

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI KALİKS[4]AREN BAZLI DİKROMAT ANYON RESEPTÖRLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Aslı SAP

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Aydan YILMAZ

2009, 82 sayfa

Jüri: Yrd. Doç. Dr. Aydan YILMAZ

Bu çalışma değişik fonksiyonel gruplar(alkil amin, imin) taşıyan kaliksaren bileşiklerinin sentezi ve bu bileşiklerin sodyum dikromat ile faz transfer reaksiyonlarının incelenmesini içermektedir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler (FTIR, ¹H NMR), element analizi ile aydınlatıldı.

Sentez çalışmalarında, literatürde belirtilen metoda göre 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1) sentezlendikten sonra, bu bileşik asetonitrilin çözücü olarak kullanıldığı ortamda benzoil klorür ile reaksiyona sokularak dibenzoil türevine (2) dönüştürüldü. Elde edilen bileşik 2 alüminyum klorür ve toluen ortamında kısmi dealkilleme yapılarak bileşik 3 elde edildi. Benzoil grupları EtOH/NaOH ile hidroliz edilerek bileşik 4 sentezlendi. Kaliksarenin para konumundan farklı alkil amin türevlerini sentezlemek için 4 nolu bileşik sekonder

aminler (1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan ve *N'*-benzil-N-piperazin) ve formaldehit ile tepkimeye sokularak alkil amino kaliksarenler (5 ve 6) sentezlendi.

Ayrı bir çalışmada **1** numaralı bileşik asetonitrilin çözücü olduğu ortamda metil iyodür ile tepkimeye sokularak *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dimetoksi türevi (7) sentezlendi. Daha sonra kaliksarenin *p*-dialdehit türevini oluşturmak amacıyla elde edilen bileşik (7), heksametilentetraamin ve triflorasetik asit ile etkileştirilerek **8** nolu bileşik elde edildi. Sentezlenen **8** numaralı bileşik uygun primer aminlerle (sikloheksil amin, benzil amin ve furfuril amin) tepkimeye sokularak değişik imin türevlerine (9, 10 ve 11) dönüştürüldü.

Sentezlenen **5, 6, 7** ve **9-11** nolu bileşikler dikromat anyonu ile değişik pH'larda (1.5, 2.5, 3.5 ve 4.5) sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmalarında kullanıldı.

Anahtar Kelimeler: Kaliksaren, alkil amin, Schiff bazı, faz-transfer reaksiyonu

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

**SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF SOME
CALIX[4]ARENE-BASED ANION RECEPTORS****Ash SAP****Selçuk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry****Advisor: Assist. Prof. Dr. Aydan YILMAZ****2009, page: 82****Jury: Assist. Prof. Dr. Aydan YILMAZ**

The study comprises synthesis of different functional groups (alkyl amine and imine) containing calixarenes and investigation of these compounds phase-transfer reactions with sodium dichromate.

The molecular structures of the synthesized compounds were characterized by spectroscopic techniques (FTIR, ¹H NMR) and elemental analysis.

In the work, the synthesis of 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arene **1**, and its conversion to its dibenzoyl derivative **2** by the treatment with benzoyl chloride in acetonitrile was made according to the literature methods and then subsequent dealkylation step was carried out in toluene/AlCl₃ relative to **3**. The benzoate groups were removed in alcoholic NaOH to give 11,23-*p-tert*-butylcalix[4]arene (**4**).

Compound **4** was treated with various secondary amine (1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decane and 1-benzylpiperazin) , formaldehyde and acetic acid to obtain alkyl amine calixarenes (**5** and **6**).

In another work, after the synthesis of dimethoxy derivative of tetra-*tert*-butylcalix[4]arene **7** through the reaction of **1** with methyl iodide in acetonitrile, this compound **7** was treated with hexamethylenetetramin and trifluoroacetic acid and converted to its p-dialdehyde derivative (**8**). The synthesized compound **8** converted to different Schiff base derivatives (**9-11**) with different primary amines (cyclohexyl amin, benzyl amin and furfuryl amin).

The synthesized compounds **5**, **6**, **7** and **9-11** were used in liquid-liquid extraction studies with dichromate anion at different pH (1.5, 2.5, 3.5 and 4.5).

Keywords : Calixarene, alkyl amine, Schiff-base, phase-transfer reaction

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Aydan YILMAZ yönetiminde yapılarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü' ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü 09201021 nolu proje ve TÜBİTAK tarafından 108T276 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Tez konumun seçiminde ve yürütülmesinde bana destek veren saygı değer hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Aydan YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bana çalışmalarımnda laboratuvar imkanı tanıyan Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ' a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca beni yetiştiren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım aynı zamanda ailem Sayın Arş. Gör. Begüm TABAKCI ve Sayın Yrd.Doç. Dr. Mustafa TABAKCI 'ya sonsuz şükranlarımı sunarım.

Yine çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşım Uzman Serkan ERDEMİR ve değerli hocalarım Arş.Gör. Ezgi AKCEYLAN, Arş. Gör. Özlem ŞAHİN ve Arş. Gör. Arzu UYANIK başta olmak üzere yüksek lisans arkadaşlarım Derya YILDIZ, Şeyda ÖZKAN, Enise AKÖZ ve Tuba AKSOY' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen çok değerli ailem ve yakınlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Konya - 2009

Aslı SAP

İÇİNDEKİLER

ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Kaliksarenler	1
1.2. Kaliksarenlerin İsimlendirilmesi	2
1.3. <i>p-ter</i> -Bütikaliks[n]arenlerin Sentezi.....	3
1.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları	6
1.4.1. Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarının karakterizasyonu	8
1.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması	9
1.5.1. Kaliksarenlerin fenolik OH üzerinden fonksiyonlandırılması	10
1.5.2. Kaliksarenlerin <i>p</i> -pozisyonlarından fonksiyonlandırılması	11
1.6. Kaliksarenlerin Bazı Fiziksel Özellikleri	12
1.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları	13
1.7.1. Molekül / iyon taşıyıcı olarak kaliksarenlerin kullanımı.....	13
1.7.2. Enzim mimik katalizörleri olarak kaliksarenlerin kullanımı.....	19
1.7.3. Sensor (iyon selektif elektrot, ISE) ve membran tekniklerinde kaliksarenlerin kullanımı	21
1.7.4. Enantiomerlerin ayrılmasında kaliksarenlerin kullanılması.....	22
1.7.5. Sabit faz olarak kaliksarenlerin kromatografide kullanılması.....	23
1.7.6. Kaliksarenlerin diğer uygulamaları	25
1.8. Çevre Kirleticileri Olarak Metallerin Etkisi	27
1.8.1. Anyonlar	28
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	30
3. DENEYSEL KISIM.....	38
3.1. Enstrümental Teknikler	38
3.2. Sentezler	38
3.2.1. 5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -bütıl-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1) ..	38
3.2.2. 5,17, Di- <i>ter</i> -bütıl-26,28-Bis[benzoiloksi]kaliks[4]aren-25,27-diol (3) ..	40
3.2.3. 5,17-Di- <i>ter</i> -bütıl-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (4).....	41
3.2.4. 5,17,Di- <i>ter</i> -bütıl-11,23-Bis[(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekanil)metil]-25,26,27,28-tetra-hidroksikaliks[4]aren (5).....	41
3.2.5. 5,17,Di- <i>ter</i> -bütıl-11,23-Bis[(<i>N'</i> -benzyl-N-piperazino)metil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (6)	42
3.2.6. 5.11.17.23-Tetra- <i>ter</i> -bütıl-26,28-dimetoksikaliks[4]aren-25,27-diol (7)	43
3.2.7. 5,17,Di- <i>ter</i> -bütıl-11,23-diformil-26,28-dimetoksikaliks[4]aren-25,27-diol (8)	43
3.2.8. Bileşik 8 ile sikloheksil aminin etkileştirilmesi (9).....	44
3.2.9. Bileşik 8 ile benzil aminin etkileştirilmesi (10)	44

3.2.10. Bileşik 8 ile furfuril aminin etkileştirilmesi (11).....	45
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	46
4.1. Dikromat Ekstraksiyon Çalışmaları	49
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
6. KAYNAKLAR	56
7. EKLER	61
Sentezlenen Bileşiklere ait ¹ H-NMR Spektrumları.....	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Kaliks[n]arenler	1
Şekil 1.2.	<i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri	2
Şekil 1.3.	Kaliks[4]arenin numaralandırılması ve isimlendirilmesi	2
Şekil 1.4.	Kaliks[4]arenin kupa-şekilli konformasyonu	3
Şekil 1.5.	<i>p-ter</i> -Bütilkaliks[4]arenin sentezi	4
Şekil 1.6.	Kaliks[4]arenin çok basamaklı sentezi	5
Şekil 1.7.	Fenolik birimlerin iki farklı yönlenmesi	6
Şekil 1.8.	Kaliks[4]arenin muhtemel dört konformasyon şekli	7
Şekil 1.9.	Farklı kaliks[4]aren konformerlerinin metilen köprülerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR şablonları	8
Şekil 1.10.	Kaliksaren bölgelerinin tanımlanması	9
Şekil 1.11.	Kaliksarenlerin fenolik OH üzerinden fonksiyonlandırılması	10
Şekil 1.12.	Kaliksarenlerin <i>p</i> -pozisyonu üzerinden fonksiyonlandırılması	11
Şekil 1.13.	5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arenin ^1H NMR spektrumu (koni konformasyonunda)	13
Şekil 1.14.	Kaliksarenlerin oluşturduğu kompleks yapıları	14
Şekil 1.15	<i>p-ter</i> -bütil kaliks[4]aren ve toluen molekülü arasındaki kompleksin farklı sıcaklıklardaki katı faz ^{13}C -NMR spektrumu	15
Şekil 1.16	5,11,17,23-tetrakis-[(dimetilamino)metil]-25,26,27,28-tetrahidroksi-kaliks[4]aren ile benzen sülfonat (sol) ve propan sülfonat kompleks modelleri.	15
Şekil 1.17	Negatif yüklü fosforil grubu ile alkil yan zincirleri hidrofobik etkileşimle kaliksaren boşluğu içerisinde kalan NH_3^+ grubu arasındaki doğrudan elektrostatik etkileşimi	16
Şekil 1.18.	Farklı yapıda 9,10-antrakinon grubu taşıyan kromojenik kaliks[4]aren sensörlerin Cu^{2+} iyonu ile 1:1 kompleksi	17
Şekil 1.19	K^+ katyonu için iyonofor özellikteki kaliks-crown bileşikleri	17
Şekil 1.20	Ag^+ iyonu için iyonofor kalik[4]saren türevi	18
Şekil 1.21	İki spirobenzopiran grubu taşıyan bir kaliksaren türevinin Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} ve Zn^{2+} ile birlikte Ln^{3+} iyonlarının kompleksleşme çalışmaları	18
Şekil 1.22	1,3-Kaliks[4]aren amit türevinin florür anyonu ile kompleksleşme çalışması	19
Şekil 1.23	Fonksiyonlaştırılmış kaliksarenler üzerinde enzim modellerinin şematik gösterimi	20
Şekil 1.24	<i>N</i> -benzil-1,4-dihidronikotinamidin hidrasyonu için katalizörler	20
Şekil 1.25	<i>p-ter</i> -Bütilkaliks[6]aren imidazol türevinin sentezi ve Cu^{2+} iyonu ile biyomimetik etkileşimi, ($\text{R}_1 = \text{Metil}$, $\text{R}_2 = \text{Etil}$)	20

Şekil 1.26	<i>p-ter</i> -bütikaliks[4]aren dioksaoktilamit türevinin krom(VI) iyonlarının taşınması	21
Şekil 1.27	Farklı yapıda ve konformasyonlardaki kaliks[4]aren amit türevlerinin lipit membranlarda taşıyıcı olarak kullanılması	22
Şekil 1.28	Bazı kaliks[4]-aza-crown türevlerinin pH duyarlı polimerik iyon seçimli elektrotlarda kullanılması	22
Şekil 1.29	S-binol birimleri taşıyan kaliks[4]aren bazlı yeni bir kiral resptörlerin anyonlar ile kompleksleşme çalışmaları	23
Şekil 1.30	Amino asitler için kullanılan sabit faz	24
Şekil 1.31	Kaliks[4]crown-bazlı silikajellerin sabit faz olarak kullanılması	24
Şekil 1.32	Flor içeren bileşikler ve flor içermeyen analitlerin sabit faz olarak kullanılması	25
Şekil 1.33	Kinolon antibiyotik birimi ve nalidiksik asit taşıyan suda çözünebilir bir kaliksaren türevinin mikrobiyolojik çalışmaları	26
Şekil 1.34	Bazı kiral kaliks[4]aren amino asit türevlerini organik katalizör olarak kullanılması	26
Şekil.1.35	Makrosiklik poliamin, kaliksaren ve siklodekstrin bazlı membranlar	27
Şekil 2.1	Dialkilamino ve karboksil grubu içeren kaliksarenler	30
Şekil 2.2	Mannich reaksiyonu ile elde edilen bileşik ler ($Z = \text{CN}, \text{OCH}_3, \text{N}_3, \text{SEt}, \text{CH}(\text{CO}_2\text{Et}), \text{CH}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}$)	31
Şekil. 2.3	Kaliksarenin salisilidenimin bileşiği	31
Şekil 2.4	Kaliksarenin aldimin ve “kaliks-tüp” bileşiği	32
Şekil 2.5	Dikromat ve arsenat anyonlarının kaliks[4]aren piridinyum türeviyle kompleksleşmesi	32
Şekil 2.6	Dikromat anyonu ekstraksiyonu için kullanılan piridin uçlu di-kaliks[4]aren bileşiği	33
Şekil 2.7	1,3-karşılıklı konformasyondaki piridin uçlu kaliks[4]aren bazlı Schiff baz türevinin muhtemel anyon taşıma mekanizması	34
Şekil 2.8	Kalikscrown-6 bileşiğinin Schiff bazı türevinin K^+ ve $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ile muhtemel kompleksleşme mekanizması	34
Şekil 2.9	H_2PO_4^- anyonu için seçimli 25,26,27,28-tetra-propoksikaliks[4]aren tetra-semikarbazon türevini	34
Şekil 2.10	Ag^+ katyonu için seçimlilik çalışmalarında kullanılan farklı yapıdaki kaliks[4]aren Schiff baz türevleri	35
Şekil 2.11	Dikromat anyonunun ekstraksiyonunda kullanılan silika yüzeyine immobilize edilmiş kaliks[4]aren diamit türevleri	36
Şekil 2.12	Dikromat ekstraksiyonunda kullanılan diamit türevleri	37
Şekil 2.13	Oksianyonların ekstraksiyonunda kullanılan <i>p-ter</i> -bütikaliks[4]aren daimin ve diamit türevleri	
Şekil 4.1	5 nolu ligandın dikromat anyonunu sulu fazdan organik faza ekstraksiyonunda logD ile log[L] arasındaki grafik	53
Şekil 4.2	Bileşik 5 ‘in dikromat anyonu ile olan kompleksleşme modeli	53
Şekil 4.3	9 nolu ligandın dikromat anyonunu sulu fazdan organik faza	54

	ekstraksiyonunda logD ile log[L] arasındaki grafik	
--	--	--

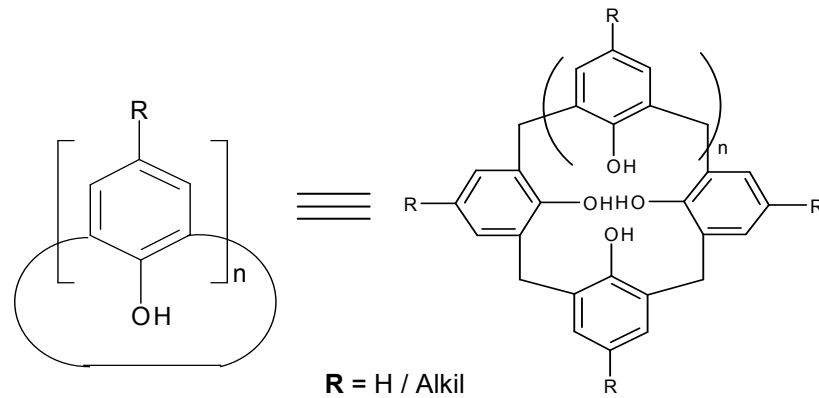
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1.	İnsan bünyesine alınan bazı metaller	27
Çizelge 4.1	Bileşik 5 ve 6 ile dikromat iyonlarının ekstraksiyon (%) değerleri	50
Çizelge 4.2	Bileşik 9, 10 ve 11 ile dikromat iyonlarının ekstraksiyon (%) değerleri	51

1. GİRİŞ

1.1. Kaliksarenler

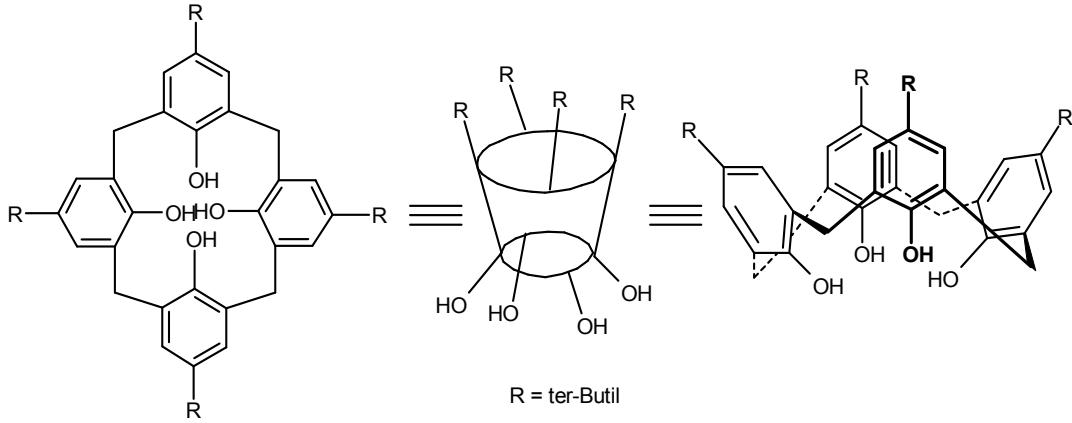
p-Süstitüe fenol ile formaldehitin bazik ortamdaki kondensasyon reaksiyonundan elde edilen kaliks[n]arenler (Şekil 1.1), makrosiklik bileşiklerin son yıllardaki en popüler bileşiklerindendir (Gutsche 1989). Burada “n” kaliksarendeki fenolik birimlerin sayısını ifade eder. Kaliksarenler, halkalı yapıda olması, kolaylıkla türevlendirilebilmesi ve farklı büyüklükte molekül boşluğu oluşturabilmesi sebebiyle kation, anyon ve nötral moleküller için iyi birer taşıyıcıdırlar (reseptördürler) (Böhmer 1995). Bu özellikleri dolayısıyla özellikle son 25 yıldır üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (Asfari 2001).



Şekil 1.1. Kaliks[n]arenler

Kaliksarenler, ilk kez 1872 yılında Johann Friedrich Wilhelm Adolph von Baeyer tarafından sentezlenmiş, fakat yapısı aydınlatılamamıştır (Gutsche 1989). Yirminci yüzyılda Leo Hendrick Baekeland, fenol ile sulu formaldehiti reaksiyona sokarak katı, esnek bir reçine elde etmiş ve bu ürün daha sonra “bakalit” adı altında ticari başarı sağlamıştır (Baekeland 1908). Bu gelişmelerden sonra bu bileşiklerin yapısının aydınlatılması ve izole edilmesi üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Zinke ve Ziegler isimli bilim adamları *p*-süstitüe fenoller ile formaldehiti reaksiyona sokarak elde ettikleri bu ürünün halkalı tetramer olduğunu iddia etmişlerdir. 1980’lerde David Gutsche ve grubu halkalı yapıda 4, 5, 6, 7 ve 8 fenolik birimden

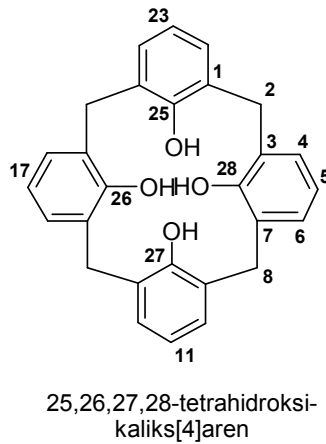
oluşan kaliksarenleri sentezlemiş ve bu bileşikleri ayrı ayrı izole etmeyi başarmışlardır (Gutsche 1990). Bu bileşiklerden tetramer, hekzamer ve oktamer yüksek verimlerle elde edilirken, pentamer ve heptamer oldukça düşük oranda elde edilmiştir. Günümüzde farklı sayıda aromatik birimden oluşan (3-20) kaliksarenler sentezlenebilmektedir (Mc Mahon 2002). Fakat bunlardan en çok sentezlenen türevi kaliks[4]arenlerdir (Şekil 1.2).



Şekil.1.2. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri

1.2. Kaliksarenlerin İsimlendirilmesi

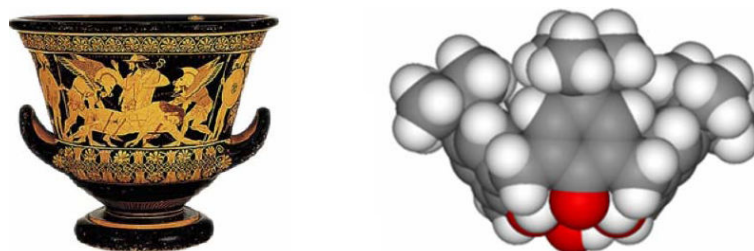
Kaliks[n]arenler 4,5,6,7,8,... gibi farklı sayıda fenolik birimlerden ve süstitüe gruplardan meydana gelebilirler. Farklı süstitüe fenoller için kaliksarenler isimlendirilirken fenolün süstitüe kısmı kaliksarenlerin önüne yazılır.



Şekil 1.3. Kaliks[4]arenin numaralandırılması ve isimlendirilmesi

Bununla ilgili olarak, literatürlerde *p*-alkil fenolden oluşan dört üyeli siklik tetramerik kaliksaren, daha sistematik olarak 5,11,17,23-tetra-alkil-25,26,27,28-tetra hidroksi kaliks[4]aren şeklinde, daha kısa ise *p*-alkil kaliks[n]arenler şeklinde isimlendirilir (Gutsche 1989) (Şekil 1.3).

Kaliks[n]aren terimi, Yunanca kupa anlamına gelen “*Chalice*” ve organik kimyadaki aromatik halkayı ifade eden “*aren*” kelimelerinin birleşmesinden oluşmuştur. Bu kısa isim, tetramerik kaliksaren türevinin kase-şekilli konformasyonunun (Şekil 1.4) “*kalix krater*” isimli bir vazo veya kupaya benzemesinden dolayı, Gutsche tarafından üretilmiştir (Şekil 1.4). Buradaki “n” ifadesi ise fenolik birimlerin sayısını gösterir. Onun için bu türden bileşiklerin isimlendirilmesinde son yıllarda, ya aromatik halka üzerindeki süstitüentlerin yerlerini ifade eden numaralandırma sistemi ya da fenolün süstitüe kısmı ile fenolik birimin sayısını ifade eden sistem kullanılır.

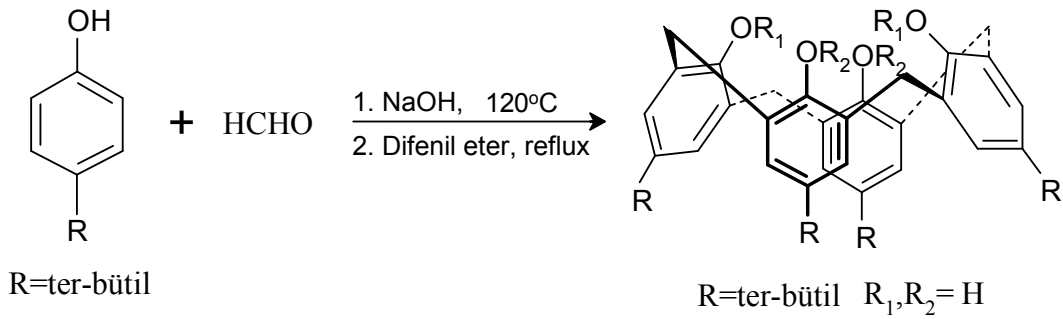


Şekil 1.4. Kaliks[4]arenin kupa-şekilli konformasyonu

1.3. *p*-ter-Bütikaliks[n]arenlerin Sentezi

p-ter-Bütikaliks[4]arenlerin sentezi (Şekil 1.5) için *p*-ter-bütilfenol, %37’lik formaldehit ve fenole göre 0.045 eşdeğer oranında sodyum hidroksitten oluşan karışım 110-120°C da 2 saat ısıtıldıktan sonra, oluşan koyu, jelimsi ürün içerisine difenil eter ilave edilerek 2 saat daha karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra soğutulan reaksiyon karışımı üzerine etil asetat ilave edilir ve ilk saflaştırma işlemi gerçekleştirilir. Oluşan çökelti süzülür ve sonra da toluenden kristallendirilerek %50 verimle parlak, beyaz ürün elde edilir. Oluşan rombik kristallerin erime noktası 342-344°C dur.

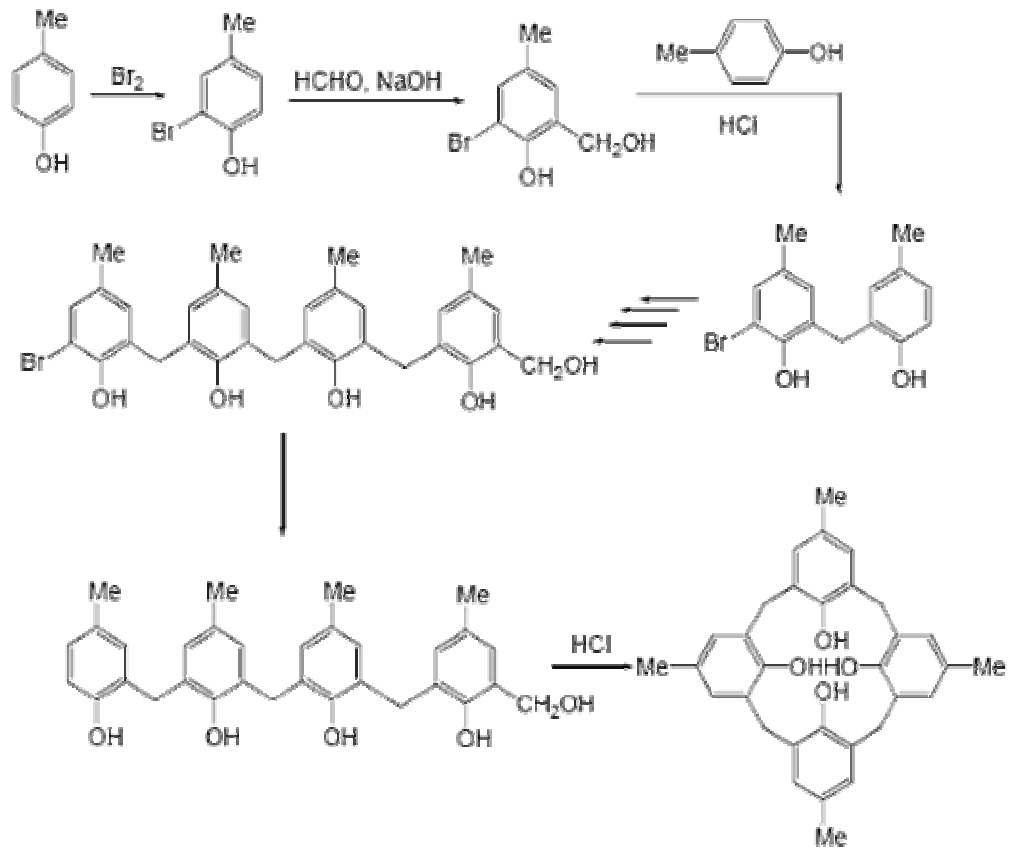
Sentezde kullanılan bazın miktarı üzerine bir seri araştırma yapılmış ve *p-ter*-bütikaliks[4]arenin sentezinde maksimum verim elde etmek için bazın yaklaşık 0.03-0.04 eşdeğer oranında olması gerektiği tespit edilmiştir. Bu değerin altında baz kullanıldığında verim azalırken, baz miktarı artırıldığında ise, halkalı tetramer miktarı azalarak sıfıra kadar düştüğü görülmüştür. Eğer baz miktarı daha da fazla alınacak olursa, bu noktada halkalı hekzamer elde edilmektedir. Bu sonuçlara göre halkalı tetramer sentezlenirken kullanılan baz katalitik miktarda, halkalı hekzamer elde edilirken ise stokiometrik oranda alınması gerekmektedir (Gutsche 1981, Dhawan 1987).



Şekil.1.5. *p-ter*-Bütikaliks[4]arenin sentezi

Gutsche kaliksarenleri tek basamakta sentezlemek için *p*-pozisyonunda değişik fonksiyonel grup bulunduran fenolleri 1A grubu metallerinin hidroksitleriyle etkileştirdiğinde, bu fenollerden sadece *p-ter*-bütülfenolden saf ürünler izole edilebileceğini, bunun dışındaki fenoller kullanıldığında ise birden fazla ürün veya reçinemsî ürünler oluştuğunu gözlemiştir. Bu fenolün kullanılmasının diğer önemli bir avantajı ise *ter*-bütül gruplarının kolaylıkla dealkilasyon yapılarak kaliksarenden kolaylıkla ayrılabilmesidir (Gutsche 1986^a,1986^b).

1.3.1. Kaliksarenlerin çok basamaklı sentezi

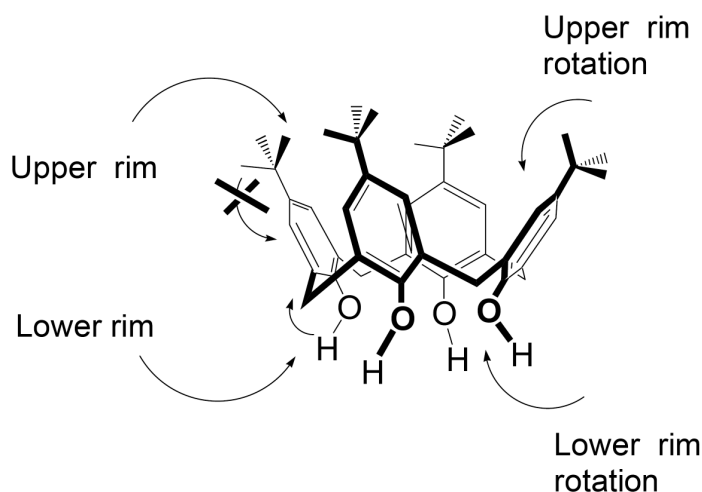


Şekil 1.6. Kaliks[4]arenin çok basamaklı sentezi

Kaliksarenlerin çok basamaklı sentezi (Şekil 1.6) ilk olarak 1956 yılında Hayes ve Hunter tarafından gerçekleştirildi. Bu metoda göre çıkış maddesi olan *p*-krezolün orto yerlerinden birisi bromla korunur. Daha sonra hidroksimetilleme ve arilleme işlemleri ile lineer tetramer elde edilir. Oluşan lineer yapıdaki tetramer hidrojenleme ve debrominasyon işlemine tabi tutulur. Son olarak seyreltik asidik ortamdaki halkalaşma ile *p*-metilkaliks[4]aren elde edilir. Bu metot verimin çok düşük olması ve uzun zaman alması sebebiyle tercih edilmemiştir.

1.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliksarenler, fenolik birimler ile metilen köprülerinden oluşur ve iki farklı konformasyonel izomere sahiptir. Bu durum, onların fenolik birimlerinin iki farklı dönme hareketinden kaynaklanır. Bu hareketlerden birisi fenolik birimlerin oksijenli kısmının, diğeri ise *p*-süstitüentli kısmının halkaya doğru yönelmeleridir. Şekil 1.7’de görüldüğü gibi *p*-ter-bütil gruplarının bulunduğu kısım “*upper rim*” veya “*wide rim*”, dört hidroksil grubunun bulunduğu kısım “*lower rim*” veya “*narrow rim*” olarak adlandırılır.

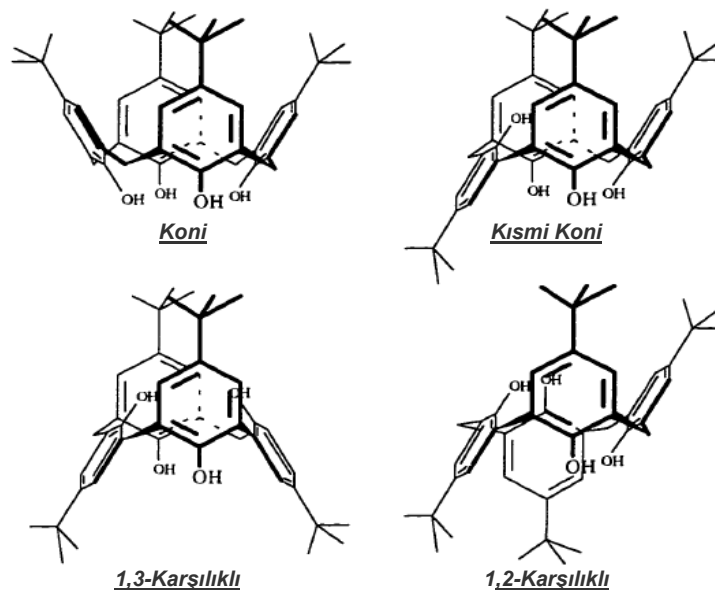


Şekil 1.7. Fenolik birimlerin iki farklı yönelmesi

Kaliks[4]arenlerde *p*-ter-bütil gruplarının *upper rime* doğru hareketi zordur, fakat diğeri büyük kaliksarenlerde bu mümkündür. Bu sebeple kaliksarenlerin farklı konformasyonları *lower rim* dönmesinden kaynaklanmaktadır. Cornforth, her bir aril grubunun yönelmesinin, metilen köprüleriyle belirlenen ve orta düzleme yakın bölgede aşağı ya da yukarı doğru gerçekleşebileceğini belirtmiştir.

Bir kaliks[4]aren bileşiği dört farklı konformasyonda bulunabilmektedir. Bunlar, tüm aril gruplarının *syn* olduğu yapı, üç aril grubunun *syn* birinin *anti* olduğu yapı, iki komşu aril grubunun *syn* diğeri iki aril grubunun *anti* olduğu yapı ve komşu olmayan iki aril grubunun *syn* diğeri iki aril grubunun *anti* olduğu konformasyon

şekilleridir. Daha sonra Gutsche bunları, Şekil 1.8’de görüldüğü gibi sırasıyla koni, kısmi koni, 1,2-karşılıklı ve 1,3-karşılıklı konformasyonlar olarak isimlendirmiştir.



Şekil 1.8. Kaliks[4]arenin muhtemel dört konformasyon şekli

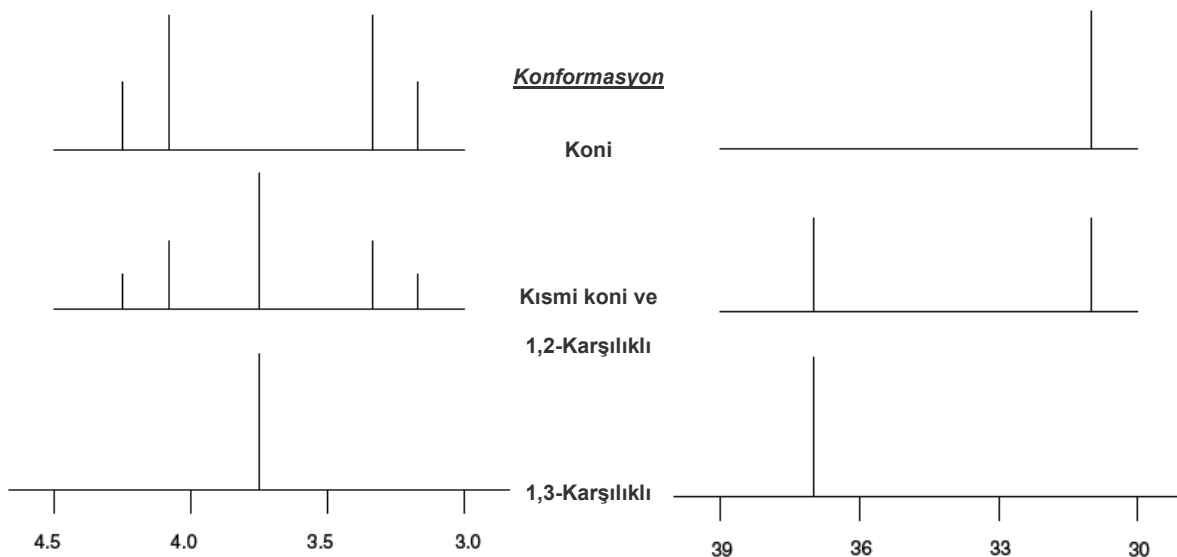
Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarında *lower rim* üzerindeki süstitüentin hacmi çok önemlidir. Öyle ki hidroksil grubuna farklı hacimli grupların bağlanması sonucu oluşan kaliksarenlerin hareketliliği test edilmiş ve kaliksarenlerin tetrametil, tetraetil ve tetrakis(siyanometil)eterlerinin konformasyonel olarak tamamen hareketli, tetrapropil eterin ise yüksek sıcaklıklarda bile rijit olduğu bulunmuştur. Bu sebeple etilden daha büyük süstitüentlerin dört farklı konformasyonel stereoizomer göstermesi zordur. Diğer enteresan bir durum ise kısmen eter fonksiyonlu kaliksarenlerin tamamen eterli olan analoglarına göre daha esnek olmasıdır. Bu, koni konformasyonunda bulunabilmeyi sağlayacak molekül içi hidrojen bağlarının yokluğuna yorumlanmıştır.

Kaliks[4]arenlerden daha çok halka sayısına sahip kaliksarenler için halka sayısı arttıkça konformasyon sayısı da artmaktadır. Eğer sadece fenolik grupların yukarı-aşağı yönlenmesi düşünülürse kalik[5]arenler, kaliks[4]arenler gibi dört konformere sahipken, kaliks[6]aren sekiz, kaliks[8]aren ise on altı konformasyona sahiptir. Eğer bir de fenolik grupların düzlemsel hareketi düşünülürse bu sayılar daha da artmaktadır.

1.4.1. Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarının karakterizasyonu

X-Ray kristalografisi, katı halde moleküllerin yönlenmesi konusunda en net bilgiyi verir. Örneğin, *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin X-ray kristalografik yapısı, siklik tetramerin boşluk içerisinde toluen molekülü ile koni konformasyonunda olduğunu göstermiştir. X-ray kristalografisinin önemli sınırlamalarından birisi, uygun kristaller gerektirmesidir. Bu ise kalik[4]aren türevleri gibi birçok molekül için bir problemdir.

NMR, kaliks[4]arenlerin konformasyonlarının belirlenmesinin daha kolay bir yoludur. Kaliks[4]arenlerin farklı konformasyonları, metilen köprülerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarındaki tipik NMR şablonlarına göre kolaylıkla belirlenebilir (Şekil 1.9). Daha az kullanılan 1,2-karşılıklı konformasyonu, kısmi koniye benzer bir şablon göstermesine rağmen iki konformasyon yine de spektrumun aromatik gölgesine bakılarak ayırt edilebilmektedir. De Mendoza ve ark. kaliksarenlerin ^{13}C NMR spektrumuna göre konformasyonlarının belirlenmesi için kullanışlı bir kural tanımlamışlardır. Buna göre iki komşu karbon *syn* yönlenmesinde ise metilen karbonunun kimyasal kayması 31 ppm'e yakın, birbirine göre *anti* iseler 37 ppm'e yakın olacaktır.



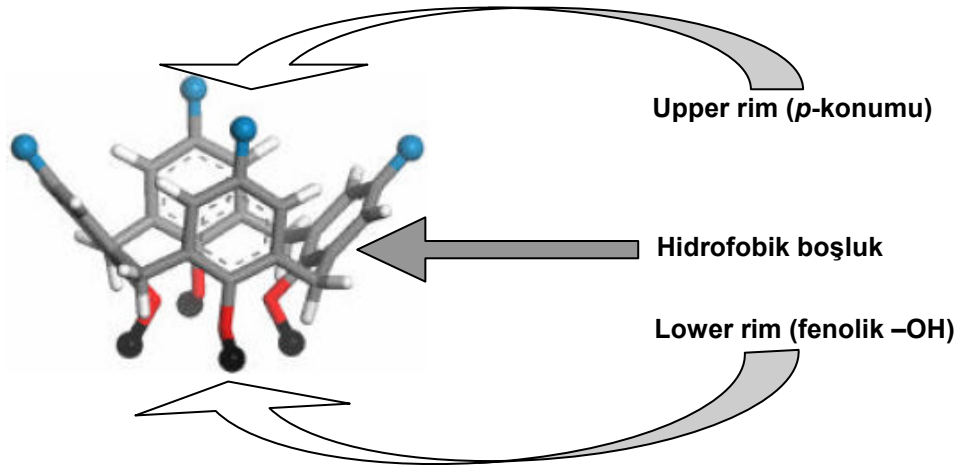
Şekil 1.9. Farklı kaliks[4]aren konformerlerinin metilen köprülerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR şablonları

Ayrıca dört konformasyon şeklinin de farklı simetri düzeylerine sahip olması sonucu aril ve *p*-süstitüeli grupların protonlarının NMR şablonlarının konformasyon tayininde önemli bilgi verebileceği de düşünülmelidir. Koni ve 1,3-karşılıklı konformasyon gibi daha yüksek simetri düzeyine sahip konformasyonlar, daha basit ^1H NMR spektrumu vermektedir.

1.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

p-ter-bütikaliks[4]arenin birçok organik çözücündeki çözünürlüğü azdır. Bu nedenle kaliksarenlerin fonksiyonlandırıldıkları zaman hem çözünürlükleri hem de özellikleri ve uygulama alanları artar.

Kaliksarenler iki farklı bölgeden fonksiyonlandırılabilir. Bu bölgeler, “*lower rim*” olarak adlandırılan fenolik –OH gruplarının bulunduğu kısım ve “*upper rim*” olarak adlandırılan aril halkalarının para pozisyonudur (Şekil 1.10).

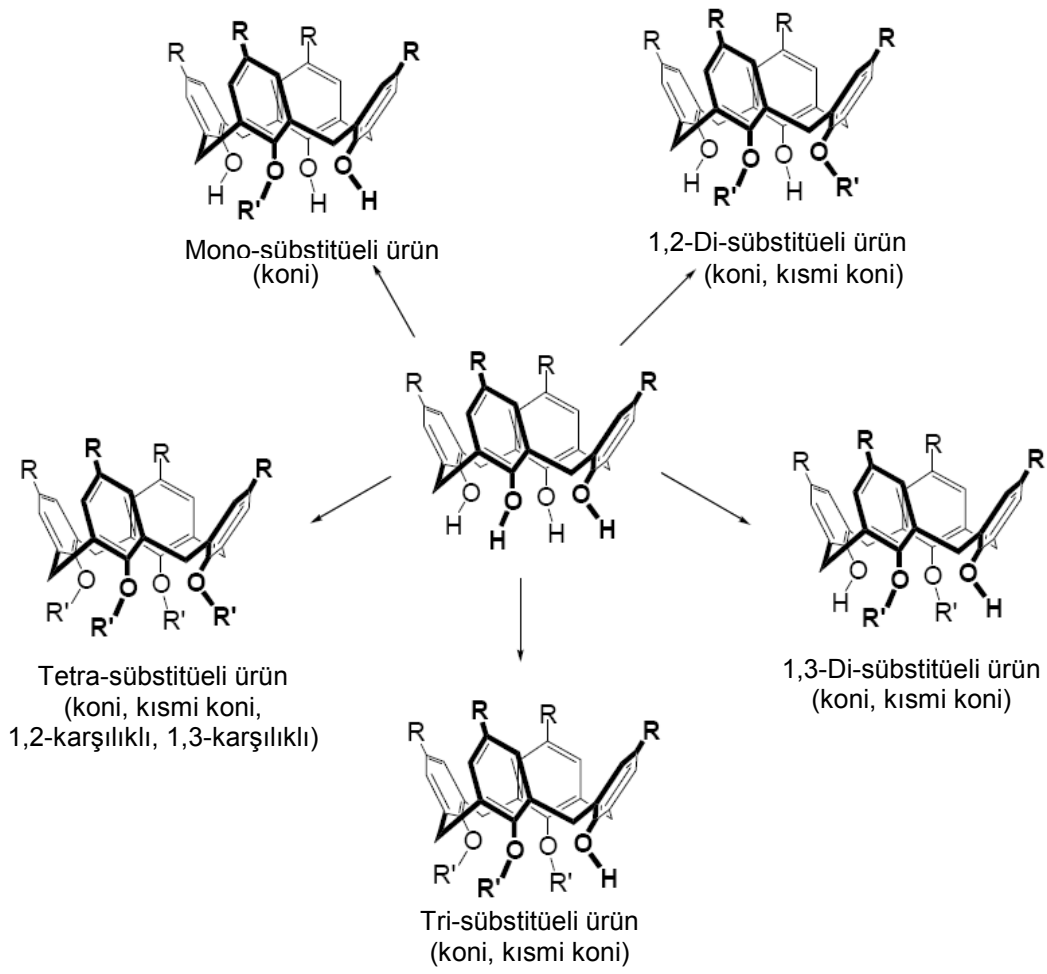


Şekil 1.10. Kaliksaren bölgelerinin tanımlanması

1.5.1. Kaliksarenlerin fenolik OH üzerinden fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin fenolik hidroksil gruplarının esterleşme ve eterleşme reaksiyonları oldukça yaygındır. Şekil 1.11’de görüldüğü gibi reaksiyon şartları ayarlandığında, esterleşme ve eterleşme ürünleri kısmi (mono-,1,2-di- ve 1,3-di-) ve tamamen (tetra-) direkt olarak yüksek verimle elde edilebilir.

Spesifik bir reaksiyonun oluşumu çözücü, baz, sıcaklık ve hatta kaliks[4]arenin *p*-süstitüe grupları gibi birçok faktörlere bağlıdır. Örneğin, *p*-allilkaliks[4]arenin benzoiklorür ile reaksiyonundan oluşan ürün 1,3-karşılıklı konformasyonunda iken *p*-ter-bütilkaliks[4]arenin aynı şartlarda reaksiyonundan oluşan ürün %90 koni konformasyonunda ve az miktarda da 1,3-karşılıklı konformasyondadır.

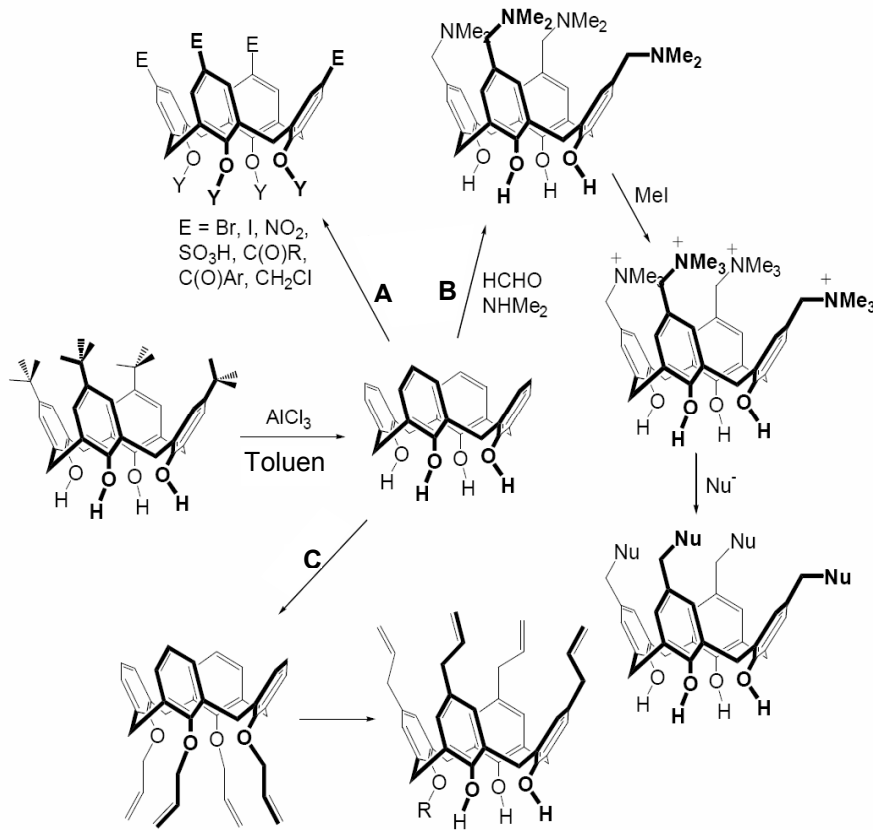


Şekil 1.11. Kaliksarenlerin fenolik OH üzerinden fonksiyonlandırılması

Fenolik hidroksil gruplarından bir ya da birkaçı korunarak amaca göre farklı ürünler sentezlenebilir. Kaliks[4]arenlerin fenolik hidroksil grubu üzerinden bir diğer fonksiyonlandırılması ise 1,3 pozisyonunda crown eter bağlanmasıdır. Böyle kalikscrown bileşikleri metal-iyon taşıma uygulamalarında kullanılmıştır.

1.5.2. Kaliksarenlerin *p*-pozisyonlarından fonksiyonlandırılması

Kaliks[4]arenlerin sentezinde de bahsedildiği gibi *p*-pozisyonunda *ter*-bütil gruplarının dışında farklı sübstütientler kullanıldığı zaman reaksiyon çok basamakta gerçekleşir. Bu yolla verim düşüktür, ayrıca uzun bir yol alması sebebiyle tercih edilmemektedir. *p-ter*-bütilfenol kullanıldığında ise, yüksek verimle saf ürün elde edilebilmiştir. Ayrıca *ter*-bütil grupları Friedel-Crafts reaksiyonu ile dealkilasyon yapılarak kolaylıkla uzaklaştırılabilir (Gutsche 1986^a,1986^b). Daha sonra *p*-pozisyonuna elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile yeni gruplar bağlanabilir. Bu iki basamak tek bir reaksiyonla da gerçekleştirilebilir.



Şekil 1.12. Kaliksarenlerin *p*-pozisyonu üzerinden fonksiyonlandırılması

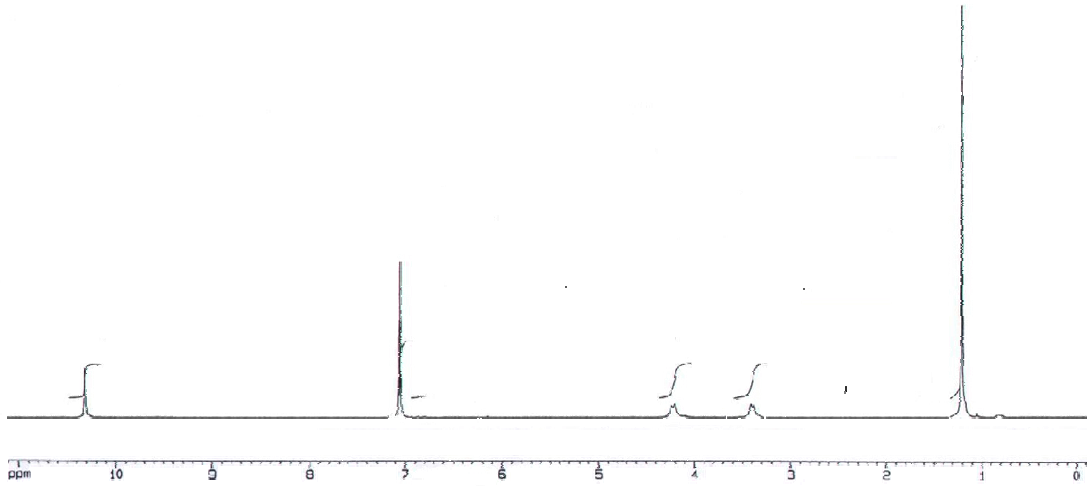
p-ter-Bütikaliks[4]arenin Friedel-Crafts reaksiyonu ile dealkilleme işleminden *p*-H-kaliks[4]aren elde edilir. *p*-H-kaliks[4]aren değişik *p*-süstitüentlerle elektrofilik süstitüsyon reaksiyonuna göre etkileştirilerek *p*-süstitüe kaliks[4]aren elde edilir (YOL A). *p*-H-Kaliks[4]arenin formaldehit ve dimetil amin ile (Mannich reaksiyonu) reaksiyonundan *p*-aminometilikaliks[4]aren oluşur. Sonra bu bileşik metiliyodür ile etkileştirilerek kuaterner amonyum bileşiği elde edilir (YOL B). Amonyum tuzuna nüklefil katılması sonucunda *p*-Nü-metilikaliks[4]aren elde edilir. *p*-H-Kaliks[4]aren alkil bromür ile bazik ortamda etkileştirildiğinde tetraallil eteri verir. Oluşan ürün Claisen düzenlenmesi ile *p*-allil kaliks[4]arene dönüşür (YOL C).

1.6. Kaliksarenlerin Bazı Fiziksel Özellikleri

Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri fenolik OH grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağları ile belirlenir. Erime noktaları 300°C'nin üzerindedir. Kloroform, piridin, karbondisülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeteri kadar çözünürler. Kaliksarenler fonsiyonlandırılarak organik çözücülerdeki ve sudaki çözünürlükleri artırılabilir.

Spektroskopik özelliklerine bakıldığı zaman 261, 288 ve 318 nm'de kaliks[6]arene ait üç absorpsiyon piki gözlenir. Aromatik halkaya ait olan bu piklerden 288 nm'deki pik o kadar kuvvetlidir ki 318 nm' deki piki örter. Kaliks[6]arenin konsantrasyonu artırıldığı zaman spektrumda bir değişiklik gözlenmez. *p-ter*-butil kaliks[4]aren ve kaliks[4]arenin UV-spektrumları kaliks[6]arenin UV-spektrumu ile benzerdir.

Kaliksarenlerin IR spektrumları incelendiğinde ise parmak izi bölgeleri (900-1500 cm⁻¹) aynıdır. Ayrıca fenolik –OH gruplarına ait 3150-3300 cm⁻¹ de titreşim bandı gözlenir. Kaliksarenlerin yapı tayininde ve konformasyonlarının tesbitinde en çok kullanılan yöntemlerden biri de ¹H NMR çalışmalarıdır. Fenolik –OH gruplarına ait hidrojenlerin kimyasal kayma değeri 10 ppm'de olması gerekirken molekül içi hidrojen bağlarının perdeleme etkisinden dolayı aşağı alana kaymıştır ve bir singlet verir. Aril halkaları arasındaki metilen köprüsü hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri ise konformasyona göre değişir ve 3,0-4,5 ppm arasındadır (Şekil 1.13).



Şekil 1.13. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arenin ^1H NMR spektrumu (koni konformasyonunda)

1.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

1.7.1. Molekül / iyon taşıyıcı olarak kaliksarenlerin kullanımı

Kaliksarenler, yapıları farklı konuk moleküllerin yerleşebileceği boşluklara sahip olduğundan, hem katı fazda hem de çözeltide katyon, anyon ve nötral bileşiklerle kompleks yapma özelliğine sahiptir. Bu nedenle molekül ve iyon taşıyıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Asfari ve ark. 2001). Şekil 1.14’de bu bileşiklerin *endo*- ve *ekzo*-tipindeki kompleksleri görülmektedir.

Kompleks kararlılığı ve seçiciliğinin sağlanması için halka boşluğunun metal katyonunu taşıyabilecek yeterli büyüklükte olması gerekir ve ligantta yeterli sayıda donör atom bulunmalıdır.

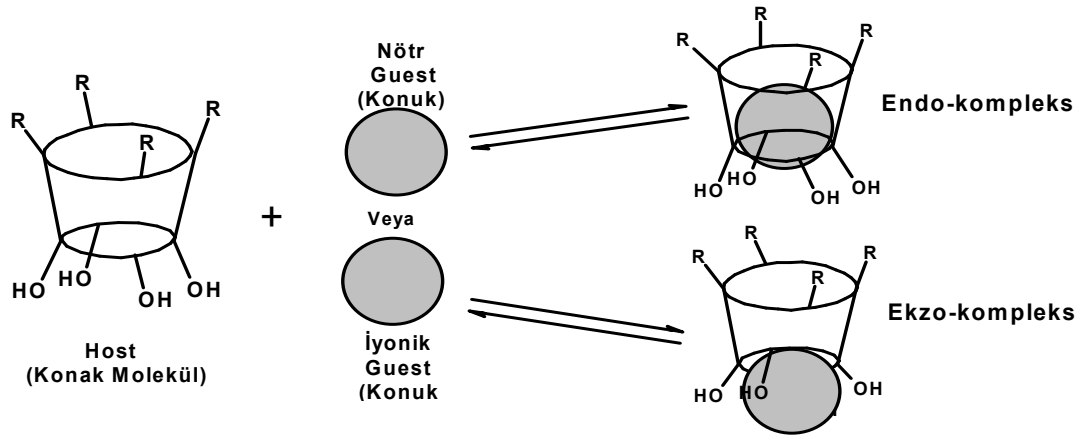
Kompleks oluşumu şöyle gerçekleşir;

a) Donör atomlar, koordinasyon küresine denk, uygun pozisyonda sınırlı esneklikleri ile kaliksaren molekülü tarafından tutunurlar.

b) Kaliksarenlerde görülen klasik kompleksleşme mekanizması, şelat ve donör grupların iyon değişimi ile veya iyon çifti oluşturarak bir molekül içinde birleştirilmesidir.

c) Kaliksaren molekülü üzerine değişik şelat grupları bağlamak mümkündür. Böylece şelat ve makrosiklik etki birleştirilmiş olur. Ancak şelat grupları ligandin esnekliğini arttırır ve bu da seçiciliği azaltabilir.

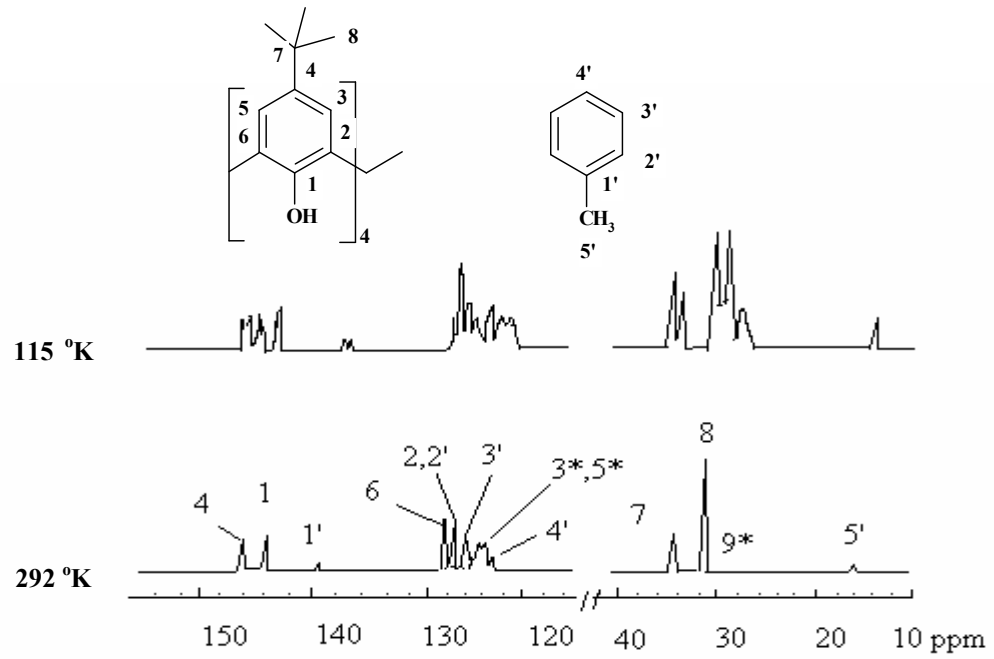
d) Alkil grupları, kristalize membran fazlardan kaçınmak ve yüksek hidrofobiklik için fenil halkalarına bağlanabilir.



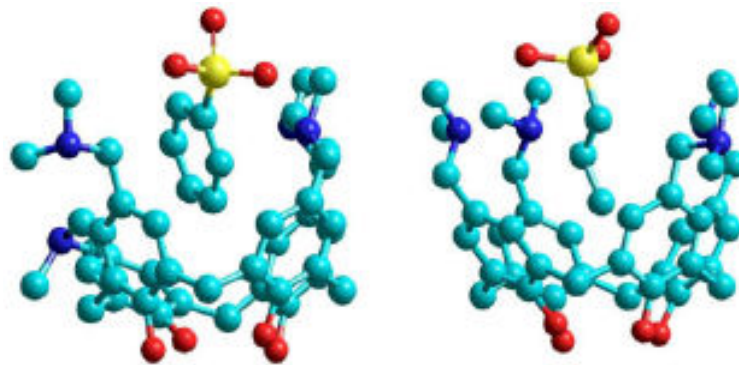
Şekil 1.14. Kaliksarenlerin oluşturduğu kompleks yapıları

p-ter-Bütikaliks[4]aren kloroform, tolüen, benzen, ksilen, anisol veya piridin gibi moleküller ile moleküler kompleks vermektedir (Gutsche 1983, Bauer ve Gutsche 1985). *p-ter*-Bütikaliks[4]arenin tolüenle yaptığı kompleksin X-Ray kristalografik analizi sonucunda, tolüenin *p-ter*-bütikaliks[4]aren molekülünün boşluk kısmında tutunduğu gözlenmiştir (Andreotti ve ark. 1981).

p-ter-Bütikaliks[4]aren ile tolüen arasındaki kompleksleşme, katı faz ^{13}C -NMR spektrumu ile de gözlenebilir. Şekil 1.19’de bu kompleks yapıya ait 292 ve 115 °K de alınan spektrumlar görülmektedir. 292 °K kaliksaren ve tolüen molekülüne ait olan bütün atomlar singlet pik verirken 115 °K de bu pikler dublete yarılmaktadır. Bu durum, tolüenin kaliksaren molekülünün boşluğuna girmesi ile birlikte bütün atomların simetrisinin ve elektronik çevrelerinin değişmesi ile açıklanabilir.



Şekil 1.15. *p-ter*-bütil kaliks[4]aren ve toluen molekülü arasındaki kompleksin farklı sıcaklıklardaki katı faz ^{13}C -NMR spektrumu

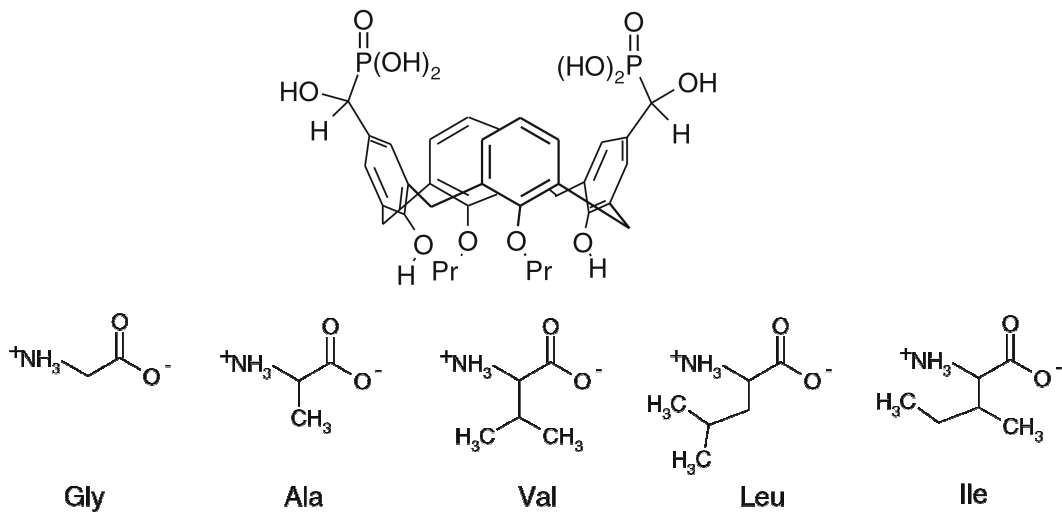


Şekil 1.16. 5,11,17,23-tetrakis-[(dimetilamino)metil]-25,26,27,28-tetrahidroksi-kaliks[4]aren ile benzen sülfonat (sol) ve propan sülfonat kompleks modelleri.

Sgarlata ve ark. (2009), katyonik bir kaliks[4]aren türevi kullanarak hem alifatik hem de aromatik kaboksilat ve sülfonat anyonlarının sulu çözeltide kompleksleşmesini incelemişlerdir. Sonuç olarak bu anyonların kaliksaren ile elektrostatik ve hidrofobik etkileşimler sonucunda kararlı kompleksler (Şekil 1.16) oluşturduğunu ve ayrıca sülfonat ile kompleksleşmede pH'ın değişmesiyle kaliksaren

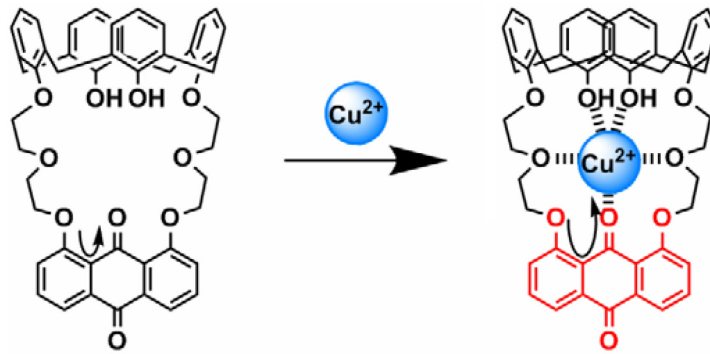
bileşiminin hareketliliğinin de değişmesinin, kompleks kararlılığını etkilediğini gözlemişlerdir.

Zielenkiewicz ve ark. (2006), kaliks[4]aren bis-hidroksimetilfosföz asit ile metanol içerisinde bazı amino asitlerle kompleksleşmesini ^1H NMR ve UV metotları kullanarak incelemişlerdir (Şekil 1.17). Sonuçlar göstermiştir ki kompleksleşme, kaliksarenin negatif yüklü fosforil grubu ile alkil yan zincirleri hidrofobik etkileşimle kaliksaren boşluğu içerisinde kalan NH_3^+ grubu arasındaki doğrudan elektrostatik etkileşim ile meydana gelmiştir. Ayrıca kompleksleşmede alifatik amino asidin yan zincirinin büyüklüğünün de etkili olduğu görülmüştür.



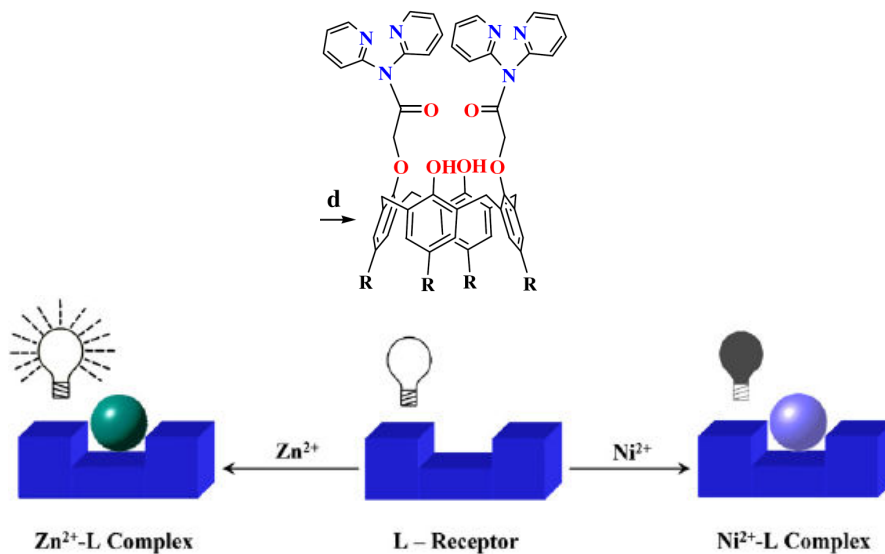
Şekil 1.17. Negatif yüklü fosforil grubu ile alkil yan zincirleri hidrofobik etkileşimle kaliksaren boşluğu içerisinde kalan NH_3^+ grubu arasındaki doğrudan elektrostatik etkileşimi

Kim ve ark. (2009), farklı yapıda 9,10-antrakınon grubu taşıyan kromojenik kaliks[4]aren sensörleri sentezlemişler ve bunların Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Ag^+ , Cd^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} , Co^{2+} ve Cu^{2+} gibi birçok katyona karşı ilgilerini UV-vis spektroskopisi ile incelemişlerdir. Sonuç olarak asetonitril içerisinde bu bileşiklerin Cu^{2+} iyonu ile 1:1 kompleks yaptığı ve 450 nm de yeni bir absorpsiyon bandı göstererek sarıdan kırmızıya bir renk değişimi olduğu gözlenmiştir (Şekil 1.18).



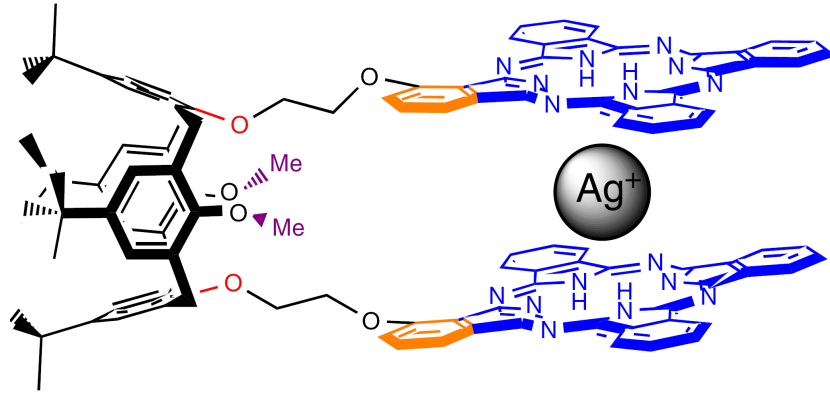
Şekil 1.18. Farklı yapıda 9,10-antrakinon grubu taşıyan kromojenik kaliks[4]aren sensörlerin Cu^{2+} iyonu ile 1:1 kompleksi

Ester, asit veya amit grubu taşıyan kaliksaren türevleri karbonil gruplarının polarlığından dolayı toprak alkali metaller ile kompleks yapma özelliğine sahiptirler (Chang, 2007). Joseph ve ark. (2008), lower rim bölgesinde bis- $\{N-(2,20\text{-dipiridilamid})\}$ grubu taşıyan diamit türevlerini sentezlemişler ve X-ray kristalografisi ile yapısını aydınlatmışlardır. Yapılan floresans spektroskopi çalışmaları, bu bileşiğin Zn^{2+} için “switch-on”, Ni^{2+} için “switch-off” floresansa sahip ve 1:1 kompleks yapan seçimli bir kompleksant olduğunu ortaya çıkarmıştır (Şekil 1.19).



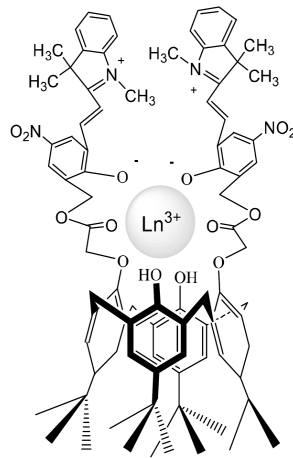
Şekil 1.19. K^+ katyonu için iyonofor özellikteki kaliks-crown bileşikler

O'Malley ve ark. (2007), fitalosiyenin grupları taşıyan *p-ter*-bütikaliks[4]arenin bir di-metoksi türevini sentezlemişler ve yaptıkları deneyler (^1H NMR, UV-visible) sonucunda bu bileşiğin Ag^+ iyonu için sensör özelliğine sahip olduğunu ortaya çıkarmışlardır.



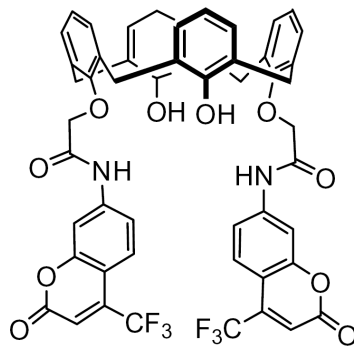
Şekil 1.20. Ag^+ iyonu için iyonofor kalik[4]saren türevi

Liu ve ark. (2006), iki spirobenzopiran grubu taşıyan bir kaliksaren türevi sentezlemişler ve bu bileşiğin Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} ve Zn^{2+} ile birlikte Ln^{3+} iyonlarının kompleksleşme çalışmalarını ^1H NMR ve UV-visible spektroskopileriyle gerçekleştirmişlerdir. Kompleksleşmeler, gözle görülebilecek çözelti renkleri oluşturmuş ve sonuç olarak lantanit iyonları için bu bileşiğin bir kimyasal sensör olabileceği görülmüştür.



Şekil 1.21. İki spirobenzopiran grubu taşıyan bir kaliksaren türevinin Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} ve Zn^{2+} ile birlikte Ln^{3+} iyonlarının kompleksleşme çalışmaları

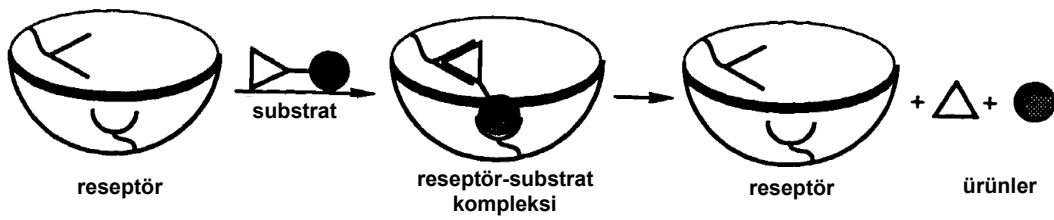
Lee ve ark. (2006), bir kumarin bağı yeni 1,3-kaliks[4]aren amit türevi sentezleyerek sensör çalışmalarında kullanmışlardır. Florür anyonu için UV-vis kompleksleşme çalışmaları sonucunda hidrojen bağları ve sonra da NH-amit gruplarının proton bırakması sonucu bu bileşiğin absorpsiyon spektrumunda kırmızıya kayma gözlenmiş ve böylece florür anyonu için sensör özelliğine sahip olduğu ortaya çıkmıştır.



Şekil 1.22. 1,3-Kaliks[4]aren amit türevinin florür anyonu ile kompleksleşme çalışması

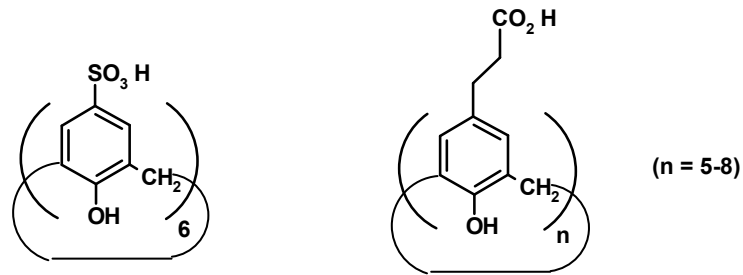
1.7.2. Enzim mimik katalizörleri olarak kaliksarenlerin kullanımı

Uygun bir şekilde fonksiyonlandırmayla kaliksarenlere, potansiyel enzim mimik veya kompleksleşme özelliği kazandırılabilir. Bu fikir, Gutsche tarafından 1970'lerde ileriye sürülmüştür (Gutsche 1983). Enzim mimik yapısının temel düşüncesi, enzim aktif bölgesi olarak kaliksaren bazlı sentetik bir model kullanmaya dayanmaktadır. Bu modelde enzim, diğer fonksiyonel gruplarla beraber bağlanan substratlar için bir boşluk meydana getirecektir. Böylece substratlarla etkileşim, katalitik olarak substratların ürünlere dönüşmesini sağlayacaktır (Şekil 1.23) (Breslow 1995).



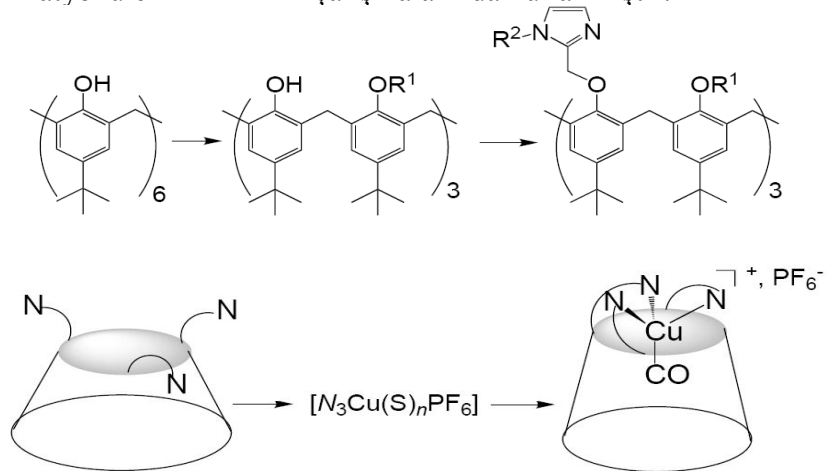
Şekil 1.23. Fonksiyonlaştırılmış kaliksarenler üzerinde enzim modellerinin şematik gösterimi

Kaliksaren-bazlı enzim mimik reaksiyonlarından birisi Shinkai ve ark. (Shinkai 1986) tarafından gerçekleştirilen *p*-sülfonatokaliks[6]arenin katalizlediği *N*-benzil-1,4-dihidronikotinamidin hidrasyonudur. Daha sonra, Gutsche ve ark. (Gutsche ve Alam 1988) aynı reaksiyonu, *p*-(karboksietil)kaliks[*n*]arenleri (*n* = 4-8) katalizör olarak kullanarak incelemişlerdir (Şekil 1.24).



Şekil 1.24. *N*-benzil-1,4-dihidronikotinamidin hidrasyonu için katalizörler

Rondelez ve ark. (2000), *p*-*ter*-bütilkaliks[6]aren imidazol türevini (Şekil 1.25) Cu^{2+} katyonu enzim-mimik çalışmalarında kullanmıştır.



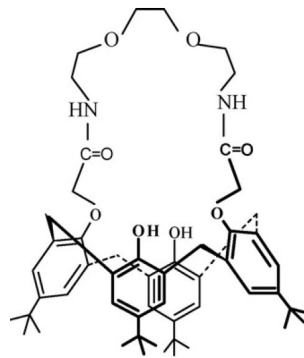
Şekil 1.25. *p*-*ter*-Bütilkaliks[6]aren imidazol türevinin sentezi ve Cu^{2+} iyonu ile biyomimetik etkileşimi, (R_1 = Metil, R_2 = Etil)

1.7.3. Sensor (iyon selektif elektrot, ISE) ve membran tekniklerinde kaliksarenlerin kullanımı

p-Pozisyonunda veya fenolik-O'de hidrofilik sübstitüent bulunduran kaliksaren türevleri sulu fazda tabaka oluşturma özelliğine sahiptir. Bu tür bileşikler çapraz-bağlanma reaksiyonları sonucu tek ve çok tabakalı olarak kararlı hale getirilip (Markowitz 1988, 1989) Langmuir-Blodgett tekniği kullanılarak uygun taşıyıcılara dönüştürülebilmektedir (Brake 1993, Conner 1993^a, 1993^b). Ayrıca, kaliksaren çok tabakalı polimerik taşıyıcı materyallere dönüştürülüp membranlar elde edilmektedir. Bu membranların gaz geçirgenliği, moleküler gözeneklerine göre ayarlanabilmektedir (Brake 1993, Conner 1993^a, 1993^b, Dedek 1994).

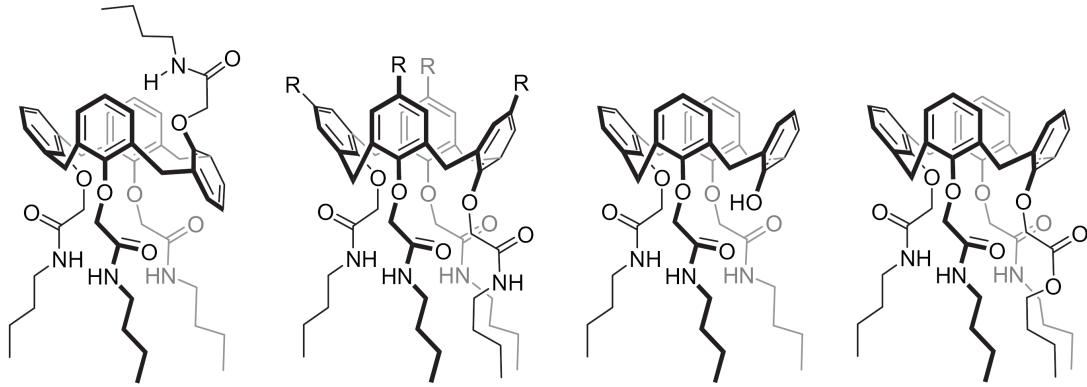
Kaliks[n]aren fosfin oksitler ilk defa 1995 yılında lantanit ve aktinitleri nükleer atıklardan ekstrakte etmek için katyon reseptör olarak kullanılmıştır (Reinhoudt,1994). Daha sonra kaliks[4]aren türevi Ca^{+2} , kaliks[6]aren türevi ise Pb^{+2} iyonu için iyon selektif elektrot olarak kullanılmıştır.

Yılmaz ve ark. (2008), yaptıkları çalışmada *p-ter*-bütilkaliks[4]aren dioksaoktilamit türevini krom(VI) iyonlarının taşınması için sıvı membran olarak kullanmışlardır. Yapılan kinetik çalışmalar, bu bileşiğin krom(VI) anyonları için iyi bir taşıyıcı olduğunu göstermiştir.



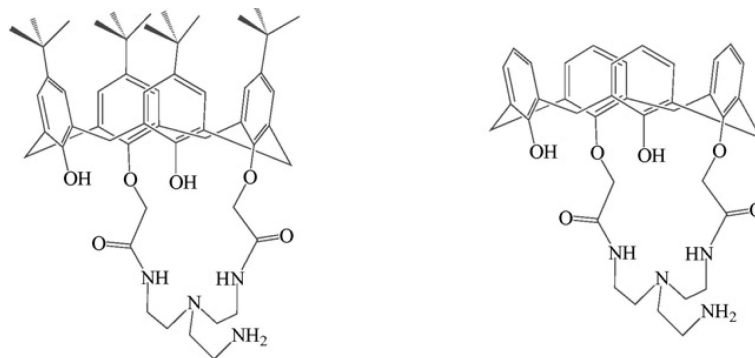
Şekil 1.26. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren dioksaoktilamit türevinin krom(VI) iyonlarının taşınması

Okunola ve ark. (2007), farklı yapıda ve konformasyonlardaki kaliks[4]aren amit türevlerini lipid membranlarda taşıyıcı olarak kullanmışlar ve taşıma özelliklerini detaylı olarak incelemişlerdir.



Şekil 1.27. Farklı yapıda ve konformasyonlardaki kaliks[4]aren amit türevlerinin lipid membranlarda taşıyıcı olarak kullanılması

Liu ve ark. (2007), bazı kaliks[4]-aza-crown türevlerini pH duyarlı polimerik iyon seçimli elektrotlarda kullanmışlardır. Yapılan deneysel çalışmalar, bu kaliksaren bazlı elektrotların alkali metal iyonları üzerinden H^+ iyonları için yüksek seçimlilik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır.



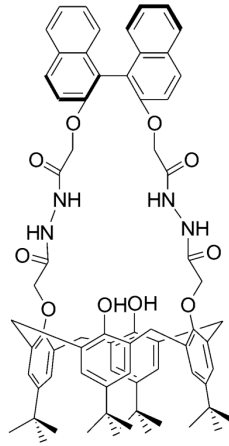
Şekil 1.28. Bazı kaliks[4]-aza-crown türevlerinin pH duyarlı polimerik iyon seçimli elektrotlarda kullanılması

1.7.4. Enantiomerlerin ayrılmasında kaliksarenlerin kullanılması

Farmakolojide pek çok ilacın etken maddesi kiral yapılar içerir ve bunlar enantiomerik olarak saf maddelerdir. Kiral bir maddenin enantiomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiomeri etkili olmaz veya

ciddi fizyolojik zararlar verebilir. Bu nedenle biyolojik sistem ve belirli ilaçlar arasındaki kiral tanıma oldukça önemlidir. Bunun sonucu olarak ilaçların etki sistemleri üzerindeki çalışmaların pek çoğu kiral ayırmalar üzerine kurulmuştur. Kiral moleküller asimetric konak (host) moleküller ile kompleks yapabildikleri için kiral gruplar taşıyan kaliksaren molekülleri enantiomerlerin ayrılması amacıyla kullanılmaktadır.

Chenguang ve ark. (2009), S-binol birimleri taşıyan kaliks[4]aren bazlı yeni bir kiral resptör sentezlemişler ve anyonlar ile kompleksleşme özellikleri floresans ve ^1H NMR spektroskopileriyle incelemişlerdir. Deneyler sonucunda bu bileşiğin *N-Boc*-L- veya D-glutamat türleriyle çoklu hidrojen bağları ile 1:1 kompleks oluşturduğu ve *N-Boc*-glutamatın enantiyomerleri için iyi bir enantiyoselektif özellik gösterdiği ortaya çıkmıştır.



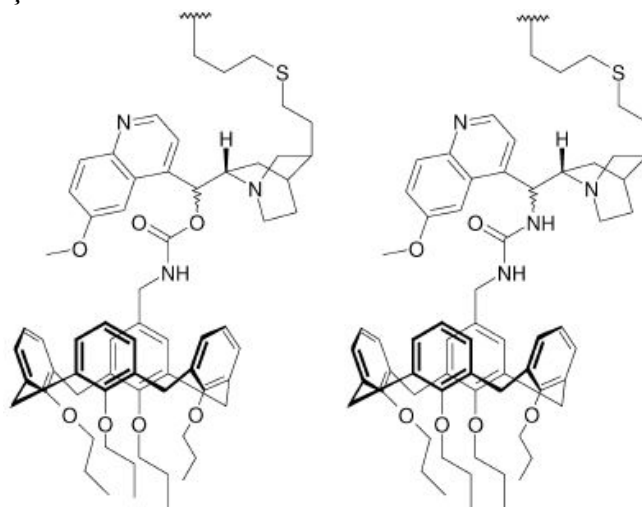
Şekil 1.29. S-binol birimleri taşıyan kaliks[4]aren bazlı yeni bir kiral resptörlerin anyonlar ile kompleksleşme çalışmaları

1.7.5. Sabit faz olarak kaliksarenlerin kromatografide kullanılması

Gong ve ark.(2004) amit köprülü kaliks[4]aren içeren sabit faz sentezleyip, elde ettikleri bu maddeyi kullanarak gaz kromatografisinde aromatik aminleri ayırmışlardır. Şeki1.30'da bu aminlere ait gaz kromatografisi sonuçları görülmektedir.

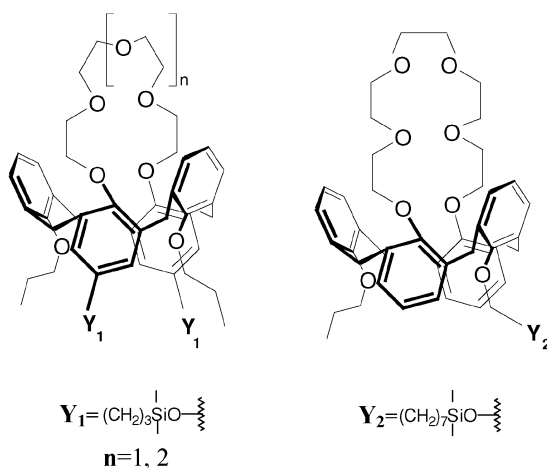
Krawinkler ve ark. (2004), üre ve kinkona bağlı yeni kaliksaren bazlı hibrit tipi reseptörleri hazırlamışlar ve bazı amino asitlerin enantiyomerik ayrılmasında

sabit faz olarak kullanmışlardır. Bu sabit fazlar kullanılarak yapılan kromatografik çalışmalar sonucunda karbamat-bağlı siklik amino asitlerin enantiyomerleri verimli bir şekilde ayrılmıştır.



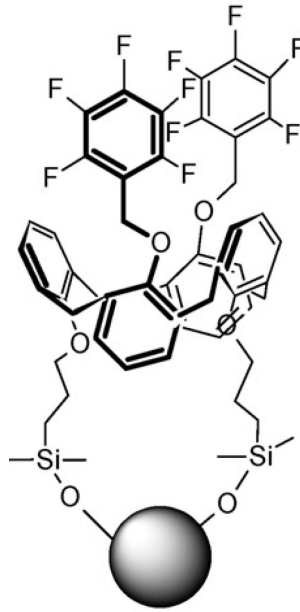
Şekil 1.30. Amino asitler için kullanılan sabit faz

Yapılan bir diğer çalışmada 1,3-konformasyonundaki kaliks[4]crown-6 ve kaliks[4]crown-5 bileşikleri silikajele bağlanarak elde edilen kaliks[4]crown-bazlı silikajeller sabit faz olarak kullanılmıştır. Yapılan kromatografik çalışmalar sonucunda Şekil 31'deki silika sabit fazları sodyum ve potasyum iyonlarından sezyum iyonunun tamamen ayrılmasını sağlamış, fakat kaliks[4]crown-bazlı silikajel kullanıldığında potasyumdan sezyumun ayrılmadığı görülmüştür.



Şekil 1.31. Kaliks[4]crown-bazlı silikajellerin sabit faz olarak kullanılması

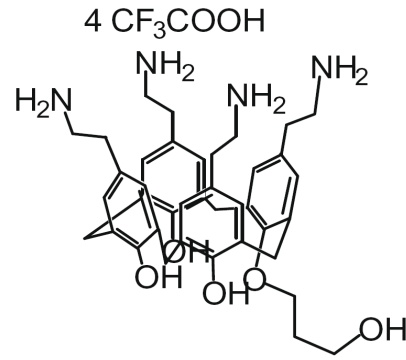
Barc ve Sliwka-Kaszynska (2009), 1,3-karşılıklı 25,27-bis-(pentafluorobenziloksi)-26,28-bis-(3-propiyoksi)-kaliks[4]aren-bağlı silika jel sabit fazını hazırlamışlar ve yapısını karakterize ettikten sonra flor içeren (fluorobenzenler, fluoropirimidin bazları) bileşikler ve flor içermeyen (non-steroidal anti-inflammatory ilaçlar, sülfonamitler, ksantinler and polinukleer aromatik hidrokarbonlar) analitlerin sıvı kromatografisiyle ayrılmasında sabit faz olarak kullanılmışlardır.



Şekil 1.32. Flor içeren bileşikler ve flor içermeyen analitlerin sabit faz olarak kullanılması

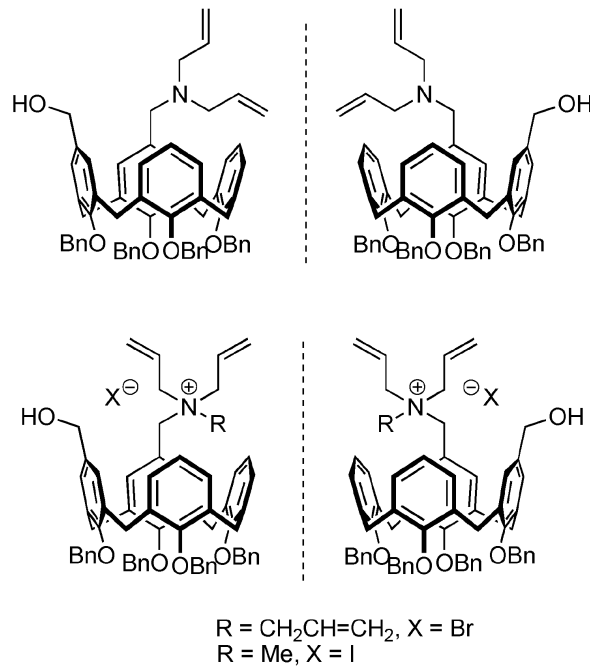
1.7.6. Kaliksarenlerin diğer uygulamaları

Dibama ve ark. (2009), kinolon antibiyotik birimi ve nalidiksik asit taşıyan suda çözünebilen bir kaliksaren türevi sentezlemişler ve tamamen karakterize etmişlerdir. Biyolojik model şartları altında HPLC kullanarak yaptıkları mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda bu bileşiğin anti bakteriyel özelliğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır.



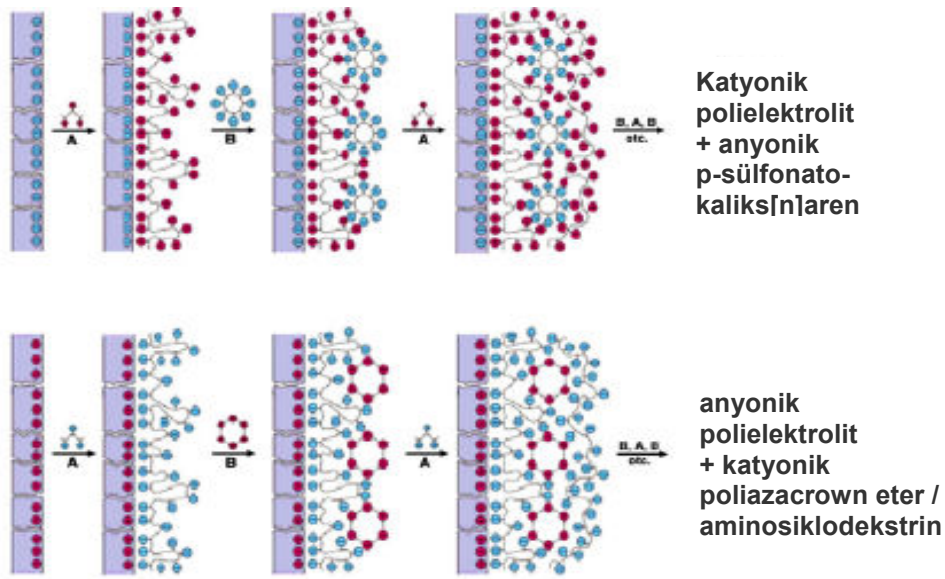
Şekil 1.33. Kinolon antibiyotik birimi ve nalidiksik asit taşıyan suda çözünür bir kaliksaren türevinin mikrobiyolojik çalışmaları

Shirakawa ve Shimizu (2009), bazı kiral kaliks[4]aren amino asit türevlerini sentezlemişler ve asimetrik reaksiyonlarda organik katalizör olarak kullanımını araştırmışlardır.



Şekil 1.34. Bazı kiral kaliks[4]aren amino asit türevlerini organik katalizör olarak kullanılması

Tieke ve ark. (2008), makrosiklik poliamin, kaliksaren ve siklodekstrin bazlı çok tabakalı filmler ve bunların membranlarını hazırlamışlar ve bu membranları anyon ve katyonların taşıma çalışmalarında kullanmışlardır.



Şekil 1.35. Makrosiklik poliamin, kaliksaren ve siklodekstrin bazlı membranlar

1.8. Çevre Kirleticileri Olarak Metallerin Etkisi

Canlı bünyesine girdiği zaman ona zararlı olan metallere toksik metaller denir. Toksiklik metalden metale, canlıdan canlıya değiştiği gibi konsantrasyona bağlı olarak da değişir. Toksik metaller zamanımızda en zararlı çevre kirleticiler arasında yer alır. Diğer çevre kirleticileri başlıca: deterjanlar, pestisitler, partiküller, gazlar, petrol ürünleridir. Bugün bilinen elementlerin sayısı 110'un üzerindedir. Bu metallerden bazıları insan vücudunda bulunmaktadır (Çizelge 1.1).

Çizelge 1.1. İnsan bünyesine alınan bazı metaller

Metal	Günlük alınan miktar (mg)		Zehirleyici Miktar (mg)	Vücuttaki Toplam miktar(mg)
	Besin ve sudan	Havadan		
Antimon	0.100	0.0017	100	7.9
Bakır	1.325	0.0014	250-500	72.0

Baryum	0.735	0.030	200	22
Berilyum	0.012	0.00004	-	0.03
Bizmut	0.020	0.00076	-	0.23
Civa	0.025	-	-	-
Çinko	14.50	0.0168	-	2300
Demir	15.0	0.084	-	4200
Gümüş	0.60	-	60	1
Kadmiyum	0.160	0.0074	3	50
Kalay	7.3	0.0006	2000	17
Kobalt	0.390	0.00012	500	1.5
Kurşun	0.30	0.046	-	12.0
Krom	0.245	0.0011	200	1.8
Mangan	4.40	0.0288	-	12
Nikel	0.600	0.00236	-	10
Titan	1.375	0.0014	-	9
Uranyum	0.050	-	-	0.7
Vanadyum	0.116	0.00916	-	22
Zirkonyum	0.490	-	-	420

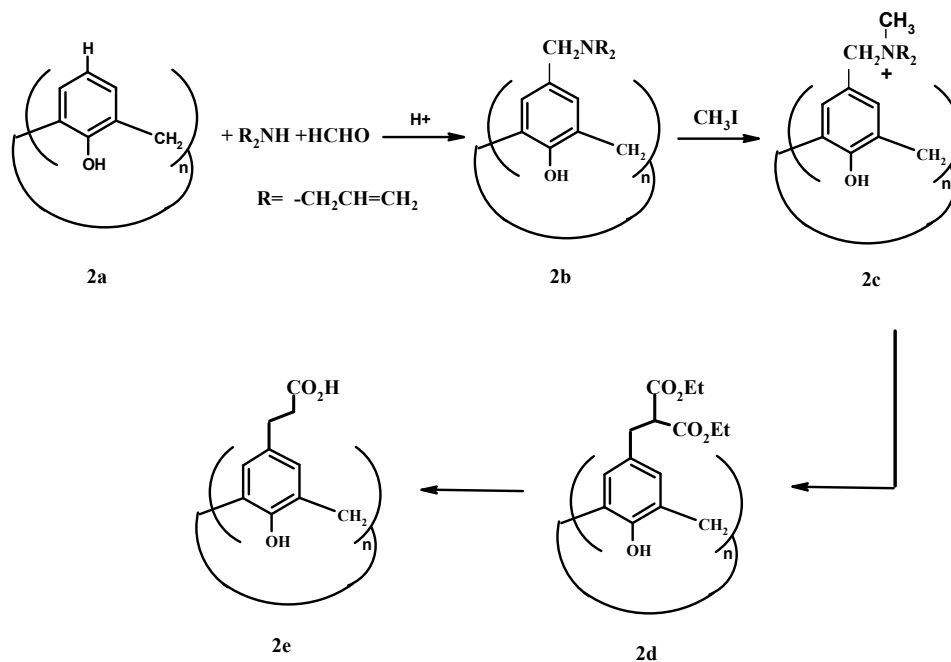
1.8.1. Anyonlar

Oksianyonlar çevre kirliliği açısından önemli sorun teşkil eden kimyasallar olarak bilinmektedir (Roundhill 2001). Bunlar arasında kromat (CrO_4^{2-}), dikromat ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$), fosfat (PO_4^{3-}), nitrit (NO_2^-) ve selenat (SeO_4^{2-}) en yaygın olanlarıdır. Bu anyonlar, toksik olmaları sebebiyle topraklarda ve sularda önemli problem oluşturan kirliliklerdir. Cr(III)'ün iyon yarıçapının Cr(VI)'ya göre daha büyük olması, bu iyonun plazma zarından geçmesini engellemekte, dolayısıyla canlı için çok fazla tehlike arz etmemektedir. Oysa Cr(VI), küçük çaplı olduğundan, hücre membranından kolaylıkla geçer ve burada genetik ve mutajenik bir etki gösterir. Cr(VI) hücre içinde indirgenme yaparak DNA'ya zarar verebilen Cr(V) ve Cr(IV) gibi değişik araürünler üretirler. Ayrıca Cr(VI)'nın son hücre içi indirgenme ürünü

olan Cr(III) aminoasit nükleotit kompleksleri oluşturabilir (Roundhill 2001). Bu komplekslerin mutajenik potansiyeli tam olarak bilinmemektedir. Bir diğer oksianyon olan fosfat da göllere ve akarsulara bırakıldığında aşırı bitki büyümesine sebep olmaktadır. Bu olaya ötrofikasyon denir (bitkilerin anormal çoğalması) (Gündüz 1998). Ancak bu gelişme bir yerden sonra zararlı olmaya başlar. Çünkü sulardaki çözünmüş oksijen konsantrasyonu azalır. Bu da hayvanların ölmelerine sebep olur. Dolayısıyla topraklardan ve sulardan giderilmesi gereken başka bir oksianyondur.

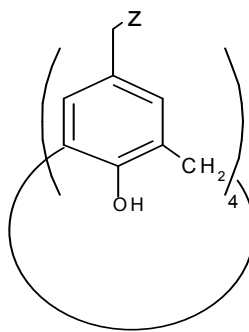
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Gutsche ve Alam (1988), yaptıkları çalışmada dialkilamino ve karboksil grupları içeren bazı kaliksarenlerin suda çözünen bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu kaliksarenler ile dureden dekasiklene kadar farklı hacimlerdeki dokuz farklı aromatik hidrokarbon serisi arasındaki host-guest komplekslerini incelemişlerdir.



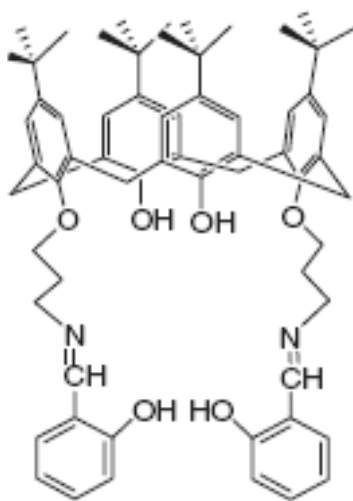
Şekil.2.1. Dialkilamino ve karboksil grubu içeren kaliksarenler

Gutsche ve Nam (1988), kaliks[4]areni farklı sekonder aminlerle ve formaldehit ile tepkimeye sokarak *p-ter*-bütil kaliks[4]arenin Mannich bazlarını oluşturduktan sonra bu bileşikler quaterner tuzlarına dönüştürülmüştür. Daha sonra elde edilen bu bileşikten CN , OCH_3 , N_3 , SEt , $CH(CO_2Et)$, $CH(NO_2)CO_2Et$ fonksiyonel grupları taşıyan birçok kaliksaren türevi sentezlenmiştir.



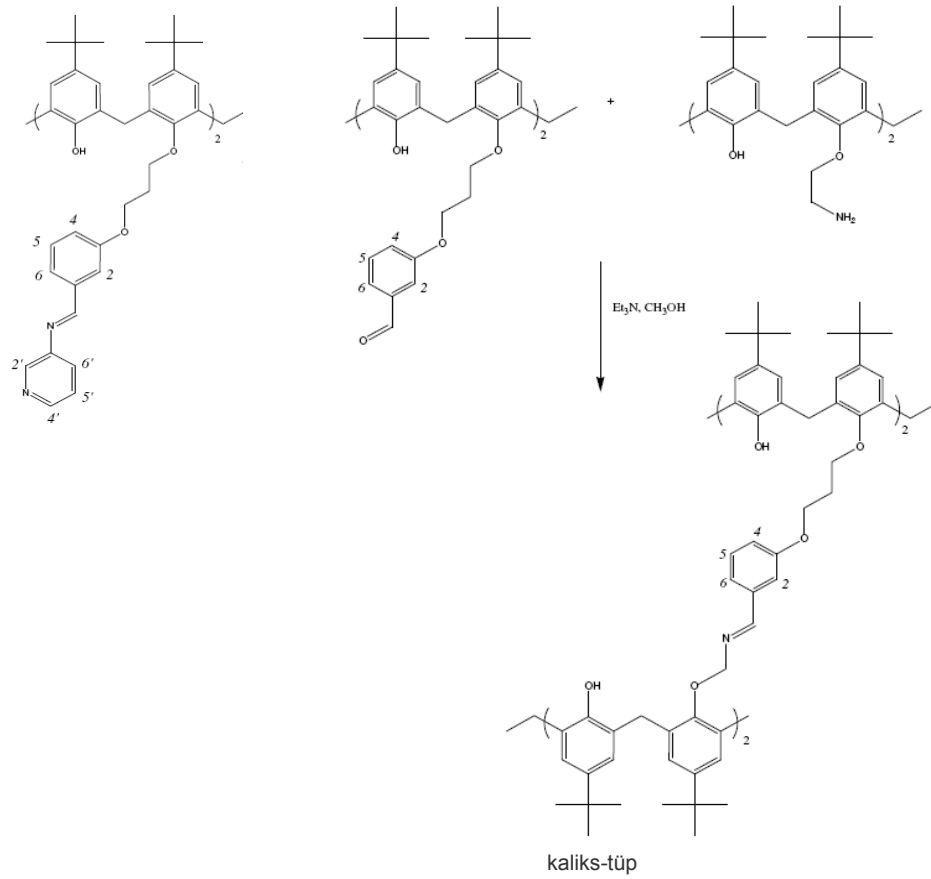
Şekil 2.2. Mannich reaksiyonu ile elde edilen bileşik ler ($Z = \text{CN}, \text{OCH}_3, \text{N}_3, \text{SEt}, \text{CH}(\text{CO}_2\text{Et}), \text{CH}(\text{NO}_2)\text{CO}_2\text{Et}$)

Liu ve ark. (2009), kaliks[4]arenin fenolik $-\text{OH}$ üzerinden 1,3-karşılıklı konformasyonunda iki tane salisilidenimin birimi içeren bileşiğini sentezlemişler ve geçiş metal iyonları ile kompleksleşmelerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucuna göre nikel ve bakır ile kompleksleşmesinin 2:2 stokiyometrik oranında olduğunu bulmuşlardır.



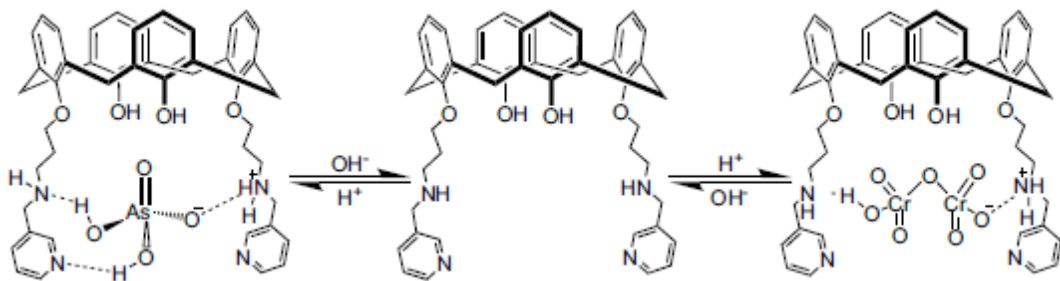
Şekil 2.3. Kaliksarenin salisilidenimin bileşiği

Murray ve ark. (2008) iki yeni kaliksarenin Schiff baz reseptörlerini sentezlemişlerdir. Bunlardan biri aldimin bileşiği, diğeri ise kaliksarenin dialdehit bileşiği ile kaliksarenin diammin bileşiği arasındaki reaksiyondan oluşan “kaliks-tüp” bileşiğidir. AgClO_4 ile kompleksleşmesi $^1\text{HNMR}$ daki kaymalar ile anlaşılmıştır.



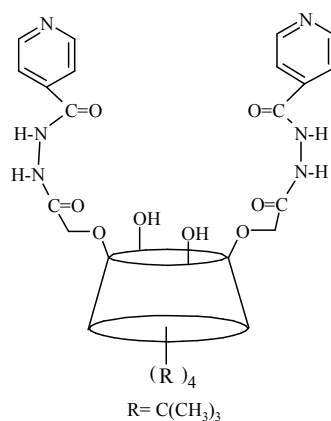
Şekil 2.4. Kaliksarenin aldimin ve “kaliks-tüp” bileşiği

Yılmaz ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada sentezledikleri bazı kaliks[4]aren piridinyum türevlerinin yapılarını aydınlattıktan sonra dikromat ve arsenat anyonlarıyla ekstraksiyon çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak bu bileşiklerin protonlu alkil amonyum türevlerinin bu anyonların ekstraksiyonunda etkili oldukları görülmüştür.



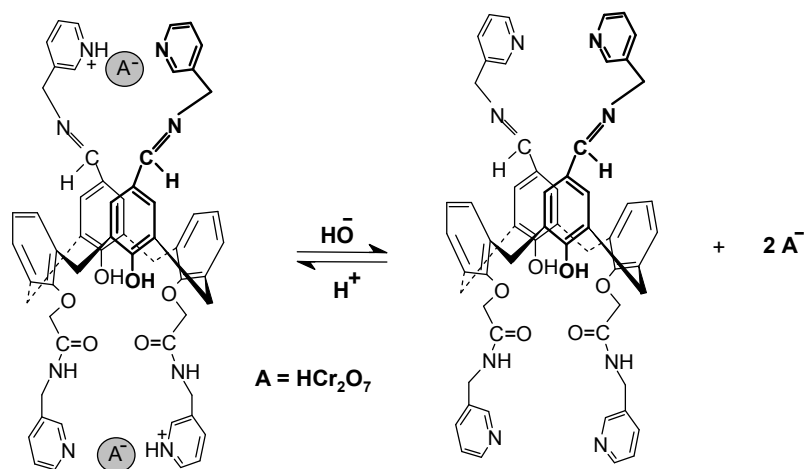
Şekil 2.5. Dikromat ve arsenat anyonlarının kaliks[4]aren piridinyum türeviyle kompleksleşmesi

Tabakcı ve ark. (2003) sentezledikleri *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin diasitklorür türevi ile izoniyaziti etkileştirmiş ve Şekil 2.6'daki bileşiği sentezlemişler ve dikromat anyonunun ekstraksiyon çalışmalarında kullanmışlardır. Ayrıca ekstraksiyon mekanizmasının aydınlatılması için bu bileşiğin metil iyodürle etkileştirilmesi sonucu elde ettikleri kuaterner amonyum türevini de sentezleyerek ekstraksiyon sonuçlarını karşılaştırmışlar ve ekstraksiyonun pridin bölgelerinden gerçekleştiği sonucuna varmışlardır.



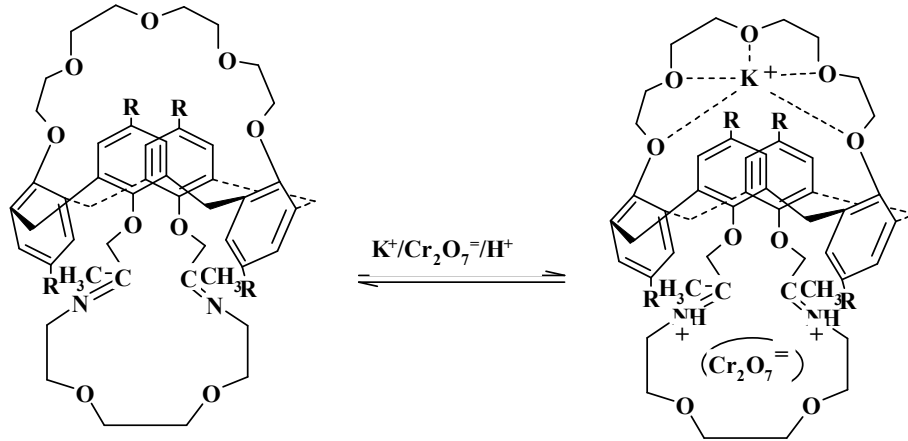
Şekil 2.6. Dikromat anyonu ekstraksiyonu için kullanılan piridin uçlu di-kaliks[4]aren bileşiği

Yılmaz ve grubu (2004), bir başka çalışmalarında 11,23-diformil-25,27-di-metoksikarbonil-metoksikaliks[4]aren ile 3-amino metil piridini etkileştirerek Cr(VI) için uygun bir reseptör (Şekil 2.7) sentezlemişlerdir



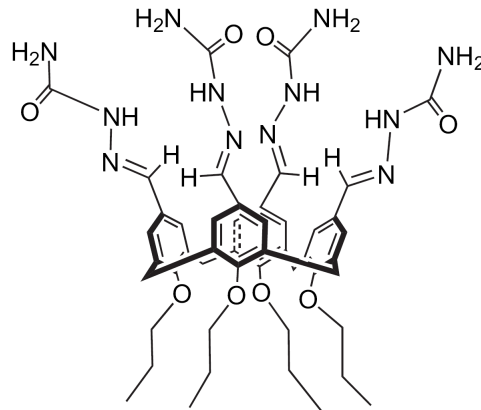
Şekil 2.7. 1,3-karşılıklı konformasyondaki piridin uçlu kaliks[4]aren bazlı Schiff baz türevinin muhtemel anyon taşıma mekanizması

Yılmaz ve Memon (2001) kalikscrown-6 bileşiğinin halkalı yapıdaki Schiff bazını (5) sentezlemişlerdir. Bu bileşiğin $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ve $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) anyonu ile değişik pH'lardaki (1.5-2.5) sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmalarını yapmışlardır (Şekil 2.8).



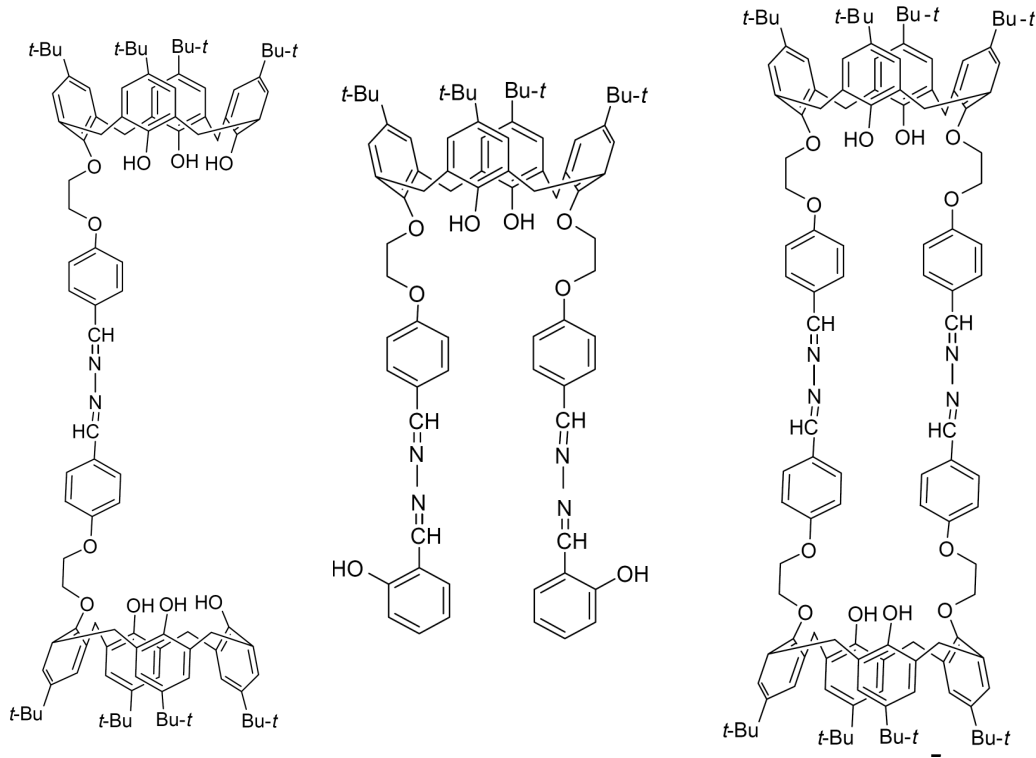
Şekil 2.8. Kalikscrown-6 bileşiğinin Schiff bazı türevinin K^+ ve $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ile muhtemel kompleksleşme mekanizması

Chawla ve Singh (2008), yeni kaliks[4]aren hidrazon ve semikarbazon bazlı nötral reseptörleri sentezlemişler ve spektroskopik yöntemlerle (IR, UV-Vis ve ^1H NMR) yapılarını aydınlatmışlardır.



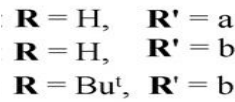
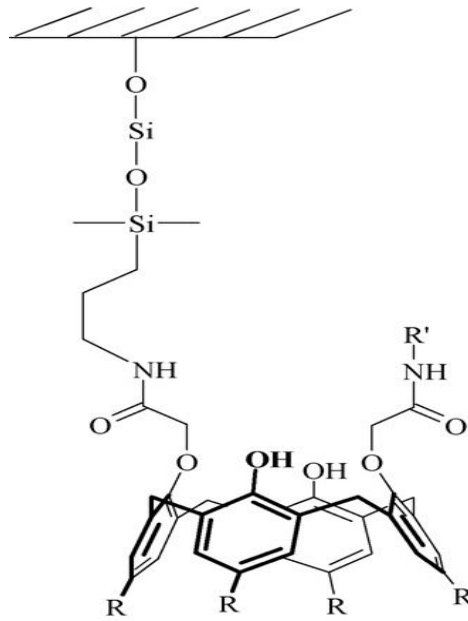
Şekil 2.9. H_2PO_4^- anyonu için seçimli 25,26,27,28-tetra-propoksikaliks[4]aren tetra-semikarbazon türevini

Yang ve ark. (2009), Şekil 2.10'da görülen yeni kaliks[4]aren bileşiklerini sentezlemişler ve yapılarını ESI-MS, ^1H NMR teknikleriyle karakterize ettikten sonra bazı metal katyonlarının sıvı-sıvı ekstraksiyon deneylerinde kullanılmışlardır. Ekstraksiyon sonuçları sentezlenen bileşiklerin bu metal katyonları için mükemmel reseptörler olduğunu ve ayrıca sadece sondaki bileşiğin Ag^+ katyonu için yüksek bir seçimlilik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Yaptıkları UV-vis ve ^1H NMR titrasyon deneyleri sonucunda 25,26,27,28-tetra-propoksikaliks[4]aren tetra-semikarbazon türevinin Cl^- , Br^- , HSO_4^- , ClO_4^- ve CH_3COO^- anyonları varlığında H_2PO_4^- anyonu ile 1:1 kompleks yaparak seçimlilik gösterdiği ortaya çıkmıştır.



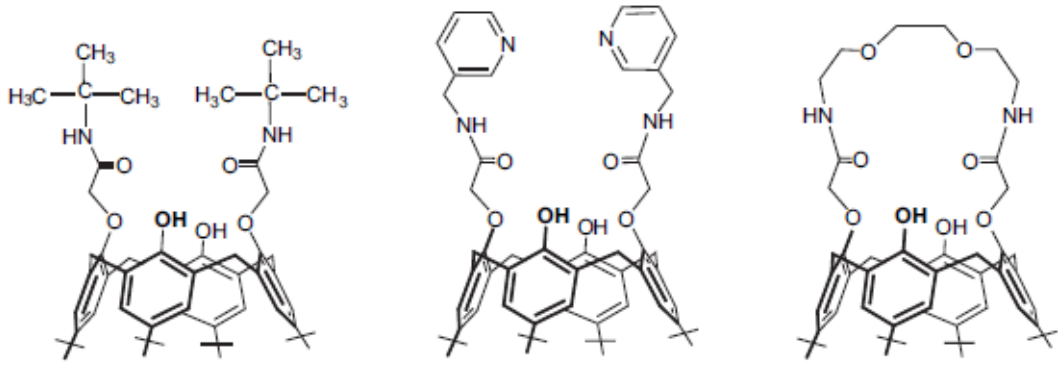
Şekil 2.10. Ag^+ katyonu için seçimlilik çalışmalarında kullanılan farklı yapıdaki kaliks[4]aren Schiff baz türevleri

Sırit ve ark. (2008), sentezledikleri yeni kaliks[4]aren türevlerini polimerlerine dönüştürdükten sonra silika jel üzerine immobilize etmişlerdir. Bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Daha sonra sentezlenen bileşikler dikromat anyonunun katı-sıvı ekstraksiyon çalışmalarında kullanılmıştır. Sonuç olarak sentezlenen polimerlerin monomerlerine göre dikromat anyonunu daha yüksek oranda tuttuğunu göstermişlerdir.



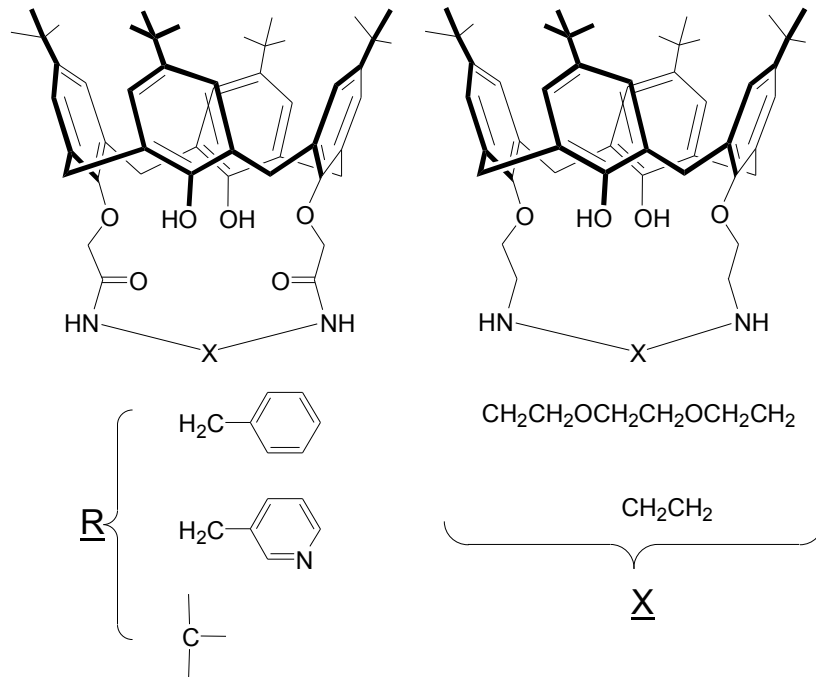
Şekil 2.11. Dikromat anyonunun ekstraksiyonunda kullanılan silika yüzeyine immobilize edilmiş kaliks[4]aren diamit türevleri

Yılmaz ve ark. (2007), yaptıkları çalışmada farklı gruplar içeren bazı *p-ter*-bütilkaliks[4]aren diamit türevlerini sentezlemişler ve bu bileşikleri dikromat anyonunun ekstraksiyon çalışmalarında kullanmışlardır. Sonuç olarak bu bileşiklerden halkalı yapıdaki diamit türevinin diğerlerine göre dikromat anyonu için çok iyi bir ekstraktant olduğu görülmüştür.



Şekil 2.12. Dikromat ekstraksiyonunda kullanılan diamit türevleri

Yılmaz ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada yeni bazı *p-ter*-bütikaliks[4]aren daimin türevlerini diamid analoglarından indirgeyerek sentezlemişler ve elde ettikleri yeni bileşiklerin yapılarını aydınlattıktan sonra bazı oksianyonların (dikromat, nitrit, nitrat ve fosfat) ekstraksiyonunda kullanmışlardır. Sonuçlardan pH 1.5 da daimin türevlerinin amit analoglarından çok daha verimli ekstraktantlar olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca hem daimin hem de diamit türevlerinin nitrit ve dikromat anyonları için seçimli oldukları ve fosfat ile nitrat anyonları için etkili olmadıkları gözlenmiştir.



Şekil 2.13. Oksianyonların ekstraksiyonunda kullanılan *p-ter*-bütikaliks[4]aren daimin ve diamit türevleri

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Enstrümental Teknikler

Erime noktası Büchi B-540 marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. ^1H NMR spektrumları CDCl_3 veya DMSO-d_6 içinde 400 MHz Bruker ve Varian 6105 spektrofotometreleri ile alındı ve standart olarak TMS kullanıldı. NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. IR spektrumları KBr diskleri halinde Perkin Elmer 1605 FTIR spektrofotometresinden alındı. Oksianyon çözeltilerinin pH ayarlamaları için Orion 420A pH metresi, UV-Vis. ölçümlerinde Shimadzu 160A kullanıldı. Elementel analiz tayinleri, Leco CHNS-932 cihazı ile yapıldı.

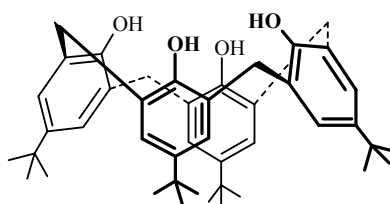
Analitik TLC'ler silika jel tabakasıyla (SiO_2 , Merck 60 F₂₅₄) kaplanmış alüminyum plakalar kullanılarak yapıldı. Kolon kromatografisi çalışmalarında silika jel 60 (Merck, tanecik büyüklüğü 0.040-0.063mm, 230-240 mesh) kullanıldı. NaH, % 60'lık parafinli olarak kullanıldı ve kullanılmadan önce iki kez *n*-hekzan ile yıkandı. Asetonitril ve toluen (BDH) CaH_2 ile tetrahidrofurana sodyum/benzofenon üzerinden geri soğutucu altında kaynatılarak kurutulduktan sonra fraksiyonlu destilasyonla destillenip kullanıldı. CH_2Cl_2 , CaCl_2 'den ve MeOH, Mg üzerinden destillenip kullanıldı. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazıyla saflaştırılan saf su ile hazırlandı.

3.2. Sentezler

3.2.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)

1 L'lik bir balona, 100 g (0.665 mol) *p-ter*-bütilfenol, 62.3 mL (0.83 mol) %37'lik formaldehit ve 1.2 g (0.03 mol) NaOH alınır. Reaksiyon karışımının sıcaklığı 110-120°C da sabit sıcaklıkta tutularak ksilol cihazı takılı bir geri soğutucu sisteminde azot gazı altında 1.5-2 saat ısıtılır. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen karışım 800-1000 mL difenil eter ile süspanse edilip 1 saat oda sıcaklığında ve daha sonra da 1.5-2 saat kaynatılarak karıştırılır. Bu süre sonunda oda sıcaklığına getirilen

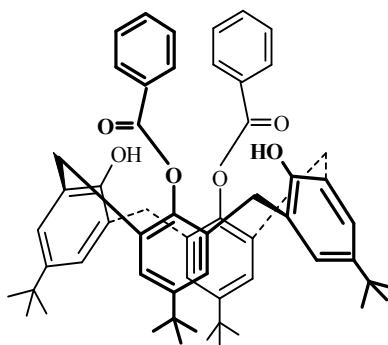
reaksiyon karışımı 1 L etil asetat ile etkileştirilip 1 saat karıştırılır ve çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etil asetatla, bir kez 200 mL asetik asitle ve en son su ile yıkanır. Kurutulan 66.5 g (%62) ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek 61.6 g parlak, beyaz kristal yapıda, erime noktası 344⁰C (Lit.: 344-346 °C) (Gutsche 1990) olan **1** elde edilir. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H, ArCH₂Ar), 4.25 (d, 4H, ArCH₂Ar), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH). Anal. Hesapl. C₄₄H₅₆O₄: C, 81.44; H, 8.69%. Bulunan: C, 81.75; H, 8.51%.



(1)

5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-26,28-Bis[benzoiloksi]kaliks[4]aren-25,27-diol(2)

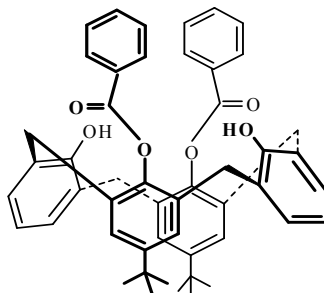
5 g (7.7 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]aren, 2.33g (17 mmol) potasyum karbonat ve 250 mL asetonitril 80°C da 30 dakika karıştırılır. Daha sonra 1.8 mL (15.4 mmol) benzoil klorür karıştırılarak damlalar halinde ilave edilir ve 4 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulan karışım içerisinde çözücü evaporatörde kuruluğa kadar destillenir. Geriye kalan kısım 100 mL diklormetan içerisinde alınır ve 3x50 mL su ile yıkanır, sodyum sülfat üzerinden kurutulur ve daha sonra da 40 mL kalana kadar evaporatörde konsantre edilir. Oluşan ürün içerisinde 300 mL metanol ilave edilir ve vakum altında konsantre hale getirilir. 5.6 g (%85) verimle beyaz toz madde elde edilir. E.n.: 320-330°C (bozunma). IR(KBr):1730cm⁻¹(C=O). ¹H NMR(CHCl₃): δ= 1.01 (s, 18H, Bu^t), 1.15 (s, 18H, Bu^t), 3.49 (d, *J*=14.1 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 3.97 (d, *J*=14.1 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 6.91 (s, 4H, ArH), 7.02 (s, 4H, ArH), 7.49 (t, *J*= 7.4 Hz, 4H, C₆H₅), 7.70 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, C₆H₅), 8.33 (d, *J*= 7.1 Hz, 4H, C₆H₅). Anal. Hesaplanan: C₅₈H₆₄O₆: C, 81.2 ; H, 7.5%. Bulunan: C, 81.0 ; H, 7.7%.



(2)

3.2.2. 5,17, Di-*ter*-bütil-26,28-Bis[benzoiloksi]kaliks[4]aren-25,27-diol (3)

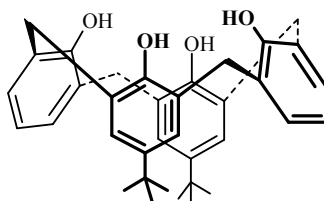
6 g (7 mmol) 2 nolu bileşik, 4.7 g (35 mmol) aluminyum klorür ve 300 mL toluen renk kırmızı olana kadar karıştırılarak ısıtılır. Daha sonra 2 saat oda sıcaklığında karıştırılan karışım üzerine 100 mL su ilave edilir. Oluşan emülsiyon 30 dakika daha karıştırılır. Toluene fazı 3x100 mL su ile yıkanır, sonra da organik faz kuruluğa kadar evaporatörde destillenir. Sarı ürün 50 mL diklormetan ve 250 mL etanol içerisine alınıp 100 mL ye kadar konsantre edilir. Ürün: 3.9 g (%75) beyaz toz madde. E.n.: 320 °C (bozunma). IR(KBr):1730cm⁻¹(C=O). ¹H NMR (CHCl₃): δ= 1.02 (s, 18H, Bu^t), 3.55 (d, *J*=14.1 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 3.82 (d, *J*=14.1 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 6.59 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, ArH), 6.93 (d, *J*= 7.4 Hz, 4H, ArH), 7.00 (s, 4H, ArH), 7.52 (t, *J*= 7.7 Hz, 4H, C₆H₅), 7.72 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, C₆H₅), 8.22 (d, *J*= 7.0 Hz, 4H, C₆H₅). Anal. Hesaplanan: C₅₀H₄₈O₆: C, 80.6; H, 6.5%. Bulunan: C, 80.7; H, 6.7%.



(3)

3.2.3. 5,17-Di-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (4)

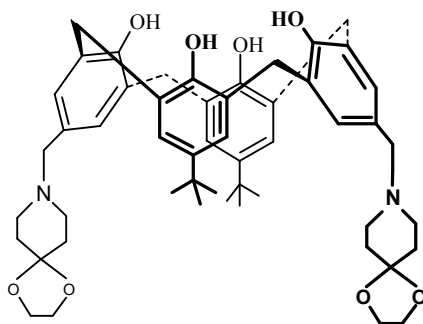
4.2 g (5.6 mmol) 3'nolu bileşik, 8 g (200 mmol) sodyum hidroksit, 120 mL etanol ve 40 mL su 12 saat karıştırılarak geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra soğutulan karışım hidroklorik asit ile asitlendirilir (pH=5-6). Oluşan beyaz ürün süzülür, diklormetan ile çözülür ve metanolden çöktürülür. Ürün: 2.7g (%90). E.n.: 300°C. ¹H NMR (CHCl₃): δ= 1.20 (s, 18H, Bu^t), 3.42 (d, 4H, Ar-CH₂-Ar), 4.19 (d, 4H, Ar-CH₂-Ar), 6.69 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.00 (d, *J*= 7.7 Hz, 4H, ArH), 7.07 (s, 4H, ArH), 10.29 (s, 4H, OH). Anal. Hesaplanan: C₃₆H₄₀O₄ : C, 72.28; H, 6.87%. Bulunan: C, 72.35; H, 6.97%.



(4)

3.2.4. 5,17,Di-*ter*-bütil-11,23-Bis[(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekanil)metil]-25,26,27,28-tetra-hidroksikaliks[4]aren (5)

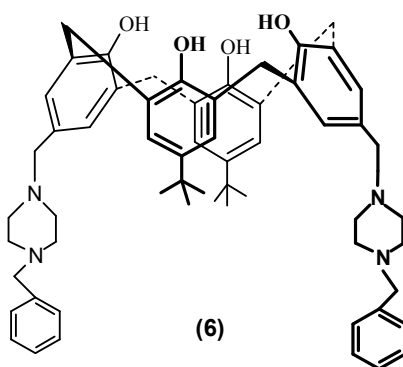
2,50 g (4,6 mmol) 4'nolu bileşik, 50 ml THF ve 20 ml DMF 'de oda sıcaklığında çözülür. Karışıma 2,66 ml asetik asit, 0,31 ml formaldehit ve 1,17ml (9,1276 mmol) 1,4-Dioxa-8-azospino-[4,5] dekan ilave edilir, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Daha sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Kalıntıya 100 mL su ilave edilir, dietil eterle ekstraksiyon yapılır. Su fazında çöken madde süzülür. Vakumda kurutulur. Ürün: 2 g (% 51). E.n.: 209°C. ¹H NMR (CHCl₃): δ= 1.20 (s, 18H, Bu^t), 1.63 (t, *J*= 5.5 Hz, 8H, NCH₂-CH₂), 2.42 (brs, 8H, NCH₂), 3.32 (s, 4H, ArCH₂N), 3.40 (d, *J*= 12.3 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 3.95 (s, 8H, OCH₂), 4.21 (d, *J*= 14.3 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 6.98 (s, 4H, ArH), 7.22 (s, 4H, ArH), Anal. Hesaplanan: C₅₂H₇₀O₈N₂ : C, 73.41; H, 8.23, N:3.29 %. Bulunan: C, 72.85; H, 7.97; N:3.18%.



(5)

3.2.5. 5,17,Di-*ter*-bütil-11,23-Bis[(*N'*-benzyl-*N*-piperazino)metil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (6)

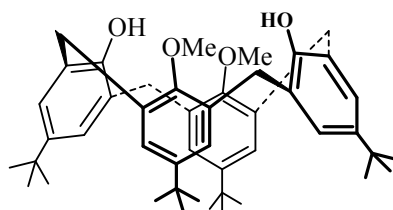
2,5 g (4,6 mmol) 4'nolu bileşik, 50 ml THF ve 20 ml DMF ' de oda sıcaklığında çözülür. Karışıma 2,66 ml asetik asit, 0,31 ml formaldehit ve 2 ml (11,5 mmol *N'*-benzilpiperazin ilave edilir, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Daha sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Su ilave edilir, dietileterle ekstraksiyon yapılır. Su fazında çöken madde süzülür. Vakumda kurutulur. Ürün: 1,87 g (% 44). E.n.:116 °C. ¹H NMR (CHCl₃): δ= 1.20 (s, 18H, Bu^t), 2,38 (brs, 16H, NCH₂-CH₂), 3,22 (s, 4H, Ar-CH₂N), 3.42-3.60(overlapped, 8H, Ar-CH₂-Ar, Ar-CH₂-N), 4.09 (d, *J*= 13.3 Hz, 4H, Ar-CH₂-Ar), 6.98 (s, 4H, ArH), 7.11 (m,14H, ArH). Anal. Hesaplanan: C₆₀H₇₆O₄N₄ : C, 78,60; H, 8,29; N, 6,11 %. Bulunan: C, 78,38; H, 8,12; N, 5,99%.



(6)

3.2.6. 5.11.17.23-Tetra-*ter*-bütil-26,28-dimetoksikaliks[4]aren-25,27-diol (7)

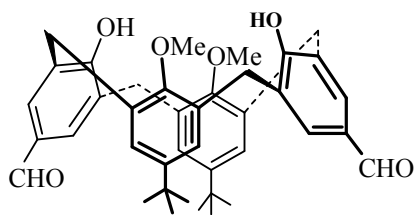
5 g (7,71 mmol) 1'nolu bileşik, 220 mL asetonitrilde oda sıcaklığında çözülür. Karışıma 4,2 g (30 mmol) K_2CO_3 ilave edildikten sonra 30 dk geri soğutucu altında reflux edilir. Soğutulan karışıma 1 mL (15,7 mmol) CH_3I ilave edilir. Karışım 72 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra K_2CO_3 süzülerek alınır. Kalan çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Madde diklormetan/metanol içerisinde kristallendirilir. Vakumda kurutulur. Ürün: 3,10 g (% 59). E.n.:250 °C. . 1H NMR ($CHCl_3$): δ = 0.99 (s, 18H, Bu^t), 1.35 (s, 18H, Bu^t), 3.35 (d, J =13.1 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 4.01 (s, 6H, OCH_3), 4.35 (d, J =13.1 Hz, 4H, Ar- CH_2 -ArH), 6.82 (s, 4H, ArH), 7.11 (s, 4H, ArH), 7.65 (s, 2H, OH) Anal. Hesaplanan: $C_{46}H_{60}O_4$: C, 81,65; H, 8,87; %. Bulunan: C, 81,12; H, 8,21%.



(7)

3.2.7. 5,17,Di-*ter*-bütil-11,23-diformil-26,28-dimetoksikaliks[4]aren-25,27-diol (8)

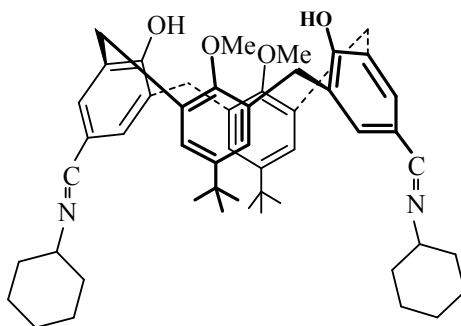
1 g (1,48 mmol) 7'nolu bileşik, 8,5 g HMTA ilave edilerek 60 mL TFA içerisinde 5 gün geri soğutucu altında reflux edilir. Asitli suda çöktürülür. Kloroform ile ekstraksiyon yapılır. Çözücü evaporatörde uçurulur. Oluşan katı madde, vakum altında kurutulur. Ürün: 0,65 g (% 71). E.n.:310-314 °C. IR(KBr) :1678 cm^{-1} (C=O). 1H NMR (DMSO): δ = 0.88 (s, 18H, Bu^t), 3.42 (d, J =13.3 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 3.90 (s, 6H, OCH_3), 4.18 (d, J =13.5 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 6.75 (s, 4H, ArH), 7.57 (s, 4H, ArH), 7.54 (s, 2H, OH), 9.72 (s, 2H, CHO). Anal. Hesaplanan: $C_{38}H_{42}O_6$: C, 73,19; H, 6,74%. Bulunan: C, 72,56; H, 6,38%.



(8)

3.2.8. Bileşik 8 ile sikloheksil aminin etkileştirilmesi (9)

0,65 g (1,04 mmol) **8**' nolu bileşik 1:1 oranında THF/metanol içerisinde çözülür. Üzerine 0,7 mL (7,7 mmol) sikloheksil amin ilave edilir. 3 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Çöken madde süzülerek alınır, vakum altında kurutulur. Ürün: 0,37 g (% 46). E.n.:290-293 °C IR(KBr):1636 cm^{-1} (C=N). ^1H NMR (DMSO): δ = 0.97 (s, 18H, Bu^t), 1.10-1.78 (m, 21H, sikloheksil-H), 3.37 (d, J =13.3 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 4.18 (d, J =13.1 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 6.86 (s, 4H, ArH), 7.36 (s, 4H, ArH), 7.68 (s, 2H, OH), 8.06 (s, 2H, HC=N). Anal. Hesaplanan: $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 76,43; H, 8,15; N, 3,56 %. Bulunan: C, 76,01; H, 7,68; N, 3,12%.

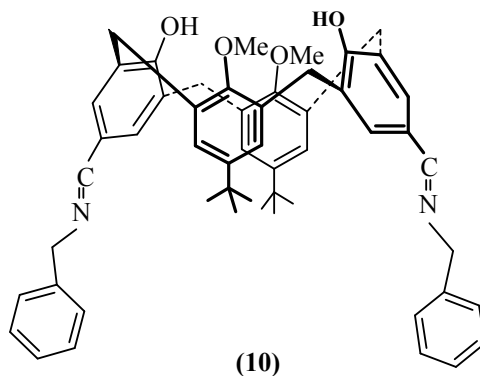


(9)

3.2.9. Bileşik 8 ile benzil aminin etkileştirilmesi (10)

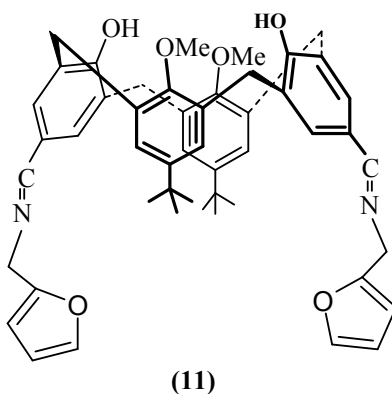
0,8 g (1,28 mmol) **9**' nolu bileşik 1:1 oranında THF/metanol' de çözülür. Üzerine 1,12 mL (10,3 mmol) benzilamin ilave edilir. 3 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Çöken madde süzülerek alınır, vakum altında kurutulur. Ürün:

0,42 g (% 68). E.n.:263-265 °C IR(KBr) :1640 cm^{-1} (C=N). ^1H NMR (CHCl_3): δ = 0.97 (s, 18H, Bu^t), 3,44 (d, J =13.3 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 3,95 (s, 6H, OCH_3), 4,26 (d, J =13.3 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 6.84 (s, 4H, ArH), 7.25-7.33 (m, 10H, C_6H_5), 7.88 (s, 2H,OH), 8.27(s, 2H, HC=N). Anal. Hesaplanan: $\text{C}_{54}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 80,89; H, 7,49; N, 3,49 %. Bulunan: C, 80,29; H, 7,12; N, 2,99%.



3.2.10. Bileşik 8 ile furfuril aminin etkileştirilmesi (11)

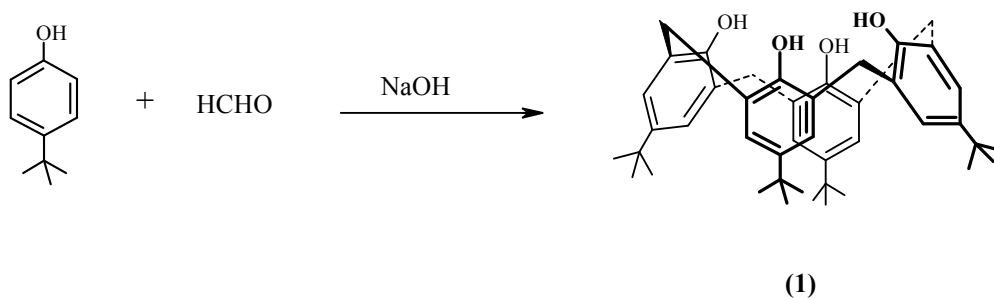
0,8 g (1,28 mmol) 9' nolu bileşik 1:1 oranında THF/metanol' de çözülür. Üzerine 0,9 mL (10,2 mmol) furfuril aimn ilave edilir. 3 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Evaporatörde konsantre hale getirilir. Metanolden kristallendirilir. Ürün: 0,41 g (% 41). E.n.:189°C IR(KBr):1637 cm^{-1} (C=N). ^1H NMR (CHCl_3): δ = 0.97 (s, 18H, Bu^t), 3,44 (d, J =13.5 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 3,94 (s, 6H, OCH_3), 4,25 (d, J =13.3 Hz, 4H, Ar- CH_2 -Ar), 6.25-6.26 (m, 2H, ArH, furfuril), 6.34-6.35 (m, 2H, ArH, furfuril), 6.80 (s, 4H, ArH), 7.38-7.39 (m, 2H, ArH, furfuril), 7.52 (s, 4H, ArH), 7.75 (s, 2H, OH), 8.24 (s, 2H, HC=N). Anal. Hesaplanan: $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{N}_2$: C, 76,82; H, 7,17; N, 3,58 %. Bulunan: C, 76,32; H, 6,90; N, 3,21%.



4. SONUÇ VE TARTIŞMA

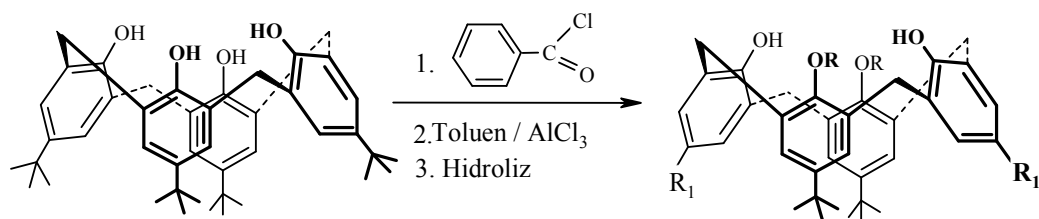
Bu çalışmada amaç, farklı yapıda kaliks[4]arenin alkil amin türevlerini ve kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerini sentezleyerek, bu bileşiklerin çevre ve insan sağlığı açısından önem arzeden toksik ve kanserojen dikromat anyonu ekstraksiyonunda kullanmaktır.

Bu amaçla başlangıç maddesi 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (**1**) literatüre (Gutsche, 1990) göre sentezlendi.



Kaliksarenlerin fenolik birimlerinin *p*-konumundan (upper rim) değişik alkil amin türevlerini sentezlenlemek amacıyla ilk olarak seçimli dealkilleme işlemi yapıldı. Bunun için *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**1**) benzoil klorür ile 1:2 eşdeğer oranında asetonitrilin çözücü olduğu seyreltik ortamda ve K_2CO_3 varlığında reaksiyona sokularak % 85 verimle bileşik **2** sentezlendi (Dalbavie ve ark. 2000). Sentezlenen bu bileşiğin IR spektrumunda 1730 cm^{-1} de benzoil grubunun karboniline ait bant gözlenirken, sonuç 1H NMR spektroskopisi ile desteklenmiştir.

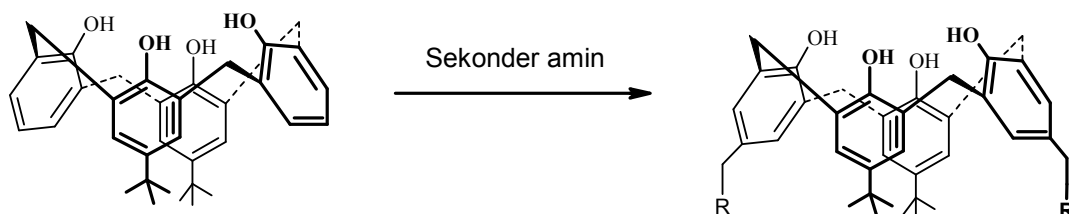
Daha sonra susuz $AlCl_3$ beraberinde toluenin çözücü ortamında dealkilleme işlemi gerçekleştirilerek elde edilen **3** 'nolu bileşik NaOH / EtOH ile hidroliz edilerek bileşik **4** sentezlendi. **4** nolu bileşiğin IR spektrumunda 1730 cm^{-1} deki benzoil grubuna ait karbonil pikinin kaybolması hidroliz işleminin gerçekleştiğini göstermiştir. Ayrıca 1H NMR spektrumunda benzoil gruplarına ait 7.72 ve 8.22 ppm deki aromatik piklerin kaybolması da sonucu desteklemektedir.



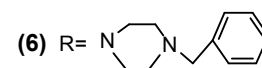
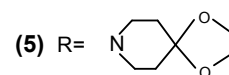
(1)

2. $R = \text{COC}_6\text{H}_5$, $R_1 = \text{tert-bütil}$ 3. $R = \text{COC}_6\text{H}_5$, $R_1 = \text{H}$ 4. $R = R_1 = \text{H}$

Farklı fonksiyonel grupların dikromat anyonu ekstraksiyonuna etkisinin incelenmesi amacıyla yapısında eterik ve aromatik grup bulunduran sekonder aminler seçildi. Kaliksarenin alkil amin türevlerinin sentezlenmesi amacıyla 4 nolu bileşik THF/DMF nin çözücü olduğu ortamda asetik asit ve formaldehit beraberinde farklı sekonder aminlerle (Dioxa-8-azospiro-[4,5]dekan ve *N'*-benzilpiperazin) ayrı ayrı etkileştirerek bileşik 5 ve 6 elde edildi. Reaksiyon ITK ile takip edildi.



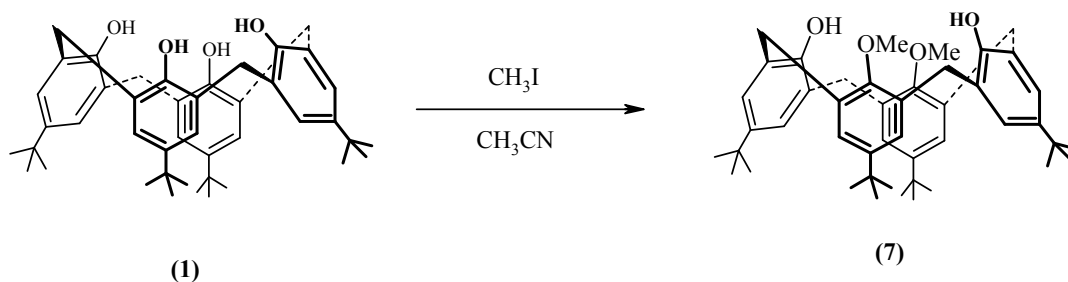
(4)



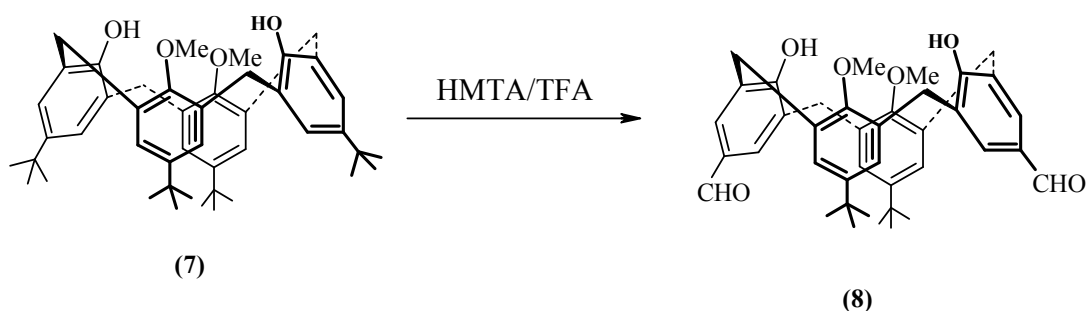
Kaliks[4]arenin konformasyonu ^1H NMR spektrumundaki ArCH_2Ar piklerine göre belirlenir (Gutsche 1983). ^1H NMR analizi sonuçlarına göre 5 nolu bileşiğe ait ArCH_2Ar piklerinin δ 3.56 ve 4.26 ppm de iki çift *AB* tipi dublet vermesi bu bileşiğin koni konformasyonunda, 6 nolu bileşiğin ArCH_2Ar piklerinin δ 3.49 ve 4.10 ppm de

iki çift *AB* tipi dublet vermesi bu bileşiğin de koni konformasyonunda olduğunu göstermektedir. **5**'nolu bileşiğin ^1H NMR analizi sonucuna göre alkil amine (dioxo-8-azospiro-[4,5]dekil) ait $\text{NCH}_2\text{-CH}_2$ piklerinin 1,63 ppm'de komşu karbona ait iki tane protondan dolayı triplet, NCH_2 piklerinin 2,42 ppm'de broad singlet ve ArCH_2N grubundaki CH_2 ye ait piklerin 3,32 ppm'de singlet verdiği görülmektedir. **6**'nolu bileşiğin ^1H NMR analizi sonucuna göre ise $\text{NCH}_2\text{-CH}_2$ piklerinin 2,38ppm'de broad singlet, $\text{Ar-CH}_2\text{N}$ piklerinin 3,22'de singlet verdiği tespit edilmiştir.

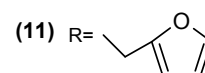
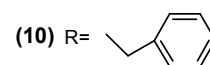
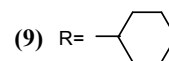
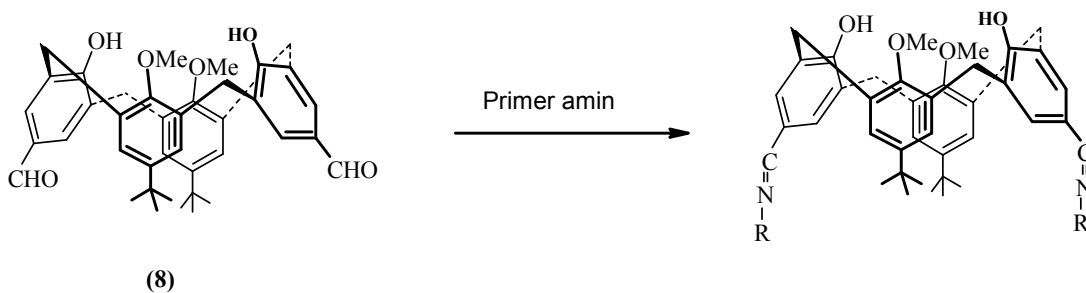
Kaliksarenin *p*-pozisyonunda seçimli Schiff baz türevlerini sentezlemek amacıyla ilk olarak **1** nolu bileşik metil iyodür ile 1:2 eşdeğer oranında etkileştirilerek **7** nolu bileşik sentezlendi.



Daha sonra kaliksarenin *p*-dialdehit türevini oluşturmak amacıyla elde edilen bileşik (**7**), heksametilentetraamin ve triflorasetik asit ile etkileştirilerek dealkilleme ve formilleme işlemlerinin gerçekleştiği tek bir reaksiyonla **8** nolu bileşik %71 verimle elde edildi. Bu bileşiğin IR spektrumunda 1678 cm^{-1} de aldehit karboniline ait bant gözlenirken, sonuç ^1H NMR spektroskopisi ile desteklenmiş ve aldehit protonları $\delta\ 9.72$ ppm de gözlenmiştir.



Elde edilen bu bileşik farklı primer aminlerle (sikloheksil amin, benzil amin ve furfuril amin) THF/metanol ortamında etkileştirilerek birer Schiff baz türevi olan **9**, **10** ve **11**'nolu bileşikler sentezlendi. Reaksiyonun gerçekleştiği IR spektroskopisi'nde 1678 cm^{-1} de aldehit grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) bantının kaybolup, yerine 1636 , 1640 ve 1637 cm^{-1} de imin ($\text{C}=\text{N}$) grubuna ait bandın görülmesiyle anlaşıldı. Ayrıca ^1H NMR spektrumunda $\delta\ 9.72\text{ ppm}$ de gözlenen aldehit protonuna ait pikin de kaybolması ürünün oluşmasını desteklemektedir.



^1H NMR analizi sonuçlarına göre **9**, **10** ve **11** nolu bileşiklerin ArCH_2Ar protonlarına ait piklerinin sırasıyla $\delta\ 3.37\text{ ppm}$ ($J=13.3\text{ Hz}$) ve 4.18 ppm ($J=13.1\text{ Hz}$), 3.44 ppm ($J=13.3\text{ Hz}$) ve 4.26 ppm ($J=13.3\text{ Hz}$), 3.44 ppm ($J=13.5\text{ Hz}$) ve 4.25 ppm ($J=13.3\text{ Hz}$)'de iki çift AB tipi dublet vermesi bu bileşiklerin koni konformasyonunda olduğunu göstermektedir.

4.1. Dikromat Ekstraksiyon Çalışmaları

Dikromat anyon tayinleri için organik bileşiğin ($1 \times 10^{-3}\text{ M}$) diklormetandaki çözeltisi hazırlandı. $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ($1 \times 10^{-4}\text{ M}$) 'ın sulu çözeltileri sırasıyla $\text{pH}=1.5$, 2.5 , 3.5 ve 4.5 ($0.01\text{ M KOH} / \text{HCl}$ ile ayarlanarak) 'ta hazırlanmıştır. Bu çalışmada

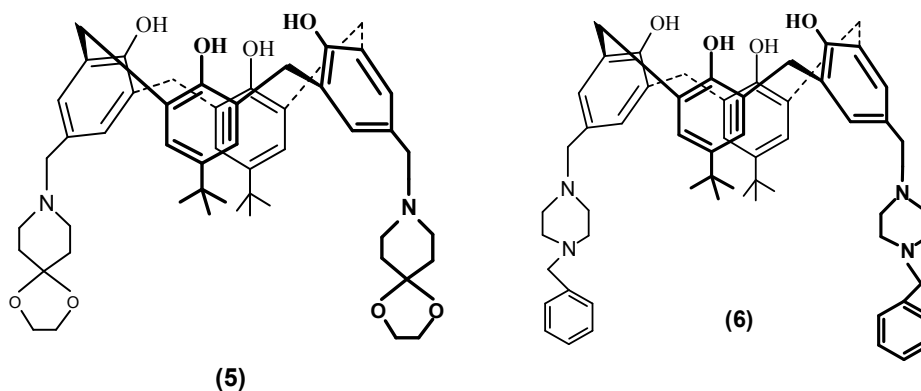
sentezlenen **5** ve **6** no' lu bileşikler ile $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ arasında yapılan sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışması sonuçları Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Bileşik **5** ve **6** ile dikromat iyonlarının ekstraksiyon (%) değerleri

Bileşik	pH			
	1.5	2.5	3.5	4.5
5	81	61,5	30,4	6,3
6	80,7	69,4	36,4	9,7

Sulu faz, [metal dikromat] = 1×10^{-4} M; organik faz, [ligand] = 1×10^{-3} M 25°C 'de 1 saat.

%E = [Başlangıçtaki sulu fazdaki dikromat anyon konsantrasyonu – ekstraksiyon sonunda sulu fazdaki dikromat anyon konsantrasyonu / Başlangıçta sulu fazdaki dikromat anyon konsantrasyonu] $\times 100$



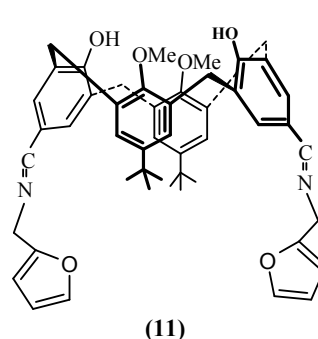
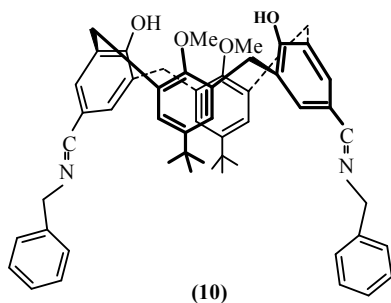
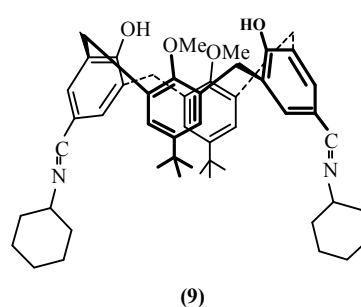
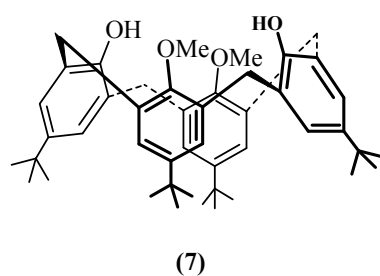
Yapısında amino ve imin grubu bulunduran bileşiklerin dikromat anyonu için iyi birer ekstraktant oldukları literatürdeki çalışmalardan bilinmektedir. Bu amaçla sentezlenen kaliks[4]arenin alkil amin türevleri (**5**, **6**) ile dikromat anyonu arasında yapılan sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmaları sonucuna göre özellikle pH=1.5 ve pH=2.5 de her iki bileşiğin iyi birer ekstraktant olma özelliğinde olduğunu göstermektedir. Asidik ortamda N atomu bulundurduğu için kolayca protonlanırlar ve dikromat anyonunun taşınmasında yardımcı olurlar. **5** ve **6** nolu bileşiğin her ikisinde de yaklaşık aynı sonuçlar elde edilmiştir. **5** nolu bileşikte eterik gruplar, **6** nolu bileşikte ise farklı olarak yapıya hem aromatik grup hem de azot atomu girmiştir. Bu iki farklılık ekstraksiyonda bir fark oluşturmamıştır.

Sentezlenen **9**, **10** ve **11** nolu bileşiklerle yapılan ekstraksiyon çalışması sonuçları Çizelge 2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Bileşik **9**, **10** ve **11** ile dikromat iyonlarının ekstraksiyon (%) değerleri

	pH			
Bileşik	1.5	2.5	3.5	4.5
7	15,8	6,3	3,5	2,7
9	91,5	75,1	8,2	<1.0
10	85,3	25,7	4,2	<1.0
11	66,4	12,5	<1.0	<1.0

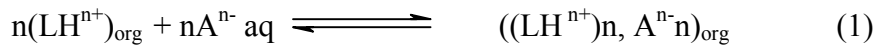
Sulu faz, [metal dikromat] = 1×10^{-4} M; organik faz, [ligand] = 1×10^{-3} M 25⁰C’de 1 saat.



Bileşik **7** ile yapılan ekstraksiyon çalışması sonucuna göre beklenildiği gibi pH=1.5’de %15,8 gibi düşük bir değerde olup iyi bir ekstraktant özelliği göstermemiştir. Fonksiyonel gruplara sahiptir. Sentezlenen Schiff bazları farklı **9**’nolu bileşikteki imin grubu halkalı yapıda ve alifatik, **10** nolu bileşikte aromatik grup olan benzil ve **11**’nolu bileşikte de aromatik bir grup bağlı, fakat oksijen atomu taşımaktadır. Bu üç grubun etkisi incelendiğinde **9** nolu bileşik pH=1.5 ve pH=2.5’da sırayla %91,5 ve %75,1 gibi yüksek oranda dikromat anyonunu sulu fazdan organik faza taşımış diğer pH’larda ise bu değerler önemsizdir. **10** ve **11** nolu bileşikler ise

sadece pH=1,5’de dikromat anyonunu organik faza taşımışlardır. Bu değerler 9 nolu bileşiğin pH=1.5’deki sonuca göre bir miktar düşmüştür. Bu sonuç benzil ve furfuril aminin aromatik yapıda olmasıyla molekülde daha rijit bir yapı oluşturmuş ve sterik engel oluşturarak dikromat anyonunun moleküle yaklaşmasını engellemiş olması şeklinde yorumlanabilir.

Ekstraksiyon kabiliyetlerinin ölçülmesi için anyon A^{n-} ‘nın iki faz arasındaki dağılma sabiti D_A ‘nın iki faz arasındaki dağılma sabiti D_A ‘nın hesaplanması gerekir. Genel ekstraksiyon denge denklemi (1)’de verilmiştir.



Ekstraksiyon denge sabiti K_{ex} eşitlik (2) de verilmiştir.

$$K_{ex} = \frac{[(LH^{n+})_n, A^{n-}]_{org}}{[A^{n-}]^n_{aq} [LH^{n+}]^n_{org}} \quad (2)$$

Dağılma D_A anyon A^{n-} nin her iki fazdaki analitik konsantrasyon oranı olup eşitlik (3) deki gibi tanımlanmaktadır.

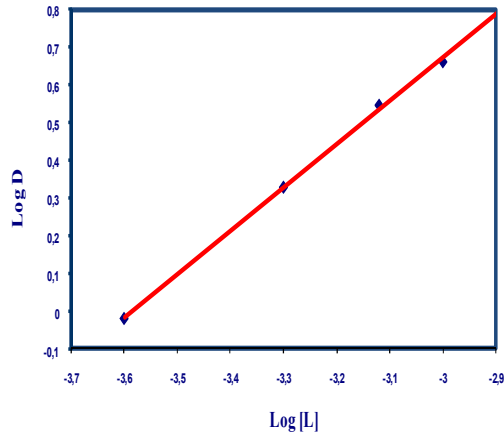
$$D_A = [A]_{org} / [A]_{aq}$$

$$D_A = \frac{[(LH^{n+})_n, A^{n-}]_{org}}{[A^{n-}]^n_{aq}} \quad (3)$$

Eşitlik (2) yeniden düzenlenecek olursa;

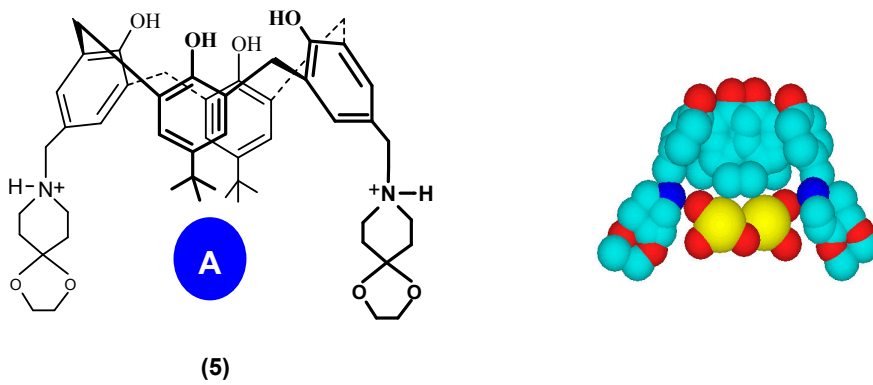
$$\log D_A = \log K_{ex} + n \log [L]_{org} \quad (4)$$

Daha sonra $\log D$ 'ye karşı $\log(L)$ grafiğe çizilerek doğrunun eğiminden ekstraksiyondaki dikromat:ligand oranı bulunur.



Şekil 4.1. 5 nolu ligandın dikromat anyonunu sulu fazdan organik faza ekstraksiyonunda $\log D$ ile $\log[L]$ arasındaki grafik

$\log D_A / \log(L)$ grafiği lineerdir ve doğrunun eğimi dikromat anyonu için pH 1.5 'te 1.14 olarak bulunmuştur.

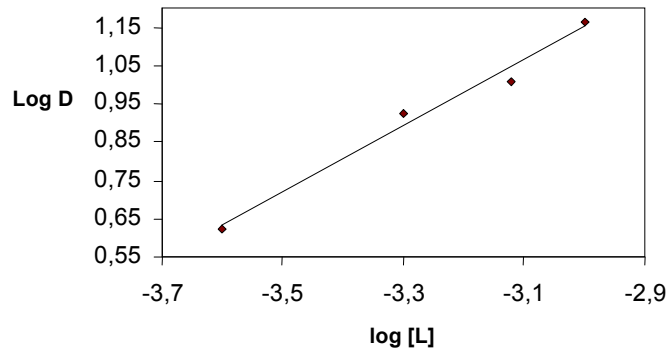


A: HCrO_7^-

Şekil 4.2. Bileşik 5 'in dikromat anyonu ile olan kompleksleşme modeli

Bu sonuç ligand **5** in dikromat anyonu ile 1:1 kompleks verdiğini göstermektedir. Ekstraksiyon denge sabiti değeri $\text{Log } K_{\text{ex}}$ hesaplanacak olursa 4.1 ± 0.2 olarak bulunur.

Kaliksarenin Schiff baz türevlerinden **9**'nolu bileşiğinin dikromat anyonu ile ekstraksiyonunda $\text{Log } D$ 'ye karşı $\text{Log}(L)$ grafiğe çizildiğinde doğrunun eğiminden ekstraksiyondaki dikromat:ligand oranı 0,86 olarak bulunur.



Şekil 4.3. 9 nolu ligandın dikromat anyonunu sulu fazdan organik faza ekstraksiyonunda $\log D$ ile $\log[L]$ arasındaki grafik

Bu sonuç ligand **9** un dikromat anyonu ile 1:1 kompleks verdiğini göstermektedir. Ekstraksiyon denge sabiti değeri $\text{Log } K_{\text{ex}}$ hesaplanacak olursa 3.7 ± 0.2 olarak bulunur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kaliks[4]arenin farklı alkil amin ve Schiff bazı türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^1H NMR, elementel analiz ve diğer metodlarla aydınlatıldı.
- Sentezlenen bileşikler (5, 6, 7, 9-11) kanserojen bir oksianyon olan dikromat anyonunun değişik pH'lardaki (1.5, 2.5, 3.5 ve 4.5) sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmalarında kullanıldı.
- Yapılan ekstraksiyon çalışması sonuçlarına göre kaliksarenin alkil amin türevleri (5,6) özellikle pH=1.5 ve 2.5'de dikromat anyonunu büyük oranda sulu fazdan organik faza taşıdığı görülmüştür.
- Kaliksarenin dimetoksi türevi (7) ile yapılan ekstraksiyon çalışması sonucu küçük bir değerde gözlenirken, yapıya giren imin grubu ile bileşik 9-11'in özellikle pH=1.5'de ekstraksiyon değerinde büyük bir artış olduğu gözlenmiştir.
- Sentezlenen bileşiklerin (5 ve 9) dikromat anyonu ile etkileşme mekanizmasını açıklamak için logD-logL grafiği çizilmiş ve eğimden bu bileşiklerin 1:1 kompleks yaptıkları bulunmuştur.
- Sonuç olarak sentezlenen kaliksarenin alkil amin ve Schiff bazı türevleri dikromat anyonu için iyi birer ekstraktantlardır.

6. KAYNAKLAR

- Andreetti, G.D., Ungaro, R., Pochini, A. 1981 X-Ray Crystal and Molecular Structure of The p-t-Butylphenol-Formaldehyde Cyclic Octamer Cyclo(Octa((5-T-Butyl-2-Acetoxy-1,3-Phenylene)Methylene). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 11: 533.
- Arena, G., Casnati, A., Contino, Mirone, A., Sciotto, L. D., 1996 Ungaro, R. Synthesis of new calixcrowns and their anchoring to silica gel for the selective separation of Cs^+ and K^+ . *Chem. Commun.* 19:2277–2278.
- Arena, G., Contino, A., Longo, E., Sciotto, D., Spoto, G., Torrisi, A. 2002 Two calix-crownbased stationary phases. Synthesis, chromatographic performance and X-ray photoelectron spectroscopy investigation. *J. Supramol. Chem.* 2:521–531.
- Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, M.McB., Vicens, J. 2001 Kluwer Academic Publishers Dordrecht.
- Baekeland, L. H. 1908 Method of Making Insoluble Products of Phenol and Formaldehyde. *U. S. Patent Number(s)* 942: 699.
- Barc, M., Sliwka-Kaszynska, M. 2009 Preparation and evaluation of 1,3-alternate 25,27-bis-(pentafluorobenzyloxy)-26,28-bis-(3-propyloxy)-calix[4]arene-bonded silica gel high performance liquid chromatography stationary phase. *Journal of Chromatography A* 1216 :3954–3960.
- Bayrakcı, M., Ertul, Seref., Yilmaz, M. 2009 Synthesis of di-substituted calix[4]arene-based receptors for extraction of chromate and arsenate anions. *Tetrahedron* 65: 7963–7968
- Bozkurt, S., Kocabas, E., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A. 2008 Synthesis and dichromate anion sorption of silica gel-immobilized calix[4]arenes. *Journal of Hazardous Materials* 165: 974–979
- Böhmer, V. 1995 Calixarenes, Macrocycles with (almost) unlimited possibilities. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 34:713-745.

- Brake, M., Böhmer, V., Krämer, P., Vogt, W., Wortmann, R. 1993 O-Alkylated p-Nitrocalix[4]arenes, Syntheses, LB-Monolayers and NLO-Properties. *Supramol. Chem.* 2:65-70.
- Chawla, H. M., Singh, S. P. 2008 Calix[4]arene based neutral receptor for dihydrogen phosphate anion. *Tetrahedron* 64: 741-748.
- Conner, M., Janout, V., Kudelka, I., Dedek, P., Zhu, J., Regen, S. L. 1993 Perforated Monolayers-Fabrication Of Calix[6]arene-Based Composite Membranes That Function As Molecular-Sieves. *Langmuir* 9: 2389-2397.
- Dalbavie, J.-O., Regnouf-de-Vains, J.-B., Lamartine, R., Lecocq, S. and Perrin, M. 2000 Complexation of Cobalt(II) at the Upper Rim of Two New Calix[4]arene/Bipyridine-Based Podands. *J. Inorg. Chem.* 683.
- Dhawan, B., Chen, S.-I., Gutsche, C. D. 1987 Calixarenes .19. Studies of The Formation Of Calixarenes *via* Condensation of para-Alkylphenols And Formaldehyde. *Makromol. Chem.* 188:921-950.
- Dibama, H. M., Clarot, I., Fontanay, S., Salem, A. B., Mourer, M., Finance, C., Duval, R. E., Regnouf-de-Vains, J.-B. 2009 Towards calixarene-based prodrugs: Drug release and antibacterial behaviour of a water-soluble nalidixic acid/calix[4]arene ester adduct. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19:2679–2682.
- Gutsche, C.D. and Mukhukrishnan, R. 1978 Calixarenes.1. Analysis of the Product Mixtures Produce by the Base-Catalyzed Condensation of Formaldehyde with *p*-Substitued Phenols. *J. Org. Chem.* 43(25):4905-6.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H., Muthukrishnan, R. 1981 Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from *p*-*ter*-Butylphenol. *J. Am. Chem. Soc.* 103:3782-92.
- Gutsche, C. D., Levine, J. A., 1982 Calixarenes. 6. Synthesis of a Functionalizable Calix[4]arene in a Conformationally Rigid Cone Conformation. *J. Am. Chem. Soc.* 104:2652-3.
- Gutsche, C. D. 1983 Calixarenes. *Acc. Chem. Res.* 16:161.

- Gutsche, C. D., Bauer, L. J. 1985 Calixarenes. 14. The Conformational Properties of The Ethers and Esters of the Calix[6]arene and the Calix[8]arene. *J. Am. Chem. Soc.* 107:6059-6063.
- Gutsche, C.D. and Pagoria, P.F. 1985 Calixarenes. 16. Functionalized Calixarenes: Direct Substitution Route. *J. Org. Chem.* 50:5795-5802.
- Gutsche, C.D., Lin, L.-G. 1986 Calixarenes. 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes. *Tetrahedron* 42 (16):1633-40.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M., Stewart, D. 1986 Calixarenes. 18. Synthesis Procedures for *p-ter*-Butylcalix[4]arene *J. Org. Chem.* 51:742-5.
- Gutsche, C. D. 1987 Calixarenes. *Prog. Macrocyclic Chem.* 3:93.
- Gutsche, C. D., Alam, I. 1988 Calixarenes. 23. The Complexation and Catalytic Properties of Water Soluble Calixarenes. *Tetrahedron* 44:4689.
- Gutsche, C.D., Nam, K.C. 1988 Calixarenes. 22. Synthesis, Properties and Metal Complexation of Aminocalixarenes. *J. Am. Chem. Soc.* 110:6153-62.
- Gutsche, C.D. 1989 Monograph in *Supramolecular Chemistry: Calixarenes*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, London.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M., 1990 *p-ter*-Butylcalix[4]arene. *Org.Syn.* 68:234-7.
- Gutsche, C. D. 1998 Calixarenes Revisited. The Royal Society of Chemistry Cambridge.
- Gündüz, T., 1998 Çevre Sorunları. Gazi Büro Kitabevi Tic. Ltd.Şti. Beşevler/Ankara, 130.
- Hu, C., Huang, X., Chen, Z., He, Y. 2009 Enantioselective Fluorescent Sensor Based on Calix[4]arene and *S*-Binol for the Recognition of *N*-Boc-glutamate. *Chinese Journal of Chemistry* 27:157—162.
- Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Nielsen, S.A., Lamb, J.D. and Christensen, J.J. 1985 Thermodynamic and Kinetic Data for Cation Macrocyclic Interaction. *Chem. Rev.* 85:271.
- Joseph, R., Ramanujam, B., Pal, H., Rao, C. P. 2008 Lower rim 1,3-di-amide-derivative of calix[4]arene possessing bis- $\{N-(2,20\text{-dipyridylamide})\}$ pendants: a dual fluorescence sensor for Zn^{2+} and Ni^{2+} . *Tetrahedron Letters* 49:6257–6261.

- Kim, H. J., Kim, S. H., Kim, J. H., Anh, L. N., Lee, J. H., Lee, C.-H., Kim, J. S. 2009 ICT-based Cu(II)-sensing 9,10-anthraquinonecalix[4]crown. *Tetrahedron Letters* 50: 2782–2786.
- Lee, S. H., Kim, H. J., Lee, Y. O., Vicensb. J., Kim, J. S. 2006 Fluoride sensing with a PCT-based calix[4]arene. *Tetrahedron Letters* 47:4373–4376.
- Liu, Z., Jiang, L., Liang Z., Gao, Y. 2006 A selective colorimetric chemosensor for lanthanide ions. *Tetrahedron* 62:3214–3220.
- Liu, X.-J., Peng, B., Liu, F., Qin, Y. 2007 Potentiometric liquid membrane pH sensors based on calix[4]-aza-crowns. *Sensors and Actuators B* 125:656–663.
- Markowitz, M. A., Bielski, R., Regen, S. L. 1988 Perforated Monolayers - Porous and Cohesive Monolayers From Mercurated Calix[6]arenes. *J. Am. Chem. Soc.* 110:7545.
- Markowitz, M. A., Janout, V., Castner, D. G., Regen, S. L. 1989 Perforated Monolayers Design and Synthesis of Porous and Cohesive Monolayers from Mercurated Calix[n]arenes. *J. Am. Chem. Soc.* 111:8192.
- Mc Kervy, M. A., Seward, E. M., Ferguson, G., Ruhl, B. And Harris, J. 1985 Synthesis, X-ray Crystal Structures and Cation Transfer Properties of Alkyl Calixaryl Acetates, a New series of molecular Receptors. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 388.
- O'Malley, S., Schazmann, B., Diamond D., Nolan K. 2007 Preparation and sensor evaluation of a Pacman phthalocyanine. *Tetrahedron Letters* 48:9003–9007
- Okunola, O. A., Seganish, J. L., Salimian, K. J., Zavalij, P. Y., Davis, J. T. 2007 Membrane-active calixarenes: toward 'gating' transmembrane anion transport. *Tetrahedron* 63:10743–10750
- Sgarlata, C., Bonaccorso, C., Gulino, F. G., Zito, V., Arena, G., Sciotto, D. 2009 Inclusion of aromatic and aliphatic anions into a cationic water-soluble calix[4]arene at different pH values. *Tetrahedron Letters* 50:1610–1613
- Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T., Manabe, O. 1986 Hexasulfonated Calix[6]arene Derivatives: A New Class of Catalysts, Surfactants and Host Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 108: 2409-2416.

- Shirakawa, S., Shimizu S. 2009 Synthesis of an Inherently Chiral Calix[4]arene Amino Acid and Its Derivatives: Their Application to Asymmetric Reactions as Organocatalysts Eur. J. Org. Chem. 1916–1924.
- Tabakcı , M., Memon, S., Yılmaz, M. and Roundhill, D.M. 2003 Synthesis and Extraction Studies of a Versatile Calix[4]arene-Based “Proton-Switchable Extractant” for Toxic Metals and Dichromate Anions. J. Incl.Phenom. and Macrocyclic Chem. 45:265.
- Tieke, B., El-Hashani, A., Toutianoush, A., Fendt, A. 2008 Multilayered films based on macrocyclic polyamines, calixarenes and cyclodextrins and transport properties of the corresponding membranes. Thin Solid Films 516:8814–8820.
- Yang, F., Hong, B., Chai, X., Yin, F., Chen, Y. 2009 Excellent Ag⁺ selective receptors: Syntheses and complexation properties of novel biscalix[4]arene with benzalazine groups. Supramolecular Chemistry. In press.
- Yılmaz, A., Tabakci, B., Akceylan, E., Yılmaz M. 2007 Synthesis and dichromate anion extraction ability of *p*-tertbutylcalix[4]arene diamide derivatives with different binding sites. Tetrahedron 63:5000–5005.
- Yılmaz, Aydan., Kaya, A., Alpoguz, H. K., Ersoz, M., Yılmaz M. 2008 Kinetic analysis of chromium(VI) ions transport through a bulk liquid membrane containing *p*-tert-butylcalix[4]arene dioxaoctylamide derivative. Separation and Purification Technology 59:1–8.
- Yılmaz, A., Tabakci, B., Tabakci, M. 2009 New diamino derivatives of *p*-tert-butylcalix[4]arene for oxyanion recognition: synthesis and complexation studies. Supramol. Chem. 21:435-441.
- Zielenkiewicz,W., Marcinowicz, A., Ski, J. P., Cherenok S., Kalchenko, V. 2006 Calorimetric, NMR, and UV Investigations of Aliphatic L-Amino Acids. J. Incl.Phenom. and Macrocyclic Chem.55:11-19

7. EKLER

Sentezlenen Bileşiklere ait ^1H -NMR Spektrumları

