



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KİRAL KALİKS[4]AREN-BAZLI TİYOÜRE
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve
ENANTİYOSEÇİCİ 1,4-KATILMA
REAKSİYONLARINDA KATALİZÖR
OLARAK KULLANIMI**

Hörü YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA Anabilim Dalı

**Aralık-2015
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Höru YILMAZ tarafından hazırlanan “KİRAL KALİKS[4]AREN-BAZLI TİYOÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ENANTİYOSEÇİCİ 1,4-KATILMA REAKSİYONLARINDA KATALİZÖR OLARAK KULLANIMI” adlı tez çalışması 17/12/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Yrd.Doç.Dr. Nejdet ŞEN

.....

Danışman

Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

.....

Üye

Doç.Dr. Mustafa DURMAZ

.....

Üye

Yrd.Doç.Dr. Nejdet ŞEN

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Ahmet Coşkun
FBE 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 results that are not original to this work.

Hörü YILMAZ

17.12.2015

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİRAL KALİKS[4]AREN-BAZLI TİYOÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ENANTİYOSEÇİCİ 1,4-KATILMA REAKSİYONLARINDA KATALİZÖR OLARAK KULLANIMI

Hörü YILMAZ

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman: Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

2015, 176 Sayfa

Jüri

Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

Doç.Dr. Mustafa DURMAZ

Yrd.Doç.Dr. Nejdet ŞEN

Bu çalışmada, literatürdeki prosedürlere göre *p-ter*-bütil fenol kullanılarak *p-ter*-bütil kaliks[4]aren sentezlendi ve daha sonra bu başlangıç maddesi iki basamaklı bir reaksiyon dizisi ile diamin türevine dönüştürüldü.

(±)-*trans*-1,2-Diaminosikloheksan, D- ya da L- tartarik asit kullanılarak enantiyomerlerine ayrıldı ve elde edilen enantiyosaf 1,2-diaminosikloheksan türevleri ftalik anhidrit ile mono korunmaya tabi tutuldu. Mono-korunmuş amin izotiyosiyanat türevine dönüştürülerek kaliks[4]aren diamin ile reaksiyona sokuldu. Kaliksaren bazlı tiyoüre katalizörlerinin sentezi için son basamak ise hidrazin hidrat ile EtOH içerisinde muamele sonucunda koruma grupları kaldırıldı ve -NH₂ kısmından metillendi.

p-ter-bütilfenolden çıkarak primer amin türevi sentezlendi. Sentezlenen primer amin türevi sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevi ile etkileştirildi, koruma grubu kaldırıldı ve alkilleme yapıldı. Bunun sonucunda *tersiyer* amin grubu içeren tiyoüre bazlı kiral bir katalizör elde edildi.

Elde edilen ürünler kristallendirme, kolon kromatografisi ya da her ikisi ile saflaştırılarak yapıları FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR teknikleriyle aydınlatıldı. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları ölçüldü. Daha sonra bu bileşikler çeşitli enantiyoselektif tepkimelerde kiral katalizör olarak kullanıldı.

Anahtar Kelimeler: Enantiyomerik fazlalık; Enantiyomerik tanıma; ¹H NMR spektroskopisi; Kaliks[4]aren; Kiral katalizör; Tiyoüre.

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS OF CHIRAL CALIX[4]ARENE-BASED THIOUREA DERIVATIVES and THEIR USE AS CATALYSTS IN ENANTIOSELECTIVE 1,4-ADDITION REACTIONS

Hörü YILMAZ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL and APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE OF IN CHEMISTRY

Advisor: Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

2015, 176 Pages

Jury

Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

Doç.Dr. Mustafa DURMAZ

Yrd.Doç.Dr. Nejdet ŞEN

In this study, according to literature procedures using *p-tert*-butyl phenol, *p-tert*-butyl calix[4]arene was synthesized and then the starting material was converted to the diamine derivative with a two-step reaction sequence.

(±) -trans-1,2-diaminocyclohexane was cleaved into its enantiomers using D- or L-tartaric acid and the resultant was subjected enantiopure 1,2-diaminocyclohexane derivatives mono protected with phthalic anhydride. Mono-protected amine is converted to the isothiocyanate derivative and it was reacted with calix[4]arene diamine. Calixarene-based thiourea catalyst for the synthesis of the final step, the protective groups removed by treatment with hydrazine hydrate in EtOH and it was methylated -NH₂ moiety.

p- tert- butylphenol out of the primary amine derivative was synthesized. The synthesized primers were interacted with an amine derivative of isothiocyanate derivative of cyclolohexanediamine, the protecting group was removed and alkylation was performed. Thiourea was obtained based catalyst containing a chiral tertiary amine groups in consequence.

The compounds were obtained after crystallization, column chromatography or both. The structures of the synthesized compounds were identified by FTIR, ¹H NMR ¹³C NMR and optical rotation measurements were also included. Then, this compound was used as chiral catalysts in various enantioselective reactions.

Keywords: Calix[4]arene; Chiral catalyst; Enantiomeric excess; Enantiomeric recognition; ¹H NMR spectroscopy; Thiourea.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT danışmanlığında hazırlanarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Tez konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT' a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin tüm aşamalarında yardım ve desteğini gördüğüm, beni bilgi ve önerileriyle yönlendiren değerli hocam Doç.Dr. Mustafa DURMAZ'a; her konuda yanımda olarak yardımını esirgemeyen kıymetli hocam Arş.Gör.Dr. Hayriye Nevin GENÇ'e; ayrıca çalışma arkadaşlarım, yüksek lisans öğrencileri, Aysun ÖZSEVER ve Ümmü VURAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak yanımda olmasalar bile daima yanımda hissettiğim, hayatımdaki en değerli varlığım sevgili aileme sonsuz sevgi, sabır ve destekleri için teşekkür ederim.

Hörü YILMAZ
KONYA-2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler.....	1
1.1.1. Kirallık ve optikçe aktiflik	2
1.1.2. Enantiyomerlerin seçici sentezi	6
1.1.3. Doğal bileşiklerin enantiyomerik saflığı.....	7
1.1.4. Stereojenik birim ve kiral bileşik tipleri	8
1.1.5. Merkezi kiral karbon ve silikon bileşikleri	10
1.1.6. Merkezi kiral azot ve fosfor bileşikleri.....	12
1.1.7. Merkezi kiral kükürt bileşikleri	14
1.1.8. Aksiyal olarak kiral bileşikler	14
1.1.9. Birden çok stereojenik birimi olan kiral moleküller: diastereomerler	16
1.2. Kaliksarenlere Giriş	17
1.2.1. Kaliksarenlerin tarihçesi	18
1.2.2. Kaliksarenlerin sentezi.....	20
1.2.3. Kaliksarenlerin adlandırılması.....	26
1.2.4. Kaliksarenlerin konformasyonları	27
1.2.5. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması.....	30
1.2.6. Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri.....	34
1.2.7. Kiral kaliksarenler.....	36
1.2.8. Kaliksarenlerin kullanım alanları.....	38
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	47
3. MATERYAL VE YÖNTEM	65
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler.....	65
3.2. Kullanılan Aletler	65
3.3. Sentez Çalışmaları	66
3.3.1. Kaliks[4]aren başlangıç maddelerinin sentezi	66
3.3.2. Sikloheksan diamin türevlerinin sentezi.....	70
3.3.3. Tiyoüre bazlı kiral kaliks[4]arenlerin sentezi	75
3.3.4. Tiyoüre bazlı kiral aminlerin sentezi	79
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	84
4.1. Çalışmanın Önemi	84
4.2. Kaliks[4]aren Başlangıç Maddelerinin Sentezi	85

4.3. Sikloheksan Diamin Türevlerinin Sentezi	86
4.4. Tiyoüre Bazlı Kiral Kaliks[4]arenlerin Sentezi	89
4.5. Tiyoüre Bazlı Kiral Aminlerin Sentezi	91
4.6. Sentezlenen Kiral Katalizörlerin Enantiyoseçici Reaksiyonlarda Kullanımı	94
4.7. 16 (a-m) Nolu Bileşiklerin Sentezi	99
4.7.1. (S)-3-(2-nitro-1-feniletıl)pentan-2,4-dion (16a).....	100
4.7.2. (S)-3-(1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16b).....	100
4.7.3. (S)-3-(1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16c)	101
4.7.4. (S)-3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16d).....	101
4.7.5. (S)-3-(1-(2-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16e).....	102
4.7.6. (S)-3-(1-(3-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16f)	102
4.7.7. (S)-3-(1-(4-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16g).....	103
4.7.8. (S)-3-(1-(2-florofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16h).....	104
4.7.9. (S)-3-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16i)	104
4.7.10. (S)-3-(1-(4-metilfenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16j)	105
4.7.11. (S)-3-(1-(4-klorofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16k).....	105
4.7.12. (S)-3-(1-(2,4-diklorofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16l).....	106
4.7.13. (R)-3-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16m)	106
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	108
KAYNAKLAR	109
EKLER	120
ÖZGEÇMİŞ	176

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

$[\alpha]_D$:	çevirme açısı
δ	:	kimyasal kayma değeri
Å	:	Ångström
bs	:	broad singlet
d	:	dublet
g	:	gram
J	:	etkileşme sabiti
m	:	multiplet
M	:	molarite
mL	:	mililitre
mmol	:	milimol
ppm	:	parts per million (Milyonda bir birim)
s	:	singlet
t	:	triplet
ter	:	tersiyer

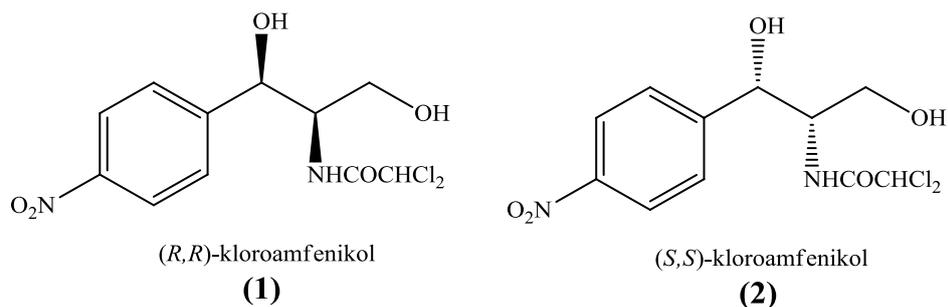
Kısaltmalar

AcOH	:	Asetik asit
ATR	:	Attenuated Total Reflection Probe
<i>ee</i>	:	Enantiomeric excess (Enantiyomerik fazlalık)
CaCl ₂	:	Kalsiyum klorür
CDCl ₃	:	Döterokloroform
CCl ₄	:	Karbontetraklorür
CH ₂ Cl ₂	:	Diklormetan
CHCl ₃	:	Kloroform
CH ₃ CN	:	Asetonitril
DMF	:	Dimetilformamid
E.N.	:	Erime noktası
EtOAc	:	Etil asetat
EtOH	:	Etil alkol
FTIR	:	Fourier Transform Kıızıl Ötesi Spektroskopisi
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi)
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
K ₂ CO ₃	:	Potasyum karbonat
MeOH	:	Metil alkol
MgSO ₄	:	Magnezyum sülfat
NaCl	:	Sodyumklorür
NaHCO ₃	:	Sodyum bikarbonat
NaOH	:	Sodyum hidroksit
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
UV-Vis	:	Ultraviyole Visible Spektroskopisi
THF	:	Tetrahidrofur

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Geçen 30 yıllık süreçte ilaçlar, tarımsal ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi yararlı kimyasal maddelere ve sıvı kristaller ile polimerler gibi materyal bilimi için gerekli enantiyomerik olarak saf bileşiklere olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır (Bornscheuer, 1999, Liese, 2001). Biyolojik etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı rasemik karışımlara göre çok daha etken oldukları görülmektedir (Schmid, 1998). Ayrıca tek enantiyomerden oluşan ilaçların ya çok az ya da hiç yan etkilerinin bulunmaması da etken maddelerin tek izomerlerinin elde edilmesine olan ilgiyi artırmaktadır (Sheldon, 1993). Kiral bir ilaç etken maddesinin enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri etkili olmaz ya da ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir (Stamatis, 1993). Bunun sonucu olarak biyolojik sistemler ve ilaçlar arasındaki kiral tanıma oldukça önemlidir. Örneğin softenon isimli bileşiğin (*R*)-enantiyomeri yatıştırıcı özellikte iken (*S*)-enantiyomeri, embriyoda bozukluğa yol açar. (Kilenyi, 1992). Diğer bir örnek ise kiral bir bileşik olan kloroamfenikol'dür (Şekil 1.1.). (*R,R*)-kloroamfenikol (**1**) antibakteriyel özellik gösterirken, (*S,S*)-kloroamfenikol (**2**) inaktif özellik göstermektedir.



Şekil 1.1. Kloroamfenikol'ün iki enantiyomeri

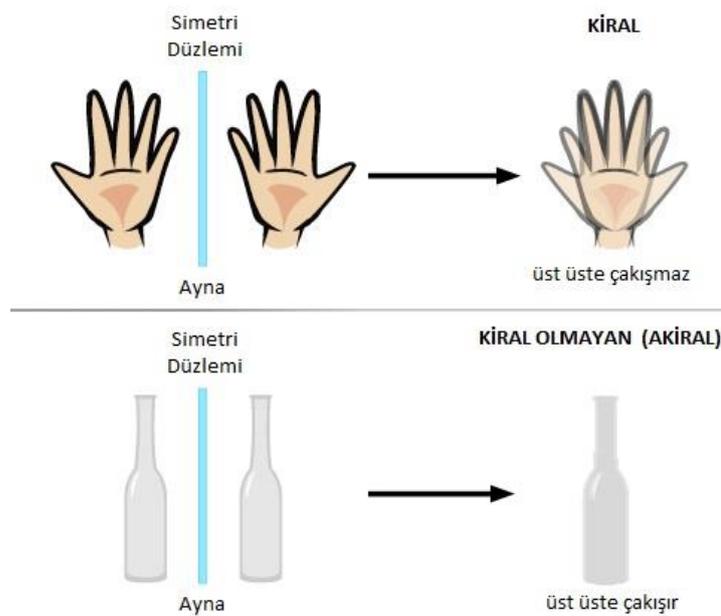
Bu gibi ilaçların rasemik olarak vücuda alınmasında gereken birim miktardaki etken maddeyi karşılamak için iki kat rasemik karışımdan almak gerekmektedir. Ayrıca başlangıç maddeleri ve kaynakların yarısı boşa harcıdığı için bu ekonomik açıdan

istenmeyen bir durumdur. Bu sebeple tek bir enantiyomer her zaman için rasemik karışıma göre daha fazla biyolojik aktivite gösterir.

Tüm bu nedenlerden dolayı yeni asimetrik sentez metotlarının geliştirilmesine duyulan ihtiyaç artmış ve son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır.

1.1.1. Kirallık ve optikçe aktiflik

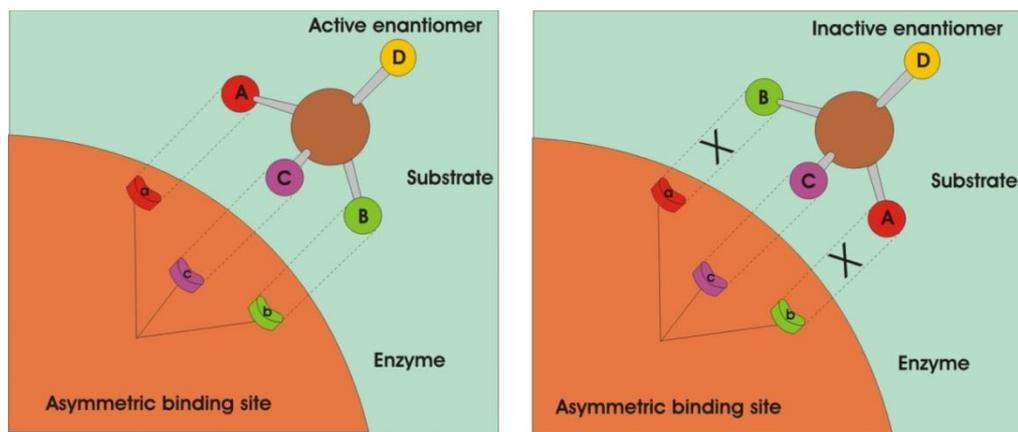
Kirallık (asimetriklik); üç boyutlu nesnelerin temel simetri özelliğidir. Eğer herhangi bir nesne ayna görüntüsü ile çakışmıyorsa kiral olduğu söylenebilir. Kimyasal anlamda kirallık moleküllerin üç boyutlu yapısına uygulanmaktadır. Bir bileşikte bulunan sp^3 hibritleşmesi yapmış olan herhangi bir karbon atomuna (veya tetrahedral yapıda olan Si, N, P, S gibi atomlar) dört farklı grup bağlıysa bu bileşiğe kiral (asimetrik) denir. Birçok bileşik; molekül yapıları tamamen aynı fakat ayna görüntülerinden kaynaklanan, atomların uzaydaki dizilişleri farklı olan iki farklı şekilde elde edilebilirler. Kiral bileşikler molekül içi simetri düzlemi içermediğinden asimetrik moleküller olup ayna görüntüsü birbiriyle üst üste çakışmayan iki konfigürasyon izomerine sahiptirler. Meydana gelen bu iki izomer, enantiyomerler olarak adlandırılır ve birbirleri ile enantiyomerik oldukları söylenir.



Şekil 1.2. Kirallık ve ayna görüntüsü

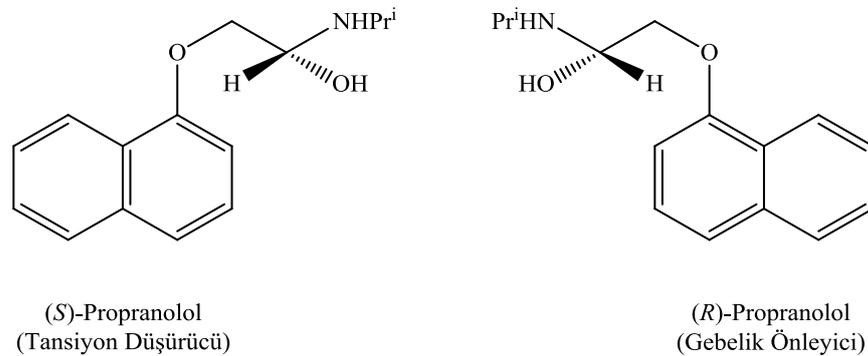
Enantiyomerler, aynı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Enantiyomerleri birbirinden ayıran tek bir özellik vardır. Bu da düzlem polarize ışığın düzlemini değiştirme yönüdür. Bu durumda enantiyomerler birbirinden farklı olarak hareket eder ve analizleri mümkün olabilir. Optikçe aktiflik olayı, enantiyomerlerin adlandırılmasının temelini oluşturur. Buna göre düzlem polarize ışığın düzlemini saat yönünde çeviren alanin ($[\alpha]_D = +14,6$ c 15 M HCl); (+)-alanin olarak adlandırılırken aynı şartlar altında tam zıt ve eşdeğerde çevireni ise ($[\alpha]_D = -14,6$), (-)-alanin olarak adlandırılır. Enantiyomerlerin karışımında bulunan her bir maddenin tek tek çevirme açıları toplandığı zaman enantiyomerik kompozisyon ortaya çıkarılır.

Canlı organizmalarda bulunan kimyasal yapılar genellikle tek bir enantiyomerik formda bulunurlar. Örneğin; amino asitler L- formunda şekerler ise, D- formundadır. Kiral bir molekülün; örneğin bir ilacın enantiyomerleri kiral olmayan bir ortamda aynı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir. Kiral bir ortamda ise, enantiyomerler farklı kimyasal ve farmakolojik davranışlar gösterir. Doğal sistemler kiral biyolojik materyallerden oluştuğu için dışarıdan alınan rasemik bir ilaç ya da besin maddesinin her bir stereoizomeri ile ayrı ayrı yollar ve mekanizmalarla etkileşerek farklı farmakolojik aktivite gösterirler. Diğer bir ifadeyle canlı tarafından alınan kiral bir maddenin R-enantiyomeri, S-enantiyomeri gibi davranmak durumunda değildir. Bunun sonucunda stereoizomerlerden bir tanesi istenen terapik aktiviteyi gösterirken diğeri inaktif ya da zararlı etki üretir.



Şekil 1.3. Asimetrik bir ortamda enantiyomerlerin davranışının gösterimi

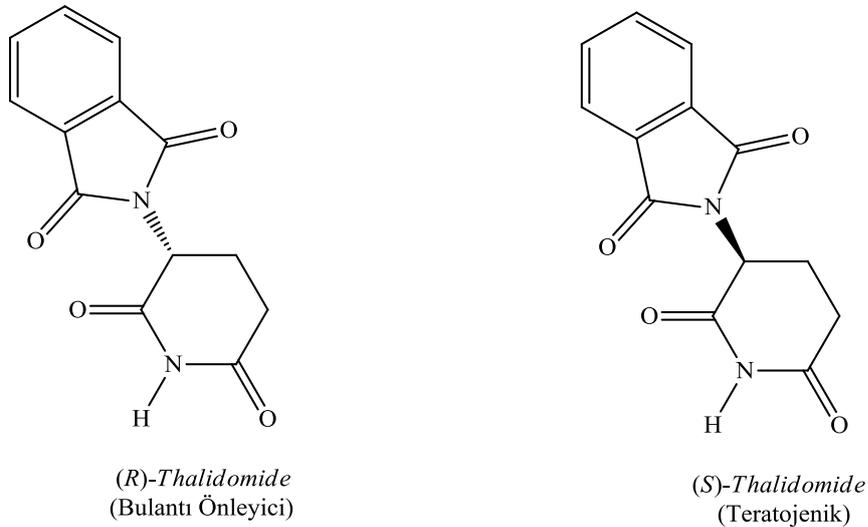
Herhangi bir ilacın iki enantiyomeri arasındaki davranış farkı Şekil 1.3.'de gösterildiği gibi kiral bir ilaç ile kiral bağlanma bölgesi arasındaki etkileşme kullanılarak açıklanabilir. Bu durumda enantiyomerlerden birisi biyolojik olarak aktif diğeri ise aktif değildir. İlacın A, B ve C ile gösterilen kısımları bağlanma bölgesindeki a, b ve c kısımları ile etkileşmelidir. Şekilde de görüldüğü gibi ilacın aktif enantiyomeri üç boyutlu olarak öyle bir düzenlenmiştir ki ilacın A, B ve C kısımları reseptörün a, b ve c kısımları ile etkileşir. Buna karşılık aktif olmayan enantiyomerin benzer kısımları hiçbir şekilde reseptörle aynı şekilde etkileşmez. Örneğin propranolol molekülü 1960'lı yıllarda geliştirilmiştir. İlk başarılı β -bloker olan bu yapı, yüksek tansiyonun tedavisinde kullanılmıştır. Ancak ilacı kullanan hasta bayanların hamile kalamadığı belirlenmiş; her iki enantiyomer birbirinden ayrılarak, (*S*)-(-)-propranololun β -bloker olarak, (*R*)-(+)-propranololun ise, gebelik önleyici olarak etki ettiği belirlenmiştir (Şekil 1.4.). Bu nedenle klinik kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir. (*S*)-(-)-propranolol, AstraZeneca tarafından 'Inderal' ticari ismiyle tansiyon düşürücü olarak pazarlanmaktadır.



Şekil 1.4. Propranolol bileşiğinin enantiyomerleri ve ilaç olarak etkinlikleri

Thalidomide ise, 1950'li yıllarda hamile bayanlarda sabahları oluşan bulantıyı önlemek amacıyla geliştirilen bir ilaçtır. Rasemik karışım şeklinde kullanılan *thalidomide* bulantıyı önlerken doğan çocukların sakat olmasına neden olmuştur. Bunun nedeni; (*R*)-enantiyomeri bulantı önleyici etki gösterirken, (*S*)-enantiyomerinin teratojenik etki göstermesidir. Hatta saf (*R*) enantiyomer kullanıldığı zaman bile problemlerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Çünkü metabolik şartlar altında her iki enantiyomer birbirine dönüşebilmektedir. Dünya, kullanımdan kaldırılan *thalidomide*'in

miras bıraktığı 10.000 civarındaki *thalidomide* bebekle (*thalidomide babies*) yaşamayı ve onların yaşam kalitesini nasıl artırabileceğini düşünmektedir.



Şekil 1.5. *Thalidomide* bileşiğinin enantiyomerleri ve canlı vücudundaki etkisi

Bazı durumlarda kiral merkez içeren bir molekülün kısımları hedefle etkileşme konusunda aktif rol oynamaz. Bu durumda her bir enantiyomer benzer ya da eşit farmakolojik etki gösterebilir. Kiral bir ilacın enantiyomerleri biyolojik olarak bulunabilirlik, metabolize olma oranı, vücuttan dışarıya atılma oranı açısından reseptörler, taşıyıcılar ve enzimler için farklı özellikler gösterebilir. Tek enantiyomer içeren ilaçlar kullanıldığı zaman potansiyel olarak daha basit, daha seçici farmakolojik özellikler, daha geliştirilmiş terapik etkiler, daha basit farmakokinetik özellikler ve buna bağlı olarak daha az ilaç etkileşmeleri karşımıza çıkar. Buna göre rasemik karışım yerine tek enantiyomer içeren ilaçlar kullanıldığında daha mükemmel sonuçlar elde edilebilir.

Kiral özellik taşıyan bileşiklerin tanınması, tek hücreli organizmalardan daha kompleks hayvansal yapılara kadar bütün biyolojik sistemlerde yer alan temel bir olaydır. Biyolojik olarak önemli birçok tepkimenin seçiciliği ve pozitif etkisi kiral etkileşmeler üzerine kuruludur. 1992 yılındaki Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından konulan sınırlamadan bu yana ilaç üreticilerinden, her bir enantiyomerin özelliklerinin değerlendirilmesi ve üretilen ilaçların saflığının doğrulanması

istenmektedir. İlaç piyasaya tek bir enantiyomer halinde sunulsa bile her iki enantiyomerin farmasotik özellikleri ve toksik özellikleri ayrı ayrı belirlenmelidir.

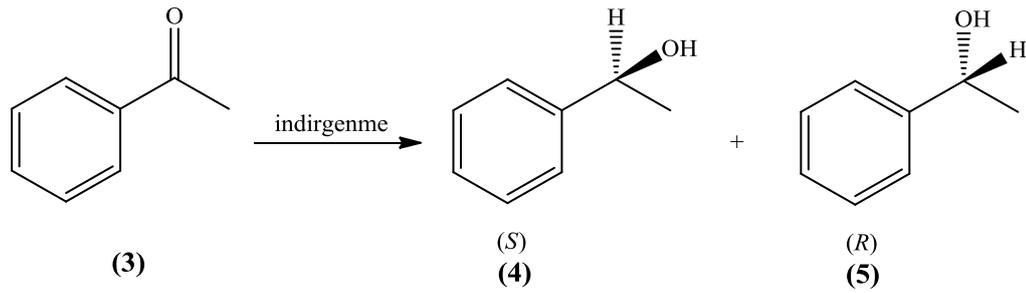
1.1.2. Enantiyomerlerin seçici sentezi

Asimetrik sentez, kiral olmayan bir birimin bir substrat molekülle kiral bir moleküle dönüştürülmesi ve bu dönüşümde muhtemel izomerlerin eşit olmayan miktarda oluşumunu sağlayan bir sentez şekli olarak tanımlanabilir. Kiral olmayan bir substrat sadece bir asimetrik merkez taşıyan kiral bir ürünün iki enantiyomerinin eşit olmayan karışımına dönüştürülür. Amaç, istenen enantiyomerin mümkün olan en yüksek oranını elde etmektir ki bu da enantioselektifliği maksimuma ulaştırmaktır. Bir tepkime, bir enantiyomeri, onun ayna görüntüsünden daha fazla oluşturacak şekilde enantiyomer oluşumuna yol açarsa, bu tepkimeye enantioseçimli denir. Bir tepkimenin enantioseçimli olabilmesi için kiral bir reaktif, çözücü veya katalizör, tepkime üzerinde etkili olmalıdır.

Enantioselektifliğin derecesi genel olarak enantiyomerik fazlalık (*enantiomeric excess: (e.e.)*) ile ifade edilir. Burada ana enantiyomer ve yan enantiyomerlerin oranı yüzde olarak ifade edilir.

$$e.e. = \frac{\%bir\ enantiyomer - \%diğer\ enantiyomer}{Her\ iki\ enantiyomerin\ toplamı}$$

Örneğin asetofenonun asimetrik olarak indirgenmesi ile enantiyomerik alkoller **(4)** ve **(5)** elde edilir (Şekil 1.6.). Eğer 90:10 gibi bir oranda elde edilirlse enantiyomerik fazlalık %80'dir. Benzer şekilde %90'lık bir *e.e.*, enantiyomerler arasındaki oranın 95:5 olduğunun ifadesidir. Enantiyomerik oran yerine bütün durumlarda enantiyomerik fazlalık terimini kullanmanın nedeni doğrudan doğruya optikçe saflığı ifade etmesidir. Buna göre yukarıdaki örnekte **(4)** nolu bileşiğin optikçe çevirme açısı -120° ve **(5)** nolu bileşiğin çevirme açısı ise $+120^\circ$ 'dir. %80'lik *e.e.*'de bir örnek %90 **(4)** ve %10 **(5)** bileşiğini verir. Bunların net optikçe çevirme açısı $[0,9x(-120^\circ)] + [0,1x(+120^\circ)] = -96^\circ$ 'dir. Bu değer %80 oranında saf olan enantiyomerin çevirme açısıdır.



Şekil 1.6. Asetofenon'un indirgenmesi

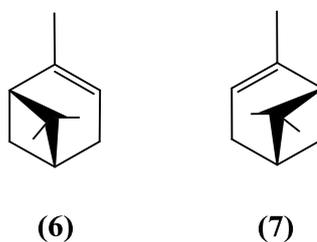
%100 *e.e.*'li bir madde enantiyomerik olarak saf bileşiktir ve homokiral terimi kullanılabilir ancak bu terim popüler değildir. *e.e.*'nin %100 olduğu bir ürünü veren reaksiyon enantiospesifik olarak adlandırılır. Çünkü bu ideal bir durumu ifade eder ve pratikte enantioselektif terimi kullanılır. %0'lık *e.e.* enantiyomerlerin 1:1 karışımını ifade eder ve (\pm) terimiyle gösterilir. Kiral bir bileşikte reaksiyon esnasında asimetric merkez yok edilir ve ardından rastgele yeniden oluşturulursa *e.e.* düşmeye başlar ve sonuçta sıfıra ulaşır. Bu da rasemleşme olarak tanımlanır. Rasemik bir bileşikte bile her bir molekül bireysel olarak kiraldır ve enantioselektif bir reaksiyondan üretmek için kiral-nonrasemik terimi ile ifade edilir.

Sonuç olarak saf bir enantiyomerin ve rasematın çözünürlüklerinin eşit olması gerekli değildir. Katı bir rasemik bileşik için gerçekleştirilen kristallendirmede yine rasemik kristal elde edilir. Bazı durumlarda her bir enantiyomerin kristalleri birbirinden ayrılabilir. Kristallendirme esnasında ortamdaki sürekli kristal çekilerek *e.e.* oranı artırılabilir. Enantiyomer ya da rasemat kristallendirme ile ayrılabilir. Bu olaya enantiyomerik zenginleştirme denir. Bazı durumlarda çok kullanılan bu metot ile %60, %80'lik *e.e.*'ler yakalanabilir. Asimetric sentez sonrasında ise bir ya da iki kristallendirme sonucunda %95'lik *e.e.*'lere ulaşılabilir.

1.1.3. Doğal bileşiklerin enantiyomerik saflığı

1960'lı yıllarda başlayan ve polarimetrik olmayan, doğrudan *e.e.*'nin belirlenmesine dayanan metotların geliştirilmesine kadar, doğal olarak meydana gelen birçok kiral bileşiğin içerdiği enantiyomerik oran hakkında tam bir belirleme yolu yoktu. Genellikle defalarca gerçekleştirilen enantiyomerik zenginleştirmeden sonra en yüksek optikçe çevirmenin elde edildiğine inanılırdı ve bu da çoğunlukla rezölüsyon ile

gerçekleştirilirdi. Eğer değişik yollardan elde edilen kiral bir yapı örneği aynı maksimum çevirmeyi gösterirse o yapının saf olduğu düşünülürdü. Bu bilgilere karşın genellikle doğal kaynaklardan elde edilen bütün bileşiklerin enantiyomerik olarak saf olduğuna inanılırdı. Bütün bunlar şu anda bile geçerli olmasına rağmen, bunun dışında kalan bazı noktalar vardır. Tabiatdaki pek çok önemli kiral bileşik enantiyomerik yapıda sentezlenir. Örnek olarak pratikte önemli bir kullanım alanı bulunan ve bir terpen olan (+)- α -pinene (**6**) verilebilir. Bu bileşik alkenlerin kiral boran bileşiklerinin oluşumunda oldukça önemlidir. Fakat çam reçinesinden elde edilen ve ticari olarak satılan bu maddenin *e.e.* değeri sadece %92'dir. %4 kadarı da (-)-enantiyomer (**7**) taşır (Şekil 1.7.).



Şekil 1.7. α -pinene bileşiğinin enantiyomerleri

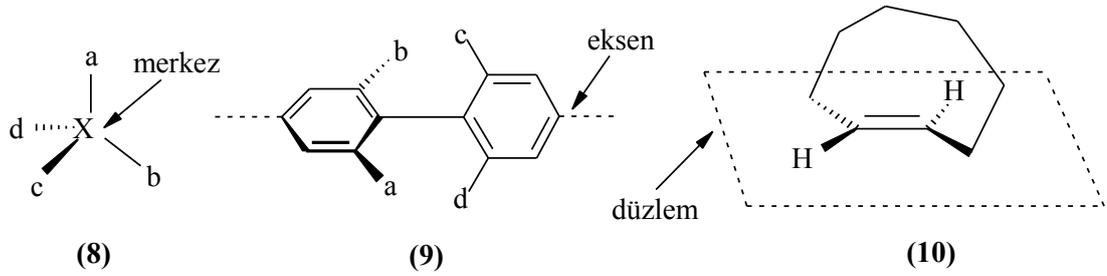
Sonuç olarak doğal bileşiklerin son zamanlarda gerçekleştirilen pek çok total sentezle elde edilen ürünlerin optikçe çevirme açısı değerlerinin daha önceden enantiyomerik olarak saf olduğu düşünülen doğal materyallerden daha büyük olduğu görülmüştür. Tabiat, çok sayıdaki bileşiği enantiyomerik formda üretir ve bu da asimetrik sentezin temelini oluşturur.

1.1.4. Stereojenik birim ve kiral bileşik tipleri

Stereoizomerlerin var olduğu bir molekül içindeki bir birim stereojenik birim olarak adlandırılır. Pek çok kiral molekülün asimetrikliği bir ya da daha çok stereojenik birimin varlığından kaynaklanır. Fakat stereojenik bir birimin olması asimetriklik için tek başına yeterli değildir. Asimetriklik için molekül mutlaka ayna görüntüsü ile çakışmamalıdır. Basit kiral moleküller stereojenik birim tipine göre 3 gruba ayrılırlar. Bunlar; merkezi, aksiyal ve düzlemseldir (Şekil 1.8.).

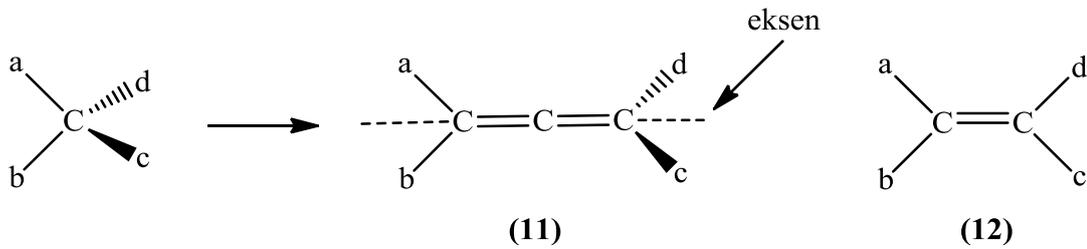
Merkezi kiral molekül; atom ya da grupların stereojenik merkezdeki düzenlenmelerinden kaynaklanan asimetrikliktir. (8) nolu bileşik bu gruba ait bir örnektir ve bu kiral moleküllerin en genel grubunu gösterir.

Aksiyal kiral moleküldeki asimetriklik ise; atom ve grupların stereojenik eksene göre düzenlenmelerine dayanır. (9) nolu biaril bileşiği bu gruba ait bir örnektir ve oldukça fazla kullanılır.



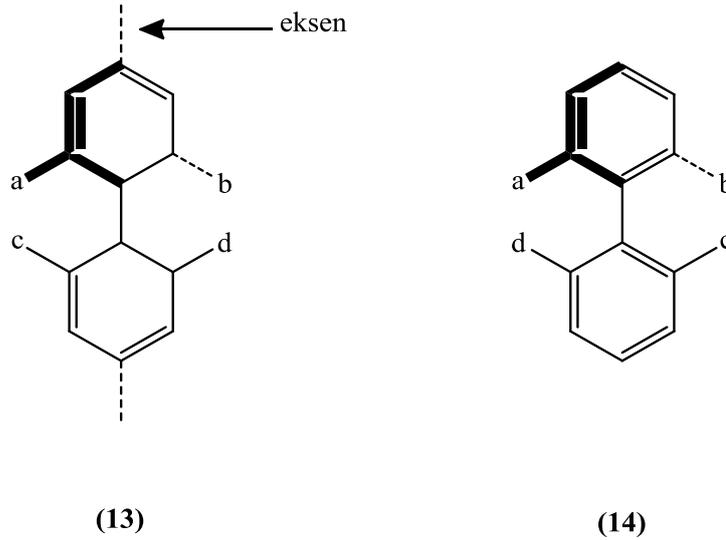
Şekil 1.8. Kiral bileşik tipleri

Aksiyal kiral bileşiklerin en önemli iki sınıfı allenler ve gizli biarillerdir. İlk bakışta bir allen (11) dörtyüzlü gibi geriliyor olabilir. Dörtyüzlüde olduğu gibi düzlemler aC_b ve cC_d birbirine açıktır ve sonuçta allenlerin genel tipi kiraldır (11). Bu durum E-Z izomerisinden dolayı alkenlere (12) zıttır (Şekil 1.9.).



Şekil 1.9. Allenlerin yapısı

Gizlenmiş biariller, C-C tek bağının etrafında dönebilmeleri yüzünden asimetrikliğin farklı bir tipinin örnekleridir. (13) nolu bileşik gibi bir bileşikte o-sübstitüentler yeterince büyüktür ve birbiri ile yer değiştiremez (13) ve enantiyomeri (14) şeklinde iki formu vardır; bunlar birbirine dönüşemezler (Şekil 1.10.).

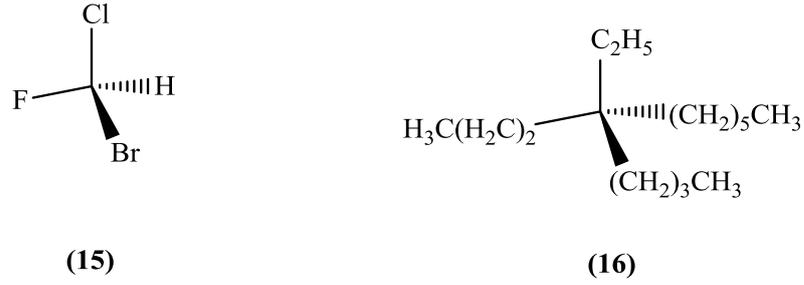


Şekil 1.10. Biaryl bileşiklerinin yapısı

Son grup ise, düzlemsel asimetricliktir. Bu durumda da atom ve gruplar stereojenik düzleme göre düzenlenmişlerdir ve (E)-siklookten (**10**) de görülmektedir. Bu tip bileşikler nadiren görülür (Şekil 1.8.).

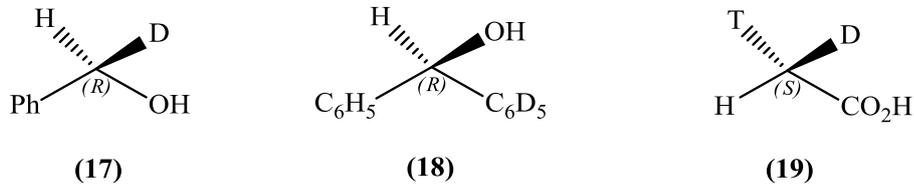
1.1.5. Merkezi kiral karbon ve silikon bileşikleri

Kiral bileşiklerin büyük bir çoğunluğu kiral merkezlidir ve bir ya da daha çok stereojenik karbon taşırlar. En basit kiral moleküllerden biri (**15**) nolu bileşiktir ve son zamanlarda enantiyomerik olarak saf elde edilen bu bileşiğin çevirme açısı $[\alpha]_D = +1.6^\circ$ 'dir. Bu bizi optikçe aktifliğin ilginç bir özelliğine götürür. Bu da çevirmenin büyüklüğünün yapıda bulunan ve ışıkla iç ilişkide bulunan kromoforların varlığına bağlı olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle doymuş hidrokarbonlar gibi tamamen polarize olmayan kiral moleküller ölçülemeyecek kadar küçük $[\alpha]$ gösterirler. Örneğin enantiyomerik saf hidrokarbon (**16**) 1959'da Wynberg tarafından hazırlandı ve tahminen açının ≈ 0.00002 olduğu bulundu. Fakat bu herhangi bir polarimetre ile belirlenemedi (Şekil 1.11.).



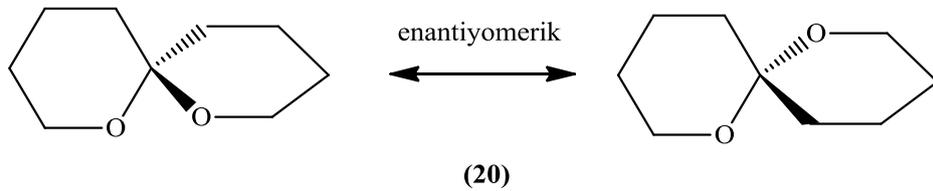
Şekil 1.11. Kiral molekül örnekleri

Küçük çevirmeler diğer bir grup kirale bileşiklerde de görülmüştür. Bunlar yapısında izotop bulunduran kirale yapılar. Kirale benzil alkol (17) ve difenil metanol (18)'ün her ikisi de saf enantiyomerler olarak elde edildi ve çevirme açıları $+0.7^\circ$ ve -1.0° olarak bulundu. Asetik asit (19) ise hidrojenin her üç izotopundan dolayı kiraldır. Arigoni tarafından hazırlanmış ve biyosentetik olarak enzimatik stereoselektifliği açıklamak için kullanılmıştır (Şekil 1.12.).



Şekil 1.12. Yapısında izotop bulunduran kirale yapılar

İki halkanın birbirine bitişik olduğu spiro bileşikler de kiraldır. Buna ait örnek ise, zeytin sineği feromonudur (20) (Şekil 1.13.).

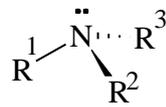


Şekil 1.13. Zeytin sineği feromonu

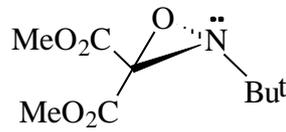
Silikon bileşikleri de tetrahedral silisyum atomlarının etrafında kiraldır. Fakat bununla ilgili çok az çalışma vardır.

1.1.6. Merkezi kiral azot ve fosfor bileşikleri

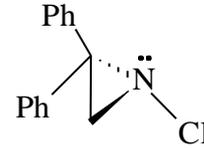
Simetrik olmayan dallanmış aminler **(21)** potansiyel olarak kiraldır. Çünkü üç gruplu yalancı tetrahedral yapıdadır. Ortaklanmamış elektron çifti vardır. Normal şartlar altında azot merkezinde hızlı bir dönüşüm (rasemleşme) olur ve bu da enantiyomerlerin ayrılmasını engeller. Ancak elektron çekici grupları bulduran küçük halkalarda azot bulduran bu gibi özel durumlarda elde edilen bileşikler, azotun konumundan dolayı kiraldır. Örnek **(22)** ve **(23)** nolu bileşiklerin çevirme açıları $+75^\circ$ ve -284° 'dir.



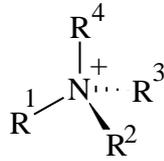
(21)



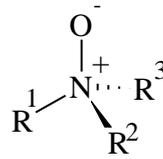
(22)



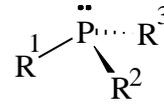
(23)



(24)



(25)



(26)

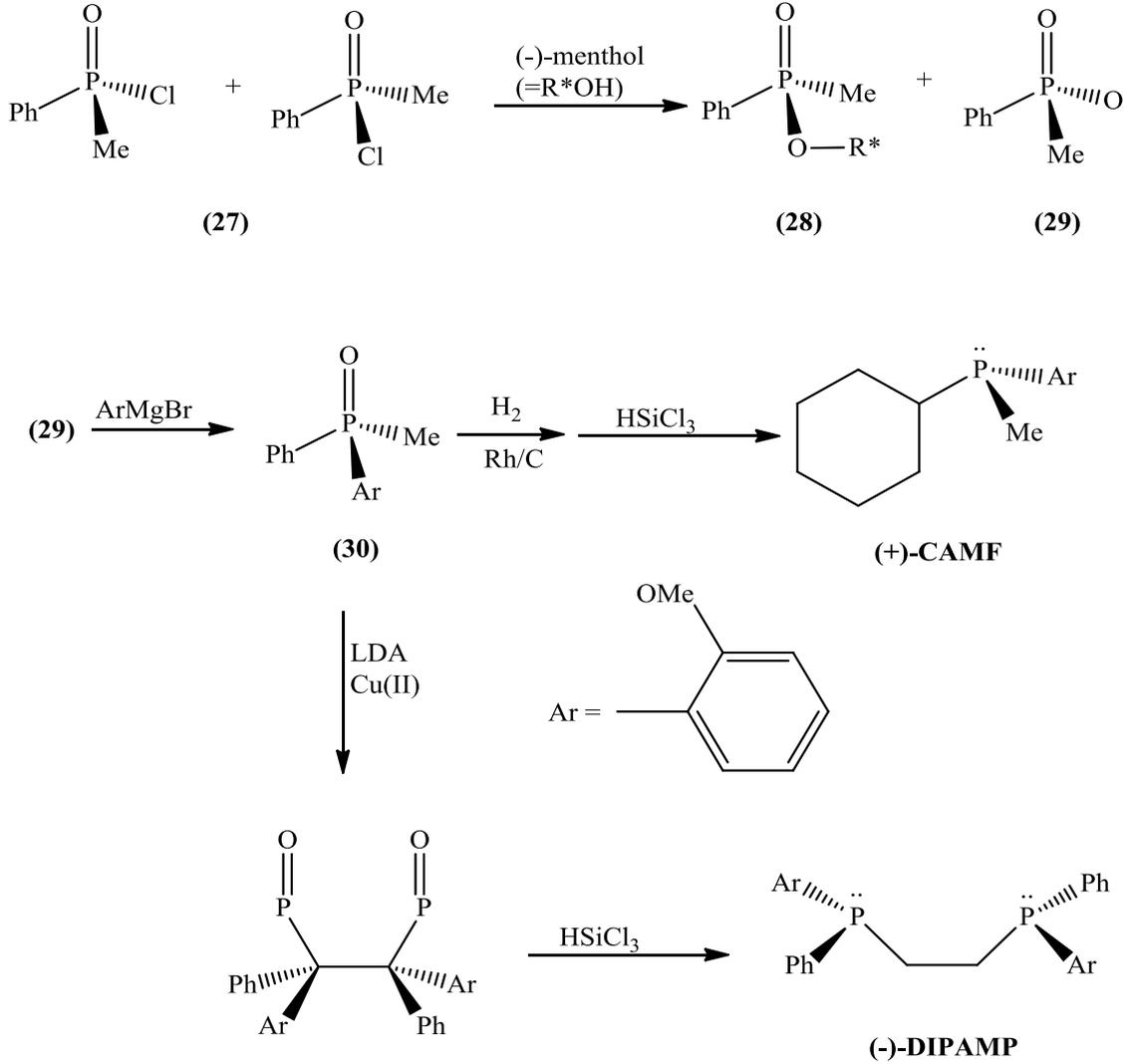
Şekil 1.14. Merkezi kiral azot ve fosfor bileşikleri

Kuartern amonyum tuzları **(24)** ve *tersiyer* amin oksitler **(25)**, ortaklanmamış elektron çifti bir elektrofile bağlı ise potansiyel olarak kiraldır.

Aminlerin aksine fosfinlerdeki yapı dönüşümü oda sıcaklığında çok azdır ve fosfinler **(26)** iyi bilinen bir kiral bileşik sınıfını oluştururlar. Özellikle geçiş metalleriyle gerçekleşen asimetrik sentezlerde ligand olarak değerlidirler (Şekil 1.14.).

Aşağıdaki örnek (+)-CAMP ve (-)-DIPAMP'nin hazırlanışını gösterir. Rasemik başlangıç maddesi **(27)** ilk önce enantiyomerik saf (-)-mentolün reaksiyonuyla ayrılarak sülfinat esterlerin karışımı **(28)** ve **(29)**'u verir. Bunlar **(29)**'un saf izomerini vermek üzere ayrılır ve sonra *o*-anisilMgBr ile reaksiyona girer. Konfigürasyon dönüşümü görülür ve enantiyomerik saf fosfin oksit **(30)** elde edilir. **(30)**'daki fenil halkasının

seçimli hidrojenasyonu ve onu takip eden fosfor üzerindeki konfigürasyon dönüşümü ile (+)-CAMP'ı verir. Metil grubu içinde oksidatif çiftleşme olur ve deoksijenasyon gerçekleşir, tekrar dönüşüm ile (-)-DIPAMP elde edilir (Şekil 1.15.).

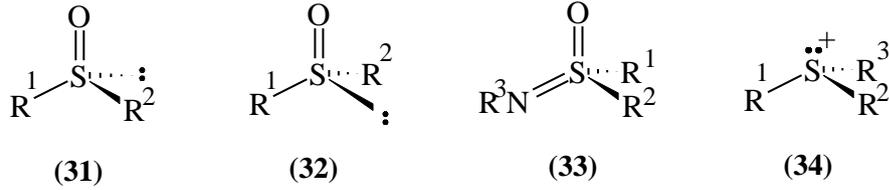


Şekil 1.15. (+)-CAMP ve (-)-DIPAMP'nin hazırlanışı

Kiral fosfinlerin sentezinde gösterildiği gibi diğer iki tip fosfor bileşikleri fosfinat ester (29) ve fosfin oksit (30)'dur. Gerçekte tetrahedral merkeze 4 farklı grubun bağlanmasıyla tetrakoordine olmuş fosfor bileşikleri kiraldır.

1.1.7. Merkezi kiral kükürt bileşikleri

Kiral kükürt bileşiklerinin en önemli sınıfı sülfoksitlerdir. Ortaklanmamış elektron çiftlerinin varlığından dolayı, kükürt üzerindeki stereokimya piramidaldır ve genel olarak moleküller (31) ve (32) nolu bileşiklerdir. (31) ve (32) birbirinin enantiyomeridir. Sülfoksitler asimetrik sentezde oldukça büyük önem taşırlar ve fosfinler gibi yapılar genellikle enantiyomerik olarak saf bir şekilde rezölüsyon ile elde edilir.

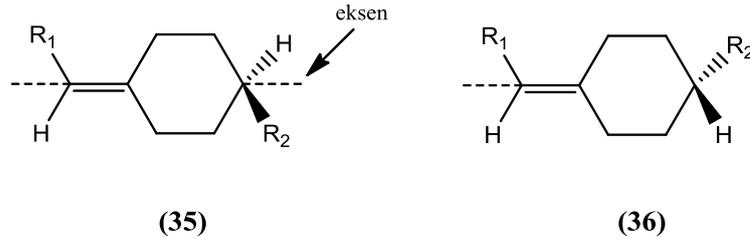


Şekil 1.16. Merkezi kiral kükürt bileşikleri

Eğer (31) ve (32) nolu bileşiklerde olduğu gibi ortaklanmamış e^- çifti çift bağlı oksijen ile yer değiştirirse elde edilen sülfon kiral değildir. Bunun yerine N ile çift bağ oluşturulursa diğer bir tip kiral kükürt bileşiği elde edilir. Sülfoksimin adı verilen (33) nolu bileşik asimetrik sentezlerde kullanılmaktadır. Sülfonyum tuzları da (34) potansiyel olarak kiraldır (Şekil 1.16.).

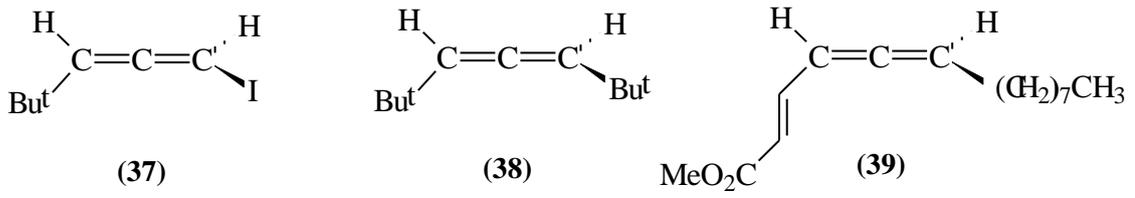
1.1.8. Aksiyal olarak kiral bileşikler

İncelenecek olan aksiyal kiral bileşiklerin en önemli iki sınıfı allenler ve gizli biarillerdir. İlk bakışta bir allen dörtyüzlü gibi geriliyor olabilir ama allenlerin genel tipi kiraldır. Aksiyal olarak kiral moleküllerin bir örneği de 4-alkil alkilidensikloheksan (35)'dir ki bu bileşik halka içinde yayılan bir çift bağla allende olduğu gibi görülür. Bu tip bileşikler çalışılmaktadır ve ya alken fonksiyonunun E-Z izomerizasyonu veya tetrahedral bir merkezde dönüşümüyle zıt enantiyomerine (36) dönüşebilir (Şekil 1.17.).



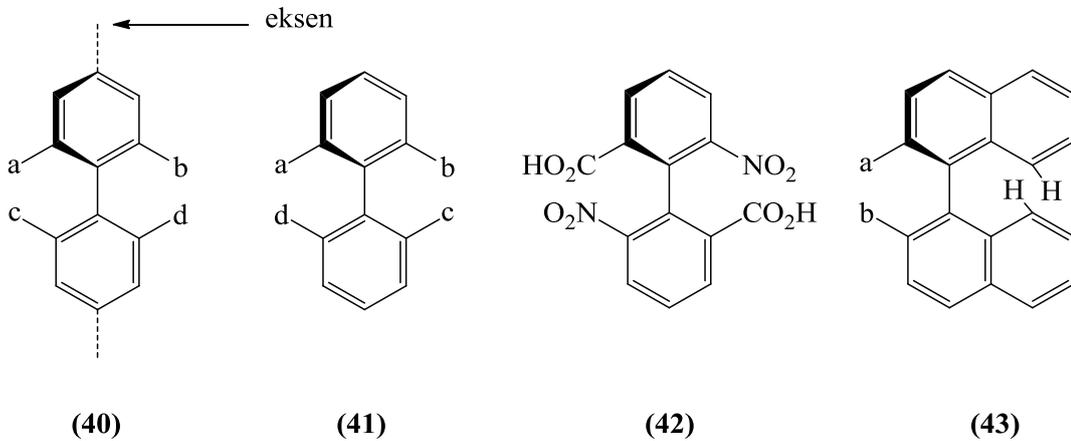
Şekil 1.17. 4-alkil alkilidensikloheksan yapısı

Bu birbirinden farklı olan çift için yeterlidir. Örnekler enantiyomerik olarak saf allenler (37) ve (38) ile sağlanır ki bunların çevirme açıları -314° ve -124° 'dir. Allen fonksiyonu da doğal bileşiklerde ara sıra bulunabilir ve erkek ağaç kabuğu böceği feromonudur. *Acanthoscelides obtestus* $[\alpha]_D = -176^\circ$ olan enantiyomeri (39), %74 *e.e.* ile bulunmaktadır (Şekil 1.18.).



Şekil 1.18. Enantiyomerik olarak saf allenler ve erkek ağaç kabuğu böceği feromonunun yapısı

Gizlenmiş biariller C–C tek bağının etrafında gizlenmeleri yüzünden asimetrikliğin farklı bir tipinin örnekleridir. (40) ve enantiyomeri (41)'in iki formu vardır; bunlar birbirine dönüşemez.



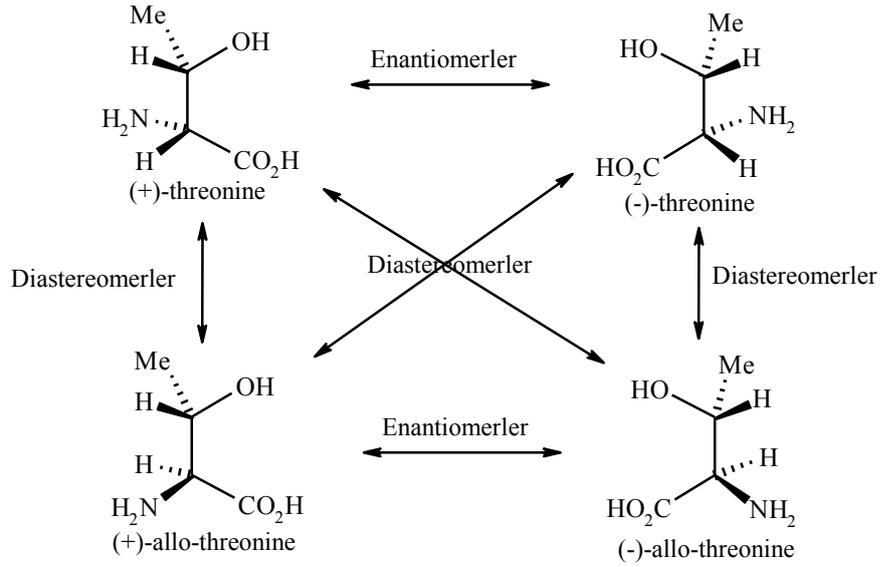
Şekil 1.19. Gizlenmiş biariller, dinitro-diasit, 2,2-di süstitüe binaftil yapıları

Gerçekte halkalar birbirine açıktır ve a-d grupları boşlukta tetrahedral düzenlenmesi alırlar. Allenlere gelince birbirinden farklı olan tüm dört gruba artık ihtiyaç göstermez. Buna örnek olarak dinitro-diasit (**42**) verilebilir. Bu gibi kiral bileşiklerin enantiyomerleri prensipte herhangi bir kovalent bağ kırılmaksızın birbirine dönüşebilir ve konformasyonel asimetriklik veya atropizomerizm olduğu söylenir, enantiyomerler atropizomer olarak adlandırılır. 2,2-di süstitüe binaftiller (**43**) her bir naftalin çekirdeğinin 8 pozisyonundaki hidrojen atomlarının sterik engeli yüzünden atropizomerizmin başka bir örneğidir (Şekil 1.19.).

1.1.9. Birden çok stereojenik birimi olan kiral moleküller: diastereomerler

Eğer bir molekülde sadece bir stereojenik merkez (asimetrik karbon) varsa bu bileşiğin iki stereoisomeri vardır ve bunlar birbirinin enantiyomerleridir. Ancak pek çok organik bileşikte birden fazla stereojenik merkez bulunmaktadır. Bu durumda izomer sayısı 2^n formülüyle hesaplanır. Buna göre eğer bileşikte 2 tane asimetrik karbon varsa muhtemel stereoisomer sayısı $2^2=4$ 'tür. Bu izomerlerden birbirinin ayna görüntüsü olanlar enantiyomerlerdir. Ayna görüntüsü olmayanlar ise diastereomer olarak adlandırılırlar. Diastereomerler, farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterirler ve kristallendirme, destilasyon veya kromatografik metotlarla birbirinden ayrılabilir.

İki enantiyomerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımıyla oluşan karışıma *rasemik* karışım ya da *rasemat* denir. Rasemik karışımlarda bulunan enantiyomerlerden biri polarize ışığı saat yönünde çevirirken diğeri saatin tersi yönde çevirir. Böylece gözlenen çevirme açısı '0' olur. Bu nedenle rasematlar optikçe inaktiftir. Şema 1.1.'de treoninin enantiyomerleri ve diastereomerleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şema 1.1. Treonin'in stereoizomerleri arasındaki enantiyomerik ve diastereomerik ilişki

1.2. Kaliksarenlere Giriş

Biyolojik sistemlerin bir çoğu amin, amino alkol, karboksilik asit ve amino asit grupları içerdikleri için bu bileşiklerin enantiyomerik tanınması (*chiral recognition*) özel bir öneme sahiptir. Bu tip çalışmalar doğal yaşayan sistemlerin fonksiyonlarının anlaşılmasına katkı sağladıkları gibi, asimetric kataliz sistemlerinin ve yeni farmasötiklerin dizaynı için yararlı bilgiler sağlar. Aminler ve sübtitüe amonyum bileşiklerinin sentetik reseptörlerle kiral tanınması üzerine yapılan araştırmalar enantiyomerik olarak saf aminlerin hazırlanması, ayrılması, analizi ve biyolojik sistemlerle olan etkileşimlerinin açıklanmasında oldukça büyük öneme sahiptir (Kubo, 1995; Lynam, 2002). Moleküler tanınma; reseptörlerin fonksiyonel gruplarının substratlarla hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşim gibi non-kovalent etkileşimlerle 'supramoleküller' oluşturduğu temel proseslerden biridir (Marchi-Artzner, 1988). Enantiyomerik ve moleküler tanınma çalışmaları biyolojik moleküller arasındaki etkileşimleri anlamada değerli bilgiler sağlarken biyokimyasal ve farmasötik çalışmalarda, ayırma proseslerinde ve kataliz çalışmalarında kullanışlı moleküler aletlerin geliştirilmesinde yeni perspektifler sunar (Reinhoudt, 1996). Bu nedenle, yeni ve etkili sentetik reseptörlerin özel hedef moleküller için dizayn edilmesi supramoleküler kimya ve analitik teknikler açısından daima önemli bir araştırma alanı olmuştur (Zhau, 2000). Crown eterler ve siklodekstrinlerden sonra üçüncü kuşak supramoleküller olarak adlandırılan kaliksarenler; fenol bazlı makrosiklik bileşiklerdir

ve katyonlar, anyonlar ya da nötral moleküller ile kararlı ve seçici kompleksler oluşturabilme özelliklerine sahiptirler (Gutsche, 1983).

Kaliksarenler (Gutsche, 1989; Böhmer, 1995; Gutsche, 1995), hidroksil gruplarına *orto* pozisyonlarında metilen grupları ile bağlı fenil halkalarının siklik dizilişlerinden oluşan, enzimlerin esas yapı gereksinimlerine uyan ve potansiyel enzim mimikleri olabilen bir metasiklofan sınıfıdır.

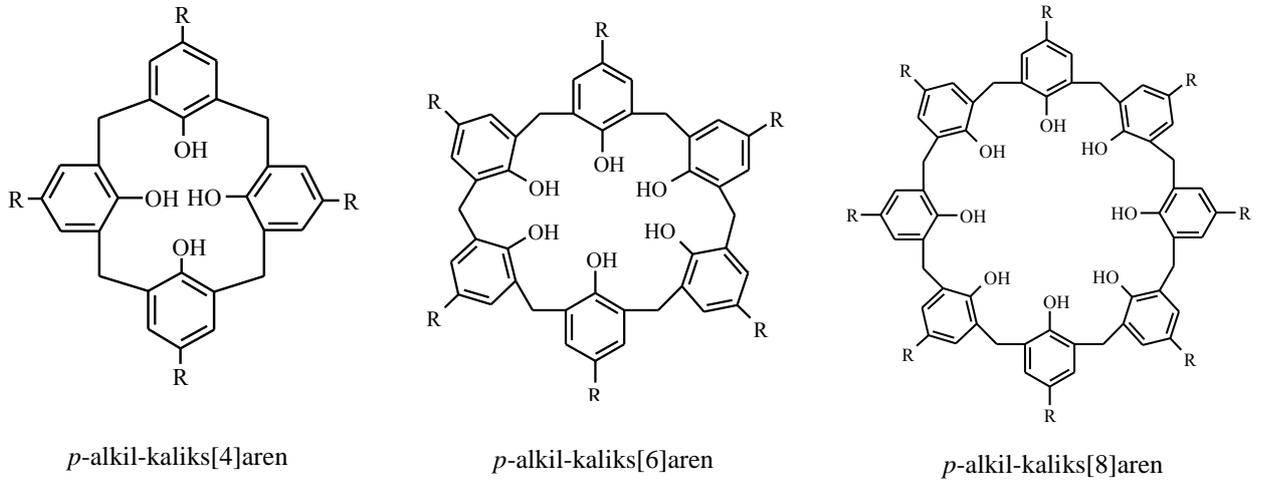
Bu makrosiklik bileşikler, crown eterler ve tabii bir glikoz polimeri olan ve siklodekstrinlerde olduğu gibi halkalı bir yapıya sahip olduğundan organik molekülleri ve metal katyonlarını taşıma (kompleks yapma) özelliğine sahiptirler (Gutsche, 1989; Knop, 1983). Bu özellikleriyle kaliksarenler birçok araştırmacının dikkatini üzerinde toplamış ve son yıllarda yüzlerce makale yayınlanmıştır (Gutsche, 1990).

Kaliksarenler hemen hemen sınırsız türevlendirilebilme potansiyeline ve benzersiz üç boyutlu bir yapıya sahip iyi bilinen makrosiklik bileşiklerdir (Vicens, 1991, 1994; Gutsche, 1988). Molekül ağırlığı olarak organik kimyada, küçük organik bileşik gruplarının üyelerinden olan kaliksarenler, tek bir konak molekülün bulundurduğu konuk için uygun bir boşluğa sahip olduğundan konak-konuk kompleks formu biçimine çok uygundur (Gutsche, 1982).

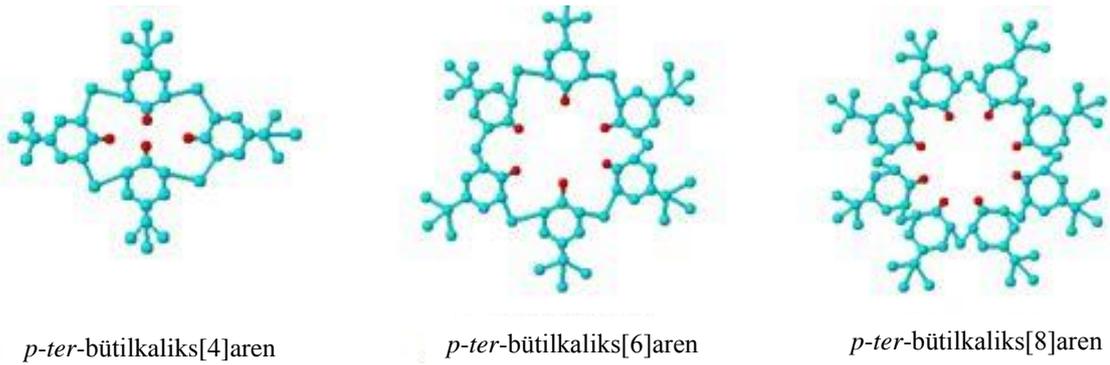
1.2.1. Kaliksarenlerin tarihçesi

Kaliksarenler, bilinerek veya bilinmeyerek 1870'li yıllardan beri sentezlenmektedir. Özel bir alan olarak ilgilenilmesi ise 1940'lı yıllarda olmuştur. Kesin yapısının tayini ve tekrarlanabilir sentezi ise ancak 1980'li yıllarda gerçekleştirilebilmiştir (Kocabaş, 2007). İlk sentezi 1872 yılında Alman organik kimyacı Adolph Von Baeyer tarafından gerçekleştirilmiştir (Thurman, 1982). Daha sonraları Leo Hendrick Baekeland 20. yüzyılın başlarında yine fenol türevi olarak katı ve esnek bir reçine elde etmiş, '*Bakelite*' adı verilen bu reçinemsi maddelerin patentini almıştır (Baekeland, 1908). 1941 yılında Avusturyalı kimyacı Alois Zinke ve çalışma grubu '*Bakelite oluşum prosesi*' üzerindeki çalışmalarını yoğunlaştırarak *p-ter*-bütülfenol ve sulu formaldehiti NaOH varlığında muamele etmiş ve erime noktası 340 °C'nin üzerinde, çözünürlüğü az olan, yüksek molekül ağırlıklı bir ürün elde etmişlerdir. Zinke ve ark. elde edilen bu maddenin saf ve halkalı tetramerik yapıda bir madde olduğunu ileri sürmüştür (Zinke, 1944).

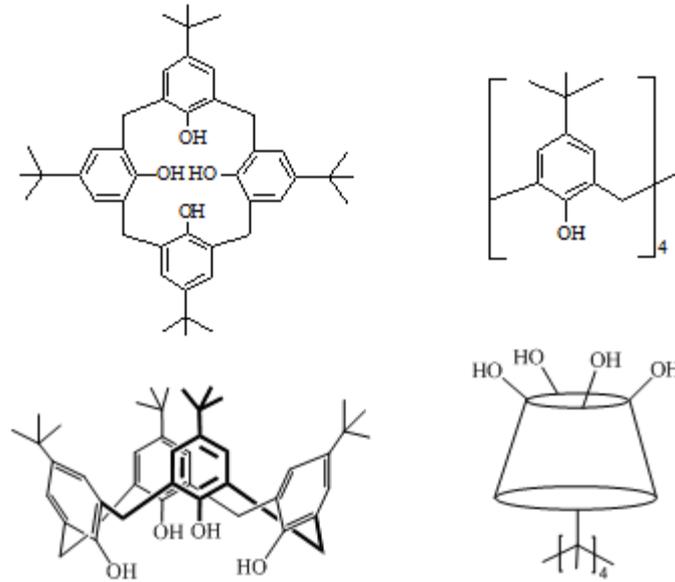
Bu çalışmalardan sonra dikkatleri çeken bu yüksek erime noktalı maddenin yapısını aydınlatmaya çalışan kimyacılar Conforth ve ark. ile daha sonraları Gutsche ve ark. Zinke'nin reaksiyonu sonucu oluşan maddenin saf tetramerik yapıda değil ürün karışımı olduğunu açıklamışlardır (Gutsche, 1989). Bu karışımın reaksiyon şartlarına göre değişik halka büyüklüğüne sahip halkalı oligomerlerden ve bir miktarda *linear* oligomerden oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Daha sonra Gutsche ve ark. *p-ter*-bütilfenol ile formaldehitin kondensasyonu sonucu oluşan siklik tetramer, heksamer ve oktameri, dikkatli reaksiyon şartlarında ayrı ayrı saf olarak ve yüksek verimde elde etmeyi başarmıştır (Gutsche, 1990) (Şekil 1.20.).



Şekil 1.20. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)



Şekil 1.21. p -ter-bütilkaliks[n]arenlerin model yapıları (n = 4,6,8)



Şekil 1.22. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri

1.2.2. Kaliksarenlerin sentezi

Kaliksarenlerin sentezi için kullanılan reaksiyon şartları üzerinde yapılan ve uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda fenol-formaldehit kondenzasyonunda fenol yerine *p*-süstitüe fenollerin kullanılması gerektiği, aksi takdirde hem *orto* hem de *para* konumundan bağlanmalar gerçekleşeceğinden çapraz bağlı polimerler elde edilebileceği ispatlanmıştır (Hultsch, 1950). Bu konuda çalışmalarını yoğunlaştıran Gutsche ve çalışma grubu, özellikle halkalı tetramer, hekzamer ve oktamer şeklindeki kaliks[4]aren ve türevlerinin sentezi üzerinde durmuşlardır. Çünkü bu tür kaliksarenler hem kolay hem de yüksek verimlerle sentezlenebilmektedir (Gutsche, 1990). Özellikle *p-ter*-bütilfenol kullanıldığında en iyi sonucun elde edilebileceğini ispatlamışlardır. Diğer fenoller kullanıldığında birden fazla ürün veya reçinemsî ürünler oluştuğu gözlenmiştir. Böylece kaliksaren türevlerini elde etmede gerekli olan başlangıç maddesinin sentezi için hala geçerli olan ve kaliksarenler üzerinde çalışan kimyacılar ışık tutan bir metot geliştirilmiş oldu (Gutsche, 1981, 1990).

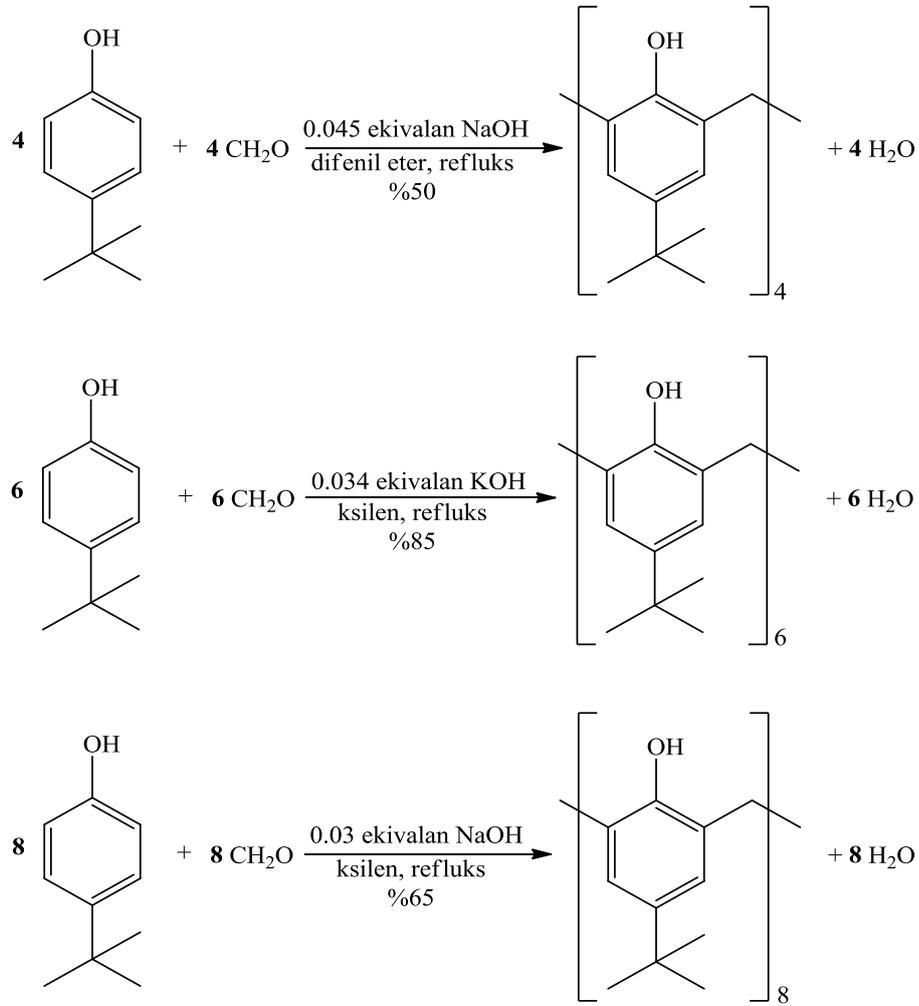
1.2.2.1. Kaliksarenlerin bazik ortamda sentezi

Zinke tarafından bazik ortamda gerçekleştirilen *p*-alkilfenoller ve formaldehitin kondenzasyonu sonucu oluşan kaliks[4]arenin tek ürün olduğu düşünülmekteydi. Elde edilen ürünün birden fazla madde olduğu ve içerisinde yüksek ve düşük kaynama noktalı maddelerin olduğu Conforth ve ark. tarafından anlaşıldı. Conforth'un buradan çıkardığı sonuç, tüm bu bileşiklerin siklik tetramerik yapıda olduğu ve basitçe birbirlerinin konformasyonel izomerleri olduğu şeklindeydi ki bu tahminin de yanlış olduğu daha sonra Kämmerer ve ark. ve Munch tarafından sıcaklığa bağlı olarak gerçekleştirilen NMR çalışmaları ile gösterildi (Kämmerer, 1972; Munch, 1977).

Karışımın farklı halka büyüklüğünde kaliksarenlerden oluştuğu ise ilk olarak Gutsche ve ark. tarafından ispatlandı (Gutsche, 1978, 1979). Bu çalışmalar sonucunda, *p-ter*-bütilfenol ve formaldehitin kondenzasyonu sonucunda ana ürünler olarak *p-ter*-bütilkaliks[4]aren, *p-ter*-bütilkaliks[6]aren ve *p-ter*-bütilkaliks[8]arenin oluştuğu; bunun yanında çok az miktarda da *p-ter*-bütilkaliks[5]aren ve *p-ter*-bütilkaliks[7]arenin oluştuğu gözlenmiştir. Tüm bu bileşiklerin yapıları elementel analiz, molekül kütlesi tayini ve spektral analizlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca, halka sistemleri X-ray analizleri ile de doğrulanmıştır.

p-ter-bütilfenol ve formaldehit kondenzasyonu sonucu oluşacak olan ürünü birkaç faktör kontrol altında tutar. Bu faktörlerden en önemlileri katalizör olarak kullanılan bazın türü, miktarı ve reaksiyonun gerçekleştirildiği sıcaklıktır. Kaliksarenlerin bazik ortamda sentezi birkaç farklı prosedüre göre gerçekleştirilebilir. Bunlardan standart *Petrolite* prosedürüne göre; 1 ekivalan *p-ter*-bütilfenol, 1.5 ekivalan *p*-formaldehit ve 0.03 ekivalan NaOH, ksilene (k.n. 145 °C) eklenir ve karışım 4 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulan reaksiyon karışımından elde edilen çökelek büyük ölçüde siklik oktameri ve çok az miktarda siklik hegzameri içerir. Yapılan bir yeniden kristallendirme işlemiyle %65 civarında bir verimle saf *p-ter*-bütilkaliks[8]aren elde edilir. Değiştirilmiş *Petrolite* prosedürüne göre, 1 ekivalan *p-ter*-bütilfenol, 1.5 ekivalan *p*-formaldehit ve 0.34 ekivalan (standart *Petrolite* prosedüründe kullanılan baz miktarının 10 katı kadar) KOH, ksilene ilave edilir ve karışım yaklaşık 4 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulan reaksiyon karışımından elde edilen çökelek büyük ölçüde siklik hegzameri içerir. Kristallendirme ile yapılan saflaştırma işlemi ile % 85 verimle saf *p-ter*-bütilkaliks[6]aren elde edilir. Değiştirilmiş Zinke ve Conforth prosedürüne göre ise; 1 ekivalan *p-ter*-bütilfenol, 1.5 ekivalan *p*-formaldehit ve 0.045

ekivalan NaOH, 120-125 °C’de 1-1.5 saat kadar ısıtılır. Bu esnada reaksiyon karışımı viskoz hale gelir ve önce turuncu ardından da sarıya döner. Soğutulan ürün küçük parçalara bölünerek difenil eter içerisine eklenir ve hafif bir azot atmosferi altında 220 °C’de 1-1.5 saat ısıtılarak etil asetat ile muamele edildiğinde renksiz bir katı veren *p-ter*-bütilkaliks[4]arene % 50-55 verimle dönüştürülür (Şekil 1.23.).



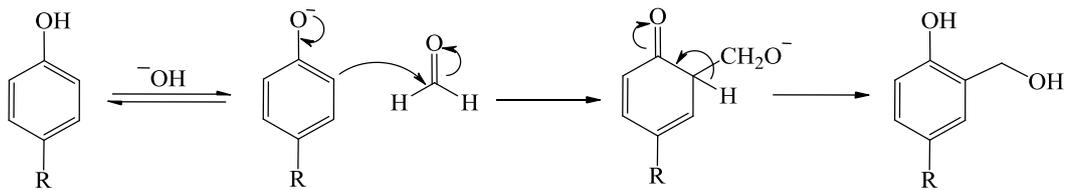
Şekil 1.23. *p-t*-bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi

p-ter-bütilfenol ve sulu formaldehit karışımı bazla muamele edildiğinde yukarıda anlatıldığı gibi değiştirilmiş Zinke-Conforth prosedürüne göre ‘*precursor*’ olarak adlandırılan bir madde elde edilir. Elde edilen bu maddenin HPLC analizine göre en az üç düzine siklik olmayan bileşenlerin olduğu ve iz miktarda siklik materyallerin bulunduğu tespit edilmiştir. Elde edilen ‘*precursor*’ daha sonra yüksek sıcaklıklara ısıtıldığında halkalaşma meydana gelir, sıcaklık ksilenin geri soğutucu altında kaynama

düzeyinde ise büyük ölçüde siklik oktamere; difenil eterin geri soğutucu altında kaynama seviyesinde ise siklik tetramer oluşur. İkinci durumda oluşan *linear* tetramerlerin ikişer tanesi halkalı oktamere dönüşür. Oluşan bu oktamere parçalanarak halkalı tetramere dönüşmektedir.

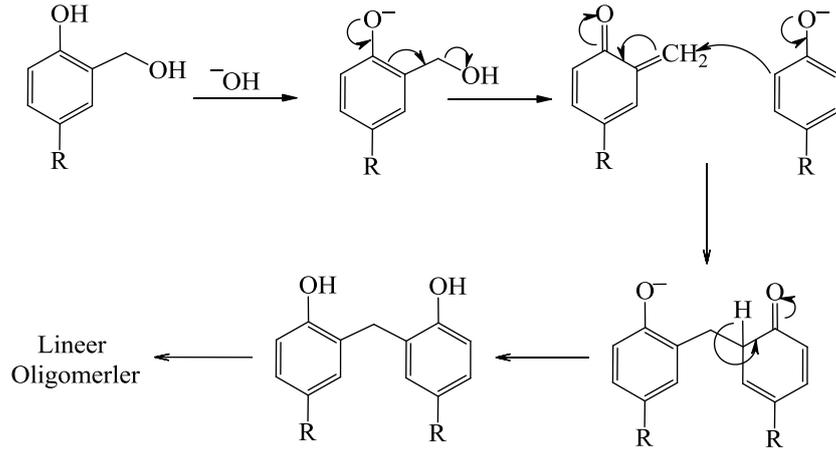
Kaliks[6]arenlerin oluşumunda ise bu bileşikler birden fazla yolla oluşabildiğinden çeşitli soru işaretleri bulunmaktadır. Lin (1984), az miktarda baz varlığında *p-ter*-bütilkaliks[8]aren'in siklik tetramere, çok miktarda baz varlığında ise siklik heksamerin de oluştuğunu göstermiştir. Kullanılan fazla baz miktarının halkalaşma prosesini nasıl etkilediği hala belirsizliğini korumaktadır. Bu durum crown eter kimyasında oldukça iyi biçimde açıklanan '*template etki*' nin sonucunda olabilir. Siklik heksamer baz olarak RbOH kullanıldığında CsOH, KOH ya da NaOH kullanıldığı durumlardakinden çok daha yüksek verimle elde edilirken, LiOH ise etkisizdir. '*Template etki*' kaliksarenlerin oksijen atomları arasındaki mesafenin ölçülmesi ile açıklanmıştır. Bu mesafenin halkalı tetramerde 0.8°A , halkalı heksamerde $2.0\text{-}2.9^{\circ}\text{A}$ ve halkalı oktamere ise 4.5°A olduğu bulunmuştur ve sonuçta alkali metal hidroksitlerinin iyon çaplarına göre halkalı tetramer ve oktamere sentezi için LiOH ve NaOH, halkalı heksamer sentezi için ise RbOH veya CsOH kationlarının tercih edilmesi gereklidir.

Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezlerinin ilk basamağında fenoksit iyonu oluşur ve bu nükleofil formaldehitin karbonil karbonuna saldırarak hidroksimetil fenol oluşturur (Şekil 1.24.).



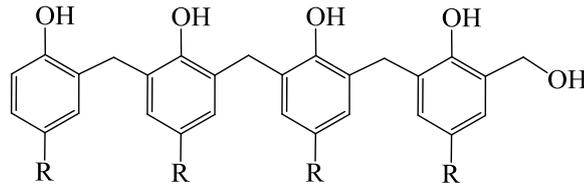
Şekil 1.24. Hidroksimetil fenolün oluşum mekanizması

Uygun şartlar altında reaksiyon bu basamakta durdurulabilir ve hidroksimetil fenoller izole edilip karakterize edilebilir (Gutsche, 1989). Daha etkin şartlar altında ise reaksiyon *Michael* katılmasında olduğu gibi fenolat iyonları ile *o*-kinonmetit ara ürünlerinin reaksiyona girmesi sonucu diarilmetil bileşiklerinin oluşması şeklinde ilerler (Şekil 1.25.).



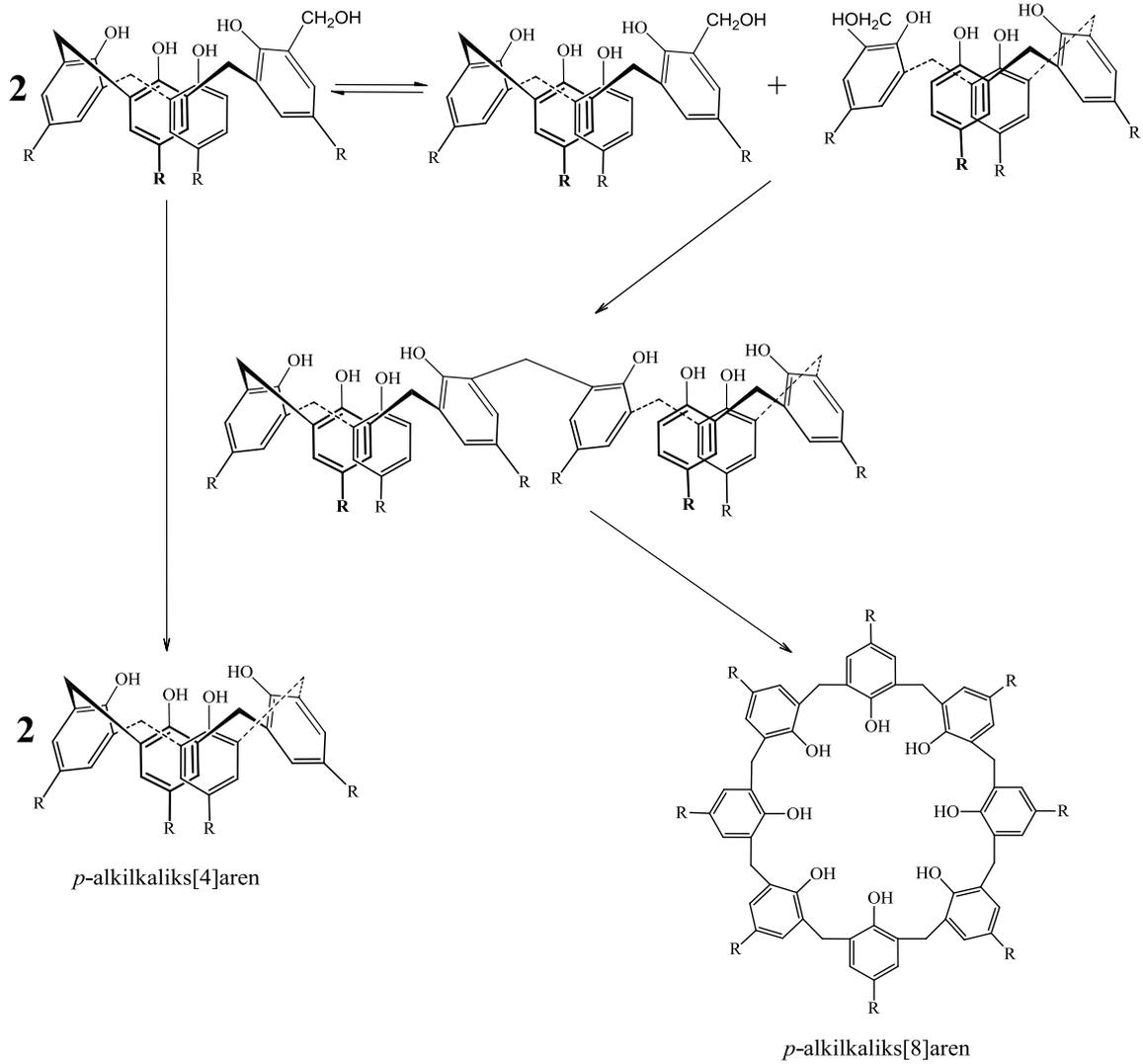
Şekil 1.25. Diarilmetil bileşiğinin oluşum basamağı

Oluşan dimerik yapı reaksiyonun devam etmesiyle önce trimerik sonra tetramerik yapıya dönüşür (Şekil 1.26.).



Şekil 1.26. Lineer tetramer

Gutsche, oluşan *lineer* tetramerlerin ikişer tanesinin halkalı oktamere dönüştüğünü iddia etmektedir ve bu oktamere parçalanarak halkalı tetramere yani *p*-alkilikaliks[4]arene (*molecular mitosis*) dönüşmektedir. *Lineer* tetramerlerin halkalı yapıya dönüşmesinde en büyük etken molekül içi hidrojen bağlarının oluşarak *lineer* yapıyı halkalı yapıya dönüştürmesidir (Şekil 1.27.).



Şekil 1.27. *Linear* tetramerin halkalı yapıdaki *p*-alkilikaliks[4]arene dönüşümü

1.2.2.2. Asit katalizli kaliksaren sentezi

p-alkilfenol ile formaldehitin reaksiyonunun asidik şartlar altında gerçekleştirilmesi halinde çok yüksek verimlerle *linear* oligomerler oluşmasına rağmen, çok düşük verimlerle halkalı oligomer elde edilmiştir (Ludwig, 1986). Bununla birlikte *p-ter*-bütilfenol ile (*S*)-trioksan, kloroformda *p*-toluen sülfonik asit varlığında oldukça yüksek verimli kaliksarenler sentezlenebilmektedir (Gutsche, 1990). Bazik ortamdaki reaksiyon şartların tersine, asit katalizörlü ortamda saf bir halkalı oligomer yüksek verimlerle elde edilememiştir. Bunun yerine halkalı tetramer ve daha çok aromatik halkaya sahip (7, $n > 8$) kaliksarenler, bazik ortamda daha büyük verimler ile elde edilebilmektedir.

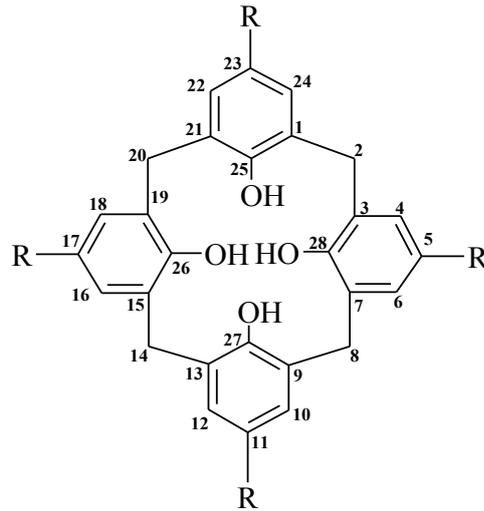
Her ne kadar *p*-alkilfenoller formaldehit ile oldukça kolay biçimde asit katalizli kondenzasyona uğrasa da bu reaksiyon sonucunda kaliksarenlerin oluştuğuna dair herhangi bir kanıt yoktur.

1.2.3. Kaliksarenlerin adlandırılması

Kaliksarenler, yapı olarak siklodekstrinlere benzeyen ‘metasiklofan’ sınıfına ait bileşiklerdir. Bundan dolayı, Cram ve Steinberg (1951), siklofan adlandırmasını kullanarak ‘*Metacyclophane*’ olarak adlandırmışlardır. Yıllar geçtikçe genellikle daha az sistematik isimler içeren adlandırmalar kullanılmıştır. Kaliksarenleri ilk keşfeden Zinke ve ark. (1952), bu siklik tetramerleri ‘*Cylischen Mehrkernmethylenehenol verbindungen*’, Conforth ve ark. (1955) ‘*Tetrahydrxycyclotetra-m-benzylenes*’, Hayes ve Hunter (1958) ise ‘*Cyclictetranuclear novolaks*’ olarak adlandırmışlardır.

Bu bileşikleri IUPAC’a göre adlandırmak çok zor ve uzun olduğu için, kaliksareni ilk defa tek basamakta sentezlemeyi başaran Gutsche (1978), daha kısa ve pratik bir adlandırma şekli öne sürmüştü ve bu sistem IUPAC tarafından da kabul edilmiştir. Buna göre Gutsche bu makrosikliklerin şeklini ‘*Calix Creator*’ olarak bilinen Yunan vazosuna benzettiği için ‘*Calix[n]arenes*’ adını vermiştir.

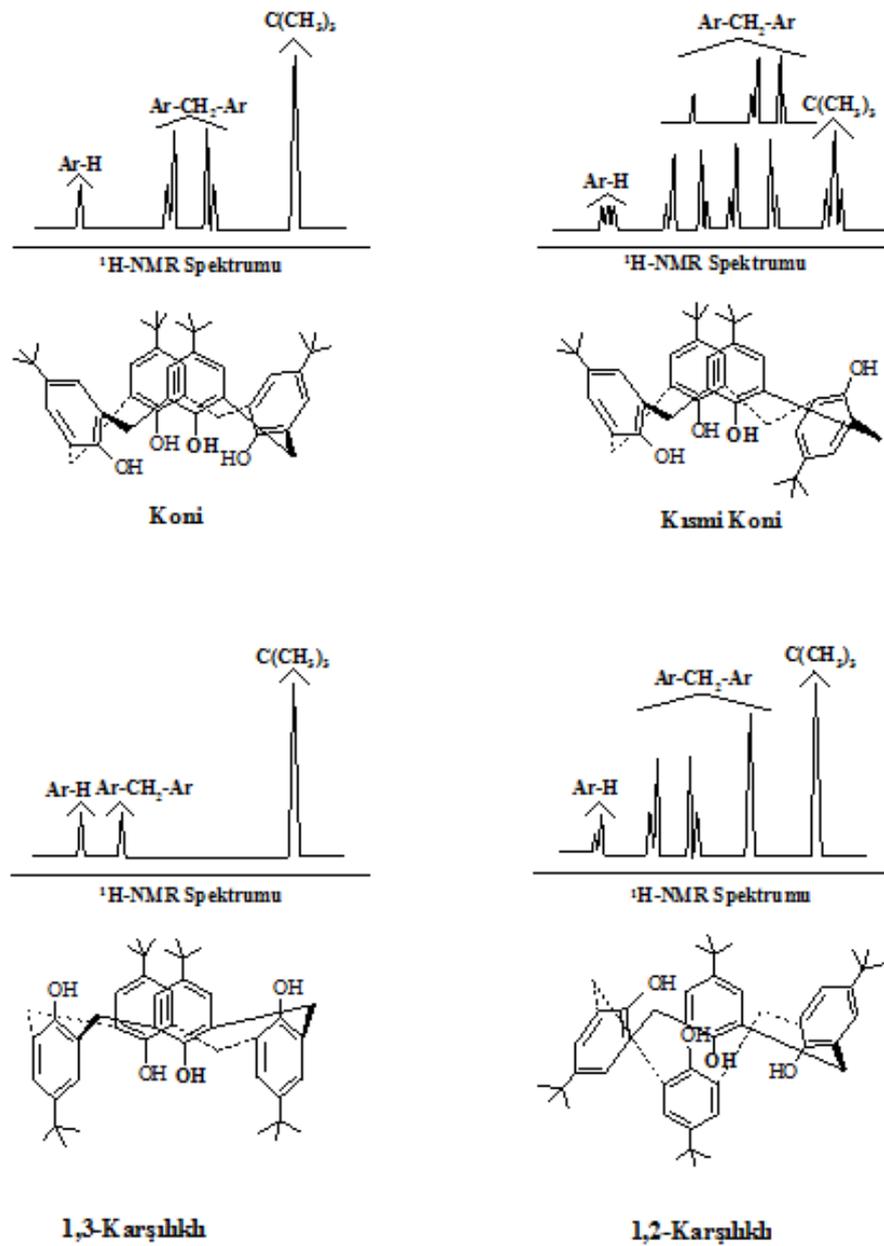
Kaliks ve aren kelimeleri arasına parantez içerisinde yerleştirilmiş bir sayı molekülün boşluğunu oluşturmak üzere metilen köprüleriyle bağlanan fenolik birimlerin sayısını gösterir. Aromatik halkalar üzerindeki değişimler sonucu elde edilen yeni ürünlerin adlandırılması, sonlarına kaliksaren ifadesi getirilerek yapılır. Örneğin, *p*-alkil gruplarının kaliksarene bağlanmasıyla elde edilen bileşik ‘*p-alkil kaliks[4]aren*’ şeklinde adlandırılmıştır. IUPAC sistemine göre bu adlandırmayı yapabilmek için numaralandırma sistemi kullanılır (Şekil 1.28.) ve bu bileşik ‘*5,11,17,23-tetra-alkil-25,26,27,28-tetra-hidroksikaliks[4]aren*’ olarak adlandırılır.



Şekil 1.28. *p*-alkilikaliks[n]arenlerin numaralandırması

1.2.4. Kaliksarenlerin konformasyonları

Kaliks[4]arenin konformasyonel izomerizasyonu ilk olarak Megson (1953), Ott ve Zinke (1954) tarafından açıklandı. Conforth ve ark. (1955) tarafından 4 farklı izomere sahip olduğu ispatlandı. Daha sonra Gutsche ve ark. (1983) tarafından konformasyonel özellikleri detaylı bir şekilde incelendi. Kaliksarenler, yapılarında bulunan aromatik halka sayısına göre farklı konformasyon sayısına sahip olmaktadır. Buna göre kaliks[4]arenler halkada bulunan hidroksi grupları ve *para* konumlarının birbirine olan durumuna göre, ‘*koni*’, ‘*kısmi koni*’, ‘*1,2-karşılıklı*’ ve ‘*1,3-karşılıklı*’ şeklinde dört farklı konformasyon izomerine sahiptir (Şekil 1.29.) kaliks[6]aren, sekiz farklı konformasyona, kaliks[8]aren ise, onaltı farklı konformasyona sahiptir.

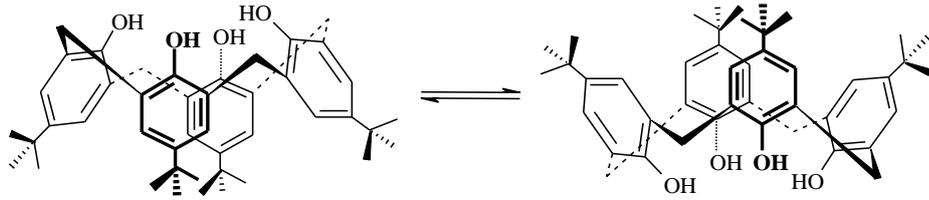


Şekil 1.29. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin konformasyonları ve ^1H NMR spektrumları

Çözelti içerisindeki bazı kaliksarenlerin proton nükleer magnetik rezonans (NMR) ölçümleri bunların başlıca koni konformasyonunda bulduklarını göstermiştir fakat, oda sıcaklığında konformasyonel olarak hareketlidirler. Koni konformasyonunda hidroksil grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağlarıyla sağlanan bir kararlılık vardır. Genellikle, çözelti içerisinde konformasyonel değişkenlik gösteren kaliksarenler kristallendirme ile belli bir konformasyonda sabitlenebilir. X-ray analizi katı halde konformasyonun belirlenmesi için en iyi tekniktir. Çözelti içerisindeki

konformasyonların belirlenmesinde ise her bir konformasyon için metilen köprülerinin rezonansı farklı olduğu için NMR spektroskopisi oldukça kullanışlı bir araçtır.

Örneğin *ter*-bütilkaliks[4]arenler için; hidroksil, aromatik ve *ter*-bütil gruplar için *singletler* beklenir. Ancak, koni konformasyonunda her bir metilen grubunun iki protonu birbirine eş değildir ve 20 °C ya da altındaki sıcaklıklarda CDCl_3 gibi apolar bir çözücü içerisinde tipik olarak eşit olmayan *geminal* protonlara ait etkileşme sabiti 12–14 Hz arasında olan bir çift *dublet* gözlenir. Bu sinyaller sıcaklık arttıkça genişler fakat 60 °C'den yüksek sıcaklıklarda keskin bir *singlete* dönüşür. Bu durum en iyi biçimde karşıt (ama aynı) iki koni konformasyonu arasındaki hızlı değişimle açıklanabilir. Bu değişimde hidroksil grubu makrosiklik yapının içinden geçer ve başlangıçta ekvatoryal olan protonlar aksiyal, aksiyal olan protonlar ise ekvatoryal hale gelir. Bundan dolayı da ^1H NMR spektrumu sadece ortalama bir sinyal gösterir (Şekil 1.30.).



Şekil 1.30. İki karşıt koni konformasyonu arasındaki hızlı dönüşüm

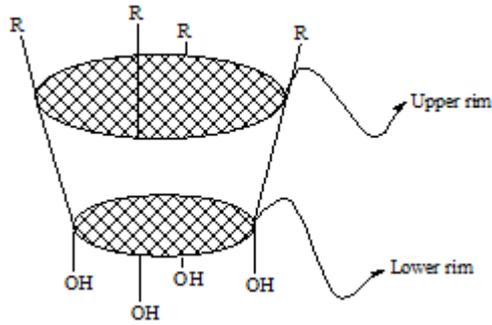
Gerçek rezonans frekansı kullanılan çözücüye belli ölçüde bağlıdır ve verilen aralık CHCl_3 gibi *nonpolar* bir çözücü içindir. Metilen köprüleri ^1H NMR spektrumlarında 3,5–4,5 ppm'de, ^{13}C NMR 31–33 ppm'de sinyal vermektedir. Beklendiği gibi koni konformasyonu için yalnızca bir *singlet* gözlenir fakat eğer kaliks[4]aren simetriyi bozacak biçimde süstitüe olmuşsa NMR spektrumları daha karmaşık bir hal alır.

Konformasyonel dönüşümün minimuma indirilmesi için iki yol vardır:

- Fenolik OH'dan veya *para* pozisyonundan fonksiyonlandırılarak hacimli gruplar bağlanması (Arnaud-Neu, 1992).
- Her bir aril halkasına crown eter grupları bağlayarak molekül içi köprüler kurulması (Takeshita, 1995).

1.2.5. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin, crown eterler ve siklodekstrinlere göre organik sentezde daha çok tercih edilen makrosiklik bileşik sınıfı olmasının diğer bir nedeni de çok kolay fonksiyonlandırılabilmesidir. Kaliksarenlerin modifikasyonu ile kaliksaren çatısına farklı fonksiyonel grupların bağlanarak yeni konak moleküller oluşturulmasının yanısıra, konformasyonlarının kontrolü de sağlanmış olur. Yani konformasyonel dönüşüm engellenmiş olur. Kaliksarenlerin fenolik -OH gruplarının bulunduğu ve dar olan kısmına 'lower rim', geniş olan ve aril halkalarının *para* pozisyonunun bulunduğu kısma ise 'upper rim' adı verilmiştir (Şekil 1.31.). Kaliksarenler hem *upper rim* üzerinden hem de *lower rim* üzerinden kolaylıkla fonksiyonlandırılabilirler.



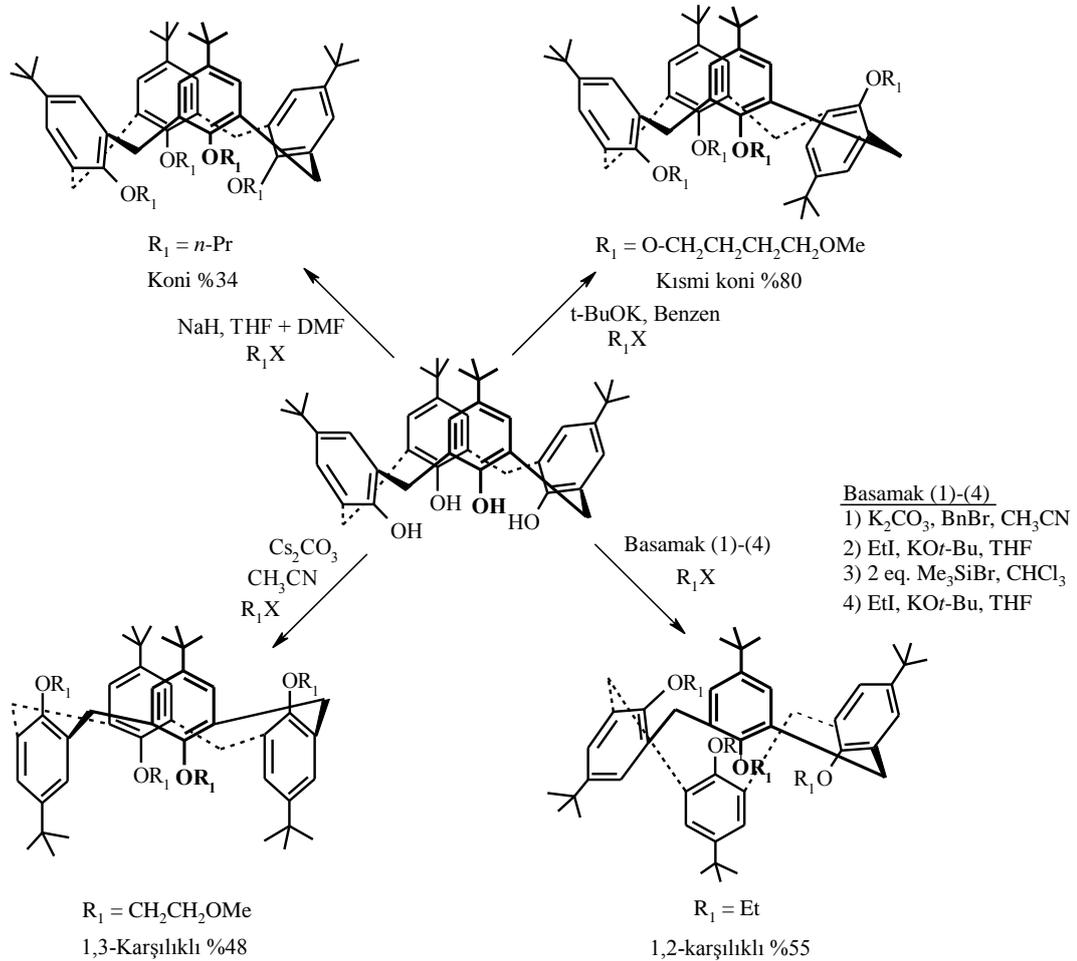
Şekil 1.31. *p*-alkilkaliks[4]aren'in silindir şekli

1.2.5.1. Fenolik -OH üzerinden fonksiyonlandırma

Kaliksarenlerin *lower rim* üzerinden fonksiyonlandırılmaları; alkil, karbonat, asetat, ester, amit, keton, amin, imin, oksim ve kiral alkil gruplar gibi birimlerin bağlanmasıyla gerçekleştirilir (Bott, 1986; Arduini, 1984; McKervey, 1985; Ungaro, 1984; Sırt, 2005; Yılmaz, 2005; Durmaz, 2006). Eter türevleri *Williamson eter sentezi*'ne göre alkil halojenürlerle reaksiyon sonucu elde edilir. *α -halokarbonil* bileşikleri ile olan reaksiyonlar da özel bir öneme sahiptir; çünkü esterler, asitler, amit ve keton türevleri iyonofor olarak kullanılabilir özelliktedir.

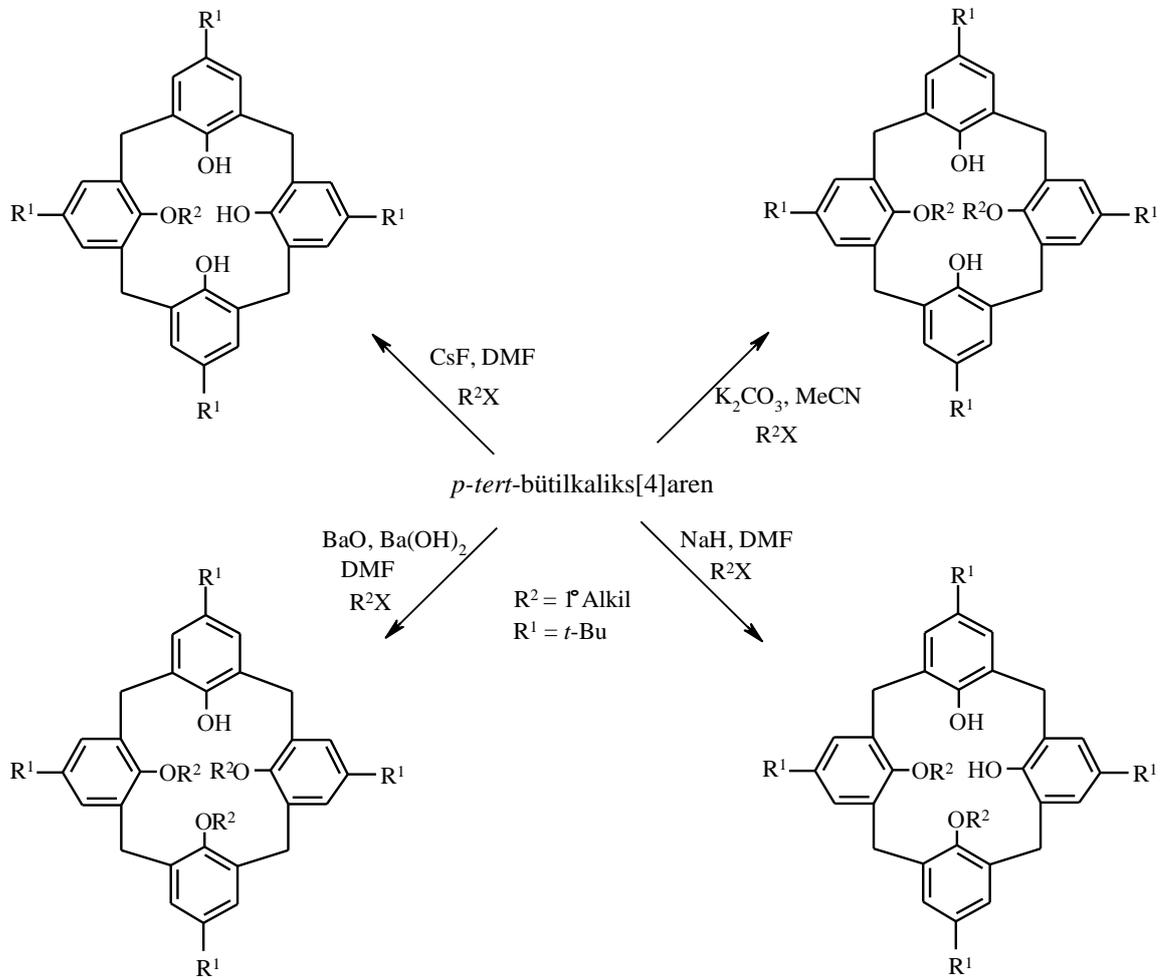
Tüm -OH grupları üzerinden fonksiyonlandırma yaygındır, fakat seçimli modifikasyon da mümkündür (Yoshimura, 1996). *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in tetraalkil eterleri ve esterleri oluşturmak üzere tamamen alkillenmesi ya da açılmesi farklı

reaksiyon şartları altında gerçekleştirilebilir ve eğer hacimli gruplar *lower rime* bağlanırsa olası tüm konformasyonların karışımı oluşur (Groenen, 1991). Stereokimyanın kontrolü uygun baz ve çözücünün seçimi ile sağlanabilir. Bu sayede kaliks[4]arenin 1,2-di, 1,3-di, tri ya da tetra eter ya da ester türevleri kolaylıkla hazırlanabilir. Örneğin; *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in alkilasyonu baz olarak NaH ve çözücü olarak ise DMF ve THF kullanılarak gerçekleştirilirse sadece koni konformasyonu oluşur. Bu reaksiyonda mono, di ya da tri alkilenmiş ürünler gözlenmemiştir (Shinkai, 1993). Asetonitril içerisinde sezyum karbonatın kullanılması ile 1,3 karşılıklı konformasyon elde edilirken, benzen içerisinde potasyum *ter*-bütoksitin kullanılması ile kısmi koni konformasyonlu ürünler elde edilir. 1,2 karşılıklı konformasyon ise dört basamakta gerçekleştirilir (Şekil 1.32.).



Şekil 1.32. Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi

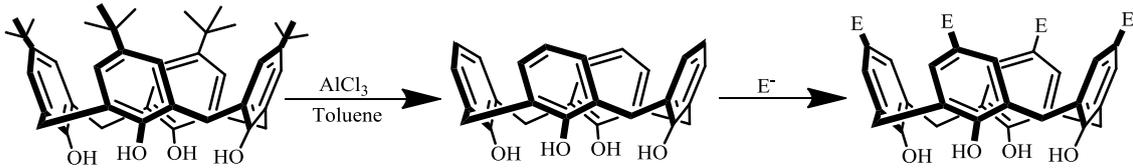
Farklı reaksiyon şartları altında bu konformasyonların seçici oluşumlarına ilişkin mekanizmalar henüz belirlenmemiştir. Kaliksarenlerin *lower rimden* seçici fonksiyonlandırılmasına ilişkin birkaç metot geliştirilmiştir. Kemoseçici fonksiyonel grup bağlanmasının ardındaki dayanak noktası kaliks[4]arendeki fenolik hidroksil gruplarının asitlik farklılığına dayanır. Genellikle, sezyum florür gibi zayıf bir bazın aşırısı çözücü olarak DMF içerisinde alkilleme reaktifinin aşırısı ile etkileştirilirse monoalkoksi kaliks[4]aren elde edilir. 1,3-dialkoksi kaliksarenler, kemoseçici olarak aseton ya da asetonitril içerisinde potasyum karbonat; 1,2-dialkoksi kaliksarenler ise çözücü olarak DMF, baz olarak sodyum hidrür ve 2.2 ekivalan alkilleme reaktifi kullanılarak elde edilir. DMF içerisinde baryum hidroksit/baryum oksit kullanılmasıyla trialkoksi kaliksarenler elde edilir (Şekil 1.33.).



Şekil 1.33. Kaliks[4]aren'in seçici olarak fonksiyonlandırılması

1.2.5.2. Fenolik birimlerin *para* pozisyonu üzerinden fonksiyonlandırma

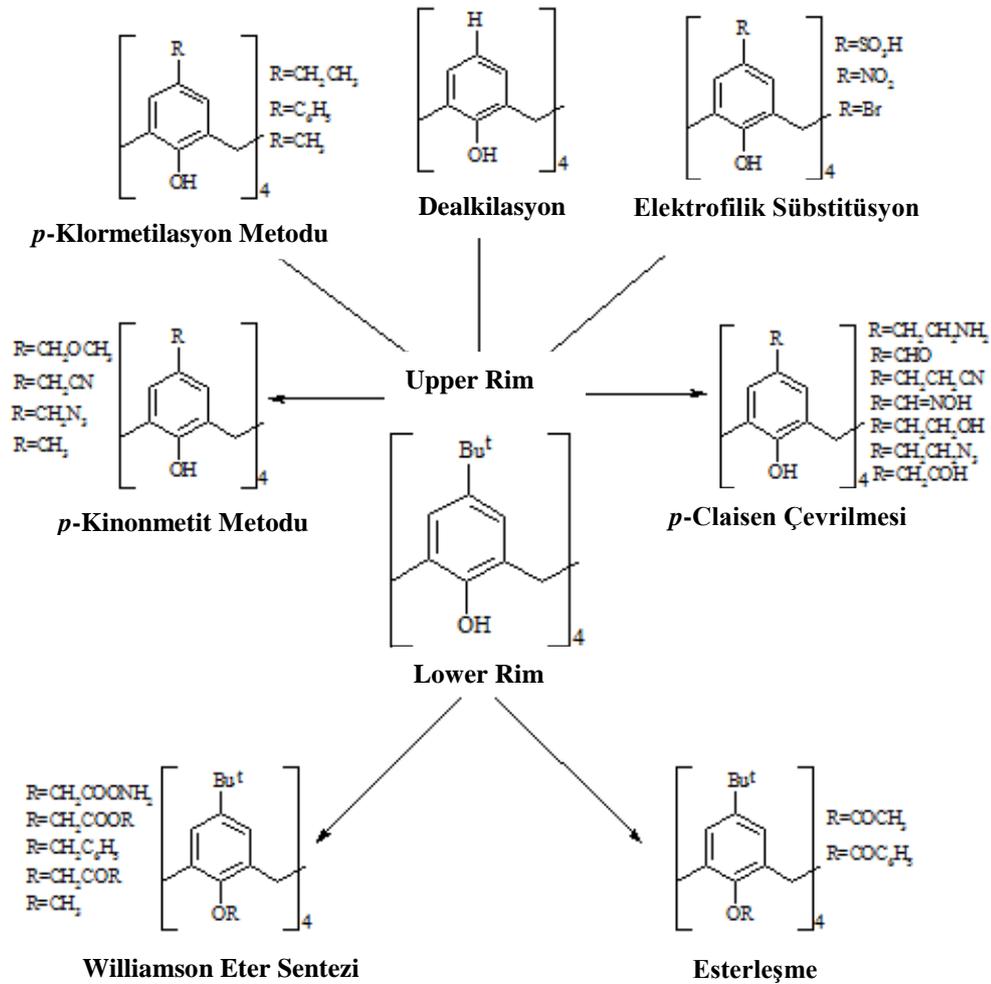
Friedel-Crafts dealkilasyonu ile kaliksarenlerin *para* pozisyonunda bulunan *tersiyer* bütill grupları kolaylıkla giderilebilir. Çözücü olarak toluenin kullanıldığı bir ortamda $AlCl_3$ ve fenol varlığında dealkilasyon reaksiyonu gerçekleştirilebilir. Böylece doğrudan elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu ile *para* pozisyonuna açıl, alkil, sülfö ve nitro gibi farklı süstituentler bağlanabilir (Şekil 1.34.).



Şekil 1.34. Kaliks[4]arenin elektrofilik aromatik süstitüsyonu

Kaliksarenlerin *upper rim* üzerinden fonksiyonlandırılması için halojenasyon (Gutsche, 1985; Hamada, 1990; Arduini, 1990; Timmerman, 1995), sülföleme (Gutsche, 1985; Shinkai, 1986), nitrolama (Loon, 1992; Verboom, 1992), açilleme (Gutsche, 1986), klorsülföleme (Morzherin, 1993), diazonyum tuzları bağlama (Deligöz, 2002; Shinkai, 1989), klormetilasyon (Almi, 1989; Nagasaki, 1993), formilasyon (Arduini, 1991; Loon, 1992), aminometilasyon (Gutsche, Nam, 1988; Alam, 1994) gibi elektrofilik '*kinon metit*' tipi süstitüsyon reaksiyonları kullanılmaktadır.

Hem *lower rim* hem de *upper rim* üzerinden fonksiyonlandırma ile kaliksarenlerin pek çok farklı türevi elde edilebilir. Fonksiyonlandırma metotları şematik olarak Şema 1.2. de gösterilmiştir.



Şema 1.2. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in lower rim ve upper rim üzerinden fonksiyonlandırılması

1.2.6. Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri

Kaliksarenler, oda sıcaklığında kristal yapıda ve katı halde bulunan bileşiklerdir. Fiziksel özellikleri fenolik -OH grupları arasındaki intramoleküler hidrojen bağlarıyla belirlenir. Erime noktaları 300 °C'nin üzerindedir. Örneğin *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin erime noktası 342-344 °C iken; *p-ter*-bütilkaliks[6]aren için 380-381 °C ve *p-ter*-bütilkaliks[8]aren için 411-412 °C dir. Ancak türevleri daha yüksek veya düşük sıcaklıklara sahiptir. Örneğin eter ve ester türevlerinin erime noktaları 200 °C civarındadır (Gutsche, 1991). Organik çözücülerde çözünürlükleri az olduğu için ayrışmaları, saflaştırılmaları ve yapılarının belirlenmesi zordur. Ancak kloroform, piridin, karbon disülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeterli miktarda çözünürler. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılmasıyla, hem organik çözücüler içerisindeki hem de sudaki çözünürlükleri değişebilmektedir. Örneğin ester,

sülfonat ve amino gibi fonksiyonel bir grup bulunduran kaliksarenlerin sudaki çözünürlüğü artmıştır (Arduini, 1984). Bununla beraber çözünürlüğe etkisi olan bir diğer durum ise, kaliksarenlerin *para* pozisyonunda bulunan grupların farklılığıdır. Öyle ki *para* pozisyonunda oktil gibi uzun zincirli alkil gruplarının bulunması çözünürlüğü önemli şekilde artırmıştır.

Kaliksarenlerin yapısında eter ve ester gibi değişiklikler organik çözücü içerisindeki çözünmeyi artırdığından dolayı araştırmacılar, karışım halindeki kaliksarenleri ayırmada türevleme veya sürekli ekstraksiyon yolunu tercih etmektedirler. Örneğin bir karışımda *p*-fenil kaliks[6]aren ile *p*-fenil kaliks[8]aren sürekli ekstraksiyonla birbirinden ayrılabilir (Gutsche, 1989).

Kaliksarenlerin molekül ağırlıklarının ölçümü bu bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında önemli bir rol oynar. Kriyoskopik ve ebüliyoskopik ölçümler için, kaliksarenlerin düşük çözünürlükleri önemli bir problem teşkil eder. Bununla beraber modern osmometrelerle molekül ağırlıkları az bir hatayla tayin edilebilmektedir.

Molekül ağırlığı daha sağlıklı olarak kütle spektrofotometri ile belirlenir. Siklik tetramerik yapı için m/e oranı 656 olarak sinyal verir. Kütle spektrumu *p-ter*-bütilkaliks[8]aren için m/e oranı 648'de sinyal verir. Fakat bu bileşiğin oktatrietil silil türevi, m/e oranı önce 1872'de ve ardından 936'da sinyal verir bu da bileşiğin iki eşit iyonu parçalandığını göstermektedir (Gutsche, 1990).

Ultraviyole (UV), İnfrared Spektroskopisi (IR), Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), X-ray Kristalografisi, Kütle Spektroskopisi (MS) ve Floresans Spektroskopisi (FS) gibi spektroskopik metotlar kaliksarenlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin çalışılmasında kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları kaliksarenlerin özelliklerinin farklı yönlerini ortaya koyar. Kaliksarenlerin spektroskopik özelliklerine bakıldığında 280 nm civarında absorbanısı olduğu görülür ki bu durum yapıda yer alan fenolik gruplardan kaynaklanmaktadır. Kaliksarenlerin infrared spektrumlarında önemli bir özellik ise $\sim 3150 \text{ cm}^{-1}$ deki -OH gruplarına ait olağan dışı düşük frekanslı gerilme titreşimleridir. Bu düşük frekans bu makrosiklik bileşiklerde bulunan güçlü molekül içi hidrojen bağlarının varlığına bağlanmaktadır. Kaliksarenlerin yapılarının tayininde ve konformasyonlarının doğrulanmasında çözelti içerisindeyseler sıklıkla ^1H NMR kullanılır. Kaliksarenlerin NMR spektrumları nispeten basittir, çünkü moleküller simetriktir. ^1H NMR spektrumlarında 3.5–5.0 ppm bölgesi konformasyonun belirlenmesinde oldukça belirleyicidir. Çünkü metilen köprü protonları konformasyonel

değişikliklerden oldukça çok etkilenir. Örneğin, koni konformasyonunda hiçbir proton boşluk içerisinde yer almaz. Bu nedenle ^1H spektrumunda biri 3.2 ppm ve diğeri 4.9 ppm civarında bir çift *dublet* gözlenir. Fenolik -OH gruplarına ait protonların 10 ppm civarında olması gereken protonları, molekül içi hidrojen bağlarının oluşturduğu perdeleme etkisinden dolayı yukarı alana kayar ve bir *singlet* verir. *Para* pozisyonundaki *tersiyer* bütül gruplarına ait hidrojenler yüksek sıcaklıkta *singlet* verirken düşük sıcaklıklarda bir çift *dublet* verir. Aril halkaları arasındaki metilen köprüsü hidrojenlerinin pikleri ise konformasyona göre değişir ve 3.0-4.5 ppm arasındadır (Çizelge 1.1.).

Çizelge 1.1. Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarına ait ^1H NMR spektrumları

Konformasyon	ArCH ₂ Ar protonlarına ait sinyaller
Koni	Bir çift <i>dublet</i>
Kısmi koni	İki çift <i>dublet</i> (1:1) veya bir çift <i>dublet</i> ve bir <i>singlet</i> (1:1)
1,2 karşılıklı	Bir <i>singlet</i> ve iki <i>dublet</i> (1:1)
1,3 karşılıklı	Bir <i>singlet</i>

X-ray kristalografisi kaliksaren yapısı hakkında kesin kanıtlar ortaya koyar. İlk olarak Andretti ve ark. 1979'da kaliks[4]aren için *single* kristal datası sunmuşlardır. Kütle spektroskopisi ise kaliksarenlerin molekül kütlelerinin belirlenmesinde başarıyla kullanılmıştır.

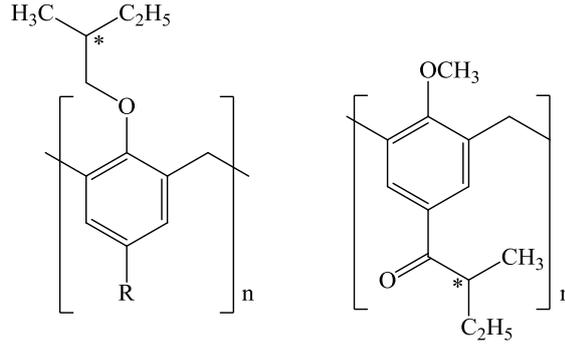
1.2.7. Kiral kaliksarenler

Farmakoloji literatürlerindeki pek çok ilacın etken maddesi kiral yapılar içerir ve bunlar enantiyomerik olarak saf maddelerdir. Kiral bir maddenin enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğeri enantiyomeri etkili olmaz ya da ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir. Bu nedenle biyolojik sistem ve belirli ilaçlar arasındaki kiral tanınma oldukça önemlidir. Bunun sonucu olarak ilaçların etki sistemleri üzerindeki çalışmaların birçoğu kiral seçicilik üzerinedir. Siklodekstrinler kiral sübstitüentler içerdiğinden kiral seçicilik için ideal moleküllerdir. Çünkü kiral

moleküllerin reaksiyonlarını katalize etmesinin yanısıra asimetrik konak moleküllerle kompleks yapabilirler.

Yapısı siklodekstrinlere çok benzeyen ve enzim mimik özellik gösterebilen kaliksarenlerin de en önemli türevlerinden birisi hiç şüphesiz kiral yapıda olan türevleridir. Günümüzde bu tür yapılarla ilgili çok az çalışma olmasına rağmen enantiyomerlerin ayrılması için uygulanan tekniklerde bu bileşiklerin kullanılabilmesi sebebiyle kaliksarenler üzerinde çalışan pek çok kimyacının ilgisini çekmiştir. Kiral kaliksarenler iki kategoride sınıflandırılırlar. Birincisi; kendiliğinden kiral yapı taşıyan kaliksarenlerdir. Bu grup kiral kaliksarenler, akiral fenol alt birimlerinden oluşur ve bu bileşiklerin sahip olduğu kirallık molekülün düzlemsel olmamasından kaynaklanır. İlk kiral kaliksaren Kwang ve Gutsche (1982) tarafından rapor edilmiştir ve bu türden kiraliteye sahip bileşiklerin türevleri Shinkai ve ark. (1990) tarafından sentezlenmiştir.

İkinci grup kiral kaliksarenler ise kaliksaren iskeletinin *upper* veya *lower rimine* kiral süstitüentlerin bağlanmasıyla elde edilirler. Bu türden kiral kaliksarenleri ilk olarak Shinkai ve ark. (Shinkai, 1987; Shinkai, 1992) sentezlemişlerdir (Şekil 1.35.). Shinkai'nin gösterdiği bu yoldan sonra kiral kaliksaren türevleri; organik, biyolojik ve medikal alanlarda çalışan kimyacıların ilgisini çekmiş ve bu konuda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Çünkü kiral süstitüent bağlı kaliksaren türevleri; kiral maddelerin saflığının belirlenmesi, enantiyomerlerin ayrılması, kiral organik konuk moleküllerin tutulması gibi pek çok alanda kullanılabilir. Ayrıca biyolojik açıdan büyük öneme sahip enzim mimik özellik gösteren kaliksarenlerin substrat ile etkileşebilmesi için kiral yapıda olması gereklidir. Rasemleşme olmaksızın türevlendirme yapıldığı takdirde enantiyomerik olarak saf reaktiflerin kullanılmasıyla doğrudan enantiyomerik saflıkta ürünler elde edilir.



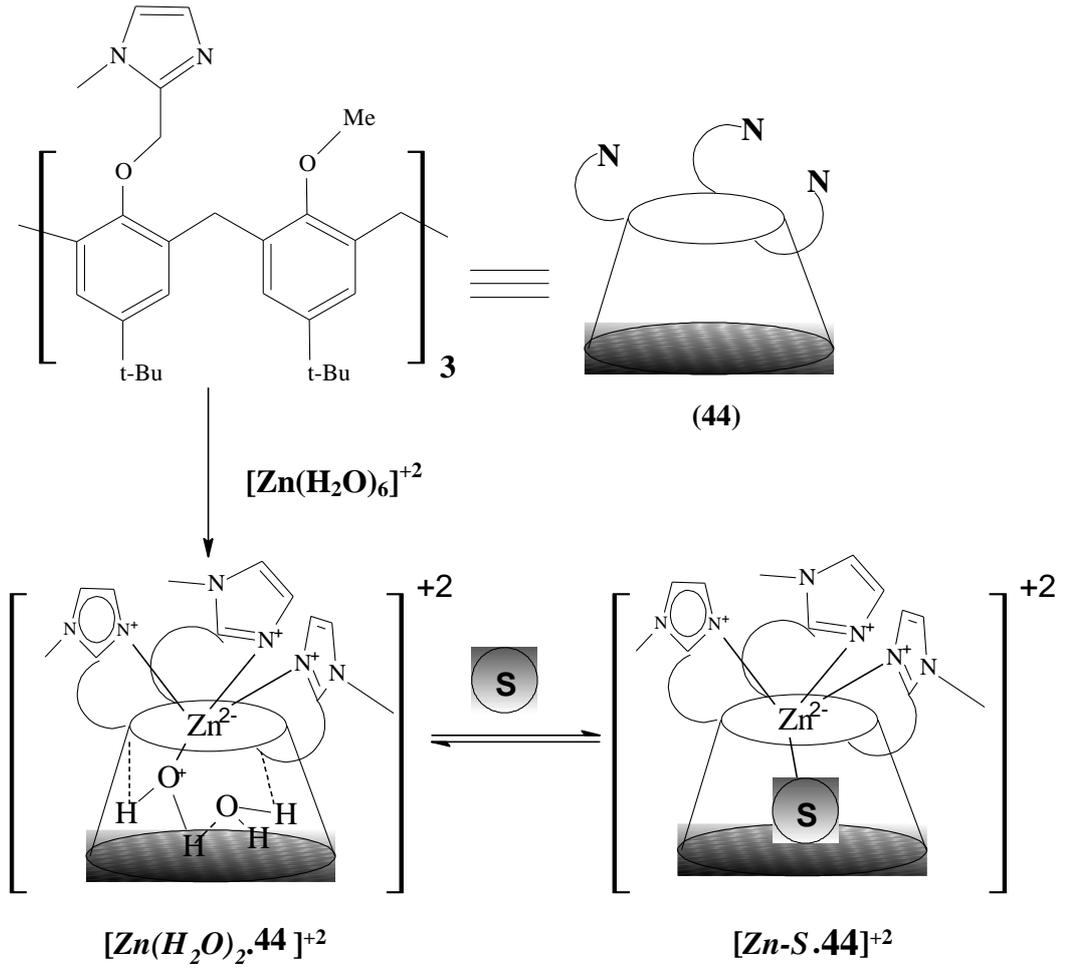
Şekil 1.35. Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler

1.2.8. Kaliksarenlerin kullanım alanları

1.2.8.1. Enzim mimik katalizörü olarak kaliksarenler

Kaliksarenler enzim mimik özelliğine sahip olabilecek şekilde uygun fonksiyonel grup ile fonksiyonlandırılırsa enzimin aktif bölgesini teşkil ederek substratların katalitik olarak ürünlere dönüşmesini sağlayabilmektedir.

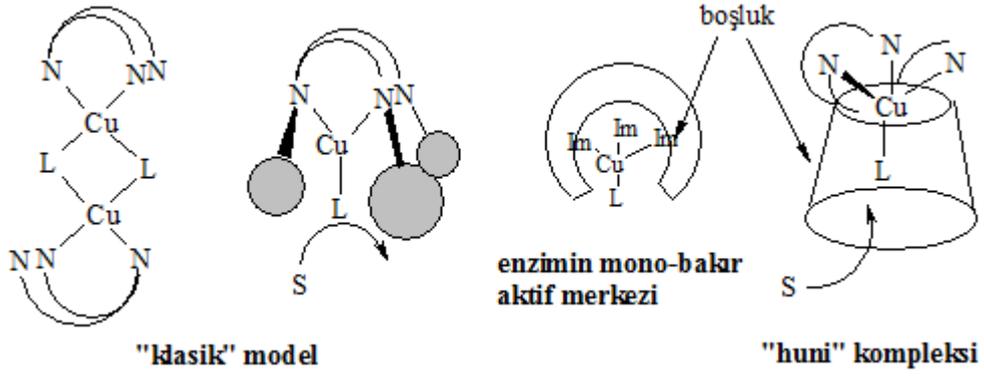
Seneque ve ark. (2003), kaliks[6]aren türevi sentezlemiş ve bu yapının enzim mimik özelliğini göstermiştir (Şekil 1.36.). (44) nolu bileşik, çinko ile ($[Zn(H_2O)_6]^{+2}$ katyonu halinde) kompleks oluşturarak nötral moleküller için yüksek duyarlılığa sahip reseptörlük yapmaktadır. Burada substrat (S); aminler, alkoller, amidler ve nitriller gibi suda çözünebilen veya çinko kompleksi ile su fazında çözünebilen yapıları temsil etmektedir. Substratı oluşturan organik moleküller, kaliksarenlerin iskeletindeki boşluğa yerleşmekte ve kompleksteki çinko ile etkileşmektedir.



Şekil 1.36. Kaliksaren bazlı biyomimetik çinko komplekslerinin sentetik şeması

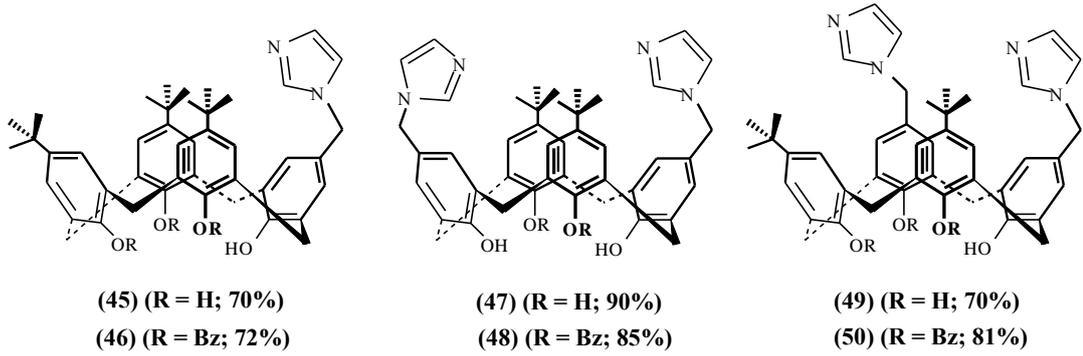
Bu kaliksaren-çinko kompleksindeki kaliksaren türevi, organik moleküller ile çinkonun etkileşmesi için bir enzim mimik aktiviteyi üstlenmektedir. Substratı oluşturan organik moleküllerin yapılarına göre çinko ile etkileşimi farklı olmaktadır. Burada çinko, üç azot atomu ile bağ oluşturmaktadır.

Benzer bir çalışmada Clainche ve ark. (2000), üç piridin veya üç imidazol halkası içeren bakır metali etrafında koordine olmuş kaliks[6]aren bazlı mono-bakır model enzimleri sentezlemişler ve piridin bazlı olan Cu(II) kompleksinin aromatik bileşikler ve alkollerin yükseltgenmesi için ilginç bir katalizör olduğunu bulmuşlardır (Şekil 1.37.).

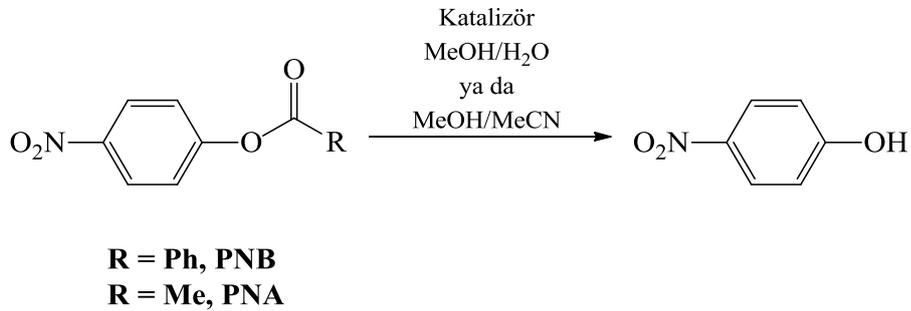


Şekil 1.37. Mono-bakır enzimlerinin aktif merkezinin modelleri

Dospil ve ark. (2001), kaliks[4]arenin *upper rimi* üzerine farklı pozisyonlarda imidazol grupları bağlamışlar ve tampon çözeltisi içerisinde *p*-nitrofenillester bileşiğinden *p*-nitrofenolü elde etmek için açıltransferaz enzimine benzer şekilde katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 1.38. ve Şekil 1.39.).



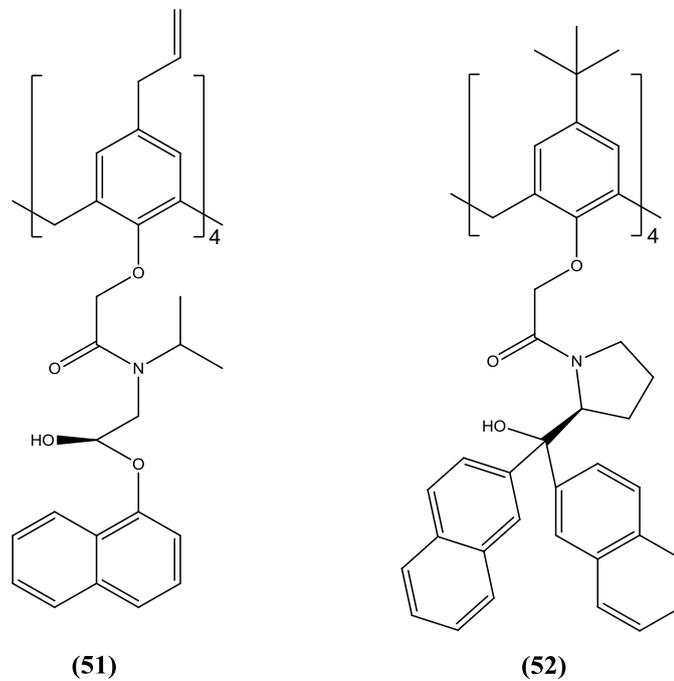
Şekil 1.38. Açıltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri



Şekil 1.39. (45)-(50) bileşiklerinin katalize ettiği *p*-nitrofenil benzoat (PNB) ve asetat (PNA)

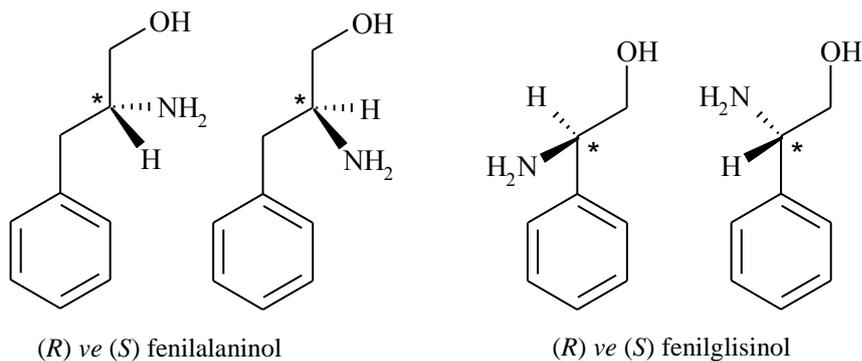
1.2.8.2. Enantiyomerlerin tanınmasında kaliksarenlerin kullanılması

Kiral tanıma biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynar. Örneğin, sadece L-amino asitler proteinlerin yapıtaşlarıdır. Amino asitlerin hidrojen bağı protein içerisinde onun üç boyutlu yapısına ve buna bağlı işlevselliğine katkıda bulunur. Amino asitler ve peptitleri taşıyan makrosiklik platformlar biyolojik sistemlerdeki organizasyonel ve moleküler tanıma proseslerinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır (Bügler, 1998; Schneider, 2000). Her ne kadar basit kaliksarenler moleküler tanıma için uygun bir boşluğa sahip olsalar da onların çok büyük olan simetrik yapıları bunları akiral kılar. Bu nedenle, biyolojik aktiviteye sahip kaliksarenlerin mutlaka kiral olması gerekir (Şekil 1.40.).



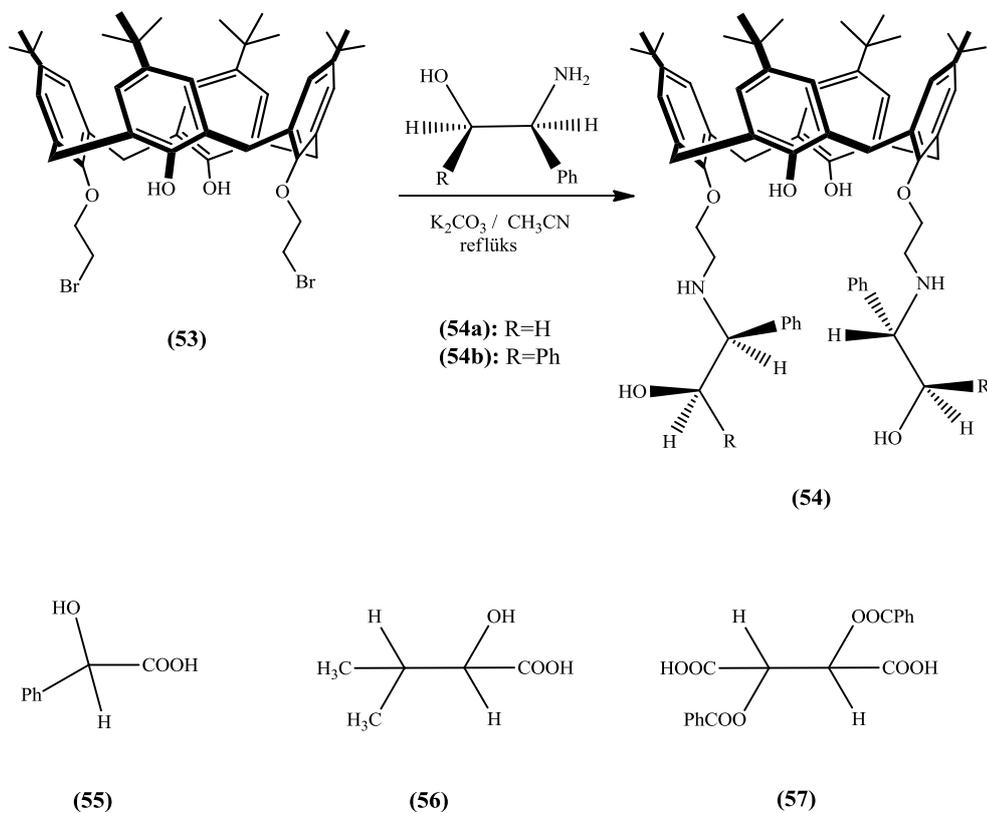
Şekil 1.40. *p*-allikaliks[4]arenin propranolol amit türevi (51) ve (*S*)-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi (52)

Kiral kaliksarenlerle ilgili özellikle kiral seçicilik ve enantiyomerik tanıma üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin; Diamond ve ark. (2002), kaliks[4]arenin floresans özellik gösteren kiral türevlerini (Şekil 1.41.) sentezleyerek fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri arasındaki seçicilikleri kaliksarenin floresansının söndürülmesinden yararlanarak incelemişlerdir.

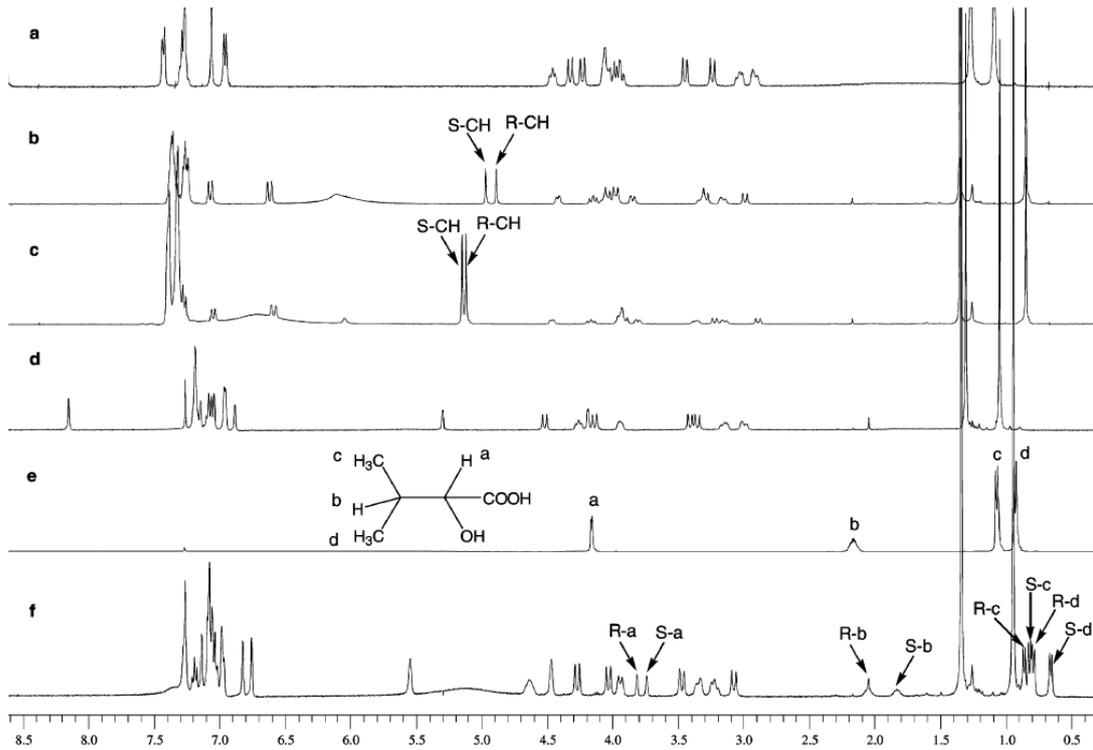


Şekil 1.41. Fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri

Zheng ve ark. (Zheng, 2004), *lower riminde* optikçe aktif α , β -amino alkol grupları taşıyan kaliksaren türevleri sentezlemişler ve ^1H NMR spektroskopisini kullanarak bu molekülleri rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-metilbütirikasitin kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 1.42. ve Şekil 1.43.).



Şekil 1.42. Optikçe aktif α , β -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler



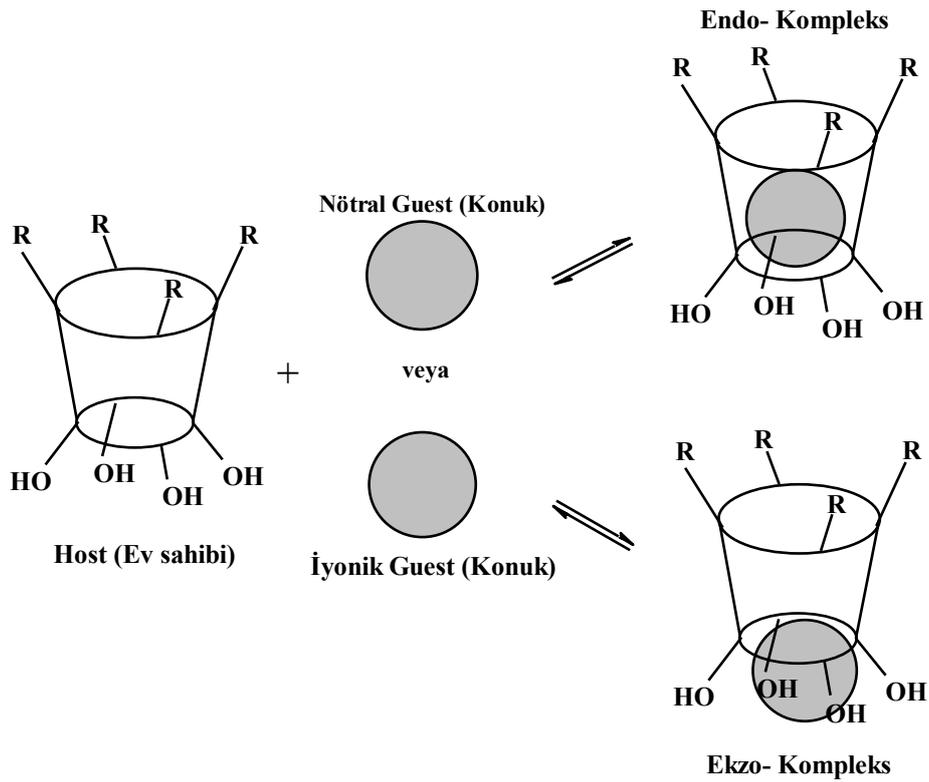
Şekil 1.43. NMR spektrumları (a) (54a) (5mM); (b) (54a) (5mM) ve (55a) (20mM) kompleksi; (c) (54a) (5mM) ve (55a) (92mM) kompleksi; (d) (54b) (5mM); (e) (55b) (5mM); (f) (54b) (5mM) ve (55b) (5mM) kompleksi

Sentezlenen bileşiklerin (54a ve 54b) karboksilik asit türevleri (55a-c) nin enantiyomerleri arasında mükemmel kiral tanıma ve oldukça büyük enantiyoseçicilik sergilediğini rapor etmişlerdir.

1.2.8.3. Kaliksarenlerin molekül ya da iyon taşıyıcı (konak) olarak kullanılması

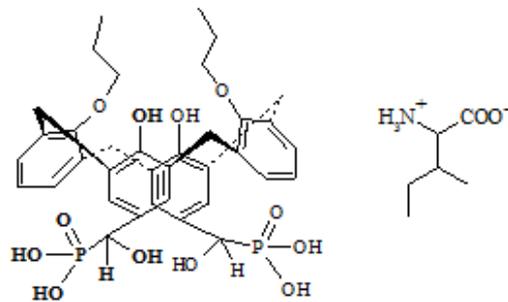
Kaliksarenler yapılarında bulunan halka boşluğu ve farklı konformasyonları sayesinde küçük nötral molekülleri ve iyonları (metal katyonları ve anyonları) tersinir olarak tutma yeteneğine sahiptirler (Şekil 1.44.).

Bu kompleksler *endo*- ve *ekzo*- kompleksler şeklindedir. Bu komplekslere örnek verecek olursak, *p-ter*-bütilkaliks[4]aren kloroform, toluen, benzen, ksilen, anisol ve pridin gibi çözücülerle tersinir moleküler kompleksler vermektedir. Bunlardan toluenle yaptığı kompleksin X-Ray kristalografik analizi sonucunda, toluen molekülü *p-ter*-bütilkaliks[4]aren molekülünün boşluk kısmında tutunduğu (*endo*-kompleks) gözlemlenmiştir (Andreotti, 1979).



Şekil 1.44. *p*-alkilkaliks[4]aren' in kompleks oluşturma mekanizması

Kaliksarenlerin organik moleküllerle verdiği komplekslerin 250 °C'nin üzerinde bile uzaklaştırılmaması çok sağlam kompleksler verdiğini göstermektedir. Kaliksarenler fenolik -OH gruplarındaki hidrojenlerin güçlü bazların etkisiyle iyonlaşabilmesi zayıf asidik karakterde olduğunu gösterir. Bundan dolayı aminlere proton vererek kompleks yapabilirler (Gutsche, 1987). Zielenkiewicz ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada fosfonik asit ve propil grupları içeren iki uçlu kaliks[4]aren bileşiğini sentezlemişler ve izolösün ile yaptığı kompleksi NMR titrasyon kalorimetresi ve UV-vis spektroskopisiyle incelemişlerdir (Şekil 1.45.).



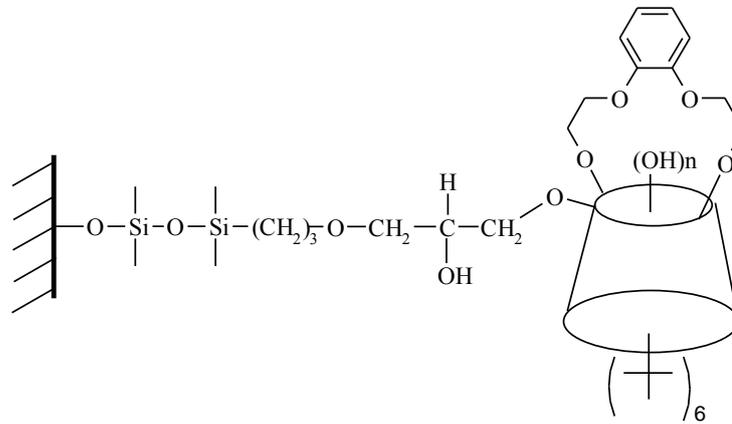
Şekil 1.45. İki uçlu kaliksaren türevi ve izolösün bileşiği

Kaliksarenler hem polar hem de apolar bölgeler içeren bir makromolekül grubudur. Kaliksarenlerin polar bölgesi amidler, alkoller, esterler veya eter gruplarının oksijenleri arasına metal iyonlarını bağlayabilen bir boşluktan oluşur. Bazı durumlarda bu bağlanma yüksek seçicilikle olur. Bu sayede kaliksarenlerin türevleri ile atık çözeltilerden metal iyonları geri kazanılabilir.

1.2.8.4. Kromatografide durgun faz olarak kaliksarenler

Kaliksarenler gaz kromatografisi (GC), sıvı kromatografisi ve kapiler elektroforesiz için hareketli faza eklenmiş ya da durgun faz olarak *immobilize* edilmişlerdir. Sonuçlar birçok madde için ve özellikle aromatikler için makrosiklik yapıların seçiciliğe önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir.

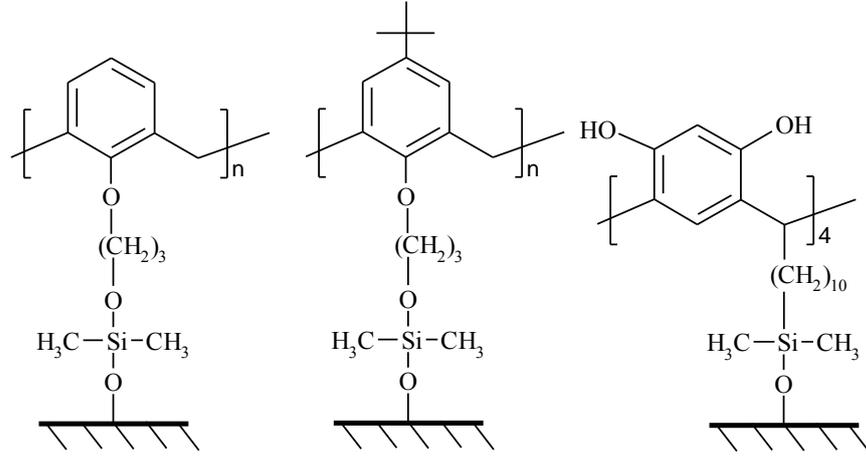
1994'te Glennon ve ark., silikaya bağlı ilk kaliks[4]aren tetraesterini hazırlamışlar ve bunu HPLC'de metal iyonlarını ve amino asit esterlerini ayırmada kullanmışlardır. Park ve ark. (1997), bazı süstitüe aromatik pozisyonel izomerlerinin kaliks[6]aren-*p*-sülfonat bağlı silika durgun fazı üzerinde ayrılmasını rapor etmişlerdir (Şekil 1.46.).



Şekil 1.46. *p*-ter-bütikaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı

Li ve ark. (2004), yüksek performanslı sıvı kromatografide kullanmak üzere *p*-ter-bütikaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı bağlama reaktifi olarak 3-glisidoksipropiltrimetoksisilani kullanarak ilk kez sentezlemişlerdir (Şekil 1.47.). Sentezlenen durgun fazın yapısı, difüz reflektans infrared fourier transform spektroskopisi (DRIFT), elementel analiz ve termal analiz karakterize edilmiştir. Elde

edilen durgun fazın performansı nötral, asidik ve bazik maddeler kullanılarak değerlendirilmiş ve yeni durgun fazın mükemmel bir ters-faz özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir.

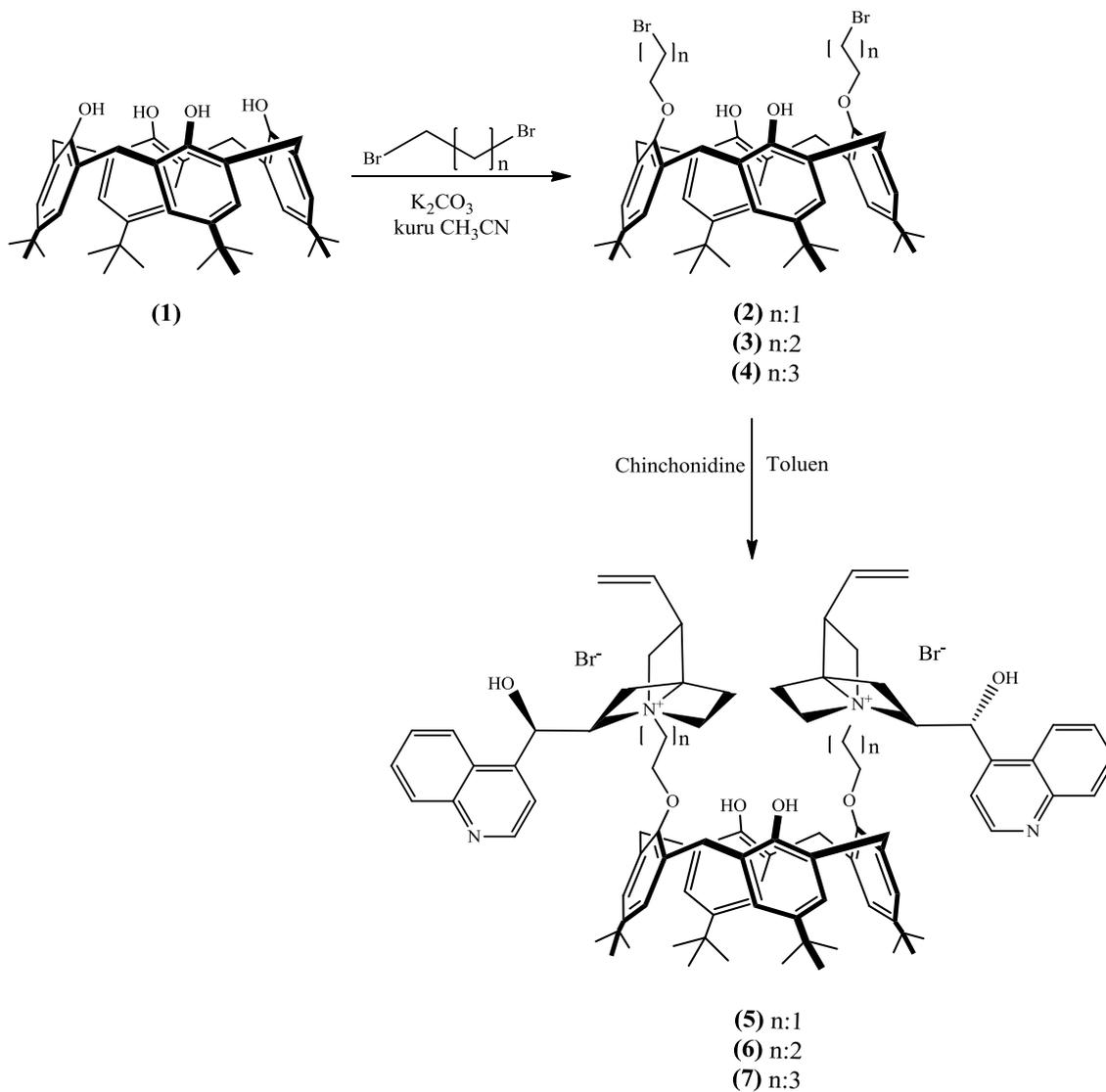


Şekil 1.47. Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı

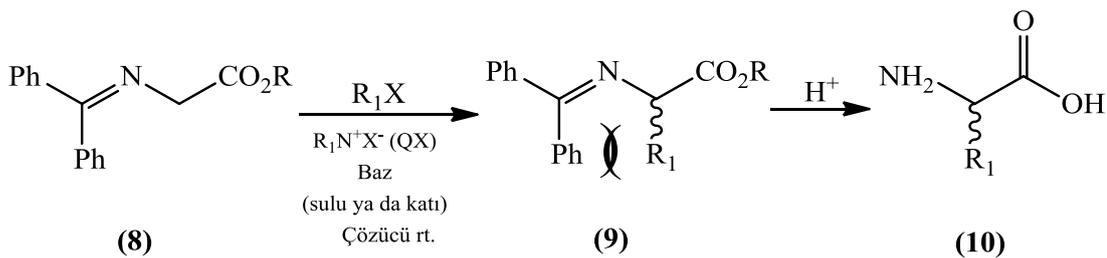
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Kiral gruplar taşıyan siklodekstrinler, doğal bileşikler olup stereoizomerlerin tanınma ve ayrılmasında kullanılabilen makromoleküllerdir. Çünkü kiral moleküllerin reaksiyonlarını katalize etmesinin yanısıra asimetrik konak moleküllerle kompleks yapabilirler. Ayrıca suda çözünmeleri sebebiyle ilaç endüstrisinde de çok kullanılan makromoleküllerden biridir. Yapısal olarak siklodekstrinlerle benzerlik gösteren ve farklı fonksiyonel gruplar taşıyan kaliksarenler de uygun polimerik gruplarla *immobilize* edilerek aynı amaçlar için tercih edilebilir. Hemen hemen sınırsız türevlendirilebilme potansiyeline sahip olan kaliksarenler; hem fenolik hidroksi gruplarından, hem de *p-ter*-bütil kaliksarenin dealkilasyonu ile *ter*-bütil gruplarının yapıdan uzaklaştırılarak *para* pozisyonunun boş kalmasıyla *para* konumundan kolaylıkla fonksiyonlandırılmasına olanak sağlar. Dolayısıyla kaliksarenler aromatik bileşikler için kullanılan bütün reaksiyonları verebilir ve böylece binlerce türevi elde edilebilir. Yapılarında C, N, S atomları bulduran ve CSN₂H₄ genel formülüyle gösterilen yapılar ise tiyoüre olarak bilinmektedir. Tiyöreler, yapılarındaki aktif S ve N atomundan dolayı üstün H bağı yapma özelliğine sahip moleküllerdir. Bu özelliği tiyoürenin çözücüler içerisinde ve özellikle de su içerisindeki davranışlarını etkilemektedir. Tiyörelerin kendi içinde oluşturduğu hidrojen bağlarının yanı sıra, su ve karboksil grubu gibi yapısında elektronegatif atomlar bulduran moleküller ile de etkileşime girerek protonlanma ve deprotonasyona uğrayarak reaksiyonlar üzerinde etkili olmaktadır. Kaliksarenlerde reaksiyon üzerinde aktif bir etki gösterdiği için tiyoüre bağlı kaliksarenlerin çok daha fazla aktivite göstereceği düşünülebilir. Günümüzde bu tür yapılarla ilgili çok az çalışma olmasına rağmen enantiyomerlerin ayrılması için uygulanan tekniklerde kiral kaliksaren türevlerinin kullanılabilmesi, bu bileşik grubu üzerinde çalışan pek çok kimyacının ilgisini çekmiştir. Kiral tanınma ve enantiyoseçicilik özelliklerinin yanında asimetrik sentezde kiral yardımcı ve kiral katalizör olarak da kullanılmaya başlanması kaliksarenlere olan ilginin artmasına neden olmuştur.

Kaliksarenlerin kiral faz transfer katalizörü olarak ilk defa kullanılması Sırit ve ark. (2008) bir çalışması olup bu çalışmada kaliksarenler alkaloid bazlı reaktiflerle etkileştirilerek elde edilen türevler benzofenon glisin imin etil esterinin benzillenmesi reaksiyonunda kullanılmıştır (Şekil 2.1., Şekil 2.2. ve Çizelge 2.1.).



Şekil 2.1. Kaliksaren bazlı kiral faz transfer katalizörünün sentezi



Şekil 2.2. Kaliksaren bileşiğinin *o*-Donnell schiff bazına benzil bromür bağlanmasında kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılması

Çizelge 2.1. Kaliksarenin kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılmasındaki enantiyo seçiciliği

N-(difenilmetilen)glisin etil esterinin kiral kaliks[4]aren türevleri (5)–(7) katalizörlüğünde enantiyoseçici benzilasyonu

Giriş	Katalizör	Çözücü	T (°C)	Baz	Verim ^a (%)	% <i>ee</i> ^b (konfig ^c)
1	5	PhMe/CHCl ₃	-20	KOH	87	25 (<i>S</i>)
2	5	PhMe/CHCl ₃	-20	NaOH	89	46 (<i>S</i>)
3	5	PhMe/CHCl ₃	0	NaOH	95	57 (<i>S</i>)
4	5	PhMe/CHCl ₃	25	NaOH	92	52 (<i>S</i>)
5	6	PhMe/CHCl ₃	-20	KOH	91	13 (<i>S</i>)
6	7	PhMe/CHCl ₃	-20	KOH	91	12 (<i>S</i>)
7	7	PhMe/CHCl ₃	-20	NaOH	95	17 (<i>S</i>)
8	7	PhMe/CHCl ₃	0	NaOH	96	28 (<i>S</i>)
9	7	PhMe/CHCl ₃	0	KOH	97	22 (<i>S</i>)
10	7	PhMe/CHCl ₃	25	KOH	98	18 (<i>S</i>)
11	7	PhMe/CHCl ₃	25	NaOH	97	24 (<i>S</i>)
12	7	CH ₂ Cl ₂	-20	KOH	89	9 (<i>S</i>)
13	7	CH ₂ Cl ₂	0	KOH	93	15 (<i>S</i>)
14	7	CH ₂ Cl ₂	25	KOH	93	12 (<i>S</i>)
15	7	CH ₂ Cl ₂	-20	NaOH	85	7 (<i>S</i>)
16	7	CH ₂ Cl ₂	0	NaOH	88	14 (<i>S</i>)
17	7	CH ₂ Cl ₂	25	NaOH	91	13 (<i>S</i>)

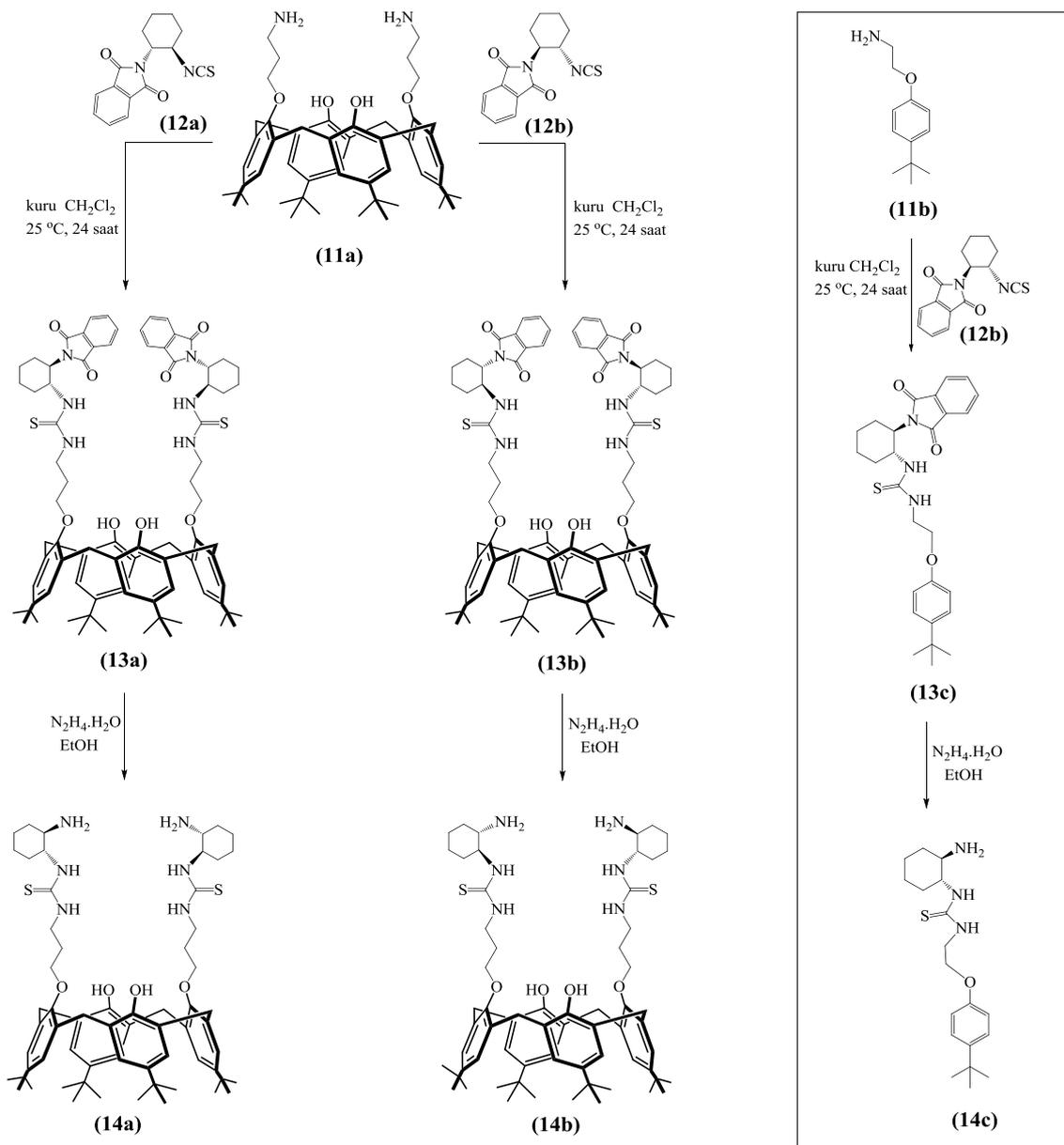
^a İzole edilmiş verimler.

^b Enantiyosaflik benzillenmiş imin 31'in bir kiral kolon (Chiralcel OD-H) ile hekzan/2-propanol (99:1) elüent olarak kullanılarak HPLC analizi ile belirlenmiştir.

^c Kesin konformasyon orjinal numunenin daha önce bağımsız olarak sentezlenerek rapor edilen prosedürlerdeki HPLC alıkonma zamanı ile doğrulanmıştır.

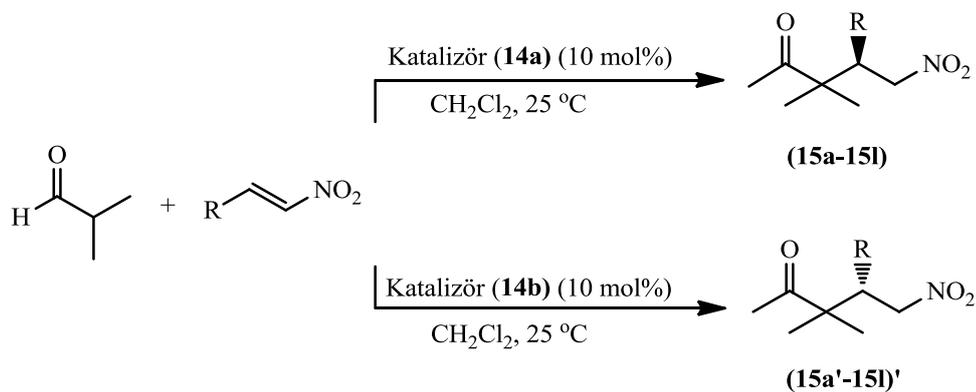
Taniguchi ve ark. (1988) kaliks[4]arenin heksamerik analogunu sentezleyerek ilk defa faz transfer reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlardır. Daha sonra Shinkai ve ark. (1993), kaliksarenin *para* pozisyonuna *tersiyer* bütül grubundan daha lipofilik ve uzun zincirli yapıda olan *tersiyer* oktil gruplarını bağlamışlardır. Böylece kaliksaren türevlerinin çözünürlüğünü artırmışlardır.

Sırt ve ark. (2013) tiyoüre bazlı kaliksarenler sentezleyerek izobütiraldehit ve siklopentankarboksialdehitin nitrostirenlere katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. Öncelikle optimum şartları belirlemek için çözücü, yardımcı katalizör ve sıcaklık denemesi yapılmıştır. Reaksiyon diklormetan içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde verim %95'e, enantiyomerik fazlalık ise %99'a kadar çıkmaktadır. Sentezlenen katalizörlerden biri (*S*) enantiyomerinin daha fazla oluşmasını sağlarken diğer katalizör ise (*R*) enantiyomerinin daha fazla oluşmasını sağlamıştır (Şekil 2.3., Çizelge 2.2. ve Çizelge 2.3.).



Şekil 2.3. Kiral kalisaren-tiyöre katalizörlerinin sentez şeması

Çizelge 2.2. Optimum koşullarda izobütiraldehite farklı nitrostiren türevlerinin katılması^a

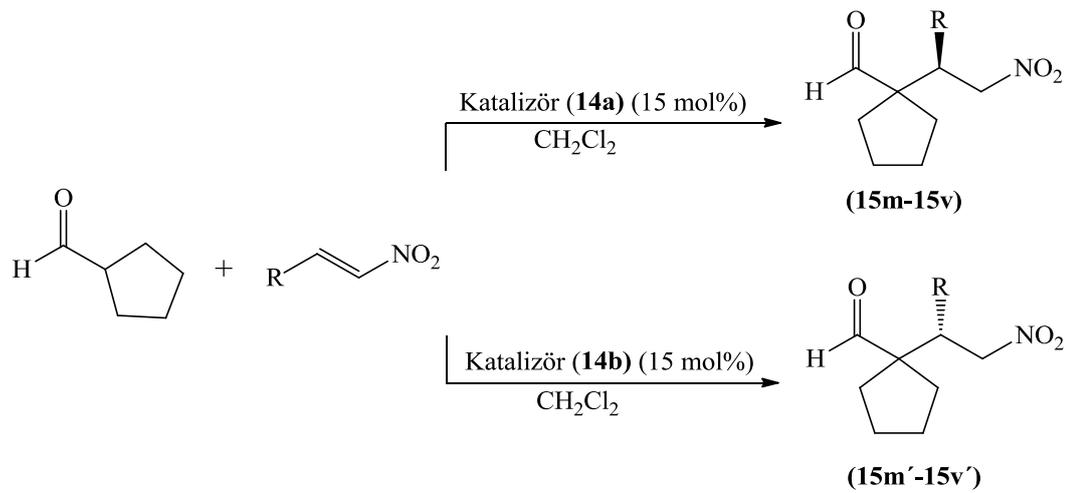


Giriş	R	Ürün	Zaman (saat)	Verim(%) ^b (R/S)	ee(%) ^c (R/S)
1	4-F-C ₆ H ₄	15b/15b'	24/30	85/81	92/98
2	4-Cl-C ₆ H ₄	15c/15c'	40/48	89/84	91/98
3	2-Br-C ₆ H ₄	15d/15d'	48/60	82/78	94/96
4	3-Br-C ₆ H ₄	15e/15e'	48/48	79/76	90/92
5	4-Br-C ₆ H ₄	15f/15f'	20/24	91/87	91/97
6	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	15g/15g'	36/36	82/80	84/95
7	2-Furil	15h/15h'	36/36	80/76	89/88
8	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	15i/15i'	30/36	95/92	90/94
9	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	15j/15j'	40/48	81/77	90/95
10	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	15k/15k'	32/40	82/84	89/97
11	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	15l/15l'	30/36	84/79	89/94

^aTüm reaksiyonlar CH₂Cl₂ (1.0 mL) içerisinde izobütiraldehit (3 eq.), nitroalken (1 eq.) ve belirtilen katalizör (% 10 mol) varlığında gerçekleştirilmiştir.

^bİzole edilmiş verimler.

^cee değerleri kiral HPLC analizi ile tespit edilmiştir.

Çizelge 2.3. Optimum koşullarda siklopentakarboksilaldehite farklı nitrostiren türevlerinin katılması^a

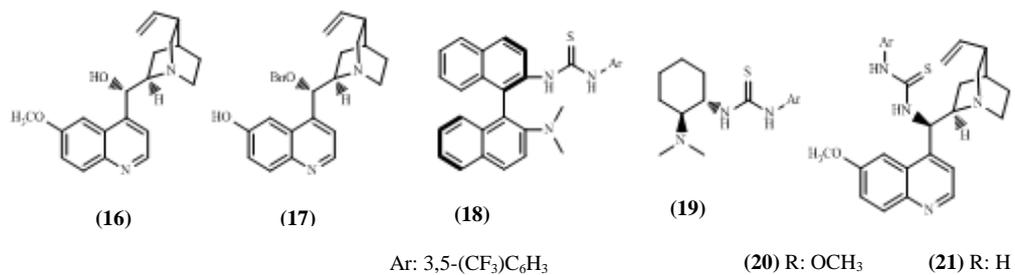
Giriş	R	Ürün	Zaman (gün)	Verim(%) ^b (R/S)	ee(%) ^c (R/S)
1	C ₆ H ₅	15m/15m'	4/4	71/76	88/93
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	15n/15n'	4.5/4.5	75/77	90/94
3	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	15o/15o'	5/5	70/71	92/96
4	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	15p/15p'	3.5/3	72/79	90/96
5	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	15r/15r'	4.5/4	76/84	90/95
6	2-Br-C ₆ H ₄	15s/15s'	3/2.5	79/81	90/94
7	3-Br-C ₆ H ₄	15t/15t'	3/3	75/82	90/95
8	4-Br-C ₆ H ₄	15u/15u'	3/3	82/86	87/94
9	4-Cl-C ₆ H ₄	15v/15v'	2.5/2	84/89	90/99

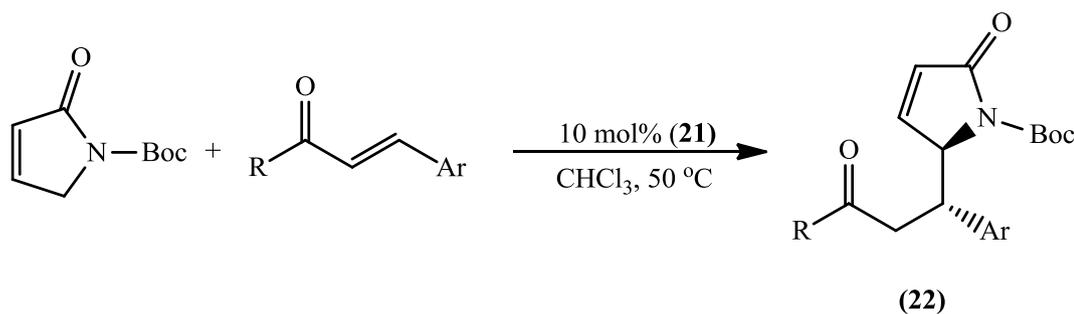
^aTüm reaksiyonlar CH₂Cl₂ (1.0 mL) içerisinde izobütiraldehit (3 eq.), nitroalken (1 eq.) ve belirtilen katalizör (% 15 mol) varlığında gerçekleştirilmiştir.

^bİzole edilmiş verimler.

^cee değerleri kiral HPLC analizi ile tespit edilmiştir.

Zhang ve ark. (2011), bifonksiyonel tiyoüre bileşiklerini doymamış γ -bütirolaktam bileşiğinin enonlara asimetrik *Vinylogous Michael* katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlar ve 40:1 *syn:anti* ve % 94-99 *ee* gibi yüksek değerler elde etmişlerdir. (Şekil 2.4. ve Çizelge 2.4.).

**Şekil 2.4.** Tiyoüre organokatalizörleri

Çizelge 2.4. Katalizör (21) varlığında α,β -doymamış γ -bütirolaktam bileşiğine farklı kalkonların katılması

Giriş	R, Ar, 22	Zaman (saat)	Verim ^a (%)	<i>syn/anti</i> ^b	<i>ee</i> ^c (%)
1	Fenil, Fenil, 22a	72	90	> 30:1	98
2	Fenil, 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 22b	48	90	25:1	95
3	Fenil, 4-CN ₂ C ₆ H ₄ , 22c	48	92	15:1	98
4	Fenil, 4-FC ₆ H ₄ , 22d	72	86	18:1	97
5	Fenil, 4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 22e	48	89	20:1	96
6	Fenil, 4-ClC ₆ H ₄ , 22f	72	83	> 25:1	97
7	Fenil, 2-ClC ₆ H ₄ , 22g	60	93	> 30:1	96
8	Fenil, 3-ClC ₆ H ₄ , 22h	60	88	15:1	97
9	Fenil, 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , 22i	48	90	> 40:1	94
10	Fenil, 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 22j	84	78	16:1	96
11	Fenil, 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 22k	84	81	> 25:1	96
12	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , fenil, 22l	84	73	> 30:1	95
13	4-BrC ₆ H ₄ , fenil, 22m	60	95	> 25:1	96
14	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 4-CNC ₆ H ₄ , 22n	60	88	15:1	98
15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 22o	60	83	10:1	98
16	2-BrC ₆ H ₄ , 4-CNC ₆ H ₄ , 22p	48	93	> 20:1	98
17	tiencil, tiencil, 22q	84	78	15:1	99
18	CH ₃ , Fenil	84	-	-	-
19	<i>ter</i> -Bu, Fenil	84	-	-	-

^aKolon kromatografisi ile izole edilmiş verimler

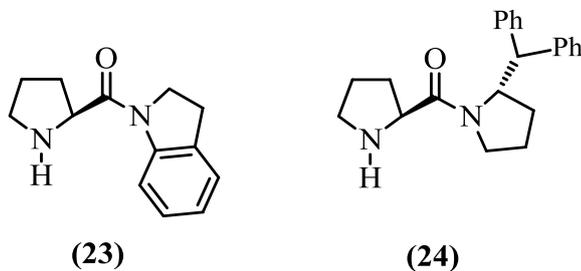
^b¹H NMR ile belirlenmiştir.

^cDaicel kiral IC veya OD-H kolonları kullanılarak HPLC analizi ile belirlenmiştir.

Bako ve ark. (1997, 1999, 2003) ise yaptıkları çalışmalarda D-glukozdan türetilen kiral azacrown eter türevlerini enantiyoseçici *Michael* katılma reaksiyonlarında faz transfer katalizörü olarak kullanmışlar ve oluşan ürünlerin stereokimyasını inceleyerek katalizörün hangi konfigürasyonu desteklediğini tespit etmişlerdir. Elde ettikleri ürünlerin enantiyomerik fazlalık değerlerini kiral kaydırma reaktifi olarak (+)-Eu(hfc)₃ kullanarak ¹H NMR spektroskopisi ile belirlemişlerdir.

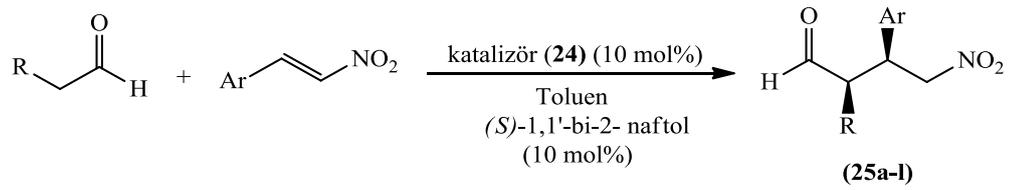
Sırt ve ark. (2012), L-prolinamit türevleri sentezleyerek aldehitlerin nitroalkenlere katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. Farklı çözücüler, katkı maddeleri ve sıcaklıklar deneyerek en yüksek enantiyomerik fazlalık değerini elde etmeye çalışmışlardır. Oda sıcaklığında toluen içerisinde katkı maddesi olarak (*S*)-1,1'-bi-2-naftol kullandıklarında en yüksek değeri elde etmişlerdir (Şekil

2.5.). Bu reaksiyon koşullarında farklı aldehit ve nitrostiren türevlerini kullanarak %95 verimli, 99/1 diasteomerik değer ve %99 enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir (Çizelge 2.5.).



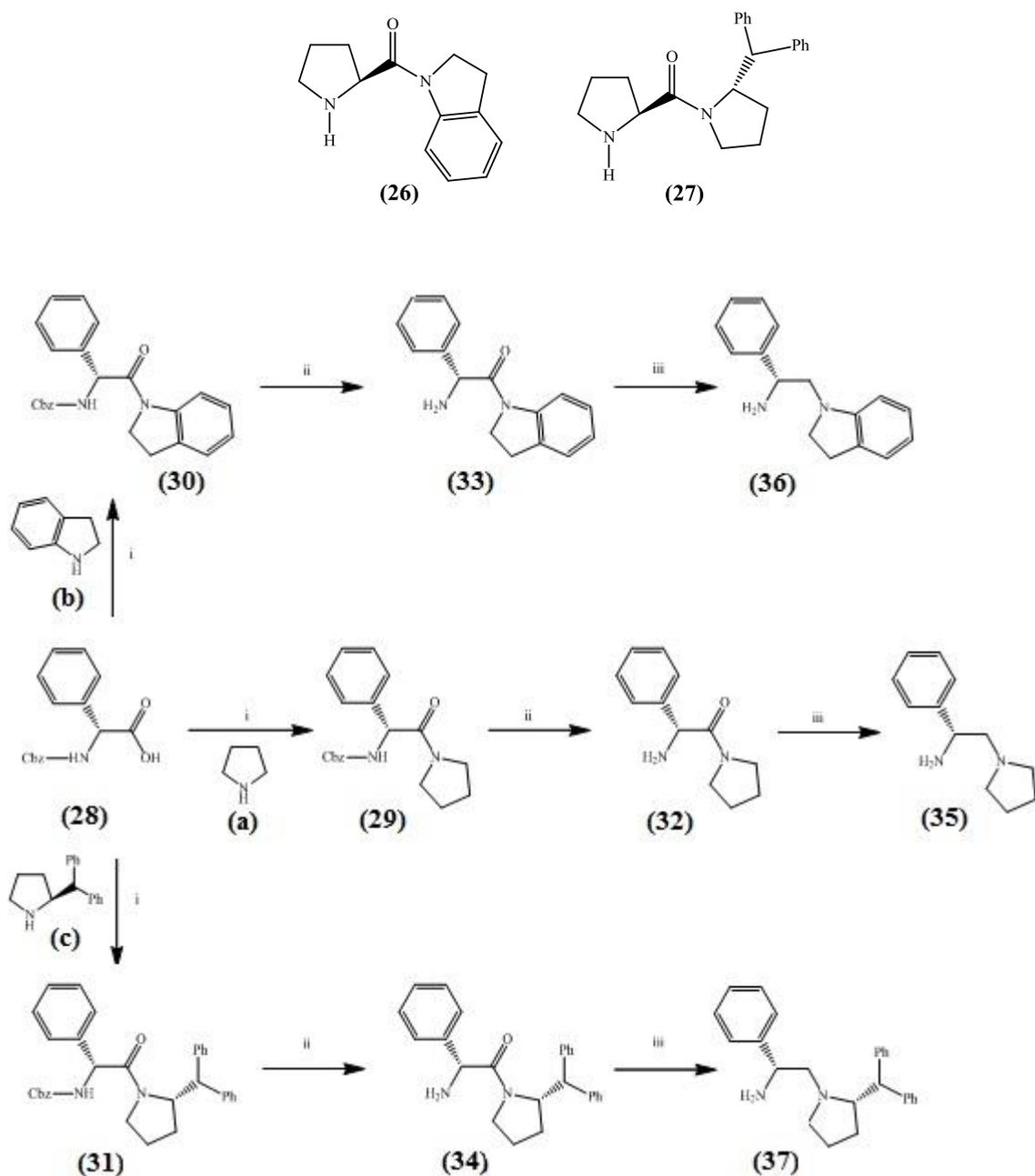
Şekil 2.5. Organokatalizör olarak L-prolinamit türevleri

Çizelge 2.5. α -monosübstitüe aldehitlerin *trans*-nitrostirenlere *Michael* katılması



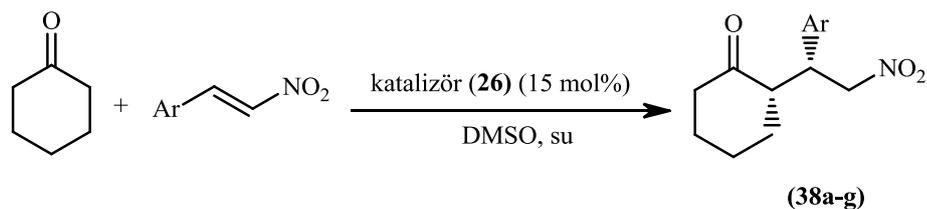
Giriş	Ürün	Zaman (gün)	Verim (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee</i> (%)
1		3	70	83:17	74
2		2	90	99:1	87
3		1	85	89:11	96
4		1	80	100	99
5		1	83	96:4	82
6		1	87	99:1	85
7		2	83	72:28	99
8		2	95	97:3	68
9		2	90	84:16	98
10		2	81	99:1	68
11		2	78	82:18	89
12		2	85	77:23	90

Bir başka çalışmada ise Sırit ve ark. (2012), L-prolinamit ve fenilglisin türevlerini sikloheksanonun nitroalkenlere *Michael* katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. (*R*)-fenilglisin katalizörlerini Cbz-(*R*)-fenilglisin'in indolin, prolidin ve (*S*)-(-)-2-(Difenilmetil)prolidin ile üç basamaklı reaksiyonundan elde etmişlerdir. Çözücü olarak DMSO ve su, katalizör olarak (26) numaralı katalizörü kullanarak ve sikloheksanona farklı nitroolefinleri katarak en yüksek enantiyomerik fazlalık değerini elde etmişlerdir (Şekil 2.6. ve Çizelge 2.6.).



Şekil 2.6. Organokatalizörler (26)-(37)

Çizelge 2.6. Farklı nitroolefinlerin optimum şartlarda sikloheksanona katılması



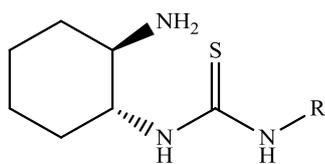
Giriş	Ar	Zaman (saat)	Verim ^a (%)	<i>syn/anti</i> ^b	<i>ee</i> ^c (%)
1	-C ₆ H ₄	48	90	93:7	87
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	56	88	92:8	43
3	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	48	86	96:4	50
4	4-Br-C ₆ H ₄	72	92	75:25	75
5	5-Br-C ₆ H ₄	56	88	94:6	55
6	6-Br-C ₆ H ₄	72	86	93:7	35
7	6-NO ₂ -C ₆ H ₄	48	88	91:9	90

^a SiO₂ üzerinden kolon kromatografisi ile izole edilmiş ürün verimi.

^b Diastereomerik oran, (*syn/anti*), ürünün ¹H NMR'ı ile belirlenmiştir.

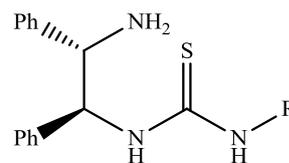
^c Kiral HPLC analizi ile belirlenmiştir (Chiralpak AD-H). Kesin konformasyon orjinal numunenin daha önce bağımsız olarak sentezlenerek rapor edilen prosedürlerdeki HPLC alıkonna zamanı ile doğrulanmıştır.

Li-Xin Wang ve ark. (2011), 4-hidroksikumarin ile α,β -doymamış ketonlara *Michael* katılması reaksiyonunda bifonksiyonel kiral primer amin tiyoüre türevlerini katalizör olarak kullanmışlardır. Katalizör eşliğinde verim %97'ye, enantiyomerik fazlalık ise %95'e kadar çıkmıştır. Farklı 4-hidroksikumarin ile α,β -doymamış ketonların tepkimelerini gerçekleştirmişler ve tekrar kristallendirme yöntemi ile de (*S*) enantiyomerini %99 *ee* ile elde etmişlerdir (Şekil 2.7. ve Çizelge 2.7.).



(39a) R=3,5-(CF₃)₂C₆H₃
(39b) R=1-adamantil

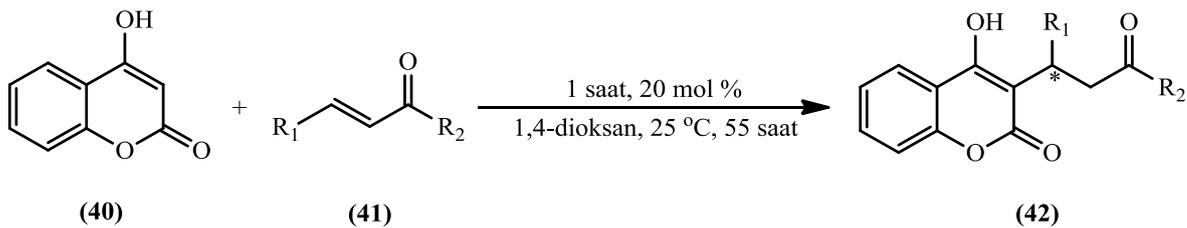
(39c) R=Rh
(39d) R=sikloheksil
(39e) R=3,5-(CF₃)₂C₆H₃



(39f) R=n-Bu
(39g) R=1-adamantil
(39h) R=Bn

Şekil 2.7. Primer amin tiyoüre organokatalizörleri

Çizelge 2.7. Farklı 4-hidroksikumarin ile α,β -doymamış ketonların optimum şartlarda *Michael* katılması^a



Giriş	R ₁	R ₂	4	Verim ^b (%)	ee ^c (%)
1	Fenil	Me 41a	42a	97	95 (> % 99) ^d
2	3-FC ₆ H ₅	Me 41b	42b	92	91
3	4- FC ₆ H ₅	Me 41c	42c	89	91
4	2-ClC ₆ H ₅	Me 41d	42d	95	88
5	4- ClC ₆ H ₅	Me 41e	42e	92	92
6	4-BrC ₆ H ₅	Me 41f	42f	93	93
7	3-NO ₂ C ₆ H ₅	Me 41g	42g	89	89
8	4- NO ₂ C ₆ H ₅	Me 41h	42h	96	91
9	2-MeOC ₆ H ₅	Me 41i	42i	87	93
10	4-MeOC ₆ H ₅	Me 41j	42j	80	90
11	4-MeC ₆ H ₅	Me 41k	42k	90	92
12	2-Furanil	Me 41l	42l	87	88
13	2-Tienil	Me 41m	42m	88	86
14	1-Naftil	Me 41n	42n	83	89
15	Fenil	Et 41o	42o	96	88

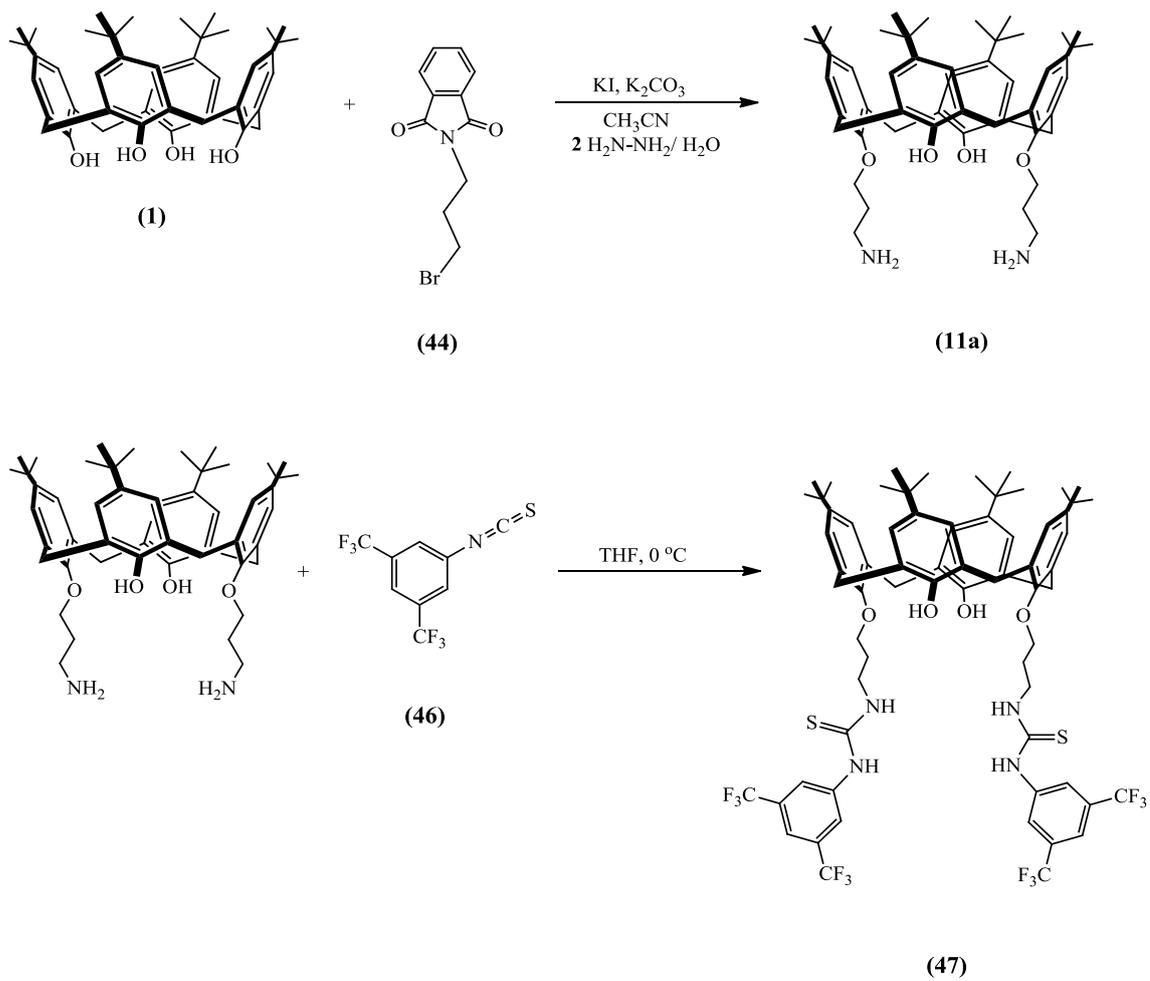
^aReaksiyon karışımı; **(41)** (0.24 mmol), **(40)** (0.20 mmol), **(39h)** (0.04 mmol); 1.5 mL 1,4-dioksan; 25 °C; 55 saat

^bİzole edilmiş verimler

^cKiral HPLC analizi ile belirlenmiştir.

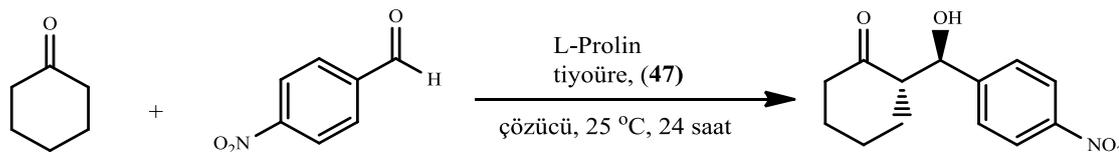
^dEtanolden kristallendirilmiştir.

Eymur ve ark. (2014), tiyöre bazlı prolin-kaliksaren katalizörleri sentezlemişler ve bu katalizörleri su varlığında polar olmayan çözücüler kullanarak enantiyoselektif *Aldol* reaksiyonlarında kullanmışlardır. Farklı çözücüler ve sıcaklıklar deneyerek reaksiyon ortamındaki su oranını değiştirerek en yüksek enantiyomerik fazlalık değerini elde etmeye çalışmışlardır. %99 ee ve %99 verimle ürün elde etmeyi başarmışlardır (Şekil 2.8., Çizelge 2.8. ve Çizelge 2.9.).



Şekil 2.8. (47) nolu bileşiğin sentezlenmesi için sentetik yol

Çizelge 2.8. Prolin/tiyöüre (47) katalizli *p*-nitrobenzaldehit ile sikloheksanonun enantiyoselektif *Aldol* reaksiyonu için reaksiyon koşullarının optimizasyonu



Giriş	Çözücü	Katalizör ^a (%)	Verim ^b (%)	<i>Anti:syn</i> ^c	<i>ee</i> ^d (%)
1	MeCN	10:5	32	68:32	90
2	CHCl ₃	10:5	90	80:20	92
3	CH ₂ Cl ₂	10:5	87	77:23	89
4	Toluen	10:5	95	87:13	90
5	Sikloheksan	10:5	95	88:12	92
6	Hekzan	20:20	97	90:10	91
7	Hekzan	20:10	97	86:14	96
8	Hekzan	10:10	97	88:12	96
9	Hekzan	10:5	99	95:5	99
10	Hekzan	5:5	45	90:10	98
11 ^e	Hekzan	10:5	82	88:12	89
12 ^f	Hekzan	10:5	36	77:23	84

^aL-Prolin: tiyöüre (47) (mol%)

^bsilika jel üzerinden flaş kolon kromatografisi ile izole verim

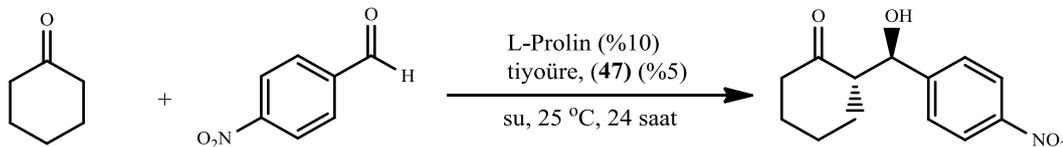
^c¹H NMR ile belirlenmiştir.

^dKiral HPLC analizi ile belirlenmiştir.

^eKatalizör olarak (*S*)-*ter*-Leucine kullanılmıştır.

^fKatalizör olarak (*S*)-Tryptofan kullanılmıştır.

Çizelge 2.9. Su varlığında L-Prolin/tiyöüre (47) katalizli *Aldol* reaksiyonu



Giriş	Su (eq)	Sikloheksanon (eq)	Verim ^a (%)	<i>anti:syn</i> ^b	<i>ee</i> ^c (%)
1	18	8	51	52:48	80
2	18	3	60	65:35	92
3	9	3	54	54:46	88
4	36	3	35	52:48	82
5	108	3	-	-	-
6 ^d	18	3	-	-	-

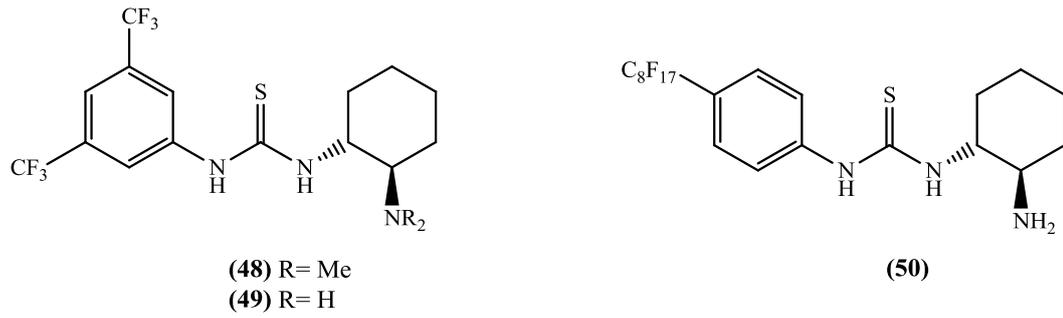
^aSilika jel üzerinden flaş kolon kromatografisi ile izole verim

^b¹H NMR ile belirlenmiştir.

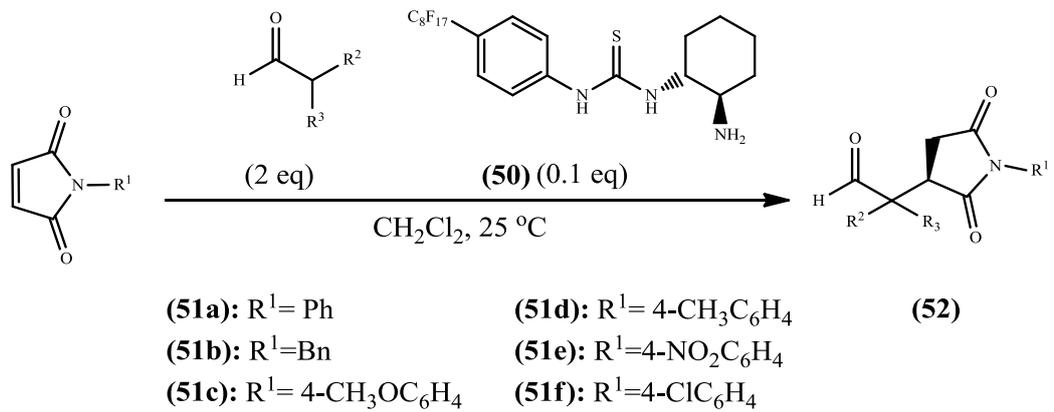
^cKiral HPLC analizi ile belirlenmiştir.

^dSchreiner tiyöüre kullanılmıştır.

Miura ve ark. (2011), Maleimidin aldehitlerle olan tepkimesinde ilave maddeler kullanarak tiyöüre bazlı bir katalizör yardımıyla %99'a varan *ee* değerlerini elde etmeyi başarmıştır. Kullanım sonrasında katalizör çözünmeyen bir katı halinde çöker ve katalitik aktivitesinde belirgin bir kayıp olmaksızın yeniden kullanılabilir (Şekil 2.9., Şekil 2.10. ve Çizelge 2.10.).

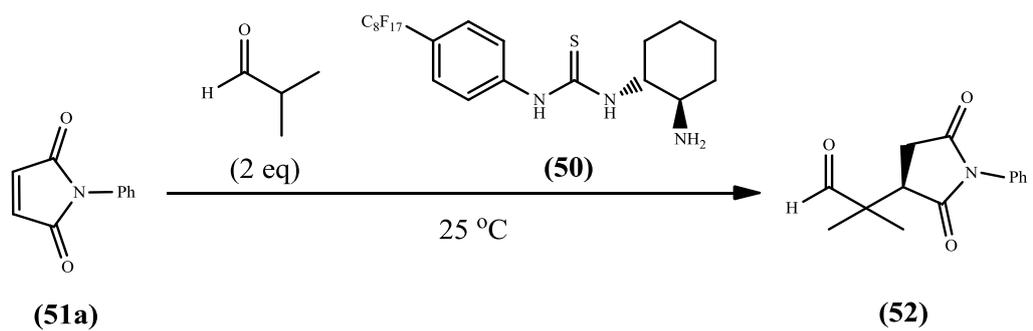


Şekil 2.9. Tiyöre bazlı organokatalizörler



Şekil 2.10. Maleimidin optimum şartlarda aldehitlere katılması

Çizelge 2.10. Maleimidin aldehitlerle olan tepkimesinde enantiyoselektif reaksiyonu için reaksiyon koşullarının optimizasyonu



Giriş	Çözücü	Katalizör 50 (eq)	Verim ^a (%)	Zaman (h)	ee ^b (%)
1	THF	0.1	84	80	94
2	AcOEt	0.1	93	48	95
3	Toluen	0.1	82	44	97
4	CH ₂ Cl ₂	0.1	86	24	>99
5	CH ₂ Cl ₂	0.05	90	84	>99
6	CH ₂ Cl ₂	0.01	2	168	98

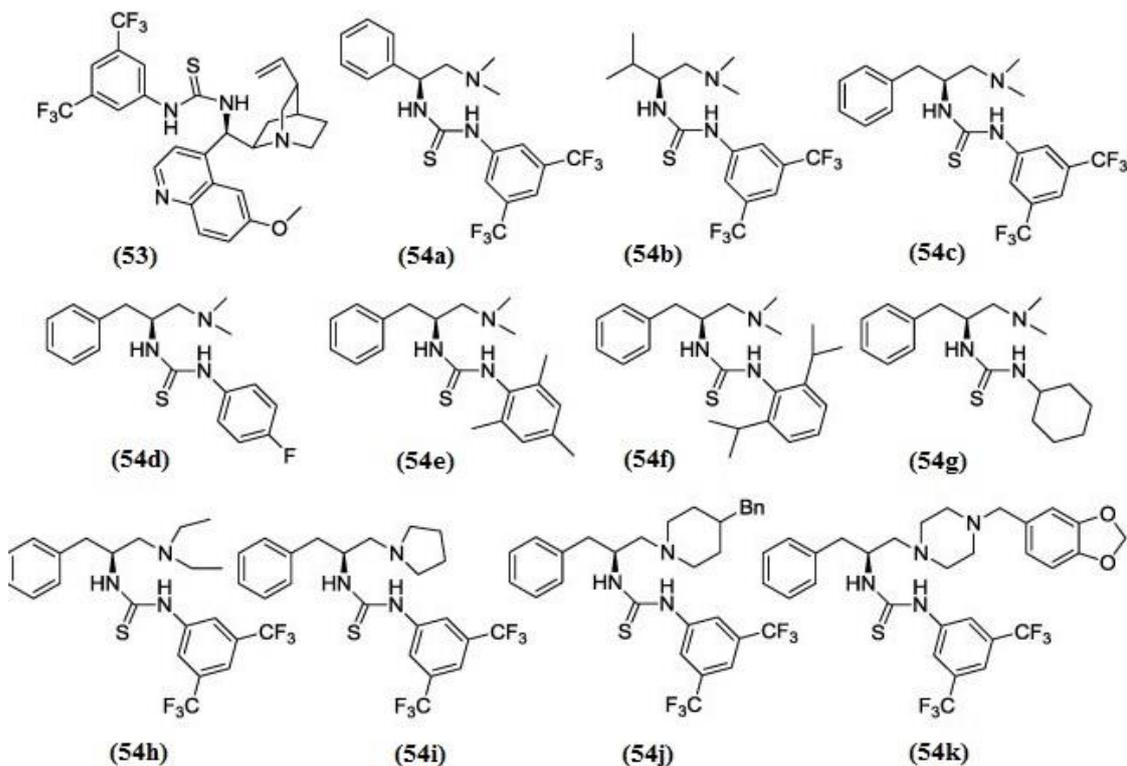
^a İzole verim.

^b HPLC analizi ile belirlenmiştir.

Nguyen ve ark. (2014), fosfin türevli tiyoüre katalizörünü yenilenebilir bir kaynak olan L-prolinden sentezlemiştir. Kiral olan bu yapı asimetrik dönüşümler için iki işlevli organokatalizör olarak görev yapar.

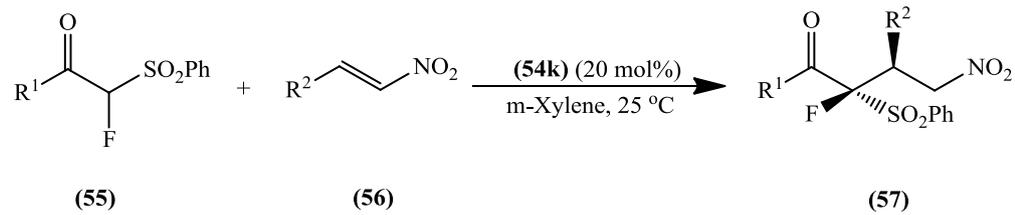
Zhang ve ark. (2014), α -nitro ketonlar ile β , γ -doymamış α -ketoesterlerin ardışık asimetrik reaksiyonlarında tiyoüre bazlı katalizörleri kullanmak oldukça yüksek *ee* değerleri elde etmiştir. Ayrıca *Diels-Alder* (IEDDAR) tepkimesi ve *retro-Henry* reaksiyonunu içeren yeni bir mekanizma önerilmiştir.

Cui ve ark. (2012), fenilalanin bazlı çift fonksiyonlu yapısında florin bulunan *kuaterner* kiral tiyoüre türevlerini nitroolefinlerin α -floro- α -fenilsülfonil ketonlar ile olan tepkimelerinde katalizör olarak kullanmış ve asimetrik *Michael* katılma tepkimesi olan bu reaksiyonlar sonucunda farklı çözücülerini de kullanarak %90 verim ve %95 enantiyomerik fazlalık elde etmeyi başarmıştır (Şekil 2.11. ve Çizelge 2.11.).



Şekil 2.11. Sentezlenen tiyoüre bazlı organokatalizör çeşitleri

Çizelge 2.11. (55) ve (56) ile gösterilen bileşik türevlerinin reaksiyonuna ait tepkime mekanizması



Giriş	R ¹	R ²	Zaman (h)	Verim ^b (%)	dr. ^c	% ee ^d
1	C ₆ H ₅ , 55a	C ₆ H ₅ , 56a	72	80 (5a)	20:1	94
2	CH ₃ , 55b	C ₆ H ₅ , 56a	72	90 (5b)	6:1	96
3	C ₆ H ₅ , 55a	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ , 56b	72	88 (5c)	14:1	89
4	C ₆ H ₅ , 55a	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ , 56c	48	90 (5d)	17:1	90
5	C ₆ H ₅ , 55a	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ , 56d	72	85 (5e)	20:1	90
6	C ₆ H ₅ , 55a	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ , 56e	72	82 (5f)	10:1	93
7	C ₆ H ₅ , 55a	<i>p</i> -PhC ₆ H ₄ , 56f	72	89 (5g)	20:1	90
8	C ₆ H ₅ , 55a	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ , 56g	72	70 (5h)	14:1	91
9	C ₆ H ₅ , 55a	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄ , 56h	72	90 (5i)	15:1	87
10	C ₆ H ₅ , 55a	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄ , 56i	72	85 (5j)	15:1	86
11	C ₆ H ₅ , 55a	1-Naphthyl, 56j	72	85 (5k)	20:1	92
12	C ₆ H ₅ , 55a	2-Furyl, 56k	72	93 (5l)	20:1	91
13	C ₆ H ₅ , 55a	2-Thienyl, 56l	72	82(5m)	16:1	91
14	C ₆ H ₅ , 55a	<i>n</i> -Bu, 56m	72	90 (5n)	5:1	90
15	C ₆ H ₅ , 55a	<i>i</i> -Pr, 56n	72	70 (5o)	20:1	91

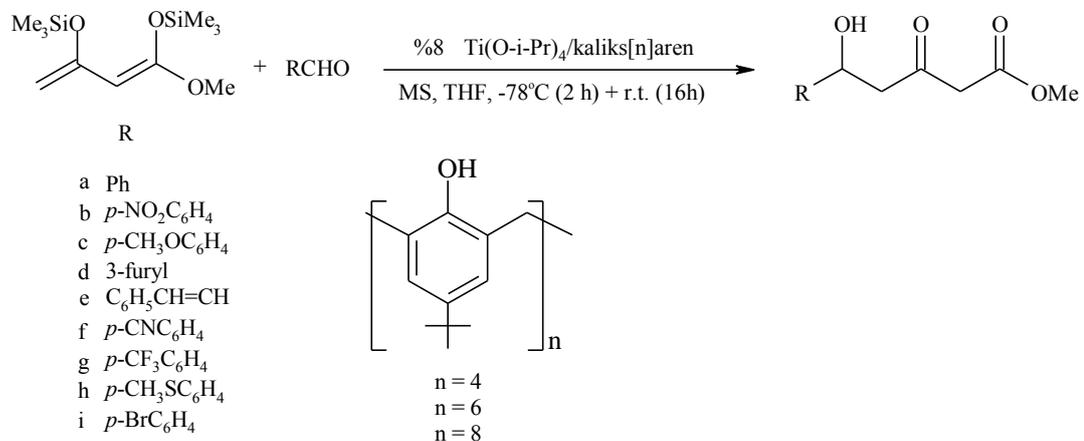
^a Aksi belirtilmedikçe reaksiyon (55) (0.3 mmol), (56) (0.45 mmol), katalizör (20 mol%), çözücü (3.0 mL), 25°C

^b Verimler izole edilmiştir.

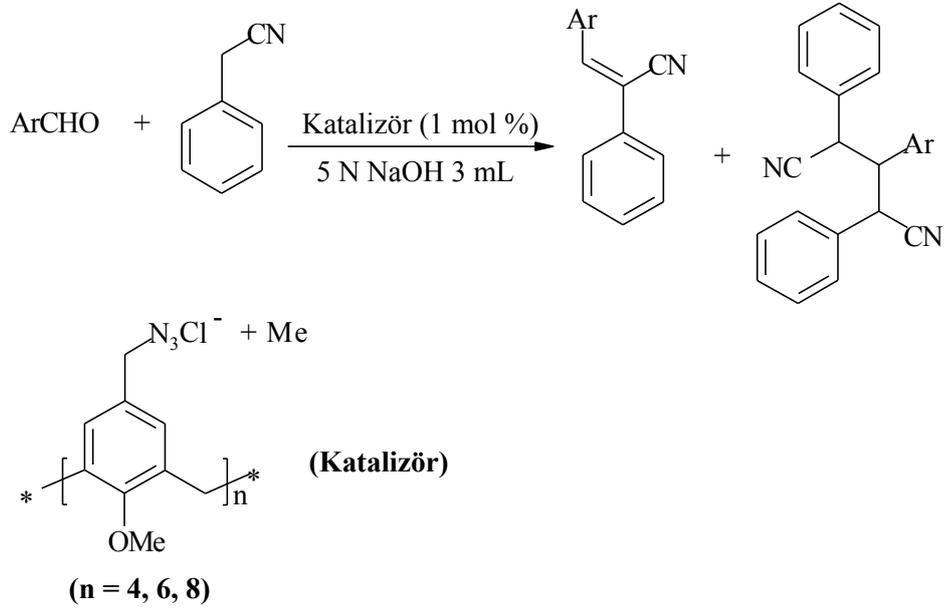
^c ¹⁹F NMR ile belirlenmiştir.

^d HPLC ile belirlenmiştir.

Soriente ve ark. (2003), Chan's sililoksidienin aktive ya da deaktive edici gruplar taşıyan bazı aldehitlerin *Aldol* kondenzasyonunda Ti(IV)/kaliksaren komplekslerinin etkili katalizörler olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (Şekil 2.12.).

Şekil 2.12. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı *Aldol* kondenzasyonu

Başka bir çalışmada ise Shimizu ve ark. (2001), suda çözünebilen kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve sulu NaOH çözeltisi içerisinde aktiflenmiş metil ve metilen bileşiklerinin *Aldol*-tipi kondenzasyon ve *Michael* katılma reaksiyonlarını herhangi bir organik çözücü kullanmadan ve yüksek verimlerde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.13.).



Şekil 2.13. Katalizör olarak kullanılan kaliks[n]aren türevleri ve katalizlediği *Michael* katılma reaksiyonu

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler; Merck, Fluka, Aldrich ya da Acros gibi yabancı firmalardan satın alınmıştır. Ayrıca gerekli olan bazı başlangıç maddeleri laboratuvar şartlarında sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve ara maddelerin sentezi inert atmosfer gerektirdiğinden tüm cam malzemeler 110 °C'de bir gece etüvde bekletildikten sonra kullanılmıştır. Maddeler reaksiyon ortamına kuru enjektörler yardımıyla eklenmiştir (*Syringe Technique*).

Çözücülerin çoğu kuru olarak kullanılmıştır. Kloroform, metanol, etilasetat ve hekzan gibi ekstra saf özellikteki çözücüler destile edildikten sonra 3Å moleküler *sieve* (elek) üzerinde saklanmıştır. Toluen, asetonitril ve DMF ise CaH₂ üzerinden destile edilip kurutulduktan sonra Azot atmosferi altında 4Å moleküler *sieve* (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz CaCl₂ üzerinden destile edilip 4Å moleküler *sieve* içerisinde saklanmıştır.

Katı maddeler 1–2 gün 110 °C'de etüvde bekletildikten sonra desikant olarak mavi renkli silika boncuklarının kullanıldığı vakum desikatöründe muhafaza edilmiştir.

Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenerek ürünlerin pek çoğu kolon ve flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. İTK da Merck 60 F₂₅₄ silika jel kartlar kullanılırken kolon ve flaş kromatografide adsorban olarak silika jel 60 (230–400 Mesh) kullanılmıştır. Reaksiyon sonrası ekstraksiyon işlemlerinde organik fazı kurutmak için susuz MgSO₄ kullanılmıştır.

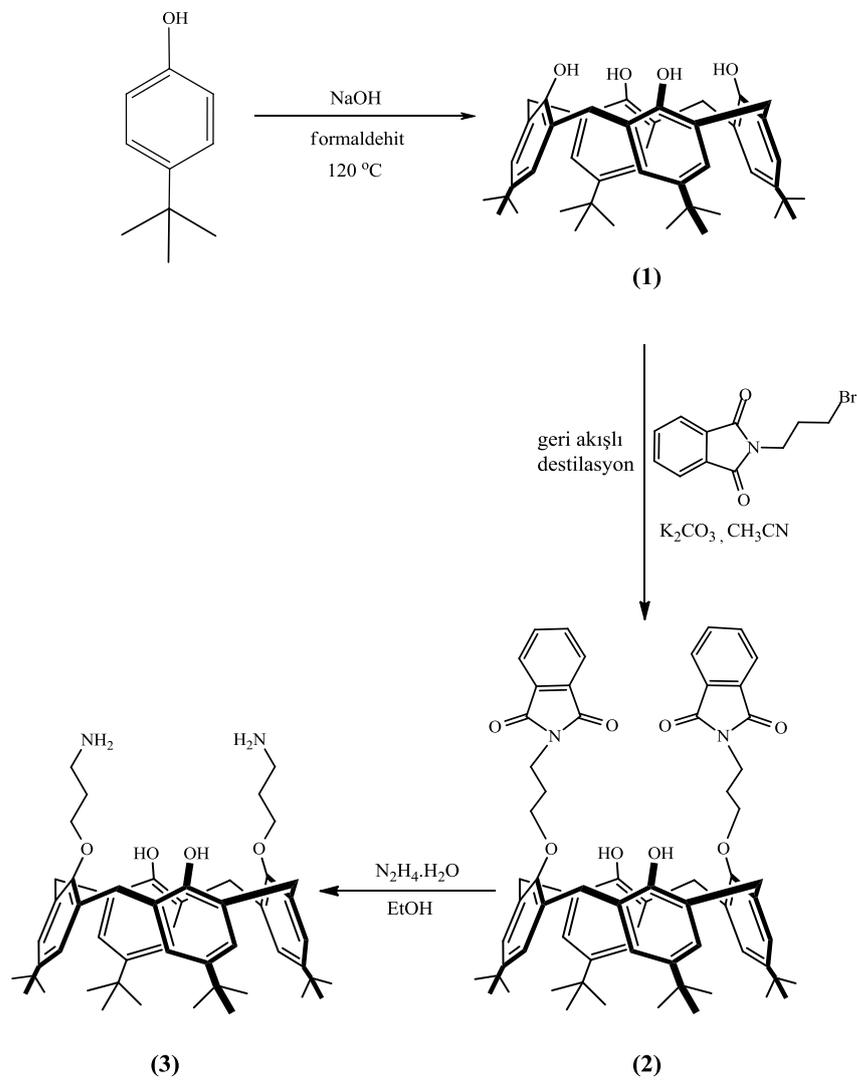
3.2. Kullanılan Aletler

Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 marka cihaz ile yapıldı ve literatür değerleriyle karşılaştırıldı. IR spektrumları ATR probe ile katı ya da çözelti içerisinde Thermo Scientific Nicolet iS5 spektrometresinden alındı. HPLC analizleri Agilent 1100 ile uygun kiral ya da akiral kolonlar kullanılarak gerçekleştirildi. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları çözücü olarak CDCl₃ ya da CDCl₃-CCl₄ kullanılarak Varian 400 MHz spektrometre ile alındı. NMR spektrumunda kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirlendi. Elemental analiz verileri Leco CHNS-932 cihazından elde edildi.

İnert atmosfer sağlamak için kullanılan azot tüpü OTOJEN firmasından sağlanmıştır. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları kloroformda çözülerek Atago AP-100 polarimetre ile ölçüldü. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazından elde edilen saf su ile hazırlandı. pH ölçümleri ise Orion 2 Star pH Benchtop digital pH metre ile yapıldı. Brand marka mikro pipetler kullanıldı.

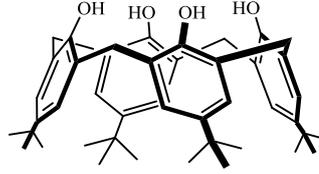
3.3. Sentez Çalışmaları

3.3.1. Kaliks[4]aren başlangıç maddelerinin sentezi



Şekil 3.1. Bileşik (1)-(3)'ün sentezi için genel şema

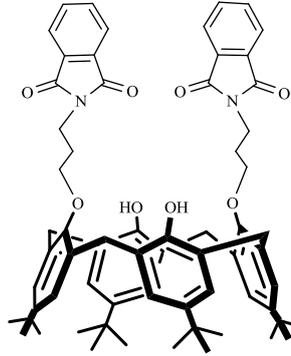
3.3.1.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)



1 L'lik iki boyunlu bir balona *p-ter*-bütil fenol (100 g, 0.665 mol), NaOH (1.2 g, 0.03 mol) ve %37'lik formaldehit (62.3 mL, 0.83 mol) alınır. Reaksiyon karışımı yağ banyosu içerisinde 110–120 °C'de sıcaklık sabit tutularak ve balonun ağzı açık şekilde yaklaşık 2 saat boyunca ısıtılır. Bu esnada karışım sarı renkli ve viskoz bir hal alır ve tamamen reçinemişi şekilde katılaştır. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı üzerine 800 mL difenileter ilave edilerek süspanse edilir. Azot atmosferi altında yaklaşık 120 °C'de ortamdaki suyun tamamen uzaklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandıktan sonra karışım 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Bu esnada karışımın rengi kahverengimsi-siyah olur. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın üzerine 1600 mL etilasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Oluşan bej renkli çökelek süzülüp etilasetat (2x100 mL) ile yıkanır. Sonra seyreltik (0.1 M) asetik asit (2x100 mL) ile yıkanıp asetik asit kokusu gidene kadar üzerinden saf su geçirilir. Son kez yine 100 mL etilasetatla yıkanarak elde edilen bej renkli katı etüvde bir gece kurumaya bırakılır. Ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek parlak beyaz renkli kristaller şeklinde 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi-kaliks[4]aren (1) elde edilir.

Parlak beyaz katı, verim: %62, E.N.: 344 °C (Lit. 344-346 °C). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + CCl₄): δ = 10.35 (s, 4H, OH), 7.05 (s, 8H, ArH), 4.25 (d, 4H, ArCH₂Ar), 3.45 (d, 4H, ArCH₂Ar), 1.20 (s, 36H, *t*-Bu). Anal. Hesapl. C₄₄H₅₆O₄ (648.91): C, %81.44; H, %8.69. Bulunan: C, %81.75; H, %8.51 (Gutsche, 1990).

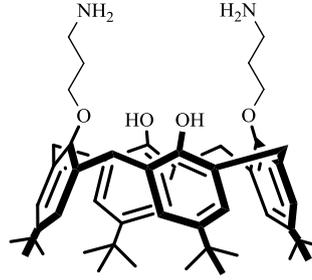
3.3.1.2. 25,27-Bis(3-izoindolin-1,3-dion)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütül)-kaliks[4]aren (2)



Azot atmosferi altında 1 L'lik bir balona potasyum karbonat (2.34 g, 17 mmol) ve *p-ter*-bütül-kaliks[4]aren (**1**) (10 g, 15.4 mmol) alınır. Üzerine kuru asetonitril (380 mL) ilave edilir ve 5 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Karışımın oda sıcaklığına gelmesi sağlanır ve *N*-(3-bromopropil)-ftalimit (9.1 g, 33.9 mmol) eklenmesinin ardından 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen katının üzerine kloroform eklenir. Saf su ve doymuş NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulur. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen madde MeOH ile çöktürülür. Beyaz katı (**2**) açık havada kurumaya bırakılır.

Beyaz katı, verim: %83, E.N.: 95-96 °C. IR (cm⁻¹): 3339, 2955, 2867, 1681, 1598, 1481, 1361, 1300, 1206, 868, 781. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.66 (m, 4H, ftalimit *H*), 7.55-7.53 (m, 4H, ftalimit *H*), 7.34 (s, 2H, OH), 6.97 (s, 4H, Ar*H*), 6.72 (s, 4H, Ar*H*), 4.24 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 4.05-4.02 (m, 8H, CH₂N + OCH₂), 3.24 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArCH₂Ar), 2.40-2.33 (m, 4H, CH₂CH₂N), 1.21 (s, 18H, *t*-Bu), 0.87 (s, 18H, *t*-Bu). Anal. Hesapl. C₆₆H₇₄N₂O₈ (1023.30): C, %77.47; H, %7.29; N, %2.74 Bulunan: C, %77.11; H, %7.89; N, %2.61 (Lin ve ark., 2008).

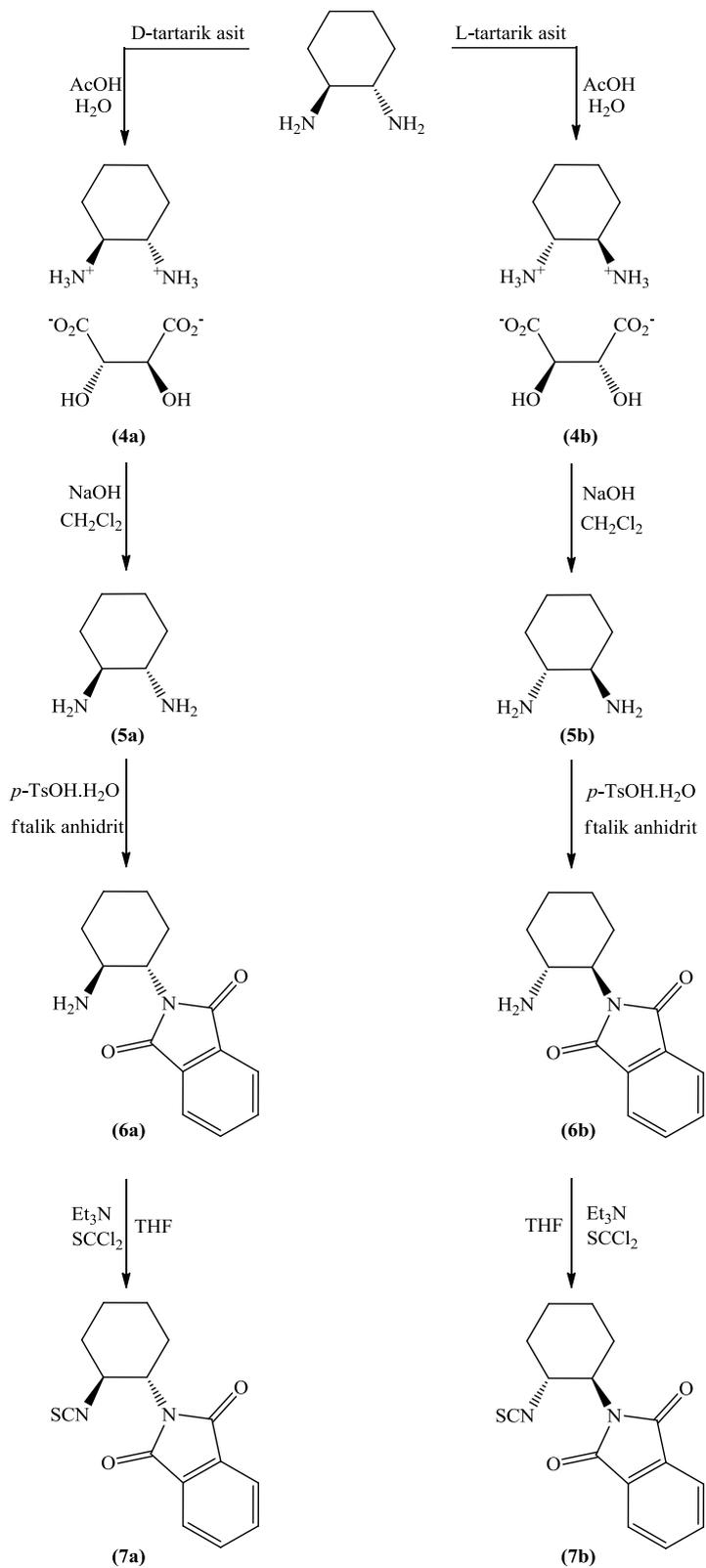
3.3.1.3. 5,11,17,23-Tetra(*ter*-bütil)-25,27-bis-(3-aminopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (3)



1 L'lik iki boyunlu bir balona (2) nolu bileşik (12.66 g, 12.37 mmol), hidrazin hidrat (12.66 mL) ve etanol (250 mL) konulur. 7 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı kloroformda (300 mL) çözülür ve su (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapılır. MgSO₄ üzerinden kurutulur. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır ve hekzanda (80 mL) çöktürülür. Beyaz katı (3) açık havada kurutulur.

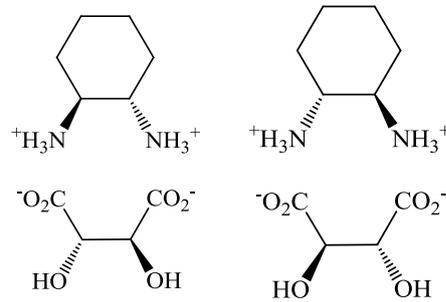
Beyaz katı, verim: %86, E.N.: 222-223 °C. IR (cm⁻¹): 3383, 2956, 2866, 1486, 1361, 1197, 1123, 1097, 868, 780. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (bs, 2H, OH), 7.05 (s, 4H, ArH), 6.81 (s, 4H, ArH), 4.24 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 4.06 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H, OCH₂), 3.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 3.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, CH₂NH₂), 2.13 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 1.29 (s, 18H, *t*-Bu), 0.97 (s, 18H, *t*-Bu), -NH₂ sinyalleri belirlenememiştir. Anal. Hesapl. C₅₀H₇₀N₂O₄ (763.10): C, %78.70; H, %9.25; N, %3.67 Bulunan: C, %78.75; H, %9.51; N, %3.53 (Lin ve ark., 2008).

3.3.2. Sikloheksan diamin türevlerinin sentezi



Şekil 3.2. Bileşik (4a)-(7b)'nin sentezi için genel şema

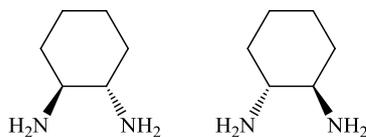
3.3.2.1. (1*S*,2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (4a) ve (1*R*,2*R*)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (4b)



100 mL'lik bir behere D-tartarik asit (11.26 g, 75.00 mmol) ve su (40 mL) eklenerek oda sıcaklığında karıştırılır. D-tartarik asitin tamamen çözünmesinin ardından üzerine damla damla (\pm) *trans*-1,2-sikloheksandiamin (18 mL, 150 mmol) eklenir. İlave esnasında sıcaklığın 70 °C'nin üzerine çıkmamasına dikkat edilir. Üzerine damla damla asetik asit (4.50 mL, 78.60 mmol) ilave edilir. Bu aşamada ise karışımın sıcaklığının 90 °C'nin üzerine çıkmamasına dikkat edilir. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra 4 saat boyunca 5 °C'de, ardından 2 saat boyunca 0 °C'de bekletilir. Oluşan katı düşük basınç altında süzülür. Soğuk su (0 °C, 20 mL) ve metanol (5x10 mL) ile yıkanır. Katı açık havada kurutulur. (1*S*,2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin D-tartarik asit tuzu (**4a**) (beyaz katı) elde edilir. Süzme işleminden kalan süzüntü ise 0 °C'ye soğutulur. Üzerine L-tartarik asit (11.26 g, 75.00 mmol) parça parça ilave edilir. 4 saat boyunca 0 °C'de karıştırılır. Oluşan katı düşük basınç altında süzülür. Soğuk su (0 °C, 20 mL) ve metanol (5x10 mL) ile yıkanır. Katı açık havada kurutulur. (1*R*,2*R*) sikloheksan-1,2-diamin L-tartarik asit tuzu (**4b**) (beyaz katı) elde edilir.

(4a): Beyaz katı, verim: %99, E.N.: 275-276 °C. **(4b):** Beyaz katı, verim: %98, E.N.: 274-275 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.16 (s, 2H, C(O)₂CHOH), 3.22-3.12 (m, 2H, 2 x CHNH₃⁺), 2.04-1.92 (m, 2H, CH₂CH₂CHN), 1.72-1.60 (m, 2H, CH₂CH₂CHN), 1.41-1.27 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.25-1.11 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). Anal. Hesapl. C₁₀H₂₀N₂O₆ (264.28): C, %45.45; H, %7.63; N, %10.60. Bulunan: C, %45.23; H, %7.68; N, %10.76 (Stead ve ark., 2008).

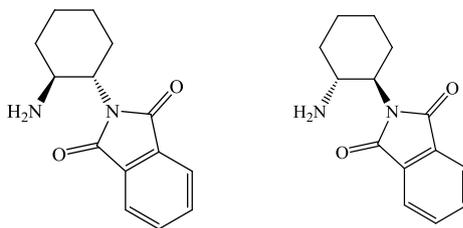
3.3.2.2. (1*S*,2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin (**5a**) ve (1*R*,2*R*)-sikloheksan-1,2-diamin (**5b**)



500 mL'lik tek boyunlu bir balona (**4a**)/(**4b**) (13.69 g, 51.79 mmol) ve CH₂Cl₂ (140 mL) alınır. Oda sıcaklığında karıştırılır. 100 mL'lik bir beherde NaOH (4.97 g, 124.25 mmol); saf su (34.15 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (34.15 mL) ile çözülür ve balona damla damla ilave edilir. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Balondaki karışım iki faz haline gelir ve fazlar birbirinden ayrılır. Su fazı CH₂Cl₂ (4x40 mL) ile ekstrakte edilir. Organik faz, MgSO₄ üzerinden kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır. Elde edilen sarı renkli katı 0 °C'de saklanır.

(5a): Sarı katı, verim: %89, E.N.: 38–40 °C. **(5b)**: Sarı katı, verim: %87, E.N.: 37-39 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.21–2.16 (m, 2H, NCHCH₂), 1.79–1.75 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.65–1.60 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.25–1.16 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.09–1.00 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), -NH₂ sinyalleri belirlenememiştir. Anal. Hesapl. C₆H₁₄N₂ (114.19): C, %63.11; H, %12.36; N, %34.53. Bulunan: C, %63.17; H, %12.48; N, %24.35 (Zhu ve ark., 2010).

3.3.2.3. 2-((1*S*,2*S*)-2-aminosikloheksil)izindolin-1,3-dion (**6a**) ve 2-((1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksil)izindolin-1,3-dion (**6b**)

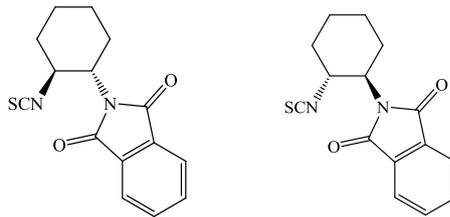


500 mL'lik tek boyunlu bir balona *p*-TsOH.H₂O (8.33 g, 43.79 mmol) ve ksilen (220 mL) alınarak *p*-TsOH.H₂O içerisindeki su, azeotropik destilasyon ile çıkarılır. Su çıkışı tamamlandıktan sonra balona ftalik anhidrit (6.49 g, 43.79 mmol) ve bileşik (**5a**)/(**5b**) (5.00 g, 43.79 mmol) eklenerek geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra sistem oda sıcaklığına getirilir ve hekzan ilave edilir. Karışım

süzülür. Beyaz katı açık havada kurutulur. CH_2Cl_2 (110 mL) ve doymun NaHCO_3 çözeltisi (23 mL) ile kuruyan katı balona alınır. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Karışımda iki faz oluşur. Oluşan fazlar birbirinden ayrılır. MgSO_4 üzerinden kurutulan organik faz süzülür ve çözücü uzaklaştırılır.

(6a): Beyaz katı, verim: %74, E.N.: 125 °C (Lit. 123-125 °C). $[\alpha]_D^{20} = +15.8$ (c 1, CHCl_3). **(6b)**: Beyaz katı, verim: %73, 124 °C (Lit. E.N.: 122-125 °C). $[\alpha]_D^{20} = -15.8$ (c 1, CHCl_3). IR (cm^{-1}): 3387, 3026, 2949, 2887, 1774, 1707, 1496, 1386, 1214, 816, 684. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85\text{-}7.80$ (m, 2H, ArH), 7.75-7.70 (m, 2H, ArH), 2.3-2.1 (m, 1H, CH_2CHN), 2.1-2.0 (m, 1H, CH_2CHNH_2), 1.9-1.7 (m, 3H, sikloheksan - CH_2), 1.5-1.1 (m, 5H, sikloheksan - CH_2), $-\text{NH}_2$ sinyalleri belirlenememiştir. Anal. Hesapl. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (244.29): C, %68.83; H, %6.60; N, %11.47 Bulunan: C, %68.67; H, %6.24; N, %11.40 (Kaik ve Gawroński, 2003).

3.3.2.4. 2-((1S,2S)-2-izotiyosiyansikloheksil)izoindolin-1,3-dion (7a) ve 2-((1R,2R)-2-izotiyosiyansikloheksil)izoindolin-1,3-dion (7b)

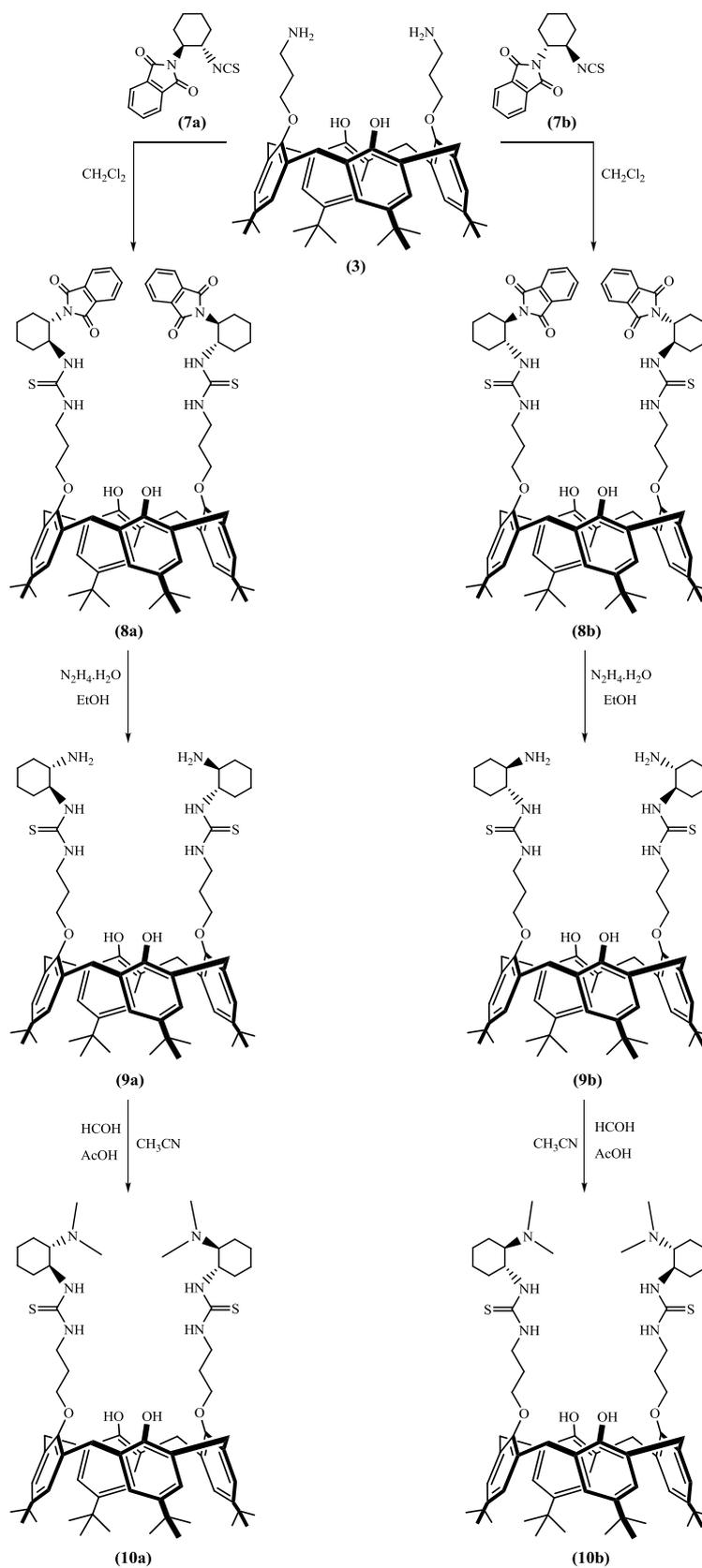


Azot atmosferi altında soğutulan 250 mL'lik iki boyunlu bir balona **(6a)**/**(6b)** nolu bileşik (1.428 g, 5.84 mmol) ve kuru THF (24 mL) alınır. Karışım buz banyosunda bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine trietilamin (2.46 mL, 17.52 mmol) ilave edilir ve 30 dakika boyunca 0 °C'de karıştırılır. Karışıma tiyofosgen (0.68 mL, 8.76 mmol) ilave edilir. 2 saat boyunca buz banyosunda, ardından 2 saat boyunca da oda sıcaklığında karıştırılır. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Flaş kromatografi ile saflaştırılır.

(7a): Beyaz katı, verim: %77, E.N.: 79 °C (Lit. 77-80 °C). **(7b)**: Beyaz katı, verim: %78, E.N.: 79-81 °C. IR (cm^{-1}): 3460, 2963, 2940, 2866, 2207, 2173, 2080, 1774, 1760, 1718, 1706, 1610, 1466, 1456, 1369, 1372, 1352, 1104, 1067, 1046, 1020, 1002, 952, 931, 901, 867, 837, 789, 711, 635, 528, 466. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89\text{-}7.84$ (m, 2H, ArH), 7.77-7.73 (m, 2H, ArH), 4.57-4.48 (m, 1H, CH_2CHN), 4.21-4.12 (m, 1H, CH_2CHNCS), 2.32-2.09 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.86-1.82 (m, 3H,

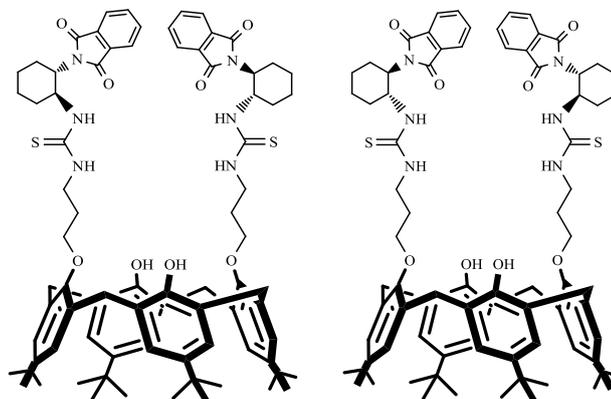
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.69–1.56 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.41–1.36 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$);
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.0, 134.2, 131.6, 123.4, 76.6, 56.9, 54.8, 33.6,
28.9, 24.8, 23.9. Anal. Hesapl. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (286.35): C, %62.92; H, %4.93; N, %9.78
Bulunan: C, %62.72; H, %4.86; N, %9.40 (Chen ve ark., 2010).

3.3.3. Tiyoüre bazlı kiral kaliks[4]arenlerin sentezi



Şekil 3.3. Bileşik (8a)-(10b)'nin sentezi için genel şema

3.3.3.1. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-(1,3-dioksoizindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (8a) ve 25,27-bis(3-((1*R*,2*R*)-2-(1,3-dioksoizindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (8b)

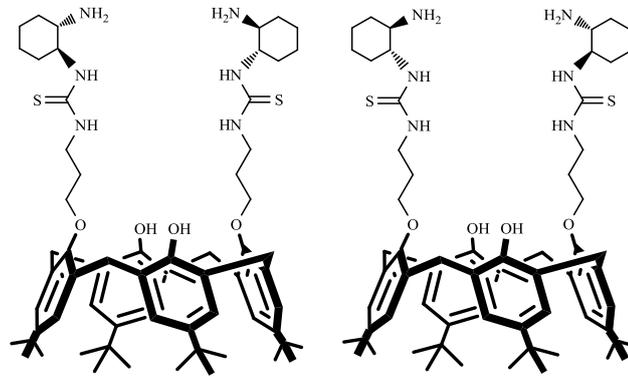


Azot atmosferi altında 100 mL'lik bir balona (**3**) nolu bileşik (0.877 g, 2.30 mmol) alınır. Diğer bir balonda ise (**7a**)/(**7b**) nolu bileşik (0.657 g, 1.15 mmol) kuru CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözülür ve (**3**) nolu bileşiğin bulunduğu balona alınır. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü uzaklaştırılır ve flaş kromatografi ile saflaştırılır.

(8a): Beyaz katı, verim: %91, E.N.: 152-153 °C. $[\alpha]_D^{25}$: -2.74 (c 0.6, CHCl₃).

(8b): Beyaz katı, verim: %87, $[\alpha]_D^{25}$: +2.46 (c 0.8, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3339, 2952, 2860, 1768, 1705, 1538, 1484, 1467, 1389, 1361, 1193, 1124, 871, 717. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (bs, 2H, OH), 7.74 (bs, 4H, ftalimit ArH), 7.58 (bs, 4H, ftalimit ArH), 7.08 (s, 4H, ArH), 6.95 (s, 4H, ArH), 4.25–4.04 (m, 8H, 2 x HNCH₂CH₂ + OCH₂CH₂), 3.84 (bs, 4H, ArCH₂Ar), 3.83–3.34 (m, 4H, ArCH₂Ar), 2.53 (bs, 2H, NHCHCH₂), 2.15–1.96 (m, 6H, 2 x OCH₂CH₂CH₂NH + 2 x NCHCH₂), 1.75–1.54 (m, 8H, sikloheksan –CH₂), 1.26 (s, 18H, *t*-Bu), 1.22–1.11 (m, 4H, sikloheksan –CH₂), 1.06 (s, 18H, *t*-Bu), 0.98–0.83 (m, 4H, sikloheksan –CH₂), -NH sinyalleri belirlenememiştir; ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 212.0, 168.8, 149.1, 147.6, 133.8, 132.8, 131.9, 127.9, 125.9, 125.6, 125.4, 123.1, 53.3, 34.1, 33.8, 32.4, 31.6, 31.1, 25.2. Anal. Hesapl. C₈₀H₉₈N₆O₄S₂ (1271.80): C, %75.60; H, %7.80; N, %6.60. Bulunan: C, %75.67; H, %7.72; N, %6.65 (Durmaz ve Sırt, 2013).

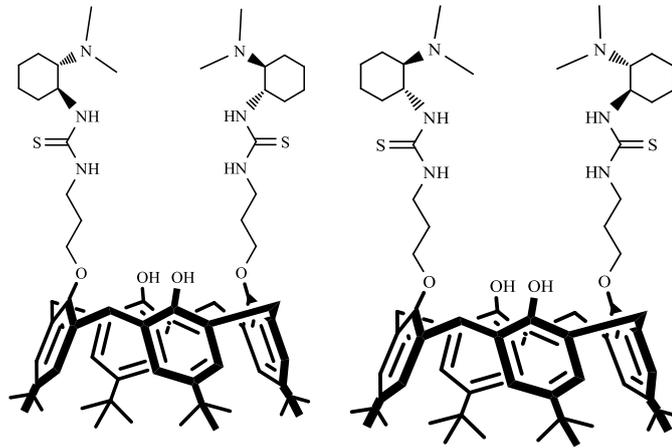
3.3.3.2. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-(aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (9a) ve 25,27-bis(3-((1*R*,2*R*)-2-(aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (9b)



(**8a**)/(**8b**) nolu bileşik (1.121 g, 0.839 mmol) etanol (20 mL) içerisinde çözülür. Üzerine hidrazin hidrat (1.12 mL) ilave edilir ve karışım 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı CHCl_3 (100 mL) içerisinde çözülür. Su (3 x 30 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (20 mL) ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulur, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır ve flaş kromatografi ile saflaştırılır.

(**9a**): Beyaz katı, verim: %82, E.N.: 171 °C (Lit. 172–174 °C). $[\alpha]_D^{25}$: -4.94 (c 0.9, CHCl_3), (**9b**): Beyaz katı, verim: %80, E.N.:170–173 °C, $[\alpha]_D^{25}$: +4.05 (c 1.0, CHCl_3). IR (cm^{-1}): 3327, 2952, 2930, 2861, 1540, 1484, 1361, 1299, 1195, 1124, 1096. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (bs, 2H, OH), 7.07 (s, 4H, ArH), 6.86 (s, 4H, ArH), 4.23–4.00 (m, 12H, 2 x Ar CH_2 Ar + 2 x O CH_2CH_2 + 2 x HN CH_2CH_2), 3.37 (t, J = 13.4 Hz, 4H, 2 x Ar CH_2 Ar), 2.78 (bs, 6H, 2 x NH_2CH + 2 x NHCHCH_2), 2.47–2.20 (m, 6H, 2 x O $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ + 2 x H_2NCHCH_2), 2.04–1.78 (m, 4H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.68–1.50 (m, 4H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.26 (s, 18H, *t*-Bu), 1.25–1.03 (m, 8H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.01 (s, 18H, *t*-Bu), -NH sinyalleri belirlenememiştir; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 179.1, 168.8, 149.5, 149.2, 147.5, 142.8, 132.5, 127.6, 125.9, 125.8, 125.5, 125.4, 55.8, 34.0, 33.9, 32.1, 31.6, 30.9, 29.4, 24.8. Anal. Hesapl. $\text{C}_{64}\text{H}_{94}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ (1075.60): C, %71.47; H, %8.81; N, %7.81. Bulunan: C, %71.54; H, %8.73; N, %7.75 (Durmaz ve Sırit, 2013).

3.3.3.3. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-dimetilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (10a) ve 25,27-bis(3-((1*R*,2*R*)-2-dimetilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (10b)



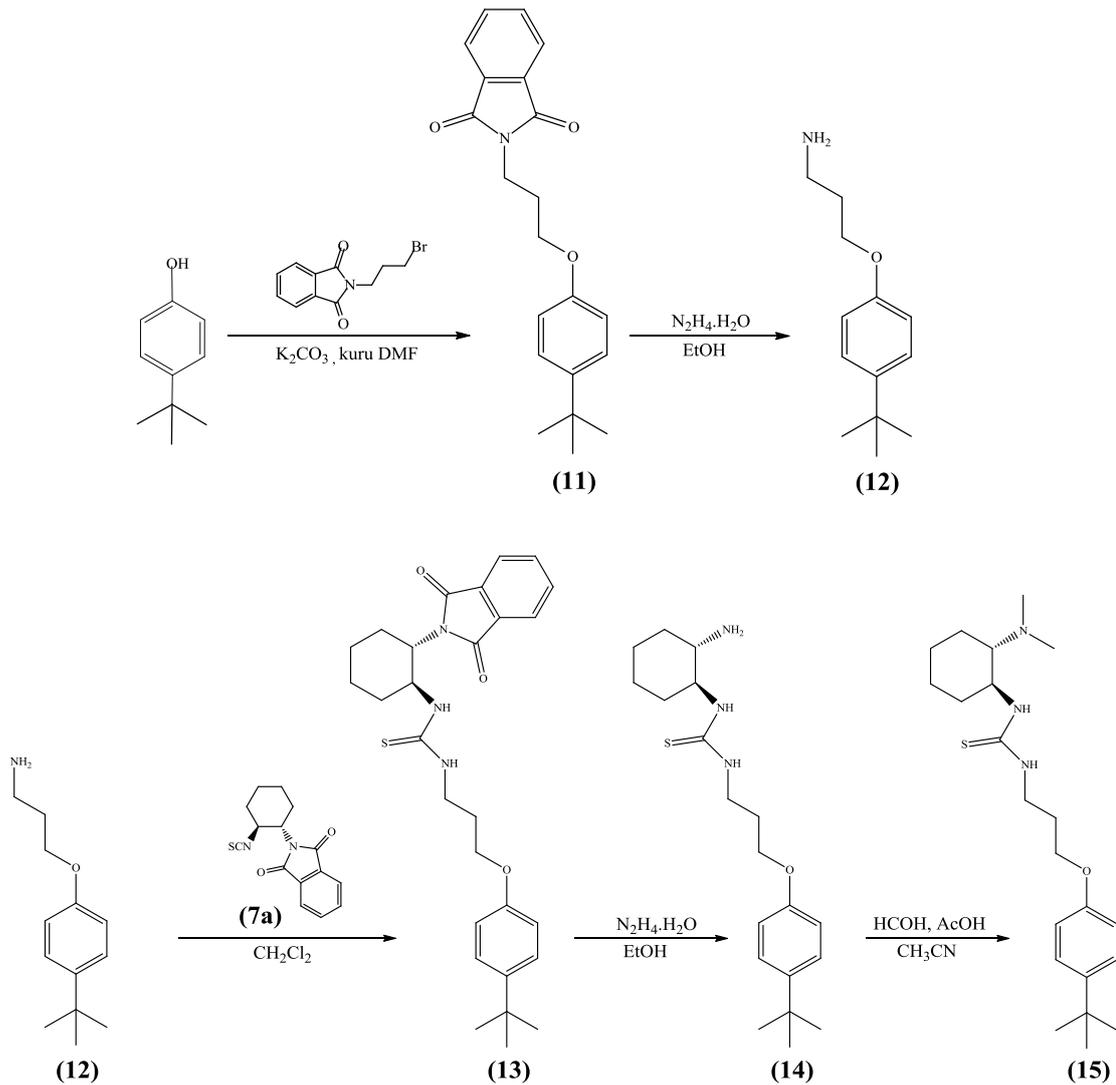
Azot atmosferi altında (9a)/(9b) nolu bileşik (1.484 g, 1.38 mmol), kuru asetonitril (20 mL) içerisinde çözülür. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılan karışım üzerine formaldehit (0.484 g, 16.13 mmol) ilave edilir. Karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılır ve üzerine sodyumsiyanoborhidrür (0.596 g, 9.49 mmol) eklenir. 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (1.792 mL, 18.32 mmol) eklenir. 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Kloroform (150 mL) ve metanol (5 mL) ile seyreltilen reaksiyon karışımı 1 N NaOH çözeltisi (4 x 45 mL) ile ekstraksiyon yapılır. Su fazı CHCl₃ (3 x 30 mL) ile ekstaksiyon yapılır. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulur, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır ve flaş kromatografi ile saflaştırılır.

(10a): Beyaz katı, verim: %87, E.N.: 145–147 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -14.50 (c 1.0, CHCl₃).

(10b): Verim: %86, E.N.: 144–146 °C, $[\alpha]_D^{20}$: +15.40 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3328, 2931, 2861, 1772, 1734, 1717, 1653, 1636, 1540, 1484, 1361, 1299, 1194, 1123, 1094. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (bs, 2H, OH), 6.97 (s, 4H, ArH), 6.88 (s, 4H, ArH), 4.32-3.81 (m, 12H, 2 x ArCH₂Ar + 2 x OCH₂CH₂ + 2 x HNCH₂CH₂), 3.29 (t, *J* = 11.9, 4H, 2 x ArCH₂Ar), 2.56-1.91 (m, 20H, 2 x N(CH₃)₂ + 2 x OCH₂CH₂CH₂NH + 2 x NHCHCH₂ + 2 x (CH₃)₂NCHCH₂), 1.83-1.63 (m, 4H, sikloheksan -CH₂), 1.62-1.45 (m, 4H, sikloheksan -CH₂), 1.17 (s, 22H, *t*-Bu + sikloheksan 2 x (-CH₂)), 1.04-1.13 (m, 4H, sikloheksan -CH₂), 1.01 (s, 18H, *t*-Bu), -NH sinyalleri belirlenememiştir; ¹³C NMR

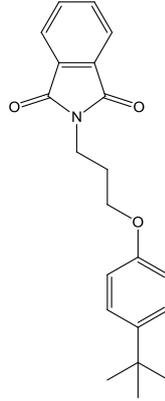
(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.3, 147.5, 132.8, 132.6, 127.6, 127.5, 125.9, 125.8, 125.7, 125.4, 40.1, 34.1, 33.8, 33.2, 32.9, 32.5, 32.3, 32.0, 31.6, 31.4, 31.1, 29.7, 29.4, 25.0, 24.9, 24.7, 24.6$. Anal. Hesapl. $\text{C}_{68}\text{H}_{102}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ (1131.71): C, %72.17; H, %9.08; N, %7.43. Bulunan: C, %72.15; H, %9.09; N, %7.44.

3.3.4. Tiyöre bazlı kiral aminlerin sentezi



Şekil 3.4. Bileşik (11)-(15)'in sentezi için genel şema

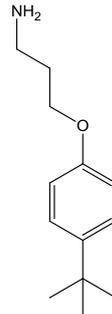
3.3.4.1. 2-(3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propil)izoindolin-1,3-dion (11)



Azot atmosferi altında bulunan bir balona potasyum karbonat (1.38 g, 10 mmol) ve *p-ter*-bütil-fenol (0.90 g, 6 mmol) alınır. Üzerine kuru DMF (10 mL) ilave edilir ve oluşan süspansiyon üzerine *N*-(3-bromopropil)-ftalimit (1.34 g, 5 mmol) eklenerek 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile izlenir, reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Elde edilen karışım üzerine saf su (10 mL) eklenir ve 3 x 5 mL EtOAc ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulur. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen madde flaş kromatografi ile saflaştırılır.

Sarı sıvı, verim: %91. IR (cm⁻¹): 2960, 2868, 2253, 1772, 1708, 1610, 1513, 1393, 1245, 1038, 907, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84-7.82 (m, 2H, ArH), 7.71-7.69 (m, 2H, ArH), 7.26-7.24 (m, 2H, ArH), 6.77-6.75 (m, 2H, ArH), 4.01 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, OCH₂CH₂), 3.90 (t, 2H, *J* = 6.9, NCH₂CH₂), 2.21-2.14 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.1, 157.2, 144.1, 134.8, 134.6, 132.9, 126.9, 124.1, 123.9, 114.7, 66.3, 36.3, 34.8, 32.3, 29.2. Anal. Hesapl. C₂₁H₂₃NO₃ (337.41): C, %74.75; H, %6.87; N, %4.15. Bulunan: C, %74.21; H, %7.01; N, %4.12.

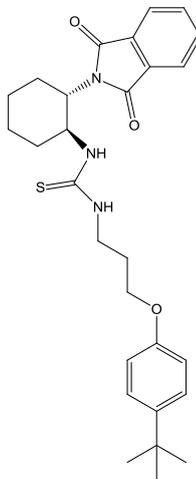
3.3.4.2. 3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propan-1-amin (12)



100 mL'lik iki boyunlu bir balona (**11**) nolu bileşik (7.5 g, 22.23 mmol), hidrazin hidrat (7.5 mL, 238.9 mmol) ve etanol (40 mL) konulur. 4 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Sistem oda sıcaklığına getirildikten sonra elde edilen karışım süzülür, etanol ile yıkanır. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Kalan madde CH₂Cl₂ içinde çözülür. MgSO₄ üzerinden kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır ve flaş kromatografi ile saflaştırılır.

Yeşil sıvı, verim: %88. IR (cm⁻¹): 3307, 2958, 2867, 1608, 1513, 1473, 1246, 1184, 588. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.26 (m, 2H, ArH), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 2.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₂NCH₂CH₂), 1.96-1.89 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.62 (s, 2H, NH₂), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 126.3, 126.2, 113.9, 65.8, 39.3, 34.0, 34.9, 31.5, 31.3, 29.7. Anal. Hesapl. C₁₃H₂₁NO (207.31): C, %75.32; H, %10.21; N, %6.76. Bulunan: C, %75.26; H, %10.40; N, %6.70.

3.3.4.3. 1-(3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propil)-3-((1*S*,2*S*)-2-(1,3-dioksoizindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre (**13**)

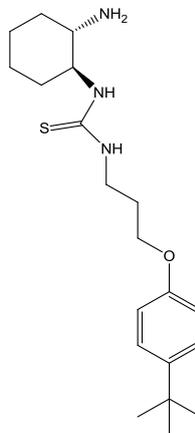


Azot atmosferi altında (**12**) nolu bileşik (0.104 g, 0.5 mmol) kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülür. Diğer bir balonda ise (**7a**) nolu bileşik (0.143 g, 0.5 mmol) kuru CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözülür ve (**12**) nolu bileşiğin bulunduğu balona alınır. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü uzaklaştırılır ve flaş kromatografi ile saflaştırılır.

Sarı sıvı, verim: %87. IR (cm⁻¹): 3354, 2938, 2864, 1767, 1704, 1390, 1241, 1046, 639. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74-7.72 (m, 2H, ArH), 7.63-7.61 (m, 2H,

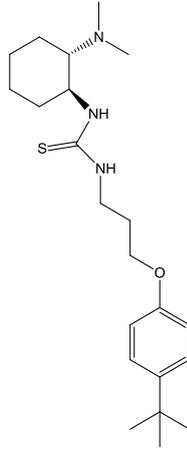
ArH), 7.31-7.28 (m, 2H, *ArH*), 6.87-6.85 (m, 2H, *ArH*), 6.34-6.22 (m, 1H, *NCHCH*), 6.00-5.97 (m, 1H, *HNCHCH*), 3.98-3.89 (m, 2H, OCH_2CH_2), 3.48-3.29 (m, 2H, NCH_2CH_2), 2.46-2.13 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.02-1.65 (m, 6H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.44-1.34 (m, 2H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), $-\text{NH}$ sinyalleri belirlenememiştir; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 181.5, 156.0, 143.8, 134.0, 131.7, 126.3, 123.2, 114.0, 54.7, 34.1, 32.9, 31.5, 28.9, 28.7, 25.2, 24.4$. Anal. Hesapl. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (493.66): C, %68.12; H, %7.15; N, %8.51. Bulunan: C, %68.18; H, %7.83; N, %8.24.

3.3.4.4. 1-((1*S*,2*S*)-2-aminosikloheksil)-3-(3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propil)tiyüöre (14)



(13) nolu bileşik (1.347 g, 2.73 mmol) etanol (35 mL) içerisinde çözülür. Üzerine hidrazin hidrat (1.35 mL, 43.01 mmol) ilave edilir ve karışım 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı CHCl_3 içerisinde çözülür. Su (3 x 15 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (20 mL) ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulur, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır ve flaş kromatografi ile saflaştırılır. Elde edilen madde bir sonraki basamakta kullanıldı. Yeşil yağimsı madde, verim: %84.

3.3.4.5. 1-(3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propil)-3-((1*S*,2*S*)-2 (dimetilamino) sikloheksil) tiyoüre (15)



Azot atmosferi altında (**14**) nolu bileşik (0.04 g, 0.11 mmol), kuru CH₃CN (10 mL) içerisinde çözülür. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılan karışım üzerine formaldehit (0.107 mL, 3.9 mmol) ilave edilir. Karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılır ve üzerine sodyumsiyano borhidrür (0.049 g, 0.78 mmol) eklenir. 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (0.144 mL, 2.52 mmol) eklenir. 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Kloroform (30 mL) ve metanol (1 mL) ile seyreltilen reaksiyon karışımı 1 N NaOH çözeltisi (4 x 25 mL) ile ekstraksiyon yapılır. Su fazı CHCl₃ (3 x 20 mL) ile ekstaksiyon yapılır. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulur, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır ve flaş kromatografi ile saflaştırılır.

Sarı yağimsı madde, verim: %85. IR (cm⁻¹): 3218, 2933, 2862, 1608, 1512, 1362, 1240, 1060, 734. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.24 (m, 2H, ArH), 6.80-6.78 (m, 2H, ArH), 4.09-3.97 (m, 3H, OCH₂CH₂ + SCNHCH), 3.69-3.48 (m, 3H, NHCH₂CH₂ + (CH₃)₂NCHCH), 2.41-2.28 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.18 (s, 6H, HCN(CH₃)₂), 2.00-1.58 (m, 5H, sikloheksan -CH₂), 1.25 (s, 9H, *t*-Bu), 1.16-0.98 (m, 3H, sikloheksan -CH₂), -NH sinyalleri belirlenememiştir; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.2, 143.6, 126.2, 113.9, 66.8, 65.4, 55.7, 40.2, 34.0, 33.0, 31.5, 29.0, 25.0, 24.6, 21.6. Anal. Hesapl. C₂₂H₃₇N₃OS (391.61): C, %67.47; H, %9.52; N, %10.73. Bulunan: C, %67.24; H, %9.88; N, %10.71.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Çalışmanın Önemi

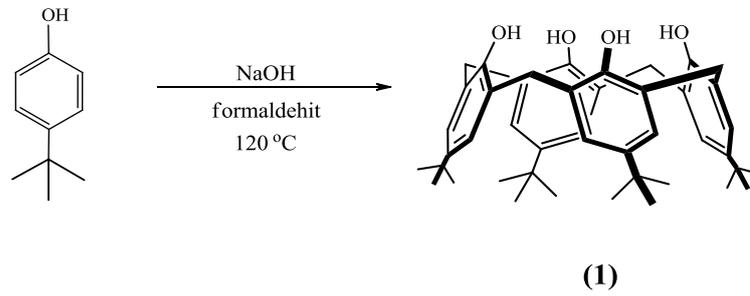
İlaç endüstrisindeki uygulamaları nedeniyle kiral maddelerin stereoseçici sentezi her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Kiral olmayan bileşiklerden çıkarak kiral bir bileşik elde etme yöntemleri arasında kiral katalizör kullanımı diğer yöntemlere göre bir takım avantajlara sahiptir. Kiral katalizör kullanımı, son yıllarda araştırmacılar tarafından tercih edilen en etkili yöntemlerden biri olup normal şartlarda rasemik karışım şeklinde ürün veren bir tepkimeye etki ederek, ağırlıklı olarak bir stereoizomeri elde etmeye yönelik bir stratejidir.

Kiral katalizörlerin sentezi ve tepkimelerdeki kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı her geçen gün artmasına rağmen, kaliksaren kökenli kiral katalizörlerin sayısı bir elin parmakları kadardır. Ülkemizde kiral katalizörlerin sentezi ve uygulamalarına yönelik çalışma sayısı oldukça azdır. Özellikle kiral kaliksaren türevlerinin kiral katalizör olarak kullanımı üzerine ancak birkaç tane çalışma vardır.

Dünya literatürüne yeni kiral katalizörler kazandırmak ve bu katalizörlerin 1,4 katılmasında enantioseçici etkinliğini belirlemek çalışmanın başlıca amacı olmuştur. Bu çalışmada, kiral katalizör varlığında enantioseçici olarak tepkimenin ilerlediği gözlenmiştir. Böyle bir çalışma dünya çapında kaliksaren bazlı kiral katalizör çalışmalarının ilklerinden biri olacak, kiral katalizör ile ilgili çalışmak isteyen araştırmacılara yeni ufuklar açacaktır.

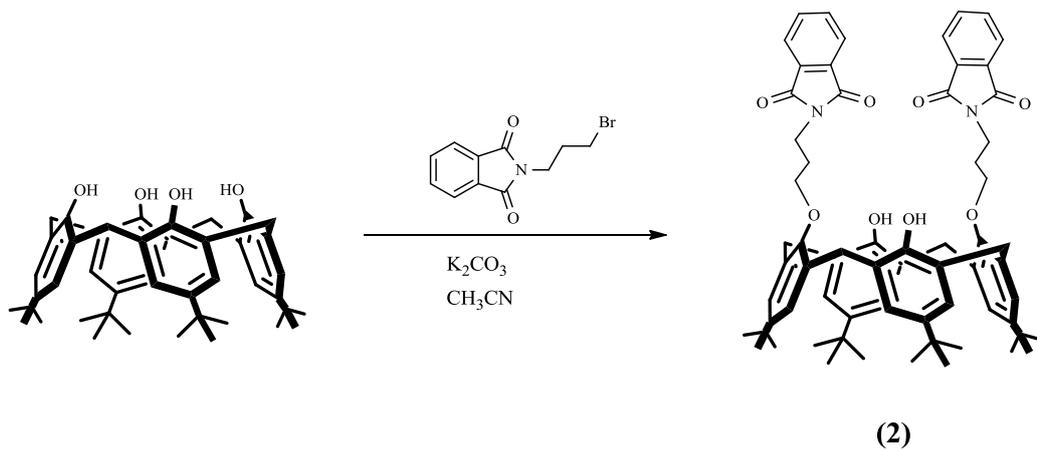
Çalışmanın başarıya ulaşması ile gerek ilaç sanayiye yönelik gerekse doğal bileşiklerin total sentezine yönelik yeni çalışmalar oluşturulabilecektir.

4.2. Kaliks[4]aren Başlangıç Maddelerinin Sentezi



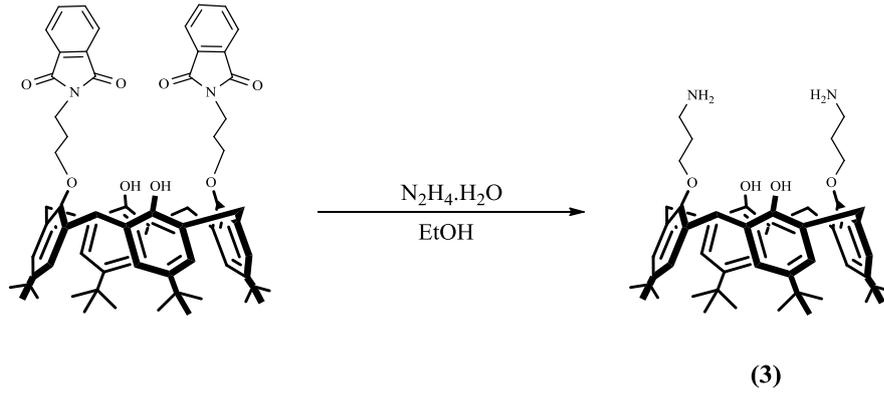
Şekil 4.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren sentez şeması

Bu çalışma için gerekli olan başlangıç maddesi *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (1), literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 4.1.) (Gutsche, 1990).



Şekil 4.2. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in *N*-(3-bromopropil)-ftalimit ile korunması

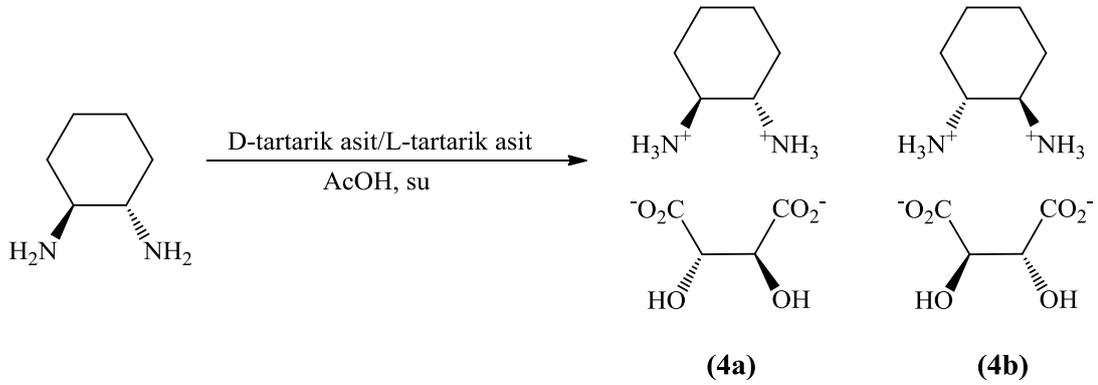
p-ter-bütilkaliks[4]aren (1), *N*-(3-bromopropil)-ftalimit (1/2 oranında) ile K_2CO_3 varlığında asetonitril içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin *lower rimine* 1,3- konumunda ftalimit grubu bağlanıp (2) nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 4.2.). Bu bileşiğin 1H NMR spektrumunu incelediğimizde 7.68-7.53 ppm aralığında ftalimit grubunun aromatik protonlarına ait pikler gözlenmektedir. Ayrıca 4.24 ve 3.24 ppm'de $ArCH_2Ar$ protonlarına ait *dublet* ($J = 13.0$ Hz) pikler bulunmaktadır ki bu yapıların koni konformasyonunda olduğunu kanıtlar (Lin ve ark., 2008).



Şekil 4.3. Diamin *p-ter*-bütilkaliks[4]aren sentez şeması

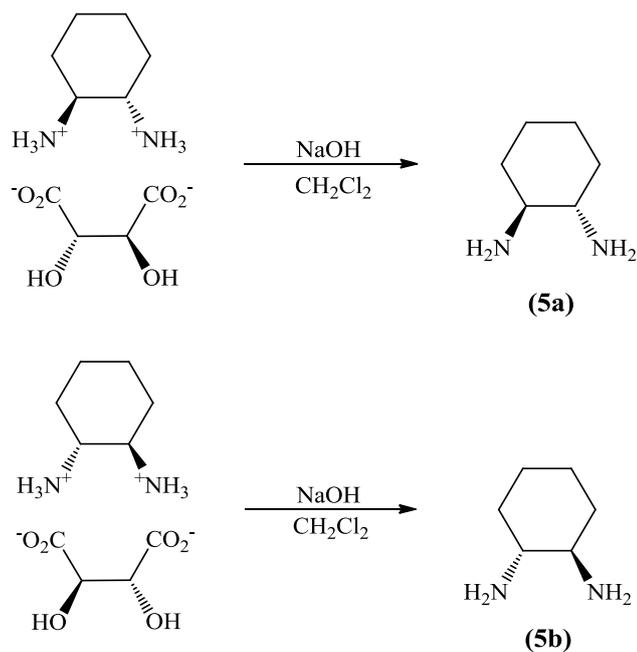
(2) nolu bileşiğin hidrazin hidrat varlığında etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda koruma gruplarının kaldırılması ile (3) nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 4.3.). Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumunu incelediğimizde 7.68-7.53 ppm aralığında ftalimit grubunun aromatik protonlarına ait piklerin olmadığı gözlenmektedir (Lin ve ark., 2008).

4.3. Sikloheksan Diamin Türevlerinin Sentezi



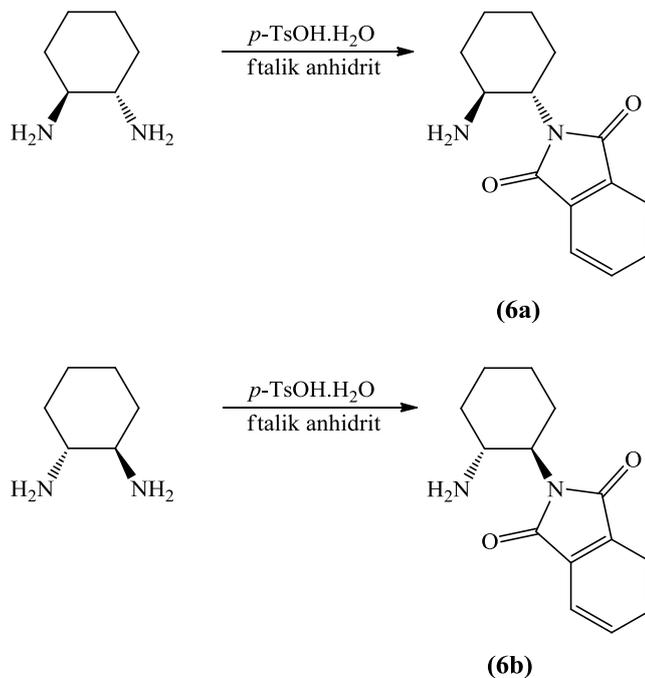
Şekil 4.4. (\pm) *trans*-1,2-sikloheksandiamin'in *R* ve *S* enantiyomerlerine ayrılması

(\pm) *trans*-1,2-sikloheksandiamin, literatüre uygun olarak D- ve L- tartarik asitler kullanılarak asetik asit varlığında sikloheksandiamin, *R* ve *S* enantiyomerlerine ayrılmıştır (4a)/(4b) (Şekil 4.4.) (Stead ve ark., 2008).



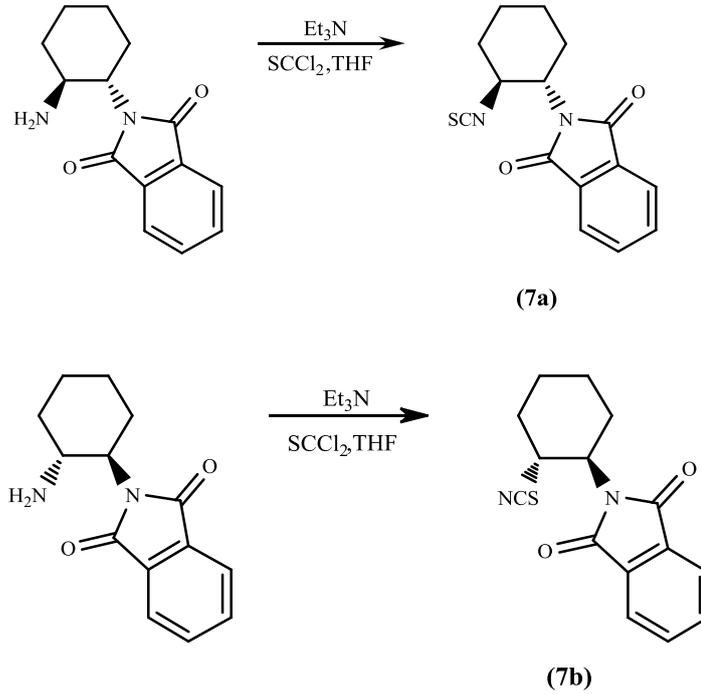
Şekil 4.5. *R* ve *S* enantiyomerlerine yarılmış olan sikloheksandiaminin tartarat tuzlarından kurtarılması

R ve *S* enantiyomerlerine yarılmış olan sikloheksandiamin (**4a**)/(**4b**) tartarat tuzlarından kurtarılmak amacıyla literatüre uygun olarak doymuş NaOH ve NaCl çözeltileri varlığında CH_2Cl_2 içerisinde muamele edilmiştir. Sonucunda (**5a**)/(**5b**) saf olarak elde edilmiştir (Şekil 4.5.) (Zhu ve ark., 2010).



Şekil 4.6. Sikloheksandiaminin tek taraflı korunması

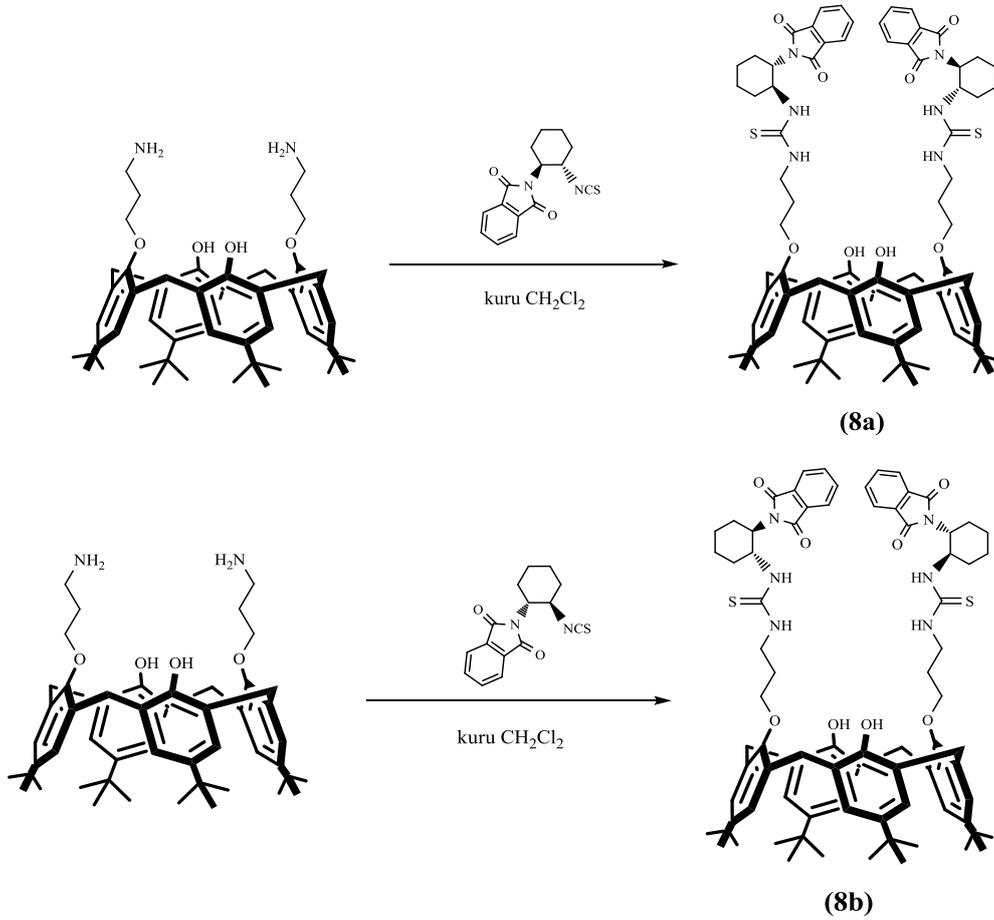
R ve *S* formu saf olarak elde edilen sikloheksandiamin (**5a**)/(**5b**)'in her iki $-NH_2$ grubunun da bir sonraki basamakta reaksiyona girmemesi için, bir tarafı ftalik anhidrit yardımıyla korunmuştur (Şekil 4.6.). Koruma işlemi için öncelikle *p*-toluensülfonik asit monohidrat yapısındaki su, ksilen içerisinde azeotropik destilasyon yardımıyla çıkarılmıştır. Sonrasında ortama ftalik anhidrit ve (**5a**)/(**5b**) nolu bileşik eklenmiş ve geri soğutucu altında kaynatılarak (**6a**)/(**6b**) nolu bileşikler sentezlenmiştir (Kaik ve Gawroński, 2003).



Şekil 4.7. Sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevine dönüştürülmesi

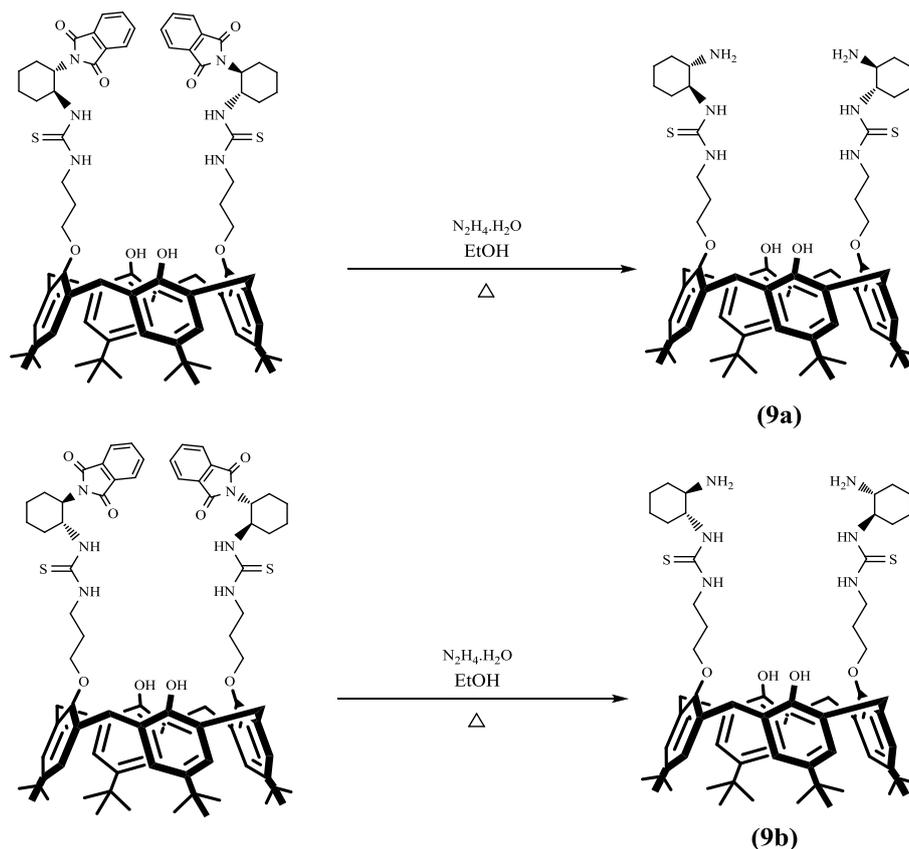
Bir tarafı korunmuş sikloheksandiamin (**6a**)/(**6b**), trietilamin varlığında, tiyofosgen yardımıyla, THF içerisinde izotiyosiyanat türevine dönüştürülmüştür (**7a**)/(**7b**) (Şekil 4.7.) (Chen ve ark., 2010).

4.4. Tiyöüre Bazlı Kiral Kaliks[4]arenlerin Sentezi



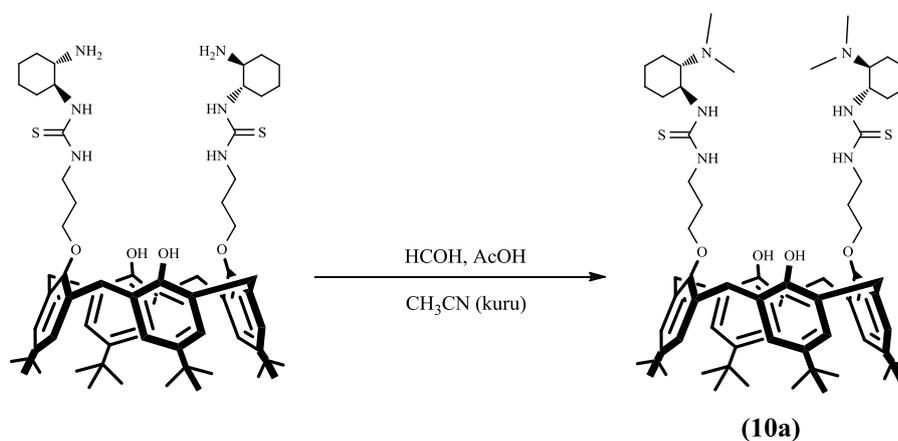
Şekil 4.8. Diamin kaliks[4]aren ile izotiyosiyanat türevlerinin reaksiyonu

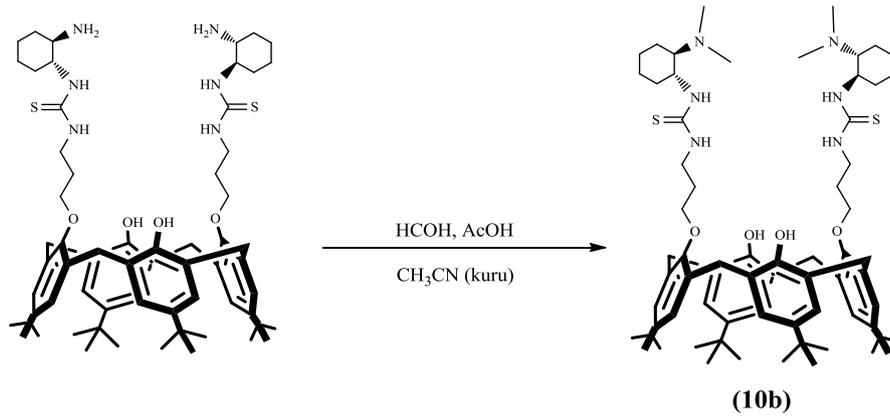
Sentezlenen (3) nolu bileşik ve (7a)/(7b) nolu bileşik CH₂Cl₂ içerisinde reaksiyona sokularak (8a)/(8b) nolu bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 4.8.). Bu bileşiklerin FT-IR spektrumunda 1768 cm⁻¹'de ftalimit grubuna ait bant ve ¹H NMR spektrumunda δ_H 7.74, 7.58, 7.08 ve 6.95 ppm'de ftalimit ve kaliks[4]aren'in aromatik protonlarına ait pikler gözlenmektedir. Ayrıca 3.82 ile 3.34 ppm arasında ArCH₂Ar protonlarına ait pikler bulunmaktadır ki bu, yapıların koni konformasyonunda olduğunu kanıtlar (Durmaz ve Sırt, 2013).



Şekil 4.9. Tiyüre bazlı kiral kaliks[4]aren türevlerinden koruma gruplarının kaldırılması

(8a)/(8b) nolu bileşiklerin etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda hidrazin hidrat yardımıyla koruma grupları kaldırılmıştır ve (9a)/(9b) nolu bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 4.9.). Bu bileşiklerin FT-IR spektrumunda 1768 cm^{-1} 'deki ftalimit grubuna ait bantların olmadığını ve ^1H NMR spektrumunda δ_{H} 7.07 ve 6.86 ppm'de kaliks[4]aren'in aromatik protonlarına ait pikler gözlenmektedir (Durmaz ve Sırt, 2013).

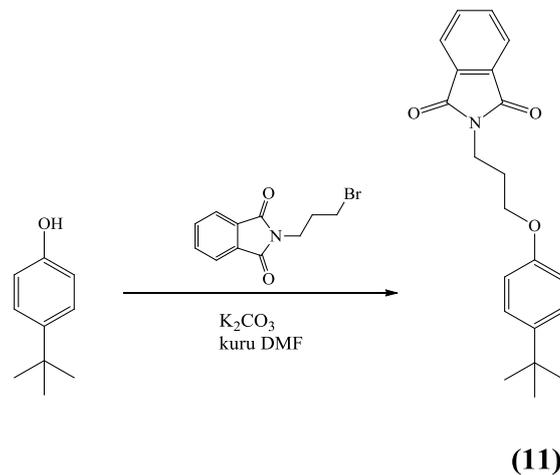




Şekil 4.10. Tiyöre bazlı kirale kaliks[4]aren türevlerinin *primer* amin kısmından alkillenerek *tersiyer* amine dönüştürülmesi

(9a)/(9b) nolu bileşiklerde bulunan *primer* amin yapısının, *tersiyer* bir amine dönüştürülmesi amacıyla asetik asit ve sodyumsiyanoborhidrür varlığında formaldehit ile muamele edilmesi sonucunda alkillenmiştir (Şekil 4.10.). Sentezlenen (10a)/(10b) nolu bileşiklerin ¹H NMR spektrumunda δ_H 2.56-1.91 ppm aralığında N atomuna bağlı metil gruplarının protonlarına ait pikler gözlenmektedir.

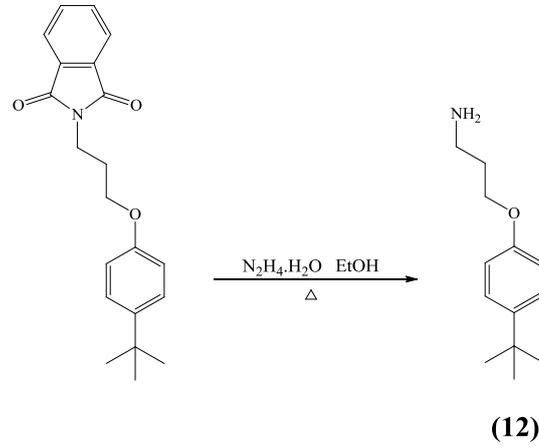
4.5. Tiyöre Bazlı Kirale Aminlerin Sentezi



Şekil 4.11. *p*-ter-bütülfenol'ün *N*-(3-bromopropil)-ftalimit ile korunması

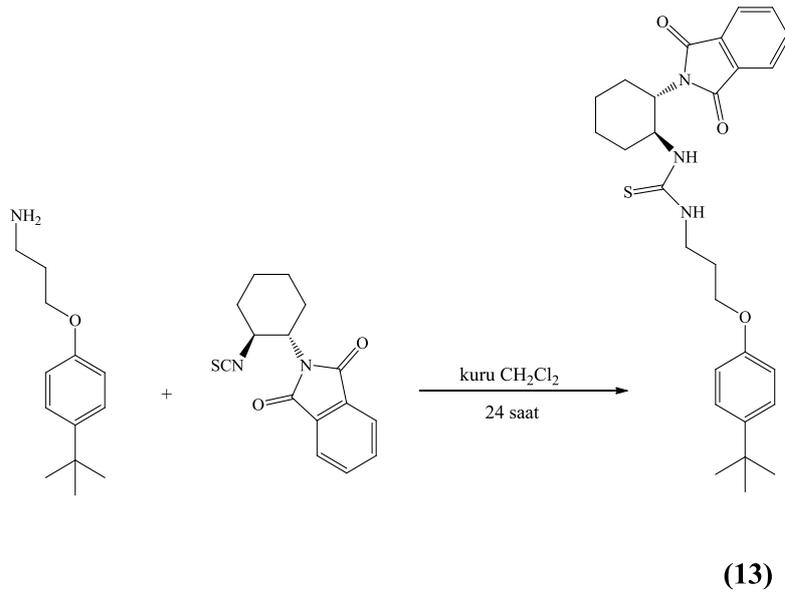
p-ter-bütülfenolün *N*-(3-bromopropil)-ftalimit ile K₂CO₃ varlığında DMF içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda (11) nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 4.11.). Bu bileşiğin FT-IR spektrumunda 1772 ve 1610 cm⁻¹'de ftalimit grubuna ait bantlar ve ¹H NMR spektrumunda δ_H 7.84-6.75 ppm aralığında

aromatik protonlara (8H) ait pikler mevcuttur. Ayrıca 4.01 ppm'de OCH_2CH_2 protonları $J = 6.0$ Hz ile triplete ayrılmıştır.



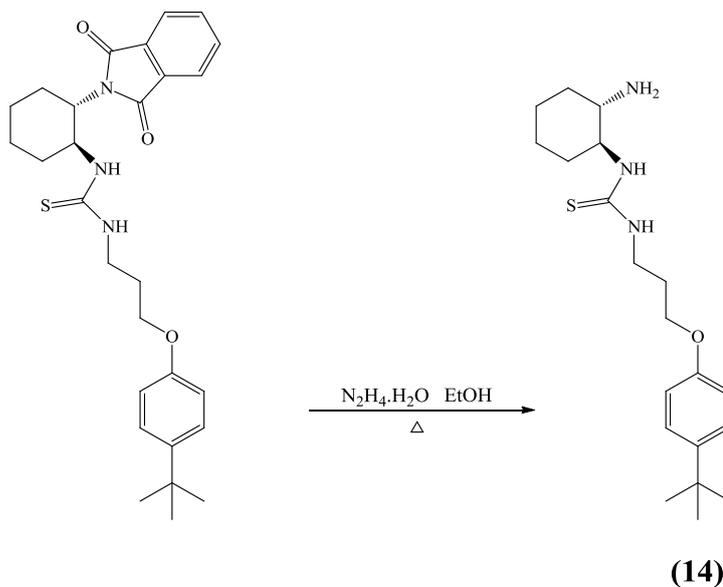
Şekil 4.12. Ftalimit grubunun kaldırılması ile *primer* amin sentezi

(11) nolu bileşiğin hidrazin hidrat varlığında etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda koruma grupları kaldırılmıştır (Şekil 4.12.). Elde edilen (12) nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda 3307 cm^{-1} 'de $-NH_2$ grubuna ait bantlar ve 1H NMR spektrumunda δ_H 7.31-6.84 ppm aralığında aromatik protonlara (4H) ait pikler mevcuttur. Ayrıca 4.03 ppm'de OCH_2CH_2 protonları $J = 6.0$ Hz ile triplete ayrılmıştır.



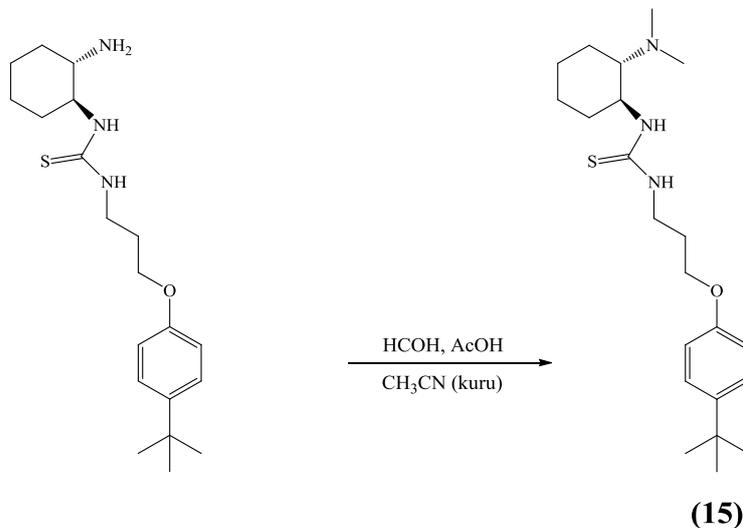
Şekil 4.13. *Primer* amin ile izotiyosiyanat türevinin reaksiyonu

Sentezlenen (**12**) ve (**7a**) nolu bileşiğin CH_2Cl_2 içerisinde reaksiyonu sonucunda (**13**) nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 4.13.). Bu bileşiğin FT-IR spektrumunda 1767 cm^{-1} 'de ftalimit grubuna ait bantlar ve ^1H NMR spektrumunda δ_{H} 7.74-6.85 ppm aralığında aromatik protonlara (8H) ait pikler gözlenmektedir. Ayrıca 3.98-3.89 ppm aralığında OCH_2CH_2 protonlarına ait pikler gözlenmektedir.



Şekil 4.14. Tiyöre bazlı kiral *primer* amin sentezi

(**13**) nolu bileşiğin hidrazin hidrat yardımıyla etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda koruma grupları kaldırılmıştır ve (**14**) nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 4.14.).



Şekil 4.15. Tiyöre bazlı kiral *primer* aminin alkilenerek tiyöre bazlı *tersiyer* amine dönüştürülmesi

(14) nolu bileşik, asetik asit ve sodyumsiyano borhidrür varlığında, formaldehit yardımıyla -NH₂ grupları kısmından alkilleme ile *tersiyer* bir amine dönüştürülmüştür (Şekil 4.15.). Sentezlenen (15) nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda 1767 cm⁻¹'deki ftalimit grubuna ait bantların olmadığı ve ¹H NMR spektrumunda δ_H 7.26-7.78 ppm aralığında aromatik protonlara (4H) ait pikler gözlenmektedir.

4.6. Sentezlenen Kiral Katalizörlerin Enantiyoseçici Reaksiyonlarda Kullanımı

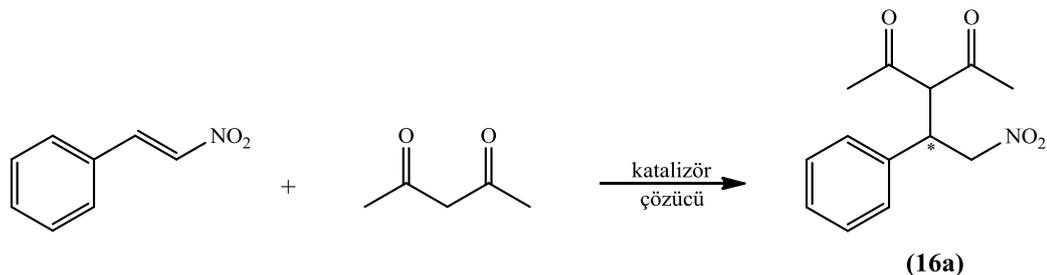
Sentezlenen kiral tiyoüre türevleri, enantiyoselektif reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmıştır. 1,4-katılma reaksiyonlarına örnek bir reaksiyon olan *trans*- β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun reaksiyonu Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir. Sentezlenen katalizörler bu reaksiyonda denenmiş, en yüksek verim ve enantiyomerik fazlalık elde edilmeye çalışılmıştır. Öncelikle bu reaksiyon için uygun çözücünün belirlenmesi amacıyla Çizelge 4.1.'de verilen çözücüler denenmiş olup en iyi verim ve enantiyomerik fazlalığın, CH₃CN çözücü ortamında olduğu gözlenmiştir (Giriş 7).

CH₃CN kullanılarak aynı reaksiyon 0 °C'de gerçekleştirilmiş, verimin ve enantiyomerik fazlalığın düştüğü gözlenmiştir (Giriş 15). Bu durumda reaksiyon için oda sıcaklığının daha uygun bir sıcaklık olduğu kanısına varılmıştır.

Reaksiyon için bileşik (15), katalizör olarak kullanıldığında verimin ve enantiyomerik fazlalığın düştüğü gözlenmiştir (Giriş 16). Katalizör olarak bileşik (10b) denendiğinde, enantiyomerik fazlalığın oldukça düştüğü gözlenmiştir (Giriş 13, 14).

β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun tepkimesinde katalizör olmadan *p-ter-bütil fenol* bileşiği kullanıldığında *ee* değerinin düştüğü gözlenirken (Çizelge 4.1.'de Giriş 17); katalizör olarak (15) nolu bileşik ile *p-ter-bütil fenol* bileşiği birlikte kullanıldığında elde edilen *ee* değerinin tek başına (15) nolu bileşik kullanıldığında elde edilen *ee* değerine göre biraz daha arttığı gözlenmiştir (Çizelge 4.1.'de Giriş 18).

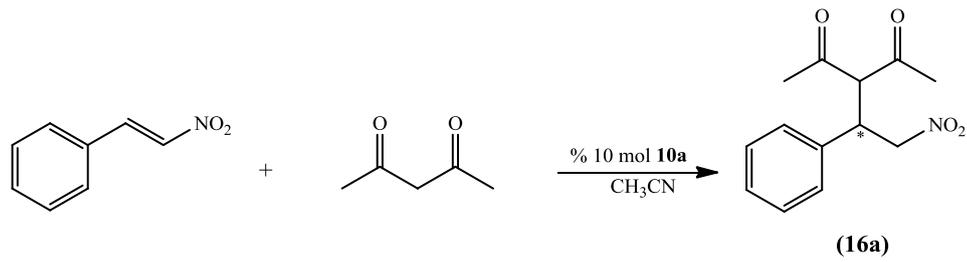
Çizelge 4.1. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki 1,4-katılma tepkimesi



Giriş	Katalizör	Çözücü	T (°C)	Zaman (saat)	Verim (%)	ee (%)
1	10a	CH ₂ Cl ₂	25	24	95	76 (<i>S</i>)
2	10a	Toluen	25	24	93	81 (<i>S</i>)
3	10a	CHCl ₃	25	24	91	72 (<i>S</i>)
4	10a	CICH ₂ CH ₂ Cl	25	24	97	79 (<i>S</i>)
5	10a	EtOAc	25	24	98	82 (<i>S</i>)
6	10a	CCl ₄	25	24	97	71 (<i>S</i>)
7	10a	CH ₃ CN	25	24	99	94 (<i>S</i>)
8	10a	THF	25	24	98	77 (<i>S</i>)
9	10a	MTBE	25	24	95	75 (<i>S</i>)
10	10a	MeOH	25	4	82	12 (<i>S</i>)
11	10a	DMF	25	4	64	55 (<i>S</i>)
12	10a	1,4-Dioksan	25	24	-	-
13	10b	Toluen	25	24	95	10 (<i>R</i>)
14	10b	CH ₂ Cl ₂	25	24	93	15 (<i>R</i>)
15	10a	CH ₃ CN	0	24	94	85 (<i>S</i>)
16	15	CH ₃ CN	25	30	87	38 (<i>S</i>)
17	<i>p-ter</i> -bütil fenol	CH ₃ CN	25	96	10	5 (<i>S</i>)
18	<i>p-ter</i> -bütil fenol + 15	CH ₃ CN	25	24	98	59 (<i>S</i>)

Reaksiyonda katkı maddesi (asit, baz vs.) varlığının verim ve enantiyomerik fazlalığa olan etkisini araştırmak amacıyla Çizelge 4.2.'de verilen katkı maddeleri reaksiyon ortamına %15 mol oranında eklenmiştir. Ancak çizelgede de görüldüğü gibi eklenen katkı maddelerinden hiçbirinin, verimi ya da enantiyomerik fazlalığı yükseltmediği gözlenmiştir.

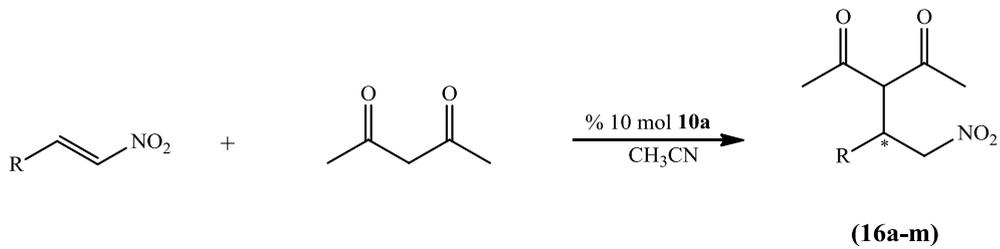
Çizelge 4.2. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun farklı katkı maddeleri varlığında reaksiyonu



Giriş	Katkı maddesi (%15 mol)	Zaman (saat)	Verim (%)	ee (%)
1	H ₂ O	4	96	59 (S)
2	AcOH	96	88	61 (S)
3	Piridin	24	98	83 (S)
4	Et ₃ N	4	93	31 (S)
5	PhCO ₂ H	48	75	73 (S)
6	(S)-1,1'-Bi-2-Naftol	17	90	75 (S)
7	(R)-1,1'-Bi-2-Naftol	17	86	78 (S)

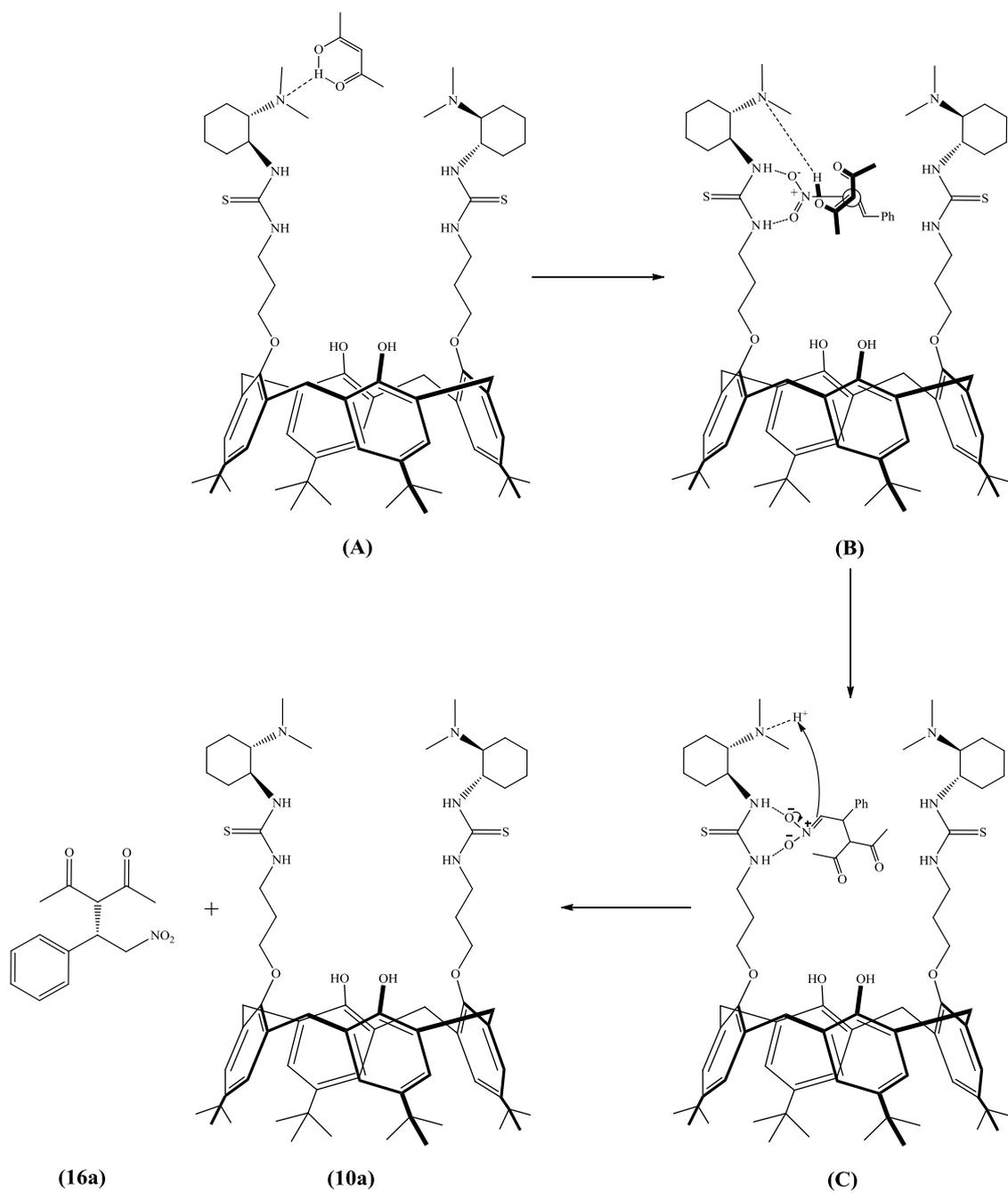
Reaksiyon için uygun ortam ve şartların belirlenmesinin ardından farklı başlangıç maddeleri kullanılarak reaksiyon türevlendirilmiştir (Çizelge 4.3.). Elde edilen analiz sonuçlarına göre %99 ile en yüksek verim ve %94 ile en yüksek enantiyomerik fazlalık *trans*- β -nitrostiren (Giriş 1) kullanıldığında elde edilmiştir.

Çizelge 4.3. Farklı nitroolefinlerin optimum şartlarda 2,4-pentandiona katılması

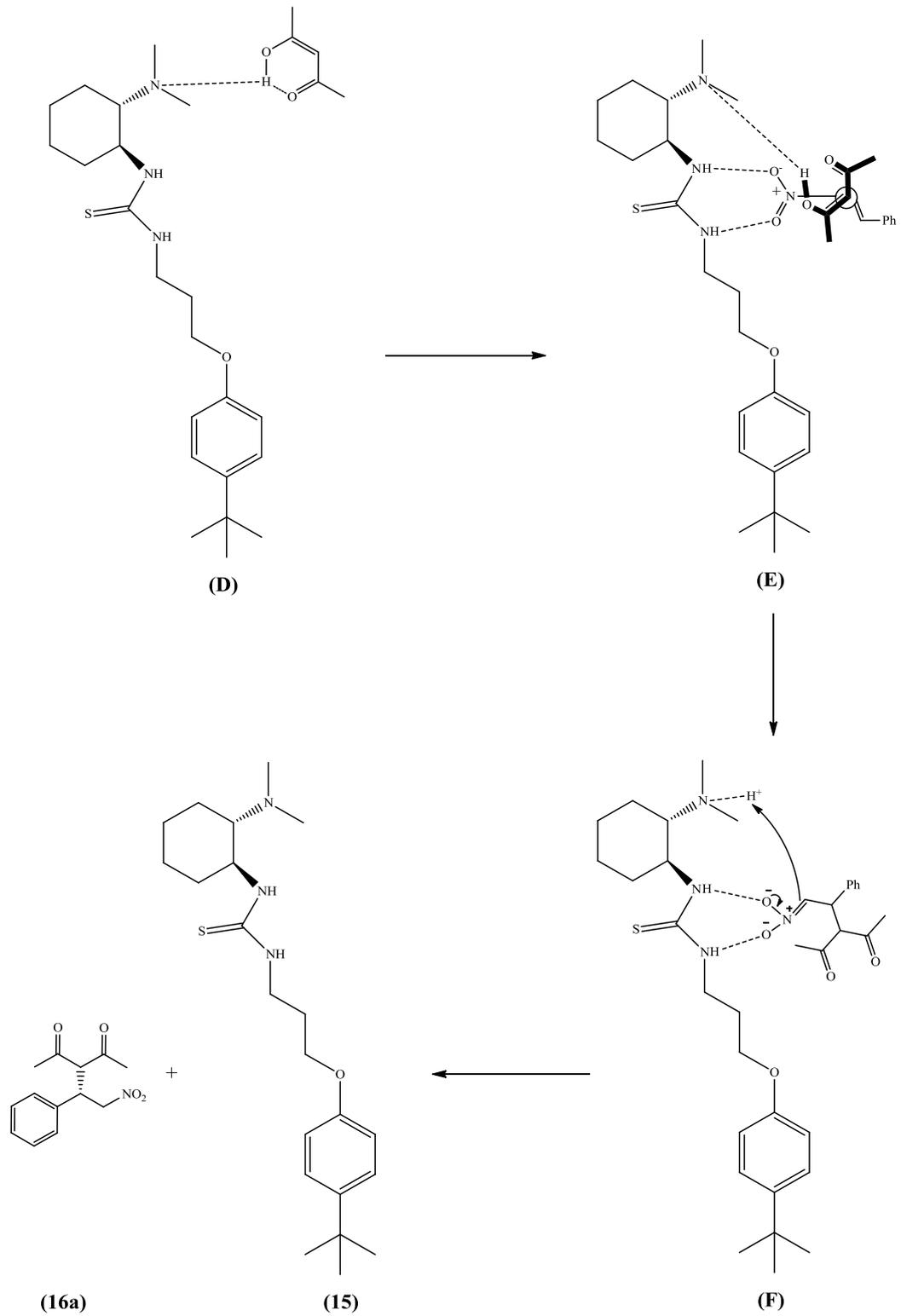


Giriş	Ürün	R	Zaman (saat)	Verim (%)	ee (%)
1	16a	C ₆ H ₅	24	99	94 (S)
2	16b	2-Br-C ₆ H ₄	24	61	89 (S)
3	16c	3-Br-C ₆ H ₄	4	86	77 (S)
4	16d	4-Br-C ₆ H ₄	4	78	78 (S)
5	16e	2-MeO-C ₆ H ₄	24	97	72 (S)
6	16f	3-MeO-C ₆ H ₄	4	98	84 (S)
7	16g	4-MeO-C ₆ H ₄	24	97	81 (S)
8	16h	2-F-C ₆ H ₄	4	59	48 (S)
9	16i	4-F-C ₆ H ₄	5	87	89 (S)
10	16j	4-Me-C ₆ H ₄	24	90	70 (S)
11	16k	4-Cl-C ₆ H ₄	4	75	70 (S)
12	16l	2,4-Cl-C ₆ H ₃	4	62	80 (S)
13	16m	2-Furil	4	94	59 (R)

Trans- β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun reaksiyonuna önerilen tepkime mekanizması Şekil 4.16. ve Şekil 4.17.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.16. *trans*- β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun kiral **(10a)** nolu katalizör varlığında 1,4-katılma tepkimesine önerilen tepkime mekanizması



Şekil 4.17. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun kiral **(15)** nolu katalizör varlığında 1,4-katılma tepkimesine önerilen tepkime mekanizması

Şekil 4.16. ve Şekil 4.17.'de önerilen tepkime mekanizmasına göre, **10a/15** nolu katalizördeki azot atomu, 2,4-pentandionun asidik protonunu kopartırken katalizör ile bu yapı birbirlerine yaklaşırlar ve aralarında hidrojen bağı meydana gelir (Kompleks

A/D). β -nitrostirenin kompleks A/D'ye yaklaşmasıyla katalizörün –NH gruplarıyla β -nitrostirendeki azota bağlı oksijenler arasında hidrojen bağı oluşur. Bu etkileşim vasıtasıyla katalizöre hidrojen bağı ile bağlı olan 2,4-pentandion ile β -nitrostirenin etkileşimi sağlanmış olur ve kompleks B/E meydana gelir. Bu aşamadan sonra yapıdaki N=C bağı, sikloheksan yapısına bağlı olan azottaki protonu kopartır (Kompleks C/F). Yeni bağların oluşmasının ardından katalizörün rejenere olmasıyla ürün (**16a**) de meydana gelmiş olur.

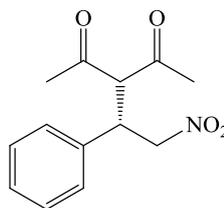
Bu gösterim, **10a/10b** nolu maddelerin seçilen reaksiyonun ilerleyişine nasıl etki ettiğini göstermek üzere öneri niteliği taşımaktadır. Öneri niteliğinde olmasından dolayı reaksiyonun her ne kadar tek bir yapısal form üzerinde ifadesi olsa da, kaliksaren platformuna bağlı tersiyer amin bazlı tiyoüre gruplarının iki tane oluşu nedeniyle kullanıldığı reaksiyonda her iki grubun da aktif rol alarak aynı anda iki ürün oluşumuna olanak sağlanacağı gibi, ürün oluşumu için iki formun da birlikte aktif olarak rol almasıyla tek ürünün oluşumu da söz konusu olabilir. Reaksiyon ilerleyişi esnasında ortamdan alınan numune ile gerekli analiz metotları kullanılarak yapının aydınlatılması sağlanıp mekanizma hakkında daha kesin ifadelere varılabilir.

4.7. 16 (a-m) Nolu Bileşiklerin Sentezi

Trans- β -nitrostiren (0.0075 g, 0.05 mmol) katalizör (**10a/10b/15**) (0.005 mmol) ile birlikte 125 μ L çözücüde çözünür. Üzerine 2,4-pentandion (10.26 μ L, 0.1 mmol) eklenir ve oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü uzaklaştırılır. Flaş kromatografi ile saflaştırılır. Kiral ürün elde edilir.

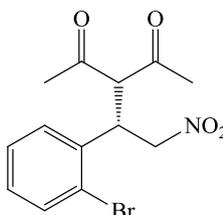
Trans- β -nitrostiren (0.0075 g, 0.05 mmol) sodyumhidroksit (0.05 mmol) ile birlikte 125 μ L çözücüde çözünür. Üzerine 2,4-pentandion (10.26 μ L, 0.1 mmol) eklenir ve oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü uzaklaştırılır. Flaş kromatografi ile saflaştırılır. Rasemik ürün elde edilir.

4.7.1. (S)-3-(2-nitro-1-feniletıl)pentan-2,4-dion (16a)



Beyaz katı, verim: %99, E.N.: 112-113 °C (Lit. 112-114 °C). $[\alpha]_D^{25}$: +196.2 (*c* 1.0, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1732, 1703, 1550, 1496, 1433, 1361, 1272, 1140, 702. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.19 (m, 3H, ArH), 7.12-7.10 (m, 2H, ArH), 4.58-4.55 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.30 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, COCHCO), 4.21-4.17 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.23 (s, 3H, COCH₃), 1.87 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.8, 201.0, 135.9, 129.3, 128.6, 127.9, 78.2, 70.7, 42.7, 30.5, 29.6. HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 210 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: *t*_{minör} = 24.13, *t*_{majör} = 15.12; *ee* %94 (Gao ve ark., 2008; Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

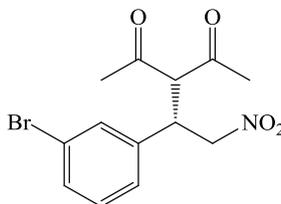
4.7.2. (S)-3-(1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16b)



Turuncu katı, verim: %61, E.N.: 87 °C (Lit. 87-88 °C). $[\alpha]_D^{25}$ = +209.3 (*c* 1.0, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1727, 1702, 1553, 1472, 1433, 1359, 1259, 1154, 762. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.30-7.26 (m, 1H, ArH), 7.19-7.12 (m, 2H, ArH), 4.85-4.71 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.68-4.64 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.59 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, COCHCO), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 2.04 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.9, 200.8, 135.0, 134.0, 129.9, 128.3, 76.2, 69.1, 41.0, 30.9, 28.3. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 97:03, akış hızı: 0.5 mL/dk, λ = 210 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: *t*_{majör} = 21.79, *t*_{minör} = 27.26;

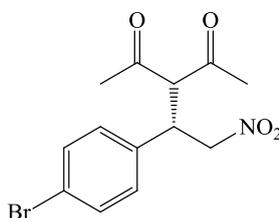
ee %89 (Gao ve ark., 2008; Malerich ve ark., 2008; Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

4.7.3. (S)-3-(1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16c)



Beyaz katı, verim: %86, E.N.: 102-103 °C (Lit. 101-102 °C). $[\alpha]_D^{25} = +132.6$ (*c* 1.0, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1727, 1703, 1550, 1477, 1433, 1383, 1367, 1252, 1141, 790, 699. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43$ (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, Ar*H*), 7.35 (s, 1H, Ar*H*), 7.26-7.11 (m, 2H, Ar*H*), 4.63-4.61 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.33 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, COCHCO), 4.23-4.18 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 2.00 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.3, 200.4, 138.5, 131.8, 131.0, 130.8, 126.6, 123.3, 77.7, 70.3, 42.27, 30.49, 29.79$. HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkönme zamanları: $t_{\text{minör}} = 37.30$, $t_{\text{majör}} = 18.35$; *ee* %77 (Gao ve ark., 2008; Malerich ve ark., 2008; Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

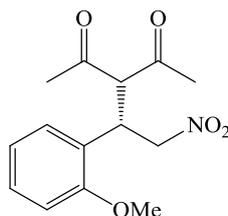
4.7.4. (S)-3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16d)



Beyaz katı, verim: %78, E.N.: 71 °C (Lit. 70-71 °C). $[\alpha]_D^{25} = +137.1$ (*c* 1.0, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1729, 1699, 1547, 1490, 1431, 1362, 1264, 1140, 818. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.46$ (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar*H*), 4.61-4.59 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, COCHCO), 4.24-4.18 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.30 (s, 3H, COCH₃), 1.98 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100

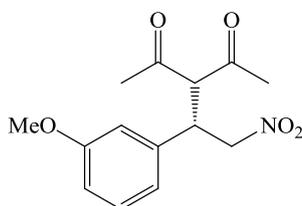
MHz): $\delta = 201.4, 200.6, 135.0, 132.5, 129.6, 122.7, 77.8, 70.4, 42.2, 30.5, 29.7$. HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 32.52$, $t_{\text{majör}} = 17.71$; ee %78 (Gao ve ark., 2008; Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

4.7.5. (S)-3-(1-(2-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16e)



Renksiz yağmsı madde, verim: %97, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +186.1$ (c 0.5, CHCl_3). IR (KBr, cm^{-1}): 1727, 1702, 1596, 1552, 1494, 1359, 1247, 1159, 1024, 758. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.29-7.24$ (m, 1H, ArH), 7.09-7.07 (m, 1H, ArH), 6.91-6.87 (m, 2H, ArH), 4.86-4.75 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.61-4.56 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.51-4.45 (m, 1H, COCHCO), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 1.93 (s, 3H, COCH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 202.3, 201.5, 130.2, 129.7, 123.5, 121.2, 111.2, 69.1, 55.4, 38.9, 30.4, 29.7, 28.7$. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 97:03, akış hızı: 0.5 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 38.37$, $t_{\text{minör}} = 40.59$; ee %72 (Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

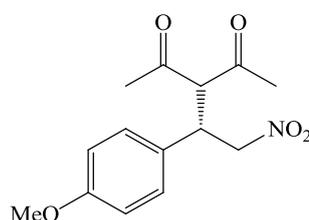
4.7.6. (S)-3-(1-(3-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16f)



Beyaz katı, verim: %98, E.N.: 95 °C (Lit. 96-98 °C). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +207.3$ (c 0.25, CHCl_3). IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1703, 1600, 1554, 1543, 1495, 1437, 1361, 1262, 1141, 1040, 793, 704. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.24$ (s, 1H, ArH), 6.82-6.70 (m, 3H,

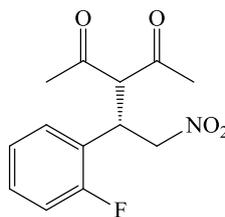
ArH), 4.64-4.57 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, COCHCO), 4.23-4.18 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.77 (s, 3H, ArOCH₃), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 1.96 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 201.8, 201.0, 160.0, 137.5, 130.4, 119.9, 114.1, 113.6, 78.1, 70.6, 55.2, 42.7, 30.4, 29.6. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 210 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: *t*_{minör} = 12.38, *t*_{majör} = 9.72; ee %84 (Gao ve ark., 2008; Yao ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

4.7.7. (S)-3-(1-(4-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16g)



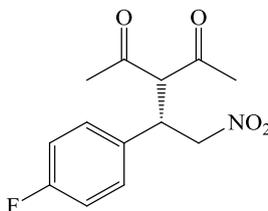
Beyaz katı, verim: %97, E.N.: 116-118 °C. [α]_D²⁵ = +119.7 (*c* 2.5, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1705, 1614, 1549, 1515, 1438, 1363, 1261, 1171, 1141, 812. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArH), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 4.58-4.55 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, COCHCO), 4.21-4.15 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.76 (s, 3H, ArOCH₃), 2.28 (s, 3H, COCH₃), 1.93 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 201.9, 201.2, 159.4, 129.0, 127.6, 114.6, 78.4, 70.8, 55.2, 42.1, 30.4, 29.5. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 210 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: *t*_{minör} = 24.02, *t*_{majör} = 15.38; ee %81 (Gao ve ark., 2008; Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

4.7.8. (S)-3-(1-(2-florofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16h)



Beyaz katı, verim: %59, E.N.: 57-58 °C. $[\alpha]_D^{25} = +186.8$ (*c* 0.4, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1730, 1704, 1554, 1494, 1426, 1361, 1267, 1234, 1178, 1144, 767. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32-7.27$ (m, 1H, ArH), 7.20-7.03 (m, 3H, ArH), 4.75-4.60 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.49-4.47 (m, 2H, COCHCO + ArCHCH₂), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 2.01 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.3, 200.7, 130.5, 124.9, 116.4, 76.6, 69.0, 37.9, 30.4, 29.2$. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 11.84$, $t_{\text{majör}} = 10.41$; *ee* %48 (Yao ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

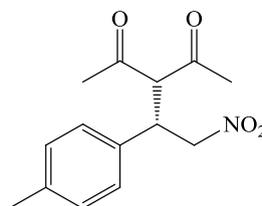
4.7.9. (S)-3-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16i)



Renksiz yağimsı madde, verim: %87, $[\alpha]_D^{25} = +12.9$ (*c* 1.0, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1704, 1550, 1513, 1437, 1363, 1267, 1141, 827. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.19-7.15$ (m, 2H, ArH), 7.04-6.99 (m, 2H, ArH), 4.61-4.59 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, COCHCO), 4.26-4.21 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 1.96 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.5, 200.8, 163.7, 161.2, 131.7, 131.7, 129.7, 129.6, 116.5, 116.3, 78.1, 70.6, 42.0, 30.5, 29.6$. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm;

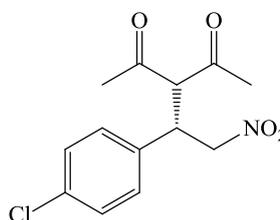
Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 26.41$, $t_{\text{majör}} = 12.97$; ee %89 (Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

4.7.10. (S)-3-(1-(4-metilfenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16j)



Beyaz katı, verim: %90, E.N.: 88-90 °C (Lit. 101-103 °C). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +78.2$ (c 2.8, CHCl_3). IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1702, 1548, 1430, 1362, 1267, 1140, 813. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.13-7.07$ (m, 4H, ArH), 4.61-4.58 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 4.33 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, COCHCO), 4.23-4.17 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.29 (s, 6H, COCH_3 + ArCH₃), 1.94 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 201.9, 201.1, 138.3, 132.8, 130.0, 127.8, 78.3, 70.8, 42.4, 30.4, 29.4, 21.0$. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 16.53$, $t_{\text{majör}} = 10.24$; ee %70 (Gao ve ark., 2008; Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

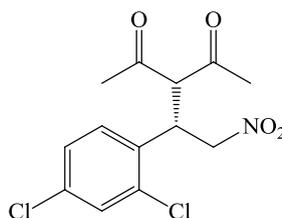
4.7.11. (S)-3-(1-(4-klorofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16k)



Beyaz katı, verim: %75, E.N.: 110-111 °C (Lit. 119-121 °C). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.2$ (c 0.5, CHCl_3). IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1701, 1549, 1482, 1332, 1361, 1270, 1141, 821. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26-7.23$ (m, 2H, ArH), 7.08-7.06 (m, 2H, ArH), 4.55-4.53 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 4.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, COCHCO), 4.19-4.13 (m, 1H,

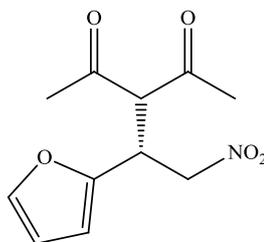
ArCHCH₂), 2.23 (s, 3H, COCH₃), 1.91 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.4, 200.6, 134.5, 134.5, 129.6, 129.3, 77.9, 70.5, 42.1, 30.5, 29.7. HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 210 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: t_{majör} = 16.41, t_{minör} = 34.00; ee %70 (Gao ve ark., 2008; Vinayagam ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

4.7.12. (S)-3-(1-(2,4-diklorofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16l)



Renksiz viskoz madde, verim: %62, $[\alpha]_D^{25} = +59.1$ (c 2.25, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1730, 1704, 1550, 1475, 1378, 1360. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.24-7.21 (m, 1H, ArH), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.84-4.80 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.71-4.61 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H, COCHCO), 2.29 (s, 3H, COCH₃), 2.06 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.6, 200.5, 135.1, 134.5, 132.1, 130.5, 128.0, 76.0, 68.8, 38.4, 30.9, 28.6. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 210 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: t_{majör} = 13.82, t_{minör} = 10.03; ee %80 (Yao ve ark., 2014; Rao ve ark., 2015).

4.7.13. (R)-3-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (16m)



Sarımsı viskoz madde, verim: %94, $[\alpha]_D^{20} = -123.0$ (c 0.90, CHCl₃). IR (KBr, cm⁻¹): 1734, 1698, 1549, 1502, 1384, 1361, 1262. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d,

$J = 1.0$ Hz, 1H, ArH), 6.23 (dd, $J = 3.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, ArH), 6.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, ArH), 4.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CHCH₂NO₂), 4.34-4.25 (m, 2H, COCHCO + ArCHCH₂), 2.21 (s, 3H, COCH₃), 2.02 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.5, 200.8, 149.4, 142.9, 110.8, 108.8, 75.8, 67.9, 36.6, 30.6, 29.3$. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 11.36$, $t_{\text{minör}} = 13.37$; ee %59 (Gao ve ark., 2008).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Başlangıç maddesi olan *p-ter*-bütilkaliks[4]aren sentezlenerek diamin türevine dönüştürüldü.
- (\pm) *trans*-1,2-sikloheksandiamin (*R*) ve (*S*) enantiyomerlerine yarılarak izotiyosiyanat türevlerine dönüştürüldü.
- Sentezlenen diamin kaliks[4]aren ve izotiyosiyanat türevleri etkileştirilerek tiyoüre bazlı kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlendi. Bu bileşiklere ait koruma grupları kaldırıldı ve alkilleme ile yapısında *tersiyer* amin grupları barındıran tiyoüre bazlı kiral kaliks[4]aren türevli katalizörler (**10a/10b**) elde edildi.
- *p-ter*-bütilfenolden çıkarak primer amin türevi sentezlendi.
- Sentezlenen primer amin türevi sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevi ile etkileştirildi, koruma grubu kaldırıldı ve alkilleme yapıldı. Bunun sonucunda *tersiyer* amin grubu içeren tiyoüre bazlı kiral bir katalizör (**15**) elde edildi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- Elde edilen tiyoüre bazlı kiral katalizörler enantiyoseçici reaksiyonda denendi.
- *Trans-β*-nitrostiren ile 2,4-pentandionun tepkimesinde hiç bir katalizör olmadan ***p-ter*-bütil fenol** bileşiği kullanıldı. Kullanılan bu yapının tiyoüre ve kiral bir grup içermemesinden dolayı elde edilen ürünün *ee* değerinde düşme gözlemlendi.
- Reaksiyonda ***p-ter*-bütil fenol** bileşiği ile (**15**) nolu bileşik birlikte kullanıldığında elde edilen *ee* değerinin hem tiyoüre gruplarının varlığı hem de fenolik –OH’ların fazlalığı nedeniyle (**15**) nolu bileşik tek başına kullanıldığında elde edilen *ee* değerine göre yükseldiği gözlemlendi.
- Reaksiyon için en uygun ortam ve koşullar belirlendi.
- (**10a**) nolu bileşiğin, (**10b**) ve (**15**) nolu bileşiklere göre çok daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlendi.
- Belirlenen koşullar ve ortama göre türevlendirilmiş başlangıç maddeleri kullanılarak farklı ürünlerin %*ee* değerleri karşılaştırıldı, en iyi sonucun (**16a**) nolu üründe olduğu belirlendi.
- Sonuç olarak sentezlenen kiral katalizörlerin farklı enantiyoseçici reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılabileceği ve aktif etki göstereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Aitken, A. R., 1992, *Asymmetric Synthesis*, Kilenyi, Blackie Academic and Professional, London.
- Alam, I., Sharma, S. K., Gutsche, C. D., 1994, The Quinonemethide Route to Mono- and Tetrasubstituted Calix[4]arenes, *J. Org. Chem.*, 50, 3716-3720.
- Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A., Ungaro, R., 1989, Chloromethylation of Calixarenes and Synthesis of New Water Soluble Macrocyclic Hosts, *Tetrahedron*, 45, 2177-2182.
- Almasi, D., Alonso, D. A., Bengoa, E. G., Najera, C., 2009, Chiral 2-Aminobenzimidazoles as Recoverable Organocatalysts for the Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes, *J. Org. Chem.*, 74, 6163-6168.
- Arduini, A., Pochini, A., Raverberi, S., Ungaro, R., 1984, *P-t*-butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid, a water soluble calixarene in a cone structure, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 981-982.
- Arduini, A., Pochini, A., Sicuri, A. R., Secchi, A., Ungaro, T., 1990, A novel synthesis of *p*-phenylcalix[4]arenes via tetraiodo derivatives, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4653-4656.
- Arduini, A., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A. R., Ungaro, R., 1991, Selective Formylation of Calix[4]arenes at The "Upper Rim" and Synthesis of New Cavitands, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 14, 936.
- Arnaud-Neu, F., Barrett, G., Harris, S. J., Owens, M., McKervey, M. A., Schwing-Weill, M. J. and Schwinte, R., 1993, "Cation Complexation by Chemically Modified Calixarenes. 5. Protonation Constants for Calixarene Carboxylates and Stability Constants of Their Alkali and Alkaline-earth Complexes", *Inorg. Chem.*, 32, 2644-2650.
- Arnaud-Neu, F., Collins, E. M., Deasy, M., Ferguson, G., Harris, S. J., Kaitner, B., Sewart, E. M., 1989. *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8681.
- Asfari, Z., Wenger, S., Vicens, J., 1994, New complexing macrocycles: the calixcrowns, *Supramolecular Science*, 1 (2), 103-110.
- Baekeland, L. H., 1908, Method of Making Insoluble Products of Phenol and Formaldehyde, *U. S. Patent Number(s)*, 942, 699.
- Bae, H. Y., Some, S., Oh, J. S., Lee, Y. S., Song, C. E., 2011, Hydrogen Bonding Mediated Enantioselective Organocatalysis in Brine: Significant Rate

Acceleration and Enhanced Stereoselectivity in Enantioselective *Michael* Addition Reactions of 1,3-Dicarbonyls to β -Nitroolefins, *Royal Society of Chemistry*, 47, 9621-9623.

- Berkessel, A., Mukherjee, S., Müller, T. N., Cleemann, F., Roland, K., Brandenburg, M., Neudörfl, J. M., Lex, J., 2006, Structural optimization of thiourea-based bifunctional organocatalysts for the highly enantioselective dynamic kinetic resolution of azlactones, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 4, 4319-4330.
- Brinkmann, M., Malissard, M., Ramuz, M., Römer, M., Schumacher, T., Berger, E. G., Elling, L., Wandrey, C., Liese, A., 2001, Chemo-Enzymatic synthesis of the galili epitope Gal α (1 \rightarrow 3)Gal β (1 \rightarrow 4)GlcNAc on a homogeneously soluble PEG polymer by a multi-Enzyme system, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 11 (18), 2503-2506.
- Bott, S. G., Coleman, A. W., Atwood, J. L., 1986, Inclusion of both cation and neutral molecule by a calixarene, Structure of the [*p*-*tert*-butylmethoxycalix[4]arene-sodium-toluene] cation, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1709-1710.
- Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2008, Calixarene-based chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of α -amino acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 618-623.
- Bügler, J., Engbersen, J. F. J., Reinhoudt, D. N., 1998, Novel Water-Soluble β -Cyclodextrin-Calix[4]arene Couples as Fluorescent Sensor Molecules for the Detection of Neutral Analytes, *J. Org. Chem.*, 63, 5339-5344.
- Böhmer, V., 1995, Calixarenes, Macrocycles with Unlimited possibilities, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 713.
- Chen, J. R., Zou, Y. Q., Fu, L., Ren, F., Tan, F., Xiao, W., J., 2010, Highly enantioselective *Michael* addition of aldehydes to nitroolefins catalyzed by primary amine thiourea organocatalysts, *Tetrahedron: Asymmetry*, 66, 5367-5372.
- Clainche, L. L., Rondelez, Y., Sénèque, O., Blanchard, S., Campion, M., Giorgi, M., Duprat, A. F., Mest, Y. L., Reinaud O., 2000, Calix[6]arene-based models for mono-copper enzymes: a promising supramolecular system for oxidation catalysis, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry*, 3, (10), 811-819.
- Conforth, J. W., Hart, P. D., Nicholls, G. A., Rees, R. J. W., Stock, J. A., Brit, J., 1955, *Pharmacol.*, 10, 73.
- Cram, D. J., Steinberg, H., 1951, Macro Rings, 1. Preparation and Spectra Of The Paracyclophanes, *Journal of The American Chemical Society*, 73 (12), 5691-5704.
- Cui, H. F., Li, P., Wang, X. W., Zhu, S. Z., Zhao, G., 2012, Asymmetric *Michael* addition of α -fluoro- α -phenylsulfonyl ketones to nitroolefins catalyzed by

- phenylalanine-based bifunctional thioureas, *Journal of Fluorine Chemistry*, 133, 120-126.
- Deligöz, H., Ercan, N., 2002, The synthesis of some new derivatives of calix[4]arene containing azo groups, *Tetrahedron*, 58, 2881–2884.
- Demircan, E., Eymur, S., Demir, A.S., 2014, Proline–calixarene thiourea host–guest complex catalyzed enantioselective aldol reactions: from nonpolar solvents to the presence of water, *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 443-448.
- Dospil, G., Schatz, J., 2001, Synthesis and characterization of imidazole-substituted calix[4]arenes as simple enzyme-mimics with acyltransferase activity, *Tetrahedron Lett.*, 42, 7837–7840.
- Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2006, Chiral Schiff base derivatives of calix[4]arene: synthesis and complexation studies with chiral and achiral amines, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 2322-2327.
- Durmaz, M., Sirit, A., 2013, Calixarene-based highly efficient primary amine-thiourea organocatalysts for asymmetric *Michael* addition of aldehydes to nitrostyrenes, *Supramolecular Chemistry*, 25 (5), 292-301.
- Durmaz, M., Sirit, A., 2013, Calixarene-based chiral primary amine thiourea promoted highly enantioselective asymmetric *Michael* reactions of α,α -disubstituted aldehydes with maleimides, *Tetrahedron: Asymmetry*, 24, 1443-1448.
- Gibbs, C. G., Sujeeth, P. K., Rogers, J. S., Stanley, G. G., Krawiec, M., Watson, W. H., Gutsche, C. D., 1959, Syntheses and Conformations of the *p*-*tert*-Butylcalix[4]arenethiols, *J. Org. Chem.*, 60 (26), 8394–8402.
- Glennon, J. D., O'Connor, K., Srijaranai, S., Manley, K., Haris, S. J., McKervey, M. A., 1993, Enhanced Chromatographic Selectivity For Na^+ Ions On a Calixarene-Bonded Silica Phase, *Analytical Letters*, 26, 153–162.
- Glennon, J. D., Horne, E., O'Connor, K., Kearney, G. A., Harris, S. J., McKervey, M. A., 1994, Chromatographic selectivity for amino acid esters and alkali metal ions on a silica bonded calix[4]arene tetraester stationary phase, *Anal. Proc.*, 31, 33-35.
- Groenen, L. C., Loon V., Verboom, J. D., W., Harkema, S., Casnati, A., Ungaro, R., Pochini, A., Ugozzoli, F., Reinhoudt, D. N., 1991, The 1,2-alternate conformation of calix[4]arenes: a rare conformation Dynamic ^1H NMR studies of flexible tetraalkylated calix[4]arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2385-2392.
- Gao, P., Wang, C., Wu, Y., Zhou, Z., Tang, C., 2008, Sugar-Derived Bifunctional Thiourea Organocatalyzed Asymmetric *Michael* Addition of Acetylacetone to Nitroolefins, *Eur. J. Org. Chem.*, 1434-1937.
- Gutsche C. D., Muthukrishnan R., 1978, The resemblance of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene to a Grek vase called a “calix crater” (variously spelled; e.g. kalyx krator)

inspired the use of “calix” as a prefix attached to “arene” as a suffix to yield to word “calixarene”, *J. Org. Chem.*, 43, 4905-4906.

- Gutsche, C. D., Muthukrishnan, R., No, K. H., 1979, Calixarenes, II. The isolation and characterization of the calix[4]arene and the bishomooxacalix[4]arene from A *p*-*tert*-butylphenol-formaldehyde condensation product, *Tetrahedron Lett.*, 2213-2216.
- Gutsche, C. D., Bauer, I. J., 1981, Calixarenes, 5. Dynamic NMR Characteristics of *p*-*tert*-Butyl Calix[4]arene and *p*-*tert*-Butyl Calix[8]arene, *Tetrahedron Lett.*, 22 (48), 4763-4766.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H., Muthukrishnan, R., 1981, The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from *p*-*tert*-butylphenol, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3782-3792.
- Gutsche, C. D., No, K. H., 1982, Calixarenes, 8. Short, Stepwise Synthesis of *p*-Phenylcalix[4]arene, *p*-Phenyl-*p*-*tert*-butylcalix[4]arene, and Derived Products, *J. Org. Chem.*, 47, 2713-2719.
- Gutsche, C. D., Levine, J. A., 1982, Calixarenes, 6. Synthesis of a functionalizable calix[4]arene in a conformationally rigid cone conformation, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 2652-2653.
- Gutsche, C. D., 1983, Calixarenes, *Acc. Chem. Res.*, 16, 161-170.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., Levine J. A., No, K. H., Bauer, L. J., 1983, Calixarenes 9: Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 39, 409-426.
- Gutsche, C. D., Bauer, L. J., 1985, Calixarenes, 14. The Conformational Properties of The Ethers and Esters of The Calix[6]arene and The Calix[8]arene, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6059-6063.
- Gutsche, C. D., Levine, J. A., Sujeeth, P. K., 1985, Calixarenes, 17. Functionalized Calixarenes: The Claisen Rearrangement Route, *J. Org. Chem.*, 50, 5802-5806.
- Gutsche, C. D., Pagoria, P. F., 1985, Calixarenes, 16. Functionalized Calixarenes: Direct Substitution Route, *J. Org. Chem.*, 50, 5795-5802.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M., Stewart, D., 1986, Calixarenes, 18. Synthesis Procedures for *p*-*tert*-Butyl Calix[4]arene, *J. Org. Chem.*, 51, 742-745.
- Gutsche, C. D., Lin L. G., 1986, Calixarenes, 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes, *Tetrahedron*, 42 (16), 1633-1640.
- Gutsche, C. D., 1987, *Macrocyclic Chemistry*, 3, 93-165.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M., Alam, I., 1987, Calixarenes, 20. The Intraction of Calixarenes and Amines, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (14), 4314-4320.

- Gutsche, C. D., Alam, I., 1988, Calixarenes, 23. The Complexation and Catalytic Properties of Water Soluble Calixarenes, *Tetrahedron*, 44 (15), 4689-4694.
- Gutsche, C. D., Nam, K. C., 1988, Calixarenes, 22. Synthesis, properties, and metal complexation of aminocalixarenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6153-6162.
- Gutsche, C. D., 1989, Calixarenes in Monographs in Supramolecular Chemistry Stoddart, J. F., Ed., *Royal Society of Chemistry*: Cambridge.
- Gutsche, C. D., 1989, Topics in Calixarene Chemistry, *J. Inclusion Phenom.*, 7, 61-72.
- Gutsche, C. D., 1989, Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes, *Royal Society*, London.
- Gutsche, C. D., Iqbal, M., 1990, *p*-tert-Butylcalix[4]arene, *Org. Synt.*, 68, 234-237.
- Gutsche, C. D., Rogers, J. S., Stewart, D., See, K. A., 1990, Calixarenes: paradoxes and paradigms in molecular baskets, *Pure & Appl. Chem.*, 62, 485-491.
- Gutsche, C. D., Vicens, J., Böhmer, V., 1990, Single Step Synthesis and Properties of Calixarenes, 3-37.
- Hamada, F., Atwood, J. L., et al., 1991, Liquid-Liquid Extraction of Transition and Alkali Metal Cations by a New Calixarene: Diphenylphosphino Calix[4]arene Methyl Ether, *J. Inclusion Phenom.*, 10 (1), 57-61.
- Hayes, B. T., Hunter, R. F., 1958, Phenol-Formaldehyde and Allied Resols VI: Rational Synthesis of a 'Cyclic' Tetranuclear *p*-Cresol Novolak, *J. Appl. Chem.*, 8, 743-748.
- Hultsch, K., 1950, Chemie der Phenolharze, *Springer-verlag*, Berlin.
- Ikeda, A., Nagasaki, T., Shinkai, S., 1992, Conformational analysis of calix[n] arenes with chiral substituents by using circular dichroism, *J. Phys. Org. Chem.*, 5, 699-710.
- Kaik, M., Gawroński, J., 2003, Facile monoprotection of *trans*-1,2-diaminocyclohexane, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 1559-1563.
- Kämmerer, H., Happel, G., Caesar, 1972, F.: *Makromol. Chem.*, 162, 179.
- Kanamathareddy, S., Gutsche, C. D., 1995, Calixarenes: Selective Functionalization and Bridge Building, *J. Org. Chem.*, 60 (19), 6070-6075.
- Karaküçük, A., Kocabaş, E., Sırt, A., Memon, S., Yılmaz, M., Roundhill, D. M., 2005, Polymer Supported Calix[4]arene Schiff Bases: A Novel Shelating Resin for Hg²⁺ and Dichromate Anions, *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 42, 691-704.

- Knop, W., Steiner, M., Day, P., 1983, Magnetic field-induced incommensurable magnetic phases in the singlet-ground state system CsFeCl₃, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 31-34 (3), 1033-1034.
- Kocabas E., Karakucuk A., Sirit A., Yilmaz, M., 2006, Synthesis of New Chiral Calix[4]arene Diamide Derivatives for Liquid Phase Extraction of α -Amino Acid Methyl esters, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1514.
- Kocabas, E., Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2008, Chiral Mono and Diamide Derivatives of Calix[4]arene for Enantiomeric Recognition of Chiral Amines, *Chirality*, 20 (1), 26–34.
- Kubo, Y., Maruyama, S., Ohhara, N., Nakamura, M., Tokita, S., 1995, Molecular recognition of butylamines by a binaphthyl-derived chromogenic calix[4]crown, *Chem. Commun.*, 1727–1728.
- Lee, Y. K., Ryu, Y. K., Ryu, J. W., Kim, B. E., Park, J. H., 1997, Reversed-phase liquid chromatography of some positional isomers on calix[6]arene-*p*-sulfonate-bonded silica, *Chromatographia*, 46, 507-510.
- Li, L. S., Da, S. L., Feng, Y., Q., Liu, M., 2004, Preparation and characterization of a *p*-*tert*-butylcalix[6]-1,4-benzocrown-4 bonded silica gel stationary phase for liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1040, 53-61.
- Lin, L. G., Ph. D., 1984, Thesis, Washinton University, St Louis.
- Liao, Y. H., Zhang, H., Wu, Z. J., Cun, L. F., Zhang, X. M., Yuan, W. C., 2009, Enantioselective *Michael* addition of anthrone to nitroalkenes catalyzed by bifunctional thiourea-tertiary amines, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 2397-2402.
- Lin, Y., Leydier, A., Metay, E., Reguillon, A. F., Bouchu, D., Rostaing, S. P., Lemaire, M., 2008, Synthesis of original capping calixarenes with DTPA fragment, *J. Incl. Macrocycl Chem*, 61, 187-193.
- Ludwig, F. J., Jr, A. G. B., 1986, Reversed-phase liquid chromatographic separation of *p*-*tert*-butylphenol-formaldehyde linear and cyclic oligomers, *Anal. Chem.*, 58, 2069–2072.
- 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.
- Malerich, J. P., Hagihara, K., Rawal, V. H., 2008, Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (44), 14416-14417.
- Marchi-Artzner, V., Artzner, F., Karthaus, O., Shimomura, M., Ariga, K., Kunitake, T., Lehn, J. M., 1988, Molecular Recognition between 2,4,6-Triaminopyrimidine Lipid Monolayers and Complementary Barbituric Molecules at the Air/Water

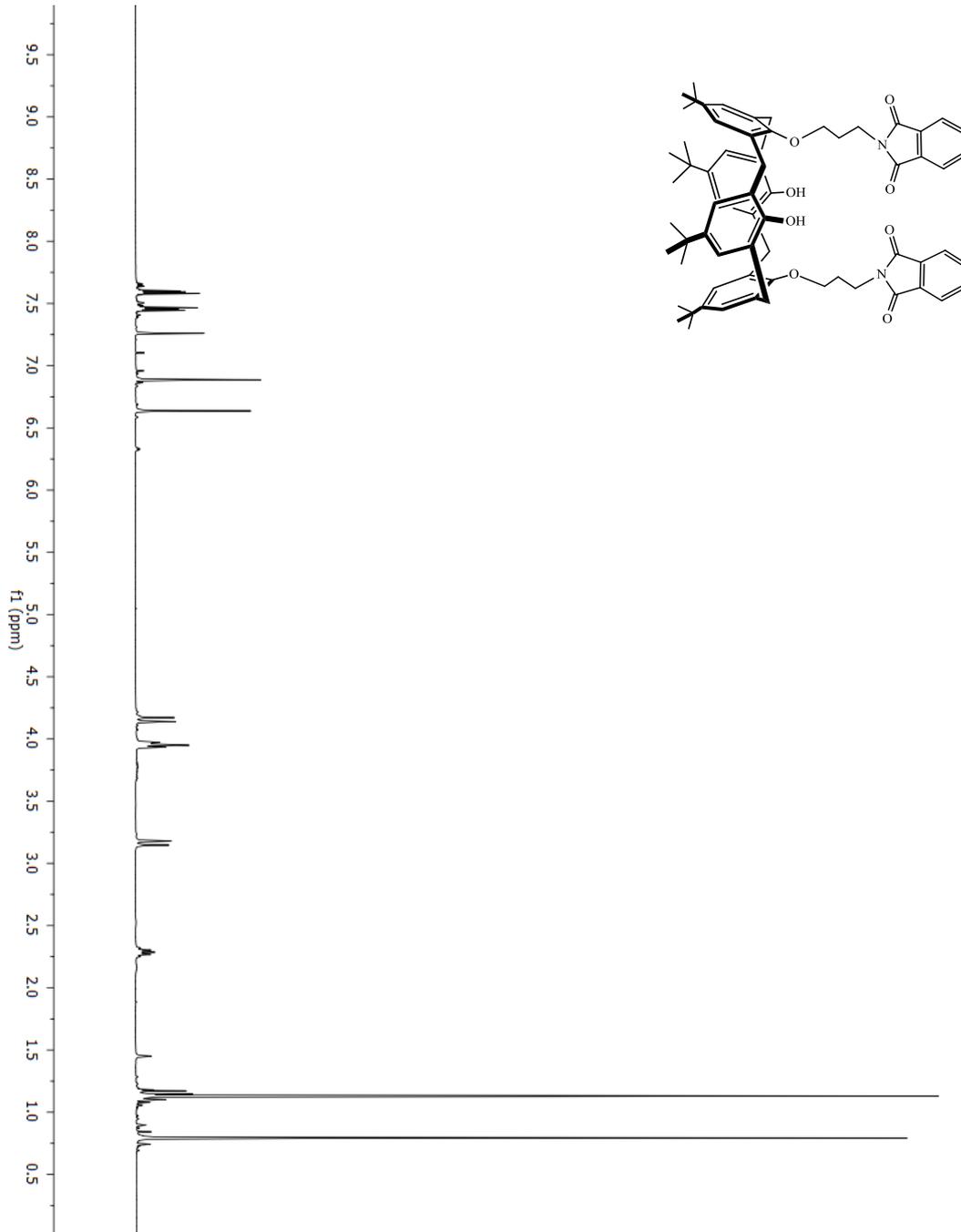
- Interface: Effects of Hydrophilic Spacer, Ionic Strength, and pH, *Langmuir*, 14, 5164–5171.
- McKervey, M. A., Seward, E. M., Ferguson, G., Ruhl, B., Harris, S. J., 1985, Synthesis, X-ray crystal structures, and cation transfer properties of alkyl calixaryl acetates, a new series of molecular receptors, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 388-390.
- McMahon, G., Wall, R., Nolan, K., Diamond, D., 2002, Characterisation of the ester-substituted products of the reaction of *p*-*t*-butyl calix[4]arene and ethyl bromoacetate using LC-UV-MS and LC-DAD, *Talanta*, 57 (6), 1119-1132.
- Mei, R., Xu, X., Li, Y., Fu, J., Huang, Q., Wang, L., 2011, Highly effective and enantioselective *Michael* addition of 4-hydroxycoumarin to α,β -unsaturated ketones promoted by simple chiral primary amine thiourea bifunctional catalysts, *Tetrahedron Letters*, 52, 1566–1568.
- Miura, T., Nishida, S., Masuda, A., Tada, N., Itoh, A., 2011, Asymmetric *Michael* additions of aldehydes to maleimides using a recyclable fluororous thiourea organocatalyst, *Tetrahedron Letters*, 52 (32), 4158-4160.
- Morita, Y., Agawa, T., Nomura, E., Taniguchi, H., 1992, Syntheses and NMR behavior of calix[4]quinone and calix[4]hydroquinone, *J. Org. Chem.*, 57, 3658–3662.
- Morzherin, Y., Rudkevich, D. M., Verboom, W. and Reinhoudt, D. N., 1993, Chlorosulfonylated Calix[4]arenes: Precursors for Neutral Anion Receptors with a Selectivity for Hydrogen Sulfate, *J. Org. Chem.*, 58, 7602-7605.
- Nagasaki, T., Sisido, K., Arimura, T., Shinkai, S., 1992, Novel conformational isomerism of water-soluble calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 48 (5), 797-804.
- Naziroğlu, H. N., 2011, Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, *Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Karaman, 1-15.
- Naziroglu, H. N., Durmaz, M., Bozkurt, S., Demir, A. S., Sirit A., 2012, Application of L-prolinamides as highly efficient organocatalysts for the asymmetric *Michael* addition of unmodified aldehydes to nitroalkenes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 23, 164–169.
- Naziroglu, H. N., Sirit, A., 2012, Synthesis and application of L-proline and R - phenylglycine derived organocatalysts for direct asymmetric *Michael* addition of cyclohexanone to nitroalkenes, *Turk J Chem*, 36, 659–670.
- Nguyen, T. H., Toffano, M., Bournaud, C., Thanh, G. V., 2014, Synthesis of chiral thiourea–phosphine organocatalysts derived from l-proline, *Tetrahedron Letters*, 55 (46), 6377-6380.
- Nomura, E., Taniguchi, H., Kawaguchi, K., Otsuji, Y., 1993, Catalytic ability of a flexible octopus-type calix[6]arene in ester-forming reactions and its structural properties, *J. Org. Chem.*, 58, 4709–4715.

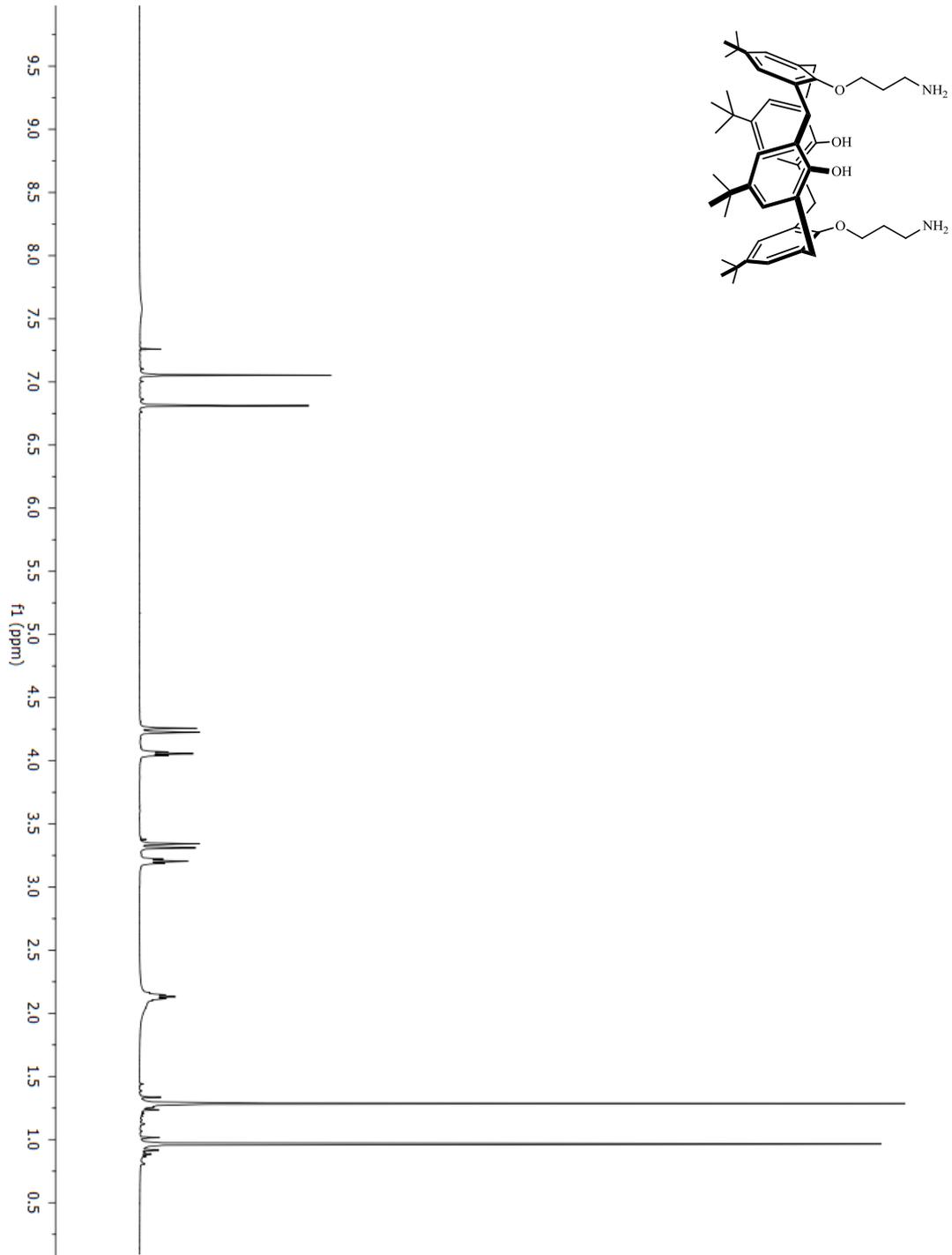
- Otto, R. T., Bornscheuer, U. T., Scheib, H., Pleiss, J., Sydtk, C., Schmid, R. D., 1998, "Lipase-catalyzed Esterification of Unusual Substrates: Synthesis of Glucuronic Acid and Ascorbic Acid (vitamin C) Esters", *Biotechnol. Lett.*, 20, 1091-1094.
- Rao, K., S., Trivedi, R., Kantam, M., L., 2015, Ferrocene Analogue of H-bond donor catalyst: An Investigative Study on Asymmetric Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes, *Synlett*, 221-227.
- Reinhoudt, D. N., 1996, In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Pergamon Press, New York, 10.
- Schneider, H. J., Eblinger, F., Sirish, M., *Adv. Supramol. Chem.*, 2000, 6, 185.
- Seneque, O., Giorgi, M. and Reinaud, O., 2003, Bio- inspired Calix[6]Arene-Zinc Funnel Complexes, *Supramolecular Chemistry*, 15, 573-580.
- Shan, W. J., Huang, L., Zhou, Q., Meng, F. C., Li, X. S., 2011, Synthesis, biological evaluation of 9-N-substituted berberine derivatives as multi-functional agents of antioxidant, inhibitors of acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and amyloid β -aggregation, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 5885-5893.
- Sheldon, R. A., 1993, "Industrial Synthesis of Optically Active Compounds", *Marcel Dekker Inc.*, New York.
- Shimizu, S., Shirakawa, S., Suzuki, T., Sasaki, Y., 2001, Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Their application to aldol-type condensation and *Michael* addition reactions in water, *Tetrahedron*, 57, 6169-6173.
- Shimizu, S., Suzuki, T., Shirakawa, S., Sasaki, Y., Hirai, C., 2002, Water-Soluble Calixarenes as New Inverse Phase-Transfer Catalysts. Their Scope in Aqueous Biphasic Alkylations and Mechanistic Implications, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 344, 370-378.
- Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T., Manabe, O., 1986, Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2409-2416.
- Shinkai, S., Arimura, T., Satoh, H., Manabe, O., 1987, Chiral Calixarene, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1495-1496.
- Shinkai, S., 1989, Molecular Recognition of Calixarene-Bases Host Molecules, *J. Of Inc. Phenom. and Mol. Recog. in Chemistry*, 193.
- Shinkai, S., Iwamoto, K., Araki, K., Matsuda, T., 1990, Cone - Partial Cone Isomerism In Tetramethoxy-*Para-Tert*-Butylcalix[4]arene - Novel Solvent Effects and Metal Template Effects, *Chem. Lett.*, 1263-1266.

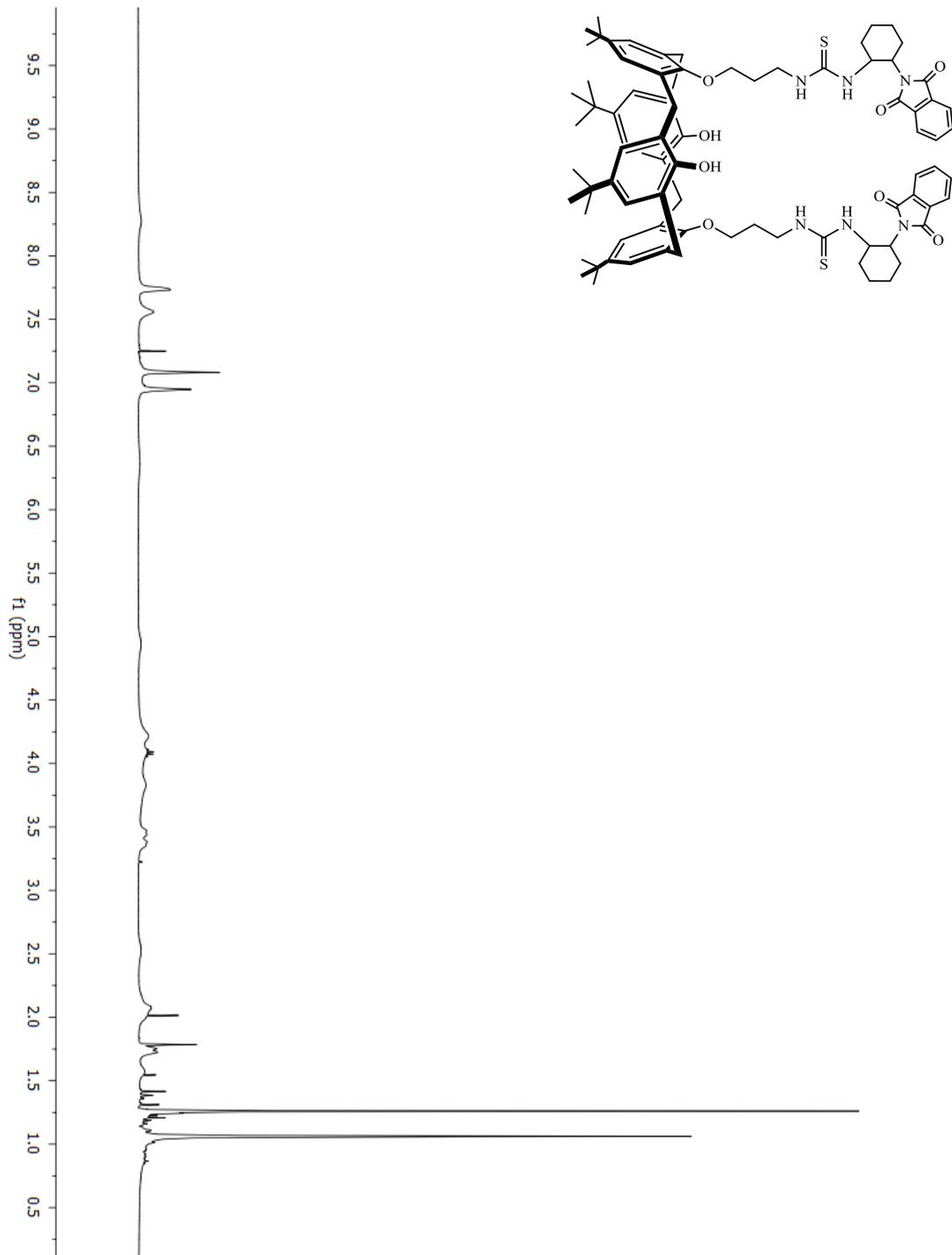
- Shinkai, S., Araki, K., Shibata, J., Tsugawa, D., Manabe, O., 1990, Autoaccelerative diazo coupling with calix[4]arene: substituent effects on the unusual cooperativity of the OH groups, *J. Chem. Soc.*, 1, 3333–3337.
- Shinkai, S., 1993, Calixarenes – The Third Generation of Supramolecules, *Tetrahedron*, 49 (40), 8933-8968.
- Sirit, A., Kocabas, E., Memon, S., Karakucuk, A., Yilmaz, M., 2005, Synthesis and Metal Ion Recognition Properties of A Novel Chiral Calix[4](azoxa)crown-7, *Supramolecular Chemistry*, 17(3), 251–256.
- Soriente, A., Fruilo, M., Gregoli, L., Neri, P., 2003, Calix[n]arene/Ti(IV) complexes as active catalysts in aldol reaction of Chan's diene, *Tetrahedron Lett.*, 44, 6195–6198.
- Stamatis, G., Zerkowski, H. R., Doetsch, N., Greschuchna, D., Konietzko, N., Reindemeister, J. C., 1993, Sequential bilateral lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis, *The Annals of Thoracic Surgery*, 56 (4), 972-975.
- Stead, D., Brien, P., Sanderson, A. J., 2008, A New Sparteine Surrogate for Asymmetric Deprotonation of *N*-Boc Pyrrolidine, *Org. Lett.*, 10, 1409-1412.
- Tae, I. A., Kwang, W. J., 1982, Structural and biochemical characteristics of the plasmalemma and vacuole membranes in amoebae, *Experimental Cell Research*, 137 (2), 253-268.
- Takeshita, M. and Shinkai, S., 1995, Recent Topics on Functionalization and Recognition Ability of Calixarenes-The 3rd Host Molecule, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 68, 1088-1097.
- Tsogoeva, S. B., Wei, S., 2006, Highly enantioselective addition of ketones to nitroolefins catalyzed by new thiourea-amine bifunctional organocatalysts, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1451-1453.
- Ungaro, R., Pochini, A., Andreotti, G. D., 1984, New ionizable ligands from *p*-*t*-butylcalix [4] arene, *J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem.*, 2, 199-206.
- Loon, V., J. D., Janssen, R. G., Verboom, W. D., Reinhoudt, D. N., 1992, Hydrogen Bonded Calix[4]arene Aggregates, *Tetrahedron Lett.*, 33, 5125-5128.
- Vinayagam, P., Vishwanath, M., Kesavan, V., 2014, New Class of Bifunctional Thioureas From L-Proline: Highly Enantioselective *Michael* Addition of 1,3 Dicarbonyls to Nitroolefins, *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 568-577.
- Vicens, J., Böhmer, V., 1991, Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds Topics in Inclusion Science, *Kluwer, Academic: Dordrecht*.

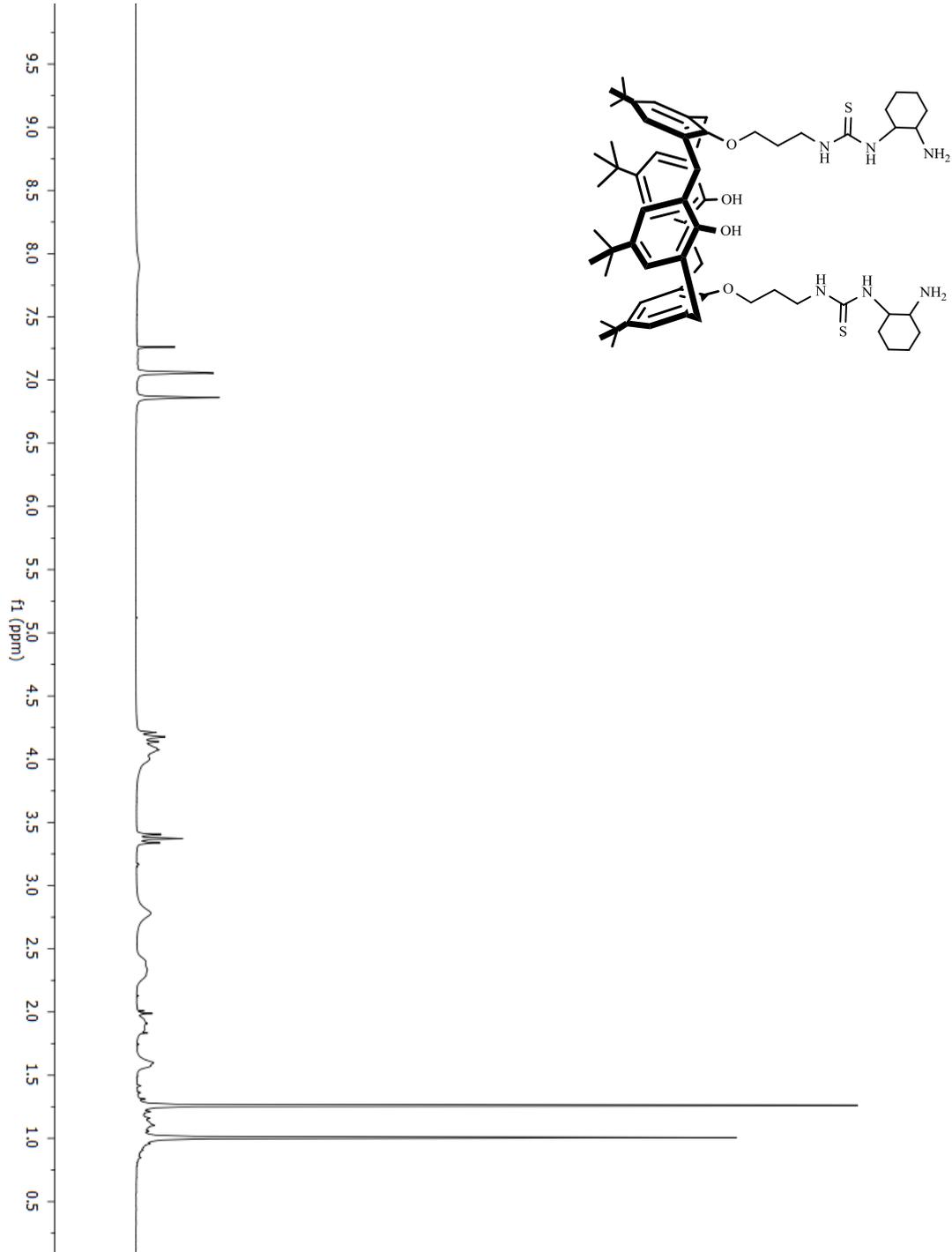
- Vicens, J., Asfari, Z., Harrowfield, J. M., 1994, Calixarenes 50 th Anniversary: Commemorative Issue, *Kluwer*, 213-218.
- Verboom, W., Bodewes, P. J., Essen, G. V., Timmerman, P., Hummel, G. J. V., Harkema, S., Reinhoudt, D. R., 1995, A novel approach to inherently chiral calix[4]arenes by direct introduction of a substituent at the meta position, *Tetrahedron*, 51 (2), 499-512.
- Wang, C. J., Zhang, Z. H., Dong, X. Q., Wu, X. J., 2008, Chiral Amine-thioureas Bearing Multiple Hydrogen Bonding Donors: Highly Efficient Organocatalysts for Asymmetric *Michael* Addition of Acetylacetone to Nitroolefins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1431-1433.
- Wynberg, H., Bantjes, A., 1959, Pyrolysis of Thiophene, *J. Org. Chem.*, 24 (10), 1421-1423.
- Yao, W., Liu, X., Jiang, R., Zhang, S., Chen W., 2014, A Simple and Readily Accessible Ferrocene-Based Bifunctional Amine-Thiourea as an Organocatalyst for Highly Enantioselective Nitro-*Michael* Addition, *Royal Society of Chemistry*, 6-35.
- Yoshimura, K., Fukazawa, Y., 1996, C-H acidity effect of guest molecules on the complexation with monomethyl ether or monodeoxycalix[4]arene, *Tetrahed. Lett.*, 37, 1435-1438.
- Zhang, Y., Shao, Y., Xu, H., Wang, W., 2011, Organocatalytic Direct Asymmetric Vinylogous *Michael* Reaction of an α,β -Unsaturated γ -Butyrolactam with Enones, *J. Org. Chem.*, 76, 1472-1474.
- Zhang, H. R., Xue, J. J., Chen, R., Tang, Y., Li, Y., 2014, A bifunctional rosin-derived thiourea catalyzed asymmetric tandem reaction and its new mechanism, *Chinese Chemical Letters*, 25 (5), 710-714.
- Zhau, H. W., Hua, W. T., 2000, Synthesis and Characterization of Pyridine-Based Polyamido-Polyester Optically Active Macrocycles and Enantiomeric Recognition for D- and L-Amino Acid Methyl Ester Hydrochloride, *J. Org. Chem.*, 65, 2933-2938.
- Zheng, Y. S., Zhang, C., 2004, Exceptional Chiral Recognition of Racemic Carboxylic Acids by Calix[4]arenes Bearing Optically Pure α,β -Amino Alcohol Groups, *Org. Letters*, 6, 8, 1189-1192.
- Zhu, Y., Malerich, J. P., Rawal, V. H., 2010, Squaramide-Catalyzed Enantioselective *Michael* Addition of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes, *Angewandte Chemie*, 49, 153-156.
- Zielenkiewicz, W., Marcinowicz, A., Poznański, J., Cherenok, S., Kalchenko, V., 2005, Complexation of isoleucine by phosphorylated calix[4]arene in methanol followed by calorimetry, NMR and UV-VIS spectroscopies, and molecular modeling methods, *Journal of Molecular Liquids*, 121 (1), 8-14.

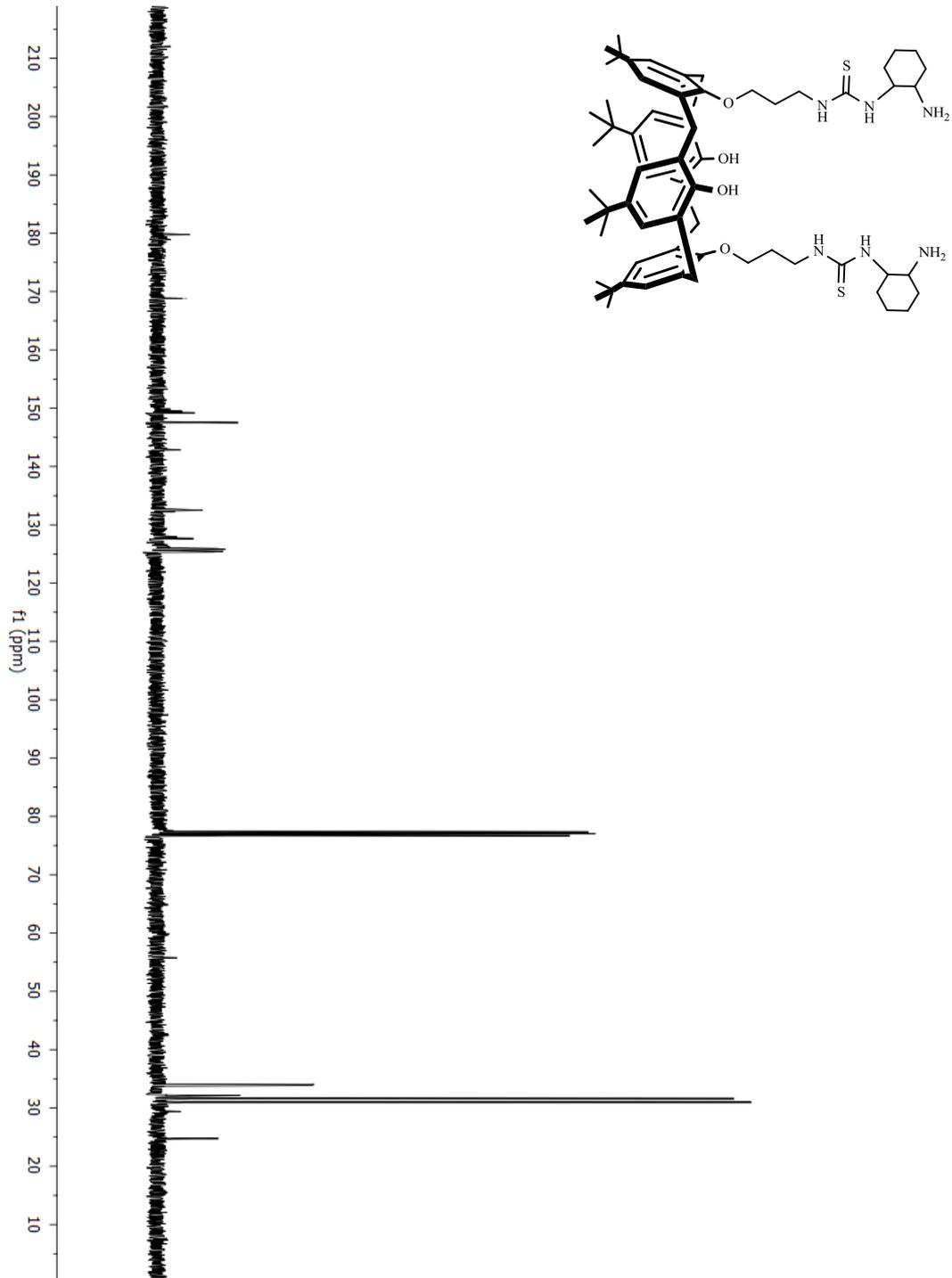
- Zinke, A., Ziegler, E., 1944, Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, Berlin, 77, 264-272.
- Zinke, A., Kretz, R., Leggewie, E., Hössinger, K., 1952, Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, *Monatsh. Chem.*, 83, 1213-1227.

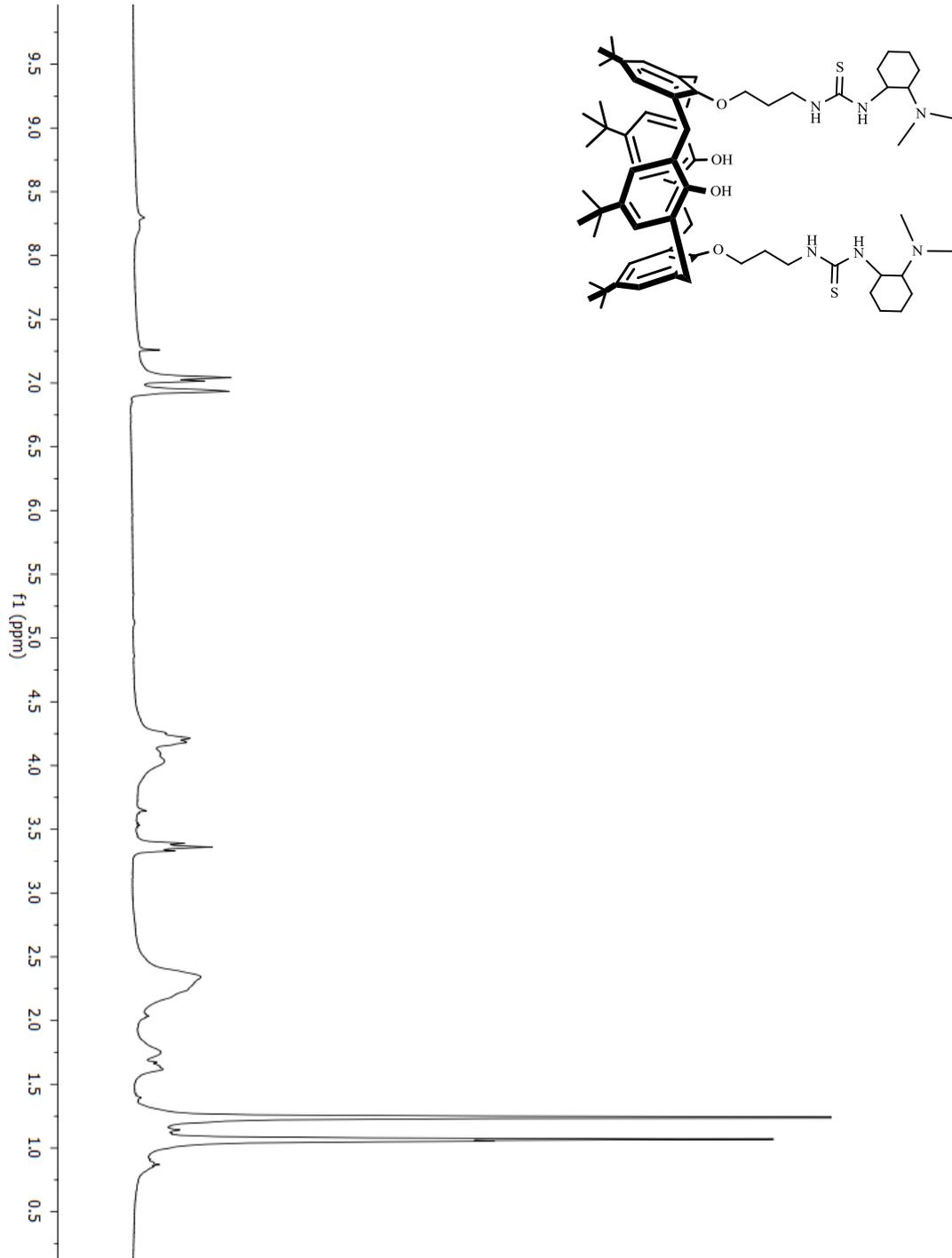
EKLER**EK-1 Bileşik (2) ^1H NMR spektrumu**

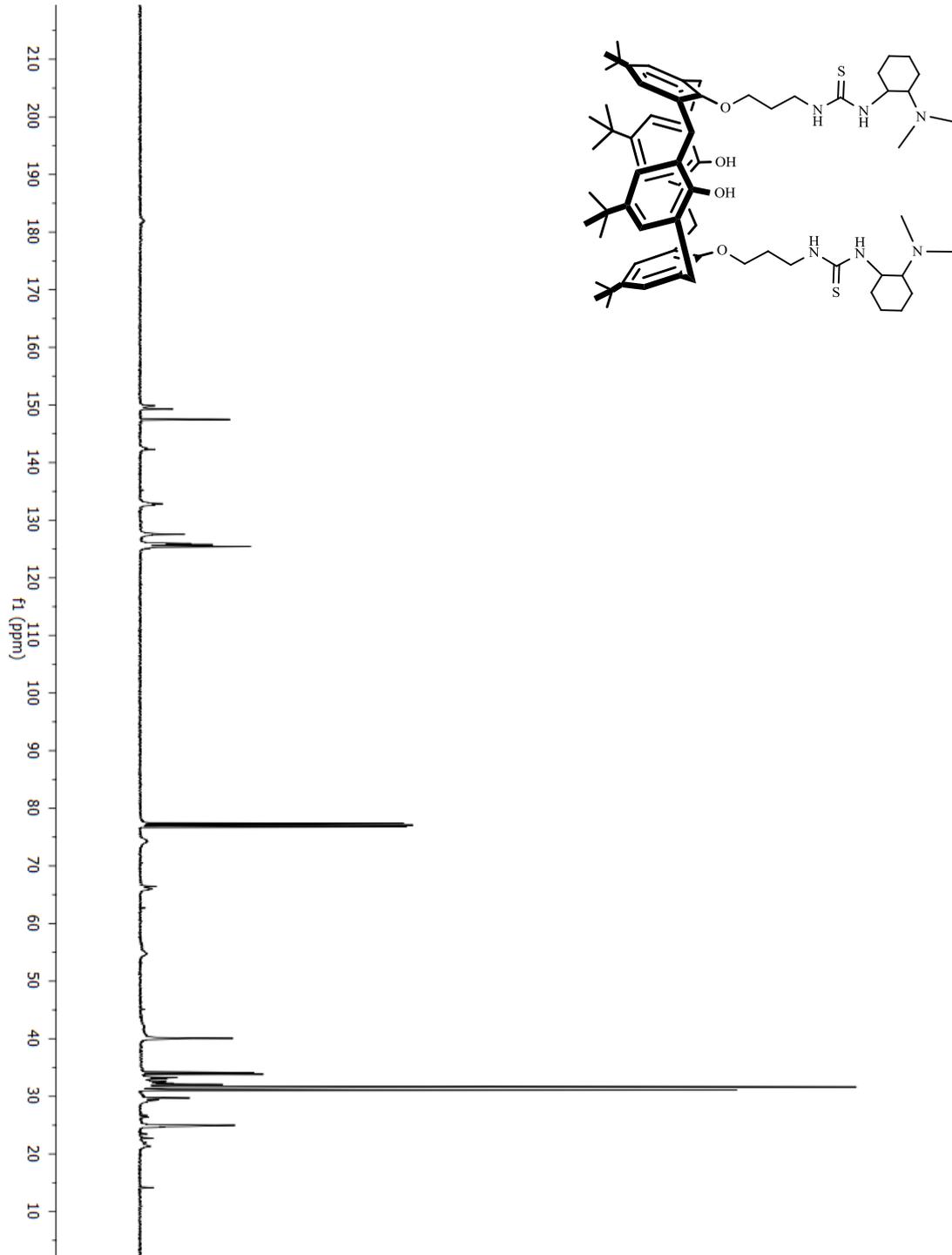
EK-2 Bileşik (3) ^1H NMR spektrumu

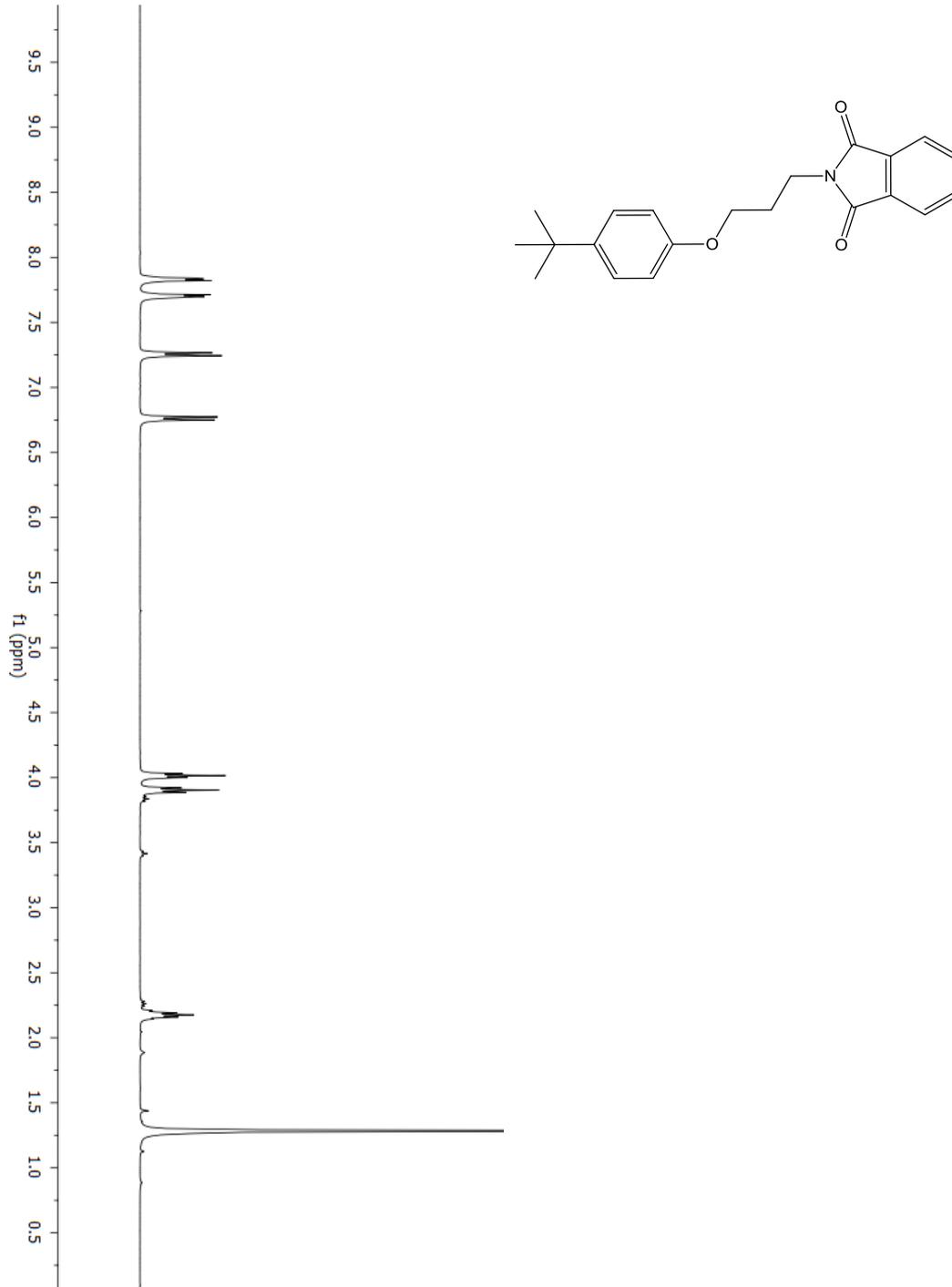
EK-3 Bileşik (8) ^1H NMR spektrumu

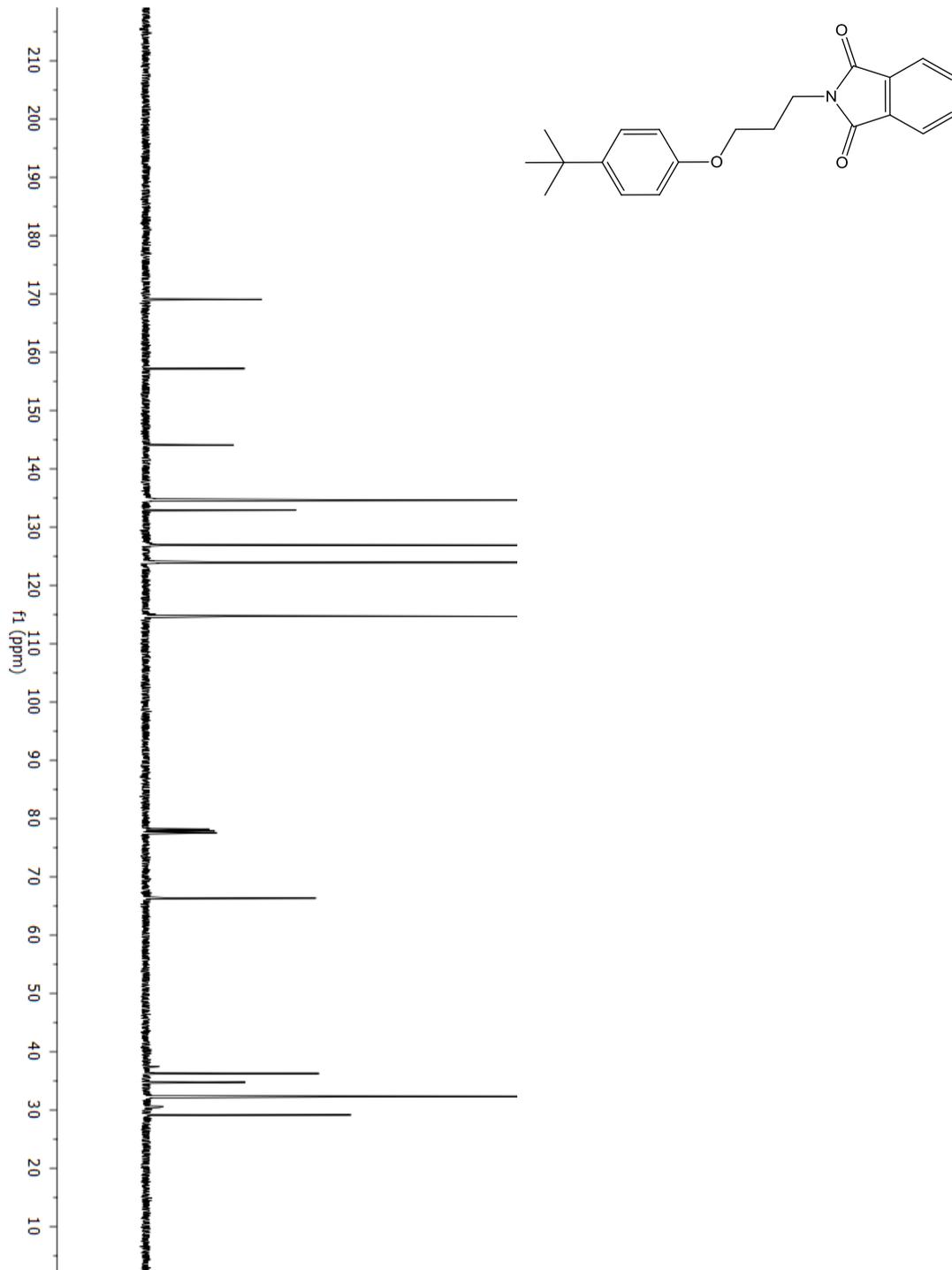
EK-5 Bileşik (9) ^1H NMR spektrumu

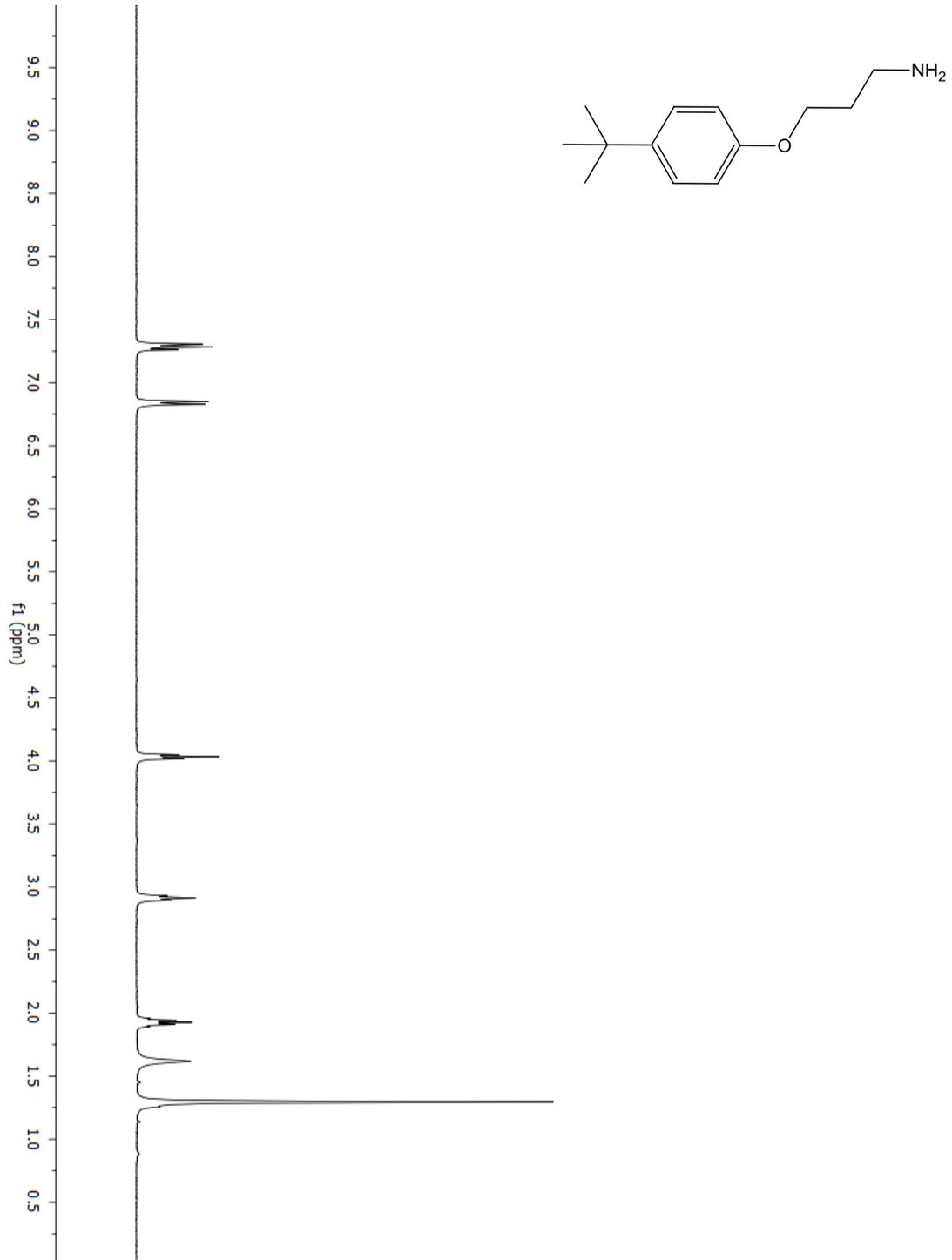
EK-6 Bileşik (9) ^{13}C NMR spektrumu

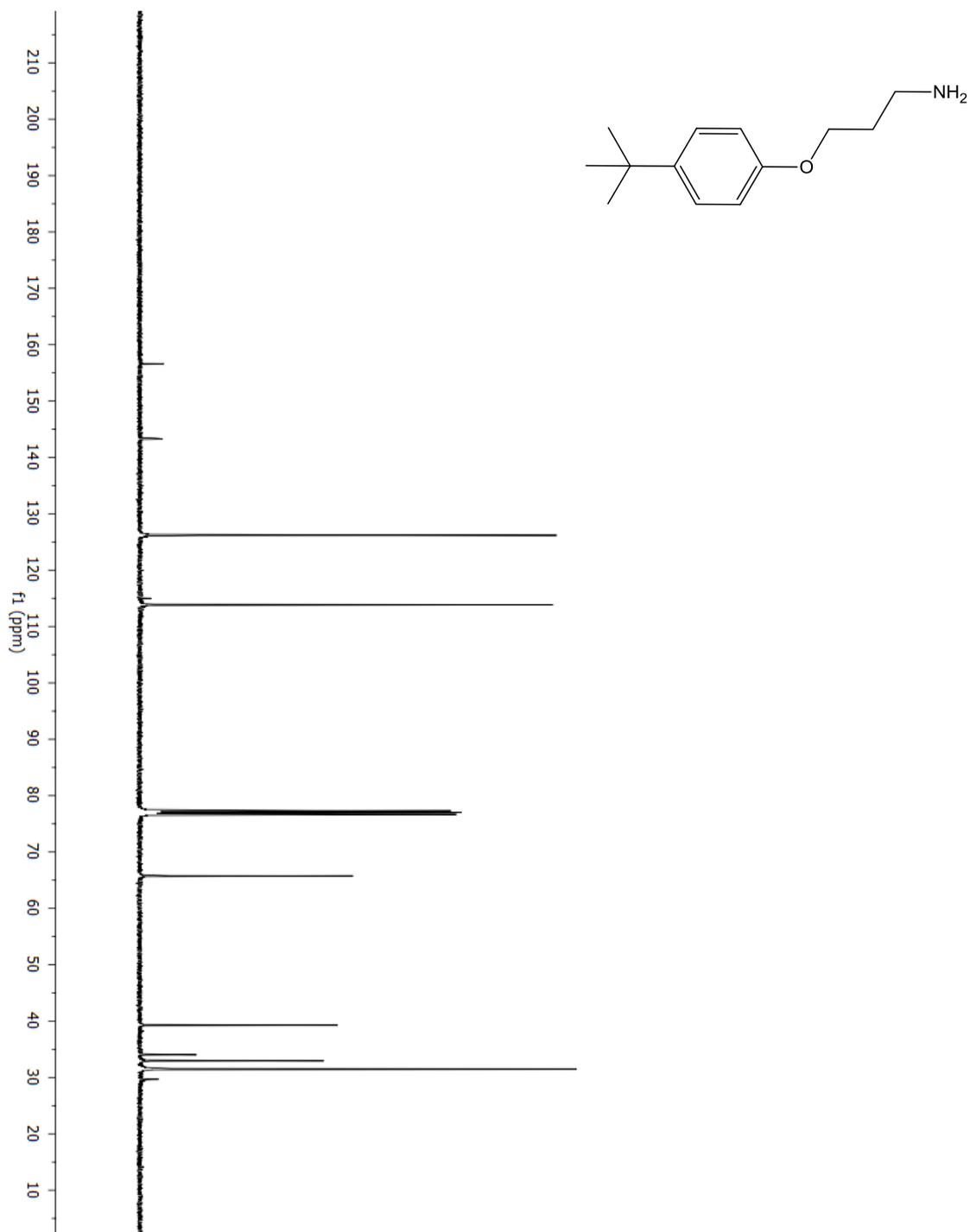
EK-7 Bileşik (10) ^1H NMR spektrumu

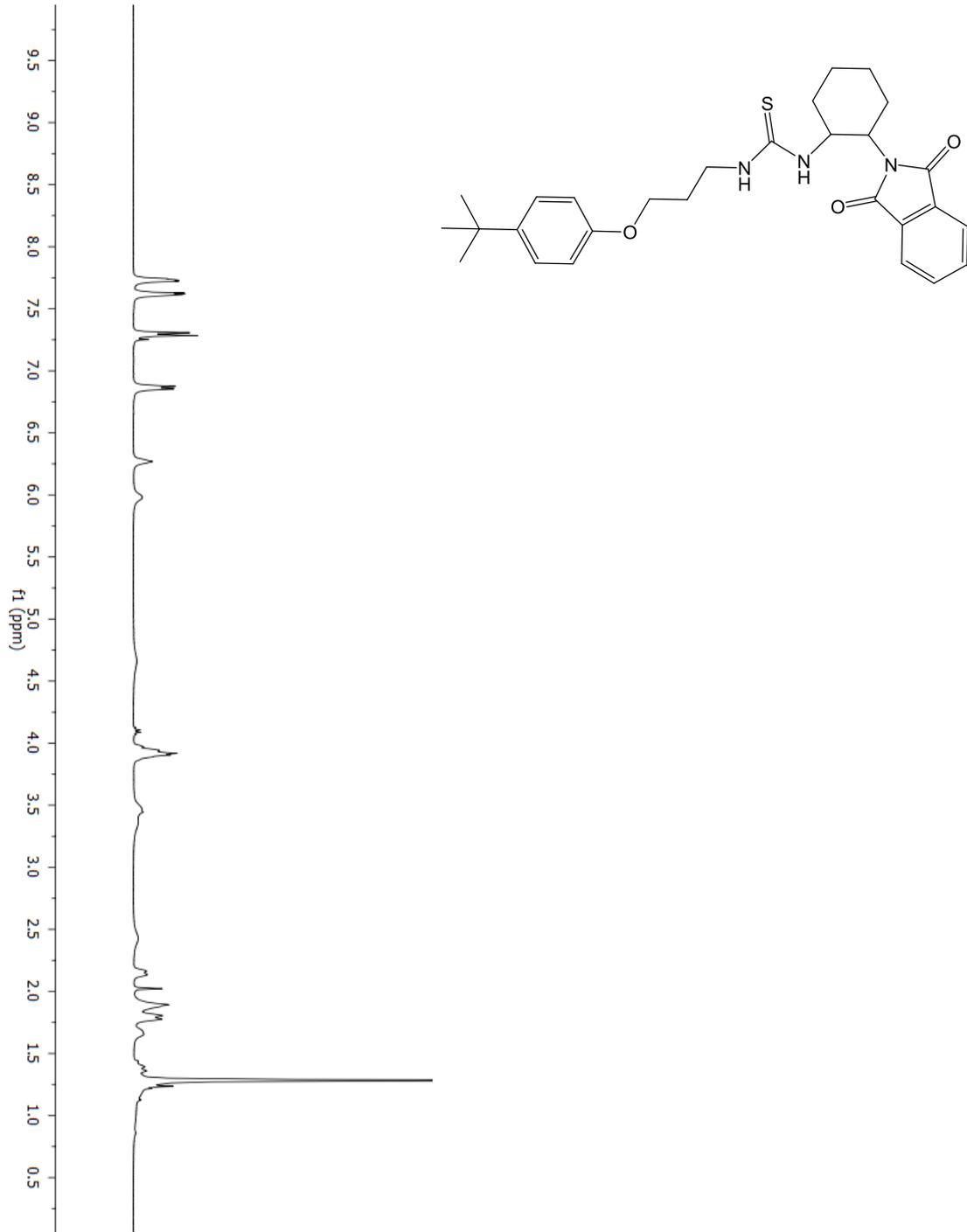
EK-8 Bileşik (10) ^{13}C NMR spektrumu

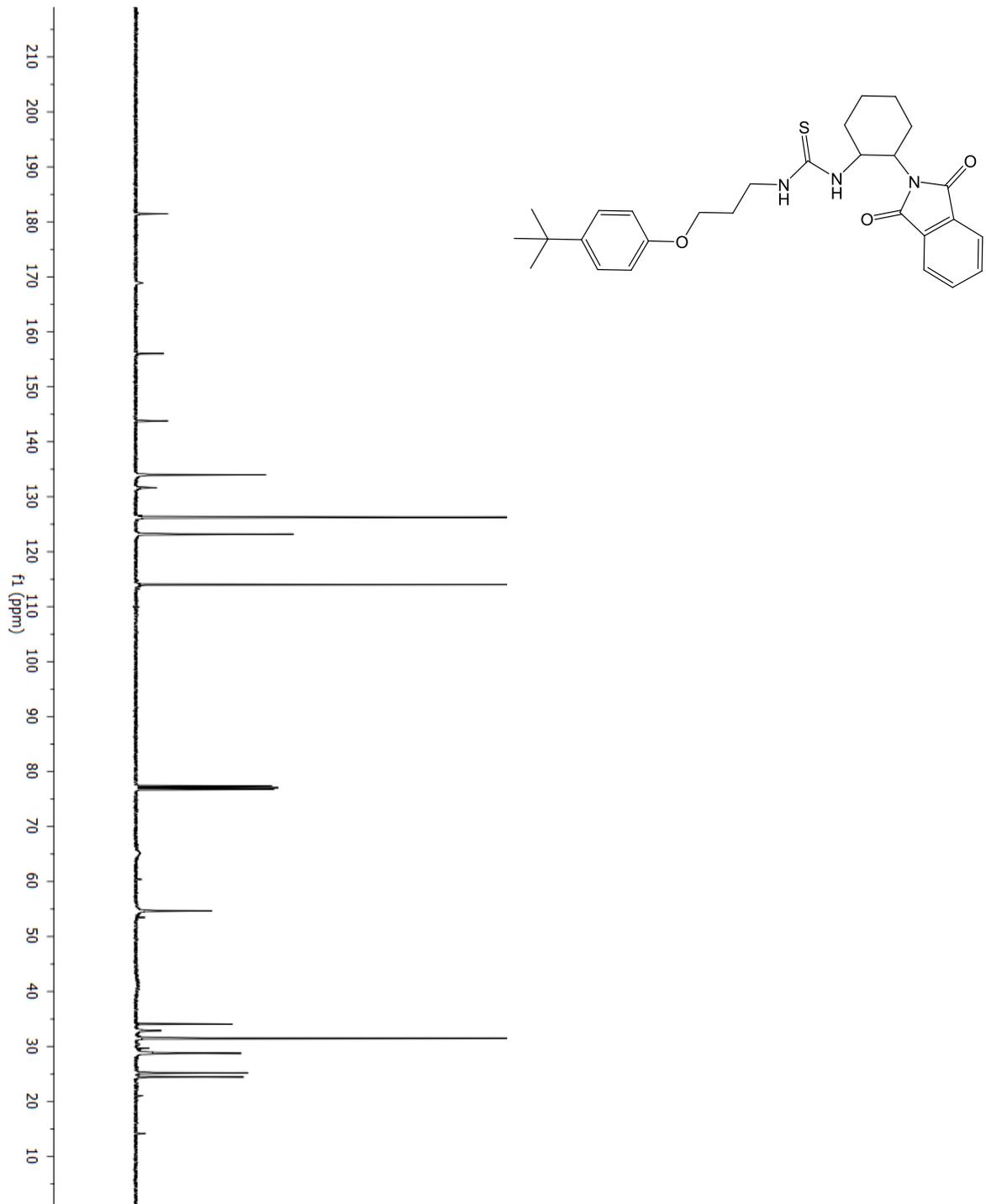
EK-9 Bileşik (11) ^1H NMR spektrumu

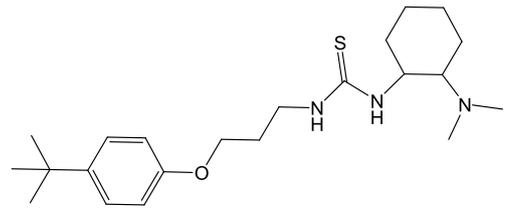
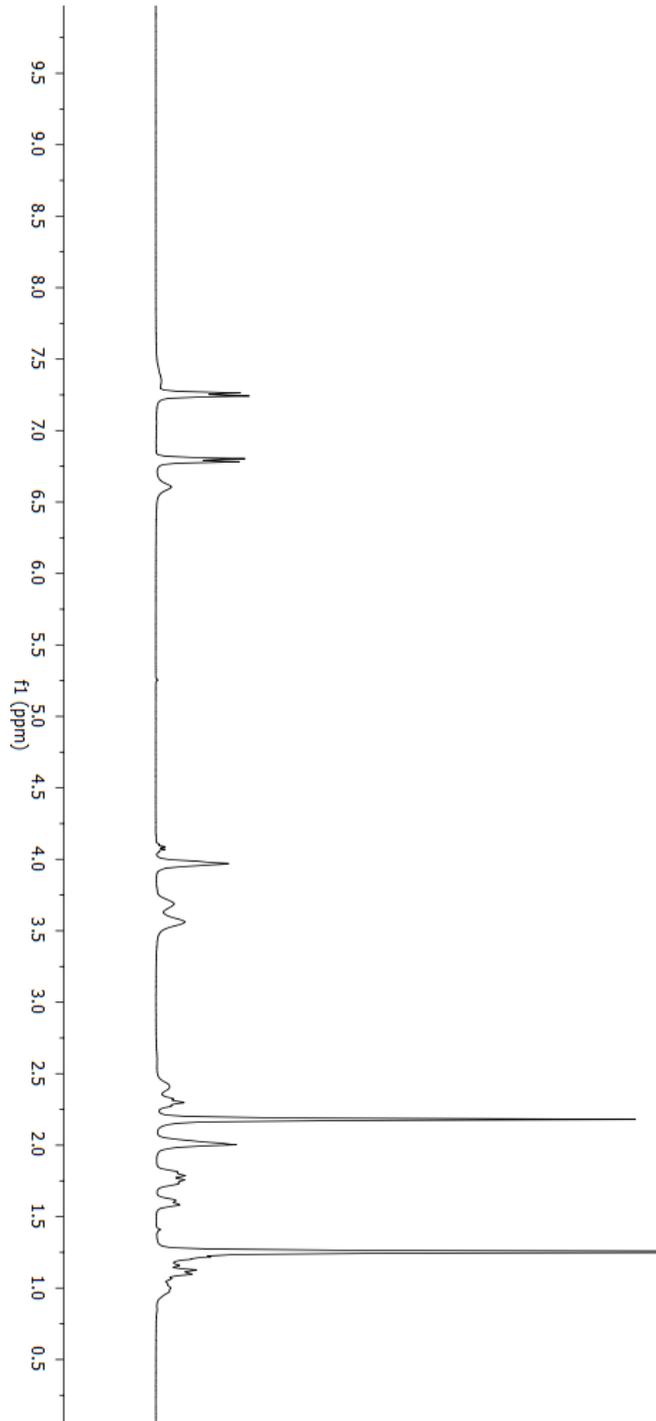
EK-10 Bileşik (11) ^{13}C NMR spektrumu

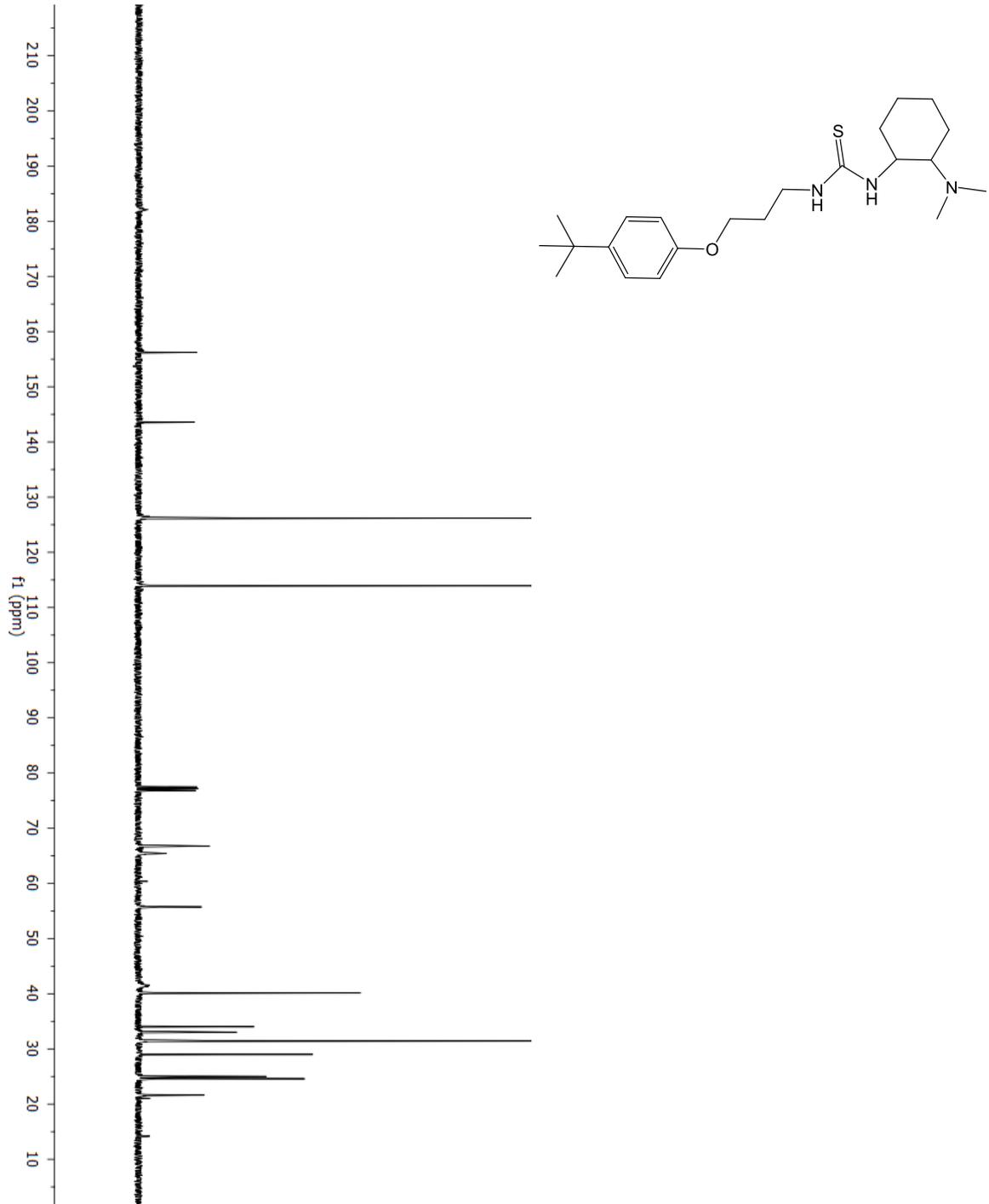
EK-11 Bileşik (12) ^1H NMR spektrumu

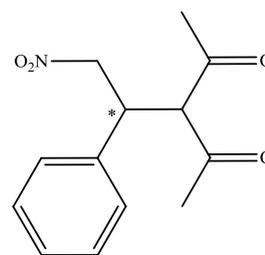
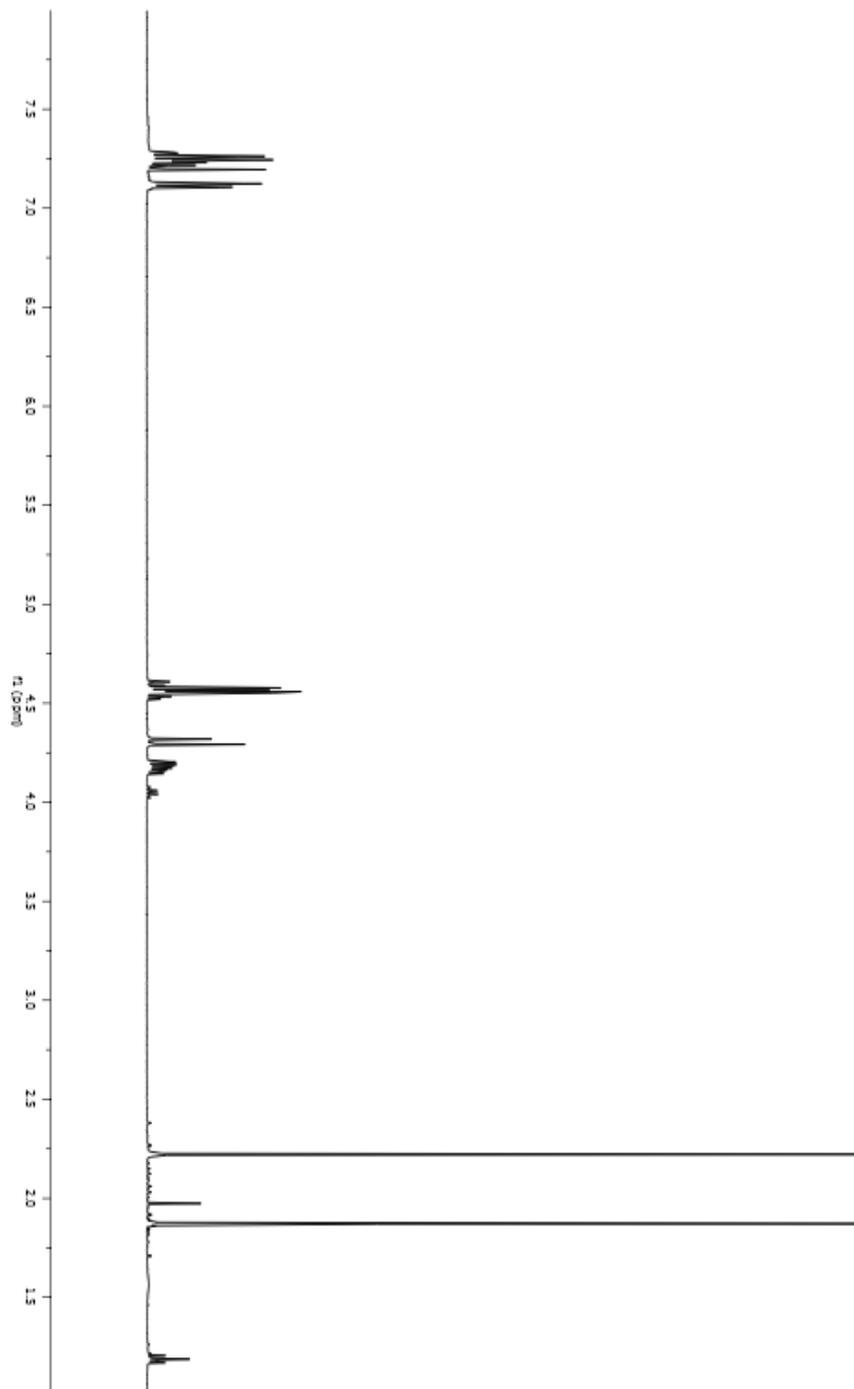
EK-12 Bileşik (12) ^{13}C NMR spektrumu

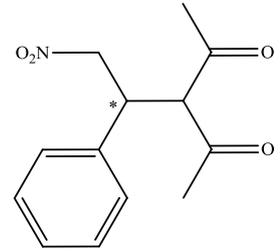
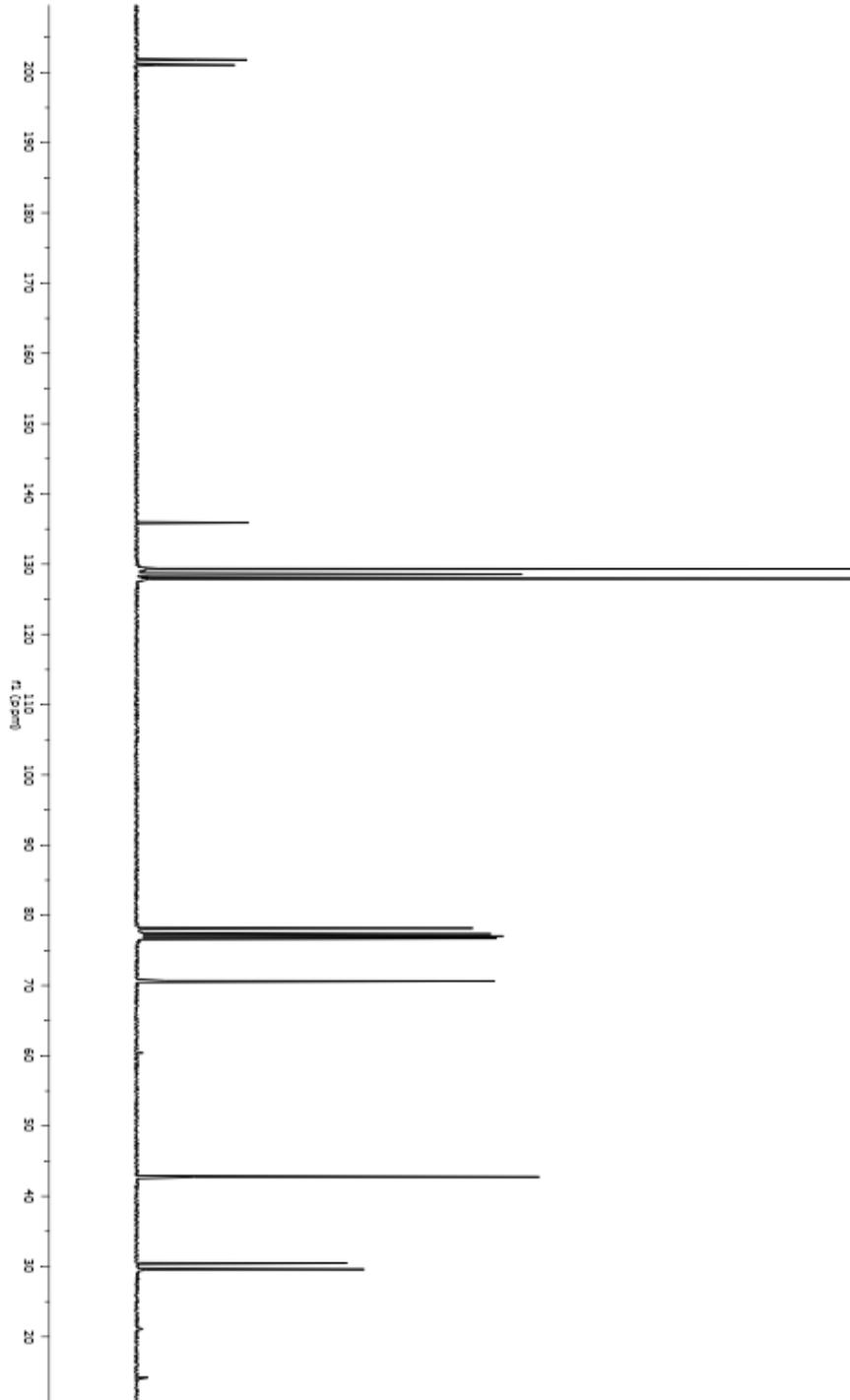
EK-13 Bileşik (13) ^1H NMR spektrumu

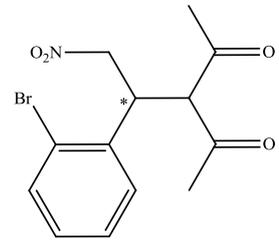
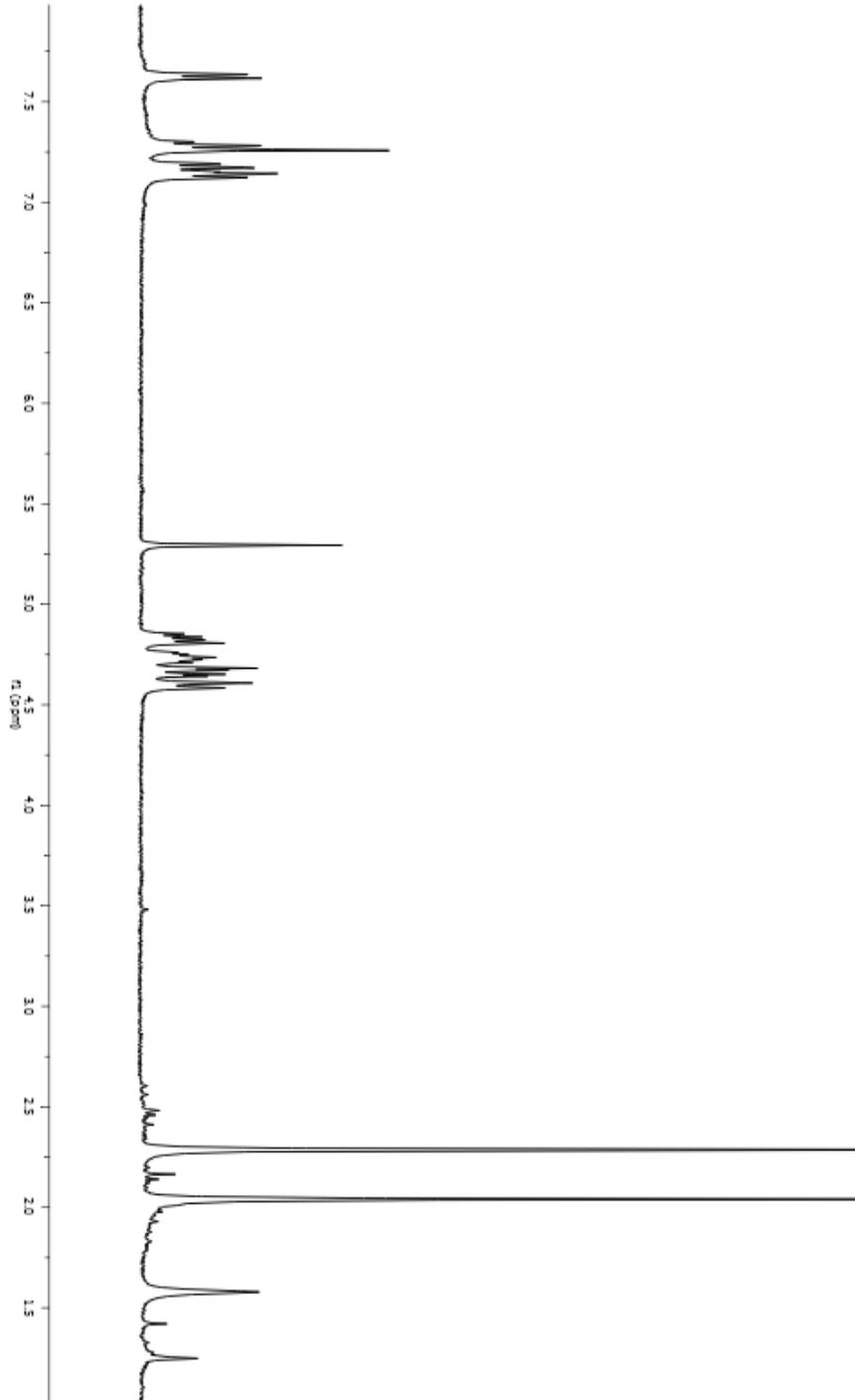
EK-14 Bileşik (13) ^{13}C NMR spektrumu

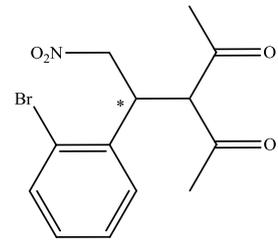
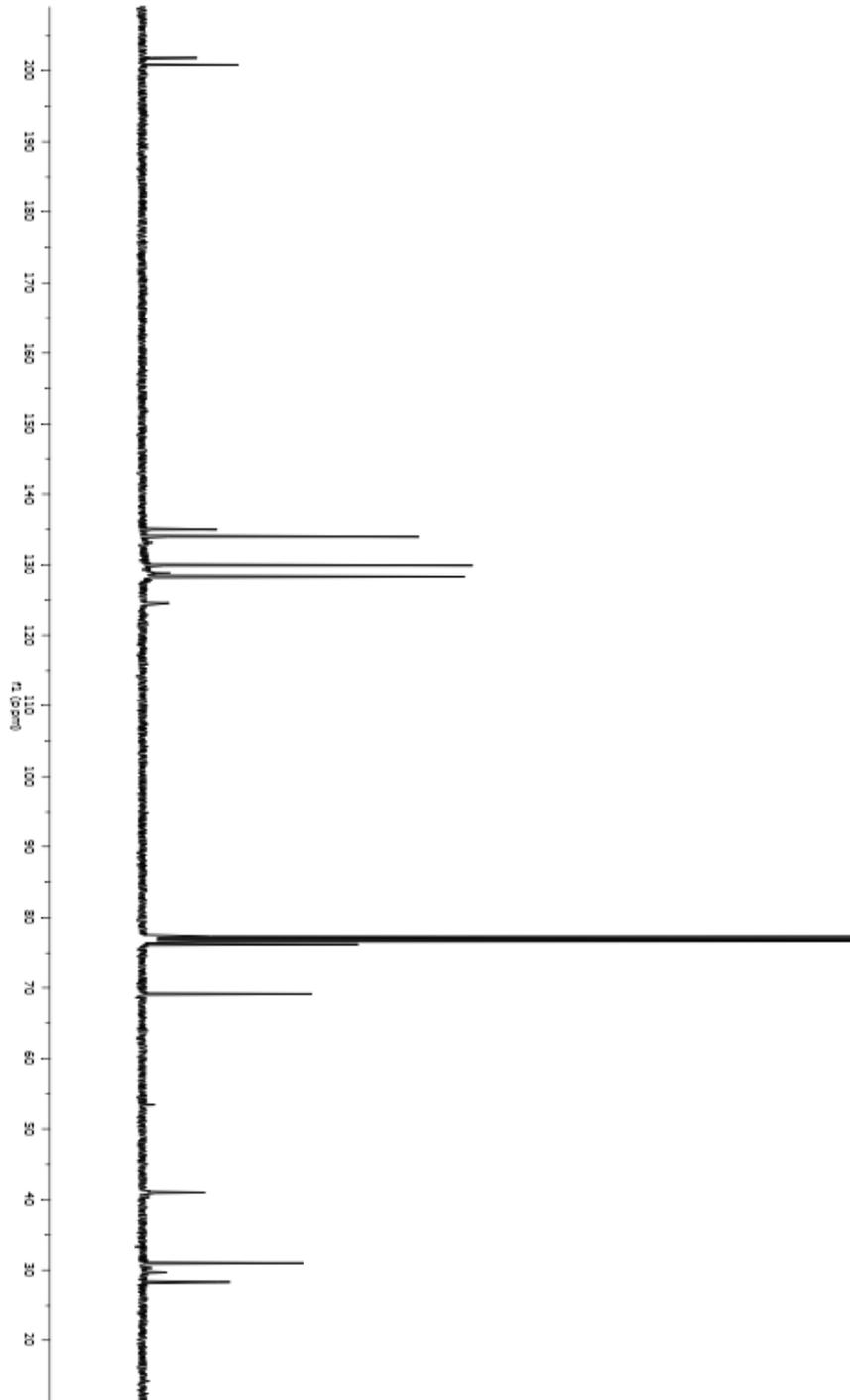
EK-15 Bileşik (15) ^1H NMR spektrumu

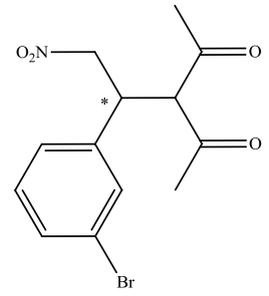
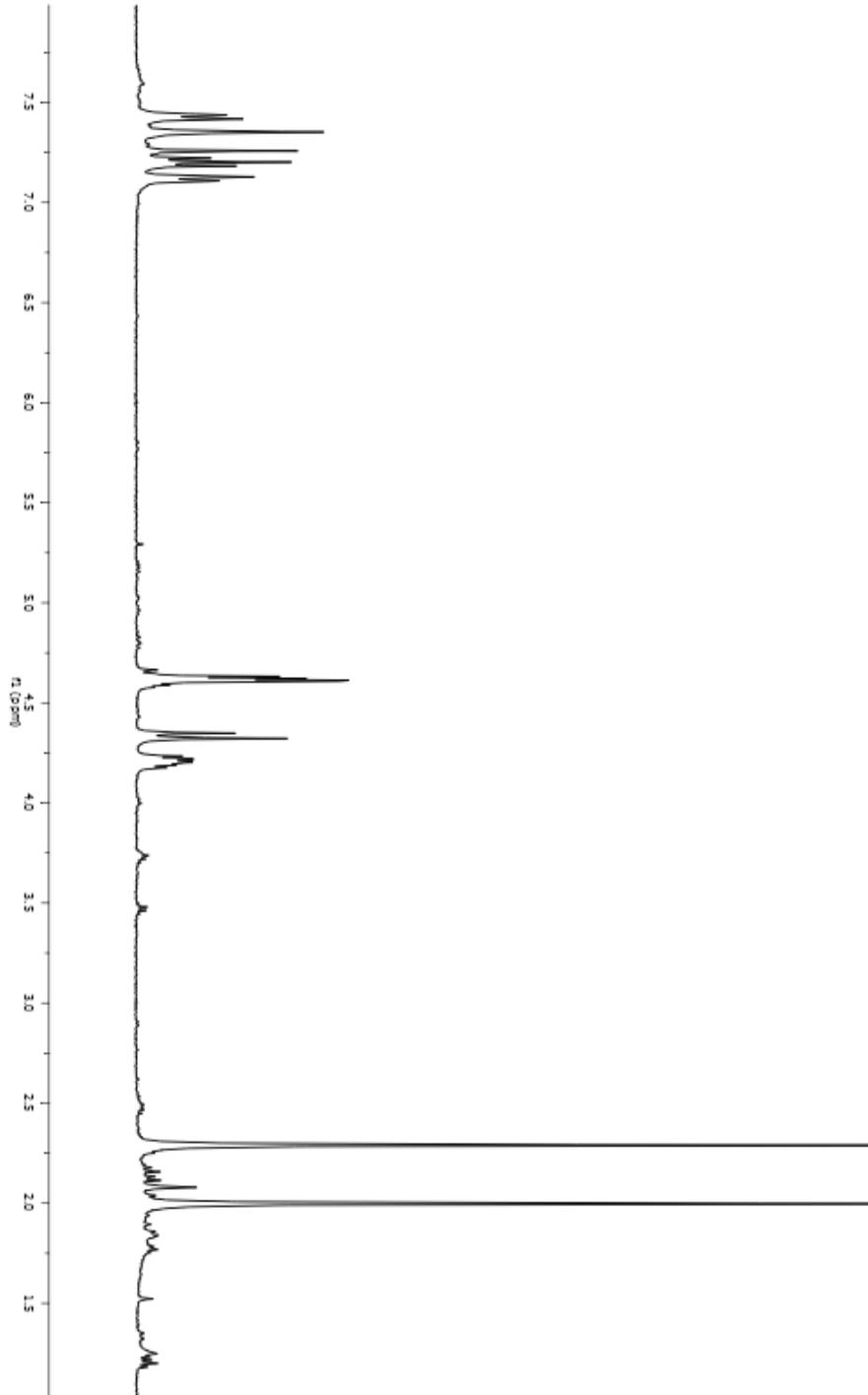
EK-16 Bileşik (15) ^{13}C NMR spektrumu

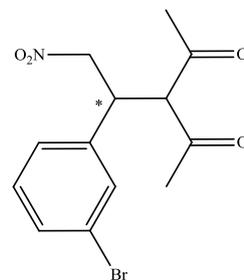
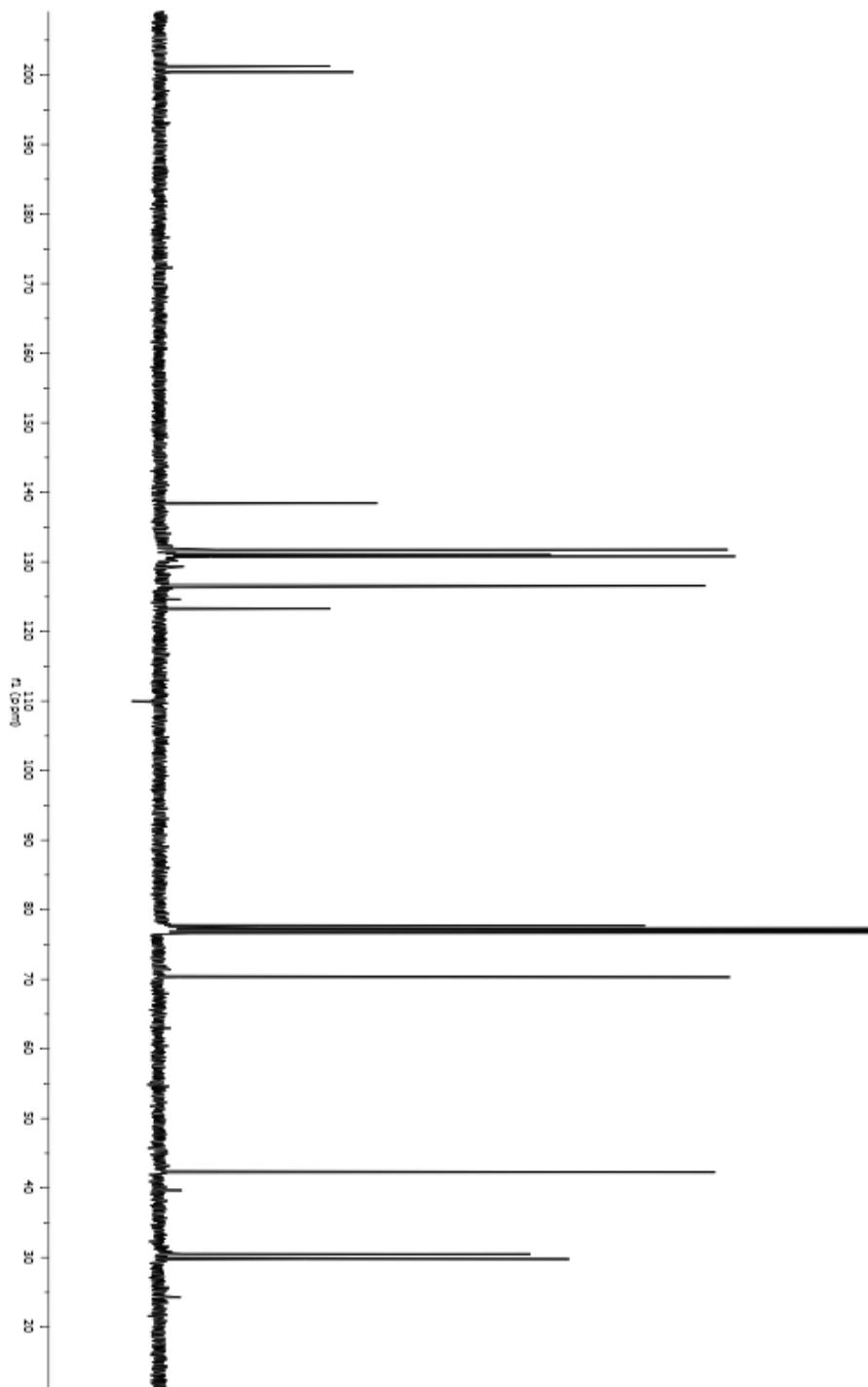
EK-17 Bileşik (16a) ^1H NMR spektrumu

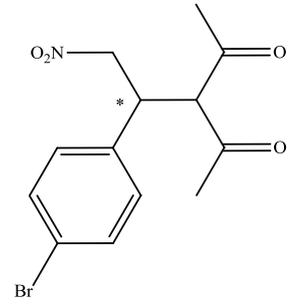
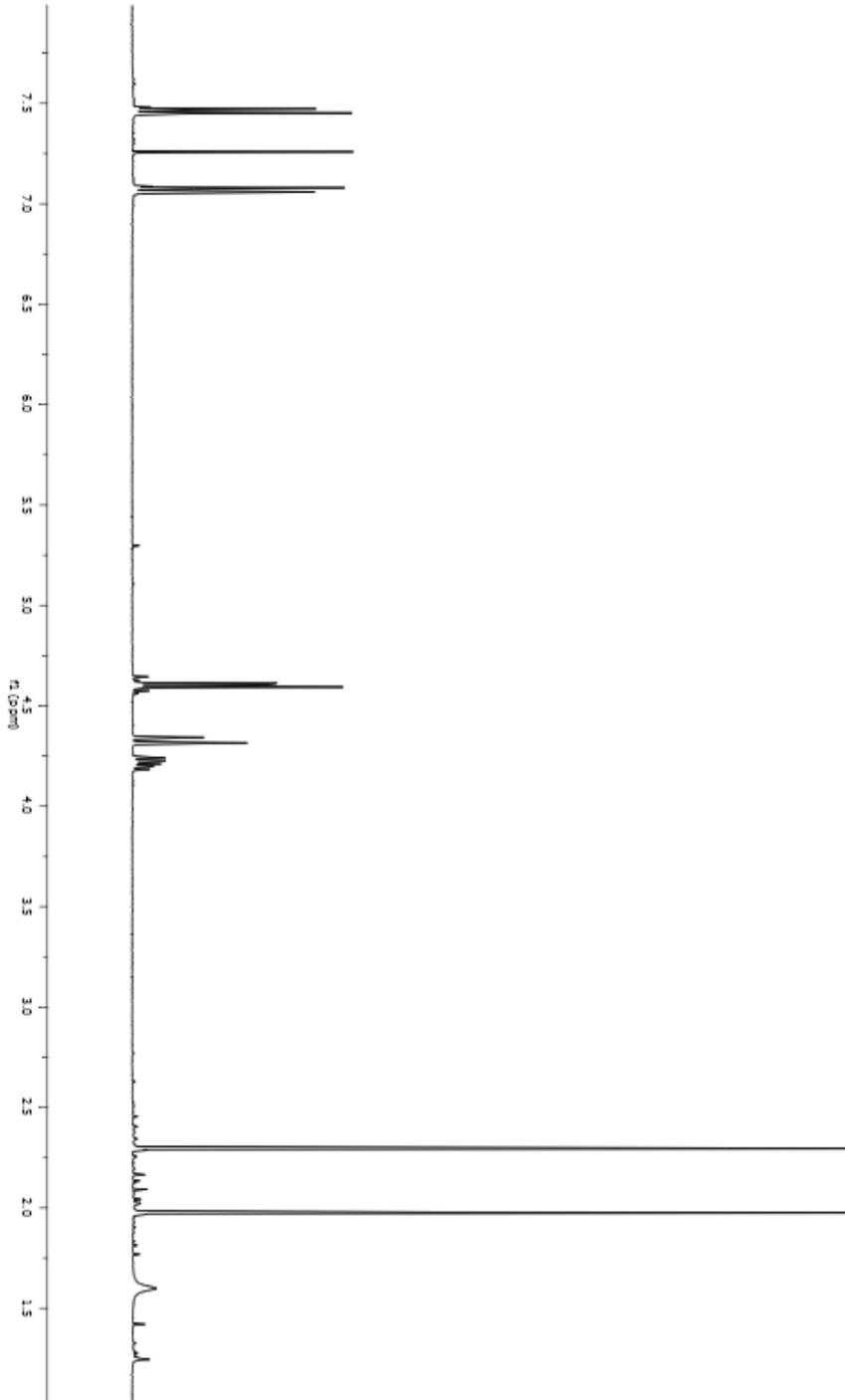
EK-18 Bileşik (16a) ^{13}C NMR spektrumu

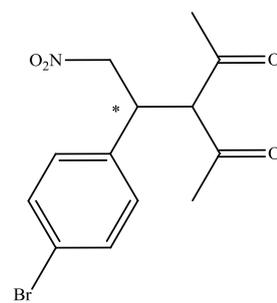
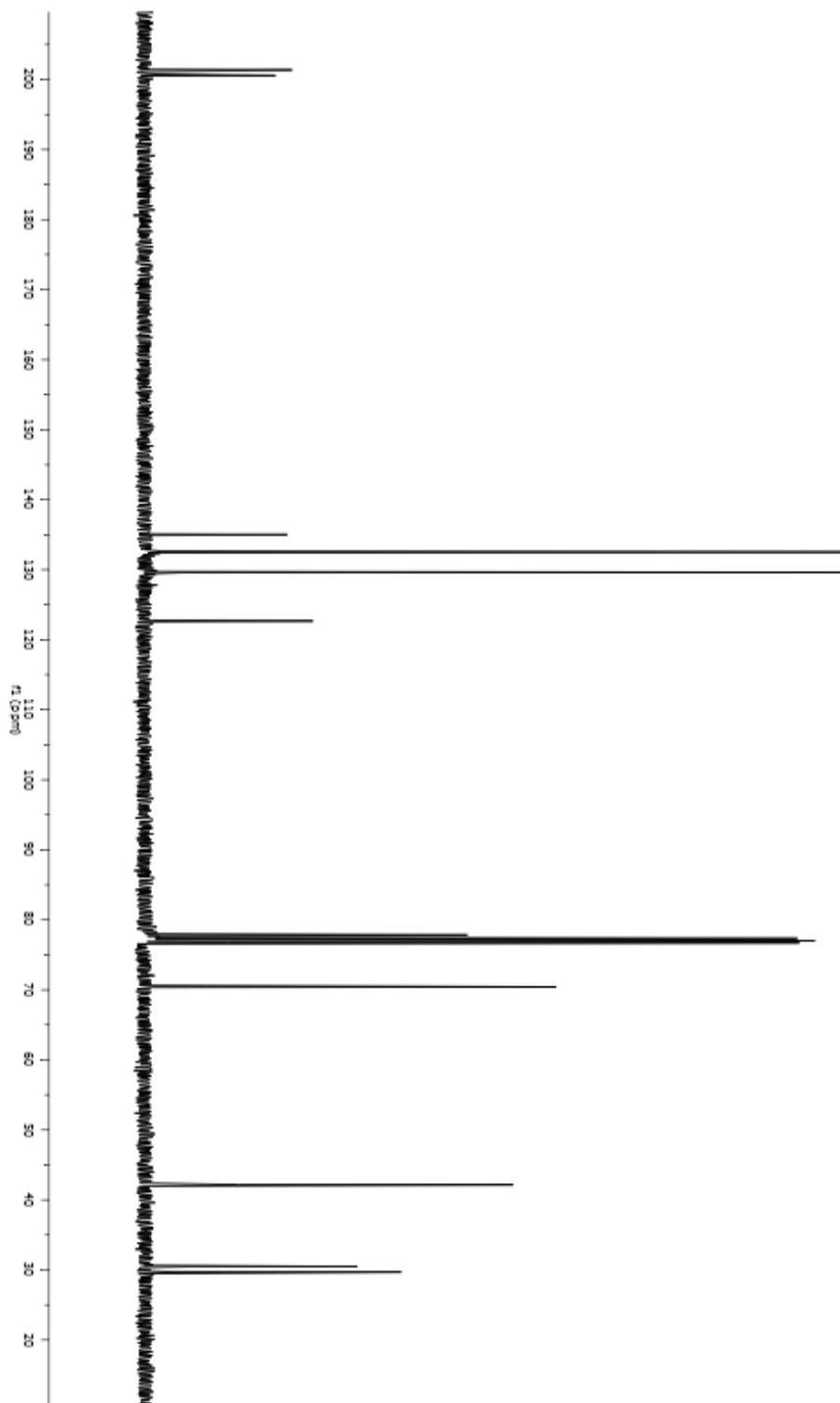
EK-19 Bileşik (16b) ^1H NMR spektrumu

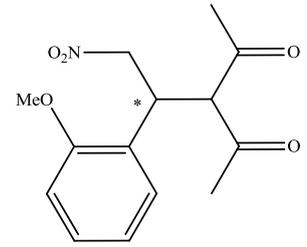
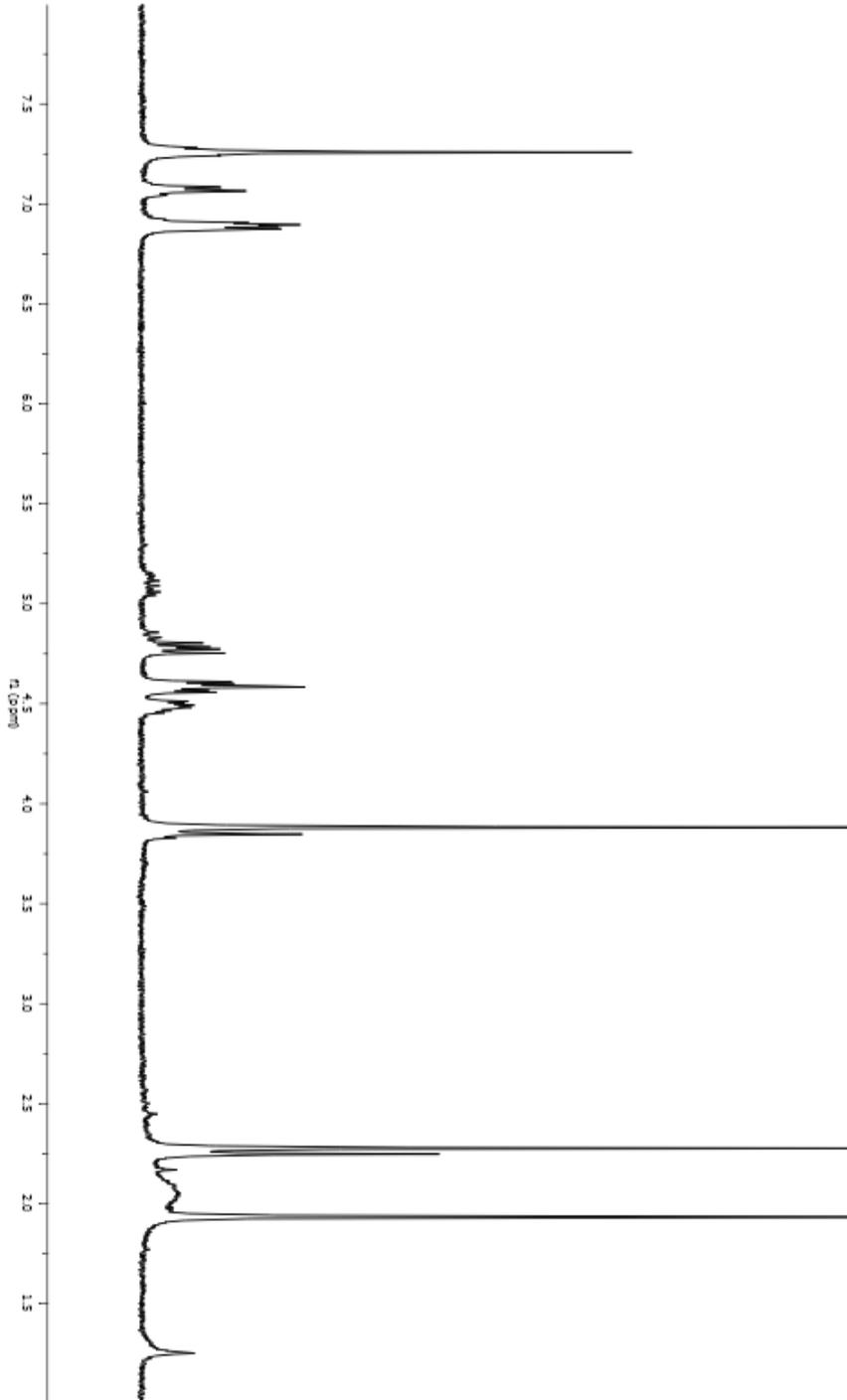
EK-20 Bileşik (16b) ^{13}C NMR spektrumu

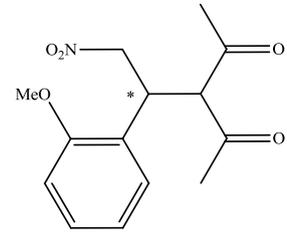
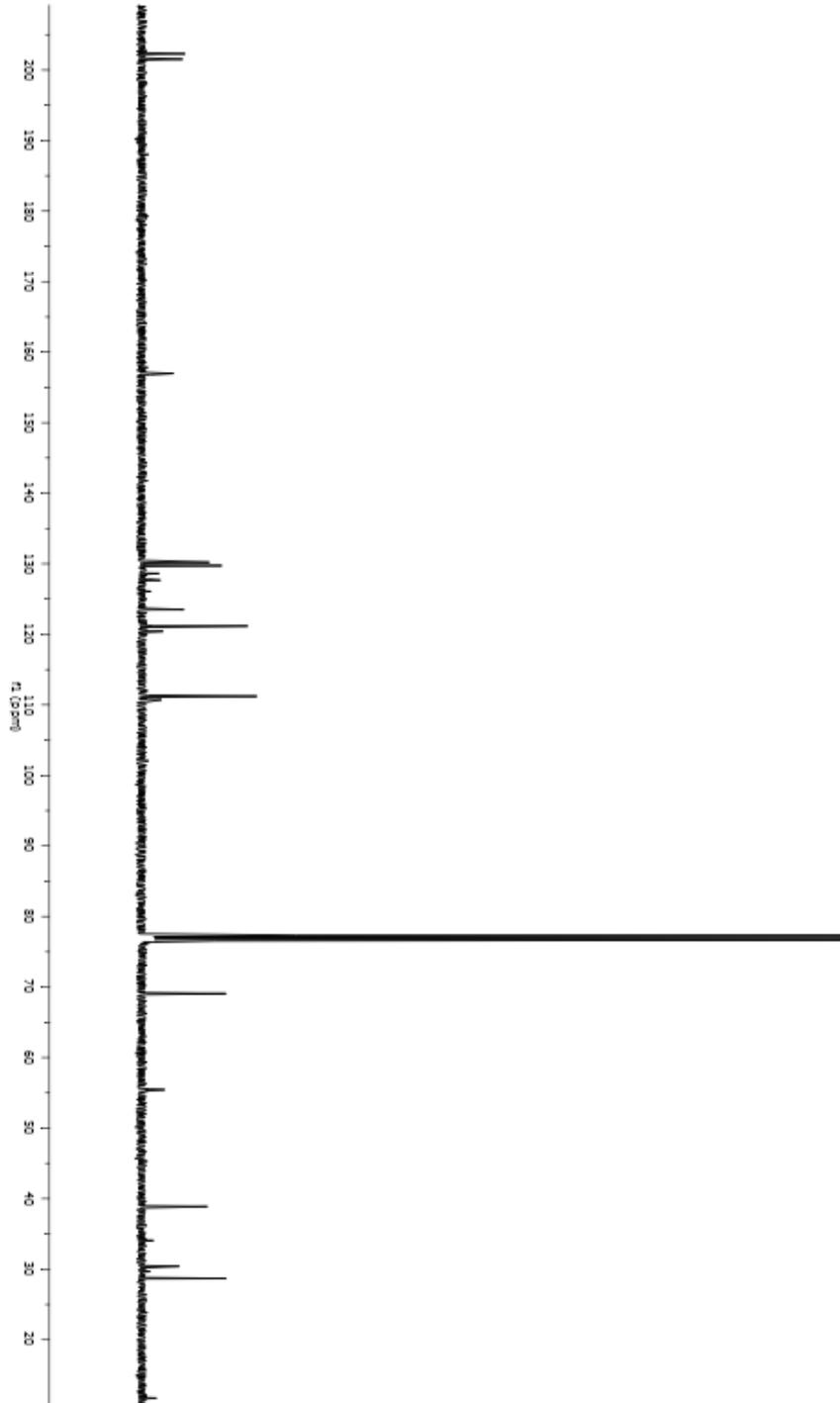
EK-21 Bileşik (16c) ^1H NMR spektrumu

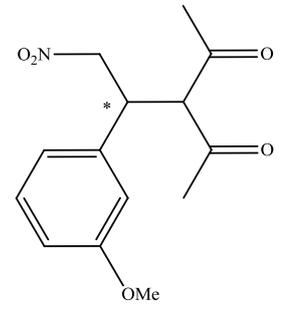
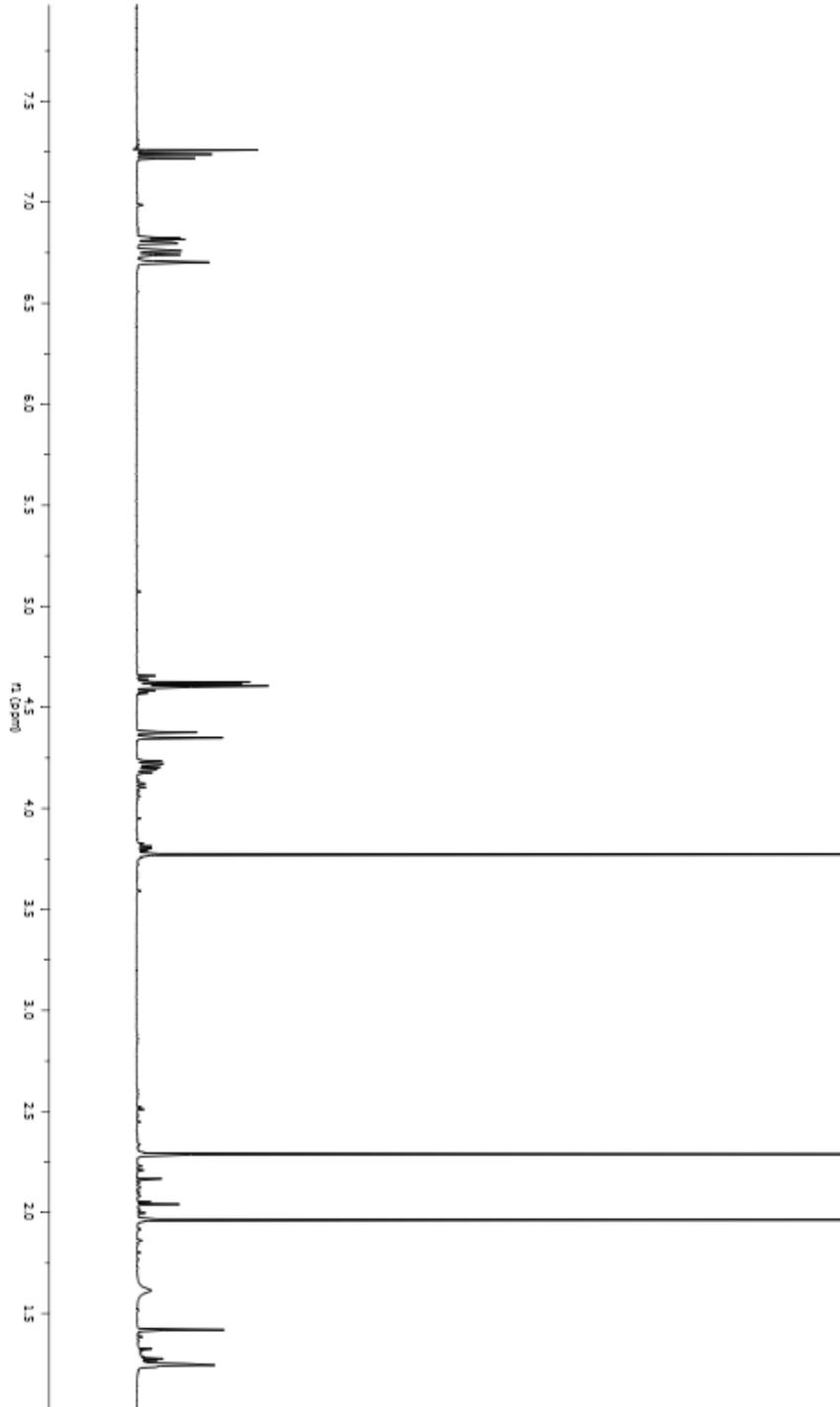
EK-22 Bileşik (16c) ^{13}C NMR spektrumu

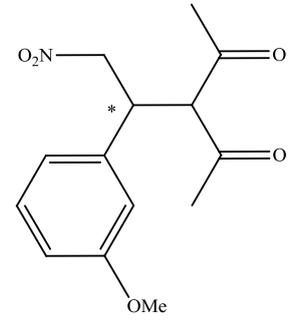
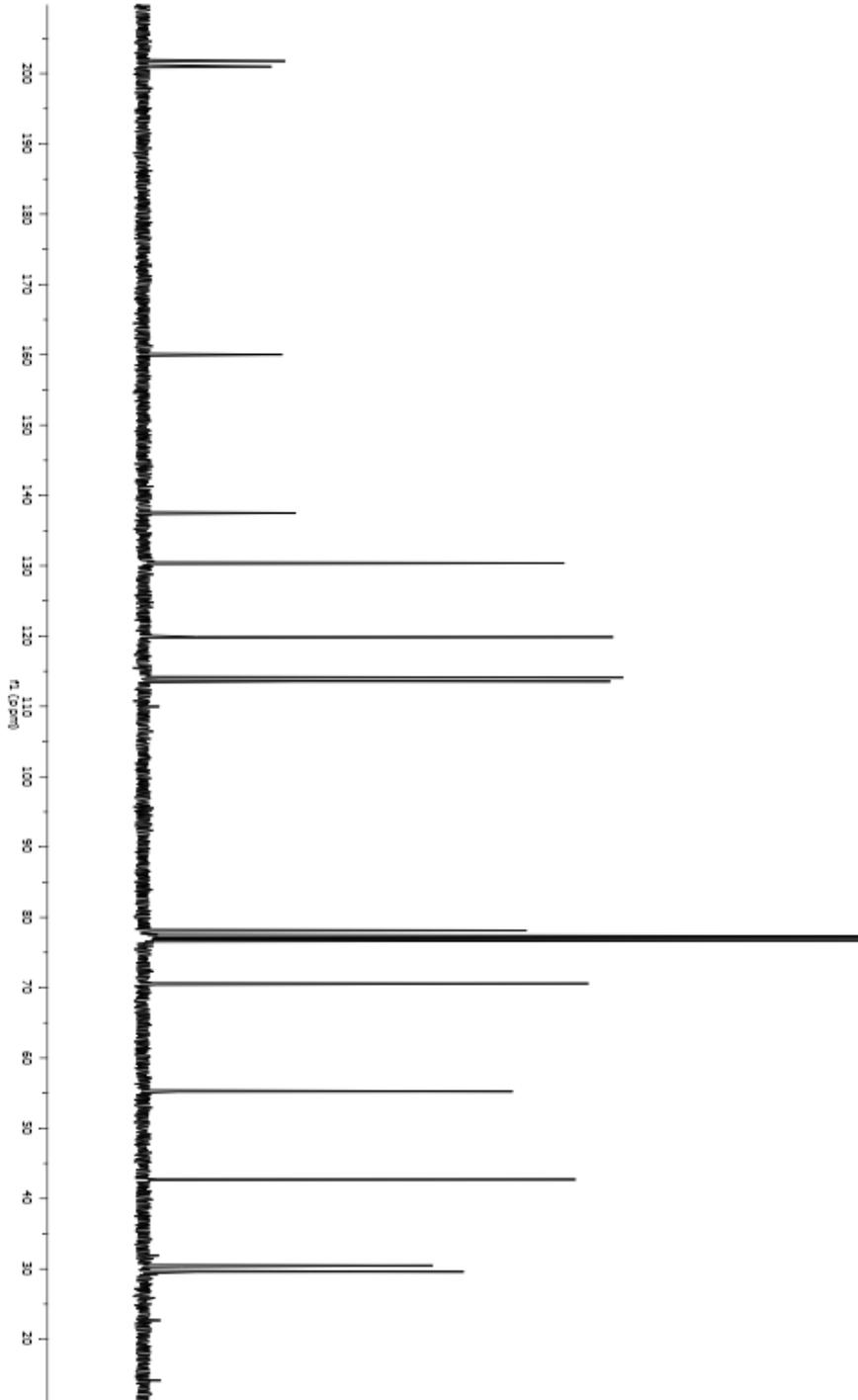
EK-23 Bileşik (16d) ^1H NMR spektrumu

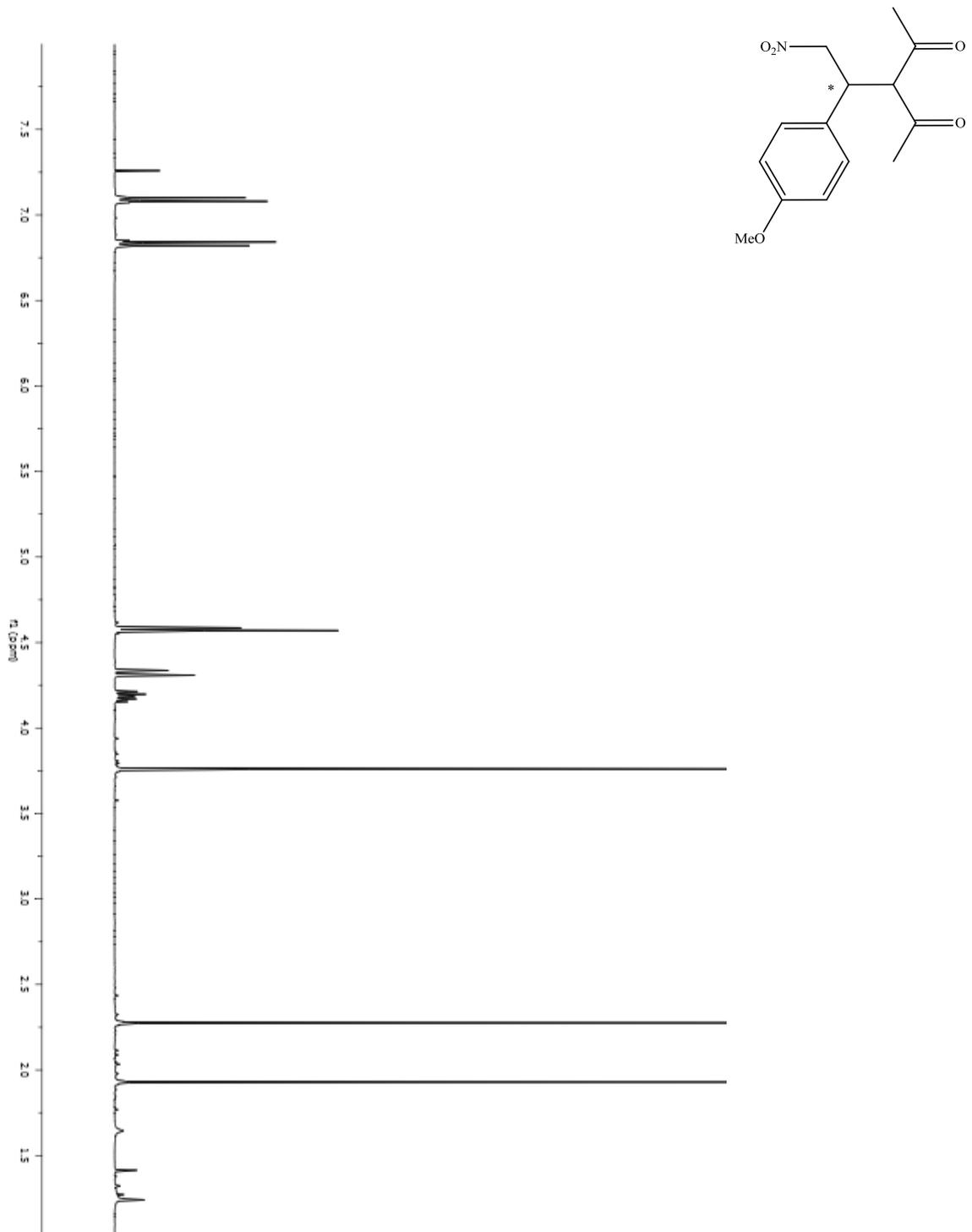
EK-24 Bileşik (16d) ^{13}C NMR spektrumu

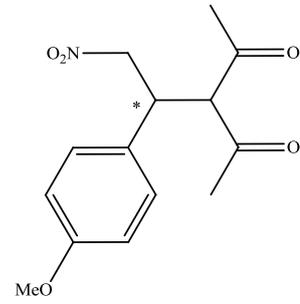
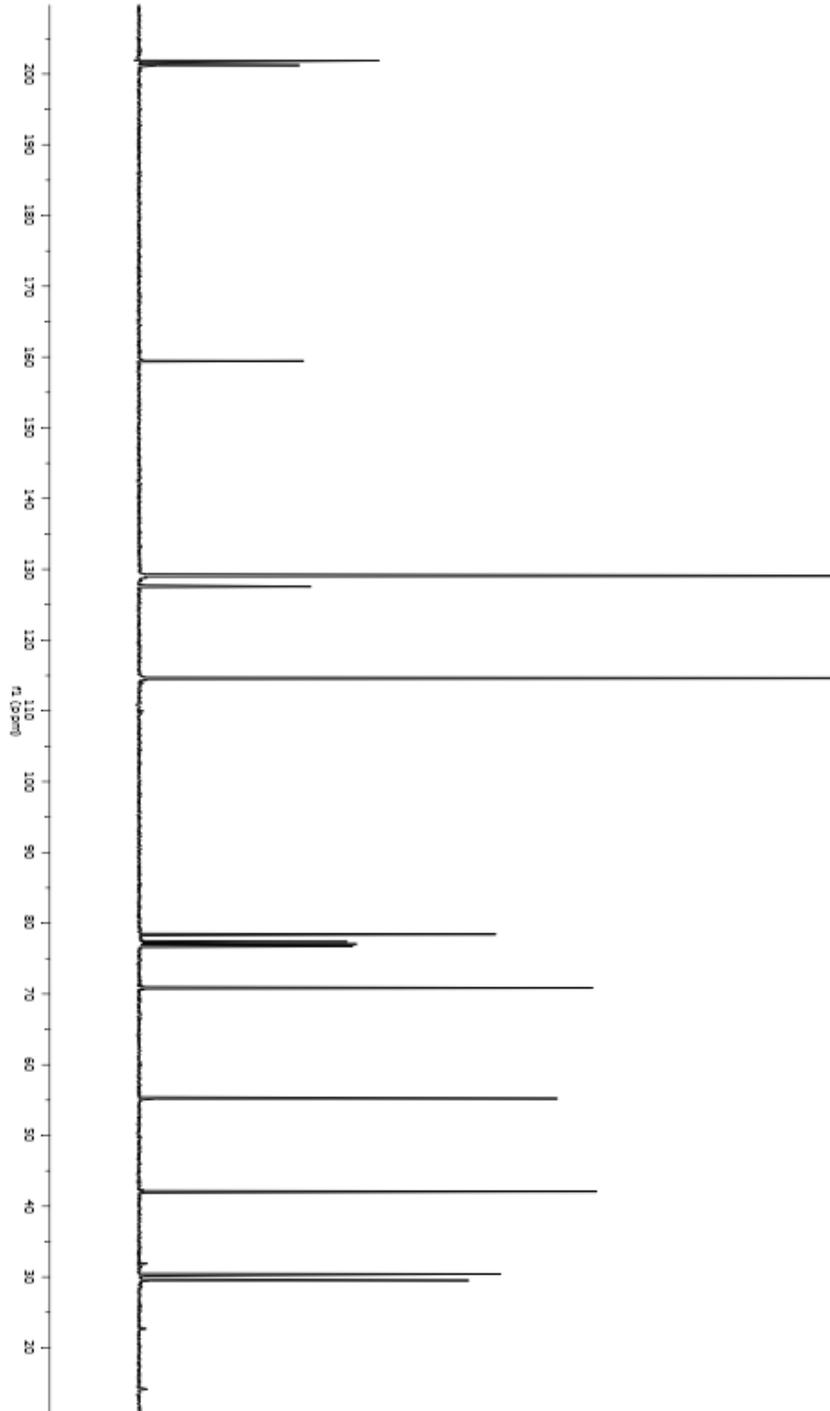
EK-25 Bileşik (16e) ^1H NMR spektrumu

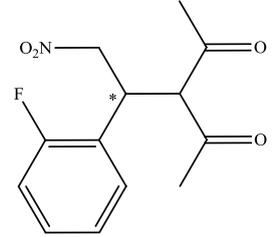
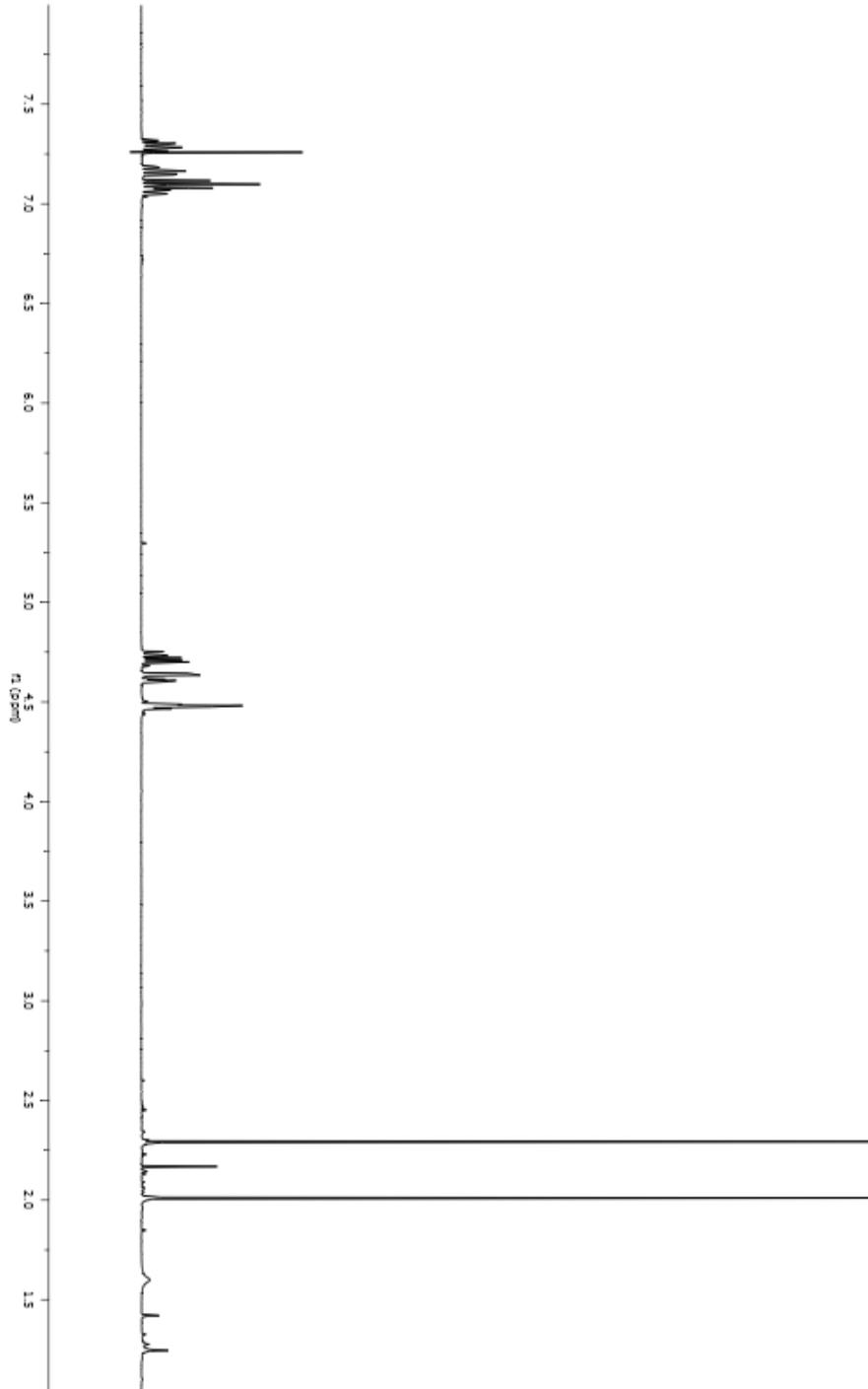
EK-26 Bileşik (16e) ^{13}C NMR spektrumu

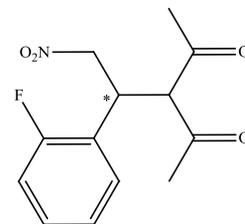
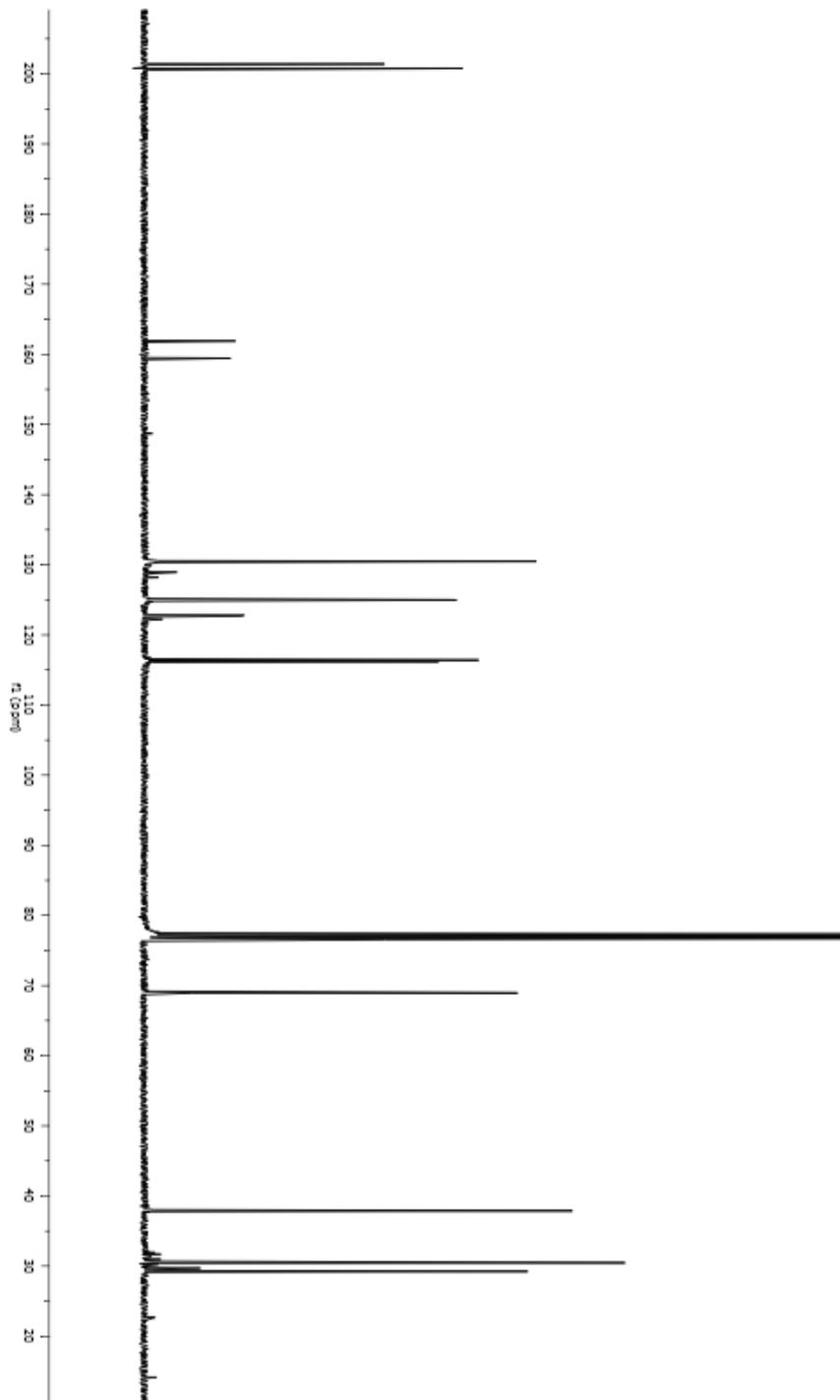
EK-27 Bileşik (16f) ^1H NMR spektrumu

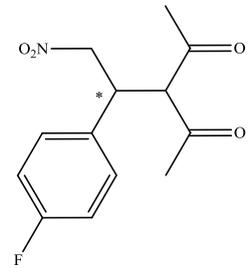
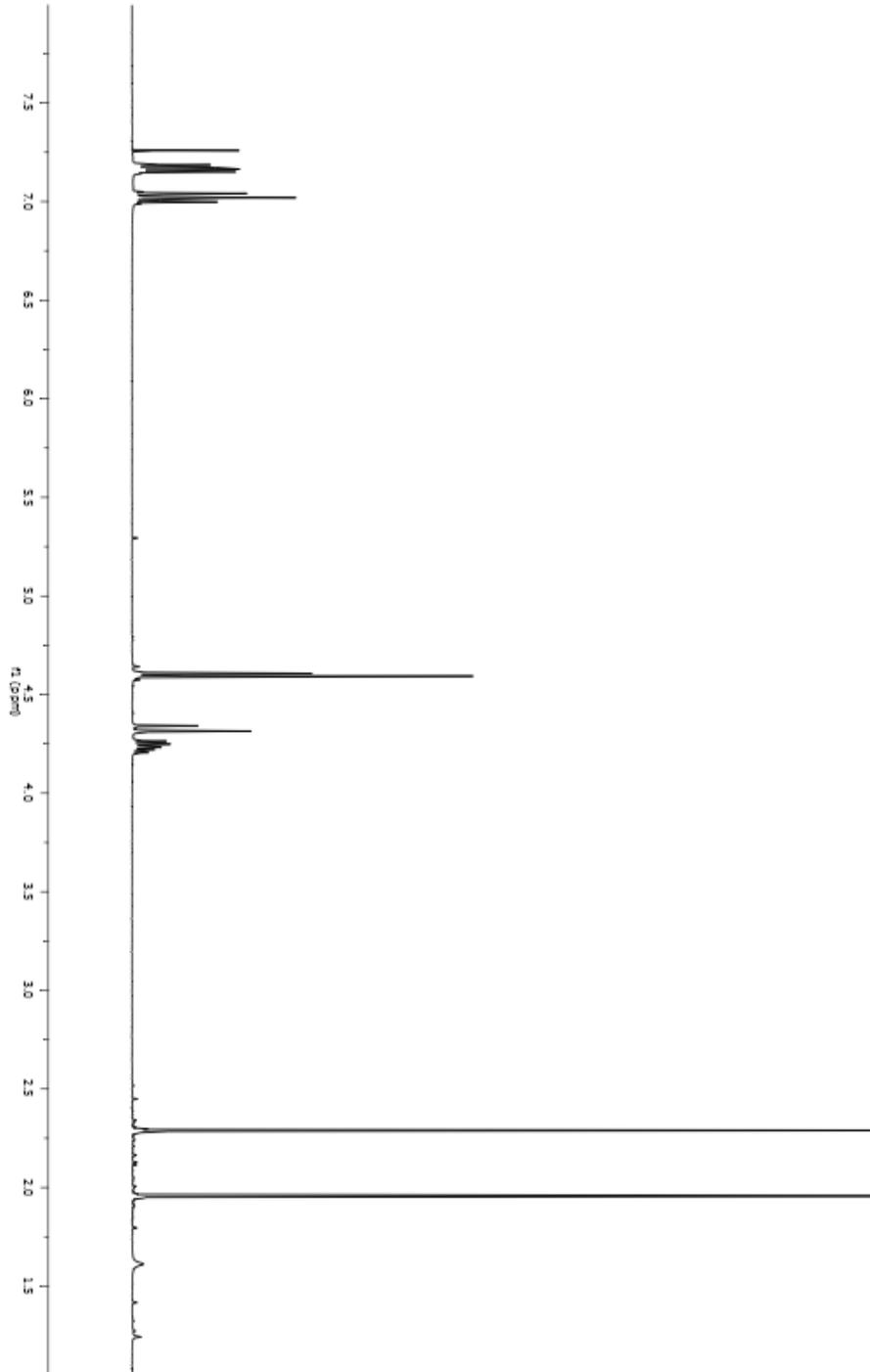
EK-28 Bileşik (16f) ^{13}C NMR spektrumu

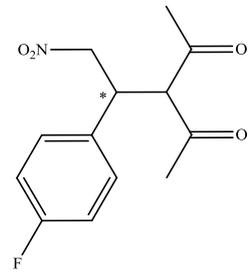
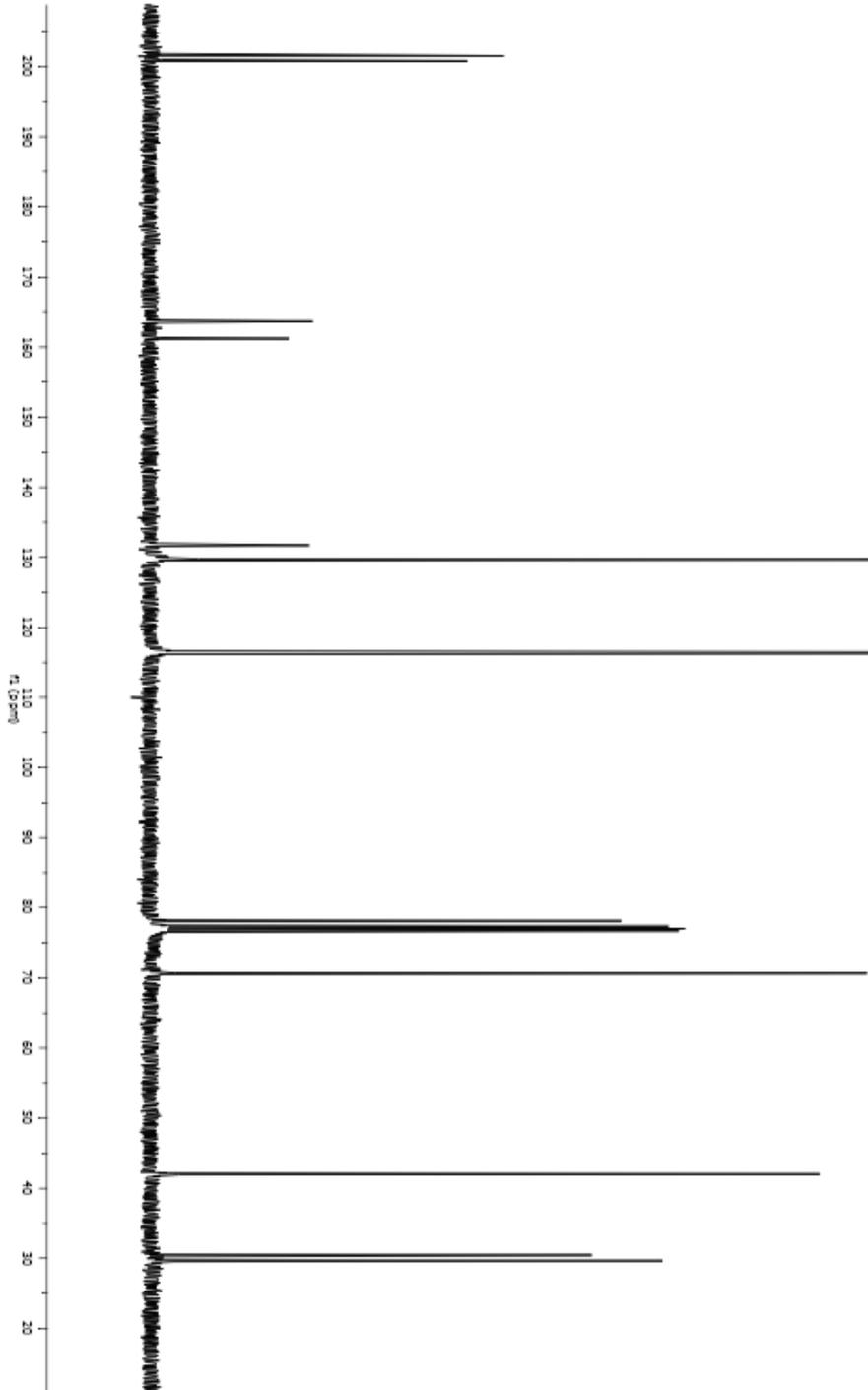
EK-29 Bileşik (16g) ^1H NMR spektrumu

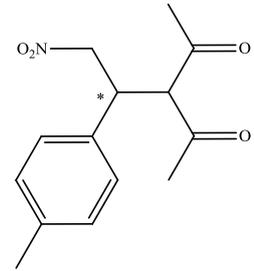
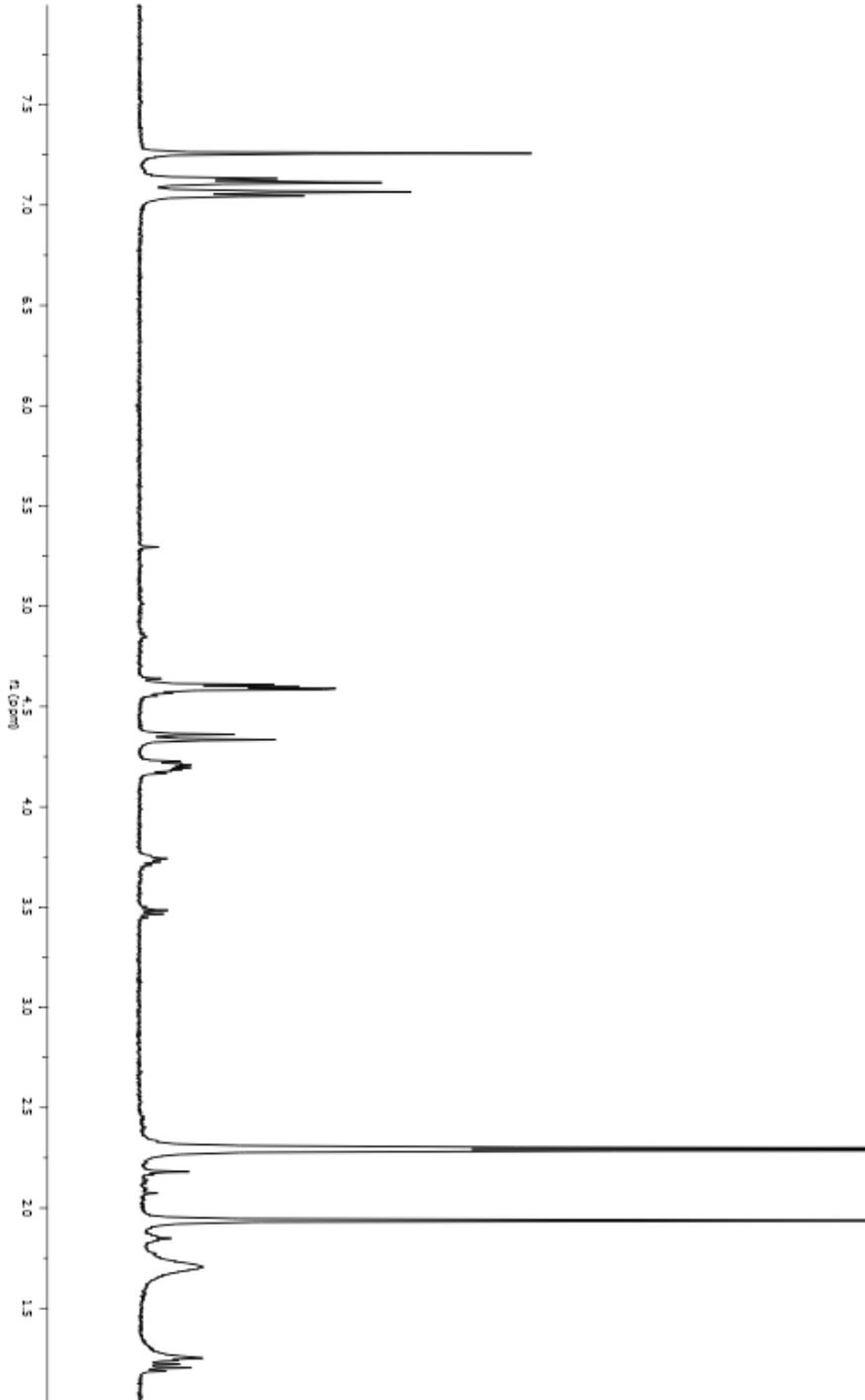
EK-30 Bileşik (16g) ^{13}C NMR spektrumu

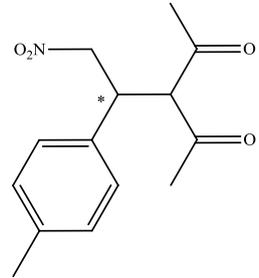
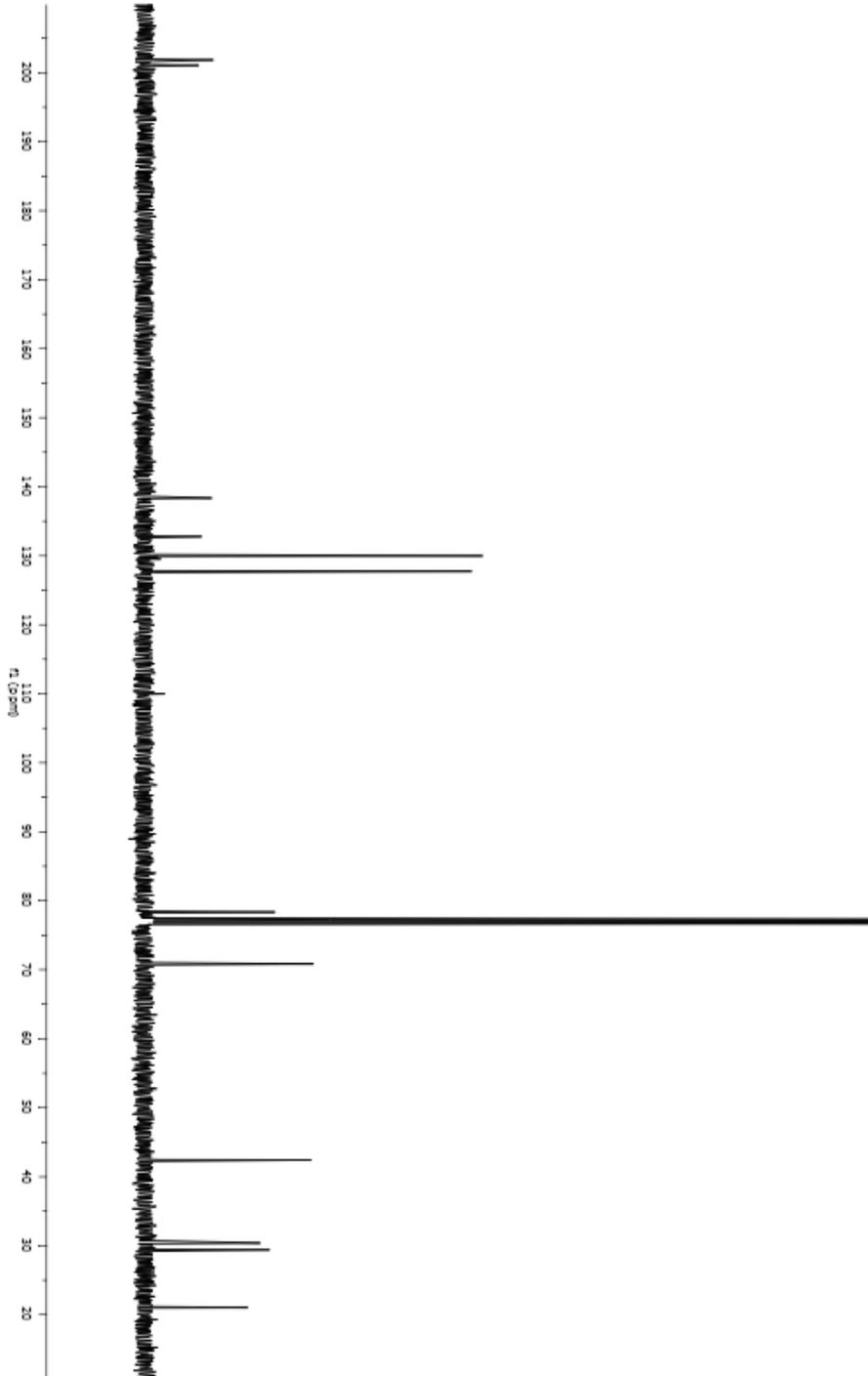
EK-31 Bileşik (16h) ^1H NMR spektrumu

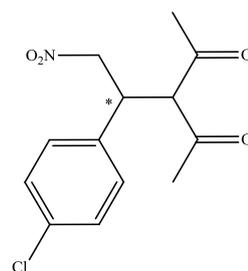
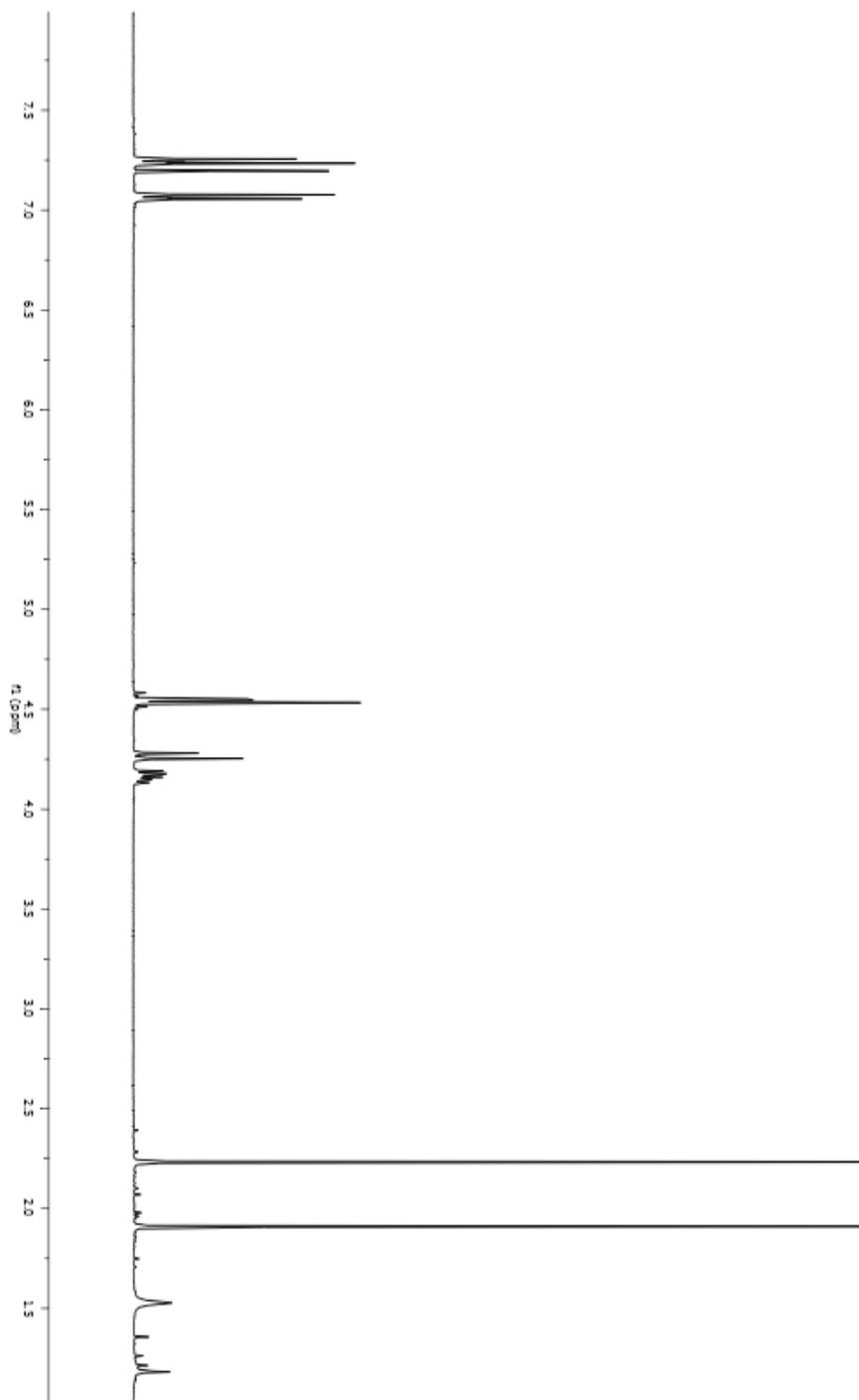
EK-32 Bileşik (16h) ^{13}C NMR spektrumu

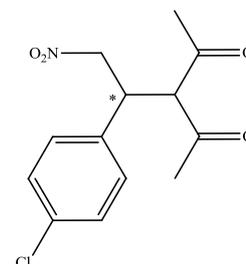
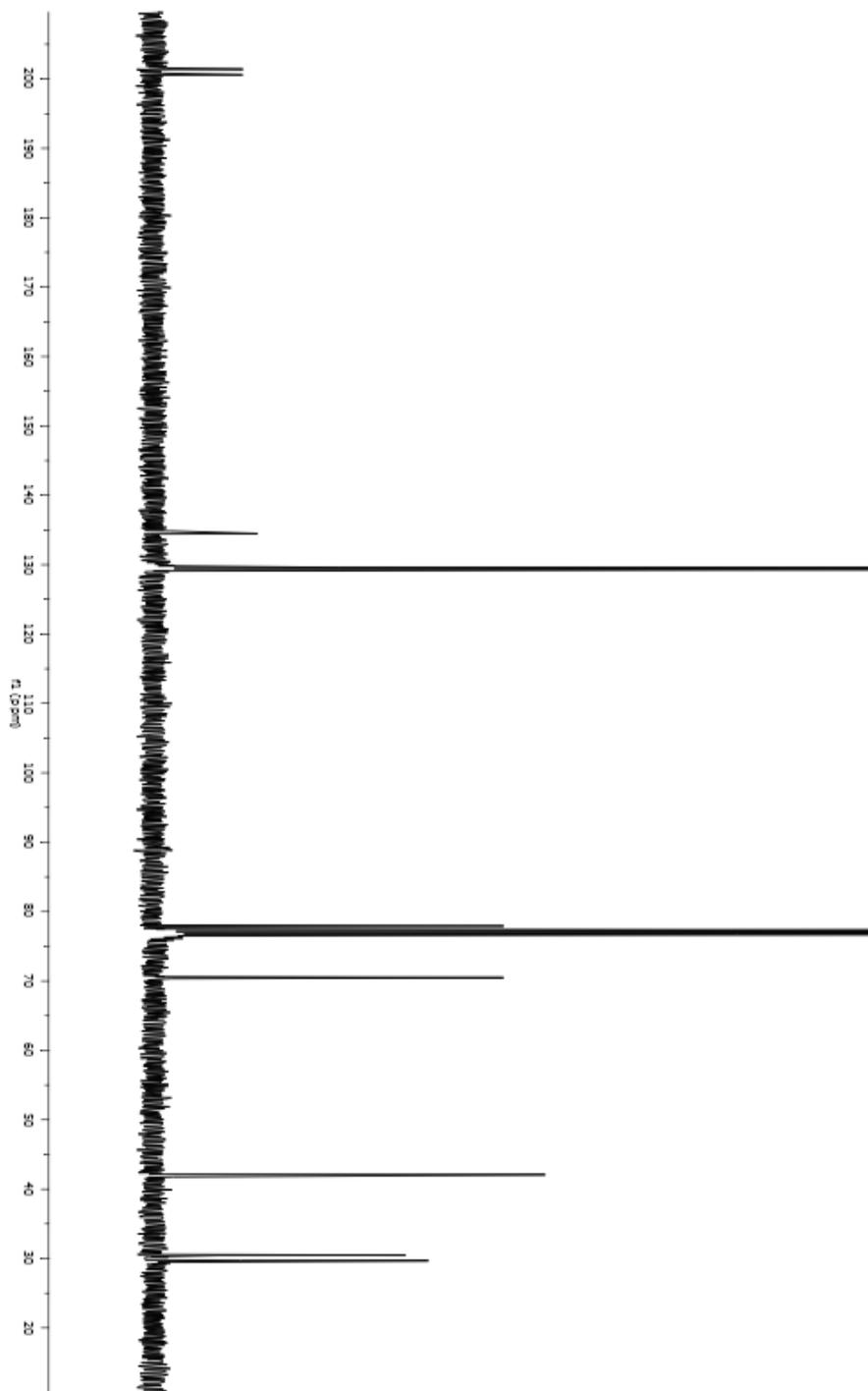
EK-33 Bileşik (16i) ^1H NMR spektrumu

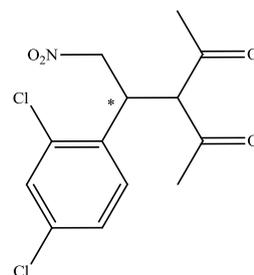
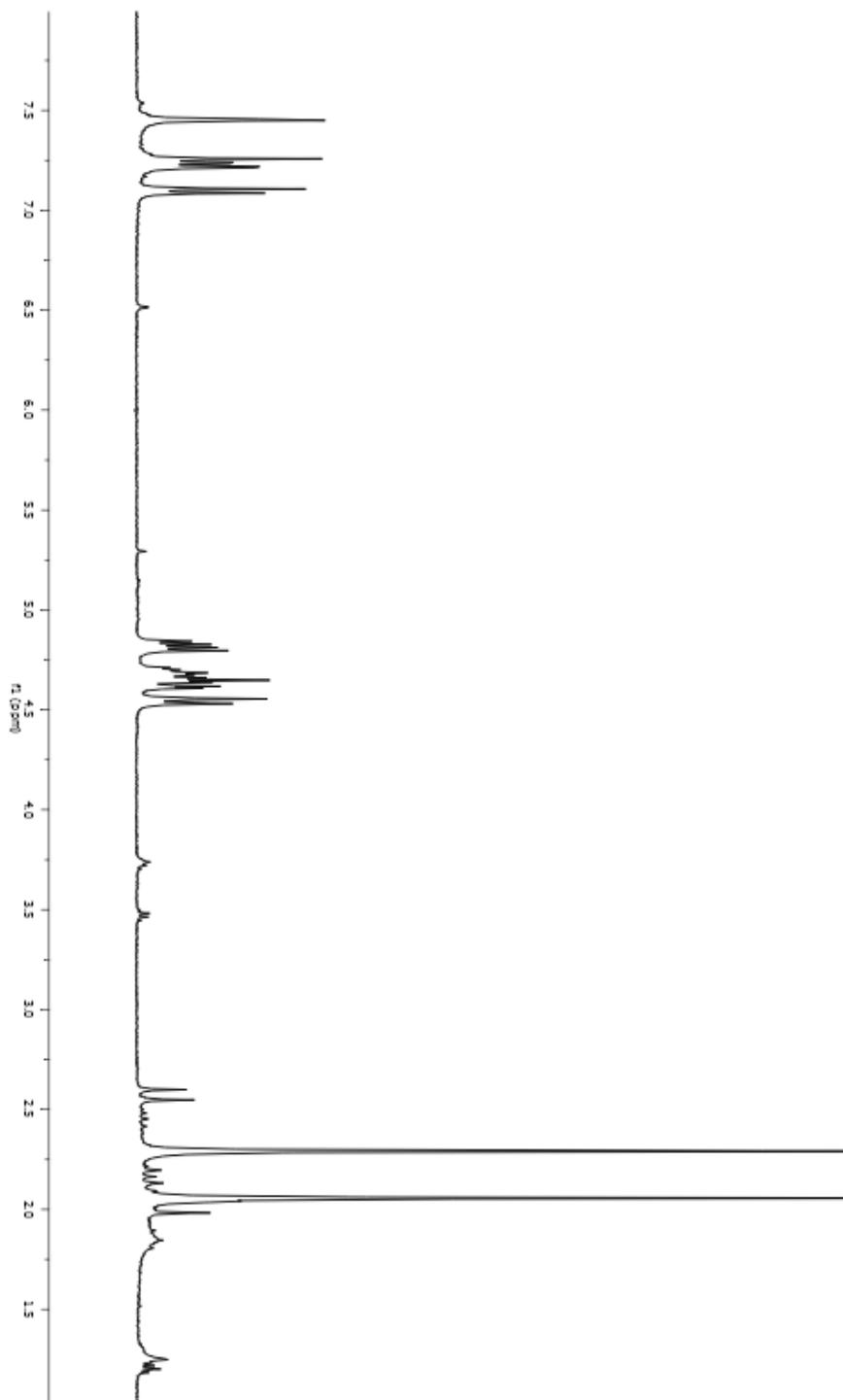
EK-34 Bileşik (16i) ^{13}C NMR spektrumu

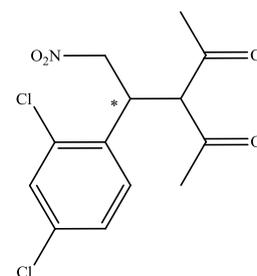
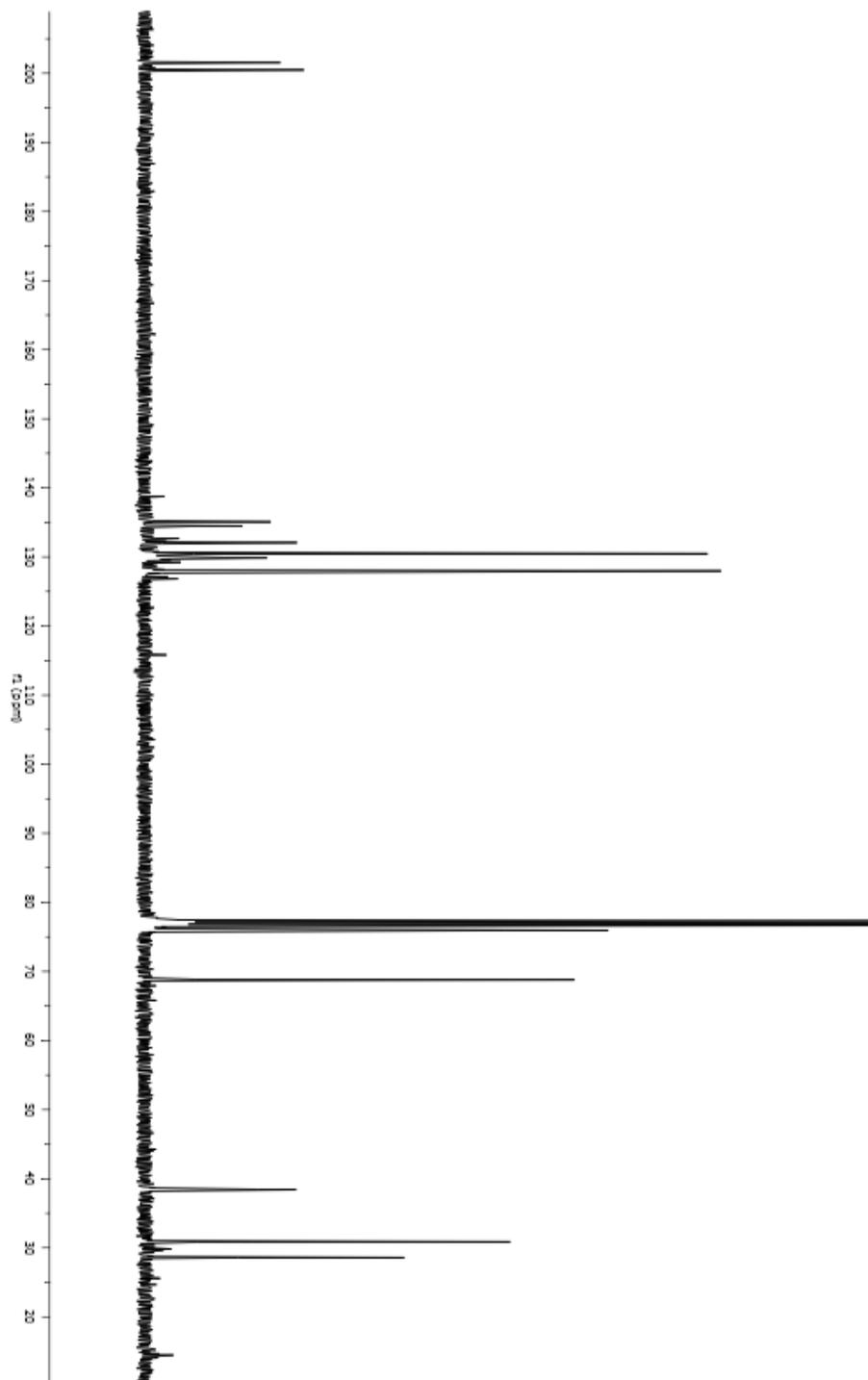
EK-35 Bileşik (16j) ^1H NMR spektrumu

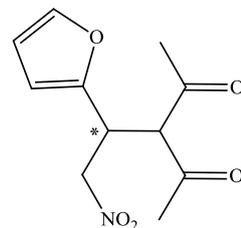
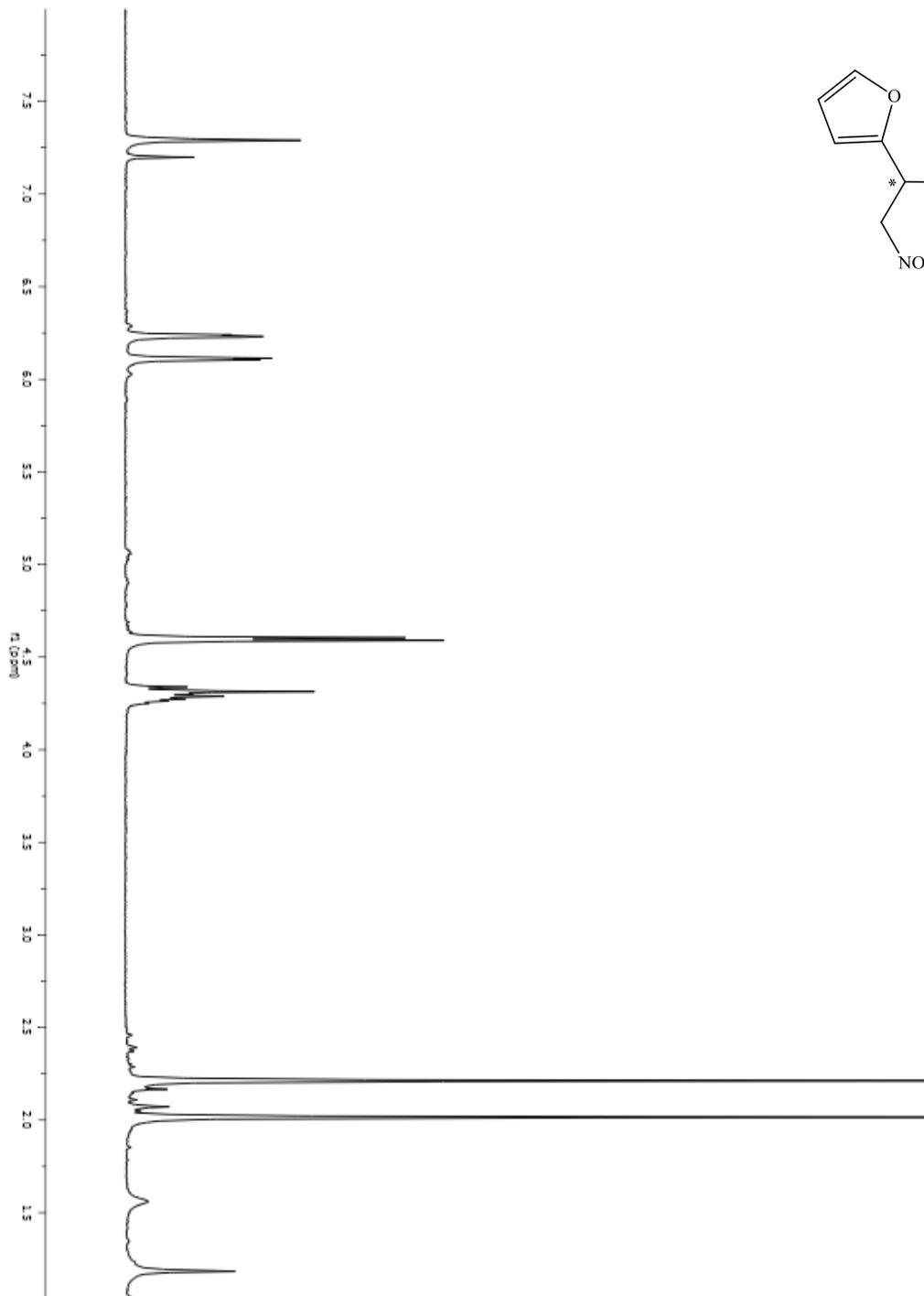
EK-36 Bileşik (16j) ^{13}C NMR spektrumu

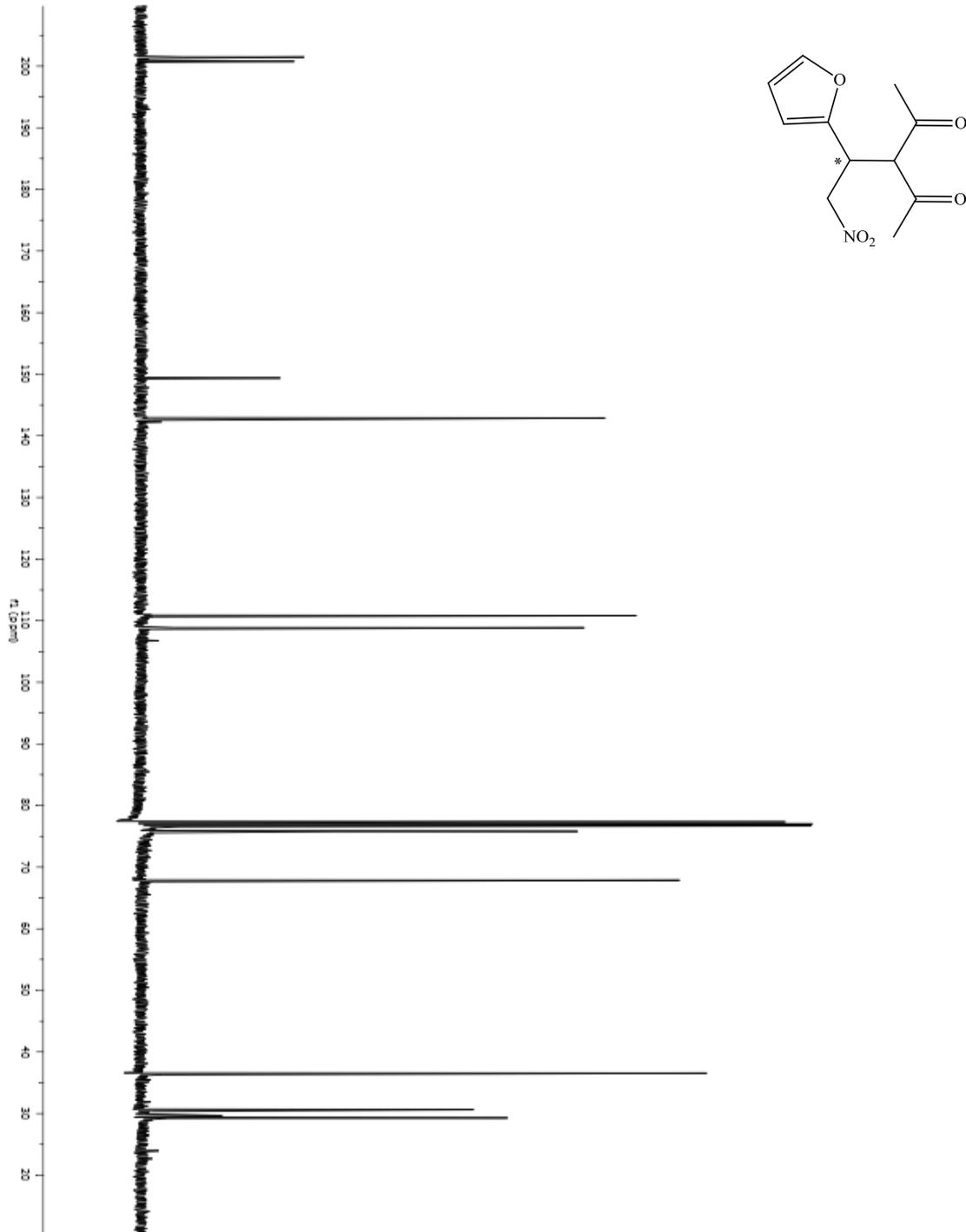
EK-37 Bileşik (16k) ^1H NMR spektrumu

EK-38 Bileşik (16k) ^{13}C NMR spektrumu

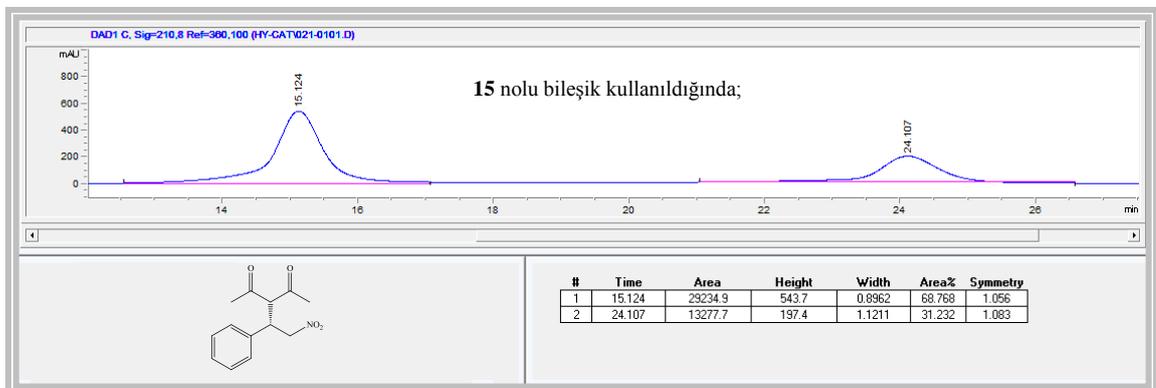
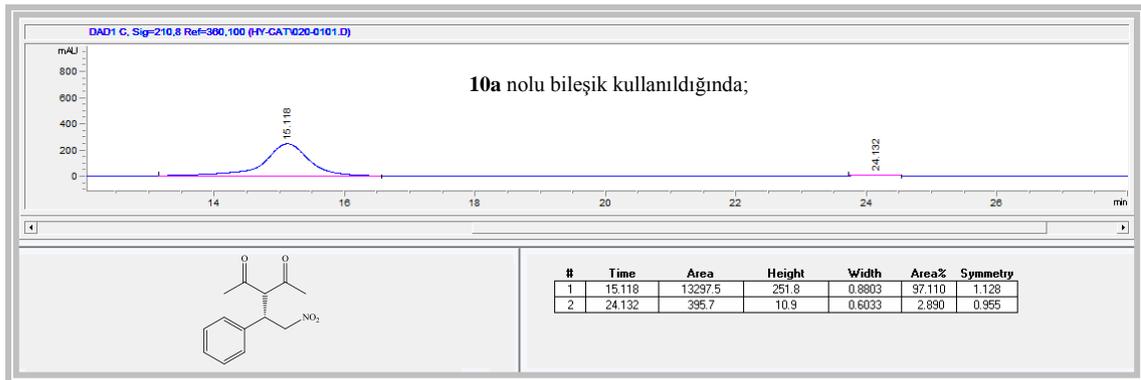
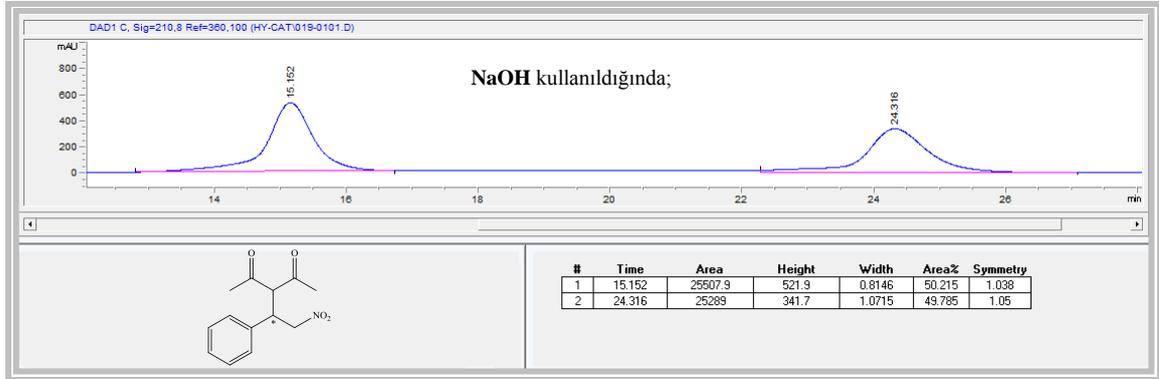
EK-39 Bileşik (16l) ^1H NMR spektrumu

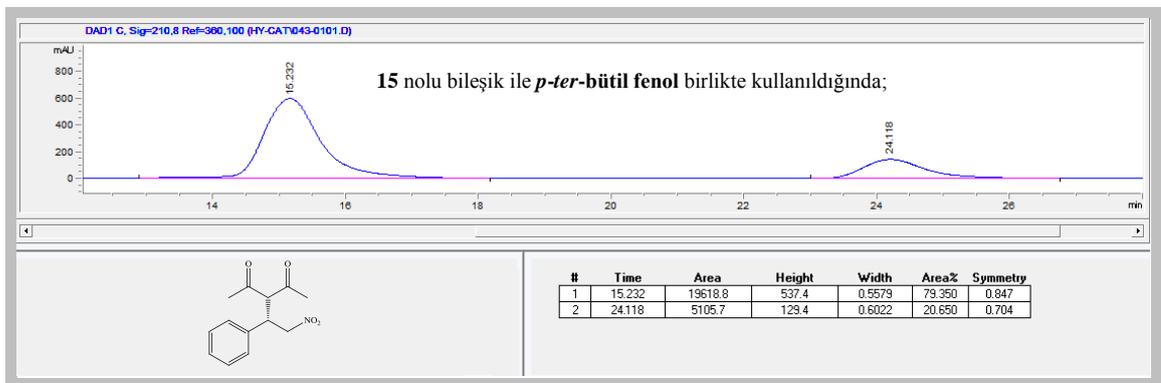
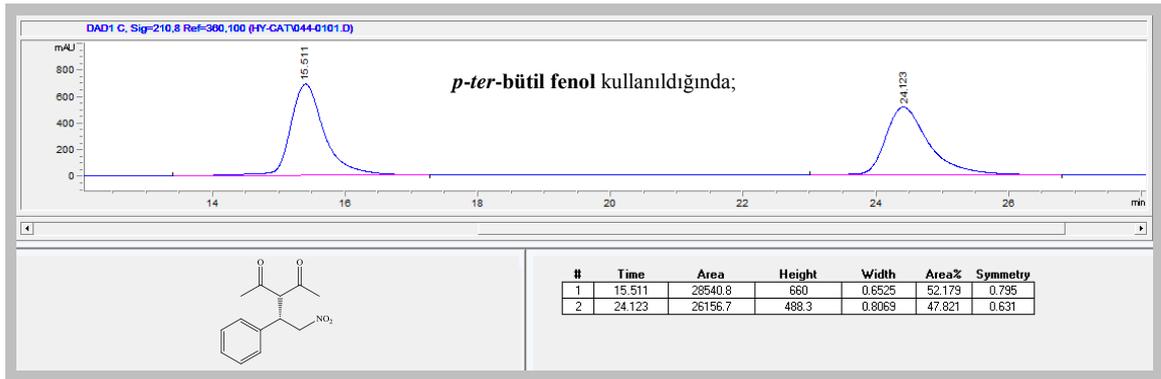
EK-40 Bileşik (161) ^{13}C NMR spektrumu

EK-41 Bileşik (16m) ^1H NMR spektrumu

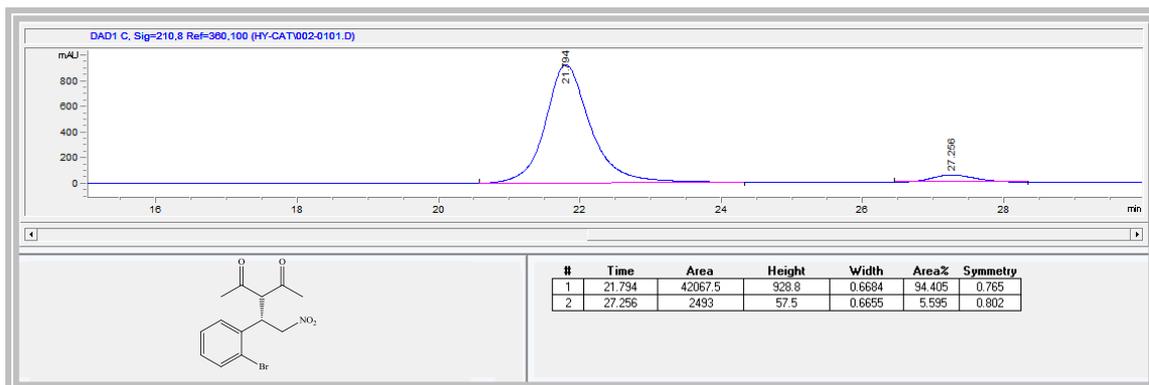
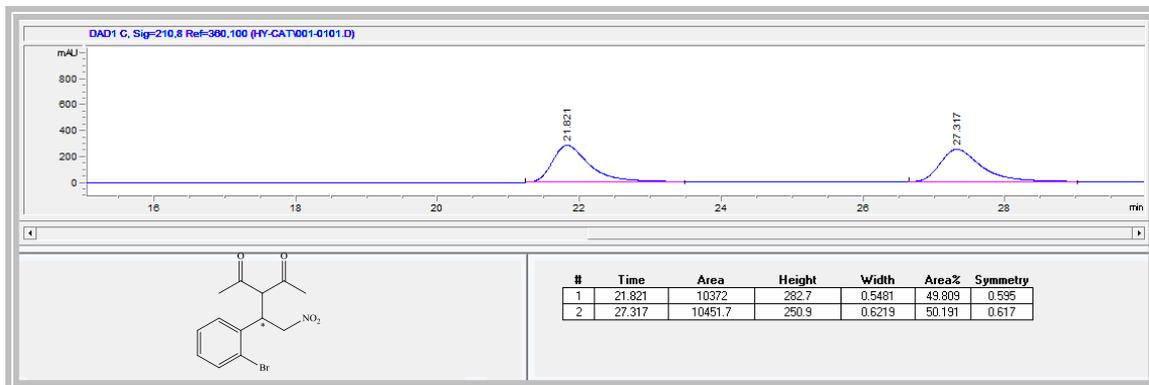
EK-42 Bileşik (16m) ^{13}C NMR spektrumu

EK-43 Bileşik (16a) HPLC kromatogramı

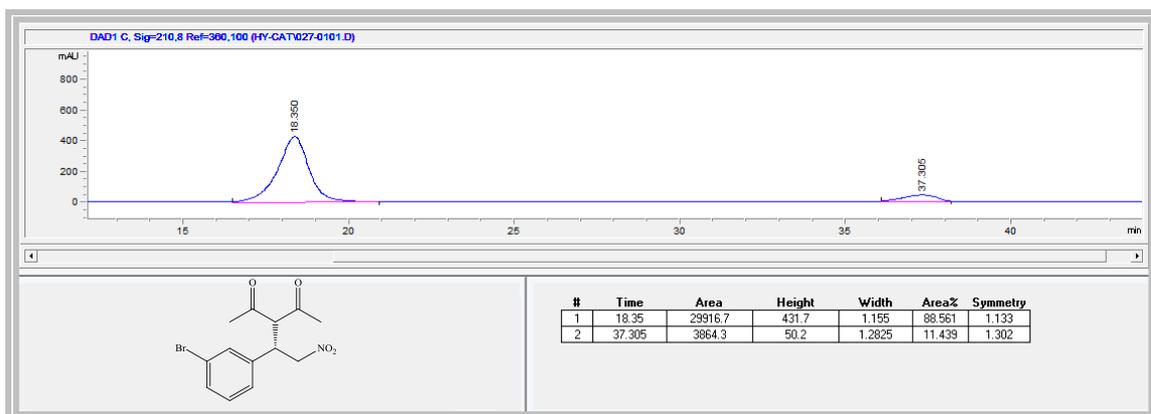
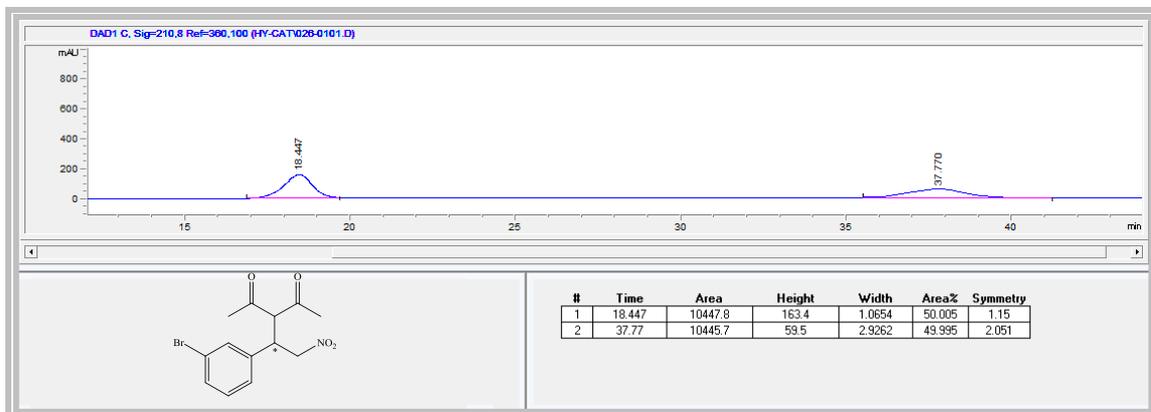




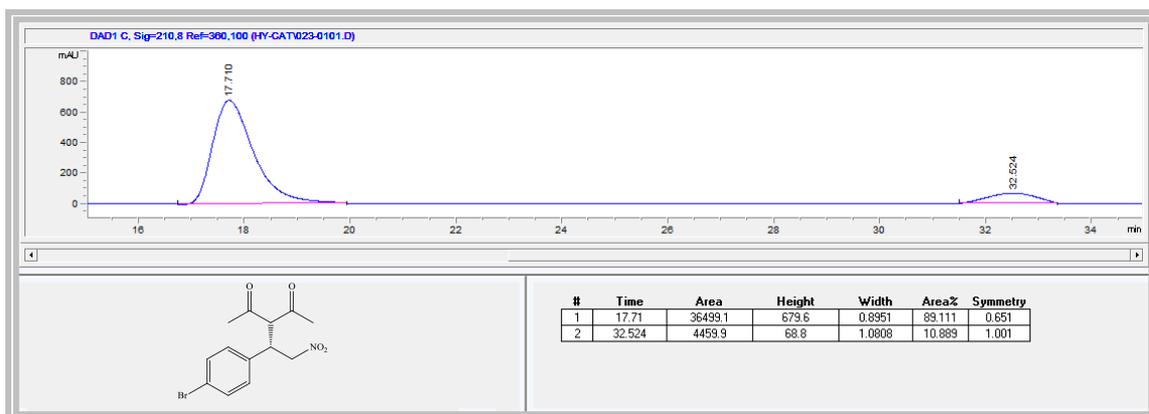
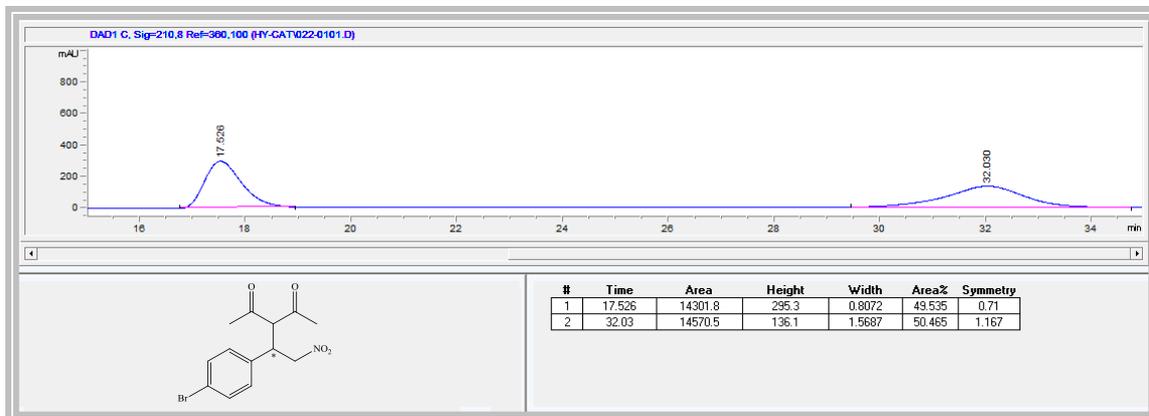
EK-44 Bileşik (16b) HPLC kromatogramı



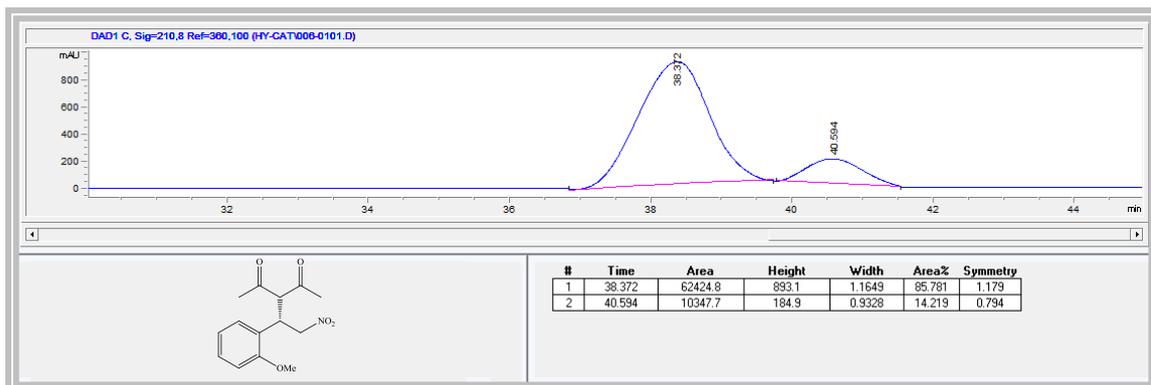
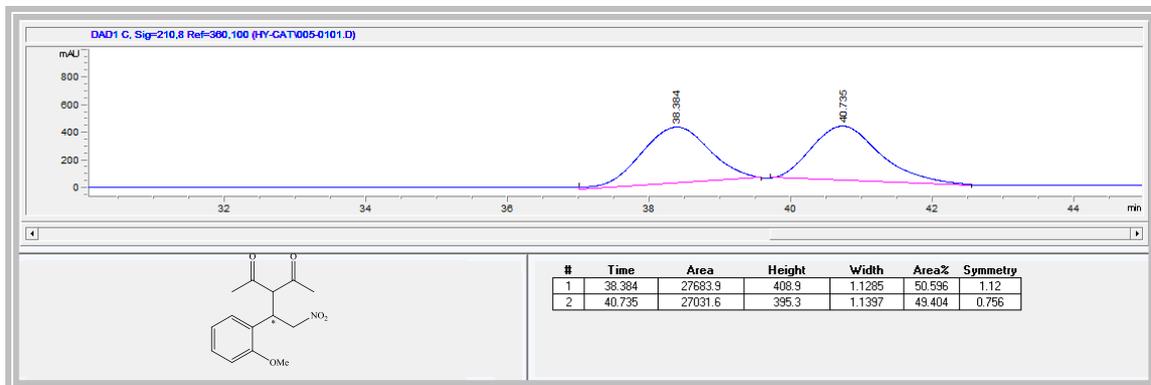
EK-45 Bileşik (16c) HPLC kromatogramı



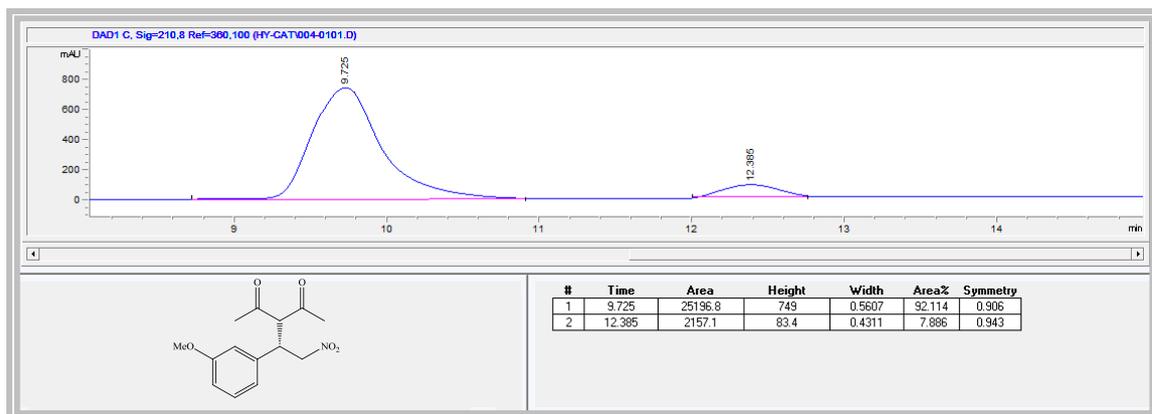
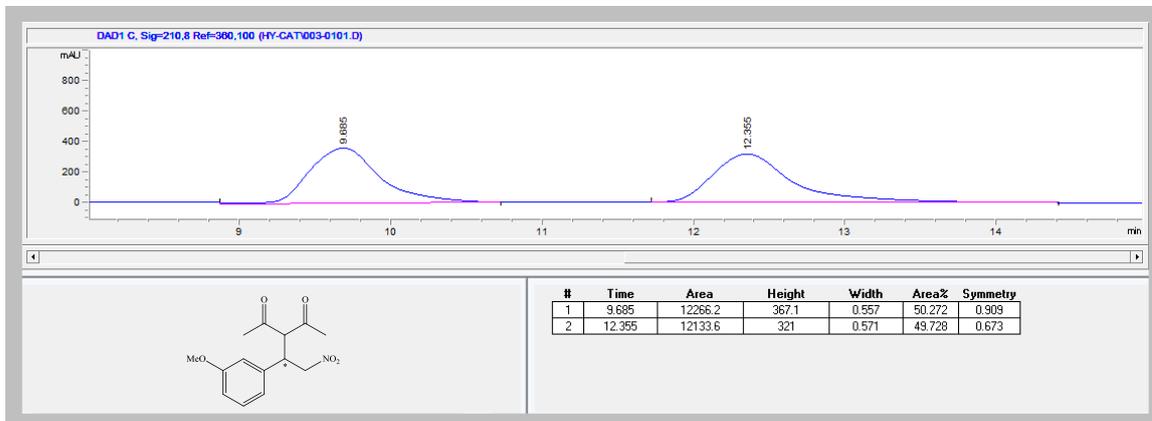
EK-46 Bileşik (16d) HPLC kromatogramı



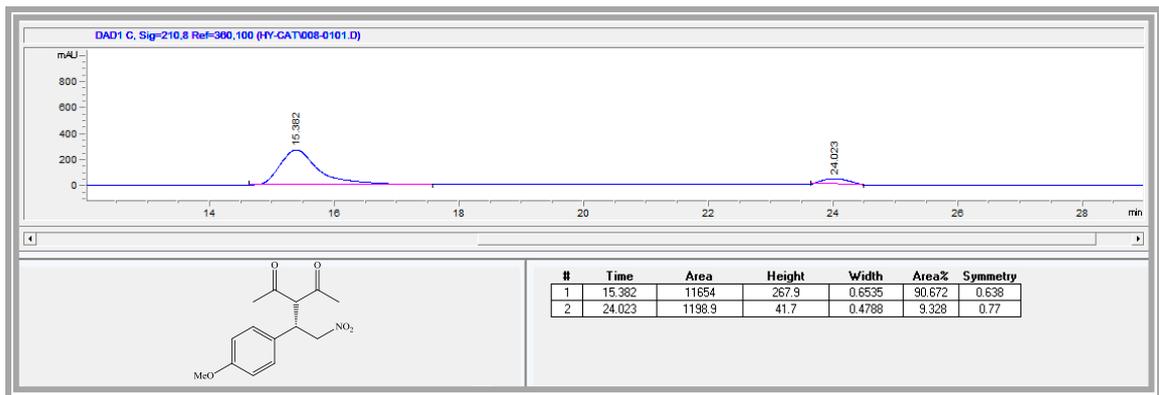
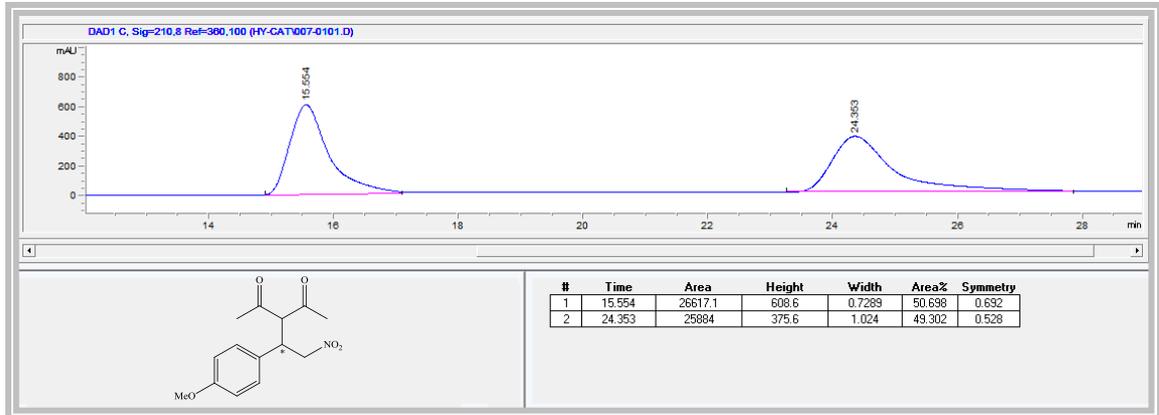
EK-47 Bileşik (16e) HPLC kromatogramı



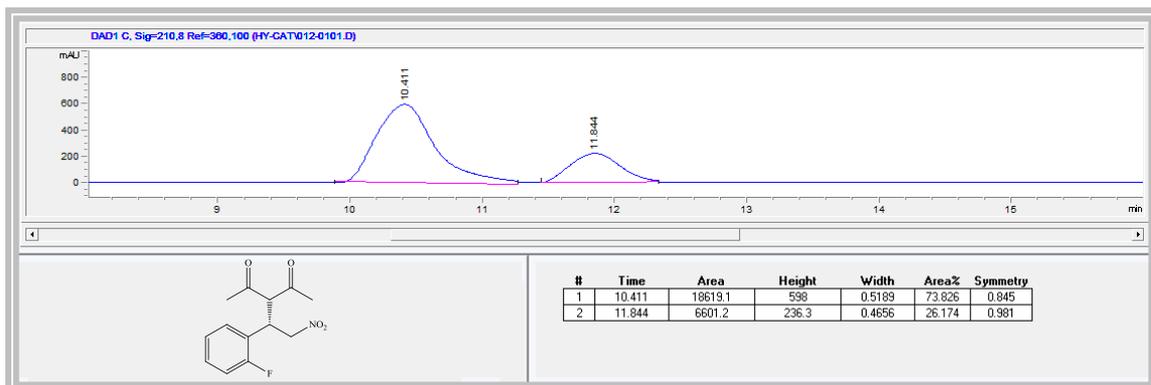
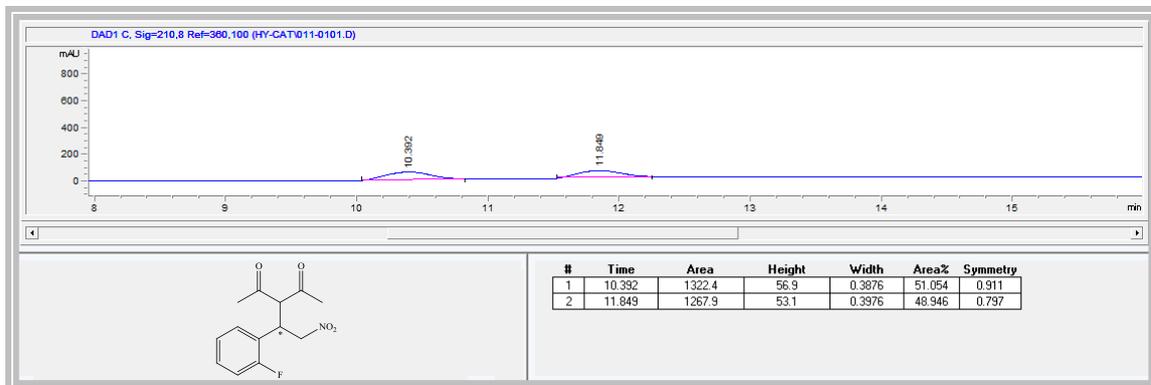
EK-48 Bileşik (16f) HPLC kromatogramı



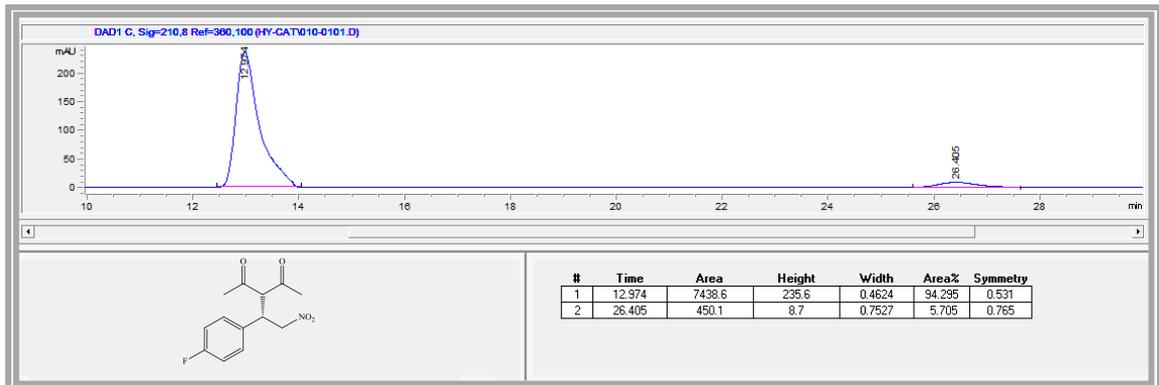
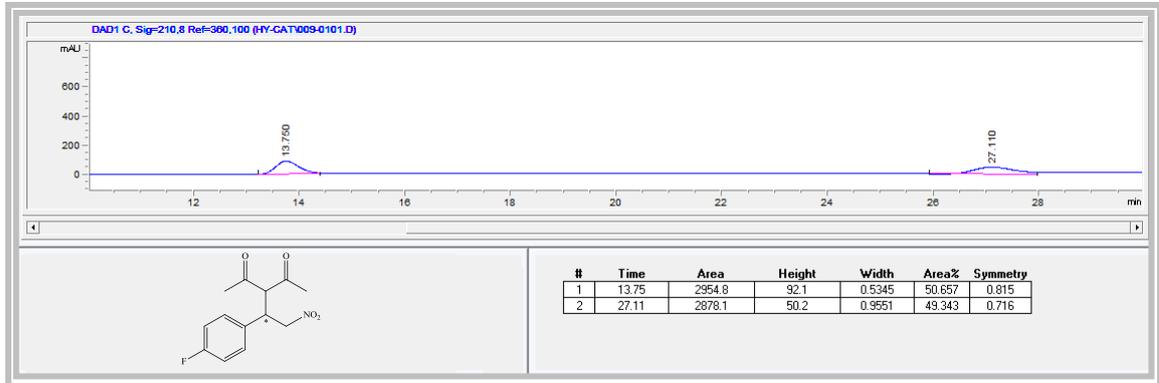
EK-49 Bileşik (16g) HPLC kromatogramı



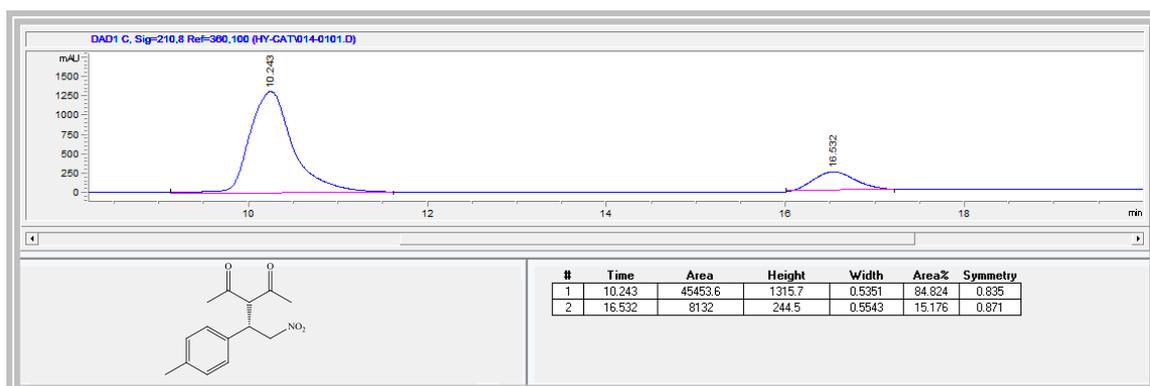
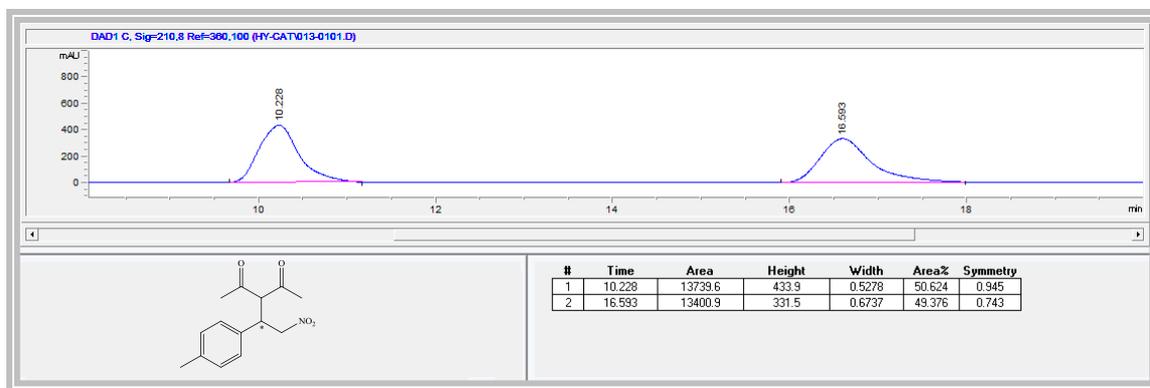
EK-50 Bileşik (16h) HPLC kromatogramı



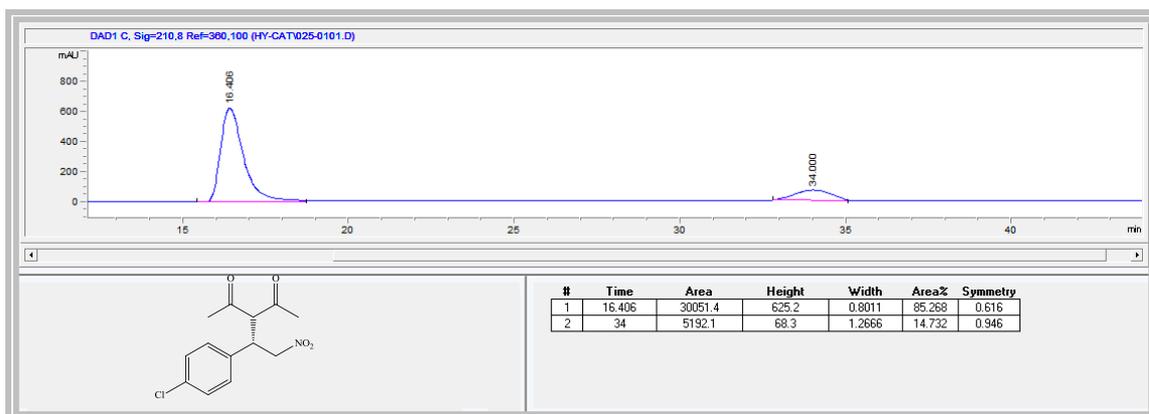
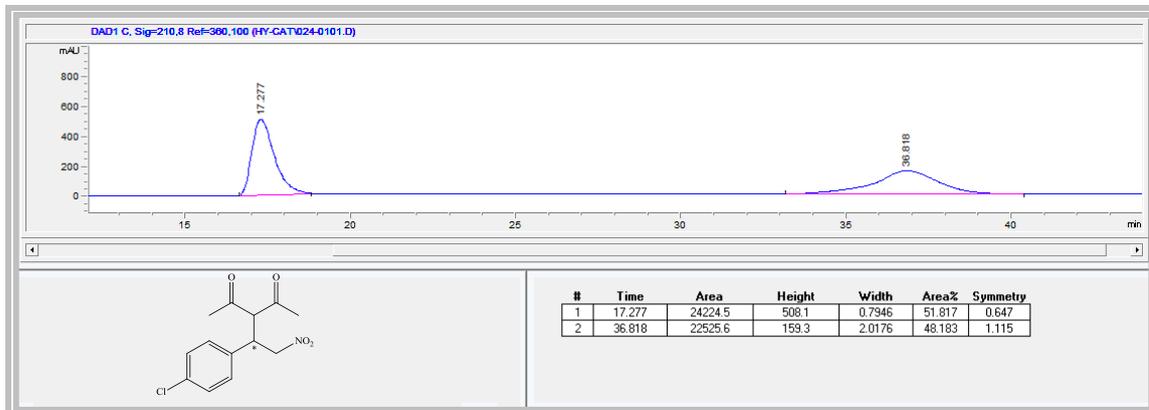
EK-51 Bileşik (16i) HPLC kromatogramı



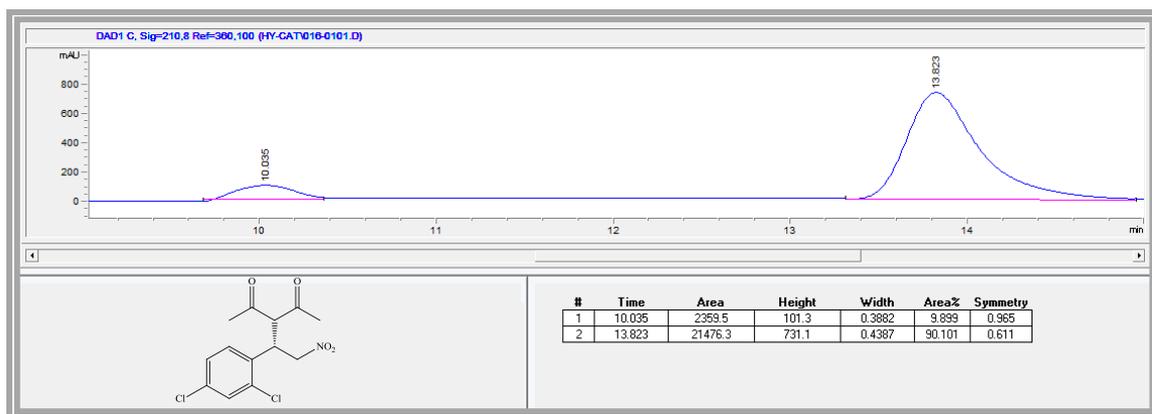
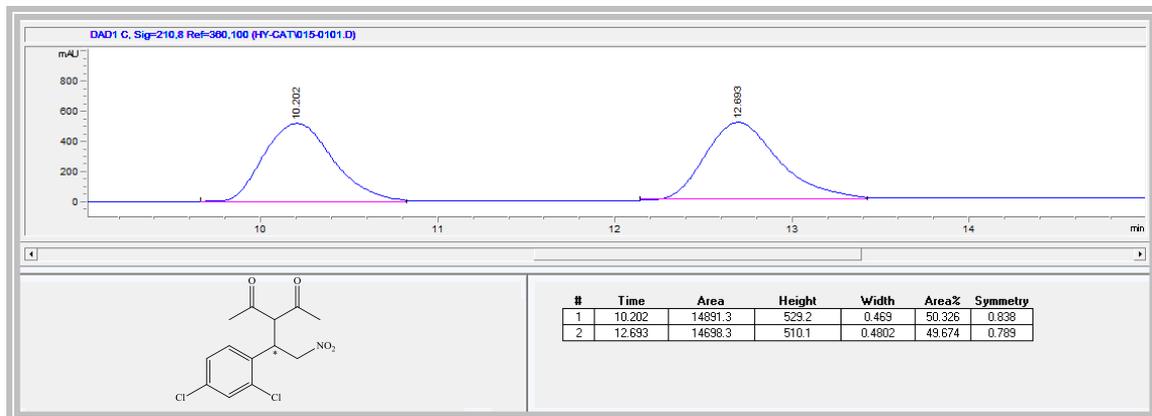
EK-52 Bileşik (16j) HPLC kromatogramı



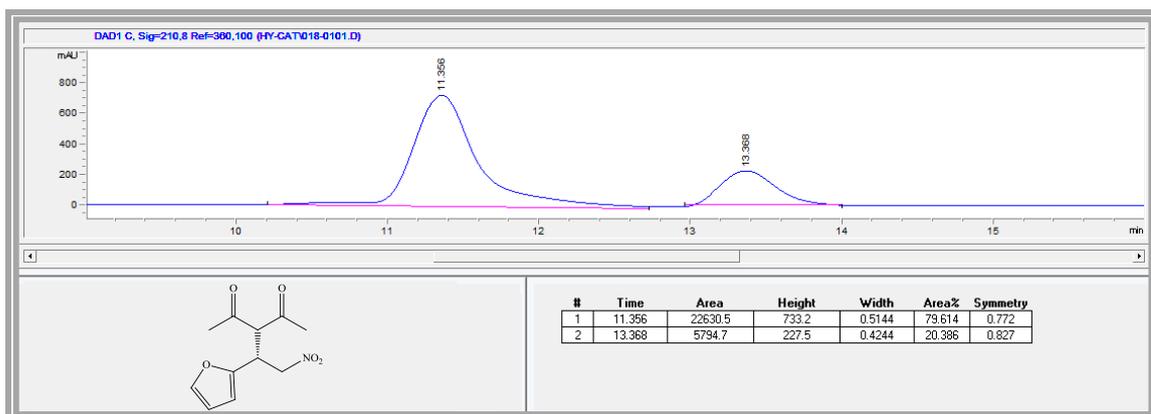
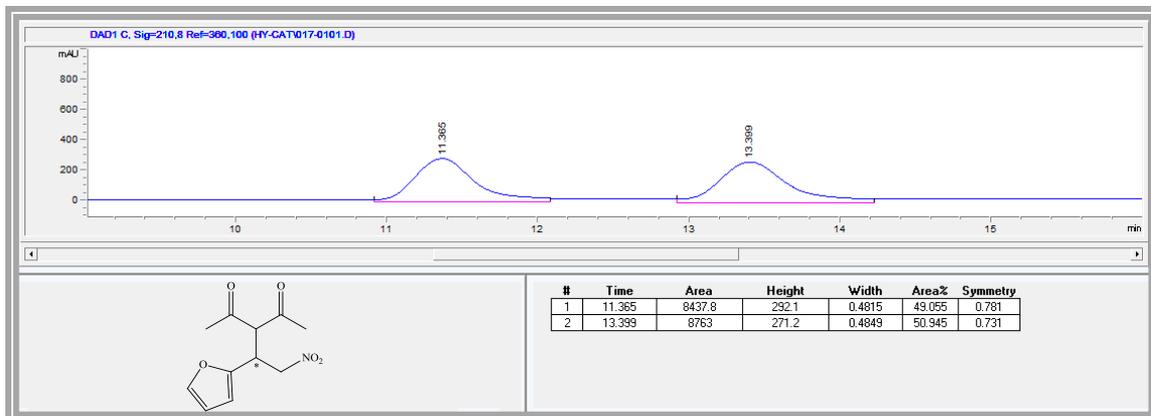
EK-53 Bileşik (16k) HPLC kromatogramı



EK-54 Bileşik (16l) HPLC kromatogramı



EK-55 Bileşik (16m) HPLC kromatogramı



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hörü YILMAZ
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Haskova, 1990
Telefon : (507)9972877
Faks :
e-mail : yilmaz.horu@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Lafarge Aslan Çimento E.M.L., Darıca, Kocaeli	2007
Üniversite	: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya	2013
Yüksek Lisans	: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya	2015
Doktora	:	

UZMANLIK ALANI

Organik Kimya, Supramoleküler Kimya, Kiral Tanınma

YABANCI DİLLER

İngilizce