



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI KİRAL VE AKİRAL KALİKS[4,6]AREN BAZLI POLİMERLERİN SENTEZİ VE KOLON DOLGU MADDESİ OLARAK KULLANILMASI

Serkan ERDEMİR

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Mayıs-2011

KONYA

Her Hakkı Saklıdır

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Serkan ERDEMİR

25.04.2011

ÖZET

DOKTORA TEZİ

BAZI KİRAL VE AKİRAL KALİKS[4,6]AREN BAZLI POLİMERLERİN SENTEZİ VE KOLON DOLGU MADDESİ OLARAK KULLANILMASI

Serkan ERDEMİR

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2011, 194 Sayfa

Jüri
Danışmanın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Esma KILIÇ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Abdülkadir SIRIT
Doç. Dr. Ahmet KOÇAK

Bu çalışma, bazı kiral ve akiral kalis[4,6]aren bileşiklerinin sentezini, silika bazlı polimerlere immobilize edilmesini ve bu polimerlerin HPLC de kolon dolgu maddesi olarak kullanılmasını içermektedir.

Başlangıç maddeleri olarak *p-ter*-butilkaliks[4]aren (**1**) ve *p-ter*-butilkaliks[6]aren (**22**) literatüre göre sentezlendi. Daha sonra, bileşik **1'**in t-bütil grupları $AlCl_3$/fenol ortamında giderildikten sonra, metil bromasetat ve tetraetilenglikolditosilat ile etkileştirilerek kaliks[4]aren'in crown-5 diester (**4)** türevi elde edildi. Elde edilen bileşik **4**, 3-aminopropil silika jel yüzeyine toluen ortamında immobilize edilerek CIMS-1 hazırlandı. Diğer sentez çalışmasında ise 1,3-konformasyonuna sahip kaliks[4]aren'in ftalimit ve propil/oktil grupları bulunduran bileşik **7** ve **8** hazırlandı. Bu bileşiklerin ftalimit grupları etanol ortamında $NH_2NH_2.H_2O$ ile hidrolizlendi ve böylece bileşik **9** ve **10** elde edildi. Daha sonra elde edilen bileşik **9** ve **10**'un 3-kloropropil silika jel ile asetonitril ortamında etkileştirilmesiyle CIMS-2 ve CIMS-3 polimerleri elde edildi. Ayrıca *p-Ter*-bütilkaliks[6]aren **22** bir diğer başlangıç maddesi olarak sentezlendikten sonra, metil bromasetat ile etkileştirilerek hekzaester türevi **23** sentezlendi ve $LiAlH_4$ ile indirgenerek *p-tert*-bütilkaliks[6]arenin hekzaalkol türevine **24** dönüştürüldü. Daha sonra, bileşik **24**, 3-kloropropil silikajel yüzeyine immobilize edilerek CIMS-6 polimeri elde edildi.

Kiral özellikteki iki farklı kaliks[4]aren türevi için metil bromasetat ile *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in (**1**) diester **13** ve tetraester **17** türevleri sentezlendi. Daha sonra, **13** ve **17** numaralı bileşikler (*R*)-(+)-1-feniletilamin ile toluen:metanol karışımında etkileştirilerek kiral di-amit **14** ve tri-amit türevlerine **19** dönüştürüldü. CIMS-4 and CIMS-5 polimerleri **14** ve **19** bileşiklerinin 3-aminopropil silikajel üzerine immobilize edilmesiyle hazırlandı. Sentezlenen kaliksaren türevleri ve silika polimerlerinin yapıları NMR, FT-IR, termal ve elemental analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Hazırlanan polimerlerin bazı kiral ilaçlar, bazı aromatik hidrokarbonlar, aminler ve fenolik bileşiklerin ayrılmasında sabit faz olarak kullanılması incelendi.

Anahtar Kelimeler: akiral, kaliksaren, kiral, HPLC, sabit faz.

ABSTRACT

Ph.D THESIS

THE SYNTHESIS of SOME CHIRAL and ACHIRAL CALIX[4,6]ARENE BASED POLYMERS and USE AS COLUMN FILLING MATERIAL

Serkan ERDEMİR

SELÇUK UNIVERSITY
THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF DEPARMENT OF CHEMISTRY

Advisor: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2011, 194 Pages

Jury
Advisor Danışmanın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Esma KILIÇ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Abdülkadir SIRIT
Assoc. Prof. Dr. Ahmet KOÇAK

This study contains the synthesis of some chiral or achiral calix[4,6]arene compounds, their immobilization onto silica based polymers and use as column filling material in HPLC.

The *p-tert*-butylcalix[4]arene (**1**) and *p-tert*-butylcalix[6]arene (**22**) were synthesized as a starting materials according to literature. After the *t*-butyl groups of compound **1** were removed, it was treated with tetraethyleneglycolditosylate and methylbromoacetate to prepare calix[4]aren crown-5 diester derivative **4.** CIMS-1 was prepared by immobilizing compound **4** on 3-aminopropyl silica gel in toluen. Besides, compound **7** and **8** with phthalimide and propyl/octyl groups were prepared as 1,3-conformer. The phthalimid groups of **7** and **8** were hydrolyzed using $NH_2NH_2.H_2O$ in ethanol and so compound **9** and **10** were obtained, respectively. To prepare CIMS-2 and CIMS-3 polymers, the obtained compound **9** and **10** were immobilized onto 3-chloropropyl silica gel in acetonitrile. Moreover, after *p-tert*-butylcalix[6]arene (**22**) was synthesized as an another starting material, compound **22** was reacted with methylbromoacetate to prepare its hexaester derivative **23**. The compound **23** was reduced to its alcohol derivative **24** with $LiAlH_4$ in dry diethylether. Then, compound **24** was immobilized on 3-chloropropyl silica gel to obtain CIMS-6 polymer.

To prepare two chiral calix[4]arene derivatives, the diester **13** and tetraester **17** derivative of *p-tert*-butylcalix[4]arene were synthesized using methylbromoacetate. Then, compound **13** and **17** were converted to chiral di-amide **14** and tri-amide derivative **19** by treating with (*R*)-(+)-1-phenylethylamine in a mixture of toluen:methanol**.** CIMS-4 and CIMS-5 polymers were prepared by immobilizing compound **14** and **19** on 3-aminopropyl silica gel. The synthesized calixarene derivatives and their polymers were characterized by using NMR, FT-IR, thermal and elemental analysis techniques. All the prepared polymers were investigated as stationary phase materials in the separation of both some chiral drugs, some aromatic hydrocarbons, amines and phenolic compounds.

Keywords: achiral, calixarene, chiral, HPLC, stationary phase.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa YILMAZ yönetiminde yapılarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü' ne Doktora Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü 10101031 nolu proje olarak desteklenmiştir.

İlk olarak bu çalışmanın seçiminde, hazırlanmasında ve araştırılmasında her türlü bilgi ve öneriyle bana yön veren, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında zaman zaman değerli fikirlerinden yaralandığım Prof. Dr. Abdülkadir SIRIT, Prof. Dr. Mehmet SEZGİN'e, teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarımda bana her konuda yardımcı olan ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen Arş. Gör. Dr. Ezgi AKCEYLAN'a, Arş. Gör. Özlem ŞAHİN'e, Arş. Gör. Arzu UYANIK'a, Uzman Selahattin BOZKURT'a Arş. Gör. Mevlüt BAYRAKCI'ya, Arş. Gör. Mustafa DURMAZ'a, Dok. Öğr. Serkan SAYIN'a, Dok. Öğr. Enise AKÖZ'e ve Yük. Lis. Öğr. Tuba AKSOY'a, teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam boyunca bana büyük sabır gösteren, yardımlarını ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan çok değerli aileme ve arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Özcan KOCYİĞİT'e, Arş. Gör. Sait MALKONDU'ya ve Arş. Gör. Önder ALICI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

.

Serkan ERDEMİR
KONYA-2011

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **İV**
ABSTRACT ..... **V**
ÖNSÖZ ..... **Vİ**
İÇİNDEKİLER ..... **Vİİ**
KISALTMALAR ..... **İX**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Kaliksarenler 1
1.2. Kaliksarenlerin sentezi 5
1.3. Kaliksarenlerin Yapısal Özellikleri 8
1.4. Kaliksarenlerin Bazı Fiziksel Özellikleri 12
1.5. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları 14
1.5.1. Molekül / İyon Taşıyıcı Kaliksarenler 14
1.5.2. Enzim-mimik / Enzim immobilizasyonunda kaliksarenler 21
1.5.3. Enantiomerlerin Ayrılmasında Kaliksarenlerin Kullanılması 24
1.5.4. Sensor (iyon selektif elektrot, ISE) ve membran tekniklerinde kaliksarenlerin kullanımı 27
1.5.5. Kaliksarenlerin katalizör olarak kullanılması 30
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **34**
2.1 HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) 34
2.2. Sıvı Kromatogrogisinde Bazı Temel Kavramlar ve Hesaplamalar 36
2.3. HPLC deki Sabit Fazlar 39
2.3.1. Silika bazlı sabit fazlar 40
2.3.2. Polimerik sabit fazlar 43
2.3.3. Metal Oksit sabit fazlar 44
3. DENEYSEL KISIM **57**
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar 57
3.2. Sentezler 57
3.2.1. p-ter-Bütilkaliks[4]aren sentezi (1) 59
3.2.2. Kaliks[4]aren sentezi (2) 59
3.2.3. 25,27-Dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (3) 60
3.2.4. 25,27-Dimetoksikarbonilmetoksi-kaliks[4]crown-5 (4) 61
3.2.5. Bileşik 4'ün APS ile etkileştirilmesi (5) (CIMS-1) 61
3.2.6. 25,27-di (3-ftalimidopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (6) 63
3.2.7.1,3-karşılıklı-25,27-di(3-ftalimidopropoksi)-26,28-dipropoksi-kaliks[4]aren (7) 63
3.2.8.1,3-karşılıklı-25,27-di(3-ftalimidopropoksi)-26,28-dioktiloksi-kaliks[4]aren (8) 64
3.2.9. Bileşik 7 ve Bileşik 8'in hidrolizi 65
3.2.10. Aktif silikajel'in hazırlanması ve fonksiyonlandırılması 67
3.2.11. Bileşik 9 ve Bileşik 10'un 3-kloropropilsilikajel üzerine immobilizasyonu 67

3.2.12.5,11,17,23-tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (13) 70
3.2.13. Bileşik 13 ile R-feniletilamin'in etkileştirilmesi (14) 70
3.2.14. Bileşik 14 'ün metilbromasetat ile etkileştirilmesi (15) 71
3.2.15. Bileşik 4'ün APS ile etkileştirilmesi (16, CIMS-4) 72
3.2.16.5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,26,27,28-tetrametoksikarbonilmetoksi-kaliks[4]aren (17) 74
3.2.17.5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,26,27-trimetoksikarbonilmetoksi-28-karboksimetoksi-kaliks[4]aren (18) 74
3.2.18. Bileşik 18 ile R-feniletilamin'in etkileştirilmesi (19) 75
3.2.19.5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,26,27-feniletilaminokarbonilmetoksi-28-kloroformil-kaliks[4]aren (20) 76
3.2.20. Bileşik 20' nin APS ile etkileştirilmesi (20, CIMS-5) 77
3.2.21. p-ter-bütilkaliks[6]aren sentezi (22) 78
3.2.22.5,11,17,23,29,35-Hekza-ter-bütil-37,38,39,40,41,42-hekzametoksikarbonilmetoksikaliks[6]aren (23) 79
3.2.23.5,11,17,23,29,35-Hekza-ter-bütil-37,38,39,40,41,42-hekzahidroksietoksikaliks[6]aren (24) 80
3.2.24. Bileşik 24'ün CPS ile etkileştirilmesi (25, CIMS-6) 80

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 82

4.1. Kaliks[n]aren ve Türevlerinin Sentezi 82
4.2. Kaliksaren bazlı sabit fazların hazırlanması 91
4.3. Sentezlenen kaliksaren bazlı silika polimerlerin HPLC de sabit faz olarak kullanılması 106
4.3.1. CIMS-1 ile yapılan HPLC çalışmaları 107
4.3.2. CIMS-2 ve CIMS-3 ile yapılan HPLC çalışmaları 115
4.3.3. CIMS-4 ile yapılan HPLC çalışmaları 127
4.3.4. CIMS-5 ile yapılan HPLC çalışmaları 136
4.3.5. CIMS-6 ile yapılan HPLC çalışmaları 143

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 146

KAYNAKLAR 149

EKLER 155

ÖZGEÇMİŞ 184

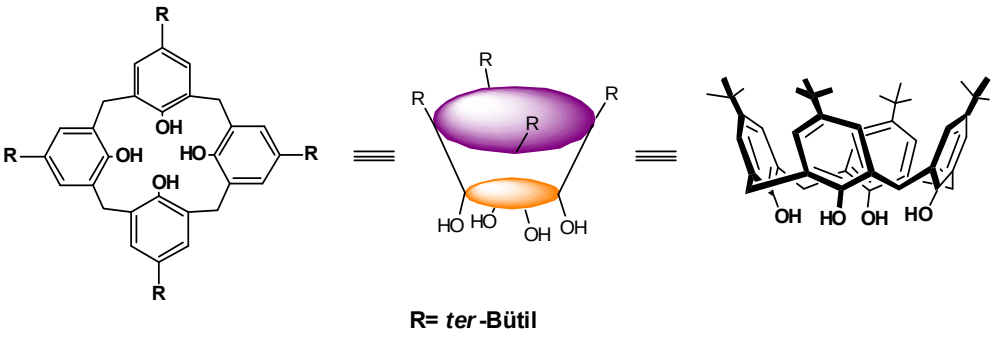
KISALTMALAR

HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (High-pressure liquid chromatography)
^{1}H-NMR	Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonanas
^{13}C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonanas
FT-IR	İnfrared Spectroskopisi
İTK	İnce Tabaka Kromotagrofisi
CIMS	Calixarene İmmobilized Silica gel
TG	Termal Gravimetrik Analiz
DTG	Diferansiyal Termo Gravimetrik Analiz
APS	Aminopropil Silika jel
CPS	Kloropropil silika jel (Chloropropyl silica gel)
N,N-DMA	N,N-Dimetilanilin
4,4'-DADFM	4,4'-Diaminodifenilmetan
4-ABF	4-Aminobifenil
DFA	Difenilamin
4-TFMA	4-Trifenilmetil anilin
E.N	Erime Noktası

1. GİRİŞ

Birçok izomerik bileşiklerin farmokolojik ve toksikolojik etkilerinin farklı olduğu bilinmektedir. Özellikle farmokolojide pek çok ilacın etken maddesi olan kiral bileşiklerin enantiomerlerini ya da kiral olmayan diğer izomerik bileşikleri ayırmada farklı teknikler kullanılarak birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Kullanılan yaygın metotlardan biri de kromatografi tekniğidir. Farklı polimerik materyaller hazırlanıp sabit faz olarak kullanıldığında, izomerik maddelerin ayrılmasında pozitif sonuçların elde edildiği literatürlerden de bilinmektedir. Bu çalışmada da anyon, katyon ve organik moleküllerle konuk konak kompleks yapabilme özelliğine sahip, sentez bakımından kolaylıkla fonksiyonlandırılabilen ve supramoleküler kimyada önemli bir yeri olan "***kaliksaren***" birimleri taşıyan silika bazlı polimerik materyaller hazırlanarak bazı maddelerin ayrılmasında sabit faz olarak kullanılması incelenecektir.

1.1. Kaliksarenler

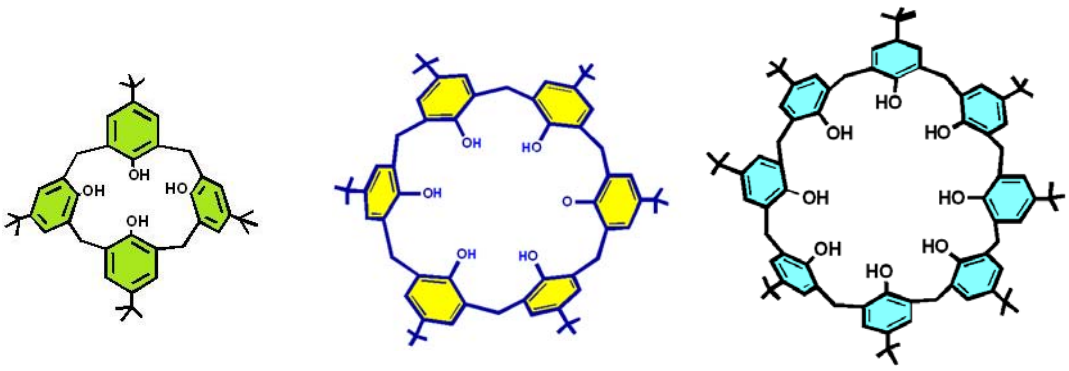


Şekil 1.1. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterimleri

Kaliksarenler, değişik moleküllerle kompleks yapabilme kabiliyetine sahip hidrofobik bir boşluk oluşacak şekilde *p-ter*-bütil fenol ile formaldehit sayesinde metilen köprüleriyle fenolik birimlerin birbirine bağlanmasıyle meydana gelen makrosiklik moleküllerdir. Kökeni 1905'te Nobel ödülü alan Adolf von Baeyer'in çalışmasına kadar dayanmaktadır (Gutsche, 1989). Baeyer (1872) fenol ile sulu formaldehiti ısıtarak, katı reçinemsi, kristal olmayan bir ürün elde etmiş, fakat o günlerdeki enstrümental teknikler sınırlı olmasından dolayı, yapısını tam olarak aydınlatamamıştır. Leo Hendrick Baekeland'ın, fenol-formaldehit reaksiyonundan katı,

esnek bir reçine elde etmesi ancak 20. yüzyılda gerçekleşmiştir. Çapraz bağlı bu reçinelerin, "Bakalit" adı altında piyasaya sunulmasıyla büyük bir ticari başarı sağlanmış ve böylece; bu materyal, modern plastik devrinin atası olarak bilinmeye başlanmıştır. Baekeland'ın ticari başarısıyla birlikte bu materyaller, çok sayıda akademisyen ve bilim adamının ilgi odağı haline gelmiştir. Zinke, zincir uzamasını sınırlamak için fenol olarak para-sübstitüe fenolü seçmiş ve formaldehitle sübstitüe fenollerin kondensasyon ürünlerinin siklik tetramer yapıda olduğunu açıklamıştır.

Zinke'in çalışmasına benzer olarak Cornforth bir çalışma yaparak 4-*ter*-bütil fenol ile sulu formaldehitin reaksiyonu sonucunda, biri yüksek diğeri ise düşük sıcaklıkta eriyen ve kimyasal formülleri $(C_{11}H_{14}O)_n$ olan iki ayrı katı ürün elde etmiştir. Erime noktalarındaki farklılıklardan, Cornforth kaliks[4]aren'in muhtemel iki konformasyonda bulunabileceğini açıklamasına rağmen bunların yapısı Andreetti, Ungaro ve Pochini'nin x-ray kristalografik ölçümlerine kadar aydınlatılamamıştır. Bugün çok kişi tarafından kaliksaren kimyasının babası olarak kabul edilen Gutsche, özellikle 4, 6 ve 8 fenolik birimden oluşan kaliks[n]arenler için uygun sentez prosedürünü 1980'lerde geliştirmiştir. Kaliksarenlerin tek basamakta sentezlenmesi bu moleküllerin konuk-konak kimyasında daha fazla kullanılmasına imkan tanımaktadır.

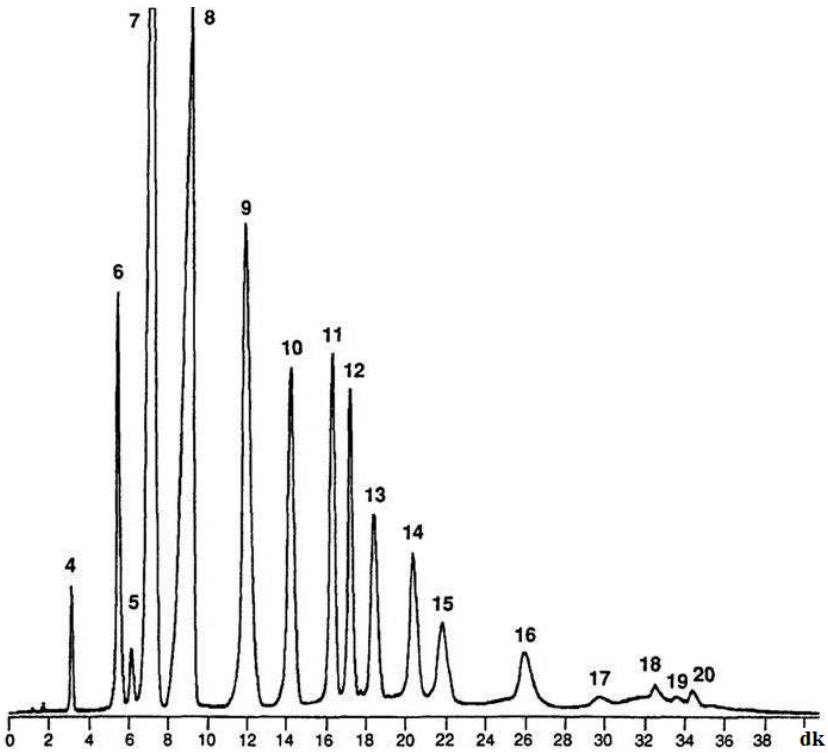


***p-ter*-Bütilkaliks[4]aren** **_p-ter_-Bütilkaliks[6]aren** **_p-ter_-Bütilkaliks[8]aren**

Şekil 1.2. Kaliks[n]arenlerin yapısı

Gutsche ve ark. daha sonraki zamanlarda *p-ter*-bütilfenol ile formaldehitin kondensasyonu sonucunda siklik tetramer, hekzamer ve oktameri ayrı ayrı saf olarak, yüksek verimle elde etmeyi başarmıştır (Gutsche, 1990). (Şekil 1.2) Siklik pentamer ve heptameri de saf olarak fakat oldukça düşük verimlerle elde edebilmiştir (Stewart,

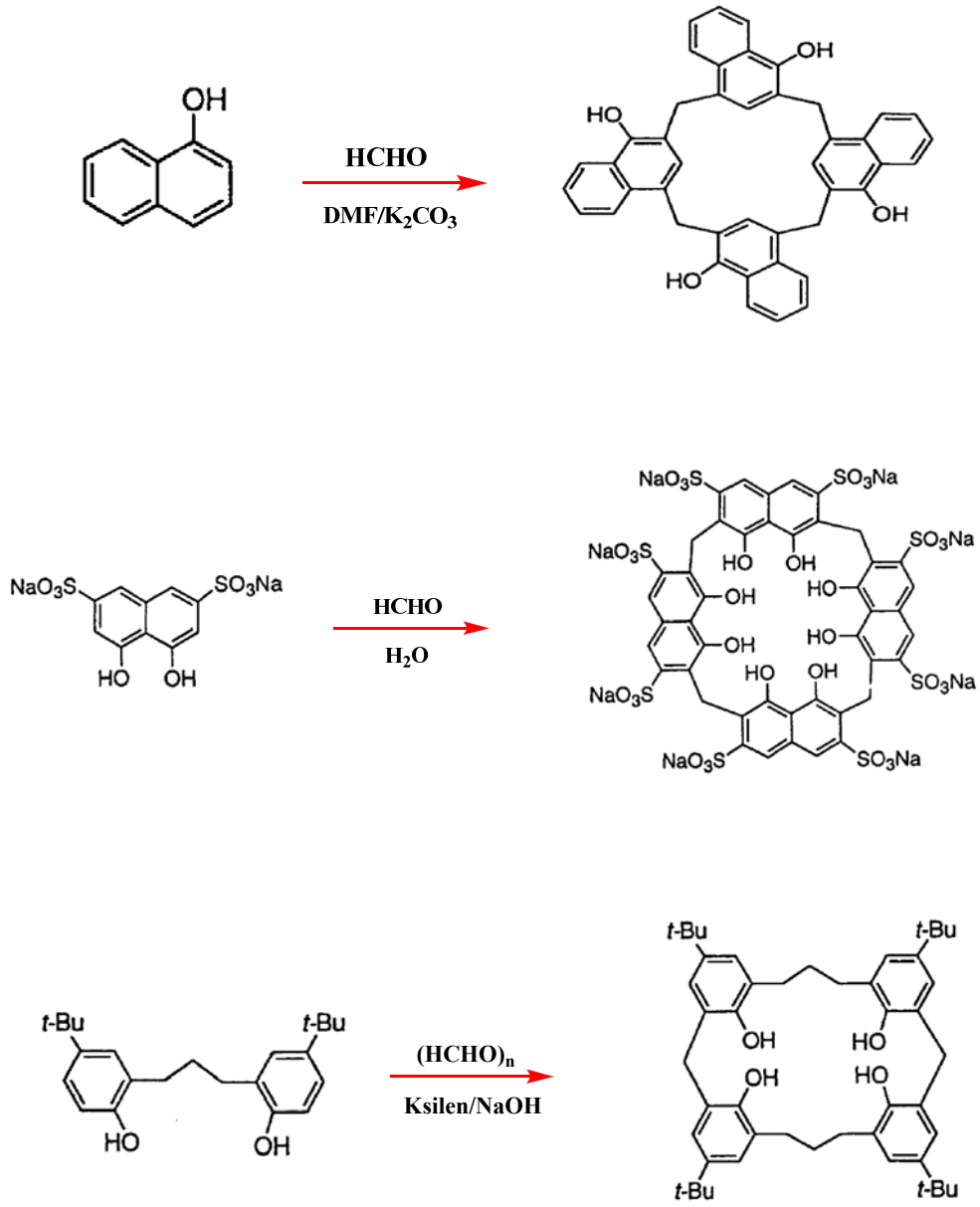
1993). Günümüzde farklı sayıda aromatik birimden oluşan (3-20) kaliksarenler sentezlenebilmekte ve farklı teknikler kullanarak izole edilebilmektedir. (Mcmahon, 2002). Özellikle tek basamakta sentezlenebilen kaliks[4], [6] ve [8]arenler için bazen basit bir kristallendirme tekniği yeterli iken, bazı durumlarda kromatografi tekniği (özellikle flash kromatografisi ve HPLC) kullanılmalıdır. Farklı birimlerden oluşan kaliks[n]arenlerin HPLC ile başarılı bir şekilde ayrılması Glennon ve ark.(1997) tarafından gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Kaliks[n]arenlerin HPLC ile ayrılmasına ait kromatogram

p-ter-butilfenol başlangıç materyali olarak, tek basamakta kaliksarenlerin sentezinde kullanılmasına rağmen, bir çok kimyacı faklı *p*-sübstitüe fenolleri kullanarak kalisarenleri elde etmeye çalışmışlardır. *p*-benzilfenol, *p*-fenilfenol, *p*-kresol ve *p*-benziloksifenol gibi baçlangıç materyalleri kullanıldığında %20-78 aralığında değişen verimlerle kaliksarenler elde etmişlerdir. Aynı şekilde başlangıç materyali olarak *p*-sübstitüe fenol yerine farklı materyaller kullanıldığında, bazın katyon yarıçapına bağlı olarak farklı kaliksaren anologlarını elde etmeyi başarmışlardır.

Örneğin 1-naftinol, naftalindiol disülfonat ve bisfenollerin uygun şartlardaki formaldehit ile reaksiyonu farklı kaliskarenleri oluşturmuştur (Şekil 1.4).

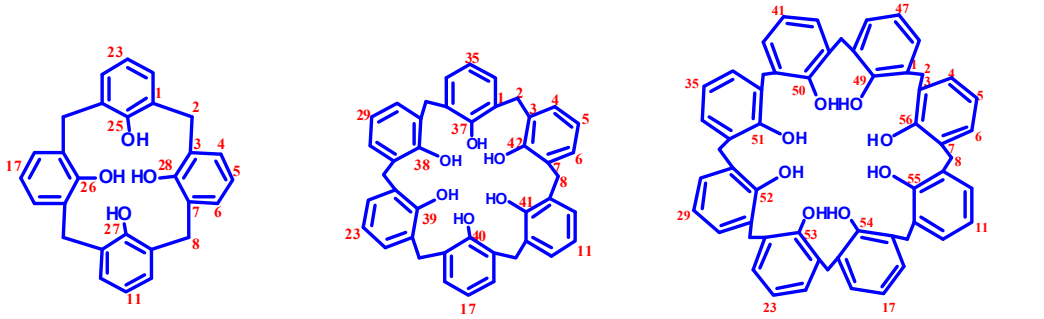


Şekil 1.4. Farklı kaliksaren bileşiklerinin sentezi

Kaliks[n]aren terimi, Yunanca taç anlamına gelen "Chalice" ve organik kimyadaki aromatik halkayı ifade eden "aren" kelimelerinin birleşmesinden oluşmuştur. Kaliks ve aren kelimelerinin arasındaki köşeli parantez içine yazılan "n" ifadesi ise fenolik birimlerin sayısını yani makrosikliğin büyüklüğünü gösterir. Onun için bu türden bileşiklerin isimlendirilmesinde son yıllarda, ya aromatik halka üzerindeki

sübstitüentlerin yerlerini ifade eden numaralandırma sistemi kullanılır, ya da fenolün substitue kısmı ile fenolik birimin sayısını ifade eden isimlendirme sistemi kullanılır.

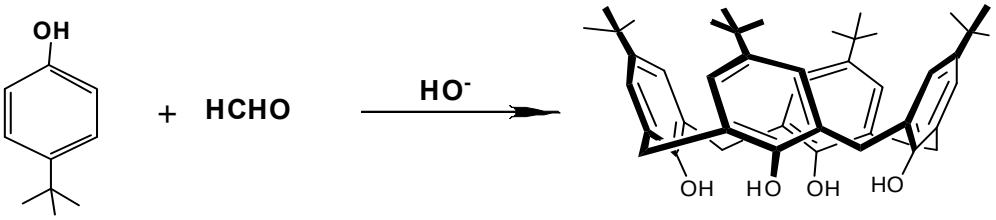
Kaliks[n]arenler 4,5,6,7,8,… gibi farklı sayıda fenolik birimlerden ve substitue gruplardan meydana gelebilirler. Farklı substitue fenoller için kaliksarenler isimlendirilirken fenolün substitue kısmı kaliksarenlerin önüne yazılır. Bununla ilgili olarak, literatürlerde *p*-alkil fenolden oluşan dört üyeli siklik tetramer yapıdaki kaliksaren, daha sistematik olarak 5,11,17,23-tetra-alkil-25,26,27,28-tetra hidroksi kaliks[4]aren şeklinde, daha kısa ise *p*-alkil kaliks[n]arenler şeklinde isimlendirilir (Gutsche, 1989) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenlerin yapıları ve numaralandırılması

1.2. Kaliksarenlerin sentezi

Gutsche'nin dört (Gutsche ve Iqbal 1990), altı (Gutsche 1990) ve sekiz (Munch ve Gutsche 1990) tekrarlanan birimlere sahip *ter*-bütilkaliksarenler için tek-basamaklı sentez (Şekil 1.6) metotlarının yayınlanması, literatürde yeni kaliksaren türevlerinin çoğalmasını sağlamıştır.



Şekil 1.6. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren'in sentezi

Bu prosedürlerin en önemli sonuçlarından biri, ürünlerin mükemmel bir şekilde elde edilmesi olmuştur. Başlangıç maddesi, uygun reaksiyon şartları seçilerek *para* pozisyonlarından aynı sübstitüenti taşıyan siklik tetramer, hekzamer ve oktamere dönüştürülebilmiştir. 1980'lerden bu yana kaliksarenlerin sentezinde önemli adımlar kaydedilmesi, başlangıç maddelerinin kolayca kullanılabildikleri gerçeğini açıkca ortaya koymuştur.

Kaliksarenlerin sentezine bazı reaksiyon faktörleri etki etmektedir. Bu faktörler;

Çözücü: Kaliksarenlerin oluşumunda apolar çözücüler (ksilen, difenil eter) tercih edilir.

Sıcaklık: Kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenin sentezinde ılıman şartlar gerekirken, kaliks[4]aren için yüksek sıcaklık (difenileter içerisinde) gerekmektedir.

Baz oranı: Kaliks[4]aren için bazın optimum miktarının kullanılması gerekir. Şayet baz konsantrasyonu kullanılan *p-tert*-bütilfenol'e göre 0,03-0,04 eşdeğer miktarda kullanılırsa ürün miktarının maksimum olduğu görülür. Bazın bu konsantrasyonlarının dışında kalan her iki bölgede ise, ürün miktarında düşme gözlenir. Ürünün maksimum olduğu bu noktadaki bazın eşdeğer miktarından biraz daha fazla baz ilavesi, siklik tetramerin miktarını düşürür hatta en sonunda sıfıra bile yaklaştırabilir. Baz ilavesine devam edilecek olursa ürün'ün artık siklik tetramer değil siklik hekzamer olmaya başladığı görülür. Siklik oktamer ve tetramerin eldesi için katalitik miktarda baz kullanımı tercih edilir. Siklik hekzamer için ise stokiyometrik oranda baz kullanılmalıdır (Gutsche, 1981, 1984, Dhawan 1987).

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

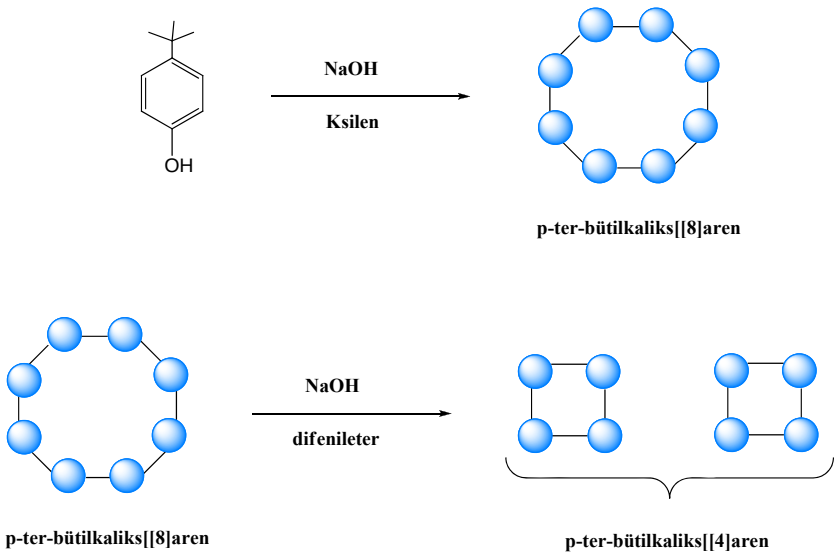
Kaliksarenlerin üzerinde bulunan oksijen atomları arasındaki mesafeler ölçülmüş ve halkalı tetramerde 0.8 Å, halkalı hekzamerde 2.0-2.9 Å ve halkalı oktamerde ise 4.5 Å olarak bulunmuştur. Kaliksarenlerin oluşum mekanizmaları incelenmiş ve özellikle kaliks[6]arenin sentez mekanizmasının diğer iki kaliksarenlerden farklı şekilde olduğu

yorumu yapılmıştır. Çizelge 1.1'e bakılacak olursa RbOH kullanıldığında hekzamer veriminin en yüksek değerde olması, kullanılan bazın katyon çapının kaliks[6]arenin boşluk çapına yakın olmasından ve *template etki'den* kaynaklanmaktadır.

Çizelge 1.1. Alkali metal hidroksitlerinin kaliksaren verimi üzerine etkisi

Alkali hidroksit	Katyon çapı (Å)	Hekzamer(%)
LiOH	1.36	-
NaOH	1.94	-
KOH	2.66	56
RbOH	2.94	70
CsOH	3.34	40

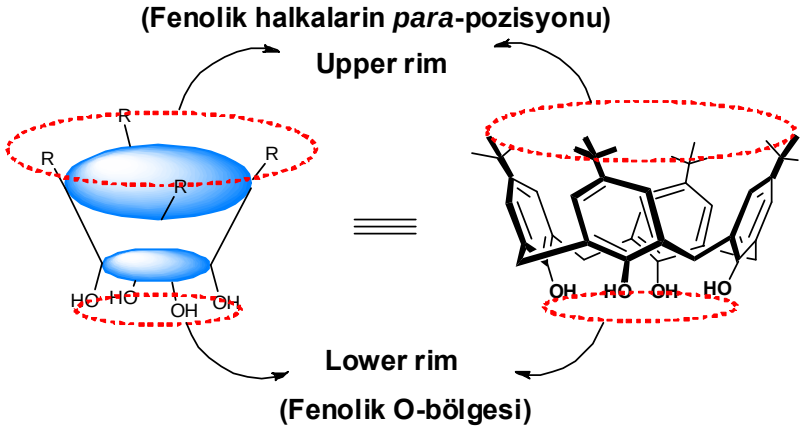
Kaliksarenlerin oluşum mekanizmasında, reaksiyon kinon metit ara ürün üzerinden yürür. Ara ürün olan kinon metit'e fenolün etkimesiyle önce diarilmetil bileşikleri, reaksiyonun devam etmesiyle önce trimer daha sonra tertamer yapı meydana gelir. Gutsche bu tetramer yapıların bir araya gelerek oktamere dönüştüklerini ve daha sonra yüksek sıcaklıkta uygun baz ve çözücü ortamında parçalanarak tetramer yapıya yani kaliks[4]aren'e dönüştüğünü ileri sürmüştür.



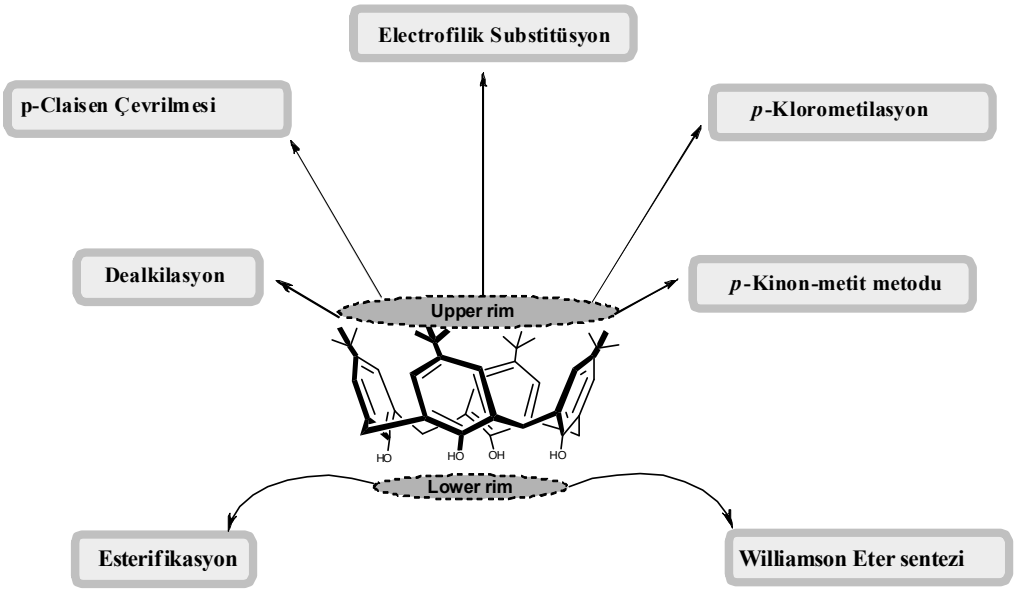
Şekil 1.7. Oktamer yapının tetramer yapıya dönüşmesi

1.3. Kaliksarenlerin Yapısal Özellikleri

Kaliksarenlerin halkalı yapıdaki crown eterlere ve siklodekstrinlere göre sentezlerde çok fazla tercih edilmesinin nedeni kolaylıkla türevlendirilebilmesidir. Kaliksarenlerin çözünürlüklerinin sınırlı olmasından dolayı, istenilen amaca yönelik kaliksarenler elde etmek için, kaliksarenlerin fenil halkasının *para* konumundan (upper rim) veya fenolik oksijen (lower rim) üzerinden değişik fonksiyonel gruplarla türevlendirilmesi gerekmektedir (Şekil 1.8)

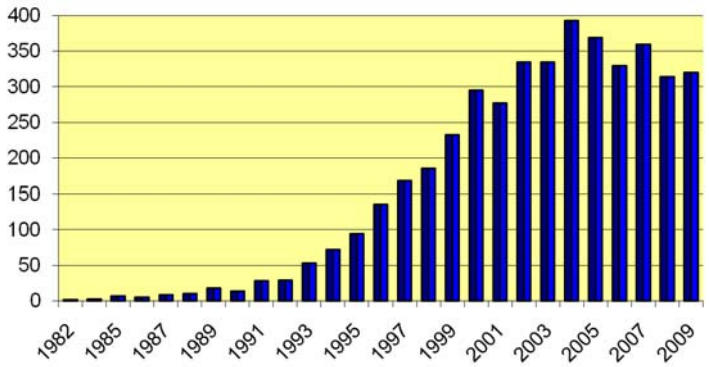


Şekil 1.8. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

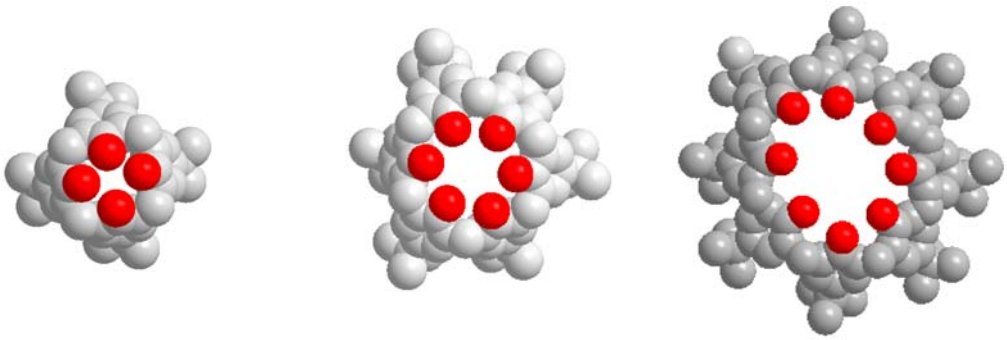


Şekil 1.9. Kaliksarenlerin *p*-konumundan ve fenolik-OH'dan fonksiyonlandırılması

Kolaylıkla fonksiyonlandırılmaları sebebiyle, değişik gruplar ile türevlendirilerek kimyasal özellik taşıyan bu bileşiklerin sentezi ile ilgili birçok makale yayınlanmıştır. Şekil 1.10 daki grafiktende görüldüğü gibi özellikle son yıllarda kaliksarenlere olan ilginin daha da artığı görülmektedir. Kaliksarenlerin en az üç en fazla yirmi tekrarlanan birimden oluştuğu bilinmektedir. Fakat bu alandaki çalışmaların büyük bir kısmını kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenler oluşturmaktadır. Bütün bu çalışmalardaki en önemli faktör kaliksaren boşluğu ile ilgilidir. Kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenin boşluk hacimleri sırasıyla 3.0, 7.6 ve 11.7 Å tur.



Şekil 1.10. Kaliksaren kimyasındaki yayın sayısının yıllara göre dağılımı

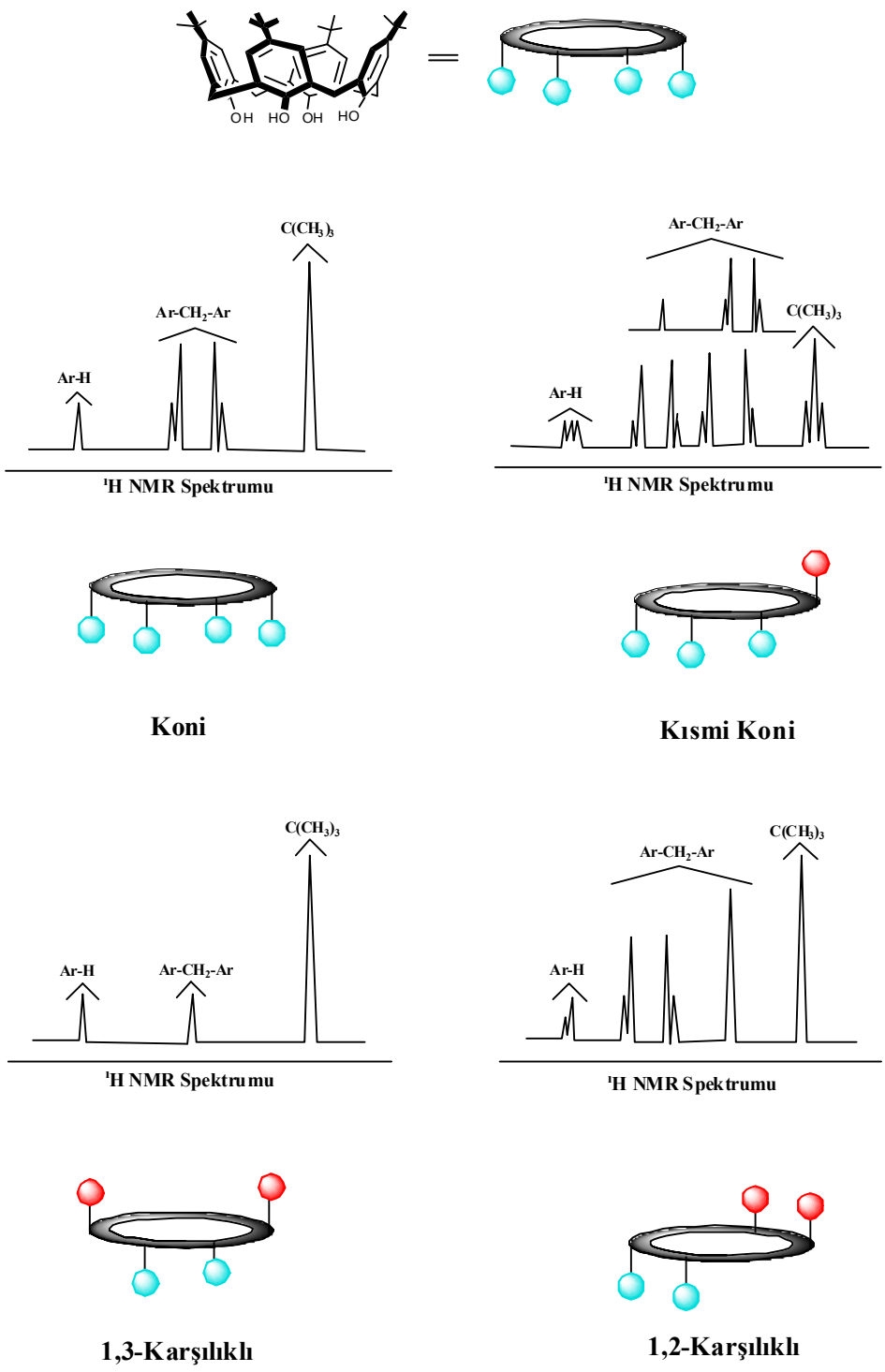


p-ter-bütilkaliks[4]aren *p-ter*-bütilkaliks[6]aren *p-ter*-bütilkaliks[8]aren

Şekil 1.11. *p-ter*-bütilkaliks[n]arenlerin yapı modelleri (n = 4, 6 ve 8)

Substitue olmamış kaliksarenler oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde hareketli bir konformasyona sahiptir. Bu konformasyonlar aril halkalarının aşağı ve yukarı yönlenmesinden dolayı gerçekleşmektedir. Kaliks[4]arenin 4 farklı konformasyonu

vardır. Bunlar "***koni***", "***kısmi koni***" , "***1-2 karşılıklı***" ve "***1-3 karşılıklı***" olarak adlandırılır. Bir kaliks[4]aren bileşiğinin hangi konformasyonda olduğu bu bileşiğin köprü Ar-CH_2-Ar protonlarının ^{1}H-NMR spektrumlarına bakılarak belirlenebilir. (Şekil 1.12)



Şekil 1.12. *p-ter*-Bütilkaliks[4]arenin dört farklı karakteristik konformasyonları ve ^{1}H NMR spektrumları

Genellikle sübstitüe olmamış kaliksarenler oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde hareketli bir konformasyona sahiptir. Burada konformasyonel ara dönüşümün azaltılması için başlıca iki yol vardır (Gutsche, 1989).

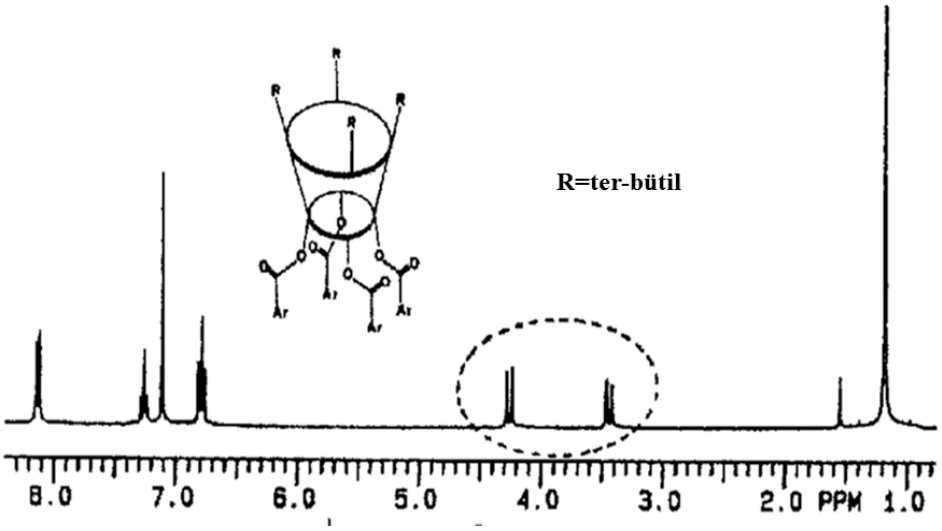
a) Fenolik-O'den ve *p*-pozisyonundan büyük hacimli gruplar bağlamak

b) Her bir aril halkasına molekül içi köprüler kurmak (Takeshita, 1995)

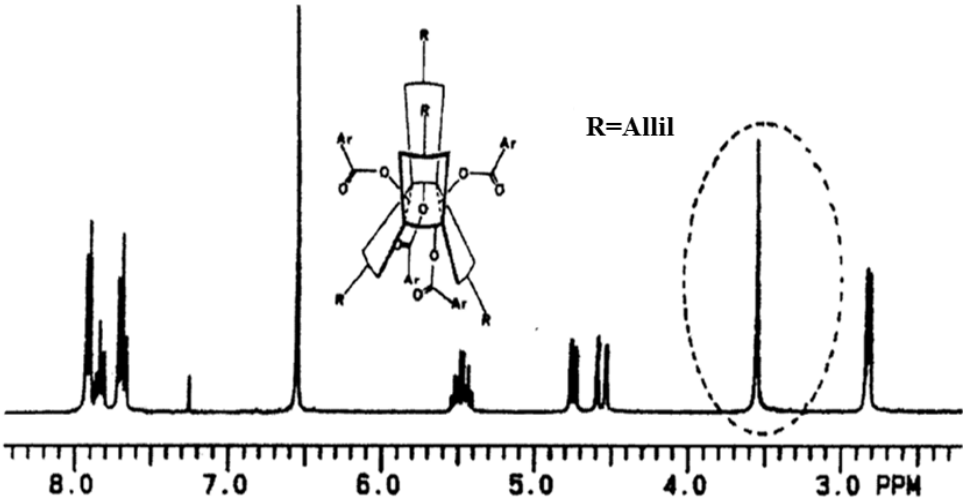
Konformasyonlar arasındaki dönüşüm hızına sübstitüentlerin yanısıra çözücüler de etki etmektedir. Kloroform, toluen, brombenzen ve karbondisülfür gibi çözücüler konformasyon dönüşüm serbest enerjisini yükseltir. Bu da çözücünün kaliksarenlerle (endokaliks) kompleks oluşturduğunu gösterir. Aseton ve asetonitril gibi çözücülerin bilhassa piridinin molekül içi hidrojen bağlarını bozması sebebiyle konformasyon dönüşümüne etkisinin büyük olduğu düşünülmektedir (Gutsche, 1981).

Aromatik halka arasındaki metilen hidrojenleri yüksek sıcaklıklarda singlet pik verirken düşük sıcaklıklarda bir çift dublet verir. Bu durum kaliks[4]arenlerin sıcaklık değişmesiyle konformasyonlarının değiştiğini göstermektedir (Gutsche, 1989).

Örneğin oda sıcaklığında *p-ter*-bütilkaliks[4]aren tetrabenzoatın ^{1}H NMR spektrumuna (Şekil 1.13) baktığımızda metilen protonlarının bir çift dublet verdiğini görürüz. Bu spektrum *p-ter*-bütilkaliks[4]aren tetrabenzoatın koni konformasyonunda olduğunu gösterir. *p*-Allilkaliks[4]aren tetrabenzoat bileşiğinde ise metilen protonlarının bir singlet vermesi onun 1,3-karşılıklı konformasyonda olduğunu ifade eder (Şekil 1.14).



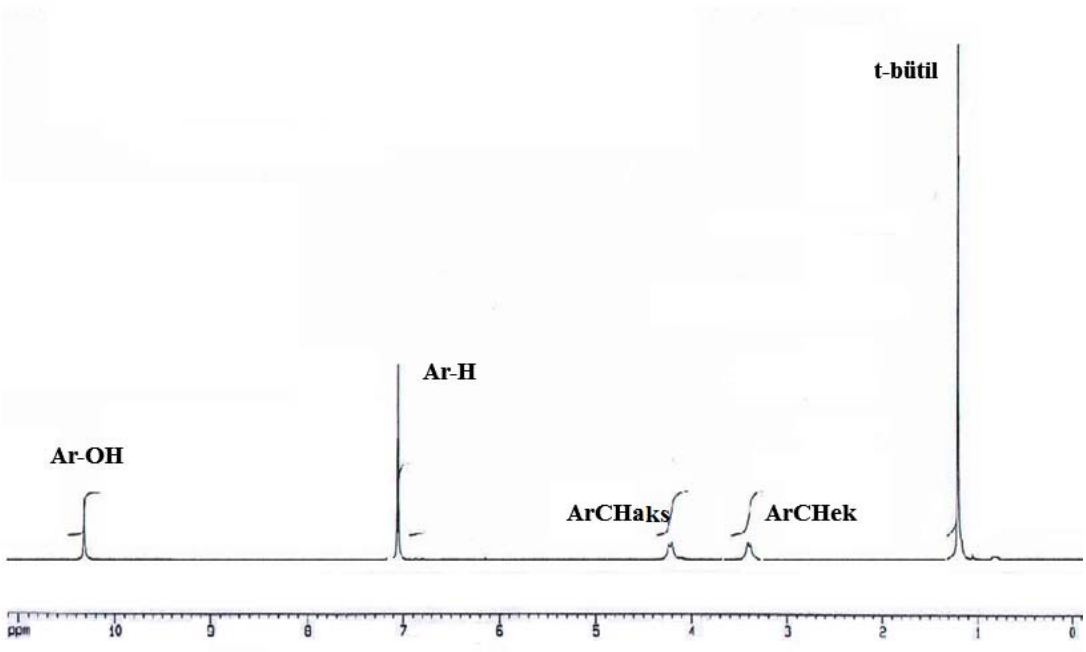
Şekil 1.13. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren tetrabenzoatın ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 1.14. *p*-Allilkaliks[4]aren tetrabenzoatın ^{1}H NMR spektrumu

1.4. Kaliksarenlerin Bazı Fiziksel Özellikleri

Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri fenolik OH grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağları ile belirlenir. Erime noktaları 300 ^{o}C'nin üzerindedir (Çizelge 1.2). Kloroform, piridin, karbondisülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde çözünürler. Kaliksarenler farklı reaktifler kullanılıp fonsiyonlandırılarak organik çözücülerdeki ve sudaki çözünürlükleri artırılabilir.



Şekil 1.15. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arenin ^{1}H NMR spektrumu (koni konformasyonunda)

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

Çizelge 1. 2. Bazı kaliksaren bileşiklerinin fiziksel özellikleri (Gutsche, 1998)

Bileşik	**E.N (^oC)**	**IR (-OH, cm^{-1})**	**δ_{OH}**
4$^{t\text{-But}}$	342-344	3179	10.46
4^{SO_3H}		3232,3411	8.36
5$^{t\text{-But}}$	310-312		9.64
6$^{t\text{-But}}$	372-374	3120	10.53
6^{SO_3H}	249	3393	5.13
7$^{t\text{-But}}$	(bozunma >290)		10.34
8 $^{t\text{-But}}$	418-420	3190	9.40
8 ^{SO_3H}		3242, 3426	4.78
p-ter-Bütilkaliks[9] aren	3 17-3 18		9.78
p-ter-Bütilkaliks[10] aren	308-310		9.24
p-tet-Bütilkaliks[11] aren	200-250		9.50
p-ter-Bütilkaliks[12] aren	294-295		9.53
p-ter-Bütilkaliks[13] aren	313-314		9.45
p-ter-Bütilkaliks[14] aren	317-320		9.32
p-ter-Bütilkaliks[15] aren	227-295		9.13
p-ter-Bütilkaliks[16] aren	310-312		9.02
p-ter-Bütilkaliks[17] aren			9.02
p-ter-Bütilkaliks[18] aren			8.98
p-ter-Bütilkaliks[19] aren			9.06
p-ter-Bütilkaliks[20] aren	290-292		8-10
Monodeoksi-*p-ter*-bütillkaliks [4]aren			7.5

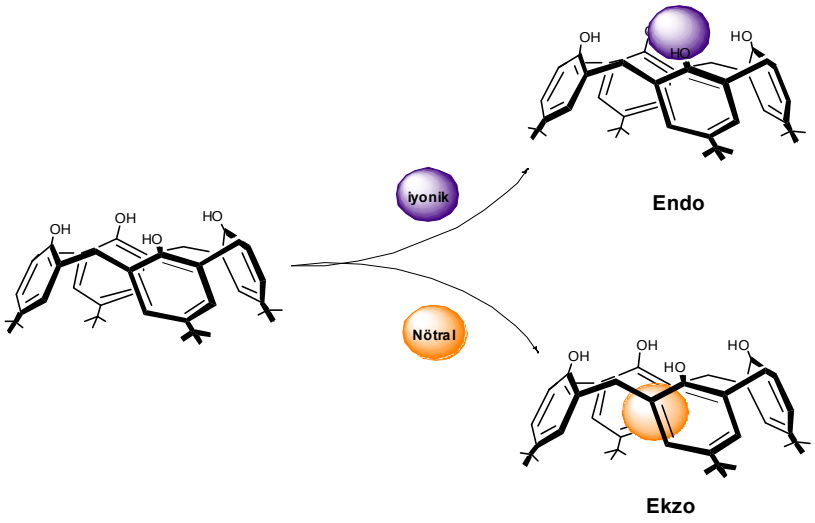
Kaliksarenlerin IR spektrumları incelendiğinde ise parmak izi bölgeleri (900-1500 cm^{-1}) aynıdır. Ayrıca fenolik –OH gruplarına ait 3150-3300 cm^{-1} de titreşim bandı gözlenir. Kaliksarenlerin yapı tayininde ve konformasyonlarının tespitinde en çok kullanılan yöntemlerden biri de ^1H NMR çalışmalarıdır. Fenolik –OH gruplarına ait

hidrojenlerin kimyasal kayma değeri 10 ppm'de olması gerekirken molekül içi hidrojen bağlarının perdeleme etkisinden dolayı aşağı alana kaymıştır ve bir singlet verir. Aril halkaları arasındaki metilen köprüsü hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri ise konformasyona göre değişir ve 3.0-4.5 ppm arasındadır (Şekil 1.15).

1.5. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

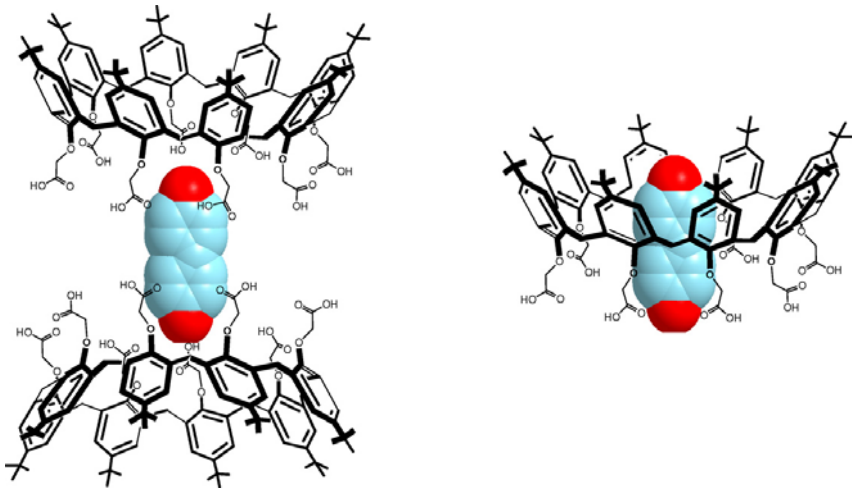
1.5.1. Molekül / İyon Taşıyıcı Kaliksarenler

Kaliksarenler yapısında bulunan halka boşluğundan dolayı farklı yapıdaki birçok molekül veya iyonlarla kompleks yapma özelliğine sahiptir. Bu yüzden kaliksarenler molekül ve iyon taşıyıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin kompleksleri Şekil 1.16'da gösterildiği gibi endo- ve ekzo-kompleks şeklindedir.



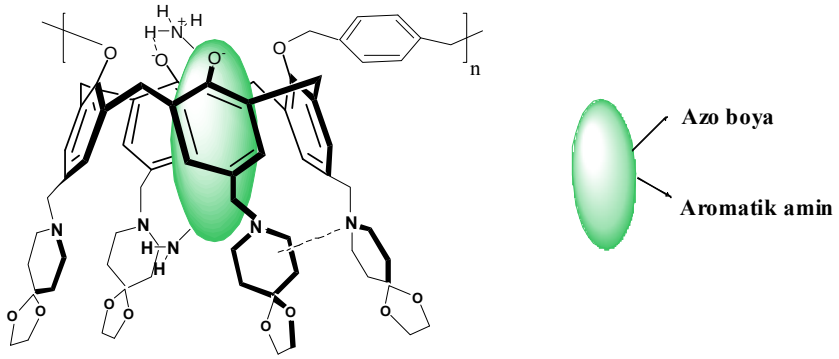
Şekil 1.16. Kaliksarenlerin kompleks oluşturması

Erdemir ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada sorbent olarak kalik[6]aren ve kaliks[8]aren'in ester ve asit türevlerini sentezleyerek bazı kanserojenik aromatik aminlerin sulardan giderilmesindeki etkilerini HPLC ile incelemişlerdir. Sorbentler arasında kaliks[8]aren'in okta karboksilik asit türevinin etkili bir taşıma gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 1.17).



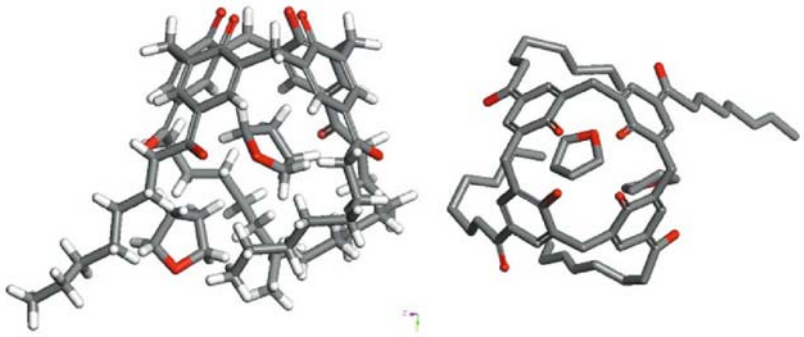
Şekil 1.17. Kaliks[8]arenin karboksilik asit türevi ile benzidin arasındaki etkileşim

Kanserojenik materyaller üzerine yapılan başka bir çalışmada, Akceylan ve ark. (2009) kanserojenik azo boyların ve aromatik aminlerin sulu ortamdan taşınabilmesi için yeni polimerik bir kaliks[4]aren türevi sentezlemişlerdir (Şekil 1.18).



Şekil 1.18. Azo boya ve aromatik aminler için kullanılan polimerik kaliksaren

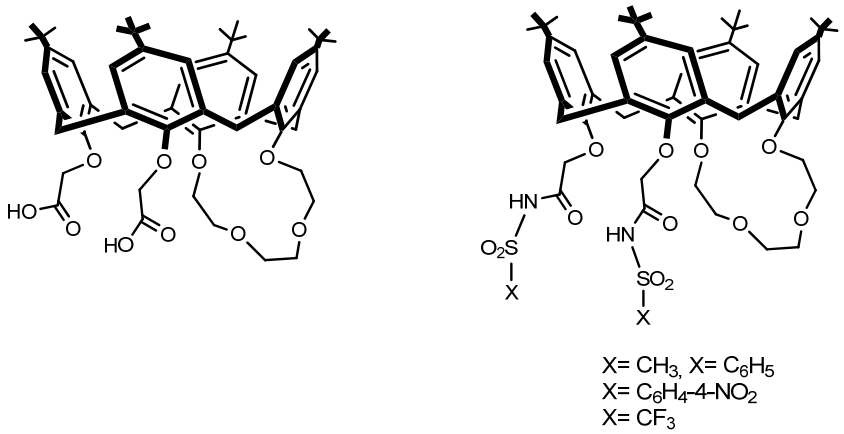
p-ter-Bütilkaliks[4]aren kloroform, toluen, tetrahidrofuran (THF), benzen, ksilen, anisol veya piridin ile moleküler kompleks vermektedir (Gutsche 1983, Bauer ve Gutsche 1985). *p*-Oktanoksilkaliks[4]arenin tetrahidrofuran ile kompleksinin X-ray kristalografik analizi sonucunda, tetrahidrofuranın *p*-oktanoksilkaliks[4]aren molekülünün boşluk kısmında tutunduğu gözlenmiştir (Shahgaldian, 2005) (Şekil 1.19).



(a) (b)

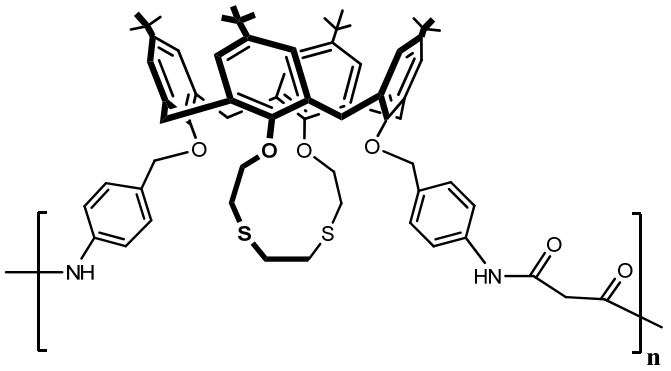
Şekil 1.19. *p*-Oktanoksilkaliks[4]aren ile THF' in kompleksi (a), H atomları giderilmiş *p*-oktanoksilkaliks[4]aren ile THF kompleksinin açık yapısı (b)

Tu ve ark. (2006) *p-tert*-bütilkaliks[4]arenin farklı 1,2-crown-4 eter türevlerini hazırlayarak toprak alkali metallerine karşı ekstraksiyon özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen iyonoforlar metal katyon çapına bağlı olarak Ba^{+2} için yüksek oranda seçimlilik göstermiştir.



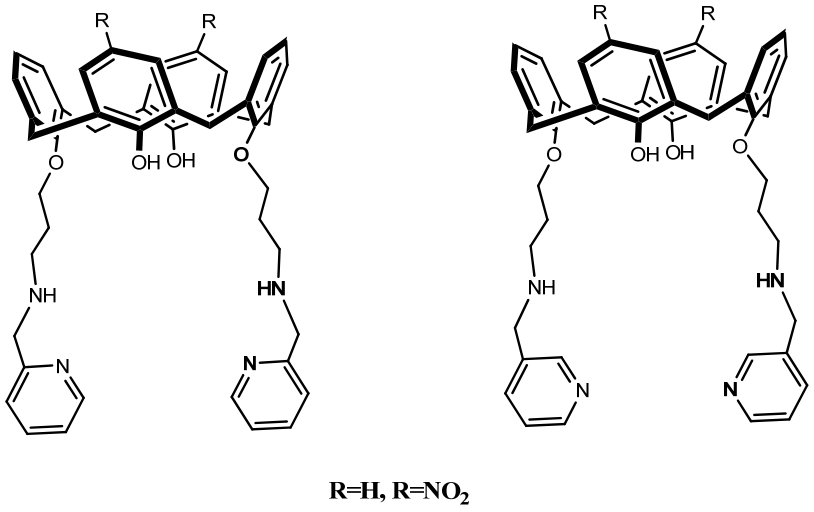
Şekil 1.20. Ba^{+2} için seçimli iyonoforlar

Yilmaz ve ark. (2004) kaliks[4]aren'in tiyoeter bazlı polimerini hazırlayarak bazı ağır metallerin (Cu^{+2}, Hg^{+2} and Pb^{+2}) giderilmesinde sorbent olarak kullanmışlardır. Tiyoeter bazlı kaliks[4]aren polimerinin Hg^{+2} metal iyonunu daha çok taşıdığı görülmüştür.



Şekil 1.21. Kaliks[4]aren'in tiyoeter bazlı polimeri

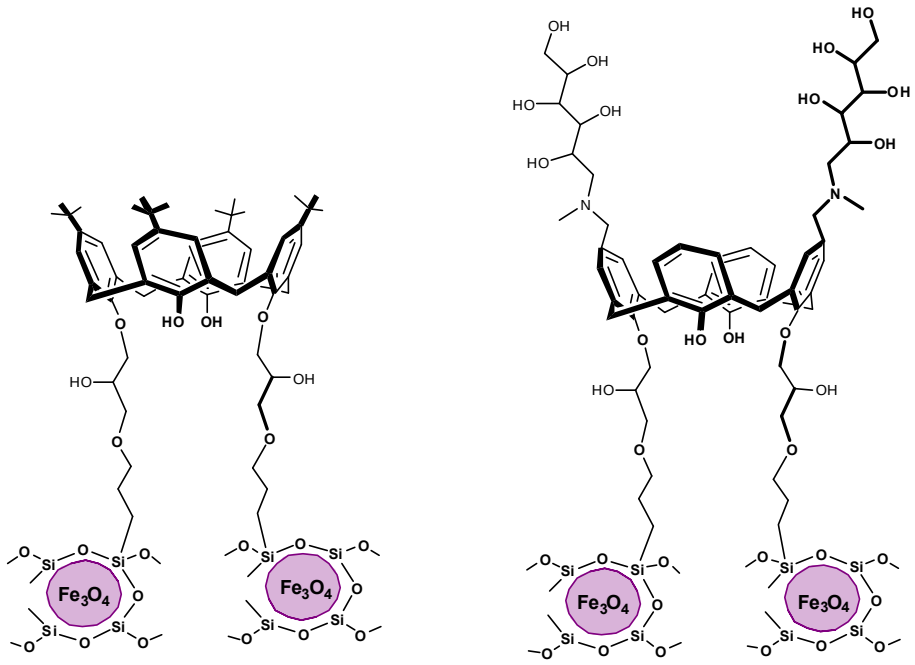
$HCr_2O_7^-$ ve $H_2AsO_4^-$ anyonları için piridil grupları bağlı yeni kalis[4]aren türevleri Bayrakci ve ark. (2009) tarafından hazırlanmış ve bu bileşiklerin dikromat ve arsenat anyonları için iyi bir ekstraktant olduğu bulunmuştur.



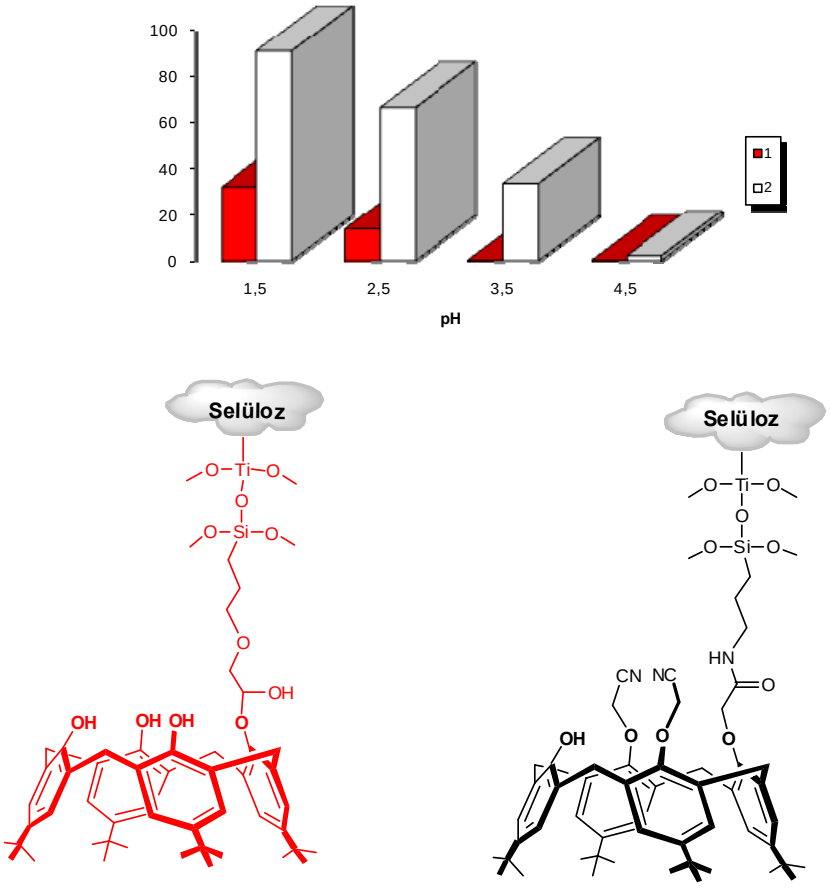
R=H, R=NO_2

Şekil 1.22. Piridil grubu taşıyan kaliks[4]arenler

Yilmaz ve grubunun (2010) yaptıkları çalışmada, kaliks[4]aren'in *N*-metilglukamin türevi sentezlenerek manyetik nanoparçaçık üzerine immobilize etmişlerdir. Ayrıca karşılaştırma bileşiği olarak kaliks[4]aren bileşiğinin immobilize edildiği manyetik nanoparçaçıklar kullanılmış ve manyetik özellik kazandırılan bu kaliks[4]aren bileşiklerinden *N*-Metilglukamin türevli nanoparçaçıkların dikromat ve arsenat anyonlarının giderilmesinde daha etkili olduğu görmüşlerdir (Şekil 1.23).

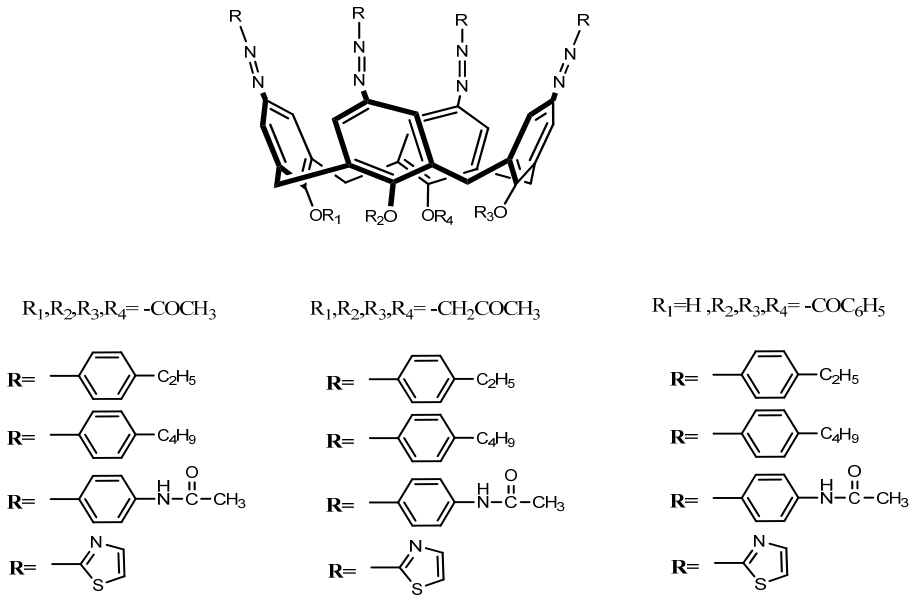


Şekil 1.23. Kaliks[4]aren ve *N*-Metilglukamin türevli kaliks[4]aren bağlı manyetik nanoparçacıklar



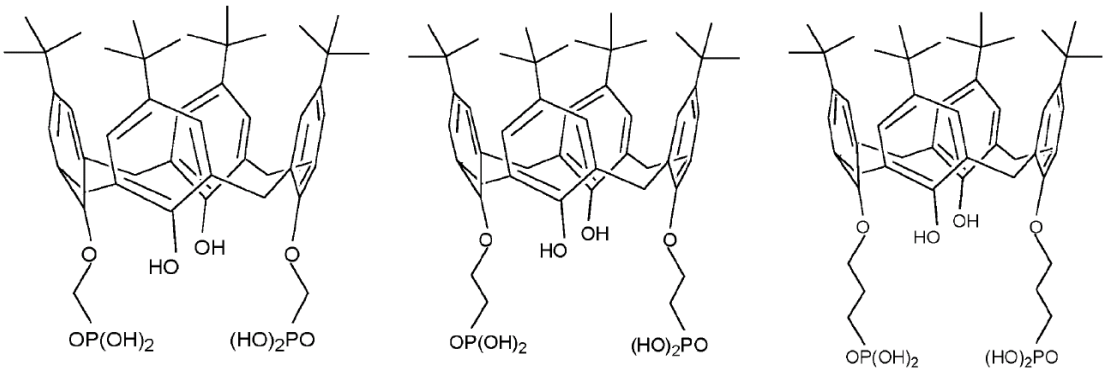
Şekil 1.24. Kaliks[4]aren bazlı selüloz sorbentleri ve dikromat için ekstraksiyon sonuçları

Tabakcı ve ark (2007) kaliks[4]aren ve kaliks[4]aren'in dinitril türevini selülöze immobilize ederek bazı ağır metallere ve dikromat anyonuna karşı sorbsiyon özelliklerini incelemişlerdir. Sonuçlardan kaliks[4]aren-dinitril türevinin bağlı olduğu selülöz sorbentinin, hem ağır metallere hem de dikromat anyonuna karşı daha etkili olduğunu görmüşlerdir.



Şekil 1.25. Kromojenik azokaliks[4]aren bileşikleri

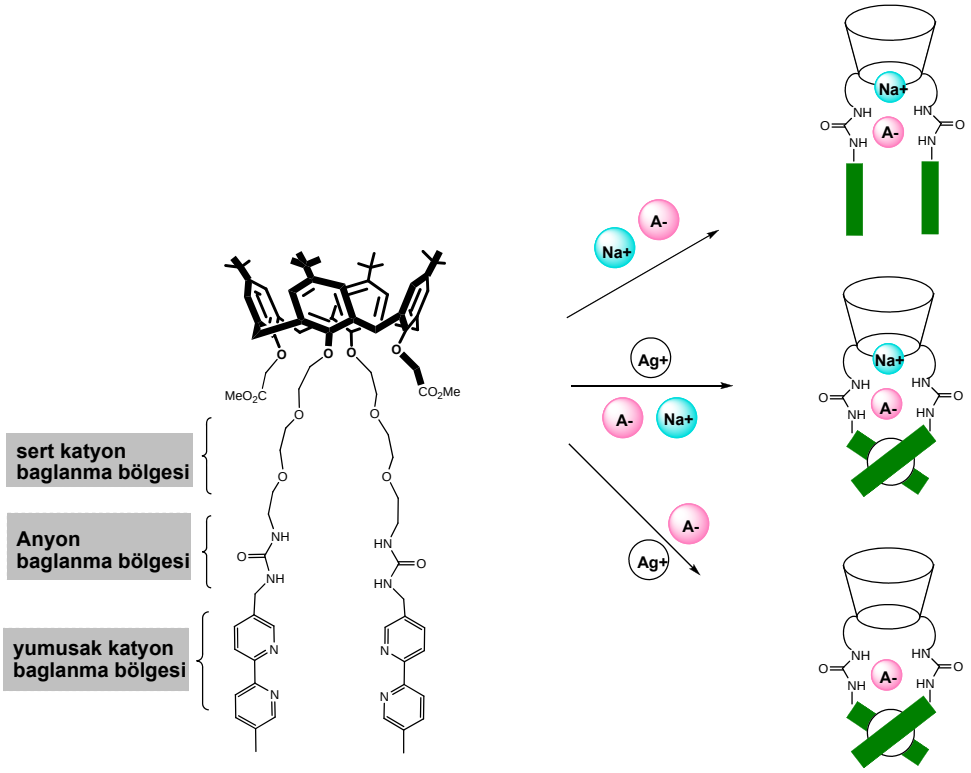
Deligöz ve ark. (2008) yeni kromojenik azokaliks[4]aren bileşikleri sentezleyerek geçiş metallerine (Ag^{+}, Hg^{+2}, Co^{+2}, Ni^{+2}, Cu^{+2}, Zn^{+2}, Cd^{+2}, Cr^{+3}) karşı ekstraksiyon özelliklerini incelemişlerdir. Yapılan ekstraksiyon sonuçlarından keton türevlerinin ester türevlerine göre daha iyi ekstraktant olduğu sonucuna varmışlardır.



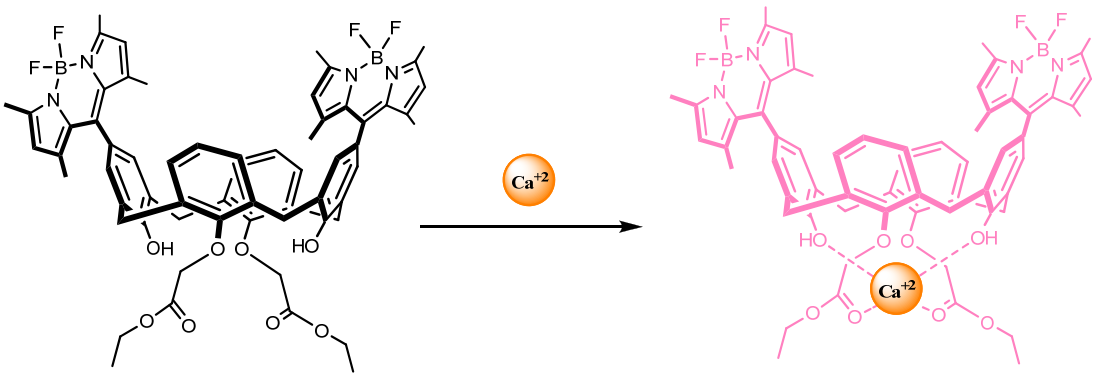
Şekil 1.26. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren'in fosfonik asit grubu taşıyan türevleri

Matulkova ve ark. (2005), *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in fosfonik asit grubu taşıyan türevlerini (Şekil 1.26) sentezlemişler ve bu bileşikleri La^{+3}, Yb^{+3} ve Eu^{+3} lantanit iyonlarının ekstraksiyon çalışmalarında kullanmışlardır.

Nabeshima ve ark. (2002) kaliks[4]aren molekülünü anyon, sert katyon ve yumuşak katyonların bağlanması için ester, polieter, üre ve bipridin grupları bulunduracak şekilde tasarlamışlardır. Bu molekül Na^+ ve Ag^+ katyonları ile aynı anda etkileşirken, anyon moleküllerini de ($CF_3SO_3^-$ ve BF_4^-) yapısında bulundurabilmektedir.



Şekil 1.27. Anyon ve katyon için üç farklı bölgeye sahip kaliks[4]aren reseptörü

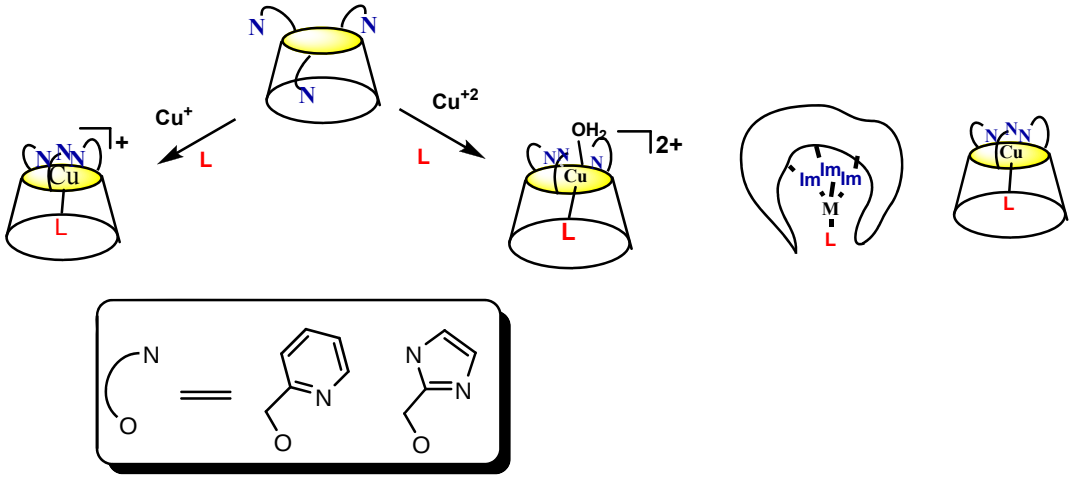


Şekil 1.28. Ca^{+2} için seçimli boron diprometen bağlı kaliks[4]aren türevi

Kim ve ark. (2006) da kaliks[4]aren'in boron diprometen türevini hazırlayarak alkali ve toprak alkali metallere karşı etkisini incelemişlerdir. Sonuçlar hazırlanan bu floresans özelliğe sahip kaliks[4]aren türevinin Ca^{+2} katyonuna karşı seçimli olduğunu göstermiştir (Şekil 1.28).

1.5.2. Enzim-mimik / Enzim immobilizasyonunda kaliksarenler

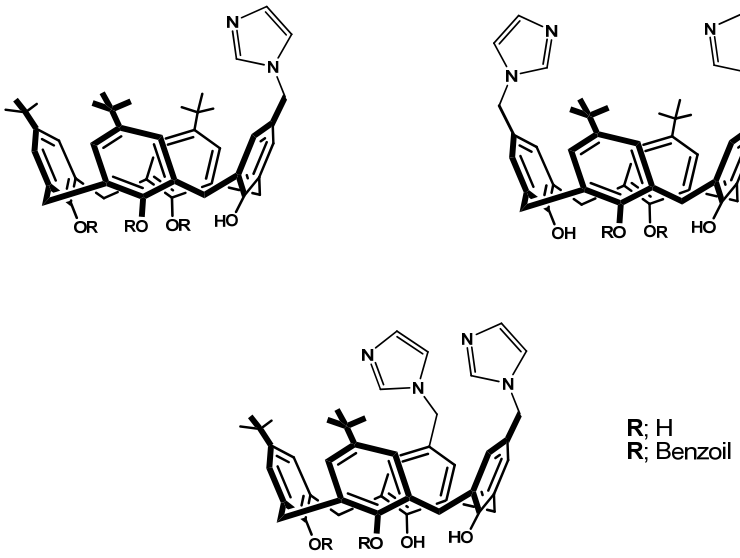
Uygun bir şekilde fonksiyonlandırılması kaliksarenlere, potansiyel enzim-mimik veya kompleksleşme özelliği kazandırabilir fikri, Gutsche tarafından 1970'lerde ileriye sürülmüştür (Gutsche, 1983). Enzim-mimik yapısının temel fikri, enzimin aktif bölgesini kaliksaren bazlı sentetik bir model yapmaktır. Bu durumda enzim, diğer fonksiyonel gruplarla beraber bağlanan substratlar için bir boşluk içerecektir. Böylece substratlarla etkileşim, katalitik olarak substratların ürünlere dönüşmesini sağlayacaktır (Breslow, 1995).



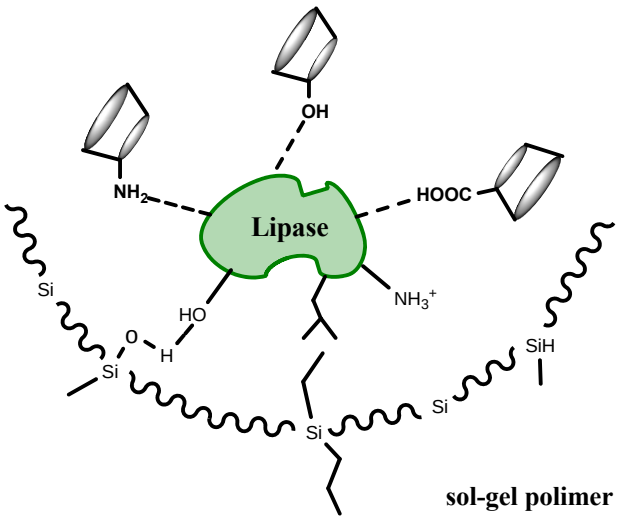
Şekil 1.29. Piridin ve imidazol grubu taşıyan kaliks[6]arenin Cu^{+} ve Cu^{+2} kompleksleri

Rondelez ve ark. (2000) üç piridin ve imidazol grubu taşıyan kaliks[6]aren'in Cu^{+} ve Cu^{+2} komplekslerini, fenol ve alkollerin H_2O_2 ile oksidasyon reaksiyonlarında enzim mimik model çalışması olarak kullanmışlar ve çalışmaları sonucunda piridin bazlı Cu^{+2} kompleksinin daha iyi sonuç verdiğini gözlemişlerdir (Şekil 1.29).

Dospil ve ark. (2001) imidazol'ün farklı pozisyonlarda bağlı olduğu kaliks[4]aren türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin *p*-nitrofenil esterlerinin hidrolizinde açil transferaz katalizörü olarak etkisini incelemişlerdir (Şekil 1.30)



Şekil 1.30. İmidazol grup taşıyan kaliks[4]aren türevleri

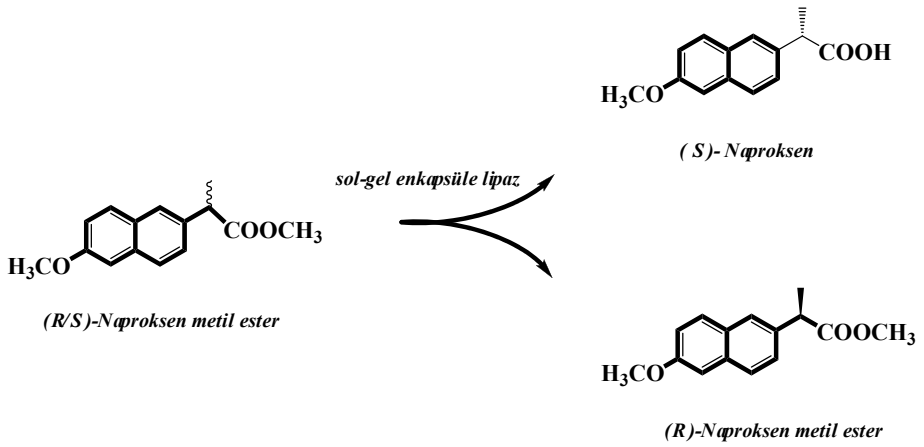


Şekil 1.31. Farklı fonksiyonel gruplara sahip kaliksaren bazlı sol-gel enkapsülasyon prosedürünün şematik gösterimi

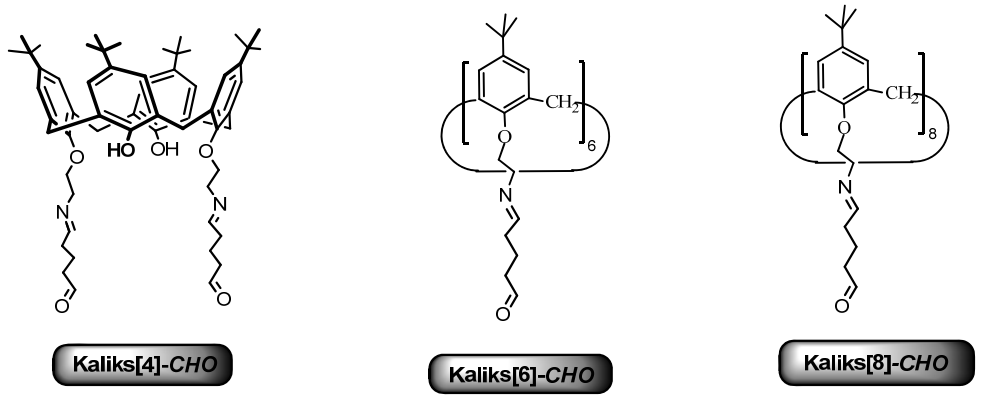
Enzim immobilizasyonunda kaliksarenlerin kullanılması ilk olarak Yilmaz ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. Bilindiği gibi enzim immobilizasyonunda farklı teknikler kullanılmaktadır. Yilmaz ve grubu kullanılan tekniğine uygun olacak şekilde

farklı kaliksaren bileşikleri tasarlayarak enzimle etkileştirip enzimin aktivitesi ve enantiyoseçimliliğindeki değişimi incelemişlerdir. Bu çalışmalardan bir tanesi (Yilmaz, 2009) farklı fonksiyonel gruplara (*-OH, -NH_2* ve *–COOH*) sahip kaliksaren bileşikleri sentezlenerek sol-gel enkapsülasyon metoduna göre enzim immobilizayonunda ilave materyal olarak kullanılmış ve ilave edilen kaliksaren türevlerinin enantiyoselektif tepkimelerdeki etkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada kullanılan kaliksarenlerden özellikle kaliks[6]aren'in *-NH_2* ve *–COOH* türevleri rasemik naproksen metil esterinin enantiyoselektif hidrolizinde serbest lipaza göre oldukça büyük bir enantiyoselektivite göstermişlerdir.



Şekil 1.32. R/S-Naproksen metil esterinin enantiyoselektif hidrolizi



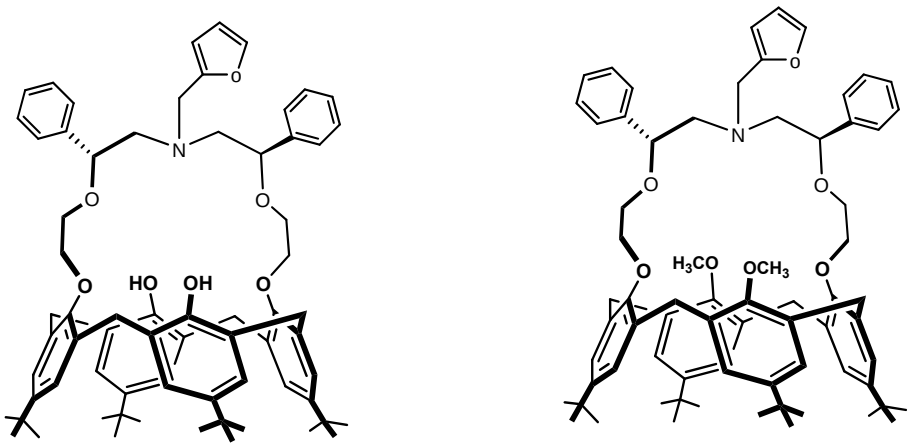
Şekil 1.33. Aldehit uçlu kaliks[n]aren bileşikleri

Aynı grup 2009 (Erdemir ve ark.) da amino grubu taşıyan kaliks[n]arenleri sentezleyerek daha sonra glutaraldehit ile etkileştirip aldehit uçlu kaliks[n]aren bileşikleri elde etmişlerdir (Şekil 1.33). Hazırlanan bu bileşikler enzim immobilizasyonunda çapraz bağlayıcı reaktif olarak kullanılmış ve enzimin termal kararlığında, tekrar kullanılabilirliğinde ve optimum şartlardaki değişimi incelemişlerdir.

1.5.3. Enantiomerlerin Ayrılmasında Kaliksarenlerin Kullanılması

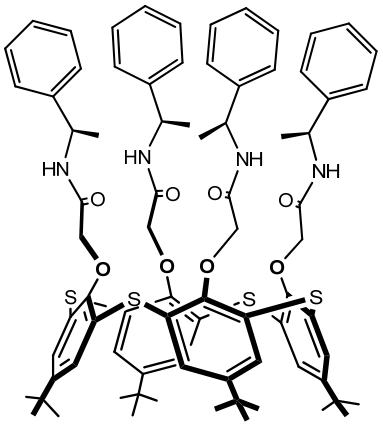
Enantiomerlerin biyolojik özellikleri çoğu zaman birbirinden önemli derecede farklıdır. Özellikle farmakolijide pek çok ilacın etken maddesi kiral bileşikler olduğu için bir bileşiğin enantiomerlerinin ayrı bir şekilde elde edilmesi oldukça önemlidir. Çünkü kiral bir maddenin enantiomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiomeri etkili olmaz veya ciddi fizyolojik zararlar verebilir. Bu nedenle ilacın etki sistemlerinin üzerindeki çalışmaların çoğu enantiomerik ayrılmalar üzerine kurulmuştur. Kiral moleküller asimetrik konak (host) moleküller ile kompleks yapabildikleri için kiral gruplar taşıyan kaliksaren molekülleri enantiomerlerin ayrılması amacıyla kullanılmaktadır.

Demirtaş ve ark. (2008) furfiril gruplarının bağlı olduğu kiral kaliks[4]azacrown bileşiklerini hazırlayarak (Şekil 1.34), bazı rasemik karboksilik asitlerin enantiyomerleri arasındaki seçimliliği ^{1}H NMR titrasyon deneyleri ile tespit etmişlerdir.

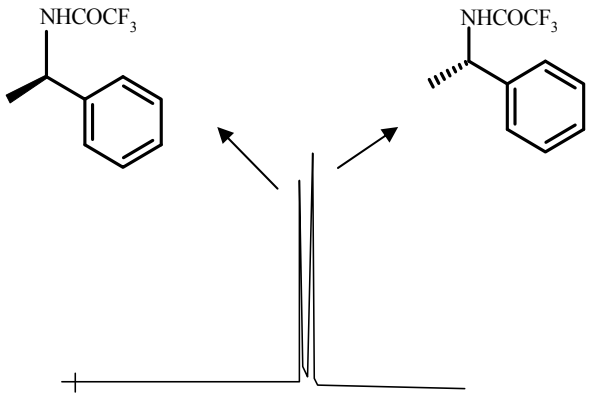


Şekil 1.34. Furfiril grup bağlı kiral kaliks[4]azacrown bileşikleri

Iki ve ark. (1998) de kiral sabit faz olarak (S)-feniletilaminin bağlı olduğu *p-ter*-bütiltiyakaliks[4]areni (Şekil 1.35) kullanarak gaz kromotografisi ile enantiomerlerin ayrılmasını gerçekleştirmişlerdir. Şekil 1.36'de bu enantiomerlerin ayrılmasına ait kromatogram sonuçları verilmiştir.

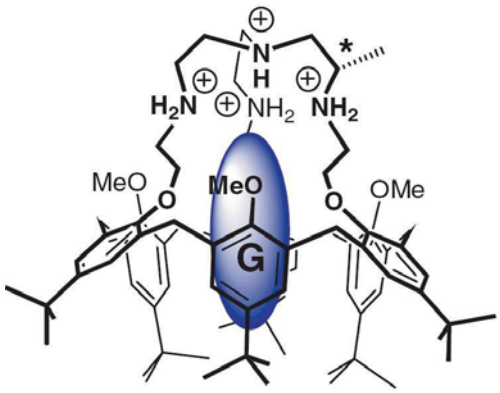


Şekil 1.35. 2.2.2-Triflor-N[α-metilbenzil]asetamitin enantiomerlerini ayıran kaliksaren bileşiği



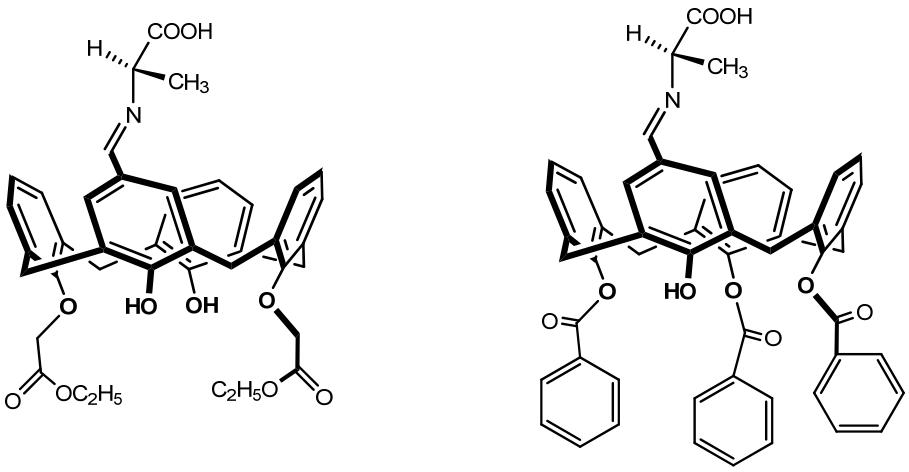
Şekil 1.36. Enantiomerlerin gaz kromatografisi ile ayrılması gösteren spektrum

Garrier ve ark. (2005), yaptıkları çalışmada bir kiral kaliks[6]aza-kriptant bileşiği sentezlemişler ve nötral moleküllerin kiral tanıma çalışmalarında kullanmışlardır.



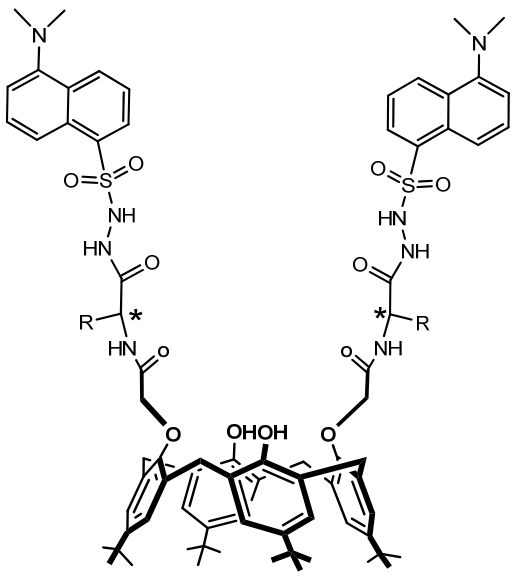
Şekil 1.37. Kiral kaliks[6]aza-kriptant bileşiğinin nötral molekül ile etkileşimi

Gu ve ark (2008), *L*-Alanin bağlı kiral kaliks[4]aren türevlerini sentezleyerek, D- ve L-treonin enantiyomerlerine karşı etkikisini UV-visible spektroskopisi kullanarak incelemişler ve hazırlanan kiral kaliksarenlerin kiral tanımada oldukça etkili olduklarını gözlemlemişlerdir (Şekil 1.38).



Şekil 1.38. *L*-Alanin bağlı kiral kaliks[4]aren türevleri

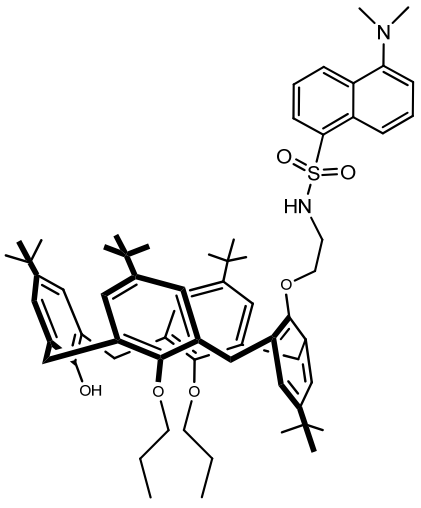
Liu ve ark. (2005) hidrazit ve dansil grupları içeren iki tip kiral kaliks[4]aren bileşikleri sentezleyerek alanin ve fenilalanin anyonlarına karşı enantiyomerik tanıma etkilerini floresans ve ^{1}H NMR teknikleriyle incelemişlerdir (Şekil 1.39).



Şekil 1.39. Rasemik amino asitleri ayırmada kullanılan kiral kaliks[4]aren bileşikleri

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

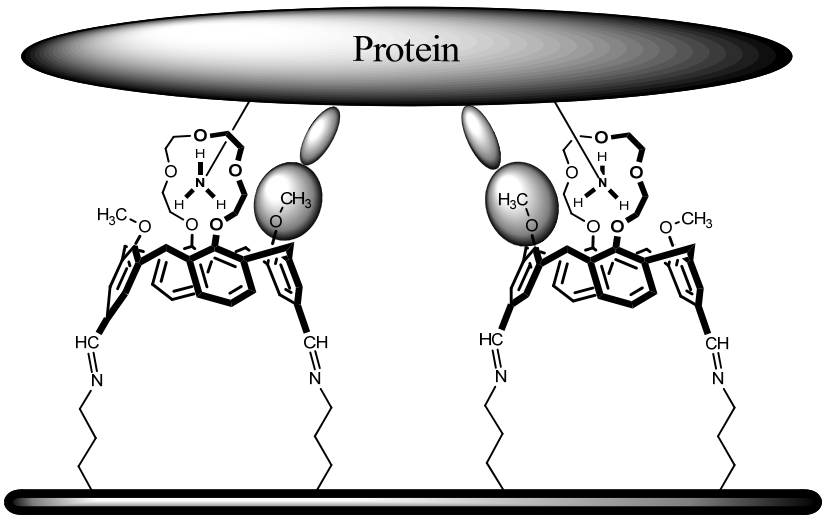
p-Pozisyonundan veya fenolik-O'den uygun hidrofilik sübstitüent içeren kaliksaren türevleri sulu fazda yayılma (tabaka oluşturma) özelliğine sahiptir. Bu tip bileşikler çapraz-bağlanma reaksiyonlarıyla mono- ve multi-layer olarak kararlı hale getirilip (Markowitz 1988, 1989) Langmuir-Blodgett tekniği kullanılarak uygun taşıyıcılara dönüştürülebilmektedir (Brake 1993, Conner 1993[a], 1993[b]).



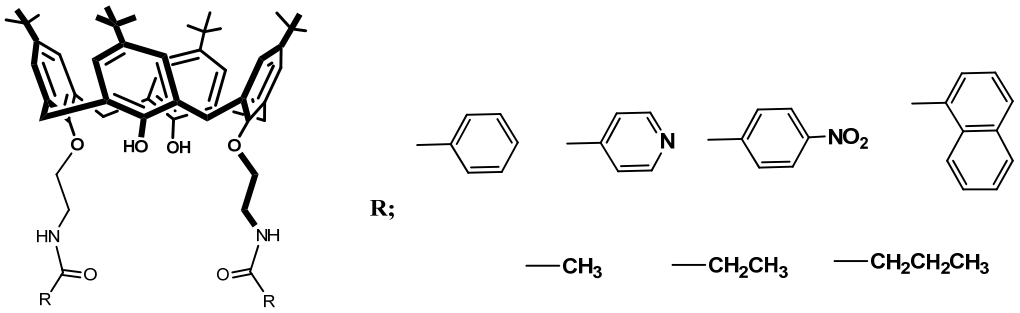
Şekil 1.40. Hg^{+2} ve Cu^{+2} için seçimli sensör

Dhir ve ark. (2005) dansil grubunun bağlı olduğu kismi koni konformasyonunda bir floresans kemosensor kaliks[4]aren bileşiği sentezlemişler ve Hg^{+2} ve Cu^{+2} için seçimli sensör olduğunu gözlemlemişlerdir (Şekil 1.40).

Oh ve ark. (2005) kaliks[4]arenin crown eter türevini sentezlemişler ve kaliksarenin *p*-pozisyonundan amin grubu bulunduran cam yüzeye immobilize ederek bazı bağışık maddelere karşı sensor özelliklerini incelemişlerdir. Sonuçlar bazı ticari materyallerle kıyaslandığında kaliksaren bazlı materyalin daha etkili sonuç gösterdiği ve daha düşük miktarlarda bile bağışık maddelere karşı sensor çip özellik gösterdiği sonucuna varmışlardır.



Şekil 1.41. Kaliks[4]aren'in crowneter türevi ile protein molekülünün etkileşim modeli

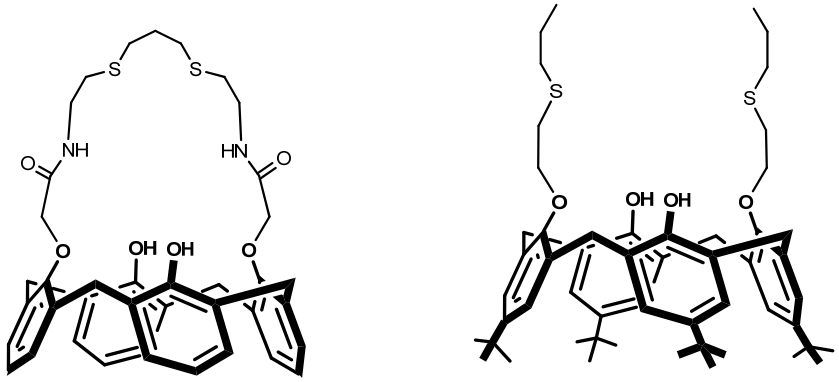


Şekil 1.42. ISE-çalışmalarda Pb^{+2} iyonuna karşı seçicilik gösteren kaliks[4]arenler

Liu ve ark. (2001) yaptıkları bir çalışmada diamit fonksiyonel grupları taşıyan kaliks[4]aren-bazlı kurşun seçici PVC elektrotlarını oluşturmuşlardır. Bu elektrotlar

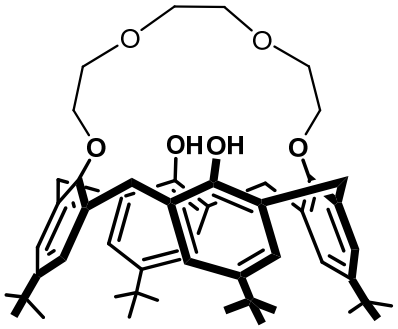
diğer alkali, toprak alkali ve geçiş metal iyonlarına göre Pb^{+2}'na karşı daha iyi bir seçicilik göstermiştir (Şekil 1.42).

Yapılan bir diğer çalışmada Wang ve ark. (2001) Şekil 1.43'deki *p-ter*-bütil-kaliks[4]aren türevlerini hazırlayarak sensör filmi olarak kullanmış ve Ag^{+} ile Cu^{+2} için duyarlı bir sensör geliştirmişlerdir.



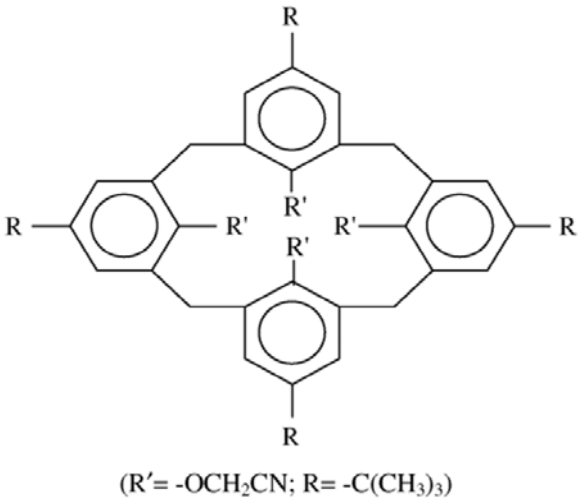
Şekil 1.43. Sensör çalışmalarında kullanılan kaliks[4]arenler

Demirel ve ark. (2004), *p-ter*-bütilkaliks[4]aren-oxacrown-4 bileşiğini (Şekil 1.44) kullanarak bir hidrojen iyon-selektif poli(vinil klorür) membran elektrot geliştirmişlerdir.



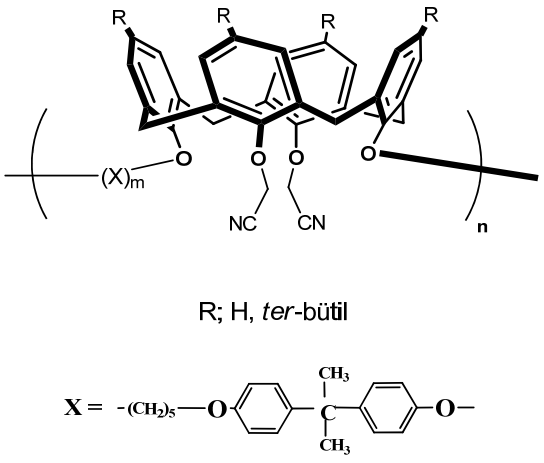
Şekil 1.44. Hidrojen iyon-selektif *p-ter*-bütilkaliks[4]aren-oxacrown-4 bileşiği

Erden ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada kaliks[4]aren (Şekil 1.45) bazlı hidrojen iyon selektif poli(vinilklorür)klorür membran elektrodu tiyosiyanat elektrot olarak kullanımını incelemişlerdir.



Şekil 1.45. Tiyosiyanat elektrot olarak kullanılan kaliks[4]aren türevi

Alpoguz ve ark. (2002) hacimli sıvı membran kullanarak oligomerik kaliks[4]aren nitril bileşiği ile Hg^{+2} katyonunun sulu fazdan organik faza taşınma özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 1.46).

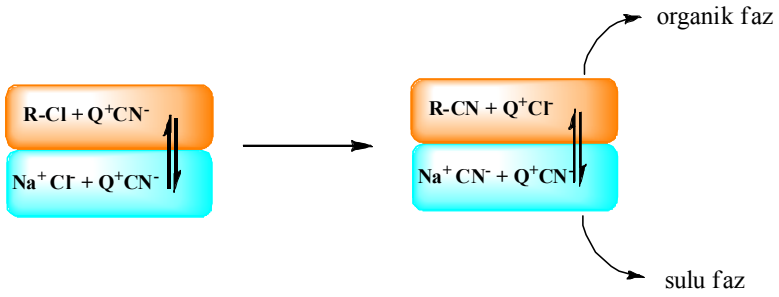


Şekil 1.46. Sıvı membran olarak kullanılan oligomerik kaliks[4]arenin nitril türevi

1.5.5. Kaliksarenlerin katalizör olarak kullanılması

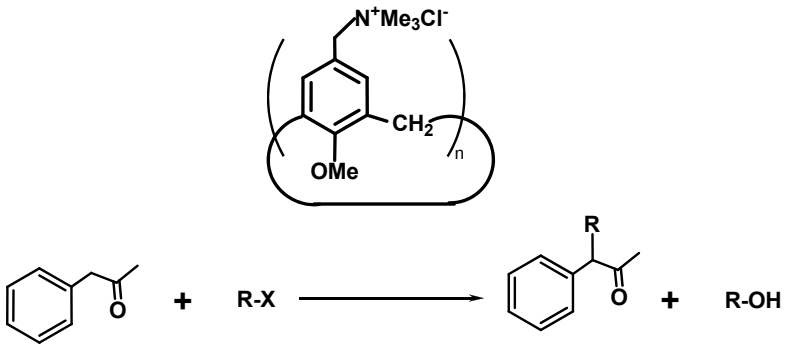
Katalizör bilindiği gibi reaksiyon hızını artıran veya azaltan maddelerdir. Bazı reaksiyonlar normal şartlarda çok yavaş ilerlerken katalizör ilavesiyle reaksiyonun kısa

sürede gerçekleştirilmesi sağlanabilir. Son yıllarda, uygun reaksiyonlarda kullanılmak üzere özel olarak tasarlanmış kaliksaren türevleri katalizör olarak kullanılmakta ve büyük oranda pozitif sonuçlar elde edilmektedir. Bu katalizör tipleri genelde faz transfer katalizörü olarak bilinir. Yani heterojen bir sistemde katalizör bir fazdan diğer bir faza reaktifin göçmesini sağlayarak kataliz etkisini gösterir.



Şekil 1.47. Faz tranfer reaksiyonu'nun şematik gösterimi

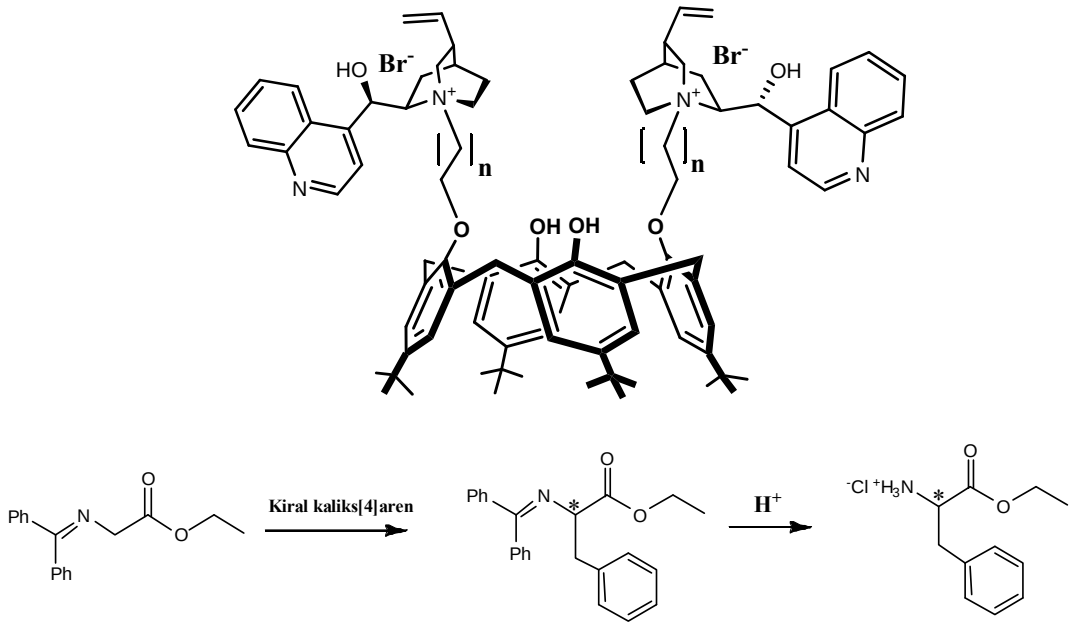
Shimizu ve ark. (2002) suda çözünen kaliks[n]aren türevleri sentezleyerek α-H bulunduran aromatik ketonların alkil halojenür ile reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. Katalizörsüz bu reaksiyonun hızı çok düşük olmakla beraber oluşan ürünün verimi de eser miktardadır. Reaksiyon kaliksaren türevleriyle yapıldığında oluşan ürünün verimi %90-94 kadar yükselmiştir**.**



Şekil 1.48. Kaliks[n]aren türevleri ve alkilleme reaksiyonu

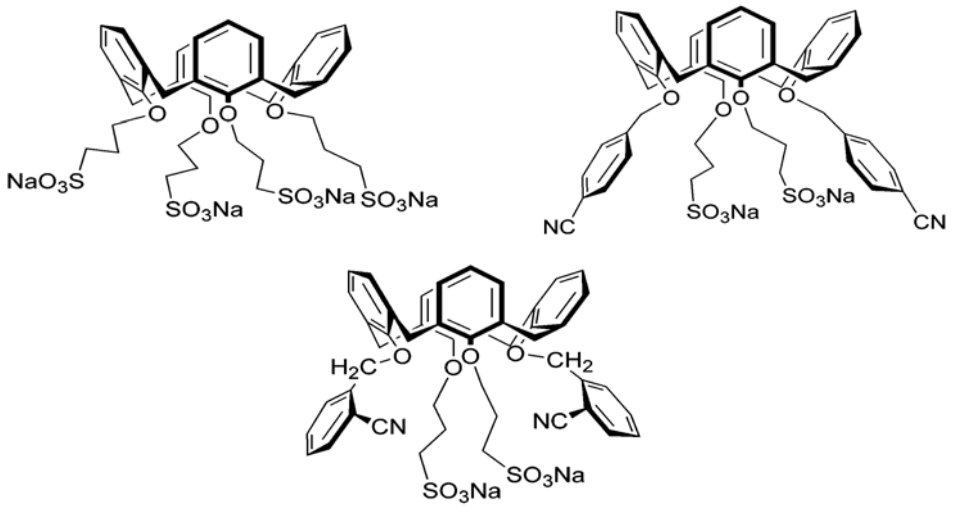
Bozkurt ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada kiral faz transfer katalizörü olarak cinchonidine bağlı kaliks[4]aren türevi sentezleyerek, benzilbromür ile *N*-

(difenilmetilen)glisin arasındaki alkilasyon reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. Belirlenen optimum şartlarda kiral kaliks[4]aren'in kataliz etkisiyle %57' lik enantiyoselektivite elde edilmiştir.



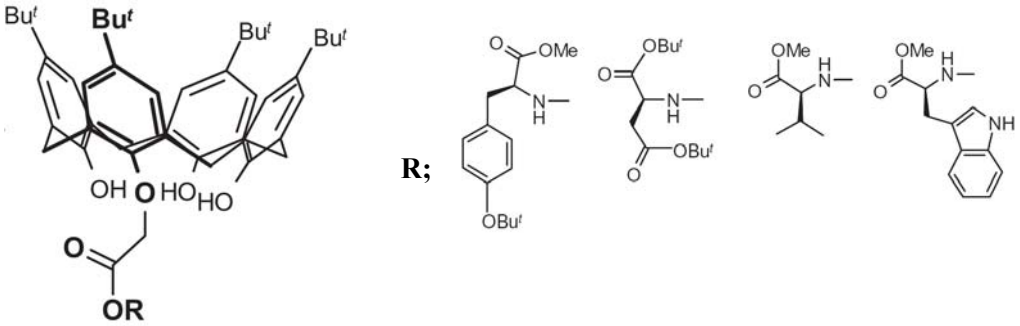
Şekil 1.49. Cinchonidine bağlı kiral kaliks[4]aren türevi ve alkilasyon reaksiyonu

Maksimov ve ark. (2005) suda çözünen farklı kaliks[4]aren türevleri sentezlemişler ve daha sonra Pd komplekslerine dönüştürmüşlerdir. Hazırladıkları bu kaliks[4]aren komplekslerini farklı 1-alkenlerin yükseltgenmesinde katalizör olarak kullanmışlardır. Ayrıca yapılan bu çalışmada kaliks[4]aren komplekslerinin katalitik etkisi siklodekstrin ve rezorsin[4]aren ile kıyaslanmıştır.



Şekil 1.50. Farklı alkenlerin yükseltgenmesinde kullanılan kaliks[4]aren türevleri

Gaeta ve ark. (2005) kaliks[4]arenin fenolik-*OH'*ın dan farklı aminoasitler bağlayarak, Ti (IV) komplekslerini asimetrik aldol reaksiyonunda enantiyoselektif katalizör olarak kullanmışlardır. Genel olarak ürün verimleri belirlenen şartlarda çok iyi olmasına rağmen enantiyoselektivitede yüksek değerler elde edilememiştir.

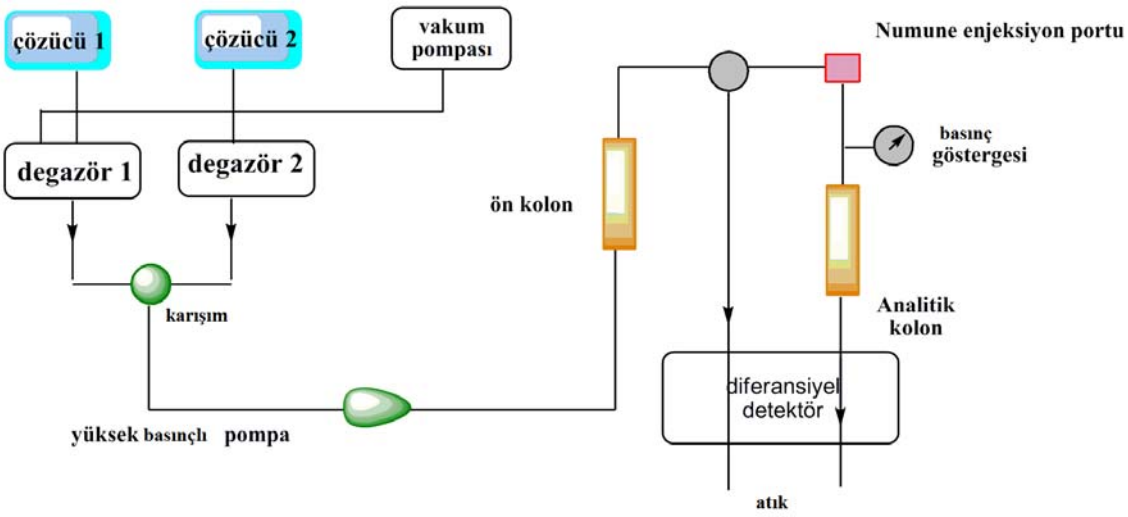


Şekil 1.51. L-aminoasit bağlı kaliks[4]aren türevleri

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1 HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)

HPLC, sabit faz ile analitler arasındaki bazı fiziksel etkileşmeler sonucunda bileşiklerin ayrılması esasına dayanan bir sıvı kromatografi çeşitidir. HPLC'in basit olarak çalışma prensibi (Şekil 2.1) yüksek basınç altında haraketli faz sayesinde sisteme gönderilen analitlerin sabit faz ile farklı şekilde etkileşerek ayrılmasıdır. Analitlerin HPLC deki alıkonma zamanları, sabit fazın yapısına bağlı olduğu kadar kullanılan hareketli fazın içeriğine de bağlıdır. Moleküller farklı yapılara sahip olduğu için kolon içesinde farklı davranışlar gösterir ki bu da moleküllerin farklı zamanlarda ayrılmasına neden olur.



Şekil 2.1. HPLC cihazının şematik olarak gösterimi

HPLC tekniğinin çok hassas olması, HPLC kolonun rejenere yapılmaksızın pek çok kez kullanılabilmesi ve analiz süresinin kısa olması gibi avantajlarından dolayı, HPLC tekniği endüstriyel ve bilimsel birçok uygulamalarda en yaygın kullanılan tekniklerden biridir.

Yüksek basınç sıvı kromatografisi temel olarak hareketli faz rezervuarı, pompa, enjektör bloğu, kolon, dedektör ve kaydediciden oluşur. Sistem içerisinde pompanın yer alması ve hareketli fazın bu pompa yardımı ile numuneyi kolon boyunca sürüklemesi işlemi klasik kromatografi işlemlerine kıyasla daha yüksek bir basınç altında

gerçekleşmesi sebebi ile sistem Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) olarak adlandırılmaktadır.

Hareketli faz haznesi: Hareketli faz rezervuarı genellikle bir gaz uzaklaştırma sistemi (degazör) ile birleşik olarak bulunmaktadır. Degazör birimi vakum-ultrason uygulaması veya inert bir gazın sıvının içerisinden geçirilmesi yolu ile hareketli faz içerisinde bulunan gaz baloncuklarının uzaklaştırılmasını ve daha temiz bir kromatogram alınmasını sağlar. Bir pompa yardımı ile hareketli faz haznesinden alınan sıvı kolon boyunca belirli bir akış hızında akmaya zorlanır. Kullanılacak hareketli faz kompozisyonuna göre rezervuarda tutulacak hareketli faz bileşenleri pompadan önce konulacak bir hareketli faz karıştırma valfinde istenilen oranlarda karıştırılabilir. Pompanın sahip olması gereken en önemli özelliklerden birisi darbeli akışa müsaade etmemesi analiz boyunca daima aynı basınç ve akış hızında hareketli fazın sistem içerisinde hareket etmesini sağlamasıdır (Aktaş, 2008).

Enjeksiyon bloğu: Enjeksiyon bloğu bir enjektör ve bir enjeksiyon hücresinden oluşmaktadır. Genellikle enjektör 100µL, enjeksiyon sistemi ise 100, 400, 900 veya 1000 µl hacminde olabilir. HPLC sistemine enjekte edilecek numune enjektör bloğu yyardımı ile kolona girmeden önce sisteme enjekte edilir. Enjeksiyon hücresi gerekli görüldüğünde enjeksiyon hacminin değiştirilebilmesini sağlar. Günümüzde manuel enjeksiyon yerine otomatik enjeksiyona sahip HPLC cihazları mevcutdur

Kolon: Hareketli faz, içerisine enjekte edilen madde ile birlikte belirli bir akış hızında kolon içerisinden geçirilir. Kolonlarda, kolon çapı, boyu, kolon dolgu maddesi, kolon dolgu maddesinin parçacık büyüklüğü, biçimi, yüzey alanı büyük önem taşır. Parçacık büyüklüğü azaldıkça kolonun akmaya karşı direnci ve buna bağlı olarak sistemin basıncı artar. Kolon çapının düşürülmesi de aynı etkileri göstermektedir. Kolon içerisinden hareketli faz ile geçmekte olan numune bileşenleri kolon dolgu maddesi ile değişik kuvvetlerde tutularak ayrılırlar ve her bir bileşen kolonu değişik zamanlarda terk eder ve bu bileşenler dedektörlerden geçirilerek miktar tayini yapılır.

Dedektör: Kullanılan dedektör uygun bir seçiciliğe sahip olmalı ve kromatografik ayrılmaya olumsuz bir etki yapmamalıdır. Dedektörün en önemli özelliği ise kolondan alınacak numune bileşenlerine karşı duyarlı olmasıdır. Dedektörler 4 gruba

ayrılabilir (Hışıl, 2004).

1. Maddeye özel dedektörler. Maddenin bazı doğal özelliklerinden faydalanarak maddeyi tanımlarlar bunlara örnek olarak absorbans, fluoresans, elektrokimyasal ve iletkenlik dedektörleri verilebilir.

2. Kütle özellikli dedektörler. Kolonda ayrılan maddelerin tanımlamasını hareketli fazın kütle özelliklerine dönüştürerek yaparlar refraktif indeks dedektörü bir kütle özellikli dedektördür.

3. Maddenin tanımlanmasından önce hareketli fazın uzaklaşmasını sağlayan dedektörler.

4. Kimyasal reaksiyon içeren türevlendirme dedektörü.

Dedektörden alınan sinyaller değerlendirilerek alıkonma zamanına ve elde edilen pikin kapladığı alana göre kalitatif ve kantitatif analizler yapılır.

2.2. Sıvı Kromatogrogisinde Bazı Temel Kavramlar ve Hesaplamalar

Alıkonma zamanı (t_R): Numunenin enjekte edilmesinden sonra analitin dedektöre ulaşması için geçen zamana alıkonma zamanı denir. Kromatografide bir analitin kolon içerisindeki alıkonma zamanı, t_R, ile tanımlanır. Ancak karşılaştırmalarda alıkonma zamanı yerine kapasite faktöründen, (k), yararlanılır.

Alıkonma faktörü (k): Aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$k = (t_R - t_0) / t_0$$

Burada t_R, kolonda tutunan analite, t_0, kolonda tutunmayan analite ait alıkonma zamanlarıdır. Kapasite faktörü (k) değerinin büyük oluşu, bileşenin sabit fazda iyi tutulduğu için kolon boyunca yavaş ilerlediğini; k değerinin küçük olması, bileşenin hareketli faza ilgisinin fazla olmasından dolayı kolon boyunca hızlı ilerlediğini gösterir. HPLC ayırmalarında k, mümkün olduğunca 1-10 arasında tutulmalıdır. Kapasite faktörü (k) çok küçükse, bileşik, çözücü pikinden ayrılamaz; Kapasite faktörü (k) çok büyürse ayırma işlemi çok zaman alır. k değerlerinin bu aralıkta olması, hareketli faz ve durgun faz bileşimlerinin değiştirilmesi ile sağlanır.

Alıkonma hacmi (V_R): Bir maddenin alıkonma hacmi, bir bileşenin sabit fazdan elüe olması için gerekli olan hareketli faz hacmi olup, alıkonma zamanı ve hacimsel akış hızından (F) hesaplanabilir.

$$V_R = t_R F$$

Dağılım katsayısı (K): Dağılma katsayısı çözünenin sabit fazdaki molar derişiminin (C_S), hareketli fazdaki molar derişimine (C_M) oranıdır.

$K = C_S / C_M$

Kromatografinin temel bir parametresi olan dağılım katsayısı ile alıkonma hacmi arasındaki ilişki aşağıdaki bağıntı ile ifade edilir.

$V_R = V_M + KV_S$

V_M: Kolondaki hareketli faz hacmi,

V_S: Kolondaki sabit faz hacmidir.

Seçicilik faktörü (α): İki pikin birbirinden ayrılması seçicilik faktörü α, ile verilir ve aşağıdaki bağıntı ile hesaplanır.

$$\alpha = k_B / k_A$$

k_B : Alıkonma zamanı uzun olan maddenin kapasite faktörü

k_A : Alıkonma zamanı kısa olan maddenin kapasite faktörü

Yan yana iki pik arasındaki ayırma gücü (R_S), için aşağıdaki bağıntılar kullanılarak hesaplamalar yapılabilir.

$$R_s = 2 (t_{R2}-t_{R1}) / (W_1+W_2)$$

R_S : Yan yana iki pik için ayırma gücü,

t_{R1} : Birinci pikin alıkonma zamanı,

t_{R2} : İkinci pikin alıkonma zamanı,

W_1 : Birinci pikin taban genişliği

W_2 : İkinci pikin taban genişliği

Etkin tabaka sayısına ve seçiçilik faktörüne bağlı olarak ayırma gücünün hesaplanması şöyledir.

$R_s = (1/4)\, N_{1/2}\, [(\alpha-1) / \alpha]\, [k' / (k'+1)]$

R_s: Yan yana iki pik için ayırma gücü,

$N_{1/2}$: Teorik tabaka sayısı,

α : Seçicilik faktörü,

k: Kapasite faktörü

R_s = 1.5 civarında olması halinde iki pik birbirinden tamamen ayrılmış sayılır. Nicel analizler için pikler arasındaki ayırıcılığın 1.5'den büyük ($R_s \geq 1.5$) olması önerilir.

Teorik tabaka sayısı (N): Bir kromatografik ayırmada teorik tabaka sayısı, aşağıdaki bağıntı ile belirlenir.

$$N = 5.54\, (t_R / W_{1/2})^2$$

N : Teorik tabaka sayısı

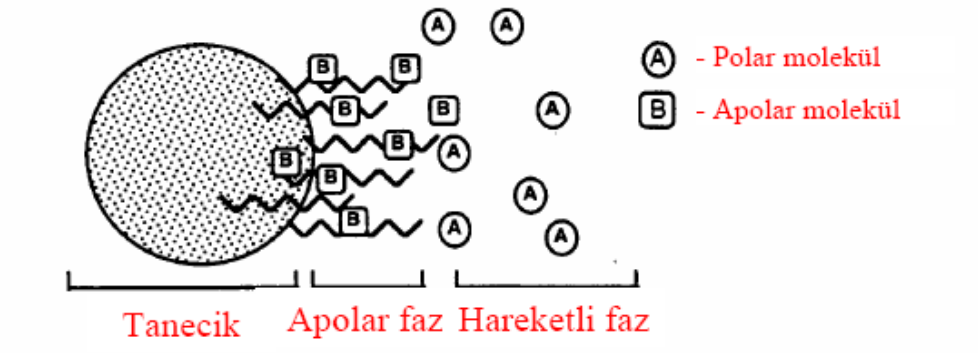
t_R : Bileşene ait alıkonma zamanı

$W_{1/2}$: Pikin yarı yüksekliğindeki pik genişliği

Teorik tabaka yüksekliği (H) : Bir kromatografi kolonunundaki teorik tabaka yüksekliği (H) kolon boyu (L) ve teorik tabak sayısı (N) değerleri kullanılarak (H = L/N) hesaplanır. Bir kolonda N değeri ne kadar büyük ise, yani H değeri ne kadar küçük ise, kolonun verimi o kadar yüksektir. H değerini büyüten her etken, kolonun verimini düşürür ve pik genişlemesine neden olur.

2.3. HPLC deki Sabit Fazlar

Sıvı kromatografisi düzlemsel yüzeylere ve kolonlara uygulanabilen bir kromatografi türüdür. HPLC de kolon sistemine göre ayrılma yapılmakta ve sabit faz-haraketli faz içeriğine bağlı olarak iki çeşit faz sistemi kullanılmaktadır. Bu faz sistemi normal ve ters faz sistemidir. Normal faz sisteminde sabit faz polar, hareketli faz ise apolar veya düşük polariteye sahip iken ters faz sisteminde sabit faz apolar, haraketli faz ise polardır.



Kolon	Normal-faz	Ters-faz
Sabit Faz Polaritesi	Yüksekten ortaya	Ortadan düşüğe
Çözücü Polaritesi	Ortadan düşüğe	Yüksekten ortaya
Örnek Çıkış Yeri	Apolar önce	Polar önce

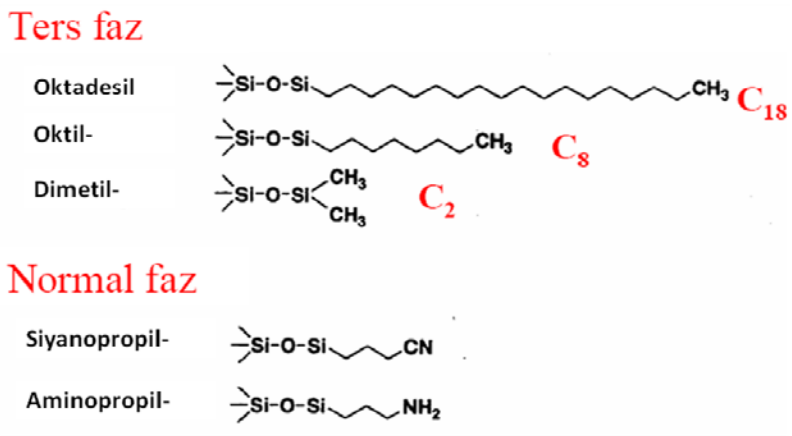
Şekil 2.2. Normal ve Ters faz sisteminde sabit-haraketli faz'ın özellikleri

Ters faz kromatografisinin normal faz kromatografisine göre avantajları daha fazladır.

-Normal faz kromatografisinde sıvı fazın kontrolü çok önemli ve kritiktir. Hareketli faz bileşimindeki küçük değişiklikler kromotogramda belirgin farklılıklara neden olabilir.

- Normal faz kromatografisinde dengeye ulaşma çok yavaştır.

- Normal faz kromatografisinde polar maddelerin elüsyonu çok yavaştır ve yayvan piklere sebep olur



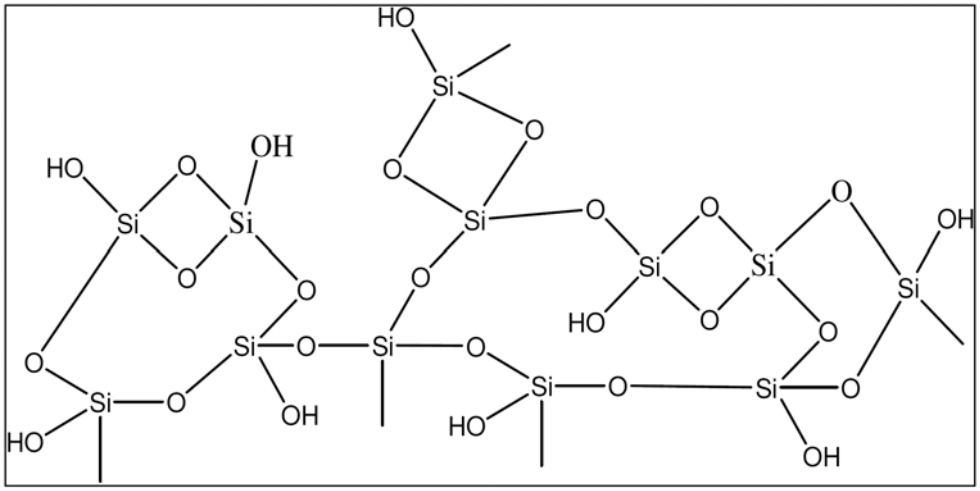
Şekil 2.3. Normal ve Ters faz için siloksan bazlı sabit faz örnekleri

Kolonlar HPLC nin önemli parçalarından biridir ve 1960 yıllardan bu yana üzerinde birçok değişiklikle yapılmıştır. Bu yapılan değişiklikler neticesinde sabit faz kimyasında ve kolon dolgu materyali hazırlanmasında çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. HPLC için farklı özelliklere ve yapılara sahip yüzlerce kolon bulunmaktadır. Bu kolonların arasında en yaygın olan silika bazlı kolonlardır. Genel olarak kullanılan kolon dolgu maddeleri üç tiptir. Bunlar silika bazlı, polimer bazlı ve metal oksit bazlı kolonlardır. Farklı kolon materyallerinin hazırlanmasındaki hedef kolonların kimyasal ve termal kararlılığını ve uzun ömürlüğünü arttırmaktır (özellikle ters faz uygulamalar için).

2.3.1. Silika bazlı sabit fazlar

Bilindiği gibi silika bazlı kolon dolgu maddeleri bazı spesifik özelliklerinden dolayı HPLC de kullanılan en yaygın kolon dolgu maddelerindendir. Çünkü silikajel'in en önemli karakteristik özellikleri, kolaylıkla fonksiyonlandırılması, yüzey alanının büyük olması ve diğer materyallere göre daha homojen olmasıdır. Silika bazlı kolon materyallerinin avantajları olduğu kadar dezavantajlarıda vardır. Silika bazlı HPLC kolonları düşük kimyasal, termal ve mekanik kararlılığa sahiptir. Ayrıca bu tip kolonlarda, özellikle modifiye edilmiş silika bazlı HPLC kolonları için çok düşük ve çok yüksek pH larda çalışmak sakıncalıdır. En iyi pH aralığı 2.5-8.0 arasıdır. Yüksek sıcaklıklarda çalışmak modifiye edilmiş silika bazlı HPLC kolonlarının dejenere olmasına neden olur.

Silikajel, oksijen atomları ile köprülü silisyum atomlarından oluşan ve önemli özelliklere sahip bir adsorbandır ve birçok kromatografi tekniğinde kullanılmaktadır. Silikajel sodyum silikat, tetraalkoksisilan ve silikon tetraklorür bileşiklerinin hidrolizi ile elde edilebilir. Ancak bu tip silikajeller küresel olmaz. Küresel silikajel elde etmek için tetraetoksisilan kullanılmalıdır (Şekil 2.4).

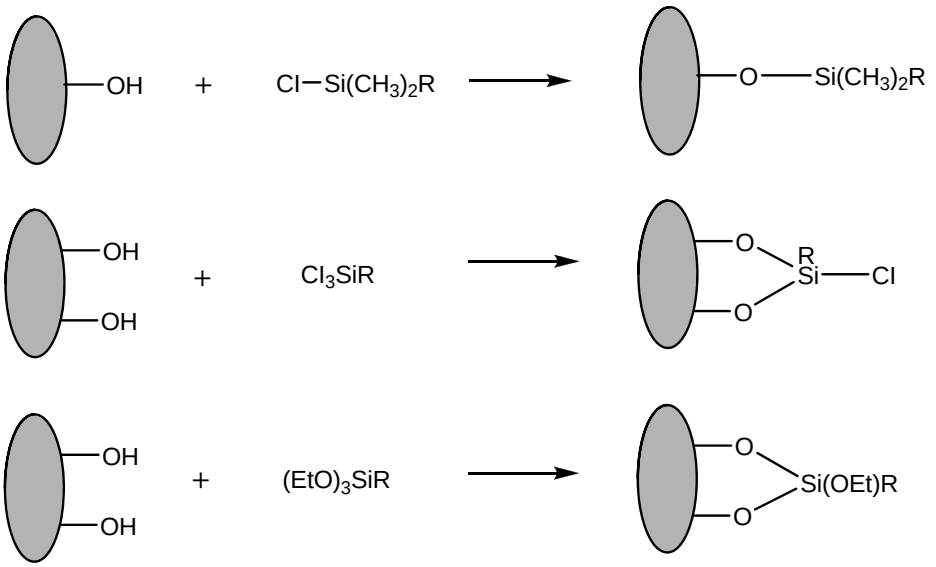


Şekil 2.4. Silikajel'in kimyasal yapısı

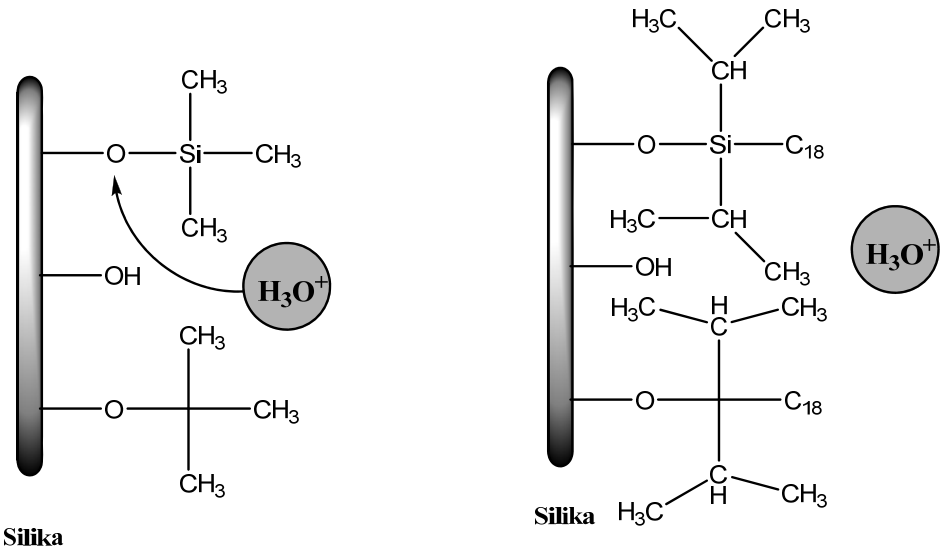
Çizelge 2. 1. Silikajel yüzeyindeki fonksiyonel gruplar

Grup	Formül	Grup	Formül
Oktadesil	$-(CH_2)_{17}CH_3$	Dimetilamino	$-N(CH_3)_2$
Oktil	$-(CH_2)_7CH_3$	Amino	$-NH_2$
Hekzil	$-(CH_2)_5CH_3$	Aminopropil	$-CH_2CH_2CH_2NH_2$
Dimetil	$-Si(CH_3)_2$	Alkilamino	$-(CH_2)_nNH_2$
Trimetil	$-Si(CH_3)_3$	Nitro	$-NO_2$
Siklohekzil	$-C_6H_{11}$	Nitril	-CN
Fenil	$-C_6H_5$	Alkilnitril	$-(CH_2)_nCN$
Difenil	$(-C_6H_5)_2$	Propiyonitril	$-CH_2CH_2CN$

Silikajel yüzeyindeki silanol gruplarına farklı fonksiyonel gruplar bağlanarak spesifik özelliklere sahip kolon dolgu maddesi hazırlanabilir (Çizelge 2.1). Yani farklı reaktifler kullanılarak istenilen fonksiyonel gruba sahip silikajel kolaylıkla elde edilebilir. Silikajel yüzeyindeki fonksiyonel gruplara bağlı olarak bu tip kolon dolgu maddeleri genel olarak normal faz, ters faz ve iyon değişim kromatografisinde kullanılabilir.



Şekil 2.5. Silika'nın farklı şekilde fonksiyonlandırılması

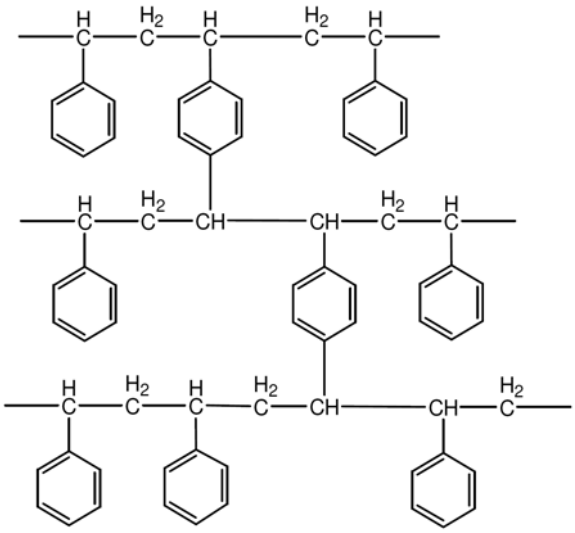


Şekil 2.6. Silanol gruplarını hidrolizden koruma

C18 olarak bilinen oktadesilsilan yaygın olarak kullanılan silika bazlı HPLC kolonudur. C18 apolar yapıya sahip ve ters faz kromatografisinde öncelikle tercih edilen bir HPLC kolon çeşitidir. Genel olarak bu tip silika bazlı kolon dolgu maddeleri üç faklı metod kullanılarak hazırlanabilir (Şekil 2.5). Yapılan bu modifiye işlemleri silikajelin kararlığını arttırır. Silikajel yüzeyindeki silanol grupları kolaylıkla hidroliz olabildiği için silanol gruplarının miktarını azaltmak için genellikle trimetilklorosilan kullanarak "end-capping" yani kapatma işlemi yapılır. Ya da silikajel yüzeyine daha büyük gruplar bağlanarak, protonun siloksan gruplarındaki oksijen atomuna bağlanması engelenebilir (Şekil 2.6).

2.3.2. Polimerik sabit fazlar

Polimerik sabit fazların silika bazlı HPLC kolonlarına göre bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Polimerik sabit fazların silika bazlı sabit fazlara göre en önemli avantajları daha yüksek kimyasal ve termal karalılığa sahip olması, dezavantajları ise polimerin bazı çözücülerde şişmesi ve düşük mekanik kararlılığa sahip olmasıdır. Ayrıca polimerik sabit fazların yüzey modifikasyonu silika bazlı sabit fazlara göre daha zordur. Polimerik sabit faz olarak kullanılan polisitren-divinilbenzen (PLST-DVB) ticari bir HPLC kolonudur ve yapısına bağlı olarak yukarıda ifade edilen dezavantajların çoğu bu kolon için herhangi bir problem oluşturmaz.



Şekil 2.7. Polistren-divinilbenzenin yapısı

2.3.3. Metal Oksit sabit fazlar

Zirkonyum oksit (ZrO_2), titanyum oksit (TiO_2) ve alüminyum oksit (Al_2O_3) bazlı kolonlar, metal oksit sabit fazlar arasında en yaygın olarak kullanılanlardır. Metal oksit bazlı sabit fazlar silika bazlı sabit fazlara göre bazı üstünlüklere sahiptir. Kimyasal ve termal kararlılık bakımından özellikle zirkonyum oksit bazlı sabit fazlar silika bazlı sabit fazlara göre daha iyidir ve bu üstünlük silika bazlı kolonlardaki pH ve hareketli fazın bileşimi gibi dezavantajların giderilmesini sağlar. Yüzey kimyasının özellikle ters faz kromatografisinde önemli olduğu bilinmektedir. Metal oksit sabit fazların yüzey modifikasyonu silika bazlı sabit fazlara göre daha zordur ve detaylı bir prosedür gerektirir. Bundan dolayı da bu tür sabit fazların tekrar üretilmesi oldukça güçtür.

HPLC de kullanılan sabit fazların bazı özelliklerinin karşılaştırılması Çizelge 2.2 de verilmiştir.

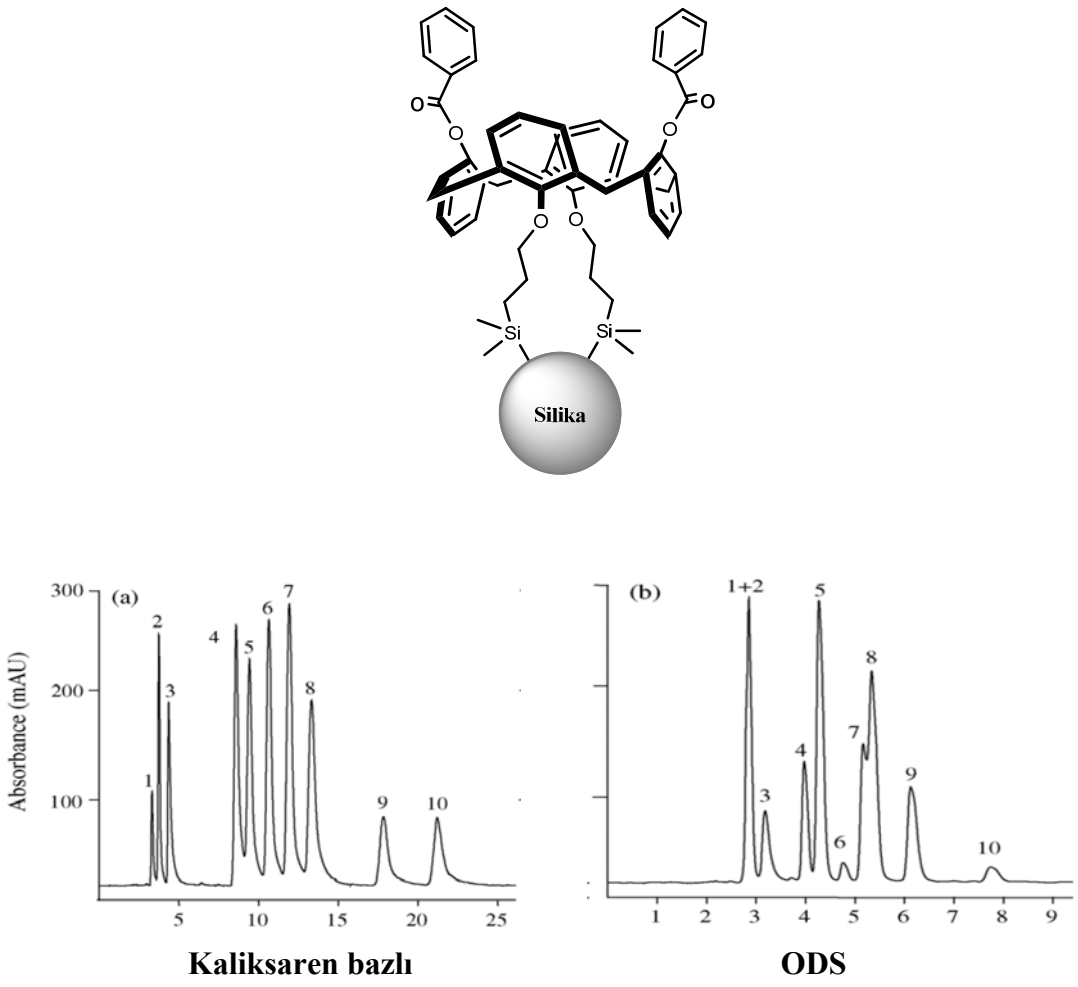
Çizelge 2.2. HPLC kolonlarının karşılaştırılması

Özellik	SiO_2	PLST-DVB	Al_2O_3	ZrO_2
Dağılma	+++	++	++	++
Gözenek yapısı	++	++++	++	++
Yüzey alanı	++++	+++	+++	++
Yüzey kimyası	++++	+++	++	++
Mekanik kararlılık	++	+++	+++	+++
Kimyasal kararlılık	++	++++	+++	++++
Termal kararlılık	++	+++	+++	+++
Kolon etkisi	++++	++	+++	+++
Homojenlik	+++	++	+	+

Kaliksarenlerin en önemli özelliliği hem *p*-pozisyonunda hem de fenolik-O' den birçok şekilde türevlendirilebildiği için geniş bir kullanım alanına sahip olmasıdır. 1.bölümde bahsedilen kullanım alanların yanı sıra bu bölümde bahsedilecek olan kaliksarenlerin sabit faz olarak kromatografide kullanılmasıda, supramoleküler kimyada çok büyük öneme sahiptir. Günümüze kadar birçok bilim adamı farklı fonksiyonel

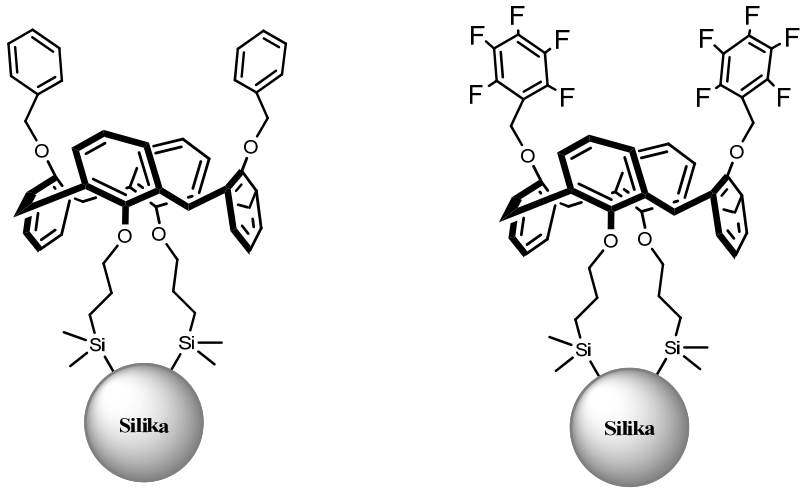
gruplara sahip kaliksarenler sentezlenerek kolon dolgu maddesi hazırlanmasında kullanmışlardır. Kaliksarenlerde bulunan fonksiyonel grupların ve hidrofobik boşluğun ayırmada büyük önem taşıdığı düşünülerek sabit faz hazırlamada kaliksaren molekülleri de denenmiştir. Bu alanda yapılan bazı çalışmalar şu şekilde özetlenebilir

Magdalena ve ark. (2006) kaliks[4]arenin *1,3*-pozisyonunda dibenzoil türevini sentezlemişler ve daha sonra aktif silikajele immobilize ederek, bazı mono, di-substitue fenollerin, ilaç maddelerinin, pürin ve primidin bazlarının ayrılmasını incelemek için HPLC sabit faz olarak kullanmışlardır. Hazırlanan kolonun etkisi ticari bir kolon olan ODS (oktadesilsilan) ile kıyaslanmıştır. Sonuçlar kaliksaren bazlı sabit fazın daha iyi bir ayrım gücüne sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 2.8).

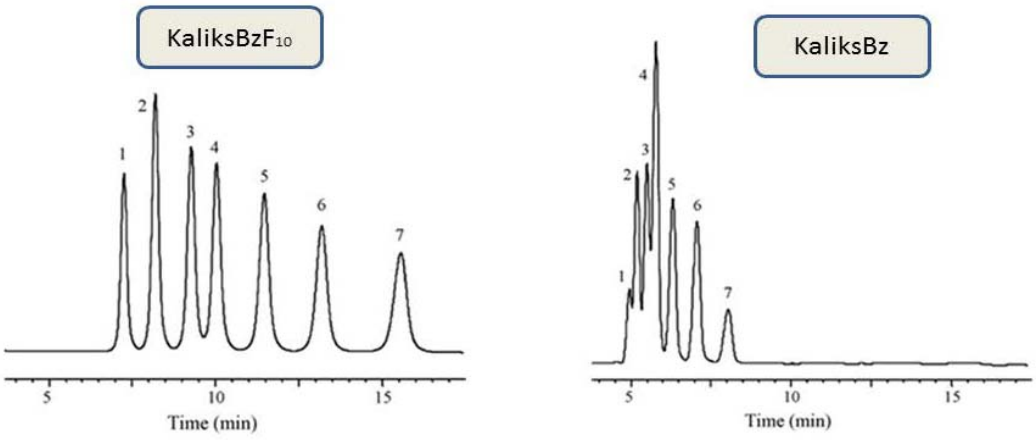


Şekil 2.8. 1,3-pozisyonunda kaliks[4]aren bazlı kolon dolgu maddesi ve mono, di-substitude fenollerin ayrılmasına ait kromatogramlar: (1) p-aminofenol (2) m-aminofenol (3) o-aminofenol (4) p-nitrofenol (5) m-nitrofenol (6) p-klorofenol (7) o-klorofenol (8) o-nitrofenol (9) 2,6-diklorofenol (10) 2,6-diklorofenol).

Barc ve ark. (2009) *1,3*-karşılıklı konformasyona sahip kaliks[4]arenin di benziloksi ve di-pentaflorobenziloksi türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.9). Hazırlanan bu kaliksaren türevlerini, diğer fenolik bölgelerden silikajele bağlayarak kolon dolgu maddesi olarak kullanmışlar (**KaliksBz, KaliksBzF$_{10}$**) ve bazı flor içeren bileşiklerin, poliaromatik hidrokarbonların, sülfonamitlerin ayrılmasını incelemişlerdir. Flor içeren kaliks[4]aren bazlı kolon maddesinin karbon-flor ve flor-flor etkileşmeslerinin bazı spesifik özelliklerinden dolayı daha iyi bir ayırma yaptığı sonucuna varmışlardır.

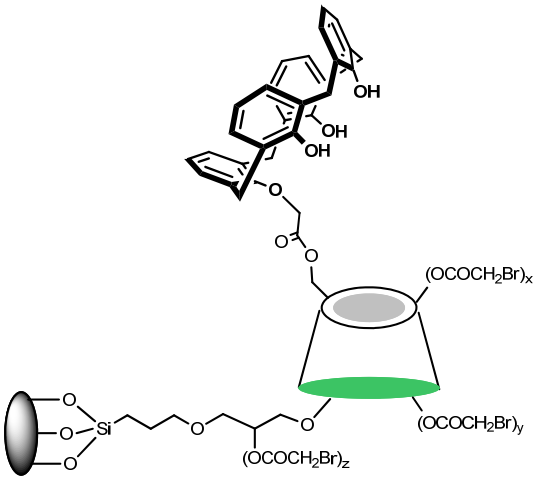


Şekil 2.9. Kaliks[4]aren'in dibenziloksi ve pentaflorobenziloksi türevlerini ihtiva eden silika bazlı kolon dolgu maddesi

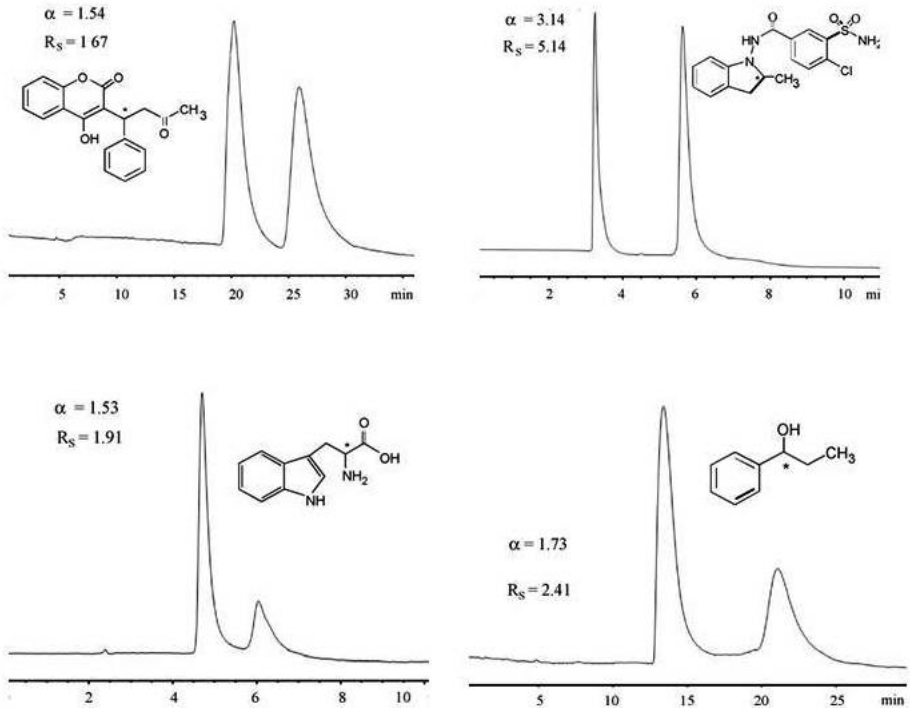


Şekil 2.10. KaliksBz ve KaliksBzF$_{10}$ ile benzen ve flor içeren benzen türevlerinin ayrılması: (1) benzen, (2) florobenzen, (3) 1,2-diflorobenzen, (4) 1,2,4-triflorobenzen, (5) 1,2,3,5-tetraflorobenzen, (6) pentaflorobenzen, (7) hekzaflorobenzen.

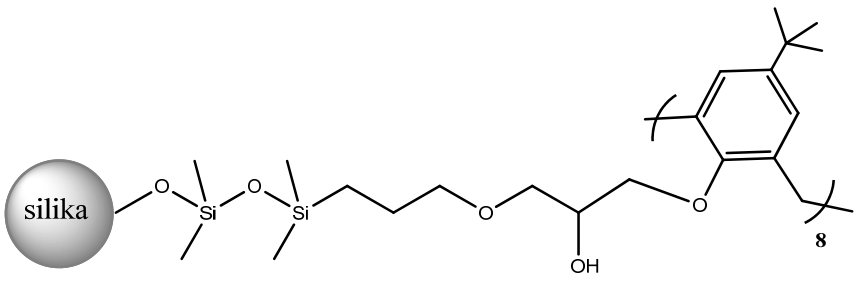
Chelvi ve ark. (2008)'nın yaptıkları çalışma kaliks[4]aren ile subtitue edilmiş siklodekstrinin bağlı olduğu silikanın, kiral kolon dolgu maddesi olarak bazı aromatik izomerlerin ve kiral bileşiklerin ayrılması için kullanmasını içerir. Hazırladıkları bu kaliksaren ve siklodektrin bazlı kiral kolon maddesi kiral bileşiklerin ve aromatik izomerlerin ayrılmasında oldukça etkili olmuştur. Bu ayırmanın başarılı olması kaliksaren ve siklodekstrin moleküllerinin birbirleriyle olan uyumundan dolayı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Şekil 2.11 ve 2.12).



Şekil 2.11. Kaliks[4]aren ile substitude edilmiş siklodekstrin bağlı kiral kolon dolgu maddesi

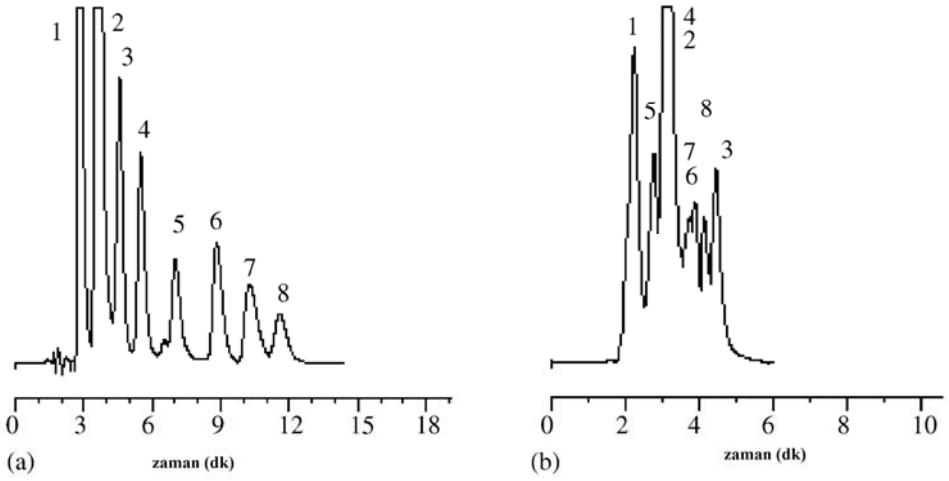


Şekil 2.12. Kaliks[4]aren-siklodekstrin bazlı sabit faz ile, Warfarin, indapamid, triptofan ve 1-fenil-1-propanol'ün enantiomerlerine ayrılması

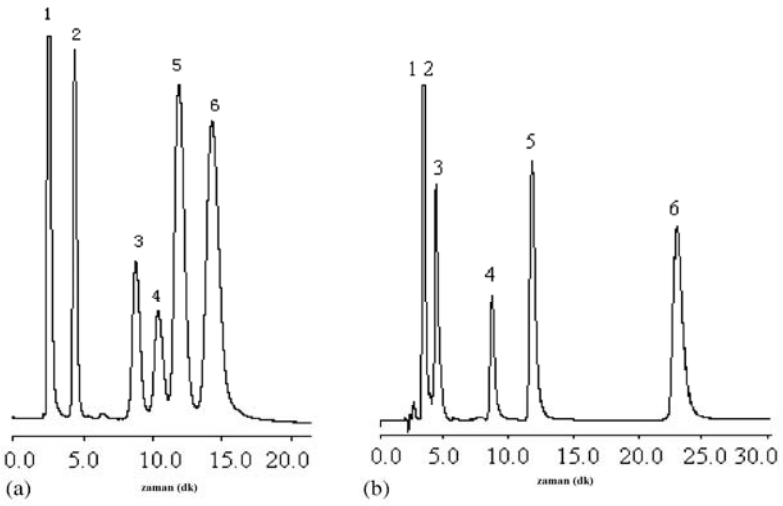


Şekil 2.13. *p*-ter-Bütilkaliks[8]aren bazlı kolon dolgu maddesi

Li ve ark. (2004) aktif silikajeli elde ettikten sonra epoksi grubuna sahip silika elde etmek için aktif silikajeli 3-glisidoksipropiltrimetoksi silan ile etkileştirilip daha sonra epoksi uçlarına uygun ortamda *p*-ter-bütilkaliks[8]areni bağlayarak, HPLC de sabit faz olarak kullanmışlardır (Şekil 2.13**)**. Kolon çalışmalarını bazı aromatik karboksilik asitlerin ayrılması üzerinde incelemişlerdir. Hazırlanan bu sentetik sabit fazın etkisi ticari kolon yani ODS ile kıyaslamışlar ve sonuçlardan *p*-ter-bütilkaliks[8]aren bazlı kolon dolgusunun, ODS ye göre daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

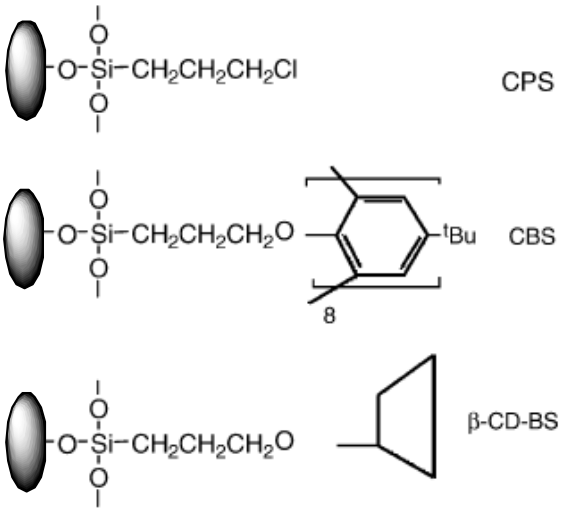


Şekil 2.14. *p*-ter-bütilkaliks[8]aren bazlı kolon dolgu maddesi (a) ve ODS (b) ile aromatik karboksilik asitlerin ayrılması ((1). *p*-amino benzoik asit, (2) *o*-amino benzoik asit, (3) *p*-florobenzoik asit, (4) fatalik asit, (5) 2,4-dihidroksi benzoik asit, (6) *o*-klorobenzoik asit, (7) *o*-bromobenzoik asit, (8) *p*-nitrobenzoik asit)



Şekil 2.15. Nükleositlerin ayrılmasını gösteren kromatogramlar,kaliks[8]aren (a), ODS (b): (1) Sitidin , (2) Uridin, (3) Guanozin, (4) Ksantozin, (5) Timidin, (6)Adenozin

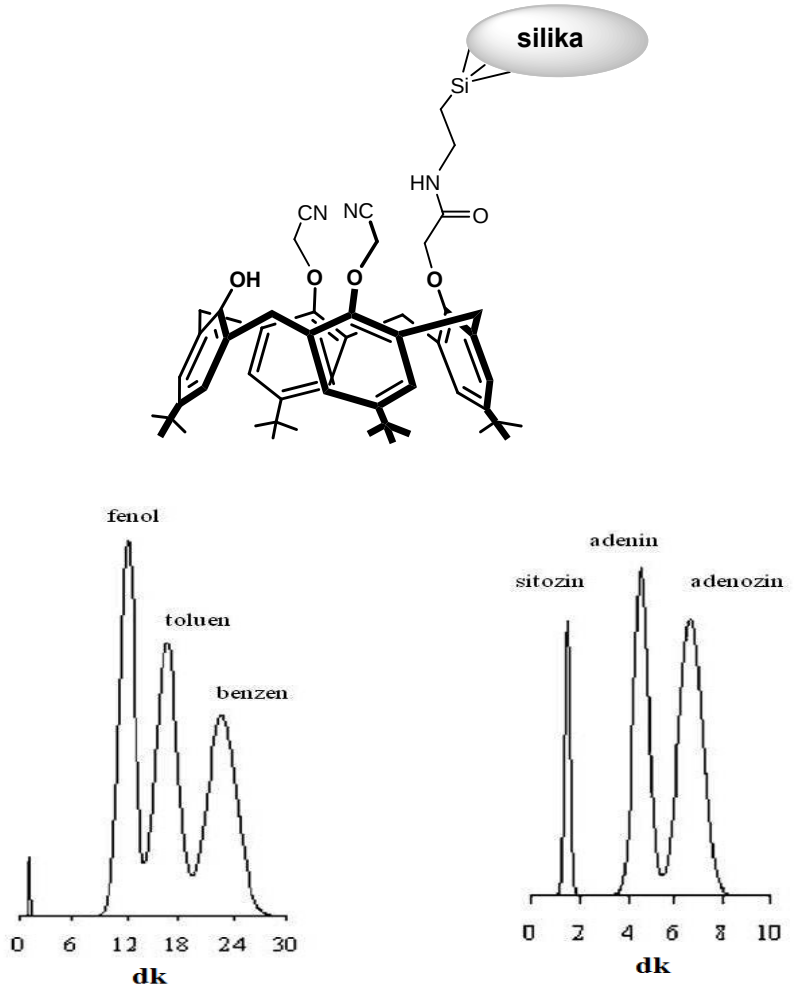
Aynı grup (2004) hazırladıkları bu *p*-ter-bütilkaliks[8]aren bazlı kolon dolgu maddesini nükleosit, primidin ve pürin bazlarının ayrılmasında kulanmışlar.



Şekil 2.16. *p*-ter-Bütilkaliks[8]aren (CBS), siklodekstrin (β-CD-BS) ve kloropropil silika (CPS) bazlı kolon dolgu maddeleri

Liu ve ark. (2005) siklodekstrin ve *p*-ter-bütilkaliks[8]aren bileşiklerini kloropropilsilikajele immobilize ederek, bazı steroidlerin ayrılmasında kolon dolgu maddesi olarak kullanmışlardır. Yapılan çalışmada, hazırlanan bu siklodekstrin ve *p*-ter-

bütilkaliks[8]aren bazlı sabit fazlar, ODS ve kloropropil silikajel ile karşılaştırılmış ve en iyi ayırıma gücü β-CD-BS> ODS> CBS> CPS şeklinde bulunmuştur (Şekil 2.16).

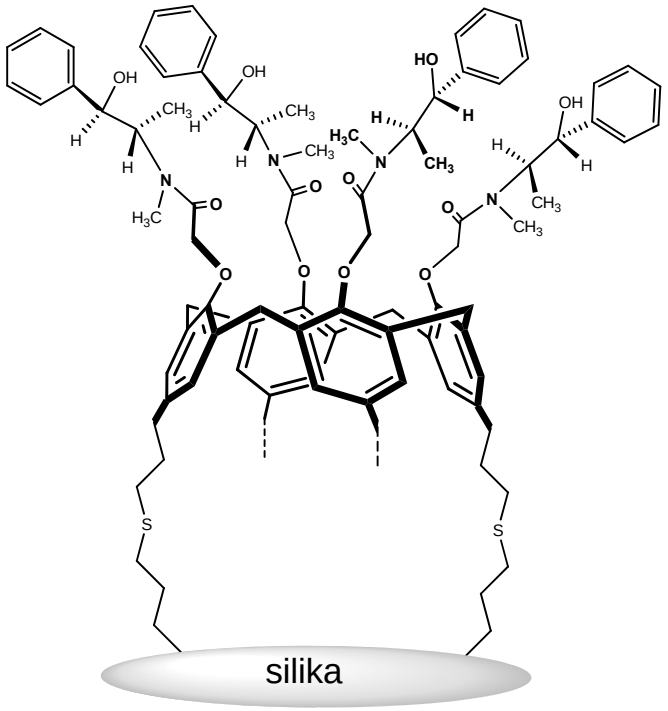


Şekil 2.17. CDBAPS sabit fazın yapısı ve adenin, adenozin, sitozin, fenol, benzen ve toluen için kromatogram sonuçları

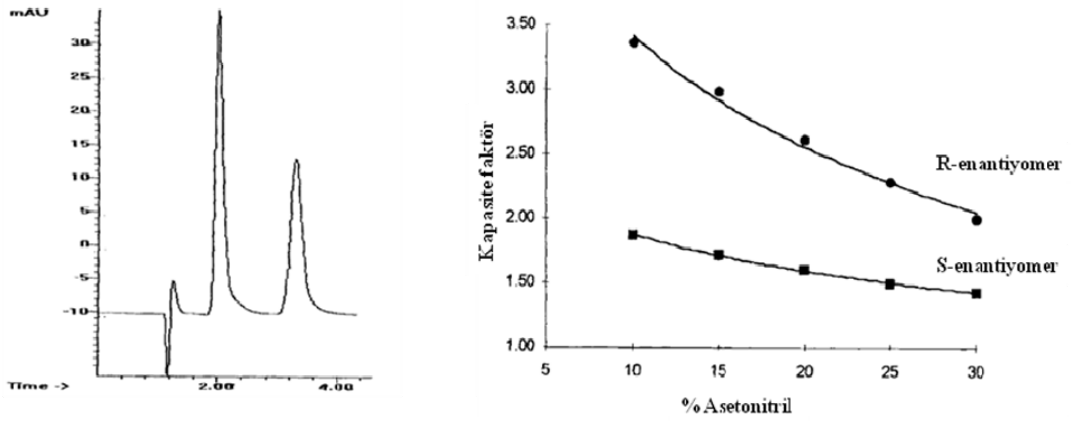
Gezici ve ark. (2006) 5,11,17,23-ter-bütil-25,27-bis(siyanometoksi)-26-(kloroformil)-28-hidroksi-kaliks[4]aren'i sentezleyerek, 3-aminopropilsilikajele immobilize etmişlerdir (CDBAPS). Elde edilen polimerin yapısı FT-IR ve elemental analiz ile karakterize edildikten sonra, bu materyal HPLC de adenin, adenozin, sitozin, fenol, benzen ve toluen analitlerinin ayrılmasında kolon dolgu maddesi, yani sabit faz olarak kullanılmıştır (Şekil 2.17).

Enantiyomerlerin ayrılmasında kullanılmak üzere kiral kaliksaren bulunduran kolon dolgu maddesi Healy ve ark. (1998) tarafından hazırlanmıştır. Bunun için kaliks[4]aren sentezinden sonra, kaliks[4]aren fenolik OH (lower-rim) bölgesinden L-epedrin ile türevlendirilerek kiral bir yapı kazandırılmıştır. Daha sonra bu kiral

kaliks[4]aren türevi *p*-köşesinden (upper-rim) silikaya immobilize edilerek (R,S)-1-fenil-2,2,2-trifloroetanol'ün ayrılması için kolon maddesi olarak kullanılmış ve elde edilen sonuçlar hazırlanan bu kiral yapıya sahip kolon dolgu maddesinin (Şekil 2.18) (R,S)-1-fenil-2,2,2-trifloroetanol molekülünün enantiyomerlerine ayrılmasında oldukça etkili olduğu görülmüştür (Şekil 2.19).

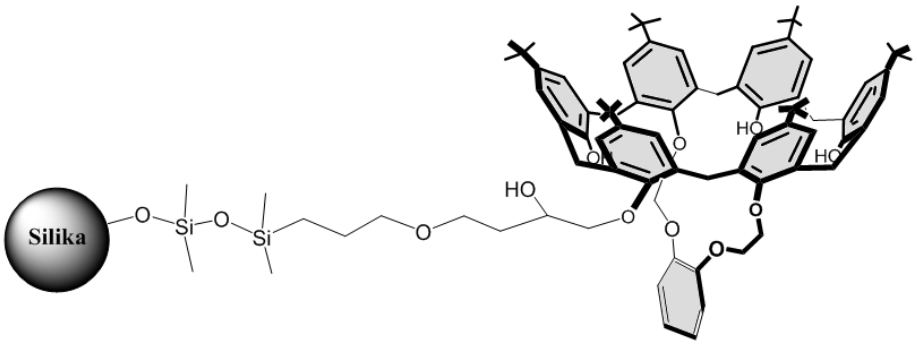


Şekil 2.18. L-epedrin ihtiva eden kaliks[4]aren bazlı kolon dolgu maddesi

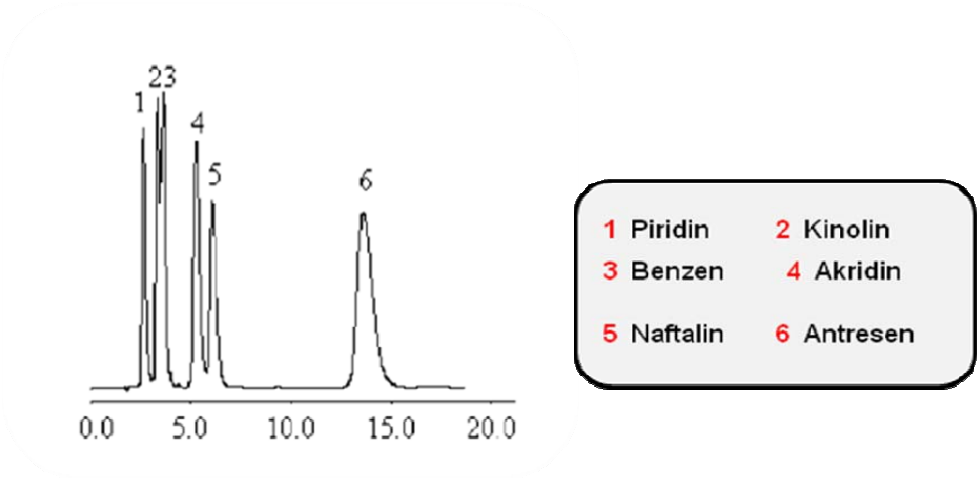


Şekil 2.19. (R,S)-1-Fenil-2,2,2-trifloroetanol'ün ayrılmasına ait kromatogram ve enantiomerlerin kapasite faktörüne hareketli faz (asetonitril) miktarının etkisi.

Li ve ark. (2004) benzocrown köprülü *p-ter*-bütilkaliks[6]aren içeren bir kolon dolgu maddesi (Şekil 2.20) sentezleyerek bu maddeyi sabit faz olarak sıvı kromatografisinde kullanarak poliaromatik hidrokarbonlar (PAH) ve azo-poliaromatik hidrokarbonların (azo-PAH) ayrılmasını (Şekil 2.21) gerçekleştirmişlerdir.

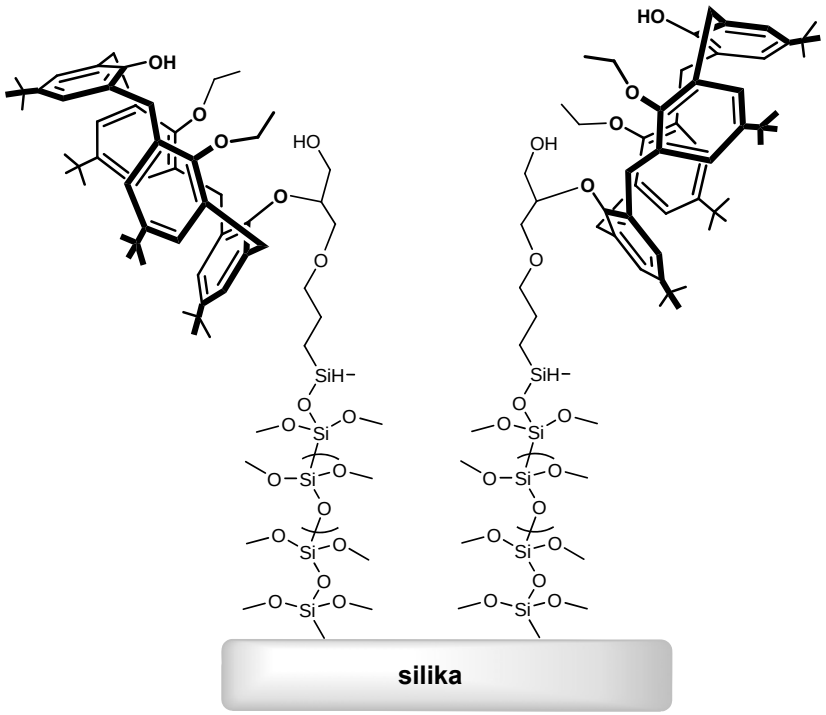


Şekil 2.20. Benzocrown köprülü *p-ter*-bütilkaliks[6]aren bazlı kolon dolgusu

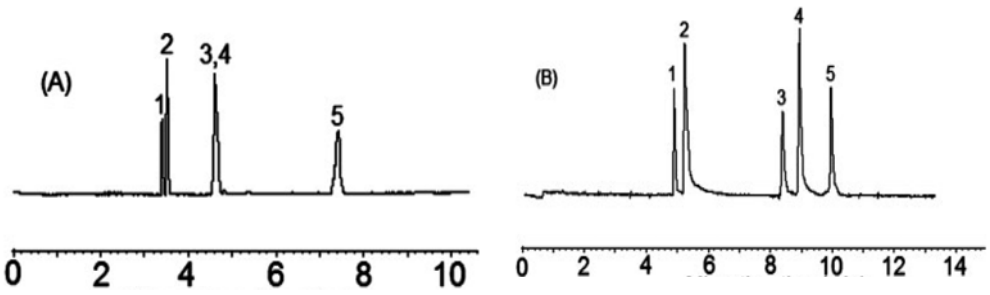


Şekil 2.21. PAH ve azo-PAH' ların sıvı kromotogrofisi ile ayrılmasını gösteren kromatogram

Tian ve ark. (2006) 5,11,17,23- tetra-*ter*-bütil-25,27-dietoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren bileşiğini sentezledikten sonra 3-glisidoksipropiltrimetoksisilan kullanarak sol-jel tekniğini ile silikajel yüzeyine immobilize etmişlerdir (Şekil 2.22). Elde edilen kaliks[4]aren bazlı sol-jel polimer, HPLC ve kapiler elektroforez'in kombine edildiği bir mikrokolon sisteminde kolon materyali olarak kullanıldı ve bazı aromatik izomerlerin, 5-hidroksitriptamin, dopamin, norepinephrin, epinephrin ve 3-(3,4-dihidroksifenil) alanin gibi bileşenlerin ayrılmasını incelemişlerdir (Şekil 2.23). Elde edilen sonuçlar kaliksaren bulundurmayan sol-jel polimeri ile kıyaslandığında, kaliksaren bazlı sol-jel polimerin etkisi daha da iyi anlaşılmıştır.

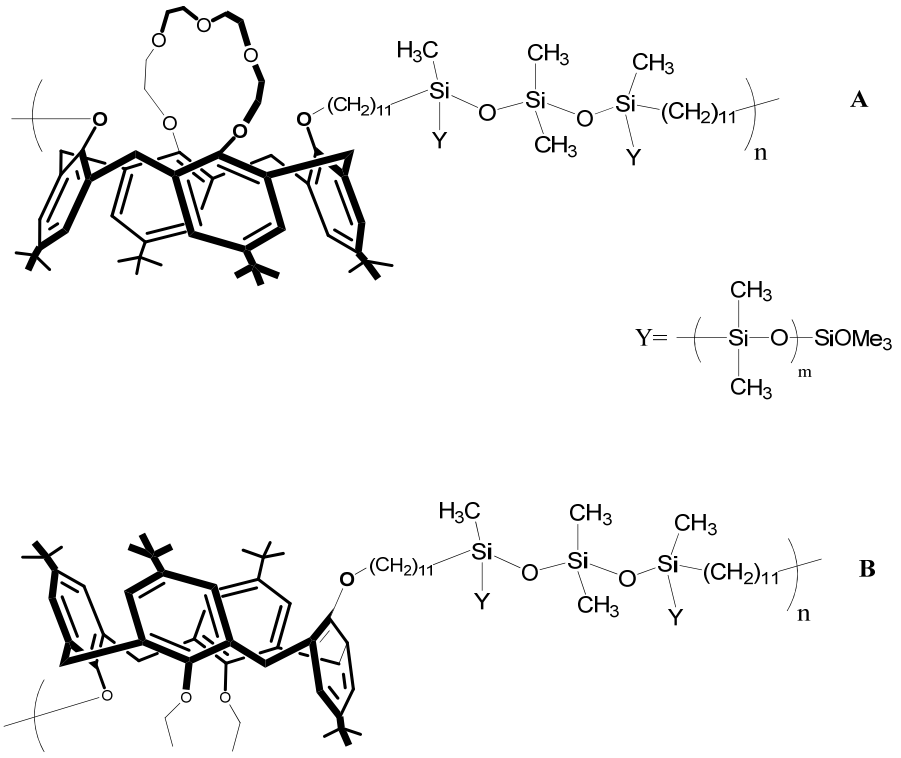


Şekil 2.22. Kaliks[4]aren bazlı sol-jel polimeri

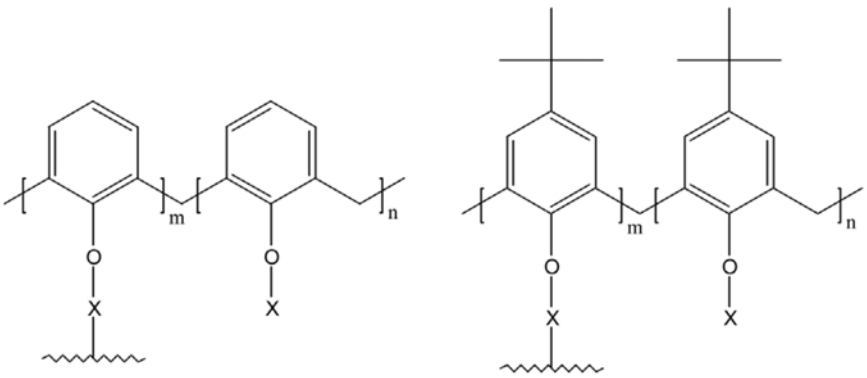


Şekil 2.23. Kaliks[4]arensiz sol-jel polimeri (A) kaliks[4]aren bazlı sol-jel polimeri (B) ve ile 5-hidroksitriptamin (1), dopamin (2), norepinephrin (3), epinephrin (4) ve 3-(3,4-dihidroksifenil)-alanin(5) ayrılması

Xing ve ark. (1999) koni konformasyonunda kaliks[4]crown-5 polisiloksan ve kısmi koni konformasyonunda kaliks[4]aren dietoksi polisiloksan bileşiklerini hazırlayıp, kapiler kolon gaz kromatografisinde sabit faz olarak kullanmışlardır. Elde edilen kromatografik verilerden sabit fazların bazı aromatik bileşiklerin ayrılmasında oldukça etkili olduğu sonucuna varmışlardır (Şekil 2.24).

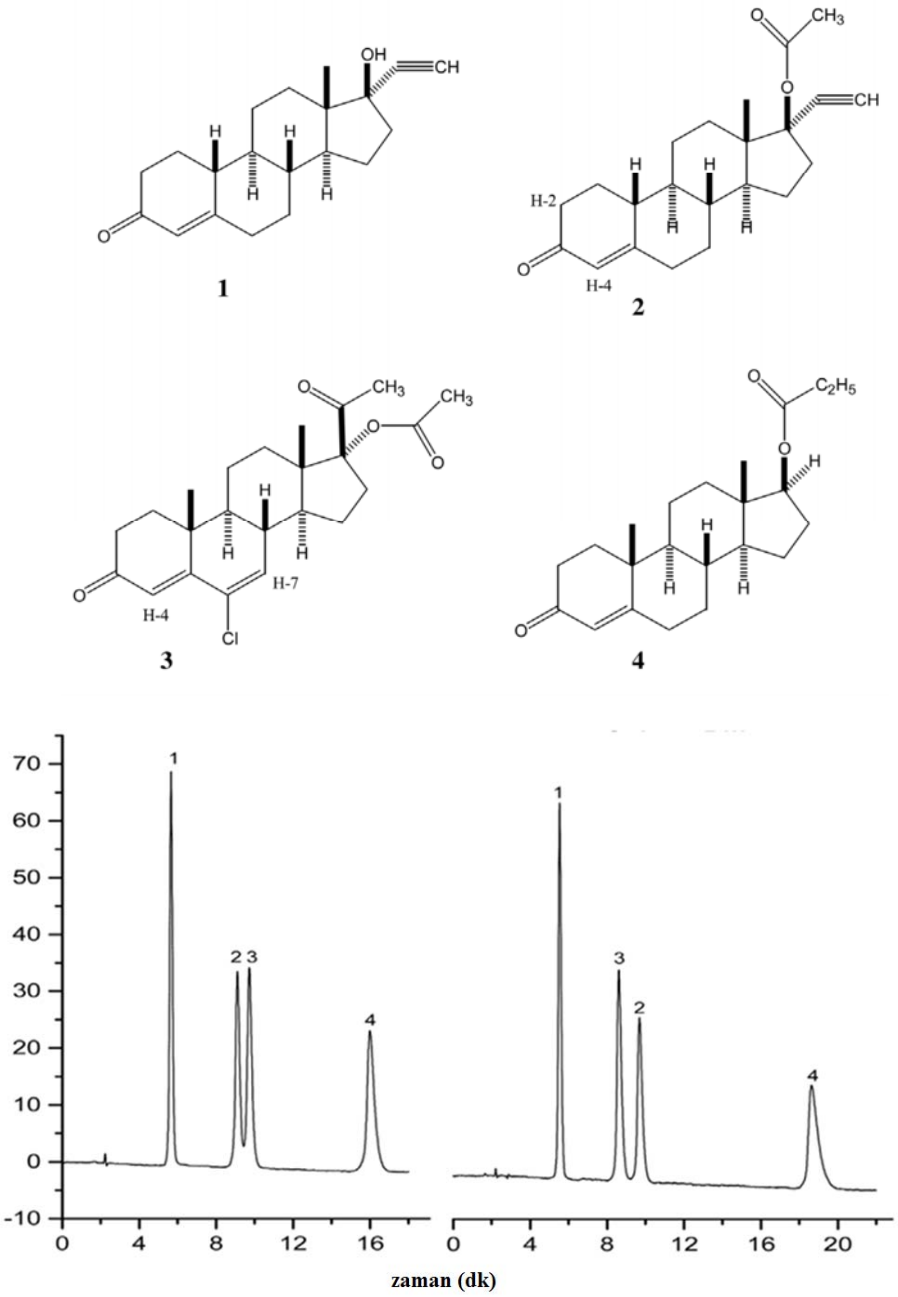


Şekil 2.24. Koni (A) ve kısmi koni (B) konformasyonunda polisiloksan kaliks[4]aren türevleri



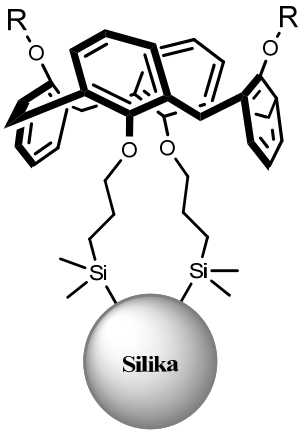
Şekil 2.25. *p-ter*-Bütilkaliks[8]aren ve kaliks[8]aren bağlı silika polimeri

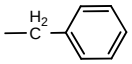
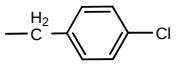
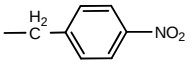
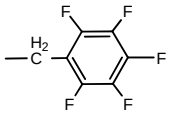
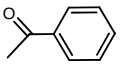
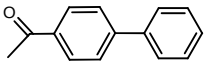
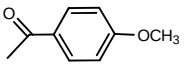
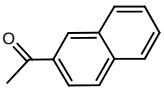
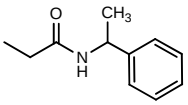
p-ter-Bütilkaliks[8]aren ve kaliks[8]aren bileşikleri silika yüzeyine immobilize edilerek bazı steroidlerin ayrılması için kolon dolgu maddesi olarak Skogsberg ve ark.(2003) tarafından kullanılmıştır (Şekil 2.25 ve 2.26).



Şekil 2.26. Kullanılan steroidlerin yapısı ve kromatogram sonuçları

Magdalena ve ark. (2010) *1,3*-konformasyonunda farklı oniki tane kaliks[4]aren içeren kolon dolgu materyalleri hazırlayarak (Şekil 2.27), yüzey yoğunluğu, aromatik seçimlilik, yapı seçimliliği, hidrojen bağ kapasitesi ve iyon değişim kapasitesi bakımından bu sabit fazları karakterize etmişlerdir. Standart test karışımlarını kullanarak hazırlanan sabit fazların kromatografik performansını ticari kolonlar ile kıyaslamışlardır.



Kolon	R
KaliksPr	$-CH_2CH_2CH_3$
KaliksHek	$-CH_2(CH_2)_4CH_3$
KaliksDods	$-CH_2(CH_2)_{10}CH_3$
KaliksBz	
KaliksBz-Cl	
KaliksBz-NO_2	
KaliksBzF_6	
KaliksBn	
KaliksBfnl	
KaliksBn-OMe	
KaliksNph	
Kaliksamide	

Şekil 2.27. *1,3*-Disübstitute kaliks[4]aren içeren sabit fazların yapıları

Bu tez çalışmasında farklı kiral ve akiral özellikte yeni kaliksaren bileşikleri sentezlenerek, yapıları farklı teknikler kullanılarak karakterize edildi. Sentezlenen bu kaliksaren bileşikler uygun silika bazlı polimerik yapılara immobilize edilerek kolon dolgu maddesi hazırlanmasında kullanıldı. Uygun bir prosedür ile kolon içerisine paketlendikten sonra bazı poliaromatik hidrokarbonların, fenolik bileşiklerin, aromatik aminlerin ve rasemik anti–inflamotör ilaç maddelerin HPLC de ayrılması incelendi. Hedeflenen kolon dolgu materyallerin hazırlanması ve HPLC de göstermiş oldukları kromatografik verilerin değerlendirilmesi deneysel kısım ve sonuç tartışma bölümünde ayrıntılı olarak sunuldu.

3. DENEYSEL KISIM

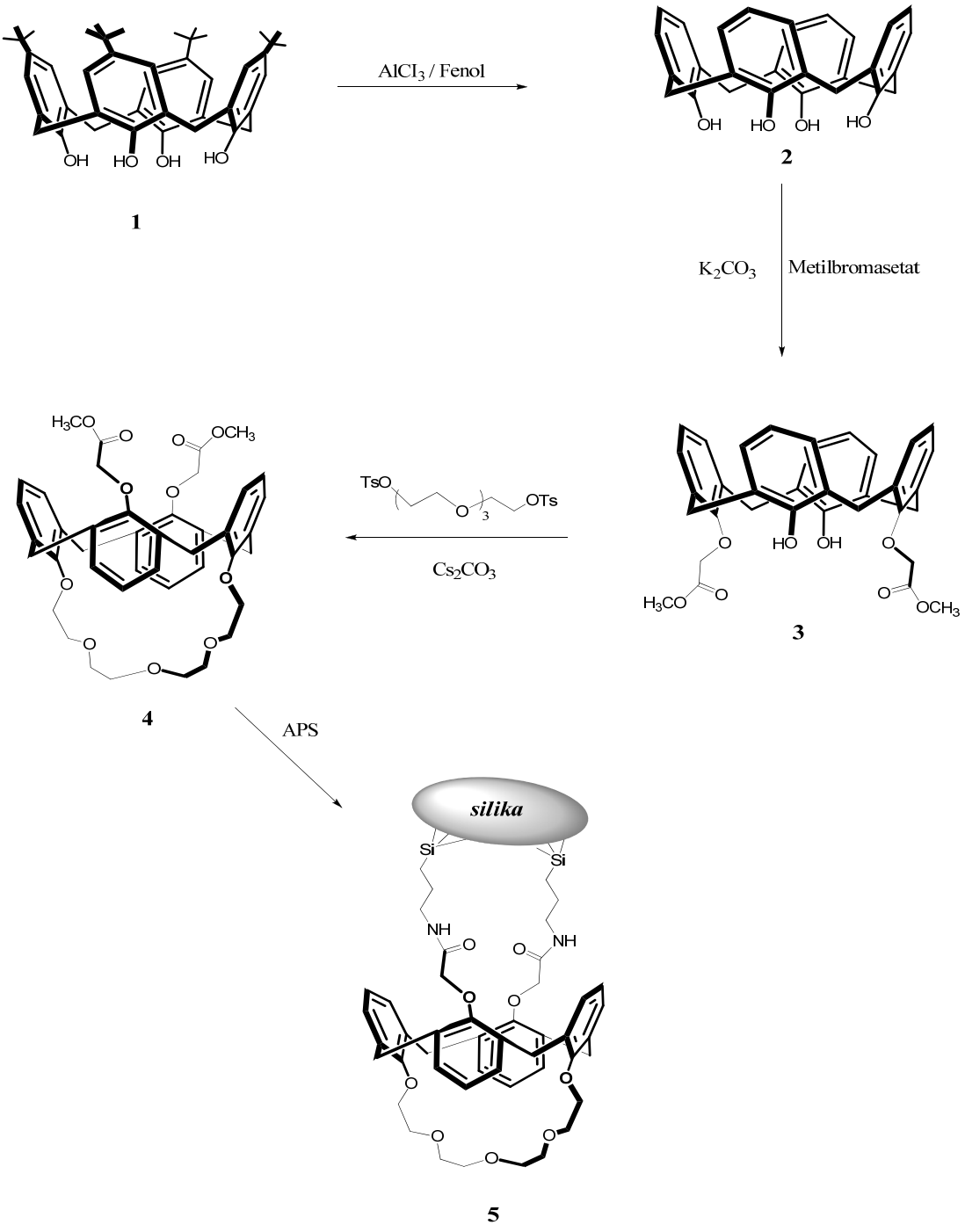
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, APT ve DEPT spektrumları Varian 400 MHz spektrofotometre cihazında alındı. NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. Erime noktası Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. FT-IR spektrumları Perkin Elmer spektrum 100 spektrofotometresinden alındı. Optik çevirme açıları A-Krüss Optronic polarimetre ile kloroform içerisinde ölçüldü. HPLC analizleri için Agilent 1200 serisi kullanıldı.

Analitik İTK analizleri silika jel tabakasıyla (SiO_2, Merck 60 F_{254}) kaplanmış alüminyum plakalar kullanarak yapıldı. Kolon kromatografisi çalışmalarında silika jel 60 (Merck, tanecik büyüklüğü 0.040-0.063 mm, 230-240 mesh) kullanıldı. Sentez işlemlerinde kullanılan tüm kimyasallar Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka dan alındı. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su arıtma cihazıyla saflaştırılan saf su ile hazırlandı. HPLC de kullanılan çözücüler ve analitler HPLC saflıkta olup Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka'dan temin edildi.

3.2. Sentezler

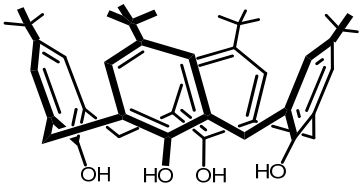
Bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerden bazıları literatürdeki metotlara göre hazırlandı diğerleri ise yeni geliştirilen metotlara göre sentezlendi. Yapılan sentez çalışmaları altı şema altında toplandı ve elde edilen son ürünlerin kromatografik özellikleri HPLC cihazı kullanılarak farklı analitler üzerinde incelendi.


AlCl3 / Fenol
1
2
K2CO3
Metilbromasetat
3
TsO
OTs
3
Cs2CO3
4
APS
silika
Si
Si
NH
NH
5

Şema 1

3.2.1. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren sentezi (1)

1 L'lik bir balona, 100 g (0.67 mol) *p-ter*-bütilfenol, 62.30 ml (0.83 mol) %37'lik formaldehit ve 1.20 g (0.03 mol) NaOH alınır. Reaksiyon karışımı banyonun (yağ banyosu) sıcaklığı 110-120^{o}C de sabit tutularak ksilol cihazı takılı bir geri soğutucu sisteminde azot gazı altında 1.5-2 saat ısıtılır. Bu esnada reaksiyon karışımı viskoz bir halden önce turuncu renge daha sonra katı sarı bir kütleye dönüşür. Bu noktada karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur ve 800-1000 mL difenil eter ile süspanse edilip 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır, azot girişi ve bir ksilol cihazı takılır, balon ısıtılarak suyun ortamdan uzaklaştırılması ve karışımın berraklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandığında karışım bir geri soğutucu takılarak 1.5-2 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur, 1 L etil asetat ile etkileştirilerek 1 saat karıştırılır ve sonra da çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etil asetatla, bir kez 200 mL asetik asitle ve en son su ile yıkanır. Kurutulan 66.5 g (%62) ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek 61.6 g parlak, beyaz kristal yapıda, erime noktası 344^{o}C (Lit., 344-346^{o}C) (Gutsche, 1990) olan başlangıç maddesi **1** elde edilir. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.25 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH).

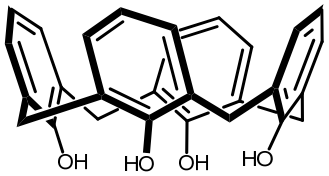


1

3.2.2. Kaliks[4]aren sentezi (2)

52.40 g (70.71 mmol) *p-ter*-bütilkaliks[4]aren **1**, 675 mL kuru toluende çözülür ve üzerine 32 g (340 mmol) fenol ilave edilir. 76 g (570 mmol) $AlCl_3$ üç kısım halinde 10 dakika ara ile ilave edilir. Son $AlCl_3$ ilavesinden sonra 4 saat azot atmosferinde oda sıcaklığında karıştırılır. Buz banyosu içerisindeki balona 0.2 N HCl ilave edilir. Organik ve sulu faz ayrılır ve nötralleştirilir. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur. Oluşan sarı renkli

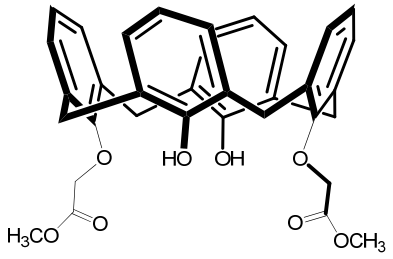
çözelti distillenir ve üzerine 500 mL metanol ilave edilir. Metanol ilavesi ile çöken bej renkli madde süzülür, kurutulur. Kloroform– metanol karışımından kristallendirilir ve %78 verimle beyaz renkli kristaller oluşur. En: 313 ^{o}C (lit: 314) (Gutsche, 1990) . ^{1}H NMR ($CDCl_3$) : δ 4.23 (d, 4H, Ar*CH*$_2$Ar) , 4.23 (d, 4H, Ar*CH*$_2$Ar) , 6.67 (t, 4H, *J*=7.44, Ar*H*) 7.45 (d, 8H, *J*=7.56 Hz, Ar*H*) , 10.16 (s, 4H, O*H*).



2

3.2.3. 25,27-Dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (3)

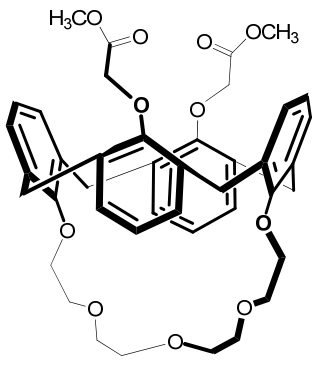
5.00 g (9.43 mmol) bileşik **2** ve 2.60 g (18.86 mmol) K_2CO_3 200 mL kuru asetonun çözücü olduğu ortamda oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 2.19 mL (18.86 mmol) metilbromasetat 30 dakika süreyle damla damla ilave edilir ve 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatılır. Çözücünün bir kısmı distile edilir ve seyreltik HCl içerisinde çöktürülür, su ile yıkanır ve kurutulur. Elde edilen ürün CH_2Cl_2/Hekzan ile kristallendirilir. Verim: 5.02 g (%75)**.** En: 206 ^{o}C. IR: 3430 cm^{-1}(OH), 1755 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.39 (d, *J* = 13.3, 4H, Ar*CH*$_2$Ar), 3.87 (s, 6H, OC*H*$_3$), 4.46 (d, *J* = 13.3, 4H, Ar*CH*$_2$Ar), 4.75 (s, 4H, O*CH*$_2$CO), 6.65 (t, *J* = 7.6, 2H, Ar*H*), 6.73 (t, *J* = 7.6, 2H, Ar*H*), 6.89 (d, *J* = 7.6, 4H, Ar*H*), 7.02 (d, *J* = 7.6, 4H, Ar*H*), 7.52 (s, 2H, ArO*H*). Anal. Hesaplanan: $C_{34}H_{32}O_8$·EtOH: C, 71.80; H, 5.70. Bulunan: C, 72.00; H, 5.90.



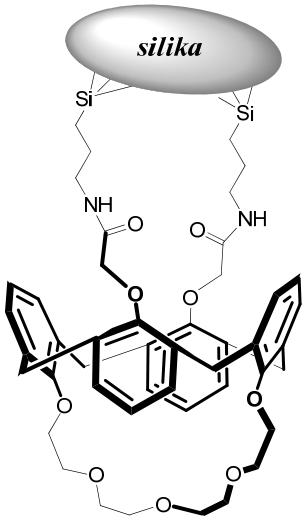
3

3.2.4. 25,27-Dimetoksikarbonilmetoksi-kaliks[4]crown-5 (4)

1.00 g (1.68 mmol) bileşik **3**, tetraetilen glikol ditosilat (0.93 g, 1.85 mmol) ve Cs_2CO_3 (1.64 g, 5.04 mmol) 100 mL asetonitril içerisinde ve azot atmosferinde 24 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon sonunda çözücü vakum altında uzaklaştırılır ve oluşan beyaz katı kısım üzerine % 5'lik HCI (100 mL) ve diklormetan (100 mL) ilave edilir. Ekstraksiyon işlemi 3 kez tekrarlandıktan sonra organik faz toplanır ve $MgSO_4$ ile kurutulur. Organik kısım uzaklaştırdıktan sonra elde edilen beyaz katı ürün kolon kromatografisi kullanarak saflaştırılır (etilasetat-hekzan;1/3). Verim; 1.08 g (% 85). En: 170 ^oC. IR; 1769 cm^{-1} (CO), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15-7.11 (dd, 8 H, *J* = 8.2 Hz, Ar*Hm*), 6.92-6.88 (t, 2 H, *J*= 7.5 Hz, Ar*Hp*), 6.86-6.82 (t, 2 H, *J*= 7.5 Hz, Ar*Hp*), 4.16-4.12 (d, 4 H, *J*=16.1 Hz, ArCH_2Ar), 3.87-3.83 (d, 4 H, *J*=16.1 Hz, ArCH_2Ar), 3.66-3.50 (m, 18 H, OCH_2CH_2O, COOCH_3), 3.36 (s, 4 H, ArOCH_2CO), 3.17-3.14 (t, 4H, *J*=6.8, OCH_2CH_2O). Anal. Hesaplanan: $C_{42}H_{46}O_{11}$: C, 69.42; H, 6.33. Bulunan; C, 69.71; H, 6.56.



4

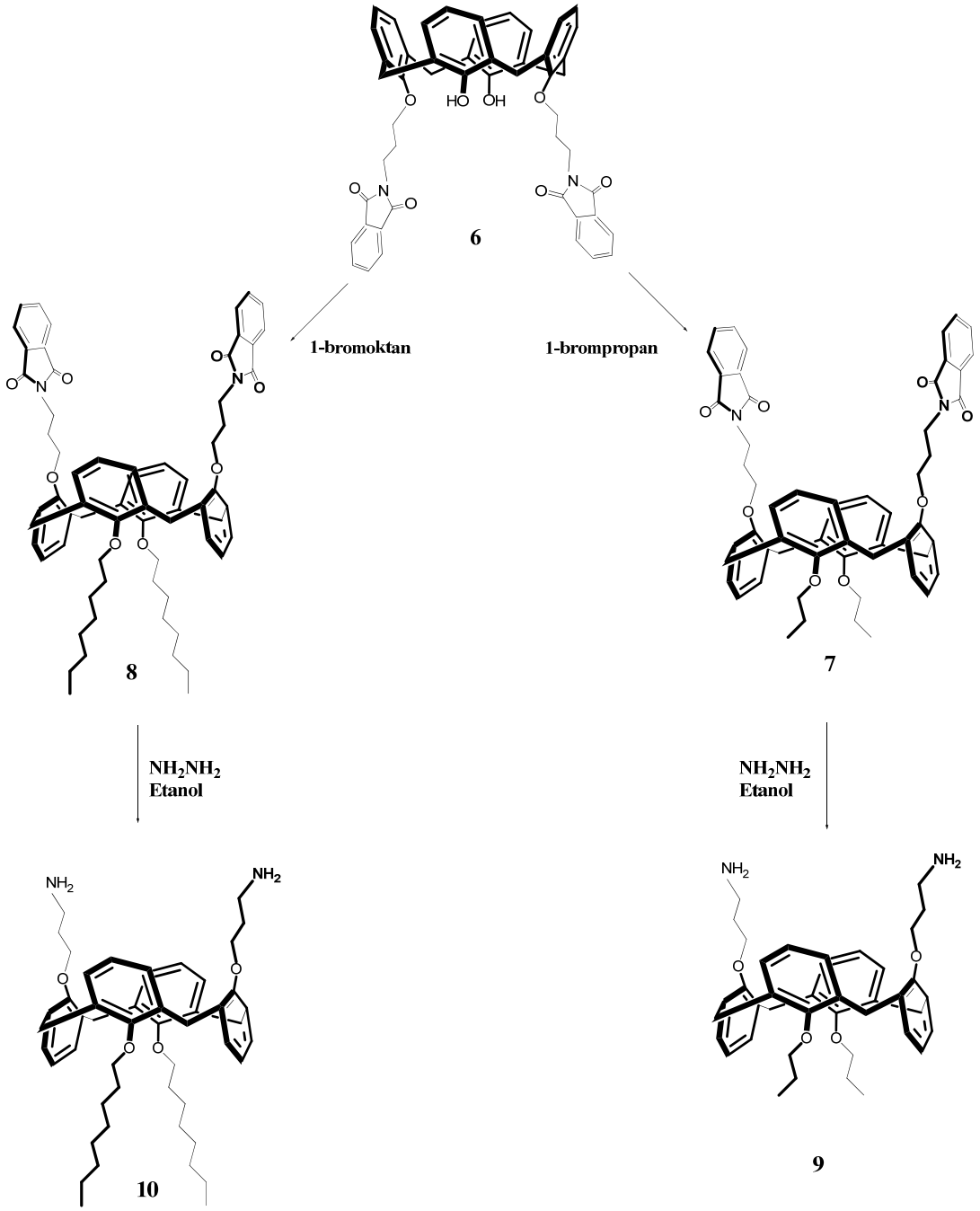


5 (CIMS-1)

3.2.5. Bileşik 4'ün APS ile etkileştirilmesi (5) (CIMS-1)

0.80 g (1.10 mmol) bileşik **4** ve 1.50 g 3-aminopropilsilikajel (APS) polimeri 50 mL toluen içerisinde 72 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyonun tamamlandığı

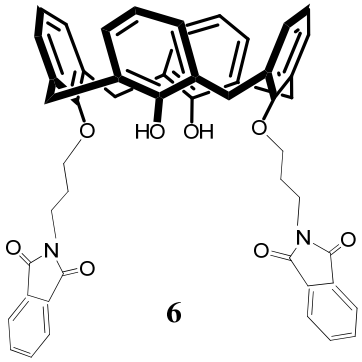
FT-IR da 1769 cm^{-1} deki ester karboniline ait bandın kaybolup, 1646 cm^{-1} deki amit karboniline ait yeni bir bandın ortaya çıkmasıyla anlaşılır. Reaksiyon sonrası karışım süzülür ve toluen, metanol, asetonitril ve diklormetan ile yıkanır. Elde edilen ürün 120^{o}C de vakum altında kurutulur. Sentezlenen polimer elemental analiz, FT-IR ve TG/dTG ile karakterize edildi.



Şema 2 ve 3

3.2.6. 25,27-di (3-ftalimidopropoksi)-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (6)

1.00 g (2.35 mmol) bileşik **2**, 0.39 g (2.82 mmol) K_2CO_3, 1.32 g (4.94 mmol) 3-brompropilftalamit ve katalitik miktarda NaI, 100 mL kuru asetonitril içerisinde 60 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon sonrası çözücünün büyük kısmı vakum altında uzaklaştırılır ve kalan katı kısım diklormetan ile çözülür. Daha sonra 1N NH_4Cl ile yıkanır. Organik faz ayrılarak $MgSO_4$ ile kurutulur. Süzme işleminden sonra geride kalan katı kısım kurutulur. Elde edilen ürün tekrar asetonitril ile etkileştirilirek reaksiyona girmeyen 3-brompropilftalamit uzaklaştırılır. Karışım süzülüp kurutulduktan sonra ürün saf olarak elde edilir. Verim; %80, En; 305 ^oC (lit. 302-304 ^oC) (Chrisstoffels, 1999). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (s, 2H, ArO*H*), 7.80 (m, 4H, PhtH_b), 7.60 (m, 4H, PhtH_a), 7.15 (d, *J* =7,2 Hz, 4H, ArH_m), 6.95 (d, *J* =7,2 Hz, 4H, ArH_m), 6.75 (t, *J* =7,6 Hz 2H, ArH_p), 6.65 (t, *J* =7.6 Hz, 2H, ArH_p), 4.35 (d, 4H, *J* =13.1 Hz, ArCH_2Ar), 4.18 (m, 8H, OCH_2, NCH_2), 3.60 (d, 4H, *J* =13.1 Hz, ArCH_2Ar), 2.50 (p, *J* = 6.2 Hz, 4H, $OCH_2CH_2CH_2$).

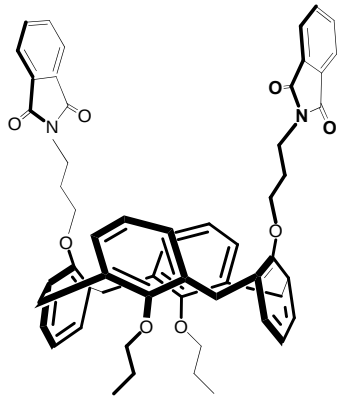


6

3.2.7. *1,3-karşılıklı*-25,27-di(3-ftalimidopropoksi)-26,28-dipropoksi-kaliks[4]aren (7)

1.00 g (1.25 mmol) bileşik **6**, 1.60 g (4.90 mmol) Cs_2CO_3 ve 1.30 g (7.50 mmol) iyodopropan 100 mL kuru asetonitril içerisinde 3 gün karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak, kalıntı diklormetanda çözülür ve 1N NH_4Cl ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla geride kalan ürün metanolden kristallendirilir. Verim; % 60; En; 210 ^oC (lit. 208-211 ^oC) (Chrisstoffels, 1999). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (m,

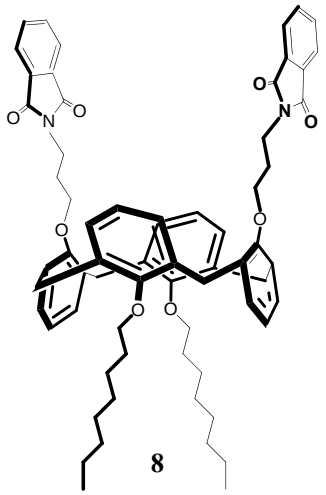
4H, PhtH_b), 7.65 (m, 4H, PhtH_a), 6.98-7.02 (m, 8H, ArH_m), 6.81 (t, J =7.2 Hz, 2H, ArH_p), 6.71 (t, J =7.2 Hz, 2H, ArH_p), 3.69 (8H, ArCH_2Ar), 3.63 (t, J =6.8 Hz, 4H, OCH_2(CH_2)$_2$N), 3.52 (t, J =7.0 Hz, 4H, O(CH_2)CH_2N), 3.43 (t, J =7.0 Hz, 4H, O$CH_2C_2H_5$) 1.75 (p, J = 7.4 Hz, 4H, CH_2CH_2N) 1.44 (p, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2CH_3), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 6H, CH_2CH_3).



7

3.2.8. *1,3-karşılıklı*-25,27-di(3-ftalimidopropoksi)-26,28-dioktiloksi-kaliks[4]aren (8)

1.00 g (1.25 mmol) bileşik **6**, 1.60 g (4.90 mmol) Cs_2CO_3 ve 3.60 g (7.50 mmol) 1-iyodooktan 100 mL kuru asetonitril içerisinde 3 gün karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak, kalıntı diklormetanda çözülür ve 1N NH_4Cl ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla geride kalan ürün metanolden kristallendirilir. Verim; % 65; En; 157-160 ^oC. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (m, 4H, PhtH_b), 7.60 (m, 4H, PhtH_a), 6.98-7.02 (m,8H, ArH_m), 6.81 (t, J =7.4 Hz, 2H, ArH_p), 6.73 (t, J =7.4 Hz, 2H, ArH_p), 3.69 (8H, ArCH_2Ar), 3.61 (t, J =6.7 Hz, 4H, OCH_2(CH_2)$_2$N), 3.51 (t, J =7.0 Hz, 4H, OCH_2N), 3.46 (t, J =7.4 Hz, 4H, O$CH_2C_7H_{15}$) 1.74 (p, J = 7.4 Hz, 4H, CH_2CH_2N) 1.19-1.41 (m, 24H, $OCH_2(CH_2)_6CH_3$), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 14.38, 22.96, 26.17, 29.62, 29.91, 30.02, 32.14, 35.52, 37.52, 68.89, 71.49, 122.19, 122.52, 123.33, 123.47, 129.70, 129.93, 132.41, 133.96, 133.99, 134.08, 134.15, 156.47, 156.94, 168.43. $C_{66}H_{74}O_8N_2$ için Anal. Hesaplanan (%): C, 77.49; H, 7.24; N, 2.73 Bulunan (%): C, 77.45; H, 7.29; N,2.75.



8

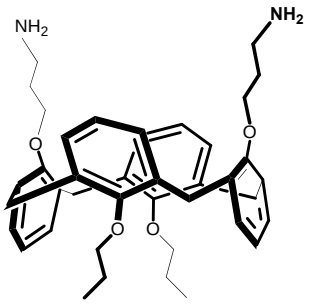
3.2.9. Bileşik 7 ve Bileşik 8'in hidrolizi

Genel Prosedür

Bileşik **7** veya bileşik **8**'in etanoldeki çözeltisine 4.50 mmol $NH_2NH_2.H_2O$ (%80) ilave edilir ve 110-120 ^oC de 8 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon sonrası çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Geride kalan katı kısım diklormetan ile çözülür ve NH_4OH ile ekstraksiyon yapılır. Organik fazın ayrılmasından sonra çözücü $MgSO_4$ ile kurutulur ve uçurulur.

Bileşik 9

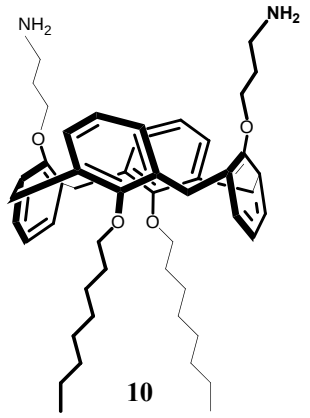
Verim: %96, En: 197 ^oC (lit. 195-198 ^oC) (Chrisstoffels, 1999). IR: 3369 cm^{-1} (NH_2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.0-6.9 (m, 8 H, ArH_m), 6.78 (t, J =7.2 Hz, 2H, ArH_p), 6.71 (t, J =7.2 Hz, 2H, ArH_p), 3.69 (s, 8 H, ArCH_2Ar), 3.65, 3.45 (2x t, 8 H, J=6.6 Hz ve J=7.0 Hz, OC$H_2$$CH_2CH_2N$ ve OC$H_2$$CH_2CH_3$), 2.62 (m, 4 H, C$H_2$N), 1.7-1.55 (m, 4 H, C$H_2$$CH_2$N), 1.45-1.3 (m, 4 H, C$H_2$$CH_3$), 0.82 (t, 6 H, J =7.4 Hz, CH_3). ^{13}C NMR (400 MHz); δ 156.7, 134.0, 133.7, 129.9, 129.7, 121.9, 121.7, 72.9, 70.2, 39.9, 37.1, 34.1, 23.0, 10.3. $C_{40}H_{46}O_4N_2$ için Anal. Hesaplanan (%): C, 77.66; H, 7.44; N, 4.53 Bulunan (%): C, 77.59; H, 7.41; N,4.55.



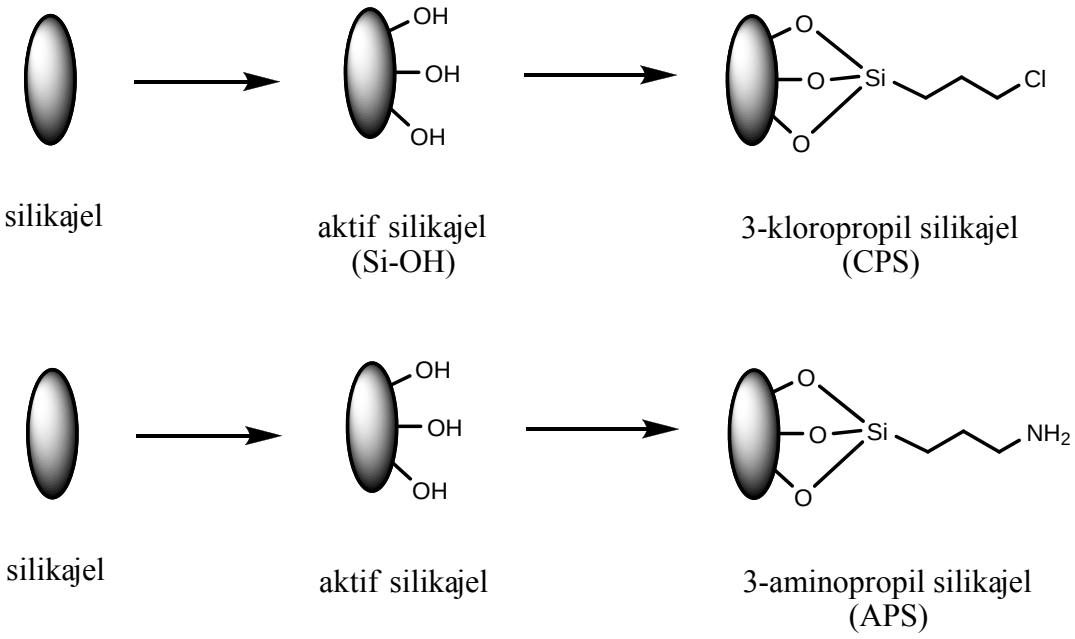
9

Bileşik 10

Verim: %95, En: 125-127 ^{o}C. IR: 3380 cm^{-1} (NH_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04-6.99 (m, 8 H, ArH_m), 6.78 (t, J =7.2 Hz, 2H, ArH_p), 6.72 (t, J =7.2 Hz, 2H, ArH_p), 3.70 (s, 8 H, ArCH_2Ar), 3.63, 3.48 (2x t, 8 H, J=6.6 Hz ve J=7.4 Hz, OCH_2-CH_2CH_2N ve O$CH_2CH_2CH_3$), 2.67 (t, 4 H, J=6.6 Hz, CH_2N), 1.7- 1.65 (m, 4 H, CH_2CH_2N), 1.42-1.22 (m, 24 H, CH_2CH_3), 0.92 (t, 6 H, J =7.2 Hz, CH_3). ^{13}C NMR (400 MHz); δ 14.34, 14.37, 22.96, 26.15, 29.64, 29.80, 29.91, 32.14, 34.15, 37.53, 40.02, 70.35, 71.44, 122.03, 122.13, 129.80, 130.00, 133.84, 134.28, 156.87, 156.97. $C_{50}H_{66}O_4N_2$ için Anal. Hesaplanan (%): C, 79.15; H, 8.70; N, 3.69 Bulunan (%): C, 79.18; H, 8.68; N,3.66.



10



3.2.10. Aktif silikajel'in hazırlanması ve fonksiyonlandırılması

Aktif silikajel

10 g silika (480-540m^2/g-0.063–0.2 mm-Merck) 6N HCl çözeltisi içerisinde 8 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon sonrası karışım süzülür ve asitlik gidinceye kadar saf su ile yıkanır. Ürün vakum altında ve 120 ^oC de 24 saat kurutulur.

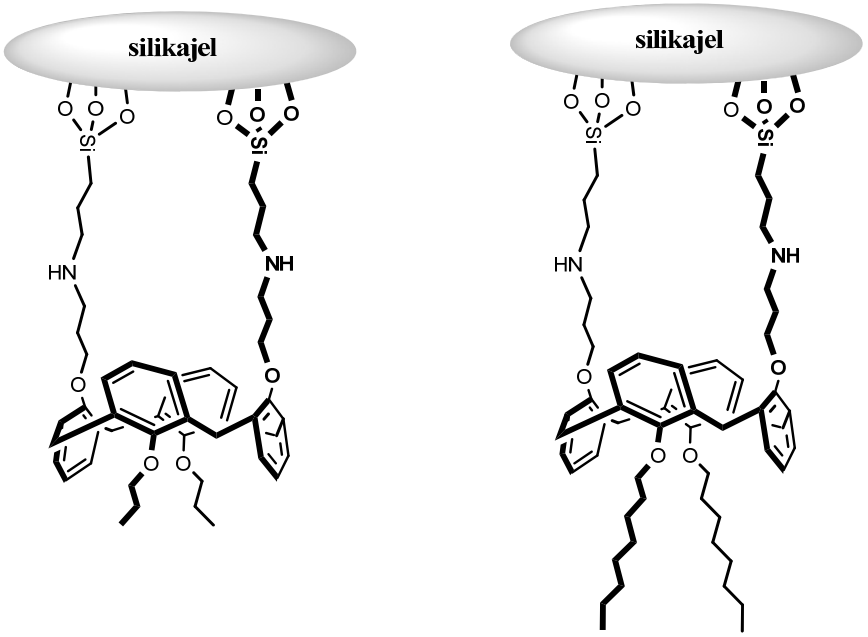
3-kloro ve 3-aminopropil silikajelin sentezi

5 g aktif silikajel'in 150 mL kuru toluen içerisindeki suspansiyon çözeltisine 5.2 mL 3-kloropropiltrimetoksisilan ya da 3-aminopropiltrimetoksisilan ilave edilir ve 12 saat karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra karışım süzülerek toluen, metanol, asetonitril, THF ve diklormetan ile yıkanır. Elde edilen fonksiyonlandırılmış silikajel vakum altında 24 saat kurutulur. Aktif silikajelin fonsiyonlandırılması elemental ve TG/dTG analizleri ile doğrulandı.

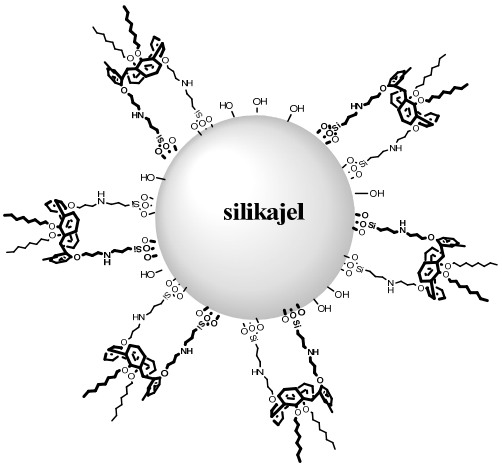
3.2.11. Bileşik 9 ve Bileşik 10'un 3-kloropropilsilikajel üzerine immobilizasyonu

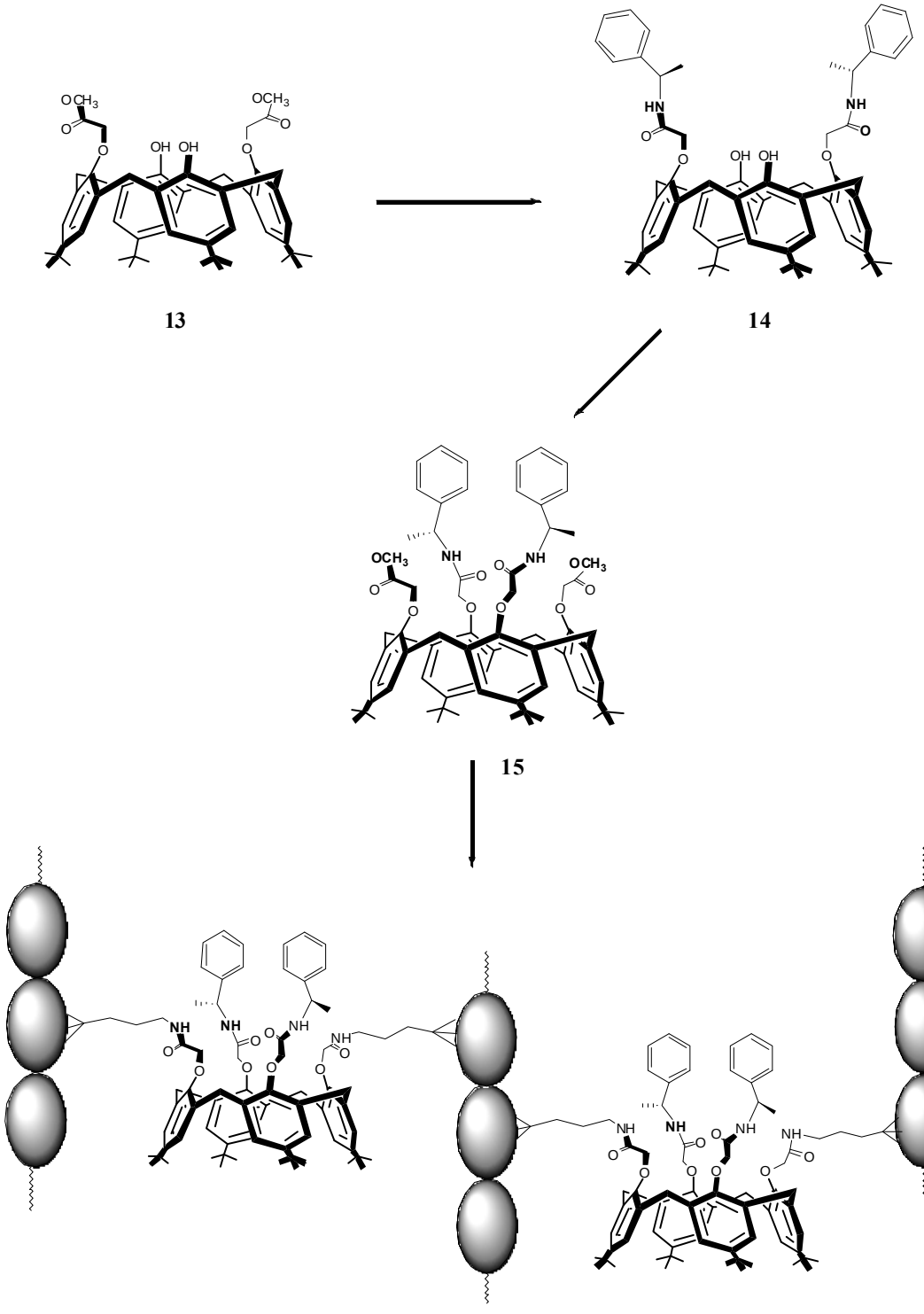
1.80 g 3-kloropropil silikajel (CPS), katalitik miktarda NaI ile 30 dk 50 mL asetonitril içerisinde etkileştirdikten sonra, karışım üzerine 0.80 g bileşik **9** veya bileşik **10** ilave edilir. Reaksiyon 96 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon süresi

tamamlandıktan sonra karışım süzülür ve bir kaç kez etanol ile yıkanarak fazla NaI giderilir. Yıkama işlemine toluen, metanol, THF, asetonitril ve diklormetan ile devam edilir. Elde edilen Bileşik **11** (**CIMS-2**) ve Bileşik **12** (**CIMS-3**) 24 saat vakum altında kurutulur. Elemental analiz, FT-IR ve TG/dTG den elde edilen veriler ile bağlanmanın olduğu doğrulanmıştır.



11 (CIMS-2) **12 (CIMS-3)**





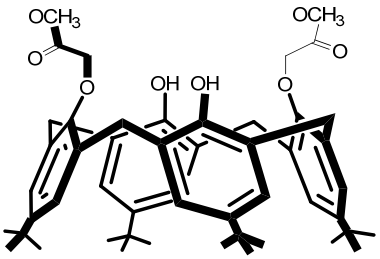
13 **14** **15**

16 (CIMS-4)

Şema-4

3.2.12.5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (13)

5.00 g (7.71 mmol) Bileşik **1** ve 2.66 g (19.28 mmol) K_2CO_3 200 mL kuru asetonun çözücü olduğu ortamda oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra 1.88 mL (16.19 mmol) metilbromasetat 30 dakika süreyle damla damla ilave edilir ve 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatılır. Çözücünün bir kısmı distile edilir ve seyreltik HCl içerisinde çöktürülür, su ile yıkanır ve kurutulur. Elde edilen katı ürün CH_2Cl_2/hekzan karışımından kristallendirilir. Verim: 5.50 g (%90)**.** En: 218 ^oC (lit. 207^oC) (Collins, 1990). IR: 3430 cm^{-1}(OH), 1765 cm^{-1}(C=O). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.97 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 1.27 (,18H, $C(CH_3)_3$), 3.35 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H, Ar*CH*$_2$Ar), 3.85 (s, 6H, O*CH*$_3$) 4.48 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H, Ar*CH*$_2$Ar), 4.75 (s, 4H, O*CH*$_2$CO), 6.81 (s, 4H, Ar*H*), 6.97 (s, 2H, ArO*H*), 7.03 (s, 4H, Ar*H*).

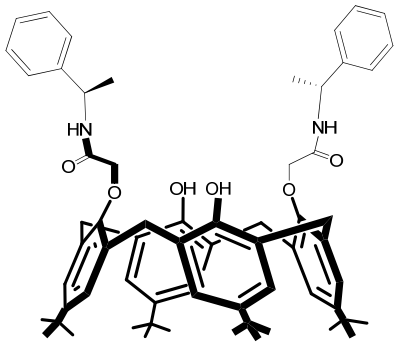


13

3.2.13. Bileşik 13 ile R-feniletilamin'in etkileştirilmesi (14)

3.17 g (4.0 mmol) bileşik **13**'ün 20 mL toluendeki çözeltisi üzerine, 1:2 toluen:metanoldeki 20 mmol R-feniletilamin çözeltisi damla damla ilave edilir. Reaksiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldıktan sonra karıştırılırak kaynatılır. Reaksiyon takibi İTK ile yapılır. TLC de başlangıç maddesi görülmediğinde reaksiyon biraz daha devam ettirilir. Daha sonra reaksiyon çözücüsü vakum altında kuruluğa kadar uzaklaştırılır. Oluşan ürün soğuk hekzan ile bir kaç kez muamale edilerek bileşik **14** elde edilir. Verim; 1.80 g (% 46), En: 251-253^oC, Optik çevirme açısı, $[\alpha]_D^{20}$ = +19.9^o (c 0.5, $CHCl_3$); IR: 3355 cm^{-1}(OH), 1680 cm^{-1} (NHCO); ^1H NMR ($CDCI_3$): δ 1.00 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 1.30 (s, 18H, $C(CH_3)_3$) 1.63 (d, 6H, *J*=7.0 Hz, CH*CH*$_3$), 3.29 (d, 2H, *J*= 13.4 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 3.42 (d, 2H, *J*=13.5 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.04 (d, 2H, *J*=13.4 Hz,

Ar*CH*$_2$Ar), 4.07 (d, 2H, *J*=13.6 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.28 ve 4.62 (d, 2H, J= 15.4, O*CH*$_2$CO), 5.17 (p, 2H, *J*=7.0 Hz, NH-*CH*-CH$_3$), 6.85 (d, 4H, *J*=6.6 Hz, Ar*H*), 7.06 (d, *J*=6.6 Hz, 4H, Ar*H*), 7.19–7.27 (m, 10H, Ph-*H*), 7.44 (s, 2H, ArO*H*), 9.21 (d, 2H, *NH*). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 21.48, 31.15, 31.86, 32.35, 32.55, 34.17, 34.39, 49.71, 75.14, 125.64, 125.96, 126.14, 126.74, 126.87, 127.07, 127.55, 127.59, 128.69, 132.34, 132.46, 143.09, 143.41, 148.56, 149.43, 149.72,167.66. $C_{64}H_{78}O_6N_2$ için Anal. Hesaplanan (%): C, 79.16; H, 7.63; N, 2.89, Bulunan (%): C, 73.75; H, 7.99; N, 2.91.

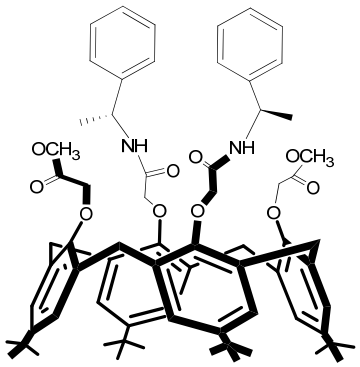


14

3.2.14. Bileşik 14 'ün metilbromasetat ile etkileştirilmesi (15)

2.00 g (2.06 mmol) bileşik **14** ve 0.71 g (5.15 mmol) K_2CO_3 kuru aseton içerisinde 1 saat karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra üzerine 1 mL (8.24 mmol) metilbromasetat damla damla ilave edilir. Reaksiyonun 24 saat sonrasında çözücünün büyük bir kısmı vakum atında uzaklaştırılır. Geride kalan kısım sey. HCl çözeltisi ile etkileştirilir. Oluşan katı kısım süzülerek bol su ile asitlik gidinceye kadar yıkanır ve etüvde kurutulur. Elde edilen ürün $CHCl_3$/hekzan ile kristallendirilir. Verim: 2.06 g (%90), En: 175-177^{o}C, Optik çevirme açısı, $[\alpha]_D^{20}$ = +9.7^o (c 0.5, $CHCl_3$); IR; 1765 cm^{-1} (CO), 1682 cm^{-1} (NHCO); ^{1}H NMR ($CDCI_3$): δ 0.87 (s, 18H, C(CH_3)$_3$), 1.29 (s, 18H, C(CH_3)$_3$) 1.62 (d, 6H, *J*=7.0 Hz, CH*CH*$_3$), 3.16 (d, 2H, *J* =13.4 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 3.25 (d, 2H, *J*=13.5 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 3.55 (s,6H, O*CH*$_3$), 4.20 (s, 4H, O*CH*$_2$), 4.53 (d, 2H, *J*= 13.1 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.59 (d, 2H, *J*=13.1 Hz, Ar*CH*$_2$Ar), 4.61 ve 4.79 (d, 2H, *J*= 15.4, O*CH*$_2$CO), 5.36 (p, 2H, *J*=7.0 Hz, NH-*CH*-CH$_3$), 6.48 (m, 4H, Ar*H*), 7.06 (m, 4H, Ar*H*), 7.20–7.43 (m, 10H, Ph-*H*), 8.02 (d, 2H, *NH*). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 21.28, 31.36, 31.42, 31.47, 31.77, 31.82, 31.91, 33.91, 34.32, 48.27, 51.86, 71.54, 75.35, 125.40, 126.58, 127.25, 128.62, 131.10, 131.23, 134.51, 134.58, 143.07, 145.36,

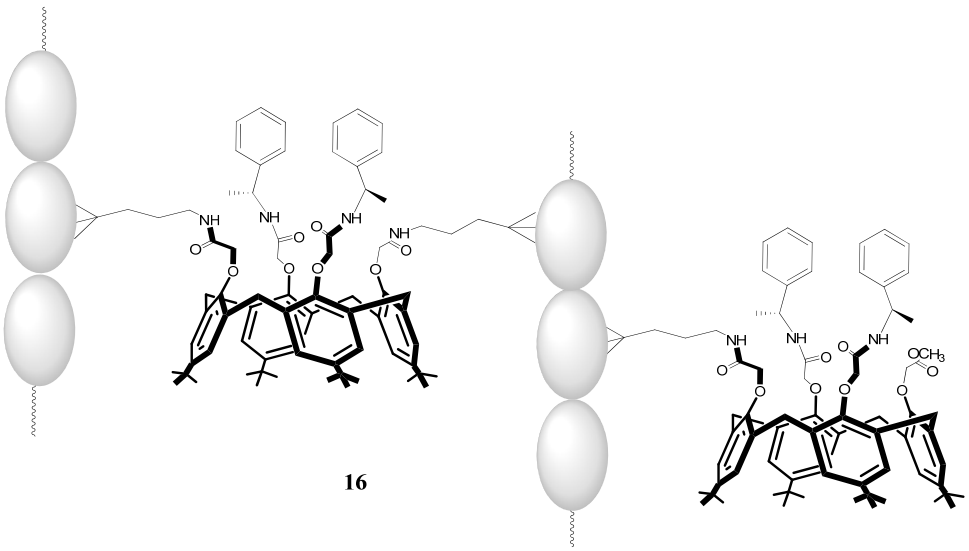
146.20, 152.73, 153.85, 169.02, 171.33. $C_{70}H_{86}O_6N_2$ için Anal.Hesaplanan (%): C, 80.00; H, 8.19; N, 2.66, Bulunan (%): C, 80.09; H, 8.17; N, 2.61.



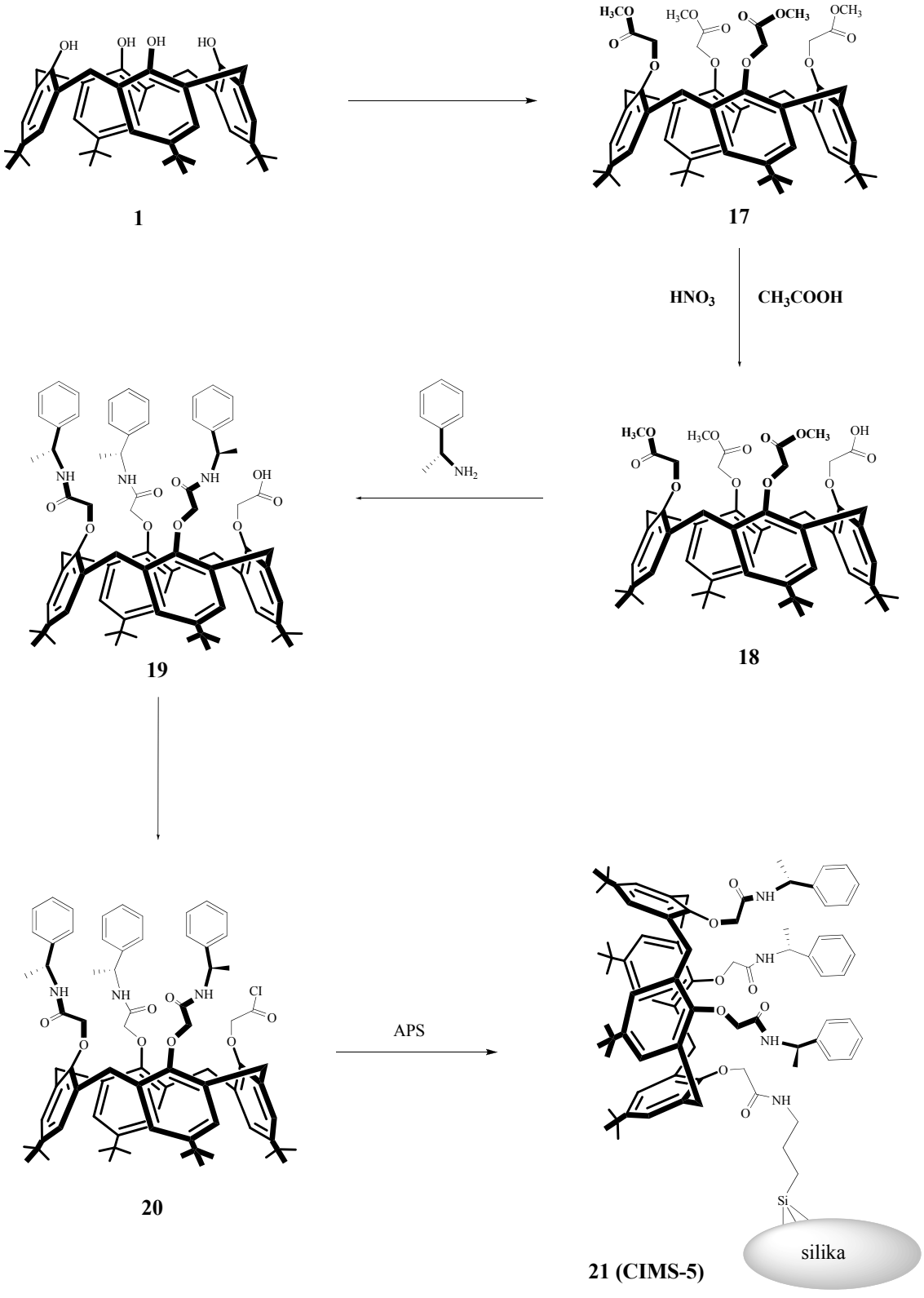
15

3.2.15. Bileşik 4'ün APS ile etkileştirilmesi (16, CIMS-4)

0.90 g (0.81 mmol) bileşik **15** ve 1.60 g 3-aminopropilsilikajel (APS) polimeri 50 mL toluen; metanol (1:1) içerisinde 96 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyonun tamamlandığı FT-IR da 1765 cm^{-1} deki ester karboniline ait bandın kaybolması ile anlaşılır. Reaksiyon sonrası karışım süzülür ve toluen, metanol, asetonitril ve diklormetan ile yıkanır. Elde edilen ürün 120^oC de vakum altında kurutulur.



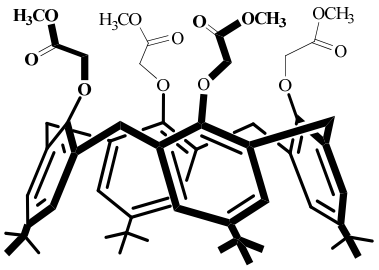
16



Şema-5

3.2.16.5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrametoksikarbonilmetoksi-kaliks[4]aren (17)

Bileşik **1** ve K_2CO_3 (%50 mol fazlası)'ın kuru aseton içerisindeki süspansiyonu (yaklaşık %5) oda sıcaklığında 15 dk karıştırılır. Daha sonra üzerine metil bromoasetat (%100 mol fazlası) ilave edilir ve 24 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon sonrasında çözücünün büyük bir kısmı distile edilerek alınır ve asitli su ile çöktürülür. Oluşan çökelek süzülerek alınır. Çökelek asitlik gidene kadar su ile yıkanır ve kurutulur. Elde edilen katı ürün etanol-diklorometandan kristallendirilir. Verim: %90, En; 215-219^oC. (Lit. 216-218 ^oC) (Arnaud-Neu, 1989). IR: 1758 cm^{-1} (C=O). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.10 (s, 36H, $C(CH_3)_3$), 3.20 (d, 4H, *J*=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.78(s, 12H, OCH_3), 4.85 (s, 8H, OCH_2), 4.88 (d, 4H, *J*=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=31.59, 31.99, 34.06, 51.62, 71.36, 72.25, 76.93, 77.57, 125.62, 133.62, 145.49, 153.06, 171.20. $C_{56}H_{64}O_{12}$ için Anal. Hesaplanan (%): C, 72.41; H, 6.89. Bulunan (%): C, 72.75; H, 6.91.

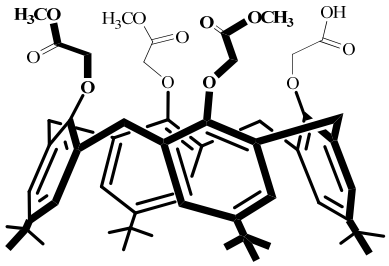


17

3.2.17.5,11,17,23-Tetra-*ter-b*ütil-25,26,27-trimetoksikarbonilmetoksi-28-karboksimetoksi-kaliks[4]aren (18)

2 g (2.14 mmol) bileşik **17**'nin 100 mL diklormetandaki çözeltisine 4 mL asetik asit (%100) ve 6,7 mL nitrik asit (%65) ilave edilerek 45 dk hızlı bir şekilde oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun tamamlanmasıyla karışım üzerine 2x50 mL distile su ilave edilerek ekstraksiyon yapılır. Ekstraksiyon sonrasında organik faz ayrılarak $MgSO_4$ ile kurutulur. Organik faz vakum altında uzaklaştırılarak elde edilen ürün diklormetan-metanol ile kristallendirilir. Verim %91, En: 166-167 ^oC. IR: 3435 cm^{-1} (OH), 1765 cm^{-1} (CO, ester), 1740 cm^{-1} (CO, karboksilik asit). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.83 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 1.32 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.33 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.20 (d, 2H, *J*=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.27(d, 2H, *J*=12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 6H,

OCH_3), 4.36 (d, 2H, *J*=15.6 Hz, OCH_2), 4.56 (d, 2H, *J*=13.4 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.60 (s, 2H, OCH_2), 4.86 (d, 2H, *J*=15.6 Hz, OCH_2), 4.94 (d, 2H, *J*=12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.98 (s, 2H, OCH_2), 6.54 (d, 2H, *J*=2.1 Hz, ArH), 6.63 (d, 2H, *J*=2.1 Hz, ArH), 7.15 (s, 2H, ArH), 7.16 (s, 2H, ArH). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=31.19, 31.82, 31.88, 33.94, 34.33, 34.47, 51.85, 52.26, 71.27, 72.72, 73.28, 125.34, 125.75, 126.14, 126.22, 132.32, 132.38, 134.71, 135.58, 146.09, 146.30, 147.68, 151.12, 151.32, 155.02, 170.17, 170.40, 171.99. $C_{55}H_{69}O_{12}$ için Anal. Hesaplanan (%): C, 71.66; H, 7.49. Bulunan (%): C, 71.63; H, 7.51.

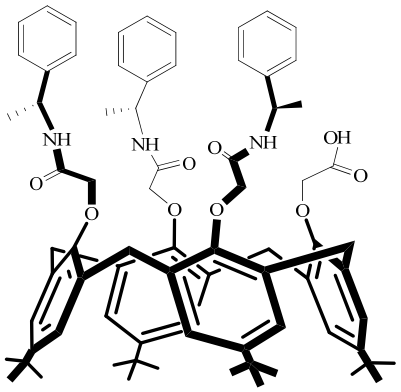


18

3.2.18. Bileşik 18 ile R-feniletilamin'in etkileştirilmesi (19)

3.0 g (3.25 mmol) bileşik **18**'in 20 mL toluendeki çözeltisi üzerine, 1:2 toluen:metanoldeki 32.5 mmol R-feniletilamin çözeltisi damla damla ilave edilir ve 3 gün karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyonun tamamlandığı FT-IR da 1765 cm^{-1} deki ester karboniline ait bandın tamamen kaybolarak, 1685 cm^{-1} de amit karboniline ait yeni bir bandın ortaya çıkmasıyla anlaşılır. Daha sonra reaksiyon çözücüsü vakum altında kuruluğa kadar uzaklaştırılır. Oluşan katı ürün diklormetanda çözülür ve 0.1 N HCl çözeltisi ile birkaç kez ekstraksiyon yapılır. Ekstraksiyondan sonra organik faz ayrılarak $MgSO_4$ ile kurutulur ve vakum altında uzaklaştırılır. Ürün diklormetan ile çözülerek dietileter ile yavaş yavaş çöktürülür ve bileşik **19** elde edilir. Verim; % 85, En: 140-141°C, Optik çevirme açısı, $[\alpha]_D^{20}$ = +9.9° (c 0.5, $CHCl_3$); IR: 3435 cm^{-1}(OH), 1740cm^{-1} (CO, karboksilik asit), 1685 cm^{-1} (NHCO); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.81 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0.83 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.20-1.40 (m, 21H, $C(CH_3)_3$, $NHCH\mathit{CH_3}$), 1.65 (d, 3H, *J* =7.0 Hz, $NHCH\mathit{CH_3}$), 1.70 (d, 3H, *J* =7.0 Hz, $NHCH\mathit{CH_3}$), 3.11-3.31 (m, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.10-4.29 (m, 6H, $ArCH_2Ar$, $COCH_2$), 4.41-4.63 (m, 6H, $ArCH_2Ar$, $COCH_2$), 5.01 (p, 1H, *J*

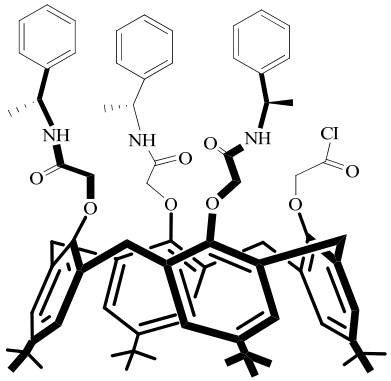
=7.0 Hz, NH*CH*CH_3), 5.20, 5.26 (2xp, 2H, *J* =7.0 Hz, NH*CH*CH_3), 5.90 (d, 1H, *J* =7.8 Hz, CONH), 6.43-6.57 (m, 4H, ArH), 7.05-7.47 (m, 19H, ArH, Ph-H), 7.96 (d, 2H, *J* =7.8 Hz, CONH). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 21.22, 21.59, 21.65, 31.28, 31.73, 31.79, 31.82, 33.96, 34.28, 34.41, 48.97, 49.06, 49.64, 75.35, 75.57, 75.69, 75.75, 125.76, 126.19, 126.20, 126.59, 126.63, 126.79, 126.92, 127.25, 128.61, 128.66, 128.70, 128.73, 129.03, 143.04, 143.54, 143.81, 145.87, 145.93,1 45.96, 146.02, 146.46, 147.43, 151.18, 151.33, 151.78, 153.43, 168.25, 168.42, 168.46. $C_{76}H_{90}O_9N_3$ için Anal. Hesaplanan (%): C, 76.76; H, 7.57; N, 3.53. Bulunan (%): C, 76.63; H, 7.61; N, 3.57.



19

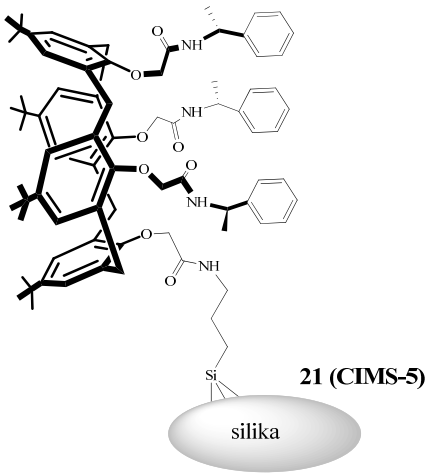
3.2.19. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27-feniletilaminokarbonilmetoksi-28-kloroformil-kaliks[4]aren (20)

1.00 g (0.82 mmol) bileşik **19**'un kuru THF (50 mL) deki çözeltisine azot atmosferinde 0,20 mL (2.56 mmol) okzalilklorür ve Et_3N (iki damla) ilave edilir ve reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldıktan sonra fazla okzalilklorür ve çözücü indirgenmiş basınç altında distile edilir. Kalıntı 5 mL kuru THF ile seyreltildikten sonra kalan az miktardaki okzalil klorür ve çözücü tekrar distile edilir. Bu işlem üç kez tekrarlandıktan sonra, bu bileşik bir sonraki basamakta saflaştırma yapılmaksızın kullanılır.

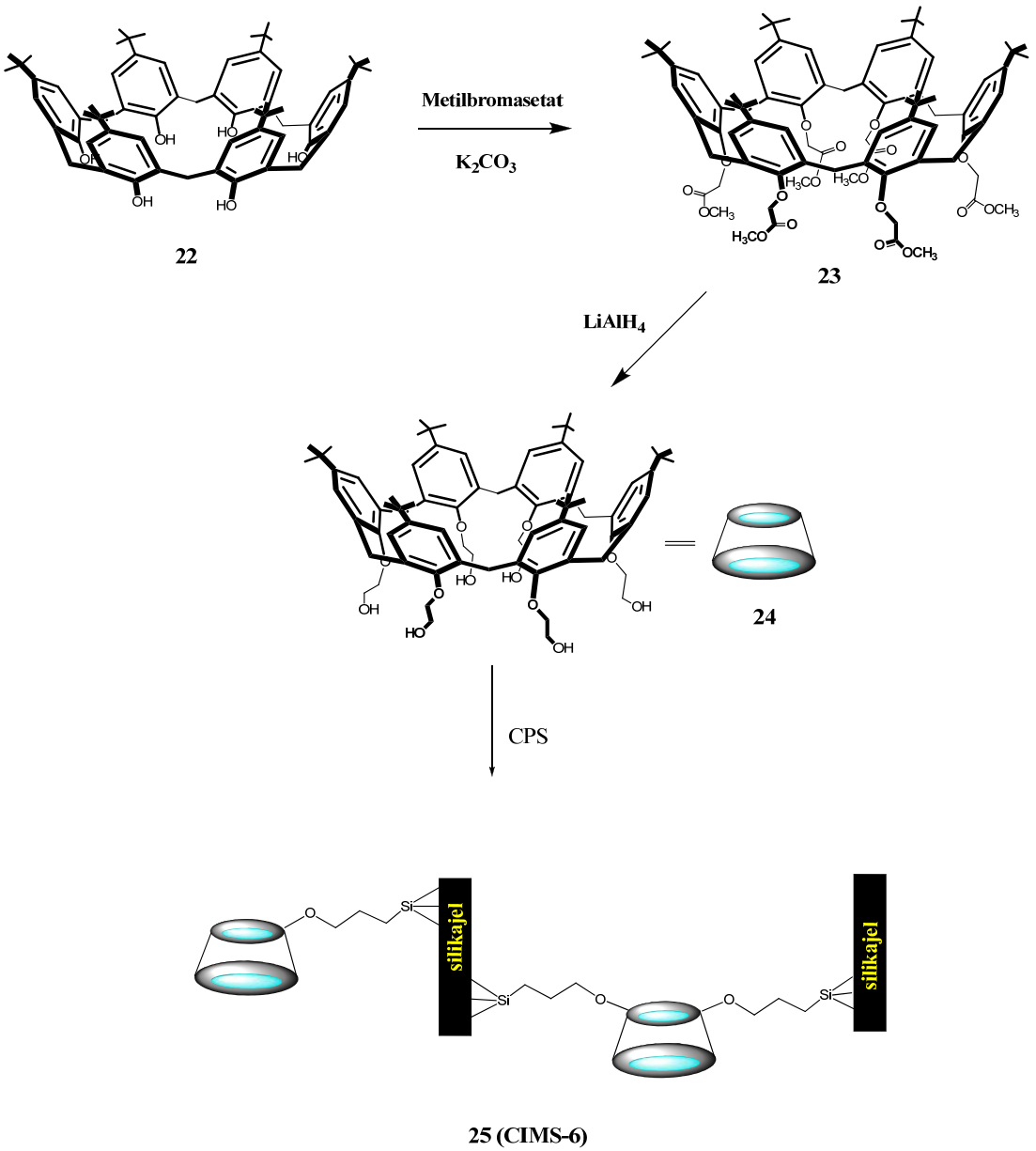


20

3.2.20. Bileşik 20' nin APS ile etkileştirilmesi (20, CIMS-5)



0.80 g (0.64 mmol) bileşik **20** kuru toluen içerisinde (50 mL) çözünerek üzerine 1.50 g APS ve 1-2 damla Et_3N ilave edilir ve azot atmosferinmde 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 5 saat geri sogutucu altında karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon karışımı soğutularak süzülür ve toluen, metanol, THF, asetonitril ve diklormetan ile yıkanır. Ürün 120^oC de vakum altında 12 saat kurutulduktan sonra kiral kaliks[4]aren bağlı aminopropilsilika polimeri (CIMS-5) (1.58 g) elde edilir. Elde edilen polimer (CIMS-5) elemental analiz, FT-IR ve TG/dTG ile karakterize edilir.

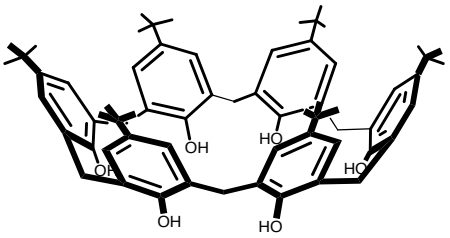


Şema-6

3.2.21. *p-ter*-bütilkaliks[6]aren sentezi (22)

2 litrelik 3 ağızlı bir balona *p-ter*-bütil fenol (100 g, 0.665 mol), %37'lik formaldehit (135 mL 1.80 mol) ve KOH (15.0 g, 0.227 mol) eklenir. Reaksiyon karışımı 2 saat süre ile ksilol başlığı takılarak ısıtılır. Bu süre sonunda yaklaşık 85 mL su toplanır. Limon sarısı renkli çözelti altın sarısı rengini alır. Soğuduktan sonra bunun üzerine 1 litre ksilen eklenip, 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Bu esnada reaksiyon karışımı sarıdan turuncuya döner. Karışım oda sıcaklığına soğutulur ve oluşan

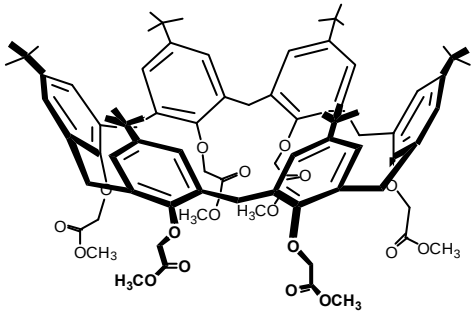
madde süzülür. Ürün 2.5 L kloroform da çözülür (hepsi çözünmez) ve 800 mL 1N HCI ile etkileştirilir. Organik faz ayrılır, 250 mL kalıncaya kadar distile edilir. Daha sonra üzerine 1000 mL sıcak aseton dökülerek soğumaya bırakılır. Oluşan beyaz çökelek süzülerek alınır. Verim: 90-98 g (%88). En: 371°C (Lit., 372-374°C) (Gutsche, 1990). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29 (s, 54H, $C(CH_3)_3$), 3.90 (d, 12H, $ArCH_2Ar$), 7.16 (s, 12H, ArH), 10.42 (s, 6H, OH).



22

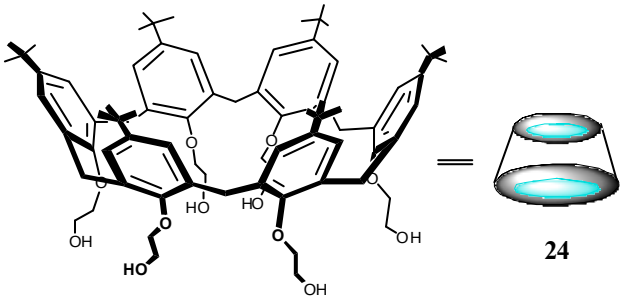
3.2.22. 5,11,17,23,29,35-Hekza-*ter*-bütil-37,38,39,40,41,42-hekzametoksikarbonilmetoksikaliks[6]aren (23)

5.0 g (5.14 mmol) bileşik **22** ve 7.09 g (51.40 mmol) K_2CO_3 kuru aseton içerisindeki süspansiyonu 1 saat karıştırılarak kaynatılır. Daha sonra üzerine 41,1 mmol metil bromoasetat ilave edilir ve 24 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon sonrasında çözücünün büyük bir kısmı distile edilerek alınır ve asitli su ile çöktürülür. Oluşan çökelek süzülerek alınır. Çökelek asitlik gidene kadar su ile yıkanır ve kurutulur. Elde edilen katı ürün etanol-diklorometandan kristallendirilir. Verim: %85. En: 245-255°C (Lit., 245-260°C) (Arnaud-Neu, 1989). IR: 1766 cm^{-1} (C=O). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.15 (s, 54H, $C(CH_3)_3$), 3.40 (brs, 18H, OCH_3), 4.10-4.33 (m, 24H, $ArCH_2Ar$, OCH_2), 7.25 (s, 12H, ArH). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 30.96, 31.55, 34.40, 51.65, 70.48, 126.95, 132.96, 146.70, 154.21, 169.74.


O
O
O

3.2.23.5,11,17,23,29,35-Hekza-*ter*-bütil-37,38,39,40,41,42-hekzahidroksietoksikaliks[6]aren (24)

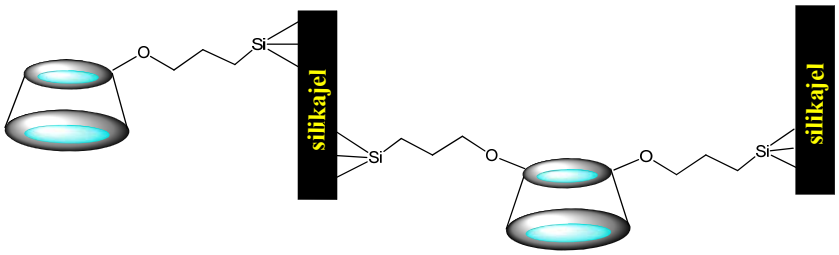
2 g (1,42 mmol) **23** numaralı bileşik dietil eterde çözünerek üzerine 0,5 g $LiAlH_4$ 5 dk periyotlarla kısım kısım ilave edilir. Daha sonra karışım 16 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatılır. Bu işlemden sonra fazla $LiAlH_4$ gidermek için soğuk 2N HCI (5 mL) ilave edilir. Organik faz ayrılarak önce HCI (2x20 mL) ile daha sonra tuzlu su ile yıkanır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur. Çözücünün distile edilmesiyle 1,14 g ürün elde edilir. Bileşik **23** için, verim : %65, En: >200°C (bozunma) IR: 3490 cm^{-1} (OH). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.18 (s, 54H, $C(CH_3)$), 3.67 (brs, 36H, $ArCH_2Ar$, OCH_2CH_2OH), 4.56 (m, 6H, $ArCH_2Ar$), 7.01 (s, 12H, ArH). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 30.53, 31.64, 34.39, 61.89, 75.51, 126.34, 133.26, 146.07, 152.10. $C_{78}H_{108}O_{12}$ için Anal. Hesaplanan (%): C, 75.73; H, 8.74. Bulunan (%): C, 75.81; H, 8.92.



24

3.2.24. Bileşik 24'ün CPS ile etkileştirilmesi (25, CIMS-6)

2,0 g 3-kloropropil silikajel (CPS), katalitik miktarda NaI ile 2 saat 50 mL asetonitril içerisinde karıştırılarak kaynatılır ve daha sonra karışım süzülerek 3-iyodopropil silikajel elde edilir. Diğer taraftan 1,1 g Bileşik **24** 50 mL kuru toluen içerisinde ve azot atmosferinde 0,5 g NaH ile 1 saat etkileştirilir. Reaksiyon sonrasında sıvı kısım 100 mL'lik balona alınarak üzerine başlangıçta hazırlanan 2,0 g 3-iyodopropil silikajel ilave edilerek 48 saat karıştırılarak kaynatılır. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra karışım süzülür ve katı kısım toluen, THF, asetonitril ve diklormetan ile yıkanır. Elde edilen Bileşik **25** (**CIMS-6**) 24 saat vakum altında kurutulur.



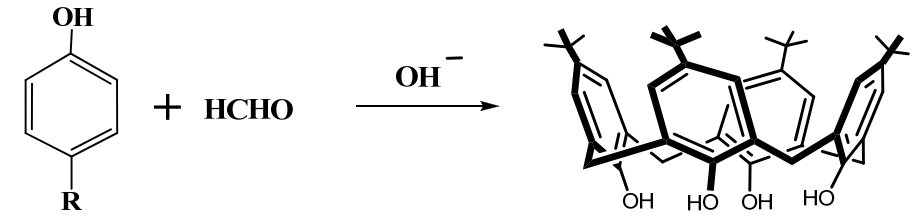
25 (CIMS-6)

Bu aşamaya kadar sentezlenen bütün kaliks[4,6]aren bileşiklerinin NMR spektrumları ek olarak verilmiştir.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

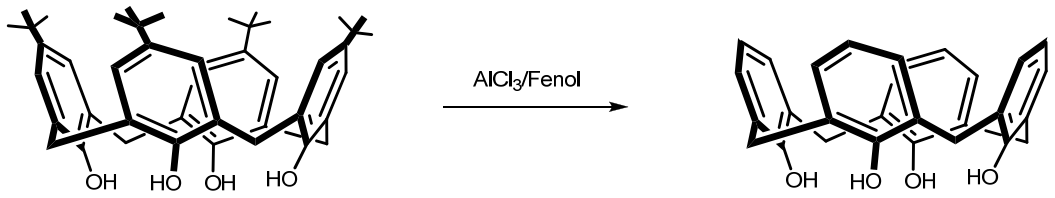
4.1. Kaliks[n]aren ve Türevlerinin Sentezi

Tezin amacına uygun olacak şekilde farklı boşluklara ve fonsiyonel gruplara sahip kaliks[n]aren türevleri sentezlenerek silika bazlı polimerik yapılara immobilize edildi. Yapılan sentez çalışmalarında elde edilen tüm monomerik kaliks[n]aren yapılarının karakterizasyonu FT-IR, elemental analiz ve NMR spektroskopisi ile yapıldı. Sentez aşamasında ilk olarak başlangıç maddesi olan 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]aren (**1)** literatüre (Gutsche, 1990) göre sentezlendi.



R = *ter*-Butil **1**

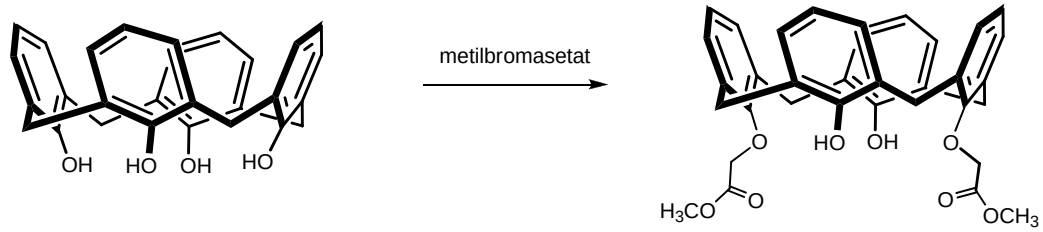
Sentezlenen 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiği toluen ortamında $AlCl_3$/Fenol ile etkileştirilerek dealkilasyon işlemi yapıldı. Böylece t-bütil grupları çıkarılarak kaliks[4]aren bileşiği elde edildi. Dealkilasyon işlemi ^1H NMR da 1.20 ppm deki $C(CH_3)_3$ gruplarına ait sinyalin kaybolması ile doğrulandı.



1 **2**

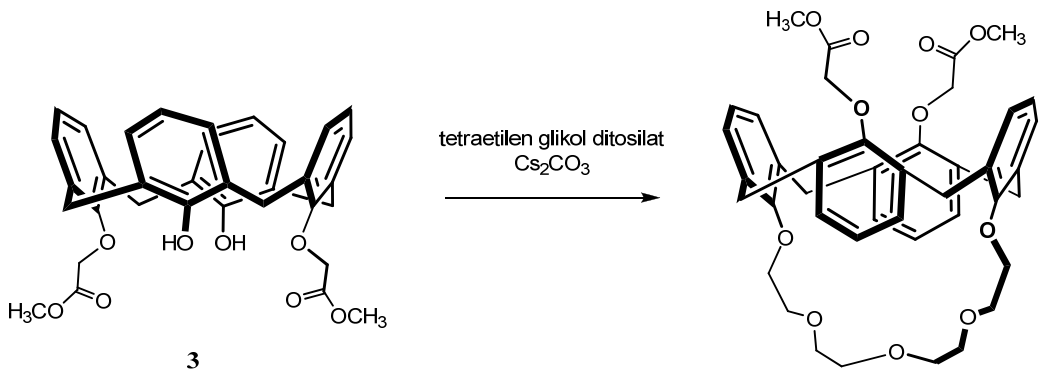
Daha sonra kaliks[4]aren bileşiği, metilbromasetat ile K_2CO_3 varlığında kuru aseton içerisinde literatüre göre (Collins, 1991) etkileştirilerek diester türevine dönüştürüldü. Sonuçta bileşik **3** %75 verimle elde edildi. FT-IR spektrumunda görülen

1755 cm^{-1}'deki ester karbonil bandına ait pik bağlanmanın gerçekleştiğini gösterdi. Ayrıca bileşik **3** ^1H NMR spektoskopisi ile karakterize edildi ve diester türevinin oluştuğu doğrulandı.



2 **3**

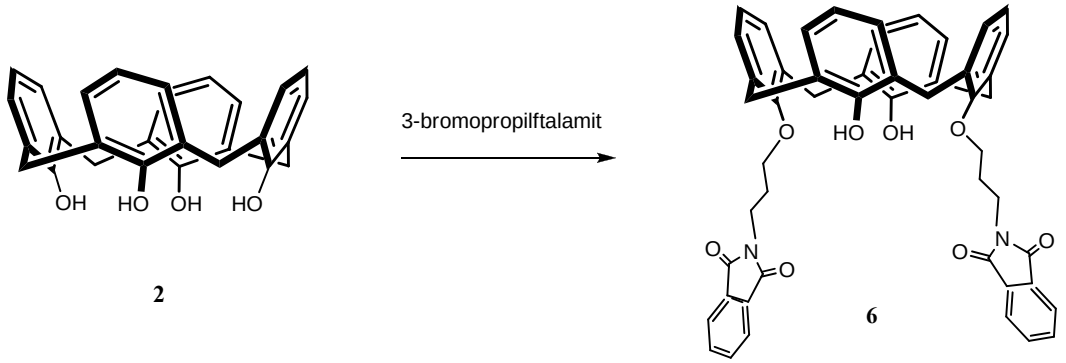
Bileşik **3** asetonitril ve Cs_2CO_3 ortamında tetraetilen glikol ditosilat ile etkileştirierek *1,3*-karşılıklı konformasyonuna sahip kaliks[4]aren'in diester-crown-5 türevi %85 verimle elde edildi (Kim, 2004). Sentezlenen bileşik **4'**ün ^1H NMR spektrumunda 3.50-3.66 ppm deki crown bölgesine ait OCH_2CH_2O sinyalleri bağlanmanın olduğunu ve $ArCH_2Ar$ protonlarına ait sinyallerin bileşiğin *1,3*-konformasyonunda olduğunu gösterdi.



3 **4**

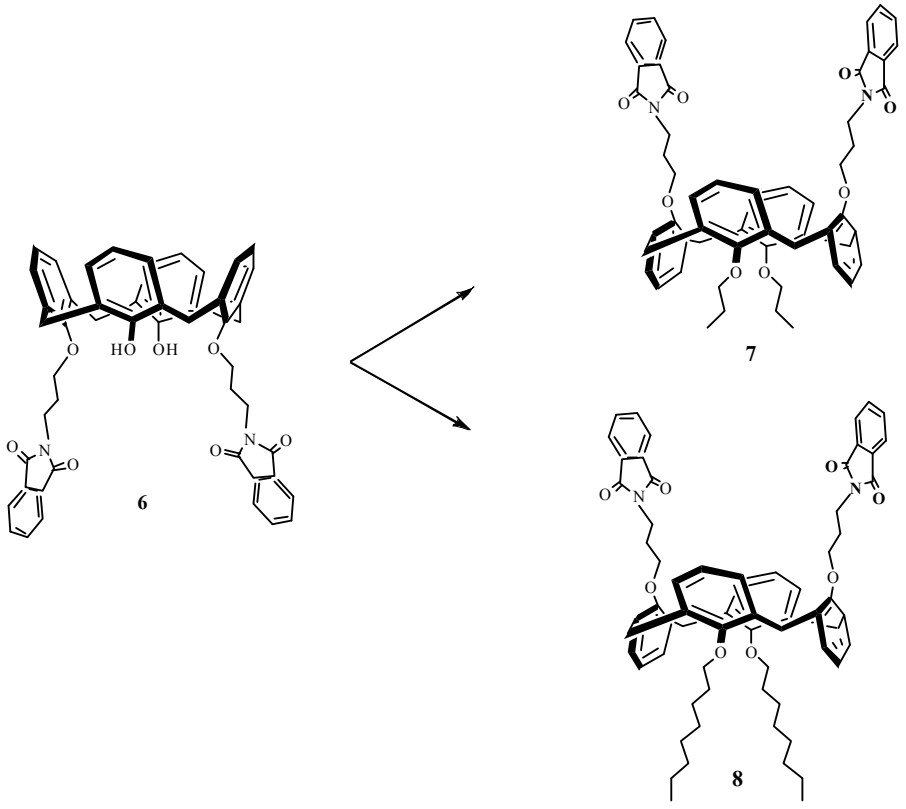
Sentezlenen bileşik **4** daha sonra 3-aminopropil silikajel'e immobilize etmek için kullanıldı (**5**).

Dealkilayon işlemi ile elde edilen kaliks[4]aren bileşiği asetonitril ortamında 3-bromopropilftalamit ile literatüre göre (Chrisstoffels, 1999**)** etkileştirildi ve bileşik **6** % 80 verimle elde edildi. Bileşiğin yapısı ^1H NMR kullanarak aydınlatıldı. **6**'nın koni konformasyonunda olduğu 3.60 ve 4.35 ppm deki sinyallerde bir çift dublet vermesiyle anlaşıldı.



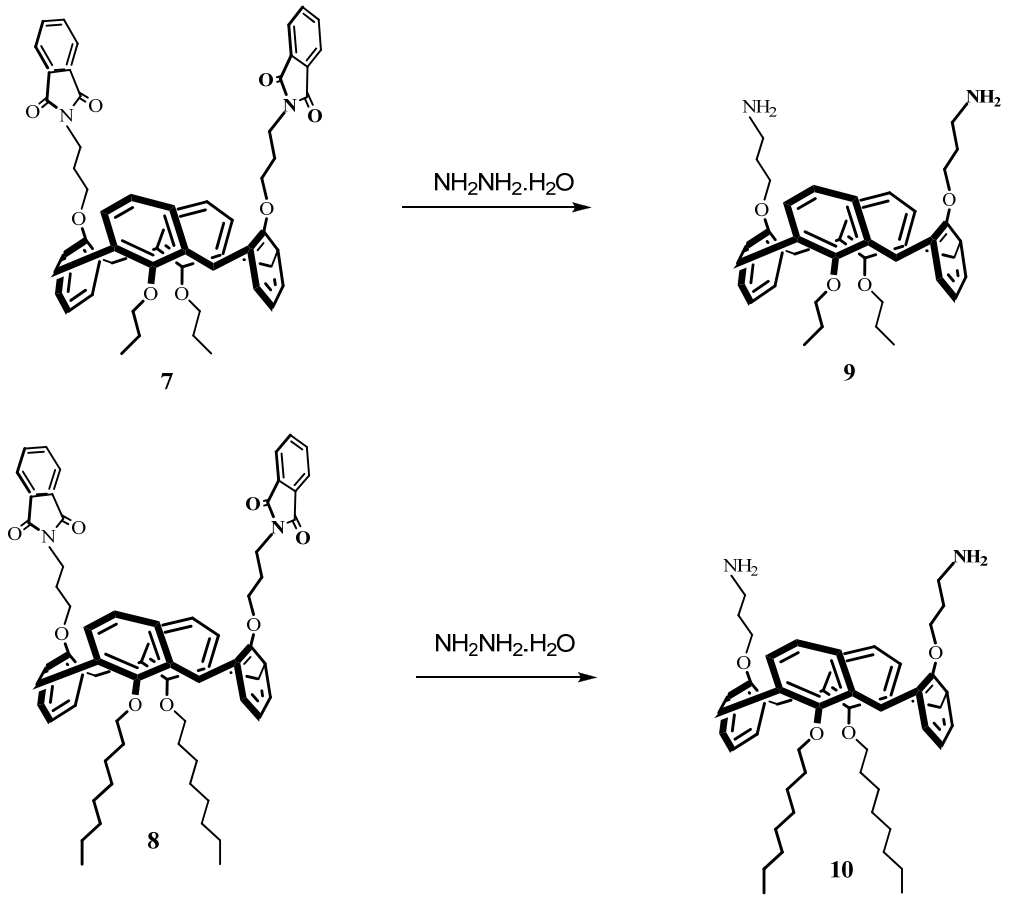
2 **6**

Daha sonra elde edilen bileşik **6** asetonitril ve Cs_2CO_3 ortamında ayrı ayrı hem 1-bromopropan hem de 1-bromooktan ile etkileştirilerek %60 ve %65 verimle *1,3*-konformasyonunda bileşik **7** ve bileşik **8** sentezlendi. Bileşik **7** ve Bileşik **8**'in karakterizasyonu ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile yapıldı. ^{1}H NMR da 3.69 ppm deki $ArCH_2Ar$ protonlarına ait singlet pik, bileşik **7** ve bileşik **8**'in 1,3-konformasyonunda olduğunu gösterdi.



6 **7** **8**

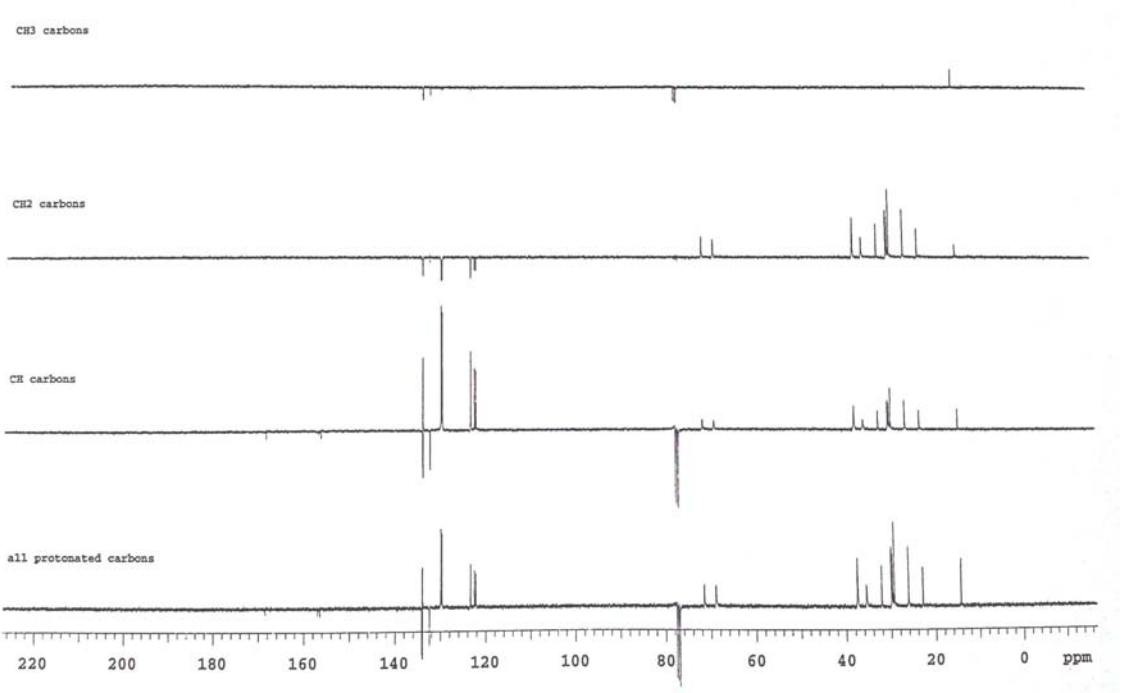
1,3-konformasyonunda kaliks[4]aren'in propil ve oktil türevleri sentezlendikten sonra, bu bileşikler etanol ortamında hidrazin hidrat ile etkileştirilerek ftalimit grupları hidroliz edildi. Hidroliz işleminden sonra %90 ve %95 verimle amino fonksiyonlu **9** ve **10** elde edildi. ^{1}H NMR spektrumlarında 7.80-8.00 ppm aralığındaki ftalimit gruplarına ait sinyallerin kaybolması, 3.69 ve 3.70 ppm deki $ArCH_2Ar$ protonlarına ait singlet pikin varlığı hem reaksiyonun tamamlandığını hem de bileşik **9** ve bileşik **10'**un *1,3*-konformasyonuna sahip olduğunu gösterdi.



7 **9**

8 **10**

Hazırlanan bu 1,3-konformasyonundaki amino fonksiyonlu kaliks[4]aren bileşikleri 3-kloropropil silikajel'e immobilize etmek için kullanıldı (**11,12**)



Şekil 4.1. Bileşik **10**'un DEPT spekturumu

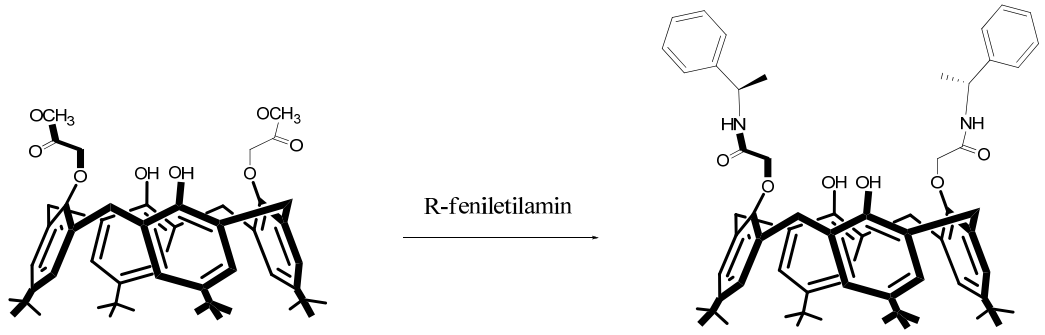
Sabit faz hazırlanmasında, kiral moleküllerin enantiyomerlerine ayrılmasına yönelik yapılacak bu çalışmada bazı kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlendi. Başlangıçta bunun için *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**1**) metilbromasetat kullanarak diester türevine dönüştürüldü ve %90 verimle bileşik **13** elde edildi. Ürün oluşumu FT-IR ve ^{1}H NMR ile doğrulandı.



1 **13**

Sentezlenen diester türevi daha sonra literatüre göre (Abidi, 2001) toluen: metanol ortamında R-feniletilamin ile etkileştirilerek *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin kiral diamit türevi **14** elde edildi. Amit oluşumu FT-IR da 1765cm^{-1} deki ester karboniline ait bandın kaybolup, 1680 cm^{-1} de amit karboniline ait bandın ortaya çıkmasıyla

anlaşıldı. Ayrıca ^{1}H NMR da 9.21 ppm de amit NH grubuna ait duplet piki ve ^{13}C NMR daki 167.6 ppm deki karbonil karbonuna ait sinyalin varlığı bağlanmayı doğruladı.

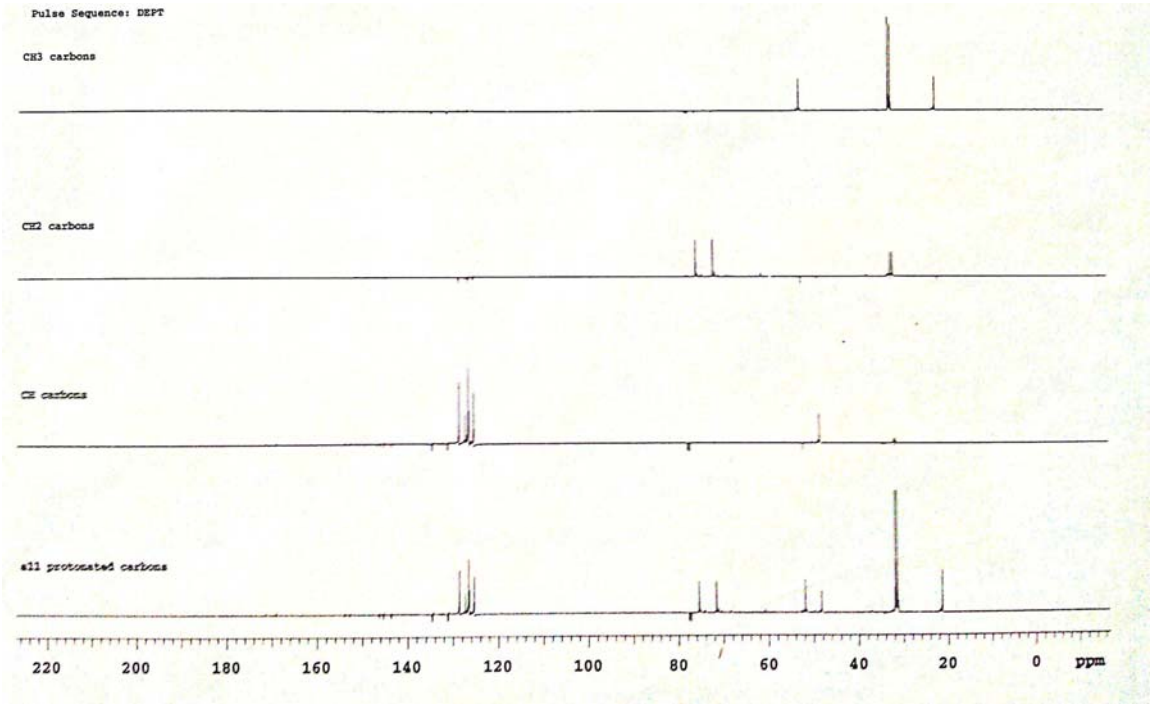


13 **14**

Bileşik **14'**ün serbest fenolik-OH grupları tekrar metilbromasetat kullanarak esterleştirildi ve %90 verimle **15** sentezlendi. Bileşik **15**'in FT-IR spektrumunda 1765 ve 1682 cm^{-1} de ester ve amit karboniline ait bandlar görüldü. Ayrıca bileşik **15**'in yapısı ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, DEPT analizleri ile doğrulandı. ^{1}H NMR spektrumunda 3.55 ppm deki OCH_3 ve 4.20 ppm deki OCH_2 protonlarına ait sinyallerin varlığı bileşik **15**'in yapısını doğruladı. ^{13}C NMR da amit karboniline ait 167.6 ppm deki sinyalin yanısıra, 171.3 ppm de ester karboniline ait sinyal gözlendi.



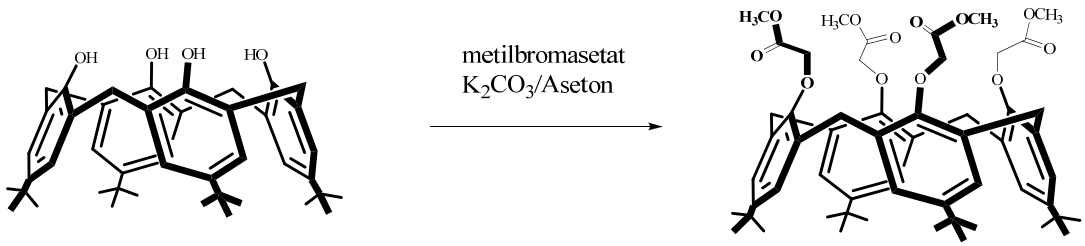
14 **15**



Şekil 4.2. Bileşik **15**'in DEPT spekturumu

Sentezlenen *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin kiral diester diamit türevi (Bileşik **15**), ester gruplarından 3-aminopropil silikajel'e immobilize etmek için kullanıldı.

Kiral sabit faz hazırlanmasında, yapılan diğer bir çalışmada öncelikle *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**1**) literatüre göre (Collins, 1999) aseton ortamında metilbromasetat ile etkileştirilerek tetraester türevine **17** dönüştürüldü. Hazırlanan bileşik **17**'nin yapısı ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR ile karakterize edildi



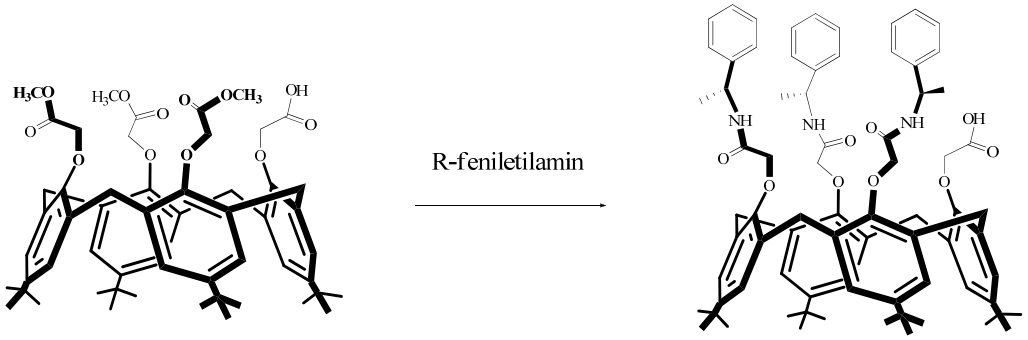
1 **17**

Bileşik **17**, literatüre göre (Böhmer, 1990) HNO_3/CH_3COOH ortamında *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in monoasit triester türevine dönüştürüldü (**18**). Elde edilen bileşik **18**'in FT-IR spektrumunda 1765 ve 1740 cm^{-1} de ester ve asit karboniline ait bandlar görüldü. Ayrıca ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR analizleri ile bileşik **18**'in sentezi doğrulandı.



17 **18**

Elde edilen monoasit triester türevi (**17**) daha sonra literatüre göre (Abidi, 2001) toluen: metanol ortamında R-feniletilamin ile etkileştirilerek *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin kiral triamit monoasit türevi (**18**) elde edildi. Amit oluşumu FT-IR da 1765cm^{-1} deki ester karboniline ait bandın kaybolup, 1685 cm^{-1} de amit karboniline ait bandın ortaya çıkmasıyla anlaşıldı. Ayrıca ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR analizleri ile Bileşik **19**'un yapısı doğrulandı. ^{1}H NMR spektrumunda t-bütil gruplarına ait sinyallerin 0.81, 0.89 ve 1.20 ppm de 9, 9 ve 18 protona eşdeğer olarak çıkması, feniletilamin molekülündeki CH protonlarının 5.20 ve 5.26 ppm de 2 ve 1 protona eşdeğer olacak şekilde pentet olarak gözlenmesi bağlanmayı doğruladı.



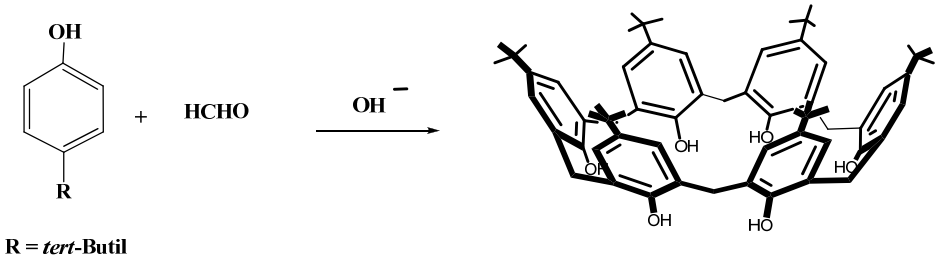
18 **19**

Son basamakta ise sentezlenen *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in kiral monoasit triamit türevinde (Bileşik **19**) bulunan karboksilik asit grubu okzalilklorür ile asit klorür türevine dönüştürüldü. Bu aşamada elde edilen bu *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in asit klorür türevi (Bileşik **20**) saflaştırılmadan 3-aminopropil silikajel (APS) yüzeyine immobilize edildi.



19 **20**

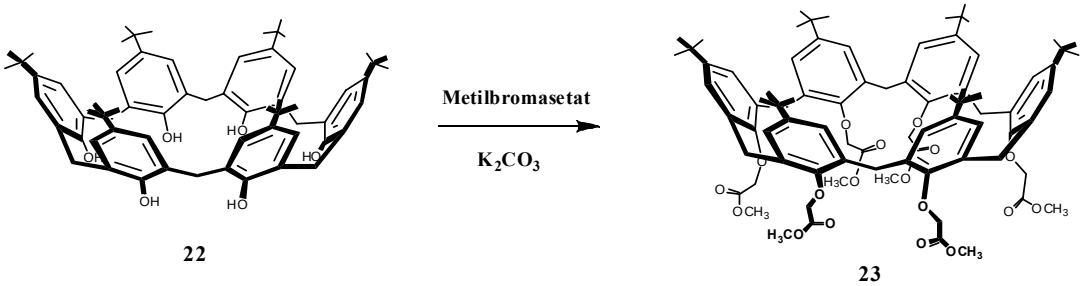
Diğer taraftan Şema 6 da verilen halka boşluk hacmi *p-ter*-bütilkaliks[4]arenden daha büyük olan *p-ter*-bütilkaliks[6]aren (**22**), bir diğer başlangıç maddesi olarak literatüre (Gutsche, 1990) göre sentezlendi.



R = *tert*-Butil

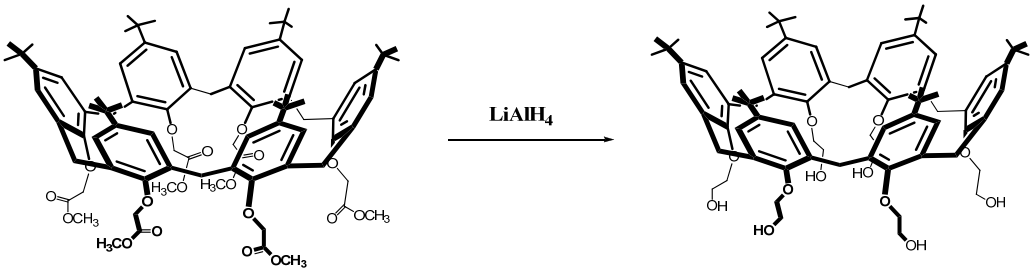
22

Elde edilen *p-ter*-bütilkaliks[6]aren (**22**) metilbromasetat ile K_2CO_3 varlığında kuru aseton içerisinde literatüre göre (Arnaud-Neu, 1989) etkileştirilerek hekzaester türevine **23** dönüştürüldü. %85 verimle elde edilen bileşik **23**, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile karakterize edildi. Ayrıca bileşiğin FT-IR spektrumunda görülen 1766 cm^{-1} deki ester karboniline ait pik bağlanmayı doğruladı.



22 **23**

Hazırlanan hekzaester türevi **23** literatüre göre (Knoblauch, 2000) $LiAlH_4$ ile dietil eter çözücü ortamında hekzaalkol türevine (**24**) indirgendi. %65 verimle elde edilen bileşik **24**'ün karakterizasyonu FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile yapıldı. Hekzaester türevinin (**23**) FT-IR spektrumunda 1766 cm^{-1} de görülen ester bandının kaybolması ve 3490 cm^{-1} de alkol hidroksiline ait bir bandın oluşması bağlanmayı doğruladı. Ayrıca ^{13}C NMR spektroskopisinde, hekzaester'in karbonil karbonuna ait olan 169.7 ppm deki sinyal, hekzaalkol türevine dönüştürüldüğünde kayboldu.

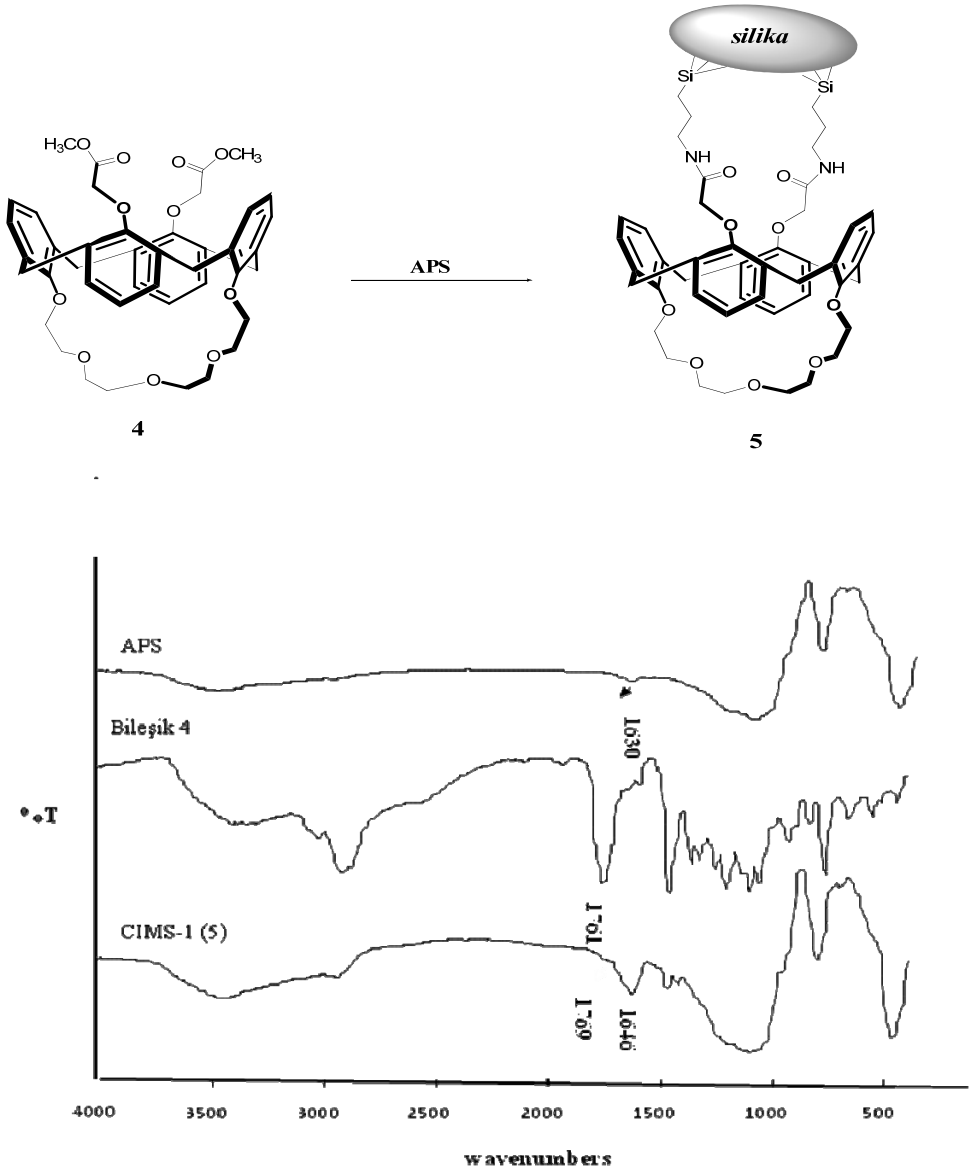


Daha sonra sentezlenen Bileşik **24** uygun ortamda CPS (3-kloropropil silikajel) polimerine immobilize edilmek için kullanıldı.

4.2. Kaliksaren bazlı sabit fazların hazırlanması

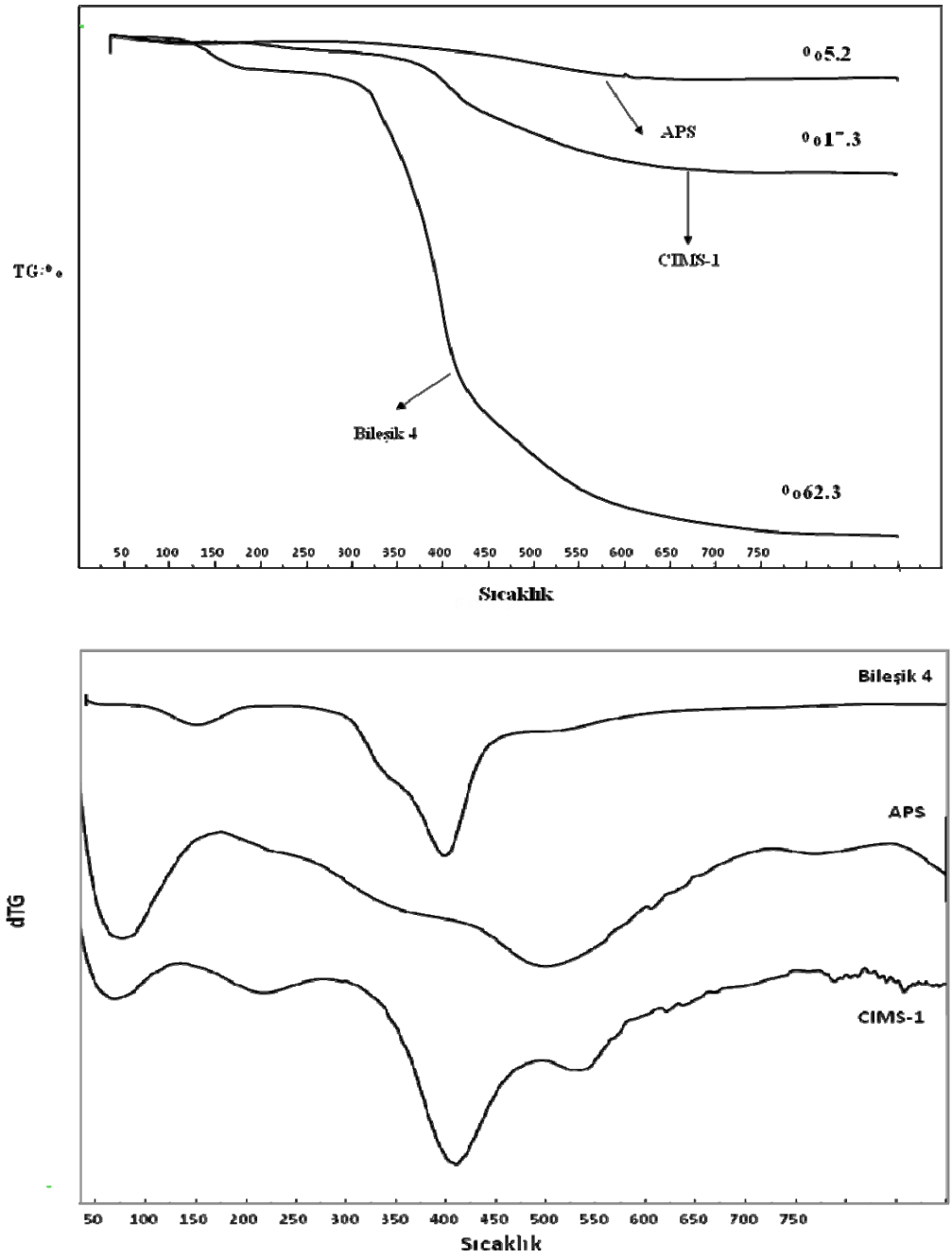
Yukarıda sentezi verilen kaliksaren türevleri uygun silika bazlı polimerlere immobilize edildi ve hazırlanan polimerlerin karakterizasyonu FT-IR, elemental analiz ve TGA/DTG ile yapıldı.

Şema-1 de elde edilen bileşik **4** (kaliks[4]aren'in crown-5 diester türevi), amino grubu taşıyan 3-aminopropil silikaje polimerine toluen: metanol ortamında ester gruplarından immobilize edildi. Sentezlenen bileşik **5** (CIMS-1)'in FT-IR, elemental analiz ve TGA/DTG sonuçları bağlanmayı doğruladı.



Şekil 4.3. APS, bileşik **4** ve **5** (CIMS-1)'in FT-IR spektrumu

Bileşik **5**'in FT-IR spektrumuna bakıldığında 1761 cm^{-1} deki ester karboniline ait bandın kaybolup, 1646 cm^{-1} de amit karboniline ait bandın ortaya çıkması, 1100 cm^{-1} civarlarında ki Si-O-Si bağına ait bandın ve 1400-1500 cm^{-1} deki aromatik halkadaki C-H gerilmesine ait bandın görülmesi bağlanmanın olduğunu gösterdi.



Şekil 4. 4. APS, bileşik **4** ve **5** (CIMS-1)'in TG ve dTG temogramı

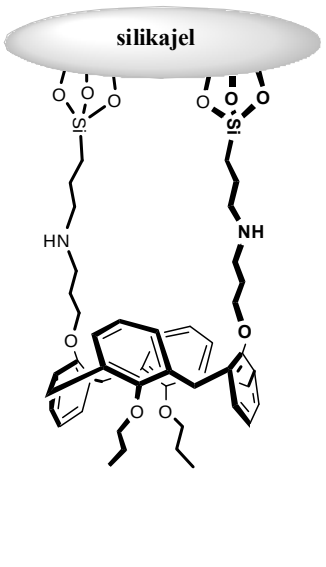
Şekil 4.4 de bileşik **5**'in TG ve dTG verileri verilmiştir. 50-900 ^{o}C de yapılan termogravimetrik analizde, APS de meydana gelen bozunma % 5.2 iken, bileşik **4**'ün APS üzerine immobilize edilmesiyle bozunma % 17.3'e yükselmiştir. Bu artan bozunma oranı tamamen kaliksaren brimlerine ait bir artmadır. Ayrıca DTG eğrisine bakıldığında, 50-100 ^{o}C deki bozunma polimerin ihtiva ettiği suyun ayrılması, 350-450 ^{o}C deki bozunmanın kaliksaren birimlerine ait olduğu ve 500-550 ^{o}C deki bozunmanın ise aminopropil gruplarına ait olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.1 den **CIMS-1** (bileşik **5**)'in elemental analiz sonuçlarına bakıldığında, başlangıç materyali olan APS için %C, 5.68 iken, bileşik **5** de ise bu oran % 17.89 a yükselmiştir. Ayrıca %H oranı da 1.66 dan 2.46 ya artmıştır. Yapılan hesaplamalarda bileşik **5** için bağlanma miktarı 0.298 mmol/g olarak bulundu. Elde edilen FT-IR, TG/dTG ve elemental analiz sonuçları Bileşik **4**'ün APS üzerine immobilizasyonunu yani **CIMS-1**'in oluşumunu doğrulamaktadır.

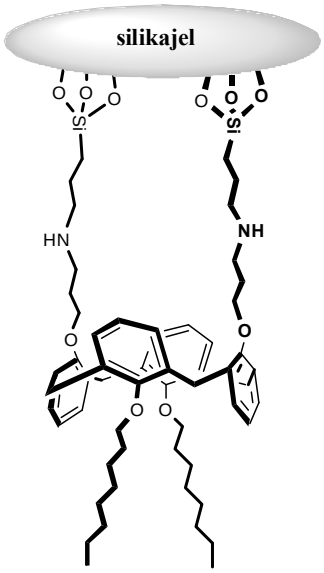
Çizelge 4. 1. Silika bazlı polimerlerin elemental analiz sonuçları

Polimer	C,%	H,%	N,%	mmol/g[a]
Si-OH	0.26	0.68	-	-
CPS	6.60	1.47	-	1.100
APS	5.68	1.66	1.96	1.570
CIMS-1 (5)	17.89	2.46	1.40	0.298
CIMS-2 (11)	13.42	2.18	0.59	0.224
CIMS-3 (12)	16.92	2.23	0.64	0.235
CIMS-4 (16)	15.71	1.96	1.25	0.177
CIMS-5 (21)	16.01	1.72	1.35	0.169
CIMS-6 (25)	19.59	2.37	-	0.217

[a] Bağlanma miktarı (mmol/g) karbon içeriğine göre hesaplandı.



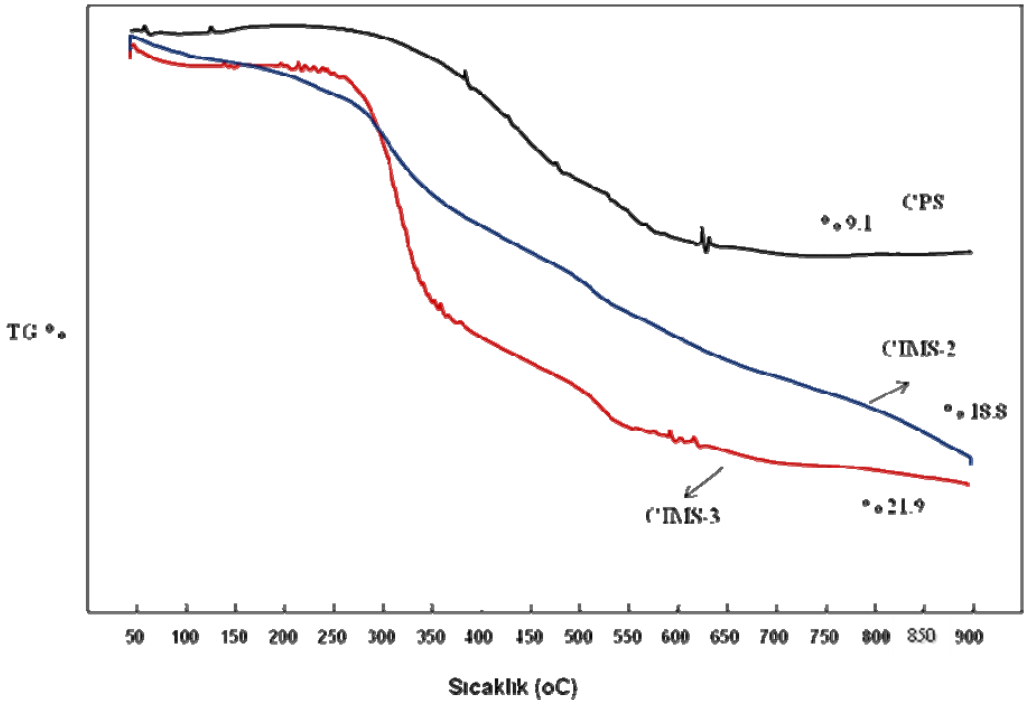
11 (CIMS-2)

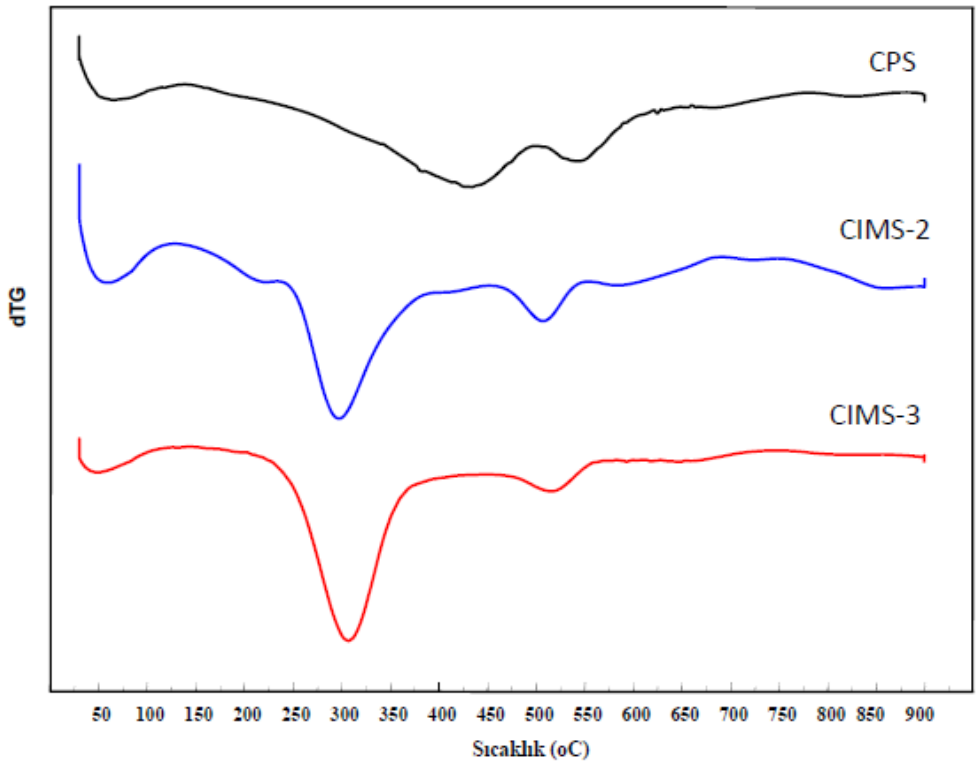


12 (CIMS-3)

Sabit faz olarak **CIMS-2** (bileşik **11**) ve **CIMS-3** (bileşik **12**) hazırlanması için, Şema 2 ve 3 de sentezlenen bileşik **9** ve bileşik **10** aynı prosedüre göre, CPS (3-kloropropil silikajel) üzerine asetonitril ortamında immobilize edildi ve n-propil ve n-oktil gruplarına sahip iki ayrı sabit faz elde edildi.

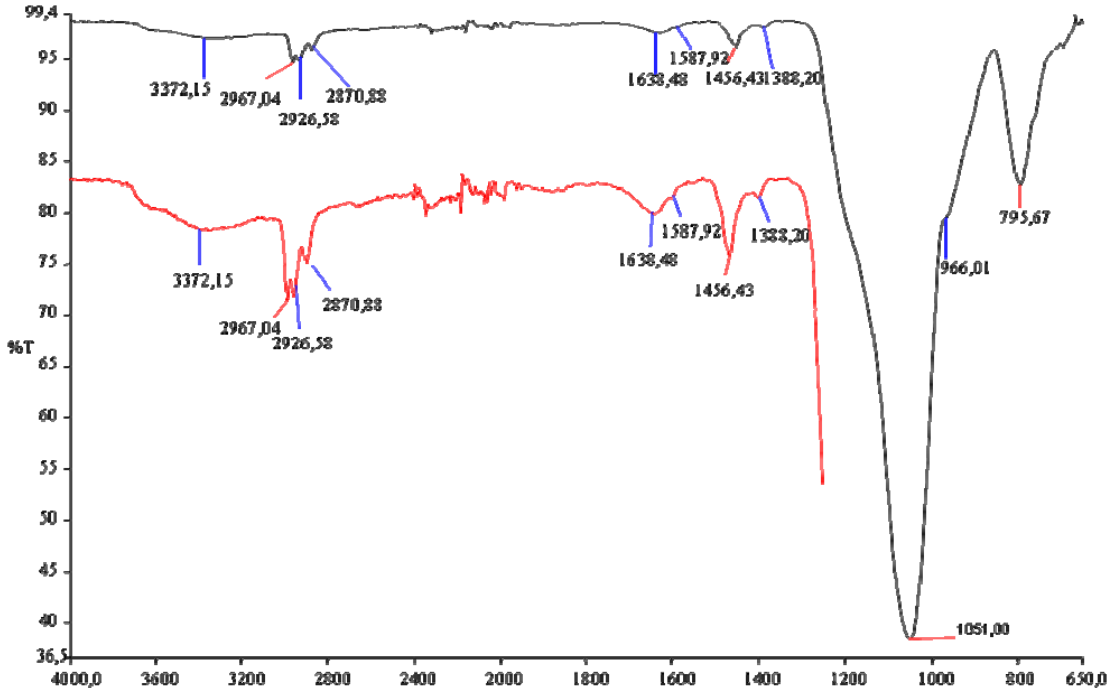
Çizelge 4.1 de **CIMS-2** ve **CIMS-3** sabit fazları için elemental analiz sonuçları verilmiştir. Bu materyallerin hazırlanmasında kullanılan CPS nin elemental analizinde % 6.60 C ve % 1.47 H bulunmuştur. CPS üzerine bileşik **9** ve Bileşik **10** bağlandığında hem karbon hem de hidrojen yüzdesinde artış gözlenmiştir. Bunların yanı sıra CPS de azot bulunmazken, immobilizasyondan sonra **CIMS-2** de % 0.59, **CIMS-3** de ise % 0.64 azot bulunmuştur. Karbon içeriğine göre yapılan hesaplamada silika yüzeyine bağlanan bileşik **9** ve bileşik **10** miktarı, **CIMS-2** için 0.224 mmol/g, **CIMS-3** de ise 0.235 mmol/g olarak hesaplanmıştır. Bu elemental analiz sonuçları immobilizasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.



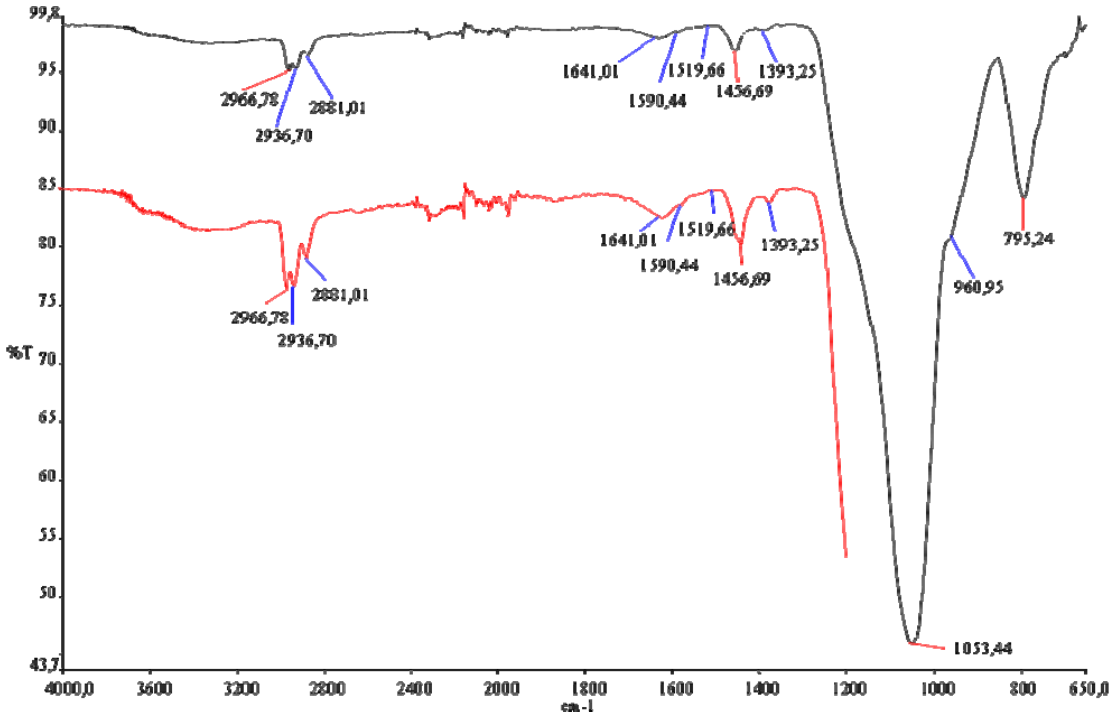


Şekil 4.5. CPS, bileşik **11** (CIMS-2) ve **12** (CIMS-3)'in TG ve dTG temogramı

Şekil 4.5 de CPS, CIMS-2 ve CIMS-3 polimerlerinin TG ve dTG temogramları verilmiştir. Sonuçlardan da görüldüğü gibi, CIMS-2 ve CIMS-3'ün sentezinde kullanılan CPS'nin bozunma oranı % 9.1 olarak bulunmuştur. Fakat bu materyal üzerine bileşik **9** ve bileşik **10** immobilize edildiğinde bozunma oranı sırasıyla % 18.8 ve %21.9'a yükselmiştir. Bu artış silika yüzeyindeki Bileşik **9** ve Bileşik **10**'a ait bir bozunmadır. Bu bozunmanın kaliksaren birimlerine ait olduğu dTG eğrisinden de anlaşılmaktadır. **CPS** nin bozunma eğrisinde, 350-500 ^{o}C aralığı kloropropil gruplarına ait olduğu literatürden de bilinmektedir (Luts, 2007). **CIMS-2** ve **CIMS-3**'ün bozunma eğrisinde ise kloropropil grupları kaybolmuş, 250-350 ^{o}C de ise bileşik **9** ve bileşik **10**'a ait bozunma gözlenmiştir. Ayrıca dTG eğrisinde görülen 450-600 ^{o}C deki bozunma, silika yapısındaki hidroliz olmadan kalan metoksi gruplarına aittir. Ayrıca CIMS-2 ve CIMS-3'ün FT-IR spektrumlarına bakıldığında (Şekil 4.6 ve 4.7) 3372 cm^{-1} deki Si-OH, 1456-1641 cm^{-1} deki aromatik C-H ve 1051-1053 cm^{-1} deki Si-O-Si bandları immobilizasyonun doğruluğunu gösterir.



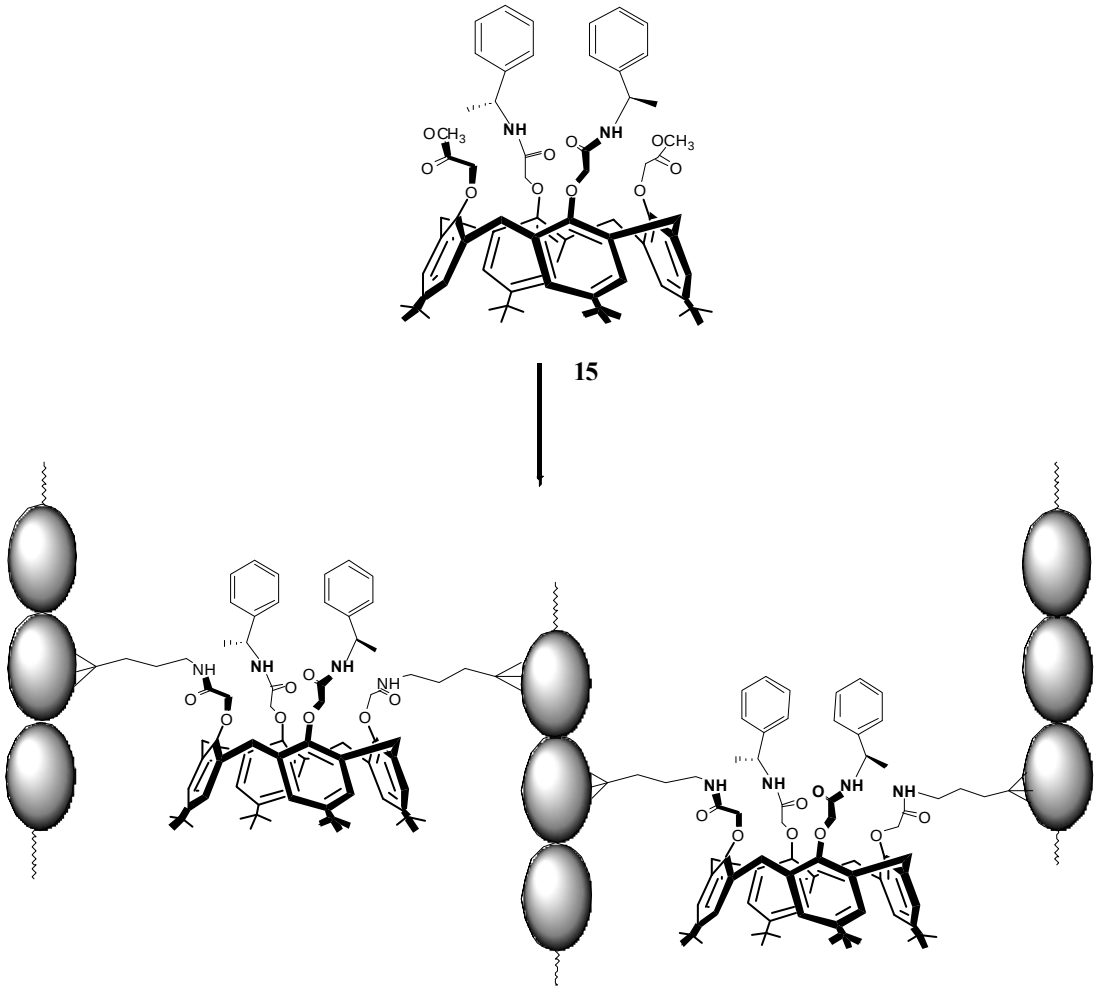
Şekil 4.6. Bileşik **11** (CIMS-2)'in FT-IR spektrumu



Şekil 4. 7. Bileşik **12** (CIMS-3)'in FT-IR spektrumu

Kiral kaliks[4]aren bazlı sabit faz hazırlanmasında, Şema 4 de verilen bileşik **15** sentezlendikten sonra toluen: metanol ortamında APS ile etkileştirilerek bileşik **15**,

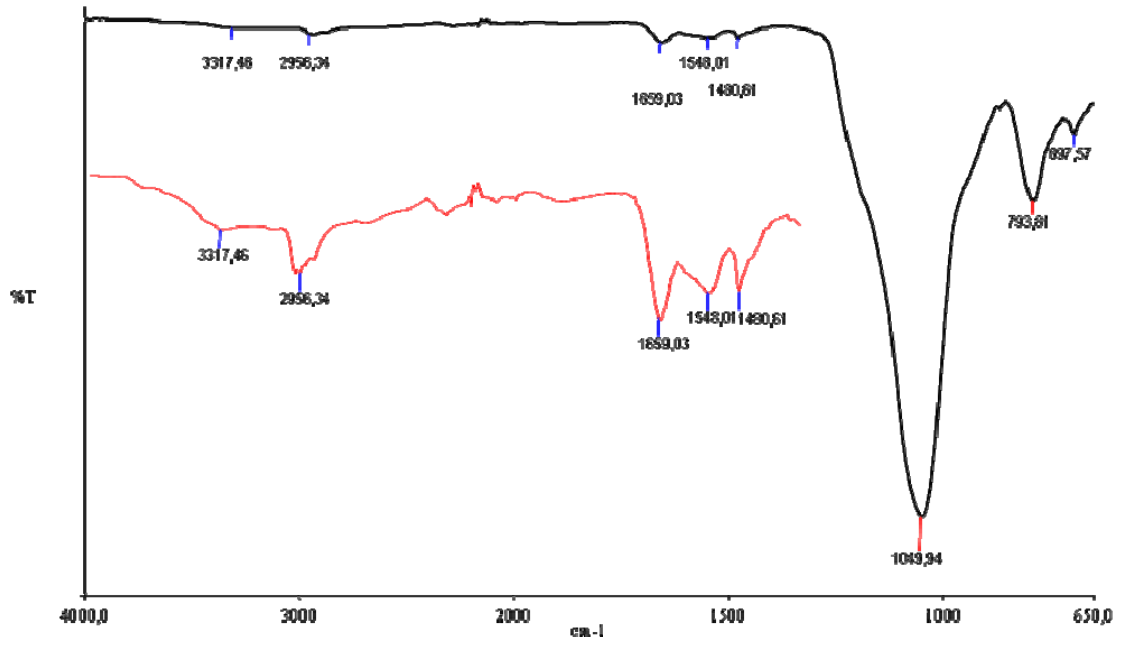
APS üzerine immobilize edildi. Daha sonra APS üzerinde reaksiyona girmemiş olan NH_2 gruplarının aktifliğini gidermek için sabit faz olarak kullanılmadan önce asetilklorür etkileştirildi. Elde edilen kiral sabit faz (**CIMS-4**) yani bileşik **16'**ın yapısı FT-IR, elemental analiz ve TGA/dTG ile karakterize edildi.



15

16 (CIMS-4)

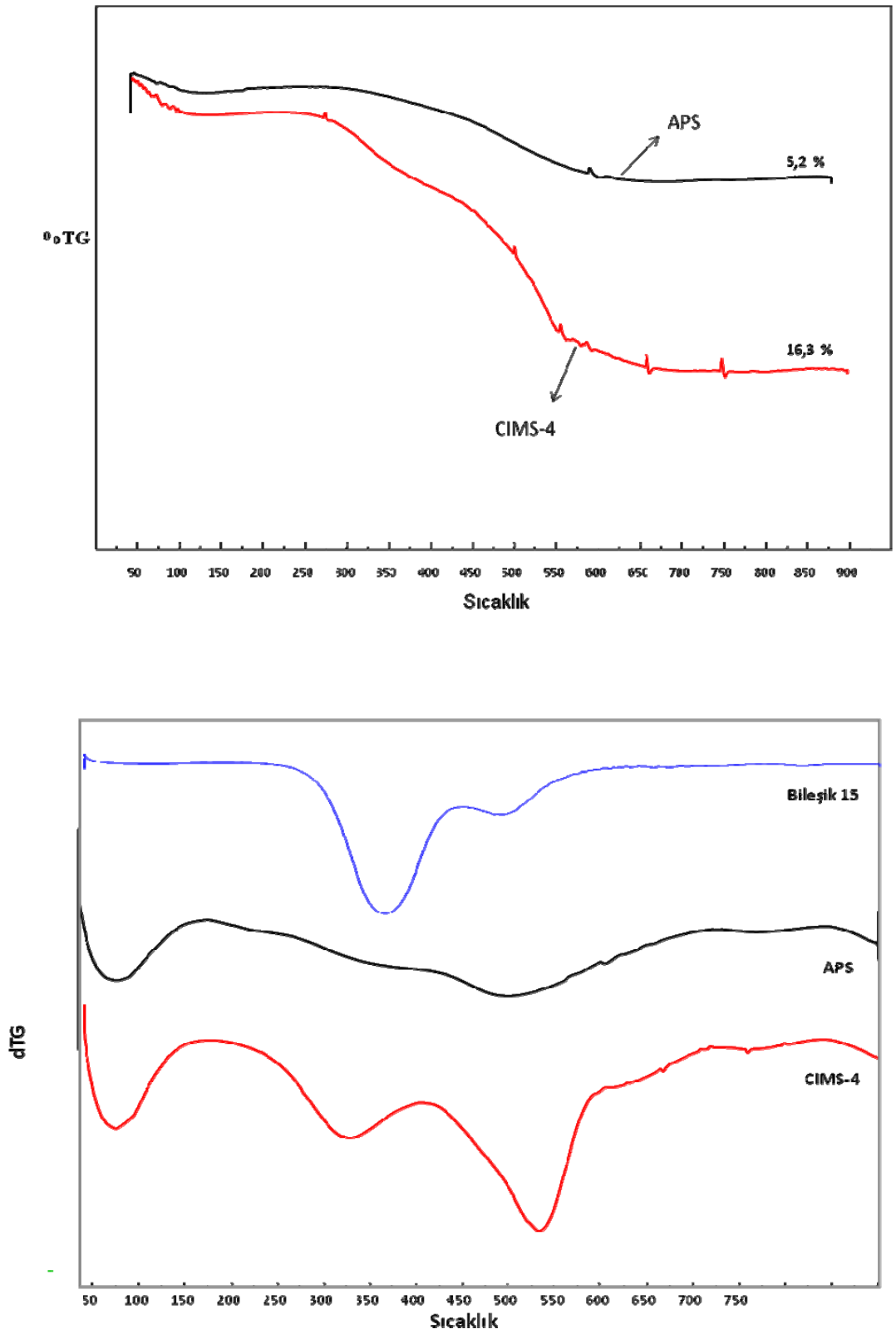
Çizelge 4.1 de **CIMS-4** (bileşik 16)'ün elemental analiz sonuçlarında görüldüğü gibi bileşik **15**, APS üzerine başarıyla immobilize edilmiştir. APS nin elemental analizinde %C, %H ve %N içeriği sırasıyla 5.68, 1.66 ve 1.96 iken, yapıya bileşik **15** immobilize edildiğinde %C ve %H içeriği 15.71, 1.96 ya yükselirken, %N içeriği ise 1.25'e düşmüştür. Yapılan hesaplamalar sonucunda yaklaşık olarak APS üzerine immobilize olan bileşik **15**'in miktarı 0.177 mmol/g olarak bulundu.



Şekil 4.8. Bileşik **16** (CIMS-4)'in FT-IR spektrumu

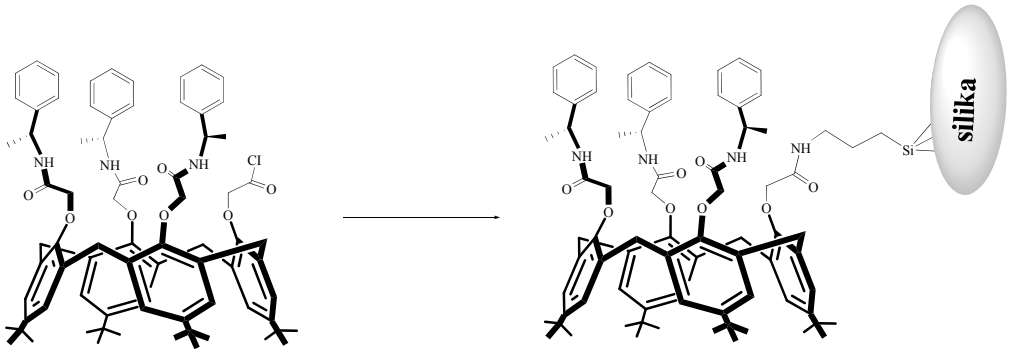
16'ın FT-IR spektrumu (Şekil 4.8) incelendiğinde, başlangıçta bileşik **15** deki ester gruplarına karbonil bandı (1765 cm^{-1}) APS ye immobilize edildiğinde kaybolmuş, 1659 cm^{-1} de amit karboniline ait band gözlenmiştir. Ayrıca 3317 cm^{-1} deki Si-OH, 1480-1548 cm^{-1} deki aromatik C-H ve 1049 cm^{-1} deki Si-O-Si bağlarına ait bandlar bağlanmayı doğrulamıştır.

FT-IR ve elemental analizlerin yanı sıra bileşik **16**'ın TG ve dTG temogramlarına bakıldığında (Şekil 4.9), APS için 40-900 ^{o}C aralığındaki bozunma oranı % 5.2 dir. Bu bozunma oranı yapıdaki aminopropil, metil ve hidroliz olmadan kalan metoksi gruplarına aittir. Bileşik **16** da ise yani CIMS-4 sabit fazındaki bozunma oranı % 16.3 olarak bulunmuştur. Buraki bozunma oranındaki artış tamamen yapıdaki kaliksaren birimlerine aittir. dTG eğrisinden de görüldüğü gibi, 50-100 ^{o}C deki bozunma polimerin ihtiva ettiği neme, 250-350 ^{o}C deki bozunma kaliksaren birimlerine ve 400-600 ^{o}C deki bozunma ise aminopropil ve fenil halkasına ait bozunmadır.

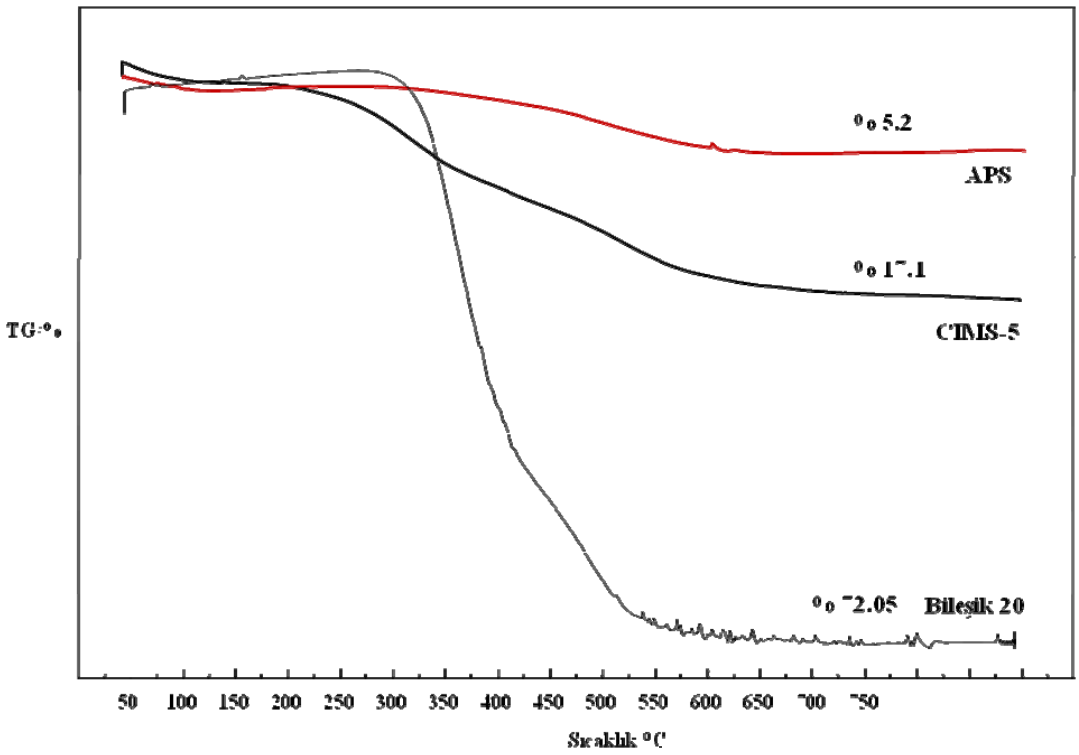


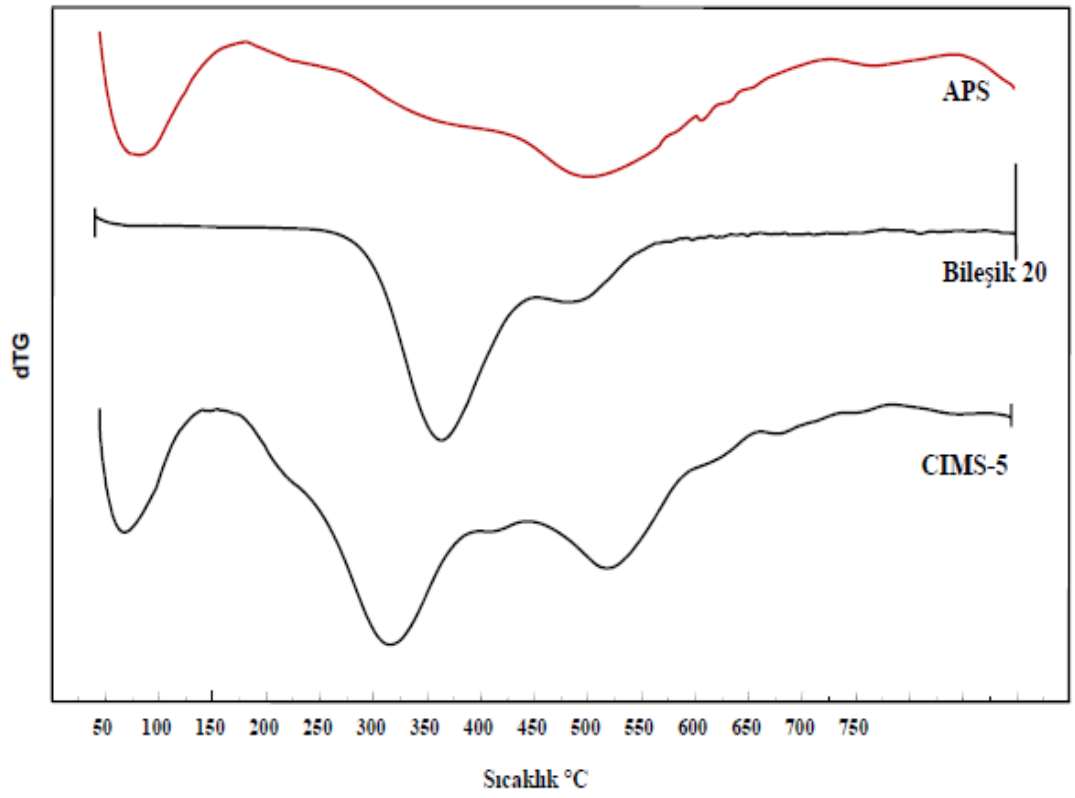
Şekil 4.9. APS, bileşik **15** ve Bileşik **16** (CIMS-4) 'in TG ve dTG temogramı

Şema 5 de şematik olarak gösterilen ve kiral sabit faz hazırlanmasında kullanılan diğer kiral kaliks[4]aren türevi olan bileşik **20,** APS ye toluen ortamında immobilize edildi. Elde edilen kiral sabit faz (**CIMS-5**) üzerindeki reaksiyona girmemiş olan NH_2 gruplarının aktifliği asetilklorür kullanarak giderildi. APS üzerine bileşik **20**'nin bağlanması, başka bir ifadeyle bileşik **21** (**CIMS-5**)'in sentezi aşağıda açıklandığı gibi, FT-IR, elemental ve TGA/dTG analizleri ile doğrulandı.



20 **21 (CIMS-5)**

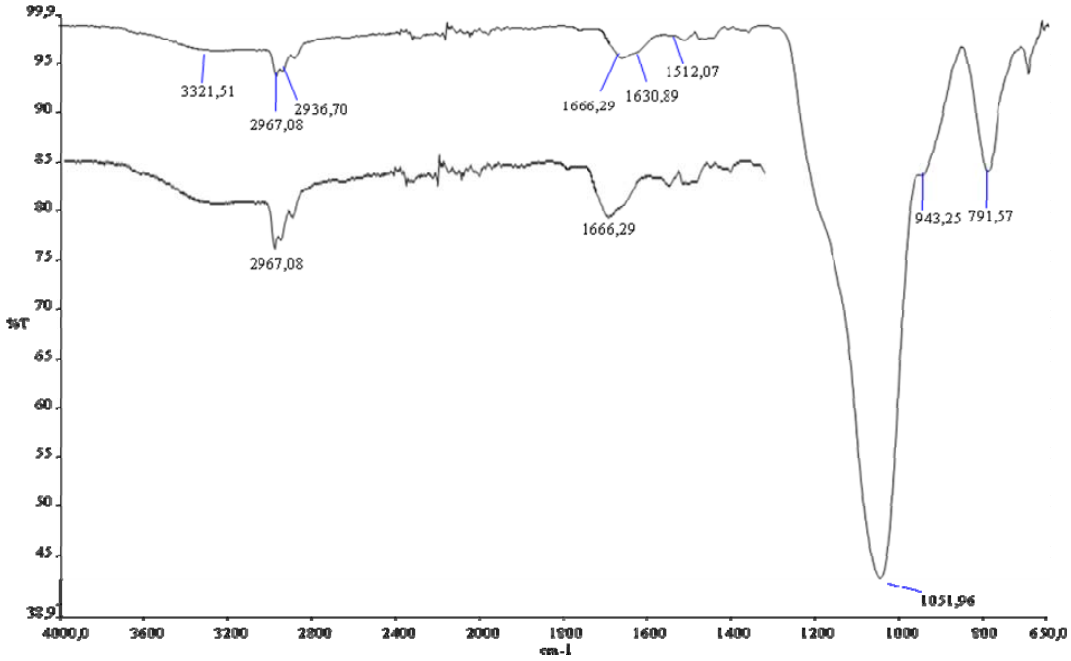




Şekil 4.10. APS, bileşik **20** ve Bileşik **21** (CIMS-5) 'in TG ve dTG temogramı

Yukarıda verilen temogramlar APS, bileşik **20** ve **CIMS-5** polimerine aittir. Başlangıçta %5.2 lik bozunmaya sahip olan APS polimerinden, 40-900^{o}C sıcaklık aralığında bünyesindeki nem, aminopropil ve hidroliz olmadan kalan metoksi grupları ayrılmıştır. APS polimerine kovalent olarak bileşik **20**'in bağlanmasıyla polimer CIMS-5 elde edildi. Elde edilen CIMS-5'in TGA/dTG incelendiğinde bozunma oranı %17,1'e yükseldiği görülmektedir. Bu bozunmanın dTG eğrisinden 250-375^{o}C aralığında Bileşik 20'e ait olduğu görülmektedir. Bileşik **20**'nin APS yüzeyine immobilize edilmesiyle, bozunma aralığı 300-450^{o}C den 250-375^{o}C' ye düşmüştür. Başka bir ifadeyle maddenin termal kararlılığı azalmıştır. Yapılan termal analiz sonucunda immobilizasyon işleminin gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.

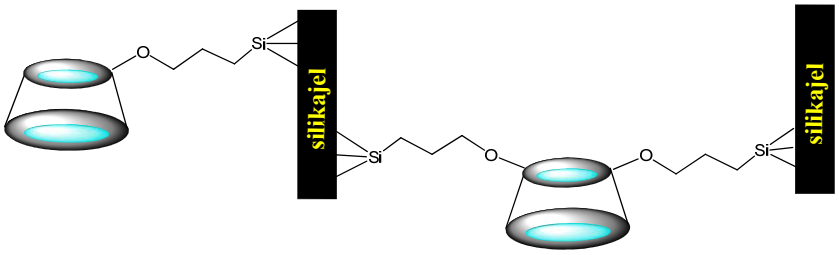
CIMS-5 için yapılan elemental analiz sonuçları Çizelge 4.1 de verilmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde % C, % H ve % N değerleri sırasıyla 16.01, 1.72 ve 1.35 olarak bulunmuştur. Başlangıçta % C değeri 5.68 olan APS ye bileşik **20**'in immobize edilmesiyle % C değeri 16.01'e yükselmiştir. Ayrıca karbon içeriğine bağlı olarak, APS yüzeyine bağlanan bileşik **20**'nin miktarı 0.169 mmol/g olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.11. Bileşik **20** (CIMS-5)'in FT-IR spektrumu

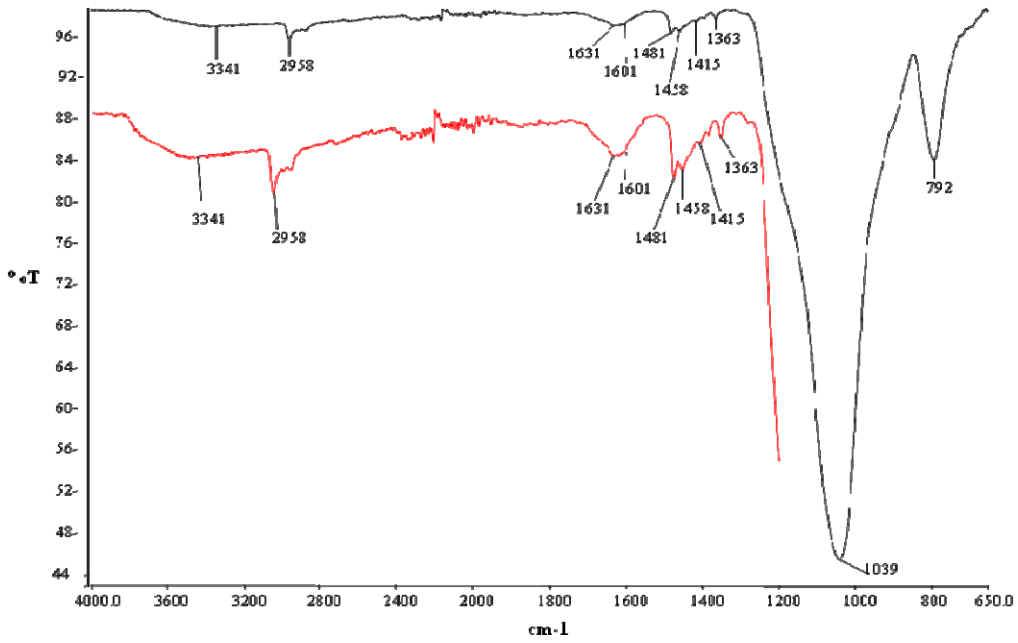
Şekil 4.11 de CIMS-5'e ait FT-IR spektrumu görülmektedir. FT-IR spektrumu incelendiğinde APS yüzeyine bbileşik 20'in immobilize edilmesiyle 3321 cm^{-1} de Si-OH, 1666 cm^{-1} de amit C=O, 1512-1630 cm^{-1} deki aromatik C-H ve 1051 cm^{-1} deki Si-O-Si absorbsiyon bandları görüldü. Bu bandların varlığı bileşik **20**'nin APS yüzeyine immobilize edildiğini gösterir.

Şema 6 da *p-ter*-bütilkaliks[4]aren den daha büyük boşluk hacmine sahip olan *p-ter*-bütilkaliks[6]aren'nin hekza alkol türevinin sentezi verildi. Hazırlanan bu hekza alkol türevi toluen/ NaH ortamında 3-kloropropilsilikajele (CPS) immobilize edildi. CIMS-6 için immobilizasyon işlemi aşağıda belirtildiği gibi elemental analiz, FT-IR ve TGA/DTG ile doğrulandı.

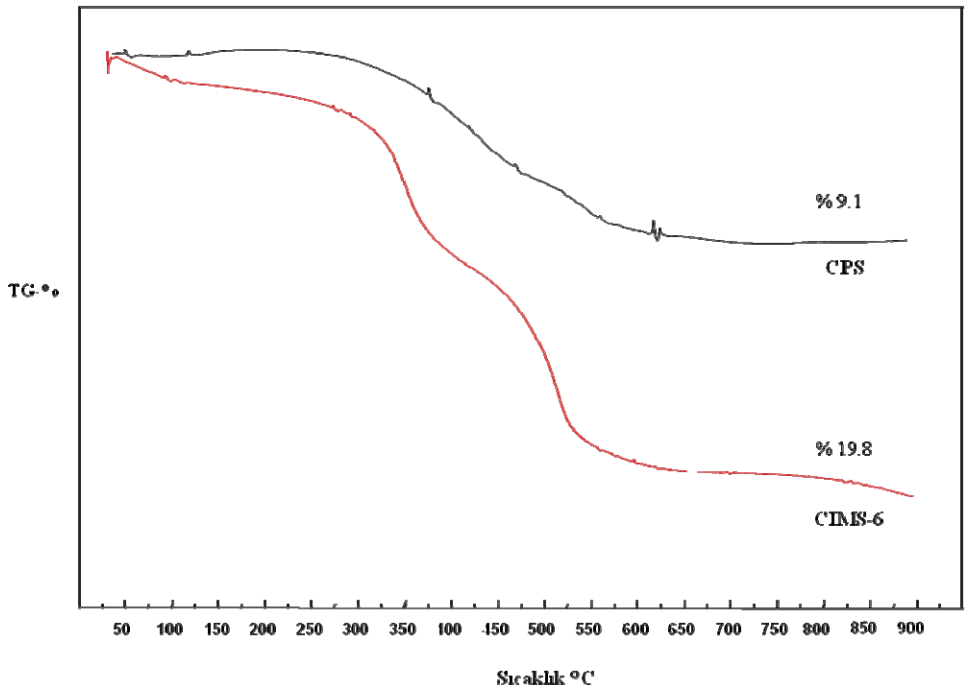


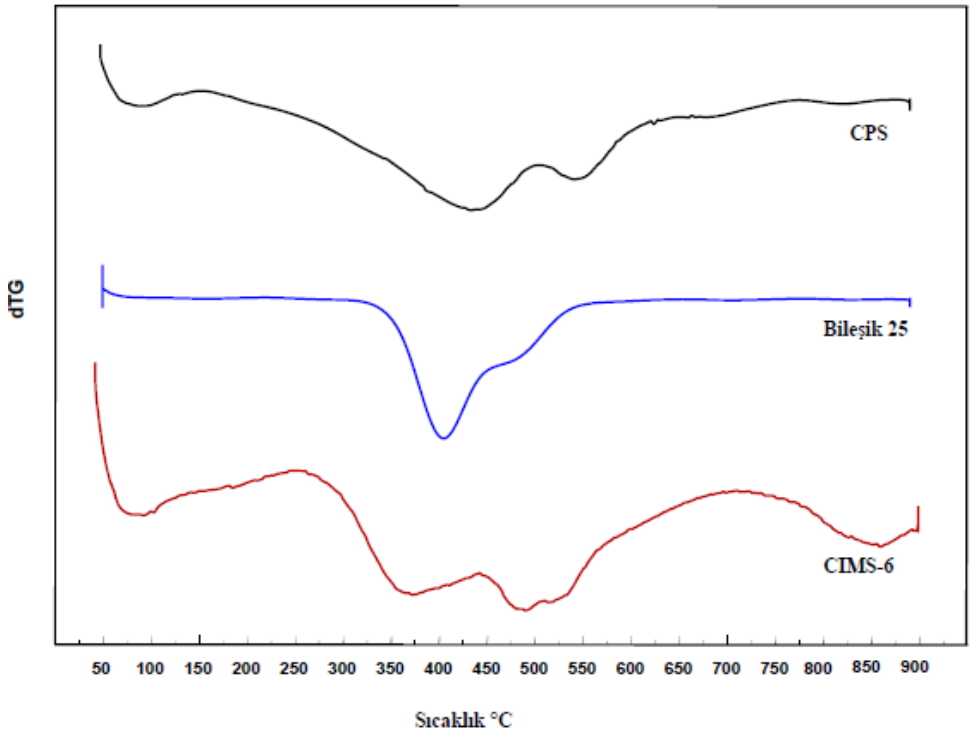
25 (CIMS-6)

Şekil 4.12 de bileşik **25**'e ait FT-IR spektrumu görülmektedir. FT-IR spektrumu incelendiğinde 3341 cm^{-1} de Si-OH ve reaksiyona girmemiş kaliks[6]aren deki alkolik OH gruplarının, 1458-1631 cm^{-1} de aromatik C-H ve 1039 cm^{-1} de Si-O-Si adsorbsiyon bandları görülmektedir. Ayrıca 1363 cm^{-1} deki pik ise ter-bütil gruplarındaki C-H gruplarına aittir. Bu veriler kaliks[6]aren'in hekzaalkol türevinin silika yüzeyine immobilize edildiğini gösterir.



Şekil 4.12. Bileşik **25** (CIMS-6)'in FT-IR spektrumu





Şekil 4.13. CPS, Bileşik **24** ve Bileşik **25** (CIMS-6) 'in TG ve dTG temogramı

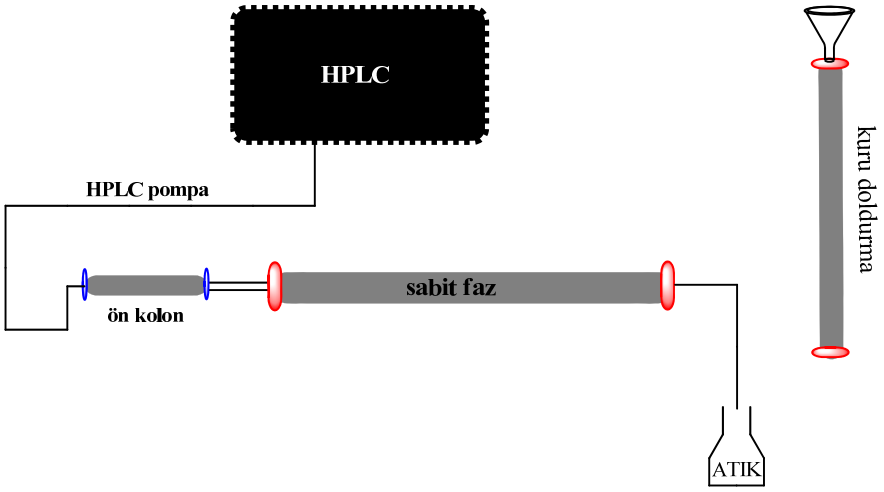
CIMS-6 polimerine ait TG/dTG temogramları Şekil 4.13 de verildi. Temogramlar incelendiğinde başlangıç materyali olan 3-kloropropilsilikajel (CPS) 40-900 ^{o}C aralığında % 9.1 oranında bozunma göstermiştir. Bu bozunma kloropropil ve hidroliz olmadan kalan metoksi gruplarından kaynaklanır. CPS yüzeyine *p-ter*-bütilkaliks[6]aren'in hekza alkol türevi immobilize edilip, aynı sıcaklık aralığında termal gravimetrik analizi yapıldığında bozunma oranının % 19,8'e yükseldiği temogramlardan anlaşılmaktadır. Bu artış silika yüzeyine immobilize olan kaliksaren birimlerinden kaynaklanır. dTG temogramından da görüldüğü gibi 275-450 ^{o}C aralığındaki bozunma kaliksaren birimlerine ve silika yapısındaki reaksiyona girmemiş kloropropil gruplarına aittir. Ayrıca kaliksarenin yapısındaki bağlanmadan kalan alkol grubunun bozunması 450-550 ^{o}C aralığında gözlendi. Yapılan termal analiz sonuçları silika yüzeyinde kaliksaren birimlerinin bulunduğunu yani bileşik **24**'in CPS yüzeyine immobilizasyonun gerçekleştiğini gösterir.

Çizelge 4.1 de **CIMS-6** (bileşik **25**)'in elemental analiz sonuçlarında görüldüğü gibi bileşik **24**, CPS üzerine başarıyla immobilize edilmiştir. CPS nin elemental analizinde %C ve %H içeriği sırasıyla 6.60 ve 1.47 iken, yapıya bileşik **24** immobilize

edildiğinde %C ve %H içeriği 19.59 ve 2.37 ye yükselmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda yaklaşık olarak CPS üzerine immobilize olan bileşik **24**'in miktarı 0.217 mmol/g olarak bulundu.

4.3. Sentezlenen kaliksaren bazlı silika polimerlerin HPLC de sabit faz olarak kullanılması

Yukarıda sentezleri ve karakterizasyonu verilen kaliksaren bazlı silika polimerleri bilinen prosedüre göre (slurry packing) uygun boyutlardaki çelik kolon içerisine çözücü vasıtasıyla paketlenerek HPLC de bazı aromatik hidrokarbonların, aromatik aminlerin, fenolik bileşiklerin ve kiral özellik taşıyan ilaçların ayrılmasında sabit faz olarak kullanılması araştırıldı.



Şekil 4.14. HPLC kolon dolumu için şematik gösterim

Yukarıda (Şekil 4.14) HPLC kolonu için uygun bir dolum prosedürü gösterildi. Öncelikle kolon içerisine kuru doldurma ile numune sıkıca doldurulur. HPLC de kolonun giriş tarafına başka bir kolon içerisine aynı numune uygun çözücü ile bulamaç şeklinde doldurularak takılır. Daha sonra HPLC sisteminden sürekli çözücü geçirilerek numunenin kolon içerisine sıkıca doldurulması sağlanır. Bu işlem kolon içesindeki basıncın sabit olması ile sonlandırılır ve yaklaşık bunun için gereken süre 5-6 saatdir. Dolum işlemi tamamlandıktan sonra kolon uçları kapatılarak uygun bir yerde muhafaza edilir.

Kolon çalışmalarında kullanılan analitler 0.25–0.5 mg ml^{-1} konsantrasyon aralığında metanol içerisinde hazırlandı ve HPLC cihazına 20 µl enjekte edildi. Hareketli faz olarak, kullanılan analite göre metanol-su, asetonitril-su ve asetonitril-fosfat tamponu (0.02 mol L^{-1}, pH 3.5-7.5) kullanıldı. Tampon çözeltisi KH_2PO_4 kullanılarak hazırlandı ve bu çözeltinin pH'sı H_3PO_4 ve KOH kullanılarak ayarlandı. Ayrıca sulu sodyum nitrat çözeltisi analitlerin alıkonma faktörlerinin hesaplanmasında ölü zaman belirleyicisi (void time marker) olarak kullanıldı.

Analitlerin alıkonma faktörleri (k), $k=(t_R - t_0)/t_0$ eşitliğinden, seçiçilik fatörleri (α) ise $\alpha = k_2/k_1$ eşitliğinden belirlendi.

t_R, analitin alıkonma zamanı

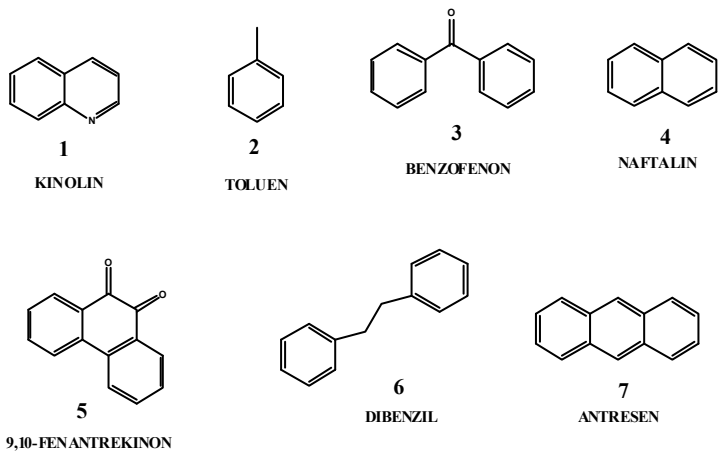
$t_{0;}$ sodyum nitratın alıkonma zamanı

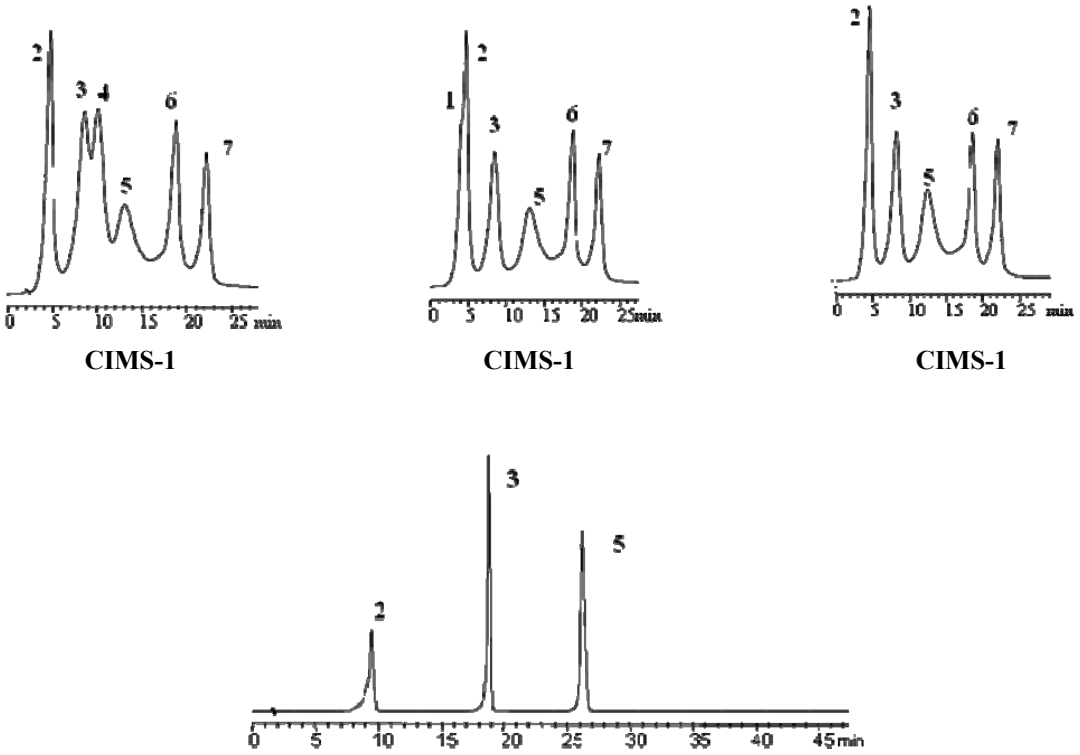
4.3.1. CIMS-1 ile yapılan HPLC çalışmaları

Başlangıçta hazırlanan CIMS-1 (kaliks[4]aren crown-5 türevli silika) polimeri 150 x 4,6 mm boyutlarındaki çelik kolon içerisine yukarıda belirtildiği gibi doldurularak aromatik hidrokarbonların, aromatik aminlerin, fenolik bileşiklerin ve bazı ilaç maddelerinin ayrılmasındaki etkisi incelendi. Ayrıca elde edilen veriler aynı şartlar altında gerçekleştirilen ticari bir kolon olan ODS (oktadesilsilan) den elde edilen sonuçlar ile kıyaslandı.

Aromatik hidrokarbonlar

CIMS-1 ile yapılan kromatografik çalışmalarda kullanılan aromatik hidrokarbonlar;





Şekil 4.15. CIMS-1 ve ODS ye ait aromatik hidrokarbonların kromatogramları (Hareketli faz: MeOH-H_2O, 40:60, v/v), 1 mL/dk, 254 nm)

Çizelge 4.2. APS, CIMS-1 ve ODS de incelenen aromatik hidrokarbonların alıkonma zamanları (Hareketli faz: MeOH-H_2O, 40:60, v/v)

Analit	APS	CIMS-1	ODS
Toluen (2)	2.01	4.54	9.51
Benzofenon (3)	2.17	8.19	18.76
9,10-fenantirokinon (5)	2.57	12.47	25.11
Dibenzil (6)	3.10	18.63	-[a]
Antresen (7)	3.40	22.00	-[a]

[a] 60 dk içinde kolondan çıkmayan analitler

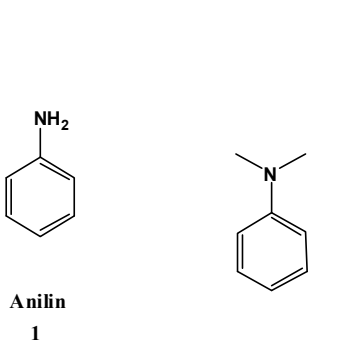
Şekil 4.15 de CIMS-1 ve ODS deki aromatik hidrokarbonların kromatogramları verilmiştir. Kullanılan yedi farklı aromatik hidrokarbon türevi CIMS-1 ile tam olarak ayrılmamıştır. Toluen, benzofenon, 9,10-fenantirokinon, dibenzil ve antrasen ile yapılan analizde yukarıda verilen hareketli faz şartlarında iyi bir ayırım gerçekleştirilmiştir. ODS ile yapılan analizde ise analitler daha iyi ayrılmış fakat dibenzil ve antresen 45 dk içerisinde kolondan çıkmamıştır. Elde edilen bu kromatografik sonuçlardan hazırlanan yeni kolon materyalinin hidrofobikliğinin çok

düşük olduğu ve CIMS-1 sabit fazının çok iyi ters faz özelliğe sahip olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.2 de APS, CIMS-1 ve ODS de belirlenen aromatik hidrokarbonların alıkonma zamanları verilmiştir. Görüldüğü gibi kaliksaren ihtiva etmeyen APS polimeri iyi bir ayrım gücüne sahip değildir. Bu hem kaliks[4]aren crown-5 bileşiğinin APS üzerine immobilize olduğunu, hem de kaliksaren bileşiğinin ayırmada etkili olduğunu gösterir.

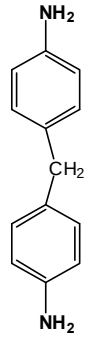
Aromatik aminler

CIMS-1 ile yapılan kromatografik çalışmalarda kullanılan aromatik aminler;

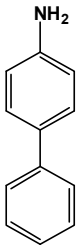


Anilin
1

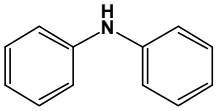
N,N-dimetilanilin
(N,N-DMA)
2



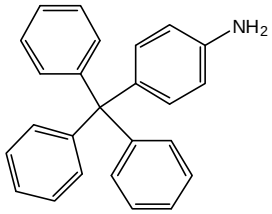
4,4-diaminodifenilmetan
(4,4-DADFM)
3



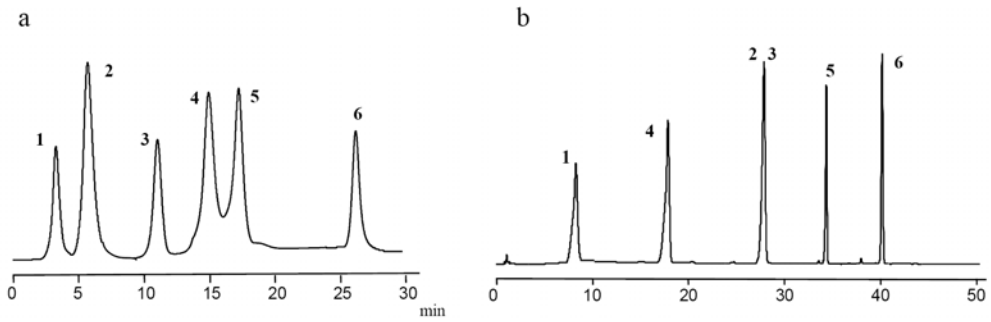
4-aminobifenil
(4-ABF)
4



difenilamin
(DFA)
5



4-trifenilmetil anilin
(4-TFMA)
6



Şekil 4.16. CIMS-1 (a) ve ODS (b) ye ait aromatik aminlerin kromatogramları. Hareketli faz: asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5 (B) (a) CIMS-1 için: 0 dk 10% A ve 90% B; 30 dk 50% A ve 50% B; (b) ODS için : 0 dk 10% A ve 90% B; 50 dk 50% A ve 50% B akış hızı: 1 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.; (1) anilin, (2) N,N-dimetil anilin, (3) 4,4-diaminodifenilmetan, (4) 4-aminobifenil, (5) difenilamin, (6) 4-trifenilmetil anilin**.**

CIMS-1 ve ODS sabit fazları kullanılarak aromatik aminlere ait HPLC sonuçları Şekil 4.16 da gösterilmiştir. Kromatogramlar incelendiğinde her iki sabit faz (ODS ve CIMS-1) ile başarılı bir ayırım yapıldığı söylenemez. Ancak genel olarak kromatogramlara bakıldığında ODS de aromatik aminlerin alıkonma zamanları CIMS-1'e göre oldukça büyüktür. Bu durum ayırmada hidrofobik etkinin oldukça etkili olduğunu gösterir.

Çizelge 4.3. CIMS-1 ve ODS de bazı aromatik aminlerin alıkonma (*k*) ve seçiçilik ($\alpha_{1,2}$) faktörleri

	Anilin	**N,N-DMA**	**4,4-DADFM**	**4-ABF**	**DFA**	**4-TFMA**
CIMS-1						
k	3.230	5.394	10.367	14.698	16.882	24.929
$\alpha_{1,2}$	1.670	1.922	1.418	1.149	1.477	
	Anilin	**4-ABP**	**N,N-DMA**	**4,4-DADFM**	**DFA**	**4-TFMA**
ODS						
k	8.261	17.841	27.661	27.916	34.335	40.197
$\alpha_{1,2}$	2.160	1.550	1.009	1.230	1.171	

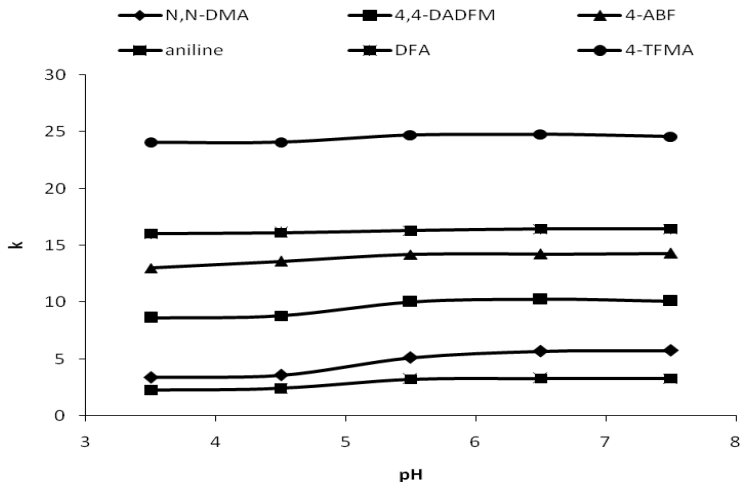
Hareketli faz: asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5 (B) (a) CIMS-1 için: 0 dk 10% A ve 90% B; 30 dk 50% A and 50% B; (b) ODS için : 0 dk 10% A ve 90% B; 50 dk 50% A ve 50% B akış hızı: 1 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.;

Diğer taraftan kullanılan aromatik aminlerin CIMS-1 ve ODS den ayrılma sıraları farklıdır ve seçimlilik bakımından CIMS-1 sabit fazı ODS ye göre daha iyidir. Örneğin N,N-dimetil anilin ve 4,4-diaminodifenilmetan aynı şartlar altında ODS de birlikte kolondan ayrılırken, bu aminler CIMS-1 de ayrı bir şekilde kolondan ayrılmışlardır. Bu durum ayırmada sadece hidrofobik etkinin değil aynı zamanda

hidrojen bağı, dipol-dipol ya da π-π etkileşmelerininde rolü olduğunu gösterir. Aromatik aminlerin ODS ve CIMS-1 deki alıkonma ve seçiçilik faktörleri Çizelge 4.3 de gösterilmiştir.

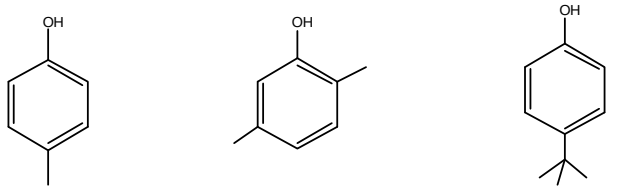
Ters-faz kromatografisinde nötral moleküllerin hidrofobik etkileşmeden dolayı alıkonma zamanları oldukça yüksek iken, yüklü moleküllerin alıkonma zamanları düşüktür ve hızlı bir şekilde kolondan ayrılır. Bundan dolayı, aromatik aminlerin CIMS-1 sabit fazında ayrılması üzerine pH'in etkisi araştırıldı. Ayırmada aminlerin pKa değerlerinin etkili olduğu tespit edildi. Kullanılan aminlerin pKa değerleri şöyledir; aniline (pKa=4.63), N,N-DMA (pKa=5.15), 4,4-DADFM (pKa=5.08), 4-ABF (pKa=4.27), DFA (pKa=0.9), 4-TFMA (pKa=4.12).

Şekil 4.17 de aromatik aminlerin CIMS-1 de ayrılmasına tampon çözeltinin pH'nın etkisi görülmektedir. Özellikle pKa değerleri diğerlerine göre daha yükek olan, başka bir ifadeyle bazik özelliği daha fazla olan N,N-DMA (pKa=5.15) ve 4,4-DADPM (pKa=5.08) aromatik aminlerin alıkonma zamanları düşük pH larda oldukça azalmıştır. Bu durum aminlerin protonlanması ve de-protonlanması ile açıklanabilir. Düşük pH larda protonlanan molekül yüksek pH larda yapısındaki protonu bırakarak nötral hale geçer ve sabit faz ile arasındaki hidrofobik etkileşim artar. Böylece molekülün alıkonma zamanı artmış olur.



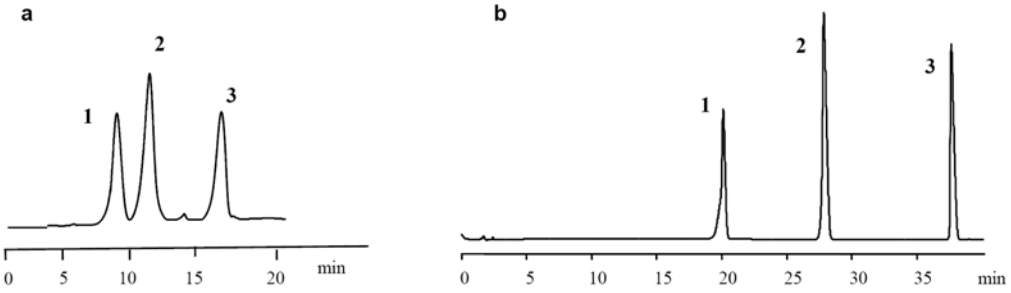
Şekil 4.17. CIMS-1 sabit fazı kullanılarak aromatik aminlerin alıkonma faktörlerine pH'ın etkisi

Fenolik bileşikler



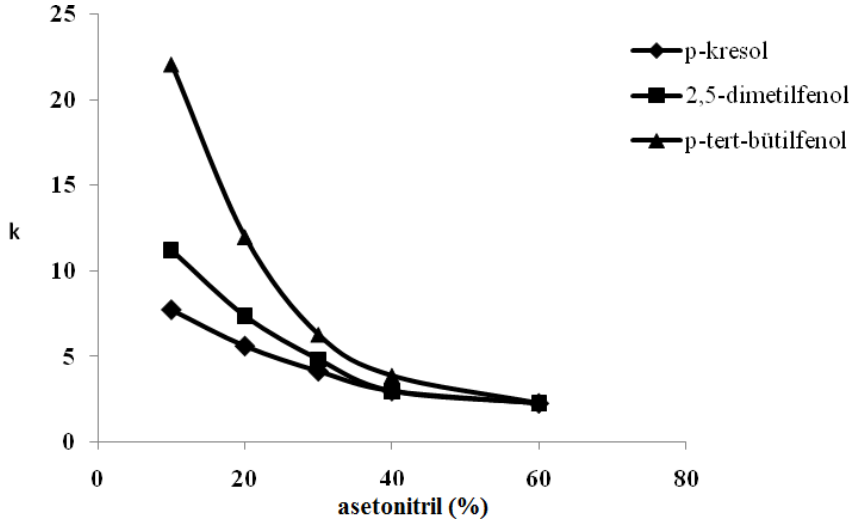
p-kresol **1** | 2,5-dimetilfenol **2** | p-ter-bütilfenol **3**

Hazırlanan CIMS-1 sabit faz üzerinde bazı fenolik bileşiklerin ayrılması incelendi. Bunun için farklı hidrofobikliğe sahip fenoller kullanıldı.



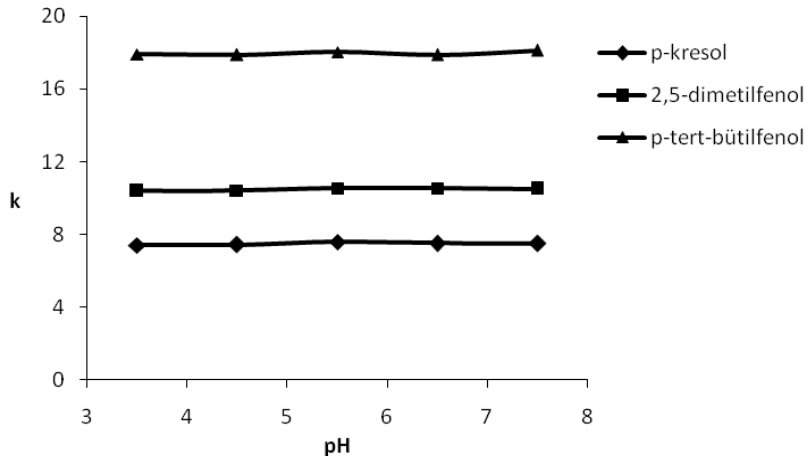
Şekil 4.18. CIMS-1 (a) ve ODS (b) ye ait fenolik bileşiklerin kromatogramları. Hareketli faz; asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5; (B) (a) CIMS-1 için: 0 dk 10% A ve 90% B; 20 dk 30% A ve 70% B; (b) ODS için: 0 dk 10% A ve 90% B; 40 ve 50% A ve 50% B, akış hızı: 1 mL dk^{-1}, UV: 254 nm; (1) *p*-kresol, (2) 2,5-dimetilfenol, (3) *p-tert*-bütilfenol.

Fenolik bileşiklere ait kromatogramlar (Şekil 4.18) incelendiğinde, kullanılan fenolik bileşiklerde alkil gruplarının sayısı arttığı zaman molekül daha hidrofobik olduğu için alıkonma zamanların arttığı gözlenmiştir. Ayrıca fenolik bileşikler her iki kolonda da aynı sırayla çıkarken, seçiçiliğinde iyi olduğu görülmektedir. CIMS-1 deki alıkonma zamanlarının ODS ye göre çok düşük olması, ODS ile fenolik bileşikler arasında hidrofobik etkileşmenin güçlü olduğunu gösterir. Bu durumda CIMS-1 'in hidrofobikliğinin ODS'den daha düşük olduğu söylenebilir.



Şekil 4.19. Hareketli faz içerisindeki asetonitril oranının fenollerin alıkonma faktörlerine etkisi

Ters faz kromatografisinde genellikle metanol/su ve asetonitril/su çözücü sistemi kullanılır. Bu tür sistemlerde hareketli faz içerisindeki organik çözücü oranını artmasıyla analitlerin alıkonma zamanları azalır. Bu nedenle kolon üzerindeki ayrılacak olan analitlerin ayrılmasına çözücünün etkisi büyüktür. Ters faz kromatografisinde çözücü sistemi ne kadar polar özellik taşırsa, bu hazırlanan sabit fazın ters faz özelliğinin çok yüksek olduğunu gösterir. Fenollerin CIMS-1 sabit fazı üzerindeki ayrılmasına çözücünün etkisi araştırıldı. Şekil 4.19 da görüldüğü gibi asetonitril oranı arttıkça fenollerin alıkonma zamanları azalmakta ve optimum asetonitril-su oranı 10:90 dır. Başka bir ifadeyle hazırlanan yeni CIMS-1 sabit fazı iyi derecede ters faz özellik gösterir.

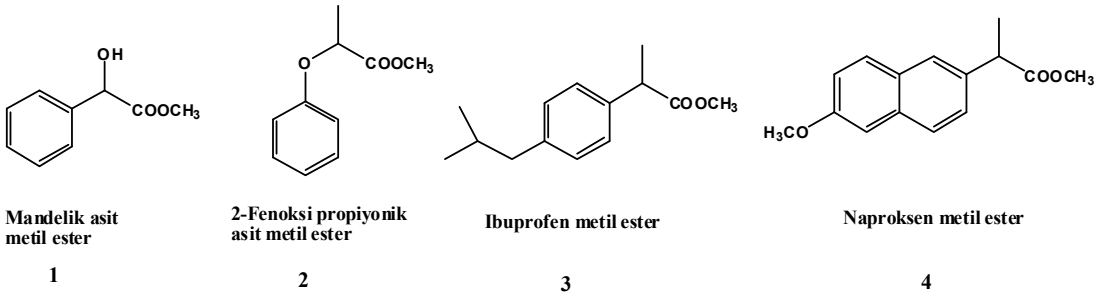


Şekil 4.20. CIMS-1 sabit fazı ile fenollerin ayrılmasında pH'ın etkisi

Fenollerin ayrılmasında pH'ın etkisi araştırıldı ve sonuçlar Şekil 4.20 de gösterildi. CIMS-1 ile yapılan fenoller üzerindeki kromatografi çalışmalarında, fenollerin alıkonma zamanlarına tampon pH'nın çok fazla etkilemediği görüldü.

İlaç özelliği taşıyan maddeler

CIMS-1 ile yapılan kromatografik çalışmalarda kullanılan ilaç özelliği taşıyan maddeler;

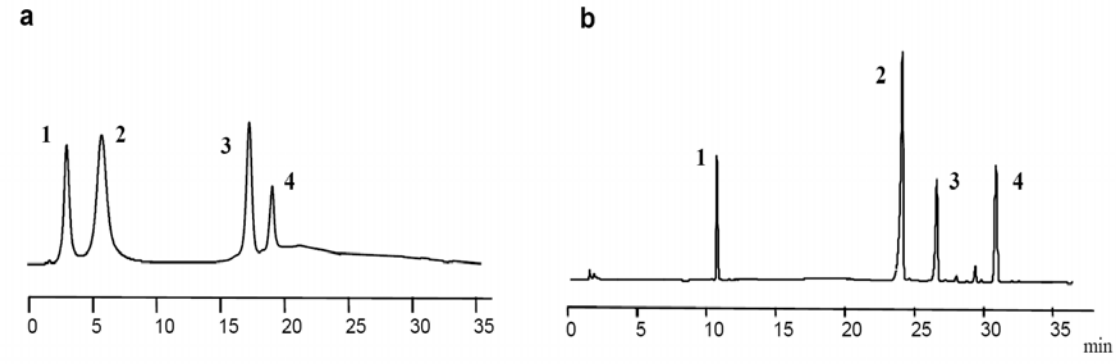


Mandelik asit metil ester **1**

2-Fenoksi propiyonik asit metil ester **2**

Ibuprofen metil ester **3**

Naproksen metil ester **4**

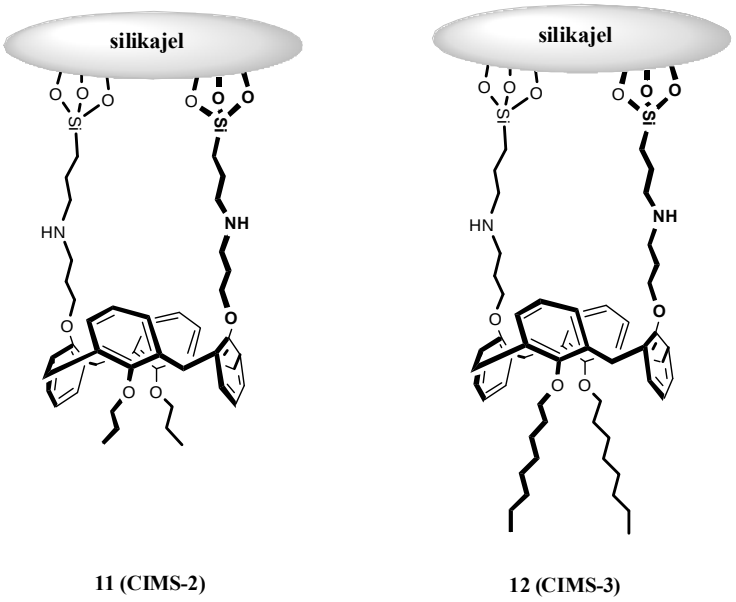


Şekil 4.21. CIMS-1 (a) ve ODS (b) ye ait ilaç maddelerinin kromatogramları. Hareketli faz; asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5; (B): 0-8 dk 5% A ve 95% B; 8-35 dk A'nın oranı %5 - %80, akış hızı: 0.8 mL dk^{-1}, UV: 254 nm; : (1) mandelik asit metil ester, (2) 2-fenoksipropiyonik asit metil ester, (3) naproksen metil ester, (4) ibuprofen metil ester.

Şekil 4.21 de görüldüğü gibi her iki kolon dolgu materyali de ilaçların ayrılmasında etkili olmuştur. Fakat kromatogramlar incelendiğinde ilaçlar aynı sırayla kolondan ayrılırken, CIMS-1 deki alıkonma zamanları ODS ye göre düşüktür. Bu durum hidrofobik etkileşimin ilaçların ayrılmasında da çok etkili bir faktör olduğunu gösterir. Alıkonma zamanlarının düşük olması CIMS-1 sabit fazının rutin yapılan analizlerde daha uygun olduğu söylenebilir.

4.3.2. CIMS-2 ve CIMS-3 ile yapılan HPLC çalışmaları

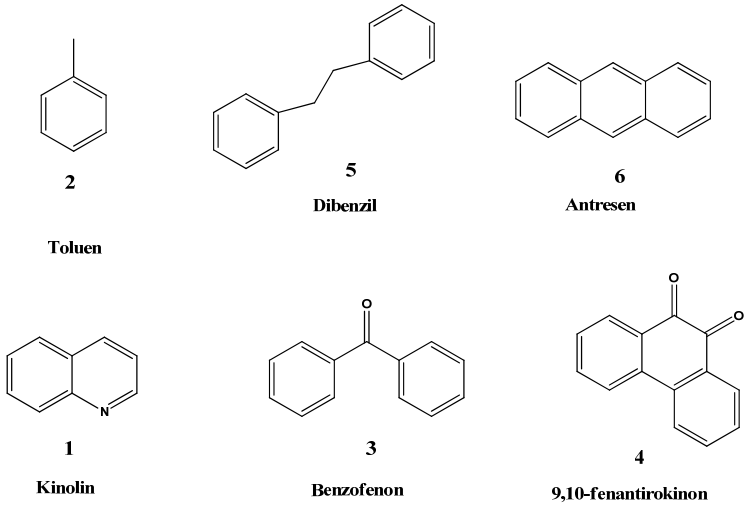
Farklı hidrofobik yapıya sahip, propil ve oktil grupları taşıyan **CIMS-2** ve **CIMS-3** sabit fazları hazırlandı ve bu fazlar ODS ile kıyaslanarak **CIMS-1** de olduğu gibi aromatik aminlerin, aromatik hidrokarbonların, fenolik bileşiklerin ve ilaç maddelerin ayrılmasında kullanıldı.



11 (CIMS-2) **12 (CIMS-3)**

Aromatik hidrokarbonlar

CIMS-2 ve CIMS-3 ile yapılan kromatografik çalışmalarda kullanılan aromatik hidrokarbonlar;



2 **Toluen**

5 **Dibenzil**

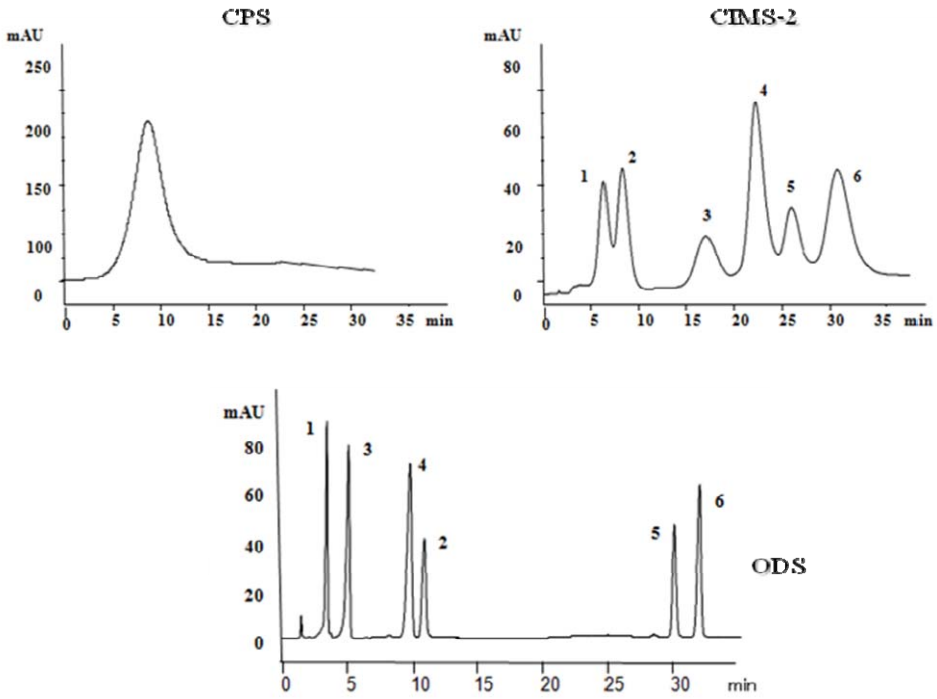
6 **Antresen**

1 **Kinolin**

3 **Benzofenon**

4 **9,10-fenantirokinon**

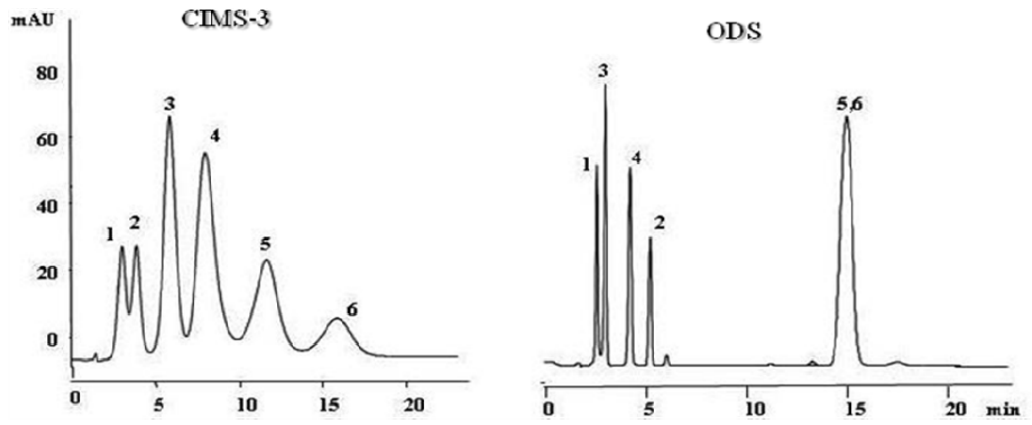
Şekil 4.22 de başlangıçta kullanılan CPS (3-kloropropil silikajel), CIMS-2 ve ODS sabit fazları ile aromatik hidrokarbonlara ait kromatogramlar verildi. Kromatogramlardan görüldüğü gibi CPS sabit fazın aromatik hidrokarbonları ayırmaması ve CIMS-2 nin ayırması sentezlenen kaliksarenlerin CPS ye immobilize olduğunu gösterir. ODS ile kıyaslandığında ise CIMS-2 sabit fazının çok iyi olduğu söylenemez. Bu durum hidrofobik etkinin üstünlüğünü gösterir. ODS'nin fazla hidrofobik olması yapıdaki alkil grup sayısının ve bu alkil gruplarının silika yüzeyindeki miktarının fazla olmasından kaynaklanır. CIMS-2 de ise aromatik hidrokarbonların ayrılmasında propil grupları ve kaliksaren halkasının etkisi vardır.



Şekil 4.22. CPS, CIMS-2 ve ODS ye ait aromatik hidrokarbonların kromatogramları. Hareketli faz; metanol (A)-H_2O (B): 0-19 dk 60% A ve 40% B; 20-35 dk %75 A ve % 25 B, akış hızı: 0.8 mL dk^{-1}, UV: 254 nm; (1) kinolin, (2) toluen, (3) benzofenon, (4) 9,10-fenantrokinon,(5) dibenzil, (6) antresen.

Şekil 4.23 de oktil gruplarına sahip CIMS-3 ve ODS ye ait kromatogramlar verildi. Bu kromatogramlar yine hidrofobik etkinin çok etkili olduğunu gösterir. Özellikle CIMS-3 ile yukarıda verilen CIMS-2 sabit fazı karşılaştırıldığında bu durum açıkça görülmektedir. Yapıdaki alkil grubu arttıkça başka bir ifadeyle hidrofobiklik arttıkça ayırma kabiliyeti daha da iyi hale gelmiştir. CIMS-3 ve ODS ile yapılan aromatik hidrokarbonlara ait çalışmalarda isokrotik şartlarda yani sabit çözücü oranı ile çalışıldı. Bu şartlar altında CIMS-3 ile ODS kıyaslandığında CIMS-3 sabit fazının

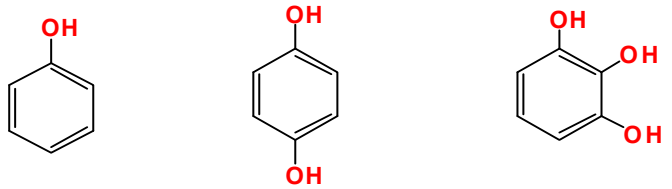
daha iyi olduğu görülmektedir. Ayrıca aromatik hidrokarbonların kolondan ayrılma sırası her iki sabit fazda da farklıdır. Toluen ve dibenzil'in alıkonma zamanları ODS ye göre CIMS-3 de daha az iken, kinolin, benzofenon ve 9,10-fenantrokinon'un alıkonma zamanları CIMS-3 de daha fazladır. Bu durum gösterirki CIMS-3 deki ayırma için sadece hidrofobik etkileşimden bahsedilemez. CIMS-3 yapısındaki fonksiyonel gruplar ve kaliksaren halkasından kaynaklanan π-π ve hidrojen bağ etkileşmesi de ayırmada önemli bir faktördür. Seçimlilik bakımından incelendiğinde CIMS-3 ve ODS arasında belirli farklılıklar mevcutdur. Örneğin dibenzil ve antresen CIMS-3 de farklı alıkonma zamanlarına sahip iken, bu analitler ODS de aynı zamanda kolondan ayrılmıştır.



Şekil 4.23. CIMS-3 ve ODS ye ait aromatik hidrokarbonların kromatogramları. Hareketli faz; metanol:su (75/25), akış hızı: 0.8 mL/dk, 254 nm; (1) kinolin, (2) toluen, (3) benzofenon, (4) 9,10-fenantrokinon,(5) dibenzil, (6) antresen.

Fenolik Bileşikler

CIMS-2 ve CIMS-3 ile yapılan kromatografik çalışmalarda kullanılan fenolik bileşikler;

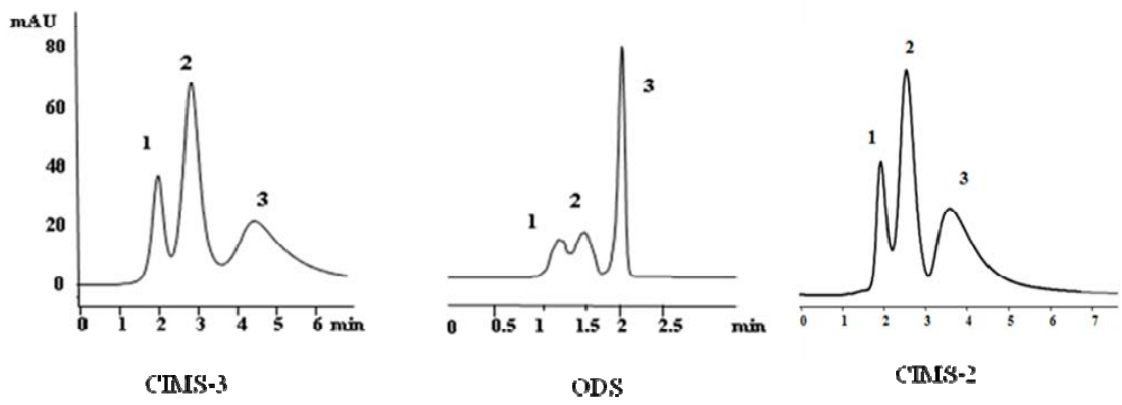


Fenol **1**

1,4-dihidroksibenzen **2**

1,2,3-trihidroksibenzen **3**

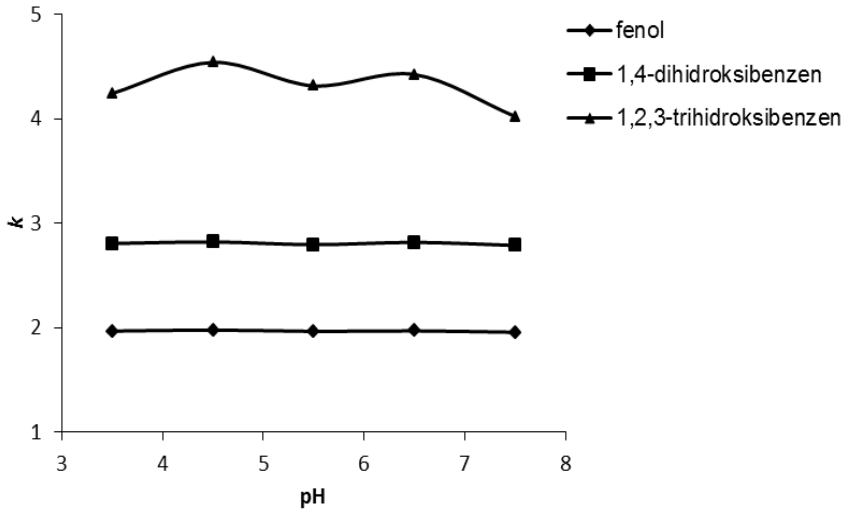
CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazlarında fenolik bileşiklerin ayrılması için farklı hidroksil sayısına sahip fenolik bileşikler seçildi. Kullanılan fenolik bileşikler 1-3 arasında hidroksil grubu içerir. Şekil 4.24 de ODS, CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazları ile fenollerin ayrılmasına ait kromatogramlar verilmiştir. Kromatogramlardan, benzen halkasına bağlı hidroksil sayısı arttıkça, molekülün hidrofobikliği azalmakta, polar özelliği artmakta ve bundan dolayı da ODS ye göre yüksek alıkonma zamanına sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca hazırlanan CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazları aynı şartlar altında ODS ye göre daha iyi bir ayırım gerçekleştirmişlerdir. CIMS-2 ve CIMS-3 de alıkonma zamanlarının fazla olması ve ayırmanın daha iyi olması ODS'deki hidrofobik etkileşmenin yanı sıra CIMS-2 ve CIMS-3'ün yapısından kaynalanan dipol-dipol, hidrojen bağ ve π-π etkileşmelerinin analitler ve sabit faz arasında olmasından kaynaklanır.



Şekil 4.24. CIMS-2, CIMS-3 ve ODS ye ait fenolik bileşiklerin kromatogramları. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5; (55/45), akış hızı: 1 mL/dk, 254 nm; (1) fenol, (2) 1,4-dihidroksibenzen, (3) 1,2,3-trihidroksibenzen.

Yukarıdaki kromatogramlardan oktil gruplarına sahip CIMS-3 sabit fazının fenollerin ayrılmasında daha iyi olduğu görülmektedir. Bilindiği gibi hareketli fazın pH'ı değiştirildiğinde, asidik ve bazik moleküllerin alıkonma zamanları değişiklik gösterir. Bundan dolayı bu çalışmada CIMS-2 ve CIMS-3 üzerinde fenollerin ayrılmasına pH'ın etkisi incelendi. pH'ın etkisi her iki sabit fazda da benzer olduğu için, CIMS-3 sabit fazına ait pH'ın etkisi Şekil 4.25 gösterildi. Görüldüğü gibi tampon çözeltinin pH'ı değiştirldiğinde 1,2,3-trihidroksibenzen'in alıkonma zamanları az da olsa değişirken, fenol ve 1,4-dihidroksibenzen'in alıkonma zamanları bu pH değişimden etkilenmemiştir.

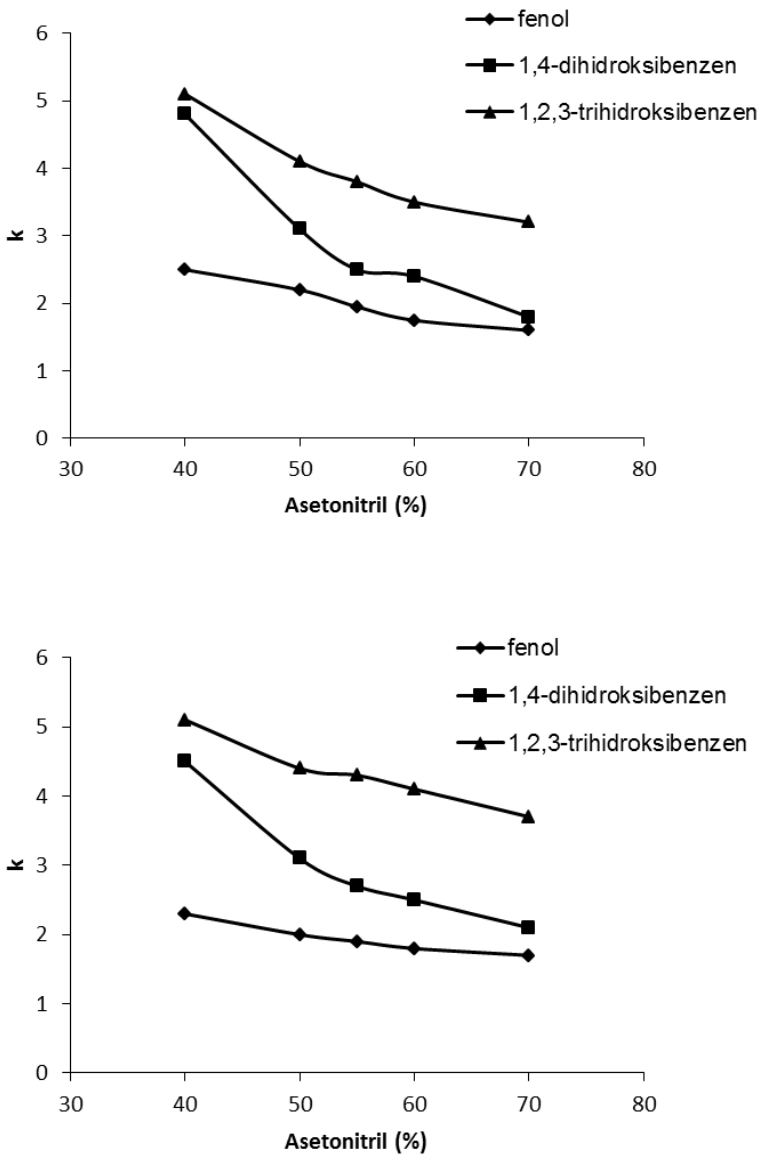
CIMS-1, CIMS-2 ve CIMS-3 de fenolik bileşiklerin ayrılmasına pH'ın etkisi benzerdir. Sabit fazın *p-ter*-bütilkalix[8]aren bazlı silika jel olduğu bir çalışmada Li ve ark. (2004) asitliği fazla olan fenollerin pH'dan daha fazla etkilendiğini fakat fenol, 1,4-dihidroksibenzen ve 1,2,3-trihidroksibenzen gibi fenollerin ise çok az etkilendiğini tespit etmişlerdir.



Şekil 4.25. CIMS-3 sabit fazı ile fenollerin ayrılmasında pH'ın etkisi. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 (55/45), akış hızı: 1 mL/dk, 254 nm; (1) fenol, (2) 1,4-dihidroksibenzen, (3) 1,2,3-trihidroksibenzen.

Genel olarak ters faz kromatografisinde hareketli fazdaki organik çözücü oranının artmasıyla analitlerin alıkonma zamanları azalmaktadır. Ancak bazı özel durumlarda yani sabit fazın polar özellik göstermesi durumunda normal faz kromatografisine benzeyen hidrofilik etkileşim kromatografisi (HILIC) gerçekleşebilir. Böyle bir kromatografi siteminde, hareketli faz polar sabit faz üzerinde su tabakası oluşturur ve sıvı-sıvı ekstraksiyon sistemi meydana gelir. Böyle bir yapıda analitler iki faz arasında dağılır. Çok polar olan analitler, organik çözücü ortamında bu sulu katman ile güçlü bir şekilde etkileşir ve böylece hareketli fazdaki organik çözücü oranının artmasıyla analitlerin alıkonma zamanları artmış olur. Ancak hazırlamış olduğumuz CIMS-2 ve CIMS-3 de ters faz kromatografi görülmüş ve hareketli fazdaki organik çözücü oranının artmasıyla fenollerin alıkonma zamanlarının azaldığı tespit edilmiştir. CIMS-3 ile yapılan fenollerin ayrılmasında hareketli fazın etkisi Şekil 4.26 da görülmektedir.

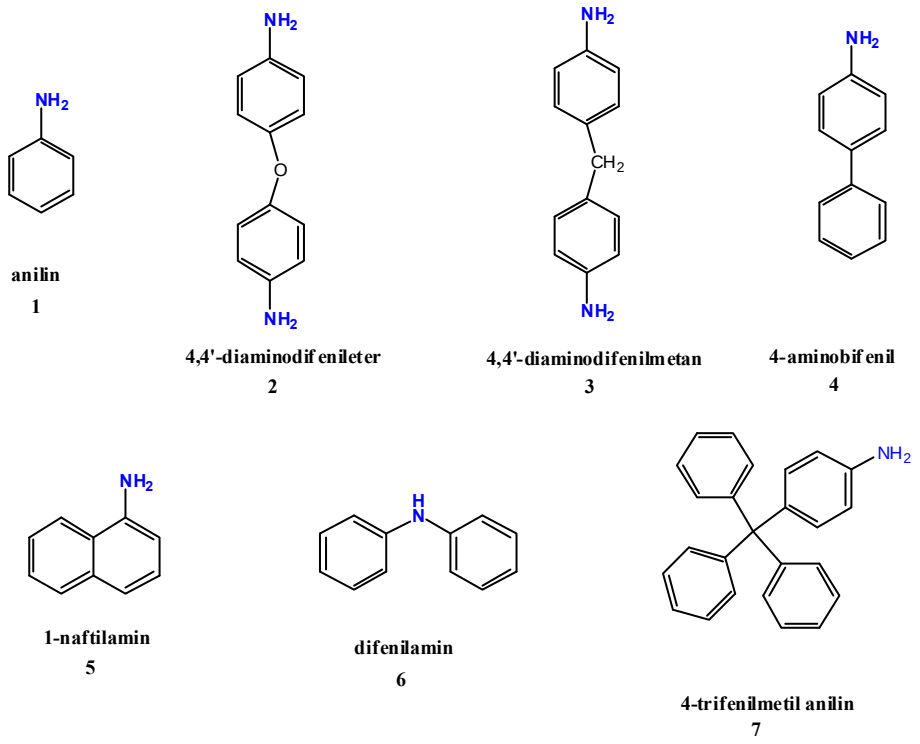
Ters-faz sisteminde hareketli fazdaki organik çözücünün artması ile birçok analitin alıkonma zamanlarının azalması, kaynak araştırmasında verilen çalışmaların yanısıra yapılan bu çalışmalarla da desteklenmektedir.



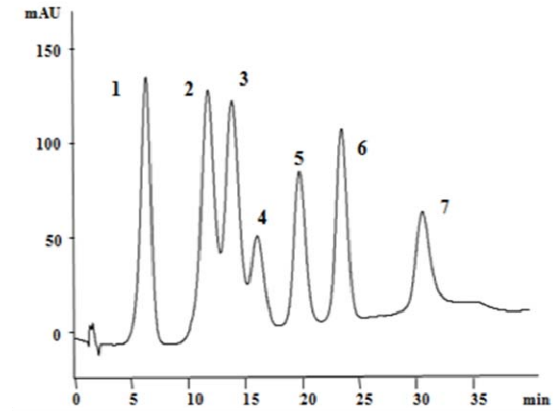
Şekil 4.26. CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazları ile fenollerin ayrılmasında hareketli faz'ın etkisi. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 pH: 6.5, akış hızı: 1 mL/dk, 254 nm; (1) fenol, (2) 1,4-dihidroksibenzen, (3) 1,2,3-trihidroksibenzen.

Aromatik aminler

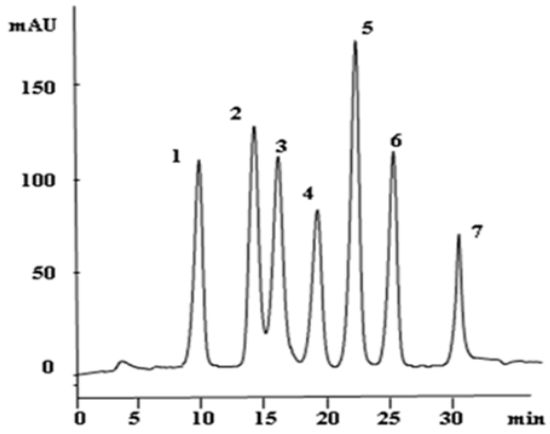
CIMS-2 ve CIMS-3 ile yapılan kromatografik çalışmalarda kullanılan aromatik aminler;



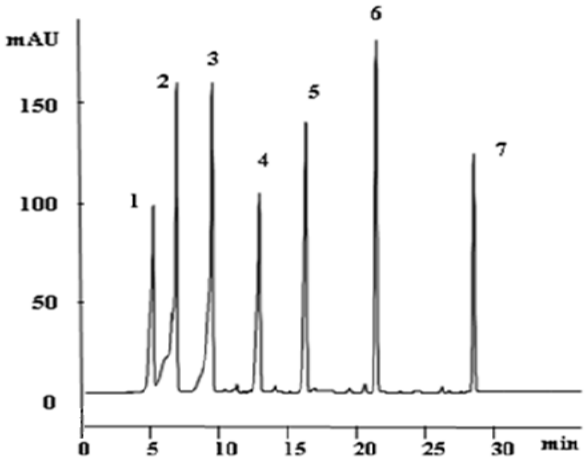
Ters faz kromatografisi aromatik aminlerin ayrılmasında ve kantitatif analizlerinde sıkça kullanılmaktadır. Bu çalışmada da hazırlanan CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazları 7 farklı aromatik aminin ayrılmasında kullanıldı. Kullanılan aromatik aminler ve pKa değerleri şöyledir; anilin (pKa=4.63), 4,4'-diaminodifenileter (pKa=5.20), 4,4'-diaminodifenilmetan (pKa=5.08), 4-aminobifenil (pKa=4.27),1-naftilamin (pKa=3.92), difenilamin (pKa=0.9),4-trifenilmetilanilin (pKa = 4.12). Şekil 4.27 de aromatik aminlere ait kromatogramlar verildi. Kromatogramlardan görüldüğü gibi aromatik aminlerin ayrılmasında CIMS-2 sabit fazı çok etkili olmaz iken CIMS-3 ve ODS iyi bir ayrım gerçekleştirmiştir. Bu durum tamamen sabit fazın yapısından kaynaklanır. Özellikle yapı olarak birbirine benzeyen 2, 3 ve 4 numaralı aminlerin ayrılmasında CIMS-2 çok etkili değildir. CIMS-3 ve ODS sabit fazlarına bakıldığında her iki kolonda farklı alıkonma (k) ve seçiçilik faktörüne (α) sahiptir. CIMS-3 ve ODS deki aromatik aminler için alıkonma ve seçiçilik faktörleri Çizelge 4.4 verildi. Ayrıca aromatik aminlerin ayrılma sırası CIMS-2, CIMS-3 ve ODS de aynıdır. Fakat alıkonma zamanları özellikle CIMS-3 de daha fazladır. Bu da gösterirki CIMS-3 için ayırmada sadece hidrofobik etkileşim değil aynı zamanda dipol-dipol, hidrojen bağ ve π-π etkileşmesi etkilidir.



CIMS-2



CIMS-3



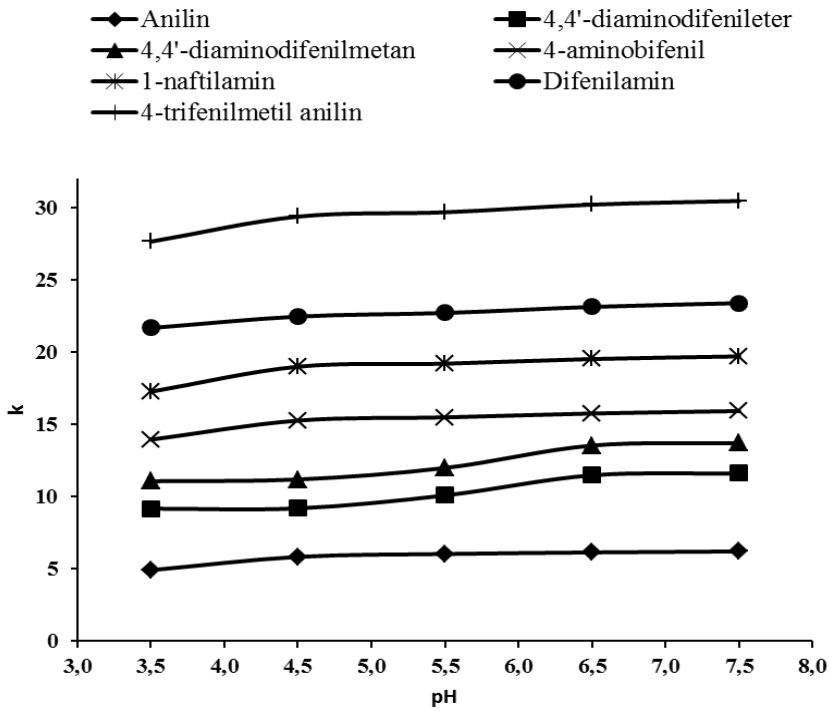
ODS

Şekil 4.27. CIMS-2 , CIMS-3 ve ODS ye ait aromatik aminlerin kromatogramları. Hareketli faz: asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5 (B) (0 dk 20% A ve 80% B; 35 dk 80% A ve 20% B; akış hızı: 1 mL min^{-1}, UV: 254 nm.; (1) anilin, (2) 4,4'-diaminodifenileter, (3) 4,4'-diaminodifenilmetan, (4) 4-aminobifenil, (5) 1-naftilamin, (6) difenilamin, (7) 4-trifenilmetil anilin**.**

Çizelge 4.4. CIMS-3 ve ODS aromatik aminlerin alıkonma (k) ve seçiçilik faktörleri (α)

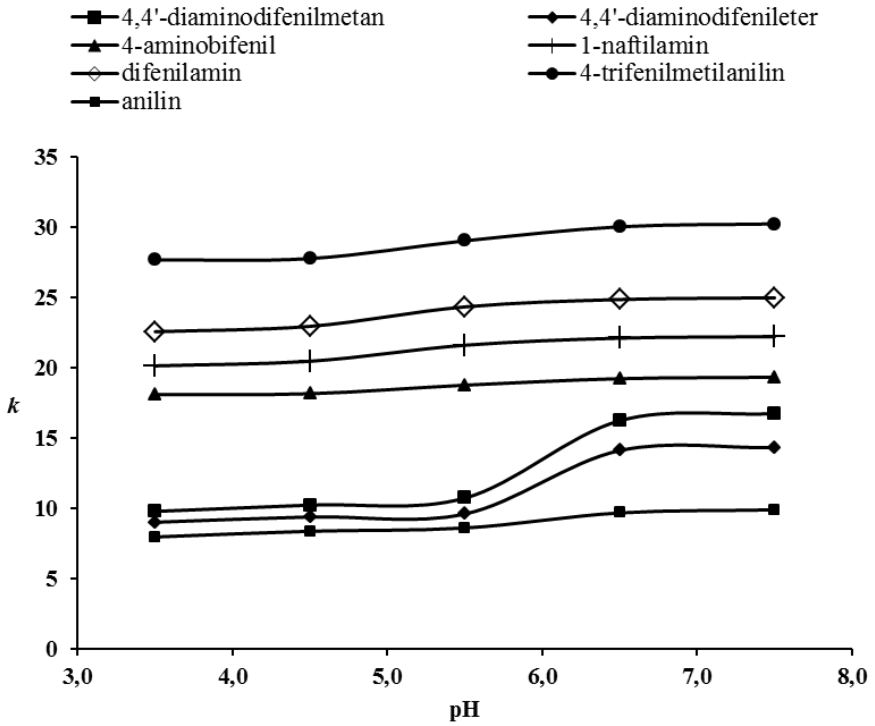
	CIMS-3		ODS	
Aromatik aminler	*k*	$\alpha_{1,2}$	*k*	$\alpha_{1,2}$
anilin	9.657		5.315	
		1.459		1.325
4,4'-diaminodifenileter	14.090		7.044	
		1.150		1.354
4,4'-diaminodifenilmetan	16.210		9.541	
		1.184		1.358
4-aminobifenil	19.198		12.958	
		1.150		1.260
1- naftilamin	22.082		16.331	
		1.124		1.313
difenilamin	24.829		21.446	
		1.208		1.326
4-trifenilmetilanilin	30.003		28.444	

Hareketli faz: asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5 (B) (0 dk 20% A ve 80% B; 35 dk 80% A ve 20% B), 1 mL dk^{-1}, 254 nm.



Şekil 4.28. CIMS-2 sabit fazı kullanılarak aromatik aminlerin alıkonma faktörlerine pH'ın etkisi. Hareketli faz: asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4(B) (0 dk 20% A ve 80% B; 35 dk 80% A ve 20% B; akış hızı: 1 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.

Daha öncede yukarıda belirtildiği gibi ters faz kromatografisinde yüklü moleküller nötral moleküllere göre kolondan daha hızlı ayrılır. Aromatik aminler bazik moleküller olduğu için ayırmada pH'ın etkisinin nasıl olduğunu tespit etmek amacıyla 3.5-7.5 arasında değişen pH larda aromatik aminlerin ayrılması CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazları ile gerçekleştirildi. Farklı pH larda yapılan analizlerde aromatik aminlerin alıkonma zamanlarındaki değişim CIMS-2 için Şekil 4.28 de, CIMS-3 için ise Şekil 4.29 da gösterildi.



Şekil 4.29. CIMS-3 sabit fazı kullanılarak aromatik aminlerin alıkonma faktörlerine pH'ın etkisi. Hareketli faz: asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4(B) (0 dk 20% A ve 80% B; 35 dk 80% A ve 20% B; akış hızı: 1 mL dk^{-1}, UV: 254 nm

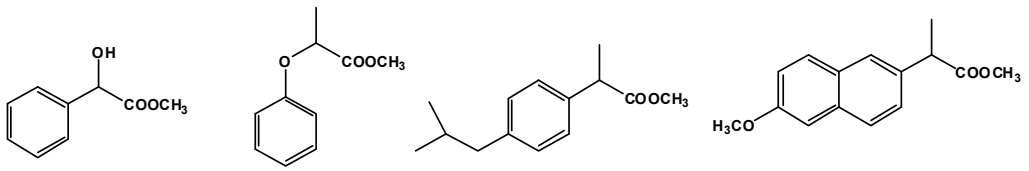
Şekil 4.28 ve Şekil 4.29 incelendiğinde farklı pH larda, aromatik aminlerin yapısına bağlı olarak bazı aminlerin alıkonma faktörlerinde değişiklik gözlendi. Her iki sabit fazın uygulanan pH aralığında benzer özelliğe sahip olduğu söylenebilir. Genel olarak pH'ın düşmesiyle tüm aromatik aminlerin alıkonma faktörlerinde azalma görülmüştür. Bu durum başlangıçta ifade edilen CIMS-1 sabit fazı ile aynıdır. CIMS-2 ve CIMS-3 de özellikle pKa değerleri diğerlerine göre yüksek olan 4,4'-diaminodifenileter ve 4,4'-diaminodifenilmetan'ın alıkonma faktörleri pH değişiminden büyük oranda etkilenmiştir. Bu durum daha öncede ifade edildiği gibi bu

aminlerin bazik özelliğinin diğer aromatik aminlere göre yüksek olmasından kaynaklanır. Bazik özelliğin fazla olması düşük pH larda aminlerin protonlanmasını sağlar. Böylece yüklü olan aromatik aminler kolondan daha kolay ayrılır bu da alıkonma faktörünün azalmasına neden olur. Ayrıca CIMS-2 ve CIMS-3'ün yapısında bulunan sekonder amin grubunun protonlanması durumunda aromatik aminlerin sabit faz tarafından itilmesi aminlerin alıkonma değerlerini düşürür.

Bazı aminlerin *p-ter*-bütilkaliks[8]aren bazlı kolon dolgu maddesi (Şekil 2.13) kullanılarak HPLC de ayrılması Li ve ark. (2004) tarafından yapılmıştır ve kullanılan aminlerin alıkonma zamanlarına pH'ın etkisi, CIMS-1,CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazlarındaki etki ile benzer olduğu görülmüştür.

İlaç özelliği taşıyan maddeler

CIMS-2 ve CIMS-3 ile yapılan kromatografik çalışmalarda kullanılan ilaç özelliği taşıyan maddeler;



Mandelik asit metil ester **1**

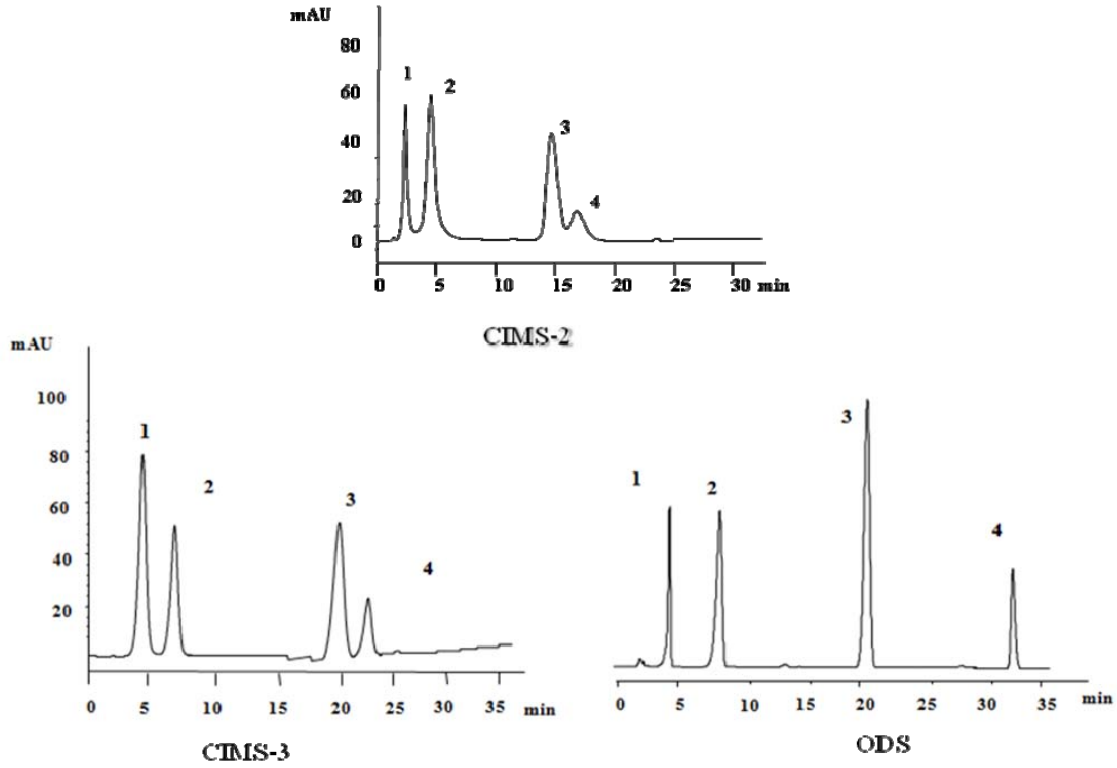
2-Fenoksi propiyonik asit metil ester **2**

Ibuprofen metil ester **3**

Naproksen metil ester **4**

Anti inflamatör ilaçlar birçok özelliğe sahip asidik moleküllerdir. Bundan dolayı ters faz kromatografisinde bu moleküllerin ayrılmasında bazı problemlerle karşılaşılabilir. Biz de bu çalışmada dört faklı ilaç maddelerinin ester türevini kullandık. Yapılan çalışmada CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazlarının ilaç maddelerini ayrıma etkisi araştırıldı ve ticari bir kolon olan ODS ile kıyaslandı. Şekil 4.30 da aynı şartlar altında yapılan CIMS-2, CIMS-3 ve ODS ye ait ilaçların kromatogramları verildi. Genel olarak kromatogramlardan görüldüğü gibi bütün sabit fazlar ilaç ayırımında başarılı olmuştur. Fakat ODS sabit fazında daha iyi olduğu göz ardı edilemez bir gerçektir. İlaç maddelerinin alıkonma zamanlarının CIMS-2 ve CIMS-3

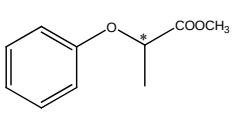
de daha düşük olması ve ODS de daha büyük olması ayırmada hidrofobik etkileşmenin etkili olduğunu gösterir.



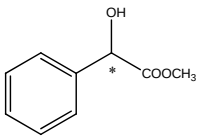
Şekil 4.30. CIMS-2, CIMS-3 ve ODS ye ait ilaç maddelerinin kromatogramları. Hareketli faz; asetonitril (A)-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5; (B): 0-10 dk 40% A ve 60% B; 10-35 dk A'nın oranı %40-%60, akış hızı: 1 mL dk^{-1}, UV: 254 nm; : (1) mandelik asit metil ester, (2) 2-fenoksipropiyonik asit metil ester, (3) naproksen metil ester, (4) ibuprofen metil ester.

4.3.3. CIMS-4 ile yapılan HPLC çalışmaları

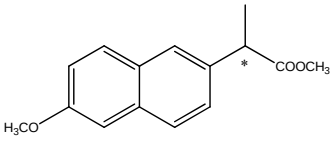
HPLC ile yapılan çalışmaların bu kısmında kiral yapıya sahip kaliks[4]aren bazlı kolon dolgu maddelerin rasemik ilaç maddelerin enantiyomerlerine ayrılmasındaki etkisi incelendi. Bu çalışma için kullanılan rasemik ilaçlar;



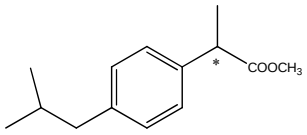
R/S-2-fenoksipropiyonik asit metil ester



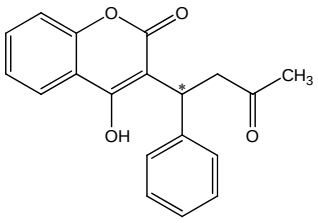
R/S-mandelik asit metil ester



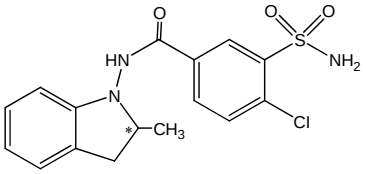
R/S-naproksen metil ester



R/S-ibuprofen metil ester



R/S-warfarin



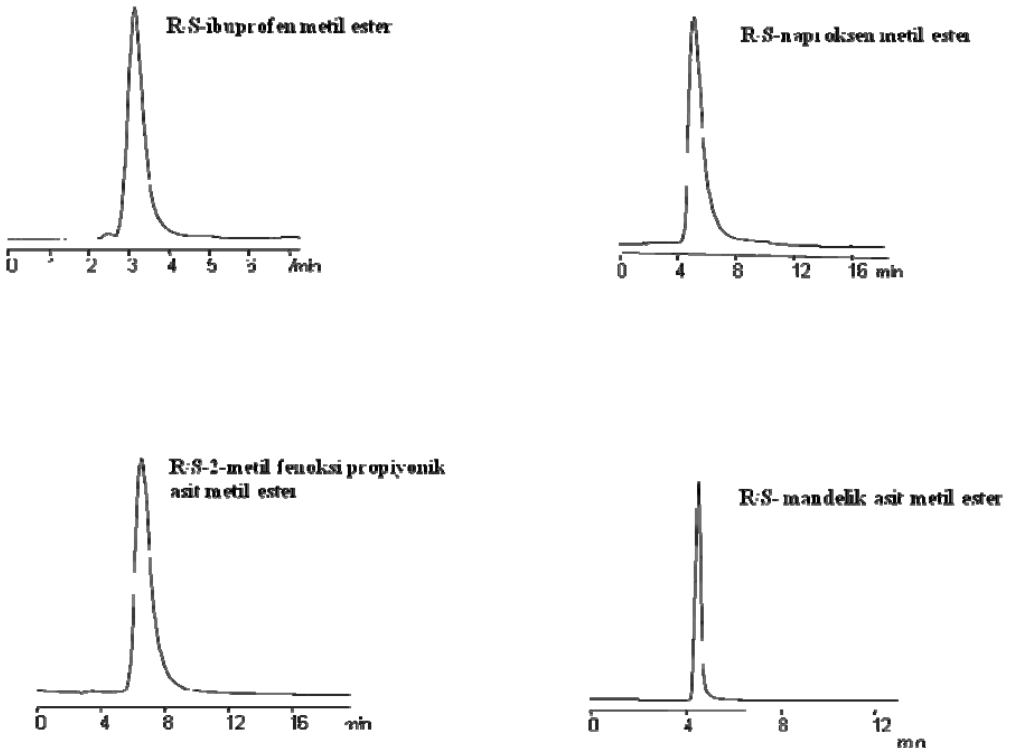
R/S-indapamide

Kiral gruplar içeren kolon dolgu maddelerinin HPLC de kullanılması literatür araştırmasında da belirtildiği gibi normal veya ters fazda mümkün olabilir. Normal faz da çoğunlukla hareketli faz olarak hekzan/heptan ve 2-propanol kullanılır. Bu tür hareketli faz sisteminde enantiyoselektivitenin iyi olmaması durumunda hareketli fazın polaritesinin arttırılması için etilasetat, aseton, diklormetan gibi çözücüler kullanılır. Normal faz sisteminde kullanılan apolar çözücüler kaliksaren molekülünün hidrofobik boşluğu ile kompleks oluşturabilir ve bu durumda kiral moleküller sadece kaliksarene bağlı fonksiyonel gruplarla etkileşmek zorunda kalır. Böylece ayırımda konuk-konak kompleksinin etkisi azalmış olur. Ters faz da ise kullanılan hareketli faz bileşimi çoğunlukla metanol, asetonitril ve su içerir. Böyle bir sistemde ayrım için konuk-konak kompleks oluşumu büyük oranda etkilidir. (Gubitz, 2004).

CIMS-4 yapısında R-feniletilamin bağlı kaliks[4]aren'in diester diamit türevini bulunur. CIMS-4 ile yapılan HPLC çalışmalarında hem normal faz hem de ters faz sistemi uygulandı.

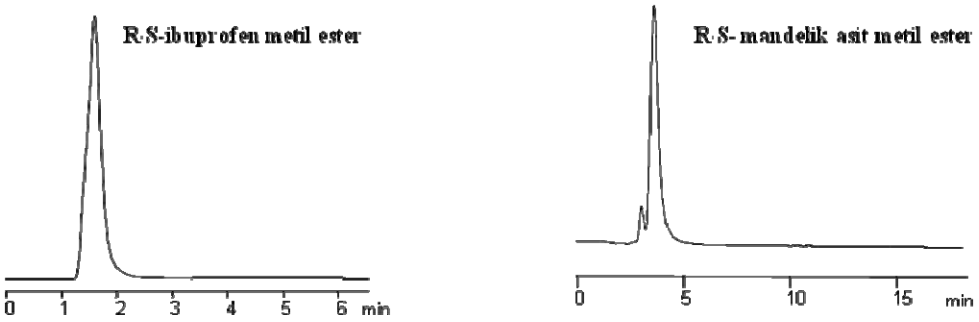
Normal faz sistemi

CIMS-4 sabit fazı bulunduran kolon % 100 hekzan kullanılarak basınç sabit oluncaya kadar dengeye getirildi. Farklı bileşimdeki hareketli fazlar kullanılarak yukarıda verilen kiral ilaçların enantiyomerlerine ayrılması incelendi. Normal faz sisteminde kullanılan hareketli fazlarda ilaçlar için kiral ayrım gözlenmedi.

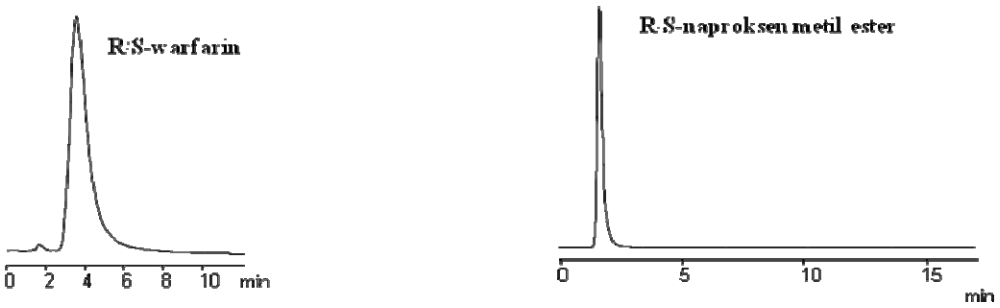


Şekil 4.31. CIMS-4 sabit fazında bazı ilaçlara ait kromatogramlar. Hareketli faz; hekzan (% 100), akış hızı: 0.8 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.

Hareketli faz olarak %100 hekzan kullanıldığında Şekil 4.31 de görüldüğü gibi ilaçlar için enantiyomerik ayrım gözlenmedi. Hareketli faz olarak %100 hekzan'ın yanı sıra hekzan:2-propanol (80:20, 60:40 ve 90:10) ve hekzan:etilasetat (90:10) çözücüleri kullanıldı. Bu hareketli fazlardaki ilaçalara ait kromatogramlar aşağıda verildi.



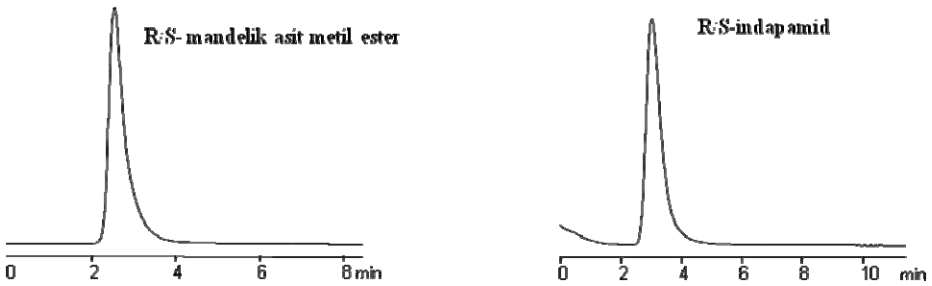
Şekil 4.32. CIMS-4 sabit fazında R/S-ibuprofen ve mandelik asit metil esterlerine ait kromatogramlar. Hareketli faz; hekzan: 2-propanol (90:10), akış hızı: 0.8 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.



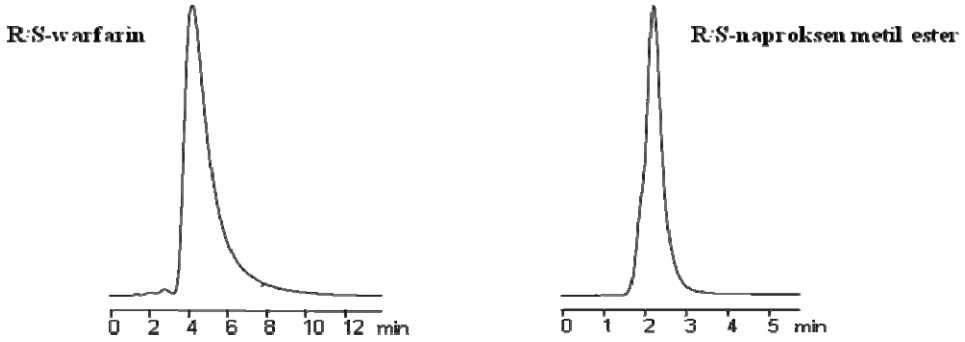
Şekil 4.33. CIMS-4 sabit fazında R/S-warfarin ve naproksen metil esterine ait kromatogramlar. Hareketli faz; hekzan:2-propanol (80:20), akış hızı: 0.8 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.

Ters faz sistemi

CIMS-4 ile kiral ilaçların enantiyomerlerine ayrılması için ters faz sisteminde asetonitril-su ve metanol-su bileşimindeki hareketli fazlar kullanıldı. Fakat ters faz sisteminde de kiral CIMS-4 sabit faz ile kiral ilaçların enantiyomerlerine ayrılmadığı gözlendi. Ters faz sisteminde elde edilen kiral ilaçlara ait kromatogramlar aşağıda verildi.



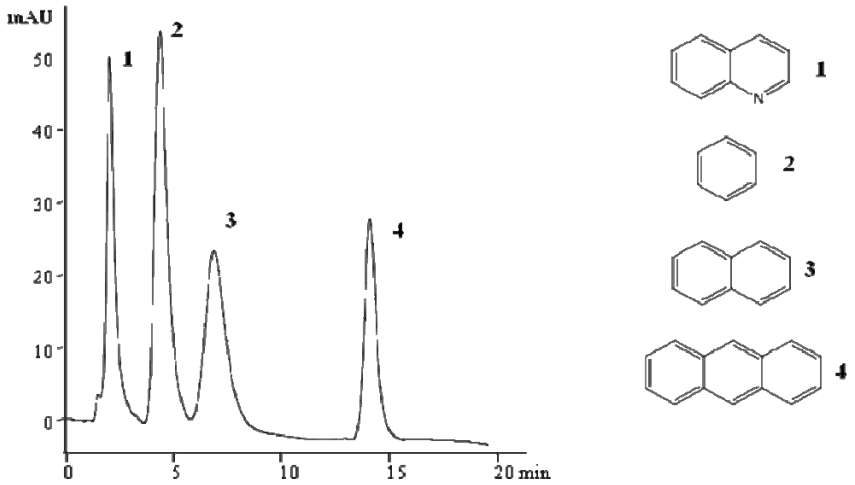
Şekil 4.34. CIMS-4 sabit fazında R/S- indapamid ve mandelik asit metil esterine ait kromatogramlar. Hareketli faz; metanol-H_2O (70:30), akış hızı: 0.6 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.



Şekil 4.35. CIMS-4 sabit fazında R/S- warfarin ve naproksen metil esterine ait kromatogramlar. Hareketli faz; asetonitril-H_2O (60:40), akış hızı: 0.8 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.

Hazırlanan kiral CIMS-4 sabit fazı kiral ilaçların ayrılmasında etkili olmadığı incelendi. Bu sabit fazın ayırmada etkili olup olmadığını, kaliksaren birimlerinin konuk-kompleks sisteminde farklı maddelerin ayrılmasındaki etkisi bazı aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminler kullanılarak incelendi. Bu uygulamalar ters faz sisteminde gerçekleştirildi.

CIMS-4 sabit fazında ve uygun hareketli faz sisteminde kinolin, benzen, naftalin ve antresen için elde edilen kromatogram şöyledir;

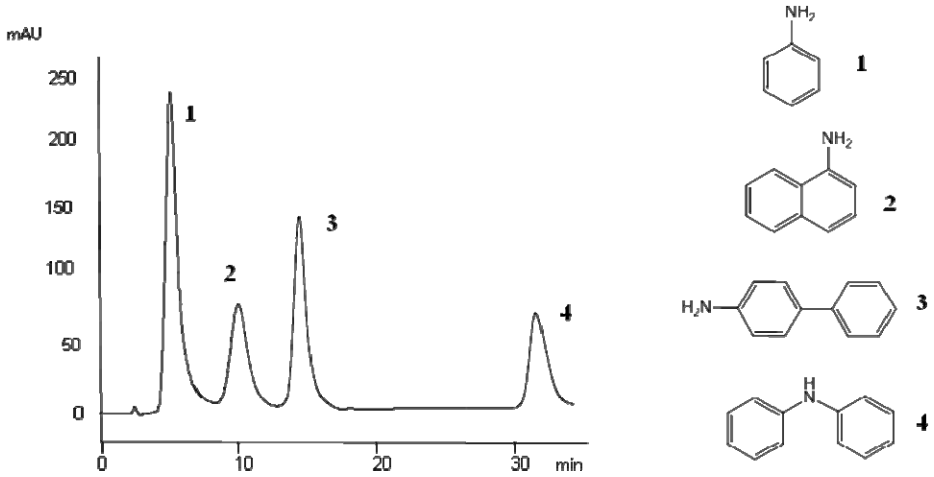


Şekil 4.36. CIMS-4 sabit fazında bazı aromatik hidrokarbonlara ait kromatogramlar. Hareketli faz; metanol-su (60:40), akış hızı: 0.5 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.; (1) kinolin, (2) benzen, (3) naftalin, (4) antresen.

Aromatik hidrokarbonların ayrılmasında CIMS-4 sabit fazın etkisi Şekil 4.36 daki kromatogramda görülmektedir. Farklı dört hidrokarbonda bu sabit faz ile ayrılmıştır. Kromatogram incelendiğinde analitlerin apolaritesi arttıkça kolon içerisindeki alıkonma zamanları da artmaktadır. CIMS-4'ün yapısı daha çok apolardır.

Yapısında çok sayısıda aromatik halka bulundurmakta ve bu durum yapının daha çok apolar olmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla ayırmadaki en önemli faktör analitler ve sabit faz arasında hidrofobik ve π-π etkileşmesinin olmasıdır. Antrasen molekülünün üç aromatik halkadan oluşması sabit faz ile daha çok etkileşmesine neden olur ve kolonda daha çok tutunmasını sağlar. Kinolin molekülünün azot atomu taşıması apolaritesini azaltmakta kolonda çok fazla kalmadan en kısa sürede ayrılmaktadır.

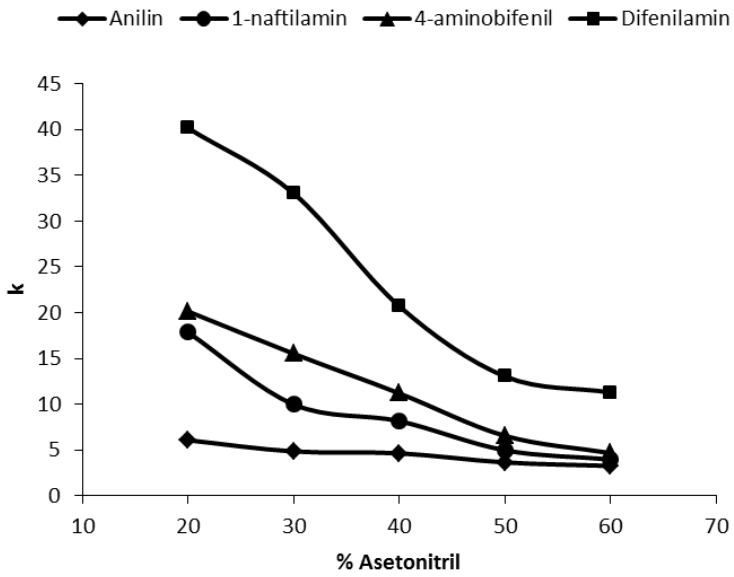
Aromatik hidrokarbonların yanı sıra CIMS-4 sabit faz ile bazı aromatik aminlerin ayrılması incelendi. Elde edilen sonuçlar, CIMS-4 sabit fazı kullanılarak ters faz sisteminde aromatik aminlerin ayrıldığını gösterdi.



Şekil 4.37. CIMS-4 sabit fazında bazı aromatik aminlere ait kromatogramlar. Hareketli faz: asetonitril-0.02M KH_2PO_4, pH 6.5 (30:70), akış hızı: 0.5 mL dk^{-1}, UV: 254 nm.; (1) anilin, (2) 1-naftilamin, (3) 4-aminobifenil, (4) difenilamin.

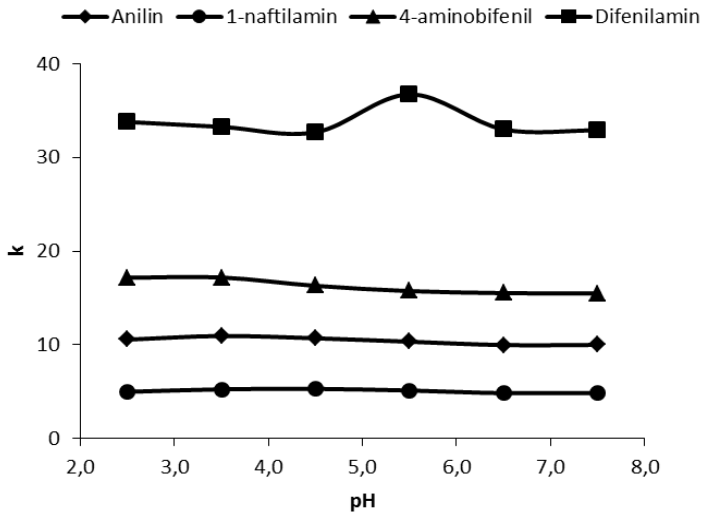
Aromatik aminlerin ayrılmasında CIMS-4 sabit fazı iyi derecede ters faz özellik göstermiştir. Aromatik aminlerin ayrılmasında hareketli fazın etkisi, tampon çözeltinin pH'ı ve sıcaklık parametreleri incelendi.

Hareketli faz olarak asetonitril-0.02M KH_2PO_4 (30:70) kullanıldı. Bu optimum hareketli faz şartları farklı oranlardaki asetonitril-0.02M KH_2PO_4 bileşimi ile bulundu. Bilindiği gibi ters faz özellik taşıyan sabit fazlar, hareketli fazdaki organik çözücü oranının artmasıyla analitlerin alıkonma zamanlarını azaltmaktadırlar. Bu durum Şekil 4.38. de gösteridiği gibidir.



Şekil 4.38. CIMS-4 sabit fazı ile aromatik aminlerin ayrılmasında hareketli faz'ın etkisi. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 pH: 6.5, akış hızı: 0.5 mL/dk, UV: 254 nm.

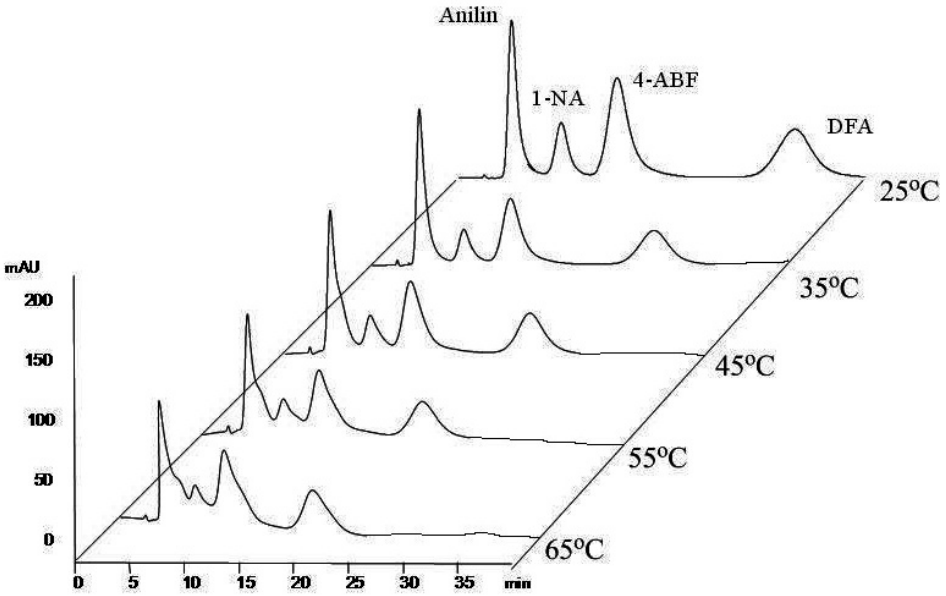
Hareketli faz olarak % 70 oranında kullanılan 0.02M KH_2PO_4 tampon çözeltisinin pH'sı değiştirilerek aromatik aminlerin ayrılmasına pH'ın etkisi incelendi ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.39 de verildi. Genel olarak tüm pH larda aminlerin alıkonma zamanları pek fazla değişmezken difenilamin'in alıkonma zamanı pH: 5.5 da maksimumdur. Bu durum çalışılan pH da sabit fazın difenilaminle kararlı konuk-konak kompleks oluşturması ile ilgili olabilir.



Şekil 4.39. CIMS-4 sabit fazı ile aromatik aminlerin ayrılmasında pH'ın etkisi. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 (70:30), akış hızı: 0.5 mL/dk, UV: 254 nm.

Aromatik aminlerin CIMS-4 sabit fazında ayrılması üzerine sıcaklığın etkisi

Sıcaklığın aromatik aminlerin alıkonma zamanlarına etkisi 25, 35, 45, 55, 65 ^{o}C ve hareketli faz olarak isokrotik yani 30:70 oranında asetonitril: 0.02M KH_2PO_4 karışımında gerçekleştirildi.



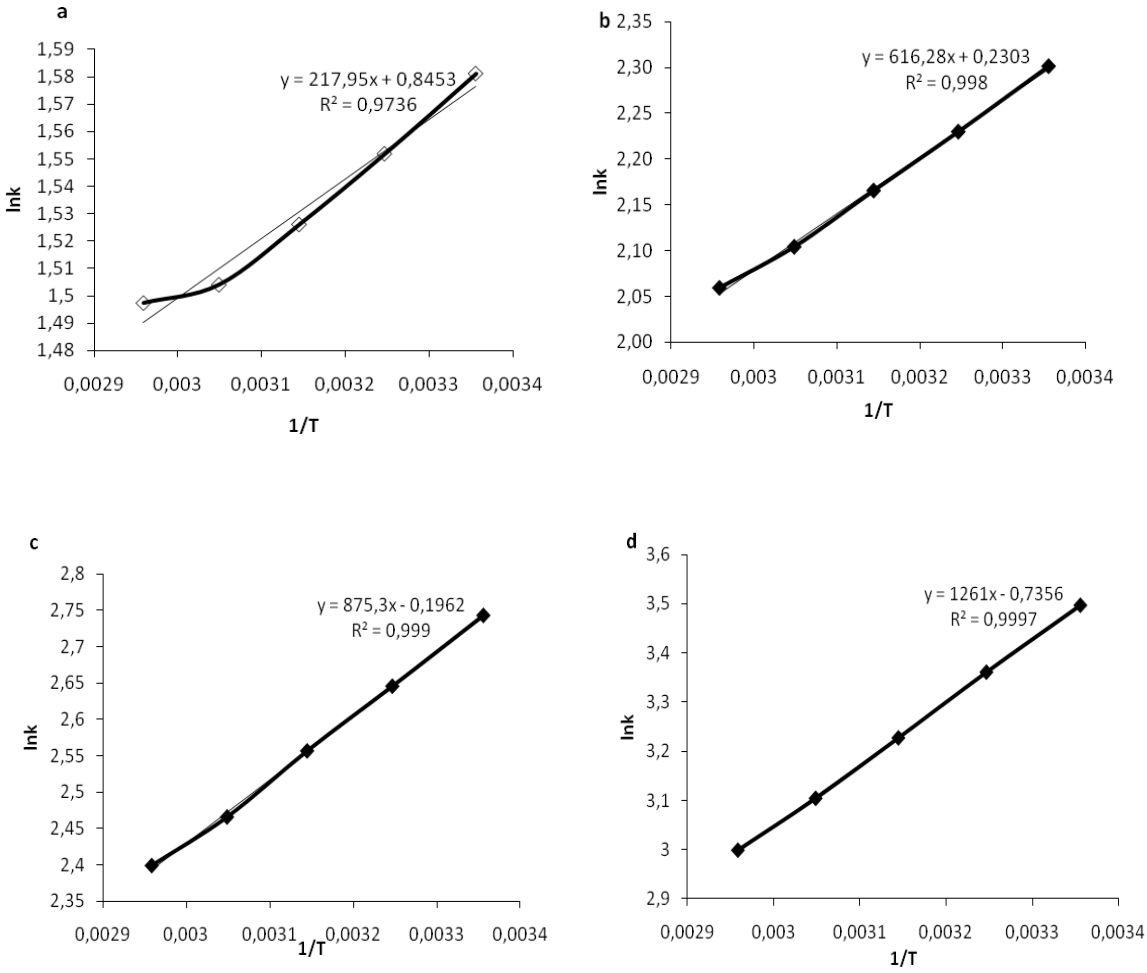
Şekil 4.40. CIMS-4 sabit fazı ile aromatik aminlerin ayrılmasında sıcaklığın etkisi. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 (70:30), akış hızı: 0.5 mL/dk, UV: 254 nm. Anilin, 1-naftilamin (1-NA), 4-aminobifenil (4-ABF) ve difenilamin (DFA).

Aromatik aminlerin alıkonma zamanlarına sıcaklığın etkisi Şekil 4.40 da verildi. Farklı sıcaklıklardaki kromatogramlar incelendiğinde, sıcaklığın artması ile aminlerin alıkonma zamanları azalmış ve pikler daha yayvan hale gelmeye başlamıştır. Bu durum analitlerin yüksek sıcaklıkta hareketli fazdan sabit faz içerisine transferinin azalmasıyla ilgili olabilir. Ayrıca sıcaklığın alıkonma zamanına etkisi van't Hoff eşitliği ile ifade edilir:

$$\ln k = -\frac{\Delta H^o}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^o}{R} - \ln \frac{V_s}{V_m} \qquad (4.1)$$

k (alıkonma faktörü), **T** (sıcaklık), **R** (gaz sabiti), **ΔS^o** (molar entropi), **ΔH^o** (molar entalpi), **Vs** (sabit fazın hacmi) ve **Vm** (hareketli faz hacmi).

Bu eşitlik kullanılarak aromatik aminlerin alıkonma faktörlerine (lnk) ve sıcaklığa (1/T) bağlı olarak çizilen grafiğin eğimininden kolaylıkla entalpi değerleri hesaplanabilir.



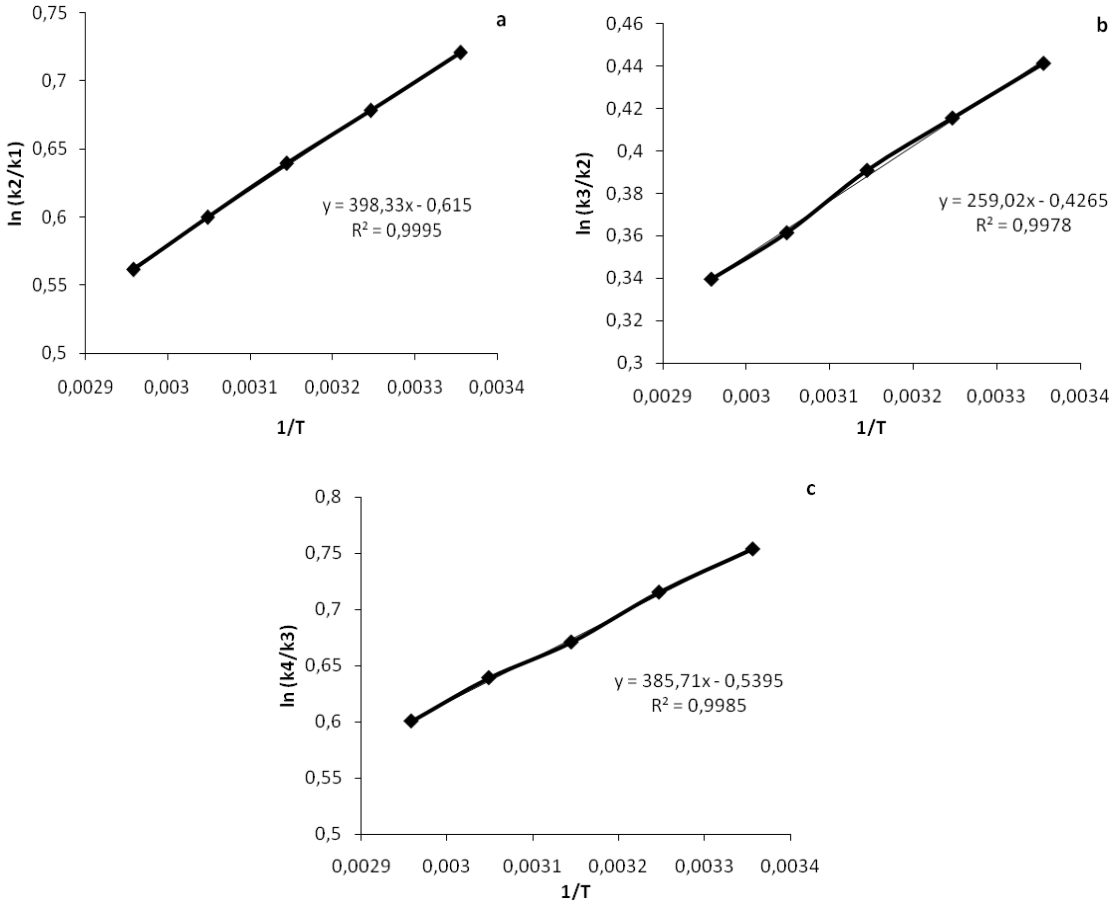
Şekil 4.41. Aromatik aminler için lnk-1/T grafiği; Anilin (a), 1-naftilamin (b), 4-aminobifenil (c) ve difenilamin (d).

Aynı zamanda yukarıda verilen van't Hoff eşitliği, iki farklı analit arasındaki entropi değişiminin analitlerin alıkonma faktörlerine bağlı olarak şu şekilde ifade edilir;

$$\ln\left(\frac{k_2}{k_1}\right) = \frac{\Delta\Delta S^{o}}{R} - \frac{\Delta\Delta H^{o}}{R} \cdot \frac{1}{T} \quad (4.2)$$

$$\Delta\Delta S^{o}=\Delta S^{o}_{1} - \Delta S^{o}_{2} \qquad \Delta\Delta H^{o}=\Delta H^{o}_{1} - \Delta H^{o}_{2}$$

Bu eşitlikte analitler arasındaki seçimlilik faktörleri (k_2/k_1) sıcaklığa (1/T) karşı grafiğe geçirildiğinde entalpi ve entropi değişimleri hesaplanabilir. Sıcaklığa bağlı olarak incelenen aromatik aminlerin alıkonma faktörleri anilin için k_1, 1-naftilamin için k_2, 4-aminobifenil için k_3, difenilamin için ise k_4 dür.



Şekil 4.42. Aromatik aminler için lnα-1/T grafiği; Anilin-1-naftilamin (a), 1-naftilamin-4-aminobifenil (b), 4-aminobifenil-difenilamin (c).

Aromatik aminler için yapılan sıcaklık analizinde elde edilen Şekil 4.41 ve 4.42 deki grafiklerden ve eşitlik 4.1-4.2 den hesaplanan entalpi ve entropi değerleri Çizelge 4.5 de verildi.

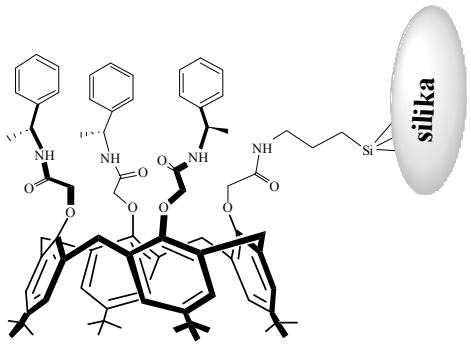
Çizelge 4. 5. CIMS-4 sabit fazında aromatik aminlerin termodinamik değerleri

	Aromatik aminler			
	Anilin	**1-NA**	**4-ABF**	**DFA**
***k* (25°C)**	4,86	9,99	15,53	33,01
ΔH^o (kJ/mol)	-1,81	-5,14	-7,27	-10,48
$\Delta\Delta S^o$(J/(mol K))	-5.11	-3,55	-4,48	
$\Delta\Delta H^o$(kJ/(mol K))	-3.31	-2.15	-3.20	

Çizelge 4.5 de görüldüğü gibi aromatik aminlerin entalpi değerleri negatiftir. Eşitlik 4.1 de ifade edilen hareketli faz ve sabit faz hacimlerini belirlemek oldukça güçtür. Genel olarak literatürden de bilindiği gibi ters faz tipi sabit fazlar için Vs/Vm değeri 0.06 ile 0.47 arasındadır (Cho, 2003). Bu değer aralığında eşitlik 4.1 için çizilen grafikten her bir aromatik amin için entropi değeri negatifdir ve entalpi değerlerinden daha yüksektir. Entalpi ve entropi değerlerinin **$\Delta H < 0$ ve $\Delta S < 0$** olması analitlerin hareketli fazdan sabit faz'a transferinin entalpi ile istemli fakat entropi bakımından istemsiz olduğunu ve entalpi etkisinin entropiden daha fazla oldugunu gösterir. Termodinamik model ters faz kromatografisinde alıkonma prosesi ile ilgili teorik bilgi vermede oldukça yararlıdır. CIMS-4 sabit fazındaki alıkonma prosesi entalpi vasıtasıyla termodinamik olarak belirlenebilir. Entalpi değişimlerinin negatif olması analitlerin sabit faz ile etkileşmesinin ekzotermik olduğunu gösterir. Ayrıca entropi değerlerindeki negatif değişim hareketli fazın ve analitlerin yapısına bağlı olarak sabit faz ile analitler arasındak hidrofobik ve π-π etkileşmesi ile ilgilidir. Entalpinin etkili olduğu sistemlerde genel olarak hidrofobiklik ön plandadır. Bu durum apolar sabit faz ve su içeren hareketli faz ile analitlerin hidrofobik etkileşmesi ile açıklanabilir (Tang, 2006).

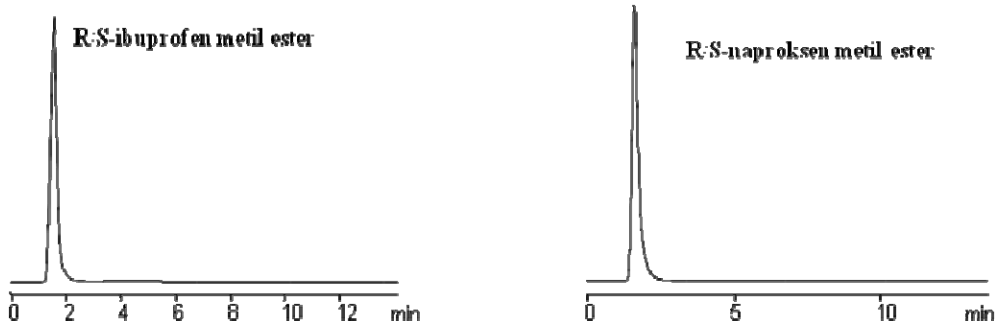
4.3.4. CIMS-5 ile yapılan HPLC çalışmaları

CIMS-5 kiral kolon dolgu maddesi CIMS-4 de olduğu gibi yukarıda verilen bazı rasemik kiral ilaçların enantiyomerlerine ayrılması için kullanıldı. HPLC deneyleri ters ve normal faz sisteminde gerçekleştirildi. Yapılan normal ve ters sisteminin her ikisinde de kiral bir ayrım görülmedi. Bu durum kiral sabit fazın rasemik ilaçlar için enantiyoselektiviteye sahip olmadığını gösterir.

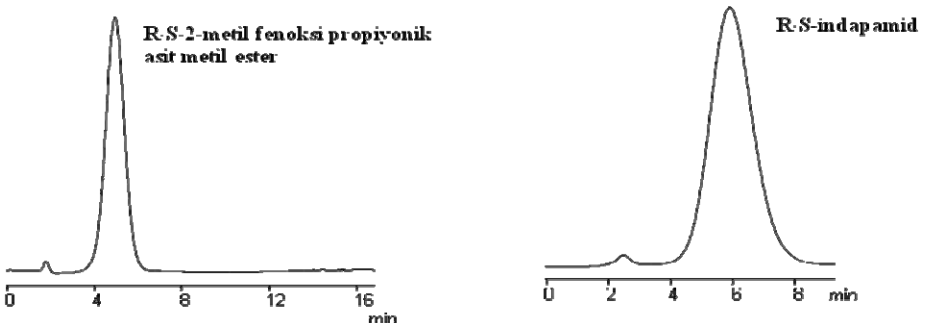


21 (CIMS-5)

CIMS-5 ile yapılan normal ve ters faz sisteminde farklı çözücü sistemleri kullanıldı. Kullanılan çözücü sistemleri daha önceden bahsedildiği gibi normal faz için hareketli faz hekzan, 2-propanol ve etilasetat, ters faz için metanol, asetonitril ve su bileşenlerini içerir. Bu sistemlerde yapılan HPLC deneylerinden elde edilen kromatogramlar aşağıda verildi. Kullanılan tüm ilaçlar için CIMS-5 sabit fazı enantiyoselektivite göstermediği için bazı ilaçlara ait kromatogramlar verildi.

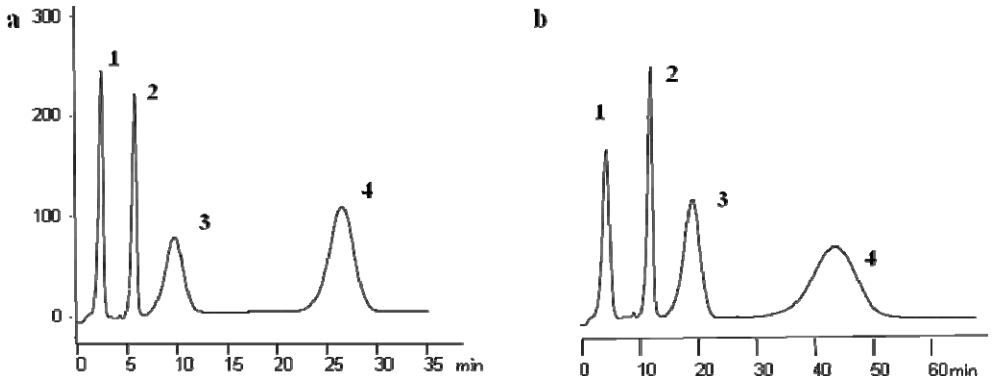


Şekil 4.43. Normal faz sisteminde ve CIMS-5 sabit fazında R/S- ibuprofen ve naproksen metil esterlerine ait kromatogramlar. Hareketli faz; hekzan-2-propanol (80:20), akış hızı: 0.8 mL/dk, UV: 254 nm



Şekil 4.44. Ters faz sisteminde ve CIMS-5 sabit fazında R/S- indapamid ve 2-metil fenoksi propiyonik asit metil esterine ait kromatogramlar. Hareketli faz; metanol-H_2O (60:40), akış hızı: 0.8 mL/dk, UV: 254 nm

Hazırlanan CIMS-5 kiral sabit fazı, CIMS-4 de olduğu gibi kiral ilaçların ayrılmasında başarılı olamamıştır. Sentezlenen CIMS-5'in ayrım gücüne başka bir ifadeyle yapıdaki kaliks[4]aren'in etkisi görmek amacıyla bazı aromatik hidrokarbonların ve aromatik aminlerin ayrılması ters faz sisteminde incelendi.



Şekil 4.45. CIMS-5 sabit fazında bazı aromatik hidrokarbonlara ait kromatogramlar. Hareketli faz; metanol-H_2O (60:40), UV: 254 nm, akış hızı: 0.8 mL/dk (a), 0.5 mL/dk (b). (1) kinolin, (2) benzen, (3) naftalin, (4) antresen.

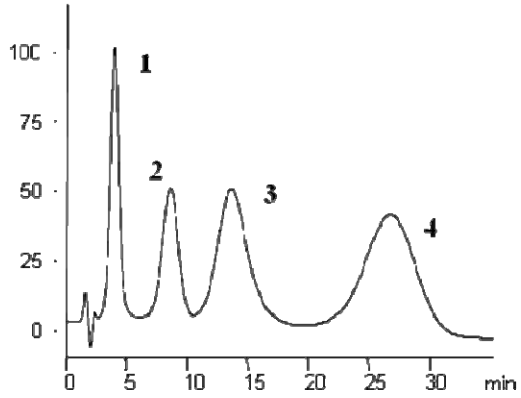
Aromatik hidrokarbonların CIMS-5 sabit fazı ile ayrıldığı Şekil 4.45 de görülmektedir. Bu durum yapıdaki kaliksaren birimlerinin aromatik hidrokarbonlarla hidrofobik, π-π etkileşmesi veya konuk-kompleks oluşturduğunu gösterir. Ayrıca farklı akış hızlarında elde edilen kromatogramlara bakıldığında 0.5 ml/dk da analitlerin alıkonma zamanları oldukça yüksektir. Bu şartlarda yapılan HPLC analizi CIMS-4 sabit fazı ile yapılan HPLC analizi ile aynıdır. Her iki kolonun aynı hareketli faz ve akış hızında aromatik hidrokarbonlar için elde edilen alıkonma zamanları Çizelge 4.6 da verildi.

Çizelge 4.6. CIMS-4 ve CIMS-5 de aroamtik hidrokarbonların alıkonma zamanları

	Aromatik Hidrokarbonlar [a]			
Sabit faz	Kinolin	Benzen	Naftalin	Antresen
CIMS-4	2.45	4.51	7.22	14.31
CIMS-5	4.31	8.97	15.13	40.94

[a]Hareketli faz; metanol-H_2O (60:40), UV: 254 nm, akış hızı: 0.5 mL/dk .

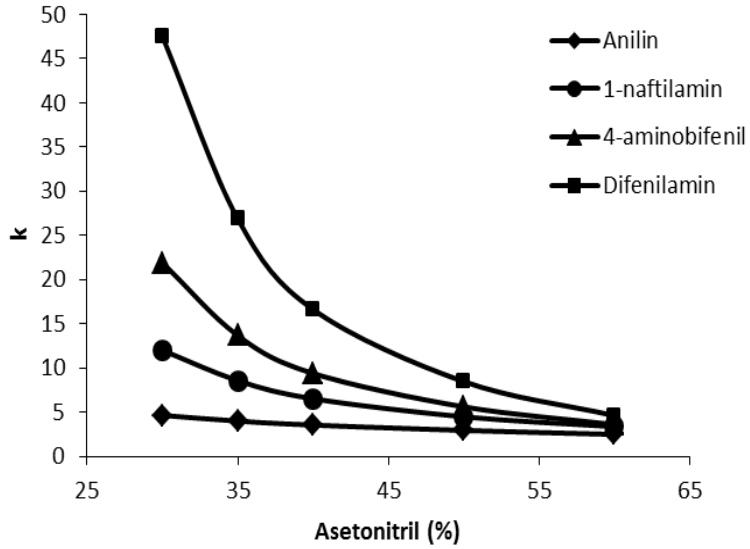
Çizelge 4.6 da gösterildiği gibi aromatik hidrokarbonların aynı şartlarda alıkonma zamanları CIMS-5 sabit fazında daha yüksektir. Bu sonuçlar CIMS-5 sabit fazının daha apolar olduğunu gösterir. CIMS-4'ün yapısındaki kaliks[4]aren birimlerinde iki adet feniletilamin grupları bağlı iken, CIMS-5 de ise üç adet feniletilamin grupları vardır. Bu durum CIMS-5 deki aromatik birimlerin aromatik hidrokarbonlarla daha fazla etkileştiğini gösterir. Dolayısıyla etkileşmenin fazla olması analitlerin alıkonma zamanını arttırmış olur.



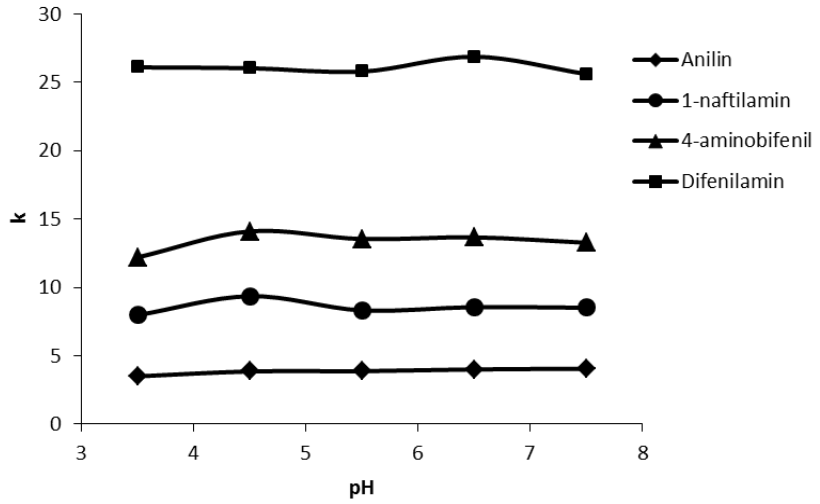
Şekil 4.46. CIMS-5 sabit fazında bazı aromatik aminlere ait kromatogramlar. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 pH: 6.5 (35:65), akış hızı: 0.8 mL/dk, UV: 254 nm. (1) anilin, (2) 1-naftilamin, (3) 4-aminobifenil, (4) difenilamin.

CIMS-5 sabit fazının ayırmadaki etkisini tespit etmek amacıyla kullanılan diğer analitler aromatik aminlerdir. Şekil 4.46 da CIMS-5 sabit fazı ile elde edilen aromatik aminlere ait kromatogram verildi. Aromatik aminler CIMS-5 sabit fazı ile ayrıldı ve hareketli faz bileşimine bağlı olarak iyi bir ters faz özellik gösterdiği sonucuna varıldı.

CIMS-5 sabit fazının ters faz özelliği hareketli faz değişimi ile tespit edildi. Daha öncede bahsedildiği gibi ters faz tipi kolon dolgu materyalleri daha çok apolar yapıda olup, hareketli faz bileşiminin çogunluğu su dur. Bu durumun tespiti için asetonitril ve su oranları değiştirilerek aromatik aminlerin CIMS-5 sabit fazındaki alıkonma zamanları incelendi. Şekil 4.47 de verilen grafikten görüldüğü gibi en iyi ayrımda su bileşenin çok olması CIMS-5 sabit fazının apolar olmasını doğrulamaktadır.



Şekil 4.47. CIMS-5 sabit fazı ile aromatik aminlerin ayrılmasında hareketli faz'ın etkisi. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 pH: 6.5, akış hızı: 0.8 mL/dk, UV: 254 nm.



Şekil 4.48. CIMS-5 sabit fazı ile aromatik aminlerin ayrılmasında pH'ın etkisi. Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 (35:65), akış hızı: 0.8 mL/dk, UV: 254 nm.

Aromatik aminlerin CIMS-5 sabit fazında ayrılması üzerine pH'ın etkisi Şekil 4.48 de gösterildi. Hareketli faz olarak kullanılan fosfat tamponunun pH'ı 3.5-7.5 aralığında ayarlandı ve bu pH larda edilen aromatik aminlerin alıkonma faktörlerine karşı grafiğe geçirildi. Tampon çözeltinin pH'nın değiştirilmesiyle aromatik aminlerin alıkonma faktörlerinde büyük bir değişiklik görülmedi. Bu durum incelenen aminlerin pKa değerleriyle ve sabit fazın yapısıyla ilgili olabilir.

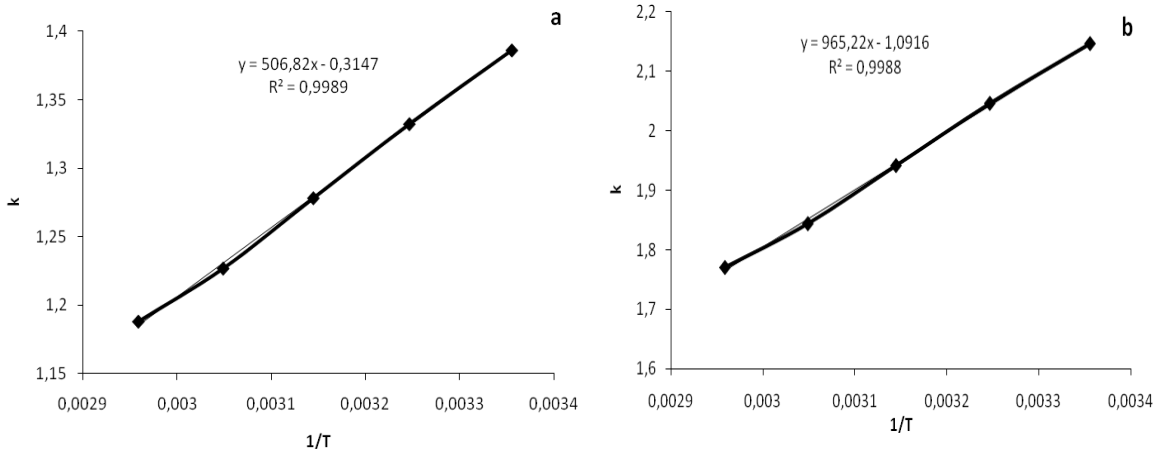
Aromatik aminlerin alıkonma zamanlarına sıcaklığın etkisi CIMS-4 de olduğu gibi CIMS-5 sabit fazı için de incelendi. CIMS-5 sabit fazı kullanılarak aromatik aminlerin ayrılması 25, 35, 45, 55 ve 65 ^{o}C sıcaklıklarında ve hareketli faz olarak 65:35 oranında asetonitril-0.02M KH_2PO_4 ile gerçekleştirildi. Farklı sıcaklıklarda aromatik aminler için elde edilen alıkonma zamanları Çizelge 4.7 de verildi.

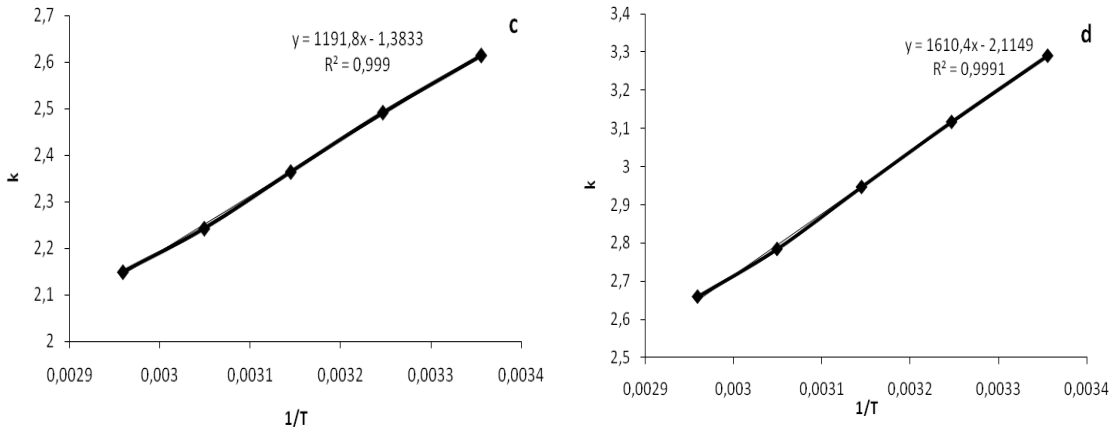
Çizelge 4.7. CIMS-5 sabit fazında ve farklı sıcaklıklarda aromatik aminlerin alıkonma zamanları

	Aromatik aminler[a]			
Sıcaklık	Anilin	1-NA	4-ABF	DFA
25 ^{o}C	4.00	8.56	13.66	26.86
35 ^{o}C	3.79	7.74	12.08	22.58
45 ^{o}C	3.59	6.97	10.63	19.04
55 ^{o}C	3.41	6.32	9.41	16.18
65 ^{o}C	3.28	5.87	8.57	14.28

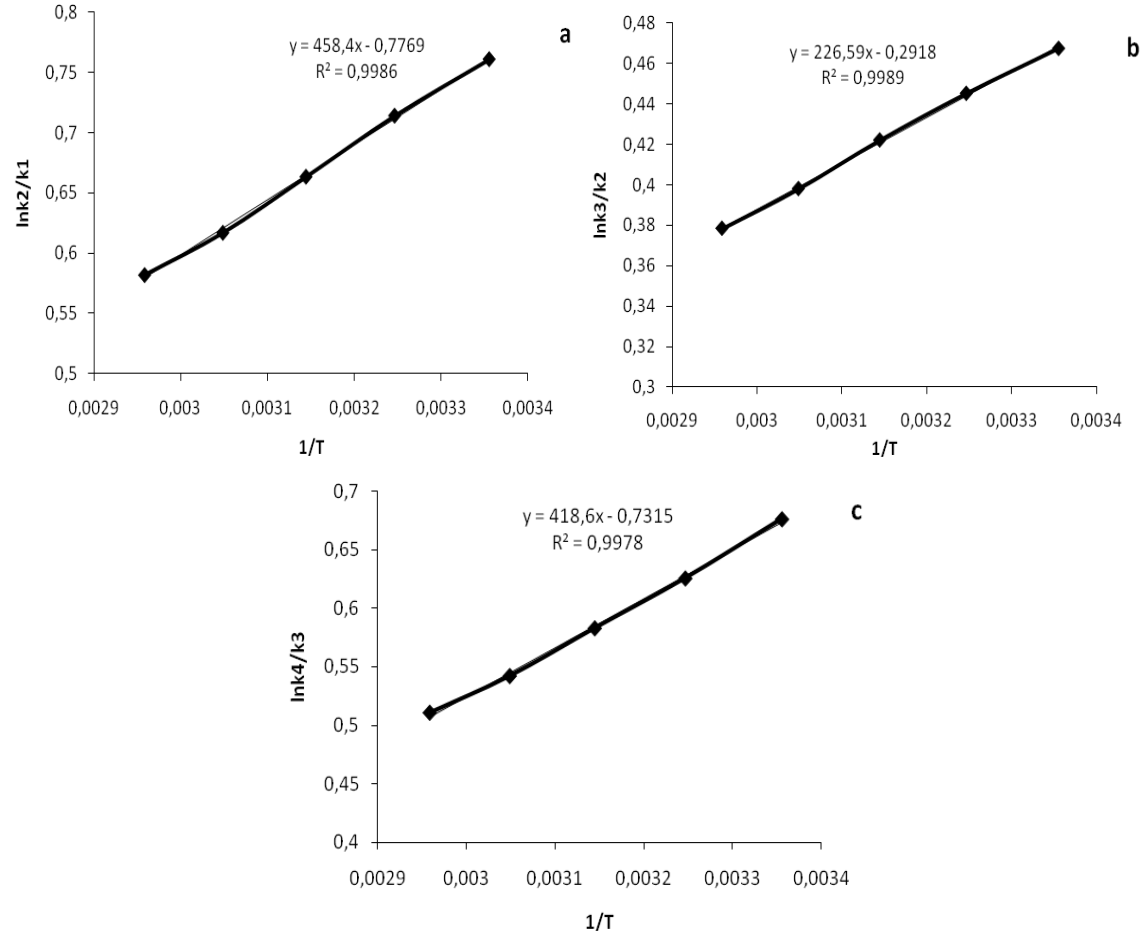
[a]Hareketli faz; asetonitril-0.02M KH_2PO_4 pH: 6.5 (35:65), akış hızı: 0.8 mL/dk, UV: 254 nm.

Aromatik aminler için farklı sıcaklıklarda ve CIMS-5 sabit fazında elde edilen alıkonma zamanları Eşitlik 4.1 ve 4.2 de kullanılarak sistem için entalpi ve entropi değerleri hesaplandı. Her iki eşitlikten yararlanılarak elde edilen eğriler Şekil 4.49 ve 4.50 da verildi.





Şekil 4.49. Aromatik aminler için lnk-1/T grafiği; Anilin (a), 1-naftilamin (b), 4-aminobifenil (c) ve difenilamin (d).



Şekil 4.50. Aromatik aminler için lnα-1/T grafiği; Anilin-1-naftilamin (a), 1-naftilamin-4-aminobifenil (b), 4-aminobifenil-difenilamin (c).

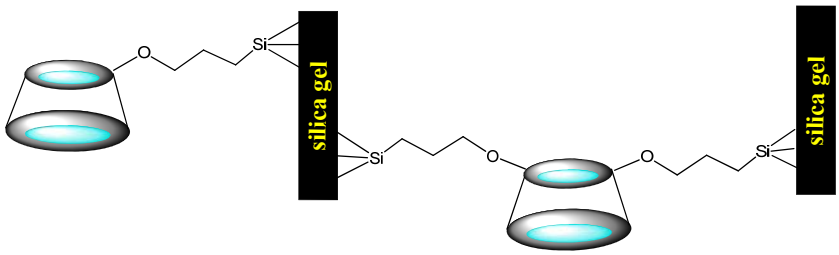
CIMS-5 sabit fazında aromatik aminlerin sıcaklığa bağlı olarak entalpi ve entropi değerleri Şekil 4.49 ve 4.50 deki eğrilerden yararlanılarak hesaplandı ve Çizelge 4.8 de verildi.

Çizelge 4.8. CIMS-5 sabit fazında aromatik aminlerin termodinamik değerleri

	Aromatik aminler			
	Anilin	**1-NA**	**4-ABF**	**DFA**
***k* (25°C)**	4,00	8,56	13,66	26,86
ΔH^o (kJ/mol)	-4,21	-8,02	-9,91	-13,39
$\Delta\Delta S^o$(J/(mol K))	-6.45	-2,42	-6,08	
$\Delta\Delta H^o$(kJ/(mol K))	-3.81	-1.88	-3.48	

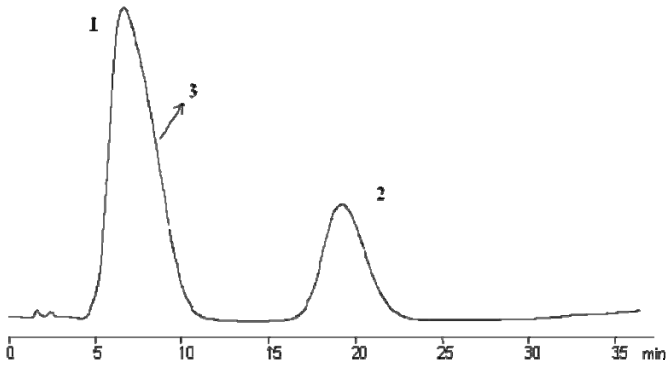
Çizelge 4.8 de CIMS-5 sabit fazında sıcaklığa bağlı olarak aromatik aminlerin entalpi ve entropi değişimleri verildi. CIMS-4 sabit fazı için ifade edildiği gibi CIMS-5 sabit fazında da entalpi ve entropi değerlerinin negatif olması, analitlerin hareketli fazdan sabit faza geçişinde entalpinin hakim olduğunu başka bir ifadeyle entropiye göre istemli olduğunu gösterir. CIMS-4 sabit fazına göre entropi değerlerindeki negatif değişim CIMS-5 de daha etkindir. Bu durum CIMS-5'in yapısına bağlı olarak sabit faz ve analitler arasındaki hidrofobik ve π-π etkileşmesini desteklemektedir.

4.3.5. CIMS-6 ile yapılan HPLC çalışmaları



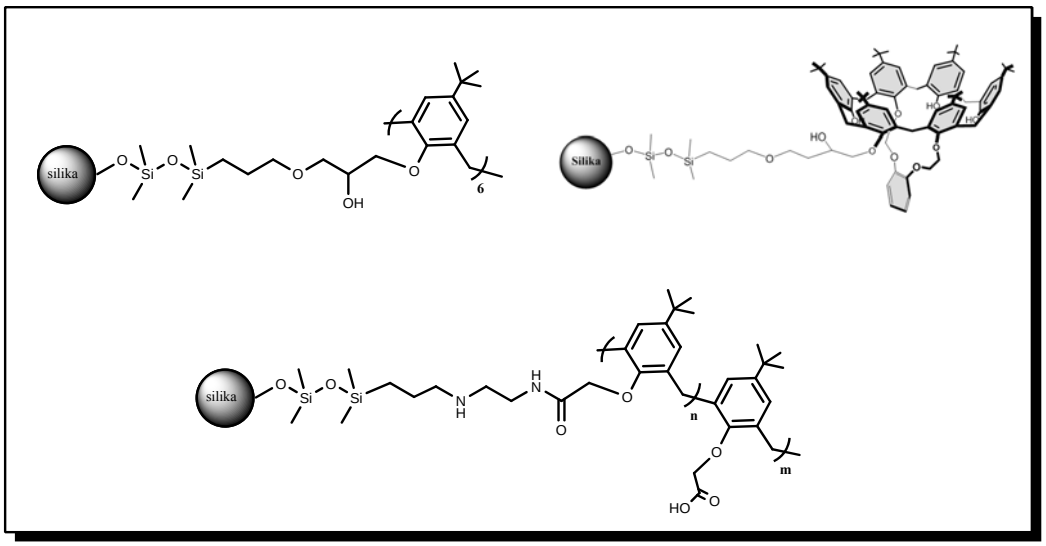
25 (CIMS-6)

Kaliks[4]aren'in yanı sıra daha büyük hidrofobik boşluğa sahip olan kaliks[6]aren'in hekza alkol türevi uygun ortamda silikaya immobilize edilerek, kolon dolgu olarak kullanılması araştırıldı. Yapılan HPLC çalışmalarında kaliks[6]aren türevinin etkisini görebilmek için analit olarak aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, fenoller ve bazı ilaç maddelerin analit olarak kullanılması hedeflendi.



Şekil 4.51. CIMS-6 sabit fazında ksilen(1), benzofenon (2) ve antresen (3) 'e ait kromatogramlar

Hazırlanan kaliks[6]aren bazlı kolon dolgu materyali çelik kolon içerisine metanol vasıtasıyla paketlendi. HPLC çalışmalarında hareketli faz olarak metanol, asetonitril ve su kullanıldı. Analiz esnasında kromatogramlar incelendiğinde, piklerin oldukça yayvan çıktığı gözlendi (Şekil 4.51). Ayrıca sistem basıncının hızla artığı tespit edildi. Basıncın fazla olması sistem için oldukça zararlı olduğu için cihaz otomatik olarak kapanmaktadır. Yapılan incelemeler sonucunda kolon içerisindeki sabit fazın çözücü ile etkileştikten sonra hacim arttışı olduğu tespit edildi. Kolon dolgu maddelerindeki hacim arttışı nedeniyle piklerin yayvan çıkması ve basıncın artması birçok kaynakta belirtilmektedir. Sonuç olarak sentezlenen kaliks[6]aren bazlı silika polimerinin bu şartlarda HPLC de sabit faz olarak kullanılmasının uygun olmadığı tespit edildi.



Şekil 4. 52 Kaliks[6]aren içeren bazı sabit fazlar

Kaliks[6]aren türevleri kullanarak hazırlanan sabit fazlarda buna benzer sonuçların görülmemesi, kaliks[6]arenin yapısında bulunan fonksiyonel gruplarla ilgili olabilir. Yapılan sabit faz çalışmalarında kullanılan kaliks[6]aren türevleri sınırlı sayıdadır. Şekil 4.52 de Li ve ark. (2004), Ding ve ark. (2007) ve Xiao ve ark. (2002) tarafından hazırlanan bazı kaliks[6]aren içeren sabit fazlar verildi. Bu sabit fazlar, hazırlanan CIMS-6 sabit fazı ile kıyaslandığında fonksiyonel grupların farklı olduğu görülmektedir. CIMS-6'nın taşıdığı çok sayıda hidroksil grubunun hareketli fazdaki çözücü ile etkileşmesi ile sabit faz'ın hacminde arttış olduğu düşünülmektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Sonuç olarak bu çalışmada, farklı fonksiyonel gruplar taşıyan kiral ve akiral özellikte kaliks[n]aren (n=4 ve 6) türevleri hazırlandı.
- Sentezlenen kaliks[4,6]aren türevleri uygun fonksiyonel grup bulunduran silika polimerlerine immobilize edildi.
- Hazırlanan tüm bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR, NMR, elementel analiz ve TG/dTG gibi yapı analiz teknikleri kullanılarak yapıldı.
- Kaliks[4,6]aren bazlı silika polimerleri daha sonra bilinen bir prosedüre (slurry packing) göre HPLC kolonu içerisine paketlenerek bazı aromatik hidrokarbonların, aromatik aminlerin, fenolik bileşiklerin ve ilaç özelliği taşıyan maddelerin ayrılmasındaki etkileri incelendi.
- Sabit faz olarak hazırlanan ve akiral özellikte olan CIMS-1, CIMS-2 ve CIMS-3 materyalleri ters faz sisteminde bazı analitlerin ayrılmasında başarılı olurken, bazı analitlerde ticari bir kolon olan ODS'ye göre daha az etkili olduğu görüldü.
- CIMS-1, CIMS-2 ve CIMS-3 sabit fazlarının analitleri ayırmada ODS ye göre farklılıklar göstermesi, yapıdaki kaliksaren birimlerine bağlı olarak ayırmada hidrofobik etkileşmenin yanısıra, konuk-konak, π-π, hidrojen bağ veya dipol-dipol etkileşiminin etkili olmasıdır.
- CIMS-1, CIMS-2 ve CIMS-3 kolon dolgu maddeleri ile yapılan analizlerde aromatik aminler ve fenolik bileşiklerin ayrılmasına pH'ın etkisi farklı pH larda fosfat tampon çözeltisi kullanılarak tespit edildi. Sonuçlar gösterdi ki hazırlanan bu sabit fazlarda fenolik bileşiklerin alıkonma zamanlarına pH etki etmez iken, aromatik aminlerin alıkonma zamanları pH ile oldukça değişiklik gösterdi.
- Hareketli fazın analitlerin alıkonma zamanları üzerindeki etkisi, hareketli fazdaki organik çözücünün oranının değiştirilmesi ile incelendi. Elde edilen sonuçlardan CIMS-1, CIMS-2 ve CIMS-3 materyallerinin ters faz tipi sabit faz oldukları sonucuna varıldı.
- Hazırlanan akiral özellikte ve kalik[6]aren içeren CIMS-6 sabit fazı HPLC çalışmalarında kolon dolgu maddesi olarak kullanılamamıştır. Bu sonuca sabit fazın

kolon içerisinde çözücü ile etkileştikten sonra azda olsa şişme gösterdiği için piklerin yayvan olarak çıkması ve sistem basıncının sürekli artmasıyla varıldı.

- Diğer taraftan hazırlanan kiral kaliks[4]aren türevli sabit fazlar (CIMS-4 ve CIMS-5) , bazı kiral ilaçların enantiyomerlerine ayrılmasında kullanıldı.
- Kiral sabit fazlar HPLC kolonu içerisine paketlendikten sonra hem normal hem de ters faz sisteminde kiral maddelerin enantiyomerlerine ayrılması çeşitli hareketli fazlarda incelendi. Fakat sonuçlar gösterdi ki her iki sistemde de CIMS-4 ve CIMS-5 sabit fazlarının kiral ilaçların enantiyomerlerine ayrılmasında etkili olmadığı görüldü.
- Hazırlanan kiral sabit fazların ayrım etkisini araştırmak amacıyla, bazı aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminler analit olarak kullanıldı. Elde edilen kromatogramlardan hem CIMS-4 hem de CIMS-5 sabit fazının aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminleri ayırmada etkili olduğu tespit edildi.
- Her iki kiral kolon dolgu maddelerinin aromatik aminleri ayırmadaki performansına bazı parametrelerin etkisi incelendi. Hareketli fazdaki organik çözücü oranının arttırılması ile aromatik aminlerin alıkonma zamanlarının azalması ile CIMS-4 ve CIMS-5 sabit fazların ters faz tipi kolon oldukları tespit edildi.
- Hareketli faz etkisinin yanısıra CIMS-4 ve CIMS-5 sabit fazlarında aromatik aminlerin alıkonma zamanlarına sıcaklığın etkisi kolon sıcaklığının değiştirilmesi ile incelendi.
- Sıcaklığın değiştirilmesi ile elde edilen veriler van't Hoff eşitliğine uyarlanarak sistem için entalpi ve entropi değerleri hesaplandı. Entalpi ve entropi değerlerinin negatif çıkması ile analitler ve sabit faz arasındaki etkileşmenin entalpi kontrollü olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca entropi değerlerinin de negatif olması ayırmada hidrofobik etkileşmenin ön planda olduğunu gösterdi.
- CIMS-4 ve CIMS-5 sabit fazları için ayırmada hidrofobik etkileşmenin ön planda olduğu entropi değerleri ile anlaşıldı. CIMS-4 için entropi değerleri negatifdir ve CIMS-5'in entropi değerlerinden daha düşüktür. Bu da CIMS-5 'in daha hidrofobik yapıda olduğunu gösterir. Bu veriler aynı zamanda elde edilen kromatogramlarla uyumlu olarak bulundu.

- Sonuç olarak bu çalışmada farklı yapılarda kaliks[4,6]aren türevleri içeren silika bazlı polimerler sentezlenerek HPLC de kolon dolgu maddesi olarak kullanıldı. Hazırlanan sabit fazların performansı seçilen bazı analitler kullanılarak belirlendi. Kiral moleküllerin enantiyomerlerine ayrılmasında negatif sonuçlar elde edilmesine rağmen, hemen hemen bütün sabit fazların akiral yapıya sahip moleküllerin ayrılmasında etkili olduğu görüldü. Kaliksaren içeren sabit fazlar hazırlanarak sistemin en iyi şekilde optimize edilmesi durumunda daha başarılı sonuçlar elde edilebilir. Elde edilen bu sonuçlar yapılacak olan bilimsel çalışmalara katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

Abidi, R., Oueslati, I, Amri, H., Thuery, P., Nierlich, M., Asfari, Z., Vicens, J., 2001, "Synthesis, Structure and Complexing Properties of New Calix[4](aza)crowns", Tetrahedron Lett., 42, 1685-1689.

Ak, M., Taban, D., Deligoz, H., 2008, "Transition metal cations extraction by ester and ketone derivatives of chromogenic azocalix[4]arenes, J. Hazard. Mater., 154, 51–54.

Akceylan, E., Bahadir, M., Yilmaz, M.,2009, "Removal efficiency of a calix[4]arene-based polymer for water-soluble carcinogenic direct azo dyes and aromatic amines" J. Hazard. Mater., 162, 960–966.

Aktaş, R.K., 2008, "Peksimet ekmeklerinde HPLC-MS yöntemi ile Akrilamit tayini" Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 29-33.

Alpoğuz, H.K., Memon, S., Ersöz, M., and Yilmaz, M., 2002, "Transport of Hg^{2+} Through Bulk Liquid Membrane Using Biscalix[4]arene Nitrile Derivative As Carrier, Kinetic Analysis", New J. Chem., 26, 1.

Arneud-Neu, F., Collins, E.M., Deasy, M., Ferguson, G., Harris, S.J., Kaitner, B., Lough, A.J., McKervey, M.A., Marques, E., Ruhl, B.L., Weill, M.J.S., Seward, E.M., 1989, "Synthesis, X-ray Crystal Structures, and Cation-Binding Properties of Alkyl Calixaryl Esters and Ketones, a New Family of Macrocyclic Molecular Receptors" J. Am. Chem. Soc. 111, 8681–8691.

Barc, M., Magdalena, S., 2009, "Preparation and evaluation of *1,3-alternate* 25,27-bis-(pentafluorobenzyloxy)-26,28-bis-(3-propyloxy)-calix[4]arene-bonded silica gel high performance liquid chromatography stationary phase" J. Chromatogr. A, 1216, 3954–3960.

Bayrakcı, M., Ertul, S., Yilmaz, M,, 2009, "Synthesis of di-substituted calix[4]arene-based receptors for extraction of chromate and arsenate anions. Tetrahedron, 65, 7963–7968.

Bohmer, V., Vogt, W., Harris, S.J., Leonard, R.G., Collins, E.M., Deasy, M., Anthony, M., Owens, M., 1990, "Selective Monohydrolysis of a Calix[4]arene Tetraethyl Ester with Trifluoroacetic Acid and its Inhibition by Na^{+} Ion: Evidence for Hydronium Ion Complexat ion" J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 431-432.

Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2008, "Calixarene-based chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of a-amino acids" Tetrahedron: Asymmetry, 19, 618–623.

Breslow, R., 1995, "Biomimetic Chemistry and Artificial enzymes" Acc. Chem. Res. 28, 146-153.

Chelvi, S.K.T., Yong, E.L., Gong, Y., 2008, "Preparation and evaluation of calix[4]arene-capped β-cyclodextrin-bonded silica particles as chiral stationary phase for high-performance liquid chromatography" J. Chromatogr. A, 1203, 54–58.

Cho, D., Park, S., Hong, J., Chang, T., 2003, "R etention mechanism of poly(ethylene oxide) in reversed-phase and normal-phase liquid chromatography" J. Chromatogr. A, 986, 191–198.

Chrisstoffels, L. A. J., Jong, F., Reinhoudt, D.N. Sivelli, S., Gazzola, L., Casnati, A., Ungaro, R., 1999, **"**Facilitated Transport of Hydrophilic Salts by Mixtures of Anion and Cation Carriers and by Ditopic Carriers" *J. Am. Chem. Soc.***,** 121, 10142-10151**.**

Collins, M., McKervey, M.A., Madigan, E., Moran, M.B., Owens, M., Ferguson, G., 1991, "Chemically modified calix[4]arenes regioselective synthesis of 1,3-(distal) derivatives and related compounds. X-ray crystal structure of a biphenoldinitrile" J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 3137–3142.

Demirel, A., Dogan, A., Canel E., Memon, S., Yilmaz M., Kilic, E., (2004), "Hydrogen Ion-selective poly(vinyl chloride) Membrane Electrode Based on a p-tert-butylcalix[4]arene-oxacrown-4", Talanta 62, 123–129.

Demirtas, H.N., Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2008, "Synthesis of new chiral calix[4]azacrowns for enantiomeric recognition of carboxylic acids" Tetrahedron: Asymmetry, 19, 2020–2025.

Dhawan, B., Chen, S.-I., Gutsche, C. D., 1987, "Calixarenes .19. Studies of The Formation of Calixarenes via Condensation of para-Alkylphenols and Formaldehyde" Makromol. Chem., 188, 921-950.

Dhir, A., Bhalla, V., Kumar, M., 2005, "Ratiometric Sensing of Hg2+ Based on the Calix[4]arene of Partial Cone Conformation Possessing a Dansyl Moiety" Org. Lett.,10 (21),4891–4894.

Ding, C., Qu, K., Li, Y., Hu, K., Liu, H., Ye, B., Wu, Y., Zhang, S., 2007, "Preparation and characterization of six calixarene bonded stationary phases for high performance liquid chromatography" J. Chromatogr. A, 1170, 73–81

Dospil, G., Schatz, J., 2001, "Synthesis and characterization of imidazole-substituted calix[4]arenes as simple enzyme-mimics with acyltransferase activity" Tetrahedron Lett., 42, 7837–7840.

Erdemir, S., Bahadir, M., Yilmaz, M., 2009, "Extraction of carcinogenic aromatic amines from aqueous solution using calix[*n*]arene derivatives as carrier" J. Hazard. Mater., 168, 1170–1176.

Erdemir, S., Sahin, O., Uyanik, A., Yilmaz, M., 2009, "Effect of the glutaraldehyde derivatives of Calix[n]arene as cross-linker reagents on lipase imhareketliization" J Incl Phenom Macrocycl Chem. 64, 273-282.

Erden, S., Demirel, A., Memon, S., Yılmaz, M, Canel, E., Kılıç, E., 2006 "Using of Hydrogen Ion-selective Poly(vinyl chloride) Membrane Electrode based on Calix[4]arene as Thiocyanate Ion-selective Electrode", Sens. Actuators B, 113, 290–296.

Gaeta, C., Rosa, M.D., Fruilo, M., Soriente, A., Ner, P., 2005, "Synthesis of calix[4]arene derivatives bearing chiral pendant groups as ligands for enantioselective catalysis" Tetrahedron:Asymmetry,16, 2333-2340.

Garrier, E., Gac, S.L., Jabin, I., 2005, "First Enantiopure Calix[6]Aza-Cryptand: Synthesis and Chiral Recognition Properties Towards Neutral Molecules", Tetrahedron: Asymm., 16, 3767–3771.

Gezici, O., Tabakci, M., Kara, H., Yilmaz, M., 2006, "Synthesis of p-tert-Butylcalix[4]arene Dinitrile Bonded Aminopropyl Silica and Investigating Its Usability as a Stationary Phase in HPLC" Journal of Macromolecular Science, Part A, 43, 221-231.

Gu, J.Y., He, W.P., Shi, X.F., 2008, "New Chiral Calixarene Derivatives: Syntheses and Their Chiral Recognition Toward Amino Acids by UV-Vis Spectroscopy "Chemical Research in Chinese Universities, 24,106-109.

Gubitz, G., Schmid, M.G., 2004, "Chiral separations", Methods in Mol. Bio., 243.

Gutsche, C. D., 1983, "Calixarenes", Acc. Chem. Res., 16, 161.

Gutsche, C. D., 1998, "Calixarenes Revisited", The Royal Society of Chemistry Cambridge.

Gutsche, C. D., Bauer, L. J., 1985, "Calixarenes. 14. The Conformational Properties of The Ethers and Esters of the Calix[6]arene and the Calix[8]arene", J. Am. Chem. Soc., 107, 6059-6063.

Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H., Muthukrishnan, R., 1981, " Calixarenes. 4. The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from p- tert-Butylphenol", J. Am. Chem. Soc., 103, 3782-92. Idem, ibid., 1984, 106, 1891.

Gutsche, C. D., Iqbal, M., 1990, "p-tert-Butylcalix[4]arene", Org.Syn. 68, 234-7.

Gutsche, C. D.; Alam, I., 1988, "Calixarenes. 23. The Complexation and Catalytic Properties of Water Soluble Calixarenes", Tetrahedron, 44, 4689.

Gutsche, C.D. and Pagoria, P.F., 1985, "Calixarenes. 16. Functionalized Calixarenes: Direct Substitution Route", J. Org. Chem., 50, 5795-5802.

Gutsche, C.D., 1989, "Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes"; The Royal Society of Chemistry, Cambridge, London.

Healy, L.O., McEnery, M.M., McCarthy, D.G, Harris, S. J., Glennon, J. D., 1998," Silica-bonded Calixarenes in Chromatography: Enantioseparations on Molecular Basket Phases for Rapid Chiral LC" Analytical Lett., 31, 1543-1551.

Hışıl, Y. 2004 "yüksek basınç sıvı kromatografisi" Enstrumental Gıda analizleri I 4. baskı, Ege üniversitesi Basımevi, İzmir, 36-52.

Iki, N., Narumi, F., Suzuki, T., Sugawara, A., Miyano, S., 1998, "A New Chiral Stationary Phase For Gas Chromatography By Use Of A Chiral Thiacalix[4]Arene Derivative", Chem. Lett., 1065-1066.

Kim, H.J., Kim, J.S., 2006, **"**BODIPY appended cone-calix[4]arene: selective fluorescence changes upon Ca^{2+} binding**.** Tetrahedron Lett., 47, 7051-7055.

Knoblauch, S., Falana, O.M., Nam, J., Roundhill, D. M., Hennig, H., Zeckert, K., 2000, "Calix[4]arenes with narrow rim 2-mercaptoethoxy substituents as potential precursor molecules for metallacages and sensors" Inorganica Chimica Acta, 300–302, 328–332.

Li, L.S., Da, S.L., Feng, Y.Q., Liu, M., 2004 Preparation and characterization of a *p-tert* butyl-calix[6]-1,4-benzocrown-4-bonded silica gel stationary phase for liquid chromatography" J. Chromatogr. A, 1040, 53–61.

Li, L.S., Liu, M., Da, S.L., Feng, Y.Q., 2004," High performance liquid chromatography of aromatic carboxylic acids on *p-tert*-butyl-calix[8]arene-bonded silica gel stationary phase" Talanta, 62, 643–648.

Li, L.S., Liu, M., Da, S.L., Feng, Y.Q., 2004," Studies on the chromatographic behavior of nucleosides and bases on *p-tert*-butyl-calix[8]arene-bonded silica gel stationary phase by HPLC" Talanta, 63, 433–441.

Li, L.S., Liu, M., Da, S.L., Feng, Y.Q., 2005," High performance liquid chromatography with cyclodextrin and calixarene macrocycle bonded silica stationary phases for separation of steroids" Talanta, 66, 479–486.

Liu, S.Y., He, Y.B, Qing, G.Y., Xu, K.X., Qin, H.J., 2005, "Fluorescent sensors for amino acid anions based on calix[4]arenes bearing two dansyl groups" Tetrahedron: Asymmetry, 16,1527–1534.

Liu, Y., Zhao, B.T., Zhang, H.Y., Ju, H.F., Chen, L.X., He, X.W., 2001, "Synthesis of Novel Double-Armed p-(tert-Butyl)calix[4]arene-Derived Amides and Their Lead(II)(Pb^{2+})-Selective-Electrode Properties", Helvetica Chimica Acta., 84, 1970.

Luts, T., Suprun, W., Hofmann, D., Klepel, O., Papp, H., 2007, "Epoxidation of olefins catalyzed by novel Mn(III) and Mo(IV) Salen complexes immobilized on

mesoporous silica gel Part I. Synthesis and characterization of homogeneous and immobilized Mn(III) and Mo(IV) Salen complexes" J. Mol. Catalysis A: Chem. 261, 16–23.

Magdalena, S., Gorczyca, G., Slebioda, M.,2010, "Characterization of 1,3-alternate calix[4]arene-silica bonded stationary phases and their comparison to selected commercial columns by using principal component analysis" J. Chromatogr. A, 1217, 329–336.

Magdalena, S., Jaszczołt, K., Kołodziejczyk, A., Janusz, R. 2006, "*1,3-Alternate* 25,27-dibenzoiloxy-26,28-bis-[3-propyloxy]-calix[4]arenebonded silica gel as a new type of HPLC stationary phase, Talanta , 68, 1560–1566.

Maksimov, A.L., Sakharov, D.A., Filippova, T.Yu., Zhuchkova, A.Y., Karakhanov, E.A., 2005, "Supramolecular Catalysts on the Basis of Molecules−Receptors" Ind. Eng. Chem. Res., 44,8644–8653.

Matulkova, I., Rohovee, J., 2005, "Synthesis, Characterization and Extraction Behaviour of Calix[4]arene with Four Propylene Phosphonic Acid Groups on the Lower Rim", Polyhedron, 24, 311-317.

Munch, J. H., Gutsche, C. D., 1990, "para-tert-Butylcalix[8]arene", Org. Syn., 68, 243-246.

Nabeshima, T., Saiki, T., Sumitomo, K., 2002, "Modulation of Metal Recognition by a Novel Calix[4]arene Bearing Two Bipyridine Units as a Molecular Gate" Org. Lett., 4 (19), 3207–3209.

Oh, S.W., Moon, J.D., Lim, H.J., Park, S.Y., Kim, T., Park, J.B., Han, M.H., Snyder, M., Choi, E.Y. 2005, The FASEB Journal.

Rondelez, Y., Rager, M.N., Duprat, A., Reinaud, O., 2002, "Calix[6]arene-Based Cuprous "Funnel Complexes": A Mimic for the Substrate Access Channel to Metalloenzyme Active Sites**"** J. Am. Chem. Soc., 124 (7),1334–1340**.**

Sahin, O., Erdemir, S., Uyanik,, A., Yilmaz, M., 2009, " Enantioselective hydrolysis of (R/S)-Naproxen methyl ester with sol–gel encapculated lipase in presence of calix[n]arene derivatives" Applied Catalysis A: General, 369, 36–41.

Sayin, S., Ozcan, F., Yilmaz, M. 2010, "Synthesis and Evaluation of Chromate and Arsenate Anions Extraction Ability of a N-Methylglucamine Derivative of Calix[4]arene İmmobilized onto Magnetic Nanoparticles" J Hazard. Mater., 178, 312-319.

Shahgaldian, P**.,** Coleman, A.W**.,** Rather, B**.,** Zaworotko, M.J**.,** 2005, "Double Molecular Encapsulation of Tetrahydrofuran by an Amphiphilic Calix-[4]-arene", J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem., 52, 241-245.

Shimizu, S., Suzuki, T., Shirakawa, S., Sasaki, Y., Hirai, C., 2002, "Water-Soluble Calixarenes as New Inverse Phase-Transfer Catalysts. Their Scope in Aqueous

Biphasic Alkylations and Mechanistic Implications" Adv. Synth. Catal., 344, 370-378.

Skogsberg, U., Handel, H., Gesele, E., Sokoließ, T., Menyes, U., Jira, T., Roth, U., Albert, K., 2003," Investigation of the retention behaviour of steroids with calixarene-based stationary phases by modern NMR spectroscopy" J. Sep. Sci., 26, 1119–1124.

Stewart, D. R., Gutsche, C. D., 1993, "The One-Step Synthesis of p-tert-Butylcalix[5]arene", Org. Prep. Proced. Int., 25, 137-139.

Tabakci, M., Erdemir, S., Yilmaz, M., 2007, "Preparation, characterization of cellulose-grafted with calix[4]arene polymers for the adsorption of heavy metals and dichromate anions". J. Hazard. Mater., 148, 428-435.

Tabakci, M., Memon, S., Yilmaz, M., Roundhill, D.M., 2004, "Oligomeric Calix[4]arene-thiacrown Ether for Toxic Heavy Metals" J. Macromol. Sci. Pure and Appl. Chem. A42, 186–193.

Tang, W., Gu, T., Zhong, J.J., 2006, "Separation of targeted ganoderic acids from *Ganoderma lucidum* by reversed phase liquid chromatography with ultraviolet and mass spectrometry detections" Biochemical Engineering Journal, 32, 205–210.

Tian, Y., Li, H., Zeng, Z., 2006,"A novel sol-gel calix[4]arene-modified capillary column for open-tubular capillary electrochromatography" Electrophoresis , 27, 3381–3390.

Tu, C., Surowiec, K., Bartsch, R.A., 2006, "Di-ionizable *p-tert*-butylcalix[4]arene-1,2-crown-4 ligands: synthesis and high divalent metal ion extraction selectivity" Tetrahedron Lett., 47, 3443-3446.

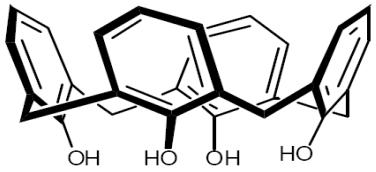
Wang, Z., Zheng, Q.Y., Chen, Y., 2001, "Detection of Metal Ions Using A Wavelength Interrogation Surface Plasmon Resonance Sensor with Calix[4]arene Derivatives as Sensing Films", Anal. Lett., 34, 2609-2619.

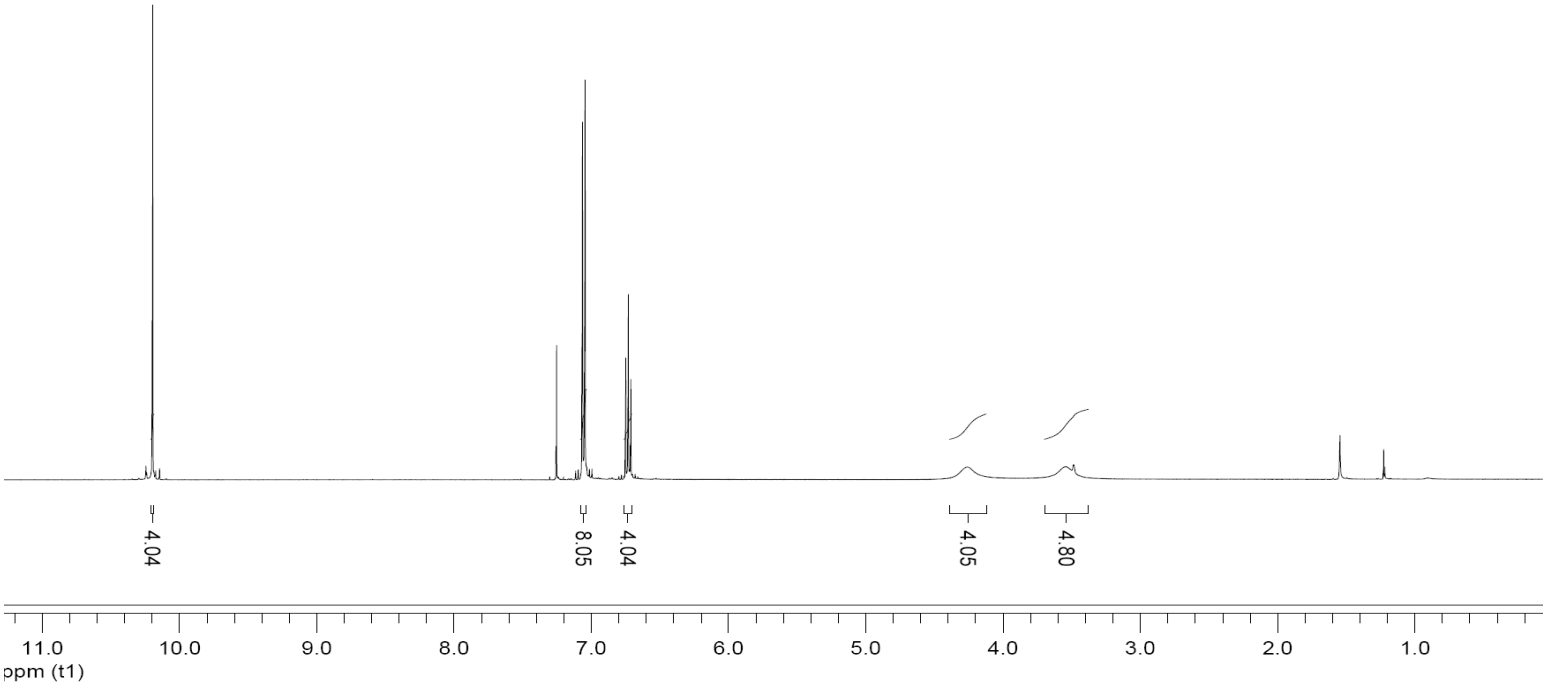
Xiao, Y.X., Xiao, X.Z., Feng, Y.Q., Wang, Z.H., Da, S.L., 2002, "High-performance liquid chromatography of sulfonamides and quinolones on *p-tert*-butyl-calix[6]arene-bonded silica gel stationary phase" Talanta, 56, 1141–1151

Xing, J., Wu, C.Y., Li, T., Zhong, Z.L., Chen, Y.Y., 1999, "Separation of Aromatic Isomers by Capillary Gas Chromatography with two calix[4]arene polysiloxane stationary phase" Analyticaly Sci., 15, 785-789.

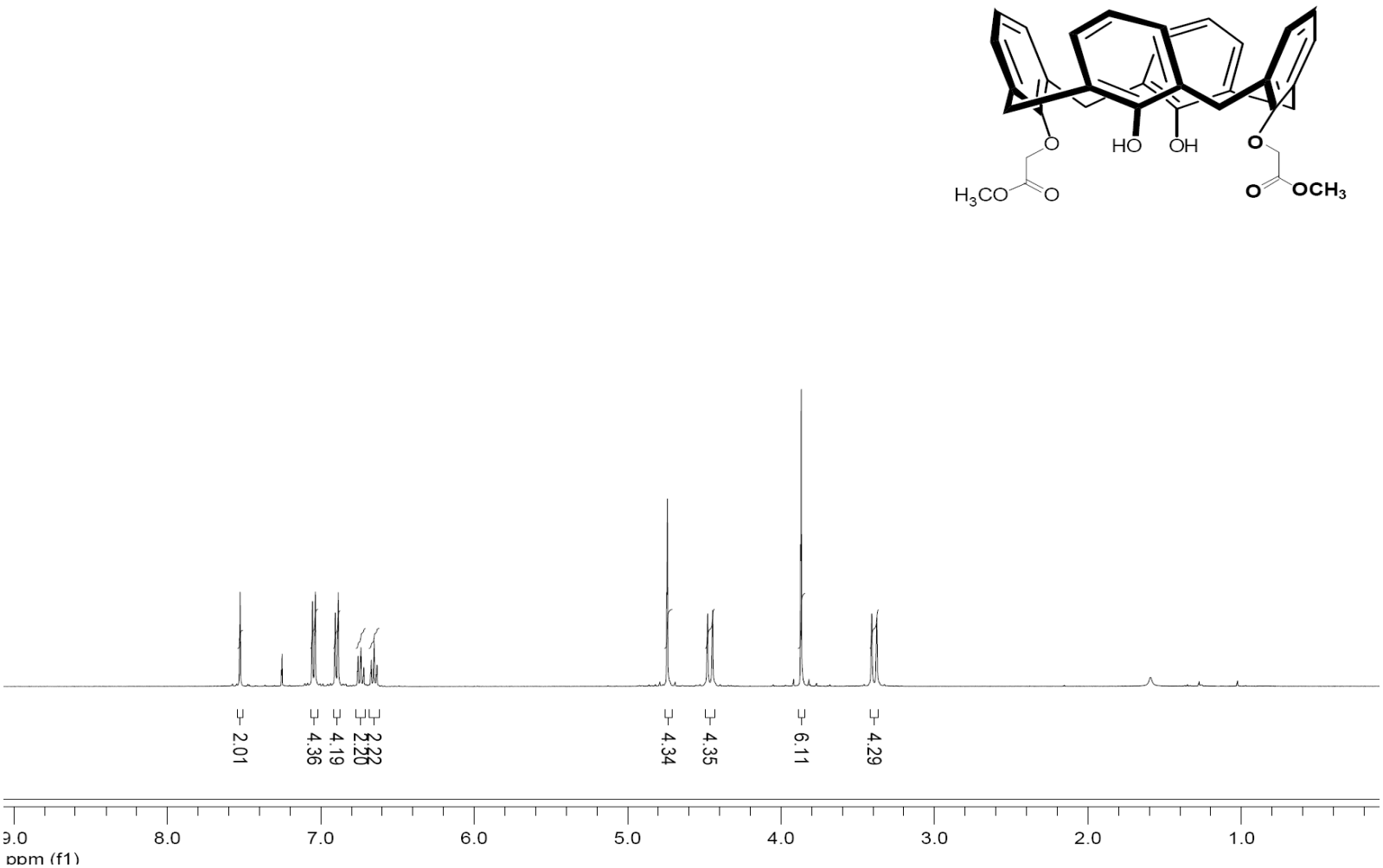
EKLER

EK-1.Bileşik 2'in ^{1}H-NMR spektrumu

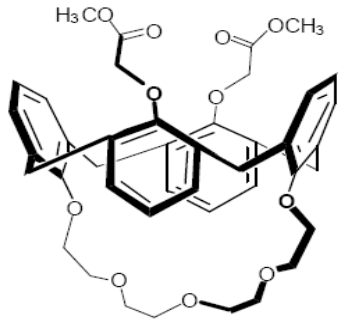


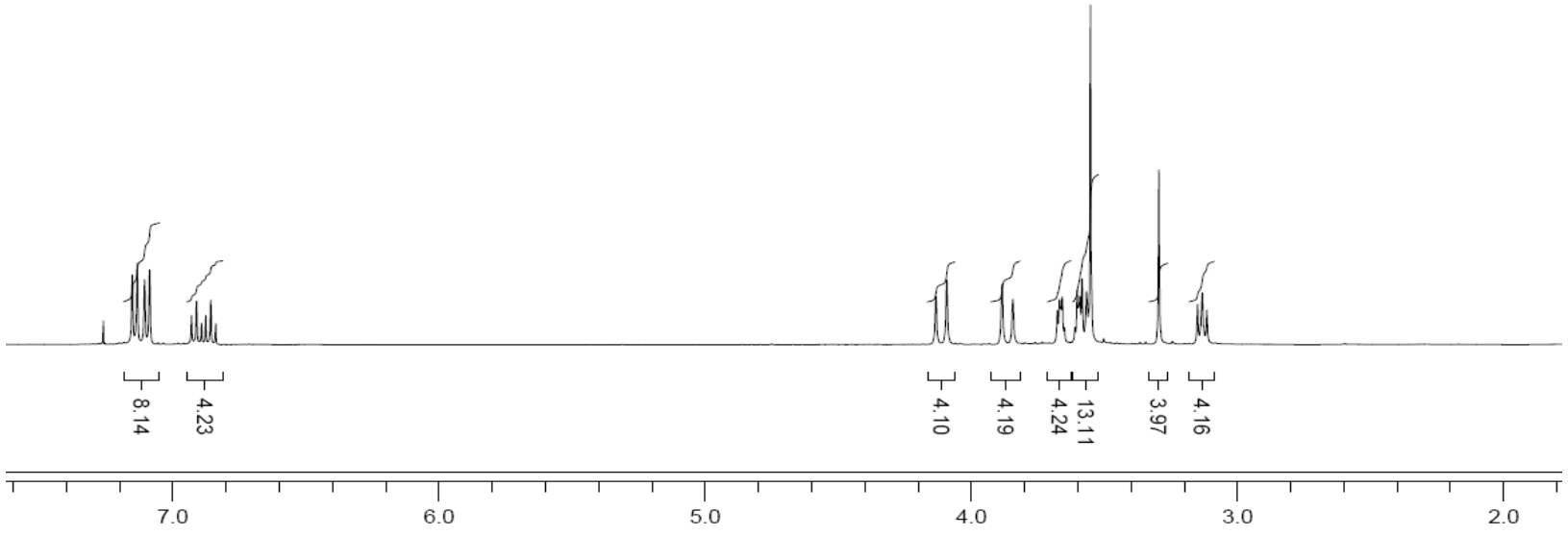


EK-2. 1.Bileşik 3'in ^{1}H-NMR spektrumu

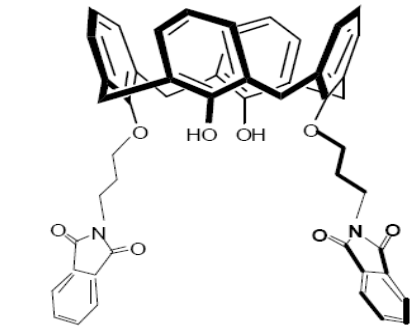


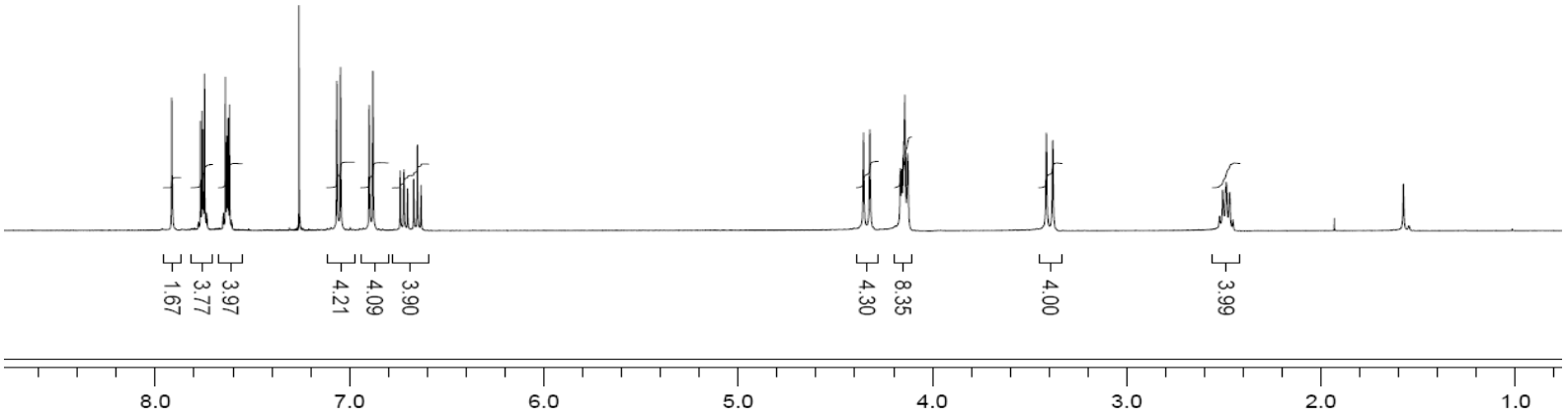
EK-3. 1.Bileşik 4'in ^{1}H-NMR spektrumu



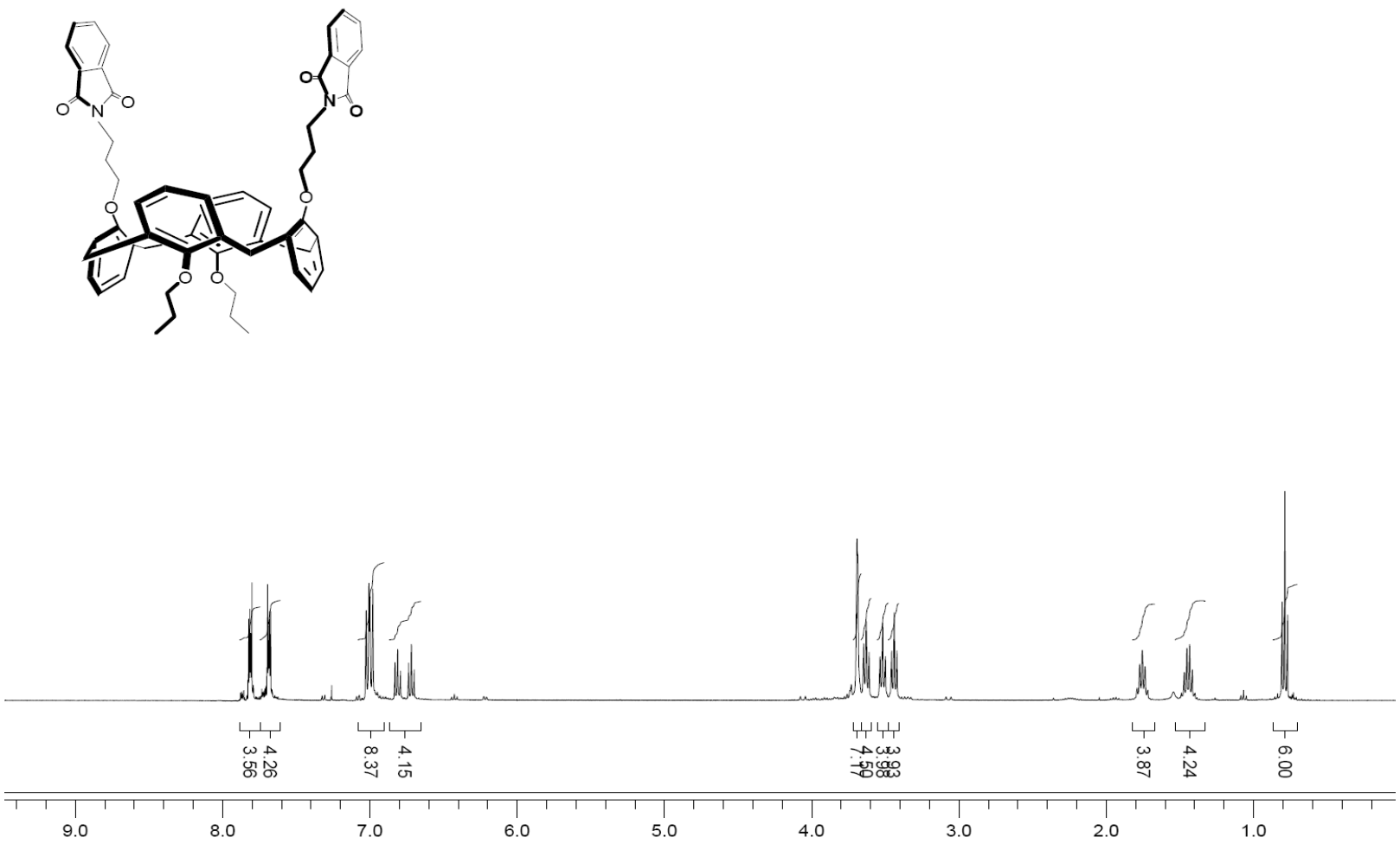


EK-4. Bileşik 6'in ^{1}H-NMR spektrumu

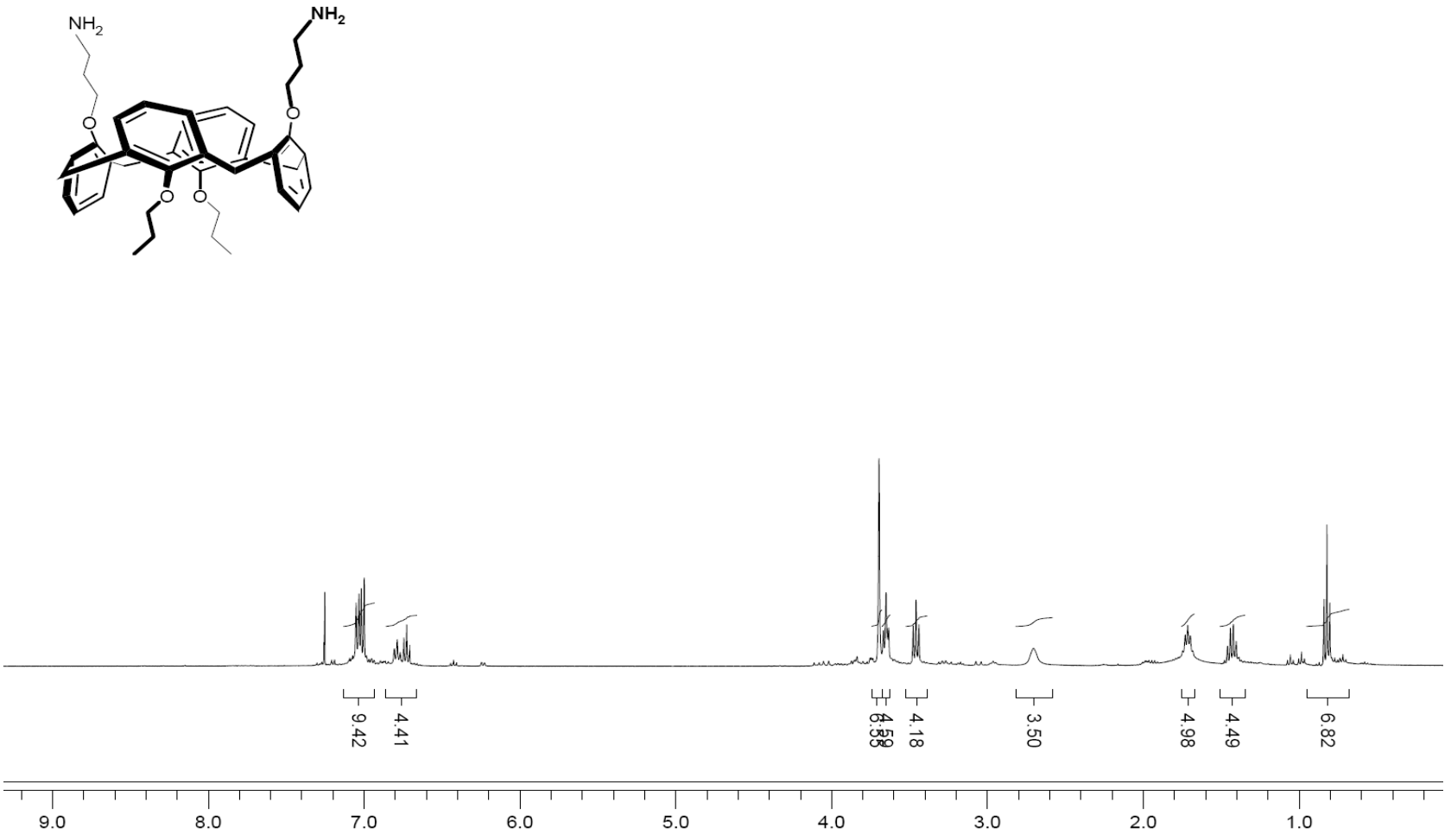




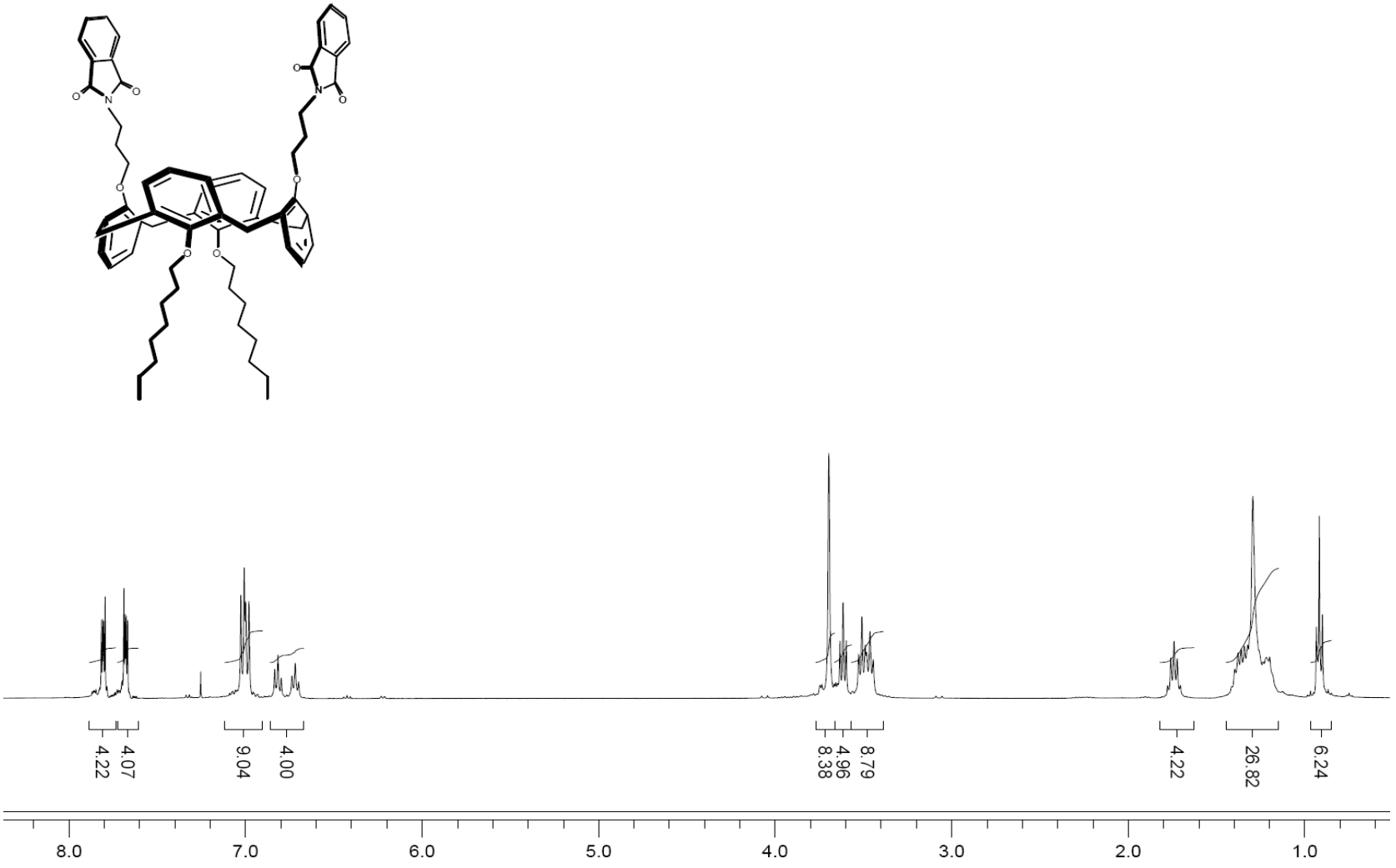
EK-5. Bileşik 7'in ^{1}H-NMR spektrumu



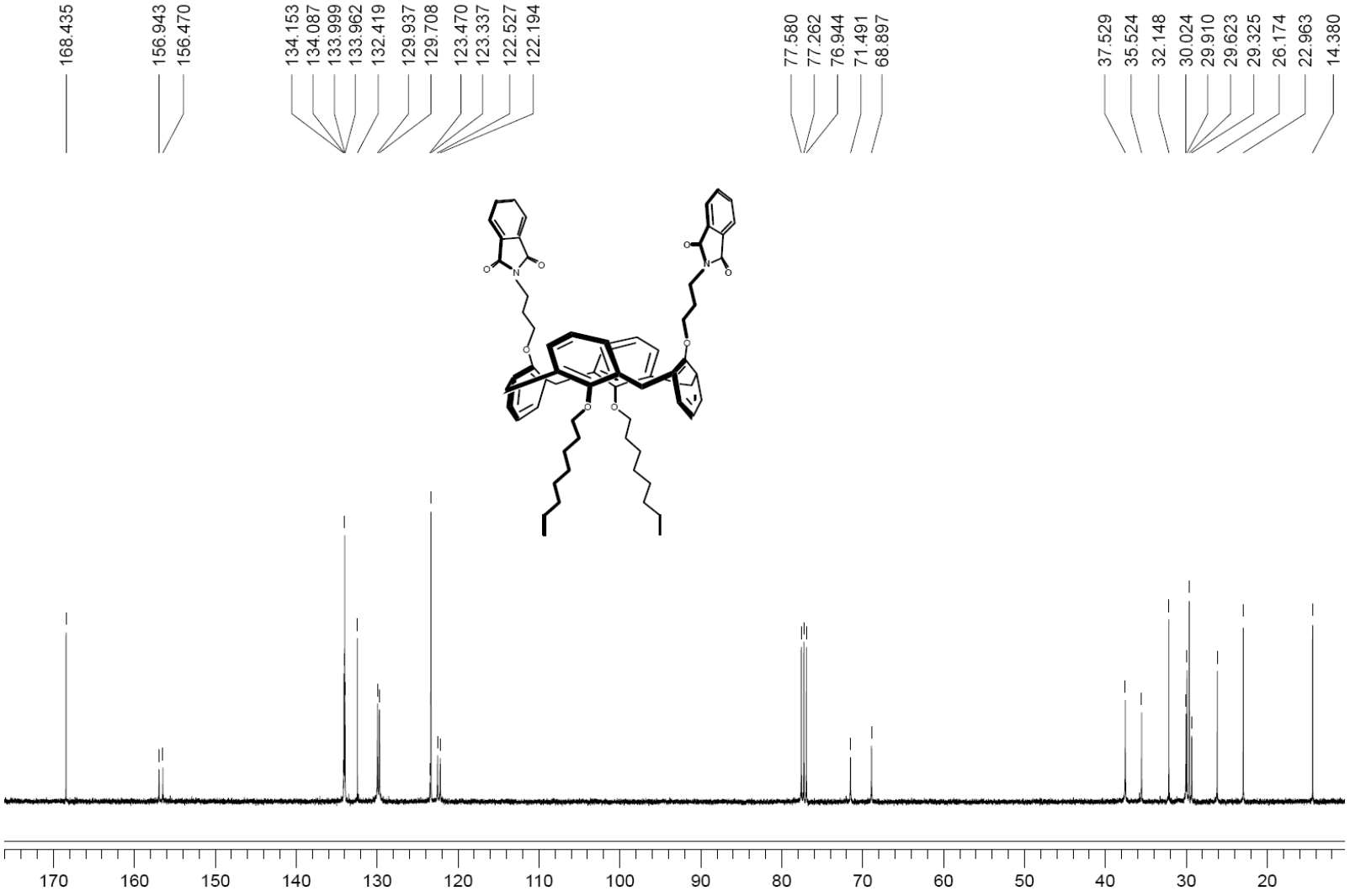
EK-6. Bileşik 9'in ^{1}H-NMR spektrumu



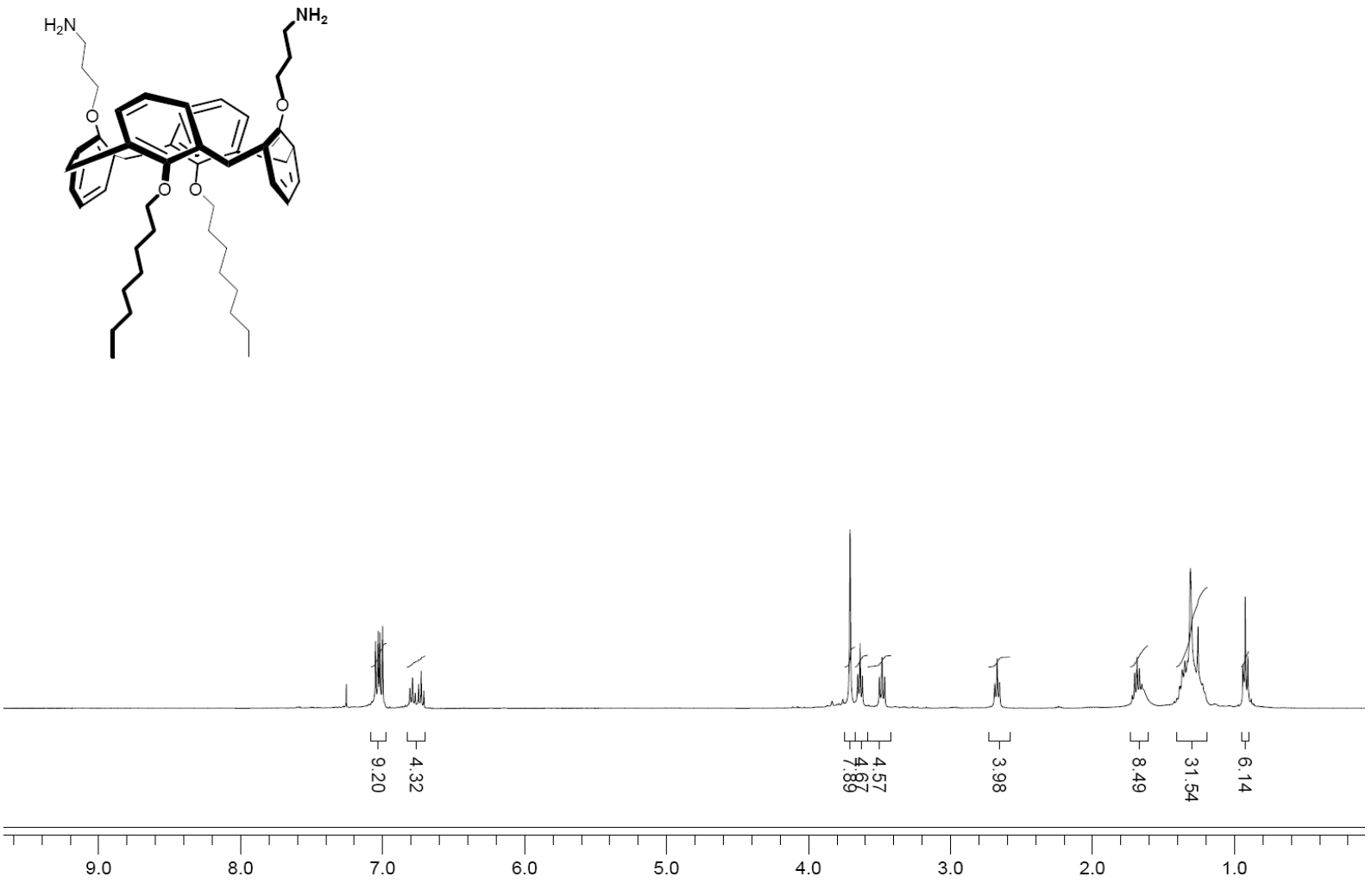
EK-7. Bileşik 8'in ^{1}H-NMR spektrumu



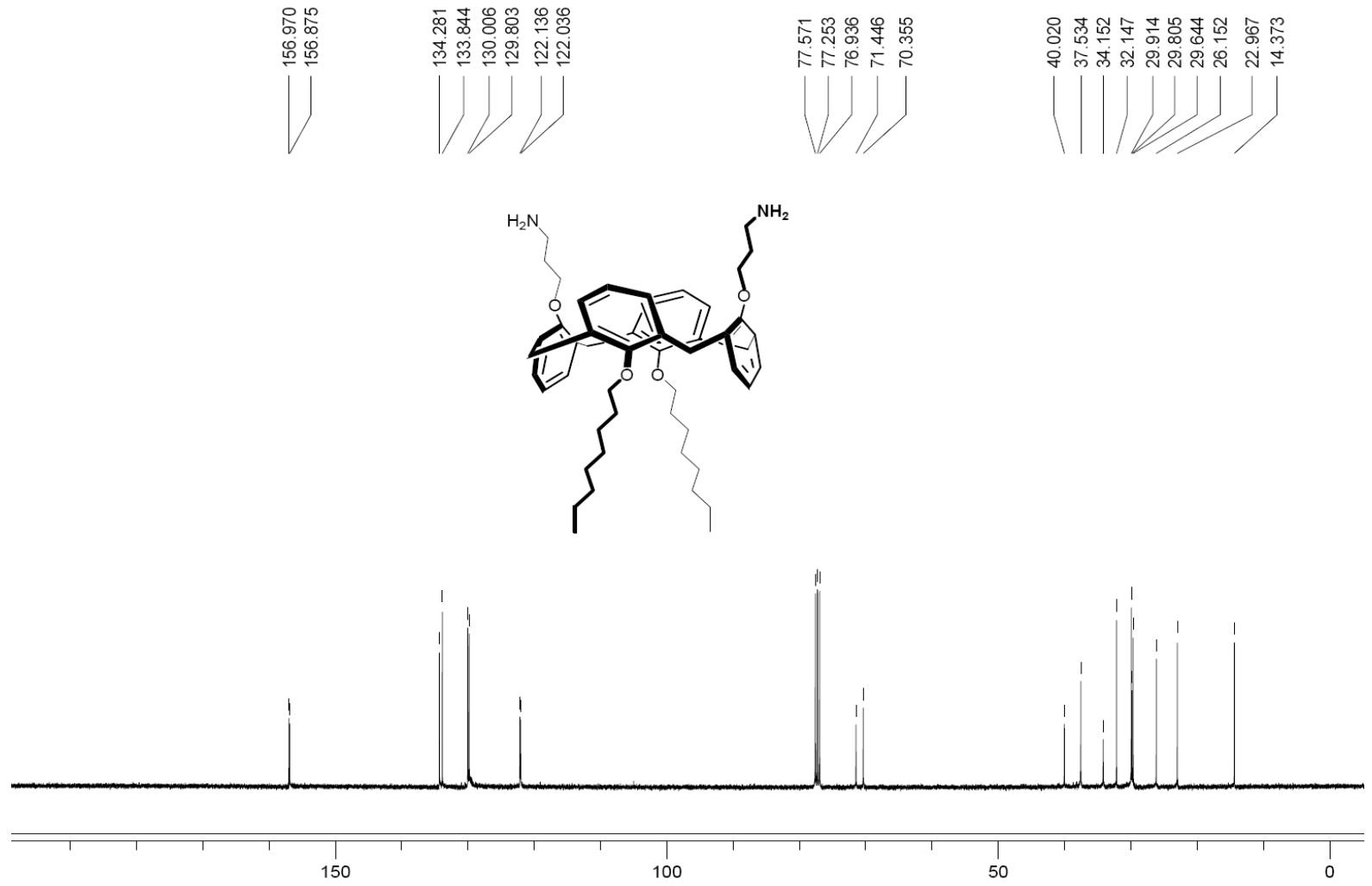
EK-8. Bileşik 8'in ^{13}C-NMR spektrumu



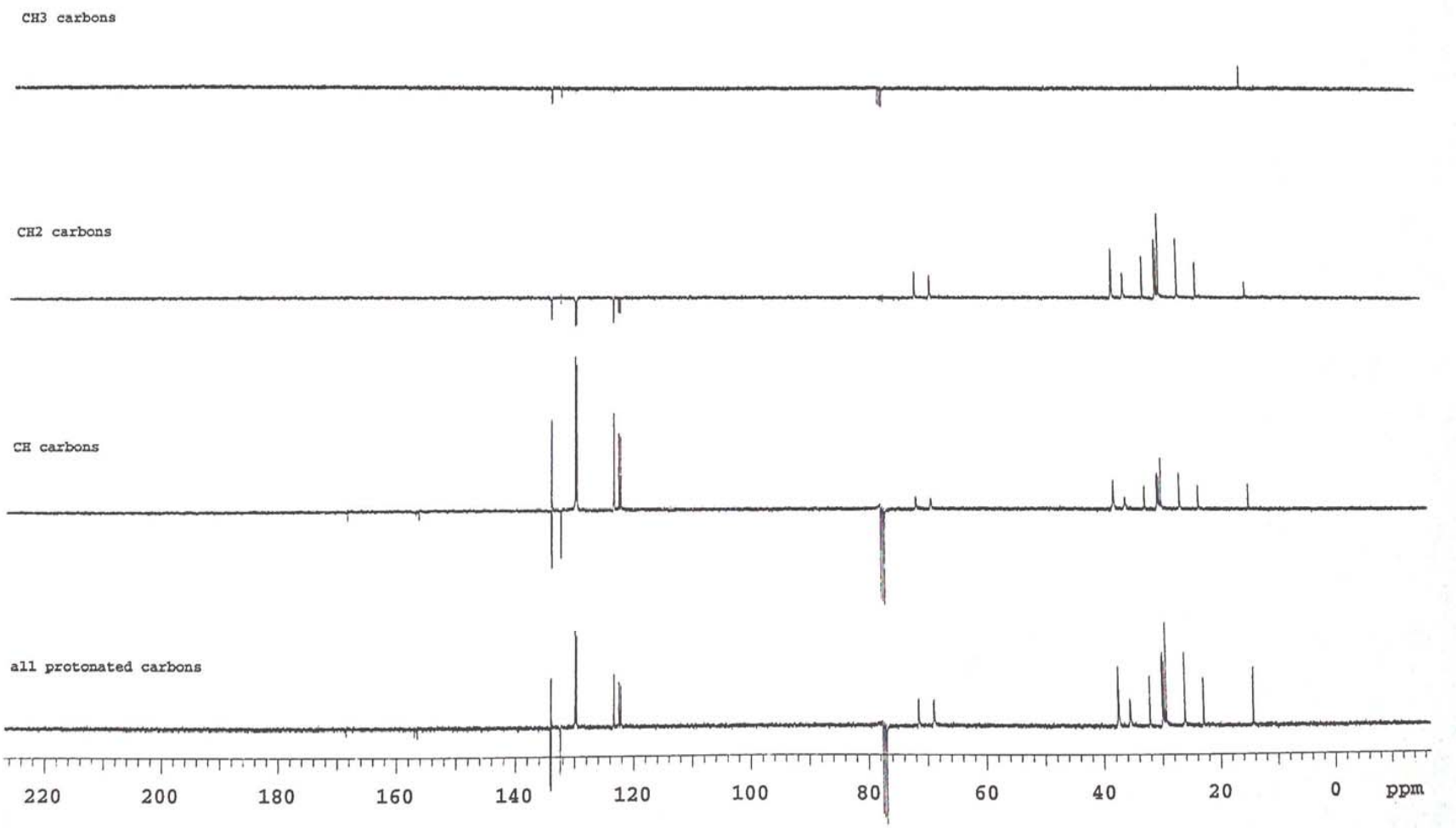
EK-9. Bileşik 10'un ^{1}H-NMR spektrumu



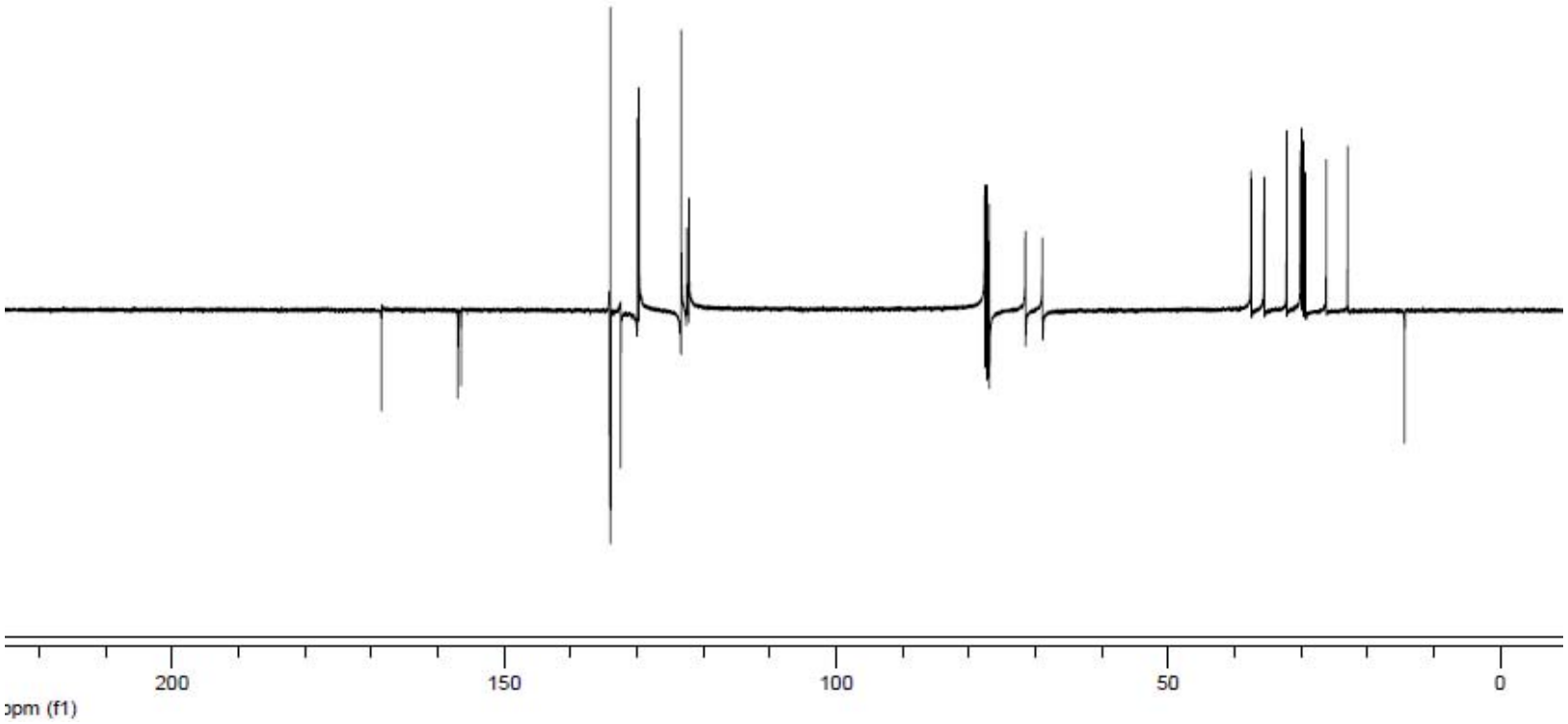
EK-10. Bileşik 10'un ^{13}C-NMR spektrumu



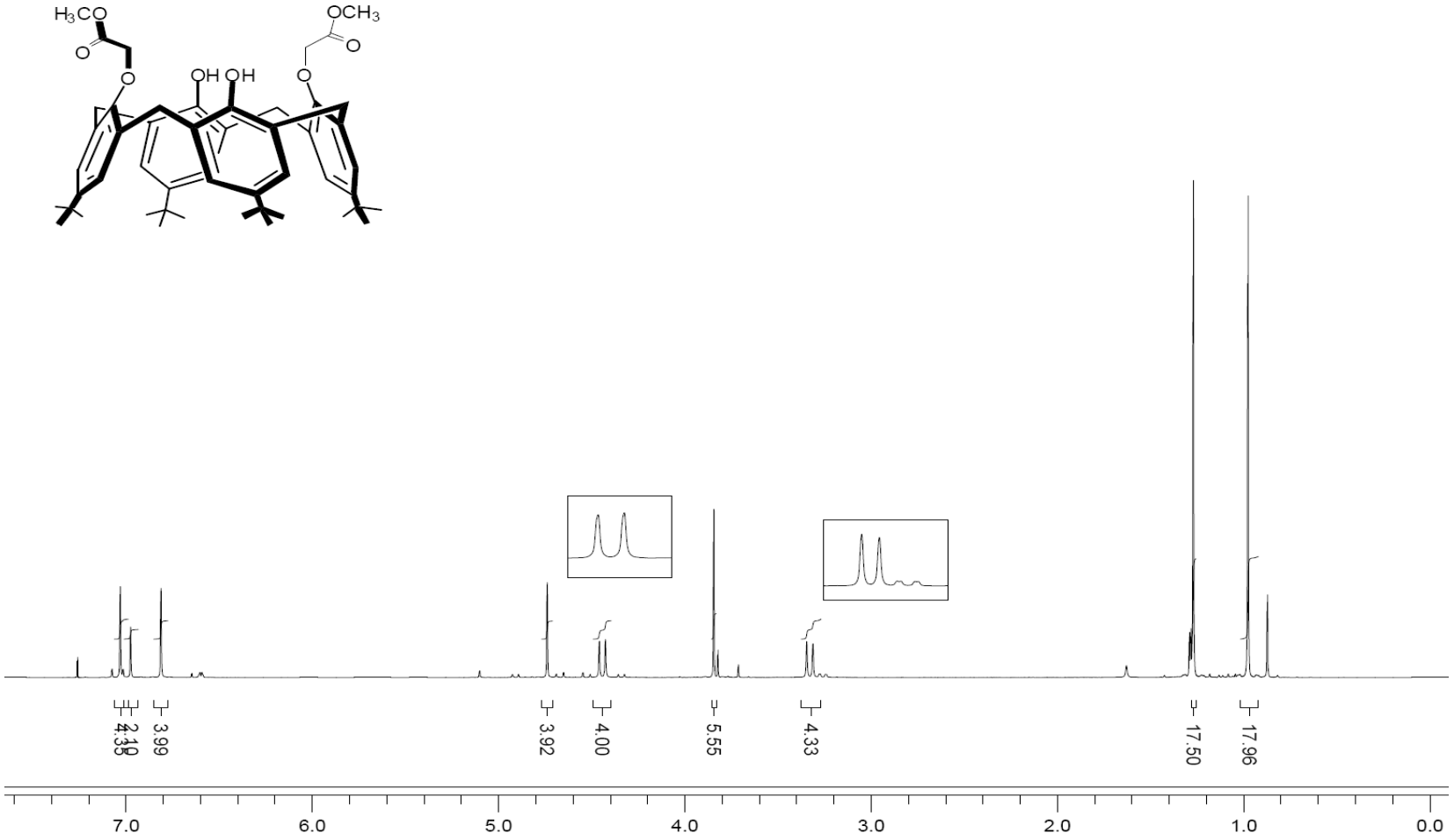
EK-11. Bileşik 10'unn DEPT spektrumu



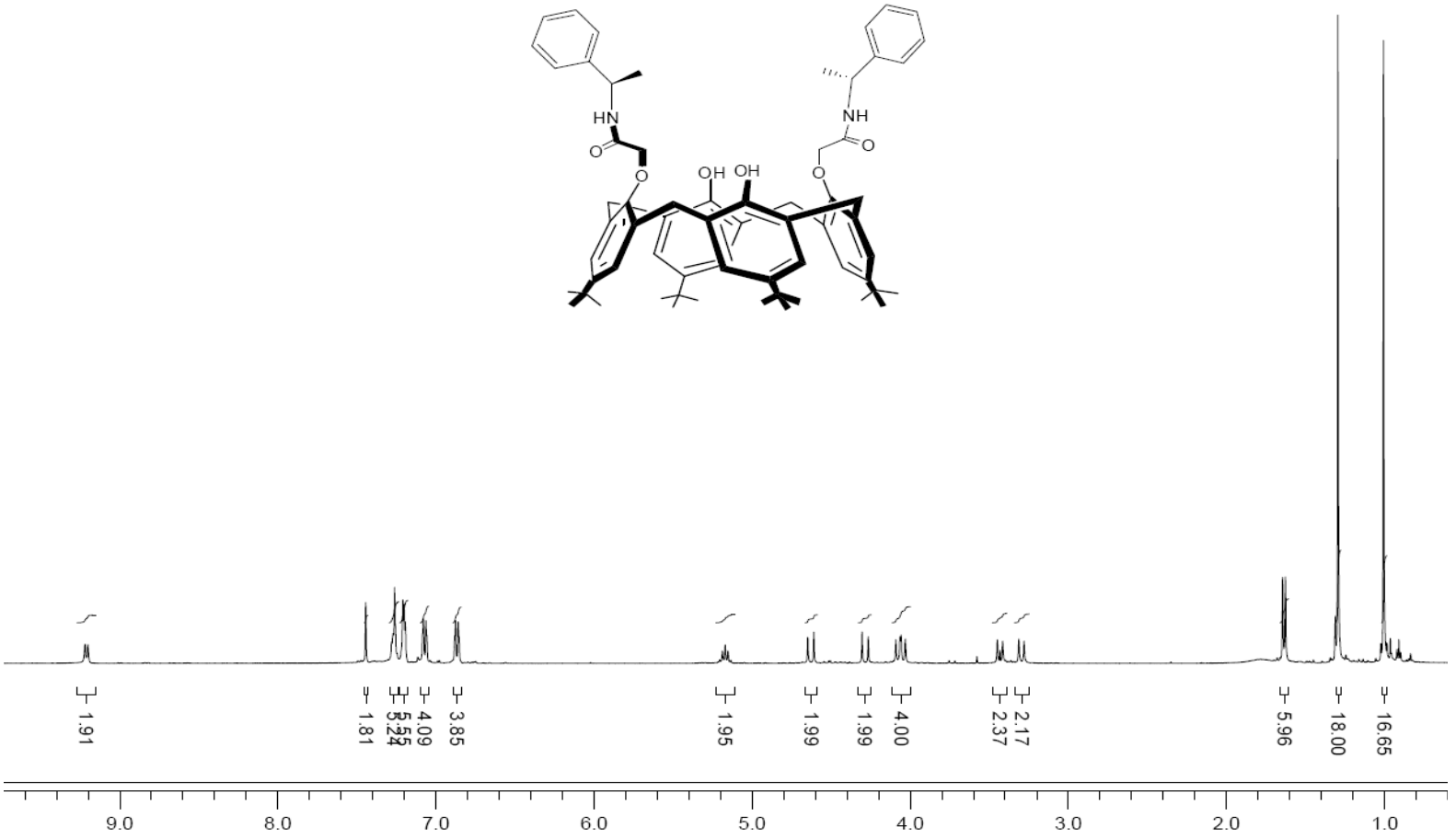
EK-12. Bileşik 10'unn APT spektrumu



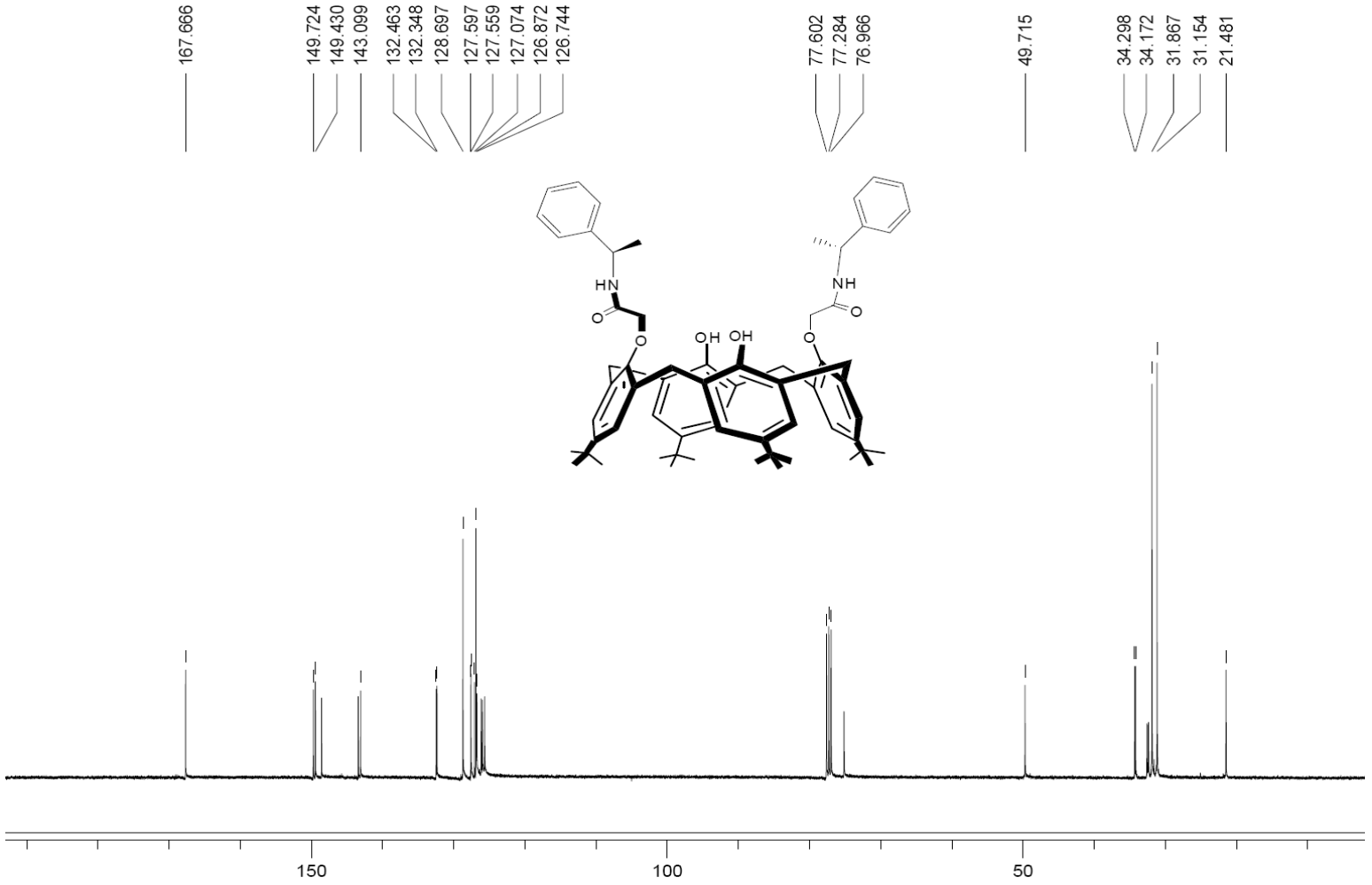
EK-13. Bileşik 13'ün ^{1}H-NMR spektrumu



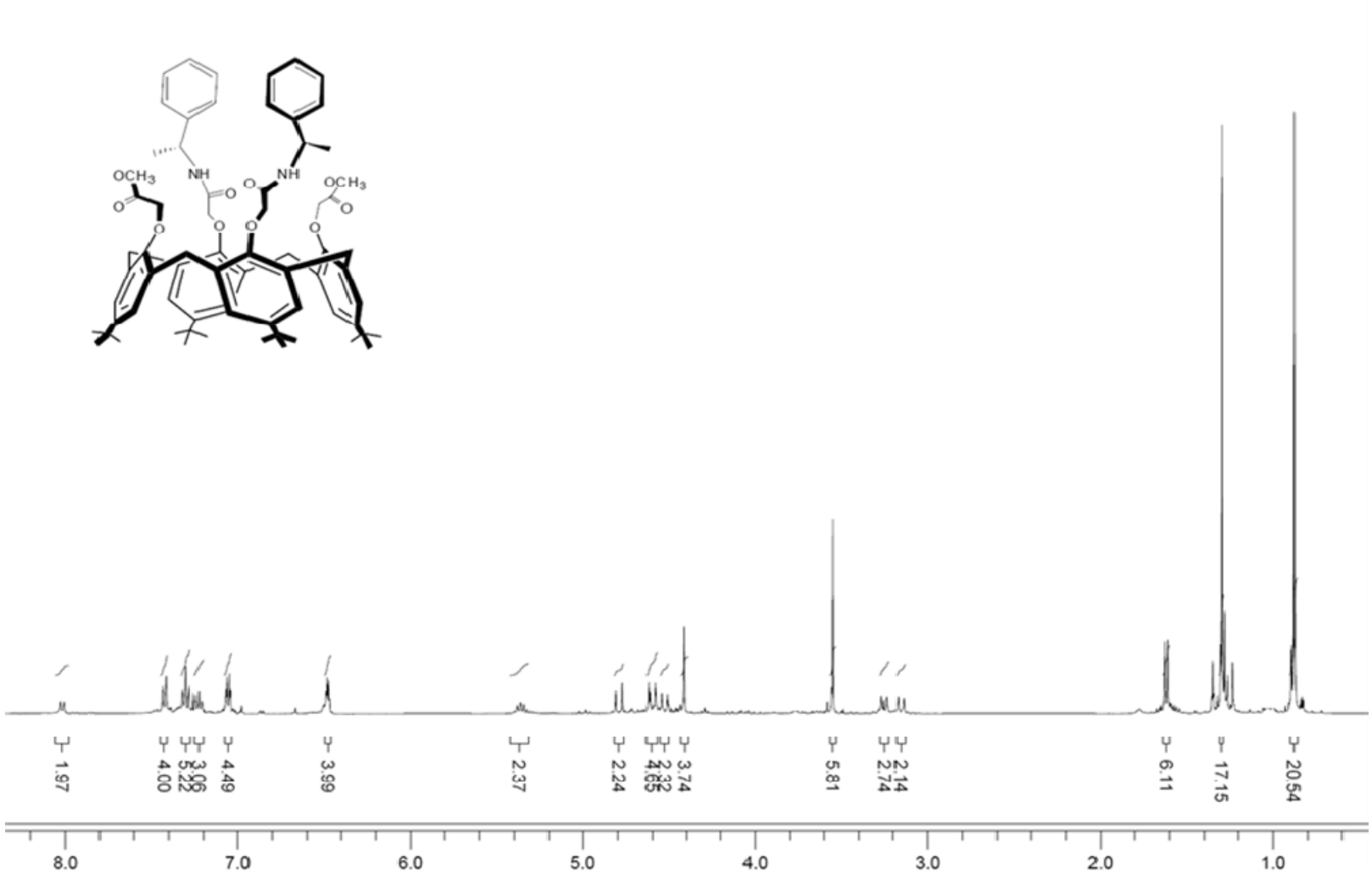
EK-14. Bileşik 14'ün ^{1}H-NMR spektrumu



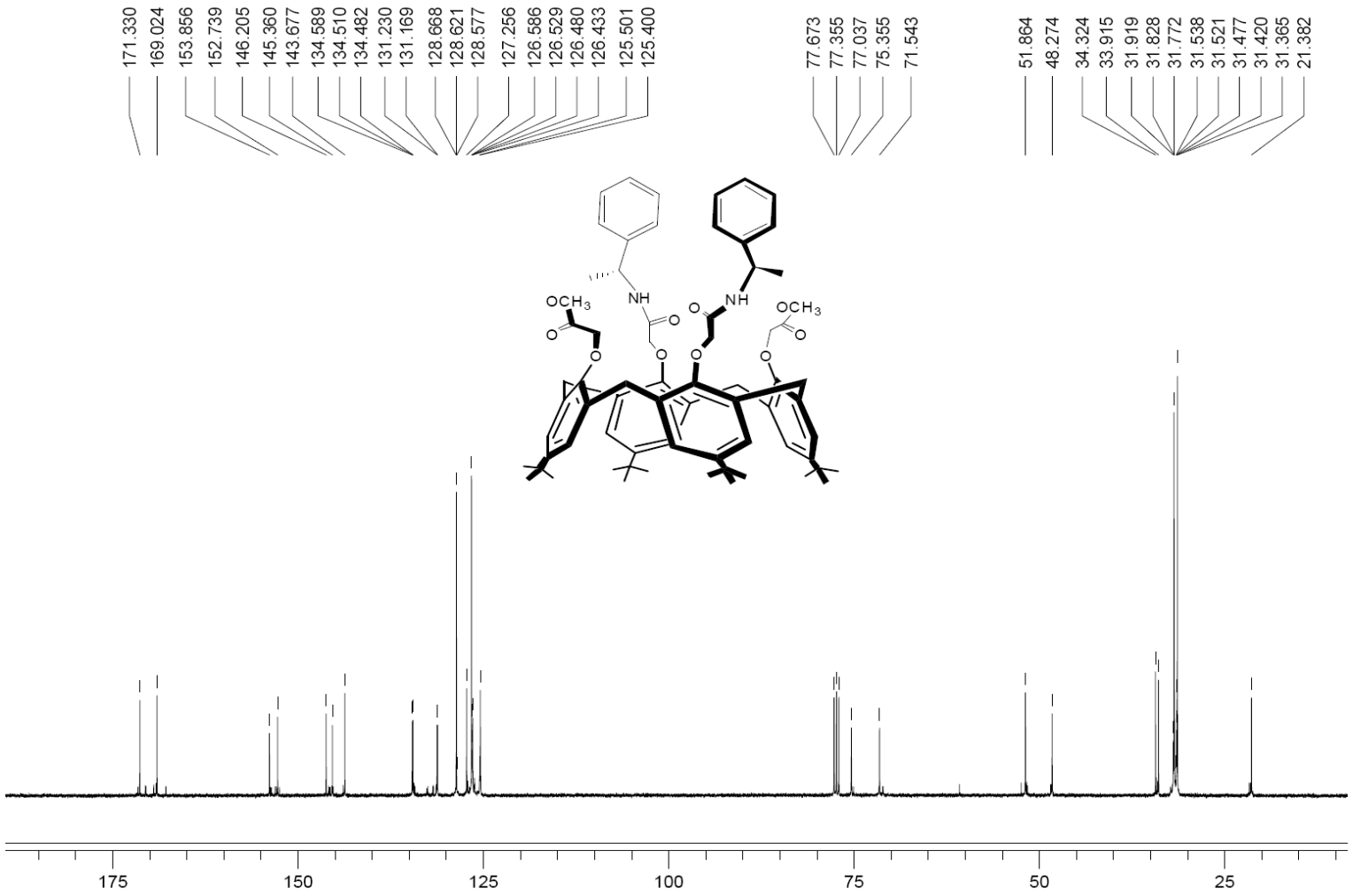
EK-15. Bileşik 14'ün ^{13}C-NMR spektrumu



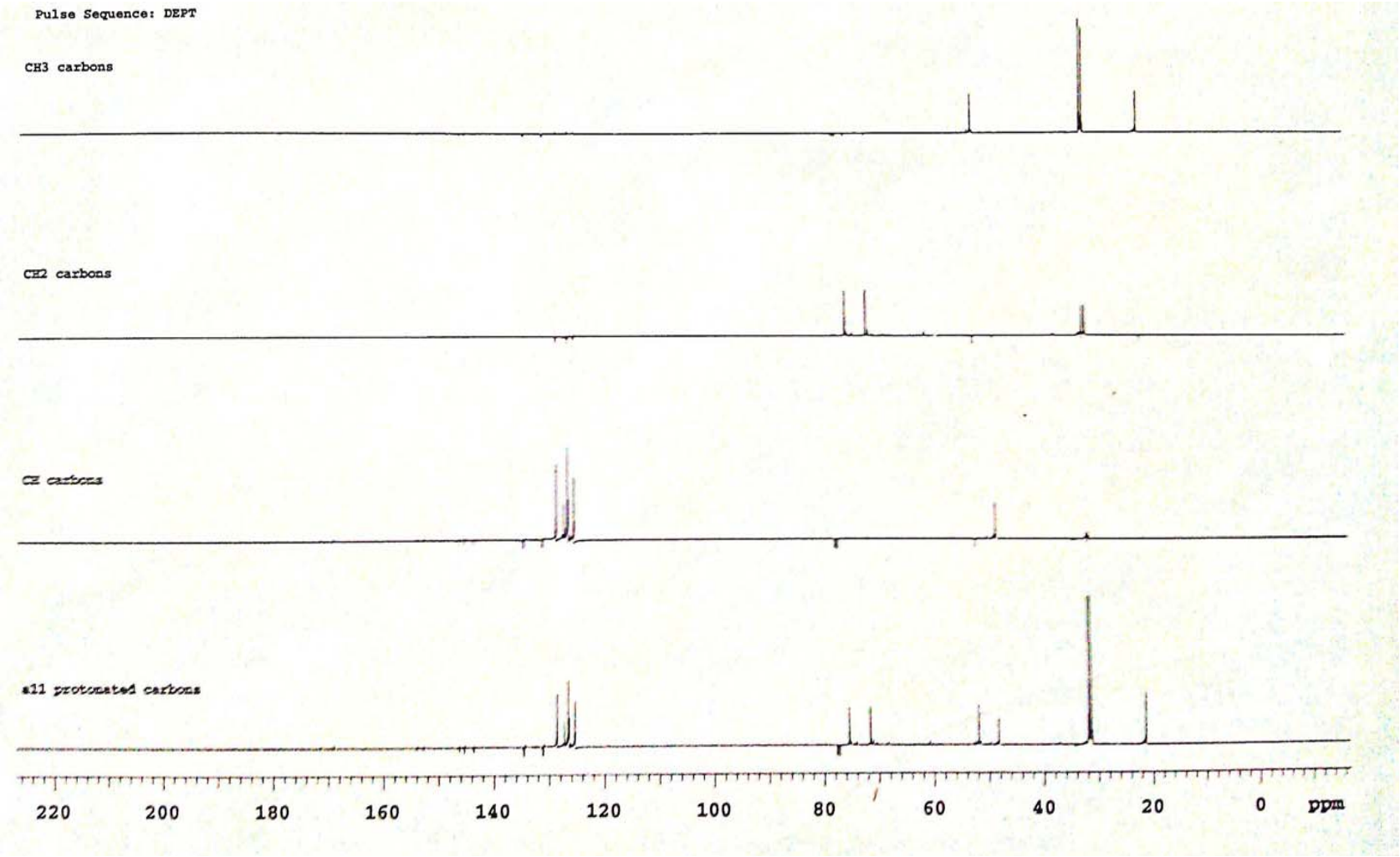
EK-16. Bileşik 15'in ^{1}H-NMR spektrumu



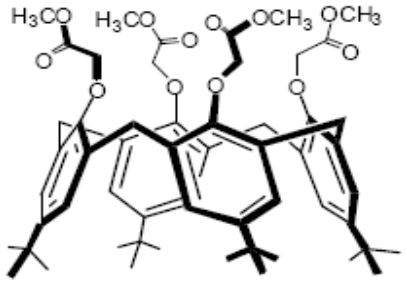
EK-17. Bileşik 15'in ^{13}C-NMR spektrumu

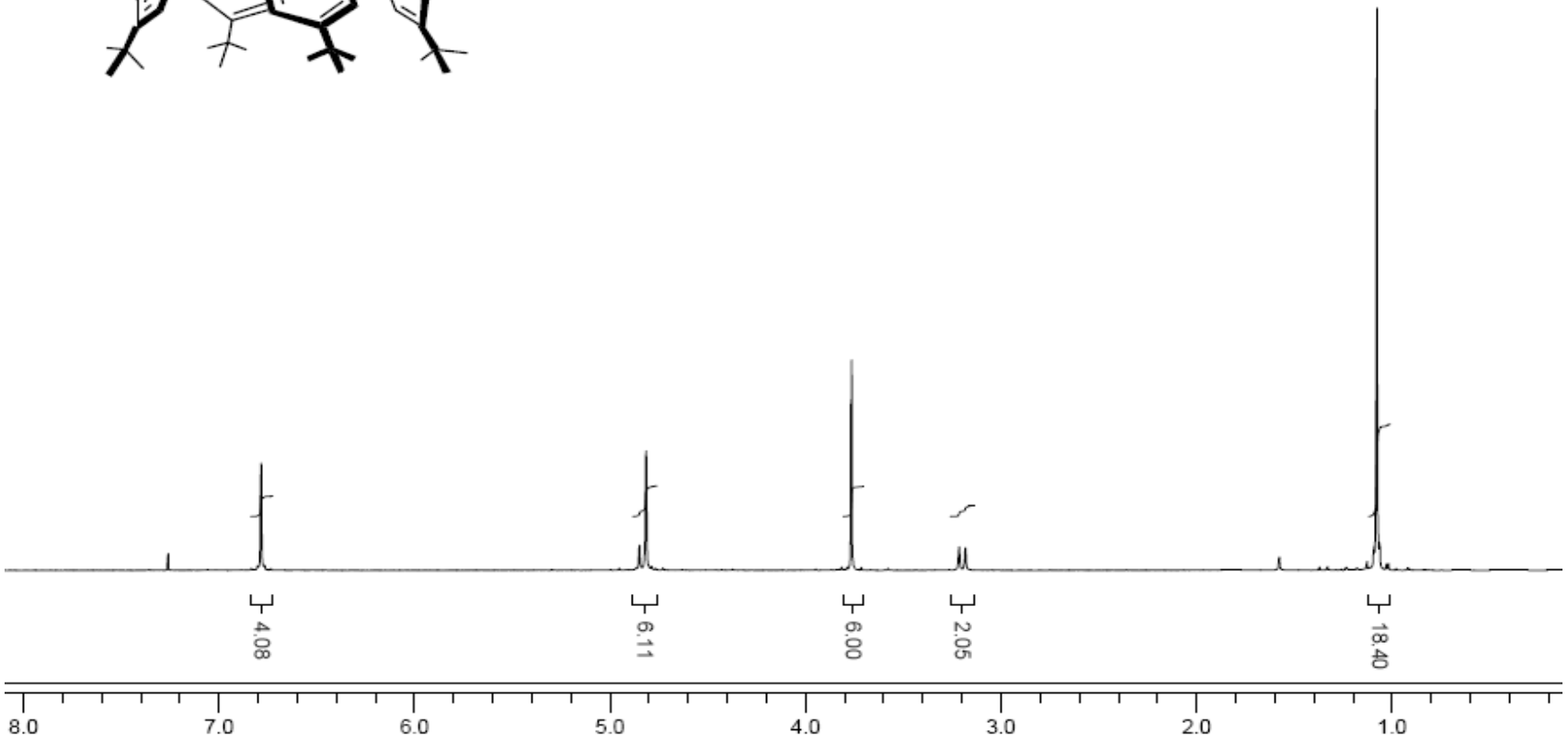


EK-18. Bileşik 15'in DEPT spektrumu

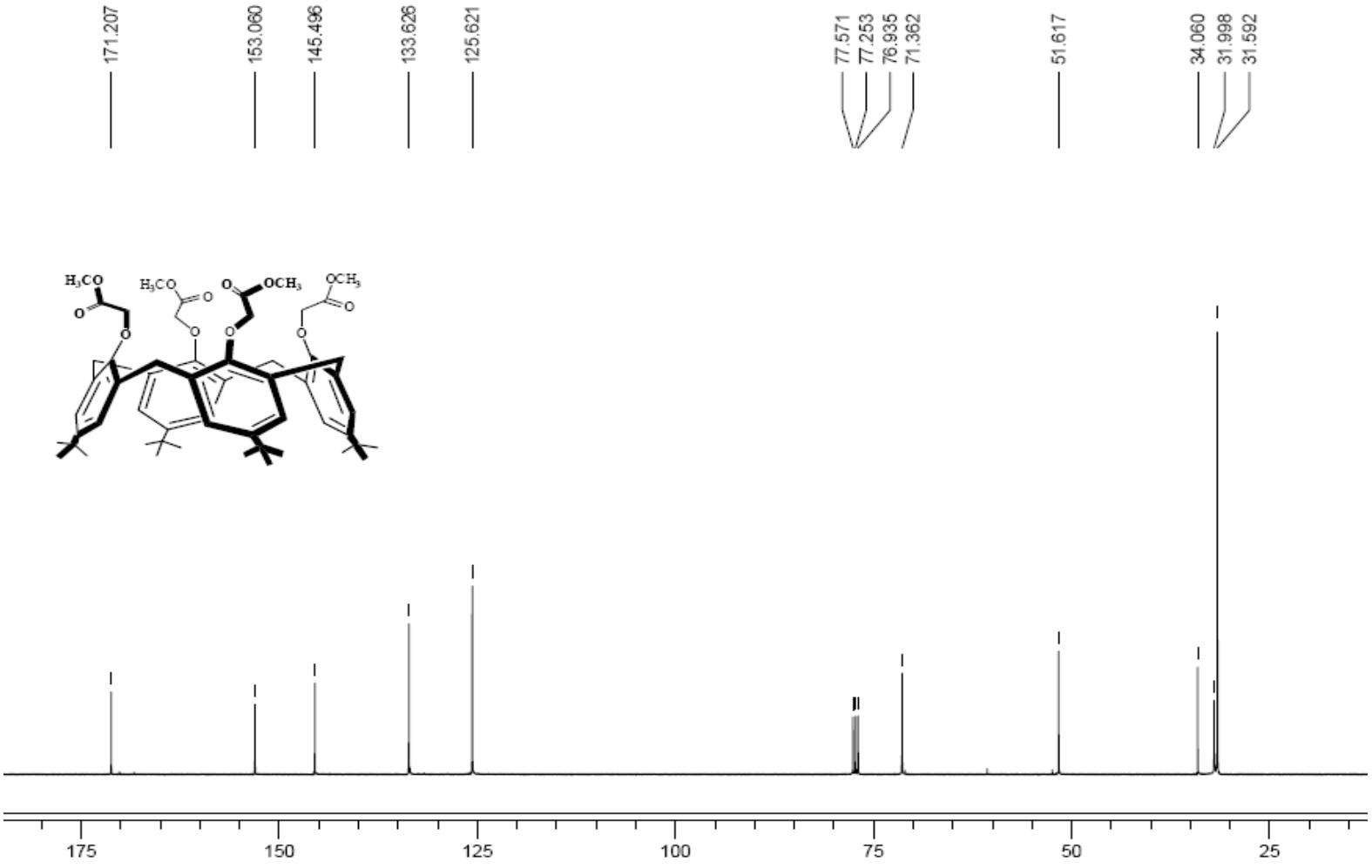


EK-19. Bileşik 17'nin ^{1}H-NMR spektrumu

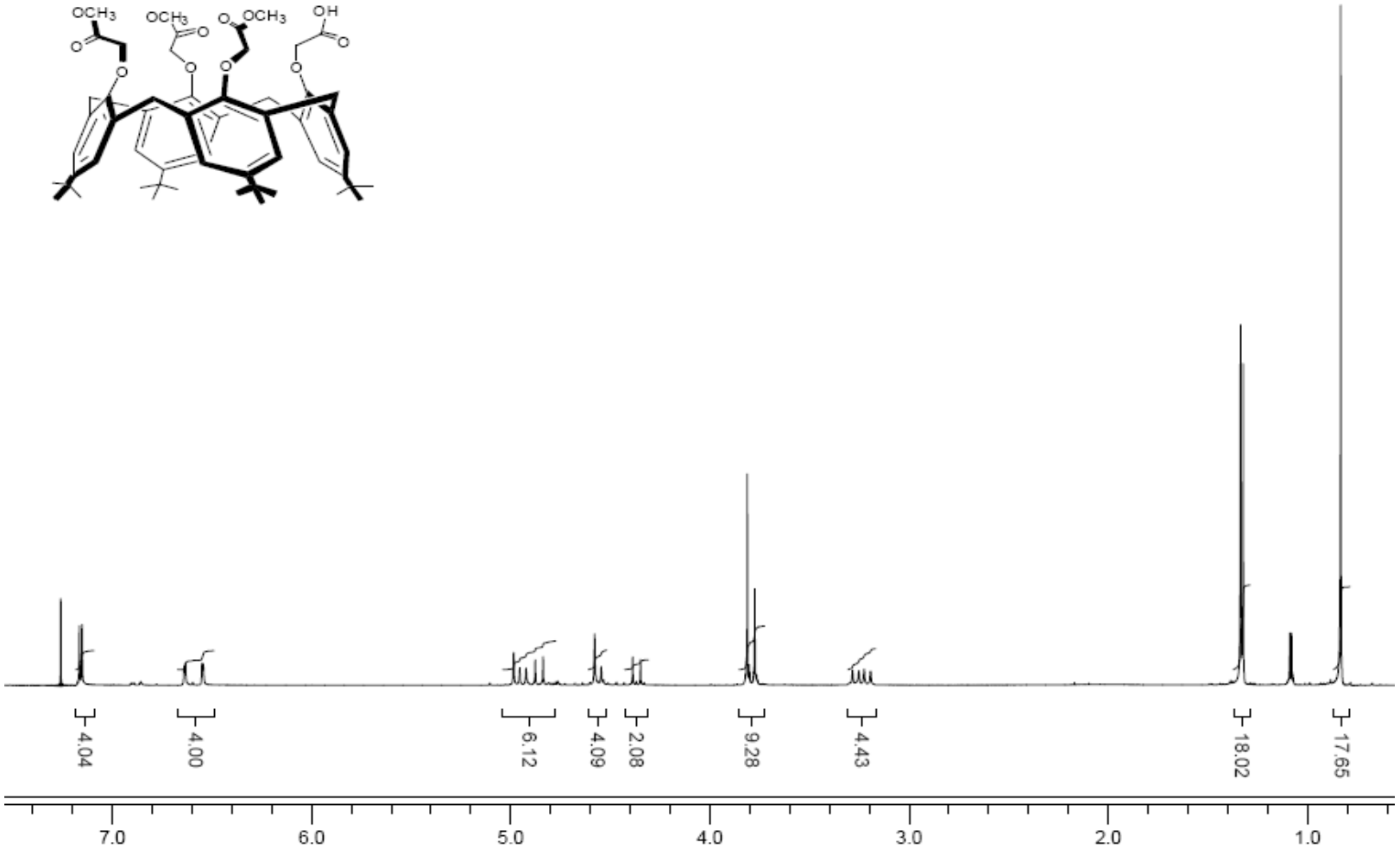




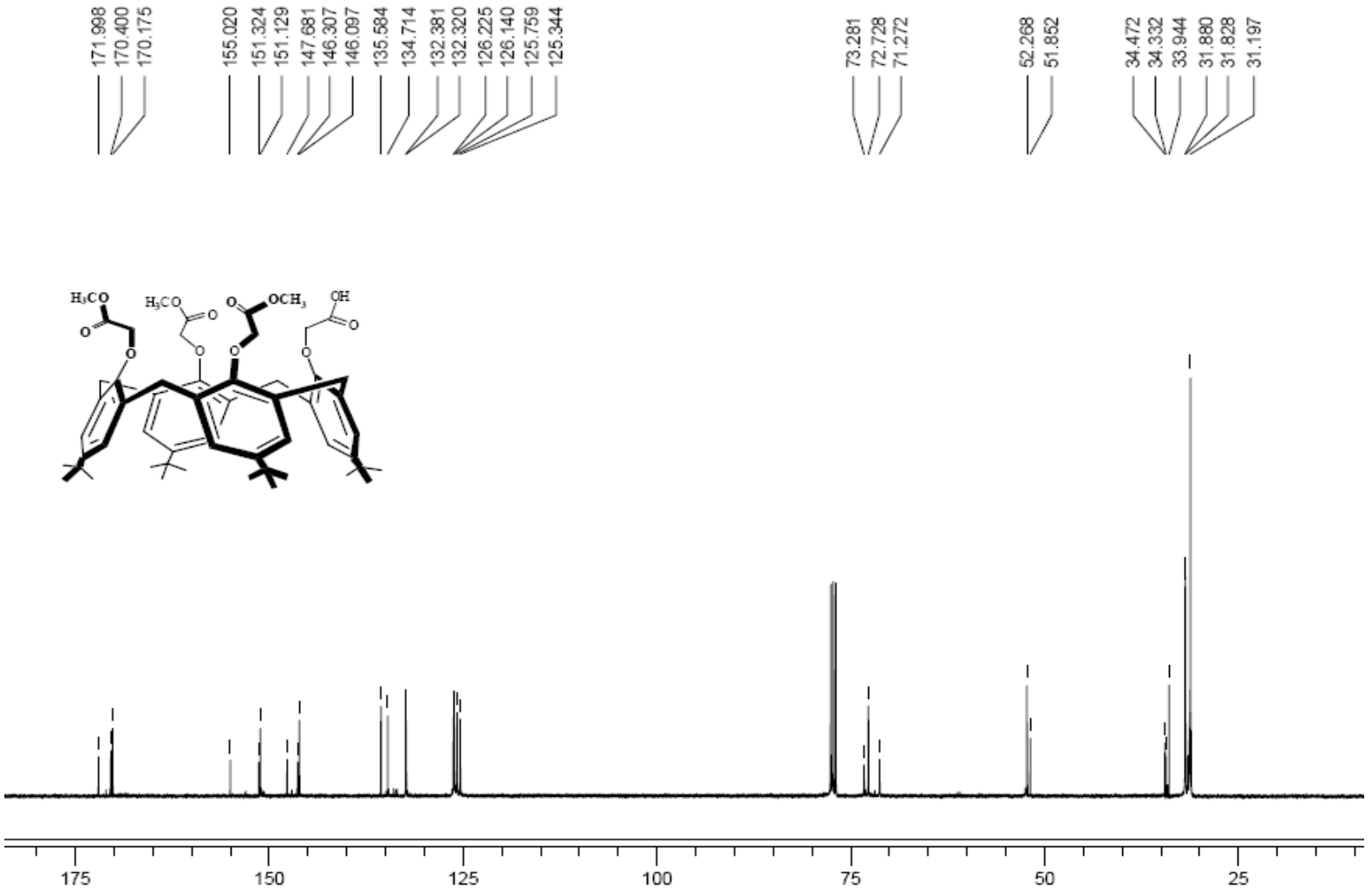
EK-20. Bileşik 17'nin ^{13}C-NMR spektrumu



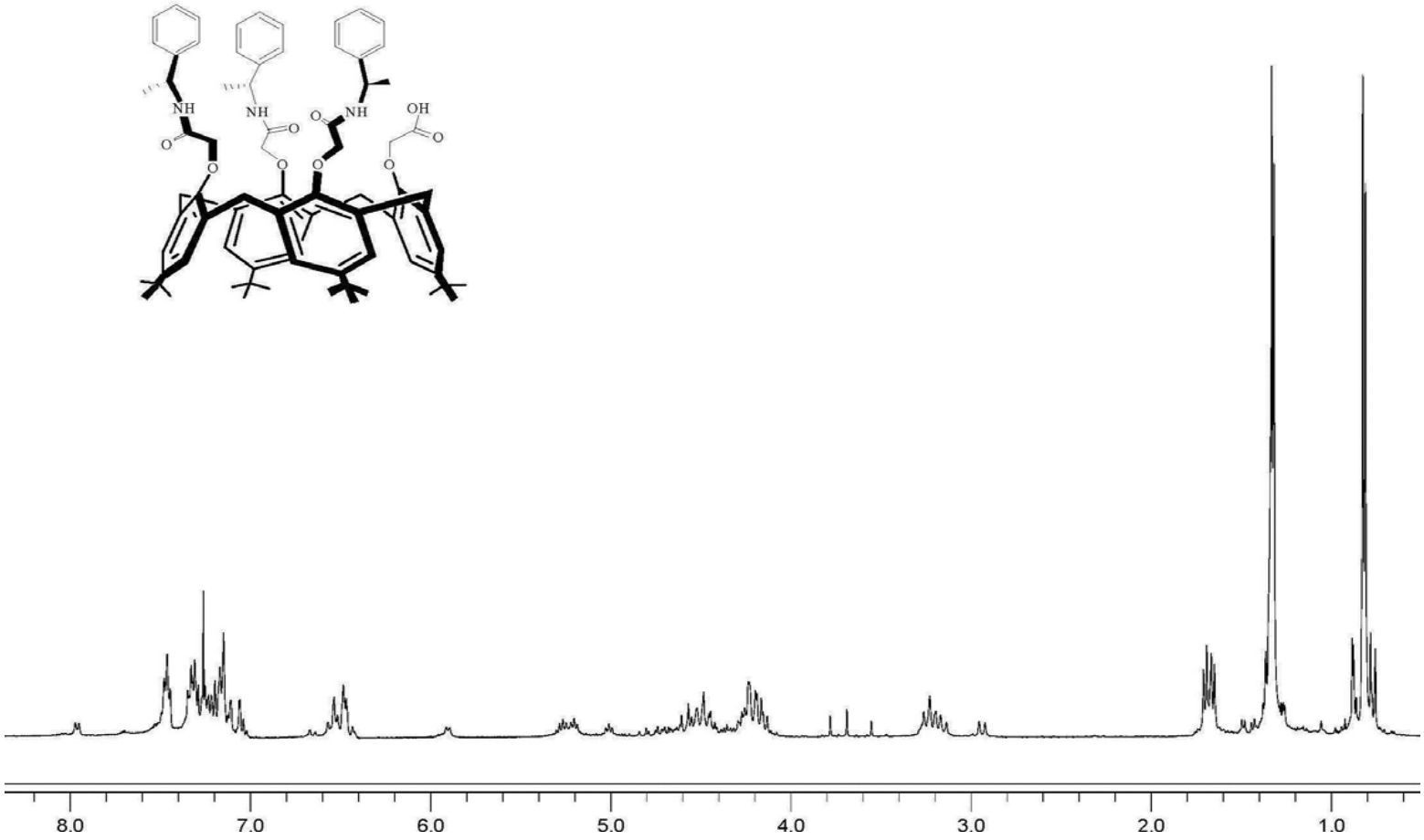
EK-21. Bileşik 18'in ^{1}H-NMR spektrumu



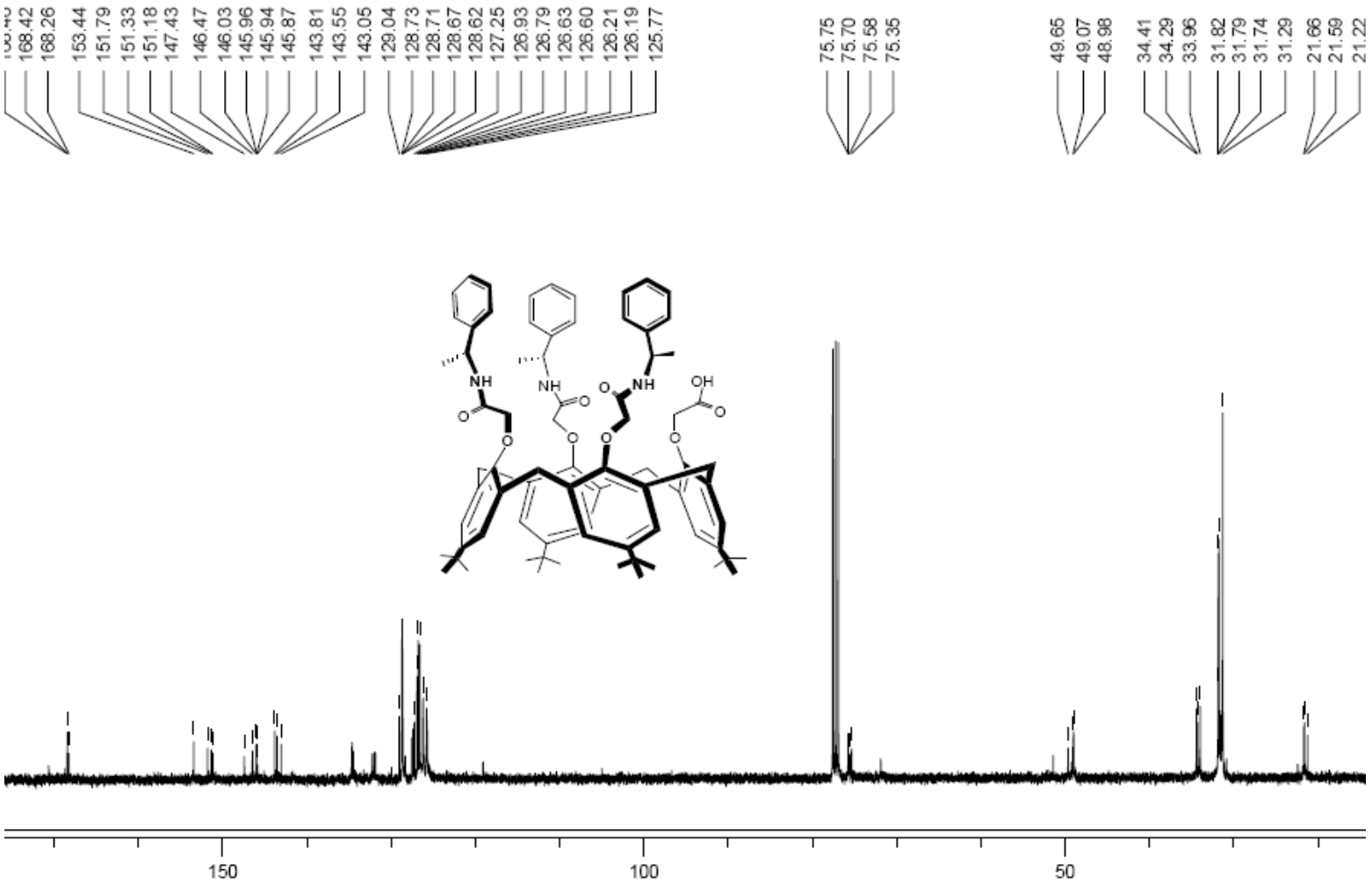
EK-22. Bileşik 18'in ^{13}C-NMR spektrumu



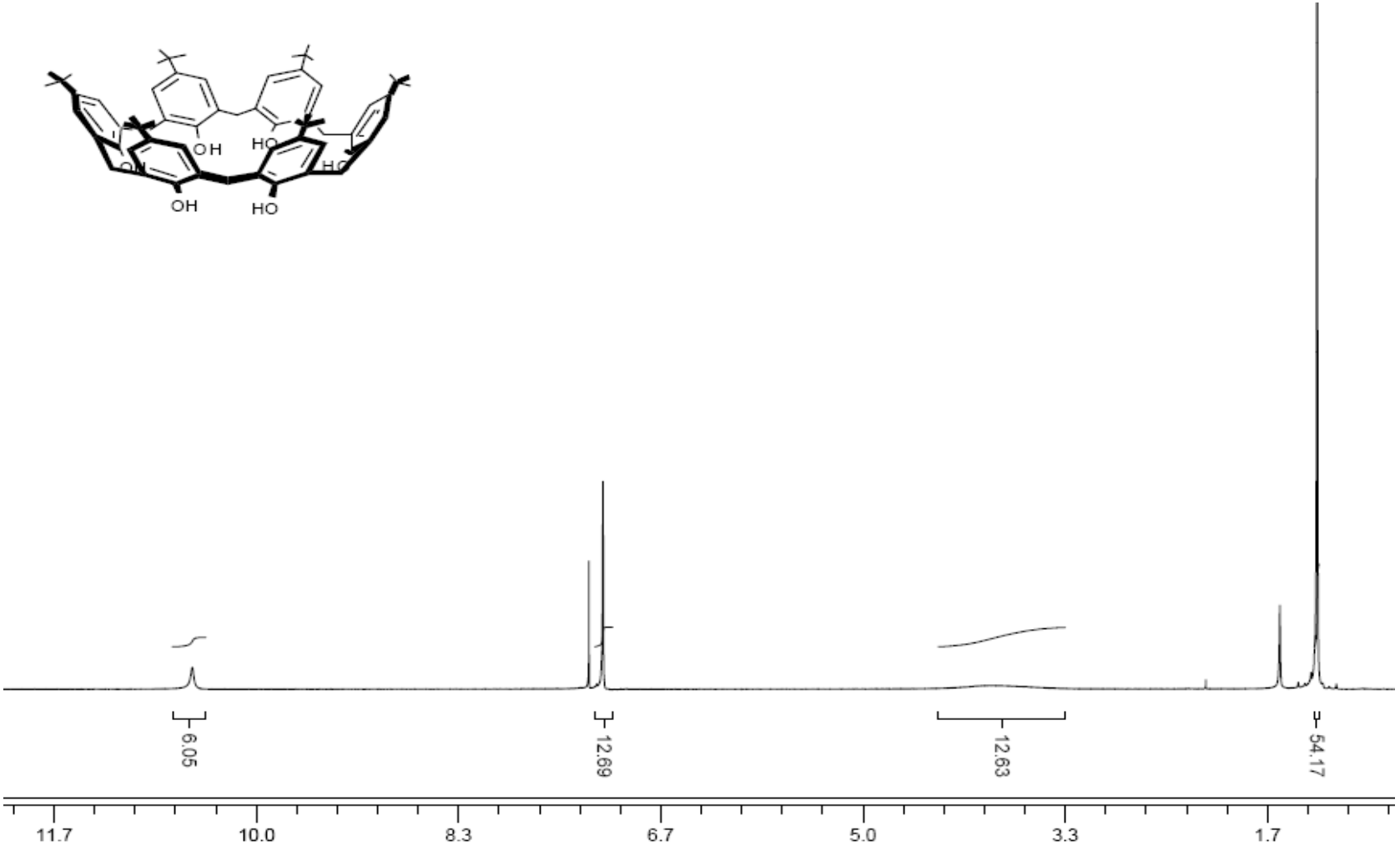
EK-23. Bileşik 19'un ^{1}H-NMR spektrumu



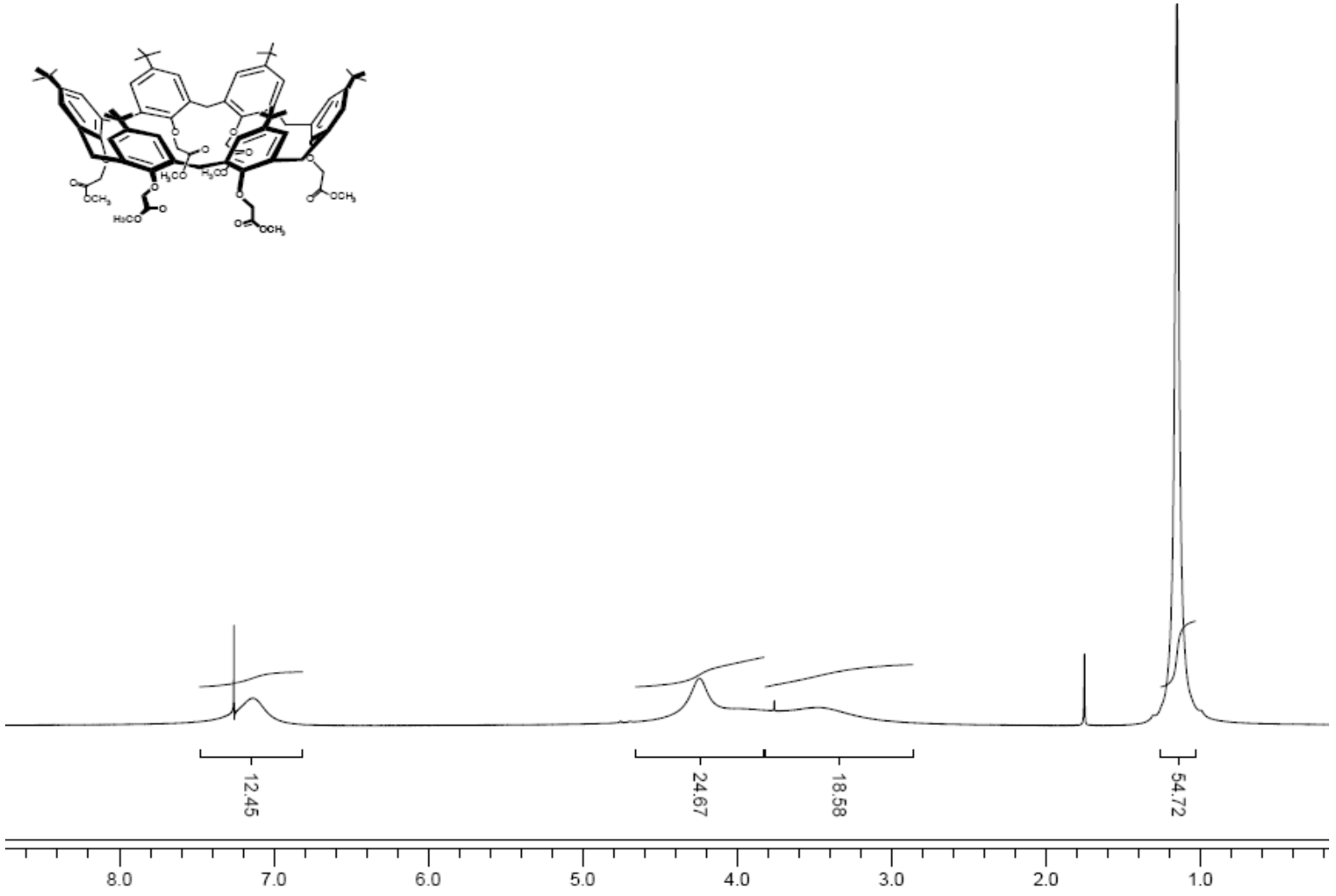
EK-24. Bileşik 19'ün ^{13}C-NMR spektrumu



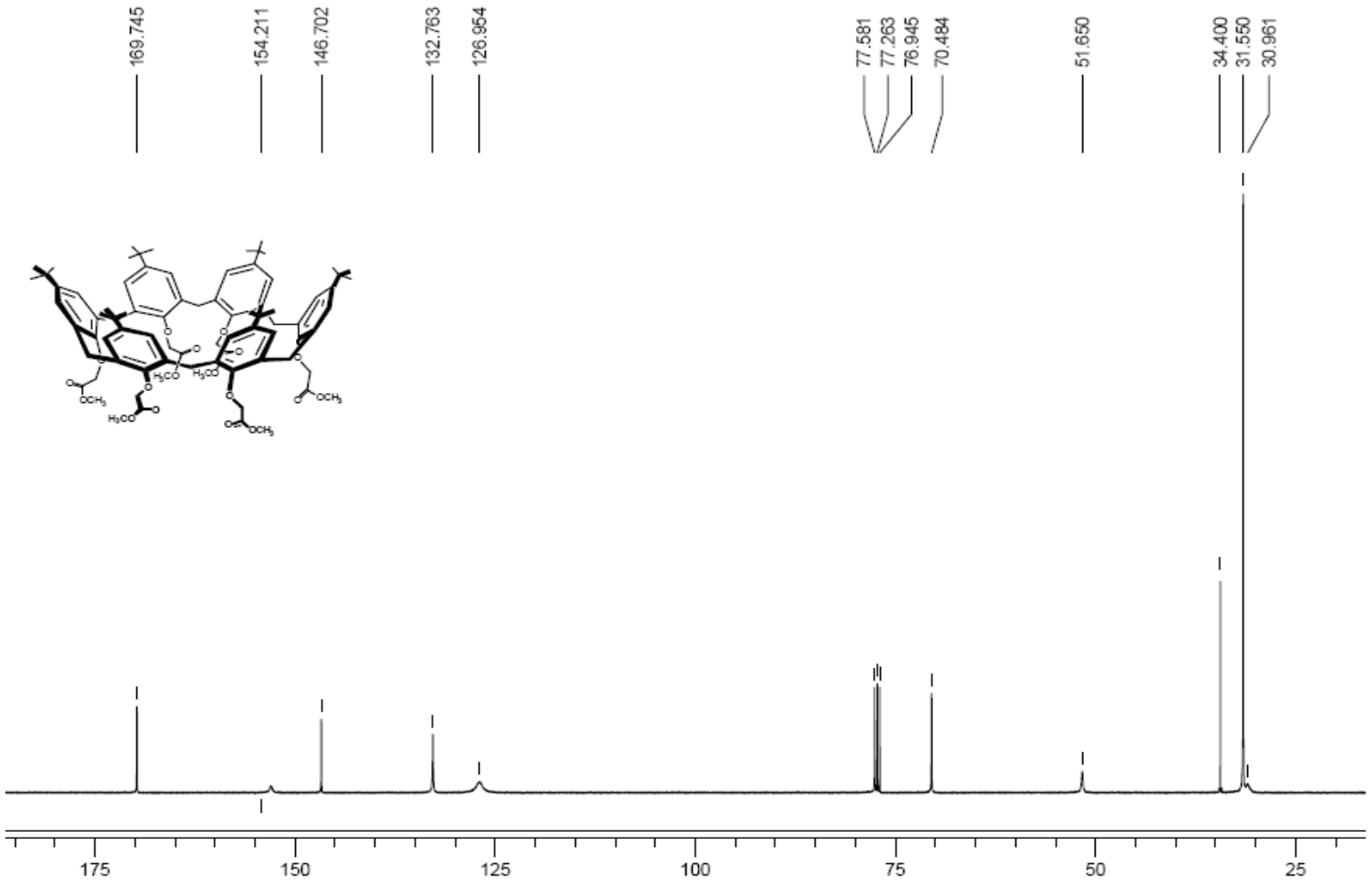
EK-25. Bileşik 22'nin ^{1}H-NMR spektrumu



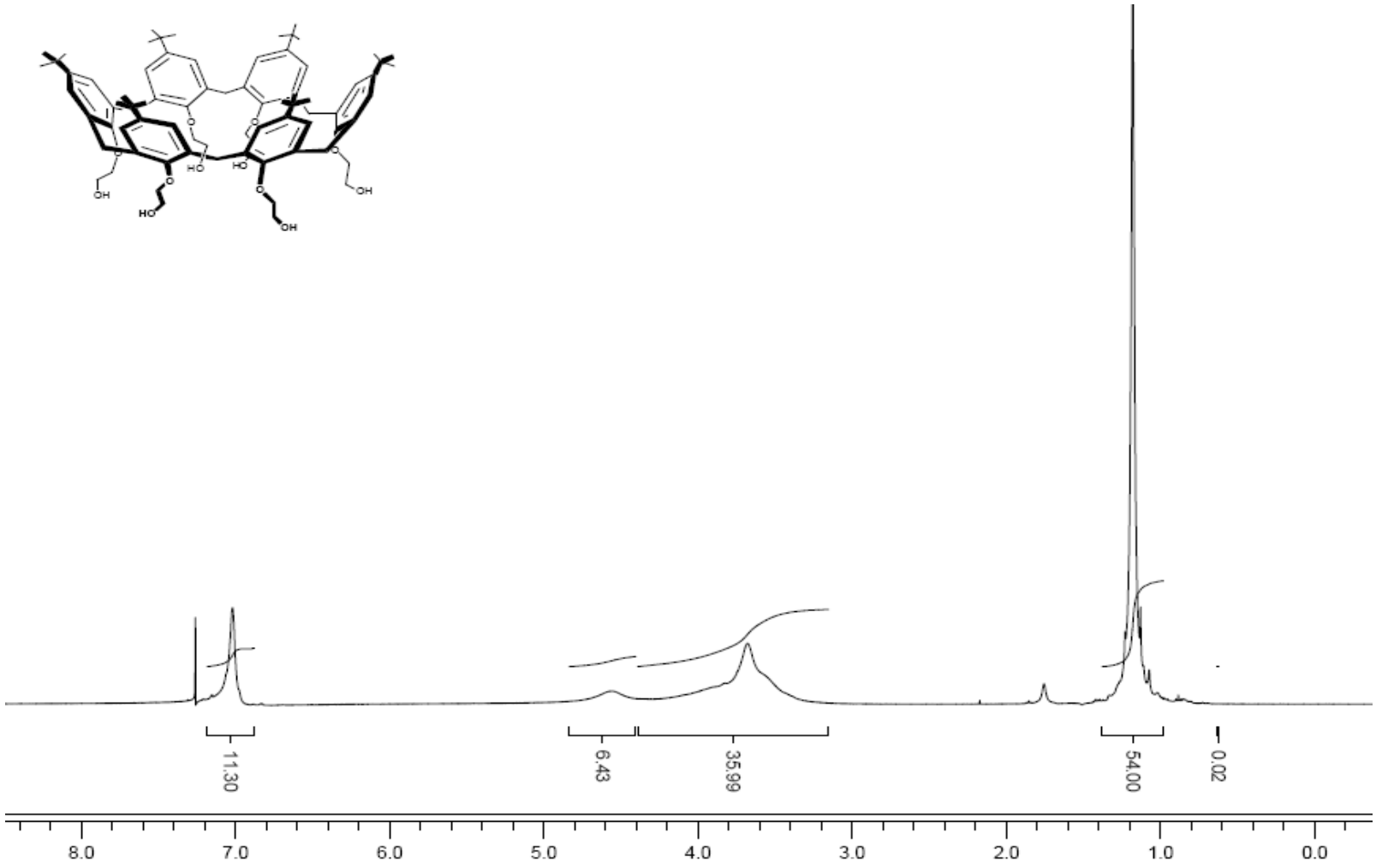
EK-26. Bileşik 23'ün ^{1}H-NMR spektrumu



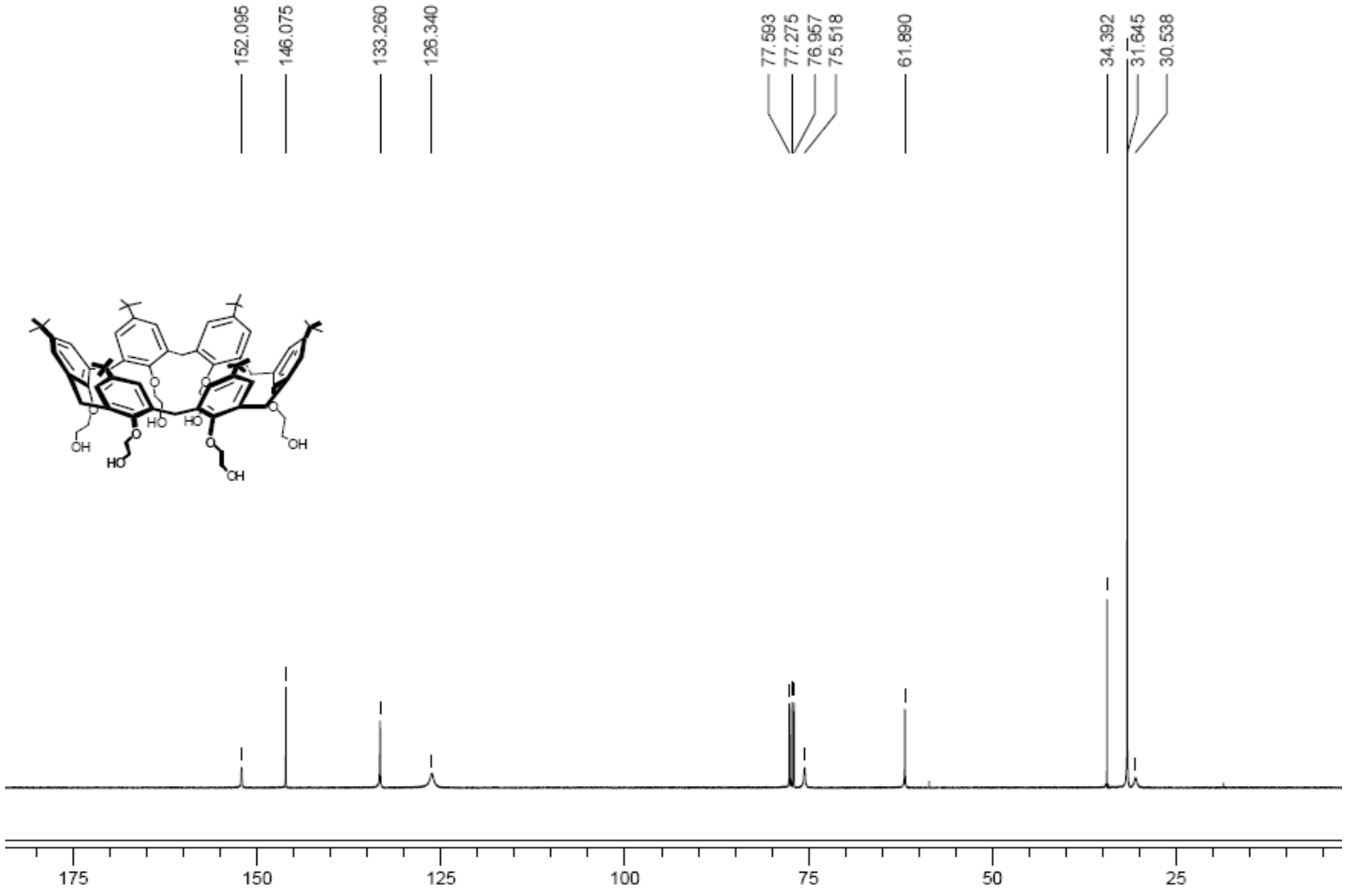
EK-27. Bileşik 23'ün ^{13}C-NMR spektrumu



EK-28. Bileşik 24'ün ^{1}H-NMR spektrumu



EK-29. Bileşik 24'ün ^{13}C-NMR spectrumu



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Serkan ERDEMİR
Uyruğu	**:**	T:C
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	Osmancık 01.04.1982
Telefon	**:**	05464091037
Faks	**:**	
e-mail	**:**	serdemir82@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	**Cumhuriyet Lisesi ÇORUM**	**1999**
Üniversite	:	**Selçuk Üniversitesi KONYA**	**2003**
Yüksek Lisans	:	**Selçuk Üniversitesi KONYA**	**2006**
Doktora	:	**Selçuk Üniversitesi KONYA**	**-**

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2008	**Selçuk Üniversitesi**	**Uzman**

UZMANLIK ALANI
Organik Kimya
YABANCI DİLLER
İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

Erdemir, S.,Tabakci, M., Yilmaz. M., 2006, "Synthesis and chiral recognition abilities of new calix[6]arenes bearing amino alcohol moieties" Tetrahedron: Asymmetry,17, 1258–1263 (**Yüksek Lisans tezinden yapılmıştır**)

Erdemir, S.,Tabakci, M., Yilmaz. M., 2007, "Synthesis and amino acid extraction abilities of chiral calix[4]arene triamides containing amino alcohol units" J Incl Phenom Macrocycl Chem., 59, 197–202 (**Yüksek Lisans tezinden yapılmıştır**)

Erdemir, S.,Yilmaz. M., 2010, "Preparation of a new *1,3-alternate*-calix[4]arene-bonded HPLC stationary phase for the separation of phenols, aromatic amines and drugs" Talanta, 82, 1240–1246 (**Doktora tezinden yapılmıştır**)

Erdemir, S.,Yilmaz. M., 2011, "Preparation and chromatographic performance of calix[4]crown-5 macrocycle-bonded silica stationary phase" J. Sep. Sci., 34, 393–401 (**Doktora tezinden yapılmıştır**)