

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



**MİKRODALGA YÖNTEMİYLE 2,2' DİTİYO DİBENZO TAÇ
ETERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AHMET SAPMAZ

BALIKESİR, HAZİRAN - 2019

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



**MİKRODALGA YÖNTEMİYLE 2,2' DİTİYO DİBENZO TAÇ
ETERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AHMET SAPMAZ

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

BALIKESİR, HAZİRAN - 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ahmet SAPMAZ tarafından hazırlanan “**MİKRODALGA YÖNTEMİYLE 2,2’ DİTİYO DİBENZO TAÇ ETERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı...../...../201 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Baki ÇİÇEK

.....

Üye
Prof. Dr.

.....

Üye
Prof.Dr.

.....

Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez BAÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Necati ÖZDEMİR

.....

ÖZET

“MİKRODALGA YÖNTEMİYLE 2,2’ DİTİYO DİBENZO TAÇ ETERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU”

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AHMET SAPMAZ

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. BAKİ ÇİÇEK)

BALIKESİR, HAZİRAN - 2019

Bu lisansüstü çalışma ile yeşil kimya yöntemlerinden biri olan mikrodalga sentez yöntemini kullanarak tamamen orjinal olan 2,2’ ditiyodibenzo taç eter türevleri sentezlendi ve yapısal karakterizasyonları yapıldı. Makrohalkalı benzo tiyotaç eterler, 2,2’-ditiyodidibenzo diammin ile 1,2-dibrom etan, dietilen glikol diklorür, trietilen glikol diklorür, tetraetilen glikol diklorür bileşiklerinin Cs_2CO_3 bazı katalizörlüğünde azot atmosferinde S_N^2 mekanizması üzerinden halkalaşma reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Elde edilen makrohalkalı ditiyodibenzo diaza taç eter türevleri kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonu; erime noktası, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşikler sırasıyla; (1,8,14,21)-tetraaza, [2,3-6,7-15,16-19,20]-tetrabenzo (4,5,17,18) tetratiyo, (11,24) diokso sikloheksakosan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo diokso -26-taç-8 (**A1**), (1,8,17,24)-tetraaza, [2,3-6,7-18,19-22,23]-tetrabenzo (4,5,20,21) tetratiyo, (11,14,27,30) tetraokso sikloditriakontan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo tetraokso -32-taç-10 (**A2**), (1,8,20,27)-tetraaza, [2,3-6,7-21,22-25,26]-tetrabenzo (4,5,23,24) tetratiyo, (11,14,17,30,33,36) heksaokso siklooktatriakontan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo hekzaokso -38-taç-12 (**A3**), (1,8,11,18)-tetraaza, [2,3-6,7-12,13-16,17]-tetrabenzo (4,5,14,15) tetratiyo sikloeikosan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo -20-taç-6 (**A4**) bileşikleridir.

Bu lisansüstü çalışmada yeşil kimyanın önemli dallarından biri olan mikrodalga yöntemi kullanılarak; S_N^2 halkalaşma reaksiyonları klasik metoda göre daha kısa sürede başarılmıştır.

Ayrıca insan eritrosit karbonik anhidraz (hCA I-II) izoenzim aktiviteleri üzerine sentezlenen A1-A4 benzo-aza taç eterlerinin etkileri incelenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Benzo tiyo aza okso taç eter, benzo okso taç eter, halkalaşma reaksiyonları, yeşil kimya, mikrodalga sentezi, karbonik anhidraz.

ABSTRACT

“SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 2,2’ TERDİTİON DIBENZO-TAÇ ETERİES WITH MICROWAVE METHOD”

MSC THESIS

AHMET SAPMAZ

BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

CHEMISTRY

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. BAKİ ÇİÇEK)

BALIKESİR, JUNE 2019

This postgraduate study was synthesized using the synthesis method of one of the green chemistry methods. 2,2’ Dithio dibenzo crown ether derivatives were synthesized and their structural characterizations were performed. The macrocated benzo thiocrown ethers were synthesized by the reaction of the ring-closing reaction via the S_N^2 mechanism in the nitrogen atmosphere of some of the Cs_2CO_3 of ethan-1,2-dibromide, diethylene glycol dichloride, triethylene glycol dichloride, tetraethylene glycol dichloride compounds. The resulting macrocyclic dithiodibenzo diaza crown ether derivatives were purified by crystallization. The structural characterization of the synthesized compounds was elucidated using the melting point, FT-IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR and LC-MS methods.

The synthesized compounds are respectively; (1,8,14,21) -tetraazole, [2,3-6,7-15,16-19,20] -tetrabeno (4,5,17,18) tetrathio, (11,24) dioxo cyclohexazosan or Tetraazole tetrabeno tetrathio dioxo-26-crown-8 (**A1**), (1,8,17,24) -tetraazole, [2,3-6,7-18,19-22,23] -tetrabeno (4,5, 20,21) tetrathio, (11,14,27,30) tetraoxo cycloditriacone or Tetraazole tetrabeno tetrathio tetraoxo-32-crown-10 (**A2**), (1,8,20,27) -tetraazole, [2,3-6] , 7-21,22,22,26] -tetrabeno (4,5,23,24) tetrathio, (11,14,17,30,33,36) hexaoxo cyclooctatriacontane or tetraazole tetrabeno tetrathio hekzaoxo -38-crown-12 (**A3**), (1,8,11,18) -tetraazole, [2,3-6,7-12,13-16,17] -tetrabeno (4,5,14,15) tetrathio cycloicosan or tetraazole tetrabeno tetrathio -20-crown-6 (**A4**). S_N^2 cycling reactions by classical synthesis method are known to be very long in duration. Time In this study, long periods of time with microwave synthesis method were achieved in the period of 5-7 hours.

In addition, the effects of A1-A4 benzo-aza crown ethers synthesized on human erythrocyte carbonic anhydrase (hCA I-II) isoenzyme activities were investigated.

KEYWORDS: Benzo thio aza oxo crown ether, benzo oxo crown ether, cyclization reactions, green chemistry, microwave synthtes, carbonic anhydrase.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖNSÖZ.....	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Karışık Mix (Donör) Taç Eterlerin Tarihçesi.....	1
1.2 Taç Eterler ve Çeşitleri.....	1
1.2.1 Okso Taç Eterler	1
1.2.2 Aza Taç Eterler	2
1.2.3 Aza Okso Taç Eterler	2
1.2.4 Tiyo Taç Eterler	3
1.2.5 Tiyo Okso Taç Eterler.....	4
1.2.6 Benzo Taç Eterler.....	5
1.2.7 Benzo Okso Tiyo Taç Eterler.....	6
1.3 Taç Eterlerin Adlandırılması	7
1.4 Taç Eterlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	9
1.5 Aza Taç Eter Sentez Metotlarından Bazıları	10
1.5.1 Di-aza Taç Eterler	10
1.5.1.1 Metod 1 (Üç Basamakta Halkalaşma):	11
1.5.1.2 Metod 2	11
1.5.1.3 Metod 3	12
1.5.1.4 Metod 4	12
1.5.1.5 Metod 5	13
1.5.2 Tetra-Azacrown Eterlerin Sentezi.....	14
1.5.2.1 Metod 1	14
1.5.2.2 Metod 2	15
1.5.2.3 Metod 3	16
1.5.2.4 Metod 4	16
1.5.2.5 Metod 5	17
1.5.2.6 Tetratosil tetra-aza 18-crown-6.....	17
1.5.2.7 Tetra aza-18-crown-6.....	17
1.5.2.8 Tetrabenzil tetra-aza 18-crown-6 (4,7,13,16-Tetrabenzil-1,10- dioksa 4,7,13,16 tetra aza siklooktadekan)	18
1.5.3 Benzoaza-Crown Eterler	18
1.5.3.1 Dibenzo-dioksa-tetra- azacrown eter	20
1.5.4 Diaza Taç Eterler.....	22
1.5.5 Poliaza taç eterler	23
1.6 Klasik ve Mikrodalga Destekli Benzo-Tiyo Sentezinin Karşılaştırılması Taç Eterleri ve İyon Çifti Ekstraksiyonlarının İncelenmesi	26
2. YEŞİL KİMYA	29
2.1 Yeşil Kimya Nedir?.....	29
2.2 Yeşil Kimyanın Tarihçesi.....	30
2.3 Yeşil Kimyada 12 Prensiptir.....	31

2.4	Yeşil kimyanın gelişimi için belirlenen alanlar.....	34
2.5	Yeşil kimya ile ilgili çalışmalar.....	34
2.6	Mikrodalga Kimyasının Gelişimi.....	35
2.7	Mikrodalga Nedir?	36
2.8	Mikrodalga Madde Etkileşimi.....	36
2.9	Mikrodalga Maddeyi Nasıl Isıtır?	38
2.9.1	Mikrodalga Yardımıyla Çözücüsüz Ortamda Katı Destek Üzerinde Yapılan Reaksiyonların Avantajları ve Dezavantajları	39
2.10	Organik Sentezde Mikrodalga Kullanımının Yararları	41
2.11	Biyolojik Aktivite Çalışmaları	42
2.11.1	CA Enzimi Hakkında.....	44
3.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	47
3.1	Materyal.....	47
3.1.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler	47
3.1.2	Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	48
3.2	(1,8,14,21)-tetraaza, [2,3-6,7-15,16-19,20]-tetrabenzo (4,5,17,18) tetratiyo, (11,24) diokso sikloheksakosan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo diokso -26-taç-8 Aza Taç Eter Sentezleri:.....	49
3.2.1	Genel Akış Diyagramı.....	49
3.2.1.1	(1,8,14,21)-tetraaza, [2,3-6,7-15,16-19,20]- tetrabenzo (4,5,17,18) tetratiyo, (11,24) diokso sikloheksakosan veya Tetrabenzo tetratiyo tetraaza-26-taç-8 (A1).....	50
3.2.1.2	(1,8,17,24)-tetraaza, [2,3-6,7-18,19-22,23]-tetrabenzo (4,5,20,21) tetratiyo, (11,14,27,30)-tetraokso sikloditriakontan veya Tetrabenzo tetratiyo tetraaza-32-taç-10 (A2)	51
3.2.1.3	(1,8,20,27)-tetraaza, [2,3-6,7-21,22-25,26]-tetrabenzo (4,5,23,24) tetratiyo, (11,14,17,30,33,36) heksaokso siklooktatriakontan veya Tetrabenzo tetratiyo tetraaza-38-taç-12 (A3)	52
3.2.1.4	(1,8,11,18)-tetraaza, [2,3-6,7-12,13-16,17]-tetrabenzo (4,5,14,15) tetratiyo sikloeikosan veya Tetrabenzo tetratiyo tetraaza-20-taç-6 (A4).....	54
3.2.1.5	İnhibisyon Yöntemi:	55
4.	BULGULAR.....	56
4.1	Sentezlenen bileşiklerin FT-IR, 1H-NMR, 13C-NMR ve LC-MS spektrumları.....	56
4.2	Sentezlenen taç Eterlerin 3-boyutlu geometrileri.....	85
4.3	Sentezlenen taç eterlerin inhibisyon grafikleri	88
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	95
6.	KAYNAKLAR	100

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1:	Oksotaç eterler.....	2
Şekil 1.2:	Bazı siklik aminler.....	2
Şekil 1.3:	Bazı Azaoksotaç eterler.....	3
Şekil 1.4:	Bazı siklik tiyotaç eterler.....	3
Şekil 1.5:	Buter ve Kellogg tarafından sentezlenen tiyotaç eter.....	4
Şekil 1.6 :	Bazı tiyo taç eterler.....	4
Şekil 1.7:	1-4 etkileşimleri (a) Zayıf kararlılık, (b) Kararsız.....	5
Şekil 1.8:	S4 makrosikliği için gem. dimetil etkisi (a– b) S atomunun ortaklaşmamış elektron çiftleri dış tarafta, (c) S atomunun ortaklaşmamış elektron çiftleri iç tarafta.....	5
Şekil 1.9:	Sentezlenen bazı benzooksotaç eterler	6
Şekil 1.10:	Sentezlenmiş bazı benzooksotiyotaç eterler.....	7
Şekil 1.11:	Karışık hetero atomlu taç eterin IUPAC ve Pedersen adlandırması	8
Şekil 2.1:	Mikrodalgaların çeşitli maddeler ile etkileşimi	37
Şekil 2.2:	Elektromanyetik spektrum ve elektromanyetik spektrumda yer alan bazı ışınların madde ile etkileşimleri.....	38
Şekil 2.3:	İletim yoluyla ısıtma modeli	39
Şekil 2.4:	Mikrodalga ile ısıtmanın modeli	39
Şekil 3.1:	Azataç eterlerin genel sentezi.....	49
Şekil 4.1:	AUS (2,2'-ditiyodianilin)'in FT-IR Spektrumu.....	58
Şekil 4.2:	Reaksiyonlarda kullanılan mono, di, tri, tetraetilen glikol diklorür/bromürlerin FT-IR spektrumu.....	59
Şekil 4.3:	2,2'-ditiyodianilin, dietilenglikoldiklorür ve A1'in karşılaştırmalı FT-IR spektrumu	60
Şekil 4.4:	2,2'-ditiyodianilin, trietilenglikoldiklorür ve A2'nin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu	61
Şekil 4.5:	2,2'-ditiyodianilin, tetraetilenglikoldiklorür ve A3'ün karşılaştırmalı FT-IR spektrumu	62
Şekil 4.6:	2,2'-ditiyodianilin, 1,2'-dibrometan ve A4'ün karşılaştırmalı FT-IR spektrumu	63
Şekil 4.7:	A1'in FT-IR Spektrumu	64
Şekil 4.8:	A1 ¹ H-NMR Spektrumu	65
Şekil 4.10:	A1'in ¹³ C-NMR Spektrumu	67
Şekil 4.11:	A1 in LC-MS spektrumu.....	68
Şekil 4.12:	A2'in FT-IR Spektrumu	69
Şekil 4.13:	A2'in ¹ H-Spektrumu	70
Şekil 4.14:	A2'in ¹ H-Spektrumu(yakın gösterim).....	70
Şekil 4.15:	A2'in ¹³ C-NMR Spektrumu	72
Şekil 4.16:	A2'in LC-MS Spektrumu.....	73
Şekil 4.17:	A3'ün FT-IR Spektrumu	74
Şekil 4.18:	A3'ün ¹ H-NMR Spektrumu	75
Şekil 4.19:	A3'ün ¹ H-NMR Spektrumu (yakın gösterim).....	76
Şekil 4.20:	A3'ün ¹³ C-NMR Spektrumu	77

Şekil 4.21: A3'ün LC-MS Spektrumu	78
Şekil 4.22: A4'ün FT-IR Spektrumu	79
Şekil 4.23: A4'ün ¹ H-NMR Spektrumu	80
Şekil 4.24: A4'ün ¹ H-NMR Spektrumu (geniş gösterim)	81
Şekil 4.25: A4'ün ¹³ C-NMR Spektrumu	82
Şekil 4.26: A4'ün LC-MS Spektrumu	83
Şekil 4.27: A4'ün LC-MS Spektrumu	84
Şekil 4.28: Tetrabenzo tetratiyo tetraazol-26-crown-8 (A1) hCA I üzerindeki inhibisyon etkisi	88
Şekil 4.29: Tetrabenzo tetratiyo tetraazol-32-crown-10 (A2) hCA I üzerindeki inhibisyon etkisi	88
Şekil 4.30: Tetrabenzo tetra tiyo tetra azol-38-crown-12 (A3) hCA I üzerindeki inhibisyon etkisi	89
Şekil 4.31: Tetrabenzo Tetra benzo tetra tiyo tetra azol-20-crown-6 (A4) hCA-I'ın üzerindeki inhibisyon etkisi.....	90
Şekil 4.32: Tetrabenzo tetratiyo tetraazol-26-crown-8 (A1) hCA II üzerindeki inhibisyon etkisi	91
Şekil 4.33: Tetrabenzo tetratiyo tetraazol-32-crown-10 (A2) hCA II üzerindeki inhibisyon etkisi	92
Şekil 4.34: Tetrabenzo tetra tiyo tetra azol-38-crown-12 (A3) hCA II üzerindeki inhibisyon etkisi	93
Şekil 4.35: Tetrabenzo tetra tiyo tetra azol-20-crown-6 (A4) hCA-II'ın üzerindeki inhibisyon etkisi	94

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1: Bazı taç eterlerin IUPAC ve Pedersen isimleri	8
Tablo 2.1: Çözücüsüz ortamda katı destek üzerinde yapılan reaksiyonların avantajları ve dezavantajları	40
Tablo 3.1: Taç eter sentez ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasallar	47
Tablo 3.2: Disülfit-aza-taç eterlerin mikrodalga sentez cihazı destekli reaksiyon koşulları	49
Tablo 4.1: Sentezlenen A1, A2, A3, A4 ligantlarının top-çubuk modeli ve halka boşlukları.....	85
Tablo 5.1: hCA I-II enzimi için A1, A2, A3, A4 benzo-aza taç eterlerinin IC50 ve Ki değerleri.....	98

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1: Mikrodalga sentez cihazı.....42

SEMBOL VE KISALTMA LİSTESİ

- AUS** : 2,2'-Ditiyodianilin
IUPAC : Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
E.N. : Erime Noktası
FT-IR : Fourirer Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
H-NMR : Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
C-NMR : C13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
DEG : Dietilen Glikol
TRİEG : Trietilen Glikol
MW : Mikrodalga
DMF : Dimetil Formamit
LC-MS : Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi
DMSO : Dimetil Sülfoksit
DMF : Dimetil Formamit
TLC : İnce Tabaka Kromatografisi
CA : Karbonik Anhidraz
L : Ligand

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Baki ÇİÇEK yönetiminde, Fen Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle, yüksek lisans tez çalışmasının hazırlanması ve yürütülmesi esnasında her zaman desteğini esirgemeyen, değerli bilgileri ve önerilerinden yararlandığım ve her konuda yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Baki ÇİÇEK'e sevgi, saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Çalışmalarında teknik bilgi ve becerilerinden faydalandığım Ümit ÇALIŞIR'a biyolojik inhibisyon çalışmalarında vermiş olduğu destekten dolayı Dr. Öğr. Gör. Ebru AKKEMİK hanımefendiye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Benden desteğini esirgemeyen Erdek Deniz Üs Komutanlığı Lojistik Şube Müdürü İkmal Binbaşı Nail ÖZTÜRK'e ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim-Öğrenim hayatım boyunca üzerimde emeği olan kıymetli öğretmenlerime ve saygıdeğer büyüklerime, hayatımda yer edinmiş ve edinmekte olan tüm arkadaşlarıma yaşattıkları ve yaşatacakları herşey için müteşekkirim.

Bu yaşa gelene kadar maddi manevi her türlü zorluğa göğüs gerip bugünlere gelmemde emeği olan başta rahmetli babam Çelebi SAPMAZ ve annem Cemile SAPMAZ'a ve ağabeyim Turgay SAPMAZ'a ayrıca iyi ve kötü zamanlarımda daima yanımda olan ve bana desteğini esirgemeyen değerli eşim Selin SAPMAZ'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

1.1 Karışık Mix (Donör) Taç Eterlerin Tarihçesi

Taç eterler C. J. Pedersen tarafından sentezlenen okso taç eterlerin bulunmasından öncesine dayanmaktadır. Aza taç eterler; Stetter ve Roos tarafından, 1954 yılında, tiyo taç eterler; Ray and Pedersen tarafından 1920’de, 1934’de Meadow ve Reid, 1961’de Kodak çalışanları tarafından sentezleri tamamlanmış olsa da tanınmaları C. J. Pedersen tarafından 1967 yılında gerçekleşmiştir. Pedersen, glikol ve glikol türevlerini kullanarak yüksek bir verimle 9 ila 60 atom içeren halkalı yapıları sentezlemeyi başarmıştır. Bu bileşikler bazı katyonlarla oldukça kararlı kompleks oluştururlar ve kristaller halinde izole edilebilmektedir. Katyonlara gösterdikleri ilgi sebebiyle oldukça popüler bir şekilde kullanılmaktadırlar [1].

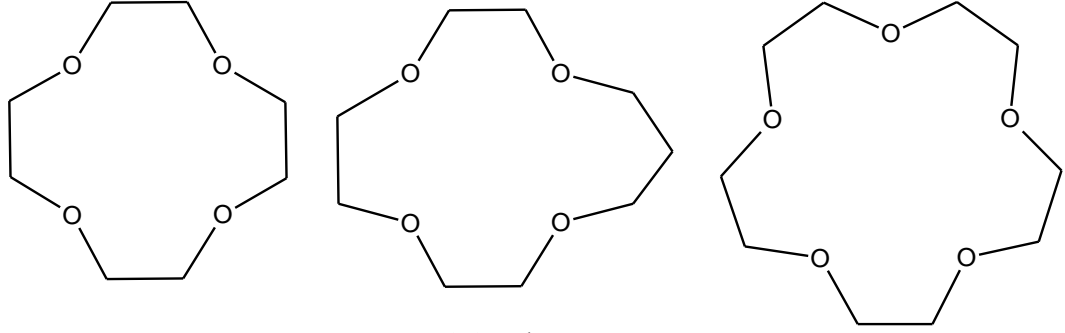
Pedersen 1987’de D. Cram ve Jean-Marie Lehn ile bu alandaki çalışmaları sebebiyle Nobel ödülünü paylaşmıştır.

1.2 Taç Eterler ve Çeşitleri

Taç eterler, yapılarında bulundukları oksijen, kükürt, azot atomları ve benzen halkaları sebebiyle; okso, tiyo-okso, azo, okso-azo, benzo, tiyookso benzo taç eterler şeklinde çeşitlendirilebilir.

1.2.1 Okso Taç Eterler

Bazık koşullarda çeşitli yöntemler kullanarak, etilen glikol türevleri ve dihalojenür bileşikleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir. (Şekil 1.1) de bulunan bileşiklerin toprak alkali metal katyonları ile oluşturdukları kararlı kompleksler oldukça ilgi görmüştür [2].

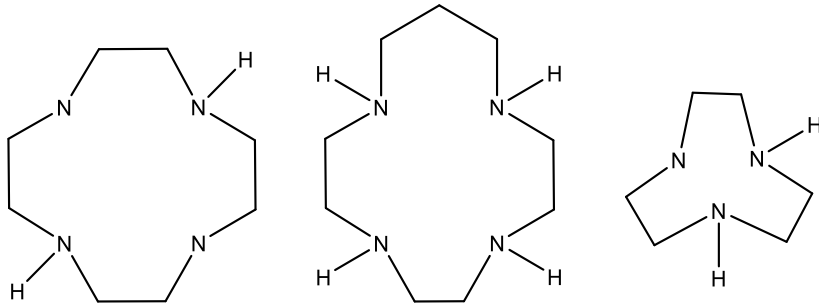


Şekil 1.1: Oksotaç eterler.

Bu dönemde hala metal tepkime ortamından bazı metallerin uzaklaştırılmasında geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. [2].

1.2.2 Aza Taç Eterler

İlk defa 1937 yılında Alphen tarafından siklik aminler ile ilgili çalışmalar rapor edilmiştir ve 1953-1956'da dibenzoaza-taç eter ilk olarak Krassing ve Greber tarafından hazırlanmıştır (Şekil 1.2) [3].

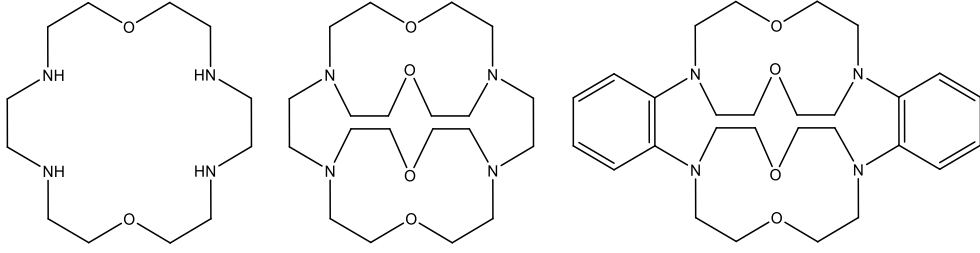


Şekil 1.2: Bazı siklik aminler.

1.2.3 Aza Okso Taç Eterler

Aza okso taç eterler; Taç eter halkasındaki oksijen atomlarının birinin ya da birkaçının azot atomuyla yer değiştirdiği bileşiklere denir. Pedersen'in okso taç eterlerinden önce sentezlenen bileşik aza taç eterlerden perazotaç eterdir [1].

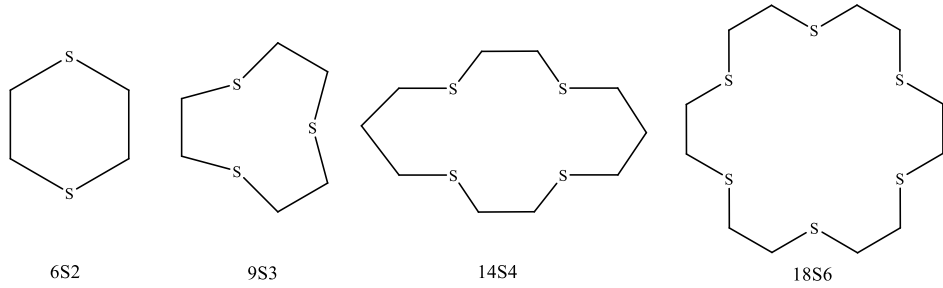
Taç eterin geçiş metallerine olan ilgisinin, taç eter üzerindeki azot sayısı arttıkça arttığı bilinmektedir. (Şekil 1.3) [4].



Şekil 1.3: Bazı azaoksotaç eterler [4].

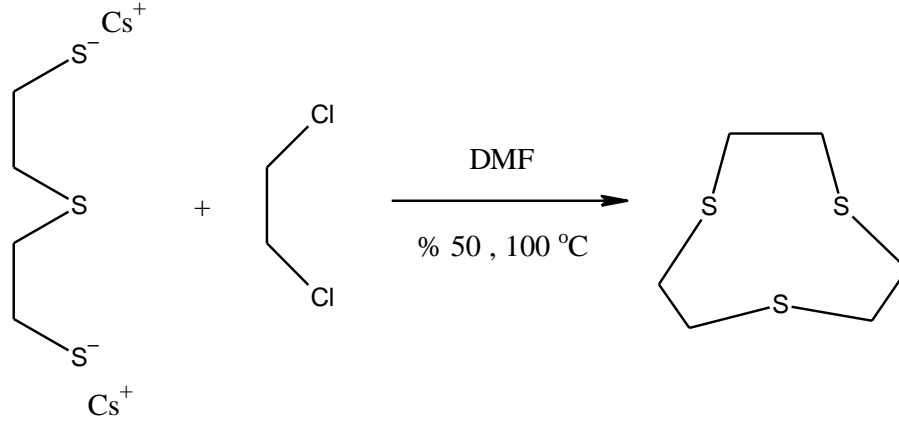
1.2.4 Tiyo Taç Eterler

İlk defa 1886'da Mansfeld tarafından 1,4,7-tritiyosiklononanın, (9S3 şeklinde kısaltılabilmektedir) sentezine dayanmaktadır. 1934 yılında Meadow ve Reid 1,4,7,10,13,16-heksatitiosiklooktadekan (18S6) ve 1,4,8,11-tetratitiosiklotetradekanı (14S4) sentezlemişlerdir. (Şekil 1.4).



Şekil 1.4: Bazı siklik tiyotaç eterler.

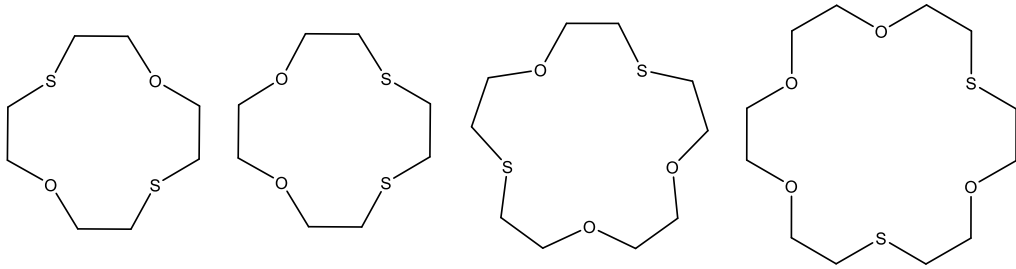
Oligomerleşmelerden kaçınmak için tiyo taç eterlerin sentezinde ditiyol ve alkil dihalojenürlerin reaksiyonlarının *high dilution* (yüksek seyreltme) koşullarında yüksek bir verimle elde edilmiştir (Şekil 1.5). Bu yöntem kullanılarak $-S_2O_4$ bileşiği % 59 verimle sentezlenmiştir [5].



Şekil 1.5: Buter ve Kellogg tarafından sentezlenen tiyotaç eter.

1.2.5 Tiyo Okso Taç Eterler

Okso taç halkası üzerinde bulunan kükürt atomlarının oksijenlerin biri veya birkaçı ile yer değiştirmesi sonucu tiyo okso taçlar elde edilir (Şekil 1.6) [6].

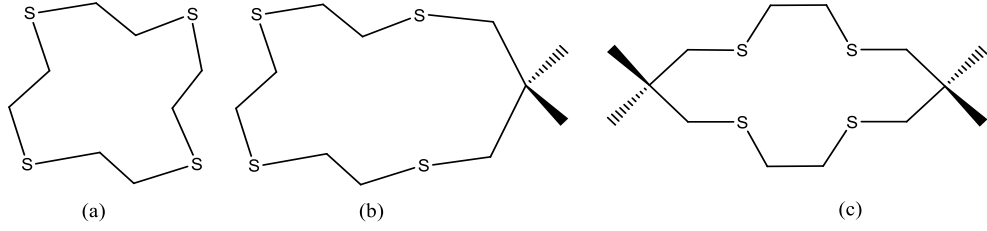


Şekil 1.6 : Bazı tiyo taç eterler.

Tiyotaç eterlerde makrosiklik etki okso ve azo taçlara göre daha az belirgindir. Bunun sebebi $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ birimlerinin konformasyonlarından dolayıdır. $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ birimleri serbest ligant durumunda iken anti-konformasyonu benimsemiş sebepleri, karbon-kükürt arasındaki bağın daha uzun olması ve kükürt atomları arasındaki birbirini iten ortaklaşmamış elektron çiftlerinin uygun olmayan şekilde yerleşmesi nedeniyledir (Şekil 1.7). Ortaklaşmamış kükürt elektron çiftleri halkanın dışında olmaya eğilimlidirler. Bu konformasyonun yeniden düzenlenmesini gerektirir, metal bağlama işlemi esnasında önemli ölçüde enerji açısından olumsuz etki yapar. [7]. Thorpe-Ingold etkisi (gem. dimetil etkisi) ile ortaklaşmamış kükürt elektron çiftlerinin uyumlu hale getirilebilmesi için, halkada bir trimetilen birimi gibi hacimli bir grup ile yapılabilir. (Şekil 1.8) [8].



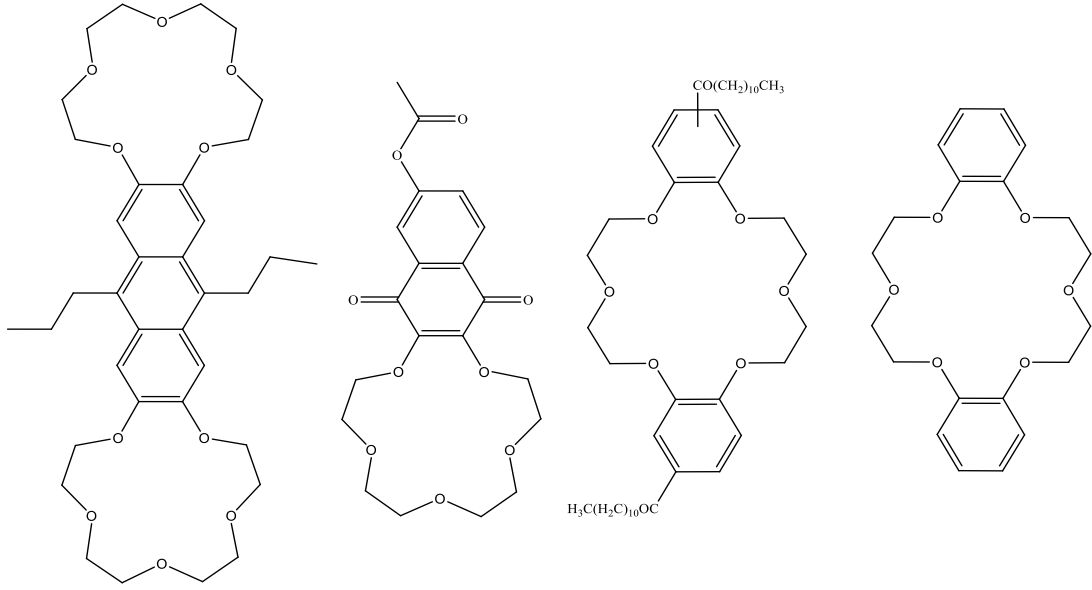
Şekil 1.7: 1-4 etkileşimleri (a) Zayıf kararlılık, (b) Kararsız.



Şekil 1.8: S4 makrosikliği için gem. dimetil etkisi (a- b) S atomunun ortaklaşmamış elektron çiftleri dış tarafta, (c) S atomunun ortaklaşmamış elektron çiftleri iç tarafta [9].

1.2.6 Benzo Taç Eterler

Pedersen'in 1970'li yıllardaki çalışmalarına dayanan benzen halkası içeren taç eterlerinin sentezleri, Pedersen'i dibenzo taç eterlerle yaptığı çalışmalar ile popülerleşmiştir. Şekil 1.9'da sentezlenen bazı benzookso taç eterlerden birkaçı görülmektedir [10-13].



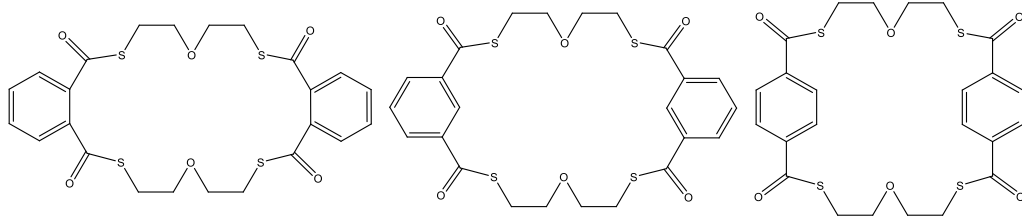
Şekil 1.9: Sentezlenen bazı benzooksotaç eterler.

C. J. Pedersen, 1960'larda Pedersen benzo taç eterleri yüksek verimle bazı alkali tuzları varlığında sentezlemeyi başarmıştır [14]. Bu çalışma oldukça ses getirmiş ve hızla bilim adamlarını bu alana çekmiştir.

Birçok bilimadamı benzo taç eter kimyasına giriş yapmıştır. Örneğin; 1978'de Bradshaw ve Thompson, 1996'da Tsukube ve arkadaşları [9], 1998'de Corsaro ve Pistara [15], 2001'de Zhao ve Hong [16], 2001'de Mcphee ve Kervin [17] gibi.. daha sonraları taçların faz katalizörü olarak kullanımının önemi benzo taç eterlerin alkali ve toprak alkali metallere olan ilgisini ortaya çıkarmıştır.

1.2.7 Benzo Okso Tiyo Taç Eterler

Pedersen tarafından popüler olan benzo taçların kükürt içeren üyelerinin sentezleri yine 1970-1980'li yıllarda gerçekleşmeye başlamıştır. 1972-1973 yıllarında Tanaka ve arkadaşları [18, 19], 1981'de Buter ve Kellog [20] ile başlayan benzo tiyo taç eterlerin sentezi 1990'lı yıllarda oldukça artmıştır. Bu artışın benzen halkasının ve kükürt donör atomlarının tamamen farklı özelliklere sahip olması ve bu özelliklerin tamamen farklı metal katyonlarına olan ilgisiyle uyumunda olup bu grupların birlikte bulunduğu bileşiklerin önemi son derece ilgi çekicidir (Şekil 1.10) [21].



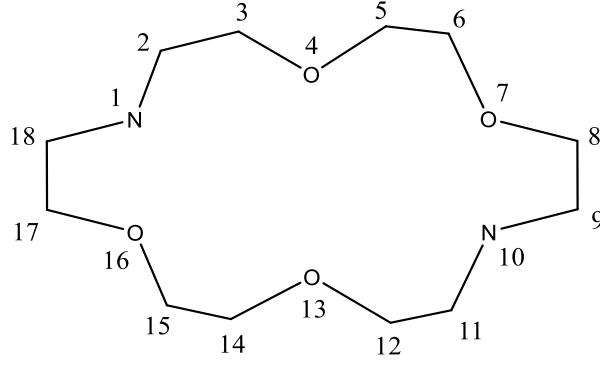
Şekil 1.10: Sentezlenmiş bazı benzooksotiyotaç eterler.

1.3 Taç Eterlerin Adlandırılması

Taç eterleri adlandırmak için genellikle Pedersen'un yöntemi olan adlandırma sistemi kullanılmaktadır. IUPAC adlandırma sistemi karışık ve uzun olduğu için çoğunlukla kullanılmamaktadır [22].

Molekülün model yapısı ve katyonlara bağlandığında oluşan yapısı taça benzediğinden Pedersen sentezlenen ilk moleküle taç (taç) eter adını vermiştir [14]. Adlandırma yapılırken şu sıra izlenmelidir:

- 1) Öncelikli olarak eğer varsa taç eter halkasına bağlı sübstitüentler belirtilir.
- 2) Taç eter halkasına bağlı hidrokarbon halkasının sayısı ve türü (benzo, nafto, siklohekzo, vb) belirtilir.
- 3) Taç eter halkası üzerindeki toplam atom sayısı yazılır.
- 4) "Taç" sözcüğü girilir.
- 5) Taç halkası üzerindeki hetero atomların sayısı yazılır.



Şekil 1.11: Karışık hetero atomlu taç eterin IUPAC ve Pedersen adlandırması.

IUPAC: 1,10-Diaza-4,7,13,16-tetraoksasiklooktadekan

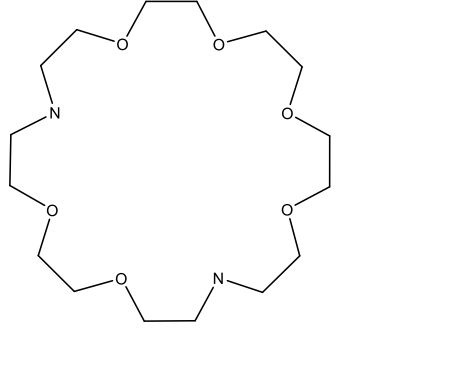
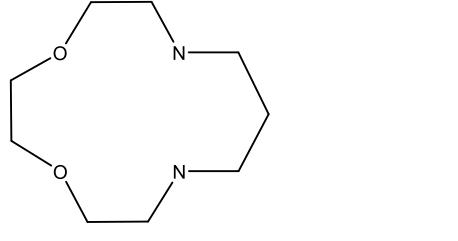
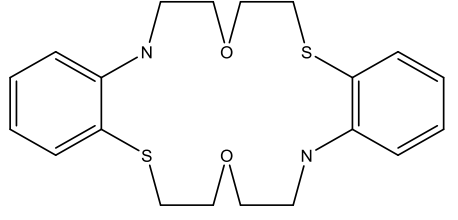
Genel adlandırma: 1,10-Diaza-18-Taç-6

Pedersen'in genel adlandırmasına göre bazı bileşiklerin IUPAC ve genel adları Tablo 1.1'de verilmiştir.

Tablo 1.1: Bazı taç eterlerin IUPAC ve Pedersen isimleri.

Taç eter	IUPAC adı	Genel Adlandırma
	2,3-11,12-dibenzo pentaoksosiklopentadekan	Dibenzo-15-taç-5
	1,8-dimetil tetraoksosiklotetradekan	Dimetil-14-taç-4

Tablo 1.1 (devamı)

	1,10-diaza-4,7,13,16,19,22,- heksaoksosiklotetrakosan	1,10-diaza-24-taç-8
	1,5-diaza-8,11-diokso siklotridekan	Asym-1,5-diaza- 13-taç-4
	2,3-11,12-dibenzo-1,10-diaza 4,13-ditiyo-7,16-diokso siklooktadekan	Dibenzo-diaza ditiyo-18-taç-6

1.4 Taç Eterlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Pedersen tarafından 60'tan fazla taç eter (okso, oksobenzo) sentezlenmiştir. Bu taç eterler genel olarak oda koşullarında katı olup erime noktaları 25 ile 250 °C arasında değişmektedir [23]. Bu durum oksotaç eterler ve azotaç eterler için genellikle benzer iken tiyotaç eterler genellikle yağimsı bir yapıya sahiptirler. Kükürt ve oksijen içeren taç eterler, diğer türlerinden daha aktiftirler.

Taç eterler içerdiği boşluk ve hetero atomlarla bağlantılı olarak alkali, toprak alkali, geçiş metalleri ve ağır metallerle kuvvetli kompleksler oluşturmaktadırlar [24].

Benzo taç eterler genellikle metallerin templet etkisi ile sentezlenmektedirler. Bu yüzden Pedersen'in de belirttiği gibi bu makrosikliklerin metal kompleksleri katı kristaller halinde elde edilmektedir. Metal komplekslerinin uzaklaştırılmasıyla yağimsı-katımsı taç eter makrosiklikleri elde edilmiştir [14].

1.5 Aza Taç Eter Sentez Metotlarından Bazıları

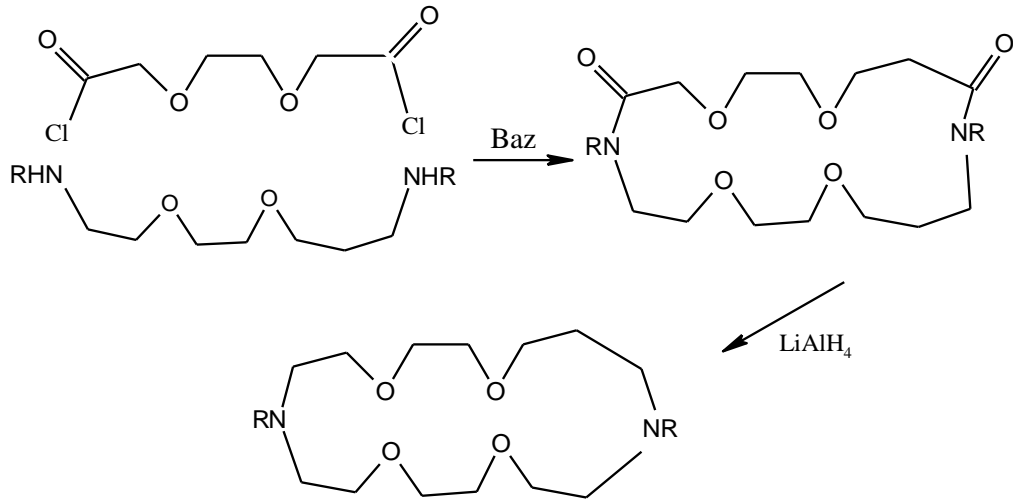
Eter oksijenlerinden biri veya birkaçının yerine azot atomu geçerek oluşturulmuş crown eter bileşikleri azacrown eterler olarak adlandırılırlar. Azacrown eterlerin sentezi günümüzde halen büyük ilgi gören bir sahayı oluşturmaktadır. Azacrown bileşikleri, alkali ve toprak alkali metal iyonlarıyla kuvvetli kompleks yapan tümü oksijenli halkalarla; geçiş metalleriyle kompleksleşen tümü azotlu halkalar arasında ara bir kompleksleşme özelliği gösterirler. Bu karışık kompleksleşme özellikleri azacrown bileşiklerinin birçok alanda araştırılmasına neden olup onları daha cazip kılmaktadır. Azacrown bileşikleri molleküllerin tanımlama işleminde, sentetik reseptörler olarak önemli bir kullanıma sahiptirler. Bazı durumlarda bitkilerin biyolojik sistemlerine benzer kompleksleşme özelliklerine sahiptirler [4]. Amonyum tuzları ve geçiş metal iyonlarına karşı tümü oksijenli crown bileşiklerinden daha fazla bir kompleksleşme yeteneğine sahiptirler. Ayrıca azacrown eterler, kriptatlarda azotlu lariat eterleri ve halkada azot içeren diğer makro halkalıların sentezinde önemli ara maddeleridir. Katalizör olarak, nükleofilik yerdeğiştirme ve oksidasyon reaksiyonlarında alkali ve toprak alkali metal iyonlarına karşı hassas olan homojenik reaktiflerinin tertiplenmesinde de önemlidirler. Belirli azacrown eterler, silikajel veya diğer inert polimerik taşıyıcılara kovalent bağla bağlanabilirler [25, 26]. Azacrown eter bağlı silikajellerin, spesifik metal iyonlarının metal iyon karışımlarından seçimli ayrılmasında kullanımları vardır [4, 25].

1.5.1 Di-azataç eterler

Kriptand ve diğer N-sübstitue ligantların sentezinde anahtar ara ürün olduklarından dolayı diaza- crownlar çok önemlidir. Aza-taç eterlerde bazı biyolojik sistemlere benzer karmaşık özelliklere sahiptirler. Di-azacrownlar azot üzerinde sübstitue olmamış ya da makrohalkalı ligantların sentezleri için faydalı olan azot üzerinde sübstitue olmuş fonksiyonel gruplara sahip olabilirler. İlave olarak, di-azacrownlardan oluşmuş kriptandlar sentetik polimerlere bağlanabilirler. Di-azacrownlar ayrıca silikajelede bağlanabilmektedir [4].

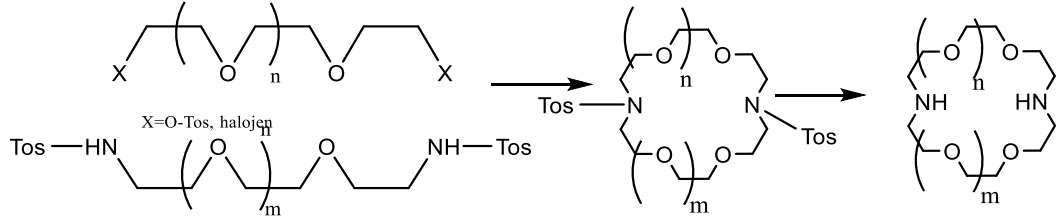
1.5.1.1 Metod 1 (Üç Basamakta Halkalaşma):

Sletter metoduyla Lehn ve arkadaşları diazacrown bileşiklerini hazırladılar. Bu metotta diasitdiklorür ve diaminin aynı anda ilavelerini gerektirir. Çok seyreltik ortamlarda çalışmak (high dilution method) gerekir. Sonuç olarak ele geçen ürün dilaktam olup, indirgeme adımından sonra diaza bileşiği elde edilmektedir [28-30].



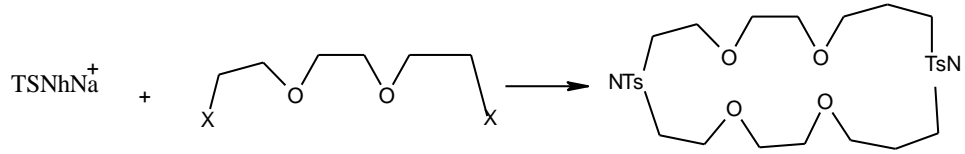
1.5.1.2 Metod 2 :

Richman ve Atkins dietilen glikol diaminin N,N' –Bis (p-toluensulfonamid) ile trietilen glikolün ditosil türevlerini reaksiyona girdirerek diaza-18-crown-6 nin N,N' –Bis(p-toluensulfonamid) türevini oluşturmuşlardır. Sübstitüe olmamış azacrownların hazırlanmasında tercih edilen bir süreç ise Lityum alüminyum hidrürle indirgemek suretiyle N-tosil gruplarını uzaklaştıran metottur [4].



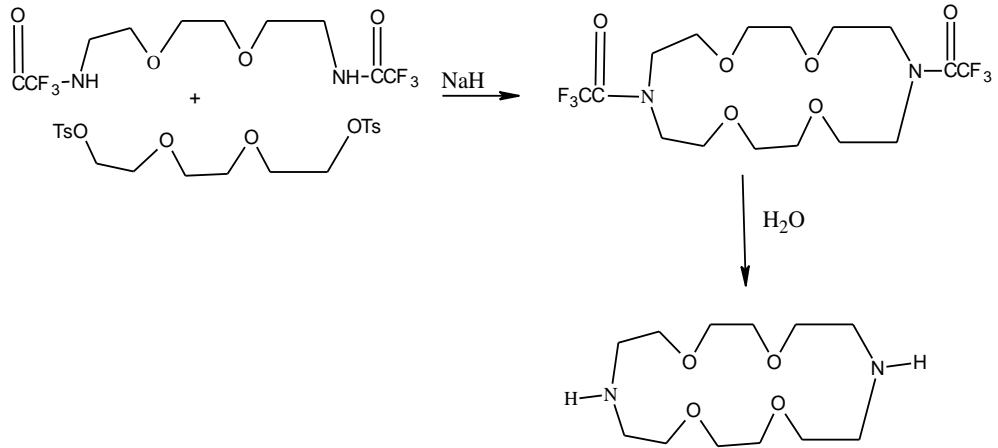
1.5.1.3 Metod 3 :

Vögtle ve ekibi dietilen glikolün ditosilat veya diklorür türevleri ile sodyum p-toluensülfonamid reaksiyonunu kullanarak N,N'-ditosildiaza-18-crown-6 yı sentezlemişlerdir. 1,2 ve 3 metodlarını karşılaştırmışlar ve toplam ürün olarak en iyi metodun %37 ile Metod 1 diğeri %13 ile Metod 2 son olarakta %9-14 verimle Metod 3 metodu olduğunu rapor etmişlerdir. Bunların hesaplamaları tosil grubunun ayrılmasını (metod 2 ve 3) veya amid (metod 1) indirgemesini içermez. [66].



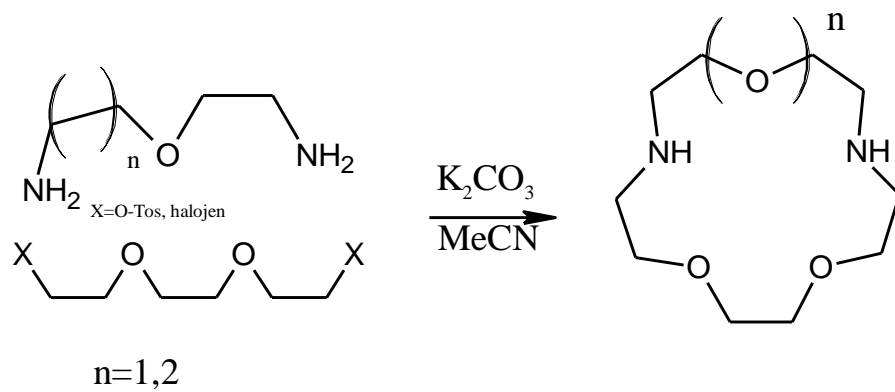
1.5.1.4 Metod 4:

King ve Krespan diazacrownları hazırlamada bis (p-toluen sülfonamid) türevlerinden ziyade bis (triflor asetamid) türevlerini kullanmışlardır (Metod 4). Triflor asetil grubunu uzaklaştırılması metod 2 deki koruma tosil grubunun uzaklaştırılmasında kullanılan çok zor indirgeme sürecinden daha iyi biçimde basit hidroliz işlemiyle başarılmaktadır. Bu modifikasyonla dahi metod 4 için toplam ürün yalnız %3 olup, benzer biçimde aşırı miktarda amonyak ile tri etilen glikoldiklorürün basit otoklav reaksiyonu için aynı yazarlar tarafından elde etmişlerdir. [67].



1.5.1.5 Metod 5:

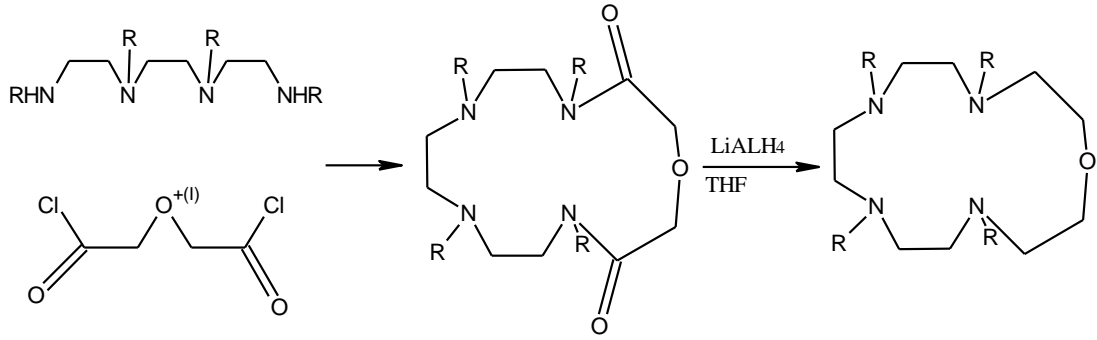
Kulstad ve Malmsten baz olarak potasyum veya sodyum karbonat kullanarak, bir diiyodo eter ile bir diamino eterin tepkimesiyle diaza-crownların hazırlanabildiklerini rapor etmişlerdir (Metod 5) [68, 69]. Diaza-15-crown 5 için ürün %17 dir fakat 18-crown-6 için %44 dür. En iyi verimin elde edilmesi, katyon çapının boşluğa uyduğu zamandır. [70].



1.5.2 Tetra-Azacrown Eterlerin Sentezi

1.5.2.1 Metod 1:

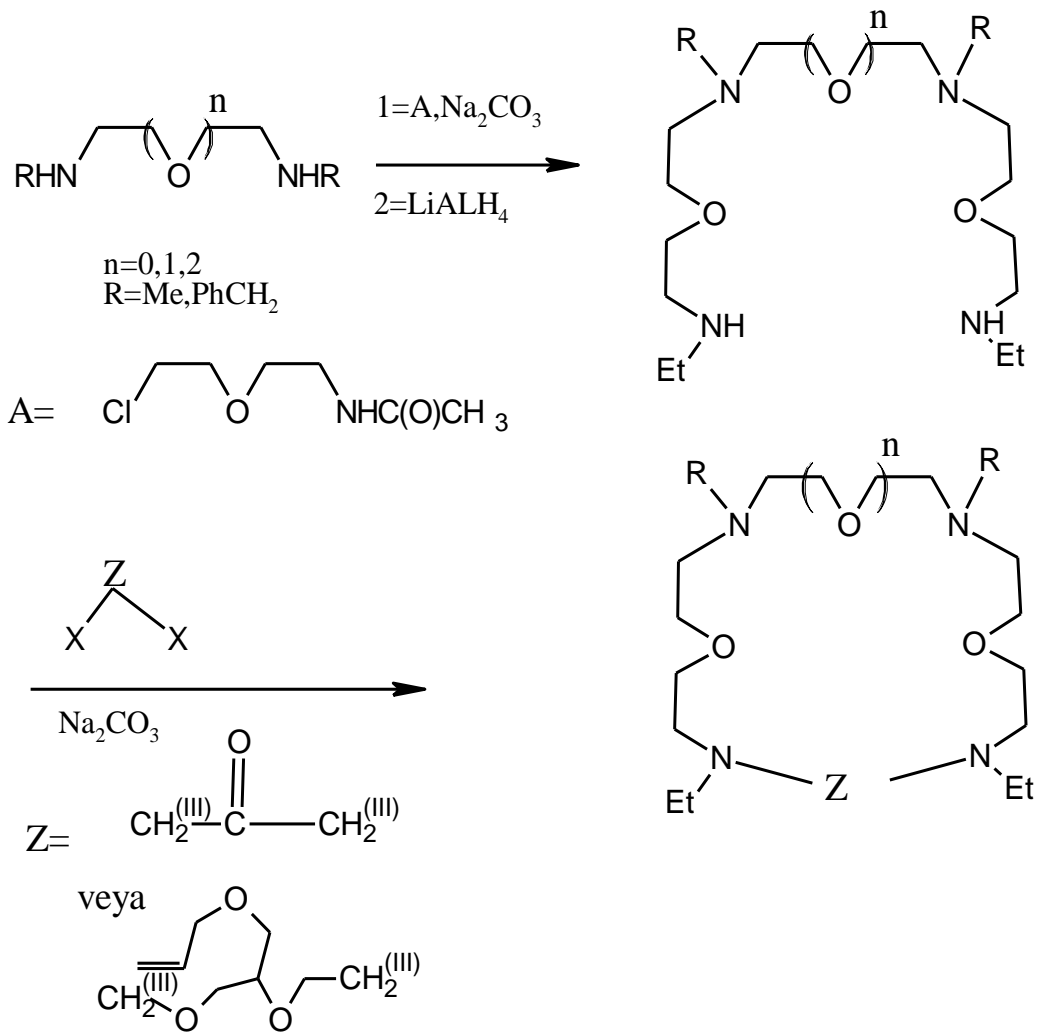
Pelissard ve Lous N,N',N'',N'''-tetra metil tetraaza-15-crown-5 (veya tetra etil anoloğu) diglikol diklörürle tetrametil tetra amin(veya tetra etil anoloğu) reaksiyonuyla elde ettikleri laktam ürününü lityum alüminyum hidrürle indirgeyerek elde etmişlerdir [71]. .



High-dilution metodunu yüksek molekül ağırlığı ve N-tosil gruplarının çıkarılması esansındaki grup engelleme problemleri olmasına rağmen, yine de uygulamak gereklidir.

Çoğu uygulamalar için N-alkil grupları faydalıdır fakat N-alkil grupları ihtiva eden polyaza-crownlarla sonuçlanır. Örneğin, N-alkil substitue azacrownlar tarafından organo amonyum katyonları ve metallerin kompleksleşmesi N-alkil substitüe olmamış aza-crown eterler tarafından yapılan kompleksleşmeyle yaklaşık aynıdır [31].

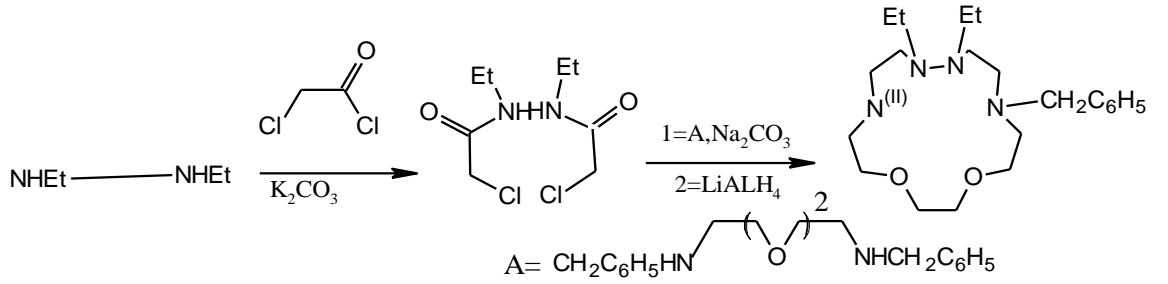
1.5.2.2 Metod 2:



Reaktan A N,N'-dialkiloligoetilendiamin'le reaksiyona girip oligoetilentetra amini oluşturur. Oligoetilentetraamin de diiyodürlü reaktanlarla reaksiyona girerek tetra-azacrownu oluştururlar [71]. Bu metod tri ve tetra-azacrown eterlerin birkaç reaksiyon basamağında ve iyi bir verimle(%30-%40) elde edilmesine musade eder. Oluşan tetra-azacrown eterler makrohalka üzerinde iki farklı fonksiyonel grup ihtiva eder.

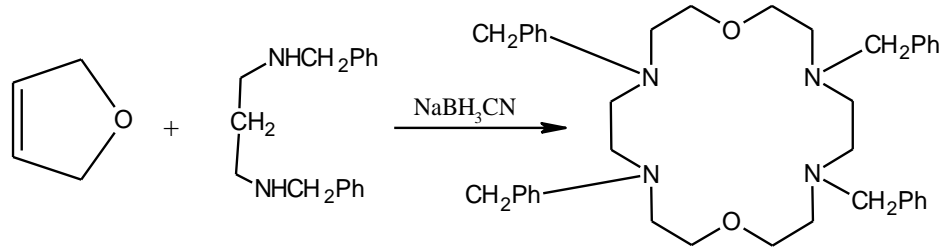
1.5.2.3 Metod 3:

Metod 2'yi kullanarak yarım hidrazin ihtiva eden yeni aza-crownlar hazırlanmaktadır. Giriş maddesi olarak hidrazin den ziyade aminler kullanılmıştır [72]. 1,2 Dietil hidrazin in klorasetille reaksiyonu sonrasında oluşan ürünün diaminle tepkimeye girerek halka kapanması yapar, daha sonra LiAlH_4 le karbonil grupları indirgenerek yeni hidrazin crown eterler sentezlenmiş olur [74].



1.5.2.4 Metod 4:

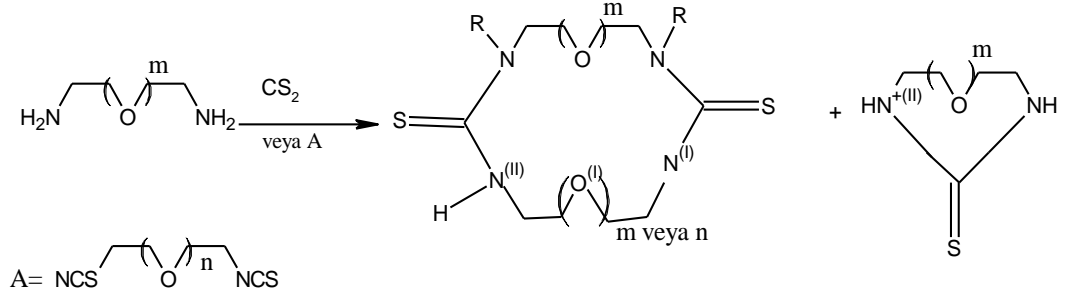
Kawaguchi ve Ohashi simetrik tetraaza-18-crown-6'yı tek kademedede sentezlediklerini rapor etmektedirler [32].



Sutherland ve arkadaşları propilen veya poripilen ve etilen köprüleri karışımı ile simetrik crown eterleri sentezlemişlerdir. Bunlar N-tosilamin glikolleri kullanmışlardır [74].

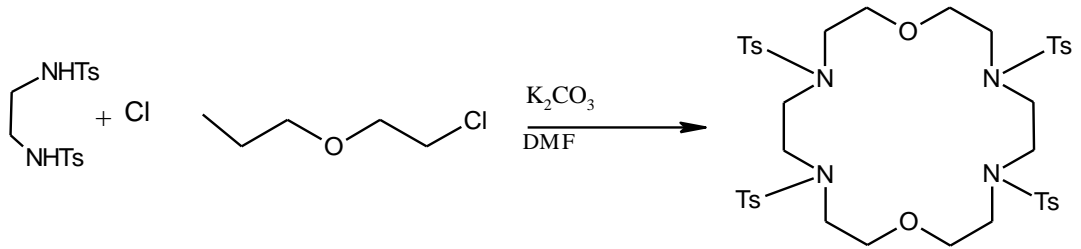
1.5.2.5 Metod 5 :

Bogatsky ve arkadaşları başlangıç maddesi olarak karbon disülfür veya bir izotiyosiyanat ve diamin türevlerinden tetraza-crown eterleri sentezlemiştir [75].



1.5.2.6 Tetratosil tetra-aza 18-crown-6

DMF içinde diklor etil eter ile ditosil etilen diaminin alkilasyon reaksiyonu ile elde edilmiştir. Potasyum karbonat baz olarak kullanılmıştır ve %40 verimle tetra tosilat tetra aza 18-crown-6 elde edilmiştir. Düşük çözünürlüğünden ve iyi kristallenmesinden dolayı kolayca izole edilmiştir [33].

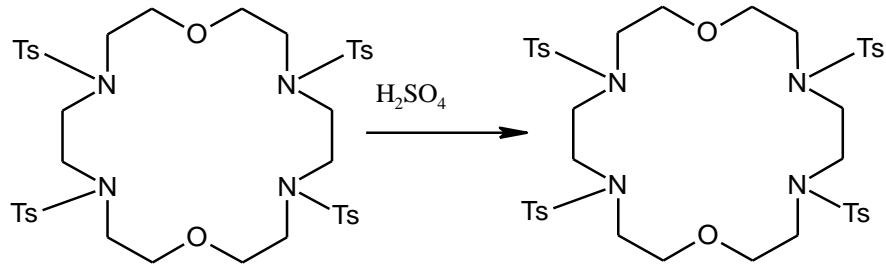


1.5.2.7 Tetra aza-18-crown-6

Tetratosiltetra-aza-18-crown-6 nın derişik sülfürik asitle hidroliziyle istenen ürün olan tetra -aza-18-crown-6 elde edilmiştir.

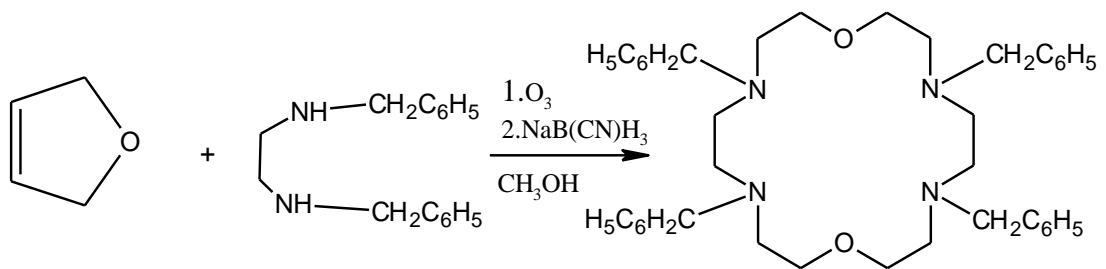
Bu değişme lityum alüminyum hidrür ve raney nikeli ile gerçekleşmemektedir. Aşırı NaOH pelletinin varlığında CHCl₃ le ekstrakte edilip sodyum sülfat üzerinde

kurutulmuştur. Daha sonra ise heptanla kristallendirerek %25 verimle elde edilmiştir [33].



1.5.2.8 Tetrabenzil tetra-aza 18-crown-6 (4,7,13,16-Tetrabenzil-1,10-dioksa 4,7,13,16 tetra aza siklooktadekan)

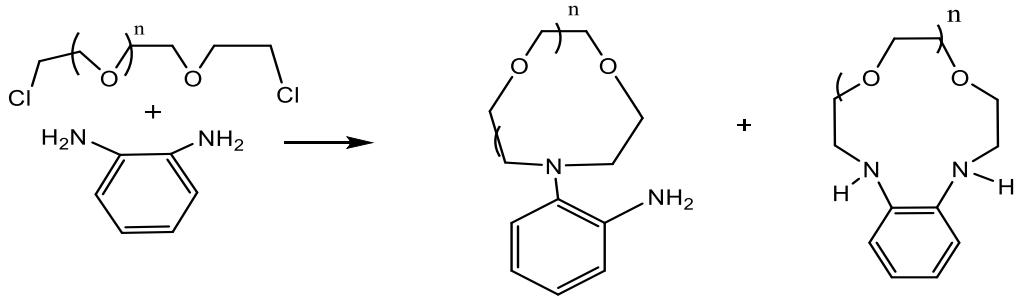
Metanol içindeki dihidrofuran ozon ile muamele edilir. Sodyum siyanoborhidrür ve N,N'-dibenzil etilen diaminin metanol içindeki çözeltisi -60 °C de dikkatli biçimde ilave edilir. Daha sonra kolon kromatografisiyle (Aluminyum oksit, %12 etilasetat-hegzan) izole edilir. %41 Verimle yağimsı madde elde edilmiştir [32].



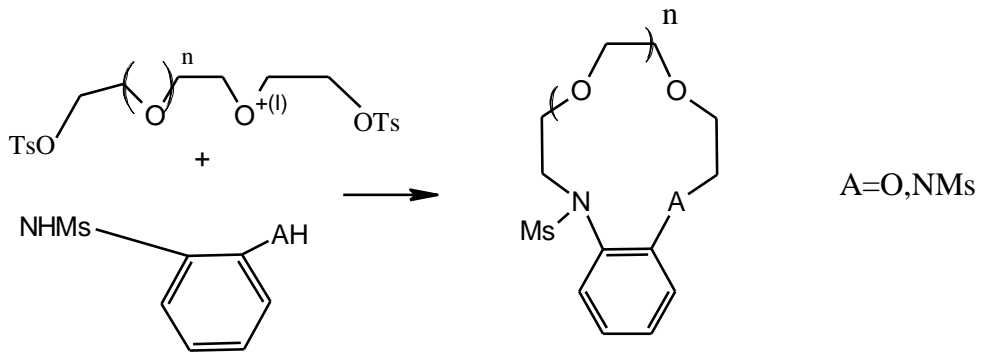
1.5.3 Benzoaza-Crown Eterler

Benzoaza-crownlarının bir üyesinin sentezi verilmektedir. Bir ve birden fazla benzo ihtiva eden benzo crown eterlerin spesifik sentezleri mevcuttur. Halkasında bir azot atomu ihtiva eden crown eterler 1973 de ilk defa Lockhard ve arkadaşları

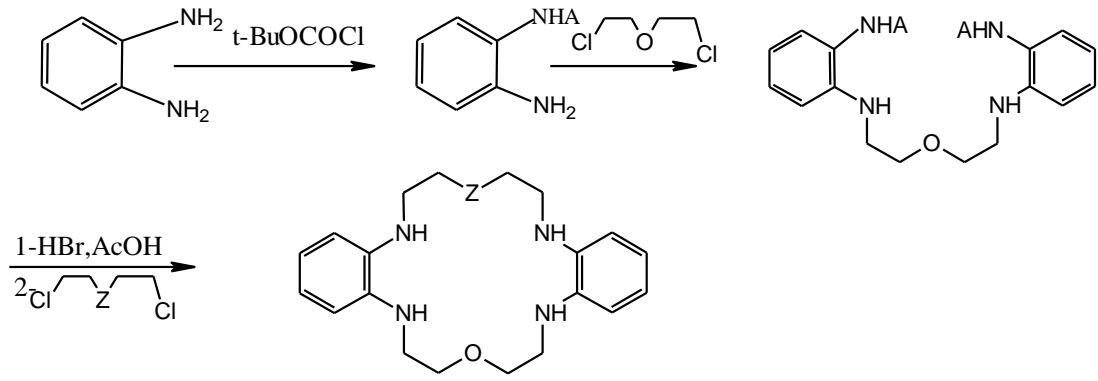
tarafından sentezlenmiştir [78]. Aynı yıl Pedersen ve Bromels tarafından sentezleri yapılmıştır. [77]. Lockhard 2 hidroksi aniline dihalojenlerin bir serisi ile reaksiyona girdirerek N-(2-hidroksifenil) aza-crownları ve benzoaza-crownların her ikisini de elde etmişlerdir. Pedersen ve Bromels benzer başlangıç materyallerini kullanarak tersiyer bütanol içinde benzoaza-15-crown-5 ve benzoaza-18-crown-6 yı sentezlemişlerdir. [77]. Lockhard ve arkadaşları 1,2 diamino benzenden çıkarak mono ve di-azacrownları elde etmişlerdir. [78,79].



Högberg ve Cram 1,2-diamino benzen veya 2-hidroksi anilinin metan sülfonamid türevlerinden benzomonoaza ve benzodi-azacrown eterlerin bir serisini sentezlemişlerdir [79]. Monoaza ürünü (A=O) %32 verimle elde edilirken diazacrown yalnız %5 oluşmaktadır.

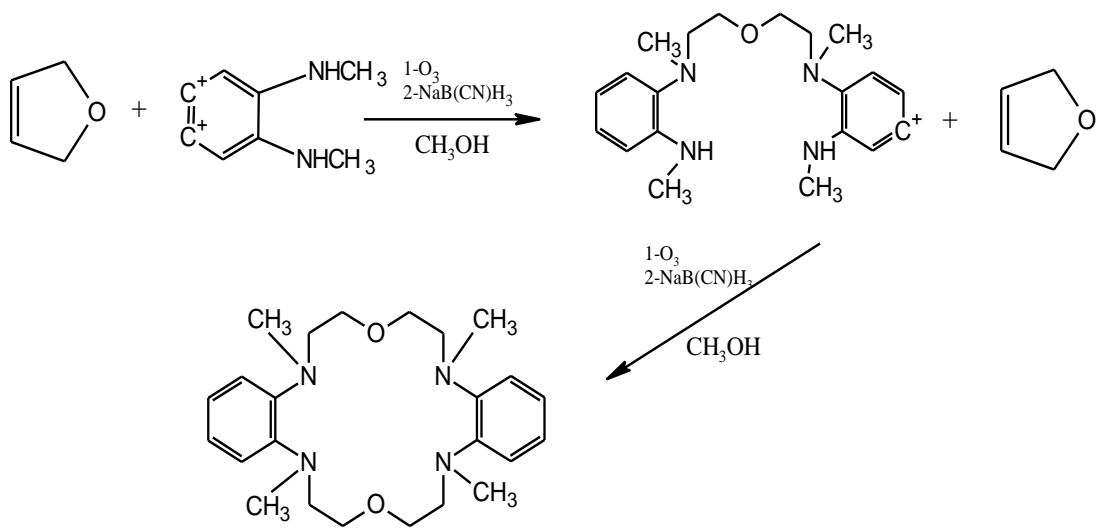


1,2-Diamino benzen kullanılmak suretiyle dibenzodi-azacrownlar sentezlemektedir [77]. Amin azotlarından biri tersiyer bütoksi karbonil klorür tarafından korumaya alınır sonundada kolayca uzaklaştırılır. Reaksiyon sürecinin tam olarak verilmemesinin sebebi bu maddenin patentli oluşudur.

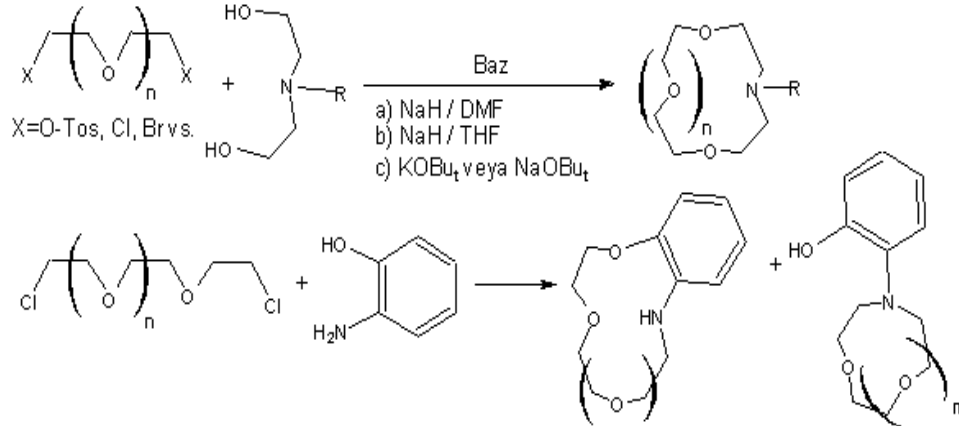


1.5.3.1 Dibenzo-dioksa-tetra- azacrown eter

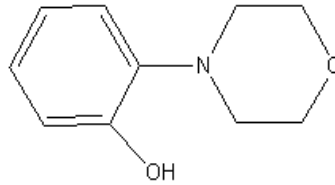
Bu tür azacrown eterlerin sentezleri bu çalışmada iki kademede yapılmıştır. Birinci kademede metanol içerisinde dihidrofuran ozonlanır. Sodyum siyanobordidür ve o-N,N'-dimetilfenilen diamin'in metanoldeki çözeltisi üzerine – 60 °C de ilave edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kolon kromatografisi ile(Aluminyum oksit, %10 etilasetat-hegzan) ile izole edilir. İzole edilen açık yapılı ürün ikinci kademede tekrar bir 1:1 oranında dihidrofuranla aynı işlemlere tabi tutularak halka kapanması sağlanır. Bu nihayi üründe kolon kromatografisiyle (Silikajel, %40 etilasetat-hegzan) izole edilerek katı ürün %40 verimle elde edilmiştir [32].



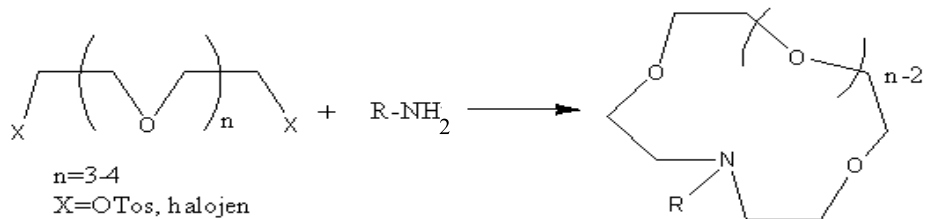
Monoaza taç eterler için birkaç yol önerilmiştir. Bunlardan birincisi, bir dihalojen bileşiği ile bir aminodiolün bazık bir ortamda halkalaşmasıdır. Aminodiol yerine aminofenol türevleri de düşünülebilir.



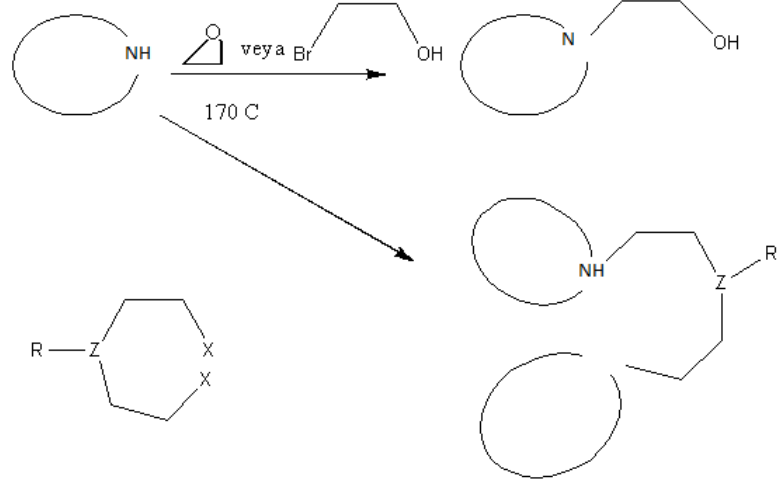
Bu reaksiyonun suda yapılması halinde $n=2$ için N-fenil türevlerinin daha çok, dmf içinde yapılması durumunda $n>2$ için monoaza taç eterlerin tercihli olarak elde edildiği belirtilmiştir. N-fenil türevlerinde $n=0$ için morfolin bileşikleri elde edilir.



Son bir reaksiyon türü, bir dihalojen ile bir primer amin arasında olmaktadır. Dihalojen primer amini iki kere alkilleyerek halkalı bir bileşik oluşur. Halojen olarak iyod kullanılırsa verimlerin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

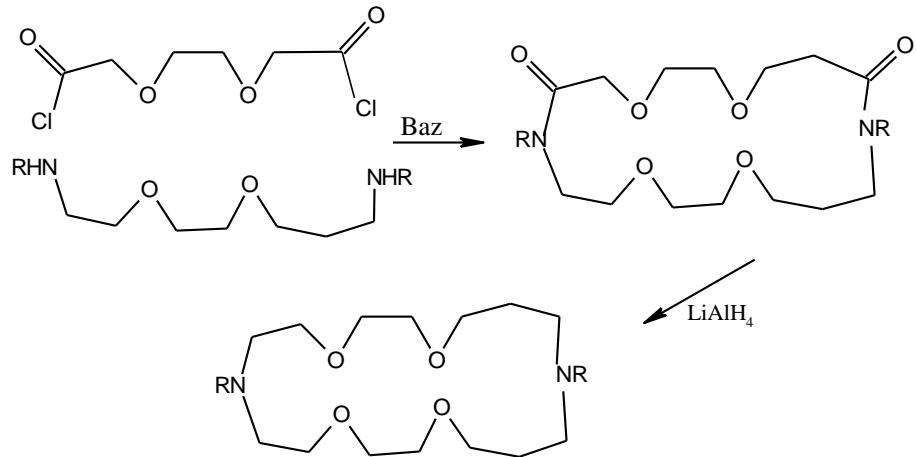


Bir makrohalkada bulunan azot sekonder amin şeklindeyse, ileri alkilleme ve dimerleşme reaksiyonları da yapılabilmektedir.

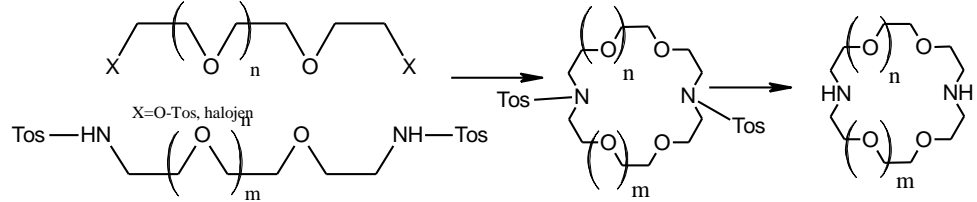


1.5.4. Diaza Taç Eterler

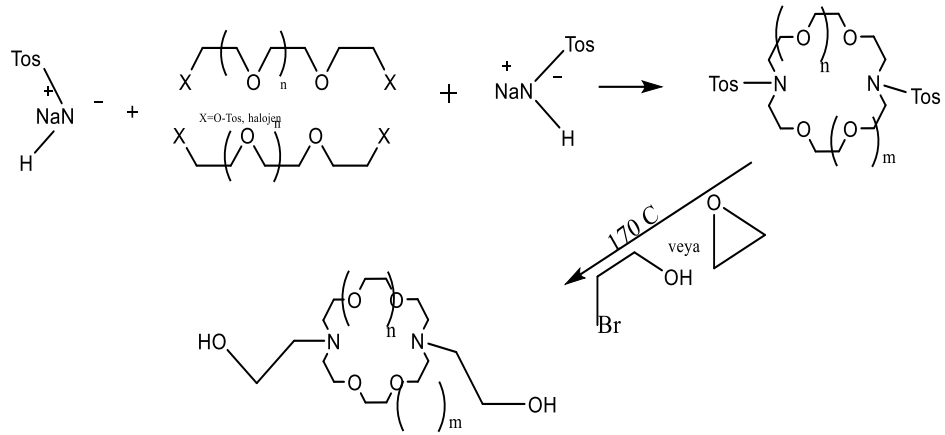
Bir diaza taç eterin eldesi için en kolay yöntemlerden biri asit klorür ile diamini birleştirmektir. Ele geçen amid kuvvetli bir indirgenle muamele edilirse diaza taç eter sentezlenebilir.



Asit klorür yerine tosilatı da kullanılabilir. Burada, tosil gruplarının hacimli olması, azotu uygun konumda tutarak bir tür kalıp etkisine yol açmaktadır.



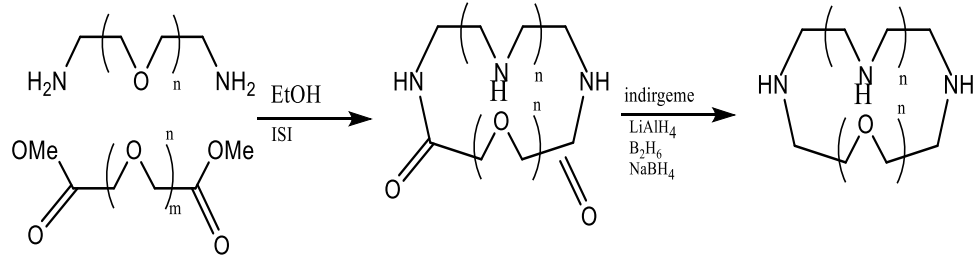
Başka bir yöntem de, iki mol aynı veya farklı dihalojen bileşiği ile iki mol tosillenmiş primer amin sodyum tuzunu reaksiyona sokmaktır. Bunun sonucunda istenen taç eter elde edilebilir. Tosil grupları kolay ayrıldığı için, bir alkilleme aracıyla zorlandığı takdirde bunların yerine alkil gruplarının da takılması mümkündür [34].



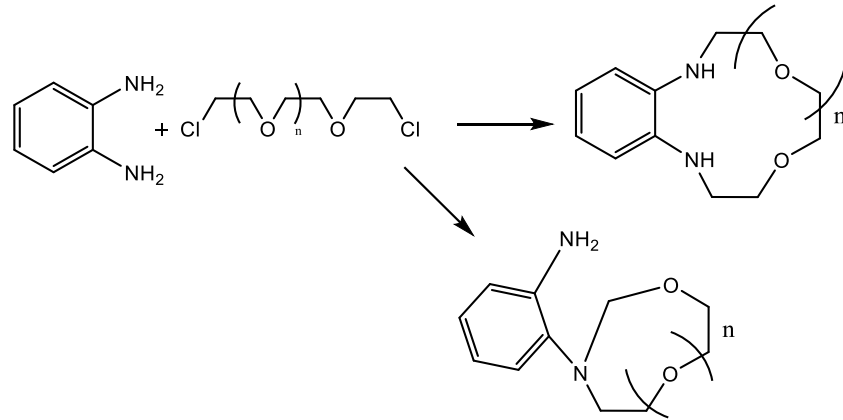
1.5.5 Poliaza taç eterler

Bunlar tamamı azotlu bir etilen diamin türevi ile azot veya oksijen ihtiva eden bir ester kullanılarak sentezlenebilir. Etil alkol içinde kaynatıldığı zaman ester gruplarıyla amin grupları arasından bir etil alkol molekülü ayrılmak suretiyle

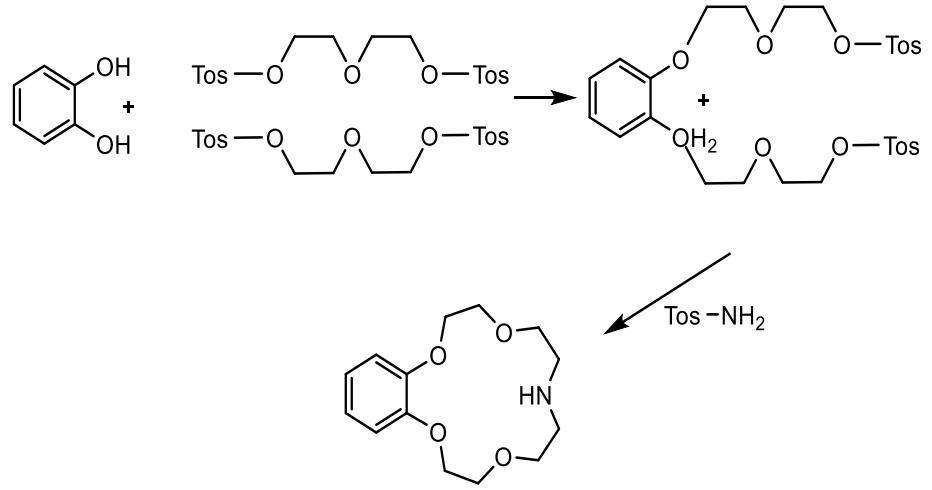
birbirlerine bağlanır. Oluşan amid bileşiği indirgenirse bir poliaza taç eter sentezlenebilir.



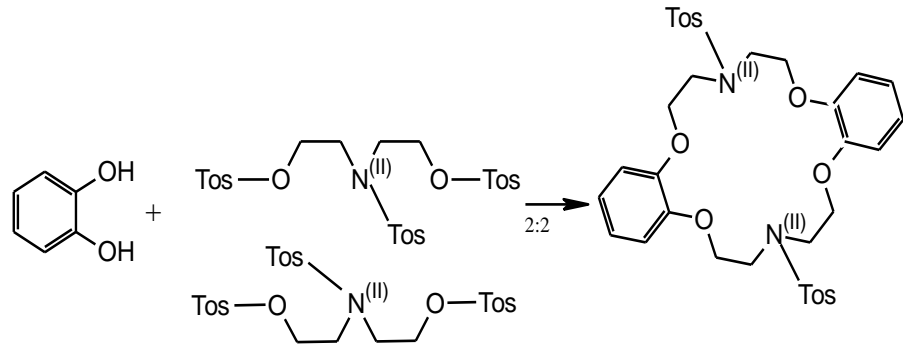
Başka bir poliaza taç eter türü de fenilen diamin veya aminofenol üzerinden gidilerek hazırlanır. Fenilen diamin ile bir dihalojenür, reaksiyon şartlarına göre bir veya iki amin grubundan halkalaşmayı tercih edebilir.



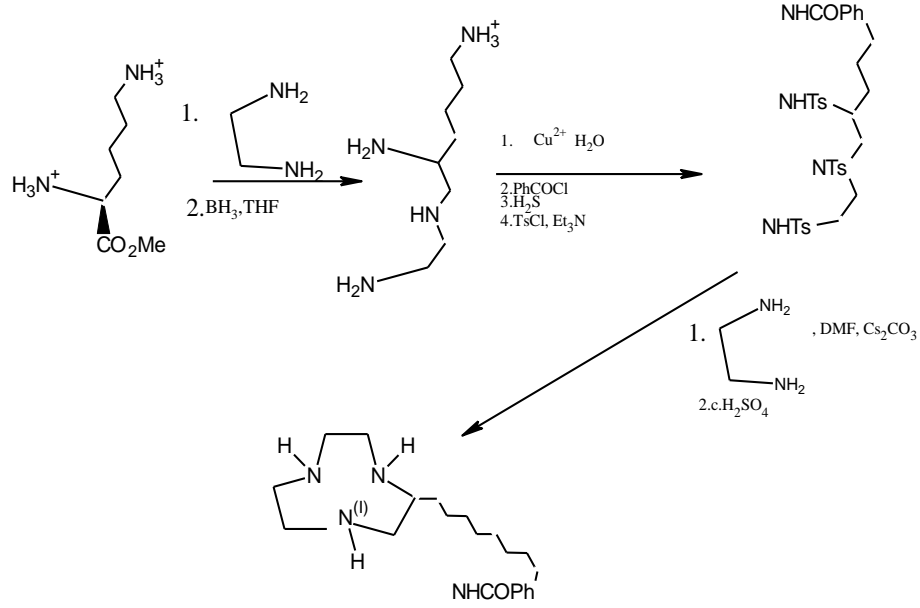
Benzo monoaza taç eterlerin sentezi için pirokatekol türevleri kullanılır. Birinci kademede tosilli ara ürün üzerine tosil primer amin ilave edilirse daha önce bahsedilen reaksiyon ile halkalı bir sekonder amin meydana gelir.



Bu reaksiyonun 2:2 mol oranında yapılması ile dibenzo diaza 18-taç-6 ditosilat ürünü elde edilir.



β amino asit paralel bir sentez içinde bir öncü olarak kullanılabilir. Alternatif olarak manolat sentezlerine dayalı bir çalışmadır. Etanol bir primer diamin ile c substitue malonatın co-kondensasyonu yeterli verimde halkalı diamin verir. Başka bir olasılık ise (LiBH_4) ile indirgenme ve tosilemekle malonattan lineer bis-toluensulfon amin ester hazırlamaktır. Bunu toluensulfon amin halkalaşma reaksiyonu takip eder. Başka bir örnek rasemik ürün veren doğrusal poliamin ile kumarin türevinin tepkimesidir.



Monoaza taç eterler için birkaç yol önerilmiştir. Bunlardan birincisi, bir dihalojen bileşiği ile bir aminodiolün bazık bir ortamda halkalaşmasıdır. Aminodiol yerine aminofenol türevleri de düşünülebilir. Son bir reaksiyon türü, bir dihalojen ile bir primer amin arasında olmaktadır. Dihalojen primer amini iki kere alkilleyerek halkalı bir bileşik oluşur. Halojen olarak iyot kullanılırsa verimlerin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [34].

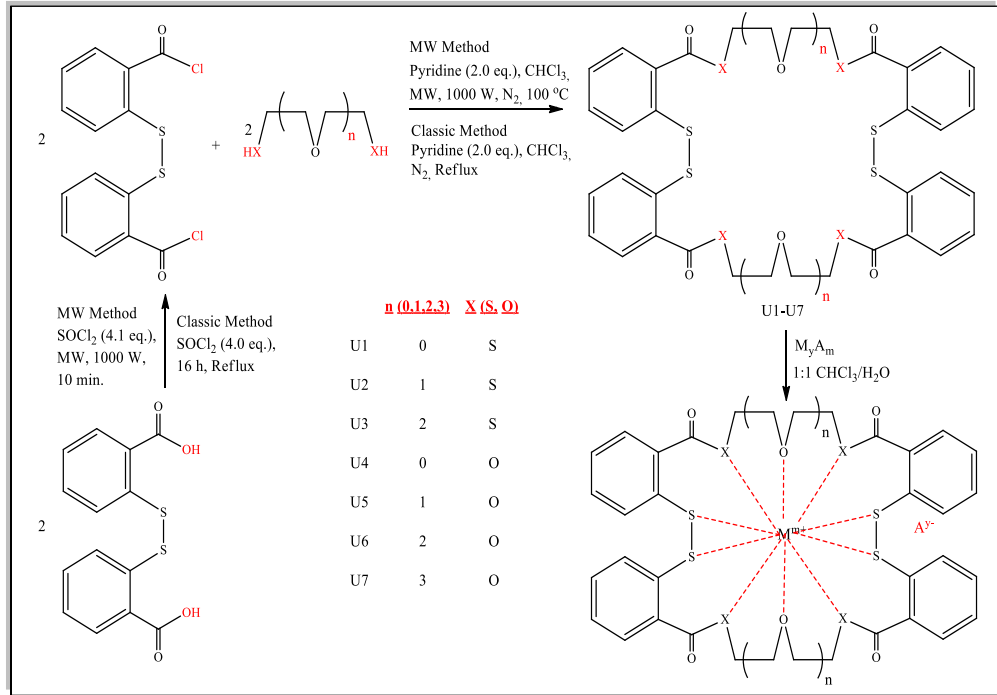
1.6 Klasik ve Mikrodalga Destekli Benzo-Tiyo Sentezinin Karşılaştırılması Taç Eterleri ve İyon Çifti Ekstraksiyonlarının İncelenmesi

Makrosiklik benzo-tiyo taç eterleri ve benzo-okso taç eterleri, bir esterleştirme ve halka kapanması usulü kullanılarak hazırlandı. Bu bileşikler, 2,2'-ditiobenzoyl klorür ve çeşitli glikoller ve ditioller kullanılarak kloroformda bir azot atmosferi altında piridin bazı varlığında sentezlendi. Tüm reaksiyonlar, geleneksel ısıtma ve mikrodalga (MW) ışımasıyla geri akış koşulunda gerçekleştirildi.

Sentezleri ve yapısal karakterizasyonları yapılan U1-U7 ligandlarının; Li^+ , Na^+ , K^+ , Ni^{+2} , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Zn^{+2} , Fe^{+2} , Fe^{+3} , Co^{+3} , Pb^{+2} , Cr^{+3} metal iyonları ile sıvı sıvı iyon çiftleri ekstraksiyonu ile kompleksleşme sabitleri, ekstraksiyon yüzdesi ve seçiciliği belirlenmiştir. Mikrodalga yönteminin geleneksel yöntemlere göre daha

üstün olduğu gözlenmiş oldu. Bu ligandlar metal sensörler, enzim inhibitörleri, antimikrobiyal / antifungal ajanlar ve biyolojik uygulamalarda kullanılabilir [47].

2,2-ditiodibenzoil klorürün sentezi Klasik Yöntem: 2,20-Ditiodibenzoik asit (1.0000 g, 3.26 mmol) 100 mL'lik yuvarlak dipli bir şişeye eklendi. Hafif bir tiyonil fazlası içine klorür (1.5500 g, 13.05 mmol) ilave edildi ve karışım, kahverengi bir katı (% 68) verecek şekilde geri akışta 16 saat karıştırıldı.



Mikrodalga destekli Metod: 2,2'-Ditiodibenzoik asit (1.0000 g, 3.26 mmol) ve tiyonilklorür (1.6000 g, 13.50 mmol) alındı, StartSYNTH-Mikrodalga Sentez cihazında yuvarlak tabanlı bir şişede sistem (MW, E1000 W, 80 ° C, 10 dak, verim % 68) olacak şekilde çalışılmıştır [47].

Sentezlenen birçok makrosiklik benzo, tiyo ve oksa taç eterleri ve bunların türevleri, metal katyonları ile olağanüstü bağlanma özellikleri göstermiştir [48]. Tio eterlerin tepkimeleri göz önüne alındığında, açıl klorürlerle esterleşme-halkalaşma tepkimeleri diğer sentetik yöntemlerden daha hızlıdır. 2,2'-ditiodibenzoik asit türevleri ile halkalaşma reaksiyonları çalışmaları 1970'lere dayanmaktadır [49-52].

Sentezlenen makrosiklik benzo-tiyo taç eter türevleri karbonik anhidraz enzimi ile oldukça ilginç inhibisyon sonuçları göstermiştir [53].

Çoğu organik reaksiyon toksik çözücülere ihtiyaç duyduğundan, daha fazla reaksiyon süresi ve yüksek sıcaklıkta gerçekleştiği için klasik organik sentez yöntemleri daha az tercih edilmiştir. Mikrodalga destekli organik sentez, reaksiyon süresini gün veya saatlerden dakikalara indirgeyen ve diğer birçok avantaja sahip olduğu için tercih edilen yeşil kimya yöntemi olarak kabul edilir [54].

2. YEŞİL KİMYA

2.1 Yeşil Kimya Nedir?

Çevre korumaya yönelik kontrol sistemleri ve çevre kısıtlamaları, çevre korumayı daha önemli bir hale getirmiştir. Sanayileşmiş toplumlarda, çevre kirliliğini ve zararlı kimyasallara maruz kalmayı azaltmak için alınabilecek kolay ve ucuz önlemlerin çoğu uygulanmıştır. Bu nedenle, çevre koruma büyük yatırımlar gerektirmektedir. Kimya sektörü için son yıllarda kullanımı oldukça artan yeşil kimya uygulamaları hem kolay uygulanabilirliği ve hemde maliyeti azaltma yönleriyle önemli hale gelmiştir [35].

Yeşil kimya, kimya bilimi ve imalatının sürdürülebilir, güvenli ve çevreye duyarlı ve çok az miktarda ya da hiç atık üretmemeyi amaçlayan ve bu konu üzerine az malzeme ve az enerji tüketen bir uygulama olarak tanımlanabilir. Yeşil kimya uygulaması, kimyasal ürünlerin üretimi, işlenmesi, kullanımı ve nihai olarak imha edilmesinin yanlış yapıldığında zarara yol açabileceğinin farkına varılmasıyla başlamıştır. Hedeflerini gerçekleştirirken, yeşil kimya ve yeşil kimya mühendisliği, atıkları en aza indirmek ve özellikle tehlikeli maddelerin kullanımı veya üretilmesi amacıyla kimyasal ürün ve süreçlerini değiştirebilir veya tamamen yeniden tasarlayabilir. Yeşil kimya uygulayanlar, dünyadaki kimyasal ya da kimyasal işlemlerin olası etkilerinden sorumlu olduklarını kabul ederler. Ekonomik açıdan yeşil kimya, insan sağlığını ve çevreyi korurken verimliliği artırmak ve yeniliği teşvik etmekle ilgilidir [35].

Temel olarak, yeşil kimya, geniş bir kimyasal bilgi birikimine sahiptir ve kimyasalların üretimini, kullanımını ve nihai olarak imha edilmesini, malzeme tüketimini, insanlar dahil canlı organizmaların maruz kalmasını, toksik maddelere ve kimyasal maddelerin zarar görmesini en aza indirecek şekilde uygular ve bunu ekonomik olarak mümkün ve uygun maliyetli bir şekilde yapar. Bir anlamda, yeşil kimya, mümkün olan en verimli kimya uygulamasıdır ve etkin maliyetli olmakla

birlikte, tehlikeler ve olası çevresel zararlar dahil olmak üzere kimya uygulamasının tüm maliyetleri dikkate alındığında, yeşil kimya sürdürülebilir bir kimyadır. Yeşil kimyanın sürdürülebilir olduğu birkaç önemli husus vardır:

- Ekonomik: Normalde uygulanan metodlara göre, daha az maliyetlidir.
- Materyaller: Maddelerin verimli kullanımı, maksimum geri dönüşüm ve asgari miktarda ham maddelerin kullanılmasıyla, yeşil kimya, malzemeler açısından sürdürülebilirdir.
- Atık: Mümkün olduğu kadar azaltarak veya üretimini tamamen ortadan kaldırarak, yeşil kimya atıkları kontrol edilebilir [35].

2.2 Yeşil Kimyanın Tarihçesi

Yeşil kimya ile ilgili uygulamalar ve çalışmaların niteliği ulusal bir hal almış olup ilerlemekte olan ülkelerdeki gibi kirlettiğini-temizle uygulamasına alternatif duruma gelmiştir. Yeşil kimya, çevreyide göz önüne alarak temiz kimyasal ürün ve yöntemlerin geliştirilmesidir. Yeşil kimya çevreye zarar vermez, kimyasal ürün ve aşamaların tasarımı ile bu ürün ve süreçlerin insan sağlığına ve çevreye etkilerini azaltmayı amaçlar. ABD’de yeşil kimyanın önemi ve vurgulanması 1990 tarihli “Kirliliği Önleme Yasasının” yürürlüğe girmesiyle başlamış ve “Çevre Koruma Kurumu Kirliliği Önleme ve Toksik Ofisi” (OPPT-Office of Pollution Prevention and Toxics) kurulmuştur. Bu kuruluşun faaliyet amacı, üretilen ürünleri geliştirerek insan sağlığı ve çevre açısından daha az zararlı hale getirmek ve yeni ürünler oluşturmaktır. Bu kuruluş tarafından “Kirliliği Önlemeye Yönelik Alternatif Yollar” konulu bir araştırma programı başlatılmıştır. Bu programın amacı projelere mali destekler verilerek, kimyasal maddelerin çevreye zarar vermeyecek şekilde belirlenmesi ve sentezi esnasında kirliliği önlemektir. Ülke yönetimleri bazı düzenlemeler yaparak artan endişelere karşılık kirliliği azaltmak ve zararlı kimyasal madde ve materyallere maruz kalınmasını önlemek istemektedirler. Yeşil kimya bu durumdan yeni bir yönteme geçmeyi temsil etmektedir. Her geçen gün gelişen dünyada yeşil kimyanın alternatif olmasının önemi gözardı edilemez. Yeşil Kimya Enstitüsü (GCI-Green Chemistry Institute). Çevre dostu uygulamaları ve yeşil

kimyanın kavramını şekillendirmiştir. Enstitü 1997'de kurulmuş; yeşil kimyanın teşvik edilmesini araştırma, eğitim, toplantı, sempozyum ve bilgi aktarımını amaç edinmiştir. Bu oluşum; akademi, sanayi, sivil toplum örgütleri ve hükümetten meydana gelmiştir. 2000 yılında Ağustos ayında yapılan Amerikan Kimya Topluluğunun (ACS-American Chemical Society) 220. yönetim kurulu toplantısında ACS ile GCI'nin ortaklık yapmasına olanak sağlanmıştır. Bu birlikteliğin temel amacı; politikacıların, iş adamlarının ve bilimsel kurum ve kuruluşları bir araya getirerek yeşil kimyayı oluşturmaktır [36].

2.3 Yeşil Kimyada 12 Prensiptir

Yeşil kimya, çevresel sorunları çözmek suretiyle kimyasal sentezlerin yeniden düzenlenmesi ve kirlenmenin önüne geçen kimyasal ürünlerin geliştirilmesini kapsamaktadır. Bazı bilim adamları tarafından, topluma ve çevreye daha duyarlı, daha az zararlı kimyasal maddelerin ve yöntemlerin kullanılmasında, bu konuda bir kanıya sahip olunmasında rehber olarak yeşil kimyanın konusunu açıklayan 12 prensip geliştirilmiştir. Bu prensipler şöyle sıralanabilir:

- **Atıkların azaltılması ve önlenmesi:**

Atıkların önlenmesi; atıkların temizlenmesinden çok daha iyidir. Oluşması muhtemel atık miktarını azaltmak ya da hiç atık oluşturmayacak tedbirlerin alınması ve kimyasal sentezlerin bunun üzerine geliştirilmesi hedeflenmektedir.

- **Daha güvenli kimyasallar ve ürünlerin planlanması:**

Tamamen tehlikesiz, tehlike boyutu çok düşük, toksisitesi açısından çok düşük ya da hiç toksik olmayan kimyasal ürünlerin tasarlanabilmesi amaçlanmaktadır.

- **Daha az zararlı kimyasal sentezlerin planlanması:**

Çevreye ve topluma çok az zarar veren ya da tamamen zarar vermeyen maddelerin üretildiği ya da kullanıldığı sentezlerin planlanmasını amaçlanmaktadır.

- **Geri dönüştürülebilir hammaddelerin kullanılması:**

Sarfedilenden daha ziyade geri dönüştürülebilir hammaddelerin kullanılması amaçlanmaktadır. Geri dönüştürülebilir maddeler çoğunlukla tarımsal ürünler ya da diğer yöntemlerden kaynaklanan atık malzemelerdir. Sarfedilen hammaddeler maden ürünleri ya da fosil yakıtlarıdır.

- **Stokiyometrik belirteç yerine katalizör kullanılması:**

Atıkların en az seviyeye indirilmesi için katalizör kullanılması amaçlanmaktadır. Katalizörler, reaksiyonların ilerlemesinde defalarca ve az miktarda kullanılabilir. Çok fazla ve bir kere kullanılabilen stokiyometrik belirteçler yerine katalizörler tercih edilmelidir.

- **Kimyasal türevlerden kaçınılması:**

Ara basamak olan engelleyici, koruyucu gruplardan veya geçici değişikliklerden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Bu tip ara basamaklar atık miktarını artırır ve ek belirteçlere ihtiyaç duyulur.

- **Atom ekonomisinin artırılması:**

Atık atom sayısının azaltılması için, nihai ürünlerinde, en yüksek oranda başlangıç maddesi içeren sentezler planlanmalıdır.

- **Daha güvenli çözücüler ve reaksiyon koşullarının kullanılması:**

Zararsız çözücülerin, ayırıcı vasıtaların veya diğer yardımcı kimyasalların kullanılmaması veya hiç olmazsa zararsız olanlarının tercih edilmesi gerekmektedir.

- **Enerji veriminin artırılması:**

Şartların oda sıcaklığına ve basıncına göre ayarlandıktan sonra reaksiyonların gerçekleştirilmesine çalışılmalıdır.

- **Kullanıldıktan sonra bozunan kimyasal ve ürünlerin planlanması:**

Doğada birikmeyen, hedef zararsız maddelere ayrılabilen kimyasal ürünlerin planlanması olmalıdır. Çevreye yayılması gereken ürünler, hızla zararsız ürünlere bölünecek şekilde tasarlanmalıdır.

- **Eş zamanlı analizle atıkların önlenmesi:**

Yan ürün oluşumunu tamamen gidermek ya da en aza indirmek için sentez yapıldığı esnada yöntem kontrol altında tutulmalı ve gerektiğinde görüntüleme yapılabilmelidir.

- **Kaza riskinin en aza indirilmesi:**

Dökülme, patlama ve yangın gibi kazalar, kimya endüstrisinde büyük bir tehlikedir. Bu olaylar sadece kendi başlarına potansiyel olarak tehlikeli olmakla kalmaz, aynı zamanda çevreye toksik maddeler yayma ve insanlara ve diğer organizmaların bu maddelere maruz kalma oranını artırma eğilimindedir. Bu nedenle, üretim sürecinde ciddi şekilde reaksiyona girmesi, yanması, aşırı basınç oluşturması veya başka şekilde öngörülemeyen olaylara neden olması muhtemel maddelerin kullanılmasından veya üretilmesinden kaçınmak en iyisidir. [37]

Bu 12 prensip beş ana yapıda toplanmıştır.

Bunlar şöyledir:

- **Azaltma:** Kimyasal, çözücü ve enerji kullanımının azaltılması.
- **Güvenlik:** Süreç, ham madde ve çözücülerin güvenli olması.
- **Süreç-yönetme:** Katalizörler kullanılmalı, süreç atıksız olabilmeli.
- **Atık-azaltma:** Atık üretimi sürekli olarak takip edilebilmeli ve azaltılabilmeli.
- **Sürdürülebilirlik:** Tüm ham maddeler, kimyasallar, enerji, çözücüler yenilenebilir ve sürdürülebilir olmalıdır [38].

2.4 Yeşil kimyanın gelişimi için belirlenen alanlar

- Zararsız reaktifler (yenilenebilir ve daha az toksik) ve alternatif ham maddelerin kullanımı,
- Alternatif çözücülerin kullanımı,
- Kimyasalların güvenli olanının geliştirilmesi,
- Seçicilik ve verimlilik için alternatif reaksiyon şartları,
- Enerji tüketiminin düşürülmesi,

İle ilgili alanlardır.

2.5 Yeşil kimya ile ilgili çalışmalar

Yeşil kimya alanında sürdürülen en aktif çalışmalardan bir kısmı çözücülerle ilgili olanlardır. Organik çözücülerin çoğunluğu toksik, yanıcı ya da uçucudur. Ayrıca organik çözücülerin geri kazanımını sağlama ihtimali oldukça düşüktür. Normal şartlarda, gaz sıkıştırıldığında sıvı hale geçer, ancak kritik sıcaklığı olan 31,1°C'de CO₂ gaz halden sıvıya dönüşmemektedir. Bu sıcaklık ve basınç değerinin üstündeki süper kritik koşullar CO₂'nin hem gaz hem de sıvı özelliklerini bir arada göstermesini sağlamaktadır. CO₂ bu sayede daha yoğun hale gelir, diğer gazlarla kolayca karışabilmesi, sıvı halde olduğu zamandaki yüksek sıkıştırılabilirlikte kalmakta olmasındandır. Böylece bu çözücü tepkimeye istekli olmaktadır. Temizleme işlemlerinde bu özelliğinden yararlanarak kullanılmaktadır. Yeşil plastikler diğer önemli bir çalışma alanıdır. Bitkilerden plastik yetiştirme yollarını biyokimya mühendisleri aramaya başladılar. Yenilenebilir ve biyolojik olarak doğada parçalarına ayrılabilir oldukları için, bitkisel bazlı plastikler yeşil sayılmaktadırlar. Uluslararası mücadeleyle atmosfere salınımları azaltılmaya çalışılan karbondioksit ve metan gazları açığa çıkar bu plastiklerin bir kısmında buna sebep olur. Araştırmacılara göre bitkisel baz içerikli plastik üretimi ile açığa çıkan CO₂ fosil yakıt ile açığa çıkan CO₂'den daha az zararlıdır. Atmosferdeki net CO₂ oranını bitki saplarındaki karbonun yakılması arttırmamaktadır. Çünkü teorik olarak, bir sonraki baharda yetişen bitkiler aynı miktarda gazı absorbe edecektir.

İlaç endüstrisi yeşil kimyanın ilgi alanlarından biridir. Alternatif kimyasal yollar bu alandaki uygulamalarda göze çarpmaktadır. Kansere karşı kullanılan Taxol adlı ilacın üretimini bir ilaç şirketi geliştirmiştir. Taxol, paclitaxel adlı doğal bir maddeden yapılmaktadır. Paclitaxel, Pasifik porsuk ağacının kabuğundan elde edilmektedir. Ancak, bu madde ağacın kabuğundan ayrıştırılır, paclitaxelin miktarı az ve işlemin sonunda ağaç ölmektedir. Maddeyi ağaçtan ayırtmak yeterli olmamakta ağacın olgunlaşması 200 yıl sürmekte ve ilaç 40 basamakta üretilmektedir. Bu üretim, ne ekolojik ne de ekonomik açıdan kullanışlı değildir. Ağaca zarar verilmemesi amacıyla 1995'te Avrupa porsuk ağacının yapraklarından, paclitacelden daha karmaşık yapıda bir bileşik elde edildi. Ancak, bileşikten ilacın elde edebilmek için, 11 adım kimyasal tepkime, 7 adım da ayrıştırma ile gerçekleştirilmektedir. Bu arada diğer organik kimyasalları çözücülerini ve unutmamak gerekir. Hücre kültürleri elde edilerek, fermentasyon işleminden geçirip, kromatografi ve kristalleştirme işlemleri sırasıyla uygulanarak paclitaxele ulaşılarak alternatif bir kimyasal yol bulunmuştur. Bu basamaklar, kimyasal dönüşüme ihtiyaç duymamaktadır. Nihai işlemlerde organik çözücüler kullanılmakta, ancak bu sayı 15'ten 5'e düşmektedir. İşlemin basamakları azaldığı gibi enerji ihtiyacı da azalmaktadır [39].

2.6 Mikrodalga Kimyasının Gelişimi

Geleneksel ısıtma verimsiz ve zaman alıcı olması nedeniyle mikrodalga sentezi, sentetik organik kimyada ana buluştur. Mikrodalga sentezi, organik sentetik reaksiyonda ısıtma kaynağıdır. Mikrodalga, ilk olarak kontrollü bir biçimde II. Dünya Savaşında kullanılmış ve 1946 yılında, mikrodalga maddeleri ısıtma etkisi ortaya çıkarılmıştır. Magnetron denen yeni bir vakum tüpü için yaptığı iletken laboratuvar testleri sırasında, kazayla cebindeki şekerlemenin mikrodalga ışımına maruz kalarak ısındığını fark eden Dr. Percy Le Baron Spencer tarafından keşfedilmiştir. Dr. Spencer bu düşüncüyü geliştirmiş ve mikrodalga maddelerin bir ısıtma yöntemi olarak kullanılabilceğini kanıtlamıştır. Sonrasında, ev kullanımına uygun ilk mikrodalga fırını 1947 yılında tasarlanmıştır. Isıtma kaynağı olarak mikrodalga ışımının gelişimi ve kullanılması her geçen gün artmaktadır [40].

Mikrodalga kimyasının gelişimi otuz yılı aşkın süreden bu yana bilimsel alanda yapılan araştırmalarla sürmektedir. Mikrodalğanın bu sentezlerde kullanılmasıyla; reaksiyon hızları artar, yüksek ürün verimi alınır ve daha saf sonuçlar alınır. Mikrodalga ışınları geniş bir sahada başarıyla uygulanabilmektedir. Günümüzde yoğunlukla, mikrodalga teknolojisi kimyasal reaksiyonlarda kullanılmaktadır. Gelecekte, mikrodalga kimyası laboratuvarlarda en çok tercih edilen sentez yöntemlerinden birisi olacaktır [37].

2.7 Mikrodalga Nedir?

Mikrodalga (MW) elektromanyetik bir enerji çeşididir (Şekil 2.4). Mikrodalgalar, elektromanyetik spektrumda yer alan elektromanyetik enerji formundadır 1 cm ila 1 m dalga boyuna ve 30 GHz ila 300 MHz frekansına karşılık gelir [41], [42].

Mikrodalga ışık hızı ile hareket eder ve kimyasal molekül içindeki bağı kırmak için gereken enerjiye göre çok daha az enerjiye sahiptir, böylece mikrodalgalar kimyasal molekülün yapısını engellemeyen böyle bir enerji kaynağıdır [43].

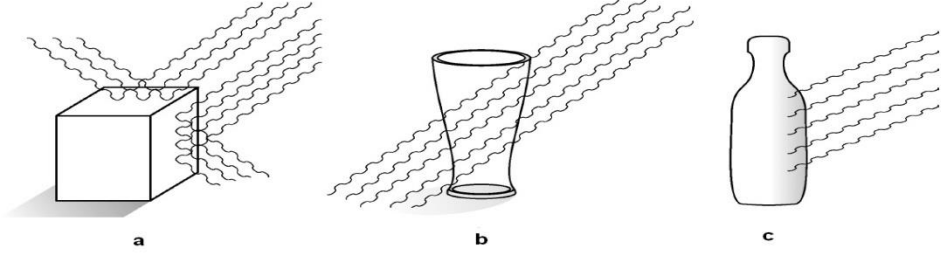
2.8 Mikrodalga Madde Etkileşimi

Mikrodalga ışımayla maddelerin etkileşimi farklıdır. Bu sebeple bütün maddeler mikrodalga ısıtma için uygun değildir. Mikrodalga ile yapmış olduğu etkileşime göre maddeler, aşağıdaki gibi kısaca sınıflandırılabilir [40].

a. Mikrodalgayı yansıtan maddeler; mikrodalgalar tıpkı duvara bir topun çarpıp geri dönmesi gibi metallere çarparak geri dönerler fakat metalleri ısıtmazlar. (Şekil 2.1a)

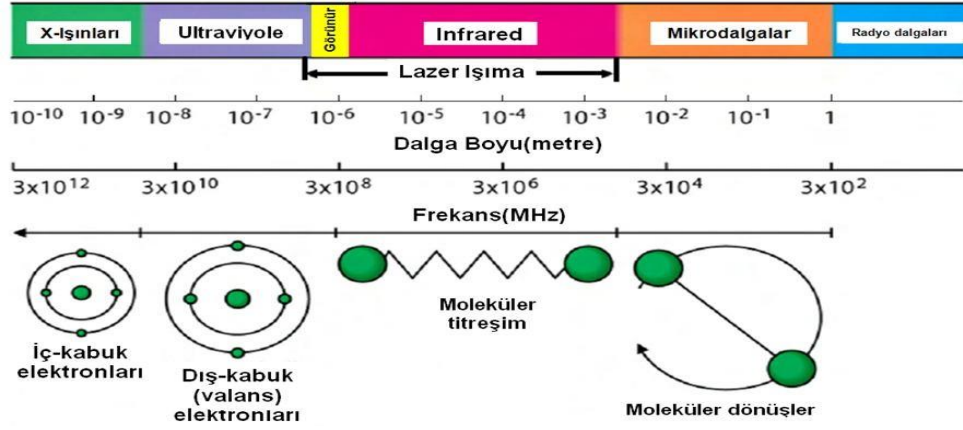
b. Mikrodalga geçirgenliği olan maddeler; mikrodalgalar tıpkı camdan geçen güneş ışığı gibi teflon, cam, seramik, kükürt, plastik, kağıt v.b. gibi maddeler içerisinden geçerler fakat bu maddeleri ısıtmazlar. (Şekil 2.1b)

c. Mikrodalgayı absorblayan maddeler; mikrodalgalar polar reaktif ve polar çözücü gibi maddeler tarafından absorbe edilirler. (Şekil 2.1c)



Şekil 2.1: Mikrodalgaların çeşitli maddeler ile etkileşimi [44].

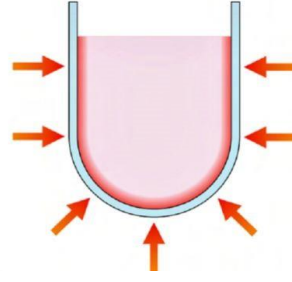
Kısaca, mikrodalga ışınının madde ile etkileşimi, absorblama (Şekil 2.1c), geçirme (Şekil 2.1b) ve yansıma (Şekil 2.1a) olmak üzere üç farklı yol ile tanımlanabilir. Polar organik çözücüler gibi, yüksek dielektrik materyaller kuvvetli bir mikrodalga absorpsiyon'una ve sonuç olarak ortamın hızlı ısınmasına yol açar ($\tan \delta$ 0,05-1). Polar olmayan mikrodalga geçirgen materyaller mikrodalgalar ile yalnızca küçük etkileşimler gösterirler [45] .



Şekil 2.2: Elektromanyetik spektrum ve elektromanyetik spektrumda yer alan bazı ışınların madde ile etkileşimleri [41].

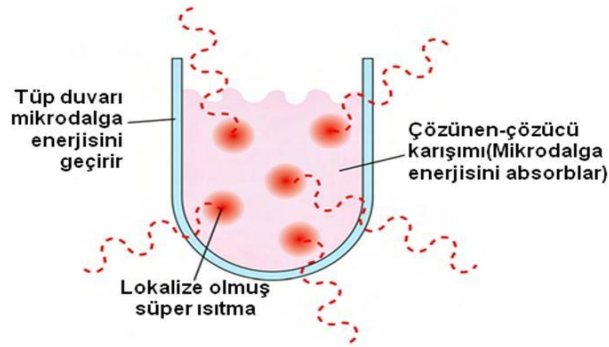
2.9 Mikrodalga Maddeyi Nasıl Isıtır?

Geleneksel ısıtma yönteminde kimyasal sentez, harici bir kaynakla iletken ısıtma ile yapılır. Bu sayede, ısı kabın duvarlarından geçirilerek ısı iletilir. Bu, reaksiyon kabının, reaksiyon karışımına kıyasla daha fazla ısınmasına neden olur. Yenilikçi ısıtma işlemi olan mikrodalga sentezi, reaksiyon karışımında bulunan molekülleri anında ısıtır, çünkü bu işlem kabın termal iletkenliğine bağlı değildir. Isı, çözücü ve reaktiflere ulaşmak için ilk olarak kabın duvarlarından geçerek madde içerisine doğru hareket eder (Şekil 2.3). Isı çeşitli maddelerin termal iletkenliklerine bağlı olduğu için, bu metot sistem içerisine enerji transferi sağlamak için yavaş ve verimsiz bir metottür. Reaksiyon kabı ve içeriğinin termal dengeye ulaşmasını sağlamak için yeterli süre geçene kadar, kabın sıcaklığı reaksiyon karışımının sıcaklığından daha yüksek olacaktır. Bu dengeye gelme süreci saatlerce sürebilir. Klasik ısıtma aynı zamanda kimyacınnın reaksiyon üzerindeki kontrolünü engeller. Klasik ısıtmada, ısı kaynağı fiziksel olarak uzaklaştırılmalı ve sıcaklığı düşürmek için soğutma işlemi uygulanmalıdır [41].



Şekil 2.3: İletim yoluyla ısıtma modeli [41].

Mikrodalga ısıtma farklı bir işlemdir. Yenilikçi ısıtma işlemi olan mikrodalga sentezi, reaksiyon karışımında bulunan molekülleri anında ısıtır, çünkü bu işlem kabın termal iletkenliğine bağlı değildir. Şekil 2.4’de gösterildiği gibi, işlem kap içerisindeki termal iletkenliklerine bağlı olmadığından, sonuçta ani bir lokalize olmuş süper ısıtma meydana gelir ve böylece mikrodalgalar reaksiyon karışımında bulunan moleküller ile doğrudan etkileşerek, sıcaklıkta hızlı bir yükselmeye yol açarlar. Mikrodalgalardan maddeye enerji transferinin sağlanması ve dolayısıyla maddenin ısınması için dipol dönme ve iyonik iletim olmak üzere iki temel mekanizma söz konusudur. Mikrodalga ısıtma aynı zamanda kolay reaksiyon kontrolü sağlar [41].



Şekil 2.4: Mikrodalga ile ısıtmanın modeli [41].

2.9.1 Mikrodalga Yardımıyla Çözücüsüz Ortamda Katı Destek Üzerinde Yapılan Reaksiyonların Avantajları ve Dezavantajları

Çözücüsüz ortamda yapılan reaksiyonların birçok yönden avantajları olmasına rağmen, her süreçte olduğu gibi bir takım istenmeyen olumsuz yönler de olabilmektedir. Fakat genel olarak bakıldığında, çözücüsüz ortamda da yapılan

reaksiyonlar birçok yönden avantajlı olmakta ve bu yöntemle mikrodalga ışımının entegre edilmesiyle çok daha verimli ve çevre dostu reaksiyonlar gerçekleştirilebilmektedir [45].

Tablo 2.1 Çözücüsüz ortamda katı destek üzerinde yapılan reaksiyonların avantajları ve dezavantajları.

Avantajları
<ul style="list-style-type: none">• Reaktifler mikrodalga ile doğrudan etkileşir.• Katı destek maddeleri mikrodalgaları çok iyi adsorbe eder.• Çevreye daha az zararlı sentezlerin yapılması sağlanır.• Saflaştırma işlemlerini oldukça kolaylaştırır.• Katı destek maddeleri pek çok kez kullanılabilir.• Çözücü yokken reaksiyon ilerleyişi kolaylaşır. Bozunma ve kreaking gibi olaylar azalır.• Düşük kaynama noktalı çözücüler kullanılmadığı için güvenliği artırır [46].
Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">• Organik reaktiflerin katı desteğe düşük oranda tutunmaları. Reaksiyon koşullarının tam olarak ayarlanamaması.• Reaktif miktarını attırmak sorun teşkil eder.• Çözücü kullanılmayan yöntemde, katı yüzeyinde net bir sıcaklık kontrol sağlamak çok güç olabilir [46].

2.10 Organik Sentezde Mikrodalga Kullanımının Yararları [83].

- **Reaksiyon Hızında Artış**

Mikrodalga ısıtma, klasik ısıtmaya göre 10-1000 kat arasında hız artışına neden olur.

- **Hızlı Isıtma Kaynağı**

Mikrodalga ısıtma ile hızlı bir ısıtma sağlanır ve böylece önemli ölçüde enerji tasarrufu sağlanır.

- **Yüksek Verim**

Mikrodalga ısıtma, klasik ısıtma yöntemine göre daha yüksek verimler sağlar.

- **Homojen Isıtma**

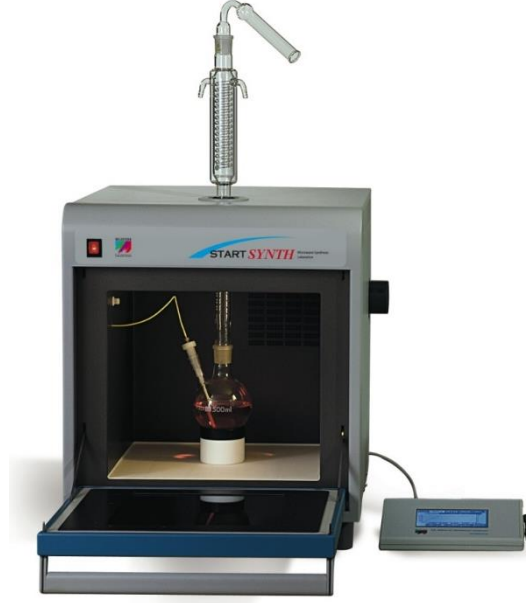
Mikrodalga ile ısıtma metodu klasik ısıtma metotlarından farklı olarak karışımın her tarafında homojen bir ısıtma sağlar.

- **Seçici Isıtma**

Seçici ısıtma mikrodalga ısıtma ile farklı şekilde etkileşen maddeler prensibine dayanmaktadır. Bazı maddeler mikrodalgalara karşı geçirgen iken bazıları mikrodalgaları absorblar.

- **Çevre Dostu Kimya**

Mikrodalga ile gerçekleştirilen reaksiyonlar klasik ısıtma metotlarından daha çevreci ve oluşan ürünler daha saftır. Mikrodalgalar maddeleri doğrudan ısıttığı için çözücü kullanımı azaltılabilir ya da hiç kullanılmayabilir.



Resim 2.1: Mikrodalga sentez cihazı.

2.11 Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Karbonik Anhidraz Enzimi: Karbonik anhidraz (CA; EC 4.2.1.1.) enziminin ilk karakterize edilmesi, iki laboratuvarın 1933 yılında eritrositlerde yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda HCO_3^- 'in eritrositlerden hızlı transferi için gerekli olduğu saptanan teorik bir katalitik faktör araştırılmıştır.

CA çok fazla ilgi çeken bir enzim değilken 1933 yılında ilk kez ilgi odağı olmuştur. Bu enzim hakkındaki büyük beklentilere karşılık araştırmacıların enzimi keşfetmesi, tanımlaması ve bu katalitik faktöre “karbonik anhidraz” isminin verilmesi sonucu bilim camiasında sadece küçük bir heyecan yaratmıştı. Başlangıçta eritrositle olan CA araştırmaları, 1940’larda enzimin böbrekte keşfinden sonra ilgi böbreğe ve ürenin asidifikasyonuna kaymıştır. Bu arada ikinci dünya savaşının çıkması sonucu Sör Hans Krebs Freiburg-im-Breisgau’daki laboratuvarından ayrılıp İngiltere’ye yerleşmiş ve CA inhibitörleri ayrıca CA’nın sülfonamid türevleri hakkında makaleler yazmıştır. Bununla birlikte ornitinin hücre içi döngüsü ile üre sentezini de rapor etmiştir. Bu dönemde biyolojik döngüler daha çok keşfedilmiş ve bu yönde araştırmalar yoğunlaştırılmış ve kofaktör ve efektörlü gibi gerçek enzim gibi hareket eden enzimler üzerinde durulmuştur. CA, gaz transportu üzerine yazılmış bir fizyoloji dersi kitabında bir bölümde bir paragraf içerisinde geçmiştir.

Bu arada, sülfonamid spesifik CA inhibitörü olarak keşfedilmiş ve derişimleri yüksek şekilde organ ve hayvan preparatlarına uygulanmıştır.

Dr. Roughton 1935 yılında vücutta bir çok organda varlığı ve yokluğu konusunda, CA aktivitesinin kesin olarak karaciğerde olmadığını kaslarda olduğunu belirtmiştir. Kastaki aktivitenin zararlı olduğunu, bunu oluşturacak sebebinde CA'nın eritrositlere benzer şekilde vücudun her yerinde aynı fizyolojik fonksiyona sahip olmasını göstermiştir. 1935'den beri, çeşitli CA izozimleri kas ve karaciğerde bulunmuş ve insan vücudunda en azından onaltı farklı CA izoziminin bulunduğu ifade edilmiştir [55].

CA aktivitesi 1960'daki ilk saflaştırılmasından önce keşfini takip eden 30 yıl boyunca fizyologlar ve farmakologlar tarafından çeşitli dokularda yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Enzimin o yıllardaki tek kaynağı yüksek aktivitede enzim içeren sığır eritrositidir. İnsan eritrositlerinden 1961 yılında yapılan saflaştırma iki CA formunu açığa çıkarmıştır, birisi düşük aktiviteye sahip ve diğerine göre daha fazla miktarda var olan enzim, diğeri ise düşük miktarlarda bulunmakla beraber sığır enzimideki gibi yüksek aktiviteye sahiptir. Bu yüksek ve düşük aktivitelere sahip enzimler başlarda (elektroforetik mobilitesine göre) CA C ve CA B olarak adlandırılırsalar da daha sonraları CA I ve CA II olarak isimlendirilmişlerdir.

1960'ların ortasına kadar CA'nın dikkate değer en önemli özelliğinin karbondioksitin geri dönüşümlü hidrasyonu ile ilgili kesin özgüllüğü olduğu düşünülüyordu. Fakat CA'nın ayrıca asetaldehitin hidrasyonunu katalizlediğini bulmuşlardır. Bu gözlem ilave katalitik çeşitliliğin araştırılması için birçok girişimin yapılmasına neden olmuştur ve enzimin çeşitli aldehitlerin geri dönüşümlü hidrasyonu, 2,2-dihidroksipropiyonatın piruvata dehidrasyonu ve çeşitli aktifleşmiş esterlerin hidrolizini geri dönüşümsüz katalizlediği bulunmuştur.

Başka çalışmalar ise CA'nın kinetik analizinde esteraz aktivitesinin çok kullanışlı olacağı tezini savunmuşlardır [56].

İzoenzimlerin numerik isimleri keşif sıralarına göre verilmeye devam etmiştir. 1974 yılında erkek rat karaciğer homojenatında sülfonamidlere dayanıklı CA bulunmuş ve bundan iki yıl sonra tavuk kasından yine sülfonamidlere dayanıklı başka

bir CA elde edilmiştir. Hemen sonrasında, tavşan iskelet kasından saflaştırılmış aynı 29 kDa'luk protein, bazik kas proteini (BMP) olarak adlandırılmıştır. CA I ve CA II'ye göre reaktivitesi düşük ve sülfonamitlere karşı dayanıklılığı az bu enzimin CA III olarak isimlendirilen yeni bir enzim olarak tanınmasına sebep olmuştur [57].

1982 yılında sığır akciğerinden saflaştırılan membran bağlı enzim olan CA IV'ün farklı bir enzim olarak tanımlanmasına izin vermiştir. Bu akciğer enzimini membrandan çözünür hale getirebilmek için güçlü deterjanlar gerekir, enzim karbonhidrat içermekte ve 52 kDa ağırlığındadır. CA IV enzimi insan akciğerinden ve böbrek proksimal hücre membranından izole edilmiş, son yıllarda oldukça yoğun biçimde çalışılmıştır [57].

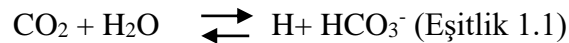
CA V mitokondriyal nükleer kodlu enzimdir. 1959 yılında mitokondrilerdeki CA aktivitesinden şüphelenilmiş ve CA inhibitörlerinin mitokondriyal metabolizma üzerine etkisi ile varlığı gösterilmiştir [57].

Tükürükte bulunan salgı glikoproteini CA VI izoenzimidir. Tükürükte CA aktivitesi 1946 yılında tanımlanmasına rağmen; diğer CA'lardan farklı olarak değerlendirilmesi ancak 1979'da tükürük CA'sı, koyundan izole edilerek sağlanmıştır [57].

CA VII nin sanal enzim olarak adlandırılması, protein olarak tanımlanmasından önce diğer CA'lar ile genetik homolojisinden dolayı tanımlanmış olmasındandır. [57-65].

2.11.1 CA Enzimi Hakkında

Çok basit fakat önemli bir fizyolojik reaksiyon olan karbondioksitin bikarbonat ve protona hidrolizini metaloenzim karbonik anhidrazın katalizlemesidir. (Eşitlik 1.1).



Bu reaksiyon çok yavaş bir şekilde katalizörsüz olarak da meydana gelir. Karbondioksit, bikarbonat ve proton filogenetik ağaç içindeki tüm yaşayan organizmalarda (*Bakteri*, *Archaea* ve *Eukarya*) birçok önemli fizyolojik işlemde esasi moleküller/iyonlar olduklarından ve bu organizmaların farklı doku/hücre kompartmanlarında bağıl olarak yüksek miktarlarda bulduklarından dolayı, CA en az beş kez bağımsız olarak evrim geçirmiştir. Günümüzde genetik olarak beş tane enzim ailesi bilinmektedir: α -, β -, γ -, δ - ve ϵ -CA'lardır [59]. Hayvanlarda çok yaygın olan α -CA, omurgalılar tarafından eksprese edilen tek CA gen ailesidir. α -CA geni birçok bitki, alg ve bakteride de bulunmasına rağmen, bu canlılarda β -CA'lar daha baskındır. Bazı omurgasızlar da ayrıca β -CA geni bulundurur. γ -CA *Archaea* ve bazı bakterilerde bulunurken δ - ve ϵ -CA deniz diatomlarında (fitoplanktonların en yaygın tipi olan algler) bulunmaktadır. Tümü metaloenzimdir; α -, β - ve δ -CA'lar aktif bölgesinde Zn(II) iyonu içerirken, γ -CA muhtemelen Fe(II) enzimidir [fakat Zn(II) veya Co(II) iyonları ile de aktiftir]. ϵ -sınıfı fizyolojik reaksiyonu katalizlemek için Cd(II) veya Zn(II) kullanır. Oligomerizasyon durumlarından dolayı beş enzim sınıfının üç boyutlu yapısı birbirinden oldukça farklıdır: α -CA seyrekte olsa dimer normalde monomerdir, β -CA dimer, tetramer veya oktamer, γ -CA trimer iken, δ - ve ϵ -CA'lar muhtemelen monomerdir fakat son sınıf pseudotrimerdir çünkü aynı protein iskeleti üzerinde üç farklı aktif merkez bulundurmaktadır. δ -CA dışında karakterize edilmiş ve enzim sınıfları kristallendirilmiştir [58]. CA'lar birçok organizmada solunum ve CO₂/bikarbonat taşınımı, çeşitli organ ve dokularda elektrolit salınımı, biyosentez reaksiyonları (glukoneogenez, lipogenez ve ureagenez gibi), kemik resorpsiyonu, pH ve CO₂ homeostasisi, tümör oluşturma kalsifikasyon ve diğer pek çok fizyolojik veya patolojik işlemde kritik rol oynar, buna karşın algler, bitkiler ve bazı bakterilerde, fotosentez ve diğer biyosentez reaksiyonlarında önemli rol oynarlar. Diatomlarda δ - ve ϵ -CA'lar karbondioksit fiksasyonunda önemli rol oynar.

CA'ların detaylı bir şekilde katalitik mekanizması anlaşılmıştır. Tüm enzim sınıflarında enzimin katalitik olarak aktif türü metal hidroksit türüdür (L₃-M₂+OH-) ve nötral pH'ta yakında güçlü nükleofil olarak hidrofobik cepte bulunan CO₂ molekülüne ilgi duyar., aktif merkez yarığının dibinde yer alan metal iyonuna koordine olmuş sudan bu metal hidroksit türü meydana gelir. Aktif merkez normalde su molekülü/hidroksit iyonuna ek olarak üç protein ligandı (L) ile tetrahedral

geometride M(II) içerir, fakat Zn(II) ve Co(II) en azından γ -CA'da 5 trigonal bipiramit veya oktahedral koordinasyon geometrisinde bulunur. Birçok enzimde katalitik turnover'nin hız belirleyen adımı, metal-koordineli sudan metal hidroksit türünün oluşumudur. Bazı α - ve ε -CA'ları $k_{cat}/K_M > 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ değerine ulaşarak CA'yı bilinen en etkili katalizör haline getirir. Metal iyon ligantları α -, γ -, δ -CA'larda üç His amino asidi iken β - ve ε -CA'larda bir His iki Cys amino asididir. Bazı β -sınıfı enzimler dört amino asit ligandına sahiptir, bir His, iki Cys ve bir Asp Zn(II)'ye koordine olmuştur. Günümüzde, memelilerde 16 farklı izole edilmiş ve karakterize edilmiş α -CA izoformu mevcuttur. Bazıları sitozolik (CA I, CA II, CA III, CA VII ve CA XIII), bazıları membran bağlı (CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV ve CA XV) olup CA VA ve CA VB mitokondriyal ve CA VI sütte ve tükürükte salgılanmaktadır. Katalitik olmayan üç tane form bilinmektedir ve bunlar sitozolik olarak görünen CA-ilişkili proteinler (CARP) olarak tanımlanıp CARP VIII, CARP X ve CARP XI olarak isimlendirilmiştir [59-65].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3.1: Taç eter sentez ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan kimyasallar.

KOD	KİMYASAL ADI	MARKA
AUS	2,2'-ditiyodianilin	SİGMA ALDRİCH
	1,2-etandibromür	SİGMA ALDRİCH
	Dietilenglikol diklorür	SİGMA ALDRİCH
	Trietilenglikol diklorür	SİGMA ALDRİCH
	Tetraetilenglikol diklorür	SİGMA ALDRİCH
	Kloroform	MERCK
	Asetonitril	MERCK
	Hekzan	MERCK
	Etil asetat	MERCK
	Diklorometan	MERCK
	Potasyum Karbonat	SİGMA ALDRİCH
	Sodyum Karbonat	SİGMA ALDRİCH
	Sezyum Karbonat	SİGMA ALDRİCH
	Kalsiyum klorür	EMİR KİMYA- KİMETSAN

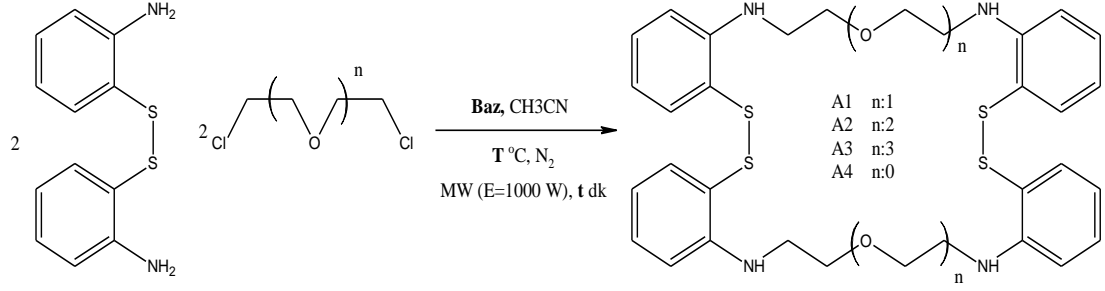
3.1.2 Kullanılan Alet ve Cihazlar

Maddelerin sentezinde, saflaştırılması, karakterizasyonu ve ekstraksiyon çalışmalarında aşağıda isimlendirilen alet ve cihazlardan yararlanılmıştır.

Mikrodalga Sentez Cihazı	: Milestone StartSnth
Elektronik Terazi	: RADWAG AS 220/C/220, tartım kapasitesi 220g,
FT Infrared Spektrofotometresi	: Perkin Elmer BX 2 FTIR
Dijital Erime Noktası Tayin Cihazı:	BUCHİ M-560
Evaporatör	: Heidolph VAP Value
Magnetik Karıştırıcı Isıtıcı	: Nüve, Ika, Heidolph
NMR	: Alligent Technologies 400 MHz (Atatürk Üni.)
Otomatik Pipetler	: Eppendorf, Medisis
Uv Lamba	: Uvgl-58 Handheld
LC-MS	: Thermo Scientific LC-MS/MS TSQ Quantum
Acces Max (SİÜBTAM)	
Etüv	: BİNDER
Kimya Çizim Programları	: 1.) ChemBioDraw Ultra 14 Trial Download Two Weeks MacSerial Number: 2319566 Registration Code: 7DNZ-YNXM-JDHP- F3XY-UJ 2.) ACD/ChemSketch Freeware

3.2 (1,8,14,21)-tetraaza, [2,3-6,7-15,16-19,20]-tetrabenzo (4,5,17,18) tetratiyo, (11,24) diokso sikloheksakosan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo diokso -26-taç-8 Aza Taç Eter Sentezleri:

3.2.1 Genel Akış Diyagramı



Şekil 3.1: Azataç eterlerin genel sentezi.

Tablo 3.2: Disülfit-aza-taç eterlerin mikrodalga sentez cihazı destekli reaksiyon koşulları.

Ligand	Baz	Baz Miktarı (eq.)	Sıcaklık (°C)	Süre (dk)	Enerji (W)	Reaksiyon
A1	K ₂ CO ₃	2.4	25	10	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	K ₂ CO ₃	2.4	88	10	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	K ₂ CO ₃	2.4	88	30	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	K ₂ CO ₃	2.4	88	60	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	K ₂ CO ₃	2.4	88	120	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	K ₂ CO ₃	2.4	88	180	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	Na ₂ CO ₃	2.4	25	10	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	Na ₂ CO ₃	2.4	88	10	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	Na ₂ CO ₃	2.4	88	30	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	Na ₂ CO ₃	2.4	88	60	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	Na ₂ CO ₃	2.4	88	120	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	Na ₂ CO ₃	2.4	88	180	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	Cs ₂ CO ₃	0.1	25	10	1000	Ürün Tespit Edilmedi
A1	Cs ₂ CO ₃	0.1	88	10	1000	Reaksiyon Tamamlanmadı
A1	Cs ₂ CO ₃	0.1	88	30	1000	Reaksiyon Tamamlanmadı
A1	Cs ₂ CO ₃	0.1	88	60	1000	Reaksiyon Tamamlanmadı
A1	Cs ₂ CO ₃	0.1	88	120	1000	Reaksiyon Tamamlanmadı
A1	Cs ₂ CO ₃	0.1	88	180	1000	Tamamlanmadı

3.2.1.1 (1,8,14,21)-tetraaza, [2,3-6,7-15,16-19,20]- tetrabenzo (4,5,17,18) tetratiyo, (11,24) diokso sikloheksakosan veya Tetrabenzo tetratiyo tetraaza-26- taç-8 (A1)

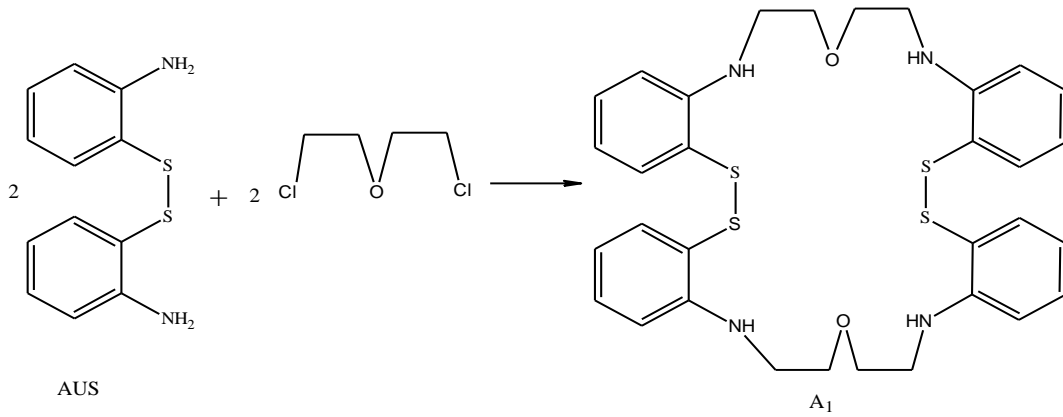
0,5 g (2,01 mmol) 2,2'ditiyodianilin (AUS); 500 ml iki boyunlu reaksiyon balonuna alınarak 150 ml asetonitril çözücüsü içerisine alınarak ve azot gazı altında 10 dakika 88 °C'de mikrodalga sentez cihazında (1000 W) geri soğutucu altında ısıtılarak geri akışı sağlanarak çözüldürülme işlemi yapılmıştır. Karışıma 0.1 eq. (0.065 g) Cs₂CO₃ katalizörü ilave edildi. 10 dakika 88 °C'de mikrodalga sentez cihazında (1000 W) geri soğutucu altında ısıtılarak geri akışı sağlanarak dengeye gelmesi beklenmiştir. Polimerleşmenin önüne geçmek için 50 ml asetonitrilde çözülmüş dietilenglikol diklorür (1 eq., 2.01 mmol, 0.29 g, 0.24 ml) çözeltisi basınç kontrollü damlatma hunisi ile 88 °C'de geri akış sistemine damla damla 30 dakika içerisinde ilave edildi. Reaksiyon TLC ile (1:1 etilasetat/hekzan) takip edilerek 180 dakikada reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında soğumaya terk edildi. Ortamdan oluşan tuzu uzaklaştırmak için çözelti süzülüp uçuruldu. Elde edilen madde, diklorometan ile ekstrakte edilerek çözülmüş halde bulunan tuz ve suda çözünen maddeler ortamdan uzaklaştırılarak daha sonra organik fazdaki çözücü uçuruldu. E.N.: 62 °C (0.87 g, % 18 verim).

FT-IR (γ cm⁻¹): 3442 N-H gerilmesi, 3060 aromatik C-H gerilmesi, 2976-2857 CH₂ asimetric ve simetric gerilmeleri, 1604 aromatik benzen halkasının simetric gerilmesi, 1445 CH₂ grubunun makaslama eğilmesi, 1184-1103-1016 eter eğilmeleri, 797 N-H eğilmesi (vag hareketi), 745 halka hidrojenlerinin düzlem dışı eğilmesi.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,83 (8H, t, -NH-CH₂-), 3,44 (8H, t, -CH₂-O-), 4,56 (4H, s, -NH-), 6,51 (4H, t, C(sp²)-H), 6,73 (4H, t, C(sp²)-H), 7,04 (4H, dd, C(sp²)-H), 7,24 (4H, d, C(sp²)-H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 33,21 (NH-CH₂-CH₂), 68,64 (NH-CH₂-CH₂), 114,30 (-C(sp²)-), 116,39 (-C(sp²)-), 131,10 (-C(sp²)-), 135,10 (-C(O)S-), 135,37 (-C(sp²)-).

MS (M⁺, m/z): 636,81 (Teorik:636,91)



3.2.1.2 (1,8,17,24)-tetraaza, [2,3-6,7-18,19-22,23]-tetrabenzo (4,5,20,21) tetratiyo, (11,14,27,30)-tetraokso sikloditriakontan veya Tetrabenzo tetratiyo tetraaza-32-taç-10 (A2)

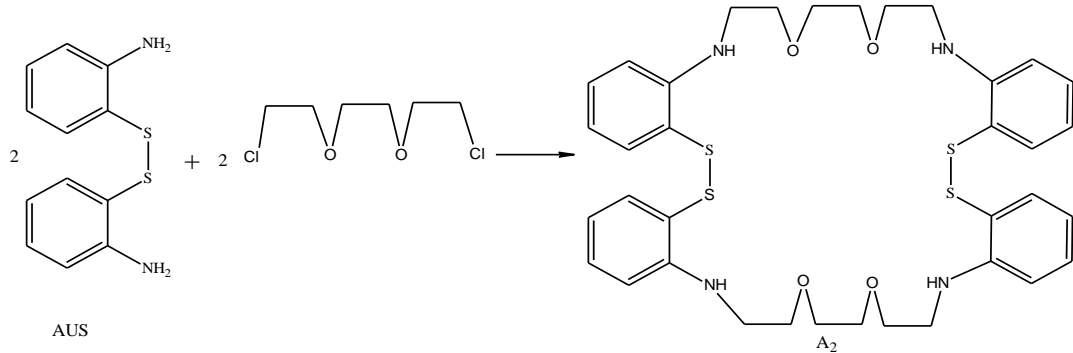
0.7441 gr. 2,2'-ditiyodianilin iki boyunlu balona tartılarak alındı. 150 ml asetonitril ilave edildi ve sisteme bağlandı. N₂ gazı geçirilerek sistem inert duruma getirildi. Yaklaşık 8 dakika sonra 0.46/50 ml asetonitril çözeltisi sisteme bağlanarak yukarıdan damla damla ilave edildi. Bu sentezde değişiklik olarak Cs₂CO₃ ortama sonra ilave edildi. 32 dakikada trietilen glikoldiklorür ortama verildi. 5 dakika karışma zamanından sonra sistem durdurulup Cs₂CO₃ ilave edildi. Çözelti rengi Cs₂CO₃ sonrası daha koyu sarı bir renk aldı. 2 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. 2 saat sonra TLC ile kontrol edildi TLC sonucu reaksiyonun gerçekleşmediği ürünün oluşmadığını gözlemlendi. Bir miktar daha Cs₂CO₃ ilave edilmesine ve reaksiyonun devam etmesine karar verildi. 0.4018 gr Cs₂CO₃ ilave edilerek tekrar sisteme bağlandı N₂ gazı geçirilerek ortam inert duruma getirildi. 2 saat daha reaksiyona devam edildi çözelti rengi biraz daha koyu turuncu hal almaya başladı, 2 saat sonunda yapılan TLC ile ürünün oluştuğu gözlemlendi. 1 saat daha reaksiyona devam edildi alınan TLC de ürünün olduğu fakat hala tükenmediği gözlemlendi. Reaksiyonun 2 saat daha devamına karar verildi çıkan sonuca göre saflaştırma işlemine geçilmesi kararı verildi. Ortamdan oluşan tuzu uzaklaştırmak için çözelti süzülüp uçuruldu. Elde edilen madde, diklorometan ile ekstrakte edilerek çözülmüş halde bulunan tuz ve suda çözünen maddeler ortamdan uzaklaştırılarak daha sonra organik fazdaki çözücü uçuruldu. E.N: 65 °C (1.14 g, % 40 verim).

FT-IR ($\gamma \text{ cm}^{-1}$): 3451 N-H gerilmesi, 3060 aromatik C-H gerilmesi, 2972-2863 CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1606 aromatik benzen halkasının simetrik gerilmesi, 1446 CH₂ grubunun makaslama eğilmesi, 1174-1100-1012 eter eğilmeleri, 796 N-H eğilmesi (vag hareketi), 746 halka hidrojenlerinin düzlem dışı eğilmesi

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,85 (8H, m, -NH-CH₂-), 3,35 (8H, s, -O-CH₂CH₂-O-), 3,46 (8H, t, -NH-CH₂CH₂-O-), 4,49 (4H, s, -NH-), 6,43 (4H, t, C(sp²)-H), 6,72 (4H, d, C(sp²)-H), 7,02 (4H, t, C(sp²)-H), 7,25 (4H, d, C(sp²)-H)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 43,51 (-NH-CH₂), 68,96 (-O-CH₂CH₂-O-), 70,51 (-NH-CH₂CH₂-O-), 114,29 (-C(sp²)-), 116,38 (-C(sp²)-), 129,33 (-C(sp²)-), 131,09 (-C(sp²)-), 135,12 (-C(sp²)-), 149,53 (-C(sp²)-).

MS (M⁺, m/z): 725,05 (Teorik: 725,02)



3.2.1.3 (1,8,20,27)-tetraaza, [2,3-6,7-21,22-25,26]-tetrabenzo (4,5,23,24) tetratiyo, (11,14,17,30,33,36) heksaokso siklooktatriakontan veya Tetrabenzo tetratiyo tetraaza-38-taç-12 (A3)

0.745 gr. 2,2'ditiyodianilin iki boyunlu balona alınır, 150 ml asetonitrilde çözüldü cihaza bağlandı. 5 dakika 88 °C de karıştırıldı 5 dk sonunda 0.62ml/45 ml tetraetilenglikol diklorür sisteme damla damla ilave edildi. 30 dk.karıştırıldı. 0.7 gr Cs₂CO₃ ortama verildi, sıcaklık yaklaşık 65 °C dir. N₂ gazı ile inert ortam yapıp 6 saat kaynamaya bırakıldı. 6 saat sonunda TLC alındı maddenin oluştuğu görüldü,

ancak iki maddenin varlığından şüphelenilerek IR yapıldı iki maddenin varlığı tespit edilerek kolon yapılmasına karar verildi.

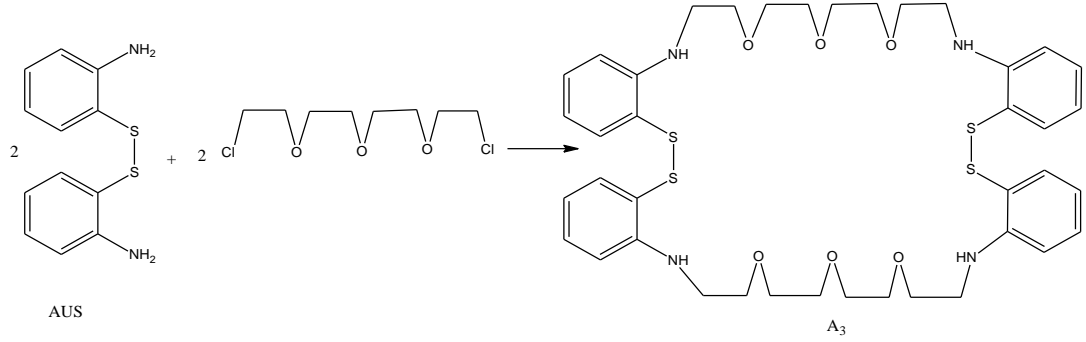
Kolon işlemi için iki maddeyi ayırabilecek çözücü sistemi araştırılmaya başlandı ve 1,5 hekzan 2,5 etilasetat çözücüsünde karar kılındı kolon yardımıyla iki madde ayrılıncaya kadar TLC ile gözlem yapıldı. Kolon için tespit edilen ayırma çözeltisi 1.5 hekzan 2.5 etil asetat çözeltisi ile madde kolondan geçirildi ve ilgili çözelti ile ayrılana dek yıkanarak sonuçları TLC yardımıyla alındı. Reaksiyon bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında soğumaya terk edildi. Ortamdan oluşan tuzu uzaklaştırmak için çözelti süzülüp uçuruldu. Elde edilen madde, diklorometan ile ekstrakte edilerek çözünmüş halde bulunan tuz ve suda çözünen maddeler ortamdan uzaklaştırıldı, daha sonra organik fazdaki çözücü uçuruldu. E.N. : 67-68 °C (0.98 g, % 28 verim).

FT-IR ($\gamma \text{ cm}^{-1}$): 3443 N-H gerilmesi, 3060 aromatik C-H gerilmesi, 2973-2856 CH₂ asimetric ve simetric gerilmeleri, 1610 aromatik benzen halkasının simetric gerilmesi, 1445 CH₂ grubunun makaslama eğilmesi, 1180-1044 eter eğilmeleri, 847 CH₂ gruplarının sallanma eğilmesi, 797 N-H eğilmesi (vag hareketi), 750 halka hidrojenlerinin düzlem dışı eğilmesi

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,63 (8H, t, -NH-CH₂-CH₂-), 3,67 (16H, s, -O-CH₂-CH₂-O-), 3,75 (8H, t, -NH-CH₂-CH₂-), 6,57 (4H, t, -C(sp²)-H), 6,68 (4H, d, -C(sp²)-H), 7,14 (8H, t, -C(sp²)-H), 8,04 (H, d, -C(sp²)-H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 42,77 (-NH-CH₂-CH₂-), 70,69 (-C-C-S-C=O), 71,38 (-NH-CH₂-CH₂-), 115,25 (-C(sp²)-), 118,28 (-C(sp²)-), 118,77 (-C(sp²)-), 131,62 (-C(sp²)-), 136,84 (-C(sp²)-), 148,66 (-C(sp²)-).

MS (M⁺, m/z): 812,96 (Teorik: 813,12).



3.2.1.4 (1,8,11,18)-tetraaza, [2,3-6,7-12,13-16,17]-tetrabenzo (4,5,14,15) tetratiyo sikloeikosan veya Tetrabenzo tetratiyo tetraaza-20-taç-6 (A4)

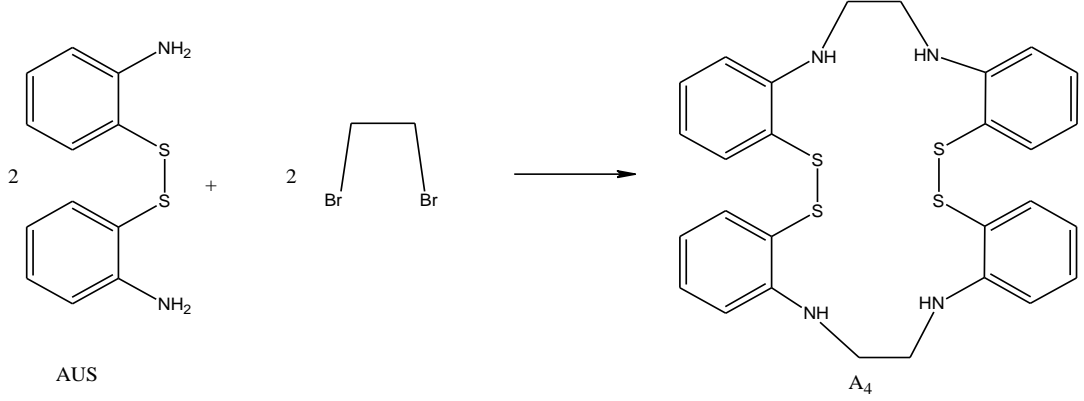
0.746 gr. 2,2'ditiyodianilin iki boyunlu balona alındı, 150 ml asetonitrilde çözüldü, cihaza bağlanıp inert ortam yapmak amacıyla N₂ gazı geçirildi. Cs₂CO₃ ortama ilave edildi ve tekrar N₂ gazı geçirildi. Damlatma hunisine hazırlanmış olan 0.37/45 ml 1,2 dibromo etan ve asetonitril çözeltisi cihazın üstünden ortama damla damla verildi. 1 saat sonunda az bir miktar madde oluştuğu gözlemlendi, 2 saat daha yapıpı saflaştırılmasına karar verildi. Reaksiyon TLC ile (1:1 etilasetat/hekzan) takip edilerek 180 dakikada reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında soğumaya terk edildi. Oluşan tuzu uzaklaştırmak için çözelti süzülüp uçuruldu. Elde edilen madde, diklorometan ile ekstrakte edilerek, çözülmüş halde bulunan tuz ve suda çözünen maddeler ortamdan uzaklaştırıldı. Sonraki aşamada organik fazdaki çözücü uçuruldu. E.N.: 57-58 °C (1,07 g, % 32 verim).

FT-IR (γ cm⁻¹): 3445 N-H gerilmesi, 3060 aromatik C-H gerilmesi, 2980-2855 CH₂ asimetrik ve simetrik gerilmeleri, 1608 aromatik benzen halkasının simetrik gerilmesi, 1445 CH₂ grubunun makaslama eğilmesi, 1155-1095 eter eğilmeleri, 797 N-H eğilmesi (vag hareketi), 745 halka hidrojenlerinin düzlem dışı eğilmesi

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3,63 (8H, t, -NH-CH₂), 6,57 (4H, d, -C(sp²)-H), 6,69 (4H, dd, -C(sp²)-H), 7,14 (4H, m, -C(sp²)-H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 42,34 (NH-CH₂), 116,70 (-C(sp²)-), 118,15 (-C(sp²)-), 125,51 (-C(sp²)-), 127,73 (-C(sp²)-), 136,11 (-C(sp²)-), 148,51 (-C(sp²)-).

MS (M⁺, m/z): 548,70 (Teorik: 548,81).



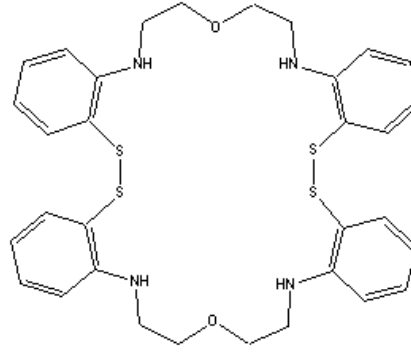
3.2.1.5 İnhibisyon Yöntemi:

Kinetik çalışmada kullanılan insan eritrosit karbonik anhidraz I ve II (hCA I-II) izoenzimleri Siirt Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü Dr. Öğr. Üyesi Ebru AKKEMİK tarafından temin edildi [61-62]. Karbonik anhidraz p-nitrofenol asetatı substrat olarak kullanarak hidroliz eder ve p-nitrofenol oluşturur, oluşan ürün 348 nm de absorbans vermektedir [64]. Çalışmada insan eritrosit karbonik anhidraz I ve II'nin aktiviteleri belirtilen yöntem ile tespit edilmiştir [64]. hCA I-II izoenzimlerinin aktiviteleri üzerine A1-A4 bileşiklerinin etkileri *in vitro* şartlarda araştırıldı. Sentezlenen taç eter türevlerinin beş farklı konsantrasyonunda enzim aktivitesine bakıldı. Taç etersiz aktivite ölçümü kontrol olarak kabul edildi (%100). A1-A4 bileşiklerinin konsantrasyonlarına karşı % aktivite grafiği çizildi. Elde edilen grafiklerden IC₅₀ değerleri belirlendi [61-62]. K_i sabiti Cheng-Prusoff eşitliği ile hesaplandı [63].

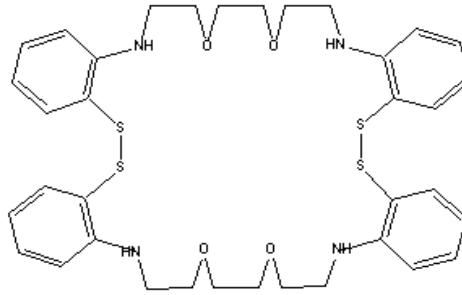
4. BULGULAR

4.1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS Spektrumları

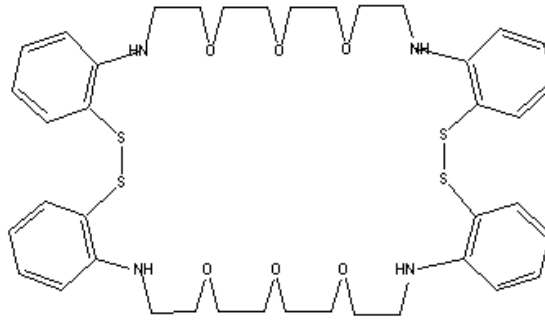
Aşağıda ismi ve şekli verilen bileşiklerin sentez ve saflaştırma işlemlerinden sonra FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS spektrumları alınmıştır.



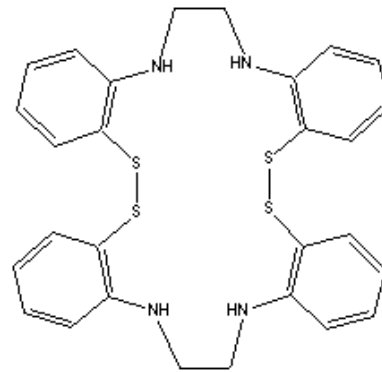
A1; (1,8,14,21)-tetraaza, [2,3-6,7-15,16-19,20]-tetrabenzo (4,5,17,18) tetratiyo, (11,24) diokso sikloheksakosan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo diokso -26-taç-8



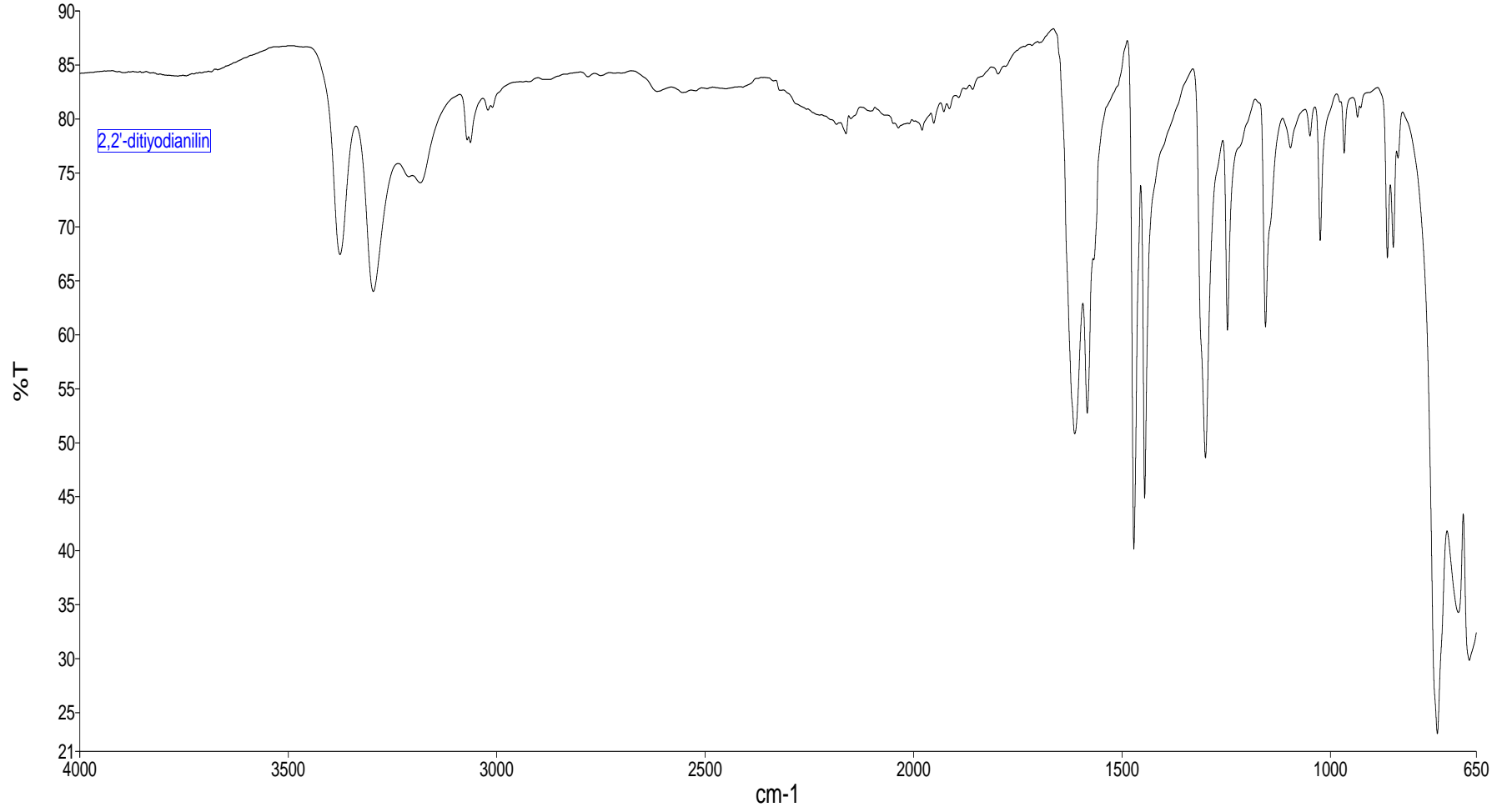
A2; (1,8,17,24)-tetraaza, [2,3-6,7-18,19-22,23]-tetrabenzo (4,5,20,21) tetratiyo, (11,14,27,30) tetraokso sikloditriakontan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo tetraokso -32-taç-10



A3; (1,8,20,27)-tetraaza, [2,3-6,7-21,22-25,26]-tetrabenzo (4,5,23,24) tetratiyo, (11,14,17,30,33,36) heksaokso siklooktatriakontan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo hekzaokso -38-taş-12



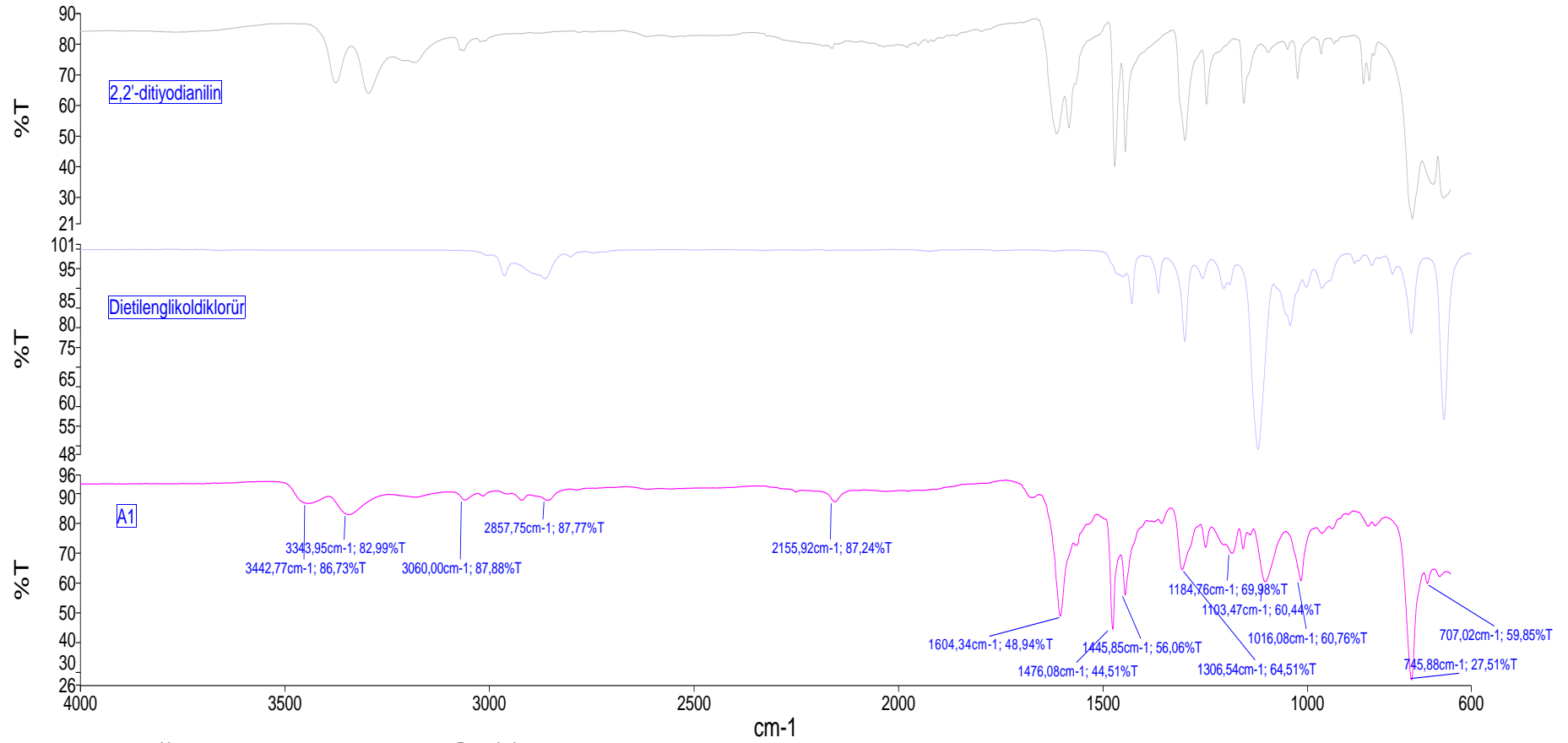
A4; (1,8,11,18)-tetraaza, [2,3-6,7-12,13-16,17]-tetrabenzo (4,5,14,15) tetratiyo sikloeikosan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo-20-taş-6



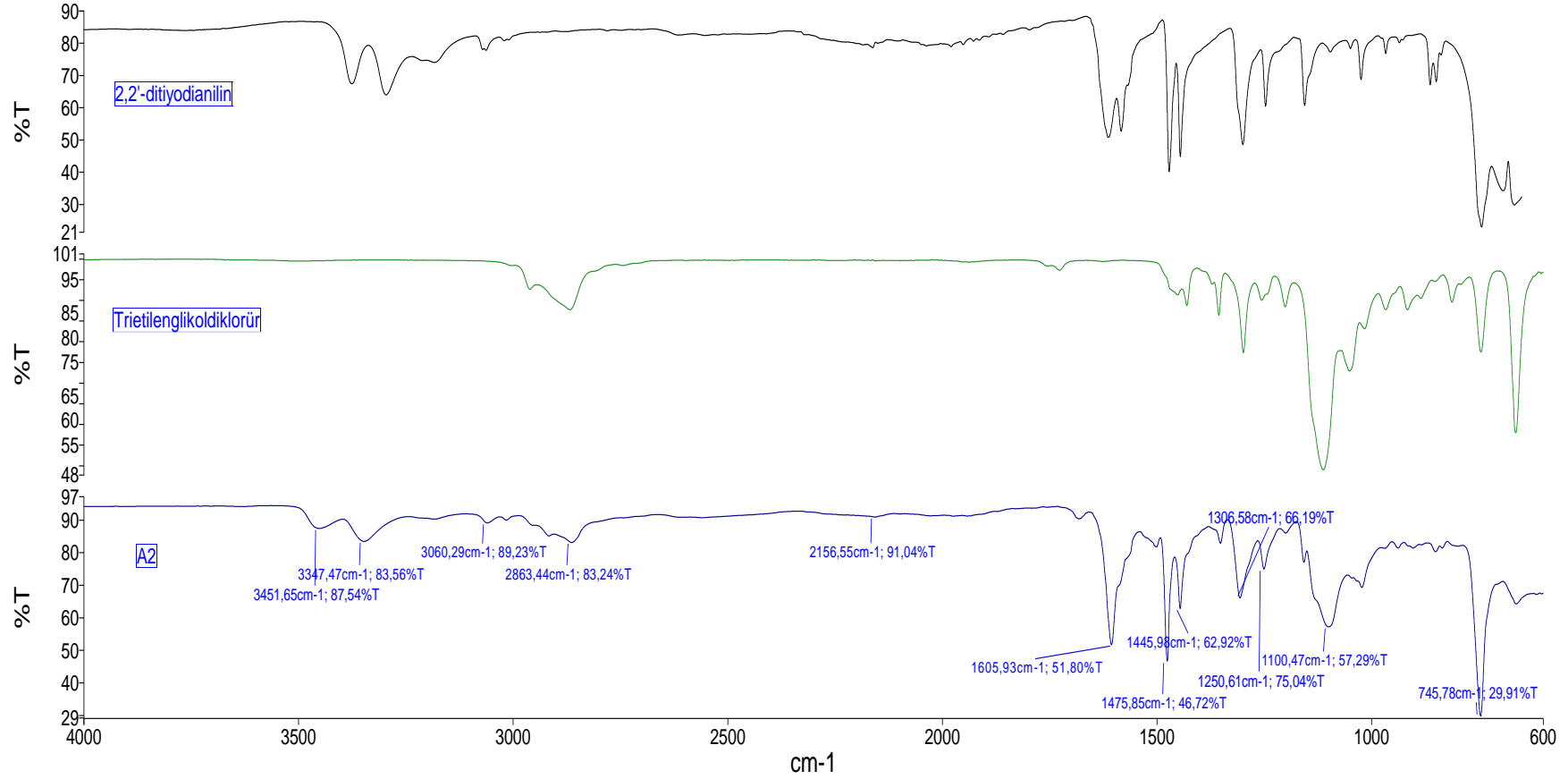
Şekil 4.1: AUS (2,2'-dityodanilin)'in FT-IR spektrumu.



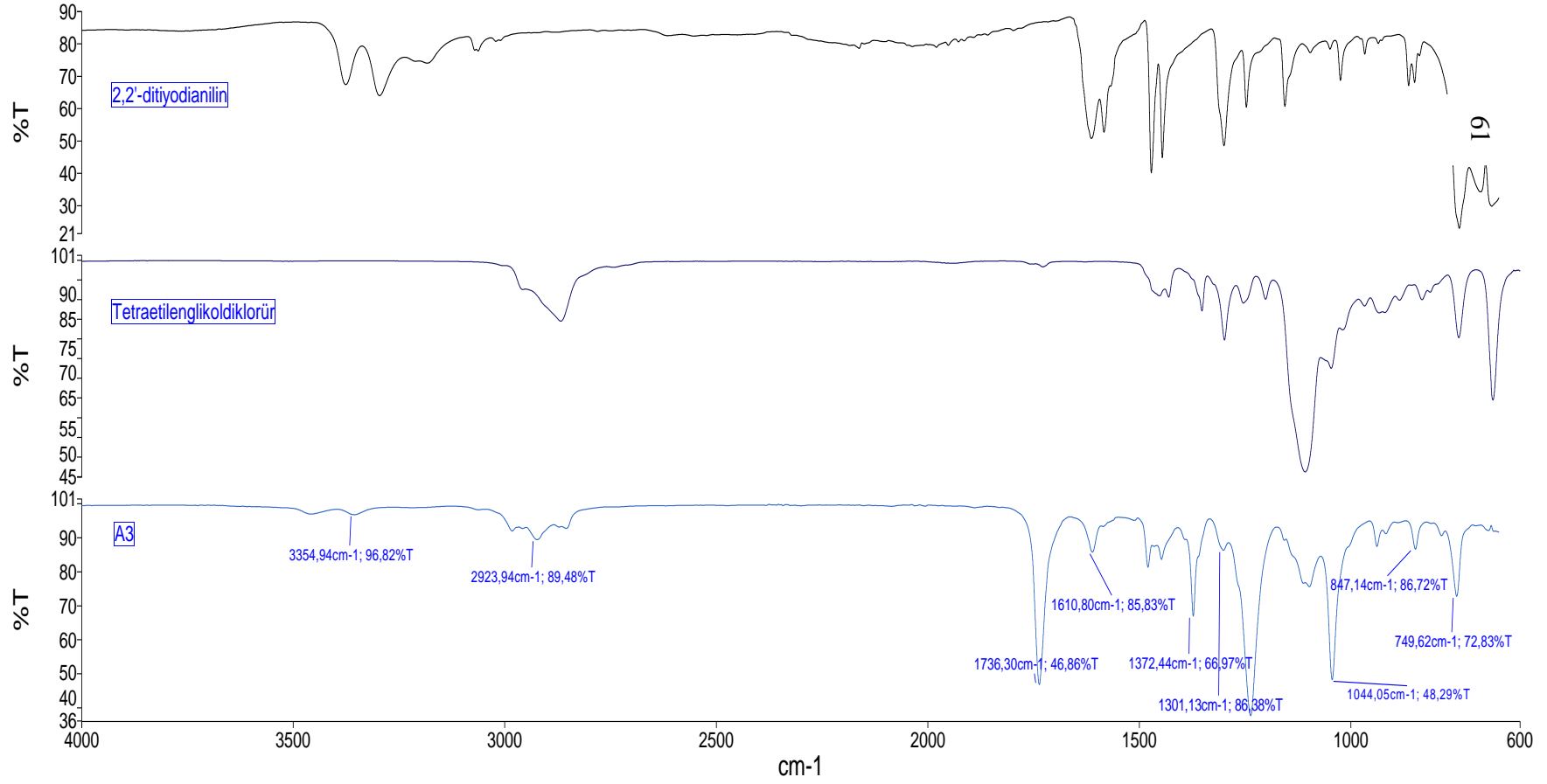
Şekil 4.2: Reaksiyonlarda kullanılan mono, di, tri, tetraetilen glikol diklorür/bromürlerin FT-IR spektrumu.



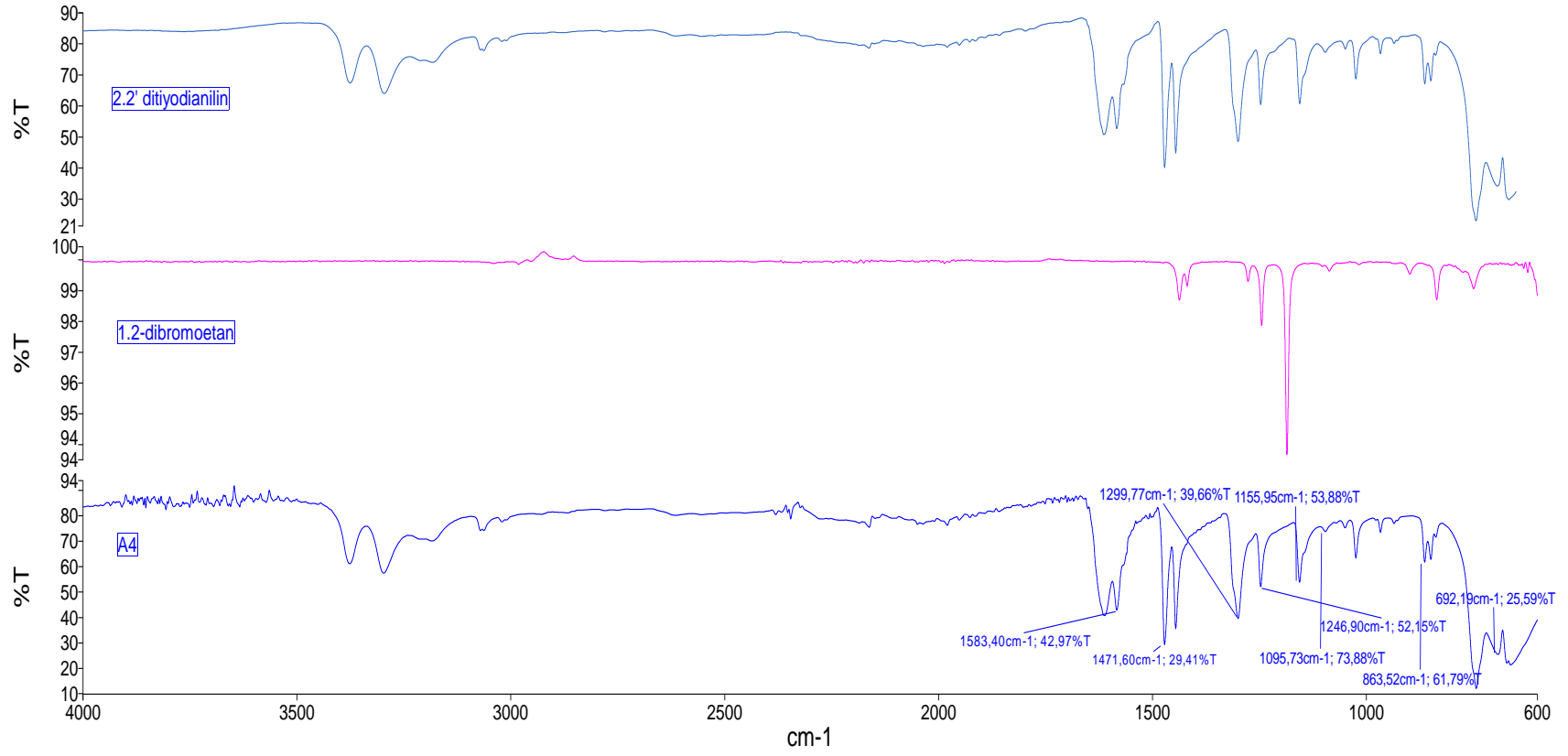
Şekil 4.3: 2,2'-ditiyodianilin, dietilenglikoldiklorür ve A1'in karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.



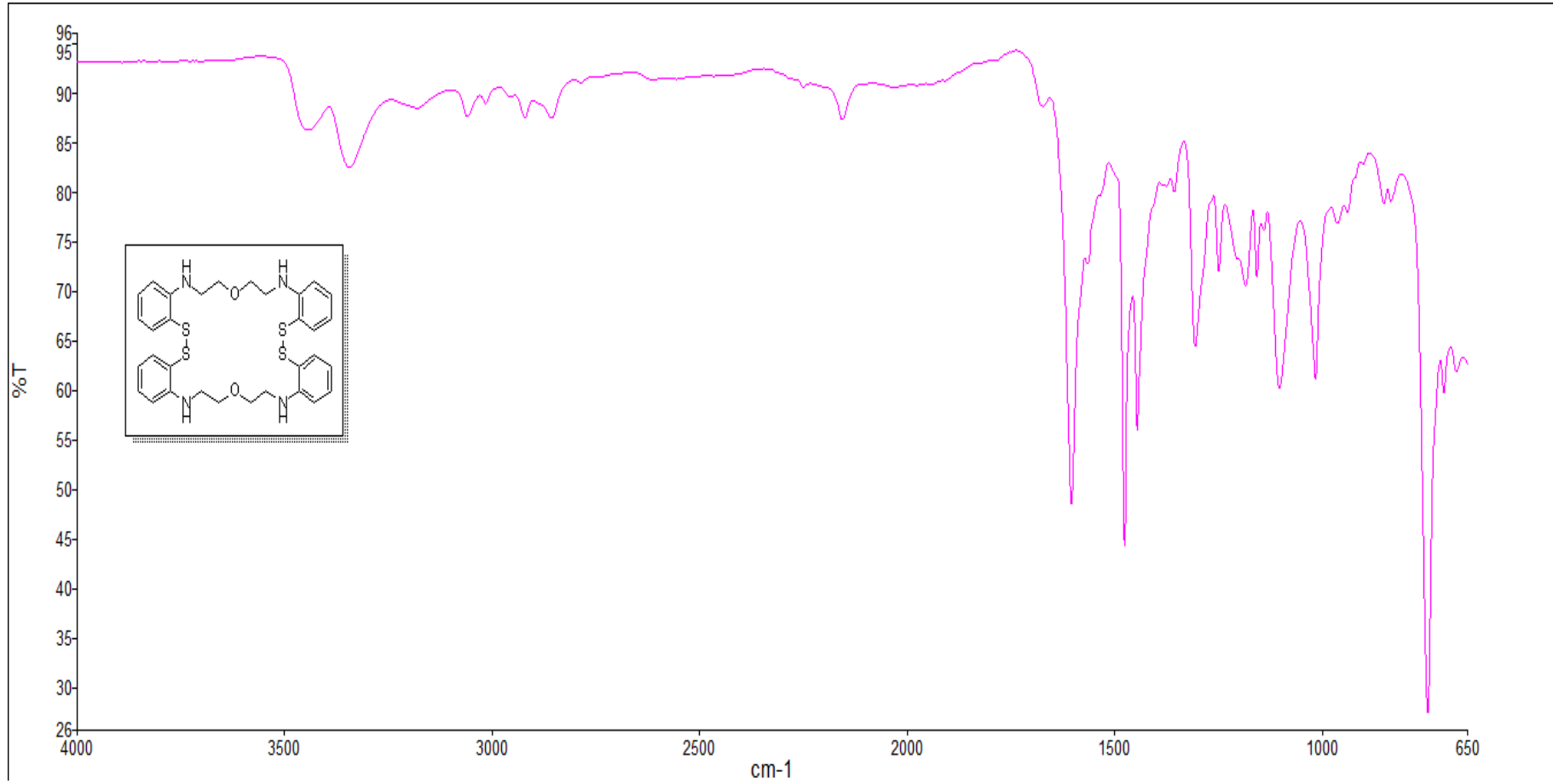
Şekil 4.4: 2,2'-ditiyodianilin, trietilenglikoldiklorür ve A2'nin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.



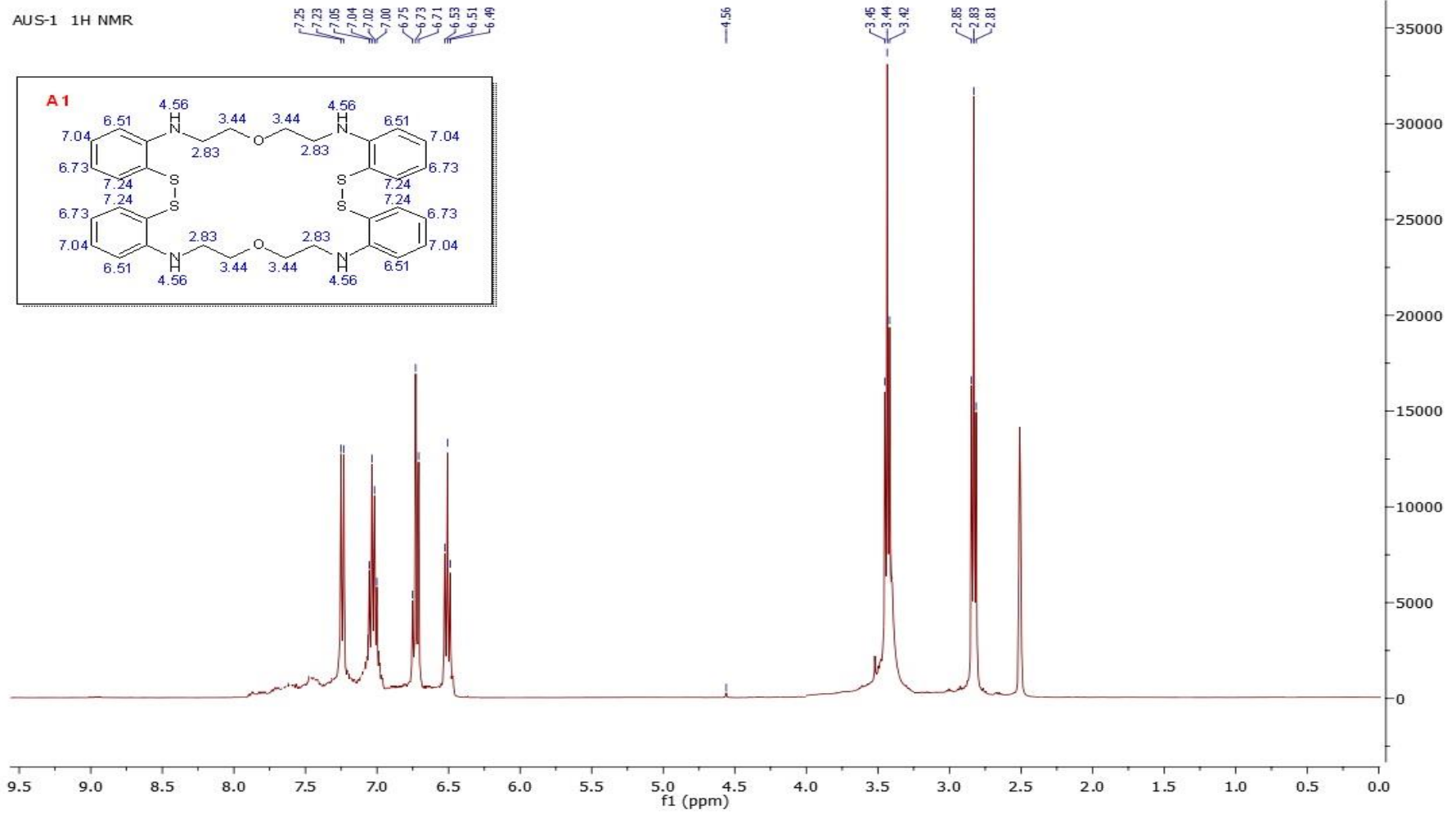
Şekil 4.5: 2,2'-dityodianilin, tetraetilenglikoldiklorür ve A3'ün karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.



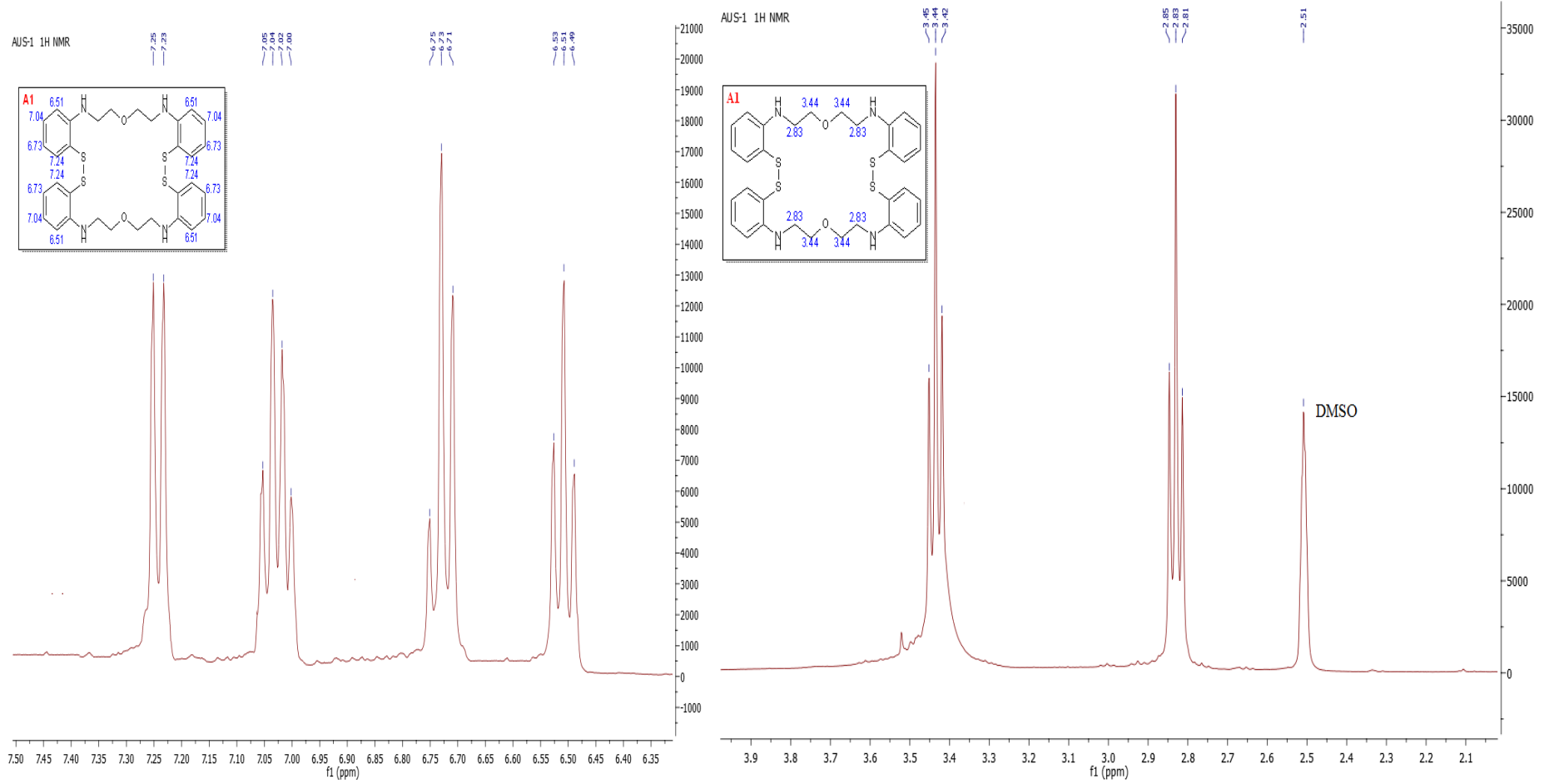
Şekil 4.6: 2,2'-dityodanilin, 1,2'-dibrometan ve A4'ün karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.



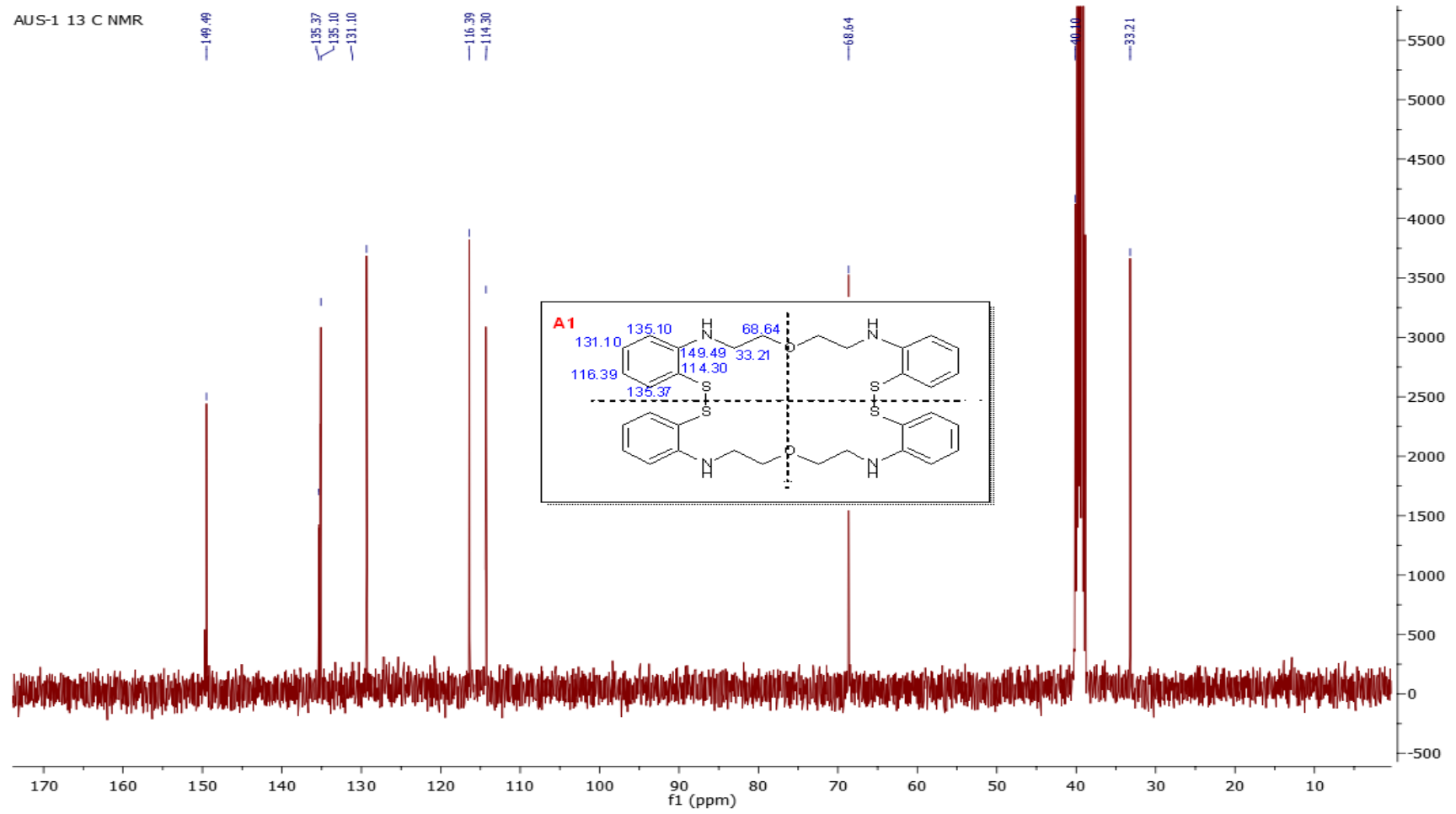
Şekil 4.7: A1'in FT-IR spektrumu



Şekil 4.8: A1 ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.9: A1 $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (yakın gösterim).



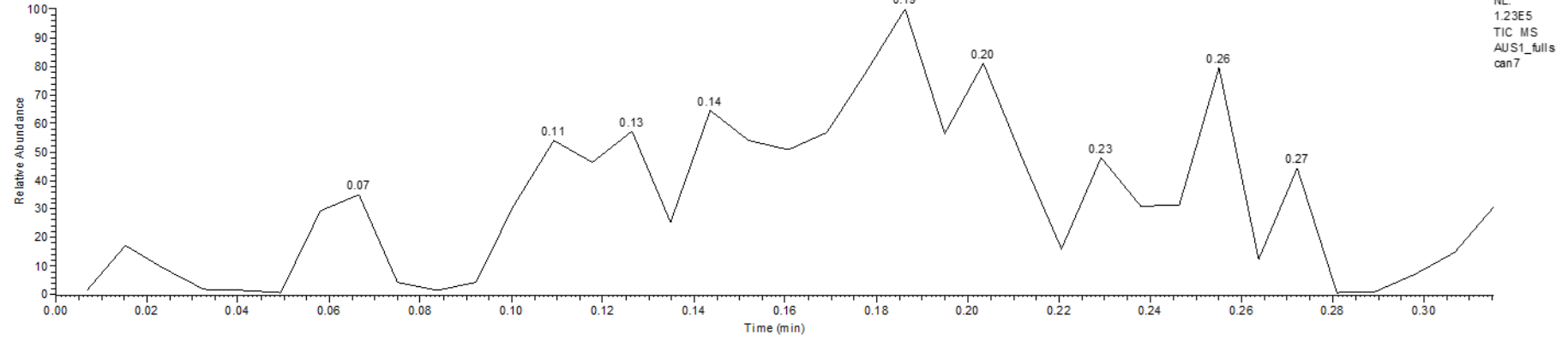
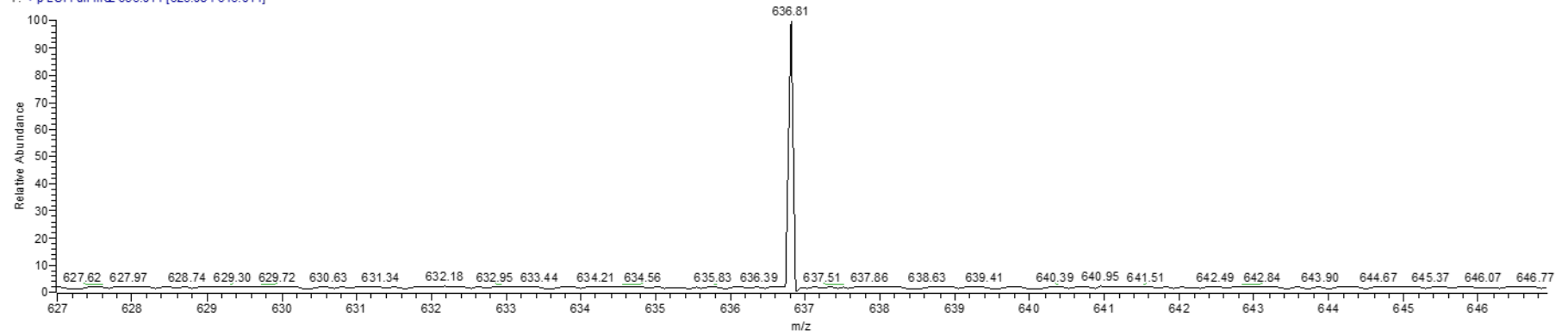
Şekil 4.10: A1'in ^{13}C -NMR spektrumu.

F:\AUS1_fullscan7

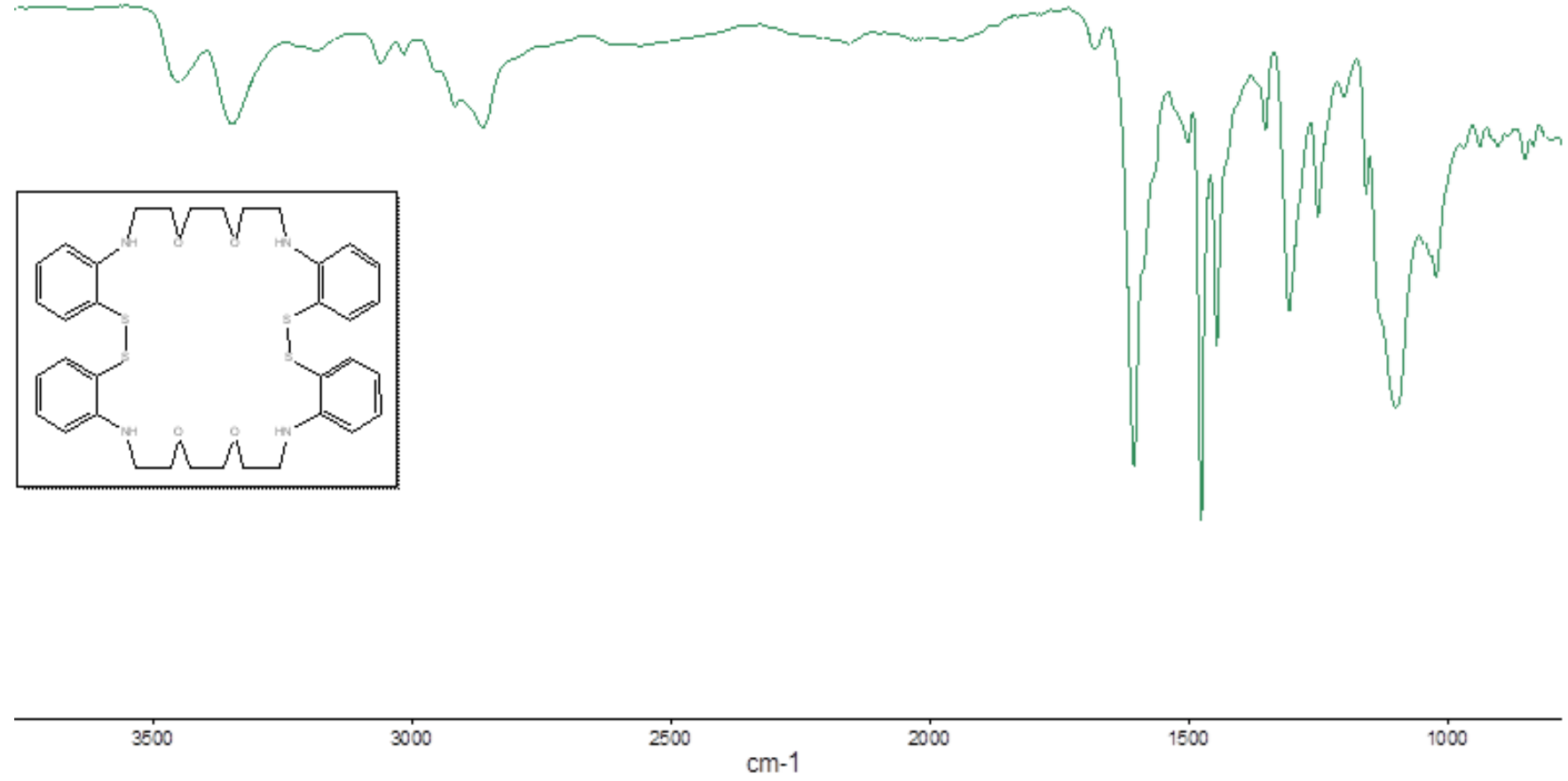
16/11/2017 14:49:41

AUS1_fullscan7

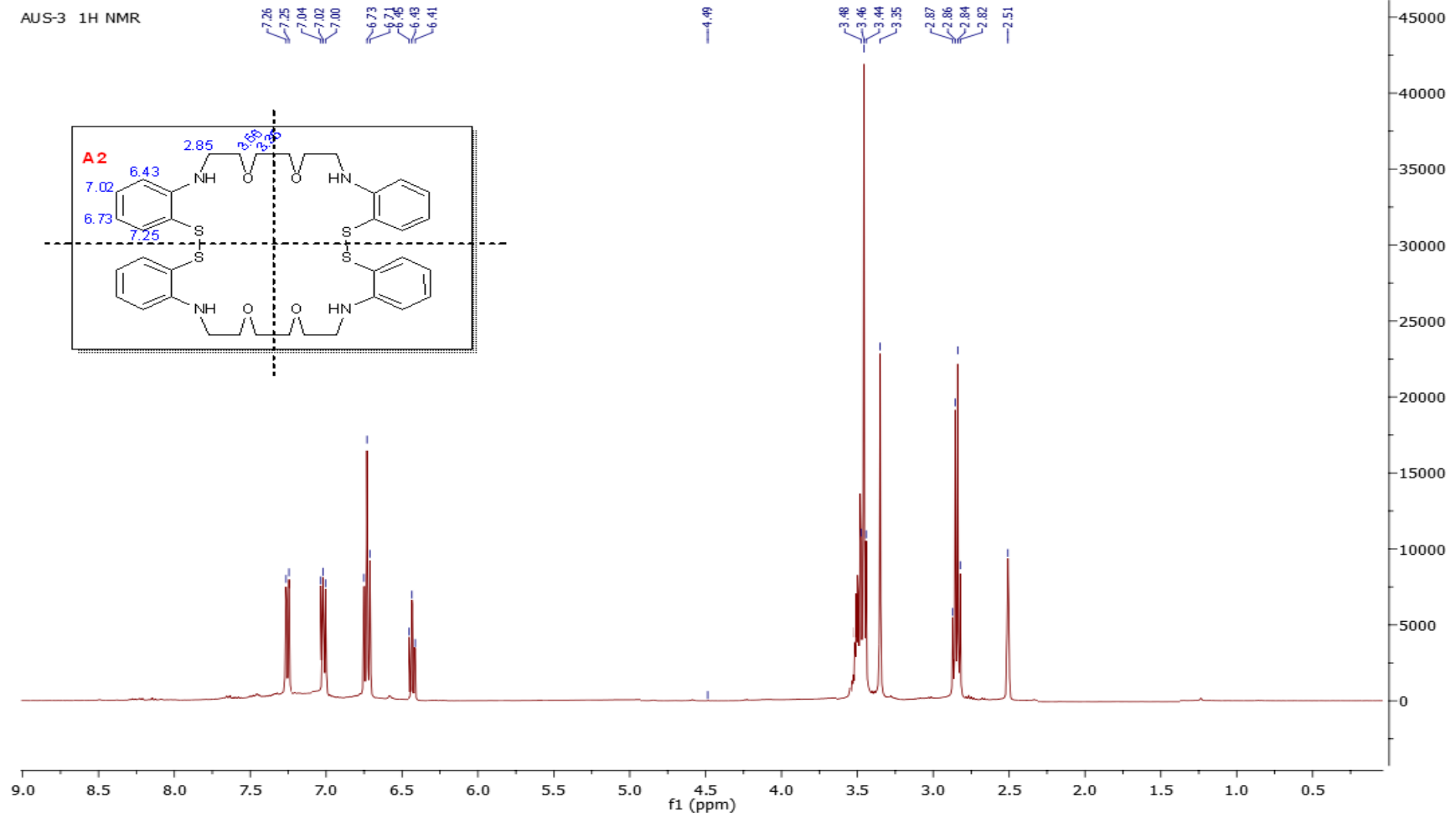
RT: 0.00 - 0.32

AUS1_fullscan7 #33 RT: 0.28 AV: 1 NL: 1.53E2
T: + p ESI Full m^s 636.914 [626.984-646.914]

Şekil 4.11: A1'in LC-MS spektrumu.

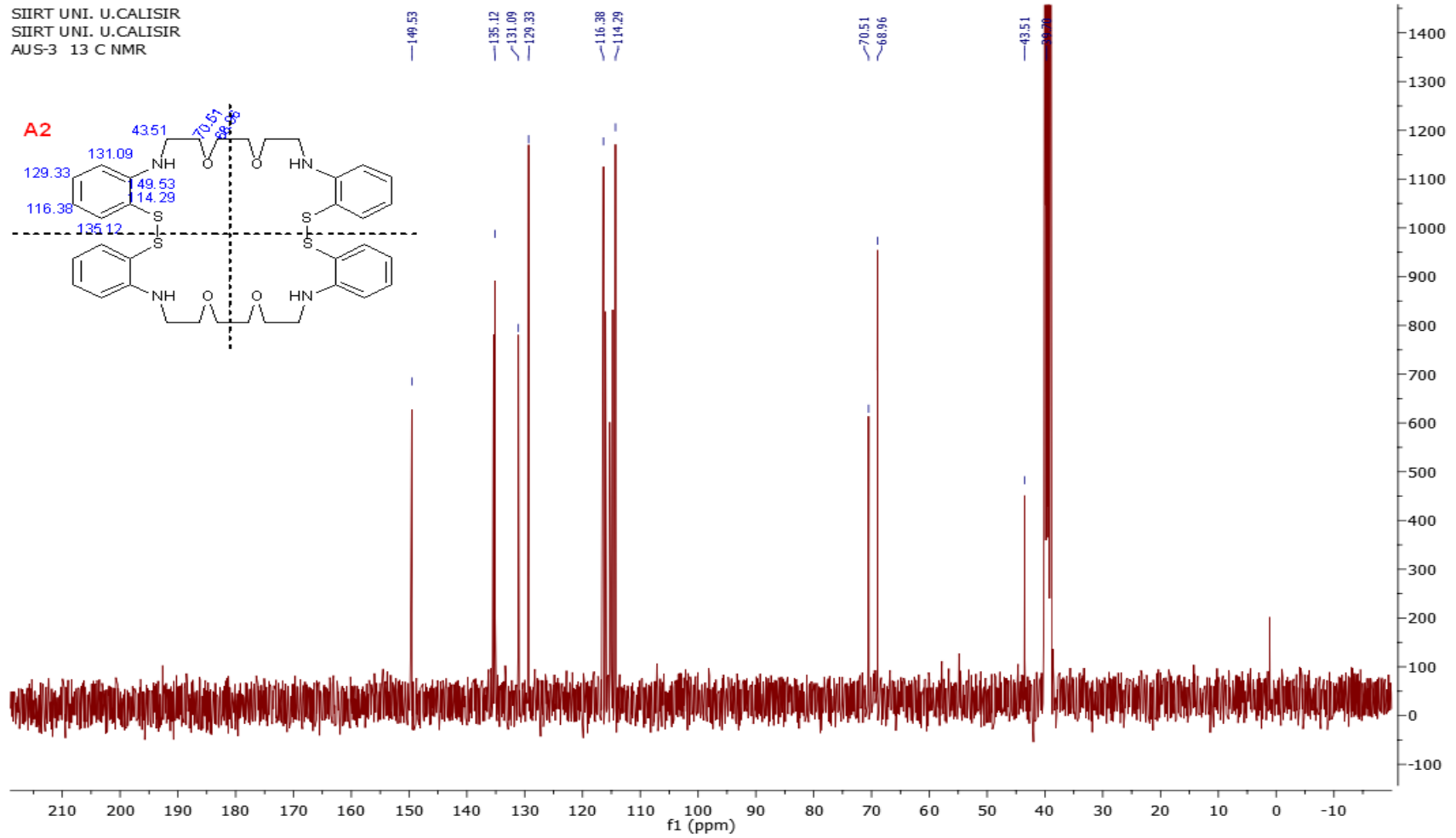


Şekil 4.12: A2'in FT-IR spektrumu.



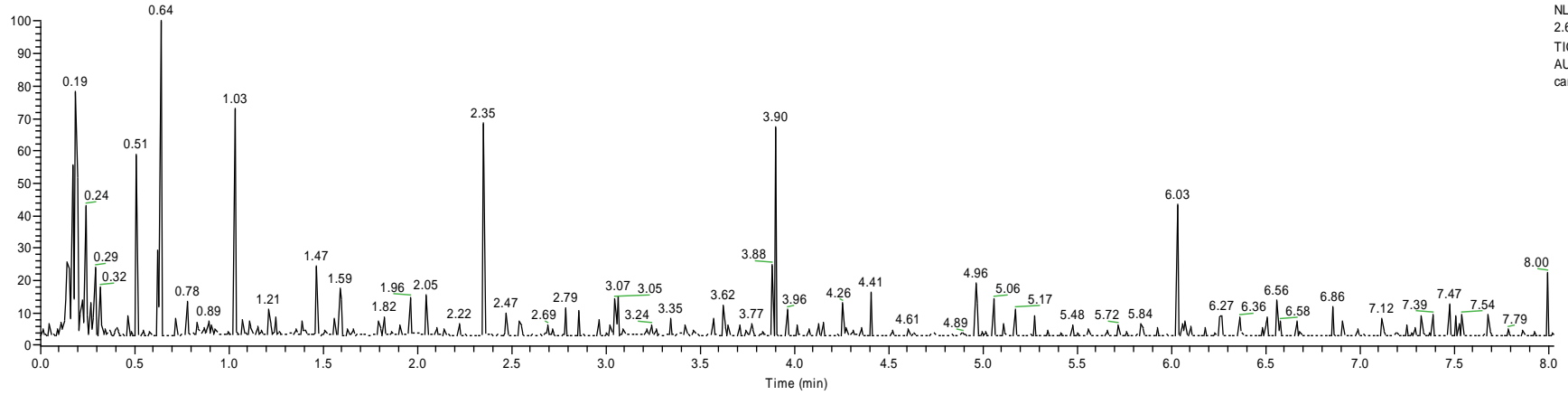
Şekil 4.13: A2'in ^1H -spektrumu.

SIIRT UNI. U.CALISIR
SIIRT UNI. U.CALISIR
AUS-3 13 C NMR



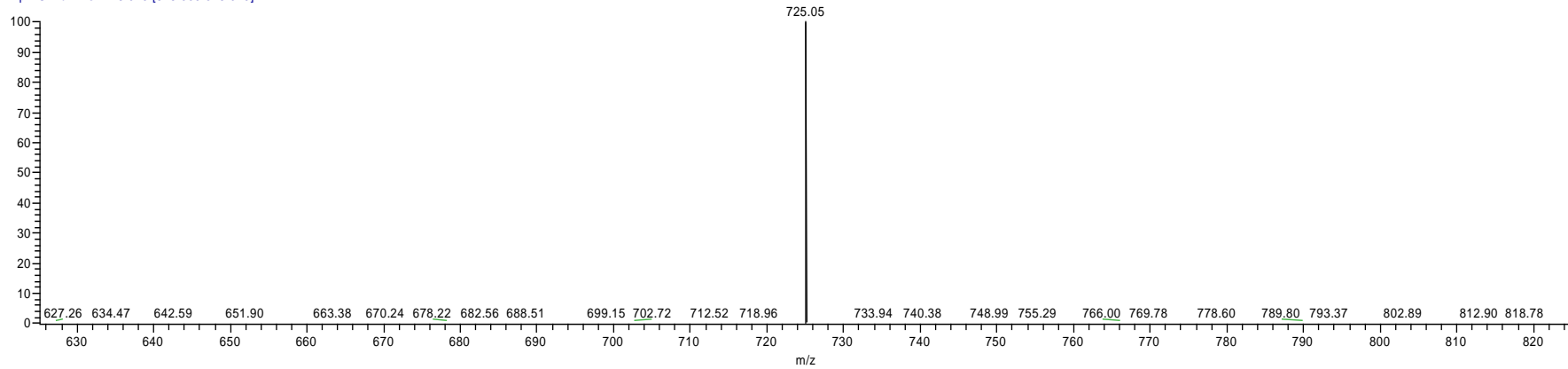
Şekil 4.15: A2'in ^{13}C -NMR spektrumu.

RT: 0.00 - 8.03

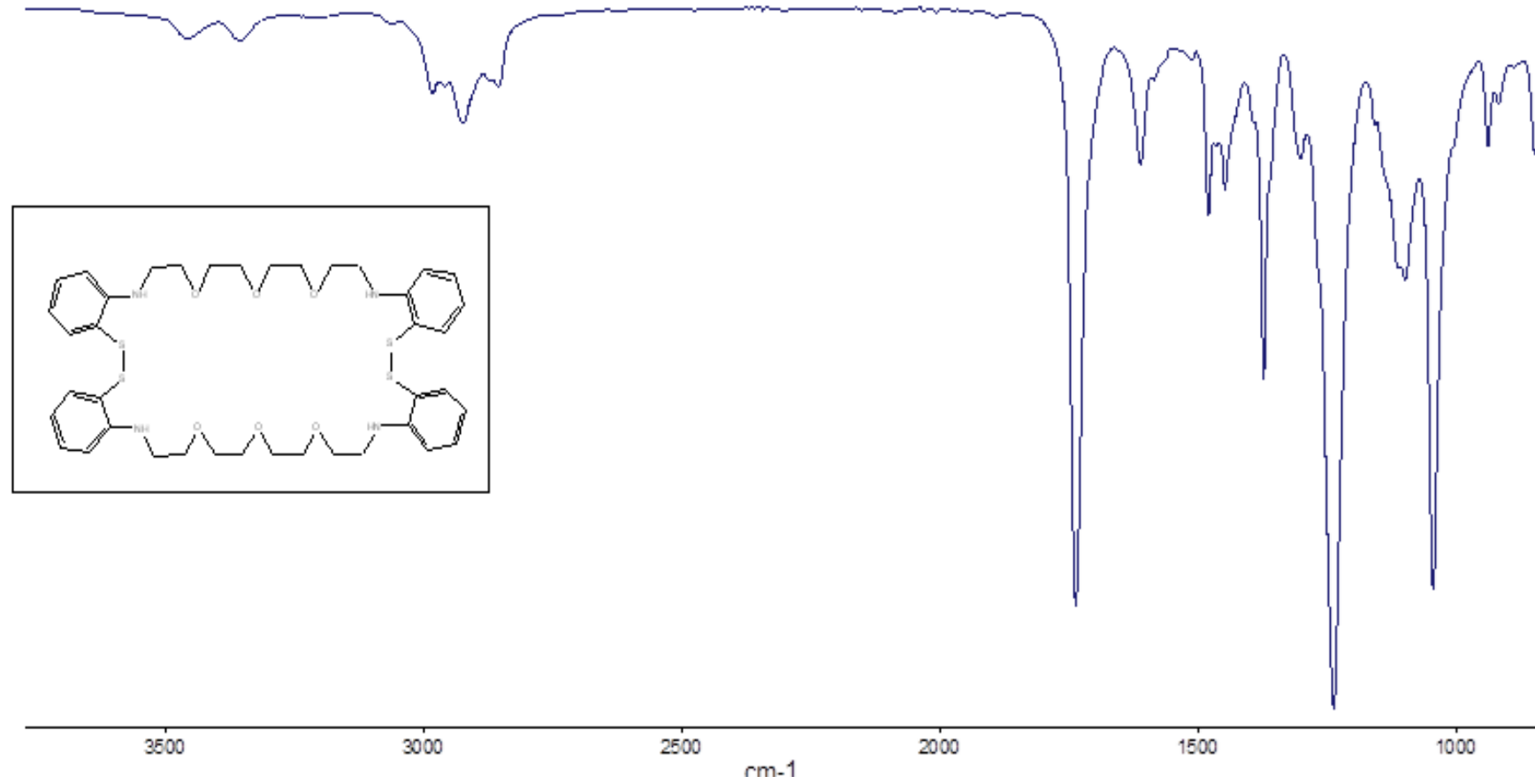


NL:
2.68E5
TIC MS
AUS3_fulls
can2

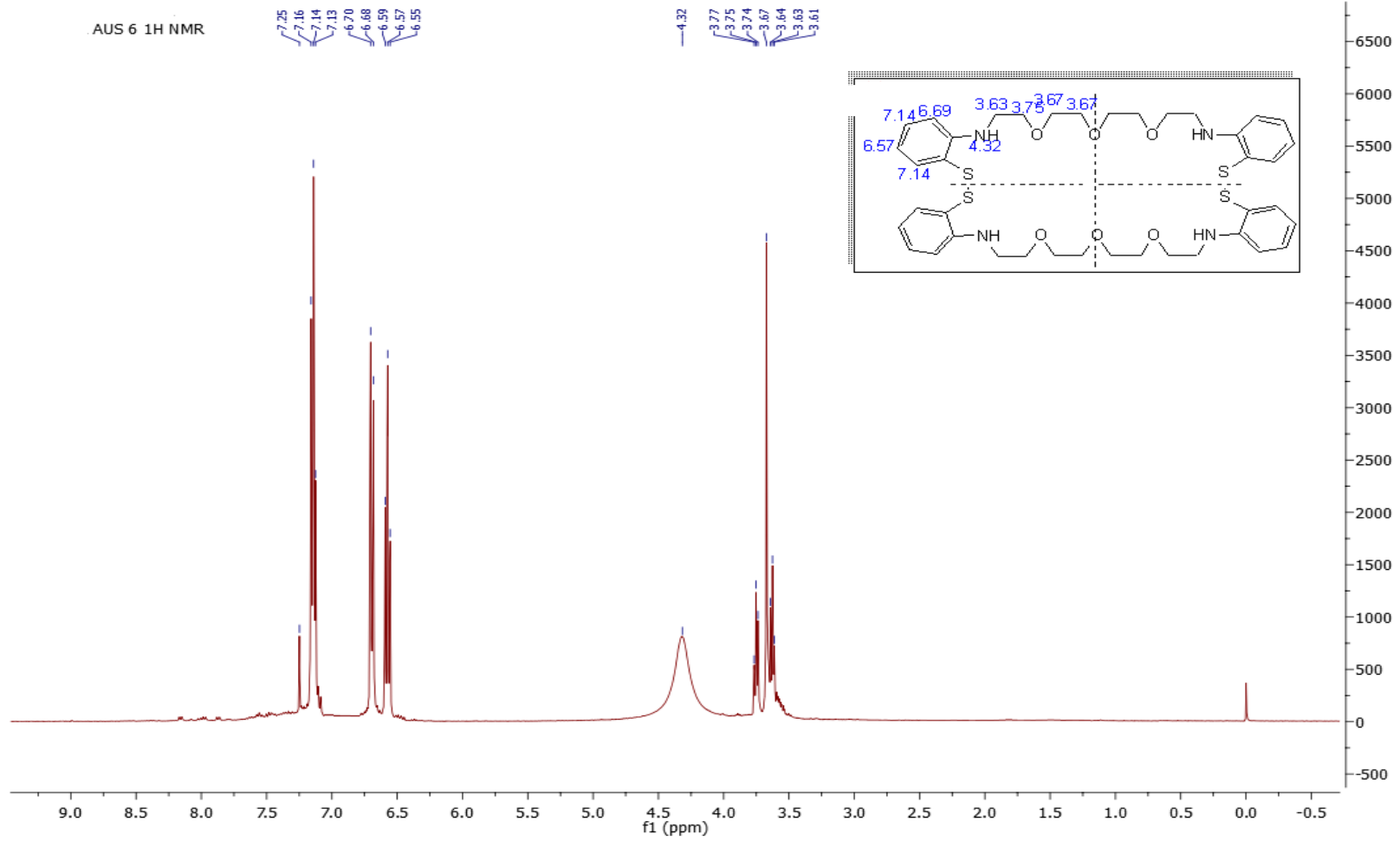
AUS3_fullscan2 #129 RT: 1.12 AV: 1 NL: 6.04E3
T: +p ESI Full ms2 725.019 [625.089-825.019]



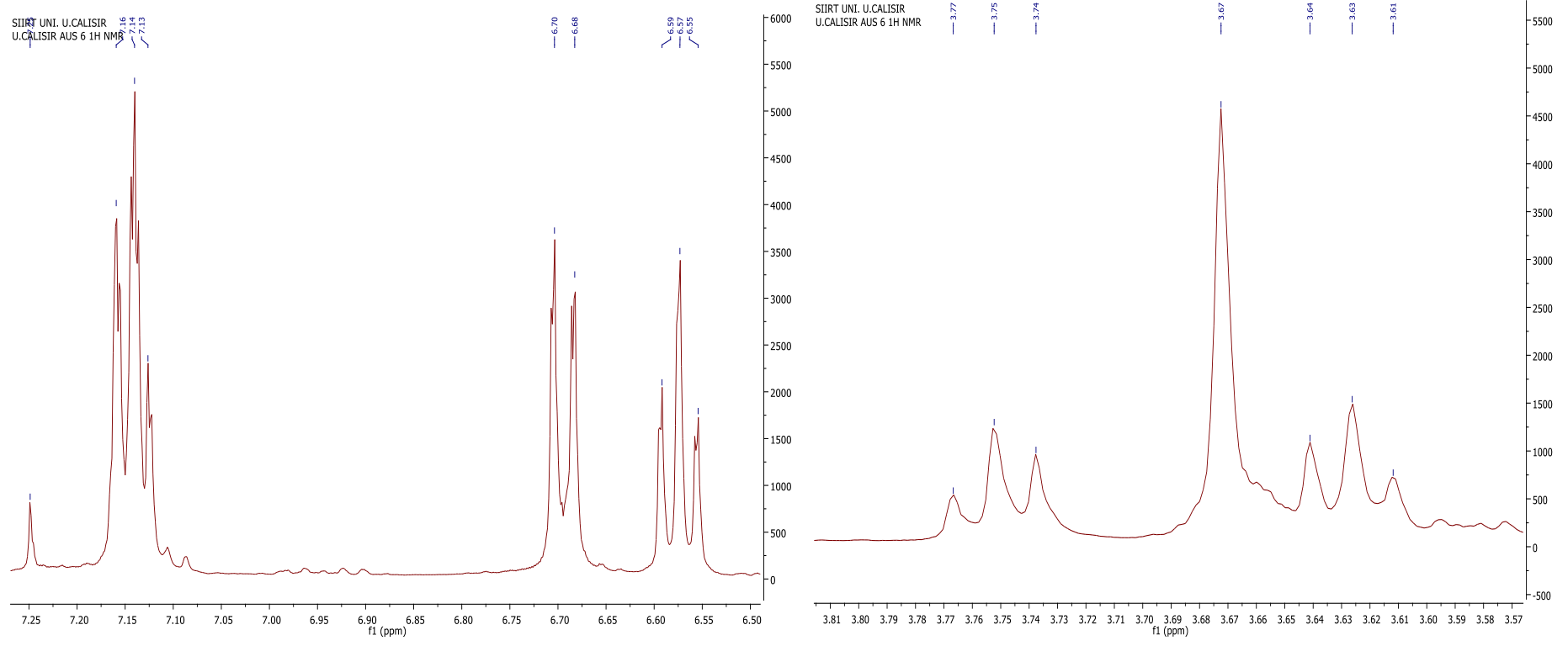
Şekil 4.16: A2'in LC-MS spektrumu.



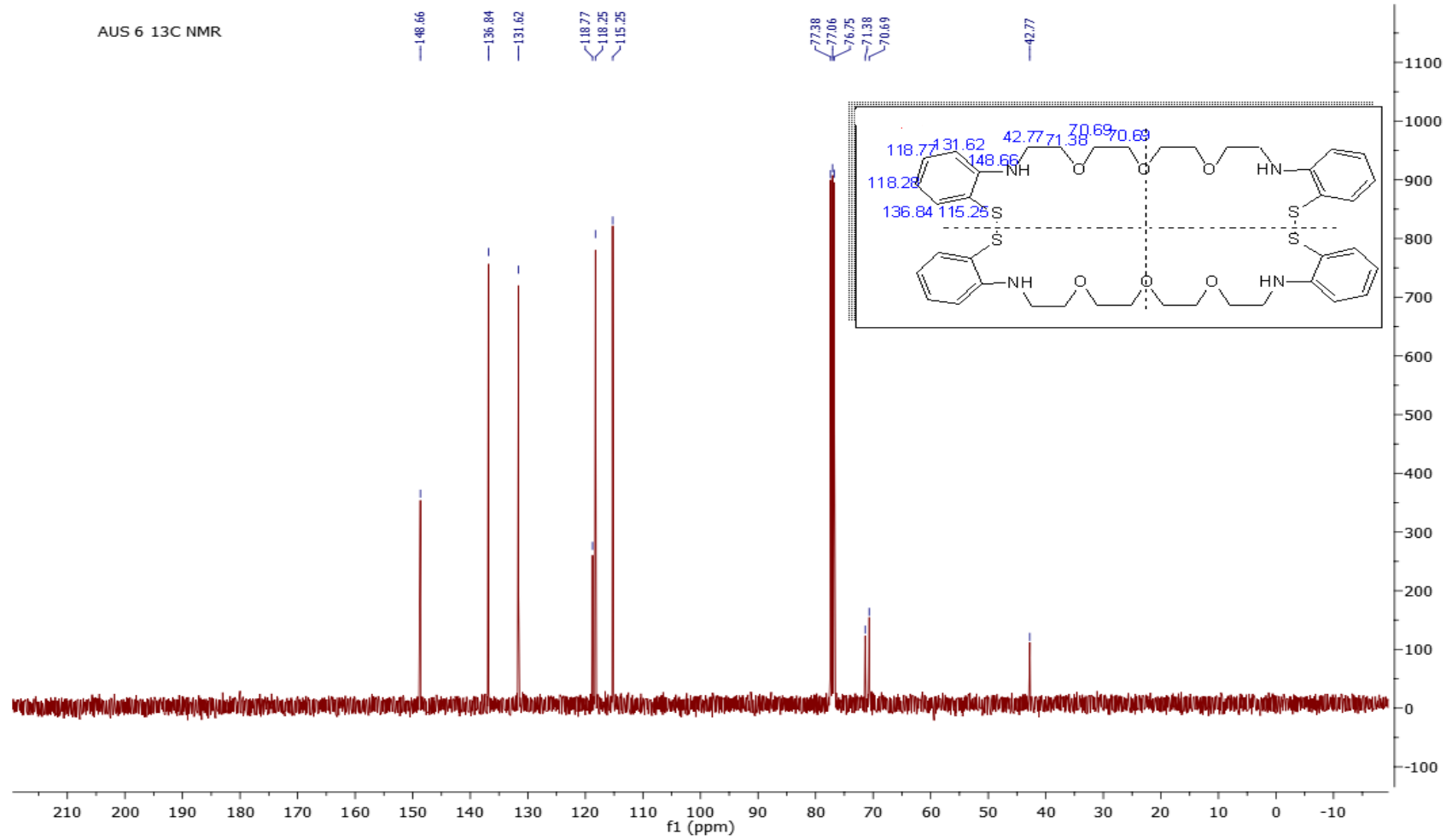
Şekil 4.17: A3'ün FT-IR spektrumu.



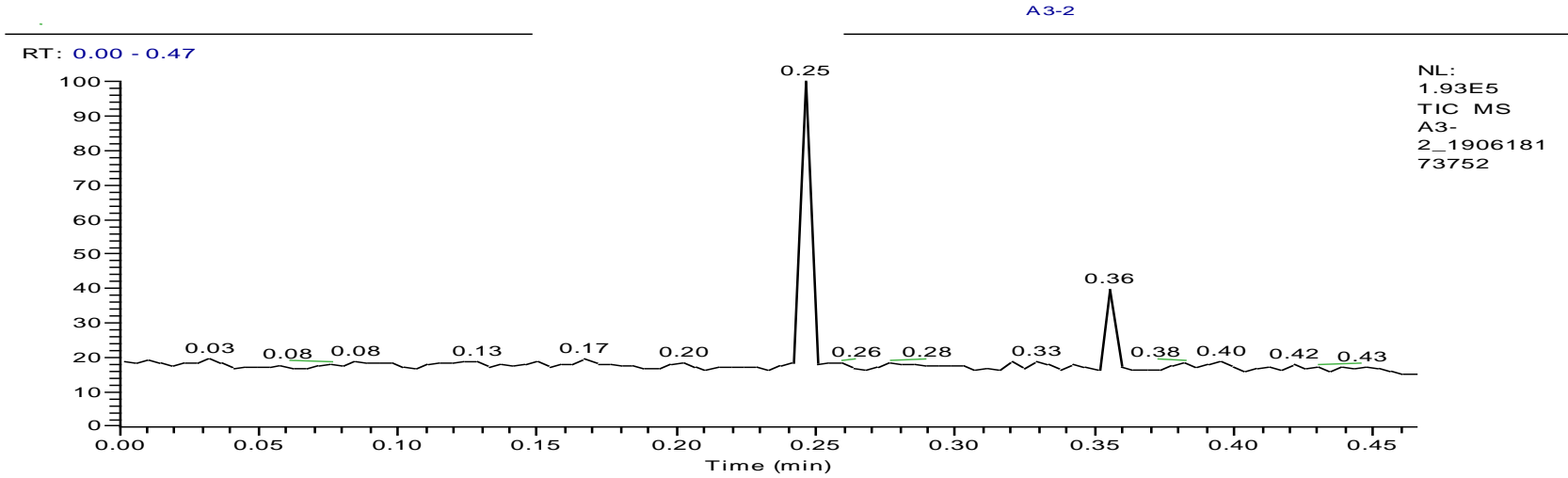
Şekil 4.18: A3'ün ^1H -NMR spektrumu.



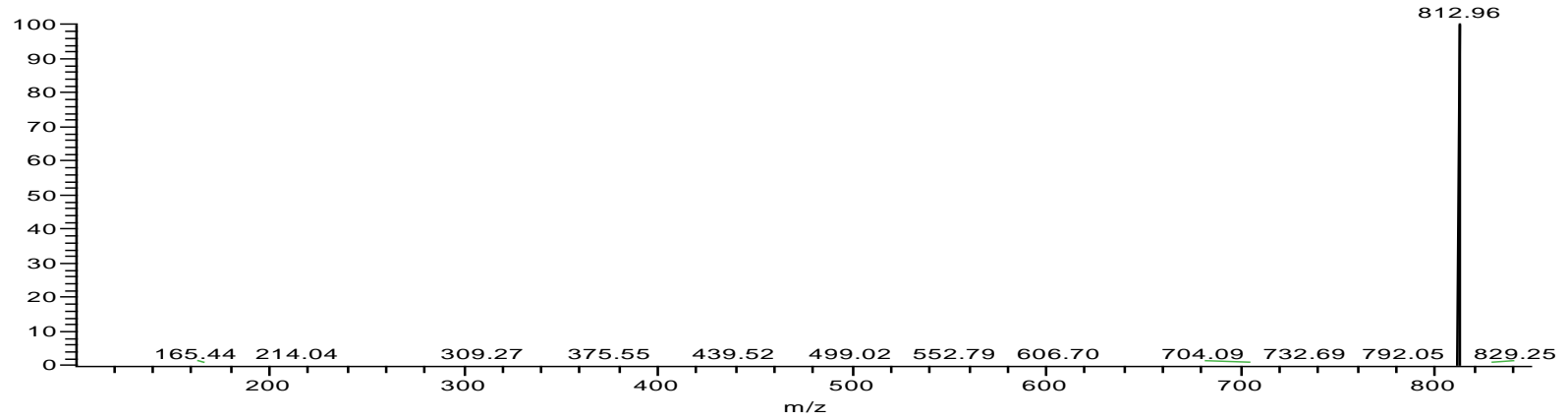
Şekil 4.19: A3'ün ^1H -NMR spektrumu (yakın gösterim).



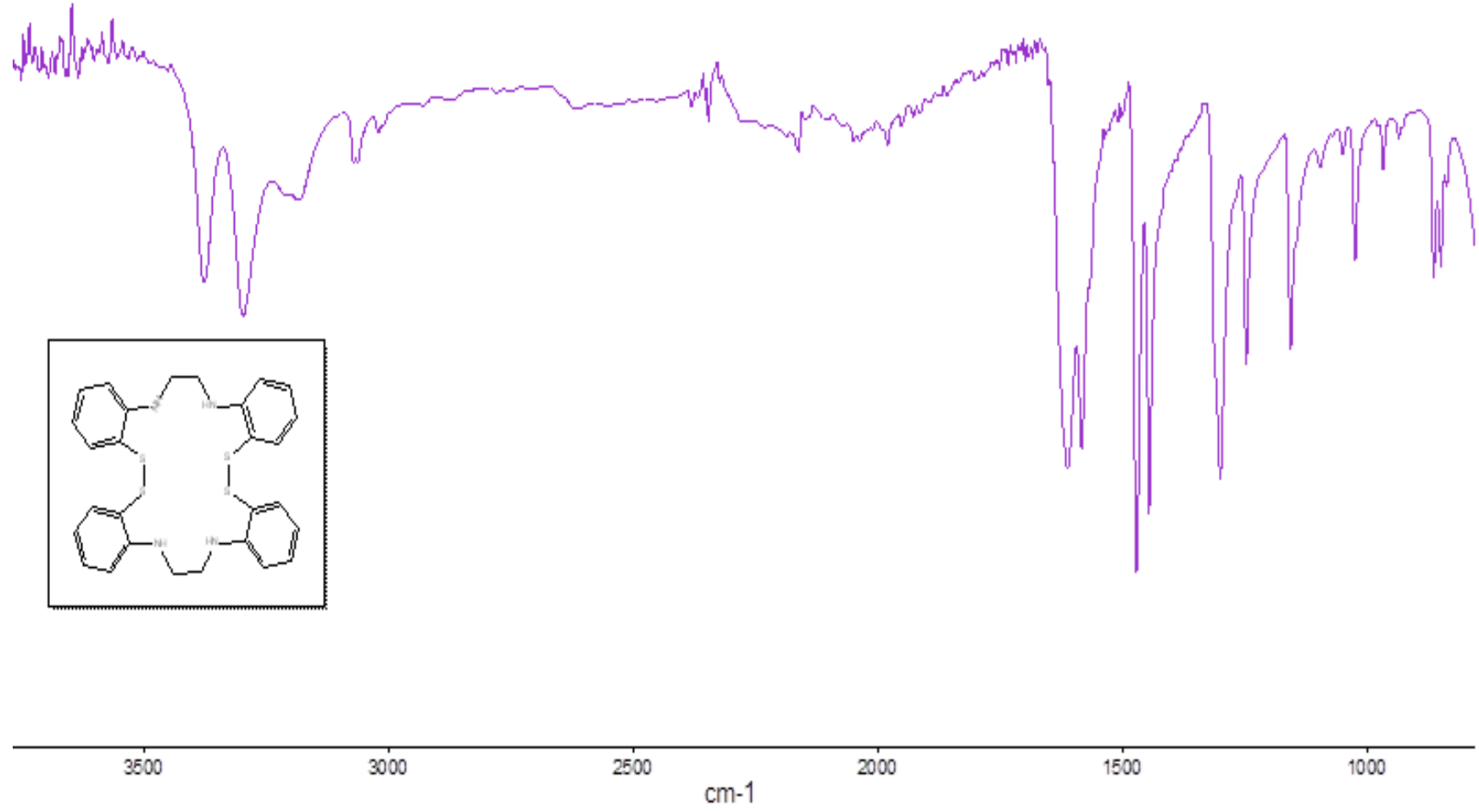
Şekil 4.20: A3'ün ^{13}C -NMR spektrumu



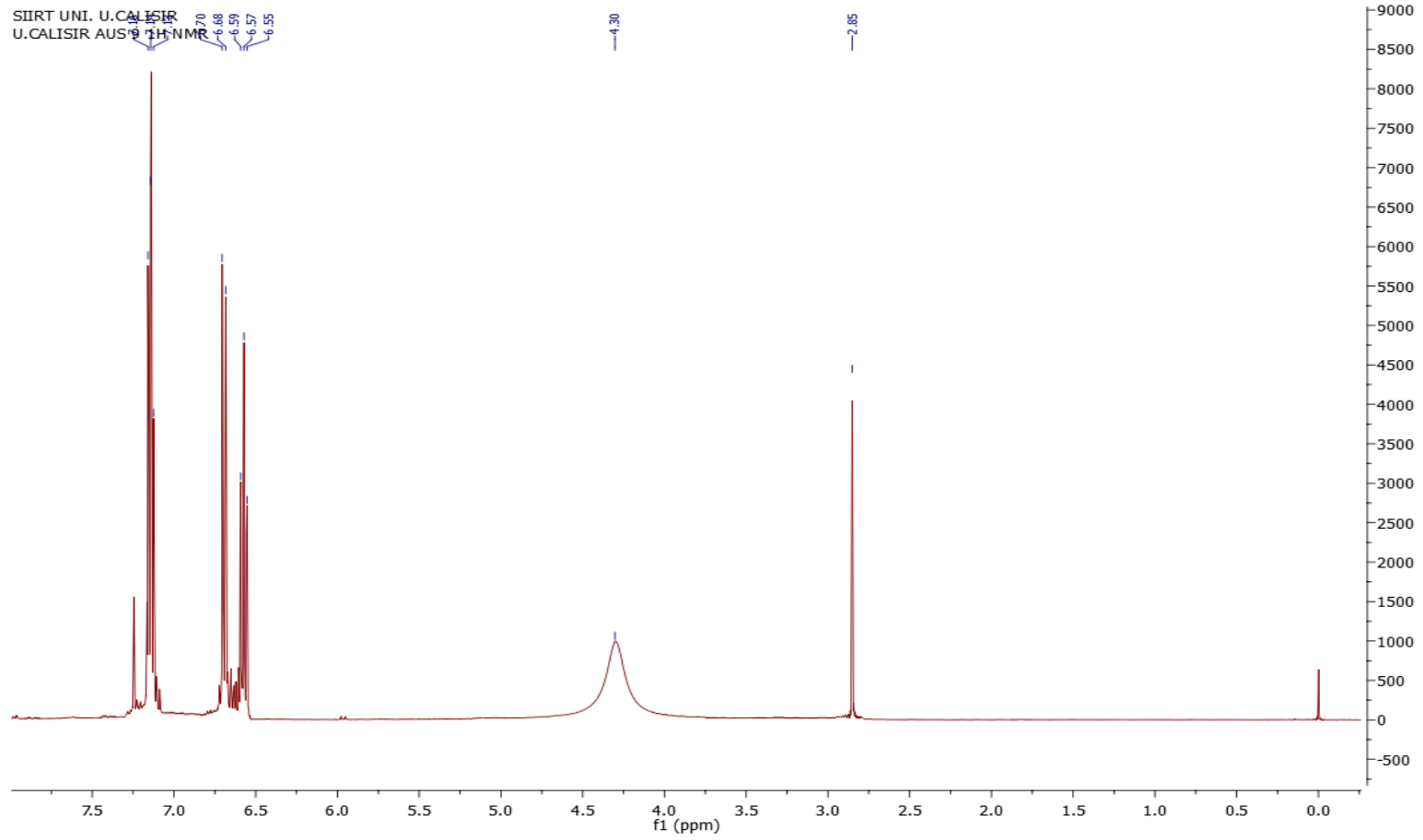
A3-2 190618173752



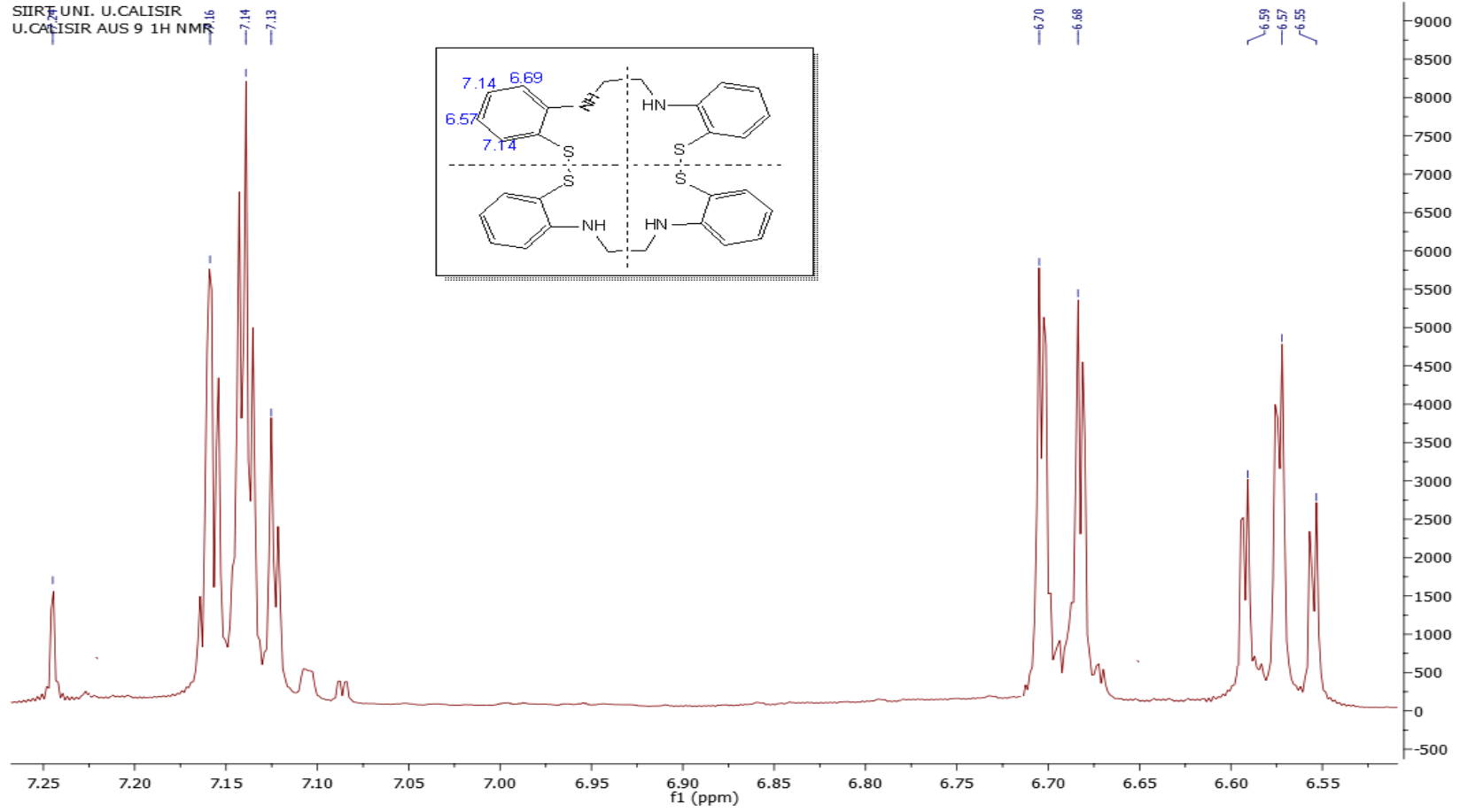
Şekil 4.21: A3'ün LC-MS spektrumu.



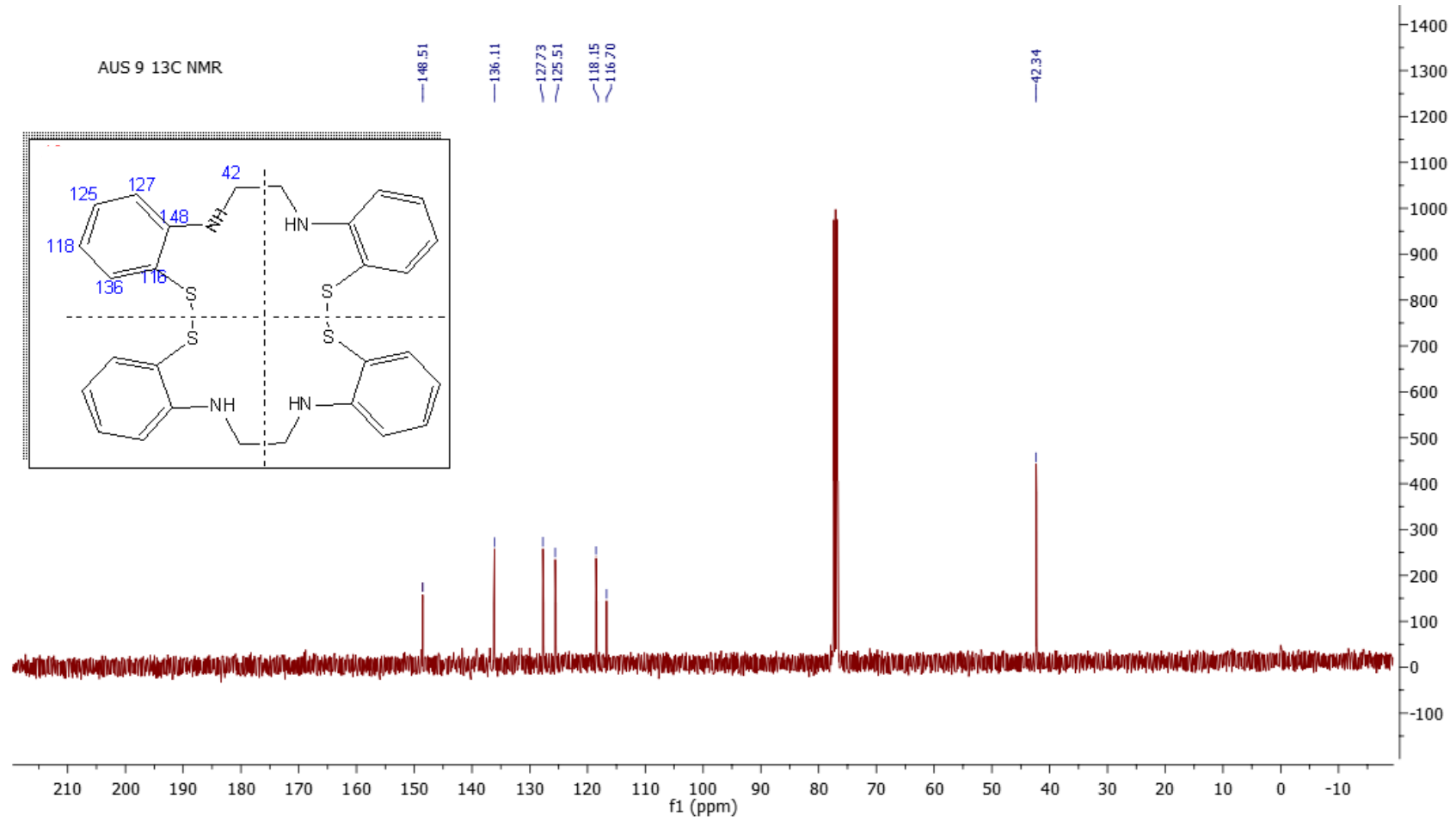
Şekil 4.22: A4'ün FT-IR spektrumu.



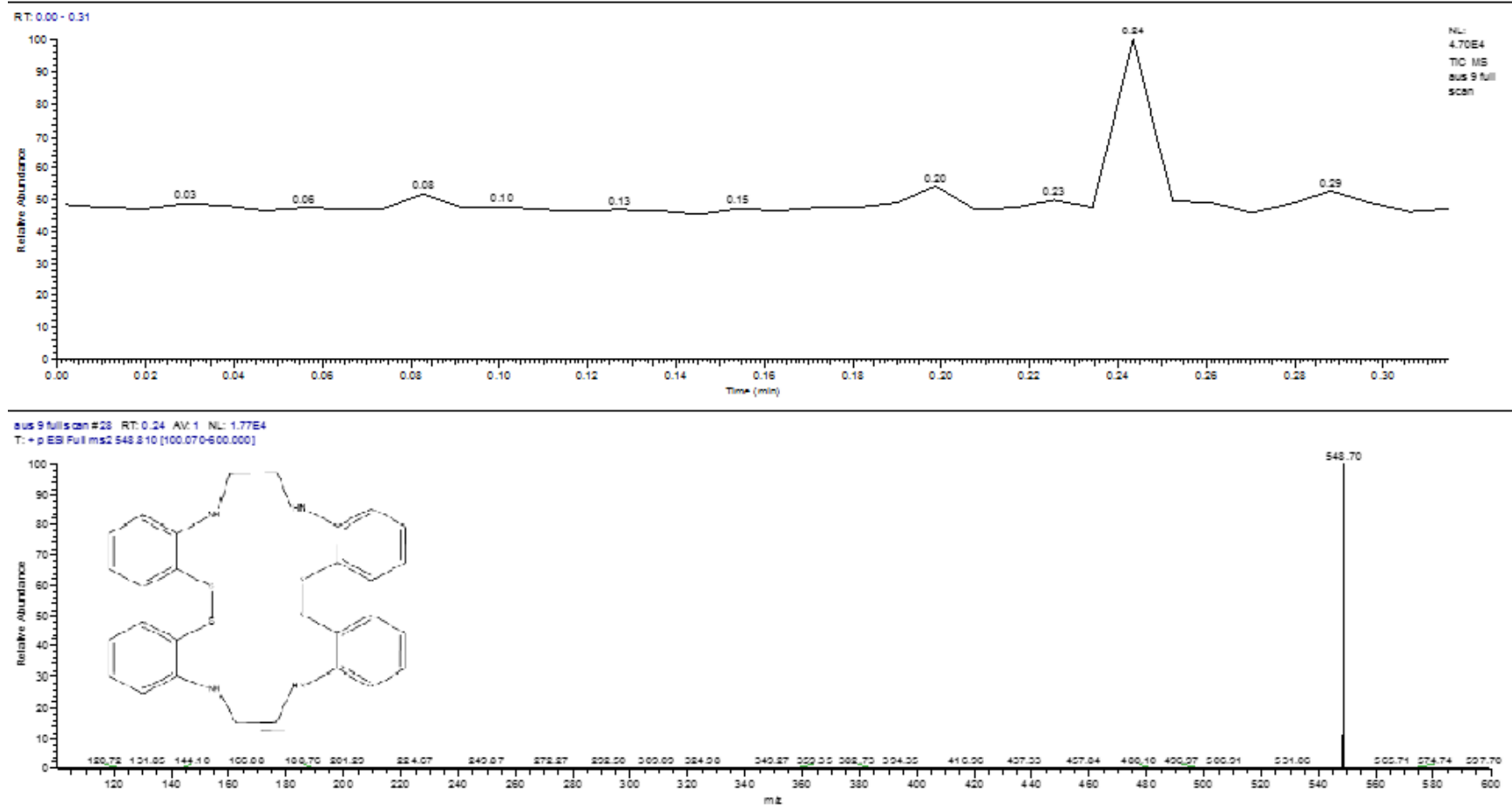
Şekil 4.23: A4'ün ¹H-NMR spektrumu.



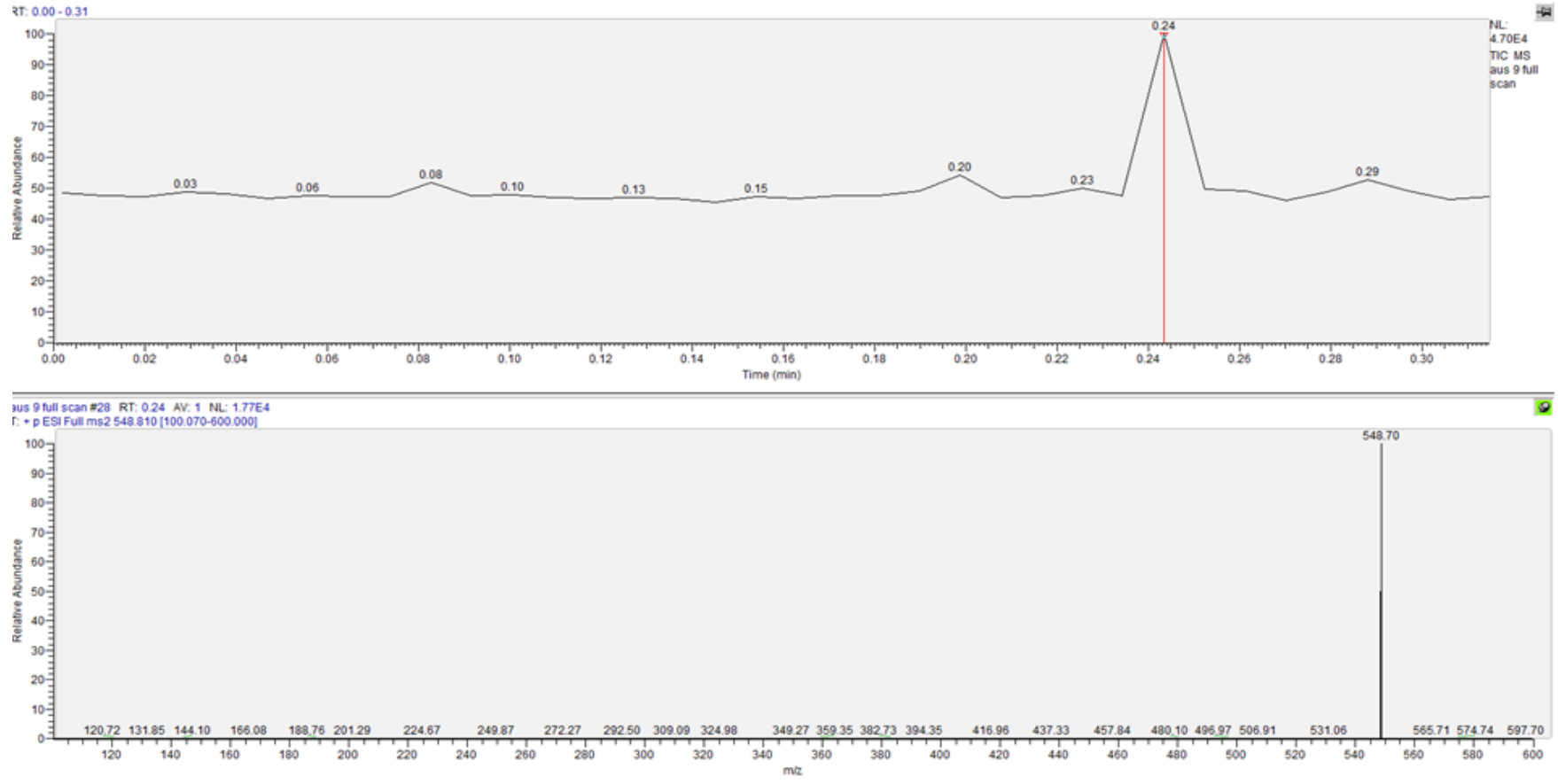
Şekil 4.24: A4'ün ¹H-NMR spektrumu (geniş gösterim).



Şekil 4.25: A4'ün ^{13}C -NMR spektrumu



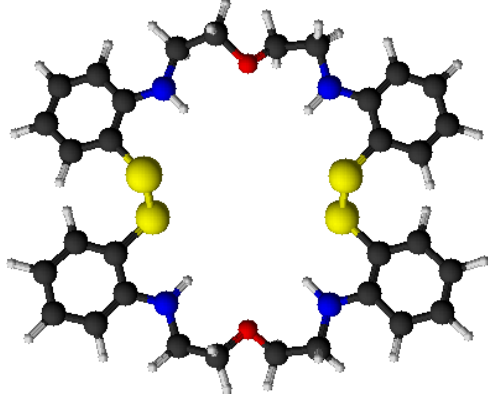
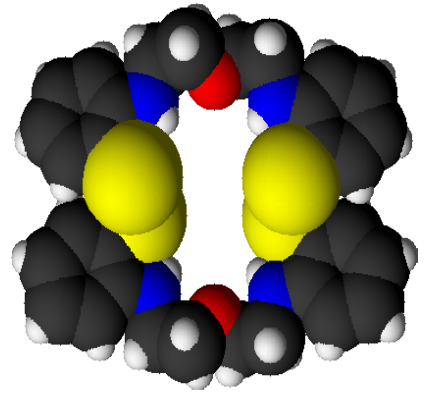
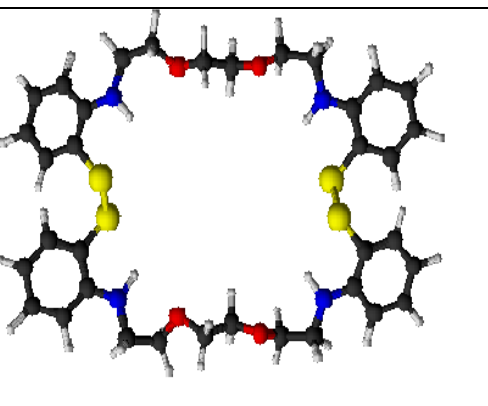
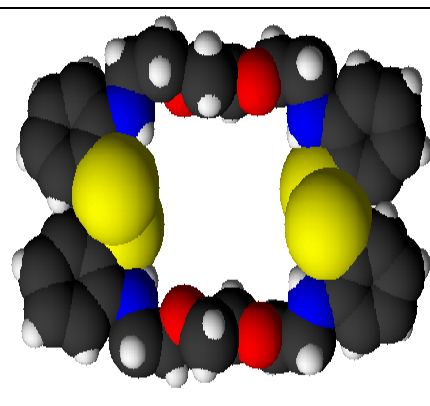
Şekil 4.26: A4'ün LC-MS spektrumu



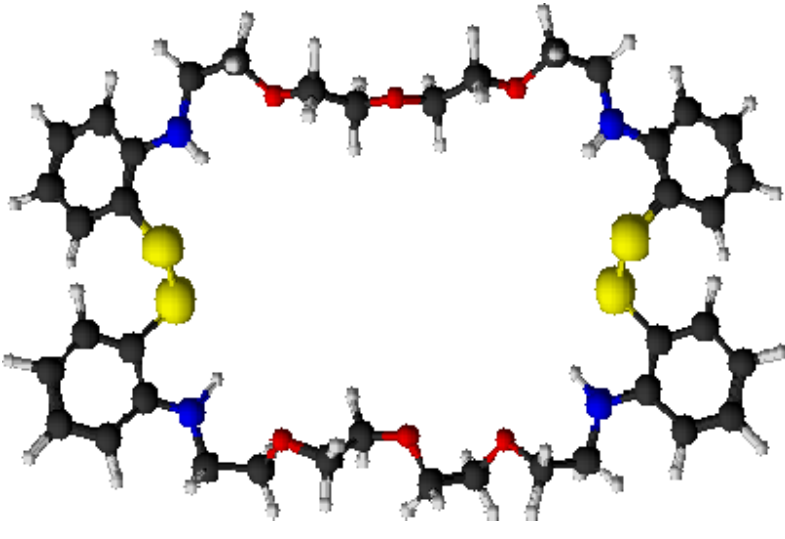
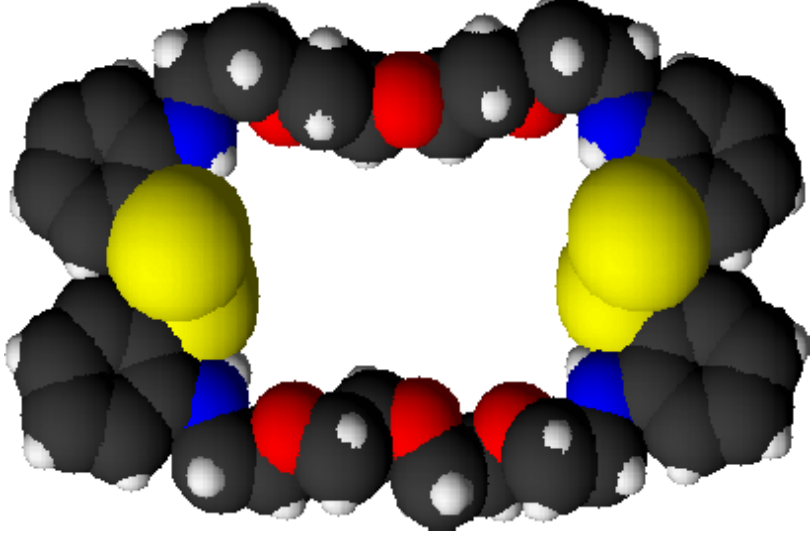
Şekil 4.27: A4'ün LC-MS spektrumu.

Sentezlenen Taç Eterlerin 3-Boyutlu Geometrileri

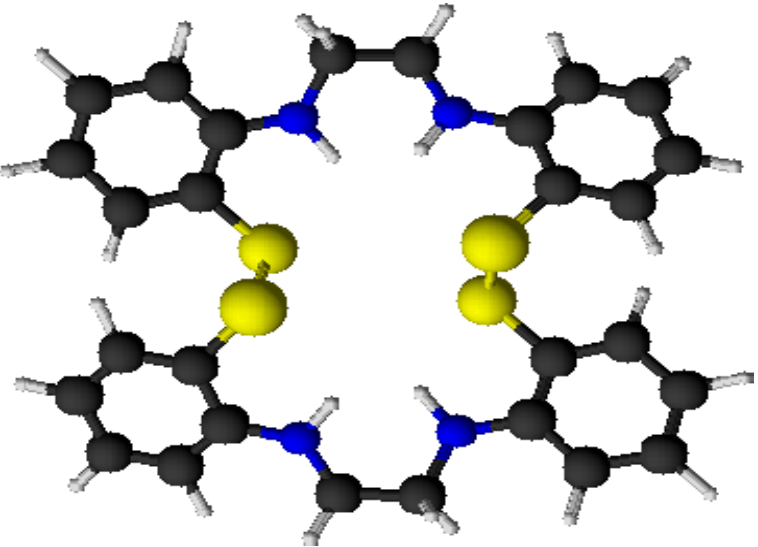
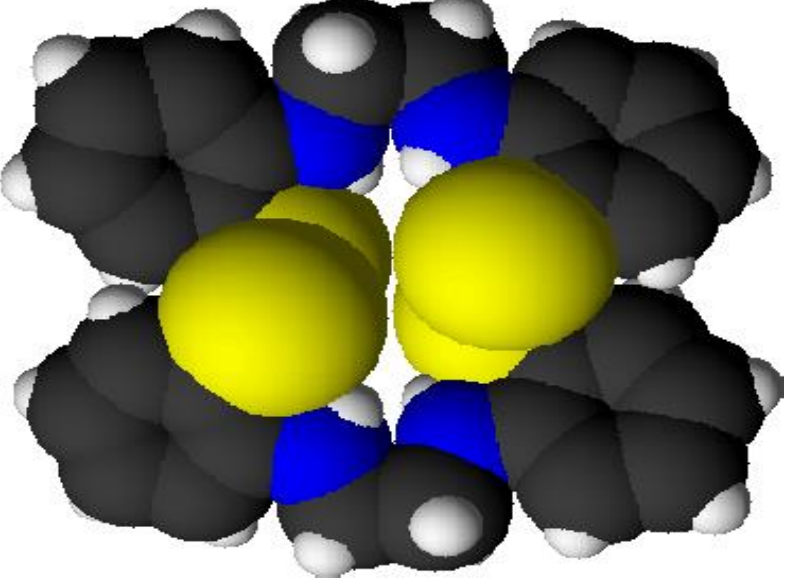
Tablo 4.1: Sentezlenen A1, A2, A3, A4 ligantlarının top-çubuk modeli ve halka boşlukları.

Kod	Top-Çubuk Modeli	Halka Boşluğu
A1		
A2		

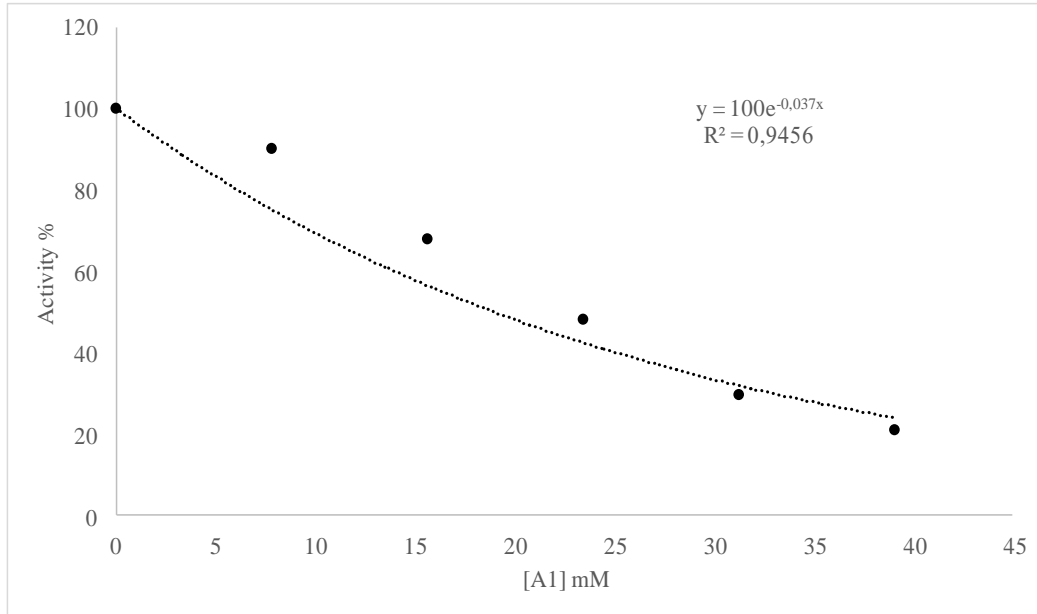
Tablo 4.1 (devamı).

Kod	Top-Çubuk Modeli	Halka Boşluğu
A3		

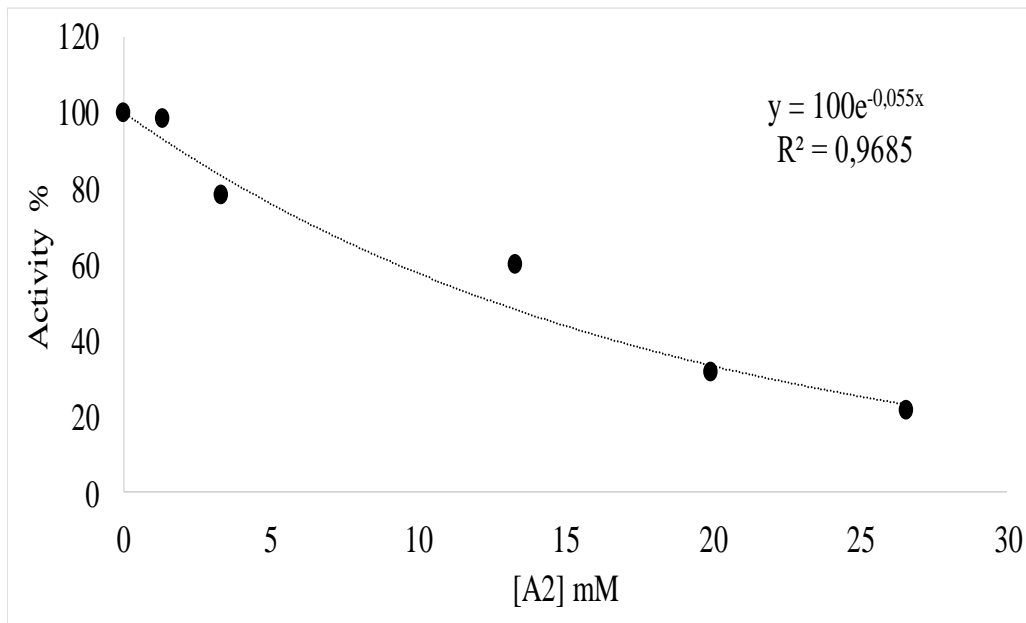
Tablo 4.1 (devamı).

Kod	Top-Çubuk Modeli	Halka Boşluğu
A4	 A ball-and-stick model of a porphyrin-like macrocycle. The structure consists of four pyrrole rings linked by methylene bridges, forming a large ring with a central cavity. The atoms are color-coded: carbon is black, nitrogen is blue, and sulfur is yellow. The central sulfur atom is coordinated to the four nitrogen atoms.	 A space-filling model of the macrocycle, showing the central cavity. The atoms are color-coded: carbon is black, nitrogen is blue, and sulfur is yellow. The central sulfur atom is coordinated to the four nitrogen atoms, forming a central cavity.

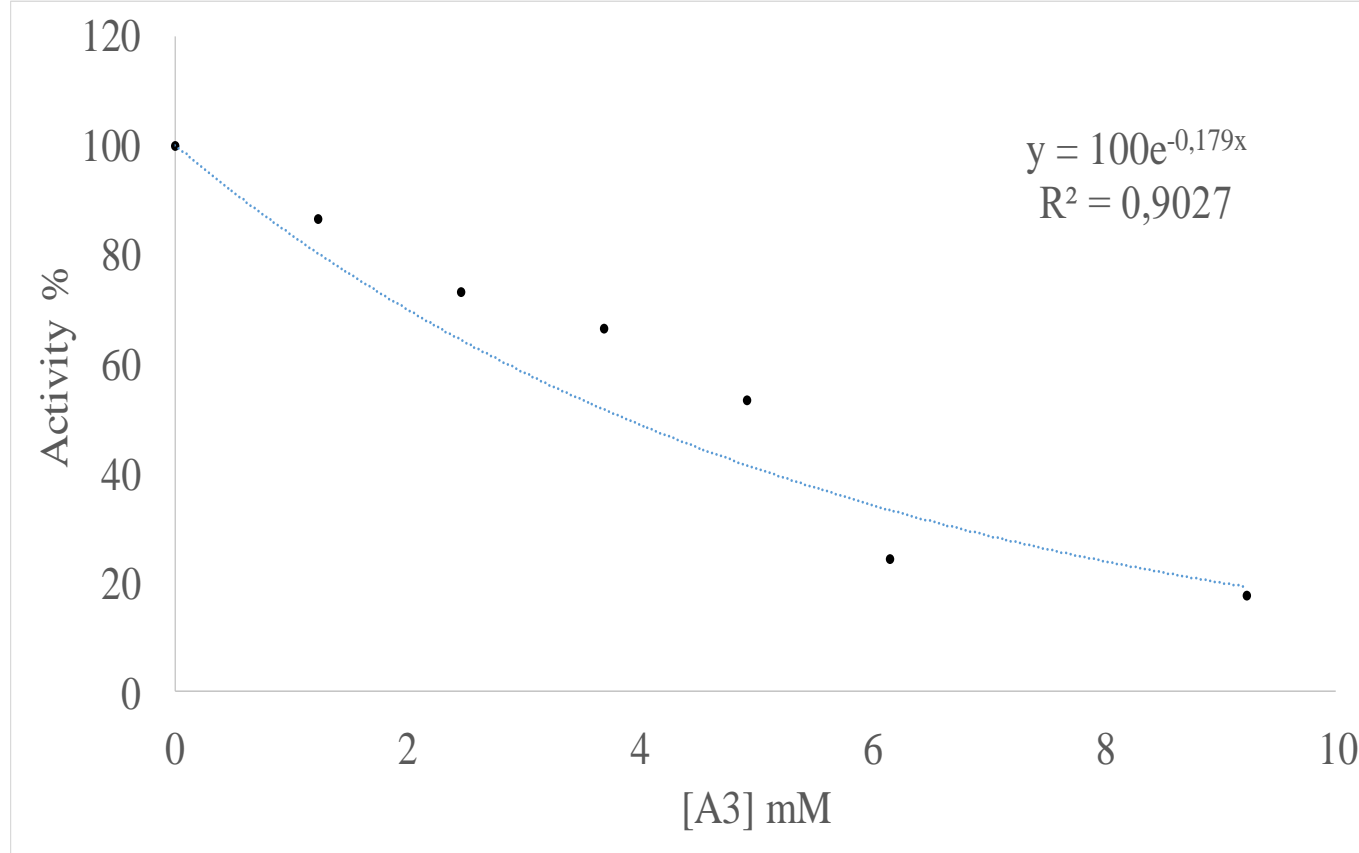
4.2 Sentezlenen ta eterlerin inhibisyon grafikleri



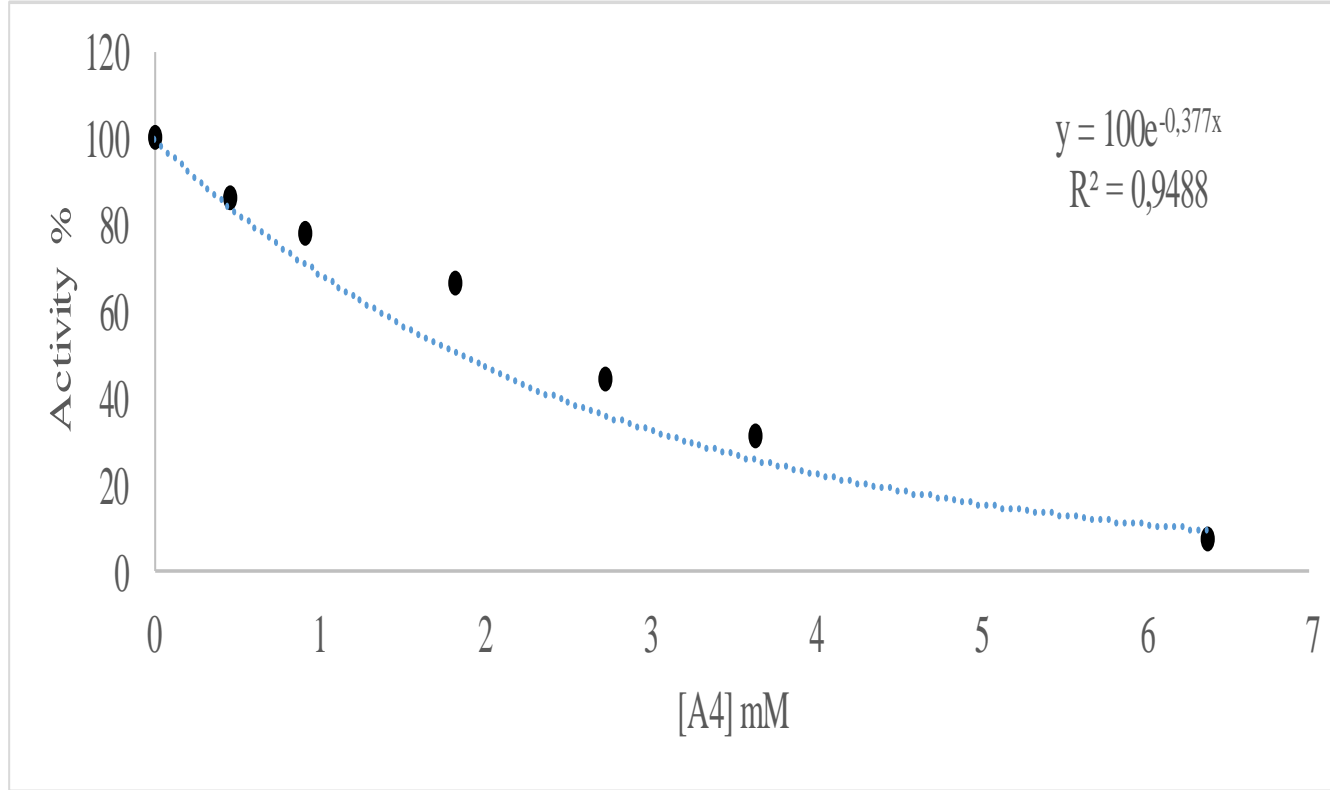
Şekil 4.28: Tetrabenzo tetratiyo tetraazol-26-crown-8 (A1) hCA I üzerindeki inhibisyon etkisi.



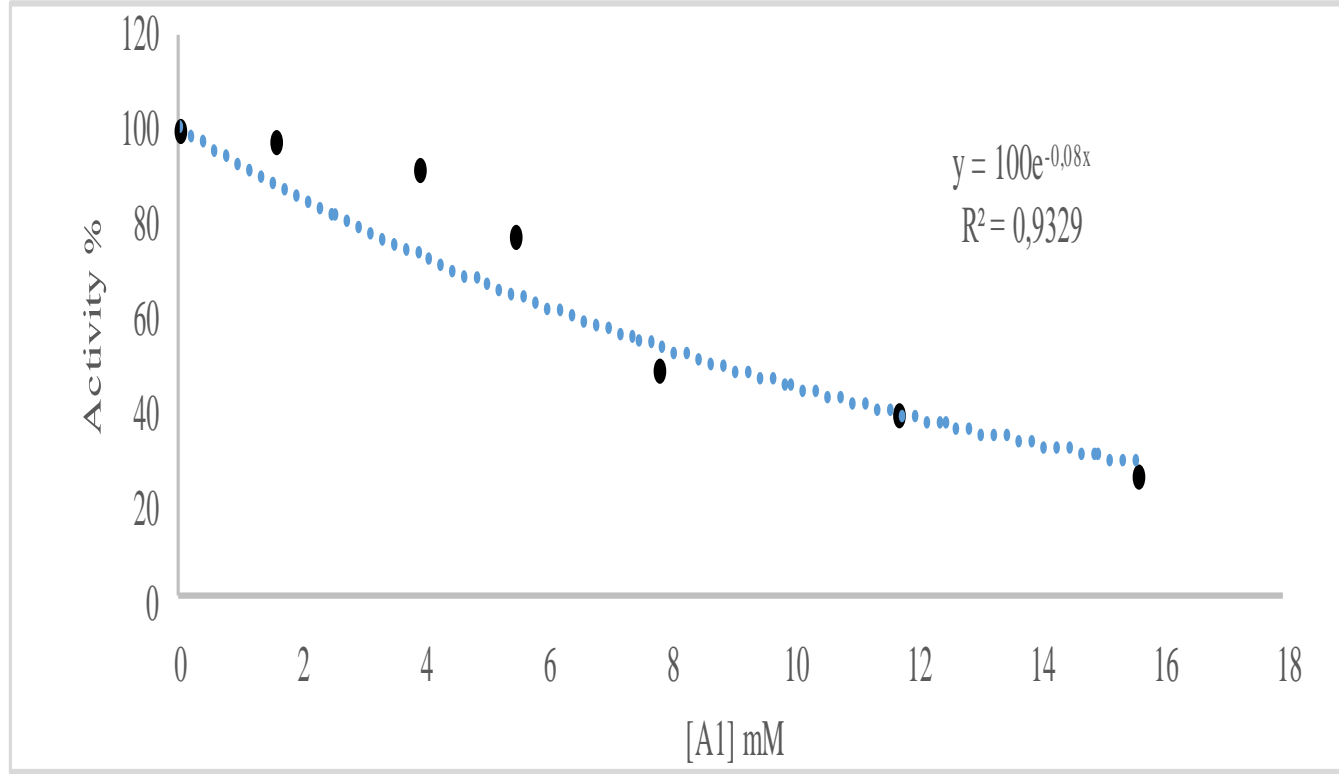
Şekil 4.29: Tetrabenzo tetratiyo tetraazol-32-crown-10 (A2) hCA I üzerindeki inhibisyon etkisi.



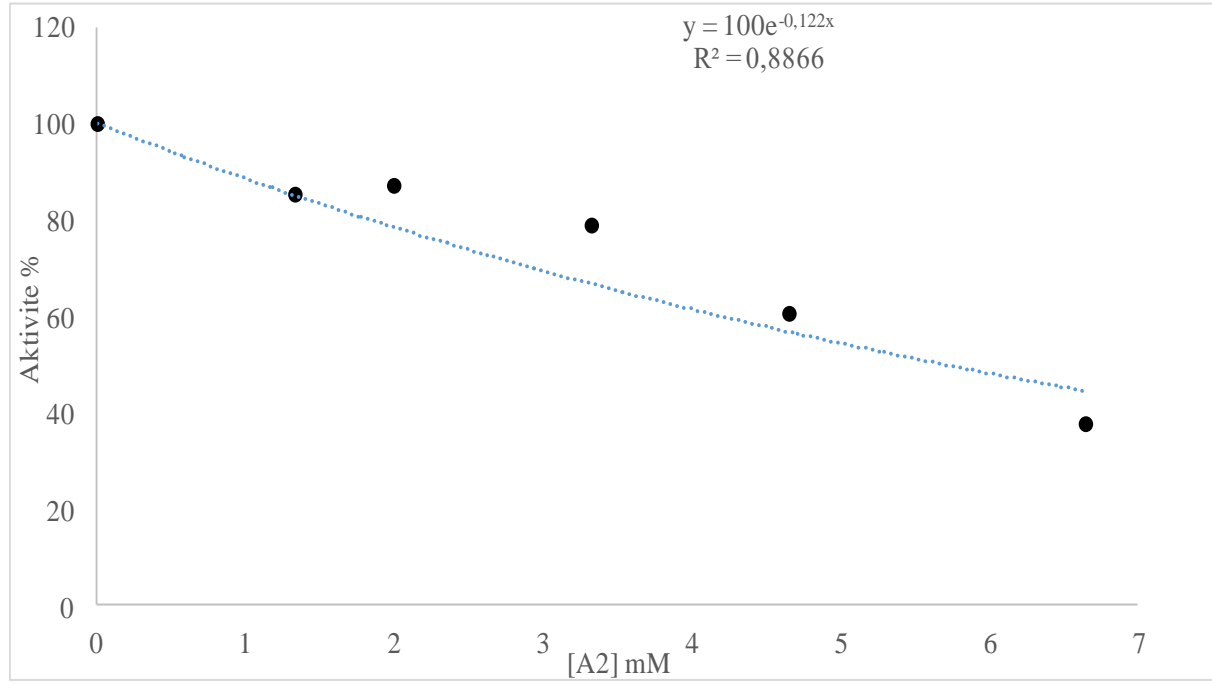
Şekil 4.30: Tetrabenzo tetrahydro tetrazol-38-crown-12 (A3) hCA I üzerindeki inhibisyon etkisi.



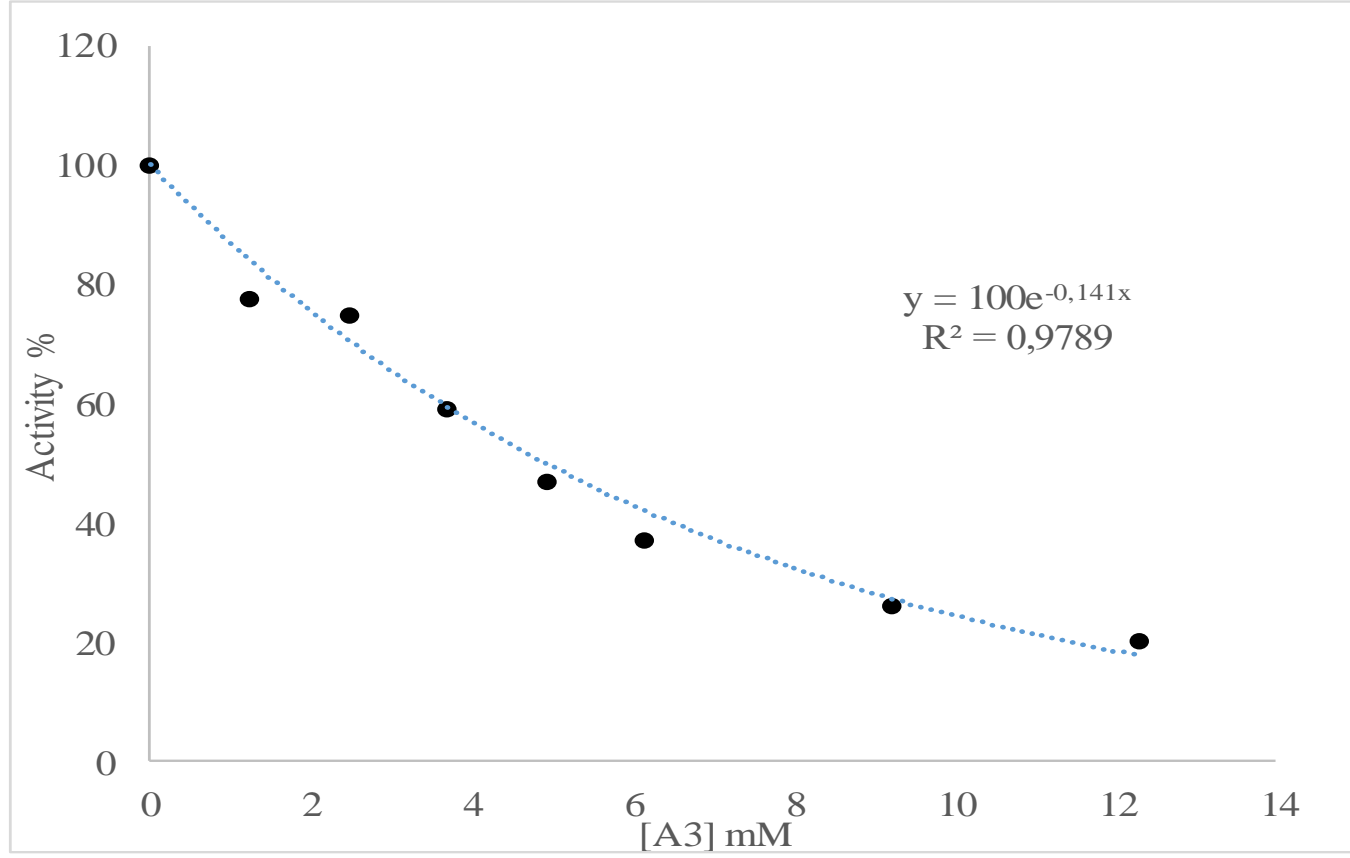
Şekil 4.31: Tetrabenzo tetratio tetraazol-20-crown-6 (A4) hCA-I'ın üzerindeki inhibisyon etkisi.



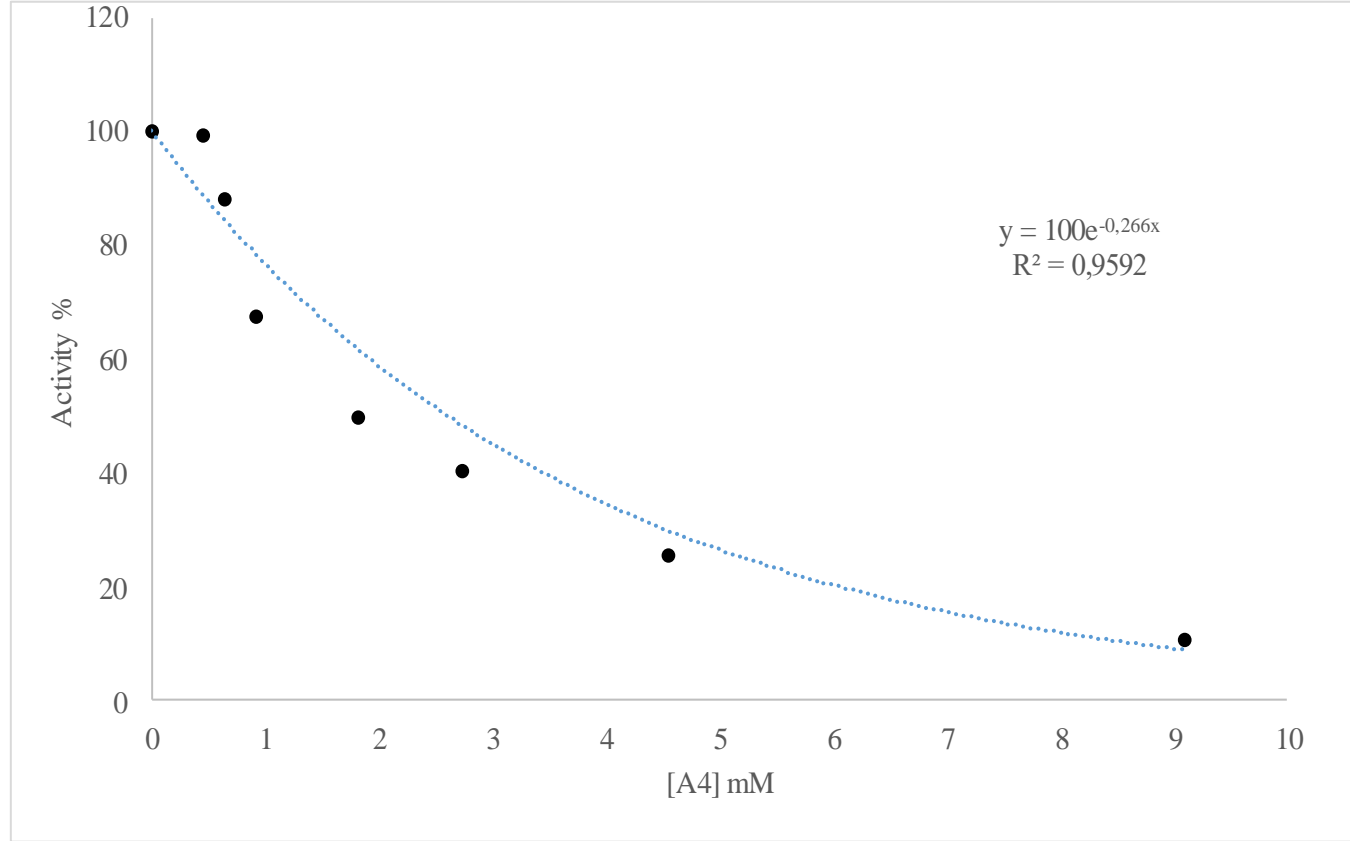
Şekil 4.32: Tetrabenzo tetrahydro tetraazol-26-crown-8 (A1) hCA II üzerindeki inhibisyon etkisi.



Şekil 4.33: Tetrabenzo tetratiyo tetraazol-32-crown-10 (A2) hCA II üzerindeki inhibisyon etkisi.



Şekil 4.34: Tetrabenzo tetra tiyo tetra azol-38-crown-12 (A3) hCA II üzerindeki inhibisyon etkisi.



Şekil 4.35: Tetrabenzo tetra tiyo tetra azol-20-crown-6 (A4) hCA-II'ın üzerindeki inhibisyon etkisi.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mikrodalga yöntemi kullanılarak optimum şartları belirlenip 2,2'-ditiyo dibenzo taç eterler S_N2 mekanizması üzerinden sentezlendi. 2,2'-ditiyo dibenzo taç eter türevlerinin yapısal karakterizasyonu erime noktası, FT-IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve LC-MS yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Bu çalışmada makrohalkalı 2,2'-ditiyo dibenzo taç eterlerin sentezleri Yeşil Kimya olarak adlandırılan mikrodalga yöntemiyle başarılı biçimde sentezlenmiştir.

Mikrodalga sentez cihazı kullanılarak 2,2'-ditiyodianilin (AUS) ve dietilenglikol diklorür, Cs_2CO_3 katalizöründe çözücü olarak asetonitril içerisinde azot atmosferinde, 2:2 oranda *Halka Kapanması* reaksiyonu kullanılarak 2,2'-ditiyo dibenzo taç eter türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentelenen bileşikler sırasıyla; (1,8,14,21)-tetraaza, [2,3-6,7-15,16-19,20]-tetrabenz (4,5,17,18) tetratiyo, (11,24) diokso sikloheksakosan veya Tetraaza tetrabenz tetratiyo diokso -26-taç-8 (A1), (1,8,17,24)-tetraazol, [2,3-6,7-18,19-22,23]-tetrabenz (4,5,20,21) tetratiyo, (11,14,27,30) tetraokso sikloditriakontan veya Tetraaza tetrabenz tetratiyo tetraokso -32-taç-10 (A2) , (1,8,20,27)-tetraaza, [2,3-6,7-21,22-25,26]-tetrabenz (4,5,23,24) tetratiyo, (11,14,17,30,33,36) heksaokso siklooktatriakontan veya Tetraaza tetrabenz tetratiyo hekzaokso -38-taç-12 (A3), (1,8,11,18)-tetraaza, [2,3-6,7-12,13-16,17]-tetrabenz (4,5,14,15) tetratiyo sikloeikosan veya Tetraaza tetrabenz tetratiyo -20-taç-6 (A4) bileşikleridir.

Taç eterlerin sentez reaksiyonlarına bakıldığında genellikle reaksiyon süresinin uzun olduğu görülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalardan biri klasik yöntem kullanılarak “Tetra aza coronandların sentezleri ve kompleksleşme yeteneklerinin potansiyometrik, kondüktometrik ve sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemleriyle belirlenmesi” doktora çalışmasında görüleceği üzere reaksiyon süresi (10-15 gün) sürmektedir [4]. Bu reaksiyon süresini mikrodalga sentez yöntemini kullanarak 3-7 saat aralığında nükleofilik halka kapama reaksiyonları ile orijinal bileşikler sentezlenmiştir.

Mikrodalga sentez yöntemi kullanılarak nükleofilik halkalaşma reaksiyonları ile sentezlerini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerden ilki olan A1 bileşiğinin yapısal karakterizasyonu; FT-IR (γ cm^{-1}) spektrumu incelendiğinde 665 civarında gözlemlenen $-\text{CH}_2\text{-Cl}$ (Br) pikinin kaybolması, 1120 civarında gözlemlenen halojenüre bağlı CH_2 grubunun makaslama eğilmesinin kaybolması, 3375 ve 3296'da gözlemlenen aromatik amin gerilmesinin kaybolması, 3442 N-H gerilmesinin oluşması, 3060 aromatik C-H gerilmesi ve 2976-2857 CH_2 asimetric ve simetric gerilmelerinin gözlemlenmesi, 1604 aromatik benzen halkasının simetric gerilmesi, 1445 CH_2 grubunun makaslama eğilmesi, 1184-1103-1016 eter eğilmeleri, 797 N-H eğilmesi (vag hareketi), 745 halka hidrojenlerinin düzlem dışı eğilmesi bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında δ (ppm) 2,83 (8H, t, $-\text{NH-CH}_2-$), 3,44 (8H, t, $-\text{CH}_2\text{-O-}$), 4,56 (4H, s, $-\text{NH-}$), 6,51 (4H, t, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$), 6,73 (4H, t, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$), 7,04 (4H, dd, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$), 7,24 (4H, d, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$) pikleri gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında δ (ppm) 33,21 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 68,64 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$), 114,30 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 116,39 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 131,10 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 135,10 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 135,37($-\text{C}(\text{sp}^2)-$) pikleri gözlenmiştir. LC-MS/MS (m/z) spektrumunda 636,81 (Teorik: 636.91) moleküler iyon piki görülmüştür.

A2 bileşiği için; FT-IR (γ cm^{-1}) spektrumunda 665 civarında gözlemlenen $-\text{CH}_2\text{-Cl}$ (Br) pikinin kaybolması, 1120 civarında gözlemlenen halojenüre bağlı CH_2 grubunun makaslama eğilmesinin kaybolması, 3375 ve 3296'da gözlemlenen aromatik amin gerilmesinin kaybolması, 3451 N-H gerilmesi, 3060 aromatik C-H gerilmesi, 2972-2863 CH_2 asimetric ve simetric gerilmeleri, 1606 aromatik benzen halkasının simetric gerilmesi, 1446 CH_2 grubunun makaslama eğilmesi, 1174-1100-1012 eter eğilmeleri, 796 N-H eğilmesi (vag hareketi), 746 halka hidrojenlerinin düzlem dışı eğilmesi bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında δ (ppm) :2,85 (8H, m, $-\text{NH-CH}_2-$), 3,35 (8H, s, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$), 3,46 (8H, t, $-\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$), 4,49 (4H, s, $-\text{NH-}$), 6,43 (4H, t, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$), 6,72 (4H, d, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$), 7,02 (4H, t, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$), 7,25 (4H, d, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$) pikleri gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında 43,51 ($-\text{NH-CH}_2$), 68,96 ($-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$), 70,51 ($-\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$), 114,29 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 116,38 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 129,33 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 131,09 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 135,12 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$), 149,53 ($-\text{C}(\text{sp}^2)-$) pikleri gözlenmiştir. LC-MS/MS (m/z) spektrumunda 725,05 (Teorik: 725,02) moleküler iyon piki görülmüştür.

A3 bileşiği için; FT-IR (γ cm^{-1}) spektrumuna bakıldığında 665 civarında gözlemlenen $-\text{CH}_2\text{-Cl}$ (Br) pikinin kaybolması, 1120 civarında gözlemlenen halojenüre bağlı CH_2 grubunun makaslama eğilmesinin kaybolması, 3375 ve 3296'da gözlemlenen aromatik amin gerilmesinin kaybolması, 3443 N-H gerilmesi, 3060 aromatik C-H gerilmesi, 2973-2856 CH_2 asimetric ve simetric gerilmeleri, 1610 aromatik benzen halkasının simetric gerilmesi, 1445 CH_2 grubunun makaslama eğilmesi, 1180-1044 eter eğilmeleri, 847 CH_2 gruplarının sallanma eğilmesi, 797 N-H eğilmesi (vag hareketi), 750 halka hidrojenlerinin düzlem dışı eğilmesi bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında 3,63 (8H, t, -NH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 3,67 (16H, s, -O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ -), 3,75 (8H, t, -NH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 6,57 (4H, t, -C(sp^2)-H), 6,68 (4H, d, -C(sp^2)-H), 7,14 (8H, t, -C(sp^2)-H), 8,04 (H, d, -C(sp^2)-H) pikleri gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında 42,77 (-NH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 70,69 (-C-C-S-C=O), 71,38 (-NH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 115,25 (-C(sp^2)-), 118,28 (-C(sp^2)-), 118,77 (-C(sp^2)-), 131,62 (-C(sp^2)-), 136,84 (-C(sp^2)-), 148,66 (-C(sp^2)-) pikleri gözlenmiştir. LC-MS/MS (m/z) spektrumunda 812,96 (Teorik: 813,12) moleküler iyon piki görölmüştür.

Sentezini gerçekteştirdiğimiz son bileşiğimiz A4'ün yapısal karakterizasyonu; FT-IR (γ cm^{-1}) spektrumundan 665 civarında gözlemlenen $-\text{CH}_2\text{-Cl}$ (Br) pikinin kaybolması, 1120 civarında gözlemlenen halojenüre bağlı CH_2 grubunun makaslama eğilmesinin kaybolması, 3375 ve 3296'da gözlemlenen aromatik amin gerilmesinin kaybolması, 3445 N-H gerilmesi, 3060 aromatik C-H gerilmesi, 2980-2855 CH_2 asimetric ve simetric gerilmeleri, 1608 aromatik benzen halkasının simetric gerilmesi, 1445 CH_2 grubunun makaslama eğilmesi, 1155-1095 eter eğilmeleri, 797 N-H eğilmesi (vag hareketi), 745 halka hidrojenlerinin düzlem dışı eğilmesi bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında 3,63 (8H, t, -NH- CH_2), 6,57 (4H, d, -C(sp^2)-H), 6,69 (4H, dd, -C(sp^2)-H), 7,14 (4H, m, -C(sp^2)-H) pikleri gözlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında 42,34 (NH- CH_2), 116,70 (-C(sp^2)-), 118,15 (-C(sp^2)-), 125,51 (-C(sp^2)-), 127,73 (-C(sp^2)-), 136,11 (-C(sp^2)-), 148,51 (-C(sp^2)-) pikleri gözlenmiştir. LC-MS/MS (m/z) spektrumunda 548,70 (Teorik: 548,81) moleküler iyon piki görölmüştür.

Ayrıca ACD/ChemSketch Freeware Molekül Dizayn Programı kullanılarak herbir bileşiğin 3-boyutlu gösterimleri verilmiştir (Tablo 4.1). Bu 3-boyutlu

gösterimler, ileriki çalışmalarda yapılacak metal kompleksleşmeleri ile inhibisyon çalışmalarında karşılaşılan yaklaşık halka kavimleri hakkında bilgiler vermektedir.

Yukarda verilen ayrıntılı karakterizasyon çalışmaları sonuçlarına göre hedeflenen dört adet benzo tiyo-azo taç eterlerin (1,8,14,21)-tetraaza, [2,3-6,7-15,16-19,20]-tetrabenzo (4,5,17,18) tetratiyo, (11,24) diokso sikloheksakosan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo diokso -26-taç-8 (A1), (1,8,17,24)-tetraazol, [2,3-6,7-18,19-22,23]-tetrabenzo (4,5,20,21) tetratiyo, (11,14,27,30) tetraokso sikloditriakontan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo tetraokso -32-taç-10 (A2) , (1,8,20,27)-tetraaza, [2,3-6,7-21,22-25,26]-tetrabenzo (4,5,23,24) tetratiyo, (11,14,17,30,33,36) heksaokso siklooktatriakontan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo hekzaokso -38-taç-12 (A3), (1,8,11,18)-tetraaza, [2,3-6,7-12,13-16,17]-tetrabenzo (4,5,14,15) tetratiyo sikloeikosan veya Tetraaza tetrabenzo tetratiyo -20-taç-6 (A4) FT-IR, ¹H NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS/MS spektrumlarından hedeflenen sonuca ulaşıldığı ortaya çıkmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoklu fonksiyonel grupları ile farklı heteroatomları içermeleri, metal kompleksleşmelerinde, biyolojik aktivite, antimikrobiyal, antifungal, vb. çalışmalarında kullanabilirliğini göstermektedir.

İki farklı izoenzim aktiviteleri üzerine sentezlenen 4 bileşiğin etkilerinin incelenmesi:

Tablo 5.1: hCA I-II enzimi için A1, A2, A3, A4 benzo-aza taç eterlerinin IC₅₀ ve K_i değerleri.

İnhibitörler	hCA I		hCA II	
	IC ₅₀	K _i	IC ₅₀	K _i
A1	18,6	12,2	8,62	2,16
A2	12,5	8,20	5,65	1,42
A3	3,85	2,52	4,89	1,23
A4	1,83	1,19	2,59	0,65

İnsan eritrosit karbonik anhidraz (hCA I-II) izoenzim aktiviteleri üzerine A1-A4 benzo-aza taç eterlerinin etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre A1-A4 bileşiklerinin hCA I için IC₅₀ değeri sırasıyla 18,65, 12,54, 3,855 ve 1,830 mM iken, hCA II için 8,625, 5,65, 4,893 ve 2,593 mM şeklindedir. İnhibisyon oranları

kıyaslandığında sıralama $A4 > A3 > A2 > A1$ şeklindedir. Tablo 5.1’de K_i ve IC_{50} değerleri verilmiştir.

En küçük hacme sahip olan, yapısındaki amin grupları arasında oxoeter ihtiva etmeyen A4 taç eteri, en yüksek inhibisyona sebep olmuştur. Ayrıca sekonder amin (-NH-) grupları arasında oxoeter içeren taç eterlerde (A1: 1 oksijen, A2: 2 oksijen, A3: 3 oksijen) oxoeter sayısı arttıkça inhibisyon artmıştır. Daha önce grubumuz tarafından sentezlenen oxo-tiyo taç eterlerin hCA I-II izoenzimlerini aktive ettiği tespit edilmiştir [62]. Ancak sadece oxo taç eterlerin ise inhibisyona sebep olduğu gözlenmiştir [62]. Bu çalışma ile azo taç eterler ve oxo taç eterler kıyaslanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre bileşiğin sadece sekonder amin içermesi inhibisyonu eter içeren analoglarına göre çok fazla artırırken, hem sekonder amin hem de eter bulunması durumunda ise oxoeter grubu sayısı arttıkça inhibisyonun da arttığı gözlemlenmiştir.

Bu durum şu şekilde açıklanabilir: Molekül üzerinde yer alan sekonder amin (-NH-) gruplarının içerdiği hidrojen atomları (-H) ile enzimin aktif bölgesinde yer alan Tirozin ve glutamin gibi amino asitlerle hidrojen bağı yapması inhibisyonu artırmaktadır.

Ayrıca azo-oxo taç eterlerin, azo taç etere göre daha büyük bir hacme sahip olması siterik engele neden olmaktadır. Bu sebeple ekibimizce inhibisyon mekanizmasında azo-oxo taç eterlerin enzimin aktif bölgesiyle substratın arasına girerek siterik engele ve böylece inhibisyona neden olduğu düşünülmektedir [60]. Aynı zamanda yapıdaki oksijen sayısı arttıkça daha aktif bir özellik gösteren bileşikler enzimin aktif bölgesindeki tirozin, glutamin, histidin [60,62] gibi amino asitler ile Hidrojen bağı ve Vandervals etkileşimlerini arttırdığı düşünülmektedir. Aksine en yüksek inhibisyonu gösteren aza taç eter nispeten daha küçük olması nedeniyle enzimin substratı ile yarışarak doğrudan aktif bölge ile etkileşime geçtiği düşünülmektedir. Böylece inhibisyonu diğer bileşiklerin aksine daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak daha önceki çalışmalarımızla birlikte söz konusu çalışma dikkate alındığında yapıda oxo taç eter olması karbonik anhidrazın aktivitesi üzerindeki aktivasyon veya inhibisyon derecesini etkilemektedir.

6. KAYNAKLAR

- [1] Parker, D., *Macrocyclic synthesis: a practical approach*, New York:Oxford University Press, (2002).
- [2] Ergün, A., "Makro halkalı tiyo-crown eterlerin sentezi ve karbonik anhidraz enzimi üzerinde inhibisyon etkilerinin araştırılması",Yüksek Lisans Tezi *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2011).
- [3] Szczygelska, J.-Tao, J. Biernat, F., Kravtsov, V.C. ve Simonov, Y.A., "Crown ethers with an azo or azoxy unit and sulfur atom(s) in a 13-membered macrocycle" *Tetrahedron*, 55 (28), 8433-8442, (1999).
- [4] Çiçek, B., "Tetra-aza coronandların sentezleri ve kompleksleşme yeteneklerinin potansiyometrik, kondüktometrik ve sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemleri ile belirlenmesi" Doktora Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü* Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2002).
- [5] Dann, J.R., Chiesa, P. and Gates, J., "Sulfur-containing large-ring compounds. The preparation of 4,7,13,16-tetraoxa-1,10-dithiaclooctadecane and related compounds", 26 (6), 1991-1995, (1961).
- [6] Yıldız, A., "Okso-tiyocrown eterlerin sentezi ve karakterizasyonları", Yüksek Lisans Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2008).
- [7] Gregory, J., Shara, S.S., Clairalyn, L.B. and William, N.S., "Complexation and conformational analysis studies of 11-membered ring crown trithioethers", *Inorganica Chimica Acta*, 317 (1-2), 91-102, (2001).
- [8] John, M. ,Samuel, H.,Robert, E. and Stephen, R., "Enhanced nickel (II) chelation by gem-dimethyl-substituted macrocyclic tetrathioethers", *Journal of the American Chemical Society*, 113 (23), 8663-8671, (1991).
- [9] Itoh, T.,Takagi, Y.,Murakami, T.,Hiyama, Y. and Tsukube, H., "Crown ethers as regulators of enzymatic reactions: Enhanced reaction rate and enantioselectivity in lipase-catalyzed hydrolysis of 2-cyano-1-methylethyl acetate", *J.Org.Chem.*, 12 (43), 2456-2460, (1978).
- [10] Pedersen, C.J., "Macrocyclic polyethers: Dibenzo-18-crown-6 polyether and dicyclohexyl-18-crown-6 polyether", *Org.Synth.*, 66 (52), (1972).

- [11] Jing, Z., He-Le, L., De, C. and Xing-Hai, S., "Synthesis Of Anionic Sulphonate-Crown Ether Surfactants", *Chinese Chemical Letters*, 24 (12), 1137-1139, (2013).
- [12] Sergey, V., Vladimir, L., Artem, B., Evgeni, M., Valeri, V., Stephan, S., Konstantin, A., Stephanie, D. and Olga, A., "Synthesis, metal ion binding, and photochromic properties of benzo- and naphthopyrans annelated by crown ether moieties", *Tetrahedron*, 68 (38), 7873-7883, (2012).
- [13] Ryszard, O., "The synthesis of anthracene crown ethers derived from benzo-crown ethers", *Tetrahedron*, 54 (24), 6897-6902, (1998).
- [14] Pedersen, C.J., "Cyclic polyethers and their complexes with metal salts", *Journal of the American Chemical Society*, 89 (26), 7017-7036, (1967).
- [15] Corsaro, A. ve Pistar, V., "Conversion of the thiocarbonyl group into the carbonyl group", *Tetrahedron*, 54 (50), 15027-15062, (1998).
- [16] Zhao, Y., Hong, M., Liang, Y., Su, W., Cao, R. and Zhou, Z., "Syntheses and structural characterization of silver(I) complexes with versatile heterocyclic sulfur and nitrogen donor ligands", *Polyhedron*, 20 (20), 2619-2625, (2001).
- [17] Mcphee, M. ve Kerwin, S., "Synthesis, DNA cleavage, and cytotoxicity of a series of bis (propargylic) sulfone crown ethers", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11 (9), 2809-2818, (2001).
- [18] Tanaka, S., Watanabe, H. and Ogata, Y., "Studies on diphenyl ether derivatives. VI. Synthesis of dibenzo[b,g][1,5]thiazonocine oxide derivatives", *Pharm.Soc.Japan*, 98 (8), 997-1002, (1972).
- [19] Tanaka, S., Hashimoto, K. and Watanabe, H., "Studies on diphenyl ether derivatives.V. Synthesis of dibenzo[b,g][1,5]thiazocines", *Pharm.Soc.Jap.*, 93, (8), 991-996, (1973).
- [20] Buter, J. ve Kellog, M., "Synthesis of sulfur-containing macrocycles using cesium thiolates" *J.Org.Chem*, 46 (22), 4481-4485, (1981).
- [21] Çiçek, B., Ergun, A. and Gencer, N., "Synthesis and evaluation in vitro effects of some macro cyclic thiocrown ethers on erythrocyte carbonic anhydrase I and II" *Asian Journal of Chemistry*, 24 (8), 3729-3731, (2012).
- [22] Rakap, M., "20-üyelik crown eter grubu içeren simetrik ftalosiyanın sentezi ve karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Trabzon, (2002).
- [23] Pedersen, C.J., "Macrocyclic polyether sulfides", *Journal of Organic Chemistry*, 36 (2), 254-257, (1971).

- [24] Açıkkalp, E., "Taç eterlerin özellikleri", Yüksek Lisans Tezi, *Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, (1986).
- [25] Bradshaw, J.S., Krakowiak, K.E., Tarbet, B.J., Bruening, R.L., Biernat, J.F., Bochenska, M., Izatt, R.M. and Christensen, J.J., "Silica Gel-Bound Azacrowns for Selective Removal and Concentration of Metal Ions." 61 (9) 1619-1624, (1989).
- [26] Gokel, G. ve Korzeniowski, S., *Macrocyclic Polyether Syntheses*, 156-219 (1982).
- [27] Dietrich, B., Lehn, J.M. ve Sauvage, J.P., "Cryptates—X: Syntheses et propriétés physiques de systèmes diaza-polyoxa-macrobicycliques", *Tetrahedron letter*, 29 (11), 1629-1645 (1973).
- [28] Çakır, Ü., Karakaplan, M., Temel, H., Hoşgören, H. ve Erk, Ç., "Synthesis of New Lariat Cyclodiamides and Their Metal Complexes", *J.Inc.of Phen Mol.Recog.in Chem.*, 26, 21-26, (1996).
- [29] Temel, H., Hoşgören, H., Çakır, Ü. ve Boybay, M., "Synthesis and Characterisation of Na⁺ and Ba²⁺ Complexes With some Lipophilic diaza- 18-crown-6 derivatives", *Molecular Recognition and Inclusion*, A.W.Coleman, 527-530, (1998).
- [30] Topal, G., Temel, H., Çakır, Ü., Uğraş, H.İ., Karadeniz, F. ve Hoşgören, H., "Synthesis and Complexation of New Substituted Dibenzodiaza Macrocyclic Diester Compounds" *Synthetic Communications*, 32 (11), 1721-1729, (2002).
- [31] Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Nielsen, S., Lamb J., Christensen, J. ve Sen, D., "Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocyclic interaction" *Chem Rev.*, 85 (271), (1985).
- [32] Ohashi, K.M., "Facile Synthesis Of Morpholine And Azacrown Ethers By Ozonolysis of Cyclic Olefins and reductive N Alkylation", *J.Synthesis*, (701), (1985).
- [33] Biernand, J.F. ve Luboch, E., "Macrocyclic Polyfunctional Lewis Bases-IX Azacrown ethers" *Tetrahedron*, (1927), (1984).
- [34] Gül, A., *Makrosiklik Bileşikler Kimyası*, Ders Notları, (2003).
- [35] Manahan, S.E., *Green Chemistry and the ten commandments and sustainability*, Columbia: ChemChar Research, (2006).
- [36] Hieresen, D., Boese, J. ve David, L., "Green Chemistry", *J.Chem.Educ.*, 12 (77), 1543-1547, (2000).

- [37] Başarır, M., "N-Süstitüe Pirol Tüevlerinin Mikrodalga Etkisi Altında Sentezi.", Yüksek Lisans Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, (2006).
- [38] Mukesh, D. ve Kruthiventi, A., "Green Chemistry & Engineering". *Elsevier Science & Technology Books*, 326, (2007).
- [39] Erökten, S., "Kimya Eğitiminde Yeşil Kimya Konusunun Öğretimi İle İlgili Çeşitli Değerlendirmeler", Doktora Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2006).
- [40] Taylor, M., Atri, B., Minhas, S: ve Bisht, P., "Developments in Microwave Chemistry", *Royal Society of Chemistry*, Ukraine: Elsevier, (2005).
- [41] Brittany, L. ve Hayes, P., *Microwave Synthesis. Chemistry at The Speed of Light.*, N.C: Matthews, (2002).
- [42] Ravichandran, S. ve Karthikeyan, E., "Microwave Synthesis - A Potential Tool for Green Chemistry", *ChemTech*, (2011).
- [43] Gangrade, D., Lad, S. ve Mehta, A., "Overwiev on microwave synthesis important tool for green chemistry", *Int.J.Res.Pharm Sci.*, 5 (7), 37-42, (2015).
- [44] Bogdal, D., *Microwave-assisted Organic Synthesis: One Hundred Reaction Procedures*, Poland:Elsevier, 200-202, (2005).
- [45] Efil, K., "Bazı imin tüevlerinin katı fazda mikrodalga yöntemiyle sentezi", Yüksek Lisans Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Samsun, (2010).
- [46] Baghurst, D. and Mingos, D., "Superheating Effects Associated with Microwave Dielectric Heating", *J.Chem.Soc.Chem.Commun*, 674-677, (1992).
- [47] Çalışır, Ü.,and Çiçek, B." Comparison of classic and microwave-assisted synthesis of benzo-thio crown ethers, and investigation of their ion pair extractions", *J.Of Molecular Structure*, 505-511, (2017).
- [48] Ostaszewski, R., Prodi, L., Montalti, M., "The synthesis and complexation studies of thia-anthracene receptors", *Tetrahedron*. 55, 11553–11562, (1999).
- [49] Drewes, B.S.E., Coleman, P.C., *Synthesis of New Macrocycles. Part 1. Monomeric and Dimeric o-Phthalate Esters*, J.C.S. Perkin I. 2148–2153. (1967).
- [50] Siegfried, B.G.R., Drewes, E., *Synthesis of New Macrocycles. Part 5.1 Cyclization of 2,2'-Dithiodibenzoic Acid Derivatives*, 2574–2576. (1976).
- [51] Arndt, A.K.F., *Über einige Derivate der Thio-salicylsäure und des Oxy-3-*

- thionaphthens*, *Berichte Der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, 59, 1074–1081. (1926).
- [52] Seyedi, S.M., Shadkam, and M., Ziafati, A., "A Convenient Synthesis of New Macrocyclic Thioether-Esters and Ether-Esters: Extraction Properties of These Esters for Alkali, Alkaline Earth, and Transition Metal Cations, Phosphorus. Sulfur", *Silicon Relat. Elem.* 180 (8), 1953–1960, (2005).
- [53] Çiçek, B., Ergun, A., and Gençer, N., "Synthesis and Evaluation in vitro Effects of Some Macrocyclic Thiocrown Ethers on Erythrocyte Carbonic Anhydrase I and II", *Asian J. Chem.*, 24 (8), 1–3, (2012).
- [54] Yadav, J.S., and Reddy, B.V.S., "CsF-Al₂O₃ mediated rapid condensation of phenols with aryl halides: comparative study of conventional heating vs. microwave irradiation", *New Journal of Chemistry* 24, 489–491, (2010).
- [55] Tashian, R.E., and Hewett-Emmett, D., "Biology and Chemistry of The Carbonic Anhydrase". *The New York Academy of Science*, 5 (1), 50-77, New York. (1984).
- [56] Pocker, Y., Beug, M.W.. "Kinetic studies of bovine carbonic anhydrase catalyzed hydrolyses of para-substituted phenyl esters", *Biochemistry*, 11, 698-707, (1972).
- [57] Sly, W.S., Hu, P.Y., " Human carbonic anhydrase and carbonic anhydrase deficiencies", *Annual Review of Biochemistry*, 64, 375-401, (1995).
- [58] Gilmour, K.M., "Perspectives on carbonic anhydrase", *Comparative Biochemistry and Physiology*, 157, 193-197, (2010).
- [59] Supuran, C.T. "Carbonic anhydrase inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 3467-3474, (2010).
- [60] Durdagi, S., Sentürk, M., Ekinci, D., Balaydin, H.T., Göksu, S., Küfrevioğlu, Ö.I., Innocenti, A., Scozzafava, A., Supuran, C.T., *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 1381, (2011).
- [61] Akkemik, E., Çalışır, Ü., Çiçek, B., "İnsan karbonik anhidraz I,II izoenzim aktiviteleri üzerine bazı tiyocrown eterlerin etkisi", *BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi*, 19(2), 192-199, (2017).
- [62] Akkemik, E., Cicek, B., Camadan, Y., Calisir, U., Onbasioglu, Z., " The determination of the carbonic anhydrases activators in vitro effect of mixed donor crown ethers", *J Biochem Mol Toxicol.*; 22032, 1-5. (2018).
- [63] Cheng, H.C., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 46, 61, (2001).
- [64] Verpoorte, J., Mehta, S. and Edsall, J.T., "Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C", *The Journal of Biological Chemistry*, 242, 4221–4229, (1967).

- [65] Uygun, M., "Karbonik anhidraz enziminin saflaştırılması için moleküler baskılanmış kriyojellerin hazırlanması ve karakterizasyonu", Doktora Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Aydın, (2002).
- [66] Gümüş, A., "N,N' Dialkil disüstitüe diaza crown eter bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Balıkesir, (2004).
- [67] King, A.P. ve Krespan, C.G., *J.Org.Chem.*, 39 (1315), (1974).
- [68] Kulstat, S. ve Malmsten, L.A., "Diaza-crown ethers.I. Alkali Ion Promoted Formation of Diaza-crown ethers and syntheses of some N,N'-D,substiteted Derivatives", *Acta Chem.Scand*, 33 (469), (1979).
- [69] Dugas, H (Ed.), *Bioorganic Chemistry Frontiers*, 1, Berlin, (1990).
- [70] Hill, H.A.O.(Ed.), *Inorganic Biochemistry*, 3 , (1982).
- [71] Krakowiak, K.E., Bradshaw, J.S. ve Izatt, R.M., *Tetrahedron Letter*, 29 (3521), (1988).
- [72] Commarmond, J., Plumere, P., Lhn, J., Agnus, Y., Luis, R., Weiss, R. ve Kahn, O., *Morgenstern Badarau, I.J.Am Chem Soc.*,104 (6330), (1982).
- [73] Bradshaw, J.S., Krakowiak, K.E., Wu, G. ve Izatt, R.M., *Tetrahedron Lett.*, 29 (5589), (1988).
- [74] Kawaguchi, M. and Ohashi,"Facile Synthesis Of Morpholine And Azacrown Ethers By Osonolysis Of Cicyclic Olefins And Reduktive NAlkylation" *J.,Synthesis*, 701, (1985).
- [75] Hiraoka, M. (Ed.), *Crown Ethers and Analogous Compounds* Netherlands:Elsevier (1982).
- [76] Emeleus, H.J., Sharpe A.G.(Eds.), *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, Cambridge (1983).
- [77] Pedersen, C.J. ve Bromels, M., "US Patent 3847849" (1974).
- [78] Lockhart, J.C. ve Tompson, M.E., *J.Chem.Soc.Perkin Trans 1* , (202), (1977).
- [79] Izatt R.M, Christensen J.J.(Eds.), *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Utah: Brigham Young University, (1978).