

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FURAN, PİROL, TİYOFEN BAZLI SİKLOHETEROFAN AMİTLERİN
SENTEZİ VE YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

ÖMER GÜL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: PROF. DR. ÖMER ZAİM

EDİRNE-2014

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Ayten SAĞIROĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer ZAIM
Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Prof. Dr. Ömer ZAIM

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT

Yrd. Doç. Dr. Hasan ÖZYILDIRIM

Tarih: 24/04/2014

T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
DOĞRULUK BEYANI

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

24/04/2014

Ömer GÜL

Yüksek Lisans Tezi

Furan, Pirol, Tiyofen Bazlı Sikloheterofan Amitlerin Sentezi ve Yapısal Özelliklerinin İncelenmesi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada aromatik karakter taşıyan furan heterosiklik halkasından başlayarak; furan, pirol ve tiyofen bazlı sikloheterofan amitlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve yapısal özellikleri incelenmiştir.

Sentezin gerçekleştirilebilmesi için planladığımız yol öncelikle fruktozdan başlayarak 2,5-furandimetanol elde etmektir. Elde edilen bu bileşiği metansülfonil klorür yardımı ile mesilledikten sonra ele geçen mesilatları, 2-aminotiyofenol ile bazik ortamda yer değiştirme reaksiyonuna sokarak furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) bileşiğini elde etmektir. Bu bileşik yine furan, pirol ve tiyofen dikarboksilik asitlerden elde ettiğimiz furan, pirol ve tiyofen diasit klorürleri ile çok seyreltik ortamda doğrudan reaksiyona sokularak halka kapanma reaksiyonları incelenmiştir. Daha sonra ele geçen maddelerin NMR, IR ve kütle spektroskopisi ile yapıları doğrulanmıştır.

Yıl : 2014

Sayfa Sayısı : 77

Anahtar Kelimeler : Sikloheterofan amit, Makroheterosiklik amit

Master's Thesis

Synthesis of Furan, Pyrrole, Thiophene Based Cycloheterophane Amides and
Examination of Their Structural Properties

Trakya University Institute of Natural Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

In this study synthesis of furan, pyrrole and thiophene based cycloheterophane amides were carried out starting from furan and their structural features were investigated.

To be able to carry out this synthesis, the first step was the synthesis of 2,5-furandimethanol from fructose. This compound was treated with methanesulfonyl chloride in the second step and afterwards mesylate was substituted with 2-aminothiophenol in a basic media in order to create furan-2,5-bis(2-aminothiophenoxymethyl). The cyclization reactions were investigated by reacting furan-2,5-bis(2-aminothiophenoxymethyl) with furan, pyrrole and thiophene diacid chlorides - which we synthesized from furan, pyrrole and thiophene dicarboxylic acids- in a very low concentrated media. The structures of the synthesized compounds were confirmed with NMR, IR and MS methods.

Year : 2014

Number of Pages : 77

Keywords : Cycloheterophane amides, Macroheterocyclic amides

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı büyük bir dikkat, sabır ve titizlikle yöneten, aylar süren bu zorlu süreç boyunca her türlü hoşgörüsü ve yardımseverliğiyle her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Ömer ZAIM'e,

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen sayın hocam Araş. Gör. Hafize ÖZCAN'a,

Her zaman yanımda olan, bilgileri ve yardımlarıyla her an beni destekleyen, dostluklarını hiç esirgemeyen, yoğun zamanlarında bile bana vakit ayıran, birbirinden değerli arkadaşlarım Alper DİKMEN, Evren BAŞOĞLU, Emre BAŞOĞLU, İlyas ÇALIŞKAN, Betül ERKUŞ, Büşra ÇEVİK, Kübra ŞERİFOĞLU, Alp YÜCEL, Ali Osman KARATAVUK, Nur SEYHAN, Halide Özlem KARAAĞAÇ, Özlem GENÇAY, Tuğba TUNCELİ, Büşra ERTAŞ, Kübra AKAN, Bahri Baran GÜÇLÜ ve Refik Poyraz DİNDAR'a,

Hayatım boyunca her zaman aldığım kararlarda beni destekleyen, yardımlarını esirgemeyen ve bu yolda sonuna kadar devam etme cesareti veren canım babam İbrahim GÜL'e, kıymetli annem Safiye GÜL'e, abim Recep GÜL'e ve kardeşlerim Ali GÜL ve Hatice Nur GÜL'e,

Her zaman yanımda olan, tecrübesiyle bana yol gösteren ve zor günlerimde her türlü desteğini esirgemeyen kıymetli dayım, manevi babam Hüseyin ŞENEL'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	2
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Makrosiklik Bileşikler	2
2.2. Makrosiklik Bileşiklerin Tarihi	4
2.3. Makrosiklik Bileşiklerin ve Komplekslerinin Elde Edilme Yöntemleri	7
2.4. Taç Eterler	13
2.5. Taç Eterlerin Hazırlanışı.....	15
2.6. Makrosiklik Bileşiklerin Uygulama Alanları	18
BÖLÜM 3	23
MALZEME VE YÖNTEM	23
3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	23
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	24
3.3. Yöntem	25
BÖLÜM 4	29
DENEYSEL KISIM.....	29
4.1. 5-(Hidroksimetil)furfural (2) eldesi.....	29

4.2. 2,5-Furandimetanol (3) eldesi	31
4.3. 2,5-Furandimetil metansülfonat (4) eldesi	34
4.4. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (5) eldesi	36
4.5. 5-Formil-1H-pirol-2-karboksilik asit metil ester (7) eldesi.....	41
4.6. 5-(Metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (8) eldesi	43
4.7. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) eldesi.....	45
4.8. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)- difuranasiklododekafan (12) eldesi	47
4.9. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)- furanasiklododekafan (15) eldesi	54
4.10. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5)-1H]-pirola- 10(2,5)-furanasiklododekafan (17) eldesi	61
BÖLÜM 5	68
SONUÇLAR	68
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Celsius derece
cm ⁻¹	Dalga sayısı birimi
mmol	Milimol

Kısaltmalar

d	Dublet
dd	Double dublet
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
E.N.	Erime noktası
en	Etilendiamin
HMF	Hidroksimetilfurfural
IR	İnfrared
MsCl	Mesil klorür
NMR	Nükleer manyetik rezonans
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Makrosiklik bileşikler	3
Şekil 2.2. Katyonlarla kompleks oluşturma	3
Şekil 2.3. Tris-etilendiamin Ni(III) perklorat ile asetondan makrosiklik sentezi	5
Şekil 2.4. Thomson ve Busch'un makrosiklik sentez çalışması	5
Şekil 2.5. Schrauzer, Umland ve Thiery'nin makrosiklik sentez çalışması.....	6
Şekil 2.6. o-Aminobenzaldehit ile makrosiklik sentezi	6
Şekil 2.7. Seyreltik ortamda makrosiklik sentezi	9
Şekil 2.8. Richman ve Atkins'in makrosiklik sentez yöntemi.....	9
Şekil 2.9. Barefield sentez yöntemi	10
Şekil 2.10. Komplekslerin birbirine dönüşümü	12
Şekil 2.11. [14]-taç-N4 halkasını alkilleme	12
Şekil 2.12. Pedersen'in reaksiyonu	14
Şekil 2.13. Yöntem I	15
Şekil 2.14. Yöntem II.....	16
Şekil 2.15. Yöntem III	16
Şekil 2.16. Yöntem IV	17
Şekil 2.17. Yöntem V	17
Şekil 2.18. Yöntem VI	18
Şekil 2.19. Uygulama alanları I	20
Şekil 2.20. Uygulama alanları II	21
Şekil 2.21. Uygulama alanları III.....	22
Şekil 3.1. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (5) sentez yöntemi.....	25
Şekil 3.2. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) sentez yöntemi	26
Şekil 3.3. Diklorürlerin sentez yöntemi	26
Şekil 3.4. Sikloheterofan amitlerin sentez yöntemi	27
Şekil 3.5. Seyreltik çalışma yöntemi	28
Şekil 4.1. 5-(Hidroksümetil)furfural (2) eldesi	29
Şekil 4.2. 5-(Hidroksümetil)furfural (2) (¹ H-NMR).....	30
Şekil 4.3. 2,5-Furandimetanol (3) eldesi.....	31

Şekil 4.4. 2,5-Furandimetanol (3) (¹ H-NMR).....	32
Şekil 4.5. 2,5-Furandimetanol (3) (FAR-FT-IR)	33
Şekil 4.6. 2,5-Furandimetil metansülfonat (4) eldesi.....	34
Şekil 4.7. 2,5-Furandimetil metansülfonat (4) (¹ H-NMR).....	35
Şekil 4.8. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (5) eldesi	36
Şekil 4.9. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (5) (¹ H-NMR)	37
Şekil 4.10. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (5) (¹³ C-NMR)	38
Şekil 4.11. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (5) (FAR-FT-IR).....	39
Şekil 4.12. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (5) (LC-Q/TOF)	40
Şekil 4.13. 5-Formil-1H-pirol-2-karboksilik asit metil ester (7) eldesi.....	41
Şekil 4.14. 5-Formil-1H-pirol-2-karboksilik asit metil ester (7) (¹ H-NMR).....	42
Şekil 4.15. 5-(Metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (8) eldesi.....	43
Şekil 4.16. 5-(Metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (8) (¹ H-NMR).....	44
Şekil 4.17. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) eldesi	45
Şekil 4.18. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) (¹ H-NMR).....	46
Şekil 4.19. 2,5-Furandikarbonil klorür (11) eldesi	47
Şekil 4.20. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)- difuranasiklododekafan (12) eldesi	47
Şekil 4.21. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)- difuranasiklododekafan (12) (¹ H-NMR)	49
Şekil 4.22. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)- difuranasiklododekafan (12) (¹³ C-NMR).....	50
Şekil 4.23. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)- difuranasiklododekafan (12) (FAR-FT-IR).....	51
Şekil 4.24. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)- difuranasiklododekafan (12) (LC-Q/TOF) I	52
Şekil 4.25. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)- difuranasiklododekafan (12) (LC-Q/TOF) II.....	53
Şekil 4.26. 2,5-Tiyofendikarbonil klorür (14) eldesi	54
Şekil 4.27. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena- 10(2,5)-furanasiklododekafan (15) eldesi	54

Şekil 4.28. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (¹ H-NMR)	56
Şekil 4.29. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (¹³ C-NMR)	57
Şekil 4.30. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (FAR-FT-IR).....	58
Şekil 4.31. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (LC-Q/TOF) I	59
Şekil 4.32. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (LC-Q/TOF) II	60
Şekil 4.33. 1H-Pirol-2,5-dikarbonil klorür (16) eldesi	61
Şekil 4.34. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) eldesi	61
Şekil 4.35. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (¹ H-NMR)	63
Şekil 4.36. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (¹³ C-NMR)	64
Şekil 4.37. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (FAR-FT-IR).....	65
Şekil 4.38. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (LC-Q/TOF) I	66
Şekil 4.39. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (LC-Q/TOF) II	67

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Makrosiklik bileşiklerin çeşitli alanlarda uygulanabilir pratik yararları tespit edilerek, her geçen gün yeni uygulama alanları araştırılmaktadır.

Günümüzde bu bileşikler ayırma tekniklerinde ve kimyasal analizlerde son derece ümit verici bir tablo sergilemektedir. Ayrıca, kimyasal reaksiyonların mekanizma ve hızlarına da etki edebilme yetenekleri, makrosiklik bileşiklerin ilgi çekici özelliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Başta kimyada olmak üzere, kimyasalların gerekli olduğu diğer tüm bilim dallarında bu bileşiklerin uygulamaya dönük yararları her geçen gün artmaktadır.

Makrosiklik bileşikler organik kimyanın yanında özellikle analitik kimyada da önem kazanmaktadır. Bu bileşiklerin ilk sentezlendiği 1967 yılından günümüze kadar geçen süre zarfında, bu alanda büyük bir ilerleme kaydedilmiş ve bu gelişmeler iyon seçici sıvı-sıvı ekstraksiyonu, yarı geçirgen sıvı zar sistemleri oluşturma, kromatografik yöntemler, iyon seçici teknikler gibi alanlarda gelişimini sürdürmektedir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

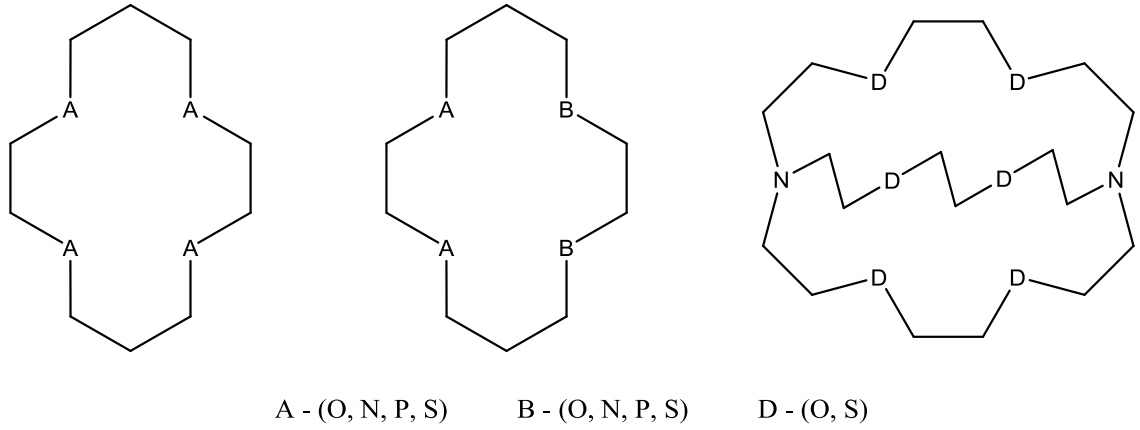
2.1. Makrosiklik Bileşikler

Makrosiklik kelimesi, makro (yunanca büyük anlamına gelen makros) ve siklik (yunanca halka anlamına gelen kyklos) sözcüklerinden türetilmiş olup, büyük halkalı anlamını taşımaktadır. Buna göre, makrosiklik bileşik denildiği zaman, en geniş anlamı ile hidrokarbonlar ve heteroatom içeren büyük halkalı bileşiklerin akla gelmesi son derece doğaldır. Fakat büyük halkalı aromatik bileşikler olan annülenler, aromatik kimya; büyük halkalı alifatik bileşikler ise, alisiklik kimya kapsamına girdiği için; kimya literatüründe makrosiklik bileşik kavramı daha çok heteroatom içeren büyük halkalı bileşiklere özgü bir terim olarak kullanılmaktadır.

Makrosiklik bileşiklerin genel bir tanımı şu şekilde yapılabilir: Dokuz veya daha fazla sayıda üye ve bu üyelere en az üçü heteroatom içeren halkalı bileşikler, makrosiklik bileşikler olarak bilinirler. Bu çalışmada da, makrosiklik bileşik sözcüğü ile sadece heteroatom içeren büyük halkalı bileşikler kastedilmektedir [1].

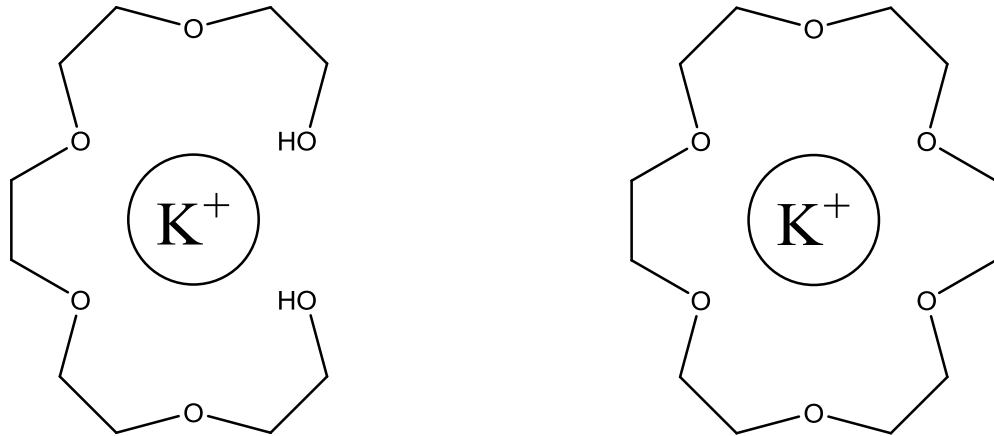
Makrosiklik bileşiklerin yapılarında yer alan başlıca heteroatomlar azot, oksijen, kükürt ve fosfor atomlarıdır [2]. Halkada yer alan heteroatomlar aynı cinsten veya farklı cinsten olabilir (Şekil 2.1). Aşağıda genel ifadelerle açıklanmaya çalışıldığı gibi, makrosiklik bileşikler genel olarak, taşıdıkları heteroatomlara ve yapılarına göre şöyle sınıflandırılabilirler:

1. Makromonosiklik bileşikler: Yapısal olarak tek halka boşluğuna sahip bileşikler;
2. Makropolisiklik bileşikler: Birden fazla halka boşluğuna sahip olan makrosiklik bileşikler (örneğin; kriptandlar).



Şekil 2.1. Makrosiklik bileşikler

Makrosiklik bileşikler, yapılarında heteroatom olarak bulunan azot, oksijen, kükürt, fosfor atomları donör atomlar oldukları için, bu bileşikler iyi birer ligantlardır. Bu nedenle, uygun katyonlarla çok iyi kompleks oluşturmaktadırlar. Bu kompleksler, düz zincir benzerlerinin yaptığı komplekslerle kıyaslandıkları zaman, kompleks kararlılıklarının çok yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 2.2). Bu etki, makrosiklik etki olarak bilinmektedir [3].



Şekil 2.2. Katyonlarla kompleks oluşturma

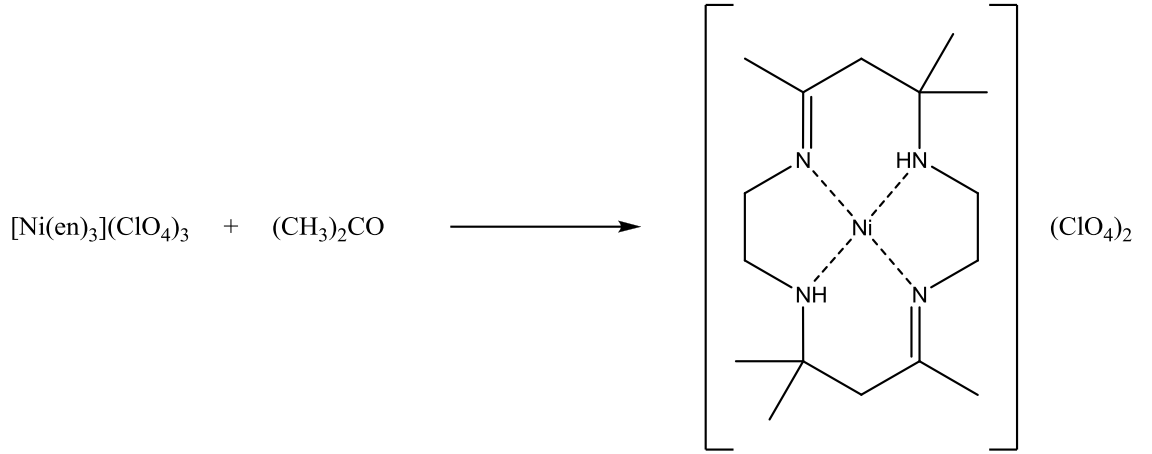
Oksijen heteroatomu taşıyan makrosiklik bileşikler, yapıları ve kompleks yapma özellikleri bakımından diğerlerine göre çok çarpıcı farklılıklar gösterirler. Yapı bakımından, halkalı poliyeter bileşikleri bir taç görünümünde oldukları için, taç eterler olarak bilinirler. Taç eterlerin kompleks yapma özellikleri diğer donör atomları içeren bileşiklerden çok farklı olduğunu belirtmiştik. Bu bileşikler, geçiş elementleri ile kompleks yaptıkları gibi, kompleks yapma eğilimleri yok varsayılan toprak alkali (Be, Mg, Sr, Ba, Rb) ve alkali metal (Li, Na, K, Cs) iyonları ile kararlı kompleksler oluşturdukları için, organik ve inorganik kimyada yeni ufukların açılmasına neden olmuşlardır. Bu nedenle, ilk olarak sentezlendikleri ve şaşırtıcı kompleks yapma özelliklerinin saptandığı yıl olan 1967 yılından günümüze kadar taç eterler hakkında araştırma ve incelemeler çok yoğun bir artış göstermektedir.

2.2. Makrosiklik Bileşiklerin Tarihi

Makrosiklik bileşikler üzerine, 1960'lı yıllara kadar önemli bir çalışma yapılmamıştır. Yapılan çalışmalar ise çok az ve sadece bazı doğal makrosiklik bileşiklerin incelenmesi şeklinde olmuştur. 1960'lı yıllardan sonra, yapay makrosiklik bileşiklerin sentezlenmelerine başlanmıştır ve gerçek önemleri bu tarihlerden sonra anlaşılmıştır.

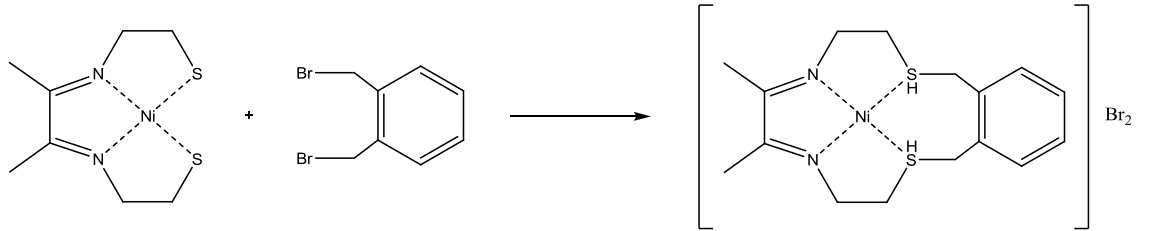
Makrosiklik bileşiklerin oluşturdukları komplekslere duyulan ilgi, ilk zamanlar sadece porfirin, korrin, ftalosiyanın ile sınırlı kalmıştır. Bilindiği gibi, bu bileşikler doğada yer alan hem, sitokrom ve klorofil gibi son derece önemli doğal komplekslerin yapılarında yer alan temel makrosiklik ligantlardır. Fakat 1960'lı yıllardan sonra doğal makrosiklik bileşiklerin yanı sıra sentetik makrosiklik bileşiklerin sentezlenmesi ile, bu bileşiklerin kompleksleri hakkında gittikçe artan bir ilgi gözlenmiştir. Örneğin Elvidge ve arkadaşları [4] porfirin ve ftalosiyanın benzeri bir seri sentetik makrosiklik bileşiklerin hazırlanmalarını ve bunların Cu, Ni, Co gibi metal iyonları ile komplekslerini incelemiştir. Özetle, makrosiklik bileşiklerin, koordinasyon kimyası ve sentezlerine duyulan ilgiyi, 1960 öncesi ve 1960 sonrası olarak değerlendirmemiz gerektiğini vurgulamalıyız. Çünkü, 1960'dan günümüze kadar makrosiklik bileşiklerin sentezine ve komplekslerine duyulan ilgi büyük bir hızla artmıştır.

Curtis ve arkadaşları [5] tris-etilendiamin Ni(III) perklorat ile asetonun reaksiyonu sonunda sentetik makrosiklik bileşiklere ilişkin komplekslerin ilk örneklerinden birini elde etmişlerdir (Şekil 2.3).



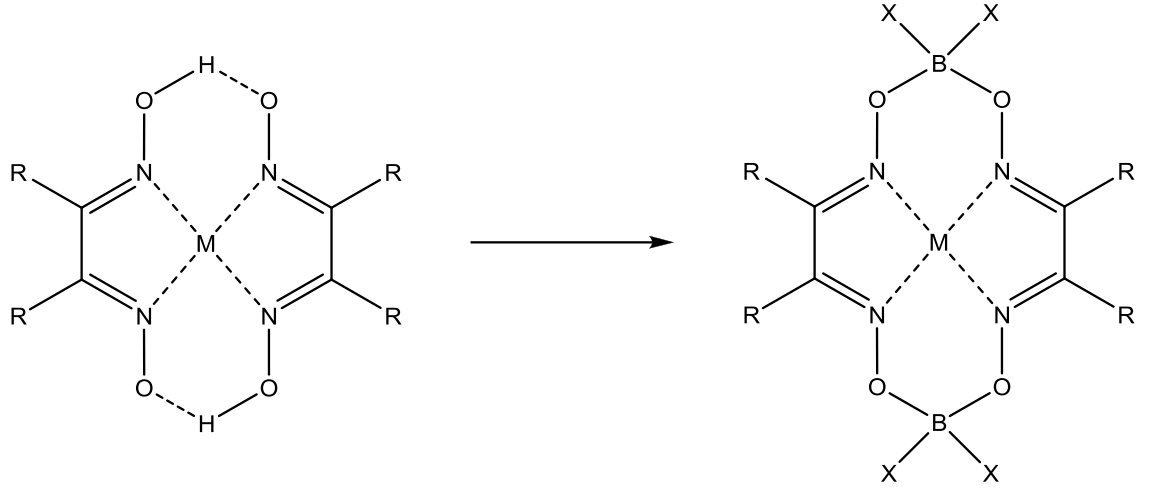
Şekil 2.3. Tris-etilendiamin Ni(III) perklorat ile asetonan makrosiklik sentezi

Aynı yıllarda Thomson ve Busch'un [6] çalışmaları sonunda ise, aşağıda görülen reaksiyon ile ilk kez düşündükleri makrosiklik ligant içeren bu bileşiği sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.4).



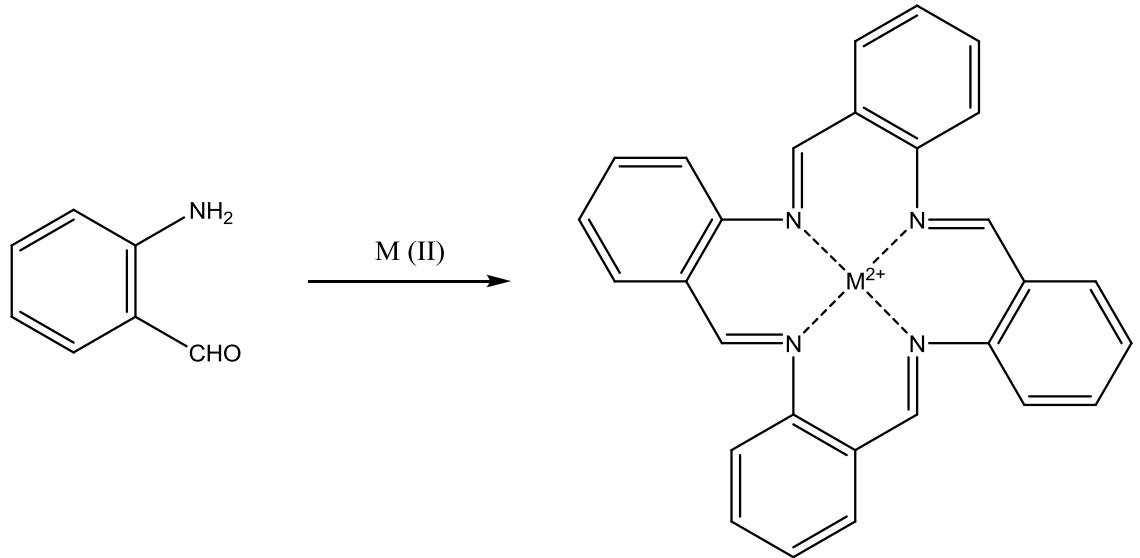
Şekil 2.4. Thomson ve Busch'un makrosiklik sentez çalışması

Schrauzer [7], Umland ve Thierg [8] ise aşağıda gösterilen reaksiyon ile R, X gibi grupları değişik olan makrosiklik komplekslerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Schrauzer, Umland ve Thierg'in makrosiklik sentez çalışması

1963 yılında bazı metal iyonları varlığında o-aminobenzaldehitin kondenzasyonu, 1954 yılında tasarlanmış olmasına karşın yapılamayan, yanlış olarak karakterize edilen aşağıdaki reaksiyonun ürününü izole etmek mümkün olmuştur [9] (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. o-Aminobenzaldehit ile makrosiklik sentezi

Makrosiklik bileşiklere ve bu bileşiklerin koordinasyon özelliklerine duyulan ilgi 1967 yılında kompleks yapma özelliğine sahip yeni makrosiklik bileşiklerin sentezlenmesi ile başlamıştır. Bu makrosiklik bileşikler bir takım eter oksijenlerinde ve substitüent gruplarında değişiklik gösteren taç eter bileşikleridir. Pedersen [10,11], ayrı ayrı donör atomlarını belirterek taç eter bileşiklerinin kimyasını geliştirdi. Çok kısa bir süre sonra yeni makrosiklik ligantlar olan kriptandlar Lehn ve arkadaşları [12] tarafından sentezlenmiştir. Sentezlenen bu kriptandlar iki halka boşluğuna sahip olan türleridir, bununla beraber üç veya dört halka boşluğuna sahip olan makrosiklik bileşiklerden de bahsedilmiştir.

2.3. Makrosiklik Bileşiklerin ve Komplekslerinin Elde Edilme Yöntemleri

Makrosiklik ligantların oluşturdukları komplekslerin öneminin anlaşılmasından bu yana, makrosiklik bileşiklerin komplekslerinin sentezlerine ilişkin güvenilir sentez yollarının araştırılması büyük bir ilgi alanı oluşturmuş ve makrosiklik bileşiklerin komplekslerinin sentezlerini konu alan bir çok yayın çıkarılmıştır [13,14]. Makrosiklik bileşiklerin komplekslerinin oluşum yolları başlıca üç ana grupta toplanabilir.

1. Metal iyonu ile makrosiklik bileşiğin kompleksleşme reaksiyonları
2. Halka oluşum reaksiyonları ile komplekslerin oluşumları aynı ortamdaki metal iyonu varlığında gerçekleşmesi
3. Makrosiklik komplekslerde ligant ve/veya metal iyonlarının üzerinde gerçekleşmesi

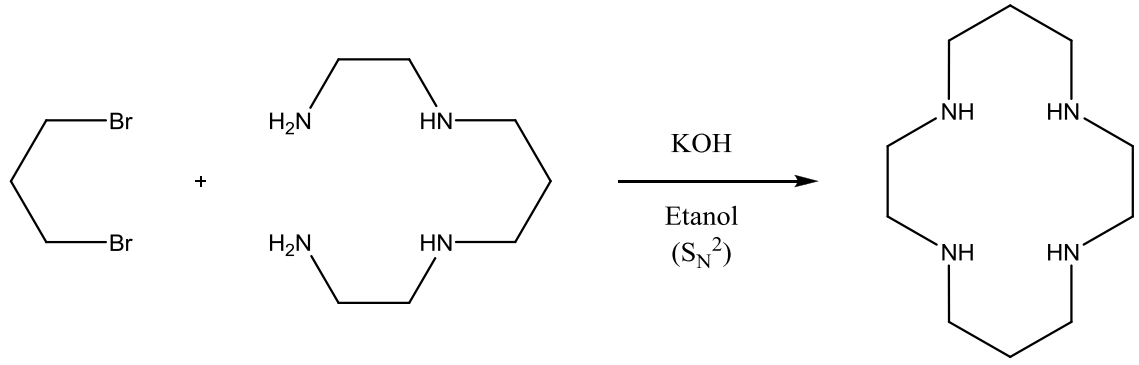
Burada ayrıntılara girmeden makrosiklik komplekslerin oluşumlarına ilişkin bu üç temel yol özetlenecek ve her birinin olumlu ve olumsuz yönleri vurgulanacaktır. Burada şunu belirtmek gerekir; belirli bir makrosiklik kompleks, bu yollardan biri veya bir kaç aracılığı ile oluşturulabilir.

Makrosiklik komplekslerin sentez yollarından birincisi, önceden sentezlenmiş bir ligant ile metal iyonunun çözelti içinde kompleksleşme reaksiyonudur. Bu yöntemin iyi tarafı, ligant durumundaki makrosiklik bileşiğin önceden sentezlenmiş olması ve safsızlıklarından arınmış olarak, kompleksleşme ortamına ilave edilmesidir. Farklı bir ifadeyle, makrosiklik ligantın yapısının ve özelliklerinin önceden saptanmış olmasının

aynı zamanda safsızlıklardan arınmış olmasının oldukça iyi bir avantaj olduğunu belirtebiliriz. Kuşkusuz makrosiklik komplekslere kıyasla, makrosiklik ligantın safsızlıklarından arınması ve yapı tayini daha kolay olacaktır. Organik bir bileşik olan makrosiklik bileşiklerin yapı analizleri, erime ve kaynama noktaları, diamanyetizm ve düşük polariteli çözücülerde çözünme özellikleri nedeniyle spektroskopik yöntemlerle gerçekleştirilebilirler.

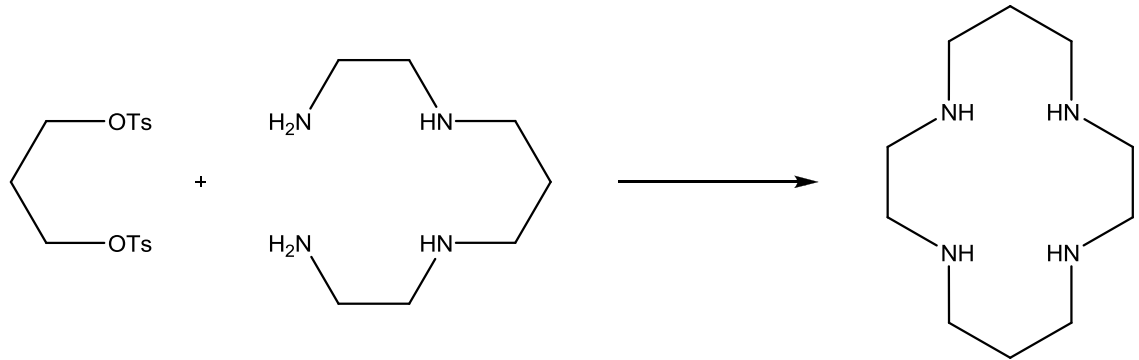
Bilindiği gibi NMR spektroskopisi ve kütle spektroskopisi, yapı analizlerinde kullanılırlar ve makrosiklik komplekslerden ziyade, ligantların yapı tayinine ışık tutan yöntemlerdir. Buna göre, safsızlıklardan arınmış ve çeşitli yöntemlerle yapısı aydınlatılmış olan makrosiklik bileşiklerin metal iyonları ile gerçekleştirdikleri kompleksleşme reaksiyonlarının yan ürünler sorununu en az düzeye indirgemiş olduğunu belirtebiliriz. Bu yaklaşımın bir diğer olumlu yönü ise kompleksleşme reaksiyonu sonunda, makrosiklik bir bileşikteki değişimlerin izlenebilmesidir. Kuşkusuz bu durum, ancak makrosiklik bileşikle makrosiklik kompleksin fiziksel özelliklerinin karşılaştırılabilir olması halinde geçerlidir. Ayrıca bu yaklaşımla, makrosiklik bileşikle metal iyonu arasındaki bağlanmaya ilişkin, çok önemli bilgiler elde edilerek, bağlanma hakkında yorum getirilebilir.

Tetraaza makrosiklik komplekslere duyulan büyük ilgi nedeniyle, Holm [15-19] ve Honeybourne [20] farklı doymamışlık dereceleri ve halka büyüklüklerine sahip 14-16 üyeli çeşitli tetraaza makrosiklik bileşiklerin sentezlenmelerine elverişli genel yollar geliştirmişlerdir. Elde edilen bu ligantlarla metal asetatlarının etanol içindeki reaksiyonları sonunda çeşitli makrosiklik kompleksler oluşturabilmişlerdir. Bu yaklaşımın en belirgin olumsuz yönü, organik makrosiklik bileşiklerin oluşumlarına ilişkin verimlerin çok düşük olmasıdır. Bilindiği gibi makrosiklik bileşiklerin oluşum verimlerinin artırılması, polimerizasyon gibi yan reaksiyonların mümkün olduğu kadar azaltılması ile sağlanabilir. Bu ise, halka oluşumunun bir kaç basamakta ve çok seyreltik bir ortamda gerçekleştirilmesini gerektirmektedir. Örneğin bir kaç yıl öncesine kadar [14]-taç-N₄ olarak bilinen makrosiklik bileşiğin sentezi, 1,3-dibromopropan ile 1,4,8,11-tetraazaundekanın potasyum hidroksit içeren çok seyreltik etanol çözeltileri içinde yer değiştirme (S_N²) reaksiyonları ile yaklaşık %5 verimle gerçekleştirilmekteydi (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Seyreltik ortamda makrosiklik sentezi

Fakat Richman, Atkins [21] ve Barefield gibi araştırmacılar çeşitli değişikliklerle [14]-taç-N4 bileşiğinin oluşum verimlerini arttırabilmişlerdir. Örneğin Richman ve Atkins 1,3-dibromopropan yerine propan-1,3-diol'ün tosilatlarını kullanarak reaksiyon verimini %18'e çıkarmayı başarmışlardır (S_N^2 reaksiyonlarında tosilatlar çok iyi birer substratlardır) (Şekil 2.8).

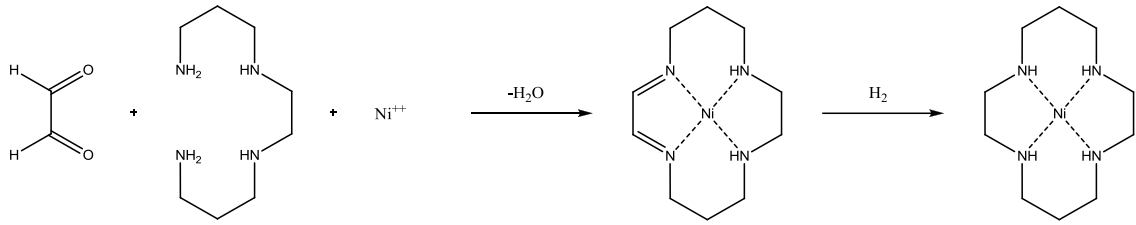


Şekil 2.8. Richman ve Atkins'in makrosiklik sentez yöntemi

Benzer şekilde, [14]-taç-N4 bileşiğinin kükürtlü benzeri olan [14]-taç-S4 de 1,3-dibromopropan ile 1,4,8,11-tetratiyoundekan arasında çok seyreltik koşullarda gerçekleşen bir (S_N^2) yer değiştirme sonunda nispeten iyi verimle sentezlenebilmiştir.

Özetle, yukarıda değinilen tüm sorunlara karşın, özellikle halkalı tetraaminlerin, taç eterlerin ve makrobisiklik bileşiklerin komplekslerinin sentezlerinde bu yaklaşımın kullanılmasının yaygın olduğunu belirtebiliriz.

Makrosiklik komplekslerin sentez yollarından ikincisi, makrosiklik ligantın metal iyonu varlığında sentezlenmesidir. Metal iyonları varlığında gerçekleştirilen bazı halkalaşma reaksiyonlarında, verimin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Barefield [22] tarafından sentezlenen [14]-taç-N4 bileşiğinin önce Ni(II) iyonları varlığında 1,5,8,12-tetraazadodekan ile glioksal arasında bir halka kapatma reaksiyonu ve ardından elde edilen kondenzasyon ürününün hidrojenle indirgenmesi olarak iki aşamada gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Barefield sentez yöntemi

Barefield [22] bu yöntemle [14]-taç-N4 makrosiklik bileşiğini %65 verimle elde etmiştir. Metal iyonlarının halka oluşumlarını ne denli etkilediğini saptamak üzere 1,5,8,12-tetraazadodekan ile glioksal Ni(II) iyonları içermeyen bir ortamda reaksiyon verip vermeyecekleri incelenmiştir. İncelemeler bu bileşiklerin bir kaç gün birlikte kalmaları durumunda bile, makrosiklik bir ürün vermediklerini kanıtlamıştır. Ayrıca, bu durumun diğer tüm makrosiklik tetraaminler için genellenebilmektedir.

Makrosiklik bileşiklerin metal iyonlar varlığında sentezlenmeleri durumunda metal iyonlarının reaksiyonu yönlendirici etkisi yatsınamaz. Metal iyonlarının kesin görevlerinin ne olduğu hala tartışılmakta ve araştırılmakta olan bir konudur. Lindoy ve Busch metal iyonlarının bu tür reaksiyonlardaki görevlerinin, metal ligant koordinasyonuna bağlı bir kalıp etkisi olarak açıklanmıştır. Bu durumda metal iyonunun hem kinetik kalıp etkisi, hemde termodinamik kalıp etkisinin varlığından söz edilebilir.

Bir çok makrosiklik ligantın sentezinde kinetik kalıp etkisinin daha etkin olduğundan söz edilebilirse de, çoğu kez hangi etkinin ön planda olduğunu ve tamamen etkin olduğunu kesin olarak yorumlamak imkansızdır.

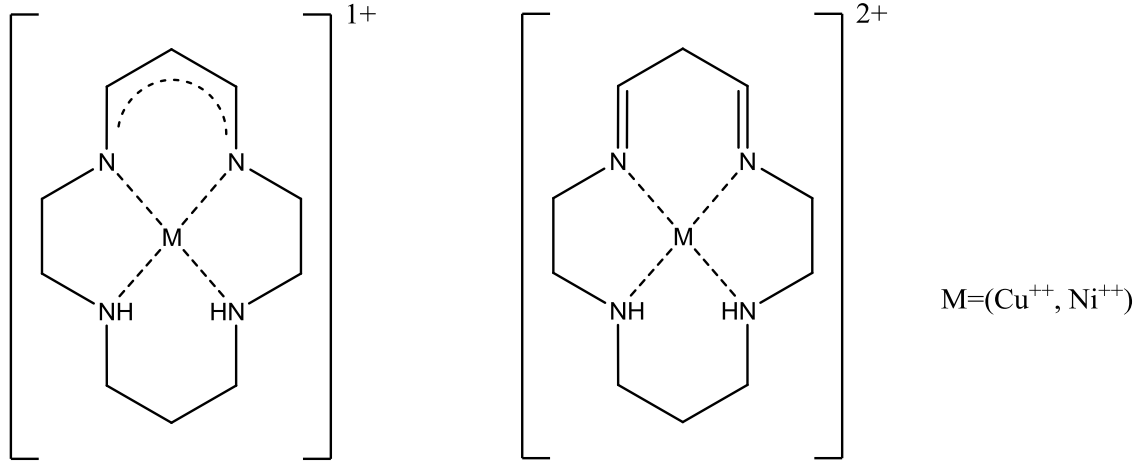
Makrosiklik komplekslerin metal iyonları varlığında sentezlenmelerinin en belirgin olumlu yönü, makrosiklik bileşiğin oluşumundaki verimin artışıdır. Verimdeki bu artış yan reaksiyonların giderilmesi veya azalması nedeniyledir. Bazen bir makrosiklik bileşiğin sadece kompleks bileşiğinin izolasyonu olasıdır. Bu tür makrosiklik bileşiklerin, metal iyonlarının yokluğunda kararsız oldukları açıktır. Bu yaklaşımla makrosiklik bileşiklerin sentezlenmelerinin bir diğer olumlu yönünde seçicilik göstermeleridir. Yani belirli bir metal iyonunun sterik koşulları veya seçiciliği nedeniyle istenmeyen makrosiklik bileşiklerin sentezi engellenerek istenilen makrosiklik bileşiğin sentezi ayarlanabilir.

Metal iyonları varlığında makrosiklik ligantların oluşumlarına ilişkin olumsuz yönlerden biri, çoğu kez makrosiklik ligant ile metallerin kompleks oluşturmaları ve bazen metal iyonlarının bu komplekslerden uzaklaştırmanın mümkün olmayışıdır. Makrosiklik kompleksten metal iyonunun ayrılması sağlanarak serbest makrosiklik ligantların elde edilebildiği durumlarda, bu yöntemin kullanışı oldukça yaygındır. Serbest makrosiklik ligantın elde edilmesinin ardından istenilen metalle kompleks oluşumu sağlanabilir. Kuşkusuz bu yöntemle elde edilen kompleksler birinci yöntemle elde edilen komplekslere kıyasla daha fazla safsızlık içerecektir. Özetle, bu yöntemin daha özel bir yöntem olmasına karşın, bir çok makrosiklik kompleksin sentezinde kullanılan bir yöntem olduğunu belirtebiliriz.

Makrosiklik komplekslerin sentez yollarından üçüncüsü, makrosiklik komplekslerde ligant ve/veya metal iyonu üzerinde gerçekleştirilen değişimler yeni komplekslerin oluşturulmalarıdır.

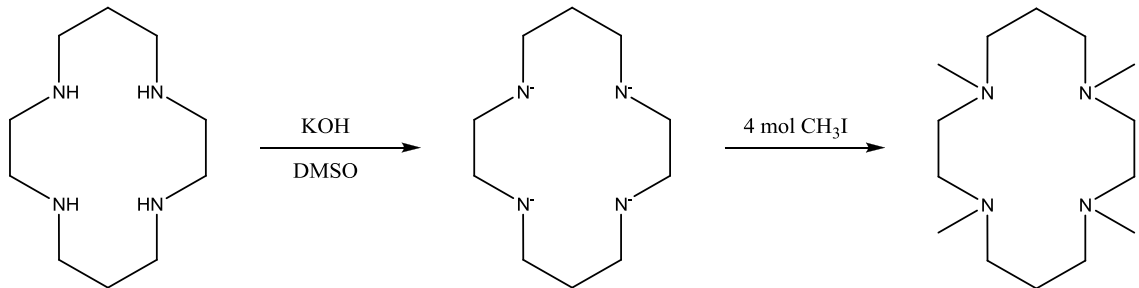
Örneğin, makrosiklik bir ligantla metal iyonu arasında koordinasyon sürerken, halka üzerinde bazı kimyasal değişiklikler gerçekleştirilerek yeni bir makrosiklik kompleks oluşturulabilir. Doymuş bir makrosiklik ligantla bir metal arasındaki kompleks halkasının dehidrojenlendirilmesi ile doymamış bir komplekse çevrilebilir. Ayrıca makrosiklik ligantla metal iyonu arasındaki koordinasyon, ligant asit-baz özelliklerini değiştirebilir. Cummings ve arkadaşları [23,24] ortamın pH'ını ayarlayarak aşağıdaki yapılarda gösterilen komplekslerin birbirlerine dönüşebileceklerini göstermişlerdir (Şekil

2.10). Nötr ligantın asitliğinin metal iyonuna bağlı olarak değiştiği ve bakır komplekslerinin nikel komplekslerinden yaklaşık bin kez daha az olduğu saptanmıştır.



Şekil 2.10. Komplekslerin birbirine dönüşümü

Bazı makrosiklik ligantların amin gruplarının farklı bazik özellikleri, substitüe türevlerin elde edilmelerini olası kılmıştır. Örneğin, [14]-taç-N4 halkasındaki ikincil aminlerin potasyum hidroksit ile deprotonasyonları dimetilsülfoksit içinde gerçekleştirilmiş ve bunların metil iyodürle reaksiyonları sonunda tetra-N-metil türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. [14]-taç-N4 halkasını alkilleme

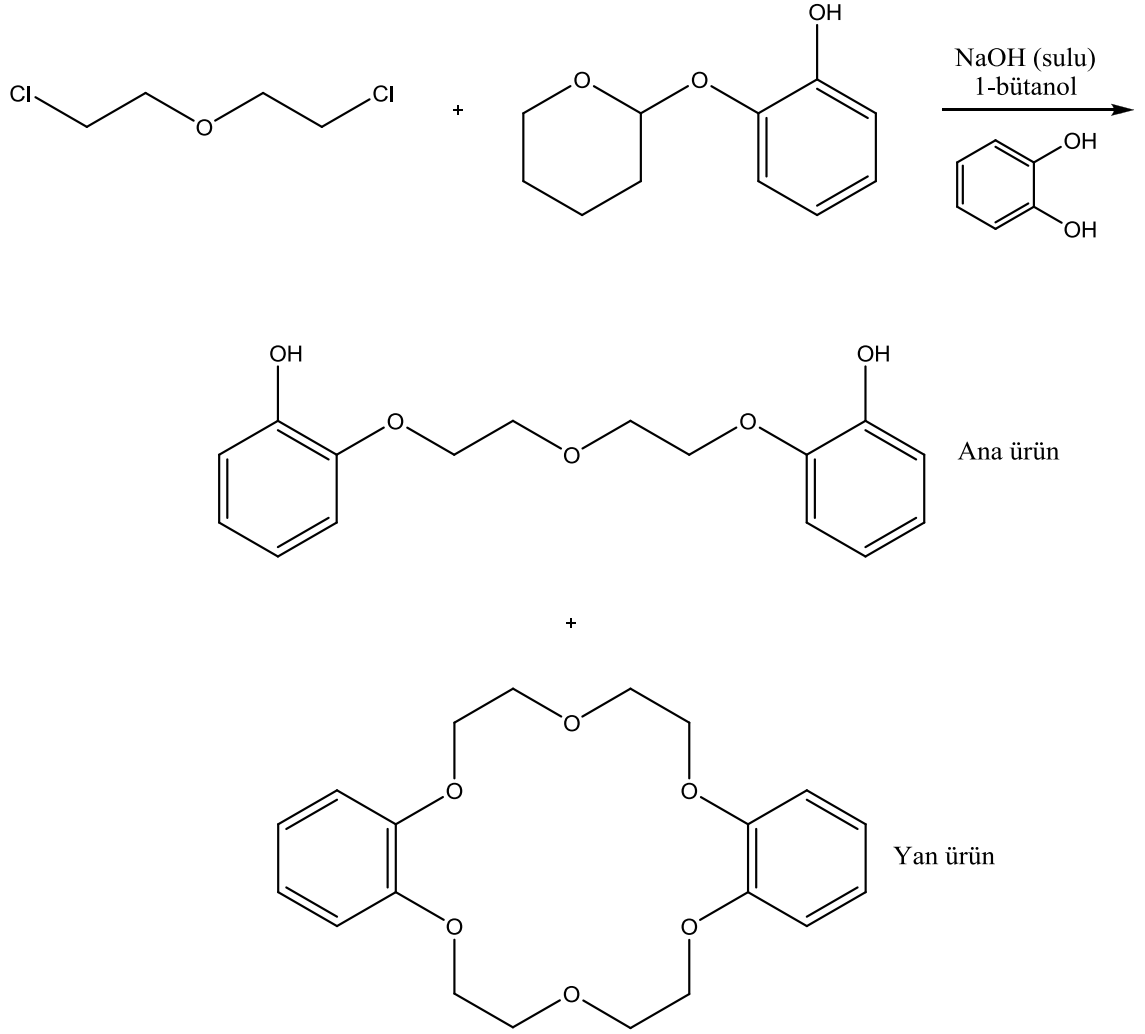
Makrosiklik ligant üzerinde gerçekleştirilen değişimlere daha bir çok örnekler eklenebilir. Fakat makrosiklik komplekslerin bu yaklaşımla elde edilmeleri daha öncede belirtildiği gibi, sadece makrosiklik ligantlar üzerinde gerçekleştirilen kimyasal reaksiyonlarla kısıtlı değildir. Metal iyonların indirgenmeleri veya yükseltgenmeleri ile de değişim sağlanabilir. Kimyasal ve elektrokimyasal yöntemlerle metaller olağan dıőı oksidasyon durumlarına getirilmişler ve makrosiklik ligantların, metalleri olağan dıőı oksidasyon durumlarında dahi kararlı halde tuttukları saptanmıştır.

2.4. Taç Eterler

Taç eterler olarak bilinen makrosiklik polieterlere isim veren ve bu bileşiklerin alkali ve toprak alkali metal katyonları ile oldukça kararlı kompleksler oluşturduklarını ilk fark eden bilim adamı C. J. Pedersen'dir [10,11]. Pedersen, 1967 yılında yayınladığı birçok makalesinde 50'den fazla taç eterin hazırlanışını ve bu bileşiklerin çoğu alkali ve toprak alkali metal katyonlarıyla oluşturdukları komplekslerin kristal halinde elde edilmişlerini açıklamıştır.

Uzun yıllar boyunca kimyagerler arasında alkali metal katyonlarının kompleks oluşturma eğilimlerinin olmadığı bilinmekteydi. Bu nedenle, geçiş metal komplekslerinin çözültü içinde gerçekleştirilen incelemelerinde, ortamın iyon şiddetini ayarlamak üzere alkali ve toprak alkali metallerin tuzları kullanıldı. Pedersen'in araştırma sonuçları kuşkusuz, koordinasyon kimyasına katkısı oldukça büyüktür. Çünkü bu sonuçlar, alkali ve toprak alkali metal iyonlarının kompleks oluşturma eğilimlerinin var olduğunu ve bu katyonların geçiş metal katyonları kadar ciddi bir öneme sahip olduğu gözlenmiştir. Bilim dünyasında örneklerine sık rastlandığı gibi, Pedersen'in bu araştırması tesadüfen elde edilen bir yan ürünün yapı analizinin ve özelliklerinin titizlikle saptanması sonucu ortaya çıkmıştır. Pedersen'in bu küçük ayrıntıyı dikkate alması, koordinasyon kimyasında yeni bir çığır açılmasına ışık tutmuştur.

Pedersen [10,11], bis(2-kloroetil)eter ile 2-(o-hidroksifenoksi)tetrahidropiranın sodyum tuzu nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları sonunda, sulu 1-bütanolü ortamda bis 2-(o-hidroksifenoksi)etil eter elde etmiştir. Fakat ortamın bir kateşol içermesi nedeniyle beklenen ürünün yanı sıra, beyaz ve lifli görünümde bir yan ürün elde edilmiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Pedersen'in reaksiyonu

Bazık ortamda bis(2-kloroetil)eter ile 2-(o-hidroksifenoksi)tetrahidropiranın sodyum tuzu arasında williamson eter sentezi benzeri bir nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu gerçekleşmesi, ana ürün olan bis 2-(o-hidroksifenoksi)etil eter oluşmasına neden olmuştur. Diğer taraftan bis(2-kloroetil)eter ile ortamda safsızlık olarak bulunan kateşol arasında veya ana ürün ile arasında gerçekleşen yer değiştirme reaksiyonları sonunda ise beklenmeyen yan ürün, yani taç eter oluşmuştur. Pedersen, bu ilginç yan ürünün yapı analizlerini inceleyerek, bu bileşiğin halkalı polieter olduğunu saptamıştır.

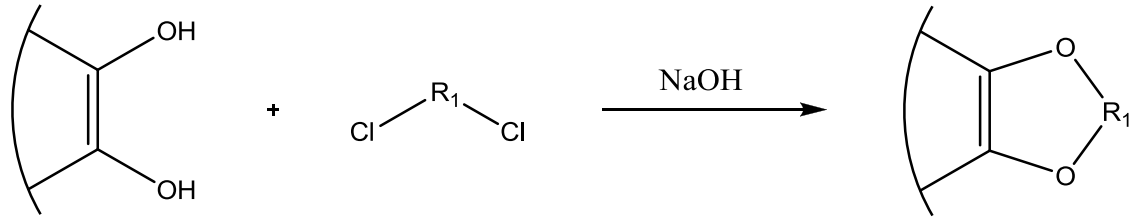
Pedersen, elde ettiği bu halkalı polieter bileşiğinin yapısını aydınlattıktan sonra yaptığı çalışmalarda, bu bileşiğin olağanüstü koordinasyon özelliklerinin farkına

varmıştır. Kendinden önce bazı taç eterleri sentezleyen araştırmacıların makalelerini incelediğinde, bunların hiçbirinde taç eterlerle alkali ve toprak alkali metal iyonları arasında bir koordinasyon olduğuna ilişkin açıklamaya rastlamamıştır. Bu durumda tesadüflerin yardımıyla büyük bir araştırma konusu elde ettiğini kavrayan Pedersen, mümkün olduğu kadar fazla sayıda taç eter sentezleyerek, bu bileşiklerin alkali ve toprak alkali katyonlarla koordinasyonlarını inceleme yoluna gitmiştir. Pedersen ıkış maddesi olarak aromatik 1,2-diollerini kullanmıştır.

2.5. Ta Eterlerin Hazırlanışı

Pedersen, hazırladığı 50'ye yakın sayıdaki ta bileşiklerinin sentezinde altı ana yöntem kullanmıştır.

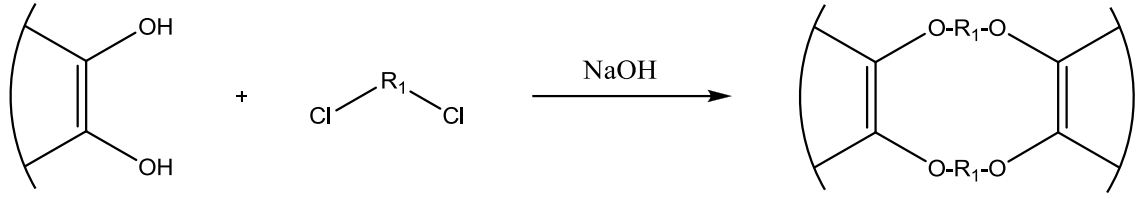
Yöntem I:



şekil 2.13. Yöntem I

Bu yöntemde aromatik 1,2-diollerin uygun bir diklorür bileşiğiyle bazik ortamda nükleofilik sübstütüsyon reaksiyonları gerçekleştirmelerine dayanmaktadır.

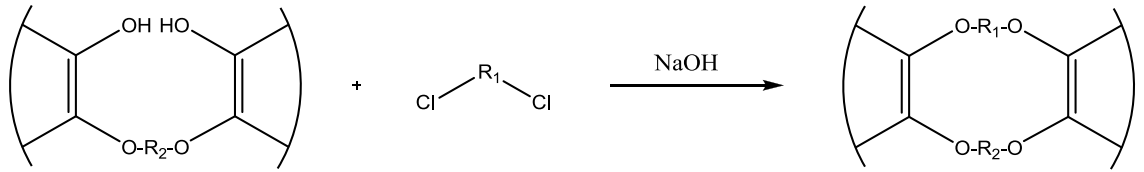
Yöntem II:



Şekil 2.14. Yöntem II

İkinci yöntem, aynı birinci yöntemdeki gibi uygulanır. Burada mol miktarı iki katına çıkarılarak dibenzo sübstitüentinin eldesi amaçlanmıştır.

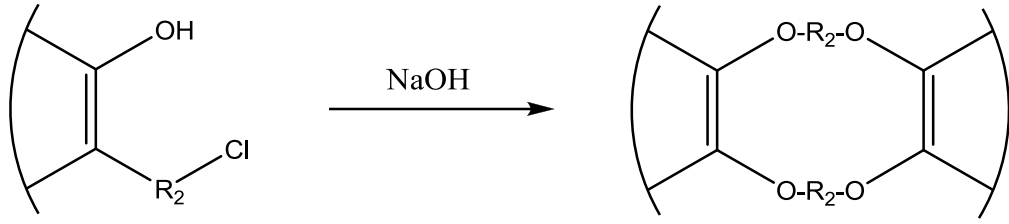
Yöntem III:



Şekil 2.15. Yöntem III

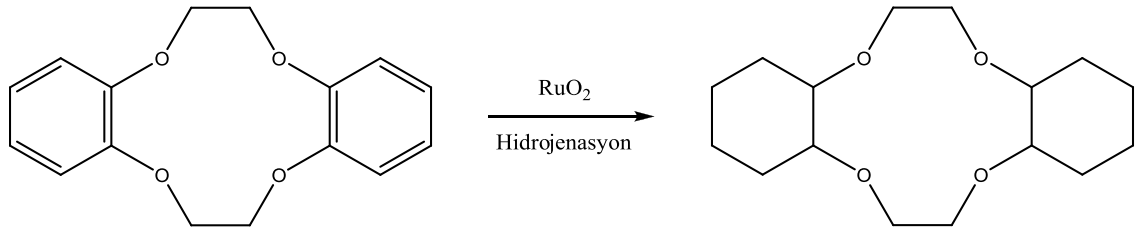
İki veya daha fazla benzo grubu içeren bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan bir yöntemdir. İlk iki yöntemde göre bu yöntemde elde edilen ürünlerin verimi yüksektir.

Yöntem IV:



Şekil 2.16. Yöntem IV

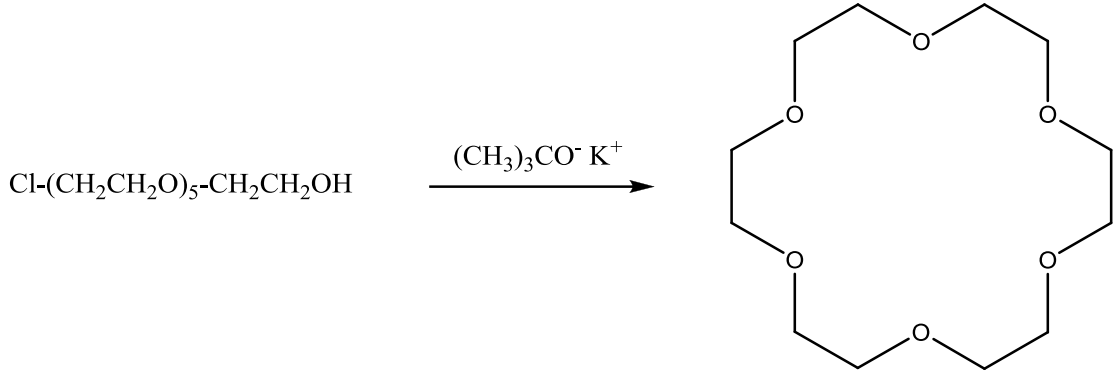
Yöntem V:



Şekil 2.17. Yöntem V

Rutenyumdioksit katalizöründen faydalanarak p-dioksan içinde benzo bileşiklerinin hidrojenasyonlarıyla 1,2-siklohekzo türevlerine çevrilmesidir.

Yöntem VI:



Şekil 2.18. Yöntem VI

Süstitüent içermeyen taç eterlerinin hazırlanması, yüksek seyreltme tekniğiyle yapılan özel bir hazırlama yöntemidir. Kullanılan reaktant, üzerinde nükleofil ve substrat görevini yapan grupları her iki uçta bulundurmasıyla olay halka kapanması şeklinde gerçekleşir.

Bazı taç eterlerin diğerlerine göre daha kolay oluştukları açıktır. Oluşum kolaylığı açısından 5-6 oksijen atomu taşıyan ve oksijenleri iki karbon aralıklarıyla ayrılan halkaların başta geldiği söylenebilir [25]. Sentez sonunda aromatik halkalı taç eterlerin, reaksiyon ortamından geri kazanılması özellikle verimin çok düşük olduğu durumlarda çok zordur. Aşağıdaki yöntem bu durumda çok kullanılmaktadır.

Reaksiyon ürünleri kloroform içinde çözülür ve %5'lik NaOH ile ekstrakte edilir. Böylece fenolik bileşikler ayrılır. Daha sonra çözücü ortamdan uzaklaştırılır. doymuş hidrokarbonla yine ekstrakte edilerek (örneğin; n-heptan) taç eter tekrar kazanılır.

2.6. Makrosiklik Bileşiklerin Uygulama Alanları

Makrosiklik kimya geliştikçe, bu moleküllerin uygulamalarının çeşitliliği ve kapsamı büyük bir hızla çoğalmaya devam etmiştir. Bu uygulamaların başrolünde üç temel alan yer almaktadır. Bunlar; iyon transferi, katalizör ve manyetik rezonans görüntüleme alanlarıdır. Jean-Marie Lehn'in [26] Nobel konferansındaki supramoleküler

kimya ile ilgili yapmış olduğu konuşmada bu moleküllerin; katyon ve anyon reseptörü, katalizör, taşıyıcı gibi özelliklerinin tespit edildiğini vurgulamıştır.

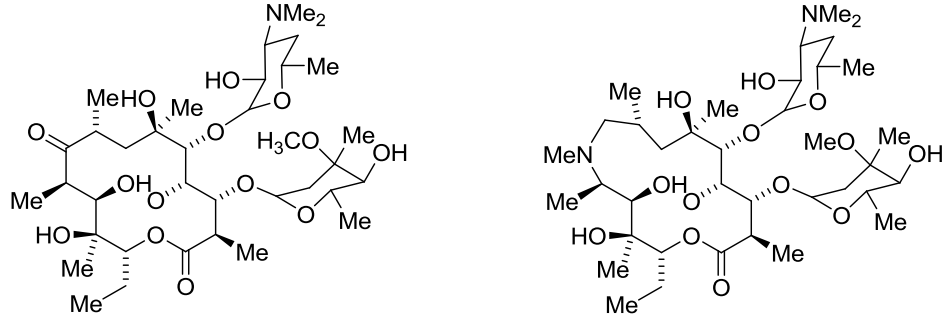
Makrosiklik kimyada iyon transferinin ilk odak noktası katyonların taşınmasıdır. Özellikle bu alanda en çok kullanılan makrosiklik bileşikler taç eterler ve kriptandlardır. Sonrasında yapılan çalışmalarda bu bileşiklerin katyon taşıma oranları tespit edilmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalara iki örnek verilebilir. Bunlardan bir tanesi kriptandların kullanıldığı foto anahtarlar iken diğeri antrakinin türevi lariat eterlerin kullanıldığı elektrokimyasal anahtarlardır.

Analitik kimyada sentetik makrosiklik bileşiklerin kullanımı taşıma kabiliyetleri ile bağlantılıdır. Makrosiklik bileşiklerin katyonlar ile seçici kompleks oluşturmalarından dolayı taç eterler ve ilgili makrosiklik bileşikler, analizlerde ve ayırma işlemlerinde sıklıkla kullanılmaktadırlar.

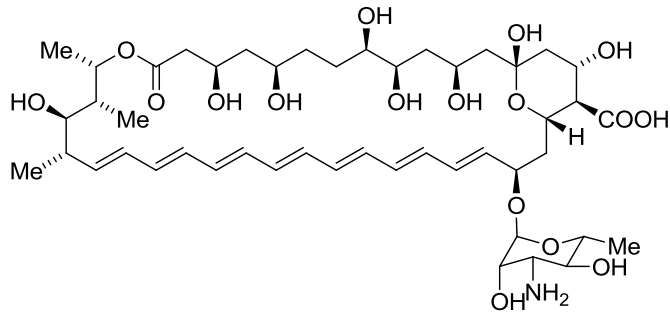
Metal katyonların transferi ile ilgili yapılan çalışmalardan sonra nükleozit gibi daha kompleks moleküllerin taşınması için makrosiklik bileşiklerin kullanımı geliştirilmiştir.

Makrosiklik bileşikler manyetik rezonans görüntüleme de oldukça etkilidirler. Ayrıca radyoaktif tıbbi görüntüleme de büyük bir öneme sahiptir. Bu konuda özellikle kükürtlü makrohalkalar tercih edilmektedir. Nedeni, kükürtlü makrohalkaların ne çok kuvvetli ve ne de çok zayıf kompleksler vermesidir. Ayrıca vücuda verildiğinde dış etkenlerden fazla etkilenmeden radyoaktif iyonu kolayca serbest bırakabilmektedir. Bu amaç doğrultusunda genellikle teknesyum (Tc) tercih edilmektedir.

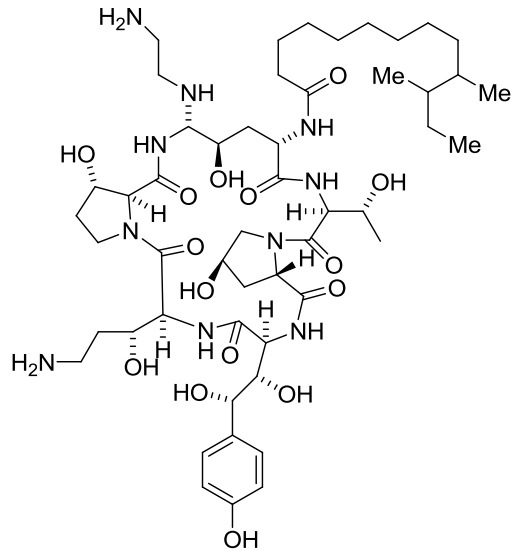
Bunların dışında makrosiklik bileşiklerin; antibiyotik, antifungal, antienfektif, kanser tedavi edici, bağışıklık önleyici ve böcek ilacı gibi özelliklerinin var olduğunda tespit edilmiştir. Aşağıda bunlarla ilgili örnekler verilmiştir.



Eritromisin ve Azitromisin - Antibiyotik

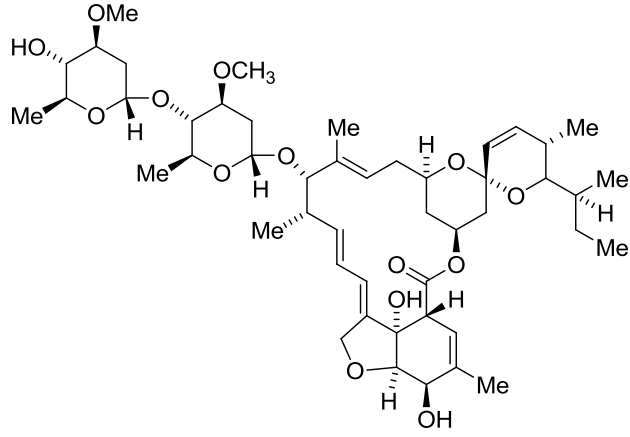


Amfoterisin B - Sistemik Antifungal

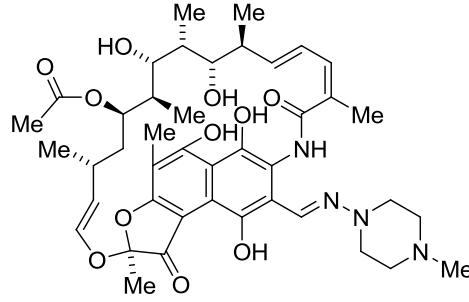


Kasprofungin - Antienfektif, Kanser tedavisi

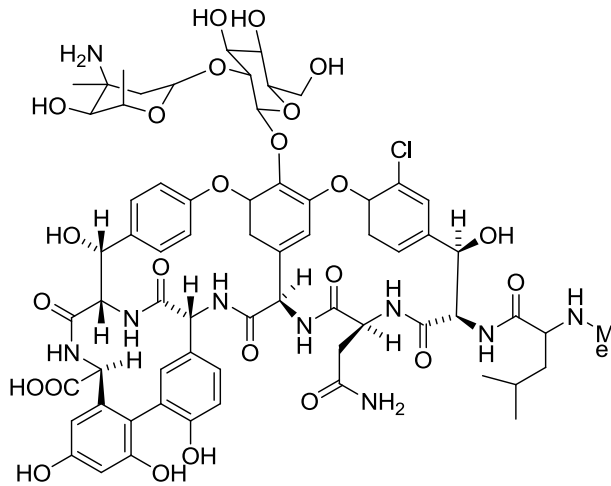
Şekil 2.19. Uygulama alanları I



Abamektin - Antiparaziterler, Antihelmintik

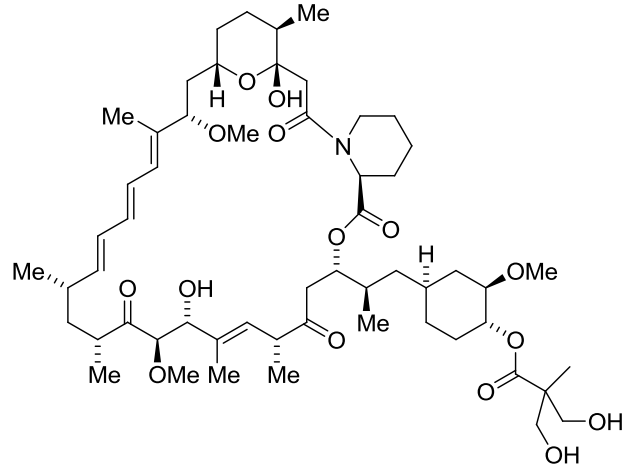


Rifampisin - Antibiyotik, Tüberkülostatik

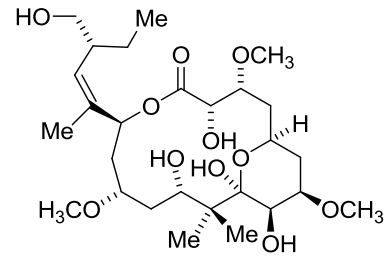
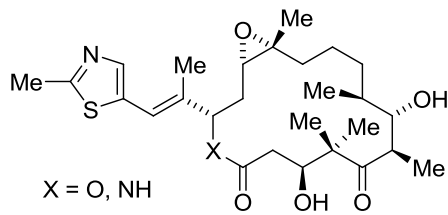


Vankomisin - Antibiyotik, Gram-pozitif bakteri

Şekil 2.20. Uygulama alanları II



Temsirolimus - Kanser tedavisi



Epotilon B ve Peloruside - Kanser kemoterapi

Şekil 2.21. Uygulama alanları III

BÖLÜM 3

MALZEME VE YÖNTEM

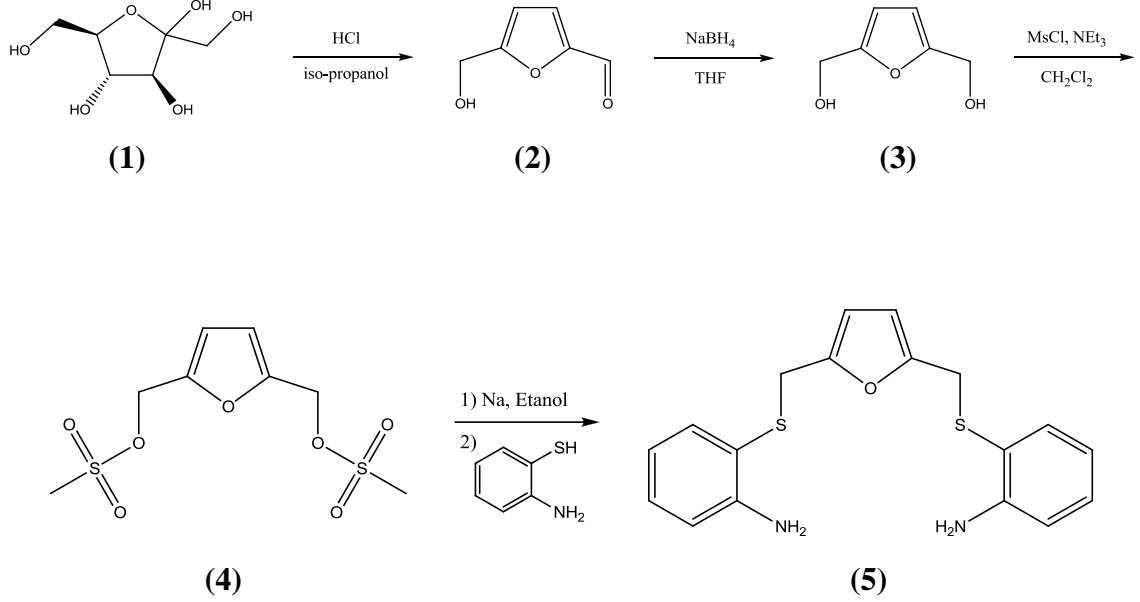
3.1. Kullanılan Kimyasallar

- 2-aminotiyofenol (Merck)
- Aseton (Tekkim)
- Diklorometan (Tekkim)
- Dötero-dimetil sülfoksit (Merck)
- Dötero-kloroform (Merck)
- Etanol (Merck)
- Etil asetat (Merck)
- Hekzan (Tekkim)
- Hidroklorik asit (%37'lik) (Merck)
- Kloroform (Tekkim)
- Magnezyum sülfat (Merck)
- Moleküler sieve 4A (Fluka)
- Metanol (Merck)
- N,N-dimetil formamit (Merck)
- Silika jel 60 (Merck)
- Sodyum bikarbonat (Merck)
- Sodyum borohidrür (Merck)
- Sodyum hidroksit (Tekkim)
- Sülfürik asit (Merck)
- Tetrahidrofuran (Merck)
- Tiyonil klorür (Merck)

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

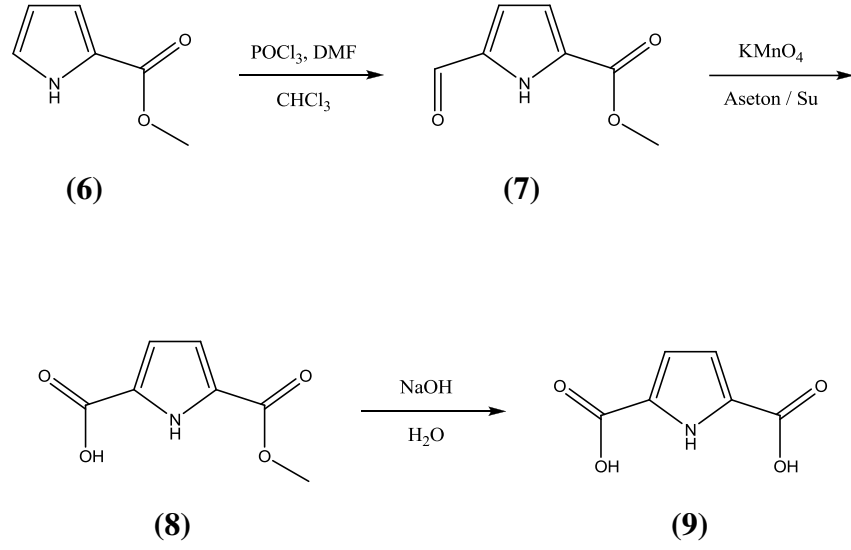
- Azot tüpü
- Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası
- Buchi Labrotechnik AG, B-480 Rotevaporatör
- Chittern Scientific magnetik karıştırıcılı ısıtıcı
- Desaga Saarstedt - Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elektro-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı ısıtıcı
- Gec Avery dört hazneli terazi
- Likit Kromatografi - Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC-Q/TOF)
- Nüve EV vakum etüvü, 450°C
- Perkin Elmer Frontier FAR-FT-IR Spektrometresi
- Shimadzu IR 470 İnfrared Spektrofotometre
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre

3.3. Yöntem

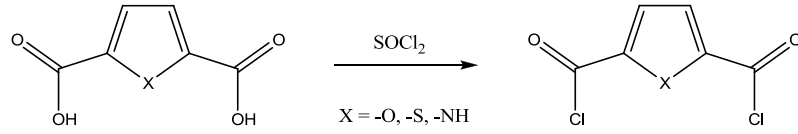


Şekil 3.1. Furan-2,5-bis(2-aminotiyfenoksümetil) (5) sentez yöntemi

Bu çalışmada, fruktozdan başlayarak üç tane yeni makrosiklik amit sentezlenmiştir. Bu amaçla fruktoz (1) önce iso-propanol içinde HCl kullanılarak, 3 mol su çıkışıyla HMF (2) sentezlenmiş, ardından oluşturulan furfural bileşiği NaBH₄ ile indirgenerek diole (3) dönüştürülmüş, diol bileşiği MsCl yardımıyla dimesilata (4) dönüştürüldükten sonra bu mesilat bazik ortamda 2-aminotiyfenol ile reaksiyona sokulmuştur (Şekil 3.1). Ele geçen molekül (5), sentezlenen üç farklı diasit klorür ile kuru diklorometan içinde reaksiyona sokularak seyreltik ortamda, [1+1] kondenzasyon reaksiyonu ile halka kapanması sağlanmıştır.

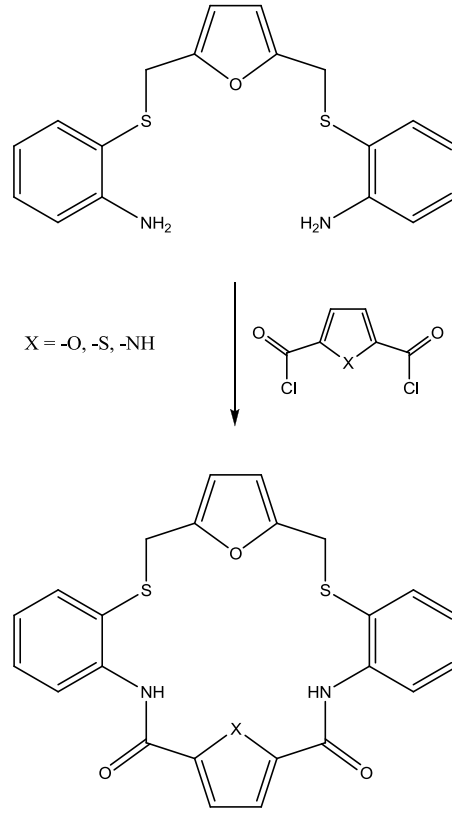


Şekil 3.2. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) sentez yöntemi



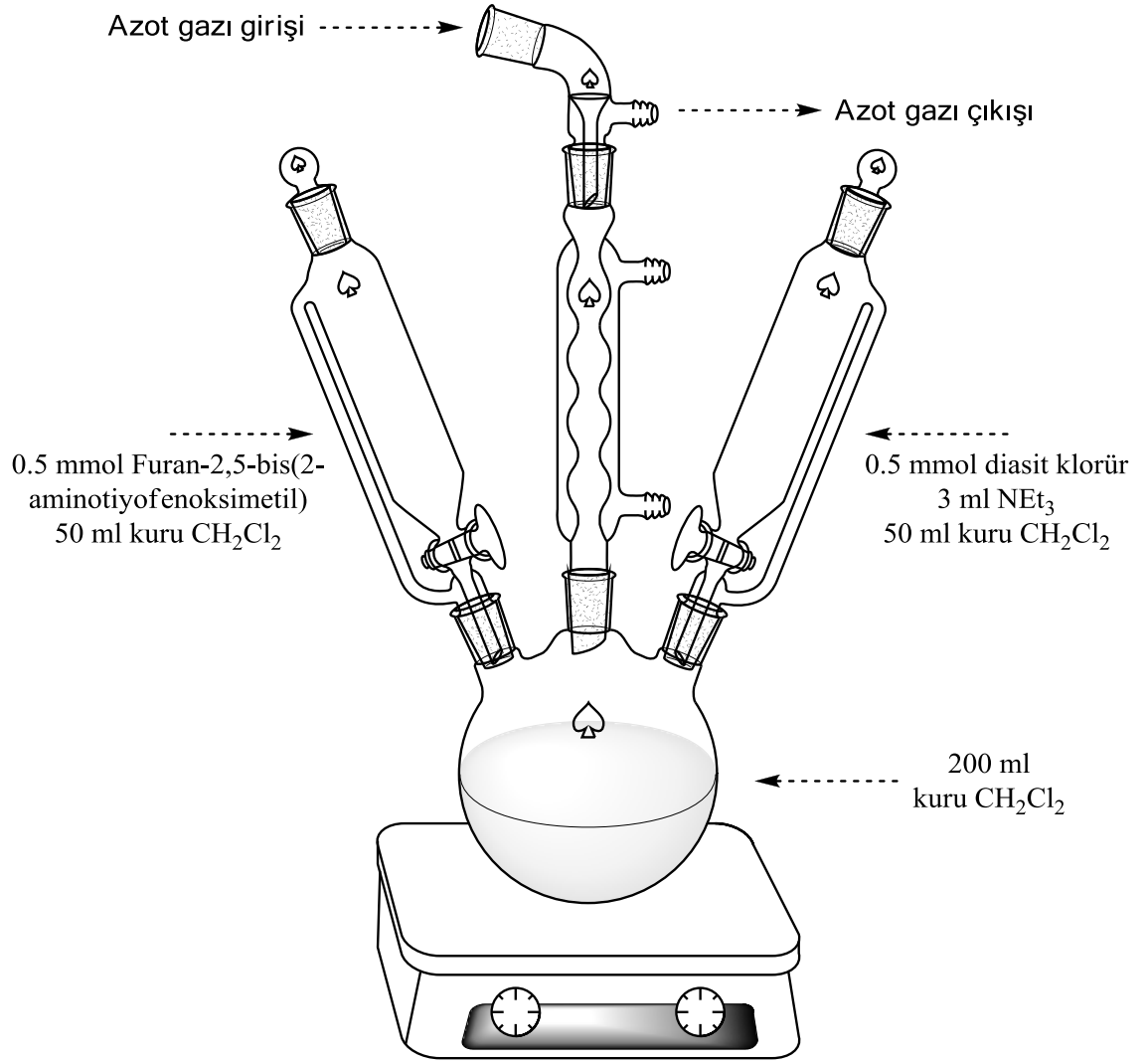
Şekil 3.3. Diklorürlerin sentez yöntemi

Kullanılan diasit klorürlerden, 2,5-furandikarboksilik asit (10) ve 2,5-tiyofendikarboksilik asit (13) hazır olarak kullanılmış, 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) ise pirol monoester (6) başlangıç maddesinden sentezlenmiştir. Pirol monoester üzerine öncelikle POCl₃ yardımıyla formil grubu (7) bağlanmış, ardından bu formil grubu KMnO₄ ile yükseltgenerek aside (8) dönüştürülmüştür. Daha sonra ise NaOH ile reaksiyonu sonucunda diasit (9) sentezlenmiştir (Şekil 3.2). Elimizde bulunan bu üç diasit bileşiği (10, 13, 9) SOCl₂ yardımıyla diklorürlerine (11, 14, 16) dönüştürülüp bekletilmeden kenetleme reaksiyonlarında kullanılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.4. Sikloheterofan amitlerin sentez yöntemi

Daha önceden sentezlediğimiz furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (5) bileşiği, sentezlediğimiz furan, tiyofen ve pirol halkalarının diklorürleri (11, 14, 16) ile birer birer reaksiyona sokularak [1+1] kondenzasyon reaksiyonu ile sikloheterofan amitlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.4). Aşırı seyreltik ortamda, halka kenetlenme oluşum tepkimesinde kullanılan reaksiyon düzeneği aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 3.5).

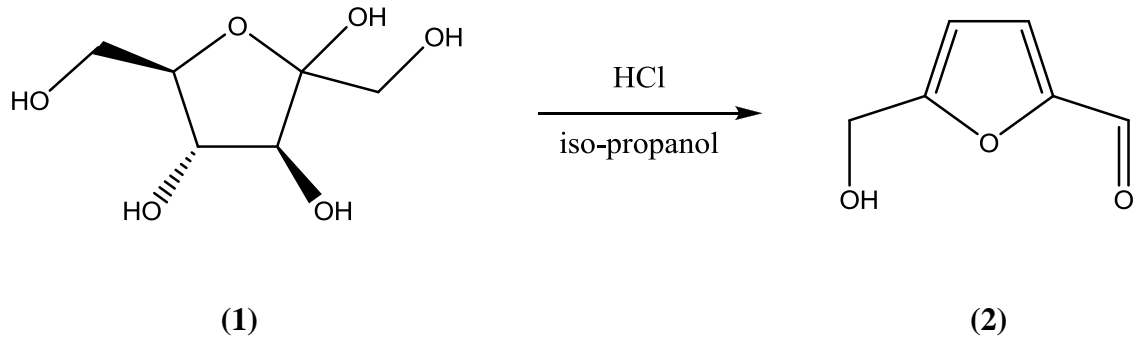


Şekil 3.5. Seyreltik çalışma yöntemi

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

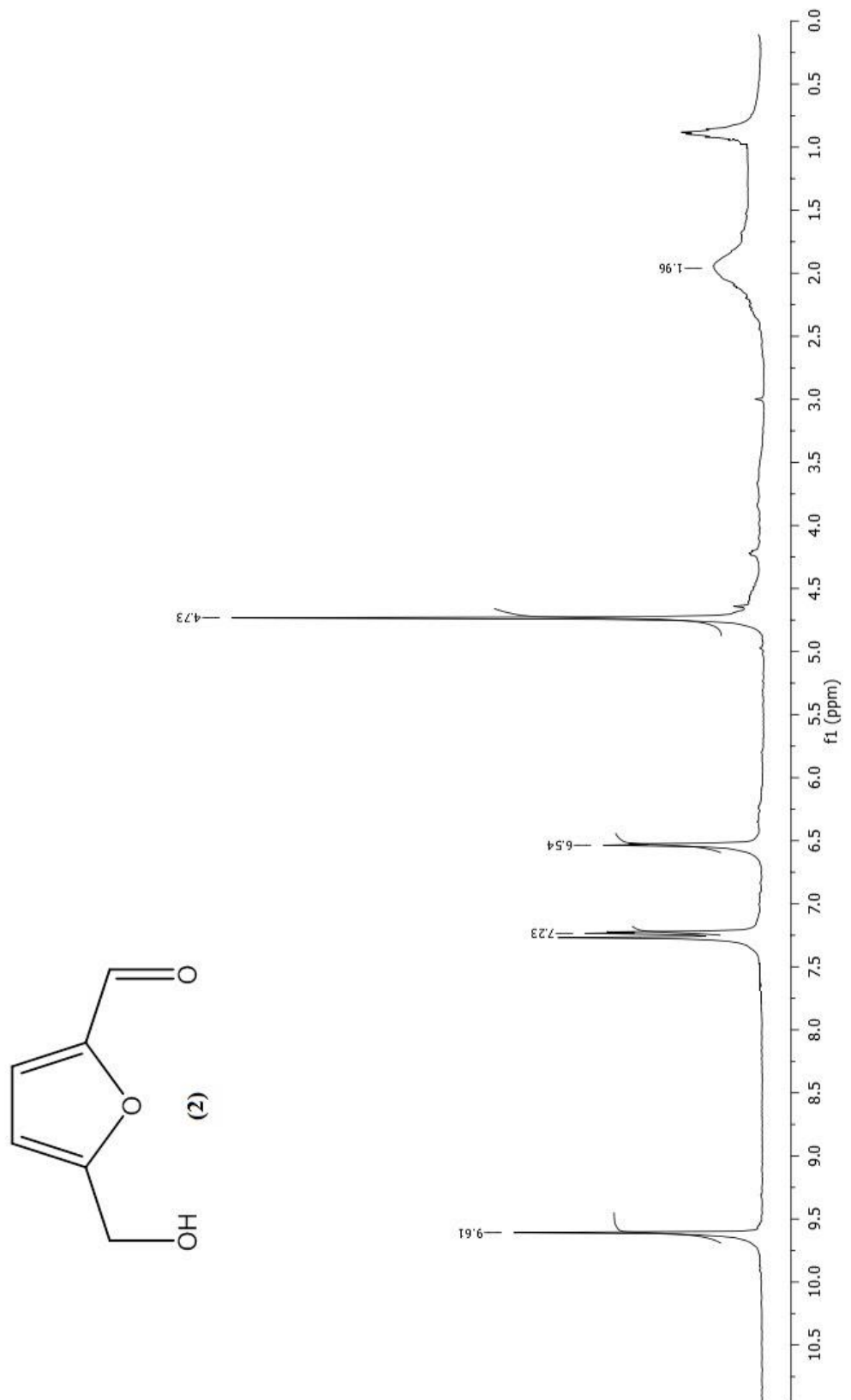
4.1. 5-(Hidroksimetil)furfural (2) eldesi



Şekil 4.1. 5-(Hidroksimetil)furfural (2) eldesi

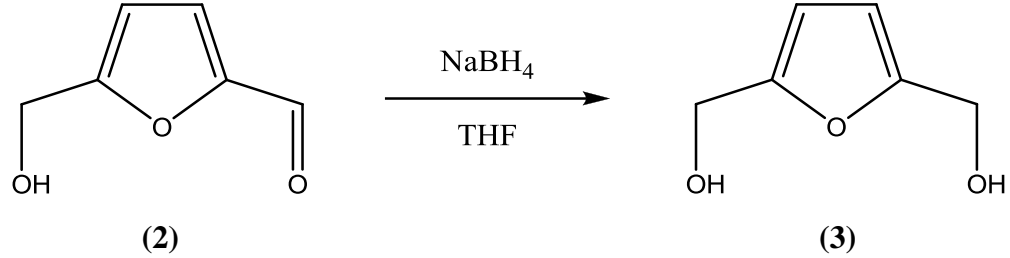
4.5 g fruktoz (25 mmol) (1), 50 mL iso-propil alkol içinde çözüldü. Daha sonra üzerine 0.1 mL HCl (12.5 M) ilave edildi. Kurulan geri soğutucu altında kaynatma düzeneğinde, 120°C'lik yağ banyosunda 4 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra elde edilen karışım süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntü alınarak çözücü uçuruldu. Vakumda bekletildi. 2.62 g yağimsı kahverengi madde elde edildi (Verim: %83).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.96 (s, 1H, OH), 4.73 (s, 2H, CH₂), 6.54 (d, 1H, CH), 7.23 (d, 1H, CH), 9.61 (s, 1H, CHO)



Şekil 4.2. 5-(Hidroksimetil)furfural (2) ($^1\text{H-NMR}$)

4.2. 2,5-Furandimetanol (3) eldesi

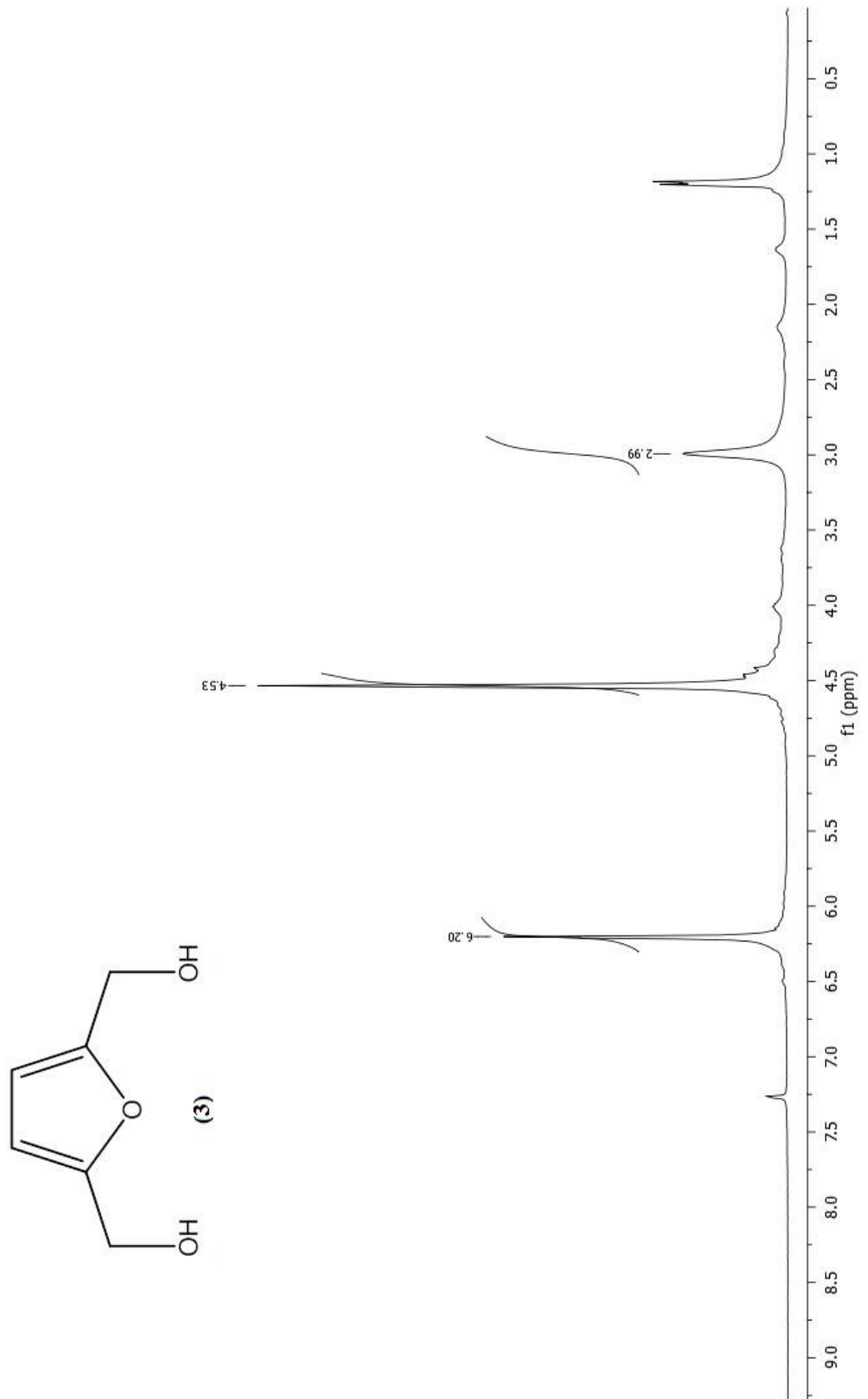


Şekil 4.3. 2,5-Furandimetanol (3) eldesi

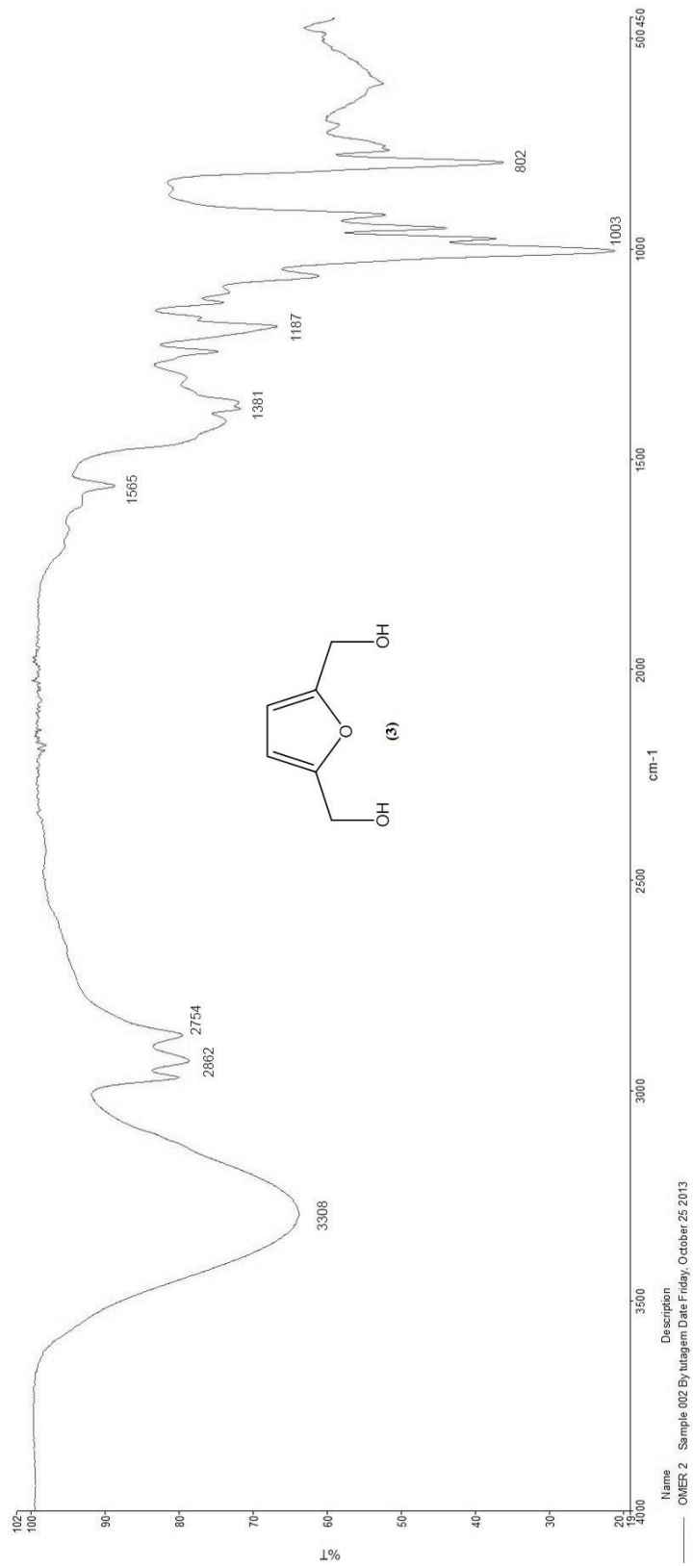
3 g 5-(hidroksimetil)furfural (23.7 mmol) (2), 50 mL THF içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamına yavaş yavaş 3.88 g NaBH₄ (102.6 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uçuruldu ve üzerine 30 mL saf su ilave edildi. 2 M HCl ile pH=3'e ayarlandı. Daha sonra doymuş Na₂CO₃ çözeltisi ile pH=9'a getirilerek ortamdaki su evaporatörde uçuruldu. Kalan katı madde süzgeç kağıdına sarılarak, 200 mL iso-propil alkol ile katı-sıvı sürekli ekstraksiyon işlemi uygulandı. İşlem tamamlandıktan sonra çözücü uçuruldu. Vakumda bekletildi. 1.16 g yağimsı turuncu madde elde edildi (Verim: %38).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.99 (s, 2H, OH), 4.53 (s, 4H, CH₂), 6.20 (s, 2H, CH)

FAR-FT-IR (cm⁻¹): 3308 (OH)

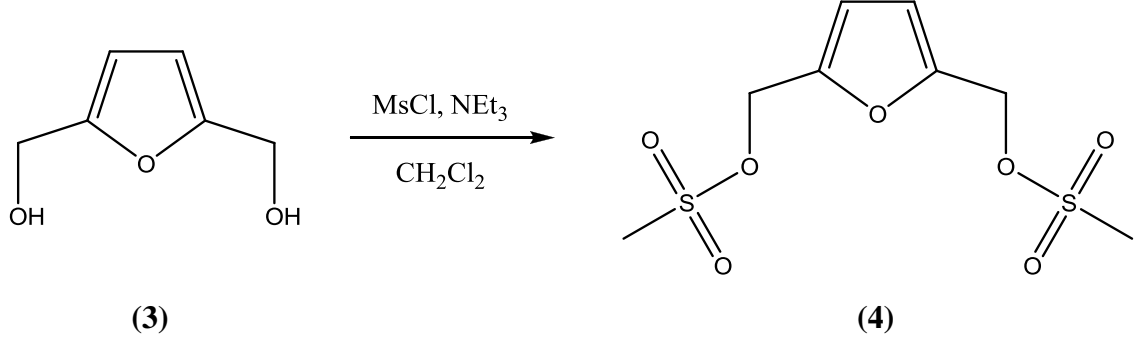


Şekil 4.4. 2,5-Furandimetanol (3) ($^1\text{H-NMR}$)



Şekil 4.5. 2,5-Furandimetanol (3) (FAR-FT-IR)

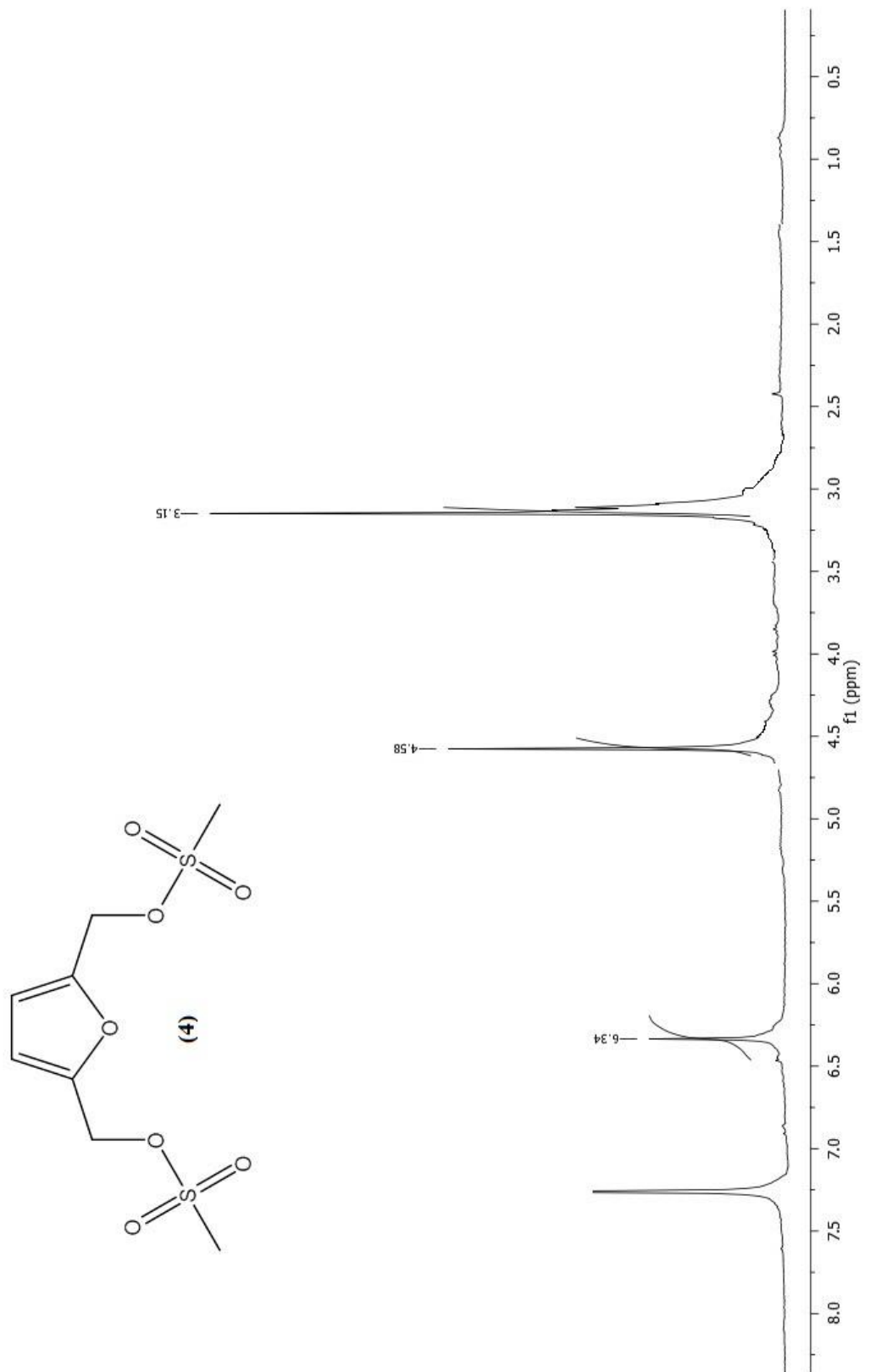
4.3. 2,5-Furandimetil metansülfonat (4) eldesi



Şekil 4.6. 2,5-Furandimetil metansülfonat (4) eldesi

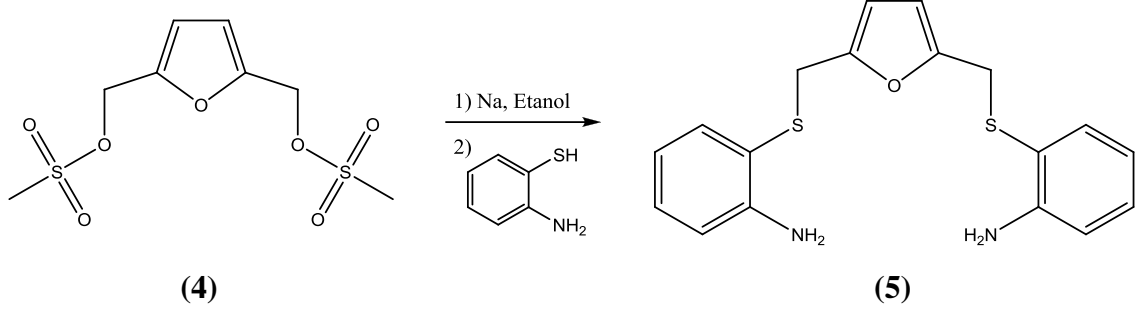
1 g 2,5-furandimetanol (7.8 mmol) (3), 75 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C’de 3.25 mL trietilamin (23.4 mmol, d=0.73 g/mL) damla damla ilave edilerek 30 dk boyunca karıştırıldı. Daha sonra damla damla 1.5 mL metansülfonil klorür (19.5 mmol, d=1.48 g/mL) ilave edildi. Reaksiyon 1 saat boyunca, buz banyosunda karıştırıldı. Süre tamamlandığında 15 mL sulu doymuş NaHCO₃ ilave edilerek ekstraksiyon işlemi uygulandı. Sulu faz 3 kez 25 mL CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Toplanan organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü uçurularak vakumda bekletildi. 1.65 g yağimsı koyu turuncu madde elde edildi (Verim: %74).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.15 (s, 6H, CH₃), 4.58 (s, 4H, CH₂), 6.34 (s, 2H, CH)



Şekil 4.7. 2,5-Furandimetil metansülfonat (4) ($^1\text{H-NMR}$)

4.4. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) (5) eldesi



Şekil 4.8. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) (5) eldesi

Azot gazı altında 0.3 g Na metali (13.3 mmol), 20 mL susuz etanol ile reaksiyona sokuldu. Oluşan sodyum etoksit üzerine, az miktarda etanolde çözülmüş 2-aminotiyofenol bileşiği damla damla reaksiyon ortamına eklendi. Ardından 20 mL susuz etanolde çözülmüş 1.9 g 2,5-furandimetil metansülfonat (6.68 mmol) (4) yarım saat boyunca yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında yıkama düzeneğinde 6 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Etanol uçuruldu. 20 mL doymuş Na₂CO₃ çözeltisi ilave edilerek, bir kaç kez diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve daha sonra süzüldü. Diklorometan uçurularak vakumda bekletildi. 1.79 g yağimsı koyu kahverengi madde elde edildi (Verim: %78).

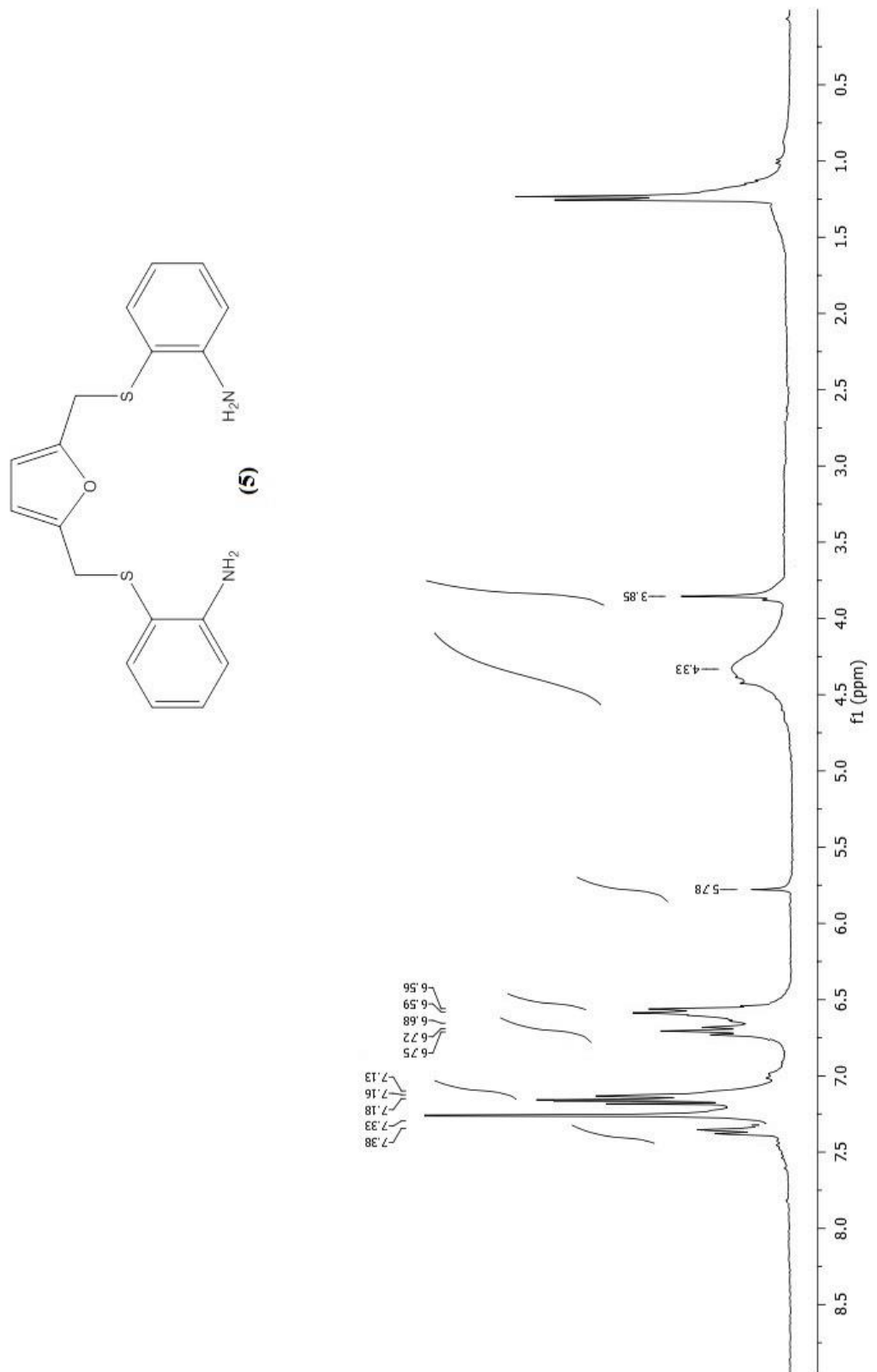
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.85 (s, 4H, CH₂), 4.33 (s, 4H, NH₂), 5.78 (s, 2H, CH), 6.57 (d, 1H, H), 6.72 (t, 1H, H), 7.15 (t, 1H, H), 7.35 (d, 1H, H)

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 38.90 (2C, CH₂), 109.08 (2C, CH), 115.47 (2C, CH), 118.45 (2C, CH), 130.55 (2C, CS), 131.84 (2C, CH), 137.06 (2C, CH), 148.87 (2C, CNH₂), 151.07 (2C, CO)

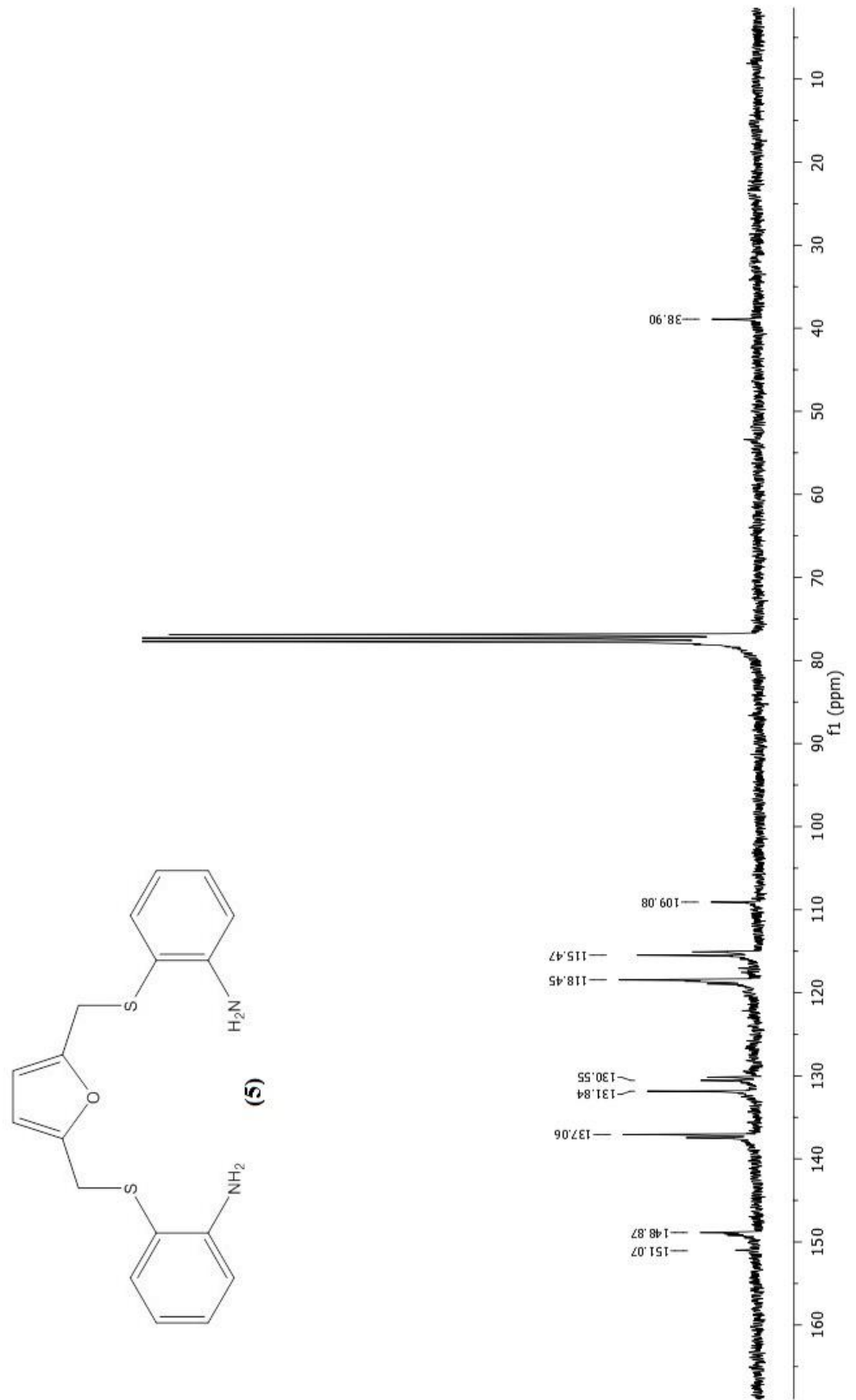
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 747, 1019, 1229, 1285, 1486, 2963, 3087, 3261, 3317

LC-Q/TOF (Deneyisel): 102.1296, 124.0236, 126.0394, 168.0873, 218.0680, 343.0998

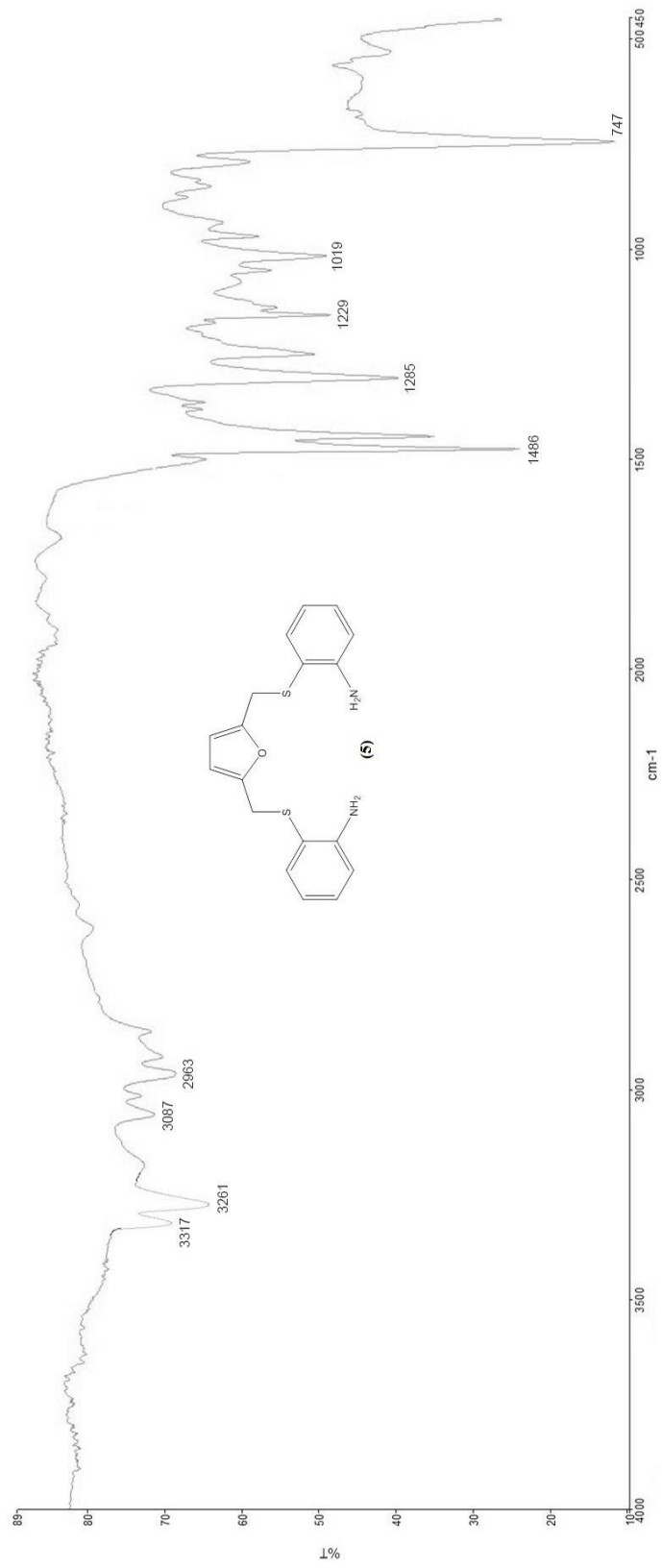
LC-Q/TOF (Teorik): 124.0220, 126.0377, 168.0483, 218.0639, 343.0860



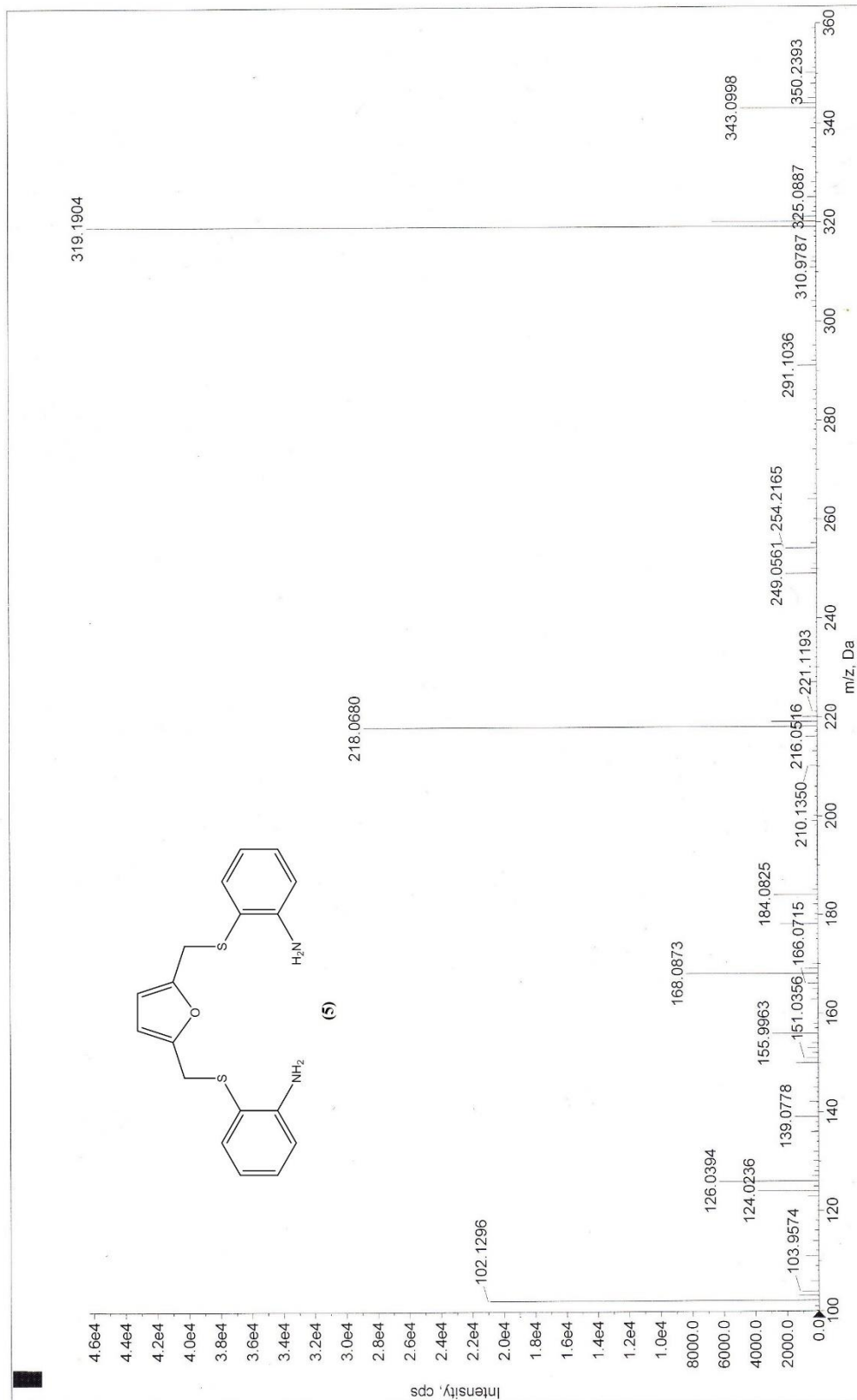
Şekil 4.9. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) (5) (¹H-NMR)



Şekil 4.10. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) (5) (^{13}C -NMR)

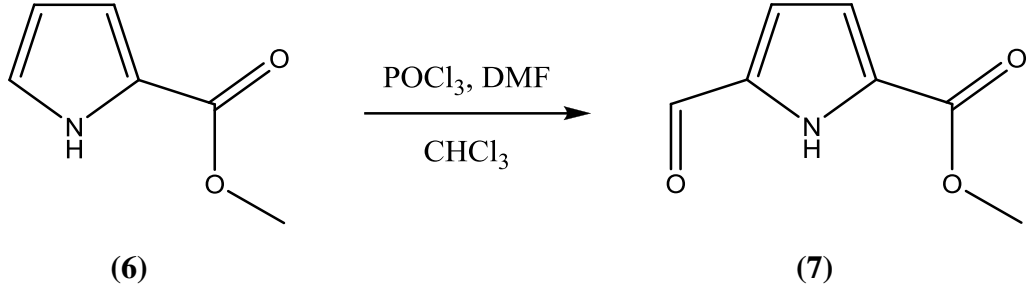


Şekil 4.11. Furan-2,5-bis(2-aminotiyfenoksimetil) (5) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.12. Furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksimetil) (5) (LC-Q/TOF)

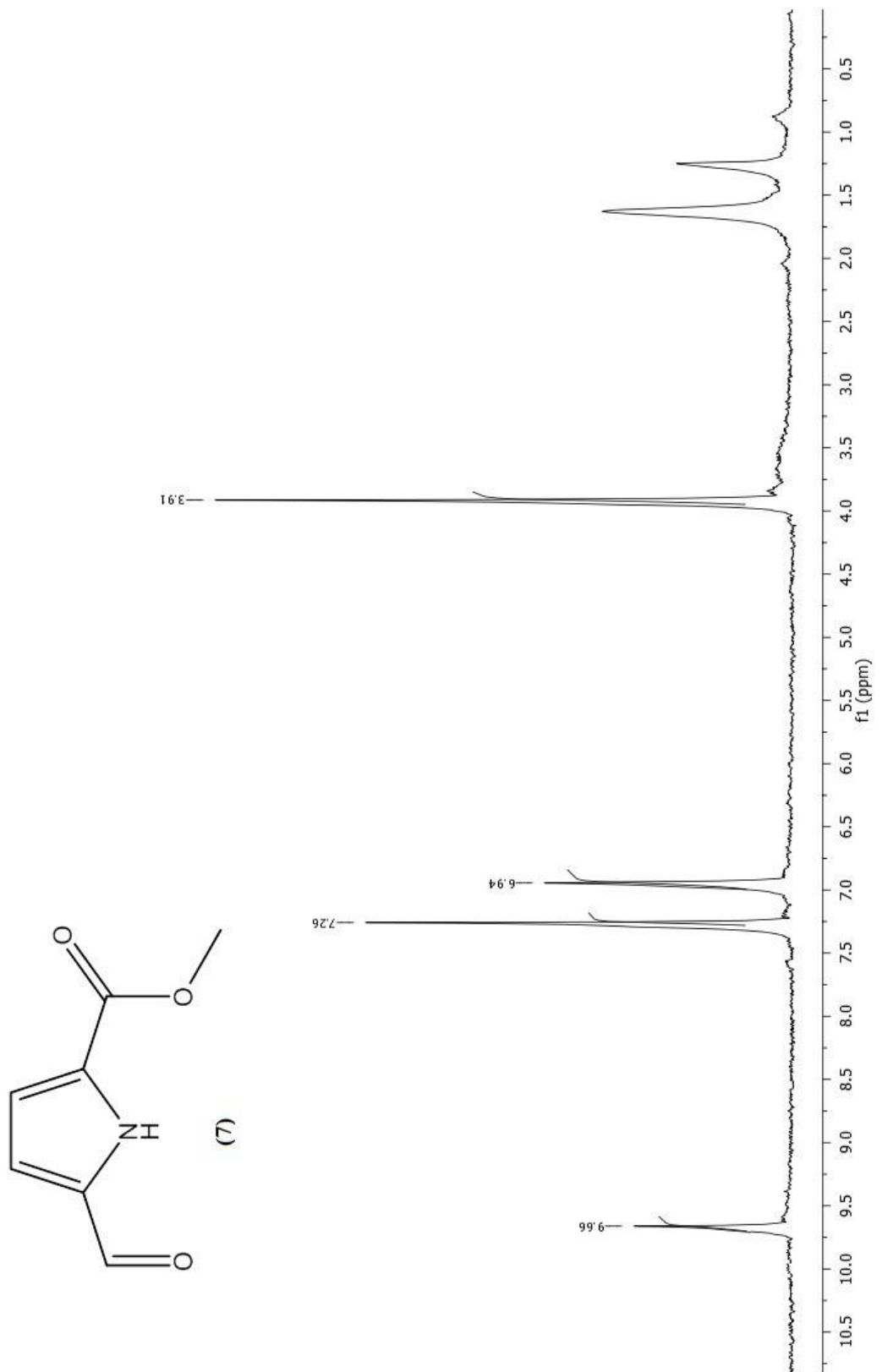
4.5. 5-Formil-1H-pirol-2-karboksilik asit metil ester (7) eldesi



Şekil 4.13. 5-Formil-1H-pirol-2-karboksilik asit metil ester (7) eldesi

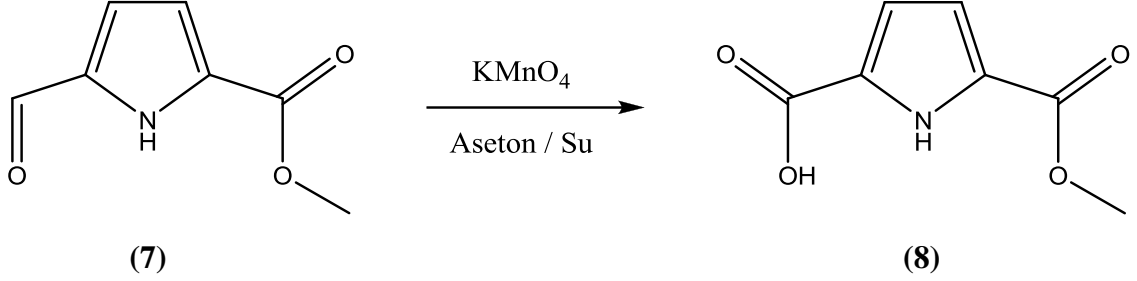
Azot gazı altında ve buz banyosu içinde 2 g metil-1H-pirol-2-karboksilat (16 mmol) (6), 15 mL kloroform içerisinde çözüldü. 1.9 mL DMF (24.6 mmol) şırınga ile damla damla ilave edildi. Daha sonra 2.2 mL POCl₃ (24.6 mmol) şırınga ile damla damla, yavaşça eklendi. Ekleme bittikten sonra, düzenek buz banyosundan alınarak 50°C'lik yağ banyosuna alındı ve burada 1.5 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Süre tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 20 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisinin içine döküldü. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak etilasetat ile ekstrakte edildi. Etilasetat fazı önce su ve sonra doymuş tuzlu su ile yıkandı. Toplanan organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Süzüldü ve etilasetat evaporatör yardımıyla uçuruldu. Vakumda bekletildi. 1.72 g beyaz renkli katı madde elde edildi (Verim: %70).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.91 (s, 3H, OCH₃), 6.94 (s, 2H, CH), 9.66 (s, 1H, CHO)



Şekil 4.14. 5-Formil-1H-pirol-2-karboksilik asit metil ester (7) ($^1\text{H-NMR}$)

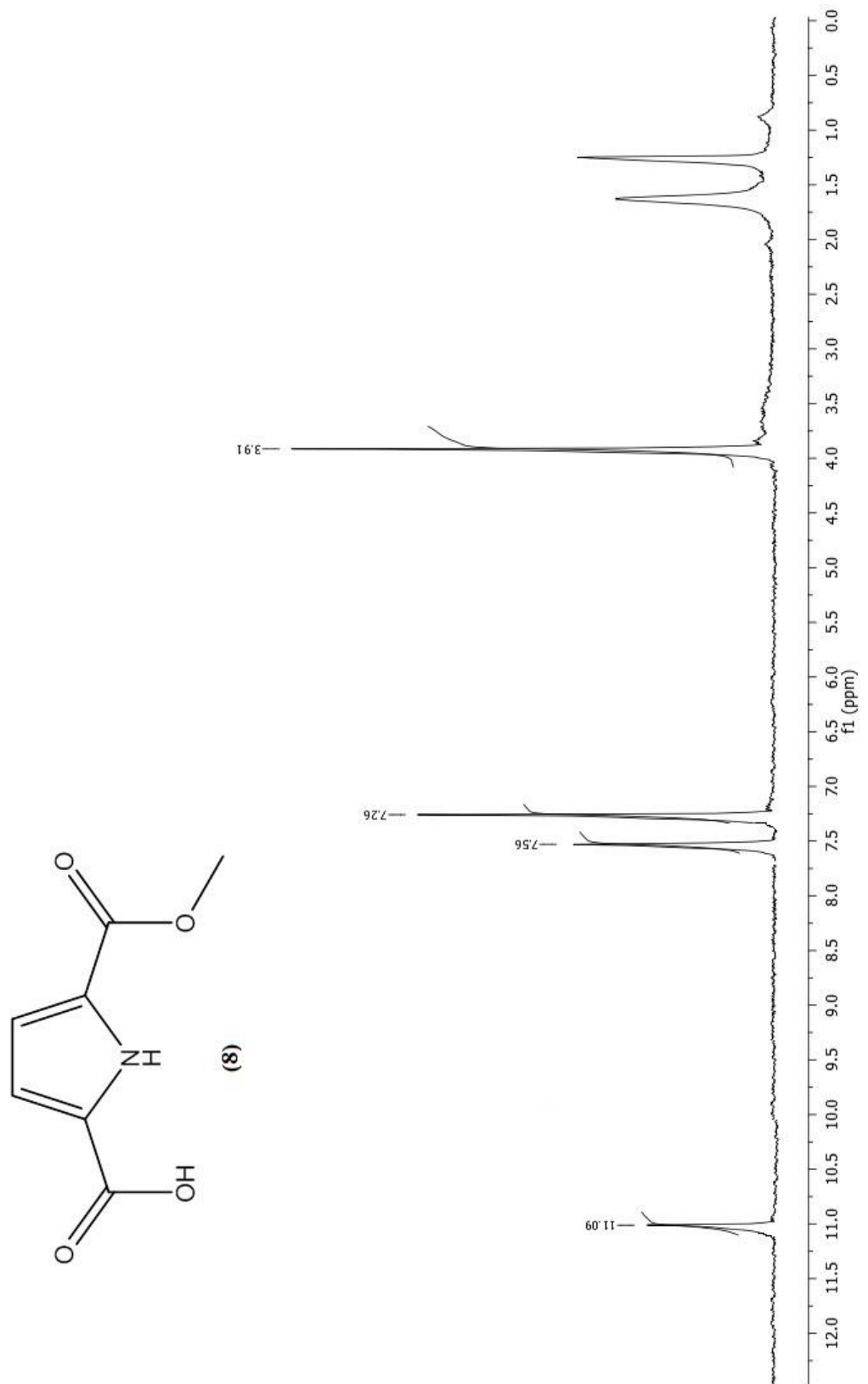
4.6. 5-(Metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (8) eldesi



Şekil 4.15. 5-(Metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (8) eldesi

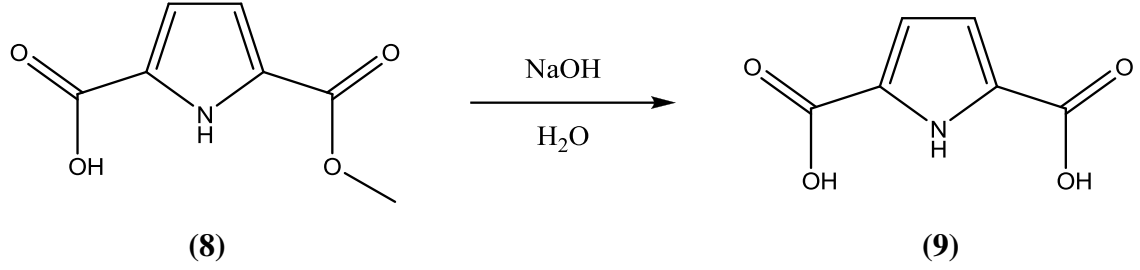
1 g 5-formil-1H-pirol-2-karboksilik asit metil ester (6.53 mmol) (7), 75 mL aseton içerisinde çözüldü. Daha sonra 100 mL aseton/su (1:1) karışımında çözülen 2 g KMnO_4 çözeltisi, reaksiyon ortamına oda sıcaklığında 2 saat boyunca damla damla ilave edildi. Potasyum permanganat çözeltisinin damlatılması bittikten sonra 3.5 saat reaksiyon karışmaya devam etti. Süre sonunda hazırladığımız %10'u NaHSO_3 olan 1 N HCl çözeltimizden 125 mL reaksiyon ortamına ilave edildi. Kloroform ile ekstraksiyon yapıldı (3 x 100 mL). Toplanan kloroform fazı, önce su (100 mL) ve daha sonra %5'lik NaHCO_3 çözeltisi (3 x 100 mL) ile ekstrakte edildi. Bikarbonat fazı pH=3 olana kadar asitlendirildi ve kloroform (3 x 100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan kloroform fazları doymuş sulu NaCl ile yıkandı. Na_2SO_4 ile kurutuldu ve sonra süzüldü. Kloroform çözücüsü evaporatör yardımı ile uçurularak vakumda bekletildi. 0.89 g beyaz renkli katı madde elde edildi (Verim: %80).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.56 (s, 2H, CH), 11.09 (s, 1H, COOH)



Şekil 4.16. 5-(Metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (8) (¹H-NMR)

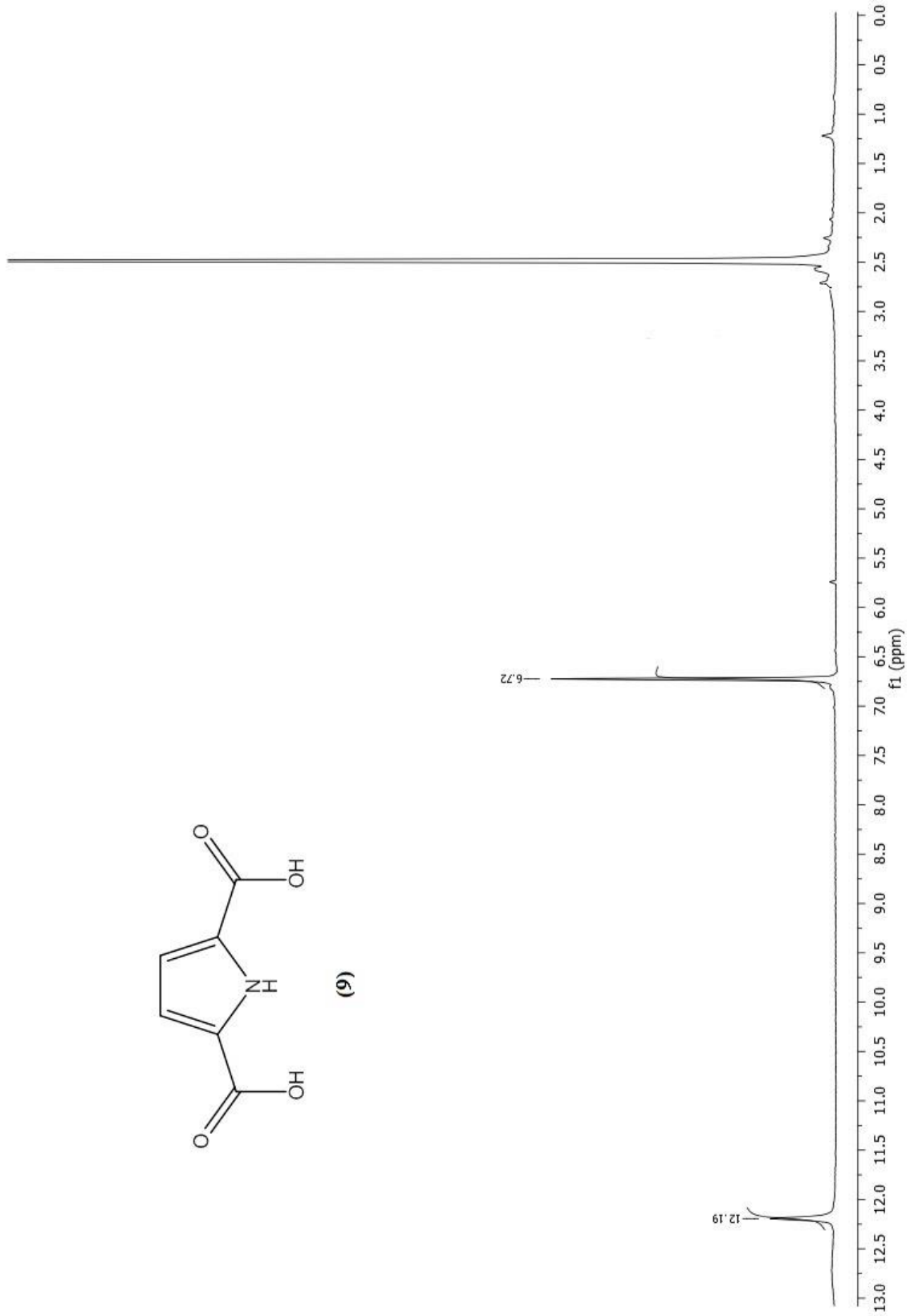
4.7. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) eldesi



Şekil 4.17. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) eldesi

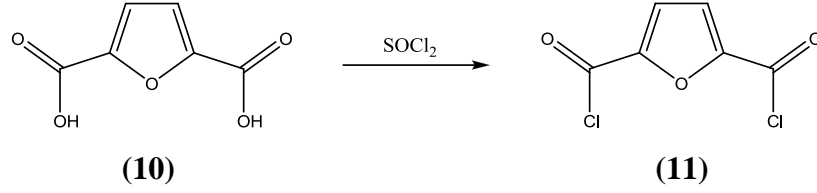
4.5 g NaOH'i 30 mL saf suda çözüp, üzerine 1 g 5-(metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit (16.5 mmol) (8) eklendi. 60°C'lik yağ banyosunda, 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatma yapıldı. Süre tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı, 12 mL konsantre HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilme ile çöken madde süzüldü. Daha sonra süzgeç kağıdındaki katı madde 2 M HCl ile yıkandı. 0.78 g beyaz renkli katı madde elde edildi (Verim: %85).

¹H-NMR (300 MHz, d-DMSO): 6.72 (s, 2H, CH), 12.19 (s, 2H, COOH)

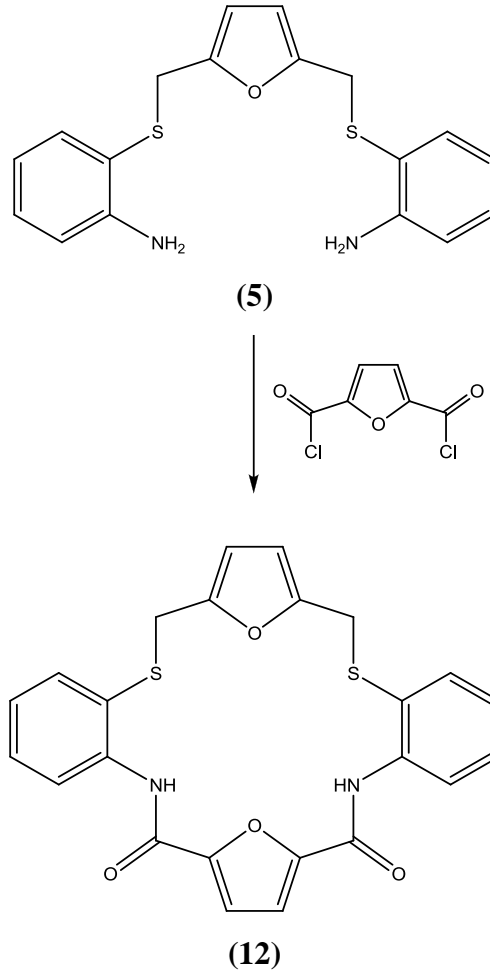


Şekil 4.18. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit (9) ($^1\text{H-NMR}$)

4.8. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)-difuranasiklododekafan (12) eldesi



Şekil 4.19. 2,5-Furandikarbonil klorür (11) eldesi



Şekil 4.20. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)-difuranasiklododekafan (12) eldesi

Azot gazı altında, 4.67 mL SOCl₂ (64 mmol, d=1.631 g/mL) ve 2 damla DMF içerisine 1 g 2,5-furandikarboksilik asit (6.4 mmol) (**10**) ilave edildi. Geri soğutucu altında ve 80°C'lik yağ banyosunda 5 saat karıştırıldı. Süre sonunda oluşan sarı renkli karışıma vakum uygulanarak tiyonil klorür fazlası giderildi. Elde edilen ürün 2,5-furandikarbonil klorür (**11**) bekletilmeden hemen kullanıldı.

Azot gazı altındaki üç boyunlu 1 litrelik balonun içerisine 200 mL kuru CH₂Cl₂ kondu. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 50 mL kuru diklorometanda çözülmüş 0.17 g furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (0.5 mmol) (**5**) ve diğer taraftaki damlatma hunisine ise 50 mL kuru diklorometan, 3 mL trietilamin, 0.1 g 2,5-furandikarbonil klorür (0.5 mmol) (**11**) karışımı konuldu. Damlatma hunilerinde bulunan maddeler yavaş yavaş ve eşit oranda, 0°C'lik buz banyosundaki üç boyunlu balona ilave edildi. Damlatmalar sonlandığında, oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Çözücünün yarısı evaporatörde uçurularak, saf su ile fazlaca ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Vakumda bekletildi. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat/hekzan, 1:9).

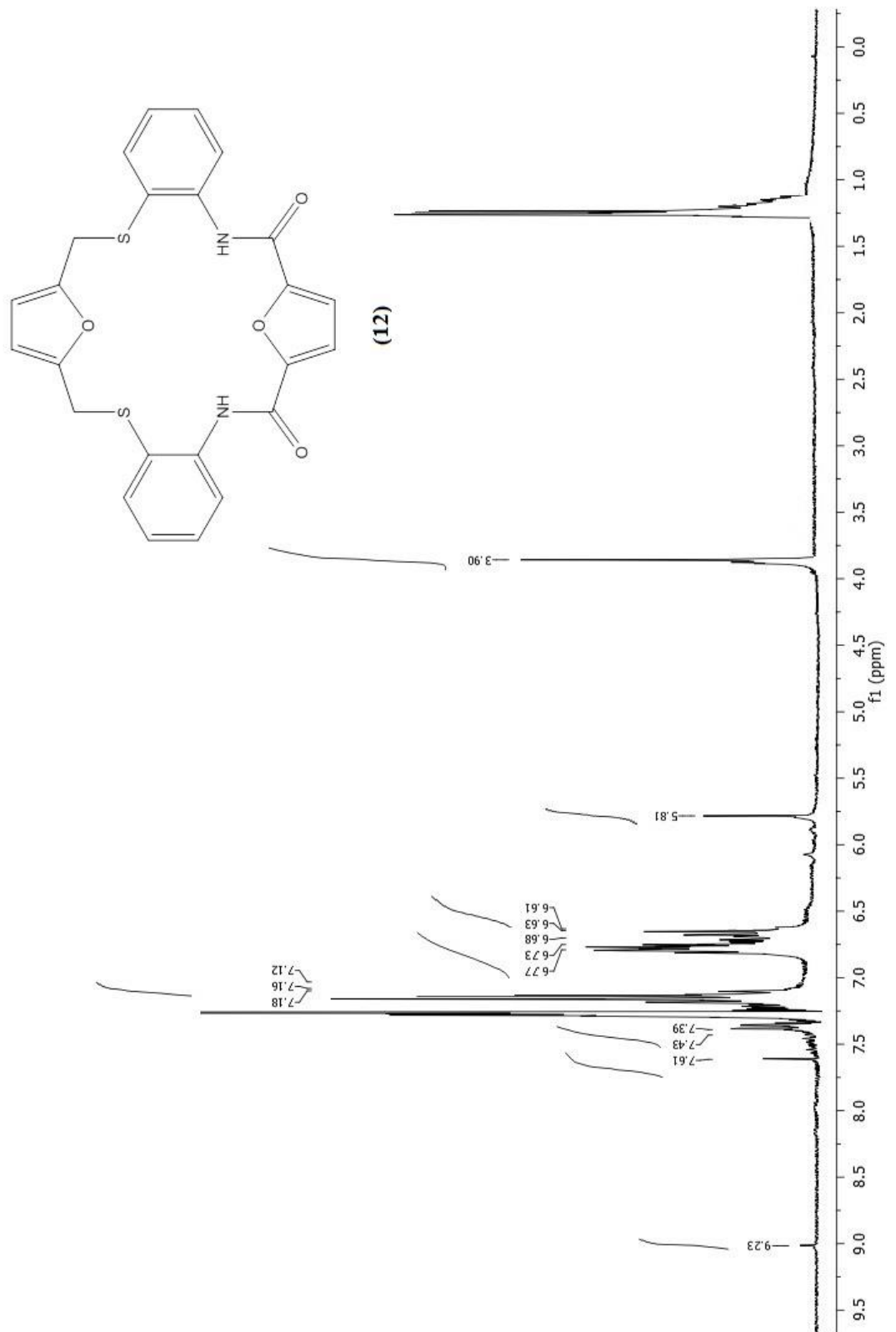
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.90 (s, 4H, CH₂), 5.81 (s, 2H, CH), 6.62 (d, 2H, CH), 6.72 (t, 2H, CH), 7.15 (t, 2H, CH), 7.41 (d, 2H, CH), 7.61 (s, 2H, CH), 9.23 (s, 2H, NH)

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 39.67 (2C, CH₂), 109.91 (2C, CH), 112.89 (2C, CH), 116.16 (2C, CH), 118.96 (2C, CH), 130.04 (2C, CS), 130.99 (2C, CH), 137.25 (2C, CH), 147.44 (2C, CNH), 148.39 (2C, CO), 151.39 (2C, CO), 168.79 (2C, CONH)

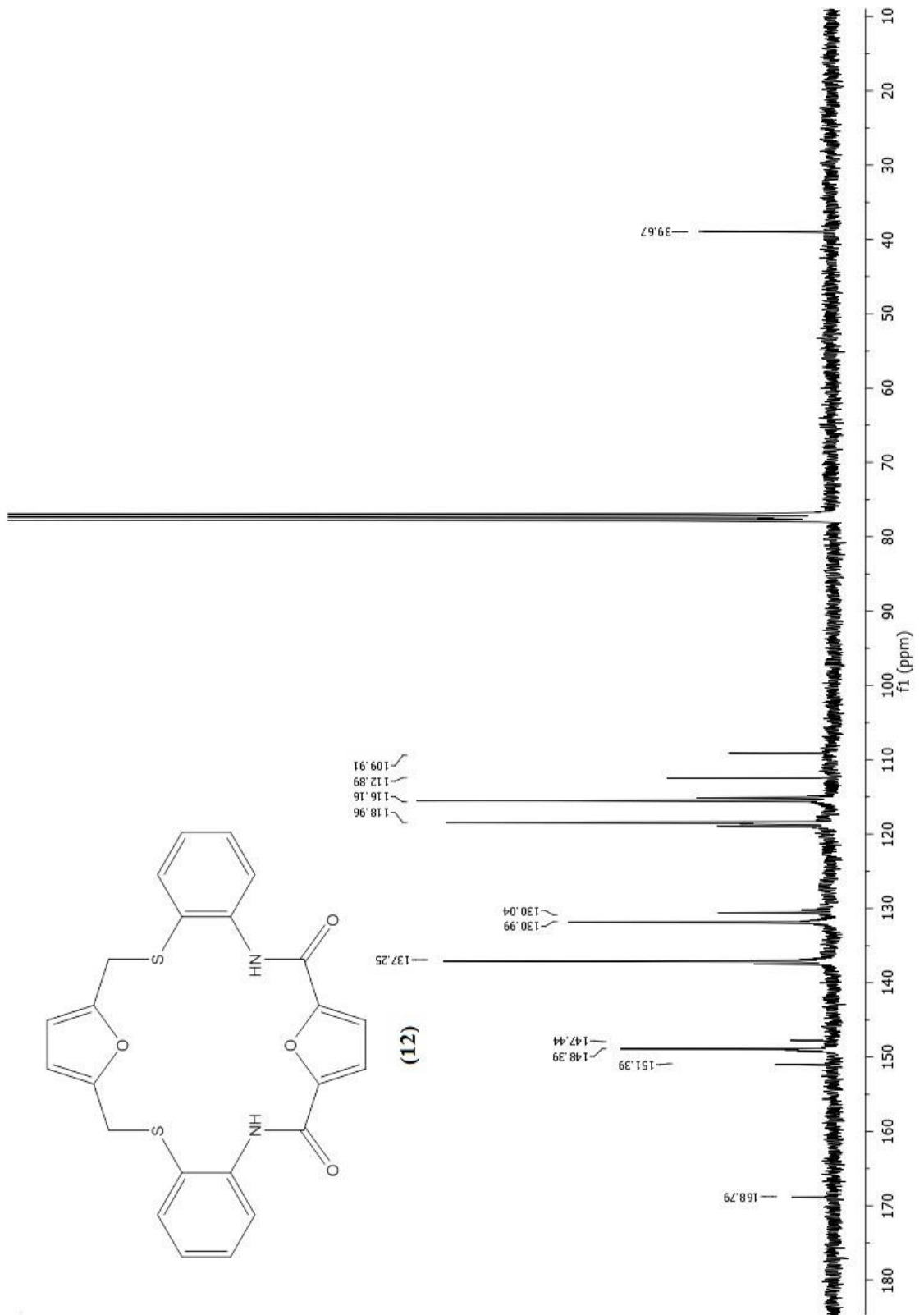
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 1614 (C=O), 3317 (NH)

LC-Q/TOF (Deneyisel): 124.0234, 126.0394, 150.1068, 155.9961, 168.0871, 184.0821, 218.0674, 249.0555, 343.0989, 405.0209, 462.0713, 463.0792

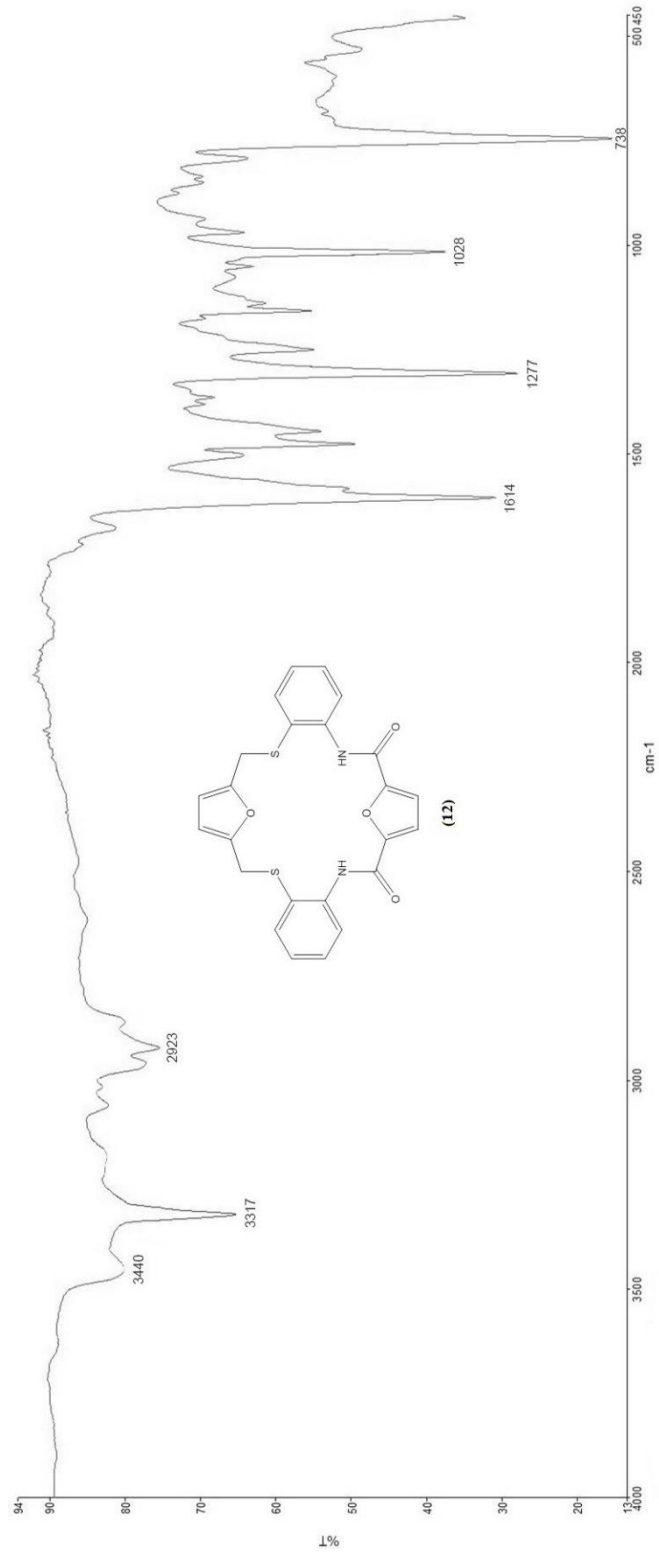
LC-Q/TOF (Teorik): 124.0220, 126.0377, 155.0456, 168.0483, 218.0639, 343.0860, 462.0708, 463.0786



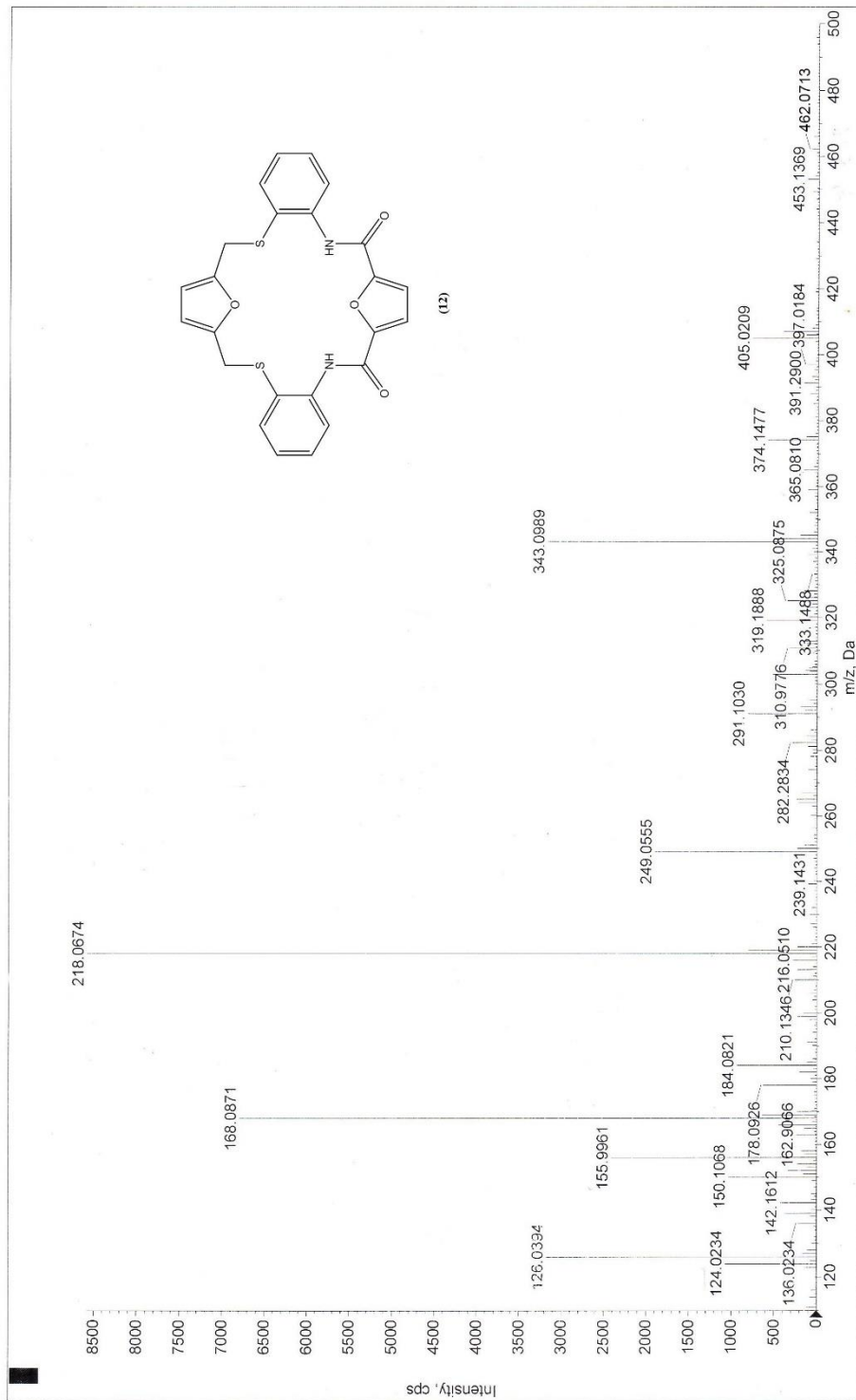
Şekil 4.21. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)-difuranasiklododekafan (12) ($^1\text{H-NMR}$)



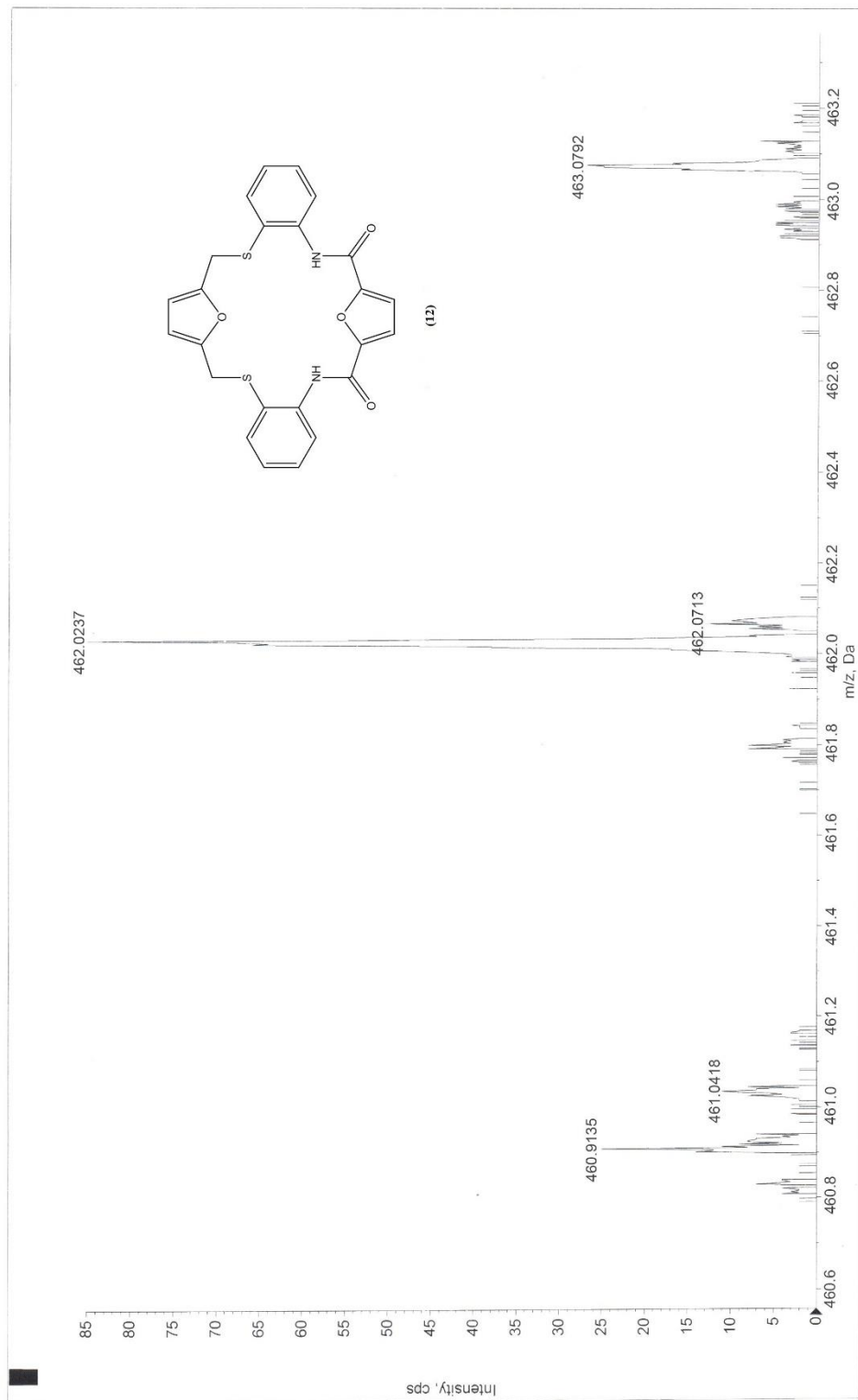
Şekil 4.22. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)-difuranasiklododekafan (12) (^{13}C -NMR)



Şekil 4.23. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)-difuranasiklododekafan (12) (FAR-FT-IR)

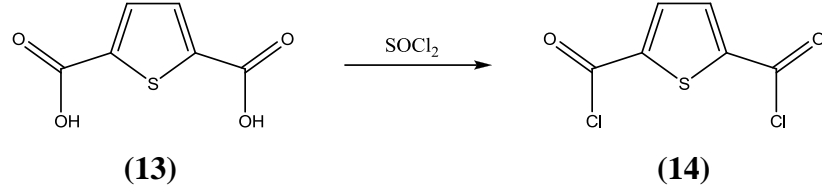


Şekil 4.24. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)-difuranasiklododekafan (12) (LC-Q/TOF) I

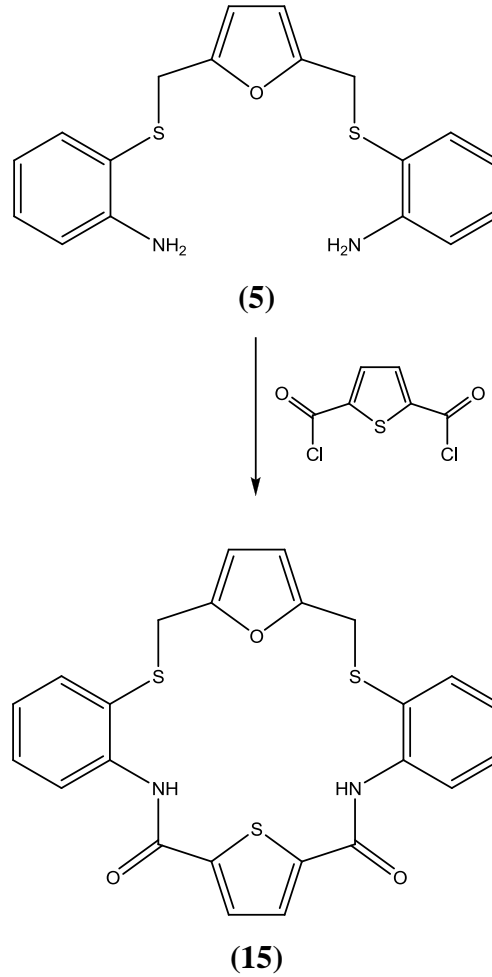


Şekil 4.25. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4,10(2,5)-difuranasiklododekafan (12) (LC-Q/TOF) II

4.9. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) eldesi



Şekil 4.26. 2,5-Tiyofendikarbonil klorür (14) eldesi



Şekil 4.27. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) eldesi

Azot gazı altında, 4.24 mL SOCl₂ (58 mmol, d=1.631 g/mL) ve 2 damla DMF içerisine 1 g 2,5-tiyofendikarboksilik asit (5.8 mmol) (**13**) ilave edildi. Geri soğutucu altında ve 80°C'lik yağ banyosunda 5 saat karıştırıldı. Süre sonunda oluşan sarı renkli karışıma vakum uygulanarak tiyonil klorür fazlası giderildi. Elde edilen ürün 2,5-tiyofendikarbonil klorür (**14**) bekletilmeden hemen kullanıldı.

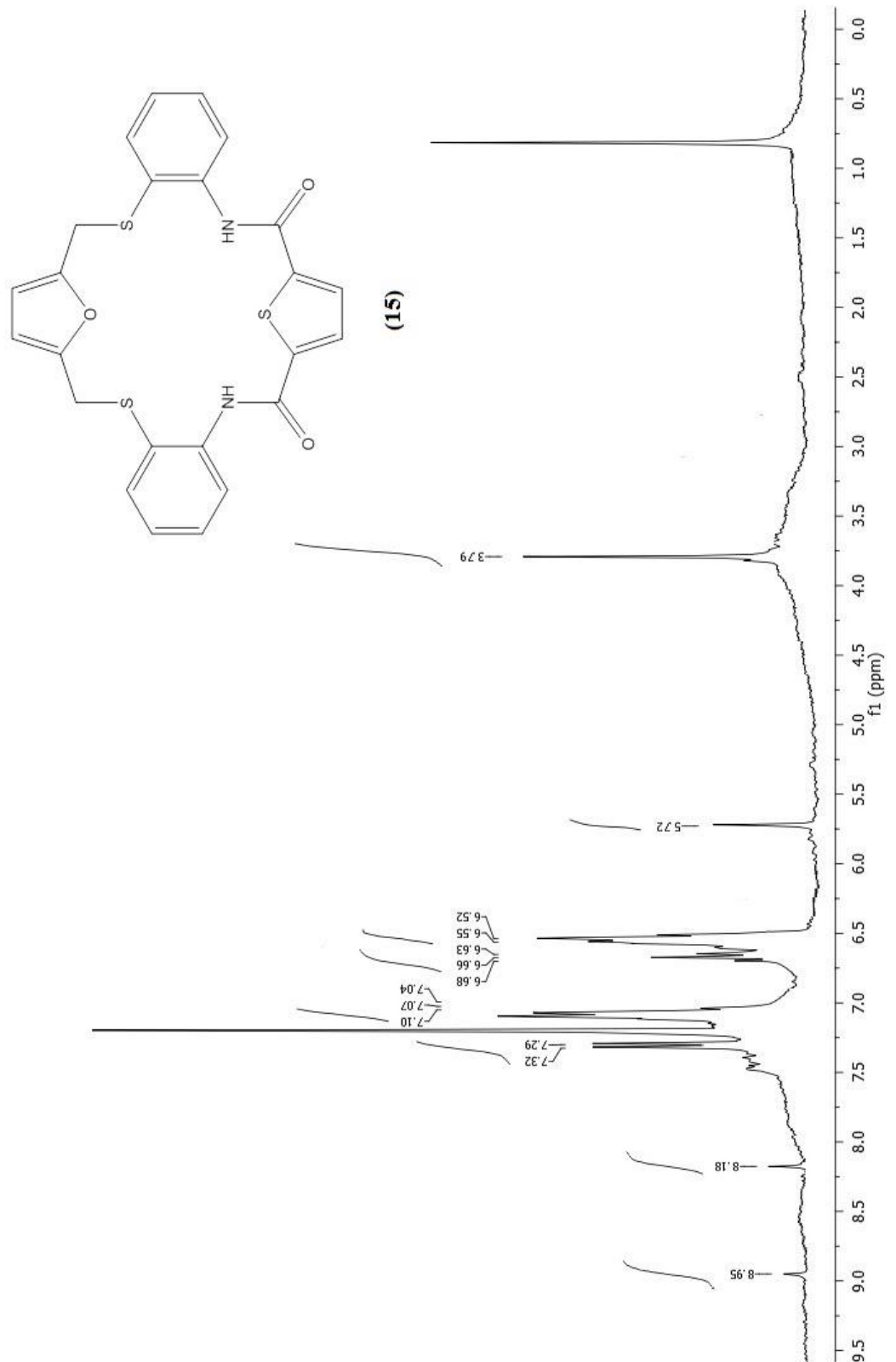
Azot gazı altındaki üç boyunlu 1 litrelik balonun içerisine 200 mL kuru CH₂Cl₂ kondu. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 50 mL kuru diklorometanda çözülmüş 0.17 g furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (0.5 mmol) (**5**) ve diğer taraftaki damlatma hunisine ise 50 mL kuru diklorometan, 3 mL trietilamin, 0.1 g 2,5-tiyofendikarbonil klorür (0.5 mmol) (**14**) karışımı konuldu. Damlatma hunilerinde bulunan maddeler yavaş yavaş ve eşit oranda, 0°C'lik buz banyosundaki üç boyunlu balona ilave edildi. Damlatmalar sonlandığında, oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Çözücünün yarısı evaporatörde uçurularak, saf su ile fazlaca ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Vakumda bekletildi. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat/hekzan, 1:9).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.79 (s, 4H, CH₂), 5.72 (s, 2H, CH), 6.53 (d, 2H, CH), 6.66 (t, 2H, CH), 7.07 (t, 2H, CH), 7.30 (d, 2H, CH), 8.18 (s, 2H, CH), 8.95 (s, 2H, NH)
¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 38.62 (2C, CH₂), 108.30 (2C, CH), 114.59 (2C, CH), 117.84 (2C, CH), 129.98 (2C, CS), 131.51 (2C, CH), 135.64 (2C, CH), 137.17 (2C, CH), 149.27 (2C, CNH), 149.97 (2C, CS), 151.26 (2C, CO), 166.00 (2C, CONH)

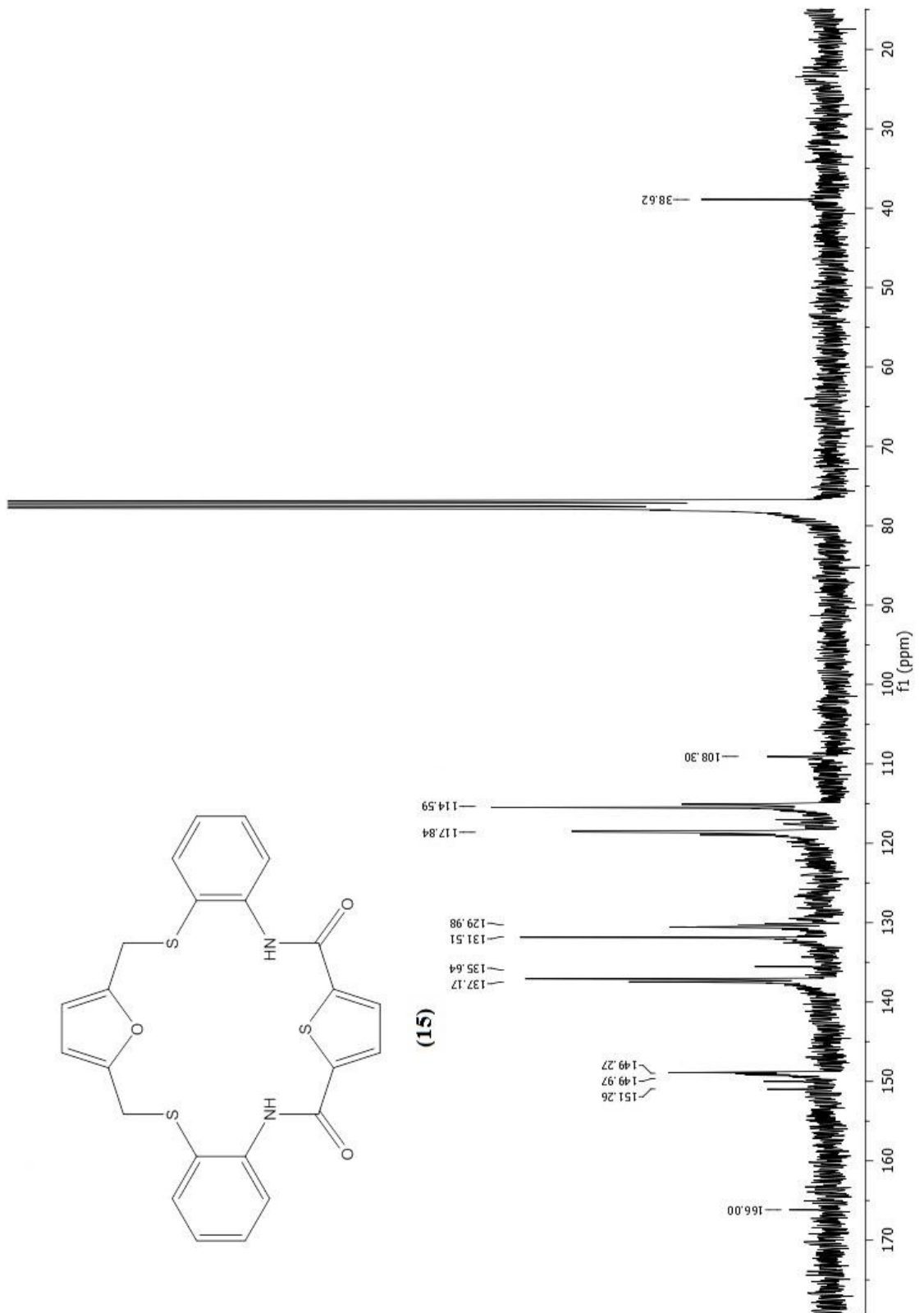
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 1618 (C=O), 3342 (NH)

LC-Q/TOF (Deneyisel): 124.0238, 126.0392, 168.0875, 171.2135, 218.0679, 249.0561, 291.1560, 319.2378, 343.0986, 387.5281, 407.8769, 478.0483, 479.0557

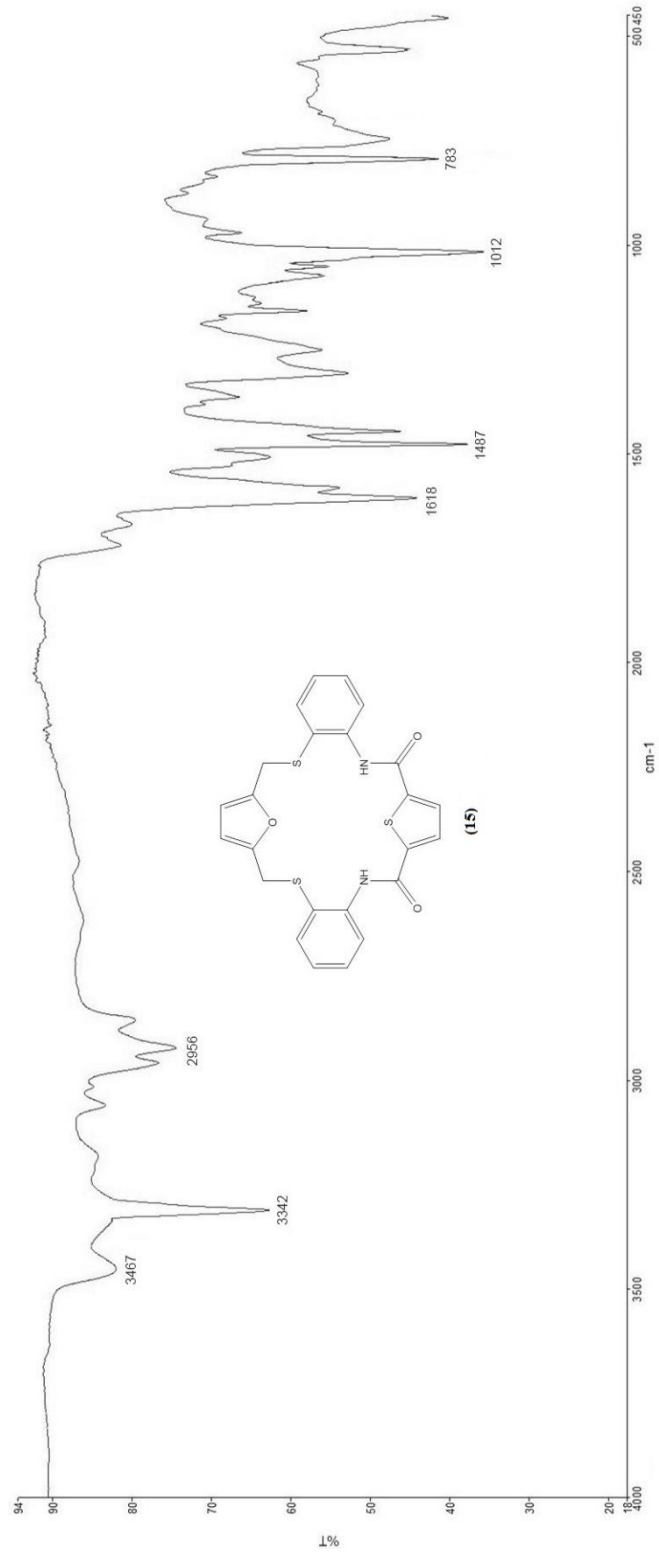
LC-Q/TOF (Teorik): 124.0220, 126.0377, 168.0483, 171.0228, 218.0639, 343.0860, 478.0479, 479.0557



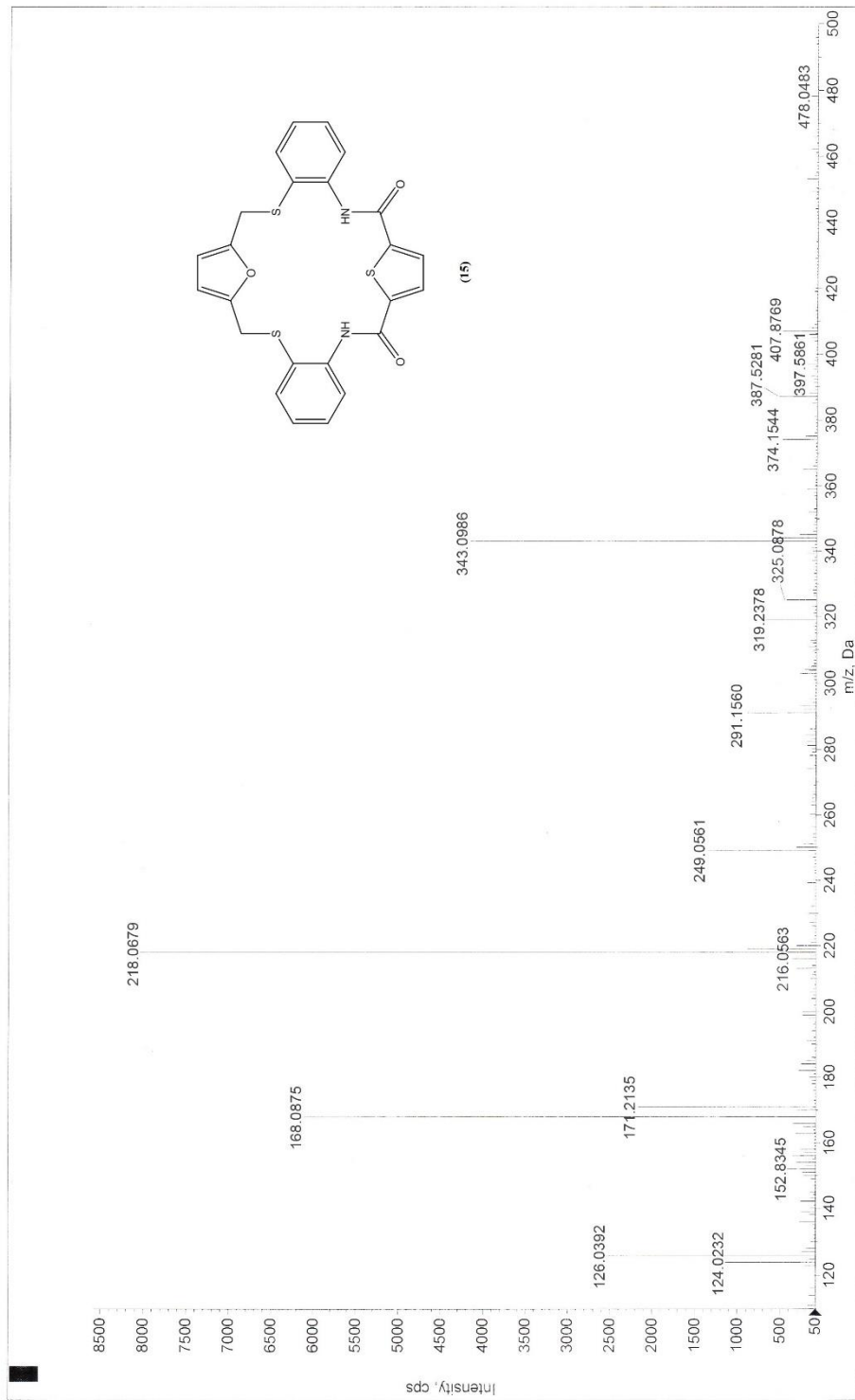
Şekil 4.28. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (¹H-NMR)



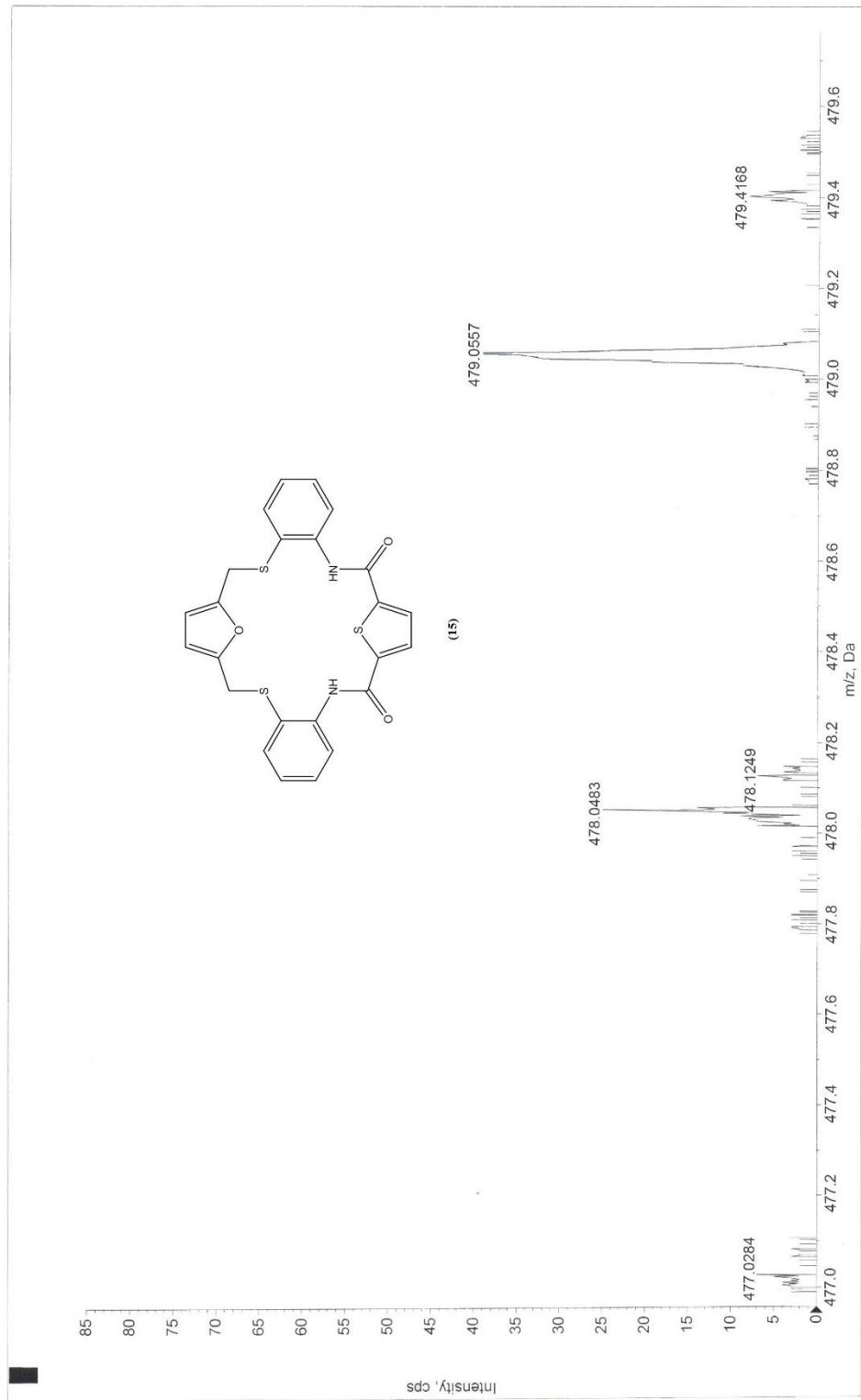
Şekil 4.29. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (¹³C-NMR)



Şekil 4.30. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (FAR-FT-IR)

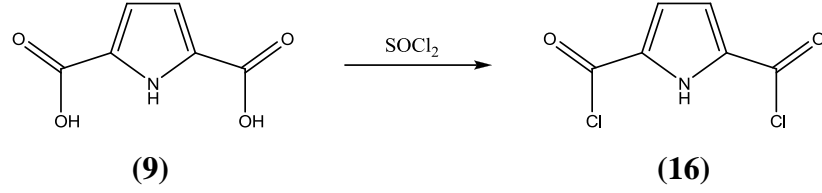


Şekil 4.31. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (LC-Q/TOF) I

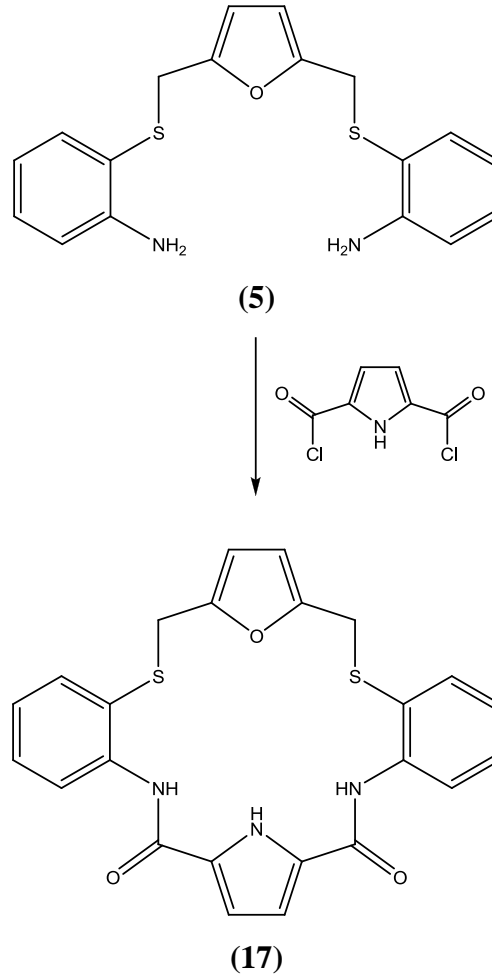


Şekil 4.32. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4(2,5)-tiyofena-10(2,5)-furanasiklododekafan (15) (LC-Q/TOF) II

4.10. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5)-1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) eldesi



Şekil 4.33. 1H-Pirol-2,5-dikarbonil klorür (16) eldesi



Şekil 4.34. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5)-1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) eldesi

Azot gazı altında, 4.7 mL SOCl₂ (64.5 mmol, d=1.631 g/mL) ve 2 damla DMF içerisine 1 g 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit (6.45 mmol) (**9**) ilave edildi. Geri soğutucu altında ve 80°C'lik yağ banyosunda 5 saat karıştırıldı. Süre sonunda oluşan sarı renkli karışıma vakum uygulanarak tıyonil klorür fazlası giderildi. Elde edilen ürün 1H-pirol-2,5-dikarbonil klorür (**16**) bekletilmeden hemen kullanıldı.

Azot gazı altındaki üç boyunlu 1 litrelik balonun içerisine 200 mL kuru CH₂Cl₂ kondu. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 50 mL kuru diklorometanda çözülmüş 0.17 g furan-2,5-bis(2-aminotiyofenoksümetil) (0.5 mmol) (**5**) ve diğer taraftaki damlatma hunisine ise 50 mL kuru diklorometan, 3 mL trietilamin, 0.1 g 1H-pirol-2,5-dikarbonil klorür (0.5 mmol) (**16**) karışımı konuldu. Damlatma hunilerinde bulunan maddeler yavaş yavaş ve eşit oranda, 0°C'lik buz banyosundaki üç boyunlu balona ilave edildi. Damlatmalar sonlandığında, oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldı. Çözücünün yarısı evaporatörde uçurularak, saf su ile fazlaca ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz MgSO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Vakumda bekletildi. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat/hekzan, 1:9).

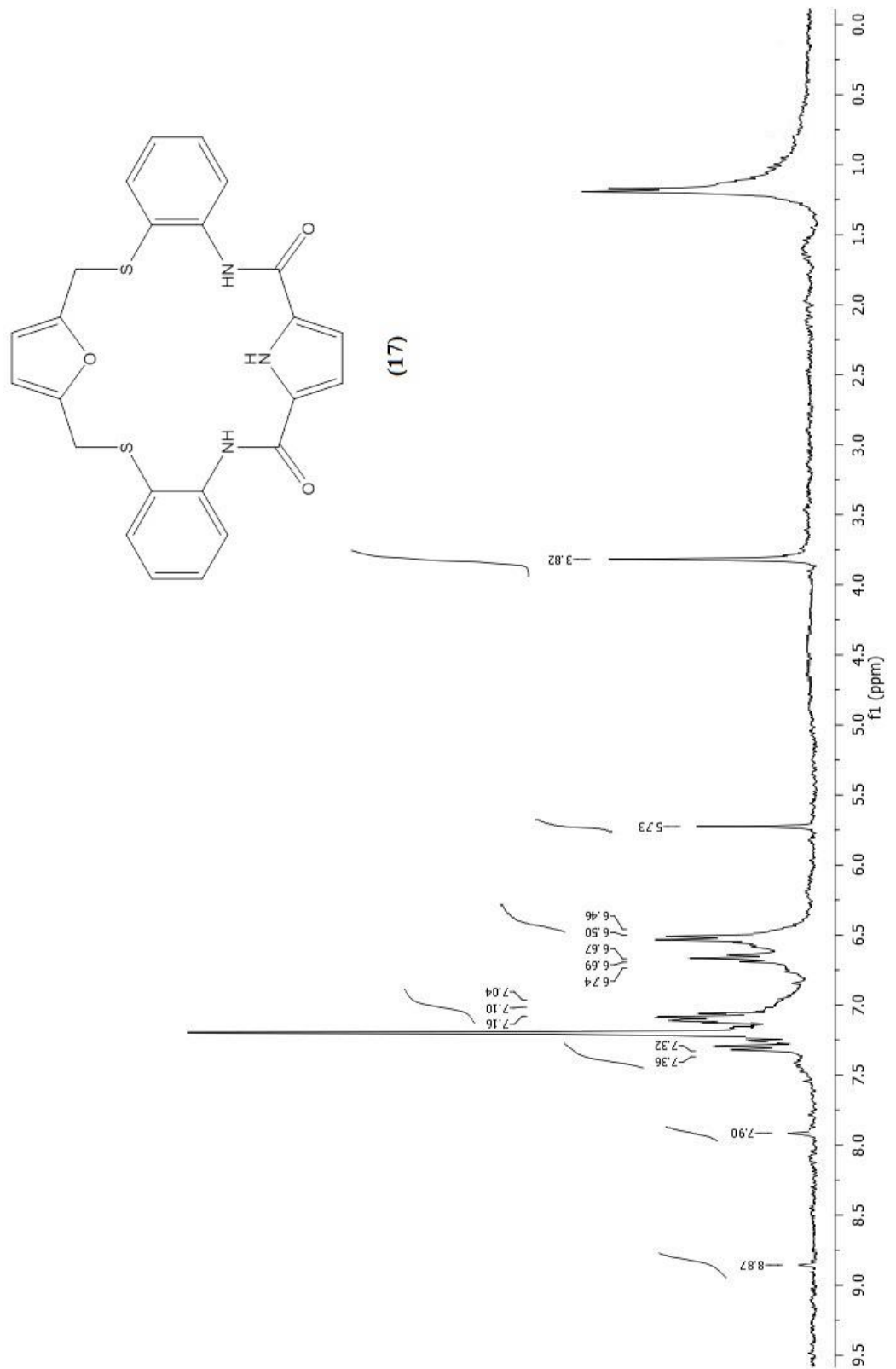
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.82 (s, 4H, CH₂), 5.73 (s, 2H, CH), 6.48 (d, 2H, CH), 6.69 (t, 2H, CH), 7.10 (t, 2H, CH), 7.34 (d, 2H, CH), 7.90 (s, 2H, CH), 8.87 (s, 2H, NH)

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 39.68 (2C, CH₂), 109.21 (2C, CH), 115.68 (2C, CH), 118.07 (2C, CH), 129.92 (2C, CS), 130.68 (2C, CH), 132.08 (2C, CH), 137.23 (2C, CH), 141.96 (2C, CNH), 148.46 (2C, CNH), 150.66 (2C, CO), 164.84 (2C, CONH)

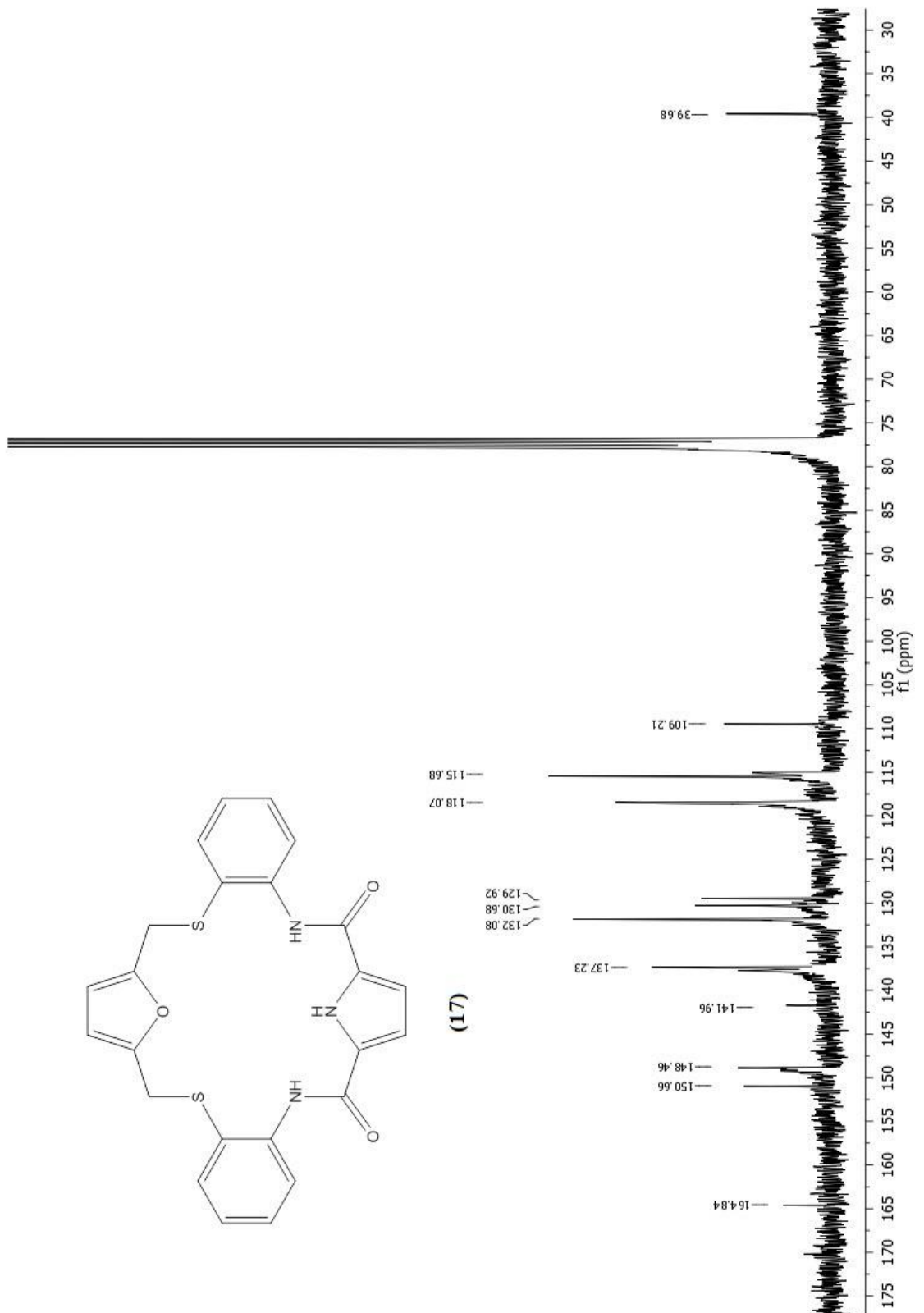
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 1602 (C=O), 3292 (NH), 3357 (NH)

LC-Q/TOF (Deneyisel): 124.0214, 126.0391, 154.1509, 168.0873, 218.0679, 249.0553, 291.1048, 319.1882, 343.0989, 374.1544, 407.8769, 461.0872, 462.0952

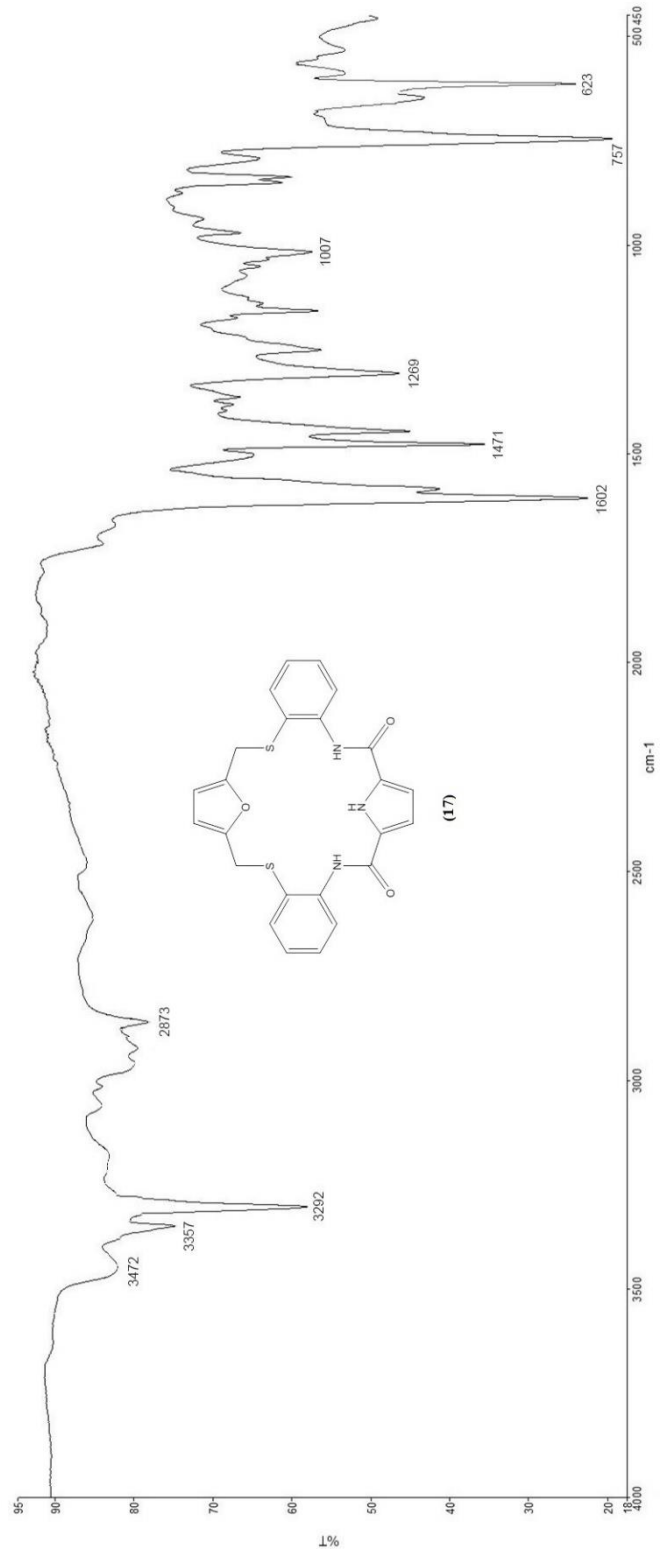
LC-Q/TOF (Teorik): 124.0220, 126.0377, 154.0616, 168.0483, 218.0639, 343.0860, 461.0867, 462.0946



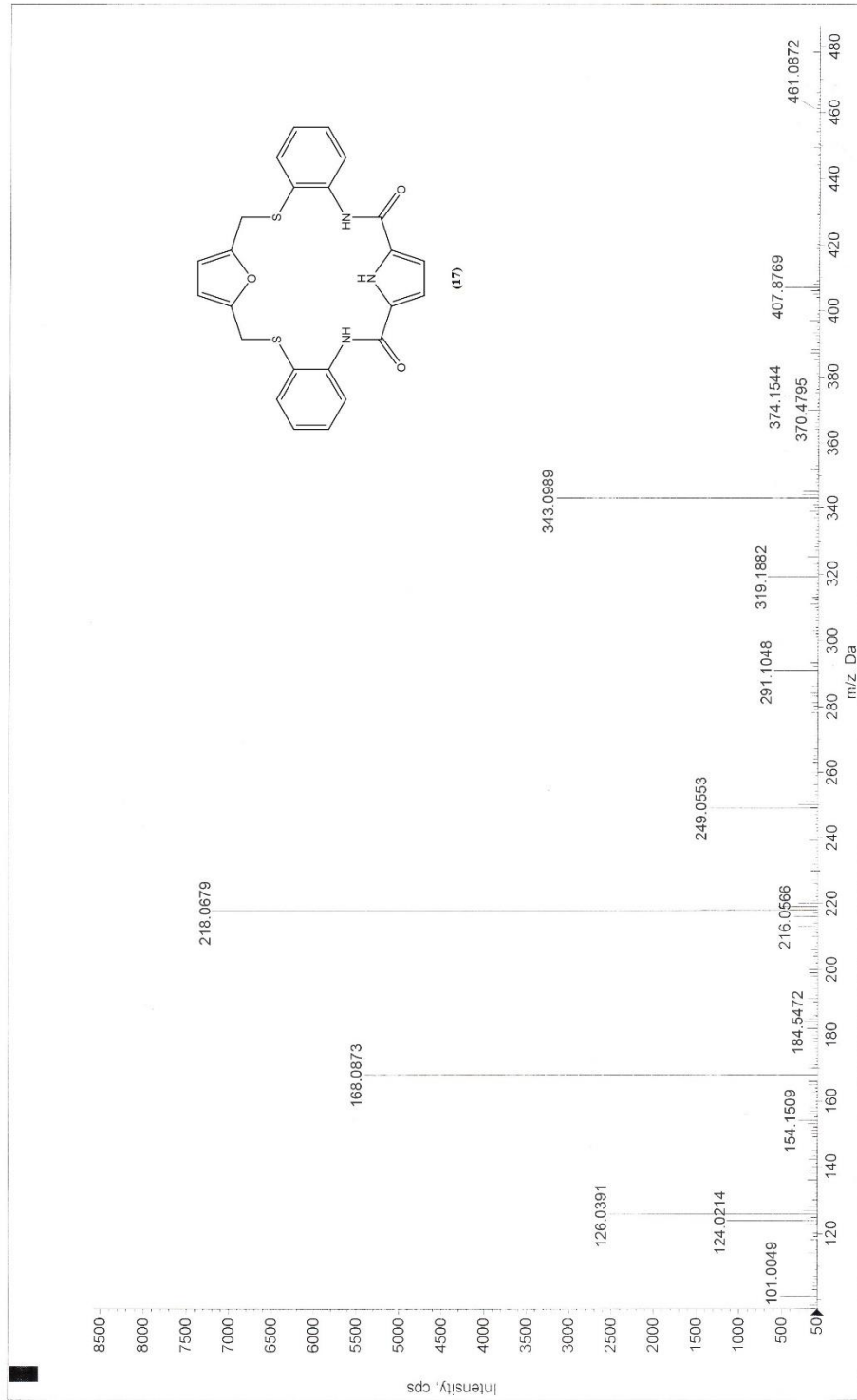
Şekil 4.35. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (¹H-NMR)



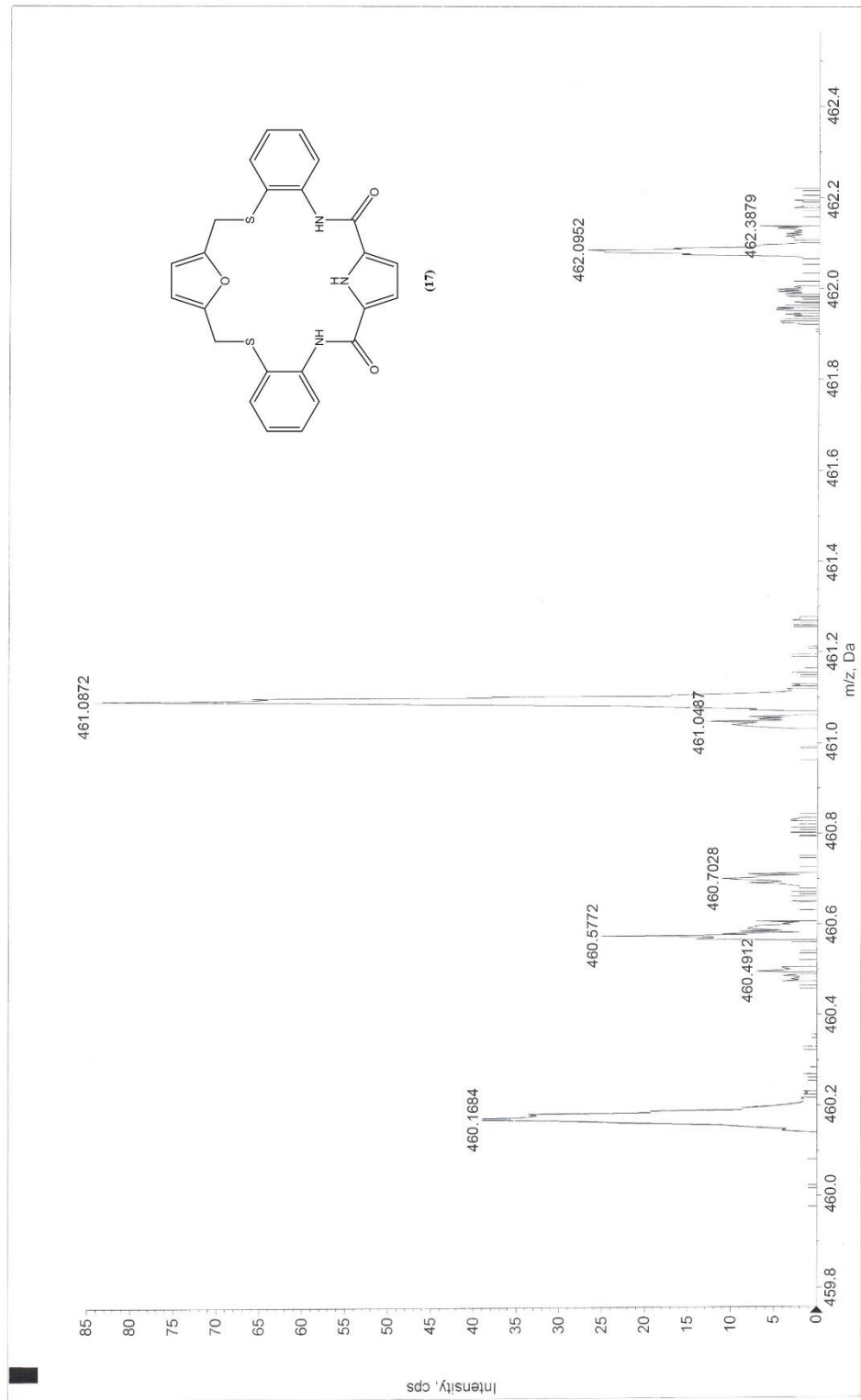
Şekil 4.36. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (^{13}C -NMR)



Şekil 4.37. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5)-1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.38. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (LC-Q/TOF) I



Şekil 4.39. 1,7(1,2)-Dibenzena-2,6-diaza-3,5-diokzo-8,12-ditiya-4[(2,5,-)1H]-pirola-10(2,5)-furanasiklododekafan (17) (LC-Q/TOF) II

BÖLÜM 5

SONUÇLAR

Bu çalışmada fruktoz başlangıç maddesinden başlanarak 3 adet sikloheterofan sistemli makrosiklik bileşikler sentezlenmiştir.

Fruktozdan elde ettiğimiz (2) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ilk olarak 9.61 ppm'deki singlet pik aldehit grubunun (-CHO) oluştuğunu, 4.73 ppm'deki singlet 2H pikinin $-\text{CH}_2$, 6.54 ve 7.23 ppm'deki iki tane dublet piklerinin halka üzerindeki $-\text{CH}$ grubuna ve 1.96 ppm'deki singletin $-\text{OH}$ grubunun olduğunu açıklamıştır.

Daha sonraki aşamada sentezlenen (3) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 2.99 ppm'deki singlet 2H piki $-\text{OH}$ grubunun, 4.53 ppm'deki singlet 4H piki $-\text{CH}_2$ 'nin, 6.20 ppm'deki singlet 2H pikinin halka üzerindeki $-\text{CH}$ olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca alınan IR spektrumunda başlangıç maddesinde bulunan karbonil grubunun kaybolduğu, yani alkole indirgendiği tespit edilmiştir ve 3308 cm^{-1} 'deki büyük yayvan pik $-\text{OH}$ grubunun varlığını açıklamıştır.

Bu aşamadan sonra sentezlenen (4) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3.15 ppm'deki singlet 6H piki $-\text{CH}_3$, 4.58 ppm'deki singlet 4H piki $-\text{CH}_2$ ve 6.34 ppm'deki singlet 2H piki $-\text{CH}$ gruplarının varlığını kanıtlamıştır.

(4) nolu bileşikten elde edilen (5) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise 3.85 ppm'deki singlet 4H piki $-\text{CH}_2$ 'nin, 4.33 ppm'deki singlet 4H piki $-\text{NH}_2$ grubunun ve 5.78 ppm'deki singlet 2H piki furan halkasındaki $-\text{CH}$ gruplarının olduğunu doğrulamıştır. 6.57 ppm dublet 1H, 6.72 ppm triplet 1H, 7.15 ppm triplet 1H ve 7.35 ppm dublet 1H pikleri ise aromatik halka üzerindeki $-\text{CH}$ gruplarının olduğunu açıklamıştır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 38.90 ppm'deki pik $-\text{CH}_2$ 'nin ve 109.08 ppm'deki pik furan halkasındaki $-\text{CH}$ gruplarını göstermiştir. 115.47, 118.45, 130.55, 131.84, 137.06 ve 148.87 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarını doğrulamıştır.

Maddenin IR spektrumunda 3261 ve 3317 cm^{-1} 'deki çift pikin primer $-\text{NH}_2$ gruplarını gösterdiği görülmüştür. Ayrıca 151.07 ppm'deki pik furan halkasındaki $-\text{CO}$ grubunu doğrulamaktadır. Kütle analizi yapılan maddenin 343.0998 [M+H] değeri görülmüştür ve molekülün parçalanma ürünlerinin kütleleri grafikteki 124.0236, 126.0394, 168.0873, 218.0680 değerleri ile doğrulanmıştır.

Diğer bir taraftan metil-1H-pirol-2-karboksilat (**6**) başlangıç maddesinden sentezlenen (**7**) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ilk olarak 3.91 ppm'deki singlet 3H piki $-\text{OCH}_3$ 'ün, 6.94 ppm'deki singlet 2H piki pirol halkası üzerindeki $-\text{CH}$ gruplarının ve 9.66 ppm'deki singlet 1H piki ise $-\text{CHO}$ aldehit grubunun varlığını kanıtlamıştır.

(**7**) nolu bileşiğin yükseltgenmesi ile elde edilen (**8**) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3.91 ppm'deki singlet 3H piki $-\text{OCH}_3$ 'ü, 7.56 ppm'deki singlet 2H piki pirol halkası üzerindeki $-\text{CH}$ grupları ve 11.09 ppm'deki singlet 1H piki $-\text{COOH}$ karboksilli asit grubunu doğrulamıştır.

(**8**) nolu bileşikten elde edilen (**9**) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise 6.72 ppm'deki singlet 2H piki pirol halkası üzerindeki $-\text{CH}$ gruplarının ve 12.19 ppm'deki singlet 2H piki $-\text{COOH}$ karboksilli asit gruplarının varlığını kanıtlamıştır.

Daha önceden elde ettiğimiz (**5**) nolu bileşik ile furan diklorür reaksiyonundan elde ettiğimiz (**12**) nolu makrosiklik bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3.90 ppm'deki singlet 4H piki $-\text{CH}_2$ 'nin, 5.81 ppm'deki singlet 2H piki furan halkasındaki $-\text{CH}$ gruplarının olduğunu göstermiştir. Aromatik halka üzerindeki hidrojen atomları ise 6.62 ppm dublet 2H, 6.72 ppm triplet 2H, 7.15 ppm triplet 2H ve 7.41 ppm dublet 2H pikleri ile doğrulanmıştır. Ayrıca 7.61 ppm'deki singlet 2H piki bağlanan furan halkasındaki hidrojenleri ve 9.23 ppm'deki singlet 2H piki ise $-\text{NH}$ grubunun varlığını açıklamıştır. Bu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 39.67 ppm'deki pik $-\text{CH}_2$ grubunu, 109.91 ve 112.89 ppm'deki piklerin furan halkalarındaki $-\text{CH}$ gruplarını ve 116.16, 118.96, 130.04, 103.99, 137.25, 147.44 ppm'deki pikler ise aromatik halka üzerindeki karbon atomlarını doğrulamıştır. 148.39 ve 151.39 ppm'deki pikler furan halkalarındaki $-\text{CO}$ gruplarını ve 168.79 ppm'deki pikin $-\text{CONH}$ grubunu açıklamıştır. IR spektrumu alınan molekülün 3317 cm^{-1} 'de $-\text{NH}$, 1614 cm^{-1} 'de karbonil ($\text{C}=\text{O}$) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca maddenin kütle spektrumunda 462.0713 [M] ve 463.0792 [M+H] değeri

görülmüştür. Molekülün parçalanma ürünlerinin kütleleri grafikteki 124.0234, 126.0394, 155.9961, 168.0871, 218.0674, 343.0989 değerleri ile doğrulanmıştır.

(5) nolu bileşik ile tiyofen diklorür reaksiyonundan elde ettiğimiz (15) nolu makrosiklik bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3.79 ppm'deki singlet 4H piki $-\text{CH}_2$ 'nin, 5.72 ppm'deki singlet 2H piki furan halkasındaki $-\text{CH}$ gruplarının olduğunu göstermiştir. Aromatik halka üzerindeki hidrojen atomları ise 6.53 ppm dublet 2H, 6.66 ppm triplet 2H, 7.07 ppm triplet 2H ve 7.30 ppm dublet 2H pikleri ile doğrulanmıştır. Ayrıca 8.18 ppm'deki singlet 2H piki bağlanan tiyofen halkasındaki hidrojenleri ve 8.95 ppm'deki singlet 2H piki ise $-\text{NH}$ grubunun varlığını açıklamıştır. Bu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 38.62 ppm'deki pik $-\text{CH}_2$ grubunu, 108.30 ve 114.59 ppm'deki piklerin furan ve tiyofen halkalarındaki $-\text{CH}$ gruplarını ve 117.84, 129.98, 131.51, 135.64, 137.17, 149.27 ppm'deki pikler ise aromatik halka üzerindeki karbon atomlarını doğrulamıştır. 149.97 ve 151.26 ppm'deki pikler furan ve tiyofen halkalarındaki $-\text{CS}$ ve $-\text{CO}$ gruplarını ve 166.00 ppm'deki pikin $-\text{CONH}$ grubunu açıklamıştır. IR spektrumu alınan molekülün 3342 cm^{-1} 'de $-\text{NH}$, 1618 cm^{-1} 'de karbonil ($\text{C}=\text{O}$) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca maddenin kütle spektrumunda 478.0483 [M] ve 479.0557 [M+H] değeri görülmüştür. Molekülün parçalanma ürünlerinin kütleleri grafikteki 124.023, 126.0392, 168.0875, 171.2135, 218.0679, 343.0986 değerleri ile doğrulanmıştır.

(5) nolu bileşik ile pirol diklorür reaksiyonundan elde ettiğimiz (17) nolu makrosiklik bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3.82 ppm'deki singlet 4H piki $-\text{CH}_2$ 'nin, 5.73 ppm'deki singlet 2H piki furan halkasındaki $-\text{CH}$ gruplarının olduğunu göstermiştir. Aromatik halka üzerindeki hidrojen atomları ise 6.48 ppm dublet 2H, 6.69 ppm triplet 2H, 7.10 ppm triplet 2H ve 7.34 ppm dublet 2H pikleri ile doğrulanmıştır. Ayrıca 7.90 ppm'deki singlet 2H piki bağlanan pirol halkasındaki hidrojenleri ve 8.87 ppm'deki singlet 2H piki ise $-\text{NH}$ grubunun varlığını açıklamıştır. Bu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 39.68 ppm'deki pik $-\text{CH}_2$ grubunu, 109.21 ve 115.68 ppm'deki piklerin furan ve pirol halkalarındaki $-\text{CH}$ gruplarını ve 118.07, 129.92, 130.68, 132.08, 137.23, 141.96 ppm'deki pikler ise aromatik halka üzerindeki karbon atomlarını doğrulamıştır. 148.46 ve 150.66 ppm'deki pikler furan ve pirol halkalarındaki $-\text{CNH}$ ve $-\text{CO}$ gruplarını ve 164.84 ppm'deki pikin $-\text{CONH}$ grubunu açıklamıştır. IR spektrumu alınan molekülün 3357 ve 3292 cm^{-1} 'de pirol ve benzen halkasına bağlı $-\text{NH}$ gruplarını, 1602 cm^{-1} 'de karbonil ($\text{C}=\text{O}$) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca maddenin kütle

spektrumunda 461.0872 [M] ve 462.0952 [M+H] değeri görülmüştür. Molekülün parçalanma ürünlerinin kütleleri grafikteki 124.0214, 126.0391, 154.1509, 168.0873, 218.0679, 343.0989 değerleri ile doğrulanmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] R. P. Linstead, M. Whalley, *Conjugated Macrocycles. Part XXII. Tetrazaporphin and its Metallic Derivatives*, J. Chem. Soc., 4839-4846, (1952)
- [2] G. E. Ficken, R. P. Linstead, *Conjugated Macrocycles. Part XXIII. Tetracyclohexeno-tetrazaporphin*, J. Chem. Soc., 4846-4854, (1952)
- [3] J. A. Elvidge, R. P. Linstead, *Conjugated Macrocycles. Part XXIV. A New Type of Cross-conjugated Macrocycle, related to the Azaporphins*, J. Chem. Soc., 5008-5012, (1952)
- [4] J. A. Elvidge, J. H. Golden, *Conjugated Macrocycles. Part XXVIII. Adducts from Di-iminoisindoline and Arylene-m-diamines, and a New Type of Crossconjugated Macrocycle with Three-quarters of the Chromophore of Phthalocyanine*, J. Chem. Soc., 700-709, (1957)
- [5] N. F. Curtis, *Transition-metal Complexes with Aliphatic Schiff Bases. Part I. Nickel(II) Complexes with N-Isopropylidene-ethylenediamine Schiff Bases*, J. Chem. Soc., 4409-4413, (1960)
- [6] M. C. Thompson, D. H. Busch, *Reactions of Coordinated Ligands. IX. Utilization of the Template Hypothesis to Synthesize Macrocyclic Ligands in Situ*, J. Am. Chem. Soc., 86 (18), 3651-3656, (1964)
- [7] G. N. Schrauzer, *Chemie der Metall-Koordinationsverbindungen, I. Reaktion von Bis-dimethylglyoxim-nickel mit Borverbindungen*, Chemische Berichte Volume 95, Issue 6, 1438-1445, (1962)
- [8] F. Umland, D. Thierig, *Bor-haltige, kohlenstoff-freie Metallchelatriinge*, Angewandte Chemie Volume 74, Issue 11, 388, (1962)

- [9] G. L. Eichhorn, R. A. Latif, *The Metal Complexes of Tris-anhydro-o-aminobenzaldehyde*^{1,2}, J. Am. Chem. Soc., 76 (20), 5180-5182, (1954)
- [10] C. J. Pedersen, *Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts*, J. Am. Chem. Soc., 89 (10), 2495-2496, (1967)
- [11] C. J. Pedersen, *Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts*, J. Am. Chem. Soc., 89 (26), 7017-7036, (1967)
- [12] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Diaza-Polyoxa-Macrocycles et Macrobicycles*, Tetrahedron Letters, Volume 10, Issue 34, 2885-2888, (1969)
- [13] J. D. Goddard, T. Norris, *The self condensation of o-aminobenzaldehyde in the presence of boron trifluoride*, Inorganic and Nuclear Chemistry Letters, Volume 14, Issues 6-7, 211-213, (1978)
- [14] C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Macrocyclic Polyethers and Their Complexes*, Angewandte Chemie International Edition in English, Volume 11, Issue 1, 16-25, (1972)
- [15] R. H. Holm, T. J. Truex, *Nontemplate Synthesis of an Unsaturated Tetraaza[14]macrocycle and Its Metal(II) Complexes*, J. Am. Chem. Soc., 93 (1), 285-286, (1971)
- [16] T. J. Truex, R. H. Holm, *Synthesis and Properties of Tetraaza[14]tetraene and Tetraaza[14]hexane Macrocyclic Complexes*, J. Am. Chem. Soc., 94 (13), pp 4529-4538, (1972)
- [17] S. C. Tang, G. N. Weinstein, R. H. Holm, *General synthetic Routes to Tetraaza Macrocycles. Preparation of the Corrin Inner Ring Structure*, J. Am. Chem. Soc., 95 (2), 613-614, (1973)

- [18] S. C. Tang, S. Koch, G. N. Weinstein, R. W. Lane, R. H. Holm, *Synthetic Approaches to 14-, 15-, and 16-Membered Tetraaza Macrocycles and Their Metal Complexes*, *Inorg. Chem.*, 12 (11), 2589-2595, (1973)
- [19] S. Koch, R. H. Holm, R. B. Frankel, *Synthesis and Ground State Electronic Properties of Tetraaza Macrocyclic Iron(II, III) Complexes Containing [14]-, [15]-, and [16]-Membered Rings*, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (23), 6714-6723, (1975)
- [20] C. L. Honeybourne, *Rapid Template Syntheses of Macrocyclic Complexes at Ambient Temperature*, *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*, Volume 11, Issue 3, 191-194, (1975)
- [21] J. E. Richman, T. J. Atkins, *Nitrogen Analogs of Crown Ethers*, *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (7), 2268-2270, (1974)
- [22] E. K. Barefield, F. Wagner, K. D. Hodges, *Synthesis of Macrocyclic Tetramines by Metal Ion Assisted Cyclization Reactions*, *Inorg. Chem.*, 15 (6), 1370-1377, (1976)
- [23] J. G. Martin, R. M. C. Wei, S. C. Cummings, *Copper(II) Complexes with 13-Membered Macrocyclic Ligands Derived from Triethylenetetramine and Acetylacetonone*, *Inorg. Chem.*, 11 (3), 475-479, (1972)
- [24] J. G. Martin, S. C. Cummings, *Square-Planar Nickel(II) and Copper(II) Complexes Containing 14- and 15-Membered Tetraaza Macrocyclic Ligands*, *Inorg. Chem.*, 12 (7), 1477-1482, (1973)
- [25] C. J. Pedersen, *Macrocyclic Polyether Sulfides*, *J. Org. Chem.*, 36 (2), 254-257, (1971)

- [26] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)*, Angewandte Chemie International Edition in English, Volume 27, Issue 1, 89-112, (1988)
- [27] L. Lai, Y. Zhang, *The Production of 5-Hydroxymethylfurfural from Fructose in Isopropyl Alcohol: A Green and Efficient System*, ChemSusChem, Volume 4, Issue 12, 1745-1748, (2011)
- [28] X.-M. Shi, R.-R. Tang, G.-L. Gu, K.-L. Huang, *Synthesis and fluorescence properties of lanthanide(III) complexes of a novel bis(pyrazolyl-carboxyl)pyridine-based ligand*, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Volume 72, Issue 1, 198-203, (2009)
- [29] T. Storr, B. R. Cameron¹, R. A. Gossage, H. Yee, R. T. Skerlj, M. C. Darkes, S. P. Fricker, G. J. Bridger, N. A. Davies, M. T. Wilson, K. P. Maresca, J. Zubieta, *Ru^{III} Complexes of Edta and Dtpa Polyaminocarboxylate Analogues and Their Use as Nitric Oxide Scavengers*, European Journal of Inorganic Chemistry, Volume 2005, Issue 13, 2685-2697, (2005)
- [30] Ö. Zaim, N. M. Aghatabay, M. U. Gürbüz, Ç. Baydar, B. Dülger, *Synthesis, structural aspects, antimicrobial activity and ion transport investigation of five new [1+1] condensed cycloheterophane peptides*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, Volume 78, Issue 1-4, 151-159, (2014)
- [31] N. M. Aghatabay, Ö. Parali, Ö. Zaim, Ç. Baydar, B. Dülger, *Synthesis, structural aspects, antimicrobial activity and ion transportation investigation of four new [2+2] condensed 24-membered cycloheterophane peptides*, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, (2013)
- [32] F. Hong, J. Zaidi, Y.-P. Pang, B. Cusack, E. Richelson, *Design, synthesis and pharmacological evaluation of active pyrrole based, nonpeptidic analogues of neurotensin(8-13)*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2997-3004, (1997)

- [33] P. Barker, P. Gendler, H. Rapoport, *2-(Trichloroacetyl)pyrroles as Intermediates in the Preparation of 2,4-Disubstituted Pyrroles*, J. Org. Chem., 43 (25), 4849-4853, (1978)
- [34] T. Zielińska, J. Jurczak, *Thioamides versus amides in anion binding*, Tetrahedron, Volume 61, Issue 16, 4081-4089, (2005)

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında İstanbul'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gültepe İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Gültepe Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında Trakya Üniversitesi'nde lisans öğrenimime başladım. 2011 yılında mezun oldum. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapmaya hak kazandım.