

**T.C.  
UŞAK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**TRİAZİN BAZLI BİLEŞİKLERİN  
SENTEZİ VE UYGULAMALARI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MUSTAFA BURAK TÜRKMEN**

**UŞAK 2018**

## Kabul ve Onay Sayfası

Mustafa Burak TÜRKMEN tarafından hazırlanan “Triazin Bazlı Bileşiklerin Sentezi ve Uygulamaları” adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Selahattin BOZKURT .....

Tez Danışmanı, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler ABD

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Selahattin BOZKURT .....

Tıbbi Hizmetler ve Teknikler ABD, Uşak Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa DURMAZ .....

Kimya Eğitimi ABD, Necmettin Erbakan Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Erkan HALAY .....

Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Uşak Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Hülya ELMALI GÜLBAŞ .....

Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Uşak Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Melek GÖKMEN KARAKAYA .....

Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Uşak Üniversitesi

Tarih : 15/01/2018

Bu tez ile U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. İsa YEŞİLYURT

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## **TEZ BİLDİRİMİ**

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

## **DECLARATION PAGE**

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

**Mustafa Burak TÜRKMEN**

.././.....

# TRİAZİN BAZLI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

(Yüksek Lisans Tezi)

Mustafa Burak TÜRKMEN

UŞAK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2018

## ÖZET

Bu çalışmada, sensör teknolojileri şemsiyesi altında sınıflandırılan ve genel olarak katyon tanıma, anyon tanıma ve kiral molekülleri tanıma kabiliyetli reseptör triazin türevleri sentezlendi. Bu kapsamda 4-aminobenzo-15-taç-5-eter, dietiliminodiasetat, 2,2'-dipridilamin bileşiklerinin siyanürük klorür ile tepkimesi sonucu farklı kombinasyonlarda üç adet disüstitüe reseptör triazin türevi elde edildi.

Enantiyomerik aşırılık, kimyasal ve farmasötik endüstrileri için kiral bileşiklerin aktivitesini ve terapötik etkisini belirleme yeteneği açısından önemli bir parametredir. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) tekniği kullanılarak enantiyomerik aşırılığın belirlenmesi genel olarak diastereomerik komplekslerin oluşumuna dayanır. Bu çalışmada, (1*S*,2*R*)-(-)-1-amino-2-indanol ve (1*S*,2*R*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanol grupları içeren oksijen köprülü yeni kiral kaliks[2]aren[2]triazin türevleri sentezlendi. Bu bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler ile aydınlatıldı. İlgili reseptör bileşikler  $\alpha$ -rasemik karboksilik asitlerin enantiyomerlerine karşı enantiyomerik tanıma yetenekleri, <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi kullanılarak incelendi.  $\alpha$ -H sinyallerinin  $\Delta\Delta\delta$  değerleri, analizleri yapılan analitlerin çoğunda 0.005-0.053 ppm aralığında iyi bir başlangıç çözünürlüğü elde edildi. Mandelik asit ve  $\alpha$ -metoksifenilasetik asit gibi aromatik grup içeren  $\alpha$ -hidroksi asitlerin, diğer karboksilik asitler ile karşılaştırıldığında daha büyük bir  $\Delta\Delta\delta$  değeri gösterdiği tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler** : s-triazin, enantiyomerik tanıma, kiral tanıma, oksijen köprülü kiral kaliks[2]aren[2]triazin, NMR titrasyon.

# SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF TRIAZINE BASED COMPOUNDS

(M.Sc. Thesis)

Mustafa Burak TÜRKMEN

UŞAK UNIVERSITY

INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

January 2018

## ABSTRACT

In this work, receptor triazine derivatives which are capable of cation, anion and chiral molecule recognition and also classified under cover of sensor technology were synthesized. In this context, three disubstituted receptor triazine derivatives were obtained as a result of three separate reactions of cyanuric chloride with 4-aminobenzo-15-crown-5-ether, diethyliminodiacetate and 2,2-dipyridylamine, respectively.

The enantiomeric excess is a key parameter for chemical and pharmaceutical industries for its ability to determine the activity and therapeutic action of chiral compounds. The determination of the enantiomeric excess using nuclear magnetic resonance is generally based on the formation of diastereomeric complexes. Herein we report novel chiral oxo-bridged calix[2]arene[2]triazine derivatives, which were synthesized from (*1S,2R*)-(-)-1-amino-2-indanol or (*1S,2R*)-(+)-2-amino-1,2-diphenylethanol. The structures of these compounds were established by various spectroscopic methods. Their enantiomeric recognition abilities towards the enantiomers of  $\alpha$ -racemic carboxylic acids were examined by using  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. The  $\Delta\Delta\delta$  values of  $\alpha$ -H signals were appropriate to give a good baseline resolution for most of the tested analyts, which ranged from 0.005 to 0.053 ppm. The  $\alpha$ -hydroxy acids, especially those containing aromatic groups such as mandelic acid,  $\alpha$ -methoxyphenylacetic acid, showed a bigger  $\Delta\Delta\delta$  value in comparison to the other carboxylic acids.

**Keywords** : s-triazine, enantiomeric recognition, chiral recognition, oxygen bridged chiral calix[2]aren[2]triazine, NMR titration.



*Değerli Aileme...*

## ÖNSÖZ

Bu çalışma, Uşak Üniversitesi Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Selahattin BOZKURT danışmanlığında hazırlanarak, Uşak Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Yüksek Lisans tez konusu seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmamın her aşamasında yardımını gördüğüm; beni bilgi ve önerileriyle yönlendiren, her zaman maddi ve manevi desteği ile arkamda duran, değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Selahattin BOZKURT Hocama teşekkürlerimi bir borç bilir, bana her konuda yol gösterdikleri için saygılarımı sunarım. Yüksek Lisans Eğitimim boyunca sizinle çalışmak akranlarıma göre bana büyük bir imtiyaz sağlamıştır. Bu imtiyazı akademik anlamda hayatım boyunca büyük bir gururla taşıyacağım.

Tez çalışmalarım boyunca beni bilgileriyle yönlendiren Sayın Yrd. Doç. Dr. Erkan HALAY Hocama ve çalışmamın gerçekleştirildiği Uşak Üniversitesi Bilimsel Analiz ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek Lisans Eğitimimin her safhasında girdiğim türlü sıkıntıları aşmamda bana yardımcı olan, maddi ve manevi olarak desteklerini hiç be hiç esirgemeyen, girdiğim çıkmazlardan beni hayat tecrübeleriyle tutup çıkartan, en değerli ve en samimi eğitimcilerim Sevgili Babam Abdullah TÜRKMEN'e ve Annem Zeynep TÜRKMEN'e sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunar, ellerinden öperim.

Bu çalışmalarımıyla faydalı işler yapmış olmak umuduyla...

**Mustafa Burak TÜRKMEN**

**UŞAK-2018**

## İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ .....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	iii
ÖNSÖZ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
1.2. Sensör Teknolojisi .....	4
1.2.1. Kimyasal Sensörler .....	5
1.2.1.1. Kimyasal Sensörlerin Sınıflandırılması.....	6
1.2.1.2. Moleküler Sensörler .....	10
1.2.1.3 Floresan Moleküler Sensörler.....	11
1.3. Katyon Tanıma.....	12
1.3.1. Katyon Tanıma Çalışmaları .....	16
1.4. Anyon Tanıma .....	27
1.4.1. Anyon Tanıma Çalışmaları .....	30
1.5. Kiral Tanınma .....	36
1.5.1. Kirallik, Enantiyomerler ve Optikçe Aktiflik.....	38
1.5.2. Enantiyomerik Tanınma ve Ayrılma .....	41
1.5.3. Kiral Tanınma Çalışmaları .....	42
1.6. 1,3,5-Triazin.....	48
1.7. Siyanürik Klorür .....	50
1.7.1. Siyanürik Klorürün Sentezi.....	52
1.7.2. Siyanürik Klorürün Nükleofiller ile Sübstitüsyon Reaksiyonları ve Reaktivitesi.....	53
1.7.3. Siyanürik Klorürün Kimyasal Özellikleri .....	55
1.7.4. Siyanürik Klorürün Kullanım Alanları .....	56
1.8. Kaliksarenler .....	58
1.8.1. Kaliksarenlerin Adlandırılması.....	59



1.8.2.	Oksakaliksaren Kimyasının Tarihçesi .....	62
1.8.3.	Oksakaliksaren Kimyasının Yenilenme Dönemi .....	64
1.8.4.	Tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin .....	65
1.8.5.	Kaliksarenlerin Kullanım Alanları .....	66
2.	KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	67
2.1.	Literatür Özetleri .....	67
2.1.1.	s-Triazin Bileşiği ile İlgili Literatür Özetleri .....	67
2.1.2.	Oksakaliks[2]aren[2]triazin ile İlgili Literatür Özetleri.....	83
3.	MATERYAL VE METOT .....	91
3.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler .....	91
3.2.	Kullanılan Cihazlar .....	92
3.3.	Sentez Çalışmaları.....	92
3.3.1.	Bileşik 5'in Sentez Prosedürü.....	95
3.3.2.	Bileşik 6'nın Sentez Prosedürü.....	96
3.3.3.	Bileşik 7'nin Sentez Prosedürü.....	97
3.3.4.	Bileşik 9'un Sentez Prosedürü.....	98
3.3.5.	Bileşik 10'un Sentez Prosedürü .....	99
3.3.6.	Bileşik 11'in Sentez Prosedürü .....	100
3.3.7.	Bileşik 15, 16 ve 17'nin Sentezi için Genel Metot.....	101
3.3.8.	Bileşik 18'in Sentez Prosedürü .....	102
3.3.9.	Bileşik 19'un Sentez Prosedürü .....	103
3.4.	<sup>1</sup> H NMR ile Enantiyomerik Tanınma Çalışmaları.....	104
4.	ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA .....	105
4.1.	Çalışmanın Önemi.....	105
4.2.	Reseptör Olarak Tasaralanan Triazin Bileşiklerinin Sentezi.....	106
4.3.	İki İkameli S-triazin Türevleriyle 2-(2-aminofenil)benzotiyazol Bileşiğinin Reaksiyonu .....	107
4.4.	Oksakaliks[2]aren[2]triazin Bileşiğinin Sentezi .....	108
4.5.	Oksakaliks[2]aren[2]triazinin Kiral Türevlerinin Sentezi .....	109
4.6.	<sup>1</sup> H NMR Spektrumu ile Karboksilik Asitlerin Kiral Tanınma Çalışmaları ...	110
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	117
	KAYNAKLAR .....	118

**ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ.....130**



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Bir sensörün ölçme ve kontrol sisteminin fonksiyonel blok diagramı .....	4
Şekil 1.2 Floroiyonofor tiplerinin şematik gösterimi .....	12
Şekil 1.3 Floresans moleküler sensörlere bazı örnekler .....	12
Şekil 1.4 İyonlar ile seçimli bir şekilde etkileşime giren bir kimyasal sensörün yapısı ve çalışma sistemini özetleyen diyagram .....	13
Şekil 1.5 Katyon tanıma amacıyla geliştirilmiş tripodal reseptörlerinin koordinasyon mekanizmaları .....	15
Şekil 1.6 $Ag^+$ iyonu tanımlayabilen bir floresans sensör.....	16
Şekil 1.7 Antresen türevli kaliks[4]aren sensörü yapısı ve $Cs^+$ ve $Cu^{2+}$ iyonları ile kompleksleşme modelleri .....	17
Şekil 1.8 Antresen türevli kaliks[4]aren sensörünün $Cs^+$ ve $Cs^+$ ile birlikte $Cu^{2+}$ iyonları varlığında floresans spektrumu .....	17
Şekil 1.9 Zn (II) ve Hg (II) iyonları varlığında bileşik A ve bu iyonlar varlığında bileşik A'nın absorbands spektrumu.....	18
Şekil 1.10 Zn(II), Hg (II) ve Ca(II) iyonları varlığında bileşik B ve bu iyonlar varlığında bileşik B'nin emisyon spektrumu .....	19
Şekil 1.11 Antrasen ve crown eter türevli kaliks[4]aren molekülünün kimyasal yapısı .....	20
Şekil 1.12 Bodipy temelli Cr(III) sensörü .....	21
Şekil 1.13 Bodipy temelli floresans Cr(III) sensörünün diğer metal iyonları ile floresans şiddetini gösteren spektrum ve kıyaslanmaları.....	21
Şekil 1.14 Bodipy türevli Pb(II) sensörü.....	22
Şekil 1.15 Shciff bazı temelli floresan Zn(II) ve Mg(II) sensörünün emisyon spektrumları .....	23
Şekil 1.16 Kumarin birimleri içeren kaliks[4]aren bileşikleri .....	23
Şekil 1.17 Kumarin birimleri bulunduran kaliks[4]aren bileşiklerinin çeşitli katyonlar varlığındaki UV-vis spektrumları.....	24
Şekil 1.18 $Fe^{3+}$ katyonuna duyarlı florofor kumarin birimleri içeren kaliks[4]aren .....	24
Şekil 1.19 Florofor kumarin grupları bulunduran kaliks[4]aren bileşiğinin farklı derişimlerdeki $Fe^{3+}$ katyonu varlığındaki absorbands spektrumu .....	25
Şekil 1.20 $Mg^{2+}$ iyonuna karşı duyarlılık gösteren kaliks[4]aren türevi .....	25
Şekil 1.21 Sensör bileşiğinin çeşitli katyonlar varlığındaki emisyon spektrumu .....	26
Şekil 1.22 Florosein birimleri bulunduran kaliks[4]aren türevi ve bu bileşiğinin $Cu^{2+}$ duyarlılığını gösteren emisyon spektrumu .....	26
Şekil 1.23 9,10-antrokinon grubu taşıyan kaliks[4]aren türevi ve $Cu^{2+}$ iyonu ile yaptığı kompleksleşme modeli.....	27
Şekil 1.24 Tripodal anyon ve katyon reseptörlerin etkileşimini gösteren şema .....	29
Şekil 1.25 Kromat ekstraksiyonu için kullanılan kaliks[4]arenler .....	30
Şekil 1.26 Sensör NTPA- $Fe_3O_4@SiO_2$ 'nin kimyasal yapısı ve sensör yapının $Cu^{2+}$ ve PPI varlığındaki floresans durum mekanizması.....	31
Şekil 1.27 Çalışma dahilinde yapılan katyon ve anyon çalışmalarının sonuçlarını gösteren şema ..	31
Şekil 1.28 Yapısında antresen grubu bulunduran kaliks[4]aren türevi ve asetat anyonu ile kompleksleşme modeli.....	32

Şekil 1.29 Antresen grubu bulunduran kaliks[4]aren bileşiğinin çeşitli anyonlar ile etkileşimi sonucunda floresans şiddetindeki sönümlenme oranları.....	32
Şekil 1.30 Flor iyonuna karşı sensör özellik gösteren kaliks[4]aren türevi.....	33
Şekil 1.31 Yapısında piren grupları bulunduran azokaliks[4]aren bileşiği ve florür anyonu ile yaptığı kompleksleşme modeli .....	33
Şekil 1.32 Sentezlenen bileşiğin kimyasal yapısı ve floresans spektrumları.....	34
Şekil 1.33 Sentezlenen bileşik ve bu bileşiğin Pb <sup>2+</sup> ve F <sup>-</sup> kompleksleşme modelleri .....	34
Şekil 1.34 Çeşitli tiyoüre grupları içeren kaliks[4]aren türevleri (5-7) sentez basamakları .....	35
Şekil 1.35 Bileşik 6' nın dikromat veya arsenat anyonu ile yaptığı kompleksleşmenin muhtemel mekanizması.....	36
Şekil 1.36 Propranolol'ün enantiyomerik formları .....	37
Şekil 1.37 Kloroamfenikol'ün enantiyomerik formları.....	37
Şekil 1.38 Sağ elin ayna görüntüsü sol el.....	38
Şekil 1.39 Fenilglisin'in enantiyomeri ve çevirme açıları.....	40
Şekil 1.40 Rasemik 2-kloro mandelik asidin kiral ligand varlığındaki <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	42
Şekil 1.41 Kaliksaren dibrom ile 1,2-di-fenil-1,2- okzilamino reaksiyonu sonucu elde edilen kalixcrown bileşiği .....	43
Şekil 1.42 Çalışma dahilinde elde edilen <sup>1</sup> H NMR spektrumları .....	43
Şekil 1.43 Tartarik ester grupları bulunduran kaliks[4]aren türevinin yapısı.....	44
Şekil 1.44 Çalışma dahilinde elde edilen <sup>1</sup> H NMR spektrumları .....	44
Şekil 1.45 p-allikaliks[4]arenin propranolol amit türevi.....	45
Şekil 1.46 α,β-amino alkol grupları içeren kaliksaren türevlerinin genel sentez şeması .....	46
Şekil 1.47 Çalışma dahilinde elde edilen <sup>1</sup> H NMR spektrumları .....	46
Şekil 1.48 okzoporphyrinogen türevinin yapısı.....	47
Şekil 1.49 Numaralandırılmış 1,3,5-triazin halkasının kimyasal yapısı.....	48
Şekil 1.50 Triazin molekülünün izomerleri olan moleküller .....	48
Şekil 1.51 Farklı 1,3,5-Triazin moleküllerinin kimyasal yapıları.....	49
Şekil 1.52 Triazin türevlerinin adlandırılmaları ve kimyasal yapıları.....	50
Şekil 1.53 Siyanürik klorür'ün kimyasal yapısı ve IUPAC adlandırılması.....	50
Şekil 1.54 Siyanürik asitten siyanürik klorür oluşum reaksiyonu .....	52
Şekil 1.55 Siyanürik klorürün oluşum reaksiyonu.....	52
Şekil 1.56 Siyanürik klorürün nükleofilik katılma sırasını gösteren reaksiyon verme modeli.....	53
Şekil 1.57 Siyanürik klorürün sübstitüent sayısına göre reaktivite sıralaması .....	54
Şekil 1.58 Siyanürik klorürün artan sübstitüent sayısına göre reaktivitesi.....	54
Şekil 1.59 Siyanürik klorürün klorlayıcı ajan olarak görev aldığı reaksiyon .....	55
Şekil 1.60 Karboksilik asitler kullanılarak asit klorürlerin oluşturulması reaksiyonu .....	55
Şekil 1.61 Siyanürik klorürün kondenzasyon ajanı olarak reaksiyonu .....	55
Şekil 1.62 Siyanürik klorür kullanılarak tersiyer aminlerden melamin türevleri oluşturma reaksiyonu .....	56
Şekil 1.63 Siyanürik klorürün bazı uygulama alanları.....	57
Şekil 1.64 Kaliks[n]arenlerin kimyasal yapısı (n=4,6,8) .....	59
Şekil 1.65 p-alkikaliks[n]arenlerin adlandırılması için numaralandırılmış yapısı .....	60
Şekil 1.66 Kaliksaren ailesinin bazı üyeleri .....	62

Şekil 1.67 Sommer ve Stab tarafından sentezlenen oksakaliks[4]arenin sentez şeması .....	63
Şekil 1.68 Tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin kimyasal yapısı .....	65
Şekil 1.69 Kaliks[4]hetarenlerin sentezinde kullanılan elektrofiller ve bunları ilk olarak kullanan araştırmacılar .....	66
Şekil 2.1 Kloro-s-triazin bileşiğinden başlanarak sentezlenen bileşiklerin sentez şeması .....	67
Şekil 2.2 Siyanürik klorürden yola çıkılarak elde edilen oligonükleotid sentezi.....	68
Şekil 2.3 Mono süstitüe ve di süstitüe triazin türevi oluşturmak için gerçekleştirilen reaksiyonun sıcaklık değişimini gösteren mekanizma.....	69
Şekil 2.4 Mono süstitüe, di süstitüe ve tri süstitüe triazin türevleri .....	69
Şekil 2.5 Triazinil aminoasit bileşiğinin kimyasal yapısı.....	70
Şekil 2.6 Çalışma dahilinde elde edilen bileşiklerin genel sentez şeması .....	71
Şekil 2.7 Siyanürik klorür bileşiğinden başlanarak mono süstitüe, di süstitüe ve tri süstitüe s-triazin türevlerinin sentez şeması.....	72
Şekil 2.8 Mono süstitüe, di süstitüe ve tri süstitüe s-triazin türevlerinin sentez basamakları.....	73
Şekil 2.9 Mono süstitüe triazin türevinin sentez şeması.....	74
Şekil 2.10 2,4,6-tris(p-formilfenoksi)-1,3,5-triazinin sentez şeması.....	74
Şekil 2.11 s-triazin bileşiğinden aminler ve alkoller kullanılarak elde edilen tripod triazin türevleri .....	75
Şekil 2.12 Çalışma dahilinde elde edilen triazin türevlerinin genel sentez şeması.....	76
Şekil 2.13 Oksijen gruplarınca zengin 2,4,6-tri süstitüe edilmiş s-triazin türevleri.....	76
Şekil 2.14 Amin gruplarınca zengin 2,4,6-tri süstitüe edilmiş s-triazin türevleri.....	77
Şekil 2.15 Hedeflenen BODIPY bileşiği için sentez basamakları.....	78
Şekil 2.16 Tri süstitüe triazin bileşikleri ve elde edilmesinde kullanılan genel sentez basamakları .....	79
Şekil 2.17 Tri süstitüe triazin ve benzen içeren kriptan yapıların sentez basamakları.....	80
Şekil 2.18 Farklı tripod triazin türevlerinin sentez şeması .....	81
Şekil 2.19 Tripod triazin türevlerinin sentez basamakları.....	82
Şekil 2.20 Oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin ‘3+1’ fragment yöntemi ile sentez şeması .....	83
Şekil 2.21 Çalışma boyunca elde edilen bazı azo- ve/veya okso köprülü kaliks[2]aren[2]triazin türevlerinin kimyasal yapısı .....	84
Şekil 2.22 Tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin’in çeşitli amin türevlerinin eldesi için genel sentez şeması.....	85
Şekil 2.23 Yapısında bis(2-pirinmetil)amino grupları bulunduran tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin türevinin çeşitli derişimlerdeki Cu <sup>2+</sup> katyonu varlığındaki UV-vis titrasyon eğrisi.....	85
Şekil 2.24 Bileşik 1a ve 1b’nin genel sentez şeması.....	86
Şekil 2.25 Tetraazo[2]aren[2]triazin türevleri AC1A, AC2A ve Me <sub>4</sub> AC2A’nın kimyasal yapıları .....	87
Şekil 2.26 NMR titrasyonu için kullanılan bazı aromatik anyonların kimyasal yapıları .....	88
Şekil 2.27 Konakçı özelliği olan tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin türevlerinin genel sentez şeması.....	89
Şekil 2.28 Spektroskopik yöntemler ile elde edilen veriler.....	89
Şekil 2.29 Tek basamakta sentezlenen oksijen ve azot köprülü kaliks[2]aren[2]triazinlerin sentez şemaları .....	90

Şekil 3.1 Bileşik 5,6 ve 7'nin genel sentez basamakları .....	93
Şekil 3.2 Bileşik 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18 ve 19'un genel sentez basamakları .....	94
Şekil 3.3 Bileşik 5 sentez şeması .....	95
Şekil 3.4 Bileşik 6 sentez şeması .....	96
Şekil 3.5 Bileşik 7 sentez şeması .....	97
Şekil 3.6 Bileşik 9 sentez şeması .....	98
Şekil 3.7 Bileşik 10 sentez şeması .....	99
Şekil 3.8 Bileşik 11 sentez şeması .....	100
Şekil 3.9 Bileşik 15, 16 ve 17 için sentez şeması .....	101
Şekil 3.10 Bileşik 18 sentez şeması .....	102
Şekil 3.11 Bileşik 19 sentez şeması .....	103
Şekil 4.1 Çalışmada sentezlenen reseptör bileşikler .....	106
Şekil 4.2 Di süstitüe triazin türevlerine üçüncü süstitüent olarak floroфор bileşiğin bağlanması	108
Şekil 4.3 Oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin genel sentez şeması .....	109
Şekil 4.4 Kiral oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin sentez şeması .....	109
Şekil 4.5 $\alpha$ -kiral karboksilik asitlerin kimyasal yapıları .....	111
Şekil 4.6 Rasemik 2-kloro propiyonik asitin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	111
Şekil 4.7 Rasemik mandelik asitin $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	112
Şekil 4.8 Rasemik $\alpha$ -hidroksi isovalerik asit $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	112
Şekil 4.9 Rasemik $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	112
Şekil 4.10 Rasemik 2-fenil propiyonik asit $^1\text{H}$ NMR spektrumu .....	112
Şekil 4.11 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki $^1\text{H}$ NMR spektrumları .....	113
Şekil 4.12 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki $^1\text{H}$ NMR spektrumları .....	114
Şekil 4.13 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki $^1\text{H}$ NMR spektrumları .....	114
Şekil 4.14 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki $^1\text{H}$ NMR spektrumları .....	115
Şekil 4.15 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki $^1\text{H}$ NMR spektrumları .....	115
Şekil 4.16 Elde edilen NMR verileri doğrultusunda hazırlanan kalibrasyon grafiği .....	116

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Siyanürük klorürün temel fiziksel özellikleri.....51

Çizelge 4.1 Bileşik 18 ve 19'in varlığında rasemik karboksilik asitlerin <sup>1</sup>H kimyasal kayma eşdeğer (ΔΔδ) ölçüm değerleri (25°C'de CDCl<sub>3</sub> içinde <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi ile) .....113



## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Kısaltmalar

Å	angstrom ( $1.0 \times 10^{-10}$ m)
a.c.	Alternatif akım
BODIPY	Boradipirometen
°C	santigrat derece
CA	siyanürük asit
CC	siyanürük klorür
CDA <sub>S</sub>	Kiral Türevlendirme Reaktifi
CDCl <sub>3</sub>	Döteryumlu kloroform
CHCl <sub>3</sub>	Kloroform
CLSR <sub>S</sub>	Kiral Lantanit Kaydırma Reaktifi
CSA <sub>S</sub>	Kiral Çözme Reaktifi (Chiral Solvating Agent)
DCM	diklorometan
DMF	N,N-dimetilformamit
DMSO	dimetil sülfoksit
DIPEA	N,N-diisopropiletilamin
d.c.	doğru akım
ee.	enantiyomerik aşırılık
eq.	ekivalent
Et <sub>3</sub> N	Trietilamin
EtOAc	Etilasetat
FT-IR	Fourier transform infrared spektroskopi
HNAA	$\alpha$ -hidroksi-2-naftilasetik asit
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
ICT	Internal Charge Transfer
İTK	İnce tabaka kromatografisi
MA	Mandelik asit
MR	Manyetik Rezonans
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PET	Photoinduced Electron Transfer
RT	Oda sıcaklığı
SerOMe	Serin metil ester
SN <sub>Ar</sub>	Nükleofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonu
THF	Tetrahidrofur
ter-BuOH	Tersiyer bütül alkol
UV-VIS	Ultravioleto-ışılabilir Spektroskopisi
vb.	ve benzeri



## 1. GİRİŞ

Günümüz araştırmalarına göre toksik metallerin insan sağlığına ve çevremize verdiği zararlar iyi bilinmektedir. Çevre kirliliği günümüz dünyası ve geleceğimizi tehdit eden önemli sorunlardan biri haline gelmiştir. Çevre kirliliğinin önemli bir bölümünü hava ve su kirliliği oluşturmaktadır. Teknolojiye duyulan ihtiyaç ve insan popülasyonunun giderek artmasına bağlı olarak sanayileşme artmakta, buna bağlı olarak da doğal olaylar neticesinde doğanın kendini temizleme süreci, atık suyun temizlenerek yeniden kullanıma hazır hale gelmesini imkânsız hale getirmekte ve dolayısıyla atık su temizleme prosedürleri için yeni yöntem ve teknolojilerin oluşturulması ve geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar giderek önem kazanmaktadır. Metal, kâğıt, deri, boya ve tekstil endüstrilerinden kaynaklanan atık sular fazla miktarda ağır metal içermektedir. Bu tür atık suların çevreye kontrolsüz salınımı, çevreye ve o çevredeki canlılara toksik ve mutajenik etki yaratmaktadır. Kadmiyum, civa, altın, kurşun, gümüş, alüminyum, ve arsenik gibi metallerin biyolojik önemi bulunmamakla birlikte hücrede düşük konsantrasyonda bile bulunmaları tehlike arz etmektedir. Bu nedenlerden dolayı ağır metal içeren endüstriyel atık sulardan öncelikle bu ağır metallerin uzaklaştırılması gerekmektedir [1-3]. Ayrıca insan vücudunda metabolik faaliyetlerde işlev gören birçok metal bulunmaktadır. Bu metallere örnek olarak demir, çinko, bakır gibi bazı metaller verilebilir. Ancak anormal seviyede bakır iyonları toksiktir ve vücutta oksidatif strese yol açar. Bu olaylara bağlı olarak Alzheimer, Parkinson, Menkes ve Wilson gibi hastalıklar ortaya çıkmaktadır [4]. Civa, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metallerin de toksik metaller olduğu ve bunların özellikle sindirim sistemi, immün sistem, kalp, böbrek ve nörolojik hastalıklara neden oldukları bilinmektedir. Günümüz şartlarında metal analizleri genellikle voltametrik, kromatografik veya spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılmaktadır. Bu analiz yöntemleri düşük derişimlerdeki elementlerin analizlerine olanak sağlasa da diğer analizler için uygun değillerdir. Ancak florimetrik yöntemlerin diğer yöntemlere göre daha seçici, daha düşük maliyetli ve daha hassas olması gibi birçok avantajı vardır. Bu nedenle son yıllarda yapılan birçok araştırmada bu iyonların tespiti analitik kimya, biyoloji ve çevre kimyası alanında büyük ilgi toplamıştır. Bu güne kadar farklı enzim, biyosensör ve

kimyasal sensör tiplerinin kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmış, bu çalışmalarda kationları ve anyonları tayin edebilen moleküller tasarlanmıştır [5]. Bu çalışmalarda özellikle toksik metaller olmak üzere kationların belirlenmesi için seçici floresans sensörler tasarlanarak geliştirilmiştir[6]. Değişik iyonlar ile kompleks oluşturabilecek yapılar ve floresans özellikteki yapıların birbirlerine çeşitli organik reaksiyonlar ile modifiye edilmesi sonucu bu iyonları tanımlayabilen supramoleküler sistemler elde edilmektedir.

Supramoleküler kimyanın doğuşu 19. yüzyılın son çeyreğine kadar uzanmasına rağmen, Charles J. Pedersen'in 1960'lı yıllarda ilk taç eter molekülü olan 18-crown-6 bileşiğini sentezlemesiyle büyük ilgi kazanmıştır [7]. Bu önemli gelişmeler neticesinde Donald J. Cram ve Jean-Marie Lehn yaptıkları çalışmalar ile iyon seçici reseptörler için "konak (host) - konuk (guest)" terimlerini supramoleküler kimyaya kazandırmışlardır. Bu yıllarda Jean-Marie Lehn tarafından supramoleküler kimya "moleküler ötesi kimya" ve "moleküller arası bağ kimyası" olarak tanımlanmıştır [8].

Floresan, ışığa duyarlı supramoleküller sistemler birçok alanda kullanılmaktadırlar. Anyon-kation sensörleri, pH sensörleri, lazer boyalar, molekül içi görüntüleme problemleri, moleküler mantık kapıları, ışık toplayıcılar olarak çok farklı işlevleri mevcuttur. Bu işlevsellikleri temelde algılama, depolama, işleme ve iletme özelliklerinden gelmektedir. Biyolojik çevre, tıbbi ve kimyasal bilimlerde, moleküler tanıma ve algılama için yapay reseptörlerin geliştirilmesi alanındaki çalışmalarda son zamanlarda büyük bir artış olmuştur. Özellikle metal iyonlarının tanınması ve algılanması için geliştirilen reseptörler üzerinde birçok çalışmalar yapılmış ve günümüzde de saygınlığını koruyan çalışmalar literatürde yerlerini almıştır [9].

Supramoleküler kimyanın alt alanlarından biri olan moleküler sensörler etkileyici bir geçmişe ve gelişime sahiptir. Jean-Marie Lehn'in host-guest yaklaşımı kullanılarak birçok çalışma yapıldı ve bu çalışmalar ile iyonlardan moleküllere kadar belirli türlere karşı çok seçici, hassas ve geri dönüşümlü reseptörler tasarlandı. Daha sonraları ise fotokimyasal özellikler moleküler sensörler fikrini tamamlamak için önemli bir araç haline geldi. Fotokimyasal moleküler sensör, algılayıcı olarak bir alıcı grup ve haberci olarak bir florofor grup içerir. Başka bir deyişle, seçici reseptör grup analiti tutar, florofor grup da

analit ile reseptör etkileşimi hakkında floresan emisyonu aracılığıyla bilgi verir. Bu yaklaşım molekül ölçekli analitlerin kolay, net, hızlı, seçici ve hassas algılanmasını sağlar.

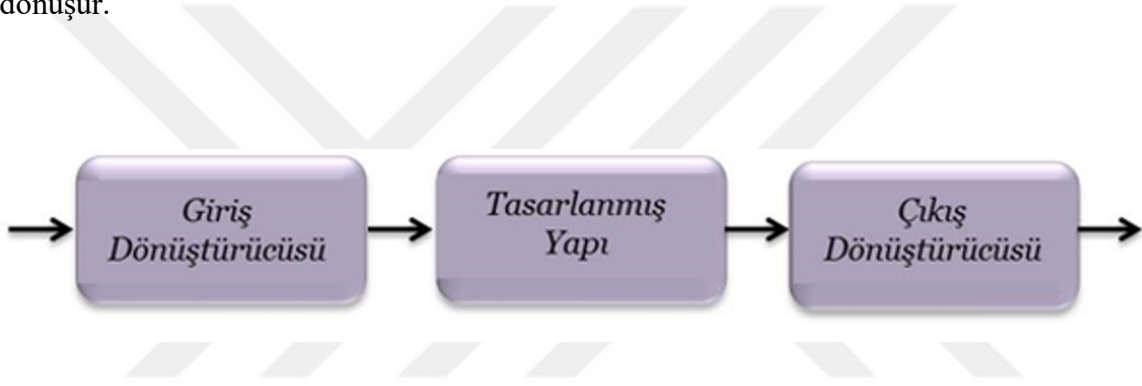
Doğal bileşikler ve ilaçların birçoğu heterosiklik halkalar içermekte, bunun için organik ve inorganik kimya alanlarında yapılan birçok çalışmanın önemli bir bölümünü heterosiklik bileşikler teşkil etmektedir. Heterosiklik bileşiklerde oksijen, azot ve kükürt gibi hetero atomlardan bir veya bir kaç halkadaki karbon atomuyla yer değiştirmiş olarak bulunmaktadır. s-Triazin halkası da bu gruba dahildir [10]. s-Triazin sentetik reçinelerin, ilaçların ve boya kompleksleri gibi birçok maddenin yapısında bulunmaktadır. Bundan dolayıdır ki, s-triazin bileşikleri endüstriyel öneme sahip bileşiklerden biridir. Yapısındaki klor atomlarının kolayca süstitüe olması son yıllarda araştırmacıları triazin konusunda çalışma yapmaya teşvik etmektedir.

s-Triazin bileşikleri, herbisit gibi önemli endüstriyel kullanımlarının yanı sıra cam, plastik, opto-elektronik (OLED ve Fotovoltaik hücreler), nanolitografi, eczacılık ve daha birçok alanda sıkça kullanılmaktadır. 1,3,5-triazin içeren simetrik bileşiklerin sıcaklık kontrolü ile aminler ve diğer nükleofilik moleküller ile reaksiyonları %95'e varan verimlerle elde edilebilmektedir. Ayrıca 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin (siyanürik klorür) bileşiği üzerinde bulunan 3 klor atomundan dolayı oldukça ilgi çekici bir bileşiktir. Buna bağlı olarak birinci klor atomuna tekli bağlanma one-pot (mono süstitüe), birinci ve ikinci klor atomuna aynı veya farklı süstitüent bağlanması two-pot (di süstitüe), birinci, ikinci ve üçüncü klor atomlarına aynı veya ayrı süstitüentlerin bağlanması haline ise tri-pot (tri süstitüe) triazinler denilmiştir. Tri süstitüe s-triazin reaksiyonları tek basamakta gerçekleştirilebilmelerine rağmen basamaklar halinde de yapılan uygulamaları vardır [11].

Bu çalışmada tezin giriş bölümünde, genel olarak tez aşaması boyunca iki kısım halinde incelemelerde bulunulacaktır. İlk kısımda sensör teknolojisi, kimyasal sensörler, katyon tanınma, anyon tanınma, kiral tanınma, triazin bileşiklerinin tarihçesi, sentezi ve uygulama alanları, kaliksaren bileşiklerinin tarihçesi, sentezi ve uygulama alanları hakkında incelemelerde bulunulacaktır. İkinci kısımda ise s-triazin türevlerinin sentezleri ve oksakaliks[2]aren[2]triazin türevlerinin sentezlerinin kaynak araştırmaları hakkında bilgiler verilecektir.

## 1.2. Sensör Teknolojisi

Herhangi bir fiziksel büyüklüğü çoğunlukla elektriksel sinyale dönüştüren cihazlara sensör denir [12]. Bu cihazlar endüstriyel aşamada koruma ve görüntüleme gibi birçok geniş kullanım alanına sahiptirler. Klasik anlamda bir sensörün algılama, ölçme ve okuma diyagramı Şekil 1.1'de gösterilmektedir. Sensörlere herhangi bir uyarıcı (girdi) uygulandığında (ışık şiddeti, yer değişimi, sıcaklık, manyetik alan veya pH değerleri gibi) fiziksel veya kimyasal birimler elektrik veya elektronik bir çıktı sinyaline dönüştürülür. Yani elektriksel olmayan bir girdi sinyali netice itibariyle elektriksel bir çıktı sinyaline dönüşür.



Şekil 1.1 Bir sensörün ölçme ve kontrol sisteminin fonksiyonel blok diagramı

Sensörler fiziksel ortam ile endüstriyel amaçlı elektrik/elektronik cihazları birbirine bağlayan bir köprü görevi görürler. Bu cihazlar endüstride işlem sürecinde kontrol, koruma ve görüntüleme gibi birçok geniş kullanım alanına sahiptirler. Pozisyon, seviye ve yer değişimi ölçümü, canlı ve hareket dedektörlerinde, hız ve ivme ölçümü, kuvvet ve gerilim, basınç, akış, akustik, nem, ışık vb. büyüklükleri algılayıp dönüştürme işlemlerinde kullanılırlar.

Günümüzde üretilmiş yüzlerce tip sensörlerden söz edilebilir. Mikro elektronik teknolojisindeki hızlı gelişmeler bu konuda her gün yeni tasarımlar ya da yeni bir uygulama tipi gelişmesine olanak sağlamıştır. Sensörler algılama çeşitlerine göre;

- Mekanik Sensörler
- Termal Sensörler
- Elektriksel Sensörler
- Manyetik Sensörler

- Optik Sensörler
- Kimyasal Sensörler

olmak üzere farklı gruplarda incelenirler. Biz çalışmamız doğrultusunda kimyasal sensör çalışması yapmayı planladığımızdan dolayı alt başlık olarak kimyasal sensörler başlığı altında devam edeceğiz.

### 1.2.1. Kimyasal Sensörler

Kimyasal sensörler, analiz edilen bileşene karşı özel hazırlanmış bir numunenin derişiminden yararlanarak elde edilen kimyasal bilgiyi analitiksel olarak yararlı bir çıktı sinyaline dönüştüren sistemlerdir. Kimyasal sensörlerde; reseptör yapı ile analit etkileşim içerisindedir. Bu sebepten dolayı analite maruz bırakılan moleküler sensör yapının kimyasında bir değişme meydana getirmektedir. Kimyasal sensörler; minyatürize edilebilirler, tek bir fiziksel ya da kimyasal özelliğın ölçülmesi gerekli değildir, eşdeğer ölçüm cihazlarına oranla daha az maliyetlidirler [13].

Genel olarak kimyasal sensörler iki kısımdan oluşur. Bunlar analit ile etkileşimde bulunacak reseptör yapı ile etkileşim neticesinde moleküler anlamda ortaya çıkan bilgiyi bir çıktı sinyaline dönüştürecek yapılardır. Reseptör yapı ile kimyasal etkileşime giren analit, moleküler düzeyde molekölün kimyasında bir değişme meydana getirir. Bu değişiklikler, fiziksel dönüştürücüler ile ölçülebilir bir duruma getirilir. Değişiklikler, elektriksel sinyal ile ilişkili olarak çıktı üretir ve bu çıktı sensör yapının çeşidine uygun olarak istenilen metot cinsine göre değerlendirilerek sonuca ulaşılır [14].

Kimyasal sensörlerin reseptör kısımları çeşitli tipte özellikler gösterir. Bunlar;

- Fiziksel özellik gösterenler: Kimyasal hiçbir tepkime gerçekleşmez. Örnek tipleri; absorban, kırılma indisi, iletkenlik, sıcaklık veya kütle değişimini temel alan örneklerdir.
- Kimyasal özellik gösterenler: Sensör bileşenine analitin katılımıyla oluşan bir kimyasal tepkimenin analitik sinyali üretmesi.

- Biyokimyasal özellik gösterenler: Bunlar da analitik sinyalin kaynağı olan bir biyokimyasal proses içerirler. Tipik örnekler, mikrobik potansiyometrik sensörler veya immünosensörlerdir. Kimyasal grupların bir alt grubu olarak görülebilirler. Bu tür algılayıcılara biyosensör denir [15-16].

Bazı durumlarda, bir sensörün kimyasal veya fiziksel bir prensipte çalışıp çalışmadığı kesin olarak bilinemeyebilir. Bu duruma örnek olarak bir adsorpsiyon prosesine bağlı durumlar verilebilir.

Sensörler normalde belirli örnek türlerinde belirtilen analitler için iyi tanımlanmış şartlar altında çalışacak şekilde tasarlanmaktadır. Dikkatli bir şekilde kontrol edilen çalışma koşulları altında, analit sinyali diğer numune bileşenlerinden bağımsız olabilir. Böylece numune önemli bir ön işleme tabi tutulmadan analitin belirlenmesine izin verilir. Aksi halde, çok değişkenli kalibrasyon yazılımı ve sinyal işleme metotları kullanarak çok bileşenli analiz için spesifik olmamasına rağmen tatmin edici tekrarlanabilir ve sensörler seri olarak kullanılabilir. Çok bileşenli analiz sistemleri sensör dizileri olarak adlandırılırlar [17-18].

İdeal bir kimyasal sensörde bulunması gereken bazı özellikler şu şekilde sıralanabilir; Yüksek seçicilik, kalibrasyon gerektirmemesi, tekrarlanabilirlik, yüksek kararlılık, geniş ölçüm aralığı, kullanım ömrü, tayin sınırı, hızlı çıktı üretmesi, hızlı yenilenme süreci, yüksek duyarlılık, küçültülebilirlik, sterilize edilebilirlik ve ucuzluk [19].

#### **1.2.1.1. Kimyasal Sensörlerin Sınıflandırılması**

Enstrümantasyon cihazlarının, mikroelektronik ve bilgisayar teknolojilerinin gelişmesi, kimyada kullanılan bilinen kimyasal, fiziksel ve biyolojik ilkelerden çoğunu kullanan sensörleri tasarlamayı mümkün kılar. Kimyasal sensörler, dönüştürücünün çalışma prensibine göre sınıflandırılabilir [20-24].

1. Optik cihazlar, analitin reseptör parçayla etkileşiminin sonucu olan optik özelliklerin değişimlerini inceler. Bu grup kimyasal sensörlerde uygulanan optik özelliklerin türüne göre daha da alt bölümlere ayrılabilir [12]:

- Şeffaf bir ortamda ölçülen absorbans, analitin kendisinin absorptivitesinden veya bazı uygun indikatörlü bir tepkime sonucunda oluşur.
- Yansıtma, genellikle immobilize edilmiş bir gösterge kullanılarak saydam olmayan ortamda ölçülür.
- Reseptör sisteminde bir kimyasal reaksiyon tarafından yayılan ışık yoğunluğunun ölçülmesine dayanan lüminesans.
- Işınlama ile oluşan pozitif emisyon etkisi olarak ölçülen floresans. Ayrıca, floresansın seçici olarak söndürülmesi bu gibi cihazların temelini oluşturabilir.
- Çözelti bileşiminde bir değişikliğin sonucu olarak ölçülen kırılma indisi. Bu olay aynı zamanda bir yüzey plazma rezonans efekti içerebilir.
- Işık emiliminin neden olduğu ısıl etkinin ölçülmesine dayanan optotermal sensörler.
- Örnek numunede mevcut parçacıklardan kaynaklanan etkiler ile ışık saçılması oluşumu.

Sensörlerde bu olguların çoğunun uygulanması, çeşitli konfigürasyonlarda optik fiberlerin kullanılması nedeniyle mümkün olmuştur. Bu cihazlara ayrıca optodlar adı verilmiştir. Şu anda yaygın olarak kullanılan fiber optiklerin, yalnızca çeşitli prensiplere dayanan geniş bir optik sensör grubunda uygulanabilen teknik cihazlar olduğu vurgulanmalıdır.

2. Elektrokimyasal cihazlar, elektrokimyasal etkileşim neticesinde analit-elektrot etkisini yararlı bir sinyale dönüştürür. Bu gibi etkiler elektrikle uyarılabilir veya sıfır akım şartında spontan bir etkileşime neden olabilir. Bu grup sensörler de aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilirler [12]:

- Amperometrik cihazlar da dâhil olmak üzere voltametrik sensörler, d.c. veya a.c. akım modu. Bu alt grup, kimyasal olarak inert elektrotlara, kimyasal olarak aktif elektrotlara ve modifiye elektrotlara dayanan sensörleri içerebilir. Bu grupta, harici akım kaynağı olan ve olmayan (galvanik) sensörler bulunmaktadır.
  - Gösterge elektrodunun (iyon seçici elektrot, redoks elektrodu, metal/metal oksit elektrotu) potansiyelinin bir referans elektrota karşı ölçüldüğü potansiyometrik sensörler.
  - Kimyasal olarak hassaslaştırılmış alan etkili transistörler (CHEMFET), analit ile aktif kaplama arasındaki etkileşimin etkisinin kaynak-boşalım akımı değişimine dönüştürüldüğü sensörlerdir. Analit ile kaplama arasındaki etkileşimler, kimyasal bakış açısından, potansiyometrik iyon seçici sensörlerde bulunanlara benzerdir.
  - Potansiyometrik katı elektrolit gaz sensörleri, (iyon seçici elektrot, redoks elektrodu, metal/metal oksit) gibi sensörlerden farklıdır çünkü yüksek sıcaklıkta katı elektrolitler ile çalışırlar ve genellikle gaz algılama ölçümleri için kullanılırlar.
3. Elektrokimyasal proseslerin gerçekleşmediği ölçümlere dayalı elektrikli cihazlar. Bu türdeki sinyal oluşumları, analitin etkileşiminin neden olduğu elektriksel özelliklerin değişmesinden kaynaklanır [12].
- Temel olarak gaz fazı dedektörleri olarak kullanılan metal oksit yarı iletken sensörleri, analit gaz bileşenlerinin geri dönüşümlü redoks süreçlerine dayanır.
  - Taşıyıcı yük yoğunluğunu değiştiren yük transfer komplekslerinin oluşumuna dayanan organik yarı iletken sensörler.
  - Elektrolitik iletkenlik sensörleri.
  - Elektriksel geçirgenlik sensörleri.
4. Hassas kütle ölçüm cihazları, özel tasarlanmış bir yüzeydeki kütle değişimini, yardım materyalinin bir özelliğindeki değişime dönüştürür. Kütle değişimine analit birikimi neden olur [12].



- Esas olarak gaz fazında kullanılan piezoelektrik cihazlar, aynı zamanda çözeltilerde, osilatörde analit kütlesinin adsorbe edilmesiyle oluşan kuvarz osilatör plakasının frekans değişiminin ölçülmesine dayanır.
  - Yüzey akustik dalga cihazları, belirli bir analit kütlesinin biriktirilmesinden etkilenerek üretilen bir akustik dalganın yayılma hızının modifikasyonuna bağlıdır.
5. Analizi yapılan bir gazın paramanyetik özelliklerinin değişmesine dayanan manyetik cihazlar. Bunlar, belirli oksijen monitörleri türleri ile temsil edilmektedir [12].
  6. Termometrik cihazlar, spesifik bir kimyasal tepkimenin veya analit içeren bir etkileşimde adsorpsiyonun ısı etkilerinin ölçülmesine dayanan yöntemleri içerir. Bu grupta ısı etkileri çeşitli şekillerde ölçülebilir, örneğin katalitik sensörler olarak adlandırılan bir yanma reaksiyonunun sıcaklığının ölçülmesi ve enzimatik reaksiyonlar bir termistör kullanılarak ölçümlenir [12].
  7. Diğer fiziksel özellikler örneğin; X-,  $\beta$ - ve  $\Gamma$ - ışınları kimyasal bileşimlerin belirlenmesinde kullanılması durumunda bir kimyasal sensörün temelini oluşturabilirler [12].

Kimyasal sensörlerin bu sınıflandırılması olası sınıflandırmalara alternatiflerden bir tanesidir. Örnek olarak sensörler bu sınıflandırmada, etkilerine göre sınıflandırmayı değil, etkiyi ölçmek için kullanılan yöntemlere göre sınıflandırılmıştır. Sensörlerin diğer bir sınıflandırılması ise belirli bir analiti algılamak veya belirlemek için uygulamaya göre yapılır. Örnek olarak; pH için, metal iyonlar için veya oksijen vs. gibi gazları belirlemek için tasarlanmış sensörler verilebilir. Kimyasal sensörlerin sınıflandırılmasına yönelik temel bir diğer sınıflandırma ise örneğin invivo kullanım amaçlı sensörler veya proses izleme ve benzeri sensör uygulama yöntem ve metotlarına göre yapılabilir. Biyosensörler özel bir sınıf olarak sınıflandırılmazlar, çünkü temel aldıkları süreç genel olarak kimyasal sensörler için ortaktır. Ayrıca reseptörde kullanılan biyolojik elementlere göre

farklılaşabilirler. Biyolojik elementler için ise, organizmalar, dokular, hücreler, organeller, membranlar, enzimler vs. gibi örnekler verilebilir. Biyosensörler, sinyalin amplifikasyonu için kullanılan birkaç enzimatik sisteme sahip olabilir [25].

### 1.2.1.2. Moleküler Sensörler

Moleküler sensörler, sensör molekül ve tanımlanacak maddenin varlığında özelliklerinde meydana gelen değişiklikleri bildiren moleküllerdir. Geleneksel kimyasal sensörlere örnek olarak, metallerin iletkenliklerindeki değişiklikler ile maddenin yüzeyine absorbe olan oksitleyici ve indirgeyici gazların tespitinde kimyasal sensörlerin kullanımı verilebilir [26]. Literatürde moleküler sensörlerin iki ana sınıfı vardır.

1. Elektrokimyasal sensörler
2. Optik sensörler

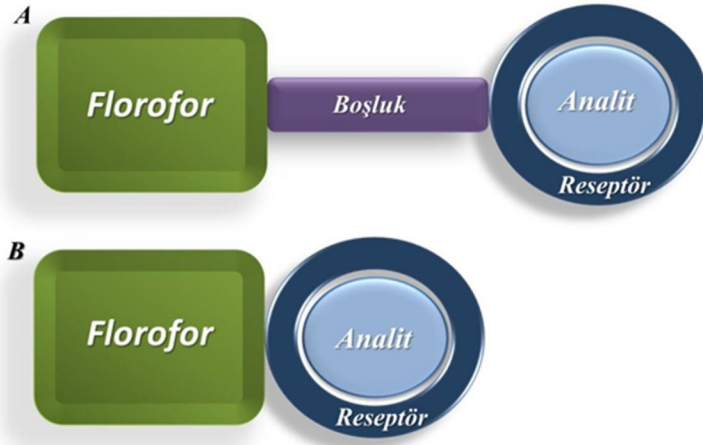
Elektrokimyasal sensörler tip olarak redoks aktif ünitelerindeki değişimlerin saptanmasında faydalıdır. Reseptör parçacığın redoks özelliklerinde meydana gelen değişiklikleri saptamak için siklik voltametreler gibi elektrokimyasal teknik olarak kullanılırlar. Elektrokimyasal sensörler nispeten basit sistemlerdir ve çalışma alanları sınırlanmıştır, çünkü biyolojik çalışmalar için kullanılamazlar. Optik sensörler ise; UV-VIS ve floresans esaslı moleküler sensörler olarak bilinirler. Absorpsiyon tabanlı sensörler, floresans sensörler ile karşılaştırıldığında duyarlılık problemlerine sahiptirler. Absorpsiyon spektrumundaki yoğunluk, ışığın numuneden geçen mesafesine bağlıdır. Floresans sensörler, madde derişimi ile orantılı sinyal verir. Bu nedenle, floresans sensörler ile madde derişimindeki değişiklikler hızla izlenebilmektedir.

Çeşitli analitleri belirlemek için atomik absorpsiyon, HPLC yöntemi vb. gibi enstrümental yöntem çiftleri vardır. Bu yöntemler, analit derişimleri hakkında doğrudan ve niceliksel bilgiler vermekteyken biyolojik numuneler için oldukça pahalı ve analiti tahrip edicidirler. Dolayısıyla, bu yöntemler biyolojik ve toksikolojik uygulamalarda *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar için uygun yöntemler değildir. Bunun yanında, floresans yöntemi tahribatsız, hızlı, basit, ucuz, seçici ve duyarlı bir yöntemdir. Floresans moleküler

sensörlerin kullanılması, kompleks enstrümantasyon veya numune hazırlama gerektirmedikleri için pratik bir yöntemdir ve hızlı optik sonuçlar verme avantajına sahip bir yöntemdir [27-29].

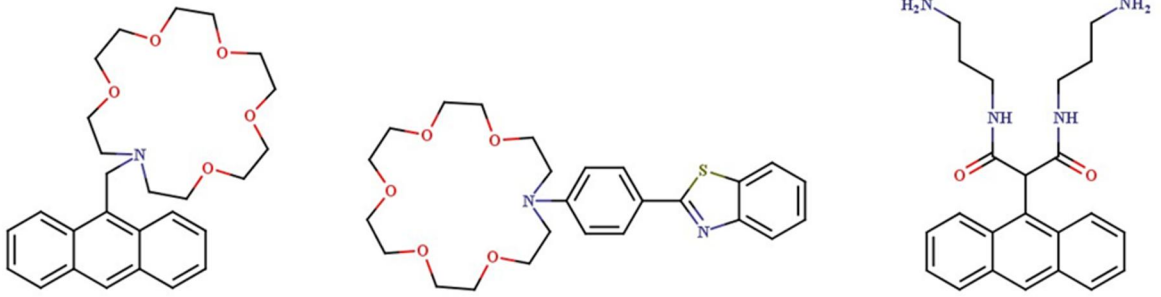
### 1.2.1.3 Floresan Moleküler Sensörler

Floresan kemosensörler iki farklı kısımdan oluşmaktadır. Bunlar sensör yani tanımlanmak isteyen analiti tanımlayan kısım ve florofor yani değişik yoğunlukta ve/veya farklı dalga boylarında ışığın analite göre durumunu rapor eden kısımdır. Yoğunluk farkı, floresan ışığın şiddetinde sönümlenme veya çoğaltma şeklinde olabilmektedir [30]. Işık yoğunluğuna dayalı olarak çalışan floresan dedektörlere floresan sensörlerini açma/kapama denir (Şekil 1.2 (A)). Floresan sönümlenme olayı analitlerin floresan saptanması için sinyal amplifikasyonu olarak açma türlerinden daha iyidir. Bunun nedeni, açık sistemli sensörleri yanlış ölçümlenme olasılığını azalttığından ve farklı analitlerin içinden spesifik olarak seçimli analiti seçmesinden kaynaklanır. Işık yoğunluğu ve dalga boyu değişimine dayalı olarak çalışan floresan sensörler ratiometrik sensörler olarak adlandırılır (Şekil 1.2 (B)). Ratiometrik floresan sensörler diğer sensör tiplerine göre daha avantajlı özelliklere sahiptirler. Bu özellikler, sensör yapıya analitin bağlanması ile florofor üzerindeki değişiklikleri bildirmek için farklı dalga boyunda iki sinyal verir. Bu sinyallerin durumları analitler hakkında bilgi veren sensör yapının hata payını azalmakta ve analitin incelenmesini zorlaştıran homojen olmayan numuneler üzerinde bile incelenme işlemini kolaylaştırmaktadır.



A) Flo-ro-for-boş-luk-re-sep-tör modeli B) Entegre olmuş flo-ro-for-re-sep-tör modeli

Şekil 1.2 Flo-ro-i-yo-n-o-for tiplerinin şematik gösterimi



Şekil 1.3 Floresans moleküler sensörlere bazı örnekler

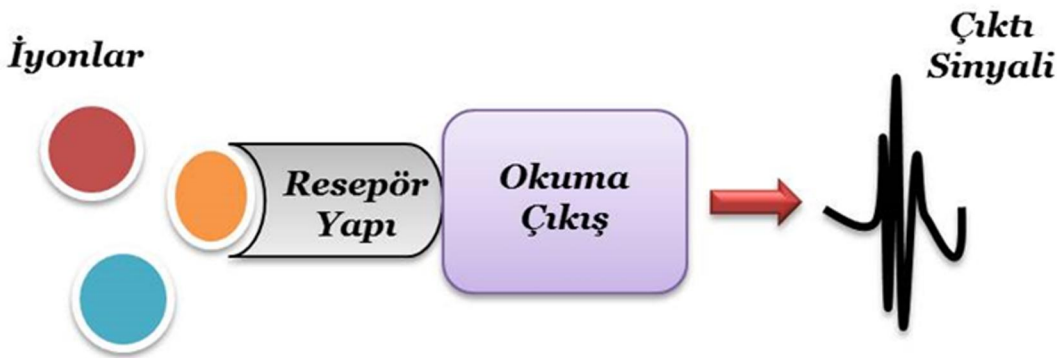
### 1.3. Katyon Tanıma

Biyolojik süreçte birçok önemli roller üstlenen katyonlar bulunmaktadır. Katyonların hücre membranlarındaki konsantrasyonu ayarlama, organik substratları hücre içine taşıma, kas kasılmalarını tetikleme ve sinir uyarılarının iletilmesi gibi işlemlerde birçok önemli görevleri bulunur. Metal katyonlar, katalitik proseslerde görevleri bulunan birçok enzimin aktif bölgelerinde bulunurlar. Ayrıca metal katyonları enzimlerin düzenliliği ve kararlılığı açısından hayati önem teşkil etmektedir.

Tıbbi açıdan metal komplekslerinin birçok kullanım alanları bulunmaktadır. Yumuşak dokunun manyetik rezonans (MR) ile görüntüleme işlemlerinde kontrast maddeler olarak kullanılan paramanyetik lantanit kompleksleri (örneğin Gd(III)) içerir. Buna ilave olarak depresyon tedavisi altındaki hastalarda lityumun serum seviyelerini kontrol etmek ve yüksek tansiyon durumunda potasyumu kontrol etmek oldukça önemlidir. Çinko ve alüminyumun Alzheimer hastalığında olası etkileri olduğu da son yıllarda gündeme gelmektedir.

Ağır metallerin tanınmasını sağlamak amacıyla geliştirilen reseptörlerin tasarımı ve geliştirilmesi oldukça önemli bir konudur. Ayrıca Pb(II), Cd(II) ve Hg(II) gibi katyonların diğer katyonlar varlığında seçici olarak tanınması işlemleri de oldukça önemli konulardandır. Çünkü Pb(II), Cd(II) ve Hg(II) gibi katyonların çevre açısından kirlenici etkileri ve toksisiteleri bilinmektedir. Bu yüzden çevre kirliliğinin önlenmesi için bu tip katyonların erken teşhis edilmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle seçici katyon reseptörlerinin üretilmesi ve geliştirilmesi için son yıllarda büyük çabalar sarf edilmektedir.

Genel olarak kimyasal sensör çalışmalarında, katyonları seçici olarak tanımlayabilen bir reseptör grup veya ligand ve fiziksel olarak sinyal değişimlerini algılayarak iki grup arasındaki etkileşimi gösteren bir metot gereklidir [31] (Şekil 1.4). Yapısında donör gruplar bulduran reseptörler, alkali veya toprak alkali metallere geçiş metallere kadar birçok katyonla kompleks oluşturma kabiliyetine sahiptirler.

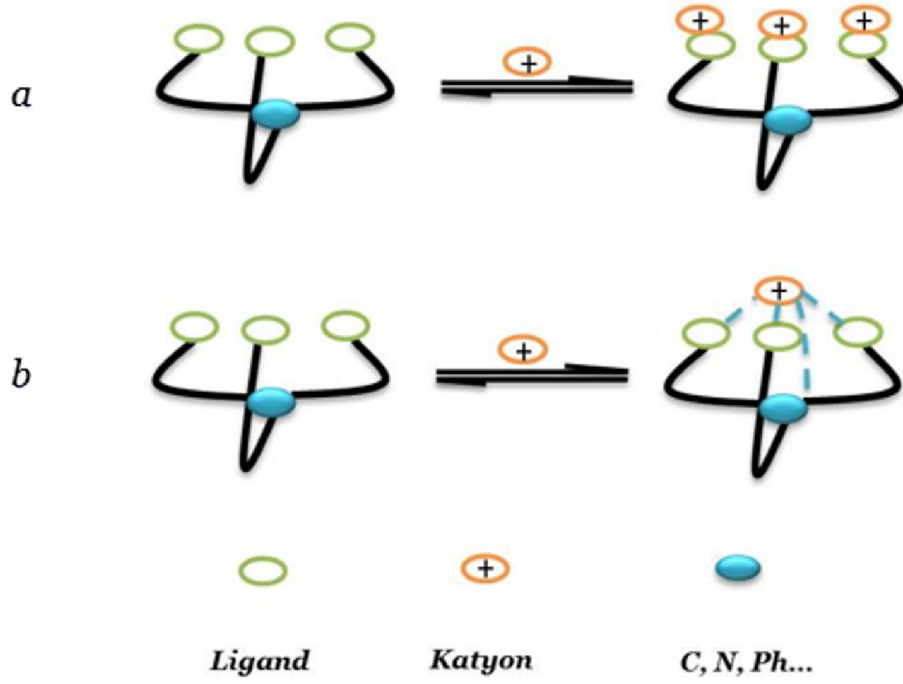


Şekil 1.4 İyonlar ile seçimli bir şekilde etkileşime giren bir kimyasal sensörün yapısı ve çalışma sistemini özetleyen diyagram

Bu tür reseptörlere çeşitli modifikasyonlar sonucunda istenilen metal iyonlarına karşı seçici olarak kompleks yapabilme özelliği kazandırılabilir [32-33]. Bu şekildeki katyon reseptörleri dizayn etmenin temel prensipleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Tercih edilen ligandda yeterli sayıda donör atom bulunmalıdır. Donör atom sayısı koordinasyon sayısını sağlaması açısından oldukça önemlidir.
- Tasarlanmış sensör yapıda reseptör grupların koordinasyonu sağlayacağı yüzeyinin büyüklüğü metal katyonunu içerisine alacak şekilde olmalıdır.
- Donör grupları bulunduran uçların, koordinasyon küresi oluşumunu sağlayabilecek esneklikte olması gerekmektedir.
- Şelatlama veya çözünen donör gruplar, bir tripodal reseptör içinde birleştiğinde kompleksleşme mekanizmasında, örneğin iyon değiştirme veya iyon çiftleşmesi gibi mekanizmalar dikkate alınmalıdır.
- Şelatlama esnasında çözünen donör gruplar, reseptör içinde etkileştiğinde kompleksleşme mekanizmasında, iyon çiftleşmesi veya iyon değiştirme gibi mekanizmalar dikkate alınmalıdır.

Katyon tanınma hususunda literatürde en çok tercih edilen reseptör türleri tripodal reseptörlerdir. Tripodal reseptörler ilginç koordinasyon özellikleri, yüksek termodinamik kararlılıkları ve kinetik özelliklerinden dolayı metal iyonlarıyla kompleks oluşturabilirler [34-36]. Tripodal reseptörlere metallerin koordinasyonu, oktahedral kompleksleşme veya çok çekirdekli kompleksleşmeler şeklinde üç boyutlu olarak bağlanma ile gerçekleşebilir (Şekil 1.5).

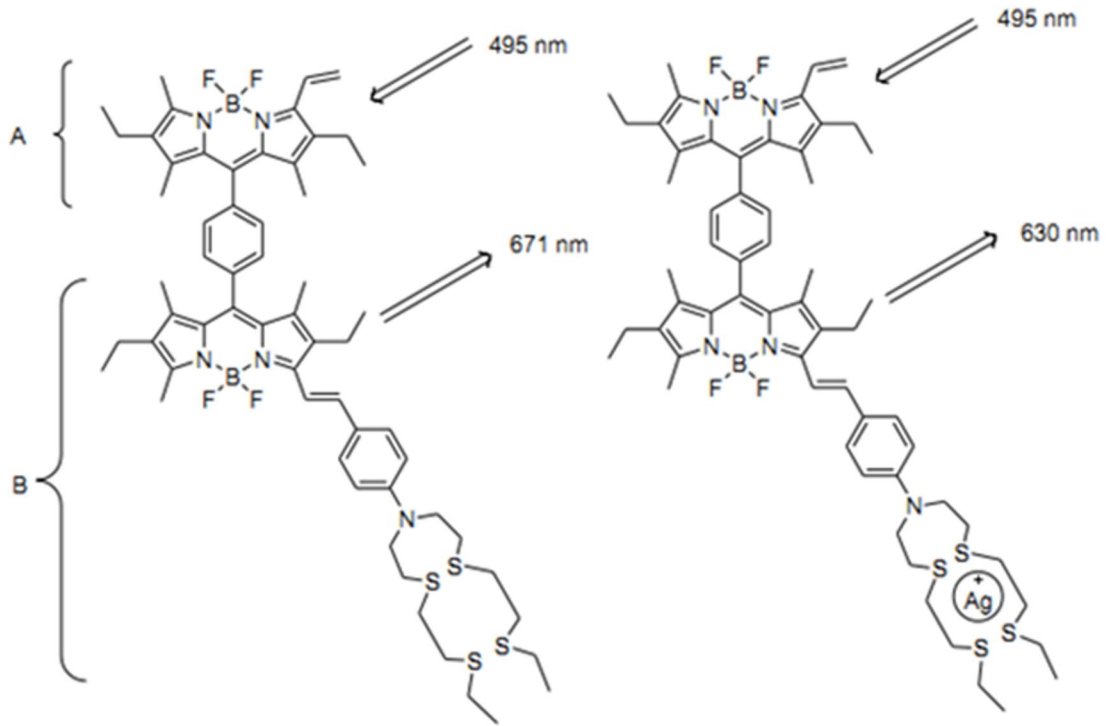


a) polinükleer kompleks oluşturması b) yüzeyde tek metal merkez oluştururken üçlü koordinasyon yapması  
Şekil 1.5 Katyon tanıma amacıyla geliştirilmiş tripodal reseptörlerinin koordinasyon mekanizmaları

Kimyasal olarak katyon tanıma çalışmalarında reseptör seçimi birincil öncülüğü teşkil etse de kullanılacak metot seçimi ve reseptör ile koordinasyon sağlayan katyonun fiziksel olarak bir sonuç vermesi, kullanılacak metoda göre bir uyarıcı türün bulunması da önemli konuların başında gelmektedir. Tasarımı yapılan ve geliştirilen bir kimyasal sensörde fiziksel uyarıyı sağlayacak birimlerin hızlı sonuç ve analitik olarak güvenilirliği yüksek sonuçlar vermesi işlemleri de oldukça önemli konulardandır. Bu yüzden güvenilirliği yüksek metotlar en etkili ve en kesin sonuç verecek metotlar olacaktır. Katyonların reseptörler ile etkileşimini fiziksel olarak bir sonuca dönüştürecek birçok metottan kullanılan metoda göre sınıflandırılma işlemini kimyasal sensörler başlığı adı altında incelemiştik. Bu sınıflandırma basamaklarına bağlı olarak çalışmamızın sonucu doğrultusunda yapmış olduğumuz araştırmalar neticesinde floresans uygulamaları olan kimyasal sensör dizaynı hedeflerimizden bir tanesidir.

### 1.3.1. Katyon Tanıma Çalışmaları

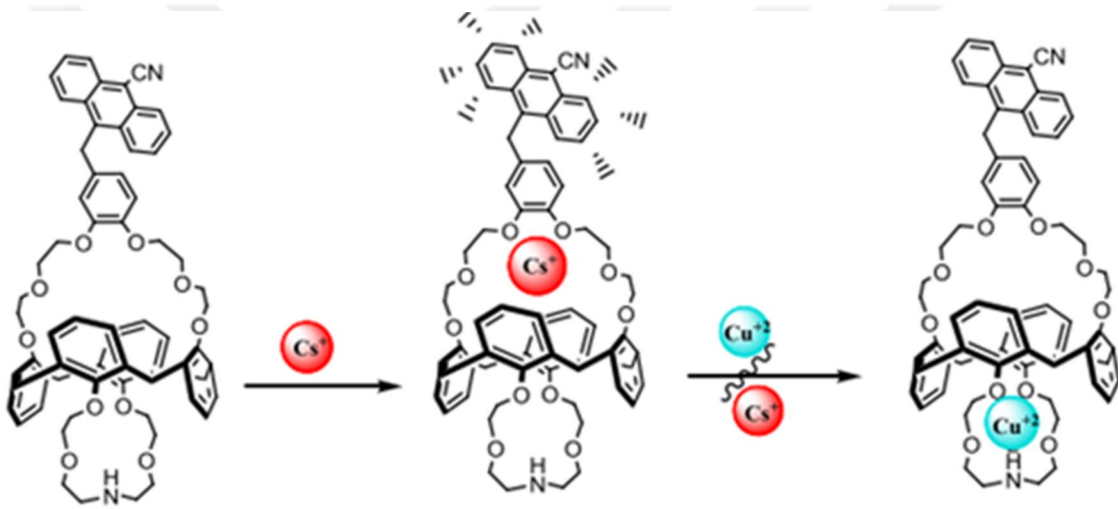
Akkaya ve grubu tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmadaki gümüş katyonunun nicel tanınması için PET mekanizması kullanan floresans tabanlı kimyasal sensör Şekil 1.6'da gösterilmiştir. Geliştirdikleri sensör bileşikte florofor olarak BODIPY bileşiği kullanmışlardır. Modifiye edilmemiş BODIPY çekirdeği (A) 495 nm dalga boyunda absorpsiyon yaparken, modifiye edilmiş BODIPY çekirdeği (B) 495 nm dalga boyunda absorpsiyon yapmamaktadır. Sensör yapısına 495 nm dalga boyunda ışık ile uyarıldığı anda (A) kısmının absorbe ettiği ışık (B) tarafından alınıp floresans olarak verilmektedir. Bu floresansın dalga boyu yapılacak analizlerce 671 nm iken molekül gümüş iyonu ile etkileştiği zaman bu değer 630 nm dalga boyuna kaymaktadır. Ayrıca elde ettikleri bu sensör yapı Pb(II), Fe(II), Hg(II), Co(II) ve Mn(II) gibi katyonlar varlığında da floresans özelliğinde belirgin değişimlere yol açmamaktadır. Bu sonuç ile elde edilen yapının gümüş iyonu için seçici özellikte olduğu belirtilmektedir [37].



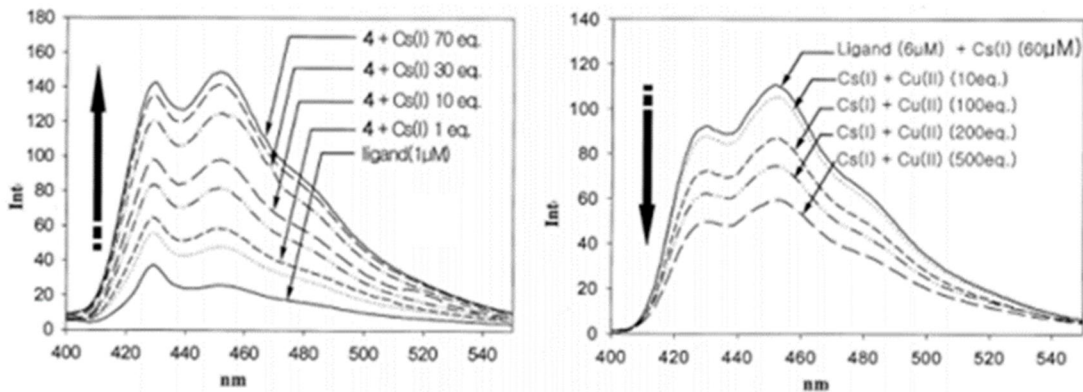
Şekil 1.6 Ag<sup>+</sup> iyonu tanımlayabilen bir floresans sensör



Kim ve grubu 2007 yılında yapmış oldukları sensör çalışmasında florofor grup olarak antresen kullanarak yeni bir kaliks[4]aren türevi sentezlemişlerdir (Şekil 1.7). Sentezledikleri molekülün floresans ışık altında  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ , ve  $\text{K}^+$  iyonlarına karşı diğer metallere oranla daha duyarlı oldukları tespit edilmiştir.  $\text{Cs}^+$ - $\text{Cu}^{2+}$  ve  $\text{Cs}^+$ - $\text{Ag}^+$  iyonları ile floresans özelliklerindeki değişimler ölçümlenmiştir.  $\text{Cs}^+$  iyonu crown halkası ile kompleks oluşturmuş ve floresans ışımaya yapan kaliks[4]aren bileşiğine  $\text{Cu}^{2+}$  iyonlarının ilavesiyle floresans özelliğinin kaybolduğunu floresans spektrumu ile göstermişlerdir [38].  $\text{Cs}^+$  iyonu ile olan kompleksleşmenin bozulması durumunu ise  $\text{Cu}^{2+}$  iyonlarının ortama ilavesinden sonra azacrown halkasıyla kompleks yapmasıyla (Şekil 1.8) açıklamışlardır.

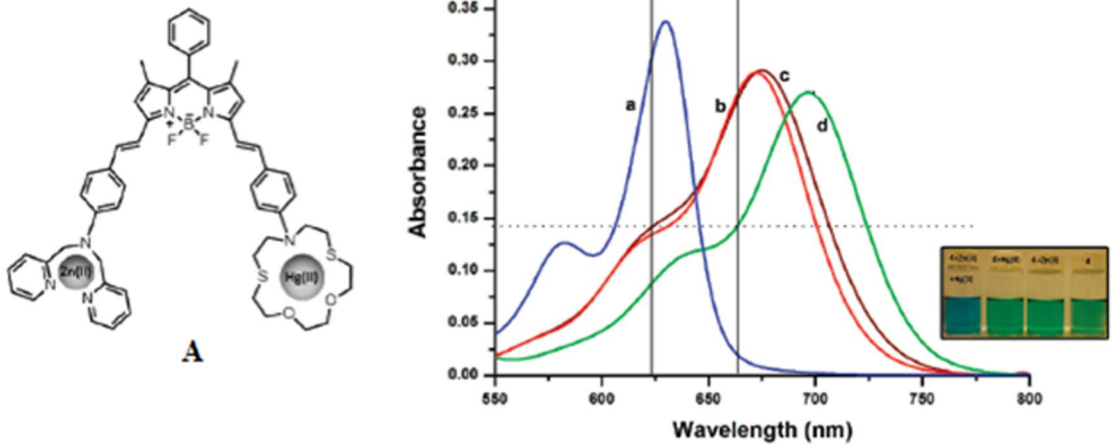


Şekil 1.7 Antresen türevli kaliks[4]aren sensörü yapısı ve  $\text{Cs}^+$  ve  $\text{Cu}^{2+}$  iyonları ile kompleksleşme modelleri



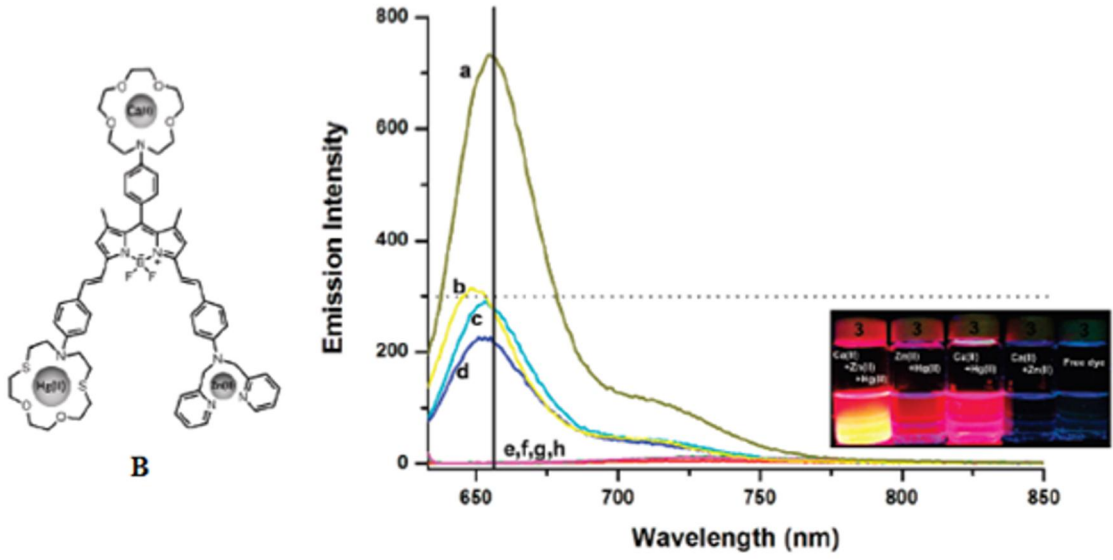
Şekil 1.8 Antresen türevli kaliks[4]aren sensörünün  $\text{Cs}^+$  ve  $\text{Cs}^+$  ile birlikte  $\text{Cu}^{2+}$  iyonları varlığında floresans spektrumu

Akkaya ve grubu 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada Hg(II) ve Zn(II) iyonlarını aynı anda tanımlayabilen bir BODIPY türevi geliştirmişlerdir [39]. BODIPY çekirdeğine ICT donörü olarak tutturulmuş iki farklı liganda sahiptir. Distyryl-Bodipy boyarmaddesi asetonitril içerisinde 698 nm de absorbans piki verir. Zn(II) iyonlarının eklenmesi ile absorbansta 675 nm ye küçük bir mavi kayma olmaktadır. Benzer bir kayma da Hg(II) ilave edildiği zaman olmaktadır. İki iyon aynı anda ilave edildiği zaman ise, pikler daha kısa dalga boylarına doğru kayar, metallerin bağlanması ile oluşan kompleks maksimum olarak 630 nm de absorbans gösterir. Bu absorbans değerlerinde seçici olmaksızın iki metal iyonundan birinin ve/veya her ikisinin de ortamda olduğunun göstergesidir.



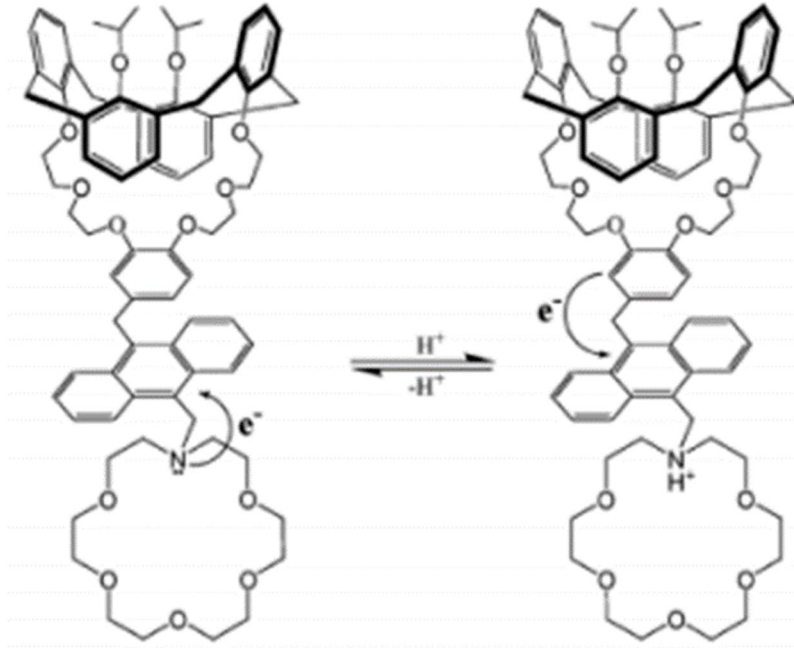
Şekil 1.9 Zn (II) ve Hg (II) iyonları varlığında bileşik A ve bu iyonlar varlığında bileşik A'nın absorbans spektrumu

Bileşik A ile yaptıkları çalışmada aynı molekülün mezo pozisyonuna taç eter ligandının takılması ile üçüncü bir metal iyonunu tanımlama çalışması da yapılmıştır [39]. Aza taç eter ile koordine olacağını düşündükleri daha sert bir iyon olan  $Ca^{2+}$  iyonunu tercih etmişlerdir. Bu koordinasyon sonucunda absorbans spektrumunun değişmesi beklenilemez bir durumdur fakat diğer metal iyonlarından daha büyük konsantrasyonda eklenmesi zorunlu olduğu için yine de 25 nm lik bir maviye kayma gösterir ki bu da ICT donör ligantıyla olan girişimin göstergesidir. Reseptör bileşik B'nin absorbans değişimleri çok karmaşık durumda iken emisyon spektrumları Şekil 1.10'da görüleceği üzere değişiklikler daha iyi bir görünüm sergilemektedir.



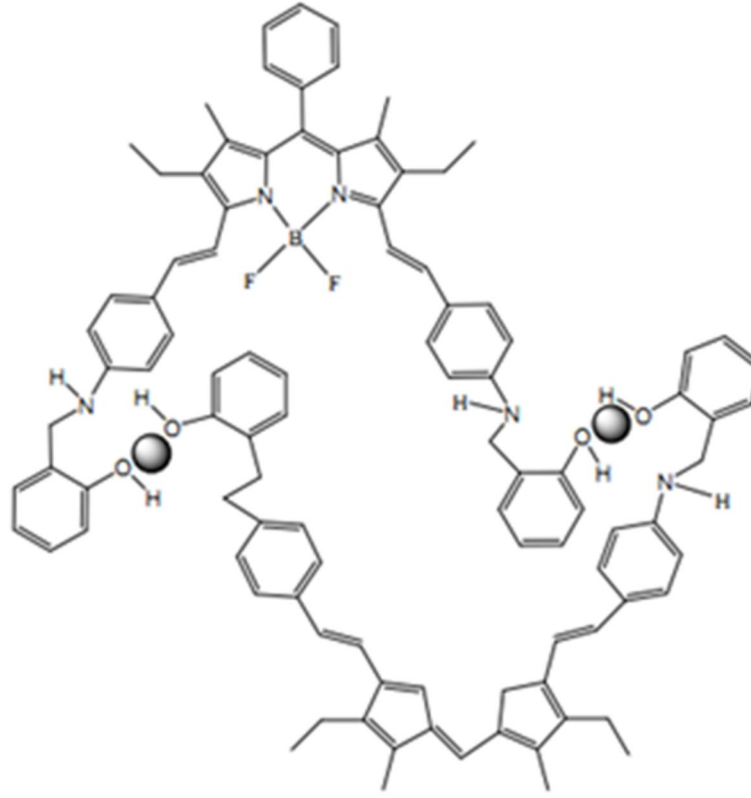
Şekil 1.10 Zn(II), Hg (II) ve Ca(II) iyonları varlığında bileşik B ve bu iyonlar varlığında bileşik B'nin emisyon spektrumu

Ji ve grubu 2000 yılında iki farklı bağlanma noktasına sahip bir florofor grup içeren kaliks[4]aren türevi sentezlemiştir [40] (Şekil 1.11). Yapıdaki azotaç halkasındaki azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çiftinin transferinden dolayı PET ile antrasenin floresansının azalmasından dolayı zayıf bir emisyon özelliği sergilemektedir. Asidik ortamda ise azot atomu protonlanır, fakat yine benzen halkasından elektron transferi PET gerçekleştiği için emisyon şiddeti azalır. Normal şartlarda bu bileşiğin metanoldeki çözeltisine  $K^+$  ve  $Cs^+$  iyonları ilave edildiği zaman  $Cs^+$  iyonunun emisyon şiddetini değiştirmedeği halde  $K^+$  iyonunun emisyon şiddetini arttırdığını, asidik ortamda ise  $K^+$  iyonu emisyon şiddetini değiştirmezken  $Cs^+$  iyonunun emisyon şiddetini arttırdığını gözlenmiştir. Bu sonuçlardan anlaşılacağı gibi  $K^+$  iyonu azacrown halkası ile  $Cs^+$  iyonu ise benzocrown halkası ile kompleks yapmıştır. Bu nedenle sentezlenen bu bileşiğin hem  $K^+$  iyonu için hem de  $Cs^+$  iyonu için sensör özelliği gösterdiğini belirtmişlerdir.

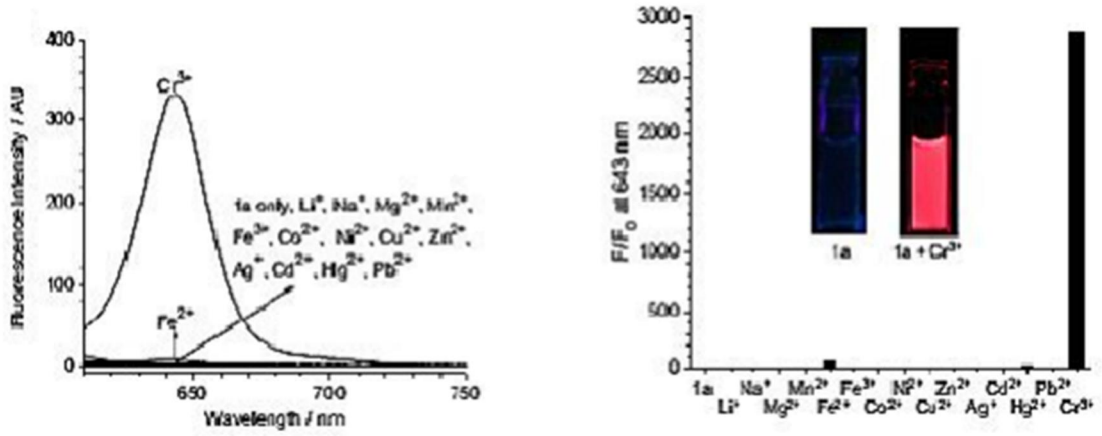


Şekil 1.11 Antrasen ve crown eter türevli kaliks[4]aren molekülünün kimyasal yapısı

Kasyon tanıma adına 2010 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise Dongping Wang ve çalışma grubu yapısında azot ve oksijen ihtiva eden yeni bir BODIPY bileşiği elde etmişlerdir [41]. Elde ettikleri bileşiğin çeşitli metal iyonlarına karşı floresans özellikleri incelenmiş ve netice olarak BODIPY bileşiğinin  $Cr^{3+}$  haricinde diğer metal iyonlarının varlığında floresans özelliğinde büyük bir değişme olmadığı sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak elde ettikleri BODIPY bileşiğinin  $Cr^{3+}$  için seçici özellikte olduğu ve  $Cr^{3+}$  iyonu için tanıma çalışmalarında kullanılabileceği vurgulanmıştır. Sentezlenen BODIPY bileşiği Şekil 1.12’de görülmektedir. Ayrıca çeşitli metal iyonları varlığında bu bileşiğin floresans şiddetinde meydana gelen değişimleri gösteren spektrumda Şekil 1.13’de görülmektedir.

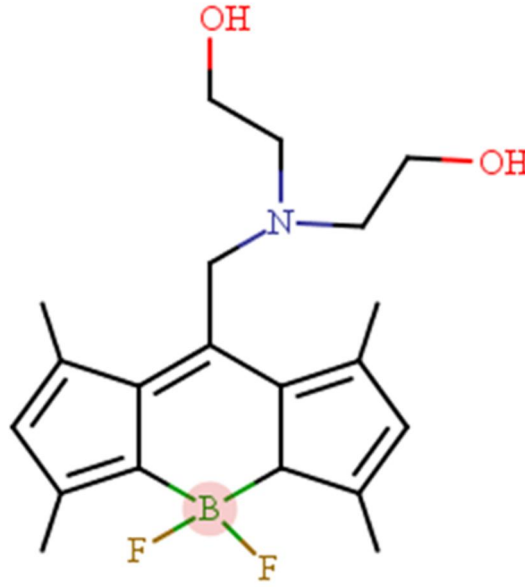


Şekil 1.12 Bodipy temelli Cr(III) sensörü



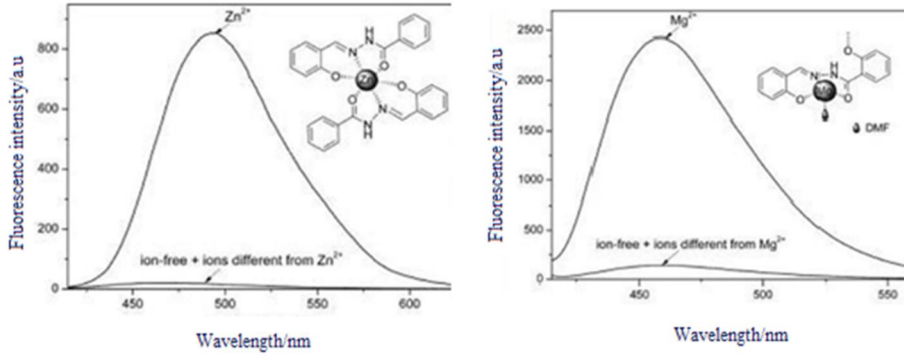
Şekil 1.13 Bodipy temelli floresans Cr(III) sensörünün diğer metal iyonları ile floresans şiddetini gösteren spektrum ve kıyaslanmaları

Mao Zhong Tian ve grubu, 2009 yılında yaptıkları çalışmada Pb(II) iyonlarına karşı yüksek seçicilik gösteren BODIPY türevi sentezlenmiştir [42]. Bu çalışmada BODIPY bileşiği 496 nm dalga boyunda absorpsiyon yaparken 505 nm dalga boyunda ise emisyon sergilemiştir. Sentezlemiş oldukları Pb(II) sensörü Şekil 1.14’de görülmektedir. Ayrıca bu çalışmada kurşun iyonları BODIPY türevi ile koordinasyon sağladığı zaman BODIPY çekirdeğinden kurşun iyonuna doğru bir enerji transfer işleminin gerçekleştiği anlaşılmıştır.



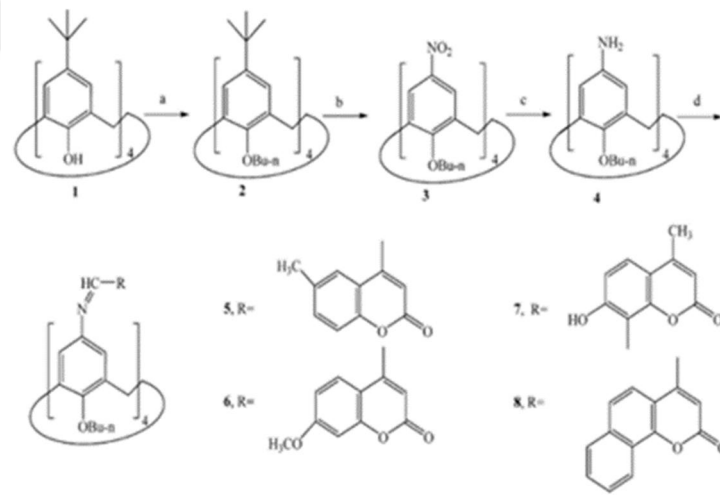
Şekil 1.14 Bodipy türevli Pb(II) sensörü

Kasyon tanımda floresans indikatörler adına yapılan bir başka çalışmada, Lina Wang ve çalışma grubu 2011 yılında tasarlamış oldukları Schiff bazı bileşiklerini sentezlemeyi başarmışlardır [43]. Çalışmanın sonunda sentezlemiş oldukları fonksiyonel Schiff bazı bileşiklerinin çeşitli metal iyonlarına karşı floresans uygulamalarını yapmışlardır. Netice olarak sentezledikleri bileşiklerin  $Mg^{2+}$  ve  $Zn^{2+}$  iyonlarına karşı yapılan floresans uygulamalarda bu iyonların floresans şiddetini arttırdıkları görülmüştür. Sentezlemiş oldukları Schiff bazı bileşiklerinin farklı metal iyonları ile yapılan uygulamalar sonucunda  $Mg^{2+}$  ve  $Zn^{2+}$  iyonlarına karşı seçici oldukları sonucuna varılmıştır.

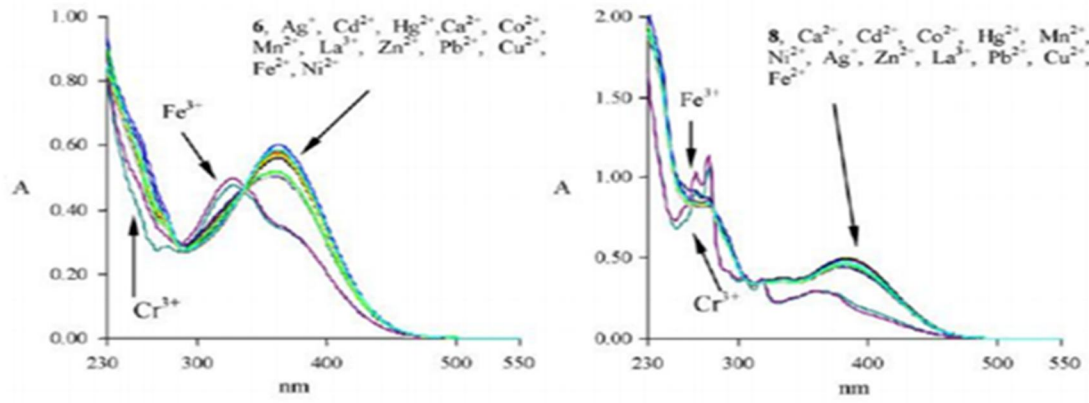


Şekil 1.15 Shciff bazı temelli floresan Zn(II) ve Mg(II) sensörünün emisyon spektrumları

Kasyon tanıma alanında 2008 yılında yapılan bir çalışmada Feng ve arkadaşları üzerinde 4 kumarin grubu bulunduran kaliksaren bileşikleri sentezlemişlerdir [44] (Şekil 1.16). Sentezlemiş oldukları bileşiklerin UV-vis spektrumları ile  $Fe^{3+}$  ve  $Cr^{3+}$  iyonlarına karşı seçici geçirgen olarak davrandıklarını görmüşlerdir (Şekil 1.17).

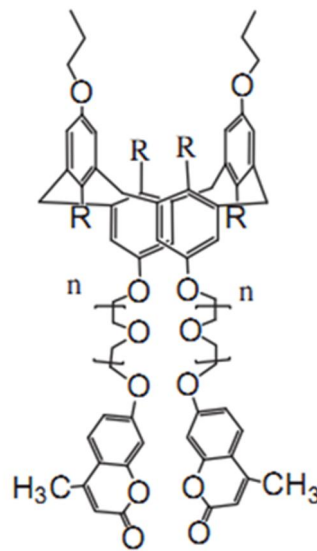


Şekil 1.16 Kumarin birimleri içeren kaliks[4]aren bileşikleri



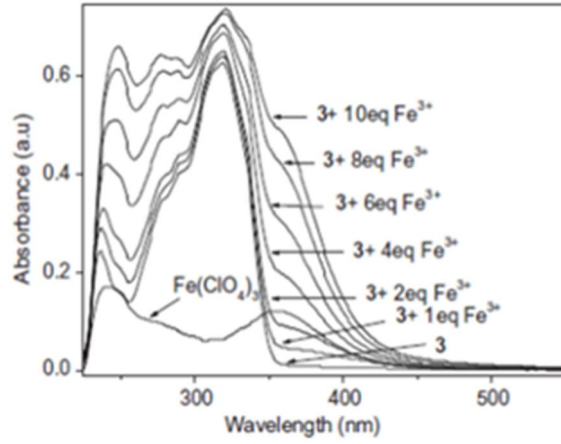
Şekil 1.17 Kumarin birimleri bulunduran kaliks[4]aren bileşiklerinin çeşitli katyonlar varlığındaki UV-vis spektrumları

Bir diğer katyon tanıma çalışmasında Paul ve grubu 2013 yılında yaptıkları çalışmada, etilen glykol birimleriyle birlikte florofor olarak kumarin içeren kaliks[4]aren reseptörü sentezlenmiştir [45] (Şekil 1.18). Bir kaliks[4]aren türevi olan bu bileşiğin çeşitli metaller varlığında emisyon spektrumları incelenmiştir. Elde ettikleri bulgular neticesinde bileşiğin  $Fe^{3+}$  katyonuna karşı 1:1 oranında güçlü kompleks oluşturdukları gözlemlenmiştir. Sentezlemiş oldukları kaliks[4]aren türevi olan bileşik ve çeşitli derişimlerde demir katyonu ilavesiyle elde edilen absorbans spektrumu Şekil 1.19'da görülmektedir.



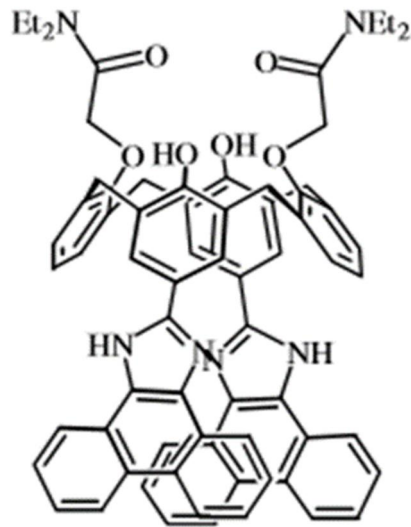
Şekil 1.18  $Fe^{3+}$  katyonuna duyarlı florofor kumarin birimleri içeren kaliks[4]aren



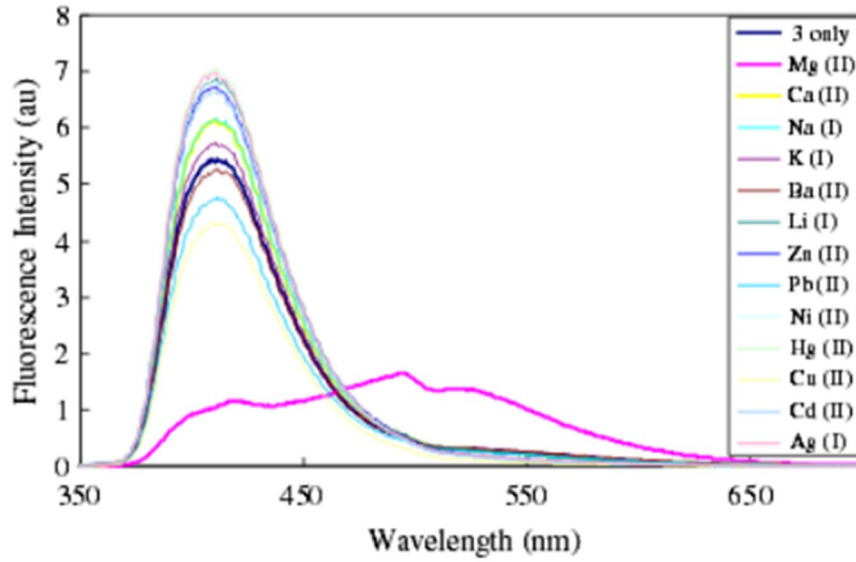


Şekil 1.19 Florofor kumarin grupları bulunduran kaliks[4]aren bileşiğinin farklı derişimlerdeki  $\text{Fe}^{3+}$  katyonu varlığındaki absorbsans spektrumu

Chang ve ekibi 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada  $\text{Mg}^{2+}$  katyonunu seçimli olarak tanımlayabilen floresans özellik gösteren kaliks[4]aren türevi sentezlenmiştir [46]. Yapmış oldukları analizler neticesinde bileşiğin çeşitli katyonlar ile emisyon spektrumları incelenmiş ve  $\text{Mg}^{2+}$  iyonuna karşı seçimli bir sensör geliştirdiklerini göstermişlerdir. Kaliks[4]aren türevi olan ve floresans özellik gösteren bileşik ve floresan lamba varlığında bileşik ile bileşik içerisine  $\text{Mg}^{2+}$  ilavesiyle oluşan renk değişimi Şekil 1.20'de gösterilmektedir. Bileşiğin çeşitli katyonlar varlığında alınan emisyon spektrumu Şekil 1.21'de gösterilmiştir.

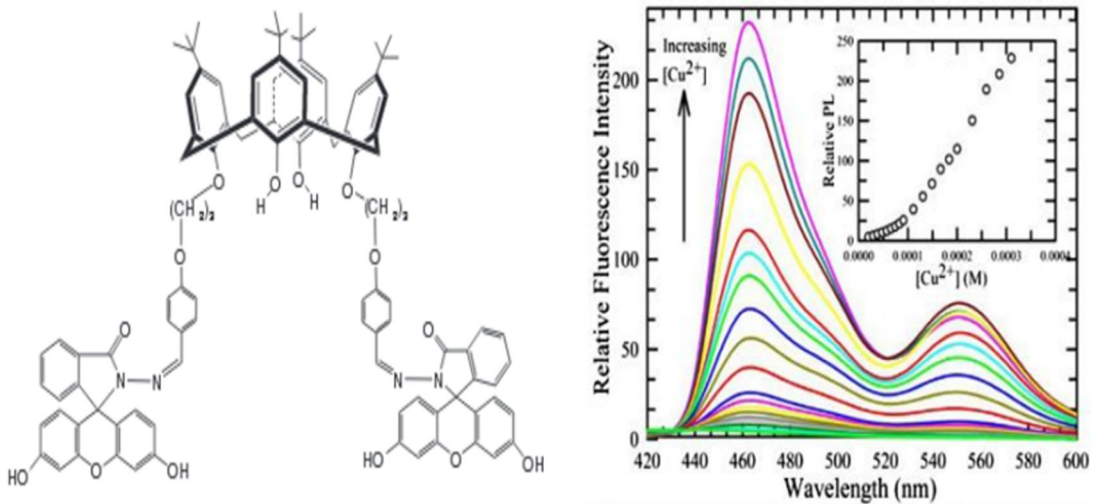


Şekil 1.20  $\text{Mg}^{2+}$  iyonuna karşı duyarlılık gösteren kaliks[4]aren türevi



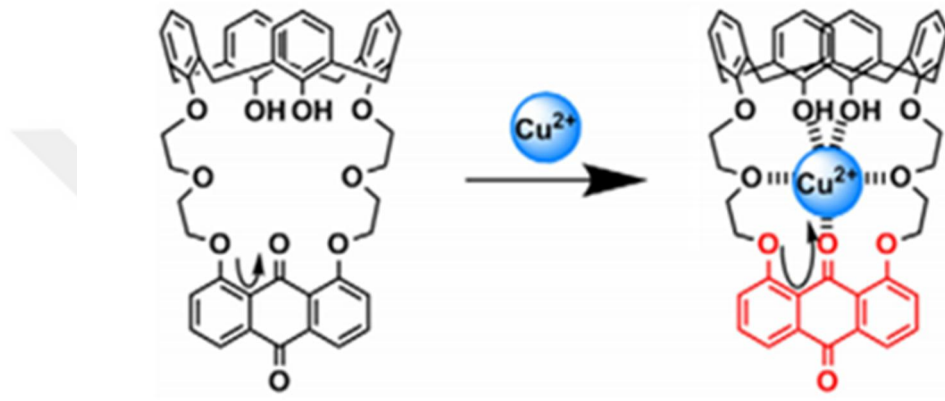
Şekil 1.21 Sensör bileşiğin çeşitli katyonlar varlığındaki emisyon spektrumu

Chawla ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada, florosein bazlı yeni bir kaliks[4]aren reseptörü sentezlemişlerdir [47]. Daha sonra bu bileşiğin asetonitril çözücüsü içerisinde metal iyonlarına karşı floresans özellikleri incelenmiştir. Elde ettikleri bulgular doğrultusunda geliştirdikleri bu reseptör yapının  $\text{Cu}^{2+}$  iyonuna karşı yüksek seçici özellik gösterdiğini bulmuşlardır. Kaliks[4]aren türevi olan reseptör bileşik ve emisyon spektrumu Şekil 1.22’de gösterilmiştir.



Şekil 1.22 Florosein birimleri bulunduran kaliks[4]aren türevi ve bu bileşiğin  $\text{Cu}^{2+}$  duyarlılığını gösteren emisyon spektrumu

Kim ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada üzerinde antrokinon grubu taşıyan kaliks[4]aren türevi elde etmişlerdir [48]. Elde ettikleri yapıyı (Şekil 1.23) çeşitli metaller varlığında asetonitril içerisinde UV-vis spektrofotometresi ile incelemişlerdir. Birçok metal üzerinde yapılan analiz işlemlerinin sonucunda elde ettikleri yapının  $\text{Cu}^{2+}$  iyonu ile 1:1 oranında kompleks yaptığı ve 450 nm dalga boyunda yeni bir absorpsiyon bandı göstererek sarıdan kırmızıya kayan bir renk değişimi olduğunu gözlemlemişlerdir.



Şekil 1.23 9,10-antrokinon grubu taşıyan kaliks[4]aren türevi ve  $\text{Cu}^{2+}$  iyonu ile yaptığı kompleksleşme modeli

#### 1.4. Anyon Tanıma

Anyon tanıma kimyasının kökeni 1960'lı yılların sonunda Pedersen'in taç eterlerin sentezini ve Lehn'in koordinasyon kimyasının ilk çalışmalarını yayınladığı zamanlarda atılmıştır. 1970'lerde I. ve II. gruptaki metal ve amonyum katyonlarının tanınması koordinasyon kimyası açısından çok ilgi görmüş ve günümüzde supramoleküler kimyanın gelişmiş bir alanı haline gelmiştir. Bunların aksine anyonların algılanması pek ilgi çekici değildi ve sadece son yirmi yılda bazı anyonların doğasında olan bağlayıcı etkisinin verdiği zararları çözümüleme yönünde çalışmalar yapılmıştır. Son yıllarda anyon tanımla çalışmalarının supramoleküler kimya adına bu denli büyüme göstermesinin bazı nedenleri bulunmaktadır. Anyonlar biyolojik sistemler içerisinde her yerde bulunurlar. Genetik bilgi taşırlar (DNA bir polianyondur) ve enzim substratlarının birçoğu anyoniktir. Anyonlar aynı

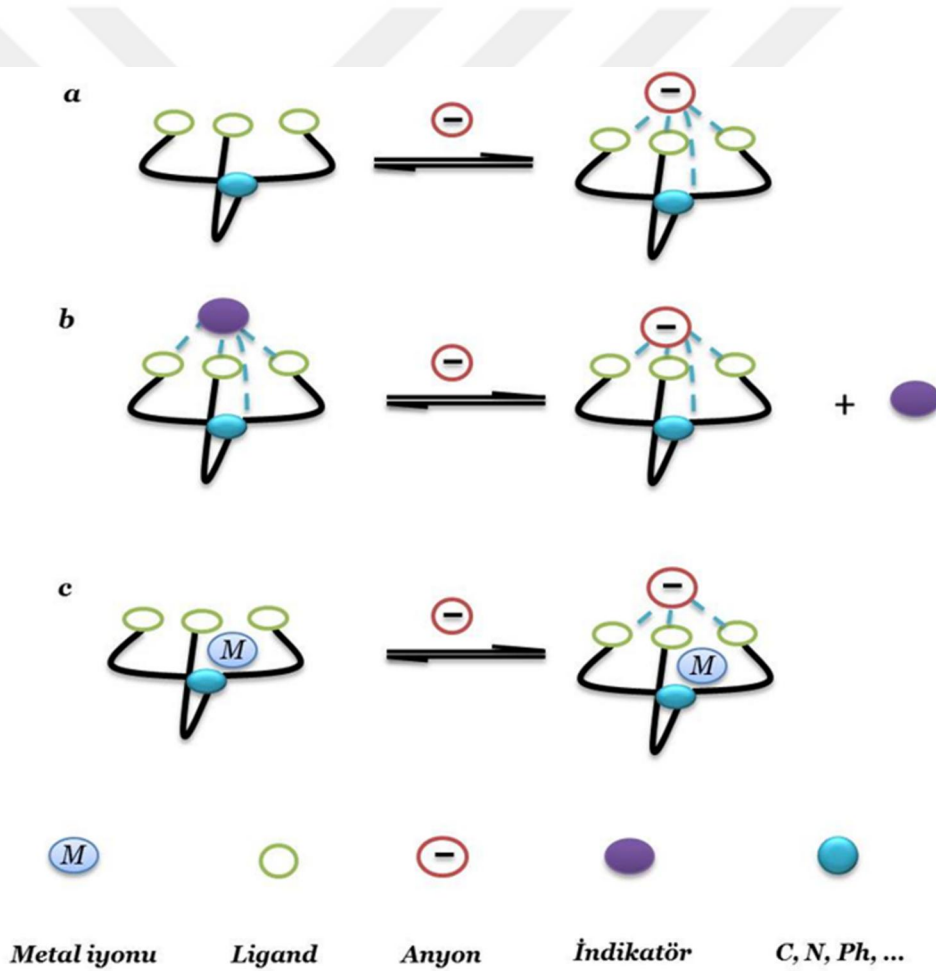
zamanda tıp alanında ve kataliz alanlarında çeşitli işlevlere sahiptirler. Bazı anyonların doğada birçok kirletici etki gösterdikleri de bilinmektedir. Kirletici anyonların tanınması için anyon reseptörlerinin tasarımı oldukça önemli ve zorlayıcıdır. Anyon reseptörlerinin tasarlanmasında karşılaşılan zorlukların bir takım sebepleri mevcuttur. Anyonlar genellikle katyonlara göre daha büyük bir yarıçapa sahiptirler bu nedenle anyonların tanınması koordinasyon merkezi ile elektrostatik bağ kurması oldukça zordur. Ayrıca anyonlar pH değerlerine karşı oldukça hassastırlar. Bu nedenle reseptörler hedef anyonun pH değerinde (çoğunlukla nötr veya fizyolojik pH'da) işlev görmelidirler. Anyonik türler çok çeşitli geometrilere sahiptir ve bu nedenle reseptörler anyonik konuklarını tamamlayıcı hale getirmek için daha yüksek bir tasarım ürünü olmaya ihtiyaç duyarlar. Çözücü etkileri ve anyon bağlanma mukavemetinin getirdiği zorluklar da anyon reseptörlerinin tasarlanmasında göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle potansiyel bir anyon reseptörü tasarımı için anyon tanınması olayın gerçekleşeceği çözücü ortamıyla etkili bir rekabet ortamı hazırlanmalıdır. Çözücü ortamlarının farklılığı nedeniyle biyolojik ortamlarda anyon tanınma olayı daha güçtür.

Anyon tanınma çalışmaları son yıllarda literatürde saygınlığını koruyan ve güzel bir araştırma alanıdır. Sentetik metotlar ile geliştirilen anyon reseptörleri genellikle pirol, Lewis asitleri, poliamonyumlar, kaliksarenler, amidler, üre ve tiyoüre gibi grupların farklı kombinasyonlarından oluşurlar. Yüksek seçicilikte bir anyon reseptörü tasarlamak için anyonun geometrisi, bazlığı, çözücünün doğası dikkate alınmalıdır. Tripodal anyon reseptörleri tasarlamamanın genel özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- Tercih edilen ligandın üzerinde etkileşme merkezi olarak görev yapacak yeterli sayıda pozitif yüklü veya nötral elektron eksikliği olan grupların bulunması
- Koordinasyon küresi oluşumunu sağlayabilecek esneklikte bir yapıya sahip olması gerekmektedir. Bu reseptörler fosfat, klorat, karbonat gibi trigonal oksianyonlara karşı güçlü bir afinite gösterirler [49].
- Klasik kompleksleşme mekanizması da uygulanabilir. Bu durumda etkileşimler kovalent olmayan etkileşimlerdir. Kovalent olmayan etkileşimler; hidrofobik, elektrostatik etkileşme, hidrojen bağı, metal iyonuna koordinasyon ve bu etkileşmelerin bir kombinasyonundan oluşur. Anyonun üzerindeki hidrojen bağı

yapma yeteneği, etkileşim merkezlerinin sayısı, büyüklüğü, şekli ve asit-baz özellikleri de dikkate alınmalıdır.

Anyon reseptörlerinin çeşitli basamaklar ile sentezlenmesi ve yapılan uygulamaları içeren çok sayıda çalışma literatürde bulunmaktadır. Anyon reseptörlerinin tasarlanmasında anyonların bağlanma merkezi olarak genel olarak amit, üre ve tiyöre grupları taşıyan reseptörler en çok tercih edilen yapılardır. Anyon tanıma amaçlı sentezlenen tripodal reseptörler, anyonlar ile üç farklı tipte etkileşim gösterirler. Bu etkileşimler Şekil 1.24'de gösterilmektedir.

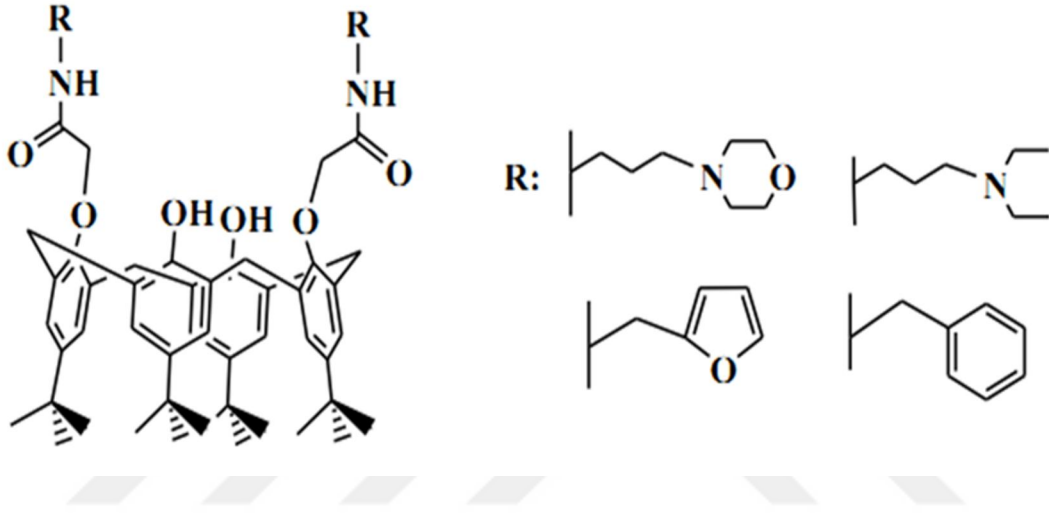


a) doğrudan hidrofobik veya hidrojen bağı gibi non-kovalent etkileşimlerle anyonu bağlama; b) metal kompleksle elektrostatik etkileşme; c) indikatörle yer değiştirme

Şekil 1.24 Tripodal anyon ve kation reseptörlerinin etkileşimini gösteren şema

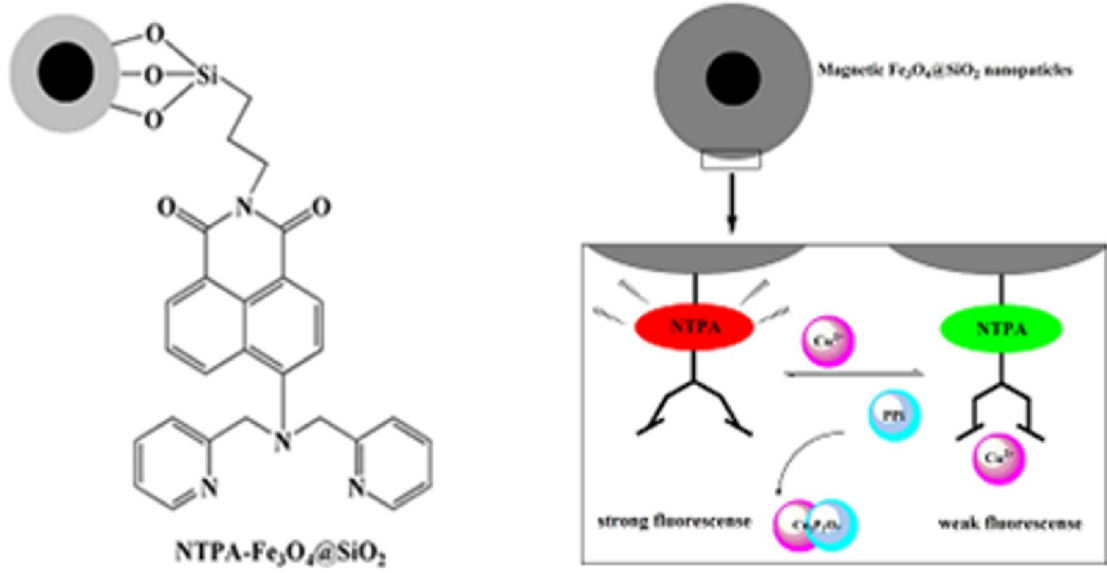
### 1.4.1. Anyon Tanıma Çalışmaları

Yılmaz ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada kaliks[4]arenin farklı amid türevleri sentezleyerek (Şekil 1.25) toksik anyonlar olan kromat ve dikromat ile kompleksleşme özellikleri incelenmiştir [50]. Sonuç olarak çalışmalarında elde ettikleri amido kaliks[4]arenler ile yüksek verimde kromat anyonu ekstrakte etmişlerdir.

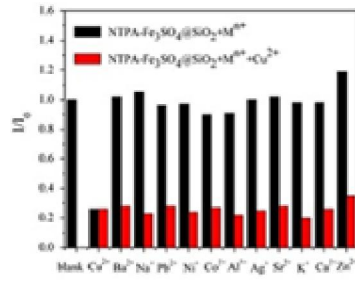


Şekil 1.25 Kromat ekstraksiyonu için kullanılan kaliks[4]arenler

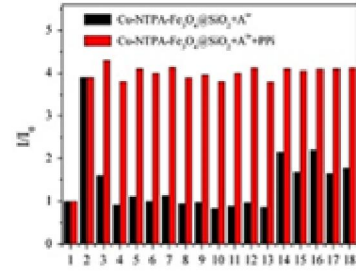
Tian ve arkadaşları 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada PPI ve Cu<sup>2+</sup>'yi aynı anda tanımlayabilen reseptör molekül geliştirmişlerdir [51]. Katyonik ve anyonik yapıları aynı anda tanımlayabilen bir sensör geliştirdikleri için çalışmaları ayrı bir ilgi çekicidir. Katyon ve anyonu aynı anda tanımlayabilen bu molekülü sentezlemek için 1,8 naptalinamid floroforu ile birlikte bis(2-piridinmetil)amin ve DPA kullanarak kromofor NTPA sentemişlerdir (Şekil 1.26). Sonra bazı aşı yöntemleri kullanılarak geliştirilmiş manyetik nanopartikül Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ SiO<sub>2</sub> yapısı kromofor NTPA reseptörüne aşılannmıştır. Sentezledikleri reseptör yapıya NTPA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ SiO<sub>2</sub> adını vermişlerdir.



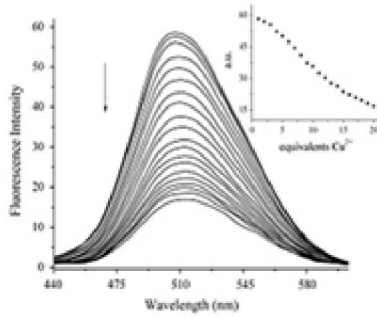
Şekil 1.26 Sensör NTPA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>'nin kimyasal yapısı ve sensör yapının Cu<sup>2+</sup> ve PPI varlığındaki floresans durum mekanizması



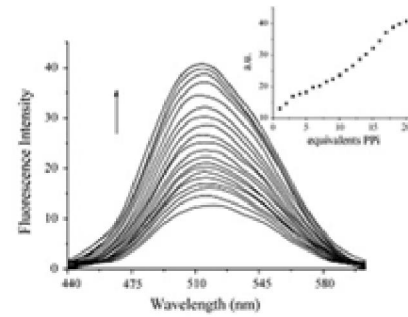
NTPA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>'nin çeşitli katyonlara duyarlılığı



NTPA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>'nin çeşitli anyonlara duyarlılığı



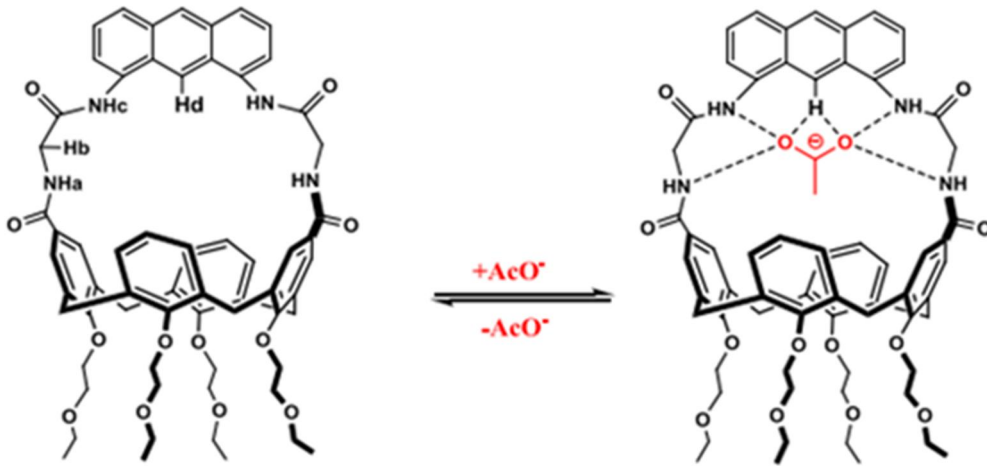
NTPA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>'nin çeşitli katyonlar varlığındaki floresans emisyon spektrumu



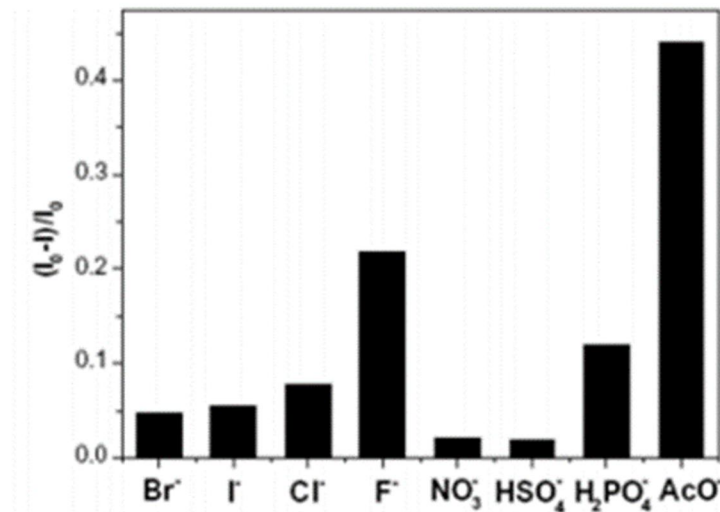
NTPA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>'nin çeşitli anyonlar varlığındaki floresans emisyon spektrumu

Şekil 1.27 Çalışma dahilinde yapılan katyon ve anyon çalışmalarının sonuçlarını gösteren şema

Miao ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada kaliks[4]aren bileşiğinde bulunan fenolik birimleri antresen grubu ve glisin grupları ile fonksiyonlandırarak yeni bir kaliks[4]aren türevi sentezlemişlerdir [51]. Sentezlemiş oldukları kaliks[4]aren türevi yeni bir anyon reseptörü olarak işlev görecektir. Bu bileşik Şekil 1.28’de görülmektedir. Elde etmiş oldukları bileşiği  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $NO_3^-$ ,  $I^-$ , ve  $HSO_4^-$  iyonlarına göre  $AcO^-$  iyonuna karşı PET mekanizmasına göre iyi bir sensör özellik gösterdiğini bulmuşlardır. Amit NH, antresen birimi 9-H ve asetat iyonu arasında hidrojen bağı bulunmasından yararlanarak  $^1H$ -NMR spektrumundaki sinyal kaymalarından da yararlanılarak kompleksleşme hakkında bilgi edinmişlerdir.



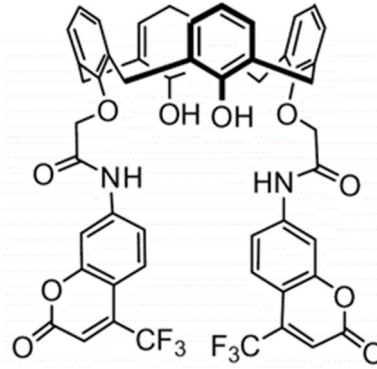
Şekil 1.28 Yapısında antresen grubu bulunduran kaliks[4]aren türevi ve asetat anyonu ile kompleksleşme modeli



Şekil 1.29 Antresen grubu bulunduran kalik[4]saren bileşiğinin çeşitli anyonlar ile etkileşimi sonucunda floresans şiddetindeki sönümlenme oranları

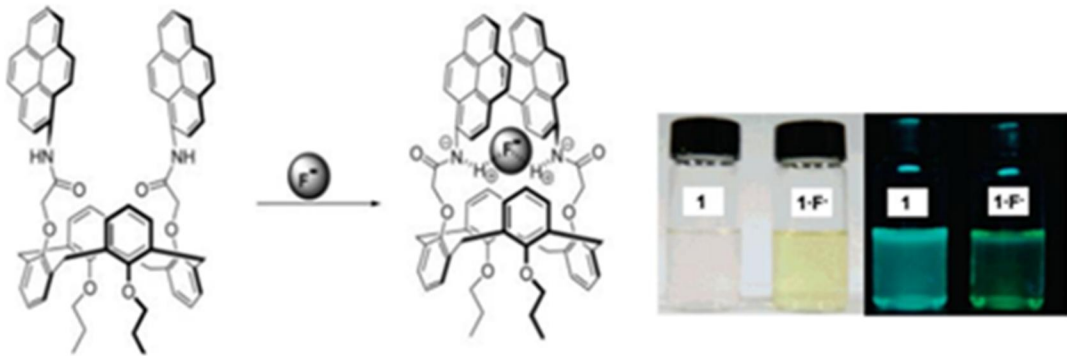


Lee ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, yapısında kumarin bulunan bir kaliks[4]aren amit türevi sentezlemişler (Şekil 1.30) ve bu bileşiği sensör çalışmalarında kullanmışlardır [52]. Florür anyonu için UV-vis kompleksleşme çalışmaları neticesinde hidrojen bağları ve sonrasında NH-amit gruplarının proton bırakması sonucu bileşiğin absorpsiyon spektrumunda kırmızıya kayma görülmüştür. Böylece elde ettikleri bileşiğin flor iyonu için sensör özelliğine sahip olduğu görülmüştür.



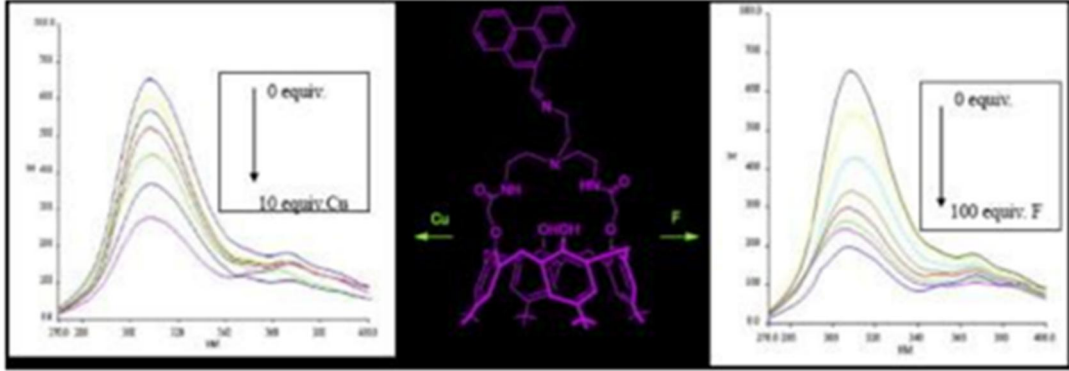
Şekil 1.30 Flor iyonuna karşı sensör özellik gösteren kaliks[4]aren türevi

Kim ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada, üzerinde piren grubu bulunduran kaliksaren diamit türevini sentezlemişlerdir [53]. Elde ettikleri bu bileşiğin çeşitli anyonlar varlığında (F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>) floresans özelliklerini incelemişlerdir. Bileşiğin flor iyonu ile etkileşiminden sonra aldıkları floresans şiddetinin arttığını görmüşlerdir.



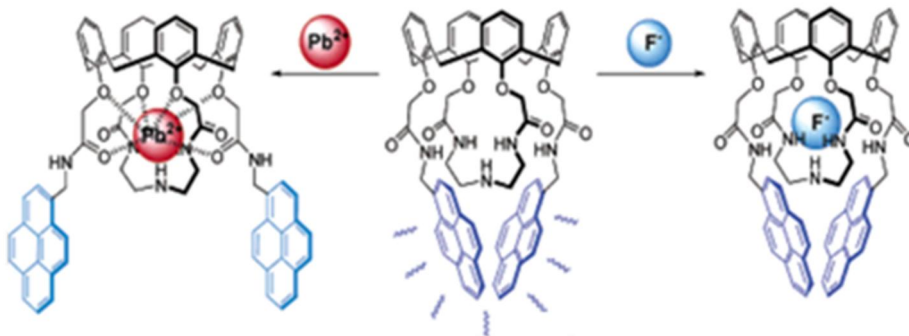
Şekil 1.31 Yapısında piren grupları bulunduran azokaliks[4]aren bileşiği ve florür anyonu ile yaptığı kompleksleşme modeli

Akceylan ve Şahin 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada fenantren temelli kaliks[4]aren türevini sentezlemişler ve bu bileşiğin NMR spektrumları alınarak koni konformasyonunda olduğunu ispatlamışlardır [54]. Ayrıca elde ettikleri bileşiğin çeşitli anyon ve kationlar varlığında floresans özelliklerini incelemişler ve  $F^-$  ve  $Cu^{2+}$  iyonlarına karşı duyarlı bir sensör görevi görebileceğini floresans emisyon spektrumları ile göstermişlerdir.



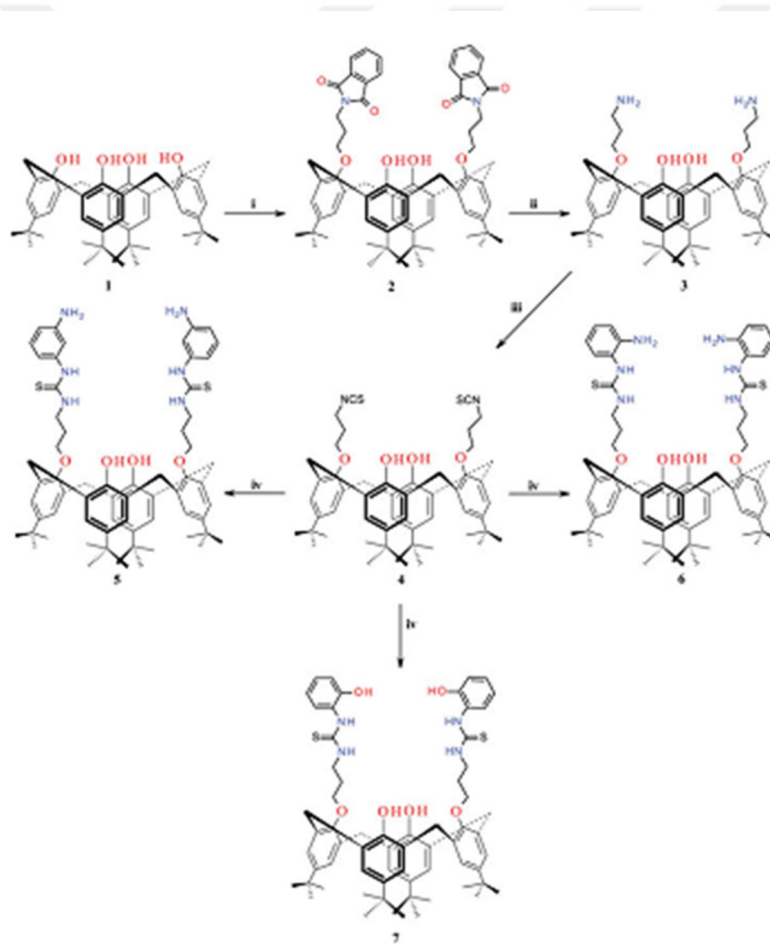
Şekil 1.32 Sentezlenen bileşiğin kimyasal yapısı ve floresans spektrumları

Lee ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada Şekil 1.33'deki kaliks[4]triazocrown-5 bileşiğine 2 piren grubu bağlamışlardır [55]. Elde ettikleri bileşiği florometrede 343 nm dalga boyunda ışık ile uyardıklarında 448 nm dalga boyunda bir emisyon yaptığını görmüşlerdir. Daha sonra elde ettikleri bileşiğin, çeşitli konsantrasyonlarda  $Pb^{2+}$  ve  $F^-$  iyonları varlığında emisyon şiddetinin azaldığını bulmuşlardır.



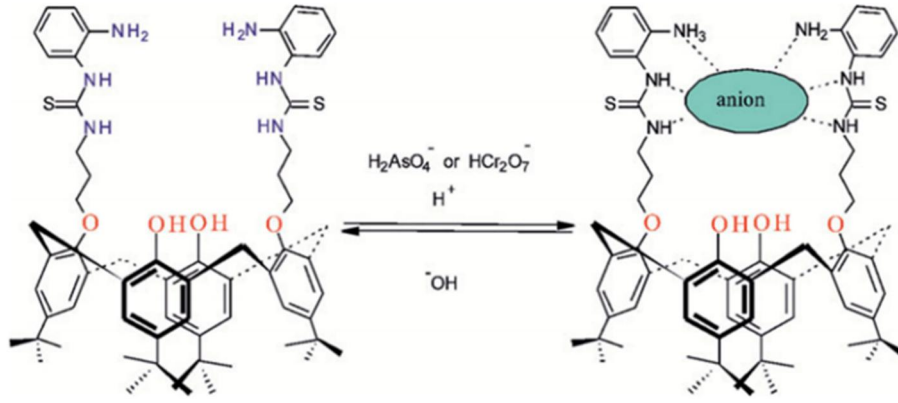
Şekil 1.33 Sentezlenen bileşik ve bu bileşiğin  $Pb^{2+}$  ve  $F^-$  kompleksleşme modelleri

Bozkurt ve Türkmen 2016 yılında, toksik çinko ve arsenat iyonlarının ekstraksiyonu için kaliks[4]aren esaslı tiyoüre türevlerinin sentezi için çalışmalar yapmışlardır [56]. Bu çalışma kapsamında tiyoüre grupları içeren çeşitli kaliks[4]aren türevleri sentezlenmiştir (Şekil 1.34). Sentezlenen bileşiklerin spektroskopik verilerine göre (5-7) koni konformasyonunda olduklarını görmüşlerdir. Elde edilen ligandlar, arsenat ve dikromatın sulu çözeltilerinden uzaklaştırılması için kullanılmıştır. Kompleksleşme çalışmalarının sonuçlarına göre bileşik 6'nın arsenat ve dikromat anyonları için 5 ve 7 ile karşılaştırıldığında daha iyi bir reseptör olduğunu gözlemlemişlerdir. Bileşik 6'nın dikromat ve arsenat anyonları ile verdiği muhtemel kompleksleşme mekanizması Şekil 1.35'de gösterilmiştir.



Tepkime koşulları: i) N-(3- Bromopropil)ftalimid, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Asetone, reflüks; ii) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, Etanol, reflaks; (iii) BaCO<sub>3</sub>, tiyofosgen, DCM; (iv) Uygun amin, THF, oda sıcaklığı

Şekil 1.34 Çeşitli tiyoüre grupları içeren kaliks[4]aren türevleri (5-7) sentez basamakları

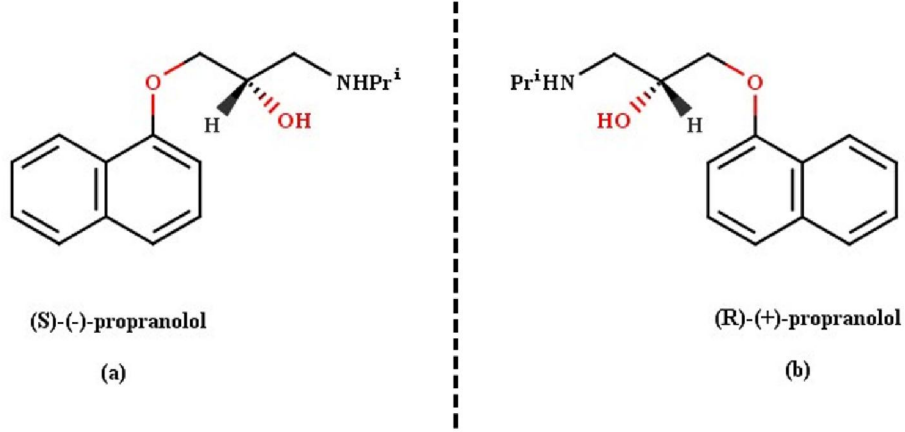


Şekil 1.35 Bileşik 6'nın dikromat veya arsenat anyonu ile yaptığı kompleksleşmenin muhtemel mekanizması

## 1.5. Kiral Tanınma

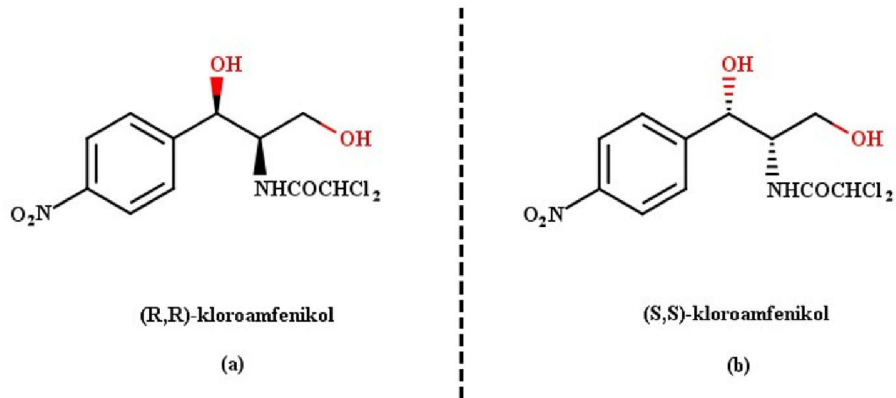
İnsan vücudunda birçok hayati önem taşıyan moleküller optikçe aktiftir yani asimetric yapıdadır. Enzimlerin vücuttaki görevlerinin seçiciliğini sağlamasında asimetric özellikler yine ön plana çıkmaktadır. Biyolojik sistemlerde makromoleküllerin temininde kullanılan birçok önemli yapı taşları tek bir enantiyomerik yapıdadır. Bundan dolayıdır ki günümüzde enantiyomerlik açısından saf olan ilaçlara, tarım ilaçlarına ve besin katkı maddelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle ilaç endüstrisinde karşılaşılan en önemli problemlerden biri, ilacın ham maddesinde istenmeyen ve insan sağlığı açısından farklı etkileri bulunan enantiyomerlerin bulunmasıdır. Tek bir enantiyomerden oluşan ilaç etken maddelerinin ya çok az ya da hiç yan etkilerinin olmaması da etken maddelerinin tek izomerlerden elde edilmesine olan ilgiyi arttırmaktadır. Biyolojik olarak aktiflik gösteren bir kiral bileşik, örneğin bir ilaç etken maddesi, yine kiral yapıda olan etken maddenin reseptör tarafı ile etkileşir. Bu yüzden ilaç etken maddelerinde rasemik bir yapı tercih edilirse, etken maddenin her iki enantiyomeri de farklı şekillerde etkileşime geçerek biyolojik sistemlerde farklı etkiler gösterecektir. Örneğin (*S*)-(-)-propranolol (a) 1960'lı yıllarda kalp hastalığının tedavisi için  $\beta$ -bloker olarak kullanılmıştır. Ancak bu bileşiğin (*R*)-(+)-propranolol (b) enantiyomeri ise gebelik önleyici bir etki göstermektedir (Şekil 1.36). Bu yüzden  $\beta$ -bloker olarak kullanılmak istenen propranolol etken maddesinin

rasemik yapıda olmaması gerekmekte ve sadece (S)-(-)-propranolol enantiyomeri ilaç etken maddesi olarak kullanılması gerekmektedir.



Şekil 1.36 Propranolol'ün enantiyomerik formları

Diğer bir örnek ise kiral yapıda olan kloroamfenikol bileşiğidir (Şekil 1.37). Bu bileşiğin (R,R)-kloroamfenikol (a) antibakteriyel özellikler sergilerken, (S,S)-kloroamfenikol (b) inaktif özellik sergilemektedir. Bu gibi ilaç etken maddelerinin rasemik olarak vücuda alınmasında gereken birim miktardaki etken maddeyi karşılamak için doz olarak etken maddenin dozunun iki katına çıkarılması gerekmektedir. Ayrıca başlangıç maddeleri ve kaynakların yarısının boşa harcanması ekonomik olarak istenmeyen durumlardır. Bu nedenlerden dolayı tek bir enantiyomer her zaman için rasemik karışıma göre daha fazla biyolojik aktivite gösterir.

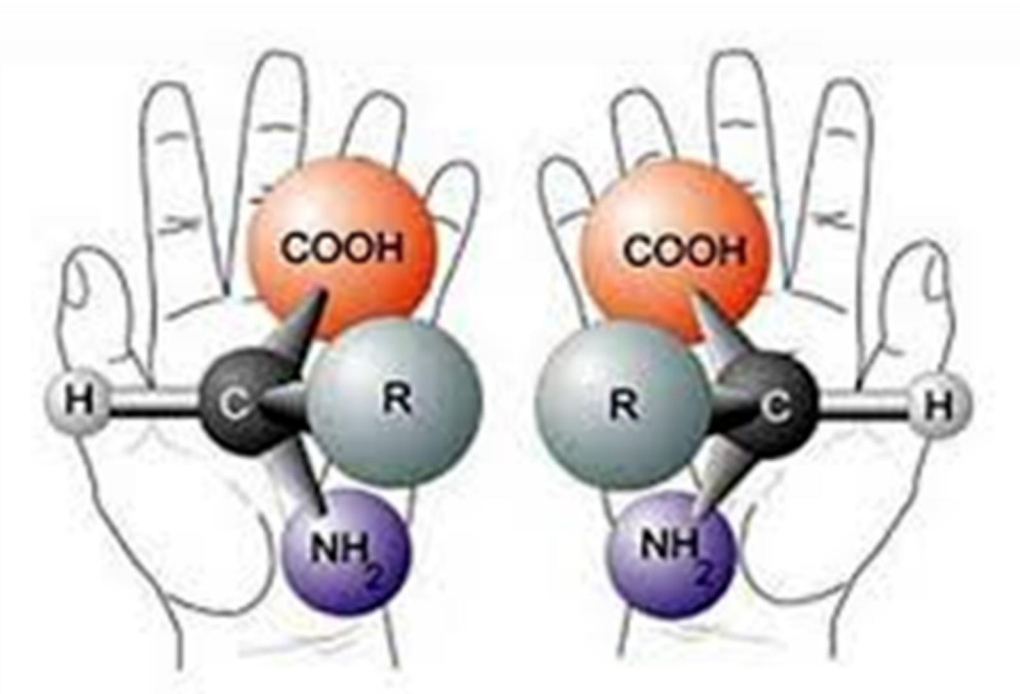


Şekil 1.37 Kloroamfenikol'ün enantiyomerik formları

Son yıllarda bu etkenlerden dolayı rasemik formdaki bileşiklerin enantiyomerik olarak ayrılması oldukça önem kazanmış ve bu konularda literatürde oldukça fazla çalışma yapılmış ve günümüzde hala da yapılmaktadır. Bu türde rasemik yapıdaki bileşiklerin ayrılması için yeni yöntemler geliştirilmektedir. Bu yüzden ki kiral tanıma literatürde saygınlığını koruyan konular arasında bulunmaktadır.

### 1.5.1. Kirallik, Enantiyomerler ve Optikçe Aktiflik

1883 yılında Lord Kelvin tarafından kullanılan kirallik deyimi genel olarak; üç unsuru (yani simetri düzlemi, simetri eksen ve simetri merkezi) mevcut olan herhangi bir nesnenin ve birbiri ile ayna görüntüsü örtüşmeyen nesnelere, diğerinin kiral nesnesi olarak tarif edilir [57]. Bilindiği üzere sağ elin ayna görüntüsü sol eldir (Şekil 1.38).

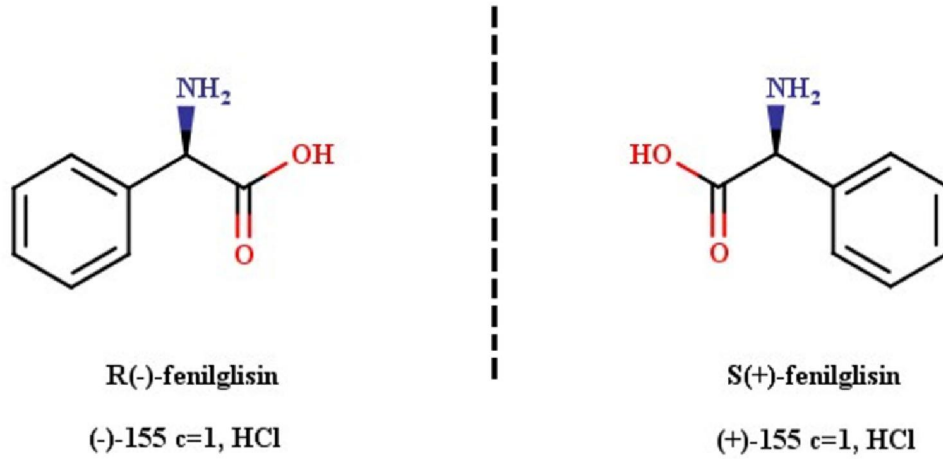


Şekil 1.38 Sağ elin ayna görüntüsü sol el

Ancak sağ el, sol el ile üst üste çakışmaz. İşte sağ el ile sol el arasındaki gibi bir durumda kirallikten bahsedilebilir. Kimya dilinde ise genel olarak; yapısında  $sp^3$  hibritleşmesi yapmış tetrahedral yapıdaki bir karbon atomuna dört farklı grup bağlanmasıyla oluşmuş moleküllere kiral molekül denir. Yunanca ‘cheir’ kelimesinden gelen kirallik, atomların uzayda diziliş farklılığından oluşmaktadır. Bilinen manada kirallik sadece karbon atomları üzerinden yürümektedir. Tetrahedral yapıda olan ve yapısını da Si, N, P ve S gibi atomları içeren grupların bileşikleride kiral molekül olarak adlandırılabilir [58].

Pasteur tarafından 1894 yılında bildirilen ve asimetric moleküllerin konfigürasyon izomerliğinin belirlenmesi çalışmasıyla ilk defa molekül kirallığı keşfedilmiştir. Konfigürasyon izomerleri görünüşte aynı molekül formülüne hatta aynı fonksiyonel gruplara sahip moleküllerdir. Lakin bu tür bileşiklerin uzaysal dizilişleri farklı ayrıca işlevsel özellikleri de farklılık göstermektedir. Bu tür izomerlerde bulunan asimetric merkez kiral merkez olarak adlandırılmaktadır. Stereo izomerlerin bir alt kümesi olarak bilinen optik veya kiral izomerler; enantiyomer, rasemat ve diastereoizomerler olarak sınıflandırılabilirler [59,60].

Basit olarak tarif etmek gerekirse yapısında bir kiral merkez bulunduran bileşiğin her bir konfigürasyon izomeri 50:50 eşit oranda bulunduran karışımlara rasemik karışım veya rasemat denir. Yapısında bir stereojenik merkez bulunduran molekülün ayna görüntüsü ile örtüşmeyen iki adet izomeri vardır. Bu izomerin her birine, enantiyomer adı verilir ve diğer izomerin enantiyomeri olarak tarif edilir. Stereojenik merkezde bulunan atoma bağlı fonksiyonel grupların sadece uzaydaki dizilişleri farklı olan bu her bir konfigürasyonun bütün fiziksel özellikleri aynıdır. Aynı erime noktası, aynı kaynama noktası, aynı infrared spektrumu, aynı UV-absorbansı, aynı NMR spektrumu vb. gibi. Ancak bu iki molekülün sadece düzlemsel polarize ışığı çevirme açıları birbirinden farklılık gösterir ve adlandırma yapılırken bu çevirme açısının pozitif veya negatif olmasına göre yapılır. Örneğin 2-fenilglisin enantiyomerlerinden *R* izomeri 44 ° için çevirme açısı  $-155^\circ$  ( $c=1$ ; HCl) olduğu için (-) olarak, diğer enantiyomeri *S* izomeri 45 ° için çevirme açısı  $+155^\circ$  ( $c=1$ ; HCl) olduğundan dolayı (+) olarak adlandırılır (Şekil 1.39).



Şekil 1.39 Fenilglisin'in enantiyomeri ve çevirme açıları

Genel olarak kiral bileşiklerin elde edilmesi iki yoldan olmaktadır [61].

- ✓ Rasemik karışımlardan enantiyomerlerin ayrılması ile
- ✓ İstenen enantiyomerin sentetik yollarla elde edilmesi

Stereokimyasal saf ürünleri kazanmak için yaklaşımlardan biri, rasemik üründen enantiyomerleri birbirinden ayırma metodudur. Bu yol oldukça yüksek oranda optikçe saflıkta bir ürün verebilir. Fakat bu metodun en büyük dezavantajı ürünün elde edilebilecek en yüksek veriminin % 50 olmasıdır. Çünkü verimin geri kalan kısmını diğer enantiyomer oluşturmaktadır.

Sentetik yollarla enantiyomerlerden birinin elde edilmesi için biyolojik ve kimyasal olarak iki metot vardır. Biyolojik metodu enzimatik tepkime, fermantasyon gibi teknikler oluşturken, kimyasal metodu diastereoseçici tepkime, asimetric sentez ve kiral havuz oluşturmaktadır. Asimetric sentez, istenilen ürünü asimetric bir yol izlenerek elde etmek için kullanılan bir yoldur. Bunu başarmak için birkaç yol vardır. Bunlar, ya kiral ligand kullanmayı, ya kiral kaydırıcı kullanmayı, ya da kiral reaktif kullanmayı içermektedir. Doğal kaynaklardan elde edilmesi genel olarak kiral havuz (chiral pool) olarak adlandırılmaktadır. Bu sınıfı oluşturan en önemli kiral bileşikler aminoasitler, hidroksi asitler, terpenler ve alkaloidlerdir. Örneğin Z-Prolin, kaptopril, enalapril gibi ACE inhibitörlerin anahtar ham maddesidir. Bu bileşiklerin en önemli avantajı, ucuz olmaları ve optikçe saflıklarının yüksek olmasıdır. Bununla beraber dezavantajı ise; elde edilen



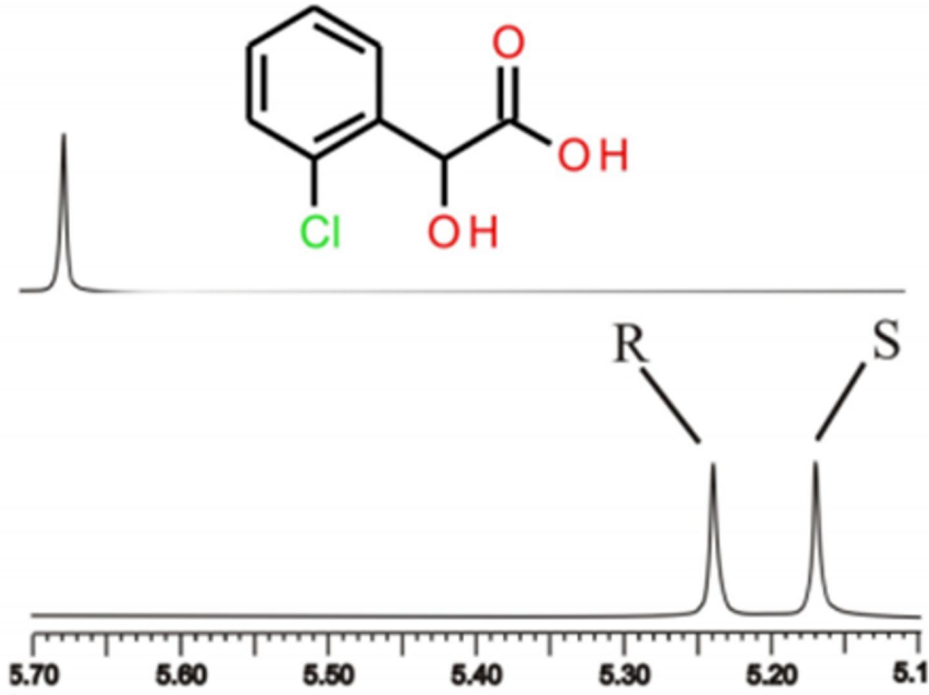
enantiyomerin diğeri izomerinin elde edilememesidir. Çünkü doğa kendine lazım olmayan ürünü oluşturmamaktadır. Bu yüzden bu yol ile iki enantiyomeri bulunan bir ürünün sadece bir enantiyomeri bu yoldan elde edilebilir. Amino asitlerin doğada *L* izomerinin bulunması gibi [62,63].

### 1.5.2. Enantiyomerik Tanınma ve Ayrılma

Rasemik bileşikler oluşturulan enantiyomerleri birbirinden ayırma işlemine ayrılma (resolution) denir. Hem analitik hem de preparatif amaçlı olarak enantiyomerlerin ayrılmasında çok fazla metot geliştirilmiştir. Enantiyomerlerden birinin tercihli kristallendirilmesi, enzim kullanarak seçimli indirgeme işlemleri, genel olarak klasik yöntem olarak değerlendirilirken artık spektroskopik, kromatografik, elektroforetik gibi teknikler, modern metotları teşkil etmektedir.

Enantiyomerler NMR spektrumlarıyla kiral olmayan bir ortamda ayrılamaz. Çünkü rezonansları eşit miktarda kimyasal kaymadadır (izokron). Aksine diastereomerler ayrılabilir. Çünkü belli (kesin) rezonanslar, eşit olmayan kimyasal kaymadadır (anizokron). NMR kullanılarak enantiyomerik saflığın belirlenmesi enantiyomerik bir karışım, diastereomerler karışımına çevirmek için kiral bir yardımcıya ihtiyaç duyar. Üç tip kiral yardımcı kullanılır. Bunlar; diastereomerlerden kiral türevlendirme reaktifi (CDAs), kiral çözme reaktifi (CSAs) ve kiral lântanit kaydırma reaktifi (CLSRs) ki bu substrat enantiyomerleriyle diastereomerik komplekslerden oluşur. Kiral türevlendirme maddeleri güvenilir ve etkilidir ama deneysel olarak zahmetlidir. Kiral lântanit kaydırma reaktifleri de eşdeğer olarak etkilidir ancak uygulamaları deneme-yanılma yöntemine ihtiyaç duyar. Kiral çözme maddeleri verimli ve basittir lakin yeterince gelişmemiştir ve şimdiye kadar ki olan uygulama oranları sınırlıdır [64].

Günümüzde modern teknikler olarak kromatografik, elektroforetik, spektroskopik, biyosensör ve membran teknikleri en yaygın olarak kullanılan ayırma çözme reaktifi (CSA) proton ve karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerinde bir değişikliğe yardımcı olmaktadır [65] (Şekil 1.40).

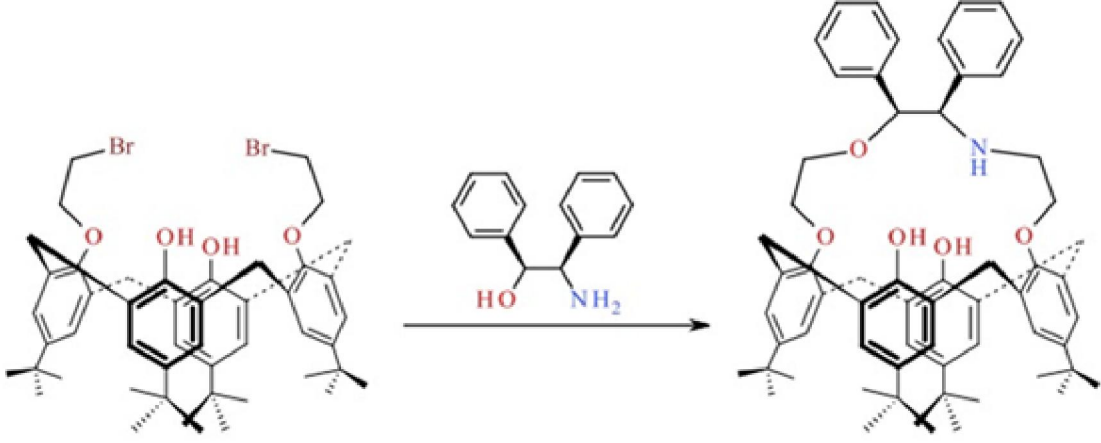


Şekil 1.40 Rasemik 2-kloro mandelik asidin kiral ligand varlığındaki  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

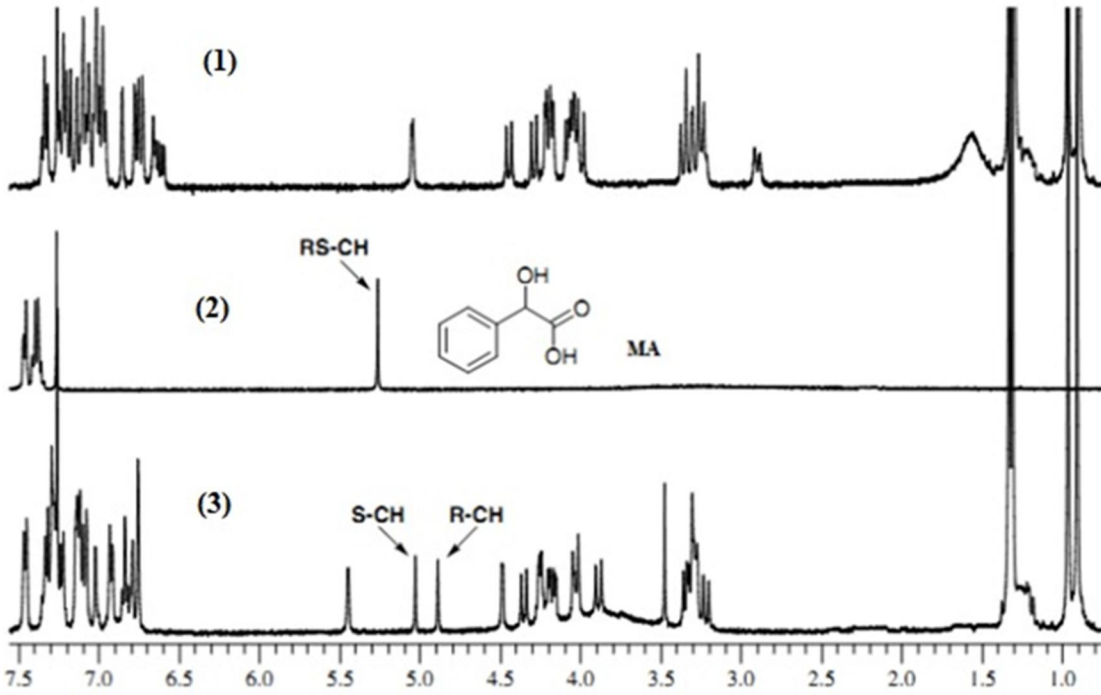
### 1.5.3. Kiral Tanınma Çalışmaları

Liu ve grubu 2006 yılında yapısında kaliksaren dibrom (a) bileşiği ile 1,2-di-fenil-1,2- okzilamino reaksiyonu sonucu kiral amino alkol grupları bulunduran kalikscrown (b) bileşiğini (Şekil 1.41) sentezlemişlerdir [66]. Daha sonra bu bileşiği rasemik mandelik asitin enantiyomerik tanınmasında  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi kullanarak incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre kompleksleşmenin 1:1 olduğunu gözlemlemişlerdir. Kalikcrown (b) bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (1), rasemik mandelik asitin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (2) ve kalikscrown (b) ile rasemik mandelik asit kompleksinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (3) Şekil 1.42’de görülmektedir. Spektruma göre rasemik mandelik asitin  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna göre *R* ve *S* enantiyomerlerinin verdiği singlet pikler üst üste düşerken, kalikscrown (b) ile rasemik mandelik asit kompleksinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (3) *R* ve *S* enantiyomerlerin farklı iki noktada iki ayrı singlet pik verdiği gözlemlenmiştir. Netice itibarı

ile rasemik yapıda bulunan mandelik asitin *R* ve *S* enantiyomerlerinin tanınması ve ayırımı bu yöntem ile başarıyla gerçekleştirilmiştir.



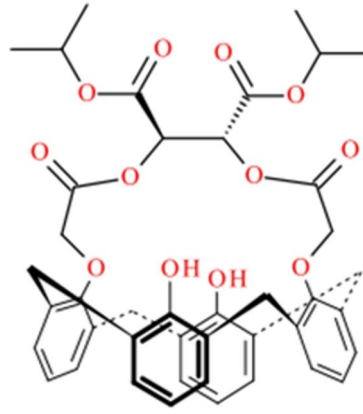
Şekil 1.41 Kaliksaren dibrom ile 1,2-di-fenil-1,2- okszilamino reaksiyonu sonucu elde edilen kalixcrown bileşiği



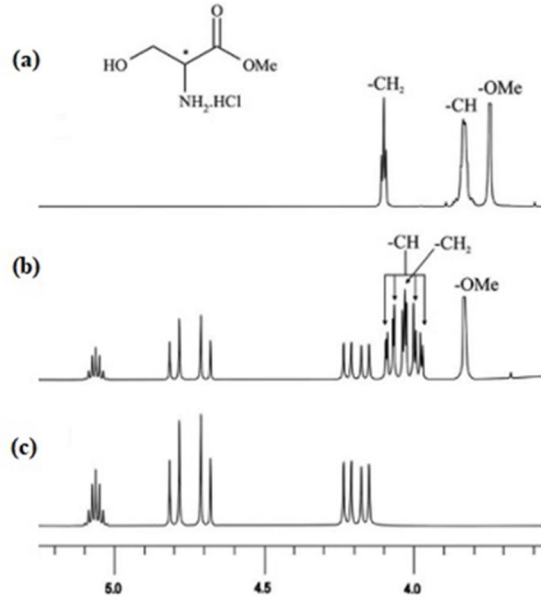
(1) Kalixcrown bileşiğinin (2) Rasemik MA'in (3) Kalixcrown (5 mM) ile rasemik MA (5 mM) CDCl<sub>3</sub> daki kompleksi

Şekil 1.42 Konak ve konuk moleküllerin <sup>1</sup>H NMR spektrumları

Sırt ve ekibi 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada yapısında tartarik ester grupları içeren kiral kaliks[4]aren türevini (Şekil 1.43) sentezlemişlerdir [67]. Bu çalışmada sentezlenen kaliksaren bileşiği, 1,2-propandiol ve serin metil estere (SerOMe) karşı kiral tanıma yetenekleri NMR spektroskopisiyle incelenmiştir (Şekil 1.44). SerOMe'in yapısında bulunan  $-\text{CH}_2$  protonlarının normalde 4.10 ppm'de triplet olarak sinyal verdiği görülmüşken kaliksaren türevi varlığında alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda, bu pikin 3.90-4.10 ppm'de multiplere yarıldığı ve yukarı alana kaydığı gözlemlenmiştir.



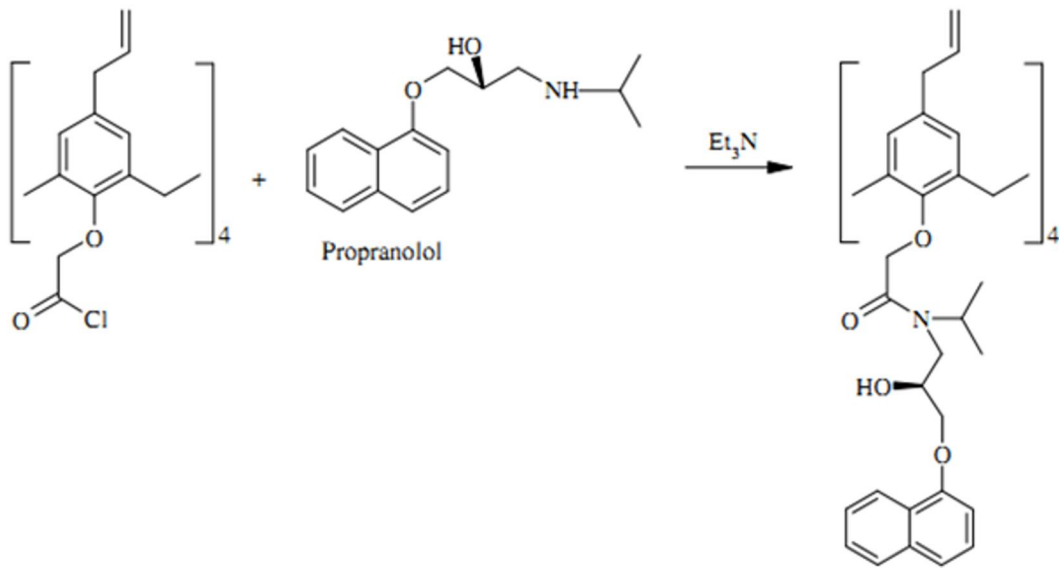
Şekil 1.43 Tartarik ester grupları bulunduran kaliks[4]aren türevinin yapısı



(a) Rasemik SerOMe, (b) Rasemik SerOMe ile kiral kaliksaren türevi ve (c) Kiral kaliksaren türevi

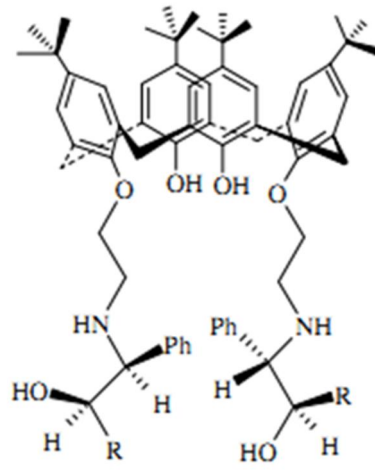
Şekil 1.44 Konak ve konuk bileşiklerinin  $\text{CDCl}_3$  içerisindeki 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR spektrumları

Lynam ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları çalışmada, *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevlerini (Şekil 1.45) sentezlemişler ve bu türevlerin kiral aminler için sensör olabileceğini ön görmüşlerdir [68]. Daha sonra bu molekülün metanol içerisindeki floresans emisyonunun azalmasından faydalanarak fenilalaninolün enantiomerleri arasında ayırım yapılabileceğini tespit etmişlerdir. Enantiyomerik tanınmanın aril grupları ve guest molekül olarak kullanılan aminoalkolün hidrojen bağı yapabilecek yerler arasında etkileşimden kaynaklandığını açıklamışlardır.



Şekil 1.45 *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi

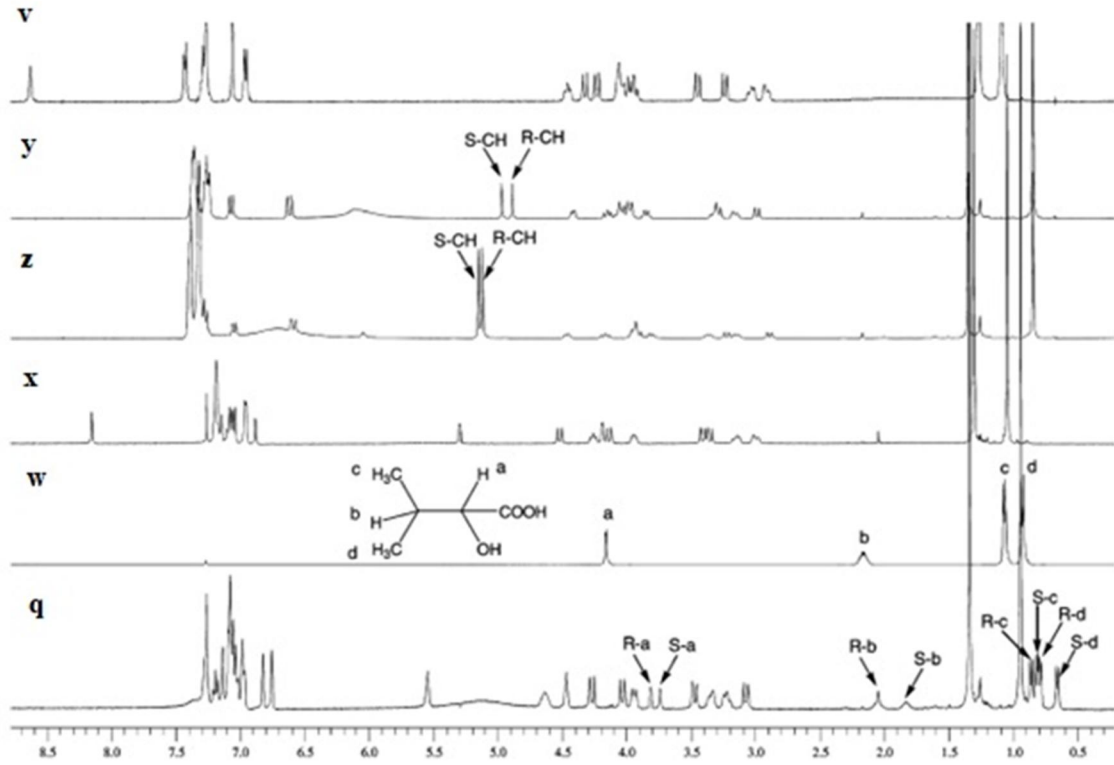
Zheng ve ekibinin 2004 yılında yaptıkları çalışmada; optikçe aktif  $\alpha,\beta$ -amino alkol grupları içeren kaliksaren türevleri (Şekil 1.46) sentezlemişlerdir [69]. Daha sonra bu türevi, rasemik mandelik asit (d), 2,3-dibenzoiltartarik asit (e) ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin (f) enantiyomerik tanıma çalışmalarında NMR spektroskopisini kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen <sup>1</sup>H NMR spektrumları Şekil 1.47'de görülmektedir. NMR spektrumlarının verdiği sonuçlara göre  $\alpha$ -hidroksi karboksilik asidin enantiyomerleri arasında yüksek seçici kayma gözlemlenmiştir.



1

1a: R= H,  
1b: R= Ph

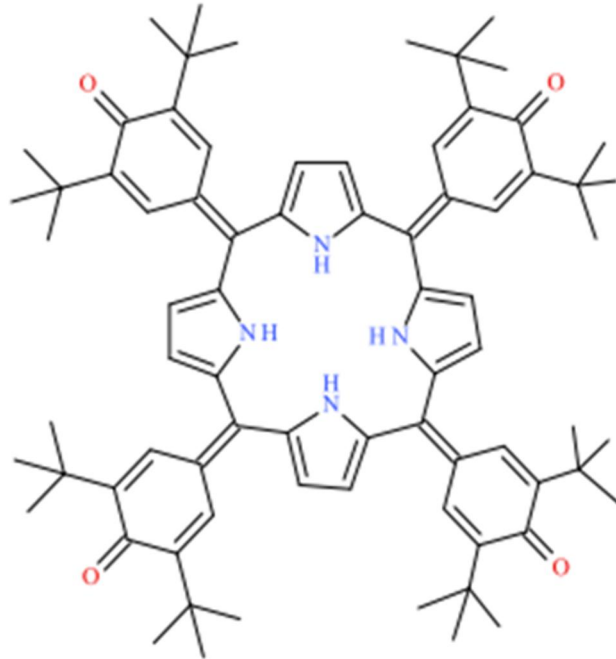
Şekil 1.46  $\alpha,\beta$ -amino alkol grupları içeren kaliksaren türevlerinin genel sentez şeması



(v) 1a (5mM); (y) 1a (5mM) ve (d) (20mM) kompleksi; (z) 1a (5mM) ve (d) (92mM) kompleksi; (x) 1b (5mM); (w) (e) (5mM); (q) 1b (5mM) ve (e) (5mM) kompleksi

Şekil 1.47 Konak ve konuk bileşiklerin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR spektrumları

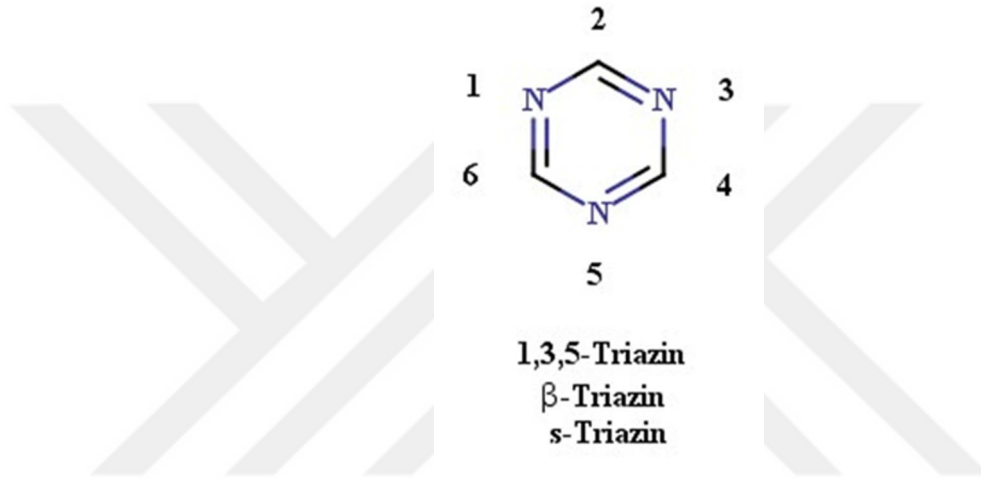
Shundo ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada akiral bir reseptör ile rasemik yapıdaki karboksilik asit türevlerinin tanıma çalışmalarını yapmış ve çalışma sonucunda olumlu sonuçlar almıştır. Bu çalışmada okzoporphyrinogen türevi sentezlenmiş (Şekil 1.48) ve mandelik asit (MA) ile  $\alpha$ -hidroksi-2-naftilasetikasitin (HNAA) kiral tanıma reaksiyonunda kullanılmıştır [70]. UV-Vis spektrumunda 512 nm dalga boyunda absorbanans gösteren bileşik, *R*-MA'in titrasyonu ile bu dalga boylarının 789 nm'de yeni bir dalga boyunda ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. 789 nm dalga boyları görünür bölgede olduğundan dolayı kompleksleşmenin rengi de pembe olarak gözlenmiştir. Ayrıca çalışmada elde edilen bulgular  $^1\text{H}$  NMR analizleri ile de doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu üzerinde singlet olarak görüntülenen bazı piklerin rasemik MA ilavesiyle aşağı alana kaydığı gözlemlenmiş, *R*-MA ilavesiyle bu piklerin özellikle 7.56 ppm'deki pikin yarıldığı görülmüştür. Elde edilen tüm bu bulgular sonucunda enantiyomerik saflığı belli olmayan bir mandelik asitin enantiyomerik saflığını belirleme metodu geliştirdiklerini göstermişlerdir.



Şekil 1.48 okzoporphyrinogen türevinin yapısı

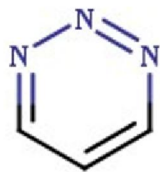
## 1.6. 1,3,5-Triazin

1,3,5-Triazinler; organik kimyanın doğuşundan bu yana bilinen bileşiklerden bir tanesidir. Kapalı formülü  $C_3H_3N_3$  olan ve bir benzen halkasındaki üç adet karbon atomunun azot atomları ile yer değiştirmesi sonucu oluşan yapıdır. 1,3,5-triazin molekülünün kimyasal yapısı Şekil 1.49'da gösterilmektedir. s-Triazin veya sym-triazin simetrik anlamına gelen bu yapının diğer adlarıdır.

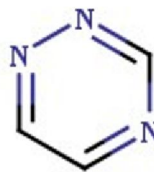


Şekil 1.49 Numaralandırılmış 1,3,5-triazin halkasının kimyasal yapısı

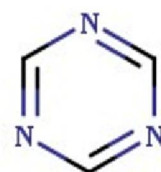
Triazin molekülünün olası izomer yapıları mevcuttur. Bu izomerler azot atomlarının halka üzerindeki üç farklı dağılımı sayesinde birbirinden farklılık gösterirler. Aşağıdaki Şekil 1.50'de bu izomerlerin yapıları gösterilmiştir. İzomerler; 1, 2, 3-triazin, 1,2,4-triazin ve 1, 3, 5-triazin şeklinde isimlendirilirler.



1,2,3-triazin



1,2,4-triazin

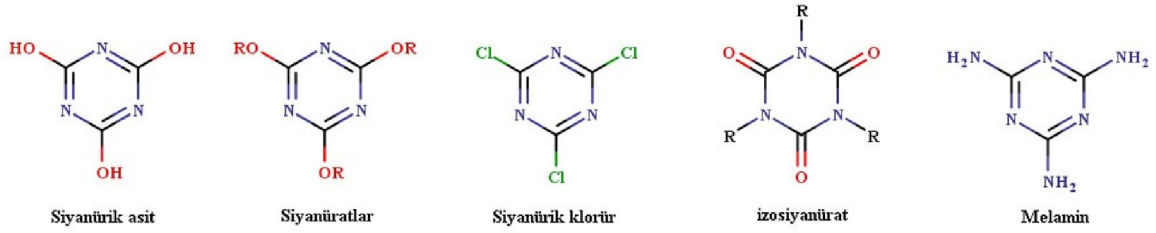


1,3,5-triazin

Şekil 1.50 Triazin molekülünün izomerleri olan moleküller



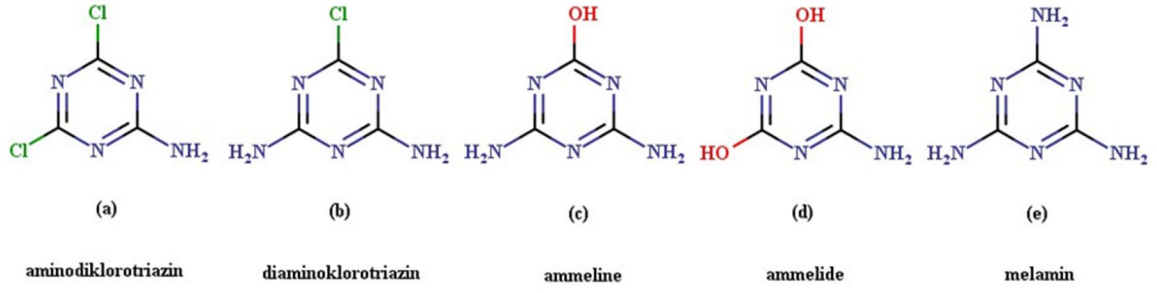
Ayrıca triazin bileşikleri sıklıkla Şekil 1.51’de gösterilen siyanürik asit, siyanüratlar, siyanürik klorür, izosiyanüratlar ve melaminler gibi isimler ile de adlandırılmaktadırlar [71,72].



Şekil 1.51 Farklı 1,3,5-Triazin moleküllerinin kimyasal yapıları

1,3,5-triazinlerin bazlıkları 1,2,3-triazinler ve 1,2,4-triazinlerden daha düşüktür. Oda sıcaklığında kararlıdır ancak termal ve fotokimyasal koşullar altında hidrojen siyanüre ayrışarak yapıları bozulmaktadır.

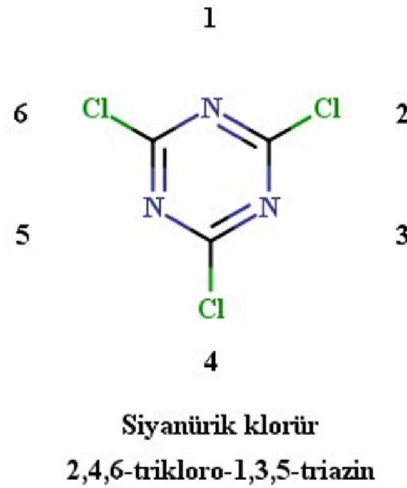
Triazin grubu bileşikler yapılarındaki amin ve azometin gruplarından dolayı elektro aktiftirler. Triazin grubu bileşikler halkalarında bulunan azot atomunun elektron çiftlerini vermesinden dolayı Lewis bazıdır. Buna bağlı olarak triazin grubu bileşiklerin kovalent bağ oluşturma olasılığını artıracaktır [73]. Halkadaki en bazik karakterli ve protonlanmış birim, elektronca zengin alkil amino zincirleri arasındaki 5 konumundaki azottur. Tri süstitüe s-triazinler genellikle siyanürik klorojenin polimerik formuna dönüştüğü siyanürik klorürden oluşurlar. Siyanürik klorürdeki 3 klor atomunun reaktivlikleri farklı oranlardadır, bu yüzden triazinin 1, 2 veya 3 klor atomunun da aynı veya farklı radikallerle yer değiştirmesi mümkündür. Bilinen örnekleri aminodiklorotriazin (Şekil 1.52:(a)) ve diaminoklorotriazin (Şekil 1.52:(b)). Buna uygun olarak aminodihidroksi ve diaminodihidroksi türevleri de karşımıza sık çıkar. Ammeline (Şekil 1.52:(c)) ve ammelide (Şekil 1.52:(d)) bilinenleridir [74].



Şekil 1.52 Triazin türevlerinin adlandırılmaları ve kimyasal yapıları

## 1.7. Siyanürik Klorür

1,3,5-triazin türevlerinin oldukça geniş pratik uygulamaları mevcuttur. 2,4,6 konumunda birer klor atomu bulunduran bu bileşiğin kapalı formülü  $C_3N_3Cl_3$  şeklindedir. Şekil 1.53’de görüldüğü gibi IUPAC adlandırmasına göre 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin olarak adlandırılır. Bu bileşiğin en önemli özelliği, klor taşıyan atomların uygun şartlar altında reaksiyon veren nükleofillere karşı yüksek reaktivite göstermesidir. Bu bileşiğin kimyacılar tarafından en sık kullanılan adı; siyanürik klorür (CC)’dür. Bileşiğe siyanürik klorür adının verilme sebebi ise sentezlenme aşamasında siyanürik asit (CA) kullanılarak sentezlenmesinden kaynaklanmaktadır [75]. Siyanürik klorürün fiziksel özellikleri Çizelge 1.1’de gösterilmektedir [76].



Şekil 1.53 Siyanürik klorür’ün kimyasal yapısı ve IUPAC adlandırılması

Siyanürük klorür, piyasada bulunan ucuz bir maddedir ve maliyetinin düşük olması siyanürük klorür ile çalışma yapmanın önemini arttırmıştır [72,77]. Siyanürük klorür yapısındaki klor atomları sayesinde seçici olarak 3 farklı nükleofil ile reaksiyon verebilmektedir. Bu özelliğinden dolayı organik kimyacılar için siyanürük klorür oldukça cazip bir yapıdadır.

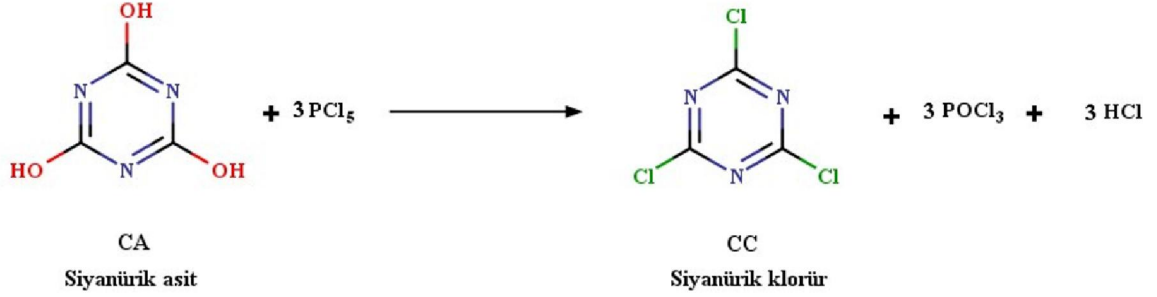
Çizelge 1.1 Siyanürük klorürün temel fiziksel özellikleri

Özellikler	Değer
Molekül Ağırlığı	184,41 g/mol
Fiziksel Hal	Katı
Koku	Keskin
Renk	Beyaz
Bağıl Yoğunluk	1,32 g/cm <sup>3</sup> (20 °C'de)
Kaynama Noktası	194 °C
Erime Noktası	150 °C
Üçlü Nokta	145,7 °C (255 kPa'da)
Alevlenme Noktası	> 190 °C
Tutuşma Sıcaklığı	> 650 °C
Isı kapasitesi (Cp)	0.99 kJ kg <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> (150 °C'de)
pH (%1 Çözelti/Su)	<7 (Nötral)

Siyanürük klorür asetonitril, eter, ketonlar ve klorlu hidrokarbonlarda çözünür, ancak suda çözünmez.

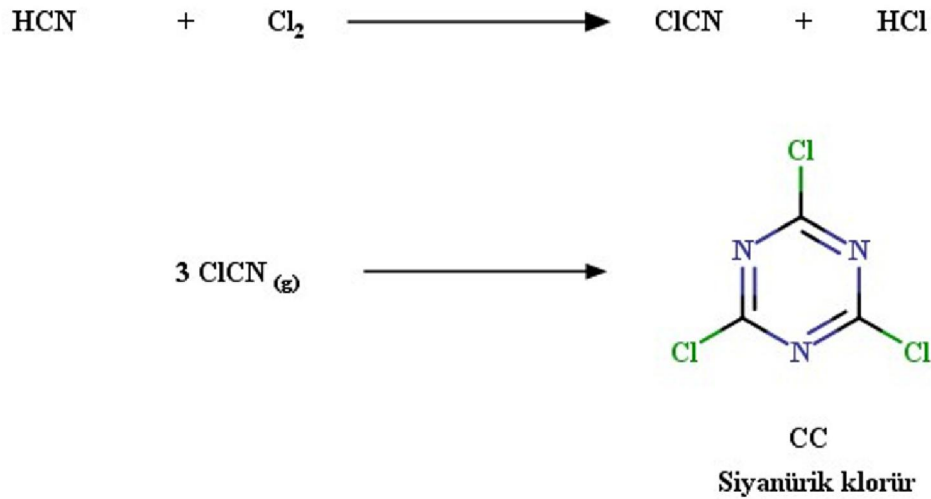
### 1.7.1. Siyanürik Klorürün Sentezi

Siyanürik klorür eldesi için iki farklı yöntemden söz edebiliriz. İlk olarak CA (siyanürik asid)'in fosfor pentaklorür ile reaksiyonu neticesinde CA, siyanürik klorüre (CC) dönüşür (Şekil 1.54).



Şekil 1.54 Siyanürik asitten siyanürik klorür oluşum reaksiyonu

Burada dikkat edilmesi gereken nokta siyanürik klorür, asit klorür gibi reaksiyon verir fakat aktif Cl içeren N-klorinat bileşiklerinden oldukça farklıdır. İkinci yöntemde ise; siyanürik klorür, siyanoklorür'ün polimerizasyon formundan hazırlanır ve netice olarak siyanoklorür, hidrojen siyanidin Cl atomuyla kolaylıkla bu forma döner (Şekil 1.55).

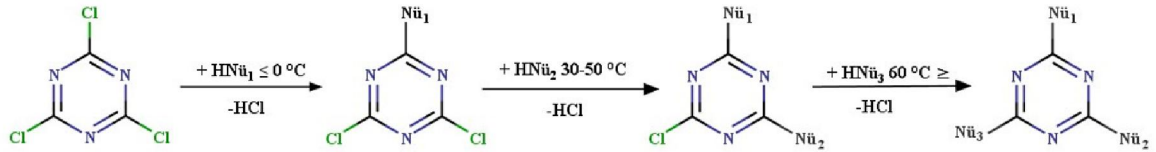


Şekil 1.55 Siyanürik klorürün oluşum reaksiyonu

Siyanürik klorür, reaksiyon sıcaklığında gaz halindedir. Bu nedenle, siyanürik klorür gaz haldedir ve katı ürüne yoğunlaştırılır. ClCN prosesinin verimi% 95'dir ve (ClCN)<sub>3</sub> prosesinin verimi endüstriyel üretim için% 90'dır [76].

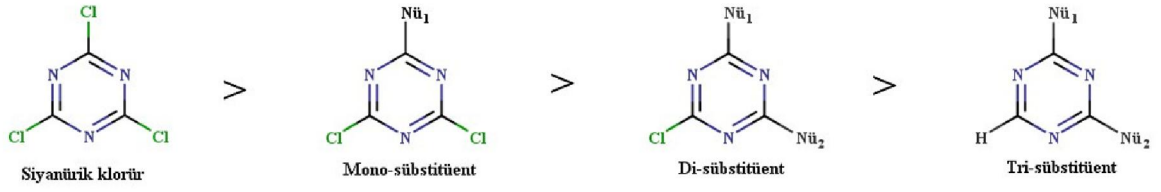
### 1.7.2. Siyanürik Klorürün Nükleofiller ile Sübstitüsyon Reaksiyonları ve Reaktivitesi

Siyanürik klorür nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları için uygun bir yapıdadır. Siyanürik klorür reaksiyon hızı, çözünürlük, sıcaklık ve nükleofilik reaktanın niteliğine bağlıdır. Klorün kademeli olarak yer değiştirme reaksiyonu vermesi sıcaklık ile kontrol edilebilir. Gözlem üzerine kurulmuş olan ampirik bir kural, ilk sübstitüentin reaksiyonunun ekzotermik olmasıdır ve böylece reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulmalıdır. İkinci klorüre sübstitüsyon reaksiyonu 30-50 °C'de gerçekleştirilebilir. Genellikle, üçüncü klor atomuna sübstitüsyon reaksiyonu 60 °C'nin üstünde yapılır. Sübstitüsyon reaksiyonu Şekil 1.56'da detaylı olarak anlatılmaktadır [72,76-78].



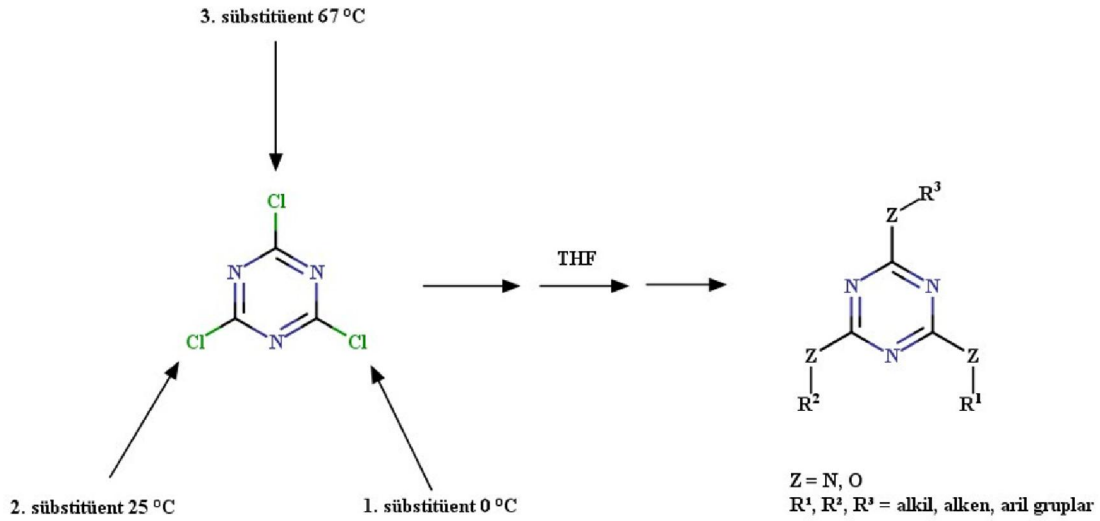
Şekil 1.56 Siyanürik klorürün nükleofilik katılma sırasını gösteren reaksiyon verme modeli

Siyanürik klorürün reaktivite profili, farklı sübstitüentler içeren çok sayıda 1,3,5-triazin sentezinde araştırılmıştır. Siyanürik klorürün reaktivitesi, artan sayıda sübstitüentlerin yapıya katılmasıyla azalmaktadır çünkü her sübstitüent madde konjugasyona katıldığı için karbon atomları üzerindeki kısmi pozitifliği artırır. Bu nedenle, siyanürik klorür halkası üzerindeki karbon atomları, her ilaveden sonra daha yüksek sıcaklığa ihtiyaç duyar. Sübstitüe siyanürik klorürün reaktivite sırası Şekil 1.57'de gösterilmiştir [72,78].



Şekil 1.57 Siyanürik klorürün süstitüent sayısına göre reaktivite sıralaması

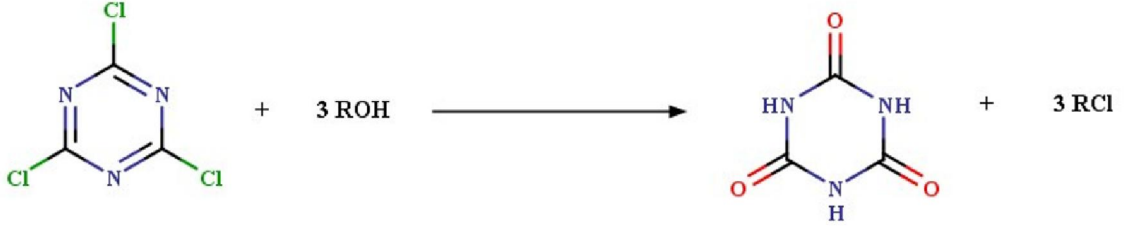
Siyanürik klorürün üç klor atomunun reaktivitelerinin farklı olmasından dolayı triazin ana iskeleti, yapısına üç farklı grubun bağlanmasına olanak sağlayan bir yapıya sahiptir [79]. Şekil 1.58’de görüldüğü üzere triazin ana iskeletine üç farklı yapının nasıl ve hangi şartlarda bağlanabileceğinden bahsedilmektedir. Şekle göre 1. klor atomuna 0°C, 2. klor atomuna 25°C ve 3. klor atomuna ise 67°C’de farklı grupların bağlanabildiğinden söz edilmektedir. Bu özelliğinden dolayı triazin molekülü, organik kimyacılar için cazip bir yapıya sahiptir.



Şekil 1.58 Siyanürik klorürün artan süstitüent sayısına göre reaktivitesi

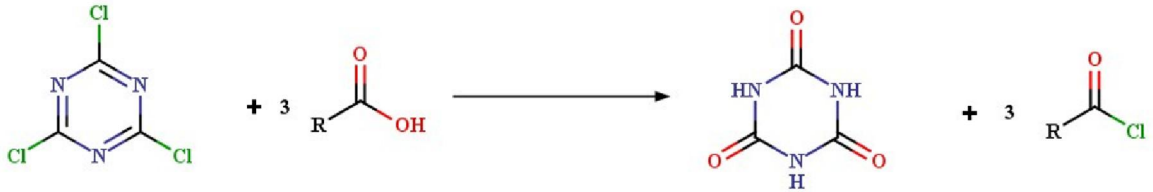
### 1.7.3. Siyanürik Klorürün Kimyasal Özellikleri

Siyanürik klorür, susuz koşullar altında klorlayıcı ajan olarak görev yapabilir. Bu şekilde alkoller ve üçüncül aminler alkil klorürlere dönüştürülür. Reaksiyon Şekil 1.59'da gösterilmiştir.



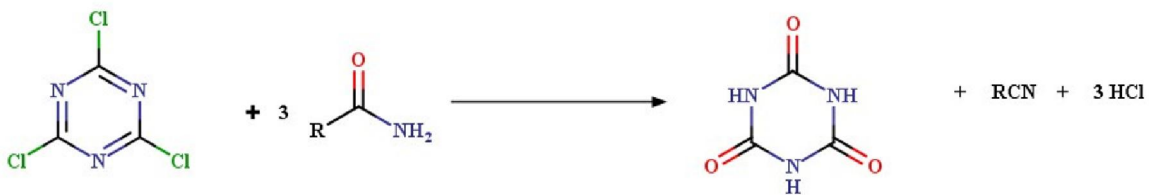
Şekil 1.59 Siyanürik klorürün klorlayıcı ajan olarak görev aldığı reaksiyon

Karboksilik asitler trietilamin varlığında susuz asetonda asit klorürler oluştururlar. Bu reaksiyon Şekil 1.60'da gösterilmektedir. Asit klorür izole edilebilir veya ester, amid, vb. verecek şekilde in-situ olarak işlenebilir.



Şekil 1.60 Karboksilik asitler kullanılarak asit klorürlerin oluşturulması reaksiyonu

Siyanürik klorür, bir kondenzasyon reaktifi olarak davranarak reaksiyon verebilir. Bu reaksiyon Şekil 1.61'de gösterilmiştir. Buna göre amidler ve tiyoamidler nitrillere dönüştürülebilir.



Şekil 1.61 Siyanürik klorürün kondenzasyon ajanı olarak reaksiyonu

Susuz şartlar altında, tersiyer alifatik aminler sübstitüe melamin türevlerine dönüştürülür. Reaksiyon esnasında bir alkil grubu alkil klorüre dönüşür. Bu reaksiyon Şekil 1.62’de gösterilmektedir [76].



Şekil 1.62 Siyanürik klorür kullanılarak tersiyer aminlerden melamin türevleri oluşturma reaksiyonu

Su içerisinde bulunan siyanürik klorür süspansiyonu oldukça kararlıdır. Ancak sıcaklığın artmasına bağılı olarak siyanürik klorür hidrolize uğrar ve netice olarak siyanürik asit oluşur. İstenilen reaksiyon doğrultusunda siyanürik klorür ile çalışılırken yüksek sıcaklıklara çıkılarak reaksiyon gerçekleştiriliyorsa ortamda su olmaması istenmektedir. Ortamda bulunacak su istenilen reaksiyonun verimini düşüreceğı gibi istenmeyen yan ürünlere de sebebiyet vermektedir [72,78,80].

#### 1.7.4. Siyanürik Klorürün Kullanım Alanları

Çok sayıda triazin türevleri biyolojik aktifliklerinden dolayı tarımsal mücadele kimyasalları özellikle herbisit olarak çalışılmıştır. Son yıllarda, siyanürik klorürün kromatografideki potansiyel kullanımı dikkatleri üzerine çekmiştir. Bu durum nükleofil ile halojenin zincirleme yer değıştirmesinin kolay ve kontrollü olarak gerçekleşmesini sağlayan üç fonksiyonlu yapısından ve siyanürik klorür’ün reaktivitesinden kaynaklanmaktadır. Açık ki siyanürik klorür ve çok fonksiyonlu s-triazin türevleri ayırma biliminin çeşitli alanlardaki uygulamaları için mükemmel adaylardır. Siyanürik klorür daha birçok faydalı uygulama alanına sahiptir. Kimyasal bağı ile liflere bağlanabilen boyaların (reaktif boyar madde) yeni bir çeşidi siyanürik klorür türevidir.

Triazin türevleri sanayide yaygın uygulama alanlarına sahiptir. En önemli uygulamalarından biri tarımsal alanda fungusid, böcek öldürücü ve herbisit olarak işlev



görmesidir. Triazin türevleri, farmasötik maddeler ve biyokimyasal maddeler, tekstil, plastik ve kauçuk endüstrilerinde de önemlidir. Bunlara ek olarak, türevleri, peptidlerin, boyarmaddelerin, optik ağartıcıların, patlayıcı maddelerin, yüzey aktif maddelerin ve kromatografi emici maddelerin sentezi için önemli bir reaktiftir. Triazin türevleri, seçicilikleri, yumuşaklığı, etkinliğinin artırılması ve toksik reaktiflerin ve yan ürünlerin önlenmesinden dolayı organik sentez için yararlı bir reaktiftir [71,72,81].



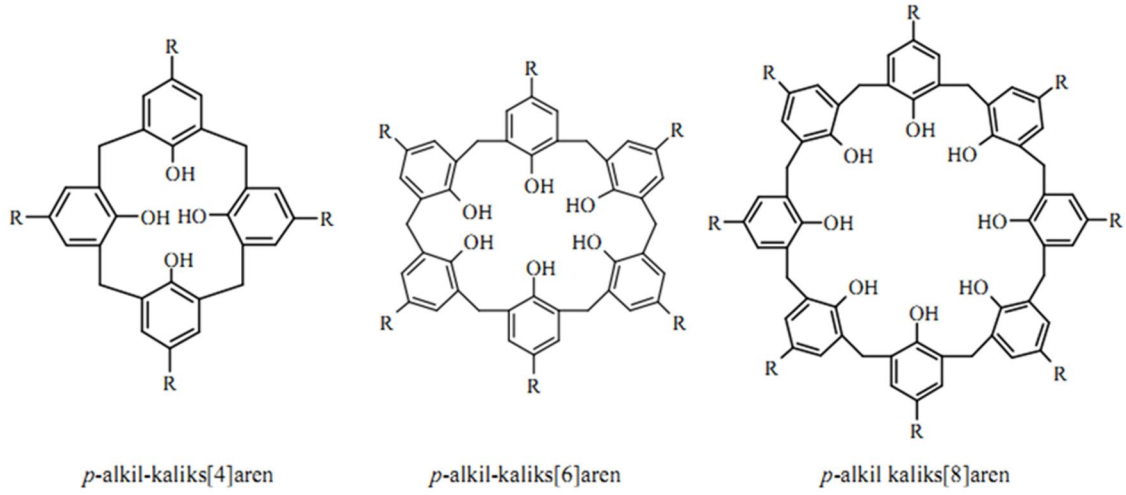
Şekil 1.63 Siyanürik klorürün bazı uygulama alanları

Tri süstitüe 1,3,5-triazinler antikanser [82], anti-anjiyogenezis [83], anti-HIV [84], antimalarial [85], antibakteriyel [86] ve antimikrobiyal aktivite [87] gibi ilgi çekici farmakolojik özelliklerinden dolayı birçok kemoterapötik ajanın önemli çekirdek yapısı olarak kullanılmaya devam eden en eski organik bileşiklerden biridir. Bu bileşikler aynı zamanda iyi optik ve elektronik özelliklere sahip olduklarından ve birden fazla hidrojen

bağı oluşturabildikleri için supramoleküler yapı oluşumunda alt birim olarak kullanılmışlardır [88,89]. Bu bileşiklerin sayısız etkisine rağmen her bir karbon atomunda farklı süstitüent ihtiva eden analogların hazırlanması için sentetik yöntemler sınırlıdır. Birçok yenilenmiş bileşiğin hazırlanması ve geçerli yöntemlerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalar hala güncelliğini korumaktadır.

### 1.8. Kaliksarenler

Kaliksaren kimyasının, von Baeyer'in 1870'lerde fenol-formaldehit reçinesini keşfetmesiyle ortaya çıktığı ön görülebilir. Kaliksarenler, *p*-süstitüe fenol ile formaldehitin kondenzasyonu ile sentezlenen makrosiklik yapıda bileşiklerdir. 1940'lı yıllarda Avusturyalı kimyacı Alois Zinke ve arkadaşları bazik ortamda *p*-alkil fenol ve formaldehit kondenzasyonu ile kaliksarenleri ilk olarak oligomerler olarak sentezlemeyi başarmışlardır. Zinke ve çalışma arkadaşları elde edilen bu maddenin saf ve halkalı tetramerik yapıda bir madde olduğunu ileri sürmüştür [90]. İlerleyen yıllarda David Gutsche'nin Zinke tarafından sentezlenen bileşiğin aslen birkaç siklik oligomerden oluştuğunu ileri sürmüş ve elde edilen bileşikleri "kaliksarenler" olarak adlandırması ile yeni bir dönemin başlangıcına kapı aralamıştır. Daha sonraki yıllarda Gutsche ve arkadaşları dikkatli reaksiyon şartları altında *p*-ter-bütilfenol ile formaldehitin kondenzasyonu sonucu oluşan siklik tetramer, heksamer ve oktameri ayrı ayrı saf olarak yüksek verimle elde etmeyi başarmışlardır [91] (Şekil 1.64).



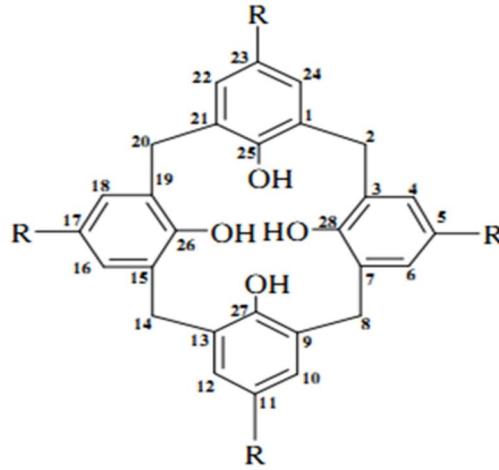
Şekil 1.64 Kaliks[n]arenlerin kimysal yapısı (n=4,6,8)

### 1.8.1. Kaliksarenlerin Adlandırılması

Araştırmacılar kaliksarenlerin ilk sentezinden itibaren her sentezledikleri kaliksaren türevlerine kendi fikir ve düşünceleri dahilinde isimler vermişlerdir. Kaliksarenleri ilk olarak sentezleyen Zinke ve çalışma arkadaşları bu bileşikleri ‘Cylischen Mehrkernmethylenehenol Verbindungen’ olarak ifade etmişlerdir. Conforth ve arkadaşları, 1955 yılında bu bileşiklere ‘Tetrahydxycyclotetra-m-benzylenes’ adını vermiştir. Hayes ve Hunter ise ‘Cyclictetranuclear novolaks’ olarak bu bileşikleri adlandırmışlardır. 1977 yılında Patrick ve Egan bu bileşikleri aromatik bileşikler olan siklofanlara benzerliklerinden dolayı ‘Metacyclophane’ olarak adlandırmışlardır.

Kimyasal bileşiklerde özellikle makrosiklik yapıda olan bileşiklerin IUPAC adlandırmaları çok zor ve karmaşık bir işlemdir. Kaliksaren bileşiklerinin de IUPAC adlandırmasına göre adlandırması oldukça zor ve zaman alıcı bir işlemdir. Kaliksarenleri ilk defa tek basamakta sentezlemeyi başaran Gutsche bu makrosiklik bileşikleri “Calix Creator” olarak bilinen Yunan vazosuna benzettiğinden dolayı “Calix[n]arenes” adını kullanmıştır. Daha sonraları bu isimlendirme IUPAC tarafından da kabul görmüştür.

Kaliks[n]aren adlandırmasında kaliks ve aren kelimeleri arasında parantez içerisine yazılan ‘n’ harfi molekülün boşluğunu oluşturmak üzere metilen köprüleriyle bağlanan fenolik birimlerin sayısını ifade etmektedir. Aromatik halkalar üzerindeki farklılıklar sonucu elde edilen yeni ürünlerin adlandırılması, sonlarına kaliksaren ifadesi getirilerek yapılmaktadır. Örnek olarak *p*-alkil gruplarının kaliksarenlere bağlanmasıyla elde edilen bileşik “*p*-alkil kaliks[4]aren” şeklinde yapılmaktadır. IUPAC adlandırmasının yapılabilmesi için numaralandırma işlemi yapılmalıdır (Şekil 1.65). Ayrıca bu bileşik IUPAC adlandırmasına göre “5,11,17,23-tetra-alkil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren” olarak ifade edilmektedir.

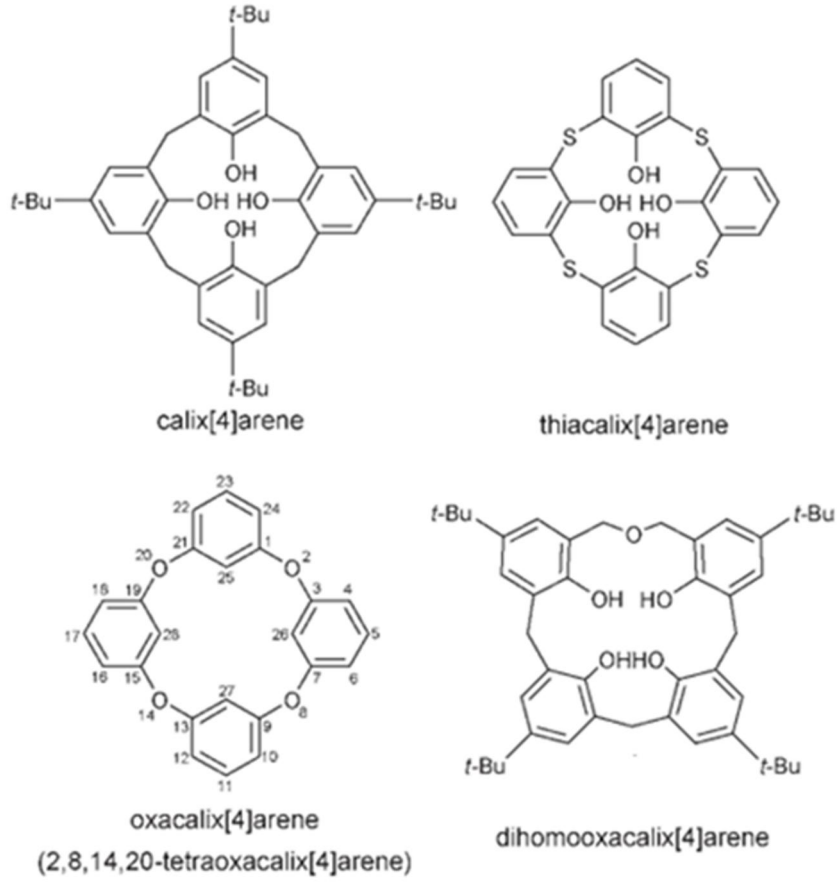


Şekil 1.65 *p*-alkilkaliks[n]arenlerin adlandırılması için numaralandırılmış yapısı

Kaliks[n]arenler, genel olarak bir *p*-süstitüe fenol türevinin ve formaldehitin siklooligomerizasyonu ile çok gramlı ölçekte kolaylıkla sentezlenen ve merkez halkanın hem endo- hem de ekso- pozisyonlarından kolayca fonksiyonlandırılabilen [ $1_n$ ] metasiklofanlardır (örneğin; *p*-ter-butilkaliks[4]aren) (Şekil 1.64) [92]. Kaliksarenler sentetik reseptörlerin üçüncü nesli (taç eterlere ve siklodestrinlere ek olarak) kabul edilir. Supramoleküler kimyanın farklı alanlarında kaliksarenler konak moleküller olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Büyük ölçüde keşfedilen ‘klasik’ karbon köprülü kaliksarenlerin yanı sıra, geçtiğimiz yıllarda ‘kaliksarenoid’ makrosiklikleri de kaliksarenler ailesine katılmışlardır. Kaliksaren çerçevesinde heteroaromatik aren birimleri içeren ve saygın bir kaliksaren ailesi olan ‘Heterokaliksarenler’ (örneğin; kalikspiroller,

kaliksfuranlar) kendilerine özel supramoleküler reseptör özelliklerinden dolayı son yıllarda ilgi uyandıran yapılar arasındadırlar [93]. Öte yandan, aromatik birimler arasındaki metilen bağlarının heteroatomlar ile yer değiştirdiği ‘heterokaliksarenler’ klasik kaliksarenlere göre daha az yaygındır. Ancak doğal olarak (örneğin; boyut, konformasyonel tercihler ve konak-konuk gibi özellikleri) klasik kaliksarenlere göre farklılıklar göstermektedir [94]. Tiyokaliksarenler (Şekil 1.66) literatürde yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Buna karşın azo- ve/veya oksakaliksazol analogları literatürde daha az yer kaplamaktadır. Bununla birlikte, azo- ve/veya oksa köprülü kaliksaren türlerine yönelik yeni sentetik yöntemlerin yakın geçmişe dayalı yayınları bu çekici makrosik bileşiklere yenilenmiş bir ilgi yaratmıştır.

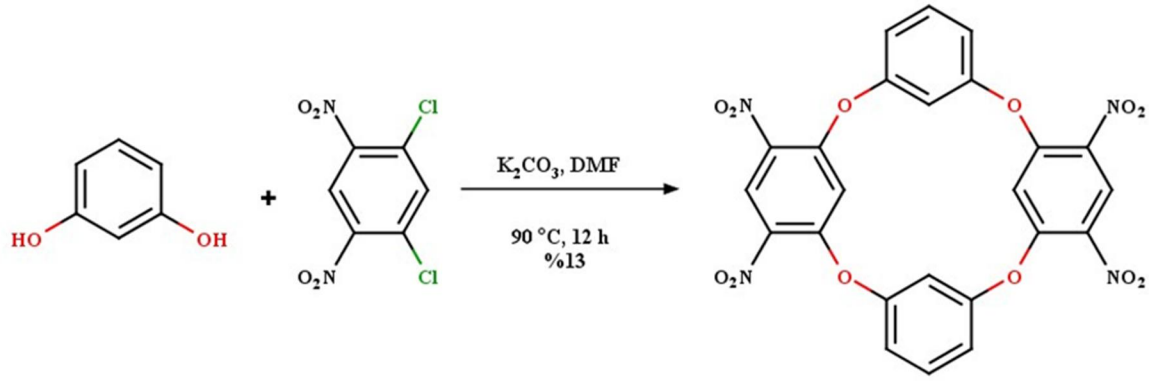
Oksakaliksarenler (Şekil 1.66) (siklik tetramer veya oksakaliks[4]arenler) oksijenle köprülenmiş heterokaliksarenlerdir ve bunlar tamamen aromatik crowneterler olarak kabul edilebilirler. Karbon köprülü kaliksarenler için iyi bilinen numaralandırma ve kurallar oksakaliksarenler (diğer heterokaliksarenler için olduğu gibi) içinde korunmuştur. Oksakaliksarenler 1966 yılında hazırlanmış ancak 2000’li yıllara kadar çalışma alanı olarak sessizliğini korumuş ve son zamanlarda çalışma alanı olarak değer kazanmış yapılardır. Yakın zamanda bir grup oksakaliks[n]arenlere yönelik sentetik nükleofilik aromatik süstitüsyon ( $SN_{Ar}$ ) proseslerini yeniden incelemiştir [95]. Sonuç olarak, hem hetero- hemde heterokaliksarenlerin her iki ailesinin özelliklerinin bir araya getirilebildiği oksakalikheteroaromatikler de dahil olmak üzere yeni fonksiyonel oksakaliks[n]arenler (genellikle oksakaliks[4]arenler) çok çeşitli işlevsellik kazanmış ve bu özellikleri gün yüzüne çıkmaya başlamıştır. Heterokaliksarenler adlandırılırken kaliksarenlerden farklı olarak sadece metilen köprülerinde karbon atomları yerinde oksijen, azot ve kükürt bulunması durumunda sırasıyla oksa-, azo-, tiyo- eklerini alarak adlandırılırlar. Oksakaliks[4]aren bileşiğinin IUPAC sistemine göre numaralandırılması ve adlandırılması Şekil 1.66’da gösterilmektedir.



Şekil 1.66 Kaliksaren ailesinin bazı üyeleri

### 1.8.2. Oksakaliksaren Kimyasının Tarihçesi

Literatürde oksakaliksaren ilk defa Sommer ve Staab tarafından 1966 yılında sentezlenmiştir [96]. Orto/para-nitro grupları olan 1,5-dikloro-2,4-dinitrobenzen ile  $SN_{Ar}$  için aktifleştirilmiş bir dihalojen bileşiği ile resorsinol reaksiyona girerek siklik poli(aril eter) oluşumunu araştırmışlardır. Her iki başlangıç bileşiği de  $K_2CO_3$  bazının varlığında 12 saat boyunca 85-90 °C'de DMF içerisinde eşit mol miktarlarında tepkimeye sokulmuş ve netice olarak %13 verimde tek basamakta yüksek erime noktasına sahip olan siklik tetramer (Şekil 1.67) elde edilmiştir. Hidrojenasyon ve bunu takiben indirgeyici deaminasyon sonucunda süstitüe edilmemiş oksakaliks[4]aren (%7) verimle elde edilmiştir.



Şekil 1.67 Sommer ve Stab tarafından sentezlenen oksakaliks[4]arenin sentez şeması

Lehmann, 1974 yılında dihidroksibenzen ve 1,5-difloro-2,4-dinitrobenzenden türetilen tetramerik makrosiklik aromatik eterler sentezi üzerine çalışmıştır [97]. Oksakaliks[4]aren %46 verim ile ( $Et_3N$  baz, DMF içerisinde 20 dk geri soğutucu altında ve daha sonra ürünün çöktürülmesi basamaklarıyla) ürünün verimini arttırmayı başarmıştır. Ayrıca ürün kütle ve  $^1H$  NMR spektroskopisi ile incelenmiştir.

Aynı yıl içerisinde Gilbert, 1,5-dikloro-2,4-dinitrobenzeni (2-,4- veya 5-) halojenlenmiş veya alkile resorsinol türevleriyle reaksiyona sokarak benzer makrosiklik tetraarileterlerin sentezini yeniden incelemiştir [98]. Bu geliştirilmiş sentetik prosedür (2 saat  $150\text{ }^\circ\text{C}$ 'de,  $NaHCO_3$  ile DMF içinde) gerçekleştirilmiştir. Kristallendirme ile saflaştırılan siklik tetramerlerin daha yüksek verimli (%60-95) olabileceğini göstermiştir. Difloro analoglarının veya yüksek seyreltme koşullarının kullanımının gereksiz olduğunu kanıtlamıştır. Gilbert daha sonraları oktanitro makrosiklik bileşiklerinin bir kısmını iyi bir termal stabilite ile karakterize patlayıcılar olarak patent altına almıştır [99].

1976 yılında Bottino ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, birkaç S ve O köprülü kaliksarenlerin sentezi ve karakterizasyonunu bildirdiler [100]. Burada resorsinol ve 4,6-diklororesorsinol ile dikloro-2,4-dinitrobenzen'i  $25\text{ }^\circ\text{C}$  sıcaklıkta seyreltik koşullar altında (DMF, KOH baz ve geri soğutucu altında 2 saat) oksakaliks[4]aren'i %28 verim ile elde etmişlerdir. Bu çalışmada oksijen köprülü kaliksarenlerin sülfür köprülü olanlardan daha fazla çözünürlük gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu yıllarda 'kaliksarenler' olarak bile tanımlanmayan oksakaliksarenlerin sentezleri genel olarak, elektrofilik reaksiyon partnerleri nitro grupları ve dihalobenzenler ile sınırlıdır ve hepsinin verimleri oldukça düşüktür. Ayrıca reaksiyon sıcaklığının yüksek oluşu ve reaksiyon süresinin uzun oluşu, reaksiyon sonucu oluşan bu bileşiklerin çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle sınırlı bir kullanım alanı bulmuştur. Bu nedenlerden dolayıdır ki son 30 yıl içerisinde bu bileşikler literatürde neredeyse hiç bulunmamaktadır. Sadece yakın bir geçmişte, tiyokaliksarenlere yönelik çalışmalar ilerleme kaydetmiştir. Bunlara bağlı olarak analoglar ve kaliksarenlerin genel bir cazibe merkezi haline gelmesi ve çekici supramoleküler özellikleri oksijen köprülü siklooligomerlere yenilenmiş bir ilgi ortaya çıkarmaya başlamıştır.

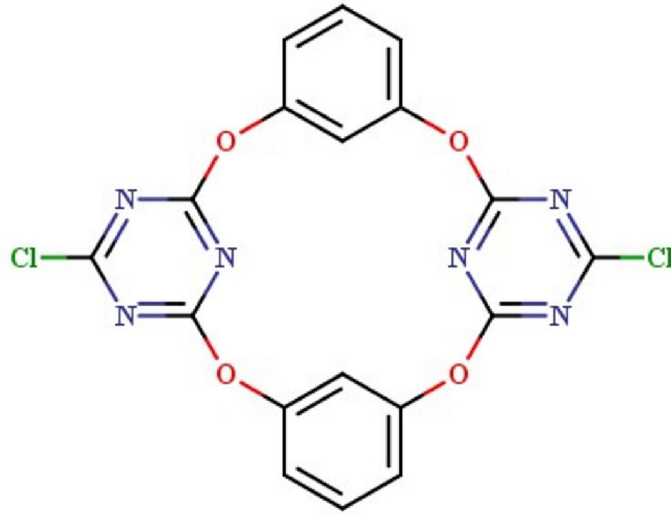
### **1.8.3. Oksakaliksaren Kimyasının Yenilenme Dönemi**

Oksakaliks[4]aren makrosiklik bileşiklerin sentez ve konformasyonel davranışları son zamanlarda yeniden ele alan ve sentez başlangıç maddelerini önemli ölçüde genişleten ve oksakaliksarenler ile ilgili tüm algıların ortadan kalkmasına yardımcı olan araştırmacılar Wang ve Katz ile çalışma arkadaşlarıdır. Wang ve Katz ekipleri ile birlikte yaptıkları araştırmalar neticesinde oksakaliksaren makrosiklik bileşikleri literatürde yeniden sıçrama yakalamış ve birçok araştırmacının merceği altına girmiştir. Oksakaliksarenlere yönelik en yeni sentez metotlarında, Ullmann tipi bir birleştirme stratejisi ile tanımlanmış olmasına rağmen  $SN_{Ar}$  prosedürleri kullanılmaktadır. Heterakaliksaren doğrudan bir elektrofilik ve nükleofilik katılma reaksiyonları sonucunda da oksakaliks[4]aren hazırlanabilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda oksakaliks[4]arenler yanında daha büyük yapıları oksakaliks[n]arenler (n=6, 8, 10 veya 12) literatürde bildirilmiştir.



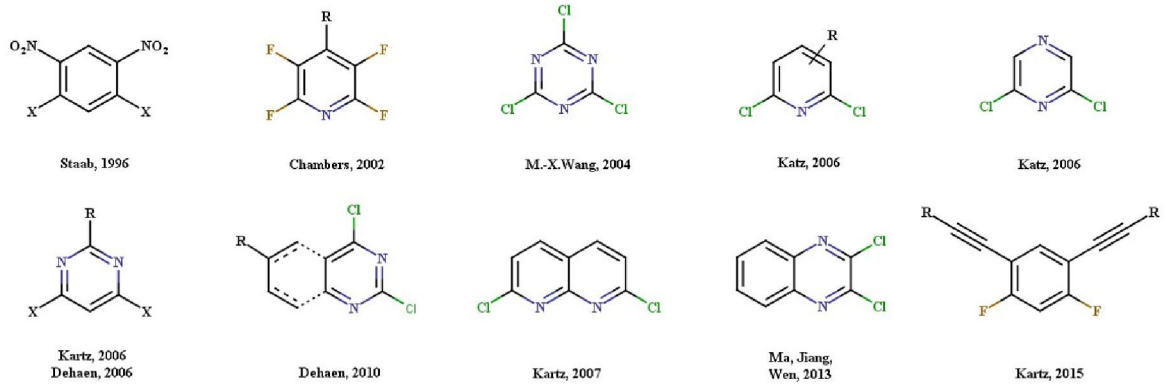
#### 1.8.4. Tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin

Supramoleküler kimyanın önde gelen önemli üyelerinden biri olan kaliksaren ailesinden olan oksakalik[2]aren[2]triazinler, kaliksaren köprüleri üzerindeki metilen grupları yerine oksijen bulundurmasıyla bilinirler. Wang ve ekininin 2004 yılında yaptıkları çalışma sonucunda elde edilen ve literatürde yeniden yer bulan oksakalik[2]aren[2]triazin bileşikleri birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir [101]. Oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin kimyasal yapısı Şekil 1.68’de gösterilmektedir.



Şekil 1.68 Tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin kimyasal yapısı

Heterakaliksarenlerin sentezi için heteroaromatik birimleri içeren  $SN_{Ar}$  süreçleri, yapısal çeşitliliği arttırmak için tercih edilen nadir süreçlerden bir tanesi olmuştur. Yakın geçmişte çoğu oksakaliks[4]hetarenler, Şekil 1.69’da gösterilen elektrofilik yapıların kullanılmasıyla elde edilmiştir. Bu makrosikliklerin sentezlerini gerçekleştiren araştırmacılarda Şekil 1.69’da kullandıkları elektrofillerin altlarında belirtilmiştir. Elektronik halde bulunan heteroaromatik sistemler için  $SN_{Ar}$  reaksiyonlarının yüksek reaktivite göstermesi,  $SN_{Ar}$  süreçlerinin tercihi için oldukça ilgi çekici bulunur. Ek olarak heteroatomların kaliksarenler üzerinde bulunması kaliksarenlere ilave özellikler kazandırmaktadır [95]. Kaliks[4]hetarenlerin şimdiye kadar ki sentez süreçleri ve kullanılan başlangıç maddelerine göre sınıflandırılması yapılabilir.



Şekil 1.69 Kaliks[4]heterenlerin sentezinde kullanılan elektrofiller ve bunları ilk olarak kullanan araştırmacılar

### 1.8.5. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

Kaliksarenlerin kullanım alanları her geçen gün daha da genişlemektedir. Literatürlerde kaliksarenler, anyon, katyon veya nötral moleküller için kullanılmaktadır. Kaliksarenlerden birçok iyonun seçimli tanınması için elektrot ve sensörler hazırlanmıştır. Ayrıca son yıllarda tıp dünyasında bazı hastalıkların teşhisinde önemli rol oynayacak kadar etkin bir bileşik olarak karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli aktif gruplar ile modifiye edilerek katalizör olarak kullanıldığı çalışmalarda mevcuttur. Kaliksarenlerin kullanım alanlarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz;

- Enzim mimik katalizörü
- Katalizör
- Monolayer
- İyon seçimli elektrot ve sensör
- Molekül veya iyon taşıyıcı
- Kolon dolgu maddesi
- Kiral tanınma

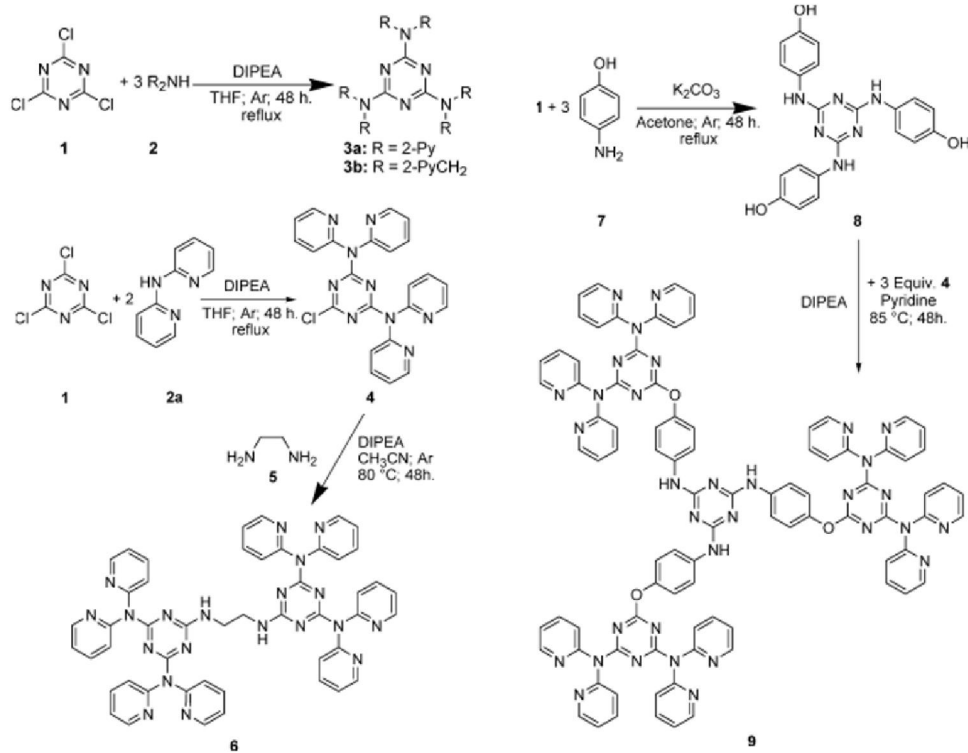
Kaliksarenler hakkında literatürde birçok alanda çalışmalar mevcuttur. Yukarıda bahsettiğimiz kullanım alanlarına ait bazı çalışma örneklerini tezimizin çeşitli başlıkları altında incelemiş bulunmaktayız. Bu çalışmalardan dolayı kaliksarenlerin çalışma alanlarına ait literatür özetlerini ayrı bir başlık altında incelemeyeceğiz. Buna ilave olarak tezimizde tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin makrosiklik bileşiğine ait çeşitli çalışmaları tezimizin kaynak araştırması bölümünde detaylı olarak inceleyeceğiz.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. Literatür Özetleri

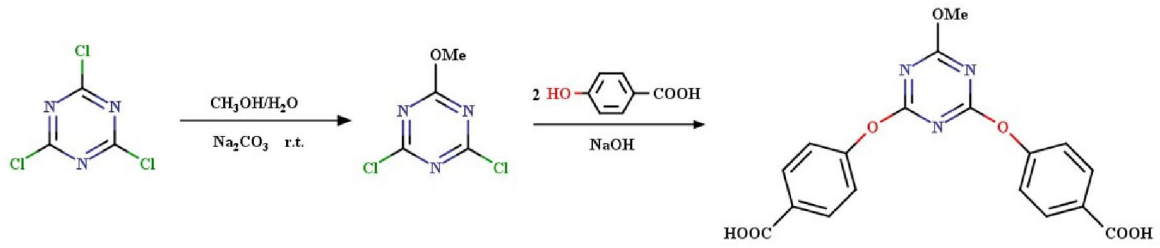
#### 2.1.1. s-Triazin Bileşiği ile İlgili Literatür Özetleri

Gamez ve grubu 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada; kloro-s-triazinlere tripodal olarak bağlanma yapmaları için bir mol s-triazin ve 3 mol sübstitüe grubu kullanmışlardır [10]. Reaksiyon ortamında meydana gelen HCl asidi ise klasik yöntemlerde olduğu gibi  $K_2CO_3$  gibi tuzlar yerine DIPEA (baz) ile tuzaklayarak geri soğutucu altında THF çözücüsü içerisinde 48 saat içinde reaksiyonu tamamlamışlardır. Bu çalışmada netice olarak kloro-s-triazinlere tripodal bağlanma yöntemiyle triazin bileşiğine farklı tripodal bağlanmalar yaptırılarak çeşitli ligand bileşikler sentezlenmiştir. Çalışma içerisinde triazin bileşiğinden yola çıkılarak elde edilen bileşikler Şekil 2.1’de sentez şemasında gösterilmektedir.



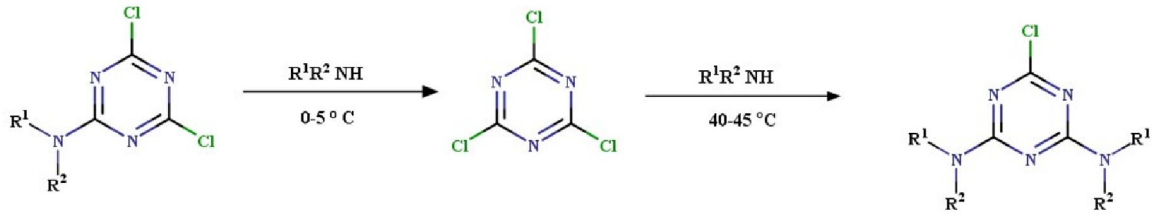
Şekil 2.1 Kloro-s-triazin bileşiğinden başlanarak sentezlenen bileşiklerin sentez şeması

Salunkhe ve grubu 1997 yılında yaptıkları çalışmada, oligonükleotid yapılarını sentezlemişlerdir [102]. Bu yapıların sentezi esnasında benzene benzeyen elektronik konfigürasyonu oldukça kararlı olan siyanürik klorür bileşiğini kullanmışlardır. Triazin bileşiği ile başladıkları reaksiyonlarda bir dizi reaksiyon gerçekleştirmiş ve oligonükleotid olan yapıyı sentezlemişlerdir (Şekil 2.2). 2,4-dikloro-6-metoksi-s-triazini aseton içerisinde çözdükten sonra -5 °C'de distile su içerisinde çözülmüş olan p-hidroksi benzaldehitin sodyum hidroksitli ortamda ilavesi ile reaksiyonu gerçekleştirmiştir. Bu reaksiyonun verimini %95 olarak tespit etmişlerdir.



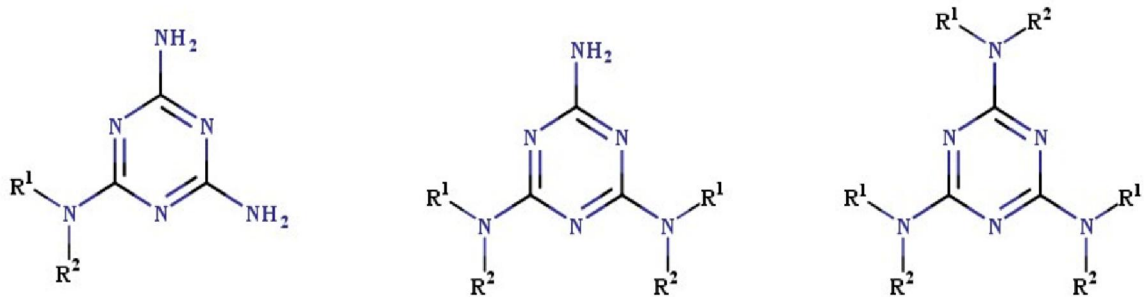
Şekil 2.2 Siyanürik klorürden yola çıkılarak elde edilen oligonükleotid sentezi

Dudley ve ekibi 1950'li yıllarda s-triazin türevlerine ait birçok çalışma yapmışlardır. Dudley ve ekibi yaptığı çalışmalarda aminler ve amonyak grupları bulunduran bileşiklerin kloro-s-triazinler ile reaksiyon vermesi için zaruri bir şart olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu tür reaksiyonlar için önemli noktanın sadece reaksiyon ortamında meydana gelen HCl asidin nötralizasyon işlemi olduğunu ve bunu da NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> gibi bazların kullanımıyla giderilebileceğini söylemişlerdir. Ayrıca Dudley ve ekibi 2-amino-4,6-dikloro-s-triazin aminler ile reaksiyonunun tek yönlü olduğu düşünüldüğü için düşük sıcaklıkların yeterli olduğunu gözlemlemişlerdir. Fakat 2,4-diamino-6-kloro-s-triazine gibi çift yönlü amin ile reaksiyonlarında daha yüksek sıcaklıklara (Şekil 2.3) ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir [103].



Şekil 2.3 Mono sübtitüe ve di sübtitüe triazin türevi oluşturmak için gerçekleştirilen reaksiyonun sıcaklık değışimini gösteren mekanizma

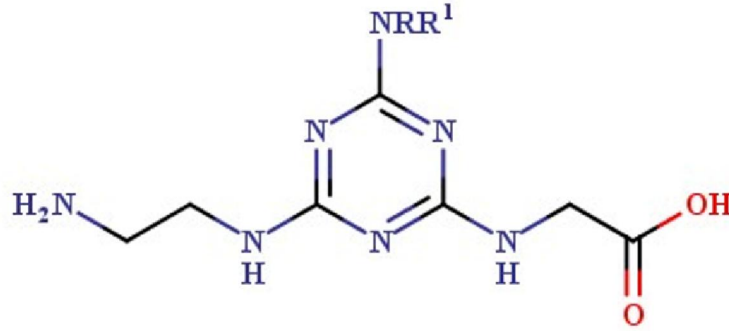
Dudley ve ekibi yaptıkları çalışmalar neticesinde, s-triazin halkasının amonyak ve aminler ile bir ve iki yönlü yer değıştirme reaksiyonu verebileceği gibi tüm klor atomlarının daha yüksek sıcaklıklarda yer değıştirme reaksiyonu verebileceğini de ileri sürmüşlerdir. Yaptıkları sentezler ile alifatik ve aromatik melaminleri (Şekil 2.4) sulu ortamda yüksek verimle elde etmeyi başarmışlardır. Reaksiyon ortamında suyun kullanımı klorotriazinlerin hidrolizi için önemli bir sebep değildir ve ürünün elde edilmesi için büyük bir kolaylık sağlamıştır. Sübtitüe melaminlerin oluşumu genellikle 80-100 °C'de gerçekleşmiştir. Uçucu sıvı aminler s-triazin ile reaksiyonda kullanılıyorsa bu reaksiyonun basınç altında gerçekleşmesi gerekir. Üç yönlü sübtitüe reaksiyonları için 100 °C ve uzun reaksiyon zamanına ihtiyaç vardır. Alkil melaminler zayıf bazik olduğu için reaksiyon ortamında meydana gelen HCl asidinin reaksiyon ortamından uzaklaştırılması gereklidir. Bu nedenle NaOH kullanılması yada ortama daha fazla amin ilave etmek gerekmektedir.



Şekil 2.4 Mono sübtitüe, di sübtitüe ve tri sübtitüe triazin türevleri

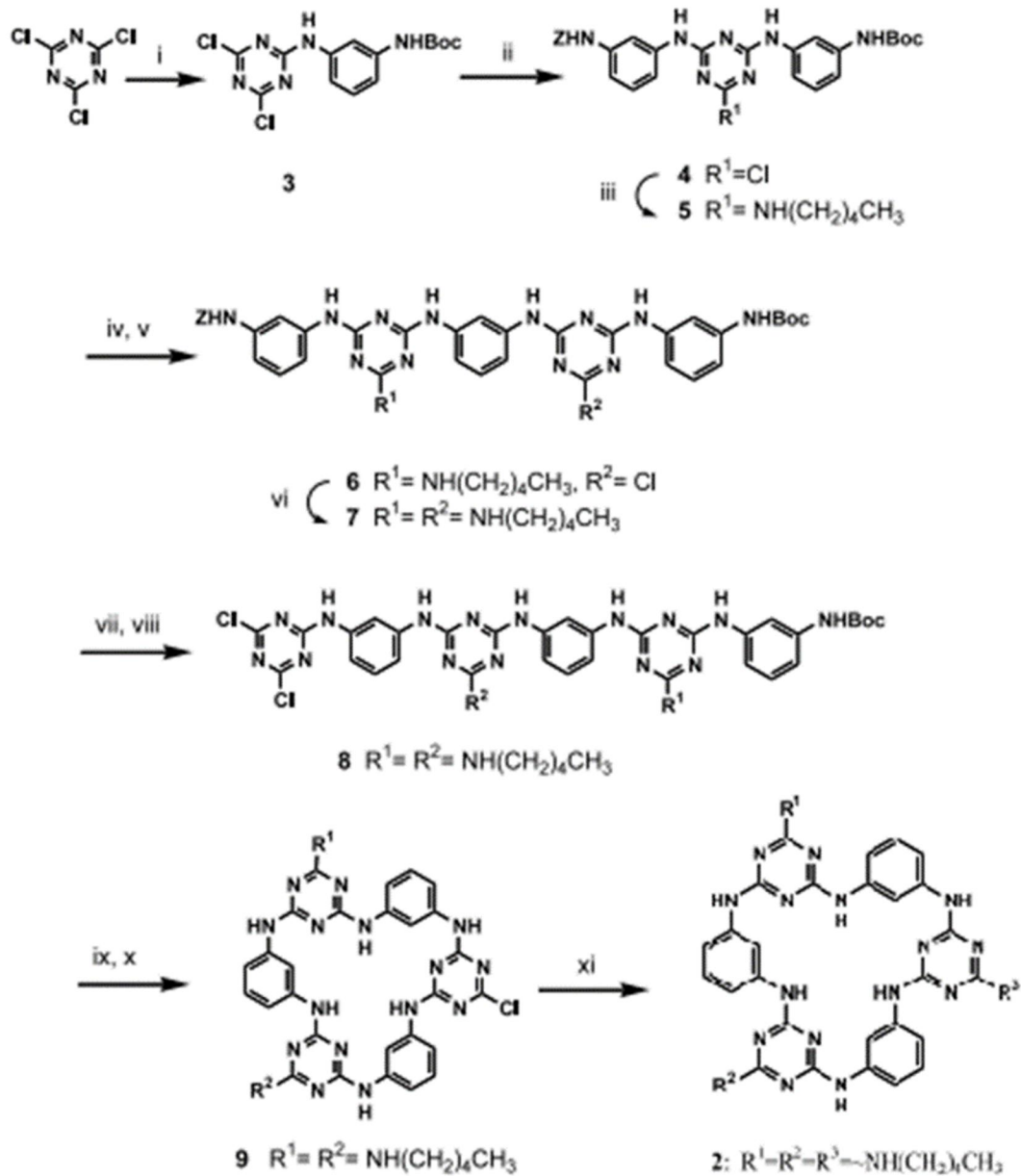
s-triazin halkasındaki klor atomlarının yer değiştirme reaksiyonları verebilmesi için uygun sıcaklık ve baz kullanılması gibi faktörler oldukça önemli etkenlerdir. Yer değiştirme tepkimesinde s-triazin halkasında bir yönlü reaksiyon için düşük sıcaklık iki yönlü reaksiyon için yüksek sıcaklık ve üç yönlü reaksiyon için ise daha yüksek sıcaklıklara çıkılması gerekmektedir. Ayrıca yer değiştirme reaksiyonunda yön sayısı arttıkça reaksiyon süresi de artacağından reaksiyon süresi ihtiyaç haline göre uzatılmalı reaksiyon ortamının kontrolü yapılarak reaksiyon bitirilmelidir.

Zerkowski ve arkadaşları 2002 yılında, siyanürik klorürden diaminler ve amino asit esterlerinin nükleofilik sübtitüsyon reaksiyonları ile doğal olmayan peptit analogları için yapı taşı oluşturacak triazinil amino asit sentezlemişlerdir [104] (Şekil 2.5). Bu çalışmada sonuç olarak triazin halkasındaki üçüncü klorun diğer işlevlerin birleştirilmesi için veya bir katı faz reçinesine tutturulması için kullanılabileceği not edilmiştir.



Şekil 2.5 Triazinil aminoasit bileşiğinin kimyasal yapısı

Yang ve Lowe 2003 yılında yaptıkları çalışmada siyanürik klorür bileşiğinden yararlanarak s-triazin içeren kaliksaren bileşiklerini sentezlemişlerdir. [105]. Bu çalışmada elde edilen s-triazin yapılı kaliksarenlerin sentez şeması Şekil 2.6'da gösterilmiştir. Bu çalışmada siyanürik klorür üzerine nükleofil özelliği olan üç grup monte edilmiştir.

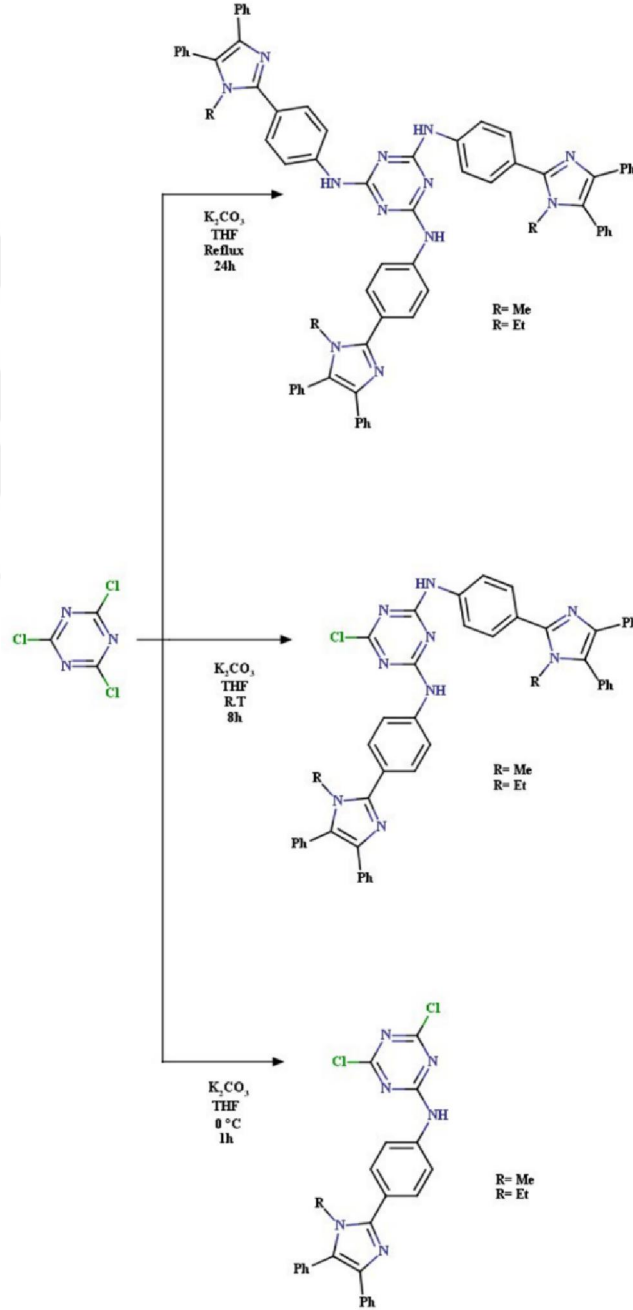


Reaksiyon koşulları ve verimleri: (i) (3-amino-fenil) karbamik asit ter-butil ester,  $\text{NaHCO}_3$ , sulu aseton,  $0^\circ\text{C}$ 'de, %85 (ii) (3-amino-fenil) asedik asit benzil ester,  $\text{NaHCO}_3$ , sulu aseton,  $50^\circ\text{C}$ 'de, %91 (iii)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ , THF,  $60^\circ\text{C}$ 'de, %95 (iv) TF

Şekil 2.6 Çalışma dahilinde elde edilen bileşiklerin genel sentez şeması

Srinivas ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada siyanürik klorür bileşiğinden yola çıkarak çeşitli tripod s-triazin türevleri sentezlemişlerdir [106]. Elde ettikleri çeşitli s-triazin bileşiklerini antikanser çalışmalarında kullanmışlar ve bunlardan dört tanesinin test edilen organizmalara karşı önemli aktivite gösterdiklerini tespit

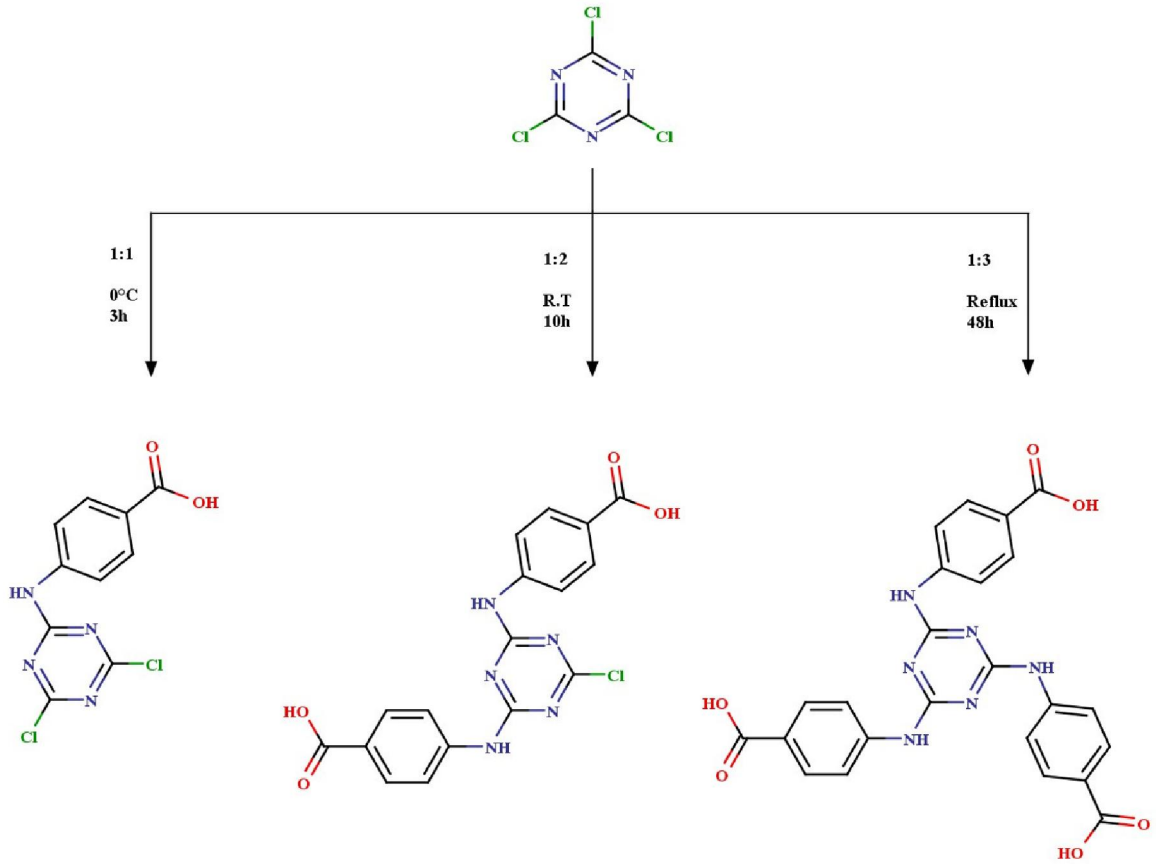
etmişlerdir. S-triazin türevleri, siyanürik klorür molekülü üzerindeki Cl atomlarının nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları vermesi sonucunda elde edilmiştir. Siyanürik klorürden yola çıkılarak elde edilen; mono sübtitüe, di sübtitüe ve tri sübtitüe s-triazin trüvlerinin sentezi ve basamakları Şekil 2.7’de gösterilmektedir. Yine bu çalışmada da görüldüğü üzere s-triazinin sübtitüent sayısı arttıkça ortam sıcaklığı da reaksiyonun bitme süresi de artmaktadır.



Şekil 2.7 Siyanürik klorür bileşiğinden başlanarak mono sübtitüe, di sübtitüe ve tri sübtitüe s-triazin türevlerinin sentez şeması



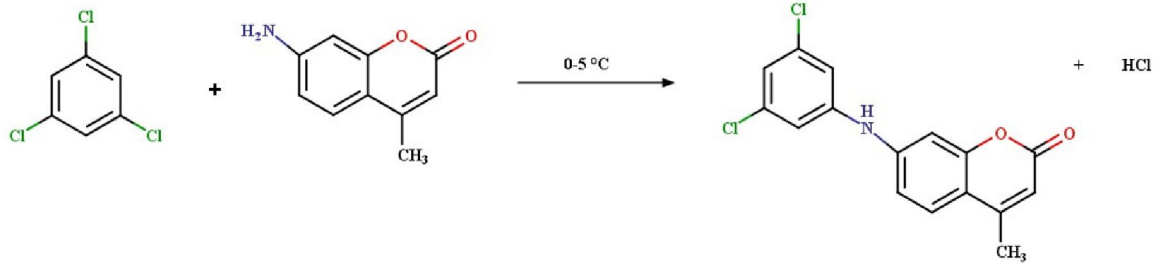
Koç'un 2011 yılında yaptığı bir çalışmada, siyanürik klorür ile 4-aminobenzoik asiti 1:1, 1:2 ve 1:3 eşdeğerlerinde aseton içerisinde  $\text{NaHCO}_3$  (baz) varlığında reaksiyona sokmuş ve netice olarak Şekil 2.8'de görülen mono süstitüe, di süstitüe, tri süstitüe s-triazin türevlerini elde etmiştir [107]. Reaksiyon itibari ile süstitüent sayısı arttıkça reaksiyon sıcaklığı ve süresinin de arttığı gözlemlenmiştir. Elde ettiği bileşiklerde benzoik asit amin kenetlenmesi gerçekleştirilerek, yeni ligandların  $[(\text{M}(\text{salen}/\text{Saloph}))_2\text{O}]$  ( $\text{M}=\text{Fe}, \text{Cr}$ ) kapama kompleksleri elde edilmiştir.



Şekil 2.8 Mono süstitüe, di süstitüe ve tri süstitüe s-triazin türevlerinin sentez basamakları

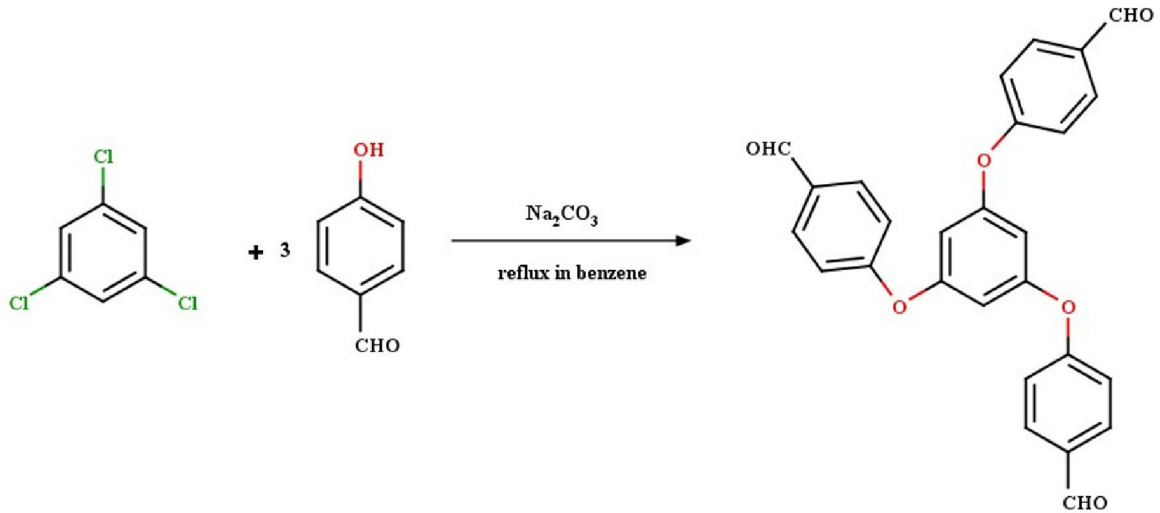
Siyanürik klorür bileşiğinin bir yönlü bağlanma çalışmalarının düşük sıcaklıklarda gerçekleştiğine dair literatürde birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birini gerçekleştiren Ma ve arkadaşları 2001 yılında, siyanürik klorür ile 1:1 eşdeğerlerinde amin ile mono süstitüe s-triazin türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.9). Reaksiyon soğukta aseton içerisinde sulu  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 'lu (baz) ortamda siyanürik klorür ile 7-amino-4-

metilkumarinin karıştırılmasıyla bir saat içinde gerçekleşmiştir. Daha sonra saflaştırma işleminde buzlu su ile çöktürme işlemi gerçekleştirilmiş aseton ve su ile yıkanarak saflaştırılmıştır. Ürün %86 verimle elde edilmiş ve erime noktası 210 °C olarak tespit edilmiştir.



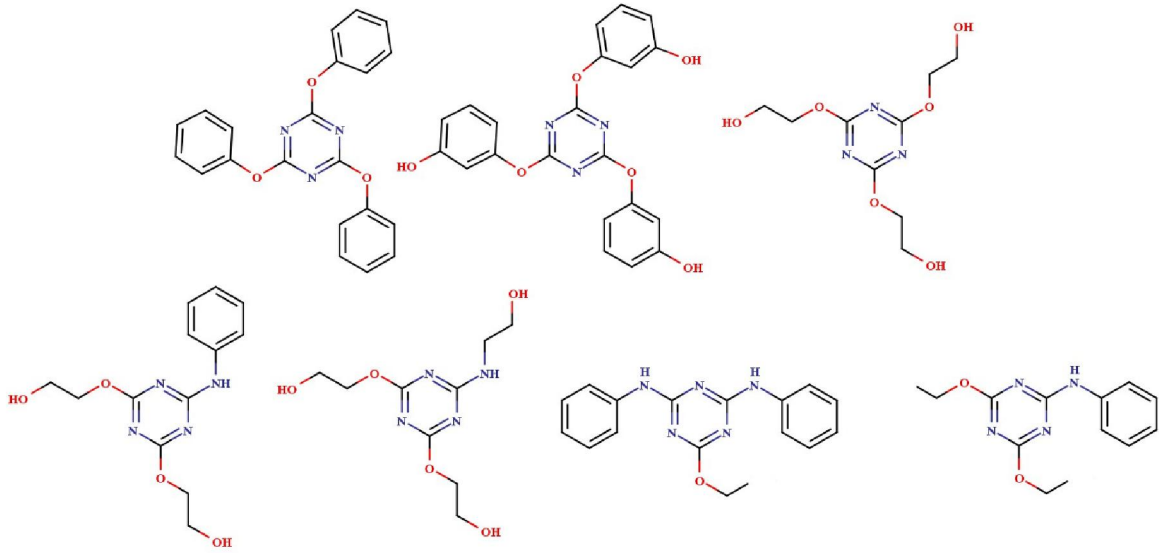
Şekil 2.9 Mono süstitüe triazin türevinin sentez şeması

Sasaki ve Tahmassebi 1994 yılında yaptıkları çalışmada, 1 mol siyanürik klorür bileşiği ile 3 mol p-hidroksibenzaldehit ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bazının benzen içerisindeki karışımları geri soğutucu altında 20 saat karıştırılmıştır. Daha sonra elde ettikleri ürün ekstraksiyon ile saflaştırılmış ve kristallendirilmiştir. 2,4,6-tris(p-formilfenoksi)-1,3,5-triazin (tripod) (Şekil 2.10) reaksiyon ortamından %61 verimle elde edilmiş ve erime noktası 172 °C olarak tespit edilmiştir [108].



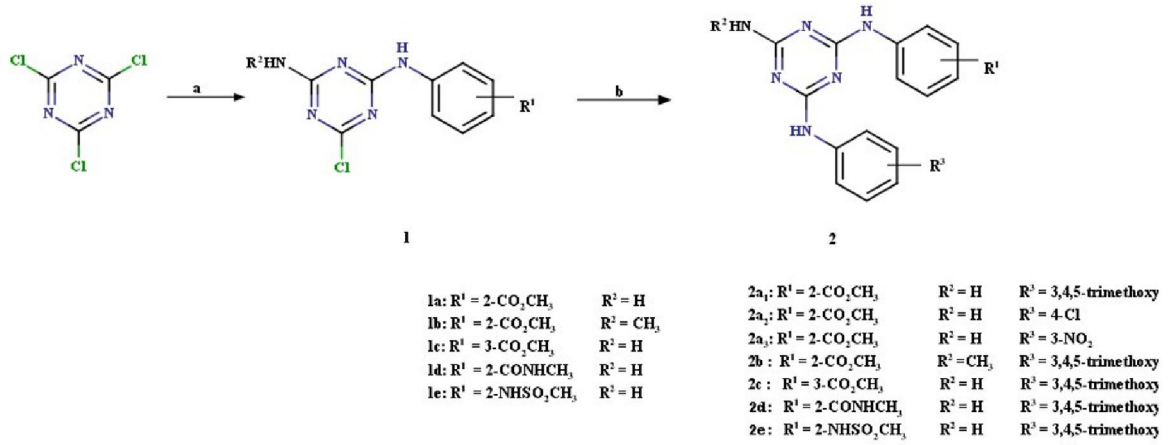
Şekil 2.10 2,4,6-tris(p-formilfenoksi)-1,3,5-triazinin sentez şeması

Baykal 2015 yılında yaptığı çalışmada, bir dizi tripod s-triazin bileşiklerini sentezlemiş ve sentezlediği bu bileşiklerin ısısal karakterizasyonunu yapmıştır [109]. Bu çalışmada tri sübstitüe triazinlerin sentezi 60 ° C'nin üstünde ki sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir. Genel olarak sentez basamakları esnasında çözücü olarak DCM ve THF, baz olarak NaOH ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'ün sulu çözeltileri kullanılarak siyanürik klorüre alkol grupları ve amin grupları içeren bileşikler bağlanmıştır. Çalışma esnasında elde edilen tripod triazin türevleri Şekil 2.11'de görülmektedir.



Şekil 2.11 s-triazin bileşiğinden aminler ve alkoller kullanılarak elde edilen tripod triazin türevleri

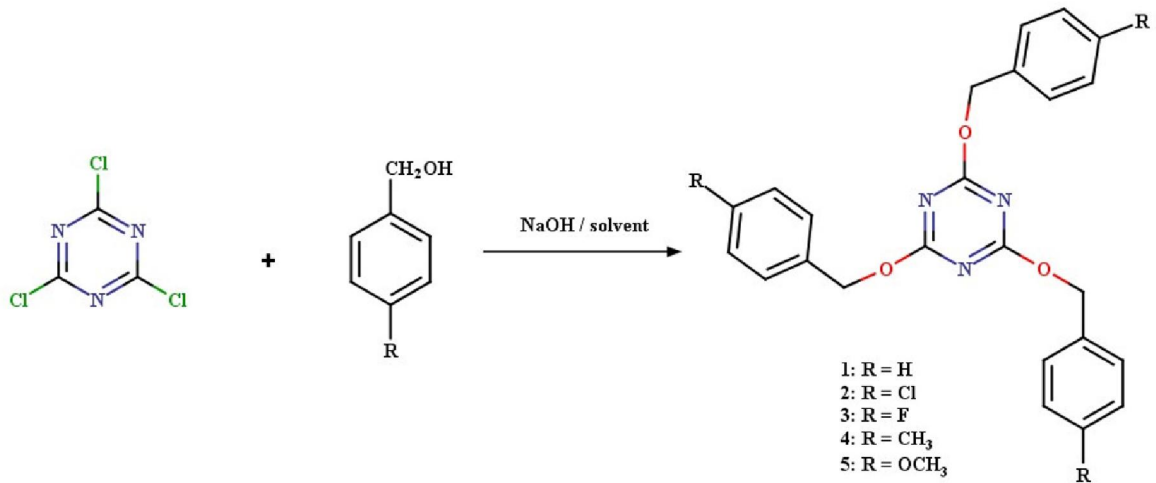
Chen ve ekibi 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, siyanürik klorürün tripod birçok türevini yüksek verimli mikrodalga yöntemi kullanarak sentezlemişlerdir [110]. Sentezledikleri triazin türevlerinin genel şeması Şekil 2.12'de görülmektedir. Bu çalışmada aynı sentez basamakları farklı çözeltilerde denenerek farklı reaksiyon verimleri elde edilmiştir. Sonuç olarak tripod triazinlerin sentezi için iki aşamalı veya üç aşamalı bir yaklaşım geliştirmişlerdir. Bu yaklaşımın, hem supramoleküler hem de tıbbi kimya araştırmaları için çok yönlü yapı taşları olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Basit işlem, iyi verim ve kısa tepki süreleri dâhil olmak üzere bu yaklaşımın avantajlı özellikleri, paralel sentez yöntemi için mükemmel bir fırsat olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca üçüncü klor atomunun nükleofillere karşı zayıf reaktivitesi ve buna bağlı verim düşüşünün de önüne geçilebileceğini idda etmişlerdir.



Reaktifler ve reaksiyon koşulları: (a) arilamin / THF / DIEA, -20 ° C; NH₃ / THF, oda sıcaklığı; (b) arilamin / dioksan / Pd (OAc)₂ / rac-BINAP / Cs₂CO₃ / MW, 100 ° C, 10 dakika

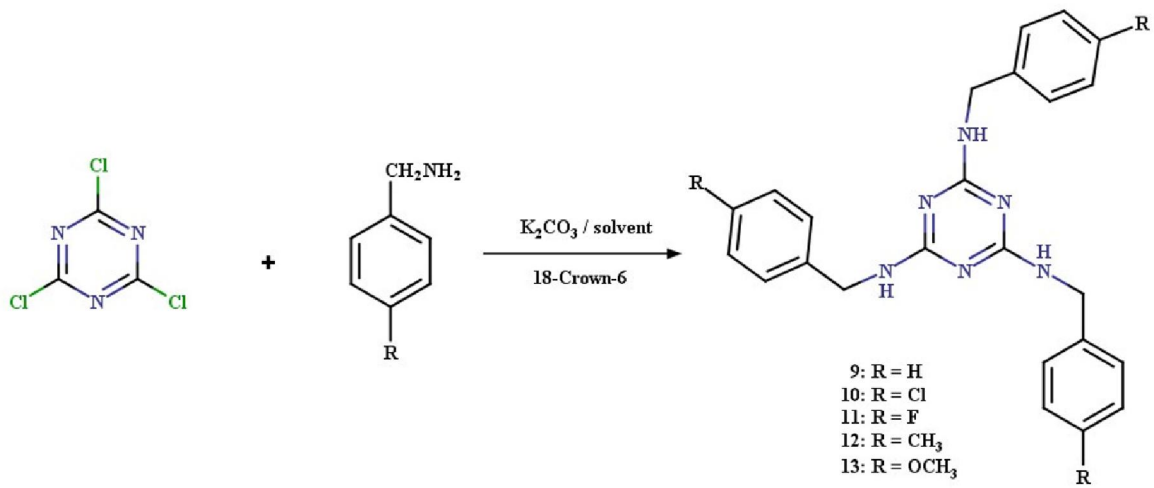
Şekil 2.12 Çalışma dahilinde elde edilen triazin türevlerinin genel sentez şeması

Srinivas ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir diğer triazin çalışmasında, 2,4,6-tripod s-triazinlerin sentezini ve antibakteriyel aktivitesini incelemiştir [111]. Çalışma boyunca elde edilen bazı 2,4,6-tri süstitüe edilmiş s-triazin bileşikleri Şekil 2.13'de gösterilmektedir.



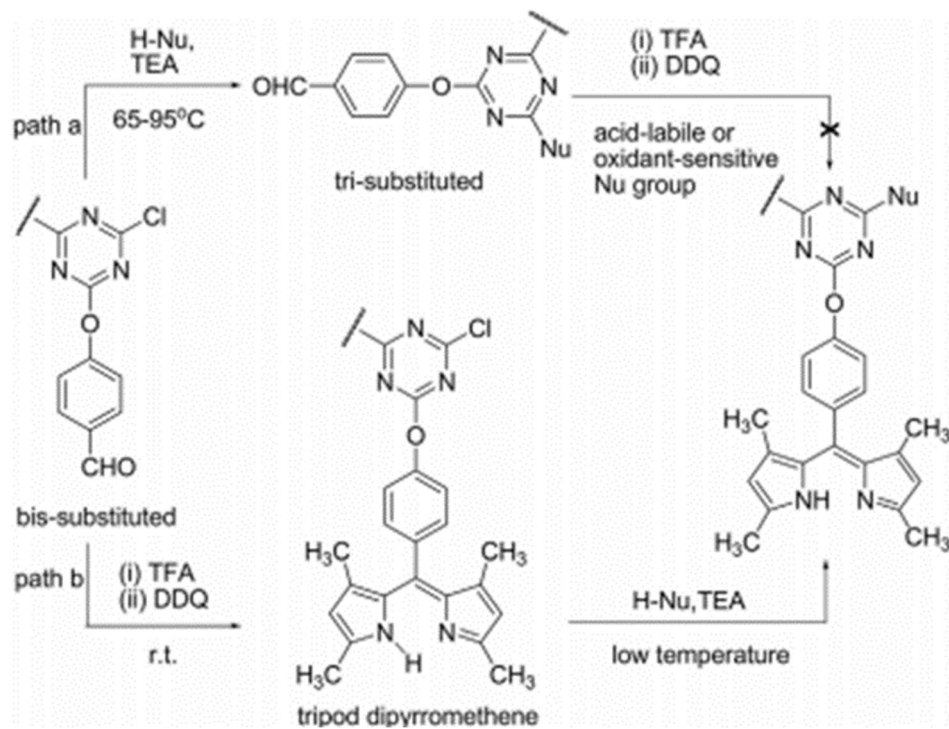
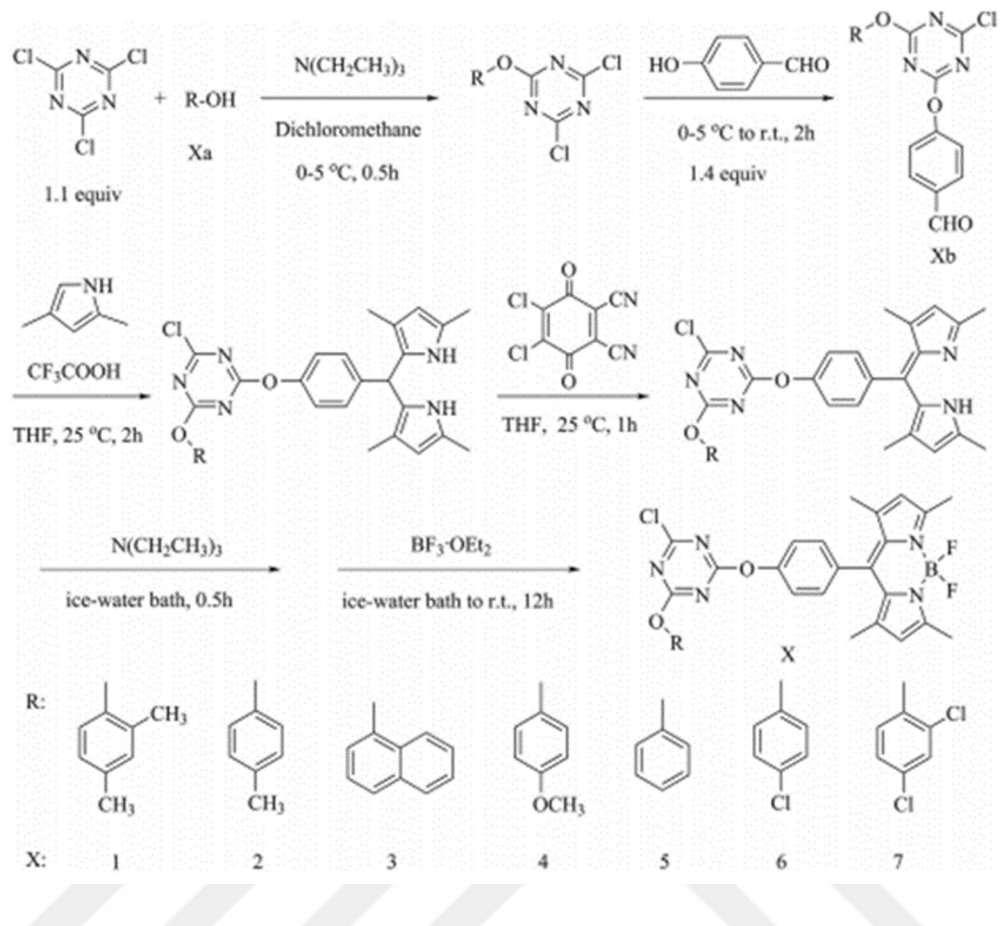
Şekil 2.13 Oksijen gruplarınca zengin 2,4,6-tri süstitüe edilmiş s-triazin türevleri

Bu çalışmanın devamında 2,4,6-tri sübstitüe edilmiş ve oksijen gruplarınca değil de azot gruplarınca zengin olan s-triazin türevleri de sentezlenmiştir (Şekil 2.14). Reaksiyon ortamında diğer çalışmalardan farklı olarak kuru toluen içerisinde 18-crown-6 ve  $K_2CO_3$  kullanılarak triazin türevleri sentezlenmiştir. Burada 18-crown-6 katalizör,  $K_2CO_3$  (baz) olarak kullanılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bütün tripod triazin bileşikleri silikajel kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmış ve kristallendirme yapılmıştır. Elde edilen bütün bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri incelenmiş ve rapor edilmiştir.



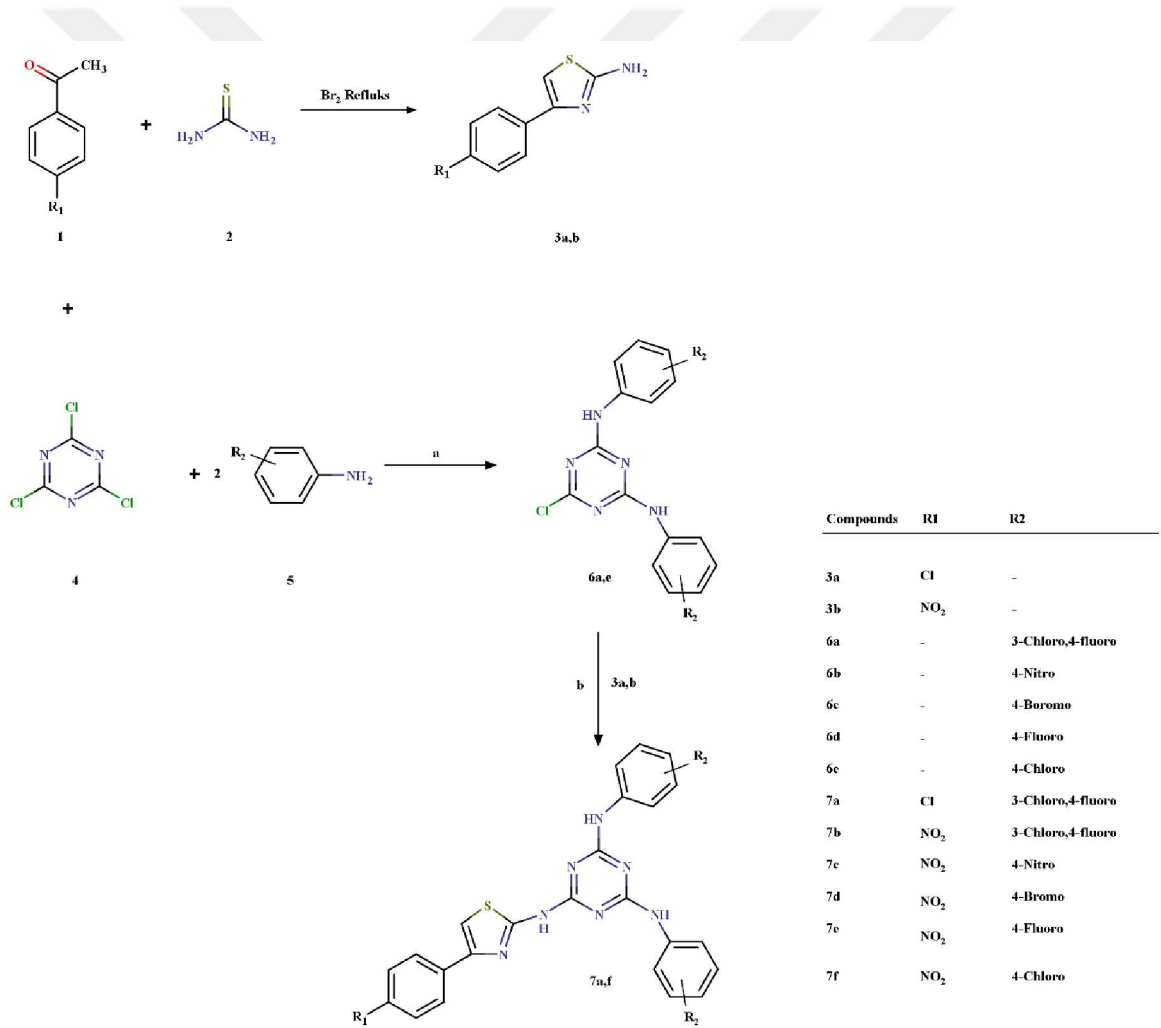
Şekil 2.14 Amin gruplarınca zengin 2,4,6-tri sübstitüe edilmiş s-triazin türevleri

Qi ve arkadaşları 2015 yılında monofenol türevleri taşıyan tripod BODIPY boyalarının sentezini ve fotofiziksel özellikleri gerçekleştirmişlerdir [112]. Çalışma dâhilinde literatürde floresans özellik gösterdiği bilinen BODIPY yapısı kullanılmıştır. BODIPY çekirdeğinin mezo aril halkasının 1,3,5-triazin ünitesi vasıtasıyla iki grup ile köprülenip bir tripod BODIPY yapısı elde edilmiştir. Tripod BODIPY bileşiğinin sentez şeması Şekil 2.15’de gösterilmiştir. Siyanürük klorürün üç klor atomunun sıcaklığa bağlı olarak nükleofiller ile muamele edildiği ve aynı zamanda BODIPY bileşiğinin son yıllardaki sentez çalışma türlerine dayanılarak 1,3,5-triazin-2,4-diamin türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışma netice itibari ile floresans grup içeren bir tripod triazin bileşiği içermesi açısından oldukça ilgi çekicidir.



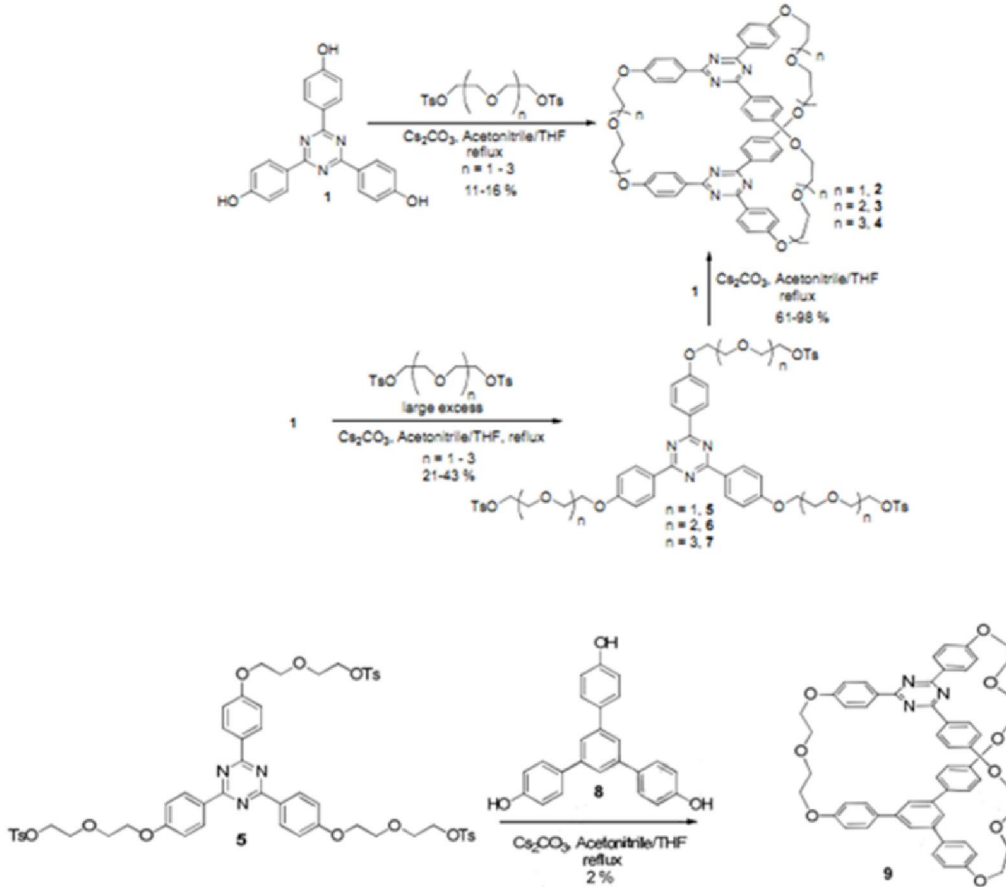
Şekil 2.15 Hedeflenen BODIPY bileşiği için sentez basamakları

Singh ve arkadaşları 2010 yılında yeni tri süstitüe triazin türevleri serisinin sentezi ve antibakteriyel değerlendirmesini yapmışlardır [113]. Elde ettikleri bir dizi tripod triazin bileşiklerinin genel sentez basamaklarını Şekil 2.17’de özetlemişlerdir. Genel sentez basamaklarında a ile gösterilen basamakta aseton içerisinde NaOH (baz) kullanılmış ve reaksiyon 40-50 °C gerçekleşmiştir. Bir sonraki basamak olan ve b harfi ile gösterilen aşamada ise dioksan içerisinde NaHCO<sub>3</sub> varlığında reaksiyon 135-145 °C sıcaklıkta 9 saat geri soğutucu altında karıştırılarak gerçekleşmiştir. Bu çalışmada s-triazin türevleri 2,4,6-trikloro-1,3,5-triazinden yararlanarak kontrollü şartlar altında aromatik süstitüsyon (S<sub>N</sub>Ar) reaksiyonları ile süstitüe amin türevleri elde edilmiştir.



Şekil 2.16 Tri süstitüe triazin bileşikleri ve elde edilmesinde kullanılan genel sentez basamakları

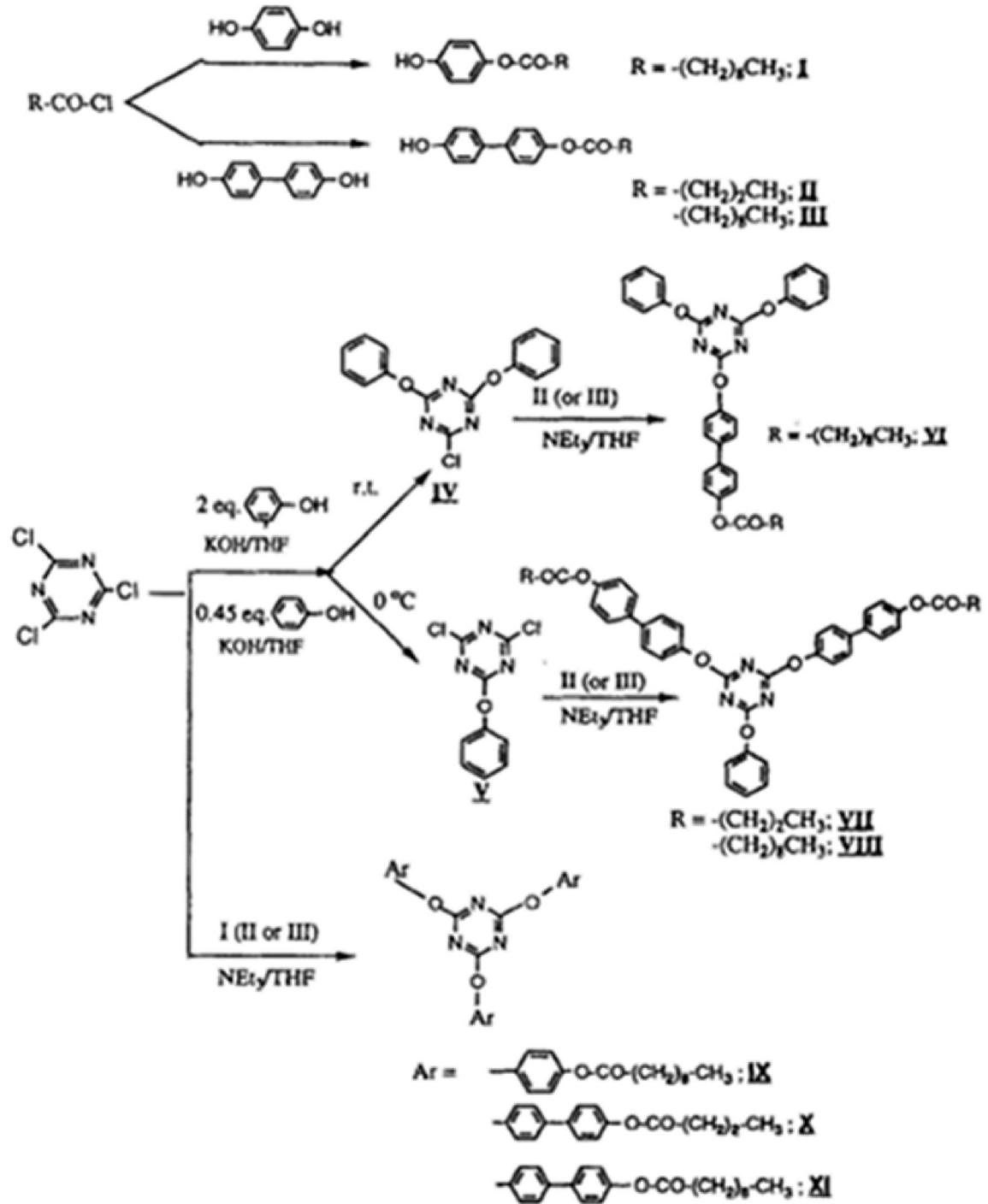
Grosu ve arkadaşları 2015 yılında 2,4,6-tris (*p*-fenilen) -1,3,5-triazin merkez üniteleri ve oligoetenoksit köprüleri olan kriptanlar sentezlemişlerdir [114]. Sentezlemiş oldukları tripod triazin bileşiğinden yola çıkarak oligoetenoksit yapıları elde etmişlerdir ve bunların kompleksleşme yeteneklerini test etmişlerdir. Sentezlemiş oldukları 2-4 ve 9 numaralı kriptan yapıların genel sentez şeması Şekil 2.16’da gösterilmektedir. Sentez basamakları esnasında genellikle asetonitril içerisinde  $\text{Ca}_2\text{CO}_3$  ve başlangıç maddeleriyle geri soğutucu altında karıştırılmıştır ve reaksiyonların gerçekleştirilmesi sağlanmıştır. Çalışmanın diğer basamaklarında ise elde edilen kriptan yapıların  $\text{H}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonlarıyla karşı kompleksleşme yetenekleri incelenmiştir. 2-4 yapılarının kompleksleşme yetenekleri incelendiğinde  $\text{K}^+$  iyonu için en iyi sonuç elde edilmiştir. Ayrıca kriptan yapılardan 4 numaralı bileşik 1,5-naftalin diamin için iyi bir konukçu oluşumu göstermiştir.



Şekil 2.17 Tri sübtitüe triazin ve benzen içeren kriptan yapıların sentez basamakları

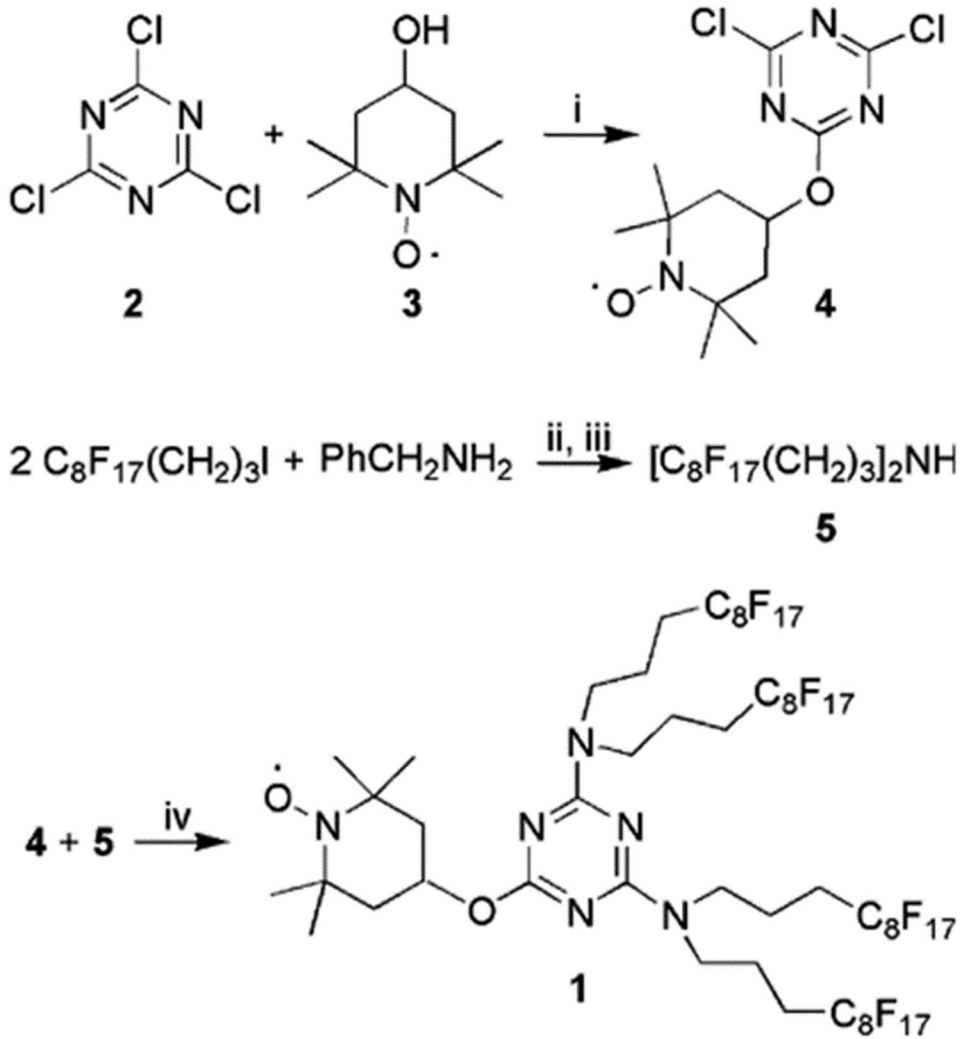


Lo ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları, mezogenik çekirdekler olarak tripod triazinler adlı çalışmalarında çeşitli tripod triazin türevleri (Şekil 2.18) elde edilmiştir [115]. Bu çalışmada genel prosedür olarak THF içerisinde KOH veya Et<sub>3</sub>N gibi bazlar kullanılarak siyanürik klorürün sübstitüent sayısına bağlı olarak istenen sıcaklıklarda sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.18 Farklı tripod triazin türevlerinin sentez şeması

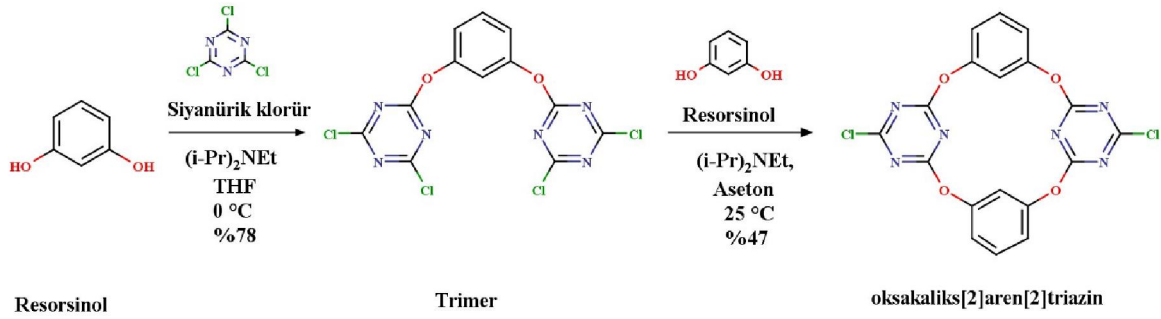
Pozzi ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, tri süstitüe triazin türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin katalizör özelliklerini incelemişlerdir [116]. Tripod triazin türevleri için genel sentez basamakları Şekil 2.19’da gösterilmektedir. Sentez aşamasında toluen ve diklorometan gibi çözücüler, baz olarak ta KOH vb. bazlar kullanılmıştır. Reaksiyon boyunca sıcaklık süstitüent sayısına göre artırılarak yüksek sıcaklıklara çıkmıştır. Çalışmanın özeti olarak alkollerin oksidasyonu için uygun seçici bir katalizör olan floroz etiketli tripod triazin türevi geliştirmişlerdir. Bu geliştirilen katalizör reaksiyon ortamından kolay kurtulma ve geri dönüşüm açısından ek avantajlar getirmiştir.



Şekil 2.19 Tripod triazin türevlerinin sentez basamakları

## 2.1.2. Oksakaliks[2]aren[2]triazin ile İlgili Literatür Özetleri

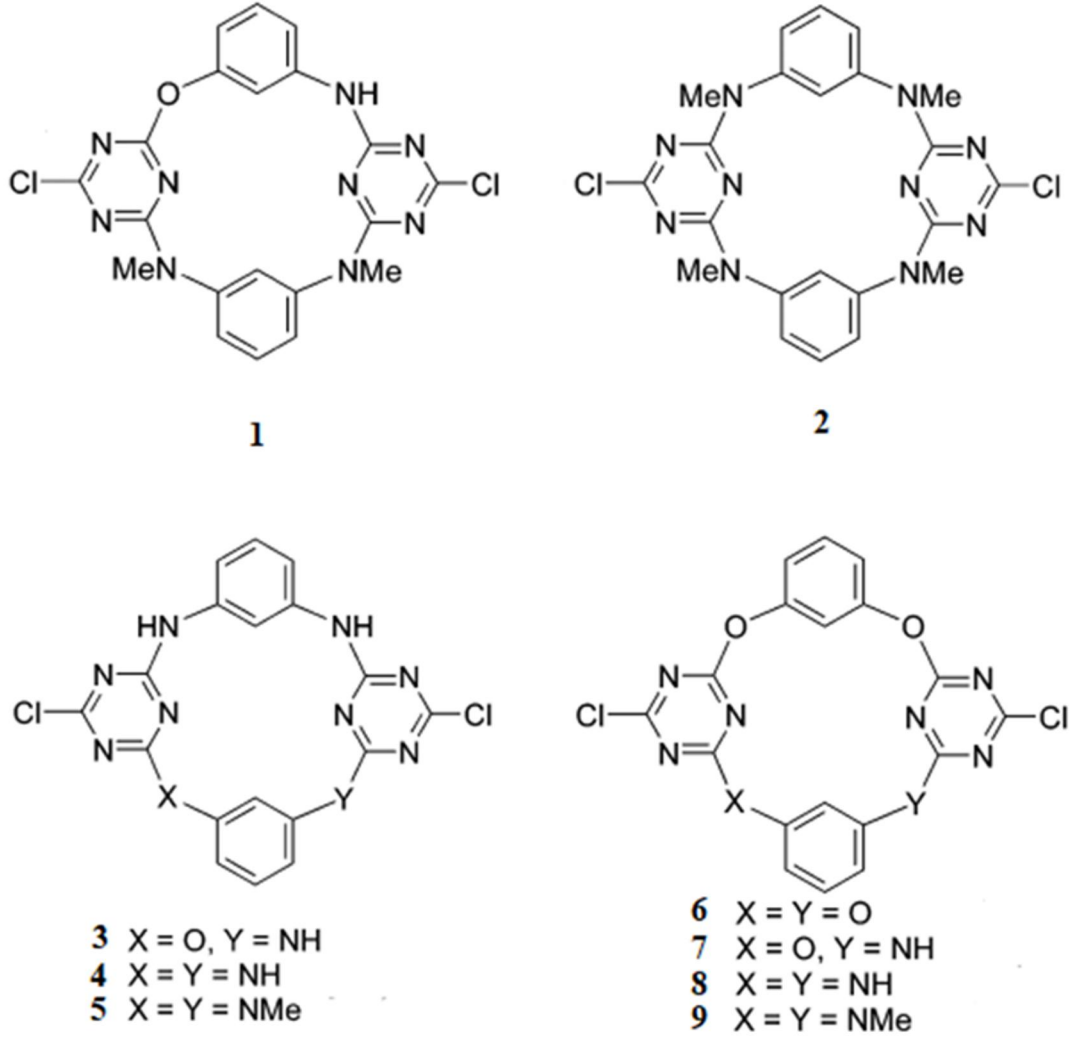
Wang ve ekibi 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, heteroatom köprülü kaliksarenleri '3+1' fragment sentez metodu ile yüksek verimde sentezlemişlerdir [101]. Wang ve ekibi çalışmada azo- ve/veya oksa- kaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin elde ederek literatür çalışmalarına bu bileşikleri sentezleyen ilk araştırmacılar olarak geçmişlerdir. Bu çalışmada sentezlenen oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin genel sentez şeması Şekil 2.20'de görülmektedir. Wang ve ekibi için önemli bir keşif olan bu bileşik daha sonra literatüre heteroatom köprülü kaliksarenler olarak adına sıkça rastlanan yapılar olarak girmiştir. Wang ve ekibinin ilerleyen yıllarda azo- ve/veya oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiği ile ilgili birçok çalışması literatürde kabul görmüş ve çeşitli alanlarda çalışma yapılmaya başlanmıştır.



Şekil 2.20 Oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin '3+1' fragment yöntemi ile sentez şeması

Wang ve ekibi aynı çalışmada oksa- ve/veya azo- köprülü kaliks[2]aren[2]triazin bileşiklerini de sentezlemişlerdir. Bu çalışmada Wang ve ekibinin sentezledikleri kaliks[2]aren[2]triazin bileşiklerinden bazıları Şekil 2.21'de gösterilmektedir. Çalışma bir genel sentez çalışması olup bu çalışma boyunca farklı azo- ve/veya okso- köprülü kaliks[2]aren[2]triazin türevi sentezlenmiştir. Azo- ve/veya okso- köprülü kaliks[2]aren[2]triazin türevlerinin sentezinde genel olarak, aseton (90 mL) içerisinde trimer 1,2,3 ve 4 numaralı bileşikler (1 mmol), rezorsinol, diamin veya 3-aminofenol (1 mmol) (200 mL) ve DIPEA (0.31 g, 2.4 mmol) çözelti içerisinde sentezlenmiştir. Bazı bileşiklerin sentezinde ise DIPEA yerine  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.331 g, 2.4 mmol) ve aseton yerine su (40 mL) aseton (160 mL) karışımı kullanılmıştır. Substratların yapısına bağlı olarak

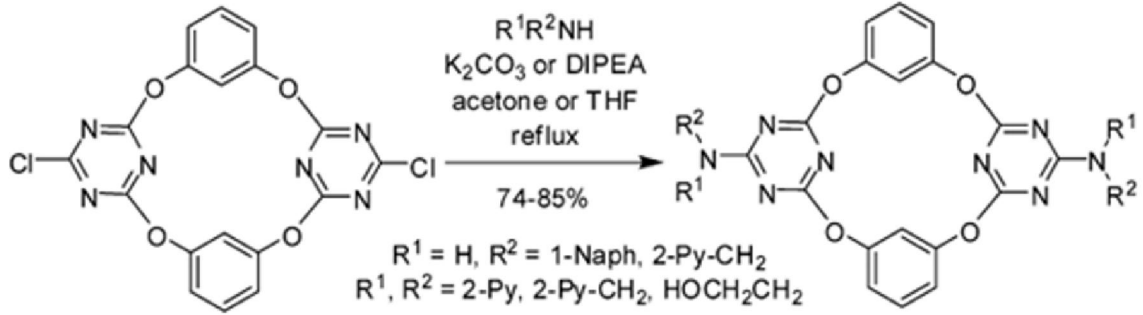
reaksiyon süreleri değişim göstermiştir. Sonuç olarak reaksiyon bitiminde çözücüler uzaklaştırılır ve silikajel kolon kromatografisi ile saf ürün elde edilir.



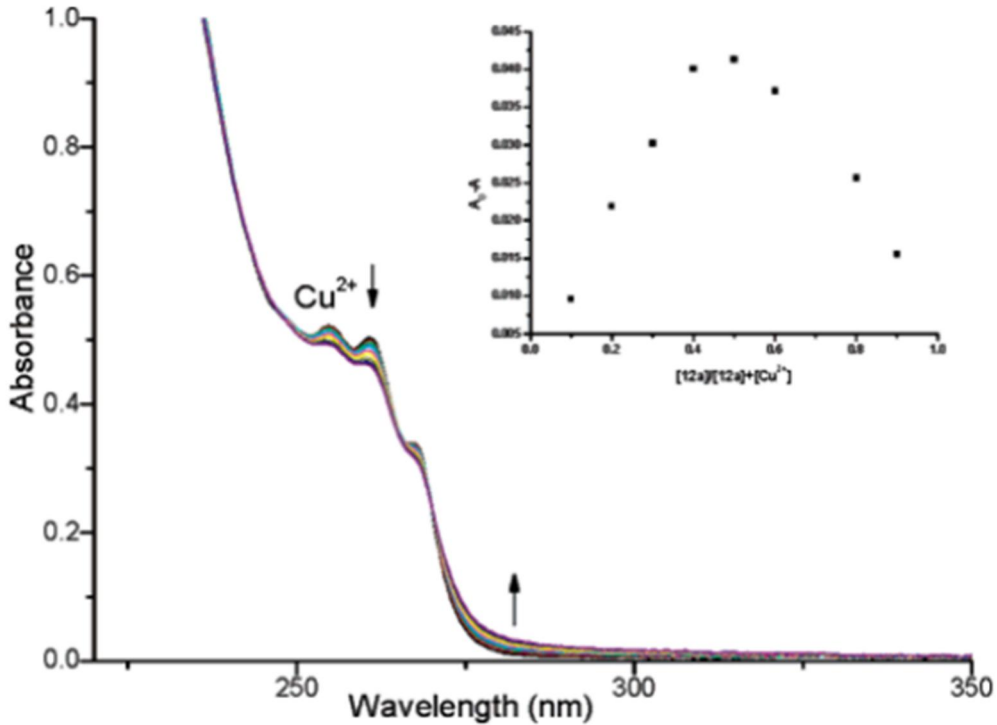
Şekil 2.21 Çalışma boyunca elde edilen bazı azo- ve/veya okso köprülü kaliks[2]aren[2]triazin türevlerinin kimyasal yapısı

Wang ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları bir başka heteroatom köprülü kaliks[2]arene[2]triazin çalışmasında, siyanürik klorür ve çeşitli aromatik dinükleofillerin reaksiyonları sonucunda oluşan hetero atom köprülü diklorlu kaliks[2]aren[2]triazin elde edilmiştir [117]. Daha sonra diklorlu tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiği ile çeşitli şelatlanma grupları içeren aminler ile uygun ve basit bir nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesini kullanarak yeni türevler elde etmişlerdir. Genel sentez şeması Şekil 2.22’de

gösterilmektedir. Elde edilen bileşiklerin daha sonra çeşitli kationlar ile kompleksleşme çalışmaları UV-vis titrasyon yöntemi ile yapılmıştır. Yapısında iki bis(2-piridinmetil)amino grupları içeren kaliks[2]aren[2]triazin türevleri  $\text{Cu}^{2+}$  kationu ile 1:1 kompleksler oluşturmuştur. Bu kompleksleşmeyi gösteren UV-vis titrasyon eğrisi Şekil 2.23’de gösterilmektedir.

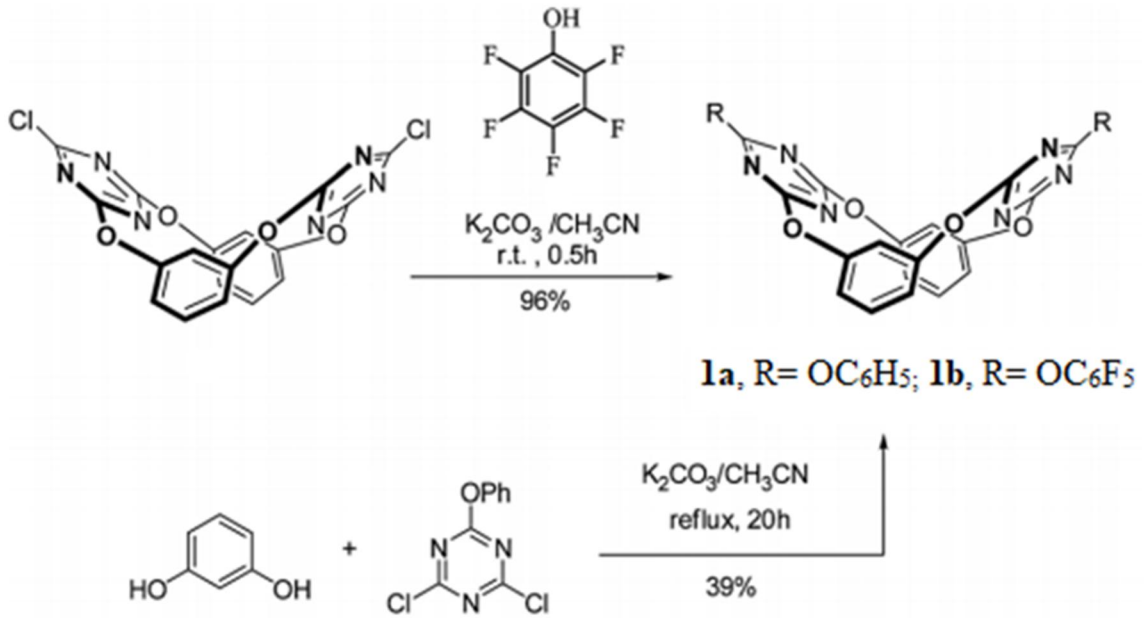


Şekil 2.22 Tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin’in çeşitli amin türevlerinin eldesi için genel sentez şeması



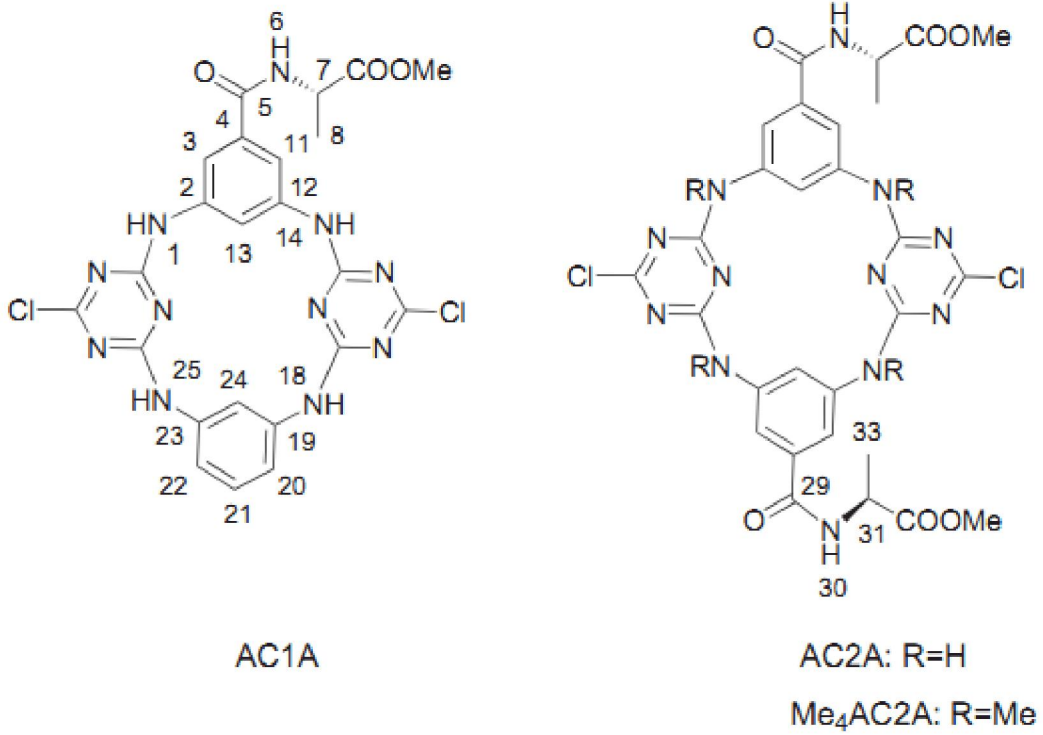
Şekil 2.23 Yapısında bis(2-piridinmetil)amino grupları bulunduran tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin türevinin çeşitli derişimlerdeki  $\text{Cu}^{2+}$  kationu varlığındaki UV-vis titrasyon eğrisi

Wang ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin farklı 1a ve 1b türevlerini sentezlemişlerdir [118]. Çalışma boyunca sentezlenen 1a ve 1b bileşiklerinin genel sentez şeması, verimleri ve reaksiyon süreleri Şekil 2.24'de gösterilmektedir. Wang ve arkadaşları daha sonra sentezledikleri bu bileşikleri  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$  ve  $\text{HPO}_4^-$  bileşiklerinin tetrabutilamonyum tuzlarıyla asetonitril içerisinde floresans titrasyon çalışmasını yapmışlardır. Bileşik 1a'nın anyonlar ile olan etkileşimi 354 nm dalga boyunda ana molekülün floresans emisyonunun söndürülmesine neden olmuştur. Bunun dışında  $\text{Cl}^-$  anyonu varlığında 354 nm dalga boyunda floresans emisyonunun sönümlenmesine neden olan eş zamanlı 362 nm dalga boyunda bir batokromik kayma olmuştur. Bileşik 1b'nin anyonlar ile etkileşimi 1a'nın etkileşimlerine göre şaşırtıcı bir sonuç vermiştir.  $\text{N}_3^-$  anyonu haricinde ilave edilen anyonlar varlığında 1b'nin floresans emisyonlarında hiçbir farklılık görülmez iken  $\text{N}_3^-$ , ilavesiyle floresans emisyon yoğunluğu 360 nm'de görülmüştür. Bu sonuçlara göre bileşik 1b,  $\text{N}_3^-$  anyonu ile seçici bir etkileşim göstermiştir.

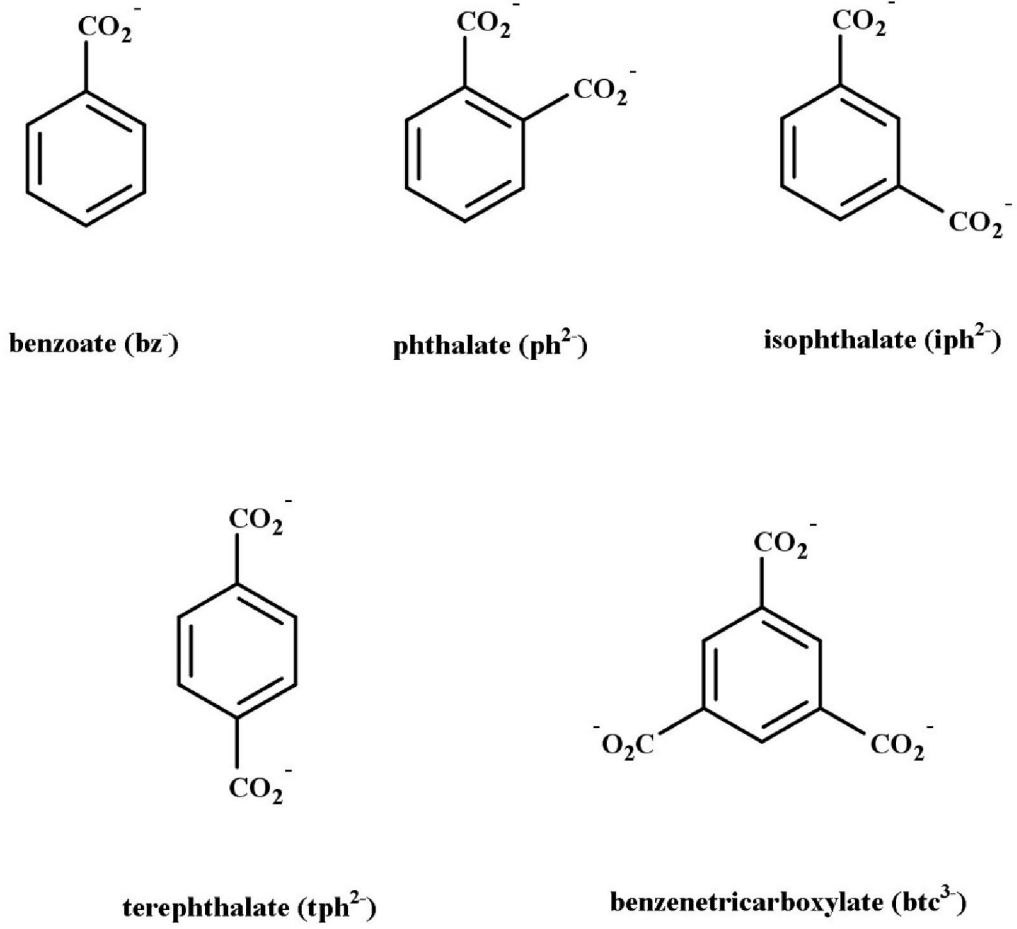


Şekil 2.24 Bileşik 1a ve 1b'nin genel sentez şeması

Felix ve ekibi 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, tetraaza[2]aren[2]triazin türevlerinin sentezi ve bu bileşiğin aromatik karboksilat anyonları için L-alanin birimleri bağlayan reseptörlerinin bağlanma kabiliyetinin değerlendirilme çalışmaları yapmıştır [119]. Çalışma esnasında sentezlenen AC1A, AC2A ve Me<sub>4</sub>AC2A bileşikleri Şekil 2.25’de görülmektedir. Daha sonra elde ettikleri bileşikleri Şekil 2.26’da görülen anyonlar ile NMR titrasyonuna tabi tutmuşlardır. NMR titrasyonlarında elde edilen bulgular neticesine göre, her iki reseptördeki ph<sup>2-</sup> anyonlarının neden olduğu ana etkinin diğer durumlarda da olduğu gibi amin protonlarının deprotonasyonuna bağlı olduğu tespit edilmiştir. Rezonans değerlerinin yukarı alana doğru kayması, amin merkezlerinde üretilen elektronik yoğunluğun deprotonasyona bağlı olarak bağ yoluyla yayılmasına neden olan fenil halkarındaki elektron yoğunluğunun artmasından kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır.



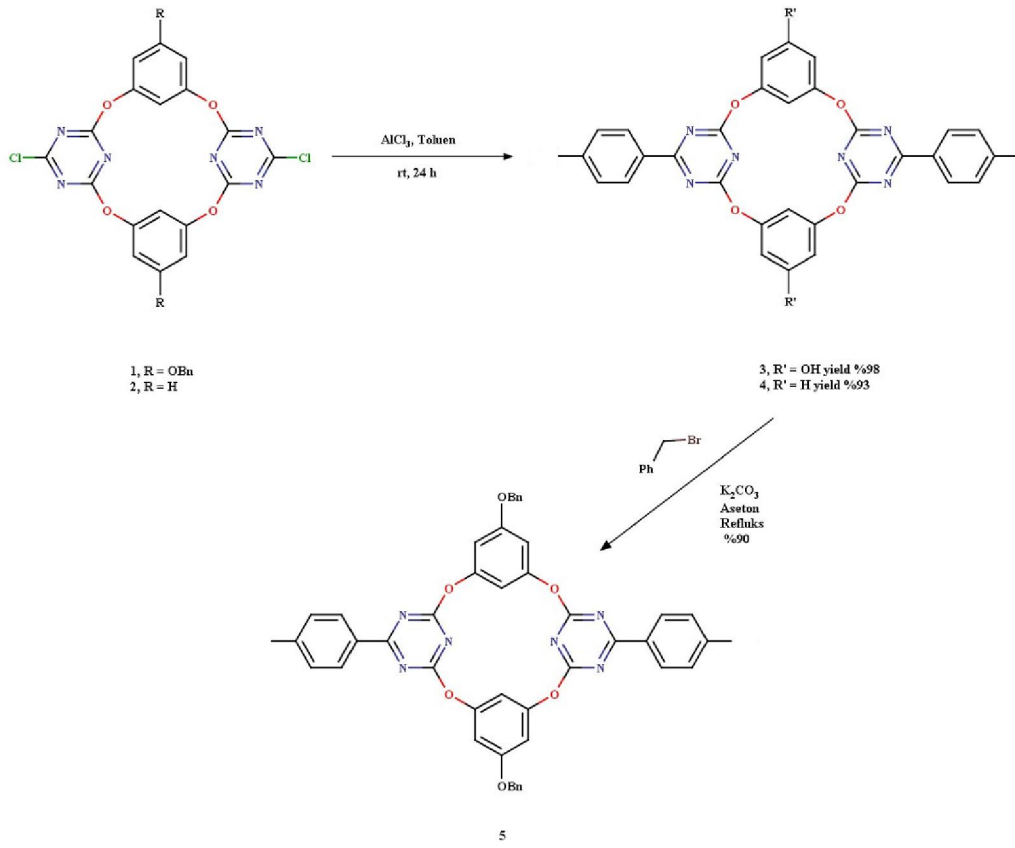
Şekil 2.25 Tetraazo[2]aren[2]triazin türevleri AC1A, AC2A ve Me<sub>4</sub>AC2A’nın kimyasal yapıları



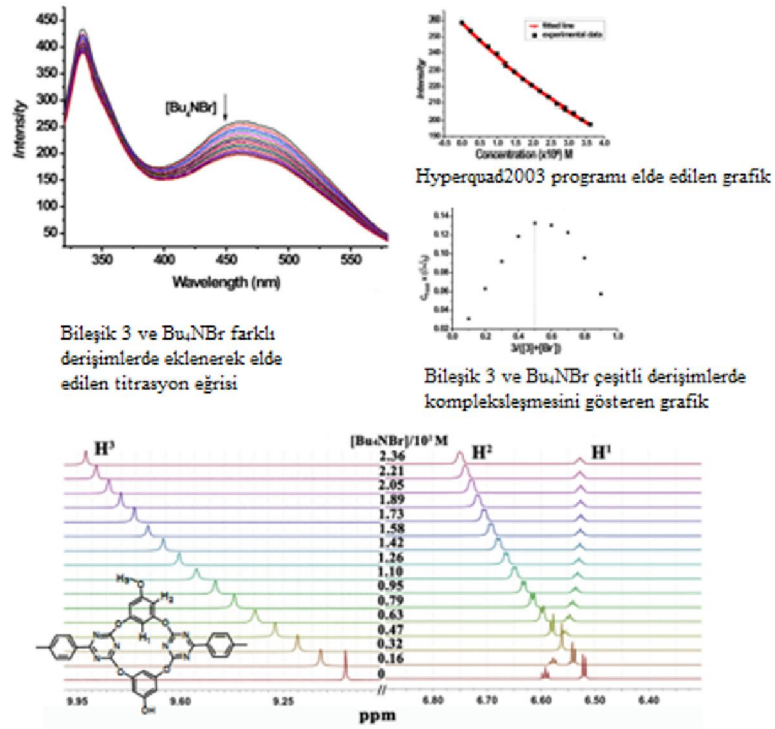
Şekil 2.26 NMR titrasyonu için kullanılan bazı aromatik anyonların kimyasal yapıları

Wang ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir diğer kaliks[2]aren[2]triazin türevleri sentezi ve anyon tanıma çalışmasında, daha büyük kenarlı fonksiyonelleştirilmiş tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin konakçı özelliği olan moleküller sentezlenmiştir (Şekil 2.27) ve floresans ve NMR titrasyonları ile etkileşimler incelenmiştir [120]. Daha sonra sentezlemiş oldukları 3-5 numaralı bileşikleri Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> anyonları ile spektroskopik titrasyonlarla inceleme yapmışlardır. Analizler sonucunda elde edilen spektrumlardan konak moleküller ile test edilen anyonlar arasında 1:1 kompleksleme olduğunu göstermiştir. Floresans emisyon spektrumu ve NMR titrasyon spektrumları Şekil 2.28'de gösterilmektedir. Burada anyonların eklenmesiyle sırasıyla 3 numaralı bileşikte 334 nm ve 463 nm'de, 4 numaralı bileşikte ise 334 nm ve 445 nm'de ve 5 numaralı bileşikte ise 409 nm dalga boylarında emisyon spektrumlarında sönümlenme gözlenmiştir.





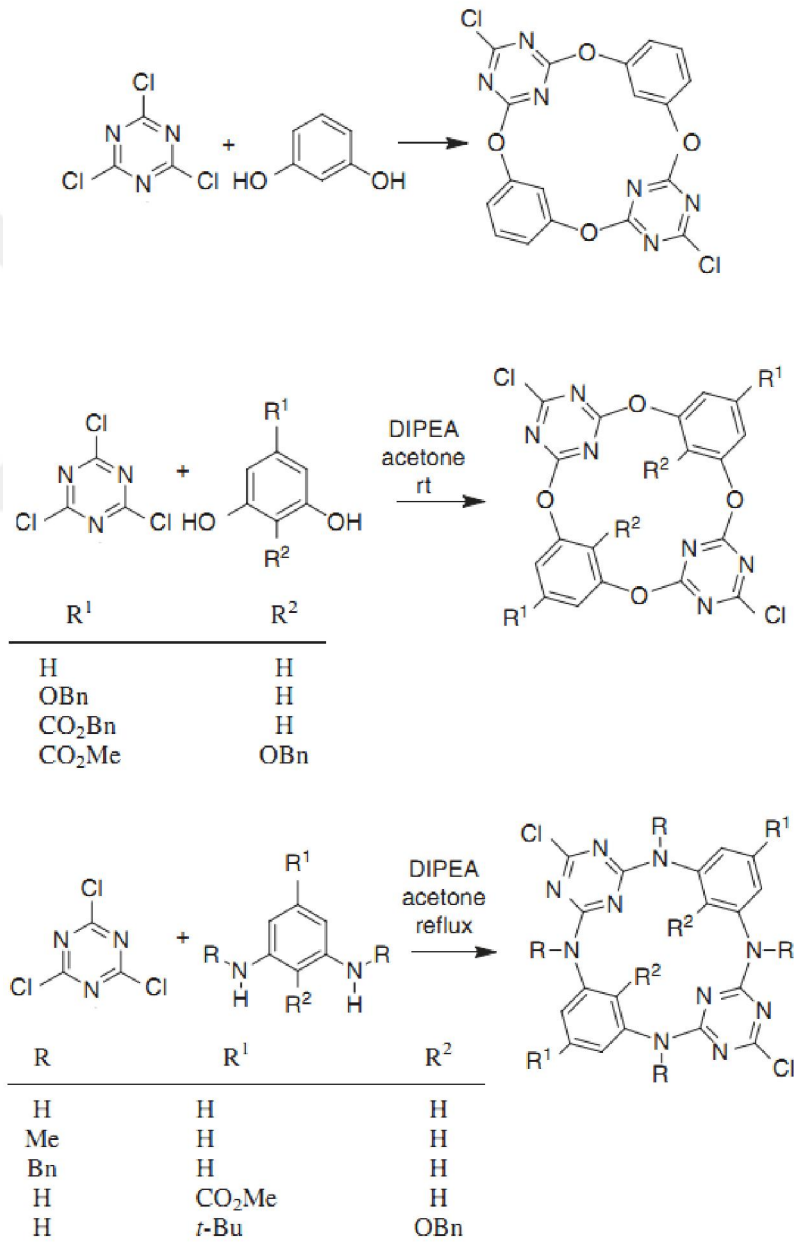
Şekil 2.27 Konakçı özelliği olan tetraoksakaliks[2]aren[2]triazin türevlerinin genel sentez şeması



Bileşik 3'ün üzerine Bu<sub>4</sub>NBr ilavesi ile (Dötero-aseton içinde) kısmi <sup>1</sup>H NMR spektrumu

Şekil 2.28 Spektroskopik yöntemler ile elde edilen spektrumlar

Wang ve grubu 2014 yılında yaptıkları kaliks[2]aren[2]triazinlerin sentezi çalışmasında, oksijen ve azot köprülü kaliks[2]aren[2]triazinlerin tek basamakta sentezini çalışmışlardır [121]. Çalışma boyunca sentezlenen bileşiklerin genel sentez şemaları Şekil 2.29'da görülmektedir. Çalışmada sentezlenen bileşikler ortam şartları altında çalışılmış ve yüksek verim alınabilen ortam şartları belirlenmiştir. Bu çalışmada Wang ve grubu tek basamakta yüksek verimlerde azot ve oksijen köprülü kaliks[2]aren[2]triazin bileşiklerini geliştirdikleri metot ile sentezlemeyi başarmışlardır.



Şekil 2.29 Tek basamakta sentezlenen oksijen ve azot köprülü kaliks[2]aren[2]triazinlerin sentez şemaları

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler; Merck, Acros, Fluka, TCI ya da Sigma-Aldrich gibi firmalardan satın alındı. Ayrıca gerekli olan bazı başlangıç maddeleri laboratuvar şartlarında sentezlendi. Başlangıç maddeleri ve ara maddelerin sentezi inert atmosfer gerektirdiğinden tüm cam malzemeler 120°C’de etüvde bir gece bekletildikten sonra kullanıldı. Maddeler reaksiyon ortamına kuru enjöntörler yardımıyla eklendi (Syringe Technique).

Çözücülerin çoğu kuru olarak kullanıldı. Bunun için kloroform, diklorometan, metanol, etilasetat ve hekzan gibi ekstra saf özellik isteyen çözücüler, önce destile edildikten sonra 4°A’luk moleküler elek (molecular sieve) üzerinde saklandı. Aseton; susuz CaCl<sub>2</sub> üzerinden destile edilip 4°A’luk moleküler elekler içerisinde saklandı. THF, dioksan çözücü saflaştırma düzeneği kurularak sodyum/ benzofenon üzerinde N<sub>2</sub> atmosferinde geri soğutucu altında kaynatılarak (refluks) taze olarak kullanıldı.

Katı maddeler 1-2 gün 110°C’ de etüvde bekletildikten sonra desikant olarak mavi renkli silika boncukların kullanıldığı vakum desikatöründe muhafaza edildi. Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenerek ürünlerin pek çoğu kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. İTK’ da “TLC aluminium sheet Merck 60 F<sub>254</sub>” silika gel kartlar kullanılırken, kolon ve flaş kromatografide absorban olarak “Silika Gel 60 (230-400 Mesh)” kullanıldı. Reaksiyon sonrası ekstraksiyon işlemlerinde organik fazı kurutmak için susuz MgSO<sub>4</sub> kullanıldı.

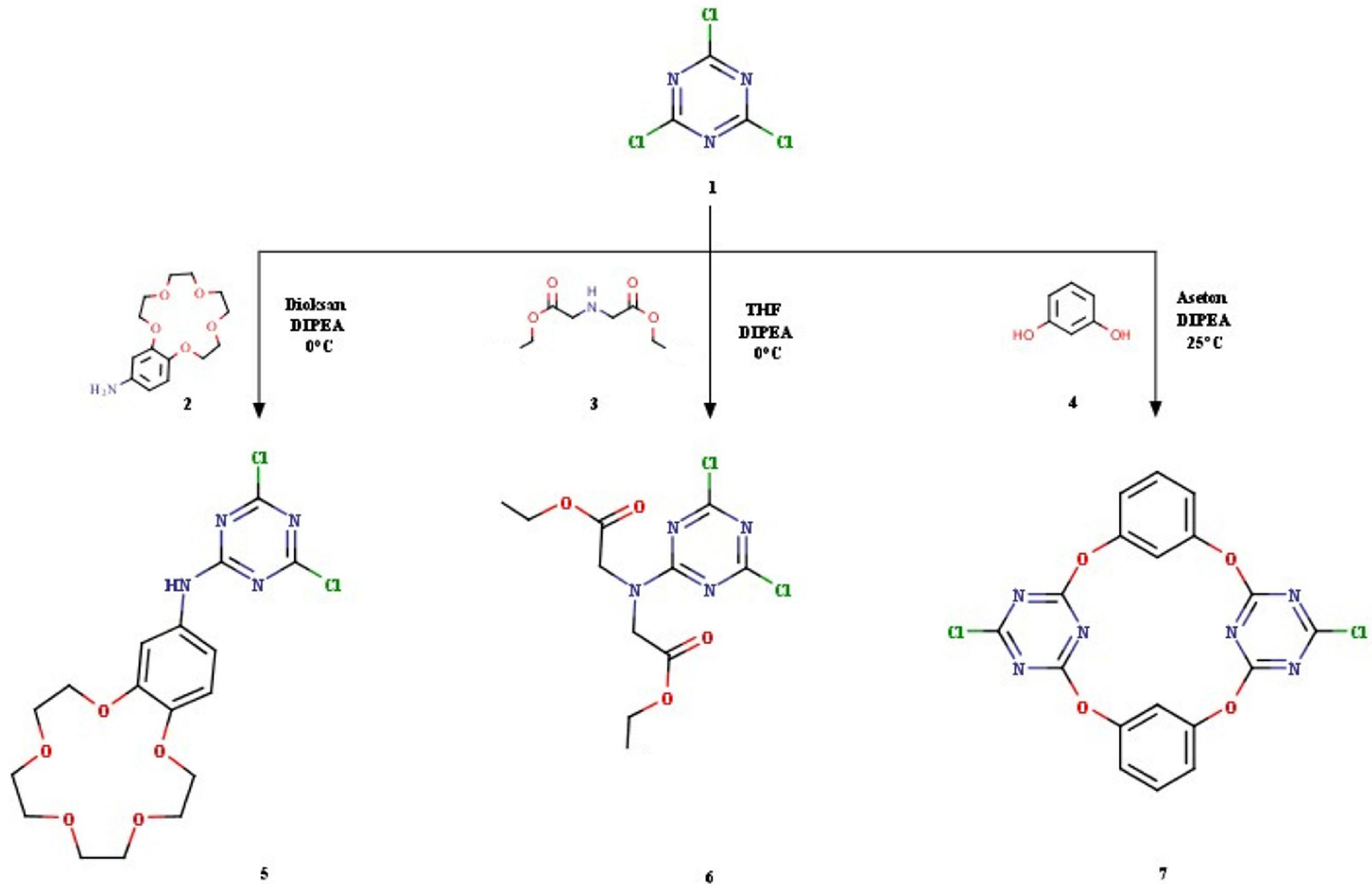
### 3.2. Kullanılan Cihazlar

Erime noktası tayinleri, electrothermal 9100 marka cihaz ile yapıldı ve literatürle karşılaştırıldı. IR spektrumları Elmas-ATR problu Perkin Elmer Spectrum Two spektrofotometresinden alındı.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları çözücü olarak  $\text{CDCl}_3$  kullanılarak Varian 600MR model 400 MHz spektrometre ile alındı. NMR spektrumunda kayma değerleri ( $\delta$ ) ppm cinsinden, protonların ysrılms sabitleri ( $J$ ) Hz cinsinden belirtildi.

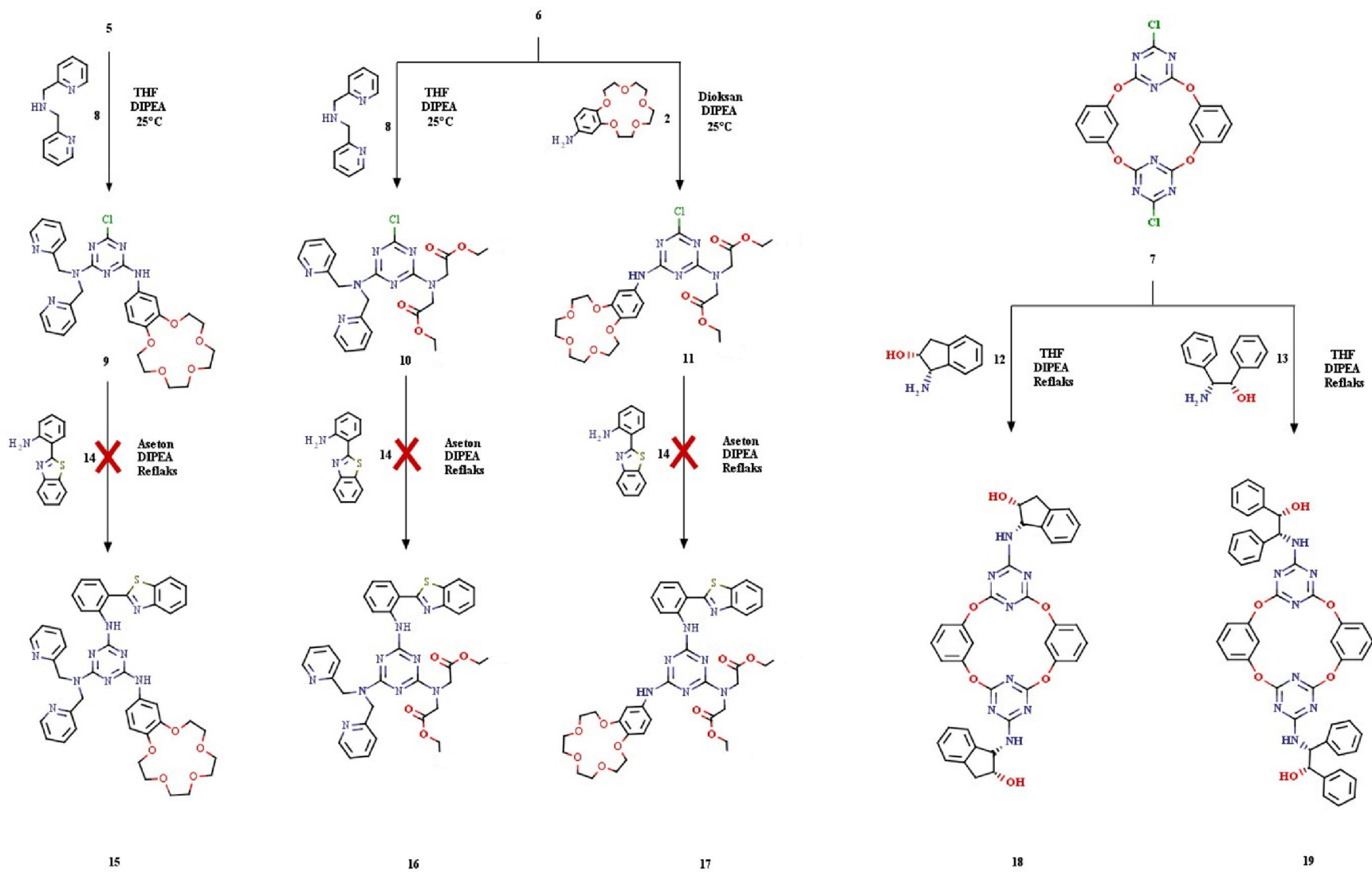
Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q plus su saflaştırma cihazından elde edilen saf su ile hazırlandı.

### 3.3. Sentez Çalışmaları

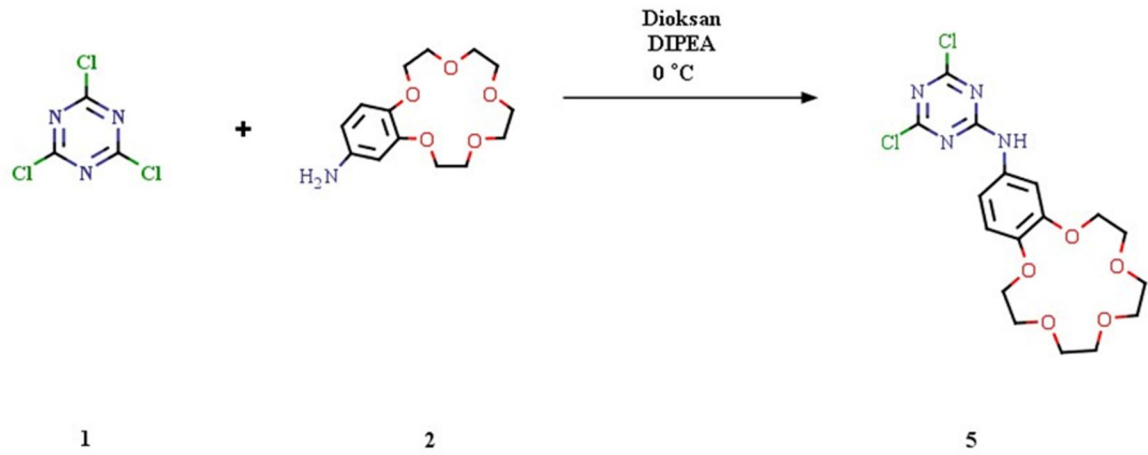
Bu çalışmada yer alan bileşiklerden bazıları literatürdeki metotlara göre bazıları ise daha önceki metotların modifiye edilmesiyle hazırlanmış olup toplam 8 farklı bileşik sentezlenmiştir. Aşağıda bu bileşiklerin genel sentez prosedürleri verilmiştir.



Şekil 3.1 Bileşik 5,6 ve 7'nin genel sentez basamakları



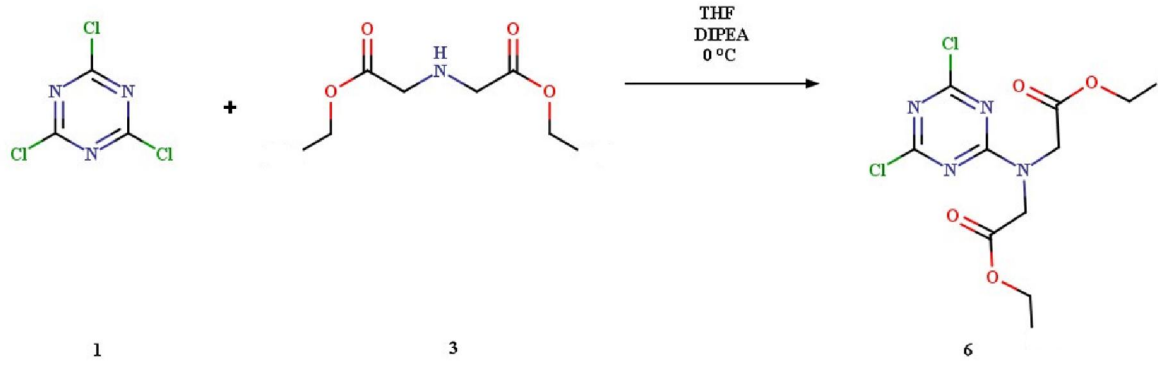
Şekil 3.2 Bileşik 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18 ve 19'un genel sentez basamakları



Şekil 3.3 Bileşik 5 sentez şeması

### 3.3.1. Bileşik 5'in Sentez Prosedürü

100 mL'lik bir balona, (162 mg, 0.88 mmol) siyanürik klorür **1**, (139  $\mu$ L, 0.84 mmol) DIPEA'in 45 mL THF içerisindeki karışımı 0 °C'de 15 dk karıştırıldı. Daha sonra önceden hazırlanmış 15 mL THF içerisinde, (234 mg, 0.83 mmol) 4-aminobenzo-15-taç-5-eter **2** ana reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 2 saat karıştırıldı ve İTK ile gözlemlendikten sonra bitirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Geriye kalan katı madde  $\text{CHCl}_3$  (50 mL)'da çözülür ve organik faz,  $\text{H}_2\text{O}$  (3x25 mL) ile yıkandı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldı ve kalan maddeye etilasetat/n-hekzan (3:1) karışımında kolon kromatografisi uygulandı. Beyaz renkli katı madde **5** (272 mg, %69 verim) elde edildi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72–3.78 (m, 8H), 3.87–3.98 (m, 5H) 4.09–4.17 (m, 4H), 6.84 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J=8.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H)

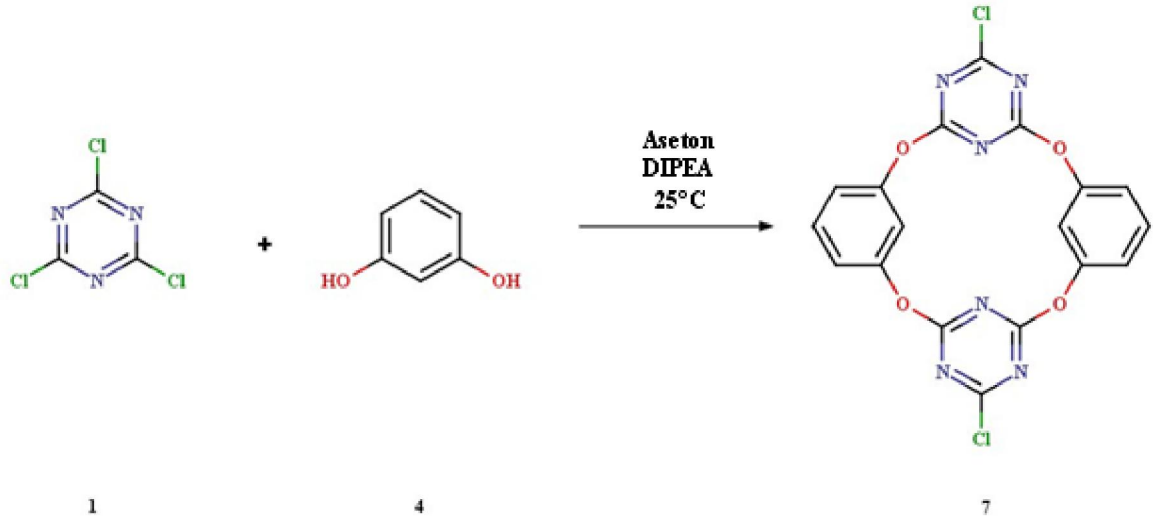


Şekil 3.4 Bileşik 6 sentez şeması

### 3.3.2. Bileşik 6'nın Sentez Prosedürü

500 mL'lik bir balona, (968 mg, 5.25 mmol) siyanürik klorür **1**, 867  $\mu$ L (5.25 mmol) DIPEA'nın 150 mL THF içerisindeki karışımı 0 °C'de 15 dk karıştırıldı. Daha sonra önceden hazırlanmış 50 mL THF içerisinde, 0.968 ml (5.35 mmol) dietiliminodiasetat **3** ana reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 3 saat karıştırıldı ve İTK ile gözlemlendikten sonra bitirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Geriye kalan katı madde  $\text{CHCl}_3$  (20 mL)'da çözülür ve organik faz,  $\text{H}_2\text{O}$  (3x10 mL) ile yıkandı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldı ve kalan maddeye etilasetat-hekzan (1:6) karışımında kolon kromatografisi uygulandı. Beyaz renkli katı madde **6** (1.5 g, %75 verim) elde edildi.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27-1.31 (s, 6H), 4.20-4.26 (m, 4H), 4.44 (m, 4H).

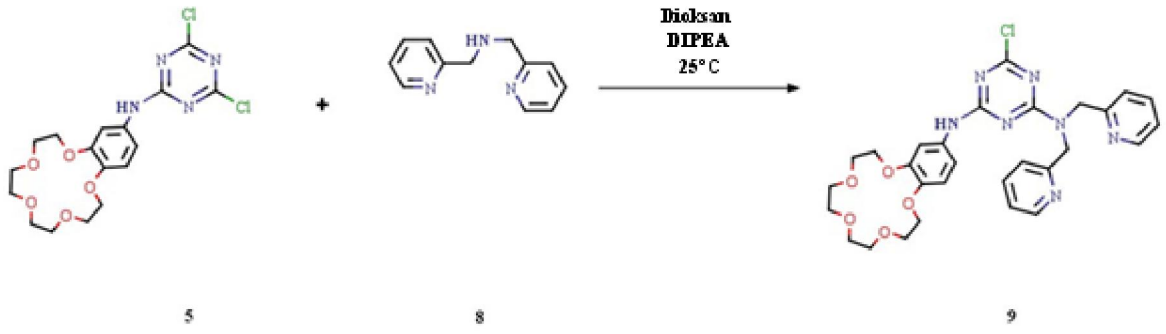




Şekil 3.5 Bileşik 7 sentez şeması

### 3.3.3. Bileşik 7'nin Sentez Prosedürü

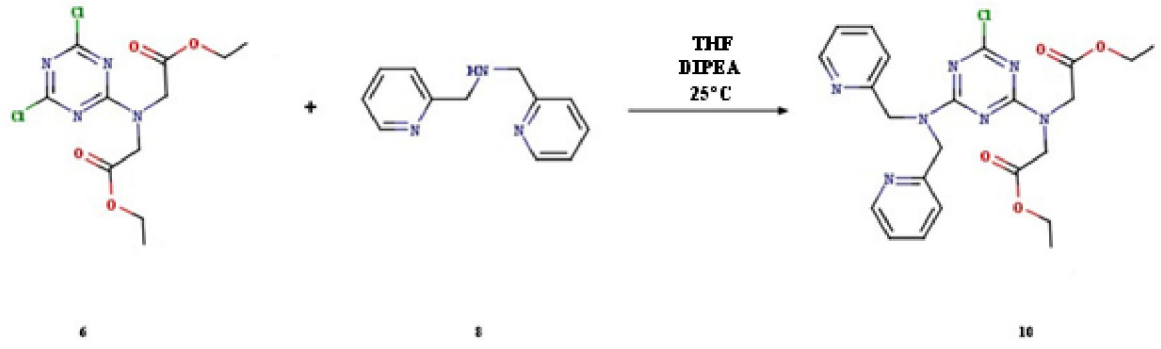
250 mL'lik bir balonda, (1.550 g, 12 mmol) DIPEA'in 25 mL aseton içerisindeki karışımı oda sıcaklığında 15 dk karıştırıldı. Daha sonra önceden hazırlanmış, (0.923 g, 5 mmol) siyanürik klorür 1 ve (0.550 g, 5 mmol) rezorsinol 4'ün 150 mL aseton içerisindeki karışımı ana reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi. Reaksiyon karıştırılmaya devam edildi ve 24 saat sonunda İTK ile gözlendikten sonra bitirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Geriye kalan madde etil asetat (100 mL)'da çözüldü ve organik faz, H<sub>2</sub>O (3x50 mL) ile yıkandı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Kalan maddeye petrol eteri/etil asetat (4:1) karışımında kolon kromatografisi uygulandı. Beyazı katı madde bileşik 7 (0.573 g, %52) ile elde edildi. E.n.> 300 °C <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.31(t, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J*=8.2 Hz, 2.1 Hz, 4H), 6.70 (t, *J*=2.1 Hz, 2H).



Şekil 3.6 Bileşik 9 sentez şeması

### 3.3.4. Bileşik 9'un Sentez Prosedürü

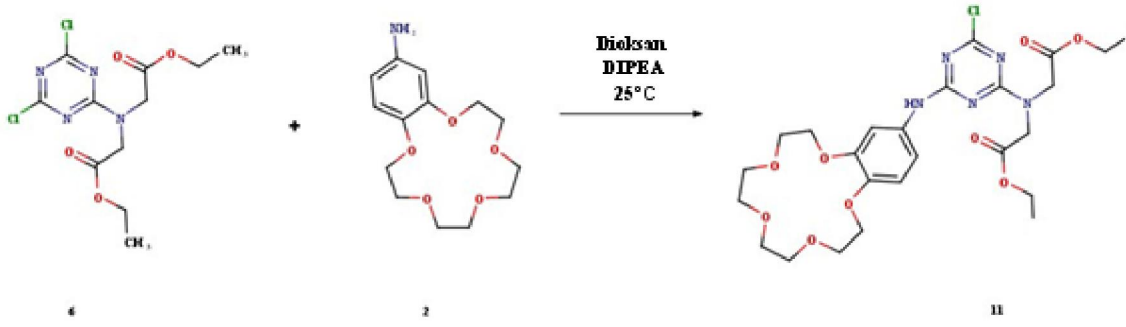
250 mL'lik bir balona, (200 mg, 0.46 mmol) bileşik **5**, (77  $\mu$ L, 0.46 mmol) DIPEA'in 75 mL dioksan içerisindeki karışımı oda sıcaklığında 15 dk karıştırıldı. Daha sonra önceden hazırlanmış 25 mL dioksan içerisinde, (86 mg, 0.43 mmol) bis(2-metilpridin)amin **8** ana reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi ve 5 saat sonunda İTK ile gözlendikten sonra bitirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Geriye kalan madde  $\text{CHCl}_3$  (30 mL)'de çözüldü ve organik faz,  $\text{H}_2\text{O}$  (3x15 mL) ile yıkandı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutulur. Çözücüsü uzaklaştırılır ve kalan maddeye kloroform/metanol (20:1) karışımında kolon kromatografisi uygulandı. Beyazı renkli madde bileşik **9** (236 mg, %83 verim) ile elde edildi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.60–3.81 (m, 12H), 3.86 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 4.06 (t,  $J=4.4$  Hz, 2H), 5.02 (d,  $J=9.4$  Hz, 4H), 6.71 (s, 2H), 7.15 (dt,  $J=7.8, 4.4$  Hz, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.29 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.61 (dtd,  $J=19.1, 7.7, 1.8$  Hz, 2H), 8.52 (ddd,  $J=10.9, 5.0, 1.6$  Hz, 2H).



Şekil 3.7 Bileşik 10 sentez şeması

### 3.3.5. Bileşik 10'un Sentez Prosedürü

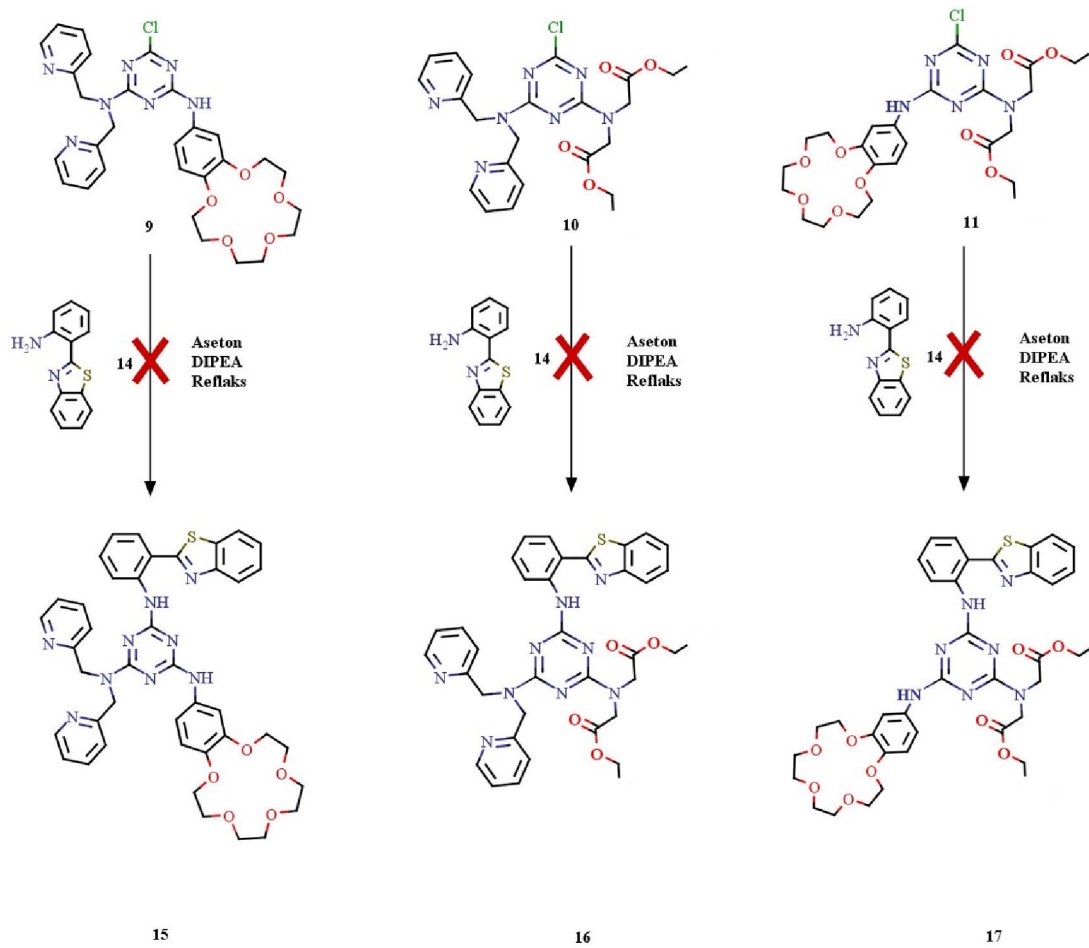
100 mL'lik bir balona, (240 mg, 0.70 mmol) bileşik **6**, (118  $\mu\text{L}$ , 0.70 mmol) DIPEA'nın 45 mL THF içerisindeki karışımı  $0^\circ\text{C}$ 'de 15 dk karıştırıldı. Daha sonra önceden hazırlanmış 30 mL THF içerisinde, (145 mg, 0.73 mmol) bis(2-metilpridin)amin **8**, ana reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi. Reaksiyon  $0^\circ\text{C}$ 'de 1 saat karıştırıldı, oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi ve 7 saat sonra İTK ile gözlemlendikten sonra bitirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Geriye kalan jelimsi madde  $\text{CHCl}_3$  (50 mL)'da çözüldü ve organik faz,  $\text{H}_2\text{O}$  (3x25 mL) ile yıkandı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırıldı ve kalan maddeye etilasetat/n-hekzan (1:2) karışımında kolon kromatografisi uygulandı. Sarı renkli jel madde **10** (317 mg, %82 verim) ile elde edildi.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 3.93 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.19 (dd,  $J=13.5, 6.4$  Hz, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.08–7.18 (m, 3H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.60 (dtd,  $J=22.4, 7.7, 1.8$  Hz, 2H), 8.46–8.53 (m, 2H).



Şekil 3.8 Bileşik 11 sentez şeması

### 3.3.6. Bileşik 11'in Sentez Prosedürü

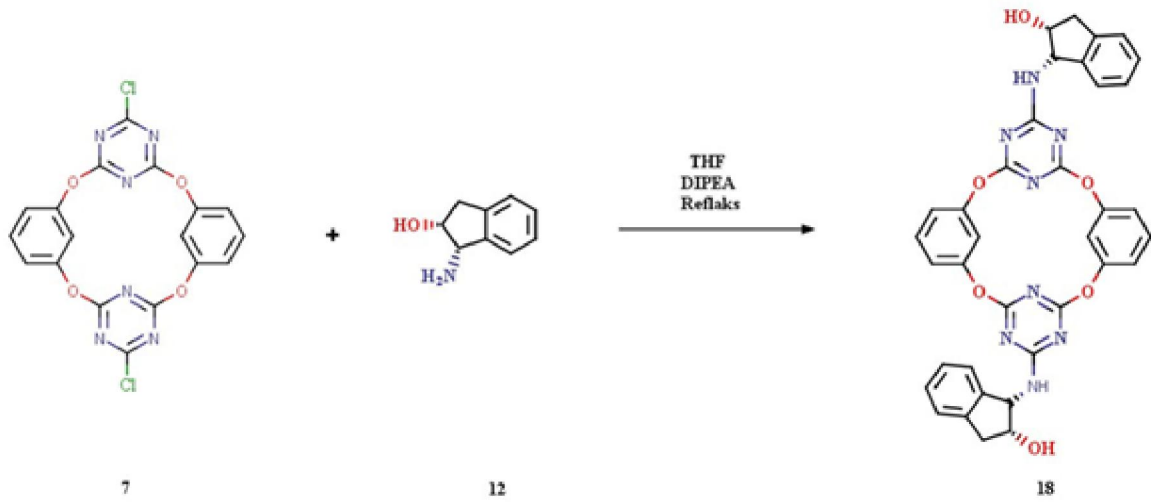
100 mL'lik bir balona, (70 mg, 0.16 mmol) bileşik **6**, (27  $\mu\text{L}$ , 0.16 mmol) DIPEA'nın 25 mL dioksan içerisindeki karışımı oda sıcaklığında 15 dk karıştırıldı. Daha sonra önceden hazırlanmış 15 mL dioksan içerisinde, (28 mg, 0.15 mmol) 4-aminobenzo-15-taç-5-eter **2** ana reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi. Reaksiyon karıştırılmaya devam edildi ve 8 saat sonunda İTK ile gözlemlendikten sonra bitirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Geriye kalan madde  $\text{CHCl}_3$  (20 mL)'de çözülür ve organik faz,  $\text{H}_2\text{O}$  (3x10 mL) ile yıkandı. Organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Bileşik **11** (81mg, %83 verim) ile elde edildi.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17-1.25 (m, 3H), 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 3.74 (q,  $J=2.2$  Hz, 8H), 3.89 (q,  $J=4.2$  Hz, 4H), 4.11 (dt,  $J=12.2, 4.5$  Hz, 6H), 4.21 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.79 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J=8.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H).



Şekil 3.9 Bileşik 15, 16 ve 17 için sentez şeması

### 3.3.7. Bileşik 15, 16 ve 17'nin Sentezi için Genel Metot

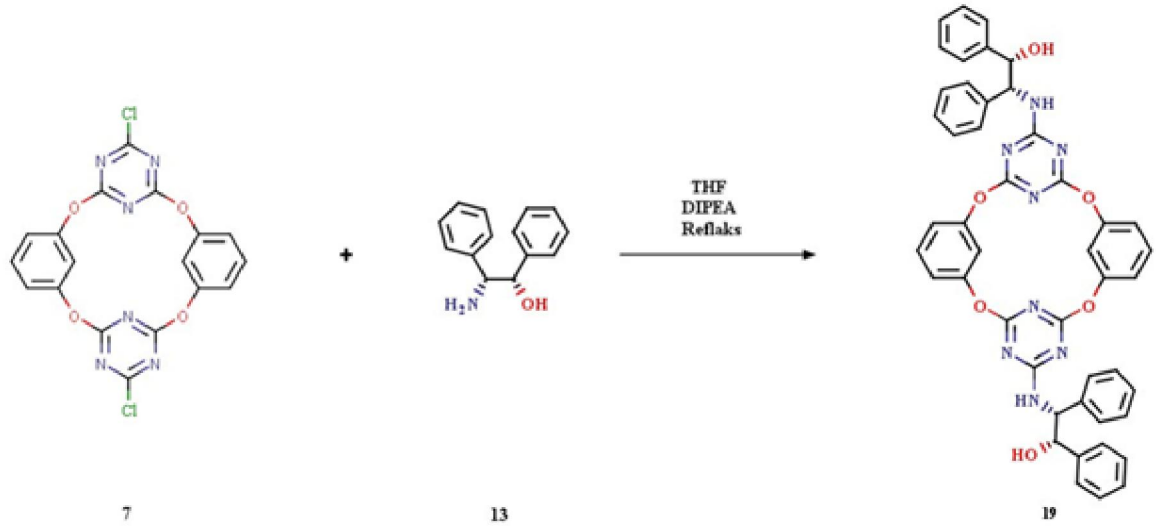
50 mL'lik üç ayrı balonda, sırasıyla bileşik **9**, **10**, **11** ve herbirine ayrı ayrı 2-(2-aminofenol)benzotiyazol **14** (0,25 mmol) ve DIPEA (0.25 mmol) karışımının 25 mL aseton içerisindeki çözeltisi oda sıcaklığında çözününceye kadar karıştırıldı. Daha sonra çözelti geri soğutucu altında 48 saat süreyle reflaks edildi. Bu süreç içerisinde başlarda 2 saatte bir İTK kontrolü sonraları her 8 saatte bir İTK kontrolü ile reaksiyon 48 saat süreyle geri soğutucu altında kaynaması sağlandı. Yapılan İTK kontrollerinde herhangi bir ürün oluşmadığı tespit edildi. Genel prosedür olarak aynı prosedür seçilerek çeşitli çözücüler (THF, Dioksan ve ter-ButOH) kullanılarak ve baz olarak ( $K_2CO_3$ ,  $Et_3N$  ve DIPEA) farklı kombinasyonları denenerek tekrarlandı. Ancak her bir deneme sonucunda herhangi bir ürün oluşmadığı İTK ile tespit edildi.



Şekil 3.10 Bileşik 18 sentez şeması

### 3.3.8. Bileşik 18'in Sentez Prosedürü

100 mL'lik bir balonda, (0.222 g, 0.5 mmol) oksakaliks[2]aren[2]triazin **7**, (0.165 g, 1.1 mmol) (*1S, 2R*)-(-)-1-amino-2-indanol **12**, ve (0.363 g, 2.2 mmol) DIPEA'nın 20 mL THF içerisindeki karışımı oda sıcaklığında 15 dk karıştırıldı. Daha sonra 8 saat geri soğutucu altında reflaks edildi İTK ile gözlemlendikten sonra reaksiyon bitirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kolon kromatografisi (hekzan/EtOAc karışımında) ile saflaştırıldı. Beyaz katı bileşik **18** (0.264 g, %71 verim) elde edildi. E.n  $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -9.05$  ( $c\ 0.97$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (ATR): 3260, 1605, 1573  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.70 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.24 (tdd,  $J=17.3, 8.8, 5.9$  Hz, 11H), 7.22–6.92 (m, 5H), 6.91–6.55 (m, 7H), 5.97 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 5.65 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H), 4.85 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.16 (dd,  $J=16.8, 5.4$  Hz, 2H), 2.94 (d,  $J=16.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168.5, 163.1, 152.1, 141.8, 138.5, 130.7, 127.6, 126.7, 125.4, 124.3, 117.1, 113.2, 76.5, 58.4, 40.2; Analitik hesaplanan  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_6$  (668.64): C, 64.73%; H, 4.22; N, 16.84; Bulunan: C, 64.66; H, 4.20; N, 16.92.



Şekil 3.11 Bileşik 19 sentez şeması

### 3.3.9. Bileşik 19'un Sentez Prosedürü

100 mL'lik bir balonda, (0.222 g, 0.5 mmol) oksakaliks[2]aren[2]triazin **7**, (0.235 g, 1.1 mmol) (*1S, 2R*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanol **13**, ve (363 µL, 2.2 mmol) DIPEA'in 20 mL THF içerisindeki karışımı oda sıcaklığında 15 dk karıştırıldı. Daha sonra 8 saat geri soğutucu altında reflaks edilir İTK ile gözlendikten sonra reaksiyon bitirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Kolon kromatografisi (hekzan/EtOAc karışımında) ile saflaştırıldı. Beyaz katı bileşik **19** (0.274 g, %71 verim) elde edildi. E.n >300 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +29.5$  (*c* 0.83, CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR): 3258, 1614, 1581 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.24 (td, *J*=5.8, 2.7 Hz, 15H), 7.18–6.97 (m, 13H), 6.83–6.60 (m, 6H), 6.54 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 5.56 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.21 (d, *J*=4.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167.9, 163.3, 151.9, 142.1, 136.4, 130.8, 128.6, 128.1, 117.5, 113.4, 74.9, 58.2; Anaitik hesaplanan C<sub>46</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub> (796.83): C, 69.35; H, 4.58; N, 14.21; Bulunan: C, 69.28; H, 4.56; N, 14.28.

### 3.4. <sup>1</sup>H NMR ile Enantiyomerik Tanınma Çalışmaları

<sup>1</sup>H NMR titrasyonlarında, konak (host) bileşikler **18**, **19** ve konuk (guest) moleküller; 2-kloro propiyonik asit (a), mandelik asit (b),  $\alpha$ -hidroksi isovalerik asit (c),  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit (d), 2-fenil propiyonik asit (e); CDCl<sub>3</sub> içerisinde eşit mol miktarlarında çözülerek çözeltileri hazırlandı. Her bir ligandın ve konuk molekülün ayrı ayrı saf olarak <sup>1</sup>H NMR spektrumu alındı. Daha sonra 10 mM konuk çözeltisi, 10 mM ligand çözeltisi ile karıştırılıp tekrar <sup>1</sup>H NMR spektrumu alındı. Burada birbiriyle etkileşen konak-konuk (host-guest) çiftleri belirlendi. Sonuçlar Bölüm 4' de tartışıldı.



## 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

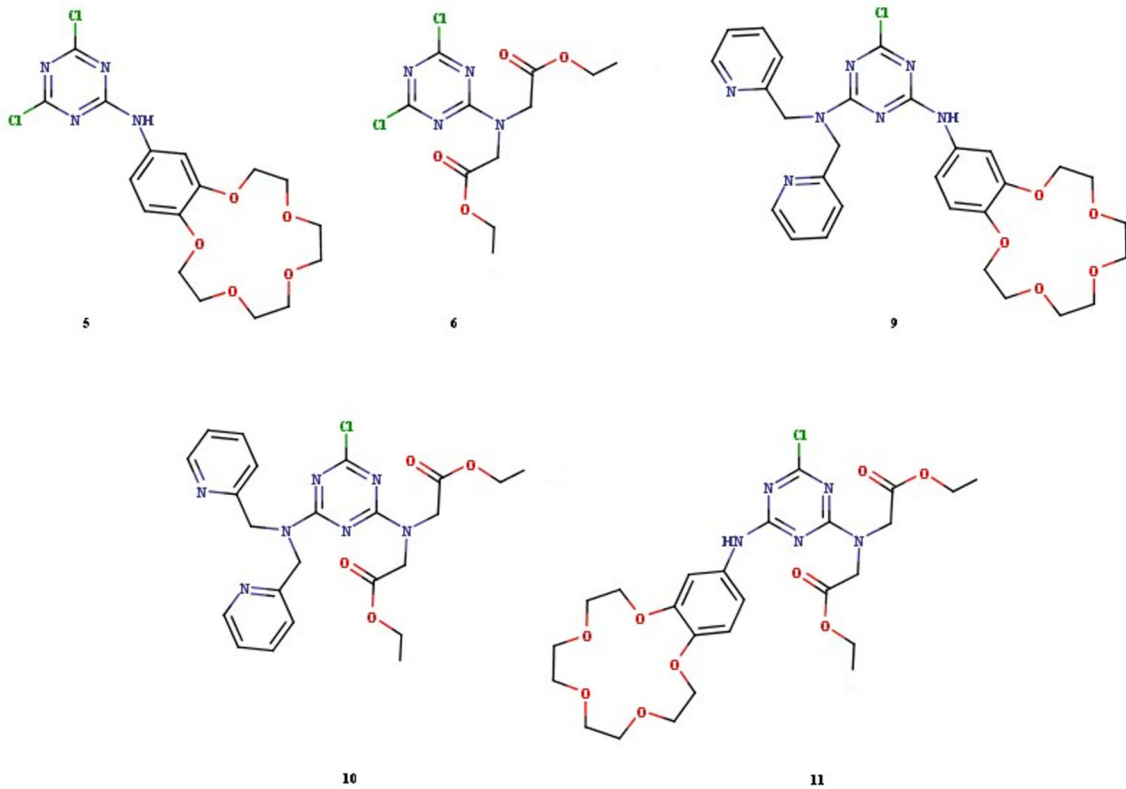
### 4.1. Çalışmanın Önemi

Teknolojik olarak gelişim gösteren alanlardan birisi de şüphesiz ki sensör teknolojileridir. Gelişen teknoloji ile sensörlere duyulan ihtiyaç her alanda giderek artmaktadır. Buna bağlı olarak sensör çalışmaları bilinen birçok bilim alanında araştırma konusu olmuştur. Bazı ağır metallerin ve bazı anyonların çevreye verdiği zararları dolayısıyla insan sağlığına verdiği zararları da bilinmektedir. Bundan dolayıdır ki, kimyasal sensörler olarak bu gibi katyon ve anyonların analizi oldukça önemlidir. Ayrıca farmokolojide bazı ilaç etken maddeleri olarak kiral bileşikler kullanılmaktadır. Rasemik formda kiral bileşiklerin ilaç etken maddelerinde bulunması durumunda ciddi sağlık problemleri ile karşılaşılabilir. Bu yüzden rasemik bileşiklerin ayrımı için birçok çalışma yapılmakta ve bu iş için ciddi bütçeler ayrılmaktadır. Bu çalışmada kimyasal sensörler alanında gözde konuları kapsayan katyon, anyon ve kiral sensörler dizayn edilmiştir. Bu dizayn işlemi için triazin ana iskeletinin fonksiyonlandırılması kullanılmaya çalışılmıştır. Siyanürik klorür molekülü, üzerinde bulunan üç klor atomuna ayrı ayrı süstitüentler monte edilmesine olanak sağlayan özellikleri üzerinde bulundurur. Bundan dolayıdır ki organik kimyacılar için oldukça cezbedicidir. Triazin ve/veya triazin türevleri literatürde birçok alanda kullanılmaktadır. Triazin bileşiğinin fonksiyonlandırılabilme özelliğini kullanarak katyon, anyon ve kiral tanıma sensörleri geliştirilebilmektedir. Bu tür çalışmalarda konak (host) molekül olarak kullanılması planlanan moleküllerin hidrojen bağı,  $\pi$ - $\pi$  etkileşim gösterebilecek gruplara sahip olması önemlidir. Triazin molekülü kullanılarak tasarlanmak istenen katyon ve/veya anyon reseptörleri için uygun reseptör yapılar belirlenmiş ve triazin molekülü üzerine di süstitüe olmak üzere yerleştirilmeye çalışılmıştır. Katyon ve/veya anyon tanıma işlemi için floresans özelliği bulunan florofor gruplar seçilerek üçüncü süstitüent olarak triazin molekülüne yerleştirilerek floresans moleküler sensörler dizayn edilmeye çalışılmıştır. Bu kapsamda floresans spektroskopisi ile floresans moleküler sensörlerin başta Zn, olmak üzere; Mg, Ba, Ca, Na, K, Cs, Ag, Hg, Cu gibi katyonlara karşı reseptör özelliklerini, katyonların yanı sıra; asetat, perklorat, klorür, bromür, iyodür gibi anyonlara karşı reseptör özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca triazin ana iskeletinden yola çıkılarak son yıllarda

oksakaliks[2]aren[2]triazin molekülü elde edilmiştir. Bu gibi makrosiklik yapılar son yıllarda literatürde ilgi uyandırıcı çalışma alanı kapsamaktadır. Bu bileşikler kaliksaren ailesinden bileşikler olduğundan dolayı kolaylıkla kiral türevleri elde edilebilmekte ve boşluklu yapıda olmasından dolayı enantiyo seçicilik için kullanılabilme özelliklerine sahiptirler. Bu yüzden çalışmada yapısında oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin kiral türevlerini bulunduran moleküller dizayn edilmeye çalışılmıştır ve bunların <sup>1</sup>H NMR analizleri yardımıyla enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması hedeflenmiştir.

#### 4.2. Reseptör Olarak Tasarlanan Triazin Bileşiklerinin Sentezi

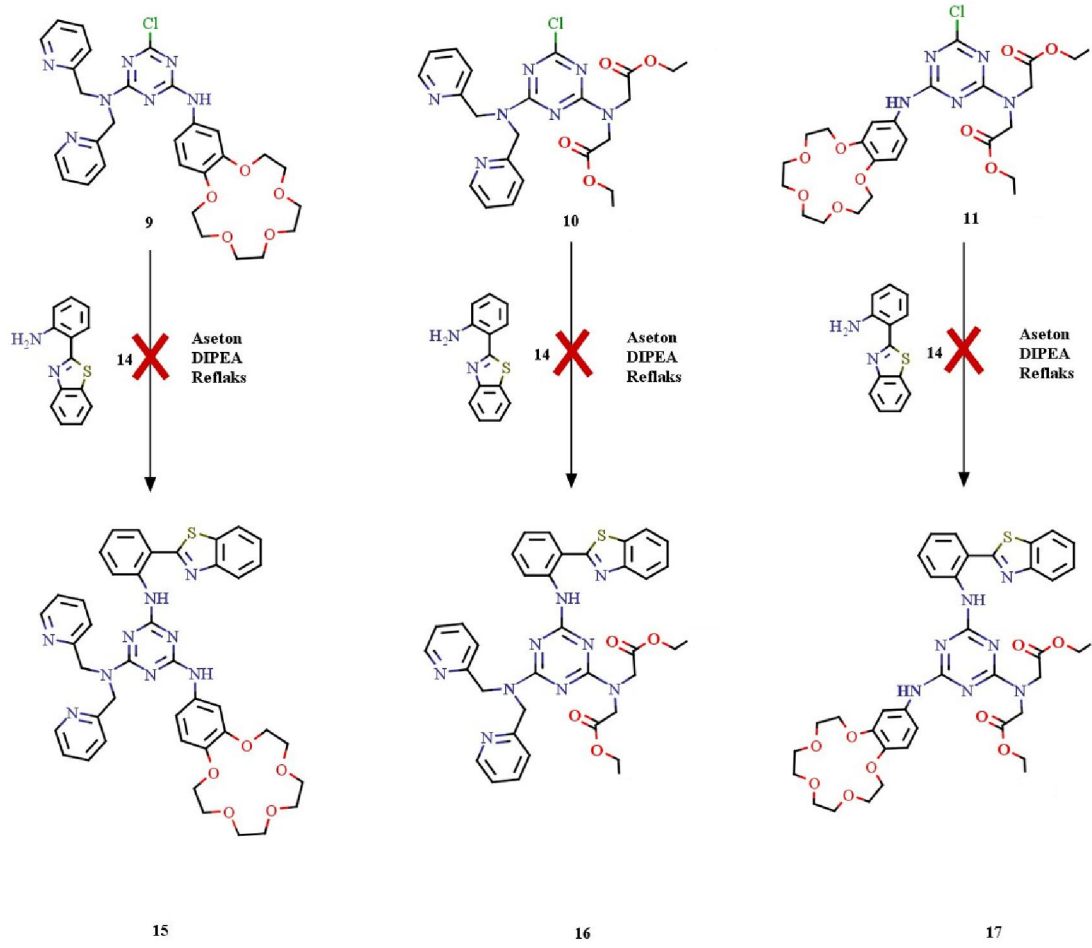
Bu çalışmada bileşik **5**, **6**, **9**, **10** ve **11** (Şekil 4.1) önceden yayımlanan literatürlerden yararlanılarak sentezlendi [122]. Bu amaç için, başlangıç maddesi olarak seçilen siyanürik klorür **1**, 4-aminobenzo-15-taç-5-eter **2**, dietiliminodiasetat **3**, 2,2'-dipridilamin **8** ticari olarak temin edilmiştir.



Şekil 4.1 Çalışmada sentezlenen reseptör bileşikler

### 4.3. İki İkameli S-triazin Türevleriyle 2-(2-aminofenil)benzotiyazol Bileşiğinin Reaksiyonu

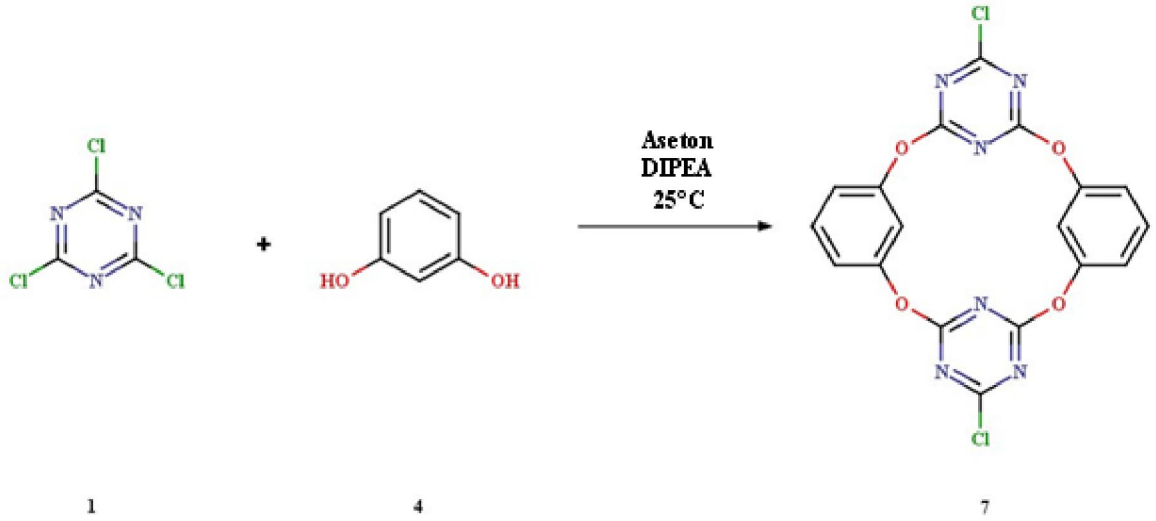
Çalışma dahilinde sentezlenen ve yapısal olarak <sup>1</sup>H NMR spektrumları ile aydınlatılan **9,10** ve **11** numaralı di sübstitüe triazin türevleriyle ticari olarak elde edilen **19** numaralı florofor bileşiğın sentezi için genel şema Şekil 4.2’de gösterilmektedir. Di sübstitüe triazin bileşiklerinin ve **14** numaralı bileşiğın aseton ve DIPEA içerisinde geri soğutucu altında reaksiyonu bu prosedürde gerçekleştirilememiştir. Prosedür dahilinde farklı çözücüler içerisinde, THF, dioksan ve t-ButOH gibi ve DIPEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve Et<sub>3</sub>N gibi bazların farklı kombinasyonları ile tekrar tekrar denemeler yapılsada nihai hedeflenen bileşik **15**, **16** ve **17** elde edilememiştir. Sonuç olarak hedeflenen floresans moleküler sensörlerin sentezi gerçekleştirilememiştir. Elde edilen di sübstitüe s-triazin türevleri **9**, **10** ve **11** tezin içerisinde belirtilen katyonlar ve anyonlar için reseptör olabilecek yapıdadırlar. Elde edilen di sübstitüe triazin türevleri aynı anda katyon ve/veya anyon tanımlayabilme kabiliyetinde birer reseptör olarak tasarlanmıştır. Ancak çalışma dahilinde florofor özelliğı bulunan bileşik reseptör olarak tasarlanan yapılar üzerine bağlanamadığından dolayı reseptör özellikleri henüz incelenmemiştir.



Şekil 4.2 Di süstitüe triazin türevlerine üçüncü süstitüent olarak florofor bileşiğin bağlanması

#### 4.4. Oksakaliks[2]aren[2]triazin Bileşiğinin Sentezi

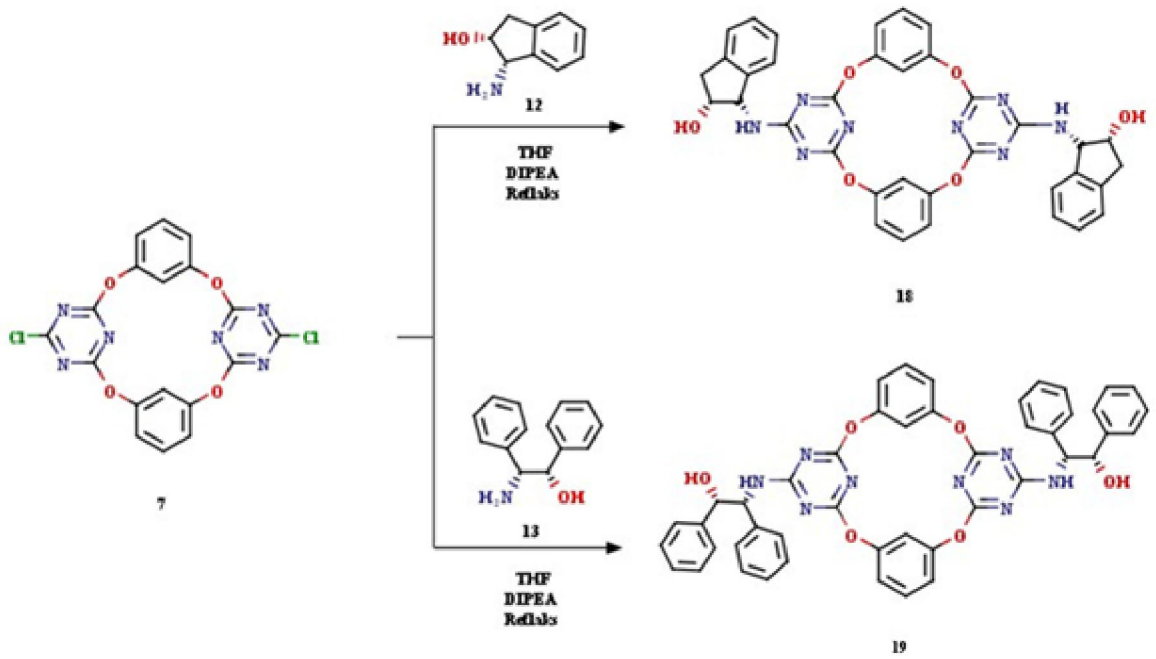
Bu çalışmada oksakaliks[2]aren[2]triazin (7) (Şekil 4.3) önceden yayınlanan literatürlerden yararlanılarak sentezlendi [101,117]. Bu amaç için, başlangıç maddesi olarak seçilen siyanürik klorür (1), resorsinol (4) ticari olarak temin edilmiştir.



Şekil 4.3 Oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin genel sentez şeması

#### 4.5. Oksakaliks[2]aren[2]triazinin Kiral Türevlerinin Sentezi

Oksakaliks[2]aren[2]triazin (7) bileşiği ile kiral bileşikler olan (*1S,2R*)-(-)-1-amino-2-indanol (**12**) ve (*1S,2R*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanol (**13**) ayrı ayrı reaksiyona sokularak oksakaliks[2]aren[2]triazin türevleri (**18-19**) bileşikler sırasıyla %71 ve % 63 verimlerle elde edildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Kiral oksakaliks[2]aren[2]triazin bileşiğinin sentez şeması

Sentezlenen makrosiklik bileşikler **18** ve **19**'un yapıları FTIR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopisinin bir kombinasyonu ile karakterize edildi. Yeni sentezlenen kiral kaliks[2]aren[2]triazin türevleri **18** ve **19**'un IR spektrumları sırasıyla 1573 cm<sup>-1</sup> ve 1581 cm<sup>-1</sup>'de karakteristik C=N gerilme bantları gösterdi. İlave olarak, <sup>1</sup>H NMR verilerine göre *CH* protonlarının (*NCH* ve *OCH*) bileşik **18** için 5.65 ve 4.85 ppm'de ve bileşik **19** için multipler olarak 5.56 ve 5.21 ppm'de gözlemlendi.

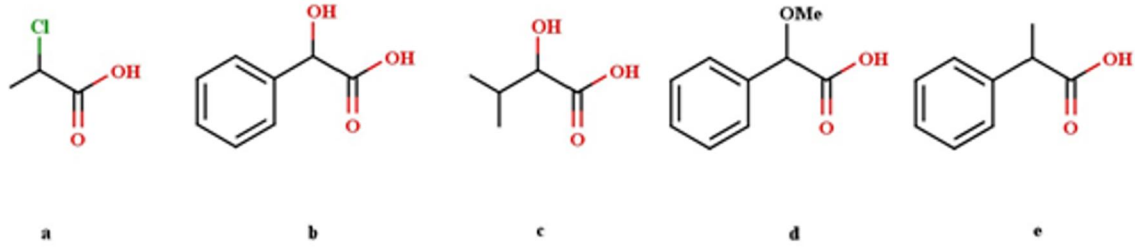
#### 4.6. <sup>1</sup>H NMR Spektrumu ile Karboksilik Asitlerin Kiral Tanınma Çalışmaları

Moleküler tanınma için kiral reseptörlerin tasarlanması ve sentezi, biyolojik aktivitede kirallığın önem taşımasından dolayı pek çok araştırmacının ilgisini çekmeyi başarmıştır. Biyolojik sistemlerde bir enantiyomer diğer enantiyomere göre farklı biyolojik aktivite ve/veya toksiklik gösterebilir. Buna göre birçok ülkede ilaç üreticilerinden ticari olarak satışa sunulan kiral ilaçların her bir enantiyomerinin farmakolojik özelliklerinin bilinmesi ve ilaç olarak sunulan bileşenin enantiyomerik olarak saflığının belirlenmesi istenmektedir.

Kiral karboksilik asitler pek çok doğal bileşiğin yapı birimi olup ilaçların tasarlanmasında ve hazırlanmasında da anahtar role sahiptir. Kiral karboksilik asitler biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri ile bileşiklerin büyük bir kısmının üretilmesinde sentetik işlemlerin bir parçasını oluşturmaktadır. Bu tür bileşiklerin enantiyomerik olarak tanınma çalışmaları biyolojik sistem ile ilaçların arasındaki ilişkiyi anlamamıza katkı sağlayabilir. Son yıllarda konuk-konak kompleksleşme mekanizmasını anlamak ve enantiyomerik saflığın belirlenmesi için reseptörlerin tasarlanması ve sentezi üzerine önemli çaba sarf edilmektedir.

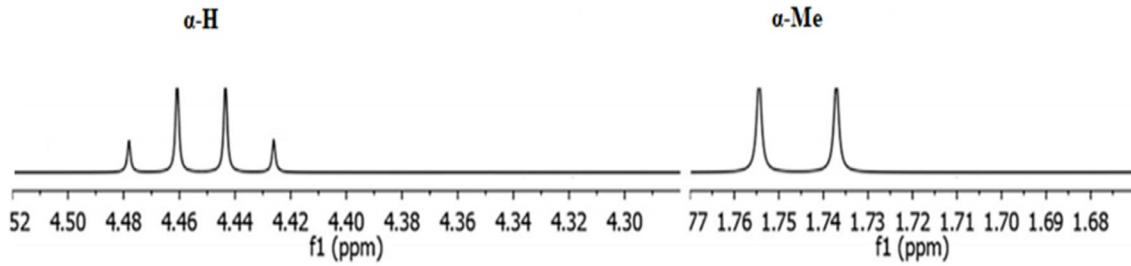
Kiral tanıma çalışmaları için kiral reseptörlerin ve rasemik asitlerin eşit miktarda (10 mM)  $\text{CDCl}_3$ 'deki çözeltileri kullanıldı. Her bir eklemekten sonra 400 MHz spektrometre ile  $^1\text{H}$  NMR spektrumu kaydedildi. Kompleksleşmeden sonra hem konuk hem de konağın spektrumundaki piklere ait kaymalar ve yarılmalar gözlemlendi.

$^1\text{H}$  NMR analizi yardımıyla konuk (guest) molekül olarak rasemik yapılarıdaki karboksilik asit türevleri kullanıldı (Şekil 4.5).

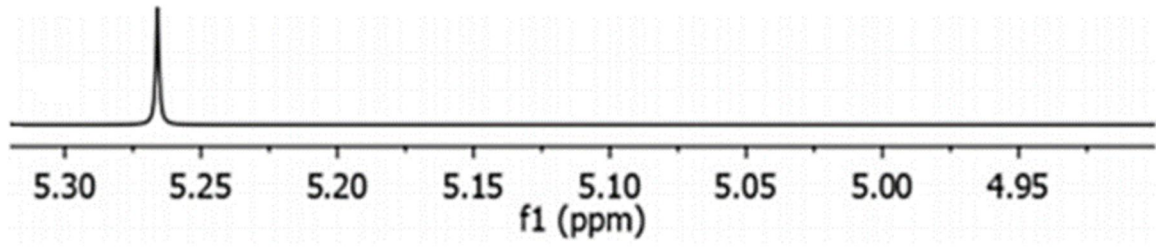


Şekil 4.5  $\alpha$ -kiral karboksilik asitlerin kimyasal yapıları

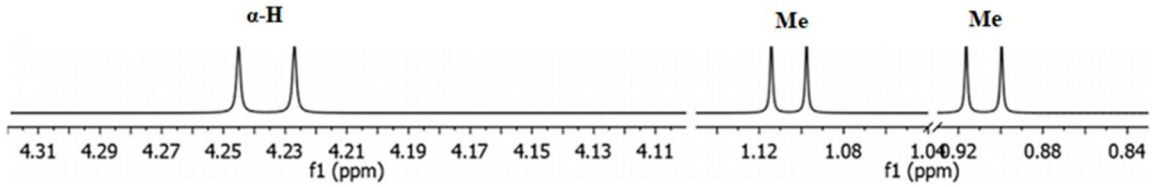
Burada bahsedilen her bir karboksilik asit molekülünün saf haldeki  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde bazı piklerin tanıma için kullanılması, hedeflenen konak (host) moleküllerin protonlarına ait pikler ile spektrumda çakışmadığı gözlemlendi. Bunlar sırasıyla 2-kloro propiyonik asit (Şekil 4.6), mandelik asit (Şekil 4.7),  $\alpha$ -hidroksi isovalerik asit (Şekil 4.8),  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit (Şekil 4.9), 2-fenil propiyonik asit (Şekil 4.10) molekülleridir.



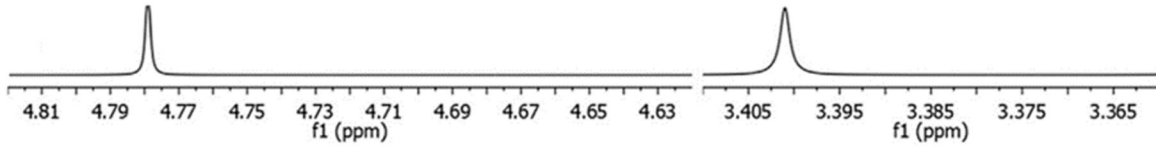
Şekil 4.6 Rasemik 2-kloro propiyonik asitin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



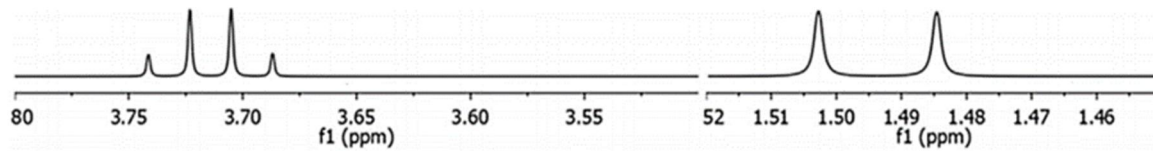
Şekil 4.7 Rasemik mandelik asitin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 4.8 Rasemik  $\alpha$ -hidroksi isovalerik asit <sup>1</sup>H NMR spektrumu



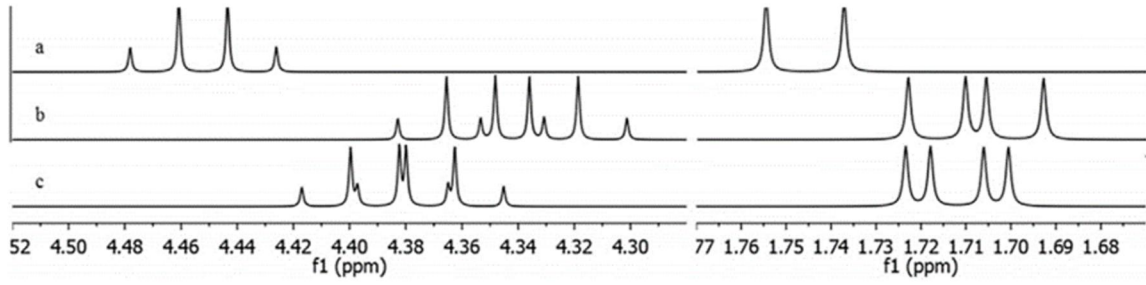
Şekil 4.9 Rasemik  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 4.10 Rasemik 2-fenil propiyonik asit <sup>1</sup>H NMR spektrumu

Rasemik formda 2-kloro propiyonik asitin yalnız başına (10 mM) ve kiral reseptörler **18** ve **19** (10 mM) ile etkileşmesi Şekil 4.11'de gösterilmiştir. Buradan elde edilen sonuçlar ışığında 2-kloro propiyonik asitin CH ve metil protonuna ait pikler kuartet ve dublete ayrılmıştır. Kimyasal kayma değerleri ( $\Delta\delta$ ), 0.007-0.030 ppm aralığında gözlenmiştir (Çizelge 4.1).





a) Rasemik 2-kloro propiyonik asidin, b) rasemik 2-kloro propiyonik asit ve kiral reseptör 18 c) rasemik 2-kloro propiyonik asit ve kiral reseptör 19 (1:1 oran ve CDCl<sub>3</sub>'daki 10 mM çözeltisi, 25 °C)

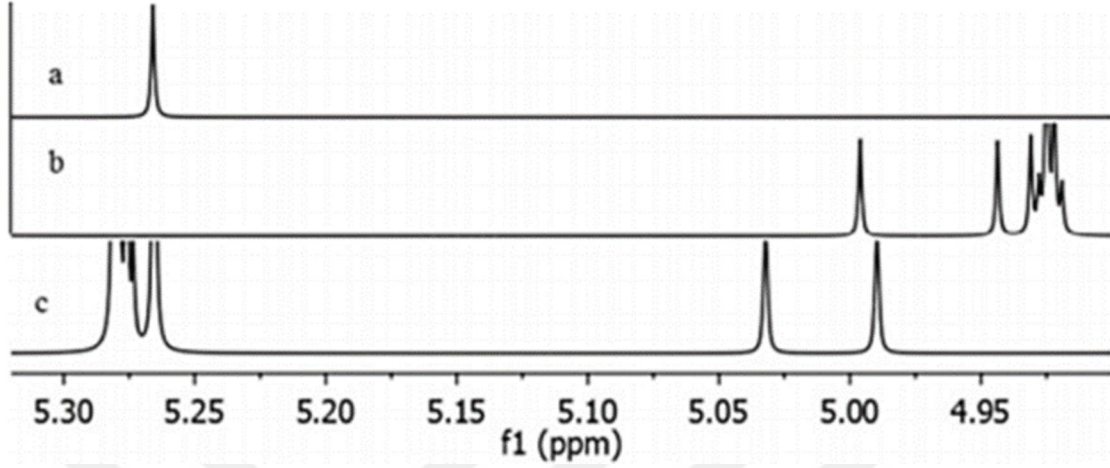
Şekil 4.11 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki <sup>1</sup>H NMR spektrumları

Çizelge 4.1 Bileşik 18 ve 19'in varlığında rasemik karboksilik asitlerin <sup>1</sup>H kimyasal kayma eşdeğer ( $\Delta\Delta\delta$ ) ölçüm değerleri (25°C'de CDCl<sub>3</sub> içinde <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi ile)

Konuk karboksilik asitler	Kiral Reseptörler	Proton	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\Delta\delta$ (Hz)
2-Kloro propiyonik asit	18	$\alpha$ -Me	0.013	5.1
		$\alpha$ -H	0.030	11.8
	19	$\alpha$ -Me	0.006	2.2
		$\alpha$ -H	0.020	7.9
$\alpha$ -Metoksi fenilasetikasit	18	OMe	0.005	2.1
		$\alpha$ -H	0.020	8.1
	19	OMe	0.003	1.3
		$\alpha$ -H	0.018	7.2
2-Hidroksi-3-metilbütirik asit	18	Me	0.018	7.3
		Me	0.020	8.1
		$\alpha$ -H	0.024	9.6
	19	Me	0.014	5.7
		Me	0.013	5.1
		$\alpha$ -H	0.020	8.1
2-Fenilpropiyonik asit	18	$\alpha$ -Me	0.004	1.6
		$\alpha$ -H	0.012	4.6
	19	$\alpha$ -Me	0.002	0.8
		$\alpha$ -H	0.005	2.1
Mandelik asit	18	$\alpha$ -H	0.053	21
	19	$\alpha$ -H	0.043	17

Bir aromatik halkaya sahip olan mandelik asit, konak molekülü olarak kullanıldığında bu asitin  $\alpha$ -karbon proton sinyalleri bileşik **18** için 4.97 ppm ve bileşik **19** için 5.01 ppm'de iki singlet pik olarak görülmüştür (Şekil 4.12). Kiral aminoalkol

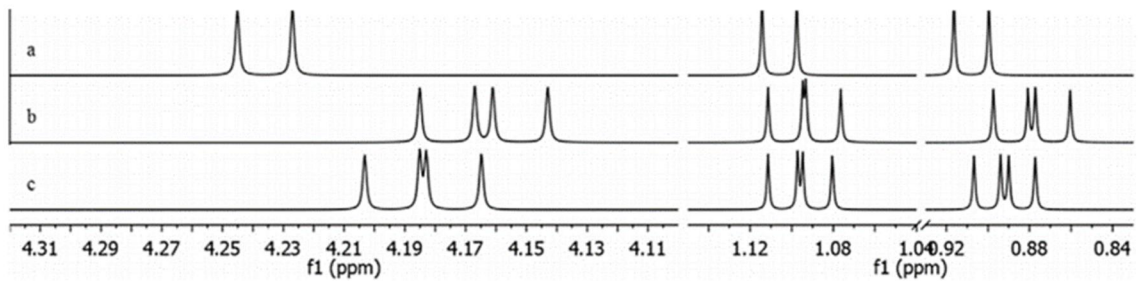
gruplarıyla fonksiyonlandırılan bileşik **18** ve **19** karboksilik asitler ile hidrojen bağımlı sağlamıştır.



a) Rasemik mandelik asidin b) rasemik mandelik asit ve kiral reseptör 18 c) rasemik mandelik asit ve kiral reseptör 19 (1:1 oran ve CDCl<sub>3</sub>'daki 10 mM çözeltisi, 25 °C)

Şekil 4.12 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki <sup>1</sup>H NMR spektrumları

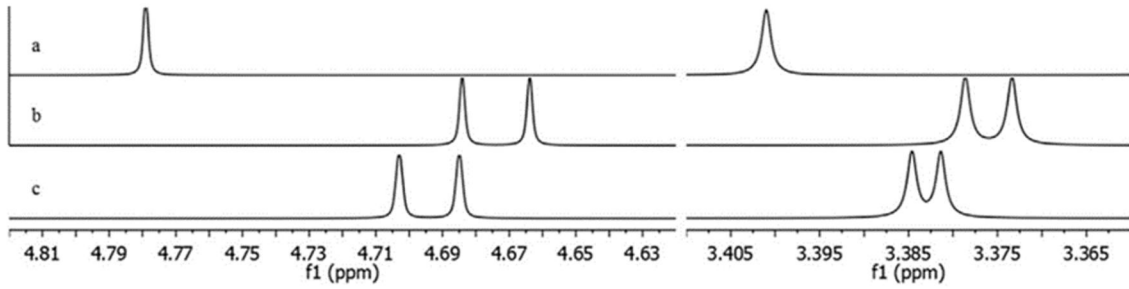
Herhangi bir kiral yarma ajanı varlığında,  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit rasematının *CH* proton sinyali bir dublet olarak 4.236 ppm'de rezonans olurken, metil proton sinyalleri bir dublet olarak 1.106 ve 0.908 ppm'de rezonans olmaktadır. Bununla birlikte, **18** ve **19** numaralı bileşikler ile etkileşen karboksilik asidin *CH* proton sinyalleri iki dublet olarak 4.178 ve 4.189 ppm'de görüldü. Metil proton sinyalleri sırasıyla 7.3, 8.1, 5.7 ve 8.2 Hz'de dubletlere yarılmıştır (Şekil 4.13).



a) Rasemik  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit b) rasemik  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit ve kiral reseptör 18 c) rasemik  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit ve kiral reseptör 19 (1:1 oran ve CDCl<sub>3</sub>'daki 10 mM çözeltisi, 25 °C)

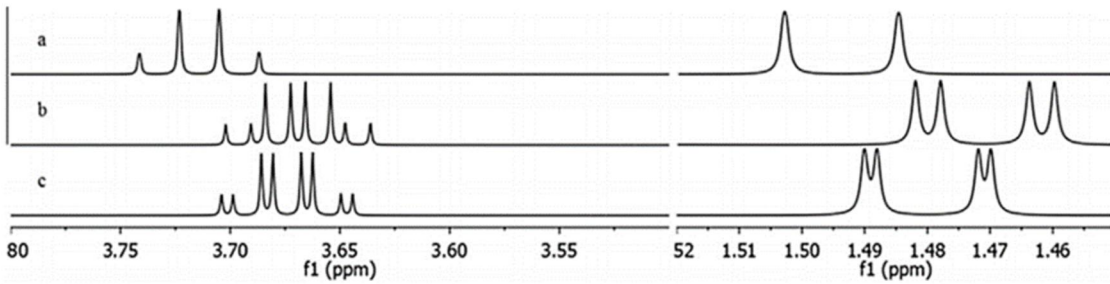
Şekil 4.13 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki <sup>1</sup>H NMR spektrumları

Benzer şekilde hem rasemik 2-fenilpropiyonik asit çözeltisi hemde rasemik  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit çözeltisi bileşik **18** çözeltisine eklendiğinde, bu karboksilik asitlerin  $\alpha$ -proton sinyalleri sırasıyla 0.012 ve 0.020 ppm yukarı alana kayarak iki singlete yarıldı. Bu asitlerin çözeltileri bileşik **19** çözeltisine eklendiğinde  $\alpha$ -proton sinyalleri sırasıyla 0.005 ve 0.018 ppm yukarı alana kayarak iki kuartet olarak rezonans olmuştur. Ek olarak bu asitlerin metil proton sinyalleri, bileşik **18** için 1.471 ve 3.376 ppm ve bileşik **19** için 1.1480 ve 3.383 ppm'de görüldü (Şekil 5.11 ve 5.12).



a) Rasemik  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit b) rasemik  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit ve kiral reseptör 18 c) rasemik  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit ve kiral reseptör 19 (1:1 oran ve  $\text{CDCl}_3$ 'daki 10 mM çözeltisi, 25 °C)

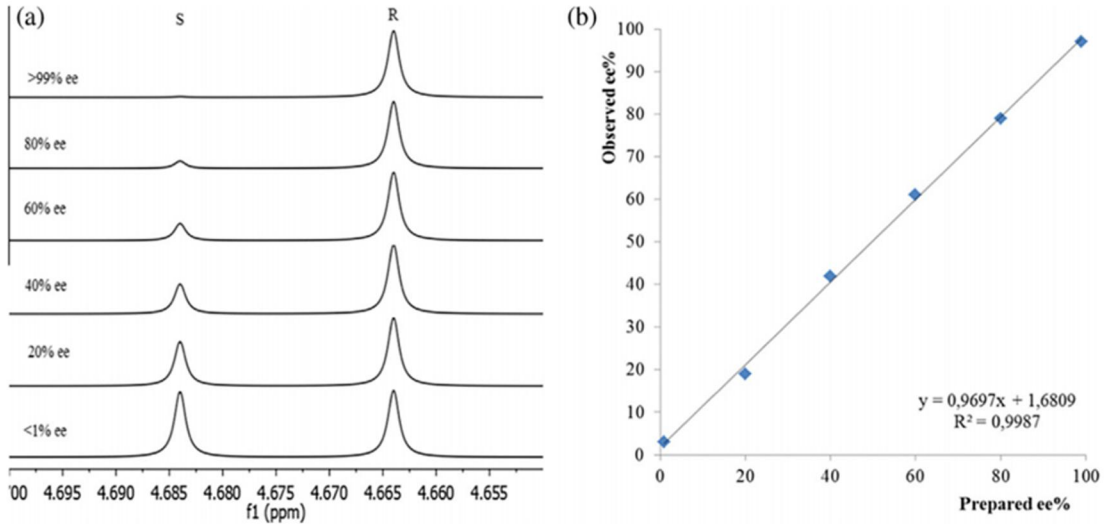
Şekil 4.14 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki  $^1\text{H}$  NMR spektrumları



a) Rasemik 2-fenilpropiyonik asit b) rasemik 2-fenilpropiyonik asit ve kiral reseptör 18 c) rasemik 2-fenilpropiyonik asit ve kiral reseptör 19 (1:1 oran ve  $\text{CDCl}_3$ 'daki 10 mM çözeltisi, 25 °C)

Şekil 4.15 Konak ve konuk bileşiklerin 400 MHz'deki  $^1\text{H}$  NMR spektrumları

Karboksilik asitlerin enantiyomerik fazlalığının belirlenmesi için kiral reseptör **18** ile  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit seçildi.  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asidin >%99, %80, %60, %40, %20 ve %1 enantiyomerik fazlalık içeren çözeltileri hazırlandı. Çözeltilerin üzerine 1.0 eq kiral reseptör **18** ilave edilerek  $^1\text{H}$  NMR spektrumları kaydedildi (Şekil 4.16a). İntegrasyon değerlerinden gerçek enantiyomerik saflık, %  $\pm 2.5$ 'lik bir sapma ile belirlendi. Teorik (y) ve gözlemlenen ee % değerleri (x) arasında doğrusal bir korelasyon sağlandı (Şekil 4.16b). Denklem (bileşik **18** için,  $y=0.9697x + 1.6809$ , korelasyon katsayısı = 0.9987) bu yöntemin yüksek doğruluğunu göstermektedir.



a) Kiral reseptör 18 (1.0 eq) ile  $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit çözeltilisinde değişen enantiyomerik saflıktaki 400 MHz NMR spektrumları b) Hazırlanan ve gözlenen ee değerleri ( $\alpha$ -metoksi fenilasetik asit ile kiral reseptör 18)

Şekil 4.16 Elde edilen NMR verileri doğrultusunda hazırlanan kalibrasyon grafiği

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- ✓ Yapısında asetat, taç eter ve pridilamin gruplarını farklı kombinasyonlarda ikisini bir üzerinde bulunduran üç farklı di sübstitüe reseptör s-triazin türevleri sentezlendi.
- ✓ Floresans moleküler sensör olarak tasarlanan, katyon ve anyon analizleri yapılmak istenen di sübstitüe reseptör yapılara istenilen florofor bileşik monte edilemedi.
- ✓ Floresans özelliği bulunan bileşiğin reseptör yapılara monte edilememesinden dolayı katyon ve anyon analiz çalışmaları yapılamadı.
- ✓ Yapısında amino alkol grubu taşıyan yeni kiral oksakaliks[2]aren[2]triazin reseptörleri **18** ve **19** sentezlendi.
- ✓ Sentezlenen bu kiral bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi ile çeşitli rasemik karboksilik asitler ile kompleksleşme çalışmaları yapılarak kiral tanınma uygulamaları incelendi.
- ✓ Her bir karboksilik asitteki kimyasal kayma değerleri ve her iki enantiyomer arasındaki kimyasal kayma farkları hesaplandı.
- ✓ Bileşik **18** ile  $\alpha$ -metoksifenilasetik asidin belirli oranlardaki çözeltilerin <sup>1</sup>H NMR analizi yapılarak enantiyomerik aşırılık oranının belirlenmesi çalışıldı.
- ✓ Sentezlenen kiral bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- ✓ Sonuç olarak kiral amino alkol türevli bileşiklerin;  $\alpha$ -kiral karboksilik asit gibi bileşikler ile enantiyomerik tanınma çalışmalarında kullanılabilineceği görüldü.
- ✓ Enantiyomerik aşırılık (ee) oranı bilinmeyen bir karboksilik asitin, bu oranını kiral amino alkol türevleri kiral reseptör olarak kullanarak <sup>1</sup>H NMR analizi belirlemek mümkün olduğu gösterildi.
- ✓ Bir sonraki çalışma alanı olarak sentezi gerçekleşen s-triazin ana iskeletine sahip moleküllerin metallere ile kompleksleşme çalışmaları yürütülmesi önerilmektedir.
- ✓ Bu bileşiklerin yapısına florofor aktif edebilecek bir türevin bağlanması ile elde edilecek sonuçların kalitesinin daha da değer kazanması muhtemeldir.

## KAYNAKLAR

- [1] Malik, A., 2004, "Metal Bioremediation through growing cells", *Environmental International*, 30, 261-278.
- [2] Nies, D. H., 2003, "Efflux-mediated heavy metal resistance in prokaryotes", *FEMS Microbiology Reviews*, 27, 313-339.
- [3] Bruins, M. R., Kapil, S., Oehme, F.W., 2000, "Microbial resistance to metals in the environment", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 45, 198-207.
- [4] Tian, X., Dong, Z., Hou, J., Wang, R., Ma, J., 2014, "A fluorescent sensor base on magnetic silica nanoparticles for Cu<sup>2+</sup> and pyrophosphate mimicking IMPLICATION logic gate", *Journal of Luminescence*, 145, 459-465.
- [5] Alpat, K., Yüksel, U., Akçay, H., 2005, "Development of a novel carbon paste electrode containing a natural zeolite for the voltammetric determination of copper", *Electrochemistry Communications*, 7(2), 130-134.
- [6] Leray, I., Valeur, B., 2009, Extended Calix[4]arene-Based Receptors for Molecular Recognition and Sensing *Eur. J. Inorg. Chem.*, 3525–3535.
- [7] C. J. Pedersen, 1967, "Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts", *Journal Of American Chemical Society*, 89(26), 70a-7036.
- [8] Lehn, J. M., 1987, "Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules-Supramolecules", *Angewandte Chemie*, 27, 89-112.
- [9] Lo, P. K., Wong, M. S., 2008, "Calixarene-Based Fluorescent Molecular Sensors for Toxic Metals", *Sensors*, 8, 5313-5335.
- [10] Gamez, P., Hoog, D.P., Dressen W.L. and Reedijk, J., 2002, "New polydentate and polynucleating N-donor ligands from amines and 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine", *Tetrahedron Letters*, 43, 6783-6786.
- [11] Fessenden, J.R., Fessenden, J.S., 1990, "Organik Kimya", Tercüme, Uyar, T., *Gazi Kitapevi*, Ankara.

- [12] T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, 2011, “Biyomedikal Cihaz Teknolojileri, Biyomedikal Algılayıcı ve Dönüştürücüler 522EE0153”, Ankara,  
[http://www.megep.meb.gov.tr/mte\\_program\\_modul/moduller\\_pdf/Biyomedikal%20Alg%C4%B1lay%C4%B1c%C4%B1%20Ve%20D%C3%B6n%C3%BCr%C5%9Ft%C3%BCr%C3%BCc%C3%BCler.pdf](http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Biyomedikal%20Alg%C4%B1lay%C4%B1c%C4%B1%20Ve%20D%C3%B6n%C3%BCr%C5%9Ft%C3%BCr%C3%BCc%C3%BCler.pdf).
- [13] Hulanicki, A., Glab, S., Ingman, F., 1991, “ Chemical Sensors Definitions and Classification”, *Pure&Applied Chemistry*, 63, 1247-1250.
- [14] Wohltjen H., 1984, “Chemical Microsensors and Microinstrumentation”, *Analytical Chemistry*, 56(1), 87A-103A.
- [15] Seitz, W. R., 1988, “Chemical Sensors Based on Immobilized Indicators and Fiber Optics”, *CRC Critical Reviews in Analytical Chemistry*., 19, 135-173.
- [16] Thompson M., Krull, U. J., 1984, “Biosensors and Bioprobes”, *Trends in Analytical Chemistry*, 3, 173-178.
- [17] Turner, A. P. F., Karube, I., Wilson, G.S., 1987, “Biosensors Fundamentals and Applications”, *Oxford University Press*, New York, 770.
- [18] Neissner, R., 1988, “Chemische Sensoren: Principien und Anwendungen”, *Analytiker Taschenbuch*, Berlin, 7, 55.
- [19] Schuetzle, D., Hammerle R., 1986, “Fundamentals and Applications of Chemical Sensors”, ACS Symposium Series, *American Chemical Society*, ix-x.
- [20] Nylander, C., 1985, “Chemical Sensors and Biological Sensors”, *Journal of Physics E: Scientific Instrumentes.*, 18, 736.
- [21] Janata, J., Bezegh, A., 1988, “Chemical sensors”, *Analytical Chemistry*, 60(12), 62-74.
- [22] Janata, J., Huber, R. J., 1985, “Chemically Sensitivite Field Effect Transistors”, *Solid-state Chemical Sensors*, New York, 66.
- [23] Middelhoek, S., French, P. J., Huijsing, J. H., Lian, W. J., 1988, “Sensors with digital or frequency output”, *Sensors and Actuators*, 15, 119-133.

- [24] Scheller, F. W., Schubert F., Pfeiffer, D., Hintsche, R., Dransfeld I., Renneberg, R., Warsinke A., Johansson G., 1991, "Second generation biosensors", *Biosensors&Bioelectronics*, 6(3), 245-253.
- [25] Arnold M. A., Meyerhoff, M. E., 1988, "Recent advances in the development and analytical applications of biosensing probes" *CRC Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 211, 149.
- [26] Rogers, C., 2002, "Luminescent molecular sensors based on analyte coordination to transition-metal complexes", *Coordination Chemistry Reviews*, 233–234, 341–350.
- [27] Nolan E. M., Lippard, S. J., 2008 "Tools and tactics for the optical detection of mercuric ion", *Chemical reviews*, vol. 108, no. 9, 3443–80.
- [28] Prodi, L., Bargossi, C., Montalti, M., Zaccheroni, N., Su, N., Bradshaw, J. S., Izatt, R. M., Savage P. B., Ciamician, C. G., 2000, "An Effective Fluorescent Chemosensor for Mercury Ions", *Journal Of The American Chemical Society*, 122(28), 6769–6770.
- [29] Szurdoki, F., Ren, D., Walt, D. R., 2000, "A Combinatorial Approach To Discover New Chelators for Optical Metal Ion Sensing metal-binding indicators with diverse optical responses", *Analytical Chemistry*, 72(21), 5250–5257.
- [30] Valeur, B., 2002, "Molecular Fluorescence Principles and Applications ", *Wiley-VCH Verlag GmbH*, Weinheim, 8(5), 399.
- [31] Martinez-Manez, R., Sancenon, F., 2003, "Fluorogenic and chromogenic chemosensors and reagents for anions", *Chem. Rev.*, 103(11), 4419-4476.
- [32] Lu, H. J., Fan, Y. T., Wu, Y. J., Yin, M. C., 2001, "Tripodal lipophilic ionophores: synthesis, cation binding and transport through liquid membranes", *Polyhedron* 20, 3281-3286.
- [33] Goodall, M., Kelly, P. M., Peter, D., 1997, "Selective cation binding with cis, cis-1,3,5-trioxycyclohexyl based ligands", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 59-70.



- [34] Teulade-Fichou, M. P., Vigeron, J. P., Lehn, J. M., 1996, "Detection of organic anions in water through complexation enhanced fluorescence of a macrobicyclic tris-acridine cryptand", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2169-21672.
- [35] Amendola, V., Bastianello, E., Fabrizzi, L., Mangano, C., Pallavicini, P., Perotti, A., Lanfredi, A. M., Ugozzoli, F., 2000, "Halide-ion encapsulation by a flexible dicopper(II) bis-tren cryptate.", *Angew. Chem.*, 112, 3039-3042.
- [36] Ge, Q. C., Guo, Y. H., Lin, H., Lin, H. K., Zhu, S. R., 2003, "Stoichiometrical coordination behaviour of hexaza tripodal ligands towards zinc(II), copper(II), nickel(II) and cobalt(II)", *Trans. Met. Chem.*, 28, 572-578.
- [37] Coskun, A., Akkaya, E. U., 2005, "Ion sensing coupled to resonance energy transfer: a highly selective and sensitive ratiometric fluorescent chemosensor for Ag(I) by a modular approach", *Journal of the American Chemical Society*, 127, 10464-10465.
- [38] Kim, S. H., Kim, H. J., Yoon, J., Kim, J. S., 2007, "Calixarenes in the Nanoworld Fluorescent Chemosensors", *Springer*, 311-333.
- [39] Bozdemir, O. A., Guliyev, R., Buyukcakir, O., Selcuk, S., Kolamen, S., Gulseren, G., Nalbantoglu, D., Boyaci, H., Akkaya, E. U., 2010, "Selective Manipulation of ICT and PET Processes in Styryl-Bodipy Derivatives: Applications in Molecular Logic and Fluorescence Sensing of Metal Ions", *Journal of the American Chemical Society*, 132, 8029-8036.
- [40] Ji, H. F., Dabestani, R., Brown, G. M., 2000, "A Supramolecular Fluorescent Probe, Activated by Protons To Detect Cesium and Potassium Ions, Mimics the Function of a Logic Gate", *Journal of the American Chemical Society*, 122(38), 9306-9307.
- [41] Wang D., Shiraishi Y., Hirai T., 2010, "A distyryl BODIPY derivative as a fluorescent probe for selective detection of chromium(III)", *Tetrahedron Letters*, 51(18), 2545-2549.
- [42] Tian M. Z., Feng F., Meng S. M., Yuan Y. H., 2009, "A new selective fluorescent probe for lead ions", *Chinese Chem. Lett.*, 20, 326-329.
- [43] Wang L., Qin W., Tang X., Dou W., Lu W., 2011, "Development and Applications of Fluorescent Indicators for Mg<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup>", *J. Phys. Chem. A*, 115, 1609-1616.

- [44] Feng, Y. Q., Wang, H. W., Xue, J. Q., Xiao, C., 2008, "Synthesis and Properties of Novel Calix[4]arene Derivatives Bearing Fluorogenic Coumarin Units", *Chinese Chemical Letters*, 19, 901-903.
- [45] Paul, P., Patra, S., Lo, R., Chakrabarty, A., Gunupuru, R., Maity, D., Ganguly, R., 2013, "Calix[4] arene Based Fluorescent Chemsensor Bearing Coumarin as Fluorogenic Unit: Synthesis, Characterization, Ion- binding Property and Molecular Modeling", *Polyhedron*, 50, 592-601.
- [46] Song, K. C., Choi, M. G., Ryu, D. H., Kim, K. N., Chang, S. K., 2007, "Ratiometric chemosensing of Mg<sup>2+</sup> ions by a calix[4]arene diamide derivative", *Tetrahedron Letters*, 48, 5397-5400.
- [47] Chawla, H. M., Shukla, R., Pondey, S., 2013, "Novel Fluoscein Appended Calix[4]arenes for Preferential Recognition of Cu<sup>+2</sup> ions", *Tetrahedron Letters*, 54, 2063-2066.
- [48] Kim, H. J., Kim, S. H., Kim, J. H., Anh, L. N., Lee, J. H., Lee, C. H., Kim, J. S., 2009, "ICT/based Cu(II)/sensing 9,10/anthraquinonecalix[4]crown." *Tetrahedron Letters*, 50, 2782-2786.
- [49] Cameron, B. R., Loeb, S. J. 1997, "Bis(amido)calix[4]arene in the pinched cone conformation as tuneable hydrogen-bonding anion receptors.", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 573-574.
- [50] Bozkurt, S., Karaküçük, A., Sirit, A., Yilmaz, M., 2005, "Synthesis of two calix[4]arene diamide derivatives for extraction of chromium(VI)", *Tetrahedron*, 61, 10443-10448.
- [51] Miao, R., Zheng, Q. Y., Chen C. F., Huang, Z. T., 2005, "A novel calix[4]arene fluorescent receptor for selective recognition of acetate anion", *Tetrahedron Lett.*, 46, 2155-2158.
- [52] Lee, S. H., Kim, H. J., Lee, Y. O., Vicensb. J., Kima, J. S., 2006, "Fluoride sensing with a PCT based calix[4]arene.", *Tetrahedron Letters*, 47,4373-4376.

- [53] Kim, H. J., Bhuniya, S., Mahakan, R. K., Puri, R., Liu, H., Ko, K. C., Lee, J. Y., Kim, J. S., 2009, "Fluorescence turn-on sensors for  $\text{HSO}_4^-$ ", *Royal Society of Chemistry*, 7128-7130.
- [54] Sahin, Ö., Akceylan, E., 2014, "A phenantherene Based Calix[4]arene as a Fluorescent Sensor for  $\text{Cu}^{+2}$  and  $\text{F}^-$ ", *Tetrahedron*, 70, 6944-6950.
- [55] Lee, J. Y., Kim S. K., Jung, J. H., Kim, J. S., 2005, "Bifunctional Fluorescent Calix[4]arene Chemosensor for Both a Cation and an Anion", *J. Org. Chem.*, 70, 1463-1466.
- [56] Bozkurt, S., Turkmen, M. B., 2016, "Synthesis of Calix[4]arene-Based Thiourea Derivatives For Extraction of Toxic Dichromate and Arsenate Ions", *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1040-6638.
- [57] Hengstrom, R., Kondepudi, D., 1990, *Scientific American*, 262, 108.
- [58] Bozkurt, S., 2011, "Yeni kiral  $\beta$ -hidroksi amin ve kaliks[4]arene türevlerinin sentezi, enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması", Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 1- 95.
- [59] Mislow, K., 1999, "Molecular chirality. In Topic in Stereochemistry". *New York: Denmark, S. C. Ed.; John Wiley*.
- [60] Eliel, E. L., Wilen, S. H., & Mander, L. N., 1994, "Properties of stereoisomers Stereochemistry of Organic Compounds", (s. chap 6.) *New York: John Wiley*.
- [61] Ager, D. J., 2006, "Handbook of Chiral Chemicals, Second Edition" *North Carolina: Taylor & Francis Group.*, 2-3.
- [62] Modin, S., 2004, "Developments in the Field of Azo-Diels-Alder Reactions, Catalytic Michael additions on Automotic Synthesis", *Uppsala University of chemistry*, Uppsala, Sweden.
- [63] Ager, D. J., 1999, "Handbook of Chiral chemical" *New-York: Marcel Dekker*, 49-102.
- [64] Demirtas, H. N., 2009, "Amino asit ve aminlerin enantiyomerik tanınması için kiral reseptörlerin sentezi ve uygulamaları", Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 10-12.

- [65] Demirtas, H. N., Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2009, ‘‘Chiral Calix[4]azacrowns for enantiomeric recognition of amino acid derivatives’’, *Tetrahedron*, 65, 3014-3018.
- [66] Liu, X. X., Zheng, Y. S., 2006, ‘‘Chiral nitrogen-containing calix[4]crown—an excellent receptor for chiral recognition of mandelic acid’’, *Tetrahedron Letters*, 47, 6357-6360.
- [67] Karakucuk, A., Durmaz, M., Sirit, A., Yilmaz, M., Demir, A. S., 2006, ‘‘Synthesis and chiral recognition properties of two novel chiral calix[4]arene tartaric ester derivatives’’, *Tetrahedron:Asymmetry*, 17, 1963-1968.
- [68] Lynam, C., Jennings, K., Nolan, K., Kane, P., McKervey, M.A., Diamond, D. 2002, ‘‘Tuning and Enhancing Enantioselective Quenching of Calixarene Hosts by Chiral Guest Amines’’, *Anal. Chem.* 74, 59–66.
- [69] Zheng, Y. S., Zhang, C., 2004 ‘‘Exceptional Chiral Recognition of Racemic Carboxylic Acids by Calix[4]arenes Bearing Optically Pure  $\alpha,\beta$ -Amino Alcohol Groups’’, *Organic Letters*, 6(8), 1189-1192.
- [70] Shundo, A., Labuta, J., Hill, J. P., Ishihara, S., Ariga, K., 2009, ‘‘Nuclear Magnetic Resonance Signaling of Molecular Chiral Information Using an Achiral Reagent’’, *Journal of The American Chemical Society*, 131, 9494-9495.
- [71] Alvarez-Builla, Vaquero J. J., and Barluenga, J., 2011, ‘‘Modern Heterocyclic Chemistry’’, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, Weinheim, 2442.
- [72] Patel, R. B., Malhotra, A., 2012, ‘‘Triazines: Synthesis, Applications and Toxicity’’, *Nova Science Publishers, New York*.
- [73] Weber J. B., 1967, ‘‘Spectrophotometrically determined ionization constants of 13 alkylamino-s-triazines and the relationships of molecular structure and basicity’’ *Spectrochimica Acta A*, 23, 458-461.
- [74] Lee C. J., Lee S. J., Chang J. Y., 2002, ‘‘Synthesis of a polymerizable discotic liquid crystalline compound with a 1,3,5-triazine core’’ *Tetrahedron Letters*, 43, 3863-3866.
- [75] GERDAN G., 2006, ‘‘Bazı Dikloro-s-Triazin Reaktif Boyarmaddelerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması’’, Yüksek Lisans Tezi, *Çukurova Üniversitesi*, Adana, 2-13.

- [76] Huthmacher, K., Most, D., 2005, "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry", *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, Weinheim, 40, 7th edition.
- [77] Blotny, G., 2006, "Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis", *Tetrahedron*, 62, 9507-9522.
- [78] Afonso, C. A., Lourenço, N. M. T., Rosatella, A. A., 2006, "Synthesis of 2,4,6-tri-substituted-1,3,5-triazines", *Molecules*, 11(1), 81-102.
- [79] Hoog, P., Driessen, W. L., Reedijk, J., 2002, "New polydentate and polynucleating N-donor ligands from amines and 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine", *Tetrahedron Letters*, 43, 6783-6786.
- [80] Karlaganis, G., 2001, "Swiss concept of soil protection", *Journal of Soils and Seiments*, 1(4), 239-254.
- [81] Weissberger, A., Taylor, E. T., 1978, "Chemistry of 1,2,3-Triazines and 1,2,4-Triazines, Tetrazines and Pentazines", *John Wiley & Sons, Inc.*, New York.
- [82] Brzozowski, Z., Saczewski, F., Gdaniec, M., 2000, "Synthesis, structural characterization and antitumor activity of novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 1053-1064.
- [83] Ono, M., Kawahara, N., Goto, D., Wakabayashi, Y., Ushiro, S., Yoshida, S., Izumi, H., Kuwano, M., Sato, Y., 1996, "Inhibition of Tumor Growth and Neovascularization by an Anti-Gastric Ulcer Agent, Irsogladine", *Cancer Research*, 56, 1512-1516.
- [84] Janssen, P. A. J., Lewi, P. J., Arnold, E., Daeyaert, F., Jonge, M., Heeres, J., Koymans, L., Vinkers, M., Guillemont, J., Pasquier, E., Kukla, M., Ludovici, D., Andries, K., Bethune, M. P., Pauwels, R., Das, K., Clark, D., Frenkel, Y. V., Hughes, S. H., Medaer, B., Knaep, F., Bohets, H., Clerck, F., Lampo, A., Williams, P., Stoffels, P., 2005, "In Search of a Novel Anti-HIV Drug: Multidisciplinary Coordination in the Discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrile", *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 1901-1909.

- [85] Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S. K., Chauhan, P. M. S., 2005, "Syntheses of 2,4,6-trisubstituted triazines as antimalarial agents", *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 15, 531-533.
- [86] Solankee, A., Kapadia, K., Solankee, S., Patel, G., 2009, "Synthesis and antibacterial evaluation of s-triazine based chalcones and their derivatives", *Journal of the Indian Chemical Society*, 86, 837-840.
- [87] Solankee, A., Kapadia, K., Ana, C., Sokovic, M., Doytchinova, I., Geronikaki, A., 2010, "Synthesis of some new S-triazine based chalcones and their derivatives as potent antimicrobial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 510-518.
- [88] Zhong, H., Xu, E., Zeng, D., Du, J., Sun, J., Ren, S., Jiang, B., Fang, Q., 2008, "New optoelectronic materials based on bitriazines: synthesis and properties", *Organic Letters*, 10, 709-712.
- [89] Sherrington, D. C., Taskinen, K. A., 2001, "Self-assembly in synthetic macromolecular systems via multiple hydrogen bonding interactions", *Chemical Society Reviews*, 30, 83-93.
- [90] Zinke, A., Zeigle, E., 1941, *Berichte.*, B74, 1729.
- [91] Gutsche, C. D., Iqbal, M., 1990, *Organic Synthesis*, 68, 234.
- [92] (a) C. D. Gutsche, 1998, *Calixarenes Revisited*, Royal Society of Chemistry, Cambridge.; (b) Z. Asfari, V. Bohmer, J. Harrowfield, J. Vicens, 2001, *Calixarenes*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.; (c) J. Vicens, J. Harrowfield, 2006, *Calixarenes in the Nanoworld*, Springer, Dordrecht.
- [93] (a) P. A. Gale, P. Anzenbacher, Jr. J. L. Sessler, 2001, "Calixpyrroles II", *Coordination Chemistry Reviews*, 222, 57-102.; (b) S. Kumar, P. H. Singh, 2005, "Syntheses, structures and interactions of heterocalixarenes", *Adv. Heterocycl. Chem.*, 89, 65-124.; (c) V. K. Jain, H. C. Mandalia, 2007, "The Chemistry of Calixpyrrole", *Heterocycles* 71, 1261-1314.
- [94] B. Konig, M. H. Fonseca, 2000, "Heteroatom-Bridged Calixarenes", *European Journal of Inorganic Chemistry*, 11, 2303-2310.

- [95] W. Maes, W. Dehaen, 2008, "Oxacalix[n](het)arenes", *Chemical Society Reviews*, 37, 2393-2402
- [96] N. Sommer, H. A. Staab, 1966, "Zur konjugation in makrocyclischen bindungssystemen V cyclische meta-verknüpfte arylen-ather", *Tetrahedron Letters*, 7, 2837-2841.
- [97] F. P. A. Lehmann, 1974, "Conformations of highly hindered aryl ethers-XIX: Synthesis and NMR study of some cyclic aryl polyethers", *Tetrahedron*, 30, 727-733.
- [98] E. E. J. Gilbert, 1974, "Substituted macrocyclic aryl tetraethers", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 11, 899-904.
- [99] E. E. J. Gilbert, 1976, "Thermally stable octanitro macrocyclic explosives", *US Patent*, 3 941 812.
- [100] F. Bottino, S. Foti, S. Pappalardo, 1976, "Synthesis and characterization of oxygen and sulfur bridged aromatic macrocycles", *Tetrahedron*, 32, 2567-2570.
- [101] M. X. Wang, H. B. Yang, 2004, "A General and High Yielding Fragment Coupling Synthesis of Heteroatom-Bridged Calixarenes and the Unprecedented Examples of Calixarene Cavity Fine-Tuned by Bridging Heteroatoms", *Journal Of American Chemical Society*, 126, 15412-15422.
- [102] Salunkhe, M. M., Kavitate, B.P. and Patil, S.V., 1997, "Binding of Oligonucleotides by Use of Nonnucleotide Linkers", *Tetrahedron*, 53, 321.
- [103] Dudley, J.R., Thurston, J.T., Schaefer, F.C., Hull, C.J., Hansen, D.H. and Adams, P., 1950, "Cyanuric Chloride Derivates. VII. Transesterification Reactions of Alkoxy-s-triazines. Polyammelide Ethers", *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2999.
- [104] Zerkowski, J. A., Hensley, L. M., Abramowitz, D., 2002, "Triaryl-amino acids, new building blocks for pseudopeptides", *Synlett*, 557-560.
- [105] Lowe, C.R. and Yang, X., 2003, "Synthesis of Novel Rigid Triazine-Based Calix[6]arenes", *Tetrahedron Letters*, 44, 1359.

- [106] Srinivas, K., Srinivas, U., Bhanuprakash, K., Harakishore, K., Murthy, N., S., U., Rao, J. V., 2006, "Synthesis and antibacterial activity of various substituted striazines", *European Journal Medicinal Chemistry*, 41, 1240-1246.
- [107] Koç, Z. E., 2011 "Complexes of Iron(III) and Chromium(III) Salen and Salophen Schiff Bases with Bridging 1,3,5-Triazine Derived Multidirectional Ligands", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 48, 769-775.
- [108] Tahmassebi, C. D., Sasaki, T., 1994, "Synthesis of a New Trialdehyde Template for Molecular Imprinting", *J. Org. Chem.*, 59, 679-681.
- [109] Baykal, S., 2015, "Synthesis and Thermal Characterization of Tri-Substituted Triazines", (Yüksek Lisans), *Boğaziçi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 24-28.
- [110] Dao, P., Garbay, C., Chen, H., 2012, "High yielding microwave-assisted synthesis of tri-substituted 1,3,5-triazines using Pd-catalyzed aryl and heteroarylation", *Tetrahedron*, 68, 3856-3860.
- [111] Srinivas, K., Srinivas, U., Jayathirtha, V. R., Bhanuprakash, K., Kishore, K. H., Murty, U. S. N., 2005, "Synthesis and antibacterial activity of 2,4,6-tri substituted s-triazines", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 1121-1123.
- [112] Lu, J., Qi, X., Yue, T., Tang, W., Ding, L., 2015, "Synthesis and photophysical properties of tripod BODIPY dyes bearing mono-phenolic derivatives", *Tetrahedron*, 71, 1304-1310.
- [113] Singh, U. P., Singh, R. K., Bhat, H. R., Subhashchandra, Y. P., Kumar, V., Kumawat, M. K., Gahtori, P., 2010, "Synthesis and antibacterial evaluation of series of novel tri-substituted-s-triazine derivatives", *Medicinal Chemistry Research*, 20, 1603-1610.
- [114] Crişan, V. C., Terec, A., Hadade, D. N., Grosu, I., 2015, "Cryptans With 2,4,6-tris(p-phenylene)-1,3,5-triazine Central Units and Oligoethyleneoxide Bridges: Synthesis, Structure and Complexation Abilities", *Tetrahedron*, 71, 6888-6893.



- [115] Lo, W. J., Hong, Y. L., Lin, R. H., Hong, J. L., 1997, "Tri-substituted s-Triazines as Mesogenic Cores", *Overseas Publishers Association*, 308, 133-146.
- [116] Pozzi, G., Cavazzini, M., Holczknecht, O., Quici, S., Shepperson, I., 2004, "Synthesis and catalytic activity of a fluorine-tagged TEMPO radical", *Tetrahedron Letters*, 45, 4249-4251.
- [117] Yang, H. B., Wang, D. X., Wang, Q. Q., Wang, M. X., 2007, "Efficient Functionalizations of Heteroatom-Bridged Calix[2]arene[2]triazines on the Larger Rim", *J. Org. Chem.*, 72, 3757-3763.
- [118] Wang, D. X., Fa, S. X., Liu, Y., Hua, B. Y., Wang, M. X., 2012, "Anion-directed assembly of a rectangular supramolecular cage in the solid state with electron-deficient phenoxyated oxacalix[2]arene[2]triazine", *Chem. Commun.*, 48, 11458-11460.
- [119] Vicente, A. I., Caio, J. M., Sardinha, J., Moiterio, C., Delgado, R., Felix, V., 2012, "Evaluation of the binding ability of tetraaza[2]arene[2]triazine receptors anchoring L-alanine units for aromatic carboxylate anions", *Tetrahedron*, 68, 670-680.
- [120] Liu, W., Wang, Q. Q., Huang, Z. T., Wang, D. X., 2014 "Design, structure and anion recognition of larger-rim functionalized oxacalix[2]arene[2]triazine hosts", *Tetrahedron Letters*, 55, 3172-3175.
- [121] Wang, X. D., Wang, D. X., Huang, Z. T., Wang, M. X., 2014 "One-pot synthesis of oxygen and nitrogen-bridged calix[2]arene[2]triazines", *Supramolecular Chemistry*, 26, 601-606.
- [122] Qi, X., Kim, S. K., Han, S. J., Xu, L., Jee, A. Y., Kim, H. N., Lee, C., Kim, Y., Lee, M., Kim, S. J., Yoon, J., 2009, "Study on the BODIPY-triazine-based tripod fluorescent systems: various structures from similar procedure", *Supramolecular Chemistry*, 21, 6, 455-464.

## ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

### ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : MUSTAFA BURAK TÜRKMEN

Doğum Yeri : Kütahya

Doğum Tarihi : 14.08.1988

İletişim : 0-545-742 23 68

[mburak43@gmail.com](mailto:mburak43@gmail.com)

### ÖĞRENİM DURUMU

Lisans Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Fakültesi / Kimya  
2010-2013 Bölümü (Not ortalaması: 83/100)

Lise Simav Nurullah Koyuncuoğlu Anadolu Lisesi  
2002-2006

### YABANCI DİLLER

- İngilizce

## PROJELERDE YAPTIĞI GÖREVLER:

- Özgün Dört Girişli Moleküler Mantık Devrelerinin Tasarlanması, Sentezi ve Uygulamaları, TÜBİTAK projesi (113Z140), Bursiyer, 01/12/2013 - 15/07/2014
- Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonu İle Arsenat Anyonunun Sulardan Giderilmesi İçin Bazı Makrosiklik Bileşiklerin Sentezi, UBAP01 Araştırma Projesi (Uşak Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi), (2014/SB002), Araştırmacı, 2014-2017

## ESERLER:

### ❖ Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

- Bozkurt Selahattin, Turkmen Mustafa Burak, Soykan Cengiz (2016)  
**Synthesis of new chiral calix[4]arene thiourea derivatives for enantiomeric recognition of carboxylate anions.**  
Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, vol. 84, Issue 1-2, 6 pp.  
Doi: 10.1007/s10847-015-0579-7
- Bozkurt Selahattin, Turkmen Mustafa Burak (2016)  
**New chiral oxo-bridged calix[2]arene[2]triazine for the enantiomeric recognition of a-racemic carboxylic acids.**  
Tetrahedron Asymmetry, vol. 27, Issues 11-12, pp. 443-447  
Doi: 10.1016/j.tetasy.2016.04.003

- Bozkurt Selahattin, Turkmen Mustafa Burak (2016)  
**Synthesis of calix[4]arene-based thiourea derivatives for extraction of toxic dichromate and arsenate ions.**  
Polycyclic Aromatic Compounds  
Doi: 10.1080/10406638.2016.1174719

❖ **Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler :**

- Bozkurt Selahattin, Turkmen Mustafa Burak, Halay Erkan (2017)  
**Removal of Arsenate Ions From Water Using Calix[4]arene Based Thiourea Derivatives .**  
1th International Conference on Advances In Science And Arts. (Poster bildirisi)

❖ **Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

- Turkmen Mustafa Burak, Bozkurt Selahattin (2015)  
**Prolin Bazlı  $\beta$ -Hidroksiamidlerin Organokatalizör Olarak Asimetrik Michael Katılma Reaksiyonlarında Kullanılımı.**  
15. Ulusal Kromatografi Kongresi (Poster bildirisi)