İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TETRAKARBONİL PİROL TÜRÜ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Abdullah AYDOĞAN

Anabilim Dalı : KİMYA

Programı : KİMYAGERLİK

HAZİRAN 2003

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TETRAKARBONİL PİROL TÜRÜ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Abdullah AYDOĞAN
509001257

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 5 Mayıs 2003
Tezin Savunulduğu Tarih : 27 Mayıs 2003

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ahmet AKAR
Diğer Jüri Üyeleri Prof.Dr. Ahmet GÜL (İ.T.Ü.)
Prof.Dr. İ. Ersin SERHATLI (İ.T.Ü.)

HAZİRAN 2003

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım esnasında her konuda desteğini gördüğüm hocam Prof.Dr. Ahmet AKAR'a, laboratuar çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Araş.Gör. Bekir Karlığa'ya, ve diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tüm eğitim hayatım boyunca her konuda maddi ve manevi destekleri üzerimde olan annem, bamam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

MAYIS 2003 Abdullah AYDOĞAN

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
SUMMARY xi

1. GİRİŞ 1

2. ELEKTROFİLİK AROMATİK SÜBSTİTÜSYON 2

2.1. Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyon 2
2.2. Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyonun Termadinamiği 3
2.3. Pirol ve Elektrofillerle Reaksiyonları 5
2.3.1. Protonlama reaksiyonları 7
2.3.2. Nitrolama reaksiyonları 8
2.3.3. Sülfolama reaksiyonları 9
2.3.4. Halojenleme reaksiyonları 10
2.3.5. Açilleme reaksiyonları 10
2.3.6. Alkilleme reaksiyonları 12
2.3.7. İmin ve imonyum iyanları ile kondenzasyon reaksiyonları 13
2.3.8. Diazo-coupling reaksiyonları 14
2.3.9. Pirolün karbonil bileşikleri İle reaksiyonu 14
2.4. Kalix[4]piroller 16
2.4.1. Kalix[4]pirollerin sentezi 16
2.4.2. Kalix[4]pirollerin sentez mekanizması 17
2.4.3. Kalix[4]pirollerin molekül yapısı 19
2.5. Sentezlenmiş Kalix[4]piroller 22
2.5.1. Sübstitüent içermeyen kalix[4]pirol 22
2.5.2. Mezo-sübstitüe kalix[4]piroller 23
2.5.2.1. Oktametil sübstitüe kalix[4]pirol 23
2.5.2.2. Tetraetil-tetrametil sübstitüe kalix[4]pirol 23
2.5.2.3. Tetraspirosiklohekzil sübstitüe kalix[4]pirol 24
2.5.2.4. Oktaetil sübstitüe kalix[4]pirol 24
2.5.2.5. Ferrosen sübstitüe kalix[4]pirol 24
2.5.2.6. Kalix[4]pirol-kalix[4]aren dimeri 25
2.5.2.7. Sitozin sübstitüe kalix[4]pirol 25
2.5.2.8. Mono-asit ve ester sübstitüe kalix[4]pirol 26
2.5.2.9. Aromatik grup sübstitüe kalix[4]piroller 26
2.5.3. Pirol halkası üzerinden sübstitüe kalix[4]piroller 28
2.5.3.1. Metoksi sübstitüe kalix[4]pirol 28
2.5.3.2. Halojen sübstitüe kalix[4]pirol 28
2.5.3.3. Mono ve diester sübstitüe kalix[4]pirol 29
2.5.3.4. Ester, asit, halojen, aldehit sübstitüe kalix[4]piroller 29
2.5.3.5. Alkinil sübstitüe kalix[4]pirol 30
2.5.3.6. Kalix[4]pirol dimeri 31

3. DENEYSEL KISIM **32**
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 32
3.2. Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler 32
3.2.1. FT/IR spektrometresi 32
3.2.2. NMR spektrometresi 32
3.2.3. Kütle spektrometresi 33
3.2.4. Kolon kromatografisi 33
3.3. Tetrafonksiyonel Kalix[4]pirol Bileşiklerinin Sentezi 33
3.3.1. Oktaetil kalix[4]pirol sentezi 34
3.3.2. Tetrametiltetrapropil kalix[4]pirol karboksilik asit sentezi 34
3.3.3. Tetrametiltetra(etil-2-asetil) kalix[4]pirol karboksilat sentezi 34
3.4. Difonksiyonel kalix[4]pirol bileşiklerinin sentezi 35
3.4.1. Hekzametildipropil kalix[4]pirol karboksilik asit sentezi 35
3.4.2. Hekzametildi(etil-2-asetil) kalix[4]pirol karboksilat sentezi 36
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA **38**
KAYNAKLAR **50**
EKLER **53**
ÖZGEÇMİŞ **60**

KISALTMALAR

IR	**:** İnfrared spektroskopisi
NMR	**:** Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
Ar-S_E	**:** Aromatik elektrofilik sübstitüsyon
Bn	**:** Benzil
MesOH	**:** Metan sülfonik asit
TosOH	**:** Toluen sülfonik asit
DMF	**:** Dimetilformamit
DDQ	**:** 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzoqinon
THF	**:** Tetrahidrofuran
TMS	**:** Trimetilsilan
TLC	**:** İnce tabaka kromatografisi
DCM	**:** Metilen klorür
NBS	**:** *N*-bromosüksinimid

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonları : Mekanistik Olarak …….. 2
Tablo 2.2. Pirolün elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları : Mekanistik Olarak . 18
Tablo 2.3. Kalix[4]pirolün metanol ve DMF ile konformasyonları ……. 21

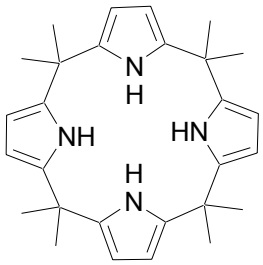
ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1 : Br_2'nin siklohekzen ve benzene, elektrofilik katılma ve sübstitüasyonunun entalpi profili……. 4
Şekil 2.2 : 1,3-alterne konformasyon……. 19
Şekil 2.3 : Koni konformasyonu…….. 20
Şekil 2.4 : Kalix[4]pirolün konformasyon değişimi……... 32

ÖZET

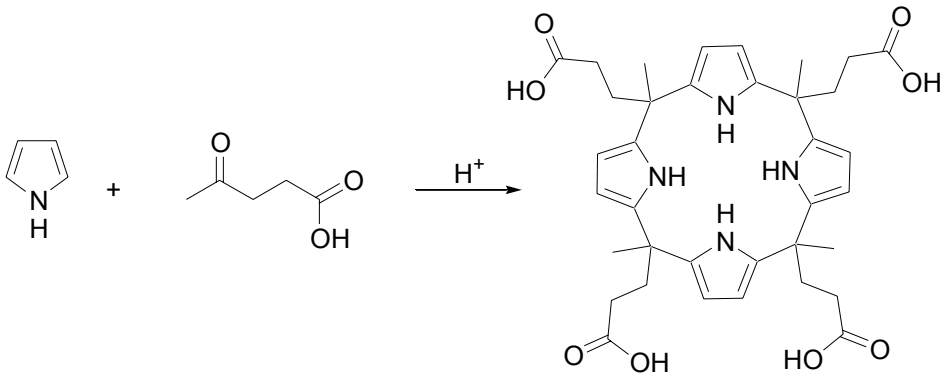
Kalix[4]piroller, dört pirol halkasının α-pozisyonlarından sp^3 karbon atomu köprüleriyle birbirine bağlandığı tetrasiklik bileşiklerdir.



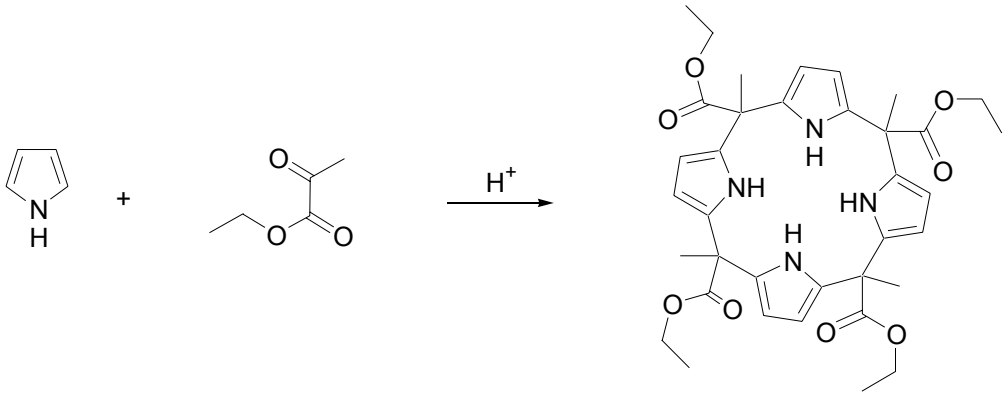
İlk olarak 1886'da Baeyer tarafından oktametilkalix[4]pirol'ün sentezlenmesiyle başlayan kalix[4]pirol çalışmaları 1950'li yıllara kadar yavaş ilerleme göstermiş fakat 50'li yıllardan sonra IR, NMR gibi tekniklerin gelişmesiyle yapıları aydınlatılmış ve çalışmalar ivme kazanmış ve son yıllarda üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Kalix[4]piroller 1990'lı yıllara kadar porfirinojenler olarak isimlendirilmekteydi. Yapılarının kalix[4]arenlere benzemesinden dolayı kalix[4]piroller olarak isimlendirildiler ve günümüzde yaygın olarak bu isim kullanılmaktadır. Kalix[4]piroller anyonları, geçiş metallerini ve nötral substratları seçici olarak bağlayabildiği için gerek alkil sübstitüe ve gerekse değişik fonksiyonel gruplar içeren kalix[4]piroller sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni kalix[4]piroller anyonları ve nötral substratları seçici olarak bağlayabilmesinin yanısıra biyokimyasal aktivite gösteren kalix[4]piroller ve kromatografik sistemlerde seçici sabit faz özelliği de göstermektedirler.

Bu çalışmada yeni tetra-asit ve ester fonksiyonlu kalix[4]piroller sentezlenmesi hedeflenmiştir.

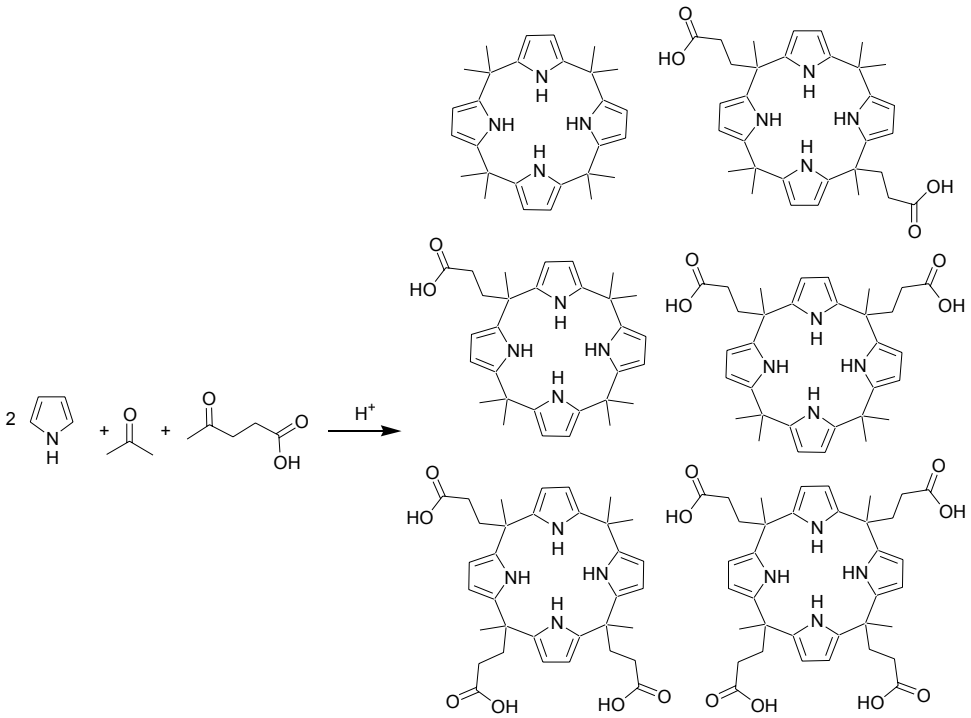
İlk olarak levulinik asit kullanılarak tetra-asit fonksiyonlu tetralevulinik asit kalix[4]pirol bileşiği sentezlenmiştir.



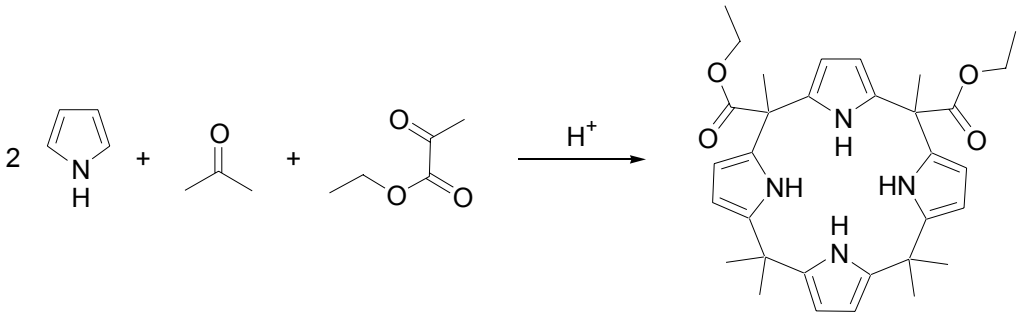
Asit fonksiyonlu kalix[4]pirol bileşiğinin sentezinin ardından etilpiruvatla kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilerek tetra-ester fonksiyonlu tetraetilpiruvat kalix[4]pirol sentezlenmiştir.



Ayrıca pirol, aseton ve levulinik asittten yola çıkılarak karışık kondenzasyon ile difonksiyonel kalix[4]pirollerin sentezi araştırılmıştır. Levulinik asit ile gerçekleştirilen karma kondenzasyon reaksiyonunda çözücü polaritesinin ve hidrojen köprüsü yapabilme özelliğindeki artışın oktametil sübstitüe kalix[4]pirol ürün verimini etkilediği görülmüştür.

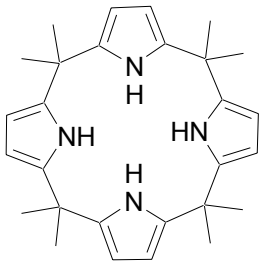


Buna ek olarak pirol, aseton ve etil piruvatın asidik ortamda karışık kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.



SUMMARY

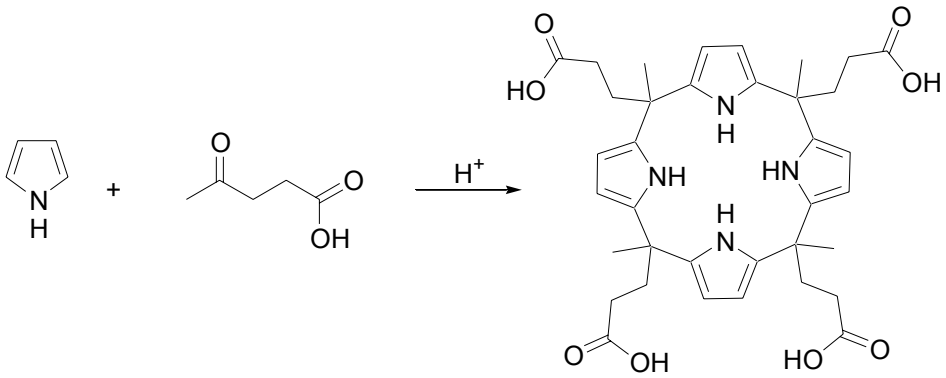
Calix[4]pyrroles are the macrocycle compounds that contain four pyrrole rings connected to each other from α-positions with sp^3 hybridized four carbon atoms.



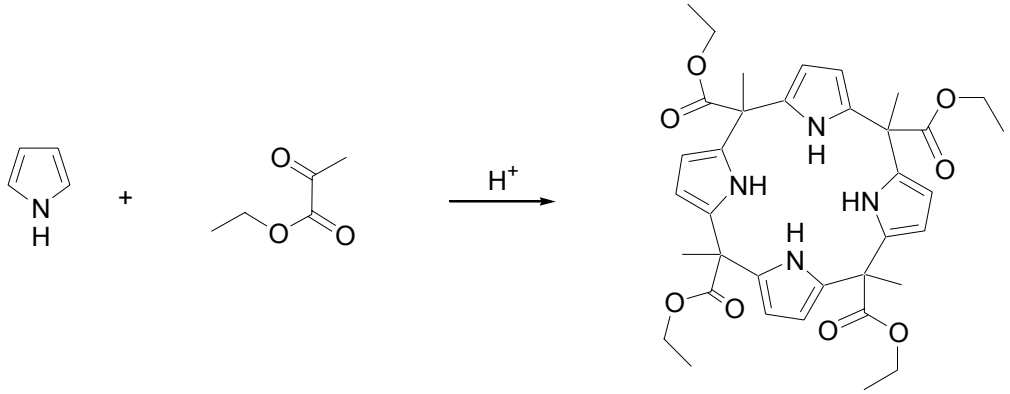
Calix[4]pyrrole studies started with the first synthesis of octamethylcalix[4]pyrrole by Baeyer in 1886 and showed a slow advance until 1950s years. After the development of IR and NMR techniques, their structures were determined exactly and then studies have accelerated. Calix[4]pyrroles have been known as porphyrinogens until 1990s. The name “porphyrinogen” renewed as calix[4]pyrroles because of the similarity of their structures to calix[4]arenes. Calix[4]pyrroles can bind anions, transition metals and neutral substrats, therefore both alky substituted and diffirent functional groups containing calix[4] pyrroles synthesized. In addition to their anion, trasition metal and neutral substrat binding properties, calix[4]pyrroles have biological activities and there are chromatographic fixed bath systems based on calix[4]pyrroles.

In this study, we synthesized new tetra-acid and ester functionalized calix[4]pyrroles.

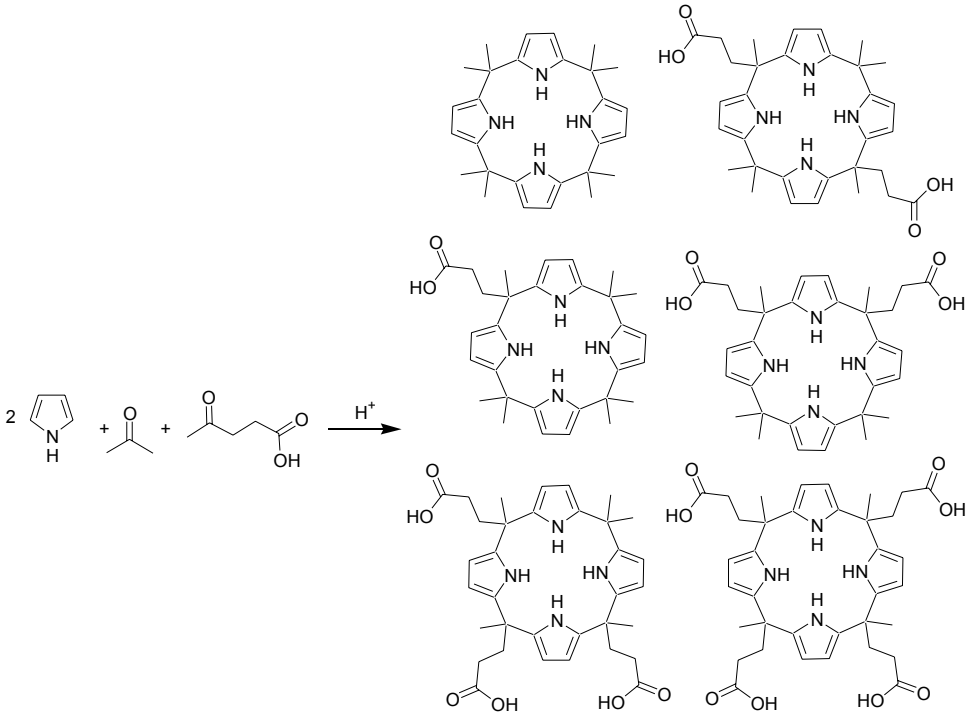
Thus, tetra-acid functionalized tetralevulinic acid calix[4]pyrrole was synthesized using levulinic acid and pyrrole.



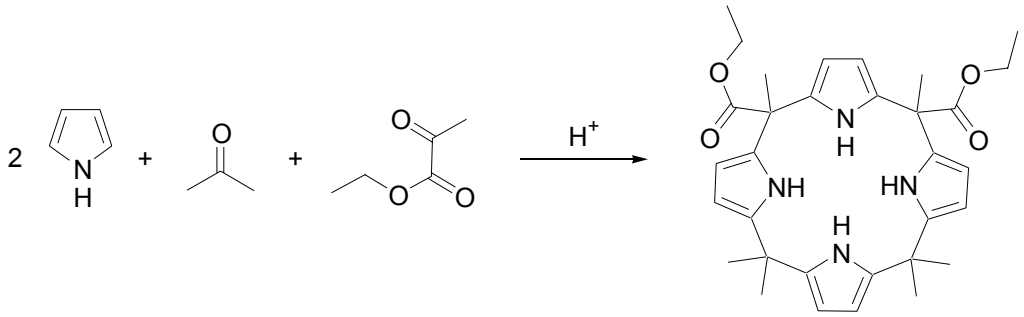
Tetra-ester functionalized tetraethylpiruvatcalix[4]pyrrole was also synthesized using ethylpiruvat and pyrrole.



The mixed condensation reaction of pyrrole, acetone and levulinic acid, have been studied. In these mixed condensation reactions, it was explored that there are effects on octamethylcalix[4]pyrrole yield, increasing of polarity and hydrogen bond forming capablety of solvent.



Then, we synthesized diester functionalized calix[4]pyrrole with the mixed condensation reaction of pyrrole, acetone and ethylpiruvat.



1. GİRİŞ

Kalix[4]piroller dört pirol halkasının birbirine α pozisyonlarından sp^3 hibritleşmiş karbon atomlarıyla bağlandığı tetrasiklik yapılardır. Literatürde uzun süre porfirinojenler olarak isimlendirilmişler fakat kalix[4]arenlere yapısal benzerlikleri dolayısıyla kalix[4]pirol ismini almışlardır.

İlk kalix[4]pirol 1886 yılında Baeyer [5] tarafından senetzlenmiş ve bunu takip eden yıllarda bir çok kalix[4]pirol bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonraları anyonları spesifik olarak tutabilme özelliği keşfedilmiştir.

Kalix[4]piroller, anyonları, geçiş metallerini ve nötral substratları seçici olarak tutabilmesinin yanısıra yeni biyosensörlerin sentezinde önemli bir basamak teşkil etmekte ve kromatografik sistemlerde selektif sabit fazların yapımında kullanılabilmektedir.

Kalix[4]pirollerin bu özelliklere sahip olması, host-guest sistemleri açısından supramoleküler kimya, biyosensörlerin sentezi bakımından biyokimya ve yeni fonksiyonel türlerinin sentezi açısından sentez kimyacıları için son yıllarda ilgi çeken bir çalışma alanı olmuştur.

Bu bağlamda yeni fonksiyonel gruplar içeren kalix[4]piroller her üç bilim alanı içinde önemli sonuçlar doğuracaktır.

Bütün bunları göz önünde bulundurarak, bu çalışmada; daha önceden literatürde fazla çalışma alanı bulmamış olan asit ve ester fonksiyonlu kalix[4]pirollerin sentezelenmesi hedeflenmiştir.

Yeni asit ve ester fonksiyonlu kalix[4]pirollerin sentezlenmesi sonradan bu bileşiklerin türevlendirilebilmesi açısından büyük kolaylık sağlayacaktır.

Yeni mezo-asit ve ester fonksiyonlu kalix[4]pirollerin sentezinde tetra-asit ve tetra-ester fonksiyonlu kalix[4]pirollerin yanısıra difonksiyonel kalix[4]pirollerin sentezlenmesi de hedeflenmiştir.

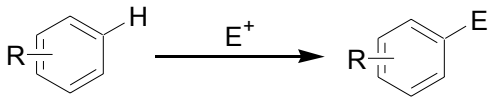
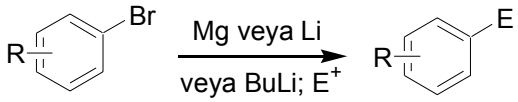
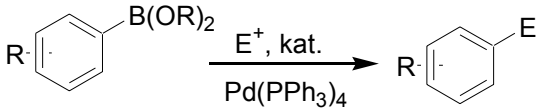
2. TEORİK KISIM

2.1. Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyon

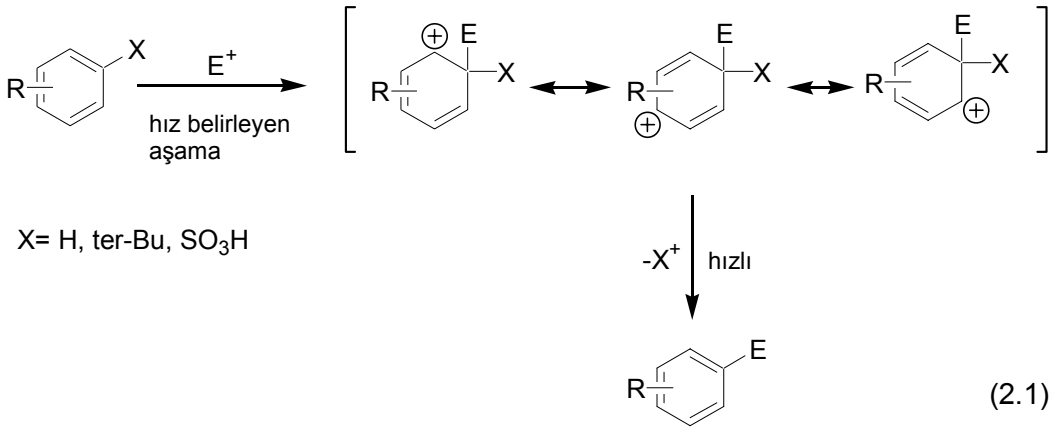
Aromatik bileşiklerin π sisteminin kendine özgü kararlılığı bu bileşiklerin alkenlerin verdiği katılma reaksiyonundan farklı olarak sübstitüsyon reaksiyonu vermesine sebep olur. Benzen ve anoloğu bir çok aromatik bileşik uygun koşullarda aromatik elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonu verir.

Aromatik bileşkler üzerinden yapılan elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları sübstitüe aromatik bileşiklerin hazırlanması için en önemli yöntemdir.. Sübstitüsyon reaksiyonları vasıtasıyla elektrofiller aromatik bileşiklerle yeni bileşikler oluşturabilirler [1]. Elektrofilik sübstitüsyonla gerçekleştirilen reaksiyonlar mekanistik sınıflandırma ile Tablo 2.1'de gösterilmiştir [2].

Tablo 2.1 Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyon Reaksiyonları : Mekanistik Olarak [1]

Sübstitüsyon Tipi	Mekanistik Dizayn
 **E** X R NO_2 COR SO_3H N=NR	Klasik Ar-S_E
	Organometalik bileşiklerle yapılan Ar-S_E
	Organometalik bileşiklerle yapılan Ar-S_E ve geçiş metalli ortamda C,C coupling

Bir elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için ilk olarak elektrofilin reaksiyon karışımı içerisinde oluşturulması gerekir. Ardından elektrofilik aromatik sübstitüsyon başlar. Bu reaksiyon iki aşamalı bir mekanizma üzerinden elektrofilin kimyasal doğasından bağımsız olarak gerçekleşir (2.1).



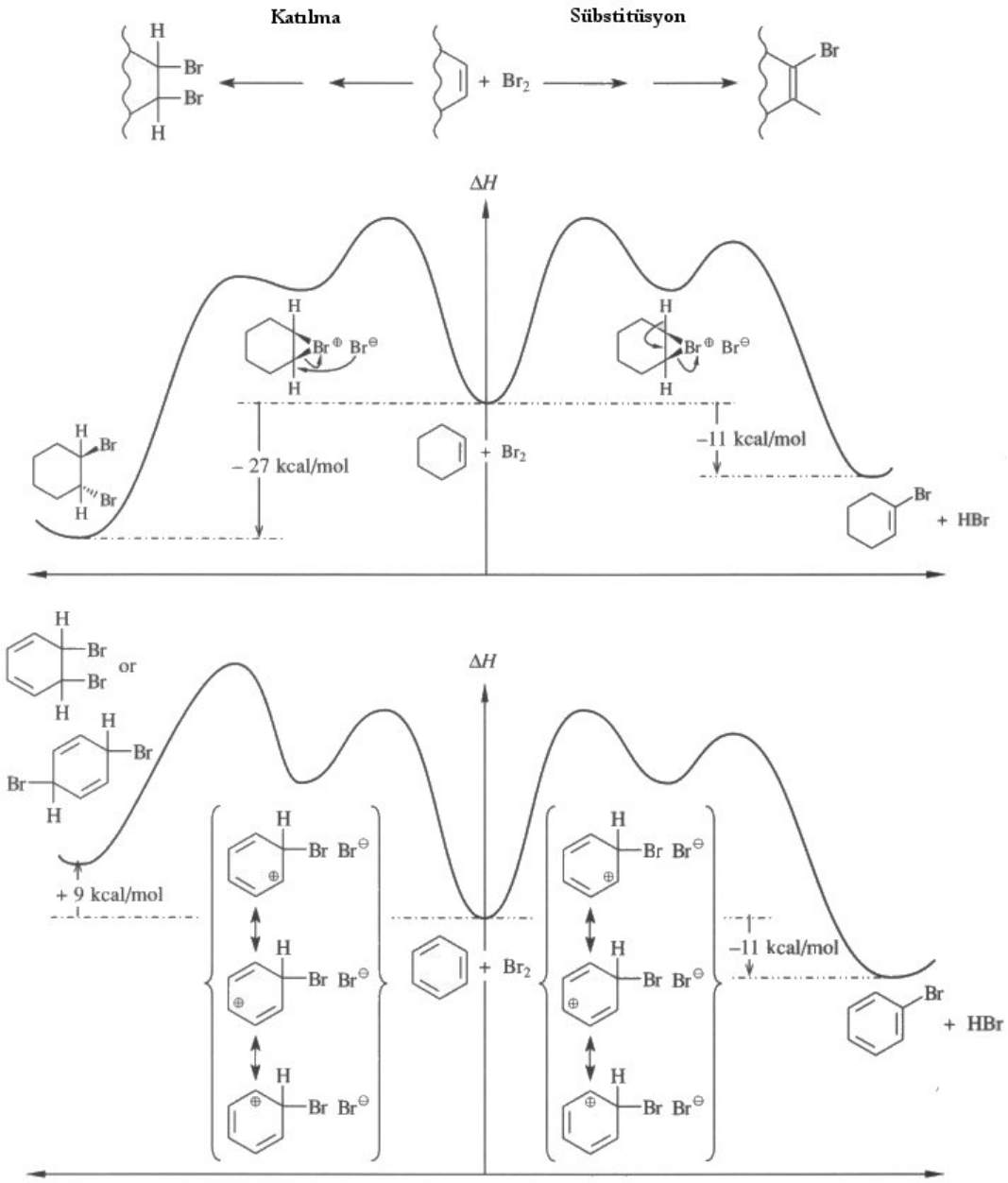
(2.1)

Elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonunda ilk aşamada elektrofil ve aromatik bileşiğin reaksiyonu sonucu pozitif yüklü bir ara yapı oluşur. Oluşan bu σ kompleksi yüksek enerjili bir ara yapıdır. Çünkü bu yapılar çıkış maddesinde ve üründe bulunan konjuge aromatik π sistemini içermezler. Sonuç olarak, bu komplekslerin oluşumu reaksiyon kinetiğinin hız belirleyen aşamasıdır.

Elektrofilik aromatik sübstitüsyon reaksiyonunun ikinci aşamasında aromatik bileşik; elektrofilin atak ettiği karbon atomundan bir katyon ayrılmasıyla yeniden oluşur. Genel olarak ayrılan katyon protondur. Bazı durumlarda proton dışında elimine olan başka katyonlarda vardır. Bunlar ter-Bu^+ ve $^+SO_3H$ olabilir [1].

2.2. Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyonun Termadinamiği

Bilindiği gibi halojenler olefinlerle katılma reaksiyonu verirken aromatik bileşiklerle sübstitüsyon reaksiyonu verir. Hem olefinler ve hem de aromatik bileşikler için Şekil 2.1'de gösterilen sübstitüsyon-katılma potansiyellerini karşılaştıracak olursak aşağıdaki sonuçları çıkartabiliriz.



Şekil 2.1. Br_2'nin siklohekzen ve benzene, elektrofilik katılma ve sübstitüasyonunun entalpi profili

1. Sübstitüsyon reaksiyonunda (C_{sp}^2-H + Br-Br → C_{sp}^2-Br + H-Br) ekzotermik bir reaksiyondur ve -11 kcal/mol enerji açığa çıkar. Bu hem olefinler için hem de aromatik bileşikler için aynıdır.
2. Katılma reaksiyonunda (C=C + Br-Br → Br-C-C-Br) entalpide 27 kcal/mol düşüş vardır. Bu entalpi düşüşü siklohekzene Br_2 katıldığında açığa çıkan ısıya eşittir. Fakat bu, benzene Br_2 katılması sırasında açığa çıkan enerjiye eşit değildir.
3. Benzene Br_2 katıldığında açığa çıkan -27 kcal/mol enerjinin benzenin +36 kcal/mol konjugasyon enerjisiyle dengelenmelidir. Bu benzene Br_2 katılmasını yaklaşık olarak +9 kcal/mol endotermik yapar. Buna ek olarak benzene Br_2 katılmasında entropi azalır. Bu benzene Br_2 katılmasını imkansız kılar.
4. Benzen üzerinde gerçekleşen sübstitüsyon reaksiyonu sonucunda çok az bir entropi değişikliği olur fakat entropi artmasından dolayı uygun koşullarda termodinamik açıdan gerçekleşebilecek bir reaksiyondur.

Yukarıda belirtilen sonuçlardan ve Şekil 2.1'den de anlaşılabileceği gibi olefinler termadinamik ve kinetik olarak katılma reaksiyonunu tercih ederken, aromatik bileşikler sübstitüsyon reaksiyonunu tercih ederler [1].

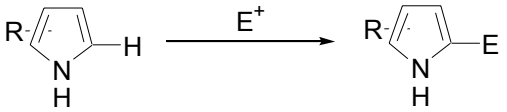
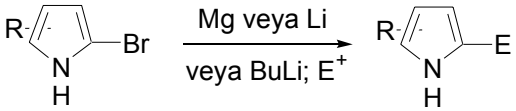
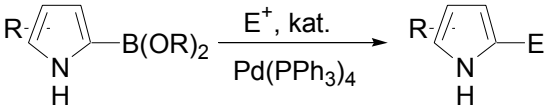
2.3. Pirol ve Elektrofillerle Reaksiyonları

Pirol nükleofilik sübstitüsyon ve katılma tepkimelerine dirençli iken, elektrofilik atom, molekül ve sistemlerin atakalarına karşı oldukça duyarlıdır ve elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonunu kolaylıkla verir. Kuvvetli asitlerle pirolün hem kendisi hem de azot ve karbon atomu üzerinden alkil sübstitüe türevleri polimerleşebilir ve aynı zamanda pirol, benzen kimyasında gerçekleşmeyen bir çok elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonunu gerçekleştirebilir [4].

Pirol, fenol ve rezorsinol benzeri bir bileşiktir ve elektrofillere karşı hayli reaktiftir[27, 28]. Onların verdiği nitrolama, halojenleme (iyot dahil), diazo-coupling ve karboksilleme gibi bir çok reaksiyonu çok hızlı bir şekilde verir.

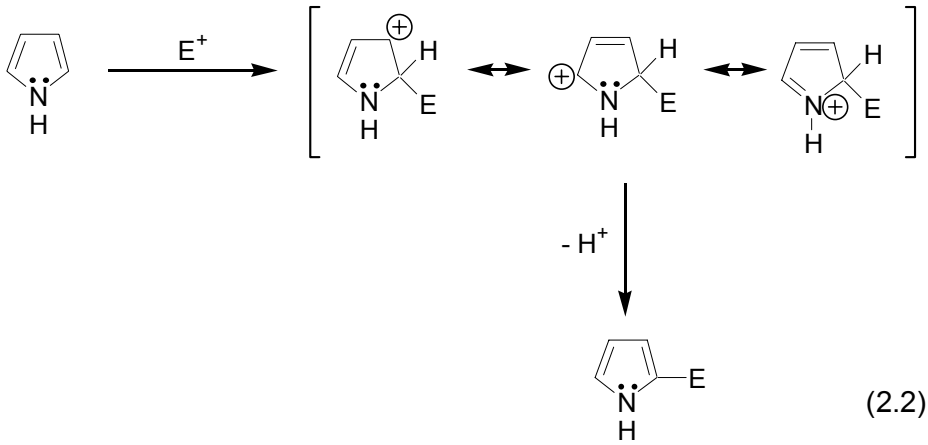
Pirolün elektrofilik aromatik süsbstitüsyon reaksiyonlarını Tablo 2.2.'de gösterildiği gibi benzen ve türevlerinde olduğu gibi sınıflandırabiliriz.

Tablo 2.2. Pirolün elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları : Mekanistik Olarak [1]

Sübstitüsyon Tipi	Mekanistik Dizayn
	Klasik Ar-S_E
	Organometalik bileşiklerle yapılan Ar-S_E
	Organometalik bileşiklerle yapılan Ar-S_E ve geçiş metalli ortamda C,C coupling

E
X
R
NO_2
COR
SO_3H
N=NR

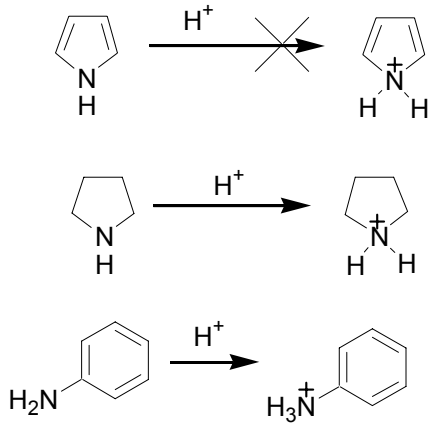
Pirolde elektrofilik aromatik sübstitüsyon α-pozisyonunda yeğlenir (2.2). Sübstitüsyon reaksiyonunun α-pozisyonundan yeğlenmesinin sebebi ise oluşan rezonans sınır yapılarının 3-pozisyonunda daha az olmasıdır.



(2.2)

Pirol azot atomu üzerinden elektrofillerle reaksiyon vermez. Pirolün azot atomu üzerindeki elektronlarını benzeri olan pirrolidinde olduğu gibi elektrofillere kolayca verebileceği düşünülebilir fakat böyle olmamaktadır. Bunun nedeni ise azot atomu üzerine bir elektrofilik atak olduğunda rezonans enerjisinde önemli bir kaybın olmasıdır. Ayrıca oluşacak yapı siklik bir bütadien ve buna bağlı azot atomu

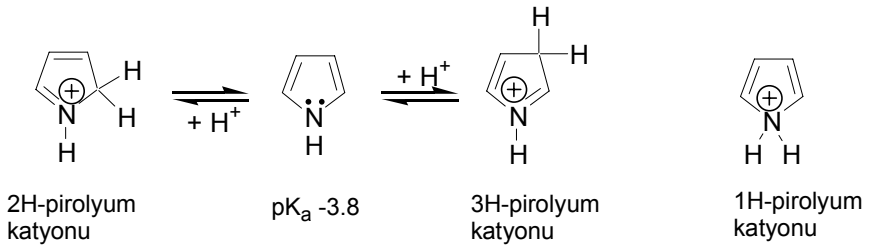
üzerinde pozitif bir yüktür. Anilinde ise durum çok farklıdır. Anilinin azot atomu elektrofillerle kolayca reaksiyon verebilir. Çünkü azot atomu üzerindeki elektronlar bir elektofile verildiğinde benzenoid π sistemi ile azot atomu arasındaki overlap ve π sisteminin yapısını korumasıdır (2.3) [1].



(2.3)

2.3.1. Protonlama Reaksiyonları

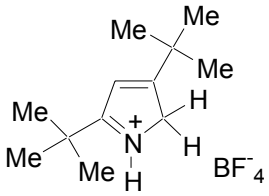
Pirolün protonlama reaksiyonu her pozisyonundan olur. En hızlı protonlama reaksiyonu azot atomu üzerinde olur ve 2 nolu karbon atomunda 3 nolu karbon atomuna kıyasla iki kat daha hızlı gerçekleşir. Termodinamik olarak en kararlı katyon 2 nolu karbon atomu üzerinden oluşan 2H-pirolyum iyonudur. Pirolün zayıf bazlığının sebebi ise, 1H-pirolyum katyonunun mezomerik delokalizasyonunun olmamasıdır (2.4).



(2.4)

Pirolün ve bir çok türevinin pK_a değerleri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Pirol tek başına çok zayıf bir bazdır ve pK_a değeri -3.8'dir. Bu pirolün 0.1 molar çözeltisinde 1 protonlanmış moleküle karşın 5000 protonlanmamış pirole karşılık gelir. Ancak bazlık alkil sübstitüsyonu ile hızla artar. Örneğin 2,3,4,5-tetrametilpirolün pK_a değeri + 3.7'dir. Bu da 0.1 molarlık asit çözeltisinde neredeyse tamamının protonlandığı anlamına gelmektedir. Kaldı ki anilinin pK_a değeri + 4.6'dır. Böylece alkil grupları

hem elektrofilik atakları hızlandırır hem de elektrofillerin atağı sonucunda oluşan katyonların kararlılığını sağlamış olur. Ayrıca bazı alkil grupları oluşan katyonlardan kararlı tuzları izole edebilmeye olanak verir (2.5) [4].

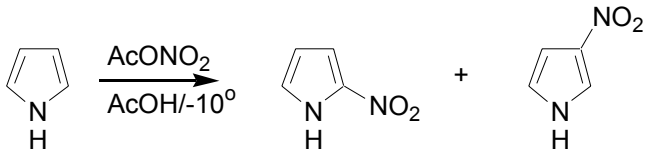


(2.5)

2,5-di-*t*-butilpirol tuzu

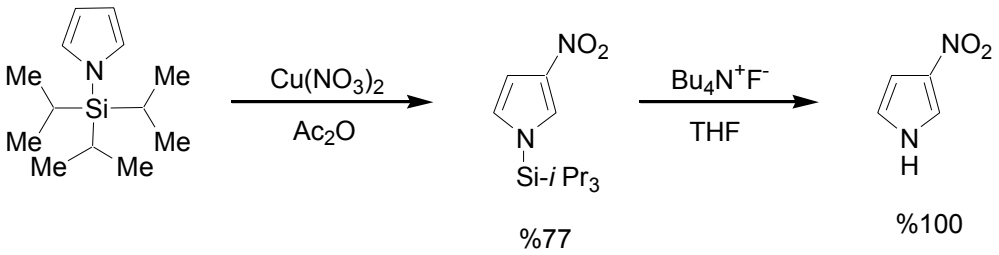
2.3.2. Nitrolama Reaksiyonları

Benzenoid türü bileşikler için uygun olan nitrolama koşulları ve karışımları pirol için tamamen bir dekompozisyona sebep olur fakat nitrolama reaksiyonu yumuşak koşullarda asetil nitrat ile olur ve ana ürün 2-nitropiroldür. Bu nitrolama bileşiği asetik anhidritle dumanlı nitrik asitin, asetil nitrat ve asetik asidi oluşturtduğu reaksiyon sonucunda oluşur. Böylece kuvvetli mineral asidin etkisi kaldırılmış olur. Bu yöntemle yapılan bir nitrolama reaksiyonunda pirol benzene kıyasla; C-2 üzerinden $1.3x10^5$, C-3 üzerinden ise $3x10^4$ defa daha hızlı reaksiyon verir (2.6) [4].



(2.6)

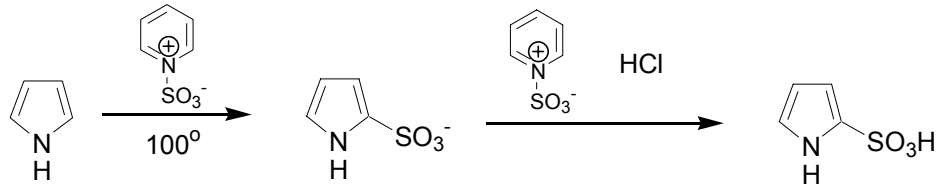
Azot atomu üzerinde sübstiüent içeren pirol bileşiklerinde β-sünstitüsyon ürününün oranında önemli bir artış olur. Eğer azot atomu üzerinde triizopropilsilan gibi hacimli bir grup varsa verim daha da çok artacaktır (2.7).



(2.7)

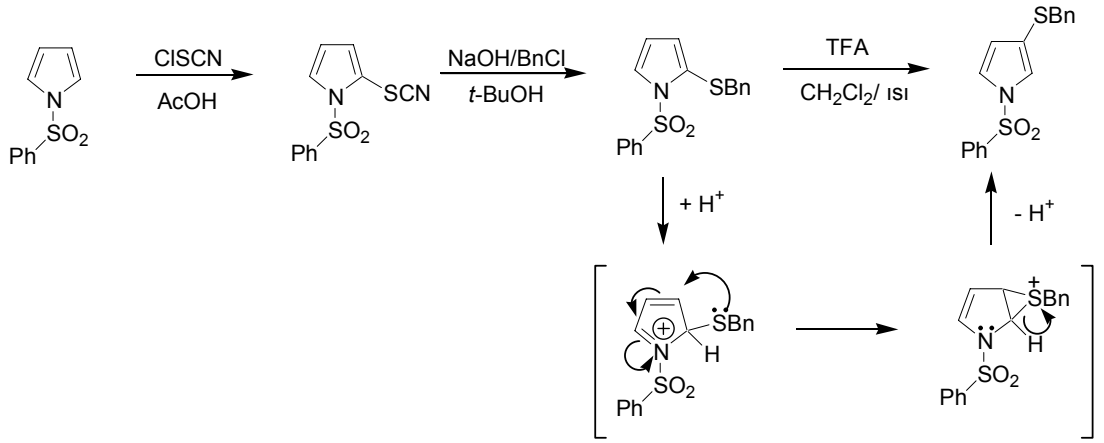
2.3.3. Sülfolama Reaksiyonları

Sülfolama reaksiyonları için zayıf asit özelliğinde yumuşak koşullar gereklidir. Pridin-sülfür trioksit bu iş için uygun bir reaktandır ve pirolü yumuşak bir şekilde 2-sülfonat türevine dönüştürür (2.8) [4].



(2.8)

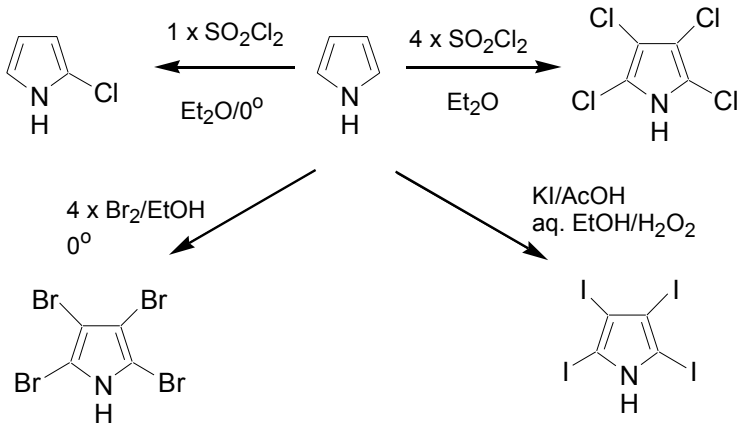
α pozisyonunda sülfür-sübstitüent içeren pirol bileşikleri asit katalizli olarak düzenlenme reaksiyonu vererek β-sübstitüte pirollere dönüştürülebilir (2.9).



(2.9)

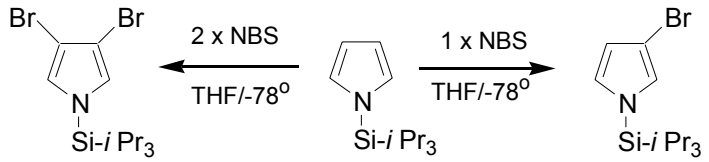
2.3.4. Halojenleme Reaksiyonları

Pirol kontrollü koşullar kullanılmadıkça çok hızlı bir şekilde halojenlenir. Kararlı ve izole edilebilir ürünler yalnızca tetrahalopirollerdir. Ancak 2-bromo ve 2-kloropiroller pirolün direkt olarak halojenasyonu ile sentezlenebilir(2.10).



(2.10)

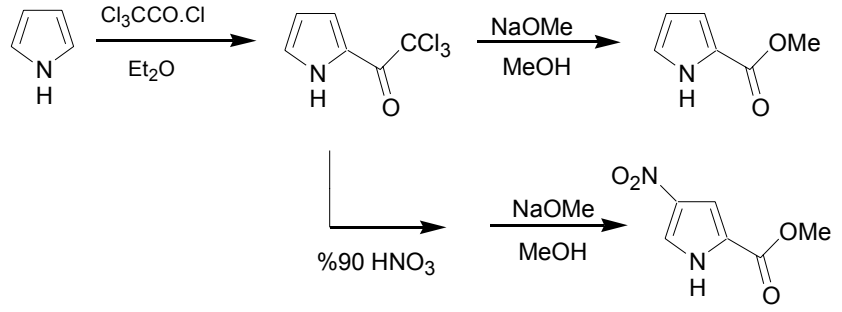
Basit monoalkil pirolleri holejenlemek imkansızdır. Bunun sebebi yan zincir halojenasyonu ve aşırı derecede reaktif olan pirilalkil halidlerin oluşması olabilir[4]. Ancak, *N*-triizopropilsillilpiroller bromla ve iyot ile C-3 üzerinden mono halojen ürünler vermek üzere reaksiyon verirler. Eğer iki mol eşdeğer NBS kullanılırsa C-3 ve C-4 üzerinden dibromlama reaksiyonu verir (2.11).



(2.11)

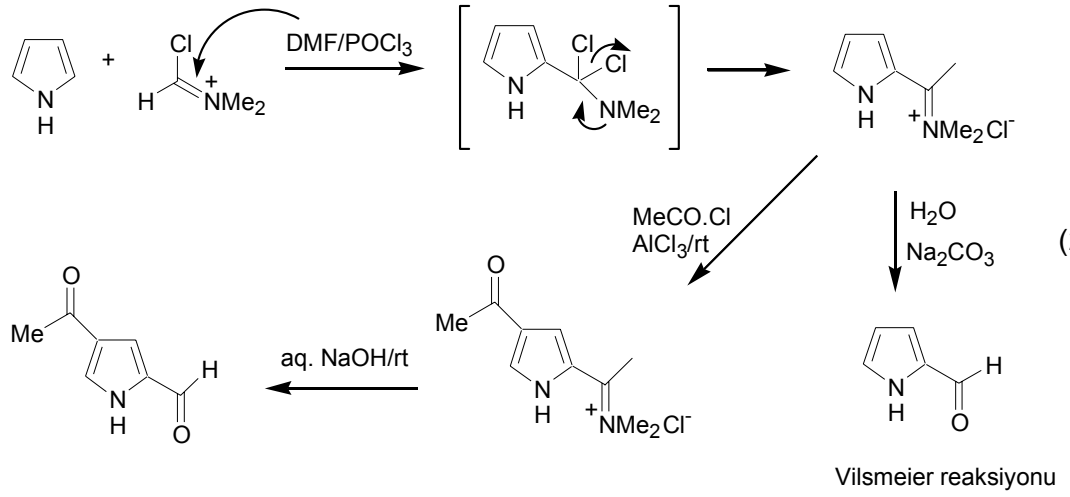
2.3.5. Açilleme Reaksiyonları

Pirolün asetik anhidritle direkt olarak asetillenmesi sonucunda ana ürün olarak 2-asetilpirol ve yan ürün olarak da 3-asetilpirol oluşur fakat *N*-asetilpirol oluşmaz. *N*-asetilpirolü yüksek verimle sentezleyebilmek için pirolü *N*-asetilimidazol ile reaksiyona sokmak gerekir. Alkil sübstitüe piroller üzerinden reaksiyon gerçkleştirilmek maksadıyla 2,3,4-trimetilpirol asetik asitle kaynatıldığında bile 5-asetilpirolü verir. Eğer daha reaktif olan trifloroasetik anhidrit veya trikloroasetil klorür asetilleme reaktanı olarak kullanılırsa oda sıcaklığında bile α pozisyonundan sübstitüe pirolleri verir. Eğer pirol halkasında α pozisyonuna bağlı kuvvetli elektron çeken gruplar bağlı ise C-4 üzerinden sübstitüsyon reaksiyonu gerçekleşir (2.12).



(2.12)

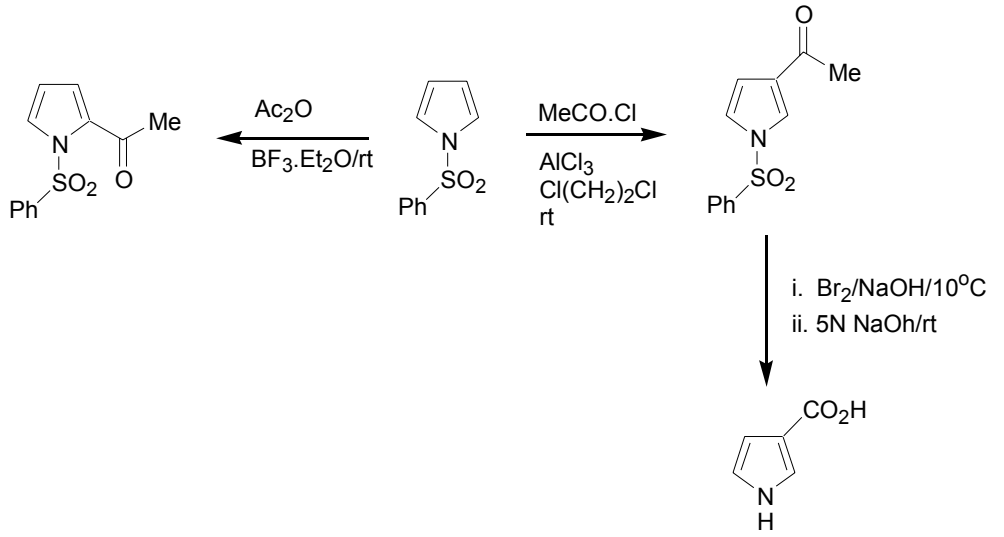
Pirolün, DMF/fosforoksiklorür'le gerçekleştirilen Vilsmeier formilasyon reaksiyonu da gerçekleşebilecek bir reaksiyondur. Yine azot atomu üzerinde hacimli gruplar varsa pirolün α reaktivitesini bozar ve β pozisyonundan formilasyon reaksiyonu gerçekleşir. Hacimli *N*-sillil-sübstitüentler içeren pirollerle gerçekleşetirilen formilasyon reaksiyonlarının ardından hacimli *N*-sübstitüentler kaldırılabilir. Nitrilyum tuzları açilasyonun ardından hidrolizle 2-keton bileşiklerini vererek açilleme reaksiyonunu etkilerlerler (2.13) [4].



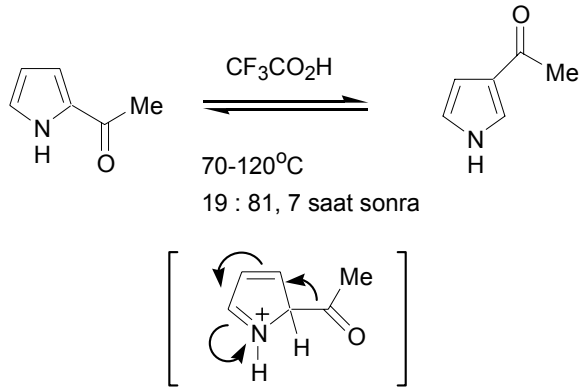
(2.13)

Vilsmeier reaksiyonu sırasında oluşan meta yönlendirici etkiye sahip olan iminyum tuzu üzerinden Friedel-Crafts açilleme yöntemi ile 2,4-diasetillenmiş piroller sentezlenebilir.

α pozisyonunda deaktive edici gruplar içeren *N*-fenilsülfonil pirollerin açilasyon reaksiyonlarında daha sert koşullara ihtiyaç duyulur. Reaksiyon bir Lewis asidinin varlığında gerçekleştirilir. Elektrofilin regioselektivitesi seçilen katalizöre ve kısmen açilleme ajanına bağlıdır. 3-asetil-1-fenilsülfonilpirolün oksidasyonu, 3-trifloroasetil-1-tripirolün hidrolizi veya detritilasyonu sonucunda pirol-3-karboksilik asitler ele geçer (2.14).

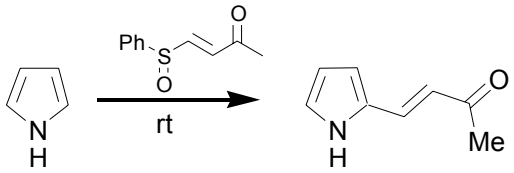


β- ve α-açilpiroller bir asit varlığında birbirine bir denge reaksiyonu şeklinde dönüştürülebilir (α,β tautomerisi). *N*-alkil-*C*-açil piroller için denge tamamen 3-isomeri yönündedir (2.15).



2.3.6. Alkilleme Reaksiyonları

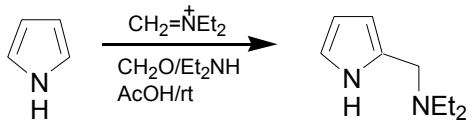
Pirolün mono-C-alkillenmesi direkt olarak basit alkil halojenürlerle, yalnız başına Lewis asitleriyle başarılamamaktadır. Örneğin 100°C'nin altında pirolü metil iyodürle metilllemek mümkün değildir. 150°C'nin üzerinde de bir çok reaksiyon gerçekleşmekte ve poli-metil pirollerle birlikte diğer polimerik bileşikler oluşmaktadır. Çok daha reaktif olan allil bromür ile yapılan allilleme reaksiyonu sonucunda ise mono – tetra alilpirollerle birlikte oligomerler ve polimerler oluşmaktadır. Alkilleme ancak bir β-elektron çeken ve kolay ayrılabilen bir grup içeren enonlarla gerçekleştirilebilir (2.16).



(2.16)

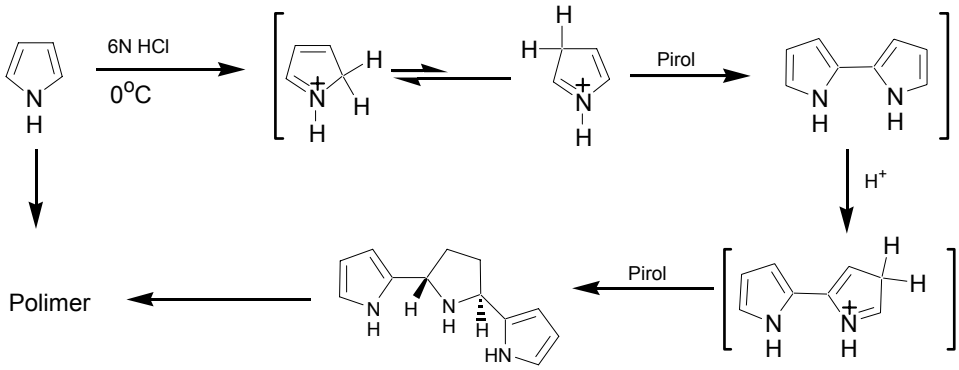
2.3.7. İmin ve İmonyum İyanları ile Kondenzasyon Reaksiyonları

İmin ve imonyum fonksiyonel gruplarının reaktiviteleri karbonil gruplarına ve oksijeni protonlanmış karbonil gruplarının reaktivitelerine benzer özellik gösterir. Pirolün, imonyum elektrofilinin formaldehit, dialkilamin ve astik asitten *in situ* oluşturulduğu Mannich reaksiyonu sonucunda dialkilaminometil türevleri oluşur (2.17).



(2.17)

Mineral asit katalizli pirol polimerizasyonu kontrollü koşullar altında gerçekleştirilirse polimerleşme esnasında bir ara yapı olarak oluşan pirol trimeri izole edilebilir (2.18) [1].



(2.18)

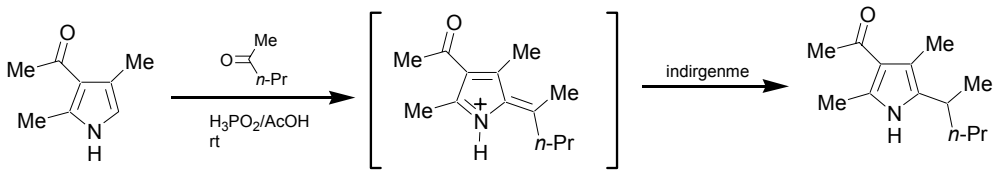
2.3.8. Diazo-Coupling Reaksiyonları

Pirol yüksek reaktivitesini benzendiazonyum tuzlarıyla olan reaksiyonunda gösterir. Pirol solvent kullanılmadan pH 8'in altında mono-diazo türevini verir, fakat solvent kullanıldığında ve pH 10'un üzerinde 10^8 kez daha hızlı reaksiyon verir. Çok daha kuvvetli alkali koşullarında 2,5-bisdiazo türevini verir (2.19).

(2.19)

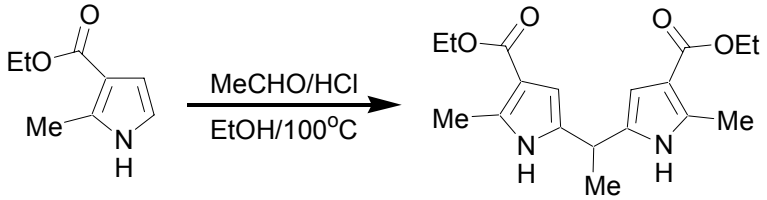
2.3.9. Pirolün Karbonil Bileşikleri İle Reaksiyonu

Pirolün aldehit ve ketonlarla asit katalizli ortamda kondenzasyonu çok kolay bir şekilde gerçekleşmektedir fakat oluşan pirolilkarbinoller izole edilememiştir. Bunun nedeni ise asit katalizli ortamda su çıkışından sonra oluşan hayli reaktif elektrofillerdir. Böylece, pirol tek başına alifatik aldehitlerle reaksiyona sokulduğunda kaçınılmaz bir şekilde reçinelerin ve lineer polimerler oluşmaktadır[4]. Yalnızca bir karbonu sübstitüe olmayan pirol türevleri ancak bir alkil sübstitüsyon reaksiyonu verebilmektedir. (2.20).



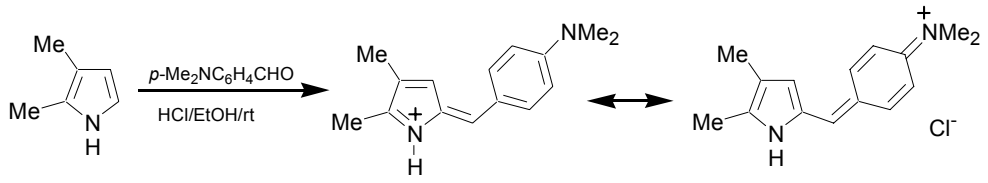
(2.20)

Eğer pirol türevi bileşiğin üzerinde elektron çeken bir grup varsa ve yalnızca bir α-pozisyonu boş ise kondenzasyon sonucunda ikinci pirol türevi bileşiğin atağıyla dipirometanlar oluşmaktadır (2.21).



(2.21)

Üzerinde elektron verici gruplar içeren aromatik aldehitler kondenzasyon reaksiyonu sırasında yeteri kadar kararlı katyonlar oluştururlar ve izole edilebilirler. Ehrlich testi olarak bilinen ve *p*-dimetilaminobenzaldehit kullanılarak gerçekleştirilen test sonucunda eğer pirol, furan ve tiyofenlerde boş nükleer pozisyon varsa kırmızı/menekşe rengi bir bileşik oluşur (2.22).



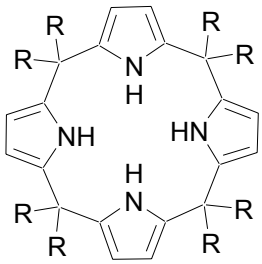
(2.22)

Pirol-aldehit anologlarıyla gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonları sonucunda, porfirin ve porfirinojen sentezinde önemli rol oynayacak olan mezomerik dipirometenler sentezlenebilmektedir (2.20).

Karbonil bileşiği olarak ketonlar kullanıldığı zaman ise asit katalizli ortamda yüksek verimle porfirinojenler veya calix[4]piroller olarak bilinen siklik tetramer yapılar sentezlenebilmektedir.

2.4. Kalix[4]piroller

Kalixpirollerin hikayesi 1886'da Baeyer'in pirol ile asetonun kondenzasyon reaksiyonunu gerçekleştirmesiyle başlar [5]. Bu sentezden yaklaşık olarak ondört yıl sonra fenol-formaldehit kondenzasyon kimyası çalışmlarına başlamıştır [6]. Her nekadar, çalışmasına ilk başladığı yıllarda, sentezlediği maddeye gereken önemi vermesede, pirol ve asetonu; hidroklorik asitle kondense ederek elde ettiği beyaz kristal madde sonraları porfirinojen olarak isimlendirilen molekülün oktametil sübstitüe haliydi (2.23).



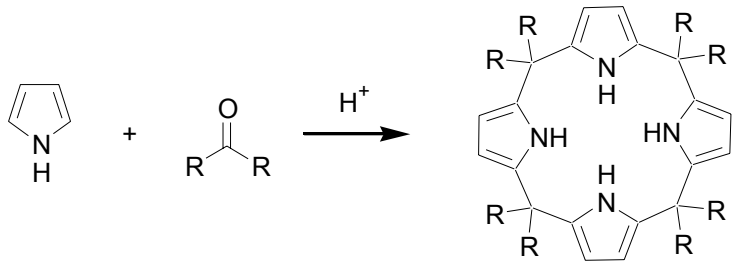
R=Me

(2.23)

Sentezlenen bu bileşiğe ilk zamanlarda *asetonpirol* ismi verildi. Sentezlenen bileşik ilk olarak 1934 yılında H. Fisher tarafından *α,β,γ,δ-oktametil porfirinojen* olarak isimlendirildi [7]. 1950'li yıllarda porfirinojenler üzerinde yapısal çalışmalar başlamıştı. 1955 yılında Rothemund ve Gage asetonpirolün yapısı için; hidrojenoliz ve pirolitik degredasyonla köprü karbonlarından en az üçünün pirolün α pozisyonuna bağlı olduğu öngörüsünde bulundular [8]. Bileşiğin yapısı 1964 yılında Corwin ve Chivvis tarafından tam olarak aydınlatılmıştır [9]. 1950'li yıllardan 90'lı yıllara kadar mezo pozisyonlarında sübstitüent içermeyen ya da bir adet sübstitüent içeren kalix[4]pirollerin oksidasyonla porfirinleri vermesinden dolayı *porfirinojen*ler olarak isimlendirilen bu tetrasiklik yapılar 1998 yılında Sessler ve ekibi tarafından calix[4]arenlere yapısal benzerlikleri dolayısıyla "*calix[4]pirol*"ler olarak isimlendirildiler [10]. Günümüzde calix[4]pirol genel ismi yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.4.1. Kalix[4]pirollerin Sentezi

Kalix[4]piroller karbonil bileşiklerinin asit katalizli ortamda pirol ile kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenmektedir. Kondenzasyon reaksiyonu sonucunda su çıkışı olmaktadır. Yaygın olarak kullanılan katalizörler HCl, MesOH, TosOH ve Zeolittir (2.24) [4,11].

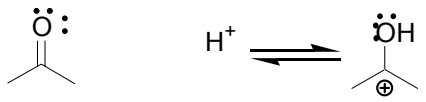


(2.24)

Pirolün asidik ortamda çabuk polimerleşmesinden dolayı asit katalitik miktarda çok az kullanılmaktadır. Ayrıca reaksiyonlar azot atmosferinde ve $0^{O}C$'ye yakın sıcaklıklarda gerçekleştirilir.

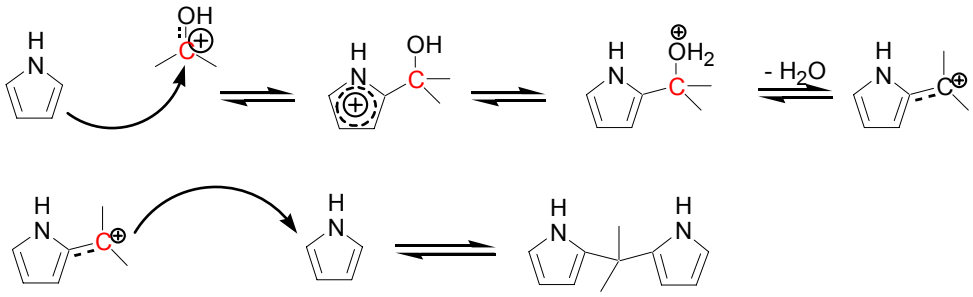
2.4.2. Kalix[4]pirollerin Sentez Mekanizması

Kalix[4]pirollerin sentezinde ilk olarak ortamda bulunan asit katalizör karbonil grubunun karbonuna atak ederek karboxilonyum katyonunu oluşturur (2.25).



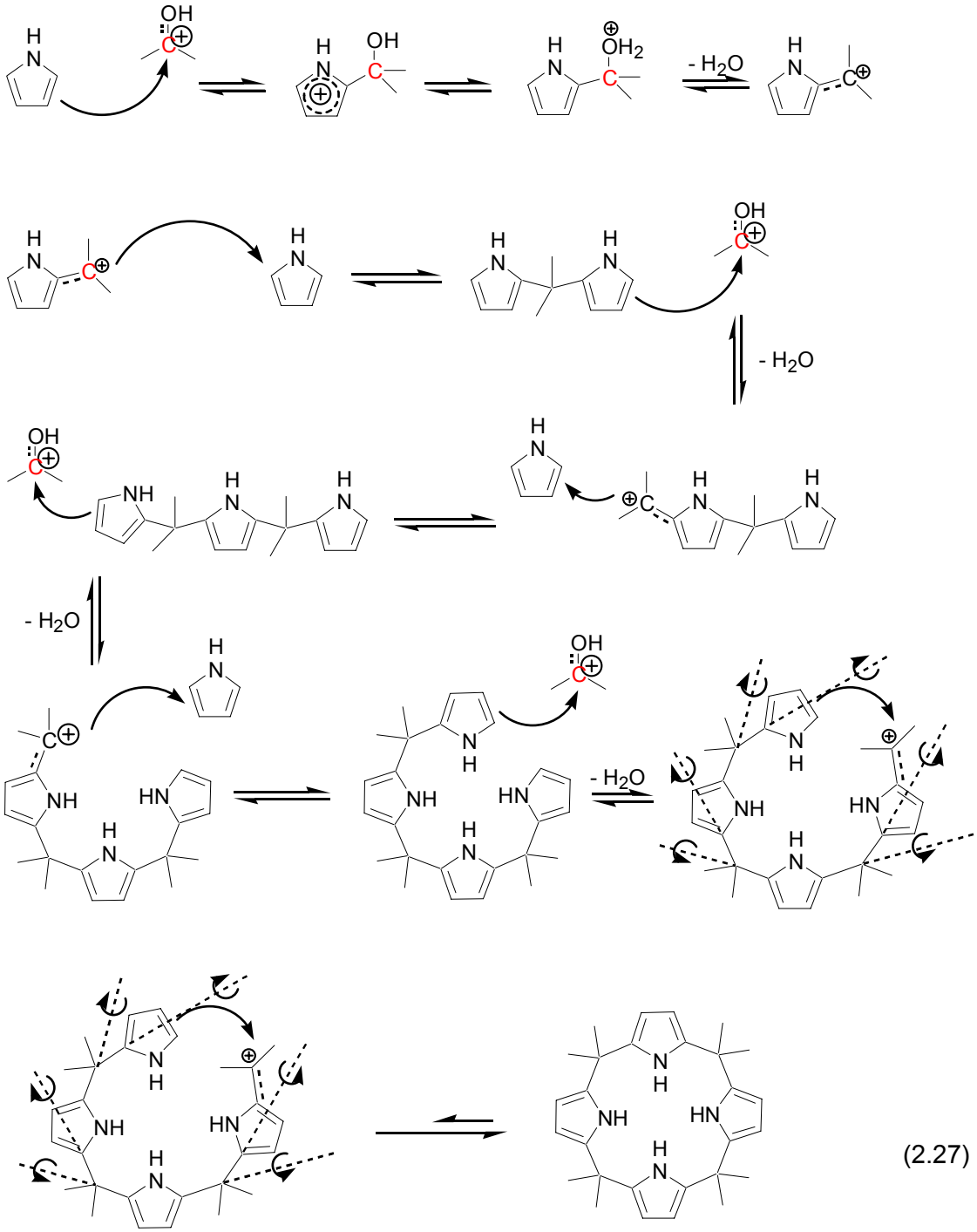
(2.25)

Oluşan elektrofil pirolün α karbonuna atak eder ve pirolyum katyonu oluşur. Oluşan sübstitüe pirolyum katyonundan su eliminasyonu olur ve oluşan yeni elektrofil başka bir pirole atak eder ve dipiran yapısı oluşur (2.26).



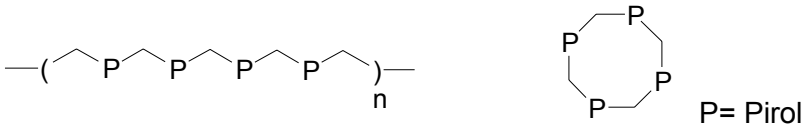
(2.26)

Aynı şekilde ortamdaki diğer karboxilonyum katyonu dipiran yapısı üzerindeki pirolün boş olan α karbonuna bağlanır ve yeni bir elektrofilin oluşması ardından suyun eliminasyonu ile yeni bir elektrofil oluşur ve bu elektrofil diğer bir pirole atak eder. Reaksiyon kararlı tetrasiklik yapının oluşumuna kadar devam eder ve son olarak calix[4]pirol yapısı oluşmuş olur. Reaksiyonun tam mekanizması (2.27)'de görülmektedir.



(2.27)

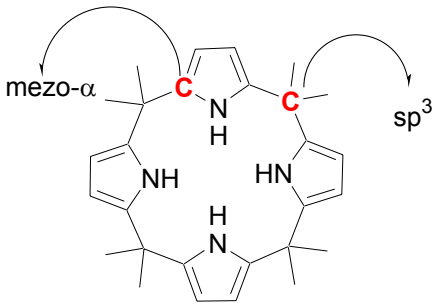
Oluşan ürünün lineer bir yapıyı değilde, siklik bir yapıyı tercih etmesinin sebebi ise molekül içi kondenzasyonun tercih edilir olması ve oluşan siklik yapının kararlı olasıdır (2.28).



(2.28)

2.4.3. Kalix[4]pirollerin Molekül Yapısı

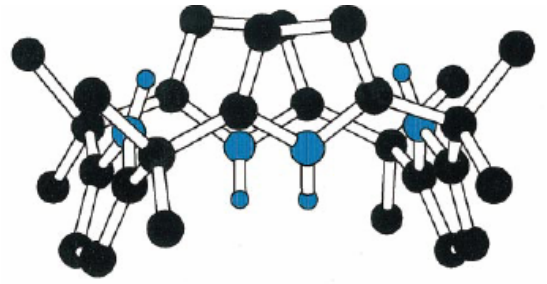
Kalix[4]piroller dört pirol halkasının birbirine α (2 ve 5 pozisyonları) veya diğer bir isimlendirme şekli ile *mezo*-benzeri pozisyonlardan sp^3 hibritleşmiş karbon atomları ile bağlı olduğu makrosiklik bileşiklerdir (2.29).



(2.29)

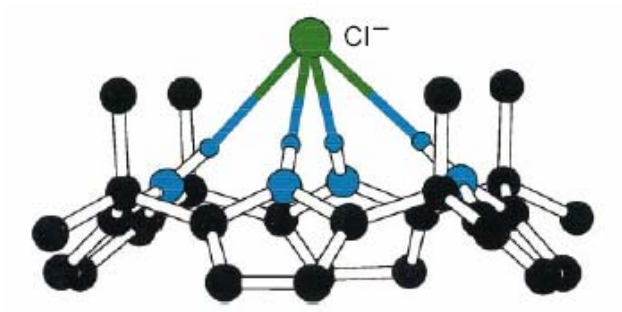
Kalix[4]arenlere zıt olarak calix[4]pirollerde pirolik N-H grupları arasında hidrojen bağı zinciri yoktur. Herhangi bir substrat olmadıkça makrosiklik yapının kalixarenlerde çok yaygın olan koni konformasyonu almaz.

Kalix[4]pirol makrosiklik yapıları için yapılan kristalografik çalışmalar; kristal yapının katı halde 1,3-alterne konformasyonda olduğunu göstermektedir. Yani yanyana olan pirol halkaları zıt yönlenmişlerdir (Şekil 2.2) [10].



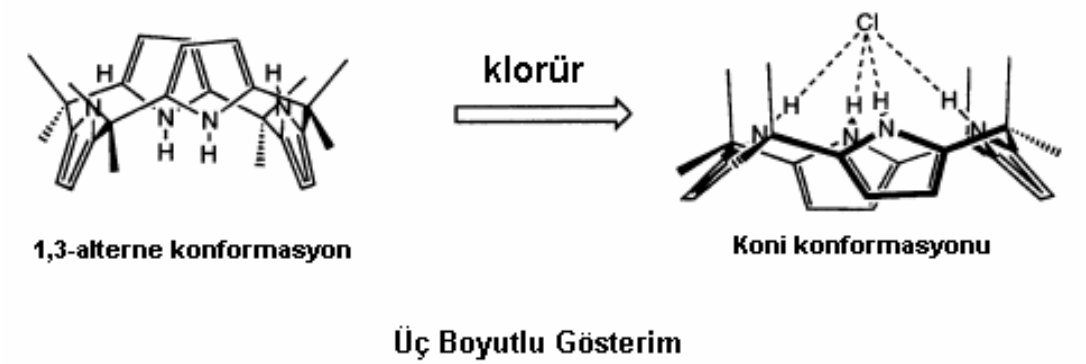
Şekil 2.2. 1,3-alterne konformasyon

Kalix[4]pirollerin içerdiği dört N-H bağı dizisi bu moleküllerin anyonlarla ve nötral substratlarla hidrojen bağı yapmasına olanak vermektedir. Anyonlarla ve nötral substratlarla yapmış olduğu hidrojen bağı yapının koni konformasyonu almasına sebep olur (Şekil 2.3) [10].



Şekil 2.3. Koni konformasyonu

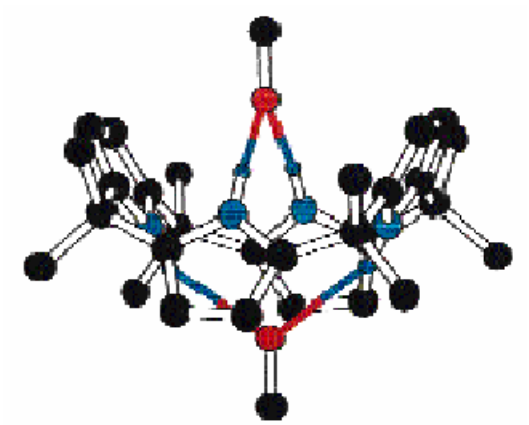
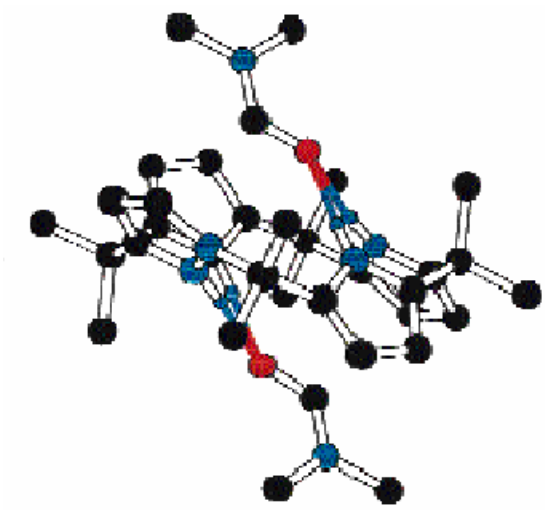
Sonuç olarak kalix[4]piroller, bir solvent içerisinde çözündüklerinde veya bir çok durumda katı haldeyken eğer ortamdaki moleküller hidrojen bağı yapmıyorsa 1,3-alterne konformasyonu alırken, eğer ortamda uygun bir anyon veya hidrojen bağı yapabileceği nötral bir bileşik varsa koni konformasyonunu almaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kalix[4]pirolün konformasyon değişimi

Kalix[4]pirollerin konformasyonel yapısı kompleks yaptığı bilşiğe göre değişebilmektedir. Buna en güzel örnek metanol ve DMF ile yaptığı komplekslerdir. Kalix[4]pirol bileşiği metanol ile kompleks yaptığında 1,3-alterne yapıyı tercih ederken DMF ile komplex yaptığında ise 1,2-alterne yapıyı tercih etmektedir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Kalix[4]pirolün metanol ve DMF ile konformasyonları

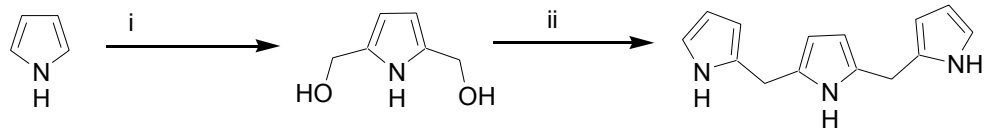
	Metanol ile 1,3-alterne konformasyon
	DMF ile 1,2-alterne konformasyon

2.5. Sentezlenmiş Kalix[4]piroller

1886'da Baeyer'in tetrametilkalix[4]pirolü sentezlemesiyle [5] başlayan kalixpirol çalışmaları günümüze değin bir çok yeni kalixpirollerin sentezine öncülük etmiştir. Sentezlenen kalix[4]pirolleri sübstitüent içermeyen kalix[4]piroller ve sübstitüent içeren kalix[4]piroller olarak iki ana başlık altında toplayabiliriz.

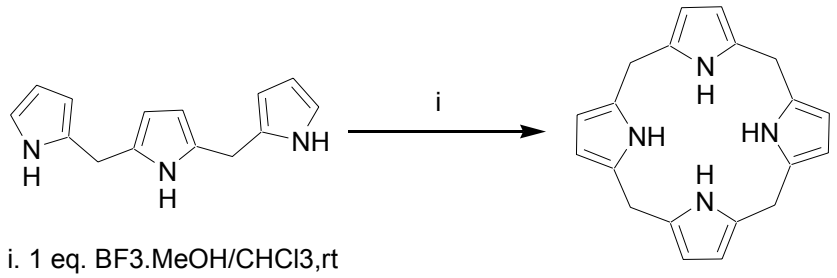
2.5.1. Sübstitüent İçermeyen Kalix[4]pirol

Sübstitüe olamayan kalix[4]pirol sentezi 2000'li yıllara kadar üzerinde fazla çalışılmamış bir konuydu. Bunun nedeni ise oluşan yapının hayli kararsız bir yapı olması ve direkt olarak formaldehitin kullanıldığı reaksiyonlarda oligomerik ve polimerik yapıların oluşması bu tip kalix[4]pirollerin sentezini güçleştirmekteydi. Fakat daha önceleri kalixarenlere uygulanan ve MacDonald kondenzasyonu [12] olarak isimlendirilen '3+1' tekniği ile sübstitüe olmayan kalix[4]piroller sentezlene bilmiştir [13]. Bu maksatla önce 2,5-bis(hidroksimetil)pirol sentezlenmiş ardından yine 2,5-bis(hidroksimetil)pirol'den tripiran sentezlenmiş ve son aşamada 2,5-bis(hidroksimetil)pirol ve tripiran asidik ortamda reaksiyona sokularak sübstitüe olmayan kalix[4]pirol sentezlenmiştir (2.30).



i.2 eq. formalin/K2CO3 sulu çözelti, ii. Pirol aşırısı/HCl/5oC'nin altı

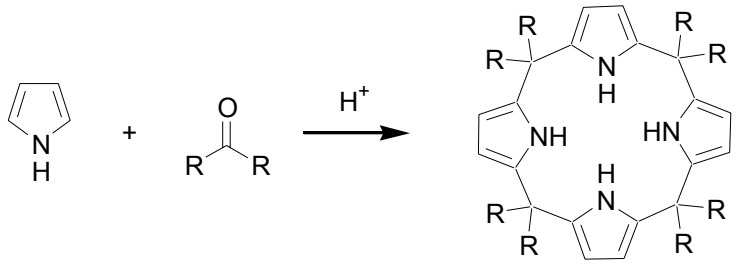
(2.30)



i. 1 eq. BF3.MeOH/CHCl3,rt

2.5.2. Mezo-Sübstitüe Kalix[4]piroller

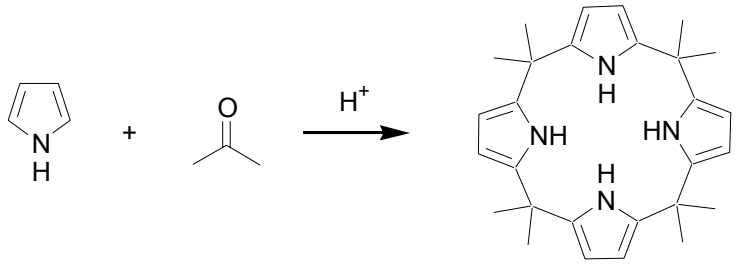
Sübstitüe kalix[4]piroler mezo pozisyonlarında sübstitüent içeren bileşiklerdir. Sentezleri bir keton bileşiğinden yola çıkılarak yapılmaktadır. Genel bir formüllendirme yapılacak olursa (2.31)'daki sentez gösterilebilir.



(2.31)

2.5.2.1. Oktametil Sübstitüe Kalix[4]pirol

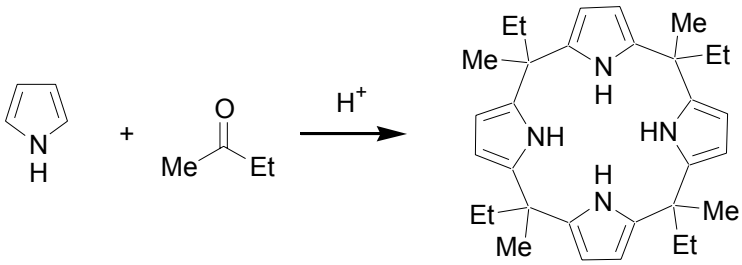
Pirol ve asetonun HCl katalizörlüğünde kondenzasyonu sonucunda 1886 yılında Baeyer tarafından sentezlenmiştir (2.32) [5].



(2.32)

2.5.2.2. Tetraetil-Tetrametil Sübstitüe Kalix[4]pirol

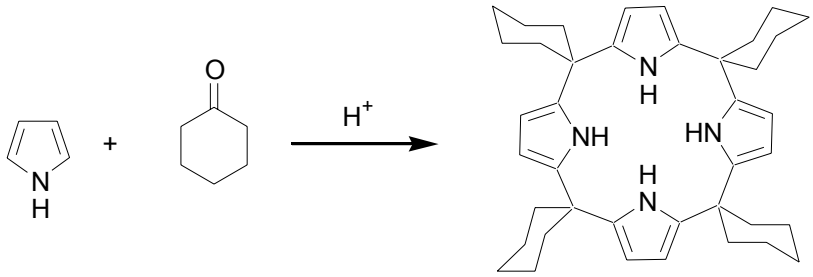
Chelintzev ve Tronov tarafından 1916 yılında metiletil ketonun pirolle kondenzasyonu sonucunda sentezlenmiştir (2.33) [14].



(2.33)

2.5.2.3. Tetraspirosiklohekzil Sübstitüe Kalix[4]pirol

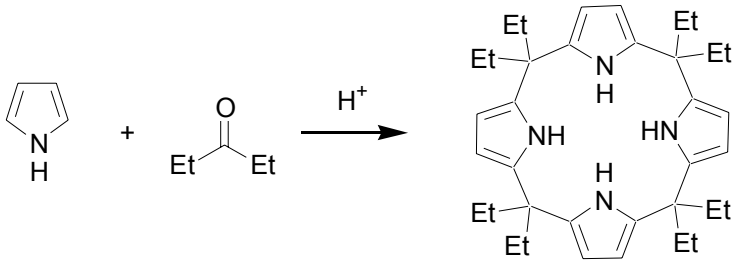
Yine Chelintzev ve Tronov tarafından 1916'da siklohekzanonun pirol ile asidik ortamda kondenzasyonu ile sentezlenmiştir (2.34) [15].



(2.34)

2.5.2.4. Oktaetil Sübstitüe Kalix[4]pirol

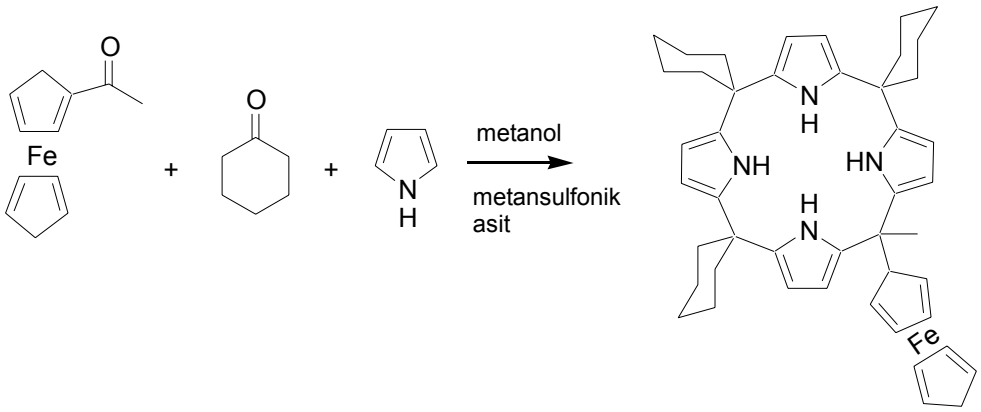
Pentan-3-on'un pirol ile kondenzasyonu sonucunda sentezlenmiştir (2.35) [16].



(2.35)

2.5.2.5. Ferrosen Sübstitüe Kalix[4]pirol

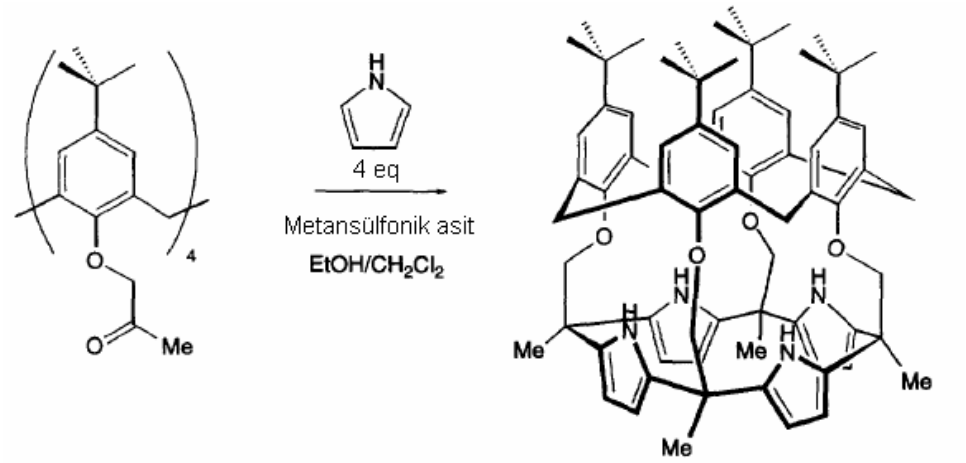
Asetilferrosen, siklohekzanon ve pirolün, metansülfonik asidin katalizör olarak kullanıldığı kondendanzasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir (2.36) [19].



(2.36)

2.5.2.6. Kalix[4]pirol-Kalix[4]aren Dimeri

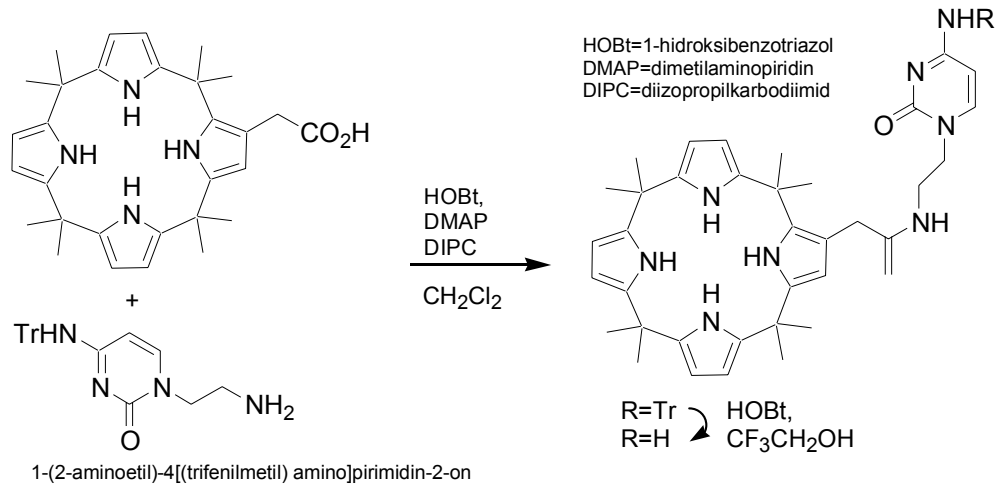
p-tersiyer-butilkalix[4]arenin pirol ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir (2.37) [20].



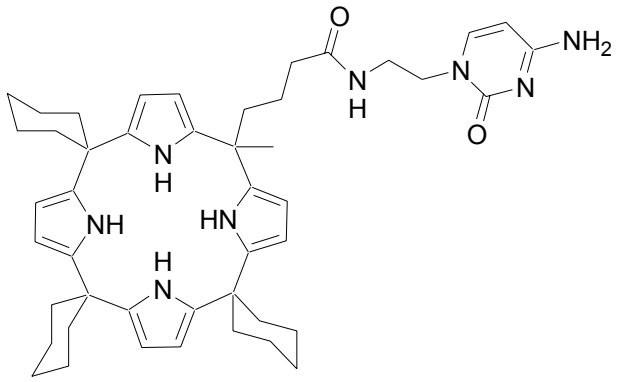
(2.37)

2.5.2.7. Sitozin Sübstitüe Kalix[4]pirol

Karboksilli asit fonksiyonlu kalix[4]pirol bileşiklerinin, diizopropilkarbodiimid (DIPC), 1-hidroksibenzotriazol (HOBt), dimetilaminopiridin (DMAP) ve 1-(2-aminoetil)-4[(trifenilmetil) amino]pirimidin-2-on karışımı ile reaksiyonu sonucunda sentezlenmiş bileşiklerdir (2.38, 2.39) [21].



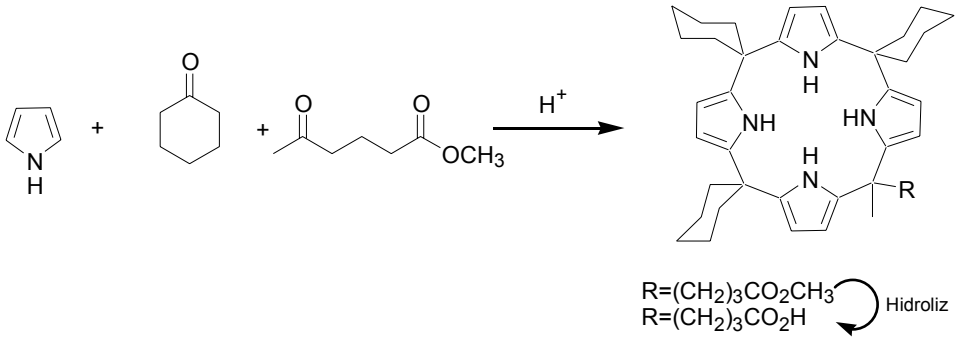
(2.38)



(2.39)

2.5.2.8. Mono-Asit ve Ester Sübstitüe Kalix[4]pirol

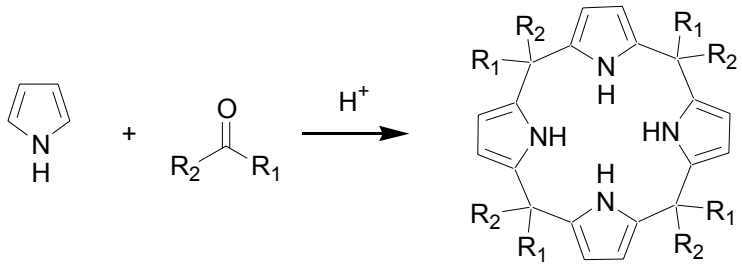
(1/4) oranında Metil 4-asetilbütirat ve siklohekzanonun pirol ile kondenzasyonu sonucu sonucunda sentezlenmişlerdir. Bu çalışmada oluşan asit türevinin hidrojen köprüleri ile kalix[4]pirol dimeri oluşturduğu rapor edilmiştir (2.40) [22].



(2.40)

2.5.2.9. Aromatik Grup Sübstitüe Kalix[4]piroller

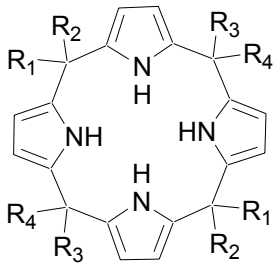
Çeşitli aromatik gruplar ihtiva eden kalix[4]piroller literatürde geniş bir çalışma alanı bulmuştur. Bu tip sentezler de karbonil grubu ihtiva eden aromatik bileşiklerele kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmitir [23-26]. Sentezlenen bilşeikler (2.41, 2.42 ve 2.43)' de gösterilmiştir.



(2.41)

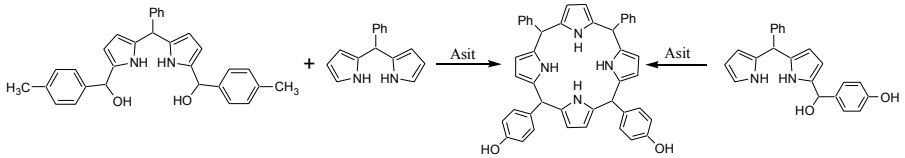
R_1	R_2
H	C_6H_5
CH_3	C_6H_5
CH_3	$C_6H_5NO_2$ (para)
CH_3	$C_6H_5NHCOCH_3$ (para)

Diğer bir kalix[4]pirol grubu ise



(2.42)

R_1	R_2	R_3	R_4
H	C_6H_5	H	$C_6H_5CH_3$ (para)
H	H	H	C_6H_5OH (para)



(2.43)

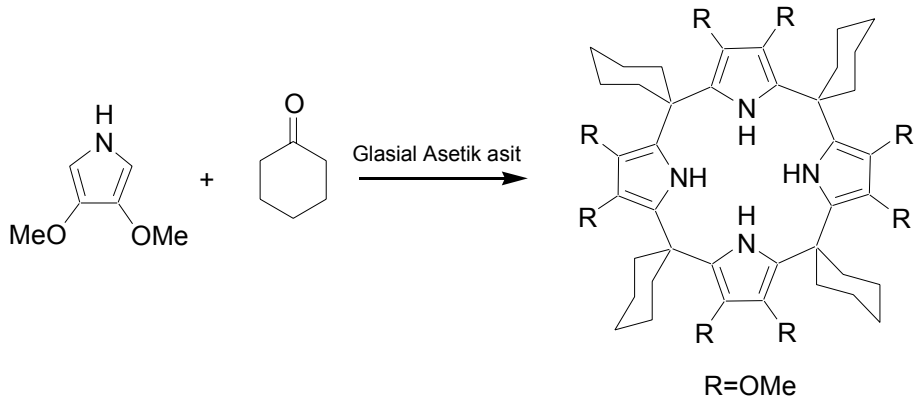
(2.43)'de görülen reaksiyonlar (3+1) kondenzasyonuna benzer bir şekilde (2+2) kondenzasyonu gerçekleştirilmiştir. Yani ilk önce dipiran türevleri sentezlenmiş ve bunlar yine kendisiyle reaksiyona sokularak kalix[4]pirol yapısı sentezlenmiştir.

2.5.3. Pirol Halkası Üzerinden Sübstitüe Kalix[4]piroller

Mezo-sübstitüe kalix[4]pirollerin yanı sıra karbon atomları üzerinde sbstitüent içeren pirol bileşiklerinden yola çıkılarak çeşitli kalix[4]piroller sentezlenmiştir. Aşağıda bu tip bileşiklere örnekler verilmiştir.

2.5.3.1. Metoksi Sübstitüe Kalix[4]pirol

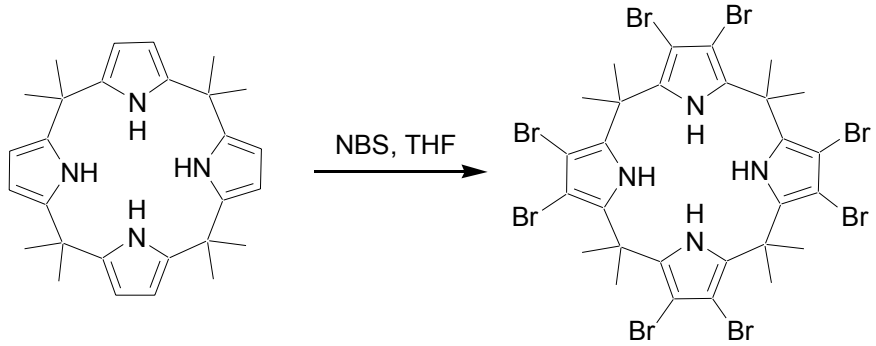
3,4-dimetoksipirolden yola çıkılarak siklo hekzanonla kondenzasyon reaksiyonu sonucunda sentezlenmiştir (2.44) [29].



(2.44)

2.5.3.2. Halojen Sübstitüe Kalix[4]pirol

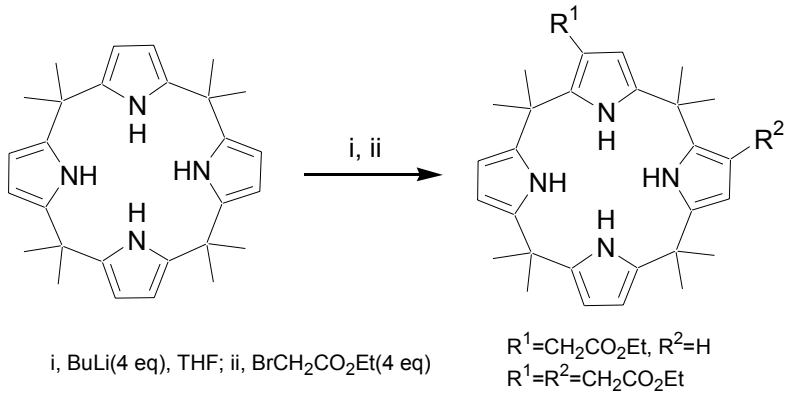
Oktametilkalix[4]pirolün *N*-bromosüksinimidle kuru THF içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda sentezlenmiştir (2.45) [29].



(2.45)

2.5.3.3. Mono ve Diester Sübstitüe Kalix[4]pirol

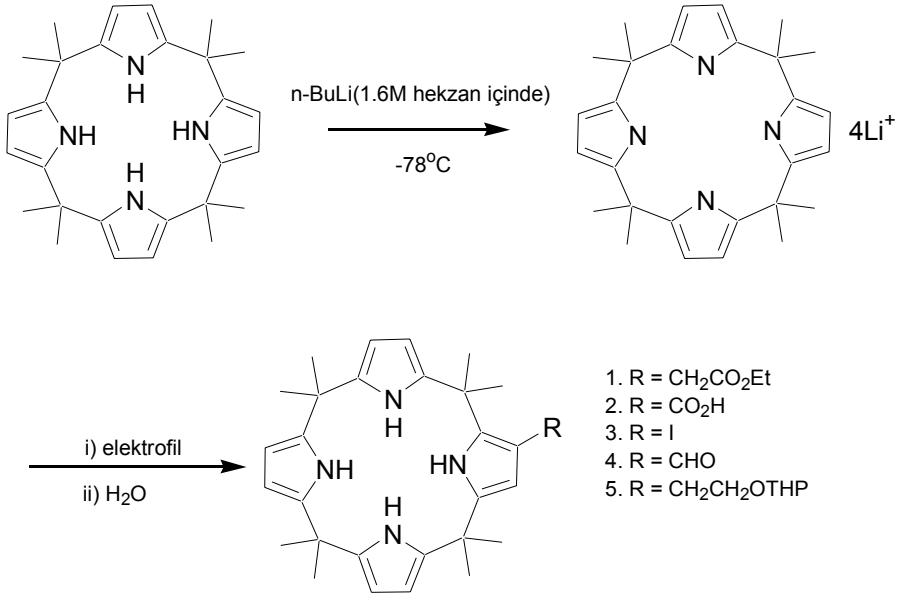
Oktametilkalix[4]pirol, THF içerisinde -78°C'de *n*-butillityum ve etil bromoasetat ile reaksiyona sokularak sentezlenmiştir (2.46) [29].



(2.46)

2.5.3.4. Ester, Asit, Halojen, Aldehit Kalix[4]piroller

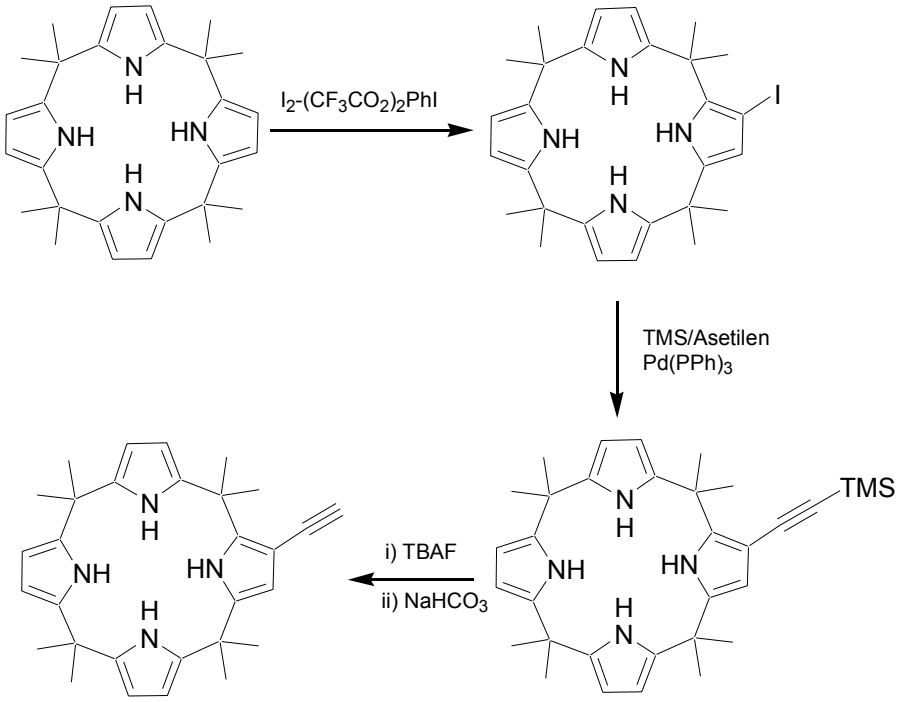
n-bultillityum kullanılarak gerçekleştirilen diğer sentezler ise (2.47) de gösterilmiştir [30].



(2.47)

2.5.3.5. Alkinil Sübstitüe Kalix[4]pirol

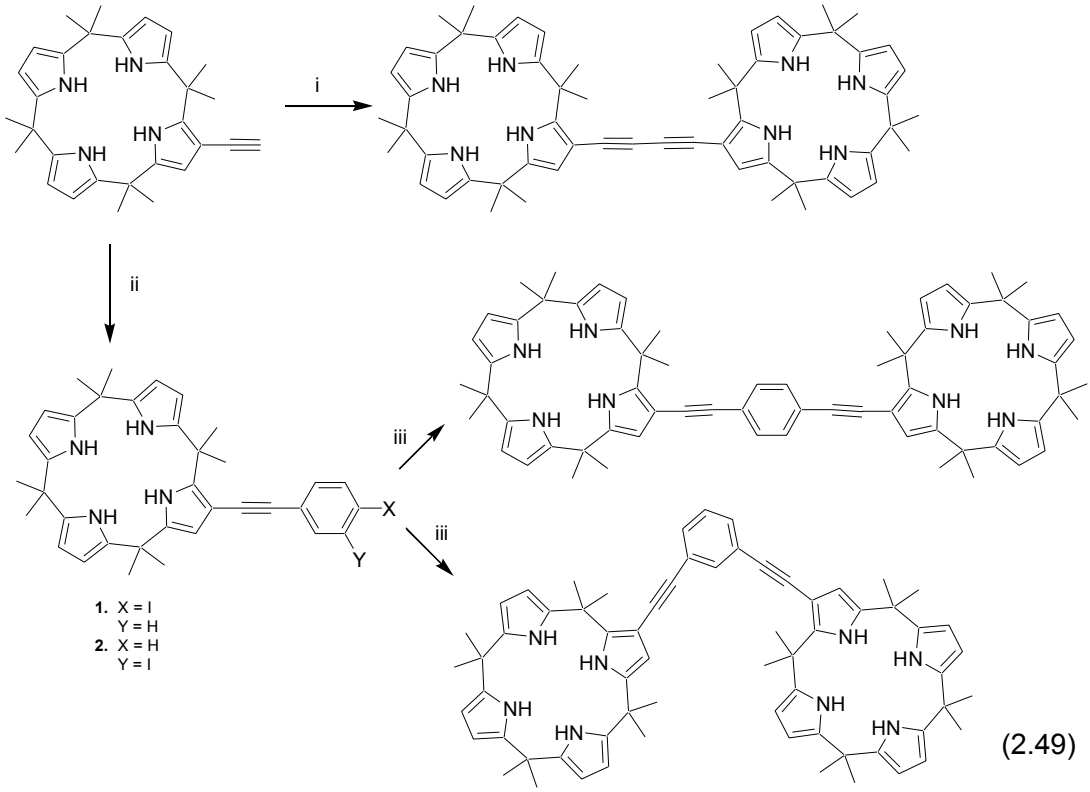
Oktametilkalix[4]pirolün iyot-[bis(trifloroasetoksi)iyodo]benzen ile reaksiyonundan elde edilen mono-iyodo kalix[4]pirolbileşiği diizopropilamin-DMF içerisinde $Pd(PPh_3)_4$-CuI ktalizörlğünde TMS asetilen ile reaksiyona sokularak sentezlenmiştir (2.48) [31].



(2.48)

2.5.3.6. Kalix[4]pirol Dimeri

Alkinil sübstitüe kalix[4]pirol bileşiklerinin palladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen coupling reaksiyonu sonucunda 2 numaralı dimer oluşmuştur. 1,3- veya 1,4-diiyodobenzen ile gerçekleştirilen coupling reaksiyonu sonucunda ise 6 numaralı dimer oluşmuştur (2.49).



(2.49)

i. $Pd(PPh_3)_4$.CuI. *i*-Pr_2NH-DMF
ii. $Pd(PPh_3)_4$.CuI. *i*-Pr_2NH-DMF, 1,4-diiyodobenzen (3 için) , 1,3-diiyodobenzen (4 için)
iii. (0.5 eq.) $Pd(PPh_3)_4$.CuI. *i*-Pr_2NH-DMF

3. DENEYSEL KISIM

Bu çalışmada *mezo* pozisyonlarında asit ve ester fonksiyonel gruplar içeren kalix[4]pirol bileşikleri sentezlenmiştir. Bu maksatla önce kontrol deneyi olarak oktametilkalix[4]pirol sentezlenmiştir. Ardından levulinik asit, etil piruvat ile asit ve ester fonksiyonlu kalix[4]pirol sentezlenmiştir. Daha sonra levulinik asit ve etil piruvatın asetonla karma kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilerek di-asit ve di-ester fonksiyonlu kalix[4]pirol bileşiklerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir.

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Pirol : Vakum damıtması ile saflaştırılarak kullanılmıştır. (Merck)

Aseton : Kullanmadan moleküler siv üzerinden kurutulmuştur. (Merck)

Levulinik asit : (Merck)

Etilpiruvat : (Merck)

Hidroklorik asit: % 37'lik çözelti (Merck)

Metanol : (Merck)

Diklormetan : (Merck)

THF

Dietileter

Hekzan

3.2. Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler

3.2.1. FT/IR Spektrometresi

Ürünlerin FTIR spektrumları Jasco FTIR-5300 model infrared cihazıyla kaydedilmiştir. Katı ürünlerin spektrumları KBr pelet hazırlanarak alınmıştır.

3.2.2. NMR Spektrometresi

Ürünlerin 1H, 13C spektrumları Bruker 250 MHz Bruker AC-3000 nükleer manyetik rezonans cihazıyla alınmıştır.

3.2.3. Kütle Spektrometresi

Ürünlerin kütle spektrumları TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi'nde VG Zabsec MS cihazında FAB tekniği ile alınmıştır.

3.2.4. Kolon kromatografisi

Gerek ürünlerin saflaştırılması ve gerekse ayrımı içein kolon kromatografisinden faydalınılmıştır.

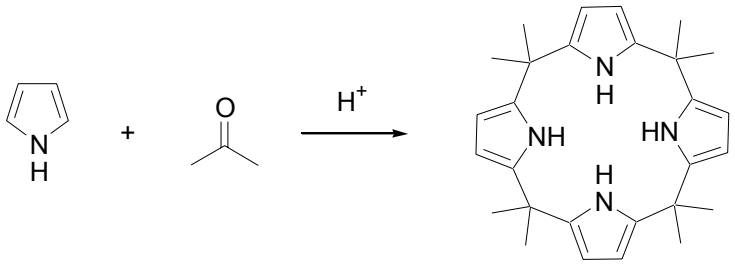
3.3. Tetrafonksiyonel Kalix[4]pirol Bileşiklerinin Sentezi

Kalix[4]pirollerin sentezinde genel prosedür olarak; çıkış bileşiği/bileşikleri ve pirol mol oranı aynı tutularak, katalitik miktarda HCl ile reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Oligomerik ve polimerik pirol türevlerinin oluşmasını mümkün olduğunca azaltmak amacıyla reaksiyonlar güneş ışığından korunarak azot atmosferinde ve düşük sıcaklıkta gerçekleşetirilmiştir.

Okta sübstitüe kalix[4]pirolleri, pirolün α-pozisyonuna bağlı olan grupların hepsi birbirinin aynısı ise böyle sistemleri simetrik sistemler olarak isimlendirebiliriz. Simetrik sistemlerin sentezinde çıkış bileşiği olarak bir tek karbonil bileşiği alınır.

3.3.1. Oktametil Kalix[4]pirol Sentezi

Oktametilkalix[4]pirol sentezi literatürde belirtilen yöntemle sentezlenmiştir [5] Güneş ışığından korunmuş 50 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde 14.5 mmol pirol (0.97 g) ve 14.5 mmol aseton (0.84 g) 25 mL metanol içerisinde azot atmosferinde çözüldü. Karışım 0°C'ye soğutuldu ve 0.1 mL % 37'lik HCl çözeltisi on dakika içerisinde damlalar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 10-15 dakika içerisinde açık sarı renge döndü. Üç saat sonunda oluşan çökelti süzülerek üç kez metanol ile yıkandı ve % 90 verimle ele geçen toz haldeki beyaz kristaller vakum etüvünde iki gün süreyle kurutuldu (3.1).



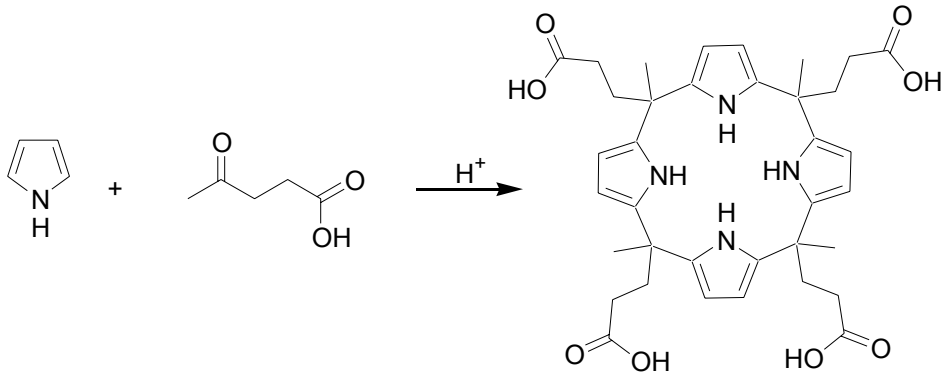
(3.1)

3.3.2. Tetralevulinik asit kalix[4]pirol sentezi

Tetra asit fonksiyonel kalix[4]pirol bileşiği, güneş ışığından korunmuş 50 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde 20 mmol pirol (1.34 g) ve 20 mmol levulinik asit (2.32 g) azot atmosferinde 0.1 mL %37'lik HCl kullanılarak sentezlenmiştir.

İlk olarak reaksiyon solvent kullanılmadan karışım 0 °C'ye soğutulduktan sonra HCl yavaş yavaş ilave edilerek gerçekleştirildi. 24 saat sonra oluşan siyah renkli katı madde üç kez su ile yıkandı. Açık kahverengi jelimsi bir madde oluştu. Ele geçen açıkı kahverengi madde 10 mL asetonda çözülüp aktif karbondan geçirildi ve ardından Na_2SO_4 ile kurutuldu. Süzme işleminden sonra çözelti 50 mL hekzana döküldü ve çöken madde 20 mL hekzanla iki kez yıkandı. Rotari evaporatörde ön kurutma yapıldıktan sonra oluşan açık kahve rengi madde vakum etüvünde kurutuldu. Verim : %41 (3.2).

İkinci bir reaksiyon ise 25 mL DCM içerisinde gerçekleştirildi. Yukarıda belirtilen miktarlarda pirol ve levulinik asit 25 mL DCM'de çözüldü ve karışım 0 °C'ye soğutuldu ve 0.1 mL % 37'lik HCl çözeltisi 20 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. 24 saat sonra reaksiyon karışımı 3 kez 25 mL su ile yıkandı. Daha sonra DCM fazı Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzme işleminden sonra hekzana döküldü ve ele geçen koyu renkli karışım süzülerek ayrıldı. Kolon kromatografisinden (metanol/kloroform: 1/4) sonra oluşan kahve rengi toz vakum etüvünde kurutuldu. Verim : %33 (3.2). Ayrıca kristallendirme (Aseton/DCM : 1/5) ile de saflaştırma çalışması yapılmış ve reaksiyon verimi %26 bulunmuştur.

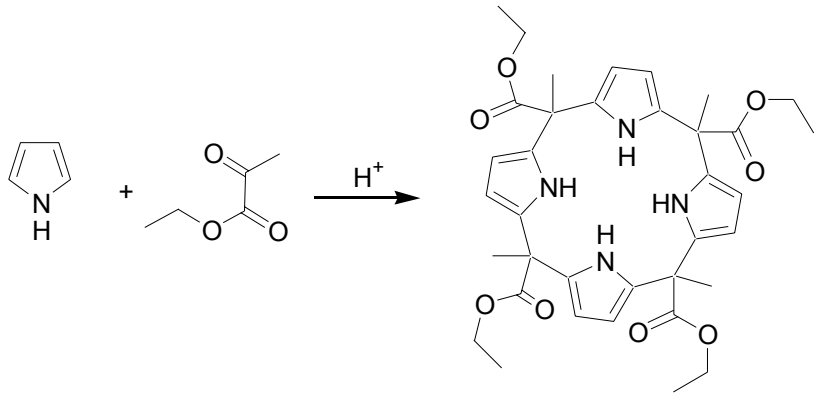


(3.2)

3.3.3. Tetrametiltetra(etil-2-asetil) kalix[4]pirol karboksilat sentezi

Güneş ışığından korunmuş 50 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde 18 mmol pirol (1.21 g) ve 18 mmol etilpiruvat (2.09 g) 25 mL DCM içerisinde azot atmosferinde çözüldü. Karışım 0 °C'ye soğutuldu ve 0.1 mL % 37'lik HCl çözeltisi 20 dakika

içerisinde damla damla ilave edildi. 24 saat sonra vişne rengi reaksiyon karışımı su ile üç kez yıkanıp Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra hekzana dökülüp açık kahverengi ürün süzülerek ayrıldı (3.3). Kolon kromatografisinden (hekzan/etanol: 1/1.5) sonra oluşan açık kahverengi renkli toz kristaller vakum etüvünde kurutuldu. Verim : %71



(3.3)

3.4. Difonksiyonel Kalix[4]pirol Bileşiklerinin Sentezi

Difonksiyonel sistemlerin sentezinde çıkış bileşikleri olarak iki farklı karbonil bileşiği alınmıştır.

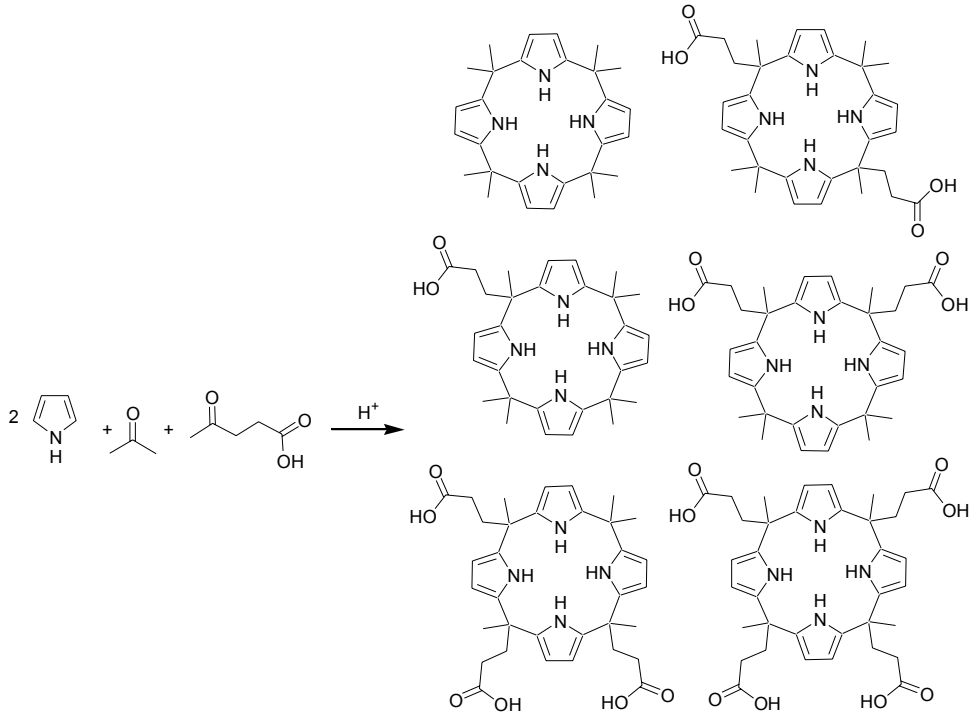
3.4.1. Hekzametildipropil kalix[4]pirol karboksilik asit sentezi

Güneş ışığından korunmuş 100 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde 14.5 mmol pirol (0.97 g), 7.25 mmol levulinik asit (0.84 g) ve 7.25 mmol aseton (0.42 g) 50 mL metanol içerisinde azot atmosferinde çözüldü. Karışım 0 °C'ye soğutuldu ve 0.2 mL % 37'lik HCl çözeltisi 10 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. 24 saat sonra balonun dibine çökmüş ve üstte koyu renkli bir çözelti oluşmuştur. Dibe çökmüş olan beyaz toz kristaller süzülüp metanol ile üç kez yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Verim : %70 (3.1). Metanol de çözünmüş olarak kalan koyu renkli kısmın solventi rotari evaporatörde uçurulduktan sonra oluşan koyu renkli madde 20 mL etilasetatta çözüldü ve 30 mL su ile üç kez yıkandı. Na_2SO_4 ile yapılan kurutma işleminden sonra ele geçen maddeye kolon kromatografisi yapıldı (Klorofom/Metaol : ¼) fakat karışım ayrılamadı (3.4).

Yukarıda belirtilen miktarlarda pirol, levulinik asit, aseton ve HCl kullanılarak reaksiyon 25 mL CCl_4 içerisinde gerçekleştirildi. 24 saat sonra benzer şekilde beyaz toz çökelek ve CCl_4 içeriisinde çözünmüş olan koyu renkli karışım ele geçti. Beyaz çökelek süzülerek ayrıldı ve metanol ile yıkandıktan sonra vakum etüvünde kurutuldu (Verim : %35) (3.1). CCl_4'de çözünmüş olarak kalan koyu renkli kısım 30

mL su ile üç kez yıkandı. Na_2SO_4 ile yapılan kurutma işleminden sonra ele geçen maddeye kolon kromatografisi uygulandı (Klorofom/Metaol : ¼) fakat karışım ayrılamadı (3.4).

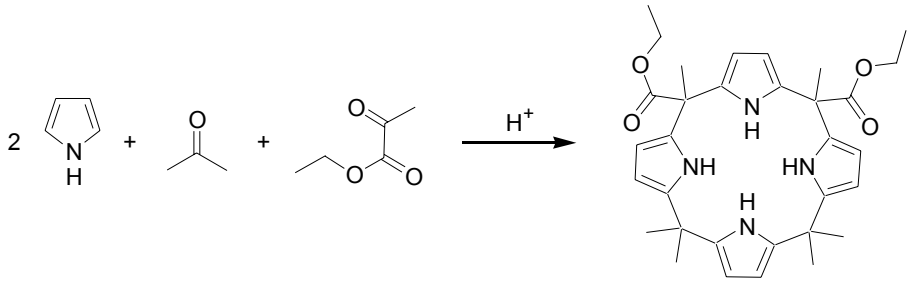
Yukarıda belirtilen miktarlarda pirol, levulinik asit, aseton ve HCl kullanılarak reaksiyon 25 mL DCM içerisinde gerçekleştirildi. 24 saat sonunda koyu vişne rengi karışım 30 mL su ile üç kez yıkandı. Na_2SO_4 ile yapılan kurutma işleminden sonra karışım hekzana döküldü çöken koyu renkli karışım kolon kromatografisi (Etilasetat/Hekzan : 70/30) ile ayrıldı. Kolon kromatogtafisi sonunda %10 verimle iki ayrı faz eldeedildi.



(3.4)

3.4.2. Hekzametildi(etil-2-asetil) kalix[4]pirol karboksilat sentezi

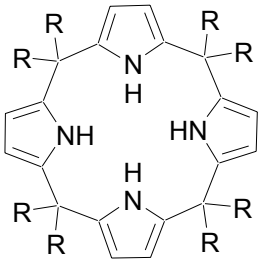
Güneş ışığından korunmuş 100 mL'lik dibi yuvarlak balon içerisinde 14.5 mmol pirol (0.97 g), 7.25 mmol etilpiruvat (0.84 g) ve 7.25 mmol aseton (0.42 g) 50 mL metanol içerisinde azot atmosferinde çözüldü. Karışım 0 °C'ye soğutuldu ve 0.2 mL % 37'lik HCl çözeltisi 10 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. 24 saat sonra balonun dibine çökmüş olan beyaz toz kristaller süzülüp metanol ile üç kez yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu. Verim : %80 (3.5)



(3.5)

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Anyonları, geçiş metallerini ve nötral substratları seçici olarak bağlayabilme özelliğine sahip olan kalix[4]pirol bileşiklerinin alkil sübstitüe türleri 1950'li yıllardan bu yana kristalografik çalışmalarda dahil üzerinde oldukça ayrıntılı çalışmalar yapılmış bir alandır.[10] (4.1)

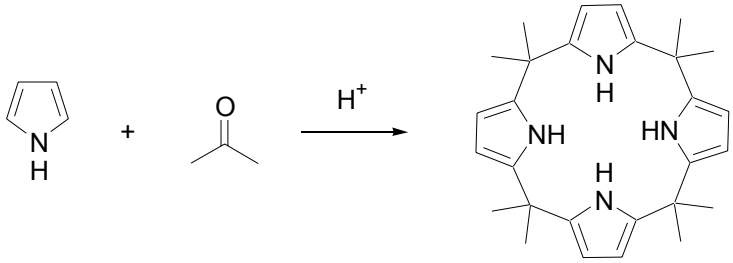


(4.1)

Bunun yanında fonksiyonel gruplar içeren kalix[4]piroller de sentezlenmiştir. Ancak asit ve ester fonksiyonel gruplar içeren Kalix[4]pirol bileşikleri üzerinde yeterince çalışılmamıştır. Nadirende olsa literatürde mono-asit ve ester fonksiyonlu bileşiklerin sentezlendiği görülmektedir.

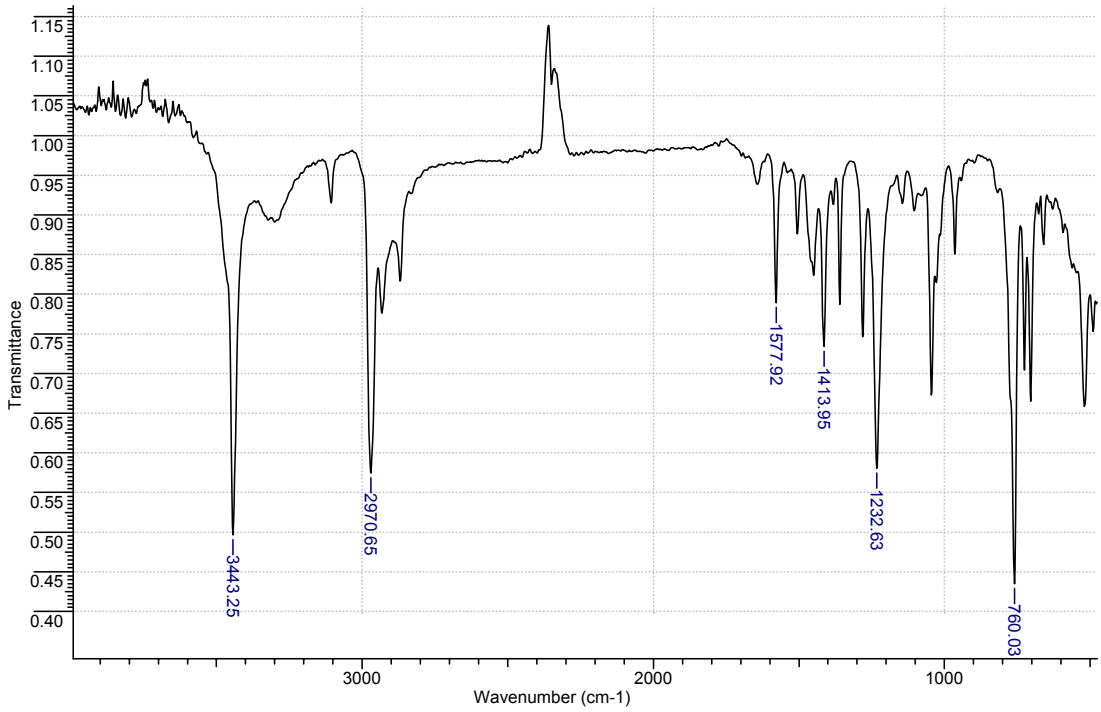
Bu çalışmada üzerinde yeterince çalışma yapılmamış yeni asit ve ester fonksiyonlu Kalix[4]pirol bileşiklerinin sentezlenmesi amçlanmıştır. Bu amaçla şimdiye kadar sentezlenmemiş olan tetra-asit ve ester fonksiyonlu kalix[4]piroller sentezlenmiş ve bu asit ve esterin yine asetonla karışık kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve oluşan ürünler incelenmiştir.

Çalışmaların başında kontrol deneyi olarak 1886'da Baeyer [5] tarafından sentezlenen oktametil Kalix[4]pirol sentezlenmiştir (4.2).



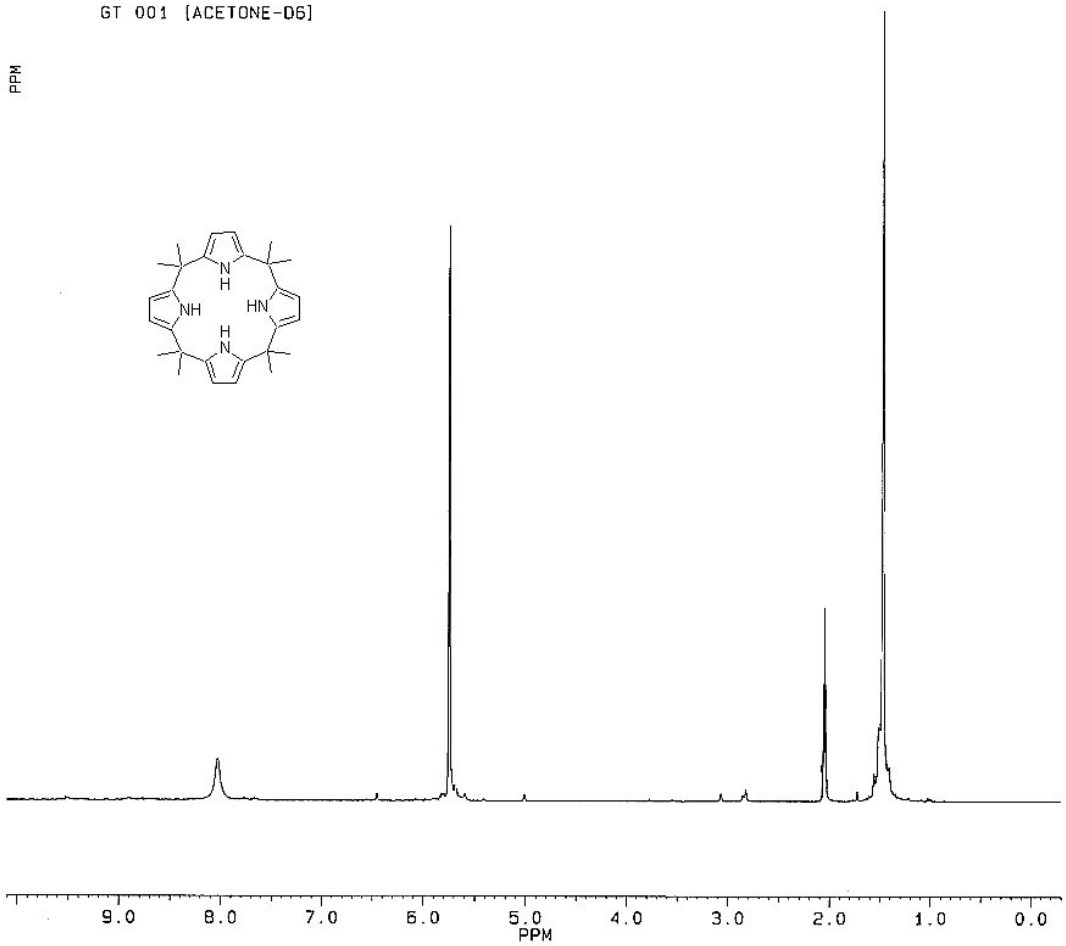
(4.2)

Pirol ve asetonun metanol içerisinde gerçekleşen reaksiyonunda kısa bir süre içinde beyaz toz halinde ürünler ele geçmiştir. Oluşan ürün oktametil sübstitüe Kalix[4]pirol bileşiğidir. IR spektrumu Şekil 4.1'de verilmiştir. IR'de ; 3443, 2970, 1577, 1413, 1232 bantları görülmektedir.



Şekil 4.1. Oktametilkalix[4]pirol'ün IR spektrumu

Oluşan beyaz toz kristallerin aseton-d_6'daki ^{1}H-NMR spektrumu Şekil 4.2'de görülmektedir. ^{1}H-NMR spektrumunda δ=1.47 ppm'de metil protonları singlet olarak, δ=5.73 ppm'de pirolün 3-ve 4-CH protonları ve δ=8.02 ppm'de geniş azot protonları piki görülmektedir.



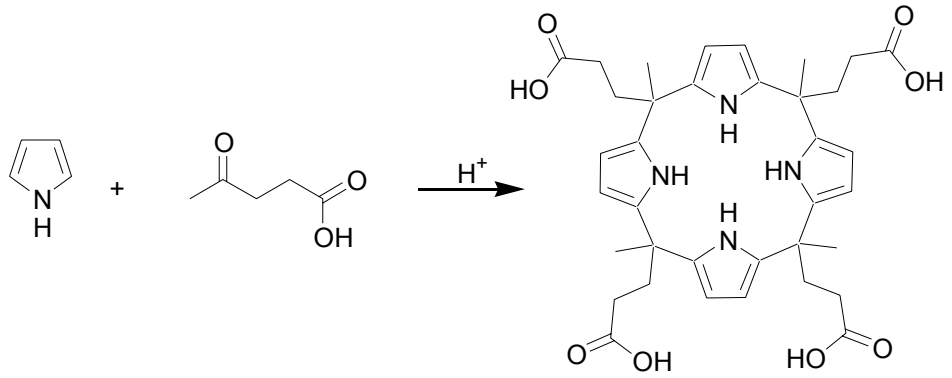
Şekil 4.2. Oktametilkalix[4]pirol'ün ^{1}H-NMR spektrumu

Sentezlenen bileşiğin erime noktası 296°C olarak bulunmuştur ve ürün kararlı bir yapı olup bozunmadan oda sıcaklığında saklanabilmektedir.

Tüm bu sonuçlardan oluşan beyaz toz kristal yapıdaki bileşiğin oktametilkalix[4]pirol olduğu sonucuna varılmıştır.

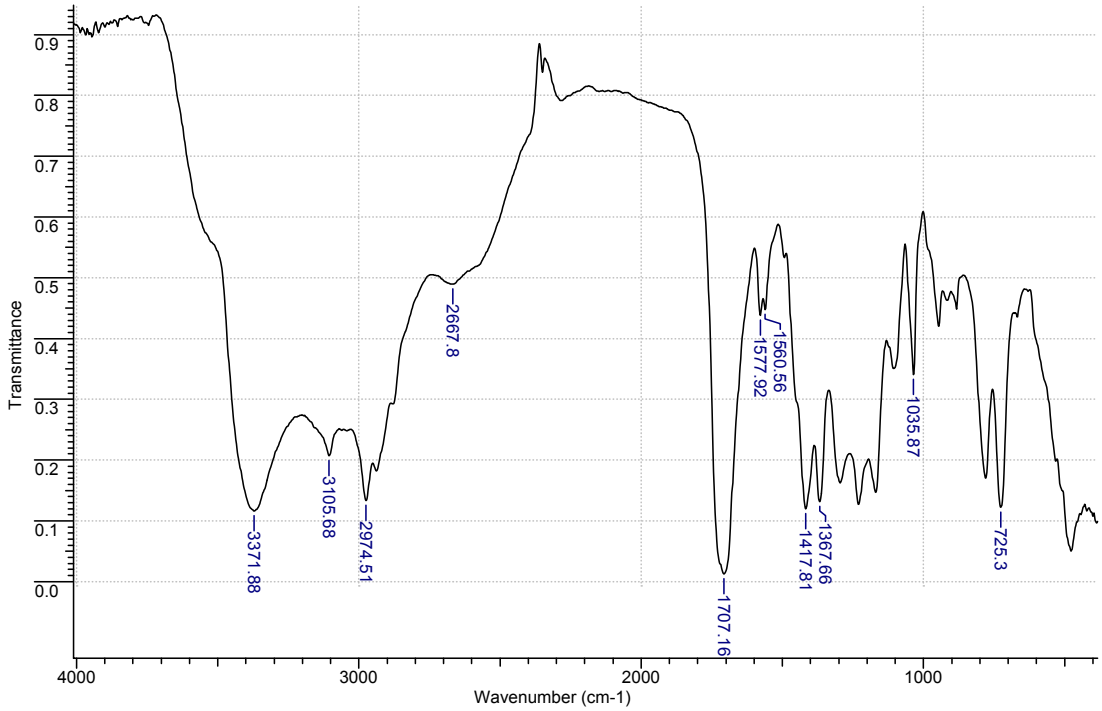
Kontrol bileşiğinin sentezlenmesinin ardından levulinik asitle (4-oxo-pentanoik asit) pirolün önce solvent kullanılmadan ve ardından DCM'de kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirildi.(4.3) Reaksiyonlar sonunda solventsiz gerçekleştirilen reaksiyonun veriminin daha yüksek olduğu gözlendi. DCM içerisinde gerçekleşen reaksiyonda oligomerik ve polimerik maddelerin oranının arttığı gözlendi. Bu sebeplede ürünün saflaştırılması oldukça zor olmaktadır. Oluşan ürünün kromatografik yöntemlerle

saflaştırılma çalışmaları esnasında ürünün oligomerik yapılardan ayrılmasının oldukça güç olduğu ve bu sbeple ristallendirme ile yapılan saflaştırma işleminde reaksiyon veriminin yarı yarıya düştüğü görülmüştür.



(4.3)

Oluşan açık kahverengi ürünün IR spektrumu Şekil 4.3'de görülmektedir. IR'de ; 3371, 2974, 1707, 1560, 1417, 1035, 725 bantları görülmektedir.

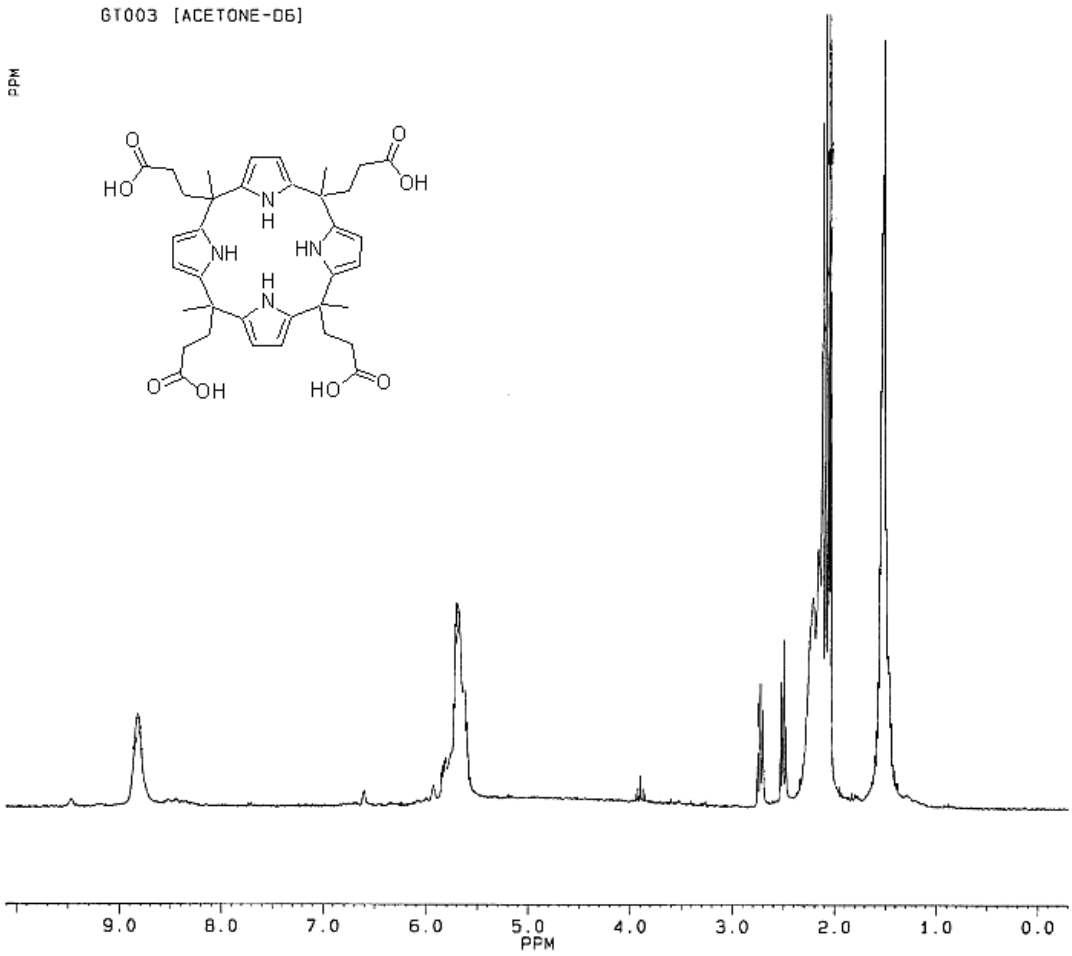


Şekil 4.3. Tetralevulinik asit kalix[4]pirol'ün IR spektrumu

Oluşan açık kahverenkli toz tetralevulinik asit kalix[4]pirol'ün aseton-d_6'da kaydedilen ^{1}H-NMR spektrumu alınmış (Şekil 4.4.) ve δ=1.51 ppm' de singlet $-CH_3$ protonları, δ=2.49 ppm'de kalix[4]pirol halkasına yakın asit grubunun $-CH_2$ protonları triplet (J=6 Hz) , δ= 2.72 ppm'de asit karboniline yakın olan $-CH_2$ protonları triplet (J=6 Hz), δ= 5.69 ppm'de pirolün 3- ve 4-CH protonları geniş olarak ve δ= 8.81 ppm de –NH protonları geniş olarak görülmektedir.

Tetralevulinik asit kalix[4]pirol'ün asetonda kaydedilen ^{13}C-NMR spektrumu EK A'da görülmektedir. ^{13}C-NMR spektrumunda δ=27 ppm' de Kalix[4]pirol halkasına yakın olan –CH_2 karbonu, δ=30 ppm' de –CH_3 karbonu ve asite karboniline yakın olan –CH_2 karbonu, δ=51 ppm' de köprü karbonları, δ=95 ppm' de pirol halkasının 3- ve 4-C karbonları geniş olarak, δ=128 ppm' de pirol halkasının 2- ve 5-C karbonları ve δ=166 ppm' de asit grubunun karbonu görülmektedir.

Tetralevulinik asit kalix[4]pirol'ün FAB Mass analizide yapıldı ve spektrumu EK B'de görülmektedir. FAB Mass spektrumunda tetralevulinik asit kalix[4]pirol'ün M-H^+ piki (661) görülmektedir.

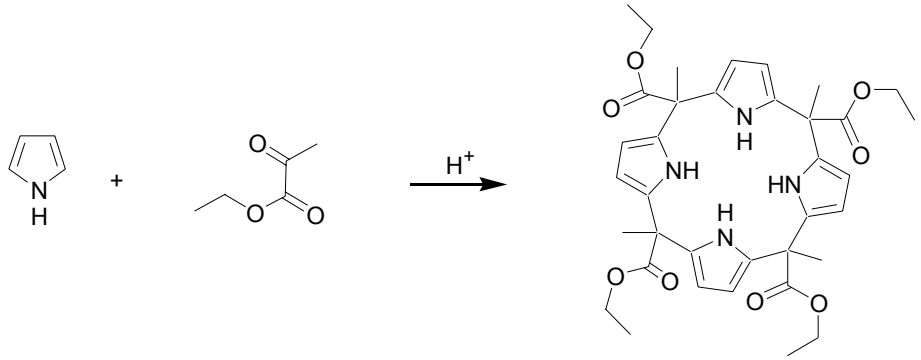


Şekil 4.4. Tetralevulinik asit kalix[4]pirol'ün ^{1}H-NMR spektrumu

Yukarıda sunulan IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve FAB-Mass verileri oluşan yapının tetrasiklik yapıda ve tetra asit fonksiyonel bir kalix[4]pirol bileşiği olduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

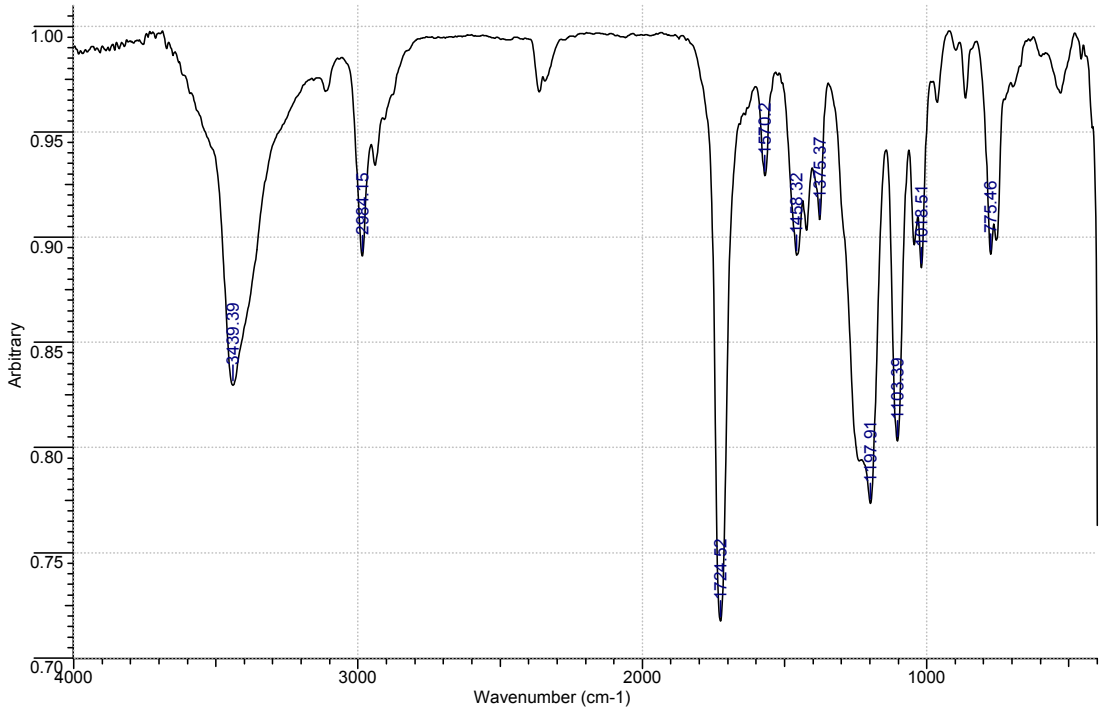
Tetra-ester foksiyonel kalix[4]pirol sentezlemek amacıyla etilpiruvatla pirolün, DCM içerisinde kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirildi.(4.4) TLC (etanol/hekzan: 1.5/1)

ile oluşan koyu vişne rengi reaksiyon karışımı kontrol edildi ve tek ürün oluştuğu ve ortamdaki reçinemsi bileşiklerin yürümediği gözlendi. Ardından yapılan kolon kromatografisi (etanol/hekzan : 1.5/1) ile ürün saflaştırıldı. Saflaştırmanın ardından açık kahveringi rekli ürün ele geçti.



(4.4)

Oluşan açık kahve rengi ürünün IR spektrumum Şekil 4.5'de görülmektedir. IR spektrumunda 3439, 2984, 1724, 1570, 1458, 1197,1103, bantları görülmektedir.

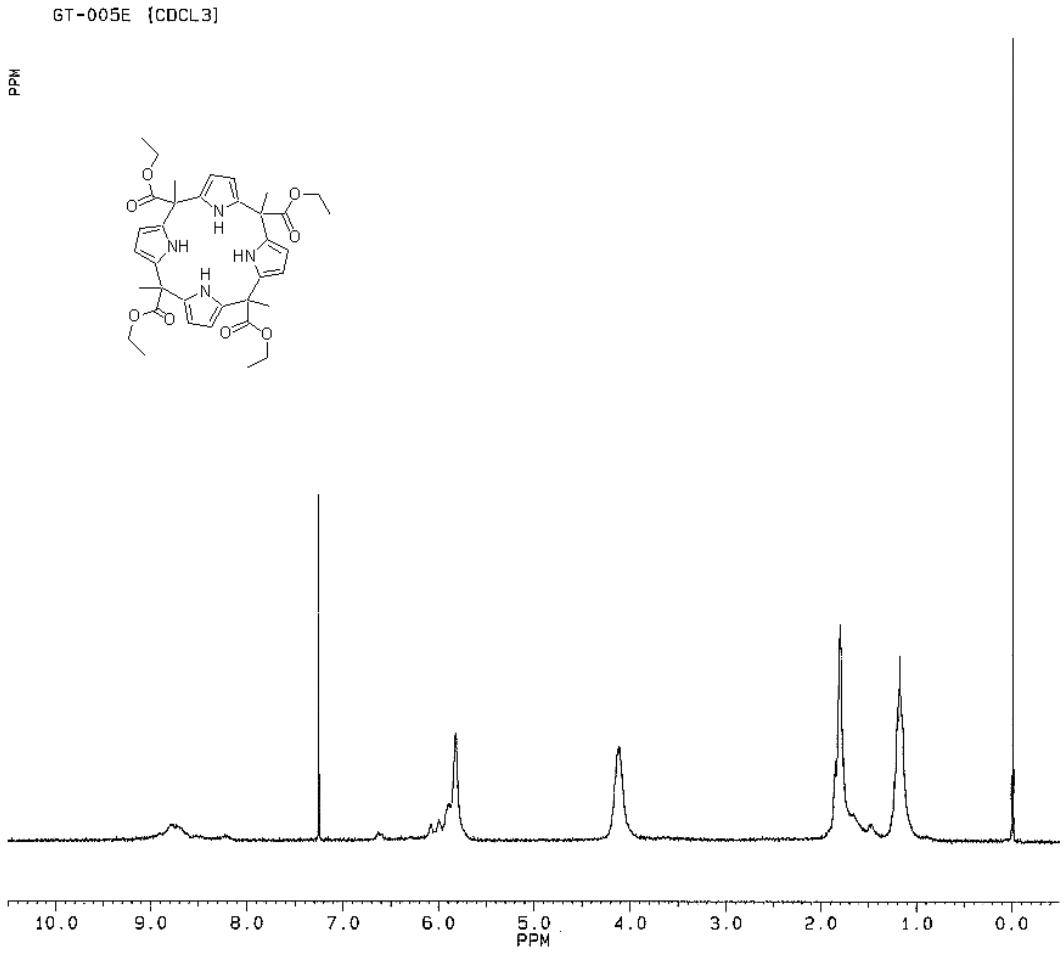


Şekil 4.5. Tetraetilpiruvat kalix[4]pirol'ün IR spektrumu

Tetraetilpiruvat kalix[4]pirol'ün $CDCl_3$ de kaydedilen ^{1}H-NMR spektrumu Şekil 4.6'da görülmektedir. ^{1}H-NMR spektrumunda δ=1.20 ppm'de ester grubunun $-CH_3$ protonları geniş bir bant olarak (triplet, J= 5.4), δ= 1.79 ppm'de $-CH_3$ protonları geniş bir singlet olarak, δ= 4.11 ppm'de ester grubunun $-CH_2$ protonları geniş bir

bant olarak (tetret, J= 5.4), δ= 5.81 ppm'de pirol halkasının 3- ve 4-CH protonları ve δ=8.75 ppm de pirol halkasına ait –NH protonları geniş bir bant olarak görülmektedir. Tetraetilpiruvat kalix[4]pirol'ün FAB-Mass analizi de yapılmış ve EK C'de M-H^+ piki (661) görülmektedir. Yukarıda sunulan sonuçlardan oluşan yapının tetraetilpiruvat kalix[4]pirol olduğu sonucunu ortaya koymaktadır.

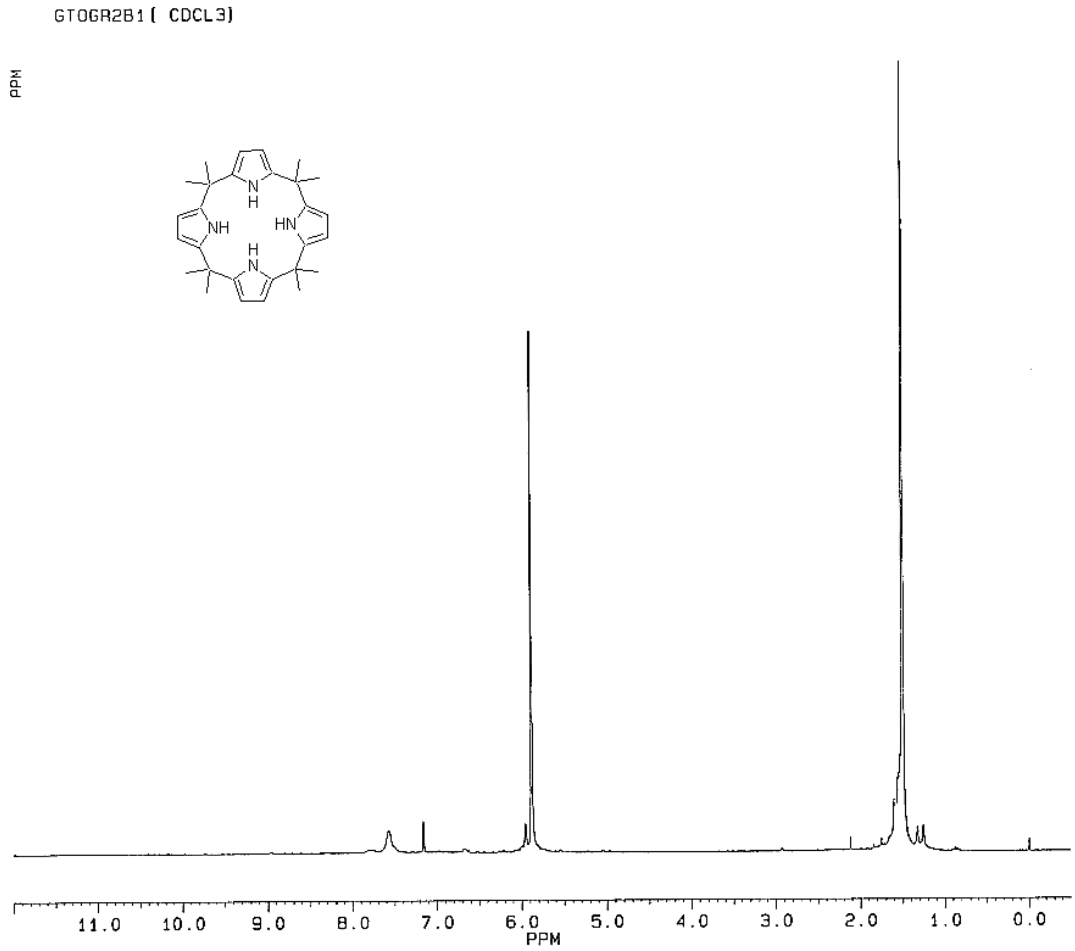
Tetra-fonksiyonel yapıların sentezinin ardından yine levulinik asit ve etilpiruvat kullanılarak her birinin asetonla karışık kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Buradaki asıl maksat tetra-fonksiyonel kalix[4]pirollerin yanısıra asit, ester/aseton oranını eşit tutarak difonksiyonel kalix[4]pirol bileşiklerini sentezlemektir. Bu maksatla levulnik asit ve etilpiruvatı asetonla birlikte pirolle kondenzasyon reaksiyonuna sokarak di fonksiyonel asit ve ester türevli kalix[4]pirol bileşikleri sentezlenmiştir.



Şekil 4.6. Tetraetilpiruvat kalix[4]pirol'ün ^{1}H-NMR spektrumu

Öncelikle levulinik asit, aseton ve pirolün kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon önce DCM içerisinde gerçekleştirildi. Kolon kromatografisi (Etilasetat/hekzan : 70/30) sonucunda iki ayrı ürün ele geçti. Fakat yapılan ^{1}H-

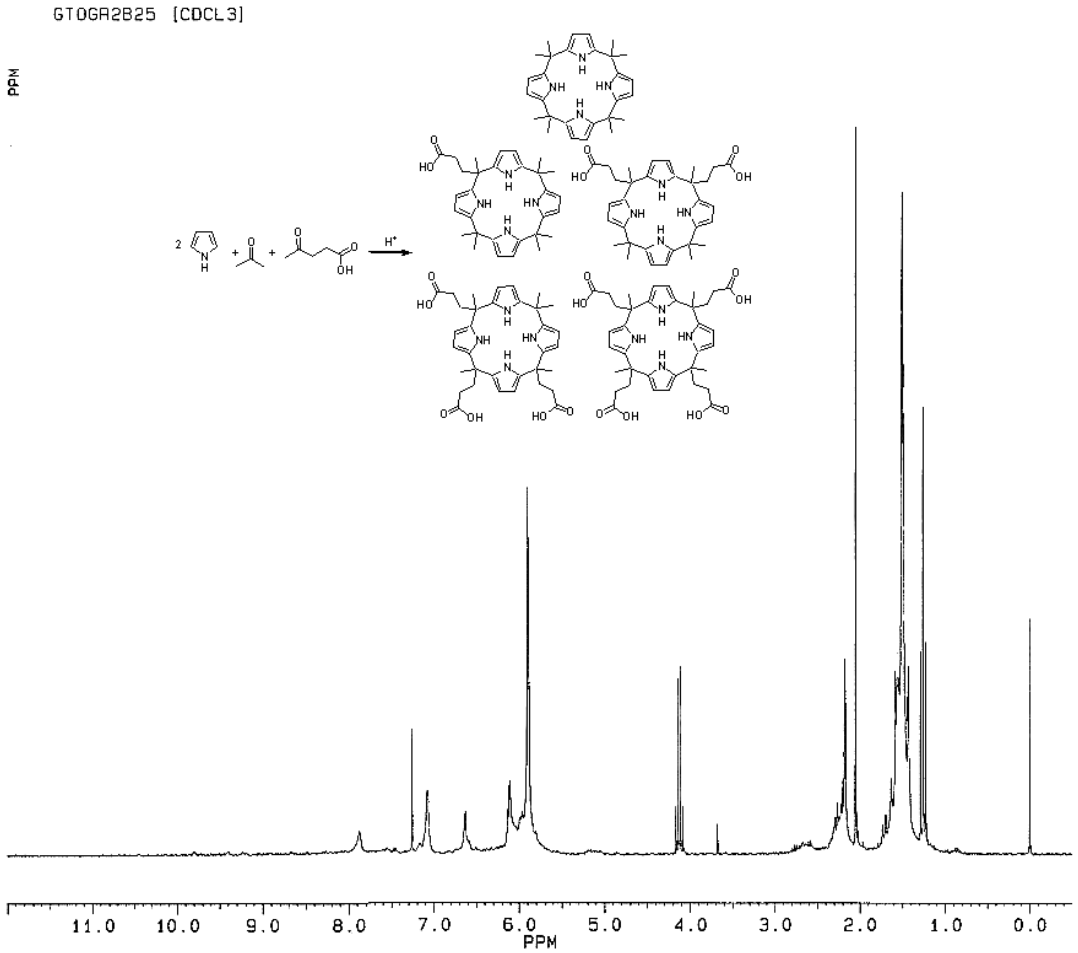
NMR'dan sonra oluşan ürünlerden birinin oktametilkallix[4]pirol (Şekil 4.7) olduğu sonucuna varıldı. ^{1}H-NMR spektrumunda δ= 1.50 ppm'de –CH_3 protonları, δ= 5.87 ppm'de pirol halkasının 3- ve 4-CH protonları, δ= 7.57 ppm'de pirol halkasının –NH proronları görülmektedir. Ürünün IR spektrumu EK D'de görülmektedir. IR spektrumunda 3443, 2972, 1577, 1413, 1232 bandları görülmektedir. Ürünün FAB-Mass spektrumu EK E'de görülmektedir. FAB-Mass spektrumundan oluşan ürünün M^+ ve M-H^+ pikleri (428.2 ve 429.2) görülmektedir.



Şekil 4.7. Kolon kromatografisi sonucunda ele geçen ilk ürürnün ^{1}H-NMR spektrumu

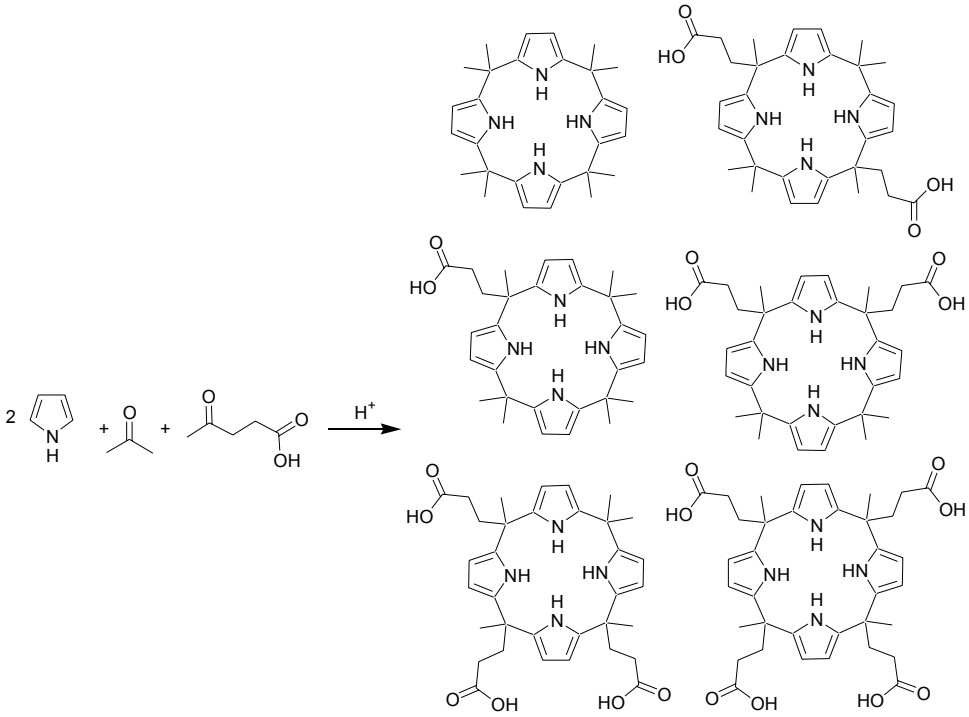
Kolon kromatografisi sonucunda ele geçen ikinci fazın NMR spektrumundan oktametilkalix[4]pirol'de dahil olmak üzere farklı oranlarda asit fonksiyonel gruplarınında yapıya dahil olduğu bir ürün karışımı olduğu sonucuna varılmıştır. Ürünün ^{1}H-NMR spektrumu Şekil 4.8'de görülmektedir. ^{1}H-NMR spektrumunda δ=1.26 ppm'de etil asetattan gelen ester –CH_3 protonları, δ=1.5 ppm ve civarında kalabalık bir pik grubu olarak gerek levulinik asitten gelen ve gerekse asetondan gelen –CH_3 protonları, δ=2.04 ppm'de etil asetattan gelen asetil grubunun –CH_3 protonları, δ=2.17 ppm ve civarındaki küçük pikler levulinik asitin –CH_2 protonları,

δ=4.11 ppm'de etil asetattan gelen etil grubunun $-CH_2$ protonları, δ=5.89 ppm civarında farklı sayılarada asit fonksiyonel grubu içeren kalix[4]pirollerin pirol halkasına ait 3- ve 5-CH protonları ve δ=7.07, 7.87 ve 6.63 ppm de yine farklı sayılarada asit grubu içeren kalix[4]pirol bileşiklerinin ve oktametilkalix[4]pirolün –NH protonları görülmektedir.



Şekil 4.8. Kolon kromatografisi sonucunda ele geçen ikinci ürünün ^{1}H-NMR spektrumu

Yukarıda gösterilen ^{1}H-NMR spektrumundan kolon kromatografisi ile ayrılan ikinci ürünün oluşma ihitimali olan oktametilkalix[4]pirol ve monodan tetraya kadar asit grubu içeren kalix[4]pirol bileşiklerinin (4.5) olabileceği sonucunu ortaya koymaktadır. Kolon kromatografisi ile değişik solvent sistemleri denenmiş olsada bu maddelerin birbirinden ayrılmadığı görülmüştür. Birbirlerine yakın özellik gösteren bu bileşiklerin ayrılabilmesinin LC-MS sistemleriyle yapılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ^{1}H-NMR spektrumunda görülen etil asetata ait pikler etil asetatın ortamdan yeterince uzaklaştırılamamasından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

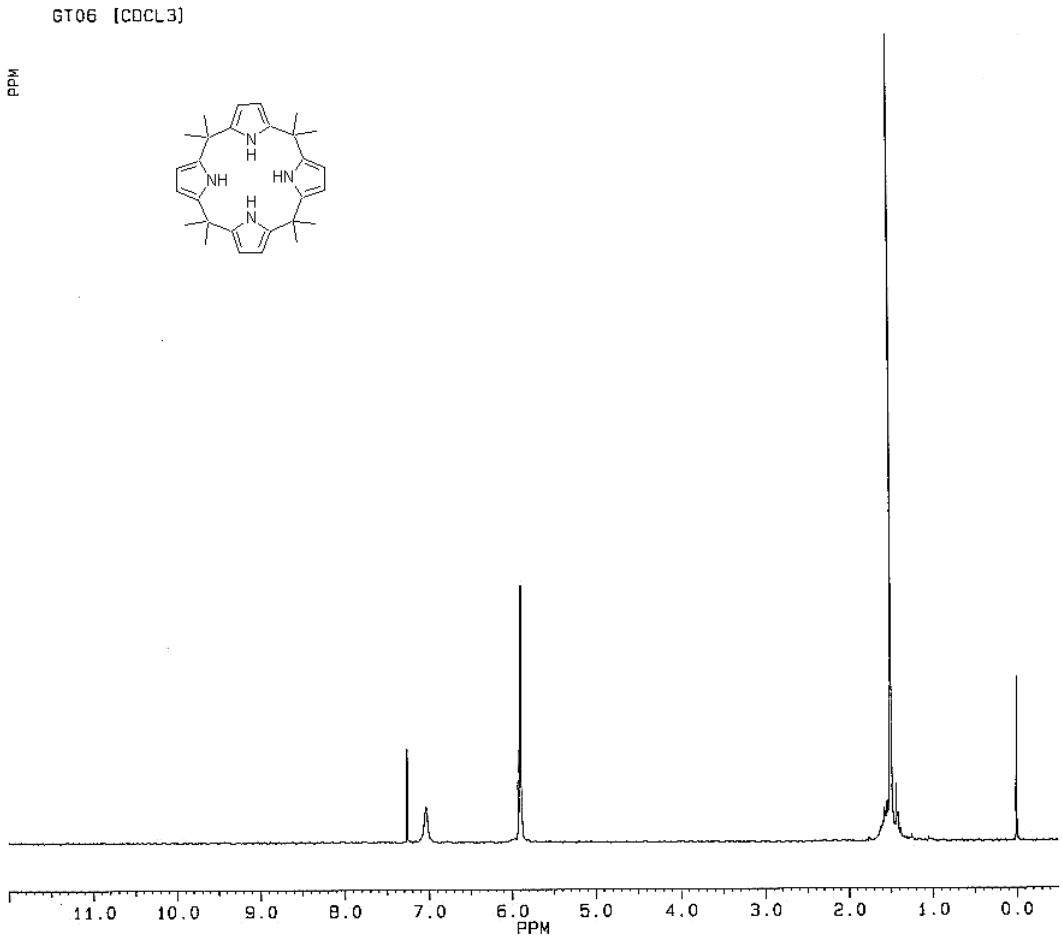


(4.5)

DCM içerisinde ürün dağılımının oldukça yüksek oranda olmasından dolayı levulinik asit, asetonun pirolle olan kondenzasyon reaksiyonunun farklı bir solvent ile yapılması gerektiğini düşündük. Bu sebeple reaksiyonu metanol içerisinde aynı koşullarda tekrarladık. Reaksiyon sonucunda dibe çöken ve %70 verimle ele geçen beyaz toz ürünün ^{1}H-NMR spektrumu (Şekil 4.9) oktametilkalix[4]pirol olduğunu göstermiştir. ^{1}H-NMR spektrumu daha önceden ele geçen oktametilkalix[4]pirollerin aynısıdır. Çok az oranda oluşan diğer asit fonksiyonlu ürünler yine ayrılamamıştır.

Aynı reaksiyon ayrıca CCl_4 içerisinde de tekrarlanmış ve oktametilkalix[4]pirolün yine oluştuğu fakat veriminin düştüğü görülmüştür. Bunun yanısıra asit fonksiyonlu ürünlerin oluşumu artmıştır.

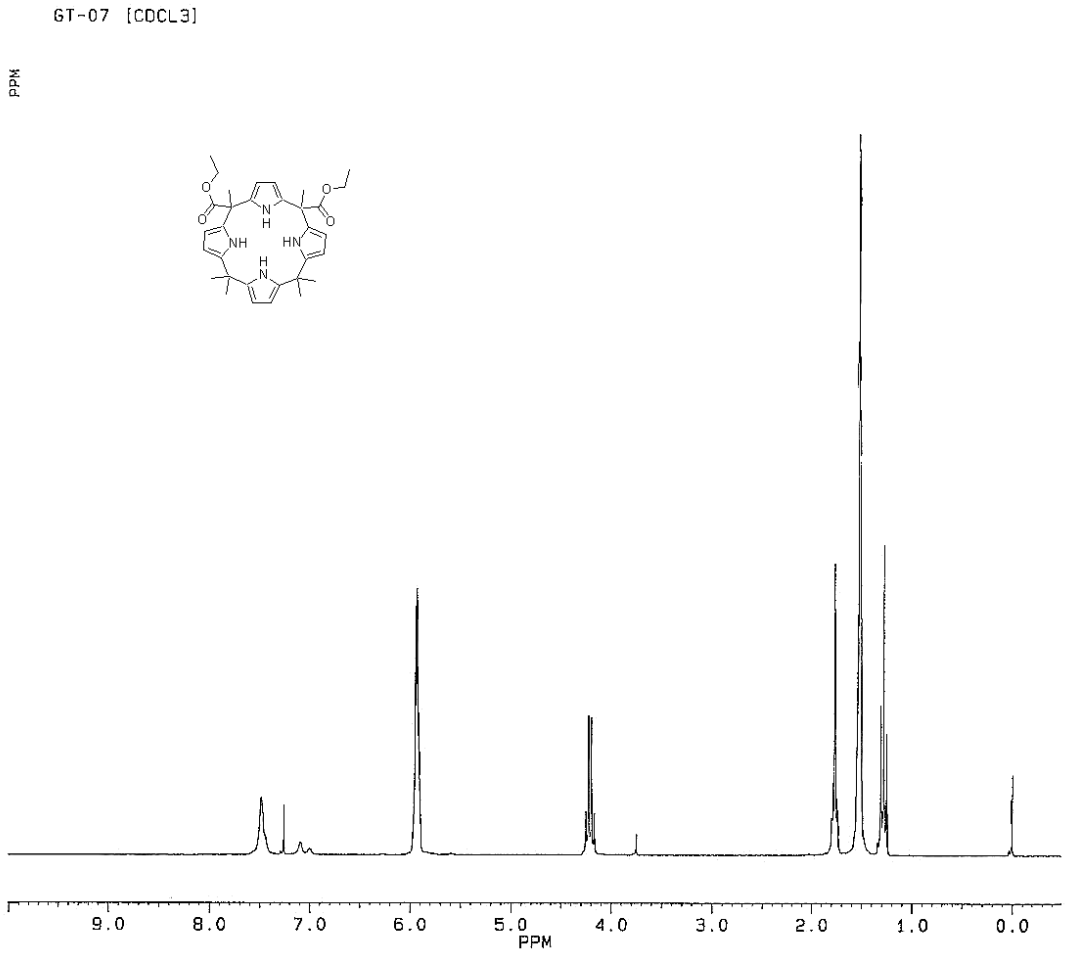
Levulinik asit ve asetonla gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonunda ürün dağılımına solventin direkt etkisi olduğu görülmüştür. Daha polar ve hidrojen bağı yapma kabiliyeti yüksek olan solventlerde sadece asetonla kondenzasyon reaksiyonu olasılığının arttığı görülmektedir. Ayrıca asetonun levulinik aside göre daha reaktif olması asetonla gerçekleşen kondenzasyon ürününün oluşum ihtimalini artıran diğer bir sebep olarak görülmektedir.



Şekil 4.9. Metanolde gerçekleştirilen reaksiyonda oluşan beyaz toz ürünün ^{1}H-NMR spektrumu

Levunilik asitle asetonun pirol ile olan kondenzasyon reaksiyonunun ardından etilpiruvat, aseton ve pirol kullanılarak kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. İlk olarak levunilik asitin karma kondenzasyon reaksiyonunda gözlenen solvent polaritesindeki artışın sadece asetonla kondenzasyon ürünün yüksek oranda verip vermeyeceğini gözlemek amacıyla reaksiyonun ilk olarak metanol içerisinde gerçekleştirilmesi kararlaştırıldı. Bu maksatla deneysel kısımda anlatılan prosedür uygulandı ve %80 verimle ele geçen beyaz toz kristallerin IR spektrumu EK G'de görülmektedir. IR spektrumunda : 3456, 2970, 1728, 1574, 1462, 1419, 1221 bantları görülmektedir. Ürünün ^{1}H-NMR spektrumu Şekil 4.10'da görülmektedir. ^{1}H-NMR spektrumunda δ=1.27 ppm'de (triplet, J=7.1 Hz) etilpiruvat gruplarından gelen etil grubuna ait $-CH_3$ protonları (6 H), δ=1.52 ppm'de asetondan gelen $-CH_3$ protonları (12 H), δ=1.76 ppm'de etilpiruvattan gelen asetil grubuna ait $-CH_3$ protonları (6 H), δ=4.20 ppm'de (tetret, J= 7.1 Hz) etil piruvattan gelen etil grubuna ait $-CH_2$ protonları (4 H), δ=5.9 ppm'de (multiplet) pirol halkasının 3- ve 4-CH

protonları (8 H) ve δ=7.48 ppm'de pirol halkasına ait –NH protonları (4 H) görülmektedir.



Şekil 4.10. Tetraetilpiruvat kalix[4]pirole ait ^{1}H-NMR spektrumu

Ayrıca ürünün FAB-Mass spektrumu EK F'de görülmektedir. FAB-Mass spektrumunada M^{+} ve $M\text{-}H^{+}$ (544.3, 545.3) pikleri görülmektedir. Yukarıda verilen sonuçlardan oluşan yapının tetraetilpiruvat kalix[4]pirol olduğu anlaşılmaktadır

KAYNAKLAR

[1] **Bruckner Reinhard**, 2002. "Advanced Organic Chemistry", Harcourt Academic Pres, 169-207

[2] **Ralph C. Fessenden, J.S. Fessenden, M.W. Louge**, 2001. "Organik Kimya-Tükçe Çeviri", Tahsin Uyar, 488-506

[3] **T.W. Graham Solomons**, 1996. "Organic Chemistry, Sixth Edition", 952-962

[4] **J. A. Joule, K. M. Mills, G. F. Smith**, 1995. "Heterocyclic Chemistry, Third Edition", Chaman & Hall, 225-259

[5] **A. Baeyer**, 1886. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **19**, 2184.

[6] **A. Baeyer**, 1872. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **5**, 1094.

[7] **H. Fisher , C. H. Orth,** 1934. "Die Chemie des Pyrroles Vol. I", Akademische Verlagsgesselschaft, pp. 20,294

[8] **P. Rothemund, C. L. Gale,** 1955. *J.Am. Chem. Soc,* **77**, 3340

[9] **Alsolph H. Corwin, Arthur B. Chivvis and Carlyle B. Storm,** 1964. "The Structure of Acetonepyrrole", *J. Org. Chem*, **29**, 3702-3703

[10] **Philip A. Gale, Jonathan L. Sessler and Vladimir Kral**, 1998. "Calixpyrroles", *Chem. Commun*., 1

[11] **M. Radha Kishan, N. Srinivas, K. V. Raghavan, S. J. Kulkarni, J. A. R. P. Sarma and M.Vairamani**, 2001. "A novel, shape-selective, zeolite-catalyzed synthesis of calix(4)pyrroles", *Chem. Commun*, 2226-2227

[12] **Arsenault, G. P.; Bullock, E.; MacDonald, S. F**., 1960. *J. Am. Chem. Soc.,* **82**, 4384.

[13] **S. Taniguchi, H. Hasegawa, S. Yanagiya, Y. Tabeta, Y. Nakano and M. Takahashi,** 2001. **"**The First isolation of unsubstituted porphyrinogen and unsubstituted 21-oxaporphyrinogen by the `3+1' approach from 2,5-bis(hydroxymethyl)pyrrole and tripyrrane derivatives**",** *Tetrahedron*, **57**, 2103-2108

[14] **V. V. Chelintzev and B. V. Tronov**, 1916. *J. Russ. Phys. Chem.,* **48**, 1197.

[15] **V. V. Chelintzev, B. V. Tronov and S. G. Karmanov**, 1916. *J. Russ. Phys. Chem.*, **48**, 1210.

[16] **C. Floriani**, 1996. *Chem. Commun.*, 1257.

[19] **Philip A. Gale, Michael B. Hursthouse, Mark E. Light, Jonathan L. Sessler, Colin N. Warriner and Rebecca S. Zimmerman**, 2001. "Ferrocene-substituted calix[4]pyrrole: a new electrochemical sensor for anions nvolving CH···anion hydrogen bonds", *Tetrahedron Letters*, **42**, 6759–6762

[20] **Philip A. Gale, Jonathan L. Sessler, Vincent Lynch and Petra I. Sansom**, 1996. "Synthesis of a New Cylindrical Calix[4]arene-Calix[4]pyrrole Pseudo Dimer", *Tetrahedron Letters*, **37**, 7881-7884

[21] **Jonathan L. Sessler, Vladimír Král, Tatiana V. Shishkanova and Philip A. Gale**, 2002. "Cytosine substituted calix[4]pyrroles: Neutral receptors for 5-guanosine monophosphate", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 99, **8**, 4848-4853

[22] **Jonathan L. Sessler, Andrei Andrievsky, Philip A. Gale and Vincent Lynch**, 1996. "Anion Binding : Self-Assembly of Polypyrrolic Macrocycles", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*, **35**, 2782-2785

[23] **Sohao S., Wang A., Yang Min, Jiang S. And Yu X**., 2001. "Synthesis of Meso-Aryl-Substituted Clix[4]Pyrroles", *Synth. Commun*, **31:9**, 1421-1426

[24] **G. Richard Geier, Benjamin J. Littler and Jonathan S. Lindsey**, 2001. "Investigation of porphyrin-forming reactions. Part 4. Examination of the reaction course in syntheses of porphyrins via dipyrromethanecarbinols", *J. Chem. Soc., Perkin Trans*. 2, 712–718

[25] **G. Richard Geier, Benjamin J. Littler and Jonathan S. Lindsey**, 2001. "Investigation of porphyrin-forming reactions. Part 1. Pyrrole + aldehyde oligomerization in two-step, one-.ask syntheses of meso-substituted porphyrins", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 677–686

[26] **Qing Min Wang and Duncan W Bruce**, 1995. "One-Step Synthesis of β, meso-Unsubstituted Dipyrromethane", *Synlett*, 1267-1268

[27] **Robinson, S. Robert**, 1964. "Chemistry of Carbon Compounds, IV[A]", Elsevier Publishing Co., Amsterdam., pp. 28-68

[28] **Coffey, S**., 1973. “Rodd’s Chemistry of Carbon Compounds, IV A”, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, pp. 329-368,

[29] **Philip A. Gale, Jonathan L. Sessler, William E. Allen, Nicolai A. Tvermoes and Vincent Lynch**, 1997. “Calix[4]pyrroles: *C*-rim substitution and tunability of anion binding strength”, *Chem. Commun*., 665

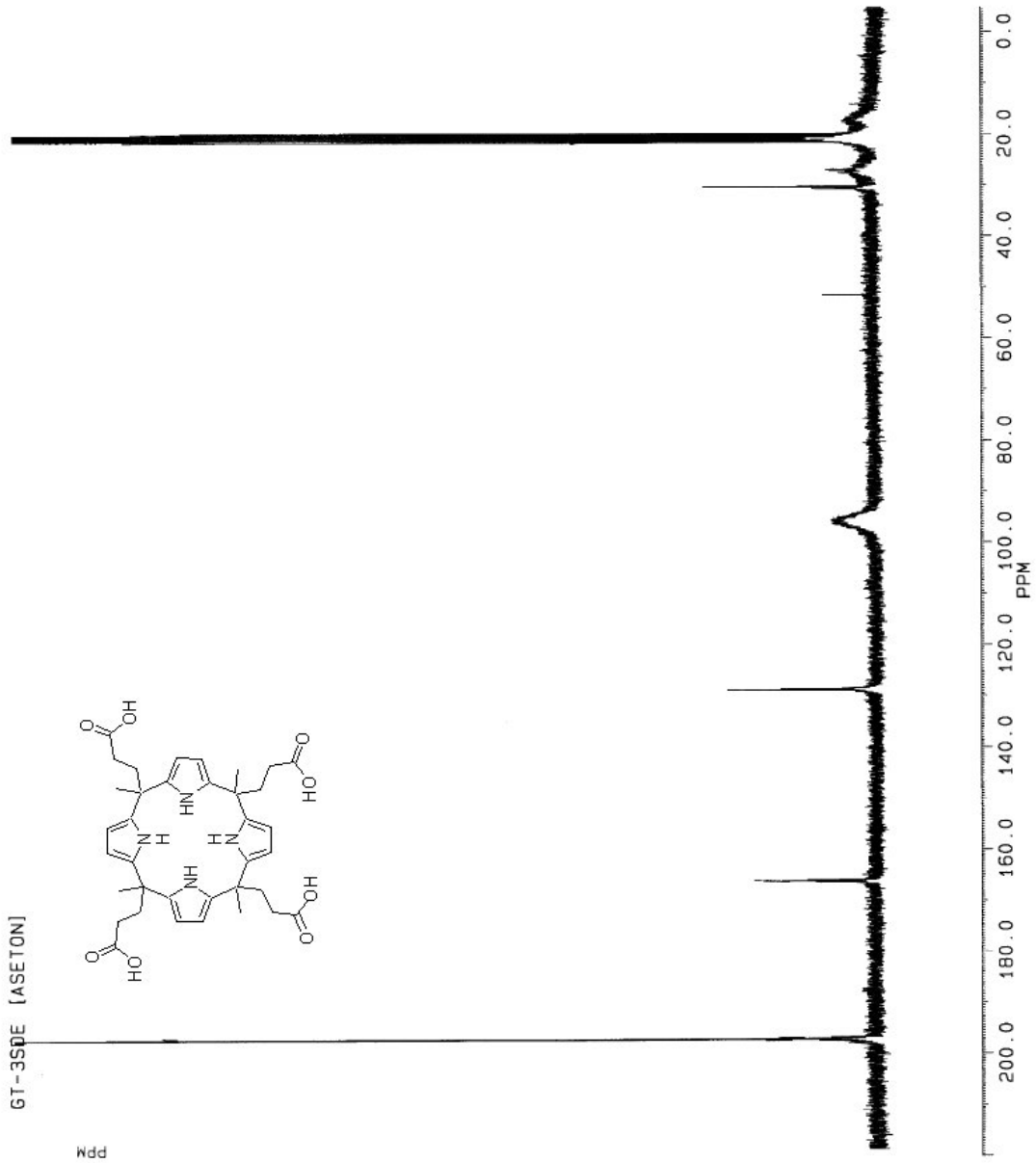
[30] **Pavel Anzenbacher, Jr., Karolina Jursíková, James A. Shriver, Hidekazu Miyaji, Vincent M. Lynch, Jonathan L. Sessler, and Philip A. Gale,** 2000. **“**Lithiation of *meso*-Octamethylcalix[4]pyrrole: A General Route to *C*-Rim Monosubstituted Calix[4]pyrroles**”,** *The Journal of Organic Chemistry*, **65**, 7641-7645

[31] **Hidekazu Miyaji, Wataru Sato, Jonathan L. Sessler and Vincent M. Lynch**, 2000. “A ‘building block’ approach to functionalized calix[4]pyrroles”, *Tetrahedron Letters*, **41**, 1369-1373

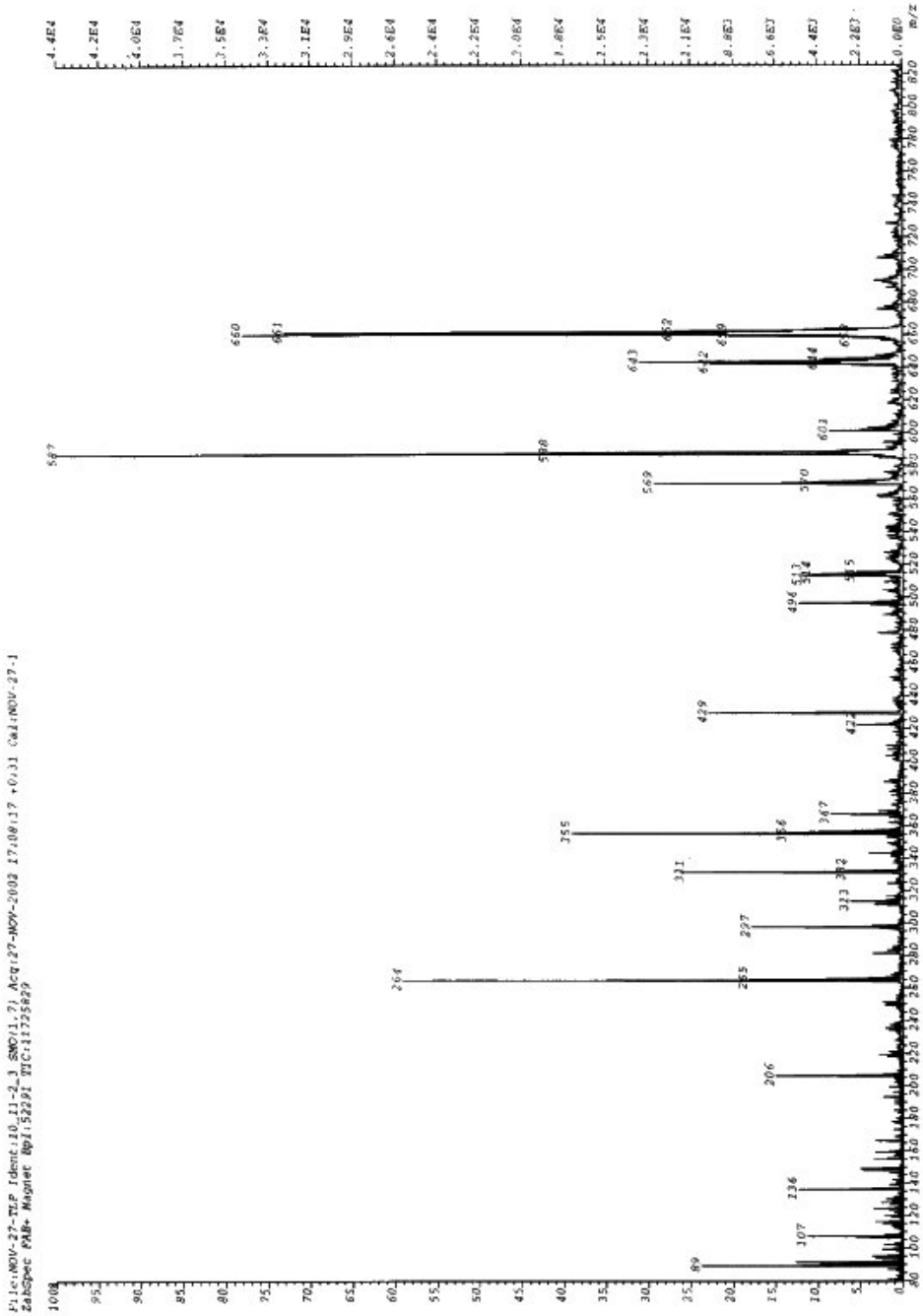
[32] **Wataru Sato, Hidekazu Miyaji and Jonathan L. Sessler**, 2000. “Calix[4]pyrrole dimers bearing rigid spacers: towards the synthesis of cooperative anion binding agents”, *Tetrahedron Letters*, **41**, 6731-6736

[33] **Philip A. Gale, Pavel Anzenbacher Jr., Jonathan L. Sessler**, 2001. Calixpyrroles II, *Coord. Chem. Rew.,* **222**, 57–102

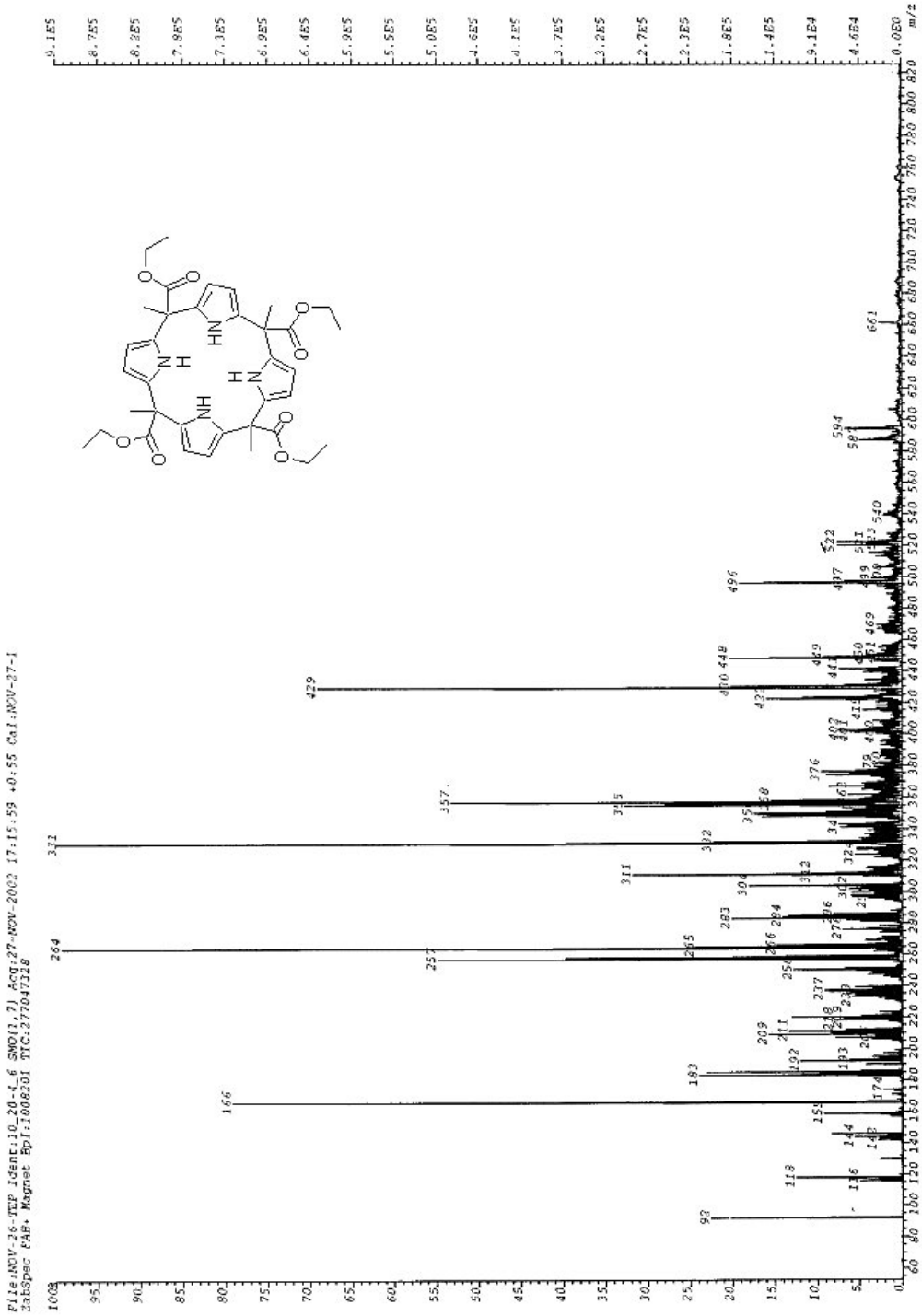
EK A. Tetralevulinik asit kalix[4]pirol'ün ^{13}C-NMR spektrumu



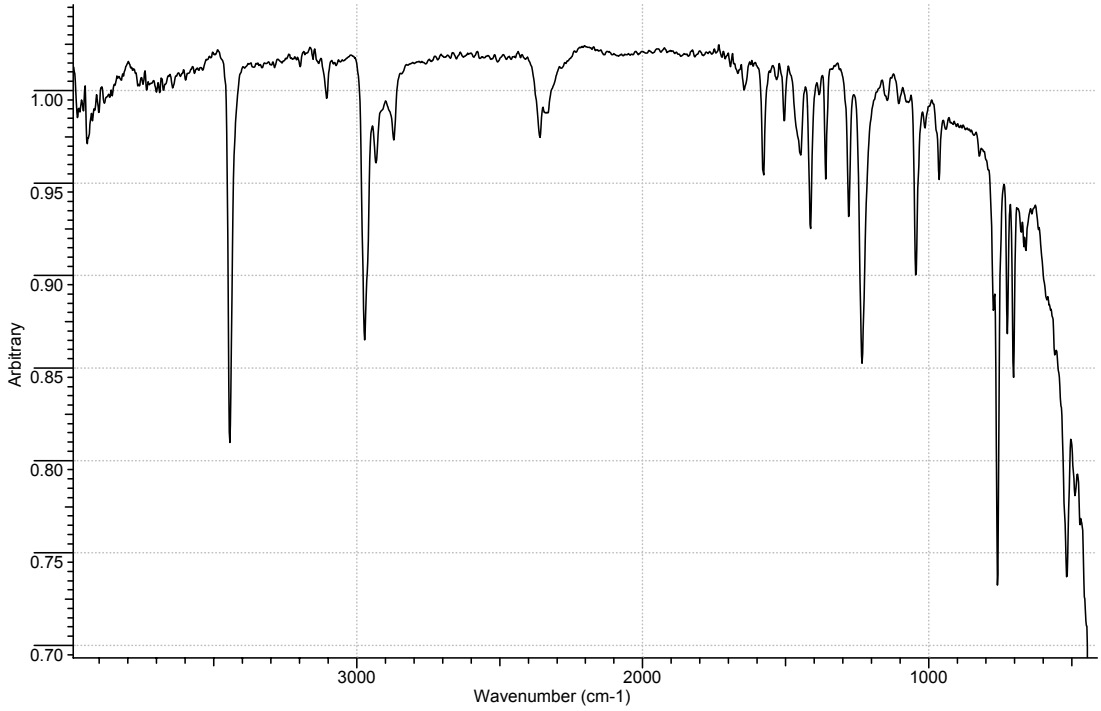
EK B. Tetralevulinik asit kalix[4]pirol'ün FAB-Mass spektrumu



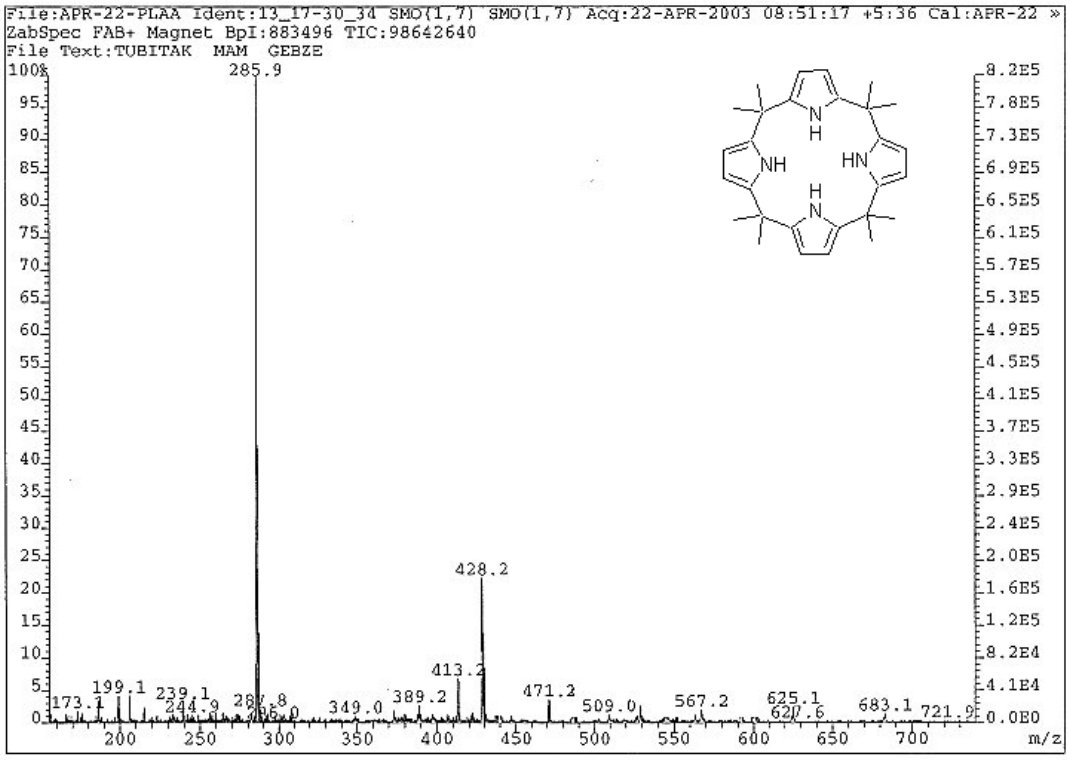
EK C. Tetraletilpiruvat kalix[4]pirol'ün FAB-Mass spektrumu



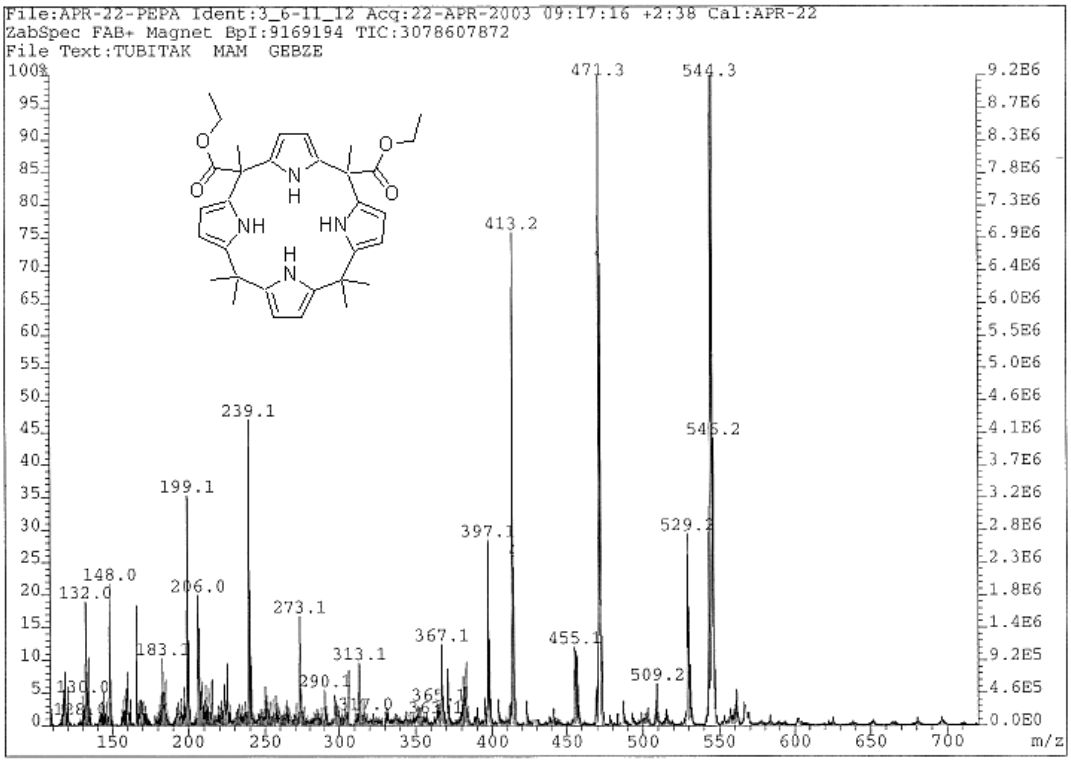
EK D. Kolon kromatografisi sonucunda ele geçen ilk ürünün IR spektrumu

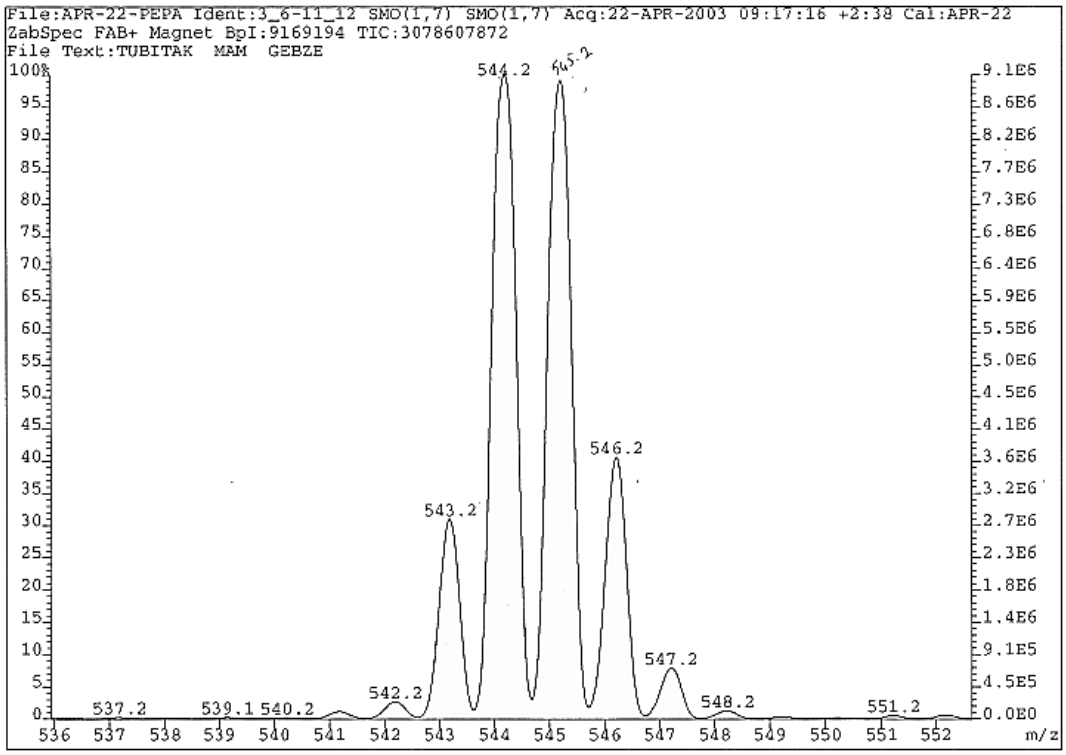


EK E. Kolon kromatografisi sonucunda ele geçen ilk ürünün FAB-Mass spektrumu

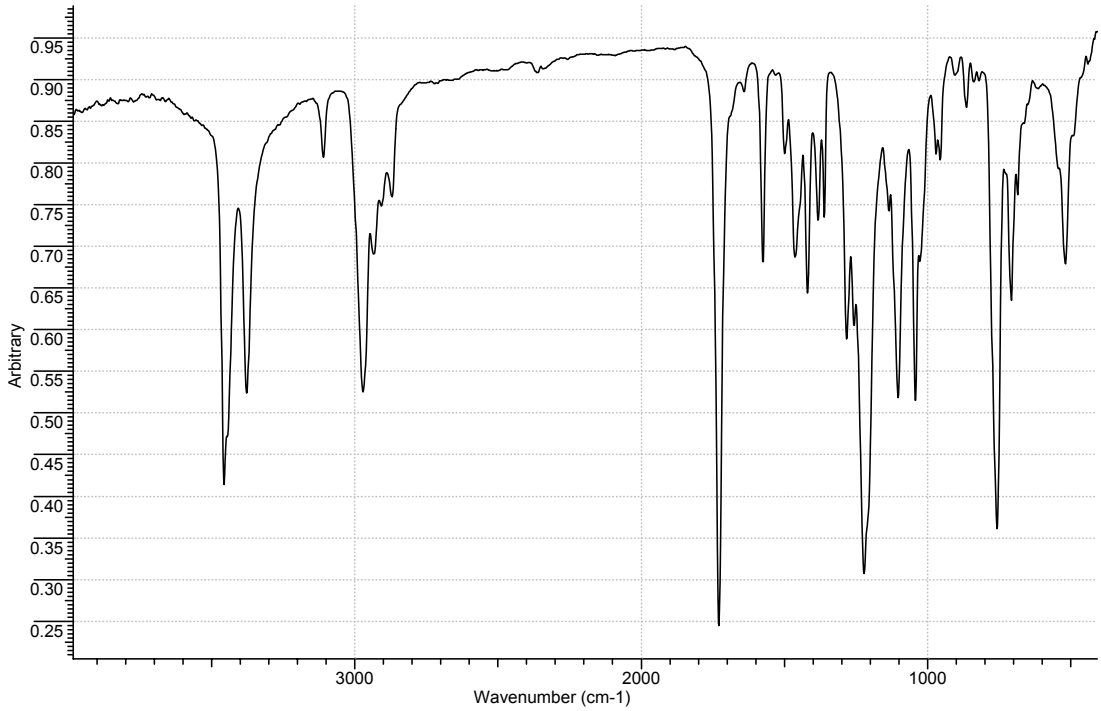


EK F. Tetraetilpiruvat kalix[4]pirolün FAB-Mass spektrumu





EK G. Tetraetilpiruvat kalix[4]pirolün IR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Niğde'de doğdu. Orta öğrenimini Kayseri'de tamamladıktan sonra 1996 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünde lisans eğitimine başladı ve 2000 yılında mezun oldu. Aynı yıl İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimyagerlik Y. Lisans programına başladı. Ekim 2002'de Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı.