

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MANNICH REAKSİYONU İLE ÇİNKO İYODÜR  
KATALİZÖRLÜĞÜNDE AMİNO KARBONİL  
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Emine ÖZ**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**  
**Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA**  
**Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU**

**Ağustos 2011**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MANNICH REAKSIYONU İLE ÇİNKO İYODÜR  
KATALİZÖRLÜĞÜNDE AMİNO KARBONİL  
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Emine ÖZ**

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 01 / 08 /2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.



Yrd. Doç.Dr.  
Mehmet NEBİOĞLU

Jüri Başkanı



Doç. Dr.  
Arif BARAN

Üye



Yrd. Doç Dr.  
İzzet N. KURBANOĞLU

Üye

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmanın deneysel kısmı Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmayı hazırlamamda bana yardımcı olan, değerli görüş ve düşünceleri ile yöneten ve yönlendiren, çalışmalarımın bütün safhalarında bilgi birikimini ve yardımını esirgemeyen, kıymetli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimle, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca başta bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Osman AYDIN ve Doç Dr. Arif BARAN olmak üzere, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bu noktaya gelmemde büyük emekleri olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca, her zaman yanımda olan değerli arkadaşım Seda FINDIK'a ve tez çalışmalarımda yanımda olan çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
TABLolar LİSTESİ .....	ix
ÖZET .....	x
SUMMARY .....	xi
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ .....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ .....	3
2.1. Mannich Reaksiyonu .....	3
2.2. Çinko İyodür Genel Özellikleri ve Eldesi .....	9
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOT .....	11
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar .....	11
3.2. Deneysel Çalışmalar .....	12
3.2.1. Yöntem A: 1,3-difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve türevlerinin (Ex) sentezi .....	12
3.2.2. Yöntem B: 2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES)sentezi .....	12

BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR .....	14
4.1. 1,3-Difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve Türevlerinin (Ex)	
Sentezi .....	14
4.2. 2-(Fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) Sentezi .....	22
4.3. 4- <i>Tert</i> -bütil-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ET)	
Sentezi .....	23
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR .....	25
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER .....	30
KAYNAKLAR .....	31
EKLER .....	36
ÖZGEÇMİŞ .....	60

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar	: Aromatik
B	: Bor
BDMS	: Bromodimetil sülfonyum bromür
Bi	: Bizmut
Bu	: Bütil
<sup>0</sup> C	: Santigrat derece
CAN	: Seryum amonyum nitrat
Ce	: Seryum
d	: dublet (ikili)
DBSA	: <i>p</i> -dodesilbenzen sülfonik asit
dd	: dubletin dubleti
DDPA	: 3-( <i>N,N</i> dimetildodesilamonyum)propansülfonik asit
dk	: dakika
DMF	: <i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
Et	: Etil
EtOH	: Etanol
g	: gram
GFQAS	: kuaterner amonyum tuzu
Hz	: Hertz
K	: Kelvin
m	: multipler (çoklu)
Me	: Metil
Mg	: Magnezyum
mg	: miligram
MHz	: Megahertz

ml	: mililitre
mmol	: milimol
NaBAr <sup>F</sup> <sub>4</sub>	: Sodyum tetrakis(3,5-triflorometilfenil)borat
Nb	: Niyobyum
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
Nu	: Nükleofil
OTf	: Triflat
PEG 400	: Polietilen glikol 400
ppm	: milyonda bir
Py	: Piridinyum
s	: saat
s	: singlet (tekli)
Sc	: Skandiyum
SDS	: Sodyum dodesilsülfat
Sn	: Kalay
SSA	: Silika sülfürik asit
t	: triplet (üçlü)
Ti	: Titanyum
Ts	: Tosil
TX10	: Triton X10
Yb	: Yiterbiyum
$\alpha$	: Alfa
$\beta$	: Beta
$\delta$	: Kimyasal kayma

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Mannich reaksiyonu .....	1
Şekil 2.1.	Asit veya baz katalizörlüğünde Mannich reaksiyonu .....	3
Şekil 2.2.	Mannich reaksiyonu mekanizması (birinci adım) .....	4
Şekil 2.3.	Mannich reaksiyonu mekanizması (ikinci adım) .....	4
Şekil 2.4.	Monoaminometilleme sonucu oluşan mono-Mannich bazı ve diaminometilleme sonucu oluşan bis-Mannich bazı.....	5
Şekil 2.5.	Halkalaşmış Mannich Bazı.....	5
Şekil 2.6.	Mannich reaktifinin oluşumu.....	6
Şekil 2.7.	Mannich bazı ve türevlerinin ilaç kimyasındaki uygulamaları.....	7
Şekil 2.8.	Çinko'nun halojenürlerle oluşturduğu bileşikler.....	11
Şekil 5.1.	Newman izdüşümü ve molekül içi hidrojen bağı .....	27
Şekil 5.2.	2-(Fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon(ES) ve türevleri (ET) için syn ve anti ürün oluşumu .....	28
Şekil A.1.	1,3-Difenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E1) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	36
Şekil A.2.	1,3-Difenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E1) <sup>13</sup> C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	37
Şekil A.3.	3-fenil-3-(fenilamino)-1- <i>p</i> -tolilpropan-1-on (E2) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	38
Şekil A.4.	1-(3-nitrofenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E3) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	39
Şekil A.5.	1-(4-metoksifenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E4) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	40
Şekil A.6.	1-(4-klorofenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E5) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	41
Şekil A.7.	3-(3-klorofenilamino)-1,3-difenilpropan-1-on (E6) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	42



Şekil A.8.	3-(4-klorofenilamino)-1,3-difenilpropan-1-on (E7) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	43
Şekil A.9.	3-( <i>p</i> -toluidino)-1,3-difenilpropan-1-on (E8) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	44
Şekil A.10.	3-( <i>m</i> -toluidino)-1,3-difenilpropan-1-on (E9) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	45
Şekil A.11.	1-fenil-3-(fenilamino)-3- <i>m</i> -tolilpropan-1-on(E10) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	46
Şekil A.12.	3-(3-klorofenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E11) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	47
Şekil A.13.	3-(4-klorofenilamino)-1-(3-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-on (E12) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	48
Şekil A.14.	(+)-3-(4-klorofenilamino)-3-phenyl-1- <i>p</i> -tolilpropan-1-on (E13) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	49
Şekil A.15.	3-(3-klorofenilamino)-3-fenil-1- <i>p</i> -tolilpropan-1-on (E14) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	50
Şekil A.16.	3-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenilamino)-1-fenilpropan-1-on (E15) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	51
Şekil A.17.	3-(3-klorofenil)-3-(3-klorofenilamino)-1-fenilpropan-1-on (E16) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	52
Şekil A.18.	3-( <i>p</i> -toluidino)-3-(3-klorofenil)-1-fenilpropan-1-on (E17) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	53
Şekil A.19.	3-(3-klorofenil)-1-(3-nitrofenil)-3-(fenilamino)propan-1-on (E18) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	54
Şekil A.20.	3-(3-klorofenil)-3-(3-klorofenilamino)-1-(4-nitrofenil)propan-1-on (E19) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	55
Şekil A.21.	2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	56
Şekil A.22.	4- <i>tert</i> -bütil-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ET) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	57
Şekil A.23.	4- <i>tert</i> -bütil-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ET) <sup>13</sup> C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	58

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Literatürdeki keton (asetofenon) varlığında üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonu için kullanılan katalizörler.....	8
Tablo 5.1.	Farklı mol oranlarında $ZnI_2$ katalizörü ve farklı miktarlarda etanol çözücüsü ile gerçekleştirilen reaksiyonlar .....	25
Tablo 5.2.	Katalizörsüz ve çözücüsüz şartlarda gerçekleştirilen E1 reaksiyonları .....	25
Tablo 5.3	1,3-Difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve türevlerinin (Ex) eldesi .	26
Tablo 5.4.	2-(Fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) ve 4- <i>tert</i> -bütil-2-(fenil(fenilamino)metil) sikloheksanon (ET) eldesi .....	28

## ÖZET

Anahtar Kelimeler: Amino Karbonil Bileşigi, Lewis Asidi, Çinko İyodür, Mannich Bazı, Üç Bileşenli Mannich Reaksiyonu.

Üç bileşenli Mannich reaksiyonu sonucunda sentezlenen amino karbonil bileşikleri (Mannich bazı) ve türevleri, ilaç ve polimer kimyasında büyük öneme sahiptir. Bu sebeple Mannich reaksiyonu sentezine olan ilgi giderek artmaktadır. Mannich reaksiyonu asidik ve bazik şartlarda gerçekleşmektedir.

Bu çalışmada üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonu kullanılarak Çinko iyodür katalizörü ile amino karbonil bileşiklerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Lewis asit özelliği gösteren çinko iyodür katalizörü ile en yüksek verim sağlanmıştır. En uygun çözücünün etanol olduğu tespit edilmiştir. Katalizörün molce % oranı değiştirilip reaksiyonun en yüksek verimde elde edilmesi sağlanmıştır. Üründeki diastereo seçiciliği gözlemek için çeşitli keton türevleri denenmiştir. Elde edilen Mannich ürünleri uygun çözücülerde kristallendirilip saflaştırılmış, <sup>1</sup>H NMR spektrumları alınarak yapıları doğrulanmıştır.

# **SYNTHESIS of AMINO CARBONIL COMPOUNDS USING ZINC IODIDE CATALYST by MANNICH REACTION**

## **SUMMARY**

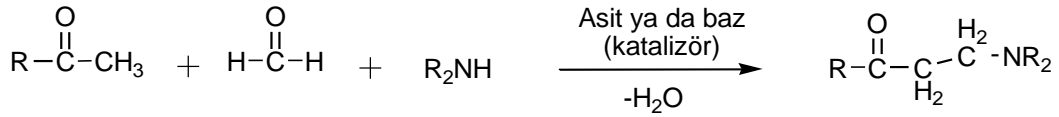
Key Words: Amino Carbonyl Compounds, Zinc Iodide, Lewis Acid, Mannich Base, Three component Mannich Reaction.

Amino carbonyl compounds (Mannich base) and derivatives, which are easily formed from Mannich reaction, are very important compounds in medicinal and polymer chemistry. For this reason, the interest in Mannich reaction which can be succeeded both in acidic and basic medium had been constantly increasing.

In this study, a new method was improved using three component one-pot Mannich reaction by using zinc iodide catalyst for the synthesis of amino carbonyl compounds. First of all, mol percent of catalyst was changed and the amount of catalyst for the best reaction yield was determined. Also, different solvents were examined for the reaction and the amount of the most appropriate solvent was determined. For the diastereoselectivity in the product, different ketone derivatives were tried. In the synthesis made with 4-*tert*-butyl cyclohexanone, only syn product was successfully obtained. The final solid products were crystallized in appropriate solvents, and the structures of the products were verified by  $^1\text{H}$  NMR spectrums.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Mannich reaksiyonu, amonyak, primer amin veya sekonder amin ile formaldehit ve en az bir aktif hidrojen atomu içeren bileşiklerin kondenzasyonundan meydana gelir. Reaksiyonun temel özelliği, bir aminometil veya süstitüe aminometil grubu ile aktif hidrojen atomunun yer değiştirmesidir. Reaksiyon sonucu Mannich Bazı (amino karbonil bileşikleri) olarak bilinen amino substitüe bileşikler sentezlenir (Şekil 1.1)[1].



Şekil 1.1. Mannich reaksiyonu

Mannich reaksiyonu; sentetik organik kimyada karbon-karbon bağı oluşturan çok önemli bir reaksiyondur. Bu reaksiyon çeşitli azot içeren doğal ürünlerin ve ilaçların yapısı için önemli ara ürün olan, amino karbonil bileşiklerinin oluşumunu sağlar[2].

Mannich reaksiyonu aynı kapta gerçekleşen bir reaksiyondur. Aynı kap içinde gerçekleşen reaksiyonlarda; bileşenler aynı ortamda reaksiyona girmekte ve reaktifler daha önce bir işleme tabi tutulmamaktadır. Bu sebeple kimyasal reaksiyonlarda tercih edilen bir yöntemdir. Aynı zamanda kimyasal reaksiyonda uygulanan işlemler azaldığından ürün kaybı azalır ve oluşacak ürün verimi de artar[3].

Bu çalışmada üç bileşenli mannich reaksiyonunun farklı bir asit katalizörlüğünde yapılabirliği incelenmiştir. Lewis asit özelliği gösteren  $\text{ZnI}_2$  katalizörü kullanarak üç bileşenli aynı kap içinde gerçekleşen Mannich reaksiyonuyla amino karbonil bileşiklerinin (Mannich bazlarının) yüksek verimle ve kısa sürede sentezi

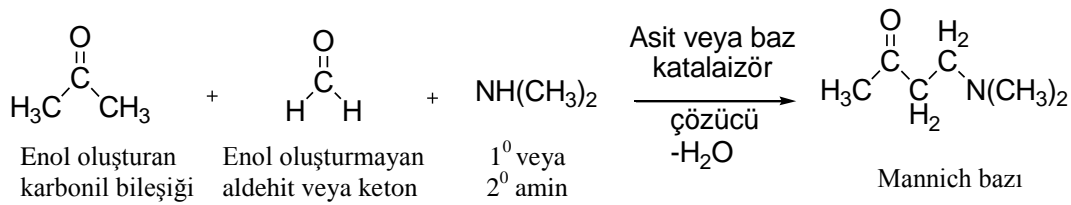
amaçlanmıştır. Reaksiyon için farklı çözücüler, çözücü miktarları ve reaktif mol oranları denenmiş, en uygun reaksiyon şartları araştırılmıştır. Etanol çözücü ortamında, oda koşullarında aldehit, amin ve keton bileşikleri  $ZnI_2$  katalizörü ile reaksiyona sokularak uygun reaksiyon süresi sonunda yüksek verimle Mannich ürünlerinin sentezi planlanmıştır. Ayrıca, sikloheksanon ve 4-tert-bütil sikloheksanon kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda Mannich reaksiyonunun diastereo seçiciliği araştırılmıştır. Elde edilen bileşiklerin  $^1H$ -NMR ve  $^{13}C$ -NMR spektrumları alınarak molekül yapıları belirlenmiştir.

## BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Mannich Reaksiyonu

Asidik –CH bileşiklerinin aminoalkilasyonu pek çok kişi tarafından araştırılmıştır. Bu reaksiyon tipinin önemini ilk kez 1900’lü yıllarda Carl Mannich ortaya çıkarmış olup kimyaya geniş bir sentetik metot kazandırmıştır. Günümüzde kendisinin ismini taşıyan bu reaksiyon organik kimyadaki en önemli C-C bağına içeren reaksiyonlardan biridir [2].

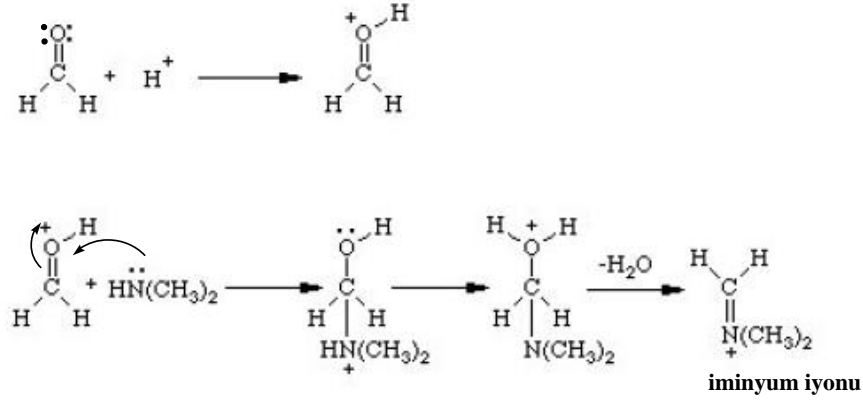
Klasik Mannich tepkimesi birincil ve ikincil aminlerin veya ender olarak amonyağın genellikle hidroklorür tuzları şeklinde bir aldehit (genellikle formaldehit) ve en az bir aktif hidrojen taşıyan bir bileşikle kondensasyonunu kapsar[4]. Tepkimenin ana özelliği aktif hidrojen atomunun birincil, ikincil veya üçüncül amin türevlerini yani Mannich bazlarını vermek üzere aminometil ya da süstitüe aminometil grupları ile yer değiştirmesidir (Şekil 2.1)[5].



Şekil 2.1. Asit veya baz katalizörlüğünde Mannich reaksiyonu

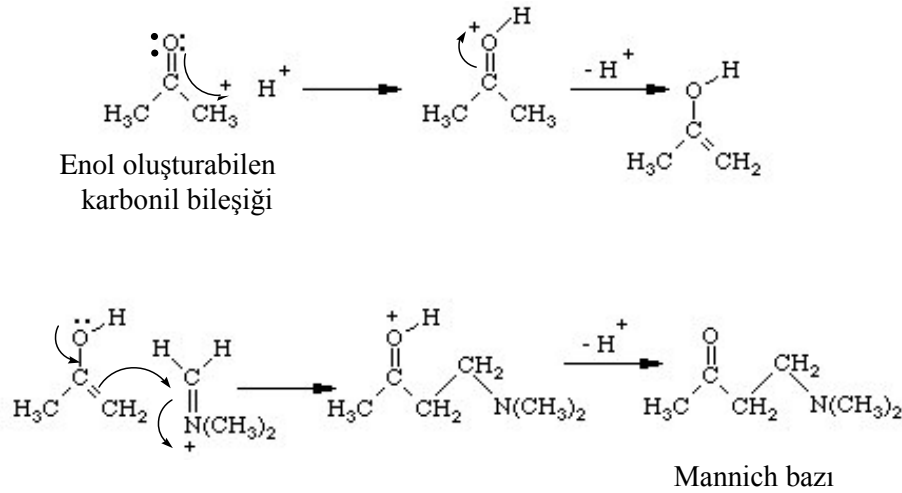
Mannich tepkimesi, asidik veya bazik koşullarda uygun çözücüler (genellikle alkoller ve protik çözücüler) kullanılarak (tek kap reaksiyon altında) yürür. Asidik koşullarda amin çoğunlukla tuz şeklinde bulunacağı için tepkime iminyum iyonu üzerinden yürür[6].

Reaksiyon mekanizmasında birinci basamakta enol oluşturmayan karbonil bileşiği protonlanır ve amin bileşiği ile reaksiyonu sonucu bir yarı-aminal oluşturur. Bir molekül su çıkışıyla elektrofilik iminyum iyonunu oluşturur (Şekil 2.2)[5].



Şekil 2.2. Mannich reaksiyonu mekanizması (birinci adım)

İkinci basamakta iminyum katyonu enol oluşturabilen karbonil bileşiğinin (nükleofil)  $\alpha$ -karbonundan reaksiyona girer. Reaksiyon sonucunda Mannich bazı oluşur (Şekil 2.3)[5].

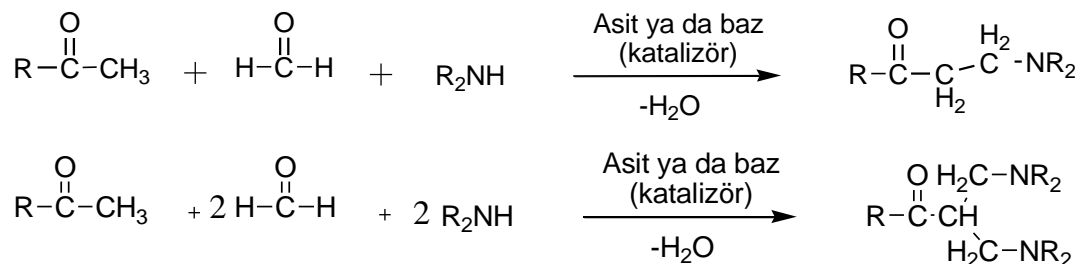


Şekil 2.3. Mannich reaksiyonu mekanizması (ikinci adım)

Bununla birlikte bazik koşullarda mekanizma, iminyum iyonu yerine sadece dimetilaminometanol ara ürünündeki hidroksilin, enol oluşturan karbonil bileşiğinin karbanyonu ile yer değiştirmesi şeklinde açıklanabilir.



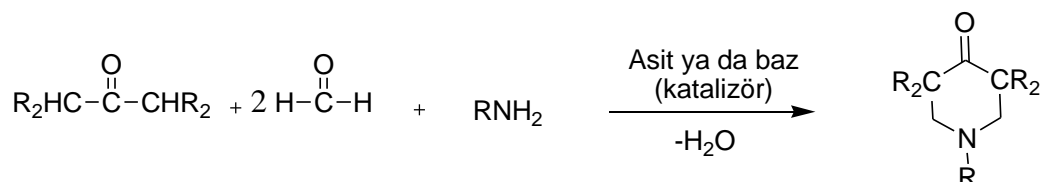
Eğer substratta birden çok aktif hidrojen varsa birden çok aminometilleme gerçekleşecektir (Şekil 2.4). Bis-Mannich bazlarının sentezinde Mannich tepkimesi yavaş yürür. Bu tip tepkimelerde büyük oranda mono-Mannich bazlarının ve piperidinol türevlerinin oluşması nedeniyle verim düşük olmaktadır.



R=Alkil veya aril, R<sub>2</sub>=H veya alkil

Şekil 2.4. Monoaminometilleme sonucu oluşan mono-Mannich bazı ve diaminometilleme sonucu oluşan bis-Mannich bazı

Aynı molekülde farklı yerlerde aktif hidrojenler varsa birincil amin ya da amonyakla yürütülen Mannich tepkimeleri ile halkalaşmış Mannich bazları elde edilir (Şekil 2.5).

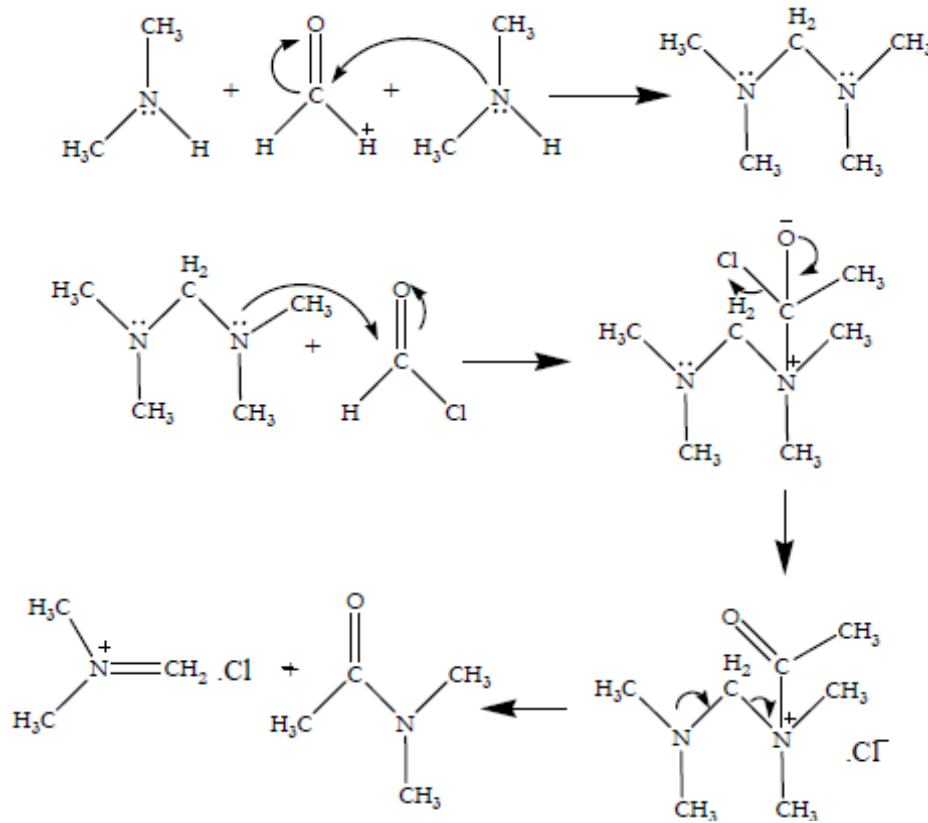


R=Alkil veya aril, R<sub>2</sub>=Hidrojen veya alkil

Şekil 2.5. Halkalaşmış Mannich Bazı

Klasik Mannich tepkimesinin yeterli olmadığı durumlarda aminometilleyici olarak önceden hazırlanmış iminyum tuzları kullanılır. Bu tuzlara Mannich reaktifi adı verilir. Metilen iminyum tuzlarını en uygun hazırlama yöntemi uygun metilen-bisaminlerin asetil halojenürlerle tepkimesini içerir (Şekil 2.6). Metilen iminyum tuzları susuz ortamlarda ve düşük sıcaklıkta yüksek verimle oluşur. Bu şekilde elde edilen Mannich bazının stereokimyası daha seçici olmaktadır. Bu çalışmalarda HBF<sub>4</sub> [7], BF<sub>3</sub>[19] InCl<sub>3</sub> [8,18], ZnF<sub>2</sub> [9], DBSA [10], Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> [11] HCl [12], (S)-Prolin [13] Bu<sub>2</sub>Sn(OMe)<sub>2</sub> [14], gibi asidik katalizörler kullanılmıştır. Çözücü olarak ise EtOH [16] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [17], THF [14,15], H<sub>2</sub>O [10,13], MeCN [19], CH<sub>3</sub>OH [8], DMSO

[18], kullanılmıştır. Ancak bu yöntem her zaman için ideal olmayabilir. Öncelikle enolat, enol eter, imin veya iminyum iyonunun elde edilmesi, daha sonra birbirlerine katılması ile iki aşamalı olarak gerçekleşmekte ve zaman almaktadır. Bu yüzden üç bileşenli tek kapta gerçekleşen yöntem tercih edilmektedir. Bu durumda, kolayca temin edilebilen çok sayıdaki aldehit ve amin yapıları kullanılarak aynı reaksiyon ortamında imin ara ürünü üzerinden, enol oluşturan bileşiklerin katılmasıyla Mannich bazları tek kap reaksiyonuyla elde edilebilmektedir[2].



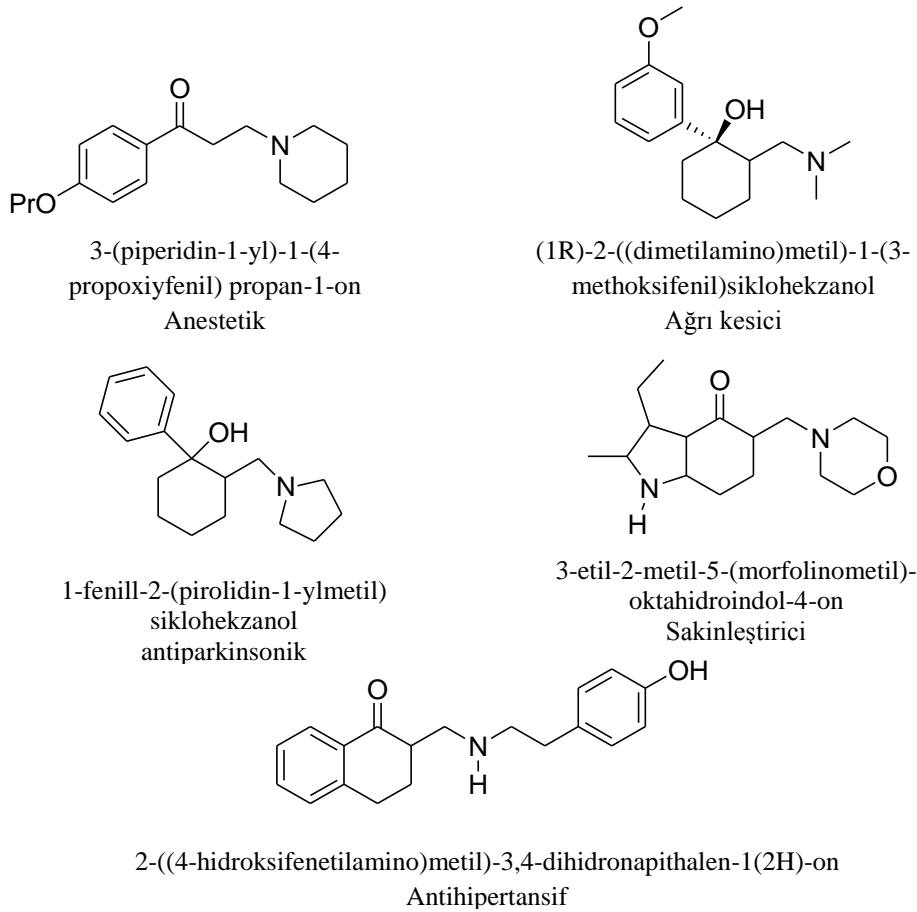
Şekil 2.6. Mannich reaktifinin oluşumu

Bifonksiyonel aminlerle ya da substratlarla yürütülen Mannich tepkimeleri polimerik makromolekülleri verir. NH-amitler Mannich tepkimelerinde amin reaktifi gibi davranan substratlardır[6].

Mannich reaksiyonu ile aktif hidrojen içeren bileşiklerden, doymamış bileşiklerin, pirazolin türevlerinin ve farmakolojik aktiviteleri de olan aminometil süstitüe bileşiklerin elde edilmesi mümkündür. Aldehit, keton, ester gibi aktif hidrojen taşıyan bileşikler, formaldehit veya başka bir aldehit, amonyak veya primer,

sekonder aminlerle kondenzasyona uğratılırsa, aktif hidrojenin bulunduğu karbondan bir aminometilasyon gerçekleşir. Böylece aktif hidrojen, aminometil grubuyla yer değiştirir ve Mannich bazı olarak bilinen aminometil süstitüe bileşikler elde edilir. Reaksiyonun bir sonraki aşamasında aminometil grubunun eliminasyonu sonucu baştaki bileşiğin doymamışlık içeren bir türevi oluşturulabilir[5].

İlaç kimyası, Mannich bazı ve türevlerinin en önemli kullanım alanıdır ve bu alandaki yayınların %35'i Mannich bazı hakkındadır. İlaç kimyasında; ağrı kesici, antibiyotik ve antikanser ilaçlarında kullanılır. Bunun yanı sıra, günümüzde reçine ve yüzey kaplama gibi polimerik metaryellerin imalatında kullanılır. Ayrıca teknolojinin gelişmesiyle birlikte, yardımcı madde olarak, tekstil, kağıt ve yağlama ürünlerinde büyük öneme kavuşmuştur. Boya ve polimer kimyasında güçlendirici, reaksiyon hızlandırıcı ve çapraz bağlayıcı olarak geniş bir kullanıma alanına sahiptir. Ayrıca tarımda bitki koruma amaçlı olarak kullanım alanları mevcuttur[2].



Şekil 2.7. Mannich bazı ve türevlerinin ilaç kimyasındaki uygulamaları

Literatürde bulunan üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonları Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Literatürdeki keton (asetofenon) varlığında üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonu için kullanılan katalizörler

Katalizör	Çözücü	Süre	Verim(%)	Kaynak
ZrCl <sub>4</sub> molce % 5	Susuz Etanol	8 s	91	20
BiCl <sub>3</sub> molce % 5	Etanol	11 s	95	21
Cu(OTf) <sub>2</sub> molce % 10	MeCN	30 s	64	22
Sc(OTf) <sub>3</sub> molce % 10	MeCN	30 s	82	22
Yb(OTf) <sub>3</sub> molce % 10	MeCN	30 s	75	22
Zn(OTf) <sub>2</sub> molce % 10	MeCN	30 s	60	22
Bi(OTf) <sub>3</sub> molce % 10	MeCN	30 s	69	22
Sn(OTf) <sub>3</sub> molce % 10	MeCN	30 s	68	22
BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> molce % 10	MeCN	30 s	48	22
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H10 molce % 10	Su	18 s	93	24
DBSA molce % 10	Su	24 s	81	23
BDMS molce % 10	Etanol	30 dk	96	25
HClO <sub>4</sub> molce % 10	Ağırlıkça % 5 TX10/H <sub>2</sub> O	6 s	92	26
CAN molce % 5	PEG 400	9 s	98	27
CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O molce % 5	Etanol	10 s	95	28
NbCl <sub>5</sub> molce % 10	Etanol	12 s	95	29
HClO <sub>4</sub> -SiO <sub>2</sub> molce % 4	Etanol	12 s	95	30
[Py][CF <sub>3</sub> COO] 2,5 g	Çözücüsüz	8 s	82	31
NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H molce % 10	Etanol	90 dk	95	32 <sup>1</sup>
[DDPA][HSO <sub>4</sub> ] molce % 10	Etanol	6 s	91	33
NaBArF <sub>4</sub> molce % 0,5	Su	48 s	81	34
SiO <sub>2</sub> -OAlCl <sub>2</sub> molce % 10	Etanol	5 s	93	35
MgO/ZrO <sub>2</sub> ağırlıkça % 0,35/0,65	MeCN	8 s	91	36
SnCl <sub>2</sub> molce % 10	Etanol	10 s	93	37

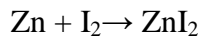
Tablo 2.1. (Devam) Literatürdeki üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonu için kullanılan katalizörler

Tröger bazı molce % 0,06	Su	9 s	80	38
Organobizmut (III) perflorooctansülfonat molce % 5	Su	36 s	30	39
SDS molce % 2,5	Su	6 s	96	40
GFQAS molce % 0,2	Su-% 10'luk TsOH çözeltisi	12 s	70	41
H3PW12O40 molce % 0,24	Su	18 s	76	42
SSA molce % 0,06	Etanol	12 s	92	43
SO <sub>4</sub> <sup>-2</sup> /TiO <sub>2</sub> 0,03 g	Çözücüsüz	10 s	60	44
Al(CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 4H <sub>2</sub> O molce % 5	Etanol	8 s	86	45

## 2.2. Çinko İyodürün Genel Özellikleri ve Eldesi

Çinko iyodür, moleküler formülü ZnI<sub>2</sub> olan bir inorganik bileşiktir. IUPAC isimleri çinko iyodür veya çinko(II) iyodürdür. Molekül ağırlığı 319,22 g/mol, erime noktası 446 °C 'dir ve suda çözünmektedir[47].

Çinko iyodür; çinko ve iyodürün bileşimi olan bir moleküldür. Çinko iyodürün susuz formu beyaz renktedir ve atmosferdeki basıncı kolayca absorbe edebilir. Çinko ve iyodürün eter ile reflüksünün direk reaksiyonu tarafından veya çinko ve iyodürün sulu çözeltisinde reaksiyonu ile hazırlanabilir[47].

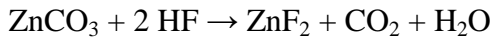
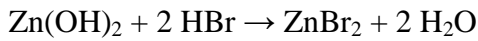
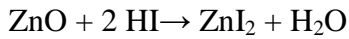
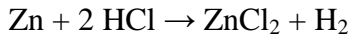


Çinko iyodür; 1150 °C'de buharlaşarak çinko ve iyodüre ayrılır. Sulu çözeltide izlenimlerinde oktahedral Zn(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub><sup>2+</sup>, [ZnI(H<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, tetrahedral ZnI<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, ZnI<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup> ve ZnI<sub>4</sub><sup>2-</sup> saptanmıştır[46].

Çinko, antik çağlardan beri bilinen ancak üretimi ve kullanılması tam anlaşılamadığından diğer metallerle karıştırılan bir elementtir. Çinko, yerkabuğunda en çok bulunan elementler arasında 23. sıradadır.

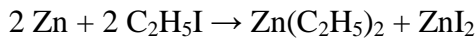
Çinko, bileşiklerinde +2 değerlikli olarak bulunur. Oluşturduğu bileşiklerde genelde iyonik bağ yapar. Amonyak, amin, siyanür ve halojen iyonları ile kompleks bileşikler meydana getirir. Mineral asitlerinde H<sub>2</sub> çıkışıyla çözünür. Ancak nitrik asitte NO<sub>x</sub> çıkışı olur. Dolayısıyla çinko, özellikle toz halde çok etkili bir indirgeyicidir. Normal sıcaklıkta havada bırakılan metalin yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluştuğundan bu sıcaklıkta halojenlere bile dayanıklıdır.

Çinko, bütün halojenürlerle birleşerek halojenür bileşiklerini verir. Bunların tamamı oda sıcaklığında katı, beyaz renkte maddelerdir. Susuz halojenürler, elementlerin doğrudan birleşmesiyle elde edilebilir. Ancak, en çok kullanılan şekil sulu şekildir ve halojen asitlerinin çinko metalleri, çinko oksit, çinko hidroksit veya çinko karbonat üzerine etkisiyle elde edilir.



Şekil 2.8. Çinko'nun halojenürlerle oluşturduğu bileşikler

Ayrıca oda sıcaklığında çinko, alkil halojenürleri ile birleşerek çinko alkali bileşiğini vermektedir.



## **BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT**

### **3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar**

Deneysel çalışmalarda HEIDOLPH MR Hei-Standard marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı.Çözücü uzaklaştırma işleminde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Rotary Evaporatör Laboroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı.Kurutma işlemlerinde BINDER marka siterilizatör cihazı kullanıldı. Tartımlar KERN ALS marka hassas terazide yapıldı.

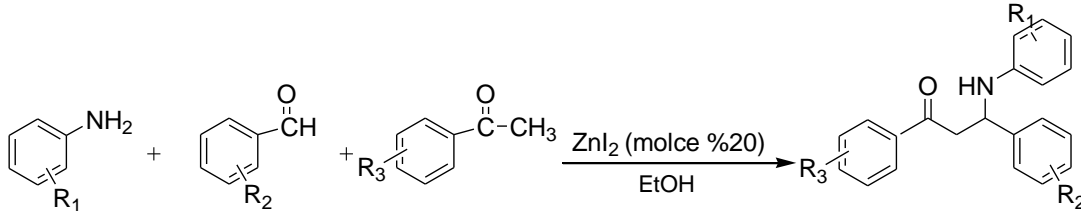
Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELECTROTHERMAL 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi.

$^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Çalışmalarda kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edildi. Çözücülerin tamamı reaksiyon öncesinde yüksek düzeyde saflaştırıldı.

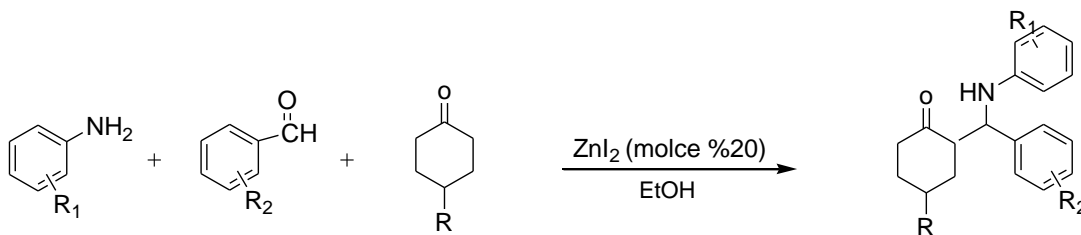
### 3.2. Deneysel Çalışmalar

#### 3.2.1. Yöntem A: 1,3-difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve türevlerinin (Ex) sentezi



50 ml'lik dibi yuvarlak çift boyunlu bir balona 1,5 ml Teknik EtOH konuldu. Üzerine 5 mmol aromatik amin türevi, 5 mmol aromatik aldehit türevi, 6,6 mmol aromatik keton türevi eklendi. Üzerine 0,32 g (molce % 20) ZnI<sub>2</sub> katalizörü ilave edildi. Balonun içi vakumlandıktan sonra N<sub>2</sub> gazı geçirildi. Karışım katılaşıncaya kadar manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında karıştırıldı. Katılaştıran ürüne 10 ml % 10'luk NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi eklendi. Yarım saat kuvvetlice karıştırıldıktan sonra az miktarda saf su kullanılarak ürün cam krozedden süzüldü. MeOH ile yıkandı. Elde edilen ürün aseton ve etanolden kristallendirildi.

#### 3.2.2. Yöntem B: 2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES)ve türevlerinin (ET) sentezi



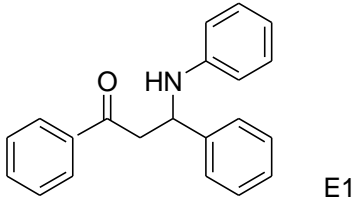
50 ml'lik dibi yuvarlak çift boyunlu bir balona 3 ml Teknik EtOH konuldu. Üzerine 5 mmol aromatik amin türevi, 5 mmol aromatik aldehit türevi, 6,6 mmol sikloheksanon eklendi. Üzerine 0,32 g (molce % 20) ZnI<sub>2</sub> katalizörü ilave edildi. Balonun içinden vakumla N<sub>2</sub> gazı geçirildi. Karışım katılaşıncaya kadar manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında karıştırıldı. Katılaştıran ürüne 10 ml % 10'luk



NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi eklendi. Yarım saat kuvvetlice karıştırıldıktan sonra az miktarda saf su kullanılarak ürün cam krozeden süzüldü. MeOH ile yıkandı. Elde edilen ürün aseton ve etanolden kristallendirildi.

## BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

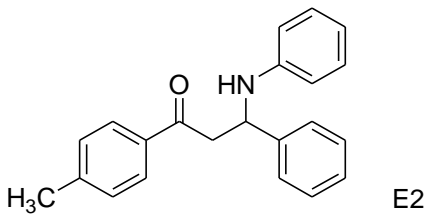
### 4.1. 1,3-Difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve Türevlerinin Sentezi



1,3-difenil-3-(fenilamino)propan-1-on; 0,46 g (5 mmol) anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 29 saat sonunda % 83 verimle 1,25 gr (4,15 mmol) E1 elde edildi. E.N: 170-173 °C. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları sırasıyla Şekil A.1. ve Şekil A.2.'de verilmiştir.

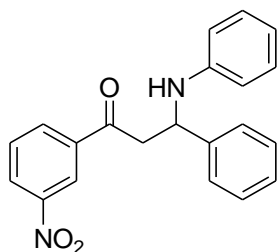
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.39-3.47 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.6 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 3.49-3.57 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=16.1 Hz), 4.99-5.03 (1H, N-CH, dd, J<sub>1</sub>=5.4 Hz, J<sub>2</sub>=7.5 Hz), 6.56-7.93 (15H, m, ArH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=46.51, 55.05, 114.08, 118.07, 126.61, 127.61, 128.44, 128.94, 129.07, 129.34, 133.70, 136.83, 143.10, 147.08, 198.49.



3-fenil-3-(fenilamino)-1-*p*-tolilpropan-1-on; 0,47 g (5 mmol) anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,88 g (6,6 mmol) 4-metil asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 23 saat sonunda % 73 verimle 1,15 g (3.65 mmol) E2 elde edildi. E.n. 146-148 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.3.'de verilmiştir.

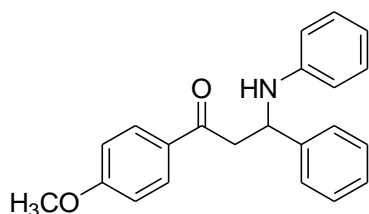
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.40$  (3H,  $\text{ArCH}_3$ , s), 3.35-3.43 (1H,  $\text{CO-CH}_a$ , dd,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=16.1$  Hz), 3.46-3.53 (1H,  $\text{CO-CH}_b$ , dd,  $J_1=5.3$  Hz,  $J_2=16.0$  Hz), 4.96-5.00 (1H, N-CH, dd,  $J_1=5.3$  Hz,  $J_2=7.6$  Hz), 6.55-7.83 (14H, m, ArH).



E3

1-(3-nitrofenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on; 0,47 g (5 mmol) anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 1,09 g (6,6 mmol) 3-nitro asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 40 saat sonunda % 89.60 verimle 1,55 g (4,48 mmol) E8 elde edildi. E.n. 128-130  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil A.4. de verilmiştir.

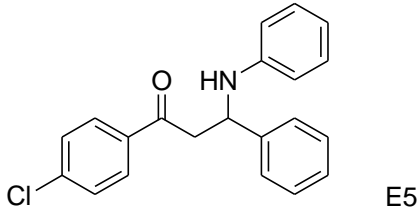
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=3.54$ -3.56 (2H,  $\text{CO-CH}_2$ , d,  $J=6.3$  Hz), 5.05-5.09 (1H, N-CH, t,  $J_1=6.3$  Hz), 6.58-8.68 (14H, m, ArH).



E4

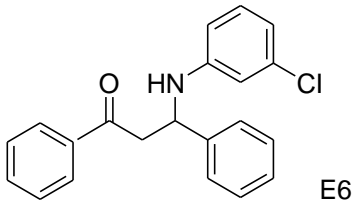
1-(4-metoksifenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on; 0,47 g (5 mmol) anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,99 g (6,6 mmol) 4-metoksi asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 44 saat sonunda % 58 verimle 0,97 g (2,92 mmol) E4 elde edildi. E.n. 130-133  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil A.5. 'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=3.31$ -3.39 (1H,  $\text{CO-CH}_a$ , dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=15.8$  Hz), 3.43-3.50 (1H,  $\text{CO-CH}_b$ , dd,  $J_1=5.1$  Hz,  $J_2=15.7$  Hz), 3.86 (3H,  $\text{Ar-OCH}_3$ , s), 4.95-4.99 (1H, N-CH, dd,  $J=5.1$  Hz,  $J=7.7$  Hz), 6.54-7.91 (14H, m, ArH).



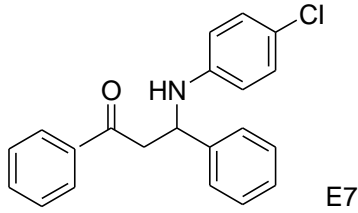
1-(4-klorofenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on; 0,47 g (5 mmol) anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 1,02 g (6,6 mmol) 4-klor asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 26 saat sonunda % 56 verimle 0,94 g (2,81 mmol) E5 elde edildi. E.n. 132-134 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.6.'da verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.37-3.45 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.2 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 3.44-3.52 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.7 Hz, J<sub>2</sub>=16.2 Hz), 4.98-5.02 (1H, N-CH, dd, J=5.9 Hz, J=7.0 Hz), 6.56-7.84 (14H, m, ArH).



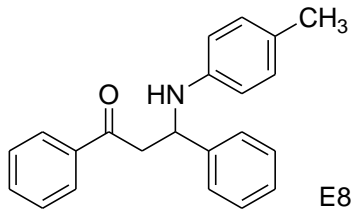
3-(3-klorofenilamino)-1,3-difenilpropan-1-on; 0,64 g (5 mmol) 3-klor anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 25 saat sonunda % 89.5 verimle 1,50 g (4,47 mmol) E6 elde edildi. E.n. 145-147 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.7.'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.38-3.46 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.6 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 3.47-3.54 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.1 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 4.70 (1H, NH, brs), 4.96-5.00 (1H, N-CH, t, J=6.1), 6.41-7.92 (14H, m, ArH).



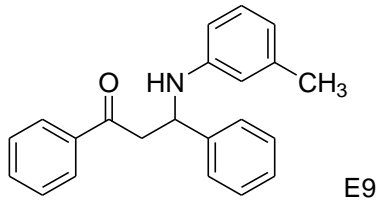
3-(4-klorofenilamino)-1,3-difenilpropan-1-on; 0,64 g (5 mmol) 4-klor anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 26 saat sonunda % 92 verimle 1,55 g (4,62 mmol) E7 elde edildi. E.N. 175-178 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.8.'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.38-3.46 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.6 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 3.47-3.54 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.1 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 4.93-4.97 (1H, N-CH, dd, J<sub>1</sub>=5.0 Hz, J<sub>2</sub>=7.5 Hz), 6.46-7.92 (14H, m, ArH).



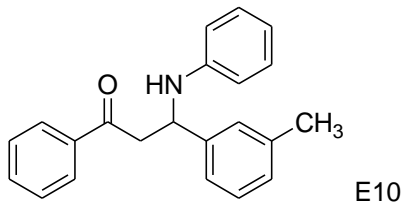
3-(*p*-toluidino)-1,3-difenilpropan-1-on; 0,54 g (5 mmol) *p*-toluidin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 27 saat sonunda % 73 verimle 1,14 g (3,62 mmol) E8 elde edildi. E.n. 177-179 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.9.'da verilmiştir

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2.18 (3H, ArCH<sub>3</sub>, s), 3.37-3.45 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.5 Hz, J<sub>2</sub>=16.1 Hz), 3.48-3.55 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=16.1 Hz), 4.96-5.00 (1H, N-CH, dd, J<sub>1</sub>=5.4 Hz, J<sub>2</sub>=7.5 Hz), 6.48-7.93 (14H, m, ArH).



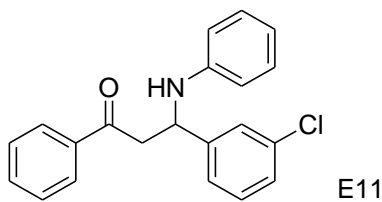
3-(*m*-toluidino)-1,3-difenilpropan-1-on; 0,54 g (5 mmol) *m*-toluidin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 29 saat sonunda % 70 verimle 1,10 g (3,49 mmol) E9 elde edildi. E.n. 144-146 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.10.'da verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2.20 (3H, ArCH<sub>3</sub>, s), 3.38-3.46 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.6 Hz, J<sub>2</sub>=16.1 Hz), 3.49-3.56 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 4.98-5.02 (1H, N-CH, dd, J<sub>1</sub>=5.4 Hz, J<sub>2</sub>=7.5 Hz), 6.34-7.93 (14H, m, ArH).



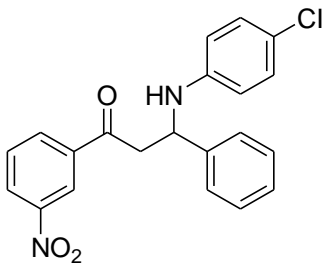
1-fenil-3-(fenilamino)-3-*m*-tolilpropan-1-on; 0,47 g (5 mmol) anilin, 0,60 g (5 mmol) 3-metil benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 44 saat sonunda % 70 verimle 1,1 g (3.492 mmol) E10 elde edildi. E.n. 124-126 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.11.'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2.34 (3H, ArCH<sub>3</sub>, s), 3.36-3.44 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.8 Hz, J<sub>2</sub>=16.1 Hz), 3.48-3.55 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=16.1 Hz), 4.95-4.99 (1H, N-CH, dd, J<sub>1</sub>=5.5 Hz, J<sub>2</sub>=7.8 Hz), 6.57-7.94 (14H, m, ArH).



3-(3-klorofenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on; 0,47 g (5 mmol) anilin, 0,70 g (5 mmol) 3-klor benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 44 saat sonunda % 86,50 verimle 1,45 g (4,32 mmol) E11 elde edildi. E.n. 138-140 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.12.'de verilmiştir.

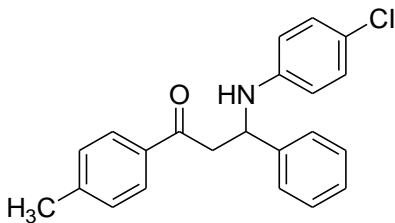
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.37-3.45 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.6 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 3.46-3.53 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 4.94-4.99 (1H, N-CH, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=7.3 Hz), 6.53-7.93 (14H, m, ArH).



E12

3-(4-klorofenilamino)-1-(3-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-on; 0,64 g (5 mmol) 4-klor anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 1,09 g (6,6 mmol) 3-nitro asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 29 saat sonunda % 88 verimle 1,68 g (4,41 mmol) E12 elde edildi. E.n. 144-147 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.13.'de verilmiştir.

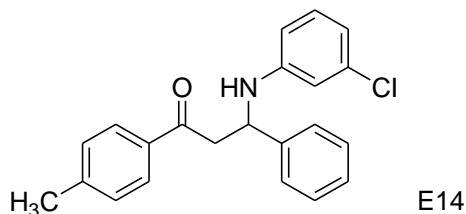
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.52-3.55 (2H, CO-CH<sub>2</sub>, d, J=6.2 Hz), 4.99-5.03 (1H, N-CH, t, J=6.2 Hz), 6.49-8.66 (13H, m, ArH).



E13

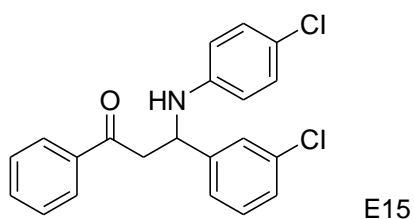
(+)-3-(4-klorofenilamino)-3-phenyl-1-p-tolilpropan-1-on; 0,64 g (5 mmol) 4-klor anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,88 g (6,6 mmol) 4-metil asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 28 saat sonunda % 60,10 verimle 1,05 g (3,00 mmol) E13 elde edildi. E.n. 160-163 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.14.'de verilmiştir

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.41$  (3H,  $\text{ArCH}_3$ , s), 3.33-3.41 (1H,  $\text{CO-CH}_a$ , dd,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=16.1$  Hz), 3.44-3.51 (1H,  $\text{CO-CH}_b$ , dd,  $J_1=4.9$  Hz,  $J_2=16.2$  Hz), 4.90-4.95 (1H, N-CH, dd,  $J_1=4.8$  Hz,  $J_2=7.7$  Hz), 6.45-7.82 (13H, m, ArH).



3-(3-klorofenilamino)-3-fenil-1-*p*-tolilpropan-1-on; 0,64 g (5 mmol) 3-klor anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,88 g (6,6 mmol) 4-metil asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 20 saat sonunda % 90 verimle 1,57 g (4,49 mmol) E14 elde edildi. E.n. 139-141  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil A.15'de verilmiştir.

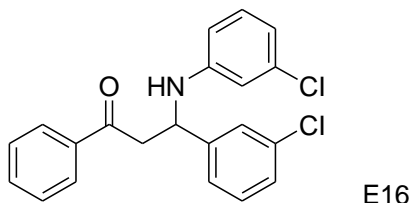
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.41$  (3H,  $\text{ArCH}_3$ , s), 3.34-3.42 (1H,  $\text{CO-CH}_a$ , dd,  $J_1=7.9$  Hz,  $J_2=16.2$  Hz), 3.44-3.51 (1H,  $\text{CO-CH}_b$ , dd,  $J_1=5.0$  Hz,  $J_2=16.1$  Hz), 4.92-4.96 (1H, N-CH, dd,  $J_1=5.0$  Hz,  $J_2=7.8$  Hz), 6.39-7.82 (13H, m, ArH).



3-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenilamino)-1-fenilpropan-1-on; 0,64 g (5 mmol) 4-klor anilin, 0,70 g (5 mmol) 3-klor benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 20 saat sonunda % 93 verimle 1,72 g (4,65 mmol) E15 elde edildi. E.n. 120-122  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil A.16.'de verilmiştir.

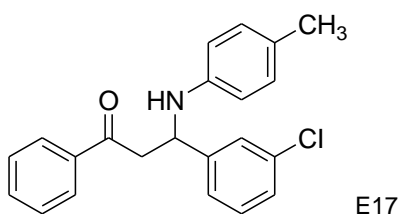
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=3.37$ -3.44 (1H,  $\text{CO-CH}_a$ , dd,  $J_1=7.3$  Hz,  $J_2=16.4$  Hz), 3.45-3.52 (1H,  $\text{CO-CH}_b$ , dd,  $J_1=5.3$  Hz,  $J_2=16.3$  Hz), 4.89-4.93 (1H, N-CH, dd,  $J_1=5.2$  Hz,  $J_2=7.5$  Hz), 6.45-7.92 (13H, m, ArH).





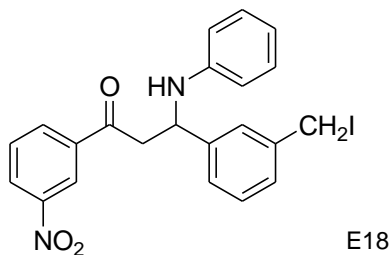
3-(3-klorofenil)-3-(3-klorofenilamino)-1-fenilpropan-1-on; 0,64 g (5 mmol) 3-klor anilin, 0,70 g (5 mmol) 3-klor benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 44 saat sonunda % 81 verimle 1,50 g (4,05 mmol) E16 elde edildi. E.n. 108-110 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.17.'da verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.37-3.45 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.3 Hz, J<sub>2</sub>=16.4 Hz), 3.44-3.51 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=16.4 Hz), 4.71 (1H, NH, brs), 4.92-4.96 (1H, N-CH, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=7.2 Hz), 6.39-7.92 (13H, m, ArH).



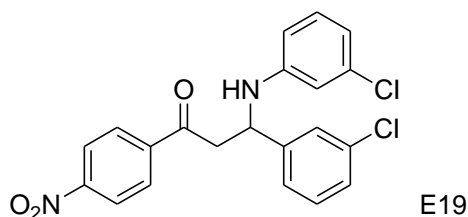
3-(*p*-toluidino)-3-(3-klorofenil)-1-fenilpropan-1-on; 0,54 g (5 mmol) *p*-toluidin, 0,70 g (5 mmol) 3-klor benzaldehit ve 0,79 g (6,6 mmol) asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 28 saat sonunda % 76,50 verimle 1,335 g (3,82 mmol) E17 elde edildi. E.n. 164-166 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.18.'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2.19 (3H, ArCH<sub>3</sub>, s), 3.36-3.44 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=7.5 Hz, J<sub>2</sub>=16.4 Hz), 3.45-3.52 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.1 Hz, J<sub>2</sub>=16.3 Hz), 4.91-4.95 (1H, N-CH, dd, J<sub>1</sub>=5.3 Hz, J<sub>2</sub>=7.5 Hz), 6.46-7.93 (13H, m, ArH).



3-(3-klorofenil)-1-(3-nitrofenil)-3-(fenilamino)propan-1-on; 0,64 g (5 mmol) anilin, 0,70 g (5 mmol) 3-klor benzaldehit ve 1,09 g (6,6 mmol) 3-nitro asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 27 saat sonunda % 99 verimle 1,89 g (4,97 mmol) E20 elde edildi. E.n. 126-130 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu. Şekil A.19.'de verilmiştir.

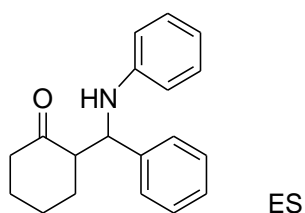
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.47-3.55 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.8 Hz, J<sub>2</sub>=16.6 Hz), 3.54-3.62 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=6.7 Hz, J<sub>2</sub>=16.7 Hz), 5.01-5.05 (1H, N-CH, t, J=6.2 Hz), 6.56-8.86 (13H, m, ArH).



3-(3-klorofenil)-3-(3-klorofenilamino)-1-(4-nitrofenil)propan-1-on; 0,64 g (5 mmol) 3-klor anilin, 0,70 g (5 mmol) 3-klor benzaldehit ve 1,09 g (6,6 mmol) 4-nitro asetofenon kullanılarak yöntem A'ya göre 39 saat sonunda % 97 verimle 2,02 g (4,85 mmol) E19 elde edildi. E.n. 137-140 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.20.'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.44-3.52 (1H, CO-CH<sub>a</sub>, dd, J<sub>1</sub>=5.8 Hz, J<sub>2</sub>=16.9 Hz), 3.50-3.58 (1H, CO-CH<sub>b</sub>, dd, J<sub>1</sub>=6.6 Hz, J<sub>2</sub>=16.9 Hz), 4.96-5.00 (1H, N-CH, t, J=6.2 Hz), 6.41-8.31 (12H, m, ArH).

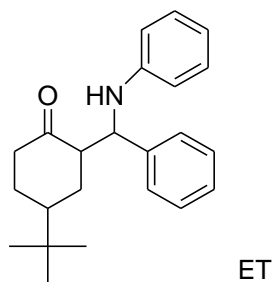
#### 4.2. 2-(Fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) Sentezi



2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon; 0,47 g (5 mmol) anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,65 g (6,6 mmol) sikloheksanon kullanılarak yöntem B'ye göre 1 saat sonunda % 99 verimle 1,38 g (4,96 mmol) ES elde edildi. E.n.120-122 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil A.21.'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.55-2.10 (6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, m), 2.30-2.47 (2H, CO-CH<sub>2</sub>, m) 2.75-2.83 (1H, CO-CH, m), 4.62 (0,61H, d, J=7,00, N-CHanti), 4.80 (0.39H, d, J=4.4, N-CHsyn), 6.53-7.39 (10H, m, ArH).

#### 4.3. 4-Tert-bütül-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ET) Sentezi



4-*tert*-bütül-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon; 0,47 g (5 mmol) anilin, 0,53 g (5 mmol) benzaldehit ve 0,77 g (5 mmol) 4-*tert*-bütül sikloheksanon kullanılarak yöntem B'ye göre 4 saat sonunda % 78 verimle 1,30 g (3,90 mmol) ET elde edildi. E.n.158-160 °C. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu Şekil A.22 ve Şekil A.23.'de verilmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=0,88$  (9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , s), 1.44-2.11 (5H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ , m), 2.30-2.35 (2H,  $\text{CO-CH}_2$ , m) 2.89-2.96 (1H,  $\text{CO-CH}$ , m), 4.53 (1H, d,  $J=3.8$ ,  $\text{N-CHsyn}$ ), 6.55-7.40 (10H, m, ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta= 27.90, 29.09, 32.80, 34.67, 42.76, 47.53, 56.56, 59.05, 113.83, 117.56, 127.02, 127.48, 128.48, 129.35, 142.22, 147.85, 213.3$

## BÖLÜM 5. SONUÇLAR

ZnI<sub>2</sub>(molce %20) katalizörü varlığında, çözücü olarak etanol içinde gerçekleştirilen üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonu sonucunda 1,3-difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve türevleri (Ex), 2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon ve (ES) ile 4-*tert*-bütil-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) olmak üzere 23 tane  $\beta$ -amino karbonil bileşiği elde edildi.

Reaksiyonlar azot atmosferinde başlatıldı. Bu şekilde reaksiyonlar kısa sürede ve yüksek verimle gerçekleştirildi.

Katalizör olarak , CrO<sub>3</sub>-ZrO<sub>2</sub>, MgO-ZrO<sub>2</sub>, DOWEX, (NH<sub>4</sub>)Fe(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.12H<sub>2</sub>O, ve ZnI<sub>2</sub> gibi katalizör çeşitleri denendi. En yüksek verim ZnI<sub>2</sub> katalizör varlığında gerçekleşti.

Su, Merck etanol, teknik etanol, DMSO gibi değişik çözücü türleri denendi. En yüksek verimi sağladığı için çözücü olarak teknik etanol seçildi.

Farklı mol oranlarında ZnI<sub>2</sub> kullanılarak ve en uygun çözücü miktarında gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda en yüksek ürün verimi bulmak amacı ile çözücü ve katalizör miktarları araştırıldı (Tablo 5.1). Farklı katalizör ve çözücü oranlarında oluşturulan reaksiyonlarda en iyi verim molce %20 lik ZnI<sub>2</sub> katalizörlüğünde ve 1,5 ml etanol varlığında gerçekleşti.

Tablo 5.1. Farklı mol oranlarında  $ZnI_2$  katalizörü ve farklı miktarlarda etanol çözücüsü ile gerçekleştirilen reaksiyonlar

Katalizör $ZnI_2$	Ethanol	Süre (saat)	Verim (%)
molce %5	1,5 ml	24	35
molce % 10	1,5 ml	28	72
molce %10	1.5 ml	44	75
molce %15	1,5 ml	25	67
molce %20	1,5 ml	29	83
molce % 10	1,0 ml	28	30
molce %20	1,0 ml	28	52
molce %20	3,00 ml	24	40

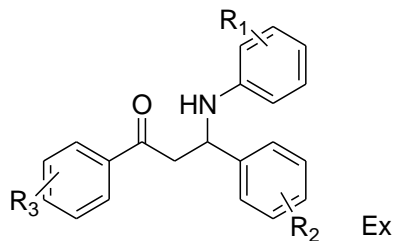
Reaksiyonlar çözücüsüz ortamda  $ZnI_2$  katalizörü ile, etanol çözücü ortamında katalizör kullanılmadan da denendi. Ancak verim istenilen kadar yüksek elde edilemedi (Tablo 5.2.).

Tablo 5.2. Katalizörsüz ve çözücüsüz şartlarda gerçekleştirilen E1 reaksiyonları

Katalizör ( $ZnI_2$ )	Etanol	Süre (saat)	Verim (%)
-	1,5ml	69	4
molce %20	-	30	55

Reaksiyona giren aldehit, amin ve keton için de farklı mol oranları denenerek  $ZnI_2$  katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlarda en yüksek verimi sağlayan molce oran seçildi. Buna göre aldehit ve amine göre 1.3 ekivalant keton kullanılmasının daha uygun olduğu tespit edildi.

Reaksiyonlarda;  $ZnI_2$  katalizörü için en yüksek verimi sağlayan molce %20 lık değer kullanılarak, yüksek verimle 1,3-difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve türevlerinin olduğu gözlemlendi. Bağlı olan süstitüye gruplara göre reaksiyon süresi ve verim değişmektedir (Tablo 5.3.).

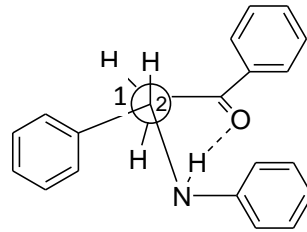


Tablo5.3. 1,3-Difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve türevlerinin (Ex) eldesi

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Süre (saat)	Verim (%)	E.N. (°C)
						Gözlenen
<b>E1</b>	-H	-H	-H	29	83	170-173
<b>E2</b>	-H	-H	4-CH <sub>3</sub>	23	73	146-148
<b>E3</b>	-H	-H	3-NO <sub>2</sub>	40	89,6	128-130
<b>E4</b>	-H	-H	4-OCH <sub>3</sub>	44	58	130-133
<b>E5</b>	-H	-H	4-Cl	26	56	132-134
<b>E6</b>	3-Cl	-H	-H	25	89,5	145-147
<b>E7</b>	4-Cl	-H	-H	26	92	175-178
<b>E8</b>	4-CH <sub>3</sub>	-H	-H	27	73	177-179
<b>E9</b>	3-CH <sub>3</sub>	-H	-H	29	70	144-146
<b>E10</b>	-H	3-CH <sub>3</sub>	-H	44	70	124-126
<b>E11</b>	-H	3-Cl	-H	44	86,5	138-140
<b>E12</b>	4-Cl	-H	3-NO <sub>2</sub>	29	88	144-147
<b>E13</b>	4-Cl	-H	4-CH <sub>3</sub>	28	60,1	160-163
<b>E14</b>	3-Cl	-H	4-CH <sub>3</sub>	20	90	139-141
<b>E15</b>	4-Cl	3-Cl	-H	20	93	120-122
<b>E16</b>	3-Cl	3-Cl	-H	44	81	108-110
<b>E17</b>	4-CH <sub>3</sub>	3-Cl	-H	28	76,5	164-166
<b>E18</b>	-H	3-Cl	3-NO <sub>2</sub>	27	99	126-130
<b>E19</b>	3-Cl	3-Cl	4-NO <sub>2</sub>	39	97	137-140

1,3-Difenil-3-(fenilamino)propan-1-on ve türevlerinin (Ex) <sup>1</sup>H NMR spektrumunda C<sup>1</sup> ve C<sup>2</sup> karbonlarına bağlı protonlar önem göstermektedir (Şekil 5.1). Karbonil ve amino grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağı yapıyı daha sıkı tutarak

molekülün konformasyonunu sabitlemektedir. C<sup>1</sup> karbonundaki iki protonun <sup>1</sup>H NMR spektrumundaki yarımaları dubletin dubleti şeklindedir ve bu protonlar sırasıyla 3.30-3.45 ppm (1H, dd, COCH<sub>a</sub>, J<sub>1</sub>≈7.0 Hz, J<sub>2</sub>≈16.0 Hz) ve 3.45-3.60 ppm (1H, dd, COCH<sub>b</sub>, J<sub>1</sub>≈5.0 Hz, J<sub>2</sub>≈16.0 Hz) civarında pikler vermektedir. Bu protonların geminal pozisyonundaki J<sub>2</sub> değeri genellikle 16.0 Hz'dir. C<sup>2</sup> karbonundaki vicinal proton <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 4.9-5.0 ppm civarında dubletin dubleti (1H, dd, N-CH, J<sub>1</sub>≈5.0 Hz, J<sub>2</sub>≈7.0 Hz) şeklinde pik vermektedir. C<sup>2</sup>-C<sup>1</sup> karbon bağı boyunca Newman izdüşümü ve molekül içi hidrojen bağı Şekil 5.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 5.1. Newman izdüşümü ve molekül içi hidrojen bağı

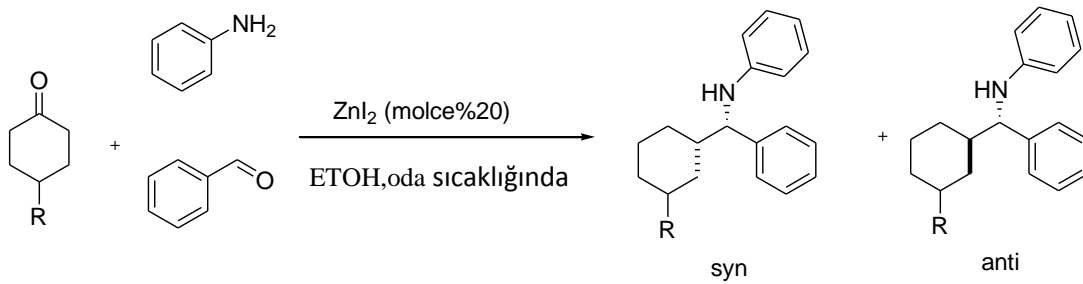
2-(Fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) <sup>1</sup>H NMR spetrumunda 2.8 ppm civarında COCH'a ait bir tane proton multipler olarak yarılmaktadır. Ayrıca, 4.5 ppm civarında gelen N-CH piki dublet şeklinde bir yarıma vermekte olup anti ve syn ürün oluşumu hakkında bilgi vermektedir. Bu türevlerde kullanılan sikloheksanon ürüne diastereo seçicilik kazandırmıştır (Şekil 5.2.). Sikloheksanonda anti ürünün syn ürününden daha fazla oluştuğu <sup>1</sup>H NMR spektrumundan (Şekil A.22) görülmektedir. J<sub>anti</sub> değeri (7.0 Hz) J<sub>syn</sub> değerinden (4.4 Hz) daima daha büyüktür (Tablo 5.4). Çünkü anti periplanar hidrojen atomlarının etkileşmesi syn periplanar hidrojen atomlarının etkileşmesinden daha büyüktür.

2-(Fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) ürünlerinde hem syn hem de anti ürün oluşumu görülmekteyken, 4-*tert*-bütil-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ET) sentezinde sadece syn ürün oluşumu görülmüştür. 4-*Tert*-bütil-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Şekil A.23) 2.8 ppm civarında COCH'a ait bir tane proton multipler olarak yarılmaktadır. 4.5 ppm civarında dublet (J=3.8) şeklinde yarıma gösteren N-CH'a ait bir proton %100 syn



ürün oluştuğunu göstermektedir. Tersiyer bütül grubu varlığında reaksiyonun zor gerçekleştiği (120 dk ve %78 verim) ancak çok yüksek seçicilikte ve sadece syn katılma ürünü elde edildiği tespit edilmiştir.

Bazı spektrumlarda NH pikleri broad singlet şeklinde görülmektedir. Bazılarında ise NH pikleri çok yayvan olduğu için tespit edilememiştir.



Şekil 5.2. 2-(Fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon ve türevleri (ES) için syn ve anti ürün oluşumu

Tablo 5.4. 2-(Fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) ve 4-*tert*-bütül-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ET) eldesi

Ürün	R	Süre (dakika)	Verim (%)	syn:anti
ES	-H	45	99	39:61
ET	-tBu	120	78	100:0

## BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, üç bileşenli tek kap Mannich reaksiyonu ile amino karbonil bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tepkimeler etanol çözücü ortamında  $ZnI_2$  katalizörlüğünde yürütülmüştür.

Aldehit ve amin bileşiklerinin havadaki nem ve oksijenle temasını engellemek için reaksiyonlar azot atmosferinde başlatılmıştır.

Mannich reaksiyonu, sıcaklığa oldukça duyarlı bir reaksiyondur. Düşük sıcaklıkta reaksiyon süresinin çok uzadığı bilinmektedir. Yüksek sıcaklıkta ise reaksiyon süresi kısalsa da yan ürünlerin oluşumu, aldehit ve aminin oksitlenmesi gibi istenmeyen durumlar olabilmektedir. Bu nedenle reaksiyonlar oda koşullarında gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada, katalitik miktarda  $ZnI_2$  katalizörü varlığında tek kap Mannich reaksiyonu ile aromatik aldehit, aromatik amin ve ketondan yola çıkarak amino karbonil bileşiklerinin sentezi için oldukça pratik ve yüksek verimli bir yöntem geliştirilmiştir. Katalizör olarak kullanılan çinko iyodürün ucuz ve kolay temin edilen bir madde olması kullanılan metodun en önemli avantajıdır.

## KAYNAKLAR

- [1] MARCH, J.,. *Advanced Organic Chemistry*, 4 th Ed., John Wiley & Sons., 900-902, 1992
- [2] AREND, M., WESTERMANN, B., RISCH, N., *Modern Variants of the Mannich Reaction*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 1044-1070, 1998
- [3] CAMERON, M., HOERRNER, R. S., MCNAMARA, J. M., FIGUS, M., THOMAS, S., *One-Pot Preparation of 7-Hydroxyquinoline*. *Organic Process Research & Development* 10, 149, 2006
- [4] CUMMINGS, T. F., SHELTON, J. R. *Mannich reaction mechanism*, *J.Org. Chem.* 25:419-423, 1960
- [5] KURTI, L., CZAKO, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, 2005
- [6] TRAMONTINI, M., ANGIOLINI, L., GHEDINI, N., *Mannich bases in polymer chemistry*, *Polymer*, 29:771-778 1988
- [7] AKIYAMA, T., TAKAYA, J., KAGOSHIMA, H., *Bronsted Acid-Catalyzed Mannich-Type Reactions in Aqueous Media*, *Adv. Synth. Catal.*, 344, 338-347, 2002
- [8] LOH, T. P., CHEN, S. L., *InCl<sub>3</sub>-Catalyzed Three-Component Asymmetric Mannich-Type Reaction in Methanol*, *Organic Letters*, 4 (21), 3647-3650, 2002
- [9] HAMADA, T., MANABE, K., KOBAYASHI, S., *Asymmetric Mannich-Type Reactions Activated by ZnF<sub>2</sub> Chiral Diamine in Aqueous Media*, *Chemistry A European Journal*, 12, 1205-1215, 2006
- [10] MANABE, K., MORI, Y., KOBAYASHI, S., *Three-Component Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions Catalyzed by a Bronsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water*, *Tetrahedron*, 57, 2537-2544, 2001
- [11] RANU, B. C., SAMANTA, S., GUCHHAIT, S. K., *Zinc Tetrafluoroborate Catalyzed Mannich-Type Reaction of Aldimines and Silyl Enol Ethers in Aqueous Medium*, *Tetrahedron*, 58, 983-988, 2002

- [12] KOZLOV, N. G., BASALAEVA, L. I., Synthesis of Unsymmetrical  $\beta$ -Arylamino ketones, Russian Journal of General Chemistry, 74 (6), 1003-1008, 2004
- [13] TING, A., SCHAUS, S.E., Organocatalytic Asymmetric Mannich Reactions: New Methodology, Catalyst Design and Synthetic Applications, Eur. J. Org. Chem., 5797-5815, 2007
- [14] YANAGISAWA, A., SAITO, H., HARADA, M., ARAI, T., Mannich-Type Reaction Using Alkenyl Trichloroacetates Catalyzed by Dibutyltin Dimethoxide, Adv. Synth. Catal., 347, 1517-1522, 2005
- [15] MATSUNAGA, S., KUMAGAI, N., HARADA, S., SIHIBASAKI, M., *anti*-Selective Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of Hydroxyketone Providing  $\beta$ -Amino Alcohols, J. Am. Chem. Soc., 125, 4712-4713, 2003
- [16] IZUMISEKI, A., YOSHIDA, K., YANAGISAWA, A., Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich-Type Reaction of Alkenyl Trichloroacetates, Organic Letters, 11 (22), 5310-5313, 2009
- [17] KOBAYASHI, S., YAZAKI, R., SEKI, K., UENO, M., An Air-Stable Chiral Hf-Based Catalyst for Asymmetric Mannich-Type Reactions, Tetrahedron, 63, 8425-8429, 2007
- [18] LOH, T. P., LIUNG, S. B. K. W., TAN, K. L., WEI, L. L., Three Component Synthesis of  $\beta$ -Amino Carbonyl Compounds Using Indium Trichloride-Catalyzed One-pot Mannich-Type Reaction in Water, Tetrahedron, 56, 3227-3237, 2000
- [19] OLLEVIER, T., NADEAU, E., Bismuth Triflate-Catalyzed Three-Component Mannich-Type Reaction, J. Org. Chem., 69, 9292-9295, 2004
- [20] CHERKUPALLY, S. R., GURRALA, P. R., An Efficient One-pot Synthesis of  $\beta$ -Amino/ $\beta$ -Acetamido Carbonyl Compounds via  $ZrCl_4$ -Catalyzed Mannich-Type Reaction, Chinese Journal of Chemistry, 26 (12), 2216-2222, 2008
- [21] LI, H., ZENG, H. Y., SHAO, H. W., Bismuth(III) Chloride-Catalyzed One-Pot Mannich Reaction: Three-Component Synthesis of  $\beta$ -Amino Carbonyl Compounds, Tetrahedron Letters, 50, 6858-6860, 2009
- [22] PANDEY, G., SINGH, R. P., GARG, A., SINGH, V. K., Synthesis of Mannich Type Products via a Three-Component Coupling Reaction, Tetrahedron Letters, 46, 2137-2140, 2005

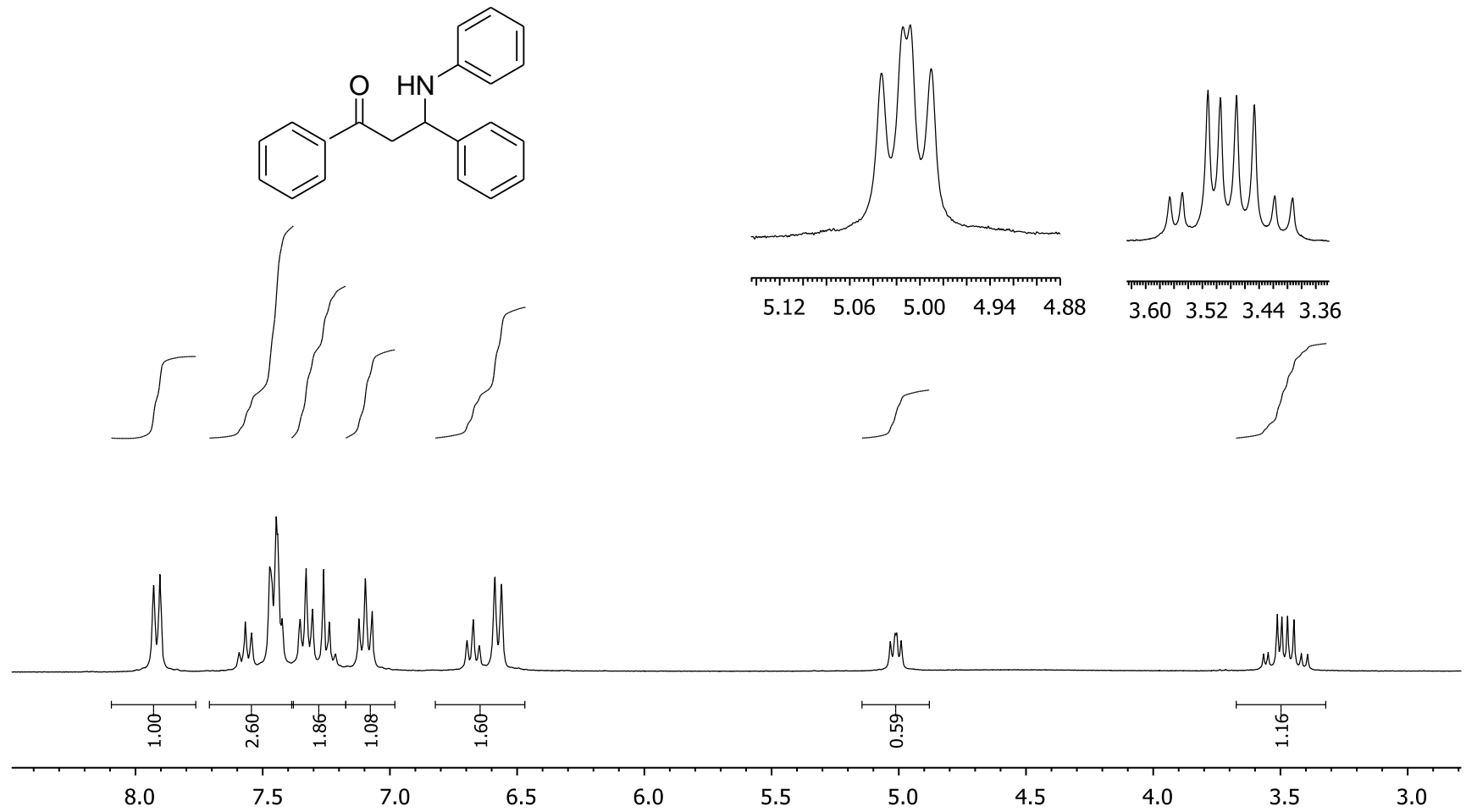
- [23] MANABE, K., KOBAYASHI, S., Mannich-Type Reactions of Aldehydes, Amines, and Ketones in a Colloidal Dispersion System Created by a Bronsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water, *Organic Letters*, 1 (12), 1965-1967, 1999
- [24] LI, G., WU, H. G., WANG, Z. Y., WANG, X. L., One-Pot Three-Component Mannich-Type Reaction Catalyzed by Trifluoromethanesulfonic Acid in Water<sup>1</sup> 52,89-93, 2011
- [25] KHAN, A. T., PARVIN, T., CHOUDHURY, L. H., Bromodimethyl sulfonium Bromide Catalyzed Three-Component Mannich-Type Reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, 834-839, 2008
- [26] LU, G. P., CAI, C., Mannich Reactions Catalyzed by Perchloric Acid in Triton X10 Aqueous Micelles, *Catalysis Communications*, 11, 745-748, 2010
- [27] KIDWAI, M., BHATNAGAR, D., MISHRA, N. K., BANSAL, V., CAN Catalyzed Synthesis of  $\beta$ -Amino Carbonyl Compounds via Mannich Reaction in PEG, *Catalysis Communications*, 9, 2547-2549, 2008
- [28] DAI, Y., LI, B. D., QUAN, H. D., LU, C. X.,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  as an Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of  $\beta$ -Amino Ketones by Three-Component Mannich Reaction, *Chinese Chemical Letters*, 21, 31-34, 2010
- [29] WANG R., LI, B. G., HUANG T. K., SHI, L., LU, X. X.,  $\text{NbCl}_5$ -Catalyzed One-Pot Mannich-Type Reaction Three Component Synthesis of  $\beta$ -Amino Carbonyl Compounds, *Tetrahedron Letters*, 48, 2071-2073, 2007
- [30] BIGDELI, M. A., NEMATI, F., MAHDAVINIA, G. H.,  $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$  Catalyzed Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Ketones via a Direct Mannich-Type Reaction, *Tetrahedron Letters*, 48, 6801-6804, 2007
- [31] YUE, C. B., YI, T. F., ZHU, C. B., LIU, G., Mannich Reaction Catalyzed by A Novel Catalyst under Solvent-Free Conditions, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 15, 653-656, 2009
- [32] ZENG, H., LI, H., SHAO, H., One-Pot Three-Component Mannich-Type Reactions Using Sulfamic Acid Catalyst under Ultrasound Irradiation, *Ultrasonics Sonochemistry*, 16, 758-762, 2009
- [33] FANG, D., GONG, K., ZHANG, D. Z., LIU, Z. I., One-Pot, Three-Component Mannich-Type Reaction Catalyzed by Functionalized Ionic Liquid, *Monatsh Chem.*, 140, 1325-1329, 2009
- [34] CHANG, C. T., LIAO, B. S., LIU, S. T., Mannich-Type Reactions in a Colloidal Solution Formed by Sodium Tetrakis(3,5-trifluoromethylphenyl)Borate as a Catalyst in Water, *Tetrahedron Letters*, 47, 9257-9259, 2006

- [35] LI, Z., MA, X., LIU, J., FENG, X., TIAN, G., ZHU, A., Silica-Supported Aluminum Chloride: A Recyclable and Reusable Catalyst for One-Pot Three-Component Mannich-Type Reaction, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 272, 132-135, 2007
- [36] NAGRIK, D. M., AMBHORE, D. M., GAWANDE, M. B., One-Pot Preparation of  $\beta$ -Amino Carbonyl Compounds by Mannich Reaction Using MgO/ZrO<sub>2</sub> as Effective and Reusable Catalyst, *International Journal of Chemistry*, 2 (2), 98-101, 2010
- [37] WANG, M., SONG, Z. G., WAN, X., ZHAO, S., SnCl<sub>2</sub>-Catalyzed Three-Component One-Pot Mannich-Type Reaction Efficient Synthesis of  $\beta$ -Amino Carbonyl Compound, *Monatsh Chem.*, 140, 1205-1208, 2009
- [38] WU, H., CHEN, X. M., WAN, Y., YE, L., XIN, H. Q., XU, H. H., YUE, C. H., PANG, L. L., MA, R., SHI, D. Q., Stereoselective Mannich Reactions Catalyzed by Troeger's Base Derivatives in Aqueous Medi, *Tetrahedron Letters*, 50, 1062-1065, 2009
- [39] ZHANG, X., YIN, S., QIU, R., XIA, J., DAI, W., YU, Z., AU, C. T., WONG, W. Y., Synthesis and Structure of an Air-Stable Hypervalent Organobismuth (III) Perfluorooctanesulfonate and Its Use as High-Efficiency Catalyst for Mannich Type Reactions in Wate, *Journal of Organometallic Chemistry*, 694, 3559-3564, 2009
- [40] JAFARI, A. A., MORADGHOLI, F., TAMADDON, F., Pronounced Catalytic Effect of a Micellar Solution of Sodium Dodecylsulfate (SDS) upon a Three-Component Reaction of Aldehydes, Amines, and Ketones under Neutral Condition, *Eur. J. Org. Chem.*, 1249-1255, 2009
- [41] SHEN, W., WANG, L. M., TIAN, H., Quaternary Ammonium Salt Gemini Surfactants Containing Perfluoroalkyl Tails Catalyzed One-Pot Mannich Reactions in Aqueous Medi, *Journal of Fluorine Chemistry*, 129, 267-273, 2008
- [42] AZIZI, N., TORKIYAN L., SAIDI, M. R., Highly Efficient One-Pot Three-Component Mannich Reaction in Water Catalyzed by Heteropoly Acids, *Organic Letters*, 8 (10), 2079-2082, 2006
- [43] WU, H., SHEN, Y., FAN, L. Y., WAN, Y., ZHANG, P., CHEN, C. F., WANG, W. X., Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Ketones via Direct Mannich-Type Reaction Catalyzed with Silica Sulfuric Aci, *Tetrahedron*, 63, 2404-2408, 2007
- [44] SAMET, M., EFTEKHARI-SIS, B., HASHEMI, M. M., FARMAD, F., Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Ketones via Direct Mannich-Type Reaction Catalyzed with SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>/TiO<sub>2</sub> and SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>/Nano TiO, *Synthetic Communications*, 39, 4441-4453, 2009

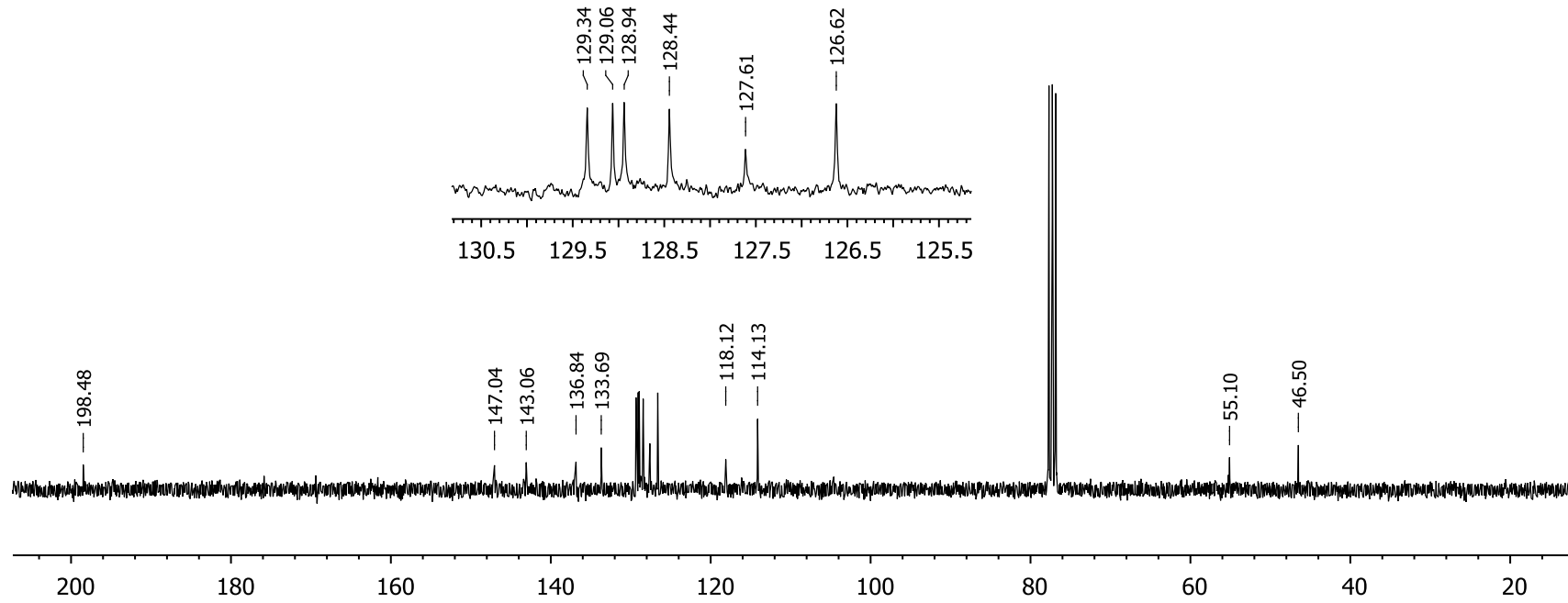
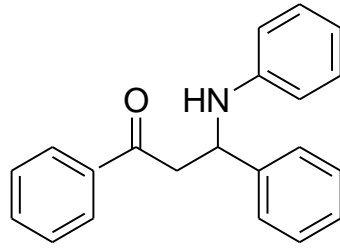
- [45] WANG, M., SONG, Z. G., JIANG, H., Three-Component Mannich Reaction of Aromatic Ketones, Aldehydes and Amines Catalyzed by Reusable Aluminium Methanesulfonat, *Organic Preparations and Procedures International*, 41, 315–321, 2009
- [46] DEMEO., STEPHEN, J., CHEM., EDUC., Synthesis and Decomposition of Zinc Iodide: Model Reactions for Investigating Chemical Change in the Introductory Laboratory, 72, 836, 1995
- [47] DEMEO, S., Synthesis and Decomposition of Zinc Iodide: Model Reactions for Investigating Chemical Change in the Introductory Laboratory, *J. Chem. Educ.*, 72, 836, 1995

**EKLER**

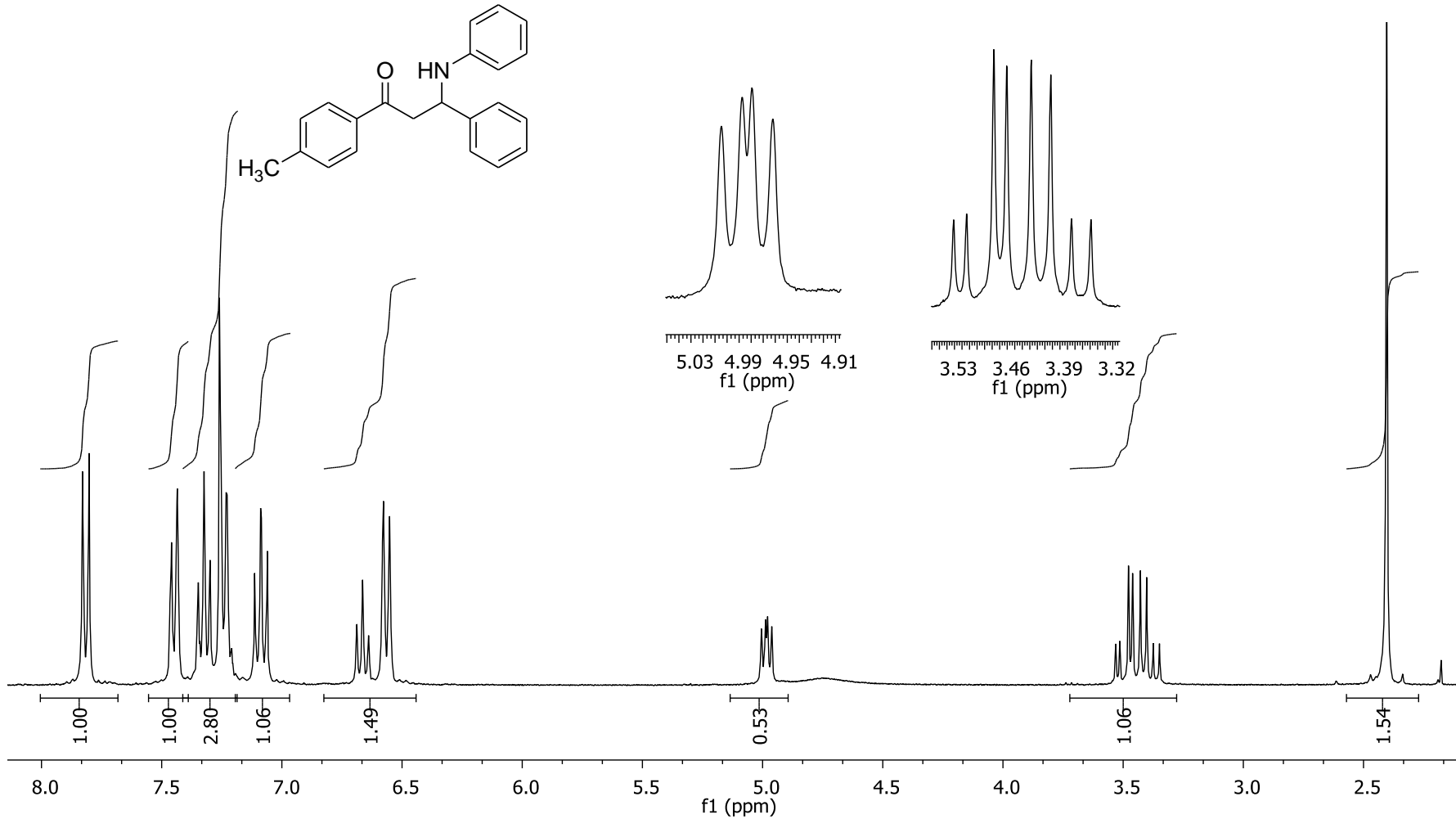




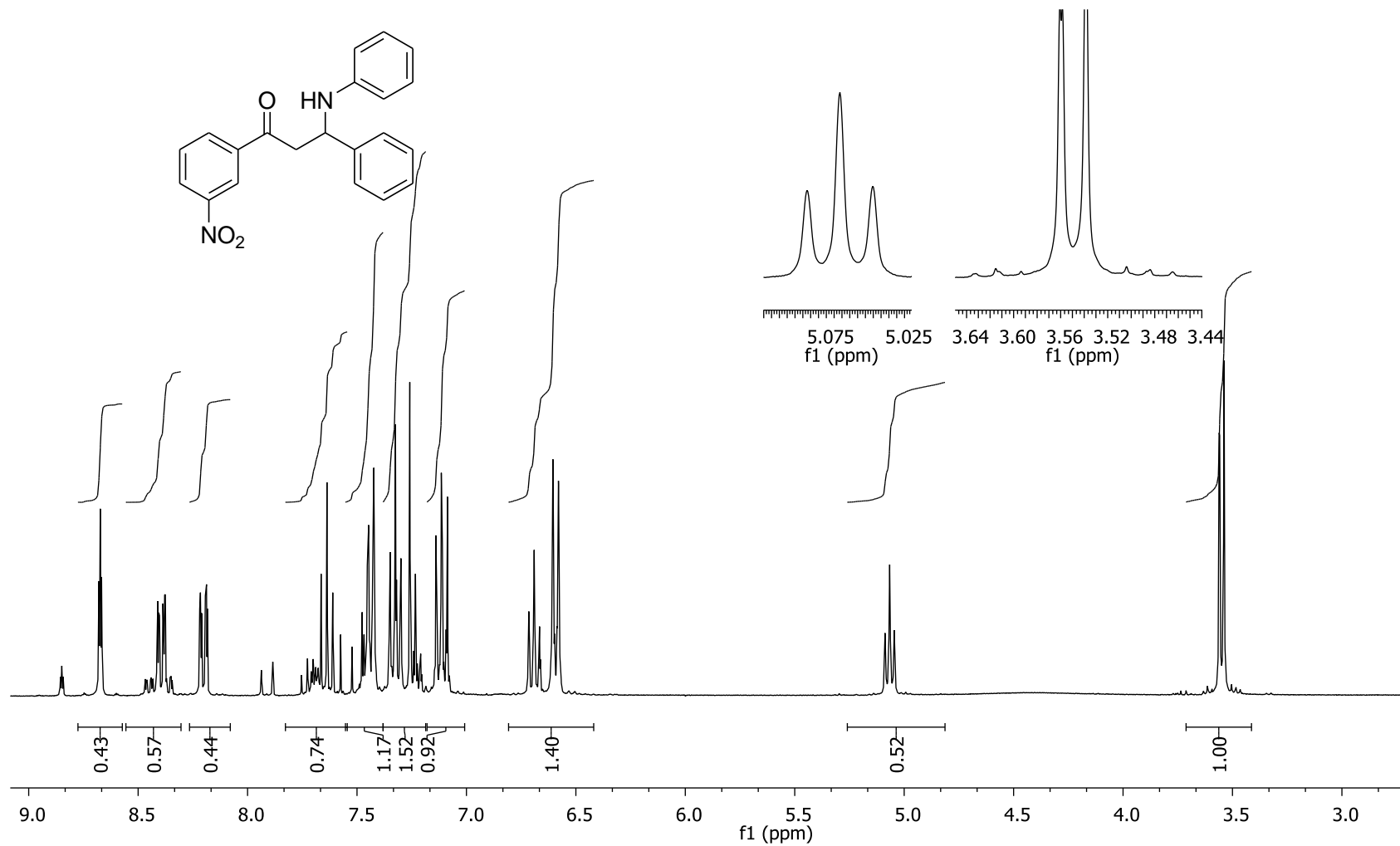
Şekil A.1. 1,3-difenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E1) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



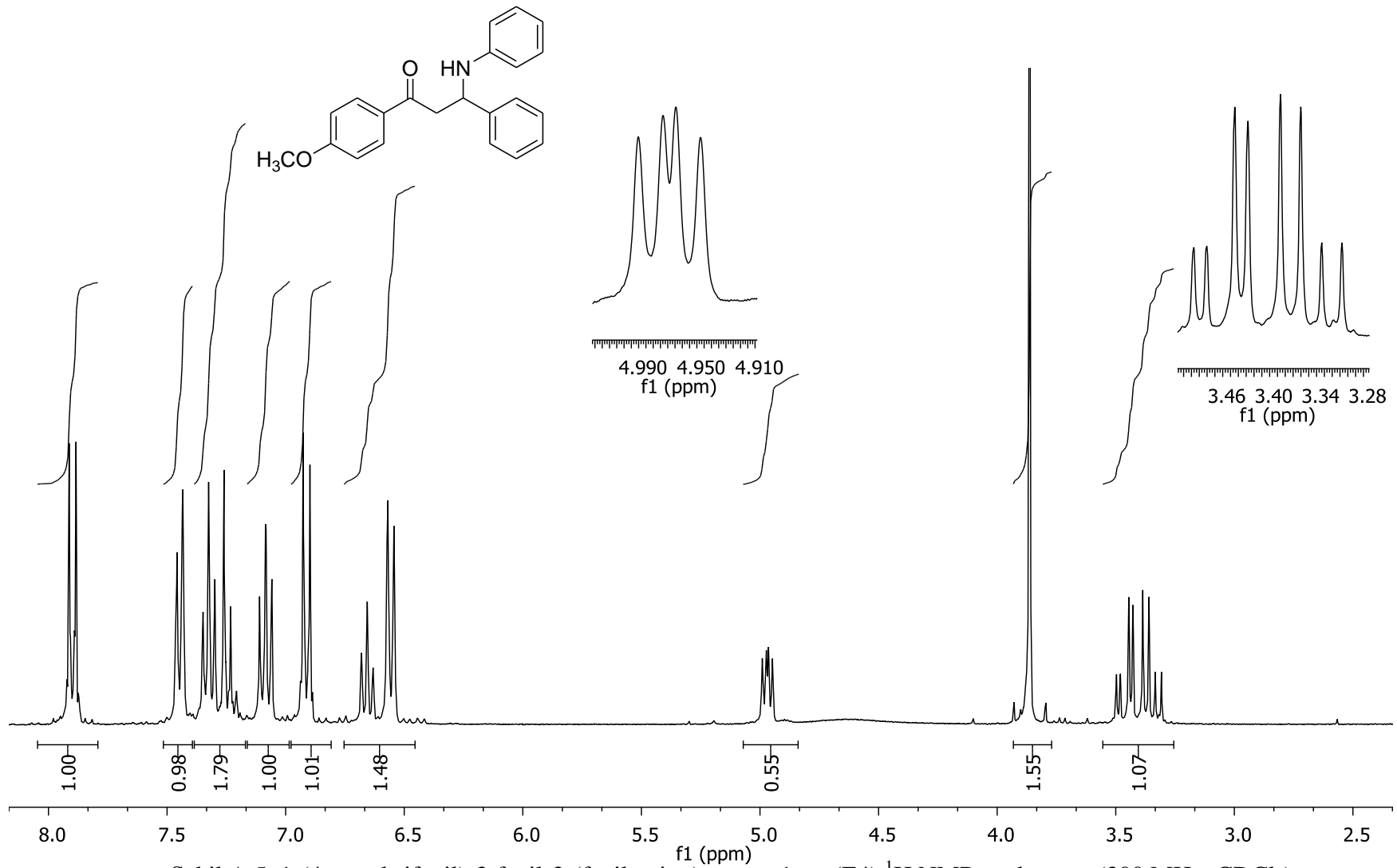
Şekil A.2. 1,3-difenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E1)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



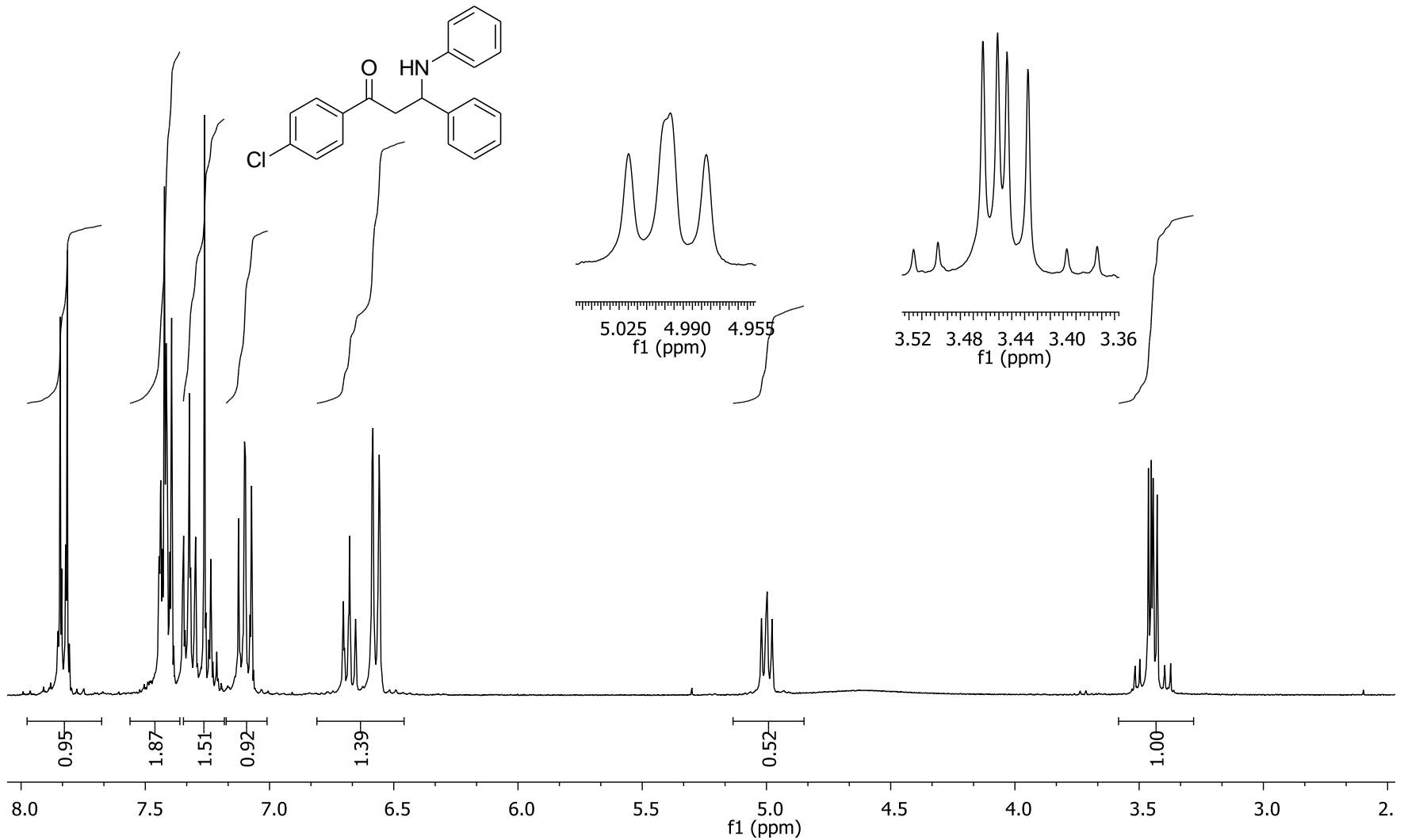
Şekil A.3. 3-fenil-3-(fenilamino)-1-*p*-tolilpropan-1-on (E2) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



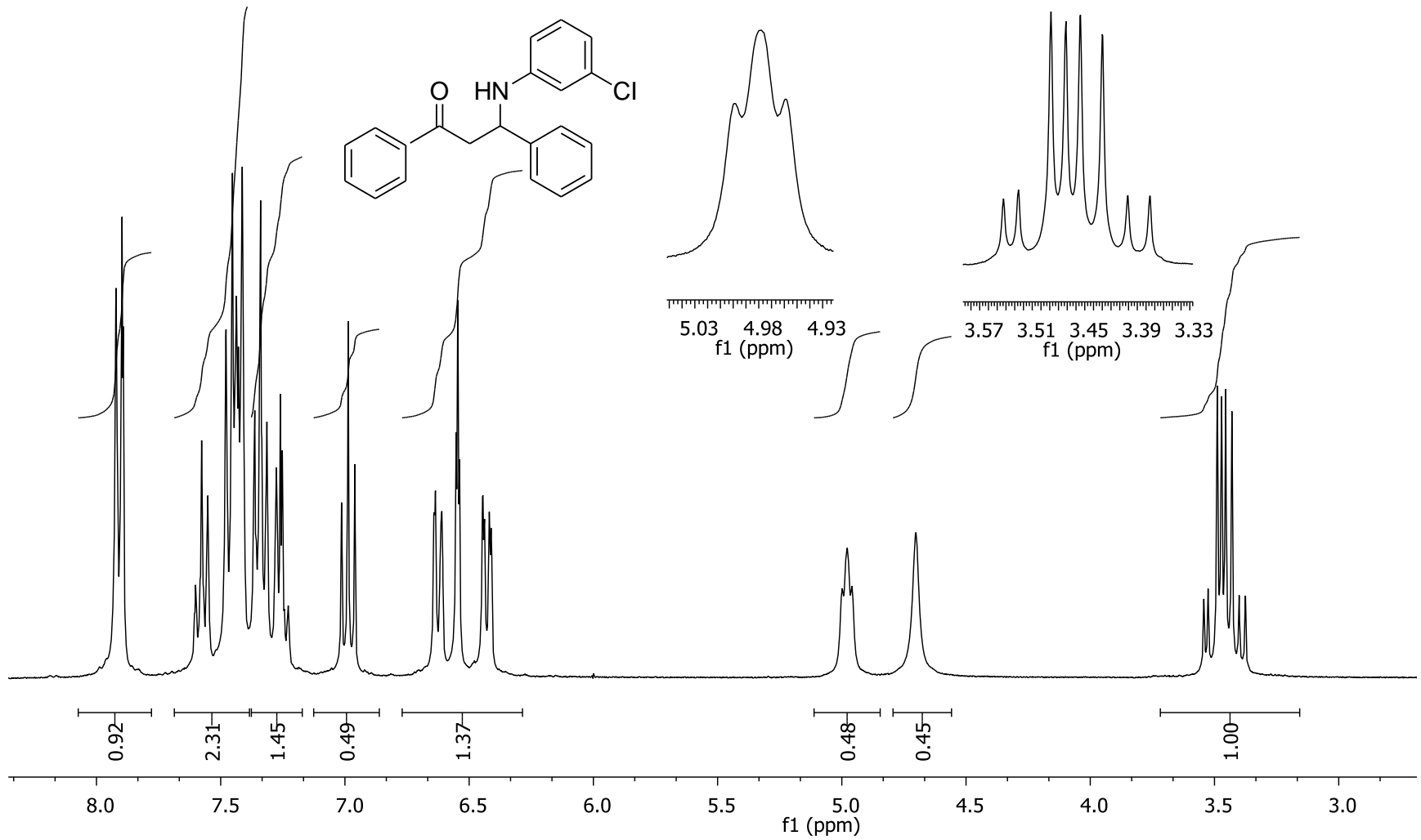
Şekil A.4. 1-(3-nitrofenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on ( $E3$ ) $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



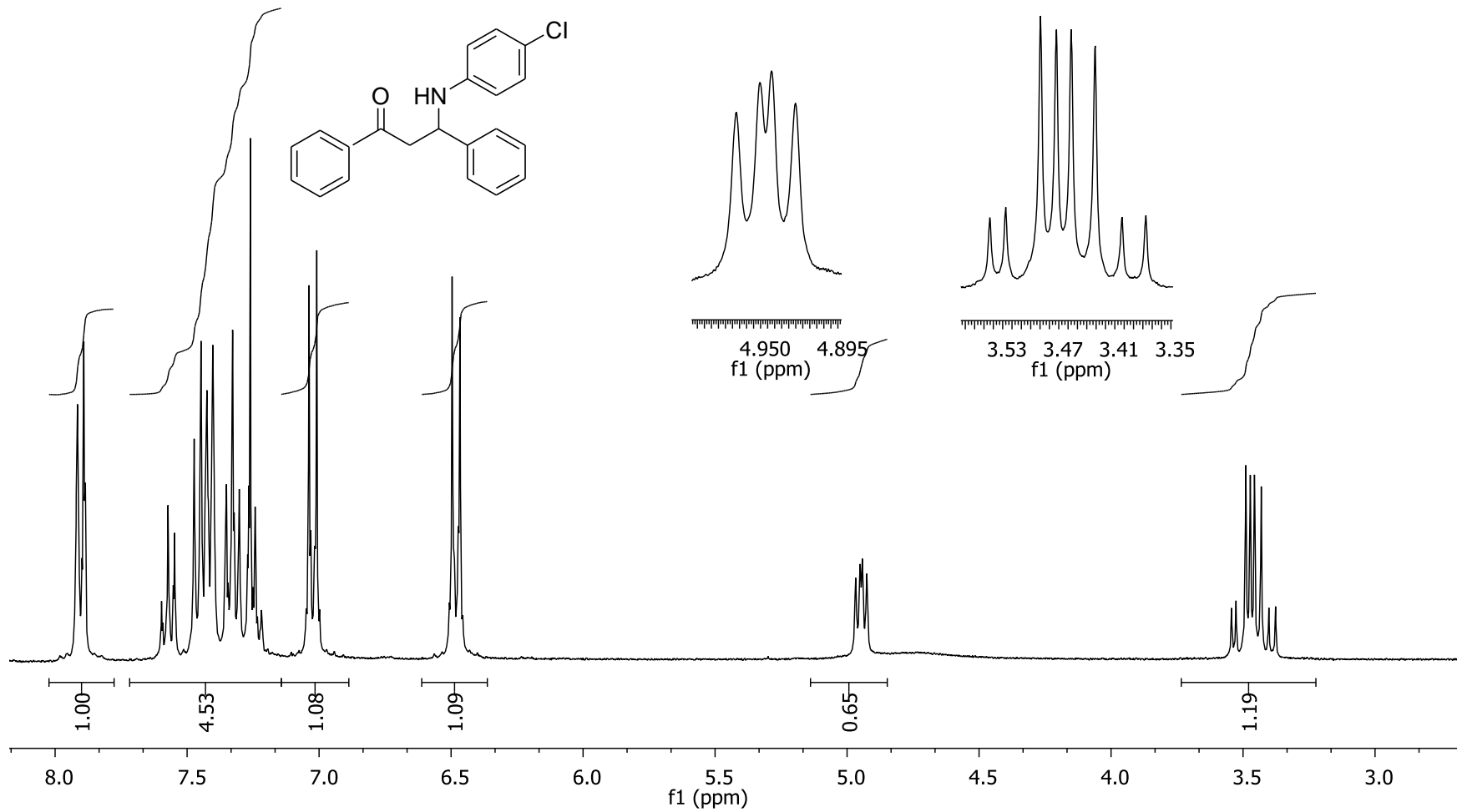
Şekil A.5. 1-(4-metoksifenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E4) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Şekil A.6. 1-(4-klorofenil)-3-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E5)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

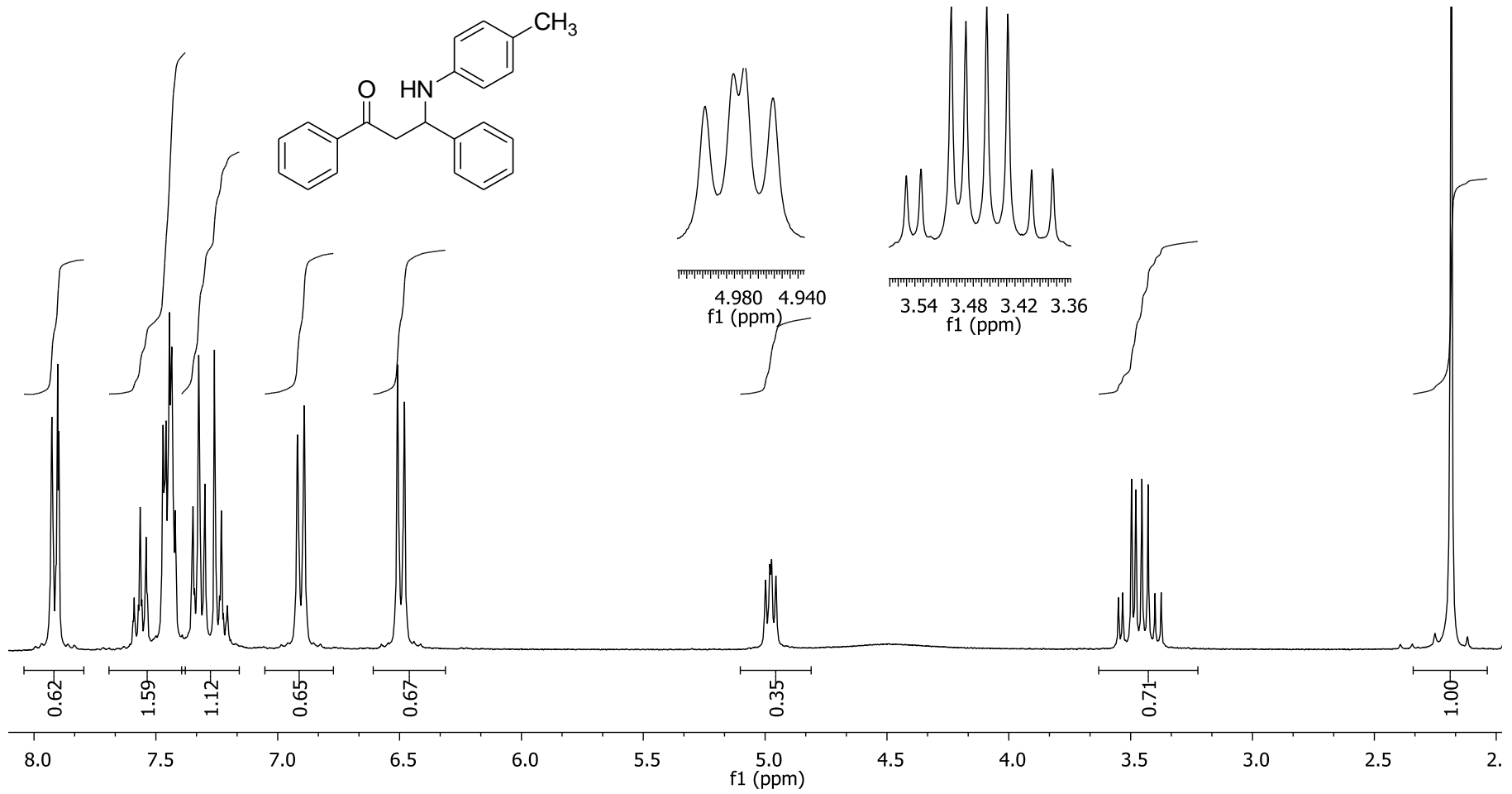


Şekil A.7. 3-(3-klorofenilamino)-1,3-difenilpropan-1-on (E6) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

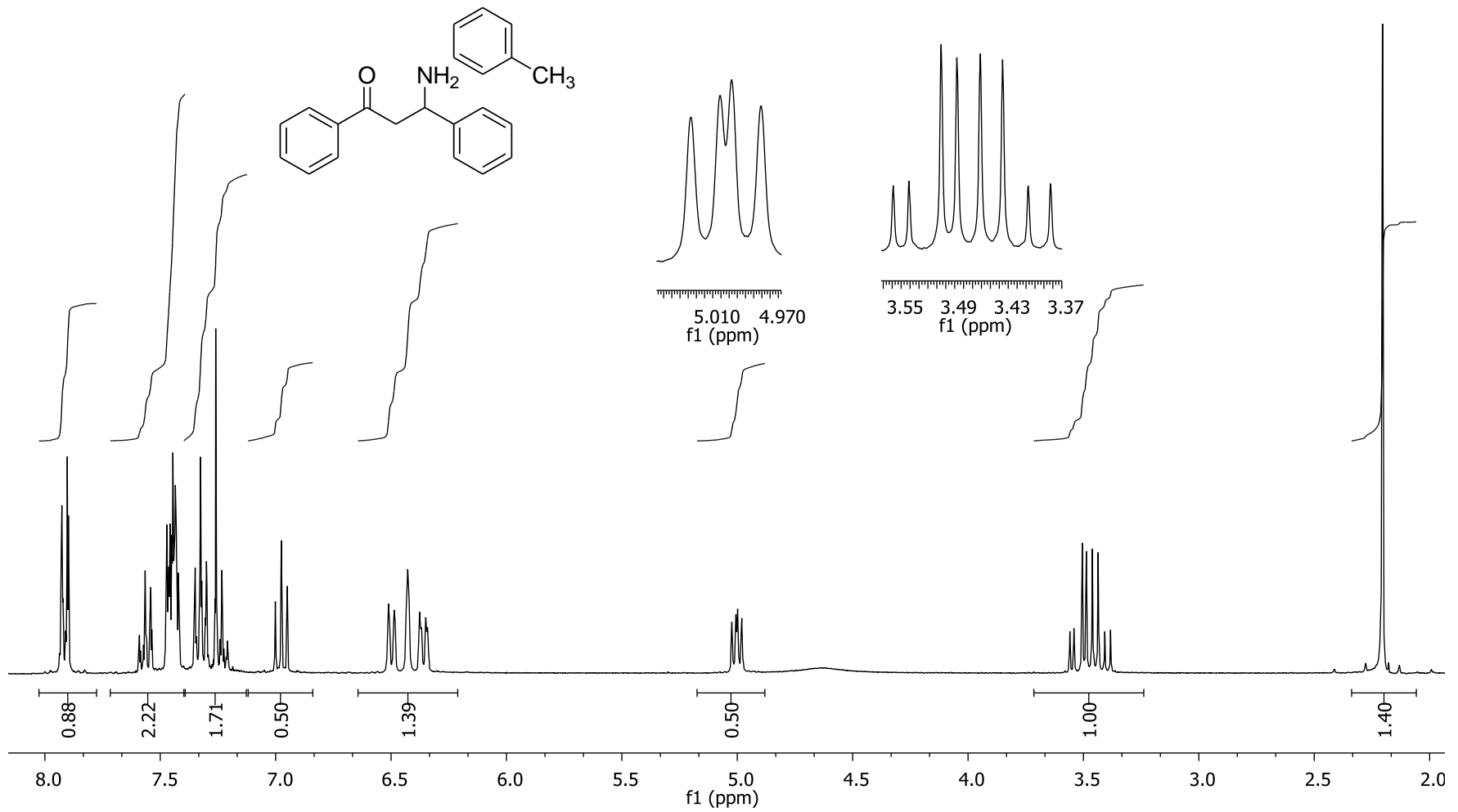


Şekil A.8. 3-(4-klorofenilamino)-1,3-difenilpropan-1-on (E7)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

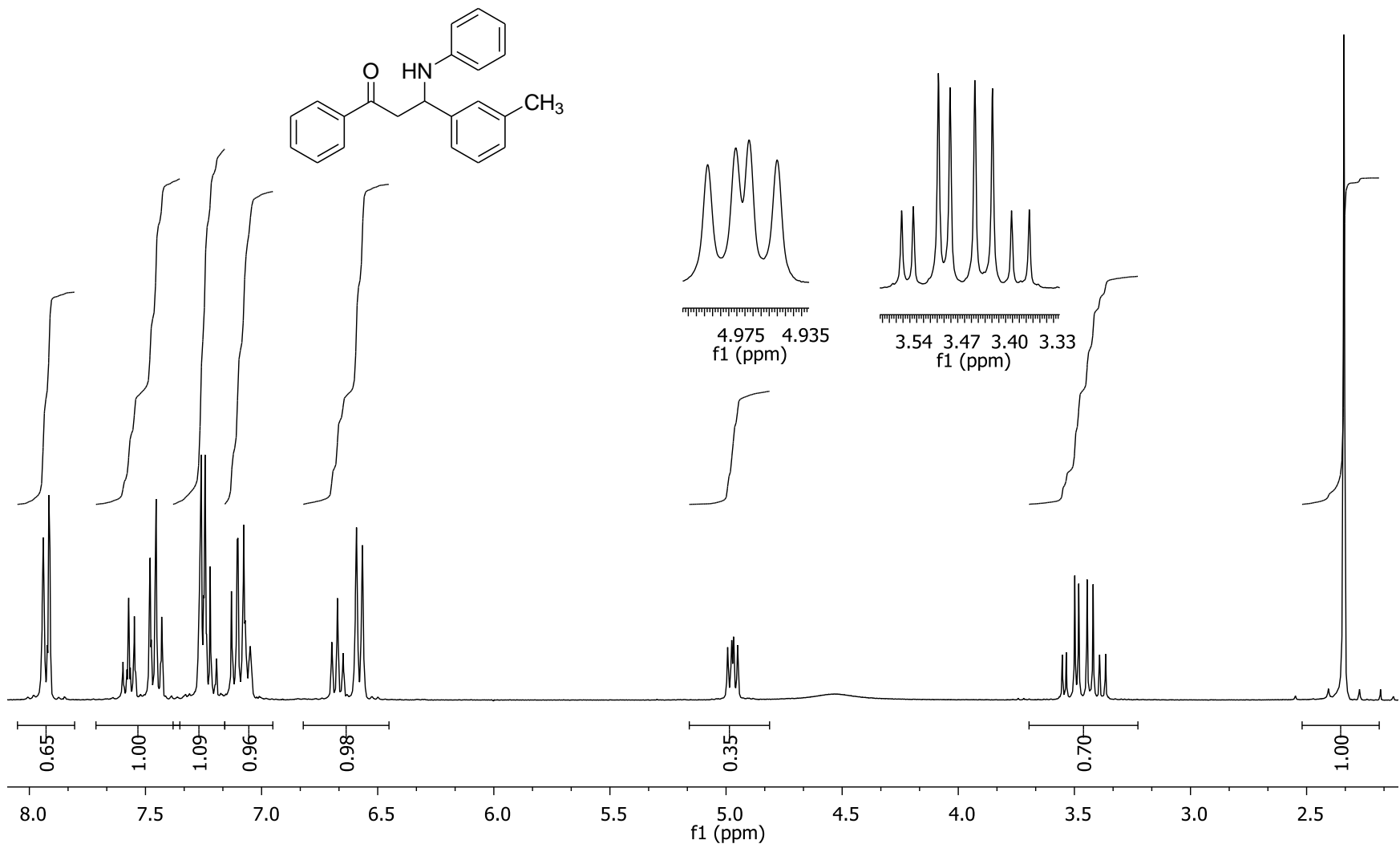




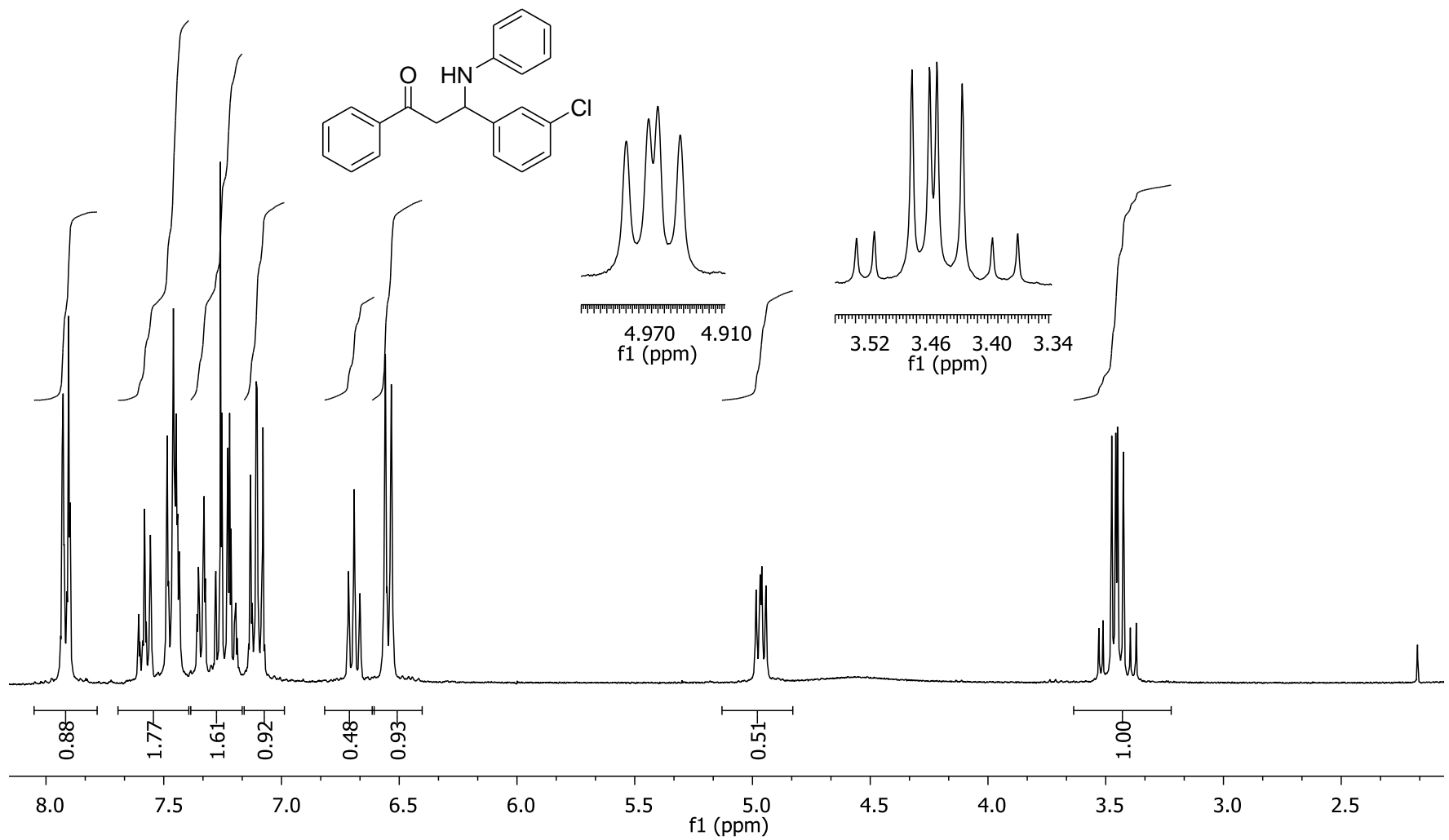
Şekil A.9. 3-(*p*-toluidino)-1,3-difenilpropan-1-on (E8) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



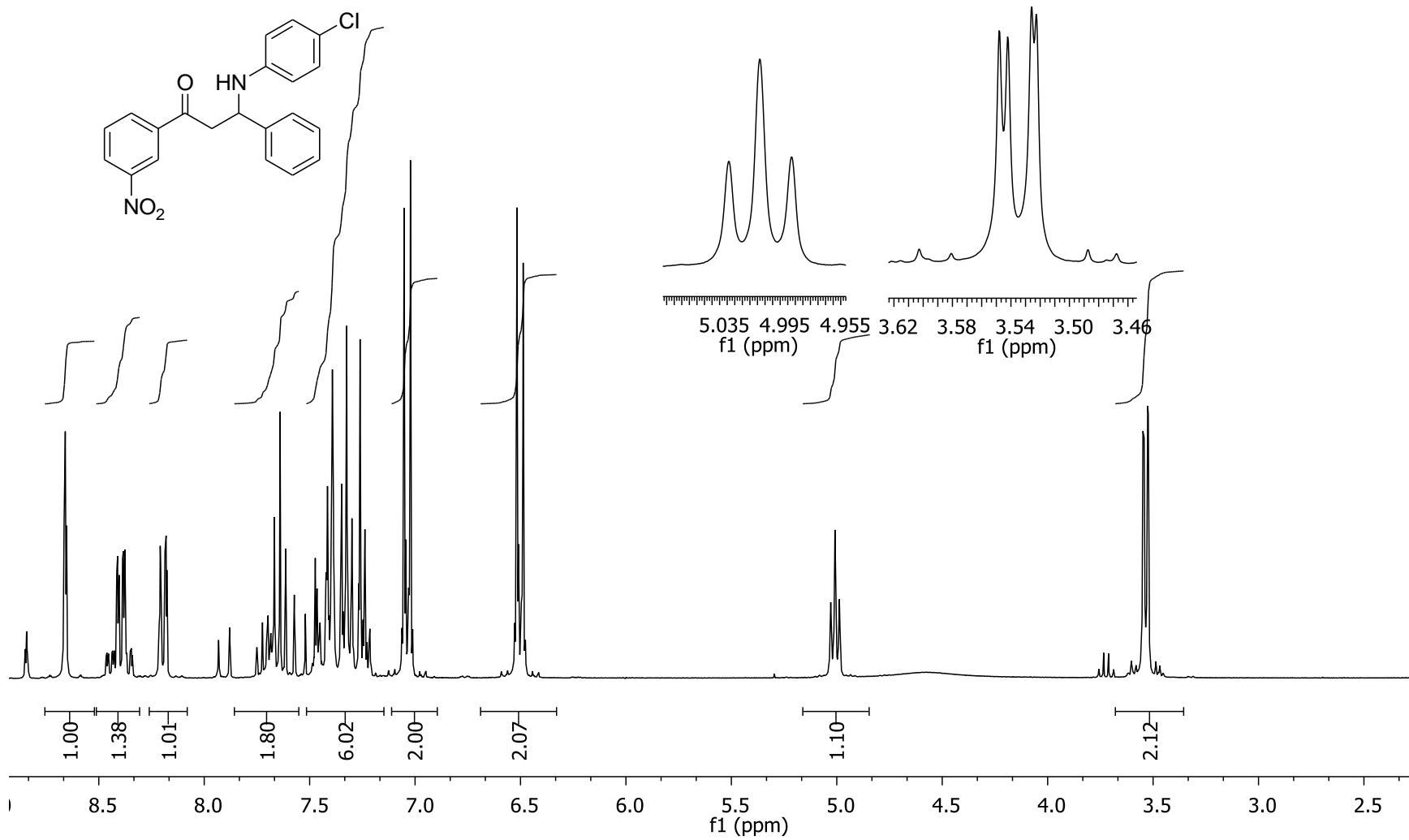
Şekil A10. 3-(*m*-toluidino)-1,3-difenilpropan-1-on (E9) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



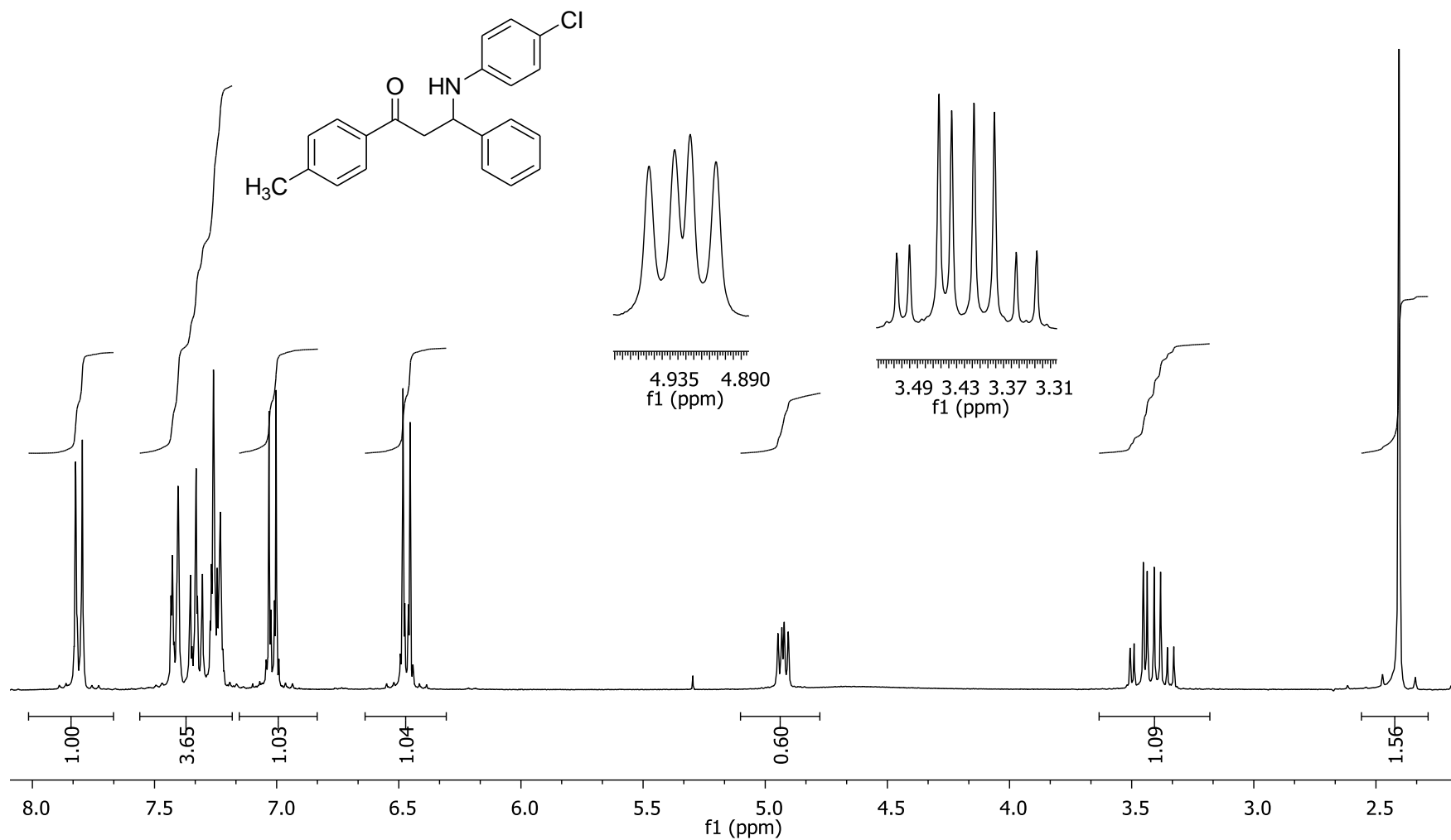
Şekil A11. 1-fenil-3-(fenilamino)-3-*m*-tolilpropan-1-on (E10) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



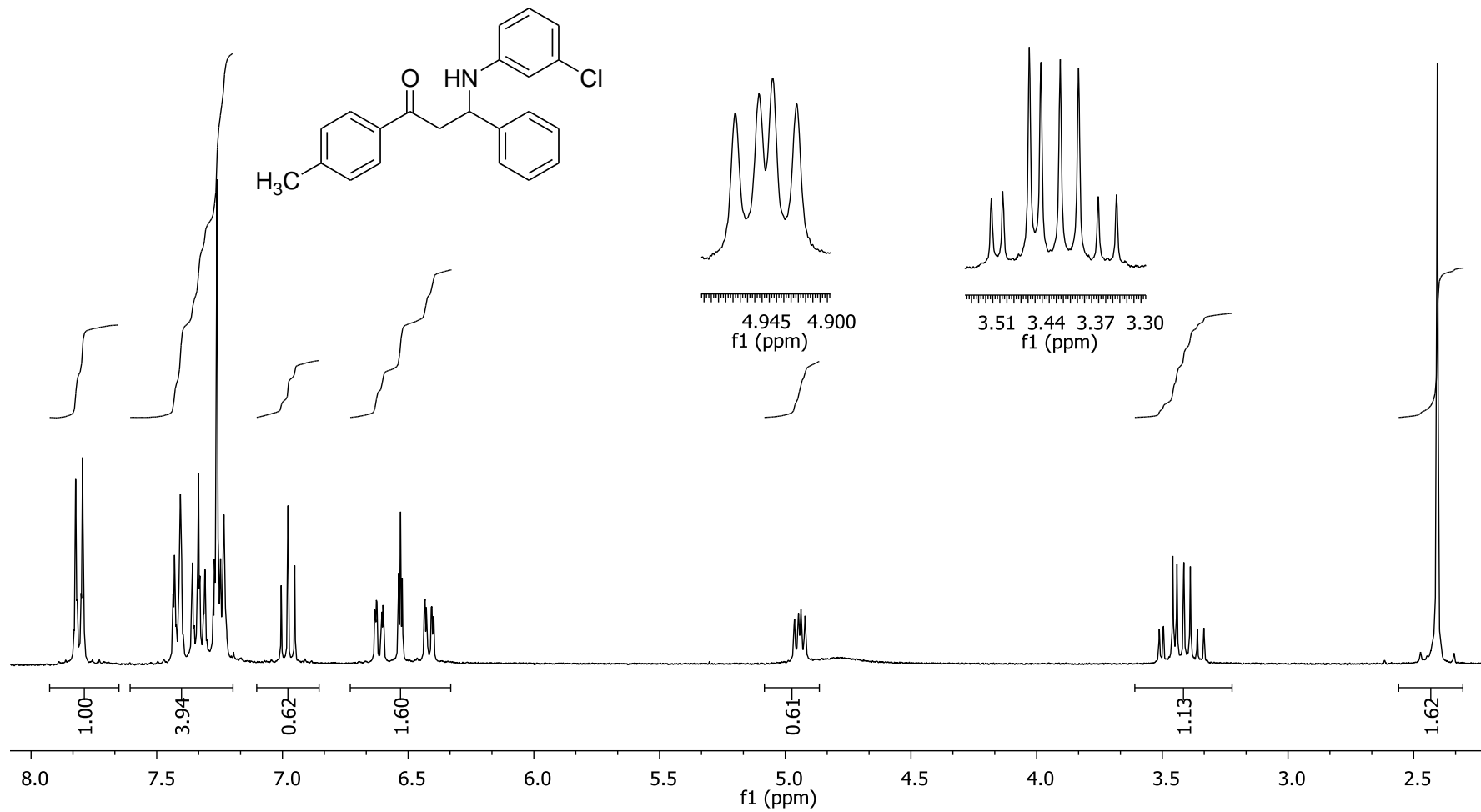
Şekil A12. 3-(3-klorofenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-on (E11) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



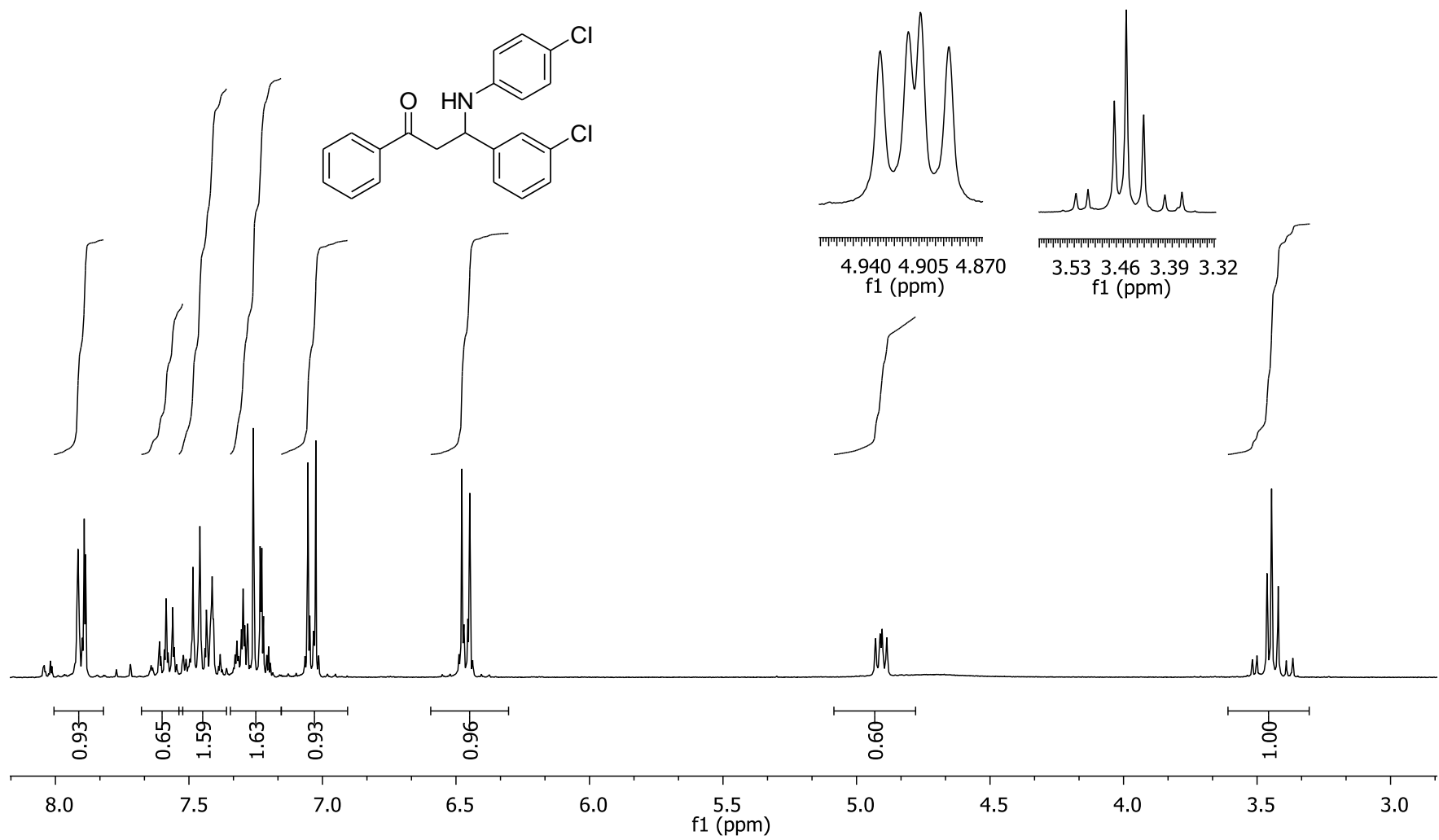
Şekil A13. 3-(4-klorofenilamino)-1-(3-nitrofenil)-3-fenilpropan-1-on (E12) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Şekil A14. (+)-3-(4-klorofenillamino)-3-phenyl-1-*p*-tolilpropan-1-on (E13) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

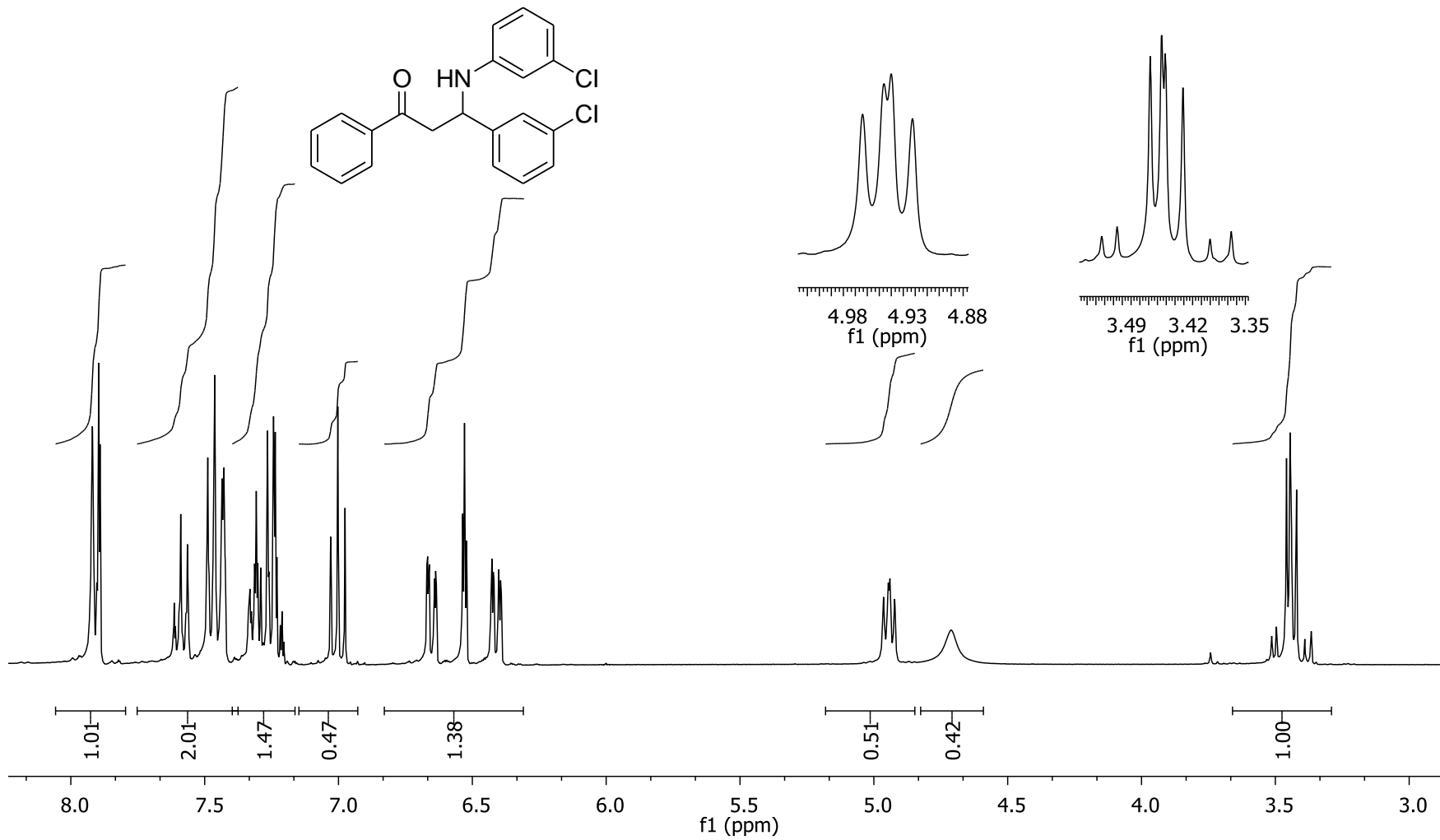


Şekil A15. 3-(3-klorofenilamino)-3-fenil-1-*p*-tolilpropan-1-on (E14) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

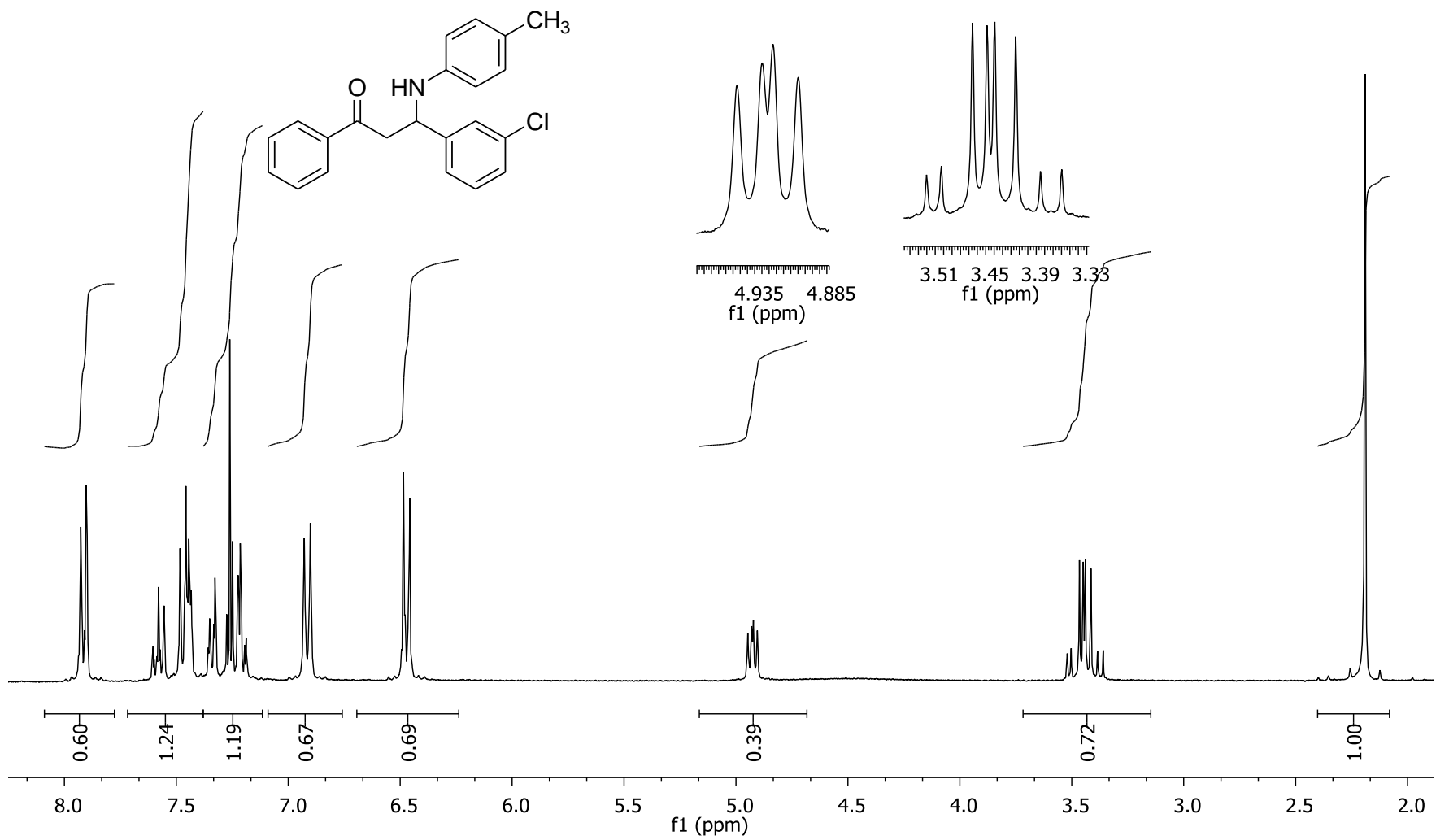


Şekil A16. 3-(3-klorofenil)-3-(4-klorofenilamino)-1-fenilpropan-1-on (E15)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

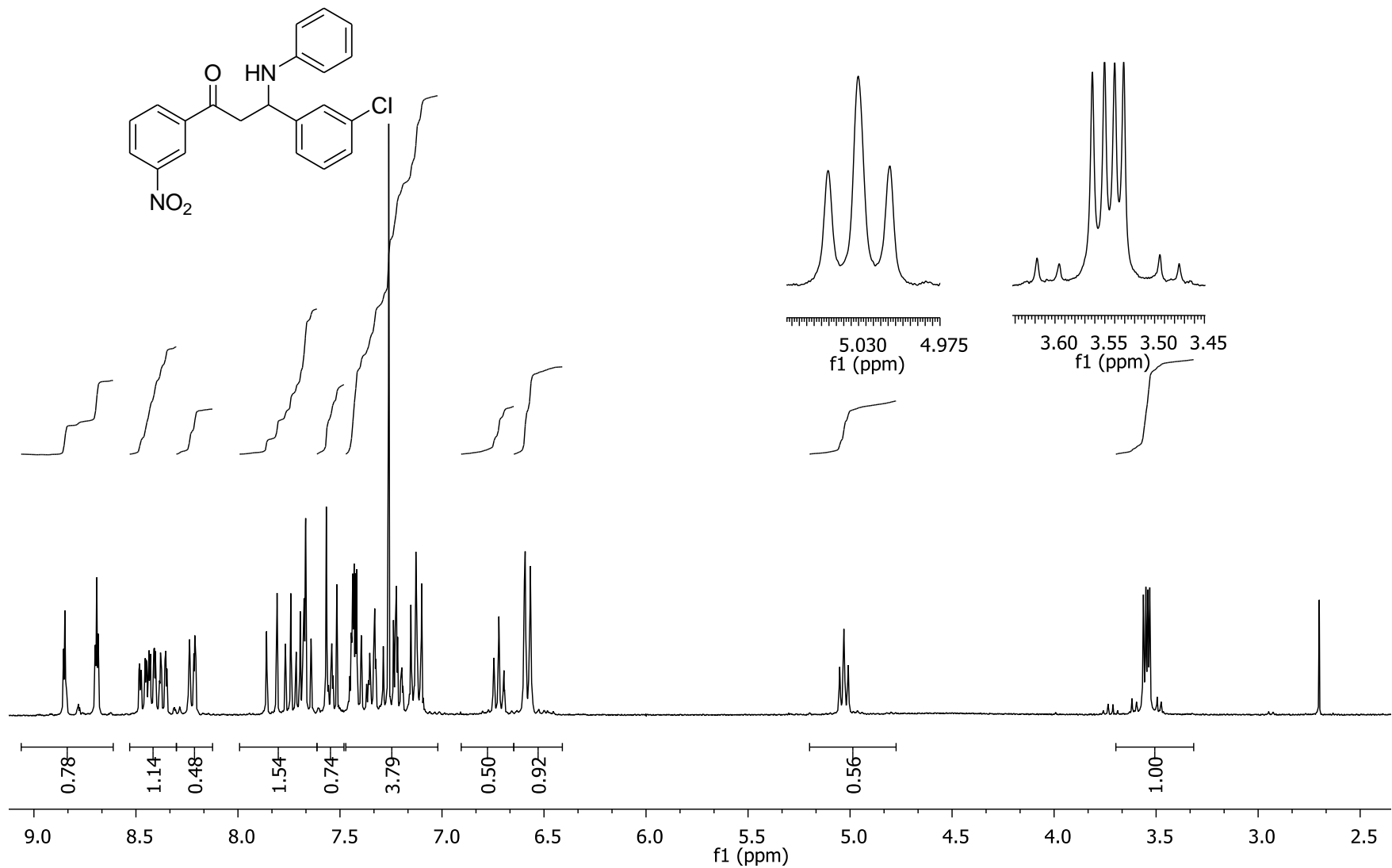




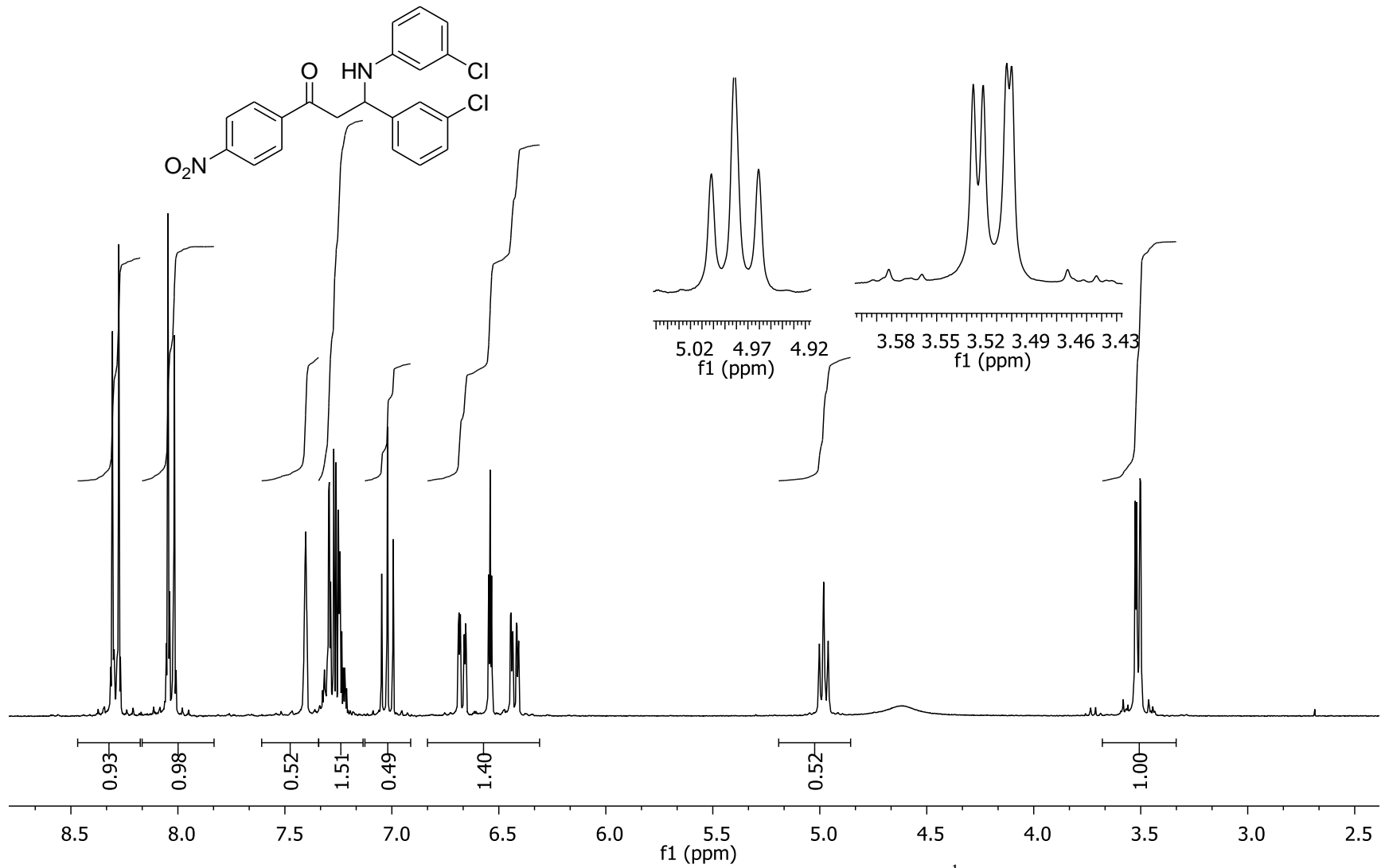
Şekil A17. 3-(3-klorofenil)-3-(3-klorofenilamino)-1-fenilpropan-1-on (E16)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



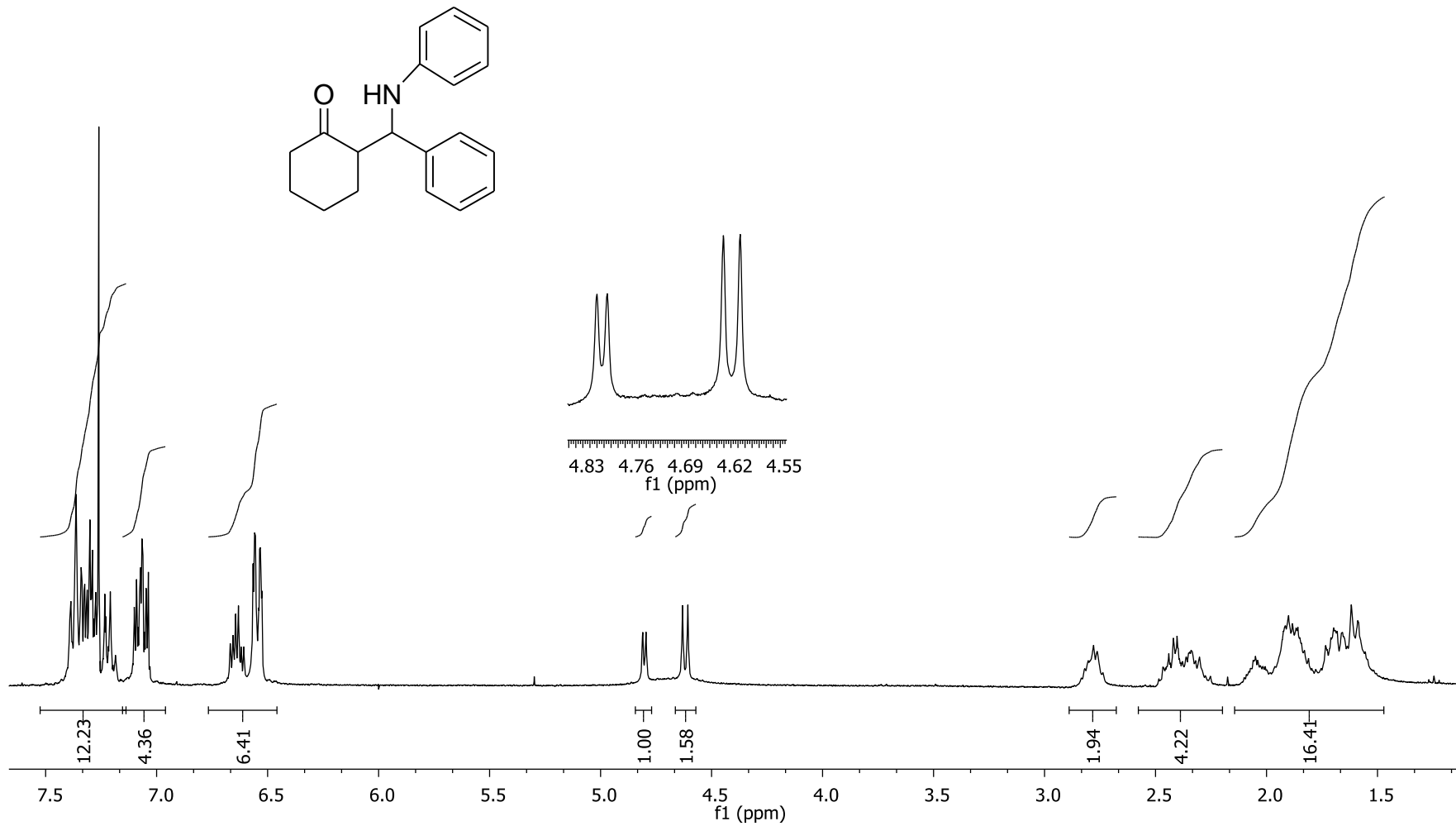
Şekil A18. 3-(*p*-toluidino)-3-(3-klorofenil)-1-fenilpropan-1-on (E17)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



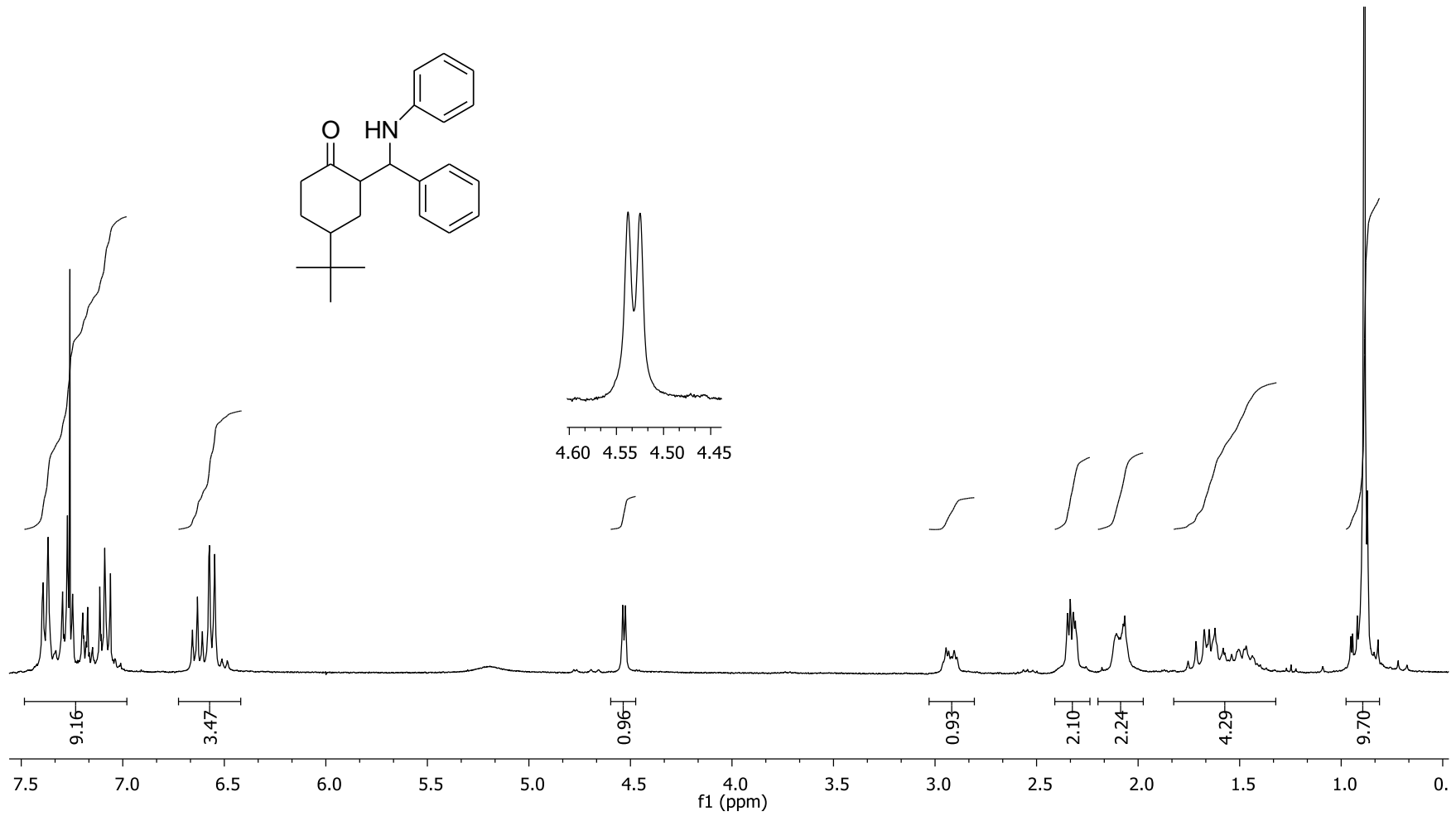
Şekil A19. 3-(3-klorofenil)-1-(3-nitrofenil)-3-(fenilamino)propan-1-on (E18) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



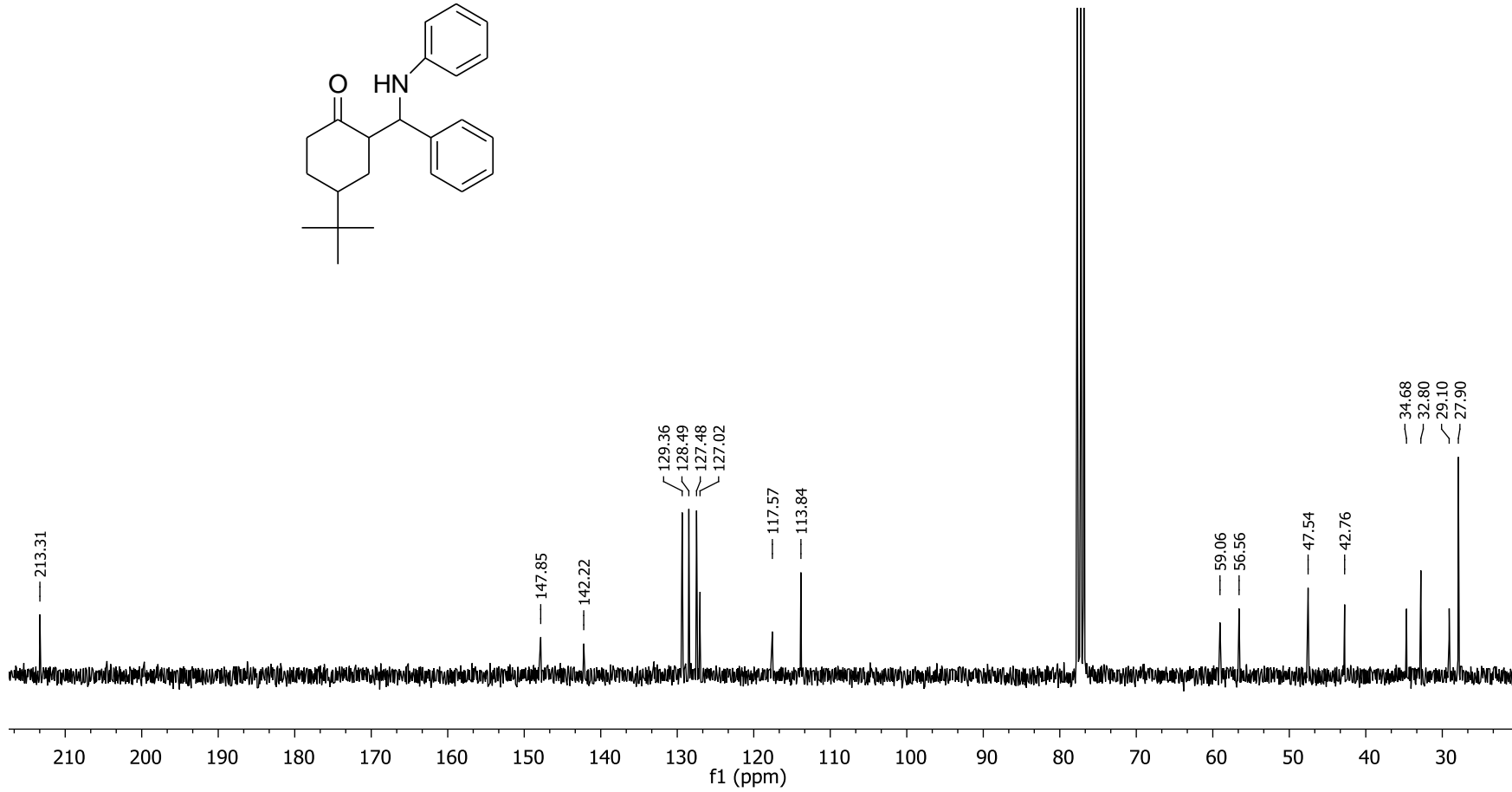
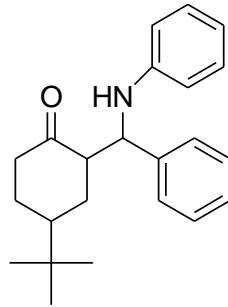
Şekil A20. 3-(3-klorofenil)-3-(3-klorofenilamino)-1-(4-nitrofenil)propan-1-on (E19) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Şekil A21. 2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ES) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Şekil A22. 4-*tert*-bütil-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ET) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Şekil A23. 4-*tert*-bütül-2-(fenil(fenilamino)metil)sikloheksanon (ET)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## ÖZGEÇMİŞ

Emine ÖZ, 1985 yılında Çermik'te doğdu, ilk ve orta öğrenimini Kocaeli'de tamamladı. 2008 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. Aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 2008-2010 yıllarına Buçan Gıda Ltd.Şti.'nde Sorumlu Yönetici olarak çalışmıştır. Şu anda da Albar Kimya Ltd.Şti'nde Kimyager olarak çalışmaktadır.