

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI



ASETOGUANAMİN TAÇ ETERLERİN MİKRODALGA YÖNTEMİYLE
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

SELMA YARDAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Baki ÇİÇEK (Tez Danışmanı)**
Prof. Dr Gani KOZA
Doç. Dr. Adem ERGÜN

BALIKESİR, OCAK - 2024

ETİK BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak tarafımda hazırlanan “**Asetoguanamin Taç Eterlerin Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi ve Karakterizasyonu**” başlıklı tezde;

- Tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Kullanılan veriler ve sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tüm bilgi ve sonuçları bilimsel araştırma ve etik ilkelere uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım eserlere atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Selma YARDAN

(imza)

**Bu tez alışması Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2021-015 nolu proje ile desteklenmiřtir.**

ÖZET

**ASETOGUANAMİN TAÇ ETERLERİN MİKRODALGA YÖNTEMİYLE
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU
YÜKSEK LİSANS TEZİ
SELMA YARDAN
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BAKİ ÇİÇEK)

BALIKESİR, OCAK - 2024

Taç eterler katyonlara olan ilgileri sebebiyle metal kompleksleşmesi amacıyla sık sık kullanılmaktadır. Bu tür bileşikler yapısı gereği, hidrofobik dış kavite ve hidrofilik iç kavite içermektedir. Taç eterler içerdikleri donör atomlara ve yan gruplara bağlı olarak, okso, aza, benzo, tiyo, vb. olarak adlandırılmaktadır. Fonksiyonel grupların ve donör atomların sayısı, oranları ve çeşitliğine bağlı olarak oldukça geniş, farklı element iyonlarına ilgi göstermektedir. Bu sebeple yan grup üzerinde farklı heteroatom içeren grupların yer aldığı bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu hedeflenmiştir. Bu çalışmada; triazin sınıfı heterosiklik bileşiklerinden olan, birçok farmasotiklerin ara ürünü asetoguanamin (2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin) taç eter türevleri, 2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin ve poli(etilen) glikol dihalojenürlerin S_N2 mekanizmasına göre sentezlenmiştir. Reaksiyonda bazik bir katalizör (CS_2CO_3) ve mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılmıştır. Mikrodalga destekli sentez yöntemi, yeşil kimya teknikleri kullanılarak hedeflenen asetoguanamin taç eter türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen makrohalkalı 2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin taç eter türevlerini saflaştırdıktan sonra yapısal karakterizasyonları FTIR, NMR ve MS yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin DPPH radikal süpürme etkisi ve DNA koruma aktivitesideneyssel olarak test edilmiştir. Bileşiklerden sadece S1 düşük oranda (ortalama 5,2) radikal giderme etkisine sahiptir. Ayrıca tüm bileşikler uygulanan DNA plazmite etki etmemiş, DNA koruma etkisi de göstermemiştir. Ayrıca içerdikleri heteroatomlar sayesinde sıvı ortamlardan metal iyonlarının uzaklaştırılması amacı ile kullanımı olasıdır.

ANAHTAR KELİMELELER: Triazin, Asetoguanamin taç eter, Nükleofilik halkalaşma reaksiyonu, Yeşil kimya, Biyolojik özellik.

Bilim Kod / Kodları : 20114, 20117, 20108

Sayfa Sayısı : 89

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF ACETOGUANAMINE CROWN ETHERS BY MICROWAVE METHOD

MSC THESIS

SELMA YARDAN

BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

CHEMISTRY

(SUPERVISOR: PROF. DR. BAKİ ÇİÇEK)

BALIKESİR, JANUARY - 2024

Crown ethers are frequently used for metal complexation due to their affinity for cations. Such compounds contain a hydrophobic outer cavity and a hydrophilic inner cavity. Crown ethers are named as oxo, aza, benzo, thio, etc. depending on the donor atoms and side groups they contain. Depending on the number, proportions and diversity of functional groups and donor atoms, they show interest in a wide range of different elemental ions. For this reason, the synthesis and characterization of compounds containing different heteroatom-containing groups on the side group have been targeted. In this study, crown ether derivatives of acetoguanamine (2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine), one of the triazine class heterocyclic compounds and intermediate of many pharmaceuticals, were synthesized by S_N2 mechanism of 2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine and poly(ethylene) glycol dihalides. A basic catalyst (Cs₂CO₃) and microwave-assisted synthesis method were used in the reaction. Targeted acetoguanamine crown ether derivatives were synthesized using microwave-assisted synthesis method and green chemistry techniques. After purification of the synthesized macrocyclic 2,4-diamino-6-methyl-1,3,5-triazine crown ether derivatives, their structural characterization was carried out by FTIR, NMR and MS methods. The DPPH radical scavenging effect and DNA protection activity of these compounds were tested experimentally. Among the compounds, only S1 had a low radical scavenging effect (mean 5.2), and all compounds did not affect the applied DNA plasmid and did not show DNA protection effect. In addition, thanks to the heteroatoms they contain, they can be used for the removal of metal ions from liquid media.

KEYWORDS: Triazine, Acetoguanamine crown ether, Nucleophilic ring reaction, Green chemistry, Biological property.

Science Code / Codes : 20114, 20117, 20108

Page Number : 89

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	x
SEMBOL ve KISALTMA LİSTESİ	xi
ÖNSÖZ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1 Aromatik Triazinler ve Özellikleri	1
1.1.1 s-Triazin Türevleri.....	2
1.1.2 s-Triazinlerde Sınıflandırma.....	3
1.2 Aza-Taç Eterler.....	3
1.2.1 Makrosiklik Yapıların İyon Seçiciliğinin Bağlı Olduğu Faktörler.....	3
1.2.2 Mix (Donör) Taç Eter Bileşiklerinin Geçmişi.....	5
1.2.3 Taç Eterlerin Türleri	5
1.2.3.1 Oksijen İçeren Taç Eter Bileşikleri	5
1.2.3.2 Azot İçeren Taç Eter Bileşikleri	6
1.2.3.3 Azot ve Oksijen İçeren Taç Eterler	6
1.2.3.4 Kükürt İçeren Taç Eter Bileşikleri	6
1.2.3.5 Kükürt ve Oksijen İçeren Taç Eter Bileşikleri	7
1.2.3.6 Benzen İçeren Taç Eter Bileşikleri.....	9
1.2.3.7 Benzen-oksijen ve Kükürt İçeren Taç Eterler	9
1.2.4 Taç Eter Bileşiklerinin Adlandırılması.....	10
1.2.5 Taç Eter Bileşiklerinin Genel Yapısı.....	11
1.2.6 Aza Taç-Eter Bileşiklerinin Sentezi için Bazı Metotlar	12
1.2.6.1 Di-azataç Eterlerin Sentez Metotları	12
1.2.6.1.1 Metot 1 (Üç Basamakta Halkalaşma).....	13
1.2.6.1.2 Metot 2.....	13
1.2.6.1.3 Metot 3.....	14
1.2.6.1.4 Metot 4.....	14
1.2.6.1.5 Metot 5.....	15
1.2.6.2 Tetra-Aza taç Eterlerin Sentezi.....	15
1.2.6.2.1 Metot 1.....	15
1.2.6.2.2 Metot 2.....	16
1.2.6.2.3 Metot 3.....	17
1.2.6.2.4 Metot 4.....	18
1.2.6.2.5 Metot 5.....	18
1.2.6.3 Tetra-Tosil Tetra-Aza 18-Taç-6 Sentezi.....	18
1.3 Aza Taç Eter Türleri	19
1.3.1 Tetraaza-18-taç-6 Bileşiği	19
1.3.2 Tetrabenzil-tetraaza 18-taç-6 Taç Eter Bileşiği.....	19

1.3.3 Benzoaza-Taç Eterler	20
1.3.4 Dibenzo dioksa tetra azataç bileşikleri	21
1.3.5 Diaza Taç Eter Bileşikleri.....	23
1.3.6 Poliaza taç eterler.....	24
1.4 Yeşil Kimya.....	26
1.4.1 Yeşil Kimyada Kullanılan 12 Uygulama	28
1.4.2 Yeşil Kimya Alanındaki Uygulamalar	29
1.4.3 Mikrodalga Kimyası	30
1.4.3.1 Mikrodalga ile Maddenin Etkileşimi.....	30
1.4.3.2 Mikrodalga Maddeyi Nasıl Isıtır?	31
1.4.3.3 Mikrodalga ile Çözücüsüz Ortamda Yapılan Reaksiyonların Avantaj ve Dezavantajları	32
1.4.3.4 Mikrodalga Kullanımının Organik Sentezde Yararları	33
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	45
2.1 Materyal	45
2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	45
2.1.2 Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	45
2.1.2.1 S1 Bileşiğinin Sentezi ve Bulguları.....	46
2.1.2.2 S2 Bileşiğinin Sentezi ve Bulguları.....	47
2.1.2.3 S3 Bileşiğinin Sentezi ve Bulguları.....	48
2.1.2.4 S4 Bileşiğinin Sentezi ve Bulguları.....	49
2.2 DNA Koruma Aktivitesi Tayini	50
2.2.1 Metot	50
2.3 DPPH Radikalini Radikal Süpürme Yöntemi	52
3. BULGULAR	53
3.1 Sentezlenmiş Olan Bileşiklerin ¹ H-NMR/ ¹³ C-NMR, FTIR, ve LC-MS/MS Spektrumları.....	53
3.1.1 S1 Bileşiğinin ve S1'i Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları	53
3.1.2 S2 Bileşiğinin ve S2'yi Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları	56
3.1.3 S3 Bileşiğinin ve S3'ü Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları	58
3.1.4 S4 Bileşiğinin ve S4'ü Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları	60
3.1.5 S1, S2, S3 ve S4'ü Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları.....	62
3.2 Sentezlenen Bileşiklerin MS Spektrumları	63
3.2.1 S1 Bileşiğinin MS Spektrumu	63
3.2.2 S2 Bileşiğinin MS Spektrumu	64
3.2.3 S3 Bileşiğinin MS Spektrumu	65
3.2.4 S4 Bileşiğinin MS Spektrumu	66
3.3 Sentezlenen Bileşiklerin NMR spektrumları	67
3.3.1 S1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	67
3.3.2 S1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	67
3.3.3 S2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	68
3.3.4 S2 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	68
3.3.5 S3 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	69
3.3.6 S3 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	69
3.3.7 S4 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	70
3.3.8 S4 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	70
3.4 S1-4 Bileşiklerinin DNA Koruma Etkilerinin Bulguları.....	71

3.5 S1-4 Bileşiklerinin İnhibisyon Bulguları.....	71
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
5. KAYNAKLAR.....	77
ÖZGEÇMİŞ	89

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: 1,3,5 triazin	1
Şekil 1.2: s-Triazin türevleri	2
Şekil 1.3: Siyanürik adlandırmaya örnekler	3
Şekil 1.4: Pd iyonlarının, yumuşak baz olan kükürt atomlarıyla koordinasyonu	4
Şekil 1.5: İşlevselleştirilmiş grafen oksit, Taç-GO	4
Şekil 1.6: Oksijen içeren taç eterler	5
Şekil 1.7: Halkalı amin bileşiği örnekleri	6
Şekil 1.8: Azot ve oksijen içeren taç eterler	6
Şekil 1.9: Siklik kükürt içeren taç eterler	7
Şekil 1.10: Kellogg ve Buter'in sentezledikleri taç eter	7
Şekil 1.11: Kükürt ve oksijen içeren taç eter bileşikleri	8
Şekil 1.12: 1-4 etkileşimleri (a) Zayıf kararlılık, (b) Kararsız	8
Şekil 1.13: Dimetil grubu içeren S4 taç eter bileşiğinin bazı yapıları: a-b) Kükürt atomu üzerinden yer alan ortaklaşmamış elektron çiftinin dış kısımda olduğu yapının gösterimi, c) kükürt atomu üzerinden yer alan ortaklaşmamış elektron çiftinin iç kısımda olduğu yapının gösterimi	8
Şekil 1.14: Benzen içeren taç eter bileşikleri	9
Şekil 1.15: Benzen,oksijen ve kükürt içeren taç eter bileşikleri	10
Şekil 1.16: Hetero atom içeren taç eter bileşiğinin Pedersen isimlendirmesi	10
Şekil 1.17: Metot 1	13
Şekil 1.18: Metot 2	14
Şekil 1.19: Metot 3	14
Şekil 1.20: Metot 4	15
Şekil 1.21: Metot 5	15
Şekil 1.22: Metot 1	16
Şekil 1.23: Metot 2	17
Şekil 1.24: Metot 3	17
Şekil 1.25: Metot 4	18
Şekil 1.26: Metot 5	18
Şekil 1.27: Tetra-tosil tetra-aza 18-taç-6 sentezi	19
Şekil 1.28: Tetra aza-18-taç-6 sentezi	19
Şekil 1.29: Tetra-benzil tetra-aza 18-taç-6 sentezi	20
Şekil 1.30: N-(2-hidroksifenil) aza taç bileşikleri ve benzoaza taç bileşiklerinin sentezi ..	20
Şekil 1.31: Dibenzodiaza-taç sentezi	21
Şekil 1.32: Dibenzodioksa-tetra- azataç eter sentezi	21
Şekil 1.33: Monoaza taç eter sentezi	22
Şekil 1.34: Morfolin bileşiği örneği	22
Şekil 1.35: Dihalojenür ve Primer Aminden Monoaza Taç Eter Sentezi	23
Şekil 1.36: İleri alkilleşme ve dimerleşme	23
Şekil 1.37: Asit klorür ile diaminden diaza taç eter eldesi	23
Şekil 1.38: Tosillenmiş diaza taç eter eldesi	24
Şekil 1.39: 2:1 oranında tosillenmiş diaza taç eter eldesi	24
Şekil 1.40: Poliaza taç eter sentezi	25
Şekil 1.41: Fenilen diamin ile dihaloijenürden poliaza taç eter oluşumu	25
Şekil 1.42: Pirokatekol Türevlerinden Monoaza Taç Eter Sentezi	25

Şekil 1.43: Dibenzo-Diaza 18-taç-6 Ditosilat Sentezi	26
Şekil 1.44: Malonattan Poliaza Taç Eter Sentezi	26
Şekil 1.45: Mikrodalga ışınların farklı maddelerle etkileşimi	31
Şekil 1.46: Elektromanyetik spektrum ve elektromanyetik spektrumda yer alan bazı ışınların madde ile etkileşimleri.....	31
Şekil 1.47: İletim yoluyla ısıtma	32
Şekil 1.48: Mikrodalga ile ısıtmanın modeli.....	32
Şekil 1.49: Mikrodalga sentez cihazı	34
Şekil 1.50: Esterleşme-Katılma yoluyla hazırlanmış benzo-okso ve benzo-tiyo taç eterleri.....	34
Şekil 1.51: Makroheterosiklik taç eterlerin 3D gösterimleri.....	35
Şekil 1.52: Tiyo-okso taç bileşikleri	35
Şekil 1.53: Bir tiyo-aza-okso taç eter bileşiğinin komplekleşme yapısı	36
Şekil 1.54: Bir tiyo-aza-okso taç eter bileşiğinin komplekleşme yapısı	36
Şekil 1.55: Benzo-tiyo taç eter ve tiyadiazol taç eter.....	37
Şekil 1.56: Flor naftilenli okso-aza taç eter	38
Şekil 1.57: Aza-14-taç-4'ün hidrazin ve hidroksilamin ile reaksiyonu.....	39
Şekil 1.58: Trikinolin aza-okso taç eteri	39
Şekil 1.59: Okso-aza taç eterden moleküler makine rotaksan (RH ³⁺) oluşumu	40
Şekil 1.60: [Ni ₃ (NO ₃) ₄ L ₄] ₂ (NO ₃) kompleksinin bileşimindeki taç eterin (L ligand molekülünün) yapısı	41
Şekil 1.61: Sırasıyla R-1a (a), R-1b (d), R-1c (e) ve R-1d (f) kiral aza-taç eterlerinin miktarı artırıldığında rasemik G1'in (CD ₃ CN'de 5 mM) karakteristik proton rezonans sinyallerine karşılık gelen 400 MHz ¹ H-NMR spektrumlarının bölümlerinin değişimi.....	41
Şekil 1.62: Çalışmada kullanılan polifenolik bileşiklerin kimyasal yapıları: luteolin, kuersetin ve rosmarinik asit.....	43
Şekil 2.1 : S1 Reaksiyon Şeması.....	47
Şekil 2.2 : S2 Reaksiyon Şeması.....	48
Şekil 2.3 : S3 Reaksiyon Şeması.....	49
Şekil 2.4 : S4 Reaksiyon Şeması.....	50
Şekil 2.5 : Agaroz jel elektroforezi, jel görüntüleme sistemi ve elde edilen jel görünümü	51
Şekil 2.6 : DPPH• radikalinin indirgenmesi ile serbest radikal giderimi.....	52
Şekil 3.1 : 2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin molekülüne ait FTIR spektrumu	53
Şekil 3.2 : Dietilenglikol diklorür molekülüne ait FTIR spektrumu	54
Şekil 3.3 : S1 molekülüne ait FTIR spektrumu.....	55
Şekil 3.4 : Trietilenglikol diklorür molekülüne ait FTIR spektrumu	56
Şekil 3.5 : S2 molekülüne ait FTIR spektrumu.....	57
Şekil 3.6 : Tetraetilenglikol diklorür molekülüne ait FTIR spektrumu	58
Şekil 3.7 : S3 molekülüne ait FTIR spektrumu.....	59
Şekil 3.8 : 1,2-dibromo etan molekülüne ait FTIR spektrumu	60
Şekil 3.9 : S4 molekülüne ait FTIR spektrumu.....	61
Şekil 3.10 : S1, S2, S3 ve S4'ü Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları.....	62
Şekil 3.11 : S1 bileşiğinin MS spektrumları	63
Şekil 3.12 : S2 bileşiğinin MS spektrumları	64
Şekil 3.13 : S3 bileşiğinin MS spektrumları	65
Şekil 3.14 : S4 bileşiğinin MS spektrumları	66
Şekil 3.15 : S1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	67
Şekil 3.16 : S1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	67
Şekil 3.17 : S2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	68

Şekil 3.18 : S2 Bileşığının ¹³ C-NMR Spektrumu	68
Şekil 3.19 : S3 Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	69
Şekil 3.20 : S3 Bileşığının ¹³ C-NMR Spektrumu	69
Şekil 3.21 : S4 Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	70
Şekil 3.22 : S4 Bileşığının ¹³ C-NMR Spektrumu	70
Şekil 3.23 : Agaroz jel elektroforezi ile H ₂ O ₂ kaynaklı Plazmid DNA hasarı analizinde S1-S4 bileşiklerinin etkisi.....	71

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1: 1,3,5 Triazin molekülünün özellikleri	1
Tablo 1.2: Bazı taç eter bileşiklerinin Pedersen adları	11
Tablo 1.3: Çözücü olmayan ortamda katı üzerinde gerçekleştirilen tepkimelerin olumlu ve olumsuz yönleri	33
Tablo 2.1: Taç eterlerin sentezinde ve saflaştırmada kullanılan kimyasal maddeler	45
Tablo 3.1: Mono, di, tri ve tetra etilen glikol içeren bileşiklerin inhibisyon yüzdeleri ve konsantrasyonları	71

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1: Deney Aşamaları	46
---	----

SEMBOL ve KISALTMA LİSTESİ

IUPAC : Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliđi

¹³C-NMR : C13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

FTIR : Fourirer Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

¹HNMR : Hidrojen Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

LC-MS/MS : Sıvı Kromotografi-Kütle Spektrometresi

MW : Mikrodalga

ÖNSÖZ

Tez konunun belirlenmesinden başlayarak, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam danışmanım Prof. Dr. Baki ÇİÇEK'e teşekkür, sevgi, saygı ve hürmetlerimi sunuyorum.

Tez süresince çalışmalarımı takip eden ve yönlendiren Öğr. Gör. Dr. Ümit ÇALIŞIR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Akademik anlamda yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli eşim Dr. Alper YARDAN'a, manevi desteklerini her zaman hissettiğim çocuklarım Yağmur Zülal, İpek Bilge, Kadir Alp'e ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

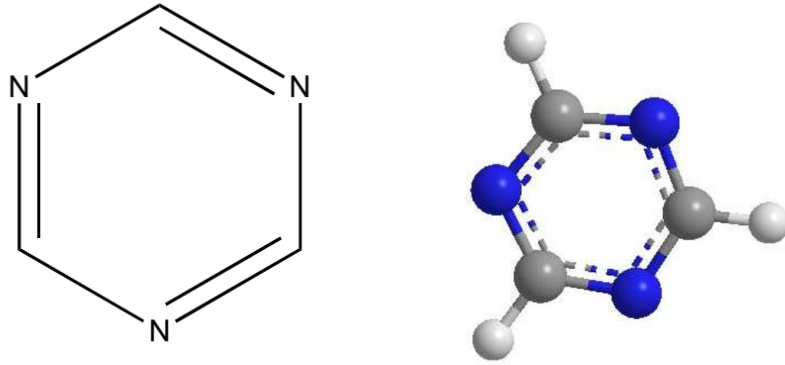
Balıkesir, 2024

Selma YARDAN

1. GİRİŞ

1.1 Aromatik Triazinler ve Özellikleri

s-Triazinler, bir benzen halkasında bulunan üç karbon ile azot atomunun değişimi sonucunda sentezlenen moleküllerin adlandırılması ile keşfedilmiştir (Şekil 1.1). s-Triazinlere, aromatik halka numaralandırılması göz önüne alındığında 1,3,5-triazinde denir (Tihanyi vd., 1980).



Şekil 1.1: 1,3,5 triazin

Tablo 1.1: 1,3,5 Triazin molekülünün özellikleri

$C_3H_3N_3$	Molekül Formülü
81,08 g/mol	Mol Kütlesi
Beyaz Kristal katı	Görünüm
81-83 °C	Erime Sıcaklığı
Düzlemsel	Molekül Şekli
Sıfır	Dipol Moment

HCN'nin trimerizasyonu sonucu triazin oluşmuştur. Fonksiyonel grup olarak genelde hidroksil, amin ve klor gruplarını bulundurmaktadır. Triazin bileşiklerinin büyük çoğunluğunun hafif bazik özellikleri vardır. Ayrıca çok iyi derecede termal ve elektriksel özelliklere sahiptir (Goates vd., 1984).

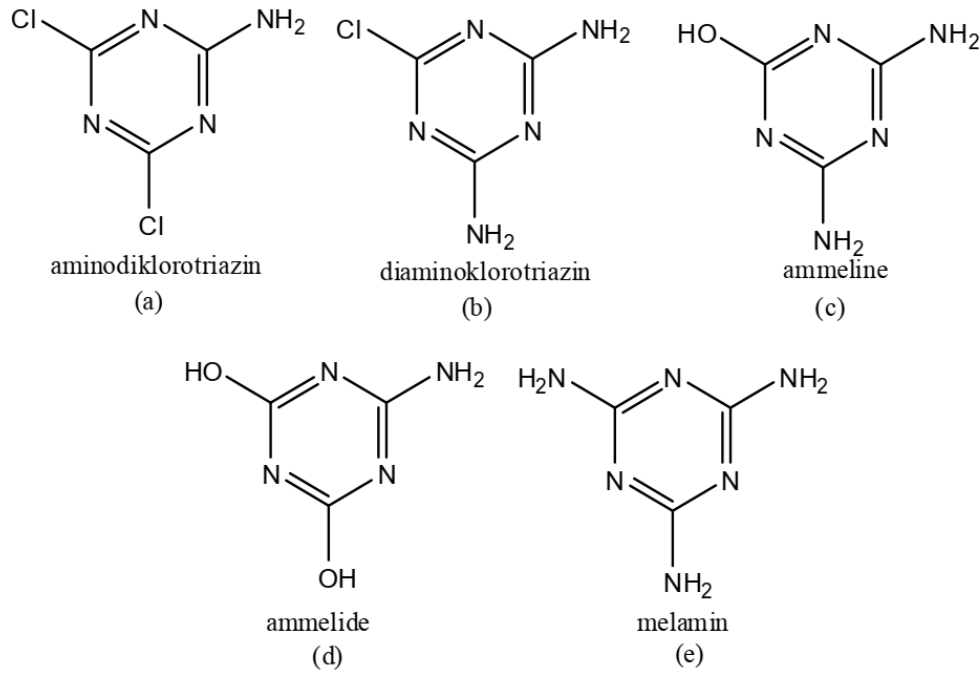
Su molekülü ve halkadaki azot atomları hidrojen bağları yapma eğilimindedir. Bu nedenle triazin hidrofiliktir. 4 ve 6 konumundaki amino grubu hidrofobiktir. Triazinın hidrofil ve hidrofob özelliğinden dolayı, fosfolipitler ve deterjanlar ile çözülebilir (Behrens & Bulusu, 1992).

s-Triazin türleri ve geçiş metallere kompleks oluşturması nedeniyle koordinasyon kimyası ile biyoinorganik kimya için önemli bir yere sahiptir (Sedney vd., 1981).

1.1.1 s-Triazin Türevleri

Guanamidler, s-triazin bileşiklerindedir. Bilinen sentezlerden biri guanidin tuzlarının ısıtılma yolu ile gerçekleşir. Guanidin asetat bileşiği asetoguanamini oluşturur. Amino gruplarından birisi ya da ikisi OH ile yer değiştirir. Guanamin bileşikler, rezinlerin oluşumunda bileşimin parçası olarak kullanılabilirler (Yuki vd., 1996).

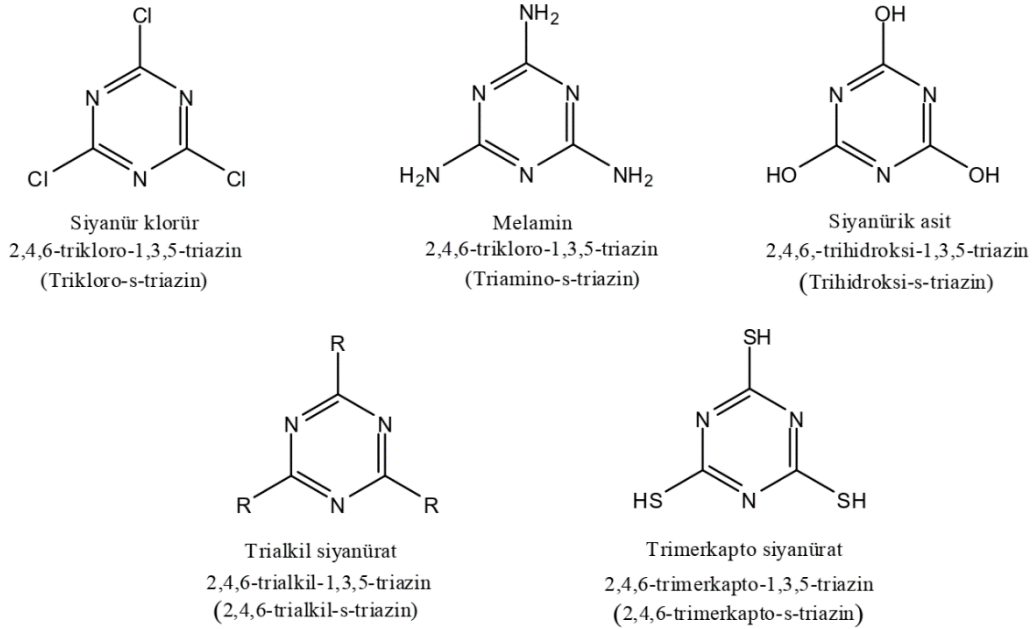
Trisüstitüe s-triazinler sıklıkla siyanürik klorürden meydana gelir. Siyanürik klorürdeki 3 klor atomunun girenleri değişik oranlardadır, bu sebeple triazinın klor atomlarının radikallerle yer değişikliği olasıdır. Bilinen örnekleri aminodiklorotriazin (Şekil 1.2 a) ve diamino klorotriazin (Şekil 1.2 b) (Goates vd., 1984). Buna uygun olarak diaminohidroksi (Şekil 1.3 c) ve aminodihidroksi (Şekil 1.3 d) türevleri de önümüze sıklıkla çıkar. Ammeline, ammelide ve melamin bilinenlerdir (Şekil 1.3 e) (Behrens & Bulusu, 1992).



Şekil 1.2: s-Triazin türevleri (Goates vd., 1984)

1.1.2 s-Triazinlerde Sınıflandırma

s-Triazin bileşikleri 2,4,6-trisübstitüe-1,3,5-triazin şeklinde adlandırılır. En önemli olan triazinler Şekil 1.3' de gösterilmiştir.



Şekil 1.3: Siyanürik adlandırmaya örnekler (Behrens & Bulusu, 1992)

1.2 Aza-Taç Eterler

Makro halkalı eterlerin bir üyesidir. 1960'lerden beri bilinmektedir. İçermiş oldukları karbon ve hidrojen atomları ile hidrofobik bir dış kavite ile apolar özellik gösterirler. O, S, N gibi elementleri içermesinden dolayı hidrofilik polar bir iç kaviteye sahiptir. Sahip oldukları bu polar kavite, Aza-Taç eterleri iyi bir iyon tutucu yapmaktadır (Buschmann, 1986).

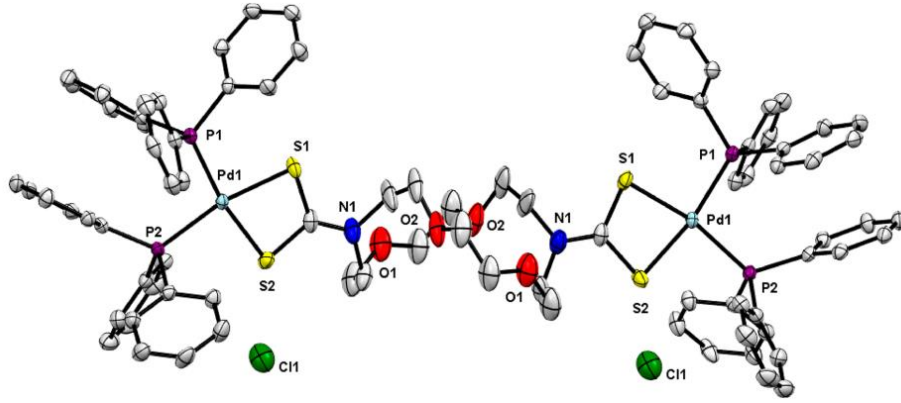
1.2.1 Makrosiklik Yapıların İyon Seçiciliğinin Bağlı Olduğu Faktörler

- . Makrosikliğin boşluk boyutu
- . Şekil ve uzay yönelimleri
- . Substituentlerin etkisi
- . Konformasyonel katılık/esneklik
- . Donör atom türleri
- . Donör atom sayıları

Donör atom düzenleri

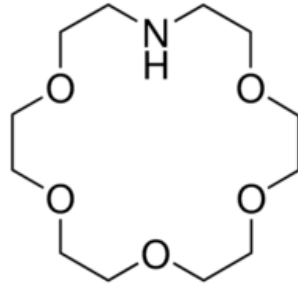
Oksijen içeren gruplar genellikle sert metal katyonlarını bağlarken, azot ve kükürt yumuşak olarak değerlendirilen katyonlara yönlendirmektedir. Potasyum iyonu sert bir metal olduğu için donör azot ve oksijen atomlarıyla kompleks oluşturma ihtimali yüksektir.

Arenaza-Corona ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yumuşak asit özelliğindeki Pd iyonlarının, yumuşak baz olan kükürt atomlarıyla koordine olduğu gözlemlenebilir (Şekil 1.4) (Arenaza-Corona vd., 2018).



Şekil 1.4: Pd iyonlarının, yumuşak baz olan kükürt atomlarıyla koordinasyonu (Arenaza-Corona vd., 2018)

Zhang ve arkadaşları 1-aza-18-taç-6 bileşiğiyle işlevselleştirilmiş grafen oksit (Taç-GO) kullanarak potasyum tayini yapmışlardır (Şekil 1.5) (Zhang vd., 2019).



Şekil 1.5: 1-aza-18-taç-6 (Zhang vd., 2019)

Potasyum iyonu sert bir metal olduğu için donör azot ve oksijen atomlarıyla kompleks oluşturma ihtimali yüksektir. Potasyum iyonu, insan biyolojik sisteminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte hem eksikliği hem de fazlalığı toksik etki yapabilmektedir. Bu iyonların anormal konsantrasyonu, böbrek hastalıkları, anoreksi, kalp hastalığı, diyabet

ve Addison hastalığına sebep olabilmektedir. Bu ve benzeri nedenlerden ötürü, Potasyum tayini büyük bir öneme sahiptir (Zakrzewski vd., 2018).

1.2.2 Mix (Donör) Taç Eter Bileşiklerinin Geçmişi

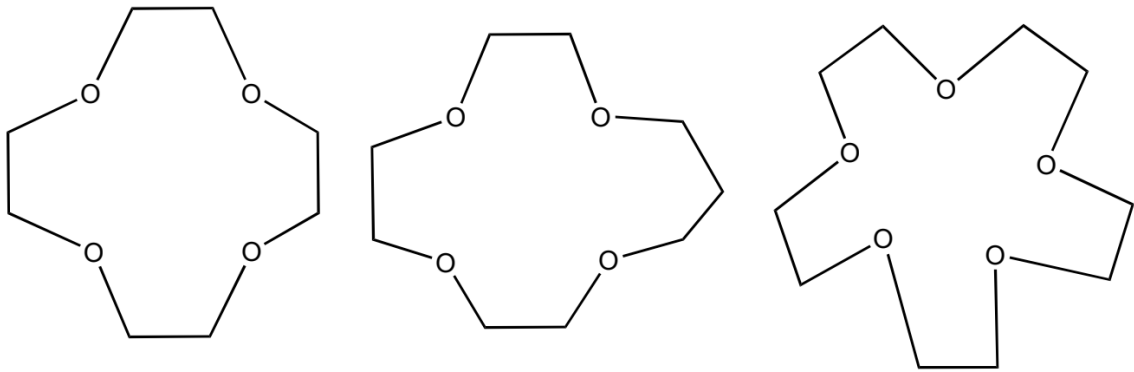
1954'te Roos ve Stetter kükürt elementini içeren taç eterleri sentezlemişlerdir. Tanınmaları ise C.J. Pedersen ile 1967'de gerçekleşmiştir. Glikol bileşiği ve türevlerinden yola çıkarak siklik yapıya sahip taç eter bileşiklerini yüksek verimle elde etmeyi başardı. Elde ettiği yapılar pozitif yüklü iyonlarla kompleksler oluşturur izolasyonu sağlanabilir. Katyonlara çekildiklerinden çok popülerdirler (Ishizu vd., 1980) (C. Pedersen, 1988). Pedersen 1987 yılında bu alanda yaptığı çalışmalar ile Nobel ödülünü kazanmıştır.

1.2.3 Taç Eterlerin Türleri

Yapısındaki oksijen, kükürt, nitrojen atomları ve benzen halkalarından dolayı taç eterler çeşitlendirilebilir.

1.2.3.1 Oksijen İçeren Taç Eter Bileşikleri

Etilen glikol türevleri ve dihalojen bileşikleri, çeşitli yöntemler kullanılarak bazik koşullar altında yüksek verimlerde sentezlenmiştir (Şekil 1.6). Alkali metal katyonlu bileşiklerin oluşturduğu kararlı kompleksler çok ilgi çekmiştir (Horwitz & Ciringh, 1994).

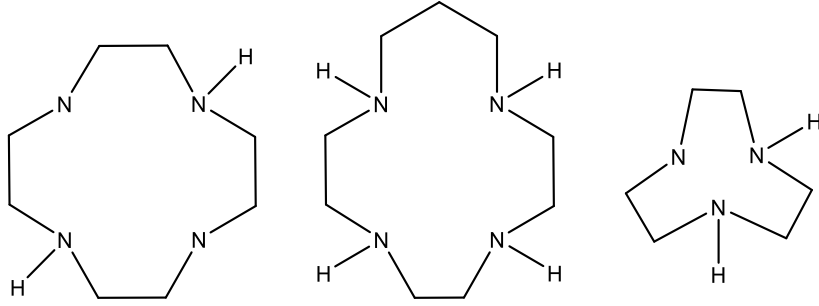


Şekil 1.6: Oksijen içeren taç eterler (Horwitz & Ciringh, 1994)

Bugünlerde, bazı metalleri metal reaksiyon ortamından çıkarma işleminde genellikle yer almaktadır (Şekil 1.6) (Ergün, 2011).

1.2.3.2 Azot İçeren Taç Eter Bileşikleri

Siklik aminlerle ilgili çalışmalar ilk olarak 1937'de Alphen tarafından tanımlanmış ve dibenzoazakrown eter ilk olarak 1953-1956'da Krassing ve Greber tarafından hazırlanmıştır (Şekil 1.7) (Szczygelska-Tao vd., 1999).

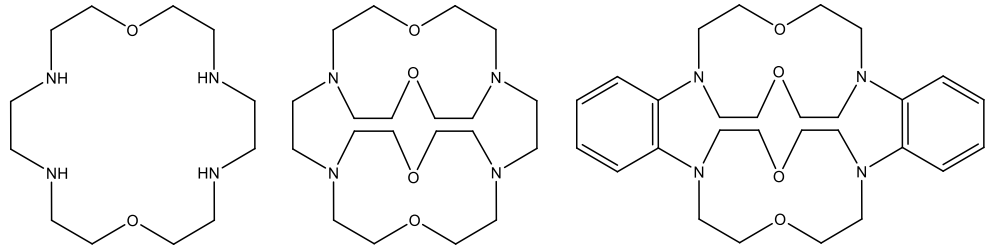


Şekil 1.7: Halkalı amin bileşiği örnekleri (Szczygelska-Tao vd., 1999)

1.2.3.3 Azot ve Oksijen İçeren Taç Eterler

Azot ve oksijen içeren taç eterler, taç bileşiğindeki oksijen atomları ile nitrojen atomlarının değiştirildiği bileşiklere denir. Pedersen'in okso taç eterlerden ilk olarak sentezlenen azataç eter, perazotaç eterdir (Şekil 1.8) (C. Pedersen, 1988).

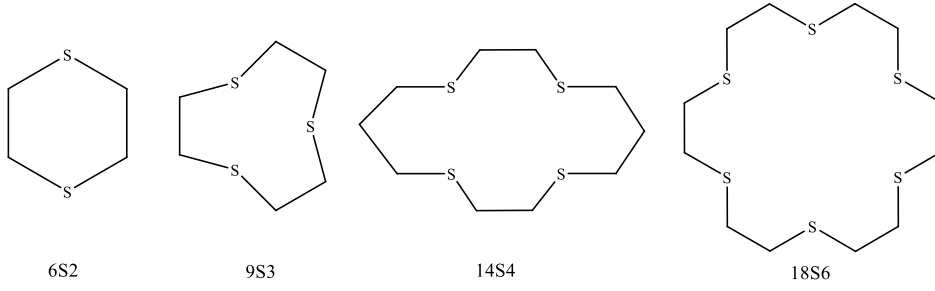
Taç eterdeki azot miktarı arttıkça taç eterin geçiş metallerine afinitesinin arttığı bilinmektedir.



Şekil 1.8: Azot ve oksijen içeren taç Eterler (C. Pedersen, 1988)

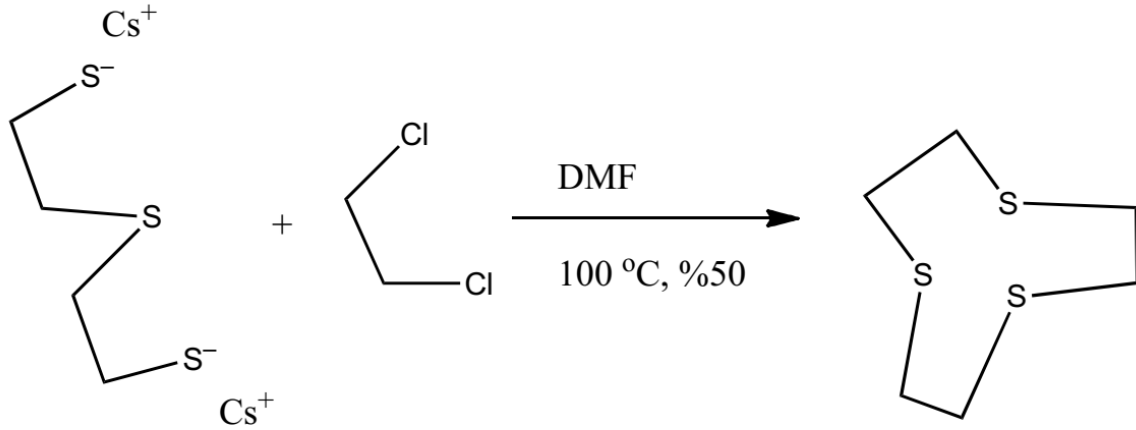
1.2.3.4 Kükürt İçeren Taç Eter Bileşikleri

Başlangıcı 1800'lü yılların son çeyreğinde Mansfeld ile gerçekleştirilen 9S3 olarak kısaltılan bileşiğin elde edilmesine uzanır. 1900'lü yıllarda Reid ve arkadaşları 18S6 bileşiği ve 14S4 bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.9) (ÇİÇEK vd., t.y.).



Şekil 1.9: Siklik kükürt içeren taç eterler (ÇİÇEK vd., t.y.)

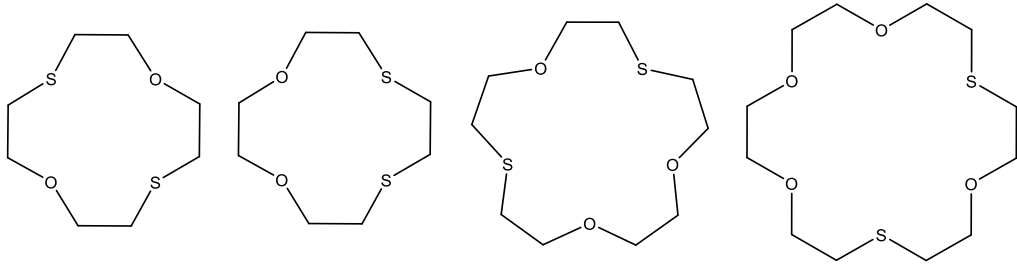
Oligomerleşmelere engel olmak açısından sentezde alkil dihalojenürler ile ditiyol tepkimelerinin yüksek seyreltme şartlarında verimi yüksek bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.10) (Buter & Kellogg, 1981). Bu metot kullanılarak %59 verimle $-S_2O_4$ bileşiği sentezlenmiştir (ÇİÇEK vd., t.y.).



Şekil 1.10: Kellogg ve Buter'in sentezledikleri taç eter (Buter & Kellogg, 1981)

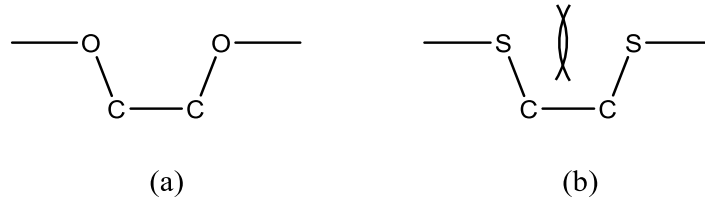
1.2.3.5 Kükürt ve Oksijen İçeren Taç Eter Bileşikleri

Tiyo okso taçlar, okso halkasındaki kükürt atomlarının bir veya daha fazla oksijenle değiştirilmesiyle elde edilir (Şekil 1.11) (Çiçek & Yıldız, 2011).

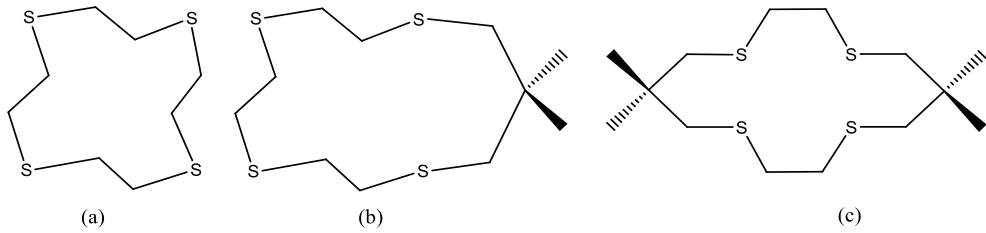


Şekil 1.11: Kükürt ve oksijen içeren taç eter bileşikleri

Tiyo taç eter bileşiklerinde aza ve okso taç eterlere kıyasla makrohalka etki daha zayıftır. Bunun nedeni $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ birimlerinin karbon ve kükürt atomları arasındaki bağ uzunluğunun nispeten fazla olması ve birbirini iten yalnız elektron çiftlerinin yanlış konumlandırılmasıdır (Şekil 1.12) (Hu vd., 2018). Paylaşılmayan kükürt elektron çiftleri genellikle halkanın dışındadır. Bu, metal bağlama işlemi sırasında önemli bir enerji açığına neden olan konformasyonel bir yeniden düzenlemeyi gerektirir. Halkadaki trimetilen birimi gibi hacimli bir gruptan yapılabilir, böylece yalnız kükürt elektron çiftleri Thorpe ve Ingold etkisi ile hizalanabilir (Şekil 1.13) (Michel vd., 2003).



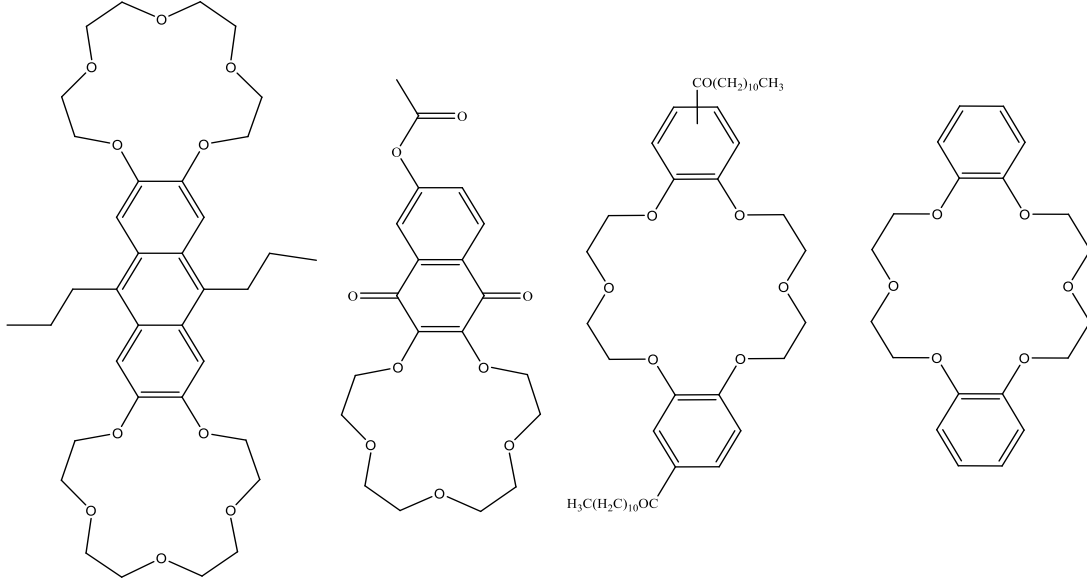
Şekil 1.12: 1-4 etkileşimleri a-Zayıf kararlı b-Kararsız (Hu vd., 2018)



Şekil 1.13: Dimetil grubu içeren S4 taç eter bileşiğinin bazı yapıları: a-b) Kükürt atomu üzerinden yer alan ortaklaşmamış elektron çiftinin dış kısımda olduğu yapının gösterimi, c) kükürt atomu üzerinden yer alan ortaklaşmamış elektron çiftinin iç kısımda olduğu yapının gösterimi (Michel vd., 2003)

1.2.3.6 Benzen İçeren Taç Eter Bileşikleri

Pedersen'in çalışmasına dayanan benzen halkaları içeren taç eterlerin sentezi, 1970'lerde Pedersen'in dibenzo taç eterler üzerine yaptığı çalışmayla popüler hale geldi. Şekil 1.14 sentezlenmiş bazı benzokso taç eterlerini göstermektedir (Q. Du vd., 2009; Rehman vd., 2006).



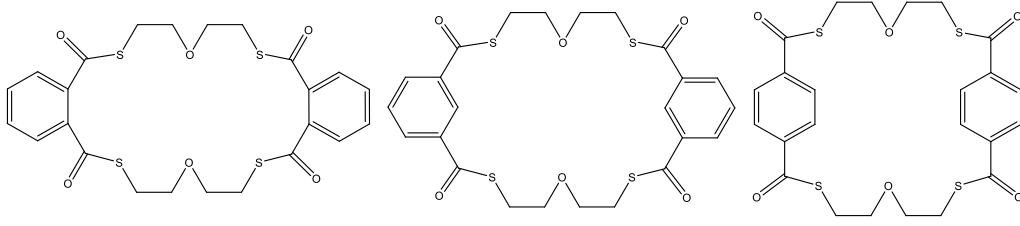
Şekil 1.14: Benzen içeren taç eter bileşikleri (Q. Du vd., 2009)

1960-1970 yılları arasında C.J. Pedersen, bazı alkali tuzların varlığında benzo taç eterleri yüksek verimle sentezlemeyi başardı (C. J. Pedersen & Frensdorff, 1972). Bu araştırma çok fazla ses getirdi ve araştırmacıları hızla alana çekti.

Birçok araştırmacı benzo taç eter kimyasını inceledi ve daha sonra, faz katalizörleri olarak taç eterlerin alkali ve anti-alkalin toprak metallere olan ilgisini gösterdi (An vd., 1994; Beer vd., 1990; Hyde vd., 1978; Kleinpeter vd., 1997; Payne & Truter, 1992) .

1.2.3.7 Benzen-oksijen ve Kükürt İçeren Taç Eterler

Pedersen ile yaygın hale getirilen benzo taç eterlerin kükürt içeren kısımlarının sentezi 1970'lerde ve 1980'lerde başladı. Benzen halkası ile kükürt verici atomların özelliklerinin farklı olması, farklı metal katyonlarına afinitesi ile tutarlıdır ve bu grupların bir arada bulunduğu bileşiklerin önemi oldukça ilgi çekicidir (Şekil 1.15) (Beer vd., 1990; Ungaro vd., 1976).



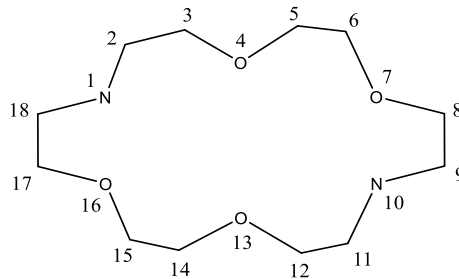
Şekil 1.15: Benzen,oksijen ve kükürt içeren taç eter bileşikleri (Ungaro vd., 1976)

1.2.4 Taç Eter Bileşiklerinin Adlandırılması

Taç eter bileşiklerini adlandırmak için çoğu zaman Pedersen yöntemi olan adlandırma kullanılmaktadır. IUPAC adlandırmasında komplike ve uzun olduğundan sıklıkla kullanılmamaktadır (Rakap, 2002).

Molekül model yapısı ve katyon bağlı yapısı taca benzediği için Pedersen sentezlediği ilk moleküle taç eter ismini vermiştir (Şekil 1.16) (C. Pedersen, 1988). Adlandırma yapılırken izlenecek sıra:

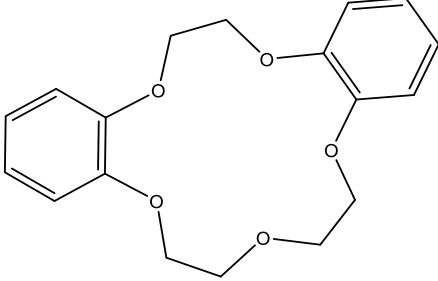
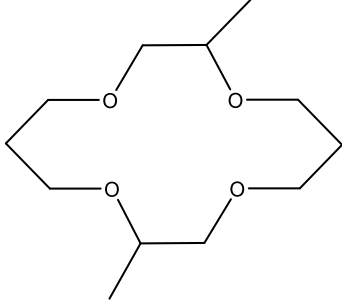
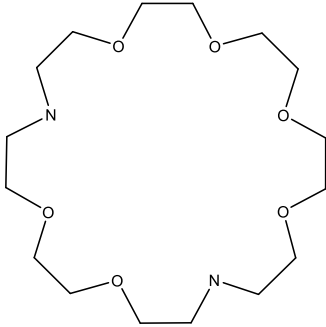
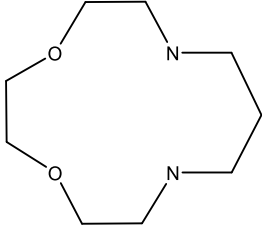
- 1) Öncelikle taç halkası üzerindeki bağlı gruplar belirlenir.
- 2) Halkada bağlı olan grupların türü , sayısı (nafto, siklohekzo) ifade edilir.
- 3) Halkada bulunan atom sayılarının toplamı belirtilir.
- 4) “Taç” kelimesi yazılır.
- 5) Halkanın üstündeki C ve H dışındaki elementlerin sayısı belirtilir.



Şekil 1.16: Hetero atom içeren taç eter bileşiğinin Pedersen isimlendirmesi (C. Pedersen, 1988)

Pedersen adlandırması: 1,10-Diaza-18-Taç-6

Tablo 1.2: Bazı taç eter bileşiklerinin Pedersen adları

Taç eter bileşikleri	Pedersen İsimlendirmesi
	Dibenzo-15-taç-5
	Dimetil-14-taç-4
	1,10-diaza-24-taç-8
	1,5-diaza-13-taç-4

1.2.5 Taç Eter Bileşiklerinin Genel Yapısı

60'ın üzerinde taç eter bileşiği (okso, oksobenzo) Pedersen tarafından sentezlendi. Genellikle katı haldedir ve ergime sıcaklıkları 25-250 °C'ler arasında değişmektedir (C. J. Pedersen & Frensdorff, 1972). Bu durum okso taç eterler ve aza taç eterler için genel olarak benzer olmakla birlikte, tiyo taç eterler yağlı bir dokuya sahip olma eğilimindedir. Kükürt(S) ve oksijen(O) elementlerini barındıran taç eter bileşikleri diğer türlere göre daha aktiftir.

Taç eterler içerdikleri boşluk ve heteroatomlardan dolayı 1A,2A ve B grubu metaller ile kararlı kompleks bileşikler oluştururlar (Ungaro vd., 1976; Yoo vd., 2019).

Benzen içeren taç eter bileşikleri genellikle metal templet etkisi kullanılarak sentezlenir. Metaller ile elde edilen kompleks bileşikler kristaller katı olarak üretilir. Metalli komplekslerin çıkarılması ile yağlı bir katı halinde taç eter makrosiklleri elde edildi (Ashton vd., 1995; Han vd., 2014).

1.2.6 Aza Taç-Eter Bileşiklerinin Sentezi için Bazı Metotlar

Bir veya daha fazla eter oksijeninin nitrojen atomlarıyla değiştirilmesiyle oluşan taç eter bileşiklerine aza taç eterler adı verilir. Aza taç eterlerin sentezi hala büyük ilgi görmektedir. Aza taç bileşikleri, alkali ve alkalın toprak iyonlarıyla güçlü kompleksler oluşturan tamamen oksitlenmiş halkalara sahiptir; Geçiş metalleriyle kompleks oluşturan tüm azot halkaları arasında ara kompleks oluşturma özelliğine sahiptirler. Bu karmaşık kompleks özellikler, taç sonrası bileşikleri birçok alanda araştırma için daha çekici hale getirir. Aza taç bileşikleri moleküler tanıma sürecinde sentetik reseptörler olarak önemli bir uygulamaya sahiptir (Krakowiak vd., 1989). Amonyum tuzlarına ve geçiş metali iyonlarına karşı tüm oksijenli taç bileşiklerinden daha yüksek bir kompleksleşme kapasitesine sahiptirler. Ek olarak aza-taç eterleri, kriptatlar ve diğer azot içeren makrosiklik halkalardaki lariat eterlerin sentezinde önemli ara maddelerdir. Katalizör olarak, nükleofilik yer değiştirme ve oksitlenme tepkimelerinde 1A ve 2A grubu metal katyonlarına duyarlı homojen reaktanların oluşumunda da önemlidirler. Bazı aza taç eterler silika jelle veya diğer inert polimer desteklere kovalent olarak bağlanabilir (Song vd., 2014; Xie vd., 2007) . Aza taç eter bağlantılı silika jelleri, belirli metal iyonlarının metal iyon karışımlarından seçici olarak ayrılmasında uygulamalara sahiptir (Basok vd., 2021).

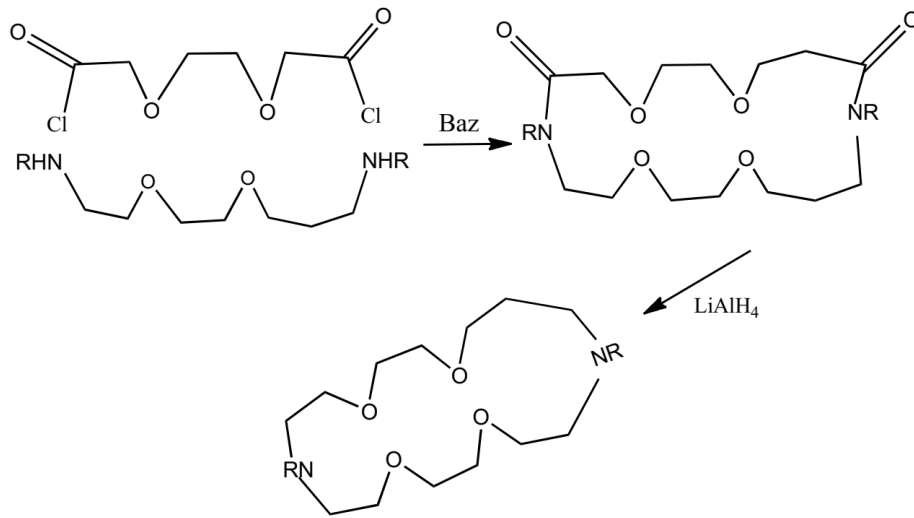
1.2.6.1 Di-azataç Eterlerin Sentez Metotları

Kriptand ve ligantların üretiminde önemli ara madde olmaları nedeni ile diaza-eterler oldukça önemlidir. Aza-taç eterler bir takım kompleks özellikler sergilemektedirler. Diaza taçlar azot üstünde sübstitue olmuş veya olmamış fonksiyonel bazı gruplara haiz olabilmektedirler. Bunun yanısıra, di-aza taçlardan oluşmuş kriptand bileşikleri sentetik

olan polimerlere bağlanabilirler. Diaza taçlar ek olarak silikajelede bağlanabilmektedir (Katritzky vd., 1996; Kulstad & Malmsten, 1981).

1.2.6.1.1 Metot 1 (Üç Basamakta Halkalaşma)

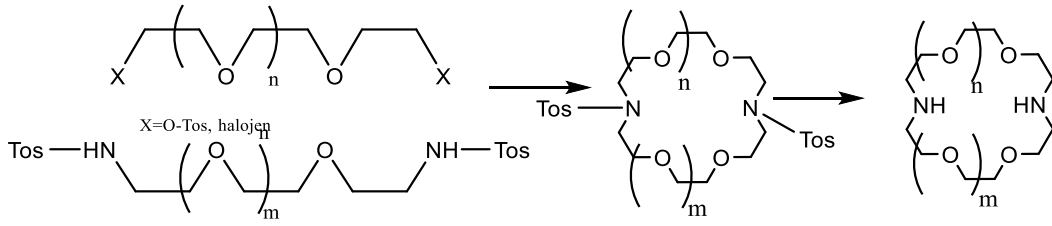
Sletter yöntemi kullanılarak diaza eter bileşiklerini hazırlanabilir. Bu yöntem, diasit diklorür bileşiği ile diamine içerikli bileşiğinin aynı zamanda eklenmesi ile mümkündür. Yüksek seyreltme yöntemi ile çalışılmalıdır. Ortaya çıkan ürün bir dilaktamdır ve bir indirgeme adımından sonra bir diaza bileşiği elde edilir (Şekil 1.17) (Price vd., 2017).



Şekil 1.17: Metot 1 (Price vd., 2017)

1.2.6.1.2 Metot 2

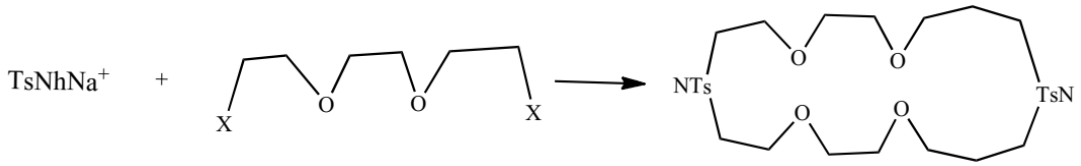
Atkins ve Richman dietilen glikol diamine bileşiğinin N,N' –Bis (p-toluensulfonamid) bileşiği ile trietilenglikol bileşiğinin ditosil türevinin reaksiyona girmesiyle taç bileşiğini elde etmişlerdir. Azot içeren taç eter bileşiklerinin elde edilmesinde izlenen farklı yollardan bir diğeri de Lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi yoluyla gerçekleştirilen metottur (Şekil 1.18) (Richman & Atkins, 1974) .



Şekil 1.18: Metot 2 (Richman & Atkins, 1974)

1.2.6.1.3 Metot 3

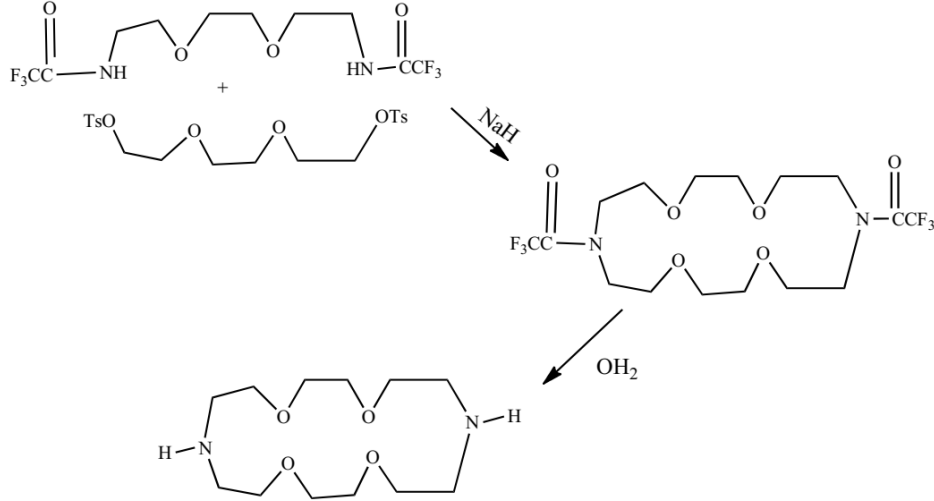
Vögtle ve ekibi, dietilen glikol bileşiğinin ditosilat veya diklorür türevlerinin sodyum p-toluensülfonamid ile reaksiyonunu kullanarak taç bileşiğini sentezlediler. Yöntem 1, 2 ve 3'ü karşılaştırdılar. Genel performans açısından yöntemlerin iyilik dereceleri değerlendirildiğinde %37 verimlilikle Yöntem 1, %13 verimlilikle Yöntem 2 ve son olarak %9-14 verimlilikle Yöntem 3 olduğunu bildirdiler. Değerlendirmelerde, tosil içeren grubunun çıkarılması (Yöntem 2-yöntem 3) veya amidin indirgenmesini (Yöntem 1) içermemektedir (Şekil 1.19) (Vögtle & Weber, 2012).



Şekil 1.19: Metot 3 (Vögtle & Weber, 2012)

1.2.6.1.4 Metot 4

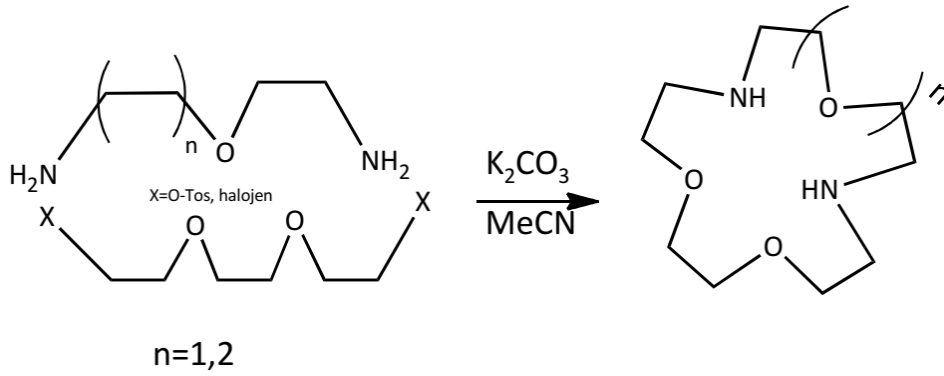
King ve Krespan, diaaza taçların hazırlanmasında bis(p-toluensülfonamid) türevleri yerine bis(trifloroasetamid) türevlerini kullanmışlardır (Yöntem 4). Trifloroasetil grubunun çıkarılması, basit hidroliz yoluyla gerçekleştirilir; bu, koruyucu tosil grubunun çıkarılması için Yöntem 2'de kullanılan çok zor indirgeme işleminden daha iyidir. Bu değişiklikte bile, yöntem 4'ün genel verimi yalnızca %3'tür; bu, aynı şekilde trietilen glikol klorürün benzer miktarda amonyakla basit bir otoklav reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 1.20) (Krakowiak vd., 1989).



Şekil 1.20: Metot 4 (Krakowiak vd., 1989)

1.2.6.1.5 Metot 5

Kulstad ve Malmsten, diaza taçların K₂CO₃ ve Na₂CO₃ bileşiklerinin baz amaçlı kullanılarak diiyodioeter ve diamino eterin reaksiyonuyla hazırlanabileceğini bildirmiştir. En iyi verim, katyonun çapı boşluğa karşılık geldiğinde elde edilir (Şekil 1.21) (Kulstad & Malmsten, 1981)

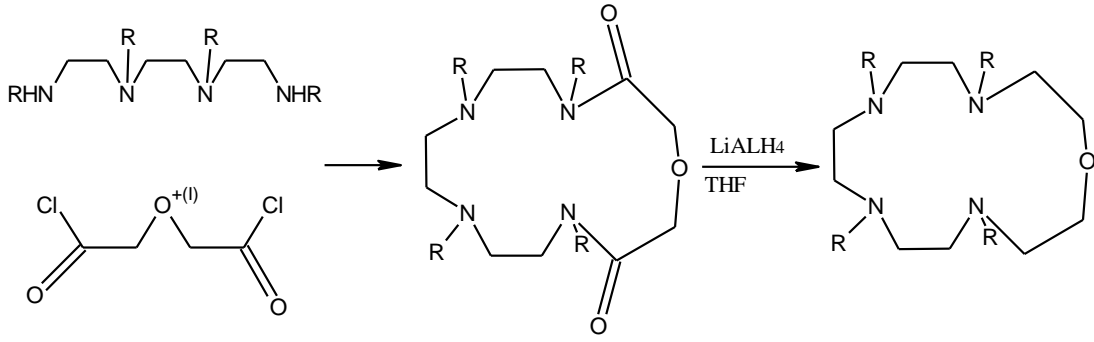


Şekil 1.21: Metot 5 (Kulstad & Malmsten, 1981)

1.2.6.2 Tetra-Aza taç Eterlerin Sentezi

1.2.6.2.1 Metot 1

Pelissard ve Lous, N,N',N',N'-tetra metil tetraaza-15-taç-5(veya tetraetil analogu) diglikol diklorür ve tetrametil tetra aminin (veya tetra etilin) reaksiyonuyla elde edilen bir laktam ürününü lityum alüminyum Hidrür ile indirgeme yoluyla elde ettiler (Şekil 1.22) (Bradshaw vd., 2001).



Şekil 1.22: Metot 1 (Bradshaw vd., 2001)

Yüksek seyreltme yöntemi, yüksek moleküler ağırlığa sahip N-tosil gruplarının uzaklaştırılmasında ve grup blokajında problemler içerse de yine de uygulanması gerekmektedir.

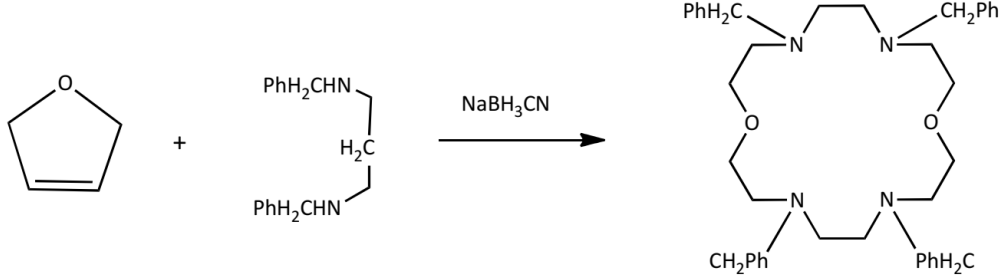
Çoğu uygulamada N-alkil grupları faydalıdır ancak N-alkil grupları içeren poliaza taçların oluşumuna yol açarlar. Örneğin, organo amonyum katyonlarının ve metallerin kompleks bileşikler oluşturması, N-alkil ile süstitüe edilmemiş azot içeren taçlarla kompleksleştirilmesi ile yaklaşık olarak aynıdır (Izatt vd., 1985).

1.2.6.2.2 Metot 2

Reaktan A N,N'-dialkiloligoetilendiamin'le tepkimeye girince oligo etilen tetra amin bileşiğinin oluşumu gerçekleşir. Oligo etilen tetra amin bileşiği de diiyodür içeren reaktan maddeyle tepkimeye girer ve tetraaza taç oluştururlar. Oluşan tetra-aza taç eterler makrohalka üstünde iki değişik fonksiyonel grup ihtiva eder (Şekil 1.23) (Sapmaz, 2019).

1.2.6.2.4 Metot 4

Simetrik olan tetra-aza-18-taç-6'yı Kawaguchi ve Ohashi bir kademede sentezlediklerini rapor etmektedirler (Şekil 1.25) (Bradshaw vd., 1993).

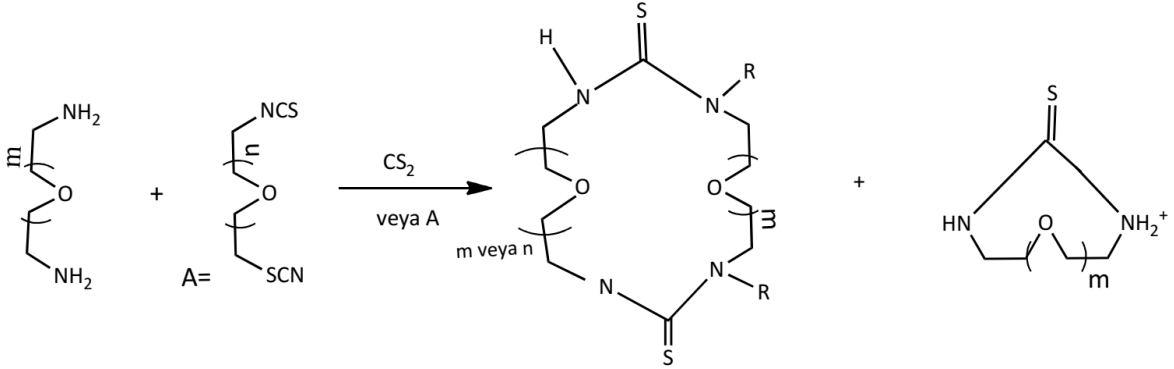


Şekil 1.25: Metot 4 (Bradshaw vd., 1993)

Bovill ve çalışma grubu simetrik taç eterlerin üretiminde N-tosilamin glikolleri kullanmışlardır (Şekil 1.26) (Bovill vd., 1980).

1.2.6.2.5 Metot 5

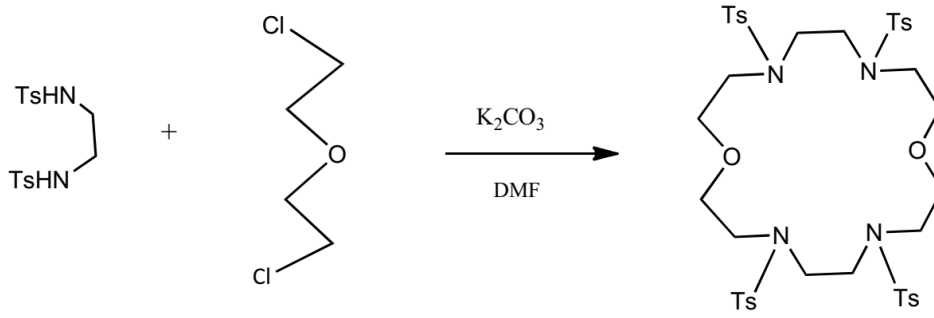
Bogatsky ve arkadaşları reaktan maddesi CS₂ ya da NCS⁻ ve diamin bileşik türlerinden tetraza-taç eterleri sentezlemişlerdir (Şekil 1.26) (BOGATSKY vd., 1980).



Şekil 1.26: Metot 5 (Bovill vd., 1980)

1.2.6.3 Tetra-Tosil Tetra-Aza 18-Taç-6 Sentezi

DMF içerisinde alkilasyon tepkimesi ile elde edilmiştir. Bazık madde olarak potasyum karbonat seçilmiştir. Taç bileşiği %40 verimle oluşturulmuştur. İyi kristallenmesinden ve çözünürlüğünün düşük değerlerde olmasından ötürü kolayca izole edilmiştir (Şekil 1.27) (Huszthy vd., 1992).

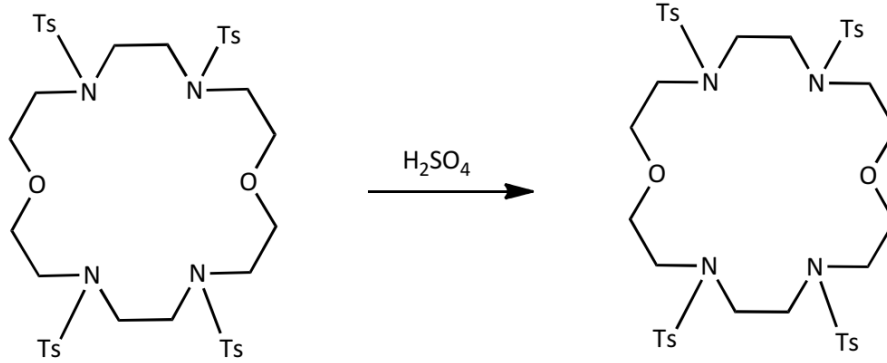


Şekil 1.27: Tetra-tosil tetra-aza 18-taç-6 sentezi (Huszthy vd., 1992)

1.3 Aza Taç Eter Türleri

1.3.1 Tetraaza-18-taç-6 Bileşiği

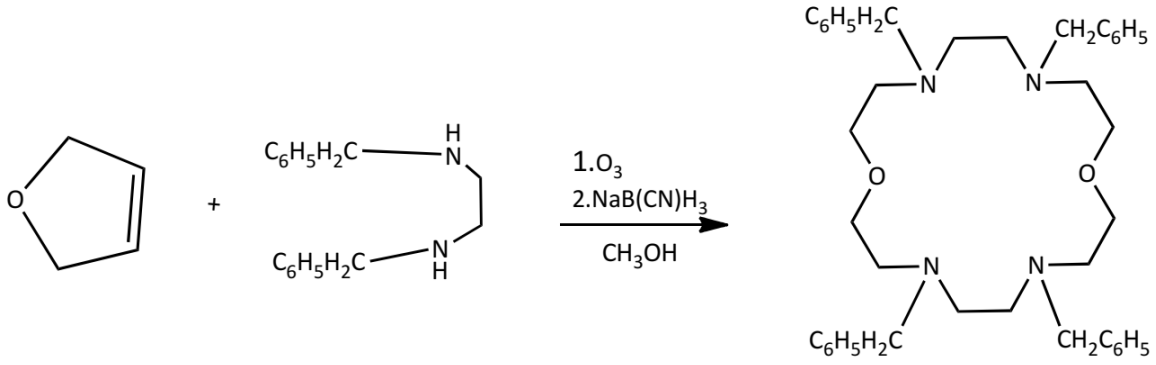
Derişik H_2SO_4 hidroliziyle dört tosil grubu içeren dört azotlu taç'dan istenen bileşik olan tetra-aza-18-taç-6 sentezlenmiştir. Fazla NaOH sodyum sülfat üstünde kurutulmuştur. Sonrasında ise heptanla kristallendirilmek suretiyle verimi %25 olarak sentezlenmiştir (Şekil 1.28) (Ouchi vd., 1987).



Şekil 1.28: Tetra aza-18-taç-6 sentezi (Ouchi vd., 1987)

1.3.2 Tetrabenzil-tetraaza 18-taç-6 Taç Eter Bileşiği

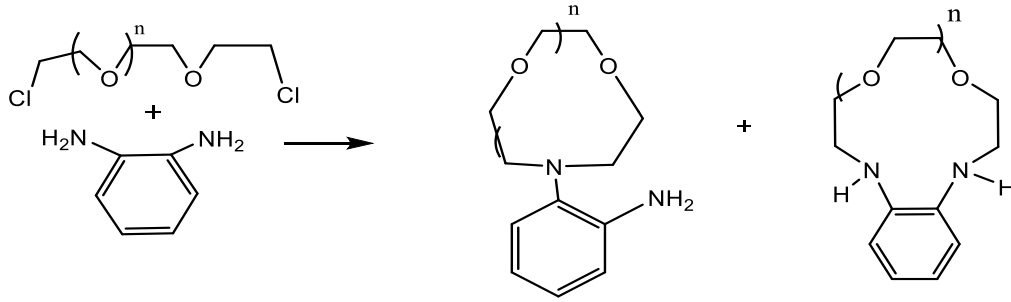
Metanol içerisindeki dihidrofuran ozon ile işlem edilir. N,N'-dibenzil etilen diaminin metanol içerisindeki çözeltisi sodyum siyanoborhidrür – 60°C de dikkatli halde ilave edilir. Daha sonrasında kolon kromatografisi yardımıyla ayrıştırılır. Yağımsı olan madde %41 verimle üretilir (Şekil 1.29) (Çiçek, 2002).



Şekil 1.29: Tetra-benzil tetra-aza 18-taş-6 sentezi (Çiçek, 2002)

1.3.3 Benzoaza-Taç Eterler

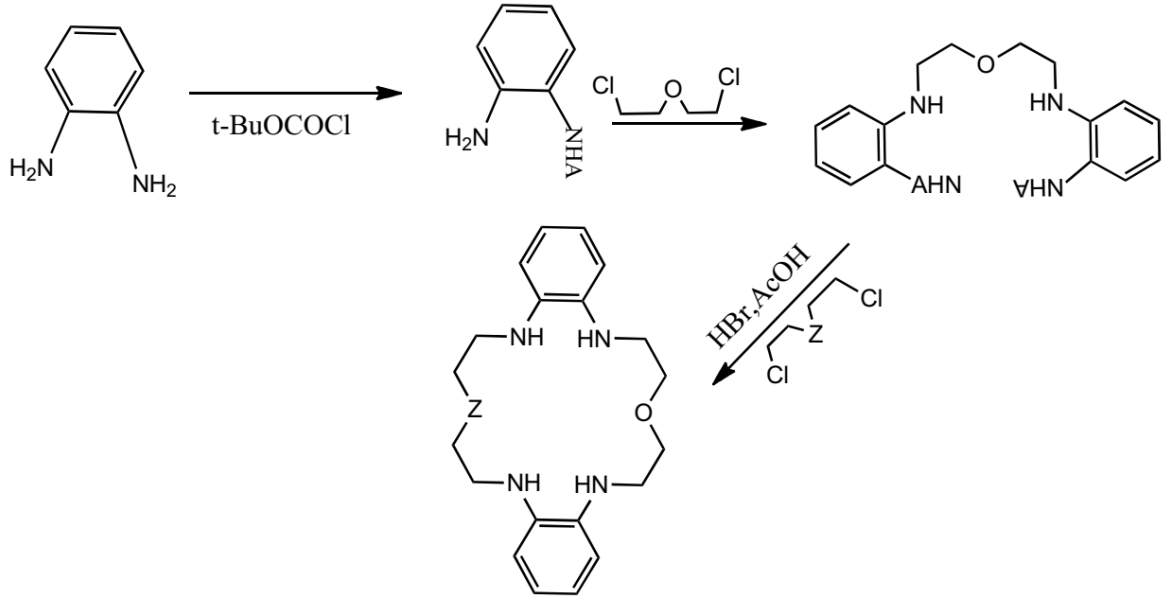
Benzoaza-taşlarının spesifik sentezleri vardır. Benzo taş eterlerin spesifik sentezleri vardır. Halkada bir tane azot içeren taş eterler 1973 de ilk olarak Lockhart ve arkadaşları tarafınca oluşturulmuştur (Şekil 1.30) (Lockhart vd., 1978).



Şekil 1.30: N-(2-hidroksifenil) aza taş bileşikleri ve benzoaza taş bileşiklerinin sentezi (Lockhart vd., 1978)

Cram ve Höberg, benzodi-aza ve benzomono-aza taş eterleri üretmişlerdir. Mono-aza ürünleri %32 verim ile oluşturulurken diazataç yalnız %5 oluşmaktadır (Hogberg & Cram, 1975).

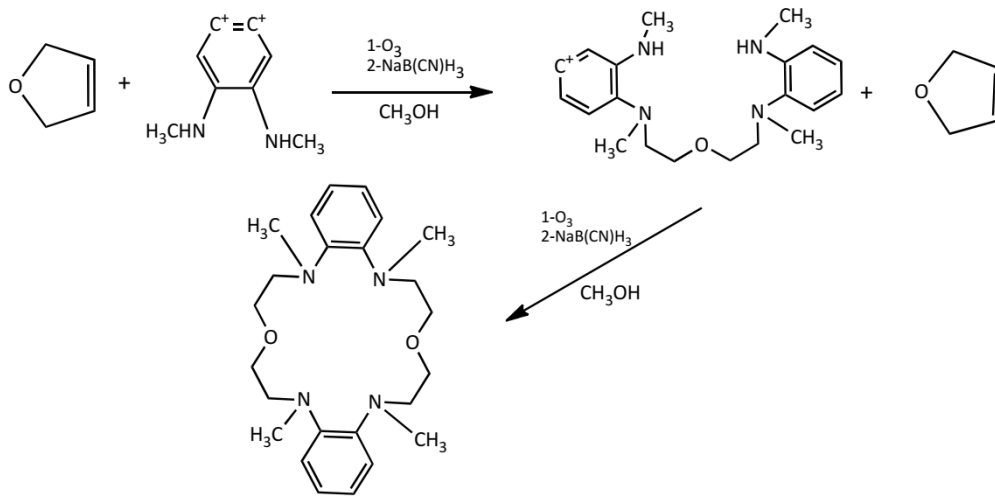
1,2-Diamino benzen kullanılarak dibenzodiaza-taşlar oluşturulmaktadır. Amindeki azot atomlarından birisi ter-bütoksi karbonilklorür tarafınca korumaya alınır devamında da kolaylıkla hızlı bir şekilde uzaklaştırılır. Reaksiyon evrelerinin tam olarak verilmemesinin nedeni bu maddenin patentli oluşudur (Şekil 1.31) (F. Du vd., 2019).



Şekil 1.31: Dibenzodiaza-taç sentezi (F. Du vd., 2019)

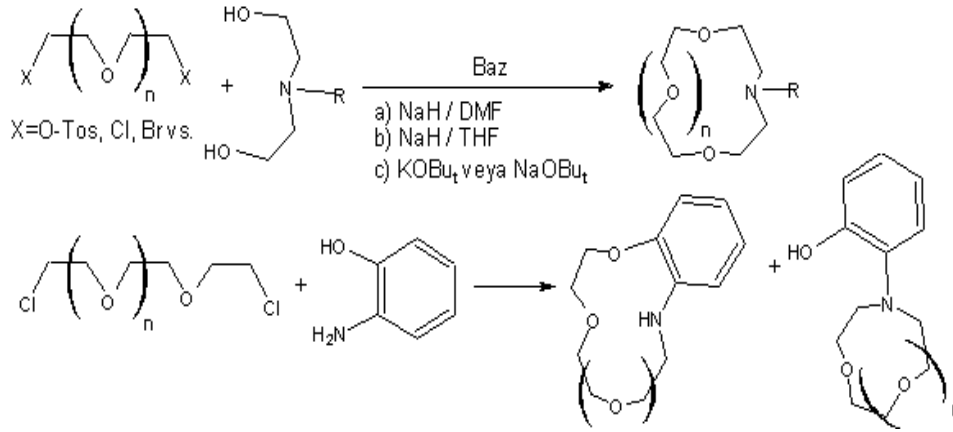
1.3.4 Dibenzo dioksa tetra azataç bileşikleri

Aza taç bileşiklerinin elde edilmesi yapılan uygulamada iki evrede yapılmıştır. Birinci evrede dihidrofuran ile metil alkol sıvısı içinde ozonlanması sağlanır. o-N,N'-dimetilfenilen diamin'in metil alkoldeki çözeltisine Sodyum siyanobordür – 60 °C de eklenir. Reaksiyon bitince kolon kromatografisiyle ayrıştırılır. Ayrıştırılan ürün ikinci evrede yine 1:1 oranında dihidrofuran bileşiği ile aynı şekilde işlemlere tabi tutularak halkanın kapanması sağlanır. Elde edilen madde kolon kromatografisi ile saflaştırılarak %40 verimle katı ürün elde edilmiştir (Şekil 1.32) (Hausner vd., 2005).



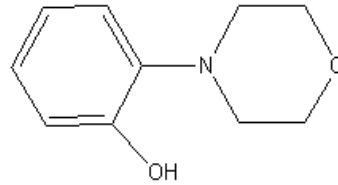
Şekil 1.32: Dibenzo-dioksa-tetra- azataç eter sentezi (Hausner vd., 2005)

Mono-aza taç bileşikleri için farklı yöntemler tercih edilmiştir. Bunlardan ilki, bazik bir ortamda aminodiol bileşiğinin, dihalojen ile halka oluşturmasıdır (Şekil 1.33) (Vedernikov vd., 2009).



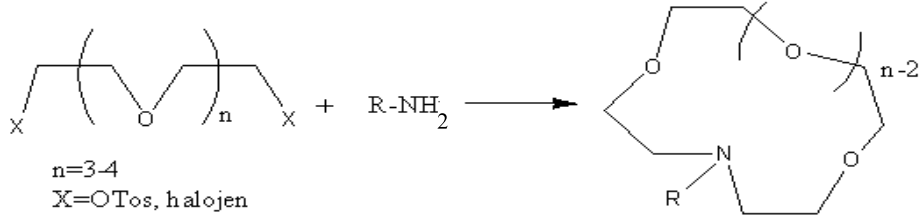
Şekil 1.33: Monoaza taç eter sentezi (Vedernikov vd., 2009)

Bu tepkimenin su içinde yapılması durumunda N-fenil bileşiklerinin fazlaca dimetilformamid içerisinde gerçekleştirilmesinde n değerinin 2'den büyük olması için tek azot içeren taçların seçimli bir şekilde oluşturulduğu ifade edilmiştir. N-fenil bileşiklerinde morfolinler sentezlenebilir (Şekil 1.34) (Vedernikov vd., 2009).



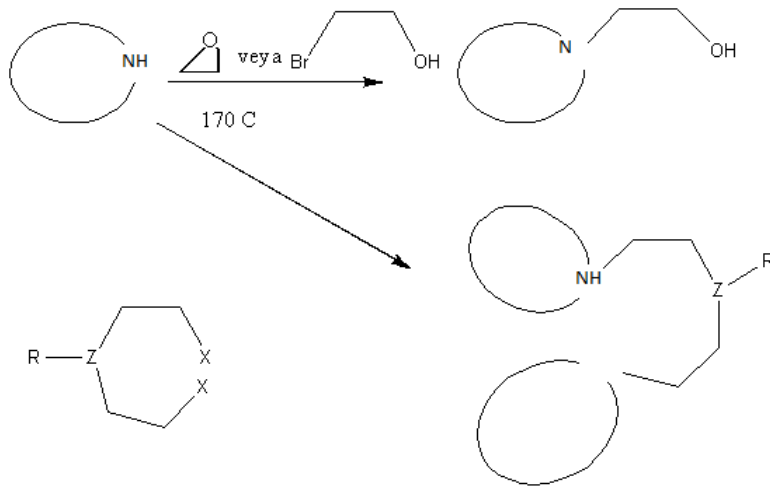
Şekil 1.34: Morfolin bileşiği örneği (Vedernikov vd., 2009)

Son bir reaksiyon çeşiti, primer amin ile dihalojen arasında gerçekleşmektedir. İki halojenli birincil aminin iki kez alkillenmesi sonucunda halkalı yapıda bir bileşik meydana gelir. İyot(I) tercih edilirse daha yüksek değerlerde verimle elde edildiği belirtilmiştir (Şekil 1.35) (Bradshaw vd., 1992).



Şekil 1.35: Dihalojenür ve primer aminden monoaza taç eter sentezi(Bradshaw vd., 1992)

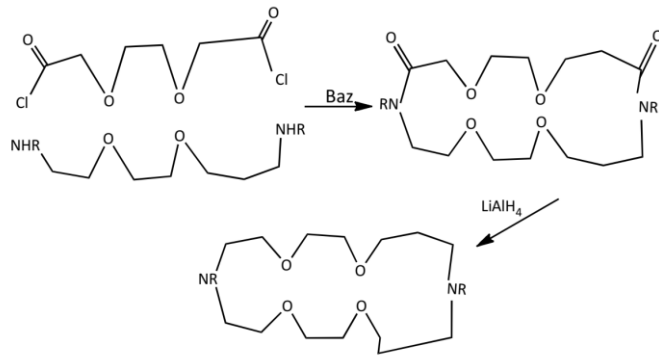
Makrohalkanın içindeki azot sekonder ise ileri dimerleşme ve alkilleme tepkimeleri de gerçekleşmektedir (Şekil 1.36) (Bradshaw vd., 1992).



Şekil 1.36: İleri alkilleşme ve dimerleşme (Bradshaw vd., 1992)

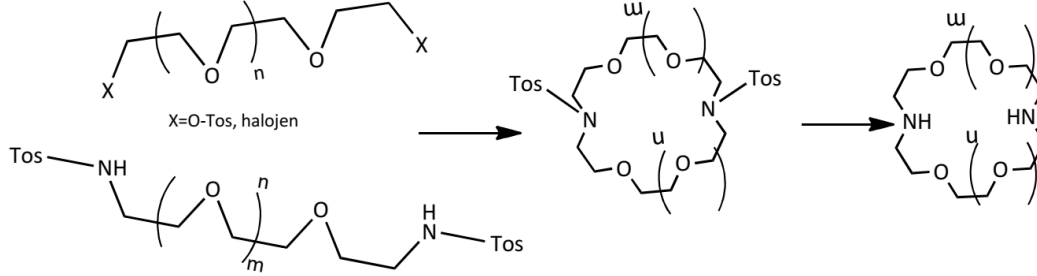
1.3.5 Diaza Taç Eter Bileşikleri

Diazaların eldesinde en basit yöntemlerden biri asit klorür ile diamin birleşimi kuvvetli bir indirgenle işleme tabi tutulursa diaza taç eter sentezlenebilir (Şekil 1.37) (Pethrick vd., 2000).



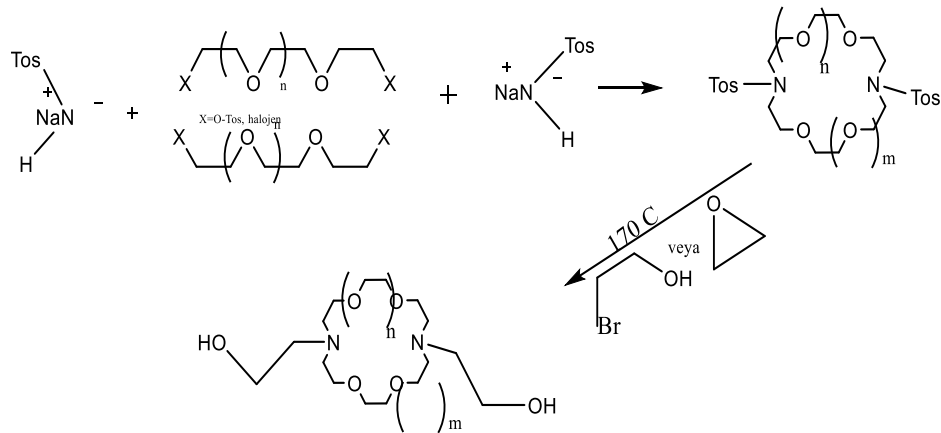
Şekil 1.37: Asit klorür ile diaminden diaza taç eter eldesi (Pethrick vd., 2000)

Tosilatı bileşiğinin tercih edilmesi durumunda büyük hacimli tosil grupları azotu uygun konuma alarak kalıp etkisine sebep olduğu ifade edilmiştir (Şekil 1.38) (De Jong vd., 1983; Stoddart, 1988).



Şekil 1.38: Tosillenmiş diaza taç eter eldesi (De Jong vd., 1983; Stoddart, 1988)

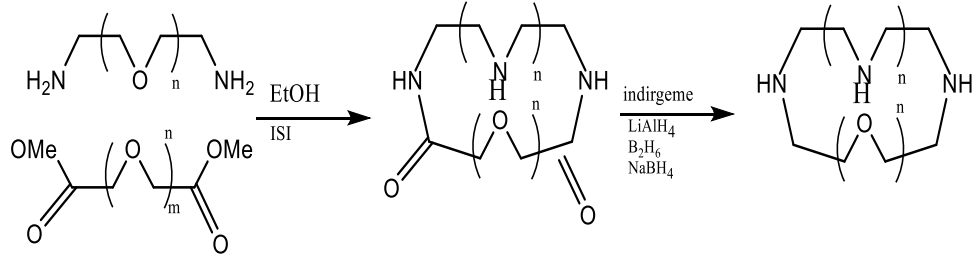
Başka bir metot ise, iki mol aynı ya da değişik dihalojenin bileşiği ile 2 mol tosilli birincil amin Na tuzunun tepkimesini gerçekleştirmektir. Bu işlem neticesinde istenen taç eter sentezi yapılabilir. Tosil grupları basitçe ayrılabilir olduğu için, bir alkilleme yoluyla güçlük çektiği durumda alkil grupları tercih edilerek bağlanabilmesi mümkün olur (Şekil 1.39) (Wild vd., 2009).



Şekil 1.39: 2:1 oranında tosillenmiş diaza taç eter eldesi (Wild vd., 2009)

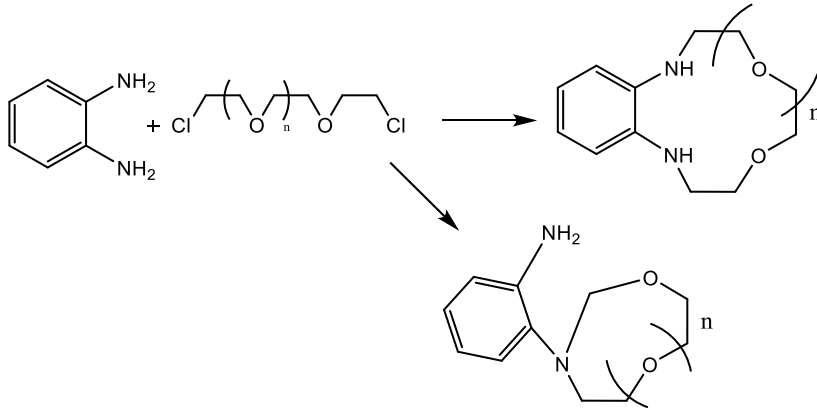
1.3.6 Poliaza taç eterler

Bu bileşiklerin tümü etilendiamin bileşikleri ile azot(N) ya da oksijen (O) içeren esterden üretilebilir. (Şekil 1.40) (Gruza vd., 2005).



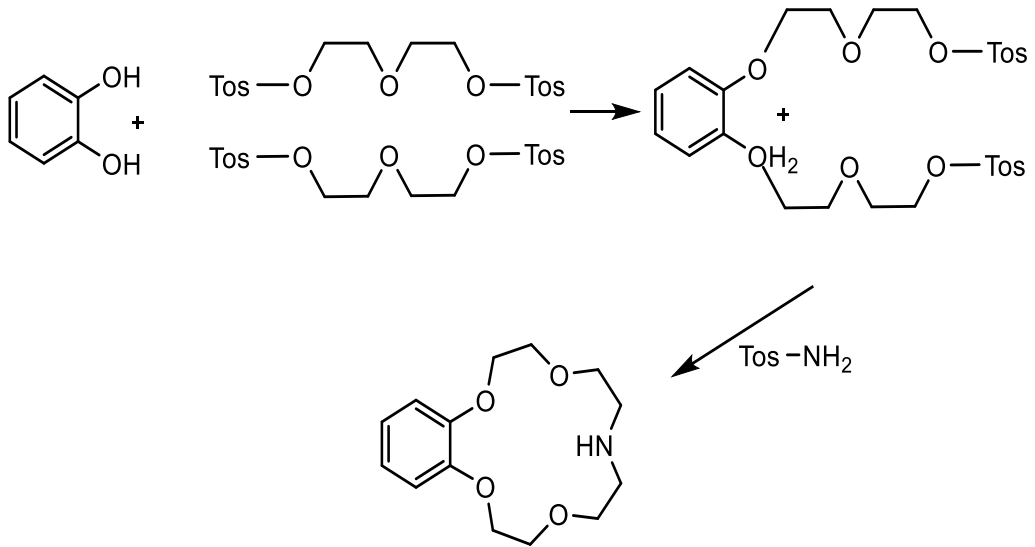
Şekil 1.40: Poliaza taç eter sentezi (Gruza vd., 2005)

Başka bir poliaza taç eter çeşiti de fenilen diamin veya aminofenol ile oluşturulabilir. Fenilen diamin bileşiği ile bir dihalojenür bileşiği halkalaşma yoluna gidebilir (Şekil 1.41).



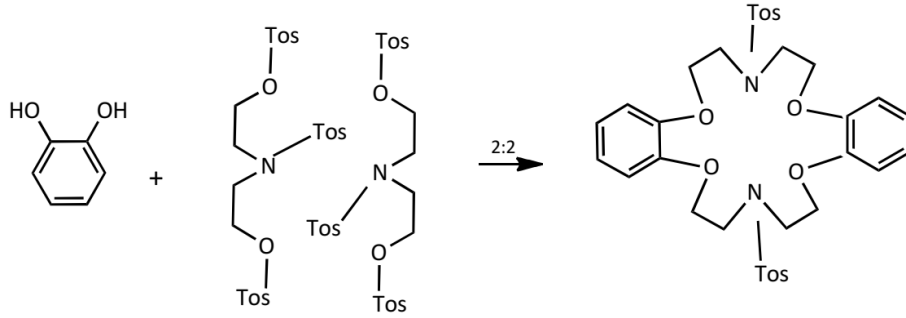
Şekil 1.41: Fenilen diamin ile dihalojenürden poliaza taç eter oluşumu

Benzo-monoaza taç eter bileşiklerinin oluşumunda pirokatekol bileşik türleri kullanılır. İlk aşamada tosilli ara ürüne tosil birincil aminin ilave edilmesiyle halkalı bir sekonder amin sentezlenebilir (Şekil 1.42) (Gruza vd., 2005).



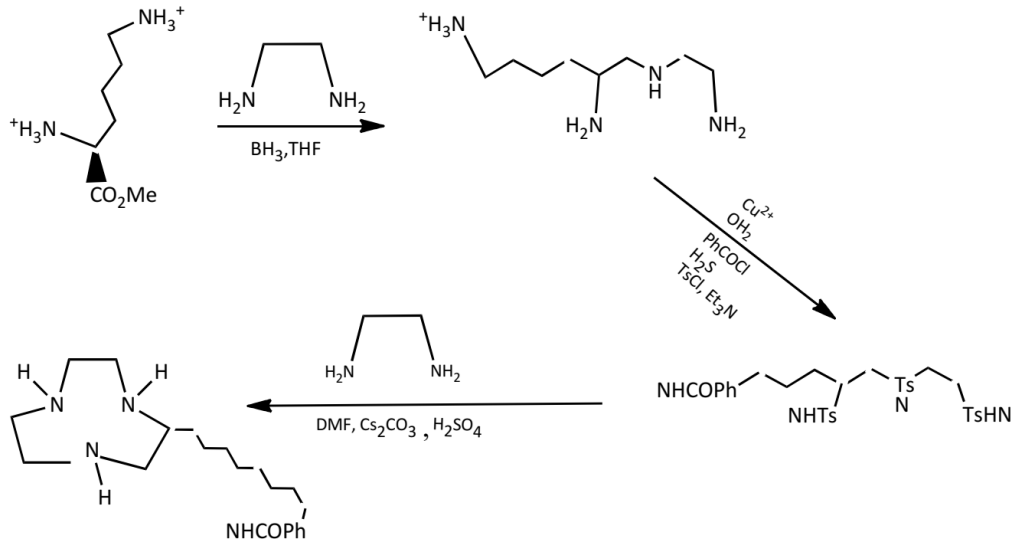
Şekil 1.42: Pirokatekol türevlerinden monoaza taç eter sentezi (Gruza vd., 2005)

Bu tepkimenin 1:1 mol oranınca yapılması sonucu dibenzo-diaza 18-taç-6 ditosilat maddesi sentezlenmiştir (Şekil 1.43).



Şekil 1.43: Dibenzo-diaza 18-taç-6 ditosilat sentezi

Paralel sentez için bir öncü olarak bir p-amino asit kullanılabilir. Alternatif olarak bu, malonat sentezine dayalı bir çalışmadır. C-ikameli malonatın etanol içerisinde birincil diamini ile yoğunlaştırılması, siklik diamini yeterli verimle sağlar. Diğer bir seçenek ise malonatın doğrusal bir bis-tolüensülfonamin esterinin indirgeme (LiBH_4) ve tosilasyon yoluyla hazırlanmasıdır. Bunu tolüensülfonaminin siklizasyon tepkimesini izler. Bir başka şekilde de rasemik bir ürün vermek üzere doğrusal bir poliaminin bir kumarin türevi ile reaksiyonudur (Şekil 1.44) (Kitazawa vd., 1983).



Şekil 1.44: Malonattan poliaza taç eter sentezi (Kitazawa vd., 1983).

1.4 Yeşil Kimya

Artan çevresel sorunlar ele alındığında doğayı koruma amaçlı sistemler çok daha büyük ölçüde önem arzeden bir durum haline gelmiştir. Sanayisi gelişmiş ülkelerde, ortamda oluşan

her türlü kirliliği ve canlılara zararı olan birçok farklı türdeki kimyasallarla teması azaltmak için uygulanabilecek rahat ve pahalı olmayan bir çok yöntem uygulanmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle, doğayı korumak için yatırımlar gerekmektedir. Kimyasal malzeme, tekstil, ilaç, gıda gibi birçok sektörde kullanımı günden güne artan yeşil kimyanın hem rahat uygulanabilmesi hem de maliyeti azaltma özellikleri mühim hale gelmiştir (Gerçek, 2012).

Yeşil kimya sürdürülebilir, emin ve çevreye hassas ve oldukça azca oranda veya asla atık üretmemeyi amaçlayan ve bu mevzu üstüne azca araç-gereç ve azca enerji tüketimi sağlayan bir tatbik olduğu belirtilebilir. Uygulama alanları incelenirken, kimyasal mamüllerin üretimi, işlenmesi, kullanılması ve yok etme işleminin doğru şekilde yapılmaması durumunda çok büyük ve bazen geriye dönmesi zor birçok zarara yol açabileceğinin farkedilmesiyle yeşil kimya alanında çalışmalara yönelinmiştir. Hedeflere ulaşılmasında, atıkların en aza indirilmesi ve bilhassa tehlikeli maddelerin kullanımının en aza indirilmesi ya da üretimde oluşmaması amacıyla kimyasalların ürün ve süreç değişikliği tasarlanabilir. Ekonomik olması, insanların sağlığını ve çevreyi koruması, verimliliği çoğaltması ve yeniliği teşvik etmek yeşil kimya ile ilgilidir (Sogut & Çelebi, 2020).

Kimyasalların üretimi, kullanımı ve imha edilmesi, araç-gereç tüketimi, insanoğlu dahil canlıların maruz kalması, toksik maddeler ve kimyasal maddelerden zarar görmesi durumunu minimum düzeye indirgeyecek biçimde ve uygun ekonomi düzeyi oluşturarak düşük bütçeyi sağlayacak bir biçimde gerçekleştirir. Amaçlar ve uygulamalar göz önüne alındığında olası en faydalı kimya uygulamasıdır. Maliyetlerine bakıldığında, yeşil kimyanın sürdürülebilir olduğu görülür (Çakmak vd., 2012). Bu alanın uzun yıllar daha hakim olmasında etkili bazı noktalar söz konusudur.

- Ekonomik olması: Yaygın olarak tatbik edilen metotlara kıyasla, maliyeti çok azdır.
- Malzemeler: Kimyasalların kullanımı, dönüştürülebilirlik ve asgari oranda ham madde kullanılmasında yeşil kimya sürdürülebilirdir.
- Atık: Atık üretiminin azaltılması ya da tamamen yok edilmesi yeşil kimya ile mümkündür.

1.4.1 Yeşil Kimyada Kullanılan 12 Uygulama

Bu uygulama alanı doğada oluşabilecek sorunları halletmek üzere kimyasal sentezlerin düzenlenmesi, kirliliği engelleyen kimyasal mamüllerin geliştirilmesi gibi alanları içine almaktadır. Bilim insanları , toplum ve çevre açısından hassas, minimum bir şekilde zararı olan kimyasalların ve işlemsel tekniklerin kullanılmasını, bu hususta kılavuz alınabilecek olan yeşil kimya için ilkeler sunulmuştur (Karagölge vd., 2019). Bu ilkeler şu şekildeki belirtilebilir:

- Atık maddelerinin minimuma indirilmesi ve oluşumun engellenmesi: Atık oluşumunun minimize edilmesi atıkların yok edilmesine kıyasla daha olumlu bir uygulama şeklidir. Oluşma olasılığı olan atıkların miktarlarını en aza indirmek veya oluşumunu sıfır yapacak önlemlerin alınması ve kimyanın her alanında üretim proseslerinin oluşturulmasına çaba sarfedilmelidir.
- Güvenilirliği daha yüksek düzeyde olan kimyasal ve mamüllerin etkinleştirilmesi: Tehlike içermeyen, vahamet açısından oldukça düşük, toksikliği minimum düzeyde veya asla toksikite etkisi olmayan kimyasal mamüllerin tasarlanması ve üretimi amaçlanmaktadır.
- Minimum şekilde zararı olan kimyasal madde sentezlerinin tasarlanması: Çevresel boyutta ve tüm canlı ekosistemi düşünüldüğünde zararlı madde içeriğine sahip olmayan sentez yöntemlerinin palanlanması amaç edinilmektedir.
- Geri dönüşümlü hammadde kullanımı: Geri dönüşümlü maddeler sıklıkla tarımsal mamüller veya öteki yöntemlerden meydana gelen atıklardır. Kullanılan maddeler fosil yakıtlar ya da maden ürünleridir.
- Katalizör kullanımı: Katalizörler, reaksiyonların yürüyüşünde onlarca kere ve az miktarda kullanılarak atık oranını en aza indirebilirler.
- Kimyasal yan ürünlerden kaçınılması: Reaksiyon ara basamaklarında oluşabilecek atık miktarlarının azaltılması amaçlanır.
- Atom ekonomisi arttırımı: Atomların sayısının atık olarak azaltılmasında en yüksek miktarda reaktif materyaller ihtiva eden tepkimler organize edilmelidir.

- Güvenilir çözücüler ve reaksiyon şartlarının sağlanması: Güvenli solventlerin, ayırma araçlarının ya da öteki destek kimyasalların kullanılmaması.
- Enerji veriminin iyileştirilmesi: Reaksiyonlar en uygun sıcaklık ve basınç şartları sağlandıktan sonra düşük enerji ile gerçekleştirilmelidir.
- Kullanım sonrasında bozulan kimyasalların ve mamüllerin planlanması: Çevreyi kirletmeyen, çevreye yayılması ihtiyaç duyulan mamüller, hızla zararsız ürünlere bölünecek biçimde uygulamaya alınmalıdır.
- Senkronize analiz ile atık oluşumunun engellenmesi: Atık madde oluşumunu yok etmek veya en aza indirmek için birleşim yapıldığı esnada metot test edilebilmelidir.
- Kaza oranının en aza indirilmesi: Üretimde, ciddi biçimde reaksiyona girmesi, yanması, aşırı tazyik oluşturması yada başka biçimde öngörülemeyen vakalar olmaması için olası maddelerin kullanılmasından yada üretilmesinden kaçınılmalıdır.

Yeşil kimyanın gelişiminde belirlenen alanlar:

- Zararsız reaktifler ve hammaddelerin seçimi
- Alternatif oluşturabilecek çözücü tercih edilmesi,
- Güvenilirliği yüksek olan kimyasalın uygulamaya alınması,
- Seçicilik ve verimlilik için farklılaştırılmış tepkime koşulları,
- Enerji tüketiminde azaltma yoluna gidilmesi,

ile alakalı olan çalışmalardır.

1.4.2 Yeşil Kimya Alanındaki Uygulamalar

Yeşil kimya ile ilgili yapılan çalışmalarda özen gösterilen etkili çalışma alanlarından en önemlisi çözücü maddenin seçimi ile alakalı olan içeriklerdir. Çözücü olarak kullanılan maddelerin çoğu yanıcı, toksik içeriği olan veya buhar basıncı düşük ve uçucudurlar. Nihai işlemlerde naturel çözücüler kullanılmaktadır. İşlemlerin uygulama basamakları azalması sonucunda enerji ihtiyacı da azalmaktadır (Horváth & Anastas, 2007).

1.4.3 Mikrodalga Kimyası

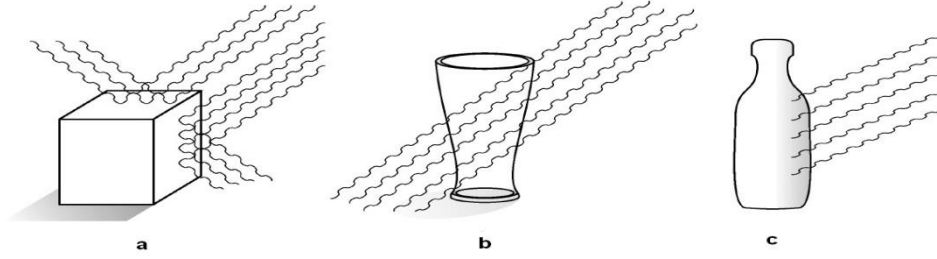
Geleneksel ısıtma verimsiz ve vakit alıcı olması sebebiyle bu yöntemönemli bir buluş olmuştur. Mikro-dalga, gerçekleşen kimyasal tepkimelerdeönemli bir ısıtma aracıdır. Öncelikle II. Dünya Savaşı sırasında kullanılmıştır. 1900 lü yılların ortasında, maddelerin ısıtılması üzerine tesiri Dr. Percy Le Baron Spencer tarafınca keşfedilmiştir. Sonrasında ilk mikrodalga fırın, 1947 senesinde tasarlanmıştır. Mikrodalga'nın sentezlerde kullanılması ile tepkime hızı artar, yüksek verim alınır ve sonuçlar daha saf elde edilir.

Mikrodalga(MW) elektromanyetik bir enerji türüdür (Şekil 1.19). Mikrodalgalar(MW), elektromanyetik enerji tarzındadır. Mikrodalga frekans hızıyla hareket eder. Kimyasal molekülün içerisindeki bağları kırmak için ihtiyaç duyulan enerji miktarına kıyasla düşük enerjilidir. Bu şekilde mikrodalgalar(MW) kimyasalın özelliğini etkilemeyecek şekilde bir enerji kaynağıdır (Galema, 1997).

1.4.3.1 Mikrodalga ile Maddenin Etkileşimi

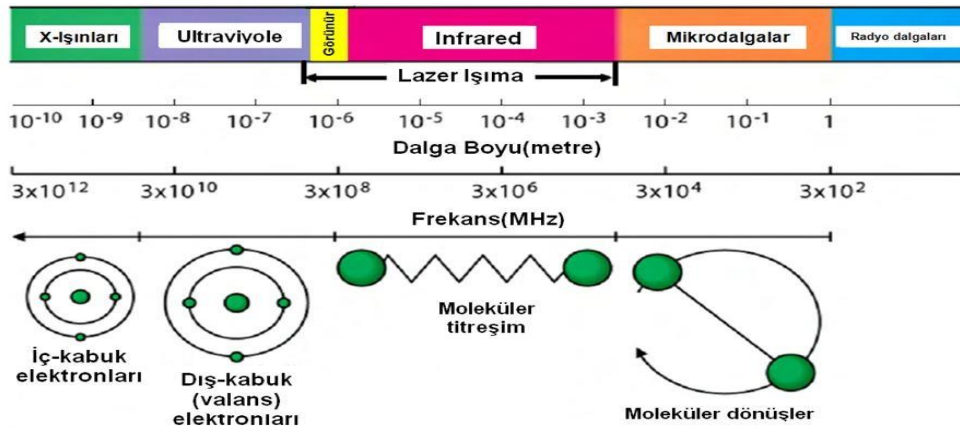
Mikrodalgayla maddenin etkileşimlerindeki farklılık göz önüne alındığında her maddenin mikrodalga(MW)ile ısıtmaya uygun olmayacağı bilinmektedir. Mikrodalga(MW) ile yaptıkları etkileşimlere bakıldığında maddeler, aşağıdakine benzer biçimde özetlemek gerekirse sınıflandırılabilir.

- a. Mikrodalga ışınlarını yansıtan maddeler; Işınlar bir topun duvara çarpıp dönmesine benzer biçimde metallere çarparak geri dönerler ama metalleri ısıtmazlar (Şekil 1.45 a).
- b. Mikrodalga ışınlara geçirgenliği olan maddeler; ışınlar güneş ışığının camdan geçmesine benzer biçimde kükürt, teflon, seramik, plastik, cam, kağıt v.b maddelerin içinden geçerler fakat maddeleri ısıtmazlar (Şekil 1.45 b).
- c. Mikrodalga ışınları tutan madde; ışınlar polar(kutuplu) reaktif ve çözücü madde benzer biçimde maddeler tarafınca emilebilirler (Şekil 1.45 c) (Cravotto & Carnaroglio, 2017).



Şekil 1.45: Mikrodalga ışınların farklı maddelerle etkileşimi (Cravotto & Carnaroglio, 2017)

Kısaca mikrodalga ışınıyla madde arasındaki etkileşim üç farklı şekilde açıklanabilir: soğurma (Şekil 1.45 c), iletim (Şekil 1.45 b) ve yansıma (Şekil 1.45 a). Organik çözücülerden polar özelliklere sahip malzemeler, mikrodalgaların güçlü bir şekilde emilmesine ve bunun sonucunda ortamın hızla ısınma durumuna yol açarlar. Polar olmayan(kutupsuz) mikrodalga(MW) geçirgenliği olan materyallerin mikrodalgalarla küçük bir etkileşimi vardır (Şekil 1.46) (Cravotto & Carnaroglio, 2017).

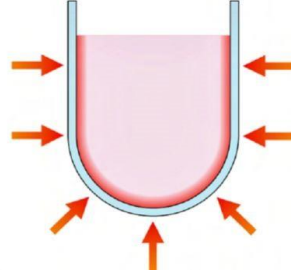


Şekil 1.46: Elektromanyetik spektrum ve elektromanyetik spektrumda yer alan bazı ışınların madde ile etkileşimleri (Cravotto & Carnaroglio, 2017)

1.4.3.2 Mikrodalga Maddeyi Nasıl Isıtır?

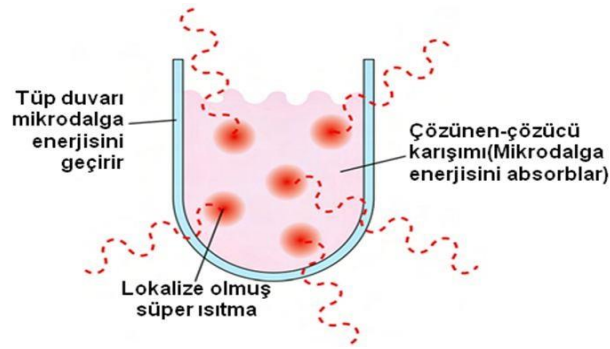
Mikrodalga ile ısı ilk önce kabın duvarlarından maddeye aktarılarak çözücüye ve reaktiflere ulaşır (Şekil 1.47). Isı, farklı maddelerin ısı iletkenliklerine bağlı olduğundan, bu yöntem, enerjiyi bir sisteme aktarmanın yavaş ve verimsiz bir yoludur. Reaksiyon kabının ve kap içerisinde bulunan maddenin ısıl dengeye ulaşması sırasında kabın sıcaklığı, reaksiyon karışımınıninkine kıyasla yüksektir. Dengeyi sağlamak saatler alabilir. Geleneksel ısıtma aynı zamanda kimyagerin reaksiyonu kontrol etmesini de engel olur. Standart ısıtma işlemi

uygulandığında, ısıtıcı kaynağın uzaklaştırılması daha sonrasında sıcaklığın düşürülebilmesi amacıyla bir soğutma işleminin kullanılması gerekmektedir (Şekil 1.47) (Kumar vd., 2020).



Şekil 1.47: İletim yolu ile ısıtma (Kumar vd., 2020).

Şekil 1.48 'de gösterildiği gibi, işlem kabın içindeki ısıl iletkenliklere bağlı olmadığından sonuç, mikrodalgaların reaksiyon karışımındaki moleküllerle doğrudan etkileşime girdiği ve sıcaklıkta hızlı bir artışa yol açtığı ani bir yerel ısınmadır. Enerjiyi mikrodalgardan maddeye aktarmak ve dolayısıyla maddeyi ısıtmak için iki ana mekanizma vardır: dipol dönüşü ve iyon iletimi. Mikrodalga ısıtma aynı zamanda reaksiyonun kolay kontrolünü sağlar (Şekil 1.48) (Kumar vd., 2020).



Şekil 1.48: Mikrodalga ile ısıtmanın modeli (Kumar vd., 2020)

1.4.3.3 Mikrodalga ile Çözücüsüz Ortamda Yapılan Reaksiyonların Avantaj ve Dezavantajları

Solventsiz gerçekleştirilen reaksiyonlarda farklı avantajlar olsa da, tüm işlemler gibi, istenmeyen bazı olumsuz yönleri de vardır. Ancak solventsiz bir ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlar genel olarak birçok açıdan avantajlıdır. Mikrodalga(MW) yönteminin dahil

edilmesiyle de verimsel oranda artış ve doğa dostu reaksiyonlar elde edilebilmiştir (Yadav & Mohite, 2020).

Tablo 1.3: Çözücü olmayan ortamda katı üzerinde gerçekleştirilen tepkimelerin olumlu ve olumsuz yönleri

Olumlu Yönler

- Girenler direk etkileşir.
- Mikrodalga maddeleri iyi bir şekilde adsorbe eder.
- Doğaya zararı az üretimlerin yapılması sağlanır.
- Saflaştırma işlemlerini oldukça basitleştirir.
- Maddeler defalarca kullanılabilir.
- Reaksiyon kolaylaşır. Kramik, bozunma gibi istenmeyen olaylar azalır.
- Sıcaklık az olduğundan güvenliği artırır.

Olumsuz Yönleri

- Tepkime şartlarının istenildiği gibi ayarlanamaması.
 - Reaktif madde miktarını çoğaltmak problem oluşturabilir.
 - Sıcaklık kontrolünü net olarak takip etmek çok zor olabilir.
-

1.4.3.4 Mikrodalga Kullanımının Organik Sentezde Yararları

- Reaksiyonun hızında artış
- Hızlı bir ısıtma kaynağı
- Verimde artış
- Isıtmada homojenlik
- Isıtmada seçicilik
- Doğa dostu kimya

Mikrodalgalar maddeleri direkt ısıttığı için çözücü kullanması azaltılabilir yahut asla kullanılmayabilir(Şekil 1.49) (Nain vd., 2019).

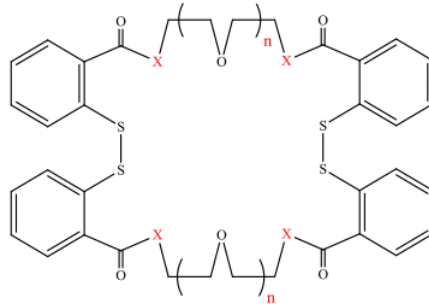
*



Şekil 1.49: Mikrodalga sentez cihazı

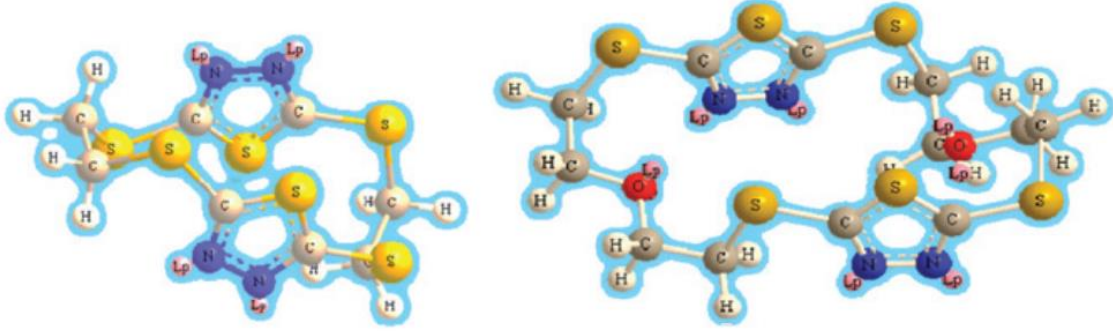
1.5 Literatürdeki bazı çalışmalar

Çalışır ve arkadaşları makrosiklik benzo-tiyo ve benzo-okso taç eterleri esterleşme-katılma yöntemi kullanılarak hazırlamışlardır. Bu bileşikler, kloroform içinde azot atmosferi altında piridin bazı varlığında 2,20-ditiyodibenzoil klorür ve çeşitli glikoller ve ditiyoller kullanılarak sentezlenirken, mikrodalga (MW) ışınlama ve geleneksel ısıtma ile geri soğutma koşullarında gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.50) (Calisir & Çiçek, 2017).



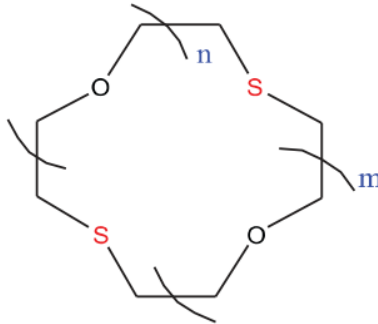
Şekil 1.50: Esterleşme-Katılma yoluyla hazırlanmış benzo-okso ve benzo-tiyo taç eterleri (Calisir & Çiçek, 2017)

Çiçek ve arkadaşları, 1,3,4-tiyadiazol-2,5-ditiyol (bismuthiol) içeren hetero-taç eterler sentezlemişlerdir. Bu bileşikler, uygun etilen glikol dihalojen türevlerinin 1,3,4-tiyadiazol-2,5-ditiyol dipotasyum tuzu ile yüksek oranda seyreltilmiş koşullar altında, geleneksel ısıtma yöntemi ile, azot atmosferinde, nükleofilik yer değiştirme (S_N2) reaksiyonu ve ardından halka kapanması ile hazırlanmıştır (Şekil 1.51) (Çiçek & Onbaşıoğlu, 2016).



Şekil 1.51: Makroheterosiklik taç eterlerin 3D gösterimleri (Çiçek & Onbaşıoğlu, 2016)

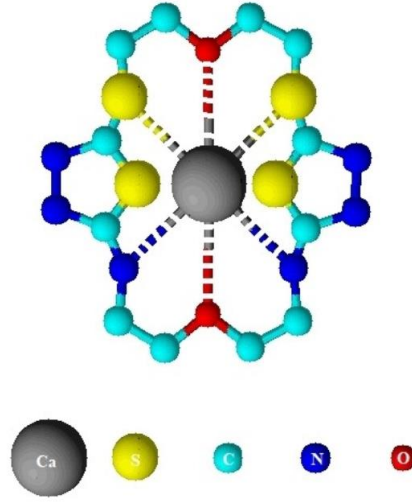
Tiyo-taç eterlerle ilgili bir başka çalışmada, sert-yumuşak asit kavramı ile kompleksleme arasındaki bağlantı araştırılmıştır. Bu çalışmalarda kükürt oranı arttıkça veya oksijen oranı azaldıkça yumuşaklık karakteri artmakta, diğer bir ifadeyle sertlik karakteri azalmaktadır. Sertlik arttıkça sert metallere kompleksleme ihtimali artmakta, yumuşaklık karakteri arttıkça ise yumuşak metallere kompleksleme ihtimali artmaktadır (Şekil 1.52) (Çiçek & Çalışır, 2016).



Şekil 1.52: Tiyo-okso taç bileşikler (Çiçek & Çalışır, 2016)

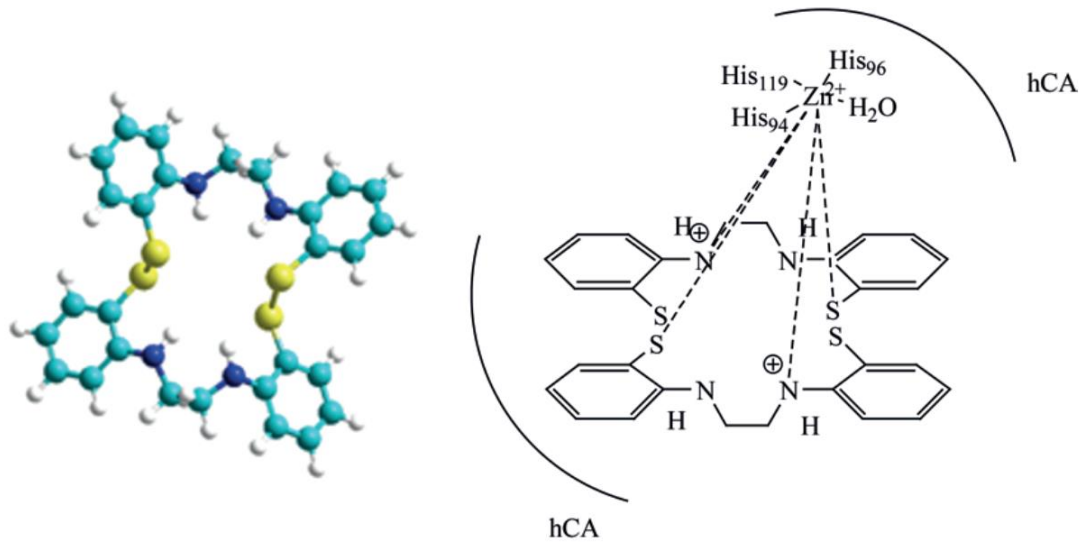
Yeşil kimyanın öncülerinden biri olan mikrodalga destekli sentez tekniği, bir başka çalışmada aromatik tiyadiazol taç eterlerini sentezlemek için kullanılmıştır. Tiyadiazol taç eterler, 2-amino-5-merkaptol-1,3,4-tiyadiazol ve mono-di-tri-tetra etilen glikol diklorür bileşiklerinin asetonitril çözücüsü ve sezyum karbonatın varlığında S_N2 reaksiyon mekanizması kullanılarak siklizasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Job's Plot yöntemiyle

kompleksleşme özelliklerinin de araştırıldığı bu çalışmada sentezlenen taç eterler oldukça yüksek kompleksleşme değerleri ortaya koymuşlardır (Şekil 1.53) (Canbolat vd., 2022).



Şekil 1.53: Bir tiyo-aza-okso taç eter bileşiğinin kompleksleşme yapısı (Canbolat vd., 2022)

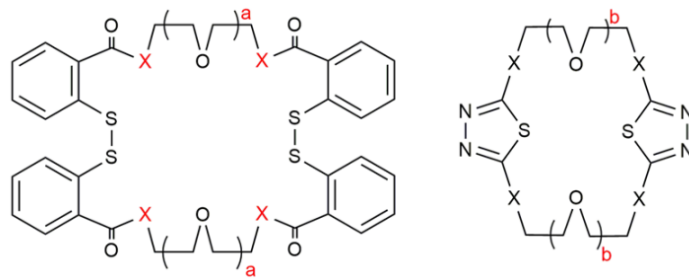
Benzo-tiyo-aza bileşikleri için yapılan bir çalışmada, en küçük hidrofilik iç boşluğa ve en yakın konumdaki kükürt atomlarına sahip olan bileşiğin en yüksek inhibisyonu gösterdiği ve daha büyük iç boşluğa rağmen, ilave amino asitlerle hidrojen bağı ve moleküldeki katlanma nedeniyle yapıdaki oksijen heteroatomlarının sayısı arttıkça inhibisyonun arttığı gözlenmiştir (Şekil 1.55) (Sapmaz vd., 2023).



Şekil 1.54: Bir tiyo-aza-okso taç eter bileşiğinin kompleksleşme yapısı (Sapmaz vd., 2023)

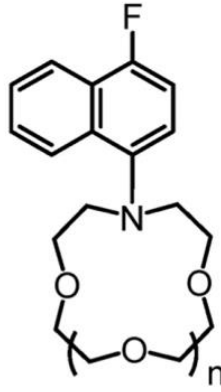
Hafif koşullar altında bazı tiyo-oksokrown eter ligandlarının sentezini konu edinen bir çalışmada, sentezlenen makrosiklik eterler, incelenen metal iyonlarına karşı farklı bağlanma yeteneği düzenleri sergilemektedir. Sentezlenen çeşitli tiyo-taç eterlerin incelenen metal katyonlarının taşınma yeteneği üzerindeki etkisi sistematik olarak araştırılmamış olsa da, ön sonuçlar tiyo-taç eterlerin metal bağlanması için halkasal çerçevede sadece oksijen atomları içeren taç eterlere göre bir avantaja sahip olabileceğini göstermektedir, çünkü bir taç halkasına bir kükürt atomunun eklenmesi, metal iyonları ile kompleksleşme üzerine uygun entropik değişime yol açmaktadır. Sonuçlar, bağlanmanın oksijen ve sülfür atomlarının metal iyonlarına polarizasyon dengesi ile sinerjik koordinasyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür (Çiçek & Yıldız, 2011).

Enzim akivitesi üzerine yapılan bir çalışmada taç eterlerin izoenzim üzerinde aktivasyon etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışma detaylı olarak incelendiğinde, tiyoester grubu içeren benzo-tiyo taç eter ve tiyadiazol taç eterlerin aktivasyon özelliği gösterdiği; ester grubu içeren benzoookso taç eterlerin ise inhibisyon etkisi gösterdiği görülmektedir. Bu durum, inhibisyon ve aktivasyon arasındaki rekabetin olduğu bir ortamda fonksiyonel grupların, atomların, atomların konumlarının, halka boşluklarının ön planda olmasından kaynaklanmıştır. Literatürde sülfür içeren tiyo taç eterlerin geçiş metalleri ve ağır metallere; oksijen içeren analogların ise toprak alkali ve alkali metal iyonuna afinite gösterdiği görülmektedir. Ayrıca, kükürt atomlarının taç eter halkası üzerinde dışa doğru bir boşluğa sahip olması ve tek başına bile zayıf Van der Waals bağları yoluyla enzimin aktif bölgesindeki metal iyonunu açığa çıkarması mümkün olmuştur. Oksijen içeren analogların daha az afiniteye sahip olması nedeniyle rekabette inhibisyon mekanizmasının ön plana çıktığı görülmüştür. Artan halka boşluğunun etkileri, inhibisyon ve aktivasyonun yarıştığı bir ortamda aktivasyon gösteren moleküller arasında gözlenmiştir. Halka boşluğu arttıkça aktivasyon artışı görülmüştür. İnhibisyon sonuçları, inhibisyon ve aktivasyonun yarıştığını göstermiştir (Şekil 1.55) (Akkemik vd., 2018).



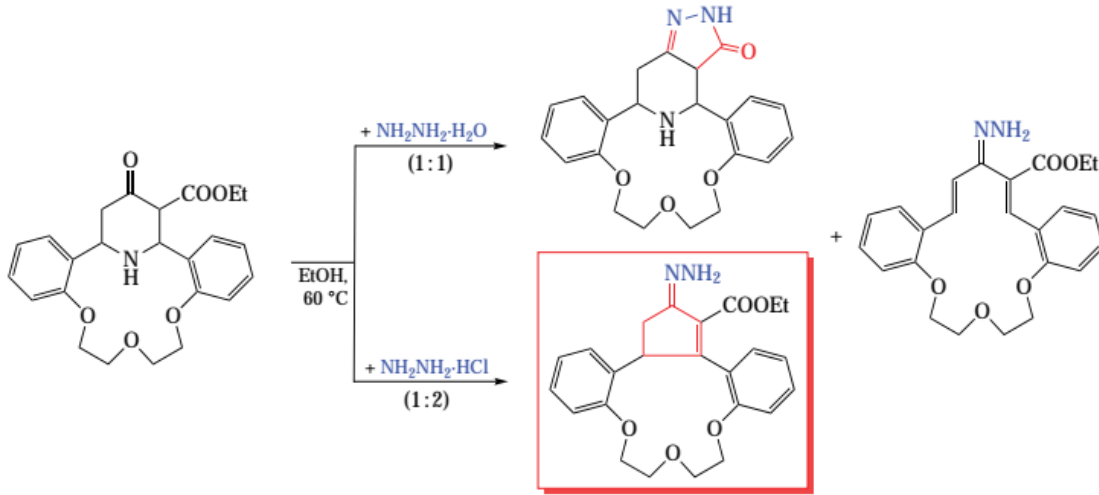
Şekil 1.55: Benzo-tiyo taç eter ve tiyadiazol taç eter (Akkemik vd., 2018)

Buchwald-Hartwig aminasyonu yoluyla sentezlenen Flor naftilenli aza-taç eterlerin yer aldığı bir çalışmada, taç eterlere lityum bağlanması üzerine absorpsiyon spektrumları, azalmış konjugasyon uzunluğuna atfedilebilecek hipokromik kaymalar sergilemiştir. Taç eter ve lityum ile ölçülen ^{19}F -NMR spektrumları, metal-ligand etkileşimlerinin hızlı dengesinden kaynaklanan pik genişlemesine eşlik eden aşağı yönlü kimyasal kaymalar göstermektedir. ^1H -NMR spektrumlarında da benzer kimyasal kaymalar ve pik genişlemesi gözlenmiştir. Lityum iyonlarının eklenmesi üzerine ^{19}F -NMR spektrumları, konsantrasyon-yanıt eğrisini çizmek için kullanılan lityum içermeyen ^{19}F -NMR pikine kıyasla aşağı yönlü kimyasal kaymalarla sonuçlanmıştır. Taç eter ligandları Li^+ ya yanıt verirken, burada Lityumun tespit sınır değerinin (LOD) onlarca μM olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.56) (Kim & Koo, 2024).



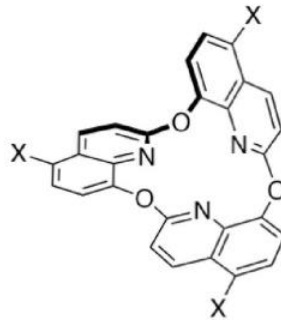
Şekil 1.56: Flor naftilenli okso-aza taç eter (Kim & Koo, 2024).

Bir başka çalışmada, 4-oksopiperidin-3-karboksilat parçasını içeren aza-14-taç-4'ün hidrazin ve hidroksilamin ile reaksiyonları fonksiyonel gruplarda ilerlemiştir. Beklenmedik bir ürün olan siklopenteno-13-taç-3 eter türevi, hidrazin hidroklorür kullanıldığında oluşmuştur. Bu oluşum piperidinin deaminasyonu ve ardından ara hidrazono dienin Nazarov reaksiyonu yoluyla gerçekleşmiştir. ADMET hesaplaması yoluyla QSAR'a göre, sentezlenen bileşiklerin biyolojik çalışmalar için yüksek potansiyel gösterebileceği belirtilmiştir (Şekil 1.57) (Nguyen vd., 2023).



Şekil 1.57: Aza-14-taş-4'ün hidrazin ve hidrosilamin ile reaksiyonu (Nguyen vd., 2023)

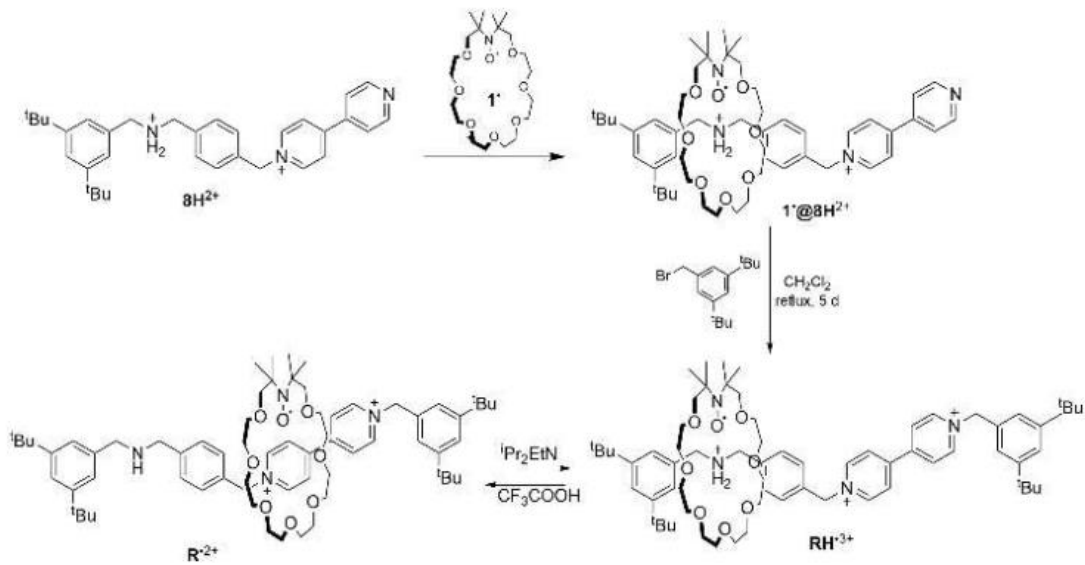
Kobayashi ve arkadaşları, aza-okso taş eterlerin bir türevi olan trikinolin bileşiklerini sentezlemişlerdir. Oxa-TriQuinoline (o-TQ), yarı sert esnek bir konformasyona ve üç kinolin birimi aracılığıyla tripodal bir ligasyon kabiliyetine sahip aza-oxa-taş bileşikler koleksiyonuna yeni bir örnektir. Bu çalışmada, o-TQ'nun fizikokimyasal özelliklerini modüle etmek için, taş eterin dış kenarına fonksiyonel gruplar ve aromatik sübstitüentler yerleştirilmiştir. Taş eterdeki elektrofilik aromatik sübstitüsyon, nitrasyon ve brominasyona izin vererek amino fonksiyonel grupları ve aromatik sübstitüentler taşıyan bir dizi o-TQ türevine yol açmıştır (Şekil 1.58) (Kobayashi vd., 2023).



Şekil 1.58: Trikinolin aza-okso taş eteri (Kobayashi vd., 2023)

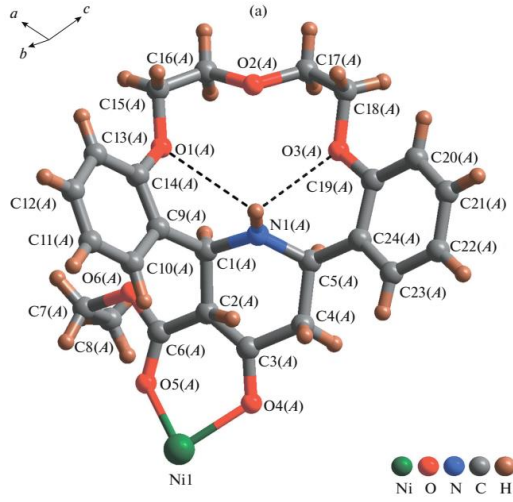
Aza-taş eterlere dayanan yeni nitroksitler hazırlanan çalışmada bu taş eterlere karşılık gelen komplekslerin EPR (electron paramagnetic resonance) analizi ile inorganik ve organik kationların tespiti için seçici sensörler kullanılmıştır. Nitroksit birimi, bir dizi alkali ve toprak alkali metal kasyonu için hassas bir prob olarak davranmıştır ve nitrojen hiperfine

sabitlerinin değerinde ve kompleksleşme üzerine bazı metal katyonlarının sıfır olmayan nükleer spini nedeniyle bölünmüş sinyallerin görünümünde farklılık gösteren EPR spektrumları vermiştir. Hazırlanan moleküler makinede pH değişimi, kayda değer bir sinyal kaybı olmadan EPR ile hızlı bir şekilde izlenen tipik tersinir translasyonel ileri ve geri hareketi üretmiştir. Redoksaktif kalıcı nitroksit radikalinin varlığı ile birlikte bu olumlu özellik, taç eterden türetilmiş rotaksan radikalini, bir yakıt mevcut olana kadar sürdürülen bir katalitik oksidasyon döngüsü tarafından tetiklenen, tekrarlayan ileri geri hareket gerçekleştirilebilen moleküler makineler hazırlamak için uygun bir aday haline getirmektedir (Şekil 1.59) (Poderi vd., 2023).



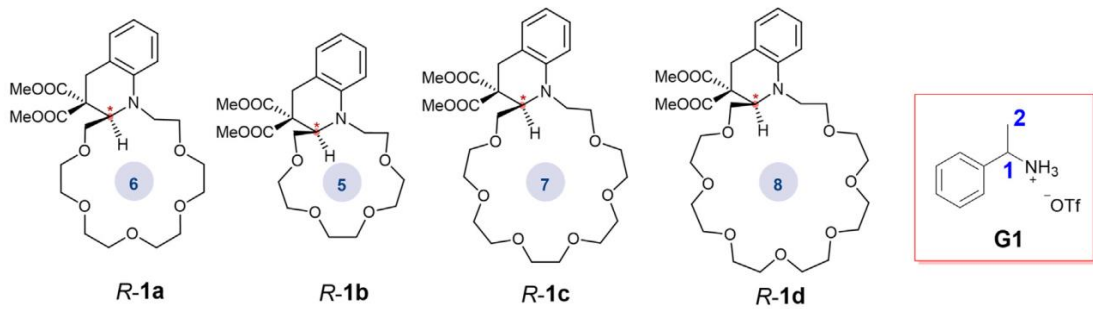
Şekil 1.59: Okso-aza taç eterden moleküler makine rotaksan (RH³⁺) oluşumu (Poderi vd., 2023)

Aza-taç eterler, tek kristal koordinasyon bileşiği yapılarında da ligand olarak aktif görev almaktadır. Nikel(II) nitrat ile bir etoksikarbonil alt birimi içeren aza-14-taç-4-eter türevidi [Ni₃(NO₃)₄L₄]₂(NO₃) bileşiminde yeni bir koordinasyon bileşiğini tek kristaller halinde meydana getirmiştir. Bu kompleks molekülünün karmaşık bir geometriye sahip olduğu ve üç nikel atomu tarafından koordine edilen dört çift simetrik ligand molekülünden oluştuğu gösterilmiştir. Kompleks molekülün stabilizasyonu, bir taç-eter parçasını içeren güçlü intramoleküler hidrojen bağlarının varlığı ile sağlanmıştır (Şekil 1.60) (Kvartalov vd., 2023).



Şekil 1.60: $[\text{Ni}_3(\text{NO}_3)_4\text{L}_4]_2(\text{NO}_3)$ kompleksinin bileşimindeki taç eterin (L ligand molekülünün) yapısı (Kvartalov vd., 2023)

Aza taç eterler, makrosiklik kiral tanıma çalışmalarının geliştirilmesinde de aktif rol alır. Yüksek derecede enantiyopür C_1 -simetrik aza-taç eterler sentezlenen bir çalışmada, aminler ve amino asit türevleri için kiral kaydırma ajanları olarak C_1 -simetrik aza-taç eterler hazırlanmıştır. Bu taç eterler, hazır ve ucuz aza-taç eterlerin katalitik enantiyoselektif simetri kırıcı $C(\text{sp}^3)\text{-H}$ bağı dönüşümünden hazırlanmıştır, rasemik aminleri ve amino asit türevlerini çözmek için yararlı $^1\text{H-NMR}$ kiral kaydırma reaktifleridir ve kiral bileşiklerin, özellikle de kolorimetrik yöntemle tespit edilemeyen ve nicelendirilemeyen kromofor içermeyenlerin enantiyomerik saflığının kolay ve hızlı bir NMR testini sağlamaktadırlar. Bu bileşikler, özellikle, UV-inaktif kiral amino-ziyaretçileri çözebilmiş ve miktarlarını belirleyebilmişlerdir (Şekil 1.61) (Feng vd., 2023).



Şekil 1.61: Sırasıyla R-1a (a), R-1b (d), R-1c (e) ve R-1d (f) kiral aza-taç eterlerinin miktarı artırıldığında rasemik G1'in (CD_3CN 'de 5 mM) karakteristik proton rezonans sinyallerine karşılık gelen 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının bölümlerinin değişimi (Feng vd., 2023).

1.6 Biyolojik Çalışmalar

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda antioksidanlar, oksidatif stres ile radikaller oldukça fazladır. Özellikle biyolojik numunelerin antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif

stresi sebebiyle ortaya çıkan hasar iyileştirilebilmektedir. Antioksidan türevlerini içeren besin maddeleri ile yapay takviye edici yapıların etkilerinin kıyaslanması amacıyla farklı yöntemler olmasına rağmen en çok başvurulan yöntemlerin başında 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ile antioksidan özelliklerinin tespiti gelmektedir.

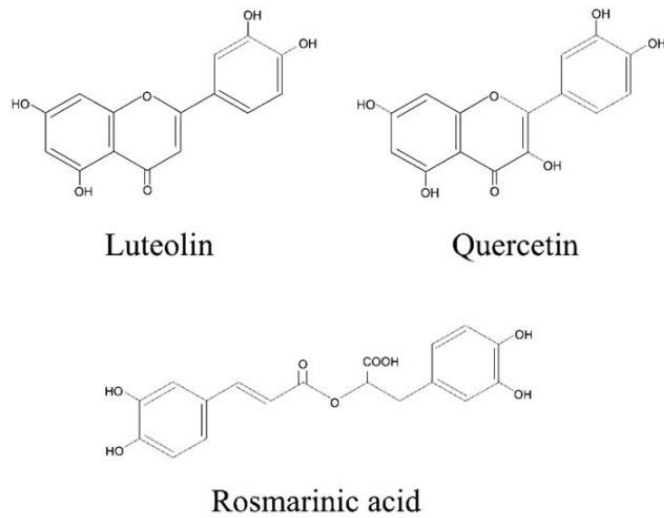
Antioksidan bileşikler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif hasarın azaltılmasında hayati bir rol oynamaktadır. Bu amaçla kullanılan bileşiklerin DPPH radikal temizleme yeteneği, antioksidan profilleri açısından son derece değerli olabilmektedir. DPPH radikalinin uzaklaştırılması, gıda ve farmasötik uygulamalarda en yaygın olarak uygulanan ve kullanılan yöntemlerden biridir. İnceleme sonucunda DPPH yönteminin çoğunlukla fenolik bileşiklerde ve daha sonra sınırlı polariteye sahip bileşiklerde daha iyi yanıt verdiği rapor edilmiştir. Polar ve fenolik bileşikler söz konusu olduğunda reaksiyon ortamına su, yani sulu metanol eklenmesi daha iyi sonuçlar vermektedir. Düşük polariteli bileşikler test ederken radikalli etil asetat uygundur. Tüm sonuçlar, DPPH reaksiyon hızlarının, test edilen antioksidan bileşiklerin kimyasal özelliklerinden ziyade radikal bölgenin sterik erişilebilirliğine bağlı olduğunu göstermektedir. DPPH'nin antioksidanlarla reaksiyona girme hızı, karışık SET ve HAT mekanizmalarının değişen oranlarına bağlıdır. DPPH temizleme ve yanıtlarının reaksiyon mekanizmaları birçok çevresel ve deneysel faktör tarafından değiştirilmektedir. Antioksidanların DPPH radikalleri ile etkileşimi, tek tek bileşiklerin toplam aktivitesinden daha az olduğu belirlenmiştir. Karışımlardan elde edilen ekstraktlarla radikal temizlemenin aslında DPPH testinde bastırıldığını açıkça göstermektedir. Bu nedenle tahlil, hücrelerde veya yiyeceklerde potansiyel radikal temizlemeyi tam olarak göstermez ve sterik müdahaleler, testteki tüm sinerji veya antagonizmaları açıklayamamaktadır (<https://doi.org/10.3390/pr11082248>).

Bu sebeple bazı bileşiklerin (vitamin C, vitamin E, ellagik asit, troloks, resveratrol, vb.) radikal tutma özellikleri DPPH yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışmada en düşük antioksidan etki silimarin, en yüksek antioksidan aktivite ise kuersetin olarak belirlenmiştir (DOI:10.30782/jrv.795808).

Bir diğer çalışmada su mercimeği numunesinin antioksidan özellikleri farklı yöntemler kullanılarak belirlenmiştir. Kurutulmuş su mercimeği ekstraktının linoleik asit peroksidasyonunu yüzde yüz verimle bloke ettiği belirlenmiştir. Bu bitki ekstraktı, doğal olması sebebiyle gıdalarda antioksidan olarak kullanımı olasıdır (RESEARCH ARTICLES J Res Vet Med. 2020: 39 (2) 67-72).

Hintinciri türlerinden biri olan *Ficus religiosa* ile gerçekleştirilen antioksidan aktivite çalışmalarında malzemelerin serbest radikalleri temizleme veya hidrojen kaynağı olarak hareket etme yeteneğini ölçmek için 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal yöntemi kullanılmıştır. DPPH serbest radikalleri, 517 nm'lik (mor) maksimum absorpsiyon dalga boyunu üretmek için elektronlarla etkileşime girmektedir. Serbest radikal temizleyici antioksidanlarla birleşerek DPPH'yi DPPHH'ye indirger ve DPPH'nin emilimini azaltır. Bir DPPH çözeltisi bir hidrojen atomu donörüyle birleştiğinde, difenilpikrilhidrazinin (radikal olmayan) indirgenmiş formu üretilir. Bunun oluşumu, tüm ekstraktların serbest radikalleri engellediğini ve antioksidan kapasiteyi arttırdığını göstermektedir. *F. Religiosa* antioksidanlar açısından zengindir ve serbest radikallerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Antioksidanlar, inflamatuvar hastalıkların nedeni olan serbest radikallerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olarak serbest radikal hastalıklarını önlemeye yardımcı olabilir. *Ficus religiosa* da serbest radikallerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde oldukça etkili olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (<https://doi.org/10.3390/molecules27041326>).

Antioksidanların tespit edildiği ve uygulandığı çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, piyasadaki sentetik antioksidanlar ile bitkilerden ekstrakte edilen antioksidanların radikal tutma etkisi giderimi amacıyla belirlenmesinde antioksidan kapasitelerinin incelenmesi gerekmektedir.



Şekil 1.62: Çalışmada kullanılan polifenolik bileşiklerin kimyasal yapıları: luteolin, kuersetin ve rosmarinik asit.

Silva ve arkadaşlarının çalışmasında, üç polifenolik bileşik olan luteolin, kuersetin ve rosmarinikasitin PC12 hücrelerinde oksidatif DNA hasarı üzerindeki koruyucu etkilerinin altında yatan bazı mekanizmaları gösterilmiştir (Şekil 1.62). Luteolin ve kuersetin, rosmarinik asitten daha büyük ölçüde iplikçik kırılmalarının oluşumunu önlemesine rağmen, bu sonuncusu iplikçik kırılmalarının oluşumunu onarmak için en yüksek kapasiteyi sunmuştur. Ayrıca rosmarinik asit, fotosensitizer bileşik (Ro 19-8022) ile indüklenen oksitlenmiş nükleotidik bazların onarımını artıran tek bileşik olmuştur. Onarım enzimlerinin aktivitesi, daha önce DNA'yı kesmek için bileşiklerle muamele edilen hücrelerden elde edilen hücresiz bir ekstrakt kullanılarak in vitro baz eksizyon onarım deneyi ile gösterilmiştir. Rosmarinik asidin koruyucu etkisi, gerçek zamanlı RT-PCR yoluyla gözlemlenen OGG1 onarım geninin artan ekspresyonu ile daha da doğrulanmıştır. Elde edilen veriler, rosmarinik asidin, luteolin ve kuersetin için gözlemlenen etkilerden çıkarıldığı gibi, reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi üzerinde doğrudan bir etkiden ziyade, DNA onarımından sorumlu hücre içi mekanizmalar üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu sonuçlar, bu polifenollerin ve özellikle rosmarinik asidin, nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlarda yaygın olarak ortaya çıkan oksidatif stres kaynaklı DNA hasarının koruyucuları olarak önemine işaret etmektedir (Silva vd., 2008).

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

2.1 Materyal

2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 2.1: Taç eterlerin sentezinde ve saflaştırmada kullanılan kimyasal maddeler

KİMYASAL ADI	MARKA
Kloroform (çözücü)	Merck
Asetonitril (çözücü)	Merck
Hekzan	Merck
2,4 –diamino-6-metil-1,3,5-triazin bileşiği	Sigma-Aldrich
1,2-etan dibromür bileşiği	Sigma-Aldrich
Dietilen glikol diklorür bileşiği	Sigma-Aldrich
Trietilen glikol diklorür bileşiği	Sigma-Aldrich
Tetraetilen glikol diklorür bileşiği	Sigma-Aldrich
Sezyum Karbonat (Katalizör)	Sigma-Aldrich

2.1.2 Kullanılan Alet ve Cihazlar

Maddelerin sentezlenmesi, saflaştırılması, karakterize edilmesi işlemlerinde aşağıdaki teçhizat ve cihazlar kullanılmıştır.

MİKRODALGA CİHAZI: MİLESTONE STARTSNTH

HASSAS TERAZİ: RADWAG AS 220/C/220

FTIR SPEKTROFOTOMETRESİ: PERKİN ELMER BX 2 FTIR

EVAPORATÖR: HEİDOLPH VAP VALUE

MAGNETİK KARIŞTIRICI ISITICI: IKA, HEİDOLPH, NÜVE

NMR CİHAZI: ALLİGENT TEKNOLOGİES 400 MHZ (ATA. ÜNİ.)

OTOMATİK PİPETLER: MEDİSİS, EPPENDORF

UV LAMBA: UVGL-58 HANDHELD

ETÜV : BİNDER

ÇALKALAMALI İNKÜBATÖR: IKA KS4000 İ

SAF SU CİHAZI: HUMAN POWER I SCHOOLAR UV

KİMYA ÇİZİM PROGRAMLARI: 1.) ChemBioDraw Ultra 12 Serial Number: 2319124
Reg. Code: 7DNA-YNZM-PDHP-K3XY-UX. 2.) ACD/ChemSketch Freeware

2.1.2.1 S1 Bileşiğinin Sentezi ve Bulguları

2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin bileşiğinden 0,625 g (5 mmol) alınarak 250 ml'lik reaksiyon balonu kullanılmak suretiyle 150 ml'lik CH₃CN ve 5 ml su solventi içerisinde çözüldü. Sisteme azot gazı bağlanarak 10 dakika boyunca 78°C sıcaklıkta mikrodalga reaksiyon cihazı içerisinde (700 W) geri soğutma düzeneğinde tepkime sürdürüldü. Karışıma 2,0 g katalizör olarak Cs₂CO₃ katısı ekleme işlemi yapıldı. 78 °C sıcaklıkta 15 dakika süresince mikrodalga cihazı ile (700 W) geri soğutma düzeneğinde ısıtılmak suretiyle geriye akış gerçekleşti. Gerçekleşmesi muhtemel polimerleşmelerin meydana gelmemesi hedeflenerek 50 ml asetonitrilde çözülmüş 0,6 ml (5 mmol) dietilenglikol diklorür sıvısı damlatma hunisinin basınç kontrollü olanı tercih edilerek 78 °C sıcaklıkta damla damla geri akış sistemine 30 dakikaya yayılarak eklendi. İşlem 120 dakika sürenin sonunda bitirildi. Tepkime tamamlandıktan sonra reaksiyon balonundaki çözelti oda sıcaklığındaki laboratuvar ortamında soğutuldu. Ortamda oluşan tuzu uzaklaştırmak için çözeltisi süzülüp evapore işlemi yapıldı. Kloroform ile ekstrakte edildi. (Teorik: 0,9755 g. Deneysel: 0,375 g. verim:%38,44)



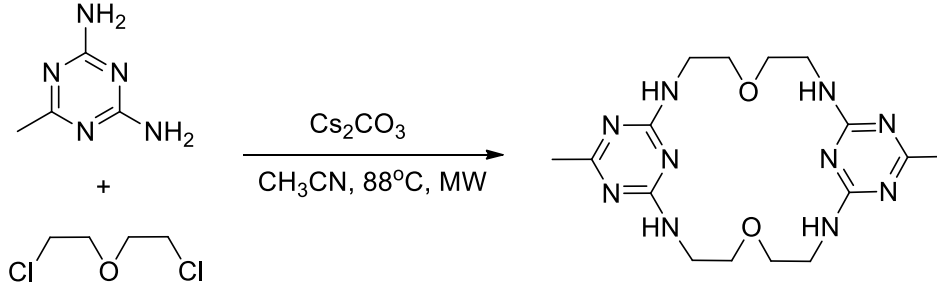
Resim 2.1: Deney aşamaları

FTIR (γ cm⁻¹): 3469 N-H bağı gerilimi (sekonder amin), 3092 ve 3006 C=N asimetrik ve simetrik çift bağı gerilmesi, 2963-2864 arası CH₃ ve CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1675 C=N gerilmesi, 1636 ve 1549 triazin halkası asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1450 CH₃ grubunun asimetrik eğilmesi, 1429 CH₂ grubu eğilmesi (makaslama), 1365 CH₃ grubunun simetrik eğilmesi (şemsiye), 1255-1205-1121-1041 eter eğilmeleri, 792 N-H eğilmesi (sekonder amin, vag salınımı), 745 halkanın düzlemin dışına eğilmesi (Şekil 3.3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,26 (CDCl₃), 5,08 (4H, NH), 3,66 (8H, -CH₂-O-), 3,49 (8H, -CH₂-CH₂-O-), 2,29 (6H, -CH₃) (Şekil 3.15).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 181,71 (2C, -C(sp²)-CH₃), 164,80 (4C, -C(sp²)-NH), 76,89 (CDCl₃), 72,02 (4C, -CH₂-O-), 54,29 (4C, -CH₂-CH₂-O-), 22,86 (2C, -CH₃) (Şekil 3.16).

MS (M⁺, m/z): 389,51 (Teorik:390,22) (Şekil 3.11).



Şekil 2.1: S1 reaksiyon şeması

2.1.2.2 S2 Bileşiğinin Sentezi ve Bulguları

2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin bileşiğinden 1,251 g (10 mmol) alınarak 250 ml'lik reaksiyon balonu kullanılmak suretiyle 150 ml'lik CH₃CN ve 5 ml su solventi içerisinde çözüldü. Sisteme azot gazı bağlanarak 10 dakika boyunca 78°C sıcaklıkta mikrodalga reaksiyon cihazı içerisinde (700 W) geri soğutma düzeneğinde tepkime sürdürüldü. Karışıma 5,14 g katalizör olarak Cs₂CO₃ katısı ekleme işlemi yapıldı. 78 °C sıcaklıkta 15 dakika süresince mikrodalga cihazı ile (700 W) geri soğutma düzeneğinde ısıtılmak suretiyle geriye akış gerçekleşti. Gerçekleşmesi muhtmel polimerleşmelerin meydana gelmemesi hedeflenerek 50 ml asetonitrilde çözülmüş 1,56 ml (10 mmol) trietilenglikol diklorür sıvısı damlatma hunisinin basınç kontrollü olanı tercih edilerek 78 °C sıcaklıkta damla damla geri akış sistemine 30 dakikaya yayılarak eklendi. İşlem 120 dakika sürenin sonunda bitirildi. Tepkime tamamlandıktan sonra reaksiyon balonundaki çözelti oda sıcaklığındaki laboratuvar ortamında soğutuldu. Ortamda oluşan tuzu uzaklaştırmak için çözeltisi süzülüp evapore işlemi yapıldı. . Kloroform ile ekstrakte edildi.(Teorik:2,3919 g. Deneysel:0,0,875 g. verim:%36,6).

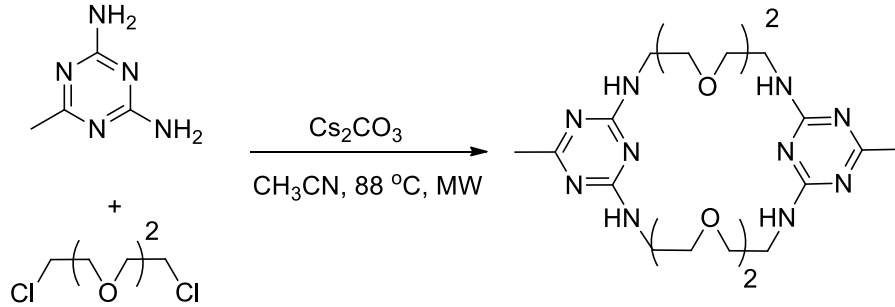
FTIR (γ cm⁻¹): 3479 N-H bağı gerilimi (sekonder amin), 3100 ve 3014 C=N asimetrik ve simetrik çift bağ gerilmesi, 2960-2868 arası CH₃ ve CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1655 C=N gerilmesi, 1623 ve 1556 triazin halkası asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1451

CH₃ grubunun asimetric eğilmesi, 1430 CH₂ grubu eğilmesi (makaslama), 1355 CH₃ grubunun simetric eğilmesi (şemsiye), 1255-1201-1113-1052 eter(R-O-R) eğilmeleri, 812 N-H bağı eğilmesi (sekonder amin), 745'te halkanın düzlem dışın eğilmesi (Şekil 3.5).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,25 (CDCl₃), 4,79 (4H, NH), 3,77 (8H, NH-CH₂-CH₂-O-), 3,68 (8H, -O-CH₂-CH₂-O-), 3,37 (8H, -NH-CH₂), 2,33 (6H, -CH₃) (Şekil 3.17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 181,58 (2C, -C(sp²)-CH₃), 164,93 164,80 (4C, -C(sp²)-NH), 77,23 (CDCl₃), 71,54 (4C, -O-CH₂-CH₂-O-), 70,85 (4C, NH-CH₂-CH₂-O-), 55,56 (4C, NH-CH₂-CH₂-O-), 29,88 (2C, -CH₃) (Şekil 3.18).

MS (M⁺, m/z): 478,10 (Teorik: 478,28) (Şekil 3.12).



Şekil 2.2: S2 reaksiyon şeması

2.1.2.3 S3 Bileşiğinin Sentezi ve Bulguları

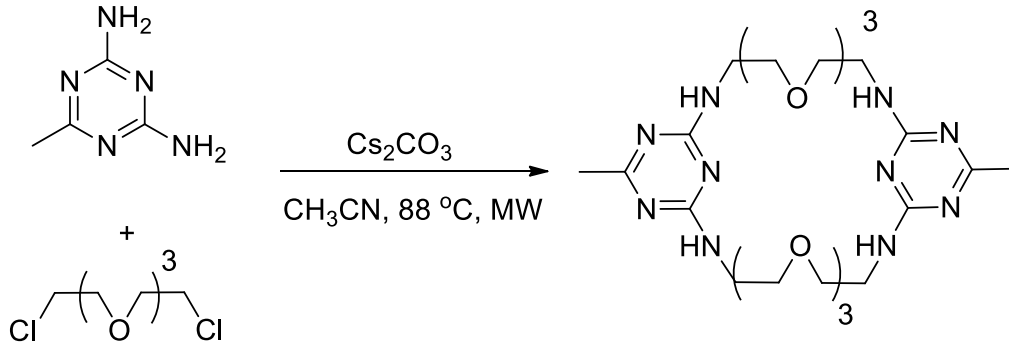
2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin bileşiğinden 1,251 g (10 mmol) alınarak 250 ml'lik reaksiyon balonu kullanılmak suretiyle 150 ml'lik CH₃CN ve 5 ml su solventi içerisinde çözüldü. Sisteme azot gazı bağlanarak 10 dakika boyunca 78°C sıcaklıkta mikrodalga reaksiyon cihazı içerisinde (700 W) geri soğutma düzeneğinde tepkime sürdürüldü. Karışıma 5 g katalizör olarak Cs₂CO₃ katısı ekleme işlemi yapıldı. 78 °C sıcaklıkta 15 dakika süresince mikrodalga cihazı ile (700 W) geri soğutma düzeneğinde ısıtılmak suretiyle geriye akış gerçekleşti. Gerçekleşmesi muhtemel polimerleşmelerin meydana gelmemesi hedeflenerek 50 ml asetonitrilde çözülmüş 1,95 ml (10 mmol) tetraetilenglikol diklorür sıvısı damlatma hunisinin basınç kontrollü olanı tercih edilerek 78 °C sıcaklıkta damla damla geri akış sistemine 35 dakikaya yayılarak eklendi. İşlem 120 dakika sürenin sonunda bitirildi. Tepkime tamamlandıktan sonra reaksiyon balonundaki çözelti oda sıcaklığındaki laboratuvar ortamında soğutuldu. Ortamda oluşan tuzu uzaklaştırmak için çözeltisi süzülüp evapore işlemi yapıldı. Kloroform ile ekstrakte edildi.(Teorik:2,8316 g. Deneysel:0,742 g. verim:%26).

FTIR ($\gamma \text{ cm}^{-1}$): Spektruma bakıldığında 3453 N-H bağı gerilmesi (sekonder amin), 2972-2887 arası CH_3 ve CH_2 asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1675 $\text{C}=\text{N}$ gerilmesi, 1639 ve 15493 triazin halkası asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1443 CH_3 grubunun asimetrik eğilmesi, 1415 CH_2 grubu eğilmesi (makaslama), 1375 CH_3 grubunun simetrik eğilmesi (şemsiye), 1247-1190-1124-1088-1046 eter(R-O-R) eğilmeleri, 813 N-H bağı eğilmesi (sekonder amin), 754 halkanın düzlem dışına eğilmesi gözlenmiştir(Şekil 3.7).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5,37 (4H, NH), 3,69 (8H, $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2$), 3,68 (8H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,64 (8H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3,38 (8H, NH-CH_2), 2,48 (DMSO-d6), 2,42 (6H, $-\text{CH}_3$) (Şekil 3.19).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 175,19 (2C, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-CH}_3$), 167,47 (4C, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-NH}$), 71,19 (4C, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}$), 70,43 (4C, O-CH_2), 70,31 (4C, $-\text{CH}_2\text{O-}$), 51,33 (4C, NH-CH_2), 40,11 (DMSO-d6), 25,34 (2C, $-\text{CH}_3$) (Şekil 3.20).

MS(M^+ , m/z): 566,48 (Teorik: 566,33) (Şekil 3.13).



Şekil 2.3: S3 reaksiyon şeması

2.1.2.4 S4 Bileşiğinin Sentezi ve Bulguları

2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin bileşiğinden 1,251 g (10 mmol) alınarak 250 ml'lik reaksiyon balonu kullanılmak suretiyle 150 ml'lik CH_3CN ve 5 ml su solventi içerisinde çözüldü. Sisteme azot gazı bağlanarak 10 dakika boyunca 78°C sıcaklıkta mikrodalga reaksiyon cihazı içerisinde (700 W) geri soğutma düzeneğinde tepkime sürdürüldü. Karışıma 4 g katalizör olarak Cs_2CO_3 katısı ekleme işlemi yapıldı. 78°C sıcaklıkta 15 dakika süresince mikrodalga cihazı ile (700 W) geri soğutma düzeneğinde ısıtılmak suretiyle geriye akış gerçekleşti. Gerçekleşmesi muhtemel polimerleşmelerin meydana gelmemesi hedeflenerek 50 ml asetonitrilde çözülmüş 0,86 ml (10 mmol) 1,2-dibromo etan sıvısı damlatma hunisinin basınç kontrollü olanı tercih edilerek 78°C sıcaklıkta damla damla geri

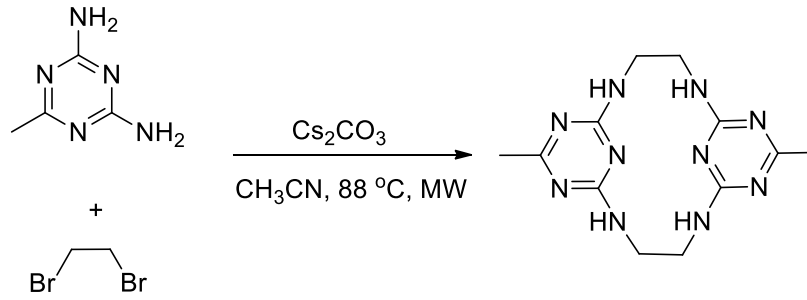
akış sistemine 35 dakikaya yayılarak eklendi. İşlem 120 dakika sürenin sonunda bitirildi. Tepkime tamamlandıktan sonra reaksiyon balonundaki çözelti oda sıcaklığındaki laboratuvar ortamında soğutuldu. Ortamda oluşan tuzu uzaklaştırmak için çözeltisi süzülüp evapore işlemleri yapıldı. Kloroform ile ekstrakte edildi. (Teorik:1,5108 g. Deneysel:0,89 g. verim:%58,9)

FTIR ($\gamma \text{ cm}^{-1}$): 3475 N-H bağı gerilmesi (sekonder amin), 3117 ve 3020 C=N asimetrik ve simetrik çift bağ gerilmesi, 2986-2870 arası CH₃ ve CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1656'da (C=N) gerilmesi, 1622 ve 1547 triazin halkası asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1445 CH₃ grubunun asimetrik eğilmesi, 1413 CH₂ grubu eğilmesi (makaslama), 1374 CH₃ grubunun simetrik eğilmesi (şemsiye), 811 N-H bağı eğilmesi (sekonder amin), 756 halkanın düzlemin dışına eğilmesi (Şekil 3.9).

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 4,55 (4H, NH), 3,35 (8H, -CH₂-), 2,49 (DMSO-d₆), 2,42 (-CH₃) (Şekil 3.21).

¹³C NMR (CDCl₃) δ (ppm): 175,15 (2C, C(sp²)-CH₃), 167,48 (4C, C(sp²)-NH), 50,87 (4C, NH-CH₂), 40,77-39,51 (DMSO-d₆), 24,83 (-CH₃) (Şekil 3.22).

MS(M⁺, m/z): 301,45 (Teorik: 302,17) (Şekil 3.14).



Şekil 2.4: S4 reaksiyon şeması

2.2 DNA Koruma Aktivitesi Tayini

2.2.1 Metot

DNA koruma aktivitesi, Akkemik ve arkadaşları tarafından kullanılan yöntemle gerçekleştirilmiştir. pBR322 plazmid DNA'sı, Fenton çözeltisinin zararlı etkilerini ve S1-4 bileşiklerinin DNA konformasyonu üzerindeki koruyucu etkisini tespit edilmesi amacıyla kullanılmıştır. Her bir bileşiğin 1 mg/mL'lik sulu çözeltileri hazırlandı. Her bir bileşik için

iki farklı konsantrasyon (1000 mg/L ve 10 mg/L) uygulanarak deney tasarımı için negatif (sadece plazmid DNA) ve pozitif kontrol (Fenton + plazmid DNA) grupları oluşturuldu. Karşılaştırılan sonuçlara ek olarak, biyolojik aktiviteleri bilinen, gallik asit bileşiği ticari olarak satın alındı ve 10 mg/L konsantrasyonda kullanıldı . Buna göre inkübe edilecek reaksiyon karışımları 3 µL pBR322 plazmid DNA, 5 µL Fenton solüsyonu (30 mM H₂O₂, 50 mM askorbik asit ve 80 mM FeCl₃) ve farklı konsantrasyonlardan 5 µL (1000 mg/L ve 10 mg/L) sentezlenen bileşik çözeltisi alınarak son hacim distile su ile 20 µL'ye tamamlandı. Daha sonra bu karışım 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından reaksiyon karışımına 5 µL 6x yükleme boyası ilave edildi. Karışımın 10 µL'si alındı ve EtBr ile lekelenmiş %0,8 agaroz jeline yüklendi. Agaroz jeli 100 voltta 60 dakika çalıştırıldı. Daha sonra jel görüntüleme cihazı ile jel görüntüsü alındı (Şekil 2.5).



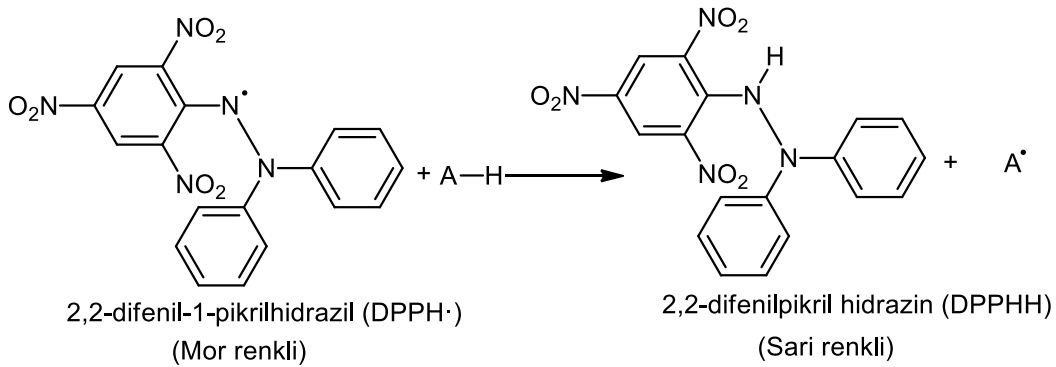
Şekil 2.5: Agaroz jel elektroforezi, jel görüntüleme sistemi ve elde edilen jel görünümü.

2.3 DPPH Radikalini Radikal Süpürme Yöntemi

DPPH Yöntemi: DPPH aktivitesi Villana ve arkadaşlarının yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Her bir numunenin (mono-di-tri-tetra) 10 mg/mL çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltiler seyreltilerek farklı konsantrasyonlardaki inhibisyon yüzdeleri belirlenmeye çalışılmıştır. Numune çözeltilerinden 50 µL ve 0,01 mM DPPH'den 250 µL (metanol içinde çözünmüş) karıştırıldı. 30 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. Karışım bir mikropipet yardımıyla 96'lık plate içerisine alındı. Ayrıca numune içermeyen kör numune hazırlandı. Referans amaçlı da troloks ve askorbik asit de benzer işlemlerden geçirilerek plate içerisine alındı. Karışımların absorbansı bir Multiscan Go Elisa okuyucu spektrofotometre ile 517 nm'de ölçüldü. İnhibisyon yüzdesi;

$$\% \text{ İnhibisyon} = \left(\frac{A_K - A_0}{A_K} \right) \times 100$$

Formülü ile hesaplandı. Burada A_K kontrol absorbansı ya da hazırlanan kör numunesinin absorbansını; A_0 ise analiz edilecek numunenin absorbansını göstermektedir. Aşağıda DPPH• radikalinin indirgenmesi ile serbest radikal gideriminin reaksiyon şeması verilmiştir.



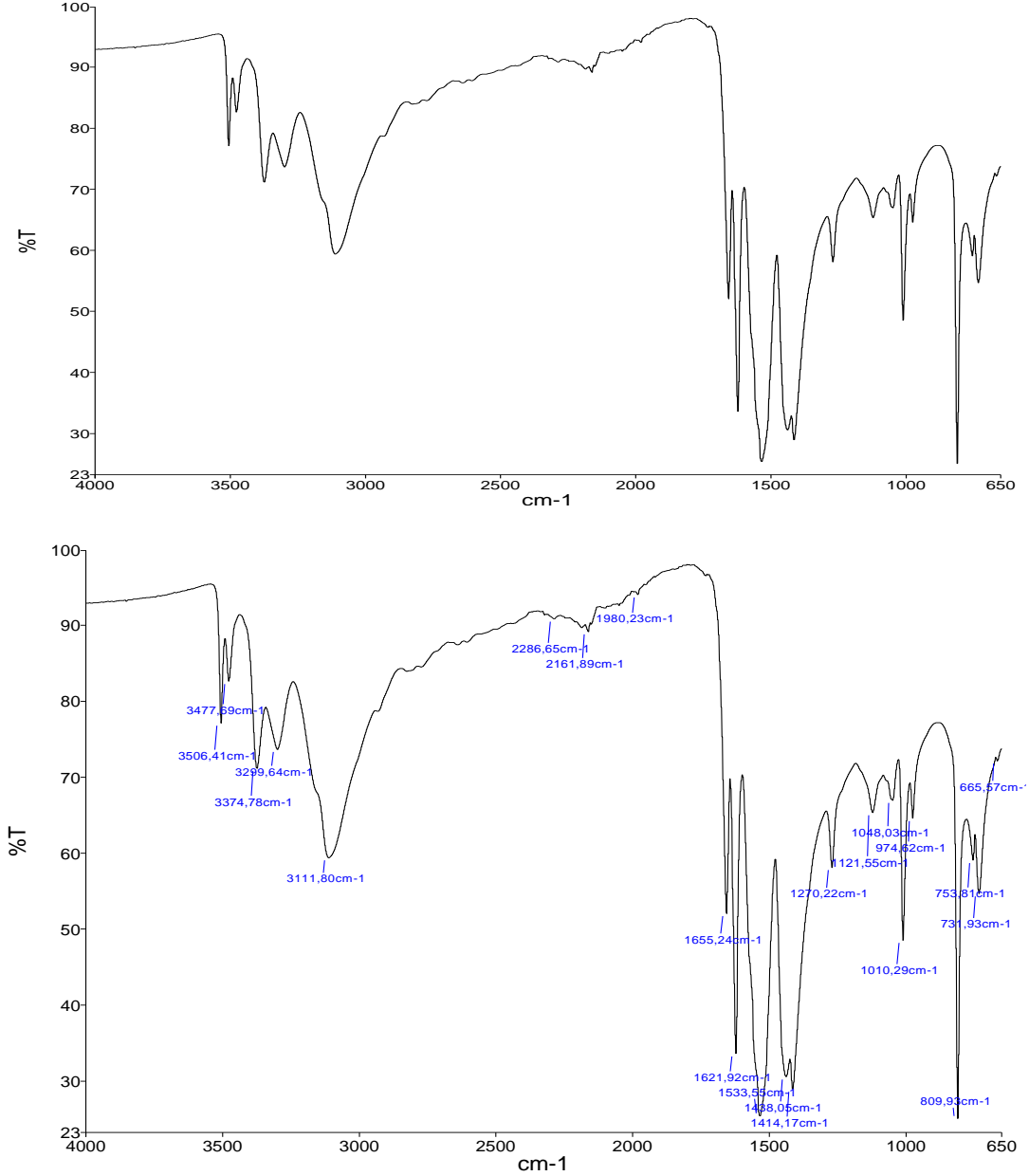
Şekil 2.6: DPPH• radikalinin indirgenmesi ile serbest radikal giderimi.

3. BULGULAR

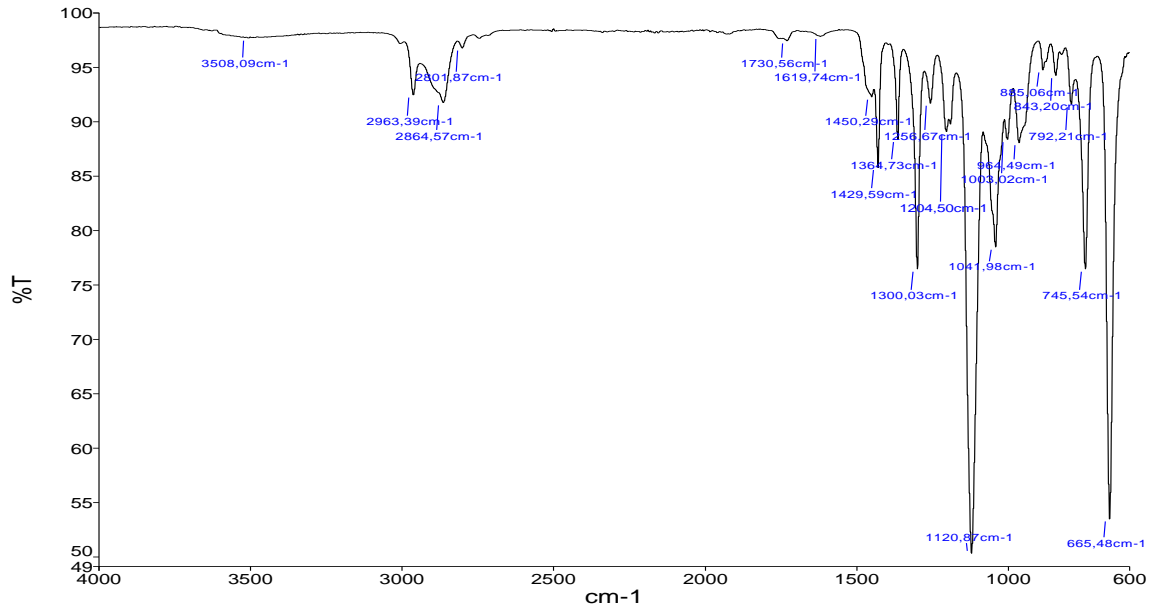
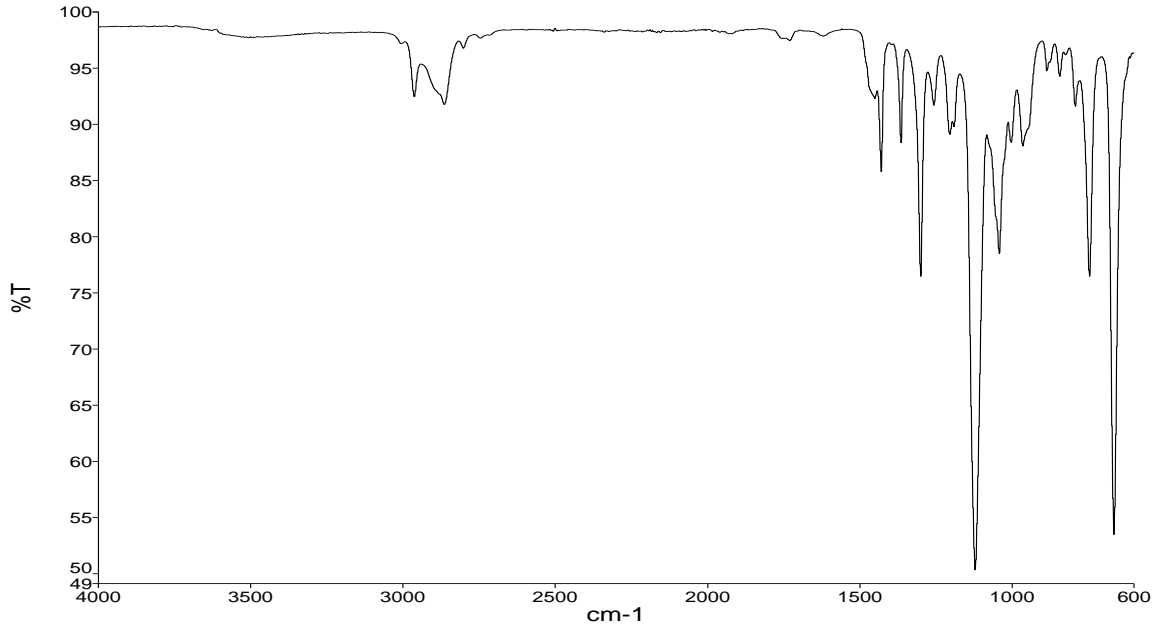
3.1 Sentezlenmiş Olan Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$, FTIR, ve LC-MS/MS Spektrumları

Aşağıdaki şekli belirtilen taç eter bileşiklerinin sentezi ve saflaştırma işlemi yapıldıktan sonra $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FTIR, ve LC-MS/MS spektrumları alınmıştır.

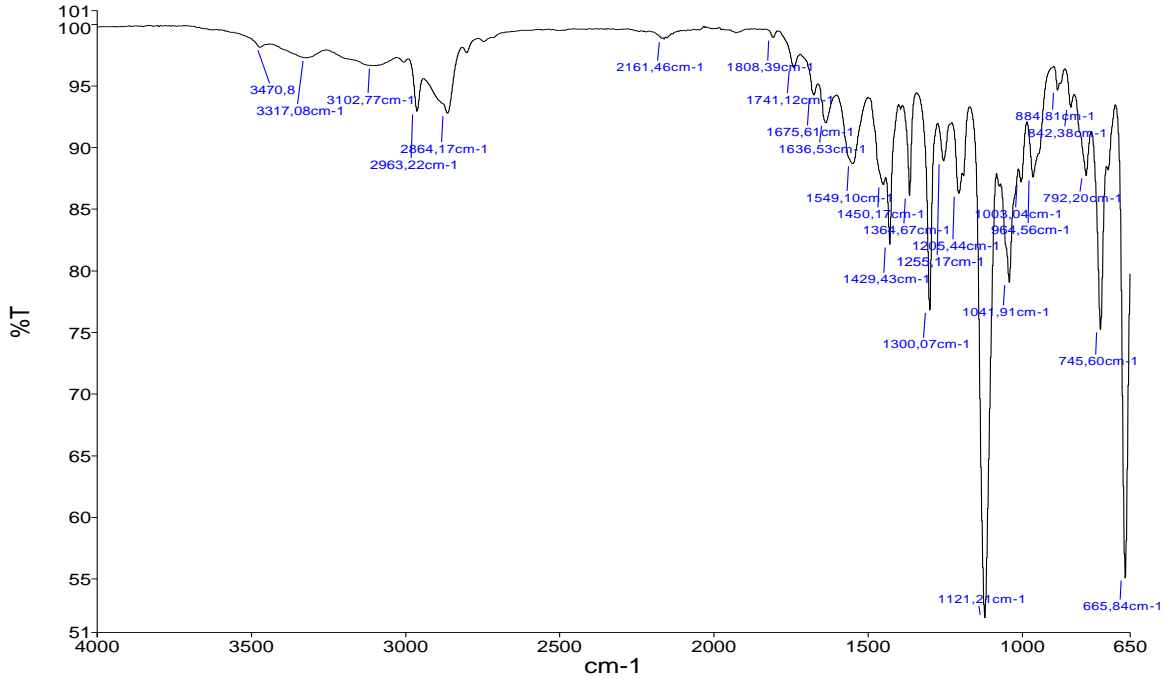
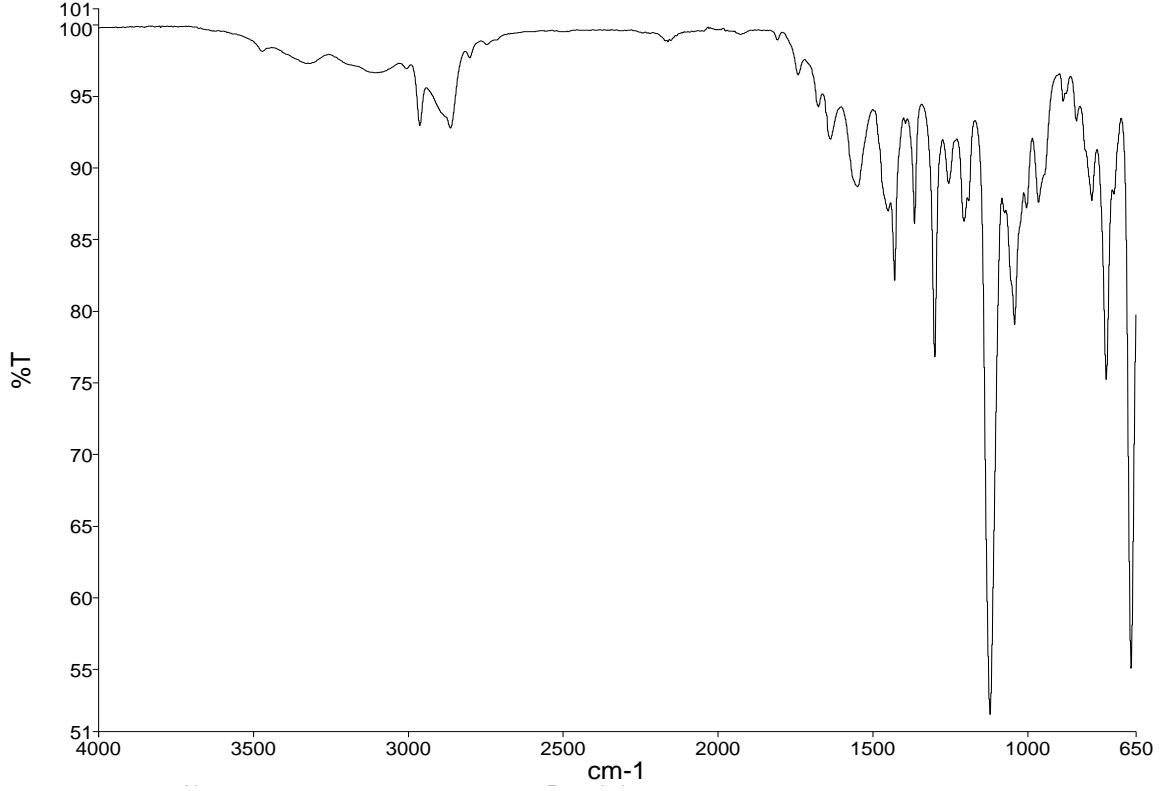
3.1.1 S1 Bileşiğinin ve S1'i Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları



Şekil 3.1: 2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazin molekülüne ait FTIR spektrumu

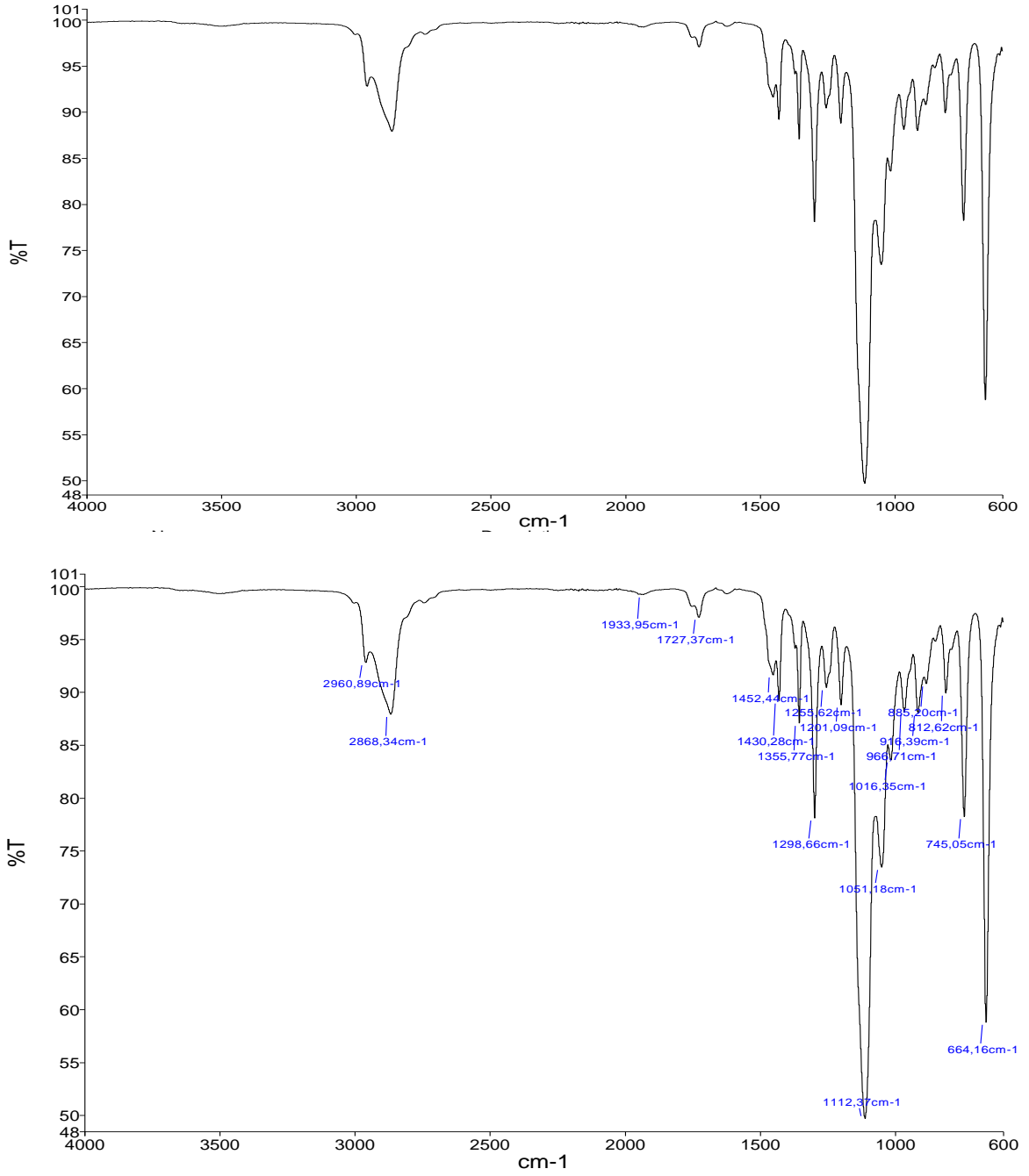


Şekil 3.2: Dietilenglikol diklorür molekülüne ait FTIR spektrumu

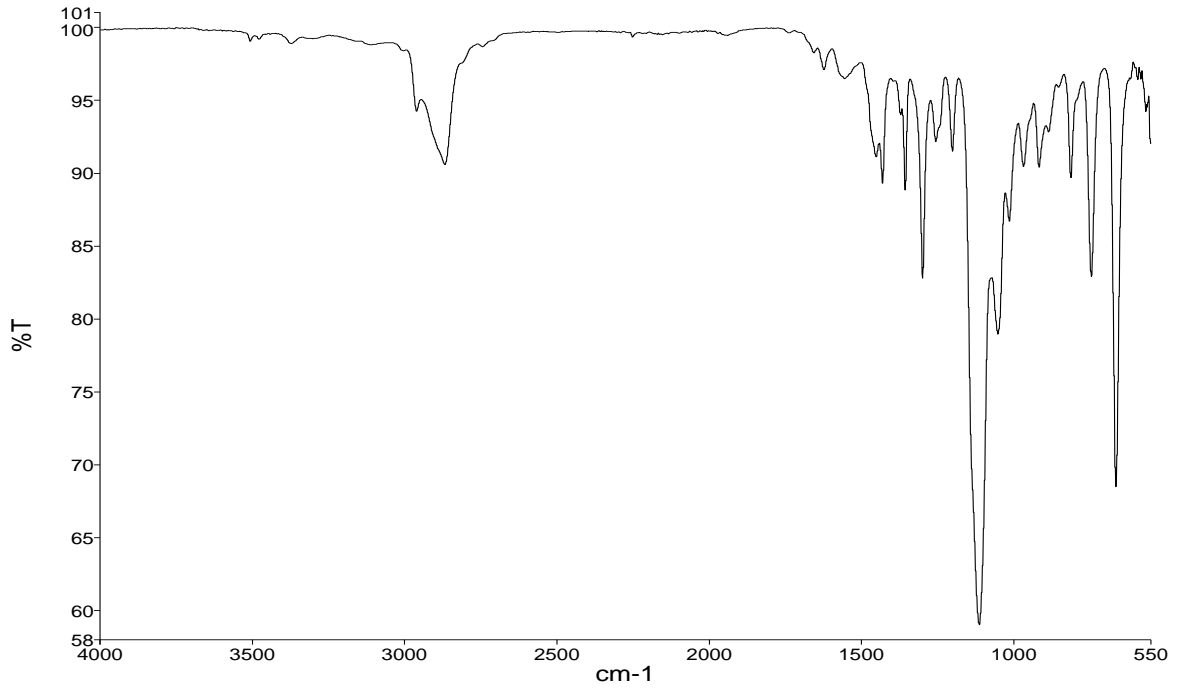
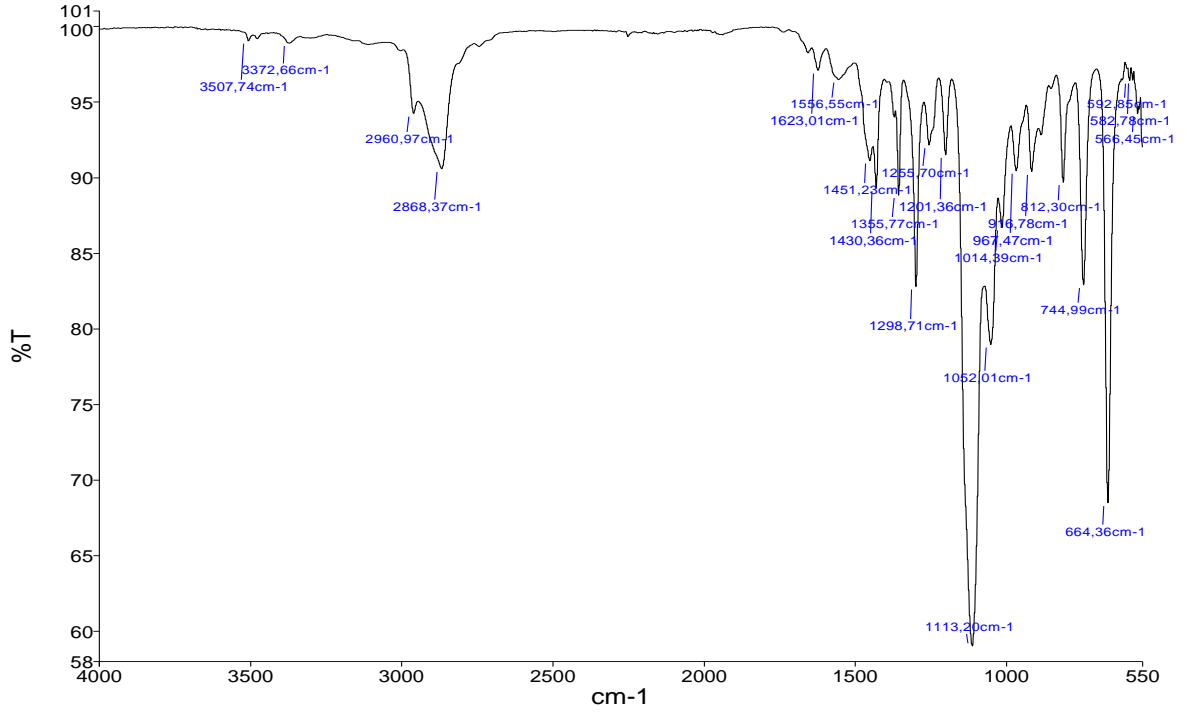


Şekil 3.3: S1 molekülüne ait FTIR spektrumu

3.1.2 S2 Bileşiminin ve S2'yi Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları

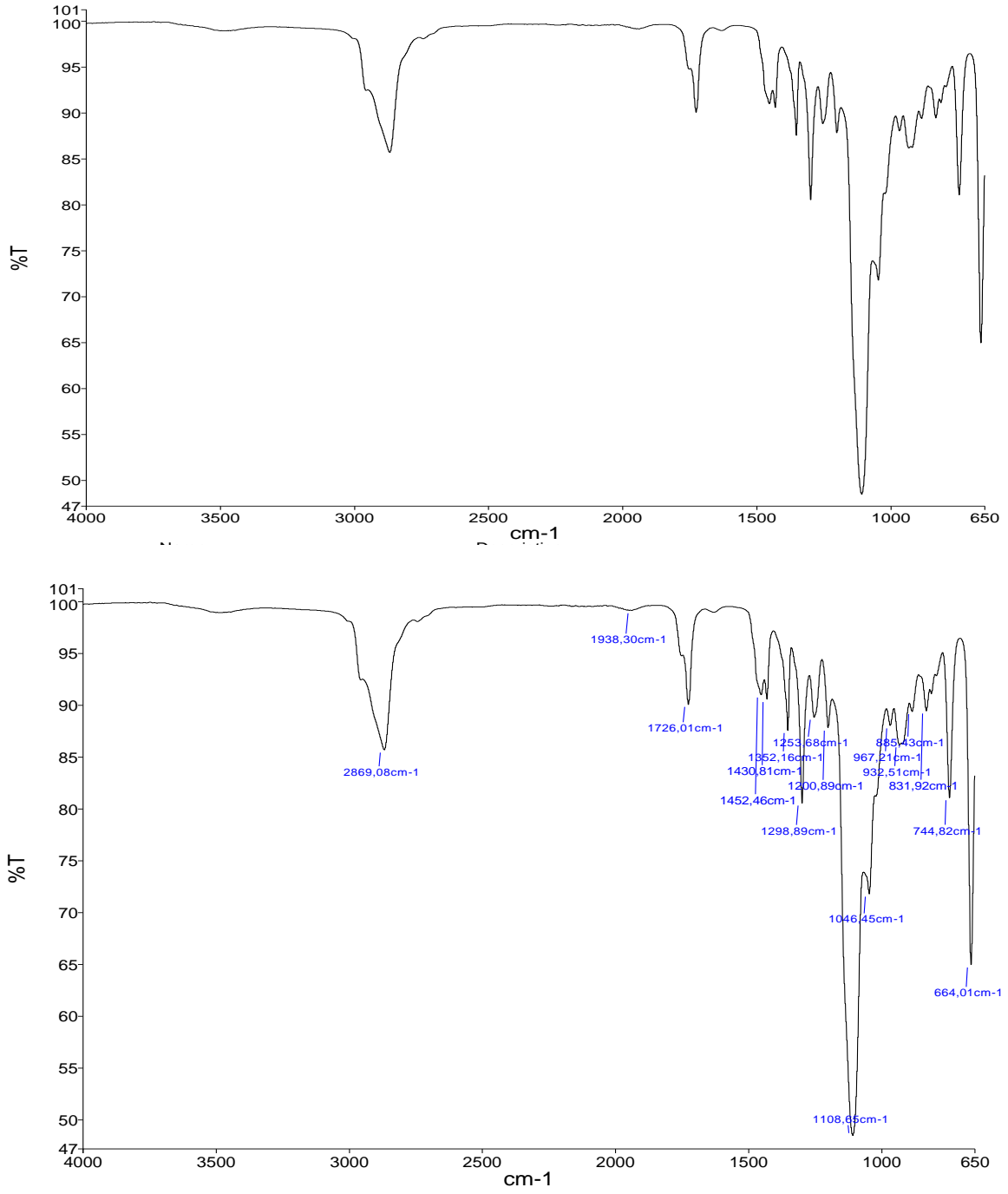


Şekil 3.4: Trietilnglikol diklorür molekülüne ait FTIR spektrumu

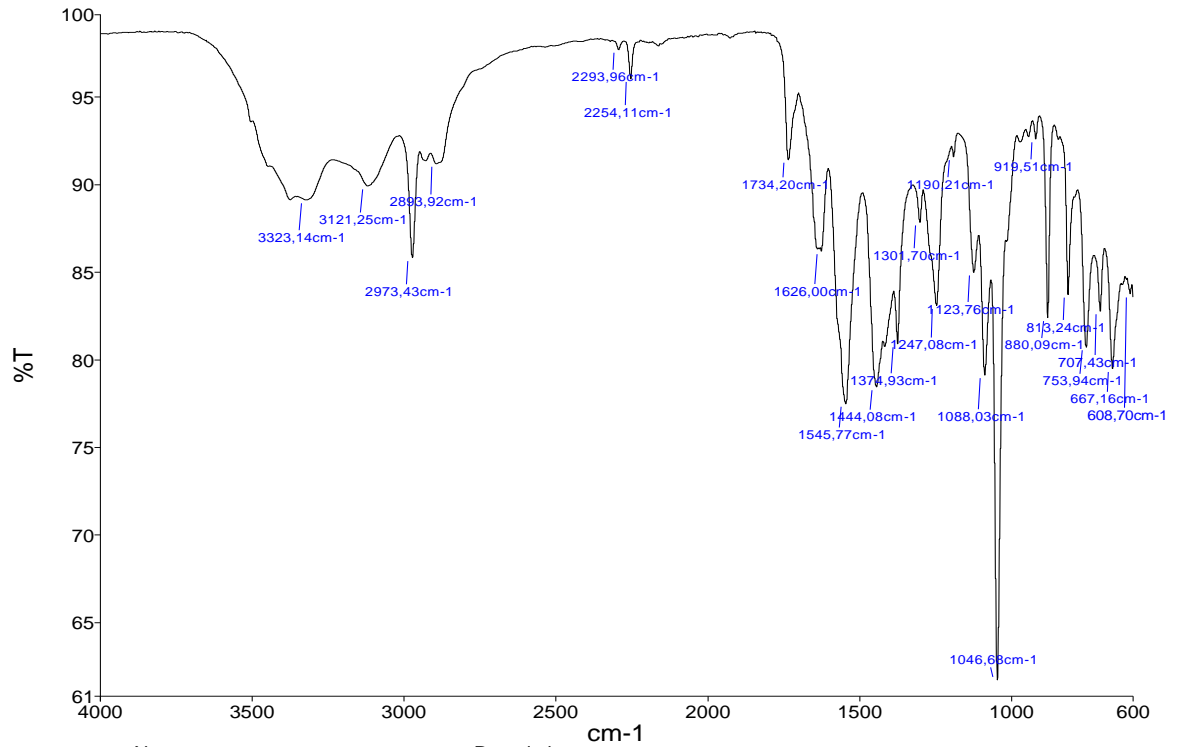
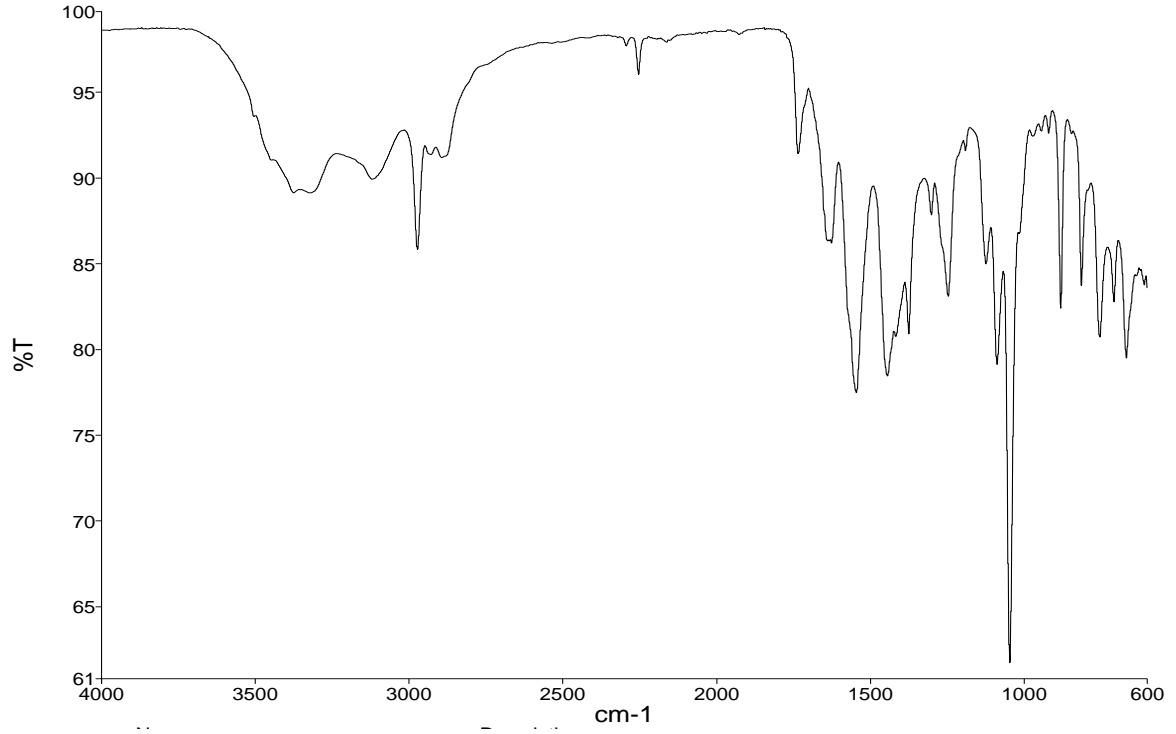


Şekil 3.5: S2 molekülüne ait FTIR spektrumu

3.1.3 S3 Bileşiminin ve S3'ü Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları

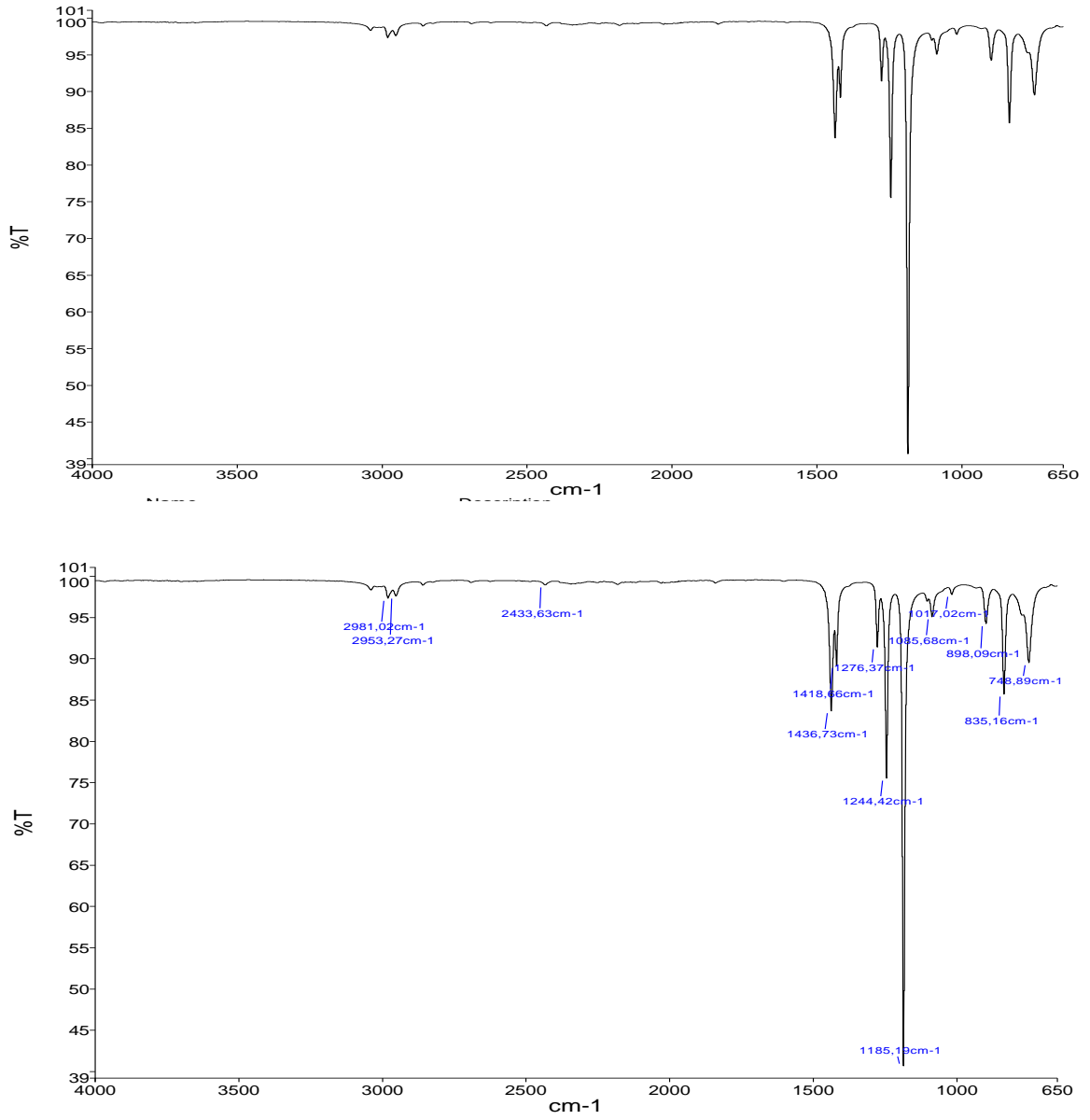


Şekil 3.6: Tetraetilenglikol diklorür molekülüne ait FTIR spektrumu

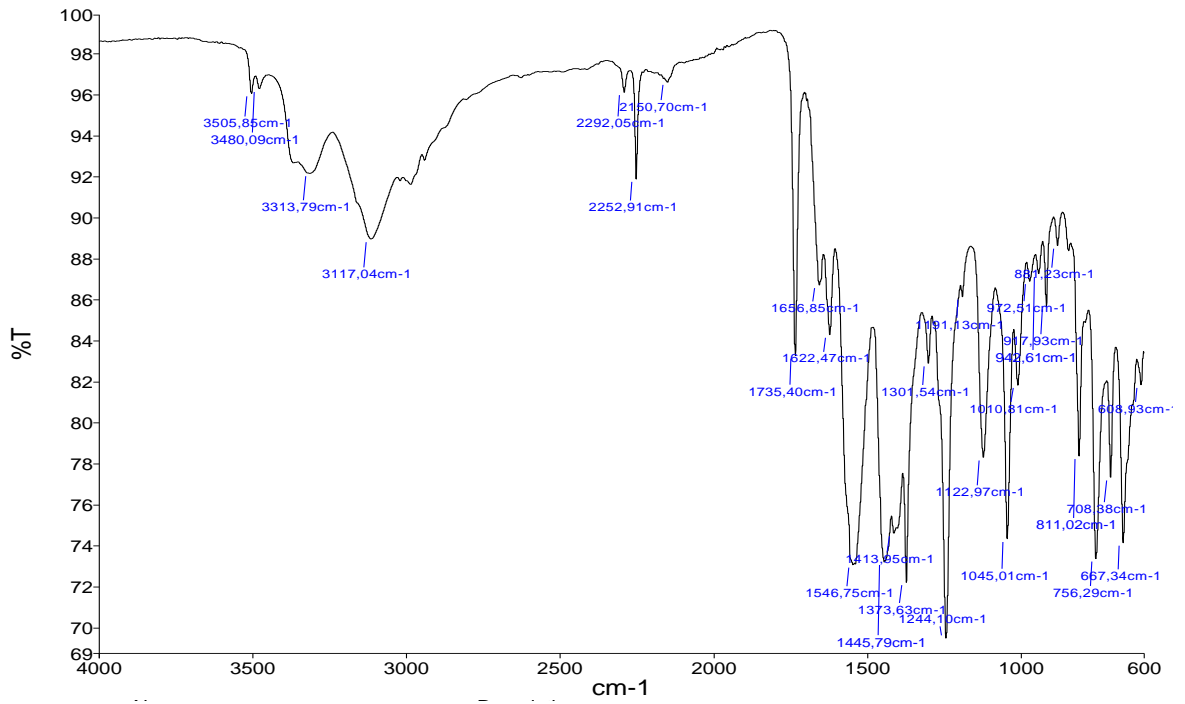
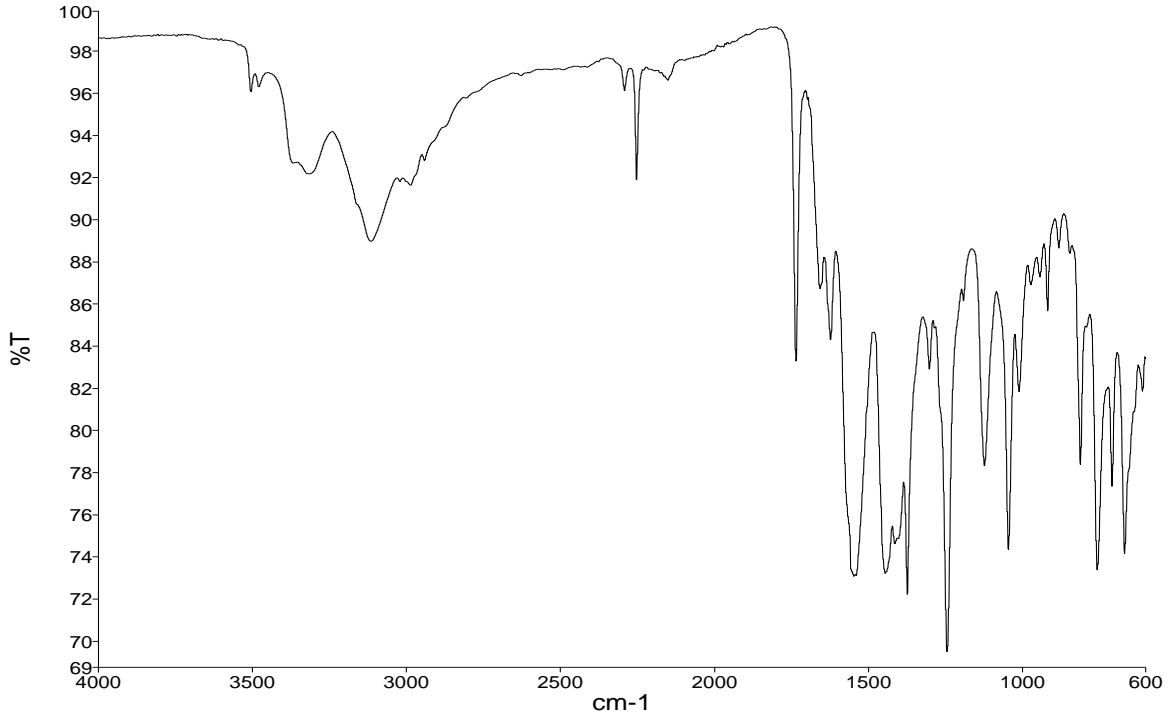


Şekil 3.7: S3 molekülüne ait FTIR spektrumu

3.1.4 S4 Bileşğinin ve S4'ü Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları

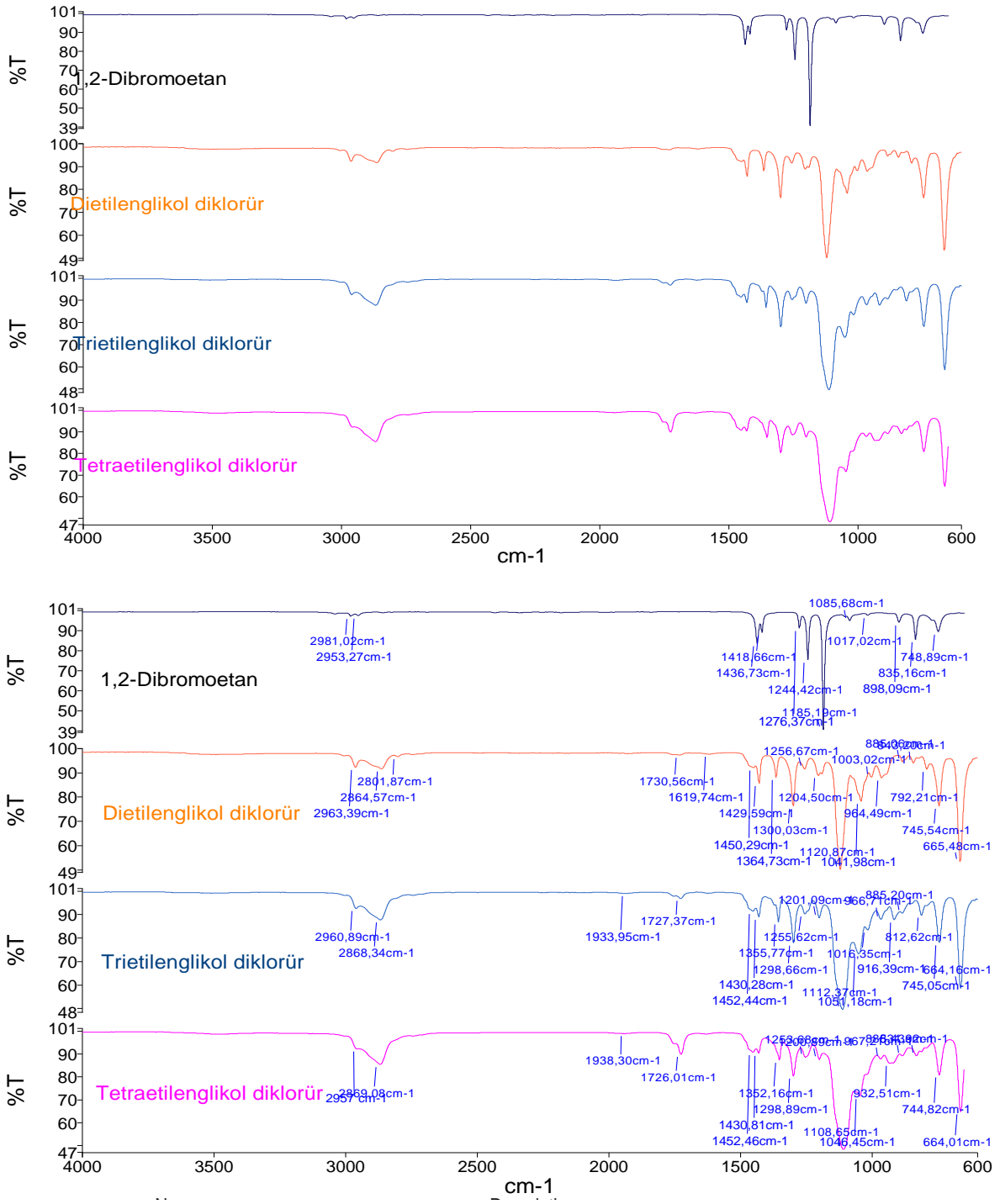


Şekil 3.8: 1,2-dibromo etan molekülüne ait FTIR spektrumu



Şekil 3.9: S4 molekülüne ait FTIR spektrumu

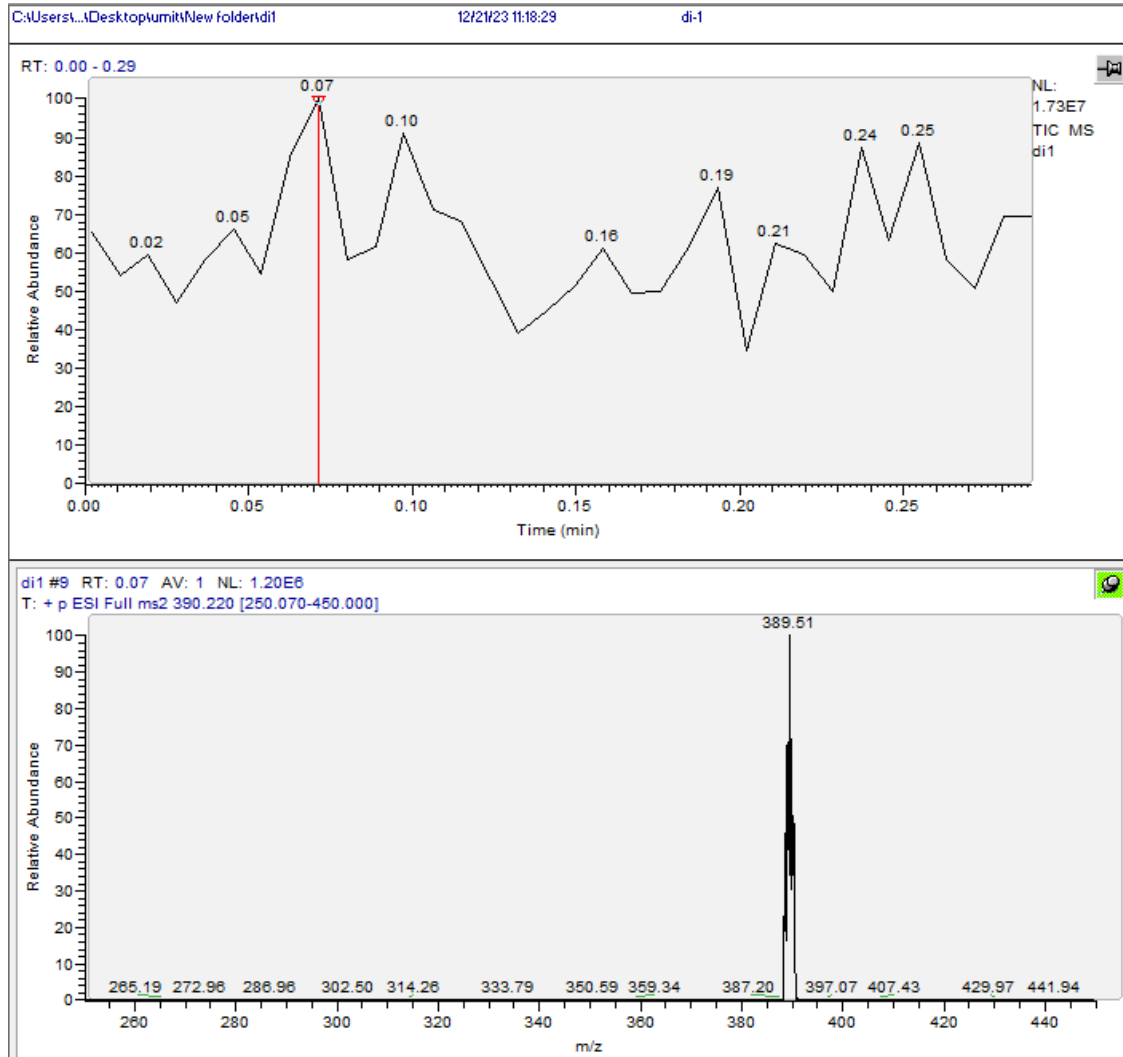
3.1.5 S1, S2, S3 ve S4'ü Oluşturan Bileşenlerin FTIR Spektrumları



Şekil 3.10: S1, S2, S3 ve S4'ü oluşturan bileşenlerin FTIR spektrumları

3.2 Sentezlenen Bileşiklerin MS Spektrumları

3.2.1 S1 Bileşiğinin MS Spektrumu



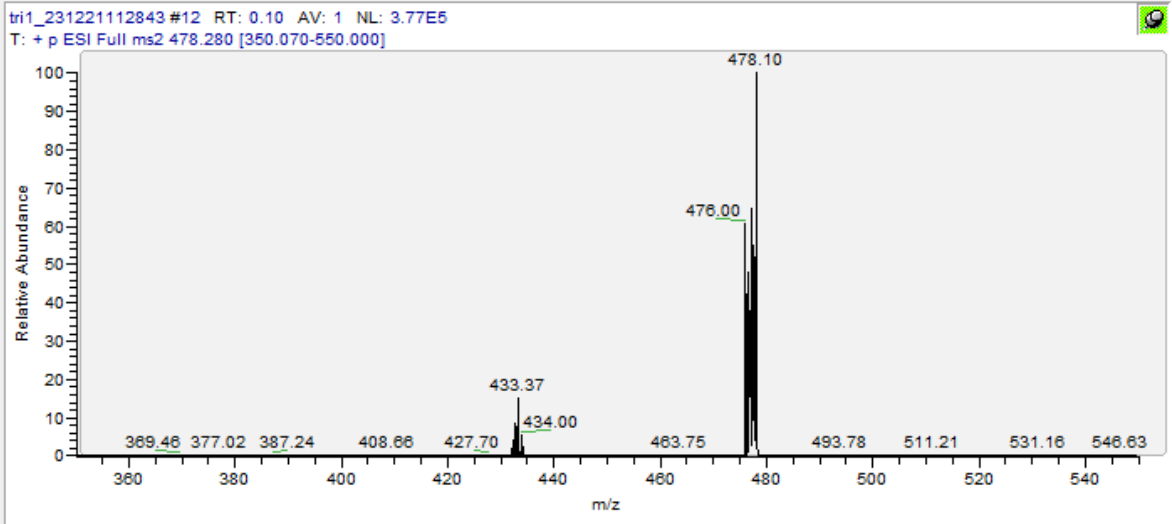
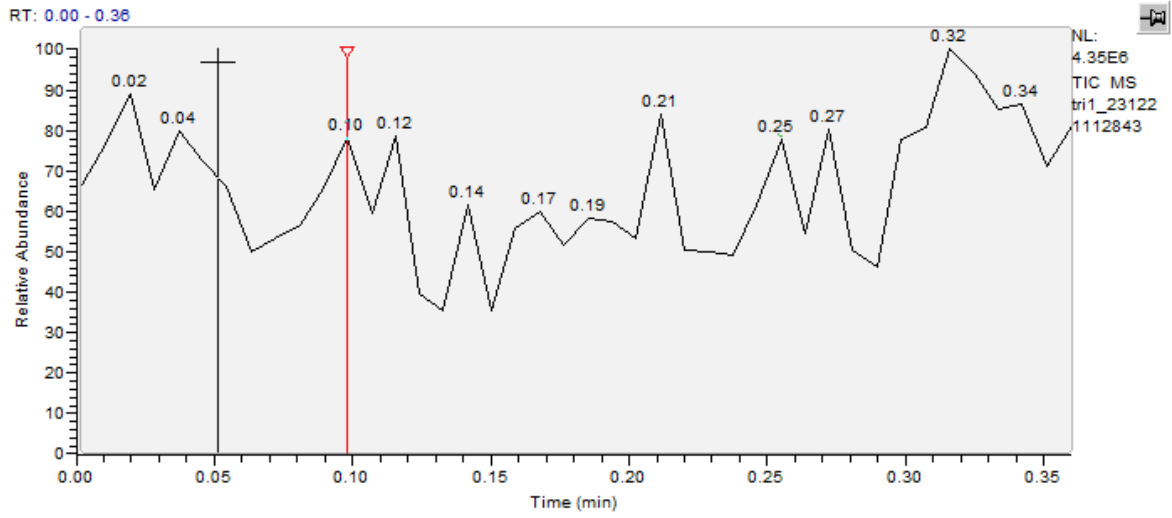
Şekil 3.11: S1 bileşiğinin MS spektrumu

3.2.2 S2 Bileşinin MS Spektrumu

C:\Users\...tri1_231221112843

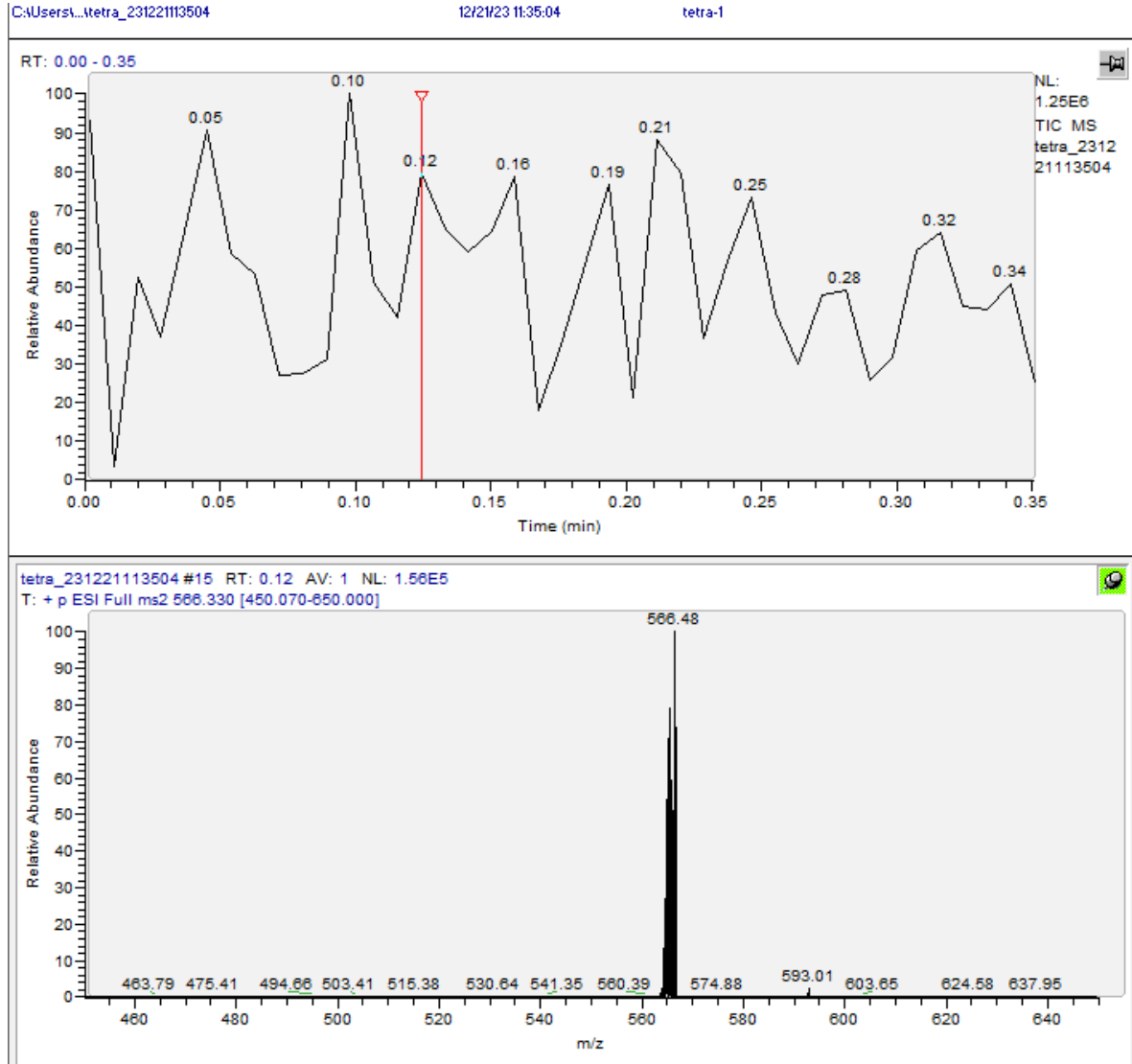
12/21/23 11:28:43

di-1



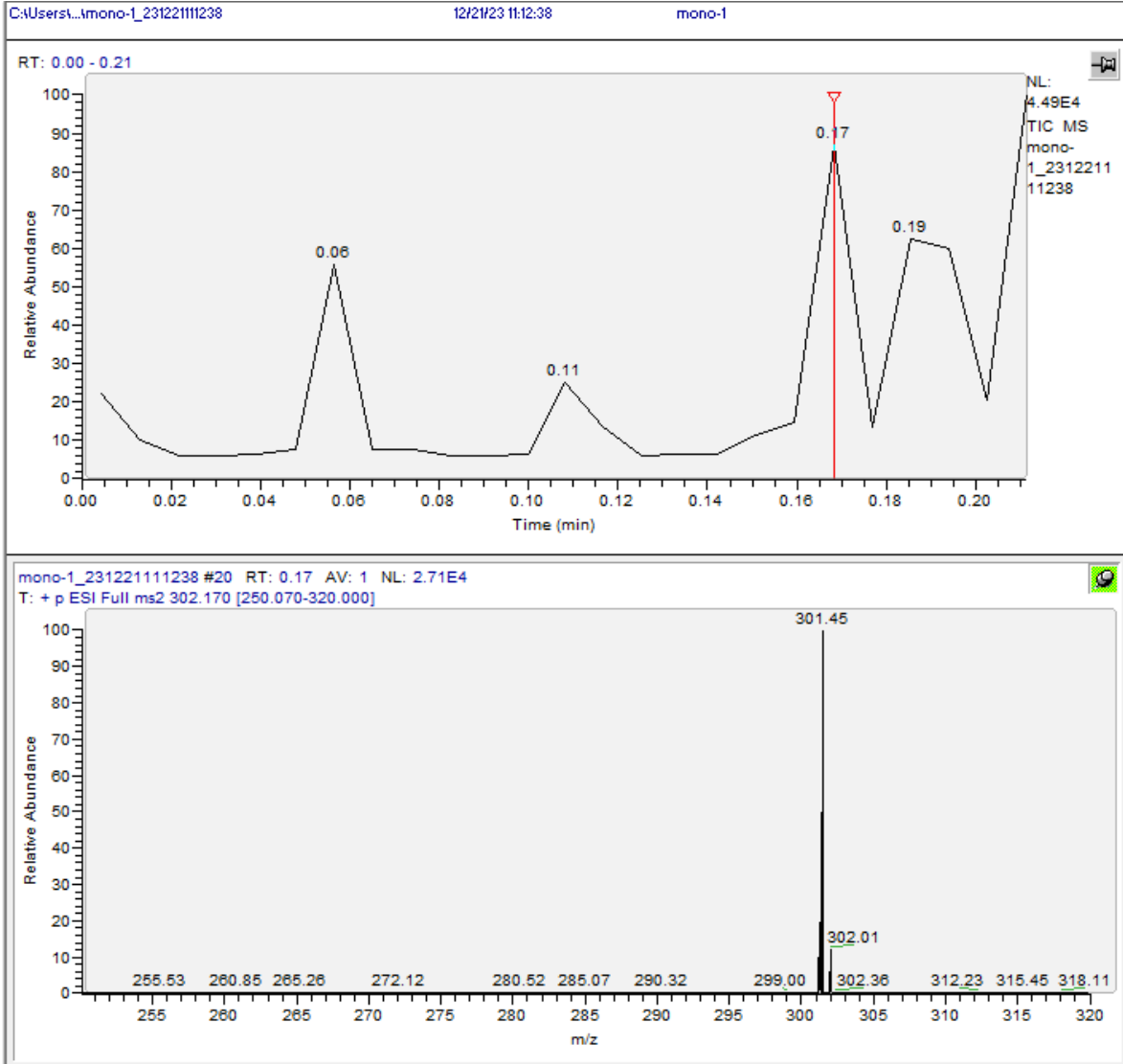
Şekil 3.12: S2 bileşinin MS spektrumu

3.2.3 S3 Bileşğinin MS Spektrumu



Şekil 3.13: S3 bileşğinin MS spektrumu

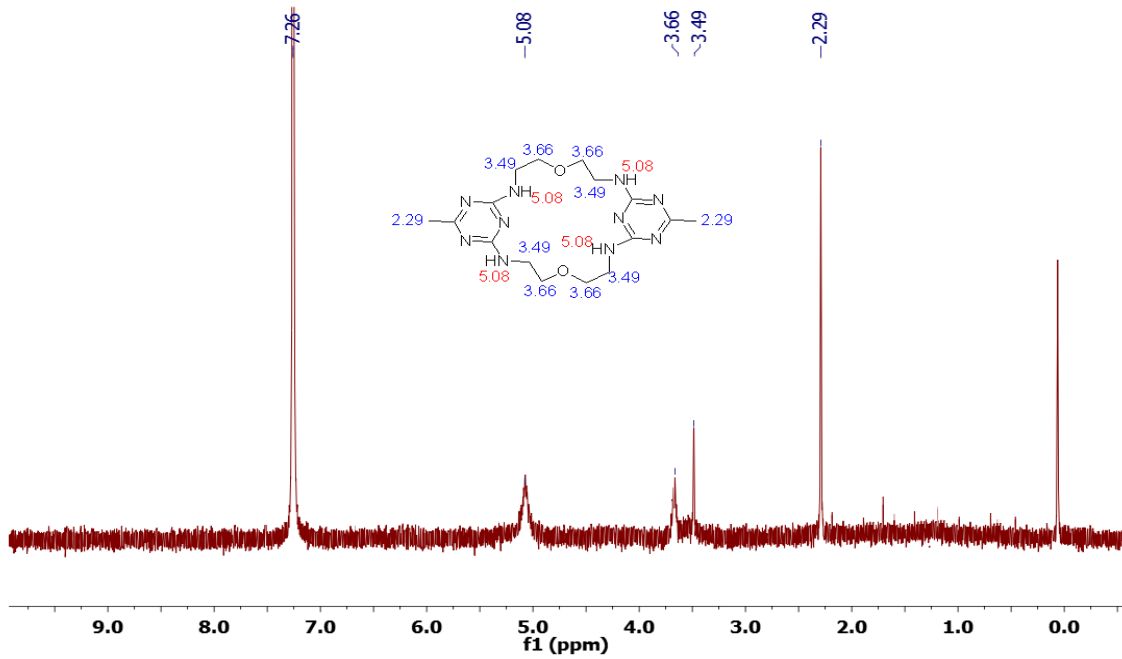
3.2.4 S4 Bileşğinin MS Spektrumu



Şekil 3.14: S4 bileşğinin MS spektrumu

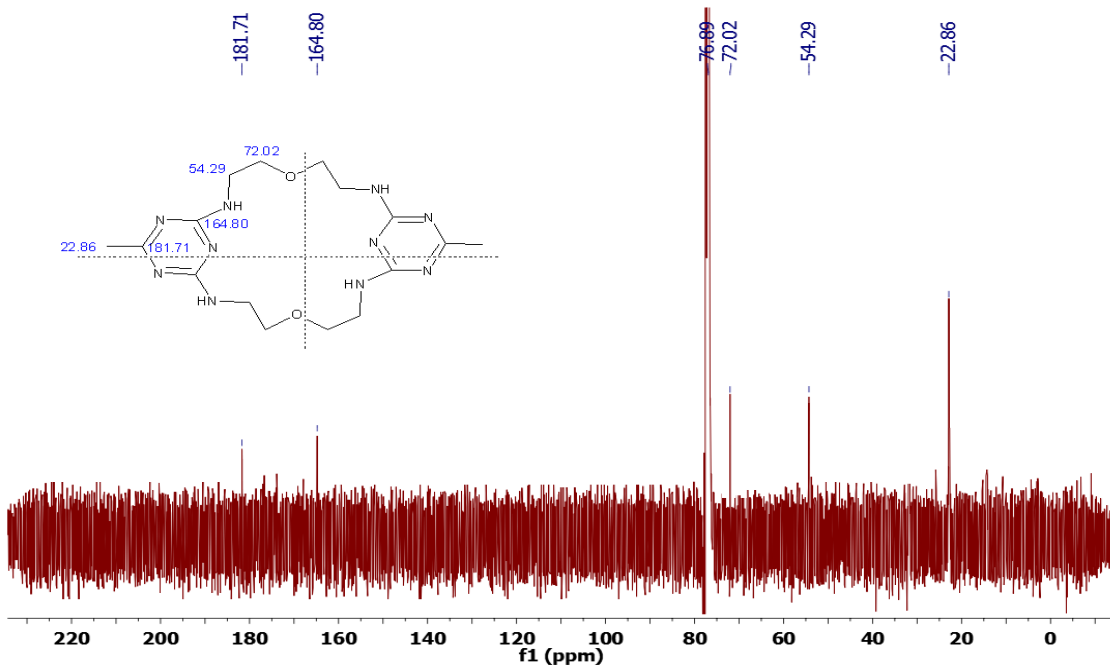
3.3 Sentezlenen Bileşiklerin NMR spektrumları

3.3.1 S1 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



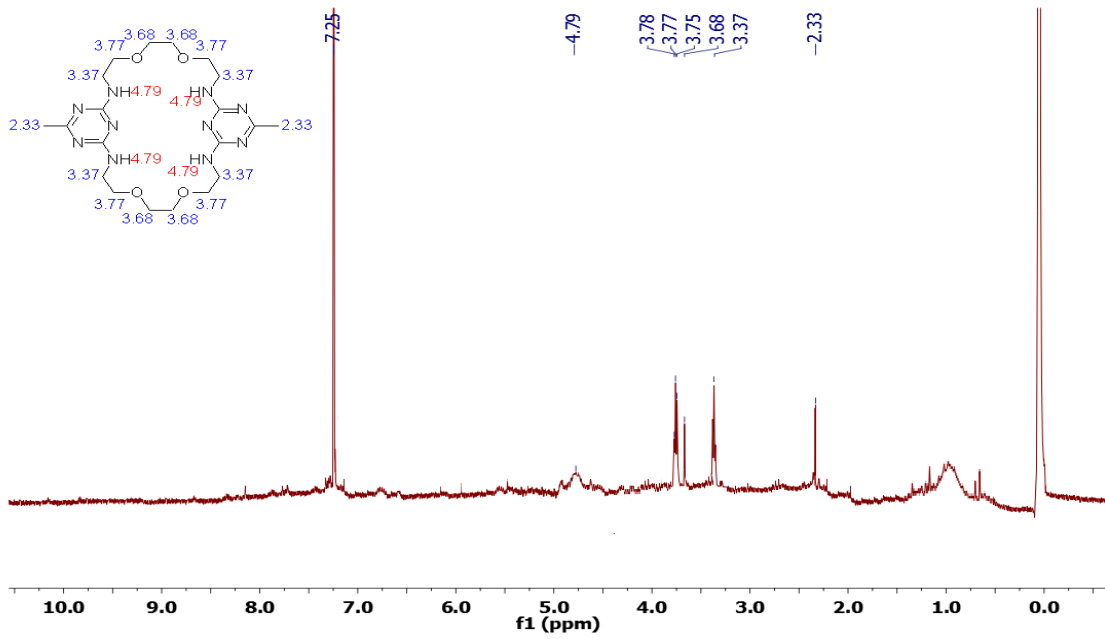
Şekil 3.15: S1 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.2 S1 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



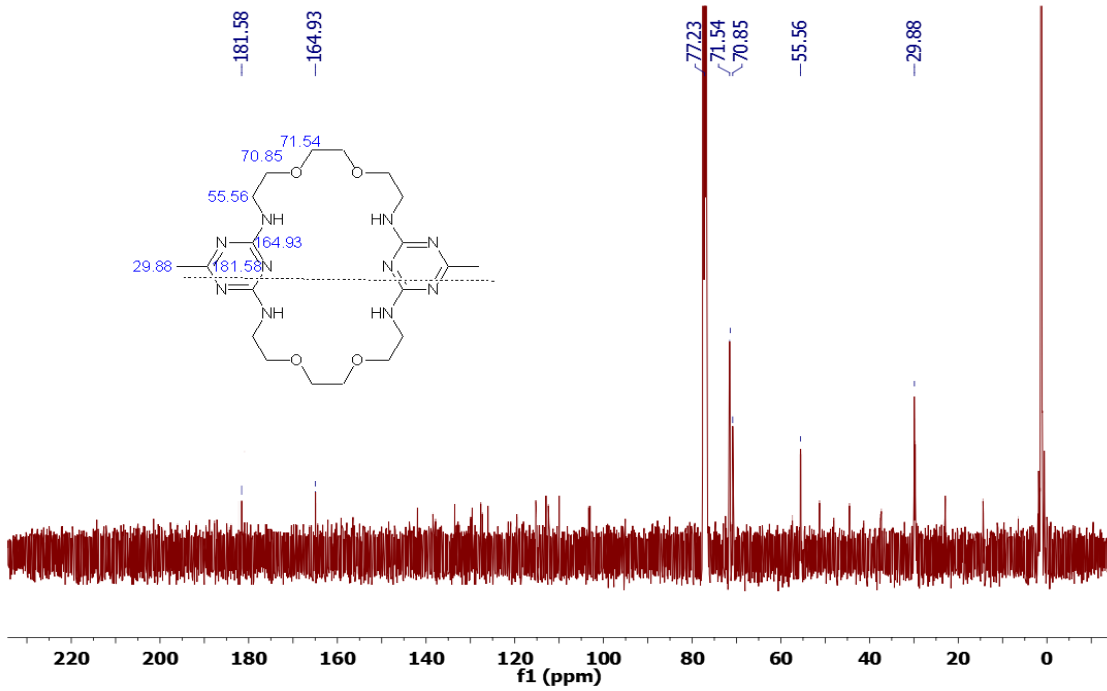
Şekil 3.16: S1 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

3.3.3 S2 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



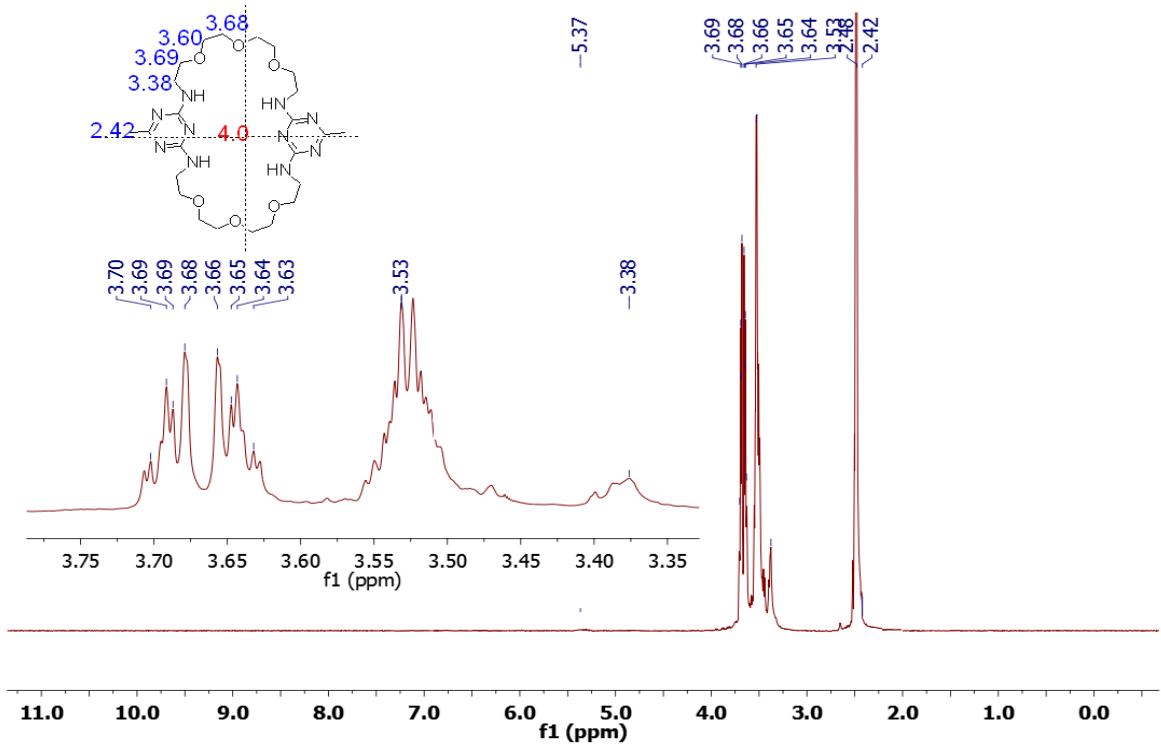
Şekil 3.17: S2 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.4 S2 Bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



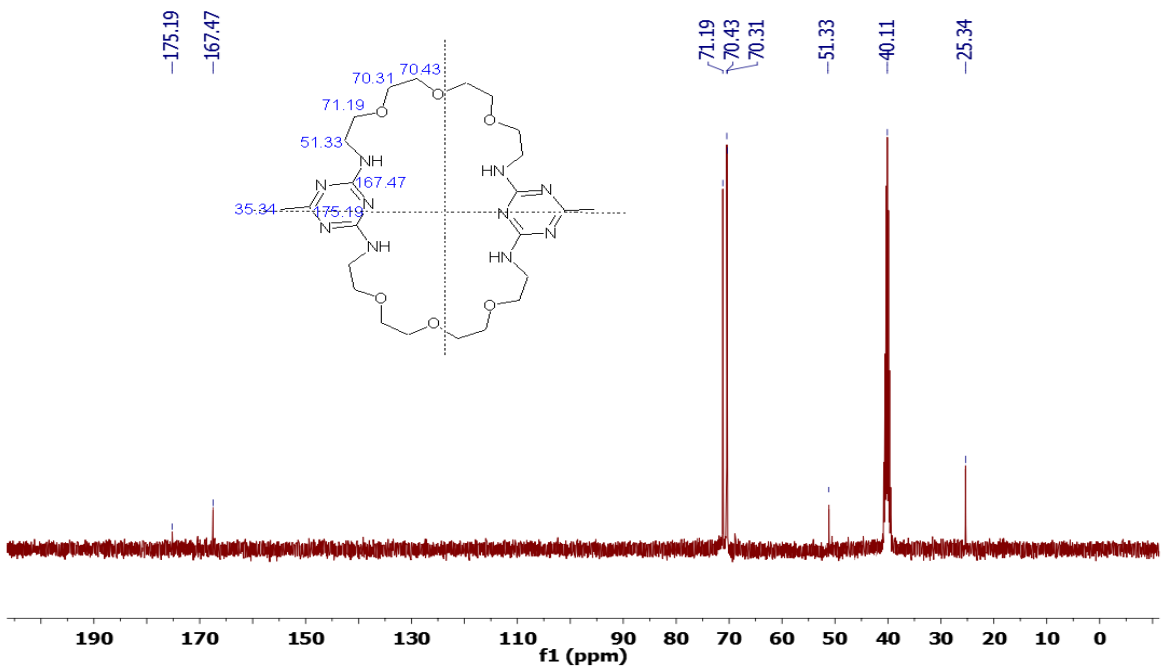
Şekil 3.18: S2 bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

3.3.5 S3 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



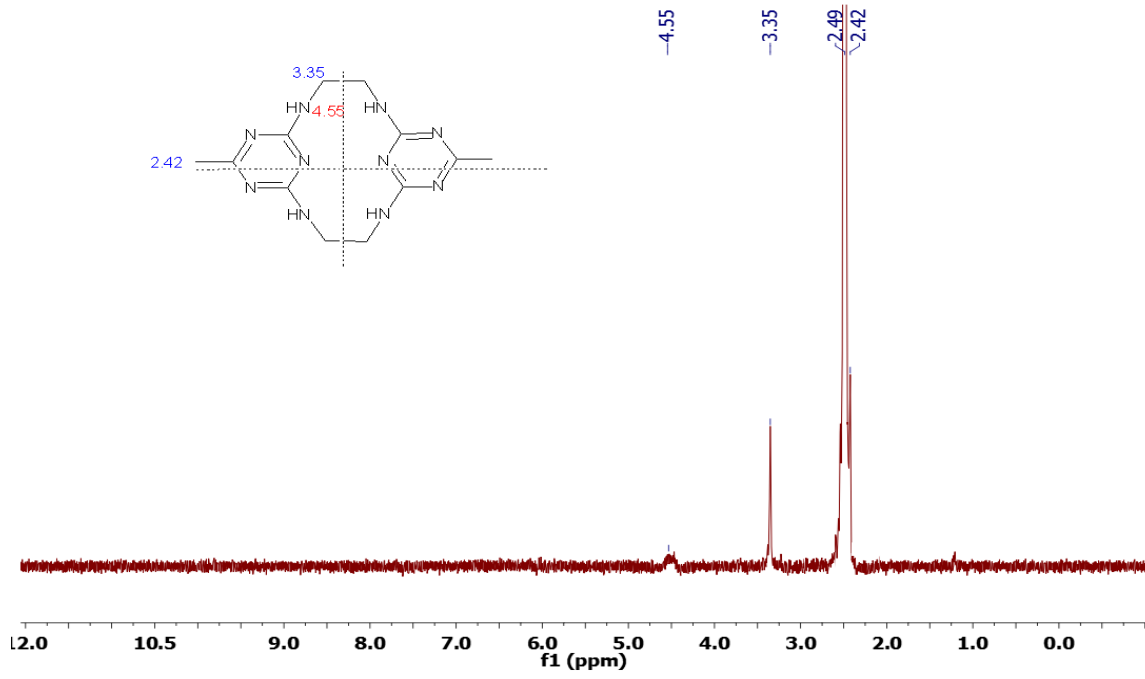
Şekil 3.19: S3 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.6 S3 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



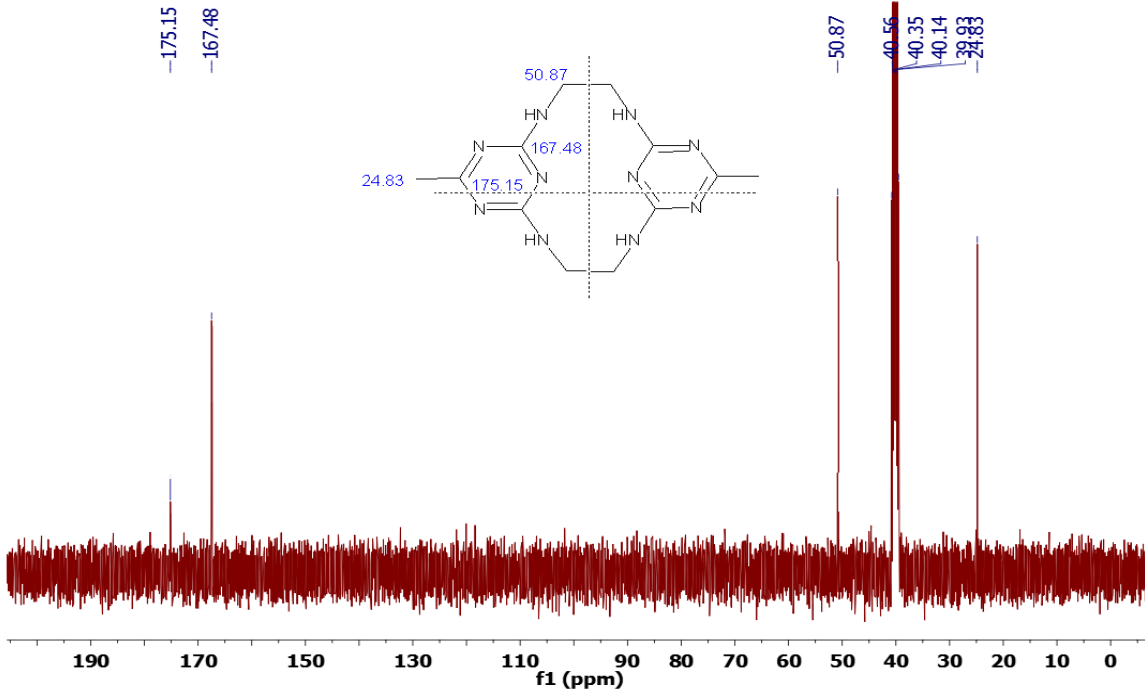
Şekil 3.20: S3 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

3.3.7 S4 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



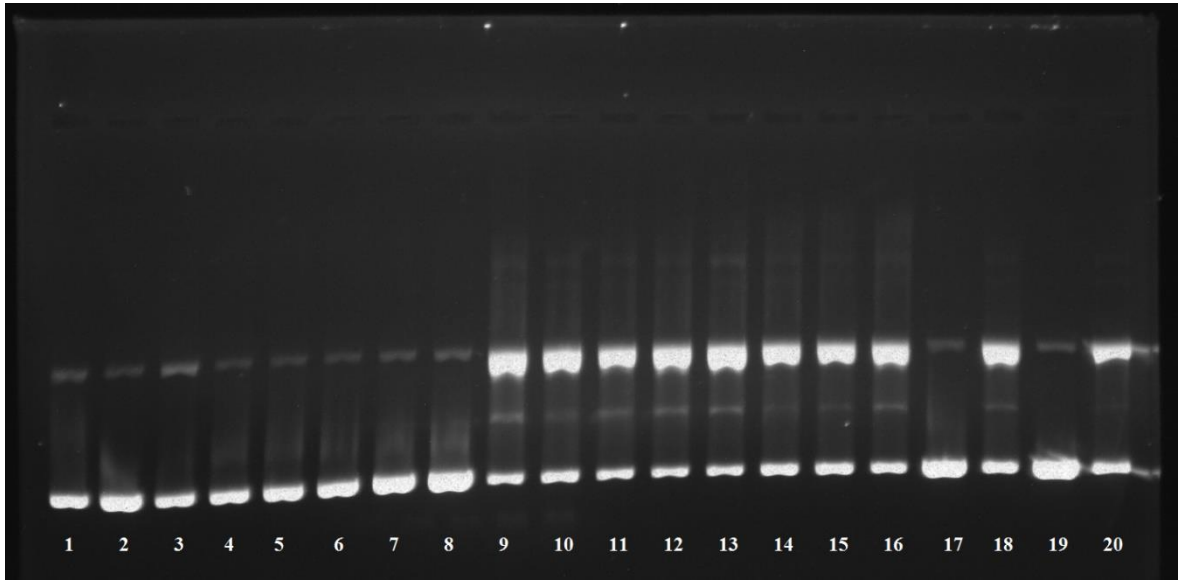
Şekil 3.21: S4 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.8 S4 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu



Şekil 3.22: S4 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

3.4 S1-4 Bileşiklerinin DNA Koruma Etkilerinin Bulguları



Şekil 3.23: Agaroz jel elektroforezi ile H₂O₂ kaynaklı Plazmid DNA hasarı analizinde S1-4 bileşiklerinin etkisi (1;1000 ppm S-4, 2; 10 ppm S-4, 3; 1000 ppm S-1, 4; 10 ppm S-1, 5; 1000 ppm S-2, 6; 10 ppm S-2, 7; 1000 ppm S-3, 8; 10 ppm S-3, 9; 1000 ppm S-4 + fenton, 10; 10 ppm S-4 + fenton, 11; 1000 ppm S-1 + fenton, 12; 10 ppm S-1 + fenton, 13; 1000 ppm S-2 + fenton, 14; 10 ppm S-2 + fenton, 15; 1000 ppm S-3 + fenton, 16; 10 ppm S-3 + fenton, 17; negatif (plazmit + su), 18; pozitif (plazmit + su + fenton), 19; 10 ppm gallik asit, 20; 10 ppm gallik asit + fenton).

3.5 S1-4 Bileşiklerinin İnhibisyon Bulguları

Tablo 3.1 Mono, di, tri ve tetra etilen glikol içeren bileşiklerin inhibisyon yüzdeleri ve konsantrasyonları

	Antioksidan	Kullanılan antioksidan bileşik konsantrasyonları (mg/mL)							
		1	0,5	0,25	0,1	0,05	0,025	0,01	0,025
% İnhibisyon	S4	0	0	0	0	0	0	0	0
	S1	0	6,48±1,10	8,35±0,13	0,57±0,06	4,18±1,19	6,42±1,16	0	0
	S2	0	0	0	0	0	0	0	0
	S3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Troloks	89,90	88,90	88,45	88,72	-	-	11,79±0,14	25,73±2,25
	Askorbik asit	88,12	87,77	87,26	85,70	-	-	21,09±1,43	45,21±0,62

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu yüksek lisans çalışması kapsamında yeşil kimyanın öncülerinden olan mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılmıştır. Mikrodalga sentez yöntemi ile 2,4 –diamino-6-metil-1,3,5-triazin bileşiğinin etilen glikol türevleriyle sezyum karbonat katalizörlüğünde S_N2 tepkimesi üzerinden 4 farklı triazin içeren taç eter bileşiği sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapısal karakterizasyonları FTIR, ¹HNMR, ¹³CNMR ve LC-MS/MS yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir.

S1-S4 bileşiklerinin FTIR (γ cm⁻¹) spektrumları incelendiğinde ilk olarak başlangıç bileşiklerinden polietilenglikol diklorür bileşiğinin spektrumuna bakıldığında 665'te gözlenen -CH₂-Cl gerilmesinin ve 2,4 –diamino-6-metil-1,3,5-triazin bileşiğinin spektrumunda gözlenen NH₂ asimetrik ve simetrik gerilmelerinin (3400-3500 civarında) kaybolduğu gözlenmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen ilk bileşik olan S1 bileşiğine bakıldığında FTIR (γ cm⁻¹) spektrumuna göre, 3469 N-H bağı gerilmesi, 3092 ve 3006 C=N asimetrik ve simetrik çift bağ gerilmesi, 2963-2864 arası CH₃ ve CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1675 C=N gerilmesi, 1636 ve 1549 triazin halkası asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1450 CH₃ grubunun asimetrik eğilmesi, 1429 CH₂ grubu eğilmesi (makaslama), 1365 CH₃ grubunun simetrik eğilmesi (şemsiye), 1255-1205-1121-1041 eter eğilmeleri, 792 N-H eğilmesi (sekonder amin, vag salınımı), 745 halkanın düzlemin dışına eğilmesi (Şekil 3.3). ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında δ (ppm) 7,26 (CDCl₃), 5,08 (4H, NH), 3,66 (8H, -CH₂-O-), 3,49 (8H, -CH₂-CH₂-O-), 2,29 (6H, -CH₃) kimyasal kaymalar gözlemlenmiştir (Şekil 3.15). ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde δ (ppm) 181,71 (2C, -C(sp²)-CH₃), 164,80 (4C, -C(sp²)-NH), 76,89 (CDCl₃), 72,02 (4C, -CH₂-O-), 54,29 (4C, -CH₂-CH₂-O-), 22,86 (2C, -CH₃) kimyasal kaymalar gözlemlenmiştir (Şekil 3.16). LC-MS/MS (m/z) kütle spektrumunda 389,51 (Teorik: 390,22) moleküler iyon piki görülmüştür (Şekil 3.11).

S2 bileşiği incelendiğinde FTIR (γ cm⁻¹) spektrumunda 3479 N-H bağı gerilmesi (sekonder amin), 3100 ve 3014 C=N asimetrik ve simetrik çift bağ gerilmesi, 2960-2868 arası CH₃ ve CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1655 C=N gerilmesi, 1623 ve 1556 triazin halkası asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1451 CH₃ grubunun asimetrik eğilmesi, 1430 CH₂ grubu eğilmesi (makaslama), 1355 CH₃ grubunun simetrik eğilmesi (şemsiye), 1255-1201-1113-1052 eter(R-O-R) eğilmeleri, 812 N-H bağı eğilmesi (sekonder amin), 745'te halkanın

düzlem dışına eğilmesinin gözlenmesi bileşiğin sentezlenmiş olduğunu göstermektedir (Şekil 3.5). ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında δ (ppm) 7,25 (CDCl₃), 4,79 (4H, NH), 3,77 (8H, NH-CH₂-CH₂-O-), 3,68 (8H, -O-CH₂-CH₂-O-), 3,37 (8H, -NH-CH₂), 2,33 (6H, -CH₃) kimyasal kaymaları gözlenmiştir (Şekil 3.17). ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 181,58 (2C, -C(sp²)-CH₃), 164,93 164,80 (4C, -C(sp²)-NH), 77,23 (CDCl₃), 71,54 (4C, -O-CH₂-CH₂-O-), 70,85 (4C, NH-CH₂-CH₂-O-), 55,56 (4C, NH-CH₂-CH₂-O-), 29,88 (2C, -CH₃) kimyasal kaymaları gözlenmiştir (Şekil 3.18). Ayrıca LC-MS/MS (m/z) spektrumunda 478,10 (Teorik: 478,28) moleküler iyon piki görülmüştür (Şekil 3.12).

S3 bileşiğinin FTIR (γ cm⁻¹) spektrumuna bakıldığında 3453 N-H bağı gerilmesi (sekonder amin), 2972-2887 arası CH₃ ve CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1675 C=N gerilmesi, 1639 ve 15493 triazin halkası asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1443 CH₃ grubunun asimetrik eğilmesi, 1415 CH₂ grubu eğilmesi (makaslama), 1375 CH₃ grubunun simetrik eğilmesi (şemsiye), 1247-1190-1124-1088-1046 eter(R-O-R) eğilmeleri, 813 N-H bağı eğilmesi (sekonder amin), 754 halkanın düzlem dışına eğilmesi gözlenmiştir (Şekil 3.7). Proton NMR spektrumunda δ (ppm) (CDCl₃), 5,37 (4H, NH), 3,69 (8H, NH-CH₂CH₂), 3,68 (8H, -CH₂CH₂), 3,64 (8H, -CH₂CH₂-), 3,38 (8H, NH-CH₂), 2,48 (CDCl₃), 2,42 (6H, -CH₃) kimyasal kaymaları gözlenmiştir (Şekil 3.19). Karbon NMR spektrumunda ise, δ 175,19 (2C, C(sp²)-CH₃), 167,47 (4C, C(sp²)-NH), 71,19 (4C, -CH₂CH₂-NH), 70,43 (4C, O-CH₂), 70,31 (4C, -CH₂O-), 51,33 (4C, NH-CH₂), 40,11 , 25,34 (2C, -CH₃) kimyasal kaymaları gözlenmiştir (Şekil 3.20). Bununla beraber LC-MS/MS (m/z) kütle spektrumunda 566,48 (Teorik: 566,33) moleküler iyon piki görülmüştür (Şekil 3.13).

Son olarak sentezi mikrodalga destekli sentez yöntemi ile gerçekleştirilen S4 bileşiğini FTIR (γ cm⁻¹) spektrumunda 3475 N-H bağı gerilmesi (sekonder amin), 3117 ve 3020 C=N asimetrik ve simetrik çift bağ gerilmesi, 2986-2870 arası CH₃ ve CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1656 C=N gerilmesi, 1622 ve 1547 triazin halkası asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1445 CH₃ grubunun asimetrik eğilmesi, 1413 CH₂ grubu eğilmesi (makaslama), 1374 CH₃ grubunun simetrik eğilmesi (şemsiye), 811 N-H eğilmesi (sekonder amin, vag hareketi), 756 halkanın düzlem dışına eğilmesinin gözlenmesi bileşiğin sentezlenmiş olduğunu göstermektedir (Şekil 3.9). Proton NMR spektrumunda δ (ppm) (CDCl₃) 4,55 (4H, NH), 3,35 (8H, -CH₂-), 2,49, 2,42 (-CH₃) kimyasal kaymaları gözlenmiştir (Şekil 3.21). Karbon NMR spektrumunda ise δ 175,15 (2C, C(sp²)-CH₃), 167,48 (4C, C(sp²)-NH), 50,87 (4C, NH-CH₂), 40,77-39,51, 24,83 (-CH₃) kimyasal kaymaları gözlenmiştir (Şekil 3.22).

Ayrıca LC-MS/MS (m/z) kütle spektrumunda 301,45 (Teorik: 302,17) moleküler iyon piki tespit edilmiştir (Şekil 3.14).

İncelenen FTIR, proton ve karbon NMR, LC-MS/MS spektrumlarının verileri ışığında S1-S4 bileşiklerinin sentezinin başarılı bir şekilde gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bileşiklerin bazı biyolojik özelliklerinin tespiti gerçekleştirilmiştir.

Son yıllarda en çok araştırılan konular arasında nükleik asitlerle etkileşime giren yeni moleküllerin araştırılması ve tasarlanması, kemoterapide DNA'ya bağlanabilen yeni kanser ilaçlarının geliştirilmesi yer almaktadır. Bu genetik ve kanser hastalıkları kendiliğinden ortaya çıkan mutasyonlardan kaynaklansa da dış kimyasal ve fiziksel faktörlerin, çevrenin etkisi oldukça büyüktür (Silva vd., 2008). Bu nedenle mutajenlerin etkilerini tersine çevirebilecek, hastalıkları önleyebilecek ve bu hastalıkları tedavi edebilecek yeni mutajenlerin sentezlenmesi için daha fazla önem arz etmektedir (Kaur vd., 2019). Taç eter bileşikleri de mükemmel inhibitörler ve aktivatörler oldukları birçok çalışmada rapor edilmiştir (Akkemik vd., 2018; Akkemik vd., 2017; Çalışır vd., 2023).

Sentezlenen bileşiklerin DNA koruma aktivitesi tayini gerçekleştirilmiştir. Taç eter bileşiklerinin konsantrasyonları 1000 ve 10 ppm olacak şekilde sulu çözeltileri hazırlandı. Thermo Scientific pBR322, en yaygın kullanılan E.coli klonlama vektörlerinden biridir. Bu sebeple DNA materyeli, E. Coli'den izole edilen Thermo Fisher, PBR322 DNA kullanılmıştır. E. Coli DNA'sı ile sentezlenen bileşiklerin etkileşimleri, UV-VIS spektroskopisi ve agaroz jel elektroforezi ile karakterize edildi. Sony marka jel yazıcısı kullanılarak sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada kontrol olarak 10 ppm gallik asit çözeltisi kullanılmıştır.

Şekil 3.23 incelendiğinde 1-8 kuyucuklarına fenton içermeyen DNA plazmit ve S1-4 bileşiklerini içeren çözeltiler ilave edilmiştir. DNA plazmiti numunelerin parçalamaması oldukça önemlidir. Sırasıyla kuyucuklara 1000 ppm ve 10 ppm çözeltileri S4, S1, S2 ve S3 şeklinde uygulanmıştır. 1-8 kuyucuklarından elde edilen jel görüntüsü incelendiğinde bileşiklerin varlığının DNA hasarına yol açmadığı tespit edilmiştir.

9-16 kuyucuklarına da S1-4 bileşikleri ve DNA plazmitin yanı sıra DNA'yı parçalayan fenton çözeltisi ilave edilmiştir. Burada amaç sentezlenen bileşiklerin bu hasarı durdurması ya da engellemesidir. Sırasıyla kuyucuklara fenton, plazmit ile 1000 ppm ve 10 ppm

çözeltileri S4, S1, S2 ve S3 şeklinde uygulanmıştır. 9-18 kuyucuklarından elde edilen jel görüntüsünde 3 bant görülmesi ortamda bulunan S1-4 bileşiklerine rağmen DNA hasarının oluştuğunu göstermektedir. Negatif kontrolde DNA hasarı gözlenmemiştir. Fentonlu pozitif kontrolde de DNA hasarı tespit edilmiştir. Kontrol amacıyla 19-20 kuyucuklarına uygulanan fentonsuz (19) gallik asidin DNA hasarına yol açmadığı ve fentonlu (20) gallik asitin de S1-4 bileşiklerine benzer olarak DNA koruma sağlamadığı tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar ışığında bileşiklerin varlığının biyolojik sistemlerde DNA hasarına yol açmadığı ve aynı zamanda da oluşan DNA hasarlarına karşı da koruyucu etki göstermediği, yani duyarsız olduğu tespit edilmiştir.

Gerçekleştirilen DPPH radikal süpürme tayini ve DNA kırınım analizlerine göre bileşiklerin uygulandığı biyolojik sistemlerde oldukça duyarsız olması, buldukları çevre ile negatif ya da pozitif bir etkileşime girmemesi antioksidan ve DNA koruma amaçlı kullanımına olanak sağlamamasına rağmen ilaç etken maddeleri gibi bazı materyallerin biyolojik sistemlerde hedeflenen bölgeye ulaştırılmasında kullanımı olasıdır.

Serbest radikaller ile meydana gelebilecek hasarların önüne geçilebilmesi amacıyla antioksidan bileşiklere başvurulmaktadır. Sentetik veya doğal birçok antioksidan bileşiği radikal giderme ajanı olarak kullanıma sahiptir. Bir bileşiğin antioksidan radikal süpürme etkisi tayini in vitro olarak uygulanan yöntemlerle belirlenmektedir. Bu yöntemlerin başında da DPPH• radikalini süpürme yöntemi kullanılmaktadır. DPPH yönteminde mor renge sahip kararlı bir bileşik olan DPPH• radikali işlem sonrası indirgenerek rengi sarıya dönüşmektedir. Bu renk dönüşümü ise 517 nm'de spektrofotometrik olarak tespit edilmektedir. Koyu mor renkli DPPH• radikali içeren çözelti, antioksidan aktiviteye sahip bir bileşik ile karıştırıldığında kullanılan bileşik ortama bir hidrojen atomu vermekte ve radikal içeren DPPH•, radikal içermeyen DPPHH formuna dönüşmektedir. Bu indirgeme işlemi esnasında mor renk sarı renge dönüşmektedir (Şekil 3.23).

1-4 bileşiklerinin 1; 0,5; 0,25; 0,1; 0,05; 0,025; 0,01; 0,025 mg/mL konsantrasyonlarında DPPH• radikalini süpürme etkisi incelenmiştir. DPPH• radikalini süpürme etkisi inhibisyon yüzdesi olarak ifade edilmektedir. Elde edilen inhibisyon yüzdesi yukarıda yer alan formül ile hesaplanmıştır. İnhibisyon yüzdesinin fazla olması bileşiğin yüksek antioksidan özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca referans madde olarak troloks ve askorbik asit antioksidan bileşikleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar referans antioksidan bileşikler ile

kıyaslanmıştır. Spektrofotometre ile elde edilen inhibisyon yüzdesi verileri Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1 incelendiğinde referans bileşiklerin yüksek konsantrasyonlarda %89 ile %85 arasında yüksek inhibisyon değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden sadece S1 numaralı bileşik (diyetilen glikol) az da olsa radikal süpürme özelliği göstermiştir. Diğer S2-4 bileşikleri yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona hiçbir radikal süpürme aktivitesi göstermemiştir. S1 bileşiği; 0,5 ve 0,025 mg/mL konsantrasyonları arasında ortalama %5,2 inhibisyona sahiptir.

S1 bileşiğinin oldukça düşük radikal süpürme özelliği göstermesi ve diğer bileşiklerin herhangi bir radikal süpürme etkisi göstermemesi, radikal ile etkileşimlerinin oldukça az olması anlamına gelmektedir. Bu sonuçlar ışığında bileşiklerin antioksidan olarak kullanımı olası değildir. Ancak bileşiklerin biyolojik sistemlerdeki radikaller ile etkileşime girmemesi biyolojik sistemlerde taşıyıcı ajan olarak kullanım olasılığını artırmaktadır.

5. KAYNAKLAR

- Akkemik, E., Cicek, B., Camadan, Y., Calisir, U., & Onbasioglu, Z. (2018). The determination of the carbonic anhydrases activators *in vitro* effect of mixed donor crownethers. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(3), e22032. <https://doi.org/10.1002/jbt.22032>
- Akkemik, E., Çalışır, Ü., & Çiçek, B. (2017). İnsan karbonik anhidraz I,II izoenzim aktiviteleri üzerine bazı tiyotaç eterlerin etkisi. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 19(2), Article 2. <https://doi.org/10.25092/baunfbed.340617>
- An, H., Bradshaw, J. S., Izatt, R. M., & Yan, Z. (1994). Bis- and Oligo(benzotaç ether)s. *Chemical Reviews*, 94(4), 939-991. <https://doi.org/10.1021/cr00028a005>
- Arenaza-Corona, A., Morales-Morales, D., Hernández-Ahuactzi, I. F., & Barba, V. (2018). Structural and conformational changes in [M(1,10-diaza-18-crown-6)Cl₂] (M = Pd, Pb) complexes: A crystallographic and theoretical study. *CrystEngComm*, 20(42), 6733-6740. <https://doi.org/10.1039/C8CE01478G>
- Ashton, P. R., Campbell, P. J., Glink, P. T., Philp, D., Spencer, N., Stoddart, J. F., Chrystal, E. J. T., Menzer, S., Williams, D. J., & Tasker, P. A. (1995). Dialkylammonium Ion/Crown Ether Complexes: The Forerunners of a New Family of Interlocked Molecules. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(17), 1865-1869. <https://doi.org/10.1002/anie.199518651>
- Basok, S. S., Schepetkin, I. A., Khlebnikov, A. I., Lutsyuk, A. F., Kirichenko, T. I., Kirpotina, L. N., Pavlovsky, V. I., Leonov, K. A., Vishenkova, D. A., & Quinn, M. T. (2021). Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of aza-crown ethers. *Molecules*, 26(8), 2225.

- Beer, P. D., Blackburn, C., McAleer, J. F., & Sikanyika, H. (1990). Redox-responsive crown ethers containing a conjugated link between the ferrocene moiety and a benzo crown ether. *Inorganic Chemistry*, 29(3), 378-381. <https://doi.org/10.1021/ic00328a006>
- Behrens, R., & Bulusu, S. (1992). Thermal-Decomposition of Energetic Materials .3. Temporal Behaviors of the Rates of Formation of the Gaseous Pyrolysis Products from Condensed-Phase Decomposition of 1,3,5-Trinitrohexahydro-S-Triazine. *JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY*, 96(22), 8877-8891. <https://doi.org/10.1021/j100201a036>
- BOGATSKY, A., NG, L., & TI, K. (1980). MACROHETEROCYCLES. I. THE SYNTHESIS AND TAUTOMERIC TRANSFORMATIONS OF CROWN ETHERS CONTAINING THIOUREA MOIETY. *MACROHETEROCYCLES. I. THE SYNTHESIS AND TAUTOMERIC TRANSFORMATIONS OF CROWN ETHERS CONTAINING THIOUREA MOIETY.*
- Bovill, M. J., Chadwick, D. J., Sutherland, I. O., & Watkin, D. (1980). Molecular mechanics calculations for ethers. The conformations of some crown ethers and the structure of the complex of 18-crown-6 with benzylammonium thiocyanate. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 10, 1529-1543.
- Bradshaw, J. S., Krakowiak, K. E., & Izatt, R. M. (1992). Preparation of diamino ethers and polyamines. *Tetrahedron*, 48(22), 4475-4515.
- Bradshaw, J. S., Krakowiak, K. E., & Izatt, R. M. (Ed.). (1993). Polyaza-Crown Macrocycles. İçinde *Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series Of Monographs* (1. bs, C. 51, ss. 349-399). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470187388.ch7>
- Bradshaw, J. S., Song, H.-C., Xue, G.-P., Bronson, R. T., Chiara, J. A., Krakowiak, K. E., Savage, P. B., & Izatt, R. M. (2001). Synthesis of Diazadi(and tri)thiacrown Ethers

- Containing Two 5-Substituent(or 2-methyl)-8-hydroxyquinoline Side Arms. *Supramolecular Chemistry*, *13*(3), 499-508. <https://doi.org/10.1080/10610270108029465>
- Buschmann, H. (1986). The Macrocyclic and Cryptate Effect .7. Influence of Structural-Changes on the Complexation Behavior of Aza Crown Ethers and Cryptands in Different Solvents. *INORGANICA CHIMICA ACTA*, *120*(2), 125-129. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)86098-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)86098-3)
- Buter, J., & Kellogg, R. M. (1981). Synthesis of sulfur-containing macrocycles using cesium thiolates. *The Journal of Organic Chemistry*, *46*(22), 4481-4485. <https://doi.org/10.1021/jo00335a032>
- Calisir, U., & Çiçek, B. (2017). Comparison of classic and microwave-assisted synthesis of benzo-thio crown ethers, and investigation of their ion pair extractions. *Journal of Molecular Structure*, *1148*, 505-511. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.07.081>
- Canbolat, M., Çalışır, Ü., & Çiçek, B. (2022). Microwave-Assisted Synthesis of Aromatic Thiadiazol Crown Ethers and Determination of Complexation Properties with Metal Ions by Application of Job's Plot Method to Conductometry. *ChemistrySelect*, *7*(29), e202200944. <https://doi.org/10.1002/slct.202200944>
- Cravotto, G., & Carnaroglio, D. (Ed.). (2017). *Microwave Chemistry*. De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/9783110479935>
- Çakır, Ü., & Çiçek, B. (2004). Extraction-ability and-selectivity of tetra-aza-crown ethers for transition metal cations. *Transition Metal Chemistry*, *29*, 263-268.
- Çakmak, R., Topal, G., & Çakmak, M. (2012). Kimya Öğretiminde Yeni Bir Kavram: Yeşil Kimya. *Journal of Academic Social Science Studies*, *5*(8), 359-371.
- Çalışır, Ü., Camadan, Y., Çiçek, B., Akkemik, E., Eyüpoğlu, V., & Adem, Ş. (2023). Synthesis, characterizations of aryl-substituted dithiodibenzothioate derivatives, and

- investigating their anti-Alzheimer's properties. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 41(5), 1828-1845. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2024884>
- Çiçek, B. (2002). *Tetra-aza coronandların sentezleri ve kompleksleşme yeteneklerinin potansiyometrik, kondüktometrik ve sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemleri ile belirlenmesi.*
- Çiçek, B., & Çalışır, Ü. (2016). The Investigation of Complexation Properties and Hard-Soft Acid-Base Relationship Between Thiocrown Ethers and Metal Ions. *Letters in Organic Chemistry*, 13(8), 572-577. <https://doi.org/10.2174/1570178613666160906105300>
- ÇİÇEK, B., ERGÜN, A., & ÇAKIR, Ü. (t.y.). *Makro Halkalı Tiyo-Crown Eterlerin Sentezi Ve Bazı Geçiş Metalleri İle Kompleksleşme Özelliğinin İncelenmesi.* Geliş tarihi 11 Aralık 2023, gönderen <http://www.kimyakongreleri.org/pdfgoster.php?k=2010&b=2010-736>
- Çiçek, B., & Onbaşıoğlu, Z. (2016). Synthesis and characterization of 1,3,4-thiadiazole-2,5-dithio crown ethers. *Heterocyclic Communications*, 22(6), 329-332. <https://doi.org/10.1515/hc-2016-0097>
- Çiçek, B., & Yıldız, A. (2011). Synthesis, Metal Ion Complexation and Computational Studies of Thio Oxocrown Ethers. *Molecules*, 16(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/molecules16108670>
- De Jong, F., Van Zon, A., Reinhoudt, D. N., Torny, G. J., & Tomassen, H. P. M. (1983). Chemistry of crown ethers XIX. Functionalized crown ethers for the solubilization of barium sulfate. *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas*, 102(3), 164-173. <https://doi.org/10.1002/recl.19831020308>

- Du, F., Zhou, Q., Fu, Y., Zhao, H., Chen, Y., & Chen, G. (2019). Tert-Butyl (3-cyano-4, 6-dimethylpyridin-2-yl) carbonate as a green and chemoselective N-tert-butoxycarbonylation reagent. *New Journal of Chemistry*, 43(17), 6549-6554.
- Du, Q., Song, D., You, W., Zhao, Y., Gan, T., & Dai, L. (2009). Synthesis, Crystal Structure and Electrochemical Properties of a New Adduct of Benzo-15-crown-5 and H₃PMo₁₂O₄₀. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 64(3), 274-280. <https://doi.org/10.1515/znb-2009-0304>
- Ergün, A. (2011). *Makro halkalı tiyo-crown eterlerin sentezi ve karbonik anhidraz enzimi üzerinde inhibisyon etkilerinin araştırılması* [Master's Thesis]. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Feng, Q.-Y., Tong, S., Vatsadze, S. Z., & Wang, M.-X. (2023). C-symmetric aza-crown ethers as chiral shift agents for amines and amino acid derivatives. *Tetrahedron*, 131, 133207. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.133207>
- Galema, S. A. (1997). Microwave chemistry. *Chemical Society Reviews*, 26(3), 233-238.
- Gerçek, Z. (2012). Kimya'nın Yeni Rengi: Yeşil Kimya. *Yükseköğretim ve Bilim Dergisi*, 1, 50-53.
- Goates, S., Chu, J., & Flynn, G. (1984). Observation of High Vibrational-Excitation in Hcn Molecules Produced from 193 Nm Photolysis of 1,3,5-Triazine. *JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS*, 81(10), 4521-4525. <https://doi.org/10.1063/1.447422>
- Gruza, M. M., Pokrop, A., & Jurczak, J. (2005). Synthesis and determination of alkali metal binding selectivities of chiral macrocyclic bisamides derived from d-mannitol and l-threitol possessing 2, 6-pyridinedicarboxamide subunits. *Tetrahedron: Asymmetry*, 16(11), 1939-1946.

- Han, Y., Meng, Z., Ma, Y.-X., & Chen, C.-F. (2014). Iptycene-Derived Crown Ether Hosts for Molecular Recognition and Self-Assembly. *Accounts of Chemical Research*, 47(7), 2026-2040. <https://doi.org/10.1021/ar5000677>
- Hausner, S. H., Striley, C. A. F., Krause-Bauer, J. A., & Zimmer, H. (2005). Dibenzotetraaza Crown Ethers: A New Family of Crown Ethers Based on *o*-Phenylenediamine. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(15), 5804-5817. <https://doi.org/10.1021/jo050281z>
- Hogberg, S. A. G., & Cram, D. J. (1975). Benzocrown amino ethers. *The Journal of Organic Chemistry*, 40(1), 151-152. <https://doi.org/10.1021/jo00889a051>
- Horváth, I. T., & Anastas, P. T. (2007). Innovations and Green Chemistry. *Chemical Reviews*, 107(6), 2169-2173. <https://doi.org/10.1021/cr078380v>
- Horwitz, C., & Ciringh, Y. (1994). Synthesis and Electrochemical Properties of Oxo-Bridged Manganese Dimers Incorporating Alkali and Alkaline-Earth Cations. *INORGANICA CHIMICA ACTA*, 225(1-2), 191-200. [https://doi.org/10.1016/0020-1693\(94\)04047-8](https://doi.org/10.1016/0020-1693(94)04047-8)
- Hu, S.-X., Liu, J.-J., Gibson, J. K., & Li, J. (2018). Periodic Trends in Actinyl Thio-Crown Ether Complexes. *Inorganic Chemistry*, 57(5), 2899-2907. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b03277>
- Huszthy, P., Oue, M., Bradshaw, J. S., Zhu, C. Y., Wang, T., Dalley, N. K., Curtis, J. C., & Izatt, R. M. (1992). New symmetrical chiral dibenzyl- and diphenyl-substituted diamido-, dithionoamido-, diaza-, and azapyridino-18-crown-6 ligands. *The Journal of Organic Chemistry*, 57(20), 5383-5394. <https://doi.org/10.1021/jo00046a020>
- Hyde, E. M., Shaw, B. L., & Shepherd, I. (1978). Complexes of platinum metals with crown ethers containing tertiary phosphine-substituted benzo groups. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 12, 1696-1705.

- Ishizu, K., Haruta, T., Kohno, Y., Mukai, K., Miyoshi, K., & Sugiura, Y. (1980). Electron-Spin Resonance Study of Cu(ii)-Crown Ether Complexes with 3d² Ground-State Doublet in Solution. *BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN*, 53(12), 3513-3516. <https://doi.org/10.1246/bcsj.53.3513>
- Izatt, R. M., Bradshaw, J. S., Nielsen, S. A., Lamb, J. D., Christensen, J. J., & Sen, D. (1985). Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocycle interaction. *Chemical Reviews*, 85(4), 271-339. <https://doi.org/10.1021/cr00068a003>
- Karagölge, Z., Ceyhun, İ., & ARICI, N. (2019). Bağlam temelli öğretimin öğrencilerin “yeşil kimya ve sürdürülebilirlik” algıları üzerine etkisi. *SDU International Journal of Educational Studies*, 6(2), 73-85.
- Katritzky, A. R., Belyakov, S. A., Sorochinsky, A. E., Steel, P. J., Schall, O. F., & Gokel, G. W. (1996). Novel Syntheses of *N*-Pivot Lariat Diaza-Crown Ethers from 4,13-Bis(benzotriazolymethyl)-4,13-diaza-1,7,10,16-tetraoxacyclooctadecane. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(21), 7585-7592. <https://doi.org/10.1021/jo961099o>
- Kaur, P., Purewal, S. S., Sandhu, K. S., & Kaur, M. (2019). DNA damage protection: An excellent application of bioactive compounds. *Bioresources and Bioprocessing*, 6(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40643-019-0237-9>
- Kim, H., & Koo, B. (2024). ¹⁹F NMR-based lithium sensors with fluoronaphthalene crown ethers. *Dyes and Pigments*, 221, 111825. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111825>
- Kitazawa, S., Kimura, K., & Shono, T. (1983). Bis(crown ether) Dyes Incorporating Azophenol Structure. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 56(11), 3253-3257. <https://doi.org/10.1246/bcsj.56.3253>

- Kleinpeter, E., Starke, I., Ströhl, D., & Holdt, H.-J. (1997). NMR spectroscopic study of solution structure and complexational behaviour of bis-benzo crown ethers. *Journal of molecular structure*, 404(3), 273-290.
- Kobayashi, T., Sakurai, T., & Kumagai, N. (2023). Peripheral Modification of Tripodal Aza-Oxa-Crown Oxa-TriQuinoline. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 96(10), 1139-1143. <https://doi.org/10.1246/bcsj.20230184>
- Krakowiak, K. E., Bradshaw, J. S., & Zamecka-Krakowiak, D. J. (1989). Synthesis of aza-crown ethers. *Chemical Reviews*, 89(4), 929-972. <https://doi.org/10.1021/cr00094a008>
- Kulstad, S., & Malmsten, L. (1981). Diaza-crown ethers—V: Stability constants of N, N'-disubstituted diaza-crown ether complexes with various metal ions. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 43(6), 1299-1304.
- Kumar, A., Kuang, Y., Liang, Z., & Sun, X. (2020). Microwave chemistry, recent advancements, and eco-friendly microwave-assisted synthesis of nanoarchitectures and their applications: A review. *Materials Today Nano*, 11, 100076.
- Kvartalov, V. B., Antipin, A. M., & Kanevskii, V. M. (2023). Synthesis and Crystal Structure of a New Complex of Nickel(II) Nitrate and Ethoxycarbonyl-Substituted (γ -piperidono)aza-14-crown-4-ether. *Crystallography Reports*, 68(1), 38-43. <https://doi.org/10.1134/S1063774523010145>
- Lockhart, J. C., Robson, A. C., Thompson, M. E., Tyson, P. D., & Wallace, I. H. (1978). Ligands for the alkali metals. Part 4. Nuclear magnetic resonance of crown ethers with alkali-metal ions. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 6, 611-617.

- Michel, S. L. J., Barrett, A. G. M., & Hoffman, B. M. (2003). Peripheral Metal-Ion Binding to Tris(thia-oxo crown) Porphyrazines. *Inorganic Chemistry*, 42(3), 814-820. <https://doi.org/10.1021/ic025639d>
- Nain, S., Singh, R., & Ravichandran, S. (2019). Importance of microwave heating in organic synthesis. *Advanced Journal of Chemistry-Section A*, 2(2), 94-104.
- Nguyen, D. T., Truong, H. H., Dao, N. T., Tran, V. T. T., Gorchakova, O. S., & Le, A. T. (2023). Unexpected hydrazine- and hydroxylamine-induced transformations of aza-14-crown-4 incorporating 4-oxopiperidine-3-carboxylate moiety. *Mendeleev Communications*, 33(5), 708-710. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.09.037>
- Ouchi, M., Inoue, Y., Wada, K., Iketani, S., Hakushi, T., & Weber, E. (1987). Molecular design of crown ethers. 4. Syntheses and selective cation binding of 16-crown-5 and 19-crown-6 lariats. *The Journal of Organic Chemistry*, 52(12), 2420-2427. <https://doi.org/10.1021/jo00388a016>
- Payne, M. P., & Truter, M. R. (1992). Complexes between Disubstituted Benzo-15-Crown-5 Ligands and Sodium or Potassium Bromides. İçinde R. M. Izatt & J. S. Bradshaw (Ed.), *The Pedersen Memorial Issue* (ss. 361-375). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-011-2532-1_23
- Pedersen, C. (1988). The Discovery of Crown Ethers. *SCIENCE*, 241(4865), 536-540. <https://doi.org/10.1126/science.241.4865.536>
- Pedersen, C. J., & Frensdorff, H. K. (1972). Macrocyclic Polyethers and Their Complexes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 11(1), 16-25. <https://doi.org/10.1002/anie.197200161>
- Pethrick, R. A., Wilson, M. J., Affrossman, S., Holmes, D., & Lee, W. M. (2000). Synthesis and cation complexation properties of crown ether polyamic acids/imides. *Polymer*, 41(19), 7111-7121.

- Poderi, C., Neira, I., Franchi, P., Mezzina, E., Baù, I., Neviani, P., & Lucarini, M. (2023). EPR Sensing of a Cation Species by Aza-Crown Ethers Incorporating a Persistent Nitroxidic Radical Unit. *Chemistry – A European Journal*, 29(55), e202301508. <https://doi.org/10.1002/chem.202301508>
- Price, T. L., Wessels, H. R., Slebodnick, C., & Gibson, H. W. (2017). High-Yielding Syntheses of Crown Ether-Based Pyridyl Cryptands. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(15), 8117-8122. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01389>
- Rakap, M. (2002). *20-üyelili crown eter grubu içeren simetrik ftalosiyeninlerin sentezi ve karakterizasyonu* [Master's Thesis]. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Rehman, H.-, Ali, A., Anwar, J., & Yawar, W. (2006). Synergistic extraction of Ce (III), Eu (III) and Tm (III) with a mixture of picrolonic acid and benzo-15-crown-5 in chloroform. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 267, 421-425.
- Richman, J. E., & Atkins, T. J. (1974). Nitrogen analogs of crown ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 96(7), 2268-2270. <https://doi.org/10.1021/ja00814a056>
- Sapmaz, A. (2019). *Mikrodalga yöntemiyle 2, 2'ditiyo dibenzo taç eterlerin sentezi ve karakterizasyonu* [Master's Thesis]. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Sapmaz, A., Çalışır, Ü., Akkemik, E., & Çiçek, B. (2023). Microwave Assisted Synthesis of Benzo-Azacrown Ethers and In Vitro Inhibition Studies on hCA I–II. *Russian Journal of General Chemistry*, 93(2), 440-448. <https://doi.org/10.1134/S1070363223020275>
- Sedney, D., Kahjehnassiri, M., & Reiff, W. (1981). Characterization of the Thermolysis Products of Fe(tptz)₂c₁₂.nh₂o and the Related 2,4,6-Tris(2-Pyridyl)-1,3,5-Triazine Complexes Zn(tptz)₂c₁₂ and Fe(tptz)₂c₁₃. *INORGANIC CHEMISTRY*, 20(10), 3476-3481. <https://doi.org/10.1021/ic50224a063>

- Silva, J. P., Gomes, A. C., & Coutinho, O. P. (2008). Oxidative DNA damage protection and repair by polyphenolic compounds in PC12 cells. *European Journal of Pharmacology*, 601(1-3), 50-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.10.046>
- SOGUT, O., & ÇELEBİ, B. (2020). Daha temiz analizler: Yeşil kimya. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 8(1), 160-175.
- Song, Y., Cheng, C., & Jing, H. (2014). Aza-Crown Ether Complex Cation Ionic Liquids: Preparation and Applications in Organic Reactions. *Chemistry – A European Journal*, 20(40), 12894-12900. <https://doi.org/10.1002/chem.201403118>
- Stoddart, J. F. (1988). Chiral crown ethers. *Topics in stereochemistry*, 17, 207-288.
- Szczygelska-Tao, J., Biernat, J. F., Kravtsov, V. Ch., & Simonov, Y. A. (1999). Crown ethers with an azo or azoxy unit and sulfur atom(s) in a 13-membered macrocycle. *Tetrahedron*, 55(28), 8433-8442. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00430-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00430-5)
- Tihanyi, E., Sohar, P., Feher, O., & Gal, M. (1980). A Mesomeric Betain Pyrazolo-Oxydotriazinium Ring-System—6-Alkyl-2-Methyl-Pyrazolo [1,5-D](1,2,4)triazin-6-Ium-4-Olates, Synthesis and Ring Cleavage. *HETEROCYCLES*, 14(9), 1291-1294. <https://doi.org/10.3987/R-1980-09-1291>
- Ungaro, R., El Haj, B., & Smid, J. (1976). Substituent effects on the stability of cation complexes of 4'-substituted monobenzo crown ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 98(17), 5198-5202. <https://doi.org/10.1021/ja00433a024>
- Vedernikov, A. I., Dmitrieva, S. N., Kuz'mina, L. G., Kurchavov, N. A., Strelenko, Y. A., Howard, J. A. K., & Gromov, S. P. (2009). Benzoaza-15-crown-5 ethers: Synthesis, structure, and complex formation with metal and ethylammonium ions. *Russian Chemical Bulletin*, 58, 978-1001.
- Vögtle, F., & Weber, E. (2012). *Host Guest Complex Chemistry Macrocycles: Synthesis, Structures, Applications*. Springer Science & Business Media.

https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=1qTwCAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA3&dq=v%C3%B6gtle+crown+ethers%E2%80%93complexes+comparison&ots=LUDoewpBe2&sig=45q_xK1A9U6vtt1gdhh__k6DtxE

- Wild, G. P., Wiles, C., Watts, P., & Haswell, S. J. (2009). The use of immobilized crown ethers as in-situ N-protecting groups in organic synthesis and their application under continuous flow. *Tetrahedron*, 65(8), 1618-1629.
- Xie, J., Ménand, M., Maisonneuve, S., & Métivier, R. (2007). Synthesis of Bispyrenyl Sugar-Aza-Crown Ethers as New Fluorescent Molecular Sensors for Cu(II). *The Journal of Organic Chemistry*, 72(16), 5980-5985. <https://doi.org/10.1021/jo070315y>
- Yadav, A. R., & Mohite, S. K. (2020). A brief review: Microwave chemistry and its applications. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*, 12(3), 191-197.
- Yoo, C., Dodge, H. M., & Miller, A. J. (2019). Cation-controlled catalysis with crown ether-containing transition metal complexes. *Chemical Communications*, 55(35), 5047-5059.
- Yuki, Y., Kunisada, H., Iida, K., & Kondo, S. (1996). Synthesis and properties of polyguanamines from 2,4-dichloro-6-phenyl-1,3,5-triazine and diamine. *POLYMER JOURNAL*, 28(6), 553-555. <https://doi.org/10.1295/polymj.28.553>
- Zakrzewski, M., Załubiniak, D., & Piątek, P. (2018). An ion-pair receptor comprising urea groups and N-benzyl-aza-18-crown-6: Effective recognition and liquid-liquid extraction of KCl salt. *Dalton Transactions*, 47(2), 323-330.
- Zhang, H. X., Huang, Z. X., Zhao, P. Y., Hou, Y., Guo, J. J., & Wu, Y. C. (2019). Crown ether functionalized graphene oxide as ultrasensitive electrochemical sensor for detection of potassium ions. *Materials Research Express*, 6(12), 125095.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Selma YARDAN

Doğum tarihi ve yeri : 04.01.1978 / Manavgat

e-posta : selmayardan@hotmail.com

Öğrenim Bilgileri

Derece	Okul/Program	Yıl
Lisans	Pamukkale Üniversitesi/ Fen Ed. Fak./Kimya Bölümü	2000
Lise	Manavgat Lisesi	1995