

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TRİAZİN ÜNİTELERİ İÇEREN MAKROMOLEKÜLLERİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU

Simay ELÇİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı

Danışman
Prof. Dr. Lokman TORUN

Mayıs, 2020

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TRİAZİN ÜNİTELERİ İÇEREN MAKROMOLEKÜLLERİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU

Simay ELÇİN tarafından hazırlanan tez çalışması 12.05.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Lokman TORUN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Lokman TORUN, Danışman

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Barbaros NALBANTOĞLU, Üye

Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Şerife SARIOĞLAN, Üye

TÜBİTAK MAM

Danışmanım Prof. Dr. Lokman TORUN sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Triazin Üniteleri İçeren Makromoleküllerin Sentezi ve Karakterizasyonu başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Simay ELÇİN

İmza

Aileme

ve

eşime

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma, yardımlarını esirgemeyen, bu alanda ufkumu açan ve vizyon kazandıran danışman hocam sayın Prof. Dr. Lokman TORUN'a, yol arkadaşlığı yaptığımız Dr. Nihat AKKURT'a ve kariyerimi akademik olarak ilerletmeme adım atmamı sağlayan merhum Prof. Dr. Nüket ÖCAL SUNGUROĞLU hocam'a bu yolda yanımda oldukları için sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca; bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme ve eşim Oğuz OKTOR'a daima yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Başarıma ortak olduğunuz için hepinize minnettarım.

Simay ELÇİN

İÇİNDEKİLER

1 Giriş.....	1
1.1. Literatür Özeti	1
1.2. Tezin Amacı	3
1.3. Hipotez.....	7
2 Triazin	9
2.1. Genel Bilgi	9
2.2. Başlıca Triazin Türevleri	10
2.2.1 Siyanürik Asit	10
2.2.2 Melamin	11
2.2.3 Siyanürik Klorür.....	13
2.3. Triazin Türevlerinin Kullanım Alanları.....	16
2.3.1 Herbisitler (Bitki İlaçları)	16
2.3.2 Triazin Boyalar	20
2.4. Supramoleküler Malzeme Kimyasında 1,3,5-Triazinlerin Yeşil Sentezi.....	24
2.4.1. Simetrik 1,3,5-Triazinlerin Yeşil Sentezi.....	25
2.4.2. 1,3,5-Triazinil mono ve bisürealar.....	29
2.5. İlaç Taşıma Uygulamaları İçin Melamin Dendrimer Sentezleri.....	33
3 Kaliksaren	38
3.1. Kaliksaren Sentezi, Özellikleri ve Çeşitleri	38
3.2. Kaliksaren Kullanım Alanları.....	52
3.2.1. Kaliksaren Bazlı Nanomateryaller	52
3.2.2. Organik Mikro kirliliklerin Kaliks[4]aren Tabakaları ile Uzaklaştırılması	62
4 Kinonlar	71
4.1. Genel Bilgi	71
4.2. Benzokinon.....	75
4.2.1. Benzokinon dioksim.....	76

4.3. Timokinon.....	79
4.3.1. Timokinon'un Farmakolojik Özellikleri.....	80
4.3.2. Timokinon'un Anti-mikrobiyal Aktivitesi.....	82
5 Araştırmada Kullanılan Reaksiyonlar.....	85
5.1. Nükleofilik Aromatik Yerdeğiştirme ile s-Triazin Türevlerinin Hazırlanması	85
5.2. Alkinlerin Metal Katalizli [2+2+2] Siklotrimerizasyonu.....	86
5.3. Williamson Eter Sentezi.....	91
5.4. Bakalit İşlemi (Baekeland-Manasse-Lederer Reaksiyonu).....	93
5.5. S _N 1 Mekanizması ile Eter Yarılması.....	95
5.6. Hidroksilamin ve Ketonun Kondenzasyon Reaksiyonu ile Oksim Sentezi ...	96
6 Materyaller	99
6.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	99
6.2. Kullanılan Cihazlar ve Gereçler.....	100
7 Deneysel Çalışma.....	102
7.1. 1,3,5-Triazin Molekülü İçeren Makromoleküllerin Sentezi ve Karakterizasyonu.....	102
7.1.1. 2,2'-((((6-(dodesiloksi)-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(oksi))bis(etan-2,1- diyl))bis(oksi))dietanol Bileşiğinin Sentezi (1) (C ₂₃ H ₄₃ N ₃ O ₇ : 473,60 g/mol) 102	
7.1.2. (((((6-(dodesiloksi)-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(oksi))bis(ethan-2,1- diyl))bis(oksi))bis(ethan-2,1-diyl) diakrilat Bileşiğinin Sentezi (2) (C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉ : 581,70 g/mol).....	105
7.1.3. p,p',p''-[1,3,5-triazin-2,4,6-triyl]tris[oksi-4,1- fenilenisopropil]]trisfenol Bileşiğinin Sentezi (3) (C ₄₈ H ₄₅ N ₃ O ₆ : 759,89 g/mol)	109
7.1.4 2,4,6-tris(kinolin-8-yloksi)-1,3,5-triazin Bileşiğinin Sentezi (4) (C ₃₀ H ₁₈ N ₆ O ₃ : 510,50 g/mol).....	113
7.1.5. Etil 4-(dodesiloksi)benzoat Bileşiğinin Sentezi (5) (C ₂₁ H ₃₄ O ₃ : 334,49 g/mol)	114

7.1.6 Etil 4-(dodesiloksi)benzoik asit Bileşiğinin Sentezi (6) (C ₁₉ H ₃₀ O ₃ : 306,44 g/mol).....	116
7.1.7 2,4-dikloro-6-(prop-2-in-1-iloksi)-1,3,5-triazin Bileşiğinin Sentezi (7) (C ₆ H ₃ Cl ₂ N ₃ O: 204,01 g/mol).....	122
7.1.8 1,4-bis((4,6-dikloro-1,3,5-triazin-2-il)oksi)but-2-in Bileşiğinin Sentezi (8) (C ₁₀ H ₄ Cl ₄ N ₆ O ₂ : 381,99 g/mol)	124
7.1.9 Tetraetil 4,4',4'',4'''-((6,6'-(büt-2-in-1,4-diyilbis(oksi))bis(1,3,5- triazin-6,4,2-triyil))tetrakis(oksi))tetrabenzoat Bileşiğinin Sentezi (9) (C ₄₆ H ₄₀ N ₆ O ₁₄ : 900,84 g/mol)	128
7.1.10 6,6'-(but-2-in-1,4-diyilbis(oksi))bis(1,3,5-triazin-6,4,2-triyil) tetrakis(4-(dodesiloksi)benzoat) Bileşiğinin Sentezi (10) (C ₈₆ H ₁₂₀ N ₆ O ₁₄ : 1461,90 g/mol)	135
7.1.11 Dodekaetil 4,4',4'',4''',4''''',4''''''',4''''''''',4''''''''''',4''''''''''',4''''''''''',4'''''''''''- ((6,6',6'',6''',6''''',6'''''''-((benzen-1,2,3,4,5,6- heksailheksakis(metilen))heksakis(oksi))heksakis(1,3,5-triazin-6,4,2- triyil))dodekakis(oksi))dodekabenzoat Bileşiğinin Sentezi (11) (C ₁₃₈ H ₁₂₀ N ₁₈ O ₄₂ : 2702,52 g/mol)	141
7.2. Kaliks[3]aren Molekülünün Alternatif Metotla Sentezi ve Karakterizasyonu	142
7.2.1. 1,3,5-tris((4-(tert-bütil)fenoksi)metil)benzen Bileşiğinin Sentezi (1) (C ₃₉ H ₄₈ O ₃ : 564,80 g/mol)	142
7.2.2. 1,3,5-tris((4-metoksifenoksi)metil)benzen Bileşiğinin Sentezi (2) (C ₃₀ H ₃₀ O ₆ : 486,56 g/mol)	147
7.2.3. 1,3,5-tris((4-(tert-bütil)fenoksi)metil)benzen Türevi olan Bileşiğin Sentezi (3) (C ₄₃ H ₅₀ O ₃ : 614,86 g/mol)	152
7.3. Oksim Moleküllerinin Sentezi ve Karakterizasyonu.....	154
7.3.1 (1Z,4Z)-benzokinon dioksim Bileşiğinin Sentezi (1) (C ₆ H ₆ N ₂ O ₂ : 138,12g/mol).....	154
7.3.2 (1Z,4E)-2-izopropil-5-metilsiklohegza-2,5-dien-1,4-dion dioksim Bileşiğinin Sentezi (2) (C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ : 194,23 g/mol)	158

8 Sonuç ve Tartışma.....	166
--------------------------	-----

SİMGE LİSTESİ

δ	Kimyasal kayma
g	Gram
m-	Meta
μ g	Mikrogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
o-	Orto
p-	Para
M	Molar
$^{\circ}$ C	Santigrat derece
Å	Angstrom
cm	Santimetre
m	Metre

KISALTMA LİSTESİ

$^1\text{H-NMR}$	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
$^{13}\text{C-NMR}$	Karbon-13-Nükleer Manyetik Rezonans
CDCl_3	Dötero Kloroform
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
LCMS	Likit kromatografisi Kütle Spektroskopisi
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
EtOH	Etil alkol
Eq.	Ekivalent
TBAB	Tetra-n-butilamonyum bromür
Et_3N , TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofuran
MeOH	Metil alkol
NaOH	Sodyum hidroksit
DCM	Diklorometan
BBr_3	Bor tribromür
TEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
DCE	Dikloroetan
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Boron triflorür dietil etereat
Atm	Atmosfer
$\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$	Hidroksilamin hidroklorür
$\text{CpCo}(\text{CO})_2$	Siklopentadienil Kobalt dikarbonil
QTOF	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
TQ	Timokinon
HCN	Hidrojen Siyanür
DMSO	Dimetilsülfoksit
t-BOC	Tert-bütüloksikarbonil koruma grubu
AlCl_3	Alüminyum Klorür
SnCl_4	Kalay (IV) klorür
CHCl_3	Kloroform

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 1 Kaliksarenlerin genel gösterimi	3
Şekil 1. 2 Triazin üniteleri ve asetilenik gruplar içeren moleküller	5
Şekil 1. 3 Triazin üniteleri içeren altı kollu makromolekül ve üç boyutlu yapısı	5
Şekil 1. 4 Yıldız şekilli, 3 kollu moleküller	6
Şekil 1. 5 Bakalit reaksiyonu ile bağlanan yıldız şekilli molekül ve üç boyutlu yapısı.....	6
Şekil 1. 6 Benzokinon dioksim (1) ve timokinon dioksim (2) moleküllerinin yapısı	6
Şekil 2. 1 Triazinin 3 izomerinin yapıları.....	9
Şekil 2. 2 Yaygın kullanılan triazin türevlerinin yapıları.....	10
Şekil 2. 3 Siyanürük asitin üre pirolizi yoluyla sentezi.....	11
Şekil 2. 4 Melamin üretiminin net reaksiyon şeması.....	11
Şekil 2. 5 Melaminin formaldehit ile reaksiyonu	12
Şekil 2. 6 Melaminin kondenzasyon reaksiyonu.....	13
Şekil 2. 7 Siyanürük klorürün endüstriyel sentezi	14
Şekil 2. 8 "Gold" tuzunun reaksiyonları	15
Şekil 2. 9 Lometrexol'ün asimetric sentezini	15
Şekil 2. 10 Triazinin klorlarının sıcaklıkla yer değiştirme şeması	16
Şekil 2. 11 Triazin herbisitler	16
Şekil 2. 12 Triazin herbisitlerin ana türevleri.....	17
Şekil 2. 13 Atrazinin bozunma türevleri.....	19
Şekil 2. 14 Tek ve çift bağlanma noktaları olan triazin boyaların genel gösterimi..	21
Şekil 2. 15 1,3,5-triazin benzenamin boya molekülü sentezi.....	22
Şekil 2. 16 Reaktif triazin boya (7) molekülü sentezi.....	23
Şekil 2. 17 Reaktif triazin boya (8) molekülü sentezi.....	23
Şekil 2. 18 Uygulamalarda kullanılan triazin boya molekülleri	24
Şekil 2. 19 Aromatik nitrillerin siklotrimerizasyonu ile pirazol ve triazin halkalarının bağlanması.....	26
Şekil 2. 20 Aromatik nitrillerin siklotrimerizasyonunda benzen ayrılması	26
Şekil 2. 21 Triazinilmonoörelerin molekül içi hidrojen bağlarını şematik gösterimi	31
Şekil 2. 22 Makromoleküllerin normal dokuda ve hasarlı dokudaki tutunma oranları	35
Şekil 2. 23 Dendrimerlerin fonksiyonel grupları.....	35

Şekil 3.1 Kaliksaren sentezinin genel gösterimi	38
Şekil 3.2 Aldolazın fruktoz-1,6-difosfat reaksiyonunu katalizlemesi	39
Şekil 3.3 Zinke'nin siklik tetramerik moleküler sepet modeli	41
Şekil 3.4 Rezorsinol türevi kaliksaren modeli	42
Şekil 3.5 Başlıca kaliksaren türevleri.....	44
Şekil 3.6 Kaliksaren konformasyonları.....	45
Şekil 3.7 Aril grubu artışına göre kaliksaren konformasyonları.....	46
Şekil 3.8 Kaliksarenlere fonksiyonel grupların bağlanması	47
Şekil 3.9 Sentezlenen kaliks[4]arenetiol molekülleri	49
Şekil 3.10 Zinke kimyası ile aldolaz takliti kaliksaren molekülü sentezi	51
Şekil 3.11 Carcerand türevlerinin gaz moleküllerini kapsülleme reaksiyonları	55
Şekil 3.12 Kaliks[4]aren molekülünün NO _x türevlerini kapsülleme şeması	57
Şekil 3.13 Kaliksaren malzemelerin NO _x gazlarını tuzaklaması deneyi	58
Şekil 3.14 İkincil amidlerin kaliks kompleksi (8) ile reaksiyona girmesi	60
Şekil 3.15 Kaliks[4]arenin asetilen grubu içeren 3 farklı molekül ile polimer sentezi	64
Şekil 3.16 Sentezlenen polimerlerin çapraz bağlandığını teyit eden FTIR spektrumları.....	65
Şekil 3.17 Sentezlenen polimerlerin arasındaki katı hal çapraz polarizasyon bağlarının ¹³ C NMR spektroskopisi	66
Şekil 3.18 Sentezlenen polimerlerin SEM ve TEM görüntüleri	66
Şekil 3.19 Sentezlenen polimerlerin toz x ışını kırınımı modeli	67
Şekil 3.20 Dört temsili kirletici için polimerlerin adsorpsiyon özelliklerinin testi .	68
Şekil 3.21 Dört temsili kirletici için polimerlerin adsorpsiyon özelliklerinin testi .	69
Şekil 4.1 Bazı kinon molekülleri ve isimleri.....	72
Şekil 4.2 Yan zincirli kinon moleküllerinin isimlendirilme metodunun gösterimi .	73
Şekil 4.3 2-prenilkinonların indirgenmesine karşılık gelen hidrokinonların izomerleri	74
Şekil 4.4 Endüstride kullanılan bazı kinon molekülleri.....	75
Şekil 4.5 6-Metil salisilik asitin (14) siklizasyonu ile türetilen benzokinon türevleri.....	76
Şekil 4.6 1,4-Benzokinon dioksimler arası hidrojen bağı etkileşimleri.....	78
Şekil 4.7 Timokinon molekülü ve nigella sativa bitkisi.....	80
Şekil 5.1 2,4,6-Trikloro-1,3,5-triazinin klor atomlarının sıcaklıkla yer değiştirme şeması.....	85
Şekil 5.2 Alkinlerin geçiş metali ile katalize edilmiş [2+2+2] siklo katılma şeması	86

Şekil 5.3 Katalizör olarak CpCo(PH ₃) ₂ kullanıldığı [2+2+2] siklo katılma reaksiyonu çevrimi	87
Şekil 5.4 lsergene Ergot alkaloidinin sentezi.....	90
Şekil 5.5 Asimetrik benzen türevi kullanılan [2+2+2] timerizasyon reaksiyonu sonucu oluşan geometrik izomer karışımı.....	91
Şekil 5.6 Gümüş oksit katalizli Williamson eter sentezi.....	92
Şekil 5.7 Bakalit işleminin genel reaksiyon şeması	93
Şekil 5.8 Bakalit işleminin önerilen reaksiyon mekanizması.....	94
Şekil 5.9 Unimoleküler bir S _N 1 mekanizması.....	96
Şekil 5.10 İminlerin genel sentez mekanizması.....	97
Şekil 5.11 Oksimlerin genel sentez mekanizması	97
Şekil 5.12 Tautomerleşmeden kaynaklı nitroso-oksım geçişleri	98
Şekil 7.1 Bileşik 1' in elde edilme reaksiyonu	102
Şekil 7.2 Bileşik 1' in molekül yapısı	103
Şekil 7.3 Bileşik 1' in FTIR Spektrumu	104
Şekil 7.4 Bileşik 1'in LC-MS (ESI-QTOF) Spektrumu.....	105
Şekil 7.5 Bileşik 2'nin elde edilme reaksiyonu	105
Şekil 7.6 Bileşik 2'nin molekül yapısı	106
Şekil 7.7 Bileşik 1' in FTIR Spektrumu ile Bileşik 2' nin FTIR Spektrumunun karşılaştırılması	107
Şekil 7.8 Bileşik 2' nin LC-MS (ESI-QTOF) Spektrumu	108
Şekil 7.9 Bileşik 3'ün elde edilme reaksiyonu.....	109
Şekil 7.10 Bileşik 3'ün molekül yapısı.....	110
Şekil 7.11 Açık havada sentezlenen Bileşik 3' ün FTIR Spektrumu.....	111
Şekil 7.12 Argon atmosferinde sentezlenen Bileşik 3' ün FTIR Spektrumu	112
Şekil 7.13 Bileşik 4'ün elde edilme reaksiyonu	113
Şekil 7.14 Bileşik 5'in elde edilme reaksiyonu	114
Şekil 7.15 Bileşik 5'in molekül yapısı	115
Şekil 7.16 Bileşik 5' in ¹ H NMR Spektrumu.....	116
Şekil 7.17 Bileşik 6'nın elde edilme reaksiyonu.....	117
Şekil 7.18 Bileşik 6' nın kristal hali.....	117
Şekil 7.19 Bileşik 6'nın molekül yapısı.....	118
Şekil 7.20 Bileşik 6' nın FTIR Spektrumu.....	119
Şekil 7.21 4-Dodesiloksi benzoik asit ve tuz formunun ¹³ C NMR Spektrumları	120
Şekil 7.22 Bileşik 6' nın ¹ H NMR Spektrumu	121
Şekil 7.23 Bileşik 7'nin elde edilme reaksiyonu.....	122

Şekil 7.24 Bileşik 7' nin saflaştırıldıktan sonraki şeffaf kristal formu.....	122
Şekil 7.25 Bileşik 7'nin molekül yapısı.....	123
Şekil 7.26 Bileşik 7' nin FTIR Spektrumu.....	124
Şekil 7.27 Bileşik 8'in elde edilme reaksiyonu	125
Şekil 7.28 Siyanürük klorür'ün kristal hali.....	126
Şekil 7.29 Bileşik 8'in molekül yapısı	126
Şekil 7.30 Bileşik 8' nin FTIR Spektrumu.....	127
Şekil 7.31 Bileşik 9'un elde edilme reaksiyonu	128
Şekil 7.32 Bileşik 9'un kristal hali	129
Şekil 7.33 Bileşik 9'un molekül yapısı.....	129
Şekil 7.34 Bileşik 9' un FTIR Spektrumu	131
Şekil 7.35 Bileşik 9' un ¹ H NMR Spektrumu.....	131
Şekil 7.36 Bileşik 9' un ¹³ C NMR Spektrumu	133
Şekil 7.37 Bileşik 9' un LC/MS QTOF Spektrumu	134
Şekil 7.38 Bileşik 10'un elde edilme reaksiyonu	135
Şekil 7.39 Bileşik 10' un saflaştırıldıktan sonraki hali	135
Şekil 7.40 Bileşik 10'un molekül yapısı	136
Şekil 7.41 Bileşik 10' un FTIR Spektrumu	137
Şekil 7.42 Bileşik 10' un ¹ H NMR Spektrumu.....	138
Şekil 7.43 Bileşik 10' un ¹³ C NMR Spektrumu.....	139
Şekil 7.44 Bileşik 10' un LC/MS QTOF Spektrumu	140
Şekil 7.45 Bileşik 11'in elde edilme reaksiyonu.....	141
Şekil 7.46 Bileşik 1'in elde edilme reaksiyonu	142
Şekil 7.47 Bileşik 1'in saf hali.....	142
Şekil 7.48 Bileşik 1'in molekül yapısı	143
Şekil 7.49 Bileşik 1' in FTIR Spektrumu	144
Şekil 7.50 Bileşik 1' in ¹ H NMR Spektrumu.....	145
Şekil 7.51 Bileşik 1' in ¹³ C NMR Spektrumu.....	146
Şekil 7.52 Bileşik 2'nin elde edilme reaksiyonu.....	147
Şekil 7.53 Bileşik 2'nin saf hali	147
Şekil 7.54 Bileşik 2'nin molekül yapısı.....	148
Şekil 7.55 Bileşik 2' nin FTIR Spektrumu.....	149
Şekil 7.56 Bileşik 2' nin ¹ H NMR Spektrumu	150
Şekil 7.57 Bileşik 2' nin ¹³ C NMR Spektrumu	151
Şekil 7.58 Bileşik 3'ün elde edilme reaksiyonu	152

Şekil 7.59 Bileşik 3'ün reaksiyon sonundaki hali	152
Şekil 7.60 Bileşik 1' in(üst) ve Bileşik 3'ün(alt) ¹ H NMR Spektrumları.....	153
Şekil 7.61 Bileşik 1'in elde edilme reaksiyonu	154
Şekil 7.62 Bileşik 1'in ekstraksiyon aşamasındaki organik ve su fazı	154
Şekil 7.63 Bileşik 1'in molekül yapısı	155
Şekil 7.64 p-Benzokinon' un FTIR Spektrumu.....	156
Şekil 7.65 Bileşik 1' in FTIR Spektrumu	157
Şekil 7.66 Bileşik 2'nin elde edilme reaksiyonu.....	158
Şekil 7.67 Bileşik 1' in ve Bileşik 2'nin biyolojik aktiviteye gönderilen numuneleri.....	158
Şekil 7.68 Bileşik 2'nin molekül yapısı.....	160
Şekil 7.69 Timokinon' un FTIR Spektrumu	161
Şekil 7.70 Bileşik 2' nin FTIR Spektrumu.....	162
Şekil 7.71 Bileşik 2' nin integrasyonlu ¹ H NMR Spektrumu	163
Şekil 7.72 Bileşik 2' nin ¹ H NMR Spektrumu	164
Şekil 7.73 Bileşik 2' nin ¹³ C NMR Spektrumu	165

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Siyanürik klorürün kullanıldığı reaksiyonlar	14
Tablo 2.2 N-siyanometilazollerden 4-aminopirimidin türevlerinin sentezi	26
Tablo 2.3 İtiryum triflüorosülfonat Y(TfO) ₃ ile silika destekli lewis asitlerinin klasik ısıtmaya karşı mikrodalga ısıtmanın verim kıyaslaması	28
Tablo 2.4 1,3,5-Triazin-2,4 diamin türevlerinin, fenilzosiyanat ile solventsiz 25 W'da mikrodalga ışıması altında sentezi	31
Tablo 2.5 Monoürelerin ve Fenilzosiyanatın Reaksiyonu ile Bisürelerin Sentezi ..	32
Tablo5.1 Katalizör olarak CpCo(CO) ₂ varlığında siyanoalkinin, alkinler ile [2+2+2] siklotrimerizasyon reaksiyonunun bölgesel seçiciliği	90
Tablo 6.1 Deneyler sırasında kullanılan kimyasal maddeler, firmalar ve Cas numaraları.....	99

TRIAZİN ÜNİTELERİ İÇEREN MAKROMOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Simay ELÇİN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Lokman TORUN

Wiberg tarafından yapılan çalışmaya göre delokalizasyon enerjileri, rezonans enerjileri, entalpi oluşumları, ayrılma enerjileri ve yapısal parametreler baz alınarak, bir eşdeğer hidrojen alma yani indirgenme enerjileri belirlenmiştir. Buna göre; 1,3,5- triazin'in temelde aynı rezonans enerjilerine sahip olan benzen, piridin, pirazin ve pirimidin'den daha düşük rezonans enerjisine sahip olduğu gözlenmiştir. 1,3,5- triazin'in bu özelliğinden dolayı tipik klorlanmış benzen türevlerine göre daha iyi nükleofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonu yapabileceği belirlenmiştir.

Ayrıca, triazin içerdiği heteroatomlardan ve aromatiklikten kaynaklı olarak iyi bir elektron taşıma özelliğine sahiptir. Bu eşsiz özelliğinden dolayı endüstride birçok alanda kullanılmaktadır. Bu çalışmada kullanılan triazin türevi olan siyanürik klorür (2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin); böcek ilacı endüstrisi, reaktif boya hammaddesi sentezi, ilaç endüstrisi gibi alanlarda başlangıç maddesi olarak kullanılırken aynı zamanda savunma patlayıcıları, yüzey aktif ajanlar, tekstilde küçülme önleyici ajan, optik ağartıcı, polimerleşme hızlandırıcı olarak her türlü organik endüstriyel üretim katkı maddesi olarak kullanılan kimyasal bir maddedir.

Bu çalışmanın birinci kısmında, triazin'in bu eşsiz özellikleri göz önünde bulundurularak, 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin nükleofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonları ile farklı endüstriyel alanlarda kullanılabilir 1,3,5-triazin üniteleri içeren moleküller sentezlenmiştir. Bu amaçla, intermoleküler siklotrimerizasyon ile üç kollu ve altı kollu, triazin üniteleri içeren simetrik makromoleküller sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci kısmında, literatürde sentezi bilinmeyen kaliks[3]aren'in sentezlenmesine yönelik yaklaşımlar denenmiştir. Çalışmanın üçüncü ve son kısmında ise timokinon dioksimin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen moleküllerin yapıları klasik spektroskopik yöntemler (^1H NMR, ^{13}C NMR, LC/MS QTOF) kullanılarak karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Triazin, siyanürik klorür, 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin, siklotrimerizasyon, simetrik makromolekül, kaliks[3]aren, timokinon, timokinon dioksim.

Synthesis and Properties of Macromolecular Structures Containing Triazine Unites

Simay ELÇİN

Department of Chemistry

MSc Thesis

Advisor: Prof. Dr. Lokman TORUN

Delocalization energies, resonance energies, enthalpies of formation, dissociation energies, and structural parameters were studied by Wiberg, during reduction reaction and hydrogen transfer to triazine. According to this study; The calculated energies for the addition of one equivalent of hydrogen suggest that 1,3,5-triazine has lower resonance energy than benzene, pyridine, pyrazine, and pyrimidine, which have essentially the same resonance energy. Because of this property, It has been found that 1,3,5-triazine can perform a better nucleophilic aromatic substitution reaction than typical chlorinated benzene derivatives.

In addition, triazine has good electron transport properties due to its heteroatoms and aromaticity. Because of this unique feature, it is used in many fields in industry. Cyanuric chloride(2,4,6- trichloro-1,3,5-triazine) which has used in this study is used as starting material in many fields such as pesticide industry, reactive dye raw material synthesis, pharmaceutical industry and also used as all kinds of organic industrial production additives such as fluorescent brighteners , textiles shrink-proof agents and surface active agents.

In the first part of this study, considering these unique properties of triazine, molecules containing 1,3,5-triazine units have been formed by nucleophilic aromatic substitution with 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine to be used in different industrial fields. For this purpose, symmetrical macromolecules containing three

arm and six arm triazine unites were synthesized by intermolecular cyclotrimerization. In the second part of the study, approaches to the synthesis of calix[3]aren whose synthesis is unknown in the literature are tried. In the third and last part of the study, thymoquinone dioxime was synthesized. The structures of the synthesized molecules were characterized using classical spectroscopic methods (^1H NMR, ^{13}C NMR, LC/MS QTOF).

Keywords: Triazine, cyanuric chloride, 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine, cyclotrimerization, symmetric macromolecule, calix[3]arene, thymoquinone, thymoquinone dioxime.

1.1. Literatür Özeti

Supramoleküler kimya, 21. yüzyılın kimyasının ilgi gören alanlarından biridir ve 1978'de "Jean-Marie Lehn" tarafından moleküler yapıların ve moleküller arası bağın kimyası olarak tanımlanmıştır [1,2]. Supramoleküler kimya, kovalent olmayan bağların ortak bir zemin olabileceği geniş bir disiplinler arası araştırma ve teknoloji alanıdır [3]. Altı Nobel ödülünün bu alanla ilgili araştırma konularına atfedilmesi tesadüf değildir [4]. Çarpıcı ve büyüleyici kendiliğinden bağlanma mimarileri temel araştırmaları yapmak için yeterli bir motivasyon olsa da, supramoleküler bileşiklerin uygulamaları bilim insanlarının merkezi hedefi olmaya devam etmektedir.

Supramoleküler kimyanın çeşitli uygulamaları rapor edilmiştir. Örneğin molekül depolaması (moleküler boşluklarından istifade edildiği yerlerde), kemosensörleme (kemoterapi alanında kullanımı), manyetizma, lüminesans veya spin geçişi gibi optikler, iletkenlik, kataliz, (enantiyomerik) ayırma, ilaç dağıtımı ve tasarımı, çözücüsüz (yeşil) kimya, moleküler etiketleme teknikleri, monokristalin ince filmler, nano teknoloji, sıvı kristaller, iyonik sıvılar ve daha birçok uygulama alanı bulunmaktadır.

Hızla gelişen supramoleküler kimya dalı, sentetik kontrolün özellikle gerekli olduğu kristal mühendisliğidir [5]. Günümüzde kristal mühendisliğinin ana odağı moleküller arası etkileşimleri, sonuçta ortaya çıkan malzemelerin yapısı ve / veya fonksiyonu ile ilgili olarak bir dereceye kadar öngörülebilirliğe izin verecek olan moleküler yapı taşlarının tasarımı ve sentezidir. Örneğin, metal-ligand koordinasyon birimlerini içeren hibrit nanoyapılı organik-inorganik katıların kimyası birincil araştırma alanı olarak ortaya çıkmaktadır. Çünkü daha önce görülmemiş davranışlarla yeni kompozit materyaller üretecek farklı özellikleri moleküler düzeyde birleştirme imkânı sunmaktadır [6]. Ayrıca, koordinasyon

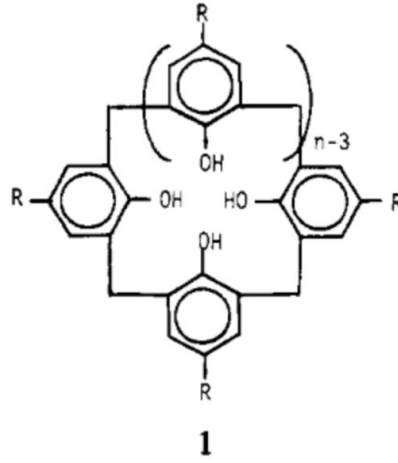
kimyasının hidrojen bağı veya π -etkileşimleri gibi kovalent olmayan etkileşimlerle kombinasyonu, supramoleküler ağların ve diğer önceden tasarlanmış fonksiyonel konak mimarilerinin basit yapı taşlarından hazırlanması için mükemmel bir yöntem sağlamaktadır [7].

Kristal mühendisliği açısından bakıldığında, geçiş metali iyonlarının kullanılmasının yararı, koordinasyon yapı biriminin şeklinin, kullanılan metal iyonlarının doğasına etki eden koordinasyon geometrilerinin uygun seçimiyle kontrol edilebilmesidir. Daha sonra, özellikle fonksiyonel bağlayıcıların ligandlara, molekül içi ve / veya moleküller arası iletkenler olarak işlev görecektir şekilde akıllıca bağlanmasıyla daha özellikli geometriler elde edilebilir. Böylece, hidrojen bağı ve π -etkileşimleri yoluyla olağandışı ağ yapılarına sahip inorganik-organik hibrid supramoleküler düzenekler, kovalent olmayan etkileşimler yoluyla elde edilebilir [8]. Bu tezde supramoleküler kimyanın oldukça önemli iki alanı olan s-triazin türevleri ve kaliksaren türevlerinin sentezi, ayrıca terapötik alana katkı sağlamak üzere kinon türevleri üzerinde durulmuştur.

Triazin (ve türevleri) hem sentetik (kovalent bağlar) hem de supramoleküler etkileşimler (koordinasyon, H-bağları ve π -etkileşimleri) açısından çok yönlü bir varlıktır. s-Triazin türevleri, hem π -etkileşim yetenekleri hem de karmaşık H-bağ ağlarına katılma yetenekleri nedeniyle, giderek gelişen ve genişleyen malzeme kimyası alanındaki büyük potansiyellerini kanıtlamıştır [9].

Enzimlerin in vivo katalitik aktivitesini taklit eden in vitro sistemler oluşturma çalışmaları, kimyagerlerin konakçı-konuk (host-guest) kompleksleri oluşturmak için yeterli çap ve derinliğe sahip boşluklar içeren komplekslere ilgi göstermesine yol açmıştır. Bununla birlikte, halihazırda bilinen ve temin edilebilen ve bileşimde peptit olmayan ve organik bileşiklerin boşluk içine dahil edilmesine uygun moleküler mimariye sahip nispeten az sayıda bileşik vardır. Kuşkusuz, bu sınırlı grup içinde en iyi bilinen siklodekstrinlerdir. Özellikle sikloheksa ve sikloheptaamilozlar iyi incelenmiştir ve çok çeşitli bileşiklere sahip kompleksler oluşturdukları ve belirli durumlarda katalitik kapasitede çalıştıkları gösterilmiştir [10]. Kaliksarenler; çok daha az bilinen, siklodekstrinlerin kabaca karşılaştırılabilir bir mimariye sahip hidroksil gruplarına orto pozisyonlarında metilen grupları

tarafından bağlanan fenolik artıkların siklik dizilerini içeren bir $[1_n]$ meta-siklofan sınıfıdır. Bu grubun siklik tetramerleri (**1**, $n = 4$) çeşitli şekillerde adlandırılmıştır (Şekil 1.1).



Şekil 1. 1 Kaliksarenlerin genel gösterimi

Bitkisel ilaçlar son yıllarda büyük ilgi görmüştür ve giderek artan şekilde kimyasal ilaçlara alternatif olarak kullanılmaktadır. Birkaç çalışma, şifalı bitkilerin çok çeşitli hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesindeki olumlu etkisini desteklemektedir. Timokinon (TQ), nigella sativa tohumlarının uçucu yağının en bol bileşenidir ve nigella sativa'nın çoğu özelliği esas olarak TQ'ya atfedilir. Anti-oksidan, anti-enflamatuar, immünomodülatör, anti-histaminik, anti-mikrobiyal ve anti-tümör etkileri dahil olmak üzere bir dizi TQ farmakolojik etkisi araştırılmıştır. Ek olarak, kardiyovasküler bozukluklar, diyabet, üreme bozuklukları ve solunum rahatsızlıkları ile kemik komplikasyonlarının ve fibrozisin tedavisinde TQ'nun olumlu etkileri gösterilmiştir. Ek olarak, çalışmalar TQ'nun çok düşük yan etkilere sahip olduğunu ve ciddi toksisite değerlerine sahip olmadığını göstermektedir [11].

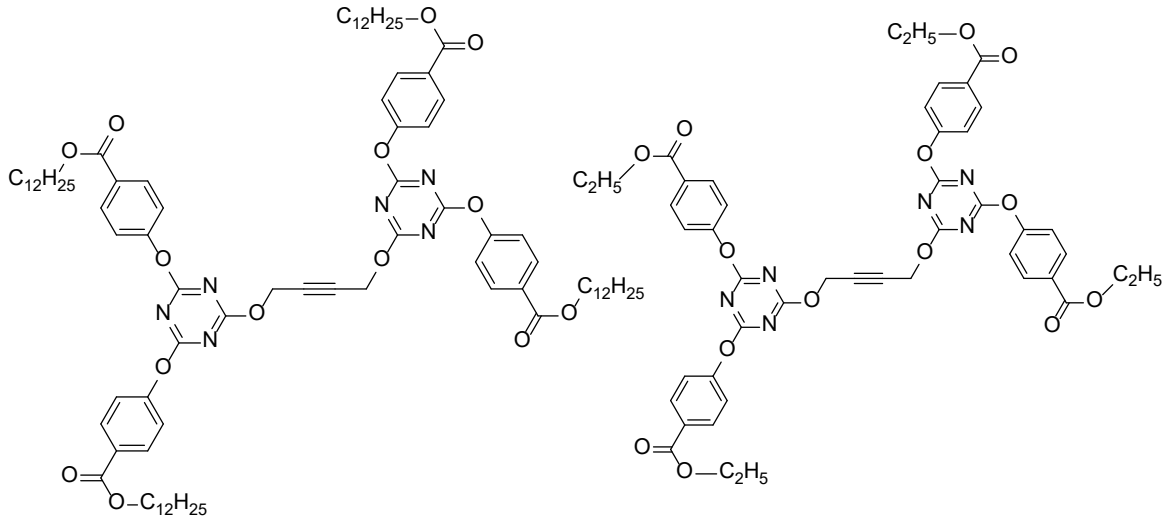
1.2. Tezin Amacı

Supramoleküler kimya, kovalent olmayan bağın kimyası olarak tanımlanır. Kimyanın bu nispeten yeni kısmı, moleküller arası etkileşimlerle bir arada tutulan iki veya daha fazla kimyasal türün birleşmesinden kaynaklanan moleküler düzeneklerle ilgilidir. Bu alan 1960'ların ortalarında katyonlar için ilk sentetik

reseptör çalışmaları sırasında geliştirilmiştir. Son yıllarda bilim insanları, katyonlara, anyonlara ve nötr türlere bağlanabilecek birçok konakçı molekül sentezlemeyi başarmışlardır. Bu moleküllerin; anti-oksidan, anti-enflamatuar, immünomodülatör, anti-histaminik, anti-mikrobiyal, anti-tümör, kardiyovasküler bozukluklar, diyabet, üreme bozuklukları ve solunum rahatsızlıkları, kemik komplikasyonlarının tedavisi, fibrozisin, in vivo katalitik aktivite, molekül depolaması (moleküler boşluklarından istifade edildiği yerlerde), kemosensörleme (kemoterapi alanında kullanım), manyetizma, lüminesans veya spin geçişi gibi optikler, iletkenlik, kataliz, (enantiyomerik) ayırma, ilaç dağıtımı ve tasarımı, çözücüsüz (yeşil) kimya, moleküler etiketleme teknikleri, monokristalin ince filmler, nano teknoloji, sıvı kristaller, iyonik sıvılar ve daha birçok uygulama alanı bulunmaktadır.

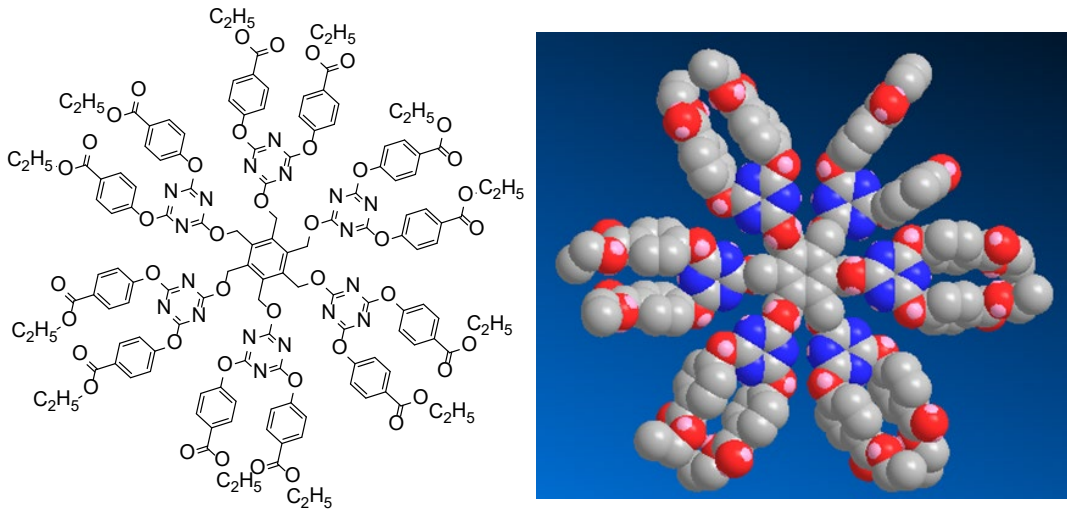
Bu tezde supramoleküler kimyanın önemli iki konusu üzerinde çalışılmış, s-triazin türevleri ve kaliksaren türevlerini sentezlemek hedeflenmiştir. Günümüzün en önemli sorunlarından birisi haline gelmiş çevre kirliliğini moleküler düzeyde iyileştirmek için bu iki önemli supramoleküller yapının eşsiz özelliklerinden yararlanarak çeşitli çevresel ve terapötik uygulamalarda kullanılabilir moleküller sentezlemeyi amaçladık. Terapötik uygulamalar kapsamında, bu alanda çok önemli çalışmalara konu olmuş kinon türevlerinin en geniş kapsamlı uygulama alanına sahip ve ekili olan "Timokinon" ve "Benzokinon" moleküllerinin oksimleri sentezlenmiş biyolojik aktivitelerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Özetle bu tezin ilk aşamasında; triazin üniteleri içeren, altı kollu makromolekülü sentezlenmek için öncelikle şekil 1.2'de gösterilen heteroatom miktarı yüksek olan ve asetilenik gruplar içeren simetrik moleküllerin sentezlenmesi amaçlanmıştır.



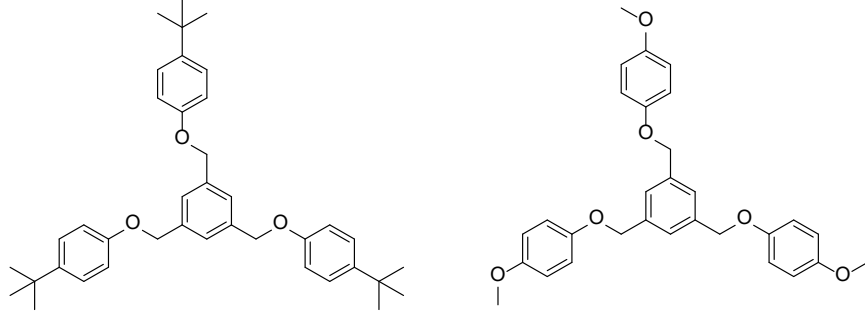
Şekil 1. 2 Triazin üniteleri ve asetilenik gruplar içeren moleküller

Daha sonra bu heteroatom miktarı yüksek asetilenik moleküllerin siklotrimerizasyonu ile şekil 1.3'de gösterilen triazin üniteleri içeren altı kollu makromolekül sentezlenip karakterize edilmişlerdir.



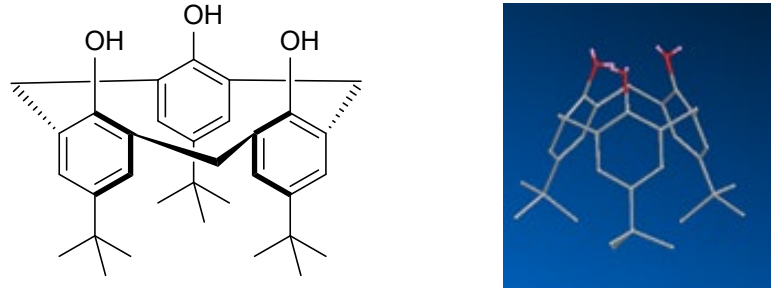
Şekil 1. 3 Triazin üniteleri içeren altı kollu makromolekül ve üç boyutlu yapısı

Tezin ikinci aşamasında, sentezi literatürde bulunmayan kaliks[3]aren molekülünü sentezlemek için farklı bakış açıları ve yöntemler araştırıldı. Öncelikle şekil 1.4'de gösterildiği gibi 3 kollu yıldız şeklindeki moleküller sentezlendi ve bunların formaldehit ile kondenzasyon reaksiyonları incelendi.



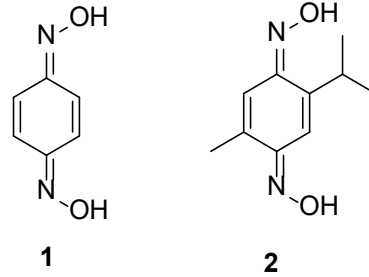
Şekil 1. 4 Yıldız şekilli, 3 kollu moleküller

Daha sonra sentezlenen bu molekülleri bakalit reaksiyonu yoluyla p-formaldehit köprüleriyle bağlayarak, kaliks moleküllerinin sahip oldukları moleküler boşlukları oluşturmayı amaçladık (Şekil 1.5).



Şekil 1. 5 Bakalit reaksiyonuyla bağlanan yıldız şekilli molekül ve üç boyutlu yapısı

Çalışmanın son aşamasında ise, literatürde yaptığımız araştırmalara dayanarak elde ettiğimiz bilgilere göre; benzokinon dioksim molekülünün benzokinon molekülüne göre biyolojik aktivitesinin daha yüksek olduğunu keşfettik. Bu bilgiye ve timokinon molekülünün yeteneklerine dayanarak, daha önce sentezlenmemiş timokinon dioksim molekülünün ve benzokinon dioksim molekülünün sentezini ve karakterizasyonunu yaptıktan sonra biyolojik aktivitelerinin karşılaştırılmasını hedefledik (Şekil 1.6).



Şekil 1. 6 Benzokinon dioksim (1) ve timokinon dioksim (2) moleküllerinin yapısı

1.3. Hipotez

Katyonik yada nötral çeşitli konuk moleküllerle etkileşebilecek, özellikle metal iyonlarının tutulması ve ortamdan uzaklaştırılması potansiyeline sahip triazin üniteleri içeren makromoleküllerin sentezi ve karakterizasyonu yapılarak, heteroatom oranı yüksek makromoleküller sentezlenecektir. Bu moleküllerin heteroatom oranınının yüksek olmasından ve geometrik şeklinden faydalanılarak metal atomlarını tutma kapasitesinin yüksek olacağı ve bu özellikten yararlanarak çevresel kirliliğin azaltılması açısından önemli katkılar sağlayacağı düşünülmüştür. Ayrıca sentezlenecek makromoleküllerin simetrik geometrik şekile sahip olacağı ön görülmektedir. Yapıların bu özelliğinden kaynaklı olarak moleküllerin düzenlenmesi ve etkileşimlerinin sistematik ve simetrik olacağından film, polimer kaplama gibi alanlara kolaylıkla uygulanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın ikinci kısmında benzer kaygılar ile supramoleküler kimyanın önemli alanlarından birisi olan kaliksaren sentezine odaklanılmıştır. Uzun yıllar boyunca kaliksaren alanında yapılan çalışmalarda, en küçük kaliksaren üyesi olan kaliks[3]aren sentezi yapılamamıştır. Literatürdeki bu eksikliği gidermek amacıyla klasik kaliksaren sentezi metodunun dışına çıkarak farklı bir yolla kaliks[3]aren sentezi yapmayı hedefledik. Tasarlanmış olan bu kaliksaren türevi, literatürdeki diğer kaliksaren türevlerinin sahip olduğu yeterli çap ve boşluğun daha küçük boyutuna sahip olacaktır. Bu özellik, özellikle Li^+ iyonları için seçici ve kuvvetli etkileşebilecek yeni bir ligant olacağı ve çeşitli katalitik aktivitelere sahip olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın son kısmında farmasötik çalışmalara katkı sağlamak amacıyla; biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen kinon türevlerinden olan benzokinon ve timokinon moleküllerinin oksimleri sentezlenecektir. Mevcut literatür çalışmalarında görülmektedir ki benzokinon ve timokinon özellikle bitkisel ilaç alanında çok önemli olumlu etkilere sahiptir. Benzokinon ve timokinon'un bu yüksek biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı, benzokinon dioksim ve timokinon dioksim'in biyolojik aktivitesinin heteroatom miktarı artışından ve =N-OH grubunun olası hidrojen bağları ve etkileşimlerinden kaynaklı olarak daha

yüksek biyolojik aktiviteye sahip olacaklarını ön görmekteyiz. Ayrıca gelecekte yapılacak bitkisel kaynaklı ilaç çalışmalarına katkı sağlamak amacıyla benzokinon dioksimin ve timokinon dioksimin biyolojik aktiviteleri karşılaştırılacaktır.

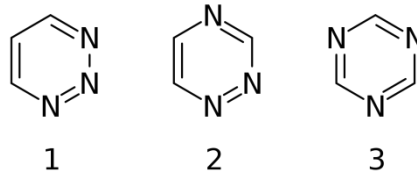
2.1. Genel Bilgi

Triazin kimyası endüstriyel kullanımdan, melamin reçineleri ve akademik alanda çalışılan bir günde sentezlenebilecek dallanmış farmasötik makro moleküllere kadar birçok alanda kullanılabilir.

Organik sentezler yardımıyla 1,3,5 triazinden 2,4,6-triklorotriazin ve siyanürik klorür(1,3,5-triklorotriazin) pratik uygulamalar için sentezlenebilir. Siyanürik klorürün seçici reaktivitesini kullanarak, küçük moleküllerden büyük dendrimerler sentezlenebilir [12].

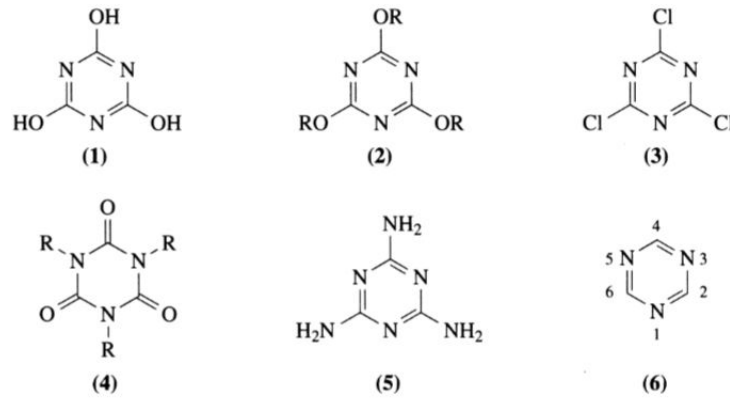
Triazinler 3 karbon ve 3 azot atomundan oluşan 6 üyeli aromatik heterosikliklerdir. Şekil 2.1'de 1,2,3-triazin (1), 1,2,4-triazin (2) ve 1,3,5-triazin (3) triazinin 3 izomeri olarak gösterilmiştir. 1,3,5-triazinler, izomerik formların en eski ve en kapsamlı incelenmiş üyesidir [13]. 1,3,5-triazinin simetrik olmasından kaynaklı olarak bu tip bileşiklere genellikle s-triazinler denir. Bu çalışmada triazinin sadece 1,3,5-triklorotriazin türevi kullanılmıştır.

1,3,5-triazin, ilk olarak 1895 yılında Nef tarafından etanol içindeki hidrojen siyanür ile eter çözültisi içindeki hidrojen klorürün tepkimesi ile sentezlendi. Elde edilen tuz daha sonra baz ile muamele edildi ve %10 verimle 1,3,5-triazin verecek şekilde damıtıldı. Nef ürünü yanlış bir dimerik tür olarak tanımladı. Ancak, 1954'de Grundmann ve Kreutzberger, bileşiğin bir hidrojen siyanür, s-triazin trimeri olduğunu kanıtladı [14].



Şekil 2. 1 Triazinin 3 izomerinin yapıları

Triazin 600 °C'nin üstünde bir sıcaklığa getirilmediği sürece kararlıdır ve hidrojen siyanüre dönüşmez. Triazin elektrofilik katımlara karşı oldukça dirençlidir. Bununla birlikte nükleofilik saldırı altında kolayca halka bölünmesine uğrayabilir. Ayrıca su ve diğer hidroksil grubu içeren bileşiklere karşı oldukça hassastır ve hidrolize uğrayabilir [14]. İki fonksiyonlu aminler veya ilgili bileşikler ile reaksiyona sokularak 1,3,5-triazinlerden çeşitli heterosiklik moleküller hazırlanabilir ve reaksiyonlarda HCN için alternatif olarak kullanılabilir [14]. En yaygın kullanılan triazin türevleri olan; siyanürik asit (1), melamin (5) ve siyanürik klorür (3) aşağıda şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. 2 Yaygın kullanılan triazin türevlerinin yapıları

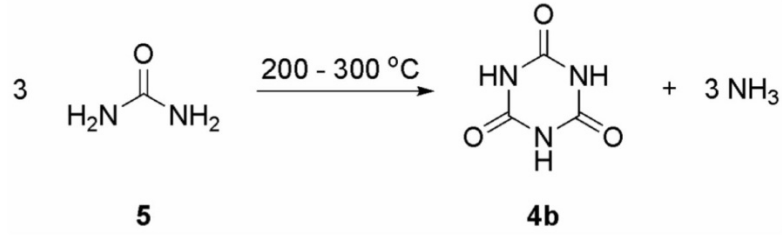
2.2. Başlıca Triazin Türevleri

2.2.1 Siyanürik Asit

Triazinler ilk önce siyanürik asit olarak bilinen bileşik olarak sentezlendi. 1776'da Scheele ürik asidin pirolizi yoluyla siyanürik asit üretti. Genel adına siyanürik asit denilen birleşimin siyanür gruplarından oluştuğu ve ürik asitten üretildiği düşünülüyordu. 1820'de Serullas, Scheele'nin çalışmasını tekrarladı ve suyun içinde siyanojenlerden siyanürik asit elde etti. 1830'da iki ürünün gerçekten aynı olduğu keşfedildi ve yapı Liebig ve Wohler tarafından aydınlatıldı [13].

Siyanürik asit suda az çözünür ve termal olarak kararsızdır. Yüksek sıcaklıklarda toksik siyanik asite parçalanır. Siyanürik asit tercihen hidroksi formu (1) yerine

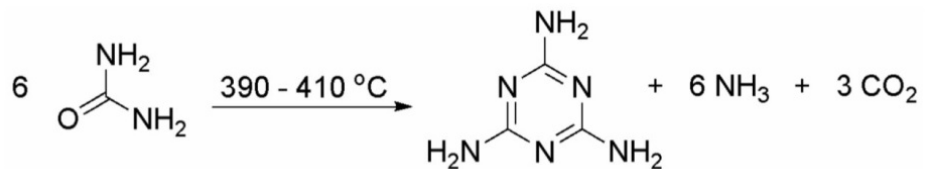
okso tautomer (4) olarak bulunur [15] (Şekil 2.2). Siyanürik asidin ticari uygulamaları arasında yüzme havuzu dezenfektanlarının stabilizatörleri, ev tipi çamaşır suyu, endüstriyel temizleyiciler, bulaşık makinesi deterjanları ve genel dezenfektanlar bulunur. Siyanürik asidin endüstriyel olarak hazırlanması üre pirolizi yoluyla gerçekleştirilir (Şekil 2.3). Siyanürik asidin toprak humusunda doğal olarak bulunduğu tespit edilmiştir.



Şekil 2. 3 Siyanürik asidin üre pirolizi yoluyla sentezi

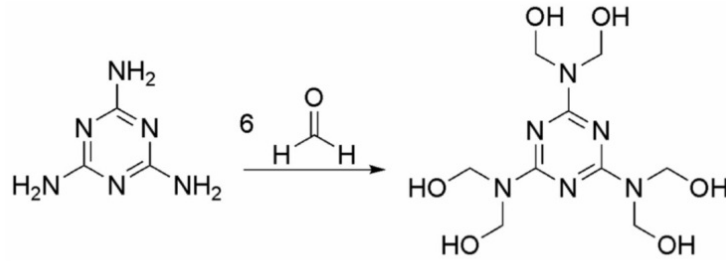
2.2.2 Melamin

Melamin 1834 yılında Liebig tarafından potasyum tiyosiyanatın amonyum klorür ile ısıtılarak reaksiyona girmesiyle hazırlanmıştır [16]. Oluşan ürün çoğunlukla melamin tiyosiyanattır. Fakat oluşan ürün baz ile reaksiyona girerse melamin serbest kalır. Ticari olarak melamin üretiminin yapılması uzun yıllar almıştır. Melamin, ticari olarak çoğunlukla reçine oluşumu için üretilmektedir. 1994 yılında dünya çapında 610.000 tondan fazla üretildi. Şuanda da melamin endüstriyel olarak yüksek basınç altında katalitik olmayan işlemle 390–410 °C' de veya düşük basınçta katalitik işlemle üreden elde edilmektedir. Melamin üretiminin net reaksiyon şeması aşağıda şekil 2.4'de gösterilmektedir [16]. Dünyaya ulaşan farklı meteoritlerde doğal olarak oluşan melamin keşfedilmiştir [14].



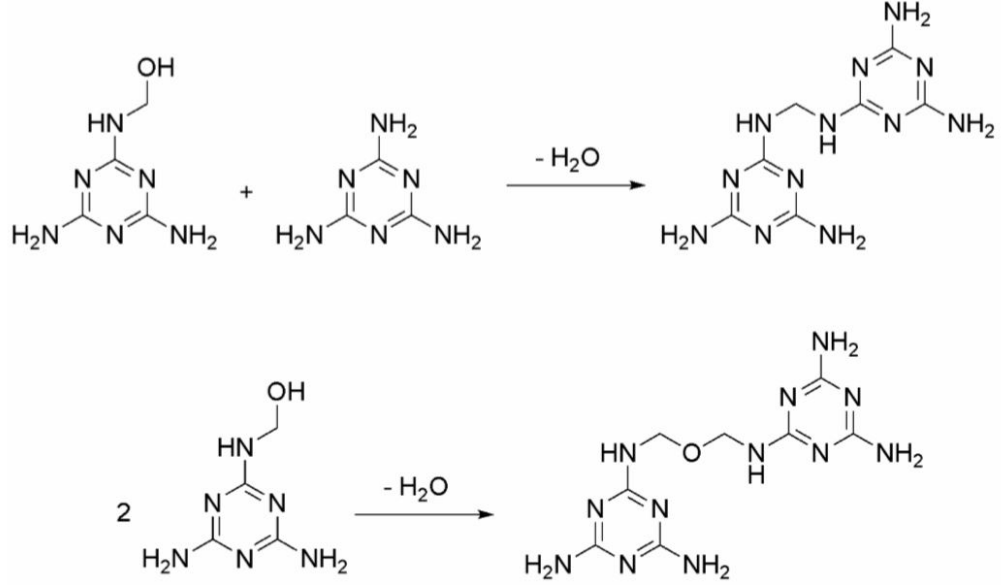
Şekil 2. 4 Melamin üretiminin net reaksiyon şeması

Melamin, reçine üretimi için genellikle formaldehit ile reaksiyona sokulur. Bu uygulama 1935 yılında Almanya'da başlatılmıştır. Melamin ve formaldehitten oluşan polimer reçinelerin mükemmel fiziksel ve kimyasal özellikleri vardır. Bu reçineler; laminat, tutkal ve yapıştırıcılar, kalıplama, kaplama, kâğıt ve tekstil gibi çok sayıda uygulama alanına sahiptir. Melaminin formaldehit ile reaksiyonu şekil 2.5'de gösterilmektedir. Melamin üzerindeki amino gruplarının hidrojenlerinin her biri metilol grubuna bu şekilde dönüştürülebilir. Metilomelaminler şekil 2.6'da gösterildiği gibi monometilomelamin ile tekrar kondenzasyon ya da reçineleşme reaksiyonuna girebilir. Bu yüzden kararsızlardır [16].



Şekil 2. 5 Melaminin formaldehit ile reaksiyonu

Melamin reçinelerinin en eski uygulamaları; kontrplak veya sunta gibi ahşap yapıştırıcılarıdır. Sentezlenen köpüklü reçineler; ses yalıtımı, yangından korunma ve temizlik ürünleri için kullanılan sert ancak esnek, hafif malzeme üretiminde kullanılır. Diğer uygulamalara örnek olarak; deri işleme ürünleri, kâğıtların ıslak gerilme mukavemetini arttırmak, yapı malzemeleri, beton katkı maddeleri, ahşap koruyucuları ve iyon değişim reçineleri verilebilir [17].

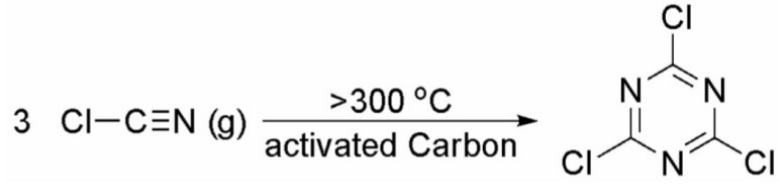
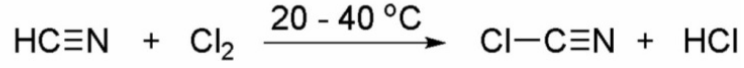


Şekil 2. 6 Melaminin kondenzasyon reaksiyonu

2.2.3 Siyanürik Klorür

Siyanürik klorür(2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin) s-triazin türevleri sentezlemek için en uygun başlangıç maddesidir. Çünkü yapıdaki üç klor atomu kolayca nükleofilik bir reaktant ile yer değiştirme tepkimesi verebilir. İlk yer değiştirme ekzotermiktir ve bu nedenle reaksiyon karışımının sıcaklığı 0 °C'ye kadar düşürülmelidir. İkinci klorürün yer değiştirmesi oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir. Son olarak, üçüncü pozisyon çözücünün kaynama noktasına kadar ısıtılmasıyla gerçekleşir. Sonuç olarak, yer değiştirme reaksiyonları sırasındaki sıcaklığın dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi, sırasıyla 2,4,6-trisüstitüe-triazinlerin ardışık ve çok seçici aminler, alkoller, tiyoller veya Grignard reaktifleri ilavesiyle sentezlenmesini sağlayacaktır [18].

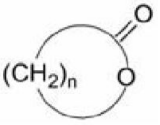
Siyanürik klorür ilk olarak 1827'de Serullas tarafından güneş ışığı kullanılarak siyanojen klorürü siyanürik klorüre dönüştürülerek sentezlendi. Ancak, yapı 1867 yılına kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Uzun yıllar siyanürik klorür, siyanojen klorürün trimeri olarak düşünülürdü fakat Liebig, kuru potasyum tiyosiyanat üzerinden klor geçirerek doğru yapıyı belirledi [12]. Günümüzde, siyanürik klorür, klorlanmış hidrosiyamik asitin trimerizasyonu ile üretilir (Şekil 2.7).



Şekil 2. 7 Siyanürik klorürün endüstriyel sentezi

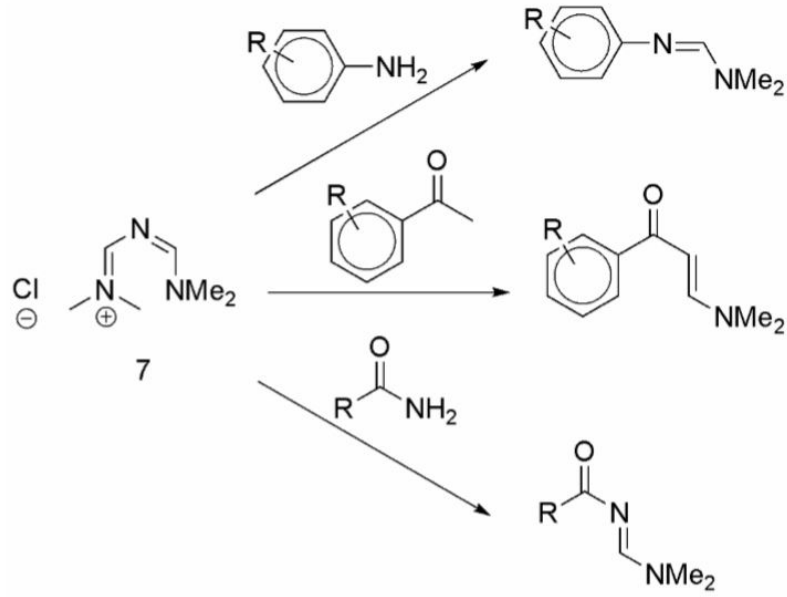
Siyanürik klorürün en önemli özelliği; Nükleofilik aromatik süstitüsyon yapmaya olan yatkınlığıdır. Klorlama, dehidrasyon ve kenetlenme reaksiyonları gibi birçok organik sentez reaksiyonlarında asit klorür görevi görebilir [19]. Tablo 2.1’de siyanürik klorürün kullanıldığı reaksiyonlar verilmiştir.

Tablo 2.1 Siyanürik klorürün kullanıldığı reaksiyonlar

Reactant	Product
R-CO-OH	R-CO-Cl
R ₁ R ₂ -CH-OH	R ₁ R ₂ -CH-Cl
R-CH=N-OH	R-C≡N
HO-(CH ₂) _n -COOH	

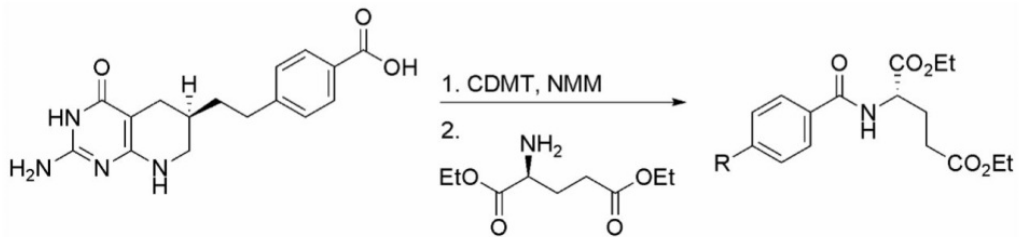
Siyanürik klorür ayrıca DMSO kullanılan Swern oksidasyon koşulları için oksitleyici ajan olarak da kullanılabilir. DMSO, siyanürik klorür ile kompleks oluşturup alkolü okside edip karbonil grubu ve dimetil sülfid oluşumunu sağlar [20]. Siyanürik klorürün DMF ile reaksiyonunun Altın tuzu olarak bilinen bir bileşik ürettiği gösterilmiştir. 1960 yılında Gold tarafından hazırlanan imminium tuzu Vilsmeier-Haak tipi bir reaktiftir. Bu reaktif, aminleri N, N dimetilamidinlere, ketonları N, N-

dimetilenamino ketonlara ve amidleri N'-açil-N, N dimetilformamidinlere dönüştürür (Şekil 2.8) [19, 20].



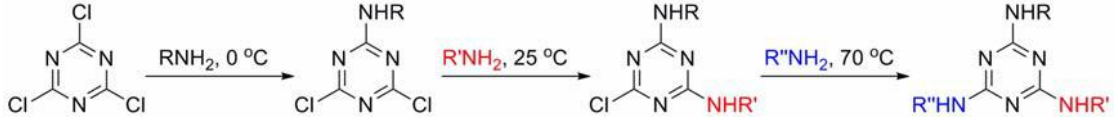
Şekil 2. 8 "Gold" tuzunun reaksiyonları

Triklorotriazinin bir başka önemli kullanımı da peptit bağlanması gibi bağlanma reaksiyonlarıdır. Bileşik, N-metilmorfolin ilave edilerek veya edilmeden, kendisi veya 2-kloro-4,6 dimetoksi-1,3,5-triazin türevi (CDMT) olarak kullanılabilir. Reaktifler çözelti içinde olabilir veya bir katı desteğe eklenebilir. Reaksiyonlar, rasemizasyon olmadan yüksek verim elde etmek için yüksek diastereoselektiflik ve enantioselektiflik ile devam eder. Şekil 2.9'da CDMT ve NMM kullanarak, antikanser ajanı olan Lometrexol'ün asimetrik sentezini gösterilmiştir [20]



Şekil 2. 9 Lometrexol'ün asimetrik sentezini

Siyanürük klorür sıcaklığın değiştirilmesiyle klorların nükleofillerle yer değiştirme reaksiyonlarını meydana getirir. Şekil 2.10'da sıcaklığın değiştirilmesiyle klorların nükleofillerle nasıl yer değiştirdiği gösterilmiştir. Genel kural olarak; 0 °C'de tek klor atomu, oda sıcaklığında iki klor atomu, 70-100 °C'de üç klor atomu da nükleofille yer değiştirir. Bu özellik, aynı triazin çekirdeği üzerinde üç farklı nükleofilin bulunmasına, böylece de çok sayıda triazin türevi sentezlenmesine izin verir.

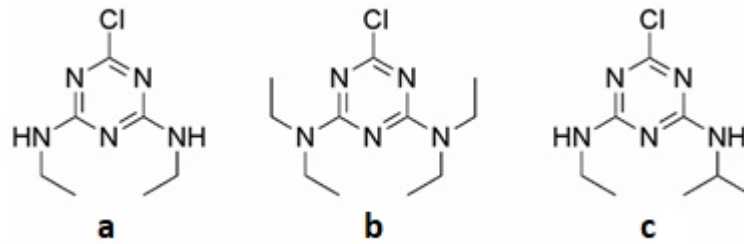


Şekil 2. 10 Triazinin klorlarının sıcaklıkla yer değiştirme şeması

2.3. Triazin Türevlerinin Kullanım Alanları

2.3.1 Herbisitler (Bitki İlaçları)

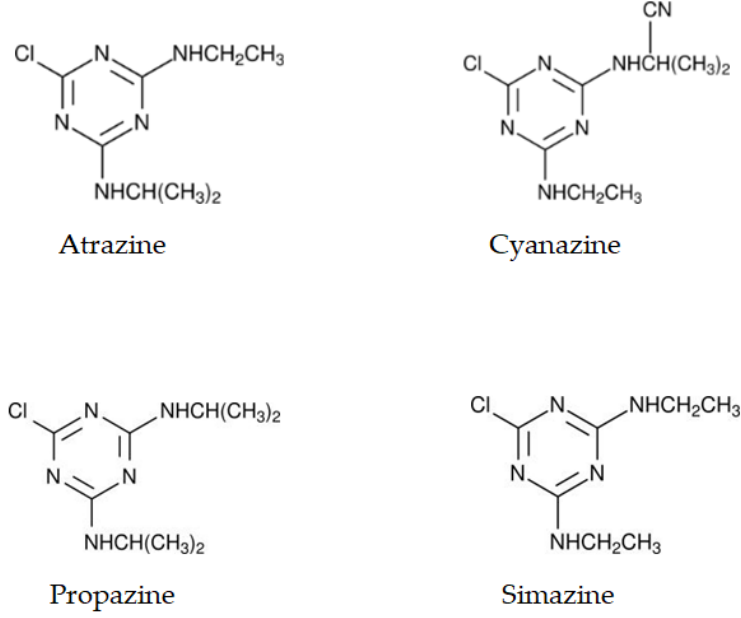
İlk triazin herbisitler 1952'de geliştirilmiştir. J. R. Geigy liderliğindeki bir İsviçre grubu önemli herbisital aktivitesi olan simazin (a) ve klorazin (b) adında iki bileşik sentezledi [21]. Alkilaminotriazinler günümüzde en yaygın kullanılan herbisitler arasındadır. En yaygın olarak kullanılan türev ise atrazindir (c) [19] (Şekil 2.11).



Şekil 2. 11 Triazin herbisitler

1960'lardan beri herbisitler önemli ölçüde tarım için kullanılmış olsa da demir yolları, karayolları ve kentsel alanlarda kullanımları önemli ölçüde artmıştır [22,23]. Kullanılan herbisitlerin çoğu, kısmen suda çözünür olan bileşiklerdir ve bu nedenle yüzey sularına karışabilir veya yeraltı suyu kaynaklarına sızabilir. Herbisitler

arasında, özellikle kloro-s-triazin türevleri ve özellikle atrazin, dünya çapında en yoğun kullanılanlardır ve bu nedenle genellikle nehirlerde, göllerde ve yeraltı sularında tespit edilir [24]. Triazin herbisitlerin ana türevleri şekil 12.2'de gösterilmiştir.



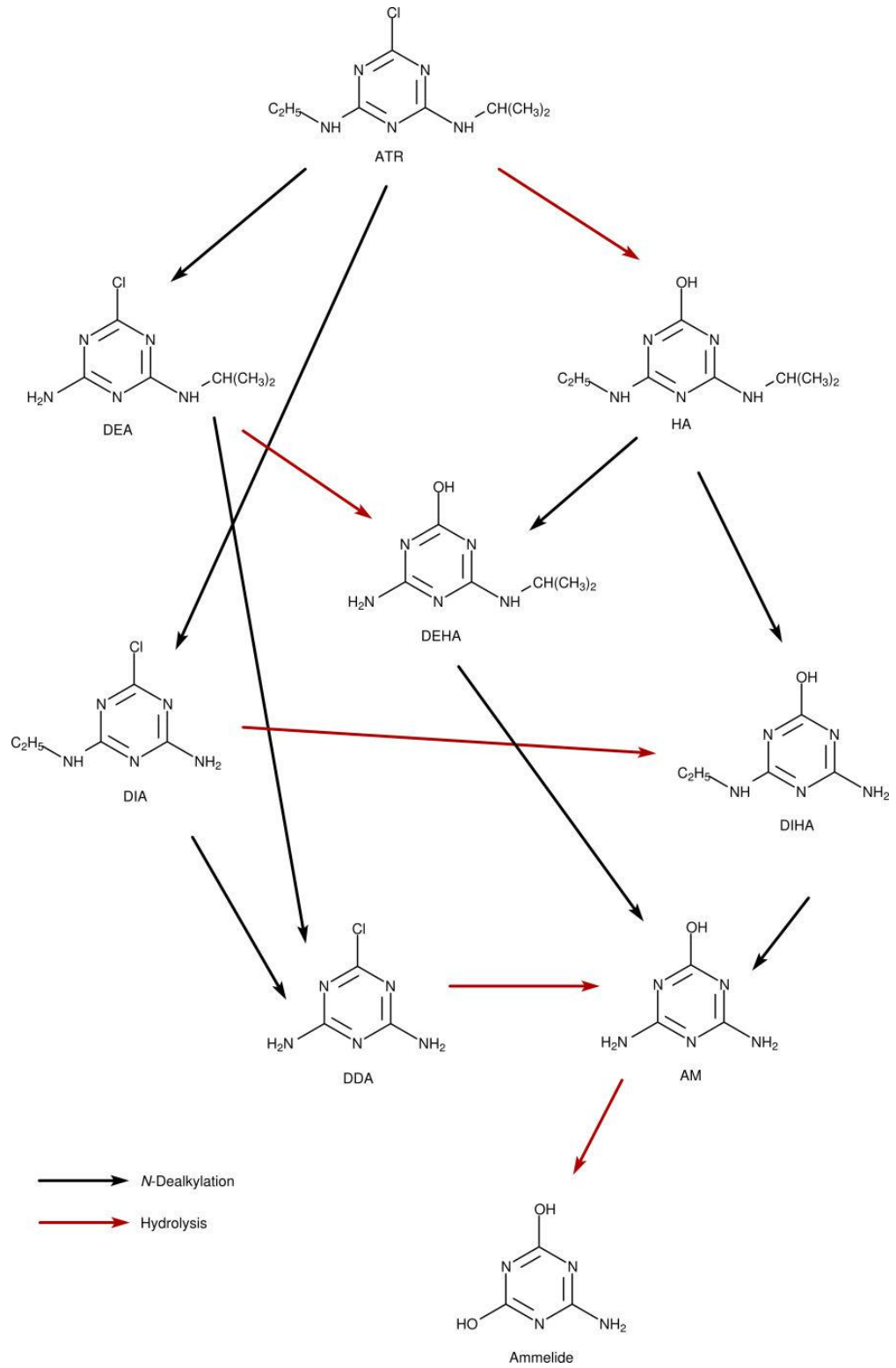
Şekil 2. 12 Triazin herbisitlerin ana türevleri

Triazin herbisitler, biyolojik ve kimyasal bozulmaya karşı direnç gösterdikleri için kalıcı organik bileşikler olarak sınıflandırılırlar. Doğadaki su birikintilerinde bozunmadan varlıklarını sürdürme durumları onları çevreye uyumlu bileşiklere parçalamanın yollarını aramaya sebep oldu. Şu teknikler değerlendirilmiştir: yarı iletkenlerde fotokatalitik ayrışma [25], other advanced oxidation processes (AOPs) [26], homojen fotokataliz [27], ışığa duyarlı reaksiyonlar [28] ve yüksek enerjili UV radyasyonu ile fotoliz [29]. Bozunma yöntemleri genellikle bu herbisitlerin tam olarak mineralleşmesine yol açmadığından, ortaya çıkan karışımların toksisite testlerine de dikkat edilmelidir.

İçme suyu kaynaklarının düşük seviyeli kirliliği insan sağlığı için önemli negatif etkilerde bulunabilir. Yani vücudun endokrin sistemine gelişimsel, üreme, nörolojik ve immünolojik etkileri olabilir. Epidemiyolojik çalışmaların yanı sıra laboratuvarında potansiyel kanserojen etkileri de araştırılmıştır [30].

Atrazin, çoğu bitkinin fotosentezin ışığa bağlı reaksiyonlarında elektron taşıma zincirini devre dışı bırakır, böylece bitkinin fotosentezini engeller [31]. Bu özelliğinden dolayı da herbisit olarak kullanılır.

Toprakta bulunan atrazinin yıkımı esas olarak toprak mikroorganizmalarının mikrobiyal aktivitesi yoluyla ilerler. Bu aktivite sonucunda elde edilen hidroksillenmiş ve dealkilatlanmış ara ürünler bazı mikroorganizmalar tarafından karbondioksite dönüştürülür. Sadowsky ve De Souza tarafından önerilen bozunma molekülleri şekil 2.13'de gösterilmiştir [32, 33].



Şekil 2. 13 Atrazinin bozunma türevleri

Atrazin ve mikrobiyal aktivite sonunda oluşan bozunma ürünleri, suda çözünür olduğundan tarım alanları yakınlarındaki yüzey ve yer altı sularında da tespit edilmiştir. Sadece herbisit kullanıldığı zaman değil, uygulamadan sonraki 6 ay içinde de yakın bölgelerdeki sularda tespit edilmiştir [34].

1979 yılında Bulich, ışık yayıcı bir bakteri olan *Vibrio fischeri* (*Photobacterium fosforum*) kullanarak su numunelerinin toksisitesinin değerlendirilmesi için özel bir test önerdi. Bu patojenik olmayan deniz bakterileri hücresel solunumun bir parçası olarak ışık yayar ve ışık lüminesans olarak ölçülebilir. *Vibrio fischeri*, birçok toksik maddeler için yüksek hassasiyet göstermiştir. Organizmanın toksisiteye yanıtı, lüminesansta değişiklik olarak gözlenir [35]. 1982 yılında, bu sistem ticari olarak *Microtox*™ (Berckman Instruments Inc.) markası altında geliştirildi. Bu test artık yaygın olarak kloro-s-triazin herbisitler için kullanılan standart bir biyolojik deney olarak kabul edildi [36]. Bu deney dışında farklı balık türlerinde ve denizde yaşayan çeşitli mikroorganizmalarda farklı metodlarla atrazin ve yıkım ürünlerinin toksisiteleri araştırılmış ve önemli ölçüde toksik değişiklikler saptanmamıştır [37].

Sonuç olarak; Kloro-s-triazin herbisitlerin, yani atrazinin, toprak ve suda dağıldığı gözlenmiştir. Biyodegradasyonları yavaştır. Organizmalar üzerinde çok az zararlı etkileri olsa da, ana bileşiklerden bile daha uzun süre devam eden, dağılmış ve hidroksilatlı parçalanma ürünleri oluşturur.

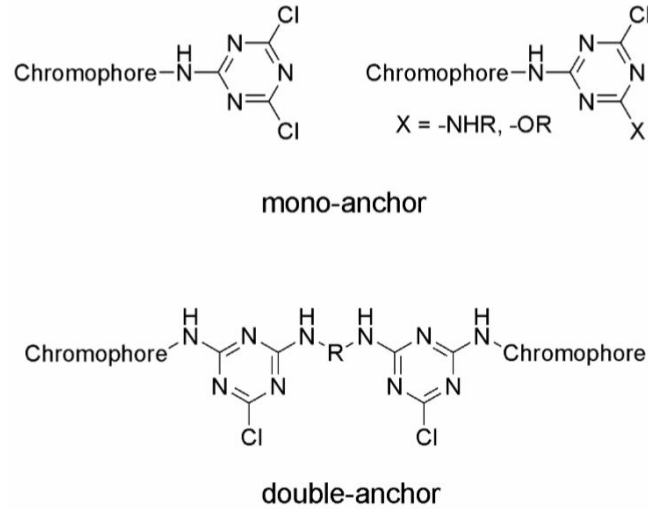
Triazin bileşiklerinin insanların sağlığı üzerindeki zararlı etkileri; endokrin bozucusu olarak işlemektedir; insanlar üzerinde olası kanserojen veya mutajenik etkilere dair kanıtlar oldukça zayıftır ancak kesin olarak göz ardı edilemez [38].

2.3.2 Triazin Boyalar

Reaktif boyalar, bir veya birden fazla alkoksi veya amino grubu içeren kromofor grup ile siyanürik klorürün reaksiyona girmesiyle sentezlenir. Reaktif boyalar genellikle amino veya hidroksi gruplarıyla katılma veya yer değiştirme reaksiyonlarına girebilen fonksiyonel gruplar içerir. Rattee ve Stephen, triazin boyalarını selüloz üzerine sabitlemek için gerekli olan temel sulu koşulları sağlayabildiler. Bu durum, ticari uygulama için önemli zemin hazırlamıştır. Procion-

MX boya ları 1956'da ICI ve ardından 1957'de Ciba-Geigy'den Cibacron boya ları ile tanıtıldı.

Triazin boya lar, bağ lan ma nok ta sı say ı sı na gö re tek ve ç ift olmak ü zere iki ana ka te go ri ye ay rı la bil ir. Procion MX, Procion H, Procion P veya Cibacron gi bi boya lar tek bağ lan ma nok ta lı boya lar dır; Procion HE ise ç ift bağ lan ma nok ta sı na sa hip triazin boya la ra bir ö r ne ktir (Ş e kil 2.14). Di klo ro tria zin boya lar da ha re ak ti ftir ve her han gi bir ısı ol ma dan uy gu lan a bil ir. Ay rı ca bu boya lar ko lay lık la hi dro li ze uğ ray a bil ir ler, ya ni du yar lı lard ır. Ka rar lı lık lar ını ar tı r m ak için ge nel lik le uy gun bir ta mpon ek len ir. Mo no klo ro tria zin tü rev le ri nin ak ti f ol ma ma sı na dol ay ı fi ks a syon uy gu la ma lar ı için ısı ge re kir. Ay rı ca bu öz el li ğ in den dol ay ı ba sk ı iş le m le ri için ol duk ç a uy gun dur. Ç ift bağ lan ma gru bu na sa hip triazin boya lar; di a mi n gi bi, kö pr ü le ş me gru bu ile bağ lan an iki mo no klo ro tria zin gru bu iç er ir. Bu bi le ş ik le ri ü re tm ek için ku llan ı lan stra te ji, iki fark lı kro mo fo ru n tek bir si ste me da hil edil me si ile me y da na ge lir. Bu du rum elde edil en renk ar a lı ğ ı nın ge ni ş ol ma sı na sa ğ lar [39, 40].

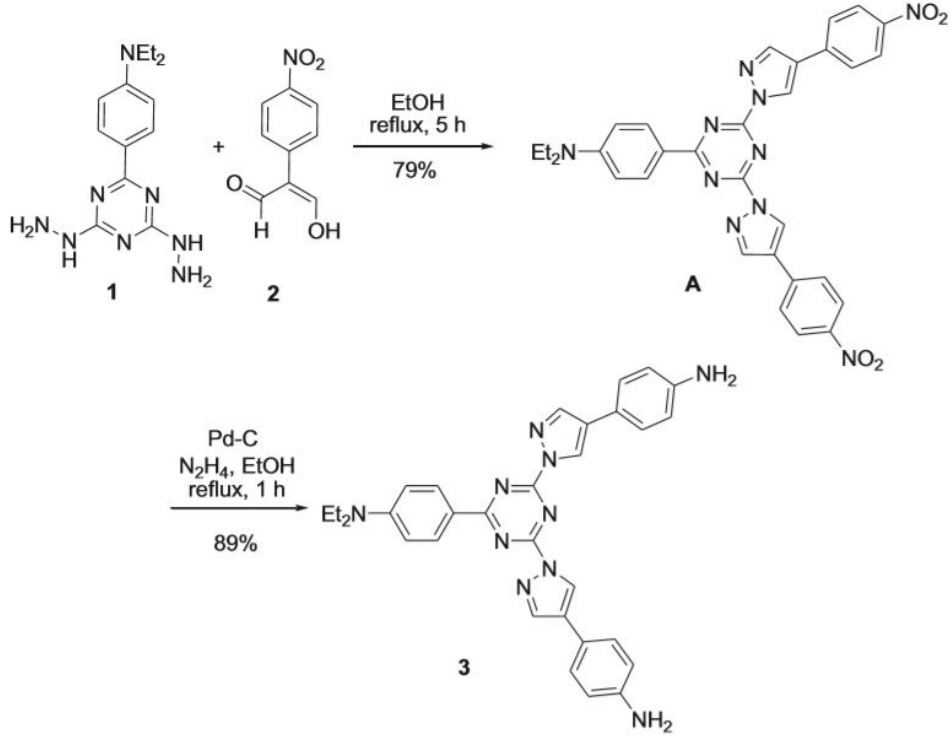


Ş ekil 2. 14 Tek ve ç ift bağ lan ma nok ta lar ı olan triazin boya lar ın ge nel gö ş te ri mi

Triazin Boya lar ın Sen te zi

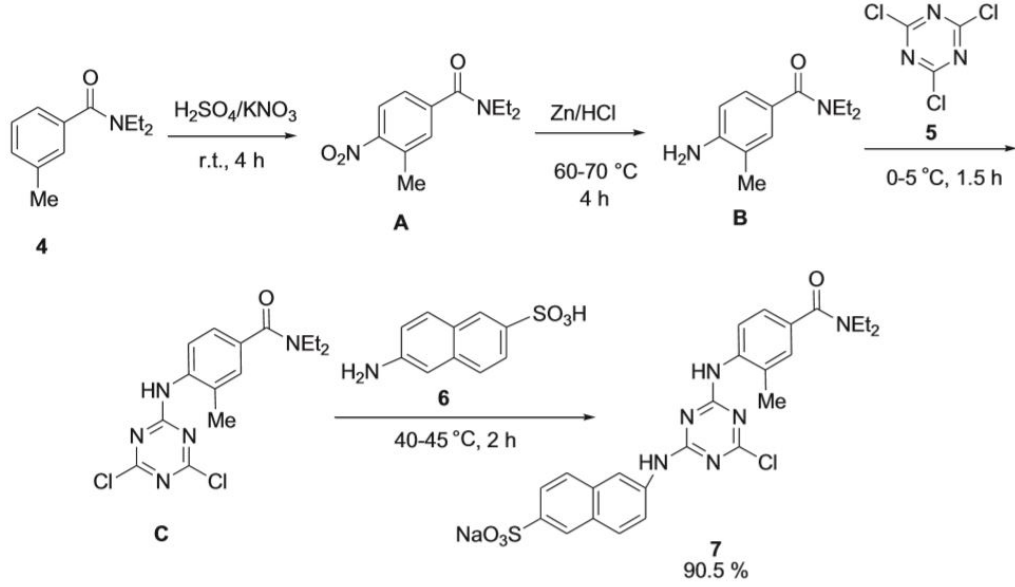
Pa da lkar ve ç a lı ş ma gru bu ta ra fın dan a ni lin (1) ve hi dro si pro pa nal (2)'in re ak si yo na gi r me si ye (A) mo le k ü lü ol u ş tu ru lmuş da ha son ra da flo ra san öz el li ğ i ne sa hip olan 1,3,5-tria zin be ne za mi n bo ya mo le k ü lü (3) sen te z len mi ş tir [41]. UV ış ı ğ ı

ile ışınlamada, bu bileşiğin 360 nm'de absorpsiyon ve 497 nm'de tek emisyon ile oldukça iyi kuantum verimi sağlayan son derece floresan olduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.15).



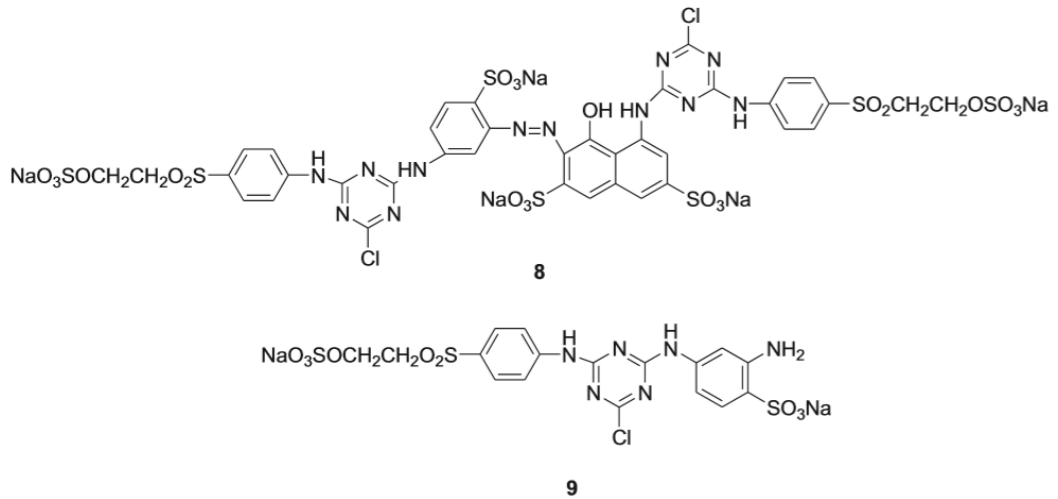
Şekil 2. 15 1,3,5-triazin benzenamin boya molekülü sentezi

Reaktif bir triazin boyası (7), Teli ve Chavan tarafından sentezlenmiştir [42]. N, N-dietil-m-toluamid (4) ilk önce bir nitrasyon reaksiyonuna tabi tutulduktan sonra indirgenmiş ve reaktif 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin (5) (siyanürik klorür) grubu ile yoğunlaştırılmıştır [43]. Son olarak C ürünü, reaktif boyayı (7) elde etmek için 6-amino-2-naftalensülfonik asit (6)'da bulunan amino grubu ile reaksiyona sokulmuştur ve reaktif boya 7'nin sentezlendiği rapor edilmiştir (Şekil 2.16).



Şekil 2. 16 Reaktif triazin boya (**7**) molekülü sentezi

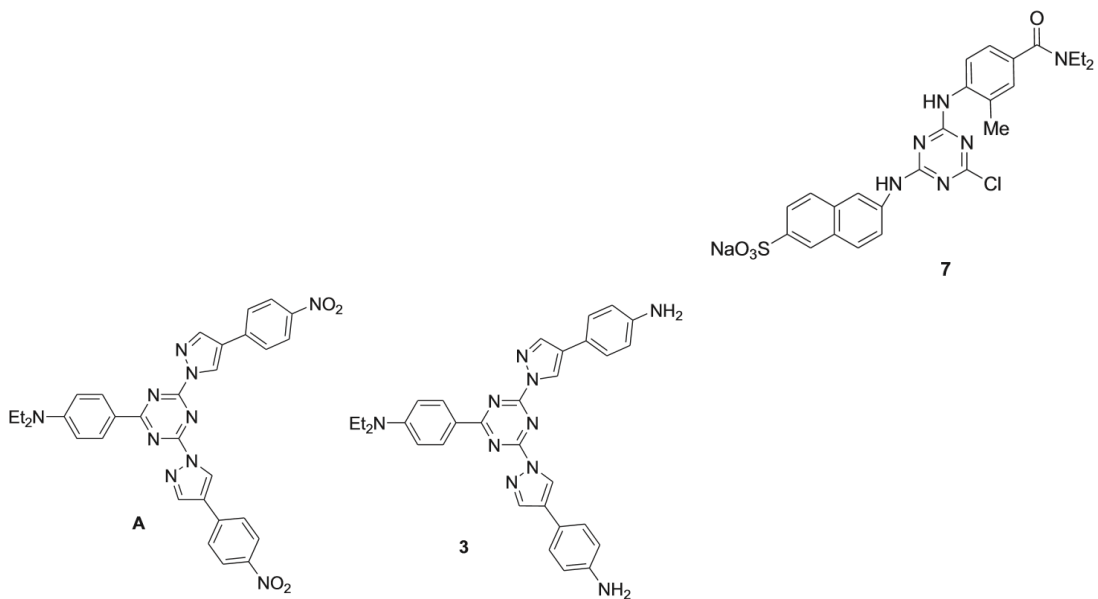
Mousa tarafından sentezlenen Bis (monoklorotriazin/sülfatoetilsülfon) (bis [MCT/SES]) sistemini içeren reaktif boya (**8**) ipek kumaşların boyanması için kullanılmıştır [44]. Triazin boyası (**8**)'in ilk reaksiyon basamağı; birleşme reaksiyon ürünü olan MCT/SES H-asit ile MCT/SES aminobenzensülfonik asit'in reaksiyona girerek ara ürün **9**'un sentezlenmesidir. Son olarak, sentezlenen boyanın vakumlu bir fırında 40°C 'de kurutulduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.17) [45].



Şekil 2. 17 Reaktif triazin boya (**8**) molekülü sentezi

Triazin Boyaların Uygulamaları

Padalkar ve çalışma grubu tarafından triazin boyası olan **3** ve **A** molekülü, protein konjugasyonunda potansiyel uygulama için test edilmiştir [46]. Method, diyalizden sonra triazin floroforları ile işaretlenmiş proteinin doğrudan floresan özelliği göstermesine dayanmaktadır. Çok düşük konsantrasyonda floroforda daha belirgin floresan sinyal elde edildiği ve kolayca saptanabildiği tespit edilmiştir. Padalkar ve çalışma grubu tarafından çalışılmış bu yöntemin, protein tahlilleri için önemli bir uygulama olduğu rapor edilmiştir [46].



Şekil 2. 18 Uygulamalarda kullanılan triazin boya molekülleri

Sivrisinek kovucu naylon 6 kumaş, triazin boya (**7**) ile naylon 6 reaksiyona sokularak başarıyla sentezlenmiştir [47]. Kumaş iyi bir sivrisinek kovucu özellik göstermiştir. Hazırlanan boya ışık, yıkama ve sürtünmeye dayanıklılık göstermiştir.

2.4. Supramoleküler Malzeme Kimyasında 1,3,5-Triazinlerin Yeşil Sentezi

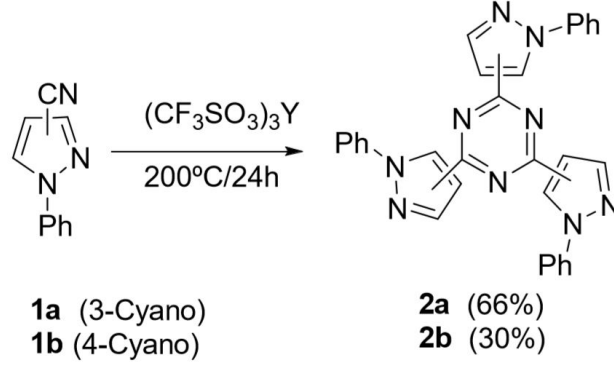
Melamin türevlerinin konakçı-konuk veya makromolekül bileşenleri gibi çeşitli alanlarda uygulamaları bulunmuştur. Malzeme kimyasında, yıldız şekilli sistemlerde alıcı olarak 1,3,5-triazin türevleri kullanılmıştır. S-triazin çekirdeğini içeren Acceptor- π -Donor yapılarının en önemli örnekleri arasında donörler olarak;

1,2,3-triazol, tetrathiafulvalen, stirilbenzen, 2-piridil, ferrosen, tiyofen ve bisfenilaminobenzen birimleri yer alır. Donör birimlerinin seçimi optoelektrik özelliklerin ayarlanmasında önemli rol oynar. Böylece eklendikleri malzemeleri lüminesan sıvı kristallerde, redoks aktif kromoforlarda, fotovoltaiik cihazlarda ve mavi fosforesan OLED'lerde kullanım için uygun hale getirir. Triazin türevleri; fonksiyonel malzemeler, katalizörler, yüzey aktif cisimlerinin emilmesi, tuzdan arındırma için nano gözenekli membranlar ve lityum piller için katotlar olarak kullanılır [48].

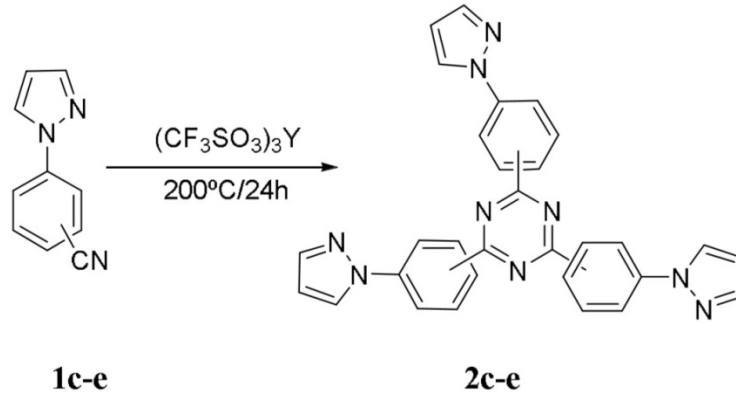
Triazinlerin çok fazla kullanım alanına sahip olması, sentezlenmeleri için yeni sürdürülebilir yöntemlerin tasarımı oldukça önemlidir. Çevreyi korumak için moleküllerin, malzemelerin, ürünlerin ve süreçlerin kaynak açısından daha verimli ve çevresel olarak daha güvenli yollarla sentezlenmeleri gereklidir. Bu nedenle, moleküllerin çoğu, solvent olmadan veya gereken minimum miktarda kısa reaksiyon süreleri sağlamak için mikrodalga ışınması kullanılarak çevre dostu proseslerle sentezlenmelidir [49].

2.4.1. Simetrik 1,3,5-Triazinlerin Yeşil Sentezi

Triazin halkasının hazırlanması, aromatik nitrillerin siklotrimerizasyonu ile gerçekleştirilebilir. Bu metod, çoğu durumda sadece ota derece bir verim elde etmek için bile sert reaksiyon koşulları gerektirir. Katalizör olarak itriyum tuzları kullanılarak, çözücü olmadan aromatik nitrillerin siklotrimerizasyonu ile daha ılıman reaksiyon koşulları altında tris-pirazolil-1,3,5-triazinler hazırlanır [50]. Solvent içermeyen yöntemler temiz, ekonomik ve güvenli prosedürlerdir. Ayrıca, bu method iki farklı yapının sentezlenmesini sağlamıştır; pirazol ve triazin halkaları 2a-b'de (Şekil 2.19) doğrudan karbon-karbon bağlarına bağlanır ve 2c-e'de bir benzen halkası ile ayrılır (Şekil 2.20).



Şekil 2. 19 Aromatik nitrillerin siklotrimerizasyonu ile pirazol ve triazin halkalarının bağlanması

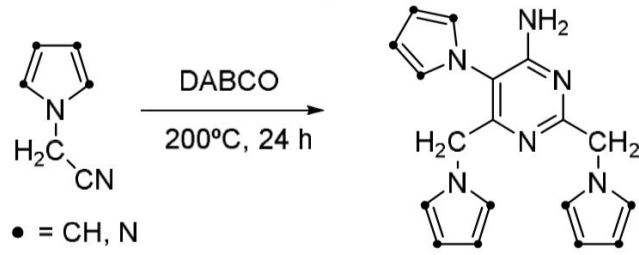


Şekil 2. 20 Aromatik nitrillerin siklotrimerizasyonunda benzen ayrılması

2,4,6-Tris - [(pirazol-1-il) fenil] -1,3,5-triazin türevleri 2c-e'nin hazırlanması sterik engellemeye karşı çok hassastır. Bu nedenle, sert reaksiyon koşulları yani yüksek sıcaklık ve basınç gerektirir. Orto bağlı bileşik 2c, çok düşük verimle elde edilir ve sadece NMR spektroskopisi ile tespit edilebilir (Şekil 2.20).

Reaksiyon, N-siyanometilazoller (**3**)'e kadar çözücüsüz ortamda devam ettirildi. Ancak bu durumda, siklotrimerizasyondan kaynaklı azolilasetonitrilin metilen grubunun protonsuzlaştırılması ile 4-aminopirimidin oluşur. **4** numaralı bileşikler, % 33-67 verim ile elde edilir [51] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 N-siyanometilazollerden 4-aminopirimidin türevlerinin sentezi

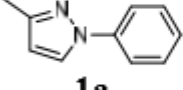
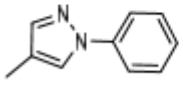
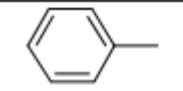
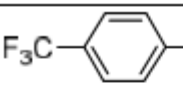
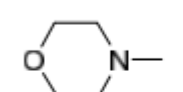
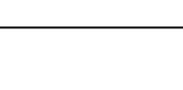


3a-c		4a-c
Azole	3	4 yield (%)
pyrazole	a	33
imidazole	b	66
1,2,4-triazole	c	67

Yeşil sentez uygulamaları için klasik reaksiyonlarda kullanılan Lewis asitlerinin yerine alternatif olarak silikajel üzerine desteklenen ZnCl_2 , TiCl_4 ve AlEt_2Cl gibi heterojen katalizörler kullanılabilir. Ayrıca reaksiyondan sonra katalitik aktivite kaybı olmadan depolanabilir ve geri kazanılabilir. Ek olarak, enerji kaynağı olarak mikrodalga ışınması kullanılarak zorlu koşullar ve / veya uzun reaksiyon süreleri gerektiren reaksiyonlar kurulabilir. Bu metodla, çözücüsüz koşullarda 1,3,5-triazin verecek şekilde nitrillerin siklotrimerizasyonu gerçekleştirilir. Geleneksel itriyum triflüorosülfonat $\text{Y}(\text{TfO})_3$ ile silika destekli Lewis asitlerinin klasik ısıtmaya karşı mikrodalga ısıtmanın verim kıyaslaması tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3 İtiryum triflüorosülfonat Y(TfO)₃ ile silika destekli lewis asitlerinin klasik ısıtmaya karşı mikrodalga ısıtmanın verim kıyaslaması

$$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{solvent-free}]{\text{Catalyst}} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R} \\ | \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$$

	1a-h	2a-h	
R	Catalyst	Reaction conditions	Yield (%)
 1a	Y(Tf) ₃	200 °C, 24 h	66
	Si(Ti)	200 °C, 24 h	50
 1b	Y(Tf) ₃	200 °C, 12 h	30
	Si(Zn)	200 °C, 24 h	30
 1f	Y(Tf) ₃	200 °C, 24 h	55
	Si(Zn)	200 °C, 24 h	13
 1g	Y(Tf) ₃	200 °C, 12 h	44
	Si(Zn)	200 °C, 24 h	35
 1h	Y(Tf) ₃	160 °C, 210 W, 1 h	37
	Si(Zn)	200 °C, 24 h	60
	Si(Zn)	200 °C, 210 W, 2 min, 120 W, 28 min	50
 1i	Y(Tf) ₃	200 °C, 24 h	30
	Y(Tf) ₃	160 °C, 210 W, 2 min, 150 W, 28 min	40
	Si(Zn)	200 °C, 24 h	75
	Si(Zn)	160 °C, 210 W, 2 min, 150 W, 28 min	35

Bu verilere göre; mikrodalga ışıması altındaki reaksiyonlar kısa sürede en iyi sonuçları verir. Reaksiyon, geleneksel ısıtma altında 24 saate kadar uzatıldığında ise, verimler çoğu durumda gözle görülür şekilde iyileşir. Silika destekli Lewis asitlerinin kullanımı, daha karmaşık ve kirletici itiryum triflorosülfonat katalizörüne kıyasla benzer verimler verir. Sert ve Yumuşak Asitler ve Bazlar Prensibi'ne (HSAB) göre, modifiye silika jel Si (Zn) en iyi sonuçları verir. Zn, Al ve

Ti'den daha yumuŖaktır ve ayrıca nitrilin yumuŖak N'si ile daha iyi koordine olur. Piperidin ve morfolin'in (siklotrimerizasyonu indüklemek için kullanılır) paraklorobenzonitril ile reaksiyonu, klorun aromatik nükleofilik katılmasına yol açarken, paramettoksibenzonitril, para-hidroksibenzonitril verir [52].

Sonuç olarak, Lewis asitleri ile modifiye edilmiŖ silika jeller, alifatik ve aromatik nitrillerin siklotrimerizasyonu ile 1,3,5-triazinleri sentezlemek için için etkili katalizörlerdir. Silika jel üzerinde desteklenen reaktiflerin kullanılması ve çözücünün kullanılmaması, bu reaksiyonun çevresel açıdan iyi koŖullara sahip bir prosedür olarak sınıflandırılmasını sağlar [52].

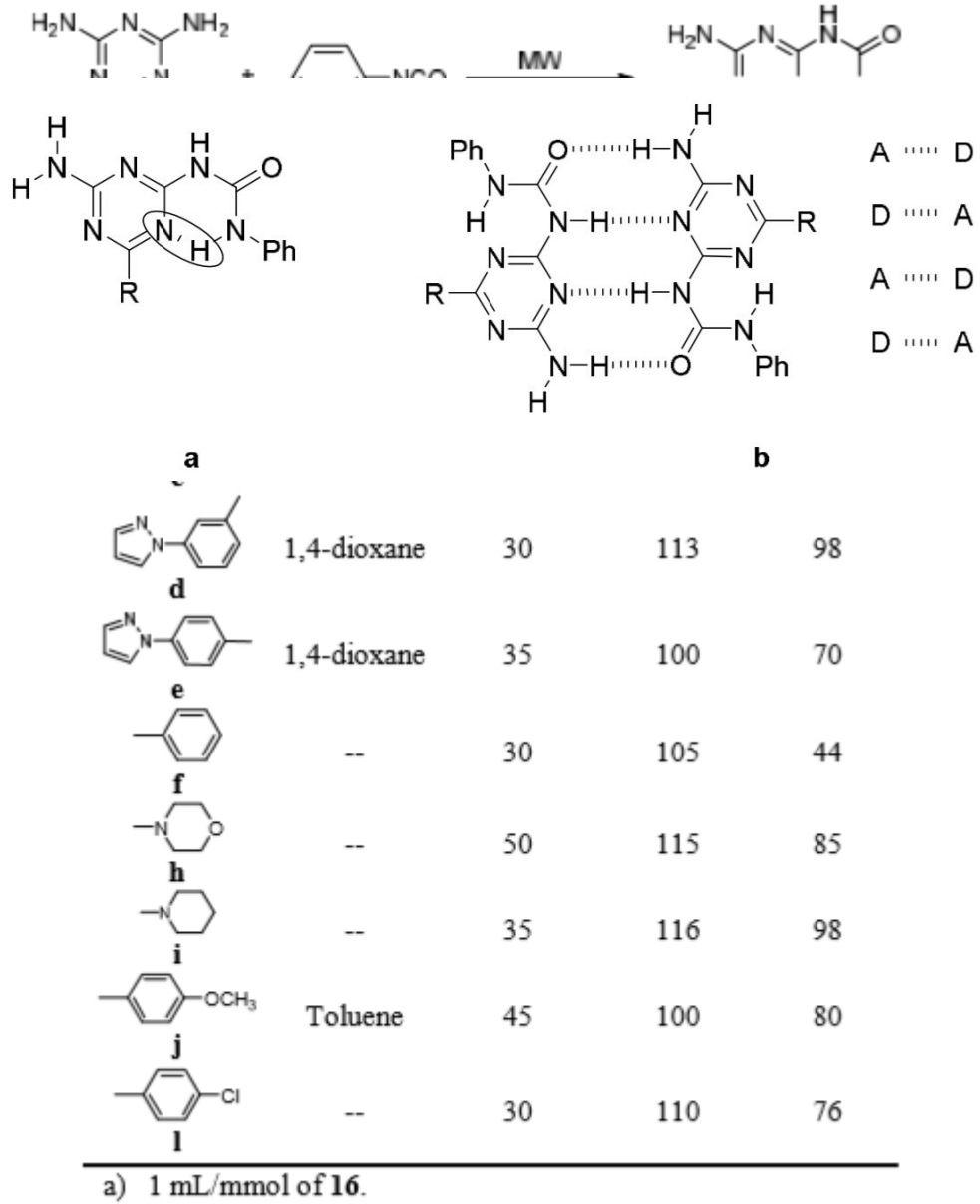
2.4.2. 1,3,5-Triazinil mono ve bisürealar

Üre kısımlarının hidrojen bağlama donörleri ve konjüge triazin çekirdeğinin kombinasyonu, kristal mühendisliğinde ve supramoleküler polimerlerde ilgi çekici özelliklere sahip ilginç yapı taşlarının oluşmasıyla sonuçlanır [53]. Çift fonksiyonlu triazinil mono ve bisüreler sulu veya hidrofobik ortamlarda kovalent olmayan etkileŖimler ile kendi kendilerine düzenlenmelerini sağlayan özellikleriyle supramoleküler nanoyapılar oluştururlar [54].

Bu bileŖiklerin sentezlenmesi için prosedürlerden birisi; izosiyanatların triazinilaminlerle reaksiyonudur. Ancak triazinin amino grupları çok reaktif değildir. Çünkü kimyasal olarak aminler yerine amidin görevi görürler. Aslında, amino s-triazinler ve haloasetik asitler, hidrazinler ve aldehidler gibi farklı substratlar arasındaki reaksiyon başarısız reaksiyonlarla sonuçlanır [55]. Bu prosedürler, tehlikeli çözücüler ve sert reaksiyon koŖulları kullanılan süreçlere dayanmaktadır [56]. Bununla birlikte, çözücü içermeyen koŖullar ve mikrodalga ışımasının kombinasyonu, 1,3,5-triazinil mono- ve bisürelerin geniŖ bir aralığının tek aşamalı olarak hazırlanması için etkili ve sürdürülebilir mikrodalga destekli methodun geliştirilmesine yol açmıştır. Bu koŖullar altında 1,3,5-triazin-2,4-diaminlerin çok reaktif olmayan amino grupları, seçici olarak mono- ve bisüreleri vermek üzere fenilizosiyanat ile başarılı bir şekilde reaksiyona girmiştir [57].

Triazinilmonoöreler, çeşitli 1,3,5-triazin-2,4diaminlerin (**6b-1**), fenilzosiyanat (**16**) ile solventsiz 25 W'da kısa reaksiyon sürelerinde mikrodalga ışıması altında reaksiyona sokulmasıyla elde edilir (Tablo 2.4). Bazı durumlarda, çözücüsüz koşullar altında bir bulamaç oluşumunun reaksiyonu sınırladığı düşünülmüştür. Bu nedenle, reaksiyonu homojenleştirmek için bir miktar apolar çözücü ilave edilir. Apolar çözücüde mikrodalgalar doğrudan substratlar tarafından emilir ve çözücü sadece sıcaklığın homojen olmasını sağlar. Bu şekilde mikrodalga ışımasının avantajları daha belirgin hale gelir [58]. Sentezlenen Triazinilmonoörelerin molekül içi hidrojen bağları (**a**) ve moleküller arası dörtlü hidrojen bağları ile stabilize edilmiş dimerler (**b**) şekil 2.21'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4 1,3,5-Triazin-2,4 diamin türevlerinin, fenilizosiyanat ile solventsiz 25 W'da mikrodalga ışıması altında sentezi

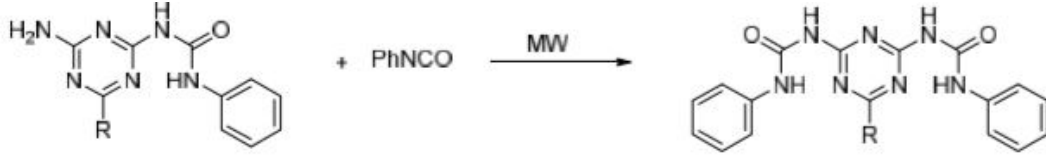


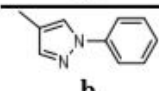
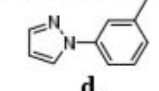
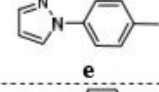
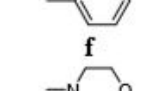
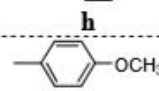
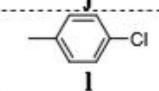
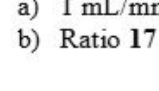
Şekil 2. 21 Triazinilmonoörelerin molekül içi hidrojen bağlarını şematik gösterimi üst üste binmiş şekil var. Kayma mı var?

Bisüreler, monoörelerin (**17b-l**) ve fenilizosiyanat (**16**)'ın reaksiyonu ile sentezlenmiştir (Tablo 2.5). Bu koşullarda, amino grubunun fenilizosiyanat ile reaksiyonunu engelleyen DADA dizisinin oluşturduğu çok güçlü dimerleri ayırmak için reaksiyon sıcaklığı arttırılır. Ayrıca, heterojen karışımlarda, mikrodalga ışıması, bileşenlerden biri tarafından elektromanyetik enerjinin tercihli emilimine neden olabilir ve bu da, önemli bölgesel sıcaklık farklılıklarına yol açar [48]. Bu durum da

reaksiyonların verimini iyileştirir. Tablo 2.5’de bisüreler **18f**, **h**, **i** ve **j** çözücü olmadan yüksek verimle elde edilmiştir.

Tablo 2.5 Monoürelerin ve Fenilizosiyanatın Reaksiyonu ile Bisürelerin Sentezi



17b-1	16		18b-1		
R	Solvent ^a	P(W)	Time (min)	Temp (°C)	Yield (%)
	Ph ₂ O	80	60	162	58
b	----	80	60	160	89:11 ^d
	Ph ₂ O	150	60	204	79:21 ^d
d	----	80	60	152	55:45 ^d
	Ph ₂ O	150	60	210	27:73 ^d
e	--	80	60	172	68
	Ph ₂ O	80	60	202	62:38 ^d
f	--	80	60	161	98
	----	80	60	162	83
h	--	80	60	152	42
	Ph ₂ O	120	60	203	24
j	----	80	60	152	42
	Ph ₂ O	120	60	203	24
l	----	80	60	152	42

a) 1 mL/mmol of **16**.

b) Ratio **17** : **18** determined by ¹H-NMR

Bu yöntemin kullanılması, reaksiyon süresinin ve reaksiyona girmeyen izosiyanatın önemli ölçüde azaltılmasını sağladı ve basit saflaştırma prosedürlerinden sonra 1,3,5-triazinilbisüreler **18b-1** elde edildi (Tablo 2.5). Bu yeni prosedür 2,4-ikamelis-triazinlerin sentezlenmesi için kullanılan klasik ısıtma yöntemleriyle uzun zaman alan, verimin yaklaşık %16 olduğu ve zararlı çözücülerin kullanıldığı prosedürlere nazaran daha hızlı, daha verimli ve yeşildir [56a]. Bu prosedürdeki en önemli nokta; triazin halkasına birleştirilen reaktif olmayan amino gruplarının fenilizosiyanat ile reaksiyona girebilmesidir.

Bu bilgiler ışığında; 1,3,5-triazin halkası, s-triazin'in oluşturduğu etkileşimlerde alıcı olarak davrandığı çok çeşitli supramoleküler yapılar oluşturmak için; H-bağlarında, metallere koordinasyonda ve π -etkileşimlerinde yer alabilen çok yönlü bir moleküldür. Melamin türevlerinin önemli uygulamaları vardır. Çevreyi korumak için, 1,3,5 triazinler, solvent içermeyen koşullarda veya minimum miktarda çözücüde mikrodalga ışımasının kullanımına dayanan sürdürülebilir, hızlı, temiz ve seçici bir yöntem kullanılarak sentezlenebilir. Mikrodalga ışınlanmanın, en reaktif olmayan bileşiklerde bile etkili olan 'yeşil' bir prosedür olduğu kanıtlanmıştır. Buna en önemli örnek ise, s-triazinil mono- ve bisürelerin sentezidir. Ayrıca, simetrik ve simetrik olmayan 1,3,5-triazinler elde edilmiştir. Bu bileşikler üzerinde yapılan X-ışını kristalografik çalışmaları, moleküller arası etkileşimlerin düzenlenmelerinin belirlenmesini sağlamıştır. S-triazin halkasını içeren A- π -D yapılarının ilgi çekici örnekleri tespit edilmiştir. Ayrıca, triazinlerin bir araya gelmesini destekleyen bir çözücü olan diklorometanda eksimer (excited state dimer) oluşumu açıktır. Kendi kendine bağlanan moleküllerin TGA çalışmaları, bu bileşiklerin yüksek termal stabilitesini, yani 400 °C'nin üzerinde olduğunu doğrulamıştır. Elektrokimyasal davranışlar, bu moleküllerin triazin (**A**) ve donör (**D**) kısımlar arasındaki iletişimin kuvvetli olduğunu doğrular. Koordinasyonla ilgili olarak, yeni Pd (II) ve pirazolil-s-triazin kompleksleri tespit edilmiştir. Benzer şekildegümüş tuzları ve 2,4-diamino-1,3,5-triazinler arasında kendiliğinden bağlanma ile yeni koordinasyon polimerleri görülmüştür.

2.5. İlaç Taşıma Uygulamaları İçin Melamin Dendrimer Sentezleri

“Sihirli mermi” terimi ilk olarak Paul Ehrlich tarafından tanıtılmıştır. Ehrlich'in immünoloji ile çalışması, 1908'de Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü almasına yol açmıştır. Katkıları arasında organizmanın kendisine zarar vermeden hastalıklı noktaya ulaşip tedavi edeceği inancı vardı [60]. Ayrıca Ehrlich'in çalışmaları kemoterapi tekniklerinin oluşturulmasına da katkıda bulunmuştur [61].

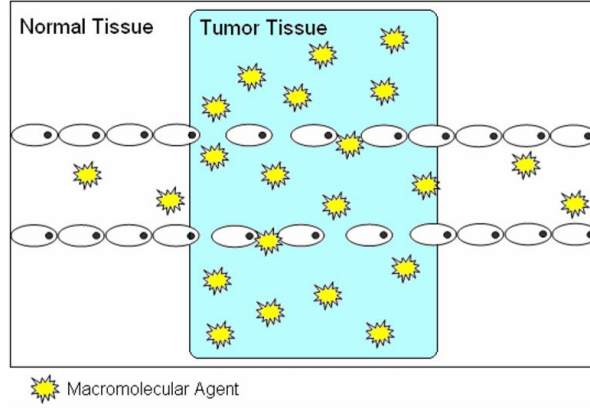
Farmakolojik olarak aktif polimerler, özellikle birçok ilacın spesifik bölgede aktif olmaması nedeniyle kanser tedavi alanında onlarca yıldır önemli hedefler olarak kabul edilmiştir. Bu “sihirli mermiler” tümör hücrelerine girebilir ve sağlıklı

hücrelere zarar vermeden ilaç verebilir. 1975 yılında Ringsdorf, polimerik ilaç ajanlarının ideal yapısını ve özelliklerini tanımlamıştır [62]. Biyolojik olarak stabil veya geri dönüşümlü omurgaya sahip üç bölümden oluşan bir taşıyıcı tasarlamıştır. İlk olarak, polimer taşıyıcı makromolekülü, çözünür ve toksik olmayan bir gruba sahip olmalıdır. İkinci grup ilacın eklenmesi içindir. Bu grup hafif koşullar altında gerçekleştirilecek ve ilacı polimerden ayırmak için kullanılacak bir aralayıcı içermelidir. Polimerik taşıyıcıya bağlandıktan sonra ilacın biyolojik aktivitesinde olumsuz etki olmayacağından emin olmak için, polimerin vücuda verilmeden önce fiziksel koşulların simüle edilmesi gerekir. Polimer ve ilaç arasındaki bağlantının normal vücut koşullarında stabil olması gerekir, ancak etki yerine ulaşıldığında ilacı hidroliz veya enzimatik işlemlerle hızla serbest bırakabilir olmalı. Üçüncü grup ise hasarlı hücreye polimerin taşınmasını sağlayan taşıyıcı gruptur.

Polimerler ve dolayısıyla polimer ilaç konjugatları, difüzyondan ziyade endositoz ile hücre zarlarına girerler. Makromoleküller plazma membranı tarafından yutulur ve enzim içeren lizozomlarla kaynaşabilen endozomlar oluşturur. İlacı ve taşıyıcıyı bağlayan bağlayıcının yukarıda belirtilen koşulları karşılaması şartıyla, bağlayıcı ya ilacı enzimatik olarak ya da sitoplazmada pH'ın 7.4'ten lizozomda bulunan pH 5'e düşmesiyle indüklenen hidroliz yoluyla serbest bırakılabilir.

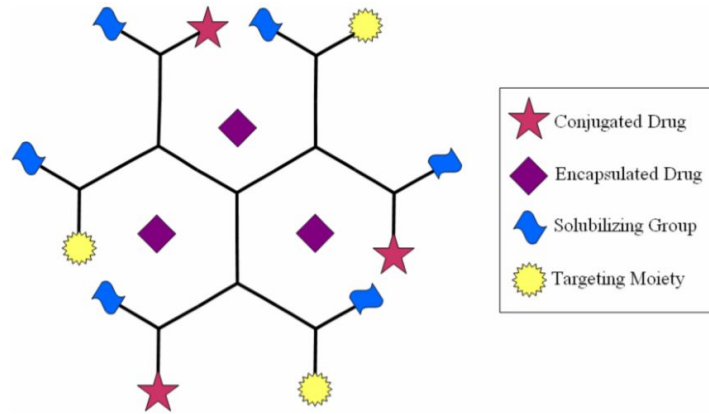
Makromoleküller, geçirgenliklerinin arttırılmış olması ve tutma etkilerinden (EPR) dolayı tümör hücrelerinde daha iyi etki gösterir [63]. EPR etkisini iki ana faktöre bağladılar; makromoleküllerin girişine izin veren sızdıran tümör damarları ve hasarlı bölgede makromolekülün atılmasını önleyen bir tümör lenfatik drenaj sistemdir (Şekil 2.22).

EPR etkisinden faydalanabilen makromoleküllerin moleküler ağırlığı için standart değer 40 kDa'dan fazladır, ancak çalışmalar, 20 ila 800 kDa arasında moleküler ağırlığa sahip polimerlerin tümörlere erişebildiğini göstermiştir. Tümör dokusunda homojen olmayan polimer birikimi çalışmaları, vasküler geçirgenlik eşiğinin aslında polimer mimarisi, tümör boyutu, tipi ve hatta tümörün yerel mikro ortamında damardan damara değiştiğini göstermektedir [64].



Şekil 2. 22 Makromoleküllerin normal dokuda ve hasarlı dokudaki tutunma oranları

Dendrimerler, merkezi bir çekirdekten çıkan çok dallı, simetrik, sentetik polimerlerdir. Bu çok değerlikli moleküller küresel şekildedir, monodispersdir ve moleküler ağırlık, yüzey grupları ve iç grupları kontrol eder [65]. Bu özelliklerden dolayı dendrimerler ilaç taşıyıcı ajan olmak için uygunlardır. Şekil 2.23’de dendrimerlerin çok değerliliğinin olası kullanımlarını gösterilmektedir. Dendrimerlerin çekirdeğindeki fonksiyonel gruplara yapay bağlanmalar, iç kısımdaki ilaçların kovalent olmayan kapsüllenmesini kolaylaştıracaktır. Ayrıca, yüzey gruplarının değiştirilmesi ile çözündürücü grupların, hedefleme parçalarının ve ilaçların dendrimerlerin çevresine kovalent bağlanması mümkündür.



Şekil 2. 23 Dendrimerlerin fonksiyonel grupları

Dendrimerler ile ilaçların kovalent olmayan kapsüllenmesi konuklar ve konakçı arasında hidrojen bağı, hidrofobik veya elektrostatik etkileşimler kullanılarak

gerçekleştirilebilir [66]. Kapsülleme yöntemlerinden biri, dendritik unimoleküler misellerin inşasıdır [67]. Geleneksel polimerik miseller, kritik misel konsantrasyonunun (c.m.c.) üzerinde uygun çözücülerde termodinamik agregatlar oluşturan amfifilik blok kopolimerleridir. Bu özellik aynı zamanda misel ilaç verme uygulamalarında sınırlayıcı faktördür. Fizyolojik koşullar altında, konsantrasyon c.m.c.'nin altına düşerek miselin serbest polimer zincirlerine ayrılmasına neden olabilir. Unimoleküler misellerle hidrofobik ve hidrofilik segmentler, misel yapısına stabilite kazandırarak kovalent olarak birbirine bağlanır. Hidrofobik ilaçlar dendrimerin hidrofobik çekirdeğinde çözülebilirken, çeper üzerindeki hidrofilik kısım, genellikle polietilen glikol (PEG) zincirleri tüm taşıyıcıyı çözer [68].

Dendrimerler ve konuklar arasında kapsülleme sağlayacak etkileşimler birçok grup tarafından sağlanmıştır [69]. Twyman; benzoik asit ve salisilik asit gibi birkaç küçük, asidik, hidrofobik bileşiği suda çözünür hale getirebilen, hidroksil uçlu poli (amido amin) (PAMAM) dendrimerlerini sentezlemiştir. Kompleksler pH 7'de stabildi, ancak asidik koşullar altında, hidrofobik bileşiklerin çökmesi meydana geldi. Dendrimerin molekül içi üçüncül aminlerinin protonasyonunun, bu ayrışmaya neden olan asidik konuklarla kovalent olmayan etkileşimleri bozduğu düşünülmüştür [70].

Simanek ve arkadaşları, anti-kanser ajanlarının kovalent olmayan kapsüllenmesi için melamine dayanan dendrimerlerin sentezini araştırmışlardır. Zhang, bir melamin dendrimerin 10-hidroksikaptotesin ve yeni bir bisindolmetanı etkili bir şekilde kapsülleme yeteneğini tespit etmiştir. Bununla birlikte, indometasin, bir anyonik ilaç ve katyonik dendrimer arasındaki kapsülleme çabaları, molekülün çözüldürülmesini kolaylaştırmak yerine çöktürülmüş bir kompleks sağladı ve başka bir anyonik ilaç olan metotreksat ne bir çözülme artışı ne de bir çökme olayı yaşamadı. Bu çalışmalar dendrimerin bileşiminin kapsülleme yeteneğinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir [71].

Melamine dayanan dendrimerler, ilaç dağıtım alanında birçok potansiyel uygulamaya sahiptir. İster kovalent olmayan kapsülleme isterse kovalent bağlanma olsun, bu dendrimerler diğer uygulamaların yanı sıra anti-kanser tedavisi ve makromoleküler kontrast ajanlar için ümit vaat eden araçlardır. Uygun bağlayıcı

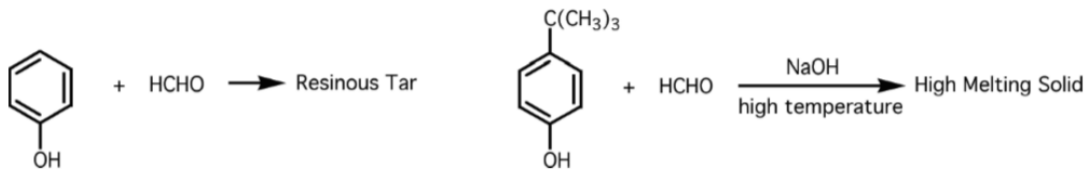
seçimi; sert reaksiyon koşullarını, uzun reaksiyon sürelerini veya saflaştırmanın zorluklarını azaltan sentetik yolla, kullanılan uygulamayı yerine getirmek için seçim gruplarının monodispers moleküllere dahil edilmesi için uygundur.

1,3,5-Triazin molekülünün, özellikle kimyasal gelişim için siyanürik klorür, eğitim, iyileştirme ve ilaç dağıtımı için organik sentez uygulamalarında oldukça faydalı bir molekül olduğu görülmüştür. Atrazin gibi kirleticileri ayırmak için çevresel malzemeler geliştirildi. Kitosanın herbisit tutması için triazin kimyası kullanıldı. Birinci, ikinci ve üçüncü nesil dendronlar kitosan kullanılarak sentezlendi. Sentez sırasında oluşan piperazin grupları, nükleofilik aromatik süstitüsyondan kaynaklı kovalent bağ oluşumu yoluyla geri dönüşümsüz şekilde sulu 100 ppb'lik bir çözülden atrazini ayırır. Birinci nesil dendronlar atrazini ayırmak için üçüncü nesil kadar etkilidir. Atrazinin %99'undan fazlası, 24 saatlik bir süre boyunca sulu bir çözülden ayrılır. Kitosanın verimli herbisit uzaklaştırılması, atık sudan metal kirleticileri uzaklaştırmak için iyi belgelenmiş yeteneğine ve liflere dokunabilme yeteneğine bağlı olduğu tespit edilmiştir.

Dendrimerler biyomedikal alanda, özellikle ilaç taşıyıcı araçlar ve görüntüleme ajanları gibi birçok potansiyel uygulama bulmuşlardır. Makromoleküler kontrast ajanların geliştirilmesi, şu anda kullanılan küçük moleküllü kontrast madde ile ilişkili dezavantajlara karşı koymak için büyük önem taşımaktadır. Makromoleküler kontrast ajanların kullanımı ozmotik potansiyeli azaltabilir, böylece tek bir molekül üzerindeki iyot atomlarının sayısını artırarak ortamın toksisitesini azaltabilir. Makromoleküller, ilaç daha uzun süre dolaştığı için gerekli dozajı da azaltabilir ve tümör hücrelerinde tercihli birikim nedeniyle kanserli dokunun saptanmasına yardımcı olabilir. Triazin dendrimerleri potansiyel görüntüleme ajanları olarak sentezlendi. Sentez, diklorotriazin yapı blokları ve ticari olarak temin edilebilen 2,4-diiyodoanilin kullanılarak farklı bir yoldan ilerledi. Dendrimerler, bu yöntem kullanılarak mükemmel saflıkta iyi verimle sentezlendi. Siyanürik klorürün diferansiyel reaktivitesini kullanan triazin bazlı dendrimerler için, herhangi bir sayıda hedef düşünülebilir ve bazıları sentetik olarak izlenebilir. Amin bağlayıcılarının mantıklı seçimi ve daha kolay sentetik yolların geliştirilmesi sentetik yükü hafifletir.

3.1. Kaliksaren Sentezi, Özellikleri ve Çeşitleri

Kaliksaren kimyası 1970 yılında Washington Üniversitesi'nden önce de çalışılmıştır. Adolph von Baeyer'in, fenol ve o zamanlar çok nadir bulunan formaldehit ile güçlü bir asit karışımı kullanarak gerçekleştirdiği reaksiyon on dokuzuncu yüzyılın sonlarına kadar uzanmaktadır [72] (Şekil 3.1). Üretilen molekül, o zamanlarda mevcut olan yetersiz analitik tekniklerle karakterizasyonu yapılamayan siyah, reçineli bir katrandı. Baeyer'in fenol ve formaldehitte sentezlediği siyah katransı yapı otuz yıl sonra Leo Baekland'ın reçineli katranını ısıttığında sert kırılğan bir katıya dönüştüğü zaman akademik araştırma halini almıştır. 1908'de sürecini patentledi, adını "Bakalite" olarak adlandırdı ve dünyanın ilk plastik endüstrisini kurdu [73].

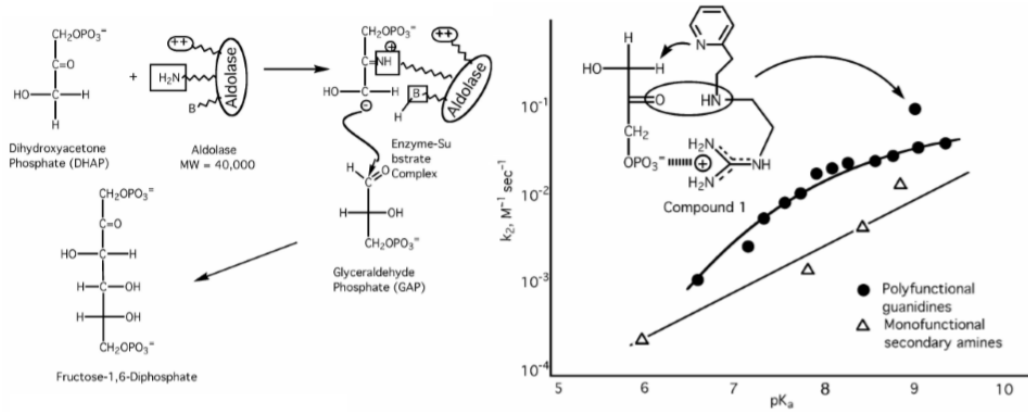


Şekil 3.1 Kaliksaren sentezinin genel gösterimi

Bakalit süreci, kimyası hakkında bilgi edinmeyi amaçlayan çok sayıda akademik çalışmaya ilham verdi. Bu çalışmalar arasında önemli olan, 1940'lı yılların başında Avusturya'nın Graz kentindeki Alois Zinke tarafından, baz olarak sodyum hidroksit ve çok yüksek kaynama noktalı çözücü olarak keten tohumu yağı kullanılarak p-alkil bağlı fenoller ile formaldehitin yoğunlaştırılmış olanlarıdır [74] (Şekil 3.1). Zinke'nin bu reaksiyonlardan elde ettiği şey renksiz, çok yüksek erime noktalı

katıldları ve otuz yıl sonra St Louis'deki araştırma grubunun odaklandığı nokta klasik problemlerden ziyade enzimlerin etkisini taklit eden katalizörlerdi.

Aldolaz; fruktoz-1,6-difosfat (FDP) oluşturmak için dihidroksiaseton fosfatın (DHAP) gliseraldehid fosfat (GAP) ile yoğunlaşmasını katalize eder. Şekil 3.2'de etki mekanizmasının, enzimin pozitif yüklü bir bölgesi ile anyonik DHAP arasında elektrostatik çekim içerdiği, etki mekanizmasının DHAP'ın karbonil grubu ile bir Schiff bazı oluşumunu içerdiği, etki mekanizmasının, reaktif ara maddeyi oluşturmak için DHAP'ın a-protonunun soyutlanmasını içerdiği bilinmektedir [75].

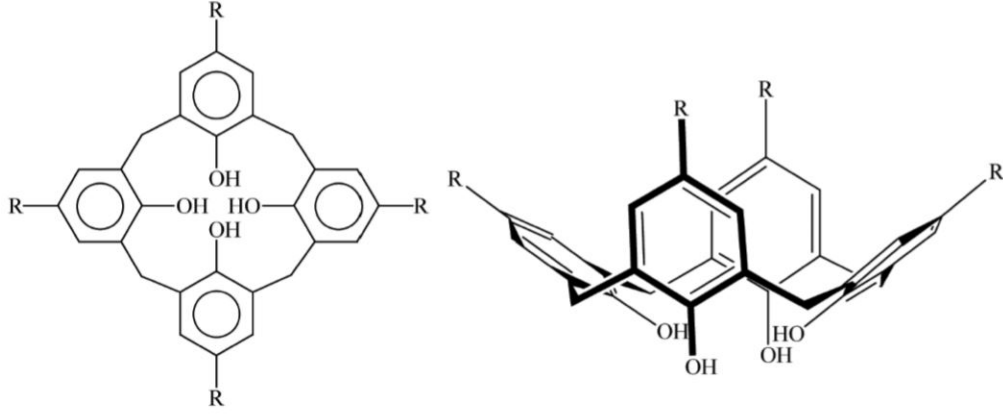


Şekil 3.2 Aldolazın fruktoz-1,6-difosfat reaksiyonunu katalizlemesi

Bu gerekliliklerin bilincinde olarak, çok işlevli bir katalizör üretmeye yönelik ilk girişim; DHAP'ın a-protonunun uzaklaştırılma oranında sadece çok az bir artış gösteren üç işlevli bir bileşik içermiştir. Bu bileşikle ilgili problemlerden biri, doğrusal bir yapıya, özünde iki boyutlu bir yapıya sahip olması ve çok esnek olmasıdır. Diğer yandan, aldolaz, aktif yeri ile substrat arasındaki şekil tamamlayıcılığının, genel katalitik işlemde önemli bir rol oynadığı oldukça katı üç boyutlu bir küresel proteindir. Uygun bir enzim taklidi bu kritik özelliği içermelidir, bu nedenle bu noktada öne geçmek, diğer molekülleri, yani moleküler sepetleri katlamak için yeterince büyük boşluklar içeren organik bileşikler için bir arayıştı. Ancak, 1970'lerin başında adaylar, siklodekstrinler ve taç eterlerdi ve ikisi de amaçlar için uygun görünmüyordu. Siklodekstrinler laboratuvarında kolayca sentezlenmeyen doğal ürünlerdir ve taç eterler gerçek sepetlerden ziyade düz ve disket ilmeklerdir. Bunun yerine arzu edilen, hazır bulunan başlangıç

materyallerinden kolayca hazırlanabilen gerçek bir moleküler sepetti. Bu hedefin yukarıda belirtildiği gibi yerine getirilmesi, tesadüfi ve beklenmedik bir şekilde gelmiştir ve Bakalit hikayesi gibi, akademik araştırma ve endüstriyel operasyonların birbirine karışmasıyla başka ilginç bir örnek sundu.

Petrolite şirketi, zeminden çıkarken ham petrolün su-yağ emülsiyonunu kırmak için petrol alanlarında kullanılmak üzere sürfaktanlar üretmek ve böylece çeşitli bileşenlerine düzeltilmesini sağlamaktır. Bununla birlikte, her petrol sahasının etkili olan demülsiyonlaştırıcı türünde biraz farklı olduğu ortaya çıkmaktadır, bu nedenle Petrolite, tüm dünyada petrol alanlarında kullanılmak üzere çok sayıda özel yapım yüzey aktif madde pazarlamıştır. Böyle bir yüzey aktif cisim, p-tert-butilfenolün formaldehit ile işlenmesi suretiyle, daha sonra yüzey aktif cismini üretmek için oksietillenmiş olan doğrusal bir polimer vermek üzere yapılmıştır [76]. Bu malzeme yüksek kaynama noktalı bir çözücü içinde çözülmüş veya süspansiyon haline getirilmiş, 55 galonluk bir varil içine dökülmüş ve kullanım için yağ alanına gönderilmiştir. Bununla birlikte, ilk uygulamalarından kısa bir süre sonra, inatçı çamurlar oluşturduğu için kullanımının çok zor olduğu keşfedilmiştir. Sonrasında John Munch'ın yaptığı, üretim tesisinin ürünü yapmak için kullandığı yöntemi simüle etmekte; bu, bir p-tert-butilfenol, formaldehit ve az miktarda sodyum hidroksit karışımının kaynar ksilen içinde birkaç saat ısıtılmasını içeriyordu. Ortaya çıkan, daha sonraki literatür araştırmasıyla Zinke'nin otuz yıl önce elde ettiği ve siklik tetramerik bir yapıya atadığı malzemeye çok benzer olduğu ortaya çıkan renksiz, çok yüksek erime noktasına sahip olan katı olduğu anlaşıldı. Zinke siklik tetamerinin moleküler modelleri oluşturulduğunda, burada istenen moleküler sepetlerimiz olduğu açıkça görüldü ve reaktifler kolayca temin edilebilen birçok p-ikame edilmiş fenolün kullanılmasıyla büyük ve çeşitli bileşik ailesi oluşturulmaya başlandı (Şekil 3.3).

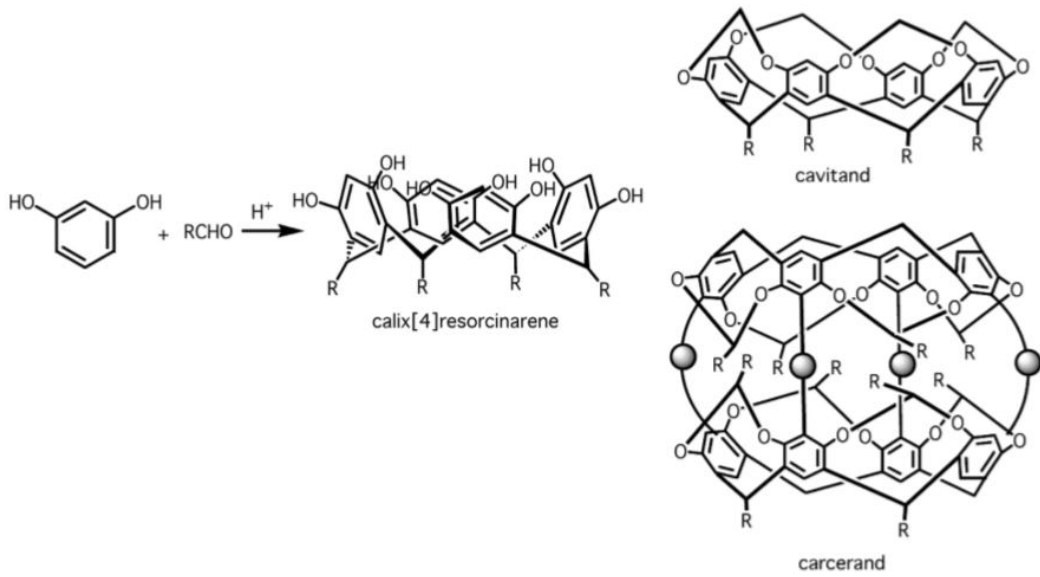


Şekil 3.3 Zinke'nin siklik tetramerik moleküler sepet modeli

Zinke kimyasına daha yakından bakıldığında rahatsız edici sorunlar ortaya çıktı: (a) ürünlerin saf varlıklar değil, Cornforth'un 1950'lerde zaten keşfettiği gibi iki veya daha fazla bileşiğin karışımları olduğu kanıtlandı; (b) reaksiyonun sadece p-konumunda yüksek ölçüde dallanmış alkil kısımları taşıyan fenollerle sorunsuz bir şekilde ilerlediği görülmüştür; (c) reaksiyonların son derece sıkıntılı olduğu kanıtlandı, bir çalışmadan diğerine farklı sonuçlar elde edildi; ve (d) siklik tetramerik yapının deneysel kanıtı aslında oldukça inceydi. Bileşiklerin bu özellikleri sebebiyle uzun yıllar boyunca araştırılmamıştır [74]. Sonunda, karışımların saf bileşenlere ayrılması ve daha sonra yapılarının element analizi, UV-vis, IR, NMR dahil spektral karakterizasyonu ve bazı durumlarda x-ışını kristalografisi ile kanıtlanması için yöntemler çalışıldı. Önemli bir şekilde, reaktanların ve reaksiyon koşullarının dikkatli kontrolü ile bu moleküllerin hazırlanması için güvenilir prosedürler oluşturulmuştur. Siklik tetramer ve "calix krateri" olarak bilinen bir Yunan vazo arasında görsel bir ilişkiyi algılayan "calixarene" adı üretildi, calix şekli belirtmek için önek olarak ve aromatik yapı taşlarını göstermek için sonek olarak "aren" takısı kullanıldı. Kaliksaren boyutunu belirtmek için "kaliks" ve "aren" arasına parantez içine alınmış bir sayı yerleştirildi; Örneğin. p-terts-butilkaliks[4]aren. Bu çalışma 1970'lerde gerçekleşti ve ilk duyuru 1975'te Amerikan Kimya Derneği'nin Midwest Bölgesel Toplantısında yapıldı. Daha sonra ilk yayın 1978'de Organik Kimya Dergisi'nde yayınlandı [77].

Almanya'daki Mainz Üniversitesi'nde Hermann Kämmerer (ve daha sonra Volker Böhmer), Giovanni Andreotti ve İtalya Parma Üniversitesi'nde Rocco Ungaro ve Andrea Pochini, kaliksarenler ile ilgili araştırma yapan iki araştırma grubu daha vardı. 1970'lerden 1980'lerin başına kadar kaliksaren kimyasını sürdüren ve tanımlayan bu üç öncü grubun çalışmasıydı. Bununla birlikte, 1980'lerin başında, Japonya'daki Seiji Shinkai, Hollanda'daki David Reinhoudt ve İspanya'daki Javier de Mendoza da dahil olmak üzere diğer araştırma grupları kaliksarenlerin potansiyelini fark etmişlerdir. Bu noktada kaliksaren kimyasının büyümesi ve yaygınlaşması başlamıştır. Günümüzde birçok alanda çalışan düzinelerce araştırma grubu ve yüzlerce bilim adamı hala bu alanda çalışmaktadır.

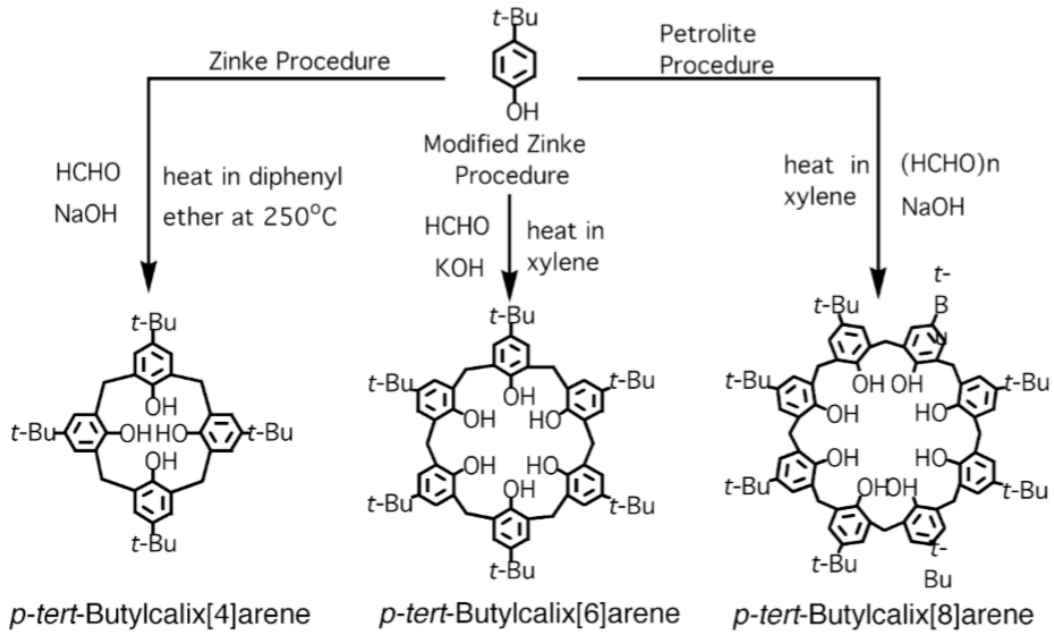
Zinke'nin çalışmaları, Joseph Niederl'in New York Üniversitesi'nde 1940'ların başlarındaki deneylerine rastlayan, resorsinol (kristalin fenol)'ün aldehitler ile reaksiyonlarını gerçekleştiren ve ayrıca ürünler için siklik tetramerik yapılar tanımını önerdi [78] (Şekil 3.4). Daha sonra bu bileşiklere, kaliksaren benzeri yapılarının "kaliks[n]resorsinaren" olduğunu açıkça anlatan çeşitli adlar verilmiştir. Bununla birlikte, mevcut yazarların birçoğu daha kısa "resorc[n]aren" adını tercih etmektedir. Fenol türevi kaliksarenler gibi, rezorsinol türevi kaliksarenler de Uppsala Üniversitesi'nden Sverker Högberg'in kolay sentezler için prosedürler yayınladığı 1980'e kadar nispeten katılımsız bir şekilde devam etmiştir [79].



Şekil 3.4 Rezorsinol türevi kaliksaren modeli

Kaliksaren kimyası ile ilgili en eski çalışmaları sekteye uğratan birçok sorun arasında "Petrolit Bulmacası" da vardı. Zinke yoğuşmasındaki bileşiklerden birinin erime noktası yaklaşık 340 °C iken, Petrolit ürününün erime noktası yaklaşık 400 °C'dir; açıkça bunların özdeş olmayan maddeler olduğuna dair bir işarettir. Bununla birlikte, kloroform çözeltisi içindeki iki bileşiğin oda sıcaklığı NMR'ı ve sıcaklığa bağlı NMR spektrumları hemen hemen aynıdır, bu da yakın bir yapısal benzerlik anlamına gelir. Spektrumlar piridin çözeltisinde ölçülene kadar net bir fark ortaya çıkmamıştır. Alt erime noktası sıcaklığı, bileşiği metilen protonlarından kaynaklanan bir çift dublet ve bu çift dubletleri baskılayıp yok eden ve çok düşük seviyede bile sadece bir singlet gösteren daha yüksek erime noktalı bileşikler gözlemlendi. CDCl₃ çözeltisindeki iki bileşiğin NMR spektrumlarının yakın kimliği, doğanın dikkatsiz yolcunun yoluna atmaktan hoşlandığı bu tehlikeli barikatların güzel bir örneğidir. Spektral kanıtlar, kimyasal, ozmometrik ve sonuçta X-ışını yapısal kanıtları ile birlikte siklik tetramer olarak düşük erime noktalı bileşiği ve siklik oktamer olarak yüksek erime noktalı bileşiği kesin olarak belirlemiştir. Bu nedenle, önce doğrusal bir polimer, daha sonra bir siklik tetramer olduğu düşünülen Petrolite ürününün sonunda bir siklik oktamer olduğu bulunmuştur [80].

Daha önce de belirtildiği gibi, kaliksaren araştırmasının bu erken safhasında önemli bir katkı, kaliksarenleri tekrarlanabilir olarak mükemmel verimlerle elde etmek için kolay ve güvenilir prosedürlerin geliştirilmesidir [81]. Baz olarak az miktarda NaOH ve yüksek kaynama noktalı çözücü olarak difenil eter kullanılarak modifiye edilmiş Zinke prosedürü ile siklik tetramer sentezlenir. Baz olarak NaOH içeren ve çözücü olarak ksilen kullanılıp kaynatılan Petrolite prosedürü, siklik oktamer sentezlenir ve daha büyük miktarlarda KOH kullanılarak modifiye edilmiş bir Zinke prosedürü ile siklik heksamer sentezlenir [82]. Kolayca erişilebilen bu üç siklik oligomer, "majör kaliksarenler" olarak adlandırılır (Şekil 3.5). Ancak bunlar ailenin bilinen 17 üyesinden sadece üçüdür. Kaliks[5]aren ve kaliks[7]arene de nispeten kolay erişilebilir, ancak %15-20 daha düşük verimlerde ve "küçük kaliksarenler" olarak adlandırılır. Donald Stewart'ın müthiş çabaları sayesinde, kaliks-9'dan kaliks-20'ye kadar "büyük kaliksarenler" izole edildi ve karakterize edildi [83].



Şekil 3.5 Başlıca kaliksaren türevleri

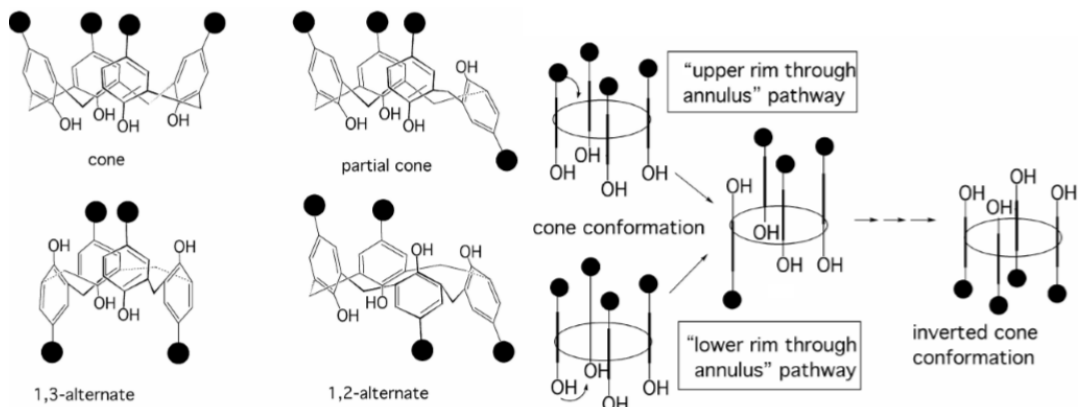
Şekil sorunu ilk olarak Zinke'nin 1940'lardaki çalışmaları ile 1970'lerde yapılan çalışmalar arasındaki dönemde Zinke bileşiklerini ciddi olarak araştıran tek kişi olan Sir John Cornforth tarafından fark edildi [84]. Cornforth'un amacı, Zinke bileşiklerini oksialkilatlayarak tüberkülostatik ajanlar yapmaktı. Zinke'nin çalışmasını tekrarladıktan sonra, daha düşük erime ve daha yüksek erime noktalı madde olarak adlandırdığı iki farklı bileşik izole etti. Her ikisinin de siklik tetramer olduğu varsayılarak, farkın, fenil halkalarının merkezi çekirdek, yani daha sonra uygunluk olarak bilinen izomerler etrafında alabileceği birkaç olası yönelimden kaynaklandığını varsaymıştır. Bu önermenin çürümesi 1970'lerin başında Mainz'daki Kämmerer Grubu'nun çalışmalarından gelmiştir [74].

1950'lerde Hayes ve Hunter tarafından tasarlanan bir siklik tetramerin çok aşamalı sentezini kullanan Kämmerer, şekil 3.5'de belirtildiği gibi 4-7 aralığındaki bir dizi kaliksaren sentezledi. Yapılan araştırmalar günümüze paralel olarak sinerjistik olarak devam etmiş ve kaliksaren sentezleri için temel sağlamıştır.

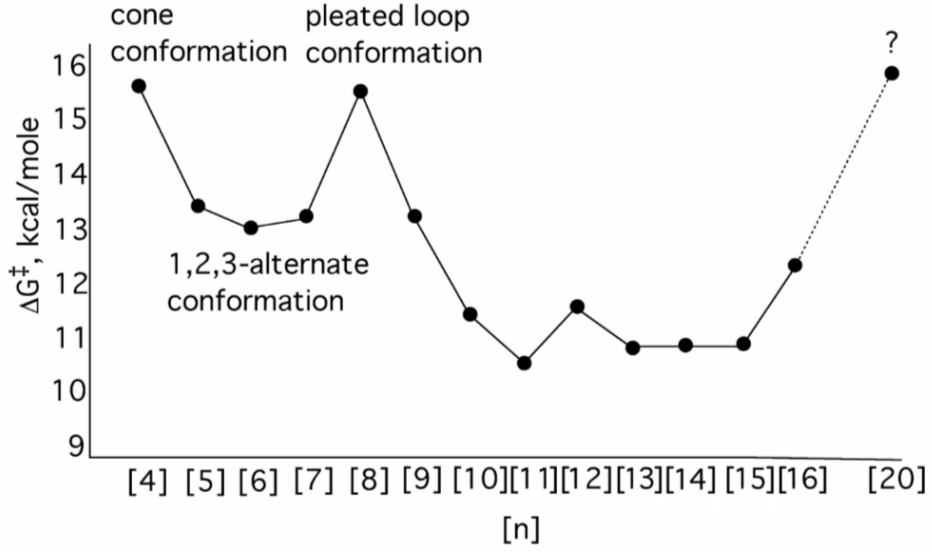
Kämmerer'in ilk deneylerinden biri, siklik tetramerin değişken sıcaklık NMR spektrumunu incelemektir. Oda sıcaklığında çekilen NMR'da CH₂'den kaynaklı bir çift dublet görüldüğü daha önce belirtilmişti. Yüksek sıcaklıkla bu dubletler keskin bir

singlete dönüşür. Bu dönüşüm koni şeklinin, 1,2-alternatif ve 1,3-alternatif dönüşümleri olan siklik tetramer yapının sonucudur. Böylece siklik tetramer, Cornforth'un katı bir biçimlendirici varsayımı ile uyuşmayan, konformasyonel olarak esnek bir molekül olarak ortaya çıktı.

Konformasyon dönüşümleri için iki yol öngörülebilir, dairesel halkanın üstte olduğu yani "upper rim through the annulus pathway" ve dairesel halkanın altta olduğu "lower rim through the annulus pathway" (Şekil 3.6). Kaliks[4]aren olduğunda, basit bir hidrojen atomu para pozisyonunu işgal etse bile sadece ikincisi mümkündür. Bununla birlikte, halka etrafındaki aril kısımlarının sayısı arttıkça, her iki yol da kullanılabilir hale gelir. Ve halkalar büyüdükçe, konformasyon hareketliliğinin sürekli değişmesini bekleyebiliriz. Ancak durum böyle değildir. Daha önce de belirtildiği gibi, kaliks[4]aren ve kaliks[8]aren neredeyse aynı konformasyon hareketliliğine sahiptir. Kaliksaren ailesi içinde kaliks[12]aren, kaliks[16]aren ve kaliks[20]aren'in komşularına kıyasla daha az hareketli oldukları tespit edilmiştir. Bu durum, bir tür "4 kuralı"; yani kaliks [4,8,12,16,20]arenlerin moleküller arası hidrojen bağı etkileşimlerini en üst düzeye çıkaran uygun paketleme modlarının bir sonucu olarak yapısal kararlılık adalarını temsil eden arenlerdir [83a]. Kaliks[20]aren özellikle ilginçtir; görünüşte kaliks[4]aren veya kaliks[8]arenden daha uyumludur. Bununla birlikte, bu bileşiğin bir x-ışını kristal yapısının bulunmaması, sadece yapısının bir üçlü yonca yapısında olabileceği düşünülebilir (Şekil 3.7).



Şekil 3.6 Kaliksaren konformasyonları

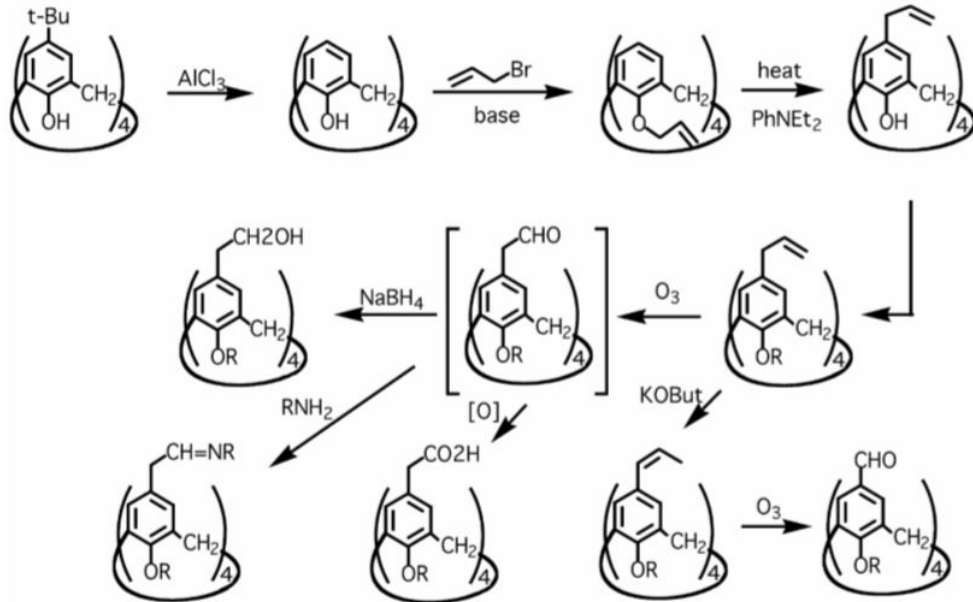


Şekil 3.7 Aril grubu artışına göre kaliksaren konformasyonları

Bir enzim taklit etmek için, kaliksarenin esnek bir sepet yerine değişmez yapıda olması tercih edilir. Ya alt çerçeveye (ya da üst çerçeveye) yeterince büyük gruplar yerleştirerek ya da alternatif olarak, jantların birine ya da her ikisine köprüler kurarak, konformasyonun nasıl dondurulacağını öğrenmek için çok çaba sarf edilmiştir [85]. Birinci ihtimalle birlikte türevlendirme maddesinin alt çerçeveye bağlanması ile kaliks[4]aren'in olası dört konformasyonundan birisine dondurulabildiği bulunmuştur.

Ele alınması gereken ikinci büyük sorun; fonksiyonel grupların kaliksarenin üst ve /veya alt kenarlarına nasıl bağlanacağıdır. Çok sayıda araştırmacının muazzam çabası vardır ve şimdi bir dizi işlevselleştirme prosedürü mevcuttur. Geliştirilen eski iki tanesinin örnekleri şekil 3.9'da gösterilmiştir. Birincisi Claisen yeniden düzenlemesini kullanır ve p-tert-butil gruplarının AlCl₃ ile işlenerek çıkarılmasıyla başlar [86]. Kaliksaren oluşturucu reaksiyonda en iyi şekilde reaksiyon veren fenolün, alkil gruplarından en kolay çıkarılabilen p-tert-butilfenol olması, türetilmiş kaliksaren içindeki p-pozisyonlarının ikamesi için uygun hale getirilmesi en tesadüfi durumdur. Bir sonraki adımda; fenolik gruplar alil eterlere dönüştürülür ve alil bileşiği, alil grubunun p-pozisyonlarına göçü ile ilerleyen yeniden düzenlemeyi indüklemek için dietilanilin içinde ısıtılır, o-pozisyonları bloke edilir. Bu reaksiyon dizisi kaliks[4]aren ile oldukça iyi çalışır ve alil grupları çeşitli diğer fonksiyonel

gruplara iyi öncüler sağlar. Bununla birlikte, şaşırtıcı bir şekilde, reaksiyon dizisi daha büyük kalikarenlerin herhangi biriyle çok daha az başarılıdır ve bunun uygulanması, kaliks[4]aren ile sınırlı görünmektedir. Ancak, 1990'larda Charles Gibbs'in yeniden düzenleme karışımında silileyici bir madde kullandığı prosedür tasarlamasıyla bu durum değişti. Yeniden düzenleme karışımında bir silileyici madde kullanılan prosedürde, fenolik gruplar yeniden düzenleme sırasında üretildiklerinde silillenir ve böylece oksidasyon gibi başka reaksiyonlardan korunur [87]. Prosedür son derece iyi çalışır ve Claisen yeniden düzenlemesinin Gibbs modifikasyonu kullanılarak en az kaliks[8]aren'e kadar büyük kaliksarenler ile iyi verim elde etmek mümkündür.



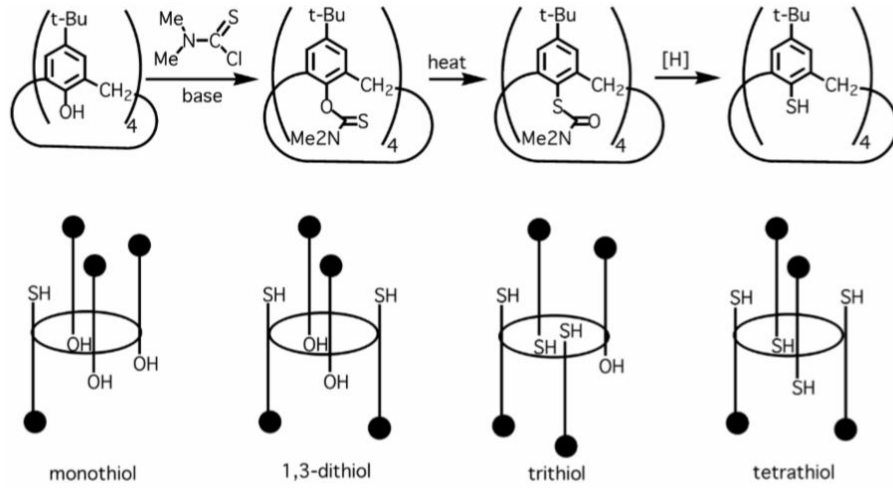
Şekil 3.8 Kaliksarenlere fonksiyonel grupların bağlanması

Kaliksarenlerin simetrisinin bir sonucu olarak, fonksiyonel grupları çeşitli şekillerde sentezlemek bir zorluktur. Yukarıda tarif edilen yöntemler aynı fonksiyonel grubu tüm p-pozisyonlarına yerleştirir. Bu nedenle daha az grubu kontrollü bir şekilde tanıtmak için daha fazla ayrıntılı prosedür gereklidir. Bunun nasıl gerçekleştirilebileceğinin temsili bir örneği, olası p-alilikaliks[5]arenlerden biri hariç tümü hazırlanırken görülebilir. Sentezler, diğeri arasında, uygun şekilde engellenen sililleme maddeleri kullanılarak alt kenar hidroksillerinin seçici olarak silillenmesine ve daha sonra geri kalan hidroksil gruplarının silillenmesine ve

ardından Claisen yeniden düzenlemesinin Gibbs modifikasyonunun kullanılmasına bağlıdır.

1980'lerde bir süre sonra laboratuvarlarımızda tasarlanan ikinci bir üst kenar işlevselleştirme yöntemi "kinon metid yolunu" kullanmaktadır [88]. Bir Mannich bazı üretmek için tert-bütillenmiş kaliksaren'in formaldehit ve dimetil veya diallilamin ile muamele edilmesini içerir. Mannich bazının metil iyodid ile kuaternizasyonu ve ardından seçilen nükleofilin iki eşdeğeri ile muamele edilmesi, trialkilamin parçasını bu nükleofil ile değiştirir.

Üst halka fonksiyonelleştirmesinin aksine, alt kenar fonksiyonelleştirmesi genellikle daha basittir ve çok çeşitli eterler ve esterler, OH grubunun hidrojeni farklı bir fonksiyonel grup ile değiştirilerek yapılır. Daha büyük bir zorluk, tüm OH grubunun farklı bir grupta değiştirilmesidir ve literatürde sadece birkaç örnek tanımlanmıştır. Bunlardan biri; Charles Gibbs tarafından çalışılan, Newman Kwart prosedürüyle termal olarak yeniden düzenlenen dimetil tiyokarbamoil ester oluşumudur [89]. Bu prosedürde; dimetil tiyokarbamoil ester oluşturmak için bir kaliks[4]arenin'in dimetil tiyokarbamoil klorür ile işlenmesini içerir. Burada oksijen ve sülfür atomları elektron alışverişi yapar. Ürünün hidrolizi veya hidrojenolizi, kaliks[4]arenetiol verir. Ancak reaksiyon dizisi komplikasyonlarla doludur. İlk dimetiltiyokarbamoilleme, ayrılması gereken ciddi bir ürün karışımı üretir ve termal yeniden düzenlemeler, sıcaklığın çok dikkatli bir şekilde kontrol edilmesini gerektirir. Bununla birlikte, olası kaliks[4]arenetioller'den biri hariç tümü sonuçta elde edilmiştir (Şekil 3.9).

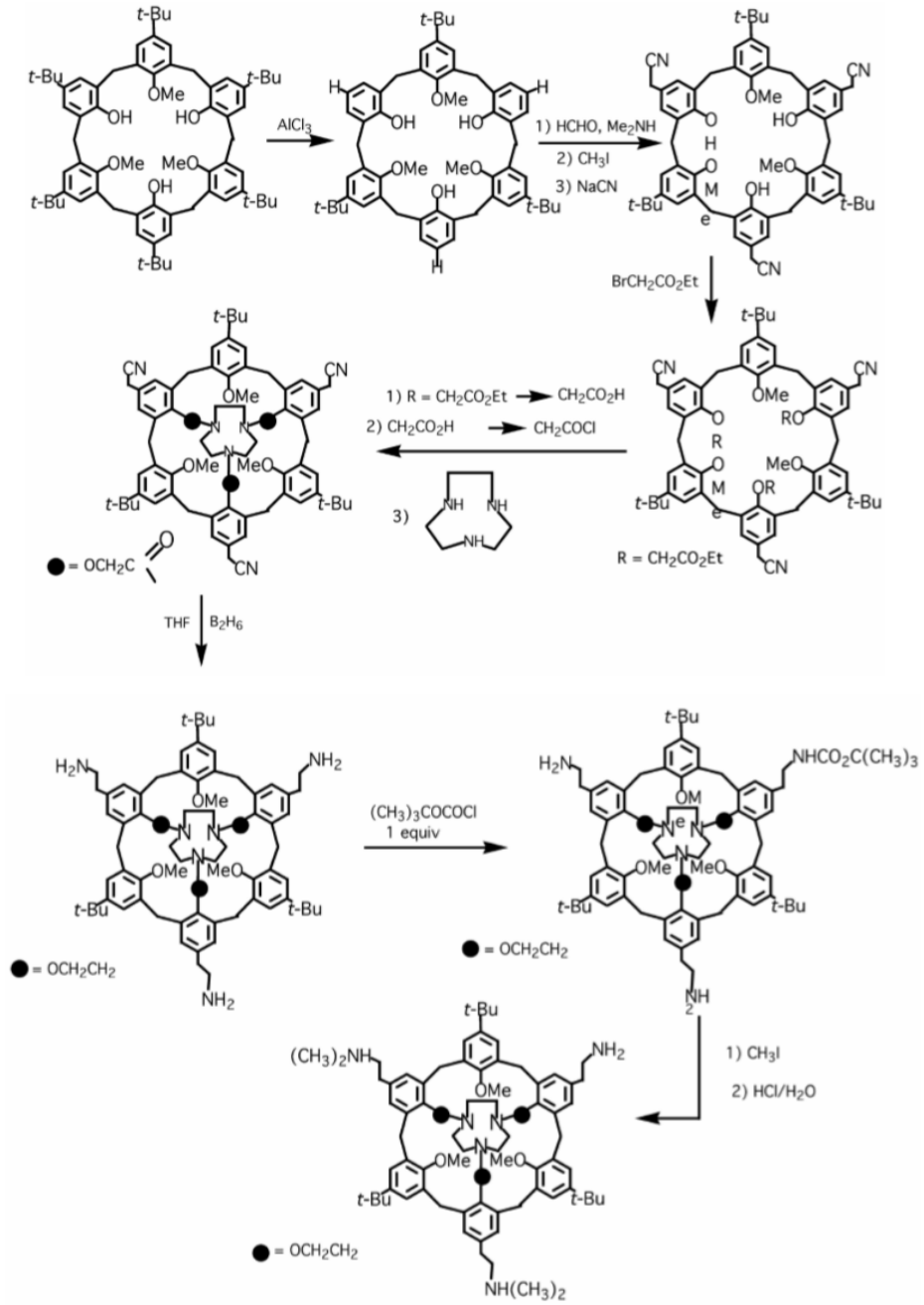


Şekil 3.9 Sentezlenen kaliks[4]arenetiol molekülleri

Katı hal kaliksaren kompleksleri üzerine olan bir makalede, Parma grubu 1979'da p-tertbutilkaliks[4]arenin'in x-ışını kristalografik yapısının boşluğunda bir tolüen molekülünün bulunduğunu bildirdi [81a]. Çözelti durumu kompleksi ile ilgili en eski çalışmalardan biri 1985 yılında CHCl_3 çözeltilisinde toluen ve kaliks[4]arenleri arasında çok zayıf bir etkileşim gözlemleyen Laurenz Bauer tarafından rapor edilmiştir [90]. 1985 yılında Brigham Young Üniversitesi'ndeki Reed Izatt grubu, bu temel kaliksaren araştırma alanında güçlü bazik sulu çözeltide üç ana kaliksarenin Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Ca^{+2} ve Ba^{+2} katyonlarını sıvı bir zar boyunca etkili bir şekilde taşıdığını göstermiştir [91]. Bu kaliksaren kimyasının bir yönüdür ve son yirmi yıldır kaliksarenler hakkındaki yayınlanmış bilgilerin büyük bir kısmı iyon kompleksi ile ilgilidir. Çoğunlukla önceki literatürdeki katyonlarla ilgili çalışmalar olsa da, çeşitli anyonlarla da yeni çalışmalar vardır. Periyodik tablodaki elementlerin büyük çoğunluğunun iyonları incelenmiştir, özellikle genel ilgi alanları, potansiyel olarak faydalı uygulamaların öngörülenleridir. Örnek olarak; radyoaktif sezyumun nükleer atıklardan uzaklaştırılması ve uranyumun deniz suyundan uzaklaştırılmasıdır [92].

1970'lerin başlarında Zinke kimyası ile yapılan deneylerden, aldolaz takliti sentezleme isteği ile bir aldolaz takliti olmasını umduğu şeyleri birleştirmek için bir sentez projesi başlatılmıştır (Şekil 3.10). Çerçeve için daha büyük bir boşluk sağlamak üzere bir kaliks[4]aren yerine bir kaliks[6]aren seçilmiştir. Yayınlanmış

bir prosedür kullanılarak p-tert-butilkaliks[6]aren 1,3,5-trimetil etere dönüştürülmüştür [93]. Bir tert-butil grubun parasının bir serbest fenolik gruba göre daha fazla kararsızlığından yararlanarak, tris-tert-butil trimetil eter verecek şekilde $AlCl_3$ ile seçici tert-butilasyon gerçekleştirilmiştir. Kinonemethit işlemi kullanılarak siyanometil grupları, üst kenardaki üç açık pozisyona sokulmuştur. Daha sonra etil bromoasetat ile işlenerek, kalan üç OH grubunun karbetoksimetil eterlere dönüştürülmesi izledi. Üç ester parçası, trisasit klorür verecek şekilde tiyonil klorit ile işlenmiş karşılık gelen karboksilik aside hidrolize edilmiştir. Trisasit klorürün 1,4,7-triazasiklononan ile reaksiyonu, triaza halkasını kaliks[6]aren sisteminin alt kenarına yerleştirilmiştir. Bu bileşiğin çok fazla miktarda diboran ile işlenmesi, üç üst kenar siyanometil grubunun aminoetil gruplara ve üç alt kenar karbamid parçasının metilen gruplarına indirgenmesine yol açmıştır. Sınırlı miktarda t-BOC reaktifi ile muamele, üst kenar amino gruplarından ikisini korudu ve üçüncüsünü, bir dimetilamino grubuna dönüştüren metil iyodite dönüştürerek reaktif bıraktı. Son olarak, t-BOC kısımlarının çıkarılması varsayılan aldolaz taklitini vermiştir (Şekil 3.10) [94].



Şekil 3.10 Zinke kimyası ile aldolaz takliti kaliksaren molekülü sentezi

Bu hedef molekülün bir aldolaz takliti olarak önerilmesinin mantığı varsayımlara dayanmaktadır;

Alt çerçevedeki triaza halkası, kısmen protonlanmış durumda olan, üç triaza nitrojen ve üç fosfat oksijeni arasındaki yönelimsel tamamlayıcılık yoluyla dihidroksiaseton fosfatın anyonik fosfat grubunu çekmesi,

Üst çerçevedeki birincil amino grubunun Schiff bazı oluşturmak için dihidroksiaseton fosfatın karbonil grubu ile etkileşime girmesi,

Dimetilamino gruplarından birinin, daha sonra aldol ürününü oluşturmak için bir aldehid ile yoğuşacak reaktif ara ürünü üretmek üzere dihidroksiaseton fosfatın bir α -protonunu çıkarmak için baz görevi görmesidir.

Yukarıda tarif edilen sentez kaliksaren ile kullanılabilen sentetik kontrolü temsil etse de, varsayılan aldolaz takliti test edildiğinde dihidroksiaseton fosfattan α -proton uzaklaştırılma oranında 10 kat az etkili olduğu gözlenmiştir. Daha etkili bir katalizör olmamasının bir takım olası nedenleri olabilir. Muhtemelen kritik bir faktör, reaksiyonun gerçekleştirildiği pH'dır. Sistem, üst kenardaki amino grupları, alt kenardaki üç triaza azot atomu ve fosfat anyonu dahil olmak üzere çeşitli protonlanabilir kısımlar içerir. Enzimi en iyi şekilde taklit etmek için bir veya daha fazla triaza nitrojen protonlanmalı, fosfat anyonunun protonları giderilmelidir; üst kenardaki birincil amino grubu protonlanmamış formda reaksiyona girmelidir, ancak Schiff bazı oluşturulduktan sonra protonlanmalıdır. Ayrıca üst kenardaki dimetilamino grubu, kataliz sırasında dihidroksiaseton fosfatın α -karbonundan bir proton elde etmek için protonlanmamış formda reaksiyona girmelidir. Bu, proton transfer işlemlerinin oldukça karmaşık bir etkileşimin sonucu olabilir ve muhtemelen sadece belirli bir pH'da özel bir kataliz ile gerçekleşebilir. Başarısızlığın bir başka olası nedeni, analiz reaktifi olarak kullanılan tetranitrometandan rekabetçi inhibisyon nedeniyle katalizör-substrat kompleksinin oluşmaması olabilir. Yada, kompleks oluşsa bile yönlendirme dihidroksiaseton fosfattan proton transferi için uygun olmayabilir [94].

3.2. Kaliksaren Kullanım Alanları

3.2.1. Kaliksaren Bazlı Nanomateryaller

Nanobilim ve nanoteknoloji, malzeme biliminin bir dalıdır. Maddenin 1 ila 100 nanometre boyutlarında kontrolünü ilgilendirir ve bu ölçekte maddenin nasıl yaratılacağı ve işleneceği konusundaki çalışmaları içerir. Nanoteknolojideki en önemli sorunlardan biri, atomların ve moleküllerin akıllı materyallere ve cihazlara

nasıl monte edileceğidir. Bu durumda, supramoleküler kimya çok önemli bir araç olarak ortaya çıkar. Supramoleküler kimya, molekülün ötesindeki kimyadır; moleküller arası etkileşimlerin ve daha büyük yapılara, nanoyapılara ve malzemelere yol açan tersinir yapıların kimyasıdır [95]. Bu tür nanoyapıların ve materyallerin özellikleri, ayrı ayrı moleküllerin özelliklerinden farklıdır ve yine de moleküler düzeyde programlanabilir. Bu gibi durumlarda, monomerik moleküler birimlerin yapısı ve özellikleri çok önemlidir. Aşağıda, moleküller arası gaz kimyası olan nispeten yeni bir araştırma alanı ve gazların kimyasal kullanımı için moleküler tanıma kavramlarının ve tekniklerinin nasıl kullanılacağını ve aynı zamanda gazların algılanması, sabitlenmesi ve depolanması için kaliksaren bazlı yapılar ve malzemeler anlatılacaktır [96].

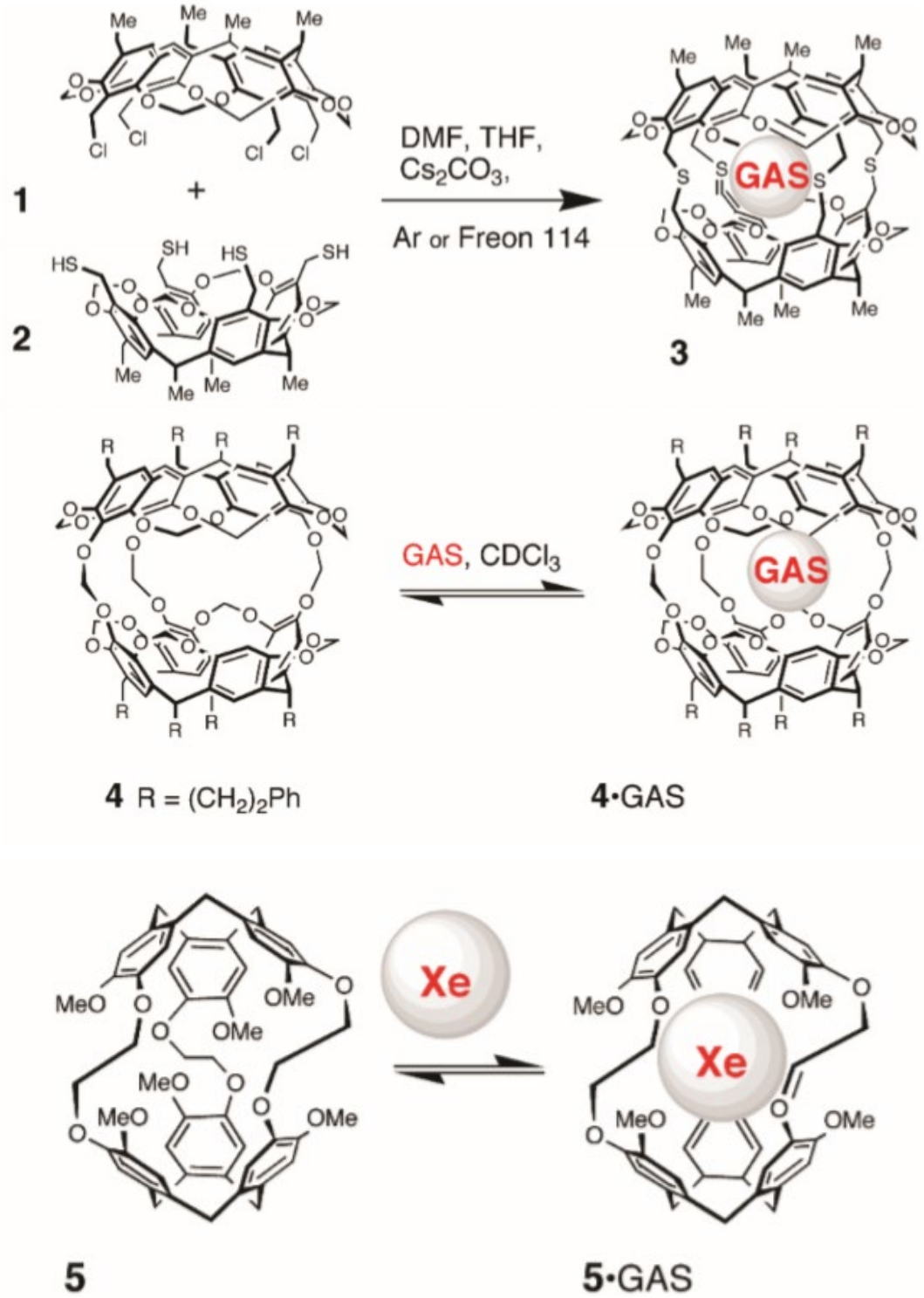
Gazlar atmosferi oluşturur ve aynı zamanda biyoloji, tıp, bilim, teknoloji ve tarımda merkezi bir konuma sahiptir. Hidrojen (H_2) kullanımı, enerji açısından zengin yakıt hücrelerinin tasarımında son derece ümit vericidir. Uzay teknolojisinde ve amonyak (NH_3) üretiminde azot (N_2) kullanılır. Kimyasal ve tıbbi endüstriler oksijen (O_2), karbon dioksit (CO_2), N_2 , NH_3 , klor (Cl_2) ve etilen kullanır. CO_2 ve azot oksit (N_2O) başlıca sera gazlarıdır ve aynı zamanda kan gazlarıdır. N_2O anestezide yoğun olarak kullanılmaktadır. Diğer bir önemli gaz grubu NO_x ; nitrik oksit (NO), azot dioksit (NO_2), N_2O_3 , dinitrojen tetroksit (N_2O_4) ve N_2O_5 'in toplamıdır. NO sinyal iletim süreçlerinde önemli bir haberci görevi görür. Diğer NO_x gazları toksik kirleticilerdir ve yer seviyesindeki ozon oluşumuna ve küresel ısınmaya katılırlar. Sülfür dioksit (SO_2) ve dihidrojen sülfür (H_2S) asit yağmuru üretir.

Kaliksarenler ve gazlar arasında dinamik, geri dönüşümlü bir kimya vardır. Supramoleküler gaz sensörleri ve gaz depolama, serbest bırakma ve ayırma malzemelerinin tasarımları; kaliksaren bazlı nanotüpler ve kendi kendine düzenlenen nanoyapıların montajı ve uygulamaları nanomaterial konuları arasındadır.

Kalikseren-Gaz Kompleksi

Kaliksarenler ve gazlar arasındaki ilk nesil konakçı konuk kompleksleri, carcerand ve türevlerini içeriyordu. Carcerandlar, küçük organik molekülleri hapseden zorlanmış iç boşlukları olan kapalı yüzeyli konakçı moleküllerdir [97]. Portalları, konukların kovalent bağları kırmadan kaçmasına izin vermek için çok dardır. Carcerandlar misafirlerini kalıcı olarak tutar. Aslında, konuklar sentez sırasında, kovalent kabuk kapanması üzerine hapsolmuşlardır. Gazlar için de durum aynıdır.

Carcerand'ların ilk sentezlerinde, Cram ve iş arkadaşları Ar atmosferi altında DMF-THF çözeltilisinde Cs_2CO_3 varlığında içbükey kavitede türevleri **1** ve **2**'yi birleştirdi [98]. Bu şekilde oluşturulan **3** numaralı carcerand Ar gazını kapsüllemiştir (Şekil 3.11). Gaz mevcudiyeti element analizi ve FAB kütle spektrometresi ile teyit edilmişse de, analitik veriler 150 kapsül yapının sadece **1**'inin gazı kapsadığı gözlenmiştir. Ar gazının çapı $\sim 3.1 \text{ \AA}$ 'dir, bu da **3**'teki kapsül yapının çapından daha büyüktür ($\sim 2.6 \text{ \AA}$) ve gaz basitçe kaçamaz. **1** ve **2** arasındaki reaksiyon $(\text{CClF}_2)_2$ (Freon 114) atmosferi altında gerçekleştirildiğinde, bu gaz da hapsolmuştur.



Şekil 3.11 Carcerand türevlerinin gaz moleküllerini kapsülleme reaksiyonları

Hemicarcerandlar, yakalanan konukların yüksek sıcaklıkta kaçmasına izin veren, ancak oda sıcaklığında hapsedilmiş kalmasına izin veren daha büyük porlara sahip

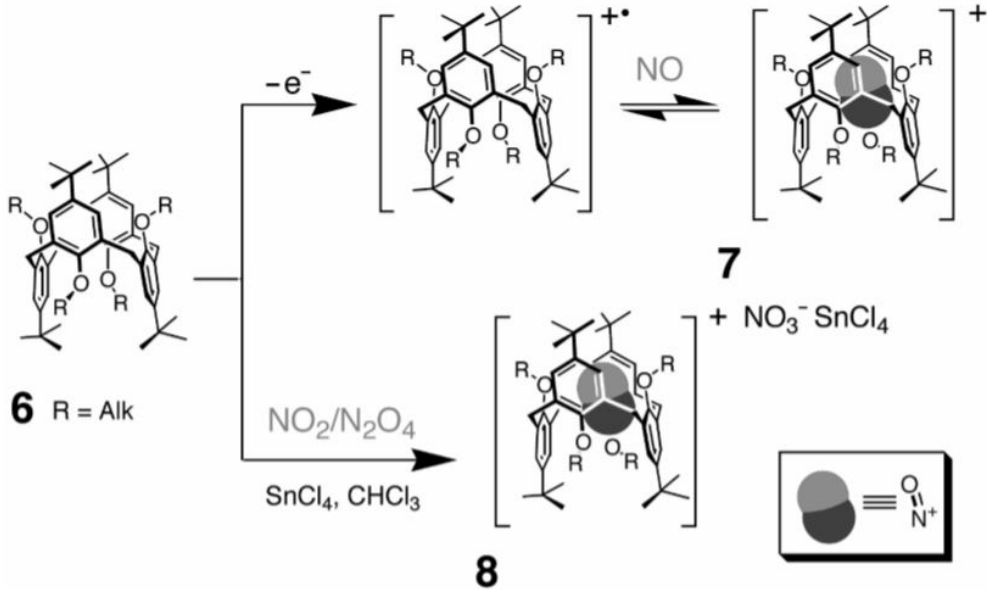
olan carcerand türüdür. Cram, hemicarcerand (**4**)'ün tersinir şekilde O₂, N₂, CO₂ ve Xe'yi kapsadığını tespit etti (Şekil 3.11). Serbest ve kompleks 4 arasındaki değişim NMR zaman ölçeğinde yavaştı. 180 M⁻¹ (N₂), 44 M⁻¹ (O₂) ve 200 M⁻¹ (Xe) Kassoc değerleri, 1:1 stokiyometri olduğu varsayılarak CDCl₃'de 22 °C'de elde edildi. **4**'teki iç boşluk hacmi nispeten büyüktür (~ 100 Å³) ve gaz moleküllerinin hacimleri 40 Å³ aralığındadır.

Collet'in kriptofan-A **5**, başka bir hemicarcerand sınıfını temsil eder (Şekil 3.11). 95 Å³'lük bir iç boşluk hacmine sahip olan kriptofan **5**, Kassoc = 130 M⁻¹ ile CH₄'ü ve dah yüksek Kassoc=~3000 M⁻¹ değerine sahip Xe gazını (CDCl₂)₂ çözücüsü içinde kolayca kapsülledi [99].

Moleküler kapsüller **3-5** için, gaz molekülleri, iç kısma girmek ve işgal etmek için çok büyük olan solvent moleküllerinden açıkça daha iyi konuklardı. Bu, gaz kapsüllemesi için güçlü bir itici güç sağlamıştır (Şekil 3.11).

NO_x Kapsülleme için Kaliksaren Bazlı Materyaller

Kochi ve çalışma arkadaşları, kaliks[4]aren (**6**)'nın katyon radikaline dönüştürdüklerinde, katyonik kaliks-nitrosonyum türlerinin (**7**) oluşumu ile NO gazının güçlü bir şekilde kompleksleştiğini tespit etmişlerdir [100]. Burada, NO molekülü nitrosonyum katyonuna (NO⁺) dönüşür (Şekil 3.12). NO⁺ ve konuk molekül **6**'nın π-yüzeyi arasındaki kuvvetli yük transfer etkileşimi, konuk molekülü, tipik van der Waals temaslarından daha kısa olan 2,4 Å mesafedeki kofasiyal (iki yüzü paralel olarak yönlendirilmiş, π-orbitalleri çakışan çok halkalı aromatik hidrokarbon dimer) aromatik halkalar arasına yerleştirir. Birleşme sabiti Kassoc > 5 x 10⁸ M⁻¹ için değer analiz edilmiştir (CH₂Cl₂ içinde). Yük transfer kompleksi **7** koyu renklidir ve NO gazının kolorimetrik algılanması için kullanılabilir olduğu rapor edilmiştir. Konileri ve kısmi koni yapılarında kaliks[4]arenler için de benzer komplekslerin elde edildiği bildirilmiştir [100].



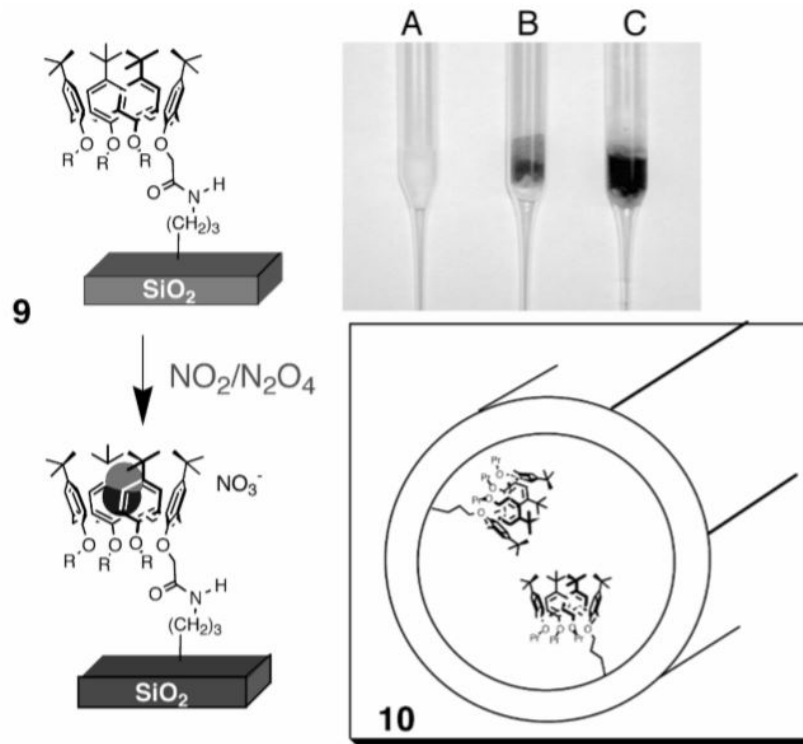
Şekil 3.12 Kaliks[4]aren molekülünün NO_x türevlerini kapsülleme şeması

NO₂ ve basit kaliks[4]arenleri arasında geri dönüşümlü etkileşim üzerine oluşturulan konakçı-konuk kompleksleri sentezlenmiştir [101]. NO₂, yoğun kahverengi-turuncu renkli bir paramanyetik gazdır. Renksiz olan dimeri N₂O₄ ile dengede bulunur. NO₂ ve N₂O₄ arasındaki dinamik dönüşüm, sadece bu türlerin herhangi birinin incelenmesini imkansız hale getirir. N₂O₄, basit aromatik türevlerle etkileşime girerken iyonik NO + NO³⁻ ile orantısız olabilir. Tetrakis-O-alkillenmiş kaliks[4]aren konilerinin ve 1,3-alternatif konformasyonlarının NO₂/N₂O₄ ile reaksiyona girdiğinde kararlı nitrosonyum kompleksleri oluşur (Şekil 3.12). Bu kompleksler koyu renklidir. Güçlüdürler, ancak su veya alkollerin eklenmesi ile ayrılırlar. SnCl₄ ve BF₃-Et₂O gibi Lewis asitlerinin ilave edilmesi üzerine daha kararlı kaliksaren-nitrosonyum kompleksleri sentezlenmiştir.

Kompleks **8**'in görünür spektrumu, λ_{max} ~ 560 nm'de geniş yük transfer bandı gösterdi (ε = 8 x 10³ M⁻¹ cm⁻¹). Bu bölgede ne kaliksarenler ne de NO₂ emilmezken, klorlu çözücü içindeki **6** çözeltisine ~1 eşdeğer NO₂ eklenmesi yük transfer bandının ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 3.12). Absorbansı daha fazla miktarlarda NO₂ ilavesiyle büyür ve ~10 eşdeğer NO₂ ilave edildiğinde doygunluğa ulaşır [102]. Buna göre kaliks[4]arenler, mikromolar / ppm konsantrasyonlarında bile NO₂'yi tespit

edebilir. İlginç bir şekilde, daha geniş kaliks[5]-, kaliks [6]- ve kaliks[8]arenleri NO⁺ ile kapsülleme kompleksleri oluşturmaz.

Bu bulgulara dayanarak, Zyryanov ve ekibi kaliksaren malzemeleri NO_x gazlarının tuzaklanması için sentezlenmiştir. İlk deneylerde, kaliksarenler bir silika yüzeye sabitlenir (Şekil 3.13) [103]. Kaliks-silika jel (**9**), ticari 3-aminopropillenmiş silika jelden ve karşılık gelen kaliks[4]aren'in karboksilik asitinden elde edilir ve %17'lik bir yüklemeye sağlanır. Yaklaşım genişletilerek, kaliks[4]aren bazlı düzenli mezo-silika hazırlanır (**10**). Adsorpsiyon/desorpsiyon ve TEM çalışmalarına göre, **10**'daki gözenek boyutunun 2,9 nm'ye kadar büyüdüğü rapor edilmiştir [104] (Şekil 3.13).



Şekil 3.13 Kaliksaren malzemelerin NO_x gazlarını tuzaklaması deneyi

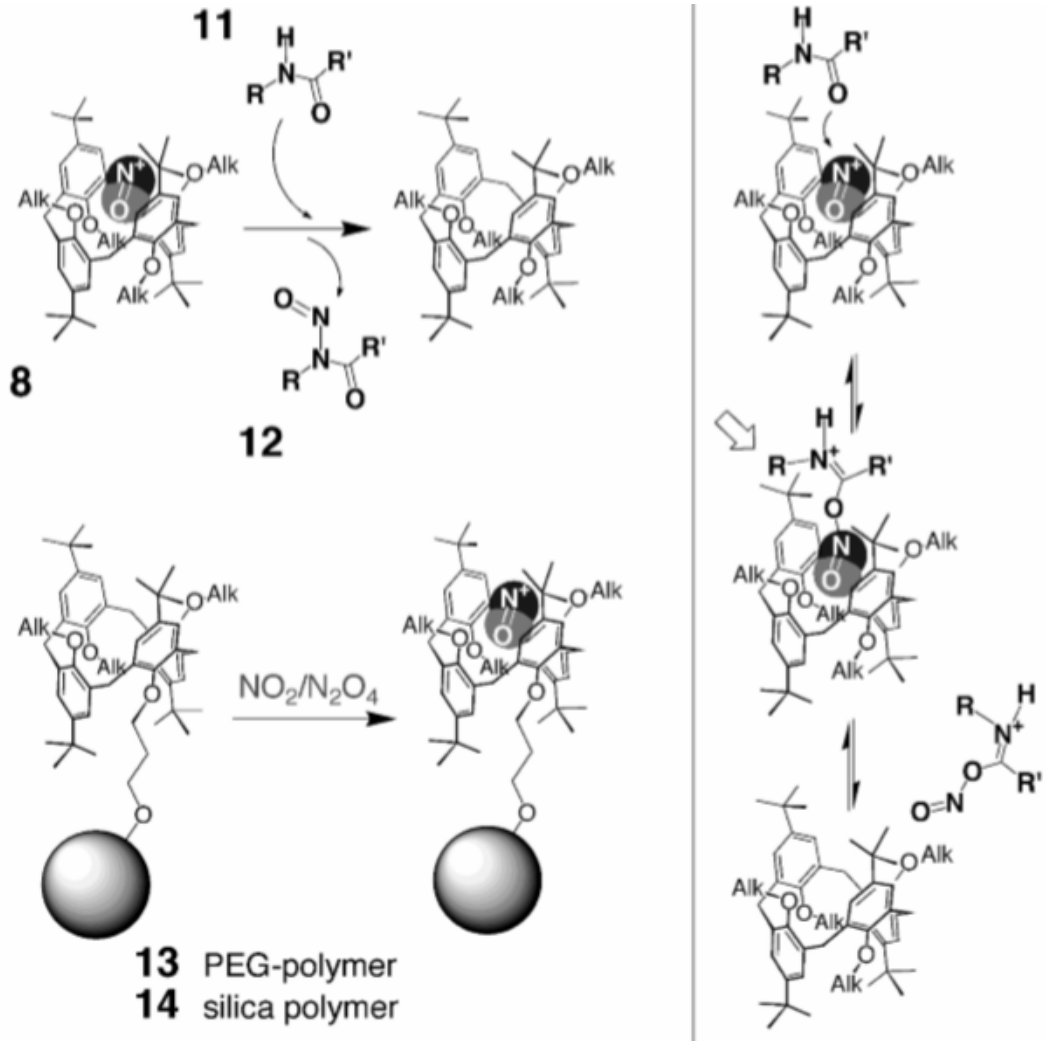
Şekil 3.13'de NO₂ tuzaklanması için kaliksaren malzemeleri **9** ve **10**'da hazırlanmıştır. Sağ üst köşede NO₂ tuzaklanması için "kromatografi" deneyleri gösterilmiştir. Sütunlar sırasıyla şu şekilde hazırlanmıştır; **A**) ticari aminopropil silika jel yüklü, **B**) kuru silika jel (**9**) yüklü **C**) CHCl₃ ile indirgenmiş kuru silika jel (**9**) ile yüklüdür. Daha sonra NO₂ üç sütunun hepsinden 30 saniye boyunca geçirilir ve resimler 2-3 dakika sonra çekilmiştir.

NO₂ tuzaklama deneylerinde, gaz akışı bir madde **9** ve **10** ile yüklenen pipetlerden geçirildi ve anında NO⁺ kompleksleşmesini gösteren koyu mor bir renk oluşmuştur. Kompleksleşme ayrıca IR spektroskopisi ile de teyit edildi, burada karakteristik kaliksaren-NO⁺ gerilmesi $\mu \sim 1920 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Katı destekli kompleksler saatlerce, özellikle mezopor (küçük gözenekli) silika malzeme (**10**) için stabildir. Bu durumda, NO⁺ tuzaklanması element analizi ile de tespit edilmiştir. Malzemeler sadece alkol ile yıkanarak yeniden üretilebilir ve tekrar kullanılabilir.

Ayrıca kaliksaren-nitrosonyum kompleksi (**8**) ve analoglarının NO⁺ salgılayabildiği ve nitrozlama ajanları olarak işlev görebildiği tespit edilmiştir [105]. Nitrozlama reaktifleri önemlidir, çünkü sentetik organik kimyada nitrozasyon özel bir yer tutar. Alkil nitritler, nitrozaminler, nitrozamidler ve nitrosotiyoller tıpta NO salgısı yapan ilaçlar olarak kullanılır. Toplam sentez ve metodolojide, -N = O, amidlerin karboksilik asitlere ve bunların türevlerine kolay dönüşümüne izin veren önemli bir aktivasyon grubudur. Ek olarak, nitrozasyon biyolojik dokular ve NO_x gazları arasındaki etkileşimleri taklit eder. Deneylerde, ikincil amidlerin (**11**) kompleks **8** ile dikkat çekici bir seçicilikle reaksiyona girdiği keşfedilmiştir (Şekil 3.14). Kapsüllenmiş NO⁺ 'nın kimyasal özellikleri, dökme çözeltidekinden farklıdır ve boşluk tarafından kontrol edilir. Kompleks **8**'deki boşluk yüksek reaktif NO⁺ türlerini yığın ortamından korur. Kompleks nem ve oksijene karşı oldukça karardır ve en az birkaç gün kuru bir kutu ve/veya N₂ atmosferi olmadan kullanılabilir. Öte yandan, serbest kaliksareni tekrar elde etmek için daha fazla miktarlarda H₂O veya alkol ilave edilerek birkaç dakika içinde ayrıştırılabilir. Buna göre kompleks **8**, kapsüllenmiş bir reaktif temsil eder.

CHCl₃ İçindeki R'C (O) NHR (**11**) amidlerin eşmolar çözeltisi ile karıştırıldığında, kompleks **8** oda sıcaklığında hızla reaksiyona girerek %95'e kadar N-nitrozamidler (**12**)'i verir (Şekil 3.14) [105]. Kompleks **8**'in koyu mavi çözeltileri, reaksiyon için uygun bir görsel test olan substratların eklenmesiyle renklerini kaybetti. Çeşitli amidler (**11**) arasında, sadece N-CH₃ grubuna sahip olanlar, karşılık gelen N-nitrozamidlere (**12**) dönüştürülmüştür. Daha büyük hacimli gruplara sahip substratlar için reaksiyon oluşmamıştır. Sonuç olarak, renk değişimi gözlemlenmemiştir. Bu durumda kaliksaren boşluğu, eşsiz boyut seçiciliğinden

sorumludur. Daha büyük substratlar kapsüllenmiş NO^+ 'ya ulaşamazlar. (Şekil 3.14'ün sağında bulunan mekanizmada reaksiyon gösterilmiştir.)



Şekil 3.14 İkincil amidlerin kaliks kompleksi (8) ile reaksiyona girmesi

Sonraki araştırmalarda polimer destekli nitrozasyon reaktifleri hazırlanmıştır [105]. Bu tür reaktiflerin avantajları arasında reaksiyon karışımından ayrılma kolaylığı, geri dönüştürülebilirlikleri, toksik ve kokulu NO_x gazlarının işlenmesinin basitleştirilmesidir. Reaksiyon koşullarının farklı olması ile ilişkili problemlerin üstesinden geldikleri için özellikle yararlı olan çözülebilir polimerlerdir.

Ticari olarak çok çeşitli polimerler bulunmasına rağmen, $\text{NO}_2 / \text{N}_2\text{O}_4$ (ve diğer NO_x) birçoğu ile reaksiyona girerek tahribata ve yıpranmaya neden olur. Bir serbest radikal olarak NO_2 , agresif bir şekilde polibutadienlerin, poliizoprenlerin ve bunların kopolimerlerinin çift bağlarına; ayrıca poli (metil) metakrilat içindeki ester

gruplarına ve poliamidler ve poliüretanlardaki amid gruplarına saldırır. Ayrıca, çeşitli NO_x gruplarından üretilen NO⁺, alkenler ve diğer çift bağ içeren yapılar ile reaksiyona girer. Bunu göz önünde bulundurarak, sağlam ve kararlı oldukları için katı destekler olarak polietilen glikol (PEG) ve silika jeller kullanılmıştır.

Başlangıçta, organik çözücüler içinde çözünebilir PEG destekli polimer (**13**) sentezlenmiştir (Şekil 3.14) [102]. Koyu mor renkli NO⁺ depolayan 13•(NO⁺)_n materyali, CH₂Cl₂ içindeki **13** çözeltisi içinden 2-3 dakika süreyle NO₂/N₂O₄'ün geçirilmesiyle elde edilmiştir. Ardından geri kalan NO₂/N₂O₄ gazlarının uzaklaştırılması için N₂ ile kısa süre yıkanmıştır. CH₂Cl₂ çözücüsü içindeki 13•(NO⁺)_n materyali etkili bir şekilde nitroslanmış amidler (**11**) ve daha az hacimli N-Me amid tercih edilmiştir.

Çözünmeyen nitrozolama malzemelerinin hazırlanmasında, nispeten büyük gözeneğe (150 A°) sahip ticari silika jel, geri soğutucu altında % 18 HCl içerisinde aktive edildi ve daha sonra materyal **14**'ü verecek şekilde CH₂Cl₂ içerisinde karşılık gelen kaliksaren siloksan ile reaksiyona sokuldu (Şekil 3.14) [105]. Materyal **14**'te kaliks[4]aren birimlerinin varlığı, IR spektrumunda karakteristik absorpsiyon bantlarının ortaya çıkmasıyla teyit edildi. TGA ve elementel analizlerden ~% 10'luk bir kaliksaren yükü tahmin edildi. Bu oldukça az oranın, daha büyük miktarlarda **14** molekülü kullanıldığında bile aynı olduğu görülmüştür ve bu durumun kaliksaren kısmının sterik hacimli olmasından kaynaklanabilir olduğu düşünülmüştür.

Koyu mavi nitrosonyum depolayan silika jel 14•(NO⁺)_n malzemesinin, NO₂ / N₂O₄'ün CH₂Cl₂ içindeki 14 süspansiyonundan 5-10 saniye geçirilmesinin ardından filtre edilip ve CH₂Cl₂ ile yıkanması ile hazırlanmıştır. Malzeme 14•(NO⁺)_n oldukça sağlamdır ve birkaç gün boyunca rengini kaybetmez. Nitrozasyon için kuru CH₂Cl₂ içinde süspanse edildi, daha sonra eşmolar miktarda amidler (**11**) ilave edildi ve reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaktanın rengi kayboldu ve böylece görsel olarak reaksiyonun ilerleyişi gözlemlendi. Malzeme **14**, basit filtrasyon ile ayrıldı. Nitrosamidler (**12**)'nin verimleri, ¹H NMR spektroskopisi ile ürünün sinyalleri ve başlangıç bileşiklerinin sinyalleri kıyaslanarak belirlenmiştir. Kompleks **8** ile çözelti deneyleri için gözlenen boyut-şekil seçicilik metodu bu durumda da açıkça görülmüştür. En az üç bağımsız çalışmadan sonra, daha az sterik

engelli N-Me kısmına sahip N-Me nitrosoamidlerin (**12**) ortalama verimleri % 30'a kadar çıkarken, daha düşük miktarlarda daha hacimli N-Et ve N-Pr türevleri (**12**) oluşturuldu ($\leq 8\%$). Başlangıç silika jeli içeren kontrol deneylerinde, yine tarif edilen reaksiyonlarda kaliksaren boşluğunun rolünü vurgulayan hiçbir önemli miktarda **12** molekülü görülmedi.

NO^+ türlerinin kaliksaren monomerleri ve bunlara dayanan malzemeler tarafından sıkı fakat tersine çevrilebilir kapsüllenmesi ile daha önce var olan, daha agresif nitrozlama maddeleri için bilinmeyen boyut şekli seçiciliği sunmuştur. NO^+ tuzları; N_2O_3 , $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$, NO/O_2 , NO/hava ve $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ 'ten üretilen NO^+ türleri tipik olarak seçici değildir.

Sonuç olarak, NO_x gazlarının algılanması ve sabitlenmesi için yeni kaliksaren esaslı malzemeler sentezlenmiştir. Kaliks[4]aren supramoleküler kimyası ve NO_x bir dizi benzersiz özelliğe sahiptir. Tersinirdir, keskin renk değişikliklerine neden olur ve nitrosonyum üreten gazlara özgüdür. Bu, diğer gazların / buharların varlığında tespit için kullanılabilir. Kaliksaren materyalleri, $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ ve ayrıca NO/O_2 , NO/hava ve N_2O_3 için tuzak olarak kullanılabilir. Bu tür prosedürler ticari gazların saflaştırılmasında genellikle arzu edilir, özellikle NO tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır. Kaliksarenlerin ve bunlardan türetilen polimerlerin nitrosonyum kompleksleri, sentetik metodoloji ve tıbbi kimya için kapsüllenmiş nitrozan reaktifler/materyaller olarak kullanılabilir.

3.2.2. Organik Mikro kirliliklerin Kaliks[4]aren Tabakaları ile Uzaklaştırılması

Organik mikro kirleticiler (farmasötikler, kişisel bakım ürünlerinin bileşenleri, steroid hormonları ve böcek ilaçlarını içeren çok çeşitli moleküller) çevre ve insan sağlığı için ciddi tehditler oluşturur [106]. Membran filtrasyonu gibi konvansiyonel teknolojiler atık sudan uzaklaştırılmaları için optimize edilmemiştir ve genellikle konsantrasyonları güvenli seviyelere düşürmezler. Emilim, ikincil etkinin saflaştırılması için daha etkili yöntemlerden biridir ve verimi, hem adsorbanın (yüzeğe tutunan) hem de adsorbentin (tutucu yüzey) fiziksel özelliklerine göre

değişir. Adsorbanın alifatikliğe karşı aromatiklikği ve belirli fonksiyonel grupları içermesi; adsorbentin yüzey alanı, gözenek boyutu ve yüzey kimyası verimi etkileyen bazı özelliklerdir [107]. Aktif karbonlar (AC'ler) emilim için yaygın olarak kullanılmaktadır; bununla birlikte, AC'lerde adsorban miktarı ve yeterli miktarda kirleticinin uzaklaştırılması için gereken süre genellikle uzun olduğundan pratik değildir. Ayrıca, AC'lerin verimi adsorpsiyon bölgelerinin doygunluğu nedeniyle zamanla azalır ve bu yenilenmeyi gerektirir. Bu yenileme işlemi hem pahalı hem de 500 °C'nin üzerinde enerji gerektiren ayrıca sonrasında da tam verim elde edilemeyen bir işlemidir [108]. Sonuç olarak, AC'lerin dezavantajları olmayan etkili bir adsorbanın geliştirilmesi aktif bir araştırma alanıdır.

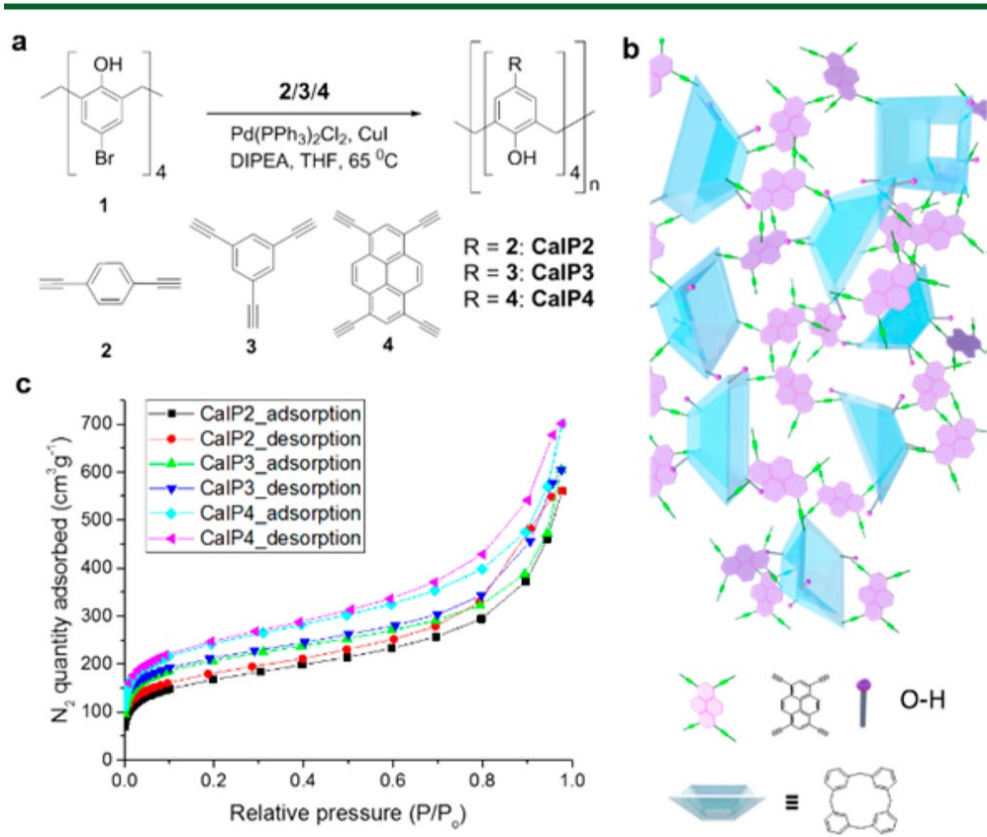
Son zamanlarda, mikro-kirleticileri sudan adsorbe etme kabiliyetleri nedeniyle, iyi bilinen konuk tanıma özelliklerine sahip makrosikler içeren polimerik malzemeler araştırma ilgisinin odağı haline gelmiştir [109]. Dichtel grubu, bu alanda, ticari olanlar da dahil olmak üzere diğer adsorbanlarından 15 ila 200 kat daha fazla adsorpsiyon sabiti veren, gözenekli siklodekstrin içeren polimerleri tarif eden bir araştırma yapmışlardır [110]. Kaliks[n]arenler (n = 4, 6, 8), fenoller ve aldehidler gibi ucuz başlangıç malzemelerinden sentezlenmesi ve kolay konuk tanıma özelliklerine yani fonksiyonel gruplara sahip bir makrosiklik sınıfıdır [111]. Polimerizasyonu kolaylaştırmak veya analit seçiciliğini uyarmak için seçici olarak işlevselleştirilebilen polar ve apolar çerçevelerle çevrili hidrofobik bir oyuğa sahiptirler. Bu özellikleri göz önünde bulundurarak, kaliksarenleri gözenekli kovalent polimerik malzemelerin omurgalarına dahil edilmesi uygun görülmüştür [112].

Organik kirlilikleri tutmak için, kaliks[4]aren iskeletinin üçlü çapraz bağlı, π bağı açısından zengin gözenekli organik polimerler (POP'lar; CalPn, n=2-4) kullanılmıştır. Polimer omurgalardaki hareketsizleştirilen kaliksarenlerin, malzemelerin organik mikro-kirleticilerin etkili adsorbanları olacakları öngörülmüyordu. Ayrıca, bu polimerler, geniş yüzey alanına ve gelişmiş adsorpsiyon kabiliyetine sahip materyalleri donattığı bilinen fonksiyonel bir grup olan alkinlerle gömülür [113]. Kaliksarenlerin çerçevesini oluşturan dipolar etkileşimlerin yanı sıra hidrofobik boşluklarını ve polimerler oluşturuca aromatik halkalarını ve

alkinlerini içeren polar olmayan etkileşimlerin bir dizi mikro kirletici için hızlı ve etkili adsorpsiyon yaptığı tespit edilmiştir. Örneğin, CalP₄ ticari malzemelerden ve daha önce bildirilen en verimli polimerik adsorbandan daha iyi performans göstermiştir [110]. Ayrıca, CalP_n polimerleri basit bir yıkama prosedürüyle birkaç kez tamamen yeniden üretilebilir. Bulgular, etkili su arıtımı için malzeme olarak gözenekli polikaliks[4]arenlerin potansiyelini göstermiştir.

CalP_n (n = 2 – 4)'in Sentezi ve Karakterizasyonu

Polimerler, kaliks[4]aren (**1**)'in tetrabromo türevi ve asetilen grubu içeren üç farklı grubun (**2, 3 ve 4**) Sonogashira–Hagihara kenetlenme reaksiyonu ile sentezlenmiştir (Şekil 3.15) [112].

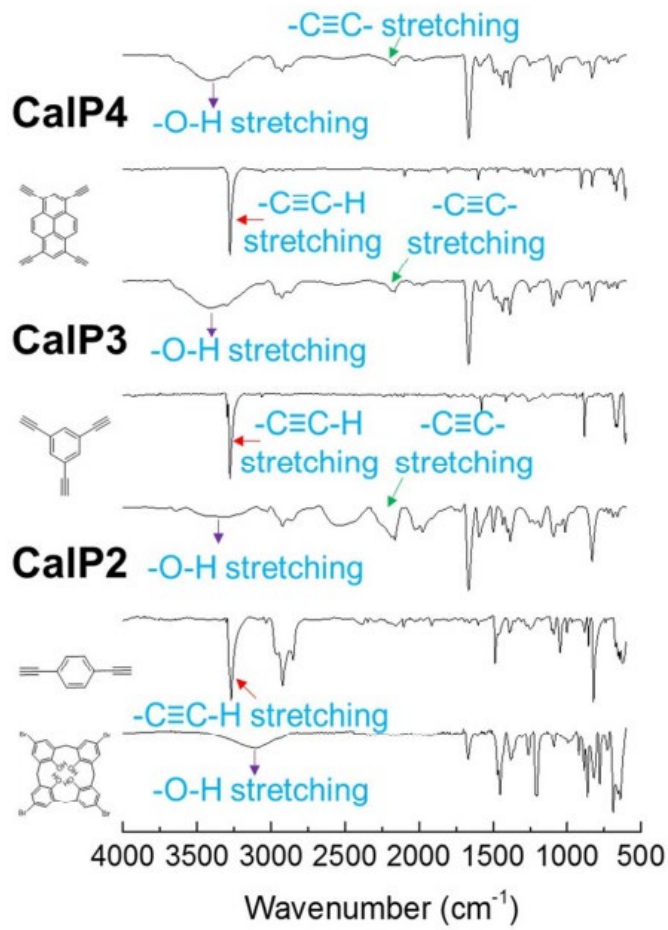


Şekil 3.15 Kaliks[4]arenin asetilen grubu içeren 3 farklı molekül ile polimer sentezi

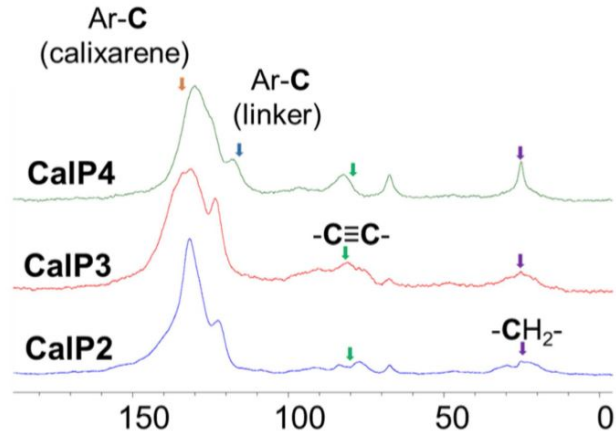
Şekil 3.15'de **a**) Sonogashira-Hagihara çapraz bağlanması ile gözenekli kaliks[4]aren polimerleri CalP_n (n=2-4) için sentetik yol **b**) En iyi performans

gösteren polikaliks[4]aren'in CalP₄'ün ağ yapısının şematik görünümü c)197 K'da CalP₂, CalP₃ ve CalP₄'e karşılık gelen N₂ gazı tutma izotermi; hesaplanan yüzey alanları sırasıyla 596, 630 ve 759 m² g⁻¹'dir.

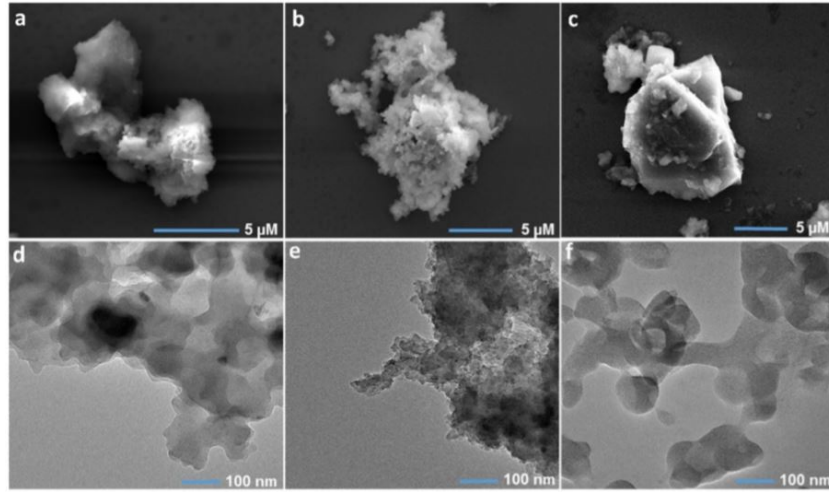
Çapraz bağlantının başarısı ilk olarak FTIR spektrumları tarafından teyit edilmiştir (Şekil 3.16). Polimerlerin moleküler yapıları arasındaki katı hal çapraz polarizasyon bağları (CP/MAS) ¹³C NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir (Şekil 3.17). Ayrıca polimerlerin mikro yapısı ve morfolojisi mikroskopik tekniklerle karakterize edilmiştir. Hem SEM hem de TEM görüntüleri kaynaşmış amorf kümeler gösterir; ancak TEM görüntüleri gözeneklerin varlığına işaret etmiştir (Şekil 3.18).



Şekil 3.16 Sentezlenen polimerlerin çapraz bağlandığını teyit eden FTIR spektrumları



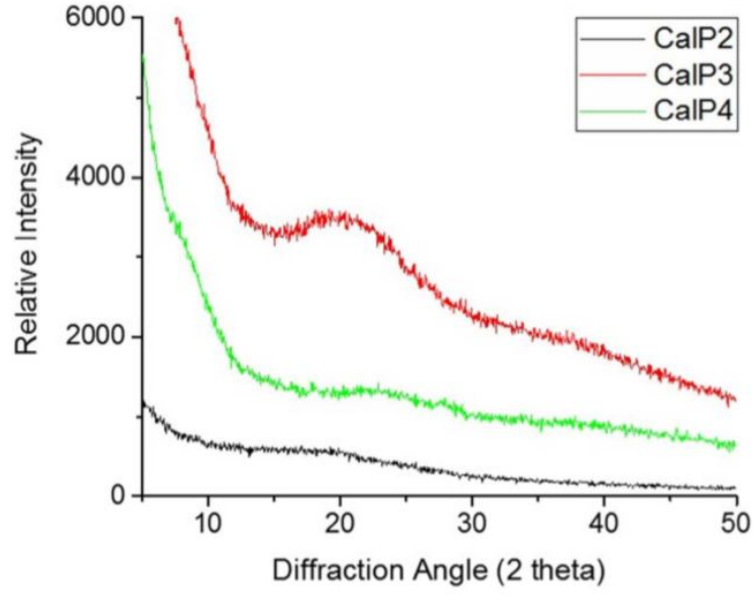
Şekil 3.17 Sentezlenen polimerlerin arasındaki katı hal çapraz polarizasyon bağlarının ^{13}C NMR spektroskopisi



Şekil 3.18 Sentezlenen polimerlerin SEM ve TEM görüntüleri

Şekil 3.18’de düşük büyütme oranlarına sahip SEM görüntüleri CalP₂ (a), CalP₃ (b), and CalP₄ (c); ölçek=5 µm. Polimerlerde gözeneklerin varlığını gösteren CalP₂ (d), CalP₃ (e) ve CalP₄ (f) 'nin yüksek çözünürlüklü TEM görüntüleri; ölçek çubuğu = 100 nm.

Powder X-ray diffraction (PXRD) modeli amorf karakter gösteren karakteristik geniş bir tepe noktası gösterir. Şekil 3.19’da CalP₂ (siyah), CalP₃ (kırmızı) ve CalP₄ (yeşil) toz X ışını kırınımı (PXRD) modeli gösterilmiştir.



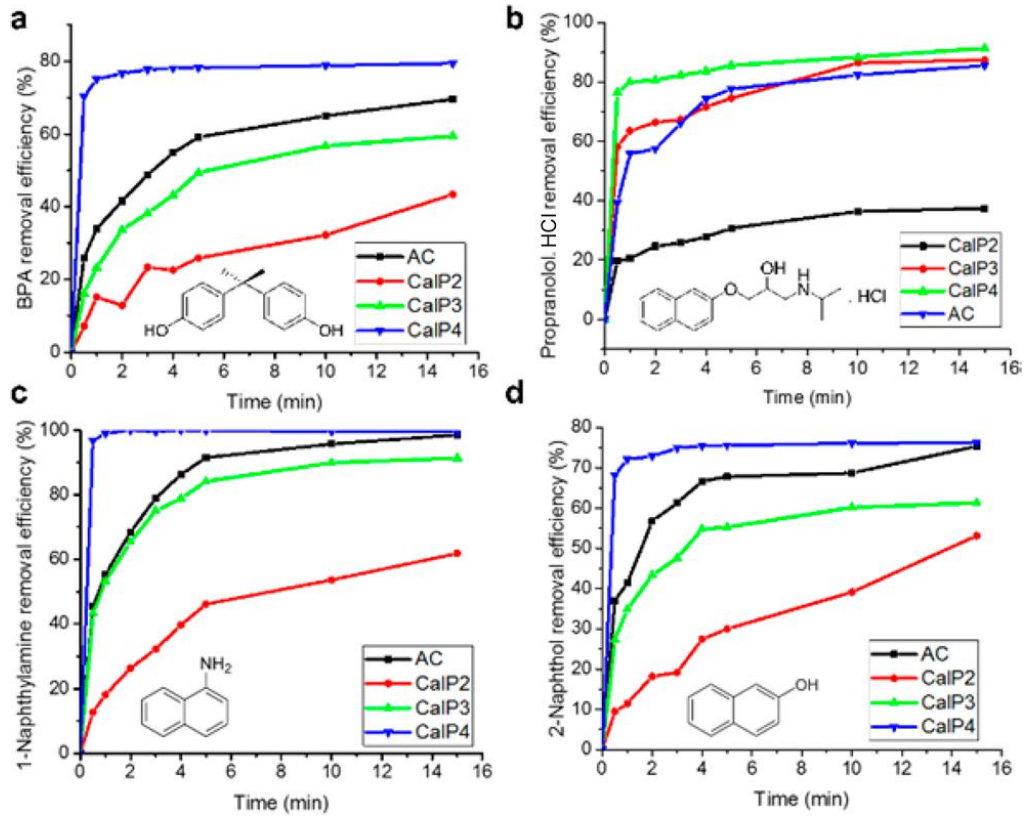
Şekil 3.19 Sentezlenen polimerlerin toz x ışını kırınımı modeli

Polimerlerin gözenekleri N_2 gazı adsorpsiyon/desorpsiyon deneyleri ile değerlendirildi. Ölçümlerden önce, çözücüler ve hapsolmuş gaz moleküllerini uzaklaştırmak için polimerler 24 saat $85\text{ }^\circ\text{C}$ 'de etkinleştirildi. Polimerler esas olarak mezo gözenekli bölgede bulunan gözenek boyutu dağılımlarına sahiptir. NLDFT ortalama gözenek çapları $62\text{--}97\text{ \AA}$ aralığındadır ve kümelenmiş gözenek hacimleri $0,56\text{--}1,09\text{ cm}^3\text{ g}^{-1}$ aralığındadır. Bu veriler, hem mikro gözenekleri hem de mezo gözenekleri içeren ve gaz alımı ile şişen karmaşık polimerik ağları göstermektedir.

Organik Mikro Kirleticilerin Adsorpsiyon Çalışmaları

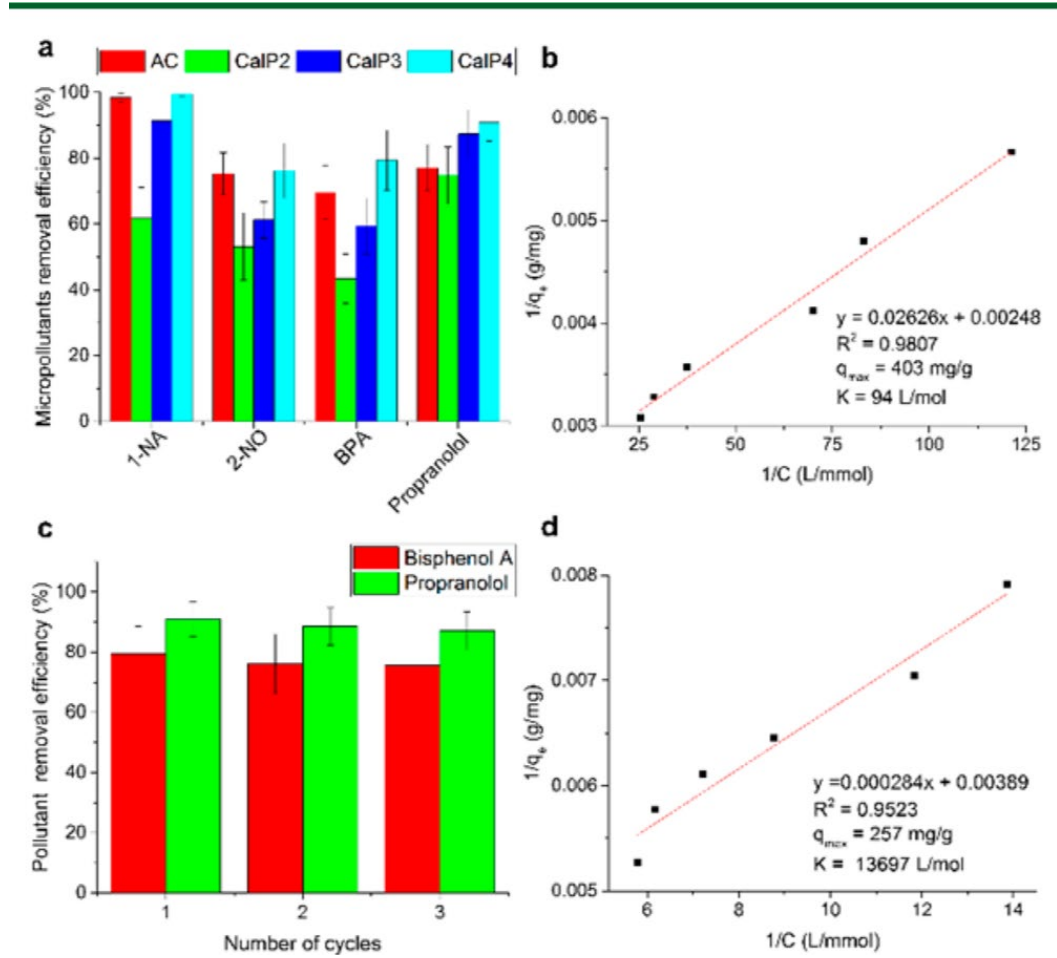
CalPn polimerlerinin yüksek stabiliteleri, geniş yüzey alanları, kalıcı gözenekleri, π -bağı açısından zengin ağları ve konuk tanıma kısımları ile organik mikro kirleticileri sudan etkin bir şekilde emeceğini tahmin edilmiştir. Dört temsili kirletici kullanarak, polimerlerin adsorpsiyon özelliklerini test edildi ve veriler yaygın olarak kullanılan ticari bir adsorban olan temsili bir AC (aktif karbon) verileri ile karşılaştırılmıştır. Mikro kirletici adsorpsiyon deneyleri, süperhidrofobik polimerlerin çözeltiler içinde homojen bir şekilde dağılmasını sağlamak için sonikasyon altında gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, ciddi sağlık sorunlarına neden olabilecek plastiklerin toksik bir bileşeni olan bisfenol A'nın (BPA) çıkarılması test edilmiştir ve tüm

polimerlerin BPA'yı çözeltilerden uzaklaştırabildiği bulunmuştur. 10 mL 0,1 mM sulu kirletici çözeltisi başına 5 mg adsorban kullanılmıştır [114]. CalP₄, BPA'yı en hızlı adsorbe ederen polimerdir. 30 saniye içinde ~% 70 azaltmış ve 15 dakika sonra dengeye ulaşıldığında ~% 80 azaltmıştır (Şekil 3.20a ve Şekil 3.21a). Buna karşılık, CalP₂ ve CalP₃ dengeye ulaşmak için sırasıyla 45 ve 20 dakikaya ihtiyaç duymuş ve ilk temasta 30 saniye içinde kirleticinin sırasıyla %7 ve 16'sını uzaklaştırmıştır. CalP₄ tarafından gösterilen ultra hızlı adsorpsiyon, muhtemelen daha büyük yüzey alanının (CalP₂ için 759 m² g⁻¹, 1,596 ve CalP₃ için 630 m² g⁻¹) ve çekici hidrofobik etkileşimlere izin veren daha kapsamlı π bağ açısından zengin ağıncı (CalP₂ ve CalP₃ için sırasıyla tekrarlanan yapısal birim başına 10 üçlü bağ ve 20 fenil halkası, ve 6 veya 8 üçlü bağ ve 8 fenil halkası) sonucudur. CalP₄'ün uzaklaştırılma etkinliği AC'den (dengeye ulaşmak için 30 saniyede ~25% ve >60 dakika ayrılması) daha yüksektir ve yüksek verimli siklodekstrin bazlı gözenekli polimer PCDP'ye benzer (Dengeye ulaşmak için 30 sn ve 10 dakikada ~% 90 uzaklaştırma) [110].



Şekil 3.20 Dört temsili kirletici için polimerlerin adsorpsiyon özelliklerinin testi

Şekil 3.20'de adsorpsiyon yüzdesi a) bisfenol A, b) propanolol HCl, c) 1-naftilamin ve d) 2-naftol zaman içinde 0,1 mM çözeltilerden 0,5 mg mL⁻¹ CalP_n ve AC numuneleri. Moleküller, her kirleticinin kimyasal yapılarını gösterir.



Şekil 3.21 Dört temsili kirletici için polimerlerin adsorpsiyon özelliklerinin testi

Şekil 3.21'de test edilen adsorbanların adsorpsiyon verimlilikleri, termodinamik parametreleri ve rejenerasyon özellikleri gösterilmiştir. a) Denge ölçülen CalP_n polimerleri ve AC ile yüzde kirletici uzaklaştırma verimi. b) Langmuir, CalP₄ tarafından BPA adsorpsiyonunun izotermidir. Langmuir model tespiti ile belirlenen bağlantı sabiti (K) 94 L/mol olarak bulundu ve yüksek konsantrasyonlarda (1 mM'ye kadar) kirletici kullanıldığında maksimum adsorpsiyon miktarı (q_{max}) 403 mg/g olarak bulundu. c) Art arda üç uygulamadan sonra CalP₄ tarafından uzaklaştırılan BPA ve propranolol yüzdeleri. d) Langmuir, CalP₄ tarafından

propranolol adsorpsiyon izotermidir. Yüksek kirletici konsantrasyonunda (1 mM'ye kadar), K Langmuir modelinin belirlediği gibi 13697 L/mol ve q_{\max} 257 mg / g idi.

Üç farklı kaliks[4]aren bazlı gözenekli polimer geliştirildi ve çeşitli organik mikro-kirleticileri sudan çıkarma yetenekleri test edildi. Tetraalkinilpiren ve tetrabromokaliks[4]aren'den sentezlenen CalP₄ polimerlerinden birisi en hızlı adsorpsiyon kinetiğini ve en yüksek adsorpsiyon kapasitesini göstermiştir. CalP₄ ayrıca aktif karbondan daha iyi performans gösterdi ve performans olarak daha önce bildirilen en verimli polimere benzetilebilirdi. CalP_n polimerlerinin makrosiklik yapıları ve ayrıca π -elektronca zengin ağları, kirleticiler için etkili adsorpsiyon bölgeleri sağlar. Ayrıca bu polimerler, oda sıcaklığında etanol ile basit bir işlemle yeniden üretilebilir ve tekrar kullanım için adsorpsiyon yeteneklerini koruyabilirler. Etkileri ve kullanım kolaylıkları, kaliksaren makrosikliklerinin fonksiyonel materyallere dahil edilmesinin avantajlarını gözlenmiştir [115].

4.1. Genel Bilgi

Kinonlar esas olarak bitkilerden izole edilen ve aromatik (heksasiklik doymuş) di-on veya di-keton sistemine sahip sekonder metabolitlerdir. Genellikle hidrokinonların oksidasyonundan türetilirler. Doğal olarak bulunan kinonlar yaygın olarak benzokinonları, naftokinonları, antrakininonları ve polikininonları içerir [116].

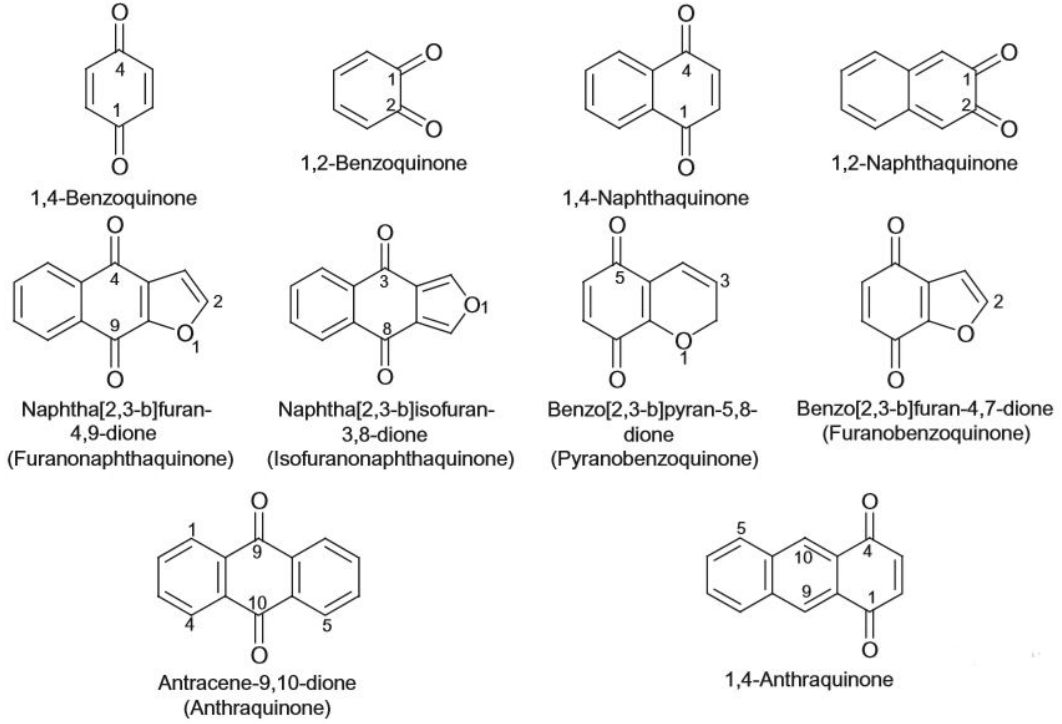
Benzokinonlar: Bunlar genellikle orto veya para pozisyonlarında (monosiklik) doymuş heksasiklik aromatik halka sistemi (benzen halkası) üzerinde iki karbonil grubu içeren bileşik gruplarıdır.

Naftokinonlar: Bunlar bir dereceye kadar mantarlarda görülür ve büyük bitkilerde son derece yaygındır; bir çekirdek üzerinde, genellikle orto veya para pozisyonunda (bisiklik) iki karbonil grubu olan naftalin çekirdeği içerirler.

Antrakininonlar: Bunlar yaygın mantar metabolitleridir ve daha büyük bitkilerde de görülür. Bunlar, genellikle para pozisyonlarında (trisiklik) B halkası üzerinde iki karbonil grubu olan antrasen çekirdeğini içeren bileşiklerdir.

Polikininonlar: Bunlar farklı kinon türlerinin dimerleridir. Bazı polikininonlar karışık kökenlidir. Karbon-karbon veya karbon-oksijen bağlarının oluşumu ile moleküller içi veya moleküller arası oksidatif bağlanma meydana gelebilir.

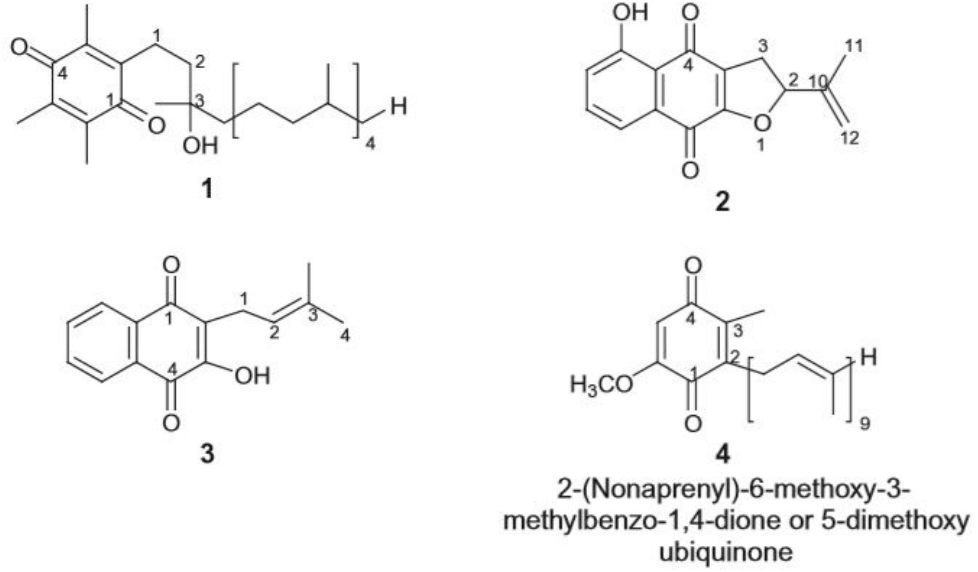
Kinonları adlandırırken, karbonil gruplarına mümkün olduğunca en küçük sayı verilerek isimlendirme yapılır. Bu numaralandırma esas olarak benzo- ve naftokinonlar için geçerlidir. Antrakininonlarda, ilk önce iki yan halka (A ve C), ardından kinoid karbonil grupları numaralandırılır. Bununla birlikte, bir furano-veya pirano-halka sisteminin varlığında, bu sistemler ilk önce numaralandırılır ve oksijen atomu tercih edilir. Şekil 4.1'de bazı kinonların isimleri ve molekül yapıları gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Bazı kinon molekülleri ve isimleri

Bununla birlikte, kinoid çekirdeğinde, çoğunluğu dimerik kinonlarda olduğu gibi, izoprenil ve çoklu izoprenil veya türetilmiş piytan, fenil, terfenil veya kinon birimleri olarak adlandırılan birkaç tip yan zincir vardır.

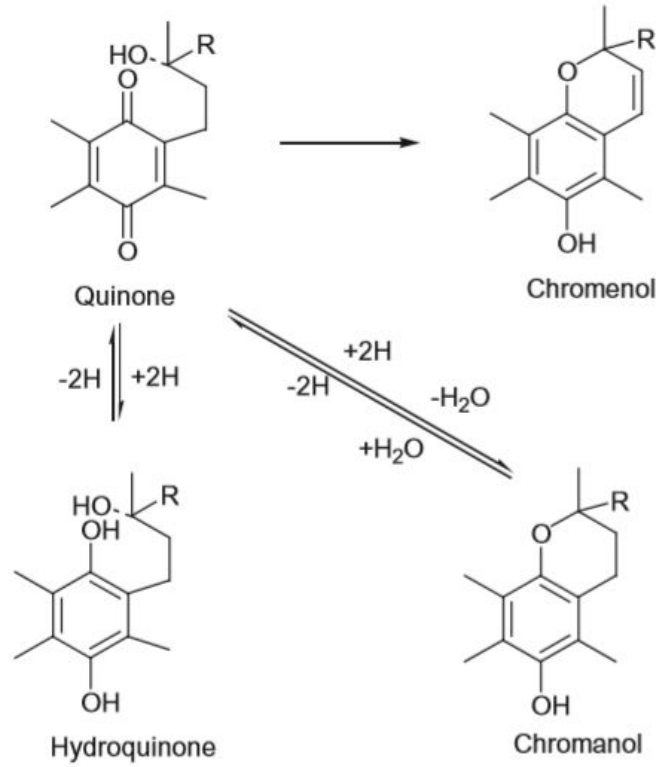
Yan zincirlerin uzunluğunun belirlenmesinde, önce yan zincirin kinon çekirdeğine göre konumu, ardından yan zincirin parantez içinde adlandırılması ve son olarak Şekil 4.2'de gösterildiği gibi kinon çekirdeği verilir.



Şekil 4.2 Yan zincirli kinon moleküllerinin isimlendirilme metodunun gösterimi

Şekil 4.2 yan zincirli kinonların isimlendirilmesi: 2-(3-hidroksi-3,7,11,15 tetrametilheksadekanil) -3,5,6-trimetilbenzo-1,4-dion veya α - tokoferol kinon (**1**); 2-(10-metiletenil)-5-hidroksinaftal [2,3-b] furan-4,9-dion veya lapakon (**2**); 2-(30-metil-2-butenil)-3-hidroksinaftal-1,4-dion veya lapakol (**3**); 2-(aprenil olmayan) 6-metoksi-3-metilbenzo-1,4-dion veya 5-dimetoksi ubikinon (**4**).

İndirgeme üzerine, 2-prenilkinonlar karşılık gelen hidrokinonları verir ve bunların her birinin halka kapamasından oluşan bir izomeri vardır; bunlar şekil 4.3'de özetlendiği gibi sırasıyla kromenoller ve kromanoller olarak bilinir.



Şekil 4.3 2-prenilkinonların indirgenmesine karşılık gelen hidrokinonların izomerleri

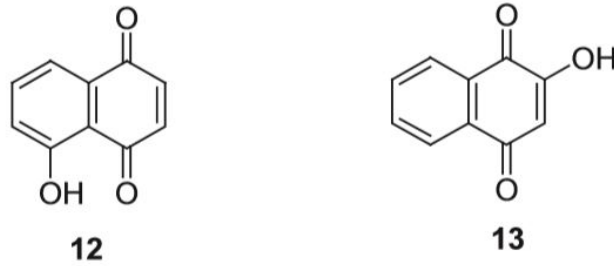
Gerçek vitaminler ve koenzimler oluşturdukları için kinonların isimlendirilmesinin çok zor olduğu belirtilmiştir; bu nedenle onları temsil etmek için önemsiz isimler ve hatta kısaltmalar verilmiştir. Karşılık gelen hidrokinonlar, kromenoller ve kromanoller, sırasıyla "kinon" son eki "kinol", "kromenol" ve "kromanol" ile değiştirilerek adlandırılır.

Kinonlar nörolojik, antibakteriyel, antiplazmodiyal, antioksidantal, tripanokidal, antitümör ve anti-HIV gibi çok sayıda biyolojik aktivite sergiler ve bu aktivitelerin karbonil fonksiyonlarının redoks özellikleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [117,118]. İzoprenoid kinonlar, örneğin ubikinonlar yaşayan sistemlerde elektron taşınmasında rol oynayan temel metabolitlerdir.

Genel olarak kinonlar ve özellikle naftokinonlar antibakteriyel, antifungal ve antitümöral aktivitelere sahip olduğu iyi bilinir; özellikle lapakol (3) çeşitli farmakolojik çalışmalarda yaygın olarak test edilmiştir (Şekil 4.2). Newbouldia

laevis'ten izole edilen bazı naftokinonların antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri *Candida albicans*, *Cladosporium cucumerinum*, *Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı aktiviteleri test edilmiştir [119]. Güçlü biyoaktiviteye rağmen, naftokinonların tıbbi kullanımı sınırlıdır. Sözde etki mekanizmaları nedeniyle, bileşiklerin tüm canlı organizmalar için toksik olması muhtemeldir [119].

Bulbine'den izole edilen yeni fenil antrakinonların ve izofuranonaftokinonların antiparaziter ve antioksidan özellikler sergilediği, polihalogenlenmiş benzo- ve naftokinonların *Bacillus pasteurii* ve *Canavalia ensiformis*'den gelen saf üreazların güçlü inhibitörleri olduğu bulunmuştur. Ayrıca *Helicobacter pylori*, *Klebsiella axytoa* ve *Proteus mirabilis*'in tüm hücrelerinde üreazları inhibe etmişlerdir [120]. Kutanöz enfeksiyonlara karşı juglon (**12**) kullanılırken, lavson (**13**) kınadan elde edilir ve renklendirmede kullanılır (Şekil 4.4). Antrakinonlar antifungaldir ve bazıları müşil olarak kullanılır. Bazı tetrasiklik kinonlar antitümöral özelliklere sahiptir.

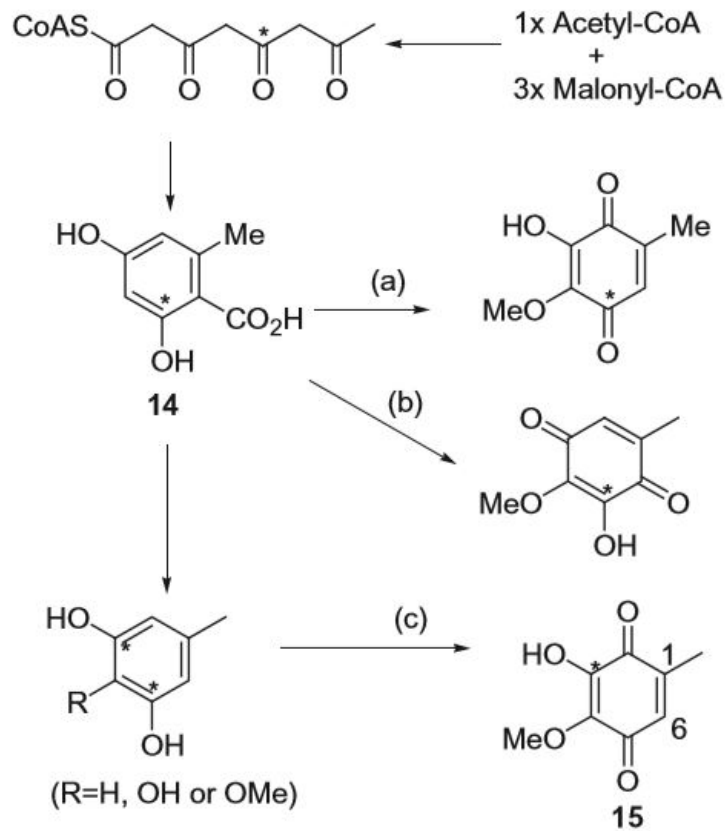


Şekil 4.4 Endüstride kullanılan bazı kinon molekülleri

4.2. Benzokinon

Benzokinonlar, 6-metil salisilik asitin (**14**) siklizasyonu ile türetilen tetraketidlerdir. Çünkü poliketid öncüsünün tüm karbon ve oksijen atomlarını korur. Tetraketidler; dört asetat/malonat biriminden oluşur ve açık zincirli bileşikler (karbon halka içermeyen bileşikler) ve karbon halkalar içeren bileşikler içerir. Tetraketitlerin çoğu, genellikle ilk aromatik ürünün daha sonra

modifikasyonu ile siklizasyondan kaynaklanır. Aslında, bu en büyük poliketid türevi bileşikler sınıfıdır ve muhtemelen üyelerinin biyosentezi ve ilişkileri arasındaki özellikler açısından büyük dikkat çekmiştir [110]. Bu sınıftaki kinonların çoğu benzokinonlar ve dimerleridir. Orsellinik asit (6-metil salisilik asit) (**14**), poliketid öncüsünün tüm karbon ve oksijen atomlarını koruduğu için bu siklizasyondan türetilen ana bileşiktir. Fumigatin (**15**), şekil 4.5'te özetlendiği gibi tetraketid kökenli bir kinonun bir örneğidir [121]. Afrika kökenli birçok bitkide benzokinon türevleri tespit edilmiştir. Bitkilerin gövde kabuklarından, yapraklarından, gövdelerinden ve meyvelerinden elde edilmişlerdir.



Şekil 4.5 6-Metil salisilik asitin (**14**) siklizasyonu ile türetilen benzokinon türevleri

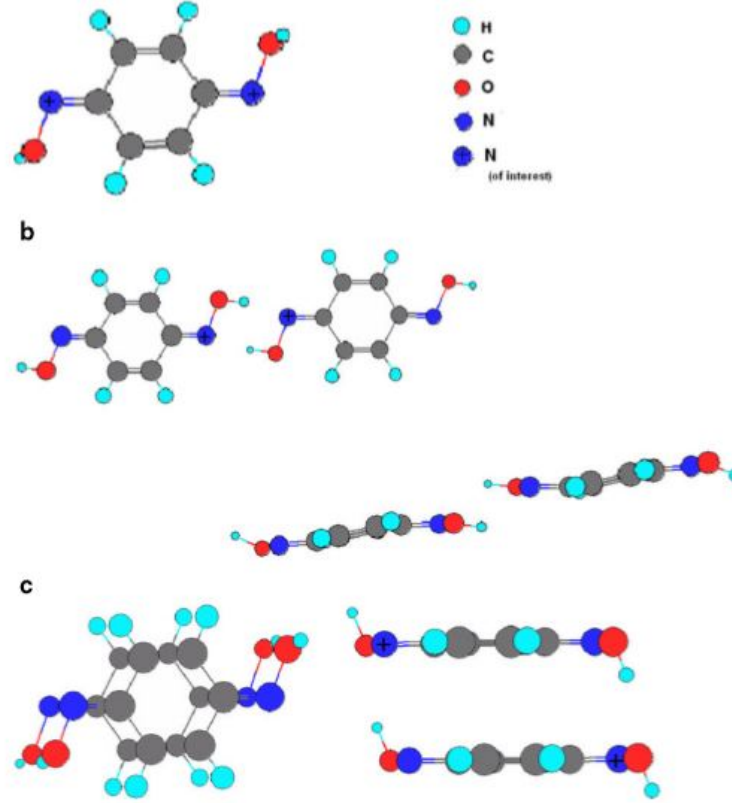
4.2.1. Benzokinon dioksim

Yaygın olarak kullanılan 1,4-dinitrosobenzenin öncüsü olan 1,4-benzokinon dioksim, endüstride ve diğer uygulamalarda kullanımı ile bilinir [122]. Bu bileşikler,

doğal ve sentetik elastomerler için etkili kükürt içermeyen sertleştirici maddelerdir. Buna ek olarak, 1,4-benzokinon dioksim'in metal kompleksleri önemli endüstriyel ve teorik çalışmalara yol açmıştır. 1,4-benzokinon dioksimler kinoid yapıya sahiptir ve hem cis (Z) hem de trans (E) izomerleri olarak mevcut olabilir [123]. Kinoid halkası üzerine metil gruplarının bağlanmasıyla bir dizi 1,4-benzokinon dioksim için ^{14}N NQR verileri incelenmiştir. Verilere göre, bağlanacak grupların sterik etkisinin hangi izomerin tercih edildiğini belirlediğini göstermiştir. Genellikle bağlanan gruba göre E izomeri tercih edilmektedir. Oksimlerin katı halde moleküller arası hidrojen bağları (tipik olarak N ... H-O) oluşturduğu da bilinmektedir [124].

^{14}N NQR (The nuclear quadrupole resonance) Testi, farklı katı hal etkileşimlerinden kaynaklanan azot atomu etrafındaki elektron dağılımındaki değişikliklere duyarlıdır. ^{17}O , ^{14}N 'ye kıyasla nispeten yüksek bir manyetik momente sahiptir. Frekanslar ^{17}O 'ya bağlı olsaydı, NQR seviyelerinin manyetik alanla etkileşime bağlı olarak meydana gelmesi, piklerin önemli ölçüde genişlemesine neden olurdu. Aşırı genişleme gözlenmediğinden, piklerin ^{14}N 'e ait olduğu tespit edilir. ^1H NMR, çözelti içinde iki izomerin varlığını doğrulasa da, ^{14}N NQR spektrumu, katıdaki azot atomlarının elektronik ortamlarında önemli ölçüde farklı olduğuna dair hiçbir kanıt vermemiştir. Bu, katının birim hücrelerinin birden fazla ^{14}N atomuna sahip olduğu ve bunların çok benzer ortamlara sahip olduğu anlamına gelir.

Hidrojen bağı genellikle bu bileşiklerde meydana gelir ve H-bağı, asimetri parametresini arttırırken kuadropol bağlanma sabitini düşürür. Bu göz önüne alındığında, 1,4-benzokinon dioksimler, şekil 4.6b'de gösterildiği gibi moleküller arası hidrojen bağlanmasında rol oynayabilir. Sterik etkiler, her iki taraftaki bağlı grupların iki oksim grubunun yaklaşımını engelleyeceğinden, herhangi bir grup bağlanmamış dioksimlerde moleküller arası H-bağının daha muhtemel olacağını gösterir. "Oksim", tek bir 1,4-benzokinon dioksim molekülünü temsil eder (Şekil 4.6a). Lineer olarak düzenlenmiş iki 1,4-benzokinon dioksim molekülünü temsil eder ve oksim grubunun azot atomu, ikinci molekül üzerindeki oksim grubunun hidrojen atomu ile hidrojen bağıdır (Şekil 4.6b). π -istiflenmiş iki 1,4 benzokinon dioksim molekülünün oksim grubunun oksijen atomu, ikinci molekül üzerindeki oksim grubunun hidrojen atomu ile hidrojen bağıdır (Şekil 4.6c) [124].



Şekil 4.6 1,4-Benzokinon dioksimler arası hidrojen bağı etkileşimleri

Trimetil-1,4-benzokinon dioksim için deneysel değerler ve bağı grubu olmayan 1,4-benzokinon dioksim molekülü için teorik değerler oldukça yakındır. Buna dayanarak, bağı grubu içeren 1,4-benzokinon dioksimler için elde edilen deneysel değerlerin, katıdaki tek moleküllerin (önemli moleküller arası etkileşimi olmayan) göstergesi olduğunu düşündürmektedir. İki 1,4-benzokinon dioksim molekülü (Şekil 4.6b ve Şekil 4.6c) içeren iki varsayımsal yapı çizilmiştir. Hidrojen bağına dahil olan veya yakın olan azot atomları Şekil 4.6b, c'de '+' ile gösterilmiştir. Yapılan hesaplamalara göre Şekil 4.6b'de tasarlanan düzenlenmede moleküller arasındaki hidrojen bağı Şekil 4.6c'deki düzenlenmeye göre daha zayıf olduğu tespit edilmiştir. Şekil 4.6c'deki düzenlenme daha düşük bir dört kutuplu birleştirme sabiti vermiştir ve asimetri parametresi, 1,4-benzokinon dioksim ile yakındır. Bu durumda azot, hidrojen bağına doğrudan dahil olmamıştır, ancak oksijen atomunun hidrojen bağı yapması, hem dört kutuplu bağlanma sabiti hem de asimetri parametresi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu verilere göre bağı grupları

olmayan 1,4-benzokinon dioksim molekülünün π istiflenmeye yatkın olduğu tespit edilmiştir [124].

4.3. Timokinon

Bitkiler paha biçilmez yeni ilaç kaynaklarıdır ve yeni bitki kaynaklı ilaçların verimliliğinin artması nedeniyle tıbbi bitkilere ilgi artmıştır. Buna ek olarak, geleneksel tıbbın yan etkileri ile ilgili endişeler nedeniyle, doğal ürünlerin sentetik ilaçların yerine geçmesi olarak kullanımı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır.

Umut verici şifalı bitkiler arasında *Nigella sativa* (siyah kimyon, siyah tohum yada çörek otu olarak da bilinir) bulunur. Ünü yaygındır ve dini bir arka plana sahiptir. Tohumları ve yağı, 2000 yılı aşkın bir süredir çeşitli sağlık sorunlarını tedavi etmek için geleneksel bir ilaç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır [125]. Bitkinin aktif bileşenlerinin zengin kaynağı olan tohumlar, Orta ve Uzak Doğu'da çok çeşitli patolojik durumlar için geleneksel bir ilaç olarak uzun süredir kullanılmaktadır [126]. *Nigella sativa*'nın aktif bileşeni astım, bronşit, inflamasyon, egzama, ateş, grip, hipertansiyon, öksürük, baş ağrısı, baş dönmesi, diyabet, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları, sinir bozuklukları, romatizma, kanser ve ilgili enflamatuar hastalıklar dahil olmak üzere rahatsızlıkları ve semptomları tedavi etmek için kullanılır [127].

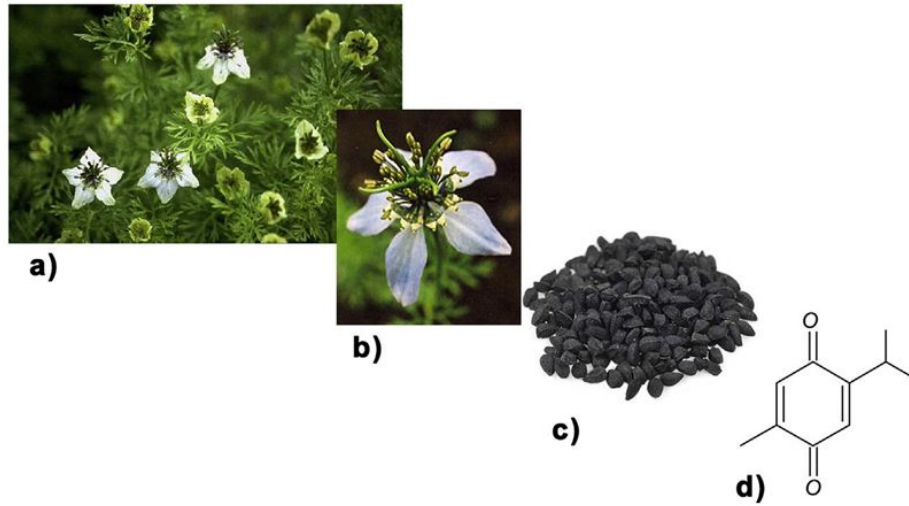
N. sativa tohumları (NS) çeşitli fakat iyi karakterize edilmiş kimyasal bileşenler içerir; sabit ve esansiyel (uçucu) yağ, proteinler ve amino asitler, karbonhidratlar, alkaloidler, organik asitler, saponinler, ham lifler, vitaminler ve mineralleri içerir [128].

N. sativa'nın uçucu yağında en bol bileşen timokinon (2-izopropil-5-metilbenzo-1, 4-kinon) (TQ), NS tohumlarının biyolojik olarak aktif bileşiğidir [126]. Biyoaktif bir bileşen olarak TQ birçok tıbbi bitkide bulunur. TQ, bir anti-oksidan ve bir anti-enflamatuar ajan olarak büyük bir potansiyele sahip olmasına rağmen, aynı zamanda çok çeşitli başka faydalara da sahiptir. Doğal olarak türetilmiş bir ajan olarak TQ, son zamanlarda özel bir ilgi görmüştür ve tedavi özellikleri için kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.

4.3.1. Timokinon'un Farmakolojik Özellikleri

Nigella sativa tohumlarının kimyasal bileşimi zengindir ve bunlardan çeşitli aktif kimyasal bileşenler izole edilmiştir. Tohumların sabit yağ (>% 30, ağırlık/ağırlık) ve uçucu yağ (% 0,40-0,45) içerdiği gösterilmiştir [129]. Aktif ilkeler arasında timokinon, ti-mohidrokinon, ditmokinon (nigellone), timol, karvakrol, nigellisin, nigellidin ve -hedrin bulunur [130].

TQ, tohumlardaki uçucu yağın en biyoaktif bileşenidir (%18,4-24). İlk olarak El-Dakhakhny tarafından silika jel üzerinde ince tabaka kromatografisi kullanılarak ekstrakte edilmiştir [129]. *Nigella sativa* bitkisinin gösterimi (a), bitkinin çiçeği (b), bitki tohumları (c) ve TQ'nun kimyasal yapısı (d) şekil 4.7'de gösterilmektedir.



Şekil 4.7 Timokinon molekülü ve *nigella sativa* bitkisi

TQ, enol formu, keto formu ve karışımları içeren tautomerik formlarda bulunur. Keto formu ana formudur (%90) ve bu bileşiğin farmakolojik özelliklerinden sorumludur [126]. TQ hidrofobik bir moleküldür, bu nedenle çözünürlüğü biyoyararlanımını etkileyebilen ve ilaç formülasyonunda sınırlamalara neden olabilecek bir sorundur. Buna ek olarak, çözünürlüğü, 24 saatte sulu çözeltilerde 549 ila 669 g/ml arasında değiştiği ve 72 saatte 665-740 g/ml arasında değişir [131]. Bu nedenle, son zamanlarda TQ'nun yeni analoglarını geliştirmiş

biyoyararlanım ve aktivite ile sentezlemeye çalışılmıştır. TQ'nun bazı sentetik analogları ve bunların çeşitli hastalık modelleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Fareler üzerinde yapılan çalışmada, intraperitoneal enjeksiyonla (periton boşluğuna uygulama) vücut ağırlığından 50 mg/kg'dan daha yüksek TQ dozları fareler için öldürücüdür ve LD50 90,3 mg/kg'dır. Bu yüzden, TQ'nun anti-enflamatuar, anti-kanser, anti-oksidan ve sitoprotektif etkilerini belirlemek için yapılan diğer birçok çalışmada, araştırmacılar, önemli toksisite olmadan farelere ve sıçanlara intraperitoneal olarak enjekte edilen 5 ila 12,5 mg/kg arasında dozlar kullandılar [132]. Ayrıca, bildirilen herhangi bir toksik veya ölümcül etki olmaksızın 10-100 mg/kg vücut ağırlığı aralığında ağızdan alınan TQ dozu uygulanan bir dizi çalışma yapılmıştır. İntraperitoneal enjeksiyon için maksimum tolere edilen doz, erkek sıçanlarda 22,5 mg/kg ve dişi sıçanlarda 15 mg/kg iken, ağızdan alım için hem erkek hem de dişi sıçanlarda 250 mg/kg idi [133]. TQ'nun UV-vis spektrumlarında 254-257 nm'de bir keskin tepe noktası (maks.) vardır. TQ, ışığa kısa bir süre maruz kalsa bile bozunmaya uğrar, ışığa karşı çok hassastır. Kısa bir ışık maruziyeti süresi, çözelti pH'sından ve çözücü tipinden bağımsız olarak ciddi bozulmaya yol açmıştır. Ek olarak, sulu çözeltilerde, özellikle alkali pH'da kararsızdır. TQ stabilitesi yükselen pH ile azaldı; alkali pH'da en yüksek, asidik pH'da en düşük bozulma oranına sahiptir [131].

Protein-ilaç etkileşimleri, ilaçların farmakokinetiği ve farmakolojik özellikleri üzerinde önemli bir faktördür. Tavşan ve insan plazmasındaki tahmini TQ-protein bağlanma yüzdeleri sırasıyla 99,19 ve 98,99 idi. Bu nedenle, TQ'un oral uygulamadan sonra hızlı elimine olması ve nispeten daha yavaş emilimi ağızdan alımın uygun olmadığını göstermiştir [134].

Lupidi ve ekibi TQ ile insan serum albümini (HSA) arasındaki etkileşimleri değerlendirdi. TQ ve HSA arasındaki ilişkinin HSA'nın ikincil yapısını etkilemediğini gösterdiler. HSA/TQ kompleksi oluşumunun termodinamik analizi, bağlanma sürecinin kendiliğinden olduğunu ve hidrofobik etkileşimlerin kompleksi stabilize eden ana moleküller arası kuvvetler olduğunu gösterdi. Ek olarak, El-Najjar ve ekibi sığır serum albümini (BSA) ve 1-asit glikoprotein (AGP) ile TQ bağlanmasının anti-kanser aktivitesi üzerindeki etkisini araştırdı. Sonuçlar, TQ'nun BSA'ya kovajent

bağlanmasının, test edilen kanser hücrelerine karşı TQ anti-kanser aktivitesinin kaybedilmesine yol açtığını, ancak TQ anti-kanser etkilerinin AGP'ye bağlandığında etkilenmediğini gösterdi [135]. Biyo yararlanım ve farmakokinetik parametrelerin eksikliği ve formülasyon problemleri, TQ'nun klinik fazda kullanımını geciktirdi.

4.3.2. Timokinon'un Anti-mikrobiyal Aktivitesi

Son yıllarda, doğal anti-mikrobiyal ilaçlar ve bileşikler için bir kaynak olarak etnobotanik araştırma alanı önemli ölçüde genişlemektedir. Antibiyotiklerin ve antibakteriyel kemoterapötiklerin kullanımı, karşı direnç ve yan etkiler nedeniyle daha az etkili hale gelmektedir.

TQ'nun anti-bakteriyel aktivitesi, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacillus subtilis* gibi bazı bakteri türlerine karşı araştırılmıştır [136]. Bir coccus (çoğul cocci), küresel, oval veya genellikle yuvarlak bir şekle sahip herhangi bir bakteri veya arkeona verilen addır. TQ, özellikle Gram-pozitif coccuslara karşı önemli bir bakterial aktivite sergiledi, cam tabaka yüzeyine hücre yapışmasını önledi ve insan patojenik türlerinde biyofilm oluşumunu engelledi. Ayrıca, TQ'nun düşük konsantrasyonlarda Gram pozitif bakterilere karşı güçlü büyüme inhibitörü sergilediği de bildirilmiştir. Yapışık bakteri sayısını azaltmanın yanı sıra, TQ'nun biyofilm içine gömülen hücrelerin metabolik aktivitesi üzerinde bir etkisi vardır. Süspansiyonda stafilokok bakterileri (coccus bakterilerinin üzüm salkımı şeklinde dizilmeleri sonucu oluşan bakteri grubu) etkili bir şekilde öldürmüştür ve biyofilm oluşumunu engellemiştir [137].

TQ, seçici bir antibakteriyel özelliğe ve oral bakterilere karşı direnç değiştirme aktivitesine sahiptir. Oral türler olan *S. aureus*, *Streptococcus mutans* ve *S. salivarius*, MIC değerleri (Minimum inhibitory concentration) 8 ile 64 g/ml arasında değişen TQ'ya duyarlıydı. TQ'nin anti-bakteriyel ajanlarla kombinasyon halinde sinerjik etkileri olduğu bildirilmiştir. Sinerjik etki ile, TQ tetrasiklin MIC değerini en az 4 kat azalttı. Benzalkonyum klorür durumunda, özellikle *S. aureus* ve *Vibrio parahaemolyticus* için MIC değerlerinde 8 kat azalma gözlenmiştir [137].

TQ, yüksek düzeyde aktif anti-retroviral (uzun süreli etki eden, ya da etkileri uzun süre içinde ortaya çıkan virüslere karşı olan) tedavi ile tedavi edilen HIV-1 pozitif hastalarda gözlenen düzensiz insülin üretimini normale etmek için potansiyel bir terapötik ajan olarak da kullanılabilir [138]. TQ, Mycobacterium tuberculosis'in klinik izolatlarına karşı anti-tüberküloz aktivitesine sahiptir [139]. Ek olarak, TQ, Candida albicans, Candida tropicalis ve Candida krusei'nin yanı sıra patojenik dermatofit türleri Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis ve Microsporum gypseum'a karşı mantar önleyici aktivite sergilemiştir [140]. TQ'nun eter ekstresi (ve daha az ölçüde NS), sekiz dermatofit türünün büyümesini belirgin şekilde inhibe etti: dört Trichophyton rubrum türü olan Trichophyton interdigitale, T. mentagrophytes, Epidermophyton floccosum ve M. Canis'dir [141].

TQ tedavisinin şistozomiyaz (bir tür parazitin sebep olduğu enfeksiyon) üzerinde koruyucu bir etkisi vardı. Schistosoma mansoni enfekte farelerin NS yağı veya TQ ile tedavisi, enfeksiyon kaynaklı genotoksisite üzerinde koruyucu bir etki yaratmıştır. Bu etki, kromozomal anormalliklerin yüzdesindeki azalma ile kanıtlanmıştır [142].

Bu çalışmalara ek olarak, TQ'nun diğer araştırmalarında, iskemi-reperfüzyon hasarı, depresyon, nöbet, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli sinir bozukluklarının önlenmesinde ve uygun şekilde kullanılması durumunda umut verici bir araç olarak göstermektedir [143].

Günümüzde alternatif ilaç olarak bitkisel ürünlere odaklanan kapsamlı araştırmalar ve geleneksel tıbbi bitkiler, ucuz maliyet, kolay bulunabilirlik, güvenlik ve etkinlik gibi çeşitli faktörlerden dolayı çok dikkat çekmiştir. Ayrıca dini ve kültürel geleneklere dayanan birçok bitki ve ürünleri kullanılmaktadır. TQ'nun çıkarıldığı N. sativa tohumları, dünyadaki çeşitli insan kültürleri tarafından yüzyıllardır birçok sorunu tedavi etmek için kullanılmıştır [126].

Fitokimyasallar (bitkisel ilaçlar)'ın bir örneği olarak TQ, yüksek biyolojik aktivitesi ve geleneksel terapötik ilaçlara ümit verici bir alternatif haline getirebilecek düşük sistemik toksisitesi nedeniyle son yıllarda dikkat çekmiştir. Bitki bazlı antioksidanlar son zamanlarda minimal yan etkilere sahip diyet takviyeleri olarak rolleri nedeniyle popülerlik kazanmıştır. Ek olarak, kanserlerin gelişmesini veya tekrarlanmasını önlemek için doğada oluşan ajanların kullanımı, hastalıklarla

savaşmak için gerçekçi bir seçenek olarak geniş çapta kabul görmüştür. Potansiyel bir anti-kanser ilacı, kanserli hücreye karşı seçici ve spesifik sitotoksisite göstermelidir. Kapsamlı sonuçlar TQ'nin bu özelliklere sahip olduğunu göstermektedir [143].

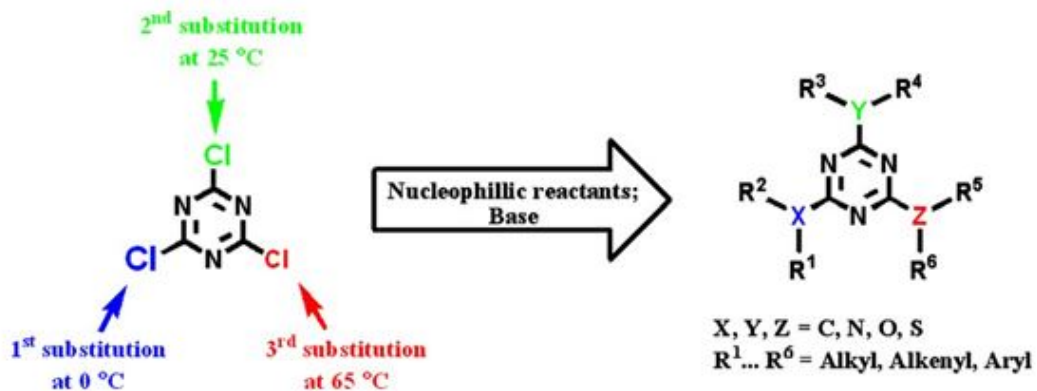
İn vitro (hücre dışı) ve in vivo (hücre içi) araştırmaların TQ'nin hücre kültürlerine ve hayvan modellerine karşı terapötik potansiyelini etki mekanizmasına etki ederek gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte, dozlama önerilerinin insanlara üzerindeki etkisine dair klinik veri yoktur ve vücuttaki etkisi hakkında mevcut anlayış yeterli değildir.

Bununla birlikte, TQ hakkında moleküler aktivitesi, ilaç toksisitesi ve ilaç taşıma yaklaşımları hakkında önemli miktarda bilgi mevcuttur. TQ'nin etkinliği hastalıkların doğasına göre ölçülmelidir. Yukarıda detaylandırıldığı gibi, TQ daha geleneksel kemoterapötik ilaçlarla birlikte çalışabilir. Kombinasyon terapilerinde kullanımı daha düşük dozajda olabilir, eşzamanlı ilacın toksisiteye karşı etkinliği optimize eden dozajını azaltabilir; ayrıca ilaç direnci probleminin üstesinden gelebilir [144].

Bu öneriler ve alışmalar, Timokinonu birçok enfeksiyona karşı tercih edilen doğal anti-mikrobiyal ajanlardan biri haline getirmiştir. Aynı şekilde Benzokinon ve Benzokinon dioksimin de nörolojik, antibakteriyel, antiplazmodiyal, antioksidantal, tripanokidal, antitümör ve anti-HIV gibi çok sayıda biyolojik aktivite sergilediğini gösteren çalışmalardan yola çıkarak Timokinon dioksim için benzer özellikler olup olmadığını incelemek için çalışmalar yaptık. Bu alışmalar için öncelikle Benzokinon dioksim ve Timokinon dioksim moleküllerini sentezledik. Daha sonra oksimlerin spektral verileri incelenmiş, teyit edilmiş ve anti-mikrobiyal aktivite çalışmaları yapılmaya devam etmektedir.

5.1. Nükleofilik Aromatik Yerdeğiştirme ile s-Triazin Türevlerinin Hazırlanması

Çok yönlü s-triazin türevleri, ucuz ve kolayca temin edilebilen siyanürik klorürden, yani 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazinden kolayca hazırlanabilir. 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazindeki her bir klor atomu, herhangi bir nükleofilik reaktant ile yer değiştirme yapabilir. İlk klor atomunun yer değiştirme reaksiyonu ekzotermiktir ve bu nedenle reaksiyon karışımının sıcaklığı 0°C'de tutulmalıdır. İkinci klorürün yer değiştirmesi oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir. Son olarak üçüncü klorürün yer değiştirmesi, kullanılan çözücünün kaynama noktasına kadar ısıtılmasıyla yani reflux altında gerçekleştirilir. Sonuç olarak, yer değiştirme reaksiyonları sırasında sıcaklığın dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi, 2,4,6-trisüstitüe edilmiş-triazinlerin, sıralı ve çok seçici amin, alkol, tiyol veya Grignard reaktifleri eklenmesiyle sentezlenmesini sağlayacaktır. Tetrahidrofuran, 1,2-dimetoksi etan, asetonitril ve dietil eter gibi çeşitli çözücüler kullanılabilir (Şekil 5.1) [145].



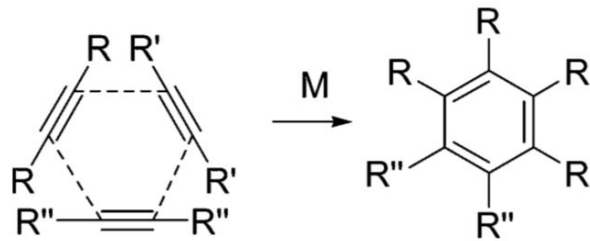
Şekil 5.1 2,4,6-Trikloro-1,3,5-triazinin klor atomlarının sıcaklıkla yer değiştirme şeması

Ayrıca, üç farklı molekül ile yer değiştirme reaksiyonu yapıp farklı molekül ve dolayısıyla işlevsellikler ortaya çıkabilir, bu da çok işlevli ligandlar veya malzemeler

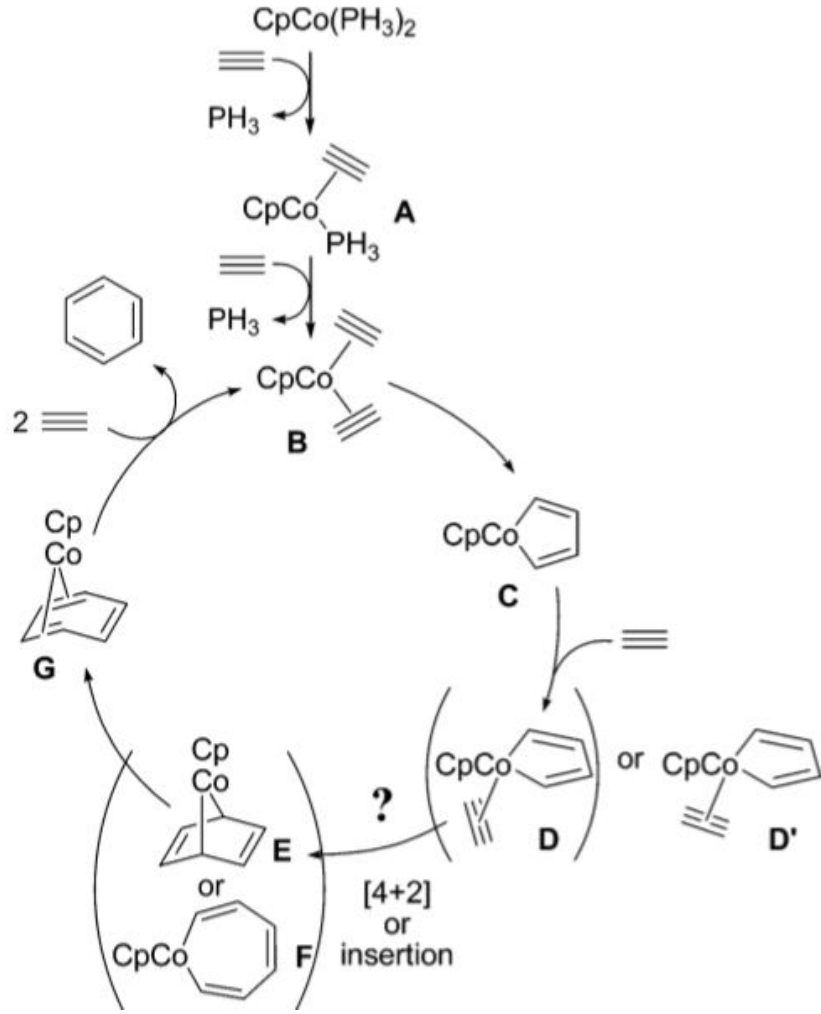
ile sonuçlanır. Örneğin, fonksiyonel dendrimerler, birkaç 1,3,5-triazini bir köprüleme birimine bağlayarak ve daha sonra "dış kabuğun" işlevselleştirilmesiyle kolayca hazırlanabilirler [145]. Alternatif olarak, mono- veya iki-fonksiyonlu s-triazin türevi, üçüncü klorür atomunun polimerik zincir üzerinde mevcut olan bir nükleofilik asılı grup ile reaksiyonu yoluyla bir polimere bağlanabilir. Bu mükemmel reaktivitenin yanı sıra, yıldız şekilli veya açısız ligandlar üretme olasılığı şüphesiz kristal mühendisliği amaçları için son derece faydalıdır. Bahsedilen sentetik çok yönlülüğe ek olarak, s-triazin halkası mükemmel non kovalent bağ yapma yeteneğine sahiptir. Bu bağlanma koordinasyon veya hidrojen bağlarıyla azot atomları üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleriyle gerçekleşir. S-triazin halkasının sahip olduğu heteroaromatik p elektronları, p-p istiflenme veya katyonik-p etkileşimi yapabilir. Bu etkileşimlere ek olarak bağlanan R grupları da aralarında etkileşimlere ve istiflenmelere neden olabilir.

5.2. Alkinlerin Metal Katalizli [2+2+2] Siklotrimerizasyonu

Alkinlerin geçiş metali ile katalize edilmiş [2+2+2] siklo katılımı, tek bir adımda arenlerin yapımı için çok iyi bir yöntemdir (Şekil 5.2). CpCoL₂ tipi kobalt kompleksleri (L = CO, PR₃, alkenler), genellikle yüksek seviyelerde kemo, regio- ve stereoselektivite ile alkinlerin siklizeasyonlarına aracılık etmek için yaygın olarak kullanılmıştır. Bu reaksiyonun mekanizması çoklu deneysel ve hesaplamalı çalışmalara konu olmasına rağmen, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Albright ve iş arkadaşları 1999'da reaktif olarak etin ve katalizör olarak CpCo(PH₃)₂ kullandığı bir çevrim açıklamışlardır (Şekil 5.3).



Şekil 5.2 Alkinlerin geçiş metali ile katalize edilmiş [2+2+2] siklo katılma şeması



Şekil 5.3 Katalizör olarak $\text{CpCo}(\text{PH}_3)_2$ kullanıldığı [2+2+2] siklo katılma reaksiyonu çevrimi

Şekil 5.3'de, başlangıçta bir ve sonra iki alkin grubu, alkin kompleksleri **A** ve sonra **B**'yi oluşturmak üzere sırayla metalden iki fosfin yer değiştirir. Bisalkin kompleks **B** kendiliğinden oksidatif kenetlenme reaksiyonuna girerek koordine olan doymamış Cpkobaltsiklopentadien (**C**) kompleksini verir. Koordine edilmiş alkinin metalik çift halkalı terminal dien karbonlarına moleküler arası [4+2] siklokisyonundan kaynaklanabilecek başka bir potansiyel ara madde olan 7-kobaltanorbornen (**E**)' de reaksiyon koordinatına yerleştirilememiştir. Benzer geometriye (ΔH_q) 0,5 kcal/mol) sahip, enerjisel olarak çok yakın bir geçiş durumuna ek olarak kompleks **D** bulunmuştur. Geçiş vektörünün incelenmesi, Siklopentadienilkobaltasikloheptatrien (**F**)'yi verecek bir yerleştirme mekanizması

ile tutarsızdı, ancak koordineli etinin (**D**), **G**'ye dönüşerek çökmesi çevrimin yönünü göstermiştir [146].

Alkinlerin siklotrimerizasyonu için birçok geçiş metali kullanılmış olmasına rağmen, pratik olarak yararlı katalizörlerin sayısı oldukça azdır. Bunlar arasında, Co katalizörleri en yaygın olarak kullanılmaktadır ve bunlar [2+2+2] siklotrimerizasyon için birincil tercih edilen bileşiklerdir.

Alkinlerden ve nitrillerden piridin hazırlanması için, Co katalizörleri tercih edilen tek bileşiklerdir, çünkü bu tip bir reaksiyon rapor edilmemiştir veya diğer katalizörlerin varlığında daha az tatmin edici sonuçlar vermiştir. Reaksiyondaki genel bölgesel seçicilik oluşturulmuştur ve substratın veya koruyucu grupların uygun seçimi ile, kobalt ile katalize edilmiş reaksiyonların yüksek oranda bölgesel seçici bir şekilde gerçekleştirilmesi mümkündür.

Ni katalizörler de bu dönüşüm için reaktif katalizörlerdir. Alkinlerin asetilen ile reaksiyonu, benzen halkasının yapımı için oldukça genel bir yöntem gibi görünmektedir. Bununla birlikte, Ni katalizörlerin aktivitesi, Co veya Rh katalizörlerine kıyasla daha düşük gibi görünmektedir, çünkü çoğu ikame edilmiş alkin, Ni katalizörlerin varlığında dienler ile reaksiyona girmemiştir [147]. Kiral ligandların katalitik sisteme kolayca sokulması, Ni ile katalize edilen reaksiyonun bir başka dikkate değer özelliğidir: şu ana kadar, asimetric reaksiyonlar sadece kirial Ni katalizörlerin varlığında gerçekleştirilmiştir [147,148a].

Rh kompleksleri, ikame edilmiş benzenlerin sentezi için etkili katalizörlerdir. Rh katalizörleri, 1,5 ve 1,6-dienlerin asetilen veya alkinlerle reaksiyonları için kullanılmıştır ve bazı reaksiyonlarda yüksek bölgesel seçicilik tespit edilmiştir. Substratların sterik etkisini göz önünde bulundurarak yüksek bölgesel seçicilik elde etmek mümkündür. Ni katalizörleri ile karşılaştırıldığında, Rh katalizörleri daha fazla sayıda fonksiyonel grupta etkinliğini sürdürebilir [149].

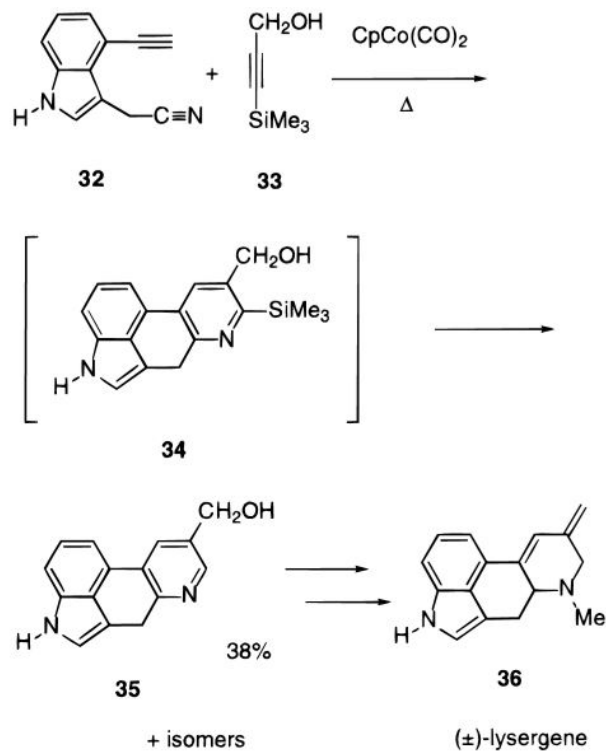
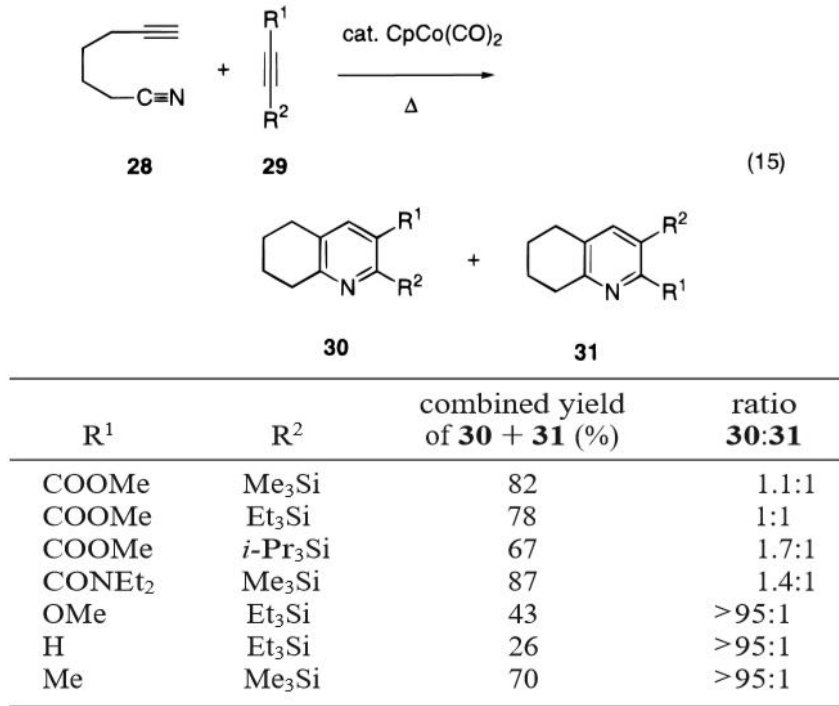
Her ne kadar bazı Pd(II) bileşiklerinin benzen halkalarının oluşumu için iyi katalizörler olduğu gösterilmiş olsa da, bu katalizörün sentetik kullanışlılığı incelenmeye devam etmektedir. Pd(0) komplekslerinin aktivitesi, diğer

katalizörlerin aktivitesine göre daha düşük gibi görünmektedir ve bu katalizörler sadece benzinler gibi oldukça reaktif substratlar için kullanılmıştır.

Alkinlerin elektronik ve sterik etkileri de reaksiyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirmek için önemli faktörlerdir. Reaksiyon hızı genellikle sterik faktörden etkilenir, daha az ikame edilmiş alkinler daha yüksek reaktivite gösterir. Öte yandan, reaksiyonlarda elektron eksikliği olan alkinlerin daha düşük veya daha yüksek reaktivitesi rapor edilmiştir ve substratların reaksiyon üzerindeki elektronik etkisini genellemek zordur. Konjuge alkinlerin reaktivitesi konjuge olmayan alkinlerinkinden daha yüksek görünmektedir [150].

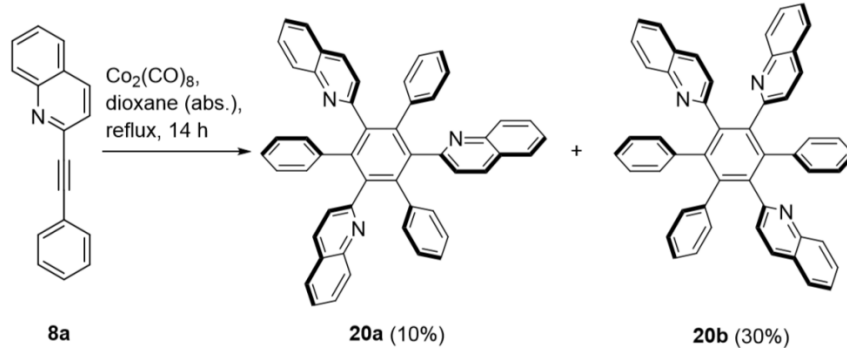
Nitrillerin [2+2+2] siklotrimerizasyonda bir alkin eşdeğeri olarak kullanılabilceği bilinmektedir. Saa' ve Vollhardt, katalizör olarak CpCo(CO)₂ varlığında siyanoalkin (28)'in alkinler (29) ile kısmen molekül içi reaksiyonunun bölgesel seçiciliğini incelemiştir (Tablo 5.1) [151]. Alkine büyük bir trialkilsilil grubu eklendiğinde bazı durumlarda yüksek bölgesel seçicilik gözlenmiştir. Bu metodolojiyi lsergene (Şekil 5.4) ve LSD gibi ergot alkaloidlerinin (Mantarlar tarafından üretilen büyük bir bileşik grubudur.) sentezi için uyguladılar.

Tablo5.1 Katalizör olarak CpCo(CO)₂ varlığında siyanoalkinin, alkinler ile [2+2+2] siklotrimerizasyon reaksiyonunun bölgesel seçiciliği



Şekil 5.4 lsergene Ergot alkaloidinin sentezi

Çeşitli makromoleküllerin sentezi için siklotrimerizasyon reaksiyonları kullanılmıştır. Bunlardan bir diğeri ise hekza(heteroaril)benzen türevi molekülün sentezi için asimetrik asetilen türevi kullanılmış ve %40 verimle [2+2+2] timerizasyon reaksiyonu yapılmıştır. Geometrik izomer karışımı üründen %10 verimle eriyiğe kenetlendiği bilinen pervane benzeri, düzlemsel olmayan bir molekül olan 1,3,5-tri(p-naftil)-benzenin heteroaromatik molekülü elde edilmiştir (Şekil 5.5)[152].



Şekil 5.5 Asimetrik benzen türevi kullanılan [2+2+2] timerizasyon reaksiyonu sonucu oluşan geometrik izomer karışımı

5.3. Williamson Eter Sentezi

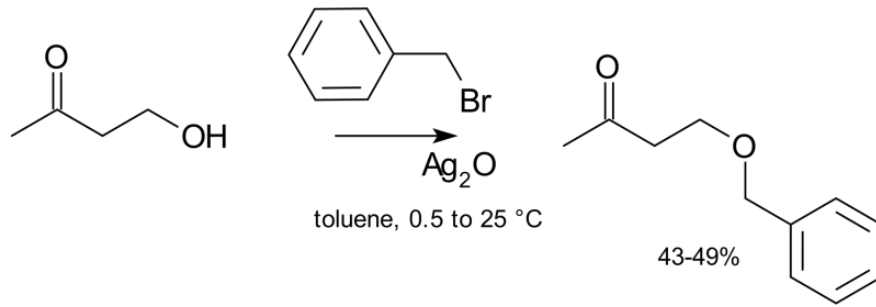
Williamson eter sentezi, bir organohalitten ve protondan arındırılmış bir alkolden (alkoksit) bir eter oluşturan organik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon, Alexander Williamson tarafından 1850'de geliştirilmiştir [153]. Reaksiyon türü kenetlenme reaksiyonudur. Tipik olarak bir alkoksit iyonunun bir $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonu yoluyla bir birincil alkil halid ile reaksiyonunu içerir. Bu reaksiyon organik kimya tarihinde önemlidir, çünkü eterlerin yapısını kanıtlamaya yardımcı olmuştur.

Alkoksit iyonları yüksek oranda reaktif olduklarından, genellikle reaksiyondan hemen önce hazırlanırlar veya yerinde üretilirler. Laboratuvar kimyasında, yerinde üretim çoğunlukla bir karbonat bazı veya potasyum hidroksit kullanılarak gerçekleştirilirken, endüstriyel sentezlerde faz transfer katalizi çok yaygındır. Çok çeşitli çözücüler kullanılabilir, ancak protik çözücüler ve apolar çözücüler, serbest nükleofilin kullanılabilirliğini azalttığından reaksiyon hızını güçlü bir şekilde

yavaşlatabilirler. Bu nedenle, asetonitril ve N, N-dimetilformamid özellikle yaygın olarak kullanılmaktadır [153].

Tipik bir Williamson reaksiyonu 50 ila 100 °C'de gerçekleştirilir ve 1 ila 8 saatte tamamlanır. Genellikle başlangıç malzemesinin tamamen ortadan kalkması zordur ve yan reaksiyonlar yaygındır. Genellikle laboratuvar sentezlerinde % 50-95 verim elde edilirken, endüstriyel prosedürlerde neredeyse nicel dönüşüm elde edilebilir.

Laboratuvar sentezlerinde genellikle kataliz gerekli değildir. Bununla birlikte, reaktif olmayan bir alkilleyici ajan (örneğin: Bir alkil klorür) kullanılırsa, katalitik miktarda çözünür iyodür tuzu ilave edilerek reaksiyon hızı büyük ölçüde geliştirilebilir. Aşırı durumlarda, gümüş oksit gibi gümüş bileşikleri eklenebilir (Şekil 5.6) [154].



Şekil 5.6 Gümüş oksit katalizli Williamson eter sentezi

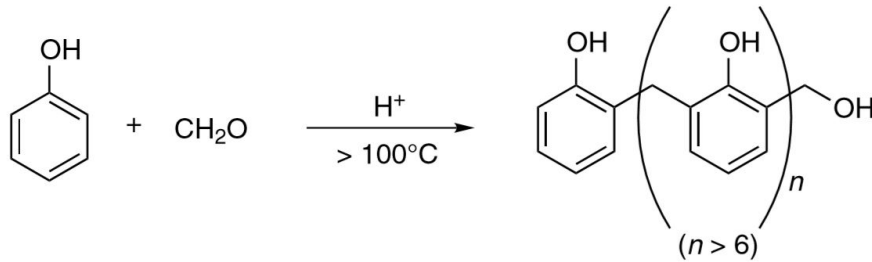
Williamson eter sentezinde, bir $\text{S}_{\text{N}}2$ bimoleküler nükleofilik yer değiştirme mekanizmasını takip eder. Bir $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyon mekanizmasında bir nükleofil tarafından bir elektrofilin arkadan saldırısı vardır ve uyumlu bir mekanizmada tek basamakta meydana gelir. $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonunun gerçekleşmesi için, güçlü bir elektronegatif olan, genellikle bir halid olan iyi bir ayrılan grup olmalıdır [155].

Williamson eter sentezinde, çoğu durumda bir alkil tosilat veya bir alkil halojenür olan elektrofilik karbona ayrılan grupla saldıran, nükleofil görevi gören bir alkoksit iyonu (RO^-) vardır. Ayrılma bölgesi birincil karbon olmalıdır, çünkü ikincil ve üçüncül çıkış yerleri genellikle bir eliminasyon reaksiyonu olarak ilerlemeyi tercih eder. Ayrıca, bu reaksiyon, sterik engelleme ve bunun yerine baskın alken

oluşumuna bağlı olarak di-tertbutil eter gibi hacimli eterlerin oluşumunu desteklemez [156].

5.4. Bakalit İşlemi (Baekeland-Manasse-Lederer Reaksiyonu)

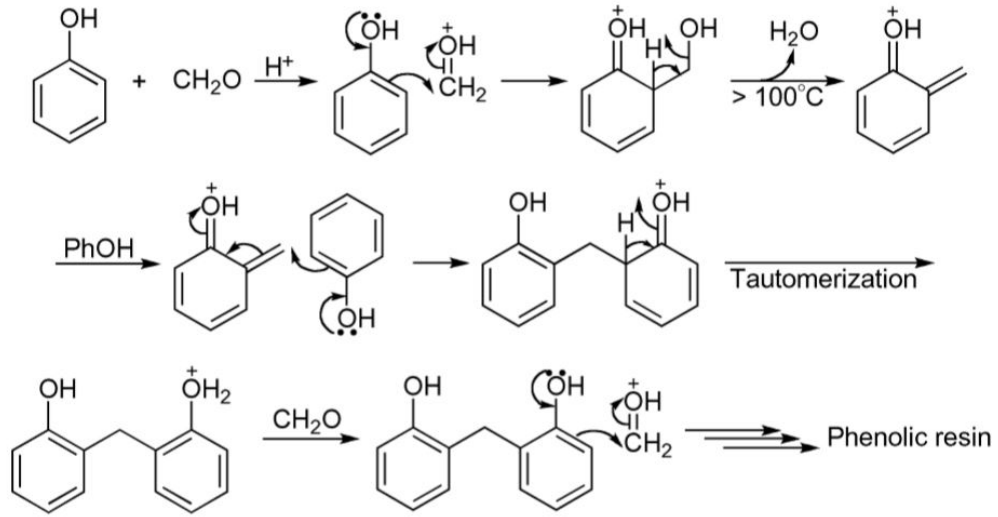
Ortohidroksi benzil alkol, oksibenzilalkol veya sadece fenol alkol veya saligenin ilk kez 1843'te Piria tarafından izole edilmiştir [157]. Isıtma sırasında reçineye ("saliretin" olarak bilinir) dönüştürülebilir. Fenol ve aldehit arasındaki reaksiyon; icat ettiği "bakelizer" olarak adlandırılan demir düdüklü tencereyi kullandığı ve "Schmiere" adını verdiği yapışkan bir maddeyle sonuçlanan von Baeyerin 1872 tarafından bildirildi [158]. Formaldehit ve fenol arasındaki gerçek reaksiyon, formaldehit ticari bir ürün haline geldikten sonra 1894'de Manasse ve Lederer tarafından bağımsız olarak incelenmiştir [159]. Şekil 5.7'de genel reaksiyon şeması gösterilmiştir.



Şekil 5.7 Bakalit işleminin genel reaksiyon şeması

Manasse prosedüründe, fenol formaldehit kokusu kaybolana kadar birkaç gün boyunca sulu çözelti içinde güçlü bir alkali baz ile eşdeğer muamele edilirken, Lederer işleminde fenol reaksiyonun tamamlanmasına kadar zayıf baz ile ısıtılmıştır [157]. Bu nedenle, fenol ve formaldehitin bazik koşullar altında reaksiyonu, Manasse-Lederer reaksiyonu olarak adlandırılır [160]. "Gomalak (doğal bir reçine türü) ikameleri" olarak bilinen sonuçta elde edilen ürünler alkol, aseton, alkalin hidroksit içinde çözünür ve ısıtma sırasında erir ve soğuduktan sonra yeniden katılaşır. Ayrıca, ısıtma ve eritme tamamen tekrarlanabilir [161]. 1909'da Baekeland, iç basıncı dengelemek için harici basınç sağlayan bir aparatta fenol ve formaldehitten ısı ile sertleşen fenolik reçine yapmak için bir işlem geliştirmiştir

[161]. Formaldehit ve fazla fenol, asit yoğunlaştırma maddesinin varlığında ısıtılarak eriyebilir, çözünür reçineler oluşturulmuştur. Bu işlem üç fazdan oluşur. İlk aşamada ürün, Baekeland tarafından Bakalit A olarak adlandırılan, normal sıcaklıklarda sıvı, viskoz, macunsu veya katı olabilen başlangıç yoğunlaşma ürünü olarak adlandırılır. Bakalit A, alkol, aseton, fenol ve NaOH çözeltisinde çözünür. İkinci fazlardan gelen ürün - ara yoğunlaşma ürünü - tüm sıcaklıklarda katı olan ve tüm çözücülerde çözünmeyen ancak aseton, fenol veya terpineolde şişebilen Bakalit B olarak adlandırılır. Kararlı bir şekilde yumuşar, ancak erimez ve ısıtma sırasında elastik hale gelir ve soğutma üzerine tekrar sert ve kırılabilir hale gelir. Üçüncü fazın ürünü, son yoğunlaşma ürünü, tüm çözücülerde çözünmeyen ve sıradan asitlere ve alkaline çözeltilerine kayıtsız kalabilen Bakalit C olarak adlandırılır. Bakalit C'nin diğer özellikleri arasında ısı ve elektriğin zayıf iletkenliği ve mükemmel termal kararlılık bulunur. Örneğin, Bakalit C, seyreltik H₂SO₄ ile kaynamaya devam edebilir ve ısıtıldığında ciddi ölçüde yumuşamaz. 300 ° C'ye kadar yüksek sıcaklıklara kadar kararlıdır. Bu nedenle, Bakalit yapma işlemi Bakalit işlemi olarak adlandırılır ve Bakalit, oksibenzilmetilen-glikolanhidridin ticari markasıdır [162]. Şekil 5.8'de önerilen reaksiyon mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 5.8 Bakalit işleminin önerilen reaksiyon mekanizması

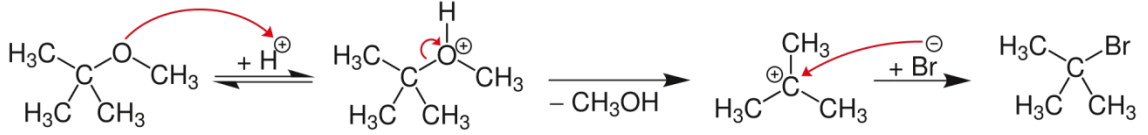
5.5. S_N1 Mekanizması ile Eter Yarılması

Eter yarılması, eterlerin yarılmasına yol açan kimyasal yer değiştirme reaksiyonlarına karşılık gelir. Eterlerin yüksek kimyasal kararlılığı nedeniyle, C-O bağının bölünmesi, özel reaktifler veya aşırı koşullar altında nadirdir [163].

Organik kimyada, eter bölünmesi asit ile katalize edilmiş bir nükleofilik yer değiştirme reaksiyonudur. Spesifik etere bağlı olarak, yarılma S_N1 veya S_N2 mekanizmalarını takip edebilir. Her iki mekanizmayı birbirinden ayırt etmek için, S_N1 mekanizmasındaki potansiyel karbokatyonu stabilize edebilen indüktif ve mezomerik etkilerin dikkate alınmasını gerektirir. Ayrıca, eterler alkollerle benzer bir baziklik gösterdiğinden (yaklaşık 16'lık pK_a), protonlama dengesi, protonlanmamış eterin yanında yer alır ve yarılma genellikle oda sıcaklığında çok yavaş ilerler [163].

S_N1 eter yarılması genellikle S_N2 eter yarılmasından daha hızlıdır. Bununla birlikte, kararsız karbokatyonların (metil, vinil, aril veya birincil karbon) oluşumunu gerektirecek reaksiyonlar S_N2 mekanizması yoluyla devam eder. Hidrohalik asit kullanılan reaksiyonun oranı hidroiyodik asit ile hidrobromik asitten daha fazla olduğundan önemli bir rol oynar. Hidroklorik asit sadece daha sert koşullar altında reaksiyon verir. Nedeni, daha kuvvetli hidrohalik asitlerin daha yüksek asiditesinin yanı sıra ilgili konjuge bazının daha yüksek nkleofilliğe sahip olmasıdır. Florür, protik ortamdaki eterleri ayırmak için hidroflorik asit kullanımına izin verecek kadar nükleofilik değildir. Hangi hidrohalik asit kullanılırsa kullanılsın yine de reaksiyon oranı nispeten düşüktür. Bu yüzden reaksiyon karışımının ısıtılması gerekir [163].

Unimoleküler S_N1 mekanizması bir karbokatyon yoluyla ilerler (karakatyonun yeterince kararlı olması şartıyla). Şekil 5.9'da metil tert-butil eter'in oksijen atomu tersinir Şekilde protonlanmaktadır. Oluşan oksonyum iyonu daha sonra metanole ve nispeten kararlı bir tert-butil katyona izole olur. Daha sonra tert-butil bromür verecek Şekilde bir nükleofil halojenür (burada bromür) saldırır. Bu reaksiyon tek aşamada karbokatyon üzerinden gerçekleşir [163].



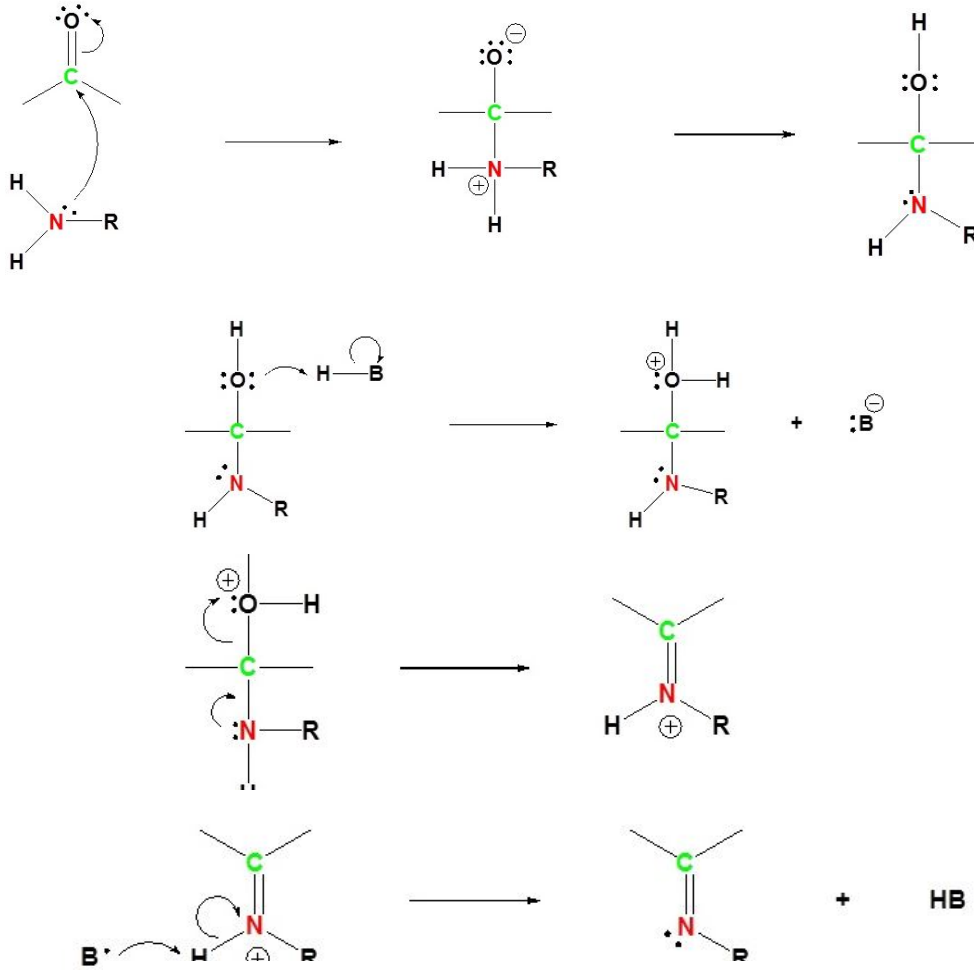
Şekil 5.9 Unimoleküler bir S_N1 mekanizması

Deneysel sentezlerde kullanılan eter yarıma mekanizması S_N1 mekanizması üzerinden ilerler. Bunun sebebi S_N1 mekanizmasının gerçekleşmesini sağlayacak tersiyer karbokatyon kararlılığıdır.

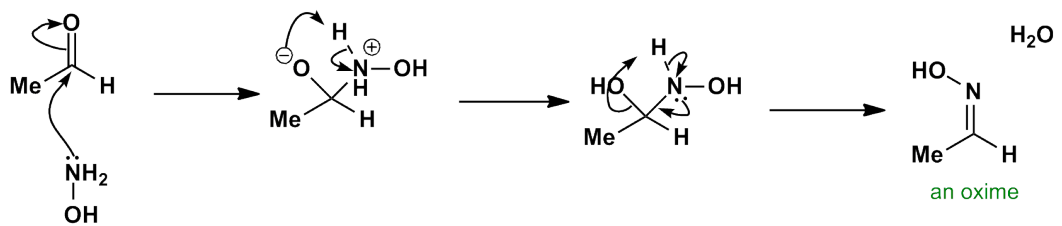
5.6. Hidroksilamin ve Ketonun Kondenzasyon Reaksiyonu ile Oksim

Sentezi

Oksimler, genel formül $RR'C = NOH$ olan, iminlere ait kimyasal bir bileşiktir; buradaki R, organik bir yan zincirdir ve R', bir aldoksim oluşturan bir hidrojen veya bir ketoksim oluşturan başka bir organik grup olabilir. İminlerin genel sentez reaksiyonu aldehit veya ketonun, 1° aminler ile asit katalizli kondenzasyon reaksiyonu ile gerçekleşir (Şekil 5.10). Reaksiyonun maksimum verimle gerçekleşmesi için optimum pH değeri 4 ve 5 arasındadır. Reaksiyon mekanizmasından da anlayacağımız üzere, asit katalizörüne, amin grubu karbonil karbonuna bağlandıktan sonra oluşan aminoalkol molekülünün $-OH$ 'ının protonlanıp ayrılmasını sağlamak için ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumda bir oksim sentezlemek için aynı yöntem ile keton veya aldehitte, hidroksilaminin asidik katalizli kondenzasyon reaksiyonu kullanılır (Şekil 5.11). Genel olarak oksimler renksiz kristaller olarak bulunur ve suda zayıf çözünür. Bu nedenle, keton veya aldehitin tanımlanması için oksimler kullanılabilir.



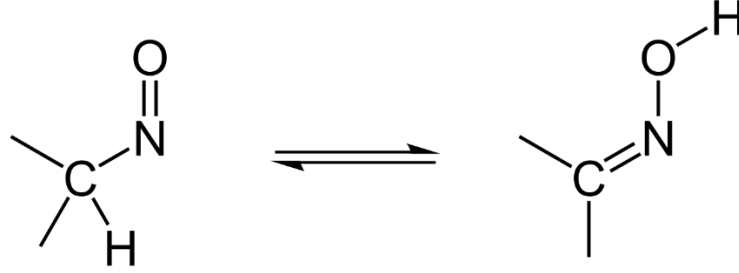
Şekil 5.10 İminlerin genel sentez mekanizması



Şekil 5.11 Oksimlerin genel sentez mekanizması

Merkezi karbondaki iki yan zincir birbirinden farklıysa (bir aldoksim veya iki farklı R grubuna sahip bir ketoksim), oksim E/Z konfigürasyonuna göre genellikle iki farklı geometrik stereoizomerik forma sahip olabilir. R grubunun hidroksilden daha yakın veya daha uzak olmasına göre özellikle aldoksimleri tanımlamak için eski syn ve anti terminolojisi kullanılır. Her iki form da genellikle standart tekniklerle

birbirinden ayrılacak kadar kararlıdır. Ayrıca tautomerleşmeden kaynaklı Nitroso-Oksim geçişleri olabilir. Fakat oksim konfigürasyonu daha kararlıdır (Şekil 5.12). Oksimetrelerin, kızılötesi spektrumunda, üç tipi bağın gerilme titreşimlerine karşılık gelen üç karakteristik bandı vardır: 3600 cm^{-1} (O-H), 1665 cm^{-1} (C=N) ve 945 cm^{-1} (N=O) [164].



Şekil 5.12 Tautomerleşmeden kaynaklı nitroso-oksım geçişleri

6.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, firmaları ve Cas numaraları Tablo 6.1' de gösterilmiştir.

Tablo 6.1 Deneyler sırasında kullanılan kimyasal maddeler, firmalar ve Cas numaraları

Kullanılan Madde	Firma Adı	Cas Numarası
4-tert-Bütilfenol	Sigma Aldrich	98-54-4
1,3,5-Tris(bromometil)benzen	Sigma Aldrich	18226-42-1
Tetrabütilamonyum Bromür	Sigma Aldrich	1643-19-2
4-Metoksifenol	Acros Organics	150-76-5
Boron tribromür	Sigma Aldrich	10294-33-4
Paraformaldehit	Merck	30525-89-4
Boron trifloür dietil Etherat	Sigma Aldrich	109-63-7
Siyanürik Klorür	Sigma Aldrich	108-77-0
Sodyum Hidroksit	Teknik	1310-73-2
Trietilamin	Merck	121-44-8
Etil 4-Hidroksibenzoat	Sigma Aldrich	120-47-8
2-Propin-1-ol	Merck	107-19-7
2-Bütün-1,4-diol	Sigma Aldrich	110-65-6
Timokinon		
p-Benzokinon	Alfa Aesar	106-51-4
Hidroksilamin Hidroklorür	Alfa Aesar	5470-11-1
Etanol	Merck	64-17-5
Diklorometan	Teknik	75-09-2
Sodyum Sülfat	Teknik	7757-82-6

n-Hekzan	Teknik	110-54-3
Etil Asetat	Teknik	141-78-6
Silica gel 60	Merck	7631-86-9
Tetrahidrofuran	Merck	109-99-9
1,4-dioksan	Merck	123-91-1
Dikloroetan	Merck	107-06-2
Metanol	Merck	67-56-1
Toluen	Merck	108-88-3
Difenil eter	Merck	101-84-8
Dikarbonil Siklopentadienil kobalt(I)	Sigma Aldrich	12078-25-0
1-Dodekanol	Sigma Aldrich	112-53-8
Potasyum Karbonat	Merck	584-08-7
Dietilen Glikol	Sigma Aldrich	111-46-6
Akriloil Klorür	Sigma Aldrich	814-68-6
Hidroklorik Asit	Merck	100317
Bisphenol A	Sigma Aldrich	80-05-7
8-Hidroksikinolin	Sigma Aldrich	148-24-3
1-Bromododekan	Sigma Aldrich	112-29-8
Aseton	Teknik	
Potasyum Hidroksit	Merck	1310-58-3

6.2. Kullanılan Cihazlar ve Gereçler

Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi (NMR):

^1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrumları, kloroform-D (CDCl_3) içerisinde tetrametilsilan (TMS) standardı ile, Balıkesir Üniversitesi'nde bulunan "Bruker Avance III 500" spektrometresi kullanılarak alınmıştır.

Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR):

Sentezlenen bileşiklerin Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumları, Yıldız Teknik Üniversitesi Aletli Analiz Laboratuvarı'nda bulunan Thermo Scientific Nicolet iS10 cihazı kullanılarak alınmıştır.

Quadrupole Time of Flight (QTOF):

QTOF spektrumu Yıldız Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS sistemi ile alınmıştır.

Hei-VAP Core Model Döner Buharlaştırıcı:

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılmasında, " Hei-VAP Core " model döner buharlaştırıcı kullanılmıştır.

"Camag" (254/366 nm) UV Lamba:

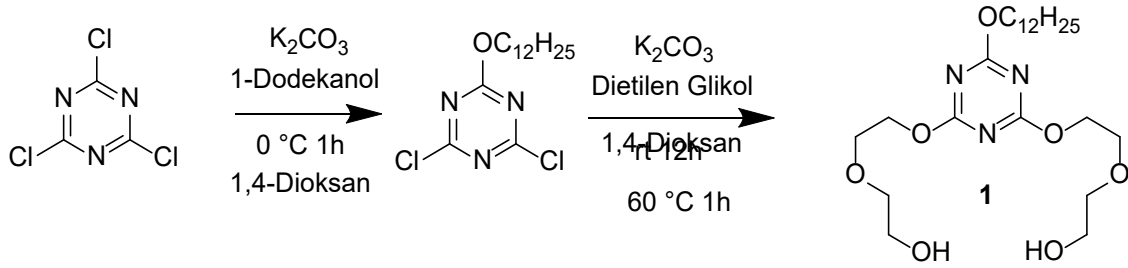
Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60" (70-230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile "Camag" (254/366 nm) UV lamba kullanılmıştır.

"Gallenkamp" Erime Noktası Tayin Cihazı:

Elde edilen saf maddelerin erime noktaları açık kapiler tüplerle "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası cihazında tayin edilmiştir.

7.1. 1,3,5-Triazin Molekülü İçeren Makromoleküllerin Sentezi ve Karakterizasyonu

7.1.1. 2,2'-((((6-(dodesiloksi)-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(oksi))bis(etan-2,1-diyl))bis(oksi))dietanol Bileşiğinin Sentezi (1) (C₂₃H₄₃N₃O₇: 473,60 g/mol)



Şekil 7.1 Bileşik 1' in elde edilme reaksiyonu **Şekil numarasının kalın olması uygun olur.**

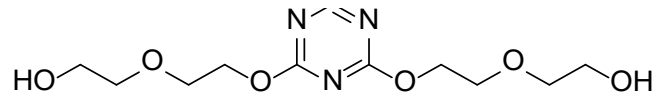
Metin şekilden önce olmalı metin içerisinde şekile atıfta bulunulmalı

Reaksiyonun ilk basamağında, 1 g (5,42 mmol, 1 eşdeğer) siyanürik klorür 30 ml 1,4 dioksan içinde çözüldü ve 1,01 g (5,42 mmol, 1 eşdeğer) 1-dodekanol tartılarak tek boyunlu 100 ml'lik balona koyuldu. Üzerine 4,497 g (32,52 mmol, 6 eşdeğer) K₂CO₃ eklendi ve ilk olarak 0°C de 1 saat karıştırıldıktan sonra, oda sıcaklığına getirilip 1 saat daha karıştırıldı. Reaksiyonun ikinci basamağında ortama 2,877 g (27,11 mmol, 5 eşdeğer) dietilen glikol eklendi ve sabaha kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. 12 saat sonunda 60 °C' ye ısıtılarak 1 saat karıştırıldıktan sonra TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon 3 defa etil asetat/su ile ekstrakte edildi. Organik faz etil asetat ile alındıktan sonra sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü rotaryde uçurulduktan sonra ürün vakum altında 2 saat bekletildi. Sentezlenen bileşiğin yapısı, FT-IR (şekil 7.3) ve QTOF (şekil 7.4) spektroskopik analizleri yapılarak teyit edildi.

Verim: 1,592 g (%62), Beyaz katı madde.

7.1.1.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri

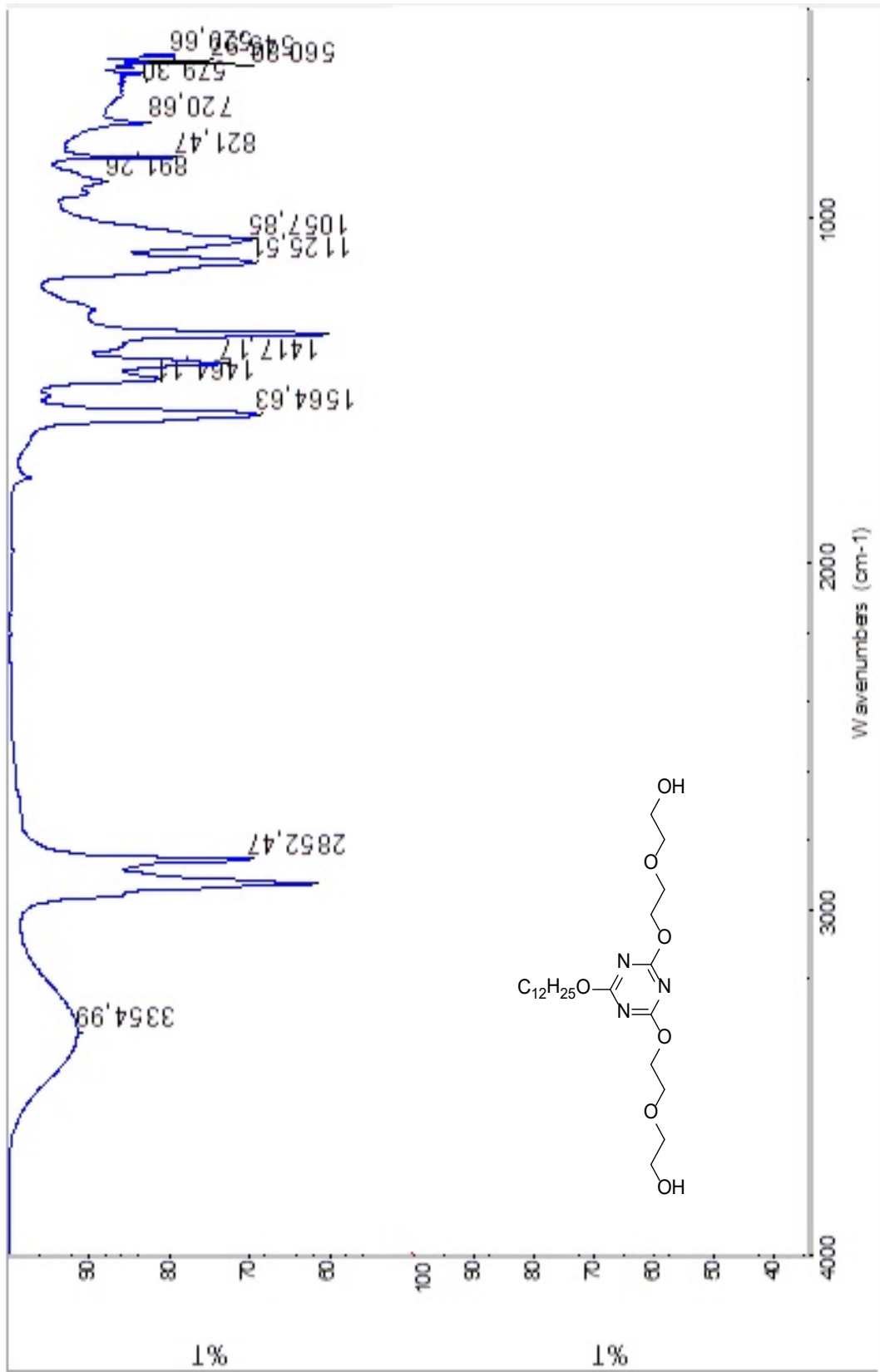
Şekil 7.2 Bileşik 1' in molekül yapısı



Şekilde kayma olmuş

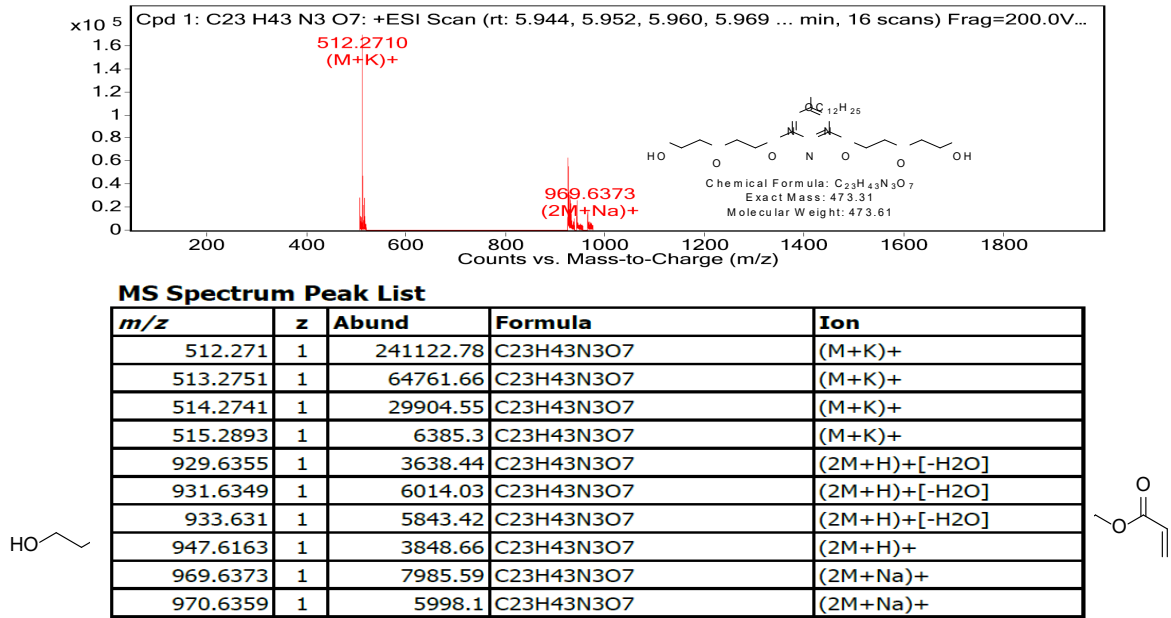
FTIR (ATR): $\nu = 3354$ (OH gerilimi), 2852, 2900 (alifatik, metil ve metilene ait simetrik asimetrik gerilimler), 1564 (C=N gerilimi), 1464 (metilin şemsiye bandı), 1417 (C-O gerilimleri), 1125 (C-O salınımı) cm^{-1} .

LC-MS (ESI-QTOF): $m/z = C_{23}H_{43}N_3O_7$ hesaplanan; 474,60 $[M^+]$, bulunan 512,271 $[M+K]^+$.



Şekil 7.3 Bileşik 1' in FTIR Spektrumu

Şekil 7.5 Bileşik 2'nin elde edilme reaksiyonu Bu şekil yazısının şekli kaymış olmalı



Burada bir sorun var

Şekil 7.4 Bileşik 1'in LC-MS (ESI-QTOF) Spektrumu

... (0,02 mmol, 3 eşdeğer) akrilolil klorür ve 1,02 g (10,08 mmol, 3 eşdeğer) trietilamin eklenip yarım saat 0°C'de karıştırıldı. Yarım saat sonunda reaksiyon oda sıcaklığına getirilip karıştırmaya devam edildi. 24 saat sonra TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı ve reaksiyon karışımı 3 kez etilasetat/su ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu ve çözücü rotaryde uçurulduktan sonra vakum altında 2 saat

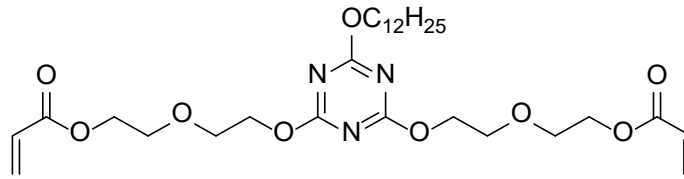
kuruması beklendi. Sentezlenen bileşimin yapısı, FT-IR (şekil 7.7) ve QTOF (şekil 7.8) spektroskopik analizleri yapılarak teyit edildi.

Verim: 1,270 g (%65), Beyaz katı madde.

Şekilde kayma olmuş

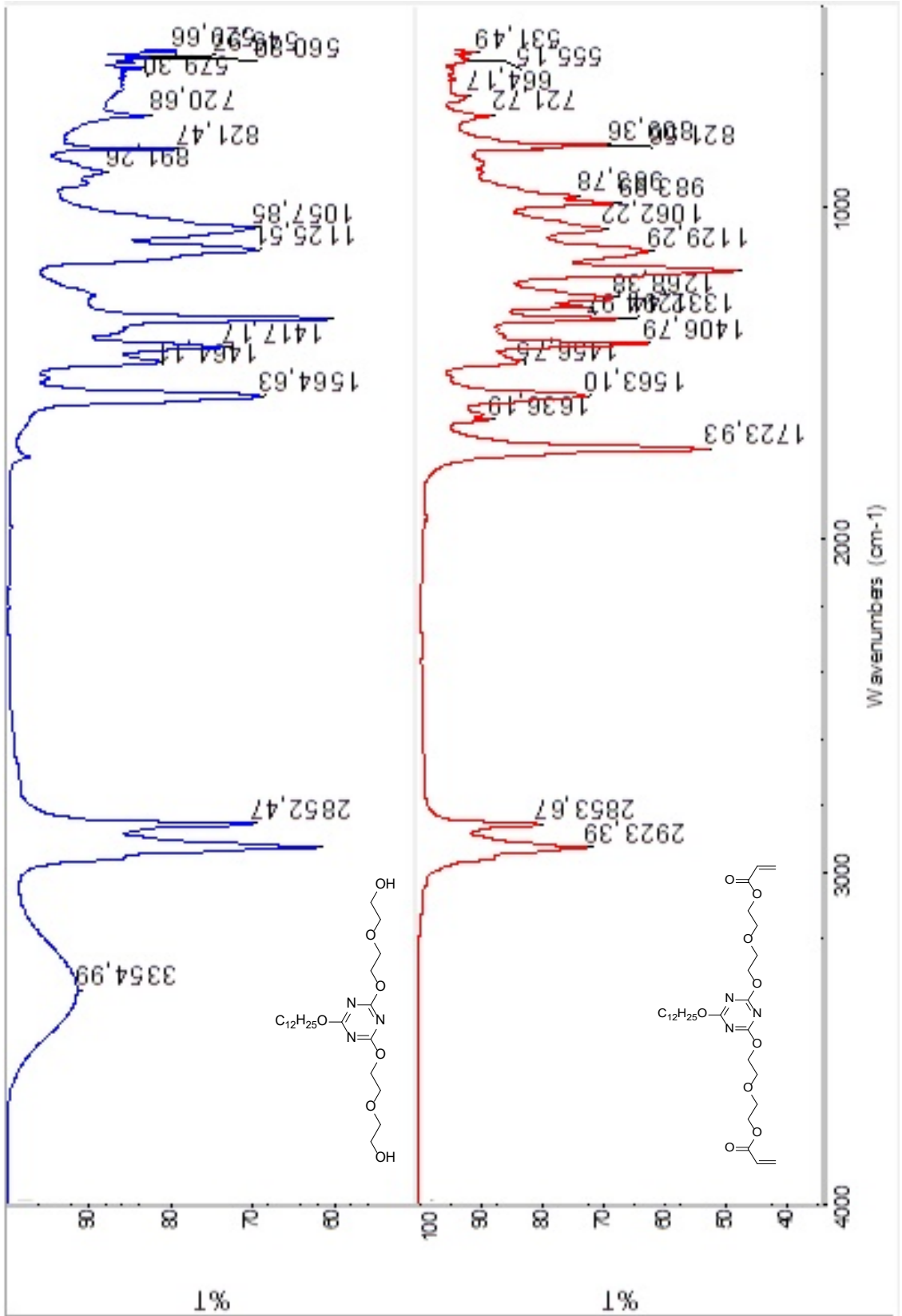
Şekil 7.6 Bileşik 2'nin molekül yapısı

7.1.2.1 Bileşik 2'nin Spektral Verileri



FTIR (ATR): $\nu = 2923$ ve 2853 (alifatik, metil ve metilene ait simetrik asimetric gerilimler), 1723 (C=O gerilimi), 1563 (C=C bağ gerilimi), 1456 (metilin şemsiye bandı), 1406 , 1332 ve 1294 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1268 (C-O salınımı) cm^{-1} .

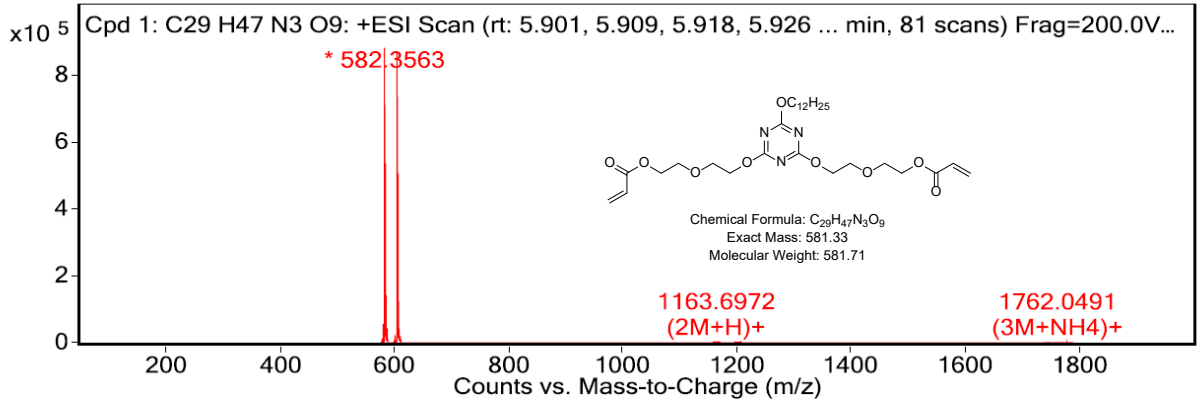
LC-MS (ESI-QTOF): $m/z = C_{29}H_{47}N_3O_9$ hesaplanan; $582,70$ $[M^+]$, bulunan $583,33$ $[M+H]^+$.



Şekil 7.7 Bileşik 1' in FTIR Spektrumu ile Bileşik 2' nin FTIR Spektrumunun karşılaştırılması

Şekil ve şekil yazısı sayfa sınırlarını aşmamalı

MS Spectrum



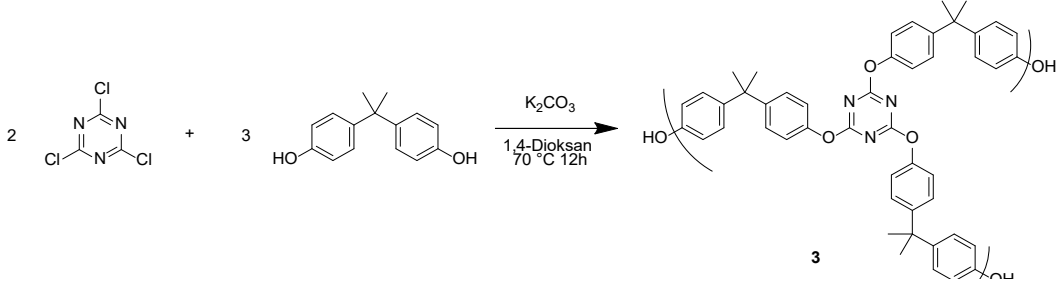
MS Spectrum Peak List

m/z	z	Abund	Formula	Ion
582.335	1	60512.31	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(M+H) ⁺
583.3383	1	19918.79	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(M+H) ⁺
604.3184	1	46426.13	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(M+Na) ⁺
1163.6972	1	986.48	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(2M+H) ⁺
1201.6016	1	357.26	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(2M+K) ⁺
1745.0312	1	214.86	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(3M+H) ⁺
1762.0491	1	290.71	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(3M+NH ₄) ⁺
1764.9478	1	192.1	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(3M+K)+[-H ₂ O]
1767.026	1	211.05	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(3M+Na) ⁺
1782.9777	1	237.59	C ₂₉ H ₄₇ N ₃ O ₉	(3M+K) ⁺

Şekil 7.8 Bileşik 2' nin LC-MS (ESI-QTOF) Spektrumu

Şekil sayfa sınırlarını aşmamalı

7.1.3. p,p',p''-[1,3,5-triazin-2,4,6-triyltris[oksi-4,1-fenilenisopropil]]trifenol Bileşiğinin Sentezi (3) (C₄₈H₄₅N₃O₆: 759,89 g/mol)



Şekil 7.9 Bileşik 3'ün elde edilme reaksiyonu

Şekil metinden sonra gelmeli ve metin içerisinde şekile arıfta bulunulmalı.

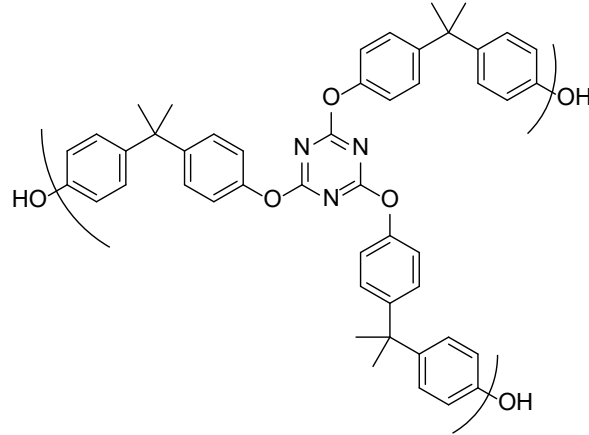
Siyanürik klorürden 0,27 g (1,46 mmol, 2 eşdeğer) alınarak 100 ml'lik balona koyulup üzerine 20 mL 1,4-dioksan eklenip çözüldü. Daha sonra üzerine 0,5 g (2,2 mmol, 3,0 eşdeğer) Bisfenol A ve 0,665 g (4,8 mmol, 6,6 eşdeğer) K₂CO₃ eklenerek 70 °C'de 12 saat karışmaya bırakılmıştır. TLC sonucuna göre reaksiyon 12 saat sonunda sonlandırılmıştır. Reaksiyonun nötürleşmesi için %10 luk HCl çözeltisi, çökme sona erene kadar eklenmeye devam edildi. Çökelti süzülüp tuzlu su ile yıkandı ve süzülen katı ürün ortamdaki başlangıç maddelerini uzaklaştırmak için etil asetat ile 3 kere yıkandı. Elde edilen kimyasalın yapısal karakterizasyonu FT-IR (şekil 7.11) ile gerçekleştirilmiştir.

Verim: 0,456 g (%82), Açık sarı yağimsı-katı madde.

Kurulan ilk reaksiyon havaya açık kurulduğundan ve Bisphenol A kolay oksidize olabileceğinden, aynı reaksiyon şartlarında fakat bu sefer argon gazı altında reaksiyon tekrarlandı. Argon gazı altında sentezlenen yeni molekülün FT-IR spektrumu çekilip (şekil 7.12), açık havada sentezlenen molekülün FT-IR spektrumu (şekil 7.11) ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta bağlanması gereken Bisfenol A molekülünün -OH grupları açık havada yapılan reaksiyonun FT-IR spektrumunda gözlenmezken, argon gazı altında yapılan reaksiyonun FT-IR spektrumunda 3000 cm⁻¹'nin üzerinde geniş spesifik piki gözlenmiştir.

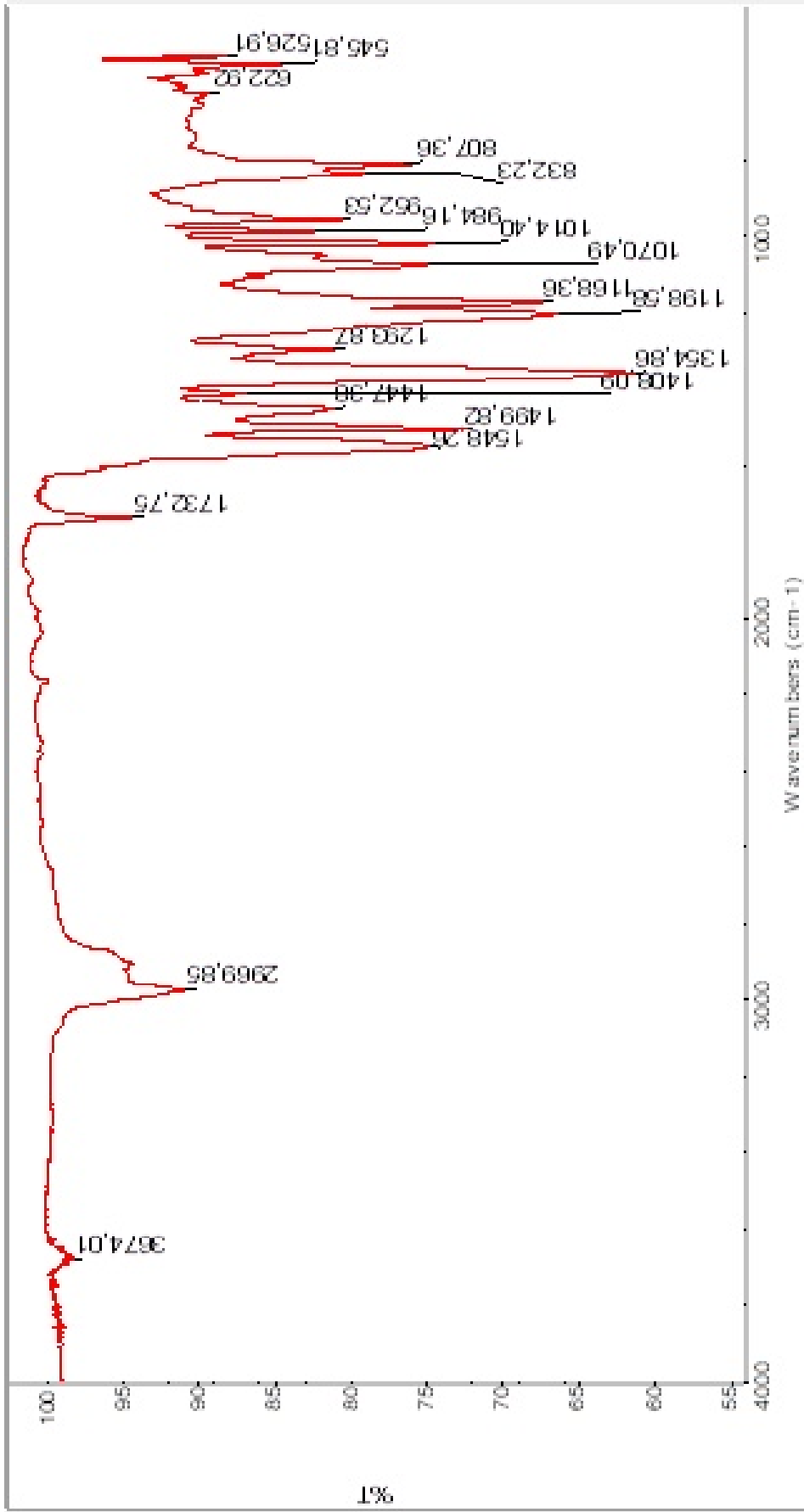
Verim: 0,254 g (%46), Açık sarı katı madde.

7.1.3.1 Bileşik 3'ün Spektrel Verileri

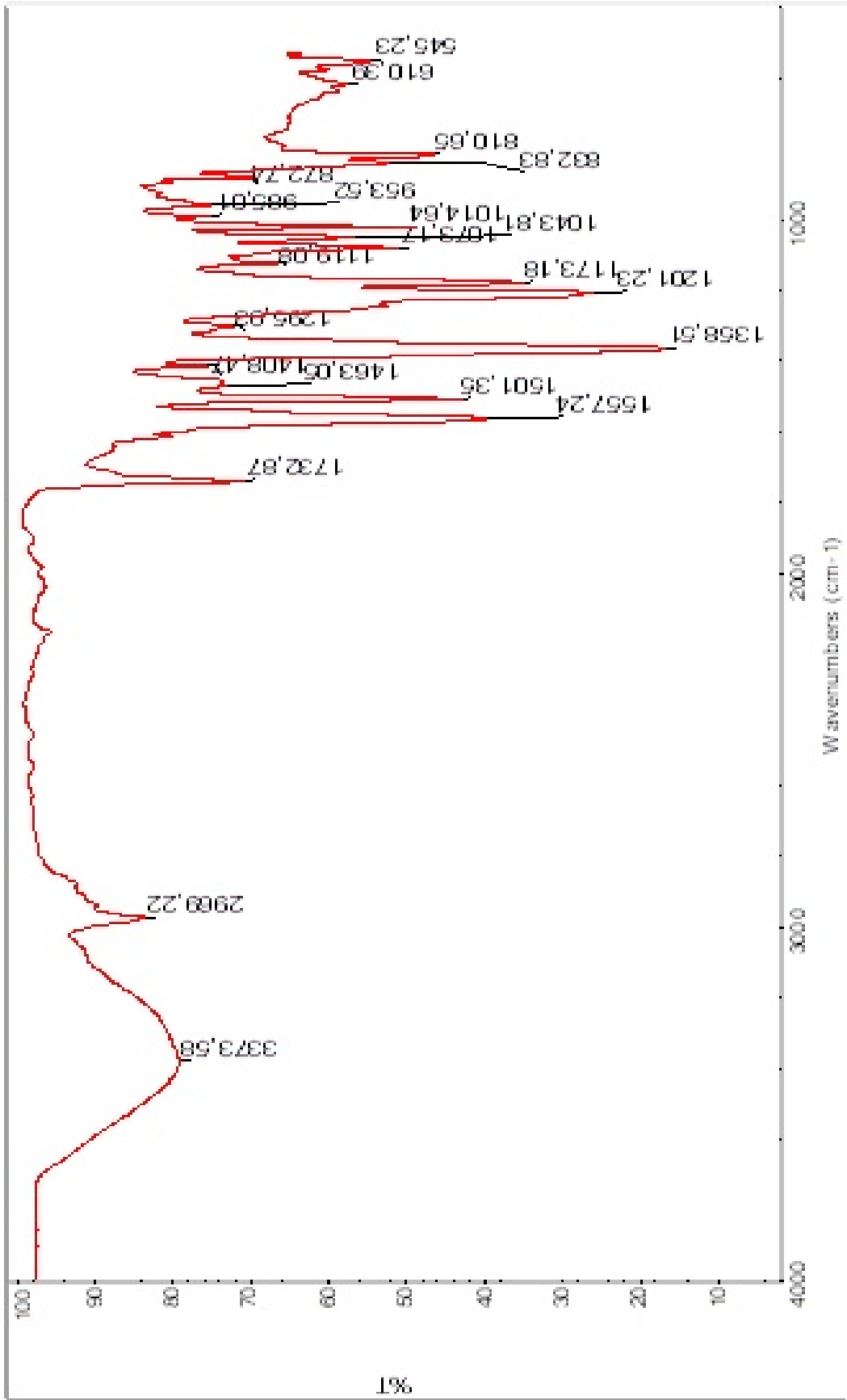


Şekil 7.10 Bileşik 3'ün molekül yapısı

FTIR (ATR): $\nu = 3373$ (OH gerilimi), 2969 (alifatik, C-H gerilimleri), 1732 (C=N gerilimi), 1557 (C=C gerilimi), 1501 ve 1463 (geminal metilin şemsiye bandı), 1358 (C-O salınımı) cm^{-1} .



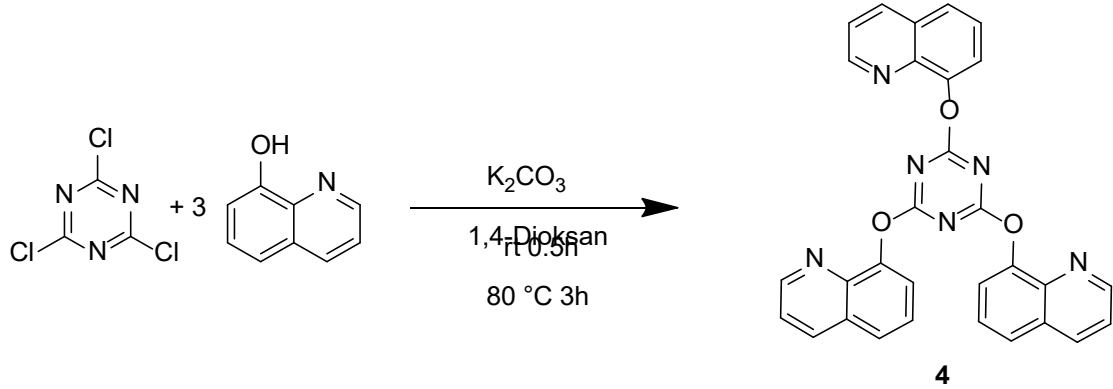
Şekil 7.11 Açık havada sentezlenen Bileşik 3'ün FTIR Spektrumu



Şekil 7.12 Argon atmosferinde sentezlenen Bileşik 3'ün FTIR Spektrumu

7.1.4 2,4,6-tris(kinolin-8-yloksi)-1,3,5-triazin Bileşiğinin Sentezi (4)

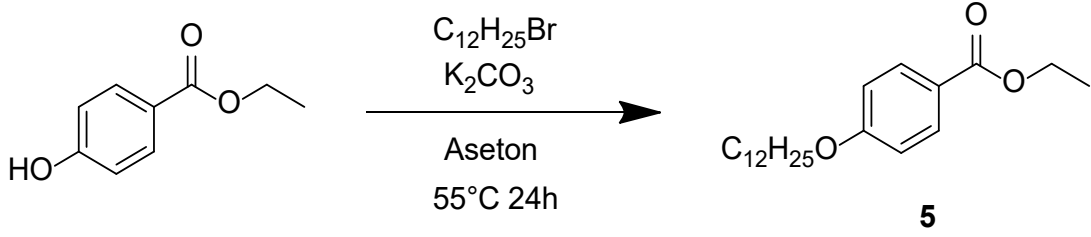
(C₃₀H₁₈N₆O₃: 510,50 g/mol)



Şekil 7.13 Bileşik 4'ün elde edilme reaksiyonu

Siyanürik klorürden 0,423 g (2,29 mmol, 1 eşdeğer) alınarak 100 ml'lik balona koyulup üzerine 30 mL 1,4- dioksan eklenip çözüldü. Daha sonra üzerine 0,998 g (6,88 mmol, 3 eşdeğer) 8-hidroksikinolin ve 1,047 g (7,57 mmol, 3,30 eşdeğer) K₂CO₃ eklenerek oda sıcaklığında yarım saat karışmaya bırakıldı. Daha sonra reaksiyon 80 °C ye getirilerek 3 saat daha karıştırıldı ve TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra 3 defa etilasetat/su ile ekstrakte edildi. Organik faz etil asetat ile alındı ve sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü rotaryde uçurulduktan sonra ürün vakum altında 2 saat bekletildi. 2,4,6-tris(kinolin-8-yloksi)-1,3,5-triazin molekülü literatürde olan bir molekül olduğundan erime noktası tayini yapıldı. Erime noktası 78°C olarak tespit edildi. Literatürden elde ettiğimiz verilere göre molekülün erime noktası 268-271°C'dir [165].

**7.1.5. Etil 4-(dodesiloksi)benzoat Bileşığının Sentezi (5) (C₂₁H₃₄O₃:
334,49 g/mol)**

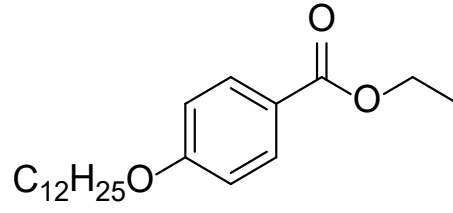


Şekil 7.14 Bileşik 5'in elde edilme reaksiyonu

Etil 4-(dodesiloksi)benzoat bileşığının sentezi için; 16.60 g (100 mmol, 1 eşdeğer) Etil Paraben, 29.76 g (120 mmol, 1,2 eşdeğer) 1-Bromododekan ve 20.70 g (150 mmol, 1,5 eşdeğer) K₂CO₃ 100 ml'lik cam balonda 250 ml asetonla çözüldü. Reaksiyon yağ banyosunda geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Oluşan karışım oda sıcaklığına getirilip reaksiyon TLC sonucuna göre sonlandırıldı. Reaksiyon ortamından potasyum karbonatı ayırmak için süzme işlemi yapıldı ve aseton uçuruldu. Ham ürün etanol ile kristallendirildi. Sentezlenen kristalin ¹H NMR Spektrumu çekilmiş (şekil 7.16) ve yapı tayin edilmiştir.

Verim: 28,43 g (%85), Beyaz katı madde.

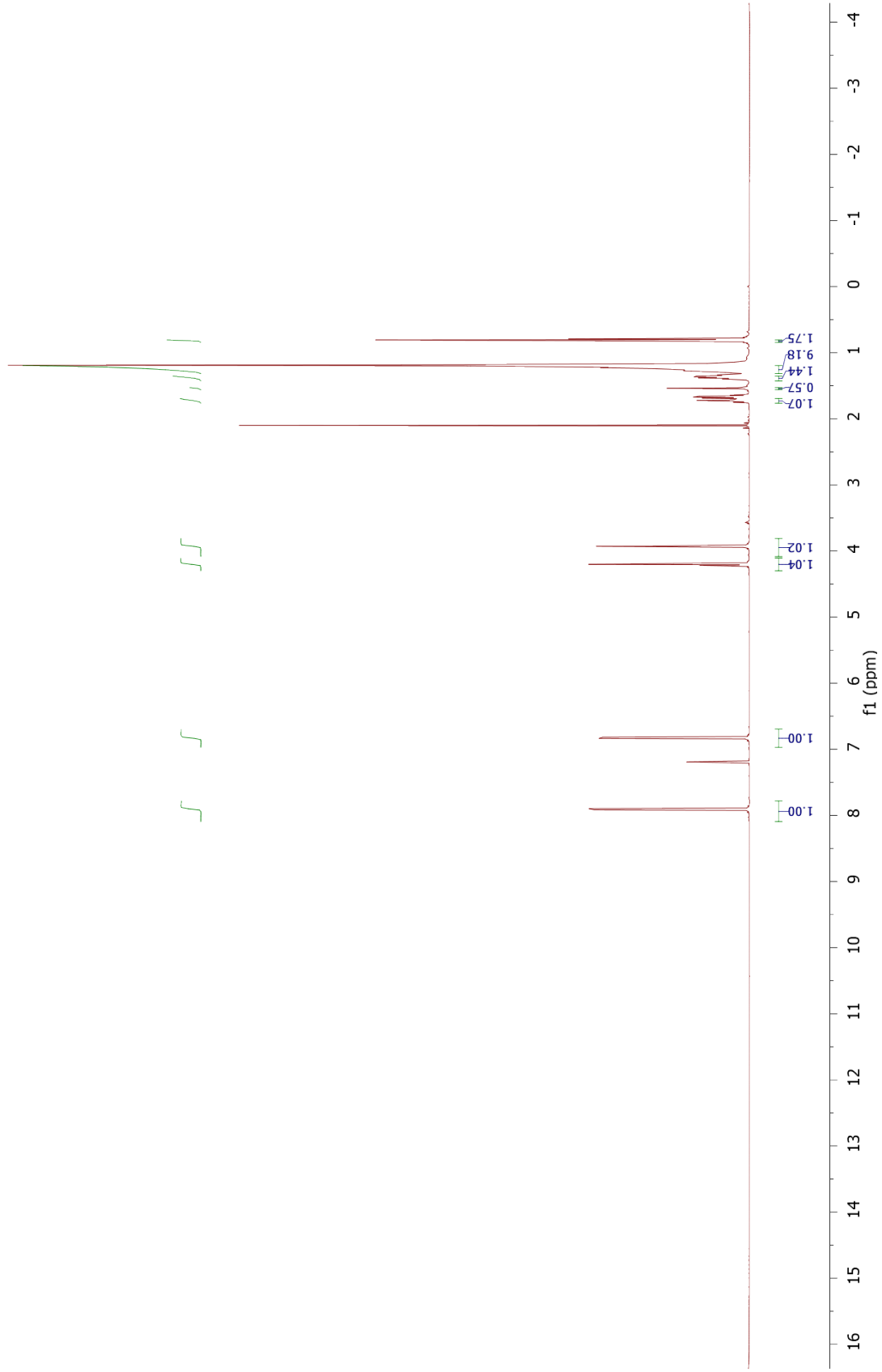
7.1.5.1 Bileşik 5'in Spektral Verileri



Şekil 7.15 Bileşik 5'in molekül yapısı

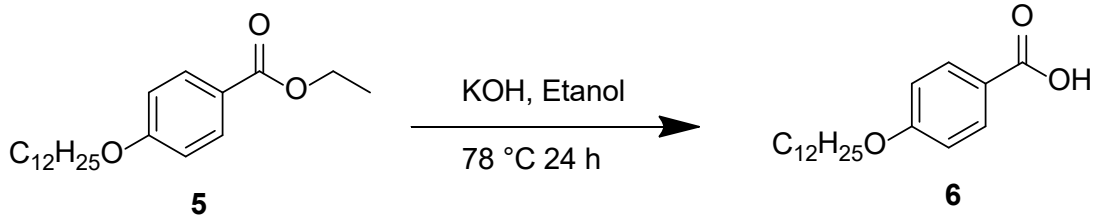
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.92 – 7.89 (d, 2 Ar-H), 6.84 – 6.81 (d, 2 Ar-H), 4.20 (q, J = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 3.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 2.10 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.31 – 1.14 (m, 18H), 0.81 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ppm.

Şekil ve şekil yazısı sayfa sınırlarını aşmamalı.



Şekil 7.16 Bileşik 5' in ¹H NMR Spektrumu

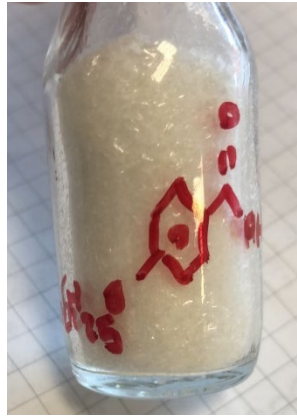
7.1.6 Etil 4-(dodesiloksi)benzoik asit Bileşiğinin Sentezi (6) (C₁₉H₃₀O₃: 306,44 g/mol)



Şekil 7.17 Bileşik 6'nın elde edilme reaksiyonu

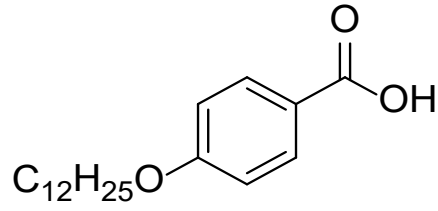
4-(dodesiloksi)benzoik asit (6) bileşiğinin sentezi için; 16.60 g (93 mmol, 1 eşdeğer) Etil 4-(dodesiloksi)benzoate (5) ve 20.70 g (150 mmol, 1,6 eşdeğer) KOH 200 ml etanolde çözüldü. Oluşan karışım yağ banyosunda geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Daha sonra TLC sonucuna göre reaksiyon oda sıcaklığına getirilip sonlandırıldı. Karışım 250 ml suya döküldü ve 1 N HCl ile Ph=1 e ayarlandı oluşan katı ürün süzöldükten sonra etanolle kristallendirildi. Sentezlenen kristalin ¹H NMR Spektrumu (şekil 7.22) ve FTIR spektrumu (şekil 7.20) çekilmiş ve yapı tayin edilmiştir.

Verim: 4,55 g (%91), Beyaz kristal madde.



Şekil 7.18 Bileşik 6' nın kristal hali

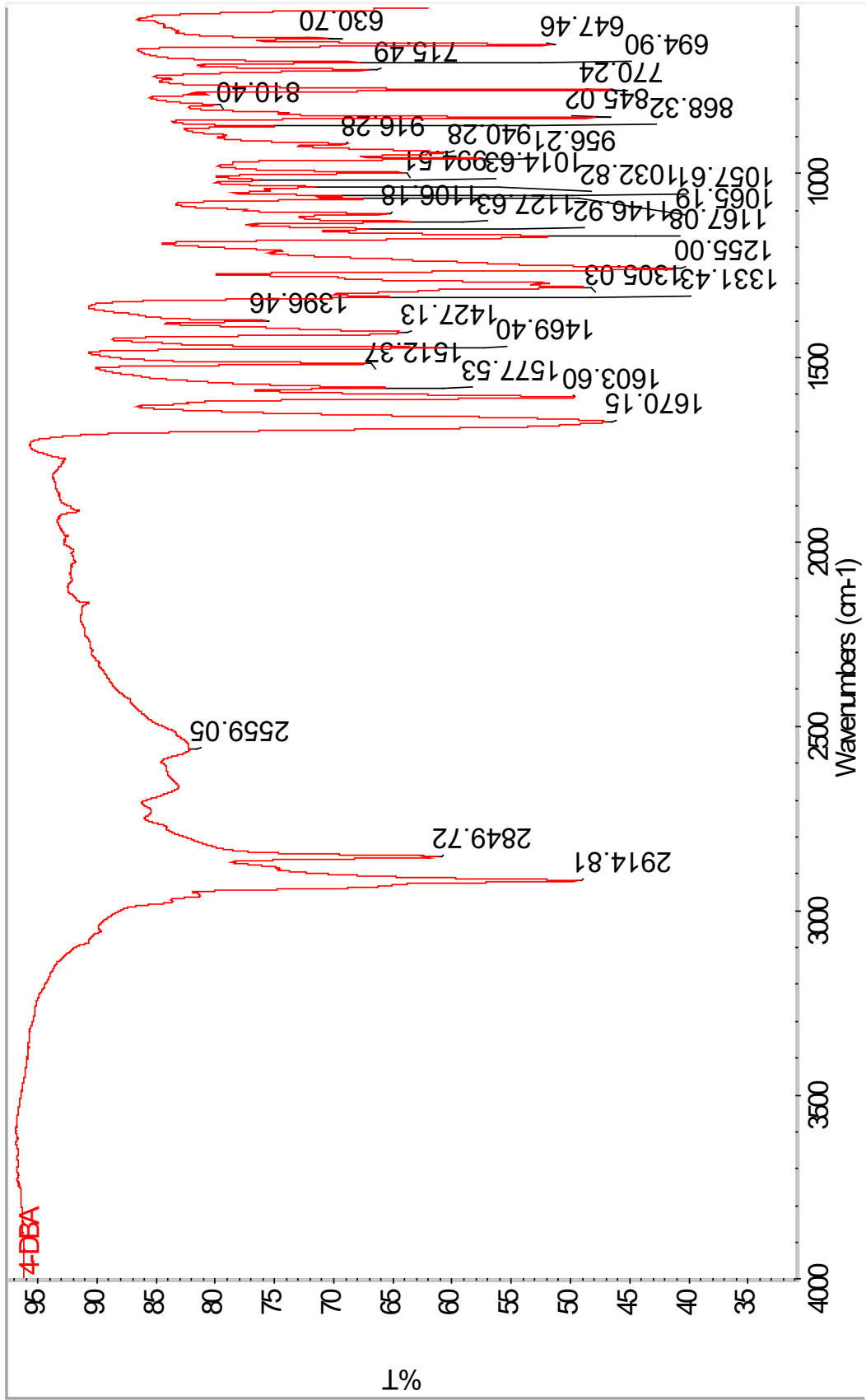
7.1.6.1 Bileşik 6'nın Spektral Verileri



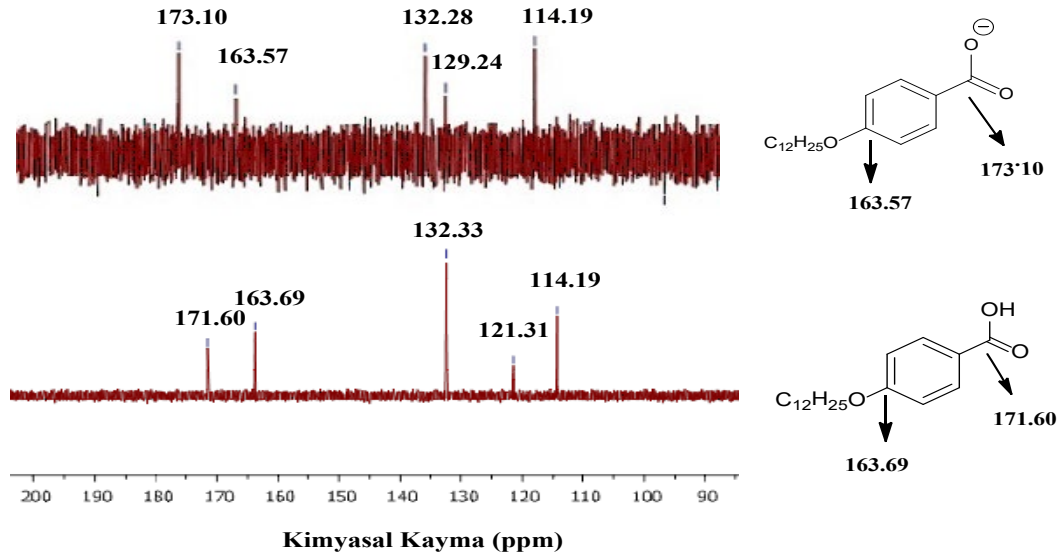
Şekil 7.19 Bileşik 6'nın molekül yapısı

FTIR (ATR): $\nu = 3250$ (OH gerilimi), 3050, 3023 (aromatik, C-H gerilimleri), 2914, 2849 ve 2559 (alifatik, metil ve metilene ait simetrik asimetric gerilimler), 1670 (C=O gerilimi), 1603 (C=C), 1577, 1512 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1469 (metilin şemsiye bandı), 1255 (C-O salınımı) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.05$ (d, $J = 8.8$ Hz 2 Ar-H), 6.93 (d, $J = 6.8$ Hz 2 Ar-H), 4.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H OCH_2), 1.96 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.27 (m, 18H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

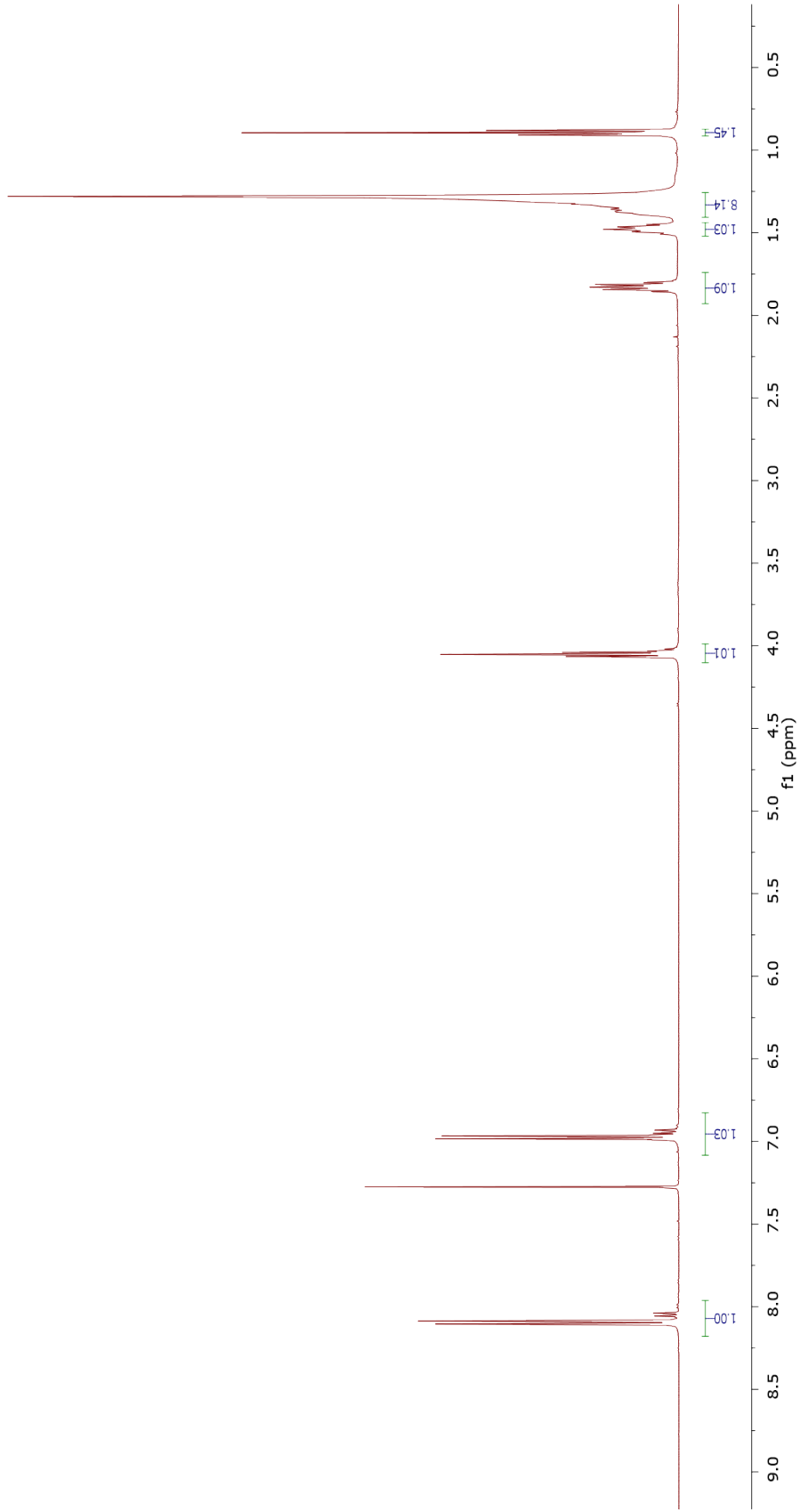


Şekil 7.20 Bileşik 6' nın FTIR Spektrumu



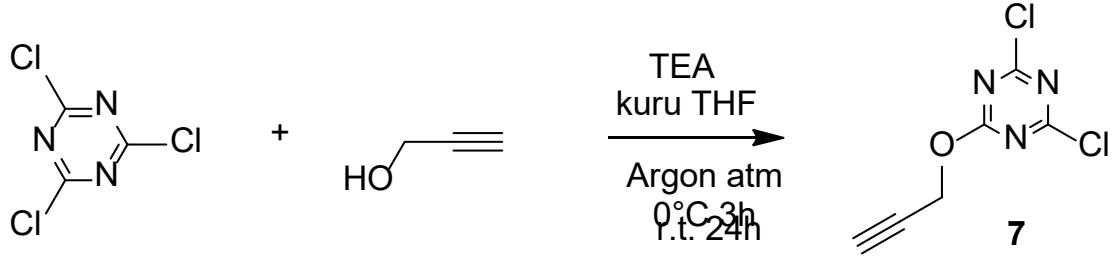
Şekil 7.21 4-Dodesiloksi benzoik asit ve tuz formunun ^{13}C NMR Spektrumları

1 N HCl ile Ph=1'e ayarlanmadan önce, tuz formunun oluşturulması için ortama 5 ml THF çözücüsü içerisinde 2-kloro-4,6-bis(dodesiloksi)-1,3,5-triazin ve 4-dodesiloksi benzoik asit şeffaflaşınca kadar sonifike edildi ve tuz formu oluşturulup ^{13}C NMR Spektrumu ve daha sonra da asitlendirilip asit formunun ^{13}C NMR Spektrumu çekilerek karşılaştırıldı. Böylece 4-dodesiloksi benzoik asit oluşumu teyit edildi.



Şekil 7.22 Bileşik 6' nin ^1H NMR Spektrumu

7.1.7 2,4-dikloro-6-(prop-2-in-1-iloksi)-1,3,5-triazin Bileşığının Sentezi (7)
(C₆H₃Cl₂N₃O: 204,01 g/mol)



Şekil 7.23 Bileşik 7'nin elde edilme reaksiyonu

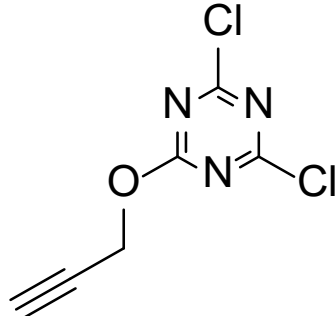
0,5 g (2,71 mmol, 1 eşdeğer) siyanürik klorür çift boyunlu 50 ml'lik balon içinde 10 ml kuru THF ile çözüldü. Daha sonra balondan argon gazı geçirildi ve reaksiyon ortamının hava ile teması kesildi. Karışımın üzerine 0,3798 g (3,75 mmol, 1,40 eşdeğer) trietilamin eklendi ve on dakika karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamına şırınga ile 0,152 g (2,71 mmol, 1 eşdeğer) 2-propin-1-ol eklendi ve 24 saat oda sıcaklığında, argon atmosferi altında karışmaya bırakıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra 3 defa etilasetat/su ile ekstrakte edildi. Organik faz etil asetat ile alındı ve sodyum sülfat ile kurutuldu. Reaksiyon karışımının çözücüsü rotaryde uçurulduktan sonra %8'lik etil asetat/hegzan kolonundan saflaştırıldı. Elde edilen ürünün FT-IR spektrumu (şekil 7.26) çekilmiştir.

Verim: 0,115 g (%21), Şeffaf kristal madde.



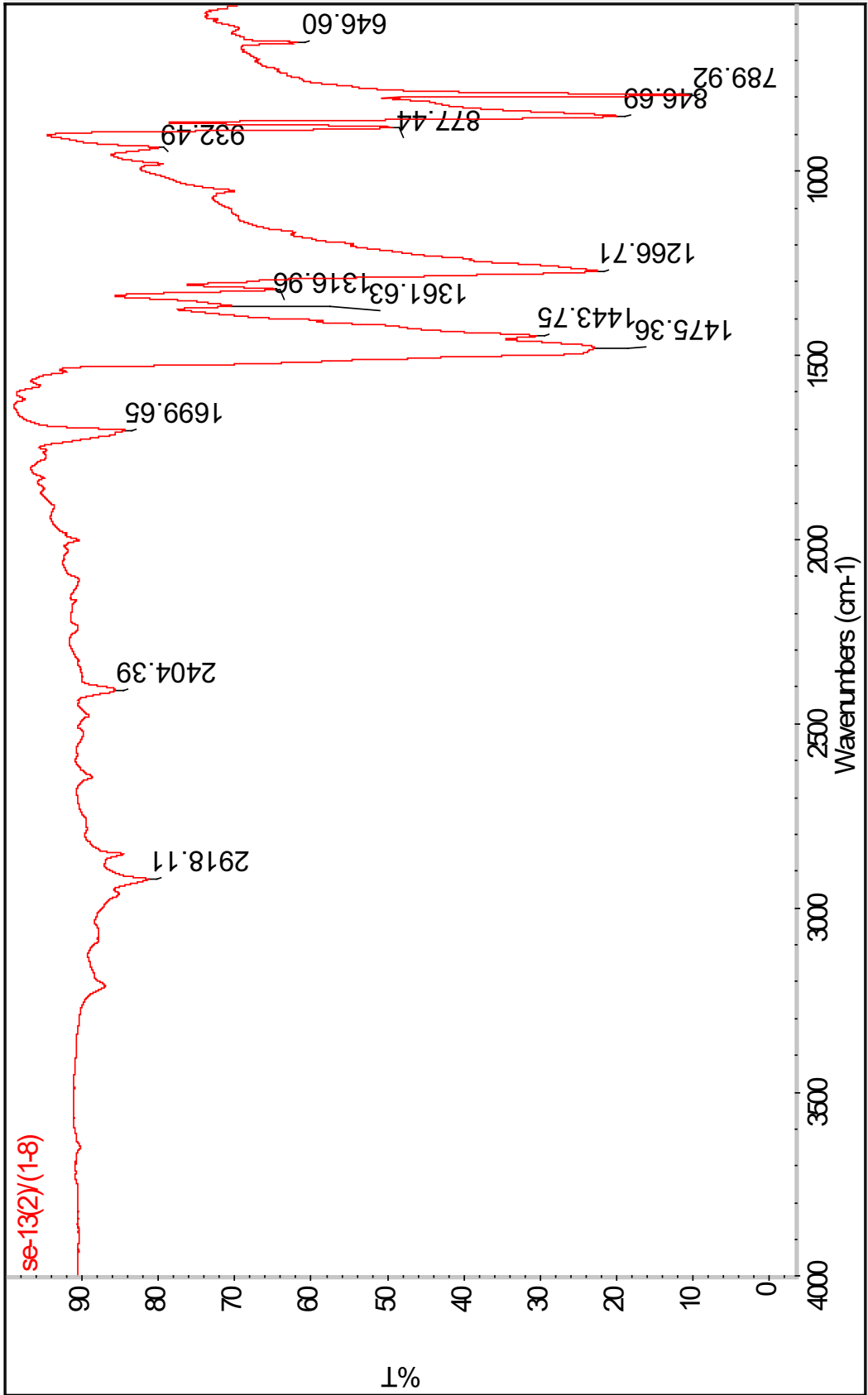
Şekil 7.24 Bileşik 7' nin saflaştırıldıktan sonraki şeffaf kristal formu

7.1.7.1 Bileşik 7'nin Spektral Verileri



Şekil 7.25 Bileşik 7'nin molekül yapısı

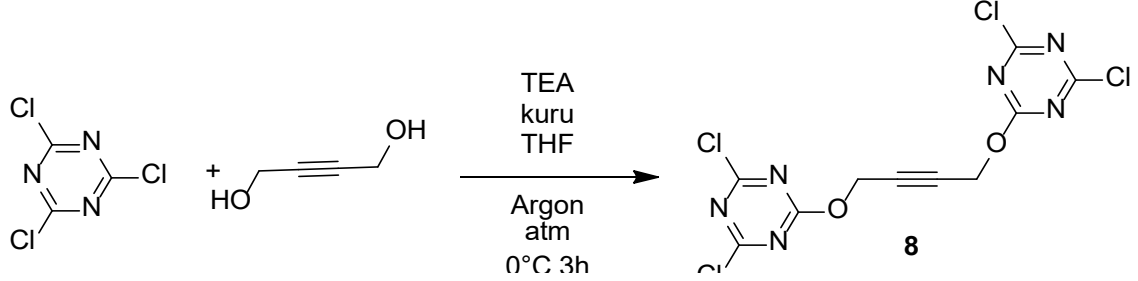
FTIR (ATR): $\nu = 3150$ (uç alkin C-H gerilimi), 2918, 2800 (alifatik, C-H gerilimleri), 2404 (C≡C bağ gerilimi), 1699 (C=N gerilimi), 1475, 1443 ve 1361 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1266 (C-O salınımı), 789 (C-Cl gerilimi) cm^{-1} .



Şekil 7.26 Bileşik 7' nin FTIR Spektrumu

Genel olarak şekil ve şekil yazısı sayfa sınırlarını aşmamalı (yukarıdaki).

7.1.8 1,4-bis((4,6-dikloro-1,3,5-triazin-2-il)oksi)but-2-in Bileşiğinin Sentezi (8) (C₁₀H₄Cl₄N₆O₂: 381,99 g/mol)



Şekil 7.27 Bileşik 8'in elde edilme reaksiyonu

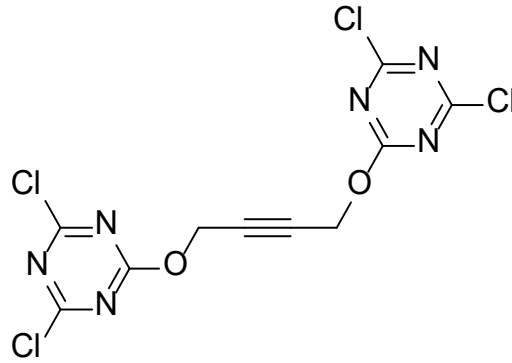
Şekil metinden sonra gelmeli ve metin içerisinde şekile arıfta bulunulmalı.

Siyanürik klorür olası kontaminasyonlara karşı hegzan ile kristallendirilip saflaştırılmıştır. Daha sonra 1 g (5,4 mmol, 2 eşdeğer) kristal siyanürik klorür 50ml'lik çift boyunlu balona tartıldı. Reaksiyon ortamından argon gazı geçirilerek ortam havaya kapalı hale getirildi. 20 ml kuru THF ve 0,819 g (8,1 mmol, 3 eşdeğer) trietilamin reaksiyon ortamına ilave edilerek 10dk buz banyosunda karışmaya bırakıldı. Daha sonra ortama 0,2334 g (2,7 mmol, 1 eşdeğer) 2-bütin-1,4-diol ilave edildi ve 3 saat buz banyosunda karıştırıldı. Üç saat sonunda oda sıcaklığına alınarak 24 saat karışmaya bırakıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra 3 defa etilasetat/su ile ekstrakte edildi. Organik faz etil asetat ile alındı ve sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü rotaryde uçurulduktan sonra %15'lik etil asetat/hegzan kolonundan saflaştırıldı. Elde edilen ürünün FT-IR spektrumu (şekil 7.30) çekilmiştir.

Verim: 0,16 g (%16), Beyaz madde.



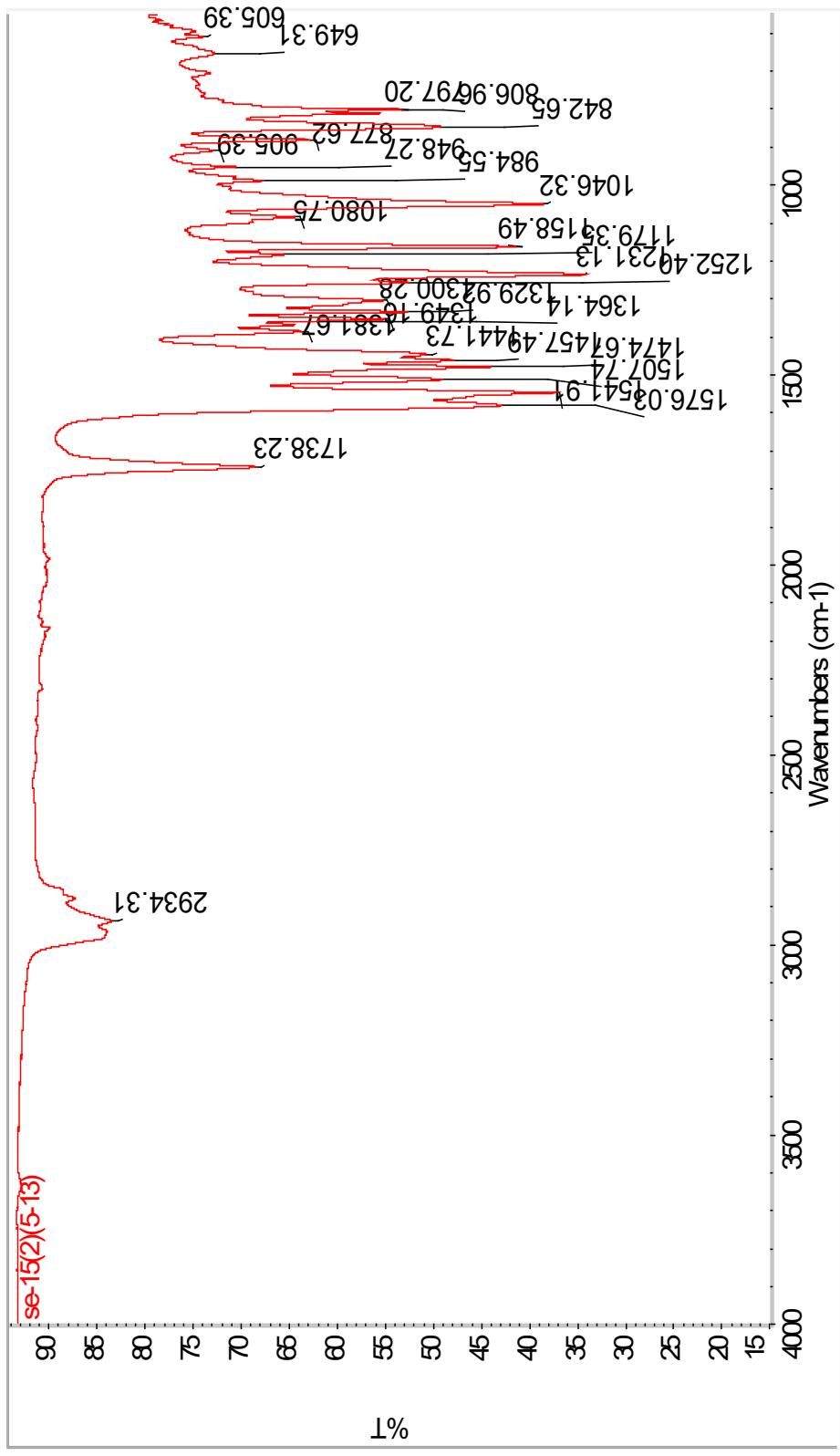
Şekil 7.29 Bileşik 8'in molekül yapısı



FTIR (ATR): $\nu = 2940, 2934, 2900$ (alifatik, C-H gerilimleri), 1738 (C=C gerilimi), 1576 (C=N gerilimi), $1507, 1474, 1364$ ve 1329 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1231 (C-O salınımı), 842 (C-Cl gerilimi) cm^{-1} .

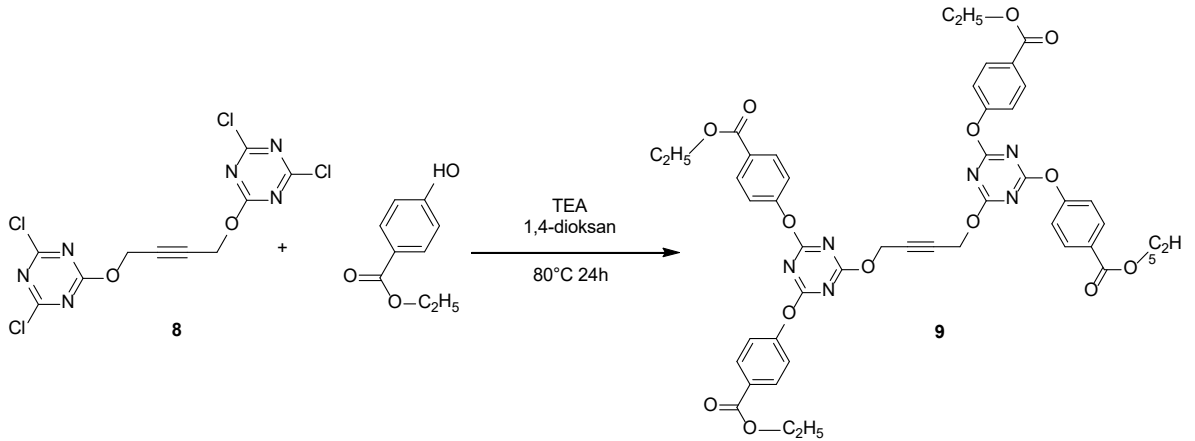
Şekil 7.28'in Şekli kaymış

Şekil 7.28 Siyanürük klorür'ün kristal hali



Şekil 7.30 Bileşik 8' nin FTIR Spektrumu

Şekil 7.31 Bileşik 9'un elde edilme reaksiyonu
**6,4,2-triyil)tetrakis(oksi)tetrabenzoat Bileşiğinin Sentezi (9) (C₄₆H₄₀N₆O₁₄:
900,84 g/mol)**



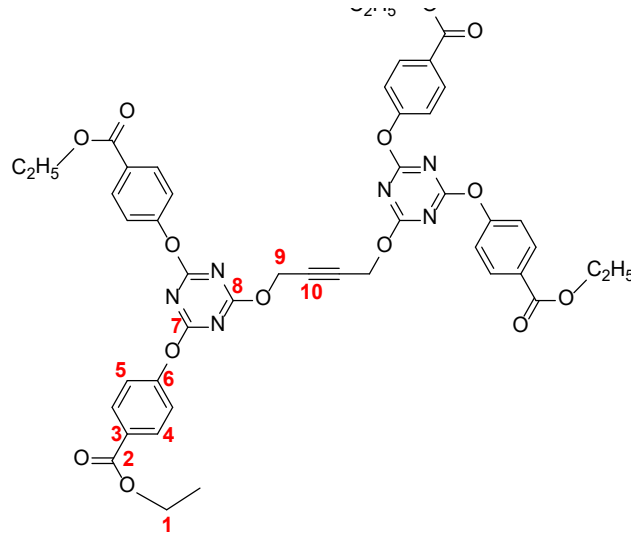
0,48 g (1,26 mmol, 1 eşdeğer) **8** numaralı molekülden 50ml'lik çift boyunlu balona tartıldı ve 12ml 1,4-dioksan içinde çözüldü. Üzerine 0,575g (5,69mmol, 4,50 eşdeğer) TEA ilave edilip 80°C'de 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra 0,945 g (5,69 mmol, 4,50 eşdeğer) etil paraben ilave edildi ve 24 saat karışmaya bırakıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra 3 defa etilasetat/su ile ekstrakte edildi. Organik faz etil asetat ile alındı ve sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü rotaryde uçurulduktan sonra %20'lik etil asetat/hegzan

kolonundan saflaştırıldı. Elde edilen ürünün FT-IR (şekil 7.34), ¹H NMR (şekil 7.35), ¹³C NMR (şekil 7.36), ve LC/MS QTOF (şekil 7.37) spektrumları çekilmiştir.

Verim: 0,21 g (%18.5), Beyaz kristal madde.



Şekil 7.33 Bileşik 9'un molekül yapısı



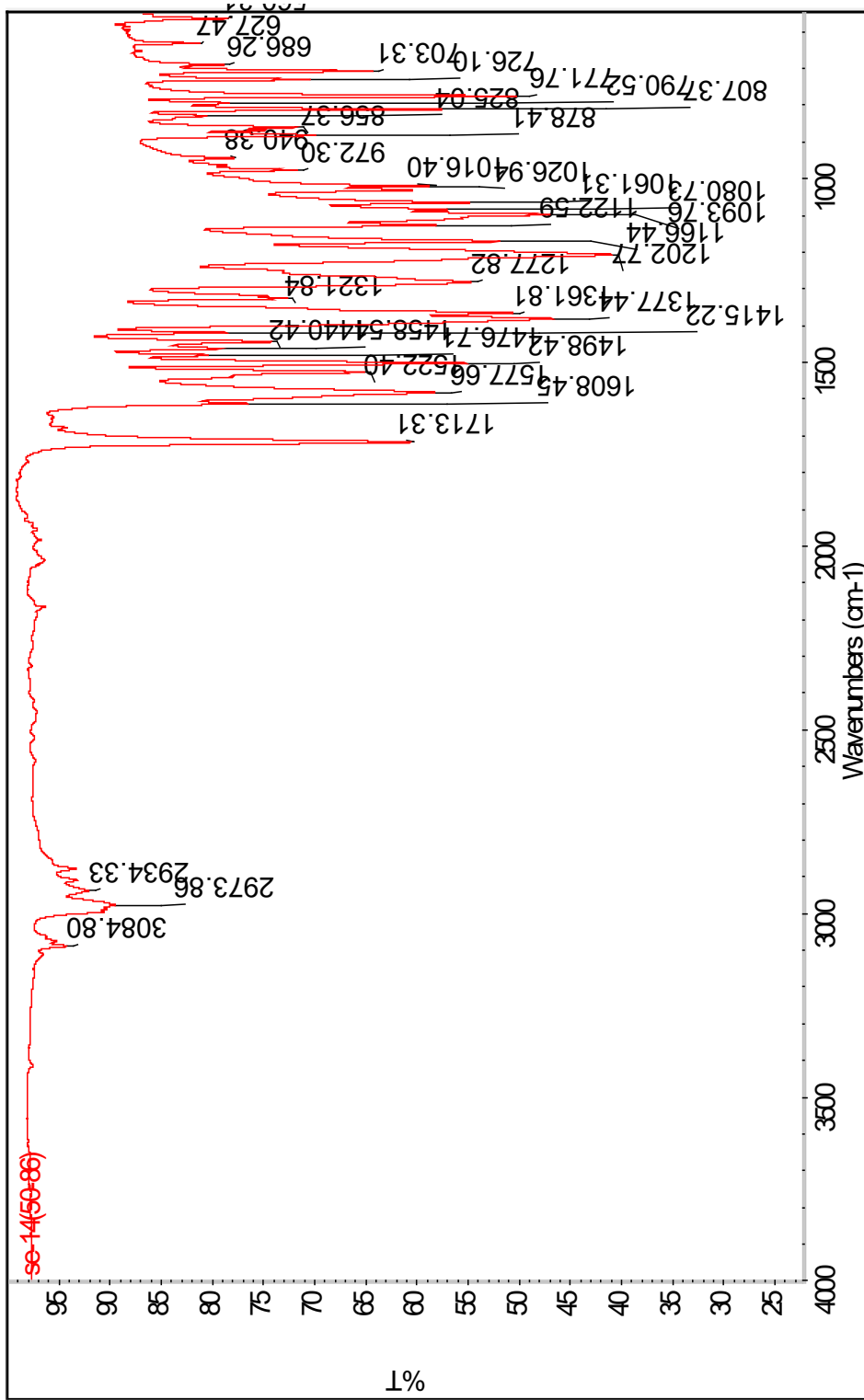
FTIR (ATR): $\nu = 3084$ (aromatik, C-H gerilimleri), 2973, 2934, 2925 (alifatik, metil ve metilene ait simetrik asimetric gerilimler) 1713 (C=O gerilimi), 1577 (C=C gerilimi), 1522 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1458 (metilin şemsiye bandı), 1202 (C-O salınımı) cm^{-1} .

Şekil 7.32 Bileşik 9'un kristal hali

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ= 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 8H, 4x2 Ar-H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 8H, 4x2 Ar-H), 4.36 (s, 4H, 2xOCH₂), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 8H, 4xOCH₂), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 12H, 4xCH₃) ppm.

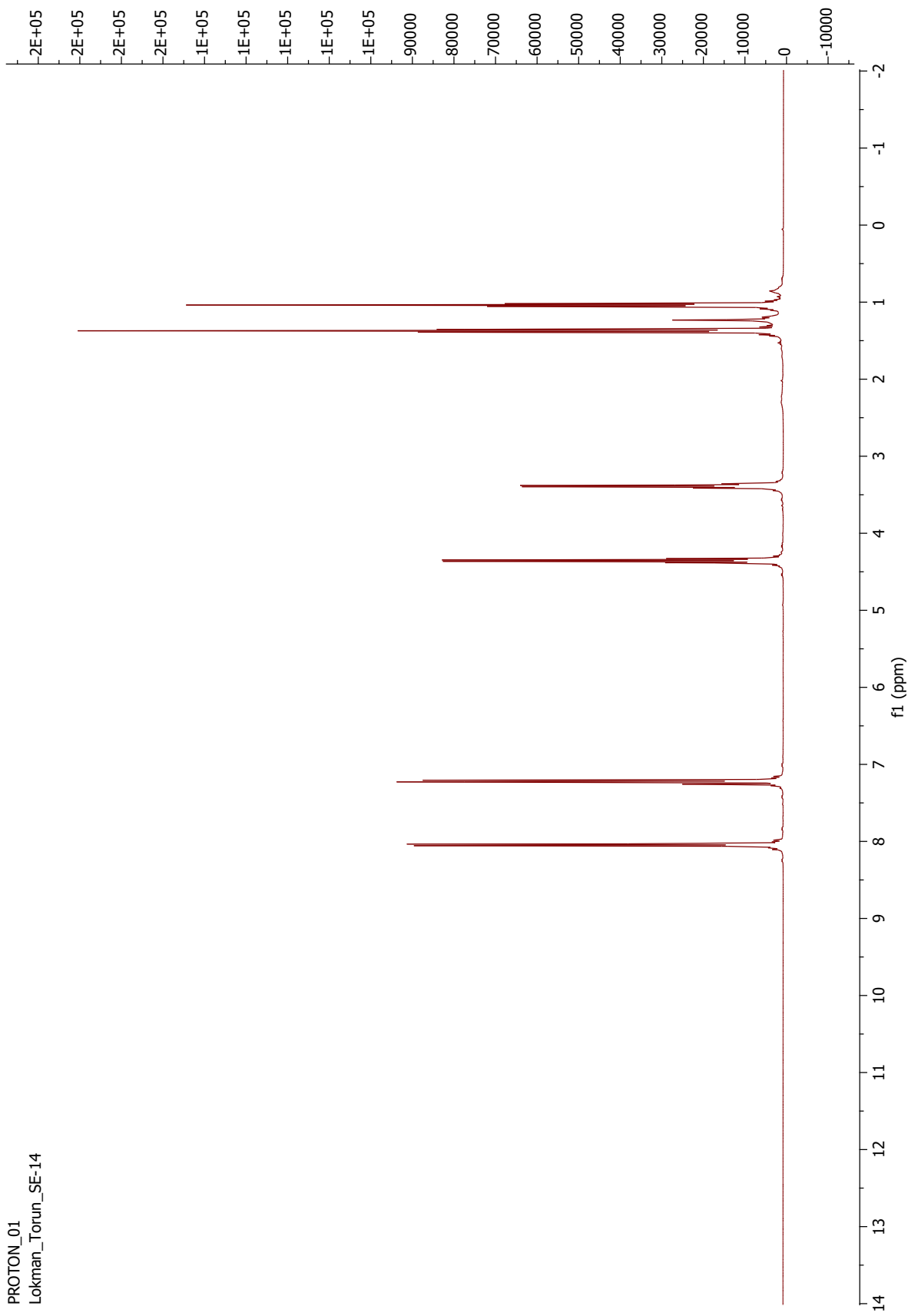
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ= 171.5 (2xC₈), 165.9 (4xC₇), 155.6 (4xC₂), 130.8 (8xC₄), 127.5 (4xC₃), 121.7 (8xC₅), 61.0 (4xC₆), 42.1 (2xC₁₀), 29.6 (2xC₉), 14.3 (4xC₁), 12.7 (4xCH₃) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z= C₄₆H₄₀N₆O₁₄ hesaplanan; 901,84 [M⁺], bulunan 902,76; 451,13 [[C₄₆H₄₀N₆O₁₄]+2H]⁺2, 451,63 [[C₄₆H₄₀N₆O₁₄]+2H]⁺2.

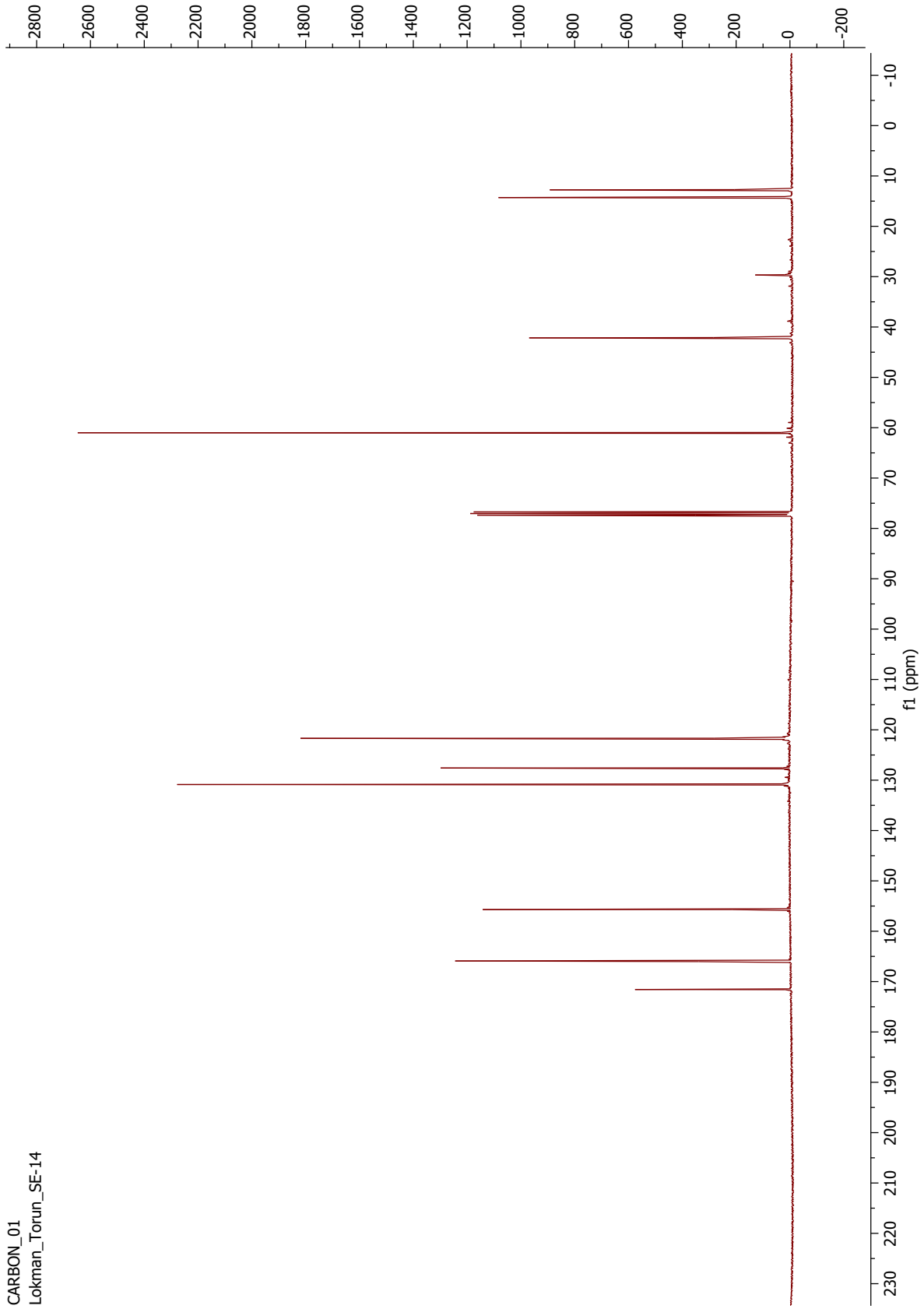


Şekil 7.35 Bileşik 9'un ¹H NMR Spektrumu

PROTON_01
Lokman_Torun_SE-14



CARBON_01
Lokman_Torun_SE-14

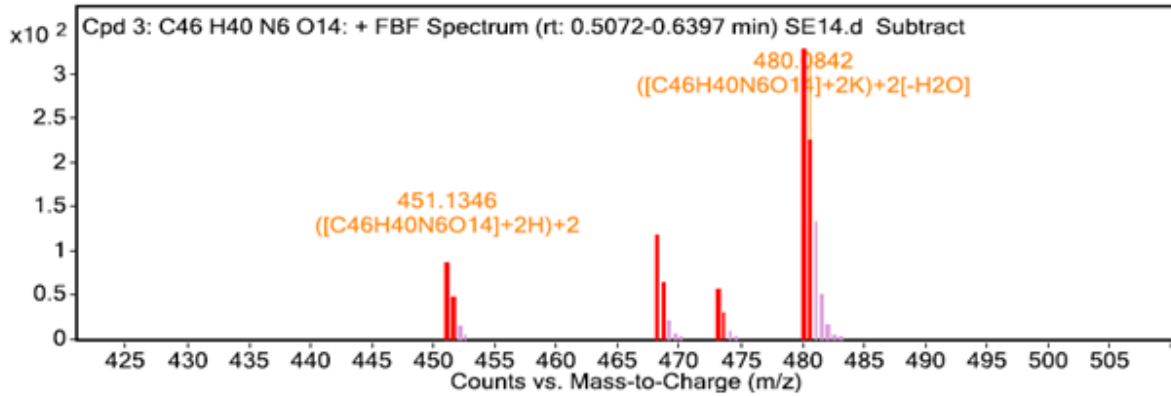


Şekil 7.36 Bileşik 9' un ¹³C NMR Spektrumu

Compound Table

Compound Label	RT	Mass	Abund	Formula	Tgt Mass	Diff (ppm)
Cpd 3: C46 H40 N6 O14	0,5982	900,264	85	C46 H40 N6 O14	900,2603	4,14

Compound Label	m/z	RT	Algorithm	Mass
Cpd 3: C46 H40 N6 O14	451,1346	0,5982	Find By Formula	900,264

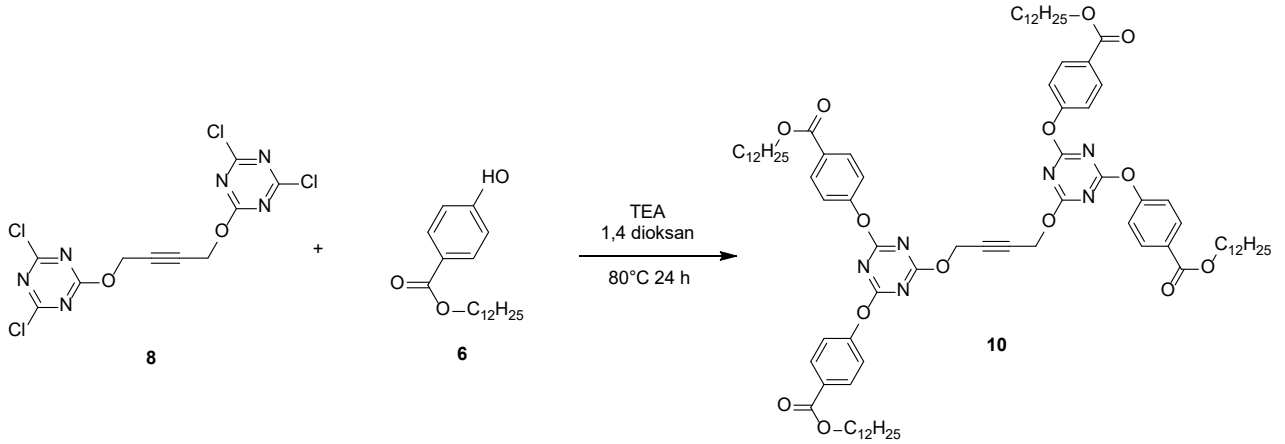


MS Spectrum Peak List

m/z	z	Abund	Formula	Ion
451,1346	2	85,23	C46H40N6O14	(M+2H)+2
451,6352	2	24,99	C46H40N6O14	(M+2H)+2
468,1659	2	117,05	C46H40N6O14	(M+2(NH4))+2
468,6776	2	36	C46H40N6O14	(M+2(NH4))+2
473,1193	2	55,68	C46H40N6O14	(M+2Na)+2
473,6315	2	24,84	C46H40N6O14	(M+2Na)+2
480,0842	2	328,63	C46H40N6O14	(M+2K)+2[-H2O]
480,5973	2	324,42	C46H40N6O14	(M+2K)+2[-H2O]

Şekil 7.37 Bileşik 9' un LC/MS QTOF Spektrumu

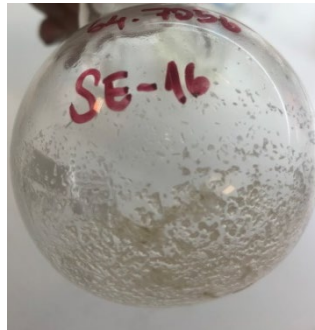
7.1.10 6,6'-(but-2-in-1,4-diyilbis(oksi))bis(1,3,5-triazin-6,4,2-triyil) tetrakis(4-(dodesiloksi)benzoat) Bileşiminin Sentezi (10) (C₈₆H₁₂₀N₆O₁₄: 1461,90 g/mol)



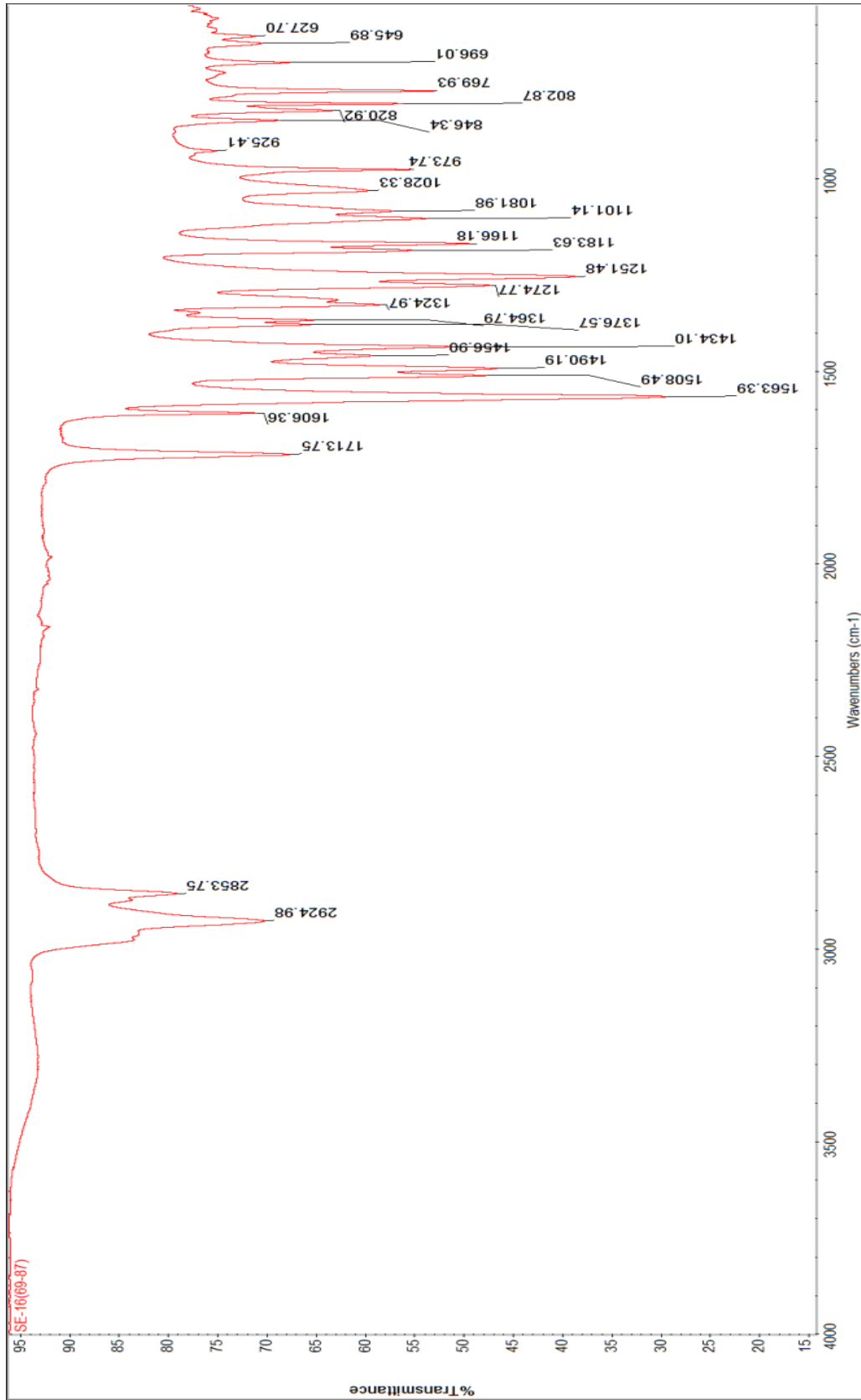
Şekil 7.38 Bileşik 10'un elde edilme reaksiyonu

0,686 g (1,79 mmol, 1 eşdeğer) 8 numaralı molekülden 50ml'lik tek boyunlu balona tartıldı ve 18ml 1,4-dioksan içinde çözüldü. Üzerine 0,809g (8 mmol, 4,5 eşdeğer) TEA ilave edilip 80°C'de 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra 3,46 g (8 mmol, 4,5 eşdeğer) 6 numaralı molekülden ilave edildi ve 24 saat karışmaya bırakıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra 3 defa etil asetat/su ile ekstrakte edildi. Organik faz etil asetat ile alındı ve sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü rotaryde uçurulduktan sonra %3'lük etil asetat/hegzan kolonundan saflaştırıldı. Elde edilen ürünün FT-IR (şekil 7.41), ¹H NMR (şekil 7.42), ¹³C NMR (şekil 7.43) ve LC/MS QTOF (şekil 7.44) spektrumları çekilmiştir.

Verim: 0,219 g (%8.4), Beyaz madde.

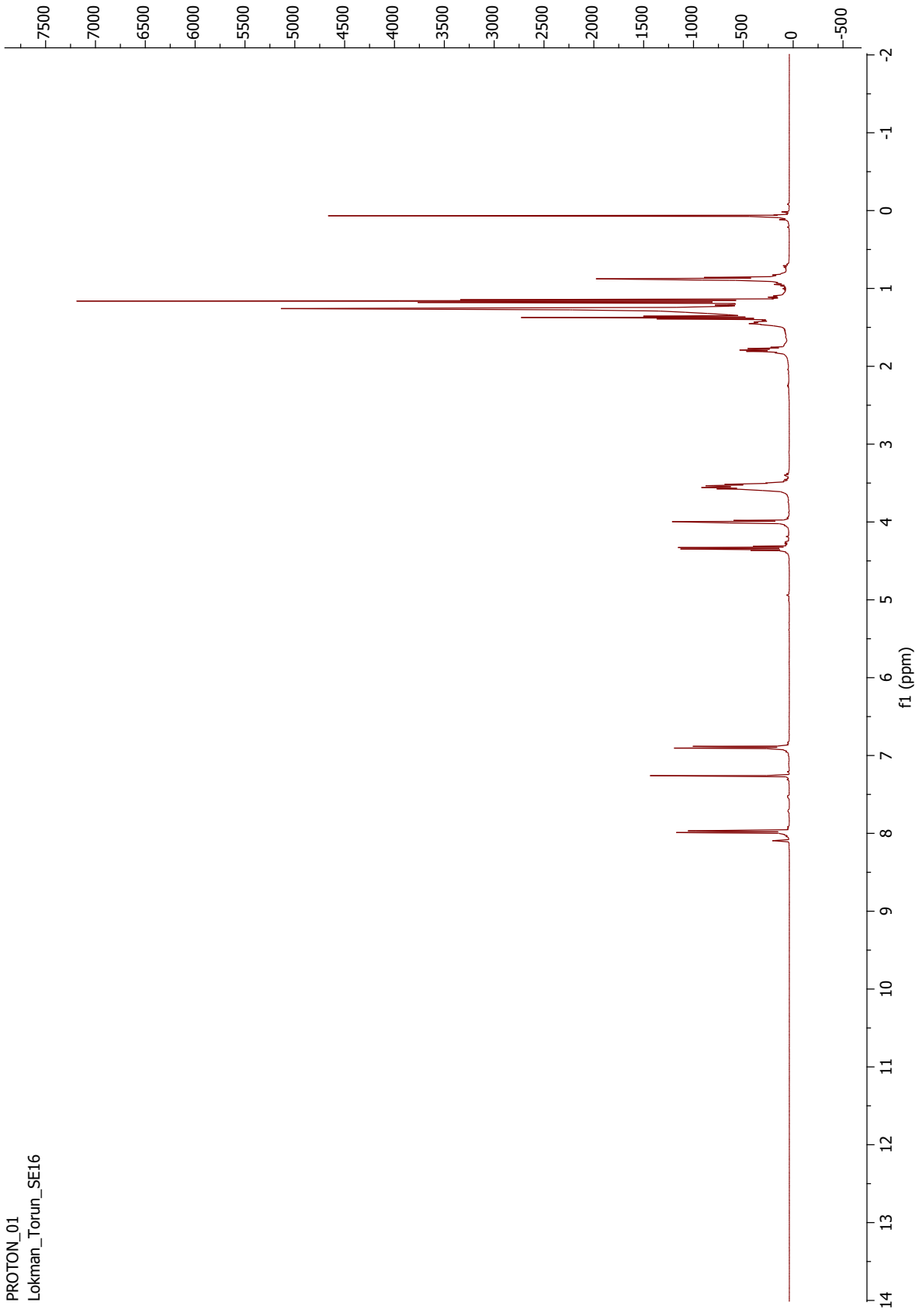


Şekil 7.39 Bileşik 10' un saflaştırıldıktan sonraki hali



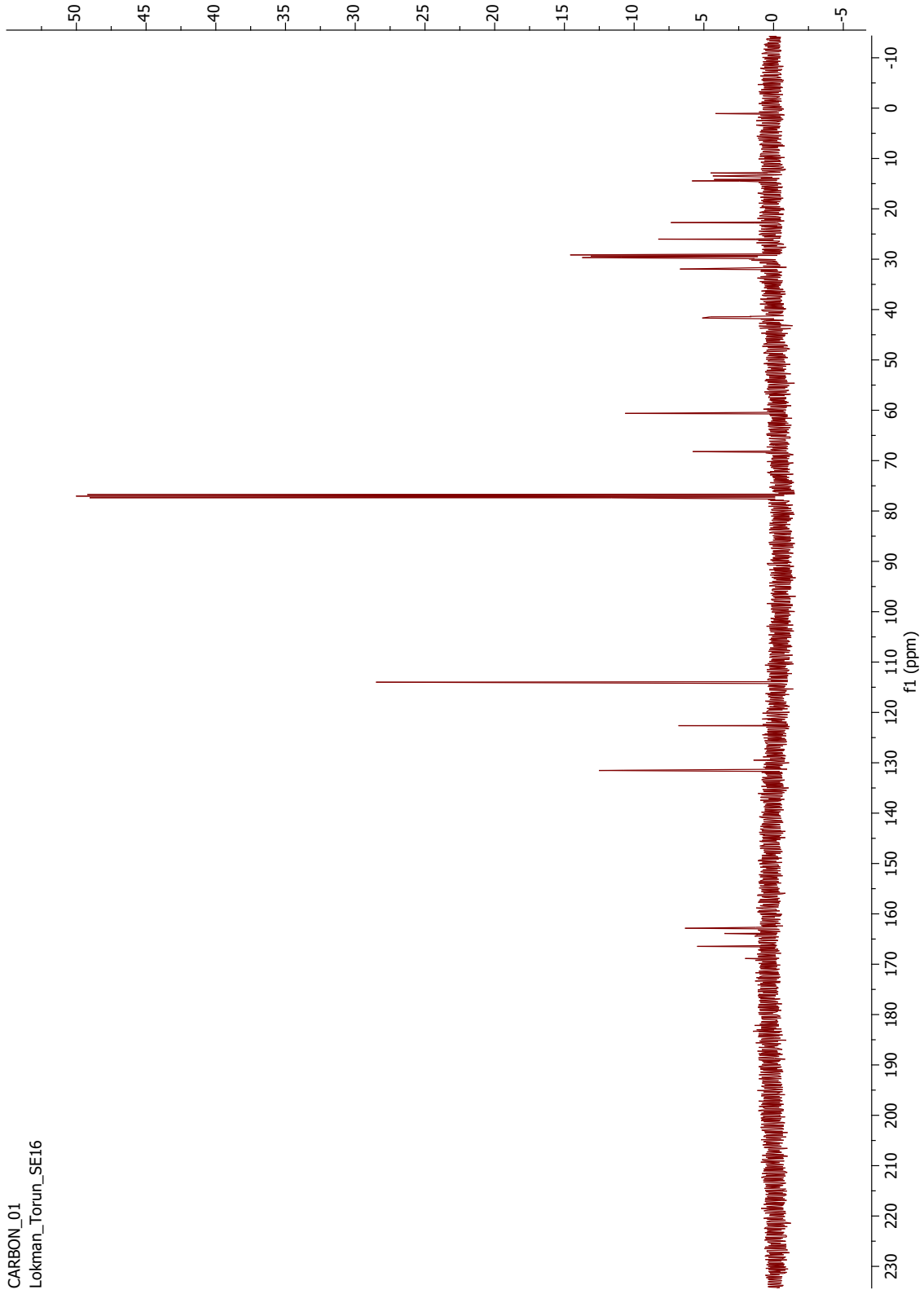
Şekil 7.41 Bileşik 10' un FTIR Spektrumu

PROTON_01
Lokman_Torun_SE16



Şekil 7.42 Bileşik 10' un ¹H NMR Spektrumu

CARBON_01
Lokman_Torun_SE16

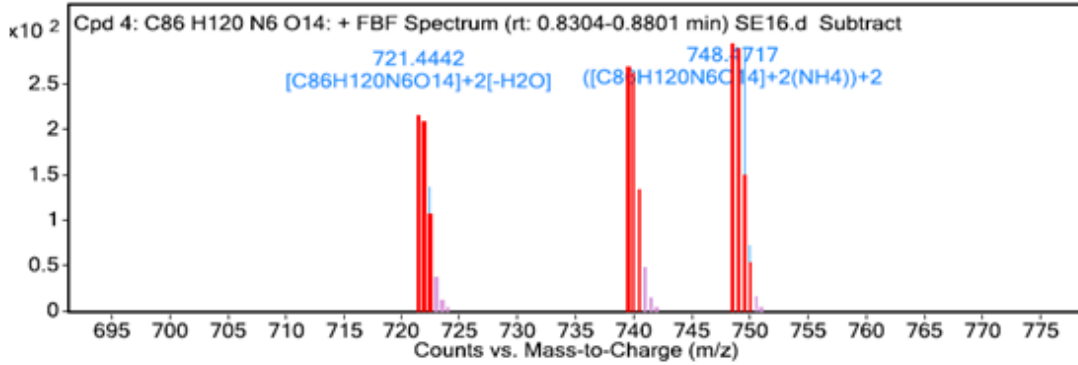


Şekil 7.43 Bileşik 10' un ¹³C NMR Spektrumu

Compound Table

Compound Label	RT	Mass	Abund	Formula	Tgt Mass	Diff (ppm)
Cpd 4: C86 H120 N6 O14	0,8304	1460,8839	268	C86 H120 N6 O14	1460,8863	-1,6

Compound Label	m/z	RT	Algorithm	Mass
Cpd 4: C86 H120 N6 O14	739,4646	0,8304	Find By Formula	1460,8839

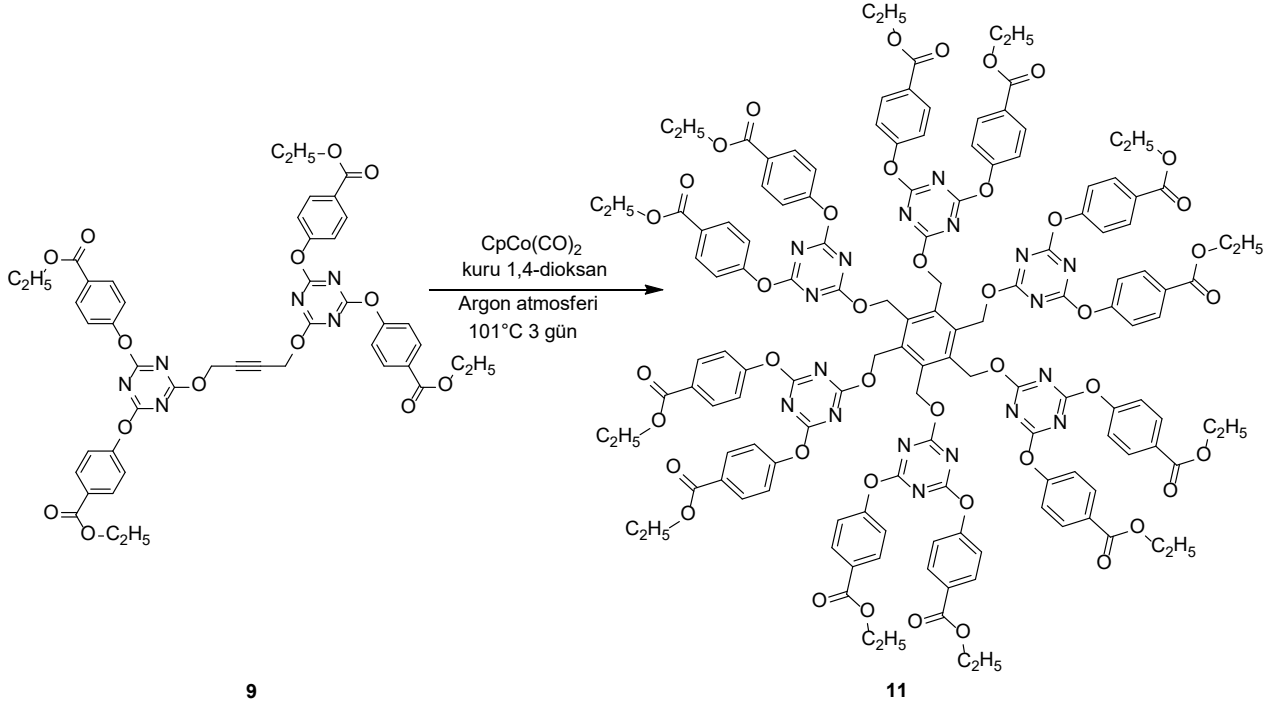


MS Spectrum Peak List

m/z	z	Abund	Formula	Ion
721,4442	2	214,21	C86H120N6O14	M+2[-H2O]
721,9654	2	103,42	C86H120N6O14	M+2[-H2O]
722,4388	2	135,99	C86H120N6O14	M+2[-H2O]
739,4646	2	268	C86H120N6O14	(M+2(NH4))+2[-H2O]
739,9726	2	143,28	C86H120N6O14	(M+2(NH4))+2[-H2O]
740,477	2	102,83	C86H120N6O14	(M+2(NH4))+2[-H2O]
748,4717	2	294,4	C86H120N6O14	(M+2(NH4))+2
748,97	2	34,57	C86H120N6O14	(M+2(NH4))+2
749,4759	2	287,48	C86H120N6O14	(M+2(NH4))+2
749,9666	2	72,39	C86H120N6O14	(M+2(NH4))+2

Şekil 7.44 Bileşik 10' un LC/MS QTOF Spektrumu

**7.1.11 Dodekaetil 4,4',4'',4''',4''''',4''''''',4''''''''',4''''''''''',4'''''''''''',4''''''''''''',4'''''''''''''''-
((6,6',6'',6''',6''''',6'''''''-((benzen-1,2,3,4,5,6-
heksailheksakis(metilen))heksakis(oksi))heksakis(1,3,5-triazin-6,4,2-
triyil))dodekakis(oksi))dodekabenzoat Bileşiğinin Sentezi (11)**
(C₁₃₈H₁₂₀N₁₈O₄₂: 2702,52 g/mol)



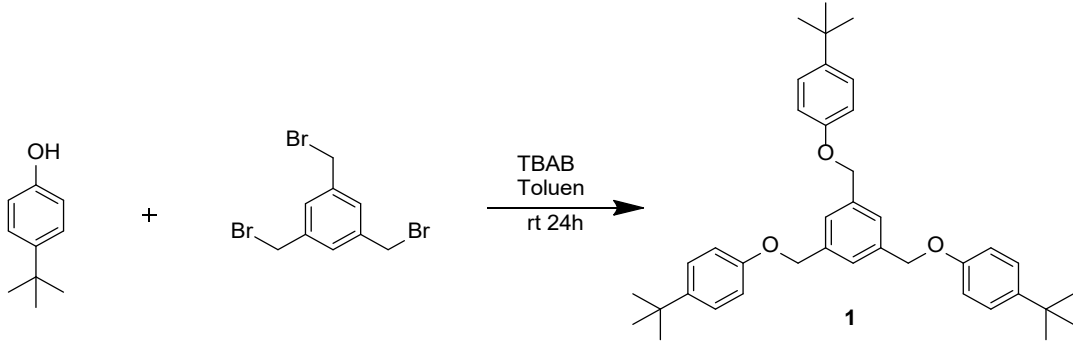
Şekil 7.45 Bileşik 11'in elde edilme reaksiyonu

0,060 g (0,6 mmol, 13 eşdeğer) **9** numaralı molekülden çift boyunlu 50 ml'lik balona koyularak argon gazıyla havayla bağlantısı kesildi. Daha sonra balona, şırınga ile 2 ml kuru 1,4-dioksan ilave edildi ve **9** numaralı molekül çözüldü. Üzerine 0,012 g (0,04 mmol, 1eşdeğer) siklopentadienil kobalt dikarbonil eklendi. Daha sonra 101 °C'de 3 gün karışmaya bırakıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Başlangıç maddesi ve oluşması beklenen ürünün spotları farklı şekillerde ve hemen hemen aynı R_f değerine sahiptir. Polarite değerlerinin birbirlerine yakın olduğunu düşündüğümüzden 3 günün sonunda reaksiyon sonlandırıldı ve reaksiyonun çözücüsü rotaryde uçuruldu. Reaksiyonu saflaştırmak için %20'lik etil asetat/hegzan kolonu yapıldı ve karakterizasyonu için QTOF analizine gönderildi.

Verim: 0,058 g (%11), Beyaz madde.

7.2. Kaliks[3]aren Molekülünün Alternatif Metotla Sentezi ve Karakterizasyonu

7.2.1. 1,3,5-tris((4-(tert-bütil)fenoksi)metil)benzen Bileşiğinin Sentezi (1) (C₃₉H₄₈O₃: 564,80 g/mol)



Şekil 7.46 Bileşik 1'in elde edilme reaksiyonu

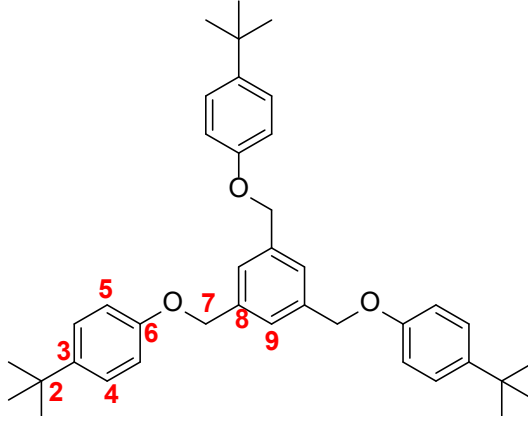
0,5 g (3,36 mmol, 4,50 eşdeğer) tertbütilfenol tek boyunlu 100 ml'lik balona alındı, 20 ml toluen eklendi ve oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Karışımın üzerine 25 ml suda çözülmüş 2,6 g NaOH çözeltisi ilave edildi ve karışıma bırakıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 0,26 g (0,74 mmol, 1 eşdeğer) 1,3,5-trisbromometilbenzen ve katalizör olarak 0,012 g (0,037 mmol, 0,050 eşdeğer) tetrabütilamonyumbromür eklendi. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında karışıma bırakıldı. 24 saat sonunda TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra üstteki organik faz ayrı bir balona alınmıştır. Sufazı ise hegzan ile ekstrakte edilip organik faza eklendi ve sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücüsü rotaryde uçuruldu ve 1 saat vakum altında kurutuldu. Elde edilen ürünün FT-IR (şekil 7.49), ¹H NMR (şekil 7.50) ve ¹³C NMR (şekil 7.51) spektrumları çekilmiştir.

Verim: 0,425 g (%89,6), Beyaz madde. **Şekilde** kayma olmuş



Şekil 7.47 Bileşik 1'in saf hali

7.2.1.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri

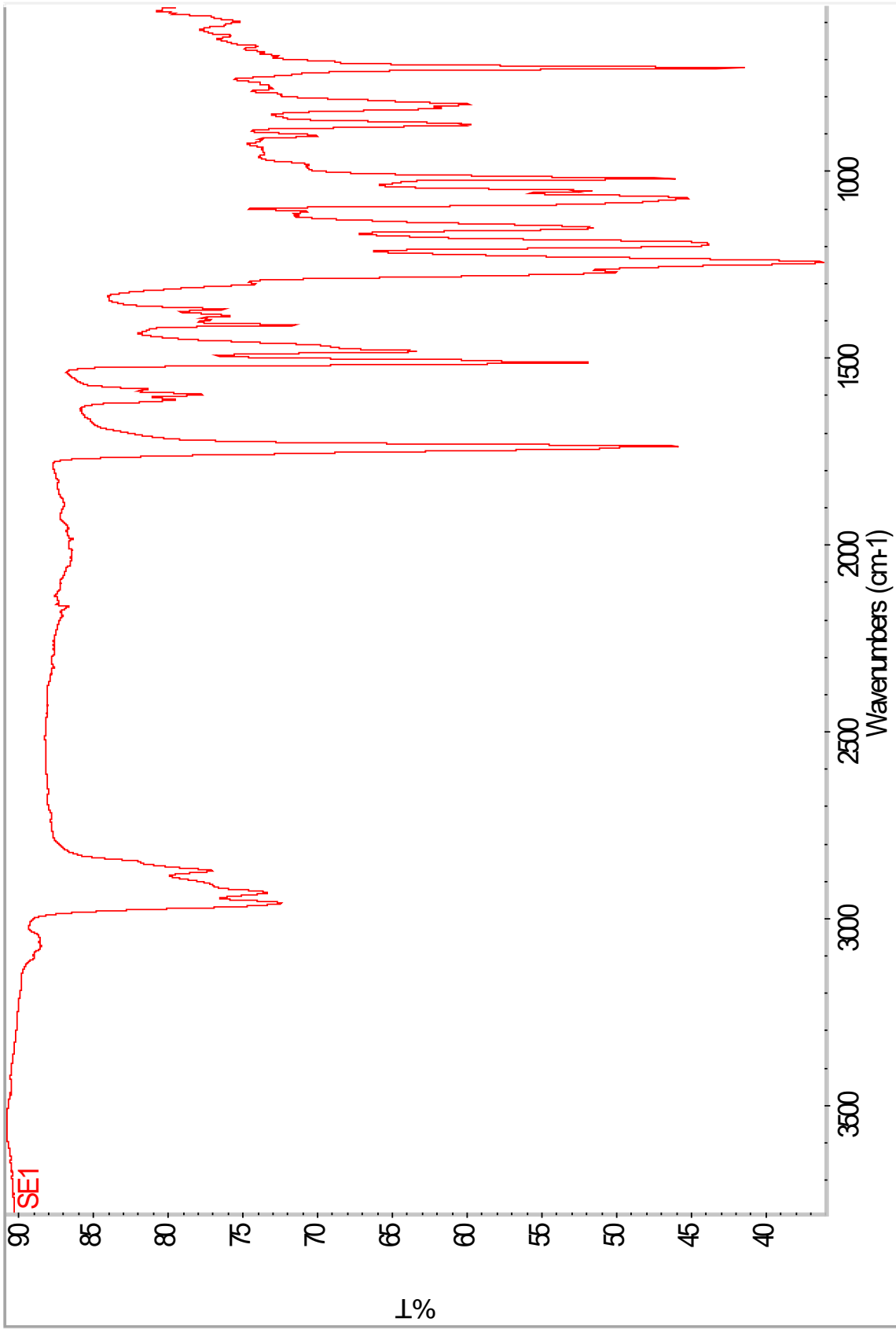


Şekil 7.48 Bileşik 1'in molekül yapısı

FTIR (ATR): $\nu = 3020$ (aromatik, C-H gerilimleri), 2950, 2895 ve 2820 (alifatik, metil ve metilene ait simetrik asimetrik gerilimler), 1600 (C=C gerilimi), 1565, 1505, 1490 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1385 (çift yarılmış germinal metilin şemsiye bandı), 1250 (spesifik keskin C-O salınımı) cm^{-1} . Şekile atıfta bulunman uygun olur.

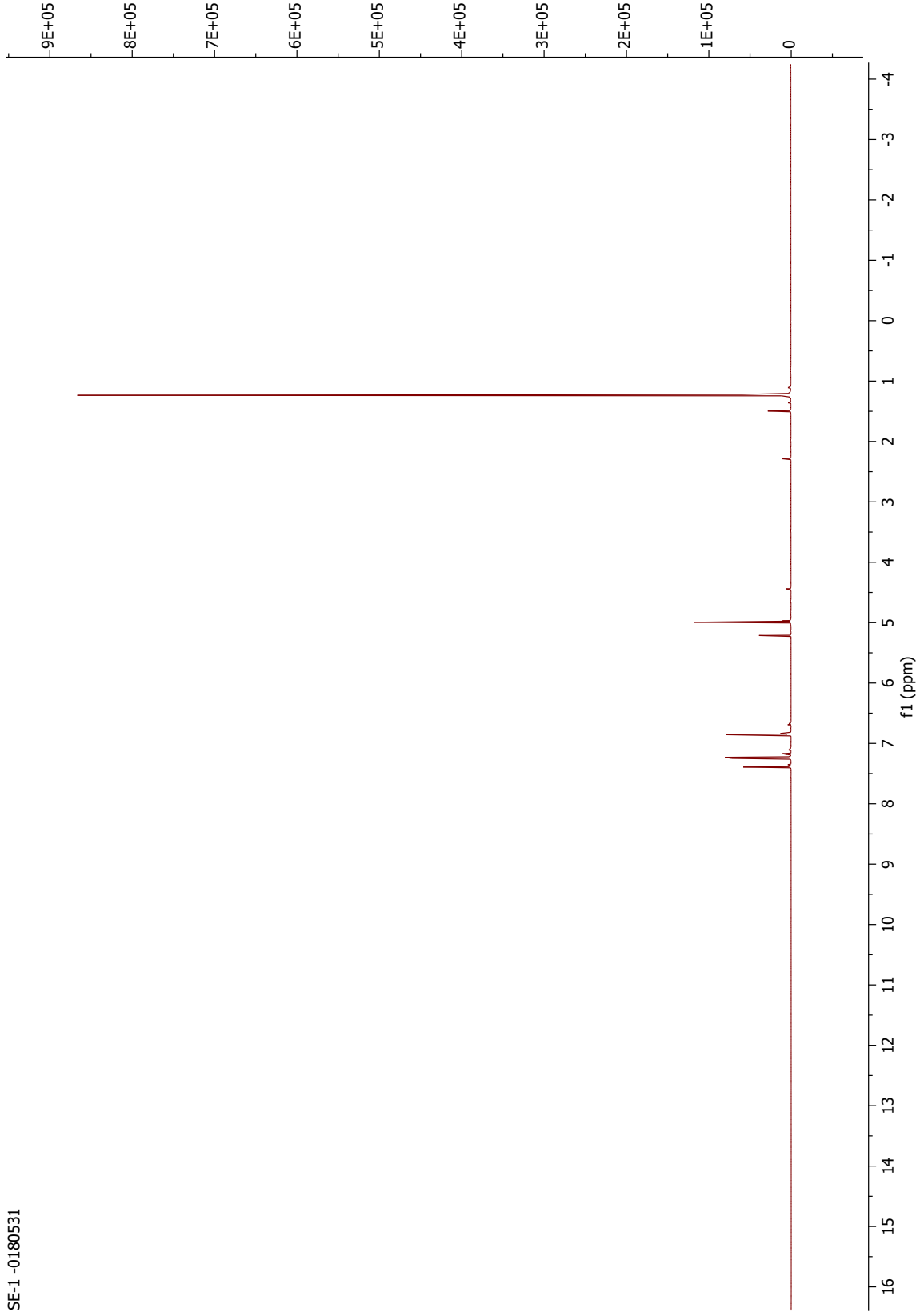
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.39$ (s, 3H, $3 \times \text{C}_9\text{H}$), 7.24 – 7.22 (d, 6H, $6 \times \text{C}_4\text{H}$), 6.85 – 6.83 (d, 6H, $6 \times \text{C}_5\text{H}$), 4.99 (s, 6H, $3 \times \text{C}_7\text{H}_2$), 1.23 (s, 27H, $9 \times \text{C}_1\text{H}_3$) ppm. Şekile atıfta bulunman uygun olur.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 156.5$ ($3 \times \text{C}_6$), 143.7 ($3 \times \text{C}_3$), 138.1 ($3 \times \text{C}_8$), 126.3 ($6 \times \text{C}_4$), 125.9 ($3 \times \text{C}_9$), 114.3 ($6 \times \text{C}_5$), 69.7 ($3 \times \text{C}_7$), 34.1 ($3 \times \text{C}_2$), 31.5 ($9 \times \text{C}_1$) ppm. Şekile atıfta bulunman uygun olur.

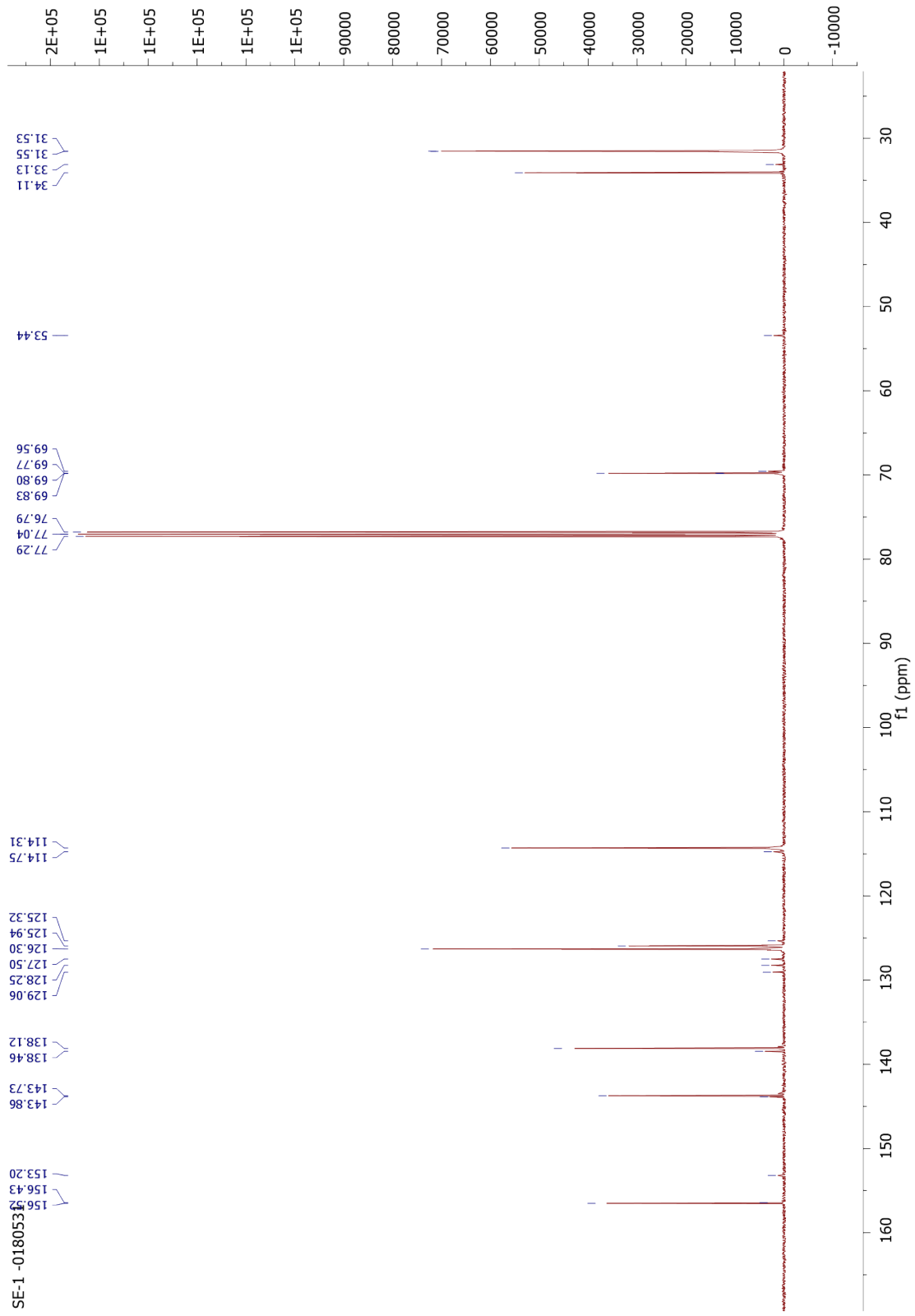


Şekil 7.49 Bileşik 1' in FTIR Spektrumu

SE-1 -0180531



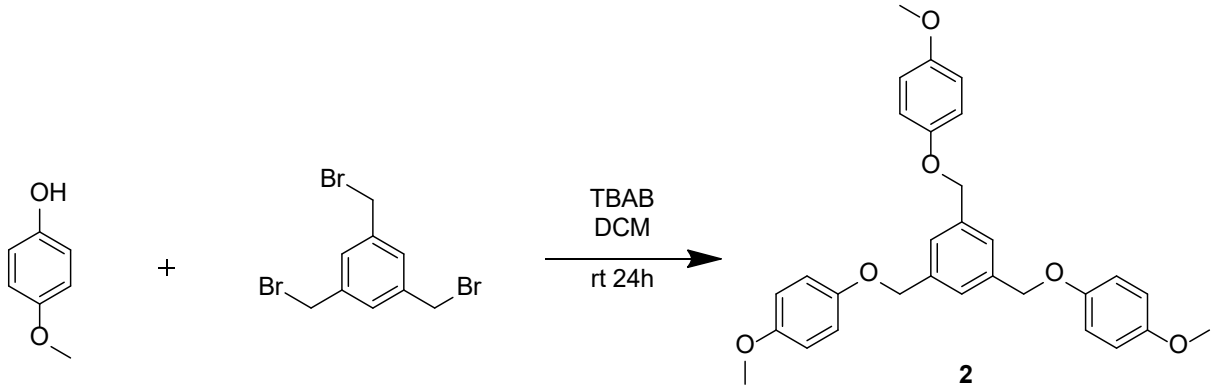
Şekil 7.50 Bileşik 1' in ^1H NMR Spektrumu



Şekil 7.51 Bileşik 1' in ¹³C NMR Spektrumu

7.2.2. 1,3,5-tris((4-metoksifenoksi)metil)benzen Bileşiğinin Sentezi

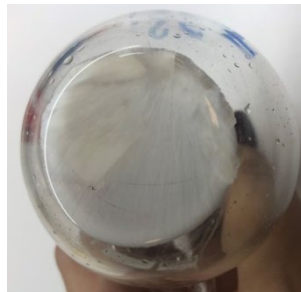
(2) (C₃₀H₃₀O₆: 486,56 g/mol)



Şekil 7.52 Bileşik 2'nin elde edilme reaksiyonu **Şekil sayfa sınırını taşmamalı**

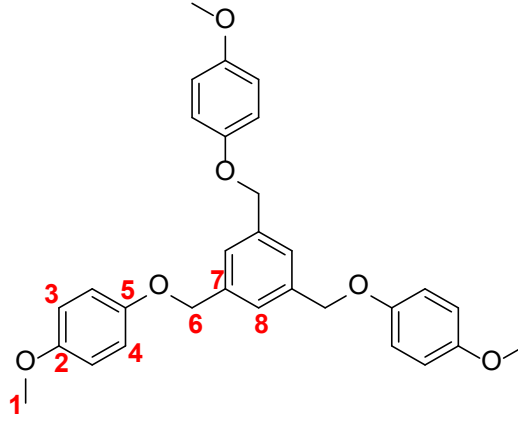
0,78 g (6,3 mmol, 4,5 eşdeğer)4-metoksifenol tek boyunlu 100 ml'lik balona alındı,20 ml diklorometan eklendi ve oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Karışımın üzerine 25 ml suda çözülmüş 2,6 g NaOH çözeltisi ilave edildi ve karışmaya bırakıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına 0,5 g (1,40 mmol, 1 eşdeğer) 1,3,5-trisbromometilbenzen ve katalizör olarak 0,022 g (0,07 mmol, 0,05 eşdeğer) tetrabütülamonyumbromür eklendi. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 24 saat sonunda TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra üstteki organik faz ayrı bir balona alınmıştır. Sufazı ise hegzan ile ekstrakte edilip organik faza eklendi ve sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücüsü rotaryde uçuruldu ve 1 saat vakum altında kurutuldu. Elde edilen ürünün FT-IR (şekil 7.55), ¹H NMR (şekil 7.56) ve ¹³C NMR (şekil 7.57) spektrumları çekilmiştir.

Verim: 0,60 g (%88,5), Beyaz madde.



Şekil 7.53 Bileşik 2'nin saf hali

7.2.2.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri

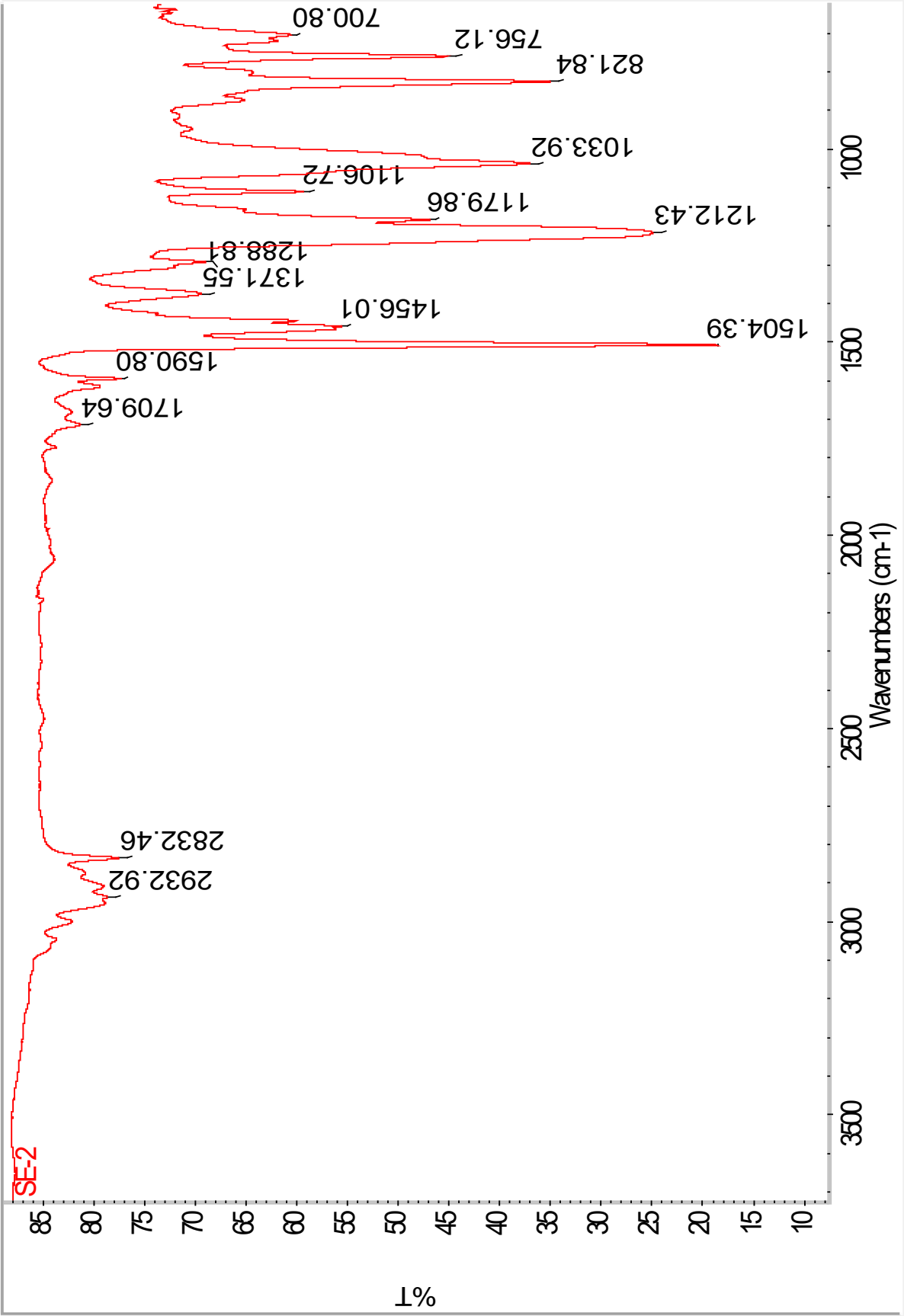


Şekil 7.54 Bileşik 2'nin molekül yapısı

ve metilene ait simetrik asimetrik gerilimler), 1709 (C=C gerilimi), 1590, 1504 ve 1456 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1371 (metilin şemsiye bandı), 1212 (spesifik keskin C-O salınımı) cm^{-1} . Şekile atıfta bulunman uygun olur.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.47 (s, 3H, $3 \times \text{C}_8\text{H}$), 6.95 – 6.92 (d, 6H, $6 \times \text{C}_3\text{H}$), 6.87 – 6.85 (d, 6H, $6 \times \text{C}_4\text{H}$), 5.05 (s, 6H, $3 \times \text{C}_6\text{H}_2$), 3.79 (s, 9H, $3 \times \text{C}_1\text{H}_3$) ppm. Şekile atıfta bulunman uygun olur.

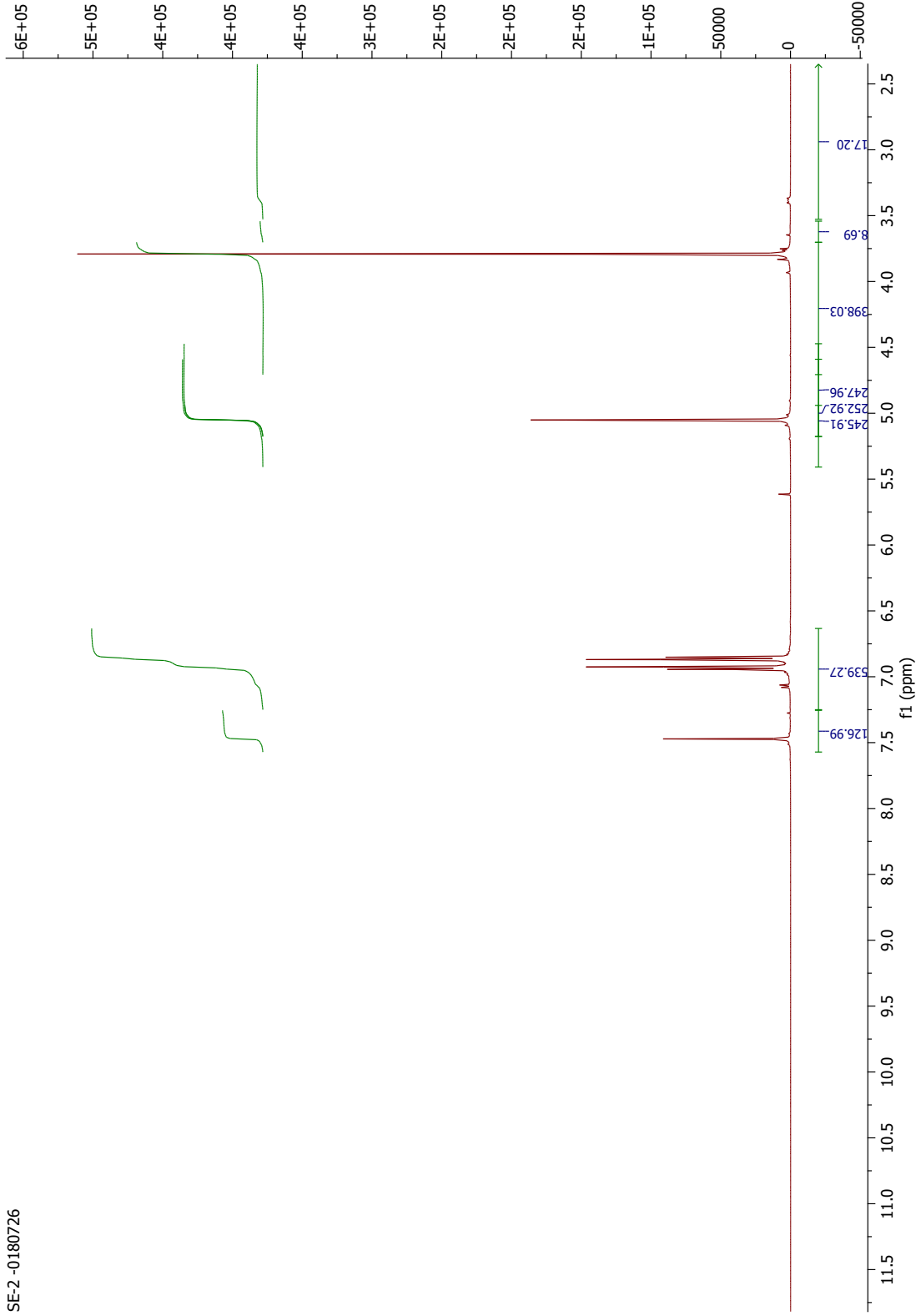
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 154.0 ($3 \times \text{C}_5$), 152.8 ($3 \times \text{C}_2$), 138.1 ($3 \times \text{C}_7$), 125.9 ($3 \times \text{C}_8$), 115.8 ($6 \times \text{C}_3$), 114.6 ($6 \times \text{C}_4$), 70.4 ($3 \times \text{C}_6$), 55.6 ($3 \times \text{C}_1$) ppm. Şekile atıfta bulunman uygun olur.



Sınır taşması olmuş

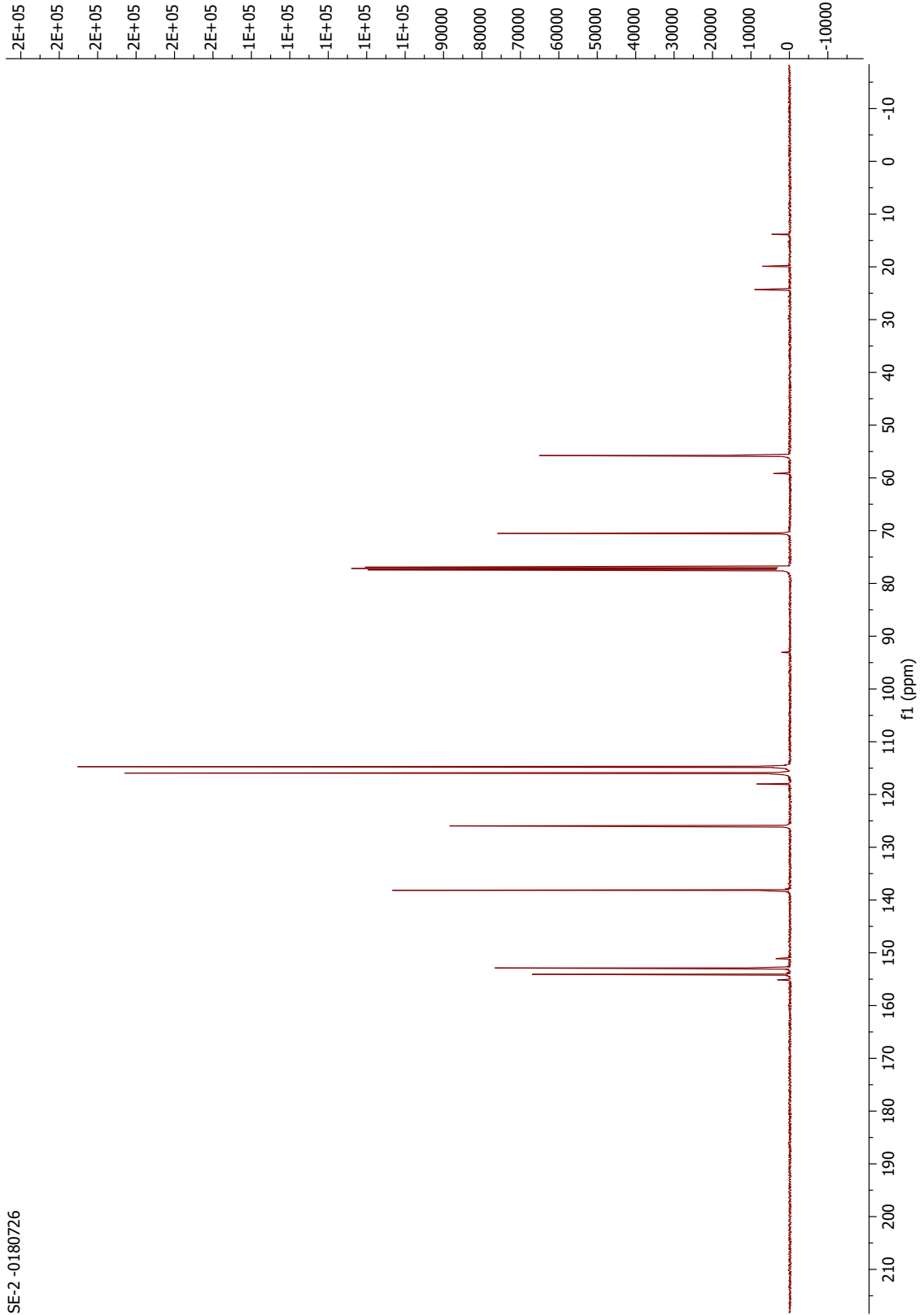
Şekil 7.55 Bileşik 2' nin FTIR Spektrumu

SE-2 -0180726



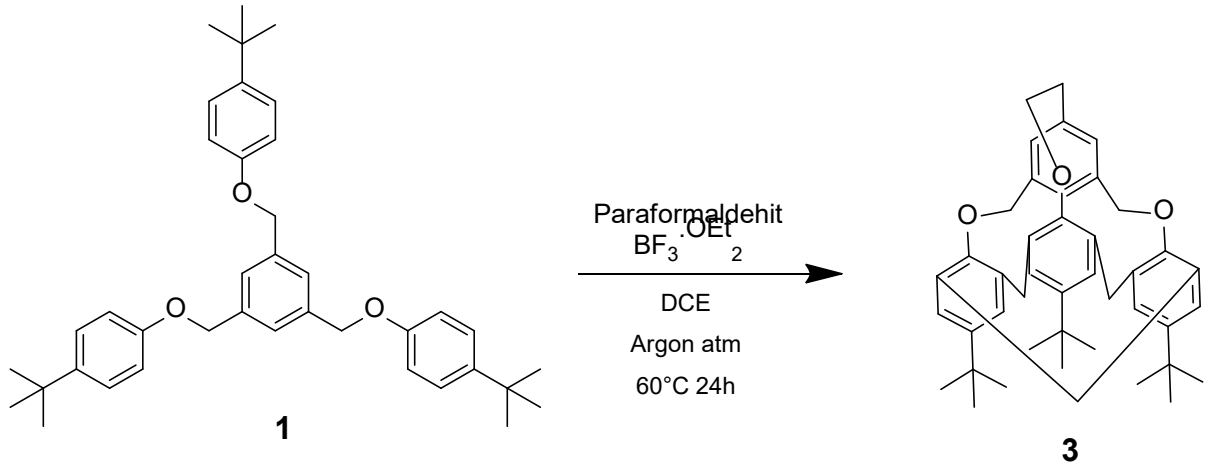
Şekil 7.56 Bileşik 2' nin ¹H NMR Spektrumu

SE-2 -0180726



Şekil 7.57 Bileşik 2' nin ¹³C NMR Spektrumu

7.2.3. 1,3,5-tris((4-(tert-bütil)fenoksi)metil)benzen Türevi olan
Bileşiğin Sentezi (3) (C₄₃H₅₀O₃: 614,86 g/mol)



Şekil 7.58 Bileşik 3'ün elde edilme reaksiyonu **Sınır taşması olmuş**

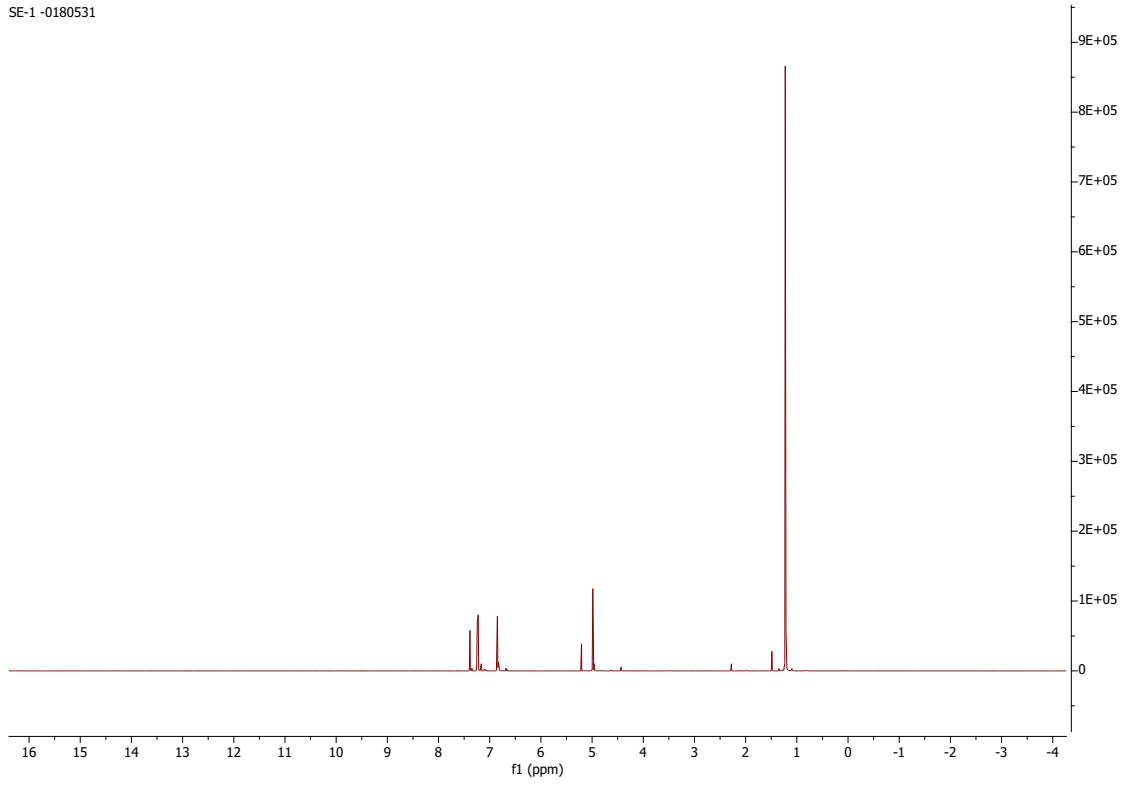
50 ml'lik çift boyunlu balonun darası alınarak içine 0,25 g (0,44 mmol, 1 eşdeğer) 1 numaralı molekülden eklendi ve 10 ml dikloroetanla çözüldü. Üzerine 0,039 g (1,32 mmol, 3 eşdeğer) paraformaldehit ilave edildi. Argon atmosferinde kısa bir süre karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına enjektörle 0,187 g (1,32 mmol, 3eşdeğer) Boron trifloür dietil etherat ilave edildi ve 50°C'de 24 saat karışmaya bırakıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı ve etil asetat/su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu ve çözücüsü rotaryde uçuruldu. Saflaştırma işlemi %15 etil asetat/hegzan kolonundan yapıldı. Elde edilen ürünün ¹H NMR spektrumu çekilmiştir. Elde edilen ürün ile başlangıç maddesinin (1) ¹H NMR spektrumları (şekil 7.60) karşılaştırıldığında reaksiyonun gerçekleşmediği tespit edilmiştir.



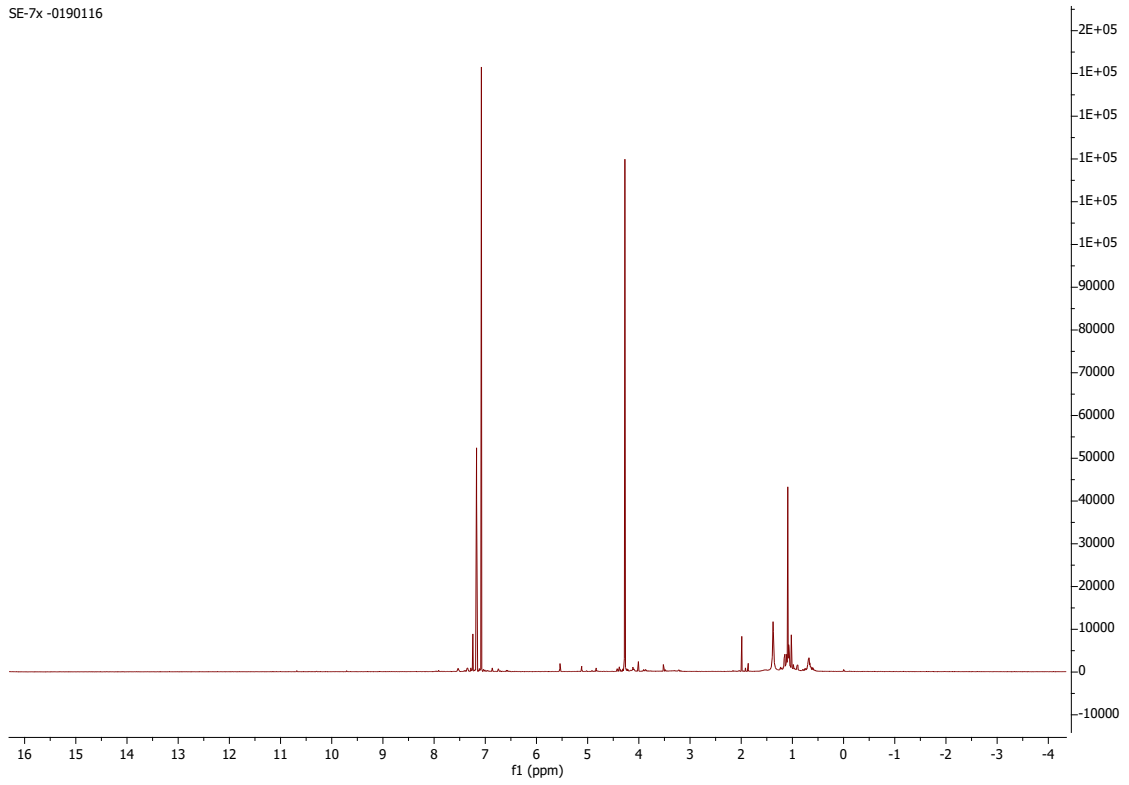
Resimin ne söylemek istediği anlaşılmıyor

Şekil 7.59 Bileşik 3'ün reaksiyon sonundaki hali

SE-1 -0180531



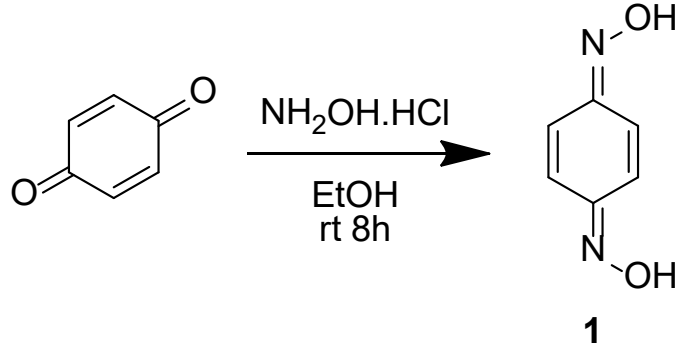
SE-7x -0190116



Şekil 7.60 Bileşik 1' in(üst) ve Bileşik 3'ün(alt) ¹H NMR Spektrumları

7.3. Oksim Moleküllerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

7.3.1 (1Z,4Z)-benzokinon dioksim Bileşiğinin Sentezi (1) (C₆H₆N₂O₂: 138,12g/mol)

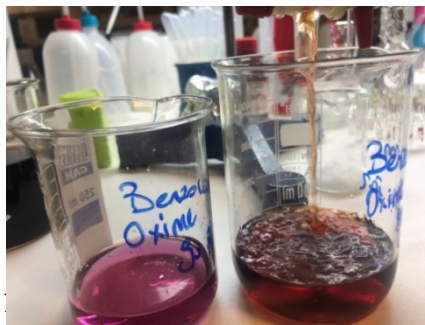


Şekil 7.61 Bileşik 1'in elde edilme reaksiyonu

0,5 g (4,62 mmol, 1 eşdeğer) 1,4-Benzokinon 100 ml'lik balonun içine tartıldı ve 50 ml etanol ilave edilerek çözüldü. Üzerine 1,607 g (23,1 mmol, 5 eşdeğer) hidroksilamin hidroklorür eklendi. Oda sıcaklığında 8saat karışmaya bırakıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı ve etil asetat/su ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu ve çözücüsü rotaryde uçuruldu. Saflaştırma işlemi için %25 etil asetat/hegzan kolonu yapıldı. Elde edilen ürünün FT-IR spektrumu (şekil 7.65) çekilip literatürdeki referans spektrum ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca erime noktası 242°C bulunmuştur ve literatürdeki erime noktası (243°C) ile karşılaştırılıp, teyit edilmiştir.

Verim: 0,55 g (%87), Turuncu/koyu sarı madde.

Resmin büyütmen iyi bakımından. Resmin sorunlu

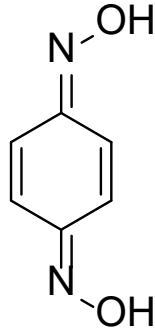


olur, görsellik konumlanması da

Şekil 7.62 Bileşik

organik ve su fazı

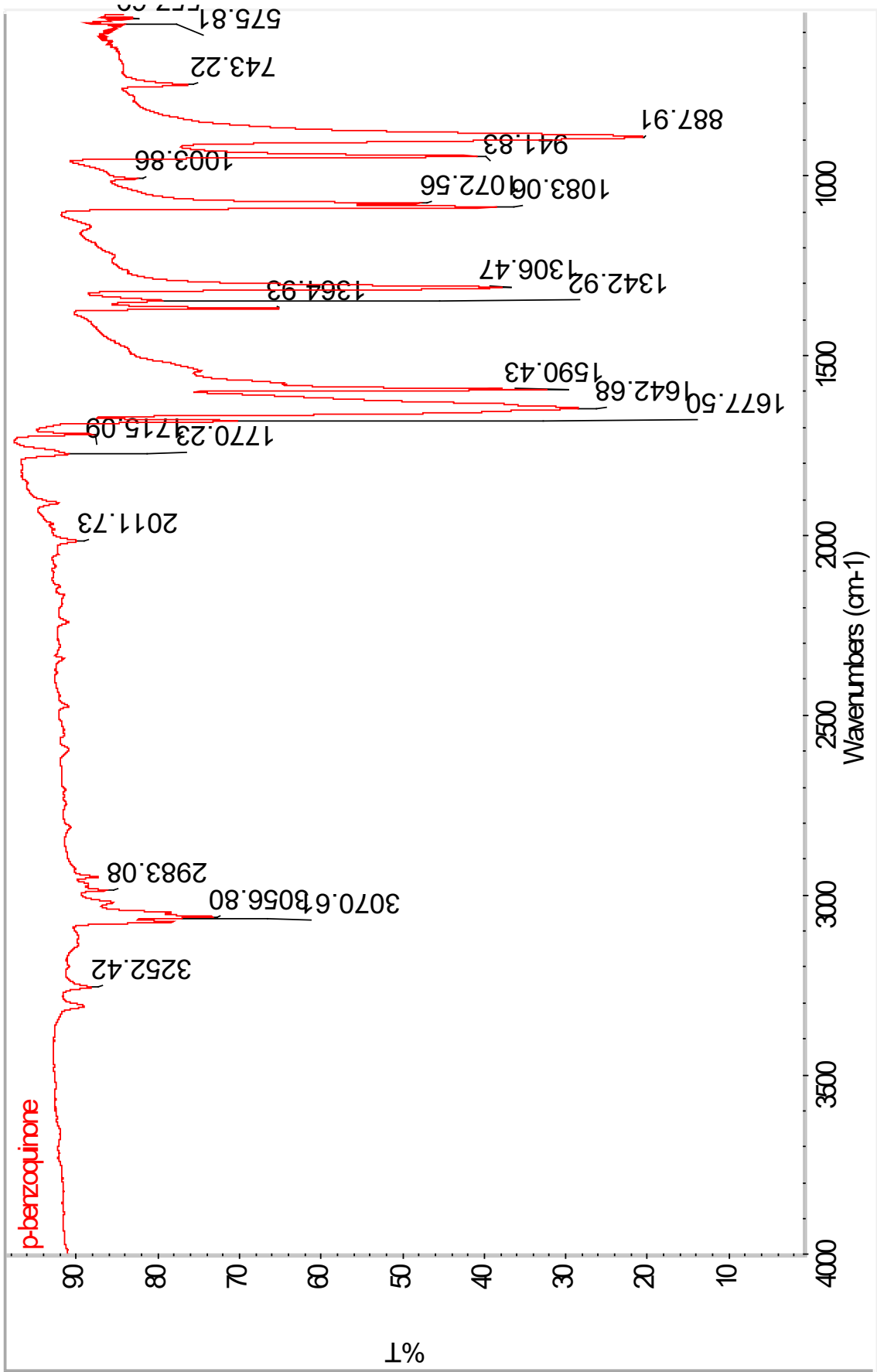
7.3.1.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri



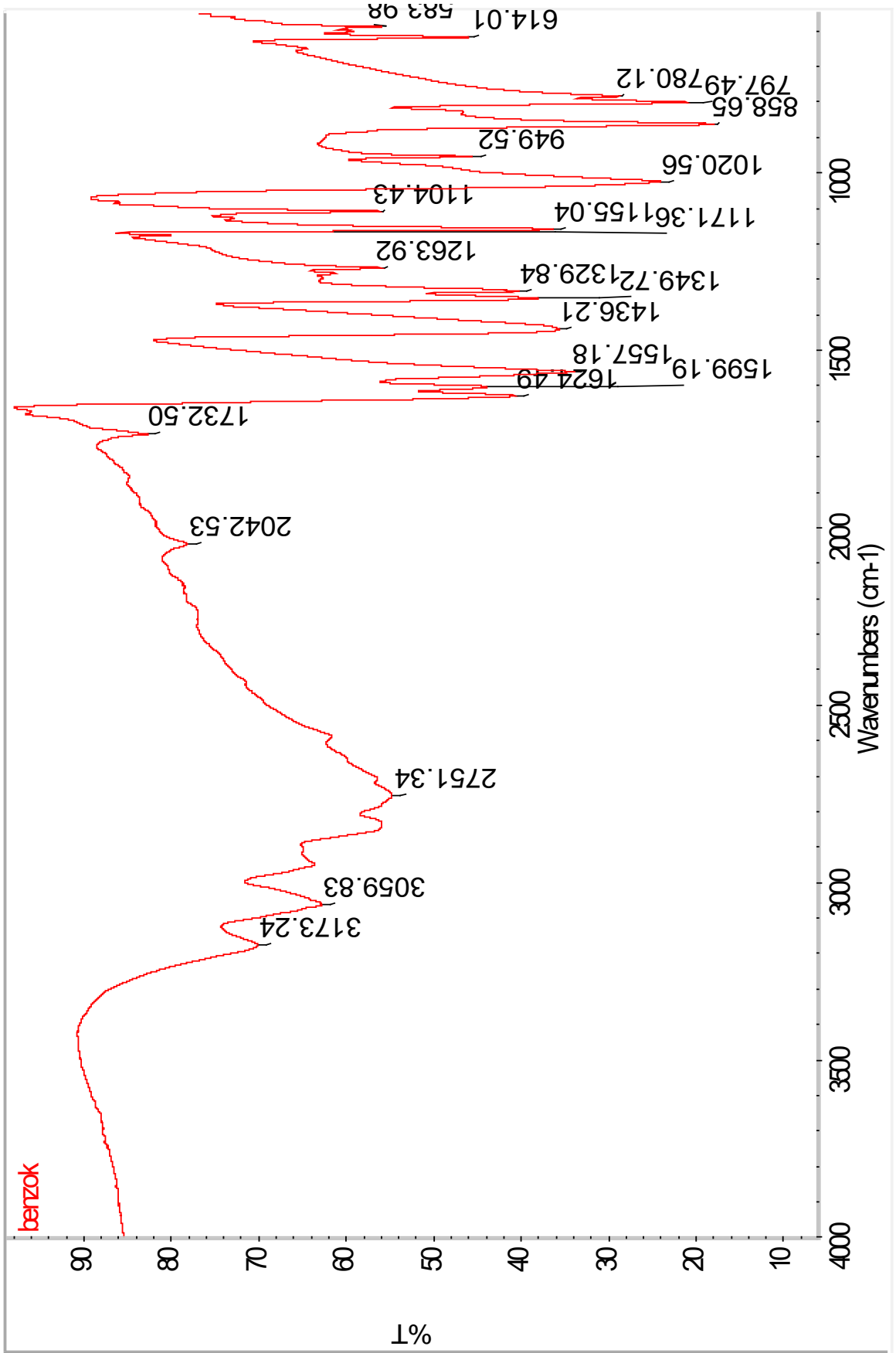
Şekil 7.63 Bileşik 1'in molekül yapısı

FTIR (ATR): $\nu = 3173$ (O-H gerilimi), 1732 (C=C gerilimi), 1624 (oksimler için spesifik, zayıf C=N bağ gerilimi), 858 (N=O gerilimi) cm^{-1} . Şekile atıfta bulunman uygun olur.

Erime noktası: 242°C .

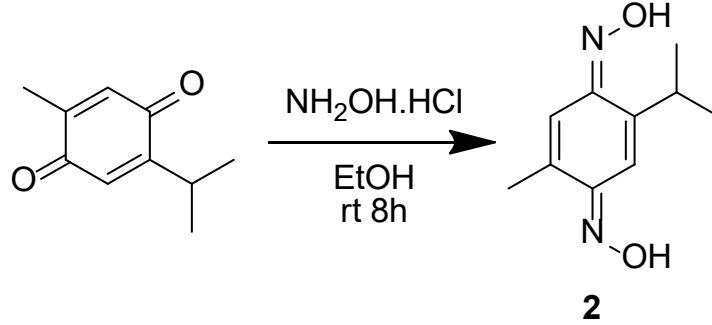


Şekil 7.64 p-Benzokinon'un FTIR Spektrumu



Şekil 7.65 Bileşik 1' in FTIR Spektrumu

7.3.2 (1Z,4E)-2-izopropil-5-metilsiklohegza-2,5-dien-1,4-dion dioksim Bileşinin Sentezi (2) (C₁₀H₁₄N₂O₂: 194,23 g/mol)



Şekil 7.66 Bileşik 2'nin elde edilme reaksiyonu

0,1 g (0,6 mmol, 1 eşdeğer) Timokinon 100 ml'lik balonun içine tartıldı ve 10 ml etanol ilave edilerek çözüldü. Üzerine 0,211 g (3,04 mmol, 5 eşdeğer) hidroksilamin hidroklorür eklendi. Oda sıcaklığında 8saat karışmaya bırakıldı. TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı ve etil asetat/su ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu ve çözücüsü rotaryde uçuruldu. Saflaştırma işlemi için %25 etil asetat/hegzan kolonu yapıldı. Elde edilen ürünün FT-IR (şekil 7.70), ¹H NMR (şekil 7.72) ve ¹³C NMR (şekil 7.73) spektrumları çekilmiştir.

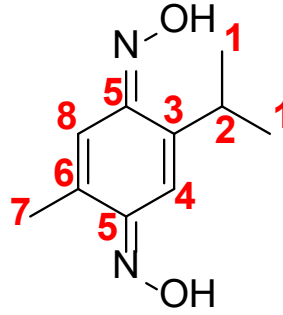
Verim: 0,096 g (%83), Açık sarı madde.



Resmi büyüttüm, görsellik bakımından daha iyi ama malum konumlanma sorunu var. Haliyle şekil yazısı da kayıyor

Şekil 7.67 Bileşik 1' in

7.3.2.1 Bileşik 2'nin Spektral Verileri



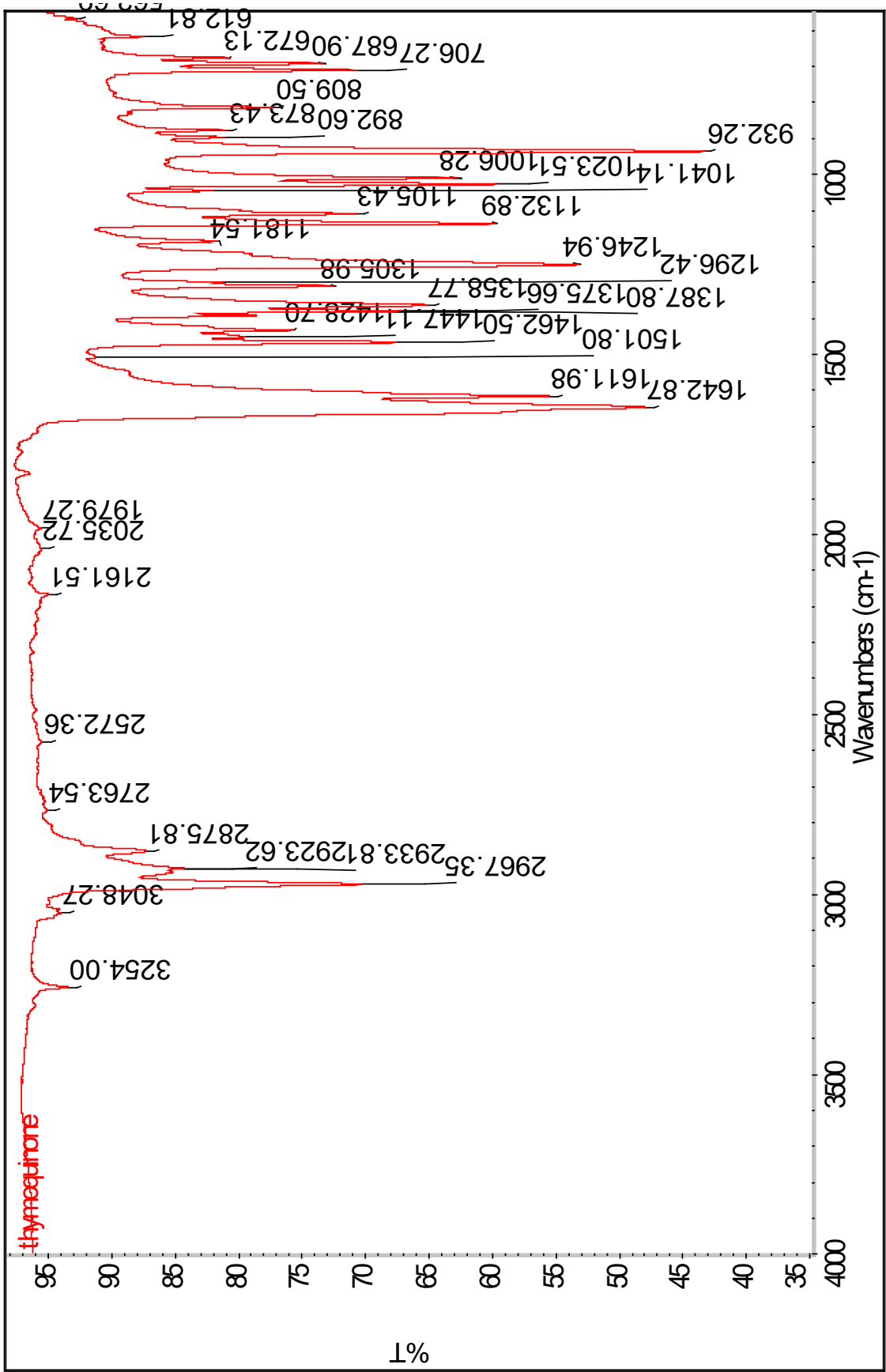
Şekil 7.68 Bileşik 2'nin molekül yapısı

FTIR (ATR): $\nu = 3173$ (O-H gerilimi), 2959, 2918, 2841 ve 2785 (alifatik, C-H gerilimleri), 1726 (C=C gerilimi), 1636 (oksimler için spesifik, zayıf C=N bağ gerilimi), 1592, 1568, 1464 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1378 (geminal metilin ikiye yarılmış şemsiye bandı), 906 (N=O gerilimi) cm^{-1} . Şekile atıfta bulunman uygun olur.

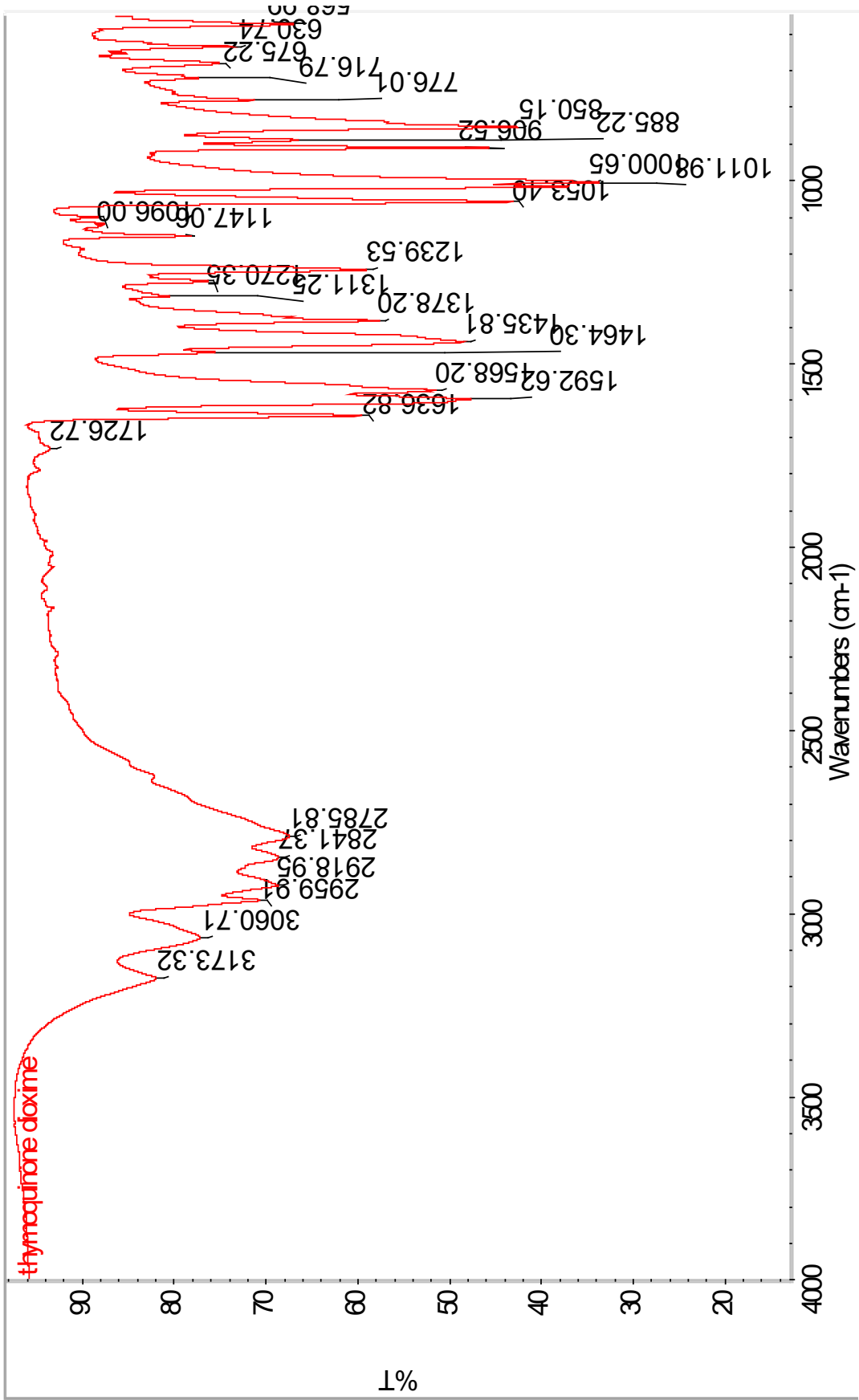
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 6.23$ (s, 2H, C₄H ve C₈H), 2.91 (h, J=13.7 Hz, 1H, C₂H), 2.12 (s, 3H, C₆H₃), 1.88 (s, 2H, 2x OH), 1.03 (d, J=6.9, 6H, 2xC₁H₃) ppm. Şekile atıfta bulunman uygun olur.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 186.2$ (2xC₅), 147.7 (C₆), 146.5 (C₃), 128.5 (C₈), 118.1 (C₄), 26.5 (C₂), 21.8 (2xC₁), 17.0 (C₇) ppm. Şekile atıfta bulunman uygun olur.

Aşağıdaki şekillerde sayfayı taşıma sorunları var

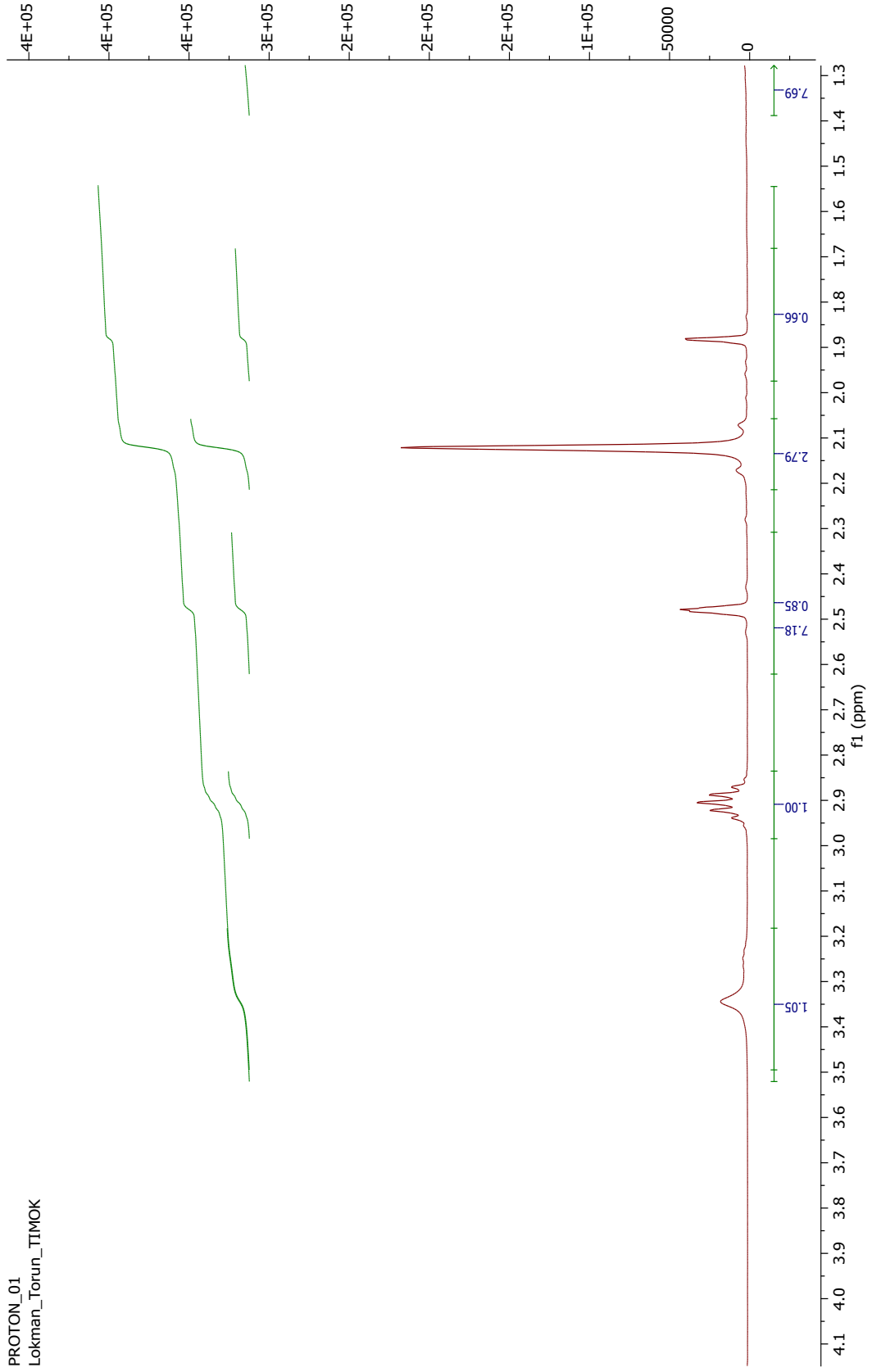


Şekil 7.69 Timokinon' un FTIR Spektrumu



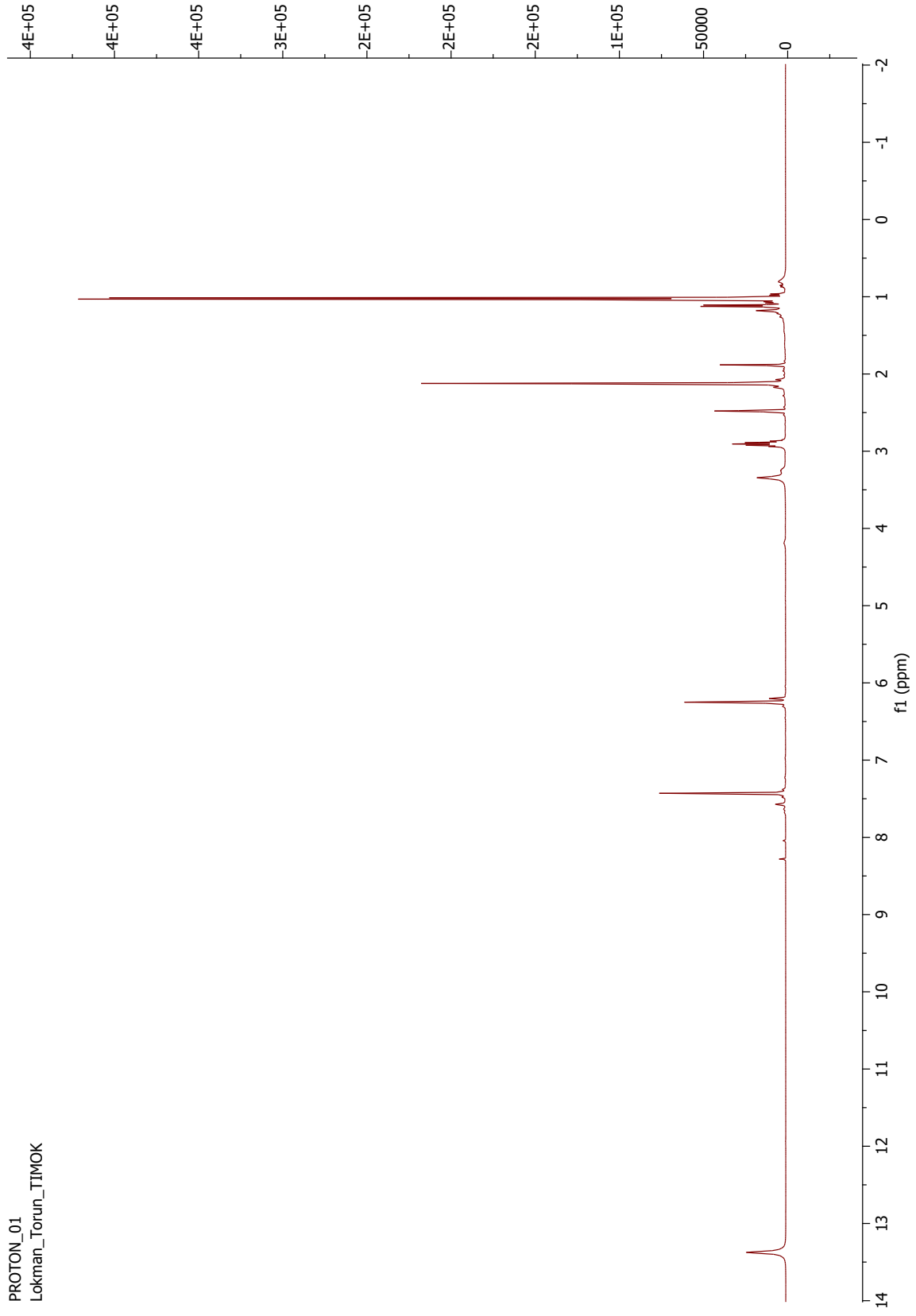
Şekil 7.70 Bileşik 2' nin FTIR Spektrumu

PROTON_01
Lokman_Torun_TIMOK



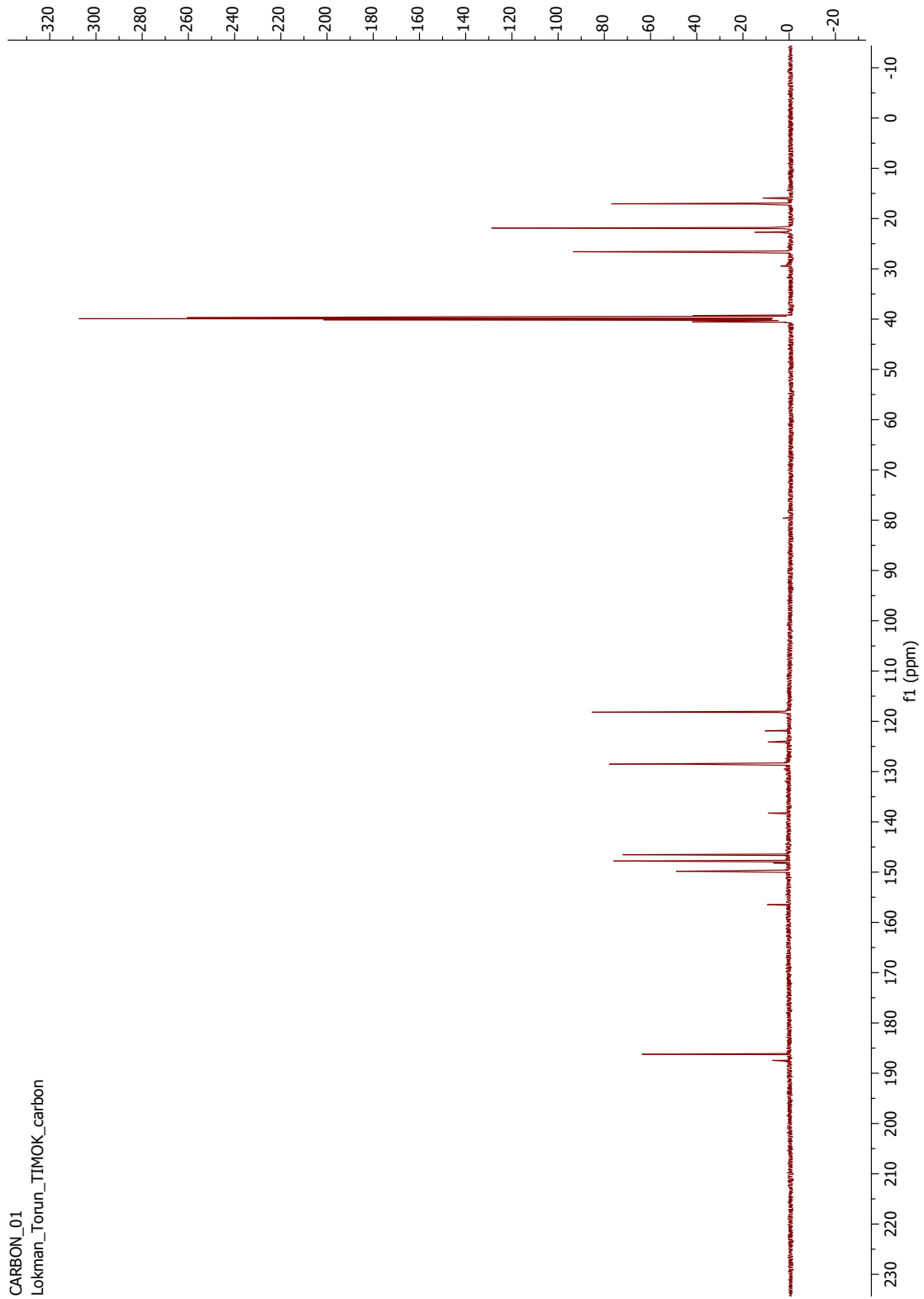
Şekil 7.71 Bileşik 2' nin integrasyonlu ¹H NMR Spektrumu

PROTON_01
Lokman_Torun_TIMOK



Şekil 7.72 Bileşik 2' nin ¹H NMR Spektrumu

CARBON_01
Lokman_Torun_TIMOK_carbon



Şekil 7.73 Bileşik 2' nin ^{13}C NMR Spektrumu

8

Sonuç ve Tartışma

Çalışmamızın ilk kısmında; 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin molekülü, sahip olduğu çeşitli etkileşim türlerinden kaynaklı olarak oldukça farklı kullanım alanına sahip bir moleküldür. Sahip olduğu etkileşimlerin başlıcaları; hidrojen bağı, elektrostatik ve yük aktarma cazibe merkezlerine sahip olması, yüksek termal kararlılığa sahip olması, elektronca zengin olması, manyetik özellik göstermesi, endüstriyel kullanıma uygunluğu ve aromatik istifleme etkileşimleridir.

2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin molekülü'nün bu özelliklerinden faydalanarak, siklopentadienil kobalt dikarbonil ($\text{CpCo}(\text{CO})_2$) katalizörü ile triazin üniteleri içeren makromoleküller sentezledik. Bu moleküllerin yapısal çeşitliliğini arttırmak için öncelikle; triazin üniteleri içeren 6 kollu makro molekülün süstitüsyon reaksiyonuna girecek kollarını tasarlandı ve ^1H NMR, ^{13}C NMR, LC/MS QTOF ve FTIR gibi spektroskopik metodlarla yapılar aydınlatıldı. Bu kollar; 2,2'-((((6-(dodesiloksi)-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(oksi))bis(etan-2,1-diyl))bis(oksi))diolanol (**1**), (((((6-(dodesiloksi)-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(oksi))bis(ethan-2,1-diyl))bis(oksi))bis(ethan-2,1-diyl) diakrilat (**2**), p,p',p''-[1,3,5-triazin-2,4,6-triyltris[oksi-4,1-fenilenisopropil]]trisfenol (**3**), Etil 4-(dodesiloksi)benzoat (**5**), Etil 4-(dodesiloksi)benzoik asit (**6**) molekülleridir.

Yapısal çeşitliliği sağlayacak olan kolların kontrollü süstitüsyon reaksiyonuna girmesi için triazin molekülleri içeren asetilenik yapılar tasarlandı ve sentezlendi.

Aynı şekilde sentezlenen bu yapıların ¹H NMR, ¹³C NMR, LC/MS QTOF ve FTIR gibi spektroskopik metodlarla yapıları aydınlatıldı ve sıradaki reaksiyon için hazır hale getirildi. Bu asetilenik moleküller; 2,4-dikloro-6-(prop-2-in-1-iloksi)-1,3,5-triazin (7) ve 1,4-bis((4,6-dikloro-1,3,5-triazin-2-il)oksi)but-2-in (8) molekülleridir. Moleküllerin çeşitli spektrumları bir sonraki molekülde kullanılıp yapısal aydınlatılması sağlanacağından, gerek maddi gerekse ülkemizin içinde bulunduğu pandemiden kaynaklı olarak çekilememiştir. Fakat bu moleküller kullanılarak sentezlenen final ürünlerinin yapısal aydınlatılması için gerekli spektral veriler sıradaki aşamalarda sunulmuştur.

Kontrollü süstitüsyon reaksiyonları sonucunda sentezlenen, triazin üniteleri içeren bu asetilenik molekülleri yapısal çeşitliliğini arttırmak için farklı asit ve alkol molekülleriyle tekrar süstitüsyon reaksiyonu yapıldı. Bu reaksiyonlar sonucunda çeşitli yapısal farklılıklara sahip asetilenik moleküller sentezlendi ve siklopentadienil kobalt dikarbonil (CpCo(CO)₂) katalizörü ile 6 kollu, heteroatom oranı yüksek, triazin molekülleri içeren makromoleküller sentezlenmesi için hazırlandı. Sentezlenen bu moleküller; Tetraetil 4,4',4'',4'''-((6,6'-(büt-2-in-1,4-diyilbis(oksi))bis(1,3,5-triazin-6,4,2-triyil))tetrakis(oksi))tetrabenzoat (9) ve 6,6'-(but-2-in-1,4-diyilbis(oksi))bis(1,3,5-triazin-6,4,2-triyil) tetrakis(4-(dodesiloksi)benzoat) (10)'dır. Bu moleküllerin sentezi sıcaklık kontrollü süstitüsyon reaksiyonuyla gerçekleştiğinden zorlu bir süreç olmuştur. Bu nedenle elde edilen moleküllerin verimleri oldukça düşüktür. Sentezlenen bu yapıların sıradaki reaksiyon basamağına hazırlanması için ¹H NMR, ¹³C NMR, LC/MS QTOF ve FTIR gibi spektroskopik metodlar kullanılmıştır.

Sentezlenen yapısal farklılıklara sahip asetilenik moleküllerin; 6 kollu, heteroatom oranı yüksek, triazin molekülleri içeren makromoleküller sentezlenmesi için siklopentadienil kobalt dikarbonil (CpCo(CO)₂) katalizörü kullanıldı. Kullanılan katalizör neme çok duyarlı olduğundan oldukça hassas reaksiyon koşulları gerektirir. Reaksiyon ortamının havaya tamamen kapalı olması ve argon atmosferi altında yapılması gerektiğinden; şartları sağlamak için argon tüpüne bağlı yeni bir düzenek kurulmuştur ve reaksiyon 3 gün boyunca geri soğutucu altında, kullanılan çözücünün kaynama noktasına yakın sıcaklıkta, sürekli ve azar azar kuru çözücü

eklenerek gerçekleştirilmiştir. Sonuçta elde edilen Dodekaetil 4,4',4'',4''',4''''',4''''''',4''''''''',4''''''''''',4''''''''''''',4''''''''''''''',4''''''''''''''''',4'''''''''''''''''''-((6,6',6'',6''',6''''',6'''''''-((benzen-1,2,3,4,5,6-heksailheksakis(metilen))heksakis(oksi))heksakis(1,3,5-triazin-6,4,2-triyil))dodekakis(oksi))dodekabenzoat (**11**) molekülü, başlangıç maddesi olan **9** numaralı molekül ile hemen hemen aynı polariteye sahip olduğundan, yapılan TLC sonunca yaklaşık aynı Rf değerini vermiştir. Aynı zamanda bu iki molekül benzer ¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR spektral verilerini vereceğinden LC/MS QTOF analizine gönderilmiştir.

Triazin üniteleri içeren bu makromoleküler yapıların sentezi, gerek sıcaklık kontrollü süstitüsyon reaksiyonunun hassas koşulları, gerekse yapının çok dallı olmasından kaynaklı sterik etkilerden dolayı oldukça zorlu ve prosedürünün oturtulması uzun zaman almış olsa da elde edilen moleküllerin yetenekleri oldukça çok ve çeşitlidir.

Çalışmamızın ikinci kısmında, supramoleküler kimyanın önemli alanlarından birisi olan kaliksaren sentezine odaklanılmıştır. Uzun yıllar boyunca kaliksaren alanında yapılan çalışmalarda, bir kaliksaren türevi olan kaliks[3]aren sentezi yapılamamıştır. Literatürdeki bu eksikliği gidermek amacıyla klasik kaliksaren sentezi metodunun dışına çıkarak farklı bir metot kullanarak kaliks[3]aren sentezi yapmayı hedefledik. Bu methodun ilk aşamasında, 1,3,5-tris((4-(tert-bütül)fenoksi)metil)benzen (**1**) ve 1,3,5-tris((4-metoksifenoksi)metil)benzen (**2**) molekülleri süstitüsyon reaksiyonu ile sentezlendi ve yapılar ¹H NMR, ¹³C NMR, LC/MS QTOF ve FTIR gibi spektroskopik metodlar ile aydınlatıldı. Metodun ikinci aşamasında, kaliksaren sentezlerinde kullanılan klasik bakalit prosedürü ile sentezlenen **1** ve **2** numaralı moleküllerin benzen halkalarını paraformaldehit ile bağlamayı hedefledik. Fakat **1** ve **2** numaralı moleküllerin yapılarından kaynaklı sterik engellerden ve moleküllerin kollarının uzaysal yönlenmelerinden dolayı reaksiyon gerçekleşmemiştir. Aksi takdirde bakalit reaksiyonunda kullanılan serbest fenolik yapıların paraformaldehitle bağlanıp farklı büyüklüklerde kaliksaren türevi sentezlemesi gibi sentezlediğimiz **1** ve **2** numaralı moleküllerin benzen halkalarının birbirine bağlanması gerekirdi. Bakalit reaksiyonu gerçekleşmiş ve 1,3,5-tris((4-(tert-bütül)fenoksi)metil)benzen türevi olan (**3**)

molekölü sentezlenmiş olsaydı, metodun üçüncü ve son aşaması olan, asidik koşullarda S_N1 mekanizması ile eter yarılmaya reaksiyonunu gerçekleştirip kaliks[3]aren molekölü sentezlenmiş olacaktı. Methodun ilk basamağında yüksek verimlerle moleküller sentezlenmiştir. Gerçekleşmeyen ikinci basamak olan Bakalit reaksiyonu kısmı üzerinde çalışmalarımız devam etmektedir.

Çalışmamızın son kısmında, farmasötik çalışmalara katkı sağlamak amacıyla; biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen kinon türevlerinden olan benzokinon ve timokinon moleküllerinin oksimleri olan; (1Z,4Z)-benzokinon dioksim (**1**) ve (1Z,4E)-2-izopropil-5-metilsikloheksa-2,5-dien-1,4-dion dioksim (**2**) molekülleri sentezlendi. Sentezlenen moleküller 1H NMR, ^{13}C NMR, FTIR gibi spektroskopik metodlar ve erime noktası tayini ile aydınlatıldı. Mevcut literatür çalışmalarında görülmektedir ki benzokinon ve timokinon özellikle bitkisel ilaç alanında çok önemli olumlu etkilere sahiptir. Benzokinon ve timokinon'un yüksek biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı, benzokinon dioksim ve timokinon dioksim'in biyolojik aktivitesinin heteroatom miktarı artışından ve =N-OH grubunun olası hidrojen bağları ve etkileşimlerinden kaynaklı olarak daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olacaklarını ön gördük. Bu yüzden sentezlediğimiz **1** ve **2** numaralı moleküller biyolojik aktivitelerinin tespiti ve birbirleriyle kıyaslanması için gönderilmiştir ve analiz sürecindedir.

Kaynakça

- [1] W.W. Steed, J.L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 2002.
- [2] P. de Hoog, P. Gamez, I. Mutikainen, U. Turpeinen, J. Reedijk, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 43 (2004) 5815.
- [3] J.M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, 1995.
- [4] Nobel prizes for research investigations in relation to supramolecular chemistry: 1953, Hermann Staudinger (Germany) For: Discoveries in the Area of Macromolecular Chemistry; 1973, Ernst Otto Fischer (Germany), Geoffrey Wilkinson (United Kingdom) For: Chemistry of Metal-Organic Sandwich Compounds; 1974, Paul J. Flory (USA) For: Physical Chemistry of Macromolecules; 1987, Donald J. Cram (USA), Charles J. Pedersen (USA), Jean-Marie Lehn (France) For: Development of Molecules with Structurally Specific Interaction of High Selectivity; 2000, Alan J. Heeger (USA), Alan G. MacDiarmid (USA), Hideki Shirakawa (Japan) For: Discovery and Development of Conductive Polymers; 2003, Peter Agre (USA), For: Discovery of Water Channels in Cell Membranes & Roderick MacKinnon (USA) For: For Structural and Mechanistic Studies of Ion Channels in Cell Membranes.
- [5] B. Moulton, M.J. Zaworotko, *Chem. Rev.* 101 (2001) 1629.
- [6] C.S.P. Gómez-Romero, *Functional Hybrid Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [7] K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res.* 38 (2005) 671.
- [8] S.R. Batten, R. Robson, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 37 (1998) 1461.
- [9] J.A. Zerkowski, C.T. Seto, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 5473.

- [10] Bender, M. L.; Komiyama, M. In "Bioorganic Chemistry"; van Tamelen, E. E., m.; Academic Press: New York, 1977; Vol. 1, p 35; Griffiths, D. W.; Bender, M. L. In "Advances in Catalysis"; Eley, D. D.; Pines, H.; Weisz, P. B., Eds.; Academic Press: New York, 1973; Vol. 23, p 209.
- [11] B.H. Ali, G. Blunden, Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*, *Phytother. Res.* 17 (2003) 299–305, PMID: 12722128.
- [12] 1,3,5-Triazines-bracknell,UK
- [13] Smolin, E. M.; Rapoport, L., s-Triazines and Derivatives. Interscience Publishers, Inc.: New York, 1959; Vol. 13, p 644.
- [14] Quirke, J. M. E., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol. 3, Pt. 2B, p 457.
- [15] Huthmacher, K.; Most, D., *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 6th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2002; Vol. A10, p 229-250.
- [16] Crews, G. M.; Ripperger, W.; G uthner, T.; Mertschenk, B., Melamines and Guanamines. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed.; WileyVCH: Weinheim, Germany, 2006
- [17] Diem, H.; Matthias, G., Amino Resins. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.
- [18] Mooi Broek, J.; Gamez, P. *Inorg. Chim. Acta* 2007, 360, 381-404.)
- [19] Huthmacher, K.; Most, D., Cyanuric Acid and Cyanuric Chloride. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.
- [20] Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; De Luca, L., *Curr. Org. Chem.* 2004, 8, (15), 1497-1519.
- [21] Knuesli, E., *Residue Rev.* 1970, 32, 1-9.
- [22] Kross BC, Vergara A, Raue LE. Toxicity Assessment of Atrazine, Alachlor, and Carbofuran and their Respective Environmental Metabolites Using Microtox. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1992; 37, 149–159.
- [23] Torstenson L. Use of Herbicides on Railway Tracks in Sweden. *Pesticide Outlook* 2001; 12, 16–21.
- [24] D'Itri FM, Wolfson LG (editors). *Rural Ground Water Contamination*. Lewis Publishers, Chelsea, MI; 1987.

- [25] Fenoll J, Hellín P, Martínez CM, Flores P, Navarro S. Semiconductor-Sensitized Photodegradation of S-Triazine and Chloroacetanilide Herbicides in Leaching Water Using TiO₂ and ZnO as Catalyst under Natural Sunlight. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2012; 238, 81–87.
- [26] Horakova M, Klementova S, Kriz P, Balakrishna SK, Spatenka P, Golovko O, Hajkova P, Exnar P. The synergistic Effect of Advanced Oxidation Processes to Eliminate Resistant Chemical Compounds. *Surface and Coatings Technology* 2014; 241, 154–158.
- [27] Klementova S, Zlamal M. Photochemical Degradation of Triazine Herbicides – Comparison of Homogeneous and Heterogeneous Photocatalysis. *Photochemical and Photobiological Sciences* 2013; 12, 660–663.
- [28] Canle LM, Fernández MI, Santaballa JA. Developments in the Mechanism of Photodegradation of Triazine-Based Pesticides. *Journal of Physical Organic Chemistry* 2005; 18, 148–155.
- [29] Campanella L, Vitaliano R. Atrazine Toxicity Reduction Following H₂O₂/TiO₂-Photocatalyzed Reaction and Comparison with H₂O₂-Photolytic Reaction. *Annali di Chimica (Rome)* 2007; 97, 123–134.
- [30] Jowa L, Howd R. Should Atrazine and Related Chlorotriazines be Considered Carcinogenic for Human Health Risk Assessment? *Journal of Environmental Science and Health, Part C* 2011; 29, 91–144.
- [31] Fuert EP, Norman MA. Interactions of Herbicides with Photosynthetic Electron Transport. *Weed Science* 1991; 39, 458–464.
- [32] Sadowsky MJ, Tong Z, De Souza M, Wackett LP. ArtzC Is a New Member of Amidohydrolase Protein Superfamily and is Homologous to Other Atrazine Metabolizing Enzyme. *Journal of Bacteriology* 1998; 180, 152–158.
- [33] De Souza ML, Newcombe D, Alvey S, Crowley DE, Hay A, Sadowsky MJ, Wackett LP. Molecular Basis of a Bacterial Consortium: Interspecies Catabolism of Atrazine. *Applied Environmental Microbiology* 1998; 64, 178–184.
- [34] Fallon JD, Tierney DP, Thurman EM. Movement of Atrazine and

- Deethylatrazine through a Midwestern Reservoir. *Journal-American Water Works Association* 2002; 94 (11), 54–65.
- [35] Bulich AA. Use of Luminescent Bacteria for Determining Toxicity in Aquatic Environments. In: Marking SS, Kimerle RA (eds.) *Aquatic Toxicology, Second Conference ASTM STP 667*. American Society for Testing and Materials, Philadelphia, PA; 1979. pp. 98–106.
- [36] Tchounwou PB, Wilson B, Ishaque A, Ransome R, Ming-Ju Huang, Leszczynski J. Toxicity Assessment of Atrazine and Related Triazine Compounds in the Microtox Assay, and Computational Modeling for Their Structure-Activity Relationship. *International Journal of Molecular Science* 2000; 1 (4), 63–74. <http://www.mdpi.com/1422-0067/1/4/63> (accessed 21 January 2015)
- [37] Del Carmen Alvarez M, Fuiman LA. Environmental Levels of Atrazine and Its Degradation Products Impair Survival Skills and Growth of Red Drum Larvae. *Aquatic Toxicology* 2005; 74, 229–241.
- [38] Klementova, S., & Keltnerova, L. (2015). Triazine Herbicides in the Environment. *Herbicides, Physiology of Action, and Safety*.
- [39] Gröger, H.; Sans, J.; Güthner, T., *Chim. Oggi* 2000, 18, (3/4).
- [40] Tappe, H.; Helmling, W.; Mischke, P.; Rebsamen, K.; Reiher, U.; Russ, W.; Schläfer, L.; Vermehren, P., *Reactive Dyes*. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.
- [41] Padalkar V, Sekar N. Synthesis and characterization of novel 4-(1-(4-(4-(4-aminophenyl)-1H-pyrazol-1-yl)-6-(4-(diethylamino) phenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl) benzenamine fluorescent dye for protein binding. *Curr Chem Lett* 2012;1(1):1–12.
- [42] Teli MD, Chavan PP. Synthesis of reactive dye to impart mosquito repellency to nylon. *J Text Inst* 2017:226–32.
- [43] Mokhtari J, Phillips DAS, Taylor JA. Synthesis and evaluation of a series of trisazo, monochloros-triazinyl (MCT) reactive dyes for cotton. *Dyes Pigment* 2004;63:51–63.

- [44] Mousa A. Synthesis and application of a polyfunctional bis (monochlorotriazine/sulphatoethylsulphone) reactive dye. *Dyes Pigment* 2007;75(3):747–52.
- [45] Omura T, Yokogawa K, Kayane Y, Tezuka Y. Design and properties of reactive dyes with heterobifunctional reactive systems. *Dyes Pigment* 1995;29:1–21.
- [46] Klun JA, Debboun M. A new module for quantitative evaluation of repellent efficacy using human subjects. *J Med Entomol* 2000;37:177–81.
- [47] Akbarzadeh A, Mokhtari J, Kolkoohi S, Amin Sarli M. Imparting insect repellency to nylon 6 fibers by means of a novel MCT reactive dye. *J Appl Polym Sci* 2012;126:1097–104.
- [48] Su, Y.; Liu, Y.; Liu, P.; Wu, D.; Zhuang, X.; Zhang, F.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 18121816.
- [49] Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York 1998, 29-56.
- [50] de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Elguero, J.; Martí nez, L. J.; Moreno, A.; Sánchez-Migallón, A. *Tetrahedron* 2001, 57, 4397-4403.
- [51] de la Hoz, A.; Blasco, H.; Diaz-Ortiz, A.; Elguero, J.; Foces-Foces, C.; Moreno, A.; Sanchez-Migallon, A.; Valiente, G. *New J. Chem.* 2002, 26, 926-932.
- [52] Diaz-Ortiz, A.; de la Hoz, A.; Moreno, A.; Sanchez-Migallon, A.; Valiente, G. *Green Chem.* 2002, 4, 339-343.
- [53] Tessa ten Cate, A.; Sijbesma, R. P. *Macromol. Rapid Commun.* 2002, 23, 1094-1112.
- [54] Brunsveld, L.; Vekemans, J. A.; Hirschberg, J. H.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2002, 99, 4977-82.
- [55] de la Hoz, A.; Sánchez-Migallón, A. Unpublished results.
- [56] (a) Kooijman, H.; Spek, A. L.; Beijer, F. H.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. *Acta Crystallographica Sec. E: Crystallogr. Commun.* 2003, 59, o1546-o1548; (b) Herweh, J. E.; Whitmore, W. Y. *J. Chem. Eng. Data* 1970, 15, 593-595; (c) Schenning, A. P.; Jonkheijm, P.; Peeters, E.; Meijer, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 409-416.
- [57] Ruiz-Carretero, A.; Ramírez, J. R.; Sánchez-Migallón, A.; de la Hoz, A. *Tetrahedron* 2014, 70, 17331739.

- [58] Díaz-Ortiz, A.; de la Hoz, A.; Alcázar, J.; R Carrillo, J.; A Herrero, M.; Fontana, A.; Muñoz, J. de M.; Prieto, P.; de Cózar, A. *Comb. Chem. High T. Scr.* 2011, 14, 109-116.
- [59] (a) Dressen, M. H.; van de Kruijs, B. H.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A.; Hulshof, L. A. *Org. Proc. Res. Develop.* 2010, 15, 140-147; (b) Dressen, M. H. C. L.; Kruijs, B. H. P. v. d.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A. *Org. Proc. Res. Develop.* 2007, 11, 865-869.
- [60] Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1901-1921 Elsevier Publishing Company: Amsterdam, 1967.
- [61] Magic Bullets - Chemistry vs. Cancer - Paul Ehrlich: Pharmaceutical Achiever. <http://www.chemheritage.org/EducationalServices/pharm/chemo/readings/ehrllich.htm> (January 9, 2007)
- [62] Ringsdorf, H., *J. Polymer Sci. Polymer Symposium* 1975, 51, 135-153.
- [63] Duncan, R., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 347-360.
- [64] Duncan, R., *Pharm. Sci. Technol. To.* 1999, 2, 441-449.
- [65] Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J., *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7638.
- [66] Baars, M. W. P. L.; Meijer, E. W., *Top. Curr. Chem.* 2000, 210, 131-182.
- [67] Liu, M.; Kono, K.; Fréchet, J. M. J., *J. Control. Release* 2000, 65, 121-131.
- [68] Liu, M.; Fréchet, J. M. J., *Pharm. Sci. Technol. To.* 1999, 2, 393-401.
- [69] Stephan, H.; Spies, H.; Johannsen, B.; Klein, L.; Vögtle, F., *Chem. Commun.* 1999, 1875-1876.
- [70] Twyman, L. J.; Beezer, A. E.; Esfand, R.; Hardy, M. J.; Mitchell, J. C., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1743-1746.
- [71] Zhang, W.; Jiang, J.; Qin, C.; Pérez, L. M.; Parrish, A. R.; Safe, S. H.; Simanek, E. E., *Supramol. Chem.* 2003, 15, 607-616.
- [72] A. Baeyer, *Ber.* 5, 25, 280, 1094 (1872).
- [73] L. H. Baekland, U. S. Patent 942,699 (October 1908).
- [74] A. Zinke and E. Ziegler, *Ber.* B74, 1829 (1941); *ibid.* 77, 264 (1944); A. Zinke, G. Zigauer, K. Hössinger and G. Hoffmann, *Monatsh.* 79, 438 (1948); A. Zinke, R. Kretz, F. Leggewie and K. Hössinger, *ibid.* 83, 1213 (1952).

- [75] For a recent x-ray crystallographic structure of aldolase and a discussion of the mechanism of proton transfer cf. K. H. Choi, J. Shi, C. E. Hopkins, D. R. Tolan, and K. N. Allen, *Biochemistry*, 40, 12868 (2001).
- [76] R. S. Buriks, A. R. Fauke, and J. H. Munch, U S. Patent 4, 259, 464 (Filed 1976; Issued 1981).
- [77] C. D. Gutsche and R. Muthukrishnan, *J. Org. Chem.* 43, 4905 (1978).
- [78] J. H. Niederl and H. J. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 2512 (1940).
- [79] A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.* 45, 4498 (1980); *idem.* *J. Am. Chem. Soc.* 102, 6046 (1980).
- [80] C. D. Gutsche and L. J. Bauer, *Tetrahedron Lett.* 22, 4763 (1981).
- [81] (a) The x-ray structure of the cyclic tetramer was established by D. Andreetti, R. Ungaro, and A. Pochini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1005 (1978); (b) The x-ray structure of the cyclic octamer was established with crystals painstakingly prepared by my wife Alice (C. D. Gutsche, A. E. Gutsche and A. I. Karaulov, *J. Inclusion Phenom.* 3, 447 (1985).
- [82] C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis and D. Stewart, *ibid.* 68, 238 (1990).
- [83] (a) D. R. Stewart and C. D. Gutsche, Third International Calixarene Conference, Fort Worth, TX, Abstract P-42 (1995); *idem.* *J. Am. Chem. Soc.* 121, 4136 (1999). (b) I. Dumazet, J. B. Regnouf-de-Vains and R. Lamartine, *Synth. Commun.* 27, 2547 (1997).
- [84] J. W. Cornforth, P. D'Arcy Hart, G. A. Nicholls, R. J. W. Rees, and J. A. Stock, *Br. J. Pharmacol.* 73 (1956); J. W. Cornforth, E. D. Morgan, K. T. Potts, and R. J. W. Rees, *Tetrahedron*, 29, 159 (1973).
- [85] S. Kanamathareddy and C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* 115, 6572 (1993).
- [86] C. D. Gutsche and J. A. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 2652 (1982); C. D. Gutsche, J. A. Levine and P. K. Sujeeth, *J. Org. Chem.* 50, 5802 (1985).
- [87] C. G. Gibbs, J-S. Wang, and C. D. Gutsche, "Calixarenes for Separations", ACS Symposium Series 757; G. J. Lunetta, R. D. Rogers, and A. S. Gopalan eds., 313 (2000).
- [88] C. D. Gutsche and K. C. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* 110, 6153 (1988).
- [89] C. G. Gibbs, P. K. Sujeeth, J. S. Rogers, G. C. Stanley, M. Krawiec, W. H. Watson and C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* 60, 8394 (1995).

- [90] L. J. Bauer and C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 4314 (1985).
- [91] R. M. Izatt, J. D. Lamb, R. T. Hawkins, P. R. Brown, S. R. Izatt and J. J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 63 (1983).
- [92] S. Shinkai, Y. Shiramama, H. Satoh, O. Manabe, T. Arimura, K. Fujimoto and K. Matsuda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1167 (1989).
- [93] R. G. Janssen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, Al. Casnati, M. Freriks, A. Pochini, F. Ugozoli, R. Ungaro, P. N. Nieto, M. Marramolino, F. Cuevas, P. Prados, and J. deMendoza, *Synthesis*, 380 (1993).
- [94] C. D. Gutsche and G. Liu, unpublished work.
- [95] (a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, (1995). (b) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester-New York-Weinheim-Brisbane-Singapore-Toronto, (2000). (c) P. D. Beer, P. A. Gale, D. K. Smith, *Supramolecular Chemistry*, Oxford University Press, (1999). (d) H. Dodziuk, *Introduction to Supramolecular Chemistry*, Kluwer Academic Publishers, DordrechtBoston-London, (2002).
- [96] Reviews on supramolecular chemistry of gases: (a) D. M. Rudkevich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 558-571 (2004). (b) D. M. Rudkevich, A. V. Leontiev, *Aust. J. Chem.* 57, 713-722 (2004).
- [97] (a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994. (b) A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* 99, 931-967 (1999). (c) R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* 34, 95-105 (2001).
- [98] (a) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 2575-2576 (1985). (b) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, K. Marti, R. M. Sampson, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* 110, 2554-2560 (1988).
- [99] (a) K. Bartik, M. Luhmer, J.-P. Dutasta, A. Collet, Reisse, *J. Am. Chem. Soc.* 120, 784-791 (1998). (b) T. Brotin, A. Lesage, L. Emsley, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* 122, 1171-1174 (2000). (c) T. Brotin, J.-P. Dutasta, *Eur. J. Org. Chem.* 973-984 (2003).
- [100] (a) R. Rathore, S. V. Lindeman, K. S. S. Rao, D. Sun, J. K. Kochi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 2123-2127 (2000). (b) S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* 124,

- 56205621 (2002). (c) S. V. Rosokha, S. V. Lindeman, R. Rathore, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* 68, 3947-3957 (2003).
- [101] Review from this laboratory: D. M. Rudkevich, Y. Kang, A. V. Leontiev, V. G. Organo, G. V. Zyryanov, *Supramolecular Chemistry*, 17, 93-99 (2005).
- [102] Y. Kang, D. M. Rudkevich, *Tetrahedron*, 60, 11219-11225 (2004).
- [103] (a) G. V. Zyryanov, Y. Kang, S. P. Stamp, D. M. Rudkevich, *Chem. Commun.*, 27922793 (2002). (b) G. V. Zyryanov, Y. Kang, D. M. Rudkevich, *J. Am. Chem. Soc.* 125, 2997-3007 (2003).
- [104] C. Liu, L. Fu, *J. Economy, Macromol. Rapid Commun.* 25, 804-807 (2004).
- [105] (a) Y. Kang, G. V. Zyryanov, D. M. Rudkevich, *Chem. Eur. J.* 11, 1924-1932 (2005). (b) G. V. Zyryanov, D. M. Rudkevich, *Org. Lett.* 5, 1253-1256 (2003).
- [106] Murray, K. E.; Thomas, S. M.; Bodour, A. A. Prioritizing research for trace pollutants and emerging contaminants in the freshwater environment. *Environ. Pollut.* 2010, 158, 3462–3471.
- [107] Kovalova, L.; Knappe, D. R. U.; Lehnberg, K.; Kazner, C.; Hollender, J. Hollender, Removal of highly polar micropollutants from wastewater by powdered activated carbon. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2013, 20, 3607–3615.
- [108] Chiang, P. C.; Chang, E. E.; Wu, J. S. Comparison of chemical and thermal regeneration of aromatic compounds on exhausted activated carbon. *Water Sci. Technol.* 1997, 35, 279–285.
- [109] Morin-Crini, N.; Crini, G. Environmental applications of waterinsoluble β -cyclodextrin–epichlorohydrin polymers. *Prog. Polym. Sci.* 2013, 38, 344–368.
- [110] Alsaiee, A.; Smith, B. J.; Xiao, L.; Ling, Y.; Helbling, D. E.; Dichtel, W. R. Rapid removal of organic micropollutants from water by a porous β -cyclodextrin polymer. *Nature* 2016, 529, 190–194.
- [111] Gutsche, C. D.; Levine, J. A.; Sujeeth, P. d. Functionalized calixarenes: the Claisen rearrangement route. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5802–5806.
- [112] Shetty, D.; Jahovic, I.; Raya, J.; Ravaux, F.; Jouiad, M.; Olsen, J.C.; Trabolsi, A. An ultra-absorbent alkyne-rich porous covalent polycalix[4]arene for water purification. *J. Mater. Chem. A* 2017, 5, 62–66.

- [113] Memon, S.; Oguz, O.; Yilmaz, A.; Tabakci, M.; Yilmaz, M.; Ertul, Ş. Synthesis and extraction study of calix[4]arene dinitrile derivatives incorporated in a polymeric backbone with bisphenol-A. *J. Polym. Environ.* 2001, 9, 97–101.
- [114] Vandenberg, L. N.; Hauser, R.; Marcus, M.; Olea, N.; Welshons, W. V. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod. Toxicol.* 2007, 24, 139–177.
- [115] Shetty, D., Jahovic, I., Raya, J., Asfari, Z., Olsen, J.-C., & Trabolsi, A. (2018). Porous Polycalix[4]arenes for Fast and Efficient Removal of Organic Micropollutants from Water. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(3), 2976–2981.
- [116] Gorman R, Kaloga M, Li XC, Ferreira D, Bergenthal D, Kolodziej H. Furanonaphthoquinones, atraric acid and a benzofuran from the stem barks of *Newbouldia laevis*. *Phytochemistry* 2003;64:583-7.
- [117] Eyong KO, Kumar SP, Kuete V, Folefoc GN, Nkengfack EA, Baskaran S. Semisynthesis and antitumoral activity of 2-acetylfuranonaphthoquinone and other naphthoquinone derivatives from lapachol. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:538790.
- [118] Pe ´rez-Sacau E, Dı ´az-Pen ˜ate RG, Este ´vez-Braun A, Ravelo AG, Garcı ´a-Castellano JM, Pardo L, et al. Synthesis and pharmacophore modeling of naphthoquinone derivatives with cytotoxic activity in human promyelocytic leukemia HL-60 cell line. *J Med Chem* 2007;50:696706.
- [119] Gafner S, Wolfender JL, Nianga M, Stoeckli EH, Hostettmann K. Antifungal and antibacterial naphthoquinones from *Newbouldia laevis* roots. *Phytochemistry* 1996;42 (5):131520.
- [120] Ashiralieva A, Kleiner D. Polyhalogenated benzo- and naphthoquinones are potent inhibitors of plant and bacterial ureases. *FEBS Lett* 2003;555:36770.
- [121] Turner WB. *Fungal metabolites*. London: Academic Press; 1971. p. 934.
- [122] Sakai, K., Kitagawa, H., Mitani, T., Yamashita, M.: *Chem. Lett.* 12, 1237 (1997)
- [123] Dugave, C., Demange, L.: *Chem. Rev.* 103, 2475 (2003)
- [124] Hoogesteger, F.J., Jenneskens, L.W., Kooijman, H., Veldman, N., Spek, A.L.: *Tetrahedron* 52, 1773 (1996)
- [125] W.G. Goreja, *Black Seed: Nature’s Miracle Remedy*, NY7 Amazing Herbs Press, New York, 2003.

- [126] M.L. Salem, Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed, *Int. Immunopharmacol.* 5 (2005) 1749–1770, PMID: 16275613.
- [127] M.A. Khan, Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn, *Inflammopharmacology* 7 (1999) 15–35, PMID: 17657444.
- [128] H. Gali-Muhtasib, N. El-Najjar, R. Schneider-Stock, The medicinal potential of black seed (*Nigella sativa*) and its components, *Adv. Phytomed.* 2 (2006) 133–153.
- [129] H.M. El-Fatratry, Isolation and structure assignment of an antimicrobial principle from the volatile oil of *Nigella sativa* L. seeds, *Pharmazie* 30 (1975) 109–111, PMID: 238225.
- [130] M.A. Randhawa, M.S. Al-Ghamdi, A review of the pharmaco-therapeutic effects of *Nigella sativa*, *Pak. J. Med. Res.* 41 (2002) 77–83.
- [131] J.M. Salmani, S. Asghar, H. Lv, J. Zhou, Aqueous solubility and degradation kinetics of the phytochemical anticancer thymoquinone; probing the effects of solvents, pH and light, *Molecules* 19 (2014) 5925–5939, PMID: 24815311.
- [132] M.A. Mansour, O.T. Ginawi, T. El-Hadiyah, A.S. El-Khatib, O.A. Al-Shabanah, H.A. Al-Sawaf, Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone, *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 110 (2001) 239–251, PMID: 12760491.
- [133] M.M. Abukhader, The effect of route of administration in thymoquinone toxicity in male and female rats, *Indian J. Pharm. Sci.* 74 (2012) 195–200, PMID: 23440704.
- [134] K.M. Alkharfy, A. Ahmad, R.M. Khan, W.M. Al-Shagha, Pharmacokinetic plasma behaviors of intravenous and oral bioavailability of thymoquinone in a rabbit model, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* (2014), PMID: 24924310 [Epub ahead of print].
- [135] N. El-Najjar, R.A. Ketola, T. Nissilä, T. Mauriala, M. Antopolsky, J. Jänis, et al., Impact of protein binding on the analytical detectability and anticancer activity of thymoquinone, *J. Chem. Biol.* 4 (2011) 97–107, PMID: 22229047.

- [136] M.A. Khan, M.K. Ashfaq, H.S. Zuberi, M.S. Mahmood, A.H. Gilani, The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds, *Phytother. Res.* 17 (2003) 183–186, PMID: 12601685.
- [137] L. Kokoska, J. Havlik, I. Valterova, H. Sovova, M. Sajfrtova, I. Jankovska, Comparison of chemical composition and antibacterial activity of *Nigella sativa* seed essential oils obtained by different extraction methods, *J. Food Prot.* 71 (2008) 2475–2480, PMID: 19244901.
- [138] S. Chandra, D. Mondal, K.C. Agrawal, HIV-1 protease inhibitor induced oxidative stress suppresses glucose stimulated insulin release: protection with thymoquinone, *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 234 (2009) 442–453, PMID: 19234050.
- [139] M.A. Randhawa, In vitro antituberculous activity of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 23 (2011) 78–81, PMID: 24800349.
- [140] H. Mahmoudvand, A. Sepahvand, S. Jahanbakhsh, B. Ezatpour, S.A. Ayatollahi Mousavi, Evaluation of antifungal activities of the essential oil and various extracts of *Nigella sativa* and its main component, thymoquinone against pathogenic dermatophyte strains, *J. Mycol. Med.* 24 (2014) e155–e161, PMID: 25442918.
- [141] S.H. Aljabre, M.A. Randhawa, N. Akhtar, O.M. Alakloby, A.M. Alqurashi, A. Aldossary, Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone, *J. Ethnopharmacol.* 101 (2005) 116–119, PMID: 15908151.
- [142] E.I. Aboul-Ela, Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping, *Mutat. Res.* 516 (2002) 11–17, PMID: 11943605.
- [143] Sara Darakhshan, Ali Bidmeshki Pour, Abasalt Hosseinzadeh Colagar, Sajjad Sisakhtnezhad, *Pharmacological Research* 95–96 (2015) 138–158.
- [144] S. Banerjee, A.O. Kaseb, Z. Wang, D. Kong, M. Mohammad, S. Padhye, et al., Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer, *Cancer Res.* 69 (2009) 5575–5583, PMID: 19549912.

- [145] B. Verheyde, W. Maes, W. Dehaen, *Mat. Sci. Eng. C* 18 (2001) 243.
- [146] Hardesty, J. H.; Koerner, J. B.; Albright, T. A.; Lee, G.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6055-6067.
- [147] (a) Sato, Y.; Nishimata, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6133-6135. (b) Sato, Y.; Nishimata, T.; Mori, M. *Heterocycles* 1997, 44, 443-457.
- [148] (a) Stara', I. G.; Stary', I.; Kolla'rovic', A.; Teply', F.; Vyskoc'il, S'; S'aman, D. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 1993-1996. (b) Stara', I. G.; Stary', I.; Kolla'rovic', A.; Teply', F.; S'aman, D.; Tichy', M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 4046-4050.
- [149] McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H.; Holmquist, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 6605-6606.
- [150] Sato, Y.; Ohashi, K.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 5231-5234.
- [151] Saa', C.; Crotts, D. D.; Hsu, G.; Vollhardt, K. P. C. *Synlett* 1994, 487-489.
- [152] (a) M. A. Ogliaruso, M. G. Romanelli, E. I. Becker, *Chem. Rev.*, 1965, 65, 261. (b) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, 2000, 10, 2901.
- [153] Williamson, A. (1850). XLV. Theory of ætherification. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 37(251), 350-356.
- [154] Tanabe, Masato; Peters, Richard H. (1981). "(R,S)-Mevalonolactone-2-13C (2H-Pyran-2-one-13C, tetrahydro-4-hydroxy-4-methyl)". *Organic Syntheses*. 60: 92.
- [155] Wade, Leroy (2017). *Organic Chemistry*. Pearson. pp. 261-274. ISBN 9780321971371.
- [156] Wade, Leroy (2017). *Organic Chemistry*. Pearson. pp. 682-683. ISBN 9780321971371.
- [157] Granger, F. S., *Ind. Eng. Chem.*, 1932, 24, 442.
- [158] (a) von Baeyer, A., *Ber.*, 1872, 5, 25. (b) von Baeyer, *Ber.*, 1872, 5, 280. (c) von Baeyer, A., *Ber.*, 1872, 5, 1094.
- [159] (a) Lederer, L., *J. Prakt. Chem.*, 1894, 50, 224. (b) Lederer, L., *U.S. Pat.*, 1896, July 14, 563,975.
- [160] (a) Alonso, M. V.; Rodriguez, J. J.; Oliet, M.; Rodriguez, F.; Garcia, J. and Gilarranz, M. A., *J. Appl. Poly. Sci.*, 2001, 82, 2661. (b) Zhao, L.-W.; Griggs, B. F.; Chen, C.-L.; Gratzl, J. S. and Hse, C.-Y., *J. Wood Chem. Technol.*, 1994, 14, 127. (c)

Green, M.; Sayigh, A. A. and Ulrich, H., U.S. Pat., 1966, Feb. 22, 3,236,898. (d) Kametani, T. and Ogasawara, K., J. Chem. Soc., 1964, 4142. (e) Nozoe, T.; Mukai, T. and Takase, K., Sci. Rept. Tohoku Univ., 1952, 36, 40. (f) Faith, E. H., J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 837. (g) Adler, E.; Tingstam, S. and Caspersson, O., Arkiv Kemi, Mineral. Geol., 1942, 15B, 1. (h) Auwers, K. and Traun, F. A., Ber., 1899, 32, 3309.

[161] Baekeland, L. H., J. Ind. Eng. Chem., 1909, 1, 149.

[162] Baekeland, L. H., J. Ind. Eng. Chem., 1909, 1, 545. (l) Baekeland, L. H., Trans. Am. Electrochem. Soc., 1909, 15, 593.

[163] Ranu, B. C.; Bhar, S. (1996). "Dealkylation of Ethers. A Review". Org. Prep. Proc. Int. 28: 371-409.

[164] Reusch, W. "Infrared Spectroscopy". Virtual Textbook of Organic Chemistry. Michigan State University. Archived from the original on 21 June 2010. Retrieved 6 July 2009.

[165] El-Faham, A., Dahlous, K., Al Othman, Z., Al-Lohedan, H., & El-Mahdy, G. (2016). sym-Trisubstituted 1,3,5-Triazine Derivatives as Promising Organic Corrosion Inhibitors for Steel in Acidic Solution. *Molecules*, 21(4), 436.

Tezden Üretilmiş Yayınlar

İletişim Bilgisi: simayelcin@gmail.com

Konferans Bildirileri

1. "Synthesis and Properties of Macromolecular Structures Containing Triazine Unites", International Natural Science, Engineering and Material Technologies Conference, 9-10 Eylül 2019, İstanbul/ TURKEY.

Özgeçmiş

Adı Soyadı: Simay ELÇİN
Doğum Tarihi: 14.09.1994
Yabancı Dili: İngilizce
E-posta: simayelcin@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2017
Lise	Fen	Savaş Kubaş Anadolu Lisesi	2012