İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ KUMARİN-CROWN ETERLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

126807

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYAGER Esra TİFTİKÇİ
Enstitü No: 509991081

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 3.Ocak. 2002
Tezin Savunulduğu Tarih : 1.Nisan. 2002

Tez Danışmanı : Prof Dr. Çakıl ERK
Diğer Jüri Üyeleri: Prof.Dr. Ümit TUNCA (İ.T.Ü.)
Prof.Dr. Cemil İBİŞ (İ.Ü)

NİSAN 2002

ÖNSÖZ

Bu çalışma İstanbul Teknik Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Bilimsel araştırmalarımızı İTÜ. Fen Bilimleri Enstitüsü aracılığı ile İTÜ, Bilimsel Araştırma Fonu tarafından parasal olarak desteklendi. Bu nedenle ilgili yöneticilere göstermiş oldukları destek ve ilgi için teşekkür ederim.

Çalışmalarımızın değerlendirilmesi ve sonuçların uluslararası düzeye getirilmesinde mevcut olanakların kullanılmasında bize yardımcı olduğu için Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu Bilim Adamı Yetiştirme grubuna ve Gebze- Marmara Araştırma Merkezi Elamanlarına saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezim, İTÜ, organik Kimya Anabilim Dalında Prof. Dr. Çakıl ERK danışmanlığında yapılmış ve konu kendisi tarafından önerilmiştir. Yapmış olduğum deneyler ve incelemeler yeni iyonoform makro moleküllerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesini içerir.

Anabilim dalında mevcut olanakların kullanılmasında desteğini esirgemeyen bölüm başkanı Prof. Dr. Ahmet AKAR 'a yardımları için teşekkür ederim. Araştırmacı arkadaşım Gönül YAPAR ve Cüneyt ÜNLÜ yardımları için teşekkür ederim. Tezimin yazılmasında bana yardımcı olan M. Cem KASAPBAŞI'na sonsuz teşekkürler ederim.

Ocak, 2002 E. Esra TİFTİKÇİ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR V
TABLO LİSTESİ VI
ŞEKİL LİSTESİ VII
ÖZET IX
SUMMARY XI

1. GİRİŞ 1
1.1. Giriş ve Çalışmanın Amacı 2

2. TEORİK BÖLÜM 4
2.1. Makro Halkalı Eterler ve Genel Özellikleri 4
2.1.1 Makro Halkalı Eterlerin Spektroskopik Özellikleri 6
2.2 Crown Eter Sentez Yöntemleri 6
2.2.1. Makrohalkalı Eterlerin Katyon-Template Katkıları 8
2.2.1.1 Template Reaksiyonların Üstünlükleri 10
2.2.1.2 Template Reaksiyonların Dezavantajları 11
2.3. Katyon Seçiciliği ve Kompleksin Kararlılığını Etkileyen Faktörler 11
2.3.1. Katyonun Tipi ve Yükü 11
2.3.1.1. Alkali ve Toprak Alkali Katyonlar 11
2.3.1.2. Diğer Metal Katyonları 12
2.3.2. Katyon Relatif Büyüklüğü ve İyon Boşluğu 12
2.3.3. Çözücünün Kararlılığa ve Seçiciliğe Etkisi 14
2.3.4. Makrosiklik Halkada Aromatik Türevler 15
2.4. Poli Eter Komplekslerden 1,4 Dioxa Grubunun Basit Stereo Kimyası 16
2.5. Crown Eterlerin Kullanım Alanları 18
2.5.1. Çözünürlük ve Kompleks Oluşumu 19
2.5.2. Ekstraksiyon İle Katyon Bağlama 19
2.5.3. Katyon Deaktivasyonu 19
2.5.4. Anyon Aktivasyonu: Faz-Transfer Katalizörü 20
2.5.5 Sensör Etki 20
2.5.6. İyon Membran Dengeleme Araçları 20
2.6. Kromoiyonoforların Sınıflandırılması 21
2.6.1 Nötr Kromoiyonoforlar 22
2.7. Kumarinler Hakkında Genel Bilgiler 22
2.7.1 Kumarinlerin Sentezi ve Çıkış Maddeleri 23
2.7.1.1 Perkin Sentezi: 23
2.7.1.2. Pechmann- Duisbarg Reaksiyonu : 25
2.7.1.3 Kinondan Sentezlenmesi 26
2.7.2 Kumarinlerin Genel Özellikleri 29
2.7.2.1 Fiziksel Özellikleri 29
2.7.2.2 Kimyasal Özellikleri 29

2.7.3 Alkil ve Aril Kumarinler 33
2.7.4 Bazı Kumarinler ve Genel Özellikleri 33
2.7.4.1 Hidroksi Kumarinler 35
2.7.4.2. Doğal Türemiş Kumarinler 37
2.7.5 Kumarin Crown Eterlerinin Sentezleri ve Karakterizasyonları 40
2.7.5.1 Kumarin Crown Eterlerinin Na^+ İle Kompleksleri 41
2.8 - Keto Esterlerin Sentezi 42
2.8.1. Claisen Kondensasyon Reaksiyonlar 42

3. DENEYSEL KISIM 45
3.1 Kullanılan Kimyasallar 45
3.2 Kullanılan Teknikler ve Aletler 46
3.2.1 FTIR Spektrofotometresi 46
3.2.2. NMR Spektrofotometresi 46
3.2.3 Kütle Spektrofotometresi 46
3.2.4. Gaz Kromatografi 46
3.3 Deneysel Çalışmalar 46
3.3.1 Keto ester Sentezleri 47
3.3.1.1 3-Etiletilmetil asetoasetat (2b) 47
3.3.2 Kumarin Sentezleri 48
3.3.2.1 1,2,4- triacetoksibenzen (thiele acetylation) (1a) 48
3.3.2.2 7,8-Dihidroksi-4-(n-propil)-2[H]1-1-benzopiran-2-on (3c) 48
3.3.2.3 6,7-Dihidroksi-4-(n-propil)-2[H]-1-benzopiran-2-on (3a) 49
3.3.2.4 7,8-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (3d) 49
3.3.2.5 6,7-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (3b) 49
3.3.3 Crown Eter Sentezleri 50
3.3.3.1 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[H]-1-benzopiran-2-on (6d) 50
3.3.3.2 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[H]-1-benzopiran-2-on (5d) 50
3.3.3.3 7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-n-propil-2[H]-1-benzopiran-2-on (6e) 51
3.3.3.4 6,7-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-(n-propil)-2[H]-1-benzopiran-2-on (5e) 51
3.3.3.5 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[H]-1-benzopiran-2-on (6f) 52
3.3.3.6. 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[H]-1-benzopiran-2-on (5f) 52
3.3.3.7 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (6a) 53
3.3.3.8 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (5a) 53
3.3.3.9 7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (6b) 53
3.3.3.11 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (6c) 54
3.3.3.12 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (5c) 54

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA **56**
4.1 β-Keto Esterlerin Sentezi 58
4.2. Kumarinlerin Sentezi 59
4.3 Crown Eterlerin Sentezi 59

EKLER **60**
KAYNAKLAR **74**
ÖZGEÇMİŞ **76**

KISALTMALAR

THF	:Tetrahidrofuran
DMF	:Dimetikformamid
NMR	:Nükleer Magnetik Resonans
FTIR	:Fourier Transform İnfrared
HCl	:Hidroklorik asit
UV-VIS	:Mor ötesi- görünür bölge
e.n	:Erime noktası
k.n	:Kaynama noktası
NaCl	:Sodyum klorür
KBr	:Potasyum bromür

TABLO LİSTESİ **Sayfa No**

Tablo 2.1. Bazı halkalı eter iyon komplekslerinin termodinamik entalpi değerleri 10
Tablo 2.2. Ligand boşluğu ve alkaline iyonların çapları 13
Tablo 2.3. Kumarin Redüksiyonu 31
Tablo 2.4. Kumarinlerin kumarin halkasındaki çeşitli sübstitüentlere göre değişen kimyasal yapıları, popüler adları ve bitkisel kaynakları 34

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1 : Crown eter sentez yöntemi 7
Şekil 2.2 : Hetero halkalı donör grup içeren makro siklik bir yapı 8
Şekil 2.3: 18-crown-6 K+ modelinde boşluğun doldurulması 13
Şekil 2.4: 18-crown-6 kompleksinin alkali ve alkalin eter katyonlarıyla su içindeki dayanıklılık sabitlerinin misafir-ev sahibi arasındaki boşluğu doldurma derecelerinin değişimi. 14
Şekil 2.5: 18- crown-6 ve CsNCS 2:2 kompleks yapısı 14
Şekil 2.6: Taç eter formülleri.. 16
Şekil 2.7: 18- crown-6'nın potasyum isotiyosiyonat kompleksi. Anyon gösterilmemiştir. 17
Şekil 2.8: 18-crown-6 hekza eterin boş konformasyonu; elips şeklinde değildir . 18
Şekil 2.9: Taç eter - ana molekül yapısı yüksüz kromoiyonofor 22
Şekil 2.10: Kumarin ve Kromon 23
Şekil 2.11: Perkin Sentezi 1 24
Şekil 2.12: Perkin Sentezi 2 24
Şekil 2.13: Knoeweagel Sentezi 25
Şekil 2.14: Pechmann- Duisbarg Reaksiyonu 1 25
Şekil 2.15: Pechmann- Duisbarg Reaksiyonu 2 26
Şekil 2.16: Hidroksi kumarin sentezi 27
Şekil 2.17: Pechman reaksiyonu 1 27
Şekil 2.18: Pechman reaksiyonu 2 27
Şekil 2.19: 7-hidroksikumarinin sentezi 28
Şekil 2.20: Kromon 28
Şekil 2.21: 4-Hidroksikumarin Sentezi 28
Şekil 2.22: Kumarin ve kumarin asidinin tuzu 30
Şekil 2.23: o-metoksisinamik asit için kumarin hidrolizi 30
Şekil 2.24: 7-hidroksi-4-metil-3-fenilkumarin hidrolizi 30
Şekil 2.25: Melilotik asit eldesi 31

Şekil 2.26: Diels-Alder katılma reaksiyonuyla yapılan 2,3-dimetilbutadien kumarin yapısı 32
Şekil 2.27: o-OHC_6H_4CH:$CHC(OH)R_2$ doymamış karbonil de izole edilmesi .. 33
Şekil 2.28: Dimer kumarin 34
Şekil 2.29: (I) 3-Metilkumarin : (I)3,4-Dimetilkumarin: (I) 3-Fenilkumarin: 35
Şekil 2.30: Hidroksi Kumarinler 36
Şekil 2.31: 1,3-bis-(2`-hidroksibenzol)propan Sentezi 36
Şekil 2.32: Daphetik asit dietil eter oksitlenme reaksiyonu 39
Şekil 2.33: Ammoresinol ve Toddaloacton 40
Şekil 2.34: Kumarin Sentez Mekanizmaları 41
Şekil 2.35: Etil Asetat, Etil Asetoasetat 42
Şekil 2.36: -Keto-ester eldesi 43

ÖZET

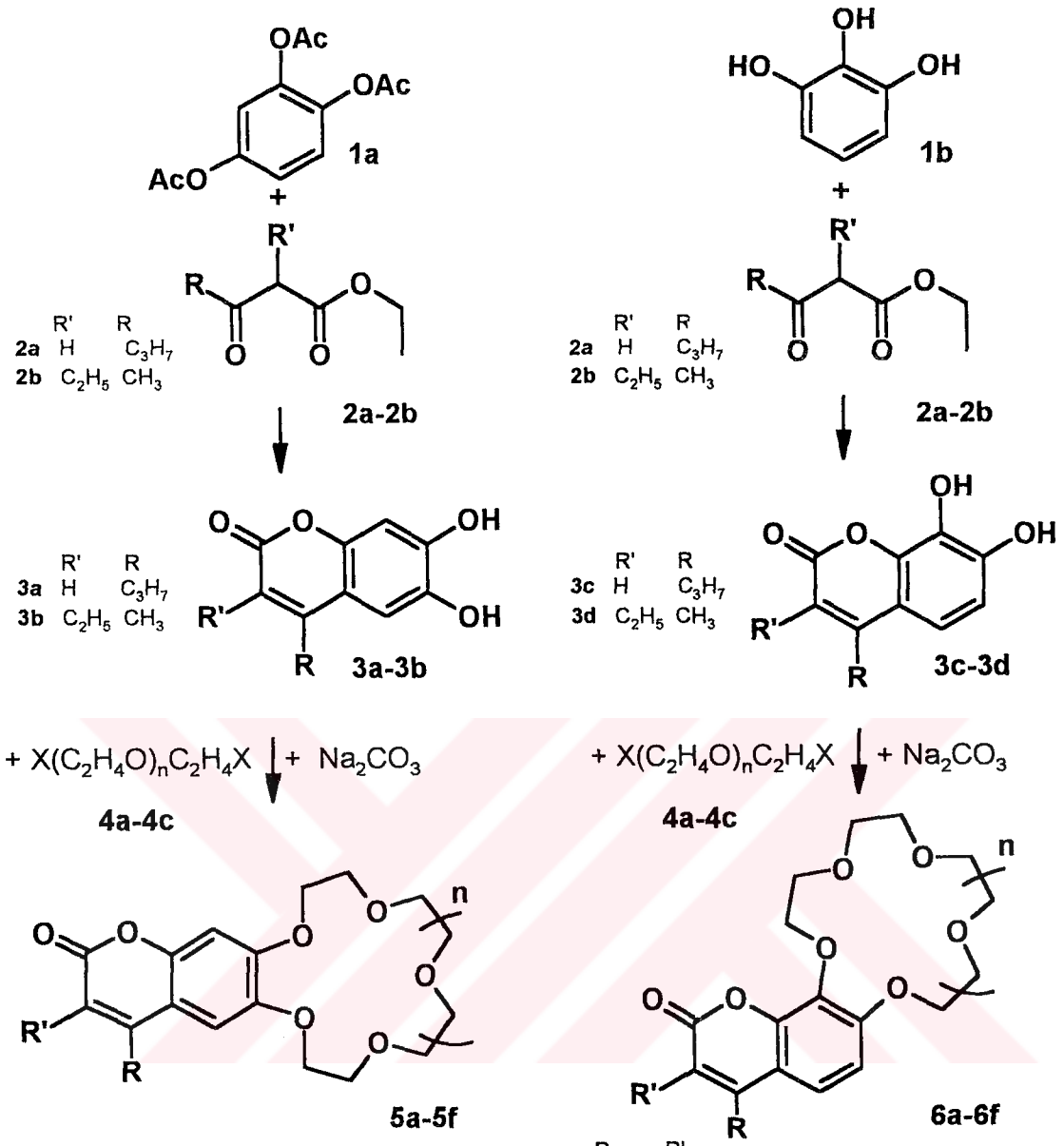
YENİ KUMARIN CROWN ETERLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Tanko bean gibi bazı bitkilerden ilk çıkartılmalarından bu yana Benzopiran Kumarinleri bilinmektedir. Daha önce kullanılan isimlendirme yöntemlerinde fonksiyonel grupların karbon numaraları belirtilerek 2H-benzo[β]piran-2-on deki gibi adlandırılmaktaydı. bunun gibi moleküllerin sentezi Perkin ve Pechmann tarafından geliştirildi ve bu tür ürünler kumarin kimyasının ilgi alanına girmiştir. Bu moleküllerin kromotografik özellikleri boyar kimyasında yeni bir kullanım alanı açmıştır. Moelküllerin $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri, elektron transferi sırasında tüm molekülleri etkileyen kromo-florofabik davranışlarına yol açar.

Markrohalkalı eter kimyasının da yakın zamandaki gelişmeler, süper moleküler kimya alanındaki katyon tanımada da kullanılmaktadır. Kuvvetli oksijen ve nitrojen donör köprülerinden oluşan makrohalkalı moleküller, alkali ve toprak alkali metalleri ile katyonik kompleksler oluşturmaya eğilimli oldukları ortaya çıkarılmıştır ve Pedersen bu çalışmasından dolayı 1988 Nobel ödülünü almıştır. Bu konu üzerindeki bir çok çalışma kimyanın değişik alanlarında uygulama bulmuştur.

Bizim çalışmamızda makrohalkalı crown eterlerin sentezi ve katyon bağlama özellikleri üzerinedir. Biz özellikle, kumarin crown etelerinin iyon bağlama kuralları florosans spekroskopisi gibi optik spektroskopik metotlar kullanılarak incelenen kromoiyonofobik makrohalkalı yapıların sentezi üzerine çalışıyoruz.

7,8-dihidroksi yada 6,7-dihidroksi-4-npropil veya 3-etil,4-metil sübstitüe kumarinlerin sentezleri ve bunların makrohalkalı eter türevleri üzerine çalışma yapmaktayız. İlk önce Claisen Kondenzasyonu yöntemiyle elde edilen β-keto-esterler, poli-hidroksibenzenler kullanılarak Pechmann yöntemi ile kumarinler elde edilmiştir. β-keto-esteler trifoloro asetik asit içinde fenoller ile reaksiyonları sonucunda iyi bir verim ile 6,7-dihidroksi- ve 7,8-dihidroksi kumarinleri oluştururlar. Dihidroksi kumarinler, DMF ve Na_2CO_3 varlığında bis-diklor ve bis-ditosilat ile sonlanan polietilen gilikoller ile reaksiyona girerek 12-crown-4, 15-crown-5 ve 18-crown-6'nın makrosiklik eterlerini oluştururlar. Kromofor moleküller, UV-VIS ve floresans spektrum gibi optik spektroskoplarla analiz edildiler. Yüksek çözünürlüklü ^1H NMR spektroskopisi ve mass spektroskopisinde yapıları incelendi. Sentezlenen maddeler aşağıdaki şekilde açıklanmaktadır.



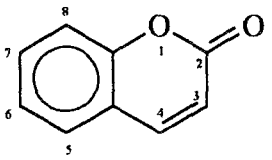
	n	R	R'
5a	0	CH_3	C_2H_5
5b	1	CH_3	C_2H_5
5c	2	CH_3	C_2H_5
5d	0	C_3H_7	H
5e	1	C_3H_7	H
5f	2	C_3H_7	H

	n	R	R'
6a	0	CH_3	C_2H_5
6b	1	CH_3	C_2H_5
6c	2	CH_3	C_2H_5
6d	0	C_3H_7	H
6e	1	C_3H_7	H
6f	2	C_3H_7	H

Şekil 1. Kumarinlerden makro halaklı eterlerin sentez diyagramı

SUMMARY

THE SYNTHESIS OF NOVEL CUMARINS, AND THE COUMARIN DERIVATIVES OF THE MACROCYCLIC ETHERS.



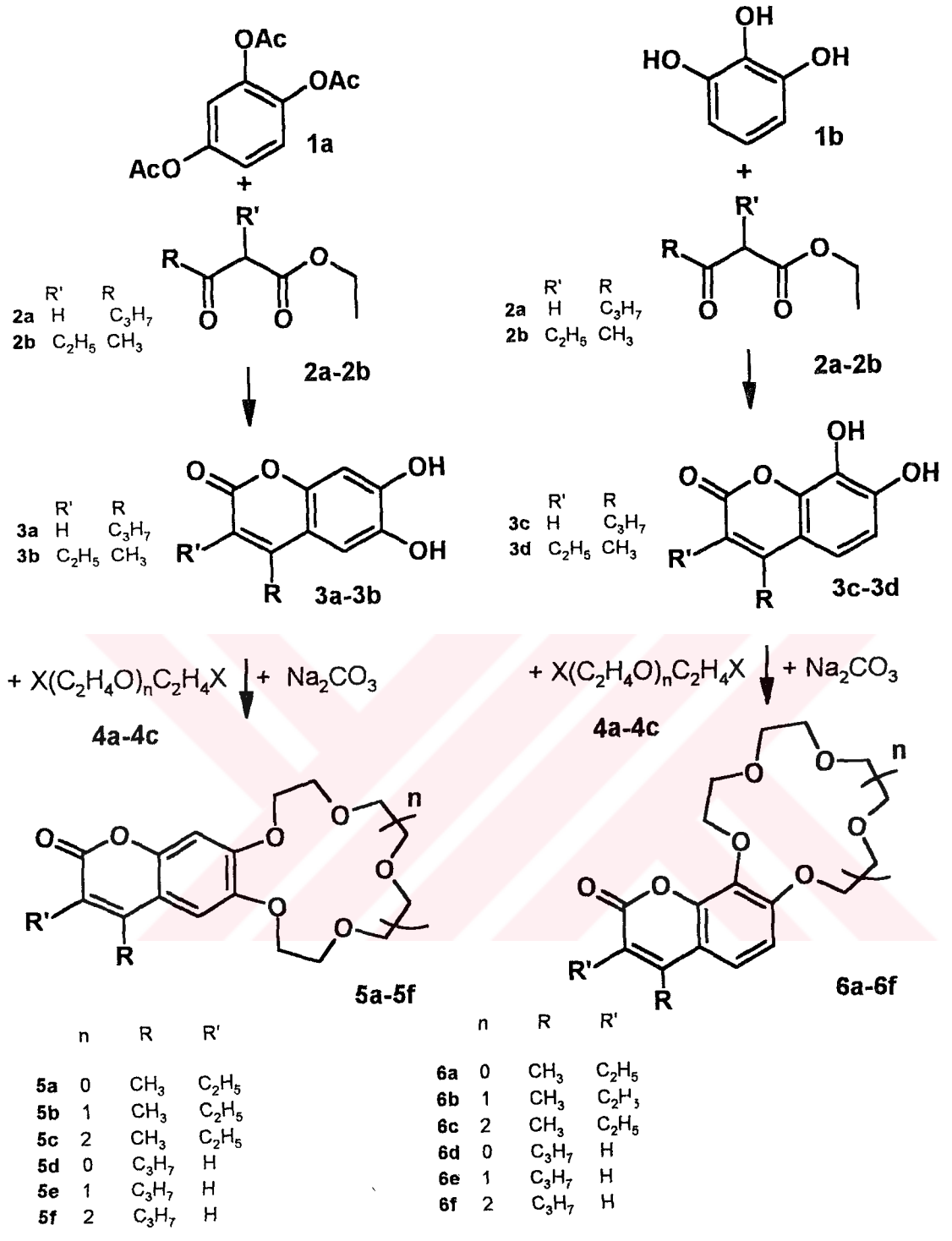
The coumarines of benzopyranones have been known so far known since they were first isolated from some plants, like tonquin beans. The earlier names were to assign the ring like wise *2H*-benzo[*b*]pyran-2-ones as depicted below where the numbers are used for naming the derivatives. The synthesis of the precursors of the such molecule have been so far developed by Perkin and by Pechmann, and the use of such products have opened really interesting field of coumarin chemistry. Nothing then the chromophoric properties of such molecules opened an application field of the colour chemistry. The structural performance of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transitions causes the strong chrormo-fluorophobic behaviours which influences the entire molecule through out the electron circulation.

Recent developments in macrocylic ether chemistry of recent innovation of the cation recognition in the field supramolecular chemistry. Macrocycles of strong oxygen and nitrogen donor bridged of molecules have been so far found to be interestingly capable to bind and form cationic complexes, in particular, with alkaline and alkaline earth cations which was first reported by Pedersen who was the owner of the Noble prise of 1988 due to his carrier in this field. However, the extreme increase of the studies in this topic has brought the several application in different areas of the chemistry.

Our studies of the synthesis and the investigation of the cationic recognition of macrocycles of the macrocyclic-crown ethers have been currently running. We have been working on the synthesis of the chromo-floroionophoric macrocycles, in particular, the synthesis and ion binding roles of coumarin bearing crown ethers using optical spectroscopic methods, likewise the fluorescence spectroscopy.

The present work deals with the synthesis of 7,8-dihydroxy- or 6,7-dihdroxy-4-alkyl and 3,4-dialkyl substituted coumarins as well as their macrocyclic ether derivatives. We primarily synthesised the β-keto esters to condense the poly-hydroxybenzenes via Pechmann method. The keto esters reacted with phenols in trifluoro acetic acid gave the good yield of the products of 6,7-dihydroxy- and 7,8-dihydroxy coumarins. Dihydroxy coumarins were allowed to react with bis-dichloro and bis-ditosylate ended polyethylene glycols in the presence of DMF and Na_2CO_3 yielded the coumarin derivatives of the macrocyclic ethers of [12]crown-4,

[15]crown-5 and [18]crown-6 derivatives as illustrated in the following Scheme. The chromophore molecules were analysed with optical spectroscopy methods of infrared, UV-VIS and fluorescence spectroscopy. Molecular structures were identified with high resolution ^{1}H NMR spectroscopy as well as the mass spectroscopy. See Scheme 1.



	n	R	R'
5a	0	CH_3	C_2H_5
5b	1	CH_3	C_2H_5
5c	2	CH_3	C_2H_5
5d	0	C_3H_7	H
5e	1	C_3H_7	H
5f	2	C_3H_7	H

	n	R	R'
6a	0	CH_3	C_2H_5
6b	1	CH_3	C_2H_5
6c	2	CH_3	C_2H_5
6d	0	C_3H_7	H
6e	1	C_3H_7	H
6f	2	C_3H_7	H

Scheme 1. The synthetic route of the coumarin derivatives of the macrocyclic ethers.

Table 1. Structural and spectral data of the coumarins and coumarin crown ethers.

No.	M.p.(°C)	Yiel %	IR Spectra (cm^{-1})	^1H NMR Spectra (ppm), 250 MHz ($CHCl_3$ / TMS)	Mass Spectra
1a	97	86	3028, 1500, 1200, 1100	2.27(9H,s,AcO), 7.01(2H,m,ArH), 7.15(1H,d,ArH)	
2b	112/20 m	87	2998, 2880, 1750, 1250, 1200, 1025	0.96(3H,t,CH_3), 1.29(3H,t,CH_3), 1.91(2H,p,CH_2), 2.18(3H,s,CH_3CO), 3.34(1H,t,CH), 4.22(2H,q,CH_2)	
3a	184	67	3400, 2980, 1690, 1009,	0.96(3H,t,CH_3), 1.67(2H,q,CH_2), 2.63(2H,t,CH_2), 6.05(1H,s,cumH), 6.73(1H,s,ArH), 7.05(1H,s,ArH),	220, 205, 192, 177, 162, 77
3b	195	35	3450, 2980, 1665, 1174	1.11(3H,t,CH_3), 2.35(3H,s,CH_3), 2.63(2H,t,CH_2), 3.47(2H,s,2OH), 6.04(1H,s,cumH), 6.73(1H,s,ArH), 7.02(1H,s,ArH)	220, 204, 192, 177, 162, 131,
3c	182	31	3300, 2690, 1685, 1174,	1.00(3H,t,CH_3), 1.69(2H,q,CH_2), 2.72(2H,t,CH_2), 6.10(1H,s,cumH), 6.89(1H,d,ArH), 7.11(1H,d,ArH)	220, 205, 191, 177, 163, 77
3d	193	73	3350, 2970, 1676, 1055,	1.11(3H,t,CH_3), 2.35(3H,s,CH_3), 2.63(2H,t,CH_2), 3.47(2H,s,2OH), 6.00(1H,s,cumH), 7.06(1H,d,ArH), 7.20(1H,d,ArH)	220, 204, 177, 127, 97, 69
5a		18	2940, 1703, 1111, 760	1.09(3H,t,CH_3), 2.32(3H,s,CH_3), 2.63(2H,q,CH_2), 3.75(6H,m,3CH_2), 3.90(2H,t,CH_2), 4.16(4H,m,2CH_2), 6.82(1H,s,ArH), 7.16(1H,s,ArH)	334, 246, 203, 190, 177, 97
5b			2912, 1712, 1115, 780		

5c	90	10	2937, 1705, 1110, 762	1.10(3H,t,CH_3), 2.34(3H,s;CH_3), 2.64(2H,q,CH_2), 3.65(4H,m,C_2H_4O), 3.69(4H,m,CH_2), 3.74(4H,m,CH_2), 3.92(4H,t,CH_2), 4.17(4H,t,CH_2), 6.75(1H,s,Ar), 6.97(1H,s,Ar)	422, 246, 190 177, 162, 134
5d	115	7	2940, 1725, 1103, 760	1.00(3H,t,CH_3), 1.64(2H,q,CH_2), 2.63(2H,t,CH_2), 3.66(4H,m,2CH_2), 3.82(4H,t,CH_2), 4.08(4H,t,CH_2), 5.97(1H,s,cumH), 6.65(1H,s,ArH), 6.88(1H,s,ArH)	334, 246, 203, 190, 73,
5e	100	5	2935, 1720, 1136, 765	1.13(3H,t,CH_3), 1.59(2H,q,CH_2), 2.56(2H,t,CH_2), 3.56(8H,m,4CH_2), 3.82(4H,t,CH_2), 4.06(4H,t,CH_2), 5.97(1H,s,cumH), 6.65(1H,s,ArH), 6.88(1H,s,ArH)	378, 354, 246, 218, 141, 71
5f		7	2935, 1720,1130, 850,	1.05(3H,t,CH_3), 1.70(2H,q,CH_2), 2.65(2H,t,CH_2), 3.70(4H,m,2CH_2), 3.76(8H,m,2CH_2), 3.94(4H,t,CH_2), 4.19(4H,t,CH_2), 6.12(1H,s,cumH), 6.80(1H,s,ArH), 7.01(1H,s,ArH)	422, 334, 246, 218, 190, 73
6a	120	60	2990, 1710, 1605, 1450, 1150, 750	1.11((3H,t,CH_3), 2.35(3H,s,CH_3), 2.63(2H,t,CH_2), 3.83(6H,m,3CH_2), 3.96(2H,t,CH_2), 4.20(2H,t,CH_2), 4.35(2H,t,CH_2), 6.82(1H.,d,Ar), 7.23(1H,d,Ar)	334, 246, 233, 218, 190, 115
6b	105	4	2985, 1725, 1107, 770	1.11(3H,t,CH_3), 2.25(3H,s,CH_3), 2.63(2H,t,CH_2), 3.91(4H,m,2CH_2), 4.35(4H,m,2CH_2), 4.27(4H,m,2CH_2), 4.67(4H,m,2CH_2), 7.06(1H,d,ArH), 7.20(1H,d,ArH)	378, 334, 246 218, 190, 71
6c	78	23	2945, 1700, 1105, 760	1.11(3H,t,CH_3), 2.37(3H,s,CH_3), 2.60(2H,q,CH_2), 3.69(8H,m4CH_2), 3.75(4H,m,2CH_2), 3.90(2H,t,CH_2) 3.97(2H,t,CH_2), 4.19(2H,t,CH_2), 4.28(2H,t,CH_2), 6.83(1H,d,ArH), 7.26(1H,d,ArH)	422, 378, 246 218, 190, 73
6d	72	23	2935, 1725, 1107, 770,	1.02((3H,t,CH_3), 1.71(2H,q,CH_2), 2.67(2H,t,CH_2), 3.80(4H,s,CH_2), 3.95(4H,t,CH_2), 4.19(2H,t,CH_2), 4.28(2H,t,CH_2), 6.12(1H,s,cumH), 6.80(1H,d,ArH), 7.10(1H,d,ArH)	334, 246, 21 141, 71

6e	210	10	2935, 1728, 1105, 770,	1.06(3H,t,CH_3), 1.72(2H,q,CH_2), 2.67(2H,t,CH_2), 3.80(8H,m,4CH_2), 3.89(4H,m,CH_2), 4.19(2H,t,CH_2), 4.28(2H,t,CH_2), 6.11(1H,s,cumH), 6.81(1H,d,ArH), 7.20(1H,d,ArH)	378, 290, 246, 218, 141,71
6f	110	6	2943, 1724, 1100, 846,	1.00(3H,t,CH_3), 1.69(2H,q,CH_2), 2.64(2H,t,CH_2), 3.66(12H,m,6CH_2), 3.95(4H,m,CH_2), 4.20(4H,t,2CH_2), 6.09(1H,s,cumH), 6.83(1H,d,ArH), 7.26(1H,d,ArH)	422, 334, 246, 218, 190, 73

1. GİRİŞ

1.1 Giriş ve Çalışmanın Amacı

Son yıllarda organik kimyanın diğer bilim dalları ile ara kesit yapması sonucu, teknoloji ile tıp bilimlerinin ortaklaşa ilgilendikleri konular doğmuştur. Etkin sıvı membranlarının uygulamaya konulması metal kimyası ve biyokimyaya önemli katkılar sağlamıştır.

Bu güne kadar ortaya konulan çalışmalarda alkali ve toprak alkali katyonları bağlayarak kompleks verebilen ve bilinen analitik kimyasal yöntemler kullanılarak özellikleri incelenebilen bileşikler doğal bitki ve hayvanlardan elde edilen anti biyotiklerdir. Örneğin "nonactin" olarak tanınan molekül özellikle potasyum katyonuna karşı seçimli bir iyon bağlayıcı etki ortaya koymaktadır. Bu molekül gerçekte serbest halde bulunurken sahip olduğu molekül geometrisini (ana konformasyonu), potasyum katyonu ile karşılaştığında değiştirerek katyonu içerisine almaktadır[23]. Doğal antibiyotiklerin bir çoğu benzer davranışları ortaya koyarak iyon bağlayıcı "iyonofor" özellikler göstermektedir[2, 24]. Sentetik antibiyotikler ve deterjanlar bu konuda günümüzün en ilginç araçları haline gelmiştir.

Etkinlik yönünden molekülün yapısı çok önemlidir ve bu yönden etilen oksit oligomerleri son derece uygun model bileşikleridir. Bu sınıf bileşikler değişik yapılarda makro halkalardan oluşan ve genellikle oksi etilen oligomeri durumundadırlar. Makro halkada özellikle hetero atomlar veya aromatik yan gruplar bulunmakta ve bunun sonucu olarak makro halkada farklı fonksiyonlar ve katyon duyarlılıkları ortaya çıkmaktadır.

Bu bileşikler genel olarak iskelet yapılarında polar karbon- oksijen bağları içermektedir. Bu bağların oluşturduğu dipolar yapılar çevrelerinde bulabildikleri diğer elektrik alanları ile elektrostatik olarak etkileşebilmektedir. Bu elektrostaik etkileşme sonucu yeni ara yapılar oluşmaktadır. Çözeltilerle gözlenen etkileşmelerde kompleks türü ürünler ortaya çıkarmaktadır. Katı halde ise sonuçlar daha ilginçtir. Örneğin, bir tuzun makro molekül kompleksi IR spektrumu olarak ligand

T.C. ... DOKÜMANTASYON ...

özelliklerini taşımaktadır; ancak erime sıcaklığında çok yükselme gözlenmektedir. X- ışını analizleri ile yapısal geometrileri ortaya çıkmaktadır.

Yapıdaki polar atomlar genelde oksijen, azot ve kükürt gibi elektronegatiflik açısından kimyasal özellikleri bilinen atomlardır. Genellikle bu olay karbon atomu ile oluşturdukları C-O kimyasal bağlarının ortaya koyduğu temel özelliklerden biridir. Bizim çalışmamızda sadece oksijenli dipolar yapılar üzerinde durulmaktadır.

Doğal makro halkalı ligandların yaklaşık 50 yıldır bilinmelerine karşılık anyon ve katyonlarla bağ yapabilen yapay makrosiklik bileşikler son 30 yıldır elde edilmiş ve incelenmiştir. Bu tip bileşikleri doğal ve yapay kaynaklı olmak üzere iki ana gruba toplayabiliriz. İlk kez 1950 yıllarında ortaya çıkan doğal "Nigericin" sınıfı bileşikler gösterdikleri antibiyotik etkileri ile tanınmaktadır. Günümüzde bu tür bileşiklere yenileri eklenmiştir. Örneğin "Valinomisin" olarak tanınan bileşik katyon taşıma ve seçimlilik konusunda sodyum iyonuna oranla potasyum iyonunu 100 kez daha sağlam bağlamaktadır.

Makro halkalı polieter, poliamin, polidieter ve bu türdeki bileşikler çok ilginç ve iyonlar ile olağanüstü bağlanma özellikleri göstermektedir. Bu tip bileşiklerin iç kısmında, elektronegatif bağ yapıcı atomlardan meydana gelen hidrofilik bir iç oyuk (boşluk), dış kısmında ise hidrofobik karakterdeki atomlardan meydana gelen esnek bir çerçeveden oluşmaktadır. Değişik katyonlar ve bazı nötral moleküllerle bağ yapabilme eğilimleri gözlenir. Bağ yaparken pek çok defa önemli konformasyonel değişimlere olanak verirler. Hidrofobik pek çok iyonik bileşikleri organik ortamlarda çözmeleri mümkün olur.

Bunların içinde özellikle ilgi çekeni polieterlerin bazı alkali veya toprak alkali metal iyonlarına karşı gösterdiği kuvvetli ilgi ve seçimliliktir. Bu durumdaki bileşiklerin biyolojik sistemlerdeki etkin iyon taşıma çalışmalarından model bileşikler olarak kullanılmaları sağlanmıştır. Son yıllarda yeni organik bileşiklerin hazırlanmasında en çok önem kazanan bileşiklerin başında iki büyük grup yer almaktadır. Bunlardan ilki yüzey aktif maddeleri (deterjanlar) diğeri ise iyon bağlayıcı moleküllerdir (iyonoforlar). İyon bağlayıcılar özellikle alkali ve toprak alkali katyonlar ile kararlı ve suda kolayca çözünebilen (lipofilik) kompleksler oluşturabilmektedir.

İyon bağlayıcı moleküllerin organik kimya teknolojisi açısından iki önemli uygulaması bulunmaktadır:

- Sıvı- sıvı faz transfer katalizörleri
- İyon –membran dengeleme araçları

Bu tür bileşikler her iki konuda da günümüzde hızla gelişen bir uygulama alanı bulmaktadır. Özellikle faz transferi ağır metal endüstrisinde, membran dengeleri ise tıp alanında son derece önemli yer tutmaktadır.

Bu bileşikler doğal olarak ele geçtiğinde yüksek maliyet gerektirdiğinden uygulama alanları olan tıp ve eczacılık gibi insan sağlığı açısından çok önemli konularda sınırlı kullanımlara neden olmaktadır. Bu tür bileşikler antibiyotikler olarak tanınan ve seçimli iyon transferi yapan moleküllerdir. Bu konuda sentetik olarak elde edilen bileşikler gerek kimyasal olarak gerekse farmakolojik olarak henüz iyi tanınmamaktadırlar.Yapay iyon bağlayıcılar (reseptör ve iyonofor) temel iki organik yapıyı esas almaktadırlar. Bunlardanilki uzun karbon-karbon- oksijen zincirinde oluşan bileşiklerdir. Bu sınıfa "podand" grubu denilmektedir. İkincisi ise çalışma konumuz olan ve taç eter (crown eter) olarak adlandırılan, 1967 yıllarında ortaya çıkarılmış moleküllerdir. Bu moleküller, genel olarak halka yapısındaki etilen veya propilen oksit oligomerleridir. Bazı değişik yapılarda halka üzerinde azot, kükürt ve bunun gibi hetero atomlarda bulunabilirler. Bu durumlarda farklı türde katyonlar ile ilginç etkileşmeler ortaya koyarlar. Bunun yanında bizim çalışma konumuz yalnızca oksijen içeren yapılardır.

Çalışma konumuzda yeni crown eterlerin sentezleri ve bu maksat ile gerekli başlangıç maddelerinin hazırlanması için öngörülen organik reaksiyonlar, sentez çalışmalarına paralel olarak elde edilen makro halkalı iyon bağlayıcıların katyonlara karşı davranışları incelendi. Organik bileşikleri kimyasal yönden incelemek için IR spektrometresi, gaz kromotografisi, Nükleer Magnetik Rezonans spektrometresi kullanıldı. Çalışmada esas olan uygulama,yeni taç eterlerin sentezlenmesidir. İncelenen başka bir konu ise, bu moleküllerin temel özelliklerini ortaya koyan katyon taşıma özelliğidir. Bu özellik florosans spektroskopisinde incelenerek açıklanmaya çalışıldı. Bu crown eterlerin sentezinde kullanılmak üzere yeni kumarinlerin sentezlenmesine çalışıldı.

2. TEORİK BÖLÜM

2.1. Makro Halkalı Eterler ve Genel Özellikleri

Pedersen'den önce Luttringhaus 1967 yılında propilen oksidin sitrik tetramerlerinin (birkaç tane açık zincirli polieter gibi) çözeltilerde stabil olmayan kompleks vermek üzere Na^+ ve K^+ da çok az çözdüğünü buldular. Lityum, potasyum ve kalsiyumunda mavi çözeltiler vererek bozunduğunu belirttiler.

Pedersen'den önce yapılan çalışmaların hiçbirinde alkali ve toprak alkali metallerle ilgili bileşiklerin kararlı kompleksler yaptığı belirtilmemişti. 2,3;11,12;-dibenzo-1,4,7,10,13,16-heksaoksasiklooktadekan-2,11-dienin alkali ve toprak alkali metal tuzları ile karalı kompleksler yaptığının bulunması bu tür bileşiklerin araştırılması için bir yol açmıştır.

Pedersen tarafından aromatik visinal diollerden türeyen ve dokuz ile altmış arasında atom içeren, halkada üç ile yirmi oksijen atomu bulunan otuz üç tane halkalıpolieter sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin on beş tanesi katalitik olarak hidrojenlenerek doymuş halkalıpolieterlere dönüştürülmüştür. Bunların bir çoğu Li, Na, NH_4, K, Rb, Cs, Ag(I), Au(I), Ca, Sr, Ba, Cd, Hg(II), La(III), Tl(I) Ce(III) ve Pb(II) tuzlarıyla çok sabit kompleksler vermiştir[1].

Ayrıca Luttringhaus ve Ziegler resorsinolden, Adams ve Whitehill hidrokarbondan türeyen halkalı polieterler sentezlemiştir[2]. Bu bileşiklerin IUPAC' a göre adlandırılması çok uzun olduğu için daha çok, Pedersen tarafından yapılan adlandırma kullanılmaktadır. Sentezlenen ilk polieter dibenzo-18-crown-6 diye adlandırılmış ve diğer halkalı polieterlere de "Crown" bileşikleri denilmiştir. Kısaltılmış adlar bu görüş temel alınarak türetilmiştir[3].

Buna göre isimlendirme şu sırayı izler.

- Hidrokarbon halkalarının sayısı ve çeşidi

- Polieter halkasındaki toplam atom sayısı,
- Sınıf adı (crown)
- Polieter halkasındaki oksijen atomlarının sayısı

Hidrokarbon halkasının ve oksijen atomlarının yerleşmesi genellikle mümkün olduğu kadar simetriktir, aksi halde ise "asym" kelimesi kullanılır. Aromatik yan halkalı makro halkalı eterler renksiz kristal yapılı bileşiklerdir. Halkalı eterde benzo grubunun sayısı arttıkça erime noktası da yükselir. Birden fazla benzo grubu içerenler oda sıcaklığında suda çözünürlüğü yok denilecek kadar az, alkolde ise biraz daha fazladır. Metilen klorür ve kloroformda çok çözünürler. Doymamış polihalkalı eterler renksiz, viskoz sıvı veya düşük erime noktalı katılardır. Bunlar suda aromatik olanlara göre çok çözünürler. Petrol eterinde çözünürlükleri iyidir.

Doymuş olanların 220nm'nin üzerinde absorpsiyonu yoktur. Bu değer katekol ve eterlerin karakteristik maksimum absorpsiyon değeridir. Doymuş makrohalkalı eterlerde yaklaşık $1100cm^{-1}$ de eterler için olan karakteristik IR bandı görülür. Aromatik olanlar için ise bu band $1230 - 1270cm^{-1}$ de görülür.

Makrohalkalı eterler termal kararlılık gösterir. Örneğin dibenzo-18-crown-6 380 ^{0}C'de destillenebilir. Fakat yüksek sıcaklıklarda havadaki oksijenden korunması gerekir. Aromatik crown bileşikler anisol gibi halojenlenebilir, nitrolanabilir veya formaldehit ile kondensasyon ürünü olan polieter halkaları içeren reçineler elde edilebilir.

Komplekslerin kesin erime noktalarının olmaları, kristal yapıda bulunmaları, direkt metotla hazırlanmaları karakteristiktir. Florür, nitrat ve karbonat gibi yüksek örgü enerjisine sahip tuzlar, her ne kadar kararlı kristal yapıda kompleksler oluştursalar da bu kompleks kristallerinin, komplekslerden ayrılıp saflaştırılması güç olmaktadır.

Kompleksleşme, halka üzerindeki oksijen atomlarının oluşturduğu dipol ile merkezi metal iyonu arasındaki elektrostatik iyon - dipol çekimi sonucu oluşur. Oluşan kompleksin kararlılığı ve oluşma stokiyometrisi halka boşluğu ve metal iyonunun bağıl büyüklüğü ile orantılıdır. Eğer metalin iyonik çapı halkaya tam

uyacak büyüklükteyse kararlı 1:1 stokiyometrisine sahip kompleks meydana gelir. Halka boşluğu metale göre çok büyük ise bunun sonucunda tamamlanmamış bir kompleksleşme olur ve 2:1 veya 3:2 (M:L) karalı kompleksi oluşur. Benzer şekilde metal iyonu halka boşluğundan büyükse bunun sonucunda 1:2 veya 2:3 (M:L) kompleksi oluşur.

2.1.1 Makro Halkalı Eterlerin Spektroskopik Özellikleri

Genel olarak makro halkalı eterler yüksek sıcaklıklarda kararlı olup yeni kararlı kompleksler oluşturmaları nedeni ile spektroskopik özelliklerinin incelenmesi ayrı bir konu olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, yapısal olarak kromofor gruplar içeren makro halkalar, bu özellikleri nedeni ile katyon bağlama mekanizmasında yol gösterebilmektedirler[4,5]. Aromatik makro halkalı eterlerde kromofor etkisi 2p orbitallerinde ki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin sonucu 275nm dolayında gözlenir. Aromatik yapıya hetero atomlar üzerinden giren ortaklanmamış elektronların $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine neden olur ve UV-VIS absorpsiyonları daha uzun dalga boylarında da gözlenebilir. Dolayısıyla aromatik yan grupların yapıya kazandırdığı bu özellik, katyonlar tarafından etki altında tutulabilir ise fonksiyonel olarak duyarlı iyon bağlayıcı etkinin incelenmesi sağlanabilir. Örneğin herhangi bir çözücüde denge sabitleri değişik sıcaklıklarda termodinamik olarak incelenebilir. Diazo grupları içeren makro halkalı eter türevleri ve bunların katyon kompleksleri bu konuda ortaya çıkan en ilginç sonuçları içerir[6].

2.2 Crown Eter Sentez Yöntemleri

Genellikle seyreltik ortamdaki kondenzasyon reaksiyonları ile, yeni crown polieterleri elde etmek üzere çalışmalar yapılmaktadır[7]. Crown eterler meydana gelirken karbon atomları, halkalar üzerinde ard arda gelen eter oksijenlerine bağlanır. Yapısal özellik, kısmen bu tür halkaların sentezleri için uygundur. Örneğin, dihidroksi benzen veya polietilenglikol ve türevlerinin hazır olarak sentezlerde kullanılması mümkündür.

Sentez sonucu elde edilen halkalı ürünler, oksijenler arasında uzun veya kısa metilen köprüleri ile birleşen yapılara göre çok daha kararlı iyon - metal

kompleksleri oluşturmaya yatkındırlar. Örneğin, bunlardan beş oksijenli olan, 15-crown-5, daha az oksijen sayılı türevlere göre iyon bağlamaya çok daha eğilimlidir. 18-crown-6 ise, genelde en etkin durumdadır.

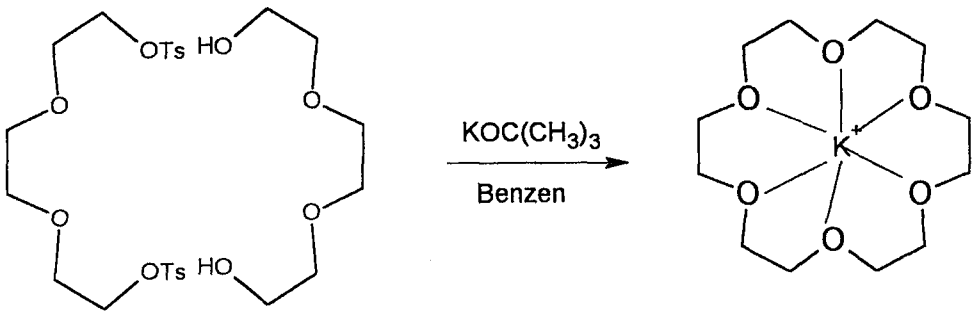
Özellikle polimerleşmeyi engellemek ve istenilen büyüklükte halka oluşumunu sağlamak için reaksiyon ortamında, çapı halkanın büyüklüğüne eşit olan ve "template" etki yapabilen bir metal iyonu bulundurulabilir.

1. Genel olarak, incelenen halka oluşumu reaksiyonları oldukça yavaş olmasına rağmen bir halojenin, tosilat ile alfoksit veya fenositin nükleofilik olarak yer değiştirmesini kapsar (Williamson eter sentezi)(2.1).

$$R\text{-}OH + R^1\text{-}X + \longrightarrow OH^- R\text{-}O\text{-}R^1 \qquad (2.1)$$

Birinci öncelikli grup hidroksil veya halojenür olabilir. Hidroksil grubu bir fenolik grup, olabileceği gibi alkol grubu da olabilir. Ayrılan grup (X) olarak halojenürlerin yanında tosilatlarda etkin bir şekilde kullanılabilir. Alkil bromürlerin toluen sülfatla yaptıkları tosilatları da kullanılabilir.

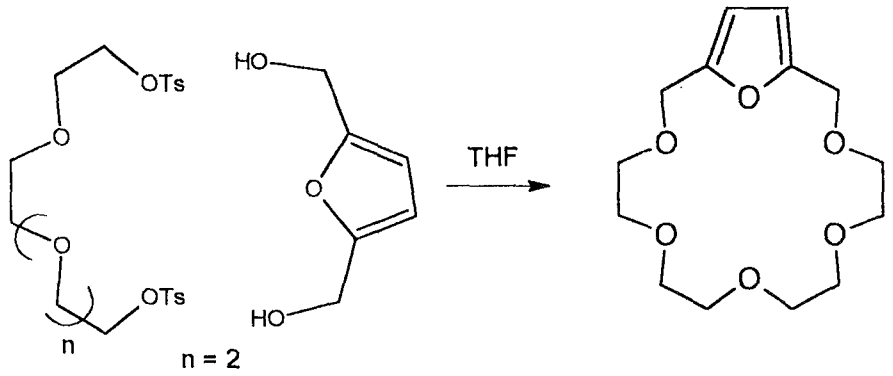
Kullanılan bazın seçiminde halka büyüklüğü göz önünde tutulur. Örneğin aşağıdaki reaksiyon için (Şekil 2.1.) K^+ uygundur ve potasyum tersiyer butilat gibi bir baz kullanılır.



Şekil 2.1. Crown eter sentez yöntemi

2. Aromatik crown polieterler bis-fenolün bir diklorür ile kondenzasyonuyla elde edilebilir. Aromatik crown polieterleri uygun bir katalizör üzerinde hidrojenasyonla uygun bir siklohekzan türevine dönüşebilir.

3. Furan veya tetrohidrofuran gibi heterosiklik halkalar içeren bir kısım crown eterler sentezlenmiştir. Genel olarak bu tip halkalar 2,5-bis(hidroksimetil)furan ile bir polieter ditosilatın tetrohidrofuran (THF) içinde kondenzasyonu ile yapılır. Aşağıda verilen yapı (şekil 2.2.) kendi halka yapılarında hetoro halkalı donör gruplar içeren diğer makrosiklik sistemlerin önemli bir kısmına tipik bir örnektir[8].



Şekil 2.2 Hetero halkalı donör grup içeren makro siklik bir yapı

2.2.1. Makrohalkalı Eterlerin Katyon-Template Katkıları

Alkali metal iyonlarının bir dizi crown eter sentezinde template rolü oynadığı gösterilmektedir. Bu nedenle incelenen sentezde K^+ iyonunun varlığının 18-crown-6 nın oluşumunu yönlendirdiği görülmüştür. Bu ürünün oluşumunda reaksiyon büyük bir olasılıkla aşağıda anlatılan kademelerden geçer. İdeal template-metal ilişkisi oluşması için halkalı ürünün boşluğunu en iyi dolduran iyon olarak, uygun çapta katyonlar kullanılmalıdır [9].

Bu moleküllerin başlıca özellikleri, katyonlar ile olan sıkı ilişkileridir. Bu ilişki, iyon - dipol etkileşimlerinden kaynaklanır. Bu bileşikler, sulu ve metanollü çözeltilerde potansiyometrik ve kalorimetrik yöntemler ile saptanan ve assosiasyon sabitleri LogKa =4.0 - 5.0 arasında değişen stokiyometrik iyon- ligand kompleksleri oluşturmaktadır. Bu sonuç katı halde ele geçirilen iyon- makrohalkalı ligand kompleksine de yansımaktadır. Katyon bağlama olayı makro halkalı eterlerde ve diğer benzer yapılı makro halkalı moleküllerde başlıca birkaç yapısal temel nedene bağlıdır. Tablo2.1.

Tablo 2.1 Bazı halkalı eter iyon komplekslerinin termodinamik entalpi değerleri [8]

Halkalı Eter	**Çözücü**	**Katyon**	**-△G (kcal/mol)**
12-crown-4	MeOH	Na^+	2.00
12-crown-4	MeOH	Ca^{2+}	3.45
12-crown-4	MeOH	Tl	4.39
15-crown5	HOH	Na^+	0.95
15-crown5	HOH	NH_4^+	2.33
15-crown5	HOH	Pb^{2+}	2.52
15-crown5	MeOH	Na^+	4.50
15-crown5	MeOH	K^+	5.56
18-crown-6	HOH	Na^+	1.10
18-crown-6	HOH	K^+	2.77
18-crown-6	MeOH	Na^+	5.95
18-crown-6	MeOH	K^+	8.27
21-crown-7	MeOH	K^+	5.75
21-crown-7	MeOH	Ba^{2+}	7.42
21-crown-7	MeOH	Na^+	2.36

Polieterlerin metal komplekslerinin oluşumuna etki eden faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir[10].

- İyonun çapı ve polieter halkasının genişliği.
- Polieter halkasındaki oksijen atomlarının sayısı.
- Oksijen atomlarının koplanaritesi

- Oksijen atomlarının simetrisi
- Polieter halkasının sterik engellemesi
- İyonun solventle olan assosiasyonu
- İyonun elektrik yükü

Halka büyüklüğünü belirlemede en önemli faktörlerden birisi kullanılan iyonun çapıdır. Uygun iyon ile halka çapının orantılı olduğu, yapılan çalışmalarla ispat edilmiştir. 15 üyeli halka için (15-crown-5 veya benzo-15-crown-5) iyon çapı daha küçük olan Na^+ kullanılır. 12-14 üyeli halka için Li^+ uygundur.

Li^+ katyonunun iyon çapı 1.36Å olması nedeniyle halka boşluk ölçüleri 1.2-1.5Å olan 12-crown-4 türevleriyle sağlam kompleksler verir. Kristal yapıdaki Na^+ katyonunun iyon çapının 1.94Å olması nedeniyle halka boşluk ölçüleri 1.7- 2.3Å olan 15-crown-5 türevleriyle sağlam kompleks oluşturur. K^+ kristal katyonunun iyonu çapı ise 2.66Å olduğundan halka boşluk ölçüleri 18-crown-6 türevleriyle sağlam kompleksler oluşturabilir.

Bunun yanında 21-crown-7 halka genişliği yaklaşık 3.4-4.3Å olup K^+, Rb^+, Cs^+, Ag^+ ve Ba^{2+} gibi katyonlar ile kararlı kompleksler oluşturabilir. Diğer bazı makro halkalı eterlerin bazı katyonlar ile verdikleri komplekslerin serbest entalpi değerleri Tablo 2.1 de verilmiştir.

2.2.1.1 Template Reaksiyonların Üstünlükleri

- Makro halkalı ligandların metal komplekslerinin, doğrudan doğruya reaksiyon ortamında elde edilmiş olmasıdır. Template etki olmaksızın gerçekleşmesi mümkün olmayan pek çok reaksiyon mümkün hale gelmektedir.
- Başlangıç reaktiflerinden metalsiz olarak elde edilmesi güç veya imkansız olanlar doğrudan kullanılabilmektedir.
- Seyreltik çalışma zorunluluğu ortadan kalkmaktadır.

- Elde edilecek makro halka üzerinde sterik ve konformasyonel açıdan istenilen kontrol yapılabilmektedir.

2.2.1.2 Template Reaksiyonların Dezavantajları

- Bütün metal iyonlarının template etki göstermeleri beklenemez. Bu nedenle istenilen bir reaksiyon için uygun bir metal iyonunun bulunması her zaman mümkün olmayabilir.

- Bazı durumlarda metal kompleksi halinde elde edilen ürünü, metalsiz makro halka haline dönüştürmek mümkün olmamaktadır.

- Template reaksiyon sonucunda elde edilen ürün, istenilen halka büyüklüğünün dışına çıkabilmekte veya oligomerleşmeler meydana gelebilmektedir.

2.3. Katyon Seçiciliği ve Kompleksin Kararlılığını Etkileyen Faktörler

2.3.1. Katyonun Tipi ve Yükü

2.3.1.1. Alkali ve Toprak Alkali Katyonlar

Alkali ve toprak alkali metal iyonlarının doğada makro halkalı ligandlara bağlanmasının elektrostatik olduğu düşünülebilir. Bazik ligand grupları, küresel bir pozitif yükün çevresinde uygun bir şekilde dağılma eğilimi gösterirler. Koordinasyon sayısı ve geometrideki çeşitlilik bu yüzden mümkündür. Örneğin K^+, bis-benzo-15-crown-5 kompleksinde 5 koordinasyonlu, 18-crown-6 kompleksinde 6 koordinasyonlu, di benzo-24-crown-8 kompleksinde 8 koordinasyonlu, di benzo-27-crown-9 kompleksinde 9 koordinasyonlu, di benzo-30-crown-10 kompleksinde 10 koordinasyonludur. Alkali ve toprak alkali metal katyonları stereokimyasal koşullara ihtiyaç duymazlar. Önemli olan elektron açısından bazik bir çevredir[11].

Alkali ve toprak alkali metallerin iyonlarının büyüklüğü kompleksleşme karakterlerini etkileyecek kadar önemlidir. Li^+ gibi daha küçük olan iyonlar, Cs^+ gibi daha büyük iyonlara göre daha kuvvetli tutulurlar ve disolvasyon aşamasında dikkate değer ölçüde daha fazla enerjiye ihtiyaç vardır. Diğer taraftan daha büyük katyonlar küçük olanlar gibi ligandları çekemezler. Bu iki etki $\triangle H$ değerinin ve katyon komplekslerinin kararlılığının spektrumun iki ucunda belli olmasını sağlar. Bu

yüzden Na^+ ve Ba^{2+} gibi orta büyüklükte ki katyonların pikleri, daha büyük ve daha küçük büyüklükte olanlara oranla daha büyüktür. Büyük iyonların yanında dipozitif iyonlar aynı büyüklükteki monopozitif iyonlara göre daha büyük kararlılık sabitlerine sahiptirler. Küçük iyonlarda ise bu durumun tersi olur. Örneğin, 18-crown-6 Na^+'yı yaklaşık aynı büyüklükteki Ca^{2+}'ya tercih eder. Toprak alkali seçiciliğinden faydalanılarak ve disiklohekza-18-crown-6 ile ^{40}Ca ve ^{44}Ca ayrılabilmiştir.

2.3.1.2. Diğer Metal Katyonları

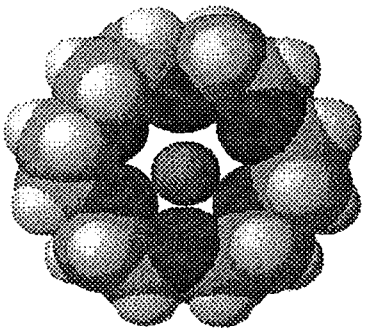
Alkali ve toprak alkali metaller dışında metal katyonları üzerinde fazla çalışma yapılmamıştır. Lantanid ve aktanid metal katyonlarının makro halkalarla olan reaksiyonları pek fazla ilgi görmemiştir. Benzo-15-crown-5 ile bütün lantanid metallerin aseton çözeltisinde, dibenzo-18-crown-6'nın ise asetonitril çözeltisinde kompleksleri elde edilmiştir.

2.3.2. Katyon Relatif Büyüklüğü ve İyon Boşluğu

Tablo 2.2 de verildiği gibi ligand boşluğunun çapını alkali ve toprak alkali iyonlarının çapını, her iki metal iyonda boşluğu doldurmak için çok küçük yada uygun olandan çok büyük yada tam boşluğa uygun olduğunu açıkça gösterir. 18-crown-6 için boşluğun doldurulması açısından alkali metaller içinde en iyi kompleks oluşturan metal potasyum iyonudur. Kompleks sağlamlığı ve ligandla katyon arasındaki doldurma derecesi ilişkisi şekil 2.3 de görülmektedir.

Tablo 2.2 Ligand boşluğu ve alkaline iyonların çapları

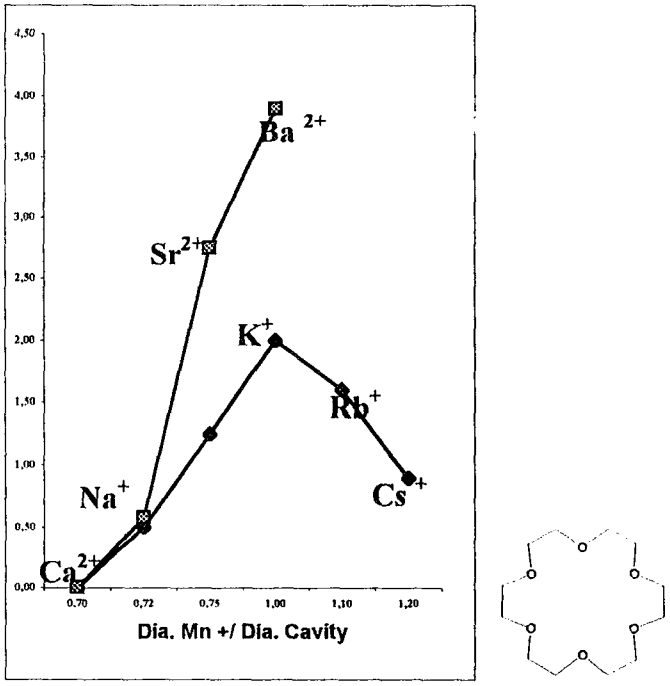
[12]crown-4	1.2	Li^+	1.2
[15]crown-5	1.72-1.84	Na^+	1.9
[18]crown-6	2.67-2.86	K^+	2.66



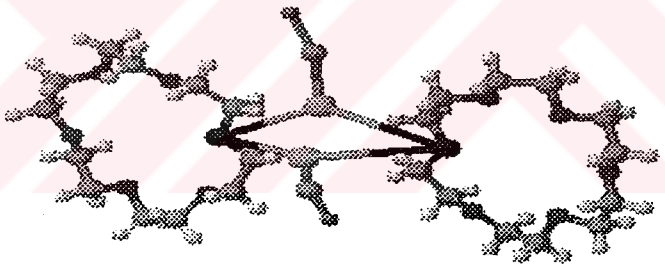
Şekil 2.3 18-crown-6 K+ modelinde boşluğun doldurulması

Rb^+ ve Cs^+ iyonlarının ikisi de 18-crown-6 boşluğunu doldurmak için çok büyükler. Bu yüzden onlar eter oksijenlerinin bulunduğu düzlemden biraz uzakta bir düzlemde bulunurlar. Ligandın baskın donör atomu ile az etkileşmeyi kapsayan planda Rb^+ 1.19Å ve Cs^+ 1.44Å kadar yukarıya yerleştirilir. Böylece, 18-crown-6 kompleksinin bu iyonlar ile kararlılığının azaldığı açıklanır. Taç eter konformasyonu K^+ kompleksi ile benzer değişikliği göstermez. Metal iyonların düzenlemesi SCN^- iyonu ile köprü kurularak tamamlanır. Bunun sonucunda 2:2 dimerik yapı oluşur (Şekil 2.4ve 2.5)

Bunun yanında, Na^+ ligandın boşluğunu tamamen doldurmak için çok küçüktür. Mümkün olan tüm eter oksijenleri ile birbirini etkilemesi yeterlilik gösterir. Beş oksijen atomu içeren planda uzanırken, koordinasyon ekseninde en üst pozisyonuna oturan sodyum atomu ligandın etrafını örten baskın atomlardan biridir. Metal iyonu ayrıca su molekülleriyle koordinatı sağlar. SCN^- anyonu Na^+ ile direk olarak ilişki kuramaz fakat H_2O molekülüyle hidrojen bağı yapar. Taç eter konformasyonlarındaki, dört tane C-O bağlarının açısının beklenen değerlerinden sapmaları rahatsızlık gösterir [12].



Şekil 2.4. 18-crown-6 kompleksinin alkali ve alkalin eter katyonlarıyla su içindeki dayanıklılık sabitlerinin misafir-ev sahibi arasındaki boşluğu doldurma derecelerinin değişimi.



Şekil 2.5 18- crown-6 ve CsNCS 2:2 kompleks yapısı

2.3.3. Çözücünün Kararlılığa ve Seçiciliğe Etkisi

Kompleksleşme olayında, makro halkalılar çözücüler ile yarışma halindedir. Bunun sonucu çözücünün değişikliği ligandın bağlanma özelliğini değiştirebilir. Düşük dielektirik sabitine ve çözme gücüne sahip çözücüler daha büyük kompleks kararlılığına neden olurlar. Metanolde ki reaksiyonların suya göre daha kararlı kompleksler verdiği bulunmuştur. Çözücünün donör sayısının kompleks kararlılığını etkileyen önemli bir faktör olduğu bulunmuştur.

Komplekslerin kararlılığı büyük katyonlar ile çalışıldığında çözücü tarafından daha az etkilenmektedir. En büyük seçicilik kuvvetle çözünen çözücülerde görülür. Bunlar küçük katyonlar için daha büyük ilgiye sahiptirler. Bu yüzden kompleksin kararlılığını azaltırlar. Daha az polar ortamda katyon ve solventin etkileşimi ligandın büyüklüğüne bağlı olan seçicilikte aynıdır.

Dibenzo-18-crown-6 oda sıcaklığında metanolde çok az çözünür. Hiçbir fenolik veya asidik grup içermediği halde bu bileşiğin metanoldaki çözeltisine sodyum hidroksit ilavesiyle çözünürlüğünün büyük ölçüde arttığı gözlenir. Bu durum alkali ve toprak alkali metallerinin metanol de çözünür olan tuzlarının aynı etkiyi göstermesiyle açıklanmıştır. Polieterlerle kompleks yapıcı katyonlarda da aynı etki gözlenir. Örneğin dibenzo-18-crown-6 ile baryum ve tüm alkali metaller (lityum hariç) stabil kompleksler oluştururlar. Lityum, magnezyum ve kalsiyumun düşük kompleks yapma güçleri bu iyonların çözülme eğilimlerinin çok kuvvetli olmasından kaynaklanıyor olabilir.

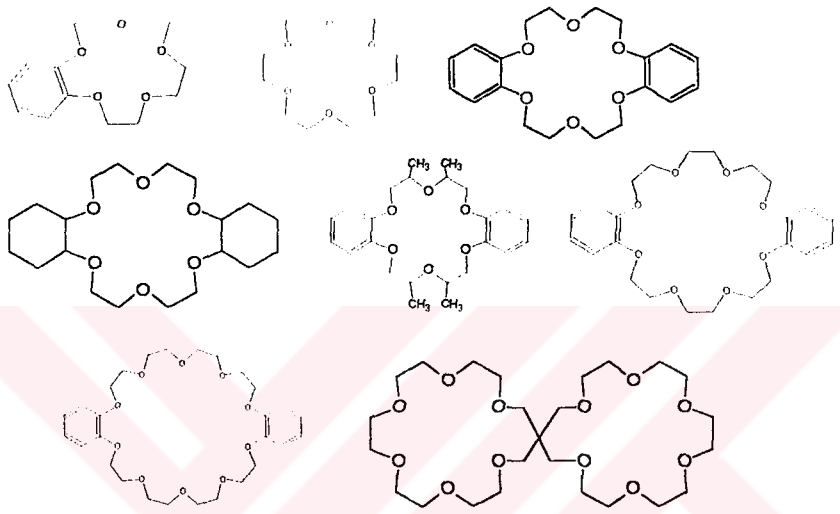
2.3.4. Makrosiklik Halkada Aromatik Türevler

18-crown-6 halkasına benzen halkasının eklenmesinin ligandın seçiciliğini değiştirdiği gözlenmiştir. 18-crown-6'nın metanolde Ba^{+2} ile kompleksleşmesinin oluşma sabiti K^{+} kompleksinin oluşma sabitinden daha büyüktür. Bunun yanında dibenzo-18-crown-6'ya K^{+}nın bağlanması Ba^{+2}'nin bağlanmasından daha kolaydır. Aromatik sübstitüentlerden dolayı olan bu değişiklik katyonun çözücüden izole edilmesine yol açan ligand hacimliliğinin bazı kombinasyonlarına bağlanmıştır. Bunun yanında teorik olarak liganda rijitlik veren benzo gruplarının elektron çekici gücü oksijen atomlarının elektron verme yeteneğini azaltır, böylece metal-ligand etkileşme gücünde azalmaya neden olur.

En büyük sübstitüent etkisi büyük katyonlarda görülür. Buda katyonların liganddaki bütün bağ yapıcı atomlar tarafından etkilenmesi gerçeğine dayanır. Fakat küçük katyonlar ligand üzerinde en bazik bölgeyi seçerek sübstitüent etkisini en aza indirgeyebilir.

2.4. Poli Eter Komplekslerden 1,4 Dioxa Grubunun Basit Stereo Kimyası

İyonofor antibiyotiklerde ve onların katyon komplekslerinin X-ray çalışmalarında görüldüğü gibi, bu ligandlarda partner seçiciliğini belirten bir çok sterik faktör açıklanabilir. Bunun yanında, polieter boşluğunun hacmi ve iyon yarıçapı arasındaki ilişki ile ilgili bir çok sistematik araştırma, yalnızcana şekil 2.6 deki gibi basit sentetik ligandlar kullanılarak açıklanabilir. Bilinen önemli taç eterler Şekil 2.6 de gösterilmektedir [12].

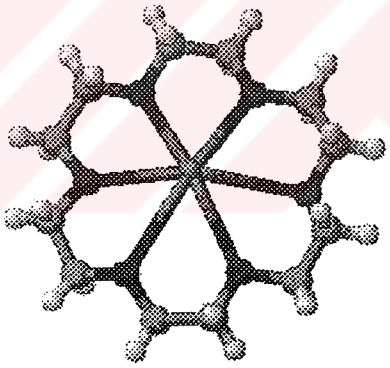


Şekil 2.6 Taç eter formülleri. Soldan sağa ve yukardan aşağıya: benzo-15-crown-5; 18-crown-6; dibenzo-18-crown-6; disiklohekzan-18-crown-6; tetrametil dibenzo-18-crown-6; dibenzo-24-crown-8; dibenzo-30-crown-10; spiro-bist-19-crown-6.

İlginçtir ki, alifatik C-C bantları, halkalı ve açık zincirli oligoeterlerin tüm kristal yapılarında ve onların katyon komplekslerinde, komşularından sistematik olarak kısa oldukları bulunmuştur. Nitekim bunun anlamı, genellikle Cs^+ (sezyum) komplekslerde $C(sp^3)$- $C(sp^3)$ bandı 1.537Å olduğu söylenmesine rağmen, bu bantların uzunluğu kompleks olmayan hekzaeter 18-crown-6'da 0.03Å daha kısa olup 1.507Å dur. Normal olarak, bu etkinin kristal saflaştırma prosedürü boyunca ısı titreşiminin yetersiz davranışını açıklayıcı bir sebep olduğuna inanılır. Son yıllarda bunun yanında Dunitz ve arkadaşları 18-crown-6'nın 100 ^{0}K sıcaklıkta C-C bant uzunluğunu (1.512Å) oda sıcaklığındakine göre yalnızca biraz arttığını bularak ısı değişikliklerinin etkisini rapor olarak sundular. Bununla belki de en azından

bağlardaki gerçek yönlenmenin etkileri hesaplanabilir. Kısa C-C bağları için beklenen bir sonuç, karbon atomunun pozitif yüklü tarafında bulunan komşu C-O bantlarından dolayı biraz polarize karakterli olmalarıdır. Bu uygulama, eğer proton bir birimden biraz da olsa daha fazla pozitif ise, hidrojen molekülünde ampirik olmayan SCF hesaplamaları H-H bant uzunluğunun azalabileceğini gösterebilir.

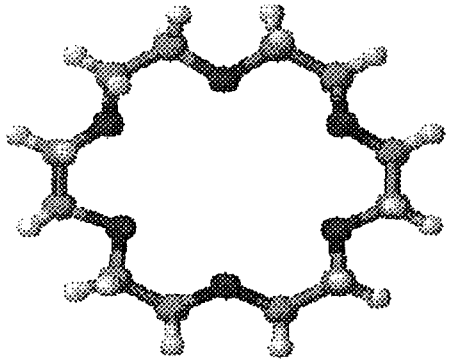
Hekza eter 18-crown-6'nın KNCS kompleksi tüm C-C-O-C ve C-O-C-C bağ açıları 180^0'ye yakın ve tüm O-C-C-O bağ açıları 60^0'ye yakın olduğu için yüksek derecede düzenlidir. Sonuç olarak Van der Waals bağları olarak bilinen O...O bağlarının ortalama uzunluğu 2.82Å kadar kısadır. Kompleks katyonlarda, bu zıt etkileşim, iyon dipol etkileşimin oluşturan etkiden daha fazla baskındır. Potasyum iyonu makrosikliğin ortasında tutulur ve planda düzenlenen yada daha kesin olarak gerçek planlarının 0.2Å altında ve üstünde yer alan altı oksijen atomunu koordine eder. (Şekil 2.7) Ek olarak, kristal kafesinde metal iyonu ile iki düzensiz SCN^- iyonu arasında zayıf bir bağ bulunur.



Şekil 2.7 18- crown-6'nın potasyum isotiyosiyonat kompleksi. Anyon gösterilmemiştir.

18-crown-6'nın K^+ kompleksinin konformasyonu kabul edilen serbest liganttan farklı olduğu bulundu. Kompleks olmayan molekülün dipollerinin zıt diziliminin katyonla bağ yapmaya uygun olmadığı ispatlanmıştır. 1-5 ve 1-8 - CH...O etkileşimine izin veren elips konformasyonu elde edilir. (Şekil 2.8) Bu etki, sırasıyla aynı planda (80^0) ve anti periplanar (147^0) konformasyonlarında kuvvetli iki C-O ve iki C-C bantları çeşitli kırılma açıları artışını düzenlemesini yapar. Sonuç olarak, potasyum kompleksinde yaptıkları gibi tüm molekül içindeki oksijen atomlarını

göstermez. Bu, molekülün elips şekli ile birlikte bir çok kompleks olmayan polieterler için yaygın bir özelliktir.



Şekil 2.8 18-crown-6 hekza eterin boş konformasyonu; elips şeklinde değildir

Kompleks olmayan kristal yapıda bulunan, 18-crown-6'nın konformasyonu, baskın olan çözücü ile IR spektroskopisiyle gösterilir. İlginçtir ki, potasyum kompleksi içinde olan "muntazam" gözlenen D_{3d} 18-crown-6'nın konformasyonu olan önceden belirtilen zıt elektrostatik etkileşimin dışında enerjisi 7kj.mol^{-1} enerjiden daha azdır. Bir katyonun kompleks oluşumu ile uzaklaştırma eğilimi ve böylece ligandın düşük enerjili konformasyonuna adapte olmasını sağlaması 18-crown-6'nın potasyum iyonuna ilgisine büyük ölçüde katkıda bulunabilir.

2.5. Crown Eterlerin Kullanım Alanları

Crown eterler genel olarak 6 farklı alanda kullanılabilirler. Bunlar:

- Çözünürlük ve kompleks oluşumu
- Ekstraksiyon ile katyon bağlama
- Katyon deaktivasyonu
- Anyon aktivasyonu Faz- transfer Katalizörü
- Sensör ve Kontrolör
- İyon membran dengeleme araçları

2.5.1. Çözünürlük ve Kompleks Oluşumu

2,4,6-trimetilbenzoik asidin sterik olarak engelli olan esterleri, potasyum hidroksitle hidroksillik çözücülerde sabunlaşmaya karşı dirençli olmasına rağmen, disiklohekzan-18-crown-6'nın potasyum hidroksit kompleksiyle aromatik hidrokarbonlarda hidroliz edilebilirler.

Disiklohekzan-18-crown-6'nın KOH kompleksinin hidrokarbon çözeltilerindeki aktivitesi çözülmeden kalan hidroksil iyonu varlığından kaynaklanır. Hidroksil sterik engelli esterin karbonil grubuna, normal çözünmüş hidroksil iyonundan çok daha kolay hücum eder.

Potasyum permanganat disiklohekzan-18-crown-6 varlığında benzende çözündüğünde çok güçlü bir oksidat olmaktadır. Oda sıcaklığında pek çok alken alkol ve aldehit %100' e varan bir verimle ilgili aside yükseltgenmiştir.

2.5.2. Ekstraksiyon İle Katyon Bağlama

Polieter kompleksleri belirli organik çözücülerde önemli ölçüde çözünürlük gösterdiği için, tuzlar sıklıkla sulu çözeltilerden polieter içeren organik çözücülere ekstrakte edilebilirler. Ekstraksiyon, ancak anyon büyük ve yüksek derecede polarizlenebilir olduğunda etkilidir. Her hangi bir katyon için ekstraksiyonun verimliliği katyonun polieter halkasına en iyi durumda uyduğunda arttığı gözlenmiştir. Ekstraksiyon verimliliği sadece kompleksleşme gücüne değil aynı zamanda bütün türlerin her iki fazda çözünürlüğüne bağlıdır.

2.5.3. Katyon Deaktivasyonu

Crown eterlerin katyonları çözerek anyonları aktif hale getirdiği gösterilmiştir. Tamamlayıcı süreçte, çok az örnek mevcut olmasına karşın katyonun deaktivasyonu da mümkündür. Eğer makrohalka bir katyonu tamamı ile sararsa, katyonun lewis asidik özelliği ligand tarafından doyurulumuş olacak ve bir reaksiyonda kullanılamayacaktır.

2.5.4. Anyon Aktivasyonu: Faz-Transfer Katalizörü

Sentetik crown eter kimyasının gelişmesi bir çok yönde faz transfer kimyasının gelişmesine paraleldir. Faz transfer katalizinde ya da ekstra aktiv alkilasyonda, nispeten polar olmayan bir ortamda genellikle çözünmeyen bir faz veya nükleofil için eş iyon olarak kuartener amonyum veya kompleksini oluşturarak elde edilebilir. Crown eterler katı-sıvı faz transfer reaktantı olarak kuarterner amonyum tuzlarına göre daha etkilidir.

18-crown-6 içeren asetonitril ve benzen çözeltisinde KF' ün çözünmesiyle oluşan güçlü florür iyonunun üç tip reaksiyon verdiği gösterilmiştir.

- Primer, sekonder, tersiyer ve benzilik pozisyonlarda bulunan ayrılan gruplarla sp^3 hibritleşmiş karbon atomunda yer değiştirme reaksiyonları.

- Yarış halindeki eliminasyon reaksiyonları,

- sp^2 hibritleşmiş karbon atomunda yer değiştirme reaksiyonları.

Crown eter yokluğunda eşit koşullarda ve aynı süre içinde yapılan reaksiyonda ise reaksiyonun % 5 ten az gerçekleştiği görülmüştür. 2,4-dinitrobenzen ve asetil klorürde sp^2 hibritleşmiş karbon atomunda yer değiştirme reaksiyonu, oda sıcaklığında % 100 verimle gerçekleşmiş ve uygun florür bileşikleri elde edilmiştir.

2.5.5 Sensör Etki

Crown kimyasında erken denilebilecek bir hedef crown eterin kendisinde katyon bağlamasının bir kontrol mekanizması ile değiştirilip değiştirilemeyeceğini görmekti. Makrohalka alanında çok çabuk ortaya çıkan diğer bir hedef crownun kendisinin kompleks oluşumunu göstermesini görmekti. Bu olursa, katyonu meydana çıkarmak ve ya varlığının farkında olmak için crown eter kullanılabilirdi. Eğer tespit etme metodu kantitatif olarak yapılabilirse katyon ve diğer türlerin tespiti kolaylaşır.

2.5.6. İyon Membran Dengeleme Araçları

Makrohalkalı polieterlerin alkali ve toprak alkali metal iyonlarına karşı kuvvetli ilgi ve seçimlilik gösterdiği görülmüştür. Bu durumdaki bileşiklerin

biyolojik sistemlerde ki etkin iyon taşıma çalışmalarında model bileşik olarak kullanılmaları sağlanmıştır.

Biyolojik sistemlerin çeşitli türleri tanıma ve seçici olarak bağlama yeteneği, onların en önemli özelliklerinden birini gösterir. Doğal iyonoforların seçici özelliklerini taklit etmek için bir çok türde makro halkalı ligand sentez edilmiştir [13].

2.6. Kromoiyonoforların Sınıflandırılması

Kromoiyonoforlar normal iyonoforlar gibi metal iyonlarla kompleks oluşturduklarında moleküllerinin yüklü olmasına göre iki sınıfa ayrılırlar. Örneğin nötr (yüksüz) ve negatif yüklü (yada proton istemeyen) kromoiyonofor.

Metal katyonların etkisi negatif yüklü iyonoforların nötrlere göre etkisinden termodinamikçe daha önemlidir. Taç eterler gibi tipik nötr makro siklikleri ile metal komplekslerin sıradan iyonofor-metal etkileşimleri, metal iyonun sulu fazı ile yarışma içinde çok kararsız olana kadar genellikle sulu çözeltilerde çalışmaları zordur. Bunun için şimdiye kadar bildirilen nötr kromoiyonoforların hepsi susuz çözeltilerde, özellikle inorganik metal tuzlarını çözmekte etkili pratik yada aprotik-dipol organik solventlerde çalışıldı. Organik kromoforlar genellikle susuz çalışmaya dahi engel olan kromoiyonoforlar gibi, hayli hacimli, lipofilik varlıklar ve suda düşük çözünürlüğü olan özellikler gösterir.

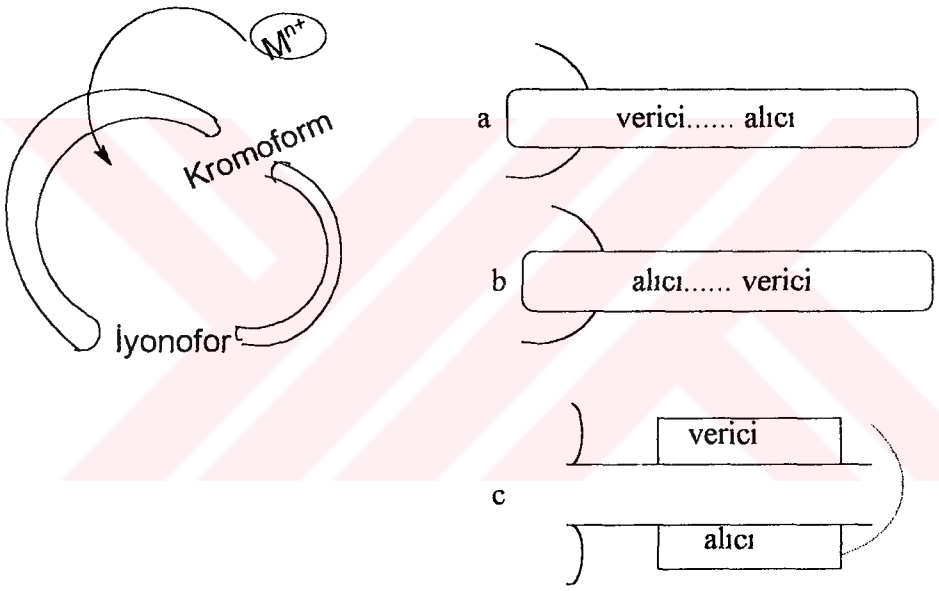
Bunun yanında, negatif yüklü kromoiyonoforlar ile sulu organik sıvı-sıvı ekstraksiyon sistemlerinde çok uygun çalışılır. Bu çeşit kromoiyonoforlar genellikle onların yüksüz formlarındaki ve protonlar ile değişen metal iyonları bağlayan ayrılabilir protonları taşır. Birleşik kromoiyonoforlar, kompleksleri gibi genellikle biraz lipofilik ve suda çözünmeyen kloroform, 1,2 diklorometan gibi organik solventlerde kolay çözülür.

Bazı negatif yüklü kromoiyonofor-metal kompleksleri suda yada su-dioksan gibi sulu organik karışımlar da çözünür. Bir ihtimal, kompleks ile homojen koşullarda çalışılabilir. Bunun yanında su içeren homojen solventler içindeki negatif yüklü kromoformların spektral davranışları bakımından bir problem vardır. Ek olarak, hidrat "özgür" ile anyon "eşit" ve anyonlar genellikle küçük, ve alkali metal

iyonları ile yapıldığında çok küçük "düzenleme" anyonlar arasındaki spektral ayrılıklarla ilgilenir. Bu durumlar genellikle sulu ortamlarda anyon kromoiyonoforlar spektrofotometrik çalışmalarda zorluk yaratır.

2.6.1 Nötr Kromoiyonoforlar

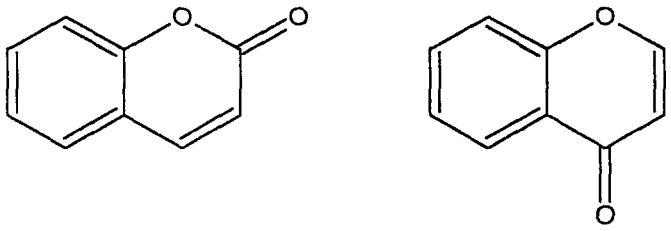
Nötr kromoiyonoforlar ile Vogtle ve arkadaşları tarafından yaygın olarak çalışılmıştır ve bu çalışmalar (Loehr ve Vogtle 1985) yeniden gözden geçirilmiştir. Moleküllerin yapısı hakkında genel görüş şekil 2.9 de gösterildiği gibidir. İyonoforun görevi taç eter halkasında taşımak ve kromoforun görevi molekül içinde bulunan (şekil 2.9 a-b) yada moleküller arası bulunan (şekil 2.9c) yük transfer apsorpsiyonunu sağlamaktır[6].



Şekil 2.9. Taç eter – ana molekül yapısı yüksüz kromoiyonofor (Loehr ve Vogtle 1985) yüksüz kromoiyonofor molekül içi (a ve b) ve moleküller arası (c) yük transfer bantlarını bağlar.

2.7. Kumarinler Hakkında Genel Bilgiler

Kumarinler fenollerin bir türevidirler. Fenoller ve bunlara ilişkin bileşikler bitkilerde çok yaygın bir sınıf teşkil ederler. 5,6-benzopiran' larin iki tipi bulunur. 5,6-benzo-α-piran yada kumarin ve 5,6-benzo-γ-piran yada kromon[14] (şekil 2.10).



Kumarin Kromon

Şekil 2.10 Kumarin ve Kromon

Kumarinler tek başlarına yada bileşik halinde, sebze aleminde, spesifik olarak Orchidaceae, Leguminoceae, Rutaceae ve Umbelliferae bulunabilirler [15]. Kumarin ilk kez 1830 da fasulyeden elde edilmiştir. Kumarin, o-hidroksisinamik asit laktonu ve bu asidin kimyasal davranışlarını gösterir. Kumarinler güzel kokulu maddeler olup esans yapımında ve pipo tütünleri ile Amerikan tipi tütünlerin güzel kokulu olmasında kullanılırlar. Dipteryks odorato (tonka baklası) ve öteki dipteryks çeşitlerinden elde edilir. Bundan başka Meliotusalba, Hierochloe odotrata gibi bitkilerde de önemli miktarlarda bulunur. Kumarinler vesküler bitkilerde oldukça yaygındırlar.

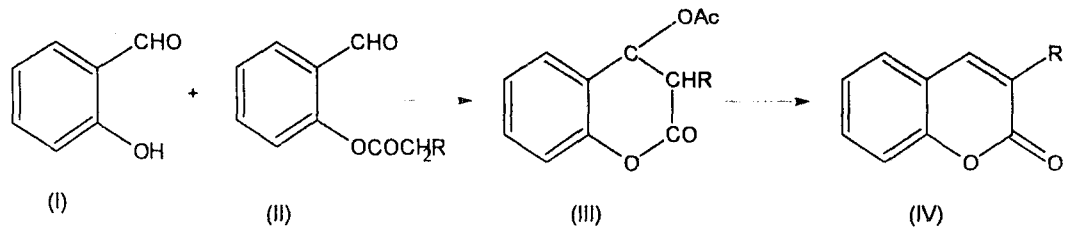
2.7.1 Kumarinlerin Sentezi ve Çıkış Maddeleri

2.7.1.1 Perkin Sentezi:

Kumarin sentezi on dokuzuncu yüzyılın ortalarında, W. H. Perkin tarafından, kendi adını taşımakta olan sentez yöntemiyle salisilaldehit, asetik anhidrit ve susuz sodyum asetat ile ısıtarak kumarin eldesini içerir[16]. Bu teori o-hidroksisinamik asidin ilk formu olduğunu ve kumarini laktonize ettiğini varsayar.

Reaksiyon mekanizması, olayın sunulan fikirden çok farklı olduğunu gösterir. Kesin olarak görünüyor ki, ilk olarak aldehit asetik anhidrit ile sodyum asetat bazik katalizör olarak görev alana kadar tepkimeye girer, ikinci olarak cis-asitler ile karşılaşana kadar o-hidroksisinamik asit ortamda bulunmaz. Bu gösterir ki, kumarin ve ondan türemiş sübstitüentleri birinci yada ikinci reaksiyondaki gibi yapılır. Her iki durumda da hidroksialdehit (I) sodyum asetat bazının olduğu bir iç aldol kondenzasyonu ile siklik halkalı bileşik (II) oluşturmak için açillenme tepkimesine girerek ürün (III) oluşur. Asetik asidin çıkarılması sonucu kumarin oluşur (IV) (şekil

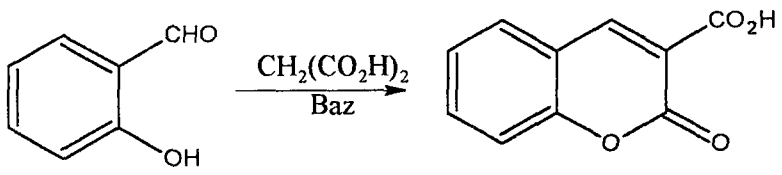
2.11) Salisilaldehit, fenilasetik anhidrit ve sodyum fenilasetat ile 3-fenilkumarin üretilir (IV, R: Ph), fakat bu mekanizma da 2-asetilsalisilaldehit sodyum asetat ile ısıtıldığında, yalnızca bir kumarinin oluşumunu istediğimiz durumda, kumarinin kendiliğinden oluşmasına uygulanamaz. Asetil ilavesi, her nasılsa asetik anhidritin aldehit grup ve halka yapısı ile (III R: H) yoğunlaşmasından geçerek kendiliğinden kumarin oluşturur. (Şekil 2.11)



Şekil 2.11 Perkin Sentezi 1

Perkin reaksiyonu geniş bir alanda uygulanabilir fakat, kendi sınırları vardır. Gerekli olan o-hidroksibenzaldehit her zaman kolaylıkla elde edilemez ve kumarin ürün verimi genellikle iyot ilavesi ile arttırılmasına rağmen düşük verimlidir. Bazen kumarin asitleri oluşur, fakat kumarinler aynı etkiyi yapmazlar. Örneğin, o-vanilin, 8-metoksikumarin ürününü vermesi gerekirken, Perkin reaksiyonuna göre tepkimeye girerek trans-2-hidroksi-3-metoksisinamik asit ürününü oluşturur.

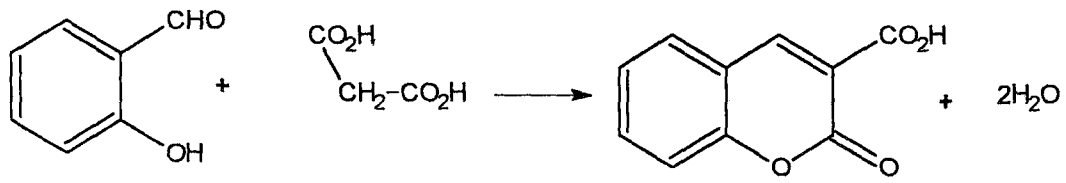
Reaksiyonda ara ürün olarak oluşan sinamikasit, ışıkta iyotla muamele edilerek trans-çift bağın izomerizasyonuyla kumarine dönüştürülebilir. Daha ılımlı koşullarda kumarin oluşturan başka bir Perkin reaksiyonunda malonik asitten yararlanılır Şekil 2.12) Ürün , standart yöntemlerden biriyle kumarine dönüştürülebilir.



Şekil 2.12 Perkin Sentezi 2

Bunun yanında, oldukça benzer reaksiyon olan E. Knoeweagel reaksiyonuna [17, 18] göre o-hidroksibenzaldehit, kumarin ürününün organik kısmında bulunana

etil asetoasetat gibi reaktif metilen grubu içeren maddeler ile yoğunlaşır. Böylece, salisilikaldehit ve malonik asit kumarin-3-karboksilik asit ürününü verir (Şekil 2.13).



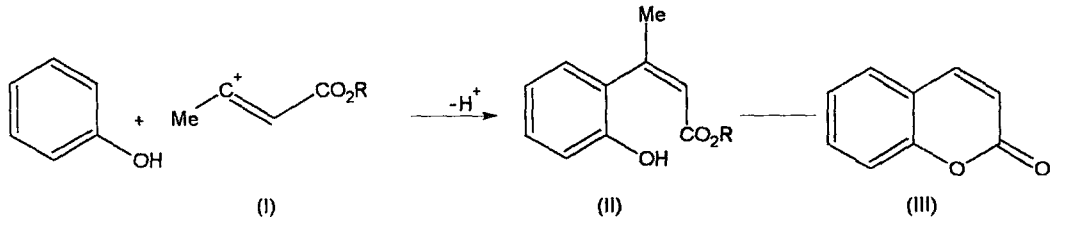
Şekil 2.13 Knoeweagel Sentezi

2.7.1.2. Pechmann- Duisbarg Reaksiyonu :

Kumarinler fenollerin, asetoasetik ester gibi β- keto esterlerle sülfürik asit içinde reaksiyonları ile hazırlanır. Bu metot aromatik grup ve piran içeren kumarin sübstitüentlerin hazırlanmasında geniş çapta kullanılır.

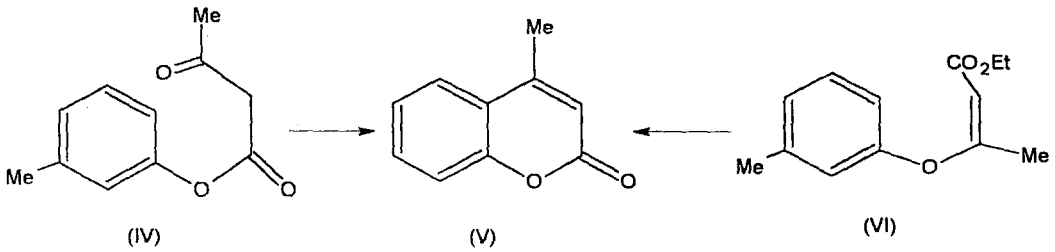
Sülfürik asit yerine genellikle sıvı hidrojen flüorit ile kumarin ürününün verimi arttırılabilir. Örneğin fenol ve p-kresol ile asetoasetik ester reaksiyonunda olduğu gibi. p- kresol ve etil benzoilasetat ile sülfürik asit düşük verim ile 4-fenil-6-metil-kumarin oluşturur iken hidrojen flüorit ile karışım 6-metilflavone (%24) ve 4-fenil-6-metil kumarin (%16) elde edilir. Polifosforik asit de bu reaksiyon için önerilir.

Reaksiyonda o-hidroksisinamik asidi kullanılır, çünkü bu tür asitler sülfürik asit yardımıyla kolayca kumarin üretirler. o-hidroksisinamik asit (II) (R: H yada alkil) oluşumunda düzenleyici adım, muhtemelen karbonyum iyonu üzerinden (I) fenol ile asetik asit esteri bağlayan adımdır. Halka kapanmasından sonra kumarin (III) ürünü oluşur [19] (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 Pechmann- Duisbarg Reaksiyonu 1

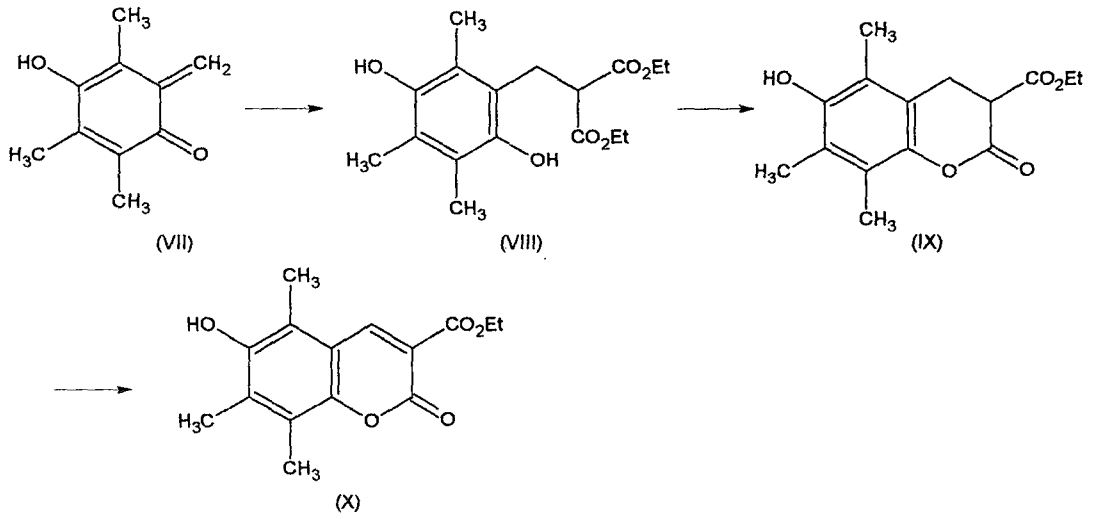
Aril asetoasetat (IV) ve β-fenoksikrotonik esterler (VI) sülfürik asit ile halka kapama reaksiyonuna girerek kumarin oluştururlar (V) (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 Pechmann- Duisbarg Reaksiyonu 2

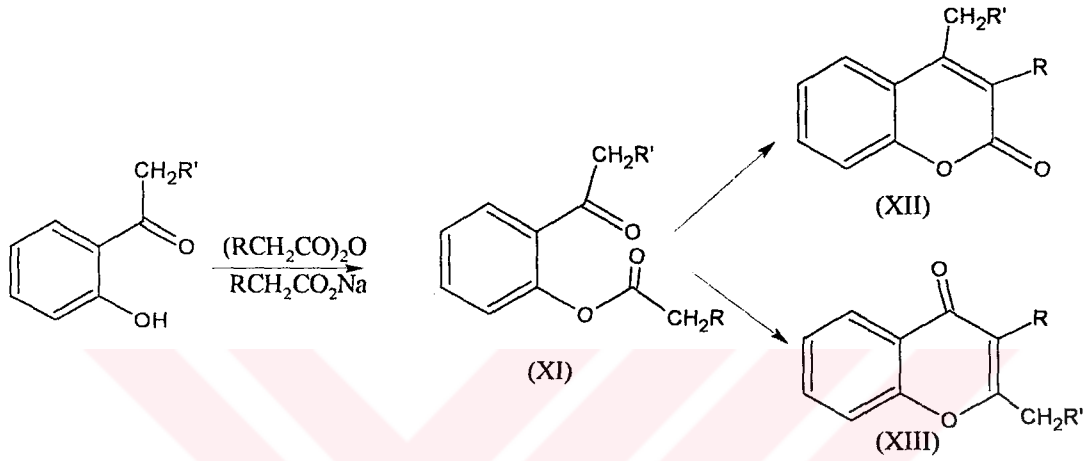
2.7.1.3 Kinondan Sentezlenmesi

Metilat kinon, benzen çözeltisinde sodyum enolatlar ile tepkimeye girerek hidroksi kumarinleri verir. Örneğin, durokuinon ve etil sodyummalonat, etil-6-hidroksi-5,7,8-trimetil-kumarin-3-karboksilat(X) ürününü verir. Reaksiyon mekanizması, Michel kondenzasyon reaksiyonu gibi enolik içindeki kinon(VII) ile sodyum enolat kinolden türemiş bir ürün verir. Bu ürün hidroksikumarinde(X) dehidroksillenerek, 3,4 dihidroksikumarini(IX) oluşturur (Şekil 2.16).



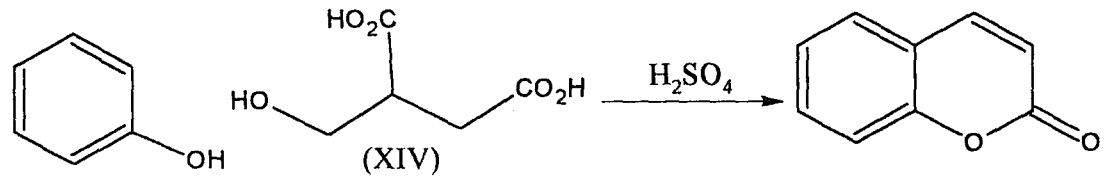
Şekil 2.16 Hidroksi kumarin sentezi

Bu reaksiyon çok uygun olmasına rağmen Perkin reaksiyonunun temel avantajlarından birinin kaybı ile sonuçlanabilir. Reaksiyon düzeneğinde gösterildiği gibi, değişik bir ara basamak(XI) olarak kromon(XIII) oluşumu mümkündür (Şekil 2.17). Bu dezavantaj Pechman reaksiyonu ve çeşitlerinde de vardır. Genellikle uygun reaktif seçimiyle, arzu edilen kumarinin temel ürün olmasını sağlamak mümkündür. Kumarinin, Kroman'dan ayrılma problemi, alkalide, daha önce derhal çözündürülmesiyle kolaylaştırılabilir.



Şekil 2.17 Pechman reaksiyonu 1

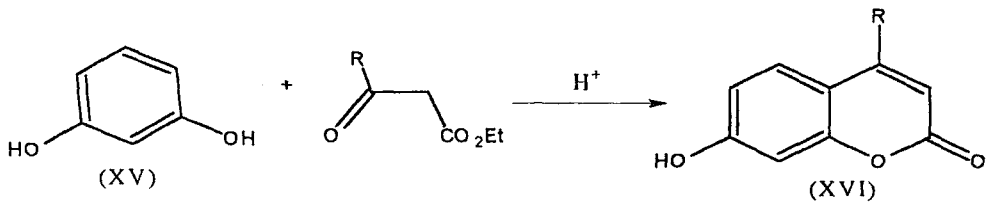
Perkin kumarin sentezini bulduktan on beş yıl sonra, Von Pechman alternatif bir yöntem ileri sürdü (Şekil 2.18). Açıklanan örnekte, malik asit (XIV), reaksiyon anında heterosiklik halkanın oluşumunda aktif katılımcı olan formül asetik aside çevrilir [20,21,22,23,24].



Şekil 2.18 Pechman reaksiyonu 2

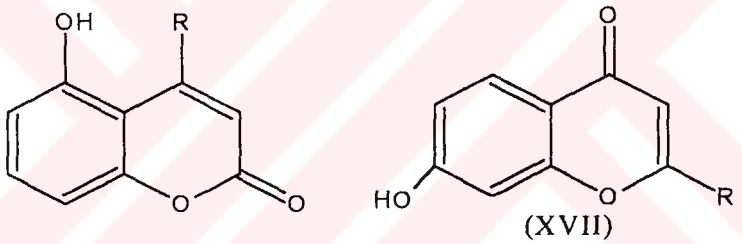
Bu reaksiyon daha genel bir formda açıklanırsa, β-ketoester kullanılır ve bu hemen 4-sübstitüe kumarinlere yol açar (C-3'de sübstitüe kumarinler, α-sübstitüe β-ketoesterlerden hazırlanabilir) Şekil 2.19'daki gibi benzen halkasında çevrimin iki

şekli mümkün olduğu zaman, 7-hidroksikumarinin(XV) 5-hidroksi izomeri(XVI) üzerinden tercih edilir.



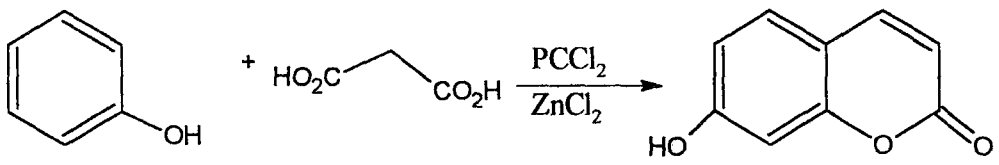
Şekil 2.19 7-hidroksikumarinin sentezi

Resorsinol(XV) üzerinde, normal elektrofilik hücumu takip eder. Bu reaksiyon üzerindeki diğer belirsizlik, şekil 2.20'deki gibi, kromon oluşumu ihtimalidir. Ancak bu genellikle ciddi bir problem teşkil etmez ve kumarinin laktonik özelliklerinin işletilmesiyle üstesinden gelinir, α-pirone senteziyle, β-alfoksikronat ve asetilenik esterleride kapsayan bir çok sentetik β-ketoesterler Pechman reaksiyonunda kullanılabilirler [25,26]



Şekil 2.20 Kromon

Son olarak, 4-hidroksikumarinlerin sentezini özel olarak ifade etmek gerekir. Bu sübstitüsyon örneği, daha sonra açıklanacak çeşitli önemli kumarinlerde bulunur. Geniş ölçüde kullanılmakta olan iki yöntem 4-hidroksikumarin için açıklanmıştır (Şekil 2.21 ve Şekil 2.20) [27,28]. Sonraki yöntem Perkin reaksiyonu ile, önceki yöntem ise Pechman reaksiyonu ile ilgilidir.



Şekil 2.21 4-Hidroksikumarin Sentezi

2.7.2 Kumarinlerin Genel Özellikleri

Kumarin, çok sayıda bitkide bulunan doğal bir üründür (Tatlı yonca, tonka bean). Güzel bir kokusu vardır. Önceleri tat verici madde olarak özellikle çikolatalarda kullanılırdı fakat gıda katkı maddelerinin denetiminin sıklaştırılması sonucu, toksit etkisi yaptığı için kullanımı sınırlandırılmıştır.

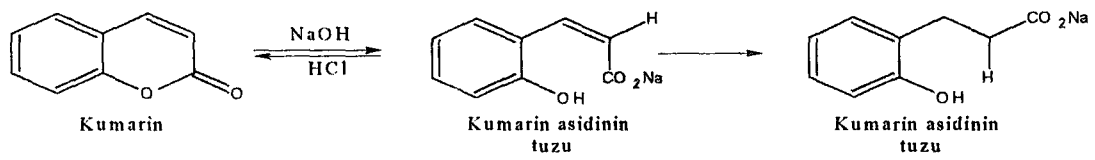
2.7.2.1 Fiziksel Özellikleri

Kumarinlerin floresans özelliği olmamasına rağmen alkali çözeltilerde ultra-viyole ışık altında yeşil floresans özelliği gösterirler[29]. 7-hidroksikumarin çözeltilerinde parlak mavi floresans özellik gösterir, bunun yanında 6-hidroksikumarin konsantre sülfürik asit çözeltisinde bile non-floresans özelliğindedir. 7-metoksikumarin-3-karboksilik klorür, hidrojen ve amino gruplarının kromotografiden ayrılmaları için floresans olarak kullanılabilir.

Kumarinlerin dipol momenti 4.51D olup, bunlar rezonans moleküllerin yaptığı etkiler gibi çevrilme yapabilirler. Ultra-viyole ışında kumarin absorpsiyonu λ_{max}: 274.5 mμ (log ε :4.06) ve 311mμ (log ε: 3.77) (%87 etanol)dur. Spektrumda hidroksil gruplar köklü değişikliklere neden olur. 5 ve 7 pozisyonlarındaki hidroksil grupları ek rezonansı yükseltir ve 6 pozisyonundaki hidroksil grubu ise tautomerik etkide bulunur. Kumarin molekülündeki metil grupları absorpsiyon değerlerinde değişiklik yapmazlar. Kumarinlerin katı durumda ve çözeltide ki kızıl ötesi spektrumları ve Raman spektrumları yayınlanmıştır. Karbonil frekansları beklenenden çok düşüktür.

2.7.2.2 Kimyasal Özellikleri

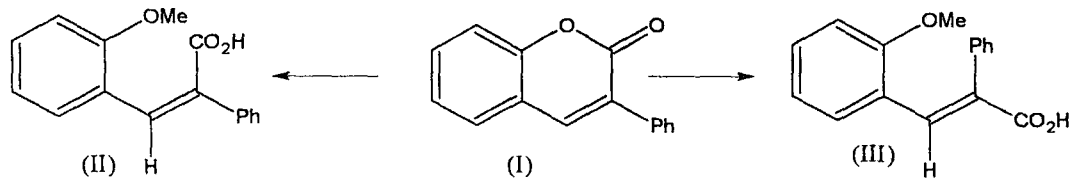
Laktonlar gibi kumarinlerde genellikle çabuk bir şekilde izole edilemeyen uygun kumarin asitlerinin alkali tuzlarıyla kolayca hidrolizlenirler. Kumarin asitleri, cis-asit ve kararlı trans- kumarin asitlerinin alkali tuzları ile çevrilirler (Şekil 2.22).



Kumarin | Kumarin asidinin tuzu | Kumarin asidinin tuzu

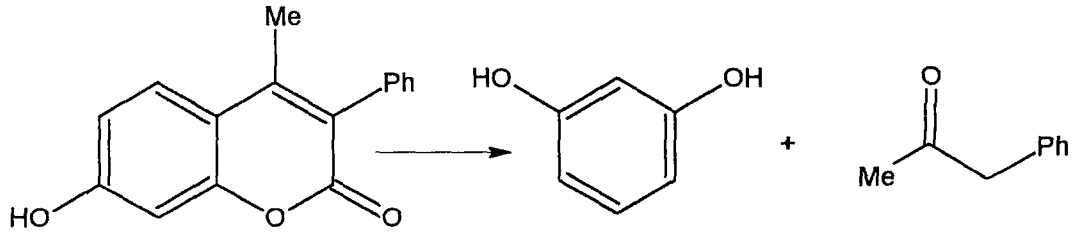
Şekil 2.22 Kumarin ve kumarin asidinin tuzu

Kumarinlerin duyarlılık testi, alkaliler ve foto-katalizörler ile kumarik aside değiştirme yöntemiyle halka açılma reaksiyonlarında temeldir. Kumarik aside hidrolizi bir kumarin için kararlı bir testtir ve alkali ve dimetil sülfat yada sodyum metoksit ve metil iyodür ile metilasyon kullanılarak o-metoksisinamik asit için kumarin hidrolizi ve eş zamanlı halka kapanmasını önlemek için en iyi prosedürdür. Böylece 3-fenilkumarin (I); metoksi asit içinde (e.n. 184 ^{0}C) dimetil sülfat, sodyum hidroksit ve merkurik oksit ile trans-o-hidroksi-α-fenilsinamikasit (III), (e.n. 195 ^{0}C), ürününe dönüşürken; cis-o-metoksi-α-fenilsinamik asit(II) (e.n. 131.5 ^{0}C) ürününü verir [30] (Şekil 2.23).



Şekil 2.23 o-metoksisinamik asit için kumarin hidrolizi

Sübstitüe kumarinlerin hidrolizinde belki başka bir akış yönü alabilir ve ürün fenol ve keton karışımı olabilir. Örnek olarak, 7-hidroksi-4-metil-3-fenilkumarin, %35-50'lik potasyum hidroksit ile ana ürün gibi metilbenzilketon ve resorsinol verir (Şekil 2.24).



Şekil 2.24 7-hidroksi-4-metil-3-fenilkumarin hidrolizi

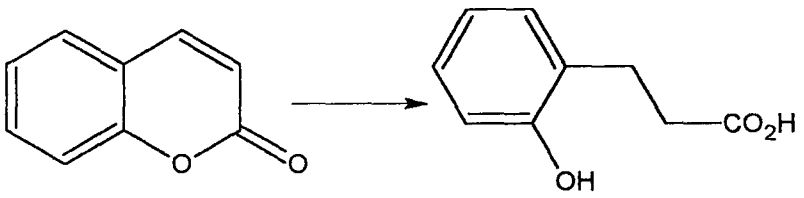
Kumarin çekirdeğinin fisyonu, potasyumhidroksit ve 4,7-dimetilkumarin füzyonu ile oksidasyonu sonucunda etki edebilir

Farklı indirgenme yöntemleriyle kumarinin indirgenme ürünleri Tablo 2.3 de gösterilmektedir.

Tablo 2.3 kumarin Redüksiyonu

Kumarin Redüksiyonu	
Metot	**Ürün**
Hidrojen/ $CuCrO_2$ 150 ^{0}C de	Dihidroksikumarin
Hidrojen/ Sünger nikel 85 ^{0}C yada 100 ^{0}C de	Dihidroksikumarin
Hidrojen/ Pd- C	Dihidroksikumarin
Hidrojen/ PtO_2	Dihidroksikumarin
Hidrojen/ $CuCrO_2$ 250 ^{0}C de	γ-(o-hidroksifenil)-propanol
NaOH ve çinko tozu	Melilotik asit ve tetrahidrodikumarinker
Çinko ve asetik asit	Dihidroksikumarin ve hidro-4-kumarinler

Kumarinler, asit ile hidroliz olan dihidroksikumarinlerin redüksiyonu ile tanınabilirler. Örneğin oda sıcaklığında halka yapamayan melilotik asit kumarini. Potasyum permanganatla oksidasyon olan bu asit süksinikaside etki edebilir. 0.02g kumarin ile test yapılabilir(Şekil 2.25).

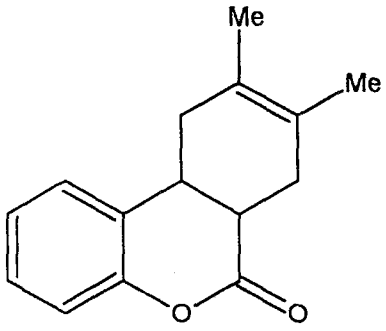


Dihidrokumarin Melilotik asit

Şekil 2.25 Melilotik asit eldesi

Piron halkasındaki çifte bağ olefiniktir. Brom ve benzer yapıdaki gruplar α,β-doymamış karbonil grubundaki çifte bağa katılırlar. Örneğin, siyanoasetamid ve alkali ile yapılan ürün, 3,4-dihidrokumarin-4-siyanoasetamidi oluşturur.

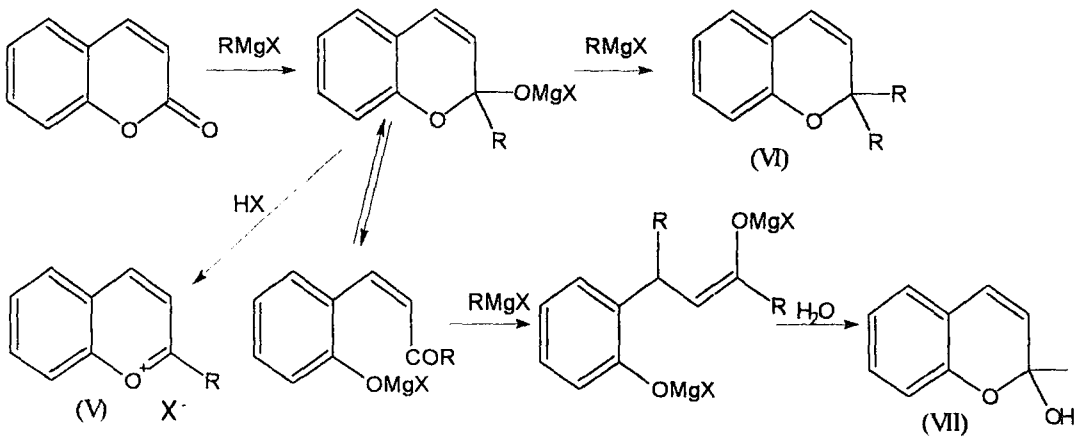
Diels-Alder katılma reaksiyonuyla yapılan 2,3-dimetilbutadien kumarin yapısı (IV) gösterilmektedir. (Şekil 2.26)



(VI)

Şekil 2.26 Diels-Alder katılma reaksiyonuyla yapılan 2,3-dimetilbutadien kumarin yapısı

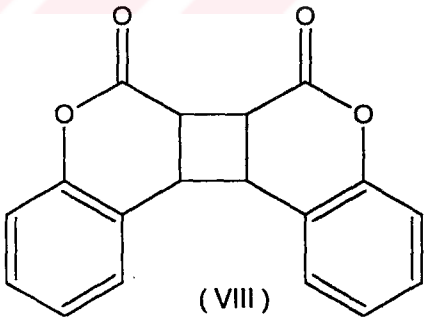
Grinyard reaksiyonuyla yapılan kumarinler kromilium (benzoprilyum) tuzunu, dialkil yada diaril-kumarin, kromanols, yada açık zincirli karbonil ürünlerini verirler. Oda sıcaklığındaki seyreltik kumarin çözeltisi ve 3-sübstitüe kumarinler fenil magnezyum bromid ile kullanılırken ürün flaviliyum tuzudur. 4-sübstitüe ile yapılan reaksiyonda ise başarısız olunmuştur. Böylece fenil magnezyum bromid (2 mol) ile kumarin 2,2difenilkrom (VI, R: Ph) verir. Örnekte verilen o-$OHC_6H_4CH{:}CHC(OH)R_2$ doymamış karbonil de izole edilebilir. Reaksiyon aşağıda şekil 2.27'de gösterilmektedir[30].



Şekil 2.27 o-OHC_6H_4CH:$CHC(OH)R_2$ doymamış karbonil de izole edilmesi

2.7.3 Alkil ve Aril Kumarinler

Kumarinin şekli, eşkenar dörtgen prizmasıdır. Erime noktası 68 ^{0}C, kaynama noktası 303 ^{0}Cdir. İnce otundan, tonka, fasulye, lavanta yağında atmıştan fazla çeşidi bulunur. Son derece muntazam düzenli yapısıyla kolay uçucudur, kaynar suda iyi çözünür ve hafif petrolden iyi bir şekilde kristallendirilerek ayrılabilirler. Kumarin asperula sayesinde güzel bir kokuya sahiptir ve asperula esansı parfüm hazırlanmasında kullanılır. Katı halde yada çözeltisinde uzun süreli yapısını aydınlatmak için dimer yapıya (e.n. 262 ^{0}C) çevrilir. (Şekil 2.28.→VIII)



Şekil 2.28 Dimer kumarin

2.7.4 Bazı Kumarinler ve Genel Özellikleri

Kumarinlerin, halkadaki çeşitli sübstitüentlere göre değişen kimyasal yapıları, popüler adları ve bitkisel kaynakları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

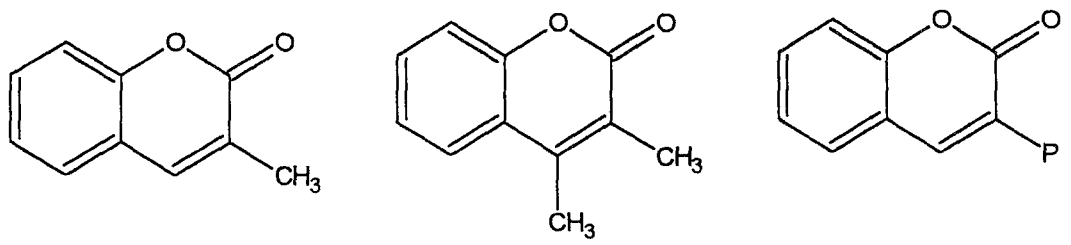
Tablo 2.4 Kumarinlerin kumarin halkasındaki çeşitli sübstitüentlere göre değişen kimyasal yapıları, popüler adları ve bitkisel kaynakları

Sübstitüentler	**Popüler Adları**	**Bulundukları bitkiler**
6,7,8,-trimetoksi	Trimetoksi kumarin	Fagara macrophylla odunu
6-dimetilallil-7-metoksi	Suberosin	Xanthıxylum Suberosin (sarı ağaç çeşidi) kabukları
7-hidroksi-8-dimetilallil	Osthenol	Angelica archangelica (melek otu çeşidi) kökleri
7-glukosido-8-dimetilallil	Vellein	Velleia discophera
7-metoksi-8-dimetilallil	Imperatoria	Imperatoria ostruthşum
5-metoksi-6-7-furo	Bergopten	Citrus bergamia (bergamot)
6-7-furo-8-metoksi	Xanthotoxin	Fagara xanthoxylodies meyveleri
7,8-furo-5-metoksi	Isobergapten	Heracleum lanatium (tavşancıl otu çeşidi) kökleri

3-Metilkumarin: (I) (e.n. 91^{0}C) Kokulu bir kumarindir. Potasyum permanganatla parçalanabilir iken 4-metilkumarin (e.n. 83-84^{0}C) kokusuz ve permanganatla parçalanamaz. 5- metilkumarin de (e.n. 65.8^{0}C) zayıf bir kumarin kokusu vardır. 6- metilkumarin (e.n. 74^{0}C); 7- metilkumarin (e.n. 126^{0}C) ve 8-metilkumarin (e.n. 109-110^{0}C)

3,4-Dimetilkumarin: (II) $C_{11}H_{10}O_2$ (e.n. 115^{0}C), 4,7-dimetilkumarin (e.n. 132^{0}C); 5,8-dimetilkumarin (e.n. 148-149^{0}C) ve 6,8-dimetilkumarin (e.n. 95^{0}C)

3-Fenilkumarin: (III) $C_{15}H_{10}O_2$ (e.n. 140-141^{0}C), μ. 4.3 D. Bu kumarin, sodyum fenilasetattın, asetilsalisililaldehit ile ısıtılmasıyla hazırlanır. sodyum amalgam içinde, 2'-hidroksidibenzil-α-karboksilik asit ve güneş ışığı altında dimerleşerek $C_{30}H_{20}O_4$ (e.n. 242^{0}C) oluşturur. (Şekil 2.29)



(I) (II) (III)

Şekil 2.29 (I) 3-Metilkumarin : (I)3,4-Dimetilkumarin: (I) 3-Fenilkumarin:

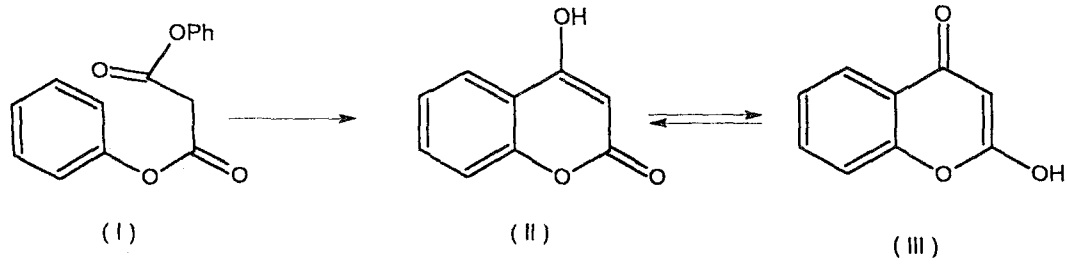
2.7.4.1 Hidroksi Kumarinler

Yalnızca, doğal olarak bulunan monohidroksi-kumarinler; 7-hidroksi kumarin, umbelliferone ve onun türevleriyle elde edilmesine rağmen bir çok dihidroksi kumarinler de doğal halleriyle kullanılırlar. Tabiatta bulunan türevlerin hepsi 7-hidroksikumarinden türemiştir.

3-hidroksikumarin: (e.n.152 ^{0}C); bu madde o-hidroksifenil pruvik asit halkasının kapanmasıyla oluşur. 2,3-diketokumarine dönüşebilir.

4-hidroksikumarin: (II) (e.n. 210-212 ^{0}C); metil asetilsalisilat'ın 240 ^{0}C'deki sıvı parafin içinde bulunan sodyumlu ortamda, kendi içinde kondenzasyonuyla oluşur. Bunun yanında, sodyum varlığındaki etil karbonat ile o-hidroksiasetofenon kondenzasyonu ile de elde edilebilir, son olarak da alüminyum klorür varlığında difenilmalonat (I) ile halka kapatarak ta oluşur (verim %85). En son açıklanan metot sübstitüe 4-hidroksi kumarinlerin hazırlanmasında da kullanılabilir.

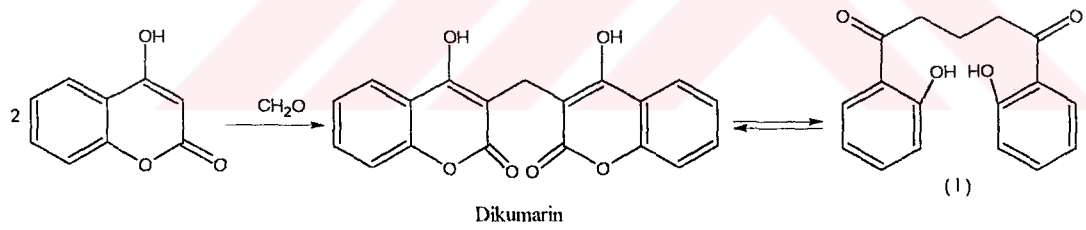
4-hidroksikumarin 2-hidroksikrom(III) gibi çözeltilerde çözünebilir. 4-hidroksi kumarin diazometan ile 4-metoksikumarin ve 2-metoksikumarin ürünlerini verebilir. Ayrıca, fenilhidrazin ile fenilhidrazon oluşturan 3-fenil-4-hidroksikumarinin aksine pirozol türevi üretir. Piridin ve az miktarda peridin içinde bulunan alifatik asit klorür ile 4-hidroksikumarin 3-asetil-4-hidroksi kumarin (e.n. 134 ^{0}C) verir. bunun yanında aromatik asit klorür ile ise 4-esterlere benzer ürünler verir. 4-hidroksikumarin, sıcak, konsantre alkali o-hidroksiasetofenon ve fosfor pentaklorür ile kırılır ve 4-klorokumarin (e.n. 92 ^{0}C) ürününü oluşturur. Brom ile 3-bromo-4-hidroksikumarini (e.n. 190-192 ^{0}C) oluşturabilir. 4-hidroksi kumarin λmax: 290mμ (log ε 4.10) ve λmin: 301mμ (log ε 4.08) değerlerine sahiptir. (Şekil 2.30)



(I) (II) (III)

Şekil 2.30 Hidroksi Kumarinler

3,3`Metilenbis-4-hidroksikumarin: Genellikle dikumarin yada dikumarol olarak adlandırılırlar. $C_{19}H_{12}O_6$ (e.n. 288-289 ^{0}C) diasetatın erime noktası ise 250-252 ^{0}C dir. Büyükbaş hayvanlarda "tatlı yonca hastalığı" haemorrhagic sorumlu yapıyı gösterdiği anlaşılana kadar büyük bir önem taşımamaktaydı. [32] Reaksiyon mekanizması hala açıklanamamıştır. Kanın pıhtılaşması için yararlıdır ve 1/100,000 oranında seyreltik çözeltisi pasif antibakteriyal olarak kullanılır. 4-hidroksikumarin ile formaldehit kondenzasyonuyla hazırlanabilir. Dikumarinin yapısı, %10 sodyum hidroksit ile 1,3-bis-(2`-hidroksibenzol)propan (I) kırılması ile açıklanabilir. (Şekil 2.31)



Şekil 2.31 1,3-bis-(2`-hidroksibenzol)propan Sentezi

Dikumarin p-nitrobenzendiazonyum klorür ile alkali çözeltisinde tepki gösterir ve 2,3,4-triokzokroman ve formaldehit ile p-nitrofenilhidrazon oluşturur. Bu nitrofenilhidrazon ayrıca 4-hidroksikumarinden de elde edilebilir.

Haemorrhagiç aktivitesini gösteren, içinde .C(OH):CR:CO: grubu içeren hidroksikumarinlerden türemiş anti pıhtılaştırıcı madde aktivitesi için başlıca kullanılan diğer kumarinler ayapanin ve ayapinin yapısı C. Mentzer tarafından açıklanmıştır.

5-hidroksikumarin: (e.n. 229 ^{0}C); 5-asetoksikumarin (e.n. 88-89 ^{0}C); 2,6-dihidroksibenzaldehitin Perkin reaksiyonuyla elde edilebilir. Kuru etanolde demir klorür ($FeCl_3$) ile yeşil rengini ve diazomethan ile 5-metoksikumarin (e.n. 85-87 ^{0}C) yapısını verir. 6-hidroksikumarin (e.n. 249 ^{0}C); Pechmann sentezi ile kinondan sentezlenir.

Umbelliferon; 7-hidroksikumarin: Defne ağaç kökünde bulunur. (11) 7-glukosid, skimmin (e.n. 220 ^{0}C) gibi umbellifera reçinesinden destillenir. Umbeliferon-6-karboksilik asidinin dekarboksilasyonu ile 2,4-dihidroksibenzaldehitten Perkin reaksiyonuyla sentezlenir. Ayrıca resolsinon, malik asit ve sülfürik asit ile Pechmann reaksiyonuyla da sentezlenebilir. Umbelliferon sudan kristallendirilebilir ve erime noktası 223-224 ^{0}C 235 ^{0}C ve 240 ^{0}C olabilir ve süblimleşebilir. Kumarinler gibi güzel kokuludur; ultra viyole ışıkta parlak mavi floresan ışık verir. Asetatlı yapısının erime noktası 140 ^{0}C ve metil eter, herniarin (ayapanin) erime noktası 117-118^{0}C dir. Umbelliferon türevleri, geniş ultraviyole absorpsiyon spektrumlarından dolayı güneş yanığı önleyicileri olarak ilgi çekicidirler.

Umbelliprenin; $C_{24}H_{30}O_3$: Umbelliferonun farnesil eteridir. (e.n. 61-63 ^{0}C) Melek otu kökünde bulunur. 4-metilumbelliferon, 7-hidroksi-4-metilkumarin resosyanin (e.n. 185 ^{0}C) (asetat; e.n. 150-151 ^{0}C) resorsinol ve asetoasetik esterden elde edilir. 8-hidroksikumarin (e.n. 1600 ^{0}C) (asetat; e.n. 131 ^{0}C) Susuz etanolde demir klorür ile koyu mavi rengini verir. diazometan ve o-vanilin ile Perkin reaksiyonundan elde edilebilen 8-metoksikumarin (e.n. 90-91 ^{0}C) ile sentezlenebilir. [33]

Geijerin; 7-metoksi-6-izovalerilkumarin, $C_{15}H_{16}O_4$: (e.n. 121-123 ^{0}C) 2,4-dinitrofenilhidrazon (e.n. 181 ^{0}C) Geijera kökünden izole edilerek elde edilir.

2.7.4.2. Doğal Türemiş Kumarinler

Doğal kumarinler üç grupta sınıflandırılabilir. Bunlar:

- Kumarinler ve basit dallanmış yapıları. Hidroksi- ve metoksi kumarinler ve onların glikozitleri gibi.
- Furo kumarinler

- Kumarin analatları 2,2-dimetilpiran halkası gibi.

İncelenecek olan kumarinler doğal hidroksi kumarinlerdir.

Doğal hidroksi kumarinler:

Doğada yalnızca mono hidroksikumarin olarak Umbelliferon bulunur. Hidroksilleri 5,7; 6,7 ve 7,8 pozisyonlarında bulunan dihidroksikumarinler bitkilerde tek başlarına, glikosit gibi yada metil eter içinde bulunabilirler.

Eskülatin; 6,7-dihidroksikumarin; $C_9H_{16}O_4$: (e.n. 276 ^{0}C); (diasetatlı; e.n. 133-134 ^{0}C); at kestanesi kökünde bulunur. Seyreltik susuz alkali çözeltisinde soğuk mavi floresans özelliğine sahiptir. 2,4,5-trihidroksibenzaldehitten Perkin sentez reaksiyonuyla elde edilebilir. Demir klorür ile yeşil rengini verir. Diazometan ile 6-hidroksi-7-metoksikumarin (e.n. 185-186 ^{0}C) ve 6,7-dimetoksikumarin (e.n. 144 ^{0}C) oluşturur. [34]

Eskülün; $C_{15}H_{16}O_{9.2}H_2O$; (e.n. 200-205 ^{0}C); at kestanesi kökünde ve yabani yasemin kökünde (Gelsemiun semperuirens) bulunur. Susuz çözeltisi mavi floresans özellik gösterir.

Cichorin; 6-hidroksi-7-β-glikozkumarin; $C_{15}H_{16}O_{9.2}H_2O$: (e.n. 213-214 ^{0}C); çözeltisi floresans özellik göstermez. Hindiba bitkisinin çiçeğinde bulunur ve sentezlenebilir. [35]

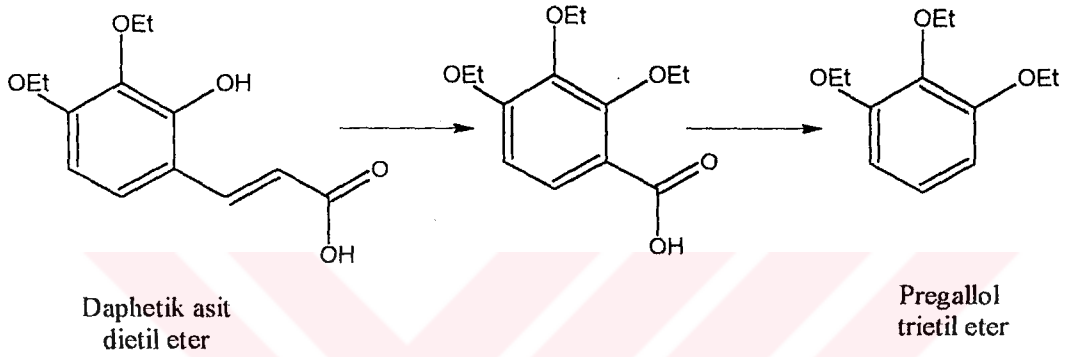
Skopoletin; 7-hidroksi-6-metoksikumarin; $C_{10}H_8O_4$: (e.n. 204 ^{0}C); (asetat; e.n. 177 ^{0}C); glucosid sklopolin gibi doğada serbest halde Scopolia ve Solanaceae içinde bulunabilir. Mavi floresans özelliğine sahiptir. 2,4-dihidroksi-5-metoksibenzaldehitten sentezlenebilir.

Limettin; sitropten; $C_{11}H_{10}O_4$; 5,7,dimetoksikumarin: (e.n. 145-146 ^{0}C); bazı turunçgillerin yağ esansında bulunur. Perkin reaksiyonu ile 5,7-dihidroksikumarinden sentezlenebilir.

Dalbergin $C_{16}H_{12}O_4$; 6(yada7)metoksi-7(yada6)-hidroksi-4-fenilkumarin: (e.n. 209-210 ^{0}C); o-metil eteri ile Dalbergia kökünden elde etme yöntemi en önemli oluşum şeklidir. İlk doğal kumarin olan 4-fenilkumarinden izole edilir. Metil eter 2-

hidroksi-4,5-dimetoksibenzofenonun dimetil sülfat, metanol ve potasyum hidroksi ile oksidasyonuyla sentezlenir. Dalbergin (14) ile temsil edilen ve 4-alkil mammein (15) (manımea amerikan tohumları) bileşiklerine bulunur.

Dafnatin; 7,8-dihidroksikumarin; $C_9H_6O_4$: (e.n. 256 ^{0}C); Kekik türündeki bitkilerde bulunur. Soluk yeşil rengindedir. demir klorür ile yeşil rengini verir. dafnetinic asit içinde dietil eter ve sodyum hidroksit ile hidroliziyle elde edilir. Bu asit trietil etere dönüşümden sonra dekarboksilasyonu prigallol trietil eteri yada prigallol ve malik asidi veren 2,3,4-trietoksibenzoik aside oksitlenir (Şekil 2.32).

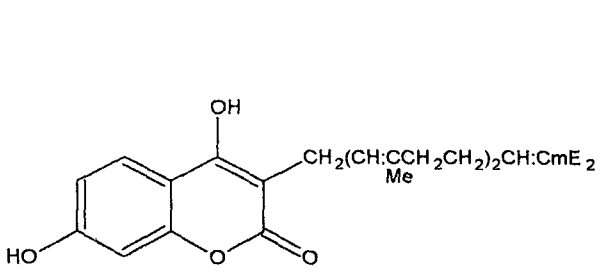


Şekil 2.32 Daphetik asit dietil eter oksitlenme reaksiyonu

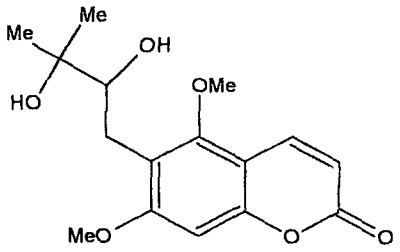
Fraksetin; 7,8-dihidroksi-6-metoksikumarin; $C_{10}H_8O_5$; (e.n. 227-228 ^{0}C) (diasetat; e.n. 192-193 ^{0}C); 8-glikosit gibi Fraksinus excelsior i.inde bulunur. Etanol demir klorür içinde mavimsi-yeşil rengini verir. Yapısı, sentezlenerek açıklanmıştır [35].

Hidroksi ve metoksi kumarinler doğada uzun zincirli yapılar halinde bulunurlar.

Ammoresinol; $C_{24}H_{30}O_4$: (e.n. 109 ^{0}C); (asetat; e.n. 129 ^{0}C; diasetat; e.n. 102-103 ^{0}C); çam sakızı (dorema Ammoniacum Don) da bulunur (Şekil 2.33).



Ammorsinol



Toddalaseton

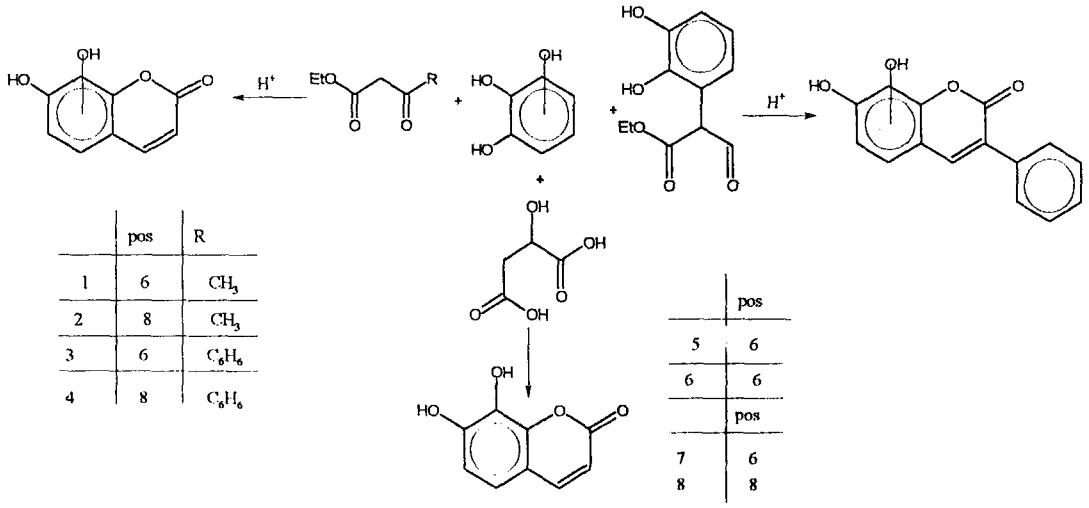
Şekil 2.33 Ammoresinol ve Toddaloacton

Toddaloacton; $C_{16}H_{20}O_6$: (e.n 132-133 ^{0}C); Toddalia Aculeata kökünde bulunur. (Şekil 2.35)

2.7.5 Kumarin Crown Eterlerinin Sentezleri ve Karakterizasyonları

Dihidroksi kumarin sentezleri geliştirilerek makro halkalı eterlerin kumarin türevleri elde edilmiştir. Bu amaçla dihidroksi kumarinler DMF, H_2O, K_2CO_3 bulunan ortamda polietilenglikollerin diklorürleri veya ditosilatları ile reaksiyona sokularak makrohalkalı türevleri uygun verimle elde edilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapıları spektroskopik NMR, IR kütle spektroskopisi ve elemental analizle ortaya konmuştur. Optik özellikler asetonitrilde incelenmiştir. Elde edilen makro halkalı bileşiklerin Na^+ iyonu ile kompleks dengeleri iyon seçimli elektrotlarla sulu çözeltilerde saptanır.

Crown eterin ilk sentezinden bu güne kadar birçok değişik crown eterler hazırlanmıştır. Yapıda bulunan kromofor grup sayesinde faz transferi, iyon bağlama, kompleks yapma özellikleri optik olarak ortaya konulabilen bu bileşikler değişik kumarin grupları ile elde edilmişlerdir. Bu şekilde trihidroksi ve triasetoksi benzenler bazı β-diketonlar, β-ketoaldehit veya D,L malik asit ile sülfürik asit veya trifloro asetikaisitli ortamda istenilen kumarinler ele geçmiştir. Bu kumarinler bazik ortamda çok sağlamdırlar (Şekil 2.34).



	pos	R
1	6	CH_3
2	8	CH_3
3	6	C_6H_6
4	8	C_6H_6

	pos
5	6
6	6
	pos
7	6
8	8

Şekil 2.34 Kumarin Sentez Mekanizmaları

2.7.5.1 Kumarin Crown Eterlerinin Na^+ İle Kompleksleri

Bu moleküller $CHCl_3$ (Kloroform); diklormetanda çözünmektedirler. Bu bileşikler 200 °C üzerinde bozunan Na katı kompleksleri verirler. Ancak sulu çözeltilerindeki kararlılıklarını incelemek için potansiyometrik olarak sulu çözeltilerde denge sabitleri analiz edilmiştir.

Bu maksatla Schoott-C 6804 iyonometre ve ORLON MODEL 86-u ROSS elektrot kullanılmıştır. NaCl ve makro ligand 0,001 molden başlayan konsantrasyonlarda karıştırılarak hazırlanan kompleks çözeltilerinin Na konsantrasyonları saptanmış ve $1/Ka[Lo]=(1-np^1)^n\ (1-mp^1)^m/p^1$ denklemiyle K_a sabitleri ölçülmüştür.

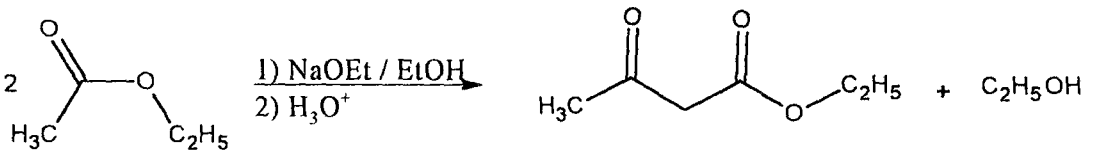
Görülmüştür ki; sulu ortamda katyonları çok sıkı bağlayabilmektedir. Örneğin 6 oksijenli makrohalkalı eterler arasındaki fark fazla değildir. Aynı şekilde sulu çözeltilerde, ardışık kompleksleşme ortaya çıkmaktadır ve hatta güçlü iyon dipol etkileşmeleri sonucu büyük kompleks bağlama oranları, yüksek assosiasyon sabitleri vermektedir

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

2.8 β- Keto Esterlerin Sentezi

2.8.1. Claisen Kondensasyon Reaksiyonlar

Ester α hidrojen atomuna sahip olduğunda, alkol alkoksit grupları gibi kuvvetli bir baz ile β- keto ester oluşturur. Ürün iki ester molekülün birleşmesinden oluşur. Aldol reaksiyonlarında, kondenzasyon reaksiyonlarına benzer özelliği gösterir (küçük bir molekül çıkana kadar).[36] (Şekil 2.35)

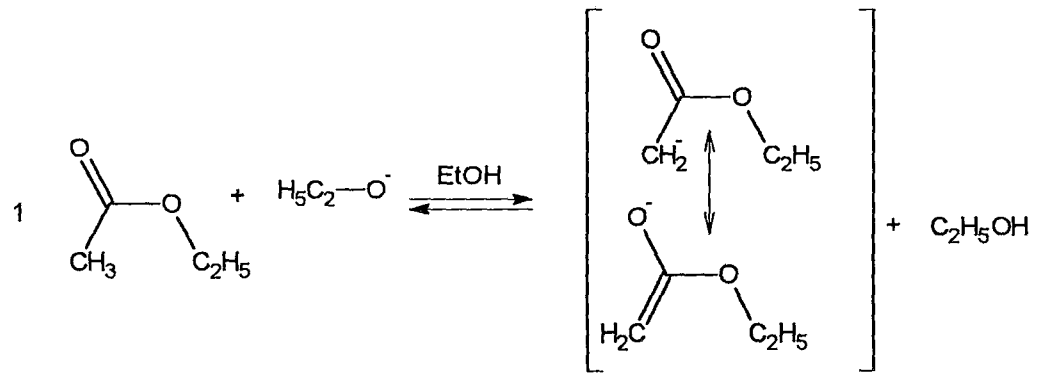


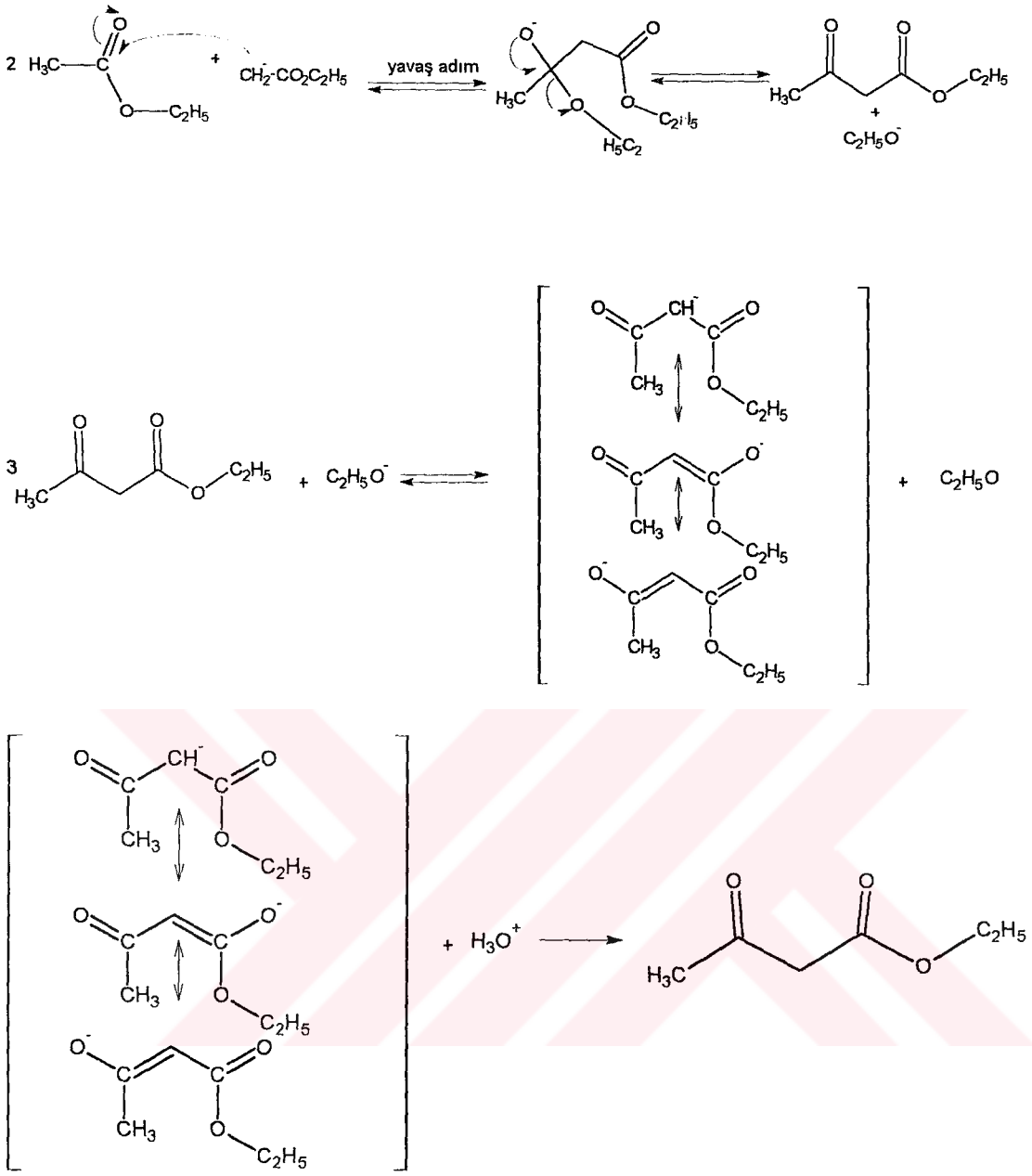
Etil asetat

Etil asettoasetat
(asetik ester) %30

Şekil 2.35 Etil Asetat, Etil Asetoasetat

Claisen reaksiyonları bir sıra halinde dengeyi sarar. Yeni oluşan C- C bağı termodinamik olarak uygun değildir. Bu örnekte mekanizmaları gösterilmektedir (Şekil 2.36)





Şekil 2.36 β-Keto-ester eldesi

Alkoksit enolattan zayıf olana kadar ester enolat anyonunun oluşumu uygun olmayan bir dengedir. Açilasyon 1. değere yakın olacağı görülür. Bunun yanında en son basamaktaki ürün en iyi sonucu verir çünkü β keto esterin enolat anyonudur. Reaksiyon kararlı enolat anyonu oluşturmaya doğru kayar. Pratikte β-keto ester asidik ürünlerin karışımı halindedir. (şekil 2.36)

Sonuçta oluşan enolat anyonunun önemi, etil-2-metilproponat ta sodyum etoksit etonolün içinde baz gibi kullanıldığında Claisen reaksiyonunun başarısızlıklarını anlatmaktadır. Ester yalnızca bir tane α-hidrojen atomuna sahiptir.

Bir molekülün diğer bir molekülle açilasyonu iki karbon gruplarının lokalize olmamış H atomları olmadığı durumda bir β- keto estere izin verir. Sonuçta bir enolat anyonu reaksiyon koşulları altında oluşamaz ve denge başlangıç maddelerine bağlıdır

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasallar

Sodyum

Etil Asetat: Merck

Etilbutilaseto Asetat: Merck

Dietil Malonat: Merck

Etilen İyodür: Merck

Propionil Klorid

Hekzanoik Asit:

Valerik Asit

Tionik Klorid

Asetikanhidrit:

p-Benzokinon :

2,3-dihidroksifenol.

1,2dibromoetan

Trietilenglikol Diklorür

Tetraetilglikol Diklorür

Tetraetilglikol Ditosilat

Pentaacetilenglikolditosilat

Amonyum Klorid:	
Amonyak:	
Triflora Asetikasid:	Merck
HCl:	Merck
Sülfürik asit:	Merck
Kloroform:	Merck
Diklormetan:	Merck
DMF:	Merck
Eter:	Merck
THF:	Merck
$CaCl_2$:	Merck
Sodyumbikarbonat:	Merck
Sodyum Sülfat:	
Kalsiyum Klorür:	
Magnezyum Sülfat.	Merck
Potasyum Karbonat:	
Potasyumkromat	
Sodyum Karbonat:	Merck
Al_2O_3:	Merck

3.2 KULLANILAN TEKNİKLER VE ALETLER

3.2.1 FTIR Spektrofotometresi

Ürünlerin FTIR spektrumları Jasco FTIR- 5300 model aygıtla kaydedilmiştir.

3.2.2. NMR Spektrofotometresi

Ürünlerin ^{1}H ve ^{13}C spektrumları TÜBİTAK' da Bruker (200MHz) ve İ.T.Ü.' de (250MHz) aygıtlarla alınmıştır.

3.2.3 Kütle Spektrofotometresi

Ürünlerin kütle spektrumları TÜBİTAK' da kaydedilmiştir. Elektron (EI) ve FAB teknikleri kullanılmıştır.

3.2.4. Gaz Kromatografi

Ürünlerin gaz kromatografi analizleri Hewlett Packard. Modeli 5890 Packard Serial II. Özellikleri sıcaklık programlama, 10 ^{0}C/dak. Kolon, HPI, 5 m..

3.3 Deneysel Çalışmalar

3.3.1 Keto ester Sentezleri

3.3.1.1 3-Etiletilmetil asetoasetat (2b)

3 ağızlı bir balona (500 ml) geri soğutucu takılarak manyetik karıştırıcılı ısıtıcı üstünde THF (200ml), ve metalik sodyum (5 g; 0.22 atom gram) üzerine etil asetoasetat (30 ml, 35 g ; 0.22 mol) 1/3 kadarı konulur, geri kalan etil asetat üzerine 30 ml THF ilave edilerek damla damla reaksiyona katılır. İlave işlemi 1 saat sürdürülür. Sodyumun tümü reaksiyona girdikten sonra reaksiyon balonu buz banyosu ile soğutularak etilen iyodür (36.51; 0.22 mol) 2 saat boyunca karışıma ilave edilir. İlave işleminde ısı dengesi sağlandıktan sonra reaksiyon tekrar ısıtılmaya başlanır ve daha sonra 48 saat daha ısıtılır. Sonra oda sıcaklığına soğutulur. THF evaperatörde uçurulur. 100 g buz parçası ilave edilir. Asitlendikten sonra organik kısım kloroforma çekilerek doymuş çözeltisi ile ekstraksiyon edilir. Kloroformlu faz

magnezyum sülfat ile kurutularak kloroformu uçurulur. Ürün 30.11 g (86.52%) k.n:112-115 ^{0}C / 20 mm Hg; IR (NaCl film) ν= 3340 (O-H), 3028 (Ar-H), 1104 (C-O) cm^{-1}; ^{1}H NMR (250 MHz) δ= 0.93(3H,t,CH_3), 1.29(3H,t,CH_3), 1,92(2H,p,CH_2), 2.27(3H,s,CH_3), 3.34(1H,t,CH), 4.22(2H,q,CH_2) ppm.

3.3.2 Kumarin Sentezleri

3.3.2.1 1,2,4- triacetoksibenzen (thiele acetylation) (1a)

Bir behere (250 ml) asetikanhidrit (45 g, 0.44 mol) ve sülfürik asit (conc. 3 g) alınarak üzerine p-benzokinon (15g, 0.14 mol), mekanik karıştırıcı ile karıştırılarak ilave edilir. Sıcaklık ilave sırasında 40-50 ^{0}C arasında sabit tutulur. Kinon ilavesi bittikten sonra karışımın 25 ^{0}C soğumasına izin verilir. 200 ml soğuk su üzerine dökülür. Çökelme gözlenir ve 10 ^{0}C soğutulur. Ham ürün toplanarak mutlak etil alkolden (70 ml) kristallendirilir. Ürün vakum kabında kurumaya bırakılır. Ürün 30 g (86 %) mp:97 ^{0}C ; IR (NaCl film) ν= 3028 (Ar-H), 3340 (O-H) 1104 (C-O) cm^{-1};

p-Benzokinon ; Bir beherde (800 ml) hidrokinon (25 g, 0.22 mol) 500 ml suda 50 ^{0}Cde çözülür. Çözünme tamamlandıktan sonra sıcaklık 20 ^{0}C düşürülerek derişik sülfürik asit (25 g, 13 ml) ilave edilir. Sıcaklığın sabit kalması sağlanır. Ayrı bir beherde potasyumkromat (38.24 g, 17 ml) suda çözülerek mekanik karıştırıcı altında ilk hazırlanan çözeltiye ilave edilir ve 2 saat karıştırılır. Karıştırılma işlemi sırasında sıcaklığın 30 ^{0}C de sabit tutulmalıdır. Çözelti rengi yeşil-siyahtan tamamen yeşile döner ve bir gece buzdolabında bekletilerek çökmenin tamamlanması sağlanır. Nüçede vakum altında süzülerek katı iyicene sudan kurutulur. Süzüntü benzen ile (50 ml) ekstrakte edilir. Benzen fazı sodyum sülfat ile kurutulur ve benzen fazı tekrar ayrılarak kalsiyumklorür ile kurutulur. Benzen uçurularak kristallenmeye bırakılır. Çökelek benzende (100 ml) çözülerek kalsiyum klorür ile kurutulur ve benzeni uçurularak buzdolabına kristallenmeye bırakılır. Ürün 21 g (% 87).

3.3.2.2 7,8-Dihidroksi-4-(n-propil)-2[*H*]1-1-benzopiran-2-on (3c)

Bir reaksiyon balonuna (25 ml) **(2a)**, (3.96 g, 0.025 mmol); **(1b).** (3.15 g, 0.025 mmol) ve triflora asetikasid (Merck, 10 ml, 100 %) konularak geri soğutucu altında

6 saat çeker ocakta kaynama sıcaklığında ısıtılır. Daha sonra, balonun ağzı kapatılarak buzdolabında bir gece bekletilir. Oluşan kristaller nüçede süzülerek su ile yıkanılır ve etüvde kurutulur. Oluşan kristaller kloroformda az ve asetonitrilde tam olarak çözüldüğü gözlenmektedir. THF den tekrar kristallendirilir. Pempe kristaller **(3c)** 1.72g, (31 % verim), e.n. 182 °C; IR (NaCl film) 3300 (OH), 2960 (C-H), 1685 (C=O, cum), 1174 (C-O) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ= 1.00(3H,t,CH_3), 1.69(2H,q,CH_2), 2.72(2H,t,CH_2), 6.10(1H,s,cumH), 6.89(1H,d,ArH),7.11(1H,d,ArH) ppm; $C_{12}H_{12}O_4$ Kütle 220 (M^+), 220, 205, 191,177, 163, 77 (e/m)

3.3.2.3 6,7-Dihidroksi-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (3a)

Bir reaksiyon balonuna (25 ml) **(2a)** (3.96 g, 0.025 mmol); **(1a)** (5.15 g, 0.025 mmol) ve triflora asetikasid (Merck, 10 ml, 100 %) alınarak gerisoğutucu altında 6 saat çeker ocakta kaynama sıcaklığında ısıtılır. Balonun ağzı kapatılarak buzdolabında bir gece bekletilir. Oluşan kristaller nüçede süzülerek su ile yıkanır ve etüvde kurutulur. Kristaller üzerine kloroform ilave edilerek ısıtılır. Süzüntünün kloroformu uçurularak kristallendirilir. Eterden tekrar kristallendirilir. Kristaller **(3a)** 3.72.g, (67% verim), e.n. 184 °C, ; IR (NaCl film) 3400 (O-H), 2980 (C-H), 1690(C=O, cum), 1090 (C-O) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ= 0.96(3H,t,CH_3), 1.67(2H,q,CH_2), 2.63(2H,t,CH_2), 6.05(1H,s,cumH), 6.73(1H,s,ArH), 7.05(1H,s,ArH), ppm; $C_{12}H_{12}O_4$; Kütle (e/m) 220 (M^+),220, 205, 192,177, 162, 77

3.3.2.4 7,8-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (3d)

Bir reaksiyon balonuna (25 ml) **(2b)** (3.95 g, 0.025mmol); **(1b)** (3.15 g, 0.025 mmol) ve triflora asetikasid (Merck, 10 ml, 100 %) konularak geri soğutucu altında 6 saat çeker ocakta kaynama sıcaklığında ısıtılır. Reaksiyon balonunun ağzı kapanarak buzdolabında bir gece bekletilir. Çökelekler nüçede süzülür. Süzüntü üzerine eter ilave edilerek buzdolabında ksitallenmeye bırakılır. Kristaller tekrar süzülerek kristaller birleştirilir. Kristaller eterde iyi çözülürken diklor metanda çözünürlüğü azdır. **(3d)** *4.0gr, (73% verim),* e.n.193 °C; IR (KBr pelet ile) 1676 (C=O, cum), 3350 (O-H) 2970 (C-H), 1055 (C-O) cm^{-1}; *^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$)* δ =1.11(3H,t,CH_3), 2.35(3H,s,CH_3), 2.63(2H,t,CH_2), 3.47(2H,s,2OH), 6.00(1H,s,cumH),7.06(1H,d,ArH), 7.20(1H,d,ArH); $C_{12}H_{12}O_4$; Kütle (e/m) 220 (M^+),220, 204, 177, 127, 97, 69

3.3.2.5 6,7-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (3b)

Bir reaksiyon balonuna (25 ml) (**2b**) (3.95 g, 0.025mmol);. (**1a**) (5.15 g, 0.025 mmol) ve triflora asetikasid (Merck, 10 ml, 100 %) konularak geri soğutucu altında 6 saat çeker ocakta kaynama sıcaklığında ısıtılır. Reaksiyon balonunun ağzı kapatılarak buzdolabında bir gece bekletilir. Oluşan kristaller nüçede süzülerek kurutulur. ***(3b)*** 1.9gr,(35% verim), e.n. 195 °C; IR (KBr peleti ile)3450(O-H), 2980(C-H), 1665 (C=O, cum), 1060(C-O), cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ= 1.11(3H,t,CH_3), 2.35(3H,s,CH_3), 2.63(2H,t,CH_2), 3.47(2H,s,2OH), 6.04(1H,s,cumH),6.73(1H,s,ArH), 7.02(1H,s,ArH). $C_{12}H_{12}O_4$; Kütle (e/m) 220 (M^+),220, 204, 192,177, 162, 131,

3.3.3 Crown Eter Sentezleri

3.3.3.1. 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (6d)

Bir reaksiyon balonuna (50 ml) (**3c**) (1.1g; 0.5mmol) (**4a**) (0.94 g; 0.5mmol), sodyum karbonat (Merck 1.06g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) alınarak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 ^{0}C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asitlendirilerek ürün buzdolabında 1 gün bekletilir. Nüçede süzülerek süzüntü atılır ve çökelek kurutularak kolandan geçirilir. Kolonda nötr alüminyum oksit (15g Merck) kullanılır. Kloroform ile alınarak kloroform uçurulur. **(6d)** 0,39gr, (23% verim), e.n. 72 °C,; IR (NaCl film) 2935 (C-H), 1725 (C=O, cum), 1107 (C-O), 770(Ar-H) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ= 1.02((3H,t,CH_3), 1.71(2H,q,CH_2), 2.67(2H,t,CH_2), 3.80(4H,s,CH_2), 3.95(4H,m,CH_2); $C_{18}H_{22}O_6$; Kütle (e/m) 334 (M^+),334, 218, 141,71

3.3.3.2 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (5d)

Bir reaksiyon balonuna (50 ml) (**3a**) (1.1g; 0.5mmol) (**4a**) (0.94 g; 0.5mmol), sodyum karbonat (Merck 1.06g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) alınarak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 ^{0}C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asitlendirilerek ürün buzdolabında 1 gün bekletilir. Dekantasyonla üstteki sulu faz alınarak süzülür. Katı kısım kurutularak kolandan geçirilir. Kolonda nötr alüminyum oksit (15g Merck) kullanılır. Diklormetan ile alınarak diklormetanı uçurulur. **(5d)** 0,1gr, (7% verim), e.n. 115 °C ; IR (NaCl film)

2940 (C-H), 1725 (C=O, cum), 1103(C-O), 760(ArH), cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ=1.00(3H,t,CH_3), 1.59(2H,q,CH_2), 2.56(2H,t,CH_2), 3.56(4H,m,2CH_2), 3.82(4H,t,CH_2), 4.06(4H,t,CH_2), 5.97(1H,s,cumH), 6.65(1H,s,ArH), 6.88(1H,s,ArH) $C_{18}H_{22}O_6$; Mass (e/m) 334 (M^+), 334, 218, 141,71,

3.3.3.3 7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (6e)

Bir reaksiyon balonuna (50 ml) (**3c**) (1.1g; 0.5mmol) (**4b**) (1.15 g; 0.5mmol), sodyum karbonat (Merck 1.06g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) alınarak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 ^{0}C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır Reaksiyon tamamlandıktan sonra sulu asit ilave edilerek buzdolabında bir gece bırakılır. Süzülerek kristaller kurutulur. Sulu faz kloroform ile (50 ml) ekstrakte edilir ve kloroform uçurulur. Kristaller ve kloroformdan gelen yağımsı kısım ayrı ayrı alüminyum oksit (15 g, Merck) ile kolon yapılarak crown saflaştırılır. Bunun için diklormetan (100ml) ve THF (50ml) kullanılır. Son olaraktan metanol kullanılarak bir fraksiyon daha alınır ve çözücüler uçurularak crown geçer (**6e**). 0,18gr, (10% verim), e.n. 210 ^{o}C, $C_{20}H_{26}O_7$; IR (NaCl film) 2935 (C-H), 1728(C=O, cum), 770(ArH), 1105 (C-O) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ=1.06(3H,t,CH_3), 1.72(2H,q,CH_2), 2.67(2H,t,CH_2), 3.80(8H,m,C_2H_4), 3.95(4H,m, CH_2), 4.19(2H,t,CH_2), 4.28(2H,t,CH_2), 6.11(1H,s,cumH), 6.81(1H,d,ArH), 7.20 (1H,d,ArH); $C_{20}H_{26}O_7$; Mass (e/m) 378 (M^+), 334, 218, 141,71, 378, 290, 246, 218, 141,71

3.3.3.4 6,7-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (5e)

Bir reaksiyon balonuna (50 ml) (**3a**) (1.1g; 0.5mmol) (**4b**) (1.15 g; 0.5mmol), sodyum karbonat (Merck 1.06g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) alınarak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 ^{0}C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asitlendirilerek ürün buzdolabında 1 gün bekletilir.. Buzdolabından alınan ürün su üzerine dökülerek süzülür. Süzüntüye kademe kademe kloroform konularak fazlar ayrılır. Kloroformlu faz alüminyumoksit ile kurutularak kloroformu uçurulur. Alüminyumoksit (25 g, Merck) ile kolon yapılarak crown saflaştırılır. Bunun için diklormetan (100ml) ve metanol (50ml) kullanılır. (**5e**)

0,1gr, (5% verim), e.n. 100 °C, IR (NaCl film) 2935 (C-H), 1720 (C=O, cum), 765(ArH), 1136 (C-O) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ= 1.13(3H,t,CH_3), 1.71(2H,q,CH_2), 2.66(2H,t,CH_2), 3.72(4H,m,2CH_2), 3.95(4H,t,CH_2), 4.20(4H,t,CH_2), 6.10(1H,s,cumH), 6.81(1H,s,ArH), 7.22(1H,s,ArH)$C_{20}H_{26}O_7$ Mass (e/m) 378 (M^+), 378, 290, 246, 218, 141, 71

3.3.3.5 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (6f)

Bir reaksiyon balonuna (50 ml) **(3c)** (1.1g; 0.5mmol) **(4c)** (2.51 g; 0.5mmol), potasyum karbonat (Merck 1.38g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) konularak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 °C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asitlendirilerek bir gece buzdolabında bekletilir. Süzülerek kristaller kurutulur. Sulu faz kloroform (50 ml) ile ekstrakte edilir. Kristaller ve kloroform fazı nötr alüminyum oksit (15g Merck) ile kolondan geçirilir. Çözücü olarak diklormetan kullanılır (100 ml) **(6f)** 0,1.gr, (6% verim), e.n. 110 °C, IR (NaCl film) 2943 (C-H), 1724 (C=O, cum), 846(ArH), 1100 (C-O) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ 1.00(3H,t,CH_3), 1.69(2H,q,CH_2), 2.64(2H,t,CH_2), 3.66(12H,m,6CH_2), 3.95(4H,m,CH_2), 4.20(4H,t,2CH_2), 6.09(1H,s, cumH), 6.83(1H,d,ArH), 7.26(1H,d,ArH)$C_{22}H_{30}O_8$, Mass (e/m) 422 (M^+), 422, 334, 246,218, 190, 73

3.3.3.6. 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[H]-1-benzopiran-2-on (5f)

Bir reaksiyon balonuna (50 ml) **(3a)** (1.1g; 0.5mmol) **(4c)** (2.51 g; 0.5mmol), potasyum karbonat (Merck 1.38g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) alınarak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 °C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra sulu aside dökülerek ürün buzdolabında 1 gün bekletilir. Nüçede süzülerek katı kısım ayrılır ve kurutulur. Toz halinde kristaller ele geçer. Sıvı faz kloroforma çekilir ve kloroformu uçurularak nötr alüminyum oksit (25g Merck) ile kolondan geçirilir. Çözücü olarak diklormetan (100 ml) kullanılır.. **(5f)** 0,12gr, (7% verim), yağımsı, IR (NaCl film) 2935 (C-H), 1720 (C=O, cum), 850(ArH), 1130 (C-O) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ = 1.05(3H,t,CH_3), 1.70(2H,q,CH_2), 2.65(2H,t,CH_2), 3.70(4H,m,2CH_2), 3.76(8H,m,2CH_2), 3.94

(4H,t,CH_2), 4.19(4H,t,CH_2), 6.12(1H,s,cumH), 6.80(1H,s,ArH), 7.01(1H,s,ArH) $C_{22}H_{30}O_8$; Mass (e/m) 422 (M^+), 422, 334, 246,218, 190, 73

3.3.3.7 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (6a)

Bir reaksiyon balonuna (50 ml) **(3d)** (1.1g; 0.5mmol) **(4a)** (0.94 g; 0.5mmol), sodyum karbonat (Merck 1.06g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) alınarak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 ^{0}C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asitlendirilerek ürün buzdolabında 1 gün bekletilir. Ürün nüçede süzülerek süzüntü atılır ve ürün kurutularak kolandan geçirilir. Kolonda nötr alüminyum oksit (15g Merck) kullanılır. Kloroform (100 ml) ile alınarak kloroform uçurulur. **(6a)** 0,36gr, (22% verim), e.n. 120°C, IR (NaCl film) 2990 (C-H), 1710 (C=O, cum), 1605(C=C), 1450(C-H) 1150 (C-O,) 750(ArH), cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ 1.35(s,9H,3(CH_3), 6.55(s,1H,cumH), 7...(d,1H,Ar), 7...(d,1H,Ar), 10....(s,2H,OH); $C_{18}H_{22}O_6$; Mass (e/m) 334(M^+),

3.3.3.8 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (5a)

Bir reaksiyon balonuna (50ml) **(3b)** (1.1g; 0.5mmol) **(4a)** (0.94 g; 0.5mmol), sodyum karbonat (Merck 1.06g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) alınarak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 ^{0}C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asitlendirilerek ürün buzdolabında 1 gün bekletilir. Dekantasyonla üstteki sulu faz alınarak süzülür. Katı kısım kurutularak kolandan geçirilir. Kolonda nötr alüminyum oksit (15g Merck) kullanılır. Kloroform (100 ml) ile alınarak kloroform uçurulur **(5a)** 0,3gr, (18% verim), yağımsı, IR (NaCl film) 2940 (C-H), 1703 (C=O, cum), 1111 (C-O,) 760(ArH), cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ 1.09(3H,t,CH_3), 2.32(3H,s,CH_3), 2.63(2H,q,CH_2), 3.75(6H,m,3CH_2), 3.90(2H,t,CH_2),4.16(4H,m,2CH_2), 6.82(1H,s,ArH), 7.16(1H,s,ArH)$C_{18}H_{22}O_6$, Mass (e/m) 334(M^+),

3.3.3.9 7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on (6b)

Bir reaksiyon balonuna (50ml) **(3d)** (1.1g; 0.5mmol) **(4b)** (1.15 g; 0.5mmol), sodyum karbonat (Merck 1.06g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) konularak geri soğutucu altında bir hafta süreyle 95 ^{0}C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Sulu asit ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletilir. Ürün süzülerek kristaller

kurutulur. Süzüntü kloroform (50 ml) ile ekstrakte edilerek kloroform uçurulur. Kristaller ve kloroformdan gelen yağımsı faz ayrı ayrı bazik alüminyumoksit (15 g, Merck) ile kolon yapılarak crown saflaştırılır. Bunun için diklormetan (100ml) kullanılır. **(6b)** 0,08 gr, (4% verim), e.n. 105°C, IR (NaCl film) 2985 (C-H), 1710 (C=O, cum), 1100 (C-O) cm^{-1}; 785(Ar-H)^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ 1.11(3H,t,CH_3), 2.25(3H,s,CH_3), 2.63(2H,t,CH_2), 3.91(4H,m,2CH_2), 4.35(4H,m, 2CH_2), 4.27(4H,m,2CH_2), 4.67(4H,m,2CH_2), 7.06(1H,d,ArH), 7.20(1H,d,ArH) $C_{20}H_{26}O_7$, Mass (e/m) 378(M^+),

3.3.3.11 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (6c)

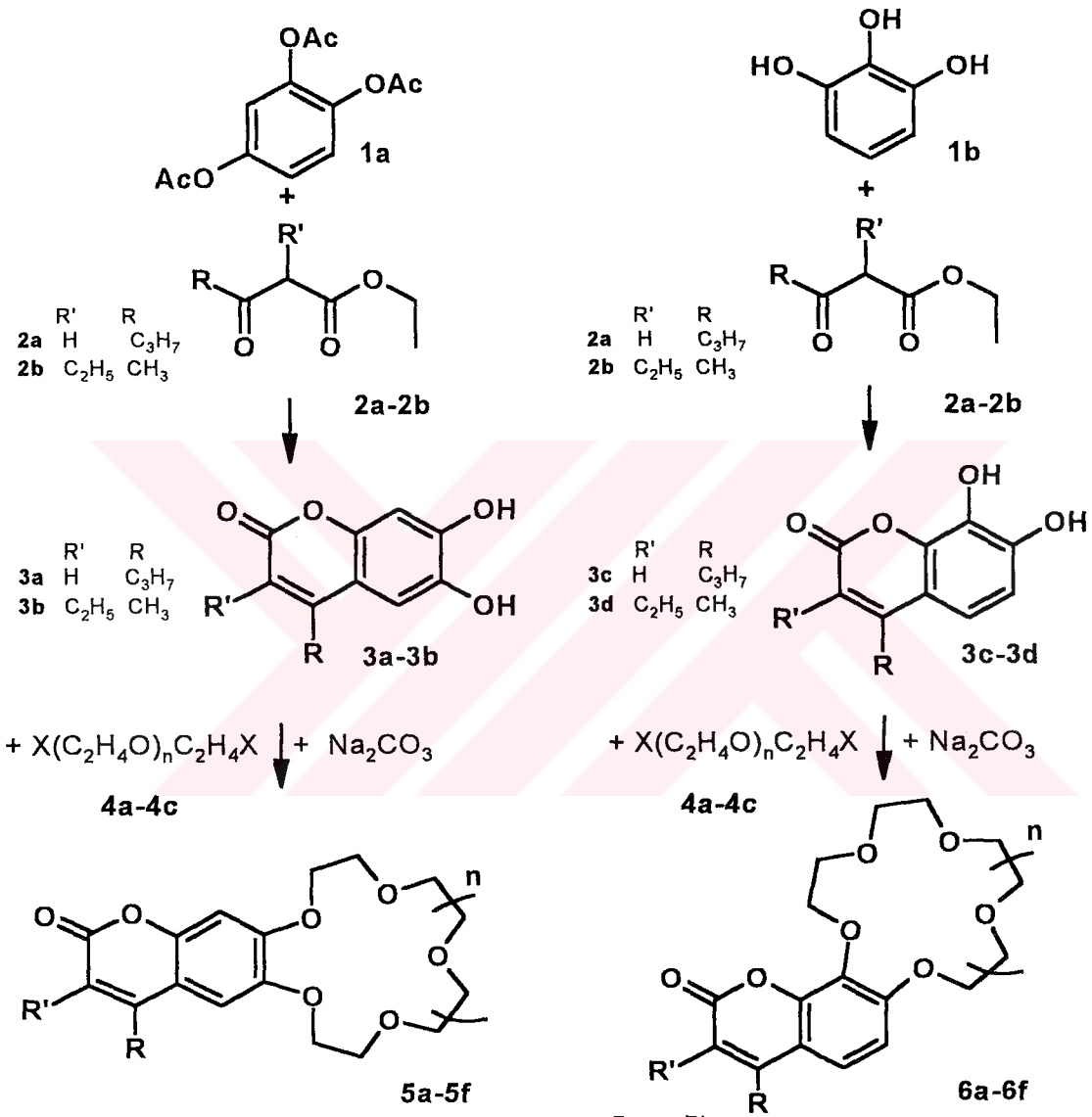
Bir reaksiyon balonuna (50 ml) **(3d)** (1.1g; 0.5mmol **(4c)** (2.51 g; 0.5mmol), potasyum karbonat (Merck 1.38g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) konularak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95^0 C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Sulu asit ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletilir. Ürün süzülerek kristaller kurutulur. Süzüntü kloroform (50 ml) ile ekstrakte edilerek kloroform uçurulur. Kristaller ve kloroformdan gelen yağımsı faz ayrı ayrı bazik alüminyumoksit (15 g, Merck) ile kolon yapılarak crown saflaştırılır. Bunun için diklormetan (100ml) kullanılır. **(6c)** 0,48gr, (23% verim), e.n. 78 °C, IR (NaCl film) 3022(ArH), 2945 (C-H), 1700 (C=O, cum), 1105(C-O) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ 1.11(3H,t,CH_3), 2.37(3H,s,CH_3), 2.60(2H,q,CH_2), 3.69(8H,m4CH_2), 3.75(4H,m,2CH_2), 3.90(2H,t,CH_2) 3.97(2H,t,CH_2), 4.19(2H,t,CH_2), 4.28(2H,t,CH_2), 6.83(1H,d,ArH), 7.26(1H,d,ArH) $C_{22}H_{30}O_8$; Mass (e/m) 422 (M^+),

3.3.3.12 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (5c)

Bir reaksiyon balonuna (50ml) **(3b)** (1.1g; 0.5mmol **(4c)** (2.51 g; 0.5mmol), potasyum karbonat (Merck 1.38g; 1mmol) ve DMF (Merck, 25 ml, 100 %) konularak geri soğutucu altında 4 gün süreyle 95 ^{0}C de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtılır. Sulu asit ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletilir. Ürün süzülerek kristaller kurutulur. Süzüntü kloroform (50 ml) ile ekstrakte edilerek kloroform uçurulur. Kristaller ve kloroformdan gelen yağımsı faz ayrı ayrı bazik alüminyumoksit (15 g, Merck) ile kolon yapılarak crown saflaştırılır. Bunun için

diklormetan (100ml) kullanılır. **(5c)** 0,2gr, (10% verim), e.n. 90 °C, IR (NaCl film) 2937 (C-H), 1705 (C=O, cum), 1110 (C-O, 762(ArH),) cm^{-1}; ^{1}H-HMR (250 MHz/$CDCl_3$) δ 1.10(3H,t,CH_3), 2.34(3H,s;CH_3), 2.64(2H,q,CH_2), 3.65(4H,m, C_2H_4O), 3.69(4H,m,CH_2),3.74(4H,m,CH_2), 3.92(4H,t,CH_2), 4.17(4H,t, CH_2), 6.75 (1H,s,Ar), 6.97(1H,s,Ar) $C_{22}H_{30}O_8$; Mass (e/m) 422 (M^+),

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA



	n	R	R'
5a	0	CH_3	C_2H_5
5b	1	CH_3	C_2H_5
5c	2	CH_3	C_2H_5
5d	0	C_3H_7	H
5e	1	C_3H_7	H
5f	2	C_3H_7	H

	n	R	R'
6a	0	CH_3	C_2H_5
6b	1	CH_3	C_2H_5
6c	2	CH_3	C_2H_5
6d	0	C_3H_7	H
6e	1	C_3H_7	H
6f	2	C_3H_7	H

Adı	Simge	Formül	M.A.
1,2,4-triasetoksibenzen	1a	$C_6H_6O_3$	126
1,2,3-trihdiroksibenzen	1b	$C_6H_6O_3$	126
Etilbutilaseto asetat	2a	$C_8H_{14}O_3$	158
3-Etil etilmetil aseto asetat	2b	$C_8H_{14}O_3$	158
6,7-Dihidroksi-4-(n-propil)-2[*H*]1-1-benzopiran-2-on	3a	$C_{12}H_{12}O_4$	220
6,7-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	3b	$C_{12}H_{12}O_4$	220
7,8-Dihidroksi-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	3c	$C_{12}H_{12}O_4$	220
7,8-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	3d	$C_{12}H_{12}O_4$	220
1,8-dikloro-3,6-dioksanonan	4a	$C_6H_{12}O_2Cl_2$	187
1,11-dikloro-3.6.9-trioksadodekan	4b	$C_8H_{16}O_3Cl_2$	231
3,6,9,12,-tetraoksatetradecan-1,14-ditoluensulfonat	4c	$C_{22}H_{30}O_9S_2$	502
6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	5a	$C_{18}H_{22}O_6$	334
6,7-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	5b	$C_{20}H_{26}O_7$	378
6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	5c	$C_{22}H_{30}O_8$	422
6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	5d	$C_{18}H_{22}O_6$	334
6,7-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	5e	$C_{20}H_{26}O_7$	378

6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	5f	$C_{22}H_{30}O_8$	422
7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	6a	$C_{18}H_{22}O_6$	334
7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	6b	$C_{20}H_{26}O_7$	378
7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	6c	$C_{22}H_{30}O_8$	422
7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	6d	$C_{18}H_{22}O_6$	334
7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	6e	$C_{20}H_{26}O_7$	378
7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on	6f	$C_{22}H_{30}O_8$	422

4.1 β-Keto Esterlerin Sentezi

β-Keto esterlerin sentezi için değişik çalışmalarda bulunduk. İlk denemelerimiz magnezyum varlığında etanol ve karbontetraklorür katalizörlüğünde, eterli ortamda etilmalonatın propionil klorid ile tepkimesini içermekteydi. Analiz sonuçları verimin çok düşük olduğunu gösterdi. Daha sonra magnezyum yerine kuru sodyum kullanmayı denedik. Propionil klorid yerine kapriil klorid ve varilil klorid ile denemelerde yapıldı. Fakat istediğimiz sonuç elde edilemedi. Son olarak THF varlığında sodyum katısı ile etil asetoasetat ve etilen iyodür kullanılarak β-keto ester sentezlemeye çalıştık ve bunu sonucunda %86 gibi yüksek bir verimle 3-etiletilmetil asetoasetatın **(2b)** sentezlemeyi başardık. IR spektroskopisi sonucu ek 1-b de verilmektedir.

4.2. Kumarinlerin Sentezi

Kumarinleri sentezlemeye ilk önce 1,2,4-trihidroksibenzeni **(1a)** sentezlemek ile başladık. Ürünün analiz sonuçları ek 1-a da verilmektedir. Bu maddeyi %86 gibi bir verimle elde ettik. **1a**'nın sentezinde ilk aşamada p-Benzokinon sentezini yaptık.

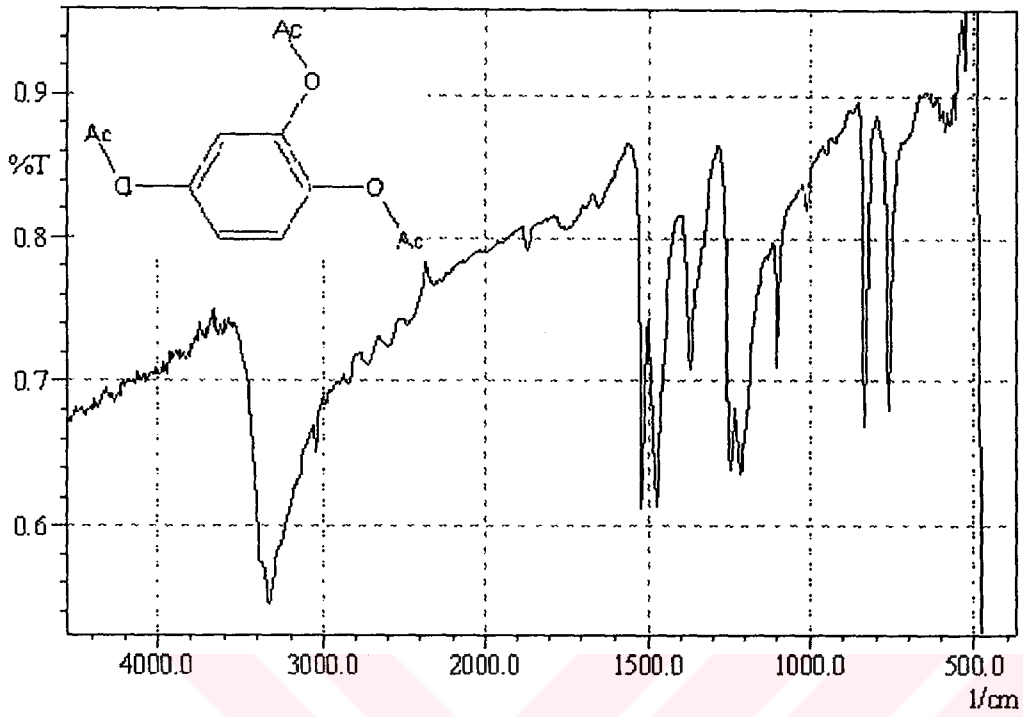
Kumarinleri triflora asetikasid varlığında β-keto esterler ile 1,2,3-trihidroksbenzen yada 1,2,4-triasetoksi benzen ile reaksiyonları sonucunda elde ettik. Bunların analiz sonuçları **3a:** ek 2.a, 10.a, ; **3b**:ek 2.b; 10.b, ; **3c:** ek 3a,11.a. ; **3d:** ek 3b, 11.b, de verilmektedir.

4.3 Crown Eterlerin Sentezi

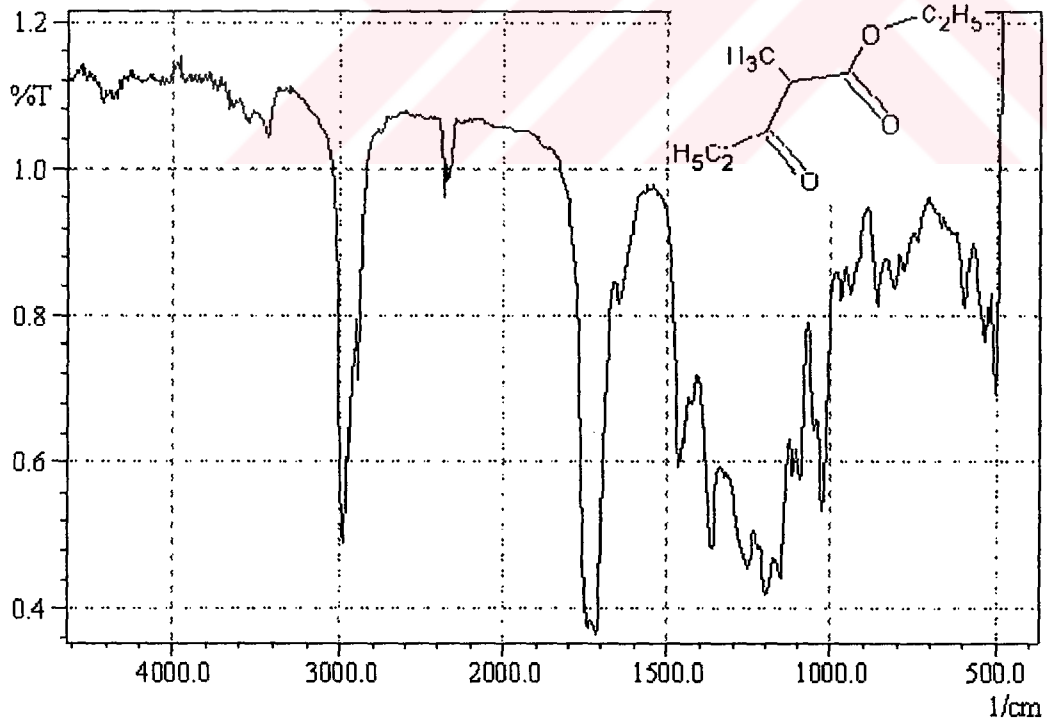
Elde ettiğimiz kumarinler DMF ve Na_2CO_3 varlığında bis-diklorür veya bis-ditosilat polietilen glikoller ile 3 gün boyunca 85 ^{0}C'de mekanik karıştırıcılı ısıtıcı ile ısıtıldı. Elde edilen ürünlerin analiz sonuçları eklerde verilmiştir. **6a**: ek 4a,12b ; **5a**: ek 4.b,12a ; **6b**: ek 5.a, 13b; **5b**: ek 5b, 13a ; **6c**: ek 6a, 14b; **5c**: ek 6b,14a ; **6d:** 7a, 15b, ; **5d**: ek 7b, 15a ; **6e**: 8a, 16b, ; **5e:** ek 8b,16a ; **6f:** ek 9a, 17b, ; **5f:** ek 9b, 17a; de verilmektedir.

EKLER

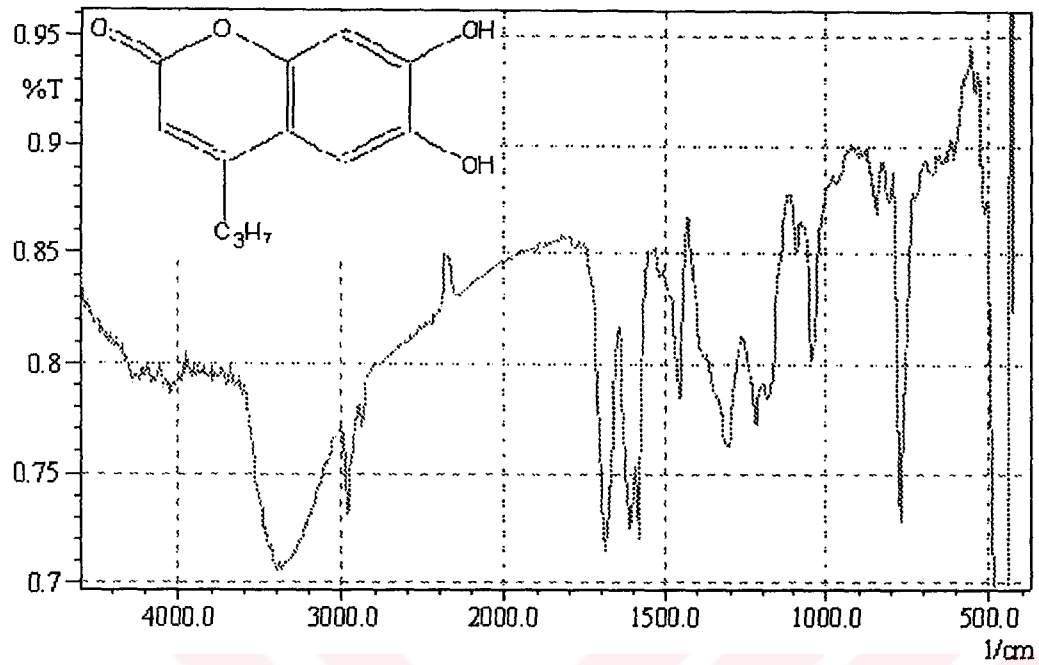
Ek. 1.a: 1,2,4- triacetoksibenzen **(1a)**



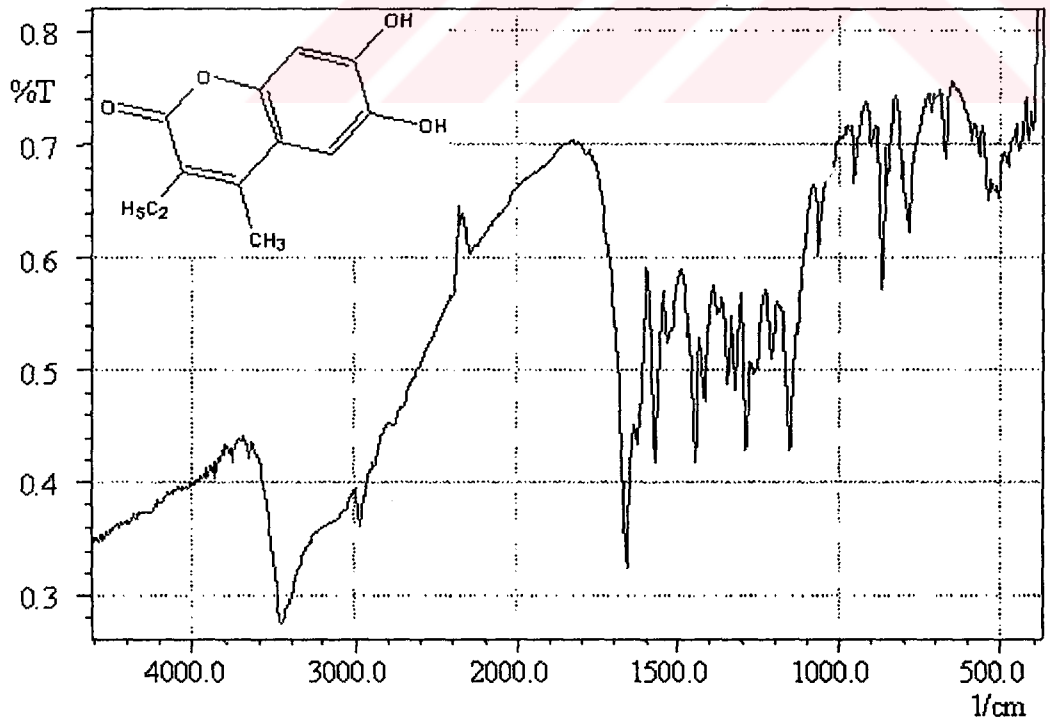
Ek. 1.b: Etiletilmetil asetoasetat **(2b)**



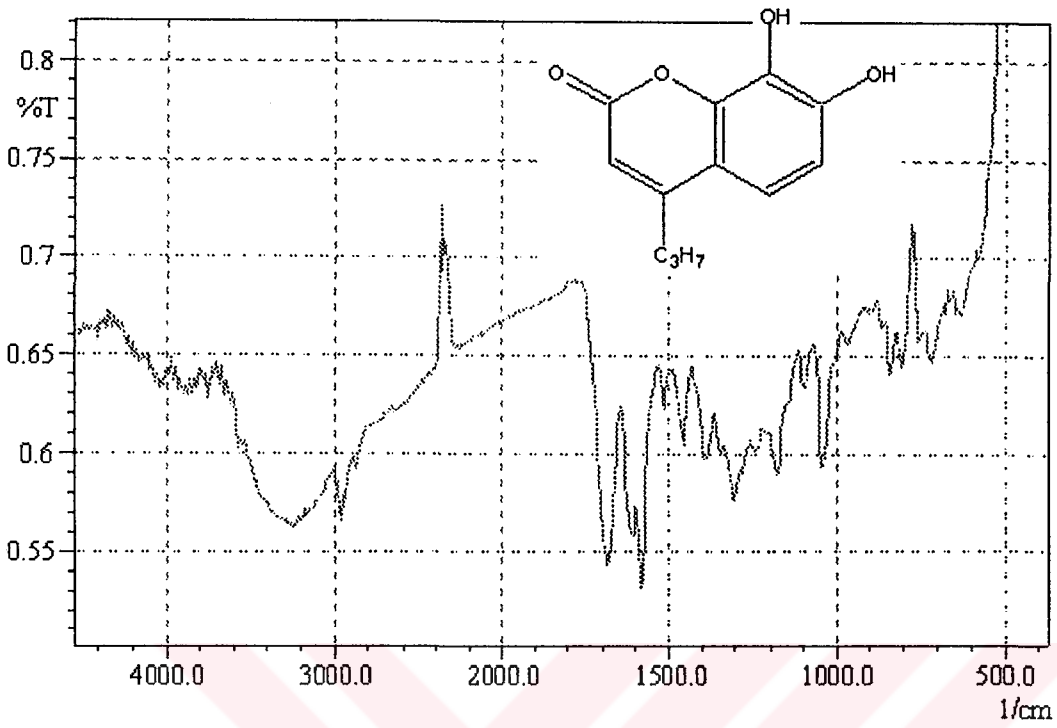
Ek 2.a: 6,7-Dihidroksi-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(3a)**



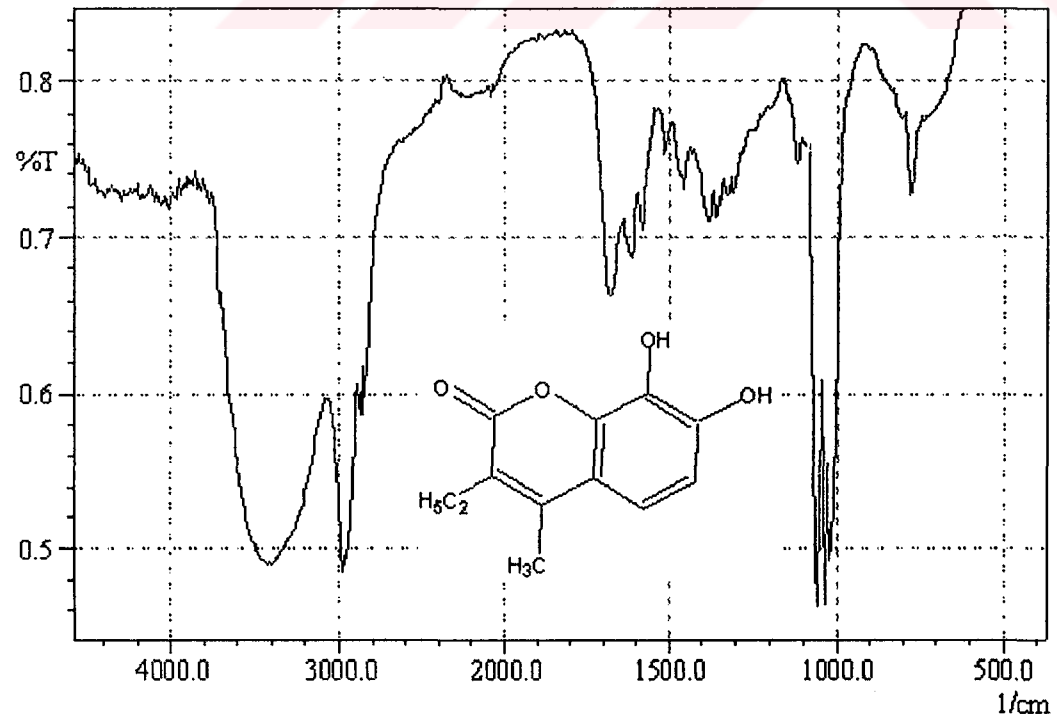
Ek 2.b: 6,7-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(3b)**



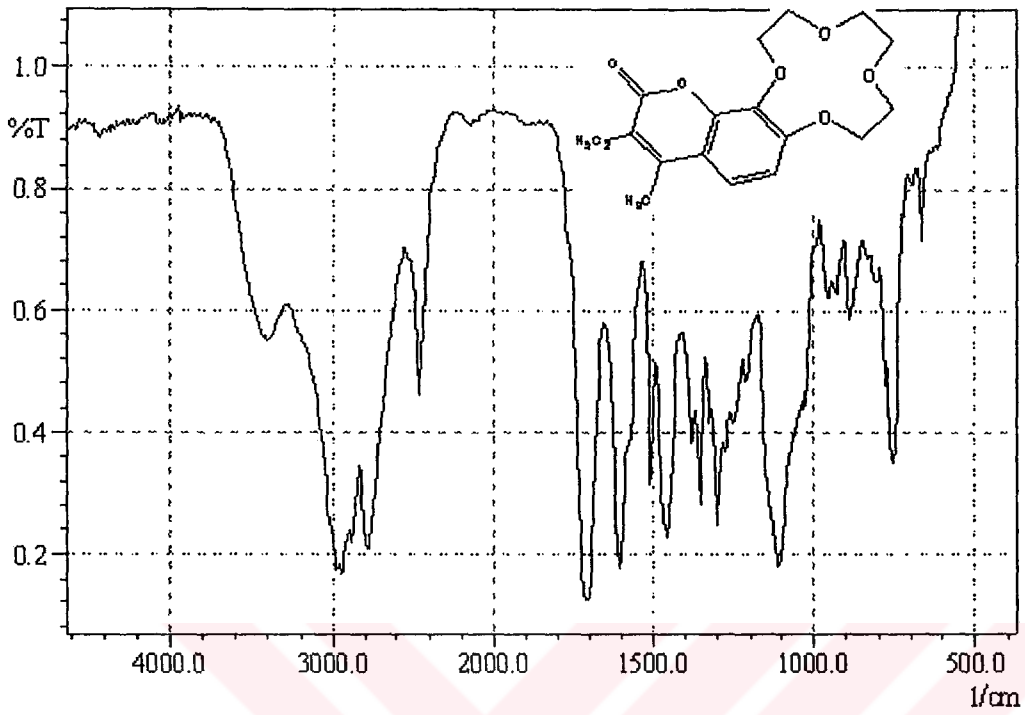
Ek 3.a: 7,8-Dihidroksi-4-(n-propil)-2[*H*]1-1-benzopiran-2-on **(3c)**



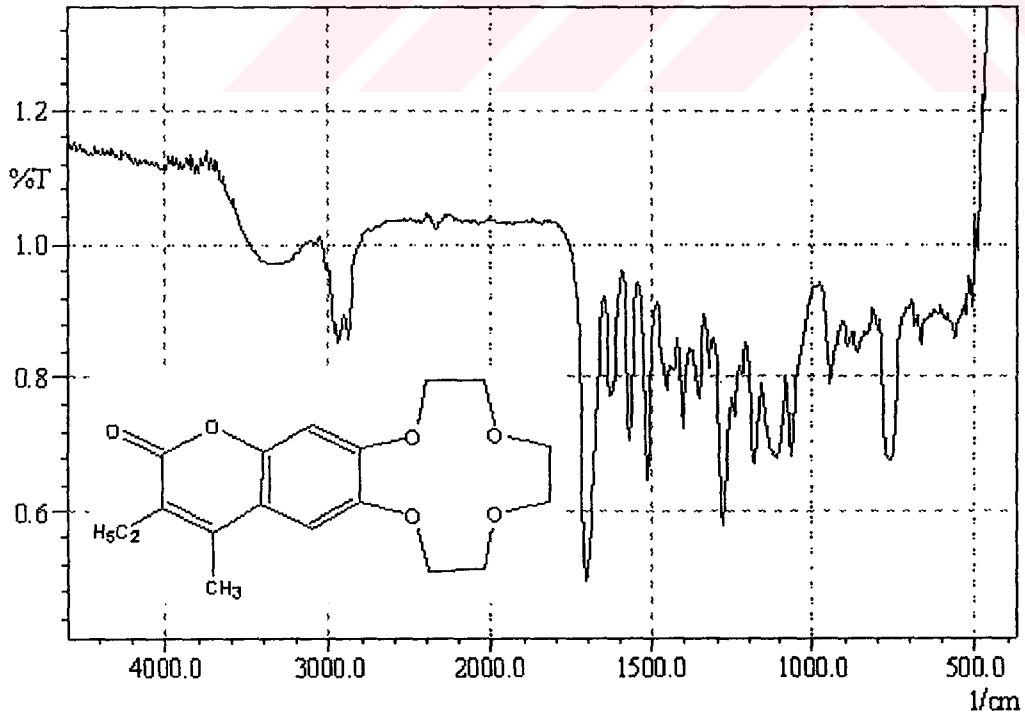
Ek 3.b: 7,8-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(3d)**



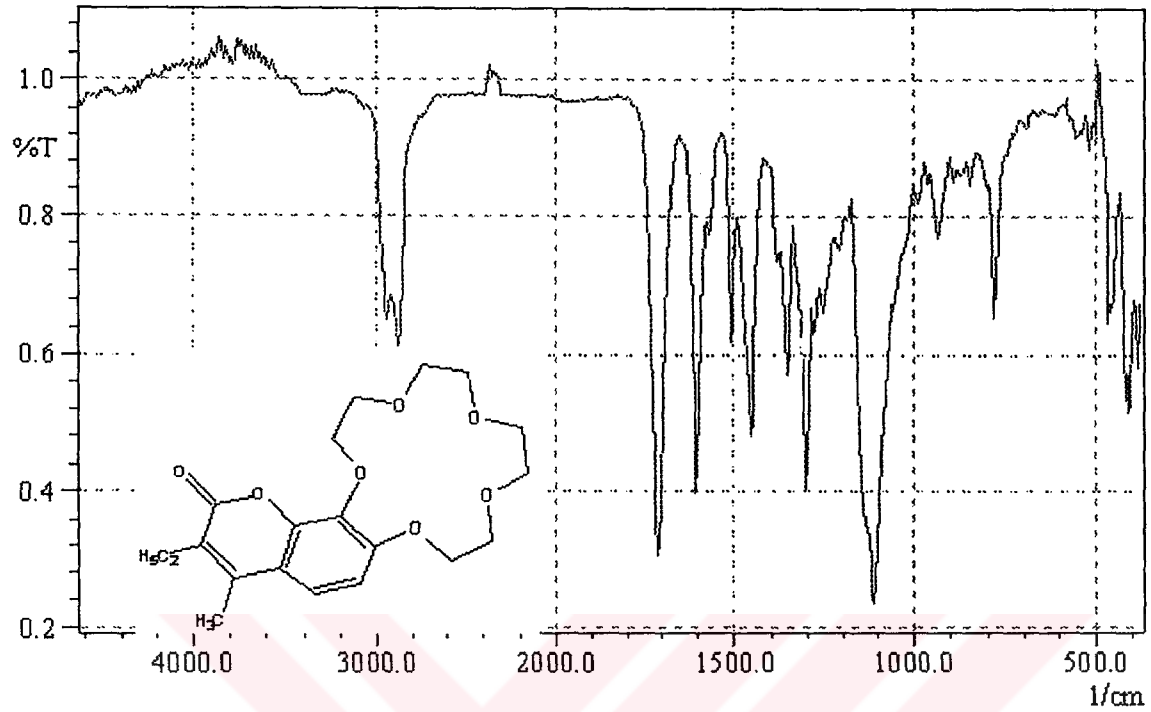
Ek 4.a: 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on **(6a)**



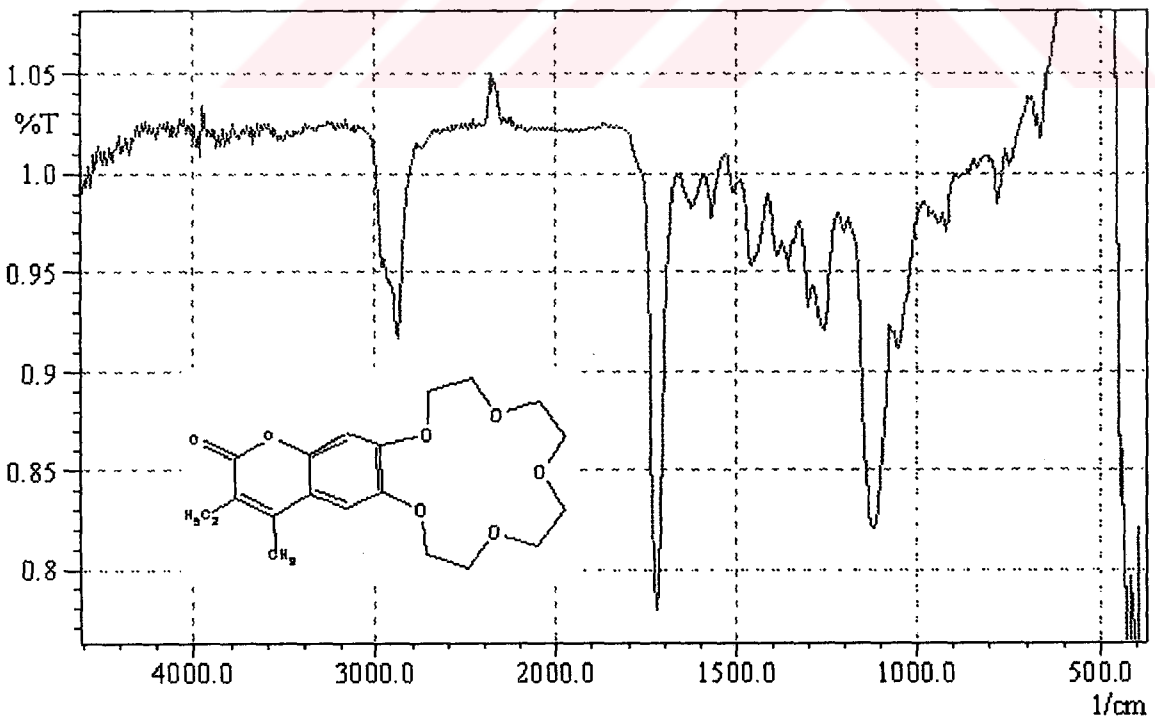
Ek 4.b: 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on **(5a)**



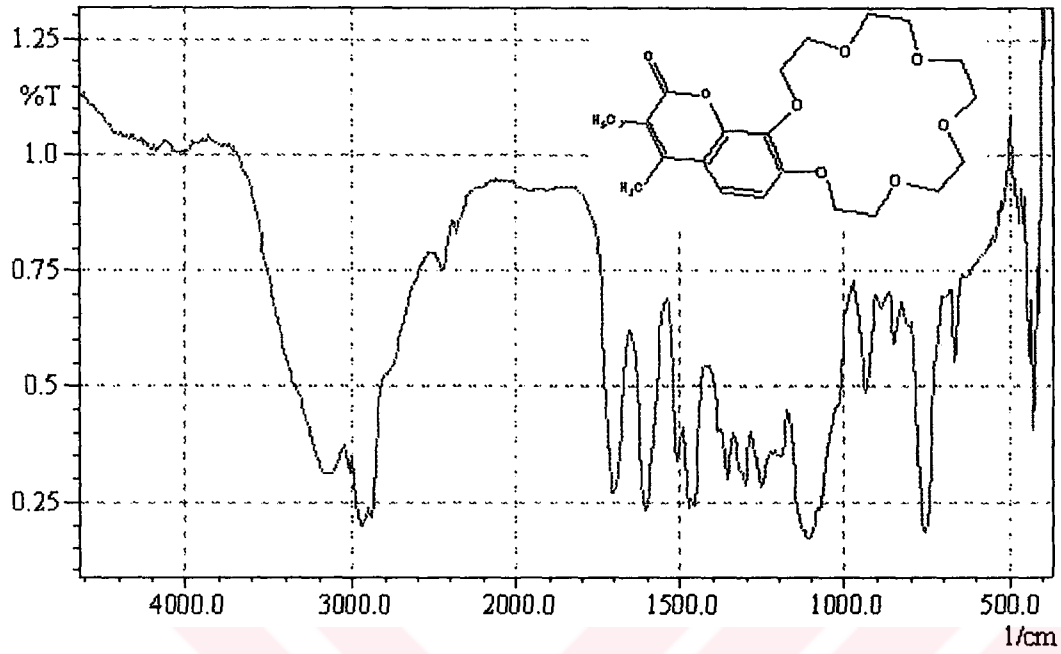
Ek 5.a: **7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on** (6b)



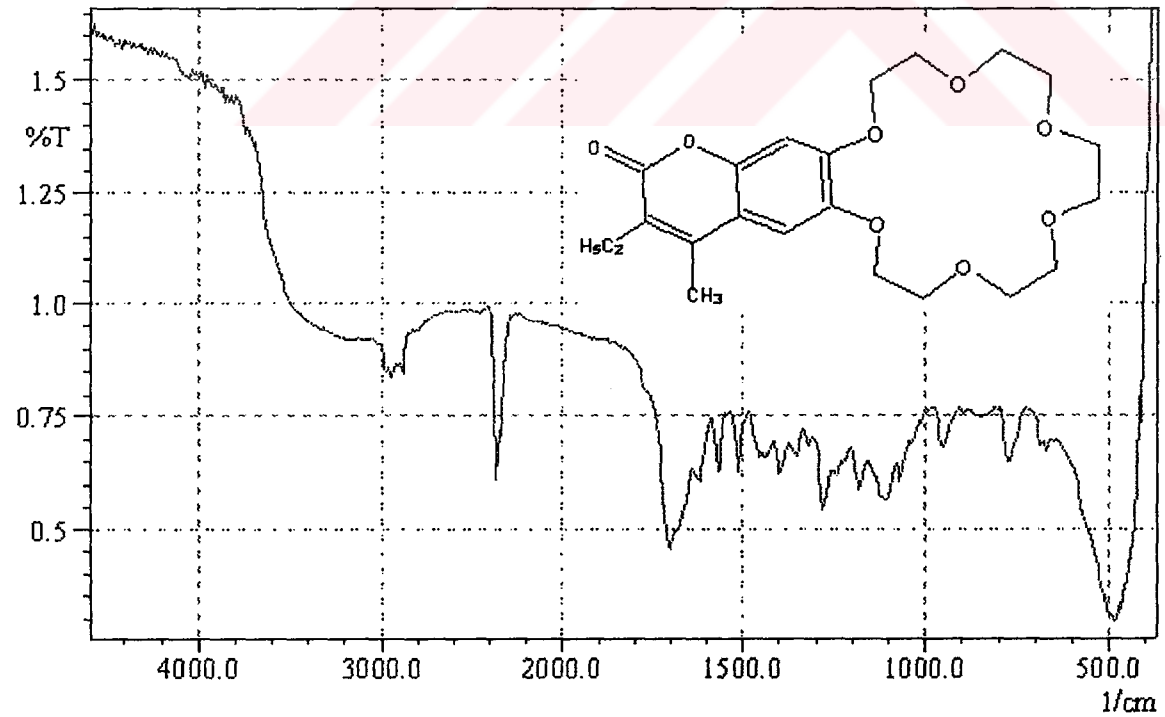
Ek 5.b: **6,7-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on** (5b)



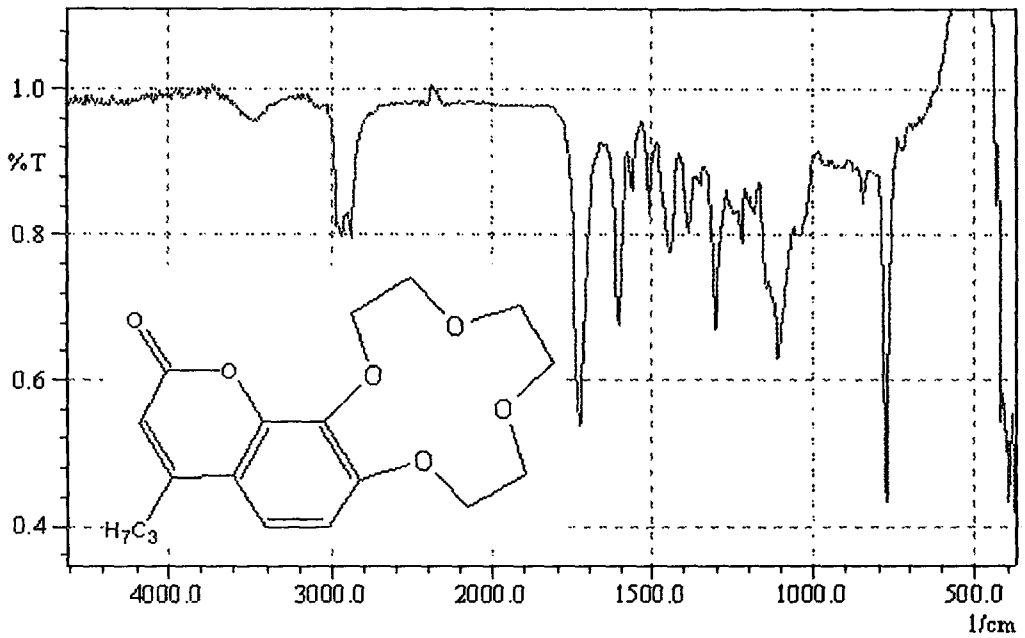
Ek 6.a: 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(6c)**



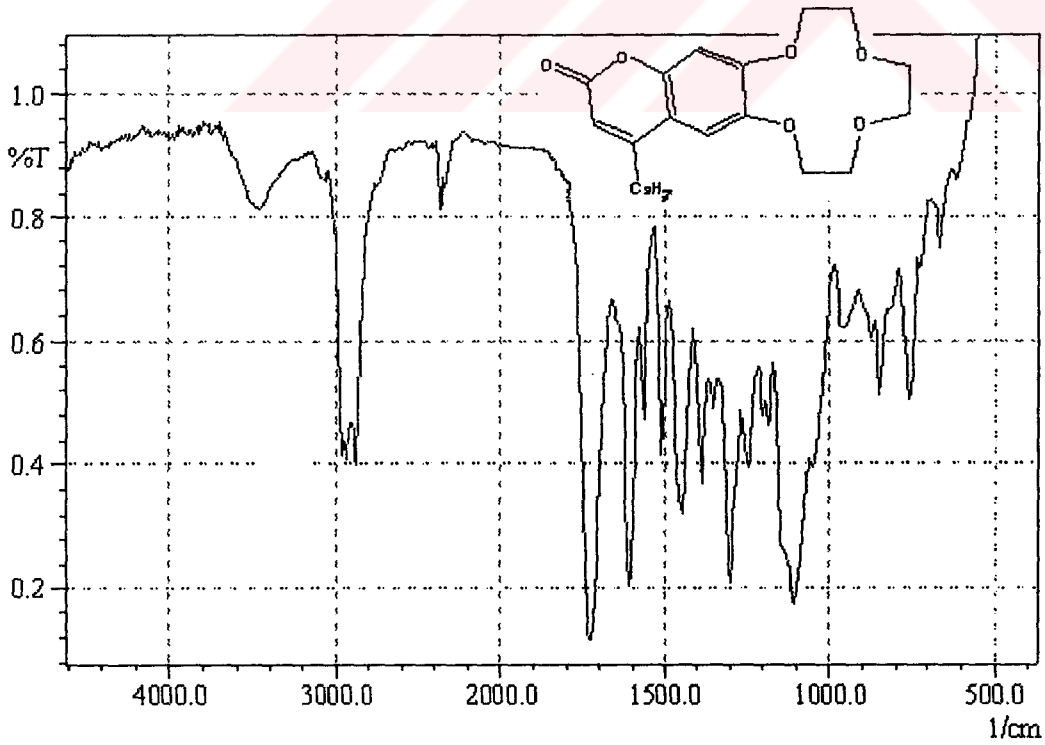
Ek 6.b: 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(5c)**



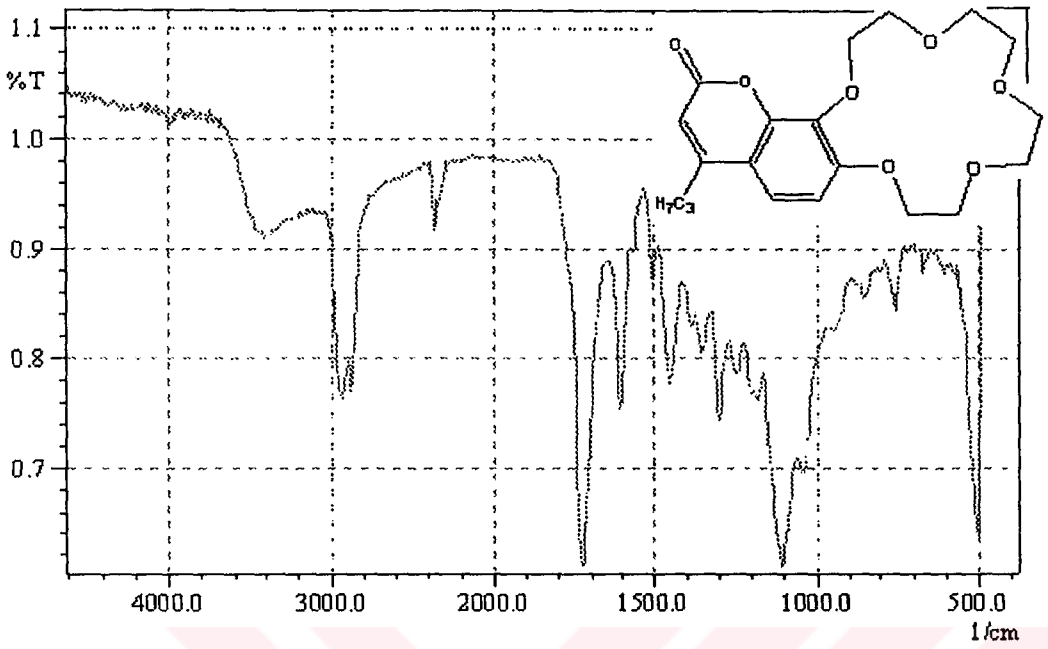
Ek 7.a: 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(6d)**



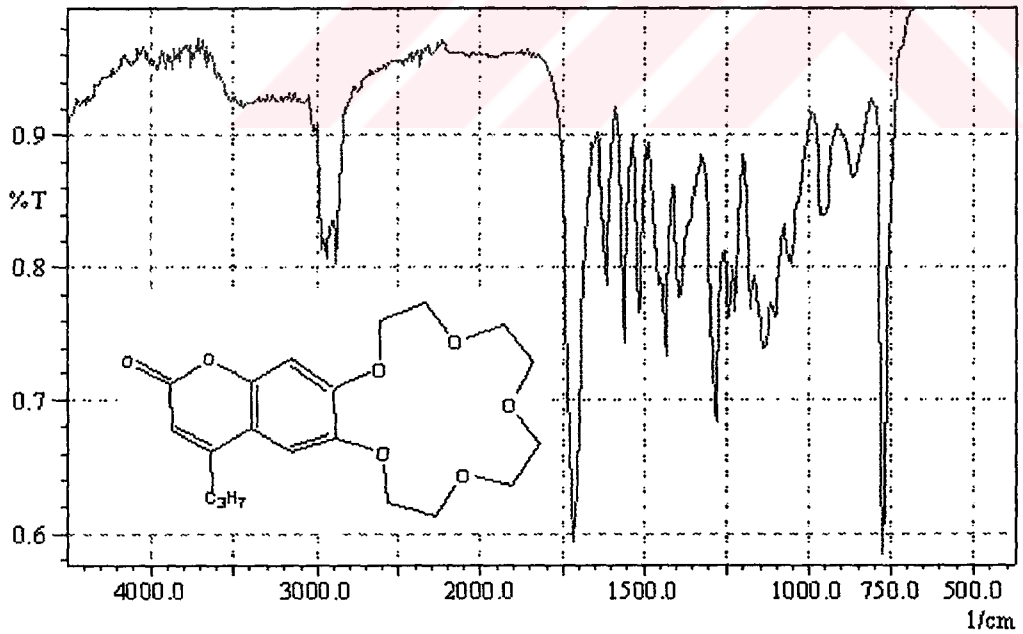
Ek 7.b: 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[H]-1-benzopiran-2-on **(5d)**



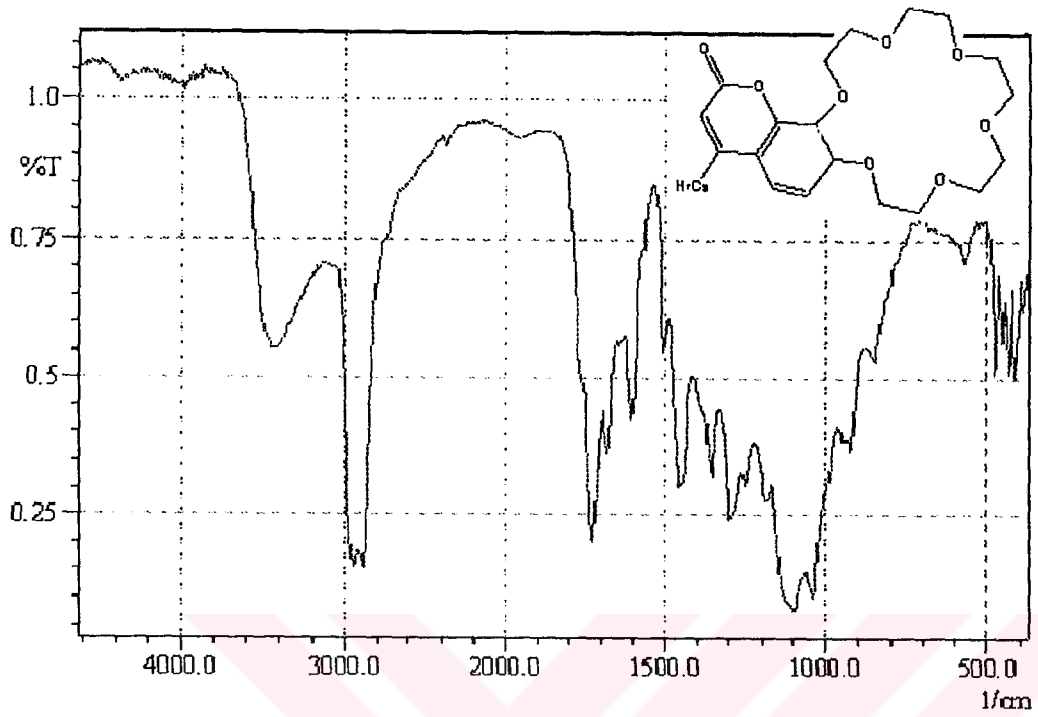
Ek 8.a: 7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-n-propil-2[H]-1-benzopiran-2-on **(6e)**



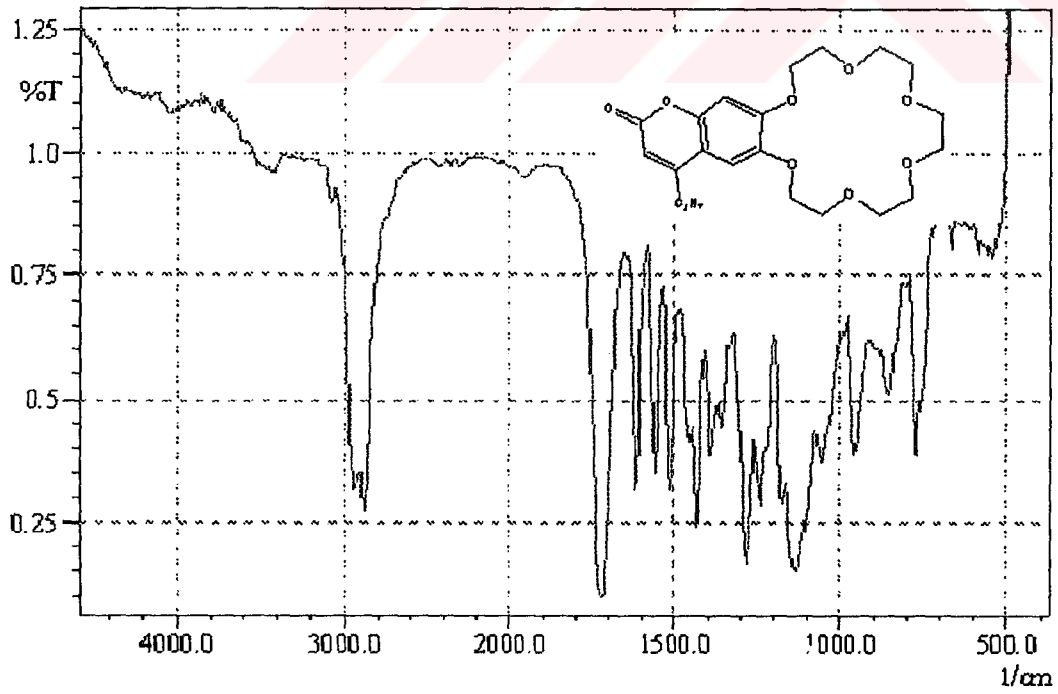
Ek 8.b: 6,7-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(5e)**



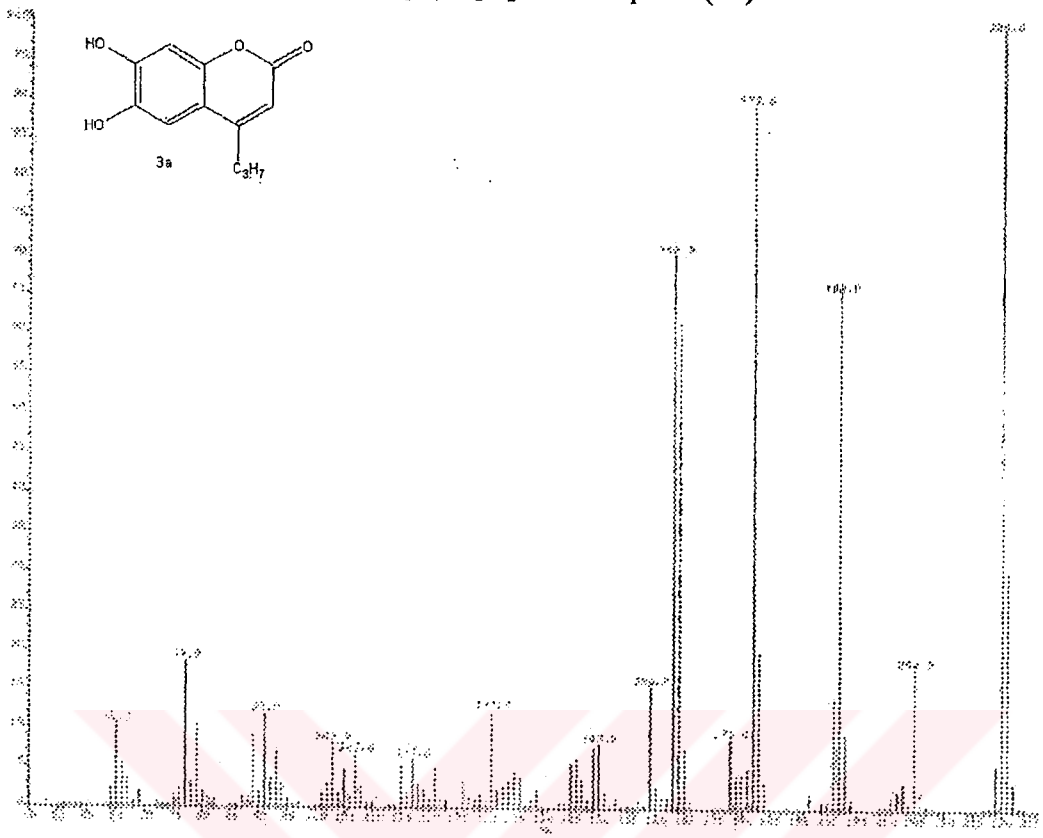
Ek 9.a: 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(6f)**



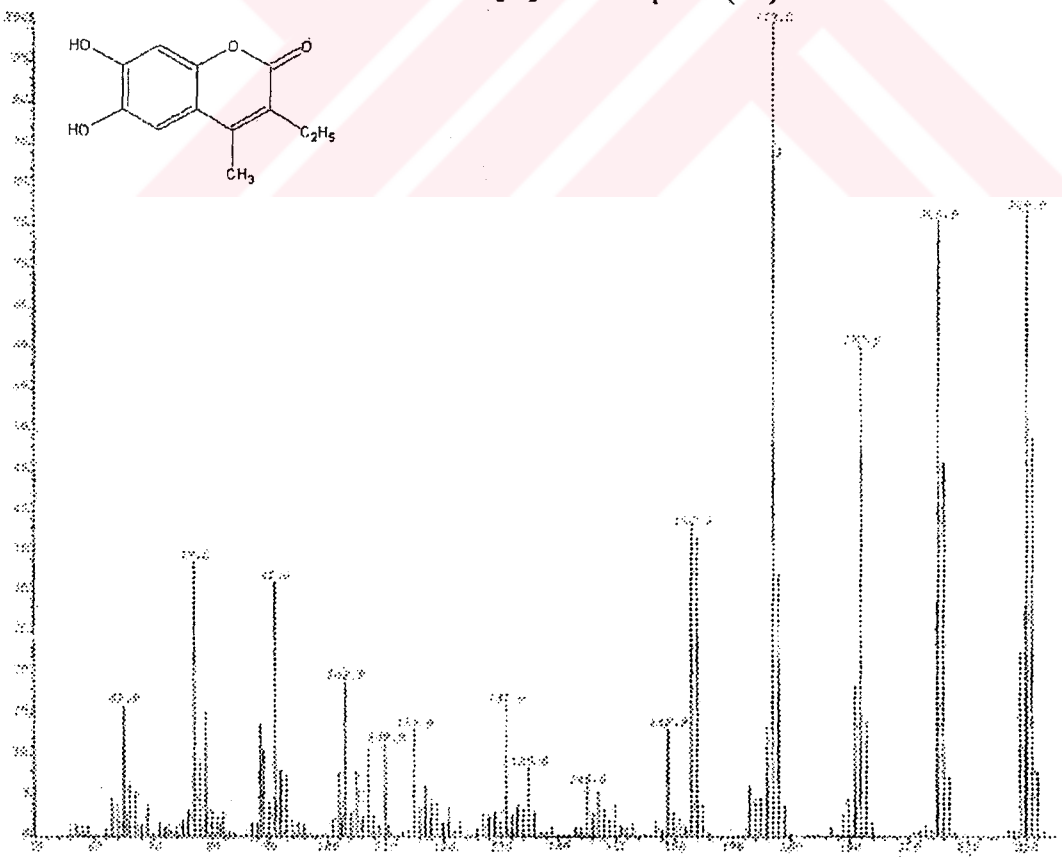
Ek 9.b: 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(5f)**



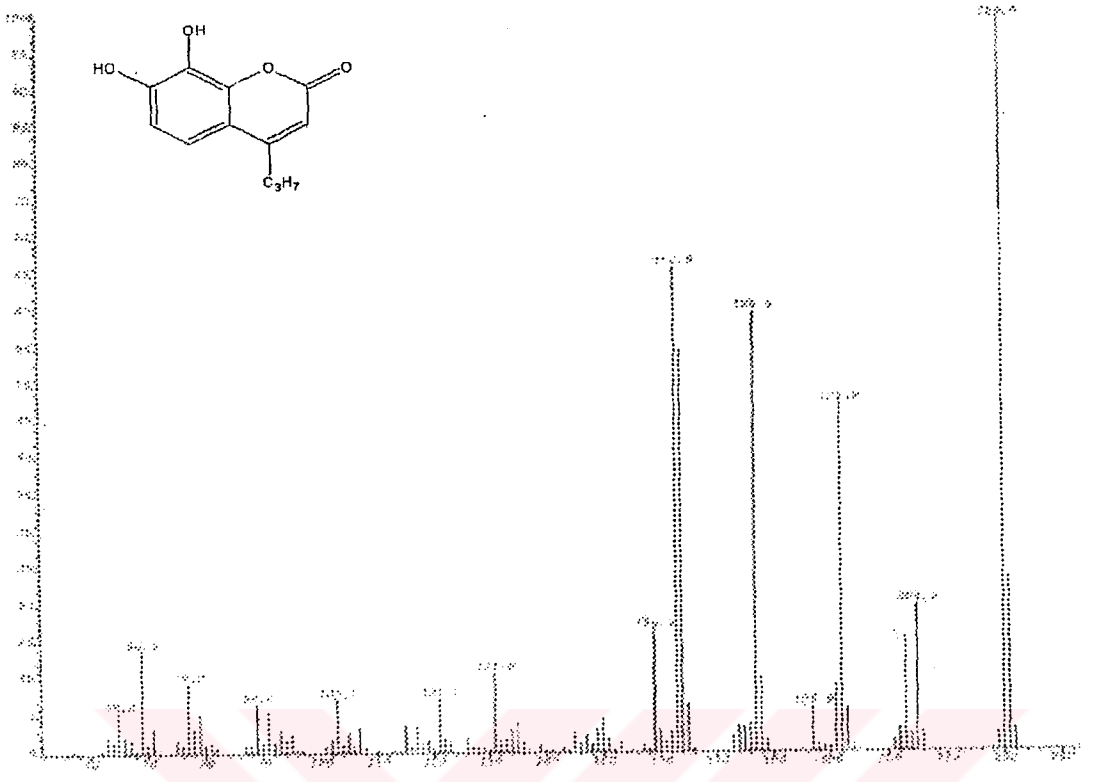
Ek. 10.a 6,7-Dihidroksi-4(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran **(3a)**



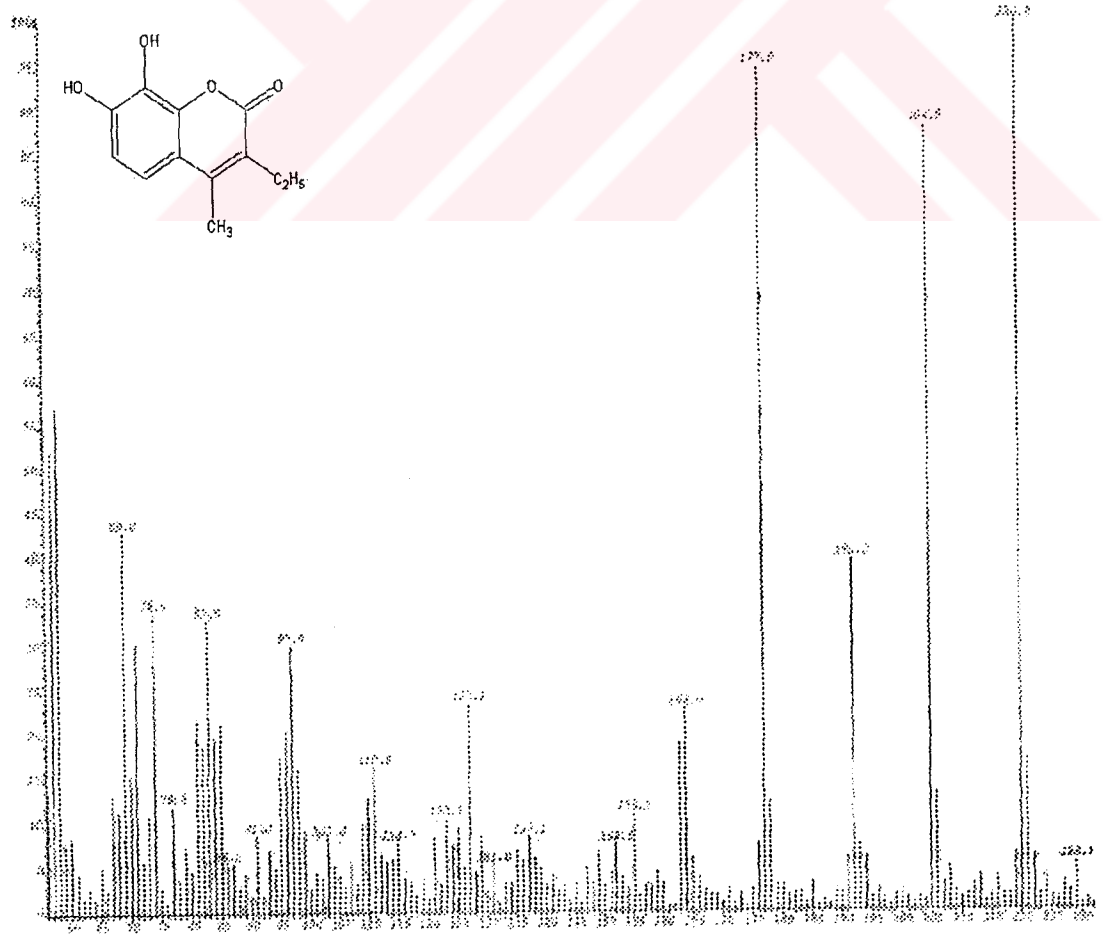
Ek. 10.b 6,7-Dihidroksi-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran **(3b)**



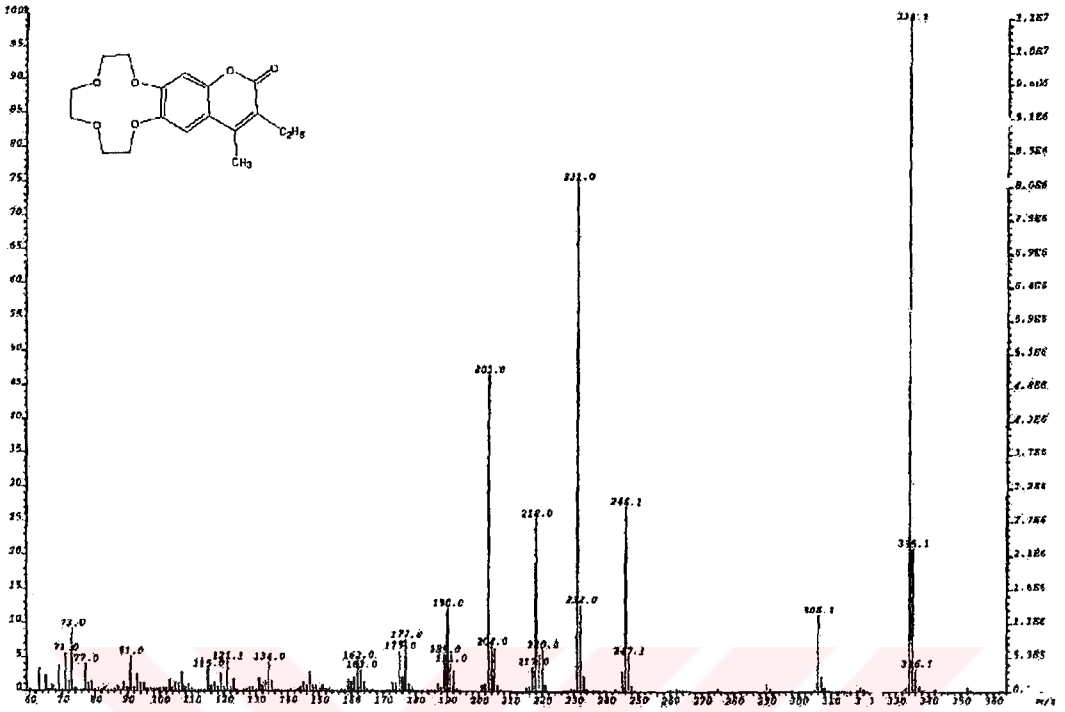
Ek. 11.a 7,8-Dihidroksi-4(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran **(3c)**



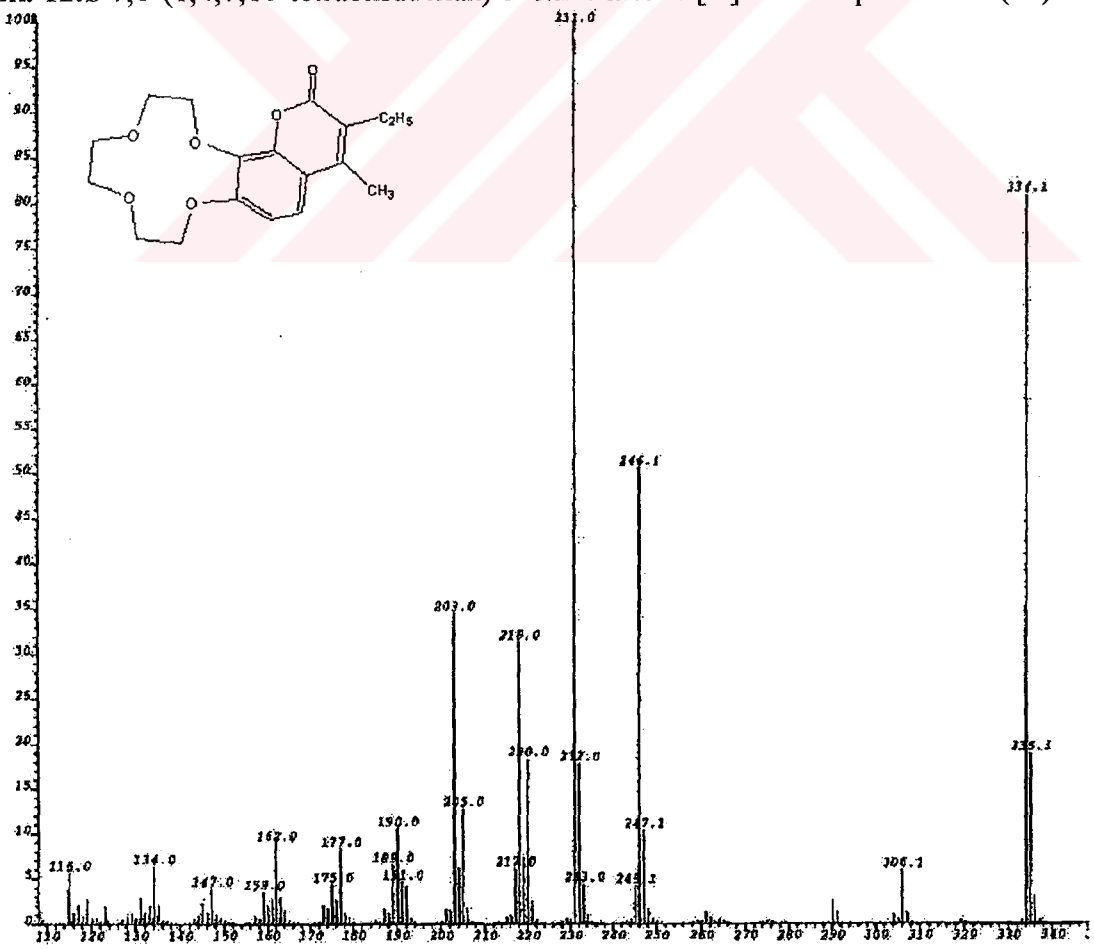
Ek. 11.b 7,8-Dihidroksi-4(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran **(3d)**



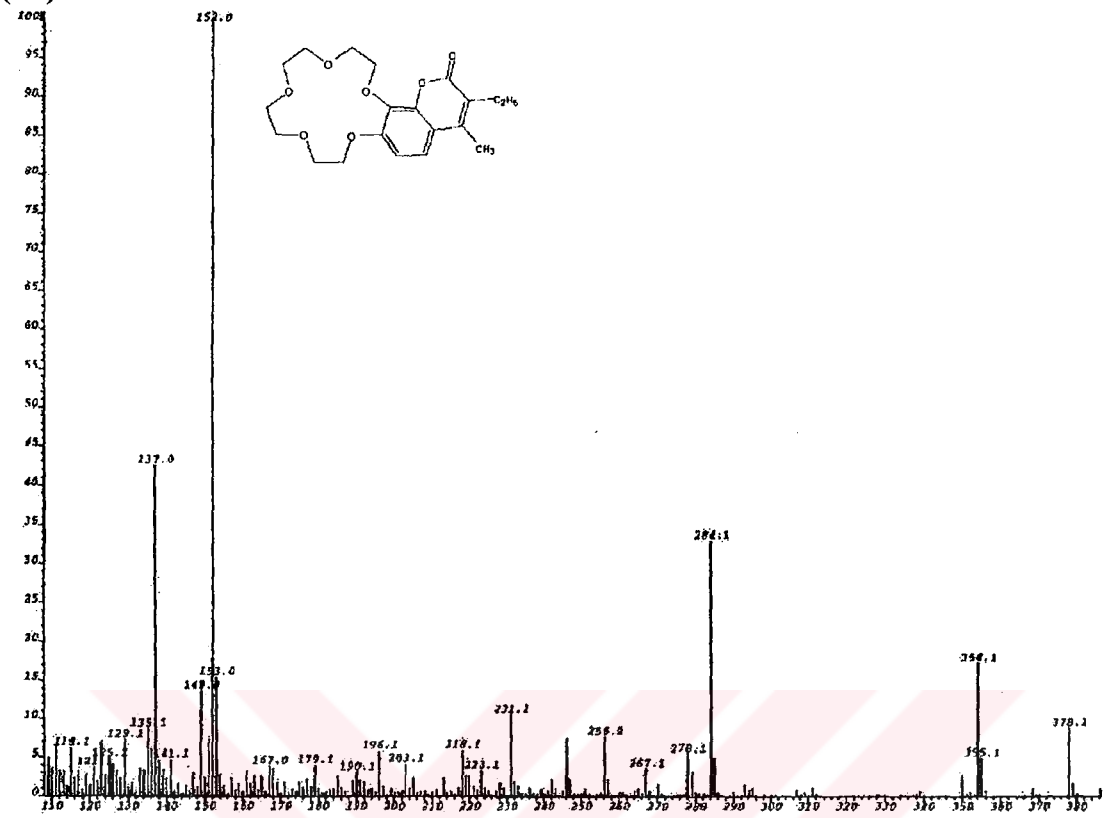
Ek. 12.a 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**5a**)



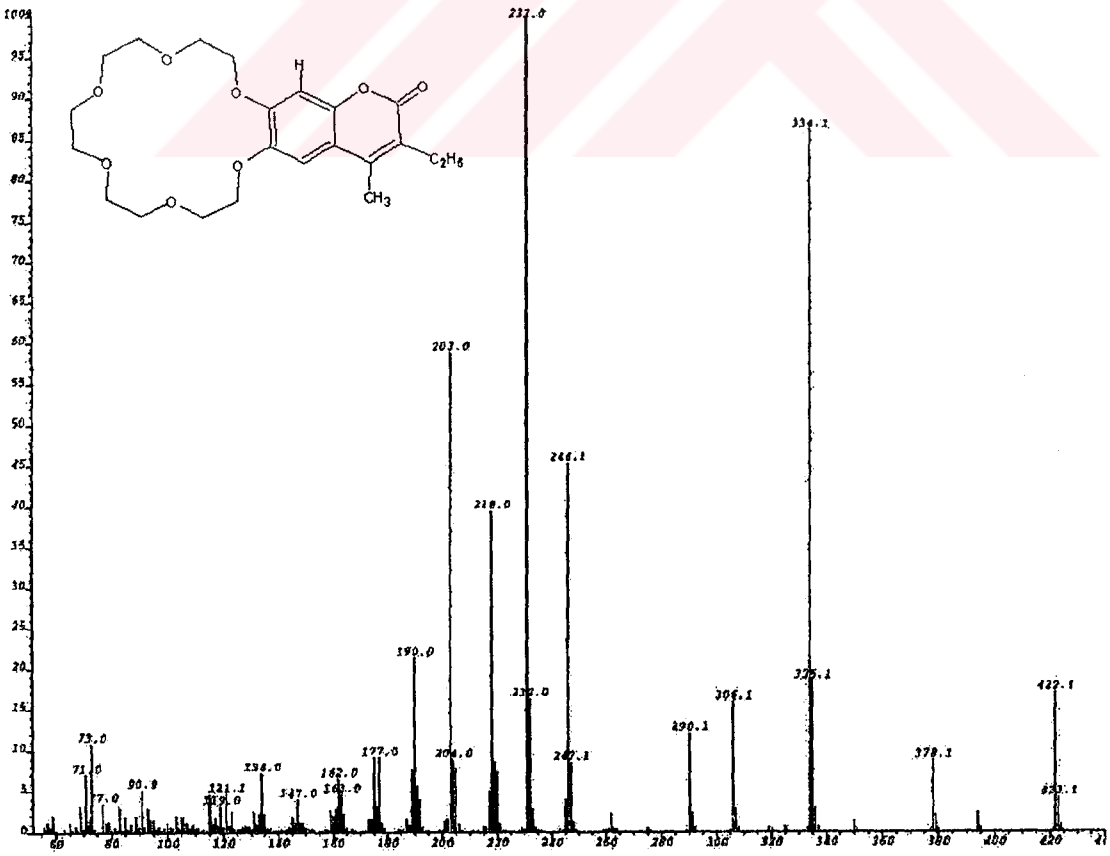
Ek. 12.b 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**6a**)



Ek. 13.b 7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(6b)**

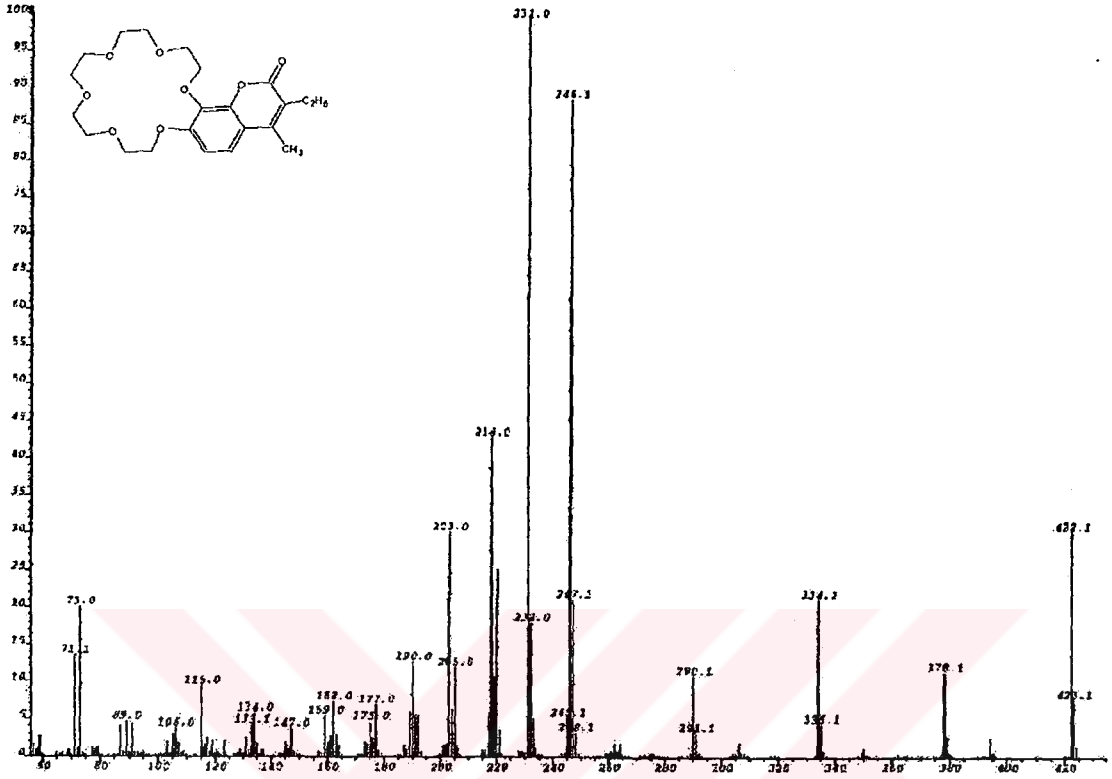


Ek. 14.a 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**5c**)

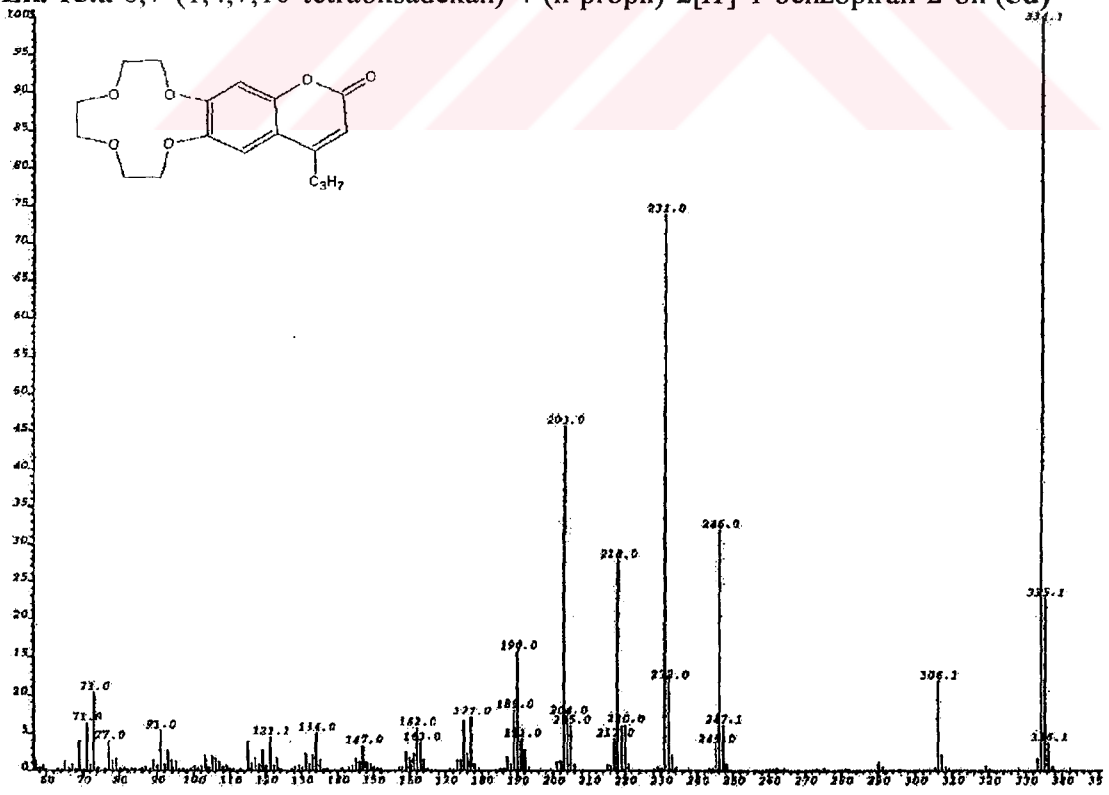


T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

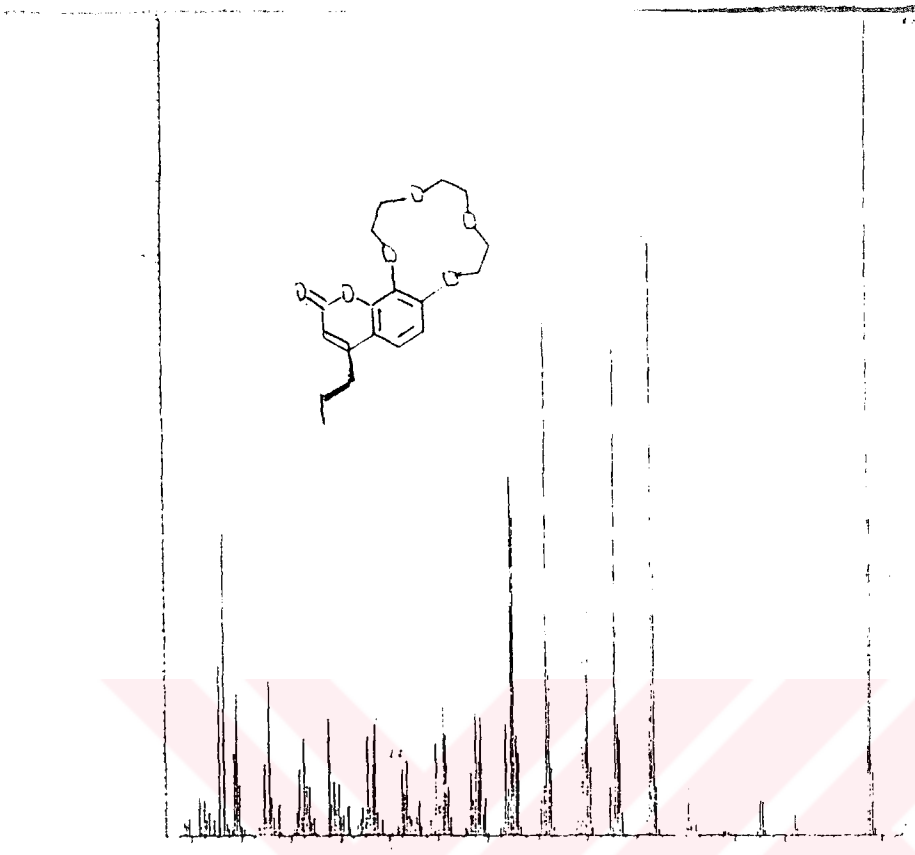
Ek. 14.b 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**6c**)



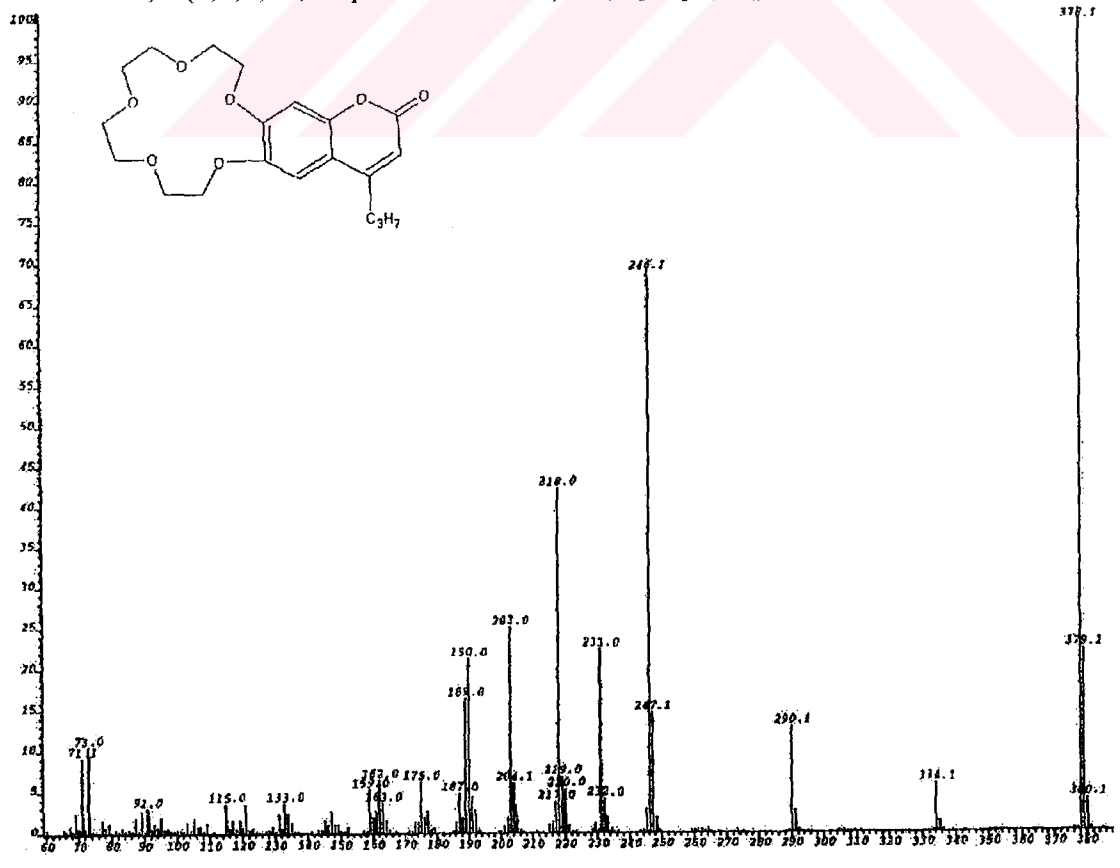
Ek. 15.a 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**5d**)



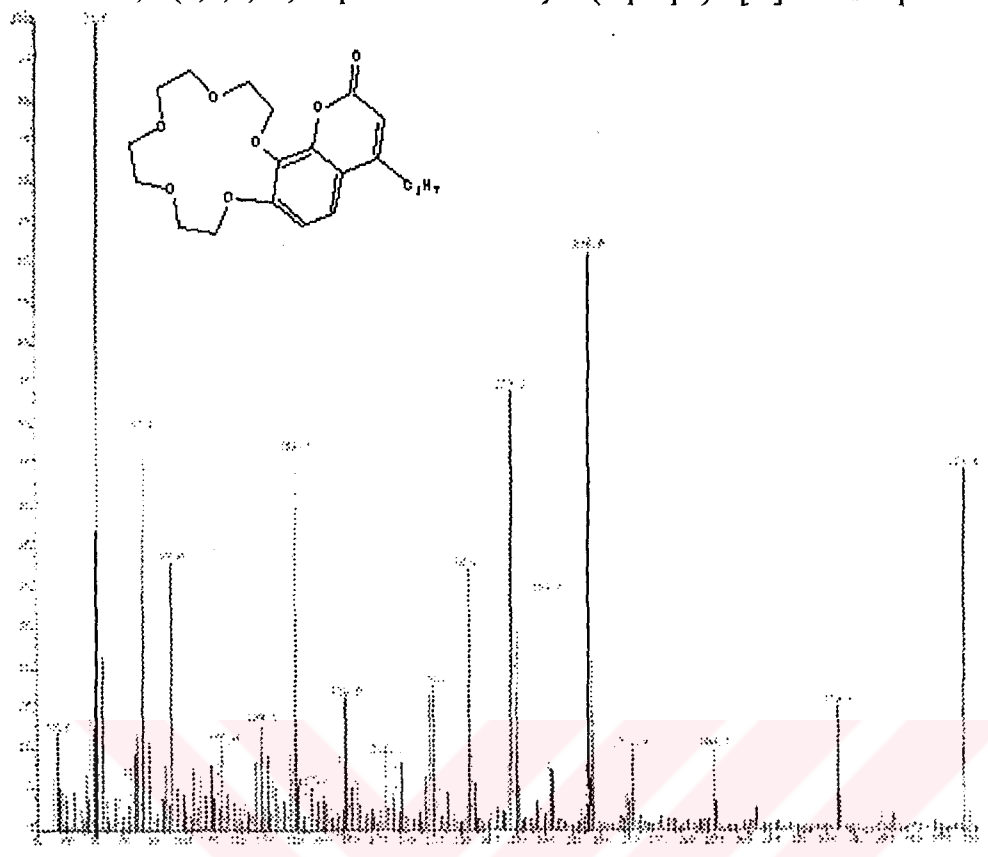
Ek. 15.b 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**6d**)



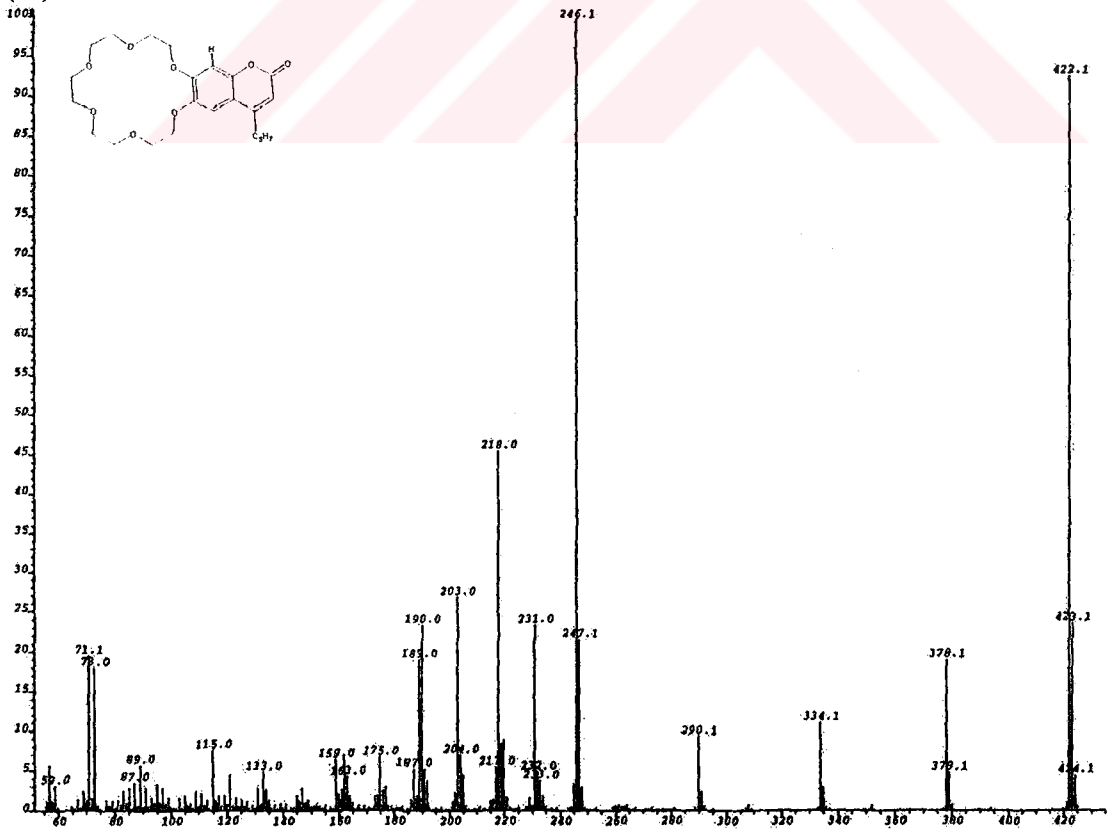
Ek. 16.a 6,7-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**5e**)



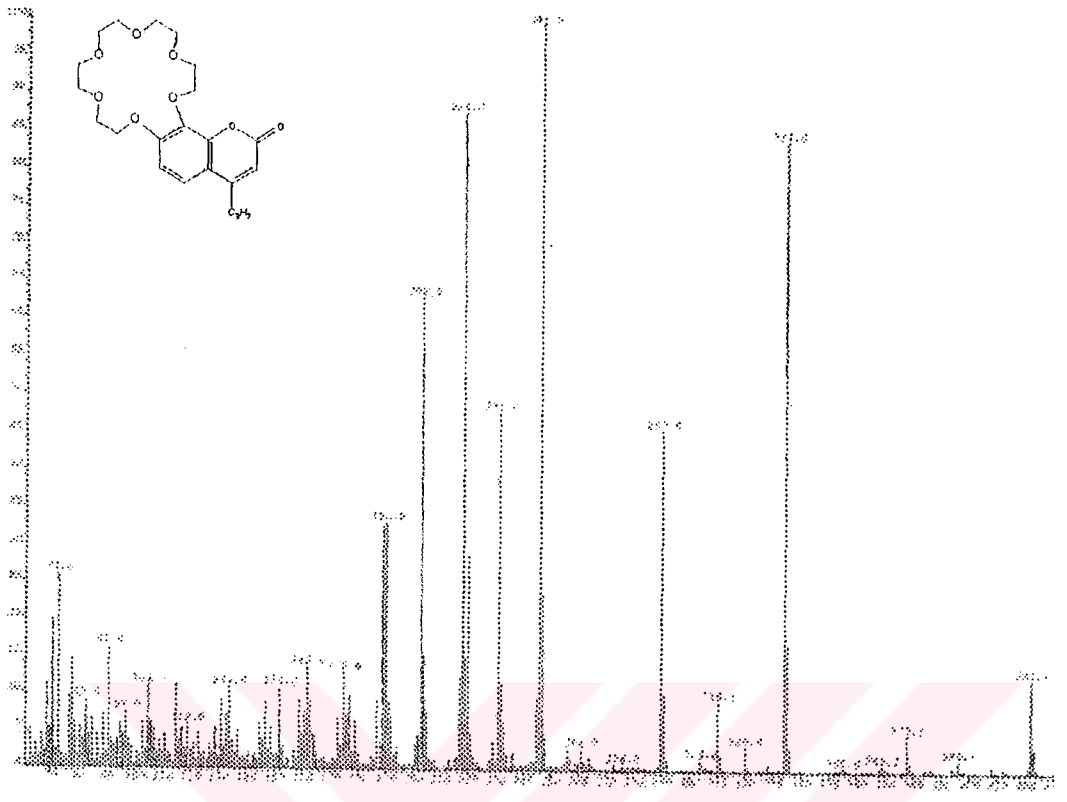
Ek. 16.b 7,8-(1,4,7,10,13-pentaoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**6e**)



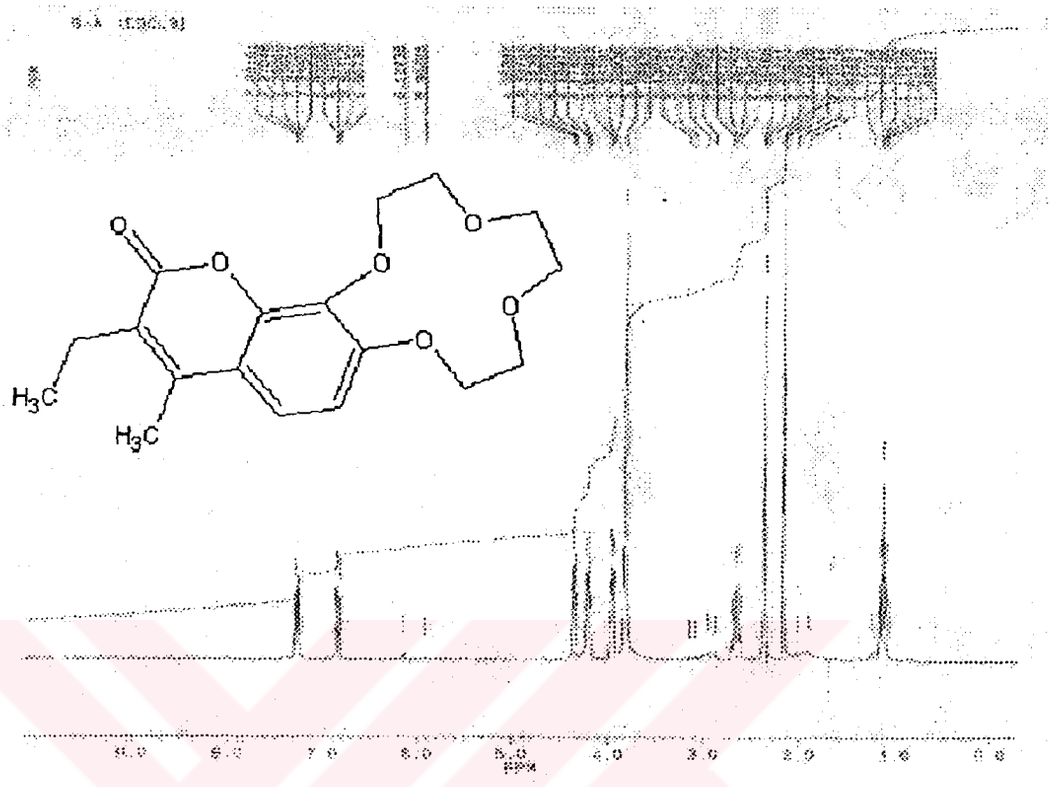
Ek. 17.a 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (**5f**)



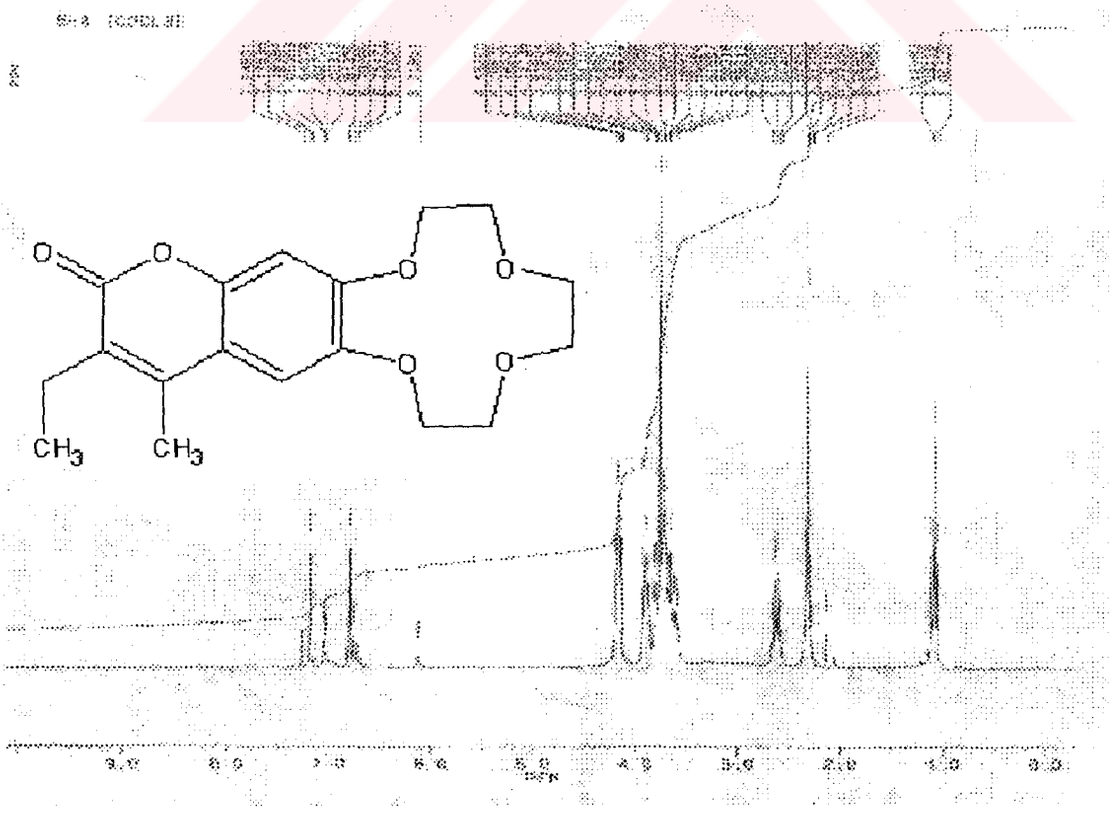
Ek. 17.b 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-(n-propil)-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(6f)**



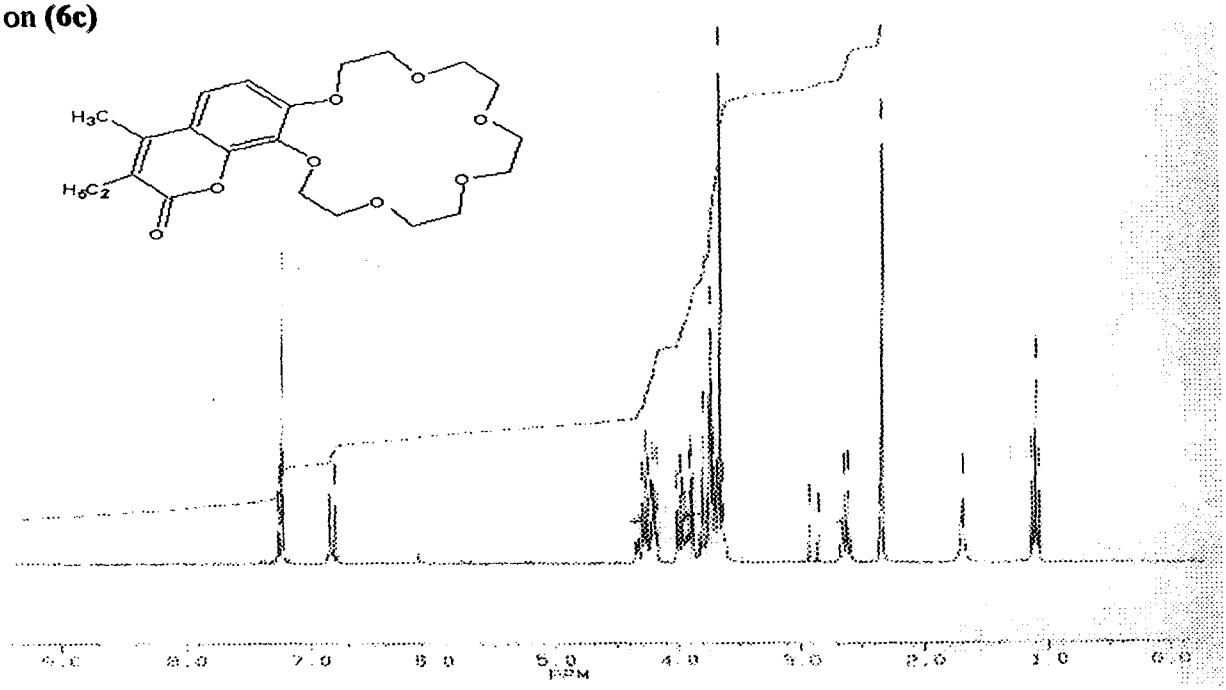
Ek 18.a: 7,8-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on **(6a)**



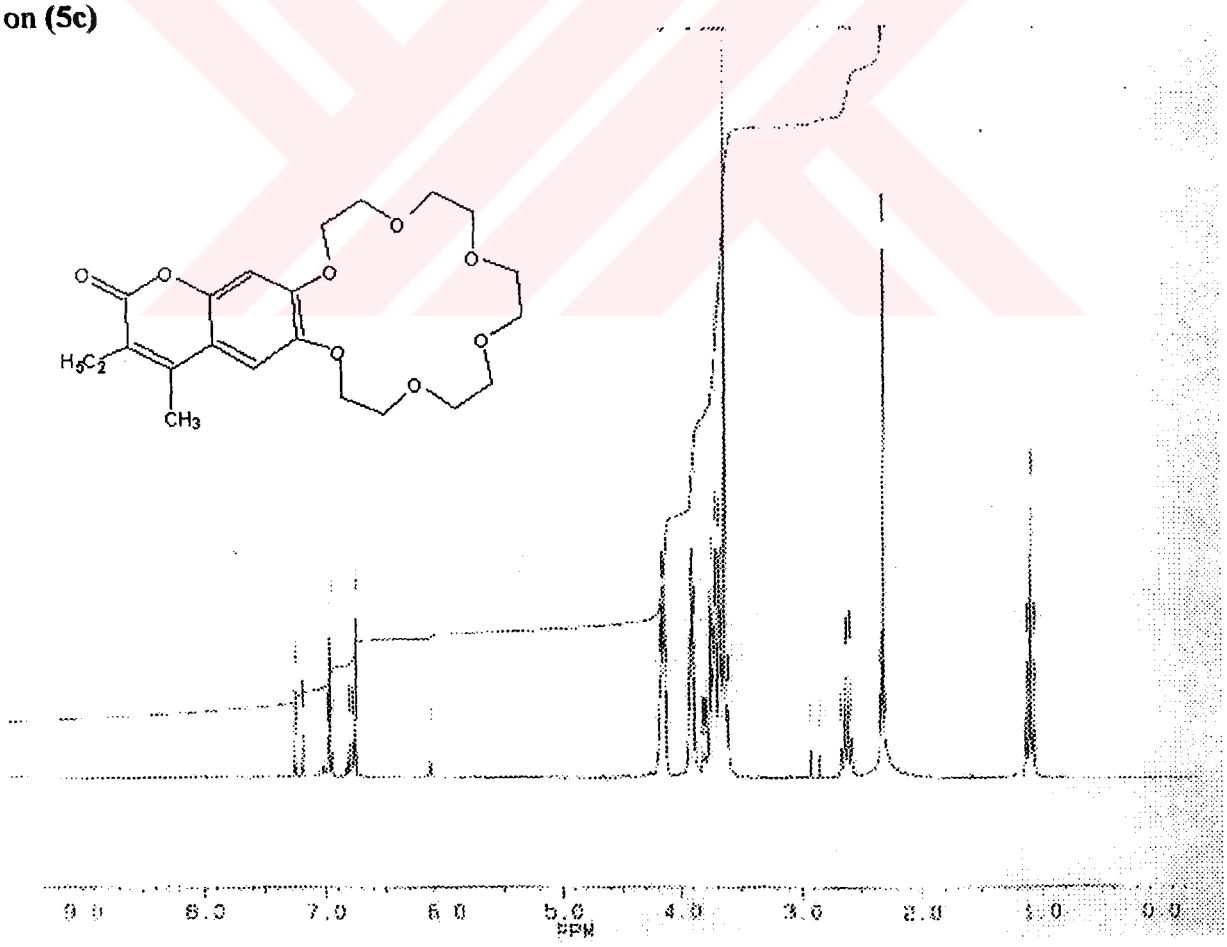
Ek 18.b: 6,7-(1,4,7,10-tetraoksadekan)-3-etil-4-metil-2[H]-1-benzopiran-2-on **(5a)**



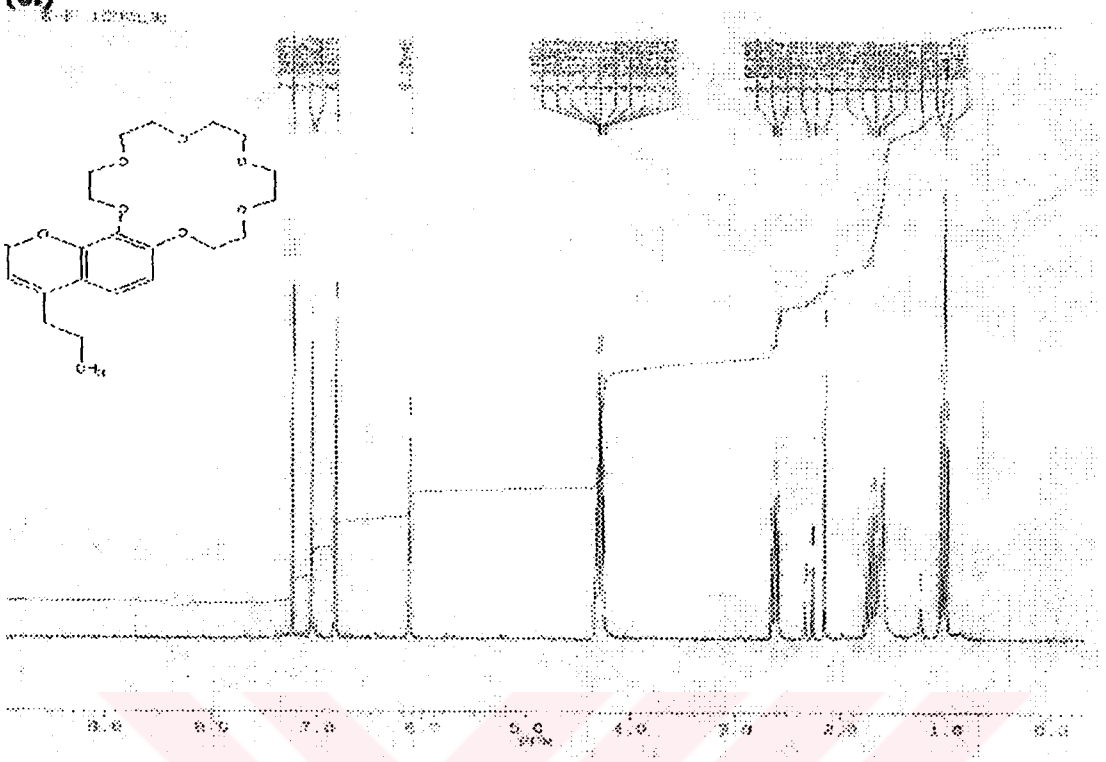
Ek 20.a: 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(6c)**



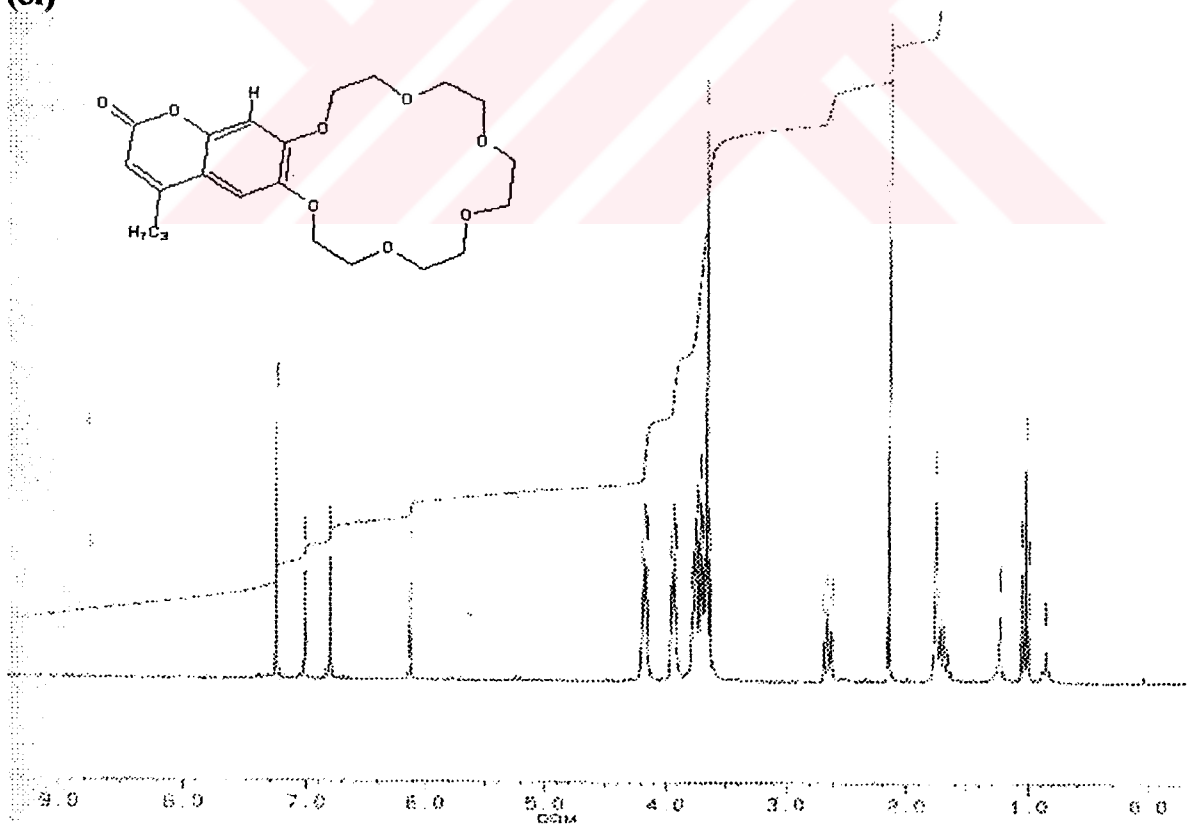
Ek 20.b: 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-3-etil-4-metil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on **(5c)**



Ek 23.a: 7,8-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (6f)



Ek 23.b: 6,7-(1,4,7,10,13,16-hekzaoksadekan)-4-n-propil-2[*H*]-1-benzopiran-2-on (5f)



KAYNAKLAR

[1] **Pedersen, C. J.,** 1967, Macrocyclic Polyethers, J.Am. Chem. Soc., **89**, 2495-2500

[2] **Pedersen, C. J.,** 1967, Cyclic Polyethers And Their Complexes With Metal Salts, J. Am. Chem. Soc. **l 89**, 7017-7036

[3] **Patai, J.,** 1980, The Chemistry Of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups And Their Sulphur Analogues, Part I, Ny

[4] **Vögle, F. And Weber, E.,** 1981, Host- Guest Complex Chemistry I, 1-43 Springer- Verlag, Berlin

[5] **Vögtle, F.,** 1991, Supramolecular Chemistry, .209, Jhon Wiley

[6] **Yoshihisa Inoue George, Gokel, W.,** Cation Binding By Macrocycls

[7] **Lamb, J.D., Izatt, R. M., Christensen,** 1979, J.J., And Eatough, D.J., Coordination Chemistry Of Macrocyclic Compounds, G.A. Melson, [Ed.], 145-217, Plenum Press N.Y. New York

[8] **Yapar, G.K.,** 1993, Makro Halkalı Eter Sentezlerinde Ve Metal Ekstraksiyonlarında Yeni Yöntemer, .6

[9] **Blasıus, E., Cram, D. J., Janzen, K. P., Muller, W. M.., Sıeger, H., Trueblood, K. N., Wögtle, F., And Weber, E.,** 1981, Topics İn Current Chemistry, **98**, Host- Guest Complex Chemistry. I. F. L. Boscheke [Ed.] Sriger Verlag, Heidelberg

[10] **Chrıstıanssen, J.J., Eatough, D.J., Izatt, R.M..,** 1970, The Synthesis And Ion Bonding Properties Of Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds. Chem. Rev.,. **74**, 170- 178

[11] **Lındoy, L. F.,** 1989, The Chemistry Of Macrocyclic Ligand Complexe, 137-191, Cambridge Universty Press, Cambridge

[12] **Dewor, M.J.S., Dunitz, J. D., Hilgenfeld, R. And Saenger, W.,** Topics in Current Chemistry **101**, 38-45

[13] **Yapar, G.,** 2000, Makrohalkalı Eterlerin Yeni Bir Yöntemle Sentezi; Doktora Tezi; 21-25

[14] **Sethna, M. And Shah, N. M.,** 1945, Chem. Reviews, **36**, 173

[15] **Söth, E.,** 1937, Ber., **70** A, .83,

[16] **Perkin, W. H., J.**, 1877, Chem. Soc., **53**, 388

[17] **Knoevenagel, E.,** 1898, Ber., **31**, 2585,

[18] **Horning, E. C.,** 1948, Org. Synth, **28**, 24,

[19] **Lacey, R. N.,** 1954, J. Chem. Soc.,. 854

[20] **Hoşgören, H., Erk Ç.,** 1981, Polymer Bull., **5**,. 47

[21] **Erk, Ç.,** 1983, Fresenius Z. Anal. Chem.,.316-477

[22] **Erk, Ç.,** 1981, Makromol. Chem. Rapid. Communic., **5,** 269

[23] **Erk, Ç.,** 1989 Synt. Communic., **19,** 49,

[24] **Erk, Ç.,** 1991, Liebigs Ann. Chem. 1083

[25] **Erk, Ç.,** 1986, Appl. Spectrosc. **40**, 100

[26] **Murray, R. D. H., Mendez.,** 1982, J., And Brown, S. A., Natural Coumarins, 131, Wiley, New York

[27] **Bulut, M. And Erk, Ç.,** 1992, J. Org. Chem.

[28] **Erk, Ç.,** 1988, Thermochim. Acta **131**, 125

[29] **Mattoo, B. N.,** 1956, Trans. Faraday Soc., **52,** 1184

[30] **Crawford And Moore, G. W.,** 1955, J. Chem. Soc., 3445,

[31] **Simtih, L.I. And Ruoff, P. M.,** 1940, J. Amer. Chem. Soc., **62,** 145,

[32] **Campbell, H.A. And Link, K.P.,** 1941, J. Biol. Chem., **21,** 138,

[33] **Ed. Rodd, B.H.,** 1951, Chemistry Of Carbon Compounds, Six Membered Rings, One Hetero Atom, 867-889

[34] **Seka, R. And Kallir**, 1931, P., Ber., **64,** 909

[35] **Head And Robertson,** 1939, J. Chem.Soc., 1266

[36] **Pine, S. H., Hendrickson,** 1980, J.B., Cram, J.D., Hammond, G.S., Organic Chemistry, Fourth Eduction, 341,343

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Antakya'da doğdu. Ortaokul eğitimini Vefa Lisesinde, lise eğitimini de Antakya lisesinde tamamladı. 1995 yılında giriş yapmış olduğu Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenli Bölümünden 1999 yılında mezun oldu. Aynı yıl İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne bağlı olan Kimya Bölümünde yüksek lisansına başladı. Yüksek lisans öncesi bir yıl İngilizce hazırlık eğitimini tamamladı. 1999-2001 yılları arasında Dr. Tevfik Sağlam İlköğretim Okulunda İngilizce öğretmenliği yaptı. 2001 yılında Yavuzlar Dershanesinde Kimya Öğretmeni olarak çalışmaya başladı ve hala aynı yerde çalışmaya devam etmektedir.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ