T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİROL, FURAN VE TİYOFEN İÇEREN MAKROSİKLİK ESTER VE TİYOESTERLERİN SENTEZİ VE YAPISAL ÖZELLİKLERİNİN AÇIKLANMASI

ANIL DELİORMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer Zaim

EDİRNE-2016

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin **Yüksek Lisans Tezi** tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Mesut KAÇAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca (tarafımızca) okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir **Yüksek Lisans**tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer ZAİM
Tez Danışmanı

[Ünvan, Ad ve Soyad yazın]
İkinci Tez Danışmanı (varsa)

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

Jüri Üyeleri	İmza
Prof. Dr. Ömer ZAİM	
Doç. Dr. Temine ŞABUDAK	
Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ	

Tarih: 01/08/2016

T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYAYÜKSEK LİSANS PROGRAMI
DOĞRULUK BEYANI

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

01/08/2016

Anıl DELİORMAN

Yüksek Lisans Tezi

Pirol, Furan ve Tiyofen İçeren Makrosiklik Ester ve Tiyoesterlerin Sentezi ve Yapısal Özelliklerinin Açıklanması

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Makrosiklik kimya son yıllarda önemli ölçüde gelişen ve birçok alanda aktif olarak kullanılan bir daldır. Biz bu tez çalışmamızda, üç farklı asit, furan-2,5-dikarboksilik asit, tiyofen-2,5-dikarboksilik asit ve 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asitten başlayarak furan-2,5-dikarbonil diklorür, tiyofen-2,5-dikarbonil diklorür ve 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür bileşiklerini elde ettik. Daha sonra bu diklorür bileşiklerini 2,2'-oksidietantiyol ile reaksiyona sokarak uygun makrosiklik bileşikler elde ettik. Ardından aynı amaçla bu diklorürleri 2,2'-tiyodietanol ile reaksiyona soktuk. Sadece furan ve tiyofen ürünleri elde edildi, pirol ürünleri saflaştırılarak izole edilemedi. Elde edilen bu yeni bileşiklerin yapıları ^{1}H, ^{13}C NMR, IR ve kütle spektroskopisi teknikleri kullanılarak doğrulanmıştır.

Yıl : 2016

Sayfa Sayısı : 66

Anahtar Kelimeler : Makrosiklik ester, tiyoester, pirol, furan, tiyofen

Master's Degree Thesis
Synthesis of Macrocyclic Ester and Thioester Containing Pyrrole, Furane and Thiophene and Explanation of Structural Properties
Trakya UniversityInstitute of Natural Sciences
Department of Chemistry

ABSTRACT

Macrocyclic chemistry, recently, is a branch. In recent years, macrocyclic chemistry is significantly developed and in many areas active used branch of chemistry. In this thesis, starting from three different acids namely furane-2,5-dicarboxylic acid, thiophene-2,5-dicarboxylic acid and 1H-pyrrole-2,5-dicarboxylic acid we synthesized furane-2,5-dicarbonyl dichloride, thiophene-2,5-dicarbonyl dichloride and 1H-pyrrole-2,5-dicarbonyl dichloride. In the next step, these dichlorides were treated with 2,2'-oxydiethanethiol to obtain corresponding macrocyclic compounds. Then the same treatment was applied with 2,2'-thiodiethanol for the corresponding compounds. Only products were from furane and thiophene, no pyrrole produts were purified and isolated. Newly synthesized products were identified by using ^{1}H, ^{13}C NMR, IR and mass spectrometry techniques.

Year : 2016
Number of Pages : 66
Keywords : Macrocyclic ester, thioester, pyrrole, furane, thiophene

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimimde değerli görüşlerinden faydalandığım, bitirme ve tez çalışmamı birlikte yürütme fırsatı bulduğum, laboratuvar çalışmalarımda engin bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her türlü sıkıntı ve zorlukta bana yardımcı olan ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, saygı değer hocam Prof. Dr. Ömer ZAİM'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarımda her daim bana yardımcı olan, bilgi ve emeğini esirgemeyen, tez çalışmama olumlu katkı sağlayan ve her zaman manevi desteğini hissettiğim Araş. Gör. Dr. Hafize ÖZCAN'a,

Laboratuvarda tecrübelerini bizlerle paylaşan Araş. Gör. Dr. Ayşen ŞUEKİNCİ YILMAZ, Araş. Gör. Gülce ÖZCAN, Araş. Gör. Ali Osman KARATAVUK, Araş. Gör. Dr. Zuhal HOŞGÖR'e teşekkürü bir borç bilirim.

Laboratuvar çalışma arkadaşlarım Büşra ERTAŞ, Betül ŞAHİN, Nükte TOPRAKSEVER, Bahri GÜÇLÜ, Refik Poyraz DİNDAR, Abdullah ÇELİK, Tuğba TUNCELİ, Kübra AKAN, İlyas ÇALIŞKAN, Bedirhan KOLAY, Ece ÇAYIR, Tolgahan DURMAZ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca benden manevi desteklerini esirgemeyen canım arkadaşlarım Muhammet AYDEMİR, Umut Turhan BURAN, Emre İZGİ, Gökhan GÖKSU, Hasan ŞAHİN, Doğukan BAĞCI, Ali KÖŞE ve Volkan BÜYÜKVARDAR'a teşekkür ederim.

Bugüne kadar tüm başarılarımın asıl mimarı olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....i
ABSTRACT.....ii
TEŞEKKÜR.....iii
İÇİNDEKİLER.....iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....viii
BÖLÜM 1:GİRİŞ.....1
BÖLÜM 2: KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAKLAR.....4
2.1. Makrosiklik Bileşikler.....4
2.2. Makrosiklik Bileşiklerin Tarihçesi.....6
2.3. Makrosiklik Bileşiklerin IUPAC İsimlendirmesi.....8
2.4. Makrosiklik Bileşiklerin Sentez Yöntemleri.....10
2.4.1. Seyreltik çalışma yöntemi.....10
2.4.2. Kalıp etkisi yöntemi.....11
2.5. Makrosiklik Bileşiklerin Uygulama Alanları.....12
2.5.1. Kataliz.....12
2.5.2. İyon transferi.....12
2.5.3. Alzheimer tedavisi.....12
2.5.4. İlaçlar.....13
2.5.5. Kanser tedavisi.....13
2.6. Bazı Makrosiklik Bileşiklerin Sentez Örnekleri.....15
BÖLÜM 3: MATERYAL VE METOD.....18

3.1 Kullanılan Kimyasallar 18
3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler 20
3.3 Metot 21
3.3.1. Hedef molekülün sentezi 21
BÖLÜM 4: DENEYSEL KISIM 26
4.1 Furan-2,5-dikarbonil Diklorür Sentezi 26
4.2 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi 27
4.3 Tiyofen-2,5-dikarbonil Diklorür Sentezi 28
4.4 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi 29
4.5 Metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat Sentezi 30
4.6 5-(metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik Asit Sentezi 31
4.7 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit Sentezi 32
4.8 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit Sentezi 32
4.9 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür Sentezi 33
4.10 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-dipirolasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi 34
4.11 Dimetil 2,2'-tiyodiasetat Sentezi 35
4.12 2,2'-tiyodietanol Sentezi 35
4.13 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi 36
4.14 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi 37
4.15 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-dipirolaasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi 38
BÖLÜM 5: SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR 40

BÖLÜM 6: EK-A.....43
KAYNAKLAR 64
ÖZGEÇMİŞ 66

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Celsius derece
δ	Kimyasal kayma
cm^{-1}	Dalga sayısı birimi
mmol	Milimol

Kısaltmalar

DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
E.N.	Erime noktası
IR	İnfrared
NMR	Nükleer manyetik rezonans
s	Singlet
d	Dublet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
PcH_2	Ftalosiyanin
PcM	Metal ftalosiyanin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Pirol'ün yapısı....2
Şekil 1.2. Furan'ın yapısı....2
Şekil 1.3. Tiyofen'in yapısı....2
Şekil 1.4. Elektrofilik yerdeğiştirmedeki ara ürünlerin genel gösterimi....3
Şekil 2.1. Çeşitli hetero atomlar içeren makrosiklik bileşik örnekleri....4
Şekil 2.2. Ftalosiyanin (PcH_2) ve metal ftalosiyanin (PcM)....5
Şekil 2.3. İyonik ve dipolar etkileşim örnekleri....5
Şekil 2.4. Taç eterler hakkında yapılan çalışmaların sonucu bulunan moleküller....6
Şekil 2.5. C. J. Pedersen'nin dibenzo-18-taç-6 eter molekülü....7
Şekil 2.6. C. J. Pedersen'in sentezlediği ana ürün olan bileşiğin sentezi....7
Şekil 2.7. C. J. Pedersen'in yan ürün olarak elde ettiği dibenzo-18-taç-6....7
Şekil 2.8. Karmaşık bir molekülün basit iskelet yapıya dönüştürülmesi örneği....8
Şekil 2.9. Karmaşık bir molekülün basit iskelet yapıya dönüştürülmesinin örneği....8
Şekil 2.10. Doğru bir şekilde yapılmış numaralandırma örneği....9
Şekil 2.11. Yanlış bir şekilde yapılmış numaralandırma örneği....9
Şekil 2.12. $1^1H,3^1H,5^1H$-1,3,5(2,5)-tripirolasiklohegzafan....9
Şekil 2.13. 1,3,5,7(2,5)-tetrafuranasiklooktafan-2-alkenil....9
Şekil 2.14.1(2,7)-naftalina-5(1,4)-benzenasiklooktafan- 5^2-karboksilik asit....10
Şekil 2.15.$1^3,7^3$- dimetil-2,4-dioksa-6-tiya-1,7(1)3,5(1,3)-tetrabenzenaheptafan....10
Şekil 2.16.2-etil-6-kloro-1,7(1,3)-dibenzenasiklododekafan....10
Şekil 2.17. Seyreltik Çalışma Yöntemi....11
Şekil 2.19.Vankomisin antibiyotiğinin yapısı....13
Şekil 2.20. Daktinomisin molekülün yapısı....14
Şekil 2.21. Epotilon B molekül yapısı....14
Şekil 2.22. Schiff bazının sentezi....15
Şekil 2.24. Makrosiklik diamini Staundinger reaksiyonu kullanılarak sentezi....16
Şekil 2.25. Etilen izoftalat dimerinin sentezi....16
Şekil 2.26. Tetralaktonu sentezi....16

Şekil 3.1. Asit klorürlerine dönüştürülme reaksiyonları 21
Şekil 3.2. Makroheterosiklik tiyoester sentezleri 22
Şekil 3.3. Makroheterosiklik ester sentezleri 23
Şekil 3.4. Vilsmeier Haack reaksiyonu 24
Şekil 3.5. Yükseltgenme ve hidroliz reaksiyonları 24
Şekil 3.6. Gümüş nitrat ve sodyum hidroksit-su karışımı reaksiyonu 24
Şekil 3.7. 2,2'-tiyodietanol sentezi 25
Şekil 4.1. Furan-2,5-dikarboksilik asitten furan-2,5-dikarbonil diklorür sentezi 26
Şekil 4.2. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi 27
Şekil 4.3. Tiyofen-2,5-dikarboksilik asitten tiyofen-2,5-dikarbonil diklorür sentezi 28
Şekil 4.4. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi 29
Şekil 4.5. Metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat sentezi 30
Şekil 4.6. 5-(metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit sentezi 31
Şekil 4.7. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit Sentezi 32
Şekil 4.8 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit Sentezi 32
Şekil 4.9. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asitten 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür sentezi 33
Şekil 4.10. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-dipirolasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi 34
Şekil 4.11. Dimetil 2,2'-tiyodiasetat Sentezi 35
Şekil 4.12. 2,2'-tiyodietanol Sentezi 35
Şekil 4.13. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi 36
Şekil 4.14. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi 37
Şekil 4.15. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-dipirolaasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi 38
Şekil 6.1. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{1}H spektrumu 43
Şekil 6.2. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{13}C spektrumu 44

Şekil 6.3. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon IR spektrumu 45
Şekil 6.4. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon +TOF MS spektrumu 46
Şekil 6.5. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{1}H spektrumu 47
Şekil 6.6. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon IR spektrumu 48
Şekil 6.7. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon LC-MS spektrumu 49
Şekil 6.8. Metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat ^{1}H spektrumu 50
Şekil 6.9. 5-(metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit ^{1}H spektrumu 51
Şekil 6.10. 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit ^{1}H spektrumu 52
Şekil 6.11. 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit ^{13}C spektrumu 53
Şekil 6.12. Dimetil 2,2'-tiyodiasetat ^{1}H spektrumu 54
Şekil 6.13. 2,2'-tiyodietanol ^{1}H spektrumu 55
Şekil 6.14. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{1}H spektrumu 56
Şekil 6.15. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{13}C spektrumu 57
Şekil 6.16. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon IR spektrumu 58
Şekil 6.17. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon +TOF MS spektrumu 59
Şekil 6.18. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{1}H spektrumu 60
Şekil 6.19. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{13}C spektrumu 61
Şekil 6.20. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon IR spektrumu 62
Şekil 6.21. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon +TOF MS spektrumu 63

BÖLÜM 1

GİRİŞ

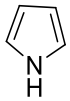
Makrosiklik, IUPAC tarafından "halkalı makromolekül veya bir molekülün makromoleküler halkalı kısmı" olarak tanımlanmıştır. Koordinasyon kimyasında ise 3 veya daha fazla donör atom bulunduran ve merkezde metal bağlayabilen halkalı bir molekül olarak tanımlanmıştır [1].

Makrosiklik ve supramoleküler kimya, biyoloji, fizik ve kimya alanlarında geleceği parlak ve aktif olarak gelişen bir daldır. Bu gelişime katkılarından dolayı yaptıkları çalışmaların bir sonucu olarak C. J. Pedersen, D. J. Cram ve J. M. Lehn bu alana öncülük etmişler ve Nobel Kimya ödülü almışlardır. Aynı zamanda makrosiklik ve supramoleküler kimya moleküler tanıma ve kendiliğinden düzenlenmenin temel yönünü kapsayan ve akıllı yapay sistemlerin tasarımı için bu biyolojik ilkeleri kullanan bir daldır. Bu sebeple biyo ve nanoteknoloji, çevre koruma ve kataliz konularının yanı sıra tıp gibi alanların gelecekteki uygulamaları için büyük bir potansiyele sahiptir. Makrosiklik bileşiklerin keşfinden bu yana yeni türlerinin ve uygulama alanlarının da sayısı günden güne sistematik olarak artmıştır. Makrosiklik liganların metal kompleksleri hakkında bilinen ilk örnek doğal bileşiklerde gözlenmiştir. Doğal olanların yanı sıra makrosiklik bileşikleri sentetik olarak elde etmekte mümkündür. Çoğunlukla boyar madde olarak kullanılan bazı yüksek oranda konjugasyona sahip sentetik ftalosiyaninler buna örnek olarak verilebilir [2].

Günümüzde makrosiklik bileşikler ile ilgili birçok sentez gerçekleştirilmektedir. Bunlardan en çok oluşturulan ürünler laktonlar, makrosiklik Schiff bazları, benzen halkası içeren makrosiklik polieterler, heterosiklik aromatik bileşik içeren makrosiklik eterlerdir.

Heterosiklik aromatik bileşik denilince aklımıza en yaygın olarak kullanılan halkalı moleküller olan pirol, furan ve tiyofen gelmektedir. Bunlardan pirol azot

atomunun çekirdek yükünden dolayı elektriksel olarak nötral ve siklopentadienil anyonla birlikte izoelektroniktir. Pirol halkası üzerinde elektron dağılımı iki farklı etki olan indüktif etki ile mesomerik etkinin bir dengesi sonucu oluşmaktadır ve mesomerik etki güçlüdür. Ayrıca azot atomunun üzerindeki eşleşmemiş elektron çiftinin aromatik π- elektron sisteminin bir parçası olduğu unutulmamalıdır.



(1)

Şekil 1.1. Pirol'ün yapısı

Furan, pirol molekülündeki –NH ile –O'nin yerdeğiştirmesine bağlı olarak bulunan pirol benzeri bir moleküldür. İki molekül arasındaki temel fark oksijenin elektornegativitesinin azottan oldukça fazla olmasıdır. Bu durum oksijenin pozitif değerlikli halini azotun pozitif değerlikli halinden daha az kararlı yapar.



(2)

Şekil 1.2. Furan'ın yapısı

Tiyofen , furan ve pirol benzeri kükürtlü bir bileşiktir ve yapısı furan ve pirolün yapısına benzerdir. Ancak tiyofen furandan yüksek derecede kararlılığa sahiptir ve aromatik karakterinin de yüksek olduğu kimyasal reaksiyonlarla kanıtlanmıştır [3].

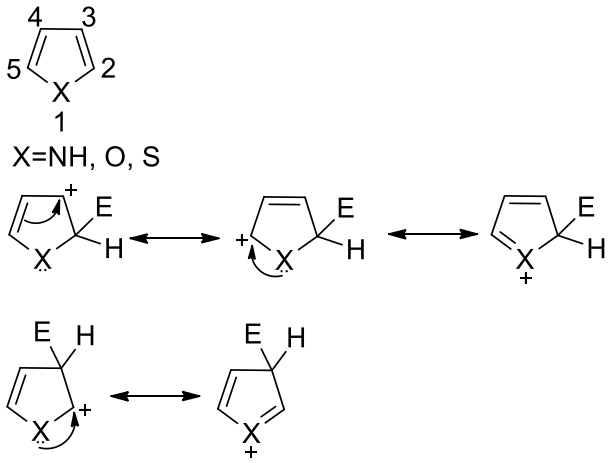


(3)

Şekil 1.3. Tiyofen'in yapısı

Pirol, furan ve tiyofen molekülleri elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonu verirler. Elektrofile saldırı 2 ve 5 numaralı karbon atomlarından gerçekleşmektedir. Ancak bunun yanı sıra 3 ve 4 numaralı karbon atomundan da reaksiyon vermektedir. Fakat

elektrofil 2 ve 5 numaralı karbon atomunu daha çok tercih eder. Bunun sebebi pozitif yükün elektrofil bağlandıktan sonra daha geniş çaplı delokalize olmasıdır [4].



Şekil 1.4. Elektrofilik yerdeğiştirmedeki ara ürünlerin genel gösterimi

Biz de bu çalışmamızda heterosiklik aromatik bileşikler olan pirol, furan, tiyofen içeren makrosiklik ester ve tiyoesterleri seyreltik çalışma yöntemi kullanarak sentezlemeyi hedefledik.

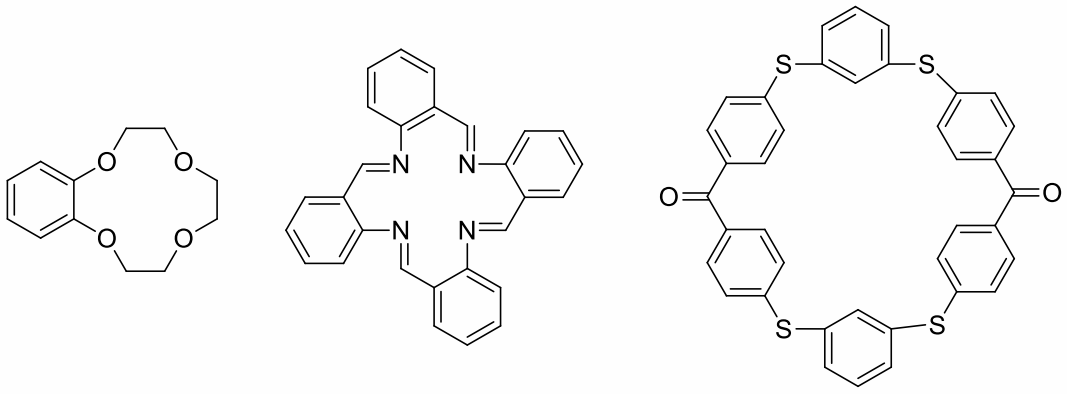
BÖLÜM 2

KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAKLAR

2.1. Makrosiklik Bileşikler

Kimya literatüründe makrosiklik ligandlar 9 yada daha fazla atomlu halka içeren moleküller olarak bulunmaktadır.

Makrosiklik, makro ve siklik kelimelerinden türeyen büyük halkalı anlamına gelmektedir. Makrosiklik bileşikler en kapsamlı şekli ile hidrokarbonlar ve en az üç heteroatom içeren büyük halkalı bileşiklerdir. Makrosiklik bileşiklerin yapısında bulunan temel hetero atomlar azot, oksijen ve kükürt olmasına rağmen nadirende fosfor, arsenik, silisyum ve selenyum gibi atomları da bulunabilmektedir [5].

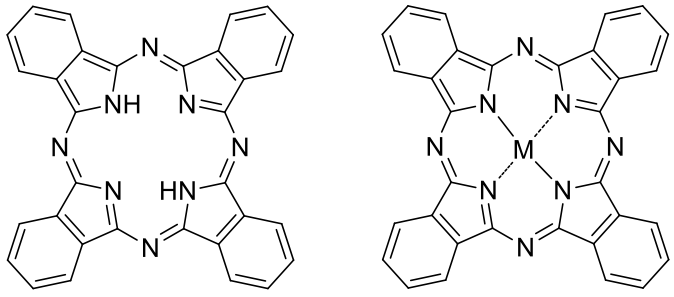


(4) **(5)** **(6)**

Şekil 2.1. Çeşitli hetero atomlar içeren makrosiklik bileşik örnekleri

Makrosiklik bileşiklerin oldukça nadir türleri vardır. Porfin halkalı hemi proteinler, magnezyumun doğal makrosiklik kompleksleri, klorofil ile türevleri ve yakından ilişkili yapılar iyi bilinir ayrıca bu yapılar üzerinde yoğun çalışmalar

yapılmıştır. Ancak yalnızca ftalosiyaninler bu türün sentetik ligandı olarak oluşturulmuştur ve pigmentinin yapısı morfinin yapısına benzerdir [6].



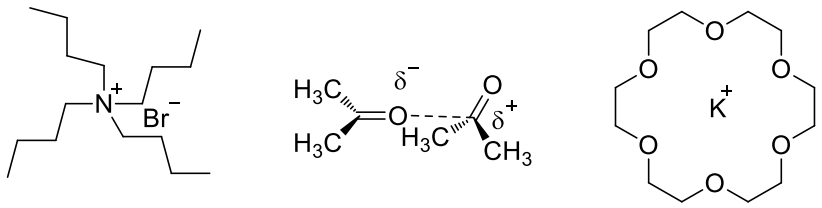
PcH_2 PcM

(7) **(8)**

Şekil 2.2. Ftalosiyanin (PcH_2) ve metal ftalosiyanin (PcM)

Makrosiklik bileşiklerin koordinasyon kimyasında da önemli bir yeri vardır. Yapısal olarak makrosiklik bileşikler ortasında bir boşluk bulunduran ve elektropozitif atomları bu boşlukta bağlayabilen içte hidrofilik bir kavite ve dışta da hidrofobik karakterli esnek bir yapıdır. Metal katyon bu kaviteye iyon- dipol etkileşimi ile bağlanır. Kavitenin çapı makrosiklik yapıdaki atom sayısı ile değişiklik gösterir [7].

Metal katyonun bağlanmasında iyon- dipol etkileşiminin önemli bir rolü vardır. Bu iyonik ve dipolar etkileşimler üç sınıfa ayrılabilir. Bunlar iyon- iyon, iyon- dipol ve dipol- dipol etkileşimleridir. Bu etkileşimler coulombik çekimler ile zıt yükler bağlar.



iyon- iyon dipol- dipol iyon- dipol

(9) **(10)** **(11)**

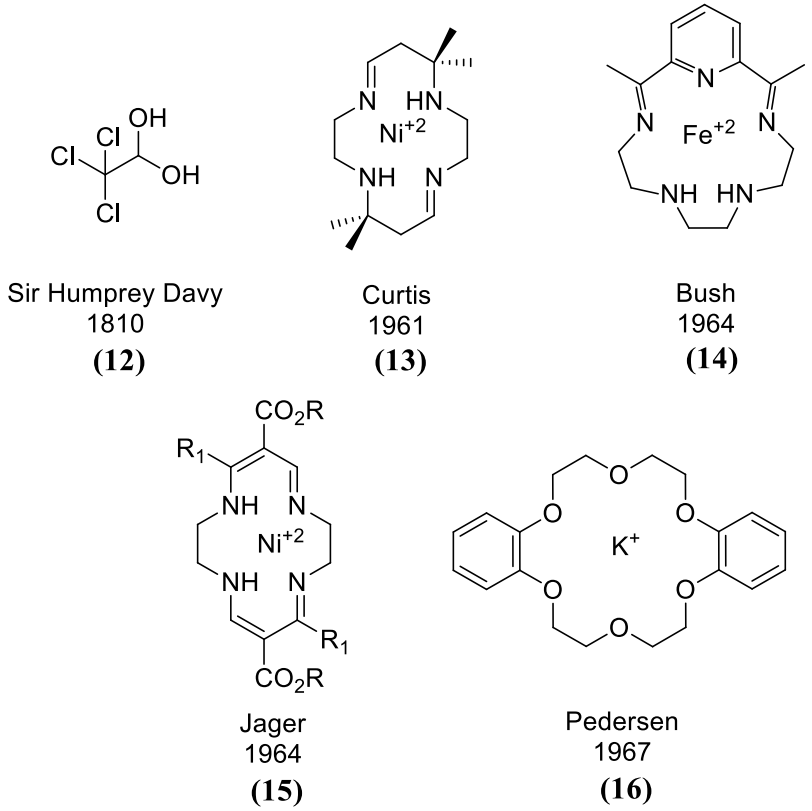
Şekil 2.3. İyonik ve dipolar etkileşim örnekleri

Bu etkileşimlerin en güçlüsü iyon-iyon etkileşimi olmasına rağmen dipol-dipol etkileşimi iki molekülü hizaya getirerek spesifik yönlenmesini düzenler. Biyolojik

sistemlerde yük-yük etkileşimleri içeren çok sayıda tanıma süreci vardır. Hatta bu substrat ve enzim arasında gerçekleşen ilk etkileşimdir [8].

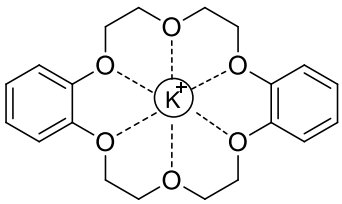
2.2. Makrosiklik Bileşiklerin Tarihçesi

Makrosiklik bileşiklerin tarihi 1810 yılında Sir Humprey Davy tarafından yapılan klorin hidratın keşfine dayanmaktadır. Ardından Micheal Faraday 1823 yılında klorin hidratı formüle etmiştir. 1961 yılında N. F. Curtis aseton ve etilen diaminden yola çıkarak ilk makrosiklik Schiff bazını sentezlenmiştir. 1964 yılında Busch ve Jager tarafından makrosiklik Schiff bazları konulu bir çalışma yapılmıştır. Günümüzde de taç eterler hakkında birçok çalışma yürütülmektedir [9].



Şekil 2.4. Taç eterler hakkında yapılan çalışmaların sonucu bulunan moleküller

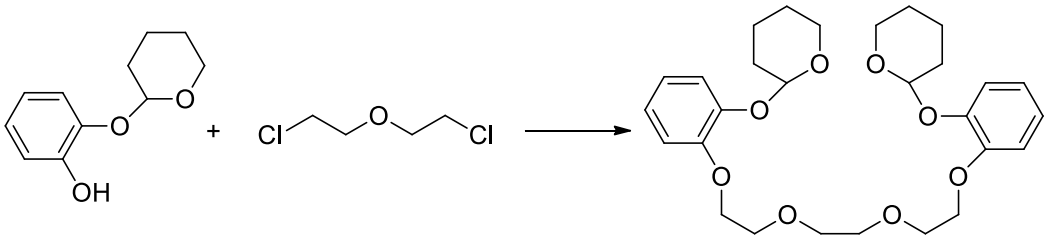
Makrosiklik bileşiklerin sentezinde çalışan en önemli bilim adamlarından biri Charlers J. Pedersen'dir. 1967'de yapmış olduğu çalışmada iki değerlikli katyonları bünyesinde tutabilmesi için bir kompleks ajanı hazırlamıştır. Bu çalışma sonucunda taç eterlerin sentezlenmesi için basit bir yöntem keşfetmiştir [7].



(16)

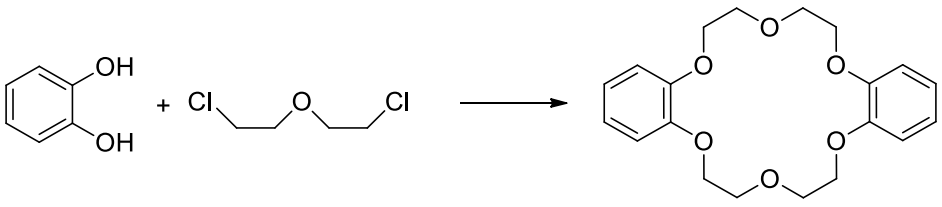
Şekil 2.5. C. J. Pedersen'nin dibenzo-18-taç-6 eter molekülü

Aslında Pedersen her molekül üzerinde bir hidroksil grubu aracılığıyla iki kateşolat grubunu bağlamak istemiştir. Fakat şaşırtıcı bir şekilde potasyum katyonlarını kompleks hale dönüştüren ve reaksiyon sonucu yan ürün olan dibenzo-18-taç-6 izole etmiştir. Bunun bir sonucu olarak alkali metal katyonları bağlama yeteneğine sahip olan kompleks oluşturucu halkalı polieterlerin yeni bir sınıfını bulmuştur [10]. Pedersen 1967 yılında yapmış olduğu bu çalışmalardan dolayı 1987'de Nobel Kimya ödülünü almıştır.



(17) **(18)** **(19)**

Şekil 2.6. C. J. Pedersen'in sentezlediği ana ürün olan bileşiğin sentezi

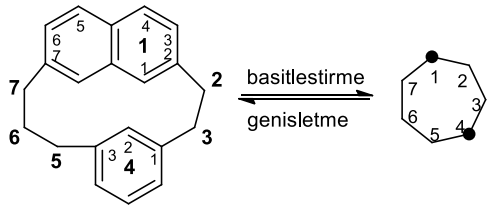


(20) **(18)** **(16)**

Şekil 2.7. C. J. Pedersen'in yan ürün olarak elde ettiği dibenzo-18-taç-6

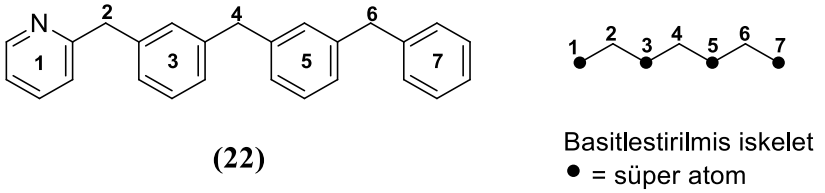
2.3. Makrosiklik Bileşiklerin IUPAC İsimlendirmesi

IUPAC FAN adlandırması karmaşık organik moleküllerin isimlendirilmesi ve moleküldeki bileşenlerin tanımlanması için kullanılan yeni bir sistemdir. İsimlendirmenin temelinde karmaşık molekül önce "basitleştirme" işlemi kullanılarak basit bir iskelet yapıya dönüştürülür. Bu basit iskelet yapıya dönüştürmek için temel moleküldeki halka sistemleri bir yada daha fazla özel atom (süperatom) ile yerdeğiştirilir ve basit iskelet yapı elde edilir.



(21)

Şekil 2.8. Karmaşık bir molekülün basit iskelet yapıya dönüştürülmesi örneği

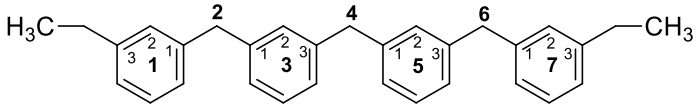


(22)

Şekil 2.9. Karmaşık bir molekülün basit iskelet yapıya dönüştürülmesinin örneği

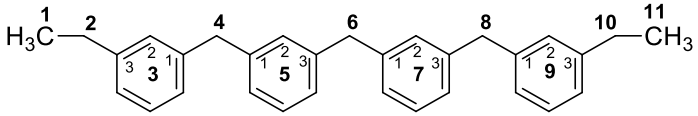
İsimlendirme yapılırken dikkat edilecek kurallar şunlardır:

1. IUPAC isimlendirme sistemine göre en küçük numaralandırma yapılır
2. Fonksiyonel gruplar en küçük olacak şekilde numaralandırma yapılmasına dikkat edilir ve karmaşık moleküldeki halkalı yapı üzerinde ise aldığı numara halkanın aldığı numaranın üst indisi olarak yazılır
3. Süperatom ile yerdeğiştirilen halka sistemleri kendi içinde bağlantı noktaları en küçük numarayı alacak şekilde numaralandırılır
4. Benzen, pirol ve benzeri halkalı moleküller isimlendirilirken sonuna "a" alırlar
5. Basitleştirilmiş iskeletin sonuna "fan" adlandırılması getirilir
6. İsimlendirme alfabetik sıraya göre yapılır.



(23)

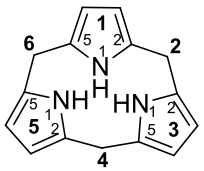
Şekil 2.10. Doğru bir şekilde yapılmış numaralandırma örneği



(23)

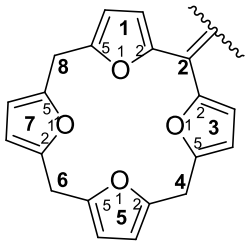
Şekil 2.11. Yanlış bir şekilde yapılmış numaralandırma örneği

Farklı IUPAC FAN sistemine göre adlandırılmış molekül örnekleri [11].



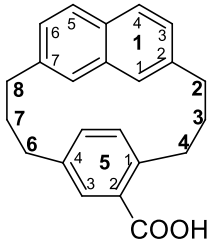
(24)

Şekil 2.12. 1^{1}H,3^{1}H,5^{1}H-1,3,5(2,5)-tripirolasiklohegzafan



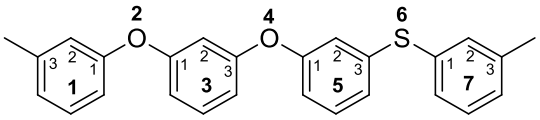
(25)

Şekil 2.13. 1,3,5,7(2,5)-tetrafuranasiklooktafan-2-alkenil



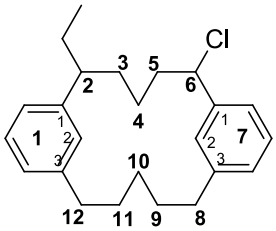
(26)

Şekil 2.14.1(2,7)-naftalina-5(1,4)-benzenasiklooktafan- 5^2-karboksilik asit



(27)

Şekil 2.15.1^3,7^3- dimetil-2,4-dioksa-6-tiya-1,7(1)3,5(1,3)-tetrabenzenaheptafan



(28)

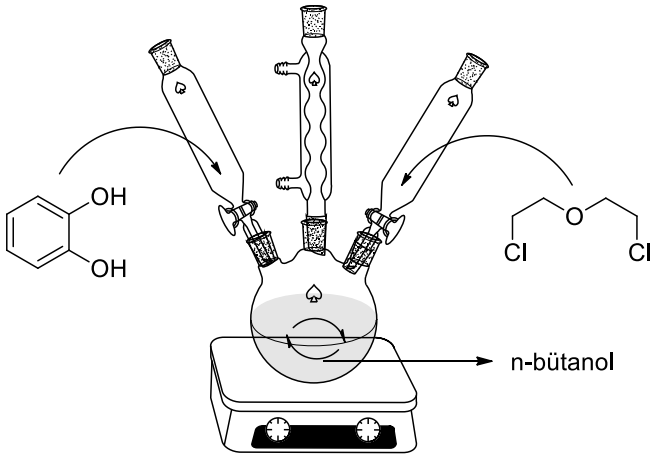
Şekil 2.16.2-etil-6-kloro-1,7(1,3)-dibenzenasiklododekafan

2.4. Makrosiklik Bileşiklerin Sentez Yöntemleri

Makrosiklik bileşiklerin oluşturulması organik kimyada önemli bir yer tutar. Bu bileşiklerin sentezlenmesi için günümüzde iki yöntem kullanılır. Bu yöntemlerden biri "seyreltik çalışma yöntemi" diğeri ise "kalıp etkisi yöntemi" olarak bilinir.

2.4.1. Seyreltik çalışma yöntemi

Seyreltik çalışma yönteminde kullanılan reaktifler çok seyreltik bir ortamda yavaş bir şekilde ve mümkünse aynı hızda damlatılmalıdır. Bunun sebebi ise sentezlemek istediğimiz ürünü sentezlemek ve polimer oluşumunu engellemek içindir.

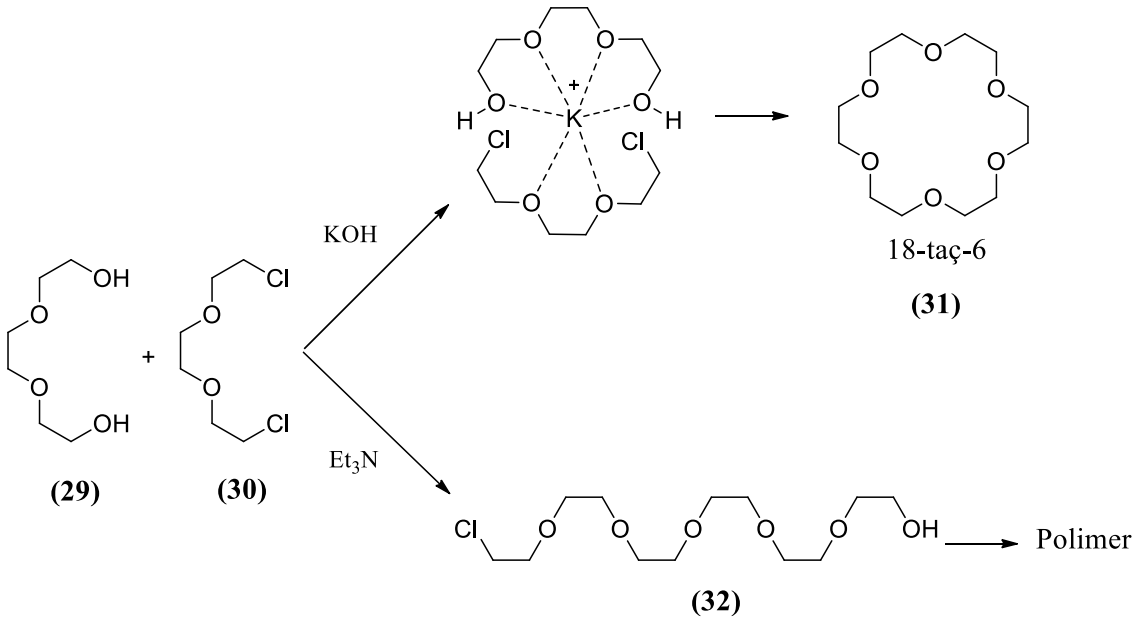


Şekil 2.17. Seyreltik Çalışma Yöntemi

Bu yöntemin dezavantajı çok büyük miktarda çözücü kullanılması, reaksiyon için çözücü hazırlanması ve hedeflenen ürünün çok az verimle elde edilmesidir [12].

2.4.2. Kalıp etkisi yöntemi

Seyreltik çalışma yönteminin dezavantajlarından dolayı kalıp etkisi yöntemi daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntemde metal bir iyon iki molekülün aktif uçlarını birbirine doğru yaklaştırır ve istenilen reaksiyonun gerçekleşmesini sağlar. Bu olaya kalıp etkisi adı verilmektedir [13, 14].



Şekil 2.18. Kalıp Etkisi Yöntemi

2.5. Makrosiklik Bileşiklerin Uygulama Alanları

Makrosiklik bileşiklerin uygulama alanları kataliz, iyon transferi, ilaçlar, alzheimer ve kanser tedavisi gibi birkaç alana bölünebilir.

2.5.1. Kataliz

Günümüzde birçok makrosiklik molekül elektrokimyasal özelliklerinden, sıradışı yapılarından ve yüksek termal kararlılıklarından dolayı sentezlenmiştir. Bu makrosiklik moleküller katalitik aktiviteleri sebebiyle "Yeşil Kimya" adı verilen alanda da büyük katkı sağlamışlardır. Buna en güzel örneklerden biri de B_{12} vitamininin dönüşümü için katalizör olarak kullanılması verilmiştir. Bu makrosiklik katalizörlerin etkinlikleri substrat ve katalitik reaksiyonlara bağlı olarak birtakım değişiklikler göstermiştir [15].

2.5.2. İyon transferi

Makrosiklik bileşikler iyon transferinde önemli rol oynarlar. Özellikle katyonların transfer edilmesinde taç eter ve kriptantların kullanımı ilk odak noktalarından biri olmuştur. Daha sonra bu bileşiklerin katyon transfer oranlarının değişimini kontrol etmesine yardımcı olduğu görülmüştür.

Doğal makrosiklik bileşiklerin haricinde sentetik olarak elde edilen makrosiklik bileşikler de iyon transferinde önemli rol oynarlar. Bu sentetik bileşiklerin transfer kapasitesi sebebiyle analitik kimya alanında kullanımı oldukça yaygındır. Ayrıca bu moleküller katyonlarla seçici komplekslerinden dolayı ayırma ve analizde yaygın olarak kullanılmaktadırlar [16].

2.5.3. Alzheimer tedavisi

Çin'de yapılan araştırmalara göre bazı supramoleküler komplekslerin Alzheimer hastalığına yol açan peptid kümelenmesini giderdiği gözlemlenmiştir. Alzheimer hastalığı yaşlılarda bunamaya yol açan yaygın bir hastalıktır.

Alzheimer hastalığı amiloid β peptidlerin (Aβ) çözünmeyen lifli protein kümelerine dönüşmesi sonucu oluştuğu biliniyor. Bu kümeleşmeyi engellemek için bilim adamları çeşitli makro yapıda moleküller geliştirmeye çalışılmaktadır. Şu anda çalışmalara fareler üzerinde devam edilmektedir. İlk izlenimlere göre Aβ'nin seviyesini

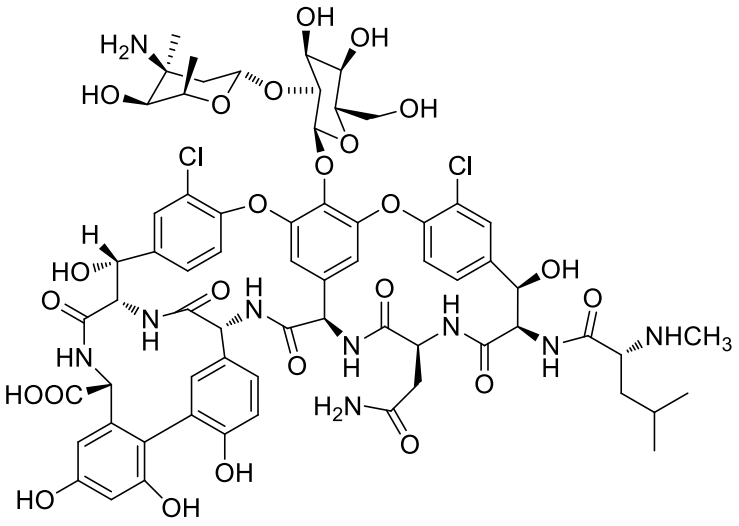
bu kompleksler düşürebiliyor. Fakat bu katyonik komplekslerin kan yoluyla beyine ulaşıp ulaşamadığı hakkında kesin bir sonuca varılamamıştır [17].

2.5.4. İlaçlar

Yapısal karmaşıklığı ve çözünme problemleri nedeniyle ilaç kullanımındaki sınırlamalarına rağmen makrosiklik ilaçların keşfi ve geliştirilmesi geniş bir uygulama alanına sahiptir.

Çok sayıda doğal makrosiklik bileşik olağanüstü tıbbi potansiyele ve biyolojik aktiviteye sahiptir. Özellikle vankomisin, daptomesin, fidaksomisin, basitrasin, polimiksin B ve E, eritromisin, kloritromisin, azitromisin, telitromisin ve spiramisin gibi makrosiklik antibiyotikler klinik uygulamalarda makrosiklik ilaçların en başarılı sınıfını oluştururlar.

Bunların arasından vankomisin Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan makrosiklik antibiyotiktir. Vankomisin bir glikosile heptapeptit zinciri içeren bir hidrofilik glikopeptittir.



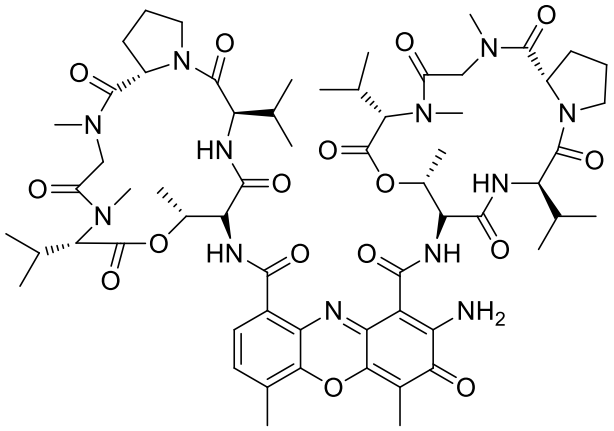
(33)

Şekil 2.19.Vankomisin antibiyotiğinin yapısı

2.5.5. Kanser tedavisi

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu makrosiklik bileşiklerin kanser hastalığının tedavisinde kullanılabileceği anlaşılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucu daktinomisin, epotilon B, romidepsin, siklosporin, sirolimus, temsirolimus ve takrolimus gibi makrosiklik kemoterapik ve kansere karşı etkin maddeler üretilmiştir.

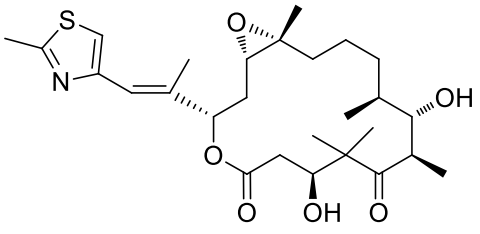
Daktinomisin bu ilaçların arasından en eski kemoterapi ilacıdır. *Streptomyces* cinsinin toprak bakterilerinden elde edilen antikanser aktiviteli halkalı polipeptid intravenöz bir antibiyotiktir. Daktinomisin DNA'ya bağlanır ve bunun takip eden süreçte RNA inhibisyonuna sebep olur. Ayrıca çoğunlukla çocuklarda rastlanan böbrek kanserine karşı kullanılır.



(34)

Şekil 2.20. Daktinomisin molekülün yapısı

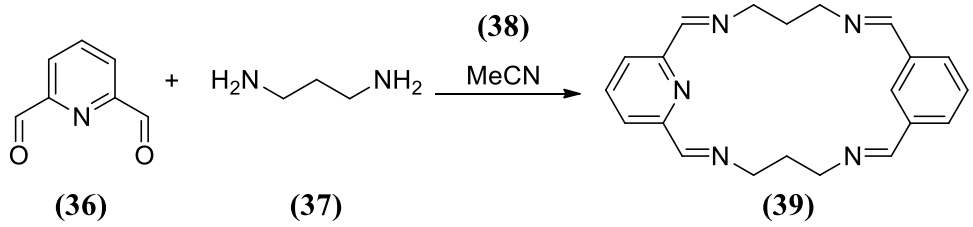
Epotilon B on altı üyeli metil tiyazol yan zinciri içeren poliketid makrolaktondur ve desteklenen mikrotübül birleştirme yoluyla sitotoksik etkilerini gösterir. Böylece hücre çoğalmasını engellemiş olur. Daha iyi çözünebilirlik ve hafif yan etkileri sebebiyle metastatik veya lokal olarak ilerlemiş göğüs kanseri tedavisi için kullanılan ilaçların yeni bir sınıfı haline gelmiştir [18].



(35)

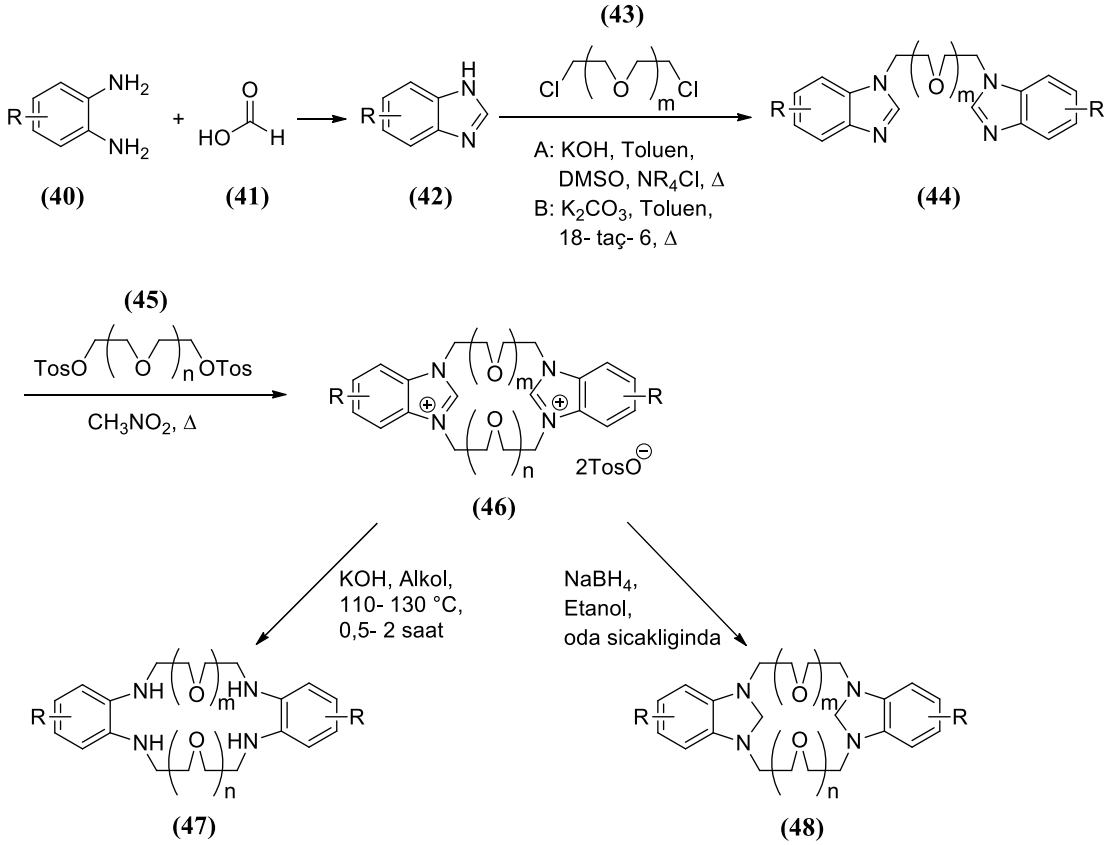
Şekil 2.21. Epotilon B molekül yapısı

2.6. Bazı Makrosiklik Bileşiklerin Sentez Örnekleri



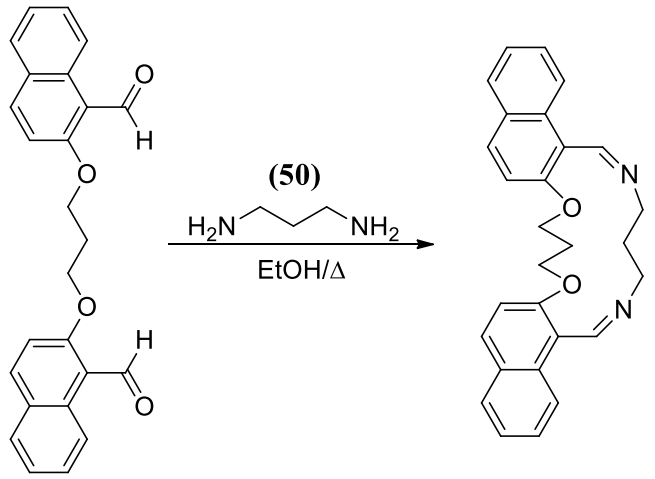
Şekil 2.22. Schiff bazının sentezi

Nataliya E. Borisova, Marina D. Reshetova ve Yuri A. Ustynyuk metal kullanmadan makrosiklik Schiff bazını sentezlediler [19].



Şekil 2.23. Dibenzotetraaza taç eterlerin o-fenilendiaminlere bağlı olarak taç eterlerin yeni bir ailesini sentezi

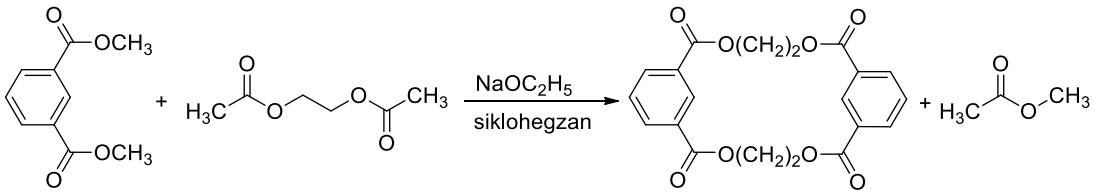
Sven H. Hausner ve arkadaşları dibenzotetraaza taç eterlerin o-fenilendiaminlere bağlı olarak taç eterlerin yeni bir ailesini sentezlemişlerdir [20].



(49) (51)

Şekil 2.24. Makrosiklik diamini Staundinger reaksiyonu kullanılarak sentezi

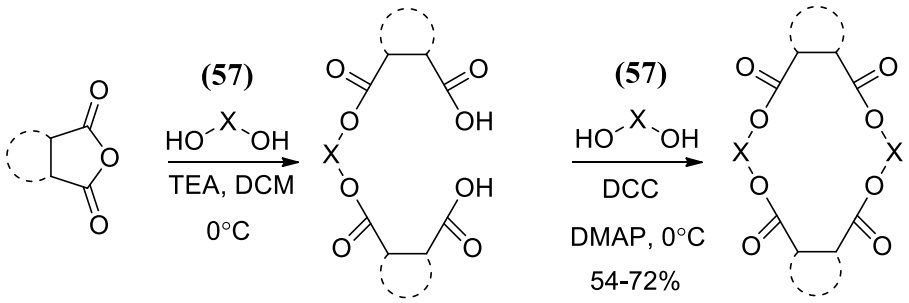
Miguel ve arkadaşları stereo seçici olarak kolayca makrosiklik bis-β-amino asitlere dönüşebilen makrosiklik diamini Staundinger reaksiyonunu kullanarak sentezlediler [21].



(52) (53) (54) (55)

Şekil 2.25. Etilen izoftalat dimerinin sentezi

Ritsuko Nagahata ve arkadaşları etilen izoftalat dimerini sentezlediler [22].



(56) (58) (60)

Şekil 2.26. Tetralaktonu sentezi

Sengodagounder Muthusamy, Boopathy Gnanaprakasam ve Eringathodi Suresh halkalı anhidrileri kullanarak tetralaktonu sentezlediler [23].

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOD

3.1 Kullanılan Kimyasallar

- Tiyonil Klorür (Merck)
- Dimetil Sülfoksit (Merck)
- Diklorometan (Merck)
- Furan-2,5-dikarboksilik asit (Aldrich)
- Tiyofen-2,5-dikarboksilik asit (Aldrich)
- Metil 1H-pirol-2-karboksilat (Aldrich)
- 2,2'-oksidietantiyol (Merck)
- 2,2'-tiyodiasetik asit (Merck)
- Piridin (Merck)
- Aseton (Teknik)
- Potasyum permanganat (Aldrich)
- Sodyum Hidroksit (Merck)
- Metanol (Aldirch)
- Sülfürik Asit (Teknik)
- Fosforil Klorür (Merck)
- Lityum Alüminyum Hidrür (Aldrich)
- Tetrahidrofuran (Merck)
- Gümüş Nitrat (Aldirch)
- Etil Asetat (Teknik)
- Hegzan (Teknik)

- Hidroklorik Asit (Aldrich)
- Dötero Kloroform (Merck)
- Dötero Dimetil Sülfoksit (Merck)
- Dötero Metanol (Merck)
- Dietil eter (Merck)
- Sodyum bikarbonat (Teknik)
- Kalsiyum Klorür (Teknik)
- Magnezyum Sülfat (Merck)
- Moleküler Sieves 4A (Fluka)
- Silika Jel 60 (70-230 mesh) (Aldrich)

3.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

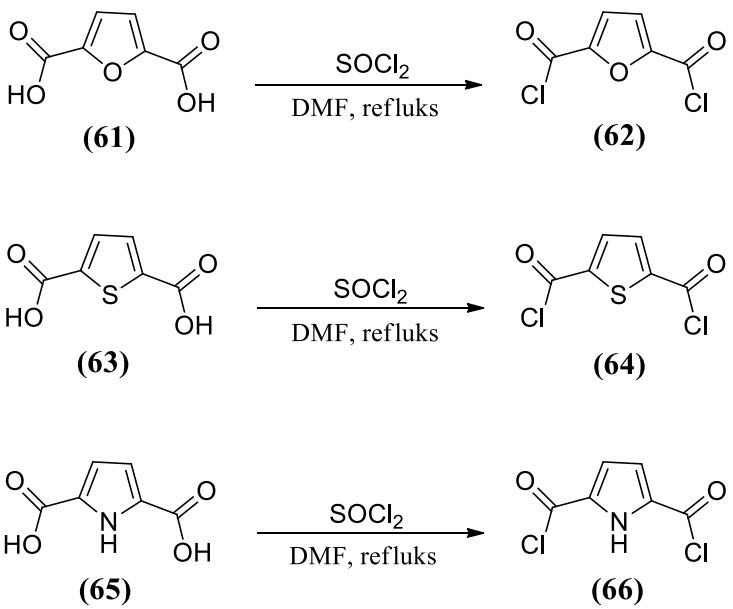
- Azot ve Argon Tüpü
- Brook Crompton 2 aşamlı vakum pompası
- Desega Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elekto-manyetik, 300 °C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450 °C termostatlı ısıtıcı
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi
- Perkin Elmer Frontier İnfrared Spektrofotometre
- LC-Q-TOF: Abi-Sciex
- Rotaryevaporatör: Heidolph, 0-100 °C arası
- Etüv:Memmert, 0-300°C arası
- Vakum Pompası: Edwars E2M2
- Soğutmalı Su Devirdaim: Heidolph
- Erime noktası tayini cihazi
- Buz Makinesi: Fiochetti

3.3 Metot

3.3.1. Hedef molekülün sentezi

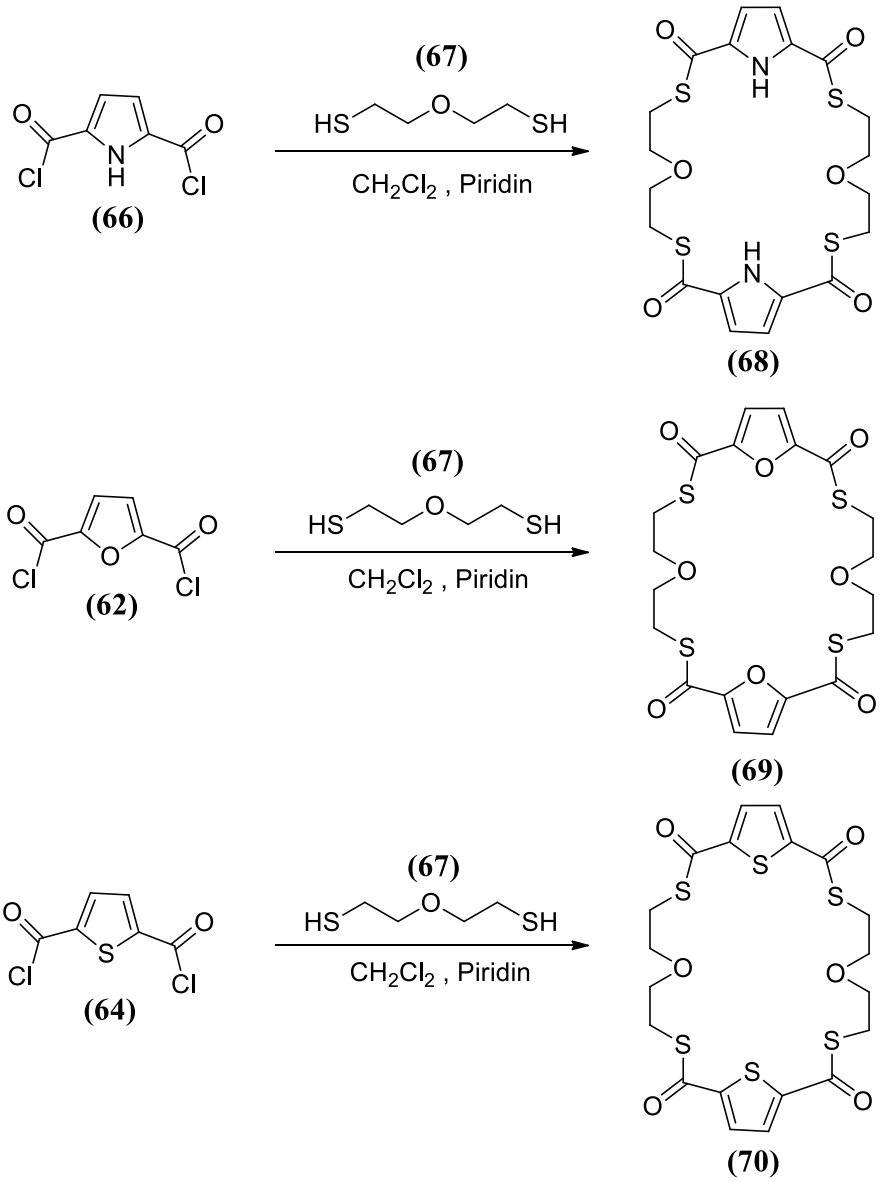
Bu tez çalışmasında furan-2,5-dikarboksilik asit **(61)**, tiyofen-2,5-dikarboksilik asit **(63)** ve 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asitten **(65)** başlayarak altı yeni makrosiklik ester ve tiyoester sentezlenmesi amaçlanmıştır.

İlk aşamada furan, tiyofen ve pirolün dikarboksilik asitleri önce tiyonil klorür ve 1-2 damla DMF içinde reaksiyona sokularak asit klorürüne dönüştürülmüştür.



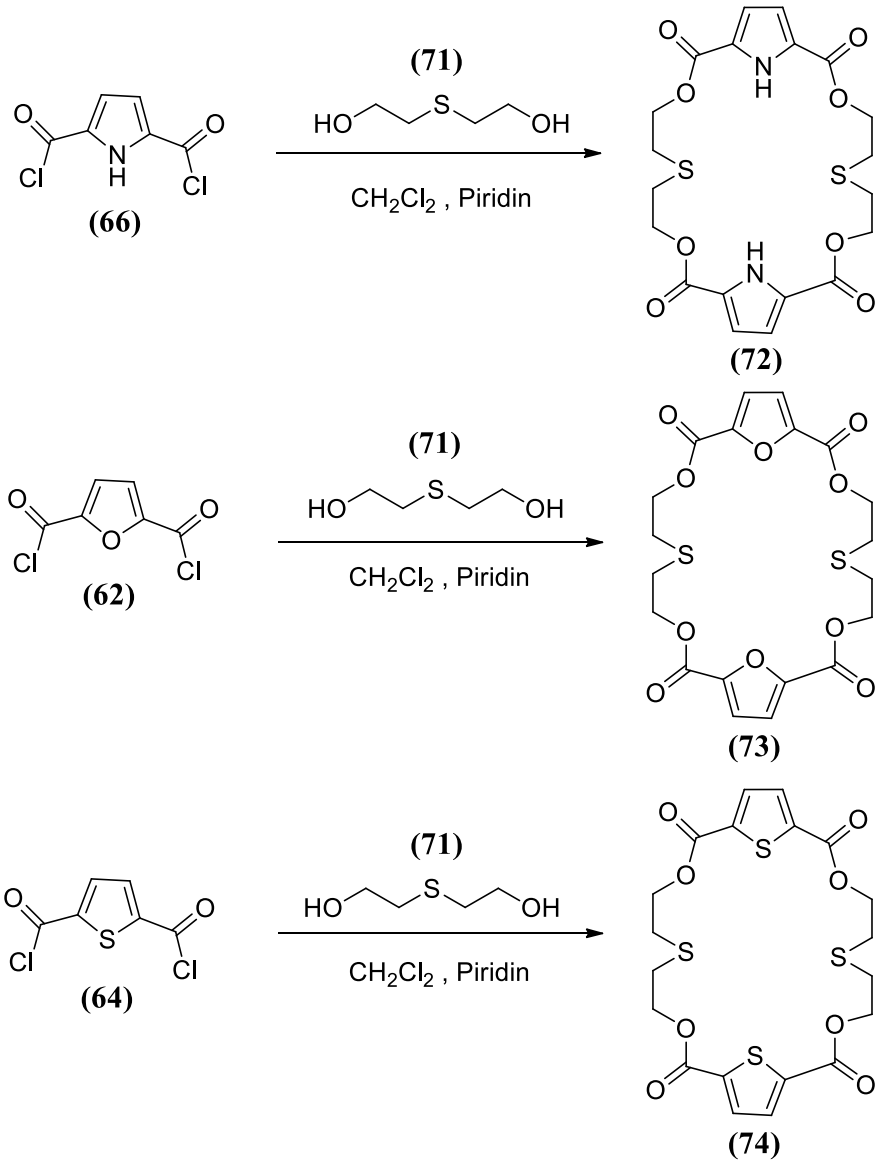
Şekil 3.1. Asit klorürlerine dönüştürülme reaksiyonları

Ardından elde edilen asit klorür 2,2'-oksidietantiyol **(67)** ile kuru diklorometan ve piridin içinde seyreltik çalışma yöntemi kullanılarak [2+2] halka kapanması sağlanarak makroheterosiklik tiyoesterler elde edilmiştir.



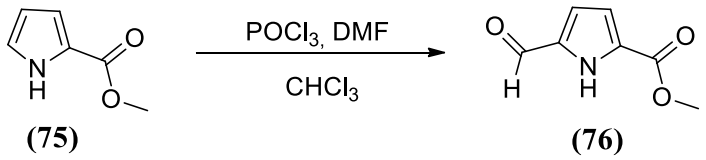
Şekil 3.2. Makroheterosiklik tiyoester sentezleri

Daha sonra elde edilen bu asit klorürler 2,2'-tiyodietanol **(71)** ile reaksiyona sokularak makroheterosiklik esterler elde edilmiştir.



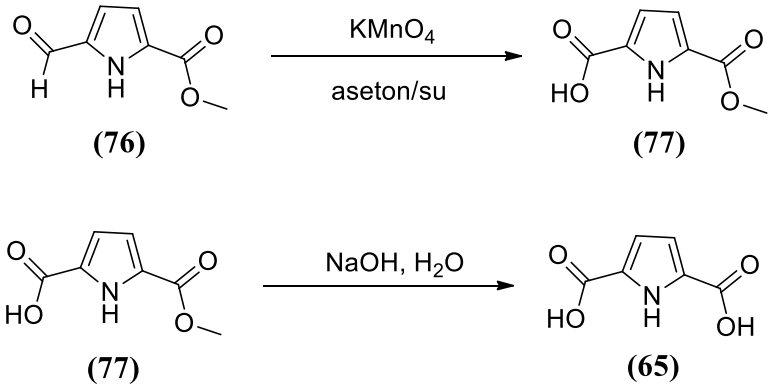
Şekil 3.3. Makroheterosiklik ester sentezleri

Pirol reaksiyonunu gerçekleştimeden önce pirolün dikarboksilik asidini elde etmek için önce metil 1H-pirol-2-karboksilat **(75)** DMF ve $POCl_3$ kullanılarak Vilsmeier Haack reaksiyonu ile metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat **(76)** elde edildi. Ardından metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat **(76)** farklı yollarla dikarboksilik asidine dönüştürüldü.



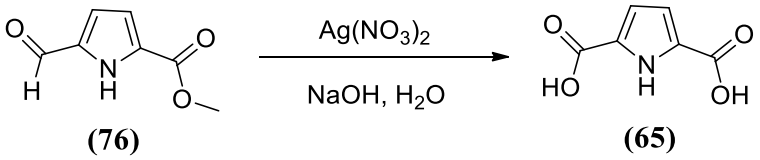
Şekil 3.4. Vilsmeier Haack reaksiyonu

İlk önce metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat **(76)** aldehit grubu potasyum permanganat ile aseton-su karışımı kullanılarak karboksilik aside **(77)** yükseltgendi ve ardından sodyum hidroksit ve su ile ester grubu hidroliz edilerek iki basamakta 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit **(65)** elde edildi.



Şekil 3.5. Yükseltgenme ve hidroliz reaksiyonları

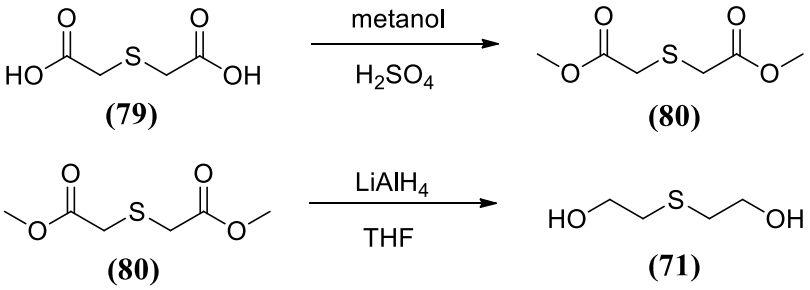
İlk yolla sentezlediğimiz 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit **(65)** eldesinin verimini arttırmak için başka bir yol bulundu. Bu ikinci yolda metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat **(76)** gümüş nitrat ile sodyum hidroksit-su karışımı kullanılarak tek basamakta yüksek verimle 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit **(65)** elde edildi.



Şekil 3.6. Gümüş nitrat ve sodyum hidroksit-su karışımı reaksiyonu

Makroheterosiklik ester reaksiyonlarını gerçekleştirmeden önce 2,2'-tiyodiasetik asit **(79)** metanol ve sülfirik asit kullanılarak esterine **(80)** dönüştürüldü. Daha sonra bu

ester **(80)** kuru THF içinde lityum alüminyum hidrür varlığında indirgenerek 2,2'-tiyodietanol **(71)** elde edildi.

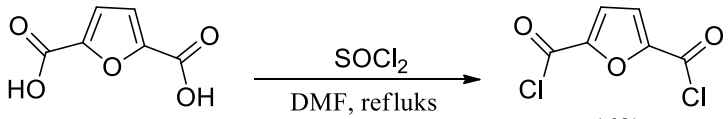


Şekil 3.7. 2,2'-tiyodietanol sentezi

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

4.1 Furan-2,5-dikarbonil Diklorür Sentezi

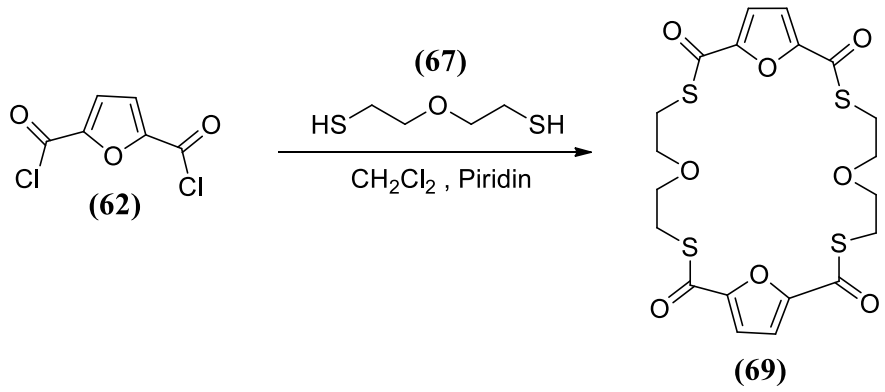


(61) **(62)**

Şekil 4.1. Furan-2,5-dikarboksilik asitten furan-2,5-dikarbonil diklorür sentezi

50 mL'lik reaksiyon balonuna azot gazı altında 0.5 g (3.2033 mmol) furan-2,5-dikarboksilik asit **(61)** , 13 mL tiyonil klorür ve 1-2 damla DMF damlatılarak, 23 saat geri soğutu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra tiyonil klorürün fazlası rotevaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Ardından kalıntı 2 saat boyunca yüksek vakumda bekletilerek tiyonil klorürün ortamdan tamamen uzaklaşması sağlandı. Elde edilen sarı renkli katı ürün furan-2,5-dikarbonil diklorür **(62)** (0.58108g) olarak kabul edildi. Verimi % 94.

4.2 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi



Şekil 4.2. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi

Üç boyunlu 500 mL'lik bir balona 100 mL kuru CH_2Cl_2 ve 5.7 mL piridin eklendi. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 0.4163 g (3.011 mmol) 2,2'-oksidietantiyol **(67)** 100 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek, diğer tarafındaki damlatma hunisine ise 0.58108 g (3.011 mmol) furan-2,5-dikarbonil diklorür **(67)** 100 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek konuldu. Azot gazı altında gerçekleştirilen deneyde balon içerisine 2 saat boyunca 2,2'-oksidietantiyol **(66)** ve furan-2,5-dikarbonil diklorür **(67)** damla damla ilave edildi. Daha sonra düzenek oda sıcaklığında 2 gün boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra CH_2Cl_2 rotevaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Balon içeriği önce 1 L saf suya döküldü ve 1 gece karıştırıldı. Ardından içerik 1 L buzlu bir miktar NaOH içeren saf suya döküldü ve 1 gece karıştırıldı. Soğuk iken süzülerek kristaller ayrıldı. 0.1478 g **(69)** elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra ^1H NMR alındı. Verim % 19

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,36 (t, 2H, CH_2), 3,76 (t, 2H, CH_2), 7,19 (d, 1H, CH)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 29,27 (1C, CH_2), 65,58 (1C, CH_2), 115,34 (1C, CH), 152,26 (1C, C), 181,67 (1C, CO)

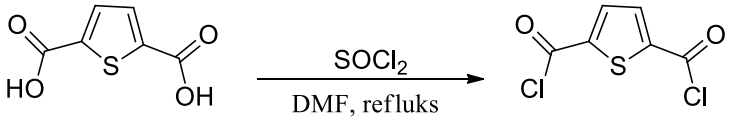
FAT-FT-IR (cm^{-1}) : 3139, 1641

LC-Q/TOF (Deneysel) : 538,9874

LC-Q/TOF (Teorik + Na) : 538,9939

E.N. : Tespit edilemedi

4.3 Tiyofen-2,5-dikarbonil Diklorür Sentezi

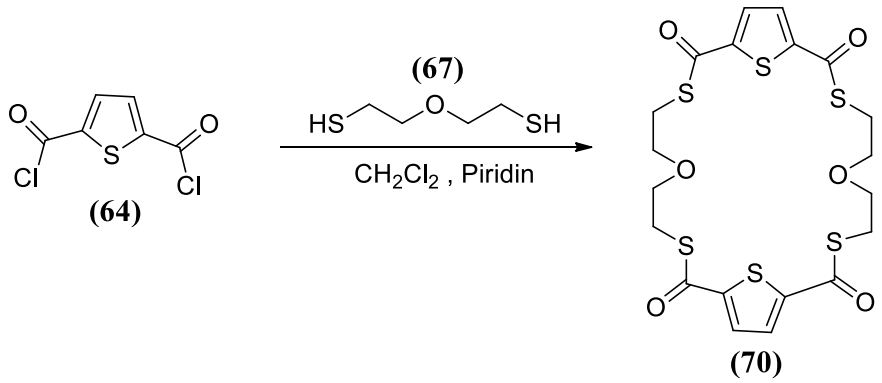


(63) **(64)**

Şekil 4.3. Tiyofen-2,5-dikarboksilik asitten tiyofen-2,5-dikarbonil diklorür sentezi

Deney 4.1'deki prosedürün aynısı uygulanmıştır. 50 mL'lik reaksiyon balonuna azot gazı altında 0.5 g (2.9043 mmol) tiyofen-2,5-dikarboksilik asit **(63)**, 11.8 mL tiyonil klorür ve 1-2 damla DMF damlatılarak, 23 saat geri soğutu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra tiyonil klorürün fazlası rotevaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Ardından kalıntı 2 saat boyunca yüksek vakumda bekletilerek tiyonil klorürün ortamdan tamamen uzaklaşması sağlandı. Elde edilen sarı renkli katı ürün tiyofen-2,5-dikarbonil diklorür **(64)** (0.5337 g) olarak kabul edildi. Verimi % 88.

4.4 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi



Şekil 4.4. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi

Deney 4.2'deki prosedürün aynısı uygulanmıştır. Üç boyunlu 500 mL'lik bir balona 85 mL kuru CH_2Cl_2 ve 4.83 mL piridin eklendi. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 0.353 g (2.553 mmol) 2,2'-oksidietantiyol **(67)** 85 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek, diğer tarafındaki damlatma hunisine ise 0.5337 g (2.553 mmol) tiyofen-2,5-dikarbonil diklorür **(64)** 85 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek konuldu. Azot gazı altında gerçekleştirilen deneyde balon içerisine 2 saat boyunca 2,2'-oksidietantiyol **(67)** ve tiyofen-2,5-dikarbonil diklorür **(64)** damla damla ilave edildi. Daha sonra düzenek oda sıcaklığında 2 gün boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra CH_2Cl_2 rotevaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Balon içeriği önce 1L saf suya döküldü ve 1 gece karıştırıldı. Ardından içerik 1 L buzlu bir miktar NaOH içeren saf suya döküldü ve 1 gece karıştırıldı. Soğuk iken süzülerek kristaller ayrıldı. 0.0804 g **(70)** elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra ^1H NMR alındı. Verim %12

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,32 (t, 2H, CH_2), 3,77 (t, 2H, CH_2), 7,60 (d, 1H, CH)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ :

FAT-FT-IR (cm^{-1}) : 3083, 1655

LC-MS (Deneysel) : 548,21

LC-Q/TOF (Teorik) : 547.96

E.N. : Tespit edilemedi

4.5 Metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat Sentezi



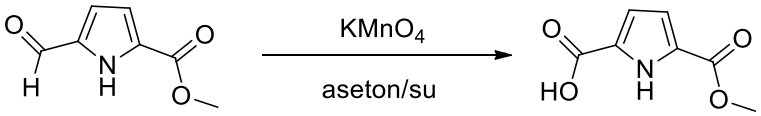
(75) **(76)**

Şekil 4.5. Metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat sentezi

Azot gazı altında ve buz banyosunda 2 g (16 mmol) metil 1H-pirol-2-karboksilat **(75)**, 15 mL kloroform içinde çözüldü. 1.9 mL (24.6 mmol) DMF şırınga yardımıyla damla damla eklendi. Daha sonra 2.2 mL (24.6 mmol) $POCl_3$ şırınga ile yavaş bir şekilde damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi bittikten sonra deney düzeneği buz banyosundan alınarak 50 °C'lik yağ banyosuna alındı. Burada 1 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Süre tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı doygun $NaHCO_3$ çözeltisinin içine döküldü. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak etil asetat ile ekstrakte edildi (3x50 ml). Alınan etil asetat fazı önce su sonra doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı. Toplanan organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü ve etil asetat evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Alınan TLC sonucunda görülen 2 spot, hekzan:etilasetat (4:1) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen beyaz renkli katı ürün **(76)** tamamen kuruduktan sonra ^{1}H NMR alındı. Verimi %62.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,92 (s, 3H, CH_3), 6,95 (d, 2H, CH), 9,67 (s, 1H, COH)

4.6 5-(metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik Asit Sentezi



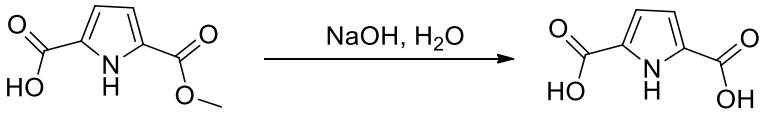
(76) **(77)**

Şekil 4.6. 5-(metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit sentezi

1 L'lik bir balon içerisine 1.5304 g (9.994 mmol) metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat **(76)**, 250 mL aseton konuldu. Daha sonra 300 mL aseton-su (1:1) karışımında çözülen 2.9982 g (19.988 mmol) $KMnO_4$ reaksiyon ortamına oda sıcaklığında 2 saat boyunca damla damla ilave edildi. Süre sonunda hazırladığımız %10'u $NaHSO_3$ olan 1N HCl çözeltimizden 250 mL reaksiyon ortamına ilave edildi. Kloroform ile ekstraksiyon yapıldı (3x200 mL). Toplanan kloroform fazı önce su (1x200 mL) daha sonra %5'lik $NaHCO_3$ çözeltisi (3x200 mL) ile ekstrakte edildi. Bikarbonat fazı pH 3 olana kadar asitlendirildi ve sonra kloroform (3x200 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan kloroform fazı $MgSO_4$ ile kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen beyaz renkli katı ürün **(77)** tamamen kuruduktan sonra ^{1}H NMR alındı. Verimi %55.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,75 (s, 3H, CH_3), 6,75 (d, 2H, CH), 12,53 (s, 1H, COOH)

4.7 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit Sentezi



(77) **(65)**

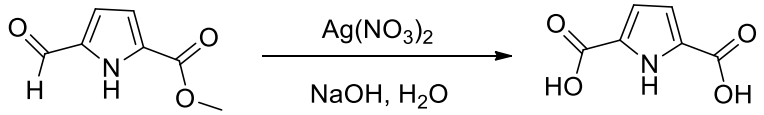
Şekil 4.7. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit Sentezi

50 mL'lik bir balona 3.8580 g (96.4575 mmol) NaOH, 33 mL saf suda çözüp üzerine 0.7 g (4.1388 mmol) 5-(metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit **(77)** eklendi. 60 °C'lik yağ banyosunda 3 saat boyunca geri soğutucu altında yıkama yapıldı. Süre tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 2 M HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilme ile çöken madde süzüldü. Elde edilen beyaz renkli katı ürün **(65)** tamamen kuruduktan sonra ^{1}H NMR alındı. Verimi %68.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 6,73 (d, 2H, CH), 12,21 (s, 1H, NH), 12,73(s, 2H, COOH)

^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 115,76 (1C, CH), 127,95 (1C, C), 161,97 (1C, CO)

4.8 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit Sentezi



(76) **(65)**

Şekil 4.8 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asit Sentezi

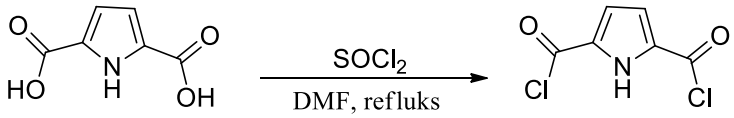
5 mL'lik bir balona 0.4436 g (2.612 mmol) gümüş nitrat 0.7 mL suda çözülerek 0 °C'de 0.2 g (1.306 mmol) metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilatın **(76)** üzerine eklendi ve manyetik karıştırıcı ile 5 dk karıştırıldı. Ardından 0.2161 g (5.4089 mmol)

NaOH 0.7 mL suda çözülerek balon içeriğine eklendi. 0 °C'de 5 dk karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek 1 saat karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı soğuk suya döküldü ve 2M HCl ile pH=3 olana kadar asitlendirildi. Ardından etil asetat (3x100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan etil asetat fazı önce su ve daha sonra doymuş tuz çözeltisi ile yıkanıp $MgSO_4$ ile kurutuldu. Etil asetat rotevaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. 0.1714 g elde edilen beyaz renkli katı ürün **(65)** tamamen kuruduktan sonra ^{1}H NMR alındı. Verimi % 85

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 6,73 (d, 2H, CH), 12,21 (s, 1H, NH), 12,73 (s, 2H, COOH)

^{13}C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 115,76 (1C, CH), 127,95 (1C, C), 161,97 (1C, CO)

4.9 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür Sentezi

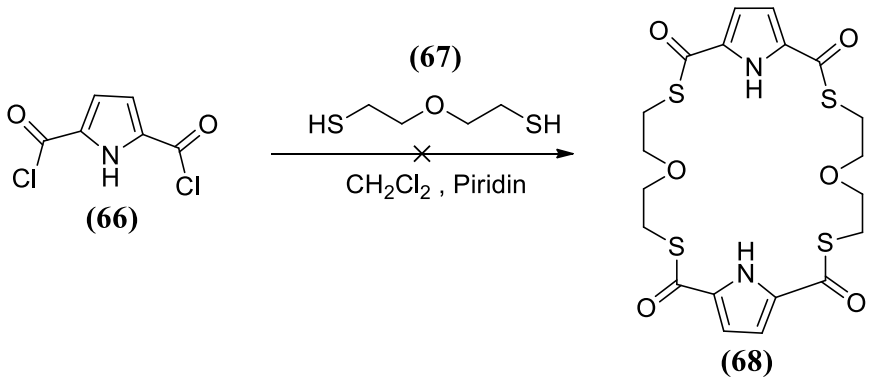


(65) **(66)**

Şekil 4.9. 1H-Pirol-2,5-dikarboksilik asitten 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür sentezi

Deney 4.1'deki prosedürün aynısı uygulanmıştır. 50 mL'lik reaksiyon balonuna azot gazı altında 0.5 g (3.227 mmol) 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit **(65)**, 13.1 mL tiyonil klorür ve 1-2 damla DMF damlatılarak, 23 saat geri soğutu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra tiyonil klorürün fazlası rotevaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Ardından kalıntı 2 saat boyunca yüksek vakumda bekletilerek tiyonil klorürün ortamdan tamamen uzaklaşması sağlandı.. Elde edilen sarı renkli katı ürün 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür **(66)** (0.55 g) olarak kabul edildi Verimi % 89.

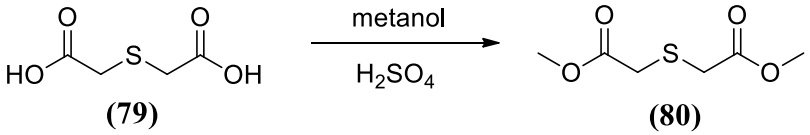
4.10 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-dipirolasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi



Şekil 4.10. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-dipirolasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi

Deney 4.2'deki prosedürün aynısı uygulanmıştır. Üç boyunlu 500 mL bir balona 95 mL kuru CH_2Cl_2 ve 5.4 mL piridin eklendi. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 0.39 g (2.8646 mmol) 2,2'-oksidietantiyol **(67)** 95 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek, diğer tarafındaki damlatma hunisine ise 0.55 g (2.8646 mmol) 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür **(66)** 95 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek konuldu. Azot gazı altında gerçekleştirilen deneyde balon içerisine 2 saat boyunca 2,2'-oksidietantiyol **(67)** ve 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür **(66)** damla damla ilave edildi. Daha sonra düzenek oda sıcaklığında 2 gün boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra CH_2Cl_2 evaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Uygulanan saflaştırma işlemlerine rağmen bileşik **(68)** saf olarak elde edilemedi.

4.11 Dimetil 2,2'-tiyodiasetat Sentezi



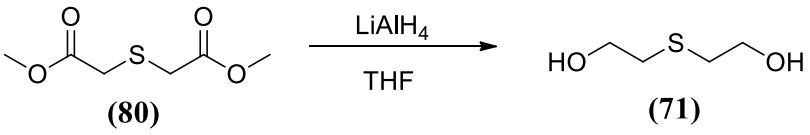
(79) **(80)**

Şekil 4.11. Dimetil 2,2'-tiyodiasetat Sentezi

100 mL'lik bir balonda 6.1 g (4.063 mmol) 2,2'-tiyodiasetik asit **(79)** 17 mL kuru metanolde çözüldü ve ardından bu karışıma 0,7 mL sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım 24 saat geri soğutucu altında yıkama yapıldı. Metanolün fazlası evaporaör yardımıyla uzaklaştırıldı. Daha sonra kalıntı etil astat ile alındı ve sodyum bikarbonat ile nötr olana kadar ekstrakte edildi. Etil asetat fazı magnezyum sülfat ile kurutuldu ve evaporatör yardımıyla etilasetat uzaklaştırıldı. Sarı renkli sıvı **(80)** elde edildi. Verimi %98.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,39 (s, 2H, CH_2), 3,74 (s, 3H, CH_3)

4.12 2,2'-tiyodietanol Sentezi



(80) **(71)**

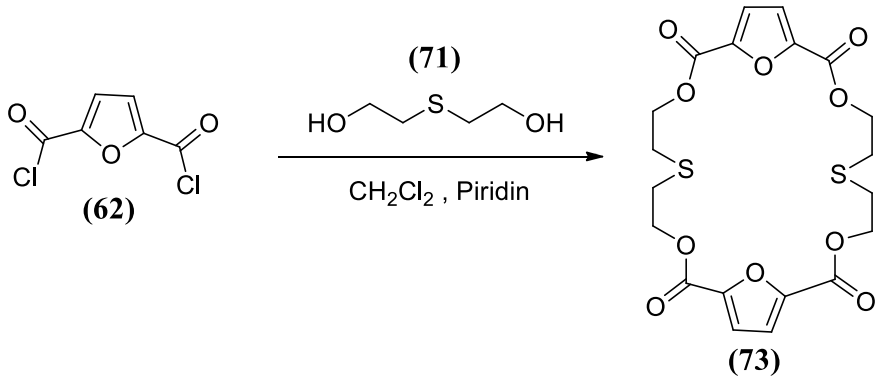
Şekil 4.12. 2,2'-tiyodietanol Sentezi

120 mL THF içinde 6.1674 g. (162.5 mmol) lityum alüminyum hidrür süspansiyonu oluşturuldu ve 0 °C'de 7.2403 g. (40.07 mmol) dimetil 2,2'-tiyodiasetat **(80)** 40 mL THF içinde çözülerek damla damla süspansiyona ilave edildi. Reaksiyon 2 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon 10 mL H_2O, 15 mL %15'lik NaOH ile söndürüldükten sonra tekrar 15 mL H_2O eklendi. Karışım bir

süre karıştırıldıktan sonra dietil eter içine döküldü ve 30 dakika boyunca karıştırıldı. Karışım magnezyum sülfat üzerinden süzüldü. Rotevaporatör yardımı ile çözücüsü uzaklaştırıldı. Alınan TLC sonucunda görülen 3 spot, hekzan:etilasetat (7:3) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz renkli sıvı **(71)** elde edildi. Verimi %30.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,28 (s, 1H, OH), 2,76 (t, 2H, CH_2), 3,77 (t, 2H, CH_2)

4.13 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi



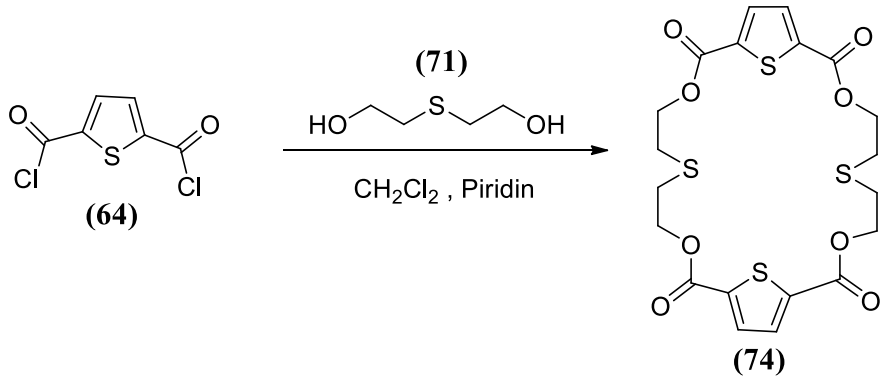
Şekil 4.13. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi

Deney 4.2'deki prosedürün aynısı uygulanmıştır. Üç boyunlu 500 mL bir balona 95 mL kuru CH_2Cl_2 ve 5.4 mL piridin eklendi. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 0.34 g (2.8319 mmol) 2,2'-tiyodietanol **(71)** 95 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek, diğer tarafındaki damlatma hunisine ise 0.5465 g (2.8319 mmol) furan-2,5-dikarbonil diklorür **(62)** 95 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek konuldu. Azot gazı altında gerçekleştirilen deneyde balon içerisine 2 saat boyunca 2,2'-tiyodietanol **(71)** ve furan-2,5-dikarbonil diklorür **(62)** damla damla ilave edildi. Daha sonra düzenek oda sıcaklığında 2 gün boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra CH_2Cl_2 rotevaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Balon içeriği

önce 1 L saf suya döküldü ve 1 gece karıştırıldı. Ardından içerik 1 L buzlu bir miktar NaOH içeren saf suya döküldü ve 1 gece karıştırıldı. Soğukken süzülerek kristaller ayrıldı. 0.115 g **(73)** elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra ^{1}H NMR alındı. Verim % 18

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,02 (t, 2H, CH_2), 4,54 (t, 2H, CH_2), 7,27 (d, 1H, CH)
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 31,34 (1C, CH_2), 65,91 (1C, CH_2), 119,27 (1C, CH), 146,76 (1C, C), 157,78 (1C, CO)
FAT-FT-IR (cm^{-1}) : 3172, 1707
LC-Q/TOF (Deneysel) : 485.0576
LC-Q/TOF (Teorik + H) : 485.0576
E.N. : 180,2-181,6°C

4.14 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi



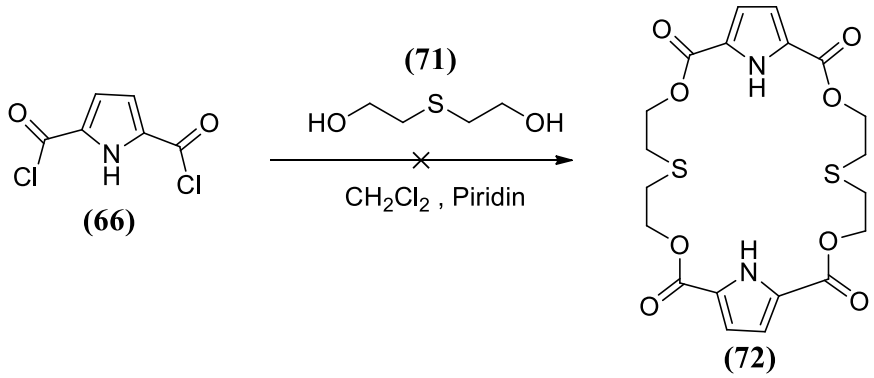
Şekil 4.14. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi

Deney 4.2'deki prosedürün aynısı uygulanmıştır. Üç boyunlu 500 mL bir balona 87 mL kuru CH_2Cl_2 ve 4.9 mL piridin eklendi. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 0.3215 g (2.631 mmol) 2,2'-tiyodietanol **(71)** 87 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek, diğer tarafındaki damlatma hunisine ise 0.55 g (2.631 mmol) tiyofen-2,5-

dikarbonil diklorür **(64)** 87 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek konuldu. Azot gazı altında gerçekleştirilen deneyde balon içerisine 2 saat boyunca 2,2'-tiyodietanol **(71)** ve tiyofen-2,5-dikarbonil diklorür **(64)** damla damla ilave edildi. Daha sonra düzenek oda sıcaklığında 2 gün boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra CH_2Cl_2 rotevaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Balon içeriği önce 1 L saf suya döküldü ve 1 gece karıştırıldı. Ardından içerik 1 L buzlu bir miktar NaOH içeren saf suya döküldü ve 1 gece karıştırıldı. Soğukken süzülerek kristaller ayrıldı. 0.102 g **(74)** elde edilen ürün tamamen kuruduktan sonra ^{1}H NMR alındı. Verim % 15

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,02 (t, 2H, CH_2), 4,54 (t, 2H, CH_2), 7,27 (d, 1H, CH)
^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 29,60 (1C, CH_2), 64,88 (1C, CH_2), 132,62 (1C, CH), 137,65 (1C, C), 160,00 (1C, CO)
FAT-FT-IR (cm^{-1}) : 3093, 1702
LC-Q/TOF (Deneysel) : 517,0128
LC-Q/TOF (Teorik + H) : 517,0119
E.N. : 171,6-173,9°C

4.15 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-dipirolaasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon Sentezi



Şekil 4.15. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-dipirolaasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon sentezi

Deney 4.2'deki prosedürün aynısı uygulanmıştır. Üç boyunlu500 mL bir balona 40 mL kuru CH_2Cl_2 ve 2.2 mL piridin eklendi. Daha sonra balonun bir tarafındaki damlatma hunisine 0.1426 g (1.167 mmol) 2,2'-tiyodietanol **(71)** 40 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek, diğer tarafındaki damlatma hunisine ise 0.2241 g (1.167 mmol) 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür **(66)** 40 mL kuru CH_2Cl_2'de çözülerek konuldu. Azot gazı altında gerçekleştirilen deneyde balon içerisine 2 saat boyunca 2,2'-tiyodietanol **(71)** ve 1H-pirol-2,5-dikarbonil diklorür **(66)** damla damla ilave edildi. Daha sonra düzenek oda sıcaklığında 2 gün boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra CH_2Cl_2 rotevaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Uygulanan saflaştırma işlemlerine rağmen bileşik **(72)** saf olarak elde edilemedi.

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bu tez çalışmasında, furan-2,5-dikarboksilik asit **(61)**, tiyofen-2,5-dikarboksilik asit **(63)** ve 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit **(65)** olmak üzere üç farklı asitten altı yeni makroheterosiklik bileşik sentezlenmiştir. Bu altı yeni makroheterosiklik bileşik içinden dört tanesi saflaştırılabilmiştir.

Daha sonra **(62)** nolu bileşik ile **(67)** nolu bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(69)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 3.36 ppm'deki triplet 2H piki –CH_2'nin, 3.76 ppm'deki triplet 2H piki diğer –CH_2'nin ve 7.19 ppm'deki dublet 1H piki furan halkası üzerindeki –CH'ın olduğunu doğrulamıştır. Bu bileşiğin ^{13}C-NMR spektrumunda 29.27 ve 65.58 ppm'deki pikler –CH_2'lerin, 115.34 ppm'deki pik furan halkasındaki –CH'ın, 152.26 ppm'deki pik furan halkasındaki karbon atomunu ve 181.67 ppm'deki pik de karbonil karbonunun olduğunu bize göstermiştir. Alınan IR spektrumunda 3139 cm^{-1}'de aromatik halkanın varlığını ve 1641 cm^{-1}'de karbonil (C=O) grubunu göstermiştir. Molekülün kütle spektrumunda ise 538.9874 [M+Na] sodyumlu değerine denk olduğu kanıtlanmıştır.

Elde edilen **(64)** nolu bileşik sentezlendiği gibi diğer reaksiyonda kullanılmıştır. **(64)** nolu bileşik ile **(67)** nolu bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(70)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 3.32 ppm'deki triplet 2H piki –CH_2'nin, 3.77 ppm'deki triplet 2H piki diğer –CH_2'nin ve 7.60 ppm'deki dublet 1H piki tiyofen halkası üzerindeki –CH'ın olduğunu doğrulamıştır. Alınan IR spektrumunda ise 3083 cm^{-1}'de aromatik halkanın varlığını ve 1655 cm^{-1}'de karbonil (C=O) grubunu göstermiştir. Molekülün kütle spektrumunda ise 548.21 [M+H] değeri gözlenmiştir.

Sentezlenen **(76)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 3.92 ppm'deki singlet 3H piki $–CH_3$'ün, 6,95 ppm'deki dublet 2H piki pirol halkasındaki –CH'ın ve 9.67 ppm'deki singlet 1H piki de aldehit hidrojeni olduğunu doğrulamıştır.

Elde edilen **(76)** nolu bileşiğin yükseltgenmesiyle elde edilmiş **(77)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 3.75 ppm'deki singlet 3H piki $–CH_3$'ün, 6,75 ppm'deki dublet 2H piki pirol halkasındaki –CH'ın ve 12.53 ppm'deki singlet 1H piki karboksilik asit hidrojeni olduğunu doğrulamıştır.

İki ayrı başlangıç maddesi olarak **(76)** ve **(77)** nolu bileşikten elde edilmiş **(65)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR (DMSO) spektrumunda 6,73 ppm'deki dublet 2H piki pirol halkası üzerindeki –CH'ın, 12.21 ppm'deki singlet 1H piki –NH'ın ve 12,73 ppm'deki singlet 2H piki karboksilik asit varlığını doğrulamıştır. Bu bileşiğin ^{13}C-NMR spektrumunda 115.76 ppm'deki pik pirol halkasındaki –CH'ın, 127.95 ppm'deki pik pirol halkasındaki karbon atomunu ve 161.97 ppm'deki pik de karbonil karbonunun olduğunu bize göstermiştir.

Elde edilen **(66)** nolu bileşik sentezlendiği gibi diğer reaksiyonda kullanılmıştır. **(66)** nolu bileşik ile **(67)** nolu bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(68)** nolu bileşik saf olarak elde edilememiştir.

(79) nolu bileşikten elde edilen **(80)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 3.39 ppm'deki singlet 2H piki kükürt atomuna bağlı $–CH_2$'nin ve 3.74 ppm'deki singlet 3H piki oksijene bağlı $–CH_3$'ün olduğunu göstermiştir.

(80) nolu bileşiğin indirgenmesiyle elde edilmiş **(71)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 2.28 ppm'deki singlet 1H piki –OH'ın,2.76 ppm'deki triplet 2H kükür atomuna bağlı $–CH_2$'nin ve 3.77 ppm'deki triplet 2H piki oksijene bağlı $–CH_2$'nin olduğunu göstermiştir.

Daha sonra **(62)** nolu bileşik ile **(71)** nolu bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(73)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 3.02 ppm'deki triplet 2H piki $–CH_2$'nin, 4.54 ppm'deki triplet 2H piki diğer $–CH_2$'nin ve 7.27 ppm'deki dublet 1H piki furan halkası üzerindeki –CH'ın olduğunu doğrulamıştır. Bu bileşiğin ^{13}C-NMR spektrumunda 31.34 ve 65.91 ppm'deki pikler $–CH_2$'lerin, 119.27 ppm'deki pik furan halkasındaki –CH'ın, 146.76 ppm'deki pik furan halkasındaki karbon atomunu ve 157.78 ppm'deki pik de karbonil karbonunun olduğunu bize göstermiştir. Alınan IR

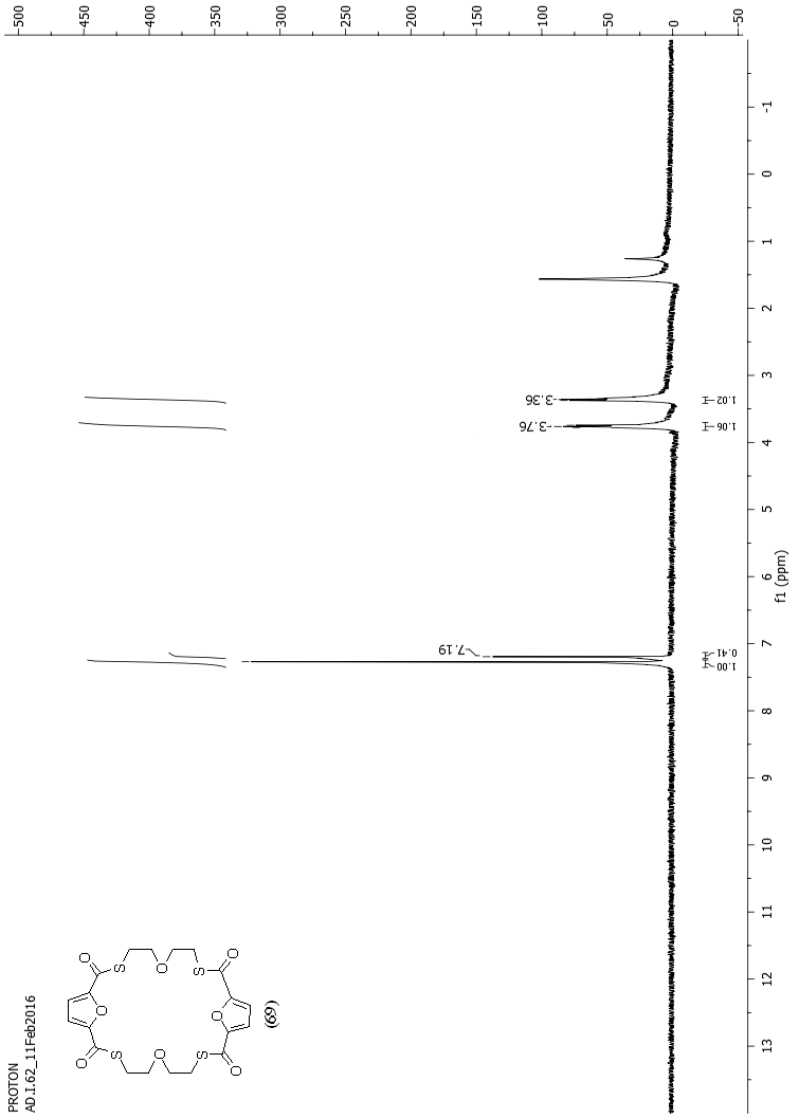
spektrumunda 3172 cm^{-1}'de aromatik halkanın varlığını ve 1707 cm^{-1}'de karbonil (C=O) grubunu göstermiştir. Molekülün kütle spektrumunda ise kanıtlanmıştır.

(64) nolu bileşik ile **(71)** nolu bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(74)** nolu bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumunda 2.95 ppm'deki triplet 2H piki $–CH_2$'nin, 4.46 ppm'deki triplet 2H piki diğer $–CH_2$'nin ve 7.68 ppm'deki dublet 1H piki tiyofen halkası üzerindeki –CH'ın olduğunu doğrulamıştır. Bu bileşiğin ^{13}C-NMR spektrumunda 29,60 ve 64,88 ppm'deki pikler $–CH_2$'lerin, 132.62 ppm'deki pik tiyofen halkasında bulunan –CH'ın, 137.65 ppm'deki pik tiyofen halkasındaki karbon atomunu ve 160.00 ppm'deki pik de karbonil karbonunun olduğunu bize göstermiştir. Alınan IR spektrumunda 3093 cm^{-1}'de aromatik halkanın varlığını ve 1702 cm^{-1}'de karbonil (C=O) grubunu göstermiştir. Molekülün kütle spektrumunda ise 517.0128 [M+H] değeri gözlenmiştir.

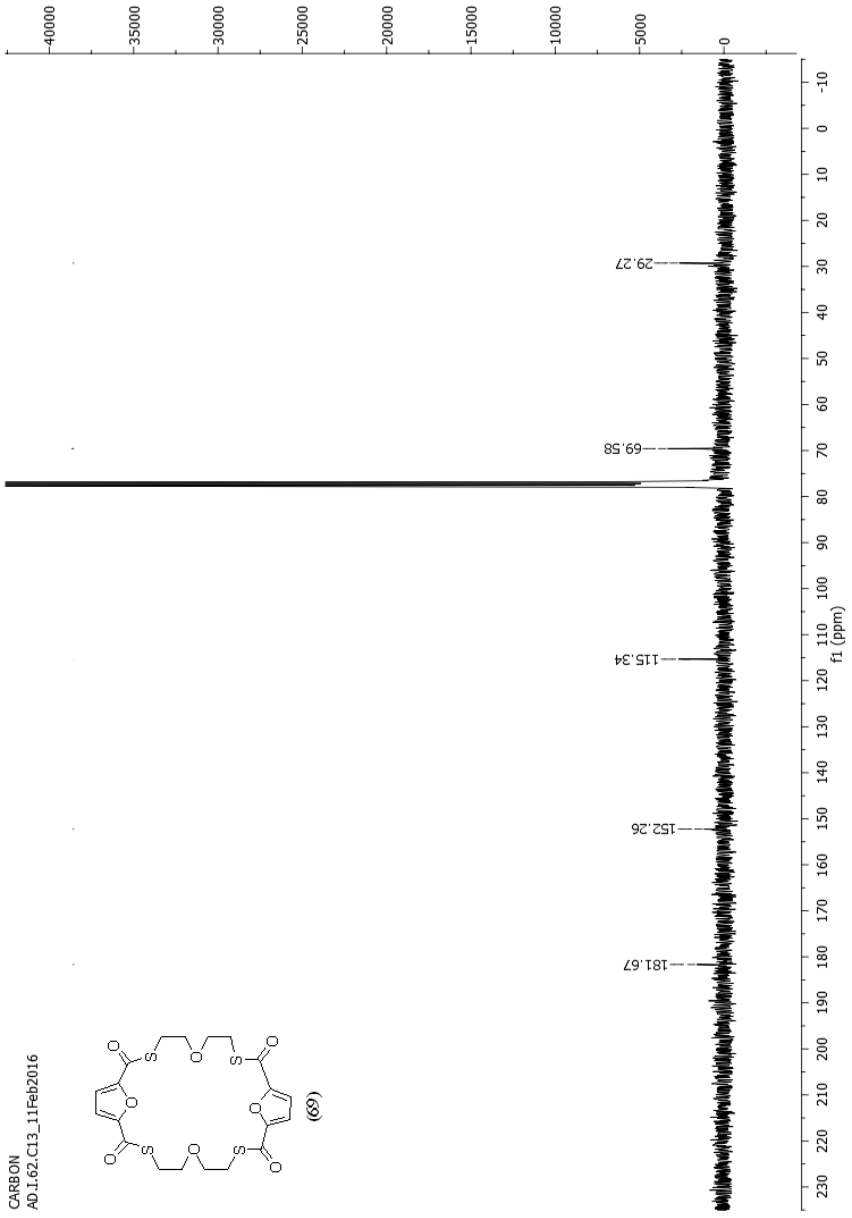
Elde edilen **(66)** nolu bileşik sentezlendiği gibi diğer reaksiyonda kullanılmıştır. **(66)** nolu bileşik ile **(71)** nolu bileşiğin reaksiyonundan sentezlenen **(72)** nolu bileşik saf olarak elde edilememiştir.

BÖLÜM 6

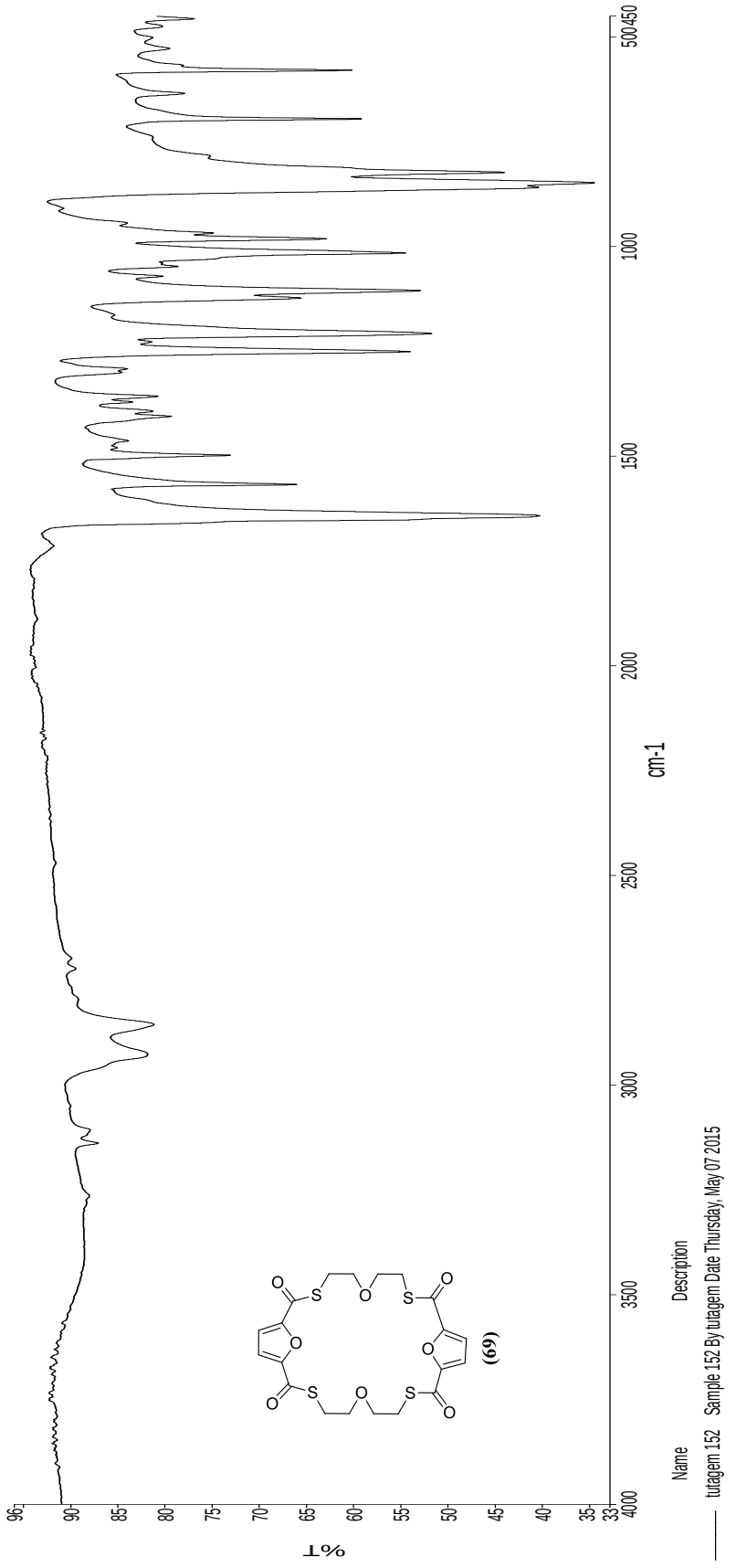
EK-A



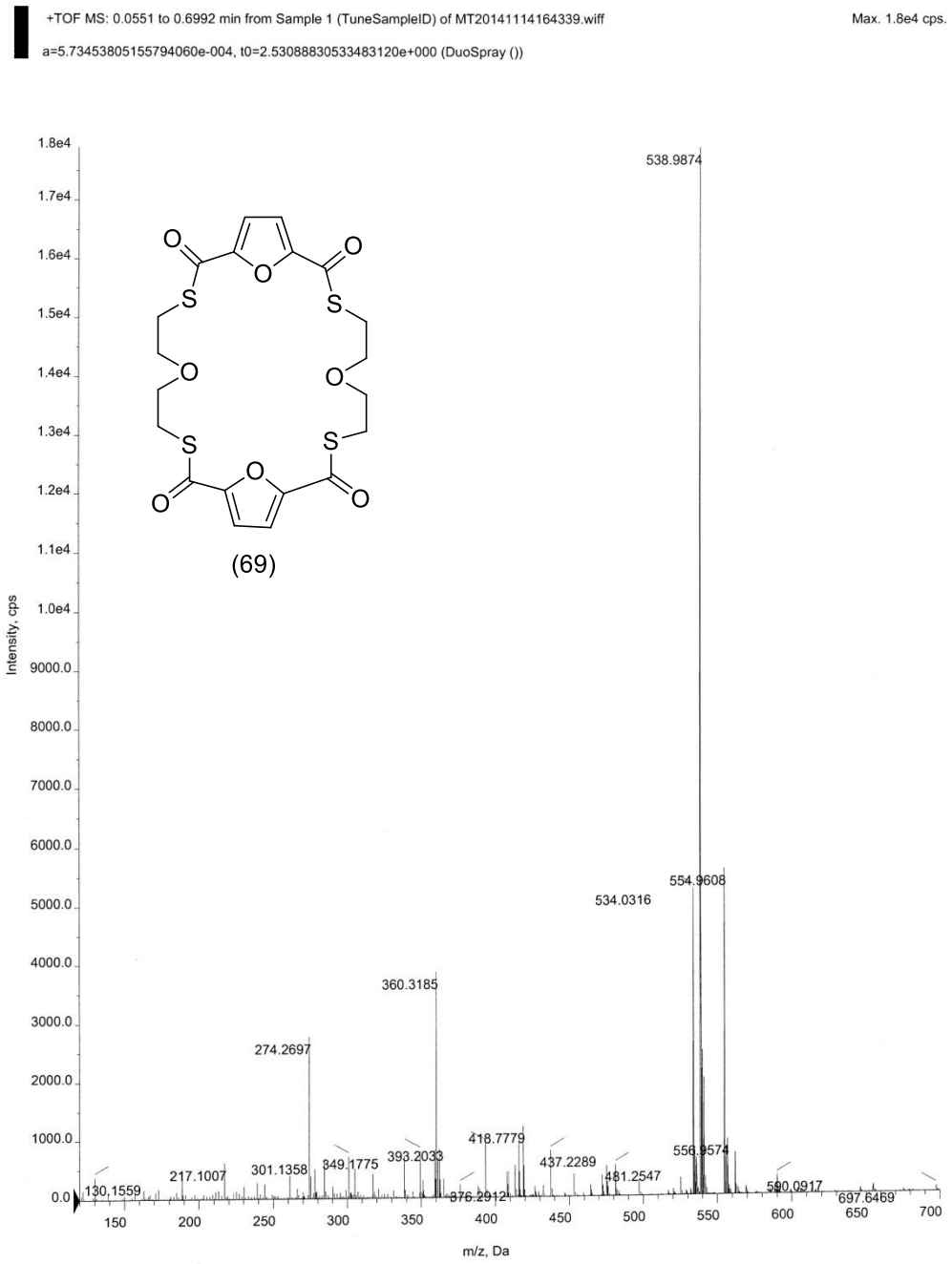
Şekil 6.1. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{1}H spektrumu



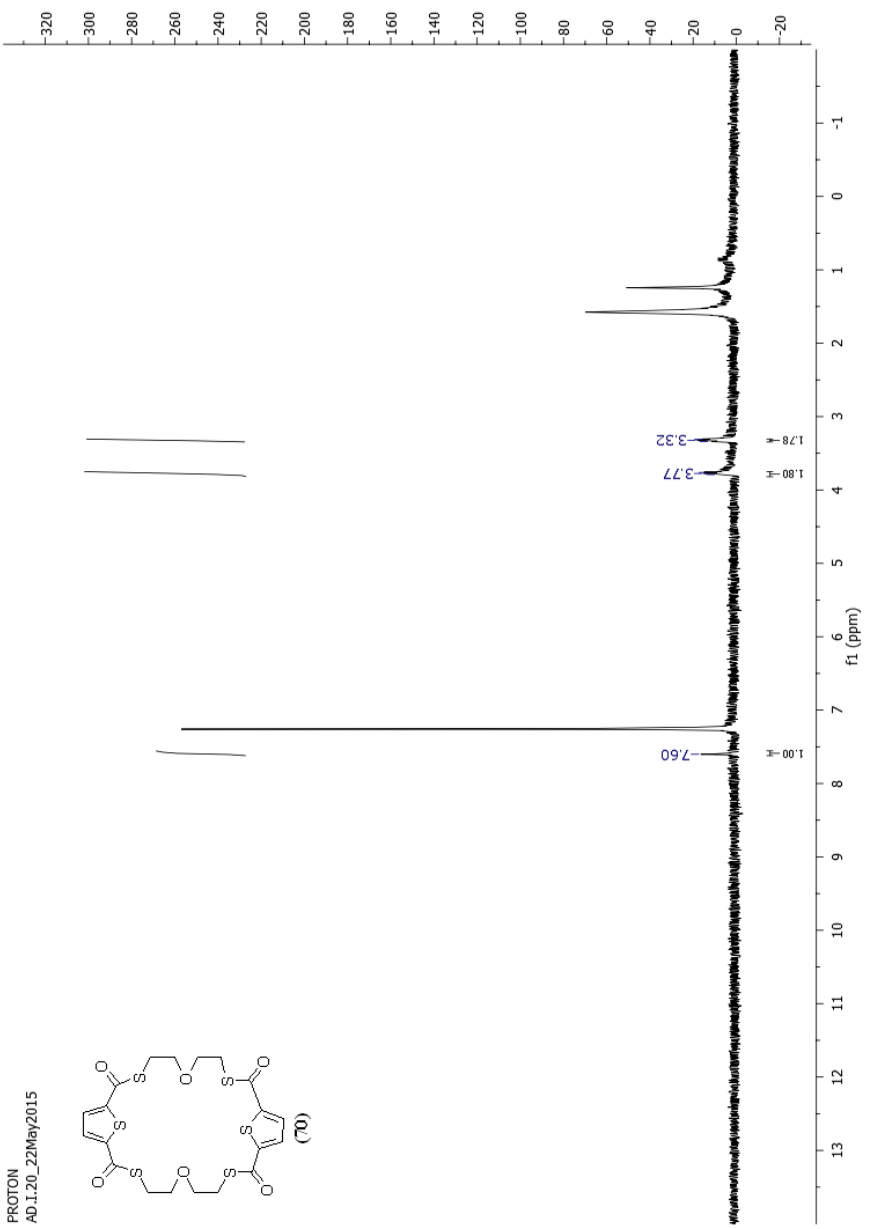
Şekil 6.2. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{13}C spektrumu



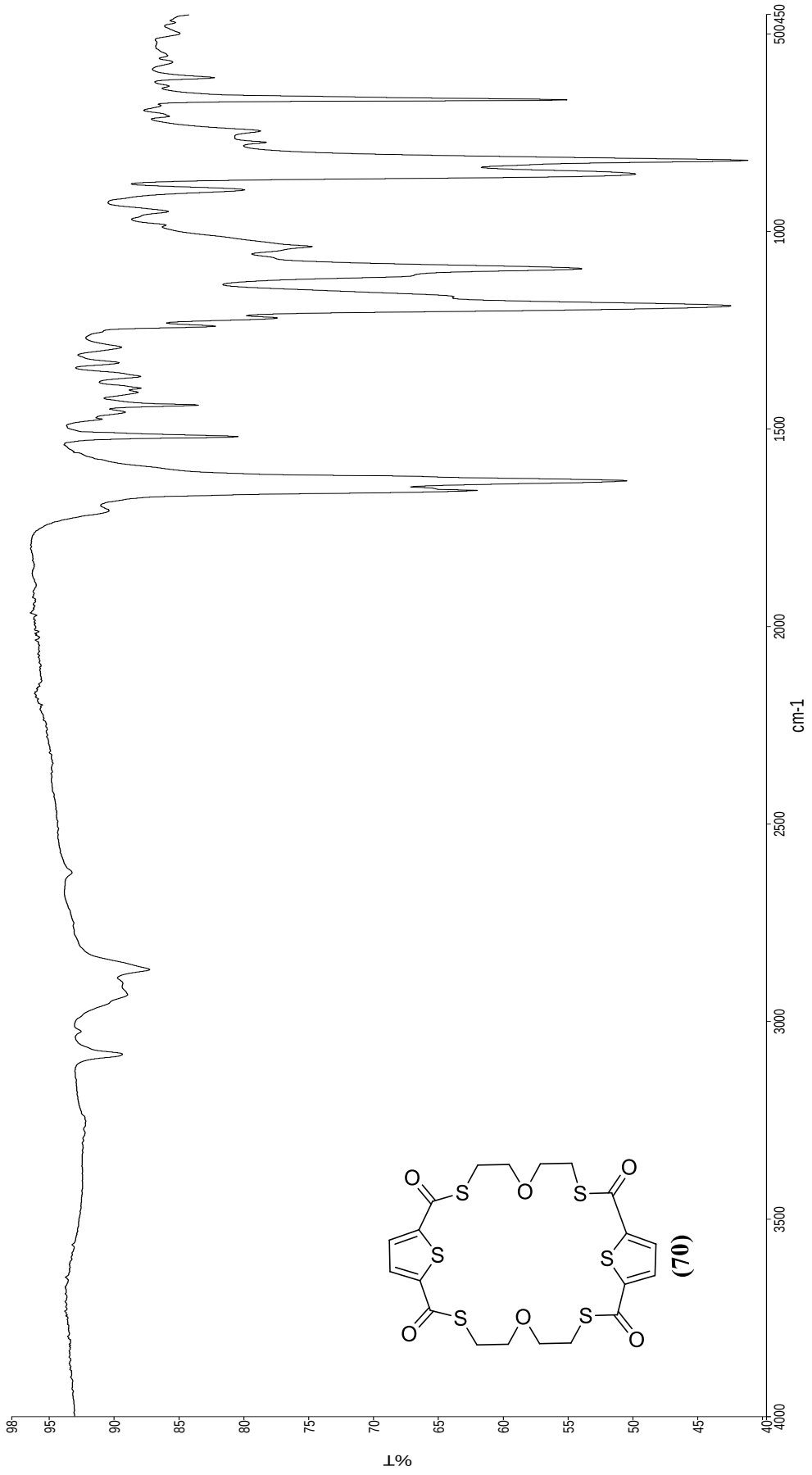
Şekil 6.3. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon IR spektrumu



Şekil 6.4. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon +TOF MS spektrumu



Şekil 6.5. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{1}H spektrumu



Şekil 6.6. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon IR spektrumu

Qualitative Analysis Report

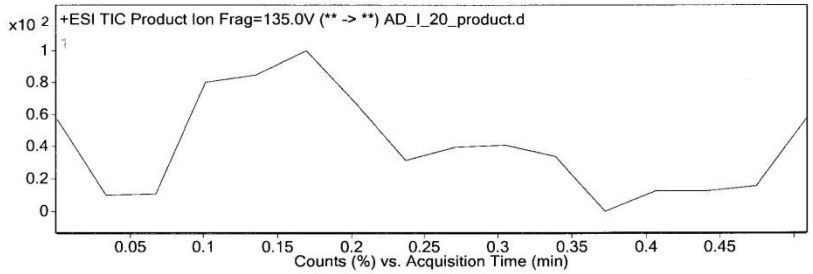
Data Filename	AD_I_20_product.d	**Sample Name**	AD_I_20_product
Sample Type	Sample	**Position**	p1-a3
Instrument Name	Instrument 1	**User Name**	QQQ-HP\admin
Acq Method	aflatoksin_M1 .m	**Acquired Time**	3/13/2015 2:21:07 PM
IRM Calibration Status	Not Applicable	**DA Method**	Default.m
Comment			

Sample Group **Info.**

Acquisition SW Version 6400 Series Triple Quadrupole B.06.00 (B6025.3

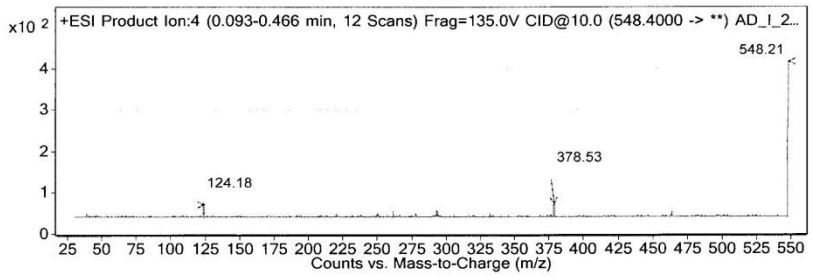
User Chromatograms

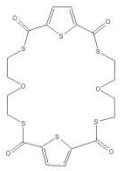
Fragmentor Voltage 135 **Collision Energy** 0 **Ionization Mode** ESI



User Spectra

Fragmentor Voltage 135 **Collision Energy** 10 **Ionization Mode** ESI



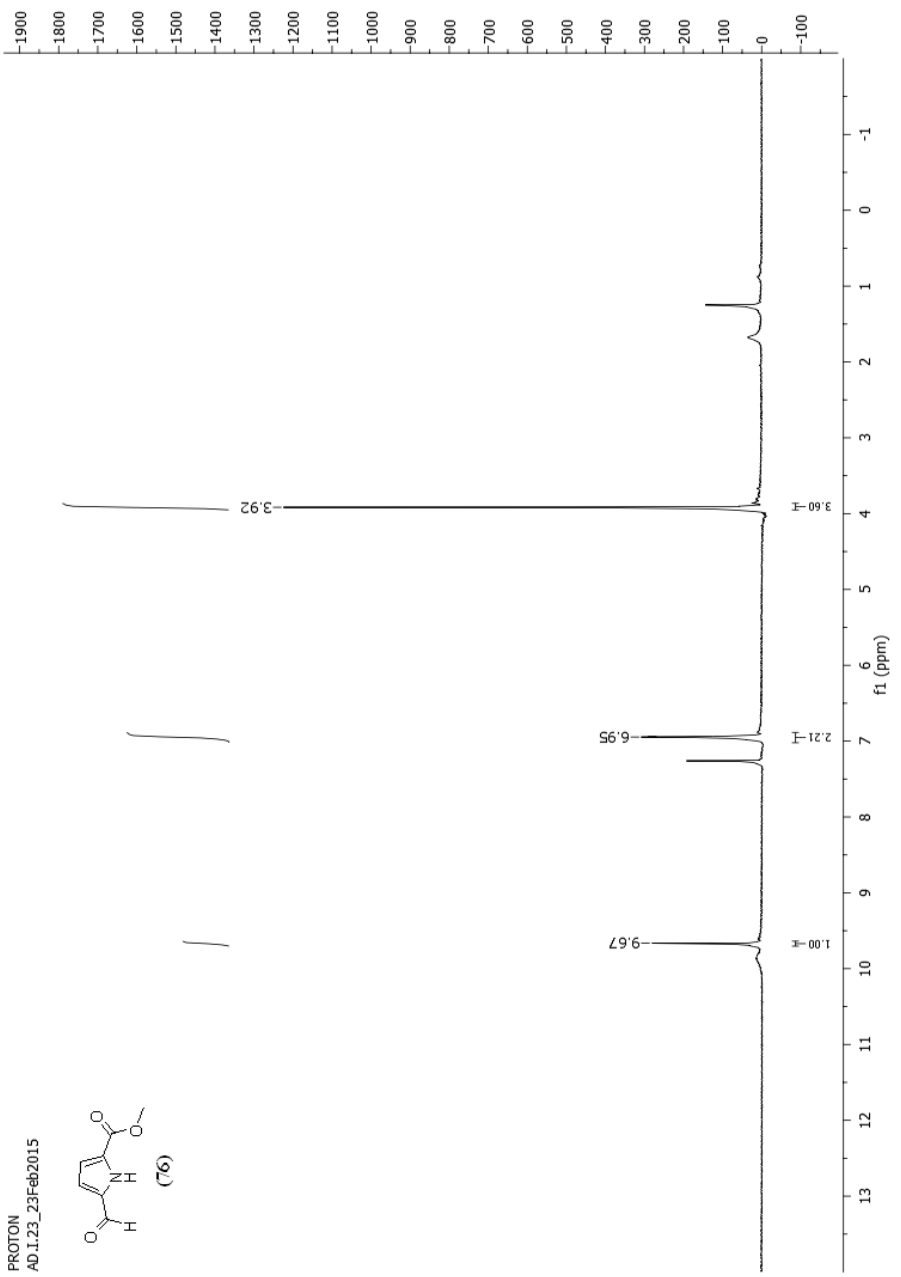


(70)

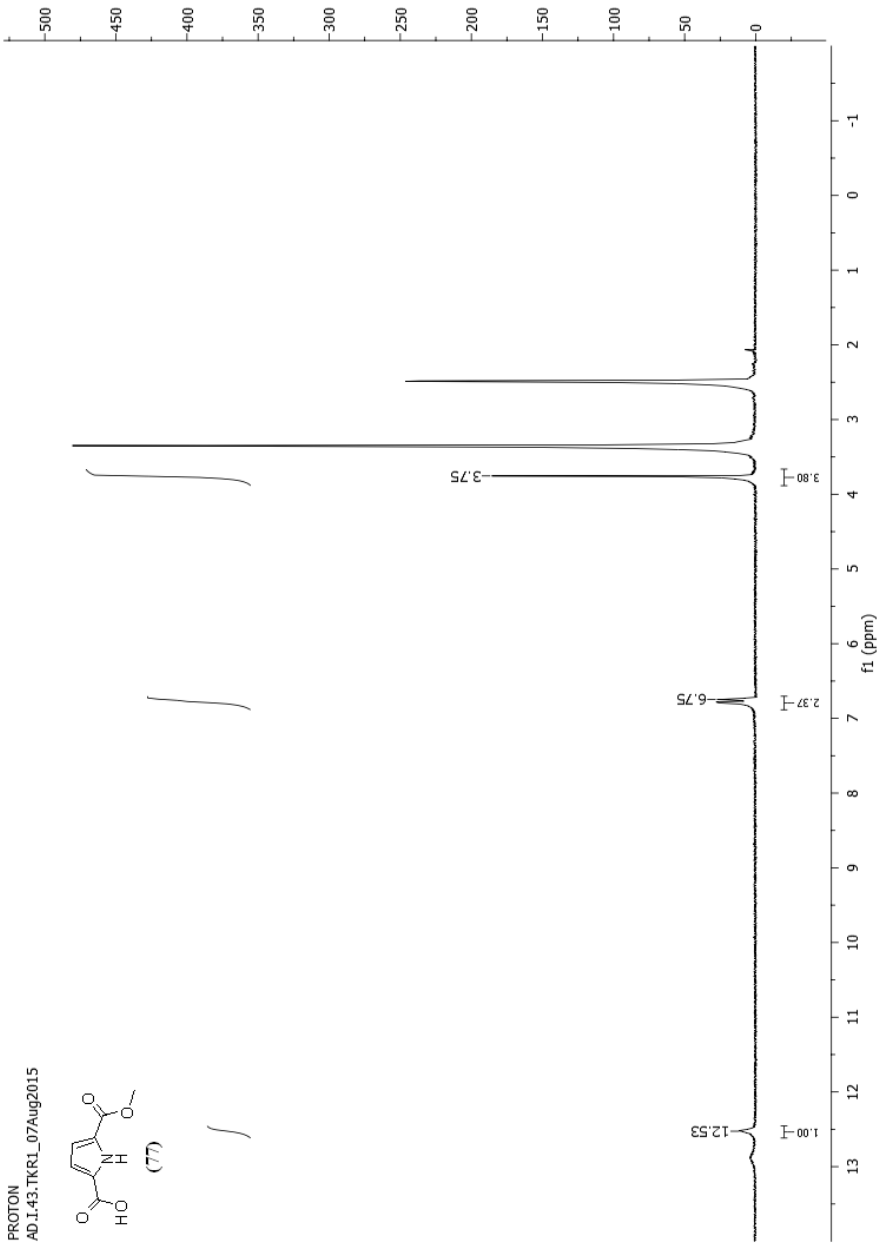
--- End Of Report ---

Agilent Technologies Page 1 of 1 Printed at: 2:28 PM on: 3/13/2015

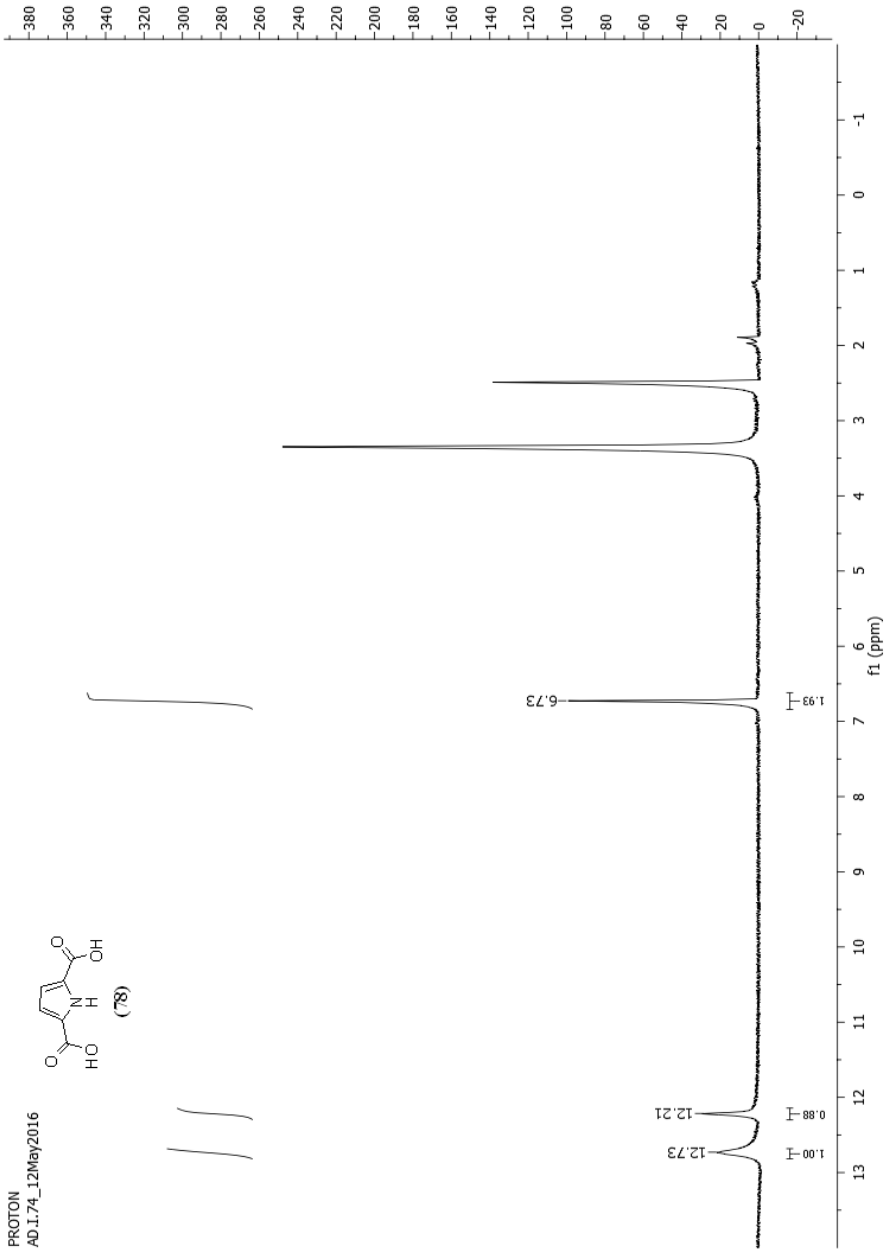
Şekil 6.7. 6,16-dioksa-3,9,13,19-tetratiya-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon LC-MS spektrumu



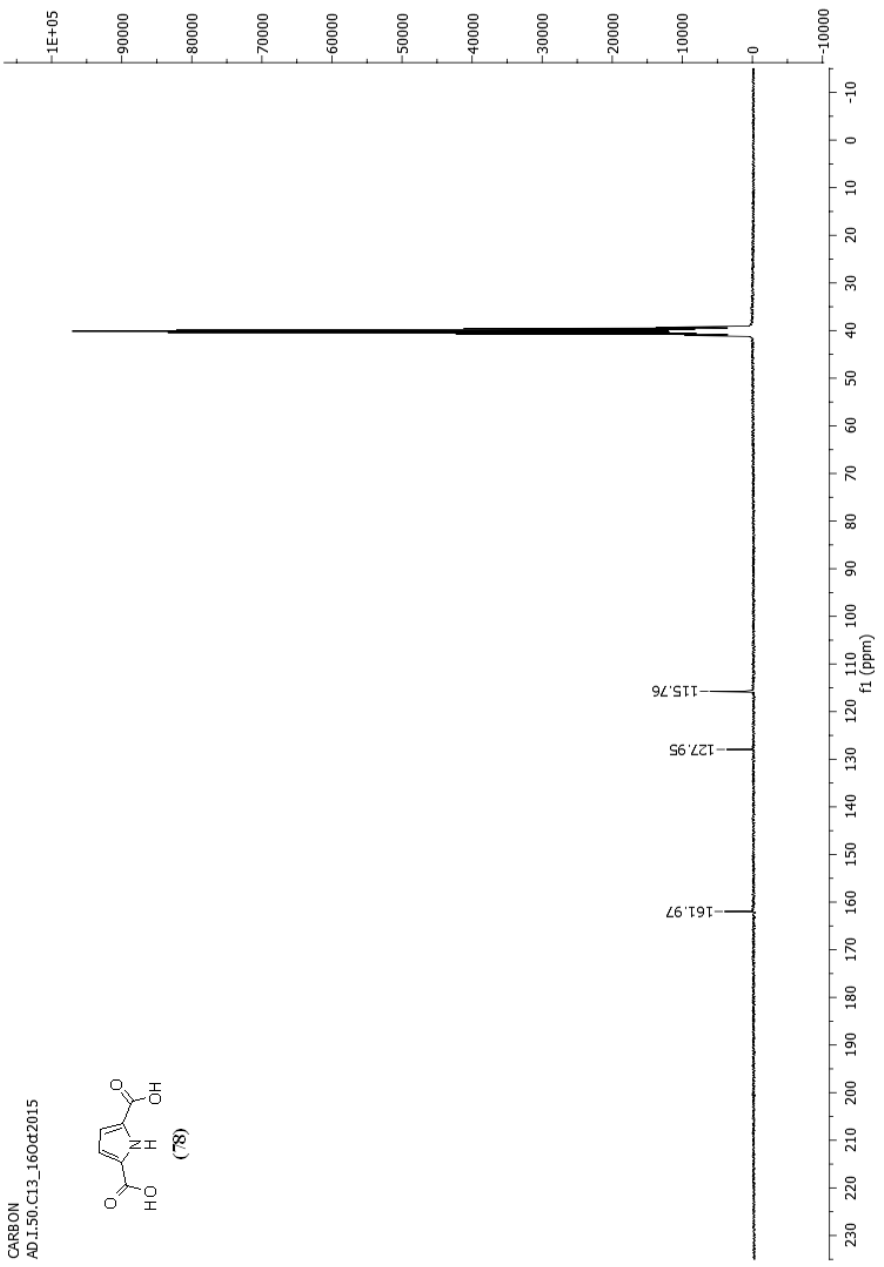
Şekil 6.8. Metil 5-formil-1H-pirol-2-karboksilat ^{1}H spektrumu



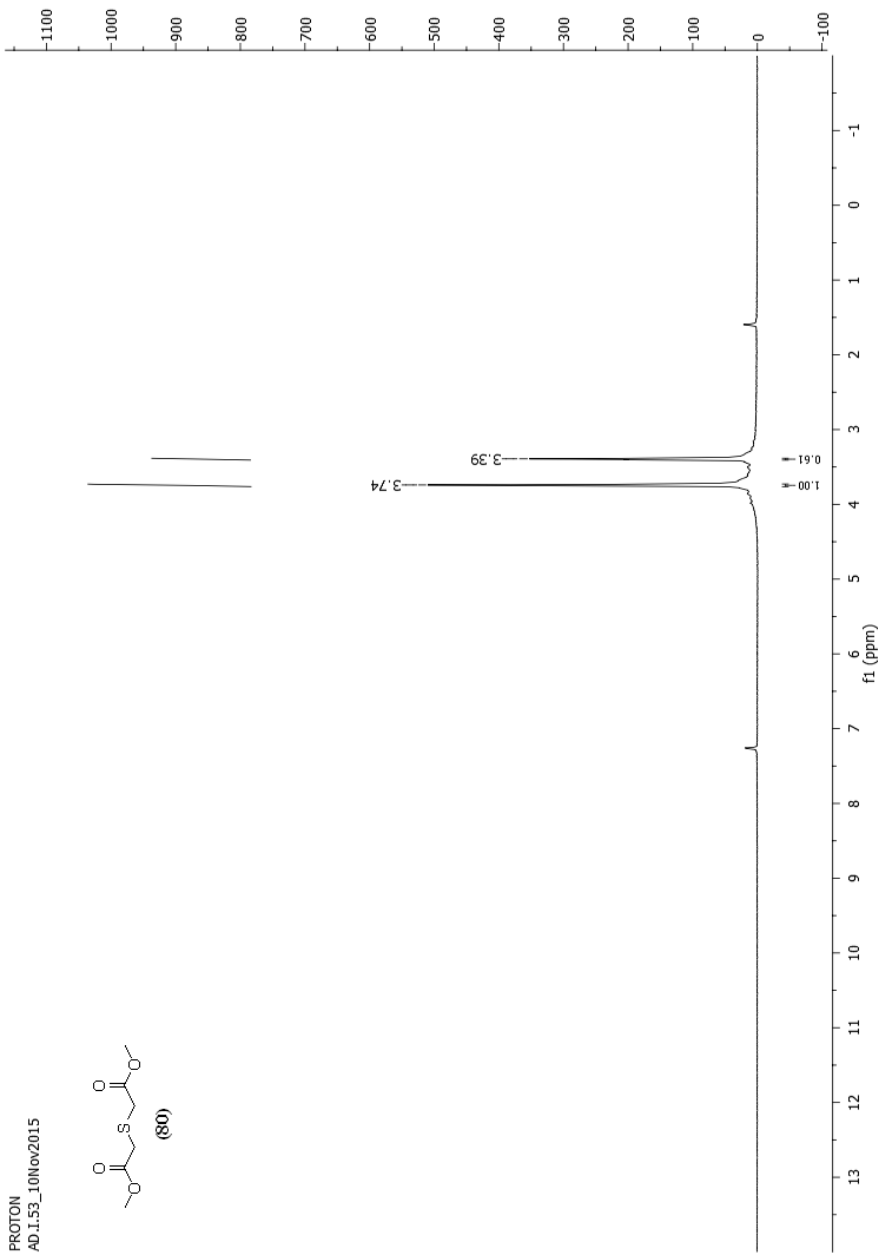
Şekil 6.9. 5-(metoksikarbonil)-1H-pirol-2-karboksilik asit ^{1}H spektrumu



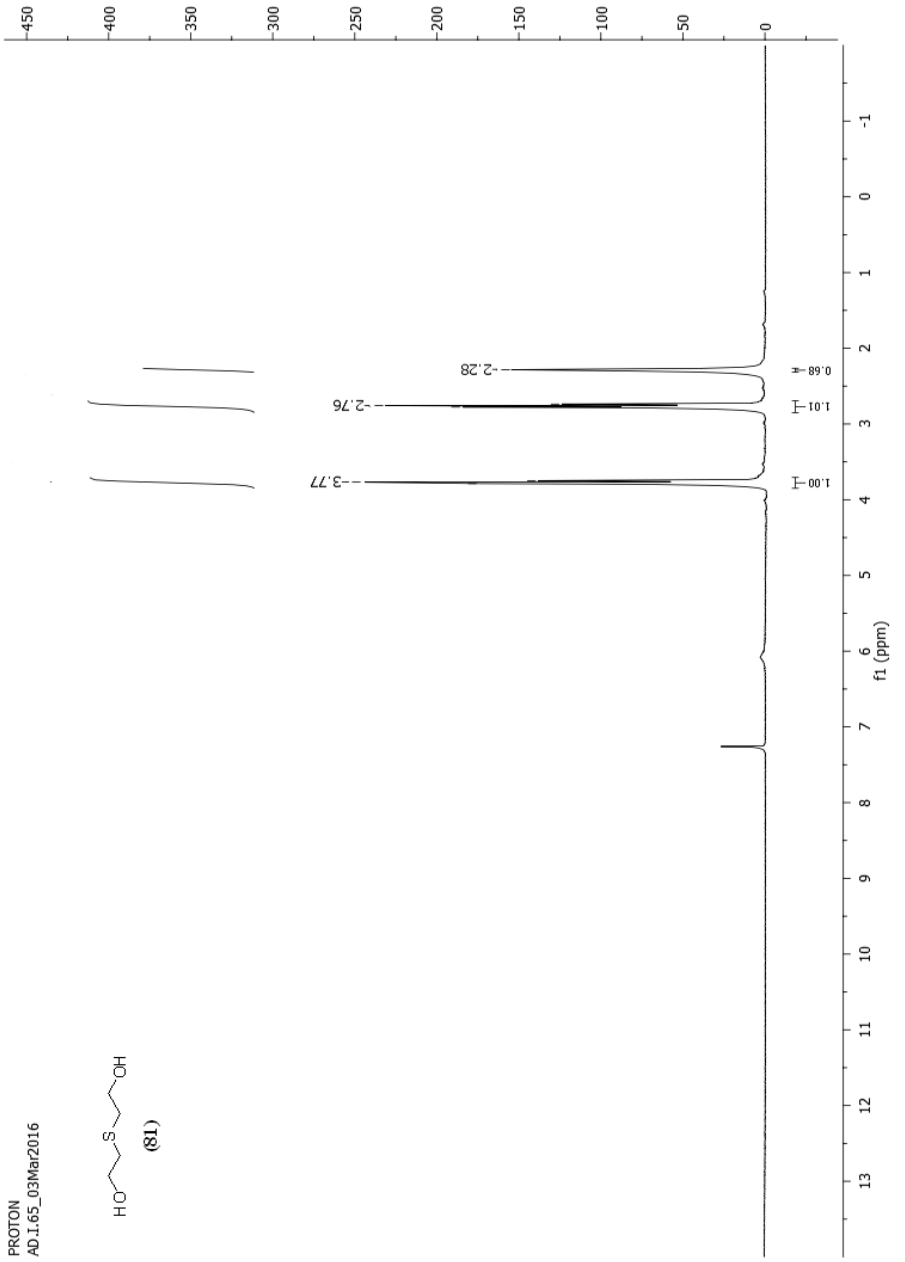
Şekil 6.10. 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit ^{1}H spektrumu



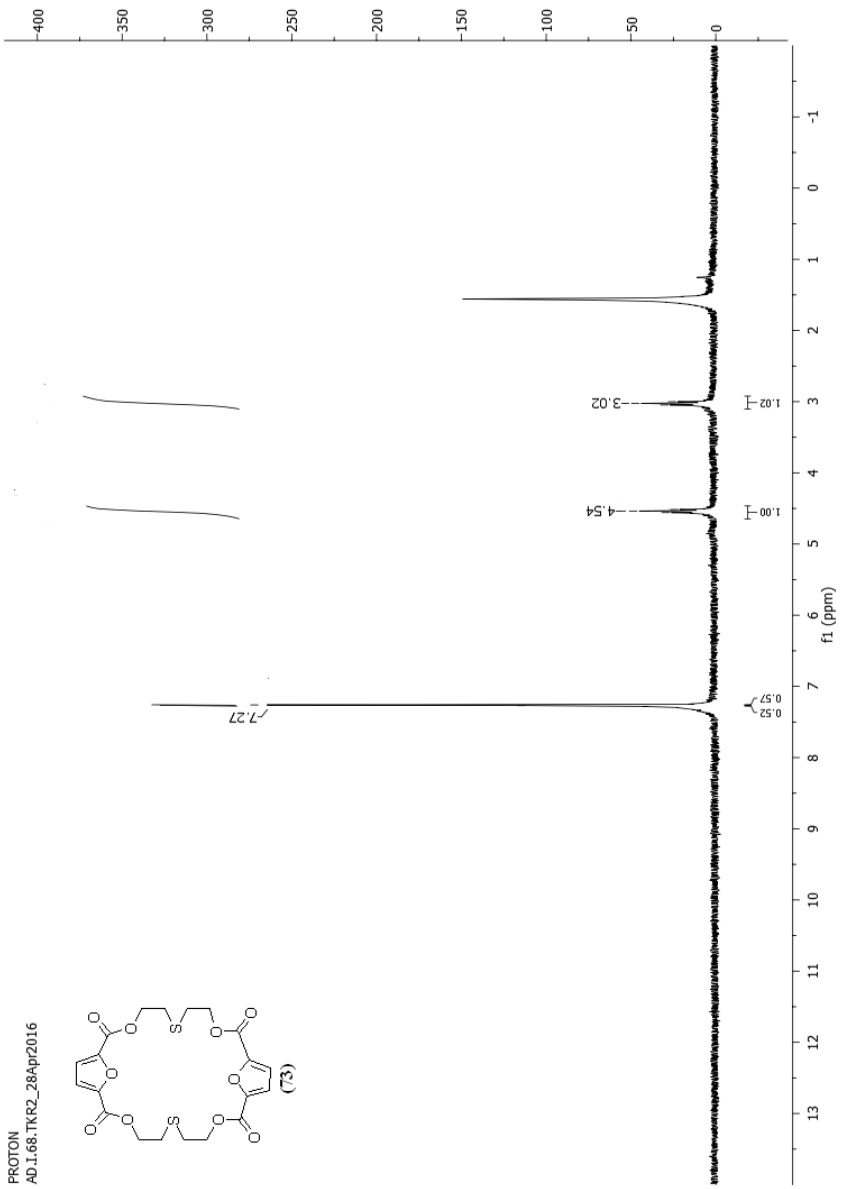
Şekil 6.11. 1H-pirol-2,5-dikarboksilik asit ^{13}C spektrumu



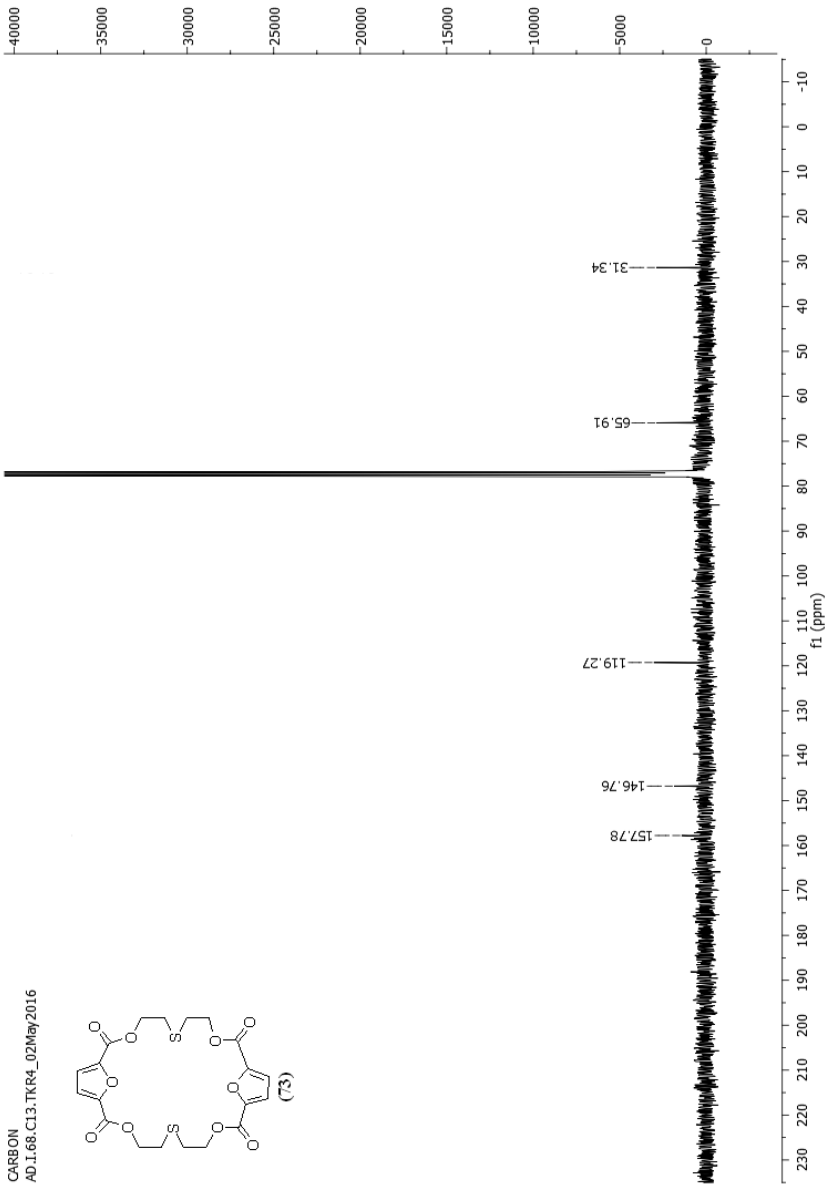
Şekil 6.12. Dimetil 2,2'-tiyodiasetat ^{1}H spektrumu



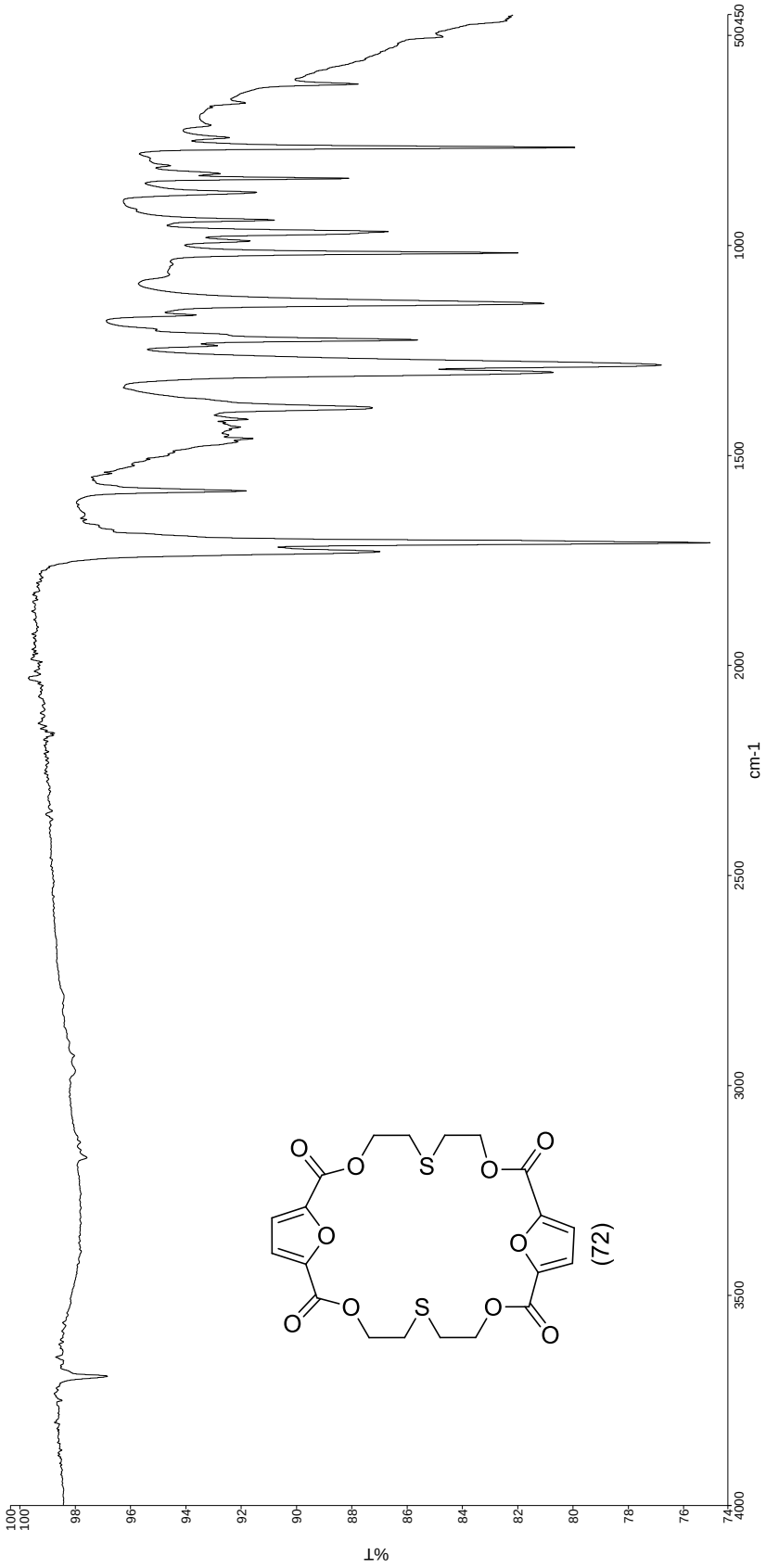
Şekil 6.13. 2,2'-tiyodietanol ^{1}H spektrumu



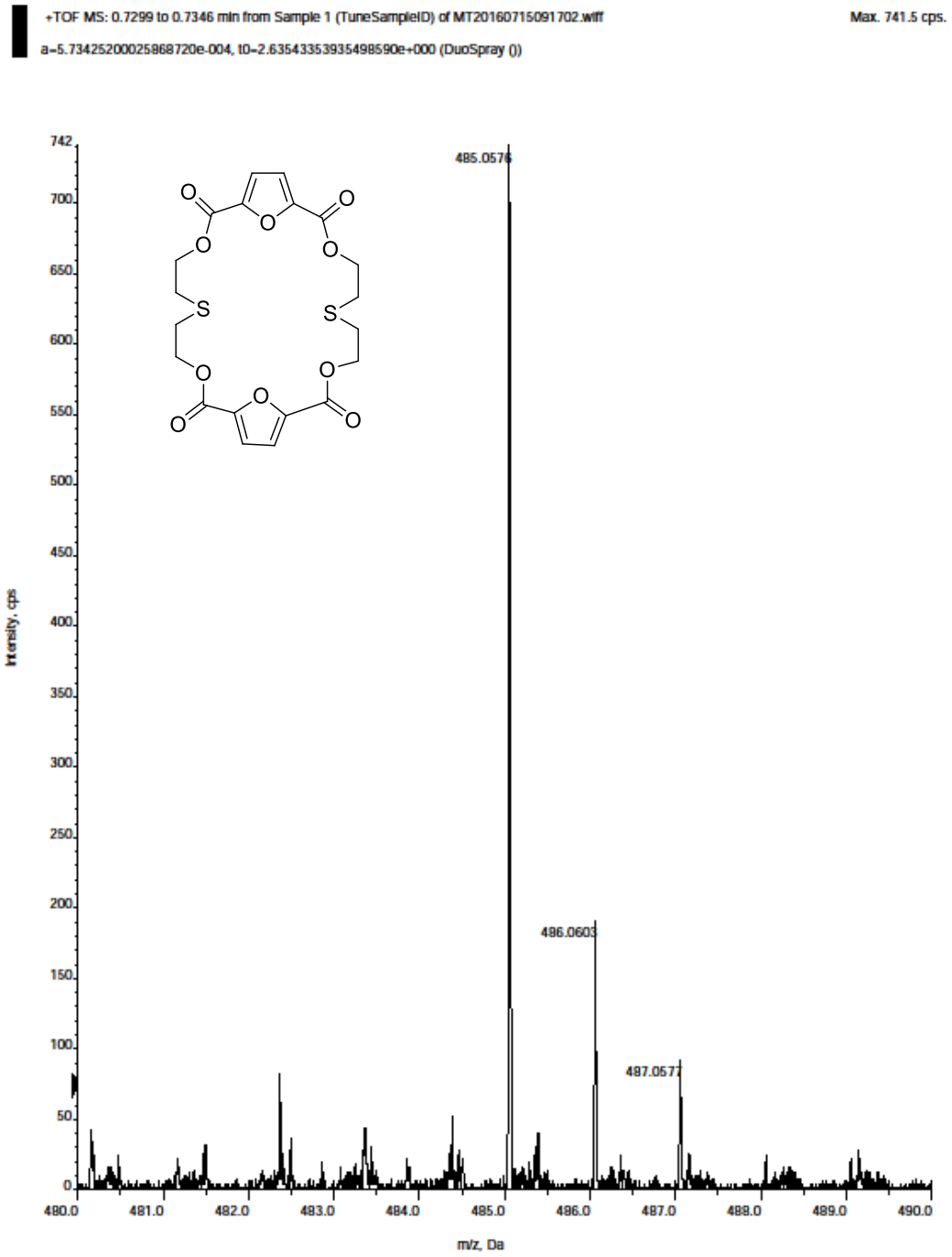
Şekil 6.14. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{1}H spektrumu



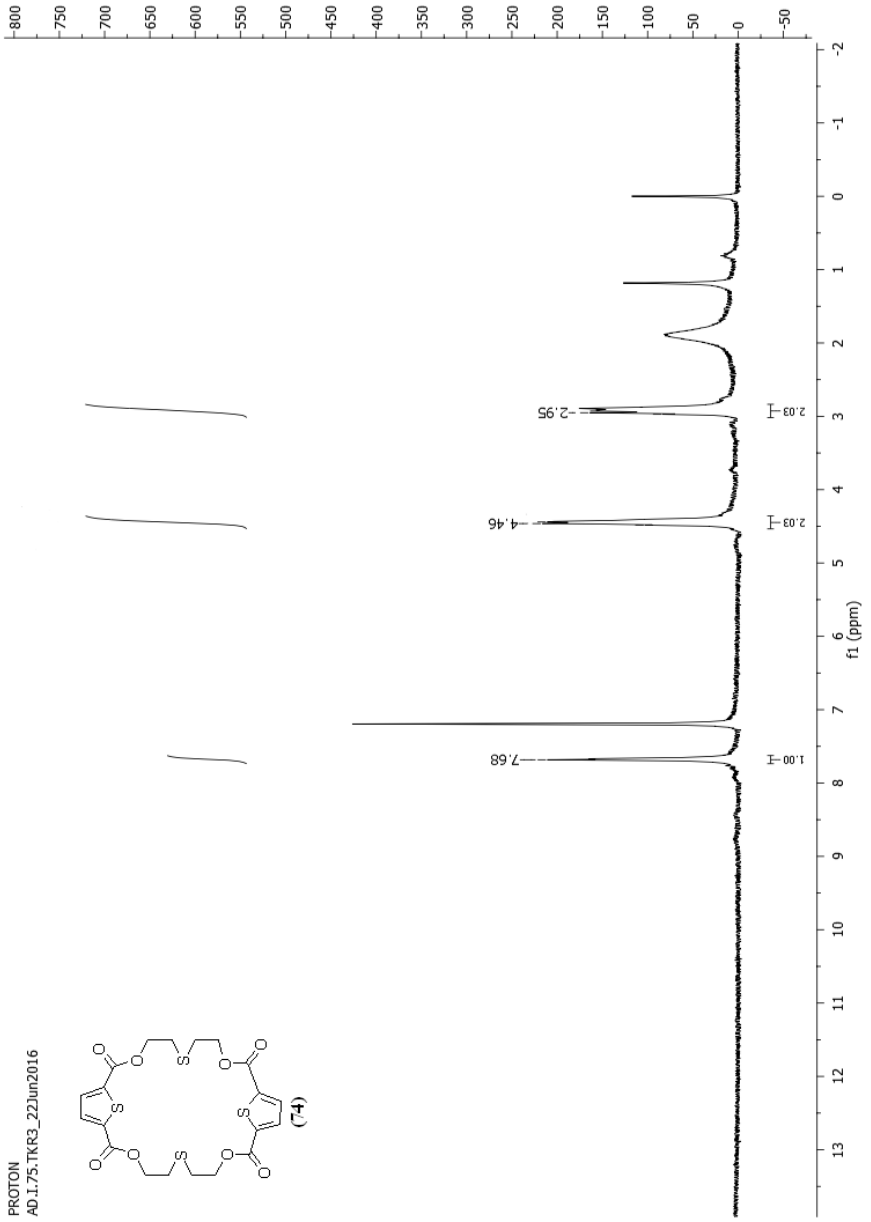
Şekil 6.15. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{13}C spektrumu



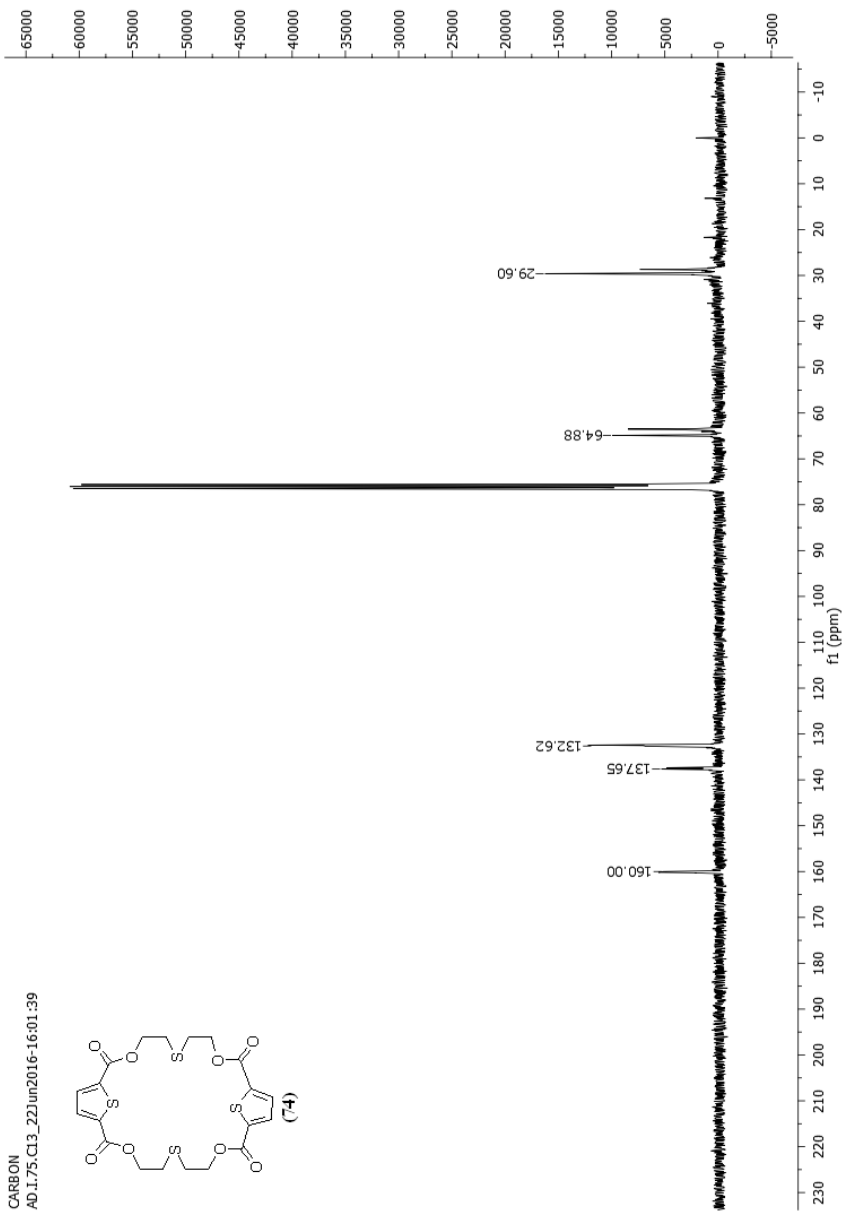
Şekil 6.16. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon IR spektrumu



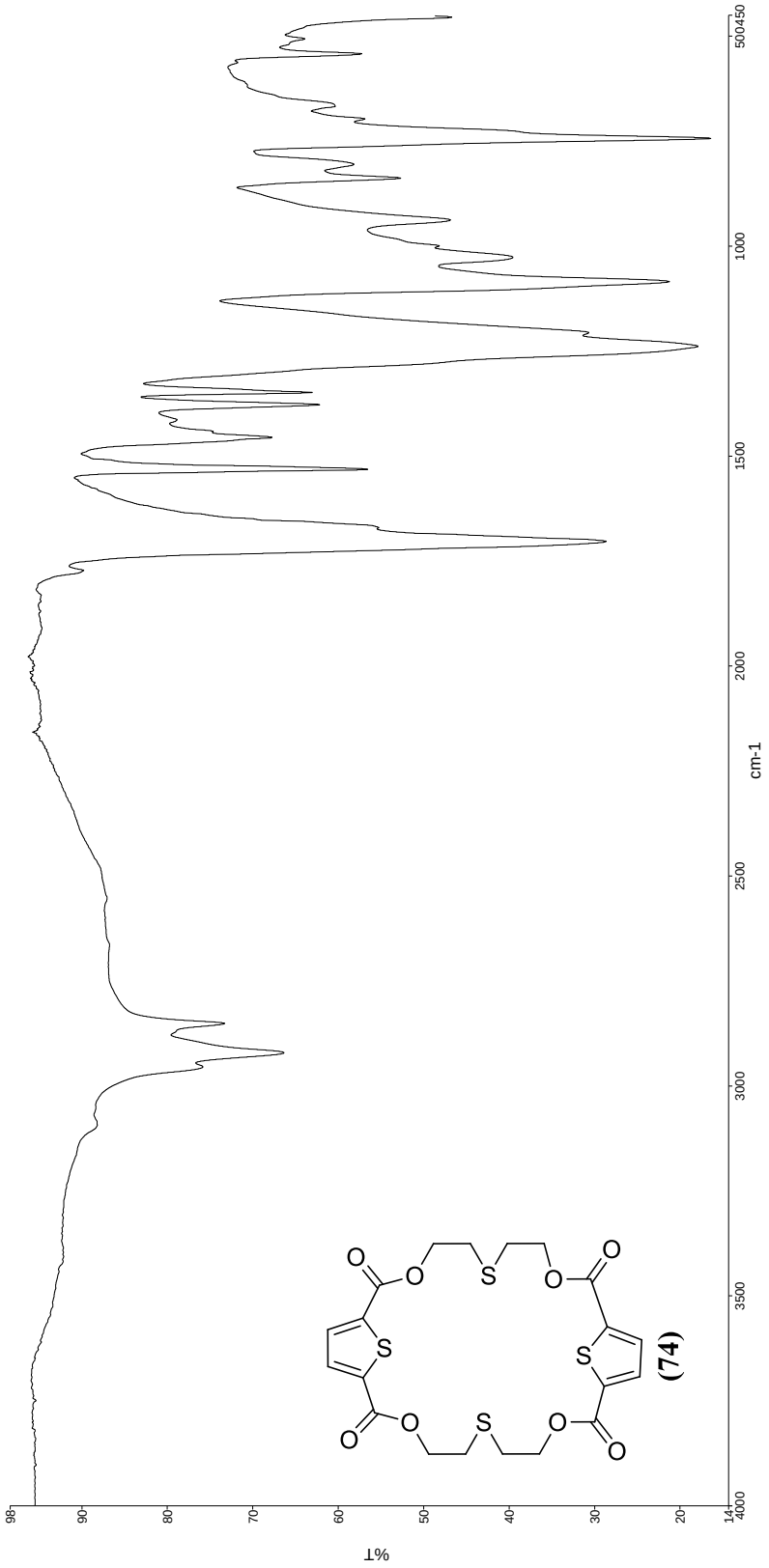
Şekil 6.17. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-difuranasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon +TOF MS spektrumu



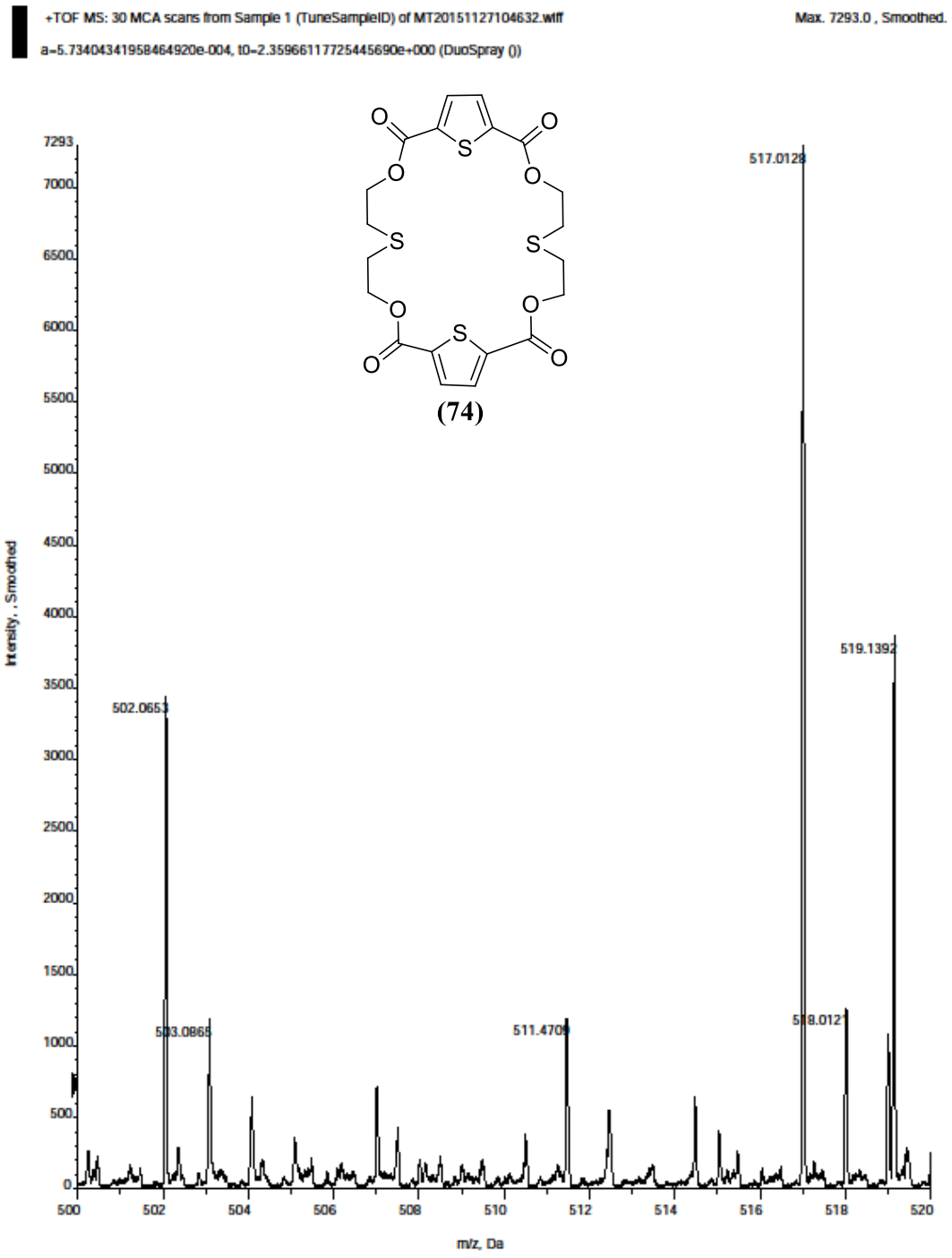
Şekil 6.18. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{1}H spektrumu



Şekil 6.19. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon ^{13}C spektrumu



Şekil 6.20. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon IR spektrumu



Şekil 6.21. 6,16-ditiya-3,9,13,19-tetraoksa-1,11(2,5)-ditiyofenasikloeikosafan-2,10,12,20-tetraon +TOF MS spektrumu

KAYNAKLAR

[1] Dániel W. Fitzpatrick, Henry J. Ulrich, ***Macrocyclic Chemistry New Research Developments***, Nova Science Publisher İnc. , New York, the United States, 2010

[2] Karsten Gloe, ***Macrocyclic Chemistry Current Trends and Future Perspectives***, Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2005

[3] J. A. Joule, G. F. Smith, ***Heterocyclic Chemistry Second Edition***, Van Nostrand Reinhold Company Ltd, Berkshire, England, 1978

[4] T. L. Gilchrist, ***Heterocyclic Chemistry Second Edition***, Longman Scientific & Tecnical, Copublished John Wiley & Sons inc., New York, the United States, 1992

[5] J. D. Dunitz, J. A. Ibers, J. D. Dunitz. Perspectives in Structural Chemistry , Wiley, New York, the United States, 1968

[6] Busch, D., ***Distinctive Coordanation Chemistry and Biological Signficance of Complexes With Macrociylic Ligands***, ACC. Chem. Res., 11, 392-400, 1978

[7] Pedersen, C. J. ***Cyclic polyethers and their complexes with metal salts***., Journal of the American Chemical Society, 89, 26, 7017–7036, 1967

[8] B, Bora, ***In Partıal Fulfıllment Of The Requırements For The Degree Of Master Of Scıence In Chemıstry***, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008

[9] H. D. Maruf, ***Supramoleküler Ağ Yapılı Polimerlerin Hazırlanması, Karakterizasyonu Ve Uygulama Alanlarının Belirlenmesi***, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012

[10] Down, J. L., Lewis, J., Moore, B., Wilkinson, G., ***761. The solubility of alkali metals in ethers***. Journal of the Chemical Society (Resumed), 3767, 1959

[11] H, A, Favre, D, Hellwinkel, W, H, Powell, H, A, Smith, Jr., S, S, C, Tsay, ***Phane Nomenclature. Part Iı. Modıfıcatıon Of The Degree Of Hydrogenatıon And Substıtutıon Derıvatıves Of Phane Parent Hydrıdes***, Pure Appl. Chem., 74, 5, 809–834, 2002

[12] A. Hacer, ***Değişik Heteroatom İhtiva Eden Makrosiklik Laktamların Sentezi ve Bazı Ekstraksiyonlarının İncelenmesi***, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2009

[13] Grazia M. L. Consoli, Francesca Cunsolo, Corrada Geraci, Placido Neri, ***Remarkable Alkali Cation Template Effect in 1,5-Bridged Calix[8]arenes***, Organic Letters, 3, 11, 1605-1608, 2001

[14] Janusz Gregoliński, Katarzyna Ślepokura, Tomasz Paćkowski, Jerzy Lisowski, ***Expansion Of A 2 + 2 Macrocycle İnto A 6 + 6 Macrocycle: Template Effect Of Cadmium(II)***, Organic Letters, 16, 4372−4375, 2014

[15] Delgado, R., Costa, J., Krassimira, P., Luís, G., Lima, M.P., ***Lanthanide Complexes Of Macrocyclic Derivatives***, Pure Appl. Chem., 77, 3, 569–579, 2005

[16] Kristin Bowman-James, ***Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry***, John Wiley & Sons, Ltd, Lawrence, the United States, 2006

[17] Haijia Yu, Meng Li, Gongping Liu, Jie Geng, Jianzhi Wang, Jinsong Ren, Chuanqi Zhaoa, Xiaogang Qu, ***Chemical Science***, RSC Publishing, 3, 11, 3121-3332, 2012

[18] Xufen Yu, Dianqing Sun, ***Macrocyclic Drugs And Synthetic Methodologies Toward Macrocycles, Molecules***, 18, 3, 6230-6268, 2013

[19] Nataliya E. Borisova, Marina D. Reshetova, Yuri A. Ustynyuk, ***Metal-Free Methods in the Synthesis of Macrocyclic Schiff Bases***, Chemical Reviews, 107, 1, 46-79, 2007

[20] Sven H. Hausner, Cynthia A. F. Striley, Jeanette A. Krause-Bauer, Hans Zimmer, ***Dibenzotetraaza Crown Ethers: A New Family of Crown Ethers Based on o-Phenylenediamine***, *J. Org. Chem, 70, 15*, 5804-5817, *2005*

[21] Miguel A. Sierra, Daniel Pellico, Mar Go´mez-Gallego, Marı´a Jose´ Manchen˜o, Rosario Torres, ***Synthesis of Highly Functionalized Macrocycles by the Peripheral Functionalization of Macrocyclic Diimines***, J. Org. Chem, 71, 23, 8787-8793, 2006

[22] Ritsuko Nagahata, Jun-ichi Sugiyama, Yukimichi Nakao, Michihiko Asai, Kazuhiko Takeuchi, ***Selective Synthesis of Macrocyclic Ethylene Isophthalate Dimer***, Macromolecules, 36, 8, 2582-2583, 2003

[23] Sengodagounder Muthusamy, Boopathy Gnanaprakasam, Eringathodi Suresh, ***Desymmetrization of Cyclic Anhydrides Using Dihydroxy Compounds: Selective Synthesis of Macrocyclic Tetralactones***, Org. Lett., 8, 9, 1913-1916, 2006

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Bulgaristan'ın Targovişte ilinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Şehit Pilot Muzaffer Erdönmez İlköğretim Okulunda, lise öğrenimimi Sefaköy Süper Lisesinde tamamladım. 2008 yılında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümüne (İ.Ö) başladım ve 2012 yılında bu bölümden mezun oldum. 2013 yılında Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimime başladım.