ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SÜBSTİTÜE TAÇ ETER İHTİVA EDEN KİTOSANLARIN SENTEZİ

SAİT MALKONDU

Selçuk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇAK
2006, 53 sayfa

Jüri: Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ
Prof. Dr. H. İsmet UÇAN
Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇAK

Kitin, kabuklu deniz ürünlerinin kabuklarında bol bulunan doğal bir polisakkarittir. Selülozdan sonra doğada en bol bulunan biyopolimerdir. Kimyasal olarak kitin poli[β-(1→4)-*N*-asetil-D-glukozamin]'dir. Kitosan ise kitinin alkali deasetilasyonu ile hazırlanır ve yapısı poli[β-(1→4)-D-glukozamin]'dir. Kitosanın tarımda tohum kaplaması ve dondan koruma, su arıtımında koku giderici, gıdada anti-kolestrol katkı maddesi gibi birçok kullanımı bulunmaktadır. Dolayısıyla bu çalışmanın amacı yeni kitosan türevleri hazırlamaktır.

Öncelikle, farklı halka büyüklüğü olan aza-taç eterler Williamson tipi eter sentezi ile elde edildi. Bu ligandların fenil grupları Vilsmeier-Haack formilasyonu ile fonksiyonlandırıldı. Yapıları IR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ve elementel analiz ile karakterize edildi. Kitosan ile aza-taç eterlerin Schiff baz reaksiyonundan *N*-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eterleri hazırlandı. Elde edilen kitosan türevleri $NaBH_4$ ile indirgenerek *N*-sekonder amino tipi kitosan aza-taç eterleri hazırlandı. Yeni kitosan türevlerinin yapıları IR spektroskopisi ve elementel analiz ile aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Kitin, kitosan, aza-taç eter, Schiff bazı.

ABSTRACT

Master Thesis

THE SYNTHESIS OF CHITOSANS CONTAINING SUBSTITUTE CROWN ETHER

Sait MALKONDU

Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet KOÇAK
2006, 53 page

Jury: Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ
Prof. Dr. H. İsmet UÇAN
Assoc. Prof. Dr. Ahmet KOÇAK

Chitin is a natural polysaccharide found in abundance in the shell of crustaceans. After cellulose, chitin is the most abundant natural biopolymer found in nature. Chemically, chitin is poly[β-(1→4)-*N*-acetyl-D-glucosamine]. Chitosan is prepared from chitin by alkaline deactylation and its structure is poly[β-(1→4)-D-glucosamine]. Chitosan have found many uses such as seed-coating and frost protection in agriculture, odor remover for water treatment, anti-cholesterol additives in food. Therefore, the aim of this study is to prepare novel chitosan derivates.

Firstly, aza-crown ethers of different ring size were synthesized using Williamson type ether synthesis. Phenyl groups of these ligands were formylated by Vilsmeier-Haack formylation. Structures of them were characterized by IR and ^{1}H NMR spectroscopies, and elemental analysis. *N*-Schiff base type chitosan aza-crown ethers were prepared from the reaction chitosan with aza-crown ethers. The obtained-chitosan derivatives were reduced to *N*-secondary amino type chitosan aza-crown ethers with $NaBH_4$. Structures of novel chitosan derivatives were confirmed by IR spectroscopy and elemental analysis.

Keywords: Chitin, chitosan, aza-crown ether, Schiff-base.

ÖNSÖZ

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇAK yönetiminde tamamlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Ayrıca bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (S.Ü. B.A.P. 06101006).

Tez konusunun seçimi ve tezin hazırlanmasında karşılaştığım problemlerin çözümünde değerli fikirleri ile yardımlarını esirgemeyen Saygıdeğer Hocalarım, Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇAK'a ve Prof. Dr. H. İsmet UÇAN'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında her türlü yardım ve desteklerini gördüğüm Kıymetli Hocalarım Yrd. Doç. Dr. Şeref ERTUL'a, Öğr. Gör. Nuriye KOÇAK'a, Arş. Gör. Mustafa ŞAHİN'e, Arş. Gör. Ziya Erdem KOÇ'a, Arş. Gör. Özcan KOÇYİĞİT'e teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Doç. Dr. Sultan KURBANLI'ya ve Arş. Gör. Önder ALICI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin hazırlanmasında katkısı bulunan tüm Kimya Bölümü elemanlarına teşekkür ederim.

Son olarak sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ilk öğretmenlerim babam M. Suat MALKONDU'ya ve annem Perihan MALKONDU'ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sait MALKONDU

KISALTMALAR

DMAc : dimetilasetamid

NMP : *N*-metil-2-pirolidon

DMSO : dimetil sülfoksit

CTS : kitosan

CCTS : çapraz bağlı kitosan

DA : asetilasyon derecesi

DD : deasetilasyon derecesi

İÇİNDEKİLER

ÖZET ……..……..……..……i
ABSTRACT ……..……..……ii
ÖNSÖZ ……..……..……iii
KISALTMALAR……..……..……iv
İÇİNDEKİLER ……..……..……v

1. GİRİŞ 1

1.1. KİTİN VE KİTOSANIN HAZIRLANMASI VE ÖZELLİKLERİ..... 1
1.1.1. Kitin ve kitosan kaynakları 3
1.1.2. Kitinin hazırlanması 3
1.1.3. Kolloidal kitinin hazırlanması 4
1.1.4. Suda çözünebilen kitinin hazırlanması..... 4
1.1.5. Kitosanın hazırlanması 5
1.1.6. Oligomerlerin hazırlanması..... 6
1.1.7. Kristal yapısı 7
1.1.8. N-asetilasyon derecesi..... 7
1.1.9. Deasetilasyon derecesinin belirlenmesi 9
1.1.10. Çözünürlük..... 9
1.2. KİTİN VE KİTOSANIN BAZI MODİFİKASYON REAKSİYONLARI 10
1.2.1. Ana polimer zincirinin hidrolizi ve oligomerlerin özellikleri 11
1.2.2. Deasetilasyon 12
1.2.2.1. Kitosana deasetilasyon..... 12
1.2.2.2. Suda çözünebilen kitine deasetilasyon..... 13
1.2.2.3. Deasetilasyon ve metal adsorbsiyonu 14
1.2.3. Açilasyon 14
1.2.4. Tosilasyon 15
1.2.5. Alkilasyon 17
1.2.6. Schiff baz reaksiyonu..... 18
1.3. AZA-TAÇ ETERLER 20
1.3.1. Monoaza-taç eterlerin sentez metotları 21

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 26

3. MATERYAL VE METOD 28

3.1. ETİLEN GLİKOL DİTOSİLATININ VE DİİYODÜRÜNÜN SENTEZİ 28

3.2. AZA-TAÇ ETERLERİN SENTEZİ 28

3.3. N-SCHIFF BAZ TİPİ KİTOSAN AZA-TAÇ ETERLERİNİN VE N-SEKONDER AMİNO TİPİ KİTOSAN AZA-TAÇ ETERLERİNİN SENTEZİ 31

4. DENEYSEL BÖLÜM 32

4.1. AZA-TAÇ ETERLERİN SENTEZİ 32

4.1.1. Trietilen glikol ditosilat sentezi 32

4.1.2. N-Fenil-1,4,7,10-tetraoksa-13-azasiklopentadekan sentezi (**1**) 33

4.1.3. N-(4'-formilfenil)-1,4,7,10-tetraoksa-13-azasiklopentadekan sentezi (**1a**) 34

4.1.4. 1,11-Dikloro-3,6,9-trioksaundekan 35

4.1.5. 1,11-Diiyodo-3,6,9-trioksaundekan 35

4.1.6. N-Fenil-1,4,7-trioksa-10-azasiklododekan sentezi (**2**) 36

4.1.7. N-(4'-Formilfenil)-1,4,7-trioksa-10-azasiklododekan sentezi (**2a**) 37

4.2. KİTOSAN AZA-TAÇ ETERLERİN SENTEZİ 38

4.2.1. N-Schiff baz tipi N-fenilaza-15-crown-5 kitosan sentezi (**CTS-1**) 38

4.2.2. N-(4-benzil)aza-15-crown-5 kitosan sentezi (**CTS-1a**) 39

4.2.3. N-Schiff baz tipi N-fenilaza-12-crown-4 kitosan sentezi (**CTS-2**) 39

4.2.4. N-(4-benzil)aza-12-crown-4 kitosan sentezi (**CTS-2a**) 40

5. SONUÇ VE TARTIŞMA 42

6. ÖNERİLER 45

7. KAYNAKLAR 46

ÖZGEÇMİŞ

1. GİRİŞ

1.1. Kitin ve Kitosanın Hazırlanması ve Özellikleri

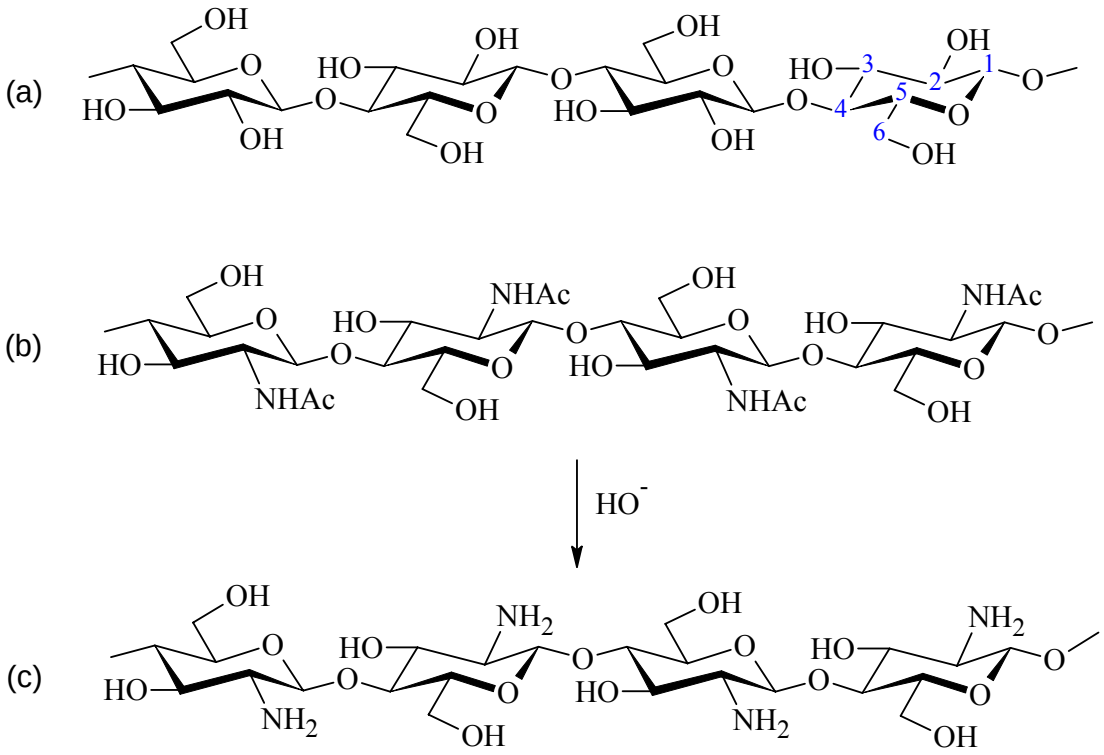
Polisakkaritler tabiaatta bol bulunular. Dolayısıyla molekül yapıları ve özellikleri geniş bir aralığa göre değişir. Onlar, başlıca yapısal materyal, su ve enerji kaynakları olarak görülmektedir. Bu yapıların biyolojik fonksiyonları göz önünde bulundurularak proteinler ve nükleik asitler gibi diğer doğal polimerlerden daha az önemli oldukları düşünülmektedir. Doğalarında var olan biyolojik etkinlik ve fizikokimyasal özellikleri daha iyi anlaşıldığından dolayı, giderek artan bir ilgi görmektedirler. Polisakkaritler tipik sentetik polimerlerinkinden tamamen farklı olan özelliklere ve eşsiz bir yapıya sahip olduklarından dolayı, değişik alanlarda gittikçe artan öneme sahip olacaklardır.

Selüloz ve kitin polisakkaritler arasında en önemli biyokütle kaynaklarıdır; kitin başlıca kabuklu deniz ürünlerinde sentezlenirken, selüloz bitkilerde sentezlenir. Gerçekte, bunlar dünyadaki en bol organik bileşiklerdir ve yıllık 11 tona yaklaşan seviyelerde üretildiği tahmin edilmektedir. Selüloz geniş ölçüde çalışılmasına rağmen, kitin daha az ilgi görmüştür. Kitinin çok büyük yıllık üretimine ve kolay ulaşılabilirliğine rağmen, kolay kontrol edilemeyen hacminden dolayı hala yararlanılmayan bir biyokütle kaynağı olarak kalmıştır (Kurita 2001).

Kitin yapısal olarak selüloza benzer, ancak C–2 pozisyonundaki hidroksil gruplarının yerinde asetamid grupları bulunan bir amino polisakkarittir (Reaksiyon 1.1). Kitindeki amino gruplarının varlığı farklı biyolojik işlevsellikler sağlaması ve modifikasyon reaksiyonlarının yürütülmesi için oldukça yararlıdır. Bu yüzden kitinin birçok alanda selülozdan daha yüksek potansiyele sahip olacağı düşünülmektedir. Kitin biyolojik bozunabilirlik, biyolojik uyumluluk ve biyolojik aktiflik gibi özellikleri olan özel bir biyopolimerdir. Kitin sadece bol bir kaynak olarak değil, fonksiyonel yeni bir malzeme olarak da ilginçtir (Muzzarelli 1973).

Kitinin tüm potansiyelini araştırmak için, özellikle kimyasal modifikasyonu üzerine vurgu yapılmaktadır. Bununla birlikte, kitinin modifikasyonları çözünürlüğünün az olmasından dolayı genellikle zordur. Bu nedenle heterojen şartlar

altındaki reaksiyonlar, ağır şartlar altında istenen ürünlerin kısmen bozunması, ürünlerin yapısal olarak aynı olmaması, seçici sübstütisyondaki zorluk ve reaksiyonun uzaması gibi problemleri de beraberinde getirir. Bu yüzden birçok çalışma kitinin daha etkili bir biçimde kullanılmasını sağlayacak modifikasyon reaksiyonlarının araştırılması üzerine odaklanmaktadır. Bunun bir sonucu olarak kitin kimyasındaki son gelişmeler dikkat çekmektedir. (Muzzarelli 1997).



Reaksiyon 1.1. Selüloz (a), kitin (b) ve kitosanın (c) yapıları

Kitinin modifikasyon reaksiyonlarını kontrollü olarak yürütebilmek amacıyla, reaksiyonları ılıman şartlar altındaki çözeltilerde uygulamak arzu edilir. Bu katı polisakkaritin çözünür hale getirilmesi, etkili modifikasyon reaksiyonları için elzem bir basamak olacaktır. Son çalışmalar kitinin uygun yapısal modifikasyonlar yoluyla, suda veya organik çözücülerde kristal yapısının yıkılmasıyla gerçekten çözündüğünü göstermektedir. Kitinin bazı çözünebilen türevleri oldukça reaktifdir ve modifikasyon reaksiyonları için kullanışlı birer ön madde oldukları kanıtlanmıştır

(Kurita 2001). Kitinin bazı tipik modifikasyonları ana ana polimer zincirinin hidrolizi, deasetilasyon, açilasyon, ftalasyon, tosilasyon, alkilasyon, Schiff baz reaksiyonu, *O*-karboksimetilasyon, *N*-karboksimetilasyon ve aşı polimerizayonudur. Kitin ve kitosanın çok sayıda modifikasyon reaksiyonunun olmasından dolayı, burada sadece konu ile ilgili olan reaksiyonlardan bahsedilecektir.

1.1.1. Kitin ve kitosan kaynakları

Kitin mantardan kabuklu deniz ürünlerine kadar sıralanan birçok türde bulunur. Eklem bacaklıların kabukları en kolay ulaşılabilen kitin kaynaklarıdır. Bu kabuklar kuru ağırlıkta % 20–50 kitin içerir. Pratik olarak, yengeç ve karides gibi hayvanların kabukları atık olarak deniz mahsulleri işleme endüstrilerinden kolaylıkla elde edilebilir ve ticari kitin üretimi için kullanılabilir. Kitin üretiminin diğer potansiyel kaynakları kiril, kerevit, böcekler, teniz tarağı, istiridye, denizanası, alg ve bakterilerdir. Mürekkep balığı da β-kitin olarak sınıflandırılan kitin içerir. Bu materyal kristal yapısındaki farklılıktan dolayı, kabuklu deniz ürünlerinde bulunan α-kitinden farklıdır. β-Kitinin molekül içi kuvvetleri daha zayıftır ve α-kitininkinden oldukça farklı olan bazı özelliklere sahiptir. Bu yüzden β-kitin bir başka kitin formu olarak dikkat çekmektedir. β-Kitin doğada daha az bulunmasına ve henüz ticari olarak üretilmemesine rağmen, kimyası hızlı bir şekilde gelişmektedir. Bazı bakterilerin (*zygomycetes*) hücre duvarları hem kitosan hem de kitin içerir ve kitosan kaynakları olarak kullanılabilirler. Bununla birlikte, pratik olarak kitinin deasetilasyonu vasıtasıyla daha kolay hazırlanırlar (Muzzarelli 1973).

1.1.2. Kitinin hazırlanması

α-Kitin ticari olarak başlıca yengeç ve karides kabuklarından üretilir. Bu kabuklarda kitinden başka kalsiyum karbonat ve bazı proteinler bulunmaktadır. Ayrıca küçük miktarlarda da pigmentler içerir. Kitin bu bileşenler arasında asit ve alkaliye (baz) karşı en dayanıklı olan maddedir ve bilinen çözücülerde çözünmez.

Buna göre, kitin kabukta bulunan kalsiyum karbonat ve proteinin asit ve alkali ile ayrıştırılmasından sonra geriye kalan kısım olarak izole edilebilir (Kurita 2001).

Kabuklar ilk olarak temizlenir ve kalsiyum karbonatı uzaklaştırmak için oda sıcaklığında seyreltik HCl ile etkileştirilir. Kireci çıkarılmış kabuklar daha sonra küçük parçalara ayrılır veya ezilerek toz haline getirilir. Protein ve pigmentleri ayrıştırmak için yaklaşık 100 ^{o}C de NaOH çözeltisinde (1-2 mol/L) ısıtılır. Kitin hafif grimsi beyaz toz halinde neredeyse renksiz olarak elde edilir (Sannan ve ark. 1976).

Mürekkep balığı yalnızca eser metal tuzları, proteinler ve β-kitinden oluştuğundan dolayı α-kitine benzer şekilde, ancak daha basit olarak izole edilir. Ayrıca, β-kitin moleküllerinin istiflenmesi daha az sıkıdır. Mürekkep balığı ılıman şartlar altında HCl ve NaOH ile etkileştirilir. İzole edilen kitin toz haline getirildiği zaman pamuğa benzer beyaz renkli bir malzeme olarak elde edilir. İzolasyon prosedürü boyunca, asetil gruplarının bazıları uzaklaşır ve sonuçta oluşan kitin yaklaşık 0.1 deasetilasyon derecesine sahip olur (Kurita ve ark. 1993).

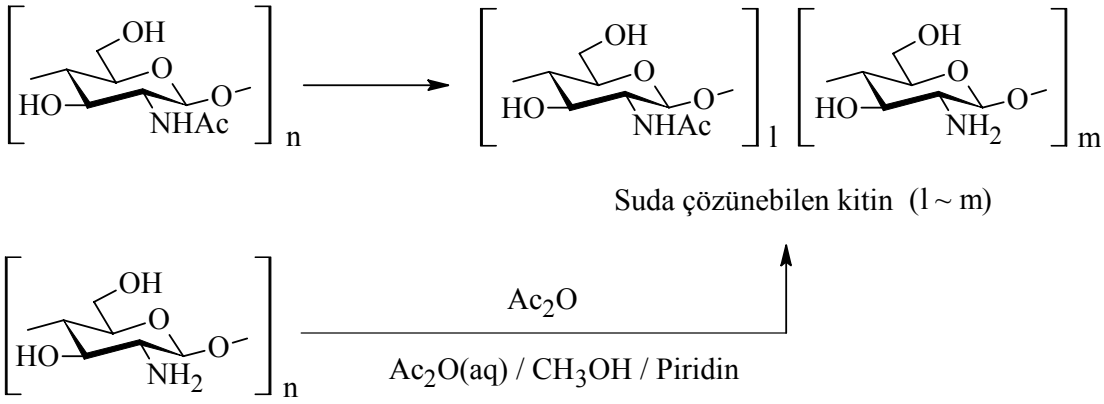
1.1.3. Kolloidal kitinin hazırlanması

Kitin suda çözünmediğinden dolayı, ince toz halinde getirilir ve bu malzeme kolloidal kitin olarak adlandırılır. Kolloidal kitin kimyasal reaksiyonlarda başlangıç malzemesi olarak, kitinle bozunan enzimleri denemede bir substurat olarak ve kitin sindirici mikroorganizmalar için karbon ve azot kaynağı olarak kullanılır. Bu materyal kitinin derişik HCl içerisinde sıcakta çözülmesi ve ardından çözeltinin suya ilave edilmesiyle hazırlanır (Nitoda ve ark. 1999). Kitin toz halinde çöker ve daha sonra suda kolloidal halde dağılabilir. Ancak, ana polimer zincirinin HCl ile bozunmasının bir sonucu olarak molekül ağırlığı tipik olarak azalır.

1.1.4. Suda çözünebilen kitinin hazırlanması

Kitin, alkali kitin olarak adlandırılan alkoksit formunda sulu sodyum hidroksit içerisinde çözünebilir. Kitin derişik sulu sodyum hidroksit içerisine

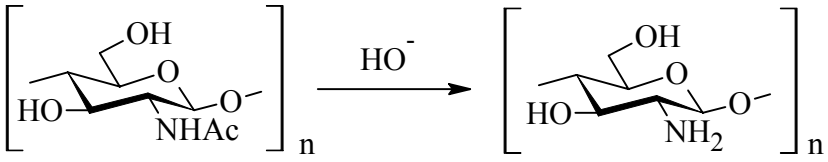
bırakıldığında ve ezilmiş buz ile etkileştirildiğinde, alkali kitin çözeltisi meydana gelir. Bu şartlar altında, *N*-asetilasyon hızlı bir şekilde ilerler. Alkali kitin çözeltisi oda sıcaklığında 70 saat boyunca % 10'luk sodyum hidroksit çözeltisi içerisine bırakıldığı zaman, nötral suda bile çözünen % 50 deasetilasyon dereceli bir ürün oluşur (Lu ve ark. 2003). Daha yüksek veya daha düşük deasetilasyon dereceli ürünler genellikle çözünmez ve şişmiş jeller oluşur. Suda iyi çözünmesi için deasetilasyon derecesi 0.45–0.55 arasında olmalıdır (Reaksiyon 1.2) (Xie ve ark. 2001).



Reaksiyon 1.2

1.1.5. Kitosanın hazırlanması

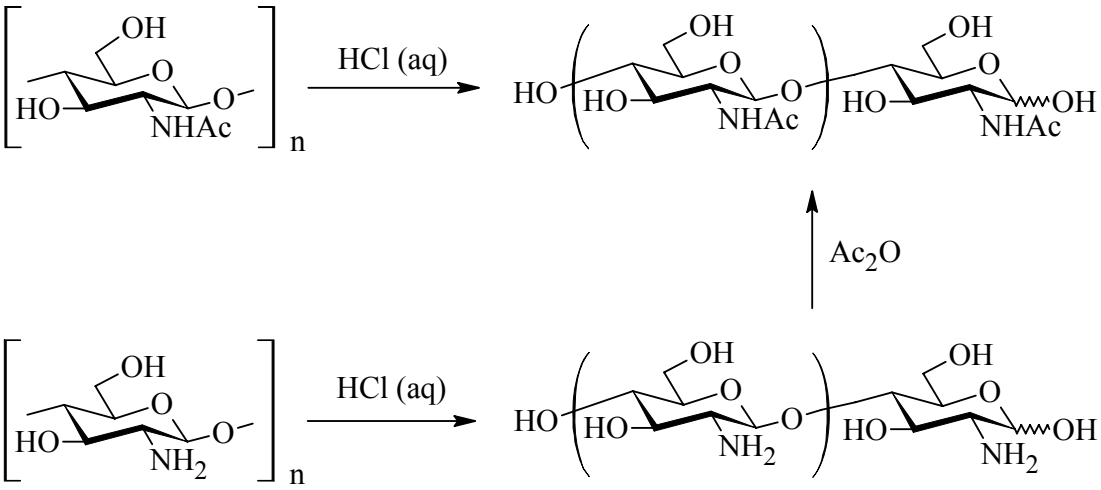
Kitosanın kendisi bazı mantarlarda doğal olarak meydana gelir ve onların hücre duvarlarından izole edilebilir. Kitosanın kitin kaynaklarından hazırlanmasının kanıtlanmasına rağmen, pratik olarak detaylı çalışmalar gereklidir (Miyoshi ve ark. 1992). Kitosan genellikle 100-160 ^{o}C de, birkaç saat boyunca sulu NaOH (% 40-50) çözeltisi kullanılarak α-kitinin deasetillenmesiyle hazırlanır (Reaksiyon 1.3). Oluşan kitosan 0.95'e kadar ulaşan deasetilasyon derecesine sahip olur. Tam deasetilasyon için, alkali muamelesi tekrarlanabilir. Değişik deasetilasyon dereceli kitosanlar ticari olarak mevcuttur.



Reaksiyon 1.3

Benzer şartlar altında mürekkep balıklarından izole edilen β-kitinin deasetilasyonu daha hızlı gerçekleşir, ancak bu işlem şiddetli bir renge sahip kitosan oluşumu ile sonuçlanır. β-Kitin α-kitine göre daha düşük sıcaklıklarda deasetillenebildiğinden dolayı, hem deasetilasyon hem de renksiz kitosan ürünlerinin hazırlanması için yaklaşık 80 ^{o}C de gerçekleşen bir reaksiyon yeterli olur (Kurita ve ark. 1993).

1.1.6. Oligomerlerin hazırlanması



Reaksiyon 1.4

N-asetil-D-glukozamin ve D-glukozaminden oluşan oligomerlerin karışımını hazırlamak için kitin ve kitosan ılıman şartlar altında asit ile hidroliz edilebilir (Reaksiyon 1.4) (Belamie ve ark. 1999). Oluşan hidrolizatlar oligomerlerin ayrılması için kromatografiye tabi tutulur. Kito-oligosakkaritler N-asetilasyon ile N-asetil-kito-

oligosakkaritlere dönüştürülür ve kolaylıkla ayrılırlar. Uygun kromatografi teknikleri ile saf ayırma mümkündür (Domard ve Cartier 1989).

1.1.7. Kristal yapısı

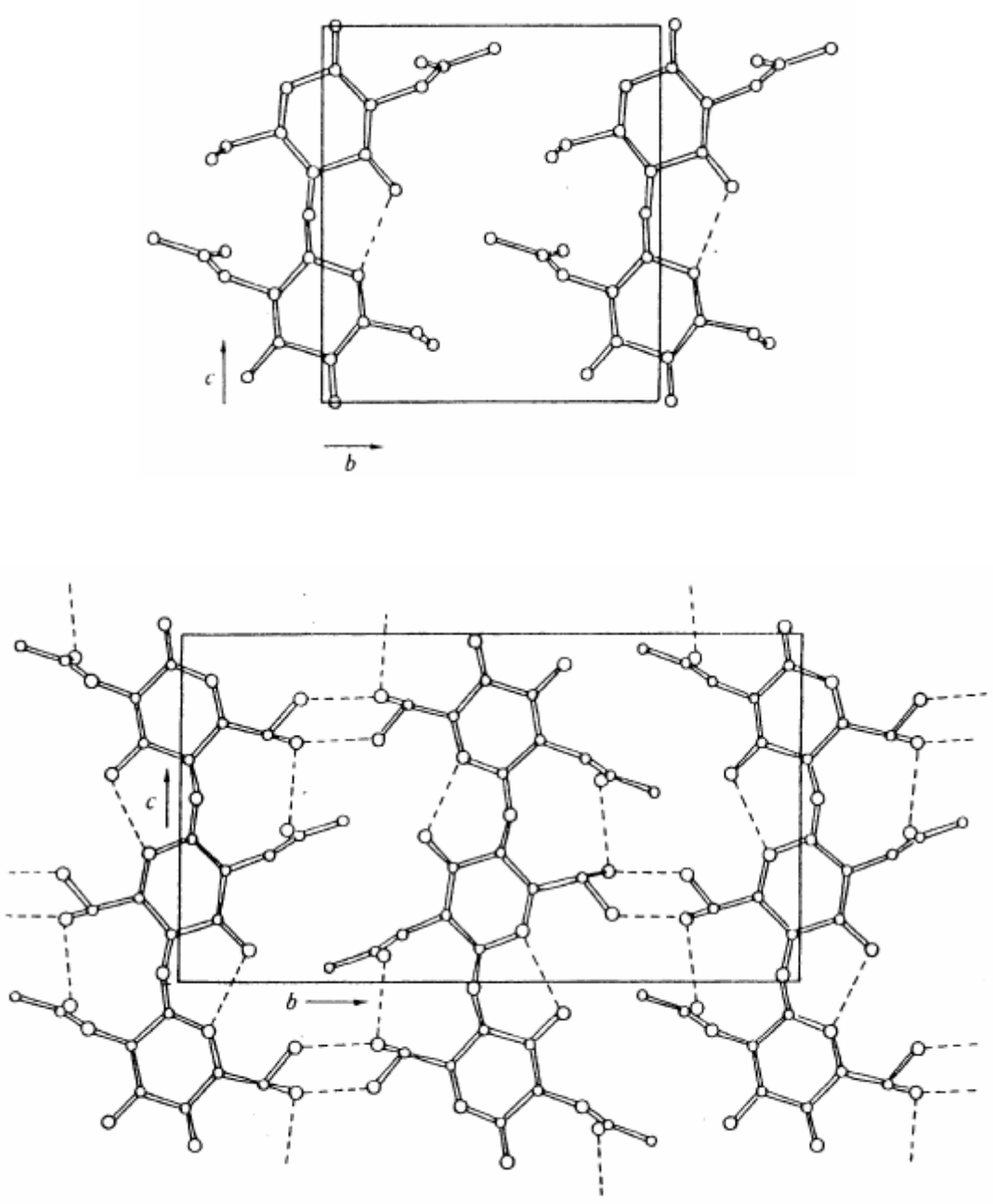
Kitin lineer, yüksel molekül ağırlıklı kristal bir polisakkarittir. Selüloz β-(1→4) bağlı D-glukozdan oluşurken, kitin β-(1→4) bağlı N-asetil-D-glukozaminden oluşur. Kitin α-, β-, γ-kitin olmak üzere üç kristal yapıda bulunur. X-ray difraksiyon çalışmaları α-kitinde moleküllerin anti paralel biçimde istiflendiğini göstermiştir (Şekil 1.1) (Minke ve Blackwell 1978, Kameda ve ark. 2005). Moleküller arası kuvvetli hidrojen bağlarından dolayı bu dizilme şekli uygundur ve üç kristal formu içerisinde α-kitin en kararlı formdur.

β- Kitinde moleküller daha zayıf molekül içi kuvvetlere neden olan paralel bir düzende istiflenmiştir (Mazeau ve ark. 1994). Bu sebeple β-kitinin α-kitinden daha az kararlı olduğu varsayılır. β-Kitin ayrıştığında veya aşırı şiştiğinde α-kitine dönüşür, ancak bu dönüşümün tersi gerçekleşmez. Çünkü β-kitinin α-kitine dönüşmesi olağan mekanizmadan farklı olarak, spesifik bir mekanizma yoluyla gerçekleşir ve β-kitinin biyolojik olarak sentezlenen yarı kararlı bir madde oluğu gözlenmektedir. Sulu HCl bile katı halde β-kitinin α-kitine dönüşmesine neden olur. Morfolojik ve kristalografik gözlemler kristal içi geçişin, kullanılan asit konsantrasyonuna bağlı olduğunu ortaya çıkarmıştır (Saito ve ark. 1997).

γ-Kitin α- ve β-kitine kıyasla doğada daha az bulunur ve α- ve β- formlarının bir karışımı olduğu (veya bir ara form) ve hem paralel hem de antiparalel düzene sahip olduğu düşünülmektedir (Carlström 1957).

1.1.8. N-asetilasyon derecesi

Kitin molekülünde tekrar eden temel birim N-asetil-D-glukozamindir. Kitinin C-2 pozisyonundaki (Reaksiyon 1.1) amino gruplarının büyük kısmının asetillenmesine rağmen, doğal halde serbest amino gruplarının da bazı boyutlarda



Şekil 1.1. α-Kitin (altta) ve β-Kitinde (üstte) kitin moleküllerinin düzeni

mevcut olacağı düşünülmektedir. Ayrıca proteinleri uzaklaştırmak için alkali muamelesi yapılırken deasetilasyon meydana gelir. Dolayısıyla izolasyon işleminin kaynağına ve moduna bağlı olarak kitin numuneleri 0.005-0.15 arasında değişen deasetilasyon derecelerine sahiptir. Yeknesak yapılı veya tamamen N-asetillenmiş kitin, poli(N-asetil-D-glukozamin), hazırlamak için serbest amino gruplarının seçici

N-asetillenmesi gereklidir (Kurita ve ark. 1977). Kitosan seyreltik asitte çözünebilen büyük kısmı deasetillenmiş kitin için kullanılan bir terimdir. Kitosan için deasetilasyon derecesi geniş ölçüde değişir ve genellikle 0.7 üzerindedir.

1.1.9. Deasetilasyon derecesinin belirlenmesi

Kitinin ve kitosanın özellikleri büyük ölçüde deasetilasyonun derecesine bağlıdır. Deasetilasyon derecesi kitin ve kitosanın sınıflandırılması için en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle, deasetilasyon derecesinin mümkün olduğu kadar basit ve doğru olarak belirlemek önemlidir. Deasetilasyon derecesini tayin etmek için çok sayıda metot belirtilmiştir. Bu metotlar arasında elementel analiz, asetamid gruplarının hidrolizi, serbest amino gruplarının titrasyonu, kuru adsorpsiyon, IR, UV ve NMR gibi spektroskopiler, enzimatik bozunma ve piroliz bulunmaktadır. Hidroliz yoluyla serbest asetik asit titrasyonu, bir polianyon ile kolloid titrasyonu ve kondüktometrik titrasyonlar nispeten güvenilir ve kolaydır. (Kurita 2001).

Diğer metotlarla kıyaslandığında, hızlı bir şekilde deasetilasyon derecesinin belirlenmesi için IR spektroskopisi elverişli bir metottur. Ana hat metoduna dayalı olan A_{1550}/A_{2878} absorbans oranı ilk olarak incelenmiştir (Sannan ve ark. 1978), ancak birkaç değişiklik de belirtilmiştir. Diğer absorbans oranları şu şekildedir; A_{1655}/A_{3450}, $(A_{1655}/A_{3450} + A_{1650}/A_{3450})$ ve A_{1655}/A_{2867} (Shigemasa ve ark. 1996) Yakın IR spektroskopisi de hem kitin ve kitosanın deasetilasyon derecesini belirlemek için hem de N-asetil-D-glukozamin ve D-glukozamin karışımındaki monomer şeker oranlarını belirlemek için basit bir yoldur (Kurita 2001). Bu malzemelerin asetil içeriğinin belirlenmesi için son zamanlarda ^{13}C NMR ve ^{15}N NMR (Heux ve ark. 2000) önerilmiştir.

1.1.10. Çözünürlük

Kitin molekülleri kuvvetli molekül içi hidrojen bağları yaptığından dolayı bilinen çözücülerde çözünmez ve kabul edilebilir ölçüde şişmez. Çözünürlüğü kitinin

kaynağına bağlı olmasına rağmen, sadece % 5–10 LiCl içeren N,N-dimetilasetamid (DMAc) gibi özel çözücülerde ve hekzafloroaseton ve hekzafloro-2-propanol gibi bazı florlu çözücülerde çözünür. % 5-8 LiCl içeren DMAc ve N-metil-2-pirolidon (NMP) karışımı film dökmek için sıklıkla uygulanır (Uragami ve ark. 1981). α-Kitinin inatçı doğasının tam aksine, β-kitin zayıf molekül içi hidrojen bağı yaptığından dolayı su ve organik çözücülere karşı daha yüksek ilgi göstermesiyle karakterize edilir. β-Kitin suda ciddi ölçüde şişer ve formik asitte bile çözünür. Kitosan ise hem organik çözücülerde hem de suda çözünmez. Kitosan bir poliamindir ve sulu seyreltik asitlerde çözünür. Sulu hidroklorik, formik, asetik, oksalik ve laktik asit gibi organik asitler kitosanı çözmek için kullanılabilir. Çözünürlüğü asitin konsantrasyonuna ve tipine bağlıdır. Çözünürlük asit konsantrasyonun azalmasıyla artar fosforik, sülfürik, sitrik ve sebasik asit gibi bazı asitlerin sulu çözeltileri kitosan iyi birer çözücü değildirler.

1.2. Kitin ve Kitosanın Bazı Modifikasyon Reaksiyonları

Kuvvetli molekül içi kuvvetlere sahip karakteristik kristal yapılarından dolayı kitin ve kitosan selüloza göre olası reaktiflerden daha az etkilenir. Kitin ve kitosanın kimyasal reaksiyonları genellikle sınırlı çözünürlükten, zayıf reaktiflikten ve bu polisakkaritlerin çoklu fonksiyonelliklerinden kaynaklanan bazı güçlükleri de beraberinde getirir. Çözeltideki bazı istisnalar haricinde kitin ve kitosanın modifikasyon reaksiyonlarını çoğunlukla heterojen şartlar altında yürütmek gereklidir. Yapıları iyi tanımlanmış türevler hazırlamak ve ileri fonksiyonel malzemeler geliştirmek için, kitinin reaksiyonlarını kontrollü bir şekilde yürütmek önemlidir. Bu bağlamda, ön reaksiyon maddesi olarak kitosanın, β-kitinin ve bazı çözünebilen türevlerinin kullanıldığı etkili modifikasyon reaksiyonları geliştirilmektedir.

1.2.1. Ana polimer zincirinin hidrolizi ve oligomerlerin özellikleri

Kitin ve kitosan yüksek molekül ağırlıklı maddelerdir. Dolayısıyla düşük molekül ağırlıklı kitin ve kitosanın reaksiyon davranışı, fiziksel özellikleri ve biyolojik etkinliği bakımından normal kitin ve kitosanınkinden farklı özellikler göstermesi beklenir. Kitin ve kitosan oligosakkaritleri özellikle de ilginç biyolojik özelliklere sahip türevleri önemlidir. Bu oligosakkaritlerin etkili bir biçimde hazırlanması ve yalıtılması için yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Kitin ve kitosanın glukozit bağları alkaliye karşı nispeten kararlıdır, ancak asit ile bu bağlar kopabilir. Kitinin ılıman şartlar altında asidik hidrolizle ve oksidasyonla kısmen bozunması mümkündür. Kitin ve kitosan sıcak HCl ile tamamen hidroliz edildiğinde, monosakkarit D-glukozamin oluşur. N-asetil-D-glukozamin ılıman şartlar altında asidik hidroliz yoluyla kitinden hazırlanır. Daha ılıman şartlar altında, oligosakkaritler oluşabilir. Kısmi hidroliz için çoğunlukla HCl kullanılır ve ürünler monomerin yanı sıra ikiden dörde kadar polimerizayon derecesine sahip başlıca küçük oligomerlerden oluşur. Ultrasonik muamele ise kitin ve kitosanın bozunmasını kolaylaştırır (Chen ve ark. 1997).

Kısmi hidrolizden sonra oluşan oligomerler kolon kromatografisi ile ayrılabilir. Son zamanlarda büyüklükçe ayırma (size exclusion) kromatografisi kullanılarak kitosan hidrolizatındaki polimerizasyon derecesi 15'e kadar olan kito-oligosakkaritler ayrılmıştır (Domard and Cartier 1989). Sonuçta D-glukozamin oligomerleri seçici N-asetilasyon yoluyla N-asetil-D-glukozamin oligomerlerine dönüştürülebilir. Heptamerlere kadar olan bu iki oligomer serisi ticari olarak mevcuttur.

Kitin ve kitosan kaynaklı oligomerler antimikrobiyolojik etkinlik ve bağışıklığı geliştirme gibi önemli fizyolojik fonksiyonlar gösterirler. Örneğin, N-asetilkitohekzaoz ve kitohekzaoz hekzamerlerinin her ikisi de sarcoma–180, MM–46 ve Meth-A katı tümörlerine karşı büyüme engelliyici etkiler göstermiştir (Tokoro 1988). Kitin ve kitosan oligomerlerinin biyolojik ve fizyolojik fonksiyonlarını açıklamak için daha detaylı çalışmalar gerekmesine rağmen ilaç, gıda, kozmetik ve tarım gibi alanlardaki pratik uygulamalarının da yüksek potansiyele sahip olacağı düşünülmektedir.

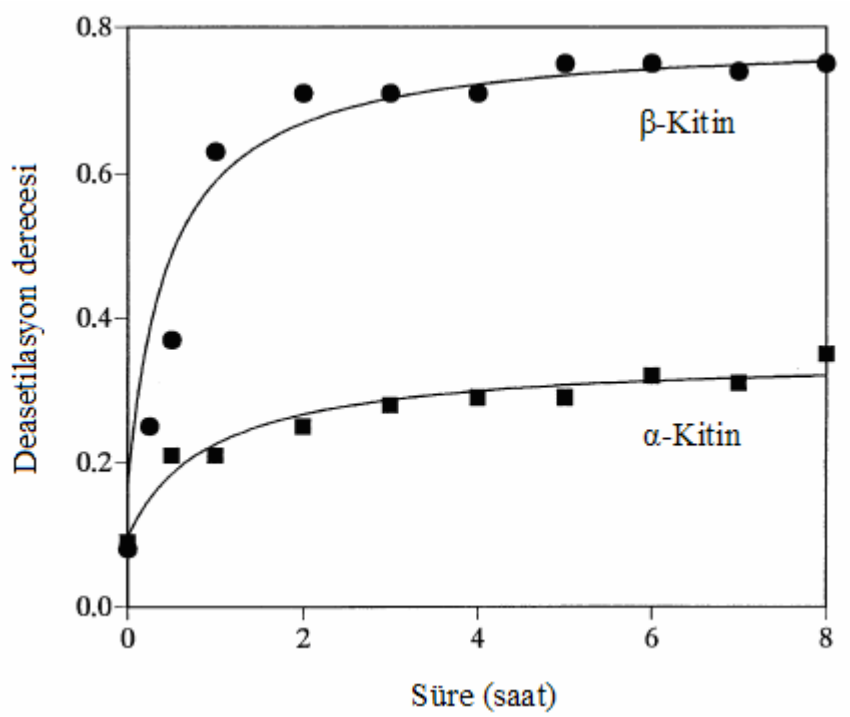
1.2.2. Deasetilasyon

1.2.2.1. Kitosana deasetilasyon

Kitinin N-asetil grupları heterojen şartlar altında alkali hidrolizi ile uzaklaştırılabilir (Reaksiyon 1.3). Deasetilasyon derecesi 0.70-0.95 arasında olan kitosan elde etmek için, α-kitin tabakalarının (veya toz) sodyum veya potasyum hidroksit gibi kuvvetli bazların sulu çözeltilerindeki süspansiyonu 100-160 ^{o}C de ısıtılır. Deasetilasyon derecesi reaksiyon başladıktan birkaç saat sonra fazla artmaz. Tamamen deasetilasyona ulaşmak için, reaksiyon sonunda kitosanı izole etmek ve aynı yolla tekrar alkali ile etkileştirmek gereklidir (Mima ve ark. 1983). Bununla birlikte, deasetilasyon işlemi boyunca molekül ağırlığı dikkate değer bir şekilde düşer ve ana polimer zinciri bozunur. Deasetilasyon geri soğutucu altında seyreltik alkali çözeltisi (% 20 veya % 30'luk NaOH) ile yürütüldüğü zaman, asetilasyon derecesi yaklaşık % 33-45 seviyesine düşer. Bu sonuçlar deasetilasyonun kitinin amorf bölgelerinde seçici olarak meydana geldiğini göstermektedir ve ürünlerin N-asetil-D-glukozamin ve D-glukozaminden oluşan blok tipi kopolimerler olacağı düşünülmektedir. Aksine, %40'lık NaOH çözeltisi ile 130 ^{o}C deki deasetilasyon istikrarlı bir şekilde yürür ve deasetilasyon derecesi zamanla artma eğilimi göstermektedir.

β-Kitin α-kitine göre daha kolay deasetillenir (Şekil 1.2) ve bunun sebebi β-kitindeki nispeten zayıf moleküller arası kuvvetlerdir. Ancak, β-kitin 100 ^{o}C nin üzerindeki sıcaklıklarda deasetillendiğinde oluşan kitosanın rengi bozularak kahverengine döner. Deasetilasyon daha düşük sıcaklıklarda uygulanmalıdır ve %40' lık NaOH ile 80 ^{o}C deki reaksiyon sonucunda neredeyse renksiz kitosan meydana gelir. Mürekkep balığındaki β-kitinin X-ray difraksiyonu daha az kristal veya daha az düzenli bir yapı önermektedir. Deasetilasyon işleminde β-kitinin kristalliği α-kitininkine nazaran hızlı bir şekilde azalır. Hatta mürekkep balığındaki β-kitinden elde edilen kitosan, karidesteki α-kitinden elde edilenden farklı kristal yapıya sahip olmasından dolayı X-ray difraksiyonunda hiçbir pik vermemiştir. Bu hem yumuşak lifli yapıdan hem de kristal haldeki kitin moleküllerinin gevşek istiflenmesinden kaynaklanır. β-Kitinin deasetilasyonunda numunenin daha yoğun hale değişmesinin

sonucu olarak hidrofillik azalır. Bununla birlikte, elde edilen kitosanlar hala α-kitinden elde edilenlerinkinden daha yüksek nem tutuculuğu göstermiştir (Kurita 2001).



Şekil 1.2. Karidesteki α-kitininin ve mürekkep balığındaki β-kitinin 100 ^{o}C'de % 30'luk NaOH ile deasetilasyonu

1.2.2.2. Suda çözünebilen kitine deasetilasyon

Süspansiyonda meydana gelen deasetilasyonun aksine, alkali kitin çözeltilerinde deasetilasyon etkili bir şekilde yürür. Yaklaşık %50 deasetilasyon dereceli numunenin nötral suda çözünür olması dikkat çekicidir (Reaksiyon 1.2) (Sannan ve ark. 1976). Deasetilasyon derecesi 0.45'in altında ve 0.55'in üzerinde olan kısmen deasetillenmiş kitin daha düşük çözünürlük gösterir, suda bazı jeller oluşur (Kurita ve ark. 1977). Bu homojen şartlar altında, deasetilasyonun polimerin temel iskeleti boyunca rastgele meydana geleceği düşünülür. Yaklaşık 0.5 deasetilasyon dereceli kitnin suda çözünmesi, asetil gruplarının amino gruplarının yarısı üzerine rasgele dağılmasıyla meydana gelen oldukça gelişmiş hidrofillikten

dolayıdır. Reaksiyonlar homojen sulu çözeltilerde veya organik çözücülerde oldukça şişmiş bir durumda etkili bir şekilde uygulanabildiğinden dolayı suda çözünebilen kitin, kontrollü kimyasal reaksiyonlar için bir ön madde olarak kullanılmaktadır. Bu özellikle ılıman şartlar altında serbest amino gruplarının değişik açilasyon reaksiyonları için uygundur. Suda çözünebilen kitinin dikkate değer hidrofilliği bazı uygulamalar için istenen bir özelliktir ve bu materyal başlıca kozmetik kullanımlar için ticari olarak üretilir.

1.2.2.3. Deasetilasyon ve metal adsorbsiyonu

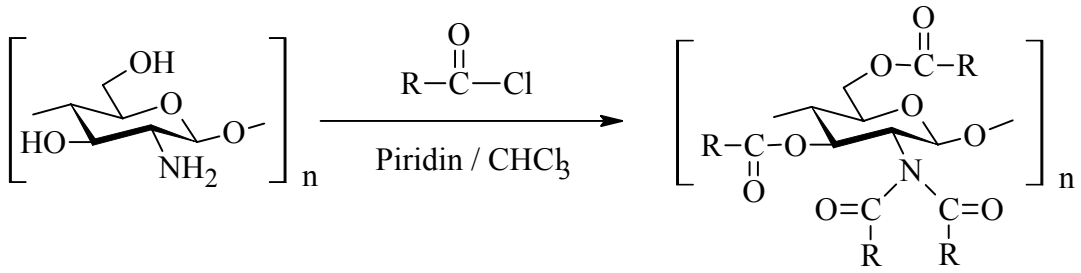
Kitin ve kitosan metal katyonlara karşı oldukça çekicidir. Özellikle kitosan ağır metal katyonları toplamada yüksek bir kapasiteye sahiptir ve doğada meydana gelen en iyi adsorbanlardan birisidir (Muzzarelli 1973). Kitosan bakır, civa, kadmiyum, demir, nikel, çinko, kurşun ve gümüş gibi metal katyonları adsorplar. Ayrıca oldukça toksik organo-civa bileşiklerini toplar ve endüstriyel atık sulardaki toksik ağır metal katyonları uzaklaştırır.

Metal adsorpsiyon büyük ölçüde deasetilasyon derecesine bağlıdır. Civa ve bakır iyonlarının toplanması kitinin deasetilasyon derecesinin artmasıyla beraber artar. Bununla birlikte homojen çözeltilerdeki deasetilasyonla hazırlanan numuneler yaklaşık %50 deasetilasyonda maksimum gösterir ve bu maksimum, suda çözünebilen kitinin deasetilasyon derecesine karşılık gelir (Kurita ve ark. 1979). Bu sonuçlar adsorpsiyon kapasitesinin yalnız serbest amino gruplarının miktarı tarafından değil, kristal yapının bozulmasından kaynaklanan moleküler çevrenin hidrofilliğinden de etkilendiğini gösterir.

1.2.3. Açilasyon

Asetilasyondan başka kitin ve kitosan ile farklı açilasyonlar yapmak mümkündür. Örneğin LiCl içeren DMAc çözeltisinde açillenen ve karbamoillenen kitinler herbisitlerin kontrollü salımı için model olarak hazırlanmıştır (McCormik ve

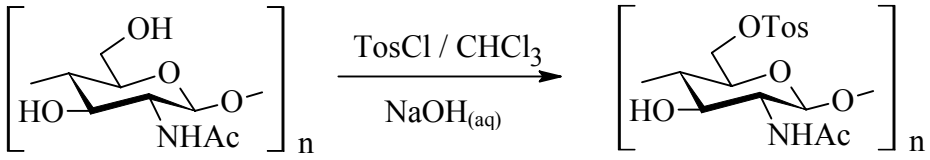
Lichatowich 1979). Kitosan dörtlü asetilenmiş türevler vermek üzere piridin/kloroformda hekzanoil, dedecanoil, tetradecanoil klorürler gibi uzun zincirli alifatik karboksilik asitler ile açillenebilir. Bu şekilde tamamem açillenmiş ürün kloroformda çözünür (Reaksiyon 1.5).



Reaksiyon 1.5

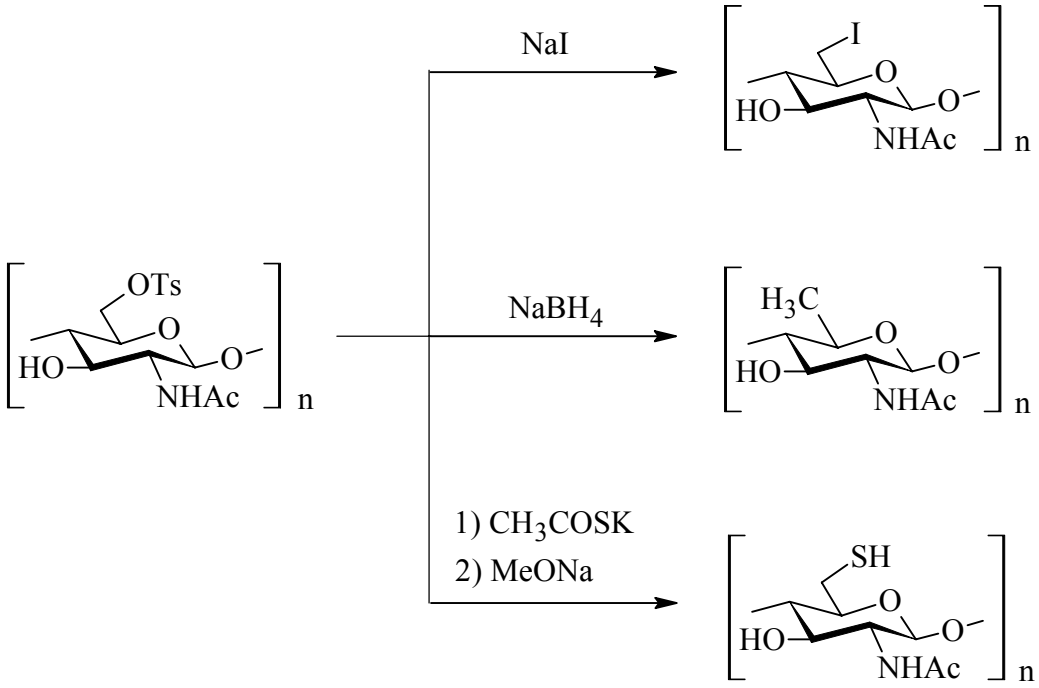
1.2.4. Tosilasyon

Hacimli gruplara sahip kitin ve kitosan türevleri için gözlenen çözünme özelliklerine bakıldığında, böyle grupların kitosana bağlanmasının katı kristal haldeki moleküllerin gergin dizilişini bozduğu görülmüştür. p-Toluensülfonil hacimli bir grup olduğundan ve ester (tosilat) oldukça reaktif olduğundan dolayı çözünebilir bir ön maddedir. Kitinin tosil klorür ile tosilasyonu heterojen reaksiyon şartları altında 100 ^{o}C de piridinli ortamda çok yavaş ilerlemesine rağmen kloroform içerisindeki 0 ^{o}C de tosil klorür ve sulu alkali kitin çözeltisinin iki fazlı karışımında arayüz reaksiyonuyla problemsiz bir şekilde yürür (Reaksiyon 1.6) (Kurita ve ark. 1991). Sübstitüsyon derecesi tosil klorürün miktarındaki artışla beraber artar ve 1.0 sübstitüsyon derecesine ulaştıktan sonra yükselmez. Bu da tosil grubunun daha serbest olan C–6 pozisyonuna seçici olarak bağlandığına işaret eder. Sonuçta sübstitüsyon derecesi 0.3'den daha az olan tosil-kitin oldukça hidrofiliktir ve suda kısmen çözünür. Bununla birlikte sübstitüyon derecesi 0.4'ün üstünde olan ürün hidrofobiktir ve DMSO, DMAc ve NMP gibi polar organik çözücülerde çözünür (Kurita ve ark. 1992).



Reaksiyon 1.6.

N-ftaloil-kitosan piridinde çözündüğünden dolayı, oda sıcaklığında ve çözeltideki gerçekleşen tosilasyon kolayca 6-*O*-tosil-*N*-ftaloil-kitosan oluşturur. Ürün daha sonra piridin çözeltisinde 3-O-asetil-6-O-tosil-N-ftaloil-kitosana dönüşür. Tosil-kitin organik çözücüler kullanarak homojen çözeltide meydana gelen modifikasyonlar için klasik reaktif bir ara üründür. Tosil-kitin DMSO içerisinde sodyum iyodür ile etkileştirilerek iyodo-kitine dönüştürülebilir ve 85 ^{o}C de tam sübstitüsyon gerçekleşir. Tosil-kitin ve iyodo-kitin 80 ^{o}C de DMSO içerisindeki sodyum borhidrür ile indirgenerek deoksi-kitini verir (Kurita ve ark. 1992). Tosil-kitin DMSO içerisinde potasyum tiyoasetat ile etkileştirildiğinde, asetiltiyo grupları bağlanır. Ürünün s-asetil grupları metanolde metoksit ile uzaklaştırıldığında merkapto-kitin oluşur (Reaksiyon 1.7).



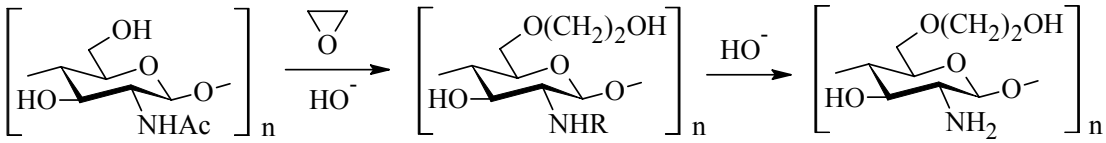
Reaksiyon 1.7.

Sonuçta oluşan merkapto-kitin enzimlerin immobilizasyonu için bir destek olarak faydalıdır; immobilize asit fosfatazının tekrar eden kullanımından sonra aktif kaldığı ispatlanmıştr (Kurita ve ark. 1997). Ayrıca radikal aşı polimerizasyonu için bir başlatıcı olarak kullanılır.

1.2.5. Alkilasyon

2-hidroksietil-kitin (glikol-kitin) nötral suda çözünür ve kitinolitik enzimleri ölçmek için bir substrat olarak kullanılır ve ticari olarak mevcuttur. Alkali kitinin etilen oksit ile hidroksietilasyonu (veya glikolasyonu) 2-hidroksietil-kitini verir. Bununla birlikte reaksiyon kuvvetli alkali şartlar altında uygulandığından dolayı aynı anda reaksiyon şartlarına bağlı olarak değişen boyutlarda N-asetilasyon meydana gelir (Reaksiyon 1.8).

Hatta anyonik mekanizma yoluyla polimerleşir ve benzer şartlar altında selülozun hidroksietilasyonunda gözlendiği gibi oligo(etilen glikol) zincirlerinin bağlanmasıyla sonuçlanır. Bu yan reaksiyonlar kaçınılmaz bir şekilde yapısal olarak belirli olmayan türevlerin oluşmasına yol açar. 2-hidroksietil-kitinin deasetilasyonu 2-hidroksietil-kitosanı verir. Aynı ürünü hazırlamak için etilen oksit yerine 2-kloro-etanol de kullanılabilir (Kurita 2001).

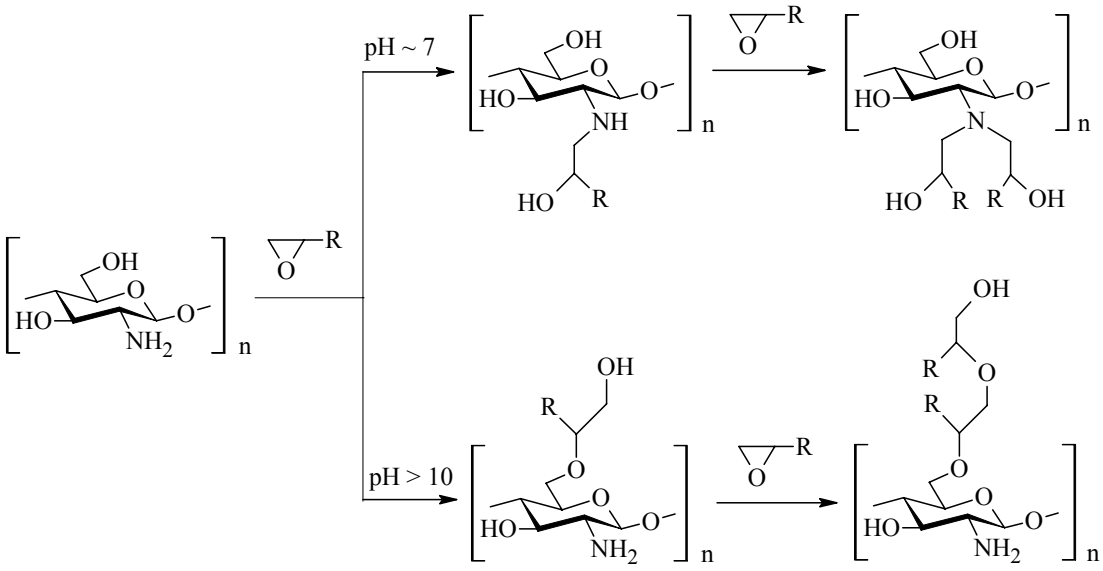


R = Ac veya H

Reaksiyon 1.8.

Benzer şekilde propilen oksit hidroksipropil-kitini verir. Kitosanın propilen oksit ile alkali şartlar altında hidroksipropilasyonu hidroksil gruplarında seçici olarak

meydana gelir, ancak N-alkilasyon yalnız asidik şartlar altında meydana gelir (Reaksiyon 1.9).



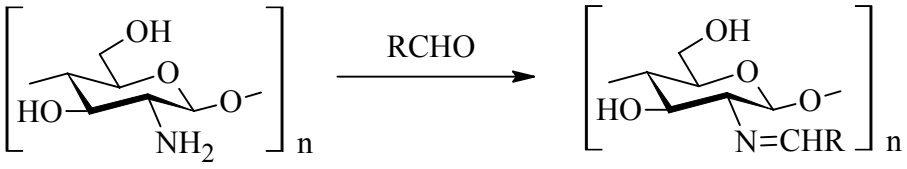
Reaksiyon 1.9

Sonuçta oluşan kitosan türevleri suda çözünür ve makyaj malzemelerinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır. Benzer şekilde kitosanın glisidiltrimetilamonyum klorür ile alkilasyonu suda çözünebilen bir ürün verir. Kitosan türevinin ^{13}C ve ^{1}H NMR, IR spektrumları ve elemantel analizi, reaksiyon 60 ^{o}C de suda yürütüldüğü zaman sadece N-monoalkillenmiş ürün elde edildiğini göstermiştir (Loubaki ve ark. 1991). Diğer hidroksialkilasyonlar da glisidol ve 3-kloropropan-1,2-diol (gliserol α-monoklorhidrin) ile yapılabilir (Tokura ve ark. 1983). Bu reaktiflerin bir basamakta iki hidrofilik OH grubu bağlama avantajı vardır.

1.2.6. Schiff baz reaksiyonu

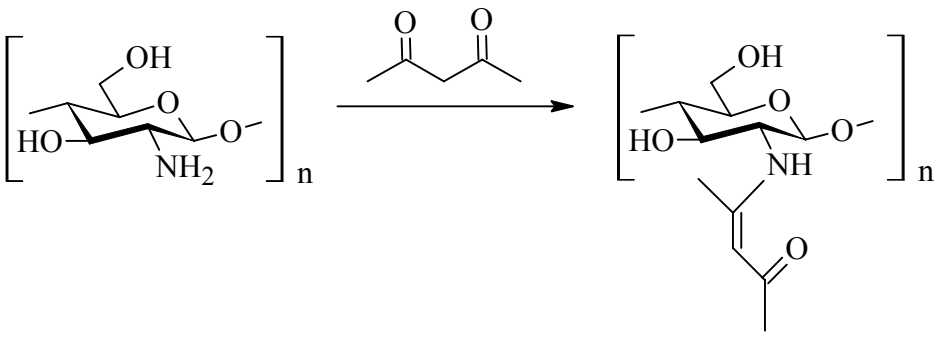
Kitosanın serbest amino grupları ile bir aldehitin reaksiyonundan Schiff bazları meydana gelir. Bu reaksiyon sulu asetik asit ve metanol karışımında uygulanır ve bazen 1.0'e yakın yüksek sübstitüsyon dereceleri elde edilir (Reaksiyon

1.10). Oluşan schiff baz türevlerinin zayıf çözünürlüğünden dolayı reaksiyon boyunca, başlangıçtaki homojen çözelti jelleşir. Bu yolla alifatik aldehitler ile uzun alkaliden grupları kitosana ve suda çözünebilen kısmen deasetillenmiş kitine bağlanmıştır. C_8, C_{10} ve C_{12} yan zincirlerine sahip türevler bazı organik çözücülere çözünmüştür. Kitosan ve dekanaldan elde edilen ürün için camsı geçiş hali 126 ^oC de gözlenmiştir (Kurita ve ark. 1988).

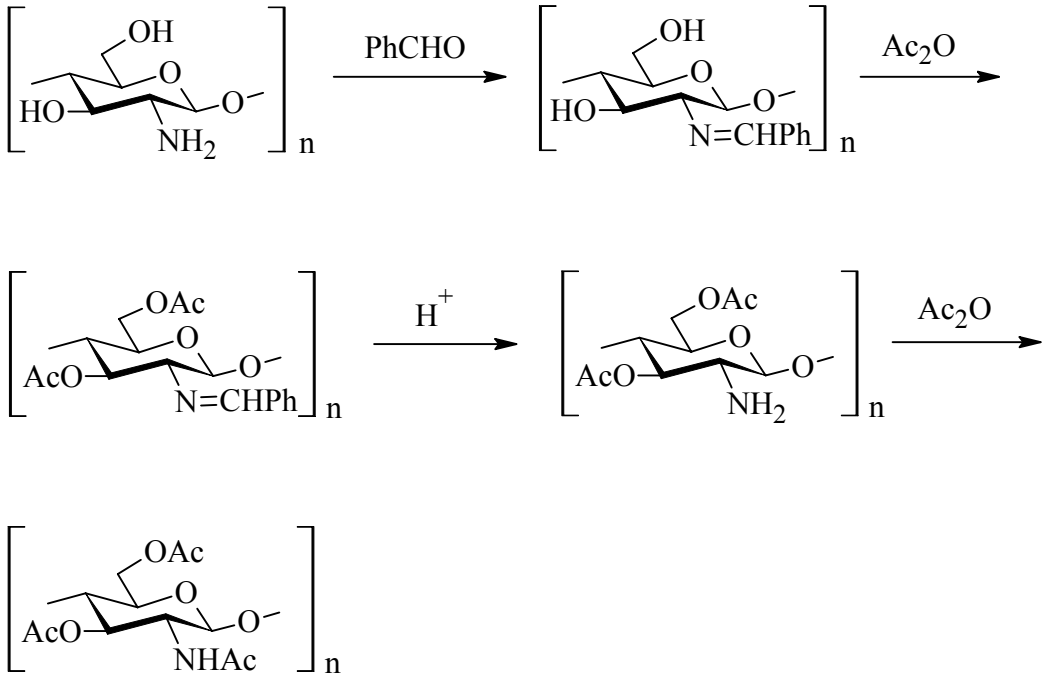


Reaksiyon 1.10

Kitosanın 2,4-pentandion ile reaksiyonundan 1.0 sübstitüsyon dereceli N-açilvinil türevi hazırlanmıştır (Reaksiyon 1.11). Bu bileşik Cu(II) ve Co(II) katyonlarına karşı kuvvetli şelatlaşma özelliklerine sahip olduğu bulunmuştur. Ligand ile metal katyonunun şelatlaşmasından beklendiği gibi, iki şelat yapıcı taraf ile adsorpsiyon kompleksleri 1:2 oranında metal:glukozamin biriminden oluştuğu gözlenmiştir (Gómez-Guillén ve ark. 1992).



Reaksiyon 1.11



Reaksiyon 1.12

2-Formil-piridin kitosan üzerinde bir şelatlaşma yeri oluşturmak için kullanılmıştır ve oluşan ürün metal katyonlarını etkili bir şekilde adsorplamıştır (Tong ve ark. 1991). Bu reaksiyon ile oluşan imin bağı nötral ve alkali şartlarda oldukça kararlıdır, ancak asidik şartlar altında hızlıca hidroliz olarak serbest amino grupları oluşur. Dolayısıyla kitosanın hidroksil grupları modifiye edilmeden önce, aldehitler amino gruplarının korunmasında kullanılabilirler. Kitosanın direkt reaksiyon yoluyla zor olan tam açilasyonu bu yaklaşıma dayanarak başarılmıştır. Örneğin tamamen açillenmiş kitin hazırlamak için sırasıyla önce bir aldehit ile amino grupları korunmuş, asetik anhidrit ile *O*-asetillenmiştir daha sonra koruma grubunun uzaklaştırılmış ve N-asetillenerek bir dizi reaksiyon uygulanmıştır (Reaksiyon 1.12) (Kurita 2001).

1.3. Aza-Taç Eterler

Pedersen'in (1967) makrosiklik polieterlerin sentezi ve onların metal tuzları ile komplekleşme davranışı üzerine yaptığı ilk çalışmalardan bu yana, makrosiklik

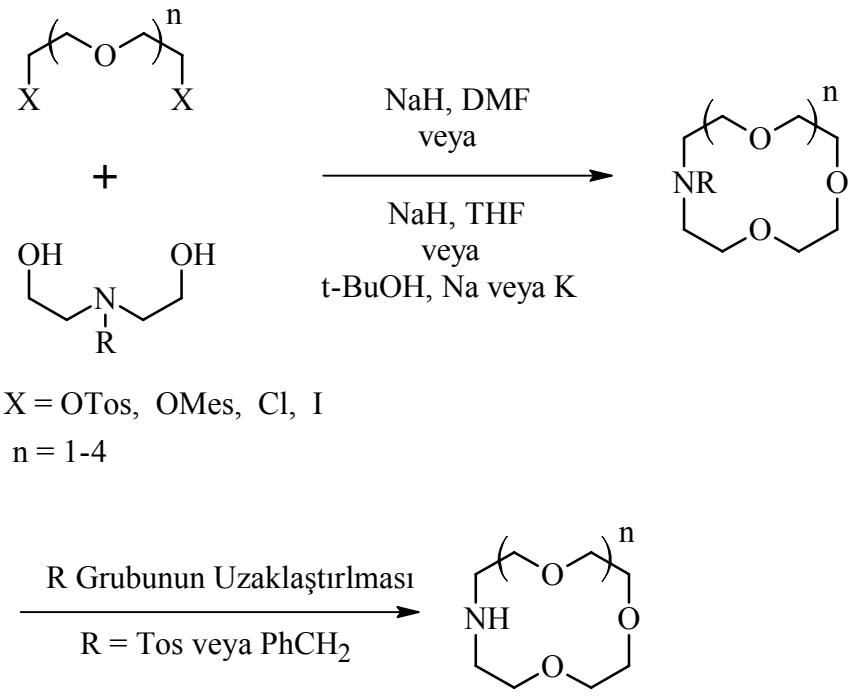
ligandlardaki yapısal değişminin etkisi büyük ilgi görmüştür. Bu yapısal değişikliklerden birisi, bir eter oksijeninin bir azot ile yer değiştirmesiyle meydana gelen aza-taç eterlerdir (Bratton ve ark. 2003). Bu bileşiklerin sınıflandırılması bir hayli güç olması rağmen esas olan sınıfları basit monosiklik taç eterler, cryptandlar, spherandlar, cavitandlar ve lariat eterlerdir (Gatto ve Gokel 1984).

Aza-taç eterler alkali ve toprak alkali metal iyonları ile kuvvetli kompleks yapan hetero atomlarının tümü oksijen olan taç eterler ve ağır metal katyonları ile kuvvetli kompleks yapan hetero atomlarının tümü azot siklamlar arasında kalır ve bu nedenle karma kompleksleşme özelliklerine sahiptir. Bu karma kompleksleşme özellikleri aza-taç eterleri birçok alanda ilginç kılmaktadır. Aza-taç eterlerin moleküler bağlama proseslerinde sentetik alıcılar olarak önemli kullanımları vardır ve bazı durumlarda birtakım biyolojik sistemlerinkine benzer anyon kompleksleşme özellikleri gösterirler (Yohannes ve ark. 1985, Hosseini ve ark. 1987). Hetero atomlarının tümü oksijen olan taç eterler kıyaslandığında, amonyum tuzları ve geçiş metal iyonlar ile gelişmiş kompleksleşme yeteneğine sahiplerdir. Bununla birlikte, aza-taç eterler cryptandların (diaza-taç eterlerden), *N*-pivot lariat eterlerin (Schultz ve ark. 1985) ve makro halkada bir veya iki azot atomu bulunduran bileşiklerin hazırlanmasında önemli ara ürünlerdir (Krakowiak ve ark. 1989). Nükleofilik sübstitüsyon ve oksidasyon reaksiyonlarında katalizör olarak, alkali ve toprak alkali metal katyonlarına karşı seçici olan kromojenik reaktiflerin tasarımda ve metal katyonların kromatografik ayrılmasında aza-taç eterlerin çok sayıda ilginç kullanımı vardır. Bazı aza-taç eterler silikajele veya diğer katı destek maddelerine kovalent olarak bağlanmıştır. Metal iyon karışımlarından spesifik metal iyonlarının seçici olarak ayrılması için silikajele bağlı aza-taç eterlerin uygulamaları vardır (Bradshaw ve ark. 1989).

1.3.1. Monoaza-taç eterlerin sentez metotları

İlk monoaza-taç eterler uygun dietanolamin ile oligoetilen glikollerin ditosilatı, dimesilatı veya dihalojenüründen hazırlanmıştır (Reaksiyon 1.13) (Gokel

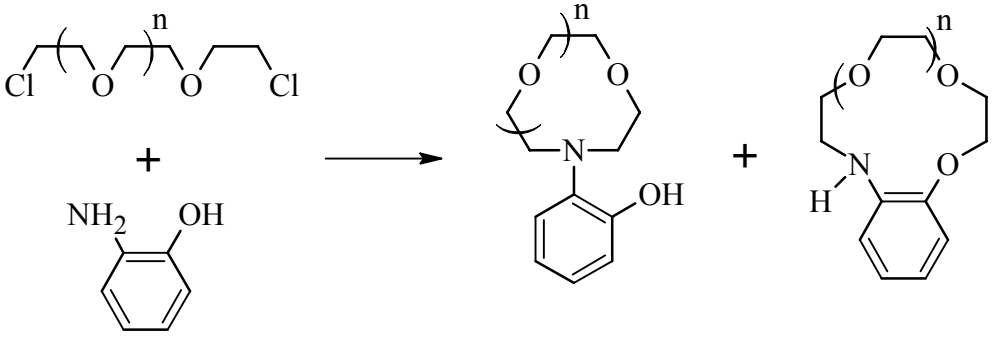
ve Garcia 1977, Jhonson ve ark. 1979, 1985). İki başlangıç maddesi kolaylıkla bulunabildiğinden dolayı, bu uygun bir metottur.



Reaksiyon 1.13. Metot A

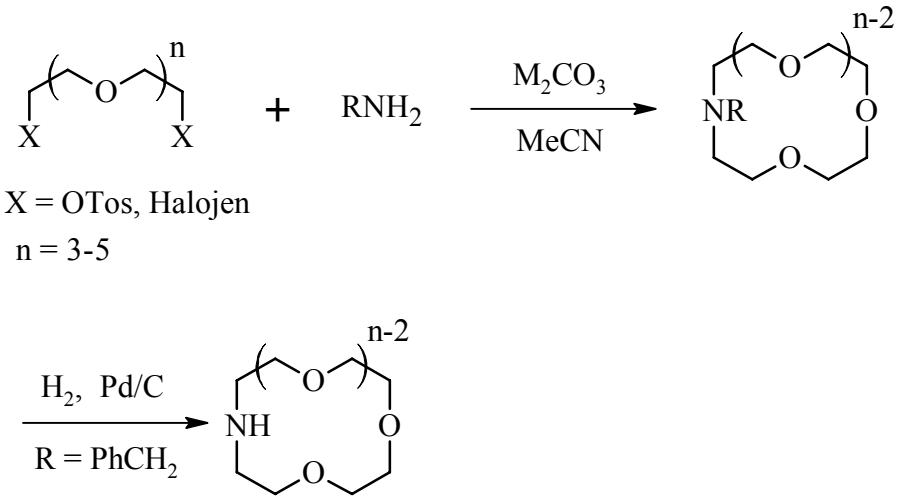
R grubu benzil, tritil veya tosil olduğu zaman, sübstitüe olmayan aza-taç eterler hazırlanabilir. Koruma gruplarının uzaklaştırılması asit bölünmesi veya indirgeme yoluyla yapılabilir (Jhonson ve ark. 1979, 1985). Halkalaşma basamağı sodyum veya potasyum metali ile DMF veya THF içerisinde ya da *tert*-butil alkolde sodyum hidrür kullanılarak tamamlanabilir. Verimler halkanın büyüklüğüne bağlı olarak orta seviyededir.

Lockhart ve ark. (1973) 2-amino-fenol ile dihalojenürlerin reaksiyonundan N-fenil-sübstitüe ve benzoaza-taç eterleri hazırlamışlardır (Reaksiyon 1.14) (Calverley ve Dale 1981). Reaksiyon suda uygulandığında ve n=2 olduğunda, sadece N-fenil-sübstitüe aza-taç eterler oluşmuştur. DMF gibi diğer çözücülerde ve n>2 olduğu durumda, sadece benzoaza-taç eterler oluşmuştur.



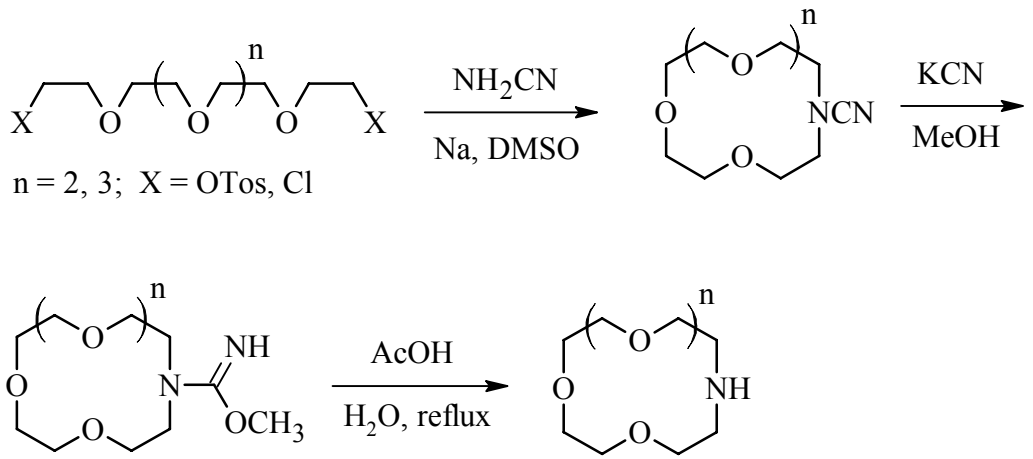
Reaksiyon 1.14. Metot B

Calverly ve Dale (1982) N-alkil(aril)-sübstitüe-aza-12-crown-4 hazırlamak için değişik alifatik ve aromatik aminler ile tetraetilen glikolün diyodür türevini etkileştirmiştir (Reaksiyon 1.15). Diiyodür bileşiği asetonda diklorür ve sodyum iyodürden hazırlanmıştır. Sakamoto ve ark. (1986) başlangıç maddesi olarak ditosilatları kullanarak metot C'yi geliştirmişlerdir. Buna ilaveten daha karmaşık *N*-alkilaza-12-crown-4 ligandları hazırlamak için sübstitüe olmayan aza-taç ürünü alkillenebilir.



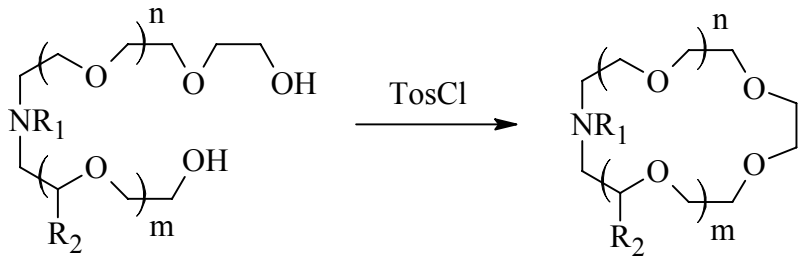
Reaksiyon 1.15. Metot C

Maeda ve ark. (1981) aza-taç eterler hazırlamak için siyanamid kullanmışlardır (Reaksiyon 1.16). *N*-siyano grubu sulu asetik asit ile etkileştirildiğinde bir imino etere dönüşmüş ve buda N-H bileşiğine hidroliz olarak sübstitüe olmayan monoaza-taç eterler hazırlanmıştır.



Reaksiyon 1.16. Metot D

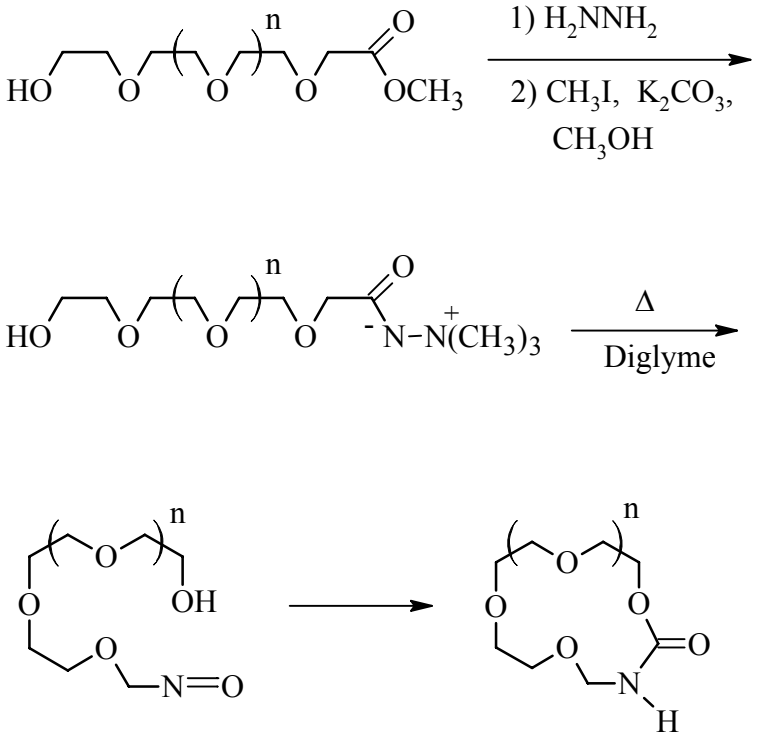
Çok sayıda aza-taç bileşiklerinin hazırlanması için Okahara halka kapanma reaksiyonu kullanılmıştır (Reaksiyon 1.17). Bu reaksiyonun verimleri halka büyüklüğüne ve azot atomu üzerindeki sübstitüente bağlı olarak %50-80 arasında olmuştur.



Reaksiyon 1.17. Metot E

Amido taç eterler doğal iyon-taşıyıcılara model bileşikler olarak dikkat çekmektedir (Krakowiak ve ark. 1989). Amido taçlara benzer olduklarından dolayı, üretan içeren taç bileşikleri hazırlanmıştır (Reaksiyon 1.18). Reaksiyon bir amino

amidin bir izosiyanata termal çevrilmesiyle yürümektedir. Daha sonra hidroksil grubu izosiyanata katılır.



Reaksiyon 1.18. Metot F

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Kitin omurgasız canlıların dış kabuklarının ve mantarların hücre duvarlarının başlıca yapısal bileşenidir. Kitin başlıca kabuklu deniz ürünlerinin üst derilerinden elde edilir ve son zamanlarda endüstriyel ve medikal uygulamalarda büyük ilgi görmektedir. Kitosan ise kitinin N-deasetilasyonu ile kolaylıkla elde edilebilen lineer bir polimeridir ve hem hidroksil hem de amino grupları olmasından dolayı kitinden daha kullanışlıdır. Bununla birlikte son yıllarda süregelen çalışmaların hedefi haline gelmiştir (Wan 2002). Geçiş metal iyonlarını, özellikle ağır veya kıymetli metal iyonları bağlama etkisi gösterdiğinden dolayı, adsorpsiyon özellikleri daha fazla dikkat çekmektedir. Taç eterler özel moleküler yapılardır ve metal iyonları ile seçici kompleksler oluştururlar. Bu yüzden kitosanın ve taç eterlerin ikili yapısını içeren polimerlerin metal tuzları ile daha kuvvetli kompleks yapacağı düşülmüştür. Yüksek molekül ağırlığının sinerjik etkisinden dolayı metal iyonlarına karşı yüksek seçimlilik göstereceği öngörülmüştür (Tang ve ark. 2002). Bu yeni polimerler kıymetli metal iyonlarının ayrılması ve toplanmasında geniş ölçekli uygulamalara sahip olabilir.

Bununla birlikte kitosanın çözünmesi sağlayan yapısındaki amino gruplarıdır. Bu özellik bazı uygulamalarda bir dezavantaj meydana getirir. Bu sebeple kitosan epiklorhidrin, glutaraldehit ve etilen glikol diglisidil eter ile etkileştirilerek çapraz bağlanabilir ve çözünme özelliği giderilir. Kitosan ana zincirine yeni fonksiyel gruplar aşılayarak kitosanın modifiye edilmesi için birkaç proses önerilmiştir. Bu işlemler polimer gözenekliliğinin gelişmesine ve metal tutma kapasitesinin ve seçiciliğinin artmasını sağlar (Piron ve ark. 1997).

Aza-taç eterler ağır ve metal iyonlara karşı spesifik kompleks seçiciliğine ve kararlılığına sahiptirler, ancak kullanıldıktan sonra geri kazanılmaları için çözünürlükleri çok yüksektir. Aza-taç eteler kitosan üzerine aşılanırsa, kitosan-taç eterler elde edilir ve bu yeni polimerler ağır veya kıymetli metallerin ayrılması ve kazanılması için geniş bir uygulama alanına sahip olacaktır (Yang ve ark. 2000). Karışık hetero atomlu makrosiklik ligandlar, ihtiva ettikleri atomun cinsinde göre davranış gösterirler. Mesela oksijen ve azot ihtiva eden makrosiklik bileşikler, hem

geçiş metalleri ile hem de IA ve IIA grubu katyonları ile kompleks verebilirler (Pedersen ve Frensdorff, 1972, Gokel, 1992).

Yang ve ark. (2000) kitosanının benzaldehit ile kondensasyonuyla amino gruplarını koruyarak hidroksil grubu üzerine mezo-siklik diamin aşılamışlardır. Daha sonra seyreltik asit kullanarak koruma grubu uzaklaştırmışlar ve oluşan yeni polimerin Pb(II), Cu(II), Cd(II) ve Cr(II) iyonlarına karşı adsorpsiyon özelliklerini incelemişlerdir. Elde ettikleri bu yeni polimerin Pb(II), Cu(II) ve Cd(II) iyonları varlığında Cu(II) iyonlarına karşı yüksek seçiciliği olduğunu ve modifiye edilmemiş kitosana göre daha yüksek seçiciliği olduğunu tespit etmişlerdir.

Burke ve ark. (2002) farklı formlardaki kitosan partiküllerin Jectofer [Fe(III)-sorbitol-sitrik asit kompleksi] çözeltisindeki Fe(III) iyonlarını adsorplama özelliklerini incelemişlerdir ve yaprak haldeki ve mikroküre kitosan ile kıyaslandığında toz haldeki kitosanın en yüksek adsorbsiyon kapasitesine sahip oluğunu belirtmişlerdir.

Literatürde metal iyonları ile şelatlaşan kitosan ve onun birçok türevi belirtilmiştir. Ancak kitosan asidik ortamda çözünebilir ve çözündükten sonra geri kazanılması kolay değildir. Zhang ve ark. (2003) çözünmeyen çapraz bağlı kitosan türevleri hazırlamış ve bu materyalin antartikanın farklı yerlerindeki deniz sularında bulunan kurşun, kadmiyum, bakır, krom ve arsenik iyonlarını adsorplama özelliklerini grafit ocaklı atomik absorbsiyon spektroskopisi ile incelemiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada kullandığımız kimyasal maddeler; kitosan, N-fenil dietanolamin, sodyum hidrür, tiyonil klorür, etilen glikoller, p-toluen sülfonil klorür, sodyum bor hidrür, *N*,*N*-dimetilformamid ve organik çözücüler Merck, Sigma ve Fluka'dan temin edildi. Ticari olan bu kimyasallar saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı. Piridin ise taze destillenerek kullanıldı.

Aza-taç eterlerin ^{1}H NMR ve elementel analizleri TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz Laboratuarında BRUKER DPX-400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrofotometresi ve CHNS-932 (LECO) elementel analiz cihazı kullanılarak yaptırılmıştır. Kitosan aza-taç eterlerin elementel analizleri de aynı laboratuarda yaptırılmıştır. IR spektrumları ise bölümümüzde mevcut olan Perkin Elmer 1605 FT-IR Spektrofotometresi kullanılarak alınmıştır. Erime noktası tayinleri ise BUCHI B-540 erime noktası tayin cihazında kapiler tüpler içerisinde tayin edilmiştir.

3.1. Etilen Glikol Ditosilatının ve Diiyodürünün Sentezi

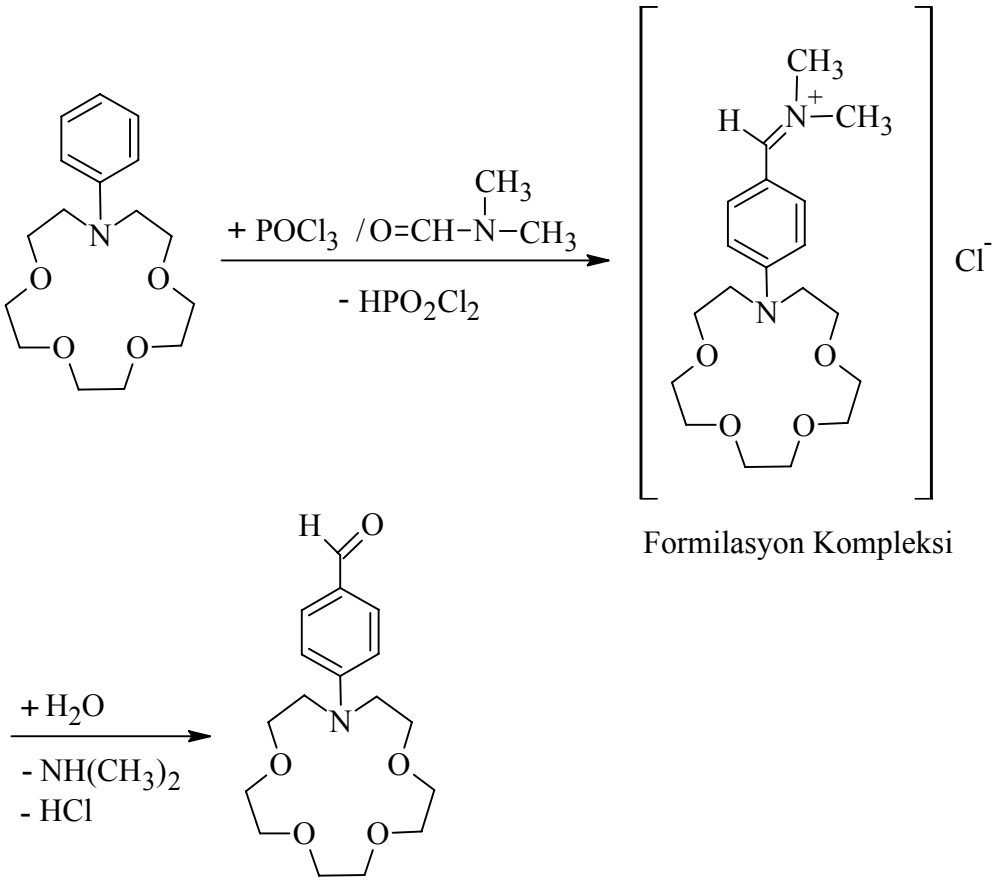
Trietilen glikol ditosilat trietilen glikolün piridinli ortamda p-toluen sülfonil klorür ile etkileştirilmesiyle elde edilmiş ve etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır (Koçak 1998).

Etilen glikolün diklorürü trietilen glikolün piridinli ortamda tiyonil klorür ile etkileştirilmesiyle elde edilmiştir. Reaksiyon gerçekleştikçe oluşan piridin tuzları çökmekte ve reaksiyon sonunda süzülerek ayrılmaktadır. Reaksiyon sonunda elde edilen yağımsı sıvı vakumda destillenerek saflaştırılmıştır. Bu bileşik asetonda sodyum iyodür etkileştirilerek etilen glikolün diiyodür'ü sentezlenmiş ve silikajel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (Calverly ve Dale 1982, Kim ve ark. 2000). Bu madde ligandın sentezi için bekletilmeden kullanılmıştır.

3.2. Aza-Taç Eter Sentezleri

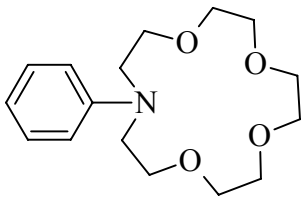
Elde edilen bu çıkış maddelerinden yararlanılarak *N*-fenil-2,2'-iminodietanol ile trietilen glikol ditosilatı etkileştirilerek *N*-fenilaza-15-crown-5 ve anilin ile etilen

glikol diklorürü etkileştirilerek *N*-fenilaza-12-crown-4 elde edilmiştir. Aza-taç eterler Williamson tipi eter sentezinin template etki ile birleştirilmesi sonucu elde edilmiştir (Pedersen 1967, Koçak 1998, Lu ve ark. 2003). Reaksiyonlar THF ve asetonitrilde sodyum hidrür veya potasyum karbonat kullanılarak yapılmıştır. Reaksiyon esnasında aza-taç eter çözücüde çözünürken, oluşan ditosilat ve sodyum iyodur tuzları çökmekte ve reaksiyon sonunda süzülerek ayrılmaktadır. Sentezlerde susuz çözücüler kullanılarak seyreltik ortamlarda çalışılmıştır. Reaksiyona giren bileşiklerin bir kısmı polimerleştiğinden dolayı, ham ürün ilk olarak silikajel kullanılarak flaş kolondan geçirilmiş ve polimerik yapılar ayrılmıştır. Ürünler ise silikajel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

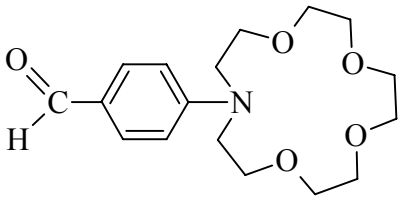


Reaksiyon 1.19. Aza-taç eterlerin Vilsmeier-Haack formilasyonu

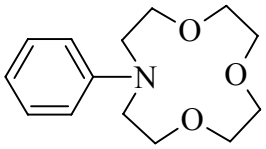
1



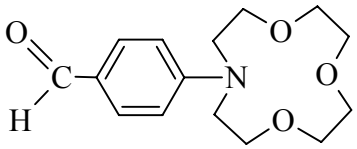
1a



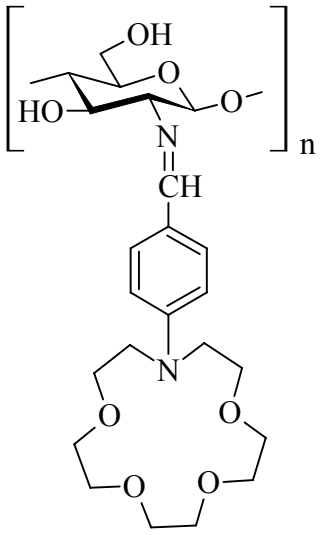
2



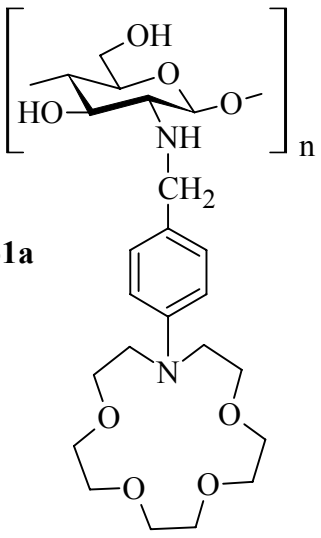
2a



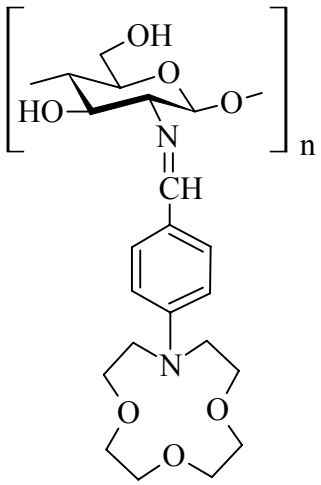
CTS-1



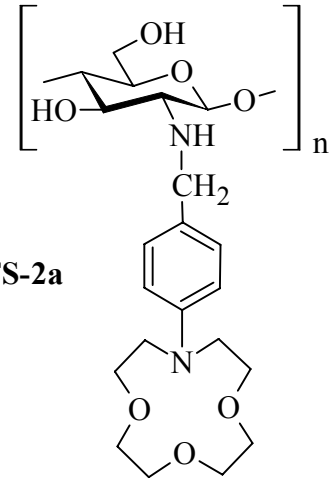
CTS-1a



CTS-2



CTS-2a



N-fenilaza-taç eterlerin Vislmeier-Haack formilasyonu, aza-taç eteri *N*,*N*-dimetilformamid içerisinde fosfor oksiklorür ile etkileştirerek gerçekleştirildi (Dix ve Vogtle 1980). Reaksiyon esnasında koyu yeşil renkte formilasyon kompleksleri oluştu. Reaksiyonun sonunda karşımın pH'sı nötrale ayarlandığında ürün tanecikler halinde çöktü ve süzülerek ayrıldı.

3.3. *N*-Schiff Baz Tipi Kitosan Aza-Taç Eterlerinin ve N-Sekonder Amino Tipi Kitosan Aza-Taç Eterlerinin Sentezi

Doğal bir polimer olan kitosan hidroksil ve amin fonksiyonlarına sahiptir ve sadece seyreltik asit çözeltilerinde çözünmektedir. Kitosan çözündüğü zaman viskoz bir jel oluşur. Deneylerde kitosan reaksiyon gerçekleşmeden önce seyreltik asetik asit (% 10, wt) içerisinde çözülmüş ve metanol ile seyreltilmiştir. Daha sonra kitosan ve aldehit grubuna sahip aza-taç eterin kondensasyon reaksiyonundan *N*-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eterler elde edilmiştir.

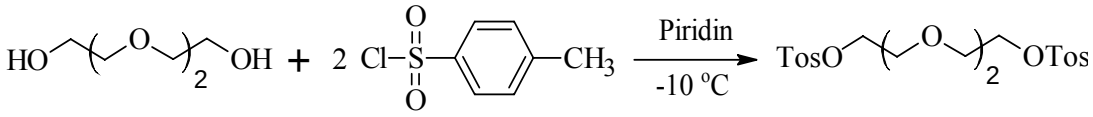
Kitosanın serbest amino grupları ile bir aldehitin reaksiyonundan Schiff bazları meydana gelir. Bu reaksiyon sulu asetik asit ve metanol karışımında uygulanır ve bazen 1.0'e yakın yüksek sübstitüsyon dereceleri elde edilir (Reaksiyon 1.10). Oluşan schiff baz türevlerinin zayıf çözünürlüğünden dolayı reaksiyon boyunca, başlangıçtaki homojen çözelti jelleşir (Kurita 2001). Bu reaksiyonlar yüksek verimle gerçekleşmiştir (Peng ve ark. 1998, Tang ve ark. 2001).

N-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eterlerin reaksiyonundan elde edilen viskoz çözelti $NaBH_4$ ile indirgenerek *N*-sekonder amino tipi kitosan aza-taç eterler hazırlanmıştır.

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Aza-Taç Eter Sentezleri

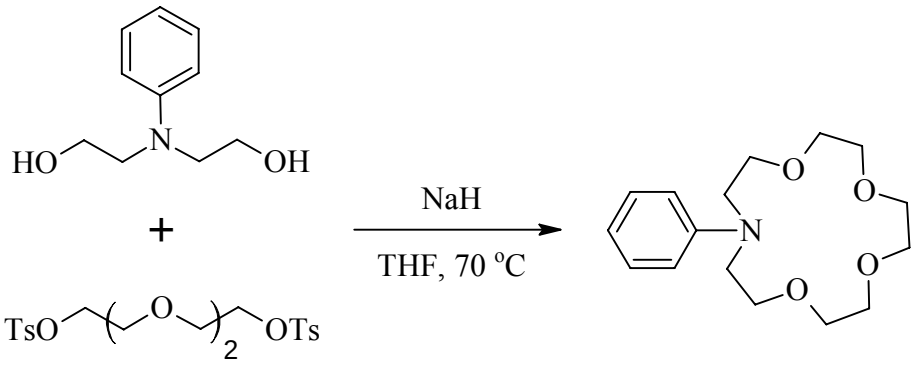
4.1.1. Trietilen glikol ditosilat sentezi



250 ml'lik geniş ağızlı bir balona trietilen glikol (15,0 g, 0,1 mol) ve taze destillenmiş piridin (80 ml) ilave edildi. Mekanik karıştırıcı ile karıştırılan karışım -12 ^{o}C ye kadar soğutuldu. Sıcaklığın -7 ^{o}C den yukarı çıkmaması şartıyla p-toluen sülfonil klorür (38,2 g, 0,2 mol) azar azar 4 saatte ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra 3 saat -10 ^{o}C de ve bunun takiben 3 saat 0 ^{o}C de karıştırmaya devam edildi. Bir gece buzdolabında bekletilen karışıma buz-seyreltik HCl karışımı ilave edildi. Süzülen katı madde önce buzlu su daha sonra da buzlu su:metanol (1:1) karışımı ile yıkandı ve kurutuldu. Etil alkolden kristallendirildiğinde ise beyaz yapraklar halinde kristallendi. Verim: 34,5 g (% 76) e.n.: 78-79 ^{o}C (lit. 77-78 ^{o}C) (Ertul, 1997, Koçak 1998).

$C_{20}H_{26}O_8S_2$ için hesaplanan (bulunan) elemental analiz: C 52.34 (51.76); H 5.67 (5.93). IR (KBr, ν_{max}, cm^{-1}) 2960 (C-H, aril); 2880-2930 (-CH_2-CH_2-); 1600 (C=C, aril); 1170 (C-O, alkil). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ içinde) δ (ppm): 2.40 (6H, s, -CH_3); 3.40 (4H, t, -CH_2-O-CH_2-); 3.60 (4H, t, O-CH_2-); 4.15 (4H, t, -CH_2-O-Ts); 7.30-7.80 (8H, dd, arom. protonlar).

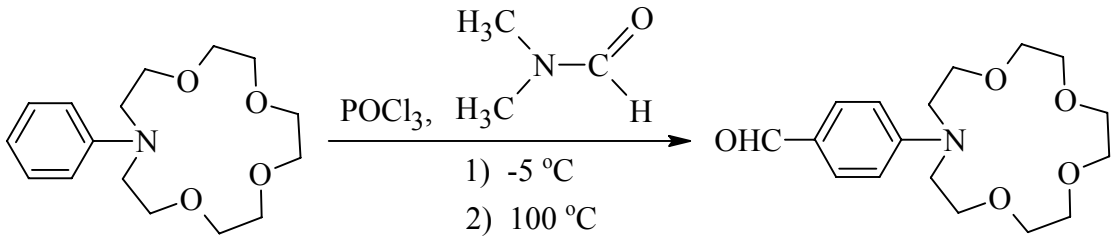
4.1.2. *N*-Fenil-1,4,7,10-tetraoksa-13-azasiklopentadekan sentezi (1)



Bir damlatma hunisi takılmış iki boyunlu bir balon azot gazı ile dolduruldu ve sonra kuru THF (300 ml) ve sodyum hidrür (6.40 g, 0.16 mol, mineral yağ içerisindeki % 60'lık dispersiyonu) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. N-fenildietanolamin (13.57 g, 0.08 mol) ve trietilen glikol ditosilat (34.39, 0.08 mol) kuru THF (300 ml) içerisinde çözüldü ve sonra reaksiyon karşımına yavaşça damlatılarak ilave edildi. Damlatma işlemi 3 saat sürdü ve bundan sonra 24 saat daha devam etti. Soğuduktan sonra katı süzüldü, THF ile yıkandı ve süzüntü döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Kırmızı renkli kaltıntı diklormetanda çözüldü ve eluent olarak dietil eter kullanılarak silikajel üzerinden kolon kromatografisi ile şaflaştırıldı. Verim: 7.45 g (% 42). e.n.: 44-45 ^{o}C (lit. 44-45 ^{o}C) (Pedersen 1967, Koçak 1998, Lu ve ark. 2003).

$C_{16}H_{25}NO_4$ için hesaplanan (bulunan) elementel analiz: C 65.06 (65.64); H 8.53 (9.23); N 4.74 (4.31). IR (KBr, ν_{max}, cm^{-1}): 2870 (-CH_2-CH_2-), 1600 (C=C, aril), 1130 (C-O, alkil). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ içinde, 400 MHz) δ (ppm): 3.49-3.71 (16H, m, -CH_2-CH_2-, taç eter protonları); 3.74-3.85 (4H, m, -CH_2-N-CH_2-, taç eter protonları); 6.60-6.83 (3H, m, fenil protonları); 7.17-7.27 (2H, d, fenil protonları).

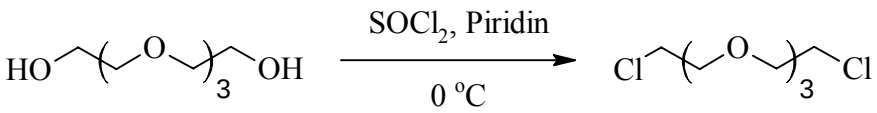
4.1.3. *N*-(4'-formilfenil)-1,4,7,10-tetraoksa-13-azasiklopentadekan sentezi (1a)



N-fenilaza-15-crown-5 (3,31 g, 11.2 mmol) DMF (24 ml) içerisinde çözüldü ve -5 ^{o}C ye kadar soğutuldu. Sıcaklık -5 ^{o}C yi geçmeyecek şekilde $POCl_3$ (1,72 g, 11.2 mmol) yavaşça damlatılarak karışan çözeltiye ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra, karışım 10 dakika daha aynı sıcaklıkta tutuldu. Karışım oda sıcaklığında geldikten sonra 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra geri soğutucu altında 4 saat boyunca 100 ^{o}C de karıştırılarak kaynatıldı. Soğuduktan sonra yaklaşık 100 g buz içerisinde döküldü ve 30 dakika karıştırıldı. Sıcaklığın yükselmemesi şartıyla NaOH çözeltisi (% 40, w/w) ile pH=7 ye ayarlandı. Meydana gelen çökelek süzüldü ve süzüntü 1 gün bekletildiğinde iğne şeklinde kristaller meydana geldi. Ürün petrol eterinden tekrar kristallendirildi. Verim: 2,68 g (% 75), e.n.: 86-87 ^{o}C (lit. 87–88 ^{o}C) (Dix ve Vogtle 1980)..

$C_{17}H_{25}NO_5$ için hesaplanan (bulunan) elementel analiz: C (63.14); H (7.79); N (4.33). IR (KBr, ν_{max}, cm^{-1}): 2870 (-CH_2-CH_2-), 2720 (C-H, aldehit), 1670 (C=O, aldehit), 1600 (C=C, aril), 1170 (C-O, alkil). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ içinde, 400 MHz) δ (ppm): 3.59-3.75 (16H, m, -CH_2-CH_2-, taç eter protonları); 3.75-3.85 (4H, m, -CH_2-N-CH_2-, taç eter protonları); 6.70-6.83 (2H, m, fenil protonları); 7.66-7.81 (2H, d, fenil protonları); 9.67-9.81 (1H, s, CHO).

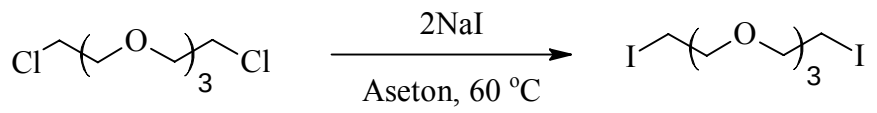
4.1.4. 1,11-Dikloro-3,6,9-trioksaundekan



Taze destillenmiş piridin (90,00 g, 1.14 mol) içerisinde tetraetilen glikol (99,00 g, 0.51 mol) bulunan ve buz banyosunda soğutulan karışıma tiyonil klorür (129,87 g, 1.09 mol) karıştırılarak ilave edildi. Karıştırma oda sıcaklığında gece aşırı sürdürüldü (başlangıçta oluşan çökeleğin büyük bir kısmı çözünene kadar). Karışım su (15 ml) ve eter (5x75 ml) ile ekstrakte edildi. Her ekstraksiyondan önce 15 ml su ilavesi yapıldı. Eter fazları birleştirildi, önce su (75 ml), daha sonra doygun tuz çözeltisi (75 ml) ile yıkandı. $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve vakumda yogunlaştırıldı. Kalan kısım fraksiyonlu olarak destillendi ve ürün renksiz bir sıvı olarak elde edildi. Verim: 98,57 g (% 83), k.n.: 106-108 ^oC/0.1 mmHg (lit 107-108 ^oC/0.1 mmHg) (Calverly ve Dale 1982, Kim ve ark. 2000)..

$C_8H_{16}Cl_2O_3$ için hesaplanan (bulunan) elementel analiz: C 41.57 (41.05); H 6.98 (7.22). IR (KBr, ν_{max}, cm^{-1}): 2870 (-CH_2-CH_2-), 1130 (C-O, alkil), 665 (C-Cl). ^1H NMR ($CDCl_3$ içinde) δ (ppm): 3.55 (4H, m, -O-C$\underline{H_2}$-CH_2-Cl), 3.65 (4H, m, -CH_2-CH_2-).

4.1.5. 1,11-Diiyodo-3,6,9-trioksaundekan

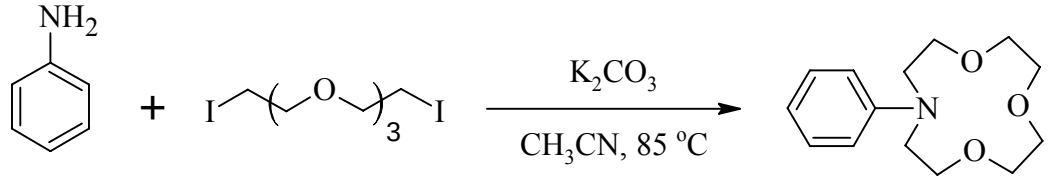


Aseton (75 ml) içerisindeki 1,11-dikloro-3,6,9-trioksaundekan'a (32,50 g, 0.14 mol) toz haline getirilmiş sodyum iyodür (50 g, 0.335 mol) ilave edildi ve geri soğutucu altında 70 saat boyunca karıştırılarak kaynatıldı. Soğuduktan sonra

reaksiyon karışımı süzüldü, aseton ile yıkandı ve süzüntü evaporatörde yoğunlaştırıldı. Kalan kısım etil asetat (100 ml) ve %20 lik sodyum tiyosülfat (25 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz su (50 ml) ve doygun tuz çözeltisi (50 ml) ile yıkandı. Organik faz magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücünün vakumda uzaklaştırılması açık sarı renkli yağımsı bir kalıntı verdi. Kalıntı silikajel üzerinden eluent olarak diklormetan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saf madde başlangıçta renksiz olmasına rağmen, saklandığında hemen sarardı ve sonraki sentezler için direk olarak kullanıldı. Verim: 55,75 g (% 90) (Calverly ve Dale 1982, Kim ve ark. 2000)..

$C_8H_{16}I_2O_3$ için hesaplanan elementel analiz: C 22.12 (23.21); H 10.04 (9.30). IR (KBr, ν_{max}, cm^{-1}): 2880 (-CH_2-CH_2-), 1150 (C-O, alkil), 710 (C-I). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ içinde) δ (ppm): 3.30 (4H, t, I-C<u>H$_2$</u>-CH_2-O-), 3.54 (8H, s, -O-CH_2-CH_2-), 3.94 (4H, t, I-CH_2-C<u>H$_2$</u>-O-).

4.1.6. *N*-Fenil-1,4,7-trioksa-10-azasiklododekan sentezi (2)

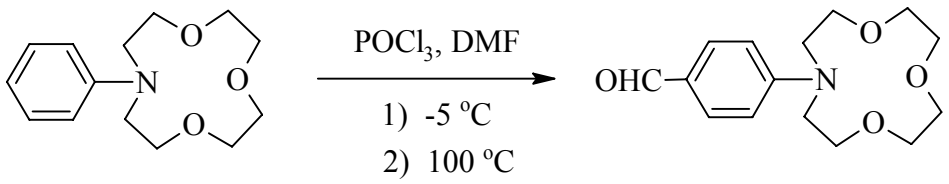


Susuz sodyum karbonatın (15,98 g) süspansiyon halde bulunduğu kuru asetonitrile (600 ml) 1,11-diiyodo-3,6,9-trioksaundekan (21,18 g, 45 mmol) ve anilin (4,20 g, 45 mmol) karıştırılarak ilave edildi ve geri soğutucu altında 5 gün boyunca kaynatıldı. Karışım soğuduktan sonra süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı kloroformda (375 ml) çözüldü ve birkaç kez su ile yıkandı. Organik fazlar birleştirildi ve kuruluğa kadar evaporatörde buharlaştırıldı. Kalıntı eluent olarak hekzan:etil asetat (3:1, v/v) karışımı kullanılarak silikajel üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra, kalan kısım vakumda destillendi ve ürün renksiz yağımsı olarak elde edildi. Verim: 3,06 g (% 27), k.n.:

138-140 ^{o}C/0.05 mmHg (lit. 140-142 ^{o}C/0.05 mmHg) (Calverly ve Dale 1982, Kim ve ark. 2000)..

$C_{14}H_{21}NO_3$ için hesaplanan (bulunan) elementel analiz: C 66.23 (66.91), H 8.85 (8.42), N 5.23 (5.57). IR (KBr, ν_{max}, cm^{-1}): 2850 (-CH_2-CH_2-), 1600 (C=C, aril), 1120 (C-O, alkil). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ içinde) δ (ppm): 3.46-3.80 (16H, m, -CH_2-CH_2-, taç eter protonları), 6.63-6.68 (3H, d, CH, fenil protonları), 7.20-7.27 (2H, d, CH, fenil protonları).

4.1.7. *N*-(4'-Formilfenil)-1,4,7-trioksa-10-azasiklododekan sentezi (2a)

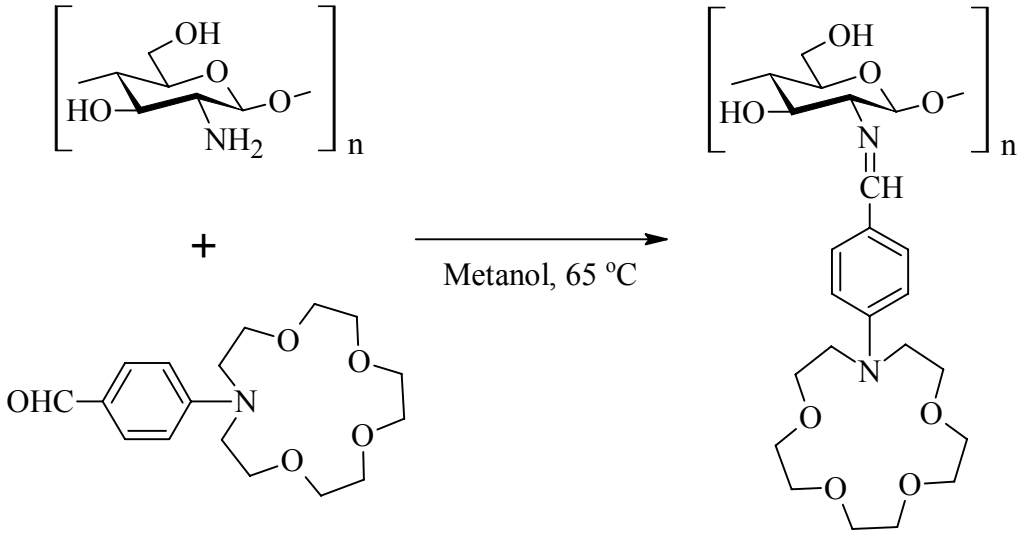


Bu bileşik **1a** bileşiğinin sentezlenmesi için yukarıda belirtilen prosedüre göre sentezlendi. Kullanılan madde miktarları şu şekildedir; *N*-fenilaza-12-crown-4 (2,82 g, 11.2 mmol), $POCl_3$ (1,72 g, 11.2 mmol). Verim: 2.19 g (% 70), e.n.: 63-64 ^{o}C.

$C_{15}H_{21}NO_4$ için hesaplanan (bulunan) elementel analiz: C (64.50), H (7.58), N (5.01). IR (KBr, ν_{max}, cm^{-1}): 2870 (-CH_2-CH_2-), 2720 (C-H, aldehit), 1680 (C=O, aldehit), 1590 (C=C, aril), 1180 (C-O, alkil). ^{1}H NMR ($CDCl_3$ içinde, 400 MHz) δ (ppm): 3.52-3.65 (12H, m, -CH_2-CH_2-, taç eter protonları); 3.76-3.87 (4H, m, -CH_2-N-CH_2-, taç eter protonları); 6.80-6.93 (1H, m, fenil protonları); 7.63-7.74 (2H, d, fenil protonu); 9.74 (1H, s, CHO).

4.2. Kitosan Aza-Taç Eterlerin Sentezi

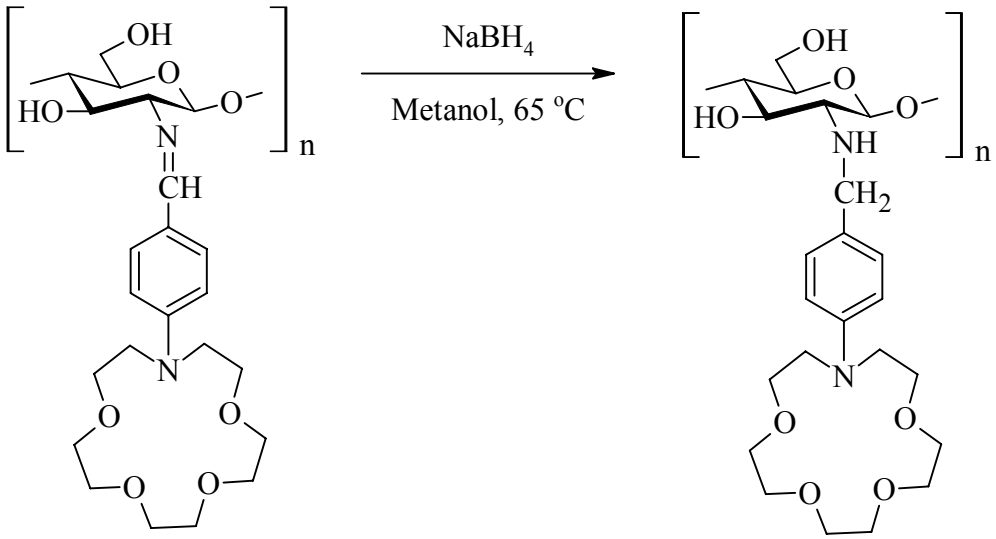
4.2.1. *N*-Schiff baz tipi *N*-fenilaza-15-crown-5 kitosan sentezi (CTS-1)



Toz halindeki kitosan (0.5 g, 2.2 mmol glukozamin birimi) asetik içerisinde (14 ml, % 70 w/w) çözüldü ve metanol ile seyreltildi. N-(4'-formilfenil)-13-aza-1,4,7,10-tetrasiklopentadekan (0.971 g, 3 mmol) metanol (5 ml) içerisinde çözüldü ve azot atmosferi altında kitosan çözeltisine 2 saatten daha fazla sürede damlatılarak ilave edildi. Reaksiyon ilerledikçe karışımın rengi sarıya döndü. 36 saat daha karıştırıldıktan sonra, karışım birkaç saat boyunca etüvde 80 ^{o}C de bekletildi. Sonuçta açık sarı renkte bir katı elde edildi. Ürün reaksiyon girmeyen aza-taç eteri uzaklaştırmak için metanol ile Soxhlet ekstraktöründe yıkandı ve kurutuldu. Verim: 1.27 (% 85).

Kitosan (**CTS**) için bulunan elementel analiz: C 42.99, H 6.08, N 7.81; *N*-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eter (**CTS-1**) için bulunan elementel analiz: C 51.24, H 6.2, N 6.17. IR (Film, ν_{max}, cm^{-1}): 1640 (C=N), 1510 (benzen halkası), 890 (C-O, piranil halkası).

4.2.2. *N*-(4-benzil)aza-15-crown-5 kitosan sentezi (CTS-1a)

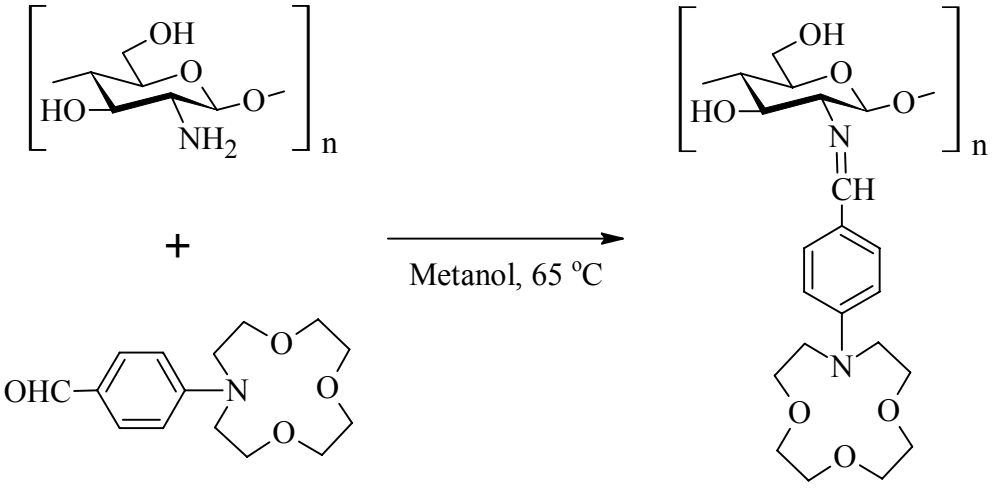


CTS-1'in sentezlenmesi için yukarıda belirtilen prosedürü takip ederek elde edilen viskoz çözeltiye metanol (4 ml) içerisinde çözünen sodyum bor hidrür (0.25 g) çözeltisi damlatılarak ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 24 saat boyunca kaynatıldı. Soğuduktan sonra, kurutuldu ve sarı renkli bir katı elde edildi. Ürün reaksiyona girmeyen *N*-fenilaza-15-crown-5 ve sodyum bor hidrürü uzaklaştırmak için metanol ile Soxhlet ekstraktöründe yıkandı ve kurutuldu. Verim: 1.13 g (% 89).

N-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eter (**CTS-1**) için bulunan elementel analiz: C 51.24, H 6.2, N 6.17. *N*-sekonder amino tipi kitosan aza-taç eter (**CTS-1a**) için bulunan elementel analiz C 50.45, H 6.74, N 5.76 . IR (Film, ν_{max}, cm^{-1}): 1520 (benzen halkası), 920 (C-O, piranil halkası)

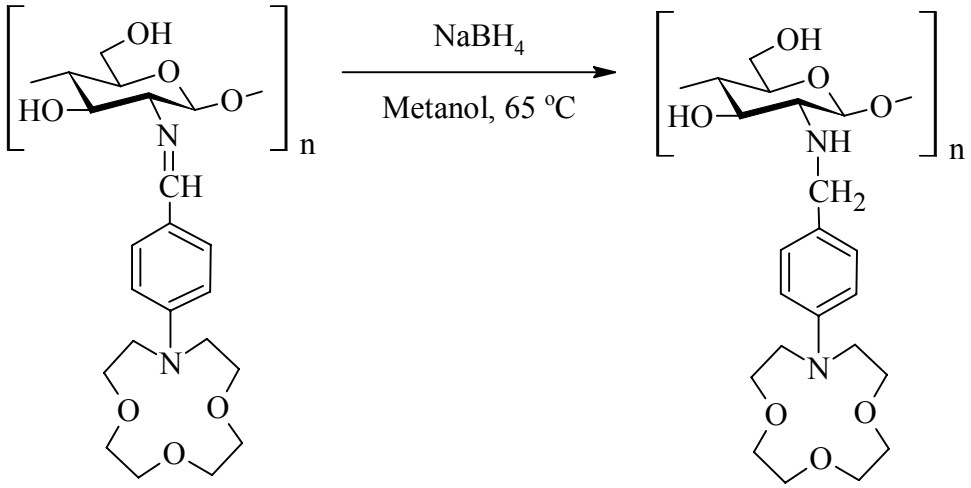
4.2.3. *N*-Schiff baz tipi *N*-fenilaza-12-crown-4 kitosan sentezi (CTS-2)

Bu bileşik **CTS-1**'in sentezlenmesi için yukarıda belirtilen metoda göre sentezlenmiştir. Kullanılan madde miktarları şu şekildedir; kitosan (0.50 g, 2.2 mmol glukozamin birimi), *N*-(4'-formilfenil)- 1,4,7-trioksa-10-azasiklododekan (0.838 g, 3 mmol). Verim: 1,17 g (% 80).



Kitosan (**CTS**) için bulunan elementel analiz: C 42.99, H 6.08, N 7.81; *N*-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eter (**CTS-2**) için bulunan elementel analiz: C 49.34, H 6.56, N 6.02. IR (Film, ν_{max}, cm^{-1}): 1650 (C=N), 1500 (benzen halkası), 900 (C-O, piranil halkası)

4.2.4. *N*-(4-benzil)aza-12-crown-4 kitosan sentezi (CTS-2a)



Bu bileşik **CTS-1a**'nın sentezlenmesi için yukarıda belirtilen metoda göre sentezlenmiştir. Kullanılan madde miktarları şu şekildedir; kitosan (0.5 g, 2.2 mmol

glukozamin birimi), *N*-(4'-formilfenil)- 1,4,7-trioksa-10-azasiklododekan (0.838 g, 3 mmol), sodyum bor hidrür (0.250 g). Verim: 0,97 g (% 83).

N-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eter (**CTS-2**) için bulunan elementel analiz: C 49.34, H 6.56, N 6.02. *N*-sekonder amino tipi kitosan aza-taç eter (**CTS-2a**) için bulunan elementel analiz: C 48.56, H 7.21, N 5.84. IR (Film, ν_{max}, cm^{-1}): 1520 (benzen halkası), 930 (C-O, piranil halkası).

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada hetero atom olarak oksijen ve azot ihtiva eden karışık hetero atomlu ligandlar sentezlenmiş ve Schiff baz reaksiyonu ile kitosana yüksek verimle bağlanmıştır. Aza-taç eterlerin sentezinde kullanılan çıkış maddelerinden bazıları hazır olarak alınmış, hazır olarak temini mümkün olmayan çıkış maddeleri ise sentezlenmiş ve saflaştırıldıktan sonra kullanılmıştır. Aza-taç eterlerin sentezi için gerekli olan trietilen glikol ditosilat, tetra etilen glikol diiyodürü ve bu bileşiğin sentezlenmesi için gereken tetraetilen glikol diklorürü literatüre göre sentezlenerek kullanılmıştır. Çıkış maddesi olarak kullanılan *N*-fenil-2,2'-iminodietanol ile trietilen glikol ditosilatının reaksiyonundan *N*-fenilaza-15-crown-5 (**1**) ve anilin ile tetra etilen glikol diklorürünün reaksiyonundan da *N*-fenilaza-12-crown-4 (**2**) sentezlenmiştir. Farklı halka büyüklüklerine sahip olan aza-taç eterlerin *N*-fenil grupları Vilsmeier-Haack formilasyonu ile fonksiyonlandırılmıştır (Dix ve Vögtle 1980, Lu 2003).

Aza-taç eterlerin sentezinde Williamson tipi eter sentezleri kullanılmıştır ve orta derecede konsantrasyonlarda çalışılmıştır (Pedersen 1967, Schultz ve ark. 1985, Ertul 1997). Polimerleşmeyi önlemek amacıyla reaksiyon süreleri literatürde verilenden daha uzun tutulmuştur. Bununla beraber reaksiyon verimleri küçük halkalı aza-taç eter için düşük, büyük halkalı için ise daha yüksek bulunmuştur ve bu veriler literatürle uyum halindedir (Schultz ve ark. 1985, Koçak 1998, Lu 2003).

Aza-taç eterlerin yapıları IR ve ^{1}H NMR spektroskopileri ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Çıkış maddelerinin ve sentezlenen ligandların IR spektrumlarına bakıldığında, çıkış maddesi N-fenildietanolaminin iki OH grubu 3340 cm^{-1} de geniş ve keskin bir band verdiği halde, sentezlenen **(1)** bileşiğinde bu bölgede herhangi bir banda rastlanmamıştır. Bu ligand için 1130 cm^{-1} bölgesinde alifatik eter bandları görülmüştür. 2870 cm^{-1} de gözlenen band alifatik CH_2 gruplarının karakteristik bandlarıdır, yine 1600 cm^{-1} gözlenen keskin band benzen halkasının karakteristik bandıdır. **(1a)** bileşiği **(1)** bileşiğinin aldehit türevidir. Karbonil grubu aromatik halkaya bağlı olduğundan dolayı 1710-1720 cm^{-1} bölgesinde beklenen karbonil grubunun bandı konjügasyonun etkisiyle daha düşük frekansa kayarak 1670 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Anilinde bulunan NH_2 grubu 3200-3400 cm^{-1} bölgesinde ikili band verir, **(2)** bileşiğinde ise bu bölgede herhangi bir banda rastlanmamıştır. Yine **(1)** bileşiğinde olduğu gibi 1130 cm^{-1} ve 2860 cm^{-1} bölgesinde gözlenen bandlar sırasıyla alifatik eter ve alifatik CH_2 gruplarının karakteristik bandlarıdır (Dix ve Vögtle 1980, Vladimirova ve ark. 2001). Ayrıca 1600 cm^{-1} de gözlenen keskin band benzen halkasının karakteristik bandıdır. **(2a)** bileşiği **(2)** bileşiğinin aldehit türevidir ve 1670 cm^{-1} bölgesinde gözlenenen band karbonil grubuna aittir. Elde edilen bu sonuçlar ligandların ne ölçüde sentezlendiği hakkında önemli bilgiler vermiştir. Ayrıca elementel analiz sonuçları da bu sonuçları desteklemektedir.

Ligandların yapılarının aydınlatılmasında en çok ^1H NMR spektroskopisinden faydanılmıştır. Alkoller, O-H soğurmasını δ 0,5-5 ppm'de biraz geniş bir band olarak verirler (Gokel ve Korzeniowski 1982, Weber ve ark. 1989, Erdik 1998). Bu bandın ligandların **(1** ve **2)** spektrumunlarında görülmemesi reaksiyonun tamamlandığının bir ölçüsü olarak görülebilir. Siklik eterlerdeki ($-OCH_2CH_2O-$) grubu bağlı olduğu gruba göre δ 3-4.5 ppm arasında band vermektedir (Pedersen 1967, Kılıç ve Gündüz 1986, Sezgin ve ark. 1993). Ligandların (**1** ve **2**) azot atomuna bağlı olan CH_2 protonları oksijene bağlı olana göre daha yüksek ppm'de gözlenmiştir, bu durum literatürdeki bilgilerle uyum içerisindedir. Analizlerden anlaşıldığı üzere ligandların ^1H NMR spektrumlarındaki hidrojen oranları, kimyasal kayma değerleri ve bandlardaki yarılmalar teorik değerler ile uyum içindedir. ^1H NMR spektrumunda **(1)** bileşiğindeki protonların oranlarına baktığımızda 3.74-3.85 ppm'deki protonların 3-49-3.71 ppm'deki protonlara oranının 1/4 olması bu bileşiği oluşturabilecek bağlanmanın meydana geldiğini göstermektedir. Aynı şekilde **(1a)** bileşiğindeki 3.75-3.85 ppm'deki protonların 3.59-3.75 ppm'deki protonlara oranı 1/4'dür. Ayrıca 9.67-9.81 ppm'de gözlenen tekli band aldehit grubunun varlığını göstermektedir. **(2)** bileşiğinin spektrumunda ise 7.20-7.27 ppm'deki fenil protonlarının 3.46-3.80 ppm'deki taç eter protonlarına oranı 1/8'dir. Aynı şekilde 9.74 ppm'deki singlet aldehit protonunun 3.52-3.65 ppm'deki taç eter protonlarına oranı 1/12'dir.

Kitosanın serbest amino grupları ile bir aldehitin reaksiyonundan Schiff bazları meydana gelir. Bu reaksiyon sulu asetik asit ve metanol karışımında uygulanır ve bazen 1,0'e yakın yüksek sübstitüsyon dereceleri elde edilir. Oluşan

schiff baz türevlerinin zayıf çözünürlüğünden dolayı reaksiyon boyunca, başlangıçtaki homojen çözelti jelleşir (Kurita 2001). *N*-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eterleri hazırlanırken, reaksiyon ilerledikçe jel oluştuğu gözlenmiştir. Kitosan sadece zayıf asidik sulu çözeltilerde çözünmektedir. Hazırlanan bu yeni polimerlerin ise çözünmediği gözlenmiştir. Elementel analiz sonuçları kitosan ile kıyaslanmış ve *N*-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eterlerin (**CTS-1** ve **CTS-2**) karbon yüzdelerinde artış ve azot yüzdelerinde de çok az bir düşüş gözlenmiştir (Tablo 1). Bunun aza-taç eterlerde bulunan karbonların bileşime büyük katkısından kaynaklandığı düşünülmektedir. *N*-sekonder amino tipi kitosan aza-taç eterlerin karbon, hidrojen ve azot yüzdelerinde *N*-Schiff baz tipi kitosan aza-taç eterlerinkine çok fazla artış veya düşüş gözlenmemiştir. Bu sonuçlar da literatürle uyum içerisindedir (Yang ve ark. 2000, Tang ve ark. 2002, Wan ve ark. 2002).

Bileşik	**% C**	**% H**	**% N**
CTS	42.99	6.08	7.81
CTS-1	51.24	6.2	6.17
CTS-1a	50.45	6.74	5.76
CTS-2	49.34	6.56	6.02
CTS-2a	48.56	7.21	5.84

Tablo 1. Hazırlanan yeni kitosan türevlerinin elementel analizleri

6. ÖNERİLER

Kitinin pek çok yaşayan organizma için en önemli yapısal materyallerden biri ve muazzam yıllık üretime sahip olması gerçeğine rağmen, kitinin kullanımı çok az gelişmiştir. Kitin üzerindeki temel ve uygulama çalışmalarındaki gecikme bu materyalin özünde var olan inatçı tabiatına bağlanabilir. Bununla birlikte hem farklı biyolojik fonksiyonlar hem de eşsiz kimyasal ve fizikokimyasal özelliklerinden dolayı, kitin ve kitosan özel uygulamalar için büyük bir potansiyele sahip fonksiyonel biyopolimerler olarak sayılabilir.

Amino gruplu eşsiz moleküler mimarisine dayanarak, kontrollü modifikasyon reaksiyonları yoluyla karmaşık molekül tasarımları mümkündür. Bu alandaki gelişme geçen on yıl içerisinde makale ve patent sayısındaki keskin bir artış ile kanıtlanmıştır. Kitin kimyası üzerine yoğun çalışmaların bir sonucu olarak yapıları iyi tanımlanmış kitin türevlerindeki güçlüğü aşmak için verimli modifikasyonlarının çeşitli metotları geliştirilmektedir.

Kitin dolayısıyla en önemli doğal polimerlerden biridir ve çeşitli gelişmiş fonksiyonlara sahip yeni polimerik malzeme türlerini oluşturacak bir potansiyele sahiptir. Temel kitin kimyasındaki gelişmelerden dolayı, bu amino polisakkaritin karmaşık karakteristiklerinin temel anlayışı gelişiyor. Bu şartlar altında, kitinin uygulamaları şu şekildedir; makyaj malzemesi bileşeni, nem tutucu ajanlar, tedaviler, virüsleri, bakterileri ve mantarları yok edebilen ajanlar, biyolojik olarak uyumlu ve biyomedikal malzemeler, biyoaktif malzemeler, enzimler için destek ve hücre immobilizasyonu, polimerik reaktifler, film, fiber ve kağıt gibi özel üretilen malzemeler, membranlar, metal adsorbanları, tohum kaplama için zirai ajanlar ve toprak ıslahı. Birkaç suda çözünebilir türev makyaj malzemesi bileşeni olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle, bazı uygulamalar oldukça umut verici gözükmektedir.

7. KAYNAKLAR

Belamie, E., Domard, A., Chanzy, H., Giraud-Guille, M. M. 1999. Spherulitic Crystallization of Chitosan Oligomers. Langmuir 15: 1549-1555.

Bradshaw, J. S., Krakowiak, K. E., Tarbet, B. J., Bruening, R. L., Biernat, J. F., Bochenska, M., Izzat, R. M., Christensen, J. J., 1989. Silica gel-bound aza-crowns for the selective removal and concentration of metal-ions. Pure Appl. Chem. 61: 1619-1624.

Bratton, L. D., Strzelbicka, B., Bartsch, R. A. 2003. Synthesis of N-pivot lariat ethers and their metal ion complexation behavior. Arkivoc 2003 (xii): 80-88.

Burke, A., Yılmaz, E., Hasırcı, N., Yılmaz, O. 2002. Iron(III) ion removal from solution through adsorption on chitosan. J. Appl. Polym. Sci. 84: 1185-1192.

Calverly, M. J. And Dale, J. 1981. Synthesis and cation complexing of N,N'-bridged bis(1,4,7-trioxa-10-azacyclododecanes). J. Chem. Soc. Chem. Commun. 14: 684-686.

Calverly, M. J. And Dale, J. 1982. 1,4,7-trioxa-10-azacylododecane and some N-substituted derivatives; synthesis and cation complexing. Acta Chem. Scand. B 36: 241-247.

Carlström, D. 1957. The Crystal Structures of Alpha-Chitin. J. Biophys. Biochem. Cytol. 3: 669-683.

Chen, H. R., Chang, J. R., Shyur, J. S. 1997. Effects of Ultrasonic Conditions and Storage in Acidic Solutions on Changes in Molecular Weight and Polydispersity of Treated Chitosan. Carbohyd. Res. 299: 287-294.

Dix, J. P., Vogtle, F. 1980. Ligand structure and copmlexation ion-selective crown ether dyes. Eur. J. Inorg. Chem. 113: 457-470.

Domard, A., Cartier, N. 1989. Glicosamine Oligomers. 1. Preparation and Characterization. Int. J. Biol. Macromol. 11: 297-302.

Erdik, E. 1998. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, 2. Baskı. Ankara Üniversitesi, Gazi Kitabevi, Ankara.

Ertul, S. 1997. Bazı makrosiklik polieter ve laktonların sentezi ve katyonik komplekslerinin incelenmesi (Doktora Tezi, S.Ü. Fen Bil. Enst., Konya).

Gatto, V. J., Gokel, G. W. 1984. Synthesis of Calcium-Selective, Substitued Diaza-Crown Ethers: A Novel, One-Step Formation of Bibracchial Lariat Ethers (BİBLEs). J. Am. Chem. Soc. 106: 8240-8244.

Gokel, G. W., Garcia, B. J. 1977 Crown-cation complex effects. III. Chemistry and complexes of monoaza-18-crown-6. Tetrahedron Lett. 18: 1633-1635.

Gokel, G. W., Korzeniowski, S. H. 1982. Macrocylic Polyether Synthesis. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York.

Gokel, G. W. 1992. Crown ethers and cryptands, Unniversity of Miami Coral Gables, Florida USA.

Gómez-Guillén, M., Gómez-Sánchez, A., Martinzamora, M. E. 1992. A derivative of chitosan and 2,4-pentanedione with strong chelating properties. Carbohyd. Res. 233: 255-259.

Heux, L., Brugnerotto, J., Desbrieres, J., Versali, M. F., Rianudo, M. 2000. Solid State NMR for Determination of Degree of Acetylation of Chitin and Chitosan. Biomacromolecules 1: 746-751.

Hosseini, W. M., Lehn, J. M., Duff, S. R., Gu, K., Mertes, M. P. 1987. Synthesis of mono- and difunctionalized ditopic 89 [24]N_6O_2 macrocyclic receptor molecules. J. Org. Chem. 52: 1662-1666.

Jhonson, M. R., Jones, N. F., Sutherland, I. O., Newton, R. F. 1985 Formation of complexes between aza derivatives of crown ethers and primary alkylammonium salts. Part 8. 12-Crown-4, 15-crown-5, 21-crown-7, and 24-crown-8 derivatives. J. Chem. Soc. Perk. T. 1 1637-1643.

Jhonson, M. R., Sutherland, I. O., Newton, R. F. 1979 The formation of complexes between aza derivatives of crown ethers and primary alkylammonium salts. Part 1. Monoaza derivatives. J. Chem. Soc. Perk. T. 1 357-351.

Kameda, T., Miyazawa, M. Ono, H., Yoshida, M. 2005. Hydrogen bonding structure and stability of α-chitin studied by ^{13}C solid-state NMR. Macromol. Biosci. 5: 103-106.

Kılıç, Z., Gündüz, N. 1986. The synthesis of asymmetric macrocyclic polyethers containing nitro group in aromatic ring. Tetrahedron 42: 137-141.

Kim, C. H., Chun, H. J. 1999. A Synthesis of O-diethylaminoethyl Chitosan and its Binding Ability of Cholate and Deoxycholate Anion in vitro. Polym. Bull. 42: 25-32.

Kim, S. H., Kim, J. W., Han, S. K., Koh, K. N., Park, S. W., Heo, N. H. 2000. Synthesis and X-ray structural characterization of indoaniline dye carrying a monoazacrown moiety. Dyes Pigments 46: 43-48.

Koçak, A. 1998. Yeni polioksolaktonların sentezleri ve katyonik komplekslerinin hazırlanması (Doktora Tezi, S.Ü. Fen Bil. Enst., Konya).

Krakowiak, K. E., Bradshaw, J. S., Krakowiak, D. J. Z. 1989. Synthesis of aza-crown ethers. Chem. Rev. 89: 929-972.

Kurita, K. 2001. Controlled Functionalization Of The Polysaccharide Chitin. Prog. Polym. Sci. 26: 1921-1971.

Kurita, K., Inoue, S., Nishimura, S. I. 1991. Preparation of Soluble Chitin Derivatives as Reactive Precursors for Controlled Modifications-Tosyl-Chitins and Iodo-Chitins. J. Poly. Sci. Polym. Chem. 29: 937-939.

Kurita, K., Ishiguro, M., Kitajima, T. 1988. Studies on Chitin. 17. Introduction of Long Alkylidene Groups and the Influence on the Properties. Int. J. Biol. Macromol. 10: 124-125.

Kurita, K., Sannan, T., Iwakura, Y. 1977. Studies on Chitin. 4. Evidence for Formation of Block and Random Copolymers of N-Acetyl-D-Glucosamine and D-Glucosamine by Heterogeneous and Homogeneous Hydrolyses. Makromol. Chem. 178: 3197-3202.

Kurita, K., Sannan, T., Iwakura, Y. 1979. Studies on Chitin. 6. Binding of Metal-Cations. J. Appl. Polym. Sci. 23: 511-515.

Kurita, K., Tomita, K., Ishii, S., Nishimura, S. I., Shimoda, K. 1993. Beta-Chitin as a Convenient Starting Material for Acetolysis for Efficient Preparation of N-Acetylchitooligosaccharides. J. Polym. Sci. Polym. Chem. 31: 2393-2395.

Kurita, K., Yoshino, H., Nishimura, S. I., Ishii, S., Mori, T., Nishiyama, Y. 1997. Mercapto-Chitins: A New Type of Supports for Effective Immobilization of Acid Phosphatase. Carbohyd. Polym. 32: 171-175.

Kurita, K., Yoshino, H., Yokota, K., Ando, M., Inoue, S., Ishii, S., Nishimura, S. I. 1992. Preparation of Tosylchitins as Precursors for Facile Chemical Modifications of Chitin. Macromolecules 25: 3786-3790.

Lockhart, J. C., Robson, A. C., Thompson, M. E., Furtado, S. D., Kaura, C. K., Allan, A. R. 1973 Preparation of some nitrogen-containing polyether "crown" compounds. J. Chem. Soc. Perk. T. 1 577-581.

Loubaki, E., Ourevitch, M., Sicsic, S. 1991. Chemical Modification of Chitosan by Glycidyl Trimethylammonium Chloride – Characterization of Modified Chitosan by C-13-NMR and H-1-NMR Spectoroscopy. Eur. Polym. J. 27: 311-317.

Lu, S., Song, X., Cao, D., Chen, Y., Yao, K. 2003. Preparation of Water-Soluble Chitosan. J. Appl. Polym. Sci. 91: 3497-3503.

Lu, X. X., Qin, S. Y., Zhou, Z. Y., Yam, V. W. W. 2003. Synthesis, structure, and ion-binding studies of cobalt(II) complexes with aza-crown substituted salicylaldimine Schiff base ligand. Inorg. Chim. Acta 346: 49-56.

Maeda, H., Nakatsuji, Y., Okahara, M. 1981. Synthesis of N-cyano monoaza crown ethers. Tetrahedron Lett. 22: 4105-4106.

Mazeau, K., Winter, W. T., Chanzy, H. 1994. Molecular and Crystal Structure of a High-Temperature Polymorph of Chitosan from Electron Diffraction Data. Macromolecules 27: 7606-7612.

McCormick, C. L., Lichatowich, D. K. 1979. Homogeneous Solution Reactions of Cellulose, Chitin, and Other Polysaccharides to Produce Controlled-Activity Pesticide Systems. J. Polym. Sci. Polym. Lett. 17: 479-484.

Mima, S., Miya, M., Iwamoto, R., Yoshikawa, S. 1983. Highly Deacetylated Chitosan and Its Properties. J. Appl. Polym. Sci. 28: 1909-1917.

Minke, R., Blacwell, J. 1978. The Structure of α-Chitin. J. Mol. Biol. 120: 167-181.

Miyoshi, H., Shimura, K., Watanabe, K., Onodera, K. 1992. Characterization of Some Fungal Chitosans. Biosci. Biotech. Biochem. 56: 1901-1905.

Muzzarelli, R. A. A. 1973. Natural Chelating Polymers: Alginic Acid, Chitin, and Chitosan, 1st ed. Pergamon, New York.

Muzzarelli, R. A. A. 1997. Chitin Handbook. Peter, M. G. (ed), Grottammare, Atec Edizioni, Italy.

Nitoda, T., Kurumatani, H., Kanzaki, H., Kawazu, K. 1999. Improved Bioassay Method for Spodoptera Litura Chitinase Inhibitors Using a Colloidal Chitin Powder with a Uniform Particle Size as Substurate. J. Pestic.Sci. 55: 563-565.

Pedersen, C. J. 1967. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. J. Am. Chem. Soc. 89: 7017-7036.

Pedersen, C. J., Frensdorff, H. K. 1972. Macrocyclic polyethers and their complexes. Angew. Chem. Int. Ed. Ing. 11: 16-25.

Piron, E., Accominotti, M., Domard, A. 1997. Interaction between Chitosan and Uranyl Ions. Role of Physical and Physicochemical Parameters on the Kinetics of Sorption. Langmuir 13: 1653-1658.

Saito, Y., Putaux, J-L., Okano, T., Gaill, F., Chanzy, H. 1997. Structural Aspects of the Swelling of β-Chitin in HCl and its Conversion into α-Chitin. Macromolecules 30: 3867-3873.

Sakamoto, H., Kimura, K., Koseki, Y., Shono, T. 1987. Highly selective cation transport through membranes containing lipophilic bis(monoaza-crown ether)s. J. Chem. Soc. Perk. T. 2 9: 1181-1185.

Sannan, T., Kurıta, K., Iwakura, Y. 1976. Studies on Chitin.2. Effect of Deacetylation on Solubility. Makromol. Chem. 177: 3589-3600.

Sannan, T., Kurita, K., Ogura, K., Iwakura, Y. 1978. Studies on Chitin. 7. LR Spectroscopic Determination of Degree of Deacetylation. Polymer 19: 458-459.

Schultz, R. A., White, B. D., Dishong, D. M., Arnold, K. A., Gokel, G. W. 1985. 12-, 15-, 18-membered-ring nitrogen-pivot lariat ethers: synthesis, properties, and sodium and ammonium cation binding properties. J. Am. Chem. Soc. 107: 6659-6668.

Sezgin, M., Bedük, A. D., Ertul, S., Koçak, A. 1993. The synthesis of 3 new macrocyclic ligands and preparation of some of their cationic complexes. Synth. React. Inorg. Met. 23: 269-284.

Shigemasa, Y., Matsuura, H., Sashiwa, H., Saimoto, H. 1996. Evaluation of Different Absorbance Ratios from Infrared Spectroscopy for Analyzing the Degree of Deacetylation of Chitin. Int. J. Biol. Macromol. 18: 237-242.

Tang, X. H., Tan, S. Y., Wang, Y. T. 2001. Study of the synthesis of chitosan derivatives containing benzo-21-crown-7 and their adsorption properties for metal ions. J. Appl. Polym. Sci. 83: 1886-1891.

Tokoro, A., Tatewaki, N., Suzuki, K., Mikami, T., Suzuki, S., Suzuki, M. 1988. Growth-Inhibitory Effect of Hexa-N-Acetylchitohexaose and Chitohexaso against Meth-A Solid Tumor. Chem. Pharm. Bull. 36: 784-790.

Tokura, S., Nishi, N., Tsutsumi, A., Somorin, O. 1983. Studies on Chitin. 8. Some Properties of Water-Soluble Chitin Derivatives. Polymer J. 15: 485-489.

Tong, P., Baba, Y., Adachi, Y., Kawazu, K. 1991. Adsorption of Metal-Ions on a New Chelating Ion-Exchange Resin Chemically Derives from Chitosan. Chem. Lett. 9: 1529-1532.

Uragami, T., Ohsumi, Y., Sugihara, M. 1981. Studies on Syntheses and Permeabilities of Special Polymer Membranes. 35. Preparation and Permeation Characteristics of Chitin Membranes. Polymer 22: 1155-1156.

Vladimirova, M. P., Simova, S. D., Stanoeva, E. R., Mitewa, M. I. 2001. Synthesis and spectroscopic properties of new Schiff bases containing the N-phenylaza-15-crown-5 moiety. Dyes Pigments 50: 157-162.

Wan, L., Wang, Y., Qian, S. 2002. Study on the adsorption properties of novel crown ether crosslinked chitosan for metal ions. J. Appl. Polym. Sci. 84: 29-34.

Weber, E., Toner, J. L., Goldberg, I., Vogtle, F., Laidler, D. A., Stoddart, J. F., Bartsch, R. A., Liotta, C. L. 1989. Crown ethers and analogs. John Wiley & Sons, New York.

Xie, W., Xu, P., Wang, W., Liu, Q. 2002. Preparation of Water-Soluble Chitosan Derivatives and Their Antibacterial Activity. J. Appl. Polym. Sci. 85: 1357-1361.

Yang, Z., Wang, Y., Tang, Y. 2000. Synthesis and adsorption properties for metal ions of mesocyclic daimine-grafted chitosan-crown ether. J. Appl. Polym. Sci. 75: 1255-1260.

Yang, Z., Yuan, Y., Wang, Y. 2000. Synthesis and evaluation of chitosan aryl azacrown ethers as adsorbents for metal ions. J. Appl. Polym. Sci. 77: 3093-3098.

Yohannes, P. G., Mertes, M. P., Mertes, K. B. 1985. Pyrophosphate formation via a phosphoramidate indermediate in polyammonium macrocycle/metal ion catalyzed hydrolysis of ATP. J. Am. Chem. Soc. 107: 8288-8289.

Zhang, S. Q., Wang, Y. T., Tang, Y. R. 2003. Studies of some ultratrace elements in antarctic water via crown ether crosslinked chitosan. J. Appl. Polym. Sci. 90: 806-809.

ÖZGEÇMİŞ

Sait Malkondu 1981 yılında Konya'da doğdu. İlk, orta ve lise tahsilini Konya'da tamamladıktan sonra, 1998 yılında Selçuk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünü kazanarak, 2003 yılında mezun oldu. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisans öğrenimine başladı ve 2005 yılında Selçuk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen görevine devam etmektedir.