TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KALİKS[4]AREN BİLEŞİĞİNİN VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Necati BEYOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Mesut KAÇAN

EDİRNE-2008

T.C

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KALİKS[4]AREN BİLEŞİĞİNİN VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Necati BEYOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Mesut KAÇAN

2008

Yüksek Lisans Tezi

Trakya Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada p-tert-butilfenol ve formaldehitten yola çıkılarak 5,11,17,23-tetra-*tersiyer*-butyl-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren sentezlenmeye çalışılmıştır. Hedeflenen ürünün sentezi için literatürdeki birçok metot denenmiştir. Yapılan tüm denemelerden sonra birçok metodun karışımı olarak bir metot tayin edilmiş ve hedeflenen ürün olan kaliksaren bileşiği sentezlenmiştir. Bir sonraki hedeflenen ürünün sentezlenmesi için lithokolik asidin hidroksil grubunun asetillenmesi de literatürdeki yöntemlerle başarılmıştır. Son aşama olarak hedeflenen 5,11,17,23-tetra-*tersiyer*-butyl-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arene ile asetillenmiş lith okolik asidin esterleştirme ile olan reaksiyonu için ancak bir iki deneme yapılabilmiş ancak olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Yapılan tüm sentezler spektroskopik yöntemlerle kanıtlanmıştır.

β-peptid zincirlerinin birbiri arasındaki H bağı ilişkileride de computational chemistry yöntemleri ile hesaplanmıştır.

Master Thesis

Trakya University

Graduate School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry

SUMMARY

In this study, it was tried to synthesis of 5,11,17,23-tetra-tert-buthyl-25,26,27,28-tetrahidroksicalix[4]arene from p-tert-buthylphenol and formaldehid. It was tried a lot of metod in literature to synthesis target molecule. After performed these metods it was found a metod which was mixed of known many metods. It was achieved to synthesis the next target molecule which was 3-o-acetyl-lithocholic acid from litohocholic acid. Final reaction of 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,26,27,28-tetrahidroksicalix[4]arene and 3-o-acetyl lithocholic acid was not achieved properly. All of syhthesized molecule were verified with spectroscopic technics. In addition these studies, relations between β-peptide strands were calculated with quantum chemicals metods. All calculations were performed with the Gaussian 03W software package under the framework of ab-initio metod.

TEŞEKKÜR

Tez yöneticiliğimi üstlenerek, çalışmalarım sırasında tüm çalışma ortamını ve imkanlarını sağlayan, aydınlatıcı bilgilerinin yanında manevi desteğini esirgemeyen, Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Doç. Dr. Mesut KAÇAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım esnasında aydınlatıcı bilgilerini ve desteğini esirgemeyen ve bir abi gibi gördüğüm Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ferhat KARABULUTa, Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Prof. Dr. Sayın Ömer ZAİMe, Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Sayın Hilmi İBARa, Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi öğretim üyesi Yrd. Doç.Dr. Hasan ÖZYILDIRIMa, Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümü öğretim elemanlarından Arş. Gör. Hafize ÇALIŞKANa ve Arş. Gör. Kenan SEZERe yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışma süresince gerekli olan tüm imkanları ve ders aşamam sırasında emeği geçen Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ediyorum. Ayrıca İstanbul Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet AKAR'a da teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ **1**

2. KURAMSAL TEMELLER **2**

2.1 Kaliksarenler **2**

2.2 Kaliksarenlerin Tarihi Süreci **4**

2.3 Kaliksarenlerin İsimlendirilmeleri **5**

2.4 Kaliksarenlerin Sentezi **7**

2.4.1 Kaliksarenin Çok Basamaklı Sentezi **7**

2.4.2 Kaliksarenlerin Tek Basamaklı Sentezi **8**

2.5 Kaliksarenlerin Reaksiyon Mekanizmaları **10**

2.6 Kaliksarenlerin Özellikleri **16**

2.6.1. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri **16**

2.6.1.1. Erime Noktası **16**

2.6.1.2. Çözünürlük **16**

2.6.2. Spektroskopik Özellikler **16**

2.6.2.1. IR Spektrumları **16**

2.6.2.2. NMR Spektrumları **17**

2.7 Kaliksarenlerin Konformasyonları **17**

2.8. Kaliksarenlerin Türevlendirilmeleri **19**

2.8.1. Kaliksarenlerin Üst Kenarlarından Türevlendirilmeleri **21**

2.8.1.1. Elektrofilik Sübstitüsyon **21**

2.8.1.2. p-Claisen Çevrimi **22**

2.8.1.3. p-Kinonmetit Metodu 23

2.8.1.4 p-Klormetilasyon Metodu 24

2.9. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları 25

2.9.1. Kaliksarenlerin Enzim Mimik Olarak Kullanılmaları 25

2.9.2. Molekül ve İyon Taşıyıcı Kaliksarenler 26

2.9.3. Kaliksarenlerin Alkali ve Geçiş Metalleri Olan Kompklekleri 28

2.9.4. Kaliksarenlerin Anyon Kompleksleri 28

2.9.5. Sıvı Kristal Sistemleri Olarak Kaliksarenler 30

2.9.6. Sensör (iyon seçici elektrod, ISE) ve Membran Tekniklerinde Kullanılan Kaliksarenler 30

2.9.7 Kaliksarenlerin Polimerleşmesi 32

3. BİLGİSAYARLI KİMYA (COMPUTATIONAL CHEMISTRY) 37

3.1 Kuantum Kimyasal Temeller 37

3.2. Göreli Olmayan Kuantum Mekaniği 38

3.3. Born-Oppenheimer Yaklaşımı 38

3.4. Hartree-Fock Metodu 38

3.5. Yoğunluk Fonsiyonel Teori 39

3.6 β-amino asit ve β-peptidler 40

3.6.1 Paralel ve Anti Paralel β-peptid Zincirleri 43

4. MATERYAL VE METOD 53

4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 53

4.2 Kullanılan Gereçler 54

4.3 Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler 55

5. BULGULAR **57**

5.1 Deneysel Bölüm **59**

5.2 IR ve NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi **59**

6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA **65**

7. REFERANSLAR **66**

8. ÖZGEÇMİŞ **71**

1.GİRİŞ

Fenol ve formaldehitin bazik ortamdaki kondenzasyonu ile oluşturulan halkalı yapıdaki oligomer bileşikler *kaliksarenler* olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşikler, *taç eterler* (Pedersen 1988), *doğal siklodekstrinler*, *kriptantla*r *seferantlar* (Cram 1994), ve *siklofanlarda* olduğu gibi halkalı bir yapıya sahiptir. Bu özelliğinden dolayı da organik moleküller ve metal katyonları ile kompleks yapma özelliğine sahiptir (Gutsche1998).

Kaliksarenler, supramoleküler kimyanın içinde yer almaktadırlar. Kimyanın bu sahası, moleküllerin hidrojen bağları, iyon-dipol, dipol-dipol etkileşimleri ve Van der Waals kuvvetleri gibi zayıf kuvvetlerle etkileşerek, konuk-konakçı (host-guest) türü bileşikler oluşturabilen bir dal olarak tanımlanmaktadır (Schneider 1991, Vögtle 1991, 1993).

Bununla birlikte son yıllarda kimyasal ayırma tekniklerine, metal iyonları için yeni ekstraksiyon yöntemlerinin sentezine ve dizaynına ilgi büyük oranda artmıştır. Bu ilgi gerek çevre sorunları, gerekse enerji depolama için gayretler ve endüstriyel alandaki geri kazanım çalışmalarından kaynaklanmaktadır.

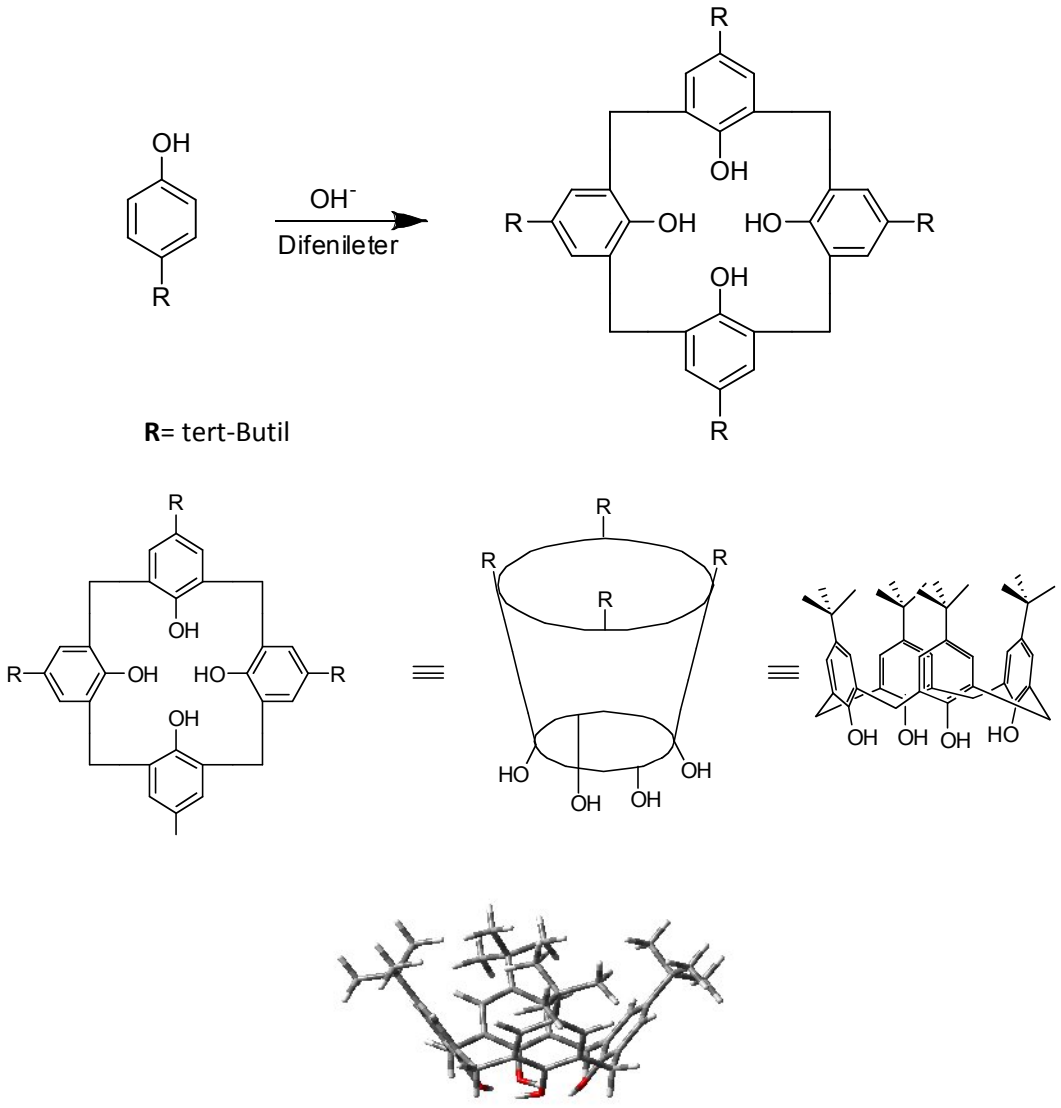
Bu çalışmada dört fenol halkası içeren p-tert-butilkaliks[4]aren sentezlenmiştir. Bunu takiben, 3-o-asetil-lithokolik asit sentezlenmiş ve kaliksaren ile 3-o-asetil lithokolik asidin esterleştirilmesine çalışılmıştır (ancak son aşamada yapılan denemelerden sonuç alınamamıştır). Ürünlerin analizinde IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR gibi spektroskopik yöntemler kullanılmıştır.

Ayrıca β-peptid zincirlerinin birbiri ile olan ilişkileri kuantum kimyasal yöntemler kullanılarak aralarında ki ilişki hesaplanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER

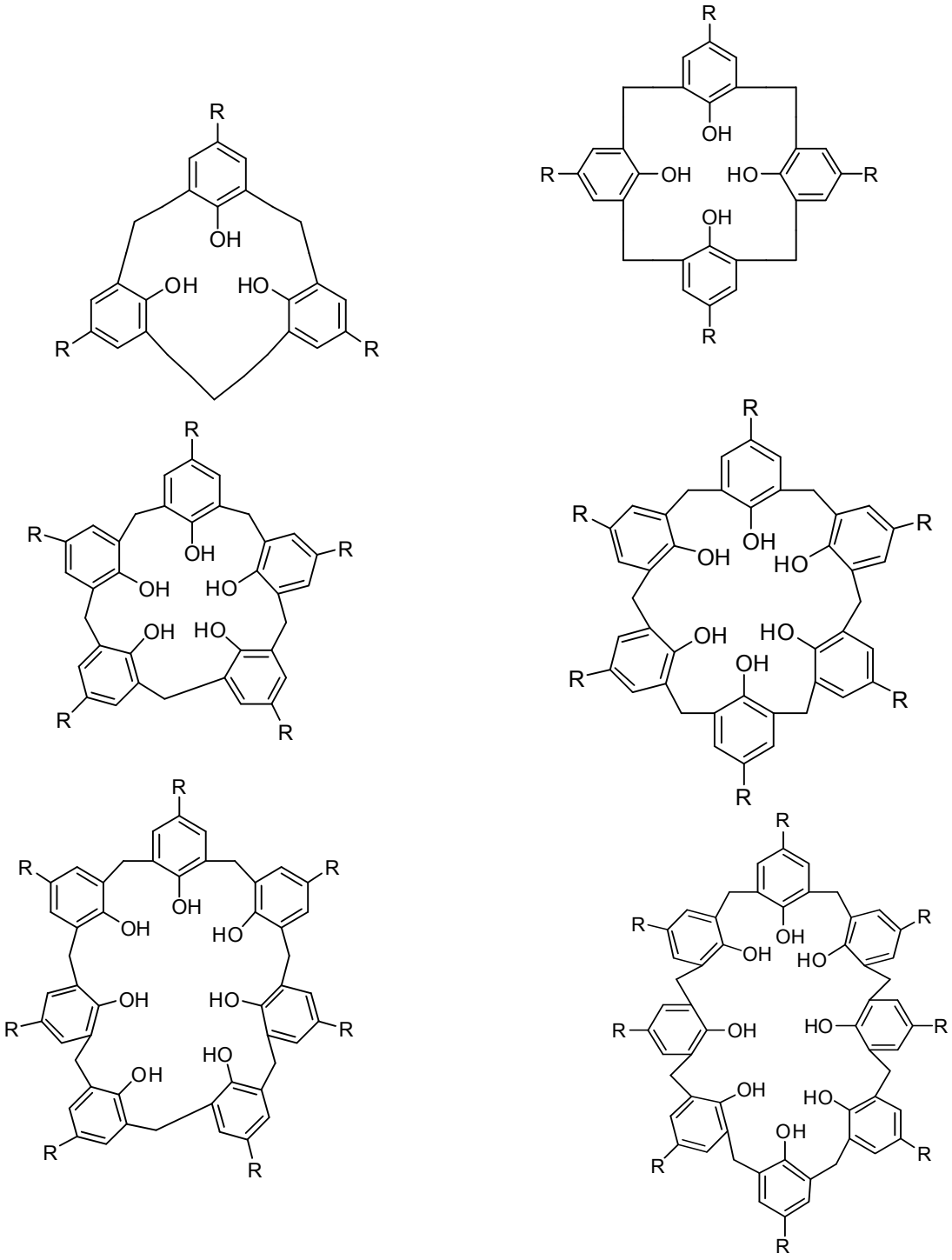
2.1. Kaliksarenler

Kaliks[n]arenler, aşağıda gösterildiği gibi formaldehit ile *p*-sübstitüe fenoller arasında, bazik ortamda kondenzasyon reaksiyonu ile meydana getirilmiş ve hidroksil gruplarına göre orto pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlanmş, hakla yapılı esnek oligomer bileşiklerdir (Gutsche 1978). Kaliksaren ismi tetramerik yapı ile anlaşıldığı için bununla özdeşleşmiştir daha sonraları diğer merik yapılarında varlığı bulunmuştur. Bu yapının konformasyonu "tas" veya "geniş ağızlı" bir kadehe benzetilmektedir.



Şekil 2.1: Halkalı tetramerin eldesi ve değişik yapıları

Kaliksarenlerin aşağıda gösterildiği gibi kararsız üçlü ve kısmen kararlı tetramerik kaliks[4]aren daha büyük hacimli olan beş, altı, yedi ve sekiz fenol halkası içeren türevleri de bulunmaktadır. Aynı çerçeve içinde 9-20 aril halkası üyeli çok büyük hacimli kaliksarenlerde izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Levard 2000).



Şekil 2.2: p-tert-butilkaliks[n]aren ailesi

2.2. Kaliksarenlerin Tarihi Süreci

Kaliksarenler, ilk olarak fenol ve formaldehit arasındaki kondenzasyon reaksiyonundan elde edilmiştir. Fenol formaldehit kimyası ise çok eskilere dayanmaktadır. Bunu ilk olarak Alman kimyacı Adolph von Baeyer sulu formaldehit ile fenolü ısıtarak oldukça sert, reçinemsi ve kristallenmeyen bir madde olarak elde etmiştir (Gutsche 1989). Fakat o yıllardaki enstrümental analiz tekniklerinin yetersiz olması nedeni ile 70 yıldan fazla bir süre karakterize edilememişlerdir. Daha sonra 1905-1909 yıllarında Leo Hendrick Baeckeland fenol formaldehit reaksiyonu ile elde edilen elastiki katı bir reçinenin sentez yönteminin patentini almıştır (Gutsche 1989). Bu reçine ilk fenoplast olarak bilinmiş ve ticari olarak "*bakalit*" ismiyle başarılı bir şekilde pazarlanmıştır. Bu ticari başarı birçok araştırmacının fenol formaldehit kimyasına ilgisini artırmıştır.

Bu araştırmalardan en önemlisi Avusturya Graz Üniversitesindeki Alois Zinke ve grubu tarafından yapılmıştır. Zinke "*bakalit reaksiyoları*" üzerindeki çalışmaları yoğunlaştırarak *p*-sübstitüe fenollerle formaldehitin vermiş olduğu kondensasyon reaksiyonunu aydınlatmak için, *p-tert*-butil fenolü, sulu formaldehit ve sodyumhidroksit ile önce 50-55 ^{o}C'de daha sonra 110-120 ^{o}C 'de iki saat reaksiyona sokmuş süspansiyon halindeki bu maddeyi bezir yağı içersinde 200 ^{o}C de bir kaç saat ısıttığında erime noktası yaklaşık 340 ^{o}C civarında olan bir madde elde etmişlerdir. *p*-Kresol, *p-tert*-amil fenol gibi fenoller kullanıldığında ise, aynı işlemleri takip etmek suretiyle çok sert ve yüksek erime noktasına sahip ürünler elde etmişlerdir. Zinke elde ettiği bu ürünlerin, *p*-alkil fenolle formaldehitin reaksiyonu sonucunda oluşan lineer tetramerin halkalaşmasıyla elde edilen siklik tetramer yapısında ve saf olduklarını savunmuş (Zinke 1944), fakat daha sonraki yıllarda Gutsche ve çalışma arkadaşları, elde edilmiş bu ürünün gerçekte bir tetramer olmadığını, tetramer, hekzamer ve oktamer ve bir miktarda lineer oligomer karışımı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Gutsche 1981, 1983).

1970'lerin sonunda Zinke'nin metoduna benzer bir yöntem, Webster Groves adında Missouri'deki petrol şirketi tarafından patentlenmiştir (Gutsche 1989).

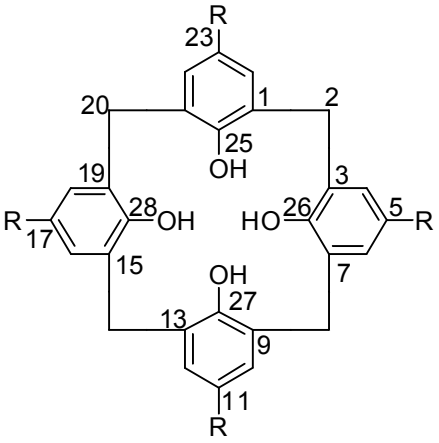
Bu alandaki en önemli çalışmalar Gutsche tarafından gerçekleştirilmiştir. Gutsche, çalışmalarını siklik oligomerik bileşikler üzerine yoğunlaştırmış ve bu türden

siklik tetramerleri, biyoorganik reaksiyonlar için sentetik enzim mimikler olarak kullanmayı amaçlamıştır (Gutsche 1989). Bu düşüncenin ilk pratik uygulamaları 1972'den beri Washington Üniversitesinde yapılmaktadır. Daha sonra ise kaliksarenler metal iyonlarının (alkali, toprak alkali, geçiş metalleri ve lantanitler) ve anyonların ekstraksiyonunda kullanılmıştır. Bu anyon ve katyonların faz-transfer katalizörlüğünde konuk (guest) molekülleri olarak kullanılmasıyla kaliksarenler supramoleküler kimyanın en ilgi çeken konularından biri olmuştur.

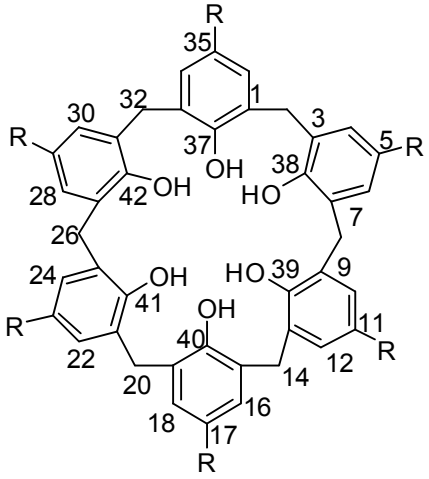
2.3. Kaliksarenlerin İsimlendirilmeleri

Kaliksarenler üzerine çalışma yapan her grup önceleri kaliksarenleri farklı şekilde isimlendirmiş ve daha sonraki yıllarda ortak bir isimlendirmeyi benimsemişlerdir. Kaliksarenleri ilk sentezleyen Zinke ve çalışma grubu bu bileşikleri "Halkalı çok çekirdekli metilen fenol bileşikleri" şeklinde isimlendirmiştir. Hayes ve Hunter ise hidroksimetil grupları bulunduran fenol-formaldehit oligomerlerini açıklamak için "Tetrahidroksi siklotetra-m- benzilen" olarak, Conforth ve grubu ise "Siklotetra nükleer novalak" olarak, Patrick ve Egan ise köprülü aromatik bileşiklerin isimlendirmesine benzeterek "Metasiklofanlar" olarak isimlendirmişlerdir.

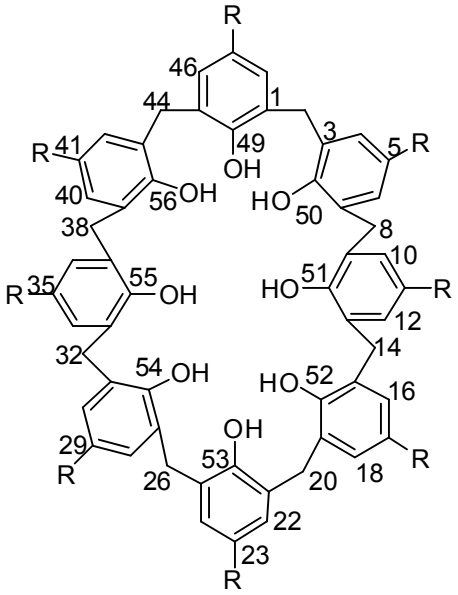
Sistematik adlandırmaya göre halkalı tetramer "Pentasiklo[19.3.1.3,71.9,131.15,191]oktacosa-1-(25),3,5,7-(28),9,11,13-(27),15,17,19-(26) 21,23-dodecaene-25,26,27,28-tetrol" olarak isimlendirmektedir (Gutsche 1989). IUPAC kongresinde David Gutsche kaliksarenlere daha kısa olan yeni bir isimlendirme önermiş ve bu isimlendirme kabul edilmiştir. Buna göre p-tert-butil fenol ve formaldehitten oluşmuş siklik tetramer olan kaliksaren 5,11,17,23-tetra-tert-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]aren şeklinde isimlendirilmişlerdir. Aynı şekilde altı üyeli siklik hekzamer 5,11,17,23,29,35-hekza-tert-butil-37,38,39,40,41,42-hekzahidroksikaliks[6]aren olarak isimlendirilmiştir.



25, 26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]arene



37,38,39,40,41,42-hekzahidroksi kaliks[6]arene



49,50,51,52,53,54,55,56-oktahidroksi kaliks[8]aren

Şekil 2.3: Kaliks[4]aren, kaliks[6]aren kaliks[8]arenlerin yapıları ve numaralandırılması

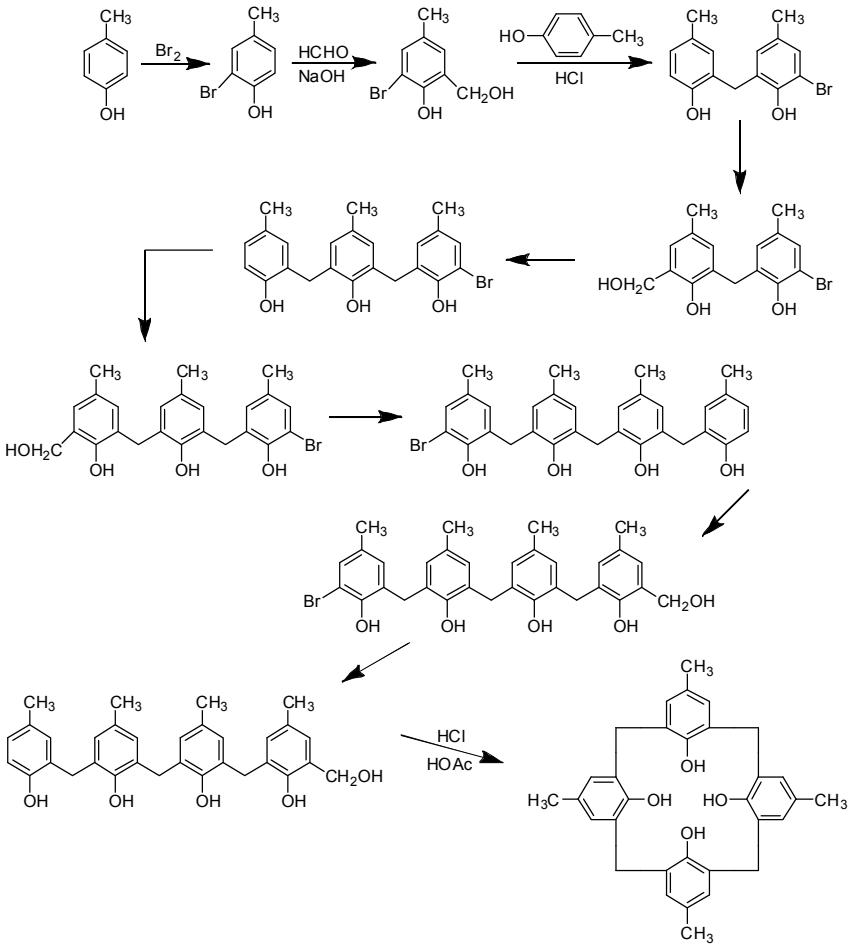
Yukarıda ki şekile göre kaliksarenler numaralandırılmış ve bu numralara göre isimlendirilmesine karar verilmiştir ve kaliks[n]aren terimi Yunanca da "*chalice*" taç, vazo yada büyük ağızlı şarap kadehi anlamına gelen "*kaliks*" ve organik kimyadaki aromatik halkayı ifade eden "*aren*" ve fenolik birimlerin miktarını ifade eden "*n*" sayılarının birleşmesinden oluşmaktadır. Bu nedenle son yıllarda bu bileşiklerin isimlendirilmesinde fenolün sübstitüe kısmı ile fenolik birimin miktarını ifade eden daha kısa isimlendirme kullanılmaktadır. Buna göre *p-tert*- butilfenol ve formaldehitten oluşmuş dört üyeli bir siklik tetramer *p-tert*-butil kaliks[4]aren olarak isimlendirilir.

2.4. Kaliksarenlerin Sentezi

2.4.1. Kaliksarenlerin Çok Basamaklı Sentezi

Kaliksarenlerin çok basamaklı sentezi ilk olarak 1956 yılında Hayes ve Hunter tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonra Kammerer ve Happel bu yöntemi sistematik bir şekilde genişleterek çalışmalarını yapmışlardır (Gutsche 1989).

Bu metoda göre çıkış maddesi olan *p*-krezolün orto konumlarından biri bromla korunur. Daha sonra hidroksimetilleme ve arilleme işlemleri ile lineer tetramer elde edilir. Oluşan lineer yapıdaki tetramer hidrojenleme ve debromlama işlemine tabi tutulur. Daha sonra seyreltik asit ortamında halkalaşma işlemiyle *p*-metilkaliks[4]aren elde edilir.

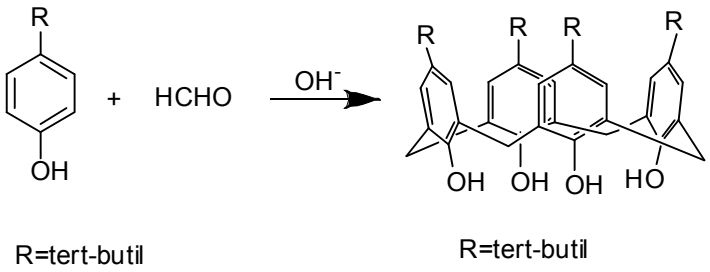


Şekil 2.4: p-Metilkaliks[4]arenin çok basamaklı sentezi

Bu metodun olumsuz yönü verimin çok düşük olmasıdır. Ayrıca çok basamaklı olması sebebiyle tercih edilmemiştir. Fakat yine de halojen ve nitro grubu bulunduran fenolik bileşiklerden oluşan kaliksarenlerin sentezlenmesi için kullanılabilmektedir (Gutsche 1987)

2.4.2. Kaliksarenlerin Tek Basamaklı Sentezi

p-tert-bütilkaliks[4]arenin sentez yöntemi Gutsche tarafından geliştirilmiştir. Bu metoda göre *p-tert*-bütilfenol, formaldehit ve fenole bağlı olarak 0,045 eşdeğer grama karşılık gelen miktarda sodyum hidroksit karışımı önce 2 saat 110-120^{o}C de ısıtıldıktan sonra oluşan ürün daha sonra 2 saat difenil eterle geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Reaksiyon karışımı soğutulmuş, ham ürün süzülerek ayrılmış ve toluende kristallendirilmiştir.



Şekil 2.5: p-tert-butilkaliks[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-tert*-bütilfenolden saf ürünler izole edilebileceğini bunun dışındaki fenoller kullanıldığında ise birden fazla ürün veya reçinemsi ürünler oluştuğunu gözlemlemiştir. Bu fenolün kullanılmasının diğer önemli bir avantajı ise *tert*-butil gruplarının kolaylıkla dealkilleme yapılarak kaliksarenden kolaylıkla ayrılabilmesidir (Gutsche 1986).

Gutsche kaliksarenlerin halka sayısının, kullanılan metal hidroksitin fenole oranı ile değiştiğini bulmuştur. Buna göre halkalı oktamer ve halkalı tetramerin elde edilmesi için katalitik miktarda baz kullanımı tercih edilir. Halkalı hekzamer için ise

stokiyometrik oranda baz kullanılır. Tetramer veriminin, baz oranının 0,03-0,04 eşdeğer gram oranında olduğunda maksimuma ulaştığını bunların dışında ise azaldığını gözlemlemiştir. Bazın az ya da çok olması halkalı tetramerin verimini düşürür. Eğer baz ilavesine devam edilecek olursa siklik hekzamer olmaya başlar. Siklik oligomerizasyon reaksiyonunda bazın miktarı, ürün verimi için son derece önemlidir (Gutsche 1981, Dhawan 1987).

NaOH genellikle halkalı tetramer için tavsiye edilirken, diğer şartlar aynı olmak kaydıyla KOH, RbOH ve CsOH halkalı hekzamerin daha yüksek verimle elde edilmesini sağlar. RbOH kullanıldığında verim maksimumdur. Bu kalıplaştırma (*template*) etkinin bir sonucudur. Bu sonuç kaliksarenler üzerindeki oksijen atomları arasındaki mesafenin ölçülmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu mesafe halkalı tetramer de 0,8A^{o}, halkalı hekzamer de 2,0-2,9A^{o}, halkalı oktamerde ise 4,5A^{o} kadardır. Bu açıklama Tablo 2.1 'de verilen alkali metal katyonlarının iyon çapları ile karşılaştırıldığında, siklik hekzamerin boşluğuna KOH ve RbOH'in çok rahat yerleşeceği beklenmiştir (Gutsche 1981).

Tablo 2.1: Alkali metal hidroksitlerinin tetramer ve hekzamer verimi üzerine etkileri

Alkali Hidroksit	**Katyon Çapı (A^{o})**	**% Hekzamer**	**% Tetramer**
LiOH	1.36	-	60
NaOH	1.94	-	23
KOH	2.66	56	-
RbOH	2.94	70	-
CsOH	3.34	40	5

Kaliksaren sentezinde verim üzerine etki eden etki eden faktörler kısaca şöyle açıklanmıştır;

Çözücü

Apolar çözücüler (ksilen, difenileter, tetralin) kaliksaren oluşumu için tercih edilirken, polar çözücüler kaliksaren oluşumunu engeller.

Sıcaklık

Bir diğer önemli faktör ise sıcaklıktır. Siklik oktamer ve siklik hekzamer için düşük sıcaklık tercih edilirken , siklik tetramer için daha yüksek sıcaklıklar gerekmektedir. Bu nedenle siklik oktamer ve hekzamer ksilen içinde geri soğutucu altında kaynatılırken, siklik tetramer eldesinde difenil eter içinde kaynatılır

Baz konsantrasyonu

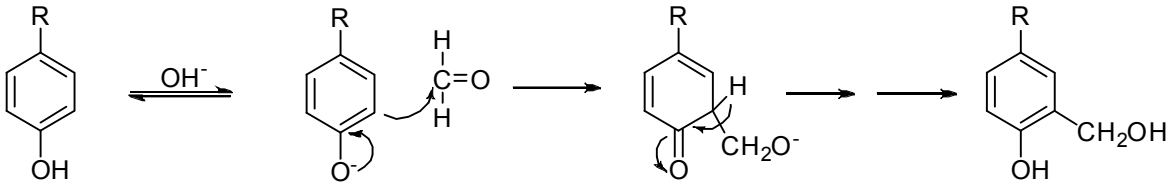
Kaliks[4]aren ve kaliks[8] arenin sentezlenmesinde kullanılan baz katalitik miktarda alınırken, kaliks[6]aren için stokiyometrik oranda alınır.

Katyon çapı

Kaliks[4]aren ve kaliks[8]aren elde etmek için küçük çaplı (LiOH, NaOH) katyonlar tercih edilirken, kaliks[6]aren için büyük çaplı (KOH, RbOH, CsOH) katyonlar kullanılır.

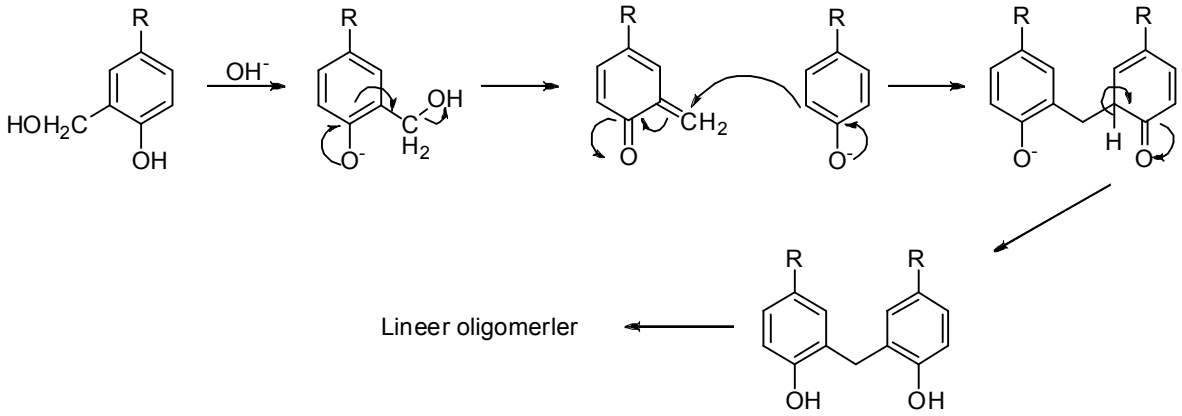
2.5. Kaliksarenlerin Reaksiyon Mekanizmaları

Fenol ve formaldehitin oligomerizasyonunun baz katalizli mekanizması yıllarca çalışma konusu olmuştur. Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi ilk basamak asidik fenol hidrojeni ile bazın reaksiyonu sonucu oluşan fenoksit iyonunun oluşumuyla başlar. Daha sonra bu fenoksit iyonunun rezonansı ile oluşan karbon nükleofili formaldehitin karbonil karbonu ile kolaylıkla reaksiyona girer. Uygun koşullar altında reaksiyon bu basamakta durdurulabilir. Oluşan hidroksimetil fenoller izole edilip karakterize edilebilirler (Gutsche 1989).



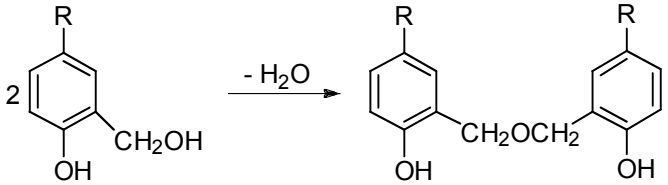
Şekil 2.6: Hidroksimetil fenol oluşumu

İkinci basamak, birinci basamakta elde edilen hidroksi metil fenolün bazik ortamda *o*-kinonmetit ara ürününe dönüşümüyle ve bu ürüne, fenoksit iyonunun rezonansı ile oluşan nükleofilin reaksiyonu sonucu diarilmetil bileşiklerinin oluşması şeklinde devam eder.



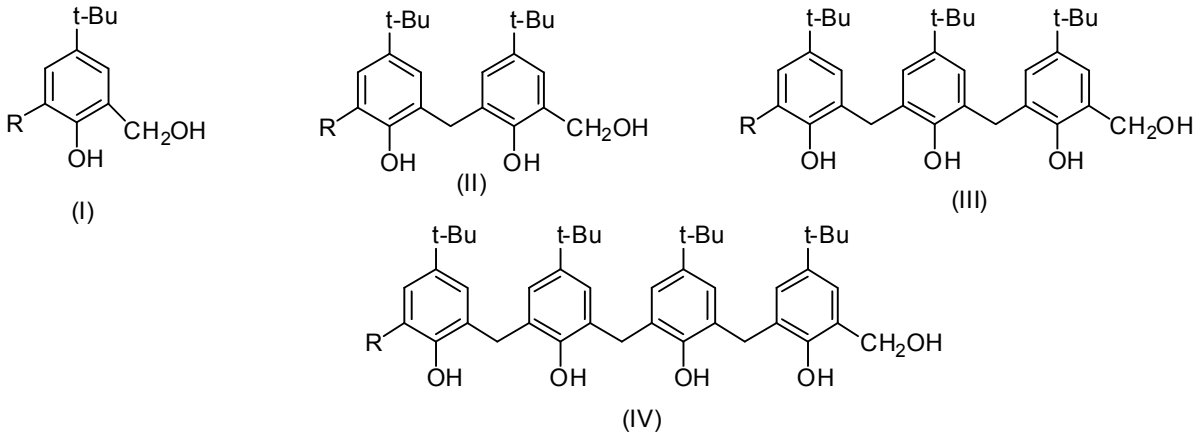
Şekil 2.7: Lineer Oligomer oluşumu

Bütün oligomerlerin oluşumunda o-kinonmetitlerin ara ürünler olabilme ihtimali 1912 yılında ortaya atılmış, fakat son yıllarda kanıtlanmıştır (Gutsche 1989). Hidroksimetil fenollerin diğer bir reaksiyonuda diaril metanların yerine, dibenzil eterlerin dehidratasyonla oluşum reaksiyonudur (şekil 2.8).



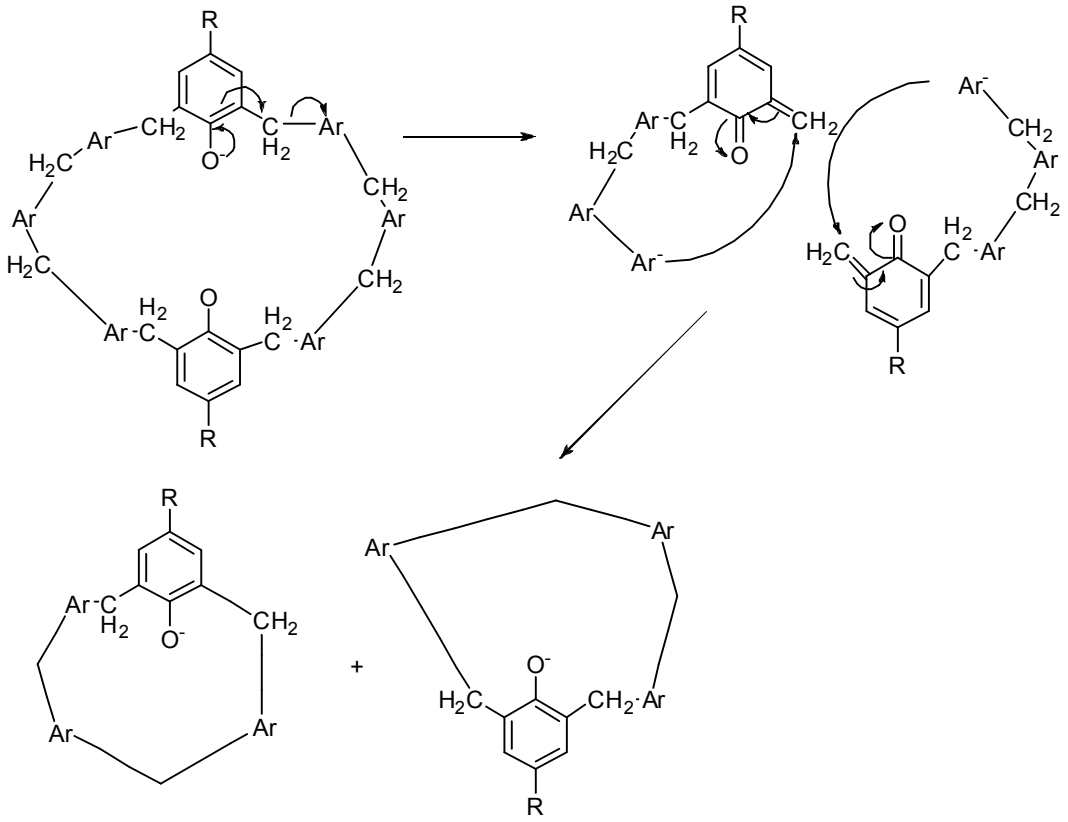
Şekil 2.8: Dibenzileter oluşumu

Bundan dolayı meydana gelen kaliksarenler karışımı, oligomerizasyonun farklı aşamalarında oluşan difenil metan türü ve dibenzil eter türü bileşikler içerir. I-IV (şekil 2.9) bileşiklerin (R=H ve CH_2OH) hepsi, bir dizi özel şartlar altında tamamen benzer ürün karışımlarını verir (Dhawan 1987). Yani p-tert-bütilfenol ve sulu formaldehitin karışımı, bazla muamele edilip oluşan ara ürünler yüksek sıcaklıklarda ısıtıldığı zaman kaliksarenlere dönüşürler.



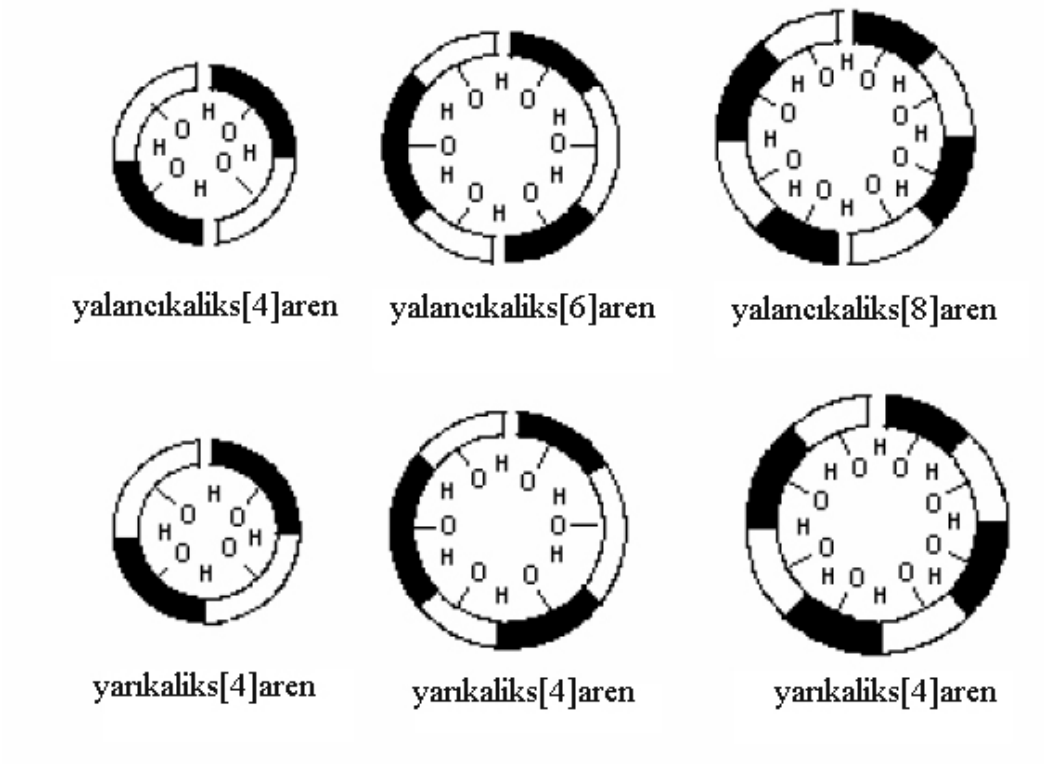
Şekil 2.9: Ara ürün karışımları

Oluşan p-tert-bütilkaliks[8]aren veya p-tert-bütilkaliks[6]arenin % 75 kadarının yüksek verimle p-tert-bütilkaliks[4]arene dönüştüğü görülmüştür (Gutsche 1986, Dhawan 1987). Sıcaklık ve baz etkisiyle olan bu reaksiyon Gutsche tarafından moleküler bölünme olarak karakterize edilmiştir (şekil 2.10).



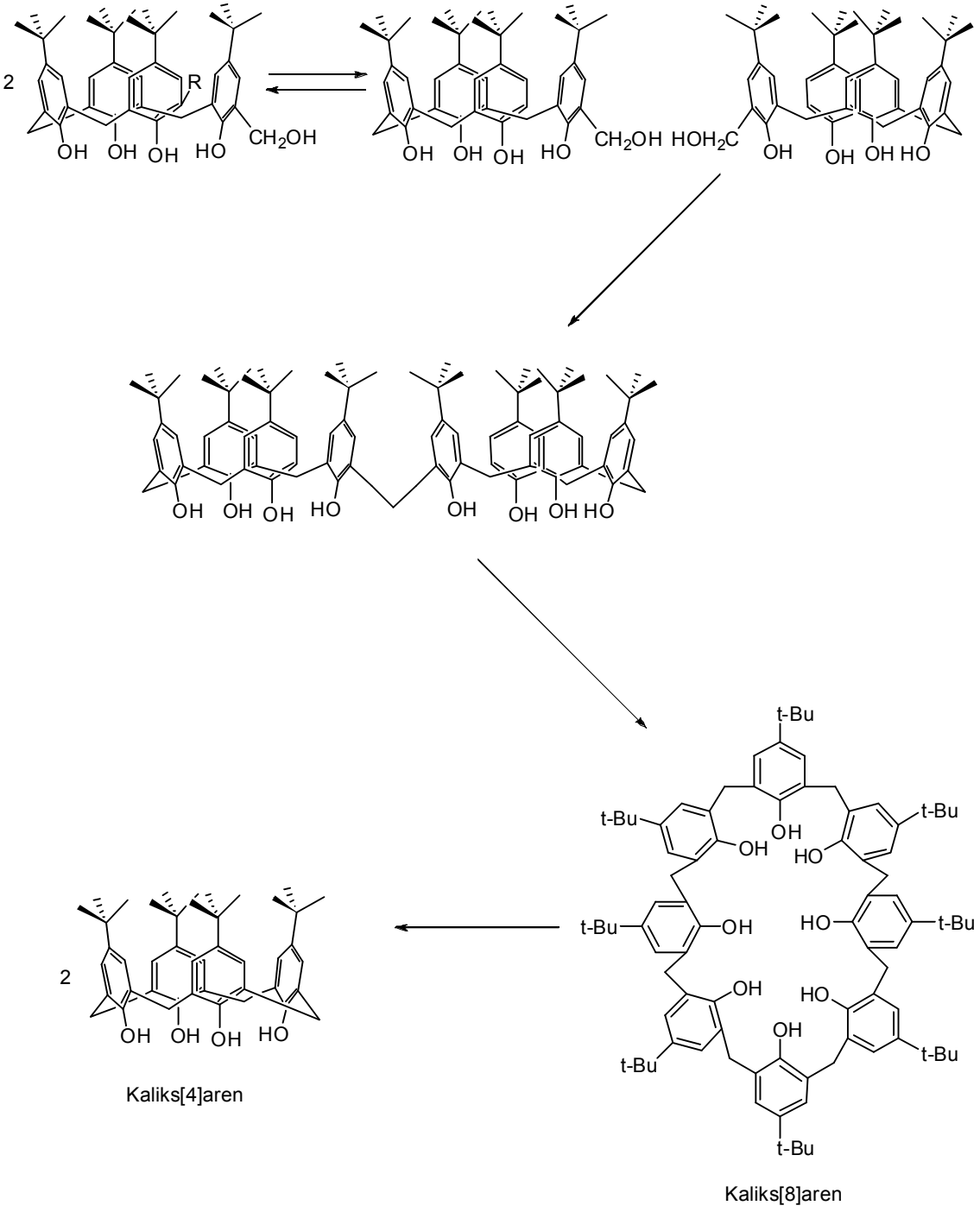
Şekil 2.10: Kaliks[8]arenin kaliks[4]arene dönüşümü : Moleküler Bölünme

Molekül içi hidrojen bağı, lineer oligomerlerin konformasyonunun sabitleşmesinde önemli bir rol oynar. Lineer tetramerin siklik tetramere dönüşmesi bir konformasyonel ters dönüşüm ile olur. Bunun için molekülün merkezinden geçen eksen etrafında bir dönme olmalıdır. Hilal şeklindeki bu ürün türleri "*yalancıkaliksaren*" olarak isimlendirilmiştir (Dhawan 1983) . Bu durumdaki bir çift lineer tetramerlerin moleküller arası etkileşme enerjisinin daha düşük olduğu düşünülmektedir (Dhawan 1987). Oluşan türler ise "y*arıkaliksaren*" olarak isimlendirilmiştir (Dhawan 1983) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11: Yarıkaliksaren ve yalancı kaliksarenlerin şematik gösterimi

*Yarı*kaliks[8]arenin kararlılığını artıran faktör etkili dairesel bir biçimde hidrojen bağı oluşturabilmesidir. Buna göre halkalı tetramer oluşumu aşağıdaki şekilde tasarlanmıştır.



Şekil 2.12 : Lineer tetramerin kaliks[8]arene ve daha sonra kaliks[4]arene dönüşümü

2.6. Kaliksarenlerin Özellikleri

2.6.1. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri

2.6.1.1. Erime Noktası

Kaliksarenler yüksek erime noktasına sahip moleküllerdir. p-tert-butilkaliks[4]arenin erime noktası 342-344^{o}C, p-tert-butilkaliks[6]arenin erime noktası 380-381^{o}C ve p-tertbutilkaliks[8]arenin erime noktası ise 411-412^{o}C'dir.

Kaliksarenlerin ester ve eter türevlerinin erime noktası, serbest hidroksil grubu bulunan kaliksarenlere göre daha düşüktür.

2.6.1.2. Çözünürlük

Kaliksarenlerin organik çözücülerde az çözünürken suda ve bazik ortamda çözünmemektedirler. Spektroskopik ölçümler yapılabilmesi için kaliksarenler piridin ve kloroform gibi organik çözücülerde çözünebilmektedirler.

p-tert-butilkaliks[4]arenler kloroform, toluen, diklormetan gibi apolar çözücülerde çözünürken, su, metanol, etanol gibi polar çözücülerde çözünmemektedirler.

Para pozisyonundaki alkil grupları çözünürlüğü etkileyen önemli parametrelerden biridir. Uzun zincirli p-alkil grupları çözünürlüğü arttırır.

2.6.2. Spektroskopik Özellikler

2.6.2.1. Infrared (IR) Spektrumu

Kaliksarenlerin OH gerilmeleri siklik tetramerlerde 3150 cm^{-1}, siklik pentamerlerde ise 3300 cm^{-1} bölgesidir. Parmakizi bölgesinde (1500-900 cm^{-1}) ise; siklik pentamerler 693-571 cm^{-1} aralığında, siklik hekzamerler 762 cm^{-1}de, siklik heptamerler 796 cm^{-1}de ve siklik oktamerler 500-600 cm^{-1}aralığında absorpsiyon verir.

2.6.2.2. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektrumu

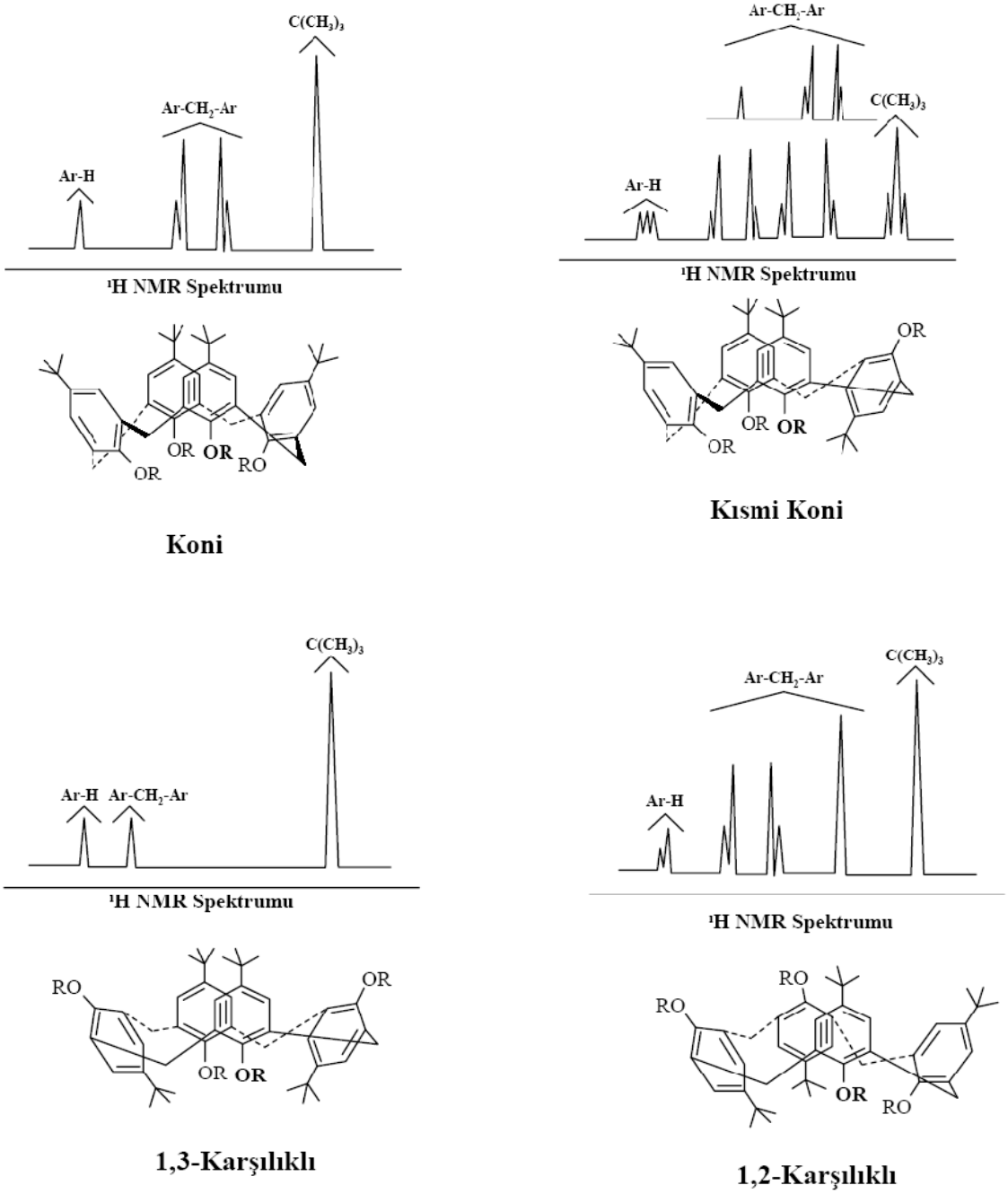
Simetrik sübstitüe kaliksarenlerin ^{1}H NMR spektrumunda aromatik proton, t-butil protonu ve hidroksil protonunun rezonansları singlettir, CH_2 protonlarının rezonansları ise çift dublettir.

2.7. Kaliksarenlerin Konformasyonları

Sübstitüe olmamış kaliksarenler oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde hareketli bir konformasyona sahiptirler. Kalikasarenlerin bu ilginç özellikleri aril halkalarının yukarı ve aşağı yönlenmelerinden kaynaklanır. Kaliks[4]arende konformasyonel izomeri ihtimaline ilk olarak Zinke tarafından değinilmiş (Zinke 1958), daha sonra Confort tarafından da bu sonuç doğrulanmıştır (Conforth 1973). Gutsche ve grubu ise bu dört konformasyonun koni, kısmi koni, 1,3-karşılıklı, 1,2-karşılıklı konformasyonları olduğunu belirtmiştir. Kaliks[4]arenin hangi konformasyonda olduğu bu bileşiğin, Ar-CH_2-Ar protonlarının ^{1}H-NMR sinyallerine bakılarak anlaşılabilir (Tablo 2.2) (Gutsche 1989).

Tablo 2.2: Kaliks[4]aren konformasyonlarının ^{1}H-NMR spektrumları

Konformasyon	*Ar-CH_2-Ar*	*^{1}H NMR spektrumu*
Koni	Bir çift dublet	
Kısmi *koni*	İki çift dublet (1:1) veya bir çift dublet ve bir singlet (1:1)	
1,2-*karşılıklı*	Bir singlet ve iki dublet (1:1)	
1,3-*karşılıklı*	Bir singlet	



Şekil 2.13: p-tert-butilkaliks[4]arenin konformasyonları ve ^{1}H-NMR spektrumları

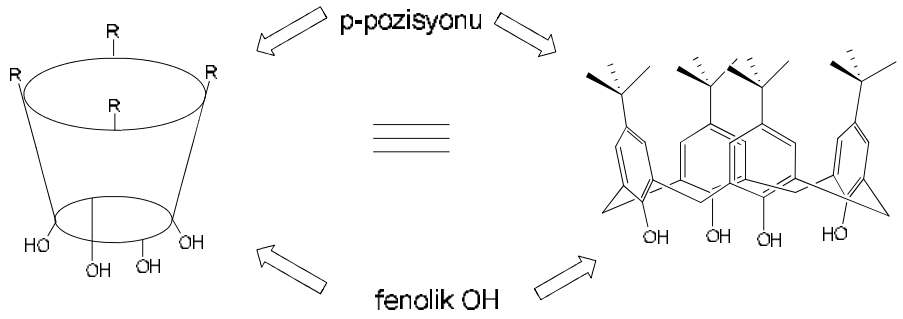
Konformasyonlar arasındaki dönüşüm hızına sübstitüentler çok az etki etmesine rağmen, çözücüler daha fazla etki etmektedir. Kloroform, toluen, brombenzen ve karbondisülfür gibi çözücüler konformasyon dönüşüm serbest enerjisini yükseltir. Bu da çözücünün kaliksarenle kompleks oluşturduğunu (endokaliks) gösterir. Aseton,

asetonitril gibi polar çözücüler ve özellikle piridin molekül içi hidrojen bağlarını bozmaları sebebiyle konformasyon dönüşümüne etkisinin büyük olduğu düşünülmektedir (Gutsche 1981).

Genellikle sübstitüe olmamış kaliks[4]arenler oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde hareketli bir konformasyona sahiptir. Fakat kristal halde ise genellikle koni konformasyonuna sahip olduğu görülmüştür. Burada konformasyonel hareketliliği azaltmak için ya fenolik oksijen üzerinden ya da p-pozisyonundan büyük hacimli gruplar bağlanmak suretiyle engellenebilir. Konformasyonel dönüşüm sıcaklığa da bağlıdır. Kaliks[4]arenin koni konformasyonuna sahip olduğu zaman metilen protonları yaklaşık 10^{o}C'de bir dublet verirken , 60^{o}C'de keskin bir singlet verir (Gutsche 1985).

2.8. Kaliksarenlerin Türevlendirilmesi

Kaliks[n]arenlerin *koni* şekilleri fenolik bir metasiklofan yapılarında olduklarından, bunların üst kenarları (upper-rim) aromatik halkanın para pozisyonlarını, alt kenarları (lower-rim) ise fenolik oksijen atomlarının olduğu yerlerdir. Bu sınıf bileşiklerin her iki kenarına değişik fonksiyonel grupların bağlanması ile türevlendirilebilir.

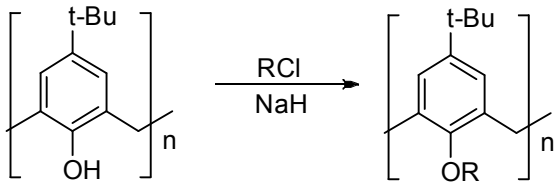


Şekil 2.14: Kaliksarenlerin fenolik oksijen ve p-pozisyonlarının gösterimi

Kaliksarenlerin fenolik hidroksil gruplarına, ester ve eter grupları kolaylıkla bağlanabilir. Oluşan yeni kaliksaren türevlerinin çıkış maddelerine göre daha düşük erime noktasına sahip olması sebebiyle üzerlerindeki çalışma artmıştır. Ayrıca hareketli

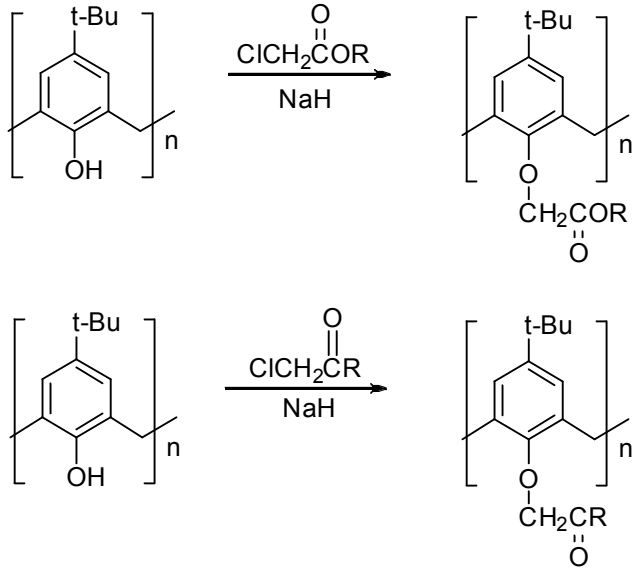
konformasyonları olan kaliksarenler, bu grupların takılmasıyla kolaylıkla hareketsiz yapılar haline gelir

Kaliksarenlerin eter türevleri genellikle NaH katalizörlüğünde THF-DMF çözücüsü içerisinde alkil halojenürler ile etkileştirilerek elde edilmektedir. Bu metotla kaliksarenlerin metil, etil, allil ve benzil eterleri yüksek verimle elde edilebilmektedir (Gutsche 1983).



Şekil 2.15: Kaliks[n]arenlerin eter türevleri

Kaliksarenlere oksijen üzerinden keton ve ester gruplarının bağlanmasıda NaH kullanılarak gerçekleştirilir (Gutsche 1983, 1985, Arnaud-Neu 1989).



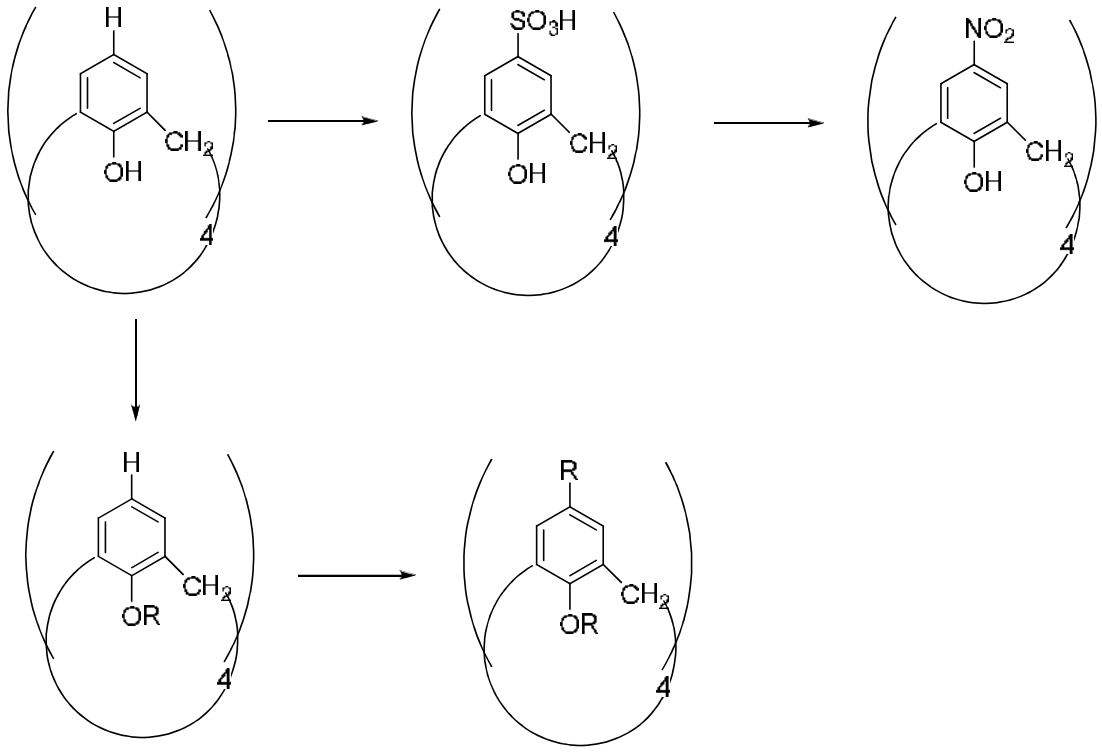
Şekil 2.16: Kaliks[n]aren ester ve keton türevleri

2.8.1. Kaliksarenlerin üst kenarlarından (p-pozisyonundan) Türevlendirilmeleri

2.8.1.1. Elektrofilik Sübstitüsyon

Para Pozisyonuna bir grup bağlamak için en fazla kullanılan metot aromatik elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonudur. Shinkai ve çalışma arkadaşları kaliks[6]arenin 100^{o}C'de sülfirik asit ile reaksiyonundan % 75 verimle suda çözünen p-sülfonato kaliks[6]areni sentezlemişlerdir. Daha sonra aynı metotla p-sülfonato kaliks[4] ve kaliks[8]arenleri de sentezlemişlerdir (Shinkai 1986).

Bir başka çalışmada kaliks[n]arenler sülfolandıktan sonra –5^{o}C de 10 saat nitrik asitle muamele edilerek normal verimle p-nitrokaliks[6]aren elde etmişlerdir. Yüksek verimle p-nitrokaliks[n]aren elde etmek için benzen, nitrik asit ve asetik asit karışımından oluşan direk nitrolama metodu da kullanılmaktadır (Verboom 1992, Beer 1993).

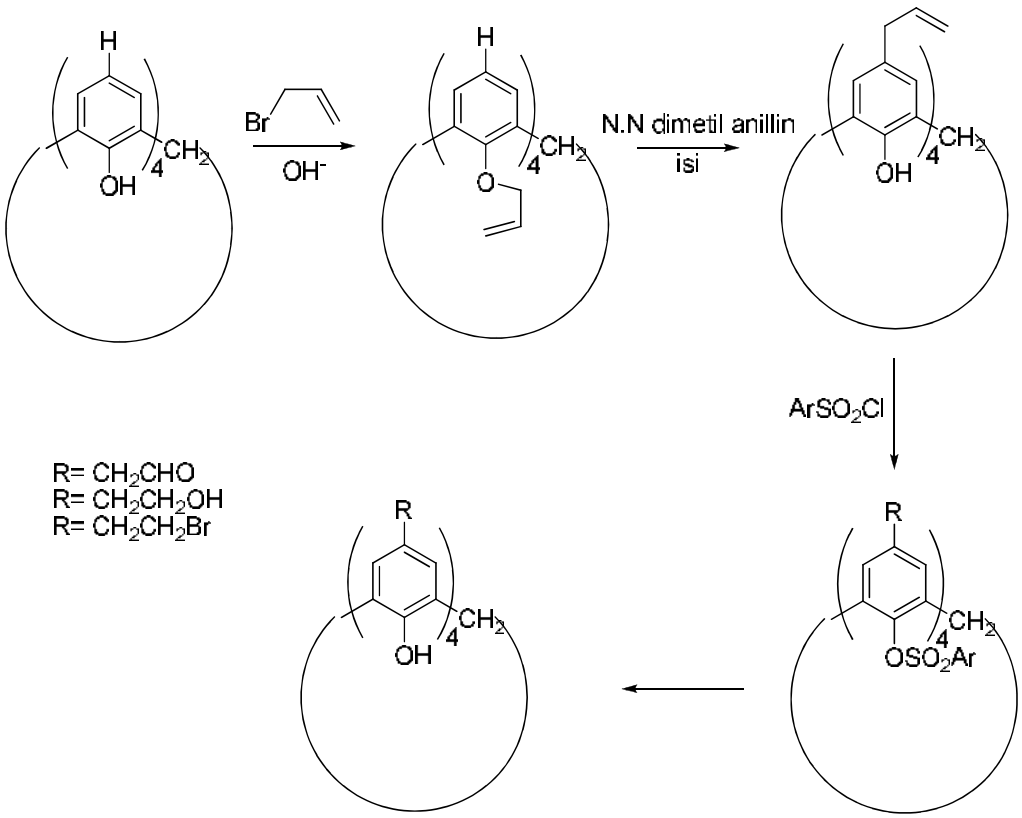


Şekil 2.17: Kaliksarenlerin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları

Ayrıca nitrolama, (Verboom 1992), bromlama, (Gutsche 1985, Hamada 1990) iyotlama, (Arduini 1990, Timmerman 1994), sülfolama (Gutsche 1985, Shinkai 1986), klor sülfolama, (Morzherin 1993), klor metilleme , (Almi 1989, Nagasaki 1993) açilleme (Gutsche1986), diazolama (Morita 1992, Deligöz 2002) ve formilasyon, (Arduini 1991), ve aminometilleme (Alam 1994) gibi kısmi substitüsyon reaksiyonları da gerçekleştirilmiştir.

2.8.1.2. p-Claisen Çevrimi

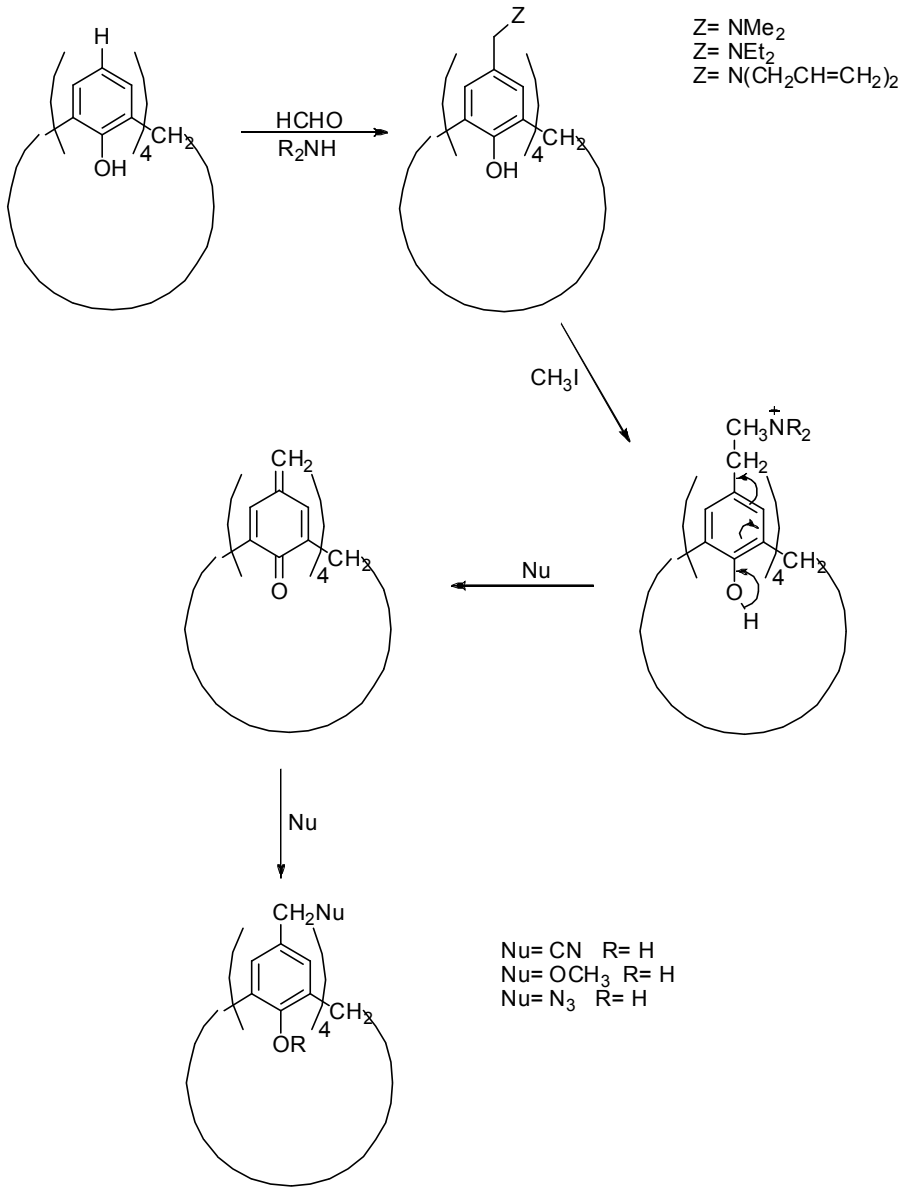
Kaliksaren türevlerini sentezlemek için kullanılan diğer bir alternatif yol ise p-Claisen çevrilmesidir. Kaliks[4]arenin bazik ortamda allil bromür ile reaksiyonundan kaliks[4]aren tetraallil eteri oluşur. Bu bileşik N,N-dimetil anilin ile geri soğutucu altında ısıtılırsa, %75 verimle p-allil kaliks[4]aren elde edilir. p-allil kaliks[4]aren sülfonilklorür ile etkileştirilerek fenolik oksijeni korunur. Bundan sonra kaliks[4]arenlere çeşitli fonksiyonel gruplar bağlanabilir (Gutsche 1982, 1986) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18: p-Claisen çevrimi ile kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

2.8.1.3. p-Kinonmetit Metodu

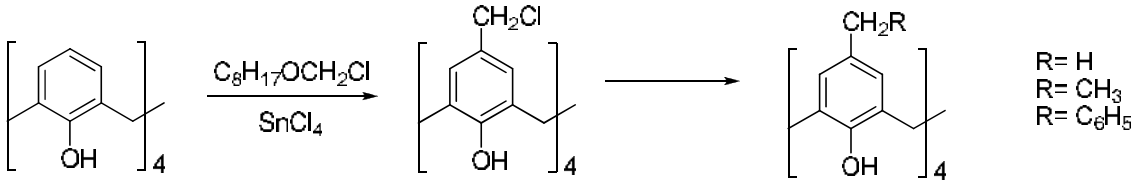
Kaliksaren türevlerini elde etmenin bir diğer yolu da, fenolatların p-pozisyonunun nükleofilik reaksiyon verme özelliğinden yararlanılan p-kinonmetit metodudur. Kaliks[n]aren THF-asetik asit çözücüsü içerisinde çözünmüş dialkil amin ve formaldehit ile reaksiyona sokulursa, p-alkil amino kaliks[n]aren bileşikleri elde edilir. Bu bileşiğin metil iyodürle reaksiyonundan kuaterner amonyum tuzu meydana gelir. Daha sonra çeşitli nükleofillerle etkileştirilerek kaliksaren türevleri sentezlenir (Gutsche 1985,1986,1982).



Şekil 2.19: p-Kinonmetit metodu ile kaliksaren türevi bileşiklerin eldesi

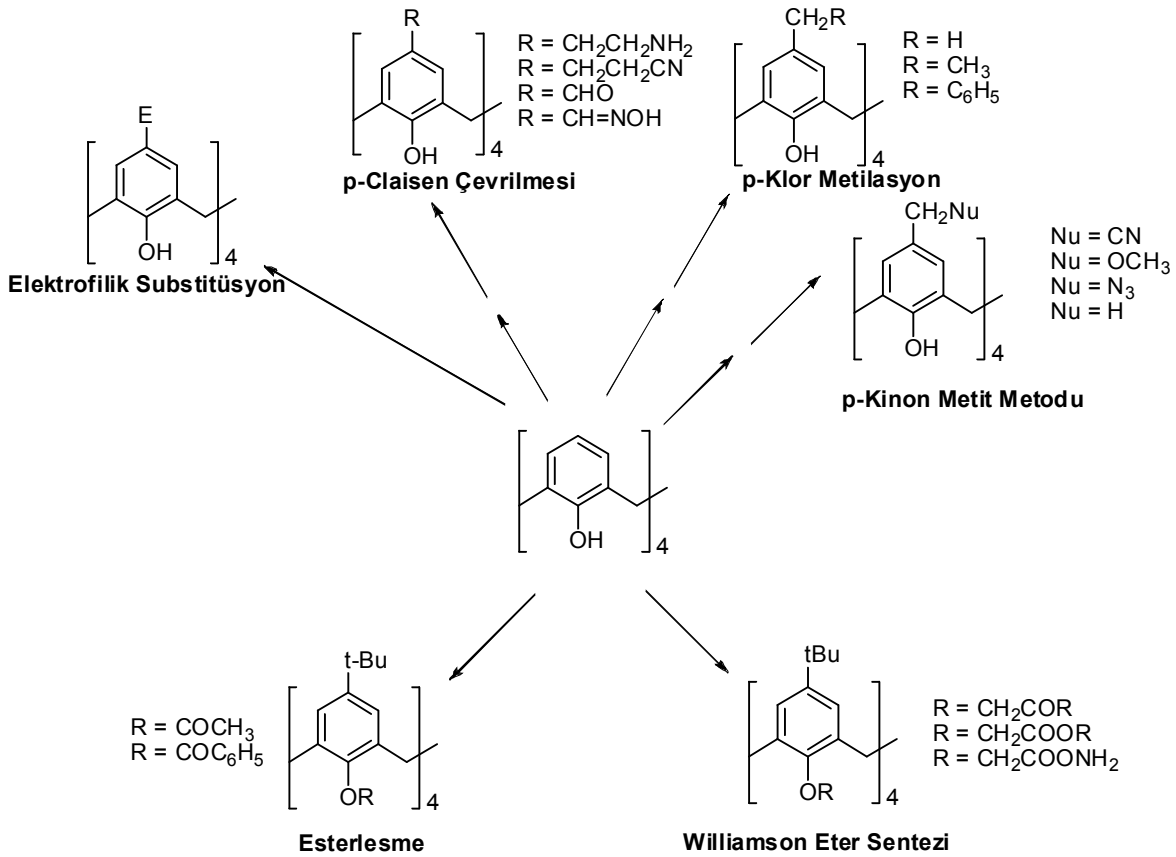
2.8.1.4. p-Klormetilasyon Metodu

Kaliksarenlerin türevlendirilmesinde bilinen yöntemlerden bir diğeri de p-klor metillemedir. Kaliks[4]arenin oktil klormetil eter ve $SnCl_4$ ile reaksiyonundan %80 verimle p-klor metil kaliks[4]aren elde edilir.



Şekil 2.20: p-klor metilleme reaksiyonu

Tüm bu metodları aşağıdaki gibi özetleyebiliriz ;



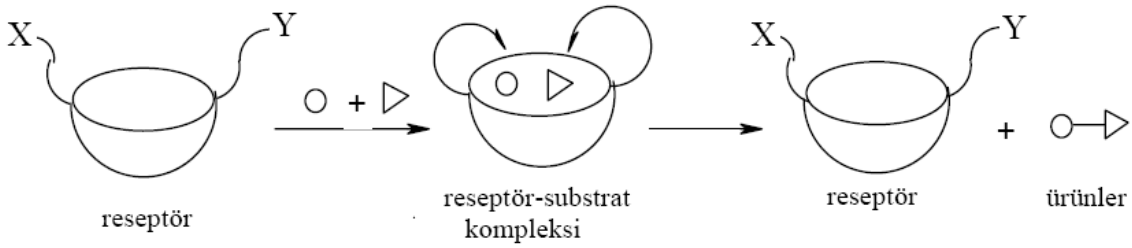
2.9. Kaliksarenlerin Kullanım Alanlar

ı

Kaliksarenlerin üst kenar ve alt kenarlarından türevlendirilmesi, bir çok patent alınabilmesi ve ticari önemlerinin artmasına neden olmuştur. Kaliksarenler üniversitelerin araştırma konusu olması yanında özel enstitü ve şirketlerde; ağaç, deri, seramik, plastik ve metal sanayisinde kullanılmıştır. Nükleer atıklardan Cs'un kazanıldığı, deniz suyunda UO_2^{-2}' un uzaklaştırıldığı laktik asidin geri kazanıldığı, iyon seçici alan transistorlerde kullanıldığı, saç boyalarında kullanıldığı, metallerin ekstraksiyon ile ayırma işlemlerinde kullanıldığı, kromotografide sabit faz olarak kullanıldığı, enzimatik tepkimelerde katalizor olarak kullanıldığı ve sıvı kristal olarak kullanıldığı literatür araştırmalarında görülmüştür.

2.9.1. Kaliksarenlerin Enzim Mimik Olarak Kullanılmaları

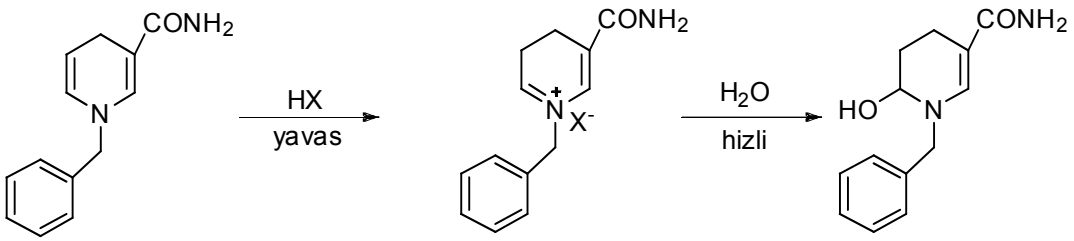
Kaliksarenler uygun bir metotla türevlendirilmeleri, potansiyel enzim mimik özelliği kazandırılabilir. Bu fikir, Gutsche tarafından 1970'lerde ileriye sürülmüştür (Gutsche 1983). Enzim mimik yapısının temel fikri, enzimin aktif bölgesini kaliksaren bazlı sentetik bir model yapmaktır. Bu durumda enzim, diğer fonksiyonel gruplarla beraber bağlanan substratlar için bir boşluk içerecektir. Böylece aşağıda görüldüğü gibi substratlarla etkileşim, katalitik olarak substratların ürünlere dönüşmesini sağlayacaktır (Breslow 1995).



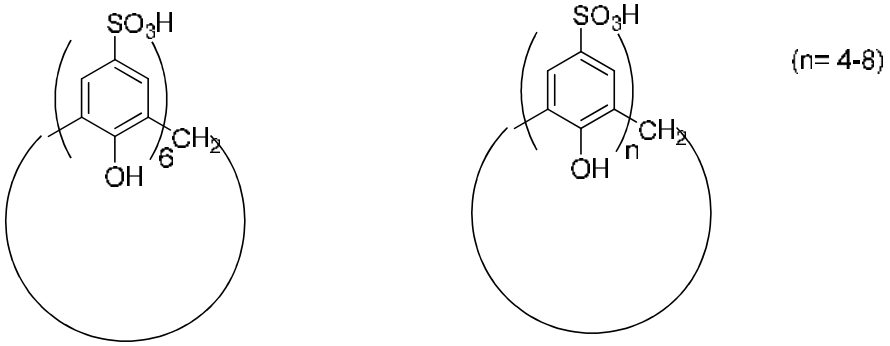
Şekil 2.21: Fonksiyonlandırılmış kaliksarenler üzerinde enzim modellerinin şematik gösterimi

Kaliksaren bazlı enzim mimik reaksiyonlarından birisi Shinkai ve çalışma arkadaşları (Shinkai 1986) tarafından gerçekleştirilen p-sulfonatokaliks[6]arenin

katalizlediği N-benzil-1,4-dihidronikotinamidin hidrasyonudur (şekil 2.22). Daha sonra Gutsche ve arkadaşları (Gutsche 1988) aynı reaksiyonu, p-(karboksietil) kaliks[n]arenleri (n = 4 - 8) katalizör olarak kullanarak incelemişlerdir (şekil 2.23).



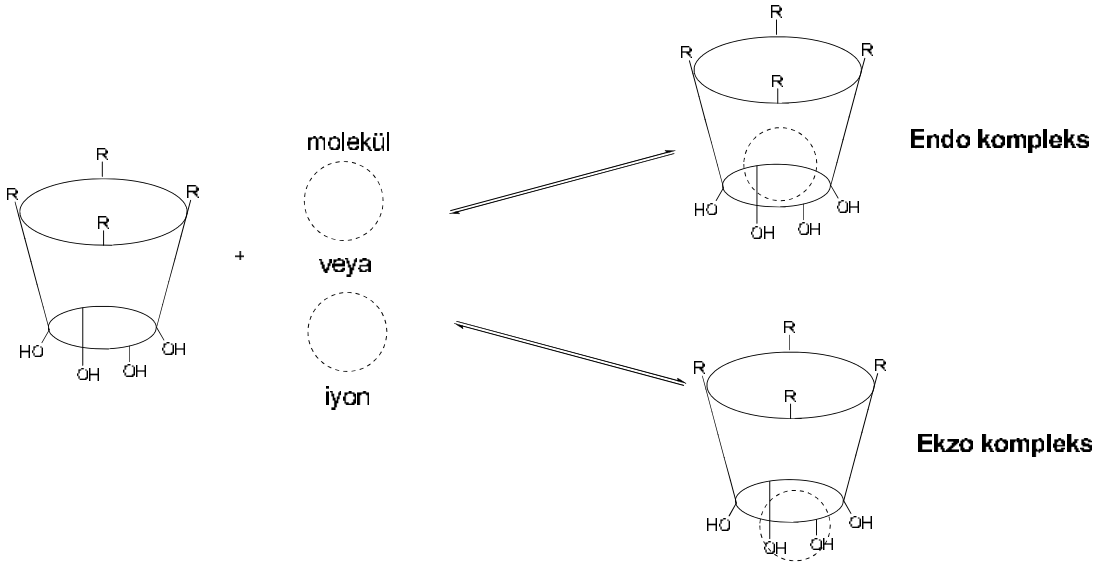
Şekil 2.22: N-benzil-1,4-dihidronikotinamidin hidrasyonu



Şekil 2.23: N-benzil-1,4-dihidronikotinamidin hidrasyonu için kullanılan katalizörler

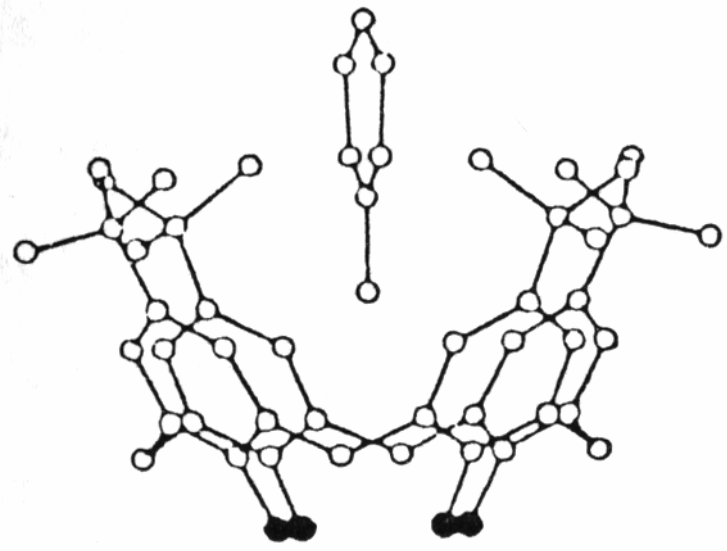
2.9.2. Molekül veya İyon Taşıyıcı Kaliksarenler

Kaliksarenler farklı konformasyonlarda ve taç eterlerde olduğu gibi halkalı yapı ve özellikle sepet gibi boşluklara sahip olduklarından bir çok organik bileşiklerle veya iyonlarla kompleks yapabilme özelliğine sahiptirler. Bu bileşiklerin kompleksleri endo- ve ekzo-kompleks şeklindedir (Şekil 2.24).



Şekil 2.24: Kaliksarenlerin kompleks oluşturması

Kaliksarenlerden p-tert-bütilkaliks[4]aren kloroform, toluen, benzen, ksilen, anisol veya piridin ile, p-tert-bütilkaliks[6]aren kloroform veya metanol ile, p-tert-bütilkaliks[8]aren kloroform molekülleri ile moleküler kompleks vermektedir. p-tert-bütilkaliks[8]aren kloroformu, atmosfer basıncında ve oda sıcaklığında tekrar geri bırakırken kaliks[6]aren 1 mmHg basınç, 257^{o}C sıcaklık ve 6 gün içinde bırakmaktadır (Gutsche 1983, Gutsche ve Bauer 1985). p-tert-bütilkaliks[4]arenin toluenle yaptığı kompleksin x-ray kristalografik (şekil 2.25) analiz sonucunda, toluen molekülünün p-tert-butilkaliks[4]aren molekülünün boşluk kısmında tutunduğu gözlenmiştir (Andretti 1997).



Şekil 2.25: Kaliks[4]aren ile toluen molekülün kompleks yapısı

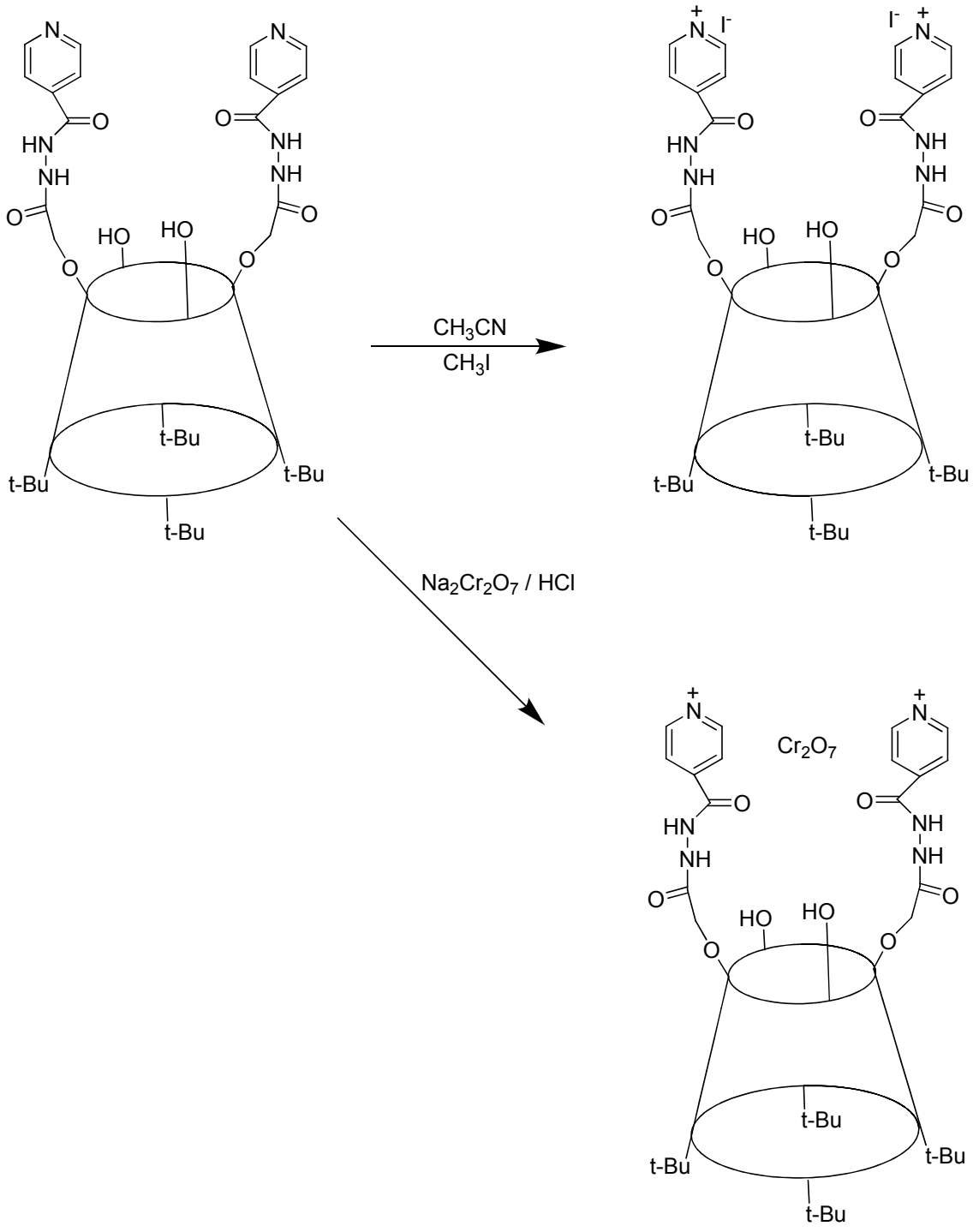
2.9.3. Kaliksarenlerin Alkali ve Geçiş Metalleri İle Olan Kompleksleri

Chang ve grubu, p-tert-bütil kaliks[n]arenlerin fenolik oksijenlerinden amit, ester ve karboksil gruplarını bağlayarak 1A ve 2A grubu metal komplekslerini incelemiştir. Gutsche bir çalışmasında, p-(2-aminoetil)kaliks[4]aren-p-brom benzen sülfonatı sentezleyerek, bunun Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Pd^{2+} ve Fe^{2+} iyonlarıyla komplekslerini incelemiştir

2.9.4. Kaliksarenlerin Anyon Kompleksleri

Katyon kompleksleşmesi ile karşılaştırıldığında kaliksarenlerle az sayıda anyon kompleksleşme çalışmaları yapılmıştır (Yordanov 1999). Kaliks[4]arenin alkilamonyum türevinin protonlanmış formunu kromat ve dikromat anyonlarının sulu fazdan kloroform fazına taşınmasında etkili olduğunu göstermişlerdir.

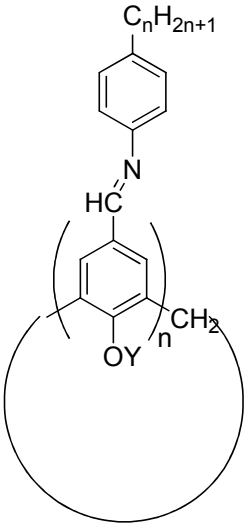
Tabakçı ve grubunun (2003) sentezledikleri p-tert-butilkaliks[4]arenin diasitklorür türevi ile izosiyaniti etkileştirerek elde ettikleri bu bileşikle dikromat anyonunun kompleksleşmesini incelemişlerdir.



Şekil 2.25: Kaliks[4]aren türevinin dikromat ($Cr_2O_7^{-2}$) aynonu ile olan kompleksi

2.9.5 Sıvı-Kristal Sistemleri Olarak Kaliksarenler

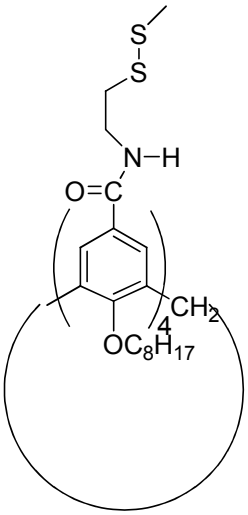
Kaliksarenlerin sıvı kristal özelliği gösterebilen türevleri üzerine yapılan bir çalışmada azometin türevli kaliksarenlerin sıvı-kristal fazları oluşturduğu gözlenmiştir (Gutsche 2001), (şekil 2.26).



Şekil 2.26: Sıvı-kristal fazları olarak kaliksarenler

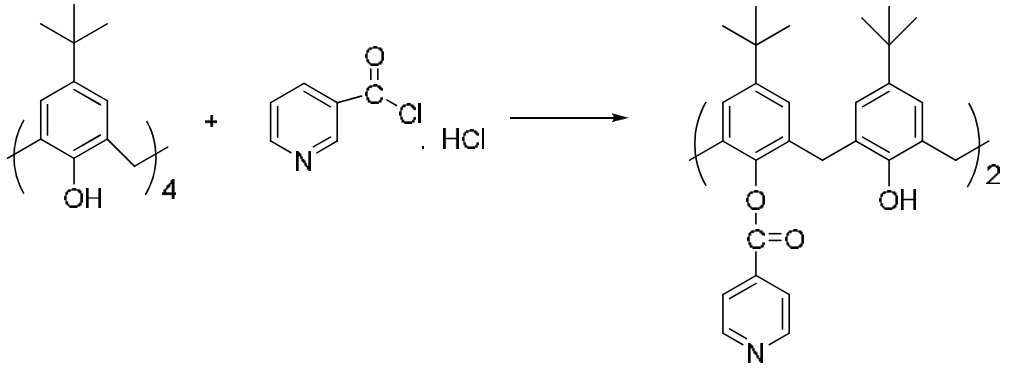
2.9.6. Sensör (iyon seçici elektrod, ISE) ve Membran Tekniklerinde Kullanılan Kaliksarenler

Para Pozisyonunda veya fenolik-OH'den uygun hidrofilik sübstitüent içeren kaliksaren türevleri sulu fazda yayılma (tabaka oluşturma) özelliğine sahiptir. Bu tip bileşikler çapraz-bağlanma reaksiyonlarıyla kararlı hale getirilip (Markowitz 1988, 1989) uygun taşıyıcılara dönüştürülerek membranlar elde edilmektedir ve bu membranların gaz geçirgenliği, moleküler gözeneklerine göre ayarlanabilmektedir (Brake 1993, Conner 1993, Dedek 1994).



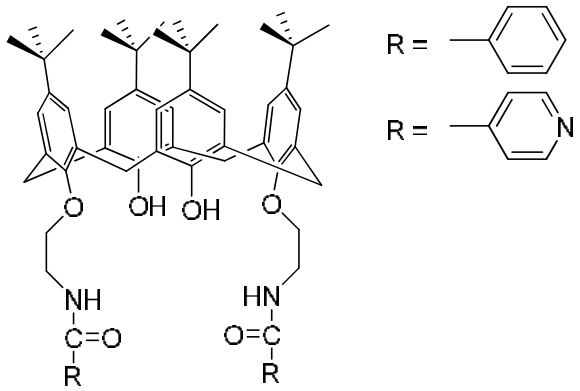
Şekil 2.27: Sensör ve membran tekniklerinden kullanılar kaliksaren

Liu ve çalışma arkadaşları (2000) yaptıkları bir çalışmada bis-(3-piridinkarboksilat) kaliks[4]aren esaslı bileşiğin Ag^{+} ve Hg^{2+} katyonlarına karşı seçici olan poli vinil klorür (PVC) elektrotlarını incelemişlerdir.



Şekil 2.28: Ag^{+} ve Hg^{2+} seçici PVC elektrodlarında kullanılan kaliks[4]arenler

Liu ve çalışma arkadaşları (2001) yaptıkları diğer bir çalışmada ise diamit fonksiyonel grupları taşıyan kaliks[4]aren esaslı kurşun seçici PVC elektrotlarını oluşturmuşlardır. Bu elektrotlar diğer alkali, toprak alkali ve geçiş metal iyonlarına göre Pb^{2+}'na karşı daha iyi bir seçicilik göstermektedir.

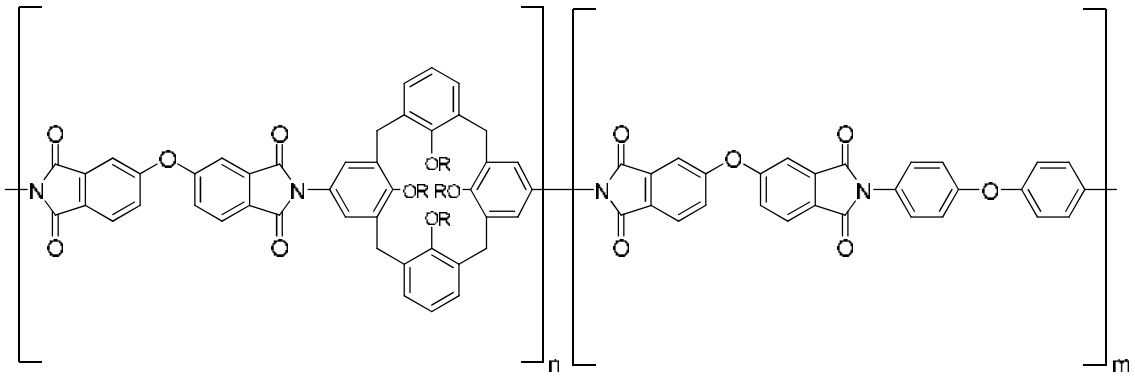


Şekil 2.29: ISE(iyon seçici elektrod)- çalışmalarında Pb^{2+} iyonuna karşı saçicilik gösteren kaliks[4]arenler

2.9.7. Kaliksarenin Polimerleşmesi

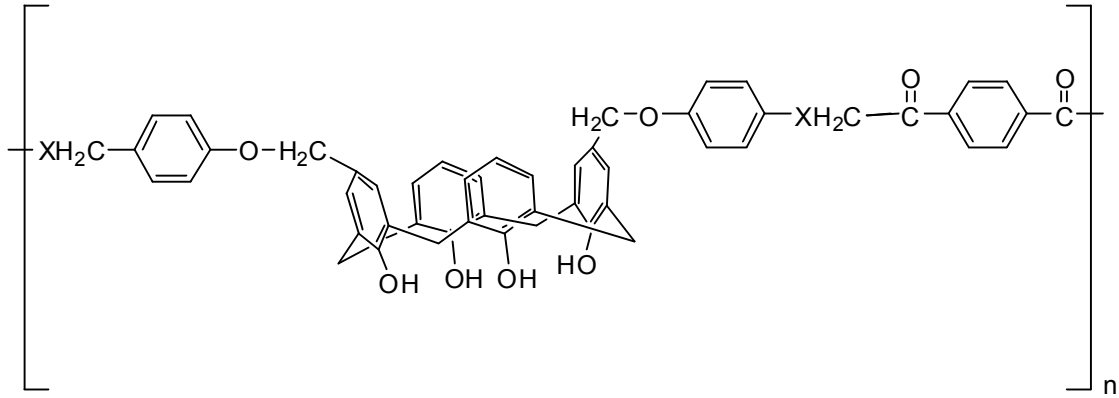
Monomerik kaliksarenlerin kompleksleşme çalışmalarına gösterilen ilgiye nazaran kaliksaren içeren polimerler üzerinde yapılan çalışmalar oldukça azdır. Bu tip polimerler kimyasal sensör, iyon seçici elektrot, membran ve antioksidan katkı maddelerinin yapımında kullanılabilmektedir.

Kim ve grubu (1999) kaliks[4]aren birimlerini 4,4'-oksidiftalimit ve 4,4'-oksidifenilen diamin ile kopolimerleştirerek polimerik yapıdaki iyonoforları elde etmişler ve bu polimerlerle nötral moleküllerin, metal iyonlarının ekstraksiyonunda, polimerik membran ve sensörlerin yapımında kullanmayı amaçlamışlardır.



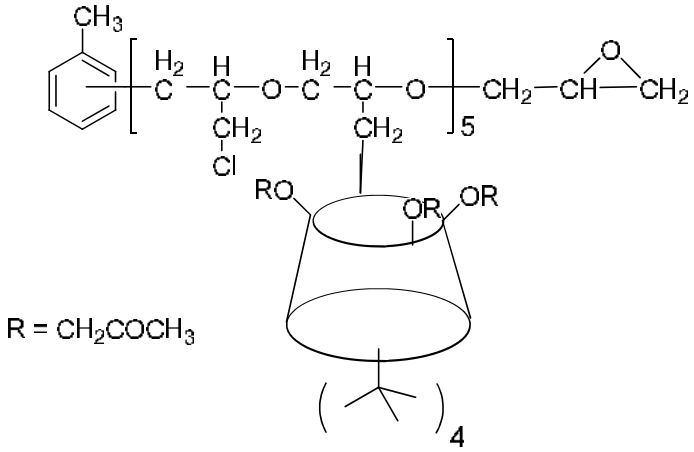
Şekil 2.30: 4,4'-oksidiftlamid, 4,4'-oksidifenilen diamin ve kaliksarenin kopolimeri

Blanda ve Adou (1998), tereftaloil klorür ile kaliksaren birimini para köşesindeki 1,3-pozisyonundan etkileştirerek kaliksaren içeren kopolimerlerini sentezleyip karakterize etmişlerdir.



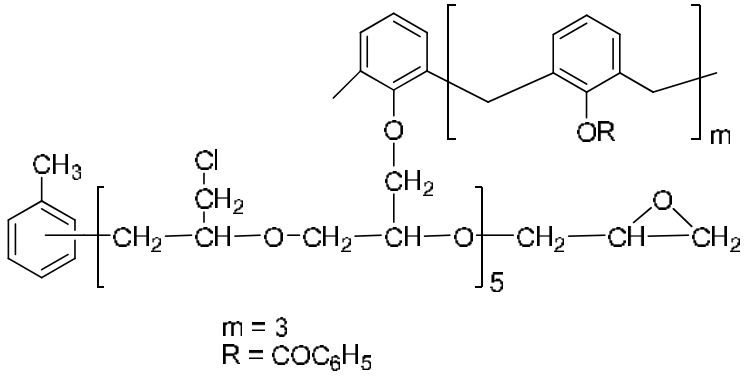
Şekil 2.31: Tereftaloil klorürden elde edilen kaliksaren kopolimeri

Yılmaz (1999), yapısında birden fazla p-tert-bütilkaliks[4]aren triketon bulunduran bir yapı elde edebilmek için epiklorhidrin oligomeri ile 25,27-diasetonitriloksi-5,11,17,23-tetra-tert-bütil-26,28-dihidroksikalis[4]areni etkileştirmiş ve elde ettikleri bileşiği klor ve aseton ile etkileştirerek triketo grupları taşıyan kaliksaren türevlerini elde etmişlerdir. Sonuçta bu polimerik kaliks[4]arenin Li^{+}, Na^{+}, K^{+}, Ag^{+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+} ve Cd^{2+} içeren sulu bir çözeltiden Li^{+} iyonunu seçici olarak taşıdığını tespit etmiştir.



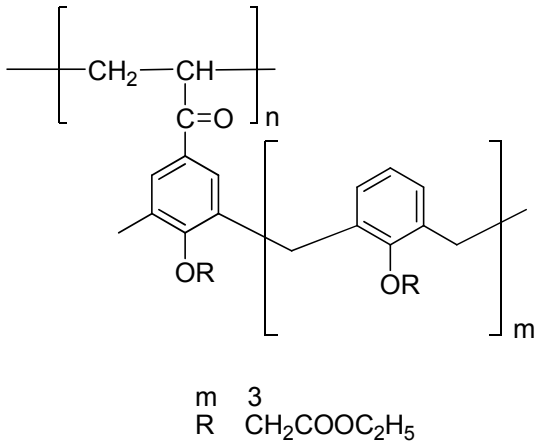
Şekil 2.32: Triketo grubu taşıyan kaliksaren esaslı polimer

Deligöz ve Yılmaz (1994, 1996) bir çalışmalarında, 25,26,27-tribenzoiloksi-28-hidroksikaliks[4]aren ile epiklorhidrin oligomerinden ve klorometillenmiş polistiren ile 25,26,27-tribenzoiloksi-28-hidroksikaliks[4]arenden Fe^{3+} iyonoforu olan polimerik kaliksarenler sentezlemişlerdir.



Şekil 2.33: Fe^{3+} iyonoforu olan kaliksaren polimeri*

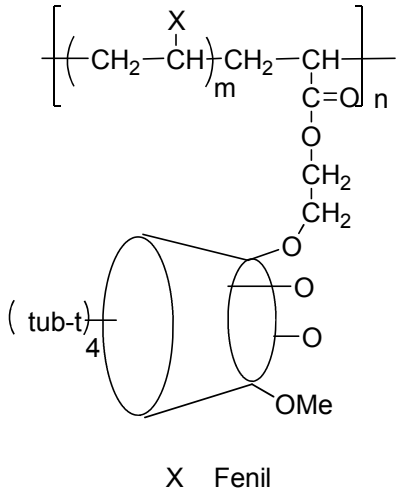
Bir başka çalışmalarında ise Deligöz ve Yılmaz (1995), Na^+ iyonoforu olarak poliakriloil klorür ile destekli kaliks[4]aren tetraester bileşiklerini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.34: Na^+ iyonoforu olan polimerik kaliksaren

Memon ve çalışma arkadaşları (2001) yaptıkları bir çalışmada vinil monomeri 5,7,11,23-tetra-tert-bütil-25-[2-(akriloksi)etoksi]-27-metoksikaliks[4]aren crown-4 ile stirenin radikalik polimerizasyon reaksiyonları sonucu kaliks[4]crown-4 içeren polimer elde etmişlerdir.

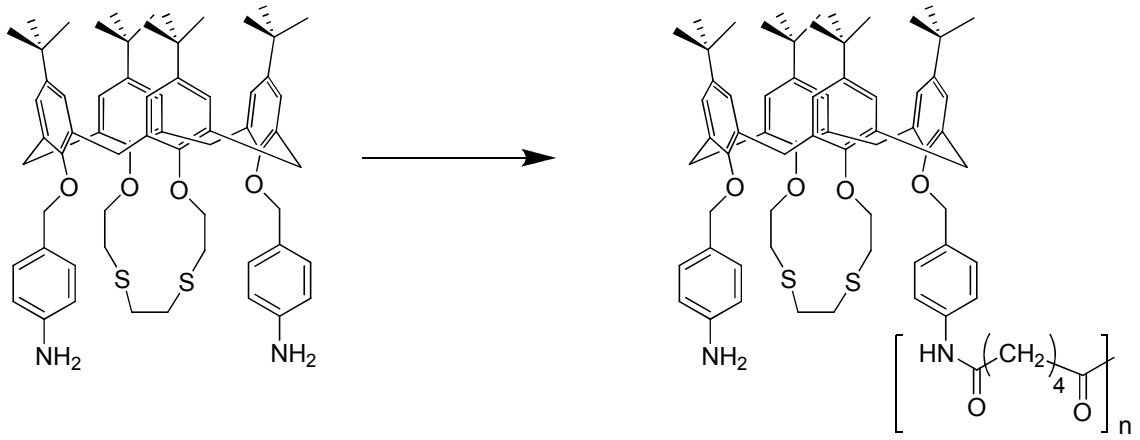
***iyonoforlar** hücre zarının iç kısmında çözülebilen ve zarın belirli iyonlara karşı geçirgenliğini artıran küçük, hidrofobik moleküllerdir. İyonoforlar iyonlara bizzat bağlanıp onları taşıyan hareketli moleküller olabileceği gibi, kanallar şeklinde de olabilir.



Şekil 2.35: Kaliks[4]crown-4 içeren polimer

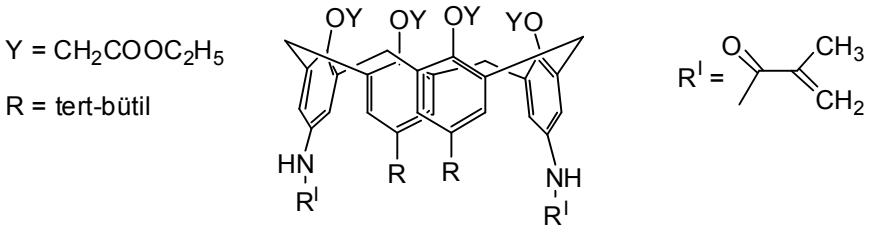
Burada polimerizasyonu engelleyen sterik etkileşimleri azaltmak için dallanmış kaliksaren birimi ile akrilat arasına beş atomlu bir boşluk grubu yerleştirilmiştir. Kompleksleşme çalışmaları sıvı-sıvı ve katı-sıvı ekstraksiyon prosedürlerine göre gerçekleştirilmiş ve elde edilen gözlemlere göre 5,7,11,23-tetra-tert-bütil-25- [2-(akriloksi)etoksi]-27-metoksikaliks[4]aren crown-4'ün Hg^{2+} katyonu için seçici olduğu, fakat polimerin kullanılan diğer metaller için seçici olmamakla birlikte daha iyi ekstraktantlar oldukları gözlenmiştir. Ekstraksiyonda elde edilen veriler kaliks[4]crownun koni konformasyonundan diğer yapılara konformasyonel geçiş yaptığını doğrulamaktadır.

Tabakçı ve arkadaşları (2004) yaptıkları bir çalışmada 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-bis-(4-aminobenziloksi)kaliks[4]aren-tiyacrown-4 'den oligomerik kaliks[4]aren-tiyacrown-4 içeren polimer elde etmişlerdir. Daha sonra sıvı-sıvı ve katı-sıvı ekstraksiyon yöntemlerine göre kompleksleşme çalışmaları yapmışlardır. Sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmasında, bu polimerin Cu^{2+}, Hg^{2+}, Pb^{2+} katyonlarına karşı seçici davrandığı gözlenmiştir.



Şekil 2.36: Kaliks[4]aren tiyocrown polimeri

Parzuchowski ve grubu (1999), polimerleşmeye uygun gruplar taşıyan kaliks[4]aren tetraester iyonoforları sentezlemiş ve üzerinde bir veya iki tane metakrilat grubu taşıyan monomerleri metilmetakrilat ile kopolimerleştirerek beş dişli kaliksaren üniteleri taşıyan lineer ve çapraz bağlı polimerleri elde etmişlerdir. Bu yeni polimerik kaliksarenler membran uygulamalarında kullanılmış ve katyonlardan özellikle Na^+ katyonunu seçici olarak tutulduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.37: Membran uygulamasında kullanılmış bir kaliksaren

3. BİLGİSAYARLI KİMYA (MOLEKÜLER MODELLEME)

3.1 Kuamtum Kimyasal Temeller

Bilgisayarlı kuantum kimyasının geçmişi ayrıntılı olarak pek çok kitapta ve literatürde detaylı olarak anlatılmıştır. Yinde de tezde kullanılan metodlar, kuantum kimyanın uygulamaları ve teorisi özet olarak verilmiştir. İlk olarak bazı temel karakteristikler tanımlanmış, bunu takibende önemli yaklaşımlar açıklanmıştır. İkinci olarak sıkça kullanılan ab-initio metodu, Hartree Fock tekniği anlatılmıştır.

Kuantum teorisinin geliştirilmesinden hemen sonra, kuantum mekanik kanunları atom ve moleküllere uygulanmaya başlanmıştır. Prensip olarak, kuantum teorisi ile bir molekülün bütün kimyasal özellikleri hesaplanabilir. Aslında bir bileşiğin yapısı ve kimyası denel yöntemlerle belirlenebilir, ancak hesaplama yolu ile öngörünün yapılabilmesi çok yararlıdır ve pek çok uygulama alanı bulmuştur. Örneğin farmakolojide yeni ilaçların geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyacılar bilgisayar kullanarak sentezden önce ilaçların yapıları hakkında önbilgiye sahip olurlar, ilaçta istenen özellikleri belirlerler, sonra bu özelliklere uygun sentezleri gerçekleştirirler. Bu da para ve zaman kaybını önler.

Molekül Modelleme yazılımları, kimyacılara çok yardımcıdır. Bu programlar vasıtasıyla moleküller, bilgisayar ekranında döndürerek değişik açılardan görülebilir, geometrileri ve izomerik yapıları belirlenebilir, enerjileri tayin edilebilir, IR, UV, NMR spektrumları çizilebilir, MO (moleküler orbital) diyagramları elde edilebilir

Tablo 3.1 Kuantum Kimyasında Sıklıkla Kullanılan Bazı Birimler ve Dönüşümler

Fiziksel Nicelik	Birim Adı	Sembol	(SI) birim sistemi	Dönüşüm
Kütle	Elektron kütlesi	m_e	$0.1094x10^{-31}kg$	
Yük	Temel yükü	E	$1.6022x10^{-19}C$	
Uzunluk	1 bohr	α_0	$5.2918x10^{-11}m$	$0.52918A^o$
Enerji	1 hartree	E_h	$4.3598x10^{-18}J$	$2.6255x10^{3}kJmol^{-1}$ $6.2751.10^{2}kcalmol^{-1}$

3.2. Göreli Olmayan Kuantum mekaniği

Zamandan bağımsız Schrödinger denklemi, moleküler quantumun temel denklemidir ki bu da gerçek etkileri yansıtarak özel relativiteyi ihmal eder. Bunun içeriği örnek olarak spin-orbital eşleşmesidir. Non-relativistic yaklaşımı periyodik tablonun ilk üç yatay sırası için daha doğru sonuçlar verir. Ağır elementlerin içinde her nekadar relativistic etki daha çok öneme sahip olsa da onlar bazı yaklaşım yollarını dikkate almak zorundadırlar (Moss 1973, Ayykü 1988).

3.3. Born-Oppenheimer (BO)Yaklaşımı

Büyük olasılıkla Born-Oppenheimer yaklaşımı bilgisayarlı kuantum kimyada en önemli yaklaşımdır (Born 1927). Çekirdeğin etrafında dağılmış olan elektronların hareketine dayanır. Çekirdek elektronlardan 2000 defa ağır olduğundan, elektronlarla ilgili bir durağan olarak kabul edilir.

BO yaklaşımının iki önemli sonucu vardır, bunlardan birincisi; toplam iç enerjiyi bulmak için sadece elektronik Schrödinger denklemini çözülür ve buna önemsiz çekirdek içi itmelerin enerjileri eklenir. İkincisi ise; potensiyel enerji yüzeyinin global minimumu için bir molekülü şekli tayin edilebilir. Karakteristik şekiller veya yapı PES'de (Potensiyel enerji yüzeyi) aranarak bir molekül için tanımlanabilir. Bu arama sonucu yüzeydeki durağan noktalardır, molekülün bazı tanımlanmış kararlı yapılarını gösterir.

3.4. Hartree Fock Metodu

Hartree Fock metodu en basit bu yüzdende en hızlı ab-initio quantum kimyasal metottur. ab-inito terimi latince de başlagınctan anlamına gelir. ab-initio metodunun bir özelliğini vurugulamak gerekirse; ampiric parametreler olan c, e, m ve h olan temel fizik sabitlerini içermez. HF tekniğinin basit denklemi zamandan bağımsız non-relativistic Schrödinger denklemidir ki bu da sistemin enerjisini bulmak için kullanılır.

$$E = \langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle$$ ***Denklem 3.1***

Φ, Slater determinantıdır, varyasyon prensibine göre;

$$E \leq \langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle \qquad \textit{Denklem 3.2}$$

Açıkça RHF porsedürü çift elektron sayısı içeren sistemler için uygulanabilir örnek olarak kapalı kabuk sistemler için. Açık kabuk sistemleri için, tek numaraları elektron sistemleri, UHF metodu önerilmiştir.

3.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teori (DFT)

Konsept olarak moleküler orbital teoriden üst olan çok farklı bir yaklaşım metotudur buda Kohn-Sham (KS) metodunun popüler olmasından sonra oluşmuştur. Geçerli DFT hesaplamaları iki tane olan Hohenberg-Kohn teoremine dayanır. Birinci teorem temel haldeki bir molekülün özellikleri temel hal elektron yoğunluğu fonksiyonu tarafından belirlenmektedir, $p_0(x,y,z)$. Buna göre enerji $p_o(x,y,z)$ E_0 gibidir.

İkinci teorem, herhangi bir elektron fonksiyonu bir yüksek enerji oluşturur, sonra da gerçek temel hal enerjisinin oluşturduğunu ifade eder. Moleküler hesaplamalarda elektronik enerji, atomik çekirdeğin çekirdek potensiyeli altında hareketli elektronların enerjileridir. İkinci teorem aşağıdaki gibi ifade edilir;

$$E_v[p_t] \geq E_0[p_o] \qquad \textit{Denklem 3.3}$$

p_t deneme elektronik yoğunluğu ve $E_0[p_o]$ ise gerçek eletron yoğunluğunun temel haldeki enerjisi. Sonuçta, benzer olarak daha önce tanımlanan ab-initio metodundaki Hartree-Fock metodundaki varyasyon problemi, geçerli moleküler DFT hesaplamalarında da varyasyonel bir yaklaşımdır. Çok iyi bilinen Kohn-Sham (KS) denklemleri, HF denklemlerinin analoğudur. KS metodu yoğunluk fonksiyonel teorinin en genel tamamlayıcısıdır. Bu metotta elektronların girişim ile ilgili bir sürü problem,

elektron girişimi olmayan potensiyellere indirgenmiştir. Bu etkili potensiyel elektronlar arasındaki pozitif coulomb potensiyelini ve dış potensiyelleri içermektedir. Kohn-Sham DFT metodu uzun molekül sistemlerinin hesaplanması için kabul edilebilir bir temel sağlamaktadır. En çok bilinen DFT metodu Becke3-Lee-Yang-Parr(B3LYP) hibrid fonsksiyonudur (Becke1993, Lee1988, Spethens1994). Dikkat etmek gerekir ki DFT metodları tam olarak Ab-initio gibi değildir çünkü DFT metotları empirik parametreler içerir.

3.6. β- aminoasit ve β-peptidler

Geçen on yıl boyunca, Gellman'ın ve Seebach'ın gruplarının arka arkaya yayınladığı β-peptidler hakkındaki makaleler, kimyacılar ve biyologlar için oldukça önemli bir araştıma konusu haline gelmiştir. Bu iki makale farklı β-peptidlerin karalı helix yapısının ilgisi hakkındadır. Gelman ve çalışma arkadaşları amino asitlerle ve onların iskeletindeki siklik eklerle kendini sınırlarken Seebach grubu α-amino asitlerden sentezlenmiş β-amino asitlerle çalışmışlardır. 1996 dan bu yana toksik ve antifungal aktiviteleri ile bir çok bilgi bu çalışmalar sayesinde toplanmıştır.

Doğal olarak ilk sorulacak soru neden β-amino asitler önemlidir? Buna verilecek cevabın ardından sorulması gereken soru neden proteinlerde β-amino asitleri bulamıyoruz. Şimdilik bu soruya cevap vermeyeceğiz ama sonraki bölümde bunun cevabını bulacağız.

Her ne kadar protein ve peptidler ilaç olarak kullanıldığında düşük kararlılıklarına karşı proteaslar ve peptidazlarda olasalar dahi doğal canlı sistemlerde merkezi bir rol oynamaktadırlar. Temel biyolojik çevrimlerin parçası olmayan, β-peptidler proteolitik enzimlere karşı koyarlar. Tek bir β-amino asit bir peptide girerse bu bir α-amino asitle oluşumunu sağlar. Onun kararlılığını arttırır. α-amino asitlerle birleşen β-peptidler de peptidaz'a karşı kararlıdırlar. Buna ek olarak da glikozitlenmiş β-peptidlerin glikomidase A'ya karşı kararlı oldukları gösterilmiştir (Disney2005).

β-peptidlerin biyolojik potensiyeli onların antifungal ve antimikrobiyal aktiviteleri sayesinde kuvvetlenmektedir. Bir diğer ilginç avantajıda β-peptid dizaynı ile oluşan hücreye karşı koyabilmesidir.

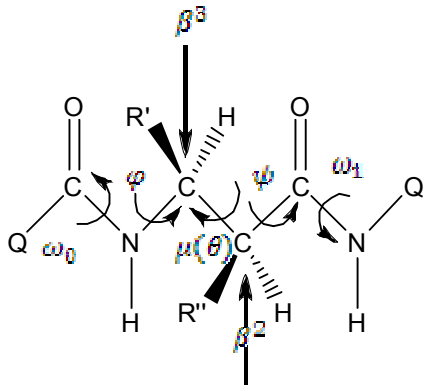
Diğer farmakolojik etkilerinden de öte β-peptidler insektisit veya fungusit olarak ta kullanılabilirler. Bitki hücreleri test edilmiş β-peptidleri oluşturmazlar veya ayrıştırmazlar. Buna benzer şekilde de tütün budworm larvasında çok yavaş olarak ayrıştırıldıkları gözlemlenmiştir. Daha önce fareler üstünde yapılan metabolik çalışmalar suda çözünebilen, radyoaktif izotope olarak β-peptidler işaretlenerek yapılmıştır. Sonuçlar umut verici olmuştur. İlk enjeksiyondan sonraki bir saat içinde suffo katyon dışında herhangi bir toksiditeye rastlanmamıştır. β-peptidlerin haemolitic olmayan aktivitesi memelilerde çok çok az bir toksidite göstermiştir (Porter2000). Sonuçta β-peptidler su içindeki mikroorganizmalar tarafından ayrıştırıldığı görülmüştür (Schreiber2000).

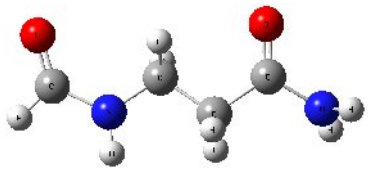
Bu özellikler β-peptidleri biyolojik uygulamalar için çok umut verici olduğunu göstermiştir. Bir biyolojik bileşiğin seçiciliği ve artan ilgilisi kabul edilmiş yapıya oldukça yakın olduğu görülmüştür. Sonuç olarak β-peptidlerin dizaynı ve ilaçlara aday olduğu görülmüş ve bunların yapılarının karekterizasyonun çok önemli hale gelmiştir. Bunların deneysel olarak yapılarının karekterizasyonu ve nasıl kararlı olduklarını saptamak zor olmakla beraber bilim adamlarını simulasyon programlarını kullanmaya yöneltmiştir.

Bu amaçla bizde bunlara benzer hesaplamalar yaparak bunların yapılarının çeşitli varyasyonlar üreterek nasıl olduklarını bulmaya çalıştık. Ancak ilk önce kullanılan bazı terimlerin ne anlama geldiğini görelim bu daha sonraki tablolarda işimize yarayacaktır; Aşağıda iki peptid zinciri üstünde bazı terimlerin ne olduğu açıklanmıştır:



Şekil 3.1: Bir amino asitten oluşan peptid zincirinin genel yapısı





Şekil 3.2: Amino asitlerin genel tanımı

φ = N ile amino asitin yan zincirinde ki C atomu ile arasındaki dönme açısı

ψ = amino asidin yan zincirinde ki C atomu ile karbonil arasındaki dönme açısı

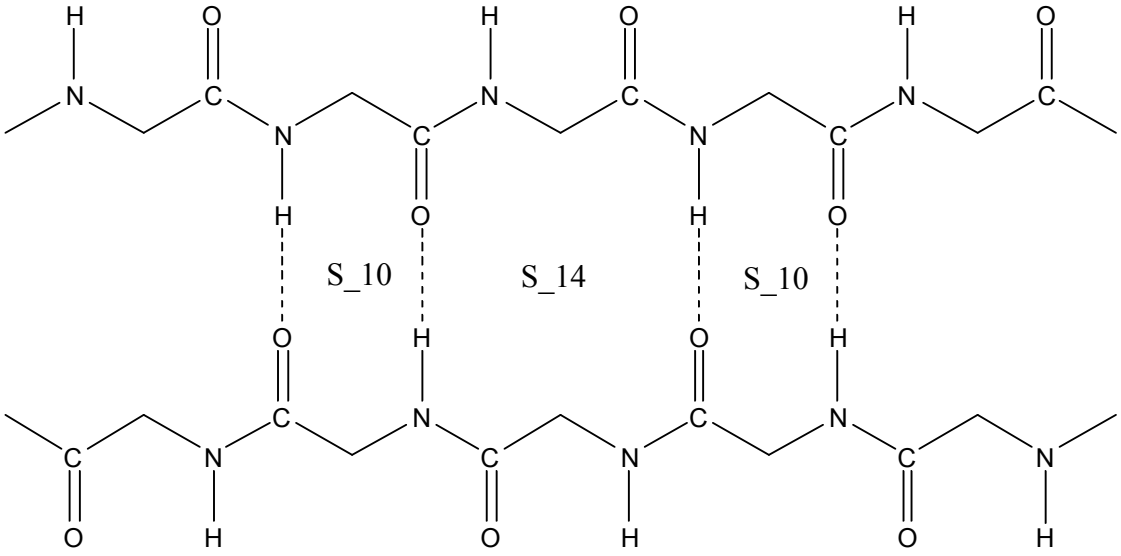
3.2.1. Paraler ve Anti Paralel β-peptid Zincileri

β dizi, ikincil yapıdaki proteinlerde bulunan, yanyana üç veya daha fazla hidrojen bağlı beta strandların (zincirlerin) ikincil yapısıdır. Bir beta strand (zincir) tipik olarak 5 ile 10 arasındaki amino asidin birleşimi ile olan peptid zincirinde tam olarak uzanmıştır. Beta diziler ile ilgili protein toplulukları birçok insan hastalıklarında gözlenmiştir.

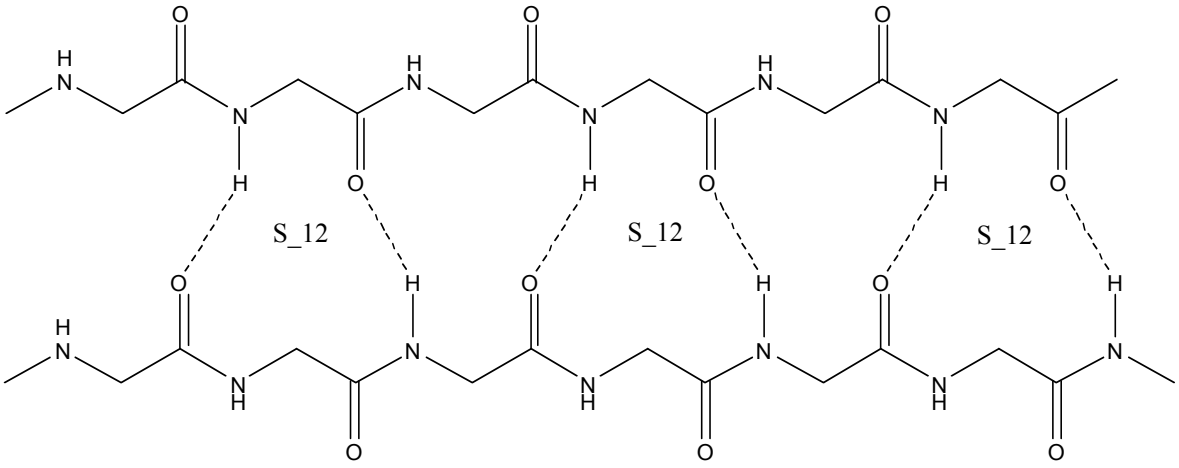
Peptid zincirlerinin sahip olduğu N ve C terminal yönlülüğü, Beta strandlarda da (zincirlerde de) aynı şekilde mevcuttur. Genellikle protein topolojisi diagramlarında C terminalinden işaret edilerek gösterilirler. Bitişik Beta zincirler paralel, anti paralel ve karışık formlarında hidrojen bağları gösterebilirler.

Bir antiparalel diziliminde, peşpeşe yönlü olan β zincirlerde bir zincirin N terminali ile bir sonraki zincirin C terminali bitişiktir. Bu dizilim güçlü ve kararlı olan iç zinciri oluşturur çünkü iç strandlarda karbonil ve aminler arasında düzlemsel olarak H bağları oluşmaktadır. Peptid zincirinin iskeleti dihedral açıları (φ, ψ) yaklaşık antiparalel dizilimde (–140°, 135°)'dir. Bu durumda eğer iki atom Ci ve Cj iki hidrojen bağında bitişikse, bunlar iskelette karşılıklı H bağları oluştururlar yani karşılıklı peptid zincirleri arasında oluştururlar (şekil 3.3).

Paralel dizilimde peşpeşe olan tün N terminal dizilimler hep aynı oryantasyondadır, böyle olduğu içinde az karalıdırılar. Ayrıca iç strandlarda düzlemsel olmadığı için buralarda da H bağları oluşmaz. Dihedral açıları (φ, ψ) yaklaşık olarak (–120°, 115°)'dir. Beş paralel strandtan daha dizili paralel peptidler bulmak oldukça güçtür çünkü çok kararsızdırlar.Bu durumda iki atom olan Ci ve Cj iki H bağında bitişikse bunlar bir biri ile H bağı yapmazlar (şekil 3.4).



Şekil 3.3: Antiparalel dizilmiş peptid zincirinde oluşan H bağları



Şekil 3.4 : Paralel dizilmiş peptid zincirinde oluşan H bağları

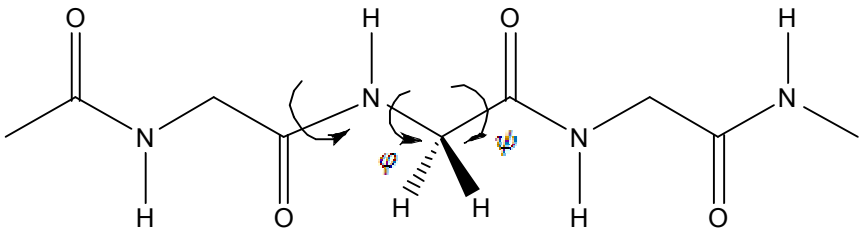
Bu çalışmada bazı amino asitleri ele alıp ilk olarak kendilerini kullanarak geometri optimizasyonlarını yaptık daha sonra çeşitli varyasyonlar deneyerek yani paralel ve anti paralel beta peptidler haline getirerek tekrar geometri optimizasyonları yapıp single point enerjilerini hesapladık ve aralarındaki açıları, H bağlarının özelliklerini inceledik.

Amino asitleri ilk olarak tek tek hesaplamamızın nedeni paralel ve anti paralel sistemler haline dönüştürüldükten sonra bu tek amino asitleri referans olarak almak zorunda olduğumuzdur.

Geometry optimizasyonu için tüm hesaplamalarda GDIIS algoritmasını ve metot olarak ta **RHF/3-21G** parametresini kullandık. Single Point enerji içinde **B3LYP/6-311++G(d,p)** parametresini kullandık.

Bu amaçla ilk olarak en basit örnek olan Glisin örneğini alarak bi referansın nasıl oluşturulduğunu ve bunun paralel ve anti paralel sisteme nasıl dönüştürüldüğünü, nasıl hesaplandığını ve hesaplama sonucunda nasıl yorumladığını görelim;

Glisin ve diğer tüm örneklerle çalışırken belirlenmiş bir sistem olan yani referans sistem olan, amino asitlerden peptid bağları oluşturmak maksadı ile her iki yanlarına birer tane daha glisin amino asidi ekledik çünkü glisin doğrusal ve etkisi en düşük amino asittir. Tüm sistemlere eklendiği için de girişimleri yok sayılmıştır. Aşağıda üç adet glisin amino asidinden oluşan bir peptid zinciri bulunmaktadır. Şimdi ilk olarak bunu temel halde çizilmiş şekli ile inceleyelim;

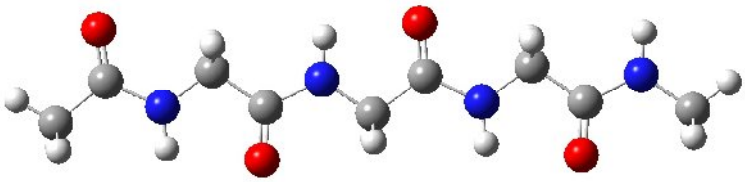


Şekil 3.5: Üç adet glisin amino asidinden oluşmuş peptid zinciri

Kullandığımız Gaussian programının yardımcı programı olan GaussView programı bu molekülleri oluştururken standart açılar kullanır ve açıları

Açı	Ölçüsü
φ	180^o
ψ	180^o

şeklindedi.

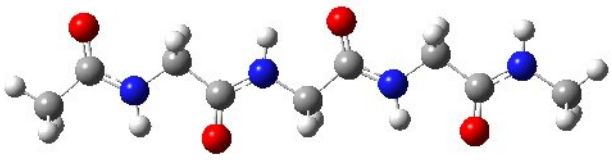


Şekil 3.6: Üç adet glisinden oluşmuş peptid zincirinin optimizasyon öncesi şekli

RHF/3-21 G parametresi ile geometri optimizasyonu yapıldıktan sonra ki açı değerleri;

Açı	Ölçüsü
φ	-180^{o}
ψ	179.999^{o}

gibidir.



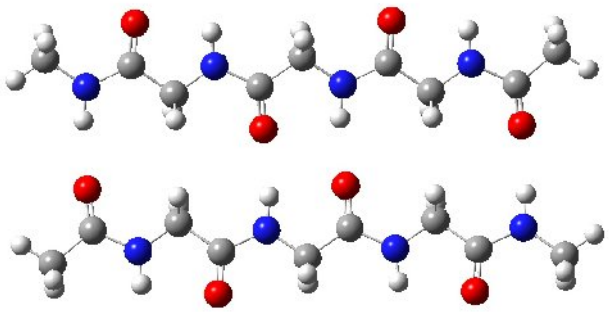
Şekil 3.7: Üç adet glisinden oluşan peptidin geometri optimizasyonu sonrası oluşan şekli

Bu sonuçlar da bize geometri optimizasyonundan sonra temel halde ki duruşu ve açıları göstermektedir.

Şimdi geometri optimizasyonu yaptığımız yapının single point enerjisini **B3LYP/6-311++G(d,p)** parametresi ile yapılan hesaplamanın sonucunu inceleyelim;

Daha önce de bahsettiğimiz gibi amino asidin iki yanına birer tane daha Glisin koyarak oluşturduğumuz anti paralel ve ve paralel peptid yapılarını inceleyelim;

İlk olarak anti paralel toplam 10 atomun içerdiği iki strandli H bağlı yapının hesapmala öncesi temel hali;



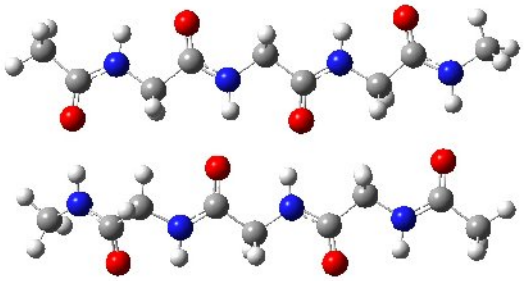
Şekil 3.8: Anti paralel toplam 10 atom içeren iki zincirli dizi

Bu iki strand (zincir) alt alta gelmiş iki tane GGG ve GGG yapısıdır. Hesaplama öncesi açıları aşağıdaki gibidi;

Açı		Ölçüsü
Zincir I	φ	180^o
	ψ	180^o
Zincir II	φ	-180^o
	ψ	-180^o

gibidir.

Yukarıdaki tablodan görüldüğü üzere hesaplama öncesi açılar standart bi şekilde gelmiştir. Şimdi de hesaplama sonucu oluşan şekli ve açılarına bakalım;

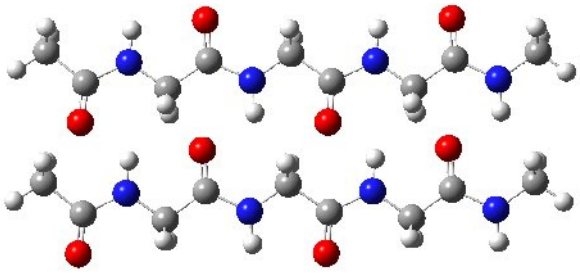


Şekil 3.9: Antiparelel toplam 10 atom içeren iki zincirli dizi hesaplama sonrası şekli

Açı		Ölçüsü
Zincir I	φ	-171.568^o
	ψ	-176.095^o
Zincir II	φ	-180^o
	ψ	-180^o

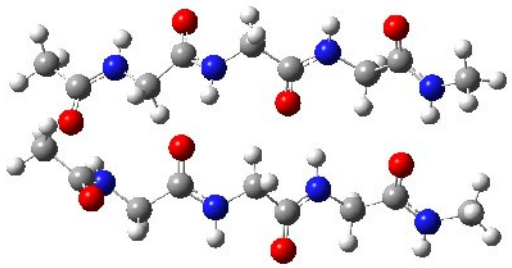
Yukarıdaki tablodan görüldüğü üzere birinci zincirin açıları değişmiştir işte bunun nedeni de arada olan H bağlarıdır.

İkinci olarak paralel toplam 12 atomun içerdiği iki zincirli H bağlı yapının hesapmala öncesi temel hali;



Açı		Ölçüsü
Zincir I	φ	180^o
	ψ	180^o
Zincir II	φ	-180^o
	ψ	180^o

Yukarıdaki tablodan görüldüğü üzere hesaplama öncesi açılar standart bir şekilde gelmiştir. Şimdi de hesaplama sonucu oluşan şekli ve açılarına bakalım;

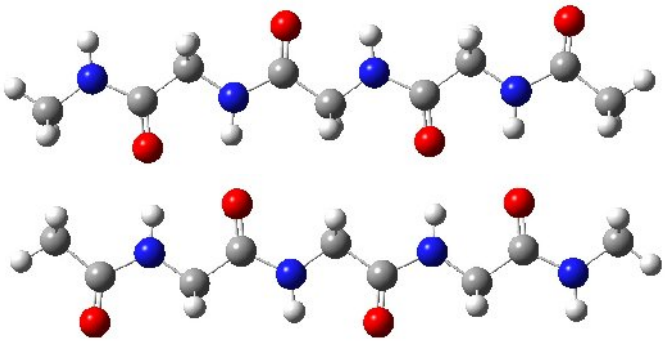


Şekil 3.11: paralel 12 atom içeren iki zincirli dizinin hesaplama sonrası şekli

Açı		Ölçüsü
Zincir I	φ	-114.620^o
	ψ	-170.738^o
Zincir II	φ	-157.178^o
	ψ	154.442^o

Yukarıdaki tablodan görüldüğü üzere arada oluşan H bağları yüzünden açı değerleri oldukça değişmiştir.

Üçüncü olarak ta anti paralel toplam 14 atomun içerdiği iki zincirli H bağlı yapının hesapmala öncesi temel hali:

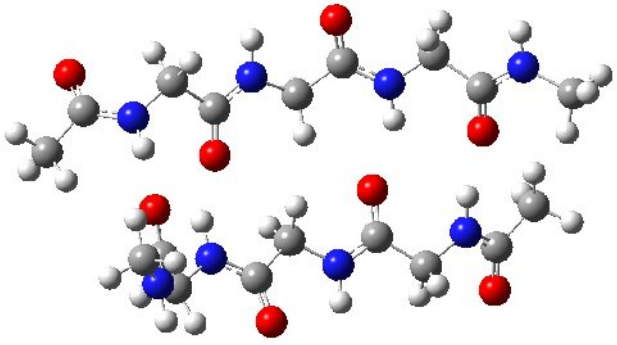


Şekil 3.12: anti paralel 14 atom içeren iki zincirli dizinin hesaplama öncesi şekli

Açı		Ölçüsü
Zincir I	φ	180^o
	ψ	180^o
Zincir II	φ	-180^o
	ψ	-180^o

gibidir.

Yukarıdaki tablodan görüldüğü üzere hesaplama öncesi açılar standart bi şekilde gelmiştir. Şimdi de hesaplama sonucu oluşan şekli ve açılarına bakalım:



Açı		Ölçüsü
Zincir I	φ	-141.158^{o}
	ψ	151.827^{o}
Zincir II	φ	-169.412^{o}
	ψ	179.037^{o}

Yukarıdaki tablodan görüldüğü üzere arada oluşan H bağları yüzünden açı değerleri oldukça değişmiştir.

Paralel ve anti paralel strandların enerji değerleri ağaıdaki tabloda gösterilmiştir:

Strand Adı	Toplam Enerji (a.u)	ΔE (kcalmol^{-1})
G_G_G_10ap	-1745.7072	0
G_G_G_12p	-1745.6952	7.5
G_G_G_14ap	-1745.6916	9.8

Yukarıdaki tablodan görüldüğü üzere en kararlı strand 10ap'dir en kararsızı da 14ap'dir gerçektende referans literatürüne baktığımızda bu etkileşimlerin doğru olduğunu görmekteyiz.

Bu yapılan işlemler seçtiğimiz tüm amino asitler ve onların varyasyonlarından oluşan strandler için yapılmıştır. Bunların da sonuçlarını bir diğer sayfada bulunan tablodan ayrıntılı bir şekilde inceleyebiliriz.

B3LYP/6-311++G(d,p) // RHF/3-21G

Bileşik İsmi			ϕ	ψ	X_1	X_2	E(Toplam)	ΔE (enerji farkı)(kcal.mol^{-1})
GAG			-168	171			-912.1611	
	I_1	ap10	-166	168			-1824.3591	0.0
		p12	-155	176			-1824.3469	7.6
$[G_A_G]_2$		ap14	-156	161			-1824.3438	9.6
	I_2	ap10	-166	169				
		p12	-137	131				
		ap14	-156	161				
GVG			-163	158	63		-990.8071	
	I_1	ap10	-159	154	62		-1981.6516	0.0
		p12	-154	154	63		-1981.6373	8.9
$[G_V_G]_2$		ap14	-154	146	55		-1981.6404	7.0
	I_2	ap10	-159	154	62			
		p12	-128	113	53			
		ap14	-134	157	54			
GSG			-170	176	67		-987.3960	
	I_1	ap10	-177	178	68		-1974.8217	0.0
		p12	-137	159	61		-1974.8144	4.6
$[G_S_G]_2$		ap14	-152	168	66		-1974.8132	5.4
	I_2	ap10	-158	175	66			
		p12	-167	176	69			
		ap14	-152	168	66			
GGG			-180	180			-872.8355	
	I_1	ap10	-172	176			-1745.7072	0.0
		p12	-115	-170			-1745.6952	7.5
$[G_G_G]_2$		ap14	-141	158			-1745.6916	9.8
	I_2	ap10	171	-179				
		p12	-157	154				
		ap14	-169	179				
GIG			-164	160	64	164	-1030.1298	
	I_1	ap10	-158	157	63	165	-2060.2966	0.0
		p12	-116	154	65	164	-2060.2843	7.7
$[G_I_G]_2$		ap14	-118	156	-73	163	-2060.2798	10.5
	I_2	ap10	-159	157	63	165		
		p12	-126	150	-71	164		
		ap14	-118	156	-73	163		

4. MATERYAL VE METOD

4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

p-tersiyer-butilfenol	Aldrich
%37'lik formaldehid	Fisher
Sodyum Hidroksit	Fluka
Difenil eter	Merck
Azot Gazı	Teknik
Etil asetat	Atabay
Asetik Asit	Merck
Asetone	Merck
Toluen	Merck
Litokolik Asit	Fluka
Piridin	Merck
Asetik Anhidrid	Merck
Sodyum Asetat	Merck
Asetil Klorür	Merck

4.2. Kullanılan Aletler

1. ETÜV : Mido /2/ Al marka 0-240^{o}C arası, termostatlı

2. ISITICILI MANYETİK KARIŞTIRICI : Chittern Scientific firması yapımı, 4 kademeli sıcaklık, 10 kademeli hız ayarı

3. IR SPEKTROFOTOMETRESİ : Shimatzu IR-470 Infrared Spectrometer

4. ROTEVAPORATÖR : Buchi Laboratorimus technik AGCH 9200

5. SU BANYOSU : Clifton marka over temperature termostatlı su banyosu

6. CEKETLİ ISITICI : Electrothermal marka maksimum 450 ^{o}C'lik termostatlı ısıtıcı

7. TERAZİ : Gec Avery virgülden sonra 4 haneli maksimum 330 gramlık hassas terazi

8. VAKUM POMPASI : Edwards E2M2 iki kademeli yüksek vakum pompası, BS 2212

9. VAKUM DESİKATÖRÜ : Sanplatec Corp. marka vakum desikatörü

10. UV LAMBA : Min UVIS 254/366nm

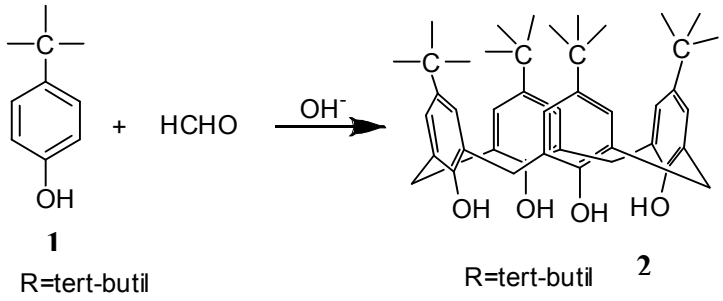
11. VAKUM ETÜVÜ : Nüve EV 018 (-769mmHg) Vakummetre (250 ^{o}C)

12. ISITMALI MANYETİK KARIŞTIRICI SEPETİ

13. NMR SPEKTROFOTOMETRESİ : 300 Mhz

4.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

Yapılan çalışmalar, literatürdeki deneyler özellikle Gutsche'nin metodu baz alınarak, kendi maddelerimize uyarlanarak yapılmıştır. p-tert-butilkaliks[4]arenin sentezi çalışmalarında literatürdeki bir basamak metodunun prosedürü denenerek yapılmıştır (Gutsche, C. D 1981). Bu prosedür çeşitli olarak değiştirilerek optimize edilmiştir ve en sonunda Organic Syntheses'in vol.8, 75. sayfasındaki prosedürle sentezlenmesi sonuncunda en iyi verim alınmıştır.

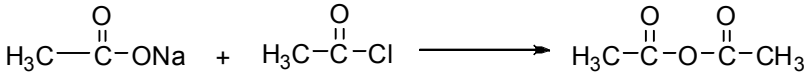


1 R=tert-butil

R=tert-butil **2**

Denklem 4.1: 5,11,17,23-tetra-tersiyer-butyl-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arene sentezi

Bir sonraki adımda olan lithokolik asidin asetillenmesi deneyinde kullanılmak üzere asetik anhidrid sentezi yapılmıştır.

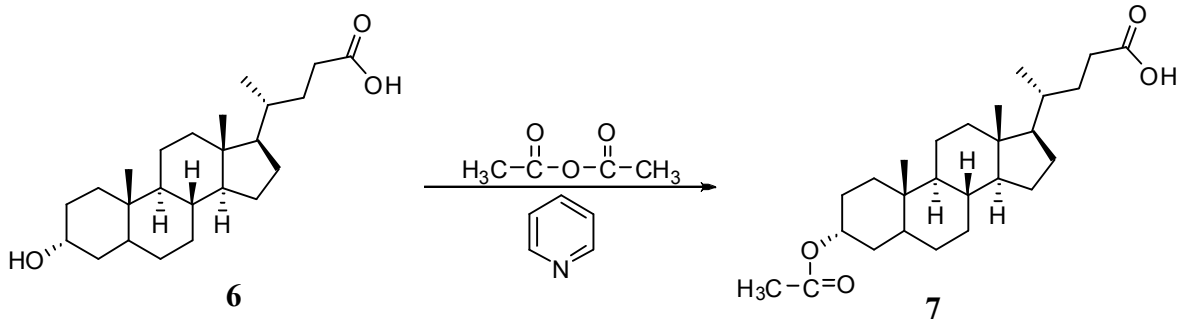


3 **4** **5**

Denklem 4.2 : Asetik anhidrit sentezi

Asetik anhidritin sentezi başarıldıktan sonra lithokolik asidin hidroksil grubunun esterleşmesi için literatürdeki bir çok çalışma denenmiş (T. Fujiwara ve diğerleri Bioorg. Med. Chem. 2001) ve sonunda başarılmıştır. Bunun ardından sentezlediğimiz

kaliksarenle lithokolik asidin esterleşmiş hali olan asetil lithokolik asit ile bir kaç kez reaksiyona sokulmuş fakat önemli bir sonuç elde edilememiştir.



Denklem 4.3: 3-o-asetil-lithokolik asid sentezi

5. BULGULAR

5.1 Deneysel Bölüm

Deney 1 : 5,11,17,23-tetra-*tersiyer*-butyl-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arene sentezi

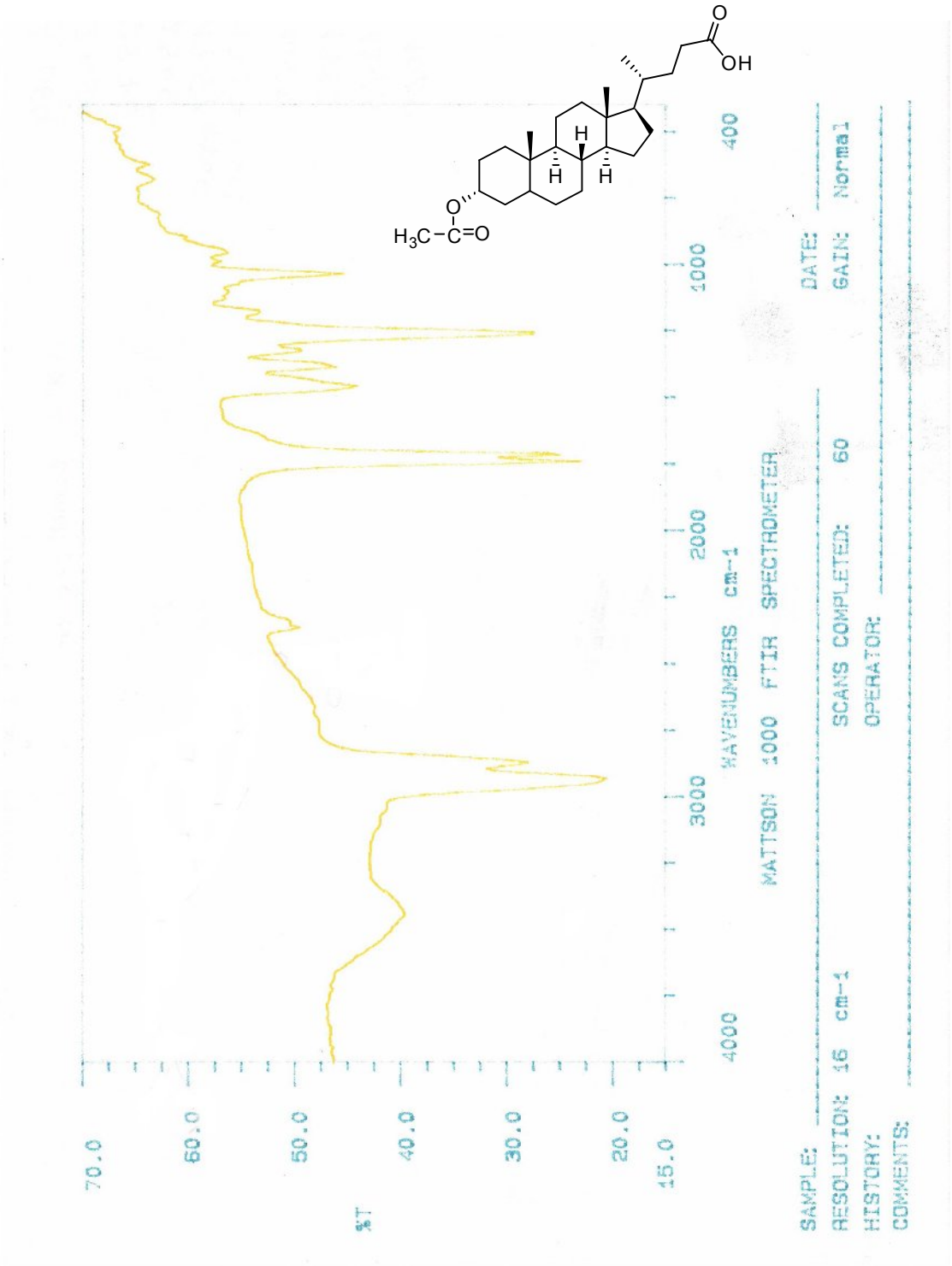
Öncünün hazırlanması: Üç boyunlu balonun içine 5g (0,0332 mol) p-tersiyer-butilfenol, 12,4 mL %37'lik formaldehid çözeltisi (0,166 mol) ve 0,24g (0,001mol) sodyum hiroksit (bu değer p-tert-butilfenolun 0,045 ekivalentine eşit olmalıdır) ilave edildi ve manyetik karıştırıcı ile 30 dk oda sıcaklığında üç boyunlu balonun ağızları açık şekilde karıştırıldı. Daha sonra 1 saat 100-120^{o}C'de ısıtldı (yine balonun boyunları açık şekilde). Reaksiyon karışımı ilk başta renksiz olmasına rağmen 30 dk. Sonunda açık bir renk gözlendi, 1 saat sonunda açık sarı olan renk daha da koyulaştı ve reaksiyon karışımının köpürdüğü gözlendi. Köpüren kahverengi sarı olan reaksiyon karışımı manyetik ısıtıcıdan çekildi ve oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Daha sonra üzerine 170 mL ılık difenil eter konularak çözünmesi için 1.30 saat karıştırıldı.

Reaksiyon karışımının bulunduğu üç boyunlu balona azot inleti ve bir geri soğutucu takıldı. Yine 110-120 ^{o}C'de ısıtılmaya ve karıştırılmaya başlandı. Karışımdaki su, azot inleti yardımı ile tamamen uçtuktan sonra katı oluştuğu görüldü. Katı oluştuktan sonra azot atmosferinde 150-160^{o}C'de 4 saat geri soğutucu altında. Reaksiyon karışımı kahverengi siyah renge döndükten sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine 300 mL etil asetat ilave edildi ve 30 dk karıştırıldı. Daha sonra süzüldü. Filtre edilen materyal iki kere 20 mL etil asetatla, bir kere 40 mL asetik asitle, iki kere 20 mL suyla ve iki kere 10 mL asetonla yıkandı. Ham ürün %60 verimle (3g) elde edildi. Ham ürün 350 mL kaynar toluenin içine atıldı ve 140 mL ye kadar konsantre edildi. Sonuçta ana ürün %50 verimle (4,8g) elde edildi. Erime noktası 345-346,5^{o}C ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.25 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 7.09 (s, 8H, ArH), 9.6 (s 4H, OH), ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 146.6 (Ar), 144.4 (Ar), 127.7 (Ar), 31.4 ($C(CH_3)_3$)

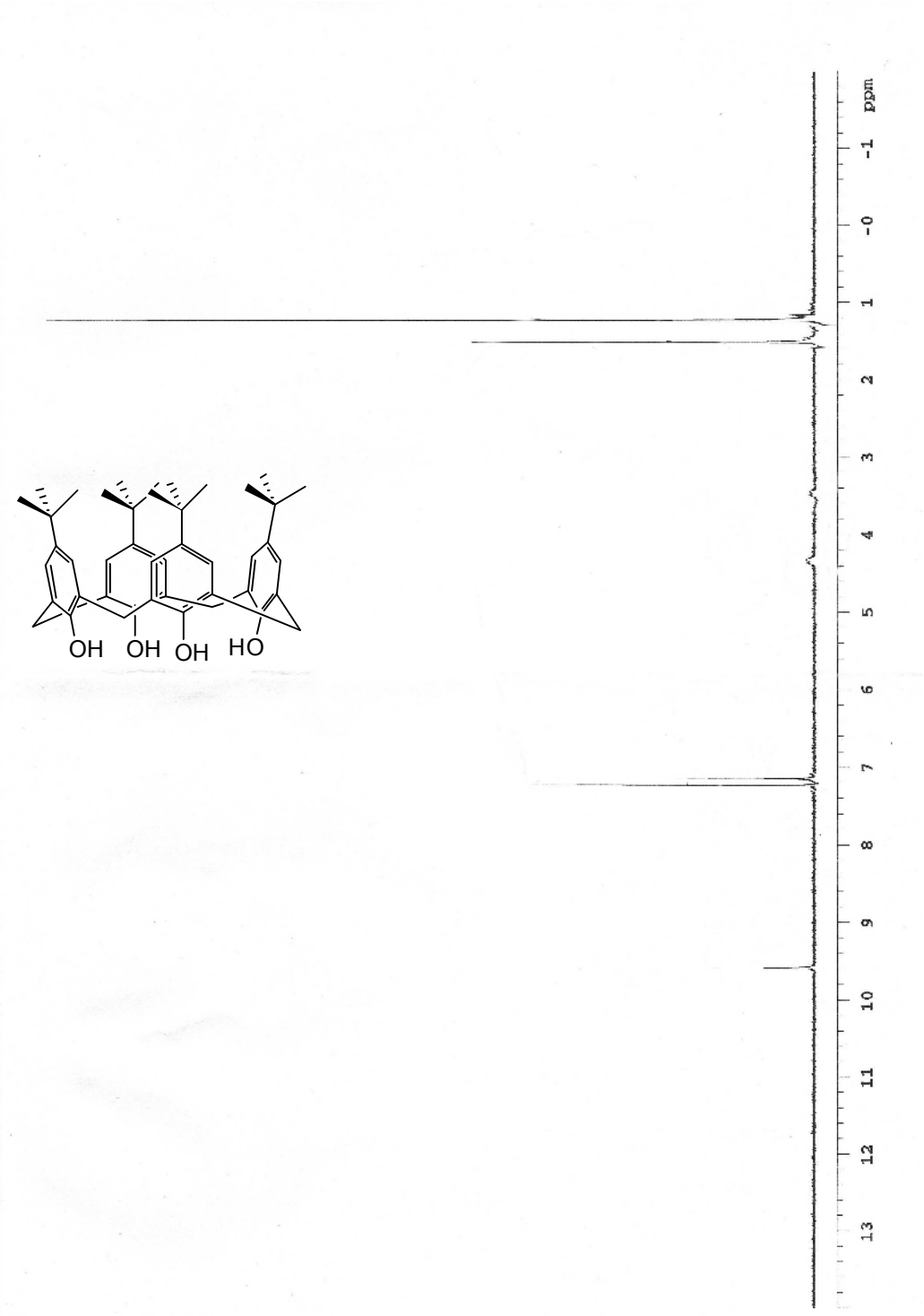
Deney 2 : 3-o-asetil Litokolik Asit

50mL'lik tek boyunlu balonun içine 1g (2,66mmol) lithokolik asit, 5mL asetic anhidrid ve 5 mL piridin konularak oda sıcaklığında 72 saat karıştılırıldı. Reaksiyon TLC ile takip edilerek 72 sonunda sonlandırıldı. Ardından reaksiyon karışımına 100 mL su dökülüp hafifçe çalkalandı. Bunu üzerine de 100 mL doymus sodyum bi karbonat ilave edildi. Ardından karışım üç defa 30 mL kloroform ile ekstrakte edildi. Buradan alınan organiz faz 1 N'lik HCl ve su ile yıkandı ve sodyum sulfat ile kurutuldu. Organik çözücü evapore edildi elde edilen ürün etanolden kristallendirildi ve renksiz ürün %90 verimle 0,90g olarak elde edildi. Erime noktası 51-52^{o}C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 4.720 (1H,m), 2.031 (3H,s), 0.927 (3H,s), 0.926 (3H,d, J=5.50Hz), 0.649 (3H,s), 2.401-0.966 (toplam 32H, m).

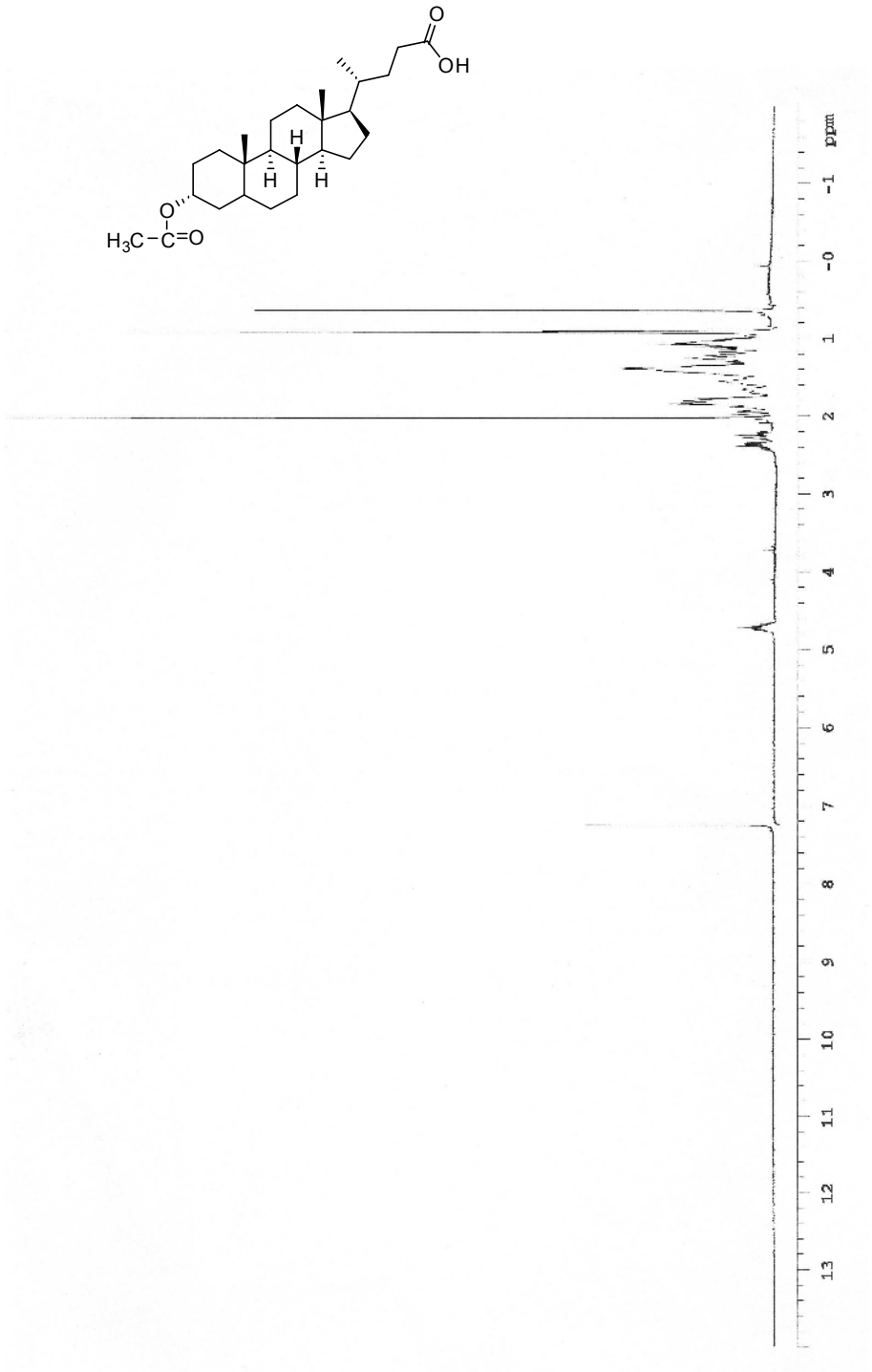
5.2 IR ve NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi



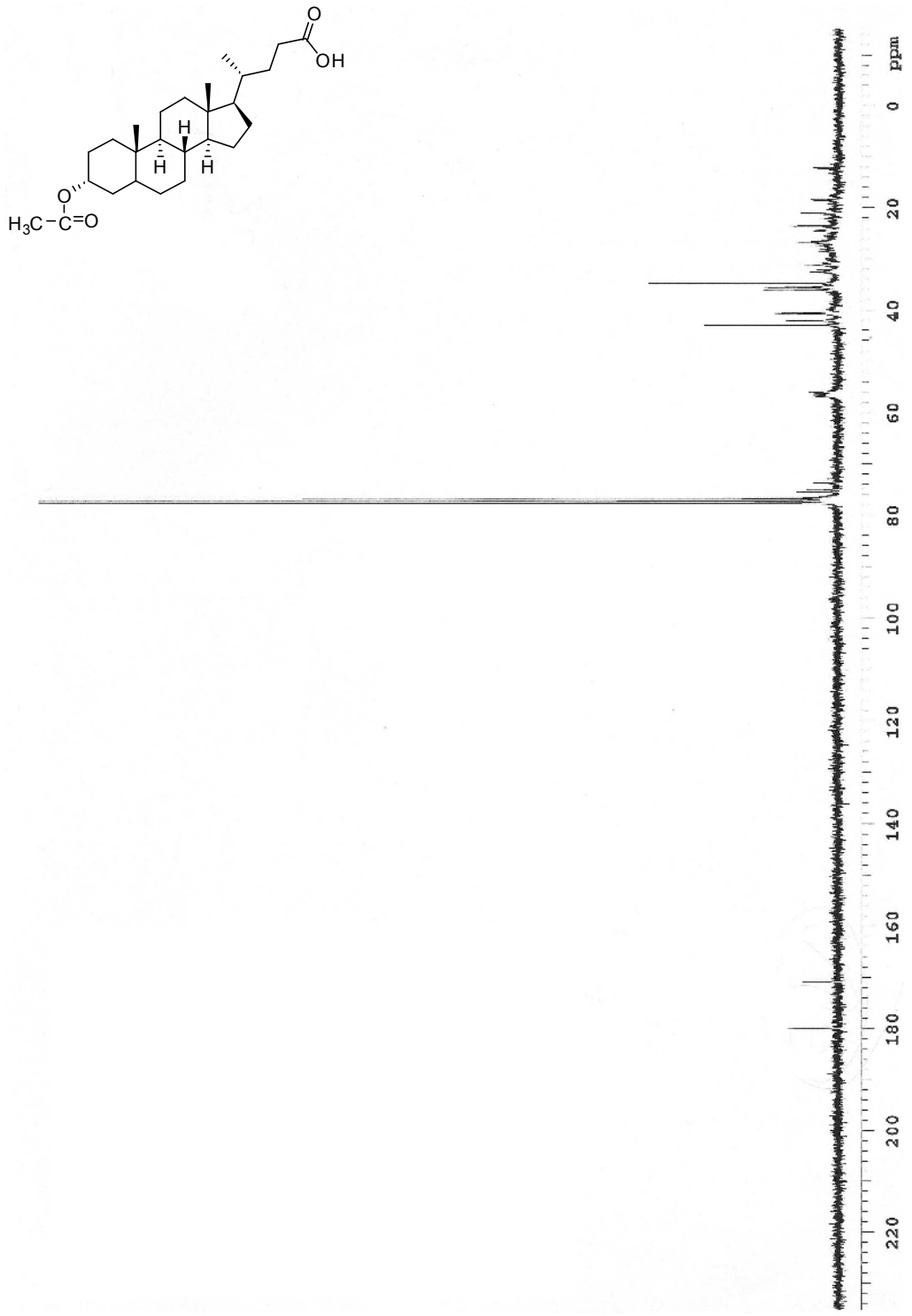
Şekil 5.1: 3-O-asetil-litokolik asidin (7)'in IR spektrumu



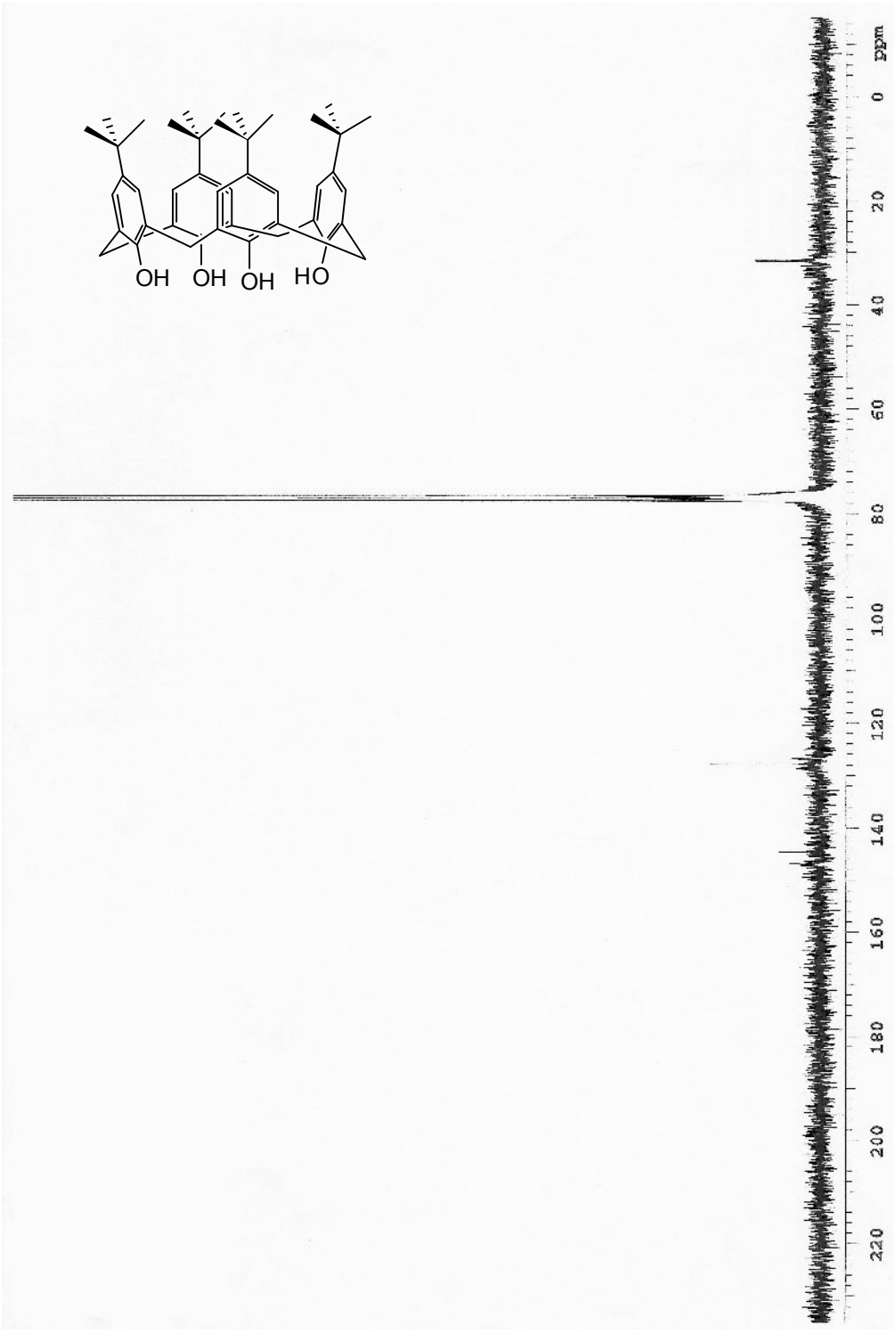
Şekil 5.2: 5,11,17,23-tetra-tersiyer-butyl-25,26,27,28-etrahidroksikaliks[4]arene'in(2) ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 5.4: 3-o-asetil-litokolik asidin(7) ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 5.5: 3-o-asetil-litokolik asidin (7) ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.6: 5,11,17,23-tetra-tersiyer-butil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren'in (2) ^{13}C NMR Spektrumu

6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Yapılan literatür incelemelerinde p-tert-butilkaliks[4]arenin sentezinde geçmişten günümüze gelen bir çok metod denenmiştir. Bu metodların yaklaşık olarak hepsi birer birer denenerek sonunda optimizasyon yapılabilmiştir. En çok dikkat edilmesi gereken p-tert-butilfenole karşı kullanılan sodyum hidroksit bazının en iyi olarak 0,045 ekilvalente denk gelen miktarının kullanılmasıdır. Dört üyeli halkalı yapının en iyi verimle oluştuğu sonuçtur. Ayrıca baz seçiminde de sodyum hiroksidin seçilmesi en iyi verimle dört üyeli oligomerin oluşumu sağlanmıştır. Ayrıca Deney 1'de anlatılan ilk aşamanın gerçekleşmesi zamanları literatür baz alınarak denenmiş ve değiştirilmiştir. Oda sıcaklığındaki karıştırma 15 dk değil 30 dakika olarak değiştirilmiş, ilk ısıtma 2 saat değil 1 saat ısıtıldığında gerekli olan değişmeler sağlanmıştır. Difenil eterle olan geri soğutucu altında ısıtmanın $160^{o}C$'nin üstünde olduğu gözlenmiştir. Bunun sağlanması için silikon yağı banyosu kullanılmış ve sıcaklık yaklaşık $220^{o}C$ ye yükseltilerek başarı sağlanmıştır. Yıkama sırasında kullanılan su bidestile su olması gerektiği görülmüştür. Çünkü dört halkalı kaliksaren yapısında sudan gelen herhangi bir katyon bu dört üyeli oligomerik yapının kavitesine tutunarak renk değiştirebilmektedir.

Yapılan ikinci deneyde yani lithokolik asidin üç pozisyonundaki hirdoksidin esterleştirilmesi literatürde anlatıldığı gibi sorunsuz bi şekilde uygulanmıştır ve iyi bir verimle uygulanmıştır.

Yapılan üçüncü deney olan asit anhidritin sentezinde de yine literatürdeki kurallara uyulup sorunsuz bir şekilde sentezlenmiştir.

Bu aşamalardan sonra yani p-tert-butilkaliks[4]arenin sentezi ve 3-o-asetil-litokolik asidin sentezinden sonra, kaliksarenin OH grupları ile 3-o-asetil-litokolik asidin asit grubundan birbirine esterleşmesi için yapılan bir iki deneme sonucunda net bir sonuç alınamamıştır.

KAYNAKLAR

Charles J. Pedersen 1988 "**Macrocyclic Polyethers:Dibenzo-18-Crown-6 Polyether and Dicyclohexyl-18-Crown-6 Polyether**" Org. Synth.; Coll. Vol.,6, 39

Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R. and Pople, J. A. 1986 "**Ab Initio Moleculer Orbital Theory**" Wiley-Interscience, N.Y.

Pilar, F. L. 1990 "**Elemantary Quantum Chemistry**" McGraw-Hill N.Y.

Dirac, P. A. M. 1953 "**Quantum Mechanics**" Oxford,

Griffiths, D. J. 1995 "**Inroduction to Quantum Mechanics**" Prentince-Hall, Engelwood Cliffs, N.J.

Cramer, C.J. 2002 "**Essential of Computational Chemistry. Theories and Models**" Wiley, N.Y.

Steiner, E. 1976 "**The Determination and Interpretation of Moleculer Wave Functions**" Cambridge University Press, Cambridge

Szabo, A. and Ostlund, N.S. 1989 "**Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronics Structure Theory***"*, 1st ed.; McMillan, N.Y

Lewars, E. 2003 *"Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Application of Molecular and Quantum Mechanics"* Kluwer Academic Publishers,

Mills, I.; Cvitas, T.; Homann, K.; Kallay, N. and Kuchitsu K. 1993 *"***Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry***"* 2nd ed., Blackwell Science

Moss, R.E. 1973 "**Advanced Molecular Quantum Mechanics***"*, Chapman and Hall, London,

Pyykkö, 1988 "**Relativistic Effects in Structural Chemistry**" P. *Chem. Rev.*, 88, 563

Born, M. and Oppenheimer, J.R. 1927 "**Born-Oppenheimer Approximation***" Ann. Physik,* , 84, 457

Slater, J.C. 1930, **Predissociation of Diatomic Molecules from High Rotational States** *Phys. Rev. 35, 241*

Cizek, J, 1966 *"***Fifthorder Marlier-Plesset Perturbation Theory: Comparison of Existlng CorreiatlonMethods and Implementation of New Methods Correct to Fifth Order***" J Chem, Phys.*, , 45, 4256

Szalay, P.G. and Bartlett, R. J1995,. "**Approximately extensive modifications of the multireference configuration interaction method: A theoretical and practical analysis**" *J. Chem. Phys.* 103, 3600

Seebach, D.; Abele S.; Sifferlen, T.; Hnagii, M,; Gruner, M. and Seiler, P1998, "**Preparation and Structure of β-Peptides Consisting of Geminally Disubstituted β 2,2- and β3,3-Amino Acids: A Turn Motif for β-Peptides"** *Helv. Chim. Acta.* 81, 2218

Hrusak, J.; Ten-no, S. and Iwata, S 1997. "**Quadratic configuration interaction versus coupled-cluster theory: Importance of orbital relaxation phenomena in CuH and CuF"** *J. Chem. Phys.*, 106, 7185

Roos, B.O 1992. *"***Lecture Notes in Quantum Chemistry, Vol. 58***"* Springer Verlag, Berlin,

Pople, J.A and Beverige, D.L 1970 *"***Approximate Molecular Orbital Theory***"*, McGraw-Hill. N.Y.

Kohn. W. and Sham, L1965. "**Kohn-Sham equation for time-dependent ensembles"**

J. Phys. Rev. A, , 140, 1133

Perczel, A. and Csaszar, A.G2000,."**Toward direct determination of conformations of protein building units from multidimensional NMR experiments I. A theoretical case study of For-Gly-NH_2 and For-L-Ala-NH_2"** *J. Comput. Chem.* 21, 882

Perczel, A; Angyan, J.G.; Kajtar, M.; Viviani, W.; Rivail, J.; Marcoccia, J.F. and Csizmada , I.G 1991, "**Peptide models. 1. Topology of selected peptide conformational potential energy surfaces (glycine and alanine derivatives)"** *J. Am.Chem.Soc* 113, 6256

Beke, T.; Somlai, C.and Perczel, A2006, "**Toward a rational design of β-peptide structures"** *J. Comput.Chem.* 27, 20

Beke. T., Csizmadia, I.G. and Perczel, A 2004, "**On the flexibility of β-peptides**" *J.Comput.Chem.* 115, 285

Gaussian 03, Revision C.02,

M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria,
M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven,
K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi,
V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega,
G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota,
R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao,
H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross,
C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev,
A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala,
K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg,
V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain,
O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari,
J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford,
J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz,
I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham,
C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill,

B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

Fujiwara, T. et al. 2001, "**Space-filling effects in membrane disruption by cationic amphiphiles**" *Bioorg.Med.Chem.* 9, 1013

Gutsche, C.D., Dhawan, B.; Kwang, H.N.; Mathukrisman, R. 1981, "**Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol**" *J.Am.Chem.Soc* 103, 3782

Cornforth, J**.** W.; D'Arcy Hart, P.; Nicholls, G. A.; Rees, R. J. W.; Stock, J. A**.**. 1955, "**Antituberculous effects of certain surface-active polyoxyethylene ethers"** *J. Pharmacol.* 10, 73

Munch, J. H1977,. "**Calixarenes. 6. Synthesis of a Functionalizable Calix[4]arene in a Conformationally Rigid Cone Conformation**" *Makromol. Chem.* 178, 69.

Muthukrishnan, R.; Gutsche, C. D 1979, "**Calixarenes. 3. Preparation of the 2,4-dinitrophenyl and camphorsulfonyl derivatives of the calix[8]arene from p-tert-butylphenol**" *J. Org. Chem.* 44, 3962.

Olah, G. A.; Gupta, B. G. B.; Narang, S. C.; Malhotra, R 1979, "**Methylenomycin B: revised structure and total syntheses**" *J. Org.Chem.* 44, 4212.

Gutsche, C.D1983, "**Calixarenes**" *Acc. Chem.Res* 16, 161

Gutsche, C.D.; Kung, T.C; Hsu, M-L. "**Abstracts of the 11th Midwest Regional Meeting of the American Chemical Society, Carbondale, IL, 1975, no.517**". Gutsche, C.D.; Muthukrishnan, R 1978. "**Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols**" *J.Org.Chem*, 43, 4905

Gutsche, C.D.; Dhawan,B.; Levine, J. A.; No, K.H.; Bauer, L. J. 1983, "**Calixarenes 9 : Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes**" *Tetrahedron* 39, 409

C. David Gutsche, Jeffrey A. Levine, P. K. "**Sujeeth 1985 Calixarenes. 17. Functionalized calixarenes: the Claisen rearrangement route**" *J. Org. Chem.*; 50(26); 5802

Hyun No Kwang, C. David Gutsche 1982 "**Calixarenes. 8. Short, stepwise synthesis of p-phenylcalix[4]arene and p-phenyl-p-tert-butylcalix[4]arene and derived products**" *J. Org. Chem*. 47(14); 2713

H.R.F. Karabulut,;Rashdan S.A.; Dias, J.R 2007, "**Notable chenodeoxycholic acid oligomers synthesis, characterization, and 7α-OR steric hindrance evaluation**" *Tetrahedron* 63, 5030

Creaven, S.B.; Gernon, L. T.; McGinley, J.; Moore, A.M; Toftlund, H2006. "**Wide- and narrow-rim functionalised calix[4]arenes: synthesis and characterisation**" *Tetrahedron*, 62, 9066

Kim, M.J; Chun, C.J.; Nam, C.K 1997, "**A Pseudorotaxane on Gold: Formation of Self-Assembled Monolayers, Reversible Dethreading and Rethreading of the Ring, and Ion-Gating Behavior**" *Bull.Korean.Chem.Soc.* 18, 409

Fan, M.; Zhang, H.; Lattman, M 1996 "**Reaction of p-tert-Butylcalix[4]arene with Dichlorodimethylsilane and Subsequent Alkylation. A Disproportionation Reaction**" *Organometallics*, 15, 5216

See, A.K.; Fronczek, R.F; Watson, W.H.; Kashyap, R.P.; Gutsche, D.C 1991 "**Calixarenes. 26. Selective esterification and selective ester cleavage of calix[4]arenes**" *J.Org.Chem*., 56, 7256

Gutsche, D.C; Iqbal, M.; Steward, 1986 "**Calixarenes. 19. Syntheses procedures for p-tert-butylcalix[4]arene**" *J.Org.Chem*, 51, 742

ÖZGEÇMİŞ

02-Haziran-1983 Plevne/BULGARİSTAN doğumluyum. İlk okulu Şehit Asım İlkokulunda, orta öğrenimimi I. Murat Lisesinde tamamladım. 2001 yılında Edirne Lisesinden mezun oldum, aynı yıl Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım ve 2005 yılında lisans eğitimimi tamamladım. Lisansüstü eğitimime 2005 yılında Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümünde Organik Kimya Anabilimdalın da başladım ve halen devam etmekteyim.