

3,4-DİMETİL FENOLÜN AMİNLERLE MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE FENOLİK  
MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Hatice Gonca YALÇIN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz-2011

3,4-DİMETİL FENOLÜN AMİNLERLE MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE FENOLİK  
MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Hatice Gonca YALÇIN

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-2011

## KABUL ve ONAY SAYFASI

Hatice Gonca YALÇIN'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "3,4-Dimetil Fenolün Aminlerle Mikrodalga Yöntemi ile Fenolik Mannich Bazlarının Sentezi ve Karakterizasyonu" başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

13/07/2011

Üye: Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN (Danışman)

Üye: Doç. Dr. Metin BÜLBÜL

Üye: Doç. Dr. Zeki KARTAL

Fen Bilimleri Enstitüsünün Yönetim Kurulu'nun / / 2011 gün ve..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atalay KÜÇÜKBURSA

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## 3,4-DİMETİL FENOLÜN AMİNLERLE MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE FENOLİK MANNİCH BAZLARININ SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Hatice Gonca YALÇIN

Kimya Yüksek Lisans Tezi, 2011

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

### ÖZET

Mannich reaksiyonu, 1912 yılında Mannich ve Krosche tarafından keşfedilmesinden sonra çeşitli bileşiklerin sentez işlemlerinde yararlanılmıştır. Mannich reaksiyonu aktif hidrojen taşıyan bir bileşik ile formaldehit ve bir 1<sup>0</sup> veya 2<sup>0</sup> amin varlığında gerçekleşir. Oluşan ürüne Mannich Bazı adı verilir.

Elde edilen Mannich bazı; su/atık su/çamur arıtma proseslerinde, polimer endüstrisinde, petrol endüstrisinde, kozmetik sanayinde, boya endüstrisinde, ilaç sektöründe, gıda işletmelerinde ve tekstil sanayi gibi çeşitli alanlarda kullanılır.

Bu çalışmada kısa ve etkili bir yöntem olan mikrodalga yöntemi ile [2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol], [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol], [2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] ve [2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol)] Mannich bazları sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları <sup>13</sup>C-NMR, <sup>1</sup>H-NMR, FT-IR, DT/TGA ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri de incelenmiştir. Bu inceleme sonucu [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol]' nin aktivite verdiği gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 3,4-Dimetilfenol, Mannich Bazı, Ligant, Mikrodalga, Biyolojik Aktivite

## **3,4-DIMETHYL PHENOL MANNICH BASES OF PHENOLIC SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF AMINES BY MICROWAVE METHOD**

Hatice Gonca YALÇIN

Chemistry, M.S. Thesis, 2011

Thesis Supervisor: Assist. Prof. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

### **SUMMARY**

In 1912 after the Mannich reaction was discovered by Mannich and Krosche it was used in process of synthesis in variety compounds. Mannich reaction is occurred in a compound which carries active hydrogen, in formaldehyde and with the existence of 1<sup>0</sup> or 2<sup>0</sup> amine. That occurred compound is called Mannich Base.

The Mannich Base that was occurred is used in decontamination of water / waste water / mud processes, in polymer, petroleum, cosmetic, painting industries, in pharmacy sector, in food business and textile industry.

In this investigation, the Mannich Base was synthesized was 2-((dibenzylamino)methyl)-4,5-dimethylphenol, 2-((dimethylamino)methyl)-4,5-dimethylphenol, 2-((4-fluorophenylamino)methyl)-4,5-dimethylphenol and 2-((ethylamino)ethylamino)methyl)-4,5-dimethylphenol with the microwave method which is short and effective method. Structures of synthesised compounds were identified by using <sup>13</sup>C-NMR, <sup>1</sup>H-NMR, FT-IR, TG/DTA and elemental analysis methods.

The biological activities of that synthesized compounds were examined. According to result of that examine it is observed that 2-((dimethylamino)methyl)-4,5-dimethylphenol showed activity.

**Keywords:** 3,4-DimethylPhenol, MannichBase, Ligand, Microwave, Biological Activity

## 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, DT/TGA analizlerinin alınmasını sağlayan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Alper Tolga ÇOLAK ve FT-IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan fizik bölümünden sayın hocam Doç. Dr. Zeki KARTAL' a ve kimya bölümümüz değerli hocalarına teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca deneysel çalışmalarım süresince ve tez yazım aşamasın da yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük rolü olan, desteklerini benden esirgemeyen ve beni özverilerle yetiştiren aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Mannich Reaksiyonu.....	1
1.2.Mannich Reaksiyonu Mekanizması .....	3
1.3.Mannich Bazı Bileşenleri.....	7
1.3.1.Substrat.....	7
1.3.2.Amin.....	10
1.3.3.Aldehit.....	11
1.3.4.Mannich reaktifi .....	12
1.3.4.1.Ketonlar .....	13
1.3.4.2.Aldehitler.....	14
1.3.4.3.Asit ve esterler.....	14
1.3.4.4.Fenoller ve asetilenler .....	16
1.3.4.5.α-Pikolinler ve kinaldinler.....	16
1.4.Mannich Reaksiyonunun Sentezlerde Kullanımı .....	18
1.4.1.Doymamış bileşik sentezi .....	18
1.4.2.Heterosiklik amin sentezi .....	20
1.4.3.Ketonun bir yüksek homologuna dönüşmesi .....	21
1.4.4.Amino sübtitüye alkanol ve asit sentezi .....	21
1.5.Mannich Reaksiyon Çeşitleri .....	22
1.5.1.Üç bileşenli mannich reaksiyonları .....	22

## İÇİNDEKİLER (Devam)

	<u>Sayfa</u>
1.5.2.Çapraz-Mannich reaksiyonu .....	22
1.5.3.Asimetrik Mannich reaksiyonları.....	22
1.6.Ketiminelerin Direkt Organokatalik Enantiyoselektif Mannich Reaksiyonu .....	25
1.7.Fenolik Mannich Bazları.....	28
1.7.1.Fenolik Mannich bazlarının saflaştırılması.....	30
1.7.2.Fenolik Mannich bazlarının reaksiyonları.....	30
1.8.Mannich Bazlarının Kullanıldığı Endüstri Kolları.....	31
1.9.Karbonik Anhidraz ( CA ) Enzim Aktivitesi .....	32
2. MATERYAL ve YÖNTEM.....	35
2.1.Kullanılan Malzemeler.....	35
2.2.Kullanılan Kimyasallar .....	35
2.3.Kullanılan Cihazlar .....	35
2.4.Saflaştırma .....	35
2.4.1.3,4-dimetil fenolün saflaştırılması .....	35
2.4.2.Metil alkolün saflaştırılması.....	36
2.4.3.Etil alkolün saflaştırılması.....	36
2.4.4.Hekzanın saflaştırılması .....	36
2.4.5.Kloroform saflaştırılması .....	36
2.5.Yöntem.....	36
3.YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	37
3.1.Mannich Bazlarının Sentezi .....	37
3.1.1.2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol.....	38
3.1.2.2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol .....	42
3.1.3.2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol .....	46
3.1.4.2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol .....	50
3.2.Biyolojik Aktivite Çalışmaları .....	55
4.TARTIŞMA VE YORUM.....	58
KAYNAKLAR DİZİNİ .....	60



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Mannich reaksiyonu. ....	1
1.2. Sikloheksanonun formaldehit ve dimetilamin ile gerçekleştirdiği Mannich reaksiyonu. ....	1
1.3. m-kresol' ün formaldehit ve 1 <sup>0</sup> etan aminin Mannich reaksiyonu.....	2
1.4. Metilen köprüsü içeren 1-fenil-3-(pirolidin-1-il)propanın sentez reaksiyonu. ....	2
1.5. β-naftolün 2 <sup>0</sup> bir amin olan morfolin ile gerçekleştirdiği Mannich reaksiyonu. ....	2
1.6. Halkalaşmış Mannich bazı reaksiyonu.....	3
1.7. Mannich reaksiyon mekanizması birinci basamağı. ....	3
1.8. Mannich reaksiyon mekanizması ikinci basamağı.....	4
1.9. Mannich bazı oluşumu. ....	4
1.10. Asit katalizli amino metilleme. ....	5
1.11. Baz katalizli amino metilleme.....	5
1.12. Mannich bazlarının ileri reaksiyonları. ....	6
1.13. İki hidrojene sahip Mannich Bazının ileri reaksiyonu. ....	6
1.14. Bir veya birden fazla etkin hidrojen atomuna sahip Mannich bazının reaksiyonu. ....	7
1.15. Aşırı formaldehit varlığında Schiff Bazı oluşumu. ....	7
1.16. Mannich reaksiyonunun bileşenleri. ....	7
1.17. Ester grubunun asit hidrolizi. ....	8
1.18. Mannich sentezinde aminoalkillenme.....	9
1.19. Aminlerin genel yapısı. ....	10
1.20. Aldehitlerin genel yapısı. ....	11
1.21. Bazı amino metilleme reaktifleri.....	12
1.22. Mannich reaktifinin oluşumu. ....	13
1.23. 3-metil bütanalın formaldehit varlığında dimetil amin hidroklorid ile reaksiyonu.....	14
1.24. Metil amin ile isobutiralaldehitin verdiği Mannich reaksiyonu. ....	14
1.25. Dimetilaminin etilmalonik asitle verdiği Mannich reaksiyonu.....	15
1.26. Etilasetoasetilkasitin dekarboksilasyonu.....	15
1.27. Metilmalonik asit, formaldehit ve metilamin reaksiyonu. ....	15
1.28. p-krezolden mono ve disüstitüye ürün, fenol ve m-krezolden disüstitüye ürün meydana gelmesi. ....	16
1.29. Etilbenzenin formaldehit ve 2 <sup>0</sup> amin varlığında Mannich reaksiyonu. ....	16
1.30. 3 <sup>0</sup> amin oluşumu.....	17
1.31. Dietilamin ve karbondioksit eliminasyonu. ....	18
1.32. Yapıda bulunan iki karboksilli asitten birinin parçalanma sırasında eliminasyonu. ....	18
1.33. α,β-doymamış keton eldesi. ....	19
1.34. Sikloalkanların Mannich reaksiyonu.....	19
1.35. 2-(benzilnitrosamino metil)-α-tetralonun indirgenmesiyle 2-benziltetrahidronaftindazole siklizasyonu.....	20
1.36. Benzilamin hidroklorürü, formaldehit ve asetofenon karışımında yürütülen Mannich reaksiyonu. ....	20
1.37. Ketonun bir yüksek homologuna dönüşmesi. ....	21
1.38. α,α-dimetil aminopropional' in üç adımlı aminoasit verışı.....	21
1.39. Tutocaine.....	22
1.40. N-korumalı β-aril-β-amino keton bileşiklerinin sentez reaksiyonu. ....	22
1.41. Bir çapraz Mannich reaksiyonu. ....	22
1.42. Asimetrik Mannich reaksiyonu. ....	23
1.43. Propionaldehit, etil gliksilat ve p-metoksianilin ile gerçekleştirdiği reaksiyon. ....	23
1.44. Prolinin anti Mannich reaksiyonu. ....	24

## ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.45. Stereokontrol için Prolidin üzerinde 3-asit grubunun önemi. ....	25
1.46. İminoesterlerin elektrofilliği. ....	25
1.47. $\alpha$ -imino esterlerinin Mannich reaksiyonu. ....	26
1.48. Katalizörlü Mannich reaksiyonu (1). ....	26
1.49. Katalizörlü Mannich reaksiyonu (2). ....	27
1.50. Katalizörlü Mannich reaksiyonu (3). ....	27
1.51. Katalizörlü Mannich reaksiyonu (4). ....	28
1.52. Fenollerin amino metilasyonu. ....	29
1.53. Sülfonamidlerin amino metilasyonu. ....	30
1.54. Mannich bazlarının reaksiyonları. ....	30
1.55. CO <sub>2</sub> 'in hidratasyonu. ....	32
1.56. Glokom tedavisinde kullanılan bileşiklerin şekilleri. ....	33
1.57. Lokal uygulamasında kullanımı için sentezlenen ilaç örnekleri. ....	34
3.1. Sentezlenen Mannich bazları. ....	37
3.2. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol sentez reaksiyonu. ....	38
3.3. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün IR spektrumu. ....	39
3.4. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol. ....	39
3.5. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	40
3.6. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol. ....	40
3.7. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	41
3.8. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol DT/TGA diyagramı. ....	42
3.9. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol sentez reaksiyonu. ....	42
3.10. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün IR spektrumu. ....	43
3.11. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol. ....	43
3.12. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	44
3.13. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol. ....	45
3.14. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	45
3.15. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün DT/TGA diyagramı. ....	46
3.16. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol sentez reaksiyonu. ....	46
3.17. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol IR spektrumu. ....	47
3.18. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol. ....	48
3.19. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	48
3.20. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol. ....	49
3.21. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	49
3.22. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol DT/TGA diyagramı. ....	50
3.23. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol sentez reaksiyonu. ....	51
3.24. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol IR spektrumu. ....	51
3.25. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol. ....	52
3.26. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol' ün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu. ....	52
3.27. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol. ....	53
3.28. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol' ün <sup>13</sup> C-NMR spektrumu. ....	53
3.29. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol' ün DT/TGA diyagramı. ....	54
3.30. p-nitro fenil asetatın hidrolizi. ....	55
3.31. [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin hCAII izoenziminin esteraz aktivitesi üzerindeki etkisinin <i>in vitro</i> olarak incelenmesine ilişkin grafik. ....	56
3.32. [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin Ki sabitinin belirlenmesine ilişkin <i>in vitro</i> inhibisyon çalışmalarından elde edilen Lineweaver Burk grafiği. ....	57
4.1. Sentezlenen Mannich bazları. ....	58

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Substrat yapısına bağlı olarak Mannich bazlarının genel sınıflandırılması.....	8
1.2. Mannich reaksiyonunda aktif hidrojen taşıyan bazı ketonlar.....	13
1.3. Mannich bazı sentezinde kullanılabilen bazı asitler.....	14
1.4. Mannich reaksiyonu veren moleküller.....	17
3.1. Sentezlenen Mannich bazlarının fiziksel özellikleri ve reaksiyon şartları.....	38
3.2. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün elementel analiz tablosu.....	39
3.3. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün <sup>13</sup> C-NMR tablosu.....	41
3.4. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün elemntel analiz tablosu.....	43
3.5. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün <sup>13</sup> C-NMR tablosu.....	45
3.6. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün elementel analiz tablosu.....	47
3.7. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>13</sup> C-NMR tablosu.....	49
3.8. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol'ün elementel analiz tablosu.....	51
3.9. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>13</sup> C-NMR tablosu.....	54
3.10. [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin <i>in vitro</i> inhibisyon çalışmalarından elde edilen IC50 ve Ki değerleri.....	56

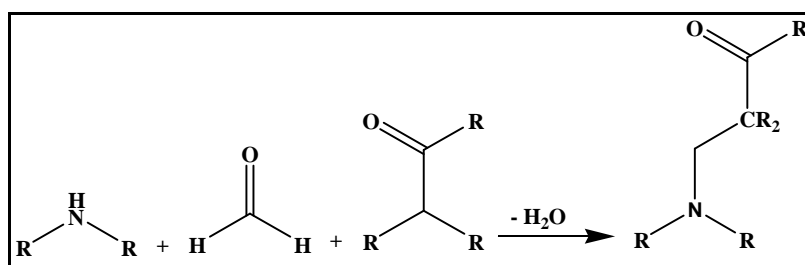
**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b><u>Simge</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
$\text{cm}^3$	Santimetreküp
<b><u>Kısaltma</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
Ar-	Aril
dk	Dakika
DT/TGA	Termogravimetrik analiz
EN	Erime noktası
Et-	Etil
g	Gram
IR	Kızılötesi spektrumu
l	Litre
m-	Meta
Me-	Metil
ml	Mililitre
mmol	Milimol
MA	Molekül ağırlığı
NMR	Nükleer manyetik rezonans
o-	Orto
p-	Para
Ph	Benzen
UV	Morötesi spektrumu

## 1. GİRİŞ

İlk kez bu reaksiyon 1912 yılında Mannich ve Krosche tarafından bulundu [1]. Daha sonra bu metot birçok bileşiğin sentezinde kullanıldı [2].

Organik bir reaksiyon olan Mannich reaksiyonu  $1^0$  amin veya  $2^0$  aminin hidroklorürü ile formaldehit ve en az bir aktif hidrojen atomu içeren bileşiklerin kondenzasyonundan meydana gelir [3]. Reaksiyonun temel özelliği, bir amino metil veya süstitüye amino metil grubu ile aktif hidrojen atomunun yer değiştirmesidir [4].

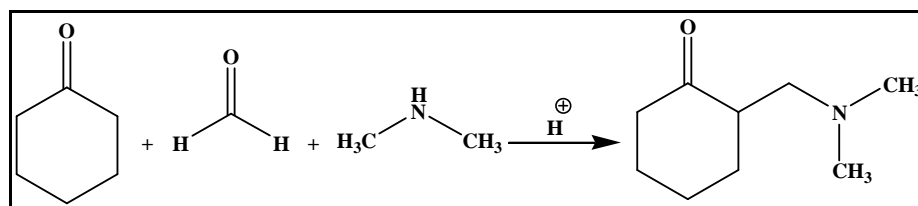


Şekil 1.1. Mannich reaksiyonu.

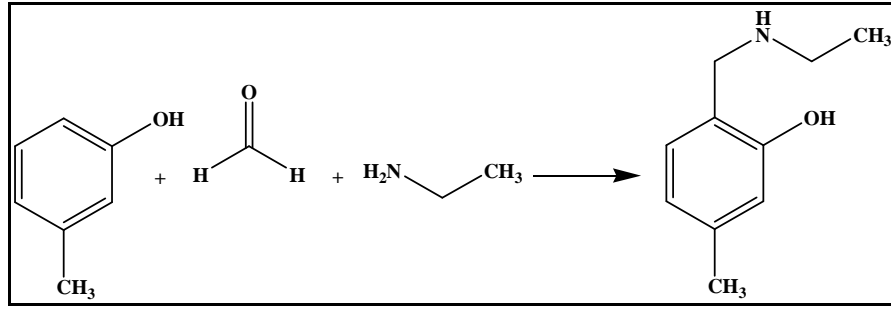
Genellikle Mannich reaksiyonları Şekil 1'de ki gibidir. Amin bileşiği formaldehit varlığında oynak hidrojen içeren bileşiğin (substrat) kondenzasyonundan meydana gelir [5].

### 1.1. Mannich Reaksiyonu

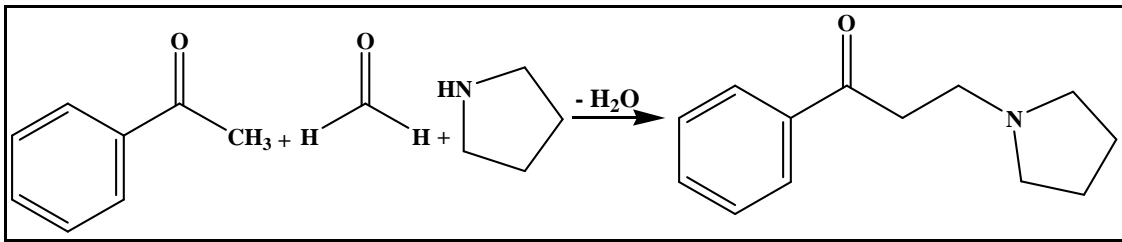
Klasik Mannich tepkimesi  $1^0$  ve  $2^0$  aminlerin veya ender olarak amonyağın genellikle hidroklorür tuzları şeklinde bir aldehit (genellikle formaldehit) ve en az bir aktif hidrojen taşıyan bir bileşikle kondensasyonunu kapsar [6]. Tepkimenin ana özelliği aktif hidrojen atomunun  $1^0$ ,  $2^0$  veya  $3^0$  amin türevlerini yani Mannich bazlarını vermek üzere amino metil ya da süstitüye amino metil grupları ile yer değiştirmesidir. Eğer substratta birden çok aktif hidrojen varsa birden çok amino metilleme gerçekleşecektir.



Şekil 1.2. Sikloheksanonun formaldehit ve dimetilamin ile gerçekleştirdiği Mannich reaksiyonu.

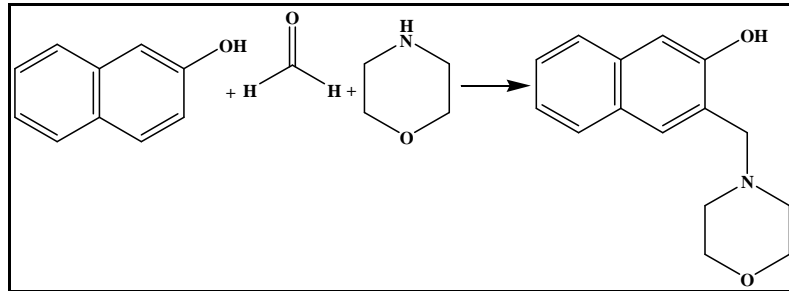


Şekil 1.3. m-kresol' ün formaldehit ve 1<sup>o</sup> etan aminin Mannich reaksiyonu.



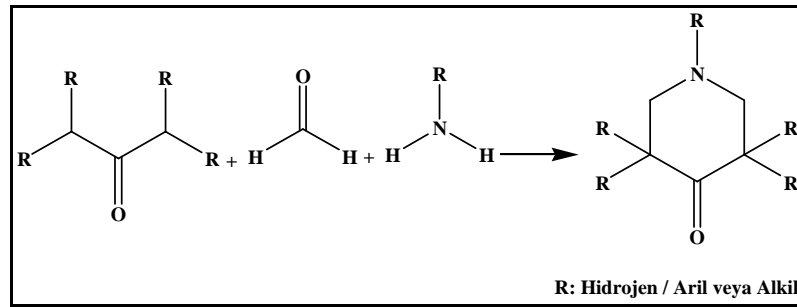
Şekil 1.4. Metilen köprüsü içeren 1-fenil-3-(pirolidin-1-il)propanın sentez reaksiyonu.

2<sup>o</sup> aminle reaktif metilen veya aktif hidrojen içeren bileşiklerle formaldehit varlığında amin ile aktif hidrojen içeren bileşiğin metilen köprüsü ile bağlanmış ürün elde edilir.



Şekil 1.5.  $\beta$ -naftolün 2<sup>o</sup> bir amin olan morfolin ile gerçekleştirdiği Mannich reaksiyonu.

Aynı molekülde farklı yerlerde aktif hidrojenler varsa 1<sup>o</sup> amin ya da amonyakla yürütülen Mannich tepkimeleri ile halkalaşmış Mannich bazları elde edilir [7].



**Şekil 1.6.** Halkalaşmış Mannich bazı reaksiyonu.

Bifonksiyel aminlerle ya da substratlarla yürütülen Mannich tepkimeleri polimerik makro molekülleri verir [8].

Fakat 3<sup>o</sup> aminler hidrojene sahip olmadıklarından Mannich reaksiyonlarında kullanılmazlar [9].

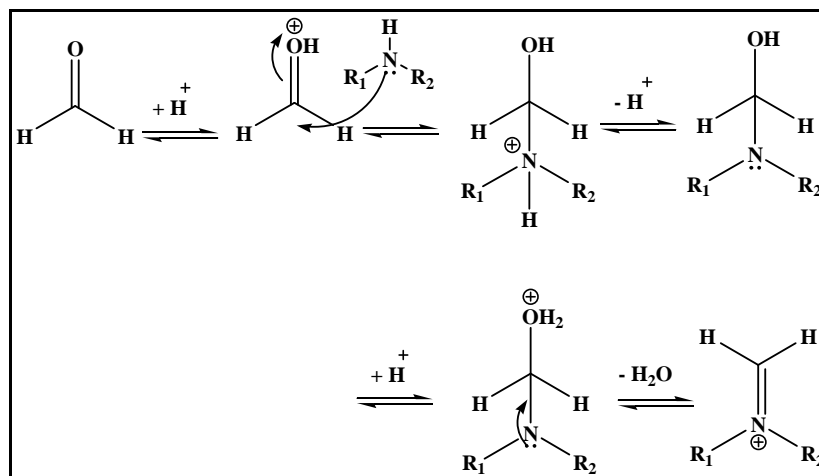
### 1.2.Mannich Reaksiyonu Mekanizması

Mannich reaksiyonunu 2 adımda inceleyebiliriz:

1.Amino metilleme için bileşik oluşumu

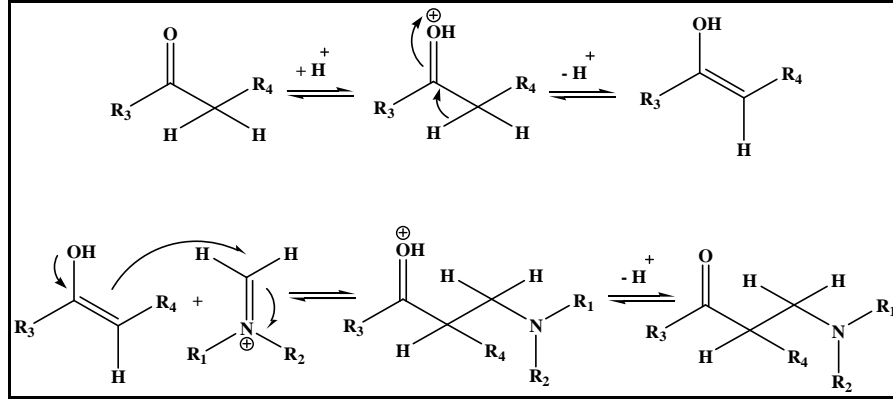
2.Amino metilleme için CH-asit bileşiği oluşumu

Mannich tepkime mekanizması amin ve formaldehit gelen bir iminyum iyon oluşumu ile başlar. Daha sonra, asidik koşullar altında, hidroksil grubu protonlanır ve bir su molekülü açığa çıkar.



**Şekil 1.7.** Mannich reaksiyon mekanizması birinci basamağı.

Reaksiyonun ikinci adımında ise asit veya baz etkisi altında keto-enol tautomeri oluşumu gerçekleşir. Hidroksil grubu son olarak protonlanarak  $\beta$ -amino karbonil bileşiğini verir (Mannich bazı).

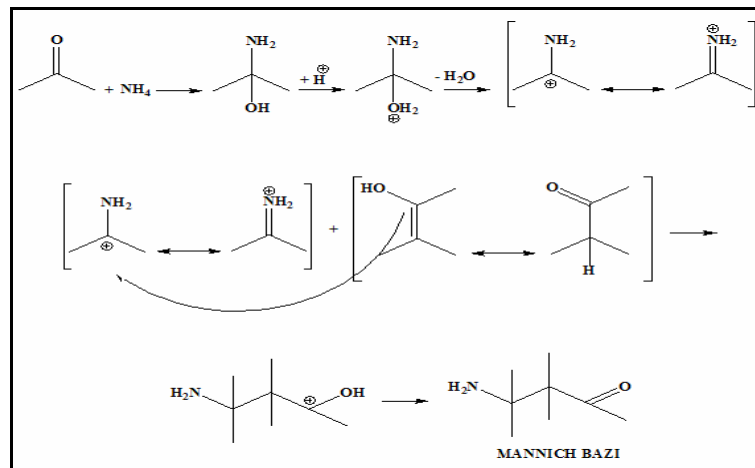


Şekil 1.8. Mannich reaksiyon mekanizması ikinci basamağı.

Mannich üslerinin hazırlanması;

İlk olarak bir amin üzerine keton veya aldehit eklenerek iminyum iyonu oluşturulur (bir karbonyum iyonu). Başka bir keton veya aldehit ve enol formu ile karbonyum iyonu reaksiyona girerek deprotonasyon ile bir  $\beta$ -karbonil bileşiğine dönüştürülür.

Mannich üsleri özellikle önemli doğal ürünlerin sentezi için yapı taşı olarak yararlı bir başlangıç maddesidir [4].

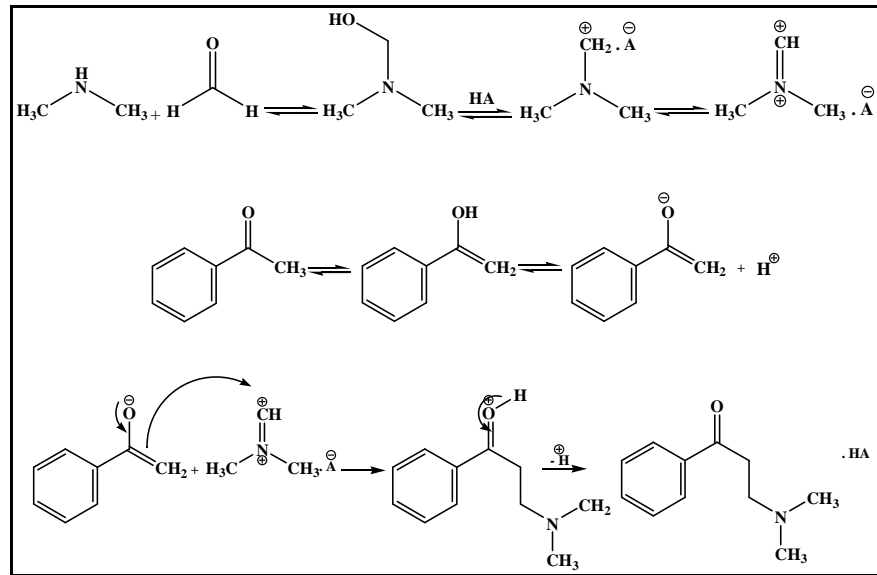


Şekil 1.9. Mannich bazı oluşumu.



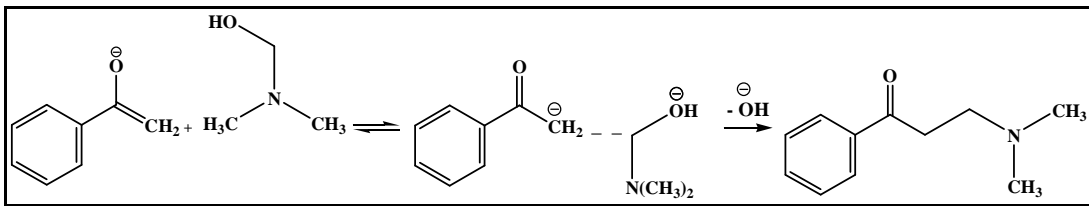
Mannich tepkimesi asidik veya bazik koşullarda uygun çözücüler (genellikle alkoller ve protolitik çözücüler) kullanılarak (geri soğutucu altında) yürür.

Asetofenonun asit katalizli amino metilleme tepkime mekanizması [11]:



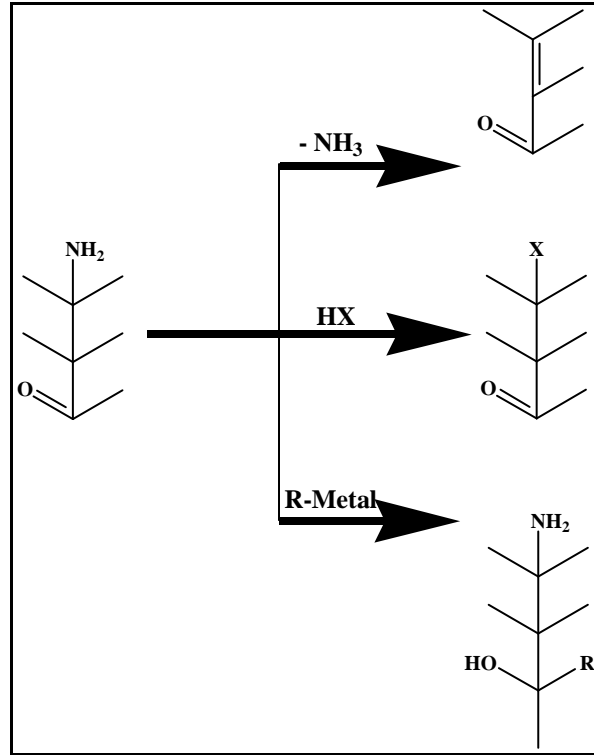
Şekil 1.10. Asit katalizli amino metilleme.

Asidik koşullarda amin büyük ölçüde tuz şeklinde bulunacağı için tepkime iminyum iyonu üzerinden yürür [12]. Bununla birlikte bazik koşullarda mekanizma, iminyum iyonu yerine sadece dimetilaminometanol ara ürünündeki hidroksilin, oluşan asetofenon karbanyumu ile yer değiştirmesi şeklinde açıklanabilir. Tepkime mekanizması  $\text{SN}^2$ 'dir [8].



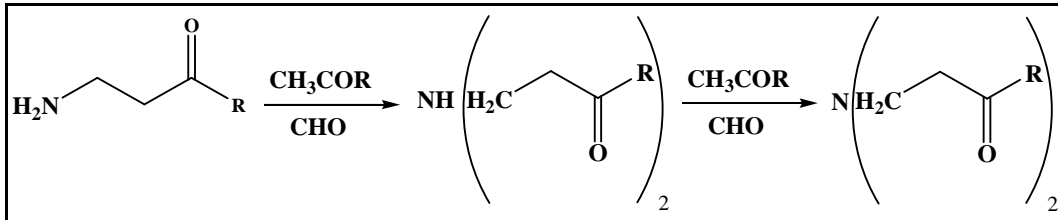
Şekil 1.11. Baz katalizli amino metilleme.

Mannich bazları daha ileri reaksiyonlar da verirler. Bu reaksiyonları 3 sınıfta inceleyebiliriz [14].



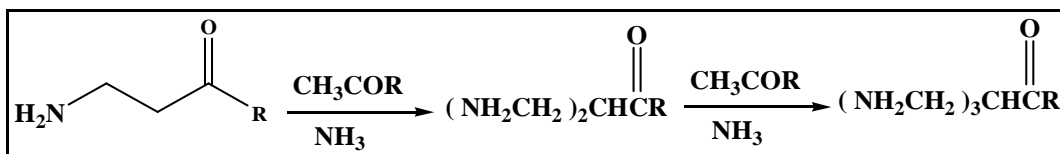
Şekil 1.12. Mannich bazlarının ileri reaksiyonları.

İleri reaksiyon amino grubu üzerinden olabilir. Amino grubu  $1^0$  ya da  $2^0$  azot üzerindeki hidrojen sayısına bağlı olarak iki ya da bir aldehit ve etkin hidrojen bileşiği molekülleri ile etkileşebilir.



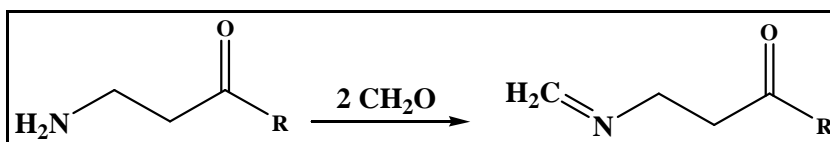
Şekil 1.13. İki hidrojene sahip Mannich Bazının ileri reaksiyonu.

Mannich bazının verdiği ikinci reaksiyon 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 1.14.** Bir veya birden fazla etkin hidrojen atomuna sahip Mannich bazının reaksiyonu.

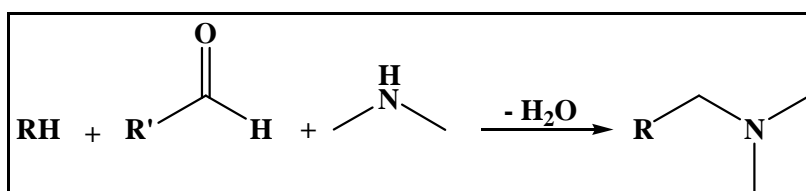
Mannich bazının üçüncü tip reaksiyonu aşırı formaldehit bulunduğu zaman ortaya çıkabilir. Formaldehit bazla etkileşerek Schiff Bazı verebilir.



**Şekil 1.15.** Aşırı formaldehit varlığında Schiff Bazı oluşumu.

### 1.3.Mannich Bazı Bileşenleri

Mannich reaksiyonun gerçekleşebilmesi için aktif hidrojen içeren substrat, aktif hidrojen içeren bileşik ve amin bileşiğine ihtiyaç vardır.

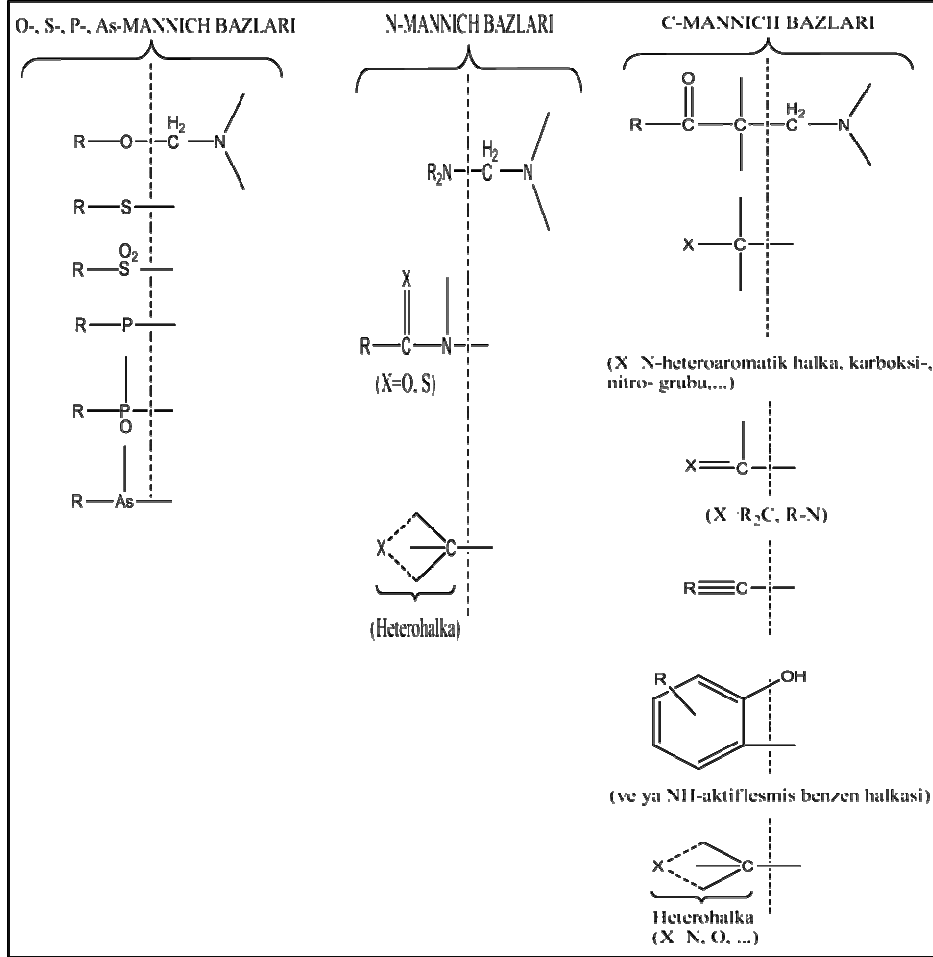


**Şekil 1.16.** Mannich reaksiyonunun bileşenleri.

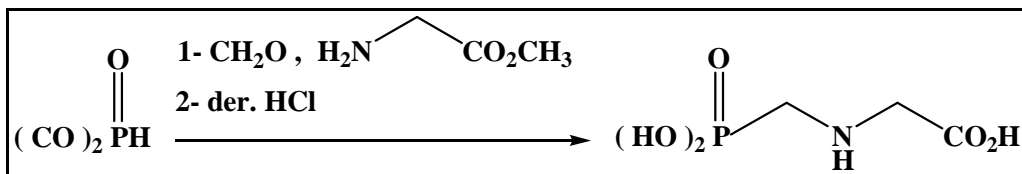
#### 1.3.1.Substrat

Mannich reaksiyonlarında seçilen substrat elde edilecek ürün açısından büyük öneme sahiptir. Seçilen substrata göre amino metilleme S-, N-, C-, ... atomları üzerinden oluşabilir.

**Çizelge 1.1.** Substrat yapısına bağlı olarak Mannich bazlarının genel sınıflandırılması.



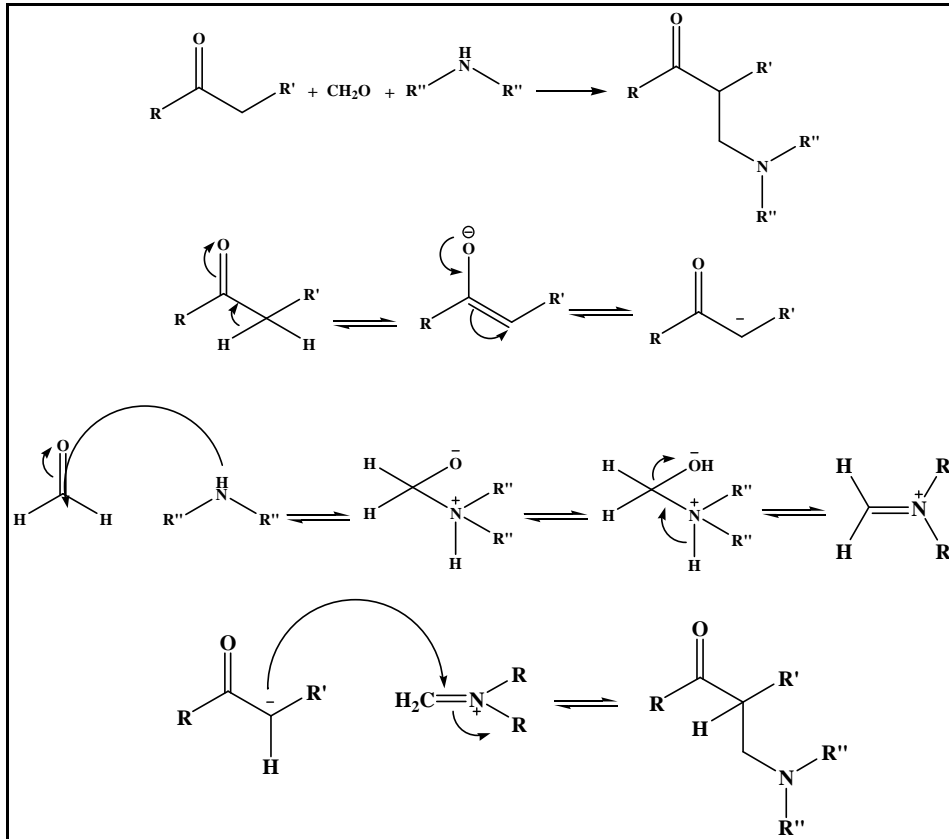
Substrat doğrudan amino metilasyon için açıkça tercih edilmeyen bir yapıda olduğu zaman, reaksiyonun daha kolay gerçekleşmesini sağlayabilecek daha uygun bir substrat kullanılması genel bir yöntemdir. Herbisid (zararlı otları yok edici) ve korozyon önleyici olarak kullanılan fosforik asidin Mannich bazları bunun örnekleridir. Bunlar alkil esterlerinin amino metilasyonunu takiben ester gruplarının asit hidrolizi sonucu ele geçerler [15].



**Şekil 1.17.** Ester grubunun asit hidrolizi.

NH-amitler Mannich tepkimelerinde amin reaktifi gibi davranan substratlardır.

$\alpha$ -karbonunda en az bir hidrojen bulunan ketonlar bir 2<sup>o</sup> amin ve formaldehit varlığında Mannich reaksiyonu gerçekleşerek  $\beta$ -amino ketonları verirler.

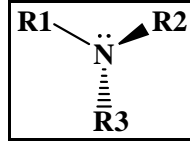


Şekil 1.18. Mannich sentezinde aminoalkillenme.

Mannich sentezinde birden çok yerde amino metillemeye elverişli merkezler taşıyan substratlarla çalışıldığı zaman kemoselektiviteyi sağlamak olanaklıdır. Örneğin alkil keton grubunun bağlı olduğu fenollerde tepkime ortamının pH' sına göre aminoalkilleme kemoselektivite gösterebilir.

### 1.3.2.Amin

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



Şekil 1.19. Aminlerin genel yapısı.

Aminoasitler, peptitler, proteinler, alkaloidler, DNA ve RNA gibi bileşiklerin yapısında bulunan amino ( $-NH_2$ ) grubu dolayısıyla birçok önemli biyokimyasal olaylarda aktif rol alırlar.

Mannich reaksiyonlarında  $1^0$  ve  $2^0$  aminler kullanılır. Nadiren de olsa amonyak da tercih edilebilir [4].

Mannich sentezlerinde iyi bilinen substratlar olan NH amidleri de amin reaktifi olarak kullanılabilir [17].

$2^0$  aminlerden dimetilamin oldukça reaktif bir amindir ve yüksek verimde ürün elde edilebilir.

Mannich reaksiyonu veren bazı aminler:

- $2^0$  aminler
- ❖ Dimetil anilin
- ❖ Fenil hidrazin
- ❖ Etanol amin
- ❖ Naftil-1-amin
- ❖ 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 ve aseton, benzolaseton ve diğer türevlerle normal ürünler verirler. Formaldehit ve etilmetil keton ile Mannich reaksiyonuna hiç rastlanmamıştır.

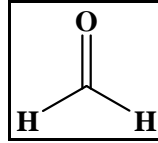
➤ 1<sup>0</sup> aminler

- ❖ Dibenzil amin
- ❖ Dietanol amin
- ❖ Dietil amin
- ❖ Morfolin
- ❖ Difenil amin

Yukarıdaki 2<sup>0</sup>aminler veya onların tuzu Mannich reaksiyonlarında kullanıldıkları zaman ilk ürün 2<sup>0</sup> amindir. Fakat genellikle reaksiyona girenlerin fazlası ile bir 3<sup>0</sup> amin verirler.

### 1.3.3.Aldehit

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

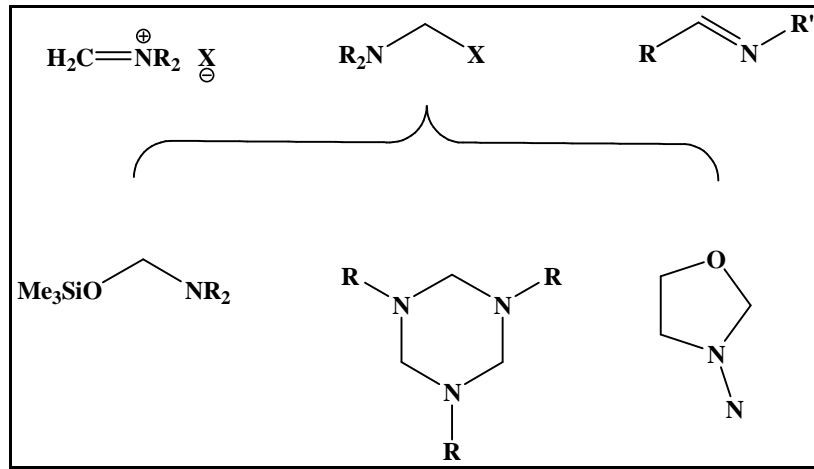


Şekil 1.20. Aldehitlerin genel yapısı.

Aldehitler yapılarındaki karbonil grubu sebebiyle birçok reaksiyona kolaylıkla iştirak edebilirler. Kolayca yükseltgenerek karboksilli asitleri, indirgenerek alkolleri verirler. Formaldehit ve asetaldehit gibi aldehitler kolayca polimerleşir [18].

Mannich tepkimelerinde genellikle formaldehit kullanılır. Bununla birlikte amino alkilleme amacıyla aril aldehitlerin de kullanılması olanaklıdır. Aktif hidrojen bileşiği olarak ketonların kullanıldığı bazı durumlarda molekül içi amino alkilleme gerçekleşerek halkalı türevlerin oluştuğu bilinmektedir [19]. Ve bazı durumlarda formaldehit metilen dihalojenürler  $\text{CH}_2\text{XY}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{I}; \text{Y} = \text{Cl}, \text{I}$  ve  $\text{X} \neq \text{Y}$ ) veya klorometileter ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ ) gibi eter türevleri ile değiştirilebilir.

Çoğu durumda amino metilasyon reaksiyonu önceden hazırlanmış amino metilleme reaktifleri kullanılarak yapılır. Azometin türevlerinin birkaç örneğiyle bu reaktiflerin çeşitli türleri bilinmektedir. Bu bileşikler;



**Şekil 1.21.** Bazı amino metilleme reaktifleri.

Metilen iminyum tuzları uygun metilen-bis-aminler, formaldehit N, O-asetalleri veya metilen halojenürlerden sentezlenir. Benzer  $\text{R}^1-\text{CH}=\text{N}^+\text{R}_2 \text{X}^-$  tuzları da hazırlanmıştır. Bu reaktifler alkilkarbonil bileşikleriyle, esterlerle, laktonlarla ve aktiflenen diğer substratlarla birlikte kullanılmıştır. Alkillenmemiş aldehit ve ketonların, fenollerin ve heterosiklik substratların C-amino metilasyonu iyi sonuçlar vermiştir.

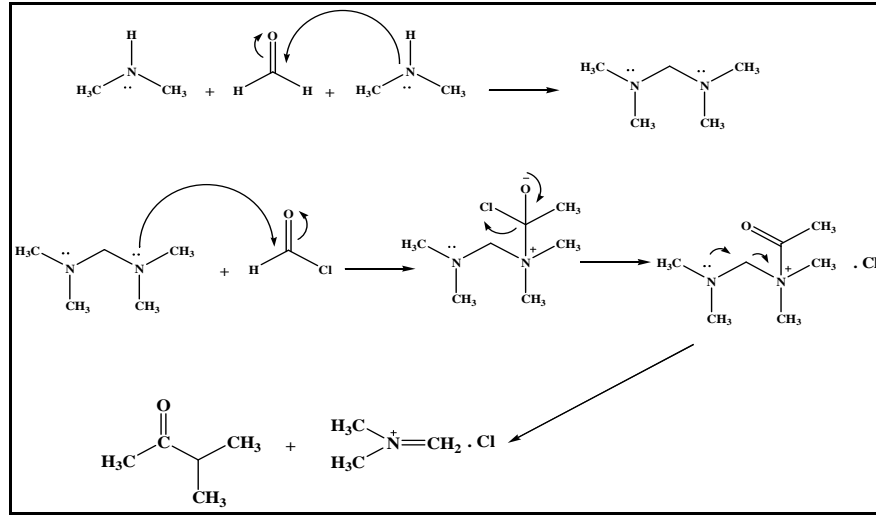
Formaldehit veya diğer aldehitlerin 3<sup>o</sup> alkil aminlerle reaksiyonuyla hazırlanan azometin reaktiflerinin fenol ve NH-amid substratları için uygun amino metilasyon ajanları olduğu kanıtlanmıştır [15].

#### 1.3.4.Mannich reaktifi

Klasik Mannich tepkimesinin yeterli olmadığı durumlarda amino metilleyici olarak önceden hazırlanmış iminyum tuzları kullanılır. Bu tuzlara Mannich reaktifi adı verilir. Metilen iminyum tuzlarını en uygun hazırlama yöntemi uygun metilen-bis aminlerin asetil halojenürlerle tepkimesini içerir [21].

Metilen iminyum tuzları susuz ortamlarda ve düşük sıcaklıkta yüksek verimle oluşur. Mannich reaktifinin oluşumuna ait tepkime mekanizması:





Şekil 1.22. Mannich reaktifinin oluşumu.

### 1.3.4.1. Ketonlar

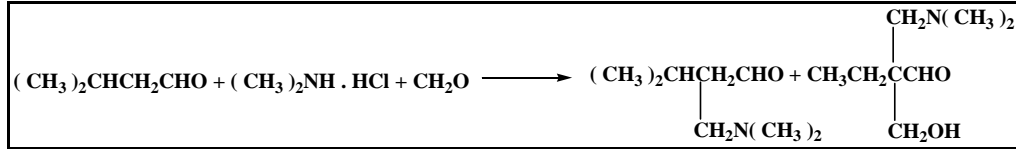
Doymuş ketonlar, sikloalkanlar,  $\beta$ -doymamış ketonlar, alifatik aromatik ketonlar, heterosiklik bileşikler ve aromatik halkada karbonil grubu içeren heterosiklik ketonlar  $2^0$  amin ile Mannich reaksiyonuna uğrar ve genellikle iyi verimle reaksiyon verirler [4]. Bütün ketonlar Mannich reaksiyonu 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 1.2. Mannich reaksiyonunda aktif hidrojen taşıyan bazı ketonlar.

Alifatik Ketonlar	Sikloalkanonlar	Alifatik Aromatik Ketonlar	Heterosiklik Ketonlar
<p>Acetyl</p>	<p>R=H veya <math>\text{CH}_3</math> Sikloheksanon</p>	<p>B-Acetylchlorin</p>	<p>Antipirin</p>
<p>R=H veya <math>\text{CH}_3</math> Fenil Asetofenon</p>		<p>R=Fenil Süstitüye Fenil Naftil Asetofenon</p>	<p>Chromonon</p>

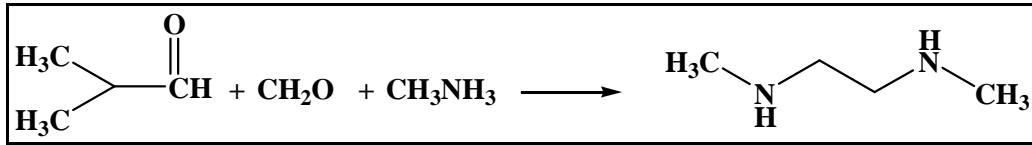
### 1.3.4.2. Aldehitler

$2^0$  aminlerle aldehitlerin Mannich reaksiyonunda aldehitlerin davranışları ketonlarınkine benzer. Aldehitin  $\alpha$ -hidrojen atomu dialkil amino metil grubuyla yer değiştirir. Metilol grubunun  $\alpha$ -karbon atomunda ikincil reaksiyon oluşur.



**Şekil 1.23.** 3-metil bütanalın formaldehit varlığında dimetil amin hidroklorid ile reaksiyonu.

$1^0$  amin, aldehit ve formaldehitte gerçekleştirilen tek reaksiyon isobutiraldehit ve metilamin reaksiyonudur.



**Şekil 1.24.** Metil amin ile isobutiralaldehitin verdiği Mannich reaksiyonu.

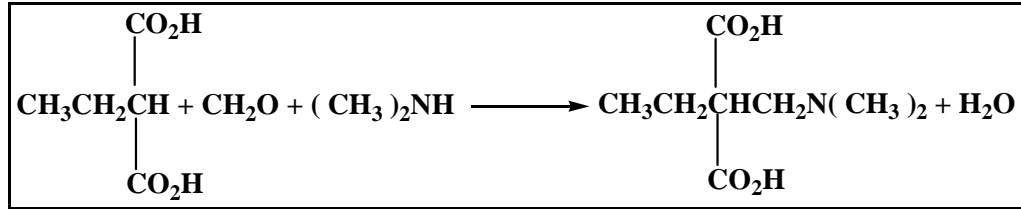
### 1.3.4.3. Asit ve esterler

$\alpha$ -pozisyonunda yüksek aktiviteli hidrojen içeren asitler aldehit ya da keton yerine kullanılabilir. Kullanılan bazı asitler:

**Çizelge 1.3.** Mannich bazı sentezinde kullanılabilen bazı asitler.

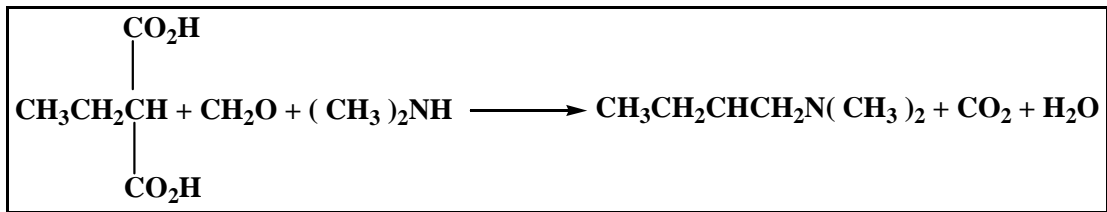
CNCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> H) <sub>2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

Bir hidrojen atomunun yer değiştirmesiyle oluşan reaksiyona rnek olarak etilmalonik asit, formaldehit ve dimetilamin reaksiyonu verilebilir [4].



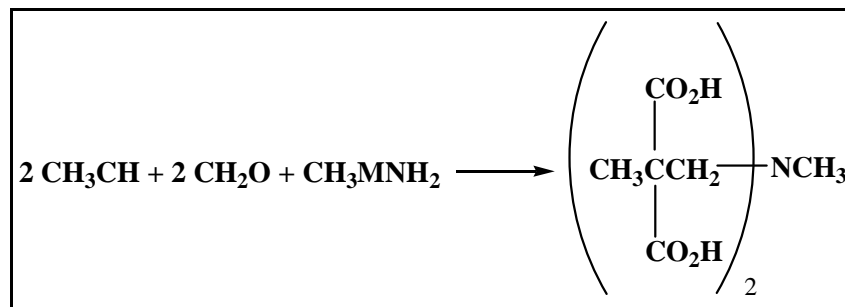
şekil 1.25. Dimetilaminin etilmalonik asitle verdiği Mannich reaksiyonu.

Yan reaksiyonlar etilasetoasetikasitin formaldehit ve dimetilamin kondenzasyonunda olduğu gibi asidin dekarboksilasyonunu içerir.



şekil 1.26. Etilasetoasetilkasitin dekarboksilasyonu.

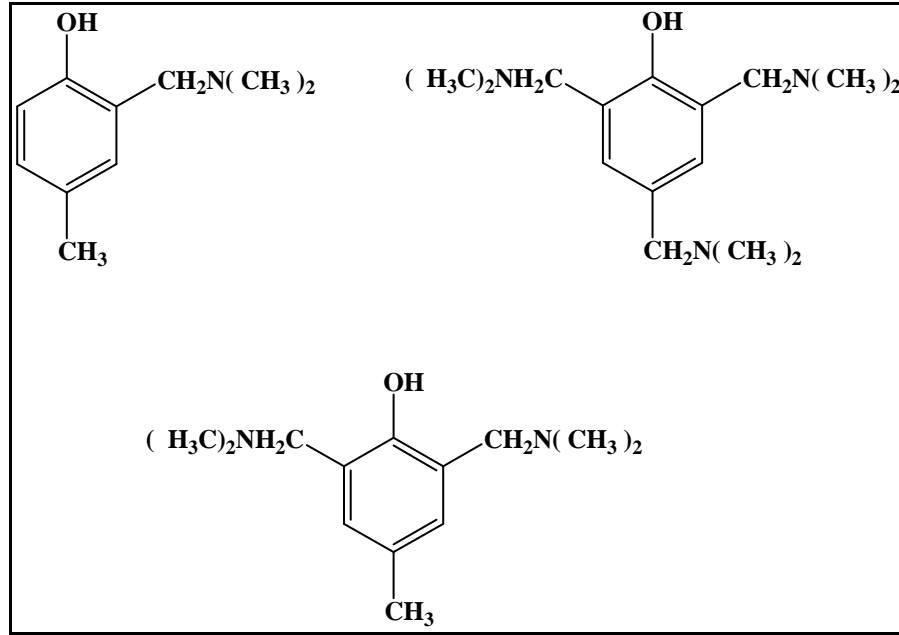
Aktif hidrojen atomları içeren asitler 1<sup>0</sup> aminlerin Mannich reaksiyonu 2<sup>0</sup> aminlerle aynı tipte bileşikler oluştururlar. Beklenen ilk ürün genellikle kondenzasyonla oluşan bir 3<sup>0</sup> amin olur.



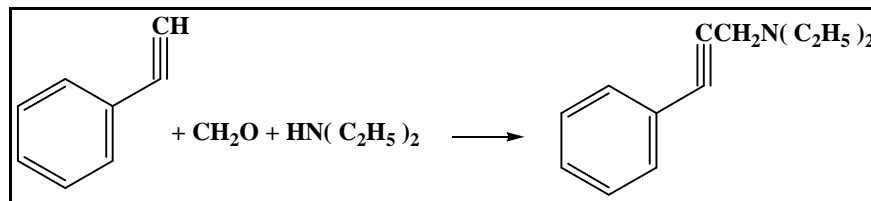
şekil 1.27. Metilmalonik asit, formaldehit ve metilamin reaksiyonu.

### 1.3.4.4.Fenoller ve asetilenler

Fenollerde bulunan o- ve p- hidrojenler aktif olduğundan Mannich reaksiyonu verirler [24]. 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 1.28. p-krezolden mono ve disüstitüye ürün, fenol ve m-krezolden disüstitüye ürün meydana gelmesi.



Şekil 1.29. Etilbenzenin formaldehit ve 2<sup>o</sup> amin varlığında Mannich reaksiyonu.

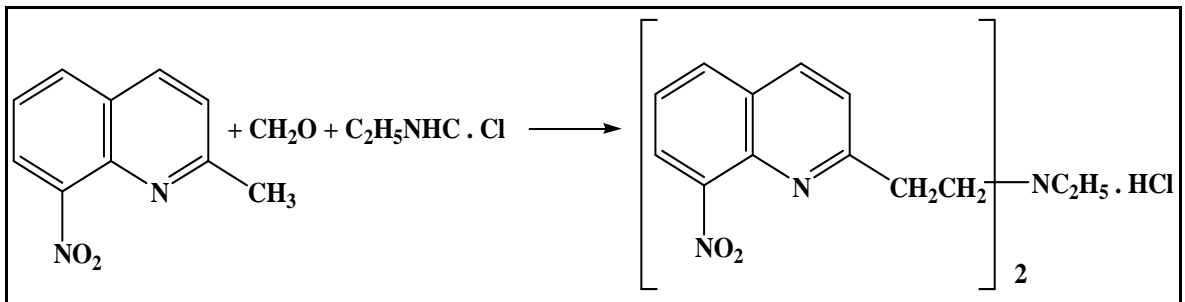
### 1.3.4.5.α-Pikolinler ve kinaldinler

Pikolin ya da pikolin çekirdeklerinde bulunan hidrojenler, metil ketonda bulunan metil gruplarındaki hidrojenlerle aynı aktiviteye sahiptir.

**Çizelge 1.4.** Mannich reaksiyonu veren moleküller.

<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>	

Piridin çekirdeğinin 2 pozisyonunda metil grubu ihtiva eden tek bileşik 2-metil-8-nitrokinolindir ve  $1^0$  amin ve formaldehitle reaksiyon verir.

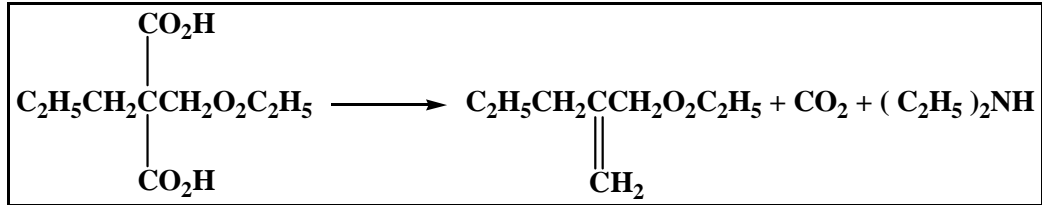


**Şekil 1.30.**  $3^0$  amin oluşumu.

## 1.4.Mannich Reaksiyonunun Sentezlerde Kullanımı

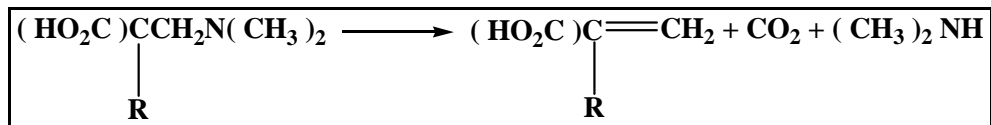
### 1.4.1.Doymamış bileşik sentezi

Özellikle 2<sup>o</sup> aminlerle meydana gelen Mannich reaksiyon ürünlerinin en önemli karakteristik özelliği amin ve doymamış bileşiklere parçalanabilmesidir. Birçok kondenzasyon ürünleri değişik stabilite gösterirler. Bazıları düşük basınçlarda destile olurken birçoğu da su buharı destilasyonu ve normal destilasyonda parçalanır [4]. Birçok durumda Mannich reaksiyon ürünleri kendiliğinden parçalanır. Monoetil etilmalonat, formaldehit ve dietilaminden  $\alpha$ -etilakrilat direkt olarak elde edilir. Bu da 1<sup>o</sup> amin ürününden dietilamin ve karbondioksit eliminasyonu ile gerçekleşir [26].



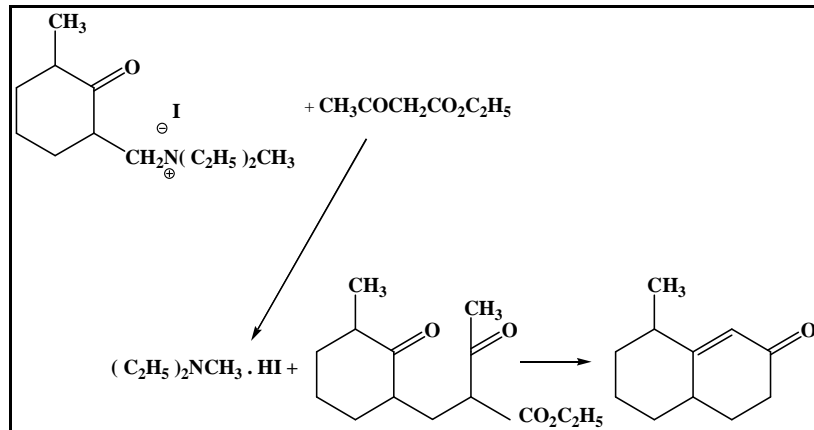
Şekil 1.31. Dietilamin ve karbondioksit eliminasyonu.

Diğer  $\beta$ -dimetilaminoketonlar kararsızdır. Sodyum etilat ve seyreltik bazik çözeltide parçalanır [4]. Bazı durumlarda eğer iki karboksil grubu bulunuyorsa bunlardan biri parçalanma sırasında elimine olabilir. Bu yöntem değişik  $\alpha$ -aril ve  $\alpha$ -alkil akrilik asit sentezlenmesinde tatmin edici bir metot sunmaktadır [28].



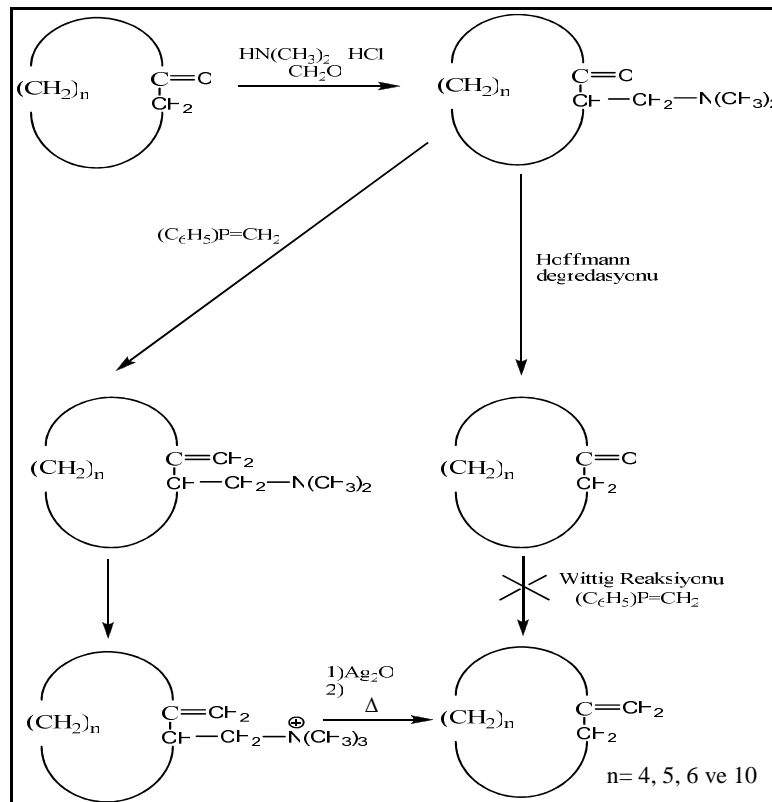
Şekil 1.32. Yapıda bulunan iki karboksilli asitten birinin parçalanma sırasında eliminasyonu.

Mannich bazının metil iyodür çözeltisi sodyumamid ya da sodyum etoksit içerisindeki metilen bileşiği ile reaksiyona girmesiyle  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlar elde edilmiştir [29].



Şekil 1.33.  $\alpha,\beta$ -doymamış keton eldesi.

Sikloalkanonlar da, Mannich kondenzasyonu ile 1,2-dimetilensikloalkanonlara dönüşebilir [30]. Reaksiyon 4 adımda gerçekleşir:



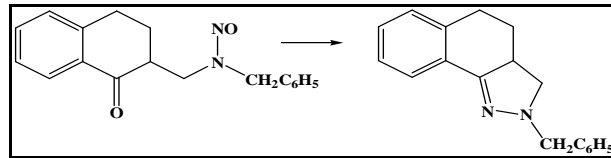
Şekil 1.34. Sikloalkanların Mannich reaksiyonu.

Formaldehit ve dialkilaminle reaksiyona giren bileşikteki aktif hidrojen  $3^0$  ise ürün etilenik bir maddeye parçalanmaz hidrolitik şartlar altında dialkilamin, formaldehit ve orijinal bileşiğe dönüşebilir.

#### 1.4.2.Heterosiklik amin sentezi

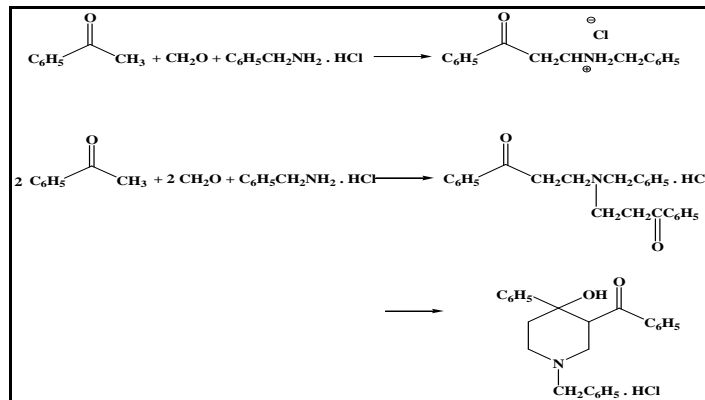
Mannich bazının çeşitli koşullarda yürütülen reaksiyonları sonunda pirazolin, piperidin, kinolin ve türevleri elde edilebilmiştir [31].

Bir mol  $1^0$  amin, formaldehit ve ketondan meydana gelen Mannich bazları keton grubu ve  $2^0$  amin içeren bir çok kondenzasyonlarda kullanılır [32].



**Şekil 1.35.** 2-(benzyl nitrosamino metil)- $\alpha$ -tetralonun indirgenmesiyle 2-benziltetrahidronaftindazole siklizasyonu.

Mannich reaksiyonu iki mol keton ve iki mol formaldehit bulunan ortamda gerçekleştirilirse piperidin türevleri oluşur. Örneğin benzilamin hidroklorürü, formaldehit ve asetofenon karışımında yürütülen Mannich reaksiyonunda bir mol benzilamin, bir mol asetofenon ve bir mol formaldehitten karalı bir Mannich bazı oluşurken bir mol benzilamin, iki mol asetofenon ve iki mol formaldehitten oluşan Mannich bazı kararlı değildir ve piperidin türevlerine siklize olur.

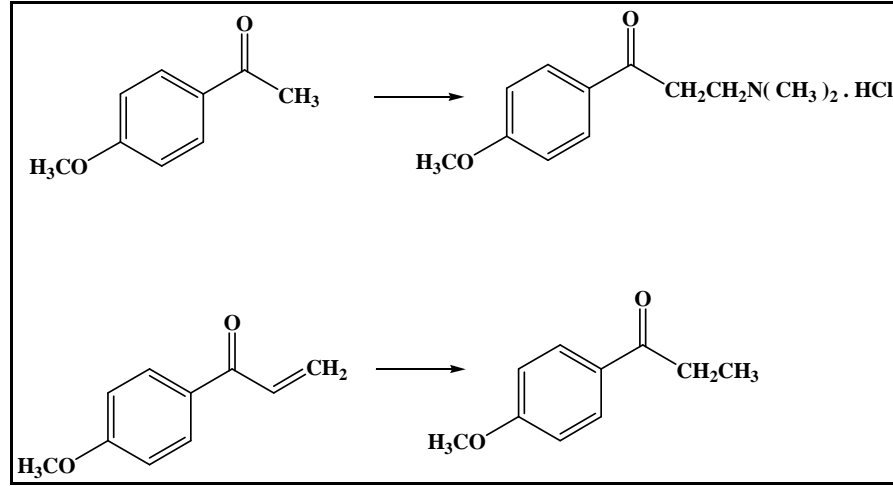


**Şekil 1.36.** Benzilamin hidroklorürü, formaldehit ve asetofenon karışımında yürütülen Mannich reaksiyonu.



### 1.4.3. Ketonun bir yüksek homologuna dönüşmesi

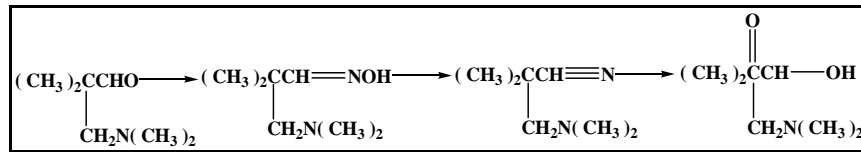
Mannich bazının parçalanmasıyla meydana gelen doymamış ketonun indirgenmesiyle, Mannich bazı oluşumunda kullanılan ketonda bir fazla metilen gruplu keton meydana gelebilir [31].



Şekil 1.37. Ketonun bir yüksek homologuna dönüşmesi.

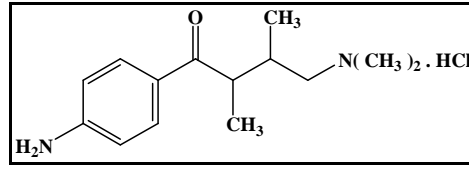
### 1.4.4. Amino süstitüye alkanol ve asit sentezi

$\beta$ -süstitüye amino ketonlar veya aldehitler süstitüye alkanollere veya amino asitlere dönüştürülebilirler.



Şekil 1.38.  $\alpha,\alpha$ -dimetil aminopropional' in üç adımlı aminoasit verişi.

Benzoat ve p-aminbenzoat şeklindeki  $\gamma$ -amino alkollerle lokal anestetik olarak rastlanabilir. Birçok fizyolojik bileşikler Mannich reaksiyonu vasıtasıyla hazırlanabilir. Ticari lokal anestetik Tutocaine dimetilamin, formaldehit ve etilmetilketondan meydana gelen Mannich bazının indirgenmesinden meydana gelir.

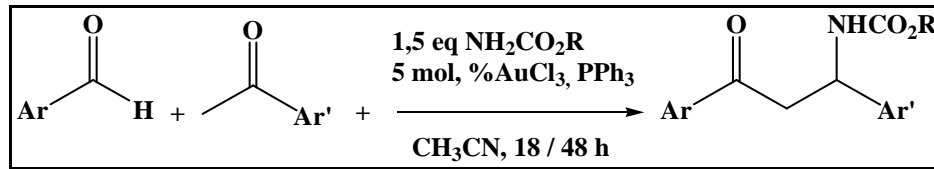


Şekil 1.39. Tutocaine.

## 1.5.Mannich Reaksiyon Çeşitleri

### 1.5.1.Üç bileşenli mannich reaksiyonları

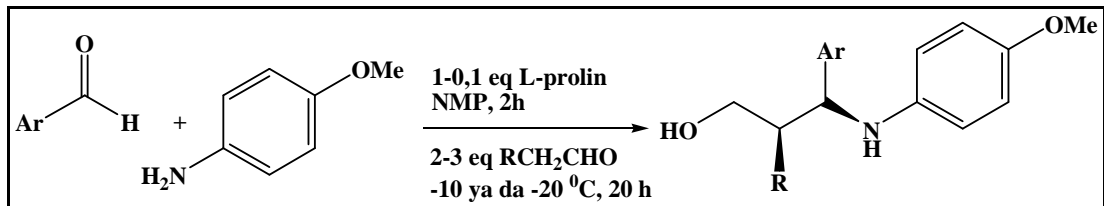
Aldehitler ketonlarla geçiş metal tuzlarının katalizörlüğünde doğrudan üç bileşenli Mannich reaksiyonu verirler ve karbamatlar elde edilir [34].



Şekil 1.40. N-korunmalı  $\beta$ -aril- $\beta$ -amino keton bileşiklerinin sentez reaksiyonu.

### 1.5.2.Çapraz-Mannich reaksiyonu

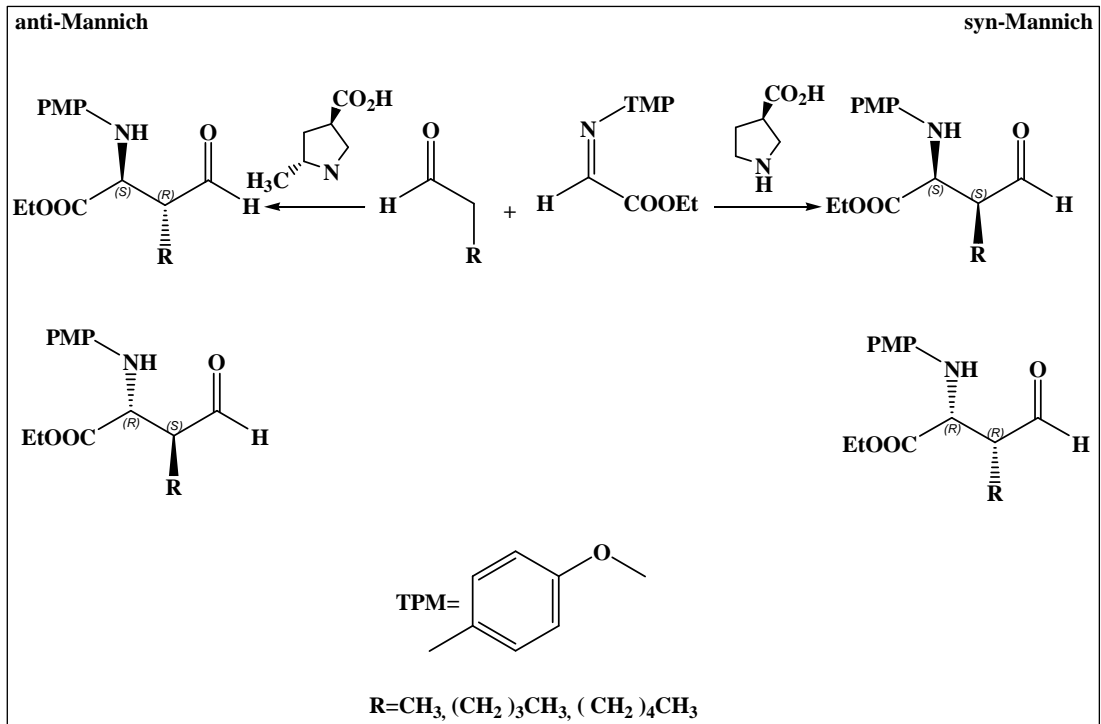
İki farklı aldehit arasında çapraz Mannich reaksiyonu gerçekleşir. Aldol yoğunlaşması gibi yan reaksiyonlar düşük reaksiyon sıcaklıklarında engellenebilir [35].



Şekil 1.41. Bir çapraz Mannich reaksiyonu.

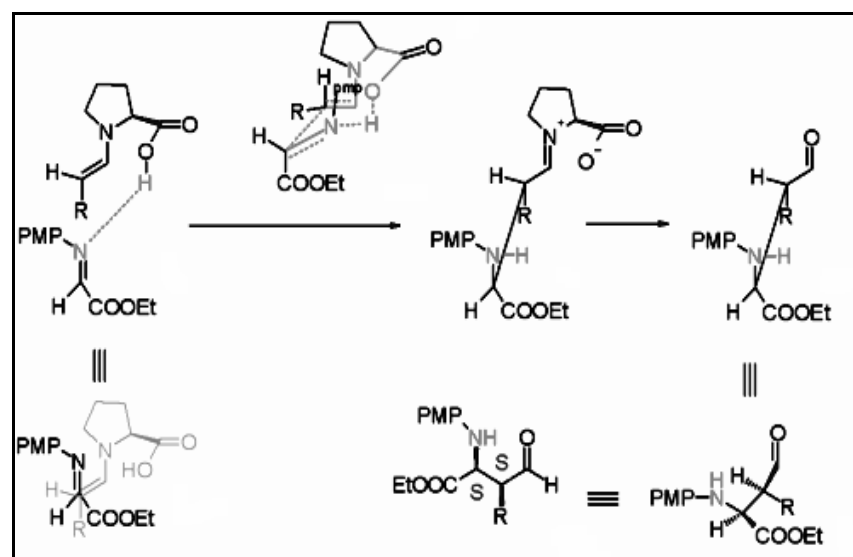
### 1.5.3.Asimetrik Mannich reaksiyonları

İlk asimetrik Mannich reaksiyonu (S)-Doğal bir kiral katalizör olarak prolin ile yapıldı [36]. Şekil 42' de ki reaksiyon asimetrik Mannich reaksiyonu doğrultusunda yürümektedir.



Şekil 1.42. Asimetrik Mannich reaksiyonu.

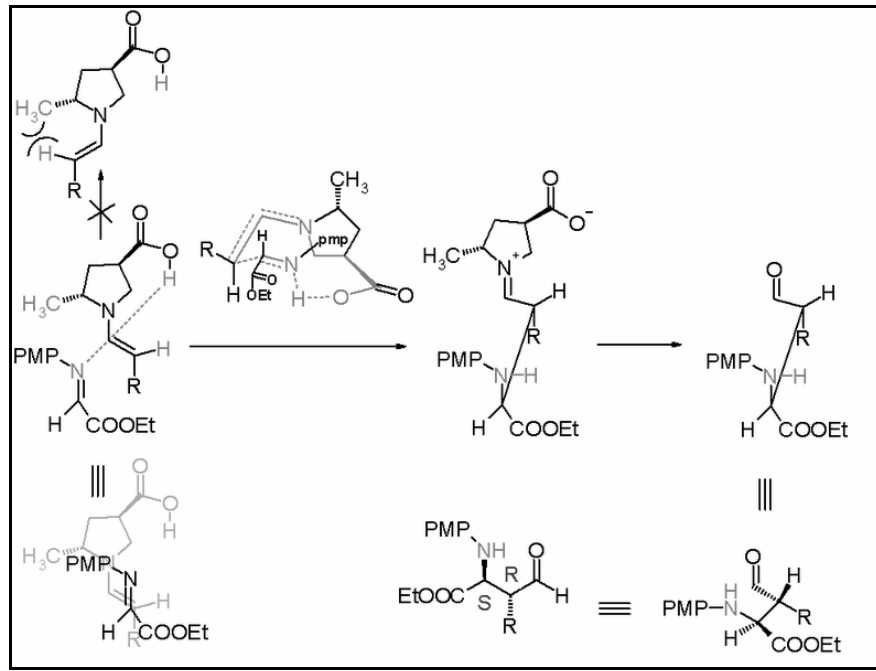
Gerçekleşen reaksiyon propanaldehit, etil glioksilat ve p-metoksianilin tarafından oda sıcaklığında dioksan içinde prolin türetilmiş bir imin gibi basit bir aldehit arasındadır. İki olası reaksiyon da (S,S) veya (R,R) enantiomerik fazlalığı daha büyük olduğundan %99 (S,S) tercih edilir. Bu stereo seçimlilik aşağıdaki düzeni açıklamıştır.



Şekil 1.43. Propanaldehit, etil glioksilat ve p-metoksianilin gerçekleştirdiği reaksiyon.

Prolin, aldehit ile bir enamin oluşturmak için katalitik bir çevrime girer. Mannich reaksiyonu için iki reaktan (imin ve enamin) S (enamin-aldehit) yüzüne saldırır. Enantioselektif fazla prolin karboksilik asit grubu ve imin arasında hidrojen bağı ile kontrol edilir. Prolin aldehite geri dönüştürülür ve (S,S) izomeri oluşur.

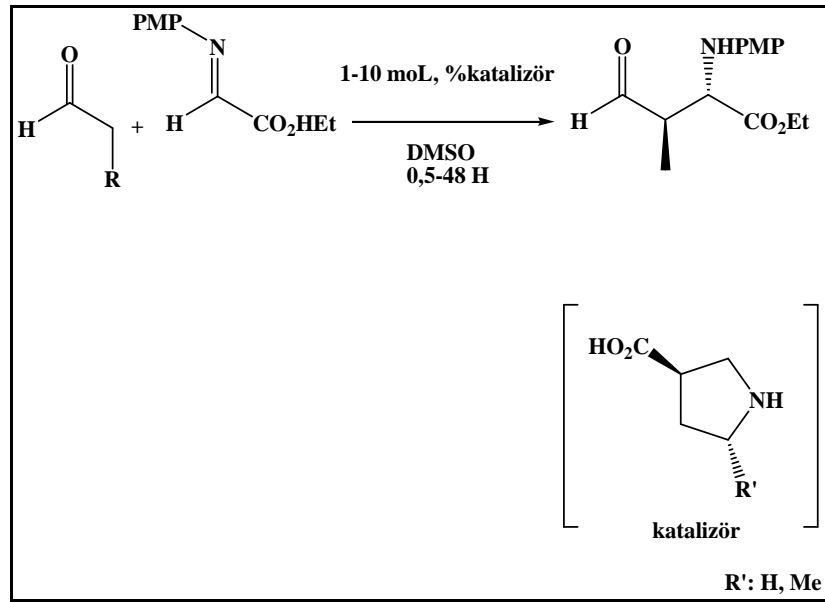
Modifikasyon ile katalize olan prolin için aynı zamanda anti mannich elde etmek mümkündür [37].



Şekil 1.44. Prolinin anti Mannich reaksiyonu.

Diastereoselektif alkali grubun büyüklüğüne bakılmaksızın R enantiomeri en az %97 ile tercih edilir [38].

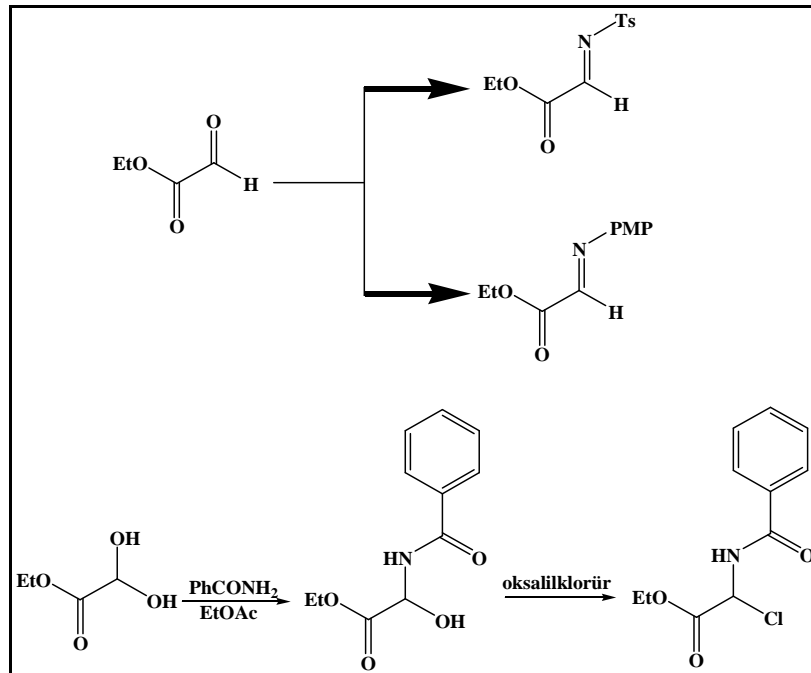
3-prolidin karboksilik asit katalizleri ve ilgili prolidin türevleri, enantioselektif anti Mannich reaksiyonlarında elde edilir [39].



Şekil 1.45. Stereokontrol için Prolidin üzerinde 3-asit grubunun önemi.

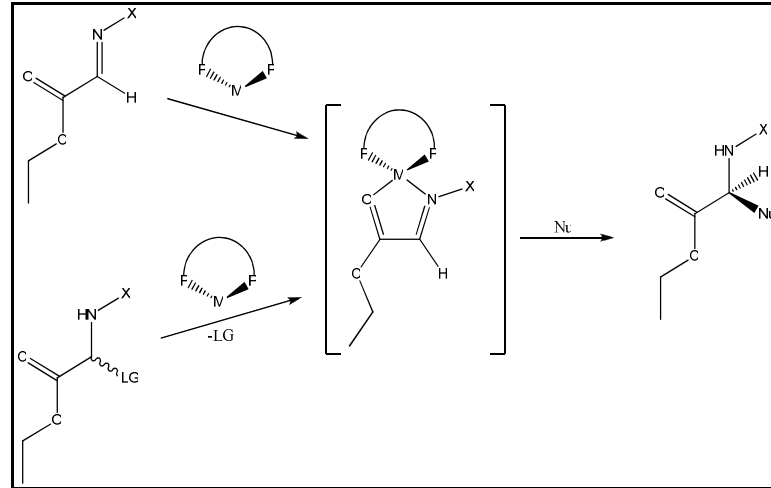
### 1.6. Ketiminelerin Direkt Organokatalitik Enantiyoselektif Mannich Reaksiyonu

Mannich reaksiyonlarında iminoesterlerin elektrofil olarak kullanımı [40]:



Şekil 1.46. İminoesterlerin elektrofilliği.

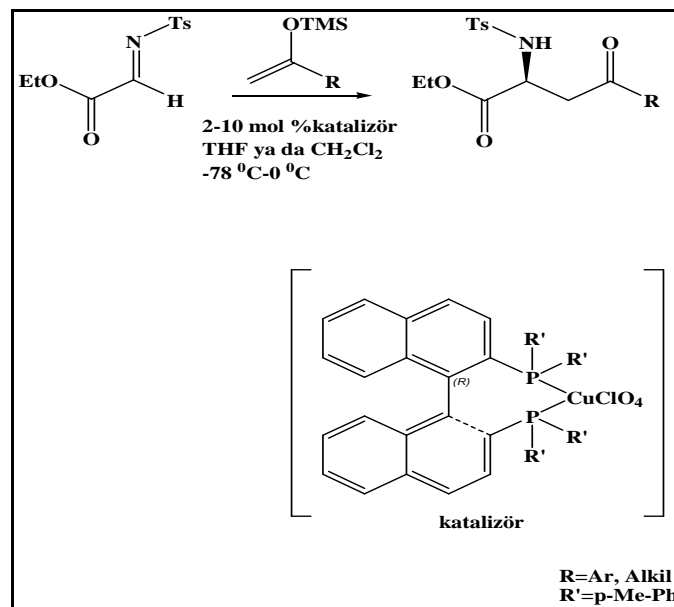
Lewis asidi,  $\alpha$ -imino esterlerinin Mannich reaksiyonunu katalizler [41].



Şekil 1.47.  $\alpha$ -imino esterlerinin Mannich reaksiyonu.

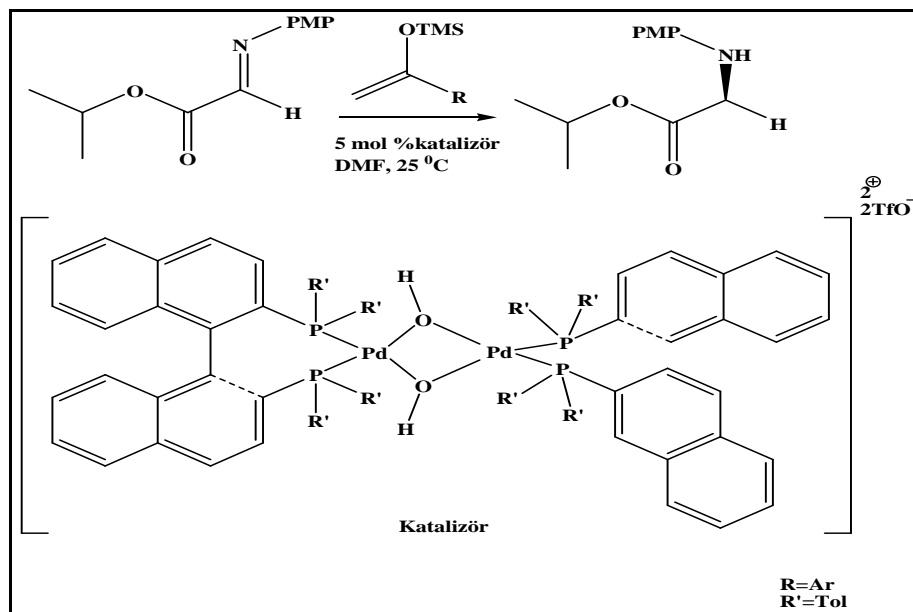
Bu reaksiyonun 4 tipi vardır. Bunlar:

- ❖ Kiral lewis asit katalizörlü Mannich reaksiyonları-1 [42]:



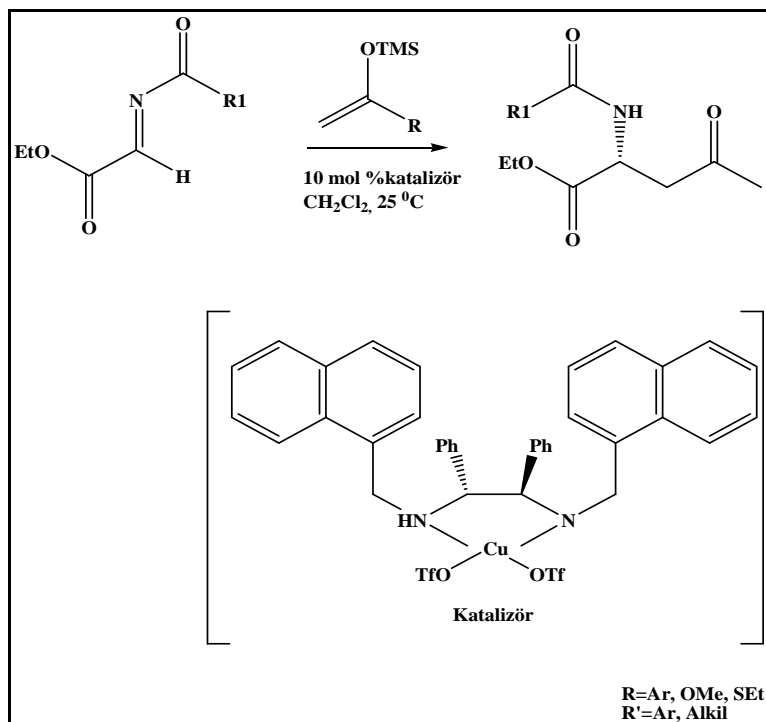
Şekil 1.48. Katalizörlü Mannich reaksiyonu (1).

Kiral lewis asit katalizörlü Mannich reaksiyonları-2 [43]:



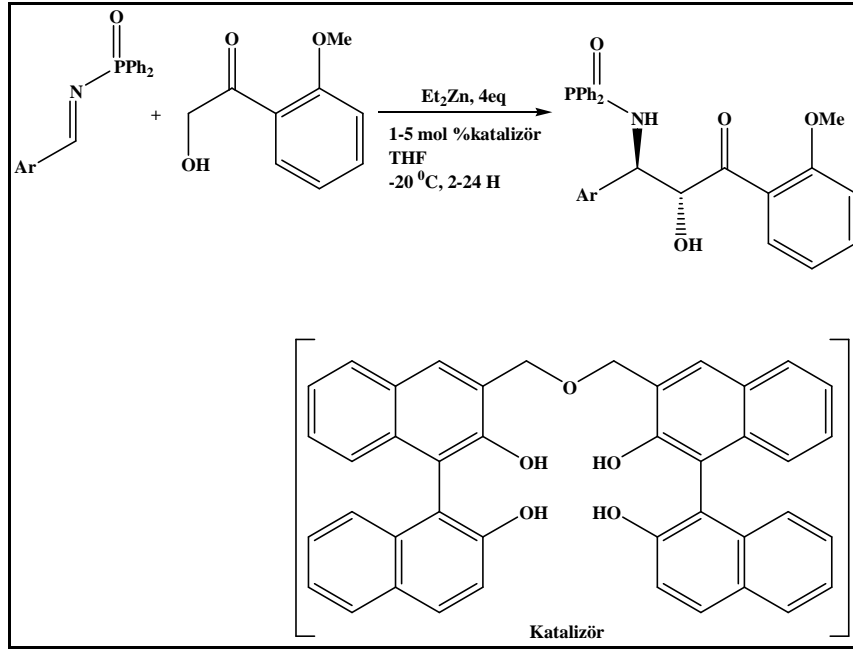
Şekil 1.49. Katalizörlü Mannich reaksiyonu (2).

❖ Kiral lewis asit katalizörlü Mannich reaksiyonları-3 [44]:



Şekil 1.50. Katalizörlü Mannich reaksiyonu (3).

❖ Kiral lewis asit katalizörlü Mannich reaksiyonları-4 [45]:



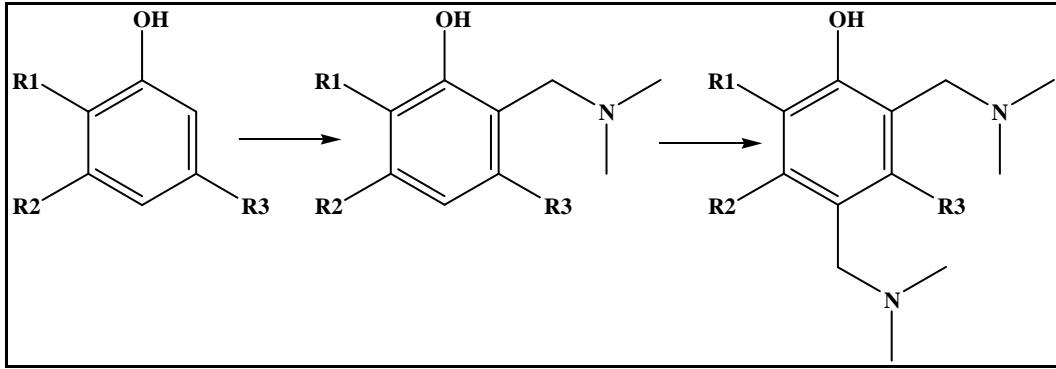
Şekil 1.51. Katalizörlü Mannich reaksiyonu (4).

### 1.7.Fenolik Mannich Bazları

Sentez ve biyolojik aktif bileşiklerin modifikasyonu için Mannich reaksiyonuyla aromatik substratın aminoalkilasyonu çok önemlidir [46,47]. Çünkü amino grubu kolaylıkla diğer işlevsel gruplara dönüşebildiği için sentetik açıdan çok yararlıdır [48]. Bu amaçla Mannich reaksiyonunda çoğunlukla sübstitüye fenoller kullanılmaktadır. Fenollerin Mannich reaksiyonunda dikkati çeken önemli noktası ise substratın nükleofilitesi ve ortamın pH değerinin reaksiyon yolunu belirlemesidir [49].

Fenoller amino metilasyona maruz kaldığında ağırlıklı olarak o- pozisyonunda Şekil 52' de ki ilk ürünü verirler. p- pozisyondaki ürünler o- pozisyonunun kapalı olduğu durumlarda meydana gelir.





Şekil 1.52. Fenollerin amino metilasyonu.

Orta asidik koşullarda  $1^0$  amin olarak heksahidrotriazin gibi bir reaktif kullanıldığında da p- süstitüeye ürünler elde edilebilir [50]. Bu koşullarda kayda değer verimde p- süstitüye ürünler elde edilmiştir [51]. Benzer sonuçlar o- ya da m-bromo fenolde de elde edilmiştir [52].

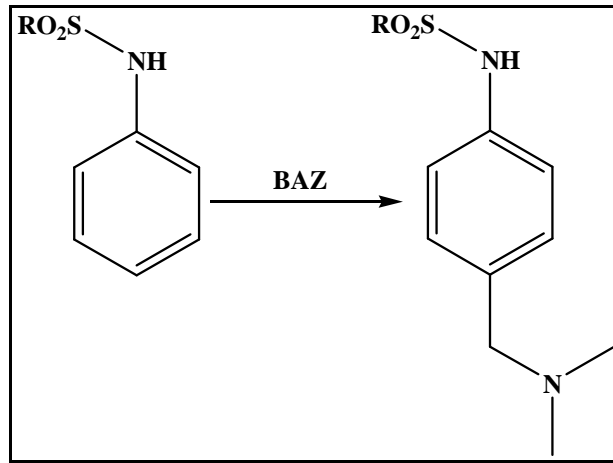
Halkalı  $2^0$  aminlere gerçekleştirilen Mannich reaksiyonları da gerçekleştirilmiş ve substratın pozisyonunun, bölgesel seçiciliği belirlediği anlaşılmıştır. Yakın komşularda süstitüye olmadığı zamanlarda ise o- pozisyonlar genellikle avantajlıdır. Bu durumlar sterik etkinin de önemini göstermektedir [53]. Düz zincirli  $2^0$  aminler (diallilamin [54], dikarboksimetilamin [55] ) kullanıldığında ise daima o- pozisyonu tercih edilir. Süstitüyent olarak nitro ya da halojen gibi yapılar olduğunda ise saldırının pozisyonu daha karmaşık bir hal almaktadır [56].

p- türevlerinin oluşumunda metilen-iminyum tuzlarının kullanılması avantajlıdır. Bu çalışmalarda, fenolik substrat ve amino metilleyici ajan arasındaki hidrojen bağının oluştuğu geçiş durumunun etkili olmadığı da bildirilmiştir [57].

İkinci amino grubunun aktif konuma bağlanması birincisine göre daha az avantajlıdır [54]. Bu nedenle, reaksiyon daima sorunsuz devam etmez. Ancak, tatmin edici bis- amino metilasyonun gerçekleşmesi için propiyonik asidin [59] çözücü olarak kullanıldığı bazı durumlar gibi gerekli şartların sağlanması gerekmektedir.

Poli- ve di-hidroksi fenolik substratlarda amino metilasyonun bölgesel seçiciliği daima hidroksi grubunun o- pozisyonudur. Bu süstitüyentin özelliklerine uyum sağlama açısından yorumlanabilir [60].

Fenolik süstitüyentlerle sülfonanilidler arasında bir karşılaştırma yapıldığında ise, sülfonanilidlerin amino metilasyonu (Şekil 53) baskın olarak p- pozisyonunda olur [61 – 62].



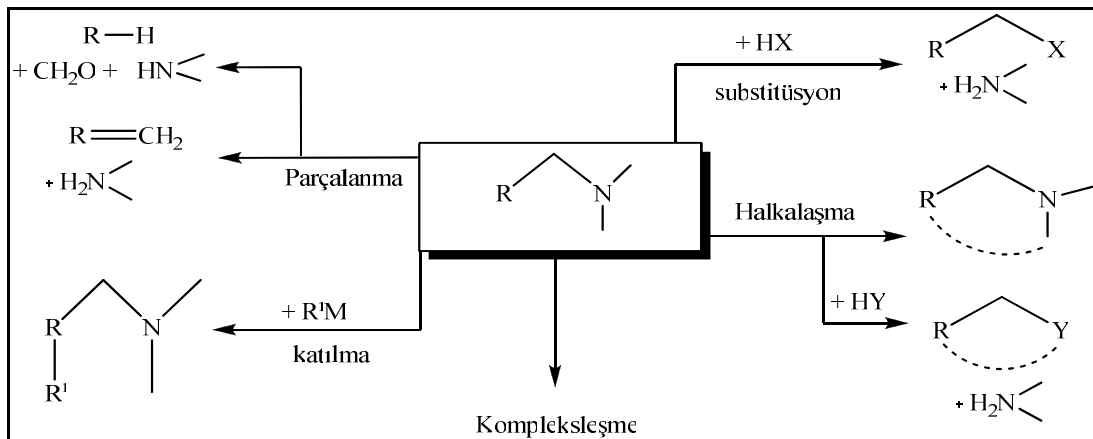
Şekil 1.53. Sülfonanilidlerin amino metilasyonu.

### 1.7.1.Fenolik Mannich bazlarının saflaştırılması

Mannich bazlarının saflaştırılmalarında kristallendirme, vakum damıtması ve kolon kromatografisi teknikleri kullanılır. Bazı durumlarda bu teknikler yeterli olmadığı için kristellendirmeyi kolaylaştırmak amacıyla bileşiklerin okzalot tuzlarının hazırlanması denenmiştir [63].

### 1.7.2.Fenolik Mannich bazlarının reaksiyonları

Fenolik Mannich bazları deaminometilasyon [64], deaminasyon [65], amino gruplarının hidrojen, -CH, -NH, -SH, -PH, ve -AsH türevleri ile süstitüsyonu, indirgenme[66], organometalik katılma, halkalaşma, polimerleşme [67] gibi çeşitli reaksiyonlar verebildiğinden sentetik kimyada büyük öneme sahiptir.



Şekil 1.54. Mannich bazlarının reaksiyonları.

### 1.8.Mannich Bazlarının Kullanıldığı Endüstri Kolları

Mannich bazları endüstrinin pek çok alanında kullanılmaktadır. Bu alanlar;

➤ Farmasötik Endüstrisi

- ❖ Fluoksetin(antidepresan)
- ❖ Tramadolvetolmetin(anti-enflamatuar ilaç) [68]
- ❖ Antiviral [69]
- ❖ Antimalarial [70]
- ❖ Antiproliferatif [71]
- ❖ Antifungal [72]
- ❖ Antimikrobiyal [73]
- ❖ Antikonvülzan [74] gibi tıbbi ilaçların sentezinde kullanılır.

➤ Bitki koruma-böcek ilacı [75] endüstrisinde kullanılır.

➤ Petrol endüstrisinde

- ❖ Isı değişimlerinde kirlilik önleyici
- ❖ Parafinden ayrıştırma
- ❖ Tuz gideriminde
- ❖ Akışkanlığın düzenlenmesinde [76] katkı veya yardımcı madde olarak kullanılır.

➤ Makromoleküller

- ❖ Deri üretim tesislerinde fenolik Mannich bazları ajanları kullanılmaktadır [77].
- ❖ Tekstil boyalarının üretiminde kullanılmaktadır [78].
- ❖ Kağıt endüstrisinde tutunma, ayırma, filtreleme, kurutma proseslerinde ve boyutlandırma ve güçlendirme işlemlerinde kullanılır [79].
- ❖ Alev dayanıklı sert köpükler ve formülasyonlarının [80]
- ❖ Epoksi kaplamaların [81]
- ❖ Reçinelerin [82]
- ❖ Polimerin üretiminde kullanılır.

➤ Saflaştırma-geri kazanım

- ❖ İçme yüzey suyu, yeraltı suyu ve endüstriyel proses sularının,
- ❖ Kanalizasyon, evsel atık su ve/veya bunların bileşimi sıvı sanayi atıklarının,
- ❖ Çamurların,

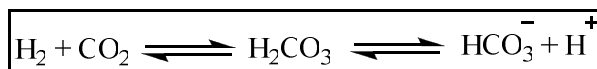
- ❖ Petrol işleme ve petrol ürünleri üretim ve işleme operasyonlarında filtre ters yıkama sularının,
- ❖ Kozmetik, aroma, sabun, parfüm üretim tesislerinin endüstriyel atık sularının,
- ❖ Boya ve ilaç üretim ve işleme işlemleri; cevheri konsantrasyon ve kömür hazırlama işlemleri atık sularının,
- ❖ Nükleer enerji santralleri atık sularının,
- ❖ Metalurji sanayi atık sularının,
- ❖ Proses atığı elektrokaplama akarsularının,
- ❖ Sıvı tarımsal faaliyetlerden akarsularının,
- ❖ Gres ve yağ bulaşmış atıkların,
- ❖ Mısır nişastası, süt ürünleri, içecek ve diğer gıda işleme işlemleri atık sularının,
- ❖ Tekstil, deri işleme ve kağıt fabrikası fabrikaları atık akışlarının arıtılmasında kullanılır.

### 1.9.Karbonik Anhidraz ( CA ) Enzim Aktivitesi

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, tükrük bezleri, kaslar, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve endometrium dokular başta gelmektedir ve bunların çoğundan CA enzimi karakterize edilmiş ve fonksiyonları belirlenmeye çalışılmıştır [83].

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 [84].

Enzimin aktivitesi; CO<sub>2</sub>'in hidratasyonu, bikarbonatın dehidratasyonu ve bazı esterlerin hidrolizi gibi özelliklerinden yararlanılarak belirlenir.



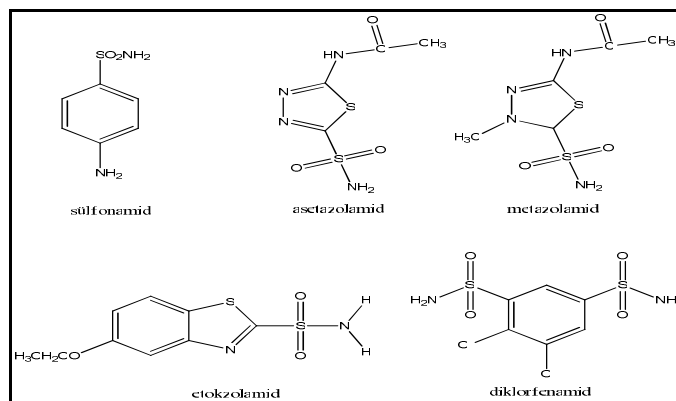
Şekil 1.55. CO<sub>2</sub>'in hidratasyonu.

Reaksiyonda görüldüğü gibi, ortama göre CO<sub>2</sub> gazı çıkmakta veya harcanmaktadır. Aynı zaman da H<sup>+</sup> konsantrasyonu artmakta veya azalmaktadır. Açığa çıkan veya azalan CO<sub>2</sub> gazı, kantitatif olarak manometrik metodun reaksiyon pH'sının değişken olması, CO<sub>2</sub>'in suda sınırlı çözünmesi ve uzun zaman alması gibi dezavantajları vardır [85].

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 [86 – 89]. 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 birçok faktörün rolü olmasına rağmen uygulanan tedavi yöntemlerinin büyük bir bölümü göz içi basıncını düşürmeye yöneliktir [90, 91]. Glokomda diğer risk faktörleri; yaş, soy, diabet, sistemik hipertansiyon, çeşitli miyop hastalıkları ve bunların kalıtım yolu ile aktarılması sıralanabilir.

Göz içi basıncının kontrolünde çok önemli rolü olan karbonik anhidrazın inhibisyonu yolu ile glokomlu hastaların göz içi basıncı düşürülmektedir [92]. 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 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 'ın üretimine bağlıdır [93].

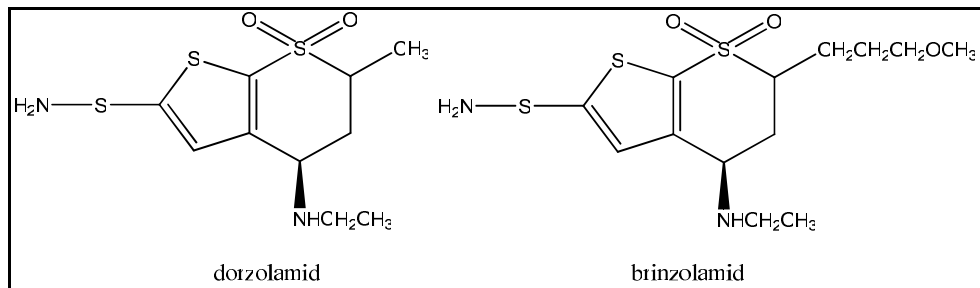
Karbonik anhidrazın güçlü inhibitörleri olan sülfonamidleri 1940 yılında Mann ve Keilin sentezlemiştir. Glokom tedavisinde kullanılan sistemik bileşikler beş çeşittir. Bu bileşikler sülfonamid, asetazolamid, metazolamid, etokzolamid ve diklorfenamid bileşikleridir. Bu bileşikler etkilerini, silyer epitelyum enzimlerini ( HCA II ve HCA IV ) inhibe ederek göz içi basıncının düşürülmesiyle gösterirler [94, 95].



**Şekil 1.56.** Glokom tedavisinde kullanılan bileşiklerin şekilleri.

Sistemik CA inhibitörleri sülfonamid türevleridir. Asetazolamid ve metazolamid glokom tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır [96]. Metazolamid bileşiğinin etkisi diğer karbonik anhidraz inhibitörlerinden daha düşük ancak daha iyi tolere edilmektedir. Asetazolamid ve diklorfenamidbileşikleri; 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 asetazolamid ve diklorfenamidbileşiklerinin topikal olarak göze uygulanmasını gerektiğini ortaya koymuştur. Fakat asetazolamid ve diklorfenamidbileşikleri gibi klinikte kullanılan ilaçların hiçbiri, suda çözünürlük problemlerinden dolayı etkili konsantrasyonları sağlanmadığından henüz damla haline getirilememiş ve ağızdan alınmaktadır.

Bu yüzden yüksek IOP' yi düşürürken, CA izoenzimlerinin inhibe olmaması için, göze lokal uygulanabilecek ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur [97]. Bu sebepten dolayı ilk kez ilaç olarak kullanılmak üzere dorzolamid bileşiği sentezlenmiş ve 1995' te kliniklerde kullanılmıştır [98]. İkinci olarak da, yapı olarak dorzolamide benzeyen brinzolamid 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 1.57.** Lokal uygulamasında kullanımı için sentezlenen ilaç örnekleri.

CA izoenzimleri, aromatik ve heterosiklik sülfonamidlerinin yanı sıra inorganik metal kompleks anyonlar tarafından birçok önemli fizyolojik ve fizyo-patalojik fonksiyonları inhibe edilir. Ana sülfonamide kıyasla metal kompleksli sülfonamidler 10-100 kat daha güçlü inhibitörlerdir. Çinko ( Zn ) veya bakır ( Cu ) metali ile oluşturulan sülfonamid kompleksleri, çok iyi IOP düşürücü olarak bulundu ve glokom hastalığında kullanılan ilaçlarda sentezleri yapılmıştır [99].

## 2. MATERYAL ve YÖNTEM

### 2.1.Kullanılan Malzemeler

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

### 2.2.Kullanılan Kimyasallar

- ❖ Çözücüler; Etil alkol, Metil alkol, Aseton, DMSO, Asetik asit, Heksan, Karbontetraklorür, Etil asetat
- ❖ Tepkenler; 3,4-dimetil fenol, dibenzilamin, dimetilamin, 4-floroanilin, N,N-dietilendiamin ve formaldehit

### 2.3.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)
- ❖ SII Exstar 6000 - TG/DTA 6300 (DT/TGA)
- ❖ UVP Mineralight UVGL-58 marka UV Lambası (254-366 nm)
- ❖ Mido/2/AL 0-250 °C (Etüv)
- ❖ Mikrodalga (Ev tipi 2450 MHZ)
- ❖ Chiltern Hotplate Manyetik Stirrer HS 31 (Manyetik Isıtıcı)
- ❖ LECO CHNS 932 (Elemental analiz)
- ❖ DC Alufolien Kieselgel 60 F 254 Merck (ITK Levhası)

### 2.4.Saflaştırma

#### 2.4.1.3,4-dimetil fenolün saflaştırılması

3,4-dimetil fenol 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 3,4-dimetil fenol elde edilmiş olur.

#### **2.4.2. 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, 2 l 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.

#### **2.4.3. 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 riflaks edildi. Riflaks edildikten sonra geri soğutucu altında destile edildi (Saflaştırma kullanılan etil alkol CaCl<sub>2</sub> ilave edilmiştir).

#### **2.4.4. 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.

#### **2.4.5. 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.

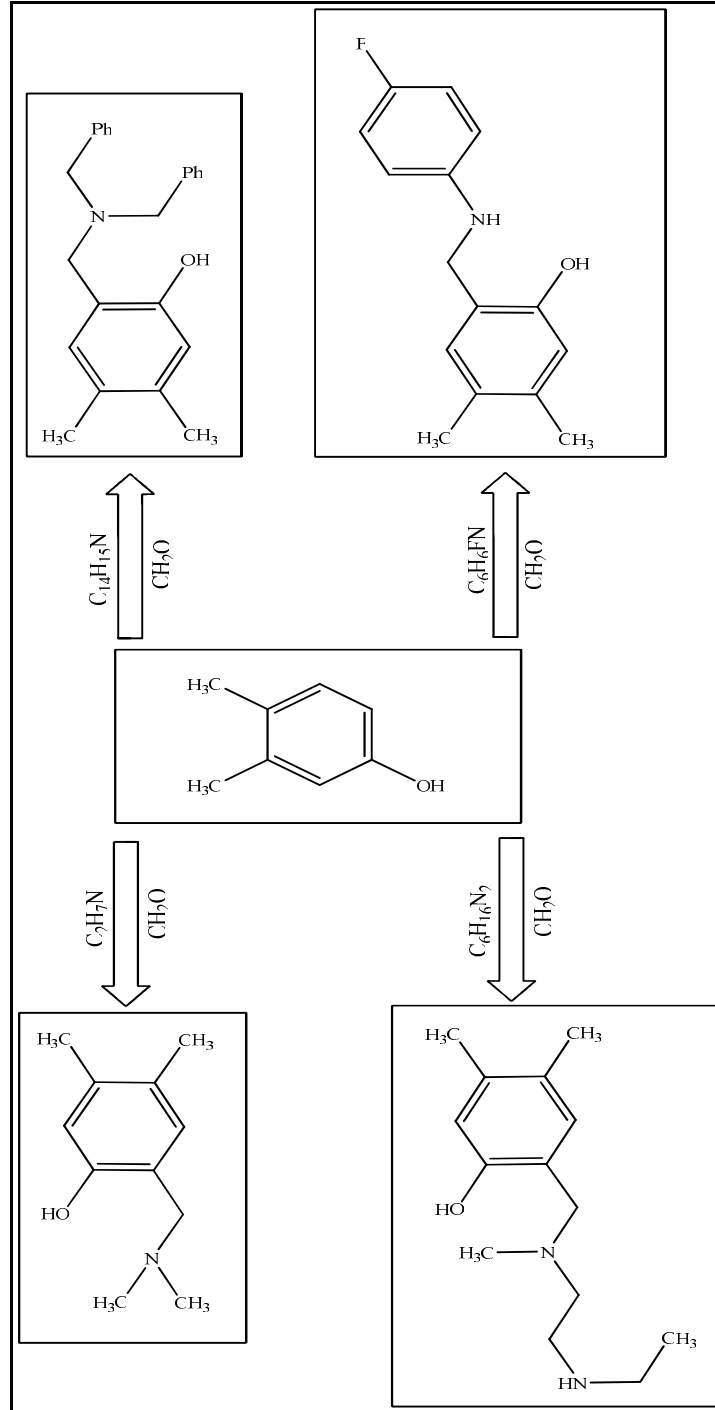
### **2.5. Yöntem**

Gerçekleştirilen bu tez çalışmasında Mannich bazları mikrodalga yöntemi ile sentezlenmiştir. Bu yöntemde reaksiyonlar çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmiştir.



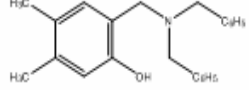
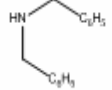
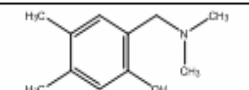
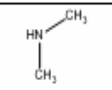
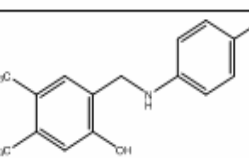
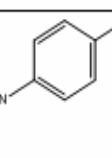
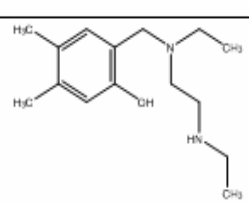
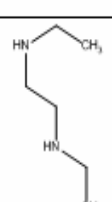
### 3.YAPILAN ÇALIŞMALAR

#### 3.1.Mannich Bazlarının Sentezi



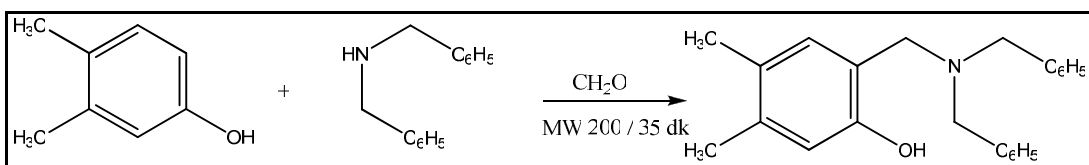
Şekil 3.1. Sentezlenen Mannich bazları.

**Çizelge 3.1.** Sentezlenen Mannich bazlarının fiziksel özellikleri ve reaksiyon şartları.

Bileşik	Kullanılan Amin	Erime Noktası (°C)	Renk	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Reaksiyon Süresi	Dalga Boyu	Kristallendirme Çözücüsü	Verim
		96-88	Beyaz	331,45	35 dk	200 MW	Etanol	%96
		70-72	Beyaz	179,26	15 dk	200 MW	Etanol	%90
		145 - 146	Beyaz	245,29	20 dk	200 MW	Etanol	%82
		120 - 122	Beyaz	250,38	15 dk + 45 dk	300 MW + 200 MW	Etanol	%85

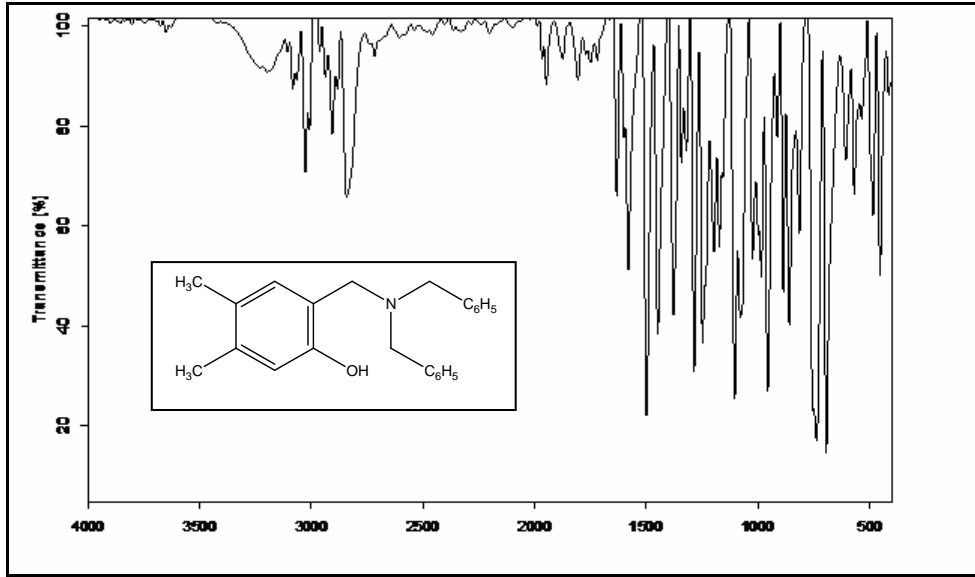
**3.1.1.2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol**

3,4-dimetilfenole (0,25g, 2,05mmol), formaldehit (%37' lik 113ml, 4,1mmol) ve ardından dibenzilamin (%99' luk 785 ml, 4,1 mmol) bileşiği damla damla ilave edilerek mikrodalgada 35 dakika 200 MW de reaksiyona sokuldu. İTK kontrolü yapılarak başlangıç bileşiklerinin kalmadığı anlaşıldığında reaksiyon sonlandırılarak etil alkolde kristallendirildi. Spektroskopik yöntemler ile yapı aydınlatıldı.

**Şekil 3.2.** 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol sentez reaksiyonu.

**Çizelge 3.2.** 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün elementel analiz tablosu.

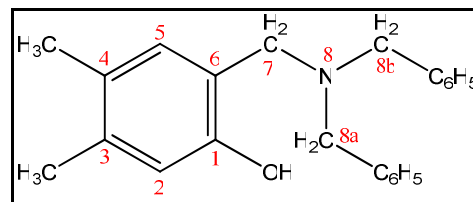
	C	H	N	O
Elementel Analiz (Hesaplanan)	83,34	7,60	4,23	4,83
Elementel Analiz (Bulunan)	83,36	7,41	4,35	4,88



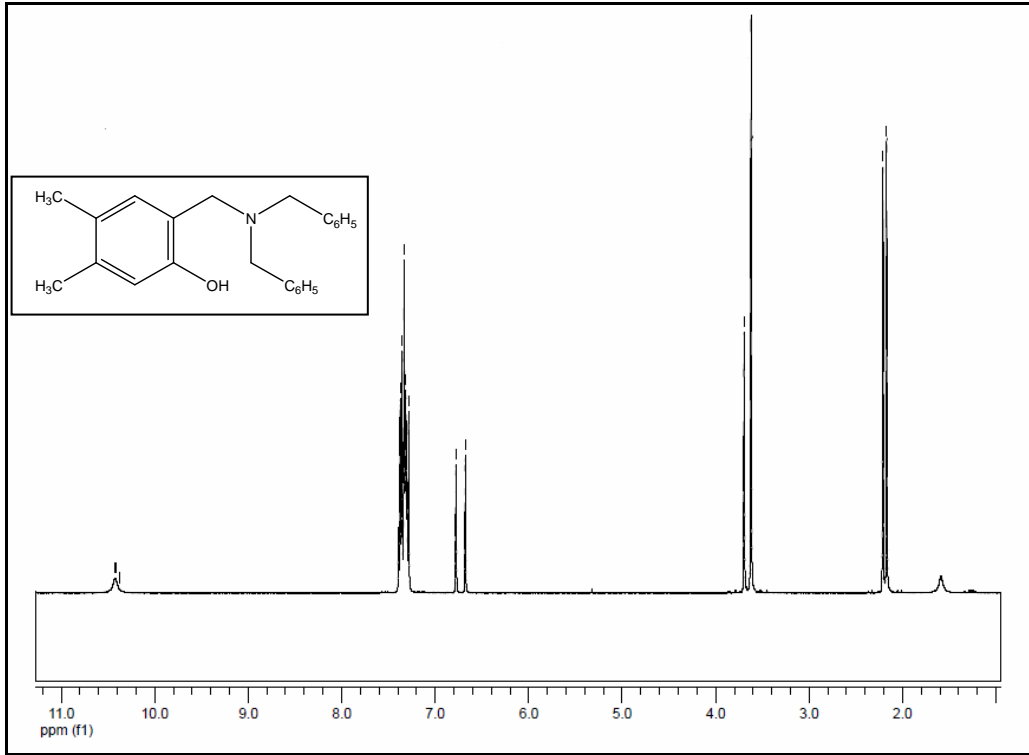
**Şekil 3.3.** 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün IR spektrumu.

Bileşiğin IR spektrumunda;

- ❖ ~2850-2950  $\text{cm}^{-1}$  de benzene bağlı  $-\text{CH}_3$  ve benzillik  $-\text{CH}_2$  pikleri
- ❖ ~1450-1560  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik  $-\text{CH}$  pikleri
- ❖ ~736  $\text{cm}^{-1}$  de orto- süstitüye benzen piki



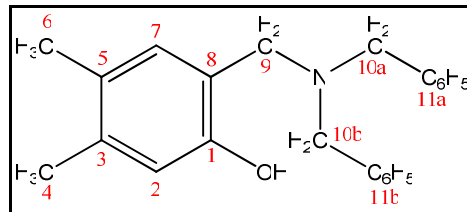
**Şekil 3.4.** 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol.



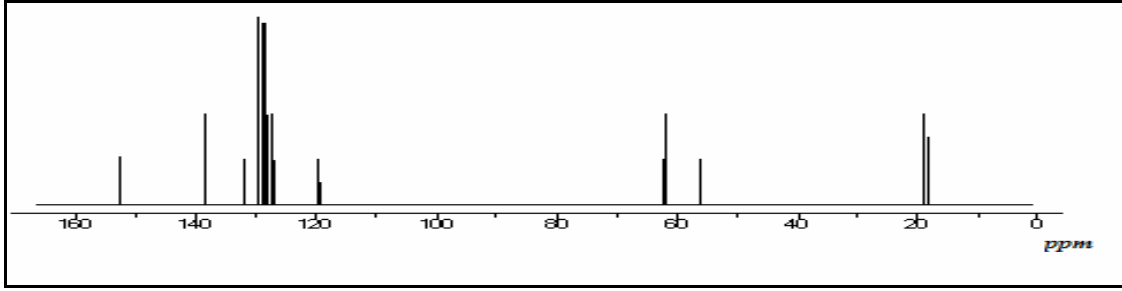
Şekil 3.5. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

Bileşiğin ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda;

- ❖  $\delta=2,170$  ppm' de (C3) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta=2,209$  ppm' de (C4) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta=3,621$  ppm' de (N8-a ve N8-b) metilen protonları (4H,s)
- ❖  $\delta=3,695$  ppm' de (C7) metil protonları (2H,s)
- ❖  $\delta=6,678$  ppm' de (C2) aromatik protonu (1H,s)
- ❖  $\delta=6,677$  ppm' de (C5) aromatik protonu (1H,s)
- ❖  $\delta=7,283-7,873$  ppm' de benzillik konumundaki aromatik protonlar (10H,m)
- ❖  $\delta=10,418$  ppm' de (C1) OH protonu (1H,s) olarak gözlenmiştir.



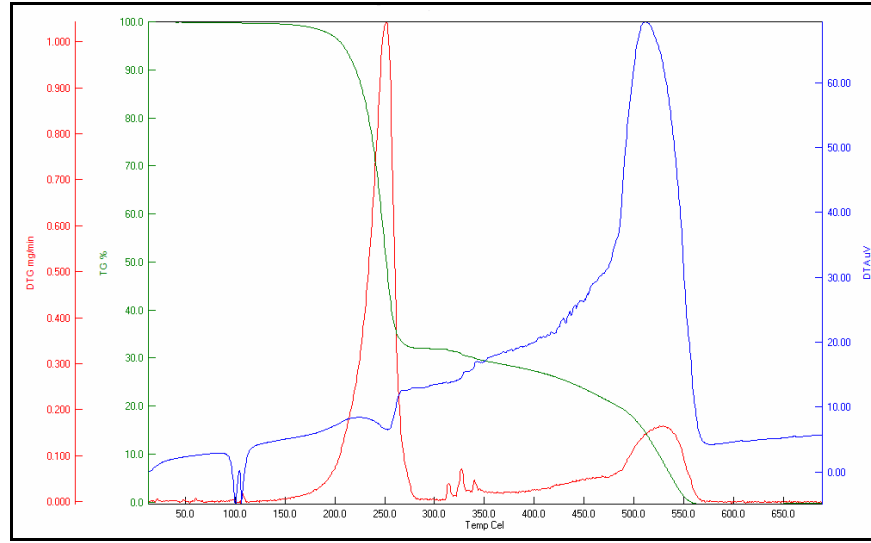
Şekil 3.6. 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol.



**Şekil 3.7.** 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

**Çizelge 3.3.** 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR tablosu.

Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)
C1	153,62
C2	119,85
C3	137,92
C4	19,20
C5	129,35
C6	18,80
C7	132,94
C8	119,74
C9	55,84
C10a-10b	63,56
C11a-11b	126,98-137,46

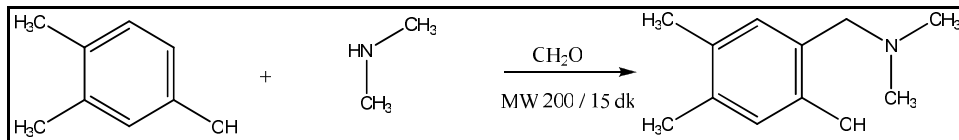


**Şekil 3.8.** 2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol DT/TGA diyagramı.

Bileşiğin DT/TGA grafiğinde görüldüğü gibi bileşik 3 basamakta bozunmaktadır. Molekül su ve nem içermediğinden 0-30<sup>0</sup>C' ler arasında kayıp gözlenmemiştir. Termik analiz eğrisinde ilk basamak endotermik olup 195,8-275,2 <sup>0</sup>C'ler arasında (DTG<sub>max</sub> =250 <sup>0</sup>C), ikinci endotermik basamakta 275,2-415 <sup>0</sup>C'ler arasında (DTG<sub>max</sub>=329,3 <sup>0</sup>C) ve son olarak üçüncü endotermik basamakta ise 487,4-558,3 <sup>0</sup>C'ler arasında(DTG<sub>max</sub>=525,7 <sup>0</sup>C)fonksiyonel gruplar uzaklaşmıştır.

### 3.1.2.2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol

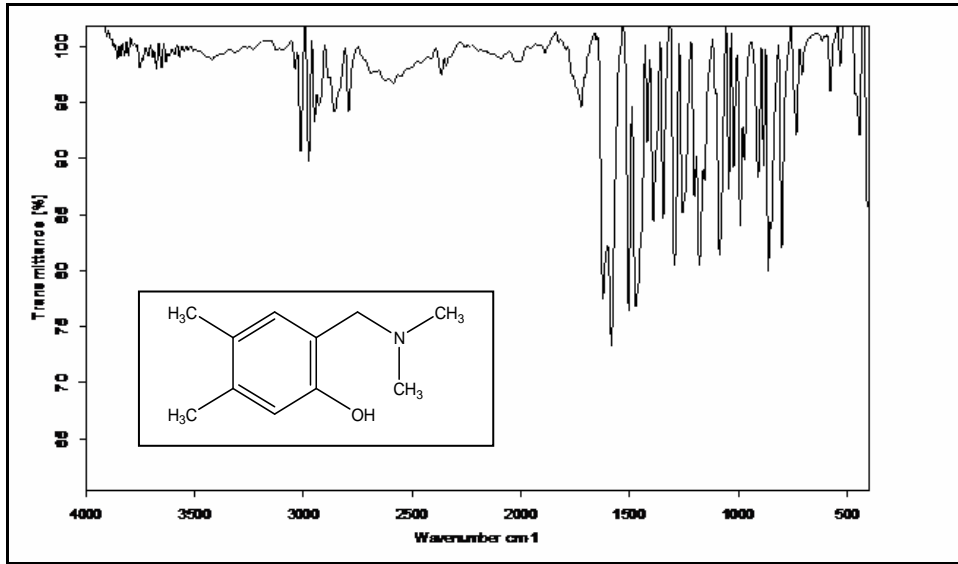
3,4-dimetilfenole (0,5 g, 4,1 mmol), formaldehit (%37' lik 226 ml, 8,2 mmol) ve ardından dimetilamin (%40' lık 411 ml, 8,2 mmol) bileşiği damla damla ilave edilerek mikrodalgada 15 dakika 200 MW de reaksiyona sokuldu. İTK kontrolü yapılarak başlangıç bileşiklerinin kalmadığı anlaşıldığında reaksiyon sonlandırılarak etil alkolde kristallendirildi. Spektroskopik yöntemler ile yapı aydınlatıldı.



**Şekil 3.9.** 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol sentez reaksiyonu.

**Çizelge 3.4.** 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün elemntel analiz tablosu.

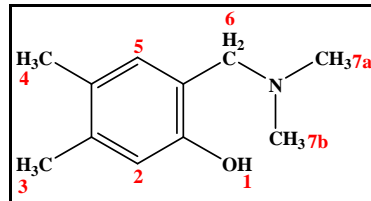
	C	H	N	O
Elementel Analiz (Hesaplanan)	73,70	9,56	7,81	8,93
Elementel Analiz (Bulunan)	73,86	9,15	7,93	9,06



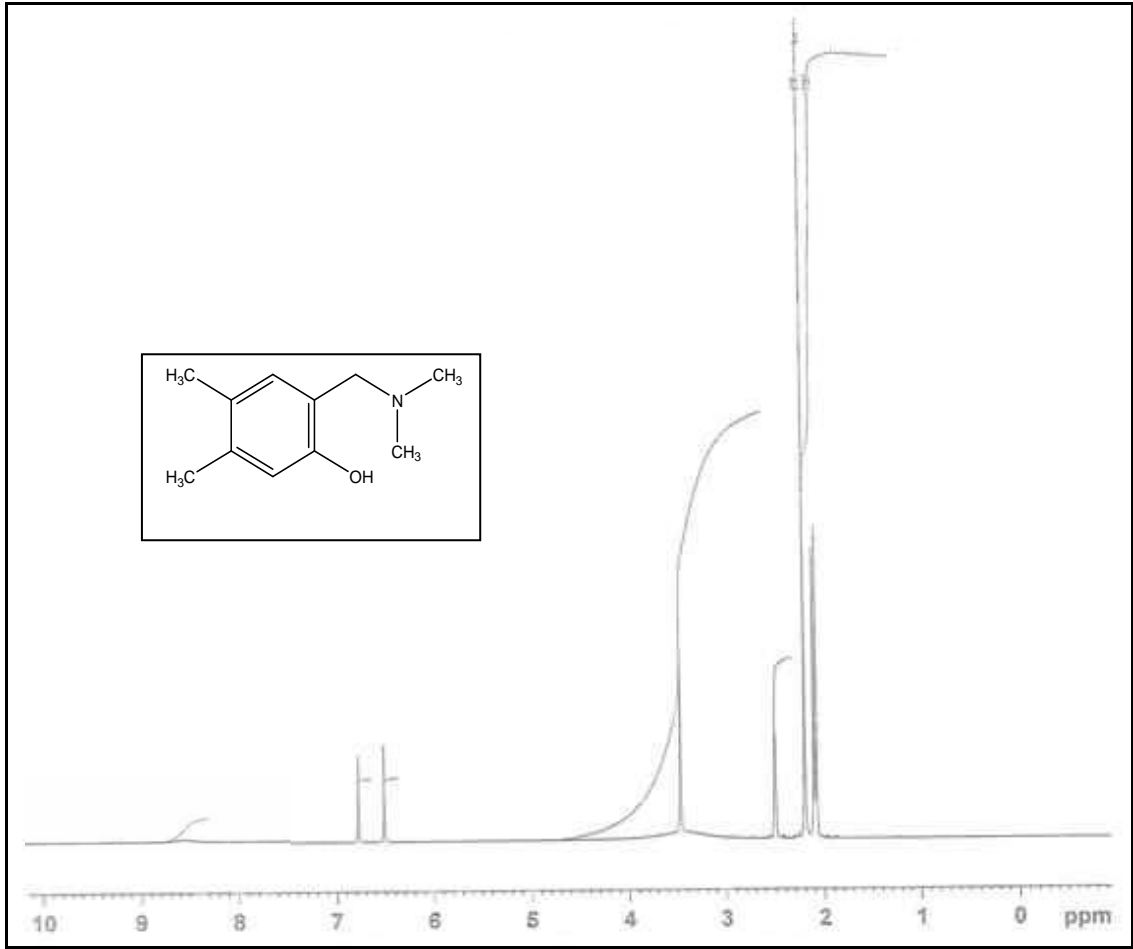
**Şekil 3.10.** 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün IR spektrumu.

Bileşiğin IR spektrumunda;

- ❖ ~2800-2980  $\text{cm}^{-1}$  arasında benzene bağlı  $-\text{CH}_3$  ve benzillik  $-\text{CH}_2$  pikleri
- ❖ ~1450-1600  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik  $-\text{CH}$  pikleri
- ❖ ~820  $\text{cm}^{-1}$  de orto- süstitüye benzen piki



**Şekil 3.11.** 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol.

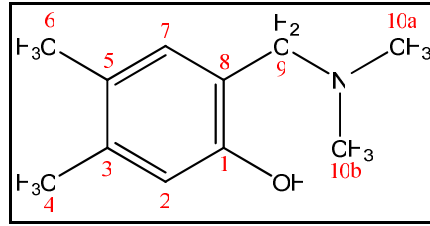


**Şekil 3.12.** 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

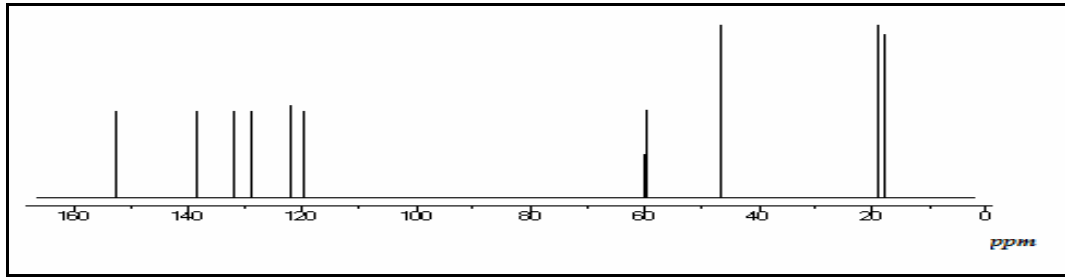
Bileşiğin (DMSO) içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda;

- ❖  $\delta=6,777$  ppm'de (C2) metilen protonu (1H,s)
- ❖  $\delta=6,511$  ppm'de (C5) metilen protonu (1H,s)
- ❖  $\delta=3,466$  ppm'de (C6) metilen protonları (2H,s)
- ❖  $\delta=2,488$  ppm'de (C3) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta=2,258$  ppm'de (C4) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta=2,100$  ppm'de (C7) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta=2,072$  ppm'de (C7b) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta=8,776$  ppm'de (C1) OH protonu (1H,s) olarak gözlenmiştir.





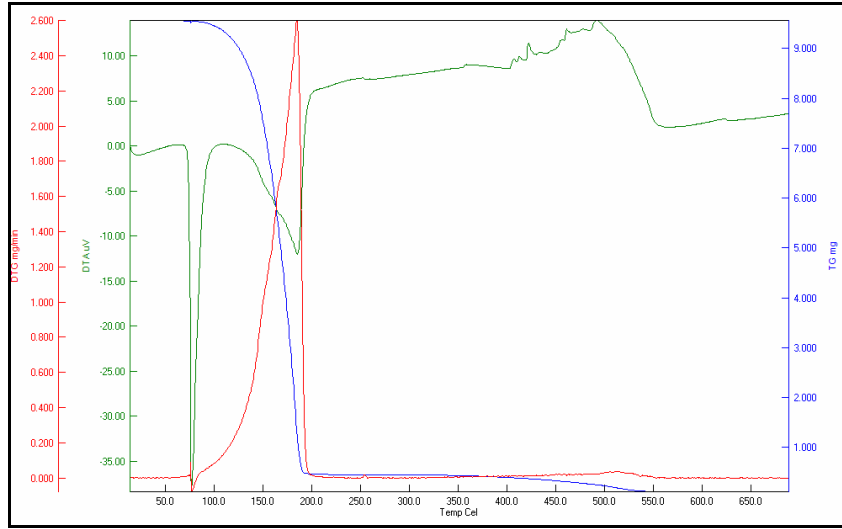
Şekil 3.13. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol.



Şekil 3.14. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

Çizelge 3.5. 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün  $^{13}\text{C}$ -NMR tablosu.

Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)
C1	154,20
C2	122,43
C3	138,64
C4	18,96
C5	128,32
C6	18,82
C7	131,86
C8	119,81
C9	59,99
C10a-10b	47,21

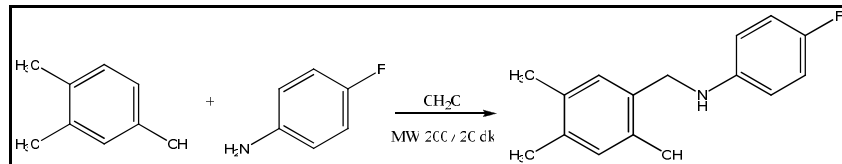


**Şekil 3.15.** 2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün DT/TGA diyagramı.

Bileşiğin DT/TGA grafiğinde görüldüğü gibi bileşik 3 basamakta bozunmaktadır. Molekül su ve nem içermediğinden 0-75,28<sup>0</sup>C' ler arasında kayıp gözlenmemiştir. Termik analiz eğrisinde ilk basamak egzotermik olup 78,4-87,4 <sup>0</sup>C' ler arasında (DTG<sub>max</sub>=76,3<sup>0</sup>C), ikinci endotermik basamakta 105,2-199,9<sup>0</sup>C'ler arasında (DTG<sub>max</sub>=190,3 <sup>0</sup>C) ve son olarak üçüncü endotermik basamakta ise 500-529,3 <sup>0</sup>C'ler arasında (DTG<sub>max</sub>=510,7 <sup>0</sup>C)fonksiyonel gruplar uzaklaşmıştır.

### 3.1.3.2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol

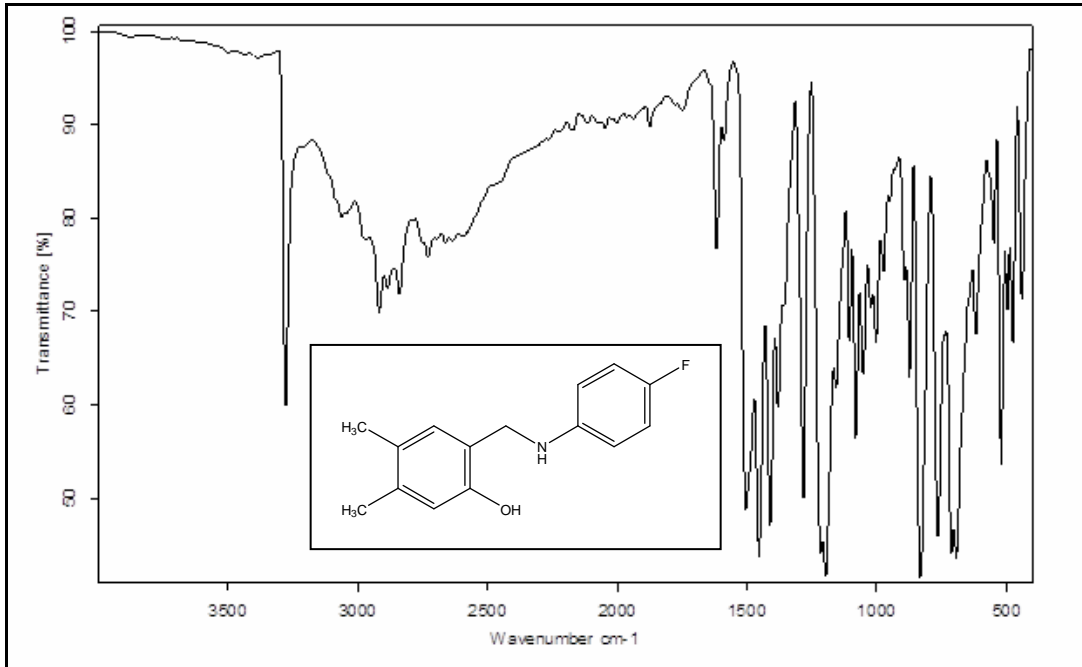
3,4-dimetilfenole (0,5 g, 4,1 mmol), formaldehit (%37' lik 113 ml, 4,1 mmol) ve ardından 4-floroanilin (%97' lik 394 ml, 4,1 mmol) bileşiği damla damla ilave edilerek mikrodalgada 20 dakika 200 MW de reaksiyona sokuldu. İTK kontrolü yapılarak başlangıç bileşiklerinin kalmadığı anlaşıldığında reaksiyon sonlandırılarak etil alkolde kristallendirildi. Spektroskopik yöntemler ile yapı aydınlatıldı.



**Şekil 3.16.** 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol sentez reaksiyonu.

**Çizelge 3.6.** 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol' ün elementel analiz tablosu.

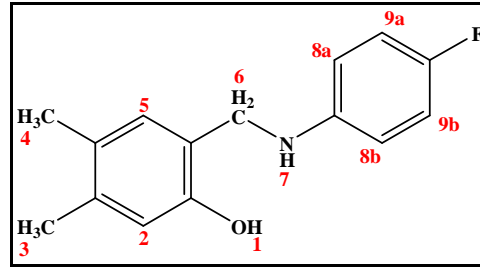
	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>	<b>O</b>	<b>F</b>
Elementel Analiz (Hesaplanan)	73,45	6,57	5,71	6,52	7,75
Elementel Analiz (Bulunan)	73,36	6,37	5,85	6,79	7,63



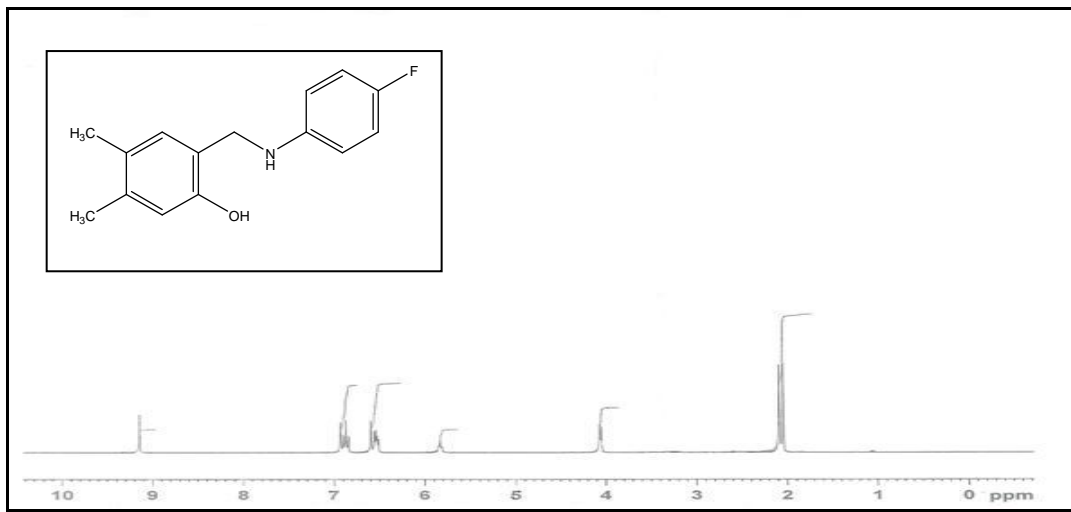
**Şekil 3.17.** 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol IR spektrumu.

Bileşiğin IR spektrumunda;

- ❖ ~3276,13  $\text{cm}^{-1}$  de –NH piki
- ❖ ~2661,10-2884,28  $\text{cm}^{-1}$  arasında benzene bağlı –CH<sub>3</sub> ve benzillik –CH<sub>2</sub> pikleri
- ❖ ~1379,21-1502,58  $\text{cm}^{-1}$  arasında aromatik –CH pikleri
- ❖ ~763,28  $\text{cm}^{-1}$  de orto- süstitüye benzen piki



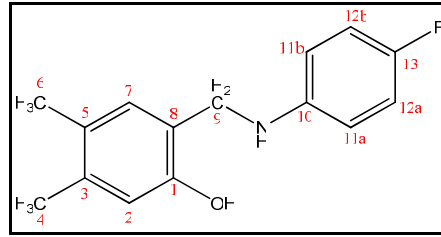
Şekil 3.18. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol.



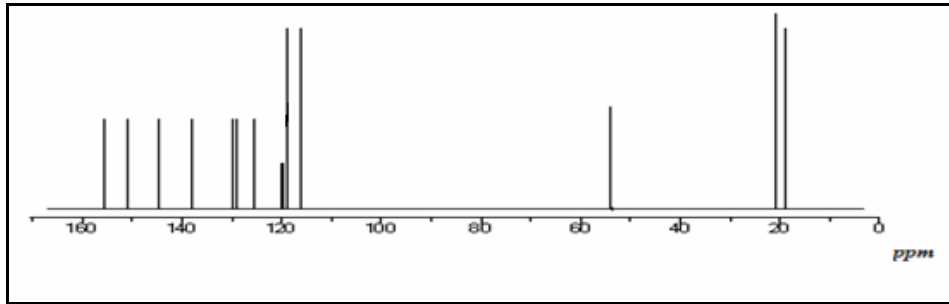
Şekil 3.19. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

Bileşiğin (DMSO) içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda;

- ❖  $\delta=4,066-4,047$  ppm'de (C6) metilen protonu (2H,s)
- ❖  $\delta=5,827$  ppm'de (N7) -NH protonu (1H,s)
- ❖  $\delta=2,042$  ppm'de (C4) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta=6,926-6,509$  ppm'de (C2-C5-C8a-C8b-C9a-C9b) aromatik protonlar (4H,m)
- ❖  $\delta=2,085$  ppm'de (C3) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta=9,138$  ppm'de (C1) OH protonu (1H,s) olarak gözlenmiştir.



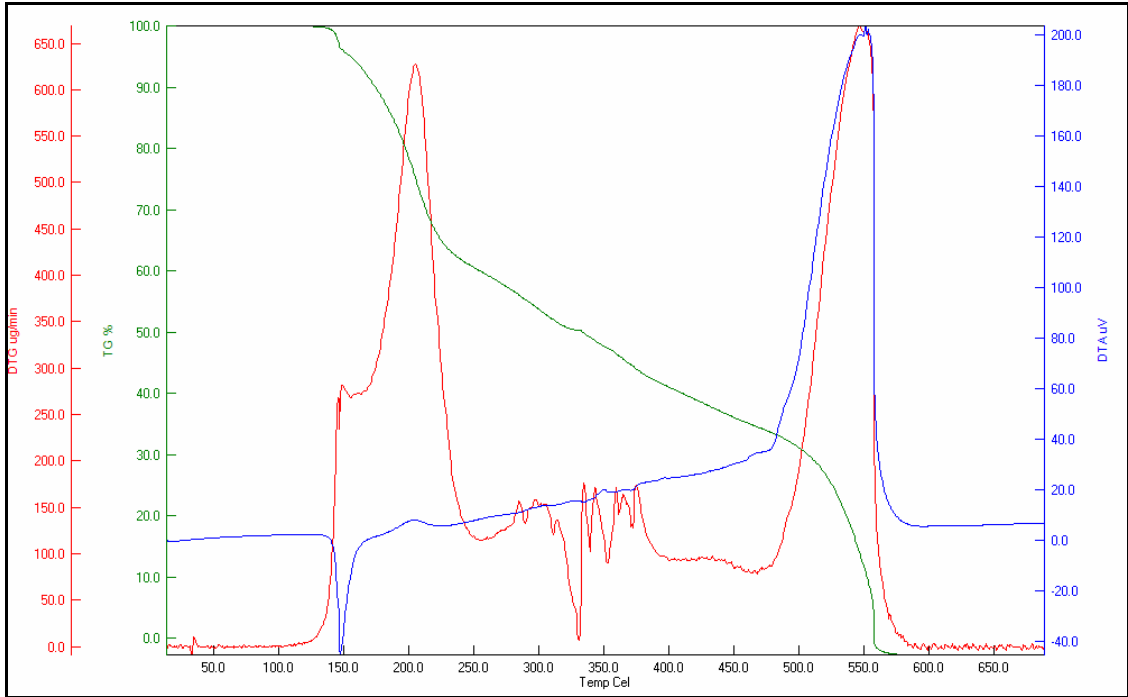
Şekil 3.20. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol.



Şekil 3.21. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

Çizelge 3.7. 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol  $^{13}\text{C}$ -NMR tablosu.

Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)	Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)
C1	151,02	C7	130,00
C2	120,01	C8	126,13
C3	138,52	C9	53,42
C4	21,01	C10	145,01
C5	129,01	C11a-11b	119,13
C6	19,68	C12a-12b	116,52
C13	156,68		

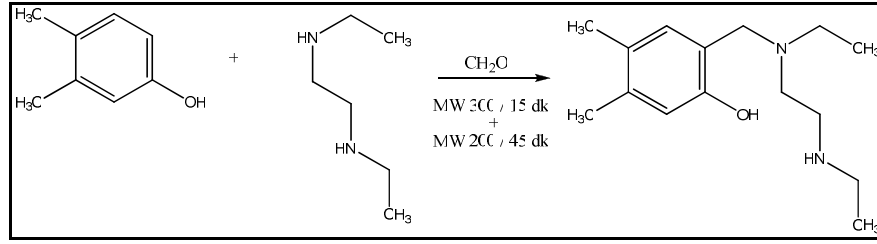


**Şekil 3.22.** 2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol DT/TGA diyagramı.

Bileşiğin DT/TGA grafiğinde görüldüğü gibi bileşik 4 basamakta bozunmaktadır. Molekül su ve nem içermediğinden 0-125,4 °C' ler arasında kayıp gözlenmemiştir. Termik analiz eğrisinde ilk basamak endotermik olup 149,3-154,2 °C' ler arasında ( $DTG_{max}=152,3^{\circ}C$ ), ikinci endotermik basamakta 165,1-182,6°C' ler arasında ( $DTG_{max}=202,1^{\circ}C$ ), üçüncü egzotermik basamakta 287,1-376,5 °C' ler arasında ( $DTG_{max}=376,3^{\circ}C$ ) ve son olarak dördüncü endotermik basamakta ise 485,4-576,3 °C' ler arasında ( $DTG_{max}=545,7^{\circ}C$ ) fonksiyonel gruplar uzaklaşmıştır.

### 3.1.4.2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol

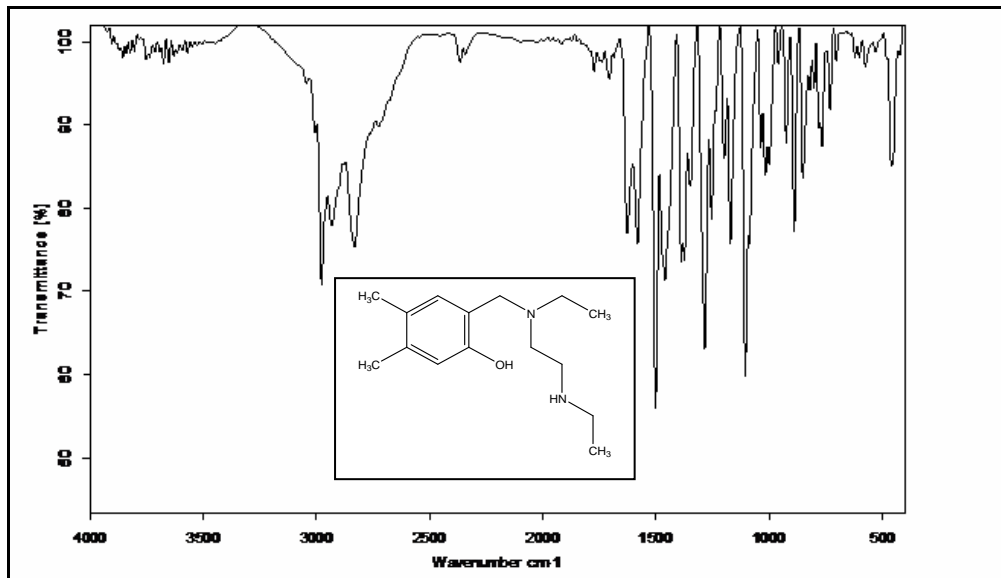
3,4-dimetilfenole (0,5 g, 4,1 mmol), formaldehit (%37' lik 226 ml, 8,2 mmol) ve ardından N,N-dietilendiamin (%99'luk 896 ml, 8,2 mmol) bileşiği damla damla ilave edilerek mikrodalgada 15 dakika 300MW de ve ardından 45 dakika 200 MW de reaksiyona sokuldu. İTK kontrolü yapılarak başlangıç bileşiklerinin kalmadığı anlaşıldığında reaksiyon sonlandırılarak etil alkolde kristallendirildi. Spektroskopik yöntemler ile yapı aydınlatıldı.



Şekil 3.23. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol sentez reaksiyonu.

Çizelge 3.8. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol' ün elementel analiz tablosu.

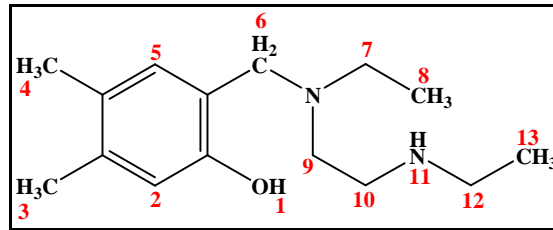
	C	H	N	O
Elementel Analiz (Hesaplanan)	71,95	10,47	11,19	6,39
Elementel Analiz (Bulunan)	71,94	10,09	11,45	6,52



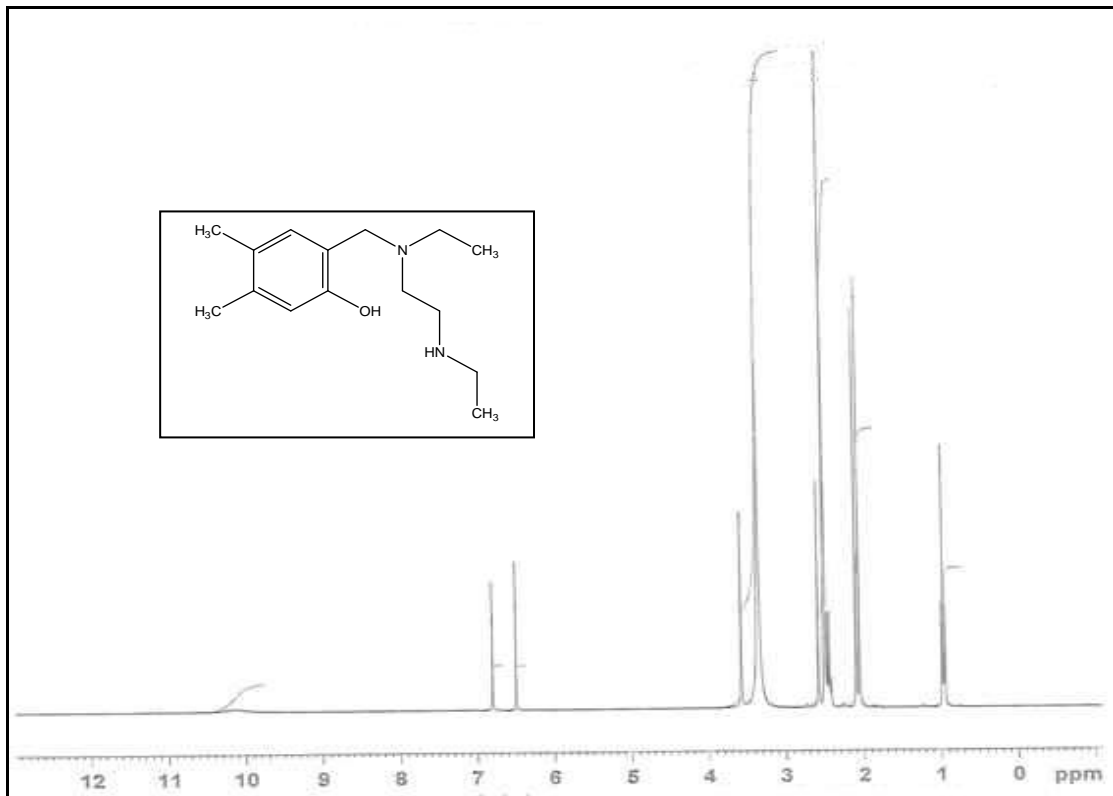
Şekil 3.24. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol IR spektrumu.

Bileşğin IR spektrumunda;

- ❖ ~2977,44  $\text{cm}^{-1}$  de –NH piki
- ❖ ~2546,06-2831,19  $\text{cm}^{-1}$  arasında benzene bağlı –CH<sub>3</sub> ve benzillik –CH<sub>2</sub> pikleri
- ❖ ~1349,76-1628,09  $\text{cm}^{-1}$  arasında aromatik –CH pikleri
- ❖ ~748,21  $\text{cm}^{-1}$  de orto- süstitüye benzen piki



Şekil 3.25. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol.

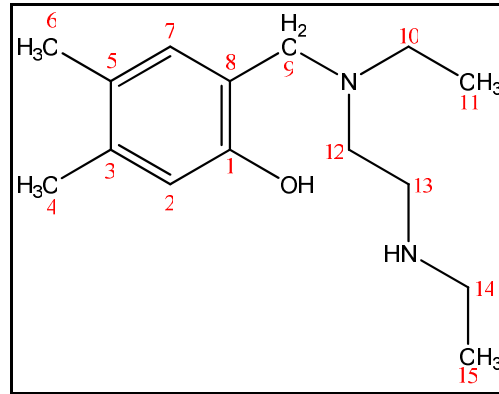


Şekil 3.26. 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol' ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

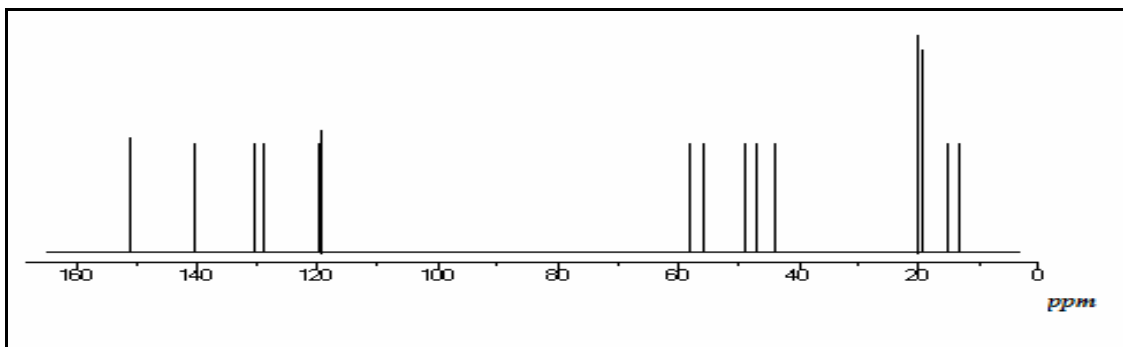


Bileşğin (DMSO) içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda;

- ❖  $\delta = 10,191$  ppm'de (C1) –OH protonu (1H,s)
- ❖  $\delta = 6,496$  ppm'de (C5) aromatik proton (1H,s)
- ❖  $\delta = 6,801$  ppm'de (C2) aromatik proton (1H,s)
- ❖  $\delta = 3,573$  ppm'de (C6) metilen protonları (2H,s)
- ❖  $\delta = 3,349$  ppm'de (N11) –NH protonu (1H,s)
- ❖  $\delta = 2,051$  ppm'de (C4) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta = 2,095$  ppm'de (C3) metil protonları (3H,s)
- ❖  $\delta = 0,999-0,895$  ppm'de (C12-C13) etil protonları (5H,m)
- ❖  $\delta = 2,582$  ppm'de (C8) metil protonları (3H,t)
- ❖  $\delta = 2,501$  ppm'de (C7) metilen protonları (2H,q)
- ❖  $\delta = 2,489$  ppm'de (C10) metilen protonları (2H,m)
- ❖  $\delta = 2,495$  ppm'de (C9) metilen protonları (2H,t) olarak gözlenmiştir.



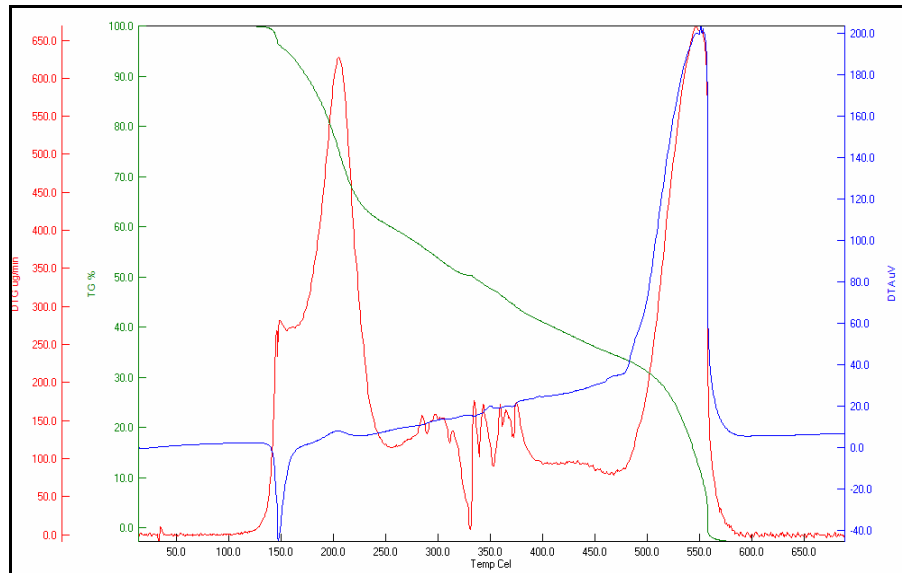
**Şekil 3.27.** 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol.



**Şekil 3.28.** 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol' ün  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu.

**Çizelge 3.9.** 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol  $^{13}\text{C}$ -NMR tablosu.

Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)	Fonksiyonel Grup	Kimyasal Kayma (ppm)
C1	151,32	C7	131,11
C2	119,99	C8	119,87
C3	141,09	C9	57,79
C4	20,01	C10	48,67
C5	128,42	C11	13,42
C6	19,99	C12	55,02
C13	46,23		

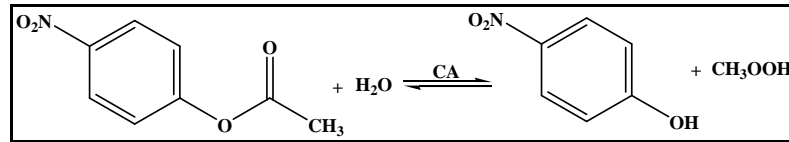


**Şekil 3.29.** 2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol' ün DT/TGA diyagramı.

Bileşğin DT/TGA grafiğinde görüldüğü gibi bileşik 4 basamakta bozunmaktadır. Molekül su ve nem içermediğinden 0-125,4 °C' ler arasında kayıp gözlenmemiştir. Termik analiz eğrisinde ilk basamak endotermik olup 149,3-154,2 °C' ler arasında ( $DTG_{max}=152,3$  °C), ikinci endotermik basamakta 165,1-182,6 °C' ler arasında ( $DTG_{max}=202,1$  °C), üçüncü egzotermik basamakta 287,1-376,5 °C' ler arasında ( $DTG_{max}=376,3$  °C) ve son olarak dördüncü endotermik basamakta ise 485,4-576,3 °C' ler arasında ( $DTG_{max}=545,7$  °C) fonksiyonel gruplar uzaklaşmıştır.

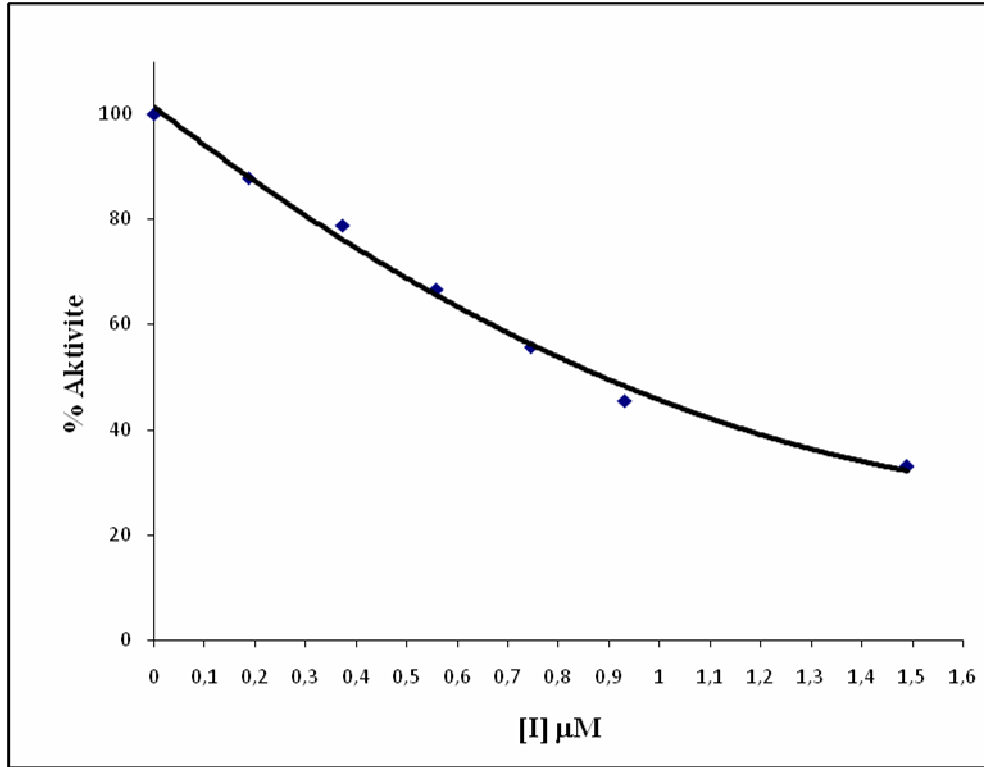
### 3.2.Biyolojik Aktivite Çalışmaları

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 absorbans veren p-nitro fenol veya p-nitro fenolat' a hidroliz etmektedir.



Şekil 3.30. p-nitro fenil asetatın hidrolizi.

Sentezlenen bileşiklerin eritrosit karbonik anhidraz enziminin esteraz aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisinin in vitro olarak incelenmesi; CA enziminin esteraz aktiviteleri üzerinde yeni sentezlenen [2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol], [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol], [2-((4-florofenilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] ve [2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol] 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. Bu ölçüm sonucunda [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin aktivite verdiği gözlenmiştir. Ve bu bileşik için % Aktivite – [I] grafiği çizilerek İdeğeri hesaplandı.

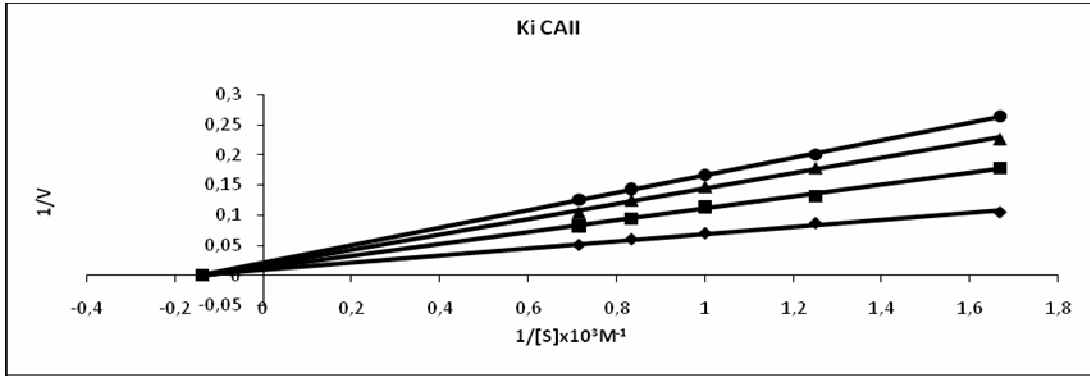


**Şekil 3.31.** [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin hCAII izoenziminin esteraz aktivitesi üzerindeki etkisinin *in vitro* olarak incelenmesine ilişkin grafik.

[2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin karbonik anhidraz enziminin esteraz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerinin  $K_i$  değerlerini bulmak için; CA enziminin esteraz aktiviteleri üzerinde [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin inhibisyon etkileri; enzim üzerine tatbik edildiği deneylerde, inhibitörlü ve inhibitörsüz olarak beş farklı substrat konsantrasyonu için esteraz aktivite ölçümleri yapıldı.

**Çizelge 3.10.** [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin *in vitro* inhibisyon çalışmalarından elde edilen  $IC_{50}$  ve  $K_i$  değerleri.

	Esteraz $IC_{50}$ μM (hCA II)	$K_i$ μM (hCA II)
AAZ (kontrol)	8.3-8.2	3.4-2.9
[2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol]	0.88-0.89	7.6-6.3



**Şekil 3.32.** [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bileşiğinin Ki sabitinin belirlenmesine ilişkin *in vitro* inhibisyon çalışmalarından elde edilen Lineweaver Burk grafiği.

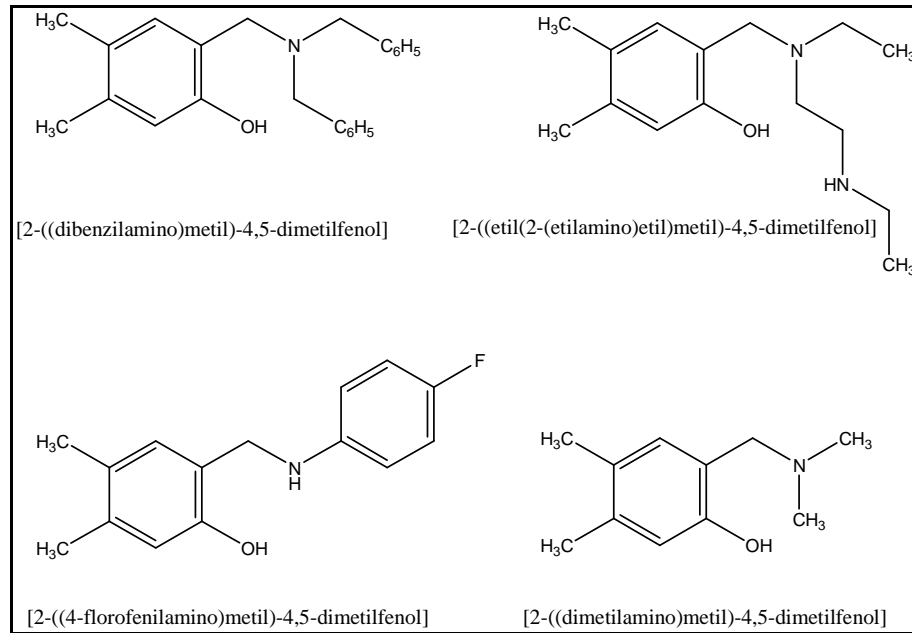
[2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol]bileşiği hCA I ve hCA II izoenzimlerinin hidrataz aktivitesi üzerinde herhangi bir inhibisyon etkisi göstermemiştir. Benzer şekilde hCA I izoenziminin esteraz aktivitesi üzerinde de inhibisyon etkisi tespit edilememiştir. Tabloda asetazolamid (AAZ) kontrol bileşiği ile [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol]bileşiğinin esteraz IC<sub>50</sub> ve Ki değerleri kıyaslanmıştır. Görüldüğü gibi [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol]bileşiği AAZ den daha zayıf bir inhibitördür. Fakat daha ileri çalışmalar olan *in vivo* çalışmalarda yan etki bakımından AAZ ile kıyaslaması yapılabilir ve glokom tedavisi için aday ilaç olup olmayacağı belirlenebilir.

#### 4.TARTIŞMA VE YORUM

Yapılan bilimsel araştırmalar sonucunda sentezlenen yeni bileşikler kullanım alanlarına göre birçok endüstri kuruluşunun hizmetine sunulmaktadır. Günümüzde bilimsel bir yarış içinde olan ülkelerin teknolojik öneme sahip maddeler üretmesi ülke ekonomisine büyük katkı sağlamaktadır. Bu sebeple etkili ve yan etkisi en az olan ürünlerin keşfi ve geliştirilmesi büyük bir öneme sahiptir.

Bu çalışmada; 3,4-dimetilfenol bileşiğinden yola çıkılarak formaldehitte birlikte dibenzilamin, dimetilamin, p-floroanilin ve N,N-dietylendiamin bileşiklerinin reaksiyonundan hızlı ve etkili bir yöntem olan mikrodalga yöntemi ile yeni Mannich Bazları sentezlenmiştir.

Mikrodalga yöntemi ile reaksiyonların gerçekleştirilme sebebi; çözücü kullanılmaması, yüksek verimde ürün elde edilmesi ve sentezin diğer yola göre çok daha kısa sürede gerçekleşmesi endüstriyel uygulamalarda çok daha avantajlı olacağı düşünülmesidir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ise FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, elementel analiz, DT/TGA yöntemleri ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak; sentezlenen Mannich Bazları spektroskopik analizleri, önerdiğimiz yapıları desteklemiştir.



**şekil 4.1.** Sentezlenen Mannich bazları.

Çalışmanın son aşamasında ise sentezlenen Mannich bazlarının biyolojik aktivite etkileri incelenmiştir. [2-((dibenzilamino)metil)-4,5-dimetilfenol], [2-((4-florofenilamino)

metil)-4,5-dimetilfenol] ve [2-((etil(2-(etilamino)etil)metil)-4,5-dimetilfenol] bazları aktivite göstermezken [2-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetilfenol] bazı biyolojik aktivite göstermiş ve böylece farmakoloji alanı için bir ürün araştırma ve geliştirme alanı ortaya çıkmıştır.

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

**KAYNAKLAR DİZİNİ**

- [1] Mannich, C., Krosche, W., Arch. Pharm., 1912, 250, 647
- [2] Hellman, H., Opitz, G., 1960, Amino-alkylierung, Verlag Chemie, Weinheim
- [3] Mannich, C.; Krösche, 1912, W. "Ueber ein Kondensationsprodukt antipirin und aus Formaldehyd, Ammoniak". Archiv Pharmazie der, 250, 647
- [4] Blicke, F.F., 1942, The Mannich reaction; *Organic Reactions*, 1, John Wiley & Sons, 303, 341
- [5] Römpp CD, 2006, Georg Thieme Verlag
- [6] Blicke, F.F., 1942, *Organic Reactions* 1:303- House, H. O., 1972, *Modern Synthetic Reactions*, 2 Ed., W.A. Benjamin Inc., California, syf 629- Cummings, T. F., Shelton, J. R., 1960 Mannich reaction mechanism, *J.Org. Chem.* 25:419-423
- [7] Hansel, W., Haller, 1970, R. Structure of condensation products from aceton dicarboxylic acid esters and aldehydes, Arch. Pharm. (Weinheim), 303, 334, 338
- [8] Tramontini, M., Angiolini, L., Ghedini, N., 1988, *Polymer*, 29,771
- [9] Fieser und Fieser, 1982, *Organische Chemie*, Verlag Chemie
- [10] Cummings; Shelton J., 1960, *Org. Chem.*, 25,419
- [11] Benkovic; Benkovic; Comfort J., 1969, 91,1860
- [12] March, J., 1992, *Advances in the Chemistry*, 4. Ed., John Wiley&Sons
- [13] Tromontini, M., Angiolini, L., 1989, Further advances in chemistry of Mannich bases; *Tetrahedron*
- [14] C.H. Ünlü, 2002, Bazı Mono ve Dinitrillerin Mannich Reaksiyonlarının İncelenmesi
- [15] Doç. Dr. Mustafa ALTINIŞIK, 2007, ADÜTF Biyokimya AD.
- [16] King, F.D, 1983, *Tetrahedron Lett.*
- [17] Böhme, H., Hartke, K., 1960, "Über die Spaltung von Aminen und  $\alpha$ -dialkylamino-athern mit Carbonsaurehalogeniden", *Chem. Ber.*, 93, 1305, 1309
- [18] Noller, Cr., 1965, *Chemistry of Organic Compound*, 3<sup>rd</sup> Ed., W.B.Squanders,260, 656, 664, 667, 908
- [19] Royals, E.E., 1954, *Advanced Organic Chemistry*, Prentice-Hall, Inc., 787, 790
- [20] Treibs, W., Mühlstadt, M., 1954, Über die Mannich Basen des Cycloheptanon und da 1-Methylen-Cycloheptanon, *Chem. Ber.*,70, 255
- [21] Brugdou, J., Christol, H., 1966, Condensation diénique des bases de Mannich des cetonas, *bull. Soc. Chim. Fr*
- [22] McDonald, C. J., Beaver, R. H., 1979, *Macromolecules*, 12, 302



### KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [24] Mannich, C., Kroch, W., Borkowsky, F., 1937, Über den aufbau von  $\beta$ -dekalon aus cyclohexanon, Ber., 70, 355
- [25] L.-W. Xu, C.-G. Xia, L. Li, J., 2004, Org. Chem., 69, 8482, 8484
- [26] Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, 2003, Angew. Chem. Int. Ed., 42, 3677,3680
- [27] Córdova, A.; Watanabe, S.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas Cf, 2002, "A highly enantioselective route to either enantiomer of both alpha- and beta-amino acid derivatives". Journal of the American Chemical Society, 124, 9, 1866, 1867
- [28] Mitsumori, S.; Zhang, H.; Ha-Yeon Cheong, P.; Houk, K.; Tanaka, F.; Barbas Cf., 2006, "Direct asymmetric anti-Mannich-type reactions catalyzed by a designed amino acid". Journal of the American Chemical Society, 128, 4,1040, 1041
- [29] Rosa F. A. F., Rebelo R. A., Nascimento II M. G., 2003, Synthesis of new indolecarboxylic acids related to the plant hormone indoleacetic acid
- [30] H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imia, N. Garcia-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas, III, J., 2008, Am. Chem. Soc., 130, 875, 886
- [31] Taggi, A.E.; Hafez, A.M.; Leckta, T., 2003, Acc. Chem. Res., 36, 10, 19
- [32] Ferraris, D., Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; drury, W. J.; Ryzhkov, Lev., Lectka, T. J., 2002, Am. Chem. Soc., 124, 67, 77
- [33] Fujii, A.; Sodeoka, M., 1999,8011, 801
- [34] Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H., 2002, Org. Lett., 4, 143, 145
- [35] Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. J., 2003, Am. Chem. Soc., 125, 4712, 4713
- [36] Tramontini, M.; Angliolini, L., 1990, 46, 1791
- [37] Tramontini, M.; Angliolini, L., 1994, Mannich Base: Chemistry and Uses; CRC Press: Boca Raton, 17, 20
- [38] Pochini, A.; Puglia, G.; Ungaro, R., 1983, Synthesis, 906
- [39] Cummings, T. F.; Shelton, J. R. J., 1960, Org. Chem., 25, 419
- [40] Reynolds, D. D. ; Cossar, B. C. J., 1971,Heteroc. Chem., 8, 597, 605 ,611
- [41] Mahrle, H.; Scharf, U., 1980, Arch. Pharm., 313, 435
- [42] Abdullaev, G. K. ; Abasova, N. A. ; Agamalieva, E. A., 1972, Azerb. Khim
- [43] Sucharda-Sobczyk, A.; Ritter, 1978, S. Pol. I. Chem., 52, 1555
- [44] Hodgkin, J. H. ; Allan, R. J. J., 1977, Macromol. Sci. Chem., All, 937

### KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [46] Gevorkyan, G. A.; Gabrielyan, S. A.; Apo-yan, N. A.; Chilingaryan, D. G.; Mndzhoyan, O. L. *Khim.*, 1980, *Farm. Zh.*, 14, 128
- [47] MBhrle, H.; Trijster, K., 1982, *Arch. Pharm.*, 315, 397
- [48] Kucklinder, H., 1978, *Arch. Pharm.*, 311, 966
- [49] Liang, C.; Xue, F., 1987, *Huaxue Xuebao*, 45, 99
- [50] Sinhababu, A. K.; Borhardt, R. T., 1983, *Synth. Commun.*, 12, 983; *Chem. Abs.*, 98, 197696
- [51] Lis, R.; Mar&a, A. J. J., 1987, *Org. Chem.*, 52, 4377
- [52] Stenlake J. B., Patrick, G. L., Sneader, W. E., *Eur. J.*, 1989, *Med. Chem.* 24, 591, 7
- [53] Bundgaard, H. ; Johansen, M., 1980, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, 8, 207; *Chem. Abs.*, 94, 162634
- [54] Fedtke. M., 1987, *Makrom. Kern. Makrom. Svmp.*, 7, 153
- [55] Harada, K. ; Okawara, T. ; Matsumoto, K. *Bull.*, 1973, *Chem. Sot. Japan*, 46, 1865
- [56] Tramontini, M., Angiolini, L., 1988, Mannich bases in polymer chemistry, *Polymer*, 29, 771, 776
- [57] Rosa FAF, Rebelo RA, Nascimento II MG., 2008, antimikrobiyal *Indian Journal of Chemistry Kimya Dergisi Hint Vol. Vol. 47B*, December, 1858, 1864 47B
- [58] Aytemir MD, Özçelik B., 2009, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry
- [59] Wenzel NI, 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., 2008
- [69] Issa S, Walchshofer N, Kassab I, Termoss H, Chamat S, Geahchan A, Bouaziz Z., 2010
- [70] Weinheim, 2010, *Arch Pharm*, 343, 5, 291, 300
- [71] Rotmistrov, MM, 1968, Investigation of New Synthetic Antimicrobial Agents Intended for use in Medicine and Industry” / *Asian J. Research Chem. Asian J. Araştırma Kimya*, 2009, 2, 3, 20092
- [72] Aranelm., 2002, *Forach./Drug Res. Aranelm.-Forach./Drug Arş.* 52, No. 12, 863, 869, 52, No: 12, 863, 869
- [73] Bao-Lei Wang Bao-Lei Wang, 2010
- [74] Leighton, J.C., 1987, Iovine, C.P., and Carmine, U.S. Patent, 4,707,306
- [75] Sellet, I., 1972, U.S. Patent, 3,655,619
- [76] Guthire, J. D., Pottle, M. S., and Marcavio, M.F., 1964, *Am. Dyest. Rep.*, 53, 19
- [77] Kyoritsu Organic Ind. Research Lab., 1983, *Japanese Kokai Tokyo Koho JP.*, 58, 127, 719

### KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [79] Mehmet Atilla TAŞDELEN, 2008, “New Initiating Systems for Free Radical Photopolymerization”
- [80] Coatings Symposium, 1998, New Orleans, LA. Kaplamalar Sempozyumu, New Orleans, LA
- [81] Hewett-Emmett, D., 2000, In The Carbonic Anhydrase-New Horizons. BirkhauserVerlag, Basel, 29, 78
- [82] Renzi, G., Scozzafava, A. And Supuran, C.T., 2000, Carbonic Anhydrase Inhibitors: Topical Sulfonamide Antiglaucoma Agents Incorporating Secondary Amine Moieties. Bioorg. Med. Chem. , Italy, 10, 673, 676
- [83] Maren, T. H. And Conroy, C. W., 1993, A new class of carbonic anhydrase inhibitor. J. Biol. Chem., 268, 26233,26239
- [84] Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, 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
- [85] Lichter PR, Musch DC, Gillespie BE, 2001, Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology.; 108(11), 1943, 53
- [86] Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, 2002, Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. ; 120(10): 1268-79
- [87] Leske M.C., Heijl A, Hussein M, 2003, Factors for glaucoma progression and the effect of treatment; 121 (1), 48, 56
- [88] Ritch R. ,Shields MB, Krupin T., 1996, Chronic open angle glaucoma: treatment. In: The glaucomas. Ritch R., Shields MB, Krupin T, eds. Sec edition. St Louis: Mosby, 1507,17
- [89] James B., 1993, Blood flow in the pathogenesis of glaucoma. Current opinion in ophthalmology, 4, 65, 72
- [90] Flammer J, Orguˆ 1S, Costa VP, 2002, The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res.;21, 359, 93
- [91] Rassam SM, Patel V, Kohner EM., 1993, The effect of acetazolamide on the retinal circulation. Eye.; 7, 697, 702
- [92] Maren, T. H., 1967, Carbonic Anhydrase; chemistry, physiology and inhibition. Physiol. Rev., 47, 595
- [93] Supuran, C.T. and 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
- [94] Taşkesen, M., 2002, Glökom tedavisinde kullanılan yeni karbonik anhidraz inhibitörleri sentezi. Yüksek lisans tezi, Harran Üniversitesi, Kimya Anabilim dalı

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- [96] Sugrue, M.F., 1996, The preclinical pharmacology of dorzolamide hydrochloride, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *J Ocular Pharmacol. Ther.* ,12, 363, 376
- [97] Supuran Ct., 1992, Carbonic anhydrase inhibitors. Part 13. Complex-type mechanism-based inhibitors. *Rev Roum Chim*, 37, 849, 855