.
- [20] Büyükkıdan, N., Büyükkıdan, B., Bülbül, M., Özer, S., Yalçın, H. G., 2012, Synthesis and characterization of phenolic Mannich bases and effects of these compounds on human carbonic anhydrase isozymes I and II.
- [21] Chapuis, G., Gauvereau, A., Klæbe, A., Perie, J. J., 1973, Bull. Soc. Chim., 977 p.
- [22] Chaudhuri, P., Hess, M., Flörke, U., Wieghardt, K., 1988, Angew. Chem., Int. Ed., 37, 2217 p.
- [23] Cleare, M. J., 1974, Coord. Chem. Rev., 12, 349 p.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- [24] De Voe, R. J., Mitra, S., 1988, *Polymer Preprints*, 29, 522 p.
- [25] Desai. P. S., Desai, K.R., 1993, *J. Indian Chem. Soc.*, 70, 177 p.
- [26] Deshmuck, M. D., 1995, *Orent. J. Chem.*, 11, 185 p.
- [27] Dimmock, J. R., Patil, S. A., Leek, D. M., Warrington, R. C., Fang, W. D., 1987, *Eur. J. Med. Chem.*, 22,545 p.
- [28] Dimmock, J. R., Raghavan, S. K., Logan, B. M., Bigam, G. E., 1983, *Eur. J. Med. Chem.*, 18, 249 p.
- [29] Dondoni, A., Massi, A., 2006, *Acc. Chem. Res.*, 39, 451–463 p.
- [30] Dytyuk, I. T., Samakaev, R. K., 1980, U.S.S.R, Patent, *Chem. Abstr.*, 93 p.
- [31] Edtke, M., 1987, *Makrom Svmp.*, 7, 153 p.
- [32] Ermili, A., Roma, G., Mazzei, M., Ambrosini, A., Passerini, N., 1974, *Furmaco Ed. Sci.*, 29, 237 and 247 p.
- [33] Flammer J, Orgu S., Costa V. P., 2002, The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.*, 21: 359, 393 p.
- [34] Furnis, B. S., Anthony, J. H., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., 1989, *Vogels textbook of prectical organic chemistry*, 214 p.
- [35] Furnis, B.S., Anthony, J.H., Smith, P.W.G., Tatchell, A.R., 1989, *Vogels textbook of prectical organic chemistry*, 651 p.
- [36] Gandhi, J. B., Kulkarni, N.D., 1999, *Polyhedron*, 18, 1735 p.
- [37] Goldberg, D. P., Lippard, S. J., 1995, *Adv. Chem. Ser.*, 246, 59 p.
- [38] Groszkowski, S., Korzycka, L., Bialasiewicz, W., 1973, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 25, 573–577 p..
- [39] Guthire, J. D., Pottle, M. S., Marcavio, M. F., 1964, *Am. Dyest. Rep.*, 53 p.
- [40] Haidne, L., 1990, *Coord. Chem. Rev.*, 99, 253 p.
- [41] Halfen, J. A., Jazdzewski, B. A., Mahapatra, S., Berreau, L. M., Wilkinson E. C., 1997, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8217 p.
- [42] Harada, K., Okawara, T., Matsumoto, K., 1973, *Bull. Chem. Sot. Japan*, 46 p.
- [43] Harper, H., 1975, *Enzymes. Review of physiological chemistry*, Californiyalos Altos 15th Edition. 126, 172 p.
- [44] Heijl, A., Leske, M. C., Bengtsson, B., 2002, Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, 1268-79 p.
- [45] Hellman, H., Opitz, G., 1960, *Amino-alkylierung* 289 p.
- [46] Hewett-Emmett, D., 2000, In *The Carbonic Anhydrase-New Horizons*, 29, 78 p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [47] İnan, Y., Gül, M., 2001, Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 447 s.
- [48] Issa, S., Walchshofer, N., Kassab, I., Termoss, H., Chamat, S., Geahchan, A., Bouaziz, Z., 2001, 120 p.
- [49] James B. 1993, Blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Current opinion in ophthalmology*, 4: 65, 72 p.
- [50] Kalopissis, G., Abegg, J.L., Ghilardi, G., De Beaulieu, H.P., 1976, U.S. Patent, Chem. Abstr., 85,143118 p.
- [51] Kasim, A., Venkappayya, D., Prabhu, G. V., 1999, *J. Indian Chem. Soc.*, 67, 76 p.
- [52] Kass M. A., Heuer D. K., Higginbotham E.J., 2002, The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.*; 120(6): 701-13, discussion 829, 830 p.
- [53] Kass, M. A., Heuer, D. K., Higginbotham, E. J., 2002, A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma, 30-829 p.
- [54] Kawaguchi, H., Hoshino, K., Ohtsuka, Y., 1982, *Proc. 28th IUPAC Macromol, SYM*, 609 p.
- [55] Keha, E. E., Küfrevioğlu, Ö. İ., 2004, *Biyokimya, Aktif Yayınevi*, 642 s.
- [56] King, F. D., 1983, *Tetrahedron Lett.*, 24 p.
- [57] Koho, K., 1983, *Korea Inst. of Science and Technology, Chem. Abs.*, 99 p.
- [58] Körbl, J., Pribil, R., 1957, Some new metallochromic indicators of the Complexon type, *Chem. Ind.*, 223 p.
- [59] Krassig, H., 1955, *Makromol. Chem.*, 17, 77 p.
- [60] Kreuzkamp, N., Oei, H. Y., Peschel, H., 1971, *Arch. Pharm.*, 304, 649 p.
- [61] Kyoritsu Organic Ind. Research Lab., Japanese Kokai Tokyo Koho JP 58,127,719, 1983, *Chem. Abstr.*, 100.36060.
- [62] Lanphear, B. P., 1998, 281, 1617 p.
- [63] Leighton, J. C., Iovine, C. P., Carmine, P., 1987, U.S. Patent, *Chem. Abstr.*, 108 p.
- [64] Leske, M.C., Heijl, A., Hussein, M., 2003, Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, 48-56 p.
- [65] Lichter, P. R., Musch, D. C., Gillespie, B. E., 2001, Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study : comparing initial treatment randomized to medications or surgery, *ophthalmology*, 53 p.
- [66] Mahanta, D., Rahman, A., 1986, *Indian J. Chem. A*, 25A, 825p.
- [67] Mahrle, H., Trijster, K., 1981, *Arch. Pharm.*, 222 p.
- [68] Mannich, C., Krosche, W., 1912, *Arch. pharm.* 250,647 p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [69] March, J., 1992, *Advanced in the Chemistry*, 481 p.
- [70] March, J., 1992, *Advanced organic chemistry*, 900-902 p.
- [71] Maren, T. H., 1967, *Carbonic Anhydrase; chemistry, physiology and inhibition*, 47, 595 p.
- [72] Maren, T. H., Conroy, C. W., 1993, A new class of carbonic anhydrase inhibitor, *J. Biol. Chem.*, 268, 26233-26239 p.
- [73] Maren, T.H., Jankowska, L., 1985, Ocular pharmacology of sulfonamides: The cornea as barrier and depot. *Cur. Eye. Res.*, 4, 399 p.
- [74] McKauge, A. B., 1974, *J. Appl. Chem. Bioethanol.*, 24, 604 p.
- [75] McKinney, L. L., Setzkorn, E. A., Uhing, F. H., 1956, U.S. Patent, *Chem. Abstr.*, 50, 713 p.
- [76] Mikryukova, N. K., Potapenko, A. P., Litvinenko, L. V., Matyash, L. G., Popovich, T. D., Polevaya, V. I., 1985, U.S.S.R. Patent SU, *Chem. Abstr.*, 103 p.
- [77] Minin, A.A., Filipova, L.P., 1972, *Uch. Zap. Permsk. Gos. Univ.*, *Chem. Abstr.*, 77, 229 p.
- [78] Mishra, A. P., Srivastavan, S. K., 1994, *J. Indian Council Chem.*, 2, 10 p.
- [79] Murch, B. P., Bradley, F. C., Que, L., 1986, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 5027 p.
- [80] Niehida, Y., Akamatsu, T., Naeu, M., 1991, *Chem. Lett.*, 1703 p.
- [81] Özdemir, I., Demir, S., Çetinkaya, B., Çetinkaya, E. J., 2005, *Organomet. Chem.* 690, 5849–5855 p.
- [82] Oberhausen, K. J., Richardson, J. F., Buchanan, R M., McCusker, J. K., Hendrickson, D. N., Latour, J. M., 1991, *Znorg. Chem.*, 30,1357 p.
- [83] Odinkov, V. N., Luneva, S. E., Gershanov, F. B., 1972, *Zh. org. chem.*, 78 p.
- [84] Oleinikov, A. N., 1981, U.S.S.R. Patent, *Chem. Abstr.*, 95 p.
- [85] Pine, S. H., Hendrickson, J. B., Cram, D. J., Hammond, G. S., 1980, *Organic chemistry*, 292-294 p.
- [86] Pine, S.H., Hendrickson, J.B., Cram, D.J., Hammond, G.S., 1980, *Organic Chemistry*, 292-294 p.
- [87] Raman, N., Ravichandran, S., 2003, *Asian J. Chem.*, 15, 255 p.
- [88] Rassam, S. M., Patel, V, Kohner, E.M., 1993, The effect of acetazolamide on the retinal circulation. *Eye.*, 7: 697, 702 p.
- [89] Renzi, G., Scozzafava, A., Supuran, C.T., 2000, Carbonic Anhydrase Inhibitors: Topical Sulfonamide Antiglaucoma Agents Incorporating Secondary Amine Moieties. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 673-676, p.
- [90] Ritch R., Shields M. B., Krupin T., 1996, Chronic open angle glaucoma: treatment. In *the glaucomas*, 170, 188 p.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- [91] Ritch R., Shields, M. B. , Krupin, T., 1996, Chronic open angle glaucoma, 1507-12 p.
- [92] Roling, P. V., Niu, J.H.Y., 1989, U.S. Patent, Chem, Abstr., 111 p.
- [93] Roos, L., 1981, German Offen., Chem. Abstr., 95 p.
- [94] Rosa, F., Rebelo, R. A., Nascimento, M. G., 2003, Indian journal of chemistry, 1858-1864 p.
- [95] Roth, B., Strelitz, J. Z., Rauckman, B. S. J., 1980, Med. Chem., 23,379 and 535 p.
- [96] Roth, H. J., Abdul-Baki, A., Schraut, T., 1976, Arch. Pharm., 309, 11 p.
- [97] Rotmistrov, M. M., 1968, Investigation of New Synthetic Antimicrobial Agents Intended for use in Medicine and Industry 303 p.
- [98] Schloman, W. W., 1986, European Patent Appl. EP., Chem. Abstr., 105 p.
- [99] Schmidt, A., Brunetti, H., 1976, Helv. Chim. Acta, 59 p.
- [100] Seigel, H., Martin, R. B., 1982, Chem. Rev., 82, 385 p.
- [101] Sellet, I., 1972, U.S. Patent, Chem.Abstr., 77 p.
- [102] Sevimler, N., 1994, Journal of Cationic Polymers by Mannich Condensation, 365 s.
- [103] Shah, M., Sureshan, C. A., Bhattacharya, P. K., 2000, Journal of Molecular Catalysis, 152, 245-248 p.
- [104] Singh, B., Singh, R. N., Aggarwal, R.C., 1985, Polyhedron, 4, 401 p.
- [105] Spiro, W., Stigliani, M., 1996, Chemistry of the Environment, 254 p.
- [106] Stephen, J. F., 1975, Chem. Abs., 83 p.
- [107] Sugrue, M. F., 1996, The preclinical pharmacology of dorzolamide hydrochloride, a topical carbonic anhydrase inhibitor, J. Ocular Pharmacol. Ther., 12, 363-376 p.
- [108] Supuran, C. T., 1992, Carbonic anhydrase inhibitors. Part 13: Complex-type mechanism-based inhibitors. Rev Roum Chim., 37, 849-855 p.
- [109] Supuran, C.T., Scozzafava, A., 2000, Carbonic Anhydrase inhibitors- Part 94. 1, 3, 4-thiadiazole – 2 sulfonamide derivatives as antitumor agents, Eur. J. Med. Chem., 35, 867-874 p 2000.
- [110] Tamura, Y., Chen, L. C., Fujita, M., Kita, Y. J., 1980, Heteroc. Chem., 461 p.
- [111] Taşkesen, M., 2002, Glokom tedavisinde kullanılan yeni karbonik anhidraz inhibitörleri sentezi, yüksek lisans tezi, Harran Üniversitesi, Kimya Anabilim dalı, 4-50 s.
- [112] Tramontini, M., Angiolini, L., Ghedini, N., 1988, Polymer, 29, 771 p.
- [113] Tromontini, M., Angiolini, L., 1989, Further advances in chemistry of Mannich bases; Tetrahedron, 1791 p.
- [114] Tromontini, M., Angiolini, L., 1990, Further Advances in The Chemistry of Mannich Bases, Tedrohedron 1837, 1990 p.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- [115] Tromontini, M., Angiolini, L., Ghedini, N., 1988, Mannich bases in polymer chemistry, 771-778 p.
- [116] Van Leusen, A. M., Strating, J., 1977, Org. Synth., 57, Chem Abstr., See also Org. Synth., 57, 102 p.
- [117] Webster, J., 1989, Introduction to Fungi, Cambridge University Press, Melbourne, 1, 669 p.
- [118] Weinheim, S., 2010, Arch pharm, 291-300 p.
- [119] Wenzel, N. I., Chavain, N., Wang, Y., Friebolin, W., Maes, L., Pradines, B., Lanzer, M., Yardley, V., Brun, R., Herold-Mende, C., Biot, C., Tóth, K., Davioud-Charvet, E., 2003, 145 p.
- [120] Werner, W., Jungstand, W., Gutsche, W., Wohlrabe, K., 1977, Pharmazie, 32, 341 p.
- [121] Zhao, Q., Sun, H. S., You, X. Z., 1994, Organomet. Chem., 572, 59-64 p.
- [122] Zhu, H., Eds, J., 2005, Applications of Multicomponent Reactions in Drug Discovery Lead Generation to Process Development, 204 p.