



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



KİRAL KALİKS[4]AREN-BAZLI TİYOÜRE
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve
ENANTİYOSELEKTİF REAKSİYONLARDA
KATALİZÖR OLARAK KULLANIMI

Aysun ÖZSEVER

YÜKSEK LİSANS

KİMYA Anabilim Dalı

Haziran-2015
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Aysun ÖZSEVER tarafından hazırlanan “KİRAL KALİKS[4]AREN-BAZLI TİYOÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ENANTİYOSELEKTİF REAKSİYONLARDA KATALİZÖR OLARAK KULLANIMI” adlı tez çalışması 16/06/2015 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

Danışman

Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

.....

Üye

Doç. Dr. Ahmet KOÇAK

.....

Üye

Doç. Dr. Mustafa DURMAZ

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof.Dr. Ahmet Coşkun
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 141310002 nolu proje ile desteklenmiştir.

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.

Aysun ÖZSEVER

16.06.2015

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİRAL KALİKS[4]AREN-BAZLI TİYOÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ENANTİYOSELEKTİF REAKSİYONLARDA KATALİZÖR OLARAK KULLANIMI

Aysun ÖZSEVER

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

2015, 170 Sayfa

Jüri

Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

Doç. Dr. Ahmet KOÇAK

Doç. Dr. Mustafa DURMAZ

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.

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 REACTIONS

Aysun ÖZSEVER

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

Advisor: Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

2015, 170 Pages

Jury

Prof.Dr. Abdulkadir SIRIT

Doç. Dr. Ahmet KOÇAK

Doç. Dr. Mustafa DURMAZ

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.

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. Bu çalışma aynı zamanda Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 141310002 nolu proje olarak desteklenmiştir.

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. H. Nevin GENÇ'e; ayrıca çalışma arkadaşlarım, yüksek lisans öğrencileri, Hörü YILMAZ ve Ümmü VURAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak her daim yanımda olan hayatımdaki en değerli varlığım, sevgili aileme sonsuz sevgi, sabır ve destekleri için teşekkür ederim.

Aysun ÖZSEVER
KONYA-2015

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----------|
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| ÖNSÖZ | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik | 1 |
| 1.2. Supramoleküler Kimya | 7 |
| 1.3. Siklodekstrinler | 8 |
| 1.4. Taç eterler | 9 |
| 1.5. Kaliksarenler | 11 |
| 1.6. Kaliksarenlerin Adlandırılması | 13 |
| 1.7. Kaliksarenlerin Sentezi | 14 |
| 1.7.1. Kaliksarenlerin bazik ortamda sentezi | 15 |
| 1.7.2. Kaliksarenlerin asidik ortamda sentezi | 19 |
| 1.8. Kaliksarenlerin Konformasyonları | 20 |
| 1.9. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması | 24 |
| 1.9.1. Fenolik –OH’lar (<i>Lower rim</i>) üzerinden fonksiyonlandırma | 25 |
| 1.9.2. Fenolik birimlerin <i>para</i> pozisyonları (<i>upper rim</i>) üzerinden fonksiyonlandırma | 27 |
| 1.10. Kaliksarenlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri | 29 |
| 1.10.1. Erime noktaları | 29 |
| 1.10.2. Çözünürlükleri | 29 |
| 1.10.3. HPLC analizleri | 29 |
| 1.10.4. pK_a değerleri | 30 |
| 1.10.5. Spektroskopik özellikleri | 31 |
| 1.11. Kiral Kaliksarenler | 31 |
| 1.11.1. Moleküler asimetri | 33 |
| 1.12. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları | 33 |
| 1.12.1. Enzim mimik katalizörü olarak kaliksarenler | 33 |
| 1.12.2. Kaliksarenlerin molekül ya da iyon taşıyıcı (<i>host</i>) olarak kullanılması | 35 |
| 1.12.3. Kaliksarenlerin enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması | 43 |
| 1.12.4. Kromatografide sabit faz olarak kaliksarenler | 46 |
| 1.12.5. Kaliksarenlerin nanoteknolojide kullanımı | 49 |
| 1.12.6. Çevresel atıklardan ağır ve değerli metallerin molekül ya da iyonların geri kazanılması | 51 |
| 1.12.7. Katalizör olarak kaliksarenler | 53 |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI | 57 |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM..... | 72 |

| | |
|---|------------|
| 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler..... | 72 |
| 3.2. Kullanılan Aletler | 72 |
| 3.3. Sentez Çalışmaları | 73 |
| 3.3.1. Kaliks[4]aren başlangıç maddelerinin sentezi | 73 |
| 3.3.2. Sikloheksan diamin türevlerinin sentezi..... | 77 |
| 3.3.3. Tiyoüre bazlı kiral kaliks[4]arenlerin sentezi | 82 |
| 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA..... | 87 |
| 4.1. Çalışmanın Önemi | 87 |
| 4.2. Kaliks[4]aren Başlangıç Maddelerinin Sentezi | 88 |
| 4.3. Sikloheksan Diamin Türevlerinin Sentezi | 89 |
| 4.4. Tiyoüre Bazlı Kiral Kaliks[4]arenlerin Sentezi | 92 |
| 4.5. Sentezlenen Kiral Katalizörlerin Enantiyoseçici Reaksiyonlarda Kullanımı | 94 |
| 4.7. 11 (a-n) Nolu Bileşiklerin Sentezi | 97 |
| 4.7.1. (S)-dimetil 2-(2-nitro-1-feniletıl)malonat (11a)..... | 97 |
| 4.7.2. (S)-dimetil 2-(1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)malonat (11b) | 97 |
| 4.7.3. (S)-dimetil 2-(1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)malonat (11c) | 98 |
| 4.7.4. (S)-dimetil 2-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)malonat (11d)..... | 98 |
| 4.7.5. (S)-dimetil 2-(1-(2-florofenil)-2-nitroetil)malonat (11e) | 99 |
| 4.7.6. (S)-dimetil 2-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)malonat (11f) | 99 |
| 4.7.7. (S)-dimetil 2-(1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)malonat (11g) | 100 |
| 4.7.8. (S)-dimetil 2-(1-(2,4-diklorofenil)-2-nitroetil)malonat (11h)..... | 100 |
| 4.7.9. (S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)malonat (11i) | 101 |
| 4.7.10. (S)-dimetil 2-(1-(2-metoksifenil)-2-nitroetil)malonat (11j)..... | 101 |
| 4.7.11. (S)-dimetil 2-(1-(3-metoksifenil)-2-nitroetil)malonat (11k)..... | 102 |
| 4.7.12. (S)-dimetil 2-(1-(4-metoksifenil)-2-nitroetil)malonat (11l)..... | 102 |
| 4.7.13. (S)-dimetil 2-(2-nitro-1- <i>p</i> -toliletıl)malonat (11m) | 103 |
| 4.7.14. (R)-dimetil 2-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)malonat (11n) | 103 |
| 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 104 |
| KAYNAKLAR | 105 |
| EKLER | 120 |
| ÖZGEÇMİŞ | 170 |

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 |

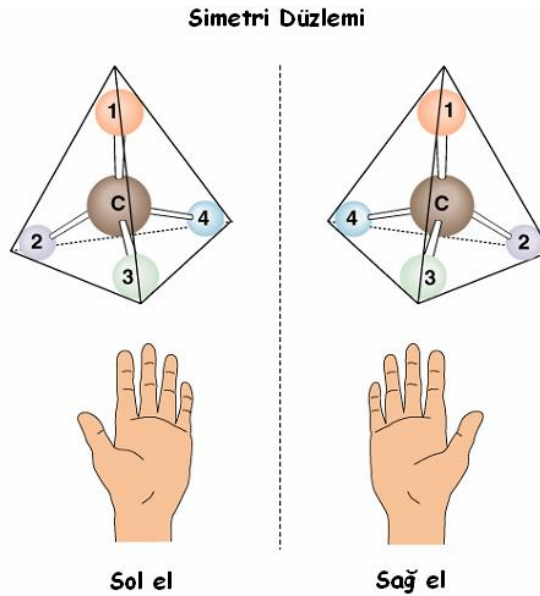
Kısaltmalar

| | | |
|---------------------------------|---|--|
| ATR | : | Attenuated Total Reflection Probe |
| <i>ee</i> | : | Enantiomeric excess (Enantiyomerik fazlalık) |
| CaCl ₂ | : | Kalsiyum klorür |
| CDCl ₃ | : | Döteroklorofom |
| 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 Kızıl Ötesi Spektroskopisi |
| HPLC | : | High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi) |
| İTK | : | İnce Tabaka Kromatografisi |
| MeOH | : | Metil alkol |
| NMR | : | Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi |
| UV-Vis | : | Ultraviyole Visible Spektroskopisi |
| THF | : | Tetrahidrofur |
| TFA | : | Trifloroasetik asit |
| NMM | : | <i>N</i> -metil morfolin |
| DMAP | : | 4-metilaminopiridin |
| DABCO | : | 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan |
| DBU | : | 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en |

1. GİRİŞ

1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik

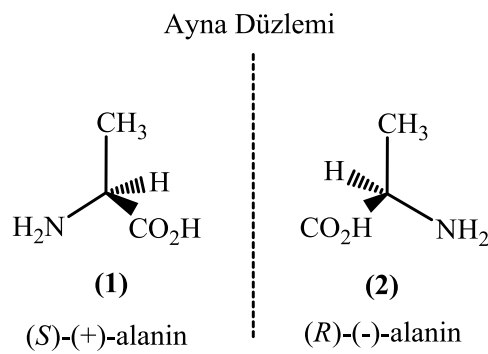
Kirallık; üç boyutlu nesnelerin temel simetri özelliğidir. Eğer herhangi bir nesne ayna görüntüsü ile çakışmıyorsa kiral olduğu söylenebilir. Kimyasal anlamda kirallık (asimetriklik) moleküllerin üç boyutlu yapısına uygulanmaktadır. Bir bileşikte bulunan sp^3 hibritleşmesi yapmış olan herhangi bir karbon atomuna (veya tetrahedral yapıda olan Si, N, P, S gibi atomlar) dört farklı grup bağlıysa bu bileşiğe de 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 kendisi ve 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 1.1. Kirallık ve ayna görüntüsü

Enantiyomerler birbirine dönüşemez. Çünkü kovalent bağların kırılıp atomların yer değiştirmesi çok büyük bir enerji girdisi gerektirir. Enantiyomerler, dışardan herhangi bir asimetrik etki yoksa aynı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir. Örneğin bir amino asit olan alaninin iki enantiyomeri (**1** ve **2**) vardır (Şekil 1.2.). Bunlar aynı

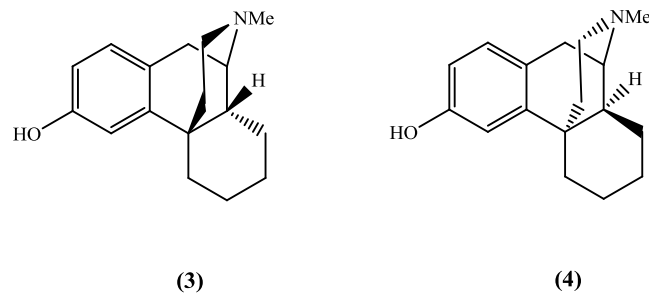
erime noktası, çözünürlük, kromatografik alıkonma zamanı ve spektroskopik özelliklere sahiptir. Eğer (*S*) ve (*R*) enantiyomeri karıştırılırsa oluşan ürünün fiziksel özellikleri farklı olacaktır. Ancak kimyasal temele dayanan özellikleri (kromatografik ve spektroskopik karakterleri) değişmeyecektir. Eğer bir karışımdaki iki enantiyomerin oranını belirlemek istersek bu bizi önemli bir sonuca götürür. Normal kromatografik ve spektroskopik analiz metotları dışardan asimetric bir etkinin tanıtılmasıyla değişir. Bu durumda enantiyomerler birbirinden farklı olarak hareket eder ve analizleri mümkün olabilir.



Şekil 1.2. Alaninin enantiyomerleri

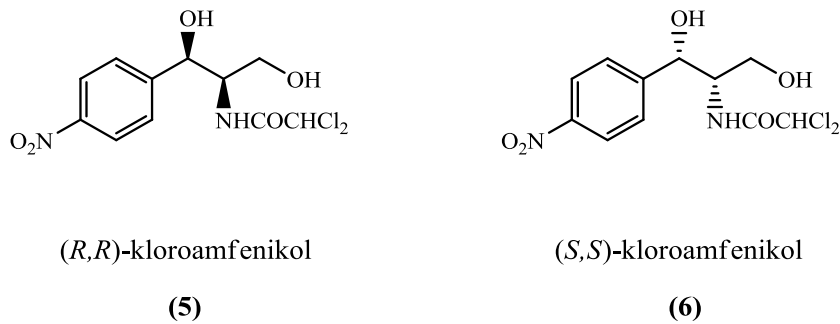
Kiral maddelerin sentezi ve ilaç endüstrisindeki uygulamalarının önemi her geçen gün artmaktadır. Çünkü yaşadığımız dünya kiraldir. Vücudumuzda gerçekleşen biyokimyasal olaylarda rol oynayan birçok molekül asimetrictir. Kiral, enantiyoseçici ya da stereoseçici sentez olarak bilinen asimetric sentez bir ya da daha çok stereojenik merkez içeren kiral bileşiklerin oluşturulmasını sağlayan organik sentezdir. Asimetric sentez özellikle ilaç endüstrisinde ve organik kimyada önemlidir. Çünkü bir molekülün farklı enantiyomerleri ya da diastereomerleri genellikle farklı biyolojik aktiviteye sahiptir. Biyolojik etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı rasemik karışımlara göre çok daha etken oldukları görülmektedir. 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). Etken maddesi kiral bir bileşik olan ilacın enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri etkili olmaz ya da ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir. Bunun sonucu olarak biyolojik sistemler ve ilaçlar arasındaki kiral tanınma oldukça önemlidir. İlaç

endüstrisinde karşı karşıya kalınan en büyük problemlerden biri, ilaç hammaddesinde istenmeyen enantiyomerlerin bulunmasıdır. Çünkü canlı organizmalarda bulunan kimyasal yapılar genellikle tek bir enantiyomerik formda bulunurlar. Biyolojik olarak aktif kiral bir bileşik, örneğin bir ilaç yine kiral yapıda olan ilacın reseptör yanı ile etkileşir. Rasemik bir yapı kullanılırsa, ilacın her iki enantiyomeri de farklı şekilde etkileşecek ve farklı etkiler gösterecektir. Örneğin bir alkaloid olan levorfanol maddesinin enantiyomeri (-)-levorfanol **(3)** çok güçlü bir narkotik analjezik özellikte ve morfinden 5-6 kat daha kuvvetli olmasına rağmen (+)-enantiyomeri olan (+)-dekstrorfan **(4)** bu narkotik etkiyi göstermeyip öksürük giderici olarak etki eder (Şekil 1.3.).



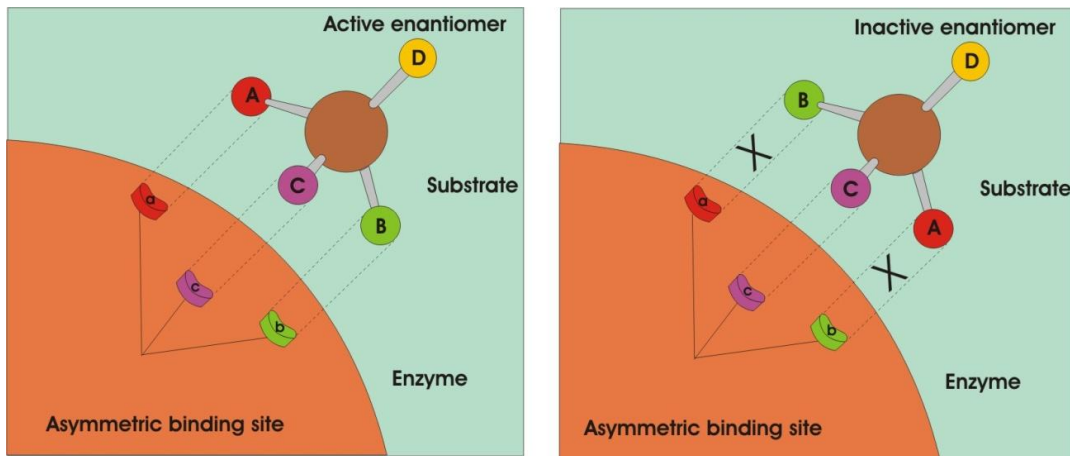
Şekil 1.3. Levorfanol'ün enantiyomerleri

Kiral bir bileşik olan kloroamfenikol bir başka örnek olarak verilebilir. (*R,R*)-kloroamfenikol **(5)** antibakteriyel özellik gösterirken, (*S,S*)-kloroamfenikol **(6)** inaktif özellik göstermektedir (Şekil 1.4.). 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 harcandığı için bu ekonomik açıdan istenmeyen bir durumdur. Bu nedenlerden dolayı tek bir enantiyomer her zaman için rasemik karışıma göre daha fazla biyolojik aktivite gösterir.



Şekil 1.4. Kloroamfenikol'ün enantiyomerleri

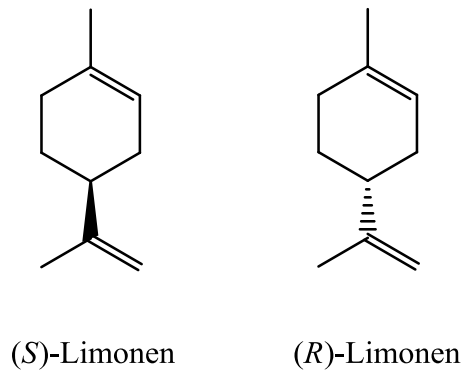
Canlı organizmalarda bulunan kimyasal yapılar genellikle tek bir enantiyomerik formda bulunurlar. Örneğin; amino asitler L-formunda şekerler ise D-formundadır. Kiral bir molekülün, örneğin; bir ilacın enantiyomerleri kiral olmayan bir ortamda aynı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir. Kiral bir ortamda 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 üretebilir.



Şekil 1.5. Asimetrik bir ortamda enantiyomerlerin davranışının gösterimi

Herhangi bir ilacın iki enantiyomeri arasındaki davranış farkı Şekil 1.5.'te gösterildiği gibi kiral bir ilaç ile kiral bağlama bölgesi arasındaki etkileşme kullanılarak açıklanabilir. Bu durumda enantiyomerlerden birisi biyolojik olarak aktif diğeri ise aktif değildir. İlacın A, B ve C ile gösterilen kısımları bağlama bölgesindeki a, b ve c kısımları ile etkileşmelidir. Şekilden 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 limonen molekülü göz önüne alındığında; *R*-limonen portakala, *S*-limonen ise limona kokusunu veren ana bileşenlerdir (Şekil 1.6.). Bu iki kokuyu birbirinden ayırabilme yeteneğimiz nazal

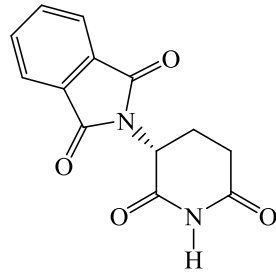
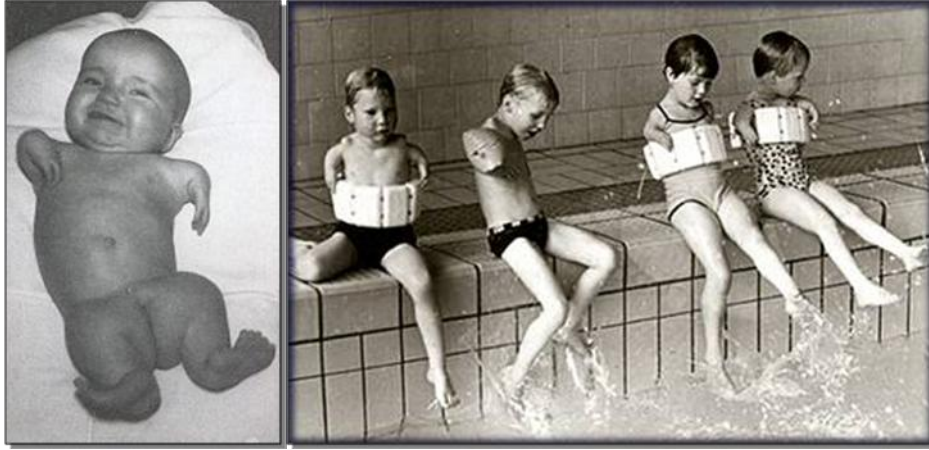
reseptörlerin kiral moleküllerden oluşması ve her iki enantiyomer ile farklı şekilde etkileşmesinden kaynaklanmaktadır.



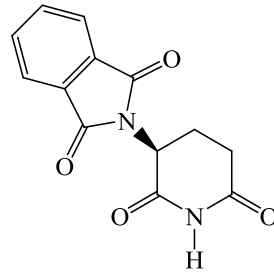
Şekil 1.6. Limonen bileşiğinin enantiyomerleri

Thalidomide 1950’li yıllarda hamile bayanlarda sabahları oluşan bulantıyı önlemek amacıyla geliştirilen bir ilaçtır ve her iki enantiyomeri de farklı sedatif etki gösterir. 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 (Şekil 1.7.). Ne yazık ki bu ilaç klinik olarak her iki enantiyomerin eşit karışımının bulunduğu bir şekilde kullanılmaktaydı. Hatta saf (+) enantiyomer kullanıldığı zaman bile problemler 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 arttırabileceğini düşünmektedir.



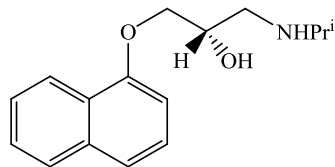
(*R*)-Thalidomide
(Bulantı önleyici)



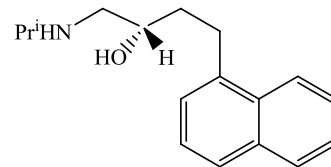
(*S*)-Thalidomide
(Teratojenik)

Şekil 1.7. Thalidomide bileşiğinin enantiyomerleri ve canlı vücudundaki etkisi

Benzer bir örnek ise propranolol molekülüdür. 1960'lı yıllarda geliştirilen ilk 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 1.8.). Bu nedenle klinik kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir.



(*S*)-(-)-propranolol
(Tansiyon düşürücü)



(*R*)-(+)-propranolol
(Gebelik önleyici)

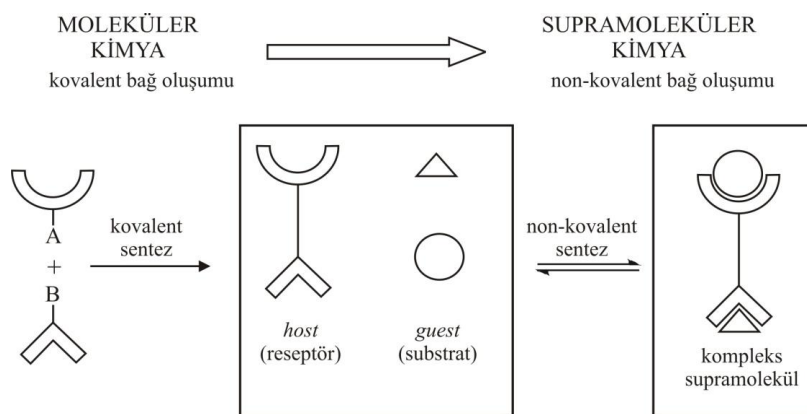
Şekil 1.8. Propranolol bileşiğinin enantiyomerleri ve ilaç olarak etkinlikleri

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

1.2. Supramoleküler Kimya

Supramoleküler kimya, öncülerinden ve bu alandaki çalışmalarından dolayı 1987'deki Nobel Ödülü'ne Cram ve Pedersen ile birlikte ortak olan Jean-Marie Lehn tarafından “*molekülün ötesindeki kimya*” olarak tanımlanmıştır. Diğer bazı tanımlar ise “*nonkovalent bağ kimyası*” ve “*moleküler olmayan kimya*” şeklindedir. Bu tanımlar, supramoleküler kimyanın moleküller arası etkileşimler ve moleküler birlikteliklerle ilgilendiğini ifade etmektedir. Supramoleküler kimyanın temel konsepti “*organizasyon*” dur. Biyolojik sistemlerde, moleküler birliktelikler spesifik fonksiyonları başarıyla yerine getirebilirler çünkü bunlar uygun konumda düzenlenmişlerdir. İşte birçok kimyacınn ilgisini bu alana çeken, bu organizasyon ve etkileşimi anlayabilmek ve kullanabilmektir (Durmaz, 2007).

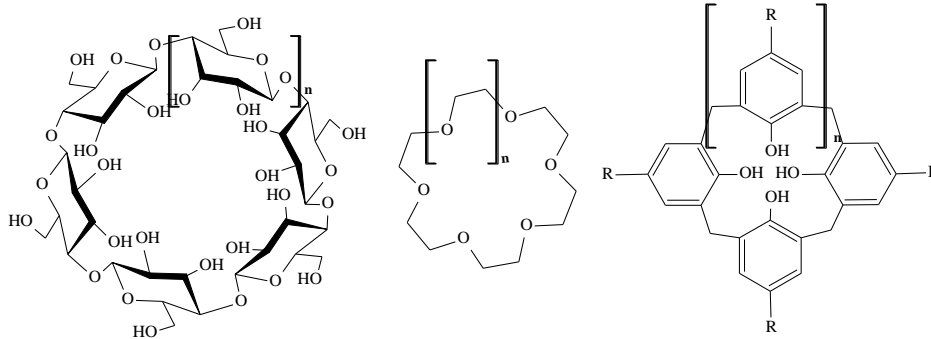
Supramoleküler kimyayı basit anlamda, birtakım nonkovalent bağlanma ve kompleksleşme olayı olarak düşünürsek, bağlanmayı neyin sağladığını belirtmemiz gerekir. Bu bağlamda genellikle bir molekülün (*host*) başka bir molekülü (*guest*) bir “konak–konuk” (*host-guest*) kompleksi ya da “supramolekül” oluşturmak üzere bağladığını düşünürüz (Durmaz, 2011) (Şekil 1.9.). Genellikle konak (*host*) türü büyük, ortasında boşluk bulduran bir moleküldür. Konuk (*guest*) türü ise monoatomik bir katyon, basit bir inorganik anyon ya da bir hormon, feromon ya da nörotransmitter gibi daha karmaşık bir molekül olabilir (Steed ve Atwood, 2000).



Şekil 1.9. Supramoleküler kimya

Hem geçmişte hem de günümüzde supramoleküler kimya, iki bilimsel disiplini mükemmel biçimde bir araya getirmektedir ki bunlar; organik sentez ve fiziksel organik kimyadır. Artık temel hedef basitçe enzimler gibi biyolojik sistemleri taklit etmek değildir. Benzer şekilde modern supramoleküler kimya, sadece konak–konuk sistemlerini içine almakla kalmaz; moleküler aletler ve makineler, moleküler tanıma ve nanoteknolojiye kadar geniş bir yelpazeyi kuşatır.

Tarihi süreç içerisinde 1960’lı yıllarda Charles J. Pederson tarafından geliştirilen taç eterler; Lehn ve arkadaşları tarafından sentezlenen kafes biçiminde bisiklik moleküller olan crptandlar; Donald J. Cram tarafından geliştirilen konformasyonel olarak rijit yapıda sepetler olan spherandlar ve cavitandlar; doğal halkalı yapıdaki oligosakkaritler olan siklodekstrinler ve kaliksarenleri de içine alan çok sayıda makrosiklik *host* türleri geliştirilmiştir. Supramoleküler kimyada yaygın olarak kullanılan bu bileşik sınıflarından taç eterler ve siklodekstrinler, birinci ve ikinci kuşak supramoleküller olarak tanımlanırken; bunlara benzer özellik göstermesinden dolayı “kaliksarenler” üçüncü kuşak supramoleküller olarak tanımlanmaktadır (Gutsche, 1989) (Şekil 1.10.).

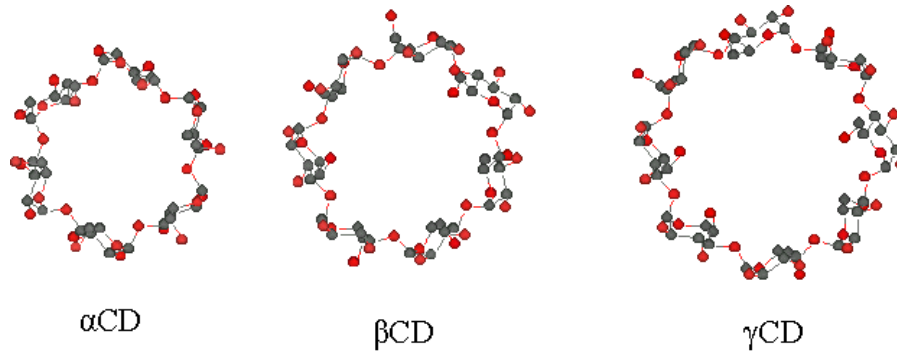


Şekil 1.10. Supramoleküllerin yapısı (Siklodekstrinler, taç eterler, kaliksarenler)

1.3. Siklodekstrinler

Yaygın olarak 6, 7 veya 8 glikoz biriminden oluşan ve α , β , γ olarak adlandırılan siklodekstrinler halkalı oligoşekerlerdir (Şekil 1.11.). Siklodekstrinler, hidrofobik bir boşluğa ve hidrofilik bir dış yüzeye sahip, çok fonksiyonlu primer ve sekonder yüzü *koni* şeklini andıran bir yapıdadır. Bu moleküller, çok sayıda organik moleküllerle kompleks oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Siklodekstrin boşluklarına konuk (*guest*) molekülün yerleşebilmesi için, yani *host-guest* tipi kompleks yapabilmeleri için

öncelikle, konuk molekülün büyüklüğünün siklodekstrinin boşluk büyüklüğüne uyması gerekmektedir (Easton, 1999).



Şekil 1.11. Siklodekstrinlerin yapısı

Hidrofobik moleküller, siklodekstrinlerin hidrofobik boşluğunda tutulurken (endo komp.); hidrofilik moleküller ise, siklodekstrinlerin hidrofilik dış yüzeyi ile kompleks yapabilmektedir (ekzo komp.). Suda çözünebilen doğal şekerlerden olan siklodekstrinler, özellikle farmasötik bileşikleri taşıyabilme özelliğinden dolayı pek çok uygulama alanına sahiptir. Siklodekstrin *host-guest* sistemleri, reseptör-substrat sistemlerinin birçok özelliğine sahiptir ve bu bileşikler kataliz için model (enzim-mimik) olarak kullanılır. Bu yapılar genellikle su molekülleriyle H- bağı ve bağı dışı etkileşimler için bir model olarak da kullanılır. Sonuç olarak siklodekstrinlerin ve oluşturdukları komplekslerin, supramoleküler sistemleri düzenleme yetenekleri vardır. Bu sistemin çok yönlülüğü araştırmacılara siklodekstrinler hakkında çeşitli araştırma olanakları sağlar.

Siklodekstrinlerin bu özellikleri, tekstil alanında kullanılmasına olanak sağlar. Siklodekstrinler yıkama ve kurutma işlemlerinde yardımcı olarak kullanılır (Vončina, 2000). Bu uygulamalar dışında siklodekstrinler; moleküler sensör olarak kullanılabilirliği için, iyon ya da molekül seçici sensör olarak elektrotların yapımı üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır.

1.4. Taç eterler

Eter köprüleri ile halkalı yapı oluşturan kimyasal yapılara taç eter denir. Genel olarak taç eterlerin yapısında karbon, hidrojen ve oksijen atomları bulunur. Taç eterlerde; her bir oksijen atomu iki karbon atomu arasında olacak şekilde düzenlenmiş

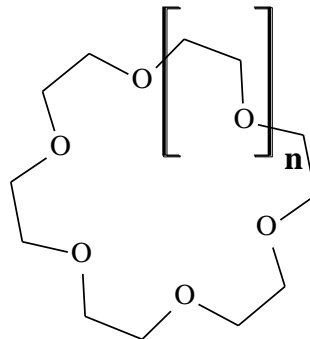
olup sonuçta bir halka oluşur (Şekil 1.12.). Böylelikle Yunanca da “taç” manasına gelen bir crown hali oluşmuş olacaktır. Ancak buradaki oksijen atomları yerine azot, kükürt gibi atomların bulunmasıyla oluşan yapılar da taç eterler arasında değerlendirilmekte ve oksijen ihtiva eden taç eterlere benzer özellikler taşımaktadırlar.

Taç eterler Pedersen tarafından keşfedilmiş ve ilk olarak 18-taç-6 bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra taç eterlerin sentezi ve uygulamasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

Taç bileşikleri, başka bir yerden geçişine imkan vermeyecek şekilde (hücre duvarındaki membran gibi) *guest* moleküllere karşı *host* olarak rol oynarlar. Sodyum ve potasyum gibi bazı metalik atomlar halkanın merkezinden geçerken, bunlar kilitteki anahtara benzer bir şekilde halkadaki oksijen atomlarına bağlanırlar. Seçicilik derecesinin yüksek olması, taç bileşiklerine çözeltideki *guest* atomunu tanımasını ve etrafını sarmasını sağlar (Template etki).

Biyolojik model bileşikler gibi, taç eterler, nötral organik molekülleri ve inorganik iyonları kapsayan birçok *guest* ile etkileşme yapabilirler (Yi, 1997). Taç eterler, supramolekül kimyasındaki büyük öneminden (Lehn, 1988), fotokimya ile olan yakın ilişkisinden (Krzysztof, 2002), kataliz ve yeni bilimsel alanlarındaki uygulamalarından (Lu, 1994; Li, 1998; Jensen, 2002) dolayı durmadan gelişen bir ilgi alanına sahiptir.

Taç eterler, kandaki sodyum konsantrasyonunu ayarlamak ve çevredeki stronsiyum gibi radyoaktif elementleri uzaklaştırmak için “temizleyici” olarak da kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar, gelecekte deniz suyundan altın veya uranyumun ekstraksiyonu için taç eterlerin kullanılabileceğini iddia etmişlerdir (Dupont, 2004).



Şekil 1.12. Taç eterlerin yapısı

1.5. Kaliksarenler

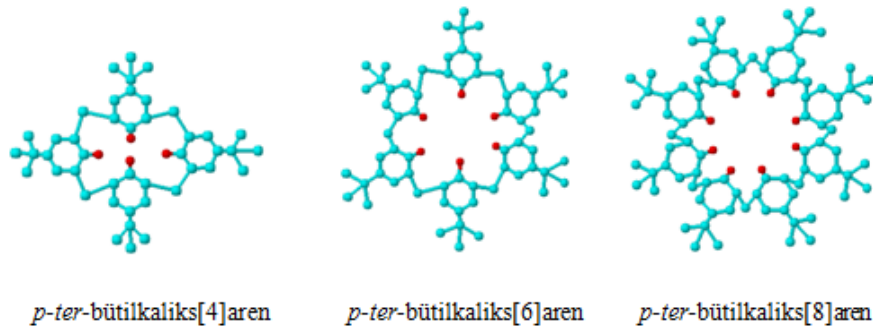
Supramoleküler kimyada kullanılan bileşik gruplarından taç eterler ve siklodekstrinler, birinci ve ikinci kuşak supramoleküller olarak tanımlanırken; bunlara benzer özellik göstermesinden dolayı kaliksarenler de, üçüncü kuşak supramoleküler bileşik sınıfı olarak tanımlanmaktadır (Gutsche, 1989). Siklodekstrinler; organik moleküller ile kompleks yapar ve suda çözünürken, taç eterler; metal iyonları ile güçlü kompleks oluştururlar. Kaliksaren türevleri ise; taç eter ve siklodekstrinlere benzer özellik göstermekle kalmayıp her ikisine ait özellikleri de kendi başına üzerinde barındırmaktadır. Bu bakımdan kaliksaren türevleri supramoleküler kimyada birinci ve ikinci kuşak supramoleküler bileşiklerden daha fazla ilgi görmüştür. Kaliksarenler; geçen yirmi yıl boyunca iyon ya da nötral moleküller için reseptör olmaları sebebiyle, blokların inşasında ya da moleküler yapı iskeletinde çok sık olarak kullanılan bileşiklerdendir (Lhotak, 1995). Kaliksarenler hemen hemen sınırsız türevlendirilebilme potansiyeline sahip, benzersiz üç boyutlu yapısıyla iyi bilinen makrosiklik bileşiklerdir (Vicens, 1991; Vicens, 1994; Gutsche, 1998). Molekül ağırlığı olarak organik kimyada, küçük organik bileşik gruplarının üyelerinden olan kaliksarenler, tek bir *host* (ev sahibi) molekülün bulundurduğu *guest* (konuk) için uygun bir boşluğa sahip olduğundan *host-guest* kompleks formu biçimine çok uygundur (Gutsche, 1982).

Kaliks[n]arenler, formaldehit ile *p*-süstitüe fenoller arasındaki kondensasyon reaksiyonu ile meydana getirilen, hidroksil gruplarına göre *orto* pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış, halkalı esnek yapıdaki oligomer bileşiklerdir (Gutsche, 1978). Bu türden bileşiklerin ilk ciddi sentezini Adolf von Bayer yapmış, daha sonra Leo Bäckeland bu işi ticari anlamda oldukça geliştirmiş ve kendi adına “Bakalit” adı verilen reçineyi bulmuştur. Bakalit ve benzeri maddeler kuvvetli plastik özelliğinde ve yalıtkan olduğundan özellikle elektrikli cihazlarda 1970’li yıllara kadar ihtiyacı başarıyla karşılamıştır. Bu araştırmalardan en önemlisi Avusturya Graz Üniversitesindeki Alois Zinke ve grubu tarafından ileri sürülmüştür. Zinke sentezlediği ürünün *p*-alkil fenolle formaldehitin reaksiyonu sonucunda oluşan lineer tetramerin halkalaşmasıyla elde edilen siklik tetramer yapıda ve saf olduğunu savunmuş (Zinke, 1944), fakat daha sonraki yıllarda Gutsche, elde edilen bu ürünün gerçekte bir tetramer değil, tetramer, heksamer ve oktamer ve bir miktarda lineer oligomer karışımı olduğunu ileri sürmüştür. (Gutsche 1981, 1983).

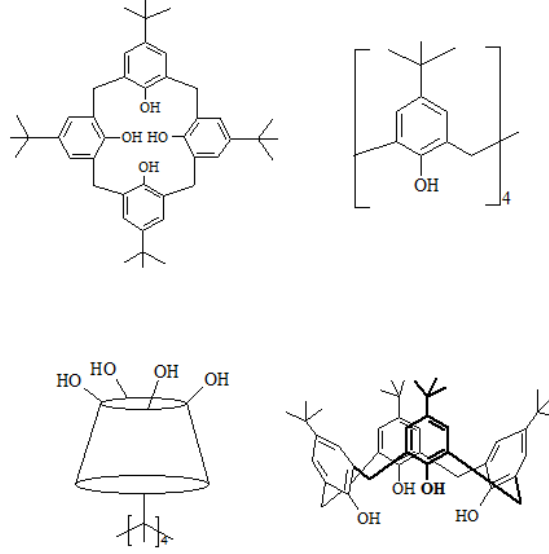
1970'lerin sonunda Zinke'nin metoduna benzer bir yöntem, Webster Groves adında Missouri'deki petrol şirketi tarafından patentlenmiştir (Gutsche, 1989).

Bu alandaki en önemli çalışmalar C. David Gutsche tarafından gerçekleştirilmiştir. Gutsche, çalışmalarını siklik oligomerik bileşikler üzerine yoğunlaştırmış ve bu türden siklik tetramerleri, biyoorganik reaksiyonlar için sentetik enzim mimikler olarak kullanmayı tasarlamıştır (Gutsche, 1989). Bu düşüncenin ilk pratik uygulamaları 1972'den beri Washington Üniversitesi'nde yapılmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda ise kaliksarenler, metal iyonlarının ve anyonların ekstraksiyonunda kullanılmıştır. Bu anyon ve katyonların faz-transfer katalizörlüğünde konuk molekülleri olarak kullanılmasıyla kaliksarenler supramoleküler kimyanın en ilgi çeken konularından biri olmuştur.

Kaliksarenlerin temel yapısı, metilen gruplarıyla bağlanarak belirli bir silindirik şekilli boşluk oluşturmak üzere tekrar eden fenolik birimlerden oluşur. Boşluğun dar olan hidroksil kısmı *lower rim* geniş olan kısmı ise *upper rim*, olarak tanımlanmıştır. Kolaylıkla fonksiyonlandırılabilirdikleri için, bu bileşikleri birçok fonksiyonel grup ve kimyasal özellikte sentezleyebilecek çok sayıda reaksiyon şeması türetilmiştir. Kaliksarenlerin kararsız üçlü ve nispeten kararlı tetramerik kaliks[4]arenden daha büyük hacimli ve daha esnek beşli, altılı, yedili ve sekizli bilinen üyeleri de mevcuttur. Kaliksarenlerin en yaygın olanı tetramer, hekzamer ve oktamer olanlardır (Şekil 1.13., Şekil 1.14.). Aynı zamanda 9-20 aralıklı halkası içeren çok daha büyük hacimli kaliksarenler izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Steward, 1999).



Şekil 1.13 . Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)



Şekil 1.14. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri

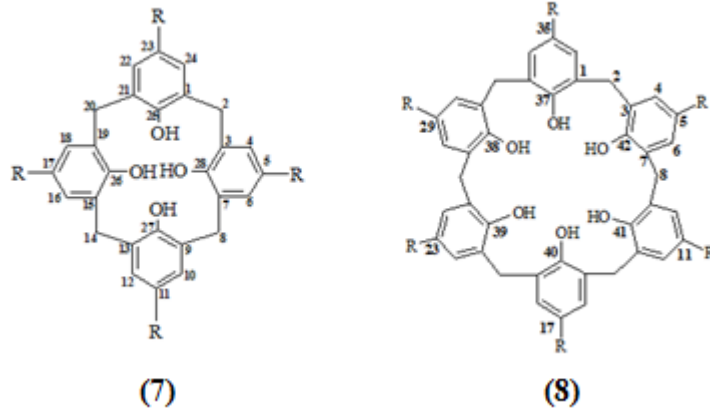
1.6. Kaliksarenlerin Adlandırılması

Kaliksarenler, yapı olarak siklodekstrinlere benzeyen “*metasiklofan*” sınıfına ait bileşiklerdir. Bu nedenle Patrick ve Egan (1977) köprülü aromatik bileşikler olan siklofanlara benzerliklerinden dolayı “*Metacyclophane*” olarak adlandırmışlardır. Ancak bu konuda çalışan pek çok kimyacı tarafından farklı şekillerde adlandırılmıştır. Kaliksarenleri ilk keşfeden Zinke ve ark. (1952) “*Cyclischen Mehrkernmethylenephenol verbindungen*” şeklinde, Hayes ve Hunter (1958) “*Cyclictetranuclear novolaks*” şeklinde ve Conforth ve ark. (1955) “*Tetrahydroxycyclotetra-m-benzylenes*” şeklinde adlandırmışlardır.

Bu bileşikleri IUPAC’a göre adlandırmak çok zor ve uzun olduğu için, bu bileşiklerin ilk olarak yapısını aydınlatan ve türevlerini sentezleyen Gutsche (1978) daha kısa ve pratik bir şekilde adlandırmış ve bu sistem IUPAC tarafından da kabul edilmiştir. Gutsche bu makrosikliklerin şeklini “*Calix Creator*” olarak bilinen Yunan vazosuna benzettiği için “*Calix[n]arenes*” adını vermiştir. Buna göre “*Calix*” kelimesi Yunancada vazo anlamına gelen “*Chalice*” kelimesinden türetilmiş, “*arene*” kelimesi ise organik kimya literatüründe aromatik halkayı ifade etmektedir. Köşeli parantezle gösterilen “*n*” de bu aromatik halkaların sayısını belirtmektedir.

Kaliksarenlerin türevlendirilmesiyle birlikte adlandırmayı sistematik hale getirmek için numaralandırma sistemi uygulanmıştır (Şekil 1.15.). Kaliksarenler

numaralandırıldıktan sonra adlandırılırken, fenolik birimlerin süstitüe olmuş kısımları kaliksarenin önüne yazılır. Örneğin Şekil 1.15.'de gösterilen (7) nolu bileşik “5,11,17,23-tetraalkil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren” şeklinde adlandırılırken (8) nolu bileşik “5,11,17,23,29,35-hekzaalkil-36,37,38,39,40,41,42-hekzahidroksikaliks[6]aren” şeklinde adlandırılır. Ancak bu iki bileşik daha kısa bir ifadeyle “*p*-alkilikaliks[4]aren” ve “*p*-alkilikaliks[6]aren” şeklinde de adlandırılabilir.



Şekil 1.15. *p*-alkilikaliks[*n*]arenlerin numaralandırması

1.7. Kaliksarenlerin Sentezi

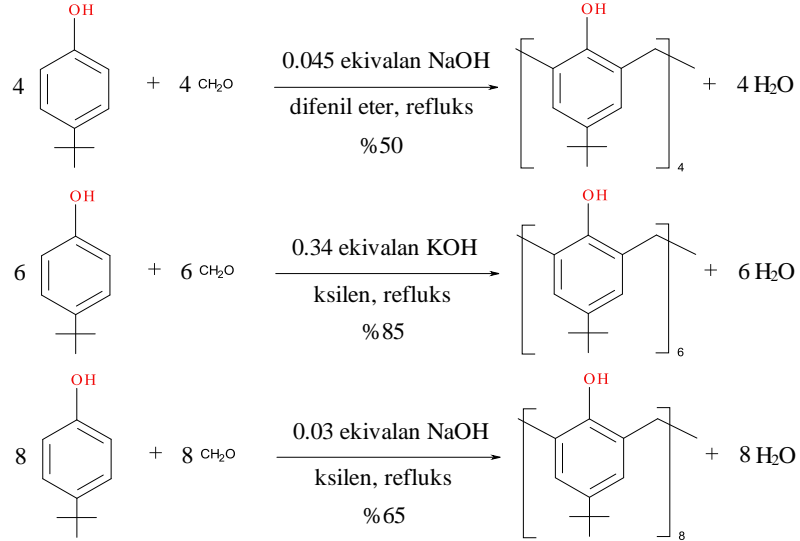
Kaliksarenlerin sentezi için kullanılan reaksiyon şartları üzerinde yapılan ve uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda fenol-formaldehit kondenzasyonunda fenol yerine *p*-süstitüe fenollerin kullanılması gerektiği, aksi takdirde hem *orto* hem de *para* konumundan bağlanmalar gerçekleşeceğinden çapraz bağlı polimerler elde edilebileceği ispatlanmıştır (Hultsch, 1950). Bu konuda çalışmalarını yoğunlaştıran Gutsche ve çalışma grubu özellikle halkalı tetramer, hekzamer ve oktamer şeklindeki kaliksaren 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 halen geçerli olan ve kaliksarenler üzerinde çalışan kimyacılar ışık tutan bir metot geliştirilmiş oldu (Gutsche, 1981, 1990).

1.7.1. 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 arkadaşları 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 arkadaşları ve Munch tarafından sıcaklığa bağlı olarak gerçekleştirilen NMR çalışmaları ile gösterildi. 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 sonucunda 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 *para*formaldehit ve 0.03 ekivalan NaOH ksilene (k.n. 145°C) eklenir ve karışım 4 saat geri akışlı destilasyon 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 *para*formaldehit ve 0.34 ekivalan (standart Petrolite prosedüründe kullanılan baz miktarının 10 katı kadar) KOH ksilene ilave edilir ve karışım yaklaşık 4 saat geri akışlı destilasyon 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 *para*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 1.16.).



Şekil 1.16. *p-ter*-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 kaynama düzeyinde ise büyük ölçüde siklik oktamer, difenil eterin kaynama seviyesinde ise siklik tetramer oluşur.

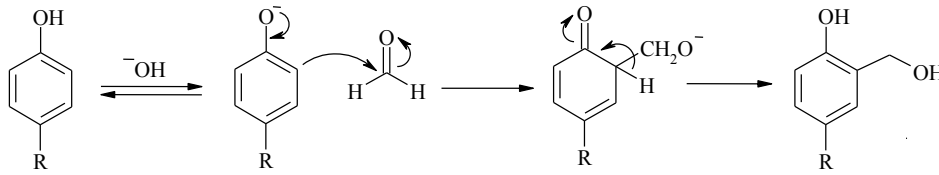
İkinci durumda oluşan lineer tetramerlerin ikişer tanesi halkalı oktamere dönüşür. Oluşan bu oktamer parçalanarak halkalı tetramere dönüşmektedir.

Kaliks[6]arenlerin oluşumunda ise bu bileşikler birden fazla yolla oluşabildiğinden çeşitli soru işaretleri bulunmaktadır. Lin (1986), az miktarda baz varlığında *p-ter*-bütilkaliks[8]aren siklik tetramerin, çok miktarda baz varlığında ise siklik heksamerin de oluştuğunu göstermiştir. Kullanılan fazla baz miktarının halkalaşma prosesini nasıl etkilediği hala belirsizliğini korumaktadır. Bu durum taç eter kimyasında oldukça iyi biçimde açıklanan “*template etki*” nin sonucunda olabilir. Siklik

hegzamer baz olarak RbOH kullanıldığında CsOH, KOH ya da NaOH kullanıldığı durumlara kıyasla 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 hegzamerde $2.0\text{-}2.9^{\circ}\text{A}$ ve halkalı oktamerde ise 4.5°A olduğu bulunmuştur ve sonuçta alkali metal hidroksitlerinin iyon çaplarına göre halkalı tetramer ve oktamer sentezi için LiOH ve NaOH, halkalı hegzamer sentezi için ise RbOH veya CsOH katyonlarının tercih edilmesi gereklidir.

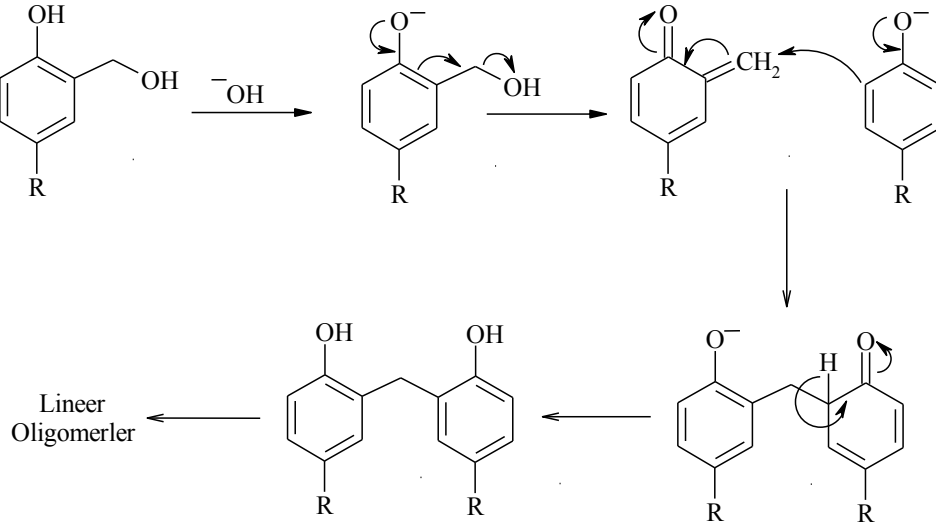
1.7.1.1. Bazik ortamda kaliksarenlerin sentez mekanizması

Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezlerinin ilk basamağında fenoksit iyonu oluşur ve bu nükleofil formaldehitin karbonil karbonuna saldırarak hidroksimetil fenol oluşturur (Şekil 1.17.).



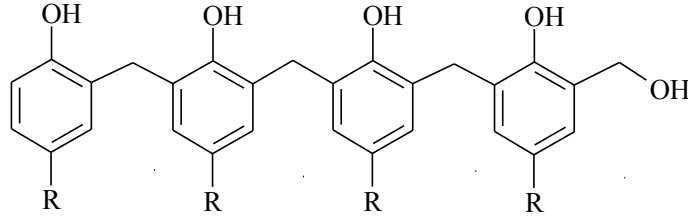
Şekil 1.17. Hidroksimetil fenolün oluşum mekanizması

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 1.18.).



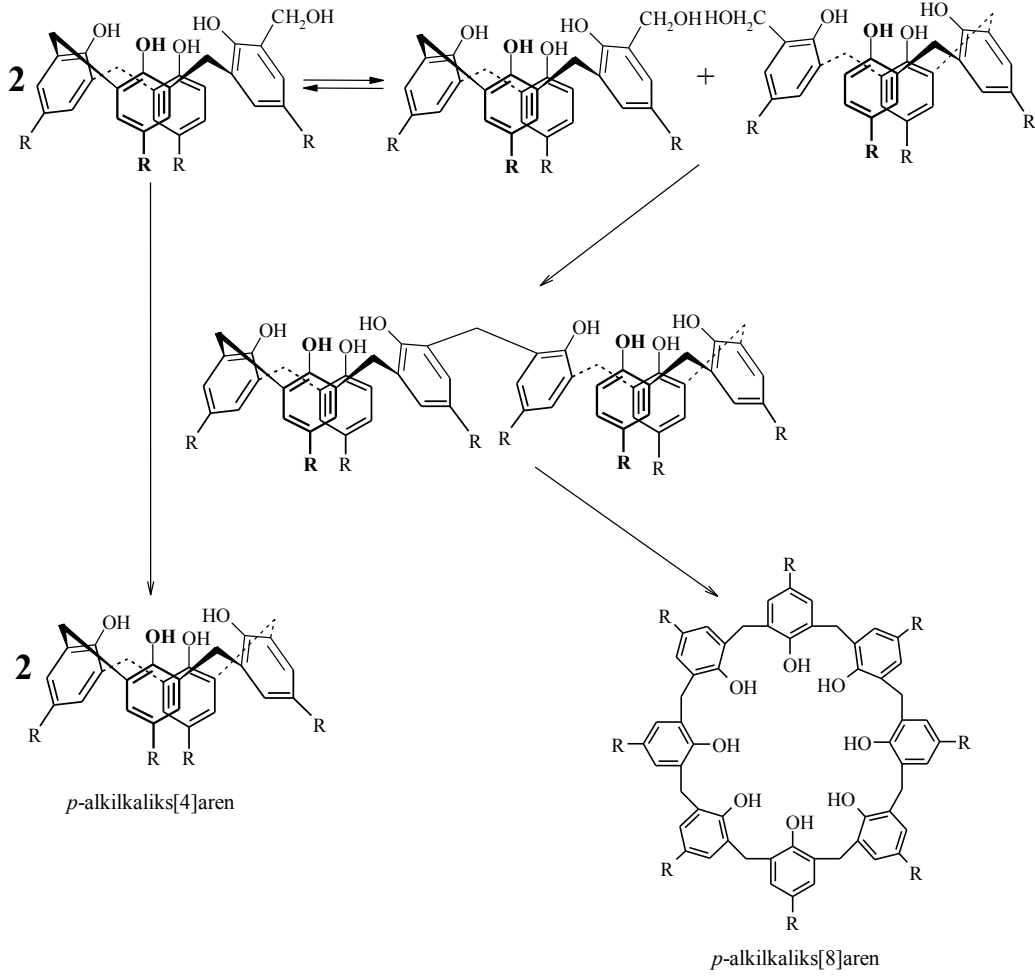
Şekil 1.18. Diarilmetil bileşiğinin oluşum basamağı

Oluşan dimerik yapı reaksiyonun devam etmesiyle önce trimerik sonra tetramerik yapıya dönüşür (Şekil 1.19.).



Şekil 1.19. 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 1.20.).



Şekil 1.20. Lineer tetramerin halkalı yapıdaki *p*-alkilikaliks[4]arene dönüşümü

1.7.2. Kaliksarenlerin asidik ortamda sentezi

p-alkilfenol ile formaldehitin reaksiyonunun asidik şartlar altında gerçekleştirilmesi halinde çok yüksek verimlerle lineer 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 şartlarının 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 verimlerle 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.

1.8. Kaliksarenlerin Konformasyonları

Araştırmacıların ilgisini çeken bir başka nokta da, kaliksarenlerin konformasyonlarıdır. Kaliksarenler, halkada bulunan hidroksi grupları ve *para* konumlarının birbirine olan durumuna göre, çeşitli konformasyonlar göstermektedir. Kaliksarenler yapılarında bulunan aromatik halka sayısına göre farklı konformasyon sayısına sahip olmaktadır. Kaliks[4]aren ‘*koni*’, ‘*kısmi koni*’, ‘*1,2-karşılıklı*’ ve ‘*1,3-karşılıklı*’ şeklinde 4 farklı konformasyon izomerine sahipken, kaliks[6]aren sekiz farklı konformasyona, kaliks[8]aren ise; onaltı farklı konformasyona sahiptir. Konformasyonları belirleyen etkenler arasında sentez aşamasında kullanılan çözücü, ortamın sıcaklığı ve kullanılan bazdaki metalin atom çapı gösterilebilir. Substitüe olmamış kaliksarenlerde bulunan fenolik hidroksi gruplarının tümü, oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde konformasyonel olarak hareketlilik gösterir. Ama kristal yapıda iken sadece *koni* konformasyonunda bulunduğu tespit edilmiştir (Gutsche, 1989). Bunun nedeni olarak, güçlü molekül içi hidrojen bağlarının yapıyı daha kararlı hale getirmesi gösterilebilir. Fakat fenolik OH’lar üzerinden hacimli alkil veya açıl grupları bağlanarak farklı konformasyonel izomerler oluşabilmektedir. Örneğin *p-ter*-bütil-tetra propoksi kaliksarenin uygun reaksiyon şartlarında 1:1 oranında *koni* ve *kısmi koni* konformasyonunda bulunduğu tespit edilmiştir (Araki, 1991). Başka bir örnek ise *p-ter*-bütil kaliksarenin fenolik OH’lardan aynı reaksiyon şartları altında tetra etoksi karbonilmetillenmesi ile (etil-esterleşmesi), sadece *koni* konformasyonunda ürün verdiği bulunmuştur (Ungaro, 1984, Arimura, 1987).

Kaliksarenlerin sentezinde kullanılan bazın metal iyonunun atom çapı da, konformasyonda etkilidir. Örneğin baz olarak NaH, Na₂CO₃ gibi atom çapı küçük olan bir metale sahip baz kullanıldığı zaman *koni* konformasyonunda, Cs₂CO₃ gibi atom çapı daha büyük bir metale sahip baz kullanıldığında, *1,3-karşılıklı* konformasyonda kaliksarenler elde edildiği tespit edilmiştir. *p-ter*-bütilkaliksarenin dört fenolik OH grubunun brompropan ile propillenmesinde baz olarak Li, Na, K gibi küçük atom çapına sahip alkali metallerin karbonatları kullanılırken reaksiyon vermediği, ancak Cs gibi büyük atom çapına sahip alkali metal karbonatı ile konformasyonel ürün karışımı verdiği görülmüştür. Bununla beraber aynı reaksiyon şartlarında *p-ter*-bütil kaliksarenin yine dört fenolik OH grubunun etil brom asetat ile etil esterleşmesinde; Li, Na, K ve Cs alkali metal karbonatları çeşitli konformasyonel oranlarda ürün vermektedir (Iwamoto, 1990) (Çizelge 1.1. ve 1.2.).

Çizelge 1.1.: *p-ter*-bütil kaliks[4]arenin brompropan ile reaksiyonunda baz-zaman-sıcaklık ilişkisi

| Baz | Çözücü | Sıcaklık (°C) | Zaman (saat) | Ürün %'si | Konformasyon Oranları | | |
|---------------------------------|--------|---------------|--------------|-----------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| | | | | | <i>Koni</i> | <i>Kısmi koni</i> | <i>1,2 Karşılıklı</i> |
| NaH | THF | 67 | 1 | 100 | 45 | 55 | 0 |
| Li ₂ CO ₃ | DMF | 70 | 78 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Na ₂ CO ₃ | DMF | 70 | 78 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| K ₂ CO ₃ | DMF | 70 | 78 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cs ₂ CO ₃ | DMF | 70 | 3 | 100 | 58 | 34 | 9 |

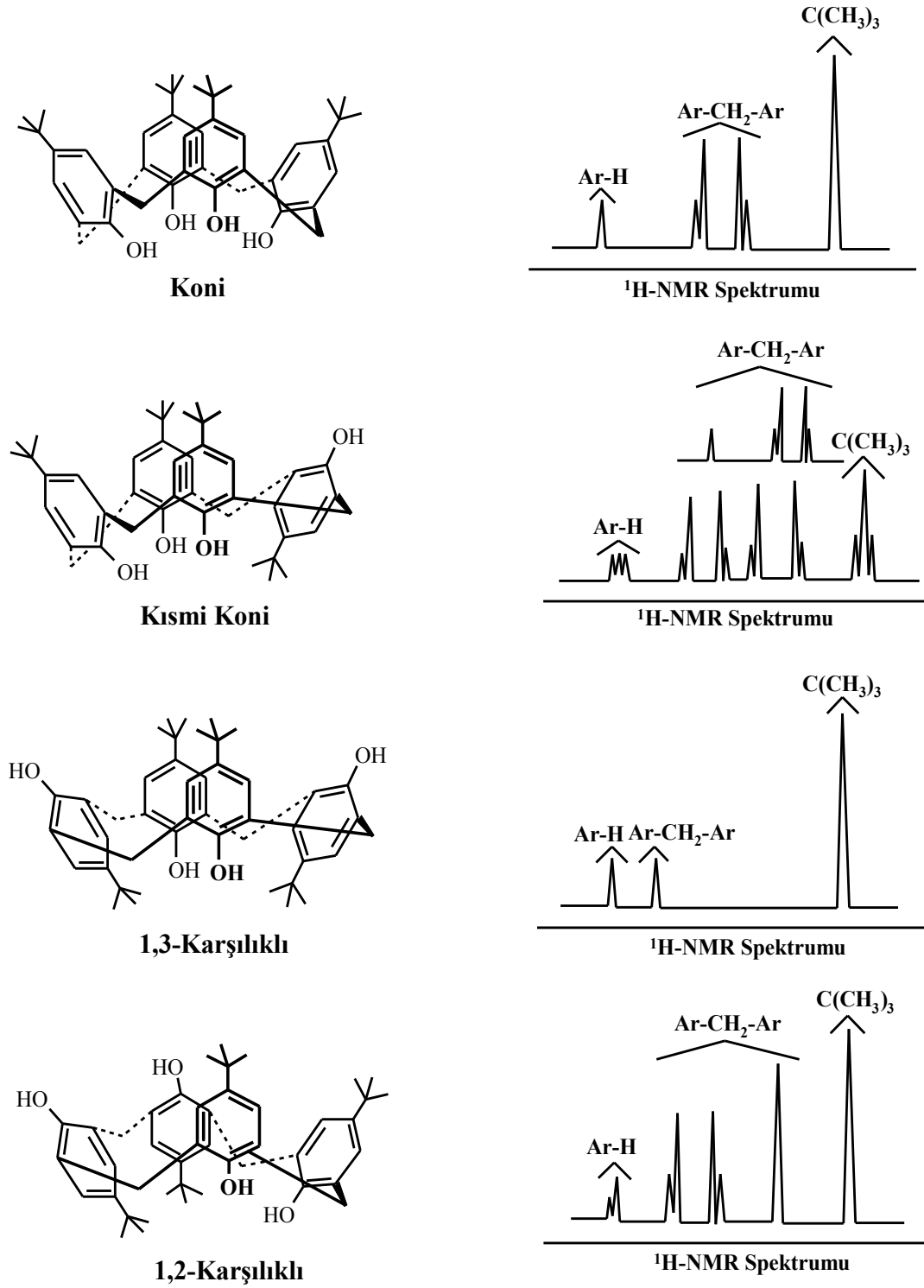
Kaliksaren türevleri aprotik çözücüler ile kompleks oluşturdıklarından; konformasyon dönüşüm hızının azaldığı görülür. Burada fenolik OH'lardaki hidrojen bağları konformasyona durağanlık (rijitlik) sağlar. Ancak protik çözücüler içerisinde kaliksarenler çözüldüğünde, bu çözücüler molekül içi hidrojen bağlarını zayıflattıkları için konformasyon dönüşüm hızını artırır. Kaliksarenlerin konformasyon dönüşüm hızını etkileyen faktörler arasında sıcaklık ve *guest* (konuk) molekül de sıralanabilir. Çeşitli sıcaklıklarda kaliksaren türevleri farklı konformasyona sahip olmaktadır (Gutsche, 1985). *Guest* (konuk) molekülün kaliksarenler tarafından yakalanmasıyla konformasyon, birleşme sıcaklığına ve ortamın konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir.

Çizelge 1.2.: *p-ter*-bütil kaliks[4]arenin etil brom asetat ile reaksiyonunda baz-zaman-sıcaklık ilişkisi

| Baz | Çözücü | Sıcaklık (°C) | Zaman (saat) | Ürün %'si | Konformasyon Oranları | |
|---------------------------------|--------|---------------|--------------|-----------|-----------------------|-------------------|
| | | | | | <i>Koni</i> | <i>Kısmi koni</i> |
| NaH | THF | 67 | 1 | 96 | 100 | 0 |
| Li ₂ CO ₃ | DMF | 70 | 45 | 22 | 100 | 0 |
| Na ₂ CO ₃ | DMF | 70 | 6 | 100 | 88 | 12 |
| K ₂ CO ₃ | DMF | 70 | 8 | 100 | 84 | 16 |
| Cs ₂ CO ₃ | DMF | 70 | 3 | 100 | 27 | 73 |
| Li ₂ CO ₃ | Aseton | 56 | 45 | 0 | 0 | 0 |
| Na ₂ CO ₃ | Aseton | 56 | 22 | 59 | 100 | 0 |
| K ₂ CO ₃ | Aseton | 56 | 22 | 99 | 96 | 3 |
| Cs ₂ CO ₃ | Aseton | 56 | 1 | 100 | 0 | 100 |

Öyle ki Arimura ve ark., suda çözünebilen *p*-sülfonat kaliks[4]aren sodyum tuzu bileşimini sentezlemişler ve bu bileşik üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda konformasyonu sabit (kararlı) hale getirmek için, Cs⁺ gibi büyük atom çapına sahip atomlar seyreltik ortamda daha etkili iken; Li⁺ gibi küçük çaplı atomlar derişik ortamlarda daha etkin olduğunu göstermişlerdir. *Lower rim* üzerinden kaliksarenlerin boşluğuna giren ve fenolik OH'lar ile ilgilenen bu alkali metal katyonları buraya güçlüce bağlanır. Bu bağlanma sırasında sıvı sistemde elektrostatik metal-oksi anyon bağı ile *koni* konformasyon kararlılığında kritik bir rol oynamaktadır (Arimura, 1987).

Kaliksarenlerin hangi konformasyonda olduğu ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları ile anlaşılır. ¹H NMR'da kaliksarenlerde bulunan aril halkaları arasındaki metilen (Ar-CH₂-Ar) köprülerinin verdiği sinyal desenlerine bakılarak konformasyonlar birbirinden ayırt edilmektedir. Metilen köprüleri ¹H NMR spektrumlarında 3.5–4.5 ppm de, ¹³C NMR 31-33 ppm de sinyaller vermektedir (Çizelge 1.3. ve Şekil 1.21.).



Şekil 1.21. *p-ter*-bütil kaliks[4]arenin dört farklı karakteristik konformasyonları ve ^1H NMR spektrumları

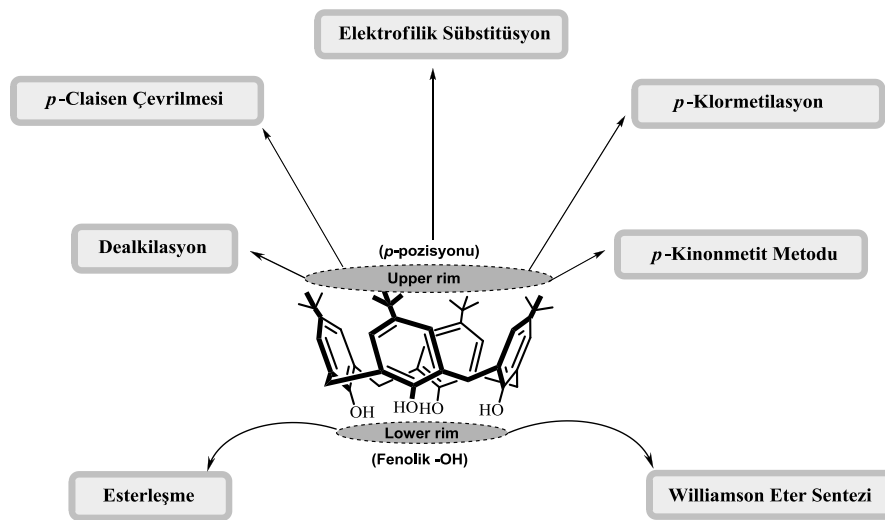
Kaliksarenlerin konformasyonunu daha sınırlı hale getirmek için; gerek yapıda bulunan boş hidroksi gruplarını daha büyük hacimli gruplar ile fonksiyonlandırmak, gerekse *para* pozisyonundan kaliksarenleri fonksiyonlandırmak konformasyon dönüşüm hızını daha kararlı hale getirecektir.

Çizelge 1.3. Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarına ait ^1H NMR spektrumları

| Konformasyon | Ar-CH ₂ -Ar protonlarına ait sinyaller |
|----------------|---|
| Koni | Bir çift dublet |
| Kısmi koni | İki çift dublet (1:1) veya bir çift dublet ve bir singlet (1:1) |
| 1,2 karşılıklı | Bir singlet ve iki dublet (1:1) |
| 1,3 karşılıklı | Bir singlet |

1.9. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin diğer makrosiklik bileşiklerle karşılaştırıldığında önemli bir avantajı da çok kolay fonksiyonlandırılabilirlerdir. Kaliksarenlerin modifikasyonu ile kaliksaren iskeletine farklı fonksiyonel gruplar bağlanabilir ve böylece hem yeni konak türleri oluşturulur hem de konformasyon kontrolü sağlanmış olur. Konformasyon kontrolünün sağlanması özellikle konak-konuk tipi kompleksleşmelerde oldukça önemlidir. Kaliksarenlerin fenolik -OH gruplarının bulunduğu ve dar olan kısma "lower rim", geniş olan ve aril halkalarının *para* pozisyonunun bulunduğu kısma ise "upper rim" adı verilmiştir (Şekil 1.22.).



Şekil 1.22. *p-ter*-bütikaliks[4]aren'in *p*-konumunun ve fenolik OH'larının şematik gösterimi ve bu konumlar üzerinden fonksiyonlandırılması

1.9.1. Fenolik –OH'lar (*Lower rim*) üzerinden fonksiyonlandırma

Kaliksarenler, fenolik –OH gruplarının bulunduğu konumlarından daha az modifiye edilmiş olsa da fenolik oksijen bölgesinden süstitüe olmuş kaliksarenlerin uygulamaları fenolik birimlerin *para* pozisyonundan (*upper rim*) olanlarla karşılaştırıldığında çok daha fazladır. Süstitüsyondan sonra boşluğun genişlemesi nedeniyle *lower rim*, ağır metaller ve organik moleküller gibi daha büyük birimlerin kompleksleşmesini kolaylaştırır. Kaliksarenlerin fenolik hidroksil grupları, yeni grupların bağlanması ve moleküllerin kompleksleşme özelliklerinin ayarlanmasında oldukça önemli işlev görür. Fenolik –OH gruplarının bulunduğu kısımdan yapılan ilk çalışmalar alkilasyon ve açılasyon reaksiyonlarıdır (Iwamoto ve ark., 1991; Harada ve ark., 1992; Arduini ve ark., 1995).

Kaliks[n]arenlerin güçlü bir bazla (NaH) DMF içerisinde ve aşırı alkilleme reaktifi varlığındaki reaksiyonu genellikle kaliks[n]arenlerin tamamen *o*-alkilasyonuna yol açar. Bazı durumlarda yüksek sıcaklık gerekebilir. Allil bromür, benzil ya da pikolil klorür (ya da bromür) ya da bromo asetatlar gibi daha etkili reaktifler ise baz olarak karbonatlar kullanarak aseton ya da asetonitril içerisinde geri soğutucu altında kaynatılarak bağlanabilir.

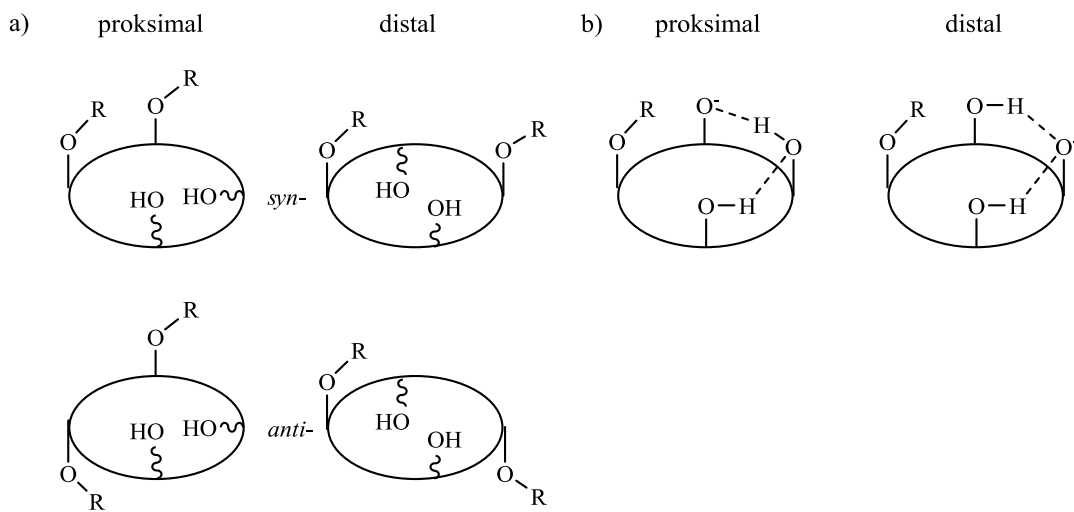
Kaliks[4]arenler daha önce de belirtildiği gibi uygun hacimdeki *o*-alkil ve *o*-açıl gruplarının bağlanmasıyla dört konformasyonun birinde sabitlenebilir. Bu durum alkil grupları için etilden büyük ve ester grupları için de asetilden büyük olanlar için geçerlidir. Belli bir izomerin oluşması genel olarak;

- Reaksiyon şartlarına (baz, çözücü, sıcaklık)
- Bağlanacak fonksiyonel gruba
- Fenolik birimlerin *p*-pozisyonundaki süstitüentlere bağlıdır.

Kaliksarenlerin mono eter ya da ester türevlerini elde edebilmek için 1.1 mol zayıf baz (K_2CO_3 asetonitril içerisinde veya CsF, DMF içerisinde) ve 1.1 mol alkilleme ya da açılleme reaktifi kullanmak gereklidir (Groenen ve ark., 1991; Iwamoto ve Shinkai, 1992). Mono eterleri elde etmenin bir diğer yolu ise daha kolay elde edilebilen di- ya da tetraeterlerin 1 ya da 3 mol trimetilsilil iyodür ile seçici parçalanmasıdır (Casnati ve ark., 1991).

Kaliks[4]arenin yalnızca iki hidroksi grubunun fonksiyonlandırılması iki regioizomerin (*1,2*- ya da *1,3*-) ve yeterince hacimli gruplar için iki konformasyonel izomerlerin (*syn/anti*) oluşumuna yol açar (Şekil 1.23.). Aseton veya asetonitril

çözücüleri içerisinde Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi zayıf bazlar kullanıldığı zaman 1,3-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilir (Collins ve ark., 1989; Collins ve ark., 1991). Eğer mono süstitüe bir türev bu şartlar altında reaksiyona sokulursa aynı ya da farklı R gruplarını içeren 1,3-dieterler ya da esterler de sentezlenebilir. Bu tip bir seçicilik, komşu hidroksi gruplarıyla oluşturulan iki hidrojen bağı ile kararlı kılınan monoeter türevinin monoanyon ara ürününün oluşumuyla açıklanabilir (Podoprygorina, 2006). DMF veya THF içerisinde NaH gibi güçlü bazlar kullanıldığında ise 1,2-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilir (Bottino ve ark., 1989; Ferguson ve ark., 1994; Boyko ve ark., 2004).

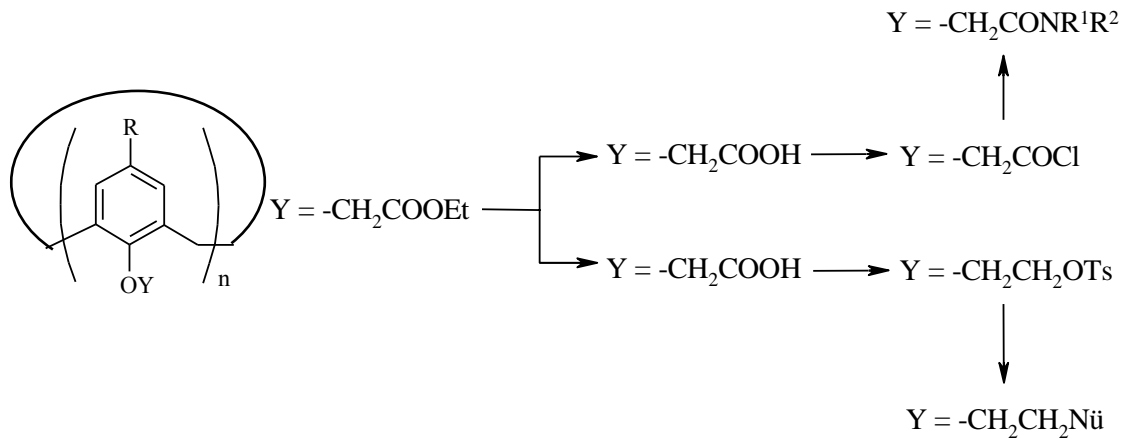


Şekil 1.23. a) Di-*o*-fonksiyonlandırılmış kaliks[4]arenler ve konformasyonel izomerlerinin şematik gösterimi; **b)** monoanyon ara ürünleri

DMF içerisinde $\text{Ba}(\text{OH})_2$ kullanılarak trifonksiyonlu kaliksaren türevleri, aseton veya asetonitril içerisinde, NaOH, K_2CO_3 veya Cs_2CO_3 kullanılarak, *koni*, *kısmi koni* ve 1,3-karşılıklı konformasyona sahip tetrafonksiyonlu kaliksaren türevleri elde edilebilir (Shinkai ve ark., 1990; Groenen ve ark., 1991).

Eter bağlarıyla fenolik -OH bölgelerine bağlanan fonksiyonel gruplara ileri modifikasyonlar da uygulanabilir (Şekil 1.24.). Bunun en önemli uygulaması - CH_2COOEt grubudur ve yeniden esterleşme ya da açılasyon ile ya da ester grubunun indirgenerek tosillenmesi ve çeşitli nükleofillerle yer değiştirilmesi ile birçok farklı grubun kaliksaren iskeletine fenolik oksijenden bağlanmasına olanak sağlar (Tabakci ve ark., 2003; Tabakci ve ark., 2005; Erdemir ve ark., 2006; Demirtas ve ark., 2009). Kaliks[4]arenin ester türevlerinin aminoliz reaksiyonu ile amid türevlerine

dönüştürülmesi ile ilgili yapılan çalışmalar da oldukça yaygındır (Bitter ve ark., 1997; Bozkurt ve ark., 2005; Yılmaz ve ark., 2007; Durmaz ve ark., 2007).



Şekil 1.24. Ester grubu taşıyan kaliks[n]arenlerin çeşitli şekillerde türevlendirilmesi

Kaliks[4]arenin fenolik –OH kısımlarının bulunduğu bölgeden uygun reaktiflerle etkileştirilmesi ile köprülü türevleri de hazırlanabilir. Genel olarak yapılan çalışmalar 1,2- ve 1,3- kaliks[4]taç eter türevlerinin eldesi için ditosilat türevleriyle yapılan *o*-alkilasyondur (Casnati ve ark., 2001). Taç eter halkası içeren dihidroksi kaliksarenler mono ya da difonksiyonel reaktiflerle etkileştirilerek tekrar alkilenebilir. Bu sayede iki köprülü (bistaç) kaliksarenler hazırlanabilir. Reaksiyon şartlarına göre ürünler *koni* ya da 1,3-karşılıklı konformasyonda olabilir (Asfari ve ark., 1995; Koh ve ark., 1995; Talanova ve ark., 2005).

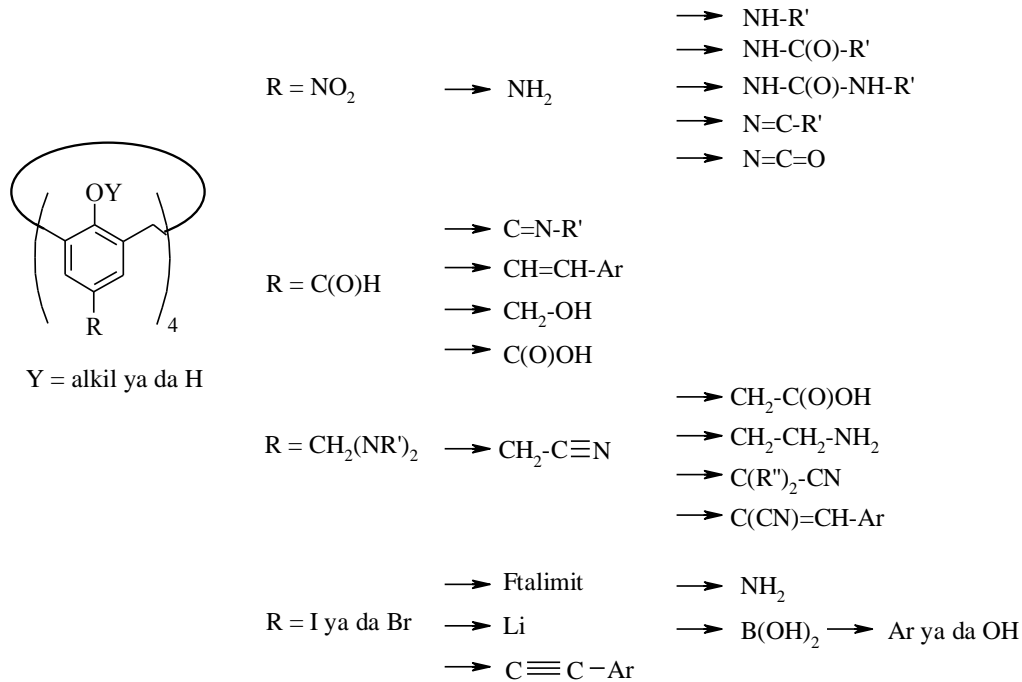
1.9.2. Fenolik birimlerin *para* pozisyonları (*upper rim*) üzerinden fonksiyonlandırma

Kaliksarenlerin *para* pozisyonundaki *ter*-bütil grupları toluen içerisinde AlCl₃ kullanılarak *trans*-bütilasyon olarak bilinen bir yöntemle giderilebilir (Gutsche ve ark., 1985; Gutsche ve Lin, 1986). Burada toluen hem bir çözücü hem de bir akseptör olarak işlev görür. Fenolik birimlerin *para*-pozisyonları daha sonra elektrofilik süstitüsyon ya da çevrilme reaksiyonları ile fonksiyonlandırılabilir. Bu fonksiyonlandırmalar arasında halojenasyon (Gutsche ve ark., 1985; Arduini ve ark., 1990), sülfolama (Gutsche ve ark., 1985; Shinkai ve ark., 1986), nitrolama (Rudkevich ve ark., 1994; Zheng ve ark., 1997), açılme (Gutsche, 1986), klorsülfolama (Morzherin, 1993), diazonyum tuzları

bağlama (Shinkai ve ark., 1990; Morita ve ark., 1992; Deligöz ve Ercan, 2002; Tilki ve ark., 2005), klormetilasyon (Almi ve ark., 1989; Van Loon ve ark., 1990; Paek ve ark., 2001), formilasyon (Arduini ve ark., 1995; Arora ve ark., 2002; Sartori ve ark., 2003), aminometilasyon (Gutsche ve Nam, 1988) reaksiyonları en önemli örneklerdendir. Ayrıca *p-ter*-bütil gruplarının *ipso*-sülfolama (Atwood ve Bott, 1991), *ipso*-asetilleme (Yao ve ark., 1998) ve *ipso*-nitrolama (Wang ve ark., 1999) gibi *ipso*-süstitüsyonu da araştırılmıştır.

Fenolik birimlerin *para* pozisyonlarından fonksiyonlandırma için kullanılan metotlardan *p*-Claisen çevrilmesi metodunda ise, fenolik oksijene bağlanmış olan allil eter gruplarının *p*-pozisyonuna transferi gerçekleştirilir (Gutsche ve Levine, 1982). Elde edilen çift bağa katılmalar sonucu farklı fonksiyonel gruplara dönüşüm sağlanabilmektedir.

Kaliksarenlerin *para*-pozisyonuna elektrofilik süstitüsyon ile bağlanan gruplar başka gruplarla yer değiştirilebilir ya da daha ileri modifikasyonlara tabi tutulabilir (Şekil 1.25.).



Şekil 1.25. *para*-pozisyonundan türevlendirilmiş kaliks[4]arene yeni grupların bağlanması

Kaliksarenin *para*-formil türevlerinin kiral ya da akiral aminlerle reaksiyonu ile kaliksarenin Schiff bazı türevleri elde edilebilir (Ediz ve ark., 2004; Karaküçük ve ark.,

2005; Durmaz ve ark., 2007; Şahin ve ark., 2010). Formil grupları karboksilik asit gruplarına da yükseltgenabilir (Vreekamp ve ark., 1996; Struck ve ark., 1997).

1.10. Kaliksarenlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

1.10.1. Erime noktaları

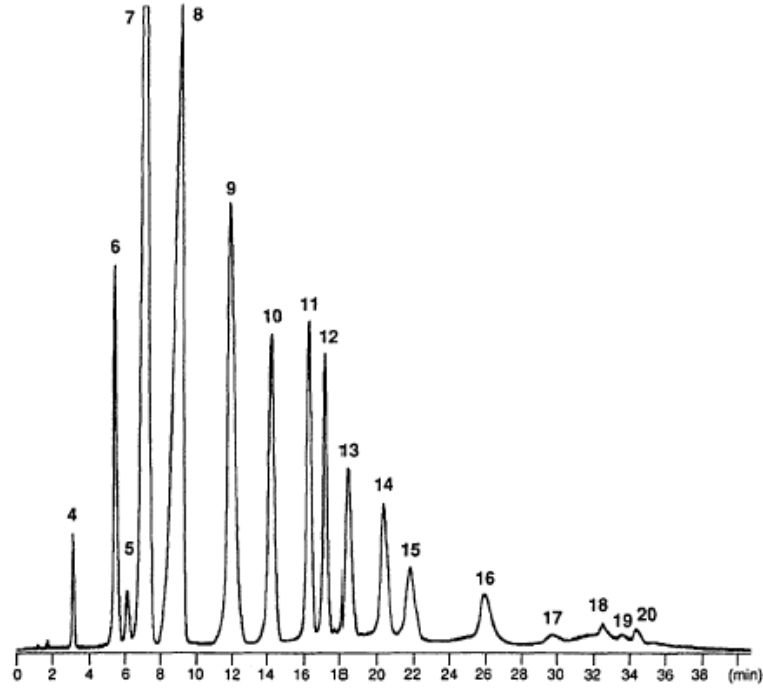
Özellikle serbest hidroksil grubuna sahip kaliksarenlerin yüksek erime noktalarına sahip olması kaliksaren kimyası için oldukça önemlidir. Çoğu kaliksaren 300°C'nin üzerinde erime noktasına sahiptir ki bu onların termal olarak kararlı olduklarının bir göstergesidir (Gutsche ve ark., 1981). Türevlendirme ile erime noktası değişir. Örneğin, kaliksarenlerin ester ve eter türevlerinin erime noktaları 220°C civarındadır (Bohmer ve ark., 1987).

1.10.2. Çözünürlükleri

Kaliksaren türevlerinin çoğu birçok organik çözücüde bir miktar çözünürken suda genellikle çözünmezler (Gutsche, 1989). Bu özellik onların ayrılması, saflaştırılması ve karakterizasyonunu zorlaştırır. Ancak kloroform, metilen klorür, piridin, karbon disülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeterli miktarda çözünürler ve bu özellik çözelti içerisinde spektroskopik ölçümlere olanak sağlar (Zhang, 1997).

1.10.3. HPLC analizleri

Kaliksarenlerin sentezi özellikle tek basamaklı prosedürlerle gerçekleştirildiğinde genellikle bileşenlerinin ayrılması gereken bir karışım elde edilir. Ancak, *p-ter*-bütilkaliks [4], [6] ve [8] arenlerin tek basamaklı sentezi gibi bazı durumlarda basit kristallendirme yeterlidir. Fakat diğer birçok durumda flaş kromatografi ve HPLC gibi kromatografik prosedürler gereklidir (Gutsche, 1989). Şekil 1.26.'da gösterilen bir ters faz HPLC analizi özellikle daha büyük üyeli kaliksarenlerin ayrılmasında oldukça kullanışlıdır.



Şekil 1.26. *p-ter*-butil kaliks[n]aren karışımının HPLC analizi (Pikler üzerindeki numaralar n sayısının değerini göstermektedir)

1.10.4. pK_a değerleri

Kaliksarenler, monomerik fenolik benzerlerinden önemli ölçüde daha asidiktirler. Ancak pK_a değerlerinin kesin ölçümleri bazı zorluklara sahiptir. Shinkai ve ark. (1991) hem potansiyometrik hem de spektrofotometrik metotlarla *p*-pozisyonlarında $SO_2N(CH_2CH_2OH)_2$ veya NO_2 grupları taşıyan kaliks[4]arenlerin pK_a değerlerini suda ölçmüşler ve bu değerleri benzer monomer ve trimerlerle karşılaştırmışlardır. Bu değerler Çizelge 1.4.'de verilmiştir.

Çizelge 1.4. Kaliks[4]arenler ve onların lineer trimer ve monomerlerinin pK_a değerleri

| Bileşik | pK_1 | pK_2 | pK_3 | pK_4 |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| 4 $SO_2N(CH_2CH_2OH)_2$ | 0.8 ± 0.3 | 9.7 ± 0.1 | Yak. 12.5 | >14 |
| Lineer trimer | 4.71 ± 0.05 | 8.27 ± 0.05 | 11.61 ± 0.1 | |
| Monomer | 8.25 ± 0.03 | | | |
| 4 NO_2 | 2.9 ± 0.3 | 10.9 ± 0.1 | 12.3 ± 0.2 | >14 |
| Lineer trimer | 3.6 ± 0.1 | 10.6 ± 0.1 | Yak. 12.5 | |
| Monomer | 8.67 ± 0.03 | | | |

1.10.5. Spektroskopik özellikleri

Kaliksarenlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin araştırılmasında Ultraviyole (UV), Infrared Spektroskopisi (IR), Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), X-ray Kristalografisi, Kütle Spektroskopisi (MS) ve Floresans Spektroskopisi gibi çeşitli metotlar başarıyla kullanılmıştır. Kaliksarenlerin UV spektrumları incelendiğinde 280 nm civarında güçlü bir absorbans görülür ki bu durum yapıda yer alan fenol gruplarından kaynaklanmaktadır (Kammerer ve ark., 1981).

Kaliksarenlerin IR spektrumlarında parmak izi bölgeleri (900–1500 cm^{-1}) genellikle aynıdır. Ayrıca fenolik –OH gruplarına ait titreşim pikleri 3100–3500 cm^{-1} 'de görülür. Bu düşük frekans ve spektrumlardaki yayvanlık bu makrosiklik bileşiklerde bulunan molekül içi güçlü hidrojen bağlarının varlığından kaynaklanmaktadır (Keller ve ark., 1987).

Kaliksarenlerin yapılarının analizinde ve konformasyonlarının tespitinde en kullanışlı metot şüphesiz NMR spektroskopisidir. ^1H NMR spektrumunda hidroksil gruplarındaki protonların beklenmeyen aşağı alana kayması ile 10 ppm civarında rezonans olması molekül içi güçlü hidrojen bağlarının oluştuğunu göstermektedir. Kaliks[4]aren için *para* pozisyonundaki *tersiyer* bütül gruplarına ait hidrojenler yüksek sıcaklıkta singlet verirken düşük sıcaklıklarda bir çift dublet verir. Köprü – CH_2 protonlarının rezonansları kaliksarenlerin konformasyonları hakkında önemli bilgiler sağlar (Çizelge 1.3.).

Kaliksarenlerin molekül kütlelerinin belirlenmesinde kütle spektroskopisi kullanılırken, katı halde konformasyonlarının belirlenmesinde ise X-ray kristalografisi kullanılmıştır (Bott ve ark., 1986).

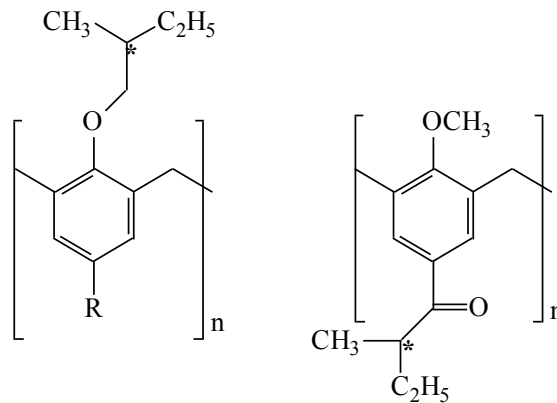
1.11. Kiral Kaliksarenler

Bölüm 1.1.'de açıklandığı gibi 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 diğer enantiyomeri etkili olmaz ya da ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir. Bu nedenle biyolojik sistem ve belirli ilaçlar arasındaki kiral tanıma oldukça önemlidir. Bunun sonucu olarak ilaçların etki sistemleri üzerindeki çalışmaların birçoğu kiral seçicilik üzerinedir. Siklodekstrinler kiral süstitüentler içerdiğinden kiral seçicilik için ideal

moleküllerdir. Çünkü kiral moleküllerin reaksiyonlarını katalizlemesinin yanısıra asimetric *host* moleküllerle kompleks yapabilirler.

Yapısı siklodekstrinlere çok benzeyen ve enzim mimik özellik gösterebilen kaliksarenlerin de en önemli türevleri 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 substituentlerin bağlanmasıyla elde edilirler. Bu türden kiral kaliksarenleri ilk olarak Shinkai ve ark. (1987) sentezlemişlerdir (Şekil 1.27.). 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 substituent bağlı kaliksaren türevleri; kiral maddelerin saflığının belirlenmesi, enantiyomerlerin ayrılması, kiral organik *guest* 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 1.27. Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler

1.11.1. Moleküler asimetri

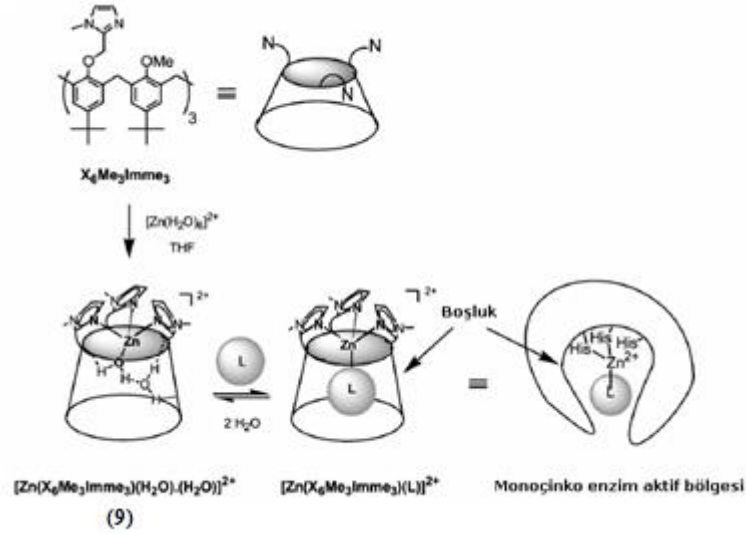
Koni konformasyonunda aril birimleri üzerinde en az üç farklı bileşenin bulunması ya da iki farklı aril grubunun bunlardan birinin diğer aromatik halkalara göre “*anti*” konumunda (örneğin, kısmi *koni* konformasyonu) olması kaliksarene moleküler simetri kazandırır. *Lower rime* bağlanan bileşenlerin etil grubundan daha hacimli olması gerekir. Eğer bu şekilde olmazsa, yavaş halka-dönüşüm prosesinden dolayı rasemleşme meydana gelebilir. Bununla beraber, hacimli gruplar *koni* konformasyonunun dışında diğer konformasyonların da oluşmasına neden olabilir.

1.12. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

1.12.1. 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.

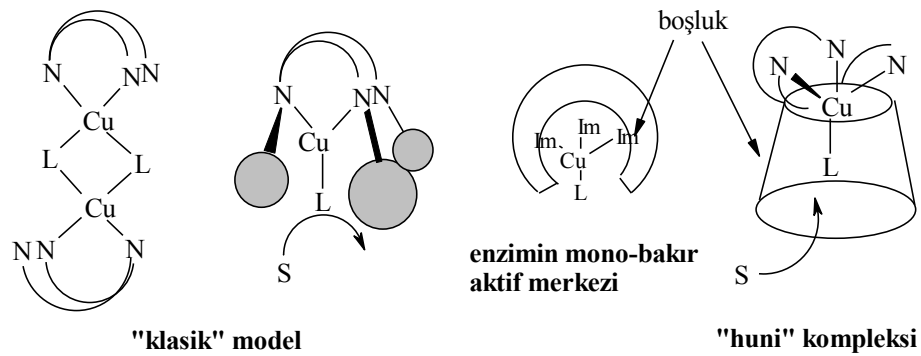
Seneque ve ark. (2003), kaliks[6]aren türevi sentezlemiş ve bu yapının enzim mimik özelliğini göstermiştir (Şekil 1.28.). (9) nolu bileşik, çinko ile $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$ kasyonu halinde) kompleks oluşturarak, nötral moleküller için yüksek duyarlılığa sahip reseptörlük yapmaktadır. 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 1.28. Kaliks[6]aren bazlı biyomimetik çinko komplekslerinin sentetik şeması

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

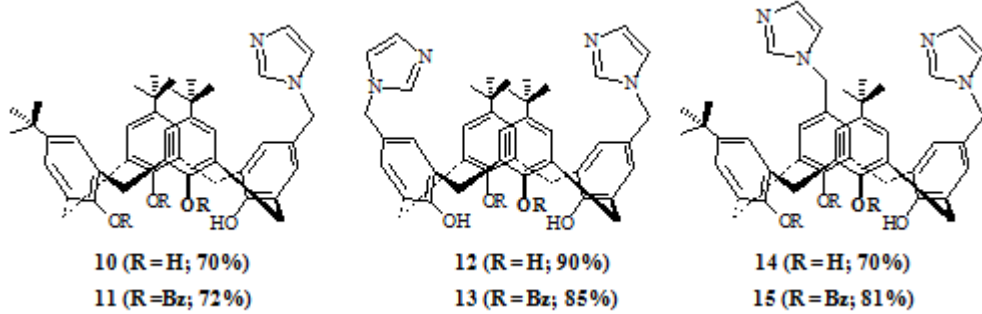
Benzer bir çalışmada, üç piridin veya üç imidazol halkası içeren bakır metali etrafında koordine olmuş kaliks[6]aren bazlı mono-bakır model enzimleri sentezlemişler ve piridin bazlı olan Cu (II) kompleksinin aromatik bileşikler ve alkollerin yükseltgenmesi için ilginç bir katalizör olduğunu bulmuşlardır (Şekil 1.29.).



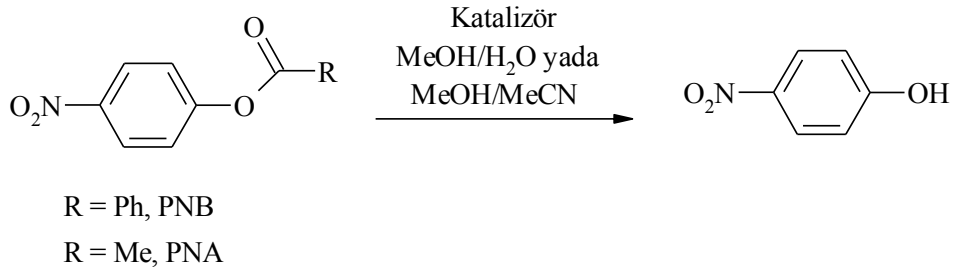
Şekil 1.29. Mono-bakır enzimlerinin aktif merkezinin modelleri

Dospil ve ark. (2001), kaliks[4]arenin *upper rimi* üzerine farklı pozisyonlarda imidazol grupları bağlamışlar ve tampon çözeltisi içerisinde *p*-nitrofenilester

bileşiğinden *p*-nitrofenolü elde etmek için açıltransferaz enzimine benzer şekilde katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 1.30. ve Şekil 1.31.).



Şekil 1.30. Açıltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri

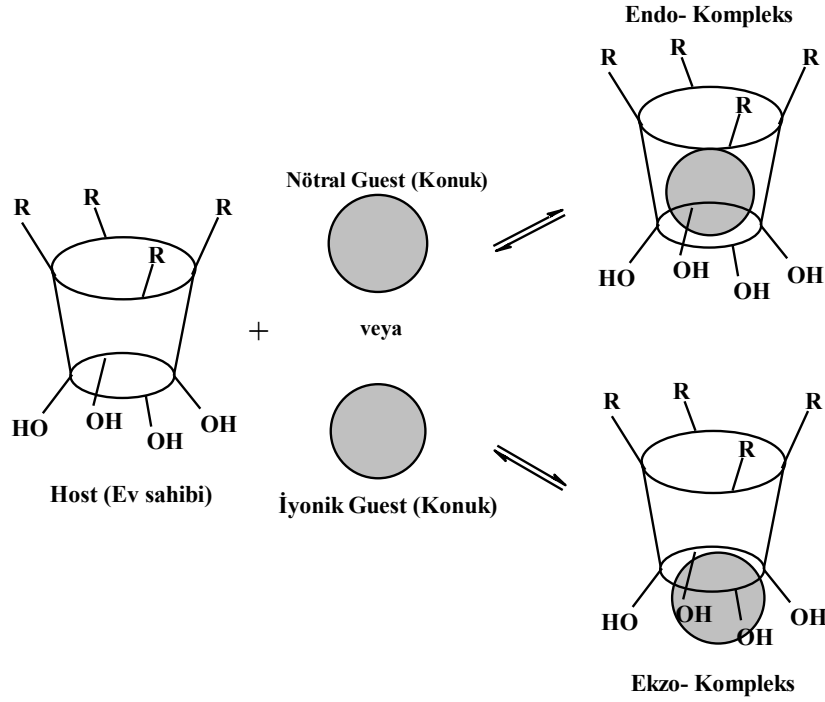


Şekil 1.31. 10-15 bileşiklerinin katalizlediği *p*-nitrofenil benzoat (PNB) ve *p*-nitrofenil asetat (PNA)

1.12.2. Kaliksarenlerin molekül ya da iyon taşıyıcı (*host*) olarak kullanılması

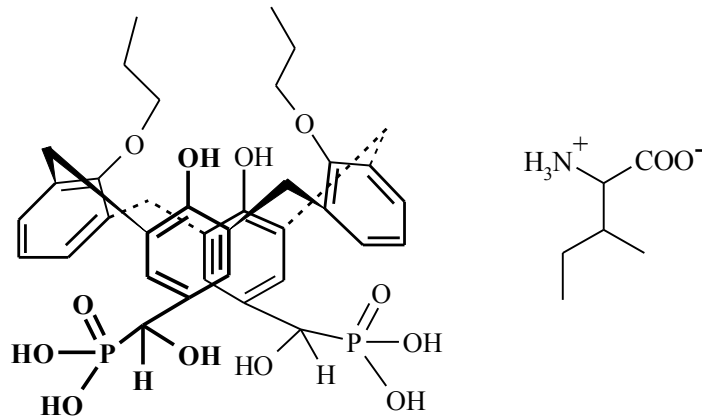
Kaliksarenlerin en önemli özelliklerinden birisi de farklı konformasyonları ve yapılarında bulunan halka boşluğu sayesinde küçük nötral molekülleri ve iyonları (metal katyonları ve anyonları) tersinir olarak tutma yetenekleridir (Şekil 1.32.). Bu kompleksler endo- ve ekzo- kompleksler şeklindedir.

Bu komplekslere örnek olarak, *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 1.32. *p*-alkilikaliks[4]aren'in kompleks oluşturma mekanizması

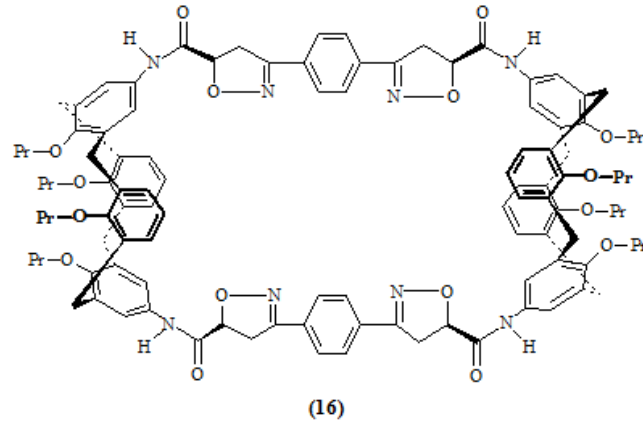
Kaliksarenlerin organik moleküllerle verdiği komplekslerin 250°C'nin üzerinde bile uzaklaştırılmaması çok sağlam kompleksler verdiğini göstermektedir. Kaliksarenler fenolik -OH gruplarındaki hidrojenlerin güçlü bazların etkisiyle iyonlaşabilmesi zayıf asidik karakterde olduğunu gösterir. Bundan dolayı aminlere proton vererek kompleks yapabilirler (Gutsche, 1987). Yapılan bir başka çalışmada ise fosfonik asit ve propil grupları içeren iki uçlu kaliks[4]aren bileşiği sentezlenmiş ve izolösün ile yaptığı kompleksi NMR titrasyon kalorimetresi ve UV-vis spektroskopisiyle incelenmiştir (Şekil 1.33.).



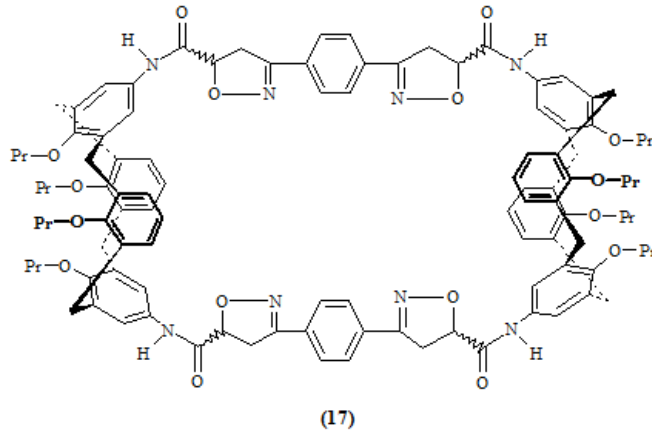
Şekil 1.33. İki uçlu kaliksaren türevidir ve izolösün bileşiği

kaliksarenleri kullanarak sulu fazdan organik faza taşınması ile ilgili detaylı çalışmalar yapmıştır. Bundan sonra kaliksarenin *lower* ve *upper rimine* çeşitli fonksiyonel gruplar bağlanarak elde edilen türevlerinin metal katyonları ile yaptığı kompleksleşme üzerinde pek çok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda komplekslerin metal/ligand oranı ve bu komplekslerin termodinamik kararlılık sabitleri, sulu fazdan organik faza % ekstraksiyonu gibi araştırmalar bulunmaktadır.

Bu konuda yapılan bir çalışmada, Hwang ve ark. (2000), tetra propoksi diamin kaliks[4]aren türevinden çıkarak üzerinde amit köprüsü bulunan ve *upper rim* üzerinden fonksiyonladırılan aynı yapıda biskaliks[4]aren sentezlemiştir. Elde ettikleri bu iki kaliksarenden birisi rasemik karışım, diğer türevi ise enantiyomerik yapıdadır (Şekil 1.36. ve Şekil 1.37.).



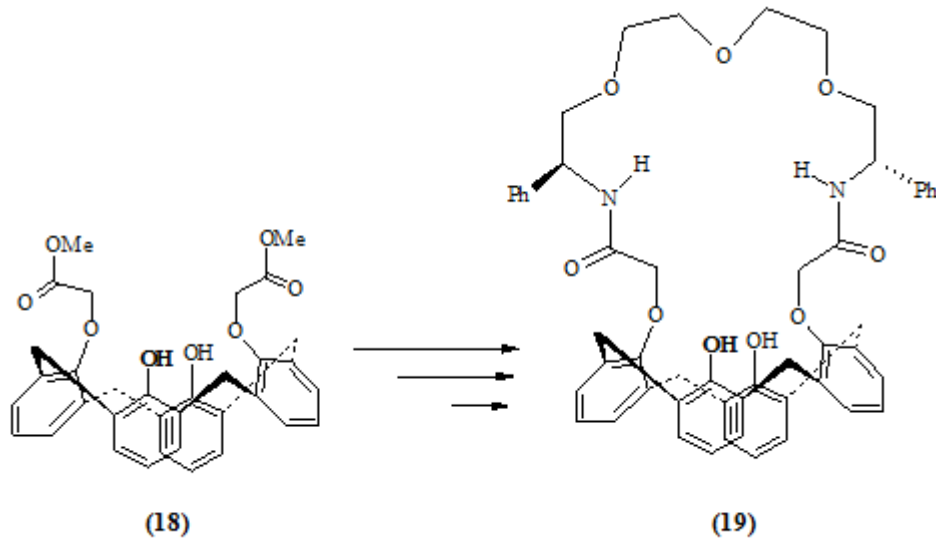
Şekil 1.36. Kiral biskaliksaren türevi



Şekil 1.37. Rasemik yapıdaki biskaliksaren türevi

Bu yapıların bazı kationların (metal, amonyum, metilamonyum) pikratlarıyla kompleks oluşturma kapasitelerini incelemiştir. Sonuçta bu amit türevli bis kaliksarenlerin amonyum ve alkil amonyum kationları için seçici olmadığı ancak **16** nolu bileşiğin Ca^{+2} için, **17** nolu bileşiğin ise Na^{+} için seçici olduğu tespit edilmiştir.

Sırt ve ark (2005), *koni* konformasyonunda yeni bir kiral kaliks[4](azoksa)taç-7 türevini sentezlemişler ve alkali, toprak alkali ve geçiş metallerinin sıvı-sıvı ekstraksiyonu çalışmalarında kullanmışlardır (Şekil 1.38.)



Şekil 1.38. Kiral kaliks[4](azoksa)taç-7 bileşiğinin sentezi

Ekstraksiyon sonuçlarına bakıldığında diğer alkali metaller arasından Li^{+} metal kationunun sulu fazdan organik faza çok yüksek miktarda taşındığı ve geçiş metalleri için bu kaliksaren türevinin iyi ekstraksiyon yeteneğine sahip olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1.5.).

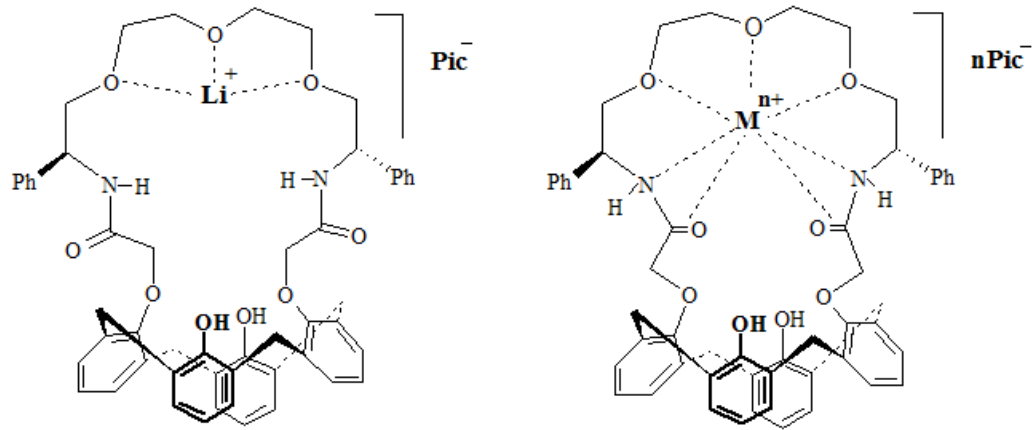
Çizelge 1.5. Ligandlarla metal pikratlarının sıvı-sıvı ekstraksiyon yüzdeleri

| Ligand | Ekstrakte edilen metal pikrat yüzdesi (%) | | | | | | | | | |
|-----------|---|-----------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Li^{+} | Na^{+} | K^{+} | Cs^{+} | Co^{2+} | Cu^{2+} | Cd^{2+} | Ni^{2+} | Pb^{2+} | Hg^{2+} |
| 18 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | 3.7 | 22.3 | 29.2 |
| 19 | 22.9 | 1.0 | 8.7 | <1.0 | 42.2 | 61.5 | 47.3 | 26.3 | 82.3 | 83.3 |

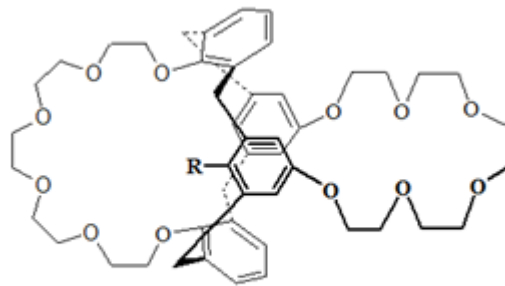
Sulu faz, [metal pikrat] = 2.5×10^{-5} M; organik faz, diklormetan, [ligand] = 1×10^{-3} M, 25°C.

(**19**) nolu bileşiğin Li^{+} kationunu büyük oranda sulu fazdan organik faza taşımamasının nedenini muhtemelen kaliksaren boşluğunun bu kationun geometrik yapısına uygun olması şeklinde açıklamışlardır. Kaliksarene bağlı bulunan taç

yapısındaki üç tane oksijen atomunun elektrostatik olarak Li^+ kationuyla etkileşmesi sonucu küçük iyon çapına sahip olan katyon bu boşluğa girerek yapının sabit kalmasını sağlar. Daha büyük atom çapına sahip geçiş metallerinde ise etkileşim yapıda bulunan beş oksijen ve iki azot atomuyla olmaktadır (Şekil 1.39.).



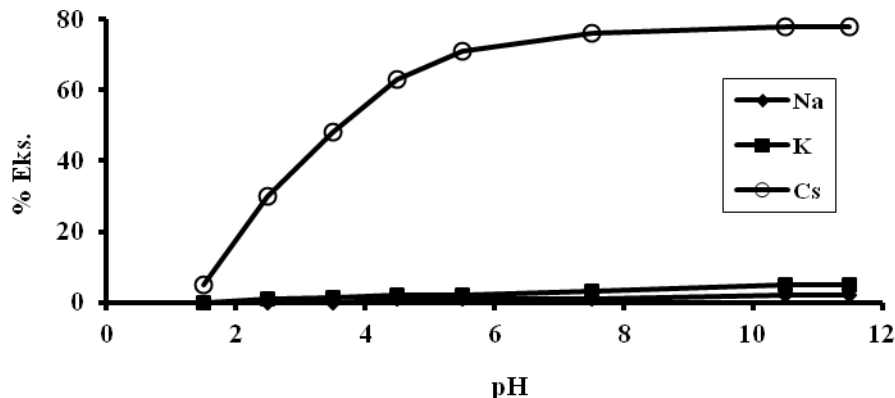
Talanov ve ark. (1998), 1,3-karşılıklı konformasyonda taç eter mono sübsitüente sahip iki yeni kaliks[4]aren türevi sentezlemişlerdir (Şekil 1.40.). Ayrıca bu yapıların alkali metal nitrat tuzları ile ekstraksiyonlarını incelemişlerdir. Elde ettikleri (20) bileşiği, alkali metal kationları arasında Cs^+ kationunu %17.7 gibi bir oranda ekstrakte etmiştir.



(20) $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$
 (21) $\text{R} = \text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{CF}_3$

Şekil 1.40. 1,3-karşılıklı konformasyonda bistaç kaliksaren türevi

(21) nolu bileşiğin ise; Li^+ , Na^+ , K^+ ve Cs^+ alkali metal katyonları arasında Cs^+ katyonunu seçimli olarak tuttuğu gözlenmiştir. Ayrıca Na^+ , Cs^+ ve K^+ katyonlarının pH'a göre ekstraksiyonunda, Cs^+ için 0-7 aralığında hızlı bir artış olduğunu görülmüştür (Şekil 1.41.).

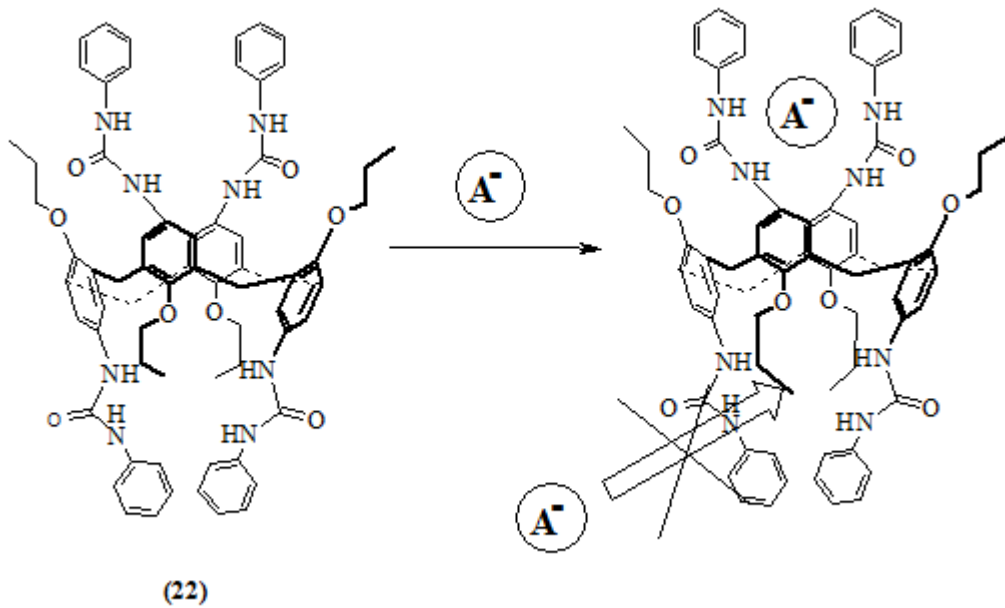


Şekil 1.41. (21) nolu bileşiğin pH'a göre alkali metal nitrat tuzları ile yüzde ekstraksiyonu

Kaliksarenlerin katyonlarla yaptığı kompleksleşmeler ile ilgili çok fazla çalışma bulunmasına rağmen anyonlar üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. Kaliksarenin genellikle amid türevleri anyon reseptör olarak kullanılır ve hidrojen bağı yaparak anyonlarla etkileşimde bulunur (Beer, 2001). Kompleks yapmada anyonun büyüklüğü ve hidrojen bağlama özelliği etkilidir. Ayrıca Lewis bazı karakteri gösteren anyonlarla kaliksarenler daha kolay kompleks yapar.

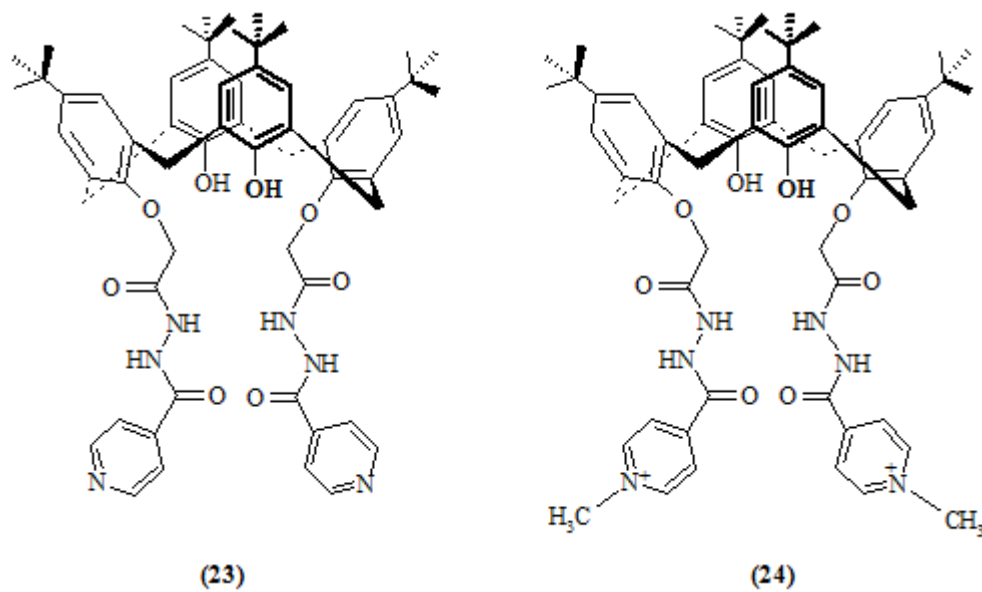
Budka ve ark. (2001), *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin tetrapropoksi, tetranitro ve tetraamin türevlerini *1,3*-karşılıklı konformasyonda sentezlemişler ve Ph-N=C=O ile etkileştirerek tetraüre köprülü kaliks[4]aren türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 1.42.). Bu kaliksaren türevlerinin tetrabütil amonyum tuzları ile kompleksleşmelerini, ^1H NMR'daki *NH* piklerinin kimyasal kaymalarına göre incelemişlerdir.

Yaptıkları bu çalışmada (22) bileşiğinin halojenler ile $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ sırasıyla iyi birer iyonofor olabileceğini tespit etmişlerdir. (22) bileşiğinin *1,3*-karşılıklı konformasyonda olması bu bileşiğin halojen ile 1:2 oranında kompleks yapması gerektiğini düşündürürken yapılan çalışmalarda 1:1 oranında kompleks yaptığı Job metoduyla tespit edilmiştir. Ligandın *lower rim*deki üre köprülerinde bulunan azotlar ile ikinci anyon arasında kurulabilecek hidrojen bağlarının, propoksi grupları tarafından dağıtılması sebep olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.42. Budka ve ark. tarafından sentezlenen tetraüre köprülü kaliksaren türevlerinin anyonlarla kompleks oluşturma mekanizması

Katyonların ve anyonların seçimli olarak ekstraksiyonu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise Yılmaz ve ark. (2003), *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin *lower rimi* üzerine *koni* konformasyonunda izoniyazid grubunu bağlamışlar ve bu bileşiği metil iyodür ile etkileştirerek piridin halkasındaki azot atomunu metillemişlerdir (Şekil 1.43.).



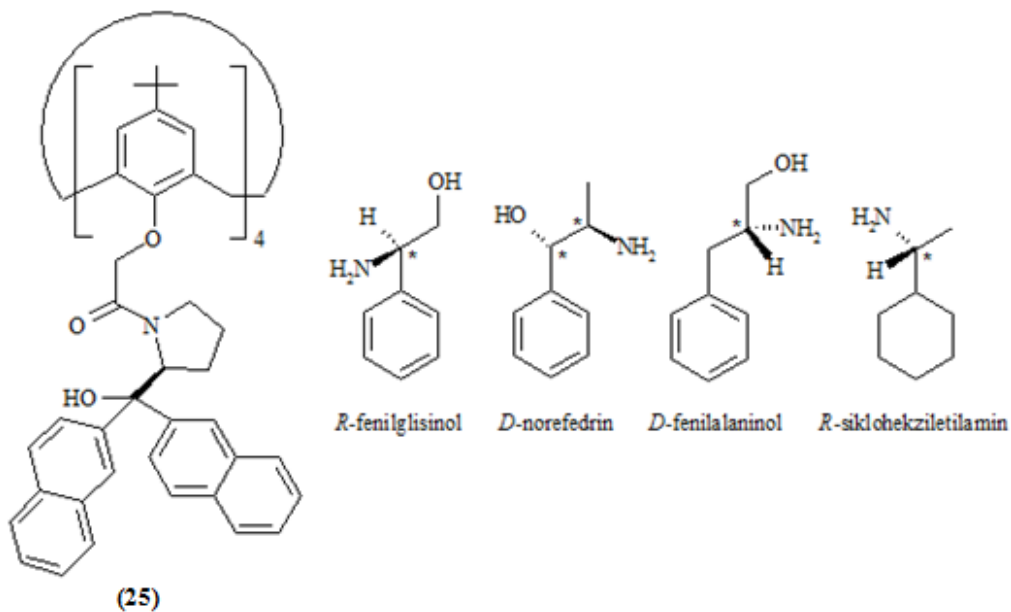
Şekil 1.43. İzoniyazid grubu bağlı kaliksaren türevi ve tuzu

(23) nolu bileşiğin alkali ve geçiş metali ekstraksiyonunda alkali metallere ilgi duymadığı, geçiş metalleri için ise çok etkili ekstraktant olduğu gözlenmiştir. (23) ve (24) nolu bileşiklerin dikromat anyonu ile farklı pH'larda yapılan ekstraksiyonunda düşük pH'larda (23) bileşiğinin dikromat anyonunu ekstrakte ederken yüksek pH'larda bu etkinin azaldığı görülmüştür. (24) bileşiğinin ise dikromat anyonuna karşı ekstrakte etme özelliği olmadığı ekstraksiyon sonuçlarından elde edilmiştir.

1.12.3. Kaliksarenlerin enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması

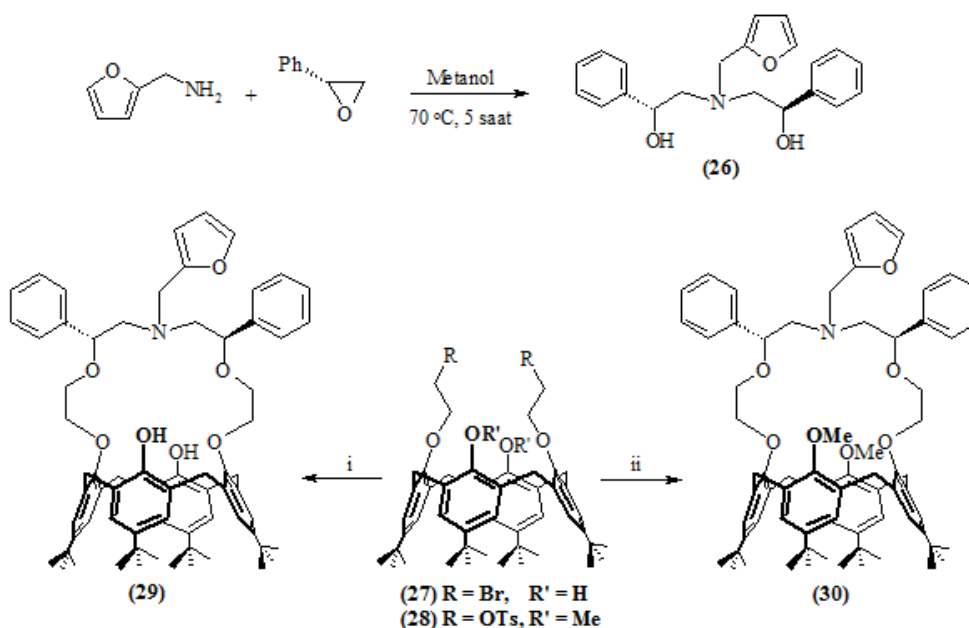
Enantiyomerik kompozisyonun belirlenmesi kirallığın birçok biyolojik proseste yer almasından dolayı oldukça önemlidir. Kiral moleküller aynı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir ve genel olarak sadece polarize ışık ve diğer kiral türlerle olan etkileşimler açısından birbirlerinden farklılaşırlar. Çoğu ilacın etkisi kiral biyolojik moleküllerle olan etkileşimlerden kaynaklandığından her bir enantiyomer aktivite, potansiyel, zehirlilik ve taşınma mekanizması açısından farklı farmakolojik özellikler gösterebilir. Bu nedenlerle kiral kaliksaren türevlerinin kiral seçicilik ve enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması ile ilgili olarak yapılan çalışmalar giderek artmaktadır.

Diamond ve ark. (1998) kaliks[4]arenin floresan özellik gösteren kiral türevi (25)'i sentezleyerek çeşitli konuk türleri arasındaki seçicilikleri kaliksarenin floresansının sönmesinden yararlanarak araştırmışlardır (Şekil 1.44.). Metanol içerisinde fenilglisinol ve norefedrin için mükemmel seçicilik gözlenmiş ve bilinmeyen enantiyomerik kompozisyondaki numuneler %0.62 ve 1.08 ortalama hata ile tek bir floresan ölçümü sonucunda belirlenebilmiştir. Fenilalaninoldeki metilen grubunun konuğun aril grubu ile konağın naftil grubu arasındaki etkileşimi engellemesinden dolayı fenilalaninol için floresan sönmesi gözlenmemiştir. Sönme mekanizmasında konuğun fenil grubunun önemi ise sikloheksil amin ile hiç sönmenin gözlenmemesi ile doğrulanmıştır.



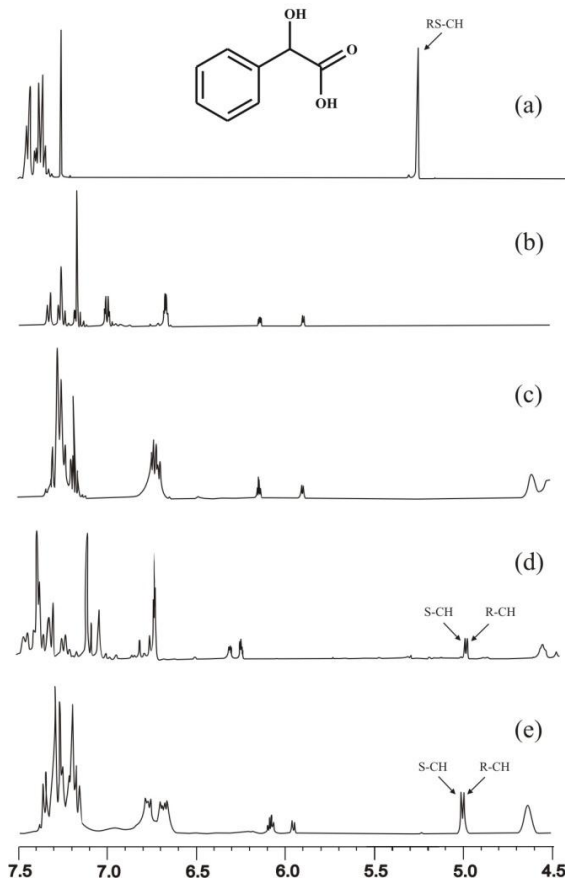
Şekil 1.44. Tetra-(*S*)-di-2-naftilprolinol kaliks[4]aren ve enantiyoseçici moleküler tanımda kullanılan konuk türleri

Yapılarında bir kaliks[4]aren platformu ve aza taç eter birimi içeren kaliks[4]aza taç eterler özel yapıları ve anyon ve katyonlara karşı gösterdikleri iyi kompleksleşme özellikleri nedeniyle oldukça ilgi çekici moleküllerdir. Aza taç eter halkasındaki azot atomu karboksilik asitlerin enantiyoseçici tanınmasında önemli bir rol oynayabilir. Bu amaçla uygun biçimde tasarlanmış kiral kaliks[4]aza taç eter türevleri iyi birer aday olabilir.

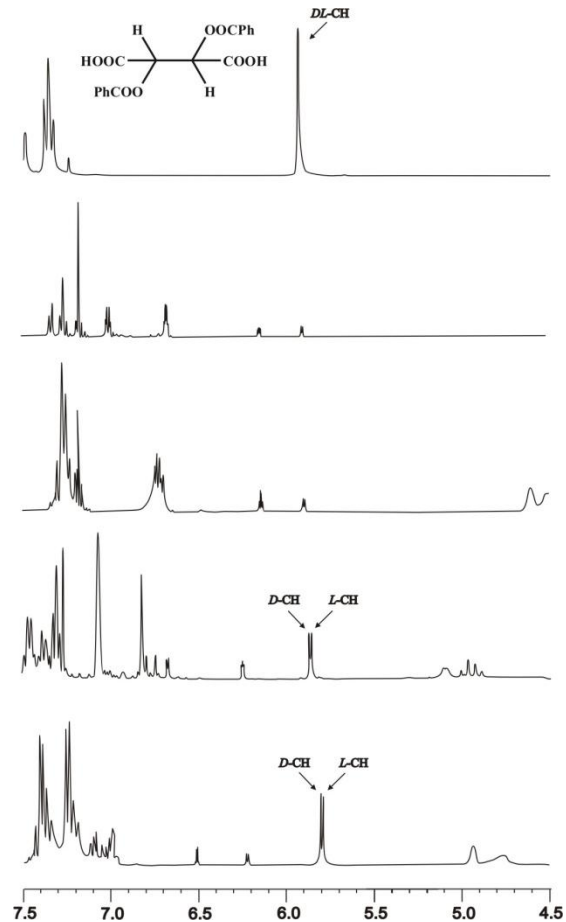


Şekil 1.45. Kiral kaliks[4]azataç türevleri; (i)–(ii) Kiral amino diol (26), NaH, DMF, geri soğutucu altında kaynatma

Demirtaş ve ark. (2008), (*R*)-stiren oksitin furfuril aminle reaksiyonu sonucunda epoksit halkasını açarak oldukça yüksek verimle kiral amino diol (**26**)'yı sentezlemişlerdir (Şekil 1.45.). Bu amino diolün *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dibrom- ve ditosil- türevleri (**27**) ve (**28**) ile etkileştirilmesiyle kaliks[4]aza taç eter türevleri (**29**) ve (**30**) sırasıyla %41 ve 53 verimle elde edilmiştir. Elde edilen kiral bileşiklerin *koni* konformasyonunda oldukları ^1H ve ^{13}C NMR verileri ile belirlenmiştir.



Şekil 1.46. Rasemik mandelik asitin 400 MHz ^1H NMR spektrumu (a); **29** (b); **30** (c); **29** ve **30**'un (10 mM) rasemik mandelik asit (10 mM) ile CDCl_3 içerisindeki kompleksleri (d); (e)



Şekil 1.47. Rasemik dibenzoiltartarik asitin 400 MHz ^1H NMR spektrumu (a); **29** (b); **30** (c); **29** ve **30**'un (10 mM) (\pm)-dibenzoiltartarik asit (10 mM) ile CDCl_3 içerisindeki kompleksleri (d); (e)

(**29**) ve (**30**) nolu ligandların kiral tanıma özelliklerinin değerlendirilmesi için ^1H NMR çalışmaları yapılmıştır. Rasemik mandelik asit ve dibenzoiltartarik asit ise konuk türleri olarak seçilmiştir. Mandelik asit ve dibenzoiltartarik asitin metin hidrojeni keskin bir singlettir ve NMR spektrumlarında diğer protonların sinyalleri ile çakışmaz.

Rasemik mandelik asitin (10 mM CDCl_3 içerisinde) çözeltisi 10 mM **29** ve **30**'un CDCl_3 içerisindeki çözeltisine oran 1:1'e ulaşıncaya kadar eklendiğinde mandelik asitin metin proton sinyali yukarı alana kayarak iki singlete ayrılmıştır. Kimyasal kayma

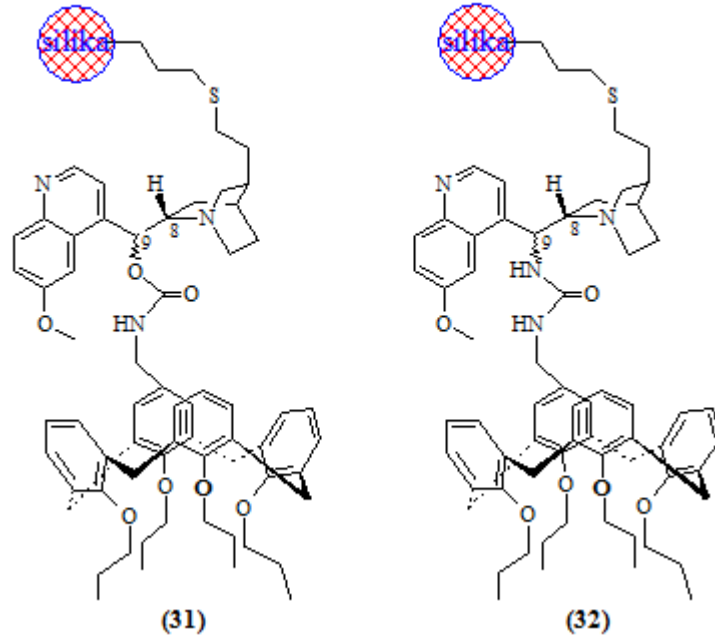
farklılıkları bileşik **29** için 0.24 ve bileşik **30** için 0.29 ppm olarak belirlenmiştir (Şekil 1.46. d ve e). Benzer bir durum rasemik dibenzoiltartarik asitin $CDCl_3$ içerisindeki 10 mM çözeltisi aynı konsantrasyonda reseptör **29** ve **30** ile karıştırıldığında görülmüştür (Şekil 1.47. d ve e).

Reseptörler **29** ve **30** ile konuklar arasındaki komplekslerin stokiyometrisi Job's plot analizi ile belirlenmiştir. $X = 0.5$ 'de maksimumların gözlenmesi, bileşik **29** ve **30**'un konuk türleri ile 1:1 kompleksler oluşturduğunu göstermiştir. Ligandların kompleksleşme ve ayırma yeteneklerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için bunların mandelik asit ya da dibenzoiltartarik asitin enantiyomerleri ile titrasyon çalışmaları da yapılmıştır.

Konak–konuk diastereomerik komplekslerin oluşumunun aza taç eter halkasındaki azot atomu ve kiral karboksilik asitteki karboksil grubu arasındaki etkileşimden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Konuklar ve konak arasındaki nonkovalent etkileşimler ve hidrojen bağı bölgeleri; etilen oksijenleri, furan oksijeni ve fenolik oksijenler olarak belirlenmiş ve ayrıca π – π etkileşimlerinin bu komplekslerin kararlılığına katkı sağladığı belirtilmiştir.

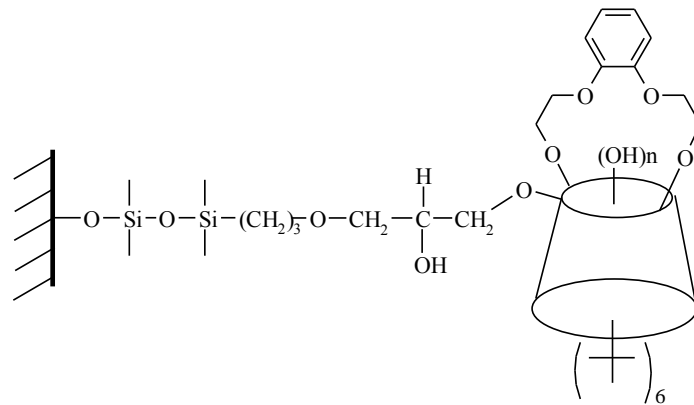
1.12.4. Kromatografide sabit faz olarak kaliksarenler

Kaliksarenler kimyasal olarak bağlanma ya da dinamik olarak adsorbe edilmek suretiyle silika jele bağlanmış ya da ters-faz sıvı kromatografide mobil faz katkı maddesi olarak kullanılmıştır (Sliwka-Kaszynska, 2007). Glennon ve ark. (1993) silika bağlı kaliks[4]aren tetra esterini ilk olarak sentezlemişler ve HPLC'de metal iyonları ve amino asit esterlerinin ayrılmasında kullanmışlardır.



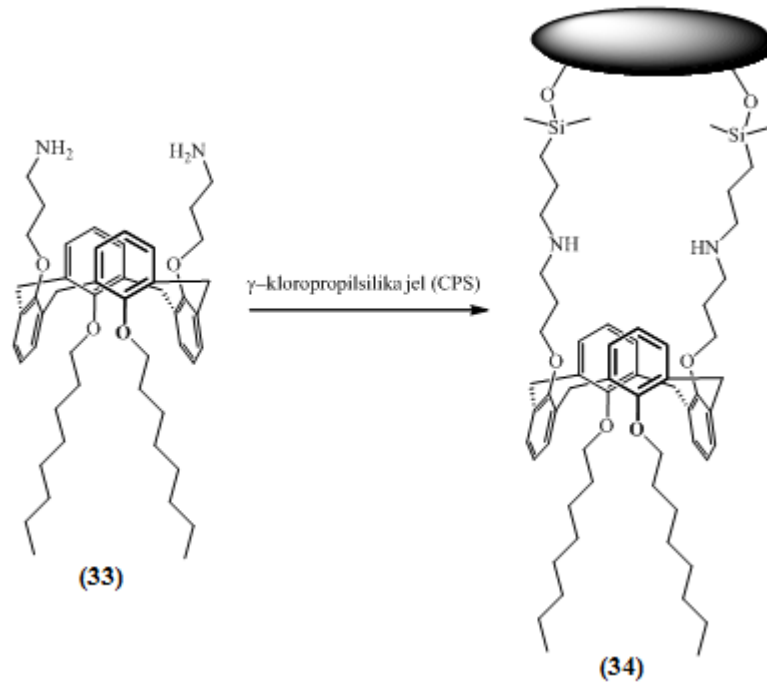
Şekil 1.48. Sabit faz olarak kullanılan kiral kaliks[4]arenler

Krawinkler ve ark. (2003) diastereomerik kaliksaren durgun fazları **31** ve **32**'yi 9-amino-9-deoksikin, 9-amino-9-deoksiepikin ve kaliks[4]aren platformunu üre fonksiyonel birimleriyle birbirine bağlayarak ve ardından merkaptopropil silika jel ile reaksiyona sokarak sentezlemişlerdir (Şekil 1.48.). *N*-korunmuş siklik ve asiklik amino asitlerin kiral tanınması bu fazlar üzerinde tamponlanmış su/organik mobil fazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kinin içeren **31** π -asidik koruma grupları içeren açık-zincirli amino asitlere karşı daha yüksek enantiyoseçicilik göstermiştir. Epikin türü durgun faz **32** ise açık-zincirli ve siklik amino asitlere karşı geniş bir kiral tanıma kapasitesi göstermiştir.



Şekil 1.49. *p*-ter-bütil-kaliks[6]-1,4-benzotaç-4-bağlı silika jel durgun fazı

Li ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada *p-ter*-bütil-kaliks[6]-1,4-benzotaç-4-bağlı silika jel durgun fazını bağlama reaktifi olarak 3-glisidoksipropiltrimetoksisilanı kullanarak hazırlamışlar ve yapısını difüz reflektans infrared fourier transform spektroskopisi (DRIFT), elementel ve termal analiz teknikleri ile karakterize etmişlerdir (Şekil 1.49.). Durgun fazın performansı polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-süstitüe anilinler ve çeşitli aromatik pozisyonel izomerlerin ayrılmasında değerlendirilmiştir. Ayrıca yeni durgun fazın performansı *p-ter*-bütil-kaliks[6]aren bağli silika jel durgun fazı ve oktadesil silan durgun fazı ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen kromatografik verilere göre yeni durgun faz *p-ter*-bütil-kaliks[6]aren bağli silika jel durgun fazı ve oktadesil silan durgun fazına benzer şekilde mükemmel ters-faz özelliğine sahiptir. Kaliksaren ve taç eterin bir melezi olan bu yeni durgun fazın performansının kaliks[6]aren birimine ve eter köprüsüne bağli olduğu öne sürülmüştür. Hidrofobik etkileşim, hidrojen bağli etkileşimi, uygun konformasyon ve boşluklar ve eter-köprüsü arasında oluşan sinerjistik etki durgun fazın kromatografik özelliğine katkıda bulunmaktadır.



Şekil 1.50. 1,3-karşılıklı 25,27-dioktiloksi-26,28-bis-[3-aminopropiloksi]-kaliks[4]arenin CPS üzerine immobilizasyonu

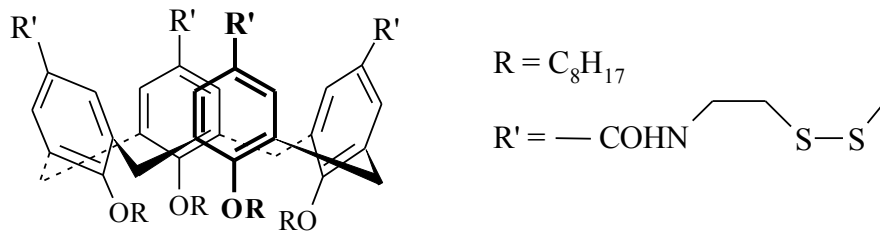
Erdemir ve Yılmaz (2010) yaptıkları çalışmada 1,3-karşılıklı konformasyondaki kaliks[4]aren türevi **33**'ü sentezleyerek, γ -kloropropilsilika jele immobilize etmişler ve

bu durgun fazın bazı aromatik hidrokarbonlar, fenolik bileşikler, aromatik aminler ve ilaç bileşiklerine karşı yüksek performanslı sıvı kromatografi özelliklerini araştırmışlardır (Şekil 1.50.). Organik değiştirici içeriği ve mobil fazın pH'sının bu bileşiklerin alkonmasına ve seçiciliğine etkisini belirlemişlerdir. Kromatografik verilere göre, kaliksaren bağlı **34** nolu durgun fazın seçiliğini, analitle olan hidrofobik etkileşim, hidrojen bağı etkileşimi ve $\pi-\pi$ etkileşimi gibi etkileşimlere dayandırmışlardır.

1.12.5. Kaliksarenlerin nanoteknolojide kullanımı

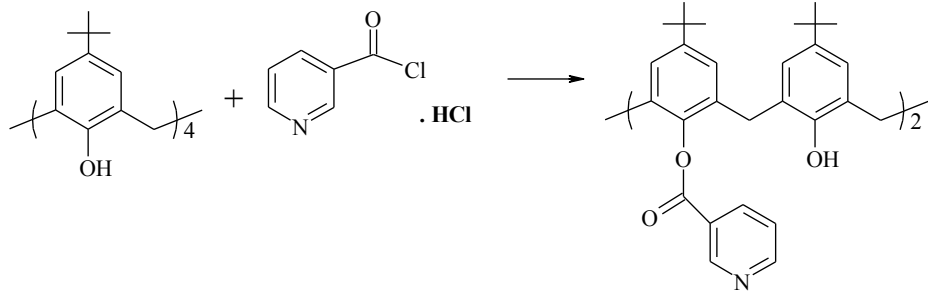
Kaliksarenlerin *p*-pozisyonuna veya fenolik hidroksil gruplarına hidrofilik sübstitüentler bağlandığı zaman sulu fazda yayılma (tabaka oluşturma) özelliği kazanırlar. Bu türden bileşikler çapraz bağlanma reaksiyonlarıyla mono- ve multi tabaka olarak kararlı hale getirilip (Markowitz, 1988, 1989) Langmiur-Blodgett tekniği kullanılarak uygun taşıyıcılara dönüştürülebilmektedir (Brake, 1993; Conner, 1993).

Dedik ve ark. (1994) kaliksaren mono layerleri polimerik taşıyıcı materyallere dönüştürüp membranlar elde etmişler ve bu membranların gaz geçirgenliğini, moleküler gözeneklerine göre ayarlanabildiğini göstermişlerdir (Şekil 1.51.).



Şekil 1.51. Sensor ve membran tekniklerinde monolayer olarak kullanılan kaliksaren türevleri

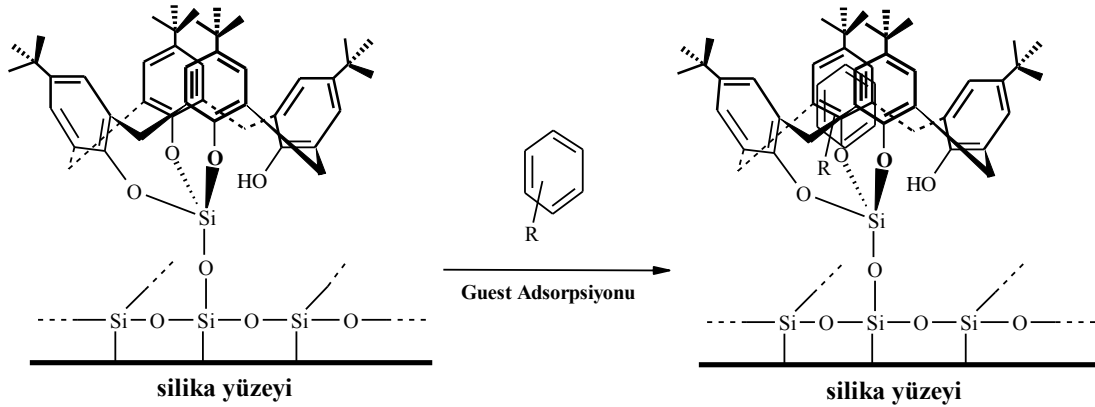
Liu ve ark. (2000) yaptıkları bir çalışmada bis-(3-pridinkarboksilat)kaliks[4]aren bazlı bileşiğin Ag^+ ve Hg^{2+} katyonlarına karşı seçici olan PVC elektrotlarını incelemişlerdir (Şekil 1.52.).



Şekil 1.52. Ag^+ ve Hg^{2+} seçici PVC elektrotlarında kullanılan kaliks[4]arenler

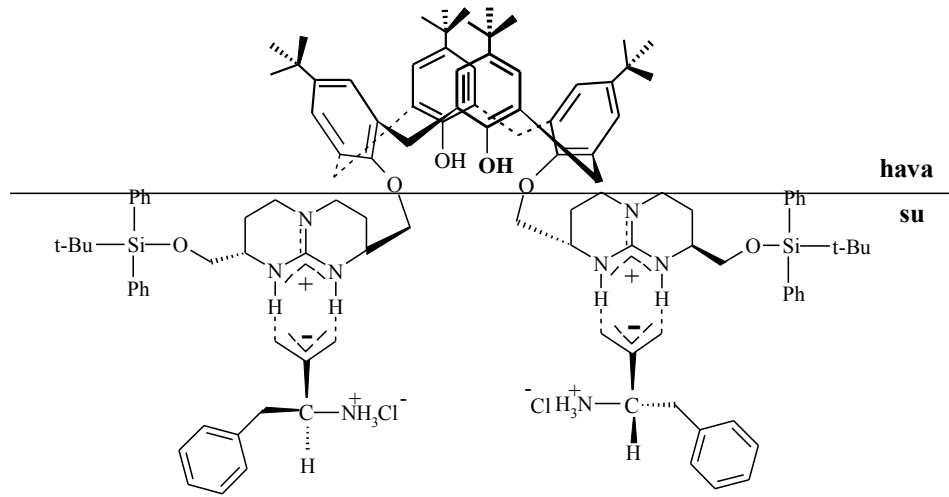
Liu ve ark. (2000) çalışmalarında diamit fonksiyonel grubu taşıyan kaliks[4]aren bazlı kurşun seçici PVC elektrotlar elde etmişler ve alkali, toprak alkali ve geçiş metali iyonlarına göre Pb^{2+} kationuna karşı iyi seçicilik gözlemişlerdir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada silika yüzeyine kaliks[4]arenin tek adımda immobilizasyonu gerçekleştirmiş olup, silikanın aktifleştirilmiş yüzeyine silikon grupları bağlanarak yüzeyde bulunan tetrahedral silikon atomları ve kaliksarenlerin fenolik oksijen grupları ile kararlı bir yapı teşekkül edilmiştir. Silika yüzeyine immobilize edilen kaliksarenlerin konuk olarak hareket edebilen organik bileşiklerin adsorpsiyonu araştırılmıştır (Şekil 1.53.).



Şekil 1.53. Silika yüzeyine immobilize edilen *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin aromatik bileşikleri adsorpsiyonu

Başka bir çalışmada ise Liu ve ark. (2004) kiral bisiklik guanidinyum grubu bağlı amfifilik kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve su/hava ara yüzünde D/L-fenilalanin zwitter iyonları için monolayer olarak kullanmışlardır (Şekil 1.54.).



Şekil 1.54. Hava-su arayüzünde kaliksaren türevinin moleküler yapısı

1.12.6. Çevresel atıklardan ağır ve değerli metallerin molekül ya da iyonların geri kazanılması

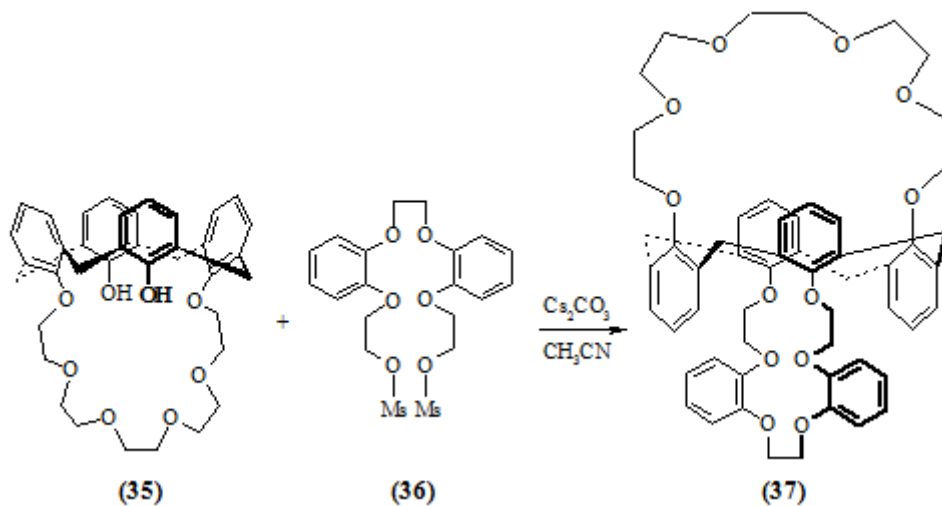
İnsanoğlu, metalleri asırlardır endüstriyel, tarımsal ve askeri amaçlar için kullanmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, metaller farklı kimyasal formlarda büyük çapta çevreye yayılmıştır. Kullanımdan kaynaklanan sorunlara ek olarak bu metallerin işlenmesi, ekstraksiyonu ve saflaştırılması gibi prosesler sonucu ortaya çıkan çevresel problemler de bulunmaktadır. Birçok durumda, bu metaller; saf halde tek bir metal atığı olmaktan öte karışım halinde bulunmaktadır. Bundan dolayı, bu metaller saf halde geri kazanılmak isteniyorsa, seçici ekstraksiyon proseslerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Çünkü bu metaller zehirlidir ve ihmal edilemez (Roundhill, 2004).

Atıklar içerisinde ağır metallerin tutulması ve geri kazanılmasında en yaygın kullanılan teknikler; çöktürme, çözücü ekstraksiyonu, aktif karbon adsorpsiyonu, iyon değiştirici reçinelerin kullanımı ve biyo-iyileştirme'dir. Daha az yaygın olarak kullanılan metotlar ise ters osmoz, elektroliz, sementasyon, radyasyon, zeolit adsorpsiyonu, evaporasyon ve membran prosesleridir. Çözücü ekstraksiyonu; bir metal iyonu, organik bir kompleks yapıcı ile bir koordinasyon bileşiği, ki bu bileşik iki fazlı bir sistemde su fazından organik faza transfer olur, oluşturmak üzere bir araya geldiğinde gerçekleşir. Birçok laboratuvar çalışması için her ne kadar organik faz olarak kloroform tercih edilse de daha düşük patlayıcı özelliğe sahip alifatik hidrokarbonlar endüstriyel uygulamalarda daha düşük zehirlilikleri nedeniyle daha çok tercih edilirler.

Kaliksarenlerin en önemli özelliklerinden birisi küçük molekülleri ve iyonları içine alabilmesidir. Kaliksarenlerin *host* olarak farklı *guest* molekülleriyle etkileşimi bir ya da birden fazla faktörün katkısıyla sağlanır. Bunlar; hidrojen bağı, elektrostatik çekim, π - π etkileşimi, Van der waals kuvvetleri, hidrofobik etki ve yük transfer etkileşimleridir (Gutsche, 1989).

Metal ve organik katyonların *guest* olarak kaliksarenlerle kompleksleşmesi kaliksaren kimyasında çok önemlidir ve spesifik bir metali seçici olarak tanıyacak *host* türlerinin sentezi günümüzde hedef noktalardan birisidir. En önemli uygulamalardan birisi radyoaktif sezyumun nükleer atıklardan arıtılmasıdır (Dozol, 2000).

Kim ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada hem geleneksel taç-6 hem de dibenzotaç-6 halkalarını içeren asimetrik bir kaliks[4]-bis-taç eter türevini sabit 1,3-karşılıklı konformasyonunda monosiklik kaliks[4]taç-6 ile dibenzodimesilatın sezyum karbonatın varlığında reaksiyonuyla yüksek verimle sentezlemişlerdir (Şekil 1.55.). Alkali metal iyonları arasından sezyum iyon seçiciliği simetrik kaliks[4]-bis-taç-6 ile karşılaştırıldığında artmıştır ve ligand-sezyum kompleksinin katı hal yapısı 1:2 kompleks oranını göstermektedir. Çözelti içerisinde ise ekstraksiyon dengesi ve ^1H NMR denemeleri 1:1 kompleks oranı vermektedir. Metal iyon kompleksleşmesine bağlı kimyasal kayma değişimi sonucuna göre, sezyum iyonunun dibenzotaç halkasını geleneksel taç-6 halkasına tercih ettiği görülmektedir.



Şekil 1.55. Sezyum iyonu seçici kaliks[4]bis-taç-6 eter türevinin sentezi

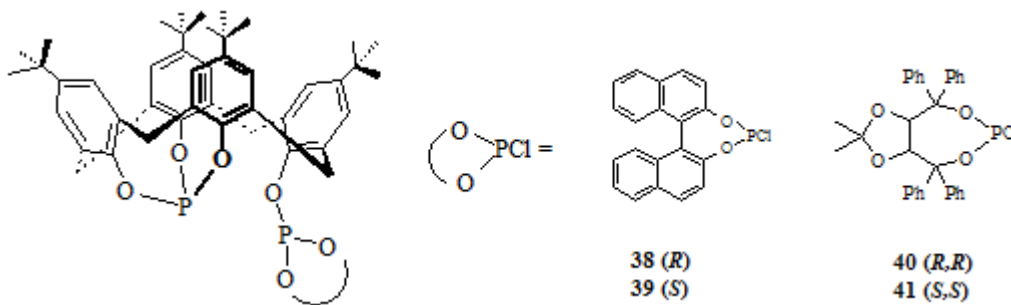
Nötral molekülleri seçici olarak tanıyacak *host* türlerinin sentezlenmesi çalışmaları da günümüzde geçerliliğini sürdürmektedir. Katı halde, büyük çoğunluğu X-

ray teknikleri ile belirlenen çok sayıda nötral moleküllerle yapılan kompleksler bilinmektedir (Gutsche, 1989; Brouwer, 1999). Çalışılan ilk katı kompleks *p-ter-bütikaliks[4]aren* ve toluen arasındaki kaliksaren boşluğunun içerisinde gerçekleşen *koni* konformasyonundaki komplekstir (Andretti, 1979). Çözelti içerisinde bazı kompleksler de çalışılmıştır (Sırt, 2006). Örneğin, Ungaro ve ark. (1996) kaliks[4]aren bistaç türevinin nitrometan gibi nötral organik moleküllerle bağlanma özelliklerini incelemişlerdir.

Spesifik anyon konuklarının seçici olarak tanınması konak moleküllerinin dizayn ve sentezi üzerine yapılan çalışmalar da giderek artmaktadır. Anyonların tanınmasındaki zorluk, anyonların katyonlarla karşılaştırıldığında daha yüksek serbest enerjiye sahip olmalarıdır. Bunun bir sonucu olarak, potansiyel bir konak çözücü ortamı ile etkili bir biçimde yarışabilmelidir. Anyon kompleksleşmesi, anyonlar protonlanabildikleri ve düşük pH değerlerinde negatif yüklerini kaybettikleri için aynı zamanda pH'ya da bağlıdır. Ayrıca, anyonlar daha izoelektronik olduklarından, onların düşük yük/çap oranları konak türüyle daha etkisiz elektrostatik etkileşime neden olur (Beer, 2001).

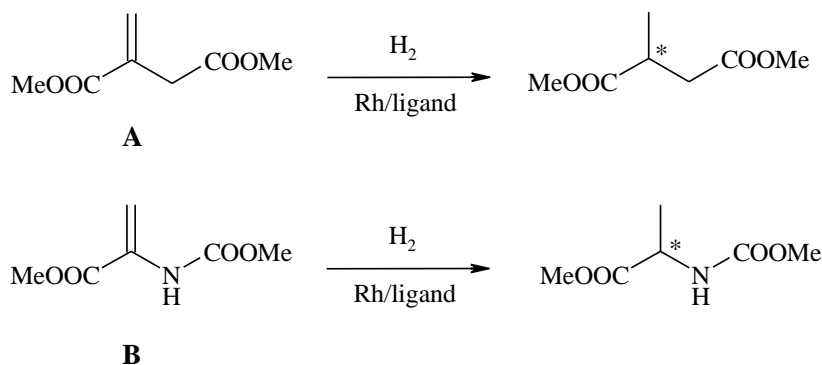
1.12.7. Katalizör olarak kaliksarenler

Enzimler tarafından katalizlenen kimyasal dönüşümler çoğu zaman karışık mekanizmalar üzerinden gerçekleşir ve genellikle uzun yıllar süren araştırmalar sonucunda elde edilebilen geniş ve karmaşık protein yapıları gerektirir. Her ne kadar enzimler günümüzde çoğu kimyasal reaksiyona başarıyla uygulanmış olsa da çoğu durumda enzimlerin substrat seçiciliği çok fazla olabilir ve biyolojik reaksiyon şartları istenmiyor olabilir. Bu nedenle çoğu endüstriyel proses insan yapımı katalizörlerle gerçekleştirilmektedir. Kaliksarenler; yeni, hacimli ve yapısal olarak iyi tanımlanmış ligandların geliştirilmesi için uygun bir iskelet sağlarlar. Kaliksaren boşluğu ve katalitik merkezlerin bir araya gelmesi ile şekil seçici katalizörler tasarlanabilir (Marson ve ark., 2007).



Şekil 1.56. Kiral kaliksaren-bazlı difosfit ligandları

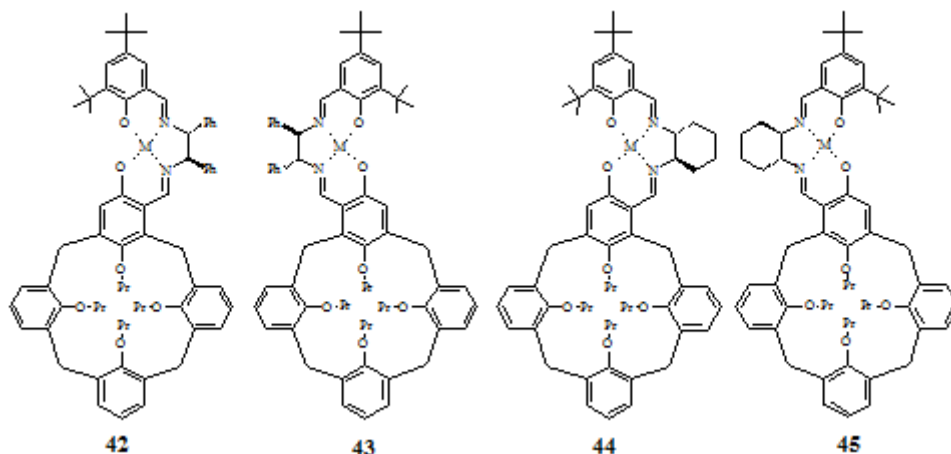
Marson ve ark. (2007) *p-ter*-bütilkaliks[4]areni *lower rim*inden fonksiyonlandırarak kiral kaliksaren-bazlı difosfit ligandları **38–41**'i sentezlemişlerdir (Şekil 1.56.). Bu difosfit ligandları enantiyosaf BINOL ve TADDOL birimleri içermektedir.



Şekil 1.57. Difosfitler **38–41** varlığında gerçekleştirilen rodyum katalizli asimetrik hidrojenasyon reaksiyonları

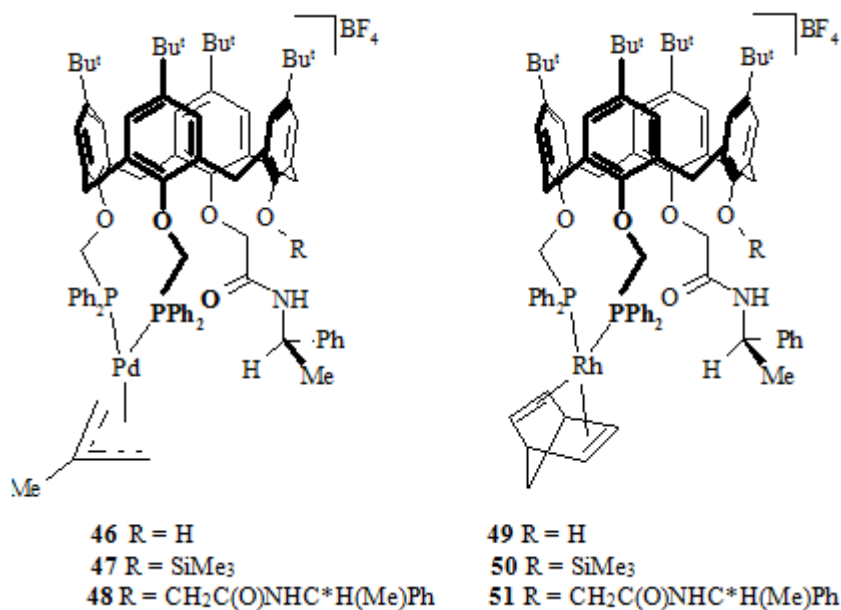
Şekil 1.57.'de gösterilen ve prokiral olefinler olan dimetil itakonat (A) ve α -(açıl-amino)akrilat (B)'in rodyum katalizli asimetrik hidrojenasyonu difosfitler **38–41**'in varlığında gerçekleştirilmiş ve maksimum %94'e kadar enantiyo fazlalık elde edilmiştir. Bu çalışma metal-katalizli asimetrik reaksiyonlar içerisinde kaliksaren içeren bir ligandla elde edilen en yüksek enantiyoseçiciliği içeren ilk örnektir.

Amato ve ark. (2005) iskeletinde kaliksaren birimi içeren yeni asimetrik (salen) Mn⁺³ ve UO₂⁺² komplekslerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.58.). UO₂⁺² kompleksleri ¹H, ¹³C, 2D TOCSY ve T-ROESY NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir.



Şekil 1.58. Mn⁺³ ve UO₂⁺² salen kaliks[4]aren kompleksleri

Mn⁺³ kaliks[4]aren kompleksleri stiren, dihidronaftalen ve bazı standart *cis-β*-alkilstirenlerin epoksidasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmış maksimum %72 enantiyo fazlalık elde edilmiştir (Sirit ve Yılmaz, 2009; Sirit ve ark., 2010).



Şekil 1.59. Kiral difosfin kaliks[4]arenlerin palladyum ve rodyum kompleksleri

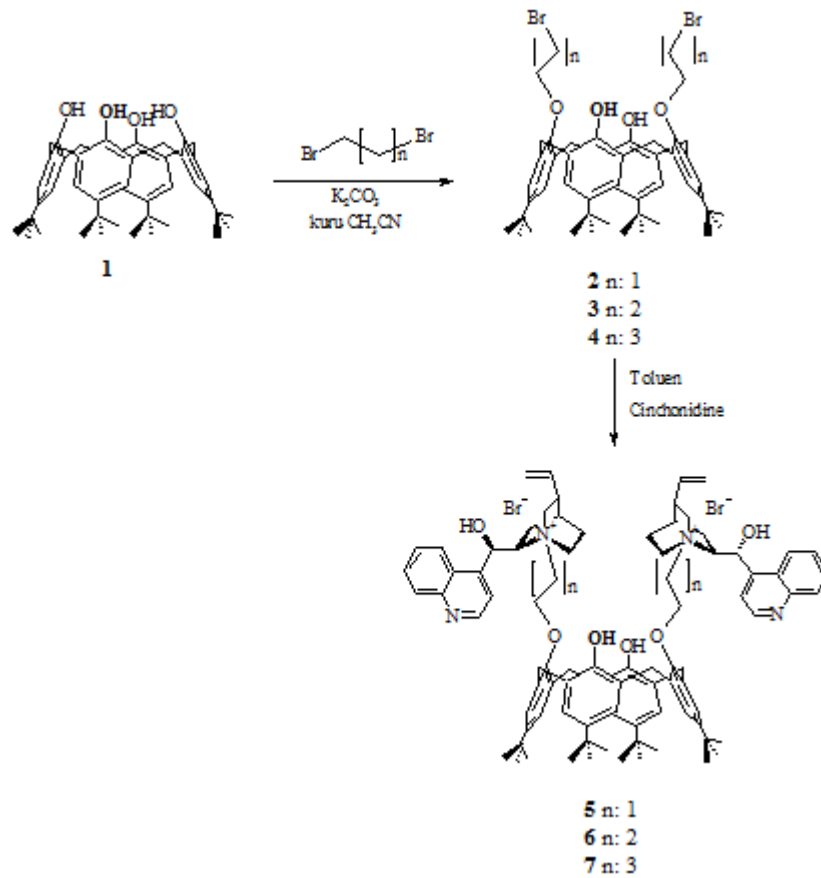
Dieleman ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada ise kirale difosfin ve difosfinit kaliks[4]aren türevlerini ve bunların palladyum ve rodyum komplekslerini sentezlemişler (Şekil 1.59.) ve allilik alkilasyon ve hidrojenasyon reaksiyonlarında bu kompleksleri katalizör olarak kullanmışlardır. *1,3*-difenilprop-2-enil asetatın palladyum katalizli alkilasyonunda kullanılan tüm komplekslerle (46–51) %100 dönüşüm

sağlanmasına rağmen en iyi enantiyo fazlalık %67 ile **46** nolu kompleksle elde edilmiştir. Dimetil itakonatin rodyum katalizli hidrojenasyonunda ise **49–51** kompleksleri ile yine %100 dönüşüm elde edilmiş ve en yüksek enantiyoseçicilik **49** kompleksi ile elde edilmiştir.

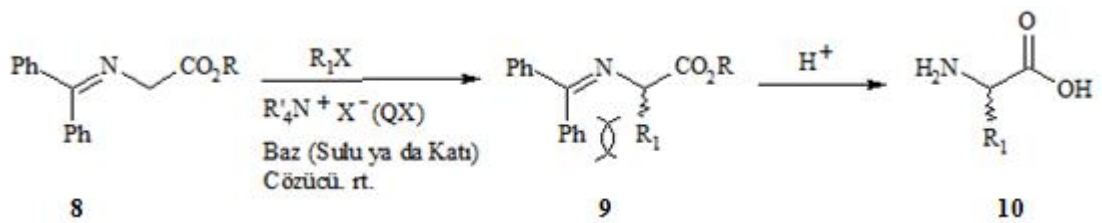
Başka bir çalışmada ise Shimizu ve ark. (2001) suda çözünebilen kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve sulu NaOH çözeltisi içerisinde aktiflenmiş metil ve metilen bileşiklerinin Aldol-tipi kondezasyon ve Michael katılma reaksiyonlarını herhangi bir organik çözücü kullanmadan ve yüksek verimlerde gerçekleştirmişlerdir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Üyesi olduğu bileşik sınıfında, 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 CSN_2H_4 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. Kaliksarenlerin katalizör olarak kullanılması yeni ancak bir o kadar da etkili olmasına rağmen asimetrik sentez teknikleri için kaliksaren bazlı kiral katalizörlerin sayısı hemen hemen yok denilecek kadar azdır. Kaliksarenlerin kiral faz transfer katalizörü olarak ilk defa kullanılması Bozkurt 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. ve Şekil 2.2.)



Şekil 2.1. Kaliksaren bazlı kiral faz transfer katalizörünün sentezi



Şekil 2.2. Kaliksaren bileşiminin 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

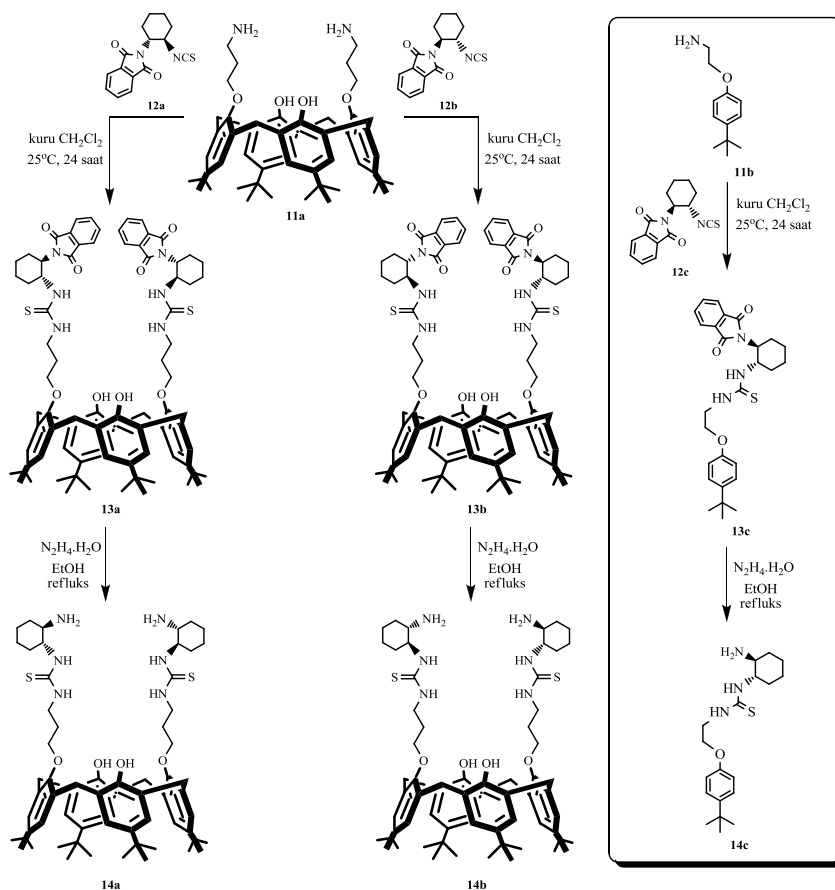
| Giriş | Katalizör | Çözücü | T (°C) | Baz | Verim ^a (%) | % <i>ee</i> ^b (konfig ^c) |
|-------|-----------|---------------------------------|--------|------|------------------------|--|
| 1 | 5 | PhMe/CHCl ₃ | -20 | KOH | 87 | 25 (<i>S</i>) |
| 2 | 5 | PhMe/CHCl ₃ | -20 | NaOH | 89 | 46 (<i>S</i>) |
| 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 Enantiyosaflık benzillenmiş iminin bir kiral kolon (Chiralcel OD-H) ile hekzan/2-propanol (99:1) elüent olarak kullanılarak HPLC analizi ile belirlenmiştir.

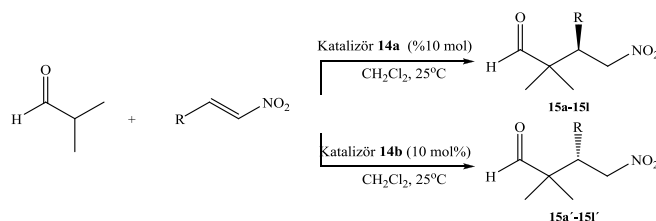
^c Kesin konformasyon orjinal numunenin daha önce bağımsız olarak sentezlenerek rapor edilen prosedürlerdeki HPLC alıkonma zamanı ile doğrulanmıştır.

Durmaz ve ark. (2013) tiyöüre 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 2.3. ve Çizelge 2.4.).



Şekil 2.3. Kiral kalisaren-tiyüere katalizörlerinin sentez şeması

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

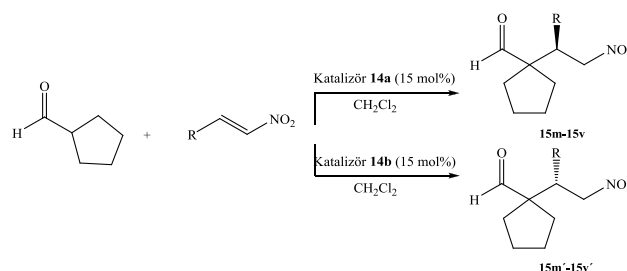


| Giriş | R | Ürün | Zaman (saat) | Verim(%) ^b (R/S) | ee(%) ^c (R/S) |
|-------|---|-----------------|--------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 4-F-C ₆ H ₄ | 15b/15b' | 24/30 | 85/81 | 92/98 |
| 2 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 15c/15c' | 40/48 | 89/84 | 91/98 |
| 3 | 2-Br-C 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-furyl | 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 kirial 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 |

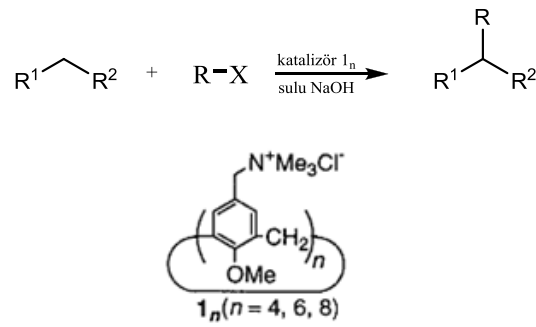
^aTüm reaksiyonlar CH₂Cl₂ (1.0 mL) içerisinde izobütiraldehit (3 eq.), nitroalken (1 eq.) ve belirtilen katalizör (% 15 mol) varlığında gerçekleştirilmiştir.

^bİzole edilmiş verimler.

^cee değerleri kiral HPLC analizi ile tespit edilmiştir.

Massa ve ark. (2001) Ti(IV)-kaliks[4]aren kompleksini alilik alkollerin regio- ve stereoseçici epoksidasyonu reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlar ve bu kompleksin katalitik etkisinin aktiflenmiş 4Å büyüklüğünde moleküler elekler varlığında daha da arttığını bulmuşlardır. Soriente ve ark. (2003) Chan's dienin benzaldehitte aldol kondenzasyonunu sadece %8 mol oranında kaliks[n]aren/Ti(O-*i*-Pr)₄ komplekslerini kullanarak katalizlemişlerdir. Kaliksaren molekülünün büyüklüğü ve fenolik hidroksil gruplarının etkisini incelemişler ve sonuç olarak *p*-ter-bütikaliks[6]aren ligand olarak kullanıldığı zaman en yüksek verimin elde edildiğini bulmuşlardır. Ayrıca reaksiyon şartlarının (çözücü ve sıcaklık) değiştirilmesinin verim üzerine etkisini de araştırmışlardır. Taniguchi ve ark. (1993) kaliks[4]arenin heksamerik analogunu sentezleyerek faz transfer reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlardır.

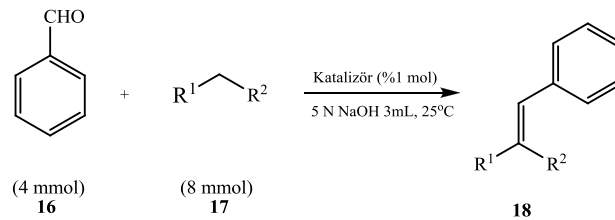
Başka bir çalışmada ise Shimizu ve ark. (2001) suda çözünebilir kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve sulu NaOH çözeltisi içerisinde aktiflenmiş metil ve metilen bileşiklerinin aldol-tipi kondenzasyon ve Michael katılma reaksiyonlarını herhangi bir organik çözücü kullanmadan yüksek verimlerde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.4. ve Çizelge 2.4.).


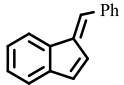

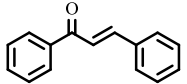


R¹=C₆H₅, CH₃CO, C₆H₅CO, 2-ClC₆H₄, 1-C₁₀H₇; R²=CH₃CO, CN; R=C₈H₁₇,
4-*t*-BuC₆H₄CH₂, Cl(CH₂)₄, 1-C₁₀H₇CH₂; X=Br, I.

Şekil 2.4. Kaliksaren *kuarterner* amonyum tuzlarının akiral faz transfer katalizörleri olarak kullanılması

Çizelge 2.4. Benzaldehit ile fenilalklorürün kiral katalizör varlığında kondenzasyonu



| Giriş | Ürün (19) | Katalizör | Zaman (saat) | Ürün (20) | Verim (%) |
|-------|---|--------------------------|--------------|---|-----------|
| 1 |  19a | Yok | 1.5 |  20a | 0 |
| 2 | | β -CD ^a | 1.5 | | 0 |
| 3 | | CTAB ^b | 1.5 | | 82 |
| 4 | | 18 | 1.5 | | 90 |
| 5 |  19b | Yok | 0.5 |  20b | 25 |
| 6 | | β -CD ^a | 0.5 | | 53 |
| 7 | | CTAB ^b | 0.5 | | 83 |
| 8 | | 18 | 0.5 | | 92 |

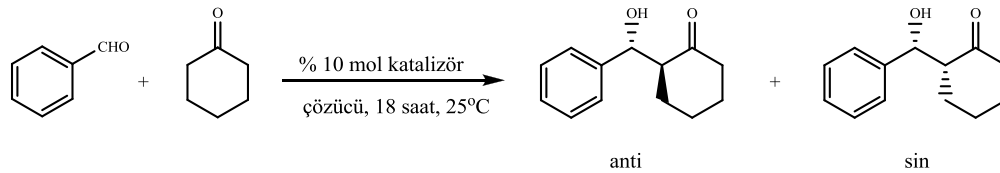
^a β -siklodekstrin

^bSetiltrimetilamonyum bromür %10 mol

Siva ve ark. (2005) dimerik *cinchona* *kuarterner* amonyum tuzlarını sentezlemişler ve N-(difenilmetilen)glisin *tersiyer* bütilesterin enantiyoseçici alkilasyonu reaksiyonu için kiral faz transfer katalizörü olarak kullanmışlardır. Sonuç olarak çok iyi bir verimde ürünü elde etmişler ve enantiyomerik fazlalık değerinin %99'dan fazla olduğunu bulmuşlardır. HPLC'de kiral kolon kullanarak alıkonma faktörlerini tespit etmişler ve önceden rapor edilen numunelerin alıkonma faktörleriyle karşılaştırarak ürünlerin kesin konfigürasyonlarını belirlemişlerdir.

Font ve ark. (2006), prolin türevini katalizör olarak kullanarak, benzaldehit ile sikloheksanonun aldol katılması reaksiyonunda enantiyoseçicilik gösterdiğini ispatlamıştır (Çizelge 2.5.).

Çizelge 2.5. Benzaldehit ile sikloheksanonun kiral katalizör varlığında aldol tepkimesi



| Giriş | Çözücü | Verim ^a (%) | Anti/sin ^b | ee anti ^c (%) | ee anti ^c (%) |
|-------|---------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | Su | 26 | 95:5 | 96 | 61 |
| 2 | DMF | 90 | 50:50 | 44 | 87 |
| 3 | DMF/su 94:6 | 30 | 84:16 | 92 | 90 |
| 4 | DMF/su 71:29 | 48 | 93:7 | 96 | 84 |
| 5 | DMF/su 50:50 | 28 | 95:5 | 96 | 85 |
| 6 | DMSO | 95 | 50:50 | 84 | 89 |
| 7 | DMSO/su 94:6 | 90 | 82:18 | 91 | 90 |
| 8 | DMSO/su 71:29 | 73 | 91:9 | 95 | 95 |
| 9 | DMSO/su 50:50 | 55 | 93:7 | 96 | 87 |
| 10 | - | <5 | - | - | - |

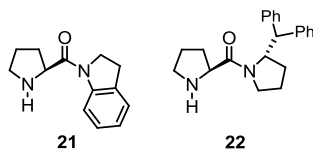
^aİzole edilmiş verimler.

^bürünün ¹H NMR'ı ile belirlenmiştir.

^ckiral HPLC analizi ile tespit edilmiştir.

Giacalone ve ark. (2007), polistiren destekli prolin ve prolinamit türevleri sentezleyerek bunları asimetrik aldol reaksiyonlarında kullanmışlardır. Oku ve ark (1981), siklik yapıdaki bir dipeptit bileşiğini benzaldehitin hidrojen siyanürle olan tepkimesinde katalizör olarak kullanmış ve %97 gibi bir enantiyo fazlalık ile bileşiğin *S* formunu elde etmeyi başarmıştır. Huang ve ark. (2007) bir taddol türevinin diels alder reaksiyonunda katalizör olarak etkisini incelemiş ve %98 gibi bir *ee* ile *S* formunda α - β doymamış karbonil grubu içeren bir bileşik elde etmiştir.

Nazıroğlu 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 2.6.).



Şekil 2.5. Organokatalizör olarak L-prolinamit türevleri

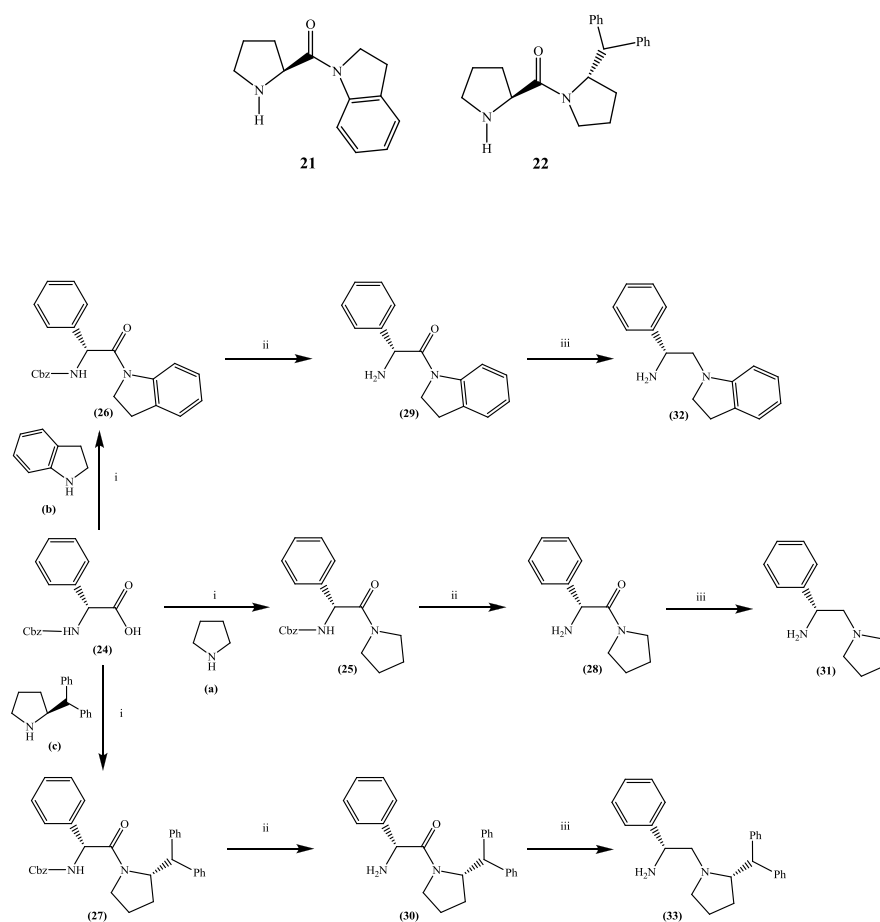
Çizelge 2.6. α -monosubstitüe aldehitlerin *trans*-nitrostirenlere Michael katılması

$\text{R-CH}_2\text{-CHO} + \text{Ar-CH=CH-NO}_2 \xrightarrow[\text{(S)-1,1'-bi-2-naftol (10 mol\%)}]{\text{katalizör 22 (10 mol\%)}} \text{R-CH}_2\text{-CH(Ar)-CH}_2\text{-NO}_2$

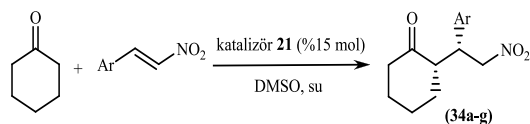
 (23 a-l)

| Giriş | Ürün | Zaman (gün) | Verim (%) | <i>sin/anti</i> | <i>ee</i> (%) |
|-------|----------------|-------------|-----------|-----------------|---------------|
| 1 | 23a | 3 | 70 | 83:17 | 74 |
| 2 | 23b | 2 | 90 | 99:1 | 87 |
| 3 | 23c | 1 | 85 | 89:11 | 96 |
| 4 | 23d | 1 | 80 | 100 | 99 |
| 5 | 23e | 1 | 83 | 96:4 | 82 |
| 6 | 23f | 1 | 87 | 99:1 | 85 |
| 7 | 23g | 2 | 83 | 72:28 | 99 |
| 8 | 23h | 2 | 95 | 97:3 | 68 |
| 9 | 23i | 2 | 90 | 84:16 | 98 |
| 10 | 23j | 2 | 81 | 99:1 | 68 |
| 11 | 23k | 2 | 78 | 82:18 | 89 |
| 12 | 23l | 2 | 85 | 77:23 | 90 |

Bir başka çalışmada ise Nazıroğlu ve Sırt (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 **21** numaralı katalizörü kullanarak ve sikloheksanona farklı nitroolefinleri katarak en yüksek enantiyomerik fazlalık değerini elde etmişlerdir (Şekil 2.6. ve Çizelge 2.7.).



Şekil 2.6. Organokatalizörler 21-33

Çizelge 2.7. Farklı nitroolefinlerin optimum şartlarda sikloheksanona katılması

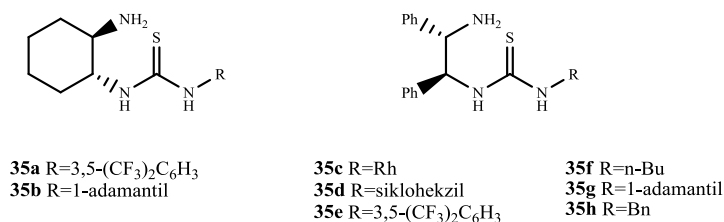
| Giriş | Ar | Zaman (saat) | Verim ^a (%) | sin/anti ^b | ee ^c (%) |
|-------|---|--------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1 | -C ₆ H ₄ | 48 | 90 | 93:7 | 87 |
| 2 | 4-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 56 | 88 | 92:8 | 43 |
| 3 | 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ | 48 | 86 | 96:4 | 50 |
| 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 |

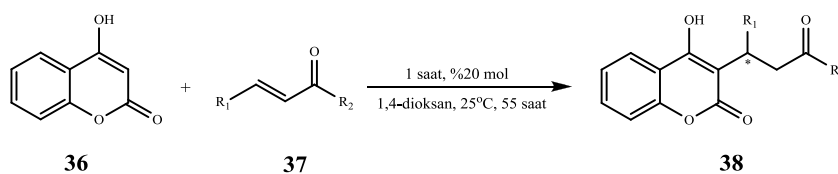
^a SiO₂ üzerinden kolon kromatografisi ile izole edilmiş ürün verimi.

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

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

Mei ve ark. (2011) 4-hidroksikumarin ile α,β -doymamış ketonlara Michael katılması reaksiyonunda bifonksiyonel kirale primer amin tiyüre 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 2.8.).

**Şekil 2.7.** Primer amin tiyüre organokatalizörleri

Çizelge 2.8. Farklı 4-hidroksikumarin ile α,β -doymamış ketonların optimum şartlarda Michael katılması^a

| Giriş | R ₁ | R ₂ | 38 | Verim ^b (%) | ee ^c (%) |
|-------|--|-------------------|------------|------------------------|-------------------------|
| 1 | Fenil | Me (37a) | 38a | 97 | 95 (> %99) ^d |
| 2 | 3-FC ₆ H ₅ | Me (37b) | 38b | 92 | 91 |
| 3 | 4- FC ₆ H ₅ | Me (37c) | 38c | 89 | 91 |
| 4 | 2-ClC ₆ H ₅ | Me (37d) | 38d | 95 | 88 |
| 5 | 4- ClC ₆ H ₅ | Me (37e) | 38e | 92 | 92 |
| 6 | 4-BrC ₆ H ₅ | Me (37f) | 38f | 93 | 93 |
| 7 | 3-NO ₂ C ₆ H ₅ | Me (37g) | 38g | 89 | 89 |
| 8 | 4- NO ₂ C ₆ H ₅ | Me (37h) | 38h | 96 | 91 |
| 9 | 2-MeOC ₆ H ₅ | Me (37i) | 38i | 87 | 93 |
| 10 | 4-MeOC ₆ H ₅ | Me (37j) | 38j | 80 | 90 |
| 11 | 4-MeC ₆ H ₅ | Me (37k) | 38k | 90 | 92 |
| 12 | 2-Furanil | Me (37l) | 38l | 87 | 88 |
| 13 | 2-Tienil | Me (37m) | 38m | 88 | 86 |
| 14 | 1-Naftil | Me (37n) | 38n | 83 | 89 |
| 15 | Fenil | Et (37o) | 38o | 96 | 88 |

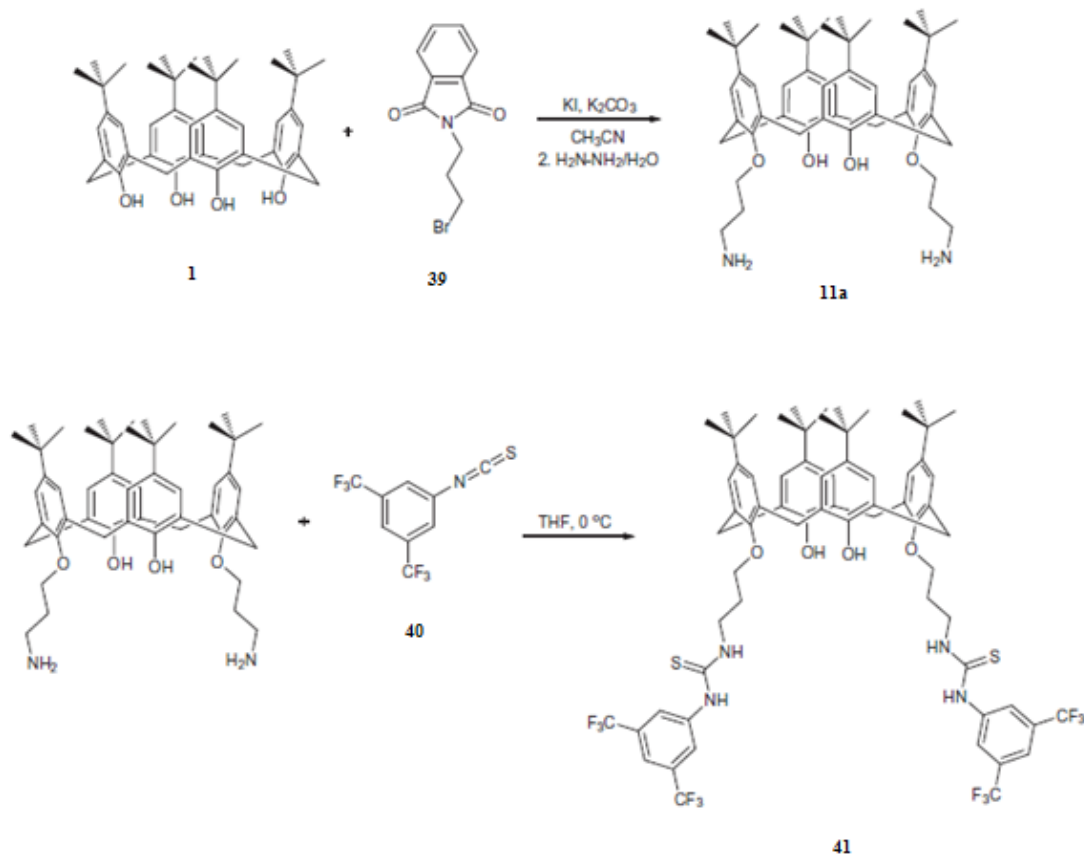
^aReaksiyon karışımı; **37** (0.24 mmol), **36** (0.20 mmol), **35h** (0.04 mmol); 1.5 mL 1,4-dioksan; 25°C; 55 saat

^bİzole edilmiş verimler

^cKiral HPLC analizi ile belirlenmiştir.

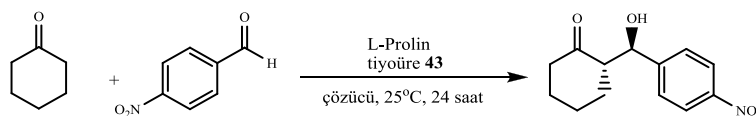
^dEtanolden kristallendirilmiştir.

Demircan ve ark. (2014) tiyüere bazlı prolin-kaliksaren katalizörleri sentezlemişler ve bu katalizörleri su varlığında polar olmayan çözücüler kullanarak enantiyoselektif aldol reaksiyonlarında kullanmışlardır. Farklı çözücüler ve sıcaklıklar denemiş ve 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. 43 nolu bileşiğin sentezlenmesi için sentetik yol

Çizelge 2.9. Prolin/tyioüre **41** katalizli *p*-nitrobenzaldehit ile sikloheksanonun enantiyoselektif aldol reaksiyonu için reaksiyon koşullarının optimizasyonu



| Giriş | Çözücü | Katalizör ^a (%) | Verim ^b (%) | <i>Anti:sin</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: tyioüre **43** (% mol)

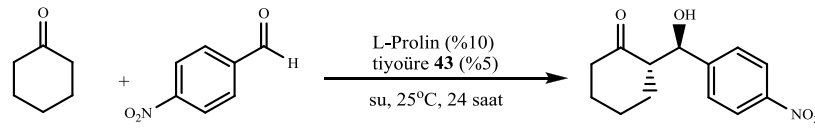
^bsilika jel üzerinden flaş kolon kromatografisi ile izole verim

^c¹H NMR ile belirlenmiştir.

^dKiral HPLC analizi ile belirlenmiştir.

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

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

Çizelge 2.10. Su varlığında L-Prolin/tiyöüre **41** katalizli aldol reaksiyonu

| Giriş | Su (eq) | Sikloheksanon (eq) | Verim ^a (%) | <i>anti:sin</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 | - | - | - |

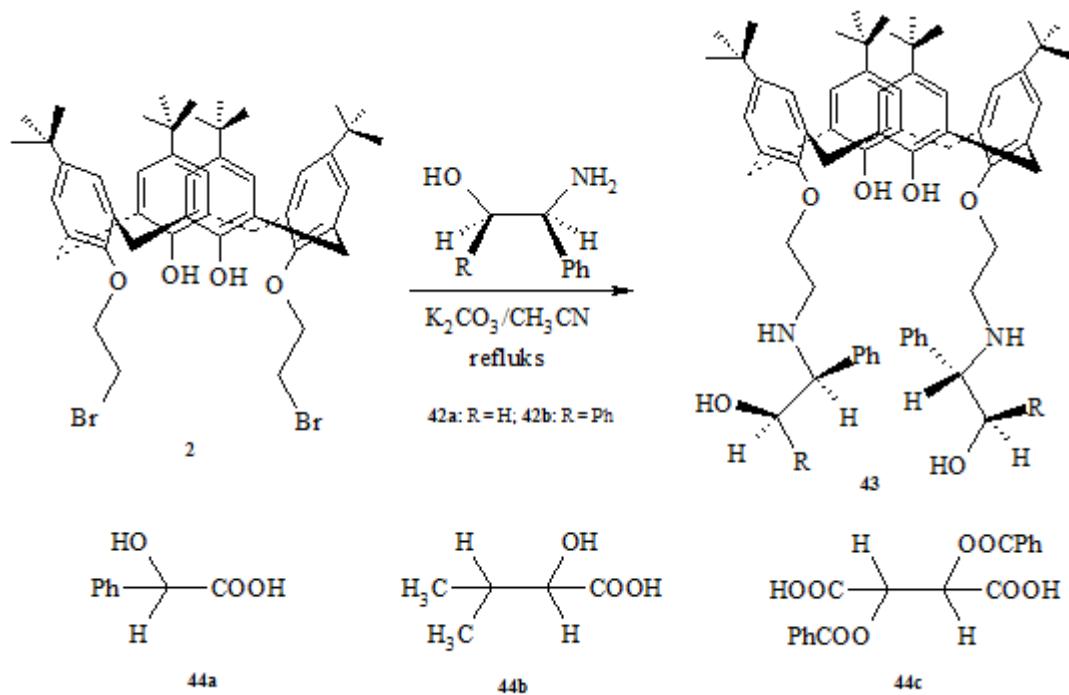
^aSilika jel üzerinden flaş kolon kromatografisi ile izole verim

^b¹H NMR ile belirlenmiştir.

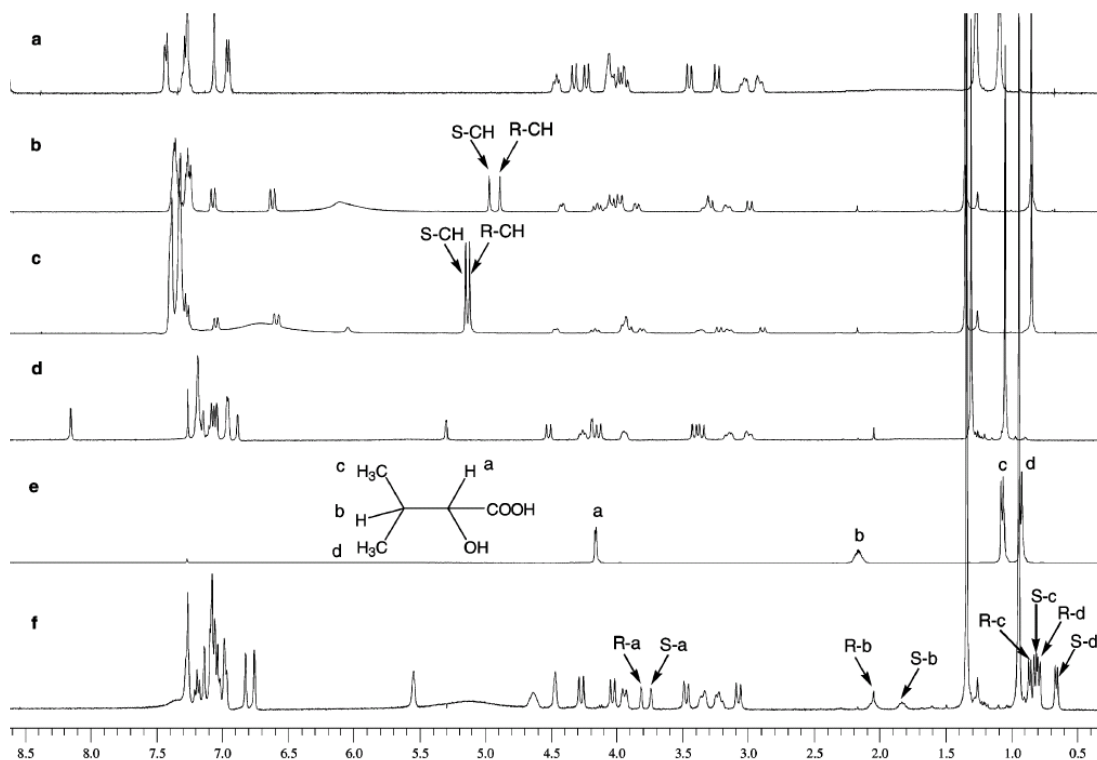
^cKiral HPLC analizi ile belirlenmiştir.

^dSchreiner tiyöüre kullanılmıştır.

Zheng ve Zhang (2004), fenolik oksijen bölgesinde optikçe aktif α,β -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlemişler ve ¹H NMR spektroskopisini kullanarak bu bileşikleri rasemik mandelik asit, 2-hidroksi-3-metilbütirik asit ve 2,3-dibenzoiltartarik asitin (**44a–44c**) kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 2.9. ve Şekil 2.10.).



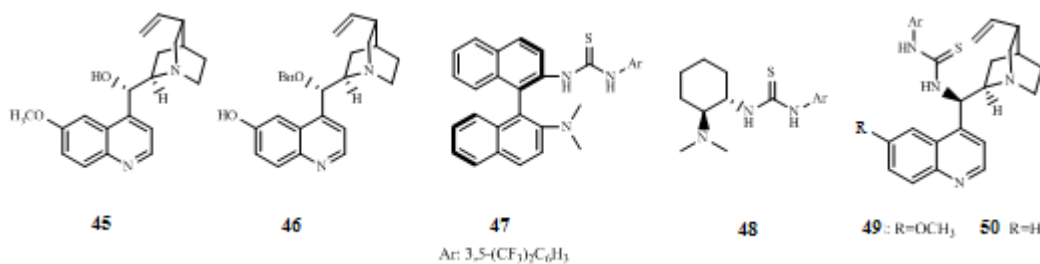
Şekil 2.9. Optikçe aktif α,β -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler ve konuk olarak kullanılan karboksilik asit türevleri



Şekil 2.10. NMR spektrumları (a) **42a** (5mM); (b) **42a** (5mM) ve **44a** (20mM) kompleksi; (c) **42a** (5mM) ve **44a** (92mM) kompleksi; (d) **42b** (5mM); (e) **44b** (5mM); (f) **42b** (5mM) ve **44b** (5mM) kompleksi

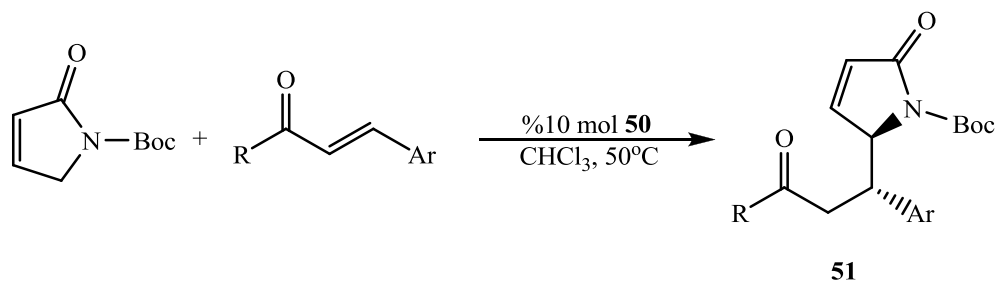
Sentezlenen bileşiklerin (**42a** ve **42b**) karboksilik asit türevleri (**42a-c**) nin enantiyomerleri arasında mükemmel kiral tanıma ve oldukça büyük enantiyoseçicilik sergilediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca **42a**'nın ibuprofen, Mosher asit ve hatta alanin metil ester hidroklorürün bile bazı proton sinyallerini yardığını göstermişlerdir.

Zhang ve ark. (2011) bifonksiyonel tiyoüre bileşiklerini doymamış γ -bütirolaktam bileşiğinin enonlara asimetric Vinylogous Michael katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlar ve 40:1 *sin:anti* ve %94-99 *ee* gibi yüksek değerler elde etmişlerdir. (Şekil 2.11. ve Çizelge 2.11.).



Şekil 2.11. Tiyoüre organokatalizörleri

Çizelge 2.11. Katalizör **50** varlığında α,β -doymamış γ -bütirolaktam bileşiğine farklı kalkonların katılması



| Giriş | R, Ar, 51 | Zaman (saat) | Verim ^a (%) | <i>sin/anti</i> ^b | <i>ee</i> ^c (%) |
|-------|---|--------------|------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1 | Fenil, Fenil, 51a | 72 | 90 | > 30:1 | 98 |
| 2 | Fenil, 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 51b | 48 | 90 | 25:1 | 95 |
| 3 | Fenil, 4-CN ₂ C ₆ H ₄ , 51c | 48 | 92 | 15:1 | 98 |
| 4 | Fenil, 4-FC ₆ H ₄ , 51d | 72 | 86 | 18:1 | 97 |
| 5 | Fenil, 4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 51e | 48 | 89 | 20:1 | 96 |
| 6 | Fenil, 4-ClC ₆ H ₄ , 51f | 72 | 83 | > 25:1 | 97 |
| 7 | Fenil, 2-ClC ₆ H ₄ , 51g | 60 | 93 | > 30:1 | 96 |
| 8 | Fenil, 3-ClC ₆ H ₄ , 51h | 60 | 88 | 15:1 | 97 |
| 9 | Fenil, 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , 51i | 48 | 90 | > 40:1 | 94 |
| 10 | Fenil, 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 51j | 84 | 78 | 16:1 | 96 |
| 11 | Fenil, 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 51k | 84 | 81 | > 25:1 | 96 |
| 12 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , fenil, 51l | 84 | 73 | > 30:1 | 95 |
| 13 | 4-BrC ₆ H ₄ , fenil, 51m | 60 | 95 | > 25:1 | 96 |
| 14 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 4-CNC ₆ H ₄ , 51n | 60 | 88 | 15:1 | 98 |
| 15 | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 51o | 60 | 83 | 10:1 | 98 |
| 16 | 2-BrC ₆ H ₄ , 4-CNC ₆ H ₄ , 51p | 48 | 93 | > 20:1 | 98 |
| 17 | tienil, tienil, 51q | 84 | 78 | 15:1 | 99 |
| 18 | CH ₃ , fenil | 84 | - | - | - |
| 19 | <i>t</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.

Kaliksarenler kolay sentezlenebilmesi ve çok farklı türevlerinin elde edilmesinden dolayı iyi bir katalizör kaynağı olmaktadır. Ayrıca reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılabilir kaliksaren türevlerinin de tekrar kullanılabilir olma şansı da bu bileşiklere olan ilgiyi artırmaktadır. Tiyüre bazlı kaliksarenlerin de bu özelliklerinden dolayı aktif bir katalizör olma şansı yüksektir. Bir bileşiğin enantiyo seçici olarak yüksek aktiflik göstermesi gibi bir durumda kaliksaren türevinin polimerleştirilerek kullanılabilmesi de kiral katalizör ve supramolekül yapıların bir araya getirilmesinin önemini göstermektedir.

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 uygun şekilde saflaştırıldıktan sonra 3Å moleküler sieve (elek) üzerinde saklanmıştır. Toluen, asetonitril ve DMF ise CaH₂ üzerinden destillenip kurutulduktan sonra N₂ atmosferi altında 4Å moleküler sieve (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz CaCl₂ üzerinden destillenip 4 Å 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 TLC aluminium sheet 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.

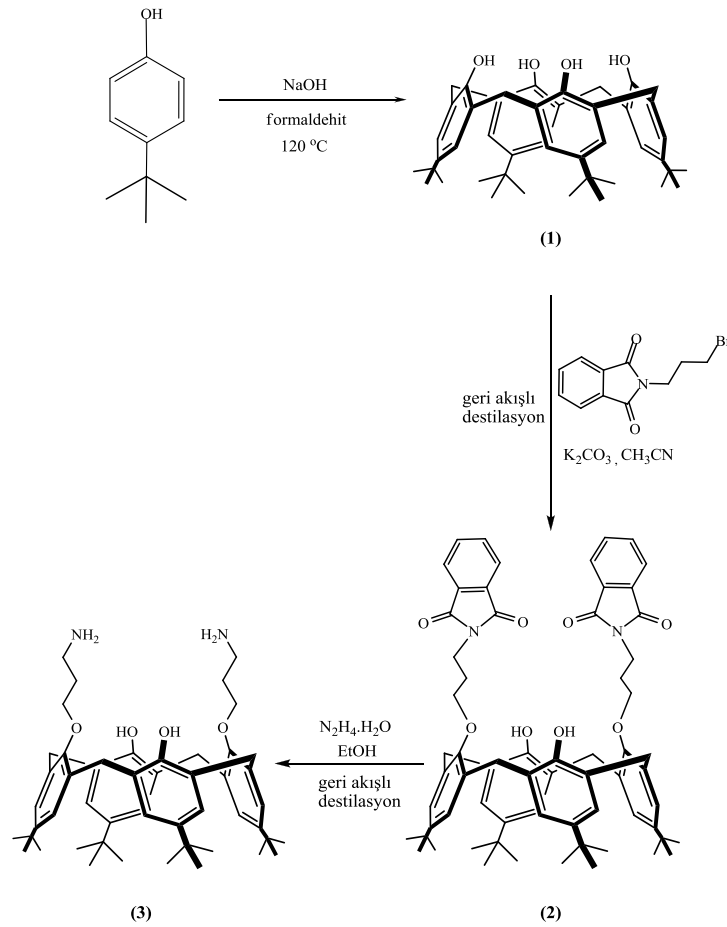
3.2. Kullanılan Aletler

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 N₂ 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.

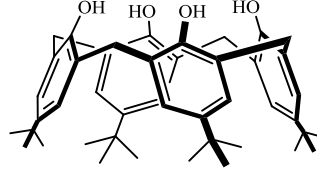
3.3. Sentez Çalışmaları

3.3.1. Kaliks[4]aren başlangıç maddelerinin sentezi



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

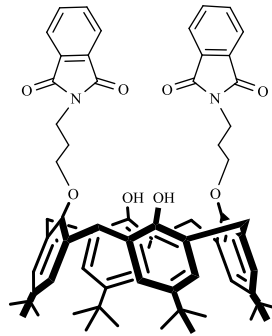
3.3.1.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)



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. N₂ atmosferi altında yaklaşık 120°C'de ortamdaki suyun tamamen uzaklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandıktan sonra karışım 3 saat boyunca geri akışlı destilasyon 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 (CDCl₃ + CCl₄): δ = 1.20 (s, 36H, *t*-Bu), 3.45 (d, 4H, ArCH₂Ar), 4.25 (d, 4H, ArCH₂Ar), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH). Anal. Hesapl. C₄₄H₅₆O₄ (648.91): C, %81.44; H, %8.69. Bulunan: C, %81.75; H, %8.51. (Gutsche, 1990).

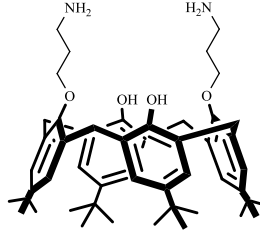
3.3.1.2. 25,27-Bis(3-izoindolin-1,3-dion)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütül)-kaliks[4]aren (2)



N_2 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 akışlı destilasyon altında kaynatılır. Karışımın oda sıcaklığına gelmesi sağlanır ve *N*-(3-bromopropil)-ftalimit (9.1 g, 33.9 mmol) eklenmesinin ardından 48 saat boyunca geri akışlı destilasyon altında kaynatılır. Reaksiyon İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı üzerine kloroform eklenir. Saf su ve doymuş NaCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz $MgSO_4$ 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, $CDCl_3$): δ = 7.68-7.66 (m, 4H, ftalimid *H*), 7.55-7.53 (m, 4H, ftalimid *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, Ar*CH*₂Ar), 4.05-4.02 (m, 8H, *CH*₂N + O*CH*₂), 3.24 (d, 4H, J = 13.0 Hz, Ar*CH*₂Ar), 2.40-2.33 (m, 4H, *CH*₂*CH*₂N), 1.21 (s, 18H, *t*-Bu), 0.87 (s, 18H, *t*-Bu). Anal. Hesapl. $C_{66}H_{74}N_2O_8$ (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).

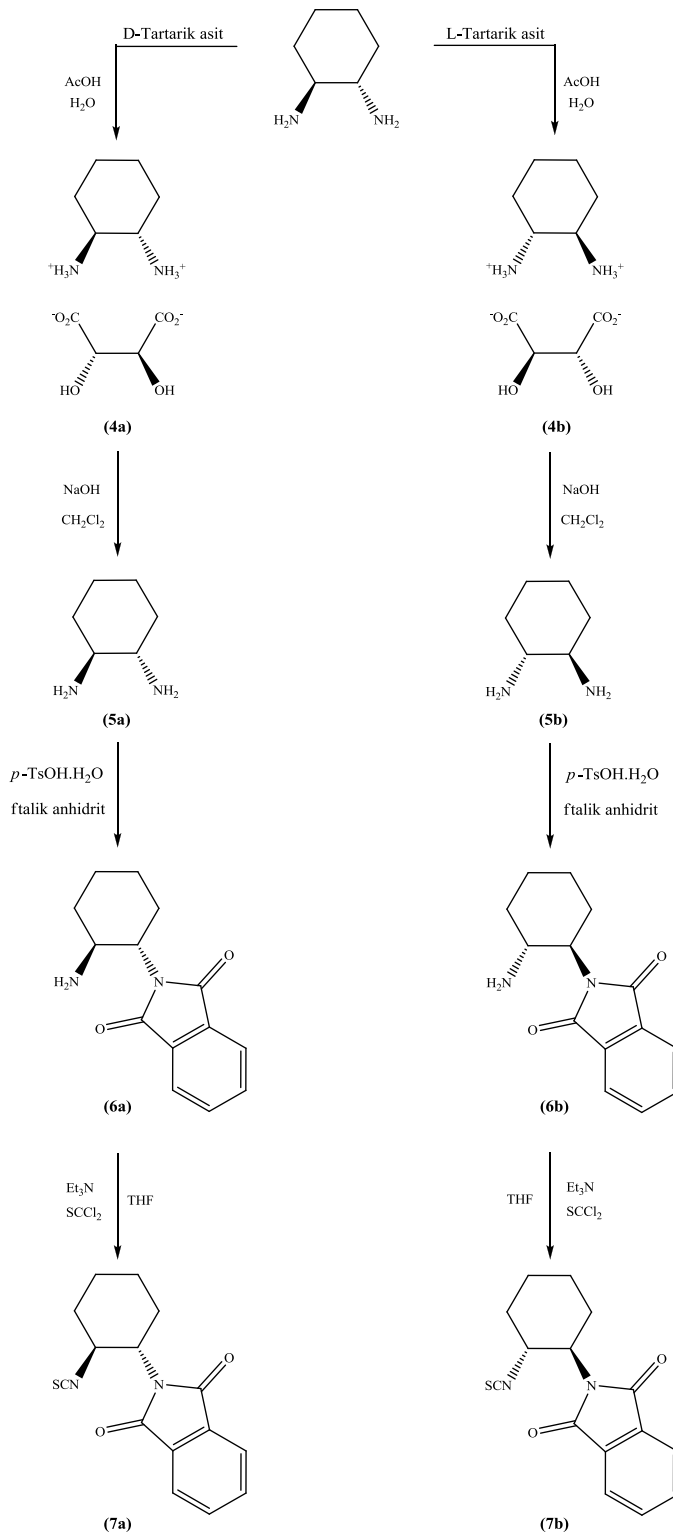
3.3.1.3. 5,11,17,23-Tetra(*ter*-bütül)-25,27-bis-(3-aminopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (3)



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 akışlı destilasyon altında kaynatılır. Reaksiyon 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 heksanda (80 mL) çöktürülür. Beyaz katı (3) açık havada kurutulur.

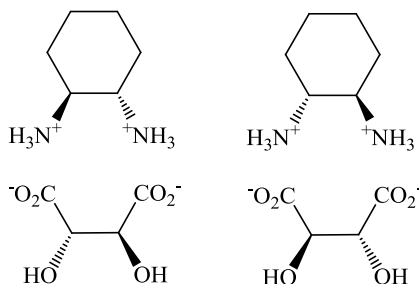
Beyaz katı, verim: %86, E.N.: 222-223 °C. IR (cm⁻¹): 3383, 2956, 2866, 1486, 1361, 1197, 1123, 1097, 868, 780. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (bs, 2H, OH), 7.05 (s, 4H, ArH), 6.81 (s, 4H, ArH), 4.24 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 4.06 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H, OCH₂), 3.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 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

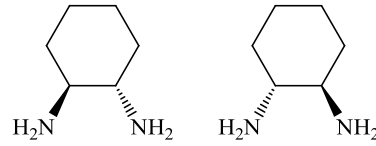
3.3.2.1. (1*S*,2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (4a) ve (1*R*,2*R*)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (4b)



100 mL'lik bir behere D-tartarik asit (11.26 g, 75.00 mmol) ve su (40 mL) eklenir ve 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).

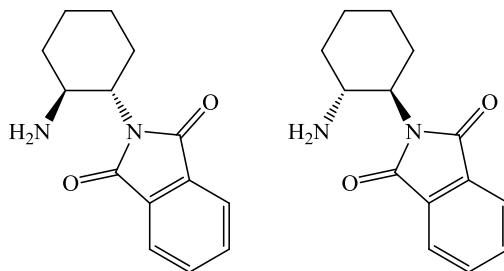
3.3.2.2. (1*S*,2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin (**5a**) ve (1*R*,2*R*)-sikloheksan-1,2-diamin (**5b**)



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 (2H, m, NCHCH₂), 1.79–1.75 (2H, m, CHCH₂CH₂), 1.65–1.60 (2H, m, CHCH₂CH₂), 1.25–1.16 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 1.09–1.00 (2H, m, CH₂CH₂CH₂). 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)izoindolin-1,3-dion (**6a**) ve 2-((1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksil)izoindolin-1,3-dion (**6b**)



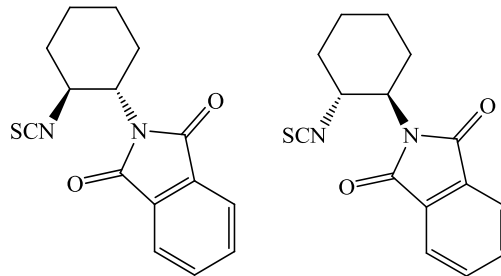
500 mL'lik tek boyunlu bir balona *p*-TsOH.H₂O (8.33 g, 43.79 mmol) ve ksilen (220 mL) alınır, *p*-TsOH.H₂O içerisindeki su, azeotropik destilasyon ile çıkarılır. Su çıkışı tamamlandıktan sonra balona ftalik anhidrit (6.49 g, 43.79 mmol) ve bileşik (**5a**)/(**5b**) (5.00 g, 43.79 mmol) eklenir ve geri akışlı destilasyon 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 doymuş NaHCO_3 çözeltisi (23 mL) ile kuruyan katı balona alınır. Oda sıcaklığında 1 gün 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.: 123-125°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.1$ (c 1, CHCl_3).

(6b): Beyaz katı, verim: %73, E.N.: 122-124°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.8$ (c 1, CHCl_3). IR (cm^{-1}): 3387, 3026, 2949, 2887, 1774, 1707, 1496, 1386, 1214, 816, 684. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.85$ -7.80 (m, 2H, ArH), 7.75-7.70 (m, 2H, ArH), 2.3-2.1 (m, 1H, CH_2CHN), 2.10-2.0 (m, 1H, CH_2CHNH_2), 1.9-1.7 (m, 3H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.5-1.1 (m, 5H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), $-\text{NH}_2$ 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-izotiyosiyyanatsikloheksil)izoindolin-1,3-dion (7a) ve 2-((1R,2R)-2-izotiyosiyyanatsikloheksil)izoindolin-1,3-dion (7b)

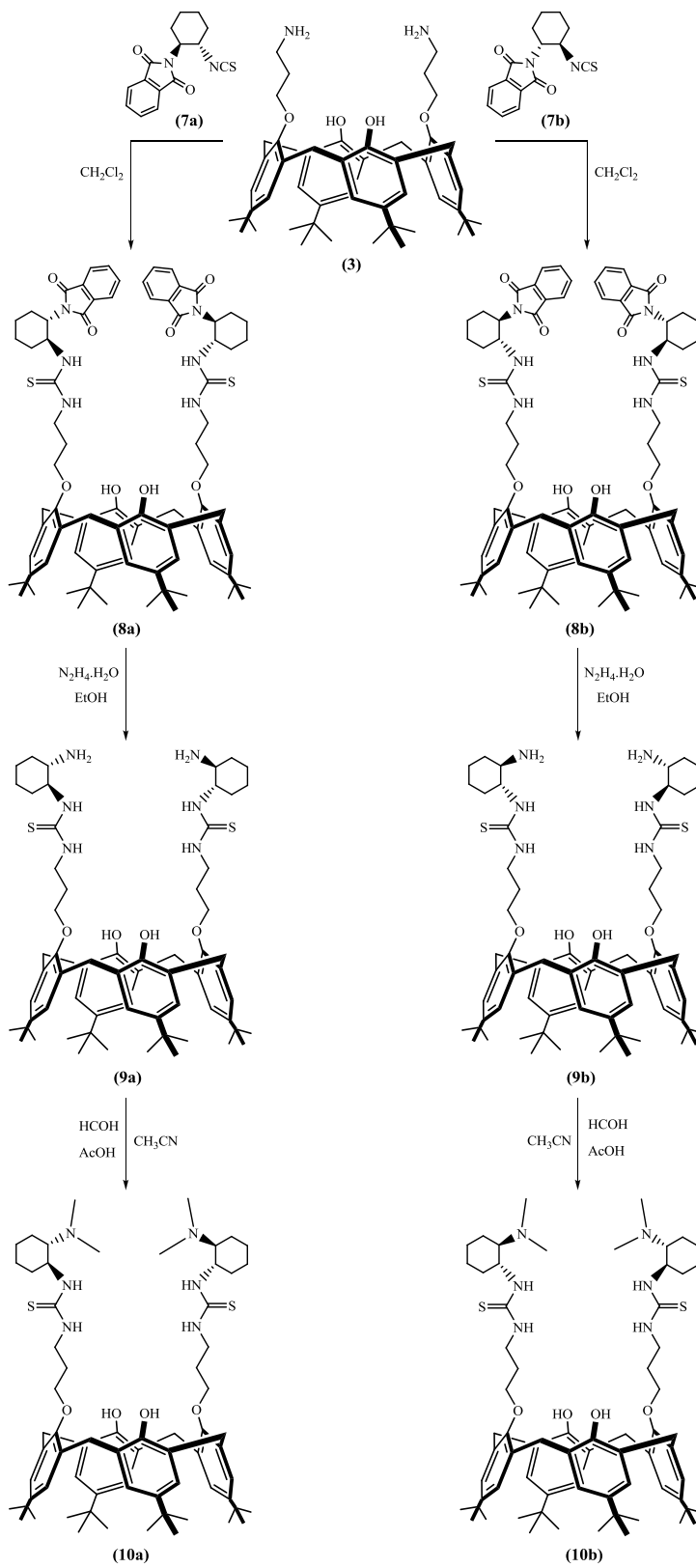


N_2 atmosferi altında soğutulan 250 mL'lik iki boyunlu bir balona **(6a)**/**(6b)** nolu bileşik (1.428 g, 5.84 mmol) ve kuru THF (24 mL) alınır. Karışım buz banyosunda bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine trietilamin (2.46 mL, 17.52 mmol) ilave edilir ve 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırılır. Karışıma tiyofosgen (0.68 mL, 8.76 mmol) ilave edilir. 2 saat boyunca buz banyosunda ve ardından 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır. Flaş kromatografi ile saflaştırılır.

(7a): Beyaz katı, verim: %77, E.N.: 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) $\delta = 7.89$ –7.7.84 (m,

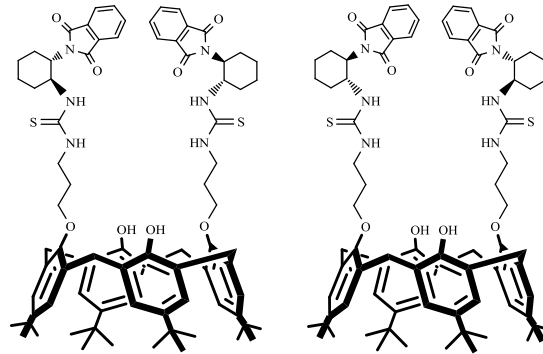
2H, ArH), 7.77–7.73 (m, 2H, ArH), 4.57–4.48 (m, 1H, CH₂CHN), 4.21–4.12 (m, 1H, CH₂CHNCS), 2.32–2.09 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 1.86–1.82 (m, 3H, CH₂CH₂CH₂CH), 1.69–1.56 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.41–1.36 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 168.0, 134.2, 131.6, 123.4, 76.6, 56.9, 54.8, 33.6, 28.9, 24.8, 23.9. Anal. Hesapl. C₁₅H₁₄N₂O₂S (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. Tiyöre bazlı kiral kaliks[4]arenlerin sentezi



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

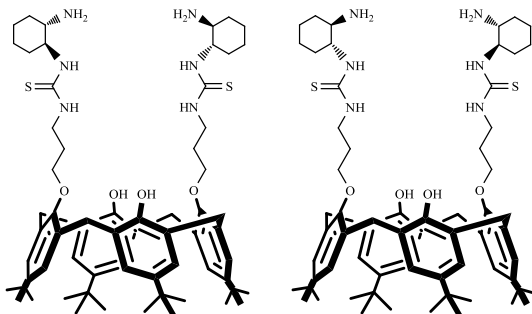
3.3.3.1. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (8a) ve 25,27-Bis(3-((1*R*,2*R*)-2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (8b)



N_2 atmosferi altında 100 mL'lik bir balona (**3**) nolu bileşik (0.877g, 2.30 mmol) alınır. Diğer bir balonda ise (**7a**)/(**7b**) nolu bileşik (0.657g, 1.15 mmol) kuru CH_2Cl_2 (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, $[\alpha]_D^{20}$: -2.46 (c 0.6, $CHCl_3$). **(8b)**: Beyaz katı, verim: %87, $[\alpha]_D^{20}$: +2.46 (c 0.8, $CHCl_3$). IR (cm^{-1}): 3339, 2952, 2860, 1768, 1705, 1538, 1484, 1467, 1389, 1361, 1193, 1124, 871, 717. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 $HNCH_2CH_2 + OCH_2CH_2$), 3.84 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.83–3.34 (m, 4H, $ArCH_2Ar$), 2.53 (bs, 2H, $NHCHCH_2$), 2.15–1.96 (m, 6H, 2 x $OCH_2CH_2CH_2NH + 2$ x $NCHCH_2$), 1.75–1.54 (m, 8H, sikloheksan $-CH_2$), 1.26 (s, 18H, *t*-Bu), 1.22–1.11 (m, 4H, sikloheksan $-CH_2$), 1.06 (s, 18H, *t*-Bu), 0.98–0.83 (m, 4H, sikloheksan $-CH_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 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. $C_{80}H_{98}N_6O_4S_2$ (1271.80): C, %75.60; H, %7.80; N, %6.60. Bulunan: C, %75.67; H, %7.72; N, %6.65 (Durmaz ve Sırit, 2013).

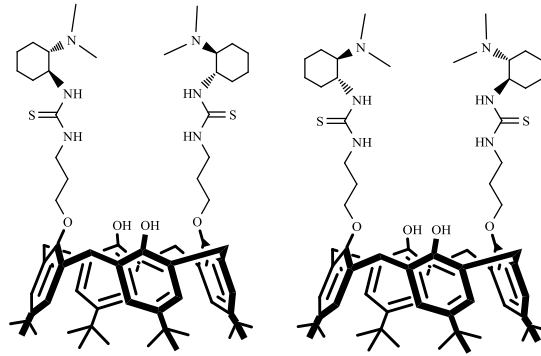
3.3.3.2. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-(aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (9a) ve 25,27-Bis(3-((1*R*,2*R*)-2-(aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (9b)



(**8a**)/(**8b**) nolu bileşik (1.121 g, 0.839 mmol) etanol (20 mL) içerisinde çözülür. Üzerine hidrazin hidrat (1.12 mL) ilave edilir ve karışımın 6 saat boyunca geri akışlı destilasyon 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 üzeinden kurutulur, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılır ve flaş kromatografi ile saflaştırılır.

(**9a**): Beyaz katı, verim: %82, E.N.:172–174°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4.94 (c 0.9, CHCl_3),
(**9b**): Beyaz katı, verim: %80, E.N.:170–173°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +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 ArCH₂Ar + 2 x OCH₂CH₂ + 2 x HNCH₂CH₂), 3.37 (t, J = 13.4 Hz, 4H, 2 x ArCH₂Ar), 2.78 (bs, 6H, 2 x NH₂CH + 2 x NHCHCH₂), 2.47–2.20 (m, 6H, 2 x OCH₂CH₂CH₂NH + 2 x H₂NCHCH₂), 2.04–1.78 (m, 4H, sikloheksan –CH₂), 1.68–1.50 (m, 4H, sikloheksan –CH₂), 1.26 (s, 18H, *t*-Bu), 1.25–1.03 (m, 8H, sikloheksan –CH₂), 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. C₆₄H₉₄N₆O₄S₂ (1075.60): C, %71.47; H, %8.81; N, %7.81. Bulunan: C, %71.54; H, %8.73; N, %7.75 (Durmaz ve Sırt, 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)



N_2 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 sodyumsiyano borhidrür (0.596 g, 9.49 mmol) eklenir. 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (1.792 mL, 18.32 mmol) eklenir. 1 gün 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 $CHCl_3$ (3 x 30 mL) ile ekstaksiyon yapılır. Organik faz $MgSO_4$ 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, $CHCl_3$).

(10b): Verim: %86, E.N.: 144–146°C, $[\alpha]_D^{20}$: +15.40 (c 1.0, $CHCl_3$). IR (cm^{-1}): 3328, 2931, 2861, 1772, 1734, 1717, 1653, 1636, 1540, 1484, 1361, 1299, 1194, 1123, 1094. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 Hz, 4H, 2 x ArCH₂Ar), 2.56-1.91 (m, 20H, 2 x N(CH₃)₂ + 2 x OCH₂CH₂CH₂NH + 2 x NHCH₂CH₂ + 2 x (CH₃)₂NCH₂CH₂), 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. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 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. $C_{68}H_{102}N_6O_4S_2$ (1131.71): C, %72.17; H, %9.08; N, %7.43. Bulunan: C, %72.15; H, %9.09; N, %7.44.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1.Çalışmanın Önemi

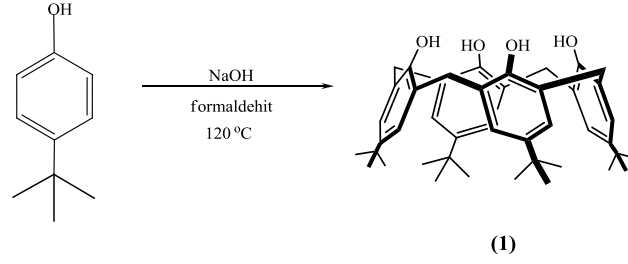
İlaç endüstrisindeki uygulamaları nedeniyle kiral maddelerin stereoseçici sentezi her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Kiral olmayan bileşiklerden çıkarak kiral bir bileşik elde etme yöntemleri arasında kiral katalizör kullanımı diğer yöntemlere göre bir takım avantajlara sahiptir. Kiral katalizör 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 Michael katılmasında enantioseçici etkinliğini belirlemek çalışmanın başlıca amacı olmuştur. Bu çalışmada, kiral katalizör kullanılmadığı takdirde ürün oluşumu gözlenmemiştir. Ancak 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.

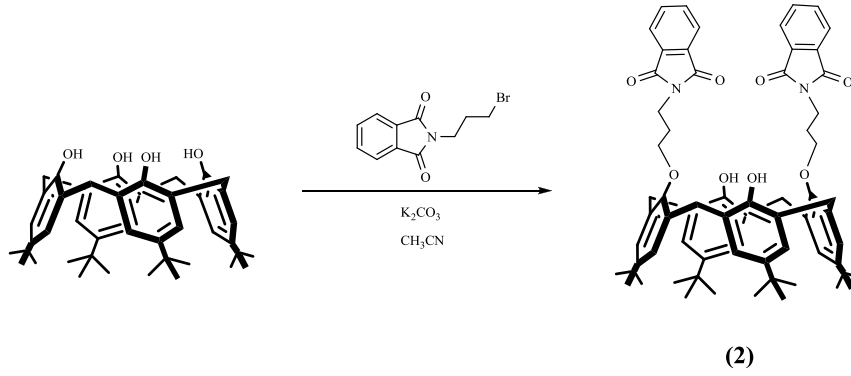
Çalışmanın başarıya ulaşması ile gerek ilaç sanayisi için gerekse doğal bileşiklerin total sentezine yönelik yeni çalışmalar oluşturulabilecektir.

4.2. Kaliks[4]aren Başlangıç Maddelerinin Sentezi



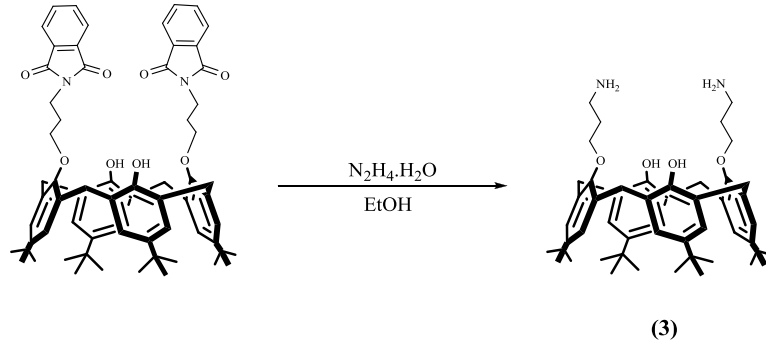
Şekil 4.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren sentez şeması

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

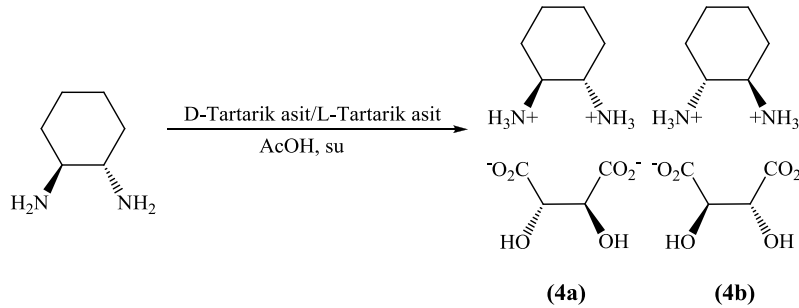
p-ter-bütilkaliks[4]arenin (1), *N*-(3-bromopropil)-ftalimit (1/2 oranında) ile K_2CO_3 varlığında asetonitril içerisinde geri akışlı destilasyon altında kaynatılması sonucunda *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin *lower rimine* 1,3- konumunda ftalimit grubu bağlanarak (2) nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 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.



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

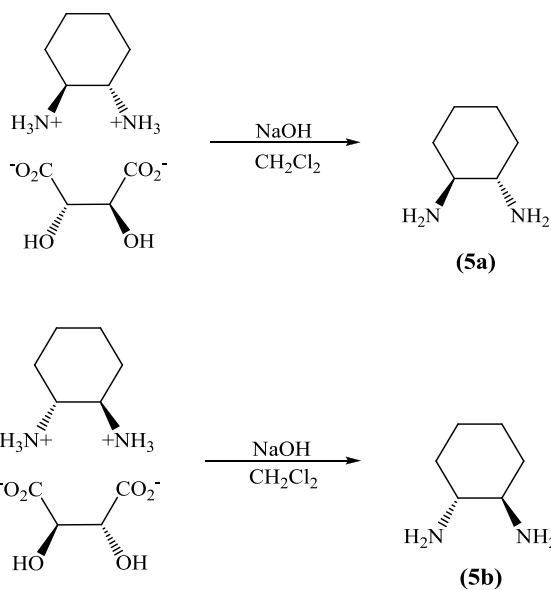
(2) nolu bileşiğin hidrazin hidrat varlığında etanol içerisinde geri akışlı destilasyon altında kaynatılması sonucunda koruma gruplarının kaldırılması ile (3) nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 4.3.). Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumunu incelediğimizde 7.68-7.53 ppm aralığında ftalimit grubunun aromatik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

4.3. Sikloheksan Diamin Türevlerinin Sentezi



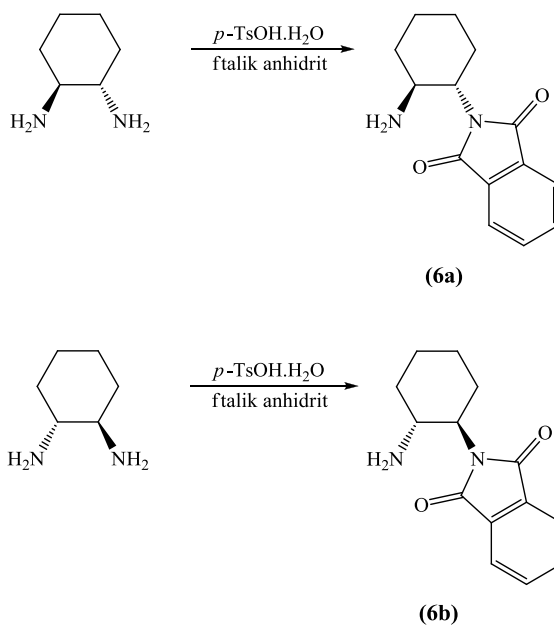
Şekil 4.4. (±) *trans*-1,2-sikloheksandiamin'in *R* ve *S* enantiyomerlerine ayrılması

(±) *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.).



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

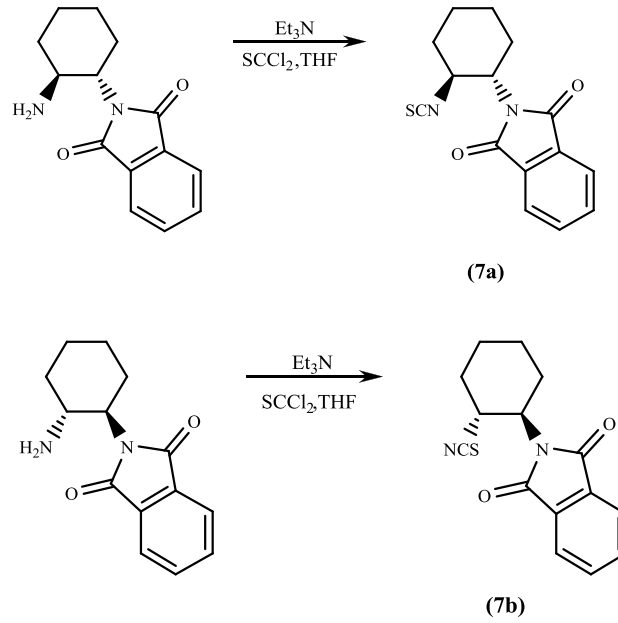
R ve *S* enantiyomerlerine yarılmış olan sikloheksandiamin (**4a**)/(**4b**) tartarat tuzlarından kurtarılmak amacıyla literatüre uygun olarak doymuş NaOH ve NaCl çözeltileri varlığında CH₂Cl₂ içerisinde muamele edilmiştir. Sonucunda (**5a**)/(**5b**) saf olarak elde edilmiştir (Şekil 4.5.).



Şekil 4.6. Sikloheksandiaminin tek taraflı korunması

R ve *S* formu saf olarak edilen sikloheksandiamin (**5a**)/(**5b**)'in her iki –NH₂ grubu da bir sonraki basamakta reaksiyona girmemesi amacıyla bir tarafı ftalik anhidrit

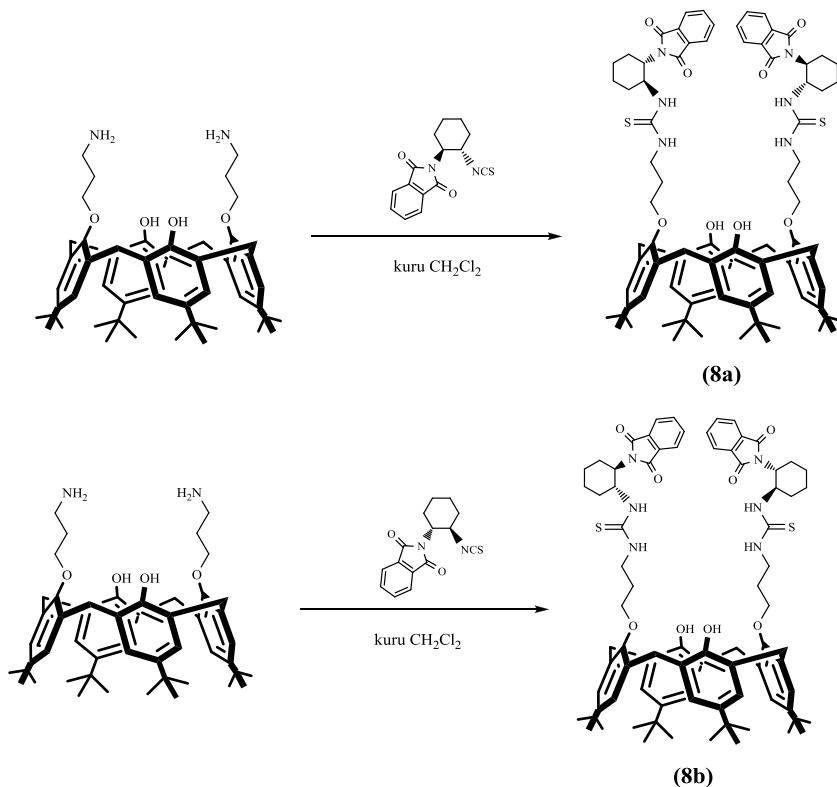
yardımıyla korunmuştur (Şekil 4.6.). Koruma işlemi için öncelikle *p*-toluensülfonik asit monohidrat yapısındaki su, ksilen içerisinde azeotropik destilasyon yardımıyla çıkarılmıştır. Sonrasında ortama ftalik anhidrit ve **(5a)/(5b)** nolu bileşik eklenmiş ve geri akışlı destilasyon altında kaynatılmıştır. Sonuçta **(6a)/(6b)** nolu bileşikler sentezlenmiştir.



Şekil 4.7. Sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevine dönüştürülmesi

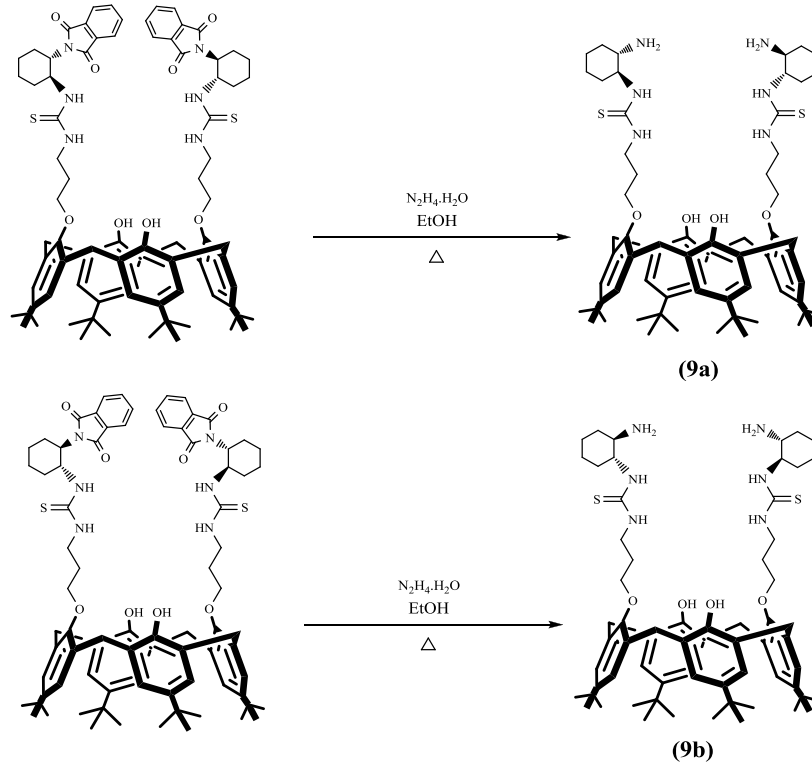
Bir tarafı korunmuş sikloheksandiamin **(6a)/(6b)**, trietilamin varlığında, tiyofosgen yardımıyla, THF içerisinde izotiyosiyanat türevine dönüştürülmüştür **(7a)/(7b)** (Şekil 4.7.).

4.4. Tiyöüre Bazlı Kiral Kaliks[4]arenlerin Sentezi



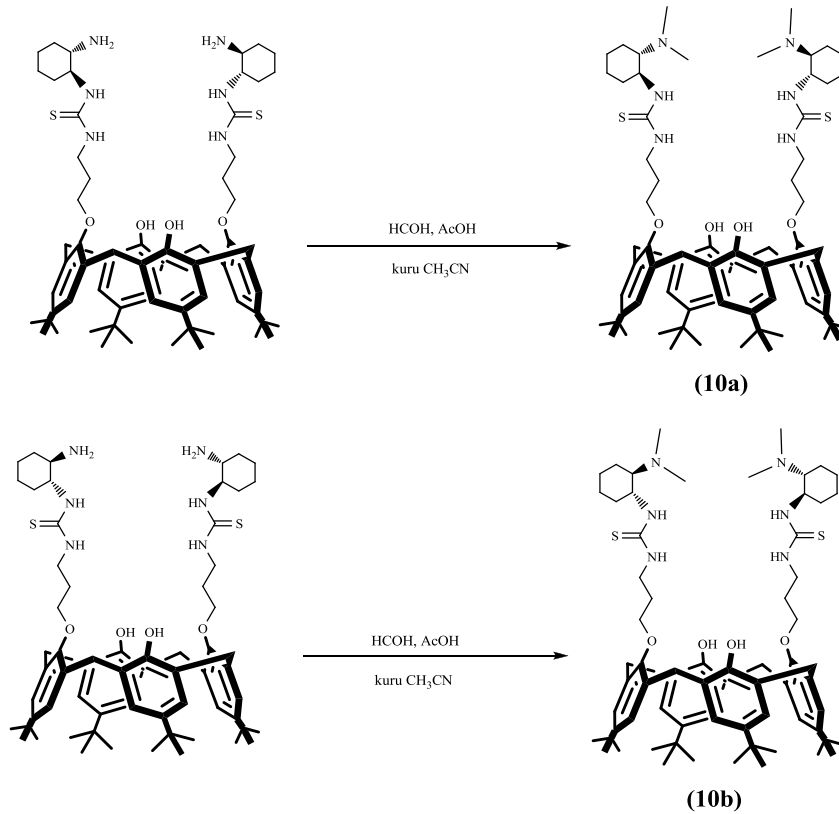
Şekil 4.8. Diamin kaliks[4]aren ile izotiyosiyanat türevlerinin reaksiyonu

Sentezlenen (3) nolu bileşik ve (7a)/(7b) nolu bileşik CH_2Cl_2 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 ArCH_2Ar protonlarına ait pikler bulunmaktadır ki bu, yapıların *koni* konformasyonunda olduğunu kanıtlar.



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

(8a)/(8b) nolu bileşiklerin etanol içerisinde geri akışlı destilasyon 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.



Şekil 4.10. Tiyöüre bazlı kiral kaliks[4]aren türevlerinin primer amin kısmından dimetillenerek tersiyer amine dönüştürülmesi

(9a)/(9b) nolu bileşiklerde bulunan primer amin yapısının, tersiyer bir amine dönüştürülmesi amacıyla asetik asit ve sodyumsiyano borhidrür varlığında formaldehit ile muamele edilmesi sonucunda dimetillenmiştir (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.

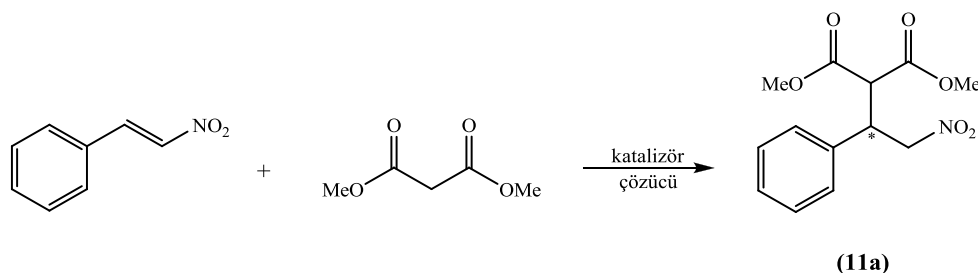
4.5. Sentezlenen Kiral Katalizörlerin Enantiyoseçici Reaksiyonlarda Kullanımı

Sentezlenen kiral tiyöüre türevleri, enantiyoselektif reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmıştır. Michael katılmasına örnek bir reaksiyon olan *trans*- β -nitrostiren ile dimetil malonat reaksiyonu Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir. Sentezlenen katalizörler bu reaksiyonda denenmiş, böylece en yüksek verim ve enantiyomerik fazlalık elde edilmeye çalışılmıştır. Öncelikle bu reaksiyon için uygun çözücü belirlenmesi amacıyla, Çizelge 4.1.'de verilen çözücüler denenmiş olup, en iyi verim ve enantiyomerik fazlalığın, çözücünün toluen olduğu ortamda olduğu gözlenmiştir (giriş 2).

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

Reaksiyon için bileşik **10b**, katalizör olarak kullanıldığında ise enantiyomerik fazlalığın oldukça düştüğü gözlenmiştir (giriş 13, 14).

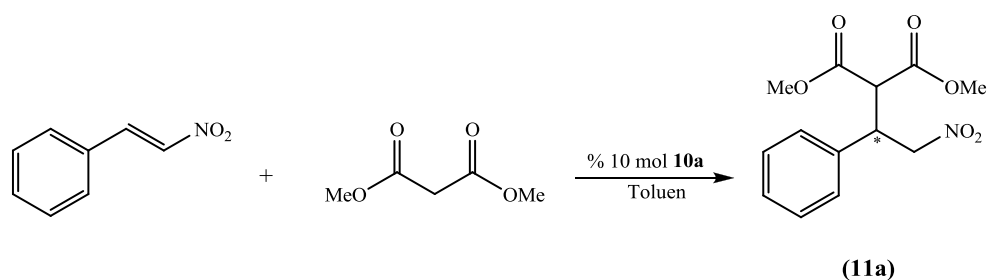
Çizelge 4.1. β -nitrostiren ile dimetil malonatın kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki Michael katılması



| Giriş | Katalizör | Çözücü | T (°C) | Zaman (gün) | Verim (%) | ee (%) |
|-------|------------|--------------------------------------|--------|-------------|-----------|-----------------|
| 1 | 10a | CH ₂ Cl ₂ | 25 | 6 | 95 | 71 (<i>S</i>) |
| 2 | 10a | Toluen | 25 | 4 | 99 | 79 (<i>S</i>) |
| 3 | 10a | CHCl ₃ | 25 | 6 | 94 | 64 (<i>S</i>) |
| 4 | 10a | ClCH ₂ CH ₂ Cl | 25 | 6 | 92 | 74 (<i>S</i>) |
| 5 | 10a | EtOAc | 25 | 6 | 98 | 74 (<i>S</i>) |
| 6 | 10a | CCl ₄ | 25 | 4 | 91 | 72 (<i>S</i>) |
| 7 | 10a | CH ₃ CN | 25 | 4 | 97 | 65 (<i>S</i>) |
| 8 | 10a | THF | 25 | 4 | 98 | 68 (<i>S</i>) |
| 9 | 10a | MTBE | 25 | 4 | 89 | 75 (<i>S</i>) |
| 10 | 10a | MeOH | 25 | 2 | 93 | 16 (<i>S</i>) |
| 11 | 10a | DMF | 25 | 2 | 96 | 7 (<i>S</i>) |
| 12 | 10a | 1,4-dioksan | 25 | 6 | - | - |
| 13 | 10b | Toluen | 25 | 4 | 98 | 13 (<i>R</i>) |
| 14 | 10b | CHCl ₃ | 25 | 6 | 93 | 5 (<i>R</i>) |
| 15 | 10a | Toluen | 0 | 10 | 98 | 74 (<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.

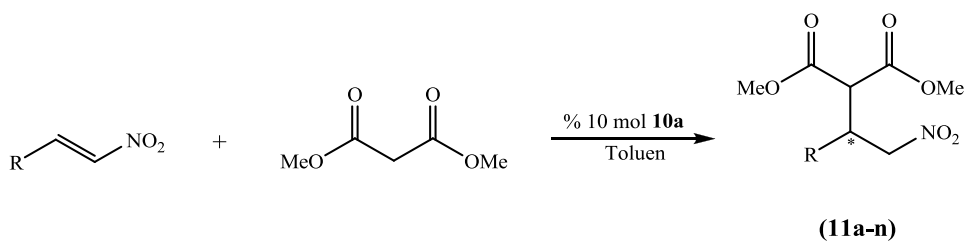
Çizelge 4.2. β -nitrostiren ile dimetil malonatın farklı katkı maddeleri varlığında reaksiyonu



| Giriş | Katkı maddesi (%15 mol) | Zaman (gün) | Verim (%) | ee (%) |
|-------|-------------------------|-------------|-----------|--------|
| 1 | H ₂ O | 4 | 94 | 73 (S) |
| 2 | PhCO ₂ H | 4 | 32 | 66 (S) |
| 3 | AcOH | 4 | 41 | 74 (S) |
| 4 | TFA | 4 | - | - |
| 5 | NMM | 4 | 92 | 72 (S) |
| 6 | Et ₃ N | 2.5 | 81 | 27 (S) |
| 7 | DMAP | 3 | 98 | 43 (S) |
| 8 | DABCO | 2 | 97 | 10 (S) |
| 9 | DBU | 5 | 55 | 3 (S) |
| 10 | Piridin | 4 | 92 | 73 (S) |

Reaksiyon için uygun ortam ve şartların belirlenmesinin ardından, farklı başlangıç maddeleri kullanılarak reaksiyon türevlendirilmiştir (Çizelge 4.3.). En yüksek enantiyomerik fazlalığı, %88 ile *trans*-2,4-dikloro- β -nitrostiren (giriş 8); en yüksek verimi ise *trans*- β -nitrostiren (giriş 1) sağlamıştır.

Çizelge 4.3. Farklı nitroolefinlerin optimum şartlarda dimetil malonata katılması

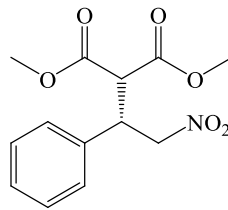


| Giriş | Ürün | R | Zaman (gün) | Verim (%) | ee (%) |
|-------|------|--|-------------|-----------|--------|
| 1 | 11a | C ₆ H ₅ | 4 | 99 | 79 (S) |
| 2 | 11b | 2-Br-C ₆ H ₄ | 8 | 86 | 86 (S) |
| 3 | 11c | 3-Br-C ₆ H ₄ | 7 | 92 | 75 (S) |
| 4 | 11d | 4-Br-C ₆ H ₄ | 5 | 95 | 84 (S) |
| 5 | 11e | 2-F-C ₆ H ₄ | 7 | 91 | 81 (S) |
| 6 | 11f | 4-F-C ₆ H ₄ | 5 | 97 | 80 (S) |
| 7 | 11g | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 5 | 84 | 79 (S) |
| 8 | 11h | 2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | 1.5 | 91 | 88 (S) |
| 9 | 11i | 2-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 4 | 96 | 79 (S) |
| 10 | 11j | 2-MeO-C ₆ H ₄ | 8 | 96 | 81 (S) |
| 11 | 11k | 3-MeO-C ₆ H ₄ | 7 | 97 | 50 (S) |
| 12 | 11l | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 7 | 98 | 67 (S) |
| 13 | 11m | 4-Me-C ₆ H ₄ | 5 | 91 | 84 (S) |
| 14 | 11n | 2-furil | 5 | 90 | 81 (R) |

4.7. 11 (a-n) Nolu Bileşiklerin Sentezi

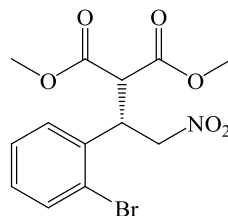
Trans- β -nitrostiren (0.0075 g, 0.05 mmol), katalizör **10a/10b** (rasemik ürünler elde etmek için 0.05 mol NaOH kullanılmıştır.) (0.005 mmol) ile birlikte 0.2 mL çözücüde çözülür. Üzerine dimetil malonat (0.0172 mL, 0.15 mmol) eklenir ve oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlenir. Çözücü uzaklaştırılır. Flaş kromatografi ile saflaştırılır.

4.7.1. (S)-dimetil 2-(2-nitro-1-feniletıl)malonat (11a)



Beyaz katı, verim: %99, E.N.: 59-61°C, $[\alpha]_D^{20}$: -3.7 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3030, 2985, 1727, 1557. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.21 (m, 5H, ArH), 4.95–4.84 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.26–4.22 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.55 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.8, 167.2, 136.1, 129.0, 128.4, 127.8, 77.4, 54.7, 53.0, 52.8, 42.9. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 220 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: *t*_{minör} = 16.97, *t*_{majör} = 28.11; *ee* % 79.

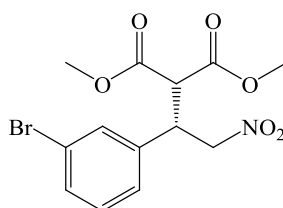
4.7.2. (S)-dimetil 2-(1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)malonat (11b)



Sarı yağimsı madde, verim: %86, $[\alpha]_D^{20}$: +5.1 (c 1.0, CH₂Cl₂). IR (cm⁻¹): 2958, 1740, 1558, 1435, 1379, 1159, 1025, 756, 480, 449. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61–7.59 (m, 1H, ArH), 7.30–7.26 (m, 1H, ArH), 7.24–7.21 (m, 1H, ArH), 7.17–7.13 (m, 1H, ArH), 5.15–5.10 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 4.98–4.94 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 4.79–

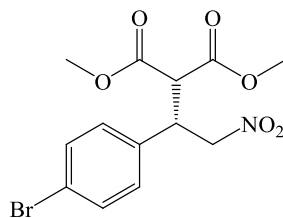
4.74 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.7, 167.2, 135.2, 133.9, 129.8, 127.9, 77.4, 53.0, 41.4$. HPLC: CHIRALPAK OD-H, Hekzan/2-propanol = 80:20, akış hızı: 0.9 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 11.74, t_{\text{minör}} = 19.06$; ee %86.

4.7.3. (S)-dimetil 2-(1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)malonat (11c)



Renksiz yağimsı madde, verim: %92, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +3.1 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3008, 2956, 1736, 1556, 1437, 1379, 1237, 1042. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43\text{--}7.39$ (m, 2H, ArH), 7.22–7.16 (m, 2H, ArH), 4.94–4.83 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.24–4.18 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.59 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.6, 167.0, 138.5, 131.6, 130.5, 126.5, 122.9, 77.4, 54.4, 53.1, 42.4$. HPLC: CHIRALPAK OD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 21.06, t_{\text{majör}} = 23.50$; ee %75.

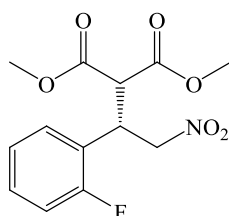
4.7.4. (S)-dimetil 2-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)malonat (11d)



Beyaz katı, verim: %95, E.N.: 92–94°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +4.9 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3011, 2956, 2922, 1751, 1732, 1554, 1489, 1435, 1344, 1257, 1157, 1013, 829. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47\text{--}7.44$ (m, 2H, ArH), 7.13–7.11 (m, 2H, ArH), 4.93–4.81 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.24–4.18 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.59 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100

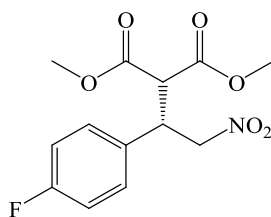
MHz, CDCl_3): $\delta = 167.6, 167.0, 135.1, 132.2, 129.6, 122.5, 77.3, 54.4, 53.1, 53.0, 42.3$.
 HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 75:25, akış hızı: 1.5 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 7.30$, $t_{\text{majör}} = 10.70$; ee %84.

4.7.5. (S)-dimetil 2-(1-(2-florofenil)-2-nitroetil)malonat (11e)



Beyaz yağimsı madde, verim: %91, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4.2 (c 1.0, CHCl_3). IR (cm^{-1}): 3011, 2958, 2848, 1733, 1557, 1495, 1436, 1259. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32\text{--}7.21$ (m, 2H, ArH), 7.13–7.04 (m, 2H, ArH), 4.93 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H, CHCH_2NO_2), 4.48–4.42 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.00 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, $\text{CHCH}(\text{COOCH}_3)_2$), 3.77 (s, 3H, COOCH_3), 3.55 (s, 3H, COOCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.7, 167.1, 130.5, 130.3, 124.6, 116.2, 77.3, 53.1, 38.5$. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 7.42$, $t_{\text{majör}} = 9.78$; ee %81.

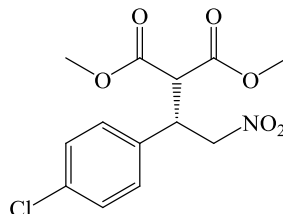
4.7.6. (S)-dimetil 2-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)malonat (11f)



Renksiz yağimsı madde, verim: %97, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4.1 (c 1.0, CHCl_3). IR (cm^{-1}): 3443, 3155, 2922, 2254, 1794, 1702, 1555, 1473, 1381, 1096, 908, 734, 650. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.23\text{--}7.20$ (m, 2H, ArH), 7.03–6.99 (m, 2H, ArH), 4.93–4.80 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 4.26–4.20 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, $\text{CHCH}(\text{COOCH}_3)_2$), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.56 (s, 3H, COOCH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.6, 167.1, 131.8, 129.7, 129.6, 116.1, 77.4, 54.6, 53.0, 52.9, 42.2$.

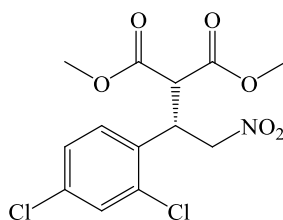
HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 8.07$, $t_{\text{majör}} = 14.59$; *ee* %80.

4.7.7. (S)-dimetil 2-(1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)malonat (11g)



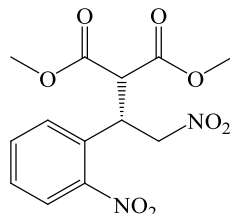
Beyaz katı, verim: %84, E.N.: 88-90°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +3.7 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3413, 3155, 2923, 2254, 1794, 1703, 1556, 1469, 1380, 1095, 908, 734, 650. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31$ – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.19 – 7.17 (m, 2H, ArH), 4.93 – 4.82 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.25 – 4.20 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.59 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.6$, 167.0 , 134.6 , 129.3 , 129.2 , 77.3 , 54.5 , 53.1 , 53.0 , 42.3 . HPLC: CHIRALPAK OD-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 0.5 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 34.72$, $t_{\text{minör}} = 39.23$; *ee* %79.

4.7.8. (S)-dimetil 2-(1-(2,4-diklorofenil)-2-nitroetil)malonat (11h)



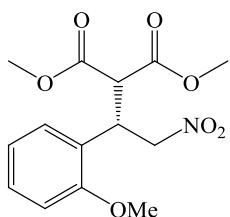
Sarı yağimsı madde, verim: %91, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +5.6 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 2955, 2917, 2848, 1733, 1598, 1377, 1232, 1052. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43$ (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 7.24 – 7.18 (m, 2H, ArH), 5.12 – 5.07 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 4.96 – 4.91 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 4.73 – 4.67 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.66 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.6$, 167.1 , 134.9 , 132.2 , 129.4 , 127.6 , 77.3 , 53.1 , 53.0 , 52.6 , 38.9 . HPLC: CHIRALPAK OD-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 0.8 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 10.06$, $t_{\text{minör}} = 21.52$; *ee* %88.

4.7.9. (S)-dimetil 2-(2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)malonat (11i)



Sarı yağimsı madde, verim: %96, $[\alpha]_D^{20}$: +3.4 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3018, 2958, 1733, 1558, 1436, 1361. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95–7.93 (m, 1H, ArH), 7.61–7.57 (m, 1H, ArH), 7.50–7.46 (m, 1H, ArH), 7.42–7.40 (m, 1H, ArH), 5.19–5.14 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 5.07–5.03 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 4.79–4.74 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.64 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.7, 167.1, 133.3, 131.1, 129.3, 128.8, 77.3, 53.4, 53.2, 53.1, 37.5. HPLC: CHIRALPAK OD-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 0.9 mL/dk, λ = 220 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}}$ = 12.84, $t_{\text{minör}}$ = 19.43; ee %79.

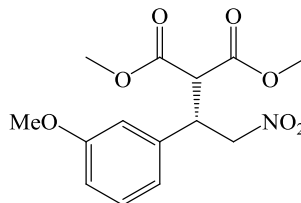
4.7.10. (S)-dimetil 2-(1-(2-metoksifenil)-2-nitroetil)malonat (11j)



Renksiz yağimsı madde, verim: %96, $[\alpha]_D^{20}$: +4.4 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3155, 2923, 2254, 1793, 1700, 1554, 1493, 1381, 1247, 1158, 1095, 908, 734, 651, 544. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27–7.22 (m, 1H, ArH), 7.14–7.12 (m, 1H, ArH), 6.88–6.85 (m, 2H, ArH), 5.05–4.99 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 4.90–4.85 (m, 1H, CHCH₂NO₂), 4.42–4.36 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.17 (d, J = 9.9 Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.85 (s, 3H, ArOCH₃), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.50 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.2, 167.6, 157.3, 130.5, 129.6, 123.6, 120.8, 111.1, 77.4, 55.4, 52.8, 52.5, 40.3. HPLC: CHIRALPAK OD-H, Hekzan/2-

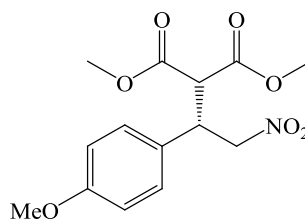
propanol = 70:30, akış hızı: 0.5 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 14.10$, $t_{\text{minör}} = 18.27$; ee %81.

4.7.11. (S)-dimetil 2-(1-(3-metoksifenil)-2-nitroetil)malonat (11k)



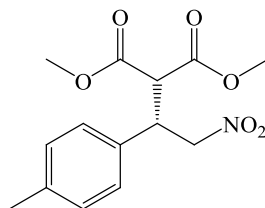
Beyaz katı, verim: %97, E.N.: 53-55°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.4 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 2922, 2852, 1737, 1602, 1552, 1460, 1258, 1040. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.24$ – 7.20 (m, 1H, ArH), 6.81–6.76 (m, 3H, ArH), 4.93–4.83 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.24–4.18 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.76 (s, 3H, ArOCH₃), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.58 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.8$, 167.2, 159.8, 137.7, 130.0, 119.8, 113.9, 113.5, 77.4, 55.2, 54.7, 52.8, 42.9. HPLC: CHIRALPAK OD-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 0.5 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 23.68$, $t_{\text{majör}} = 27.32$; ee %50.

4.7.12. (S)-dimetil 2-(1-(4-metoksifenil)-2-nitroetil)malonat (11l)



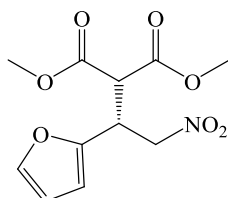
Renksiz yağimsı madde, verim: %98, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.9 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3011, 2957, 2841, 1733, 1557, 1516, 1436, 1258, 1032. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.15$ – 7.12 (m, 2H, ArH), 6.84–6.81 (m, 2H, ArH), 4.90–4.78 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.21–4.15 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.75 (s, 3H, ArOCH₃), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.55 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.6$, 168.0, 160.2, 129.8, 128.6, 115.1, 78.4, 77.5, 55.9, 53.7, 53.6, 43.0. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 220$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 10.26$, $t_{\text{majör}} = 18.19$; ee %67.

4.7.13. (S)-dimetil 2-(2-nitro-1-p-toliletil)malonat (11m)



Beyaz katı, verim: %91, E.N.: 92-94°C, $[\alpha]_D^{20}$: -4.9 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3155, 2923, 2254, 1794, 1702, 1556, 1469, 1380, 1248, 1156, 1095, 908, 734, 650. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.11 (s, 4H, ArH), 4.92–4.82 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.23–4.17 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.57 (s, 3H, COOCH₃), 2.30 (s, 3H, ArCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.9, 167.3, 138.2, 133.0, 129.7, 127.6, 77.5, 54.8, 52.8, 42.6. HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 75:25, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 220 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}}$ = 8.61, $t_{\text{majör}}$ = 12.84; *ee* %84.

4.7.14. (R)-dimetil 2-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)malonat (11n)



Sarı yağimsı madde, verim: %90, $[\alpha]_D^{20}$: -4.5 (c 1.0, CHCl₃). IR (cm⁻¹): 3155, 2921, 2254, 1794, 1703, 1558, 1471, 1382, 1095, 908, 734, 651. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.34 (m, 1H, ArH), 6.30–6.28 (m, 1H, ArH), 6.22–6.21 (m, 1H, ArH), 4.95–4.85 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 4.41–4.36 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CHCH(COOCH₃)₂), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.69 (s, 3H, COOCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.5, 167.2, 149.3, 142.8, 110.5, 108.4, 77.3, 53.1, 52.6, 36.7. HPLC: CHIRALPAK OD-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 220 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}}$ = 7.13, $t_{\text{minör}}$ = 15.89; *ee* %81.

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 dimetilleme ile yapısında *tersiyer* amin grupları barındıran tiyoüre bazlı kiral kaliks[4]aren türevli katalizörler elde edildi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- Elde edilen tiyoüre bazlı kiral katalizörler nitrostiren türevleri ile dimetil malonat arasındaki reaksiyonda denendi. Reaksiyon için en uygun ortam ve koşullar belirlendi.
- Belirlenen koşullar ve ortama göre türevlendirilmiş başlangıç maddeleri kullanılarak farklı ürünlerin %*ee* değerleri karşılaştırıldı, en iyi sonuçların **11h** nolu üründe olduğu belirlendi.
- Sonuç olarak sentezlenen kiral katalizörlerin farklı enantiyoseçici reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 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.
- 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.
- Amato, M.E., Ballistreri, F.P., Pappalardo, A., Tomaselli, G.A., Toscano, R.M., Williams, D.J., 2005, Novel Chiral (Salen)MnIII Complexes Containing a Calix[4]arene Unit as Catalysts for Enantioselective Epoxidation Reactions of (Z)-Aryl Alkenes, *Eur. J. Org. Chem.*, 16, 3562-3570.
- Andreotti, G.D., Ungaro, R., Pochini, A., 1979, Crystal and molecular structure of cyclo{quater[(5-*t*-butyl-2-hydroxy-1,3-phenylene)methylene]} toluene (1:1) clathrate, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1005-1007.
- Andres, J.M., Manzano, R., Pedrosa, R., 2008, Novel Bifunctional Chiral Urea and Thiourea Derivatives as Organocatalysts: Enantioselective Nitro-Michael Reaction of Malonates and Diketones, *Chem. Eur. J.*, 14, 5116-5119.
- 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., Fabbi, M., Mantovani, M., Mirone, L., Pochini, A., Secchi, A., Ungaro, R., 1995, Calix[4]arenes Blocked in a Rigid Cone Conformation by Selective Functionalization at the Lower Rim, *J. Org. Chem.*, 60, 1454-1457.
- Arduini, A., Fanni, S., Manfredi, G., Pochini, A., Ungaro, R., Sicuri, A.R., Ugozzoli, F., 1995, Direct Regioselective Formylation of Tetraalkoxycalix[4]arenes Fixed in the Cone Conformation and Synthesis of New Cavitands, *J. Org. Chem.*, 60, 1448-1453.
- Arduini, A., Cantoni, M., Graviani, E., Pochini, A., Secchi, A., Sicuri, A.R., Ungaro, R., Vincenti, M., 1995, Gas-Phase Complexation of Neutral Molecules by Upper Rim Bridged Calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 51, 599-606.
- Arduini, A., McGregor, W.M., Paganuzzi, D., Pochini, A., Secchi, A., Ugozzoli, F., Ungaro, R., 1996, Rigid cone calix[4]arenes as π -donor systems: complexation of organic molecules and ammonium ions in organic media, *J. Chem. Soc.*, 2, 839-846.
- Arora, V., Chawla, H.M., Santra, A., 2002, Synthesis of Selectively Formylated Calixarene Ethers, *Tetrahedron*, 58, 5591-5597.

- Artzner, M.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.
- Asfari, Z., Bressot, C., Vicens, J., Hill, C., Dozol, J.F., Rouquette, H., Eymard, S., Lamare, V., Toumois, B., 1995, Doubly Taped Calix[4]arenes in the 1,3-Alternate Conformation as Cesium-Selective Carriers in Supported Liquid Membranes, *Anal. Chem.*, 67, 3133–3139.
- Atwood, J.L., Bott, S.G., 1991, in *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, Kluwer, Academic Publishers, 199–210.
- Beer, P.D., Gale, P.A., 2001, Anion recognition and sensing: The state of the art and future perspectives, *Angew. Chem.*, 40, 486–516.
- 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.
- Bitter, I., Grün, A., Toth, G., Balázs, B., Töke, L., 1997, Studies on Calix(aza)taçs, I. Synthesis, Alkylation Reactions and Comprehensive NMR Investigation of Capped Calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 53, 9799–9812.
- Bohmer, V., Marscholke, F., Zetta, L., 1987, Calix[4]arenes with four differently substituted phenolic units, *J. Org. Chem.*, 52, 3200–3205.
- Bott, S.G., Coleman, A.W., Atwood, J.L., 1986, Inclusion of Both Cation and Neutral Molecule by a Calixarene-Structure of The [*para-tert*-Butylmethoxycalix[4]arene-Sodium-Toluene]+Cation, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1709–1710.
- Bottino, F., Guinta, L., Pappalardo, S., 1989, Calix[4]arenes with pyridine pendant groups. Regioselective proximal alkylation at the “lower rim”, *J. Org. Chem.*, 54, 5407–5409.
- Boyko, V.I., Podoprigrina, A.A., Yakovenko, A.V., Pirozhenko, V.V., Kalchenko, V.I., 2004, Alkylation of narrow rim calix[4]arenes in a DMSO-NaOH medium, *J. Incl. Phenom. Mac. Chem.*, 50, 193–197.
- Bozkurt S., Karakucuk A., Sirit, A., Yilmaz, M., 2005, Synthesis of two calix[4]arene diamide derivatives for extraction of chromium (VI), *Tetrahedron*, 61, 10443–10448.
- 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.

- Bozkurt, S., 2011, Yeni kiral β -hidroksi amin ve kaliks[4]aren türevlerinin sentezi, enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması, Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 2-6.
- Bozkurt, S., Durmaz, M., Naziroglu, H.N., Yilmaz, M., Sirit, A., 2011, Amino alcohol based chiral solvating agents: synthesis and applications in the NMR enantiodiscrimination of carboxylic acids, *Tetrahedron Asymmetry*, 22, 541–549
- Böhmer, V., 1995, Calixarenes, Macrocycles with Unlimited possibilities, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 713.
- Brake, M., Böhmer, V., Kramer, P., Vogt, W. and Wortmann, R., 1993, O-Alkylated *p*-Nitrocalix[4]arenes, Syntheses, LB-Monolayers and NLO-Properties, *Supramol. Chem.*, 2, 65.
- Brouwer, E.B., Ripmeester, J.A., 1999, Structural and dynamic properties of solid calixarenes, *Supramolecular Chemistry*, 5, 121-155.
- Budka, J., Lhoták, P., Michlovà, V., Stibor, I., 2001, Urea derivatives of calix[4]arene 1,3-*alternate*: an anion receptor with profound negative allosteric effect, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1583-1586.
- Bui, T., Syed, S., Barbas, C.F., 2009, Thiourea-Catalyzed Highly, Enantio- and Diastereoselective Additions of Oxindoles to Nitroolefins: Application to the Formal Synthesis of (+)-Physostigmine, *J. Am. Chem. Soc.*, 8758-8759.
- Casnati, A., Arduini, A., Ghidini, E., Pochini, A., Ungaro, R., 1991, A general synthesis of calix[4]arene monoalkyl ethers, *Tetrahedron*, 47, 2221–2228.
- Casnati, A., Ungaro, R., Asfari, Z., Vicens, J., 2001, Taç Ethers Derived from Calix[4]arenes in Calixarenes, *Kluwer Academic Publishers*.
- Castellano, R.K., Nuckolls, C., Rebek, J., 1999, Transfer of Chiral Information through Molecular Assembly, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 11156–11163.
- Chen, F.X., Shao, C., Wang, Q., Gong, P., Zhang, D.Y., Zhanga, B.Z., Wanga, R., 2007, An enantioselective Michael addition of malonate to nitroalkenes catalyzed by low loading demethylquinine salts in water, *Tetrahedron Letters*, 48, 8456–8459.
- Collins, E.M., McKervey, M.A., Haris, S.J., 1989, Molecular receptors with the calix[4]arene substructure. Synthesis of derivatives with mixed ligating functional groups, *J. Chem. Perkin Trans.*, 1, 372–374.
- Collins, E.M., McKervey, M.A., Madigan, E., Moran, M.B., Owens, M., Ferguson, G., Haris, S.J., 1991, Chemically modified calix[4]arenes. Regioselective synthesis of 1,3-(distal) derivatives and related compounds. X-Ray crystal structure of a diphenol-dinitrile, *J. Chem. Perkin Trans.*, 1, 3137–3142.

- Conforth, J.W., Hart, P.D., Nicholls, G.A., Rees, R.J.W., Stock, J.A., Brit, J., 1955, *Pharmacol.*, 10, 73.
- Conner, M., Janout, V., Kudelka, I., Dedek, P., Zhu, J. and Regen, S.L., 1993, Perforated Monolayers-Fabrication of Calix[6]arene-Based Composite Membranes That Function as Molecular Sieves, *Langmiur*, 9, 2389-2397.
- Dedek, P., Webber, A.S., Janout, V., Hendel, R.A., Regen, S.L., 1994, Probing the Pore Structure of Calix[n]arene-Based Langmiur-Blodgett Film by Gas Permeation Selectivity, *Langmiur*, 10, 3943-3945.
- 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.
- Demirtas, H.N., Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2008, Synthesis of new chiral calix[4]azataçs for enantiomeric recognition of carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 2020–2025.
- Demirtas, H.N., Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2009, Chiral calix[4]azataçs for enantiomeric recognition of amino acid derivatives, *Tetrahedron*, 65, 3014–3018.
- Dieleman, C., Steyer, S., Jeunesse, C., Matt, D., 2001, Diphosphines based on an inherently chiral calix[4]arene scaffold: synthesis and use in enantioselective catalysis, *J. Chem. Soc.*, 2508–2517.
- 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.
- Dozol, J.F., Lamare, V., Simon, N., Ungaro, R., Casnati, A., 2000, Extraction of cesium by calix[4]arene-taç-6: From synthesis to process, *American Chemical Society*, 12-25.
- Dupont, 2004, http://ca.dupont.com/NASApp/dupontglobal/corp/index.jsp?page=/content/US/en_US/science/taçether.html [Ziyaret Tarihi: 2005]
- 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., 2007, Kaliks[4]arenin homokiral schiff bazı türevlerinin sentezi ve ekstraksiyon özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 4-14.

- Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007, Enantiomeric recognition of amino acid derivatives by chiral Schiff bases of calix[4]arene, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 900–905.
- Durmaz, M., Bozkurt, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007, Synthesis of 1,3-(distal) diamide substituted calix[4]arene based receptors for extraction of chromium (VI), *Supramolecular Chemistry*, 19, 159–165.
- Durmaz, M., 2011, Aminonaftol birimleri taşıyan kiral kaliks[4]aren türevlerinin sentezi ve enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması, Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 11-35.
- 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.
- Easton, C. J., Lincoln, S.F., 1999, Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry, *Imperial College Press*.
- Ediz, O., Tabakci, M., Memon, S., Yilmaz, M., Roundhill, D.M., 2004, A Convenient Approach towards the Synthesis of a “Proton Switchable” Chromium(VI) Extractant Based on Calix[4]arene, *Supramol. Chem.*, 16, 199–204.
- Erdemir, S., Tabakci, M., Yilmaz, M., 2006, Synthesis and chiral recognition abilities of new calix[6]arenes bearing amino alcohol moieties, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1258–1263.
- Erdemir, S., Tabakci, M., Yilmaz, M., 2007, Synthesis and amino acid extraction abilities of chiral calix[4]arene triamides containing amino alcohol units, *J. Inc. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 59, 197–202.
- Erdemir, S., Yilmaz, M., 2010, Preparation of a new 1,3-alternate-calix[4]arene-bonded HPLC stationary phase for the separation of phenols, aromatic amines and drugs, *Talanta*, 82, 1240–1246.
- Ferguson, G., Gallagher, J.F., Giunta, L., Neri, P., Pappalardo, S., Parisi, M., 1994, Synthetic strategies to inherently chiral calix[4]arenes with mixed ligating functionalities at the lower rim, *J. Org. Chem.*, 59, 42–53.
- Font D., Jimeno C., Perica`s, M.A., 2006, Polystyrene-supported hydroxyproline: an insoluble, recyclable organocatalyst for the asymmetric aldol reaction in water, *Org. Lett.*, 8, 4653-4655.
- Giacalone, F., Gruttadauria, M., Marculescu, A.M., Noto, R., 2007, Polystyrene-supported proline and prolinamide. Versatile heterogeneous organocatalysts both for asymmetric aldol reaction in water and a-selenenylation of aldehydes, *Tetrahedron Letters*, 48, 255–259.

- 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.
- Grady, T., Joyce, T., Smyth, M.R., Haris, S.J., Diamond, D., 1998, Chiral resolution of the enantiomers of phenylglycinol using (*S*)-di-naphthylprolinol calix[4]arene by capillary electrophoresis and fluorescence spectroscopy, *Anal. Commun.*, 35, 123–125.
- Groenen, L.C., Ruel, B.H.M., Casnati, A., Timmerman, P., Verboom, W., Harkema, S., Reinhoudt, D.N., 1991, syn-1,2-dialkylated calix[4]arenes : general intermediates in the NaH/DMF tetraalkylation of calix[4]arenes, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2675–2678.
- Gutsche, C.D., Muthukrishnan, R., 1978, The resemblance of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene to a Greek 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 the 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 bis-homooxacalix[4]arene from a *p*-*t*-butylphenol-formaldehyde condensation product, *Tetrahedron Lett.*, 2213-2216.
- 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., 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., Pagoria, P.F., 1985, Calixarenes. 16. Functionalized Calixarenes: Direct Substitution Route, *J. Org. Chem.*, 50, 5795–5802.
- 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., Lin, L.G., 1986, Calixarenes. 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes, *Tetrahedron*, 42, 1633–1640.

- Gutsche, C.D., 1987, *Macrocyclic Chemistry*, 3, 93.
- 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, *Royal Society of Chemistry*.
- Gutsche, C.D., Iqbal, M., 1990, *p*-*tert*-Butylcalix[4]arene, *Org. Synth.*, 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., 1998, Calixarenes Revisited, *The Royal Society of Chemistry*.
- Harada, T., Rudzinski, J.M., Shinkai, S., 1992, Relative stabilities of teramethoxycalix[4]arenes: combined NMR spectroscopy and molecular mechanics studies, *J. Chem. Soc.*, 2, 2109–2115.
- 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.
- Huang, Y.A., Unni, K., Thadani, A.N., Rawal, V.H., 2003, Hydrogen bonding: Single Enantiomers From a Chiral-Alcohol Catalyst, *Nature*, 424, 146.
- Hultsch, K., 1950, *Chemie der Phenolharze*, Springer-verlag.
- Hwang, G.T., Kim, B.H., 2000, Bis-calix[4]arenes with Imine Linkages: Synthesis and Binding Study of Thophenobis-calix[4]arene with Viologens, *Tetrahedron Letters*, 41, 10055-10060.
- Ito, T., Shimizu, M., Fujisawa, T., 1998, Preparation and Use of Novel (S)- β -Chlorodifluoromethyl- β -propiolactone as a Chiral Fluorinated Building Block, *Tetrahedron*, 54, 5523-5530.
- Iwamoto, K., Araki, K., Shinkai, S., 1991, Conformations and structures of tetra-O-alkyl-*p*-*tert*-butylcalix[4]arenes. How is the conformation of calix[4]arenes immobilized?, *J. Org. Chem.*, 56, 4955–4962.
- Iwamoto, K., Shinkai, S., 1992, Synthesis and ion selectivity of all conformational isomers of tetrakis[(ethoxycarbonyl)methoxy]calix[4]arene, *J. Org. Chem.*, 57, 7066–7073.
- Iwamoto, K., Araki, K., Shinkai, S., 1994, Improved Synthesis of 5,11,17,23,29-Pentat-*t*-Butylcalix[5]arene-31,32,33,34,35-pentol and Immobilization of The Conformation by O-Alkylation, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, 1499–1502.
- Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Nielsen, S.A., Lamb, J.D., Christensen, J.J., 1985, Thermodynamic and Kinetic Data for Cation Macrocyclic Interaction, *Chem. Rev.*, 85, 271-339.

- Jensen, M.P., Dzielawa, J.A., Rickert, P., Dietz, M., 2002, Exafs investigations of the mechanism of facilitated ion transfer into a room temperature ionic liquid, *Journal of The American Chemical Society*, 124 (36), 10664-10668.
- Jiang, X., Zhang, Y., Liu, X., Zhang, G., Lai, L., Wu, L., Zhang, J., Wang, R., 2009, Enantio- and Diastereoselective Asymmetric Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes in a Doubly Stereocontrolled Manner Catalyzed by Bifunctional Rosin-Derived Amine Thiourea Catalysts, *J. Org. Chem.*, 74, 5562-5567.
- Jiao, F., Chen, X., Hu, W., Yang, L., Huang, K., 2007, Enantioselective Transport of *R*-Clenbuterol through a Bulk Liquid Membrane containing *O,O'*-Dibenzoyl-(2*S*, 3*S*)-tartaric acid, *J. Braz. Chem. Soc.*, 18, 804–809.
- Kaik, M., Gawroński, J., 2003, Facile monoprotection of *trans*-1,2-diaminocyclohexane, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 1559-1563.
- Kammerer, H., Happel, G., Mathiasch, B., 1981, Stepwise Syntheses and Properties of Some Cyclopentamers of Methylene Bridged 5-Alkyl-2-Hydroxy-1,3-Phenylene Units, *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry and Physics*, 182, 1685–1694.
- Karakucuk, A., Kocabas, E., Sirit, A., Memon, S., Yilmaz, M., Roundhill, D.M., 2005, Polymer Supported Calix[4]arene Schiff Bases: A Novel Chelating Resin for Hg²⁺ and Dichromate Anions, *J. Macromol. Sci., Pure and Applied Chemistry*, 42, 691–704.
- Karaküçük, A., 2006, Kimyasal ve biyoteknolojik yöntemlerle kiral yapıların sentezleri, Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 2-4.
- Karakucuk, A., Durmaz, M., Sirit, A., Yilmaz, M., Demir, A.S., 2006, Synthesis and chiral recognition properties of two novel chiral calix[4]arene tartaric ester derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1963-1968.
- Keller, S.W., Schuster, G.M., Tobiason, F.L., 1987, Conformational analysis of phenolic oligomers using fourier-transform infrared spectroscopy-the *para-trans*-butyl-calixarenes, *Polym. Mat. Sci. Eng.*, 57, 906–910.
- Kim, J.S., Lee, W.K., Lee, S.H., Kim, J.G., Suh, I.H., Kim, J.Y., Kim, J.W., 2001, Cesium Complex of an Unsymmetrical Calix[4]taç-dibenzotaç-6, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 40, 183–187.
- Koh, K.N., Araki, K., Shinkai, S., Asfari, Z., Vicens, J., 1995, Cation binding properties of a novel 1,3-alternate calix[4]bistaç. Formation of 1:1 and 1:2 complexes and unique cation tunneling across a calix[4]arene cavity, *Tetrahedron Lett.*, 36, 6095–6098.
- Krawinkler, K.H., Maier, N.M., Ungaro, R., Sansone, F., Casnati, A., Lindner, W., 2003, Novel Cinchona Carbamate Selectors With Complementary

- Enantioseparation Characteristics for N-Acylated Amino Acids, *Chirality*, 15, 17–29.
- Larrow, J.F., Jacobsen, E.N., 1994, A Practical Method for the Large-Scale Preparation of $[N,N'$ -Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminato(2-)]manganese(III) Chloride, a Highly Enantioselective Epoxidation Catalyst, *J. Org. Chem.*, 59 (7), 1939-1942.
- Lhoták, P., Shinkai, S., 1995, *Journal Synthesis Organic Chemistry Japan.*, 53, 963-974.
- Li, H.P., Wang, P.F., Wu, S.K., 1998, A new flavonetaç ether and its complexation with alkaline and alkaline earth metal cations, *Chemical Journal of Chinese Universities*, 19 (9), 1431-1435.
- Li, L.S., Da, S.L., Feng, Y.Q., Liu, M., 2004, Preparation and characterization of a *p*-*tert*-butyl-calix[6]-1,4-benzotaç-4-bonded silica gel stationary phase for liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1040, 53–61.
- Li, P., Wen, S., Yu, F., Liu, Q., Li, W., Wang, Y., Liang, X., Ye, J., 2008, Enantioselective Organocatalytic Michael Addition of Malonates to α,β -Unsaturated Ketones, *Org. Lett.*, 11 (3), 753-756.
- Li, Z.T., Ji, G.Z., Zhao, C.X., Yuan, S.D., Ding, H., Huang, C., Du, A.L., Wei, M., 1999, Self-Assembling Calix[4]arene [2]Catenanes. Preorganization, Conformation, Selectivity, and Efficiency, *J. Org. Chem.*, 64, 3572–3584.
- 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.
- Liu, Y., Zhao, B.T., Chen, L.X., He, X.W., 2000, Liquid Membrane Transport and Silver Selective Electrode Based on Novel Bis(3-pyridinecarboxylate) Calix[4]arene as Ionophore, *Microchemical Journal*, 65, 75.
- Lu, X.R., Zhang, L., Zhou, X.C., 1994, Polysioxane with pendant benzo taç ether via a spacer of undecyloxymethyls stationary of capillary chromatography, *Chemical Research in Chinese Universities*, 10 (2), 163-166.
- 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.
- Markowitz, M.A., Bielski, R., Regen, S.L., 1988, Perforated Monolayers-Porous and Cohesive Monolayers from Mercurated Calix[6]arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7545-7546.
- Markowitz, M.A., Janout, V., Castner, D.G., Regen, S.L., 1989, Perforated Monolayers-Design and Synthesis of Porous Cohesive Monolayers from Mercurated Calix[n]arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8192-8200.

- Marson, A., Freixa, Z., Kamer, P.C.J., Van Leeuwen, P.W.N.M., 2007, Chiral Calix[4]arene-Based Diphosphites as Ligands in the Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Olefins, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4587–4591.
- Massa, A., D'Ambrosi, A., Proto, A., Scettri, A., 2001, Critical importance of molecular sieves in titanium(IV)–calix[4]arene catalyzed epoxidation of allylic alcohols, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1995-1998.
- McCooey, S.H., Connon, S.J., 2005, Urea- and Thiourea-Substituted Cinchona Alkaloid Derivatives as Highly Efficient Bifunctional Organocatalysts for the Asymmetric Addition of Malonate to Nitroalkenes: Inversion of Configuration at C9 Dramatically Improves Catalyst Performance, *Angewandte Chemie*, 44, 6367-6370.
- McGarraugh, P.G., Brenner, S.E., 2009, Novel bifunctional sulfonamides catalyze an enantioselective conjugate addition, *Tetrahedron*, 65, 449-455.
- Mei, K., Jin, M., Zhang, S., Li, P., Liu, W., Chen, X., Xue, F., Duan, W., Wang, W., 2009, Simple Cyclohexanediamine-Derived Primary Amine Thiourea Catalyzed Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitroalkanes to Enones, *Org. Lett.*, 11 (13), 2864-2867.
- 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.
- Miyabe, H., Takemoto, Y., 2008, Discovery and Application of Asymmetric Reaction by Multi-Functional Thioureas, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 81 (7), 785-795.
- 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., 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.
- Nazıroğlu, H.N., 2011, Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, *Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Karaman, 1-15.
- Nazıroğlu, 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.
- Nazıroğlu, 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.

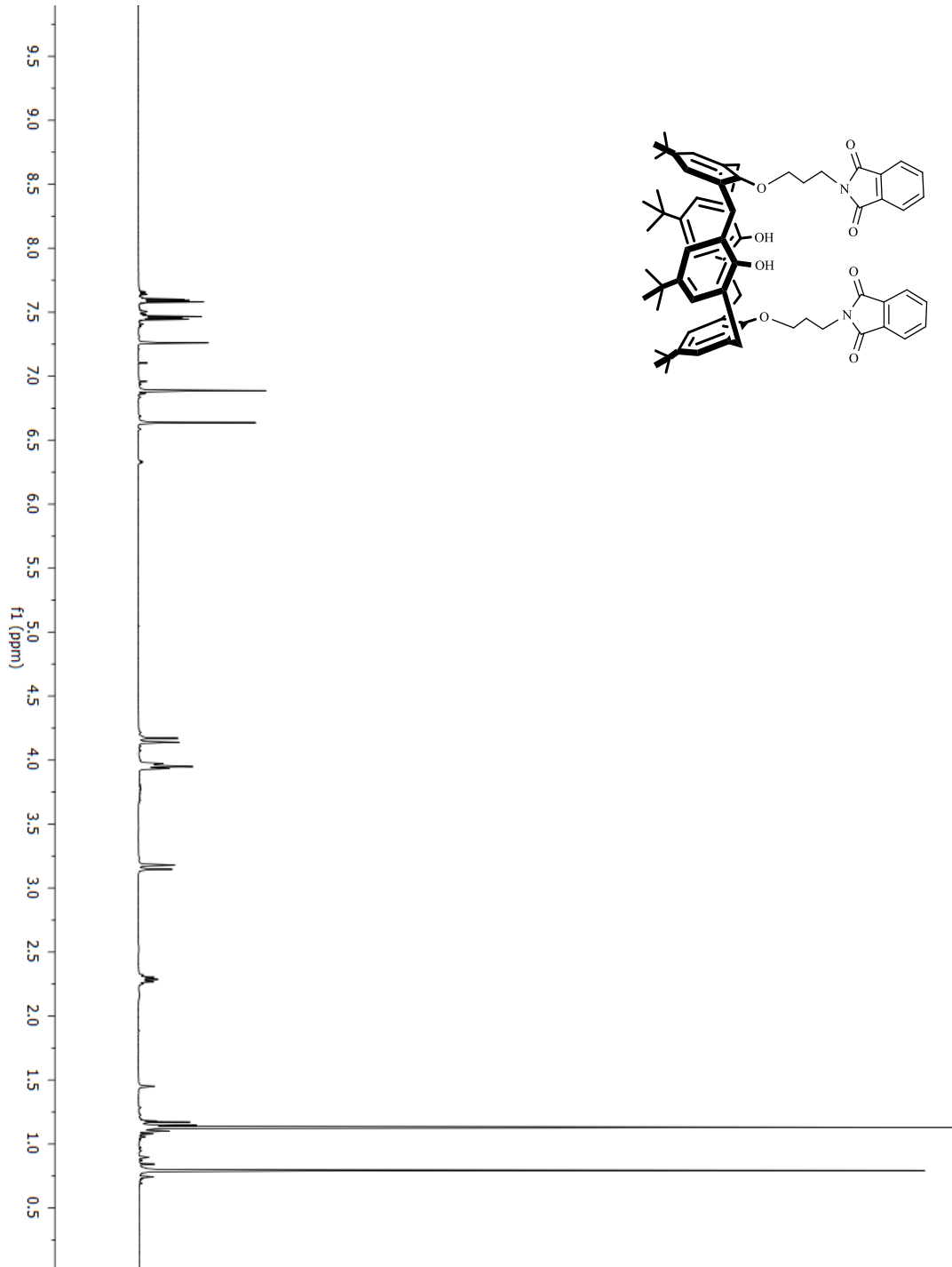
- Nomura, E., Taniguchi, H., Kawaguchi, K., Otsuji, Y., 1993, Catalytic ability of a flexible octopus-type calix[6]arene in ester-forming reactions and its structural properties, *J. Org. Chem.*, 58, 4709–4715.
- Okino, T., Hoashi, Y., Takemoto, Y., 2003, Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 12672-12673.
- Okino, T., Hoashi, Y., Furukawa, T., Xu, X., Takemoto, Y., 2005, Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 119-125.
- Oku, J., Inoue, S., 1981, Asymmetric cyanohydrin synthesis catalysed by a synthetic cyclic dipeptide, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 5, 229–230.
- Otto, R.T., Bornscheuer, U.T., Scheib, H., Pleiss, J., Syldatk, C., Schmid, R.D., 1998, *Biotechnology Letters*, 20, 1091–1094.
- Paek, K., Yoon, J., Suh, Y., 2001, Molecular engineering. Part 7. Cavitands having four aromatic sp² nitrogens as salt binding ligands, *J. Chem. Soc.*, 2, 916–922.
- Podoprygorina, G., 2006, Self-assembled Structures Based on Functionalized Calix[4]arenes and Calix[8]arenes, Doktora Tezi, *Johannes Gutenberg-Universität Mainz*, 4–13 ve 45–50.
- Rudkevich, D.M., Verboom, W., Reinhoudt, R.N., 1994, Calix[4]arene Salenes: A Bifunctional Receptor for NaH₂PO₄, *J. Org. Chem.*, 59, 3683–3686.
- Sahin, O., Memon, S., Yilmaz, M., 2010, Synthesis of Chiral Calix[4]arene Derivative and Evaluation of its Recognition Properties, *J. Macromol. Sci., Pure and Applied Chemistry*, 47, 20–25.
- Sartori, A., Casnati, A., Mandolini, L., Sansone, F., Reinhoudt, D.N., Ungaro, R., 2003, The first synthesis and characterisation of elusive cone 1,2-diformyl tetralkoxycalix[4]arenes and their derivatives, *Tetrahedron*, 59, 5539–5544.
- Seneque, O., Giorgi, M., 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.

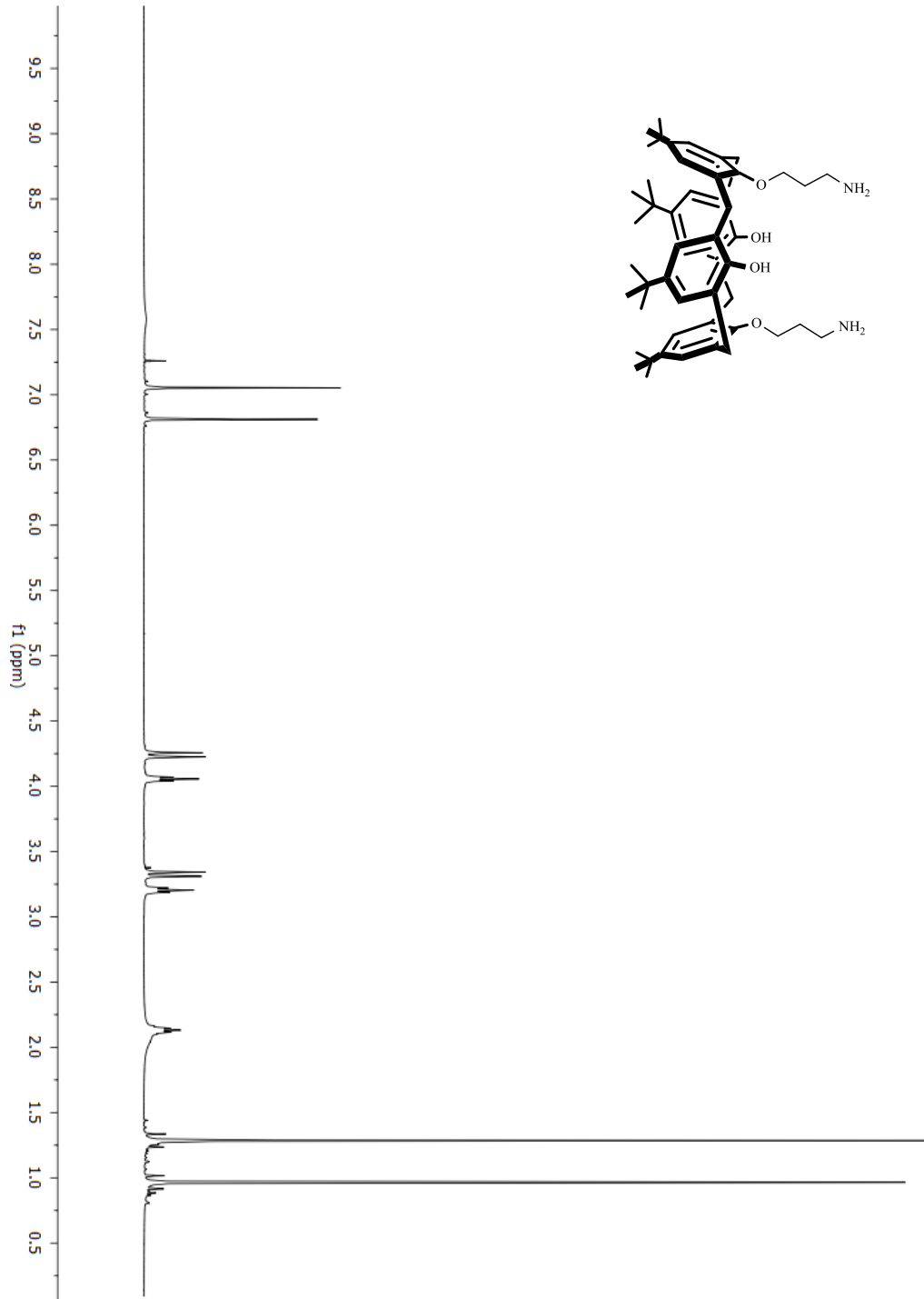
- Shi, M., Lei, Z.Y., Zhao, M.X., Shi, J.W., 2007, A highly efficient asymmetric Michael addition of anthrone to nitroalkenes with cinchona organocatalysts, *Tetrahedron Letters*, 48, 5743-5746.
- Shimizu, S., Shirakawa, S., Suzuki, T., Sasaki, Y., 2001, Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer 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., Iwamoto, K., Araki, K., Matsuda, T., 1990, Cone - Partial Cone Isomerism In Tetramethoxy-*Para-Tert-Butyl*calix[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.
- Shirakawa, S., Moriyama, A., Shimizu, S., 2008, Synthesis, Optical Resolution and Enantiomeric Recognition Ability of Novel, Inherently Chiral Calix[4]arenes: Trial Application to Asymmetric Reactions as Organocatalysts, *Eur. J. Org. Chem.*, 5957–5964.
- Shirakawa, S., Shimizu, S., 2010, Improved design of inherently chiral calix[4]arenes as organocatalysts, *New. J. Chem.*, 34, 1217–1222.
- Sirt, A., Kocabas, E., Memon, S., Karakucuk, A., Yilmaz, M., 2005, Synthesis and Metal Ion Recognition Properties of a Novel Chiral Calix[4](azoxa)taç-7, *Supramol. Chem.*, 17(3), 251–256.
- Sirt, A., Yilmaz, M., 2009, Chiral Calixarenes, *Turk. J. Chem.*, 33, 159–200.
- Sirt, A., Yilmaz, M., Bartsch, R.A., 2010, "Chiral Calixarenes" In: *Macrocyclic Chemistry: New Research Developments*, Nova Science Publishers.
- Siva, A., Murugan, E., 2005, Syntheses of new dimeric-Cinchona alkaloid as a chiral phase transfer catalysts for the alkylation of Schiff base, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 241, 111-117.

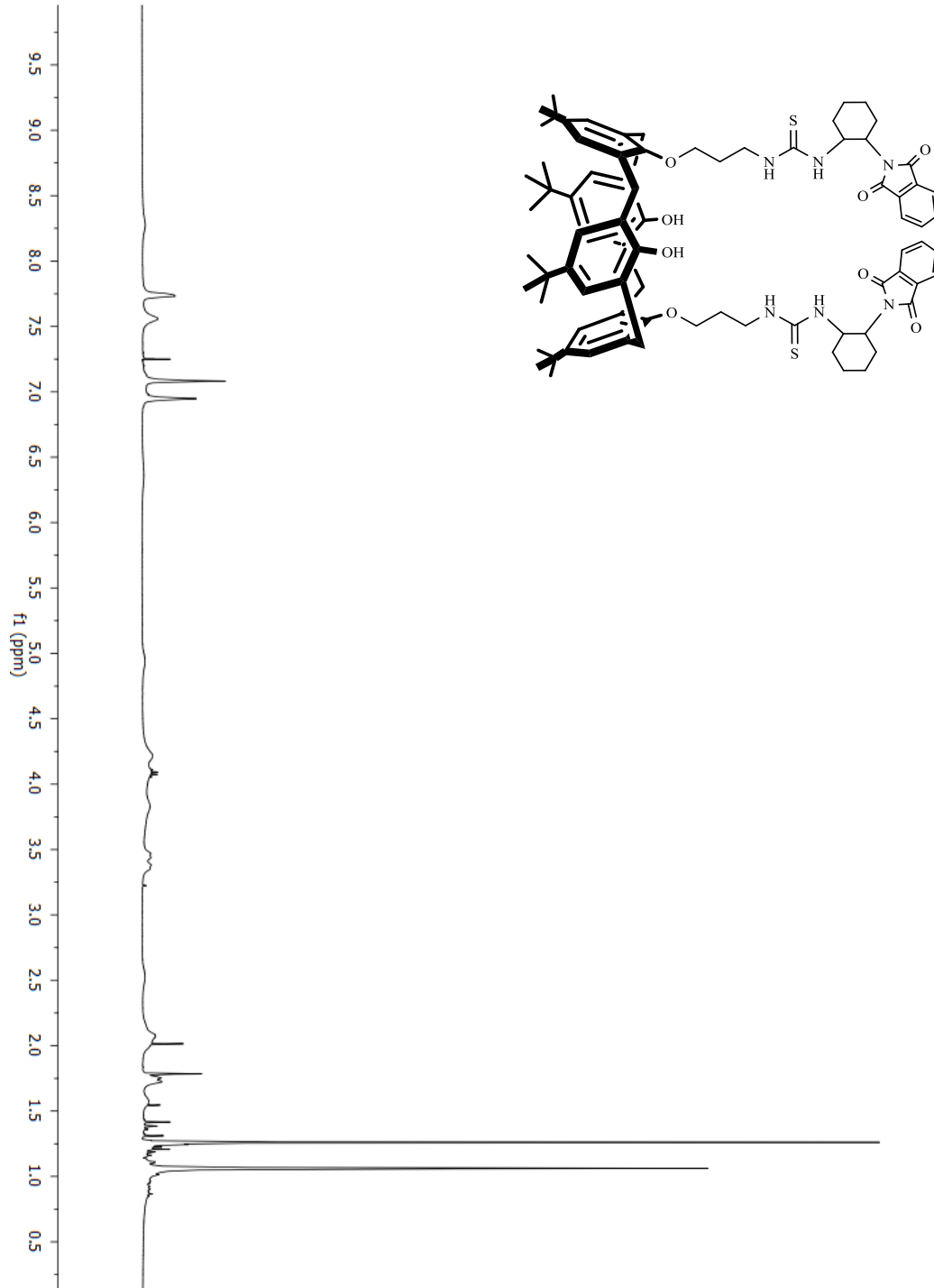
- Sliwka-Kaszynska, M., 2007, Calixarenes as Stationary Phases in High Performance Liquid Chromatography, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 37, 211–224.
- Soriente, A., Fruilo, M., Gregoli, L., Neri, P., 2003, Calix[n]arene/Ti(IV) complexes as active catalysts in aldol reaction of Chan's diene, *Tetrahedron Lett.*, 44, 6195–6198.
- Soriente, A., Rosa, M.D., Fruilo, M., Lepore, L., Gaeta, C., Neri, P., 2005, Study on an Aldol Reaction Catalyzed by Ti(IV)/Calix[n]arene Complexes, *Adv. Synth. Catal.*, 347, 816–824.
- Steed, J.W., Atwood, J.L., 2000, *Supramolecular Chemistry*, 1.
- Stewart, D.R., Gutsche, C.D., 1999, Isolation, Characterization and Conformational Characteristics of *p*-*tert*-Butylcalix[9-20]arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 4136–4146.
- Struck, O., Verboom, W., Smeets, W.J.J., Spek, A.L., Reinhoudt, D.N., 1997, Calix[4]arene dimers; self-assembly via hydrogen bonding at the *upper rim*, *J. Chem. Soc.*, 2, 223–228.
- Suez, G., Bloch, V., Nisnevich, G., Gandelman, M., 2012, Design and Development of Bioinspired Guanine-Based Organic Catalyst for Asymmetric Catalysis, *Eur. J. Org. Chem.*, 2118–2122.
- Tabakci, M., Memon, S., Yilmaz, M., Roundhill, D.M., 2003, Synthesis and Extraction Studies of a Versatile Calix[4]arene-Based “Proton-Switchable Extractant for Toxic Metals and Dichromate Anions, *J. Inc. Phenom. Mac. Chem.*, 45, 265–270.
- Tabakci, M., Tabakci, B., Yilmaz, M., 2005, Design and Synthesis of New Chiral Calix[4]arenes as Liquid Phase Extraction Agents for Amino Acid Methyl esters and Chiral Amines, *J. Inc. Phenom. Mac. Chem.*, 53, 52–56.
- Talanova, G.G., Hwang, H.S., Talanov, V.S., Bartsch, R.A., 1998, Calix[4]arenes with Hard Donor Groups as Efficient Soft Cation Extractants. Remarkable Extraction Selectivity of Calix[4]arene N-(X)sulfonylcarboxamides for HgII, *Chem. Commun.*, 1329–1330.
- Talanova, G.G., Roper, E.D., Buie, N.M., Gorbunova, M.G., Bartsch, R.A., Talanov, V.S., 2005, Novel fluorogenic calix[4]arene-bis(taç-6-ether) for selective recognition of thallium(I), *Chem. Commun.*, 5673–5675.
- Tilki, T., Şener, İ., Karçı, F., Gülce, A., Deligöz, H., 2005, An approach to the synthesis of chemically modified bisazocalix[4]arenes and their extraction properties, *Tetrahedron*, 61, 9624–9629.
- Tsogoeva, B.S., Wei, S., 2006, Highly enantioselective addition of ketones to nitroolefins catalyzed by new thiourea-amine bifunctional organocatalysts, *Organic & Biomolecular Chemistry*.

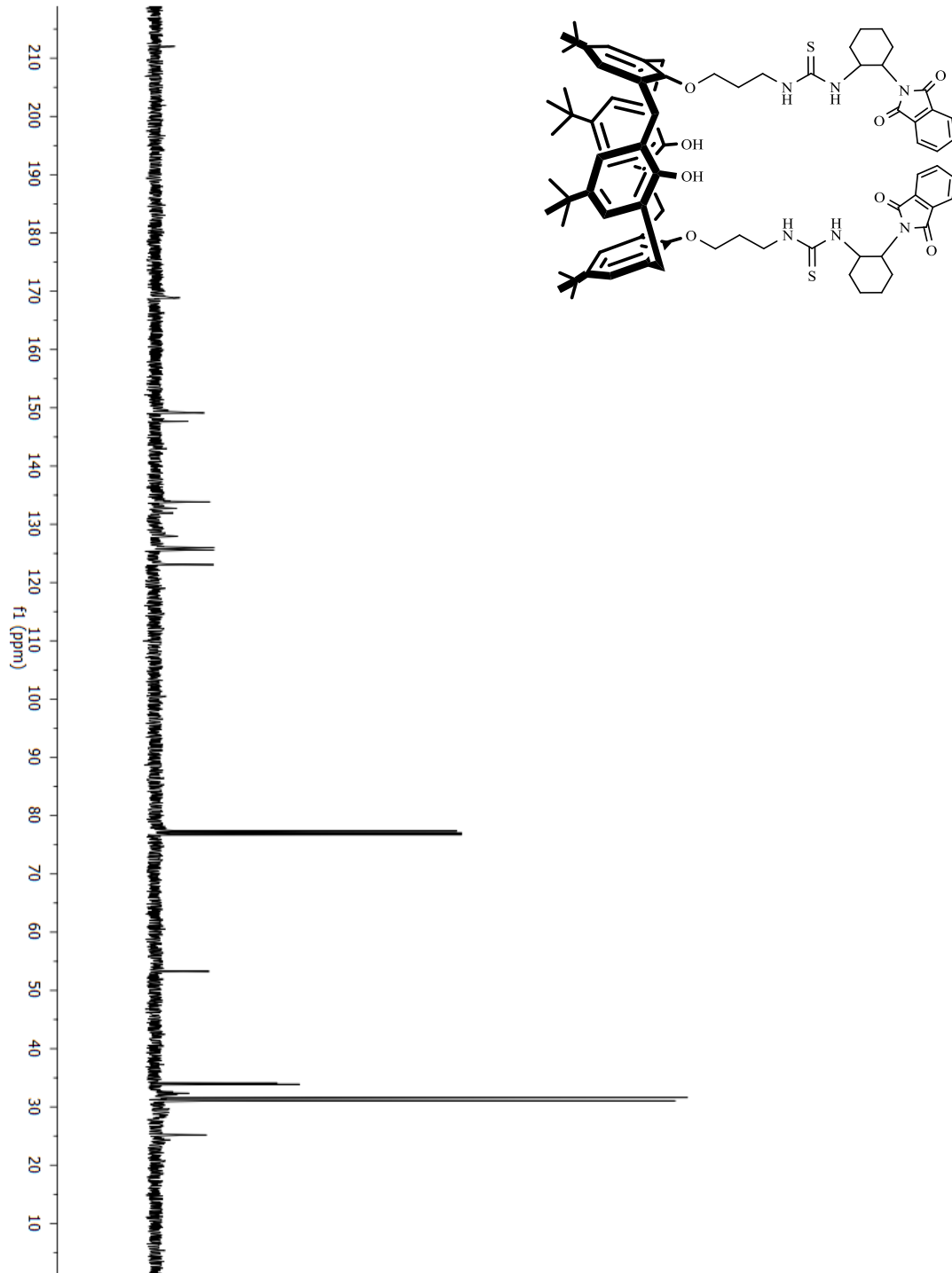
- Ungaro, R., Pochini, A., Andreetti, G.D., 1984, New ionizable ligands from *p*-*tert*-butylcalix [4] arene, *J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem.*, 2, 199-206.
- Van Loon, J.D., Arduini, A., Coppi, L., Verboom, W., Pochini, A., Ungaro, R., Harkema, S., Reinhoudt, D.N., 1990, Selective functionalization of calix[4]arenes at the *upper rim*, *J. Org. Chem.*, 55, 5639–5646.
- Vicens, J., Böhmer, V., 1991, Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds Topics in Inclusion Science, *Kluwer*.
- Vicens, J., Asfari, Z., Harrowfield, J.M., 1994, Calixarenes 50 th Anniversary: Commemorative Issue, *Kluwer*, 213-218.
- Vončina, 2000, <http://optlab.ijs.si/slonano2/abstracts/boncina.doc> [Ziyaret Tarihi: 2005].
- Vreekamp, R.H., Verboom, W., Reinhoudt, D.N., 1996, *Lower Rim–Upper Rim* Hydrogen-Bonded Adducts of Calix[4]arenes, *J. Org. Chem.*, 61, 4282–4288.
- Wang, P.S., Lin, R.S., Zong, H.X., 1999, Direct synthesis *p*-nitrocalix[4]arene from *p*-*tert*-butylcalix[4]arene, *Synth. Commun.*, 29, 2225–2227.
- Watanabe, M., Ikagawa, A., Wang, H., Murata, K., Ikariya, T., 2004, Catalytic Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Well-Defined Chiral Ru Amido Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (36), 11148-11149.
- Weiqun, Z., Wen, Y., Lihua, Q., 2005, Structure and stability of thiourea with water, DFT and MP₂ calculations, *Journal of Molecular Structure*, 730, 131–139.
- Xu, Z.X., Li, G.K., Chen, C.F., Huang, Z.T., 2008, Inherently chiral calix[4]arene-based bifunctional organocatalysts for enantioselective aldol reactions, *Tetrahedron*, 64, 8668–8675.
- Yao, B., Bassus, J., Lamartine, R., 1998, A one pot acylation procedure of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene and *p*-*tert*-butylcalix[7]arene, *An. Quim. Int. Ed.*, 94, 65–66.
- Ye, J., Dixon, D.J., Hynes, P.S., 2005, Enantioselective organocatalytic Michael addition of malonate esters to nitro olefins using bifunctional cinchonine derivatives, *Chem. Commun.*, 4481-4483.
- Yi, L., 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.
- Yi, P., Yu, Q., Lin, R., Zong, H., 1997, Coordination reactions of 18- τ -6 with the alkali ions in alcohol solvents, *Acta Physico Chimica*, 13 (6), 569-572.
- Yuan, H.S., Huang, Z.T., 1999, Synthesis of Chiral Calix[4]arenes Bearing Tartaric Ester Moieties, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 429–437.

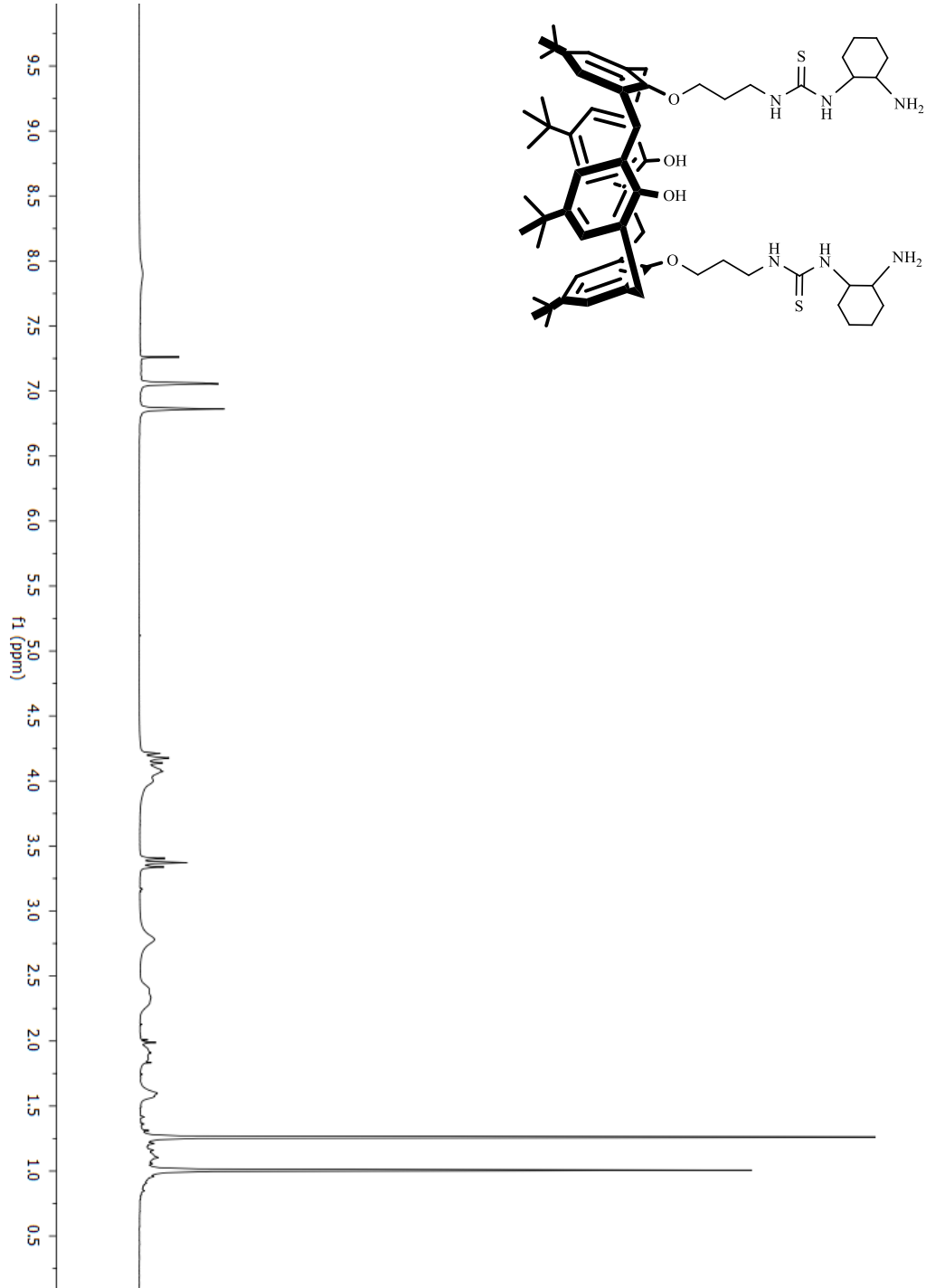
- Zhang, Y., 1997, Synthesis, separations, and applications of water-soluble chiral calixarenes, *Graduate Faculty of the Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College, USA*, 7–8.
- Zhang, X.X., Bradshaw, J.S., Izatt, R.M., 1997, Enantiomeric recognition of amine compounds by chiral macrocyclic receptors, *Chem. Rev.*, 97, 3313–3361.
- 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.
- Zheng, Q.Y., Chen, C.F., Huang, Z.T., 1997, Synthesis of New Chromogenic Calix[4]taçs and Molecular Recognition of Alkylamines, *Tetrahedron*, 53, 10345–10356.
- Zheng, Y.S., Zhang, C., 2004, Exceptional chiral recognition of racemic carboxylic acids by calix[4]arenes bearing optically pure amino alcohol groups, *Org. Lett.*, 6, 1189–1192.
- Zhoua, W., Lua, J., Zhanga, Z., Zhanga, Y., Caoa, Y., Lub, L., Yang, X., 2004, Structure and vibration spectra of N-4-chlorobenzoyl–N0-4-methoxyphenylthiourea, *Vibrational Spectroscopy*, 34, 199–204.
- Zhu, Q., Huang, H., Shi, D., Shen, Z., Xia, C., 2009, An Efficient Synthesis of Chiral Diamines with Rigid Backbones: Application in Enantioselective Michael Addition of Malonates to Nitroalkenes, *Org. Lett.*, 11 (20), 4536–4539.
- Zhu, Y., Malerich, J.P., Rawal, V.H., 2010, Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes, *Angewandte Chemie*, 49, 153–156.
- Zinke, A., Ziegler, E., 1944, Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 77(B), 264–272.
- Zinke, A., Kretz, R., Leggewie, E., Hössinger, K., 1952, Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, *Monatsh. Chem.*, 83, 1213–1227.

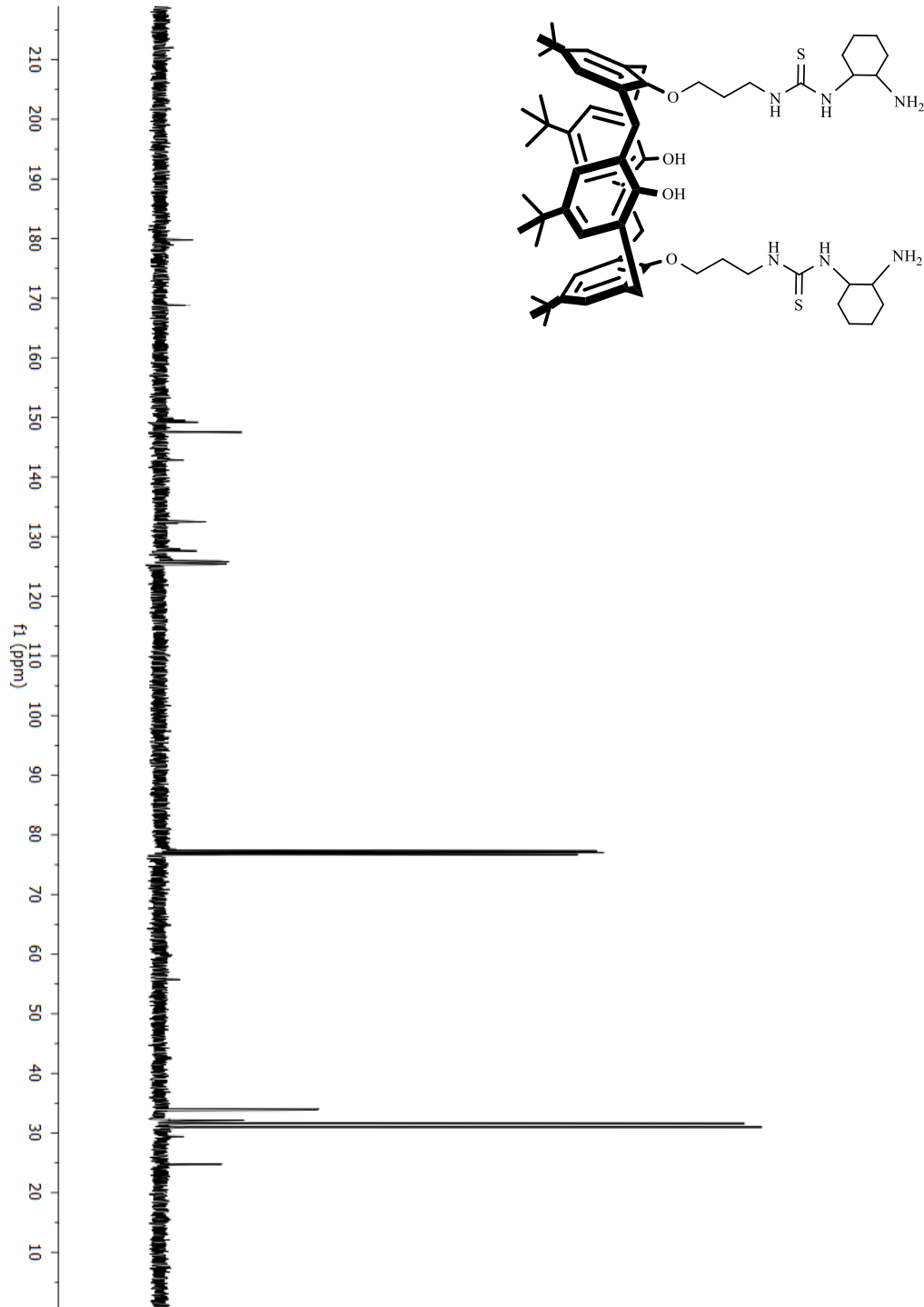
EKLER**EK-1** Bileşik (2) ^1H NMR spektrumu

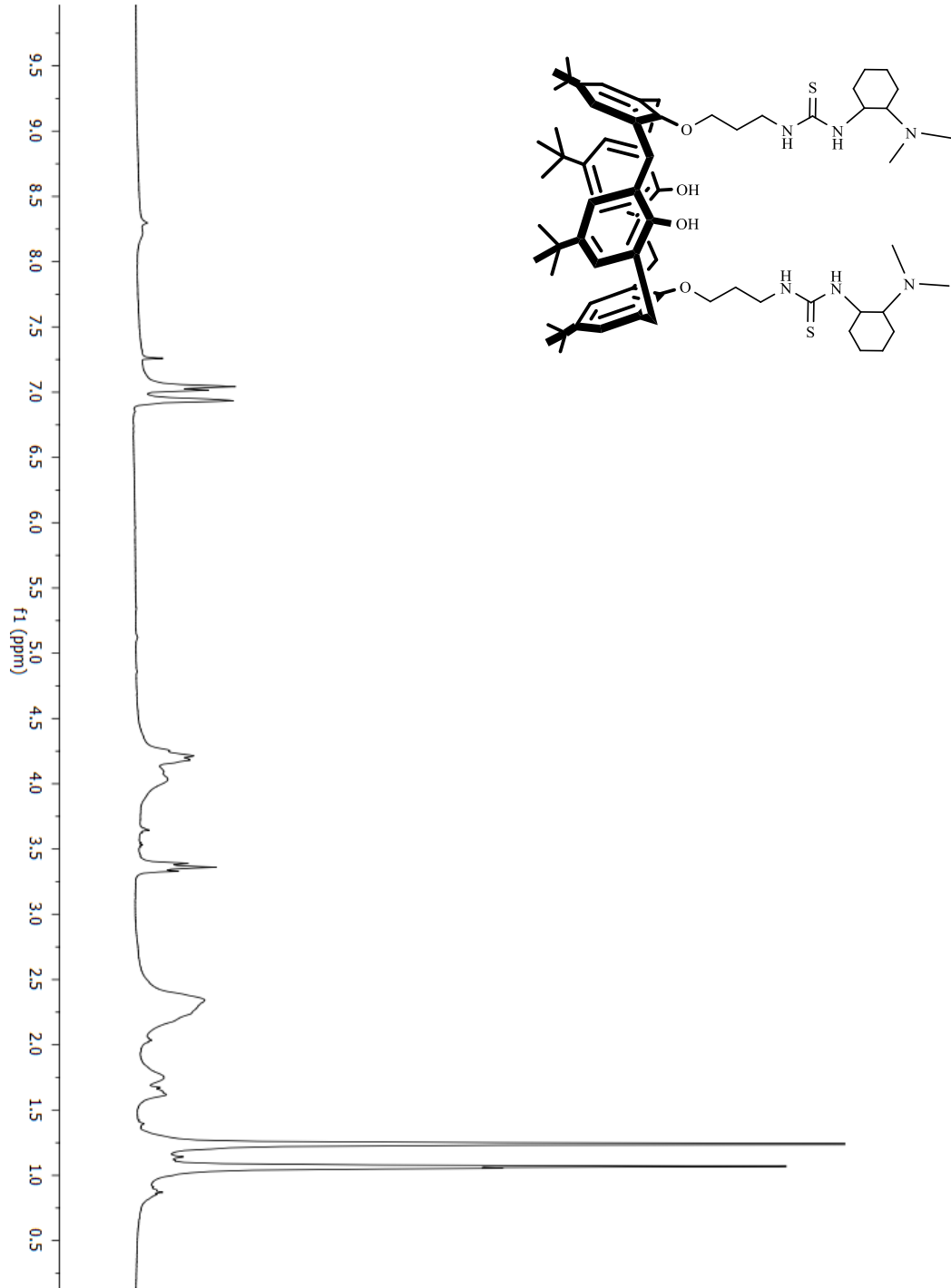
EK-2 Bileşik (3) ^1H NMR spektrumu

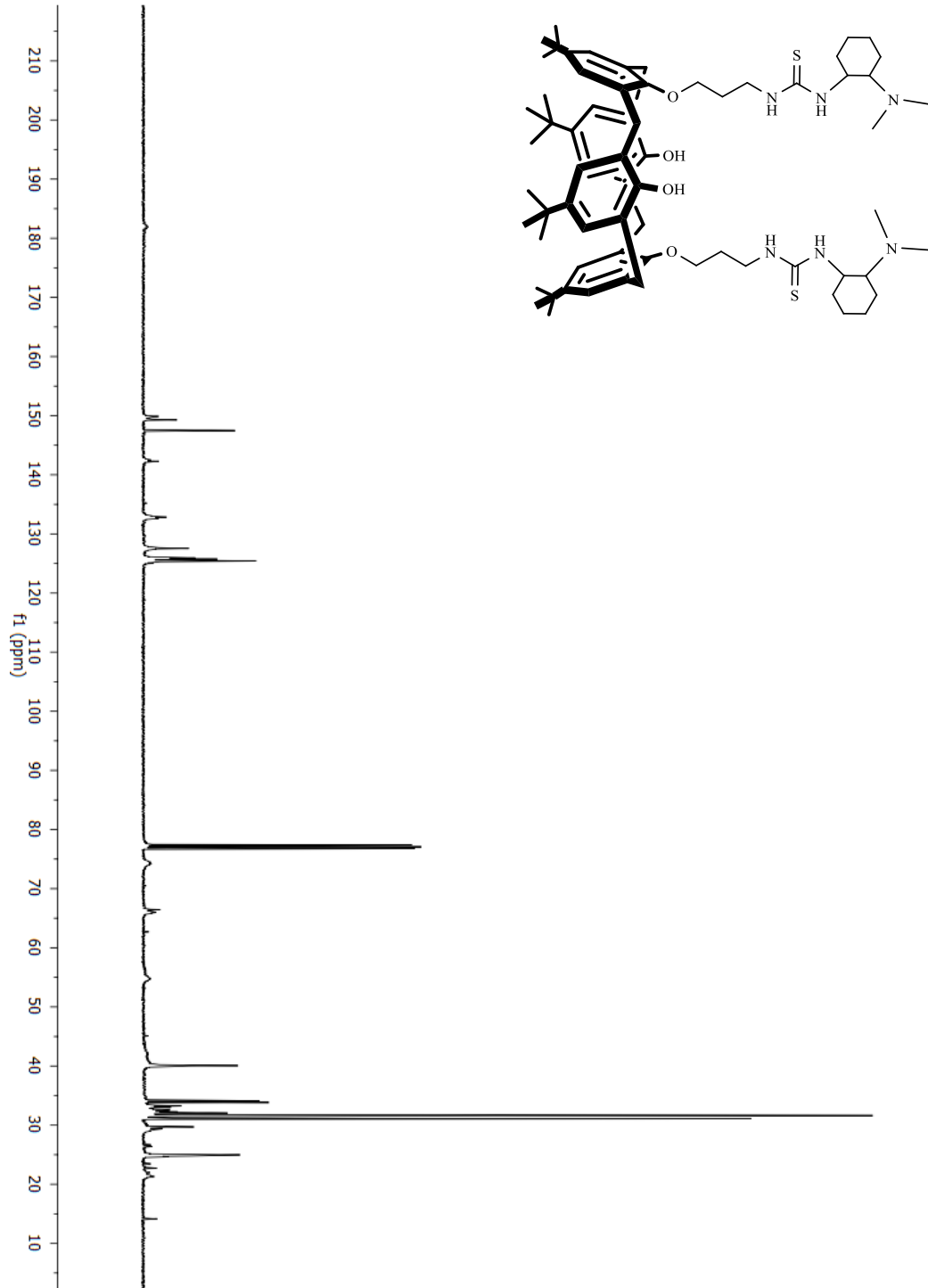
EK-3 Bileşik (8) ^1H NMR spektrumu

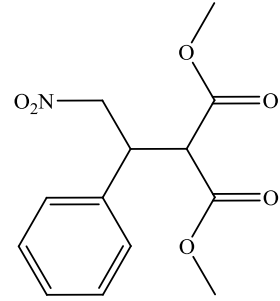
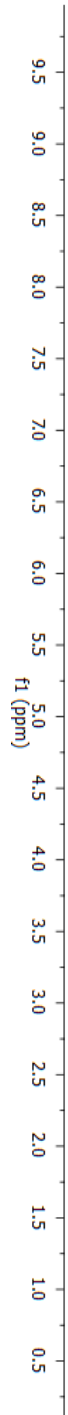
EK-4 Bileşik (8) ^{13}C NMR spektrumu

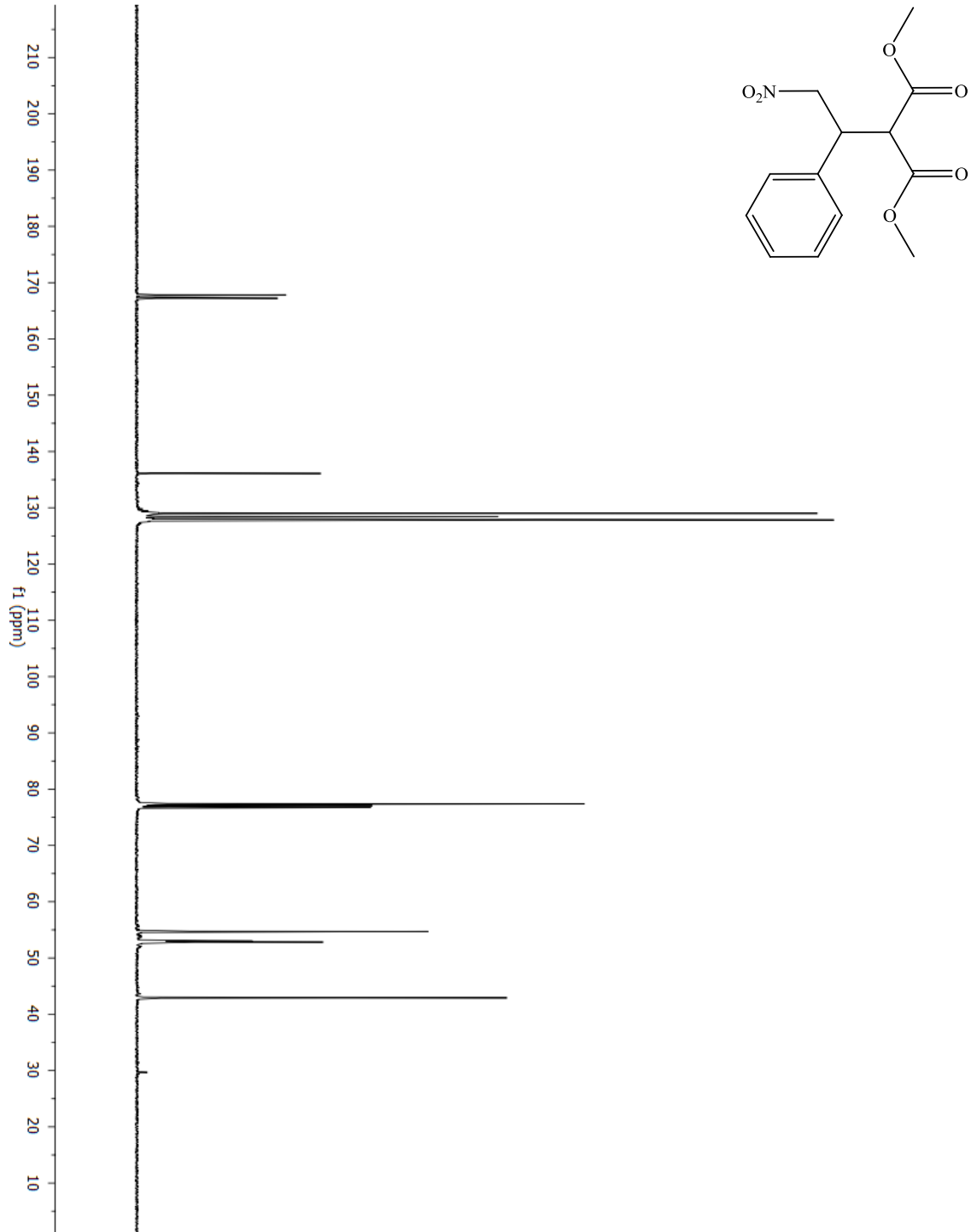
EK-5 Bileşik (9) ^1H NMR spektrumu

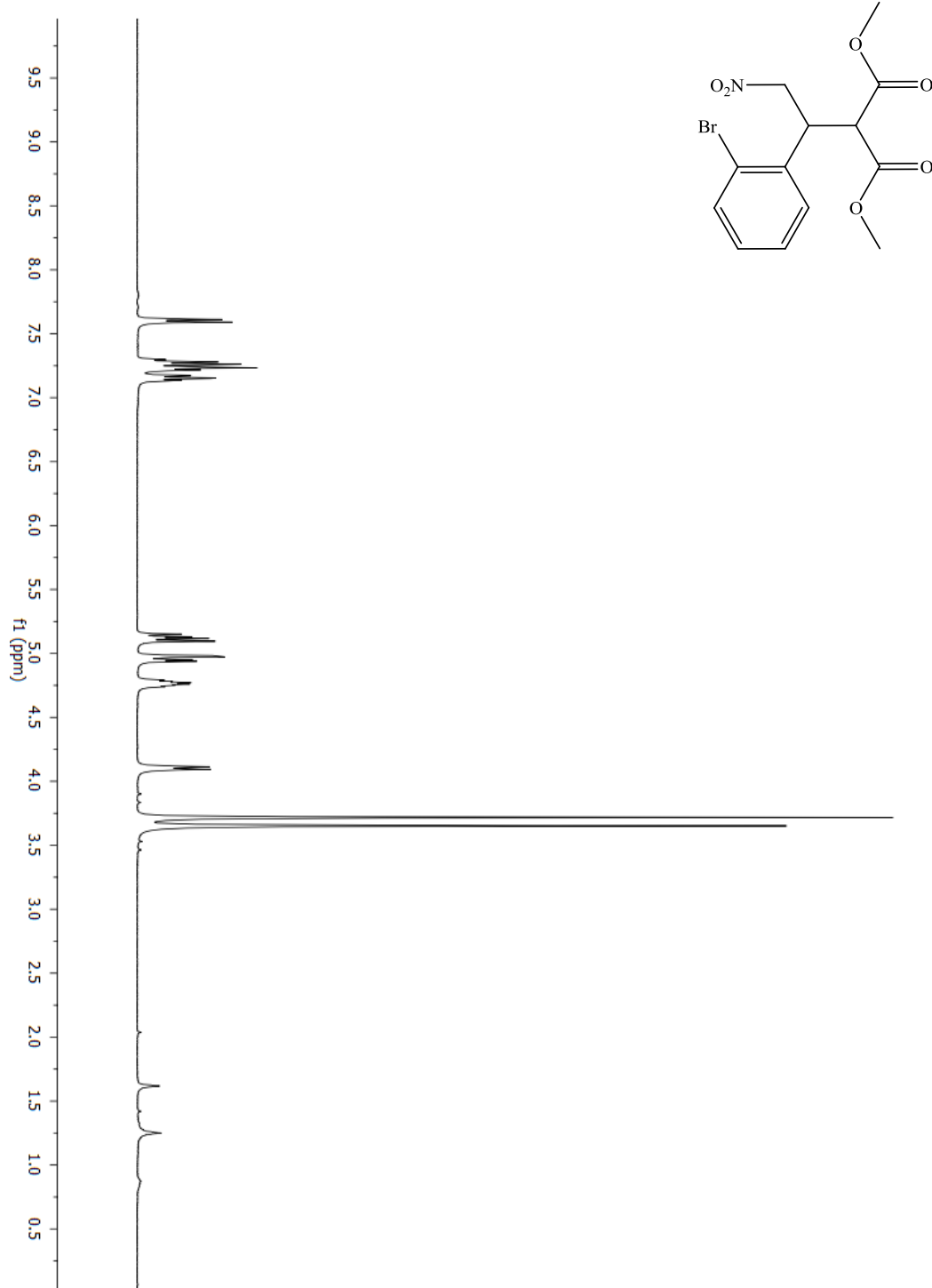
EK-6 Bileşik (9) ^{13}C NMR spektrumu

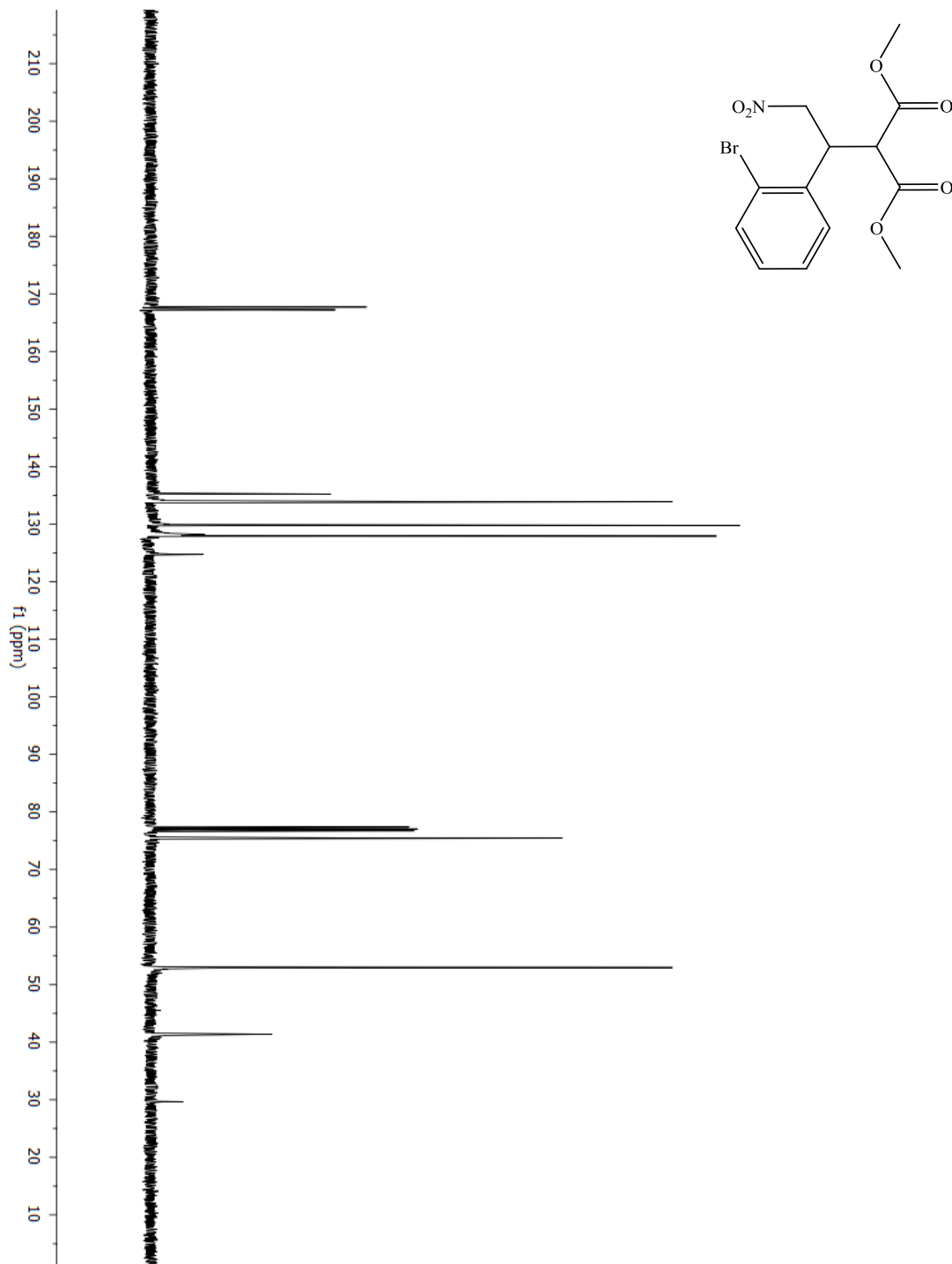
EK-7 Bileşik (10) ^1H NMR spektrumu

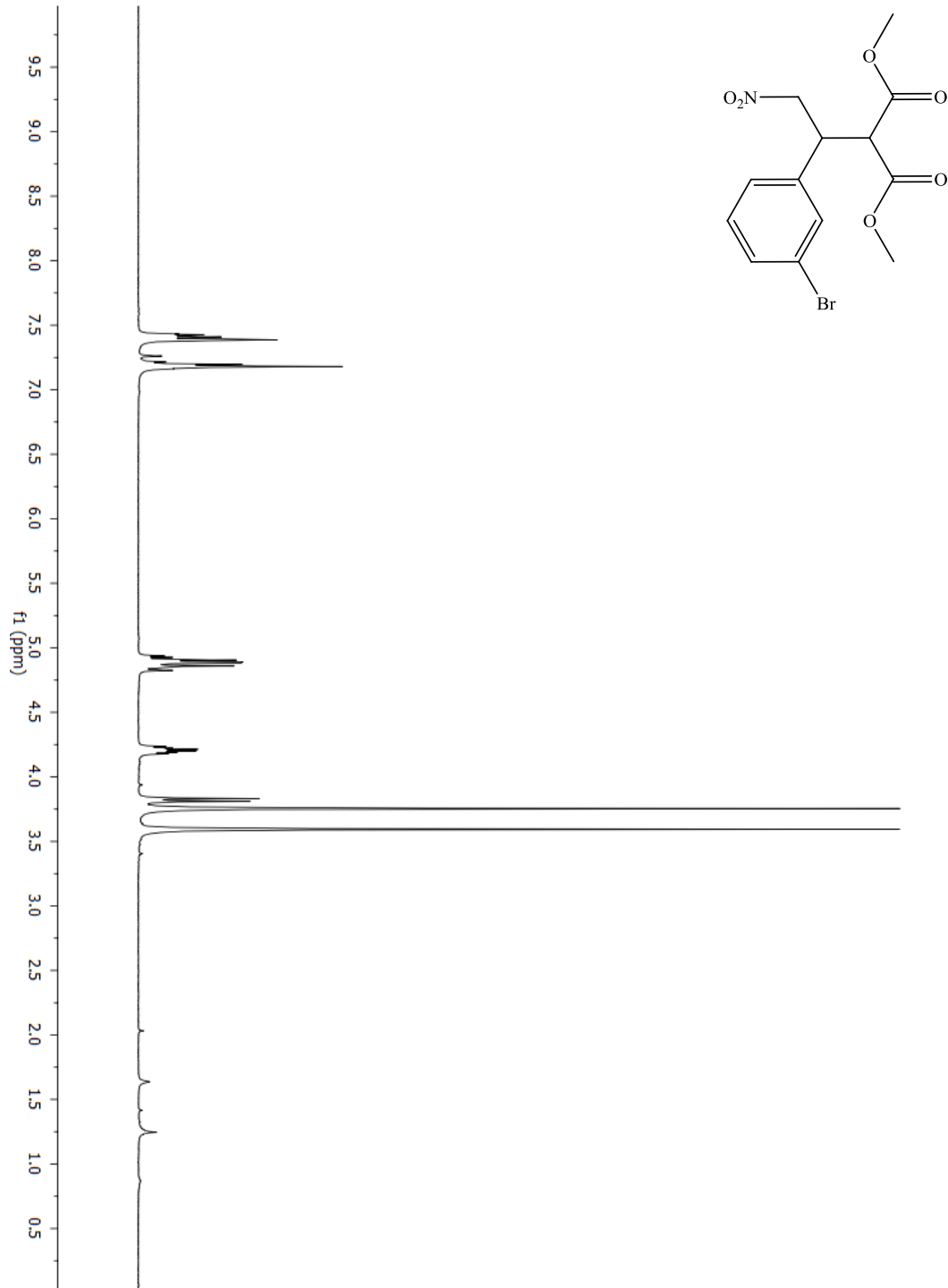
EK-8 Bileşik (10) ^{13}C NMR spektrumu

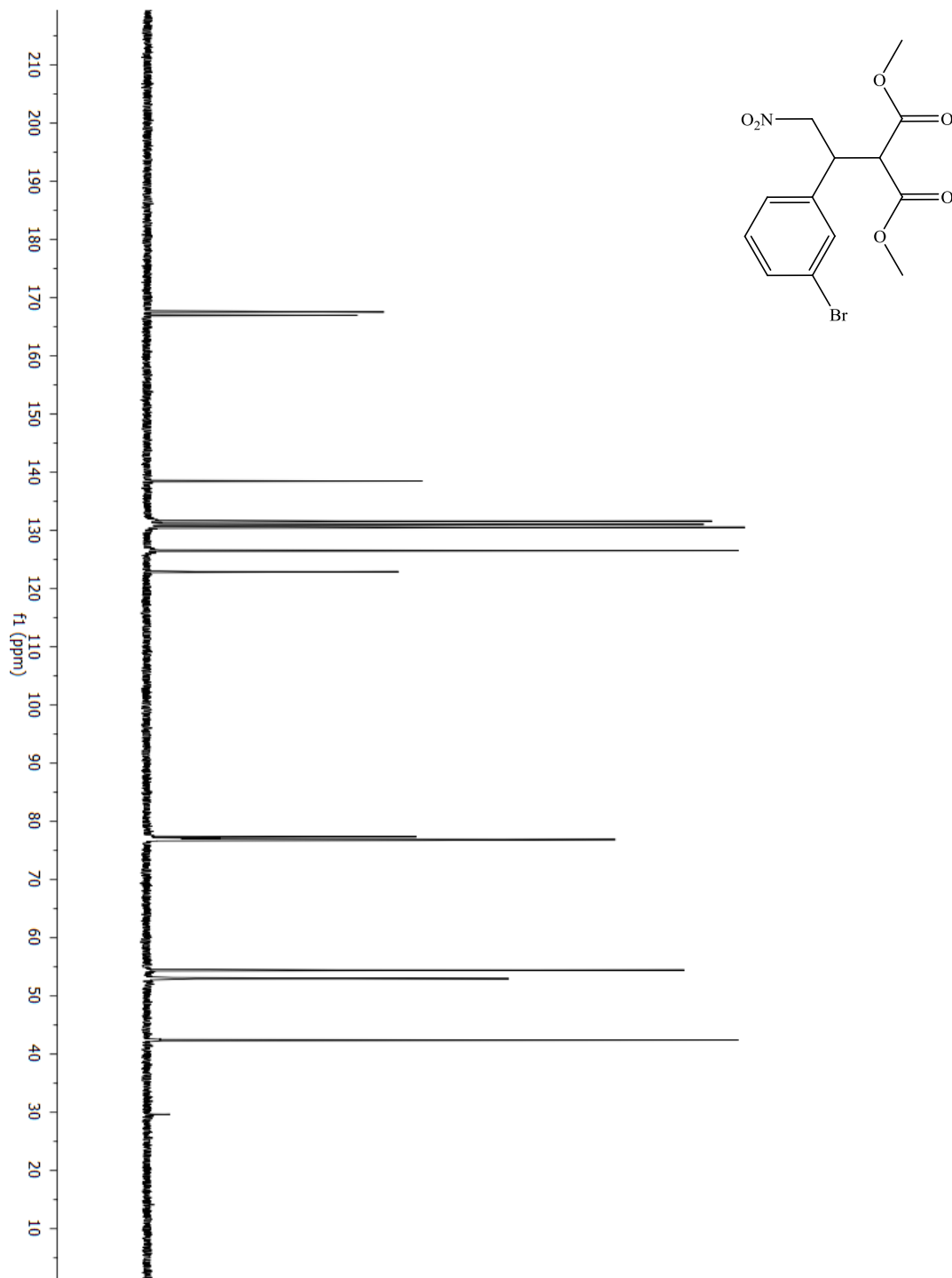
EK-19 Bileşik (**11a**) ^1H NMR spektrumu

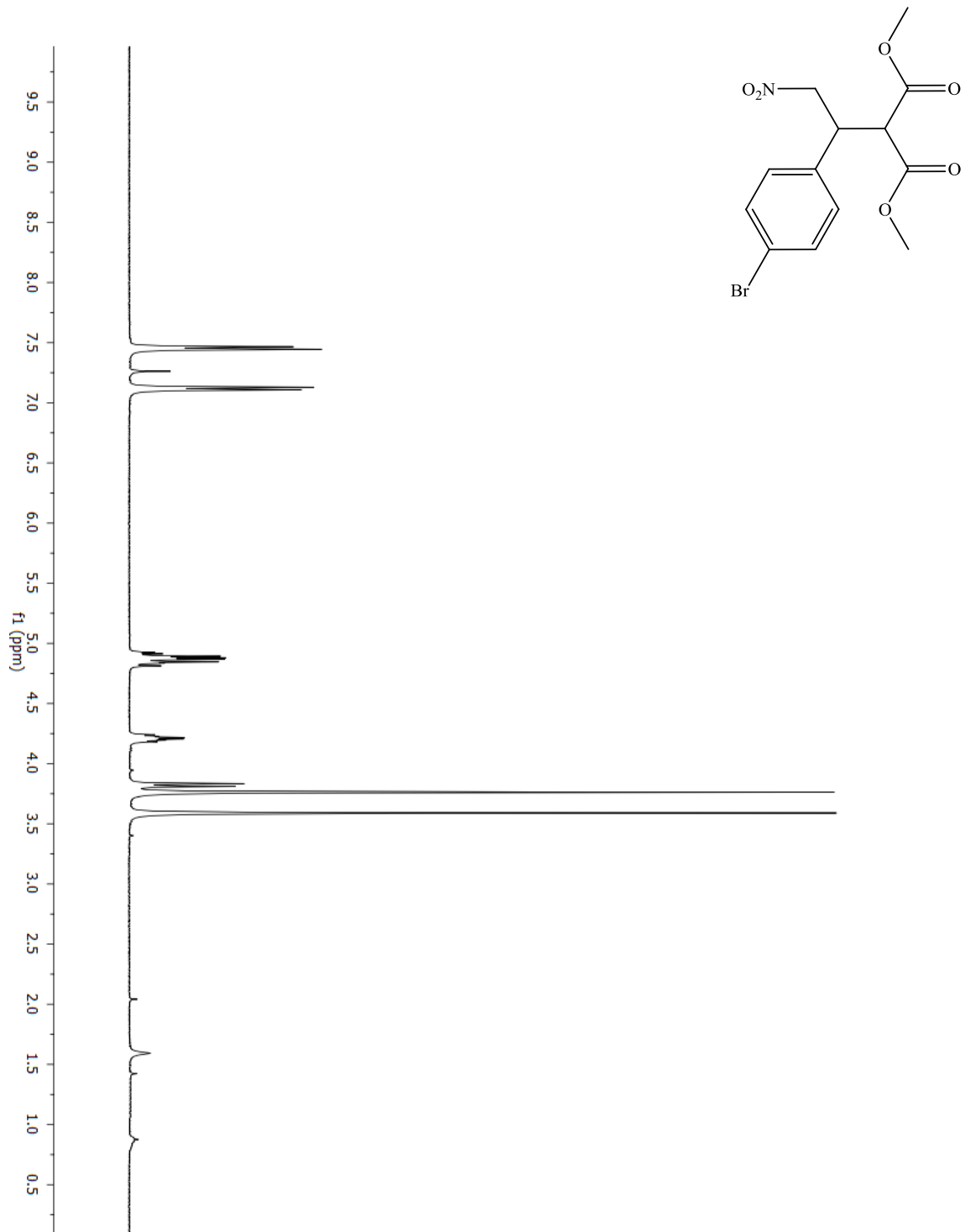
EK-10 Bileşik (11a) ^{13}C NMR spektrumu

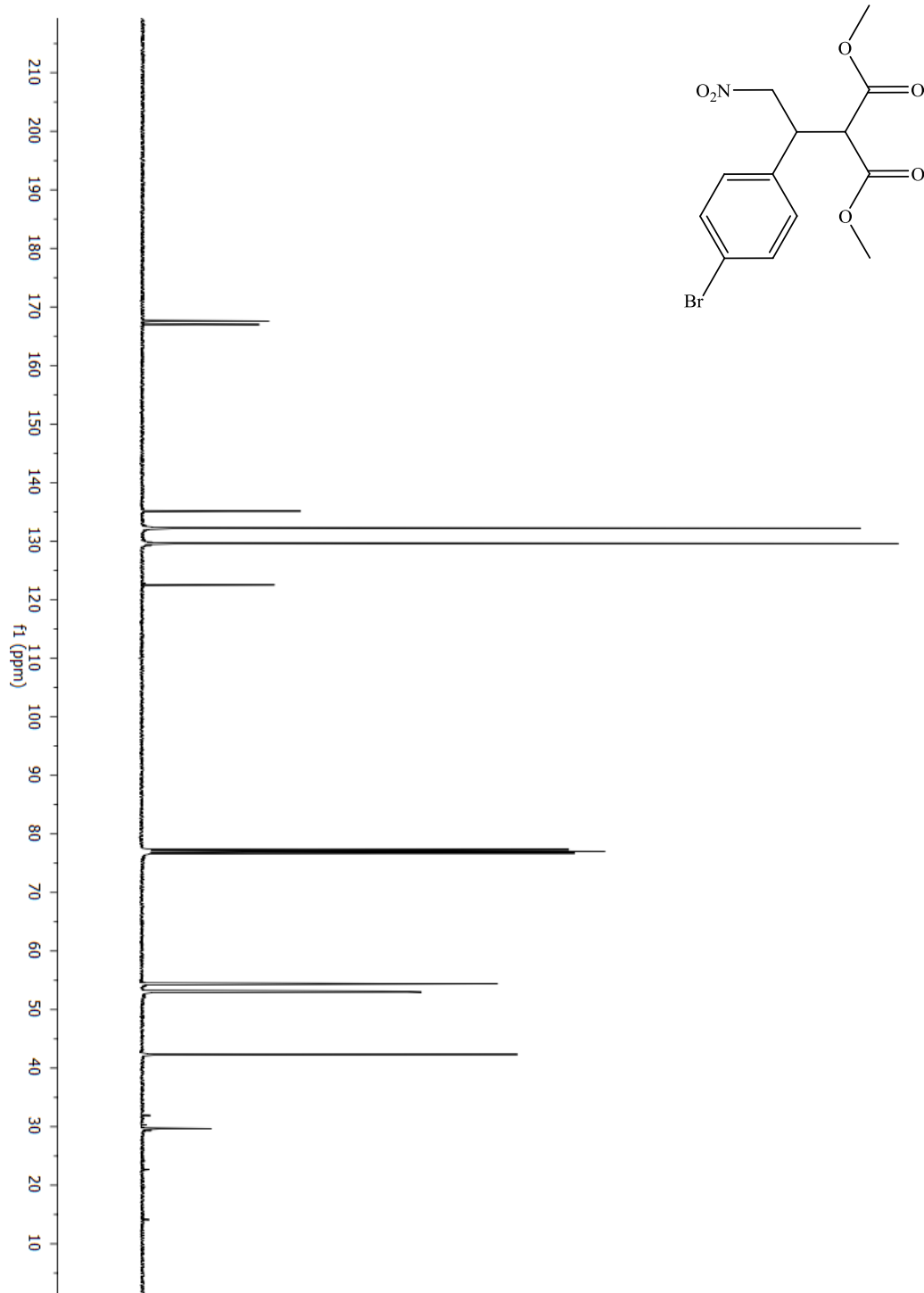
EK-11 Bileşik (11b) ^1H NMR spektrumu

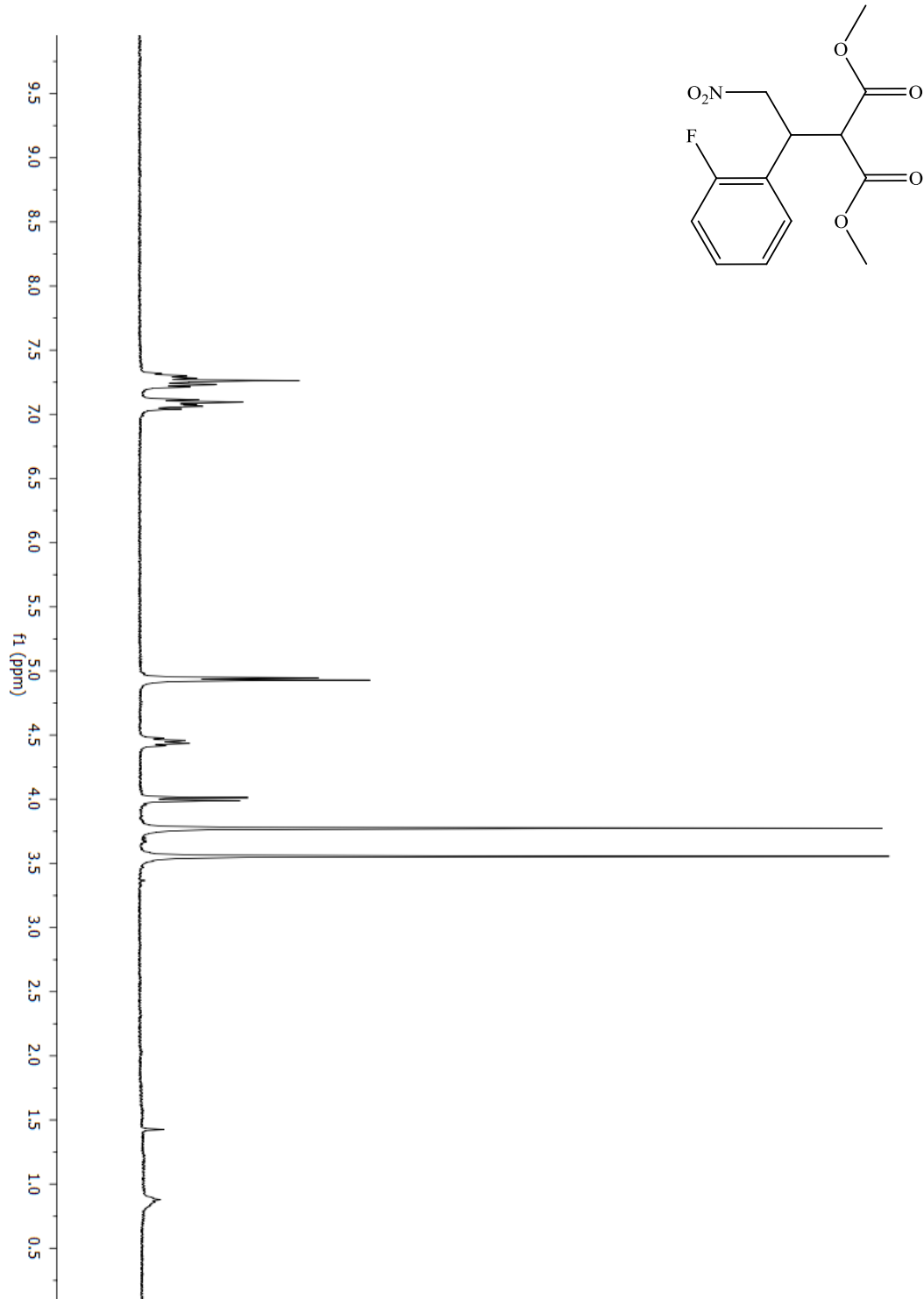
EK-12 Bileşik (11b) ^{13}C NMR spektrumu

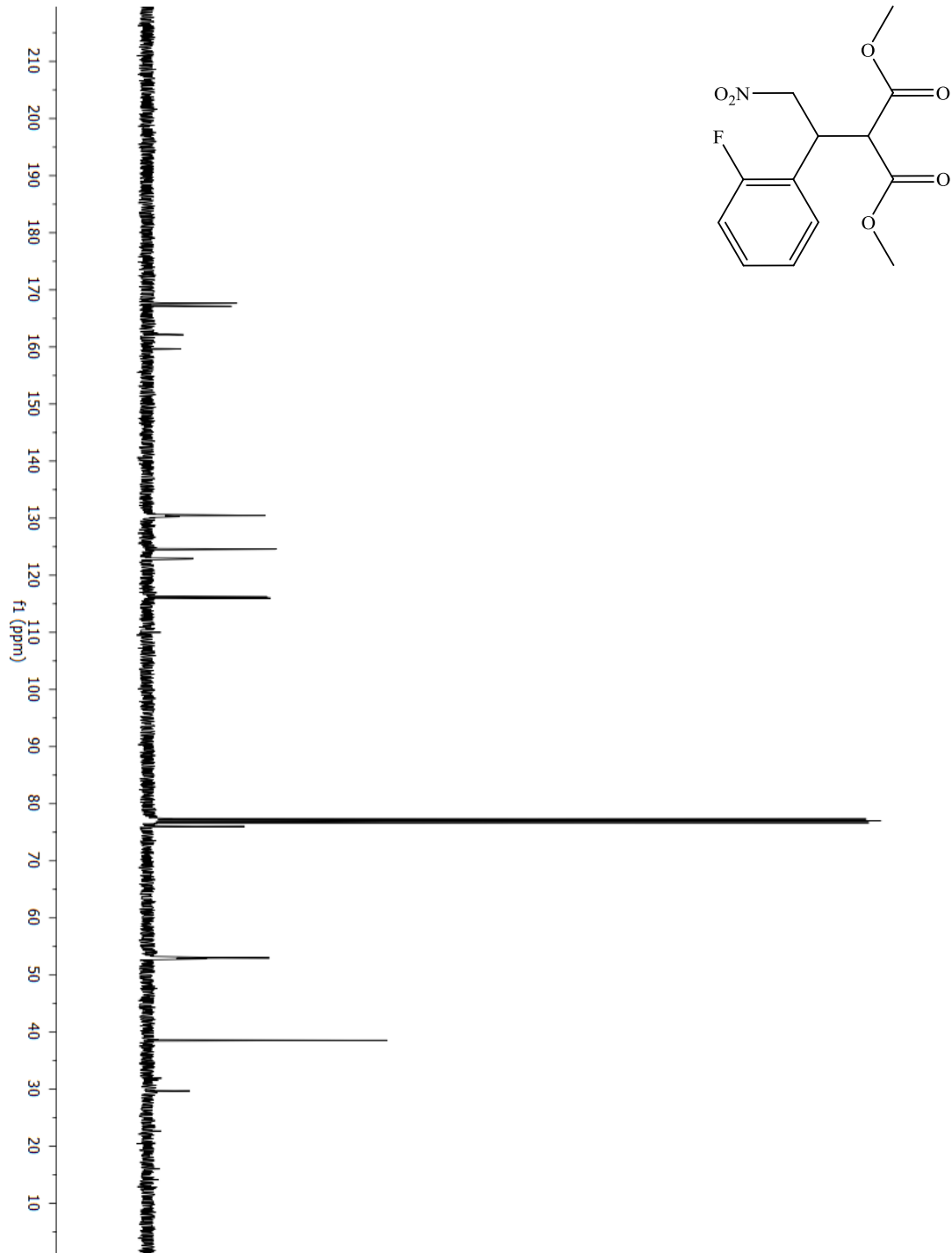
EK-13 Bileşik (11c) ^1H NMR spektrumu

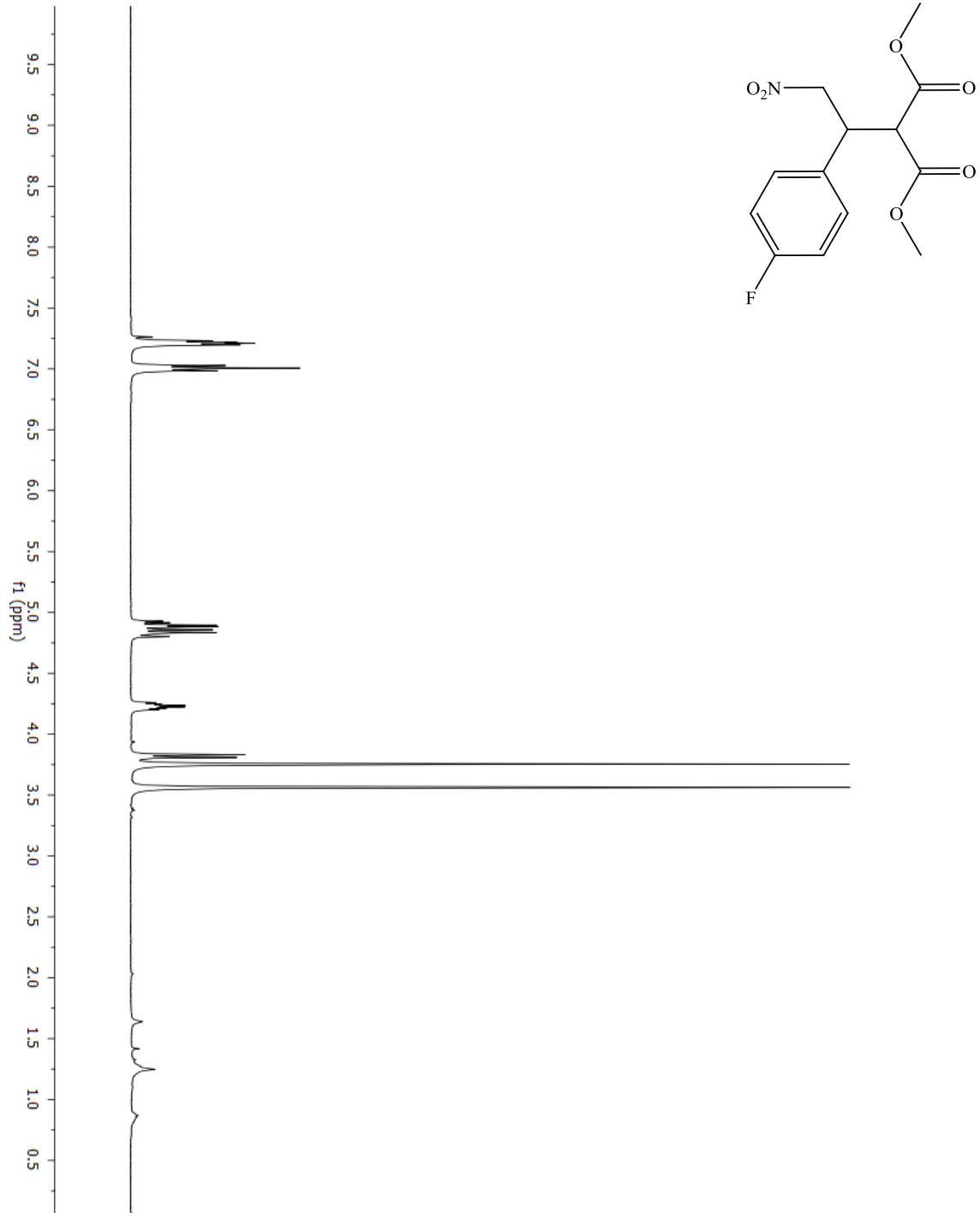
EK-14 Bileşik (11c) ^{13}C NMR spektrumu

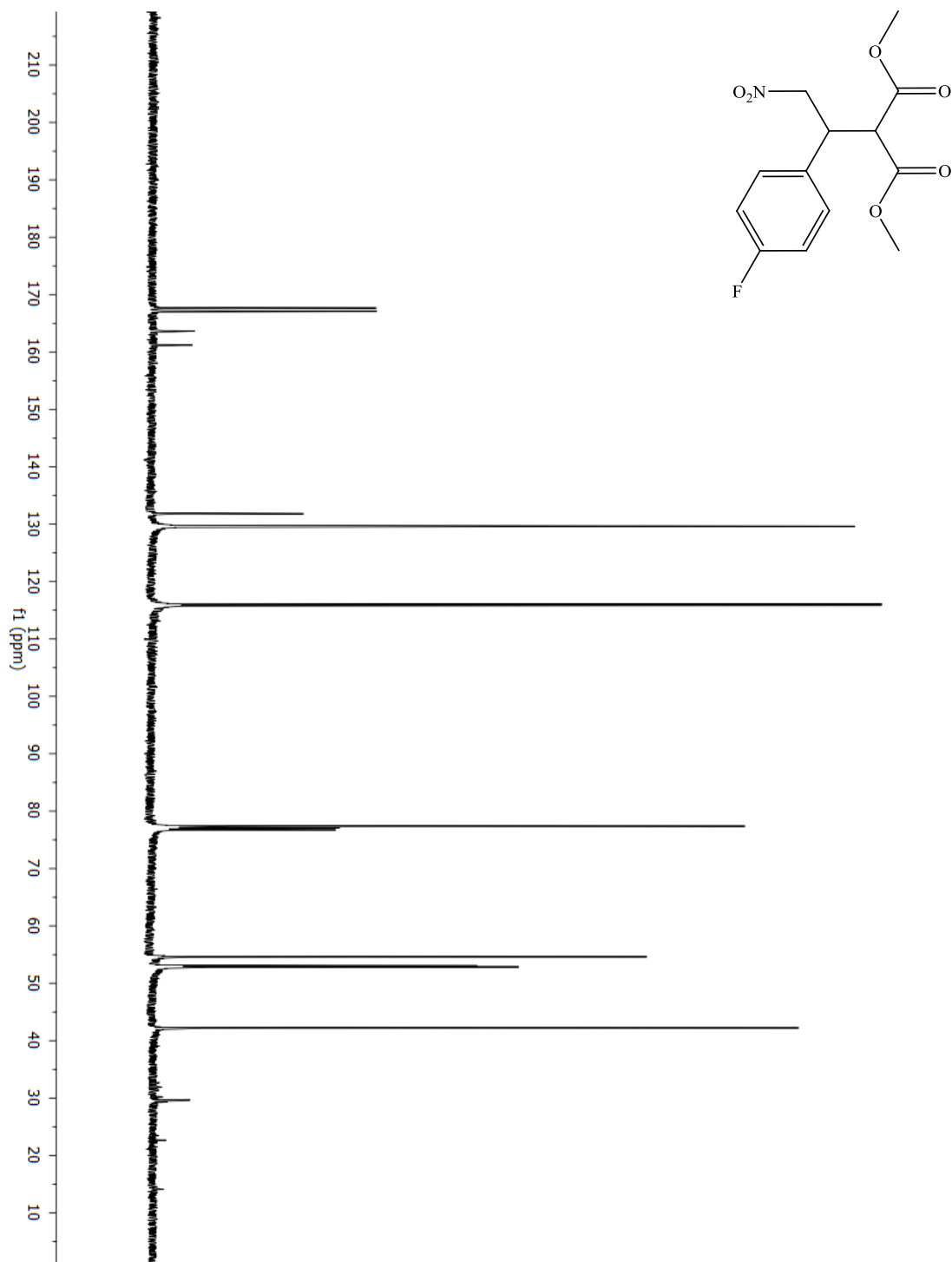
EK-15 Bileşik (11d) ^1H NMR spektrumu

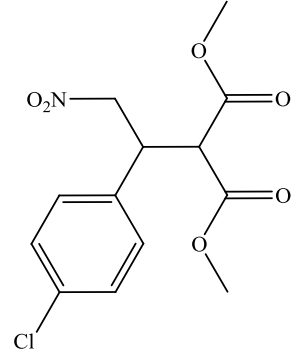
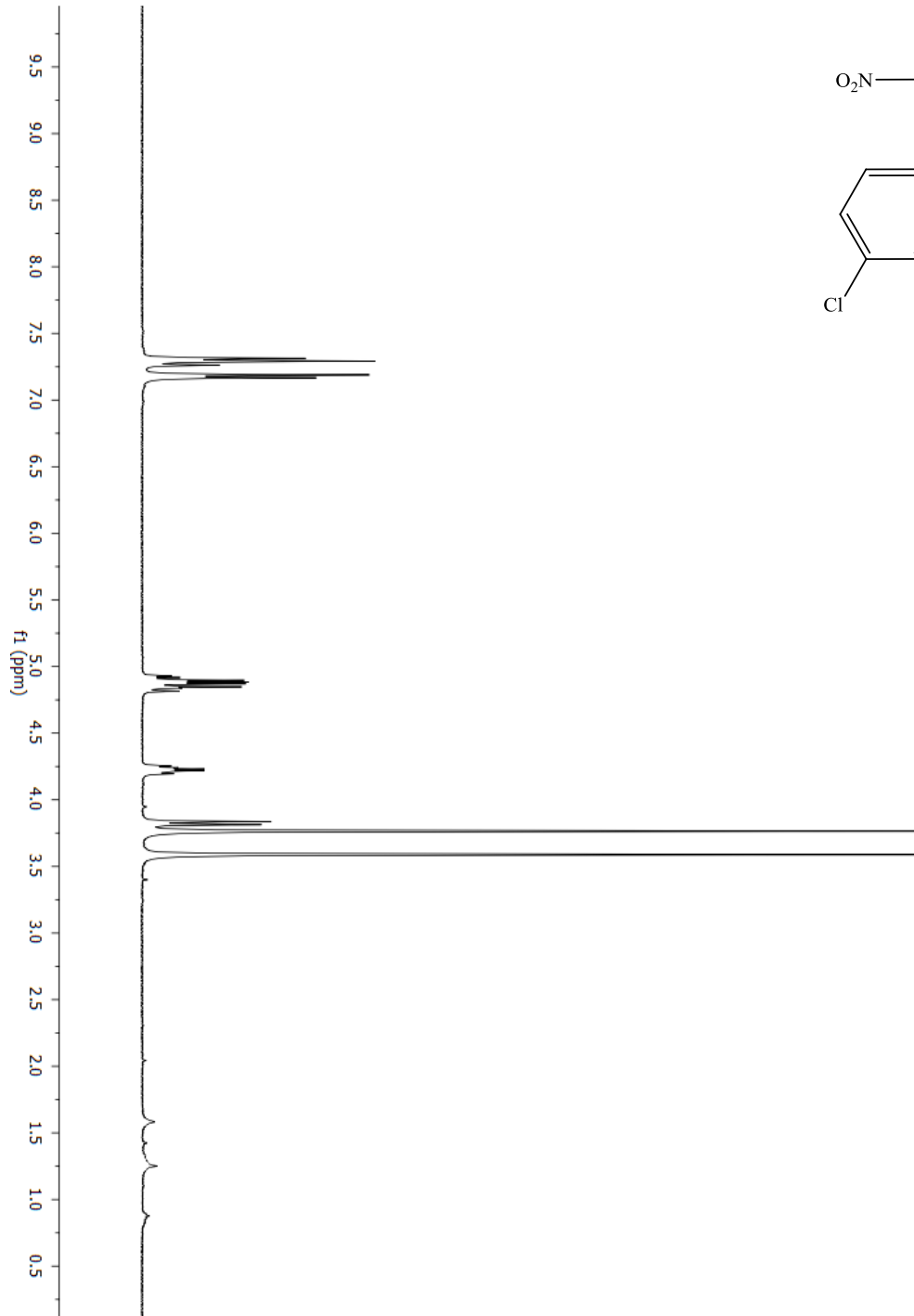
EK-16 Bileşik (11d) ^{13}C NMR spektrumu

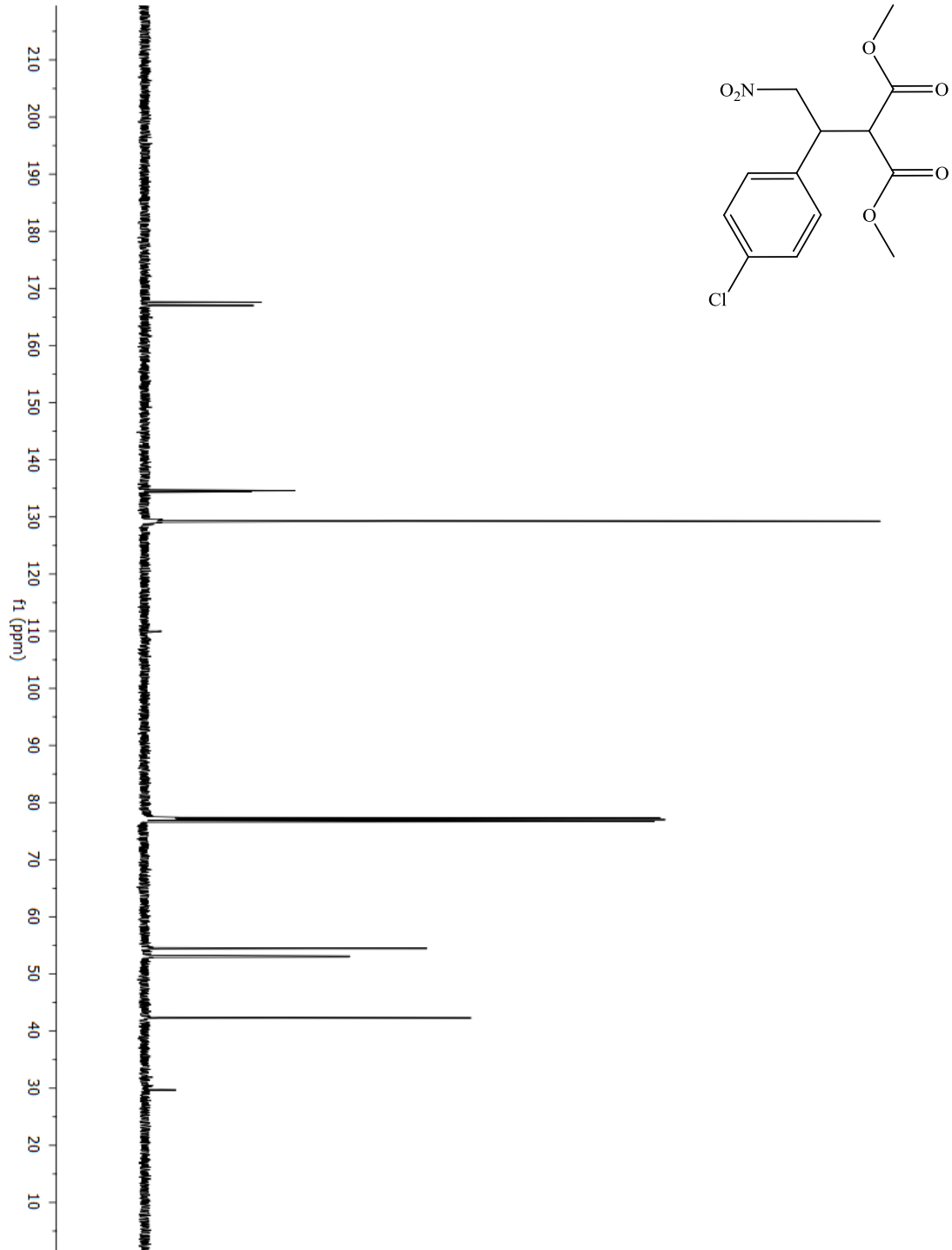
EK-17 Bileşik (11e) ^1H NMR spektrumu

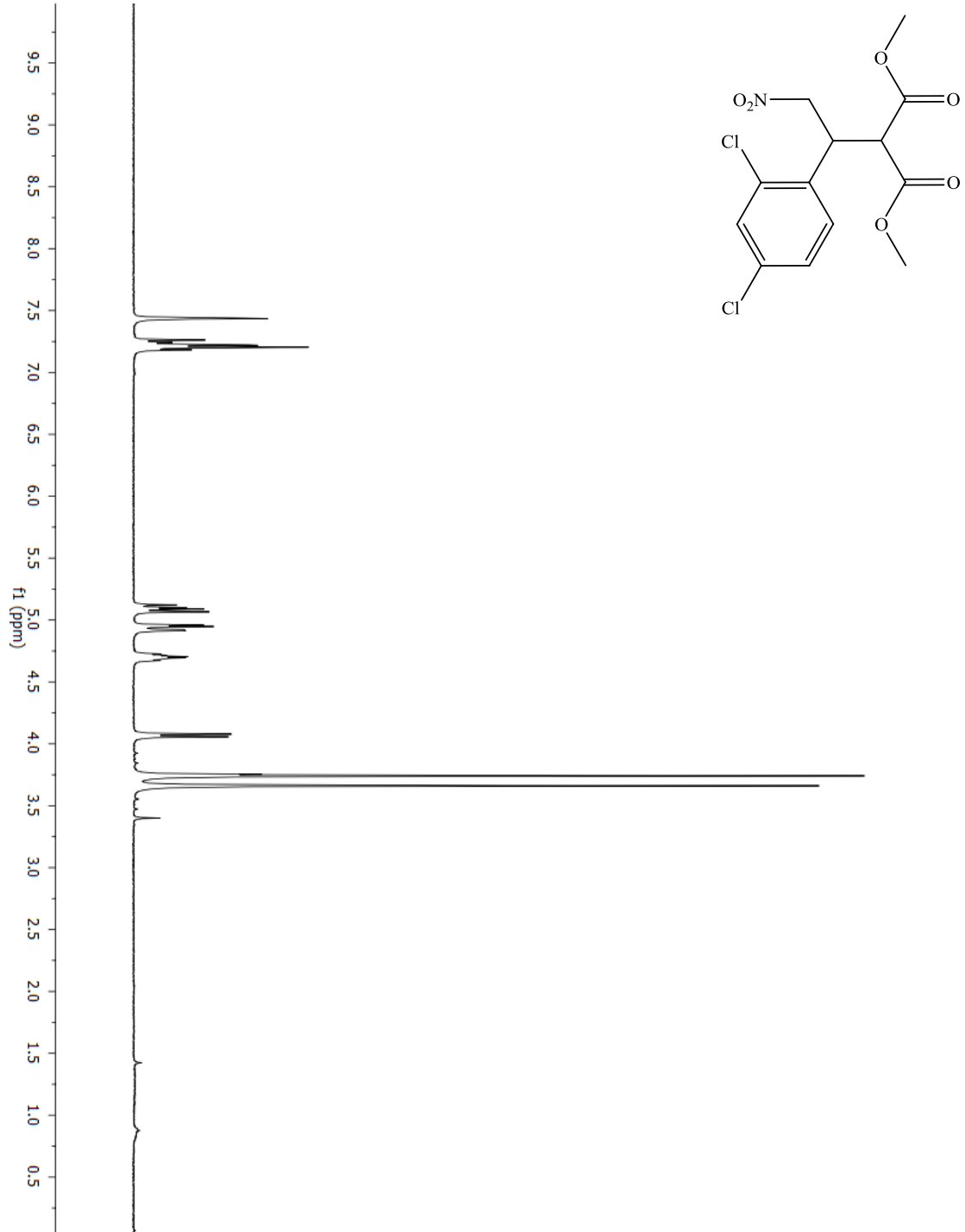
EK-18 Bileşik (11e) ^{13}C NMR spektrumu

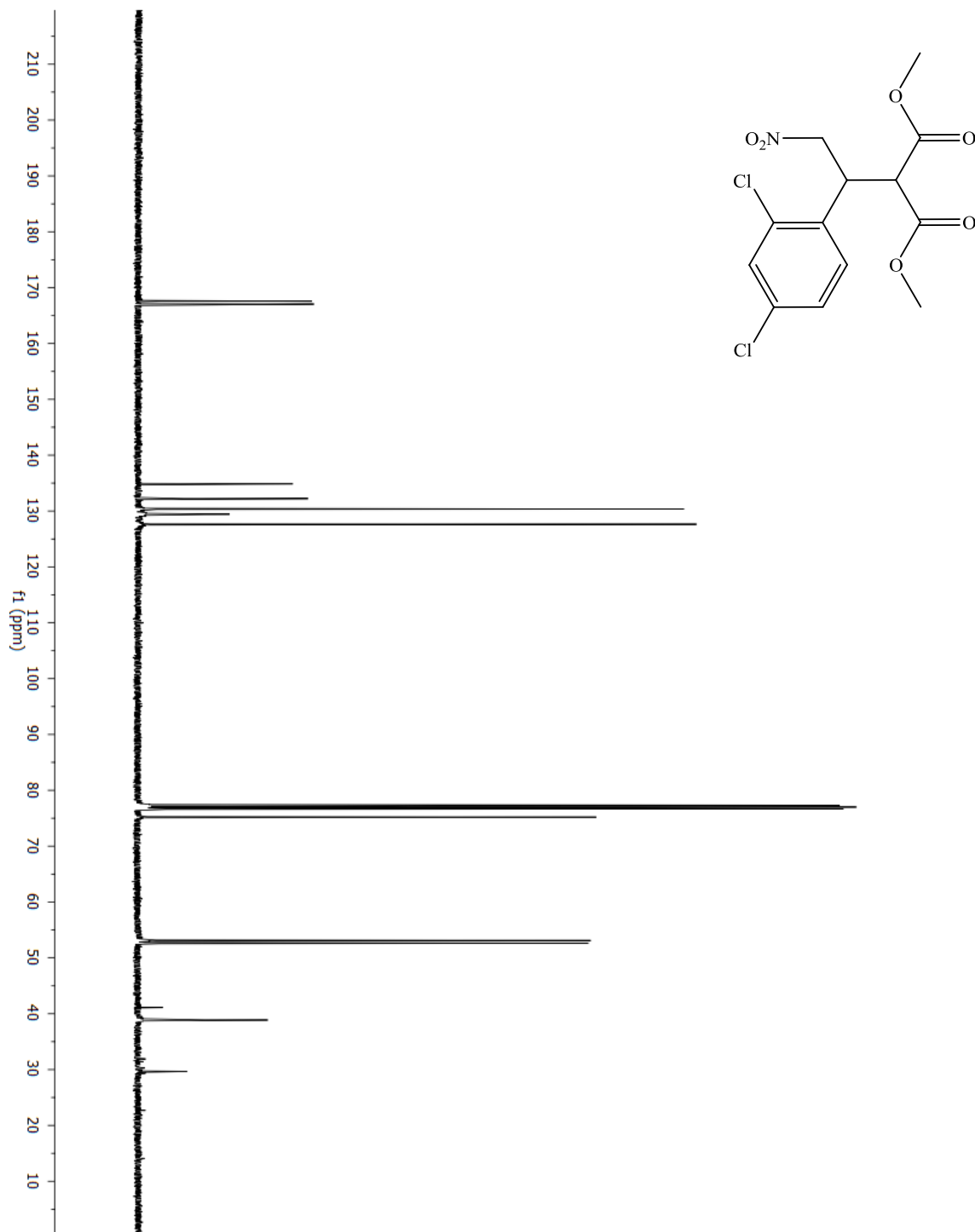
EK-19 Bileşik (11f) ^1H NMR spektrumu

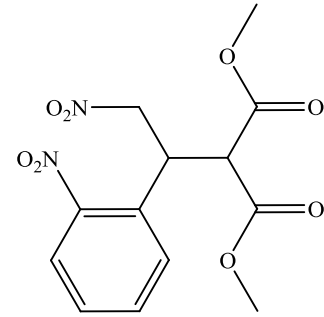
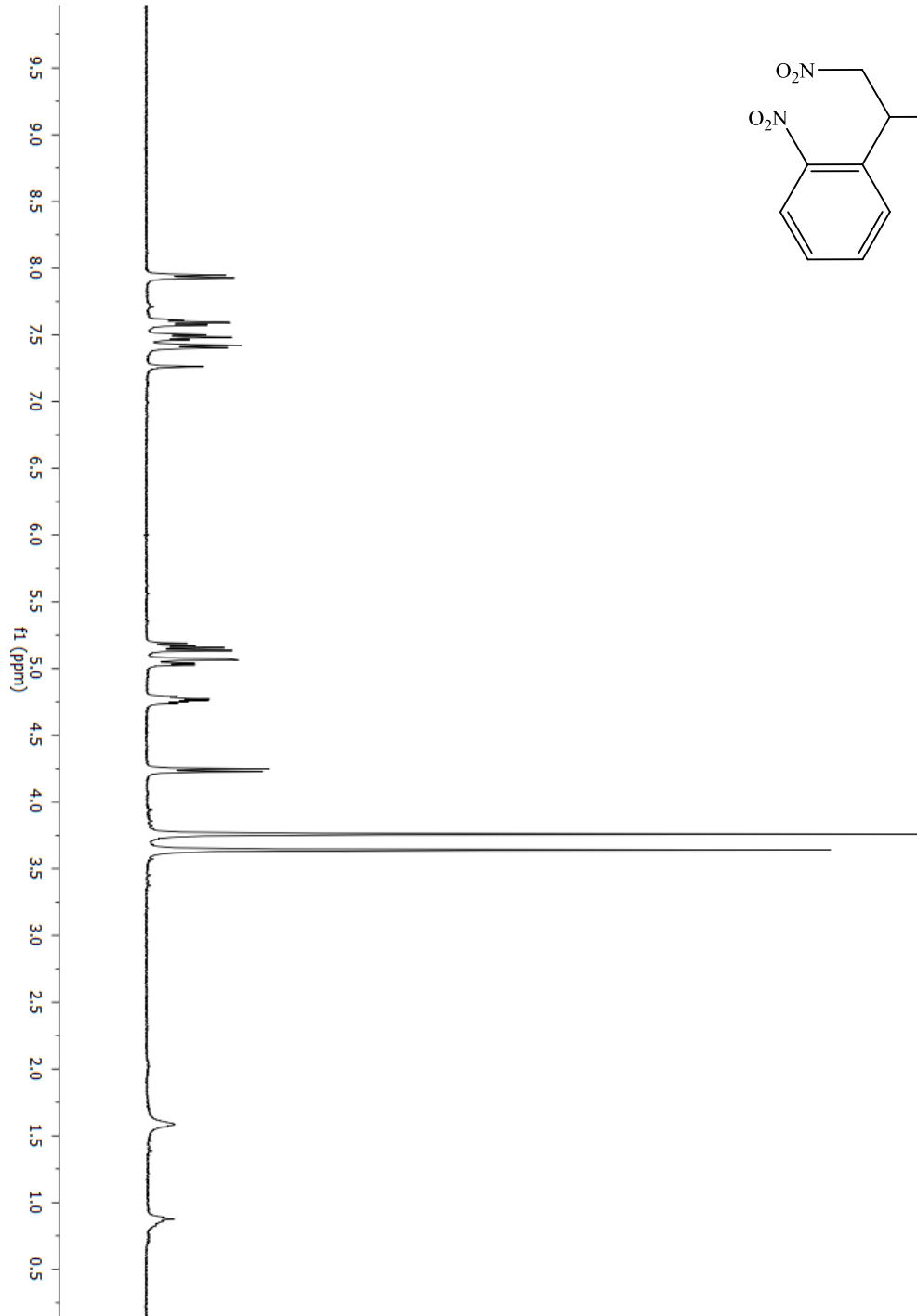
EK-20 Bileşik (11f) ^{13}C NMR spektrumu

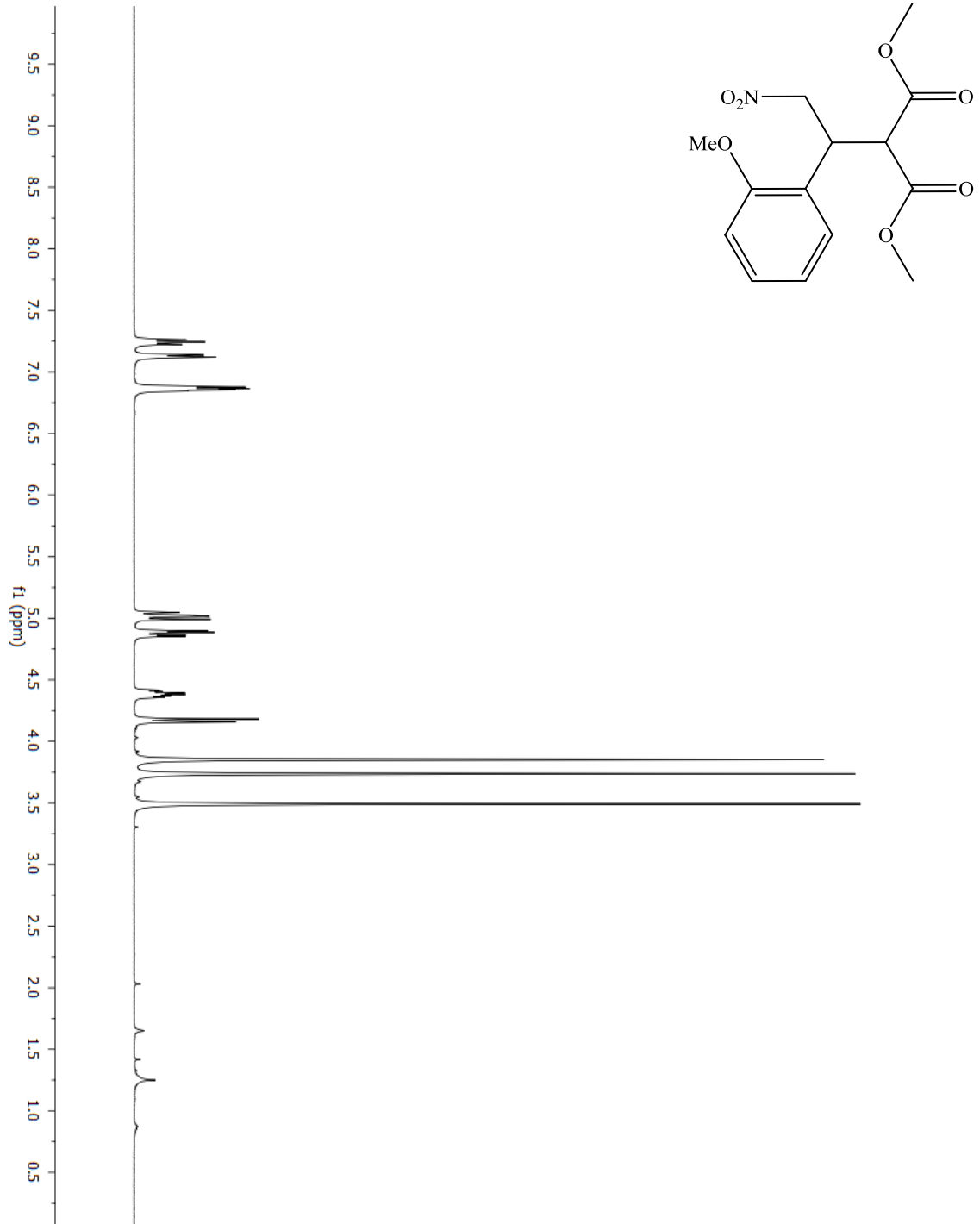
EK-21 Bileşik (11g) ^1H NMR spektrumu

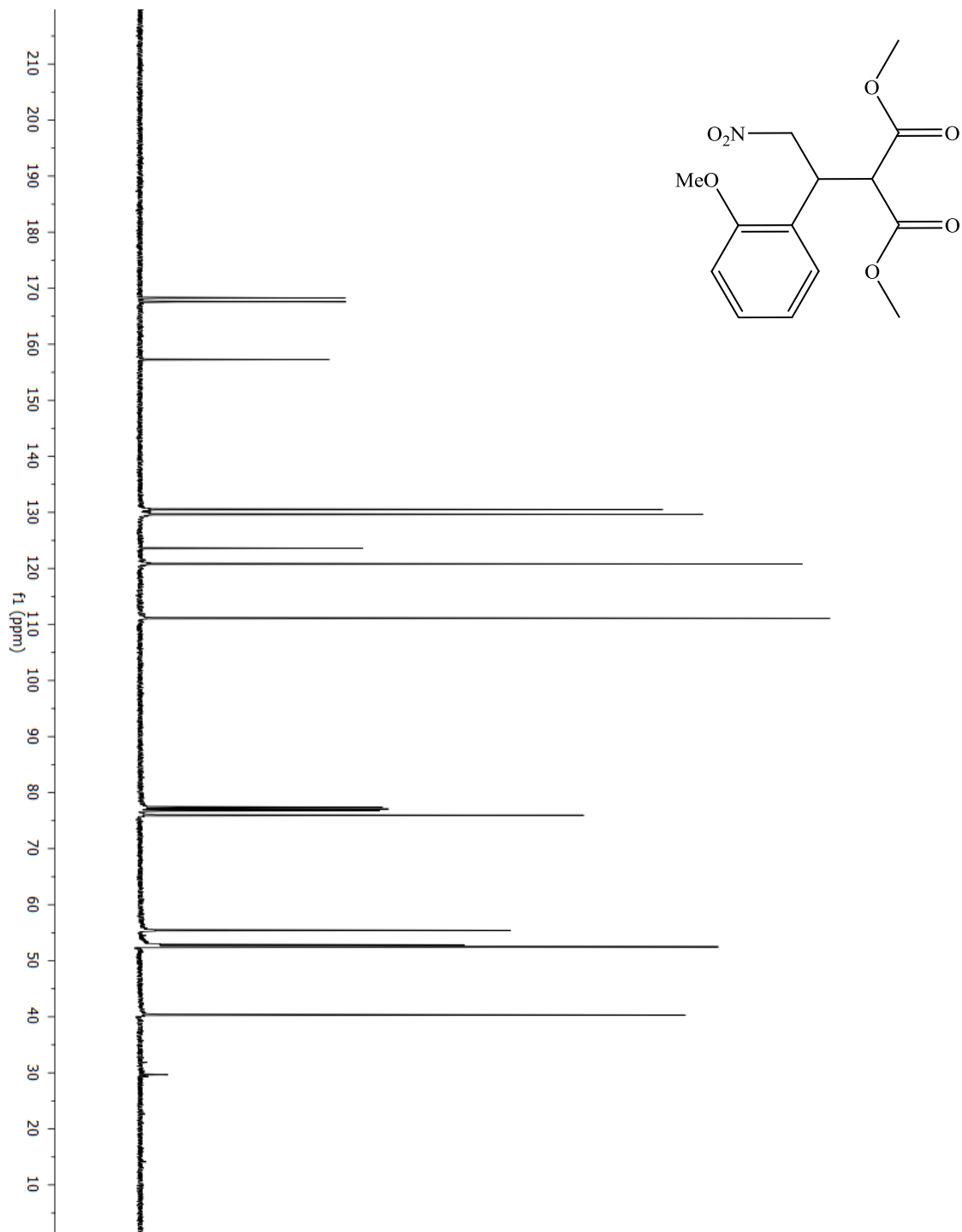
EK-22 Bileşik (11g) ^{13}C NMR spektrumu

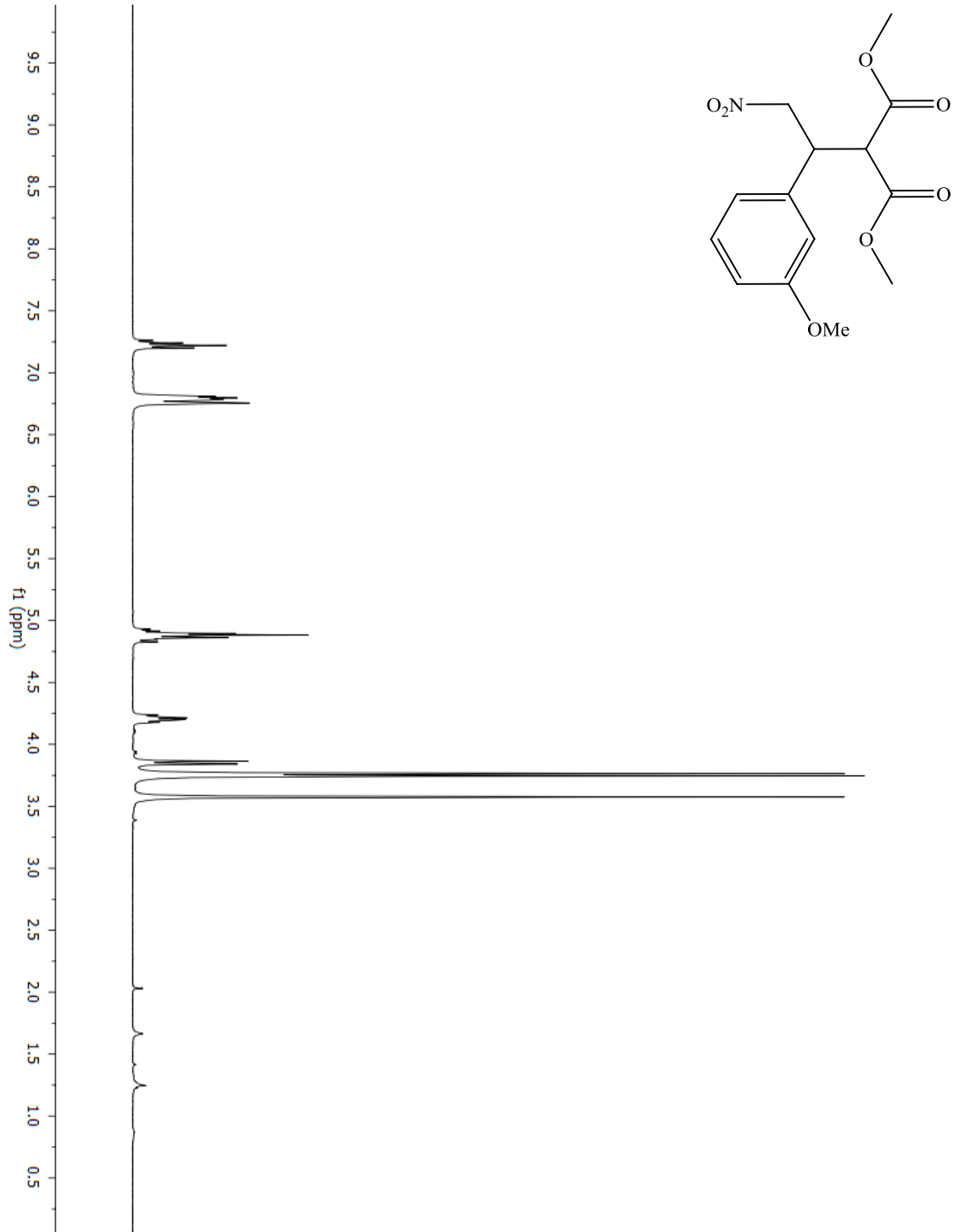
EK-23 Bileşik (11h) ^1H NMR spektrumu

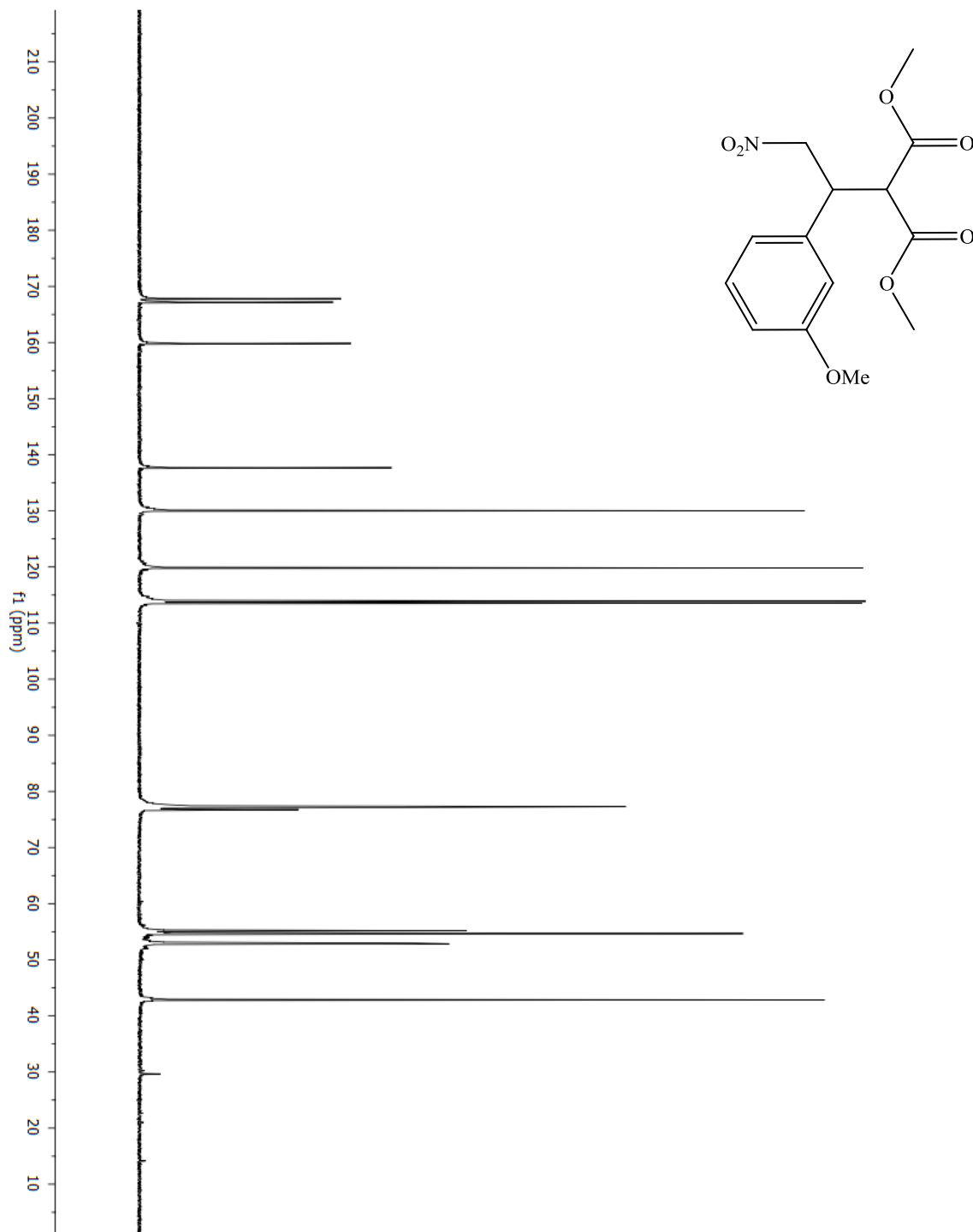
EK-24 Bileşik (11h) ^{13}C NMR spektrumu

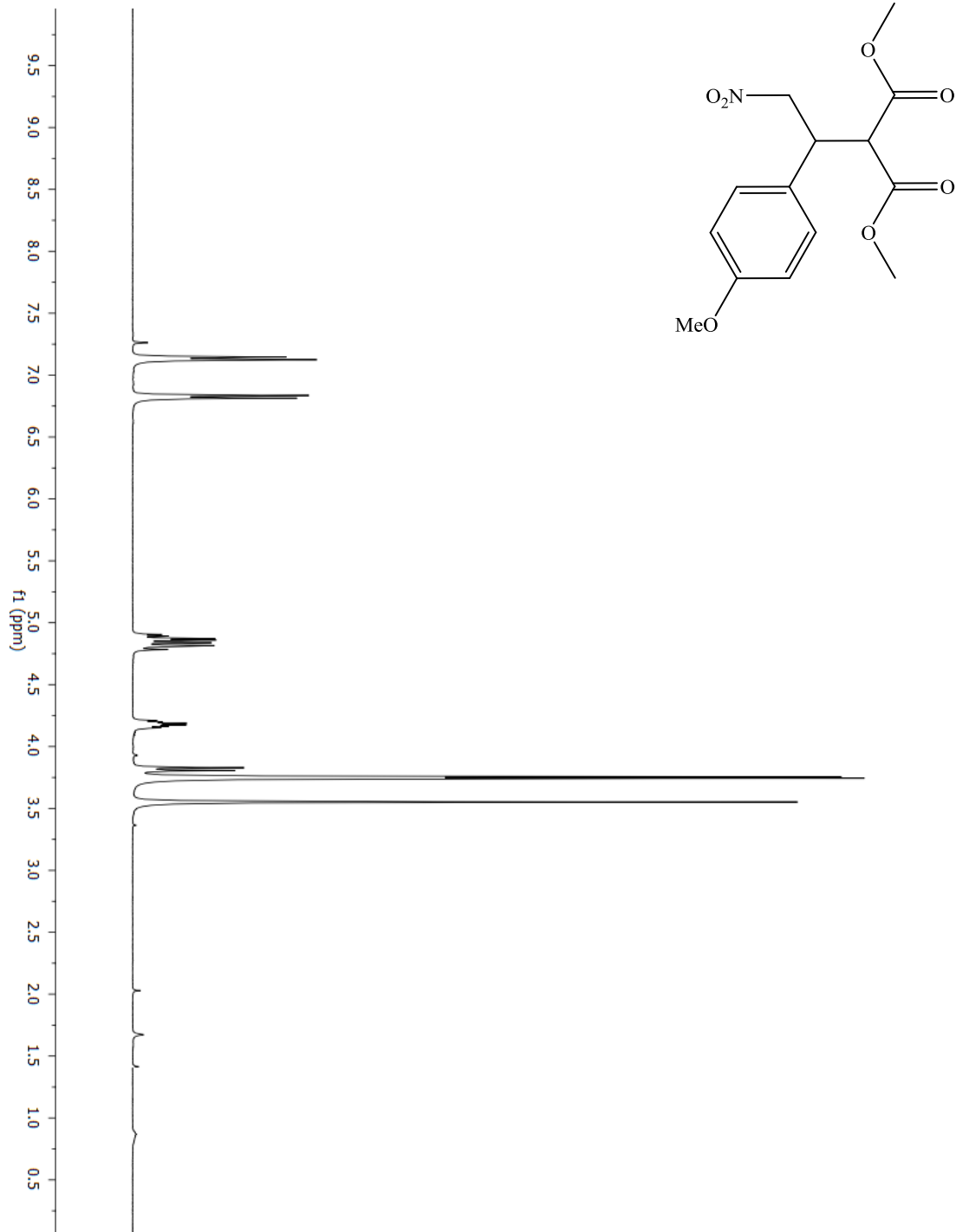
EK-25 Bileşik (11i) ^1H NMR spektrumu

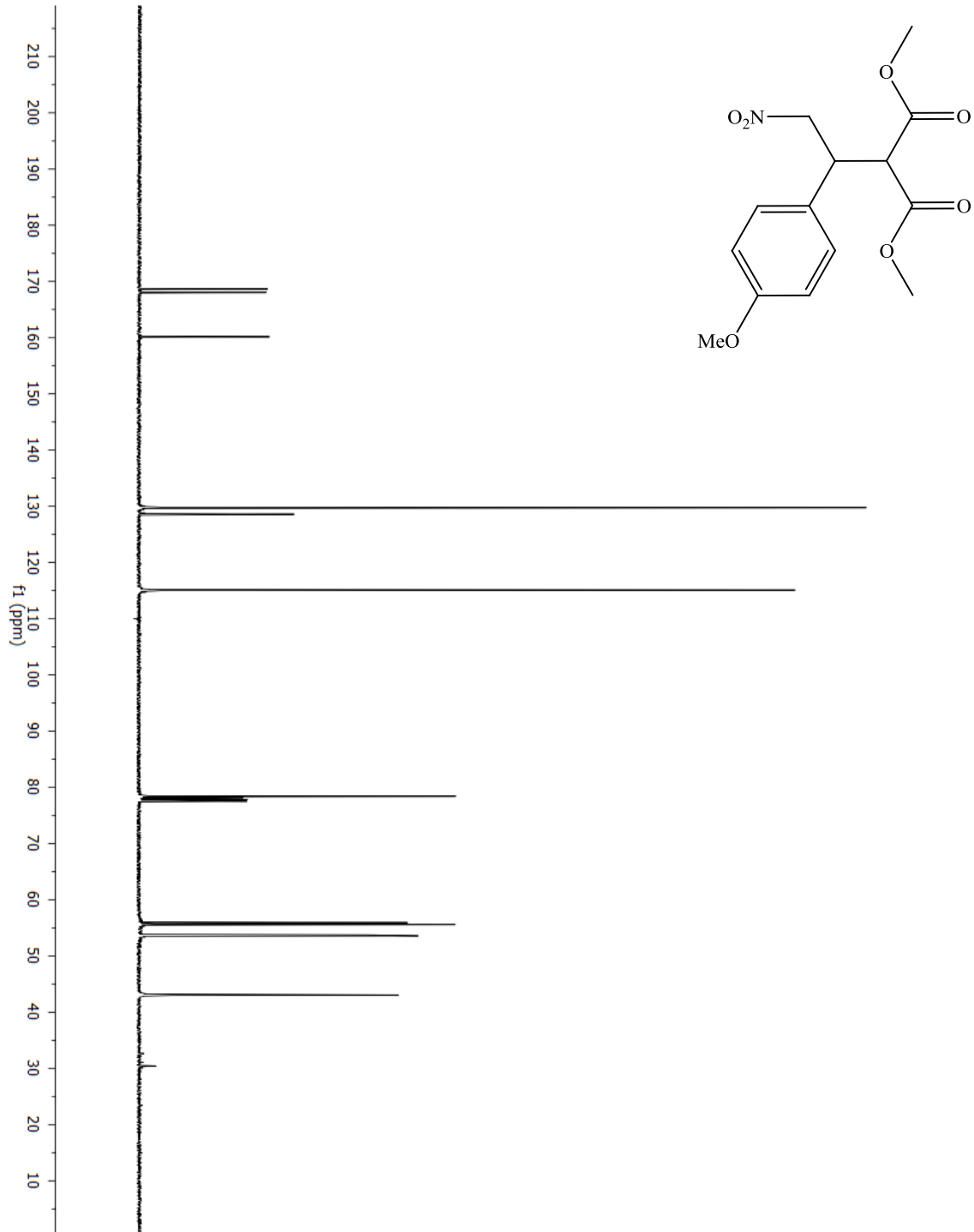
EK-27 Bileşik (11j) ^1H NMR spektrumu

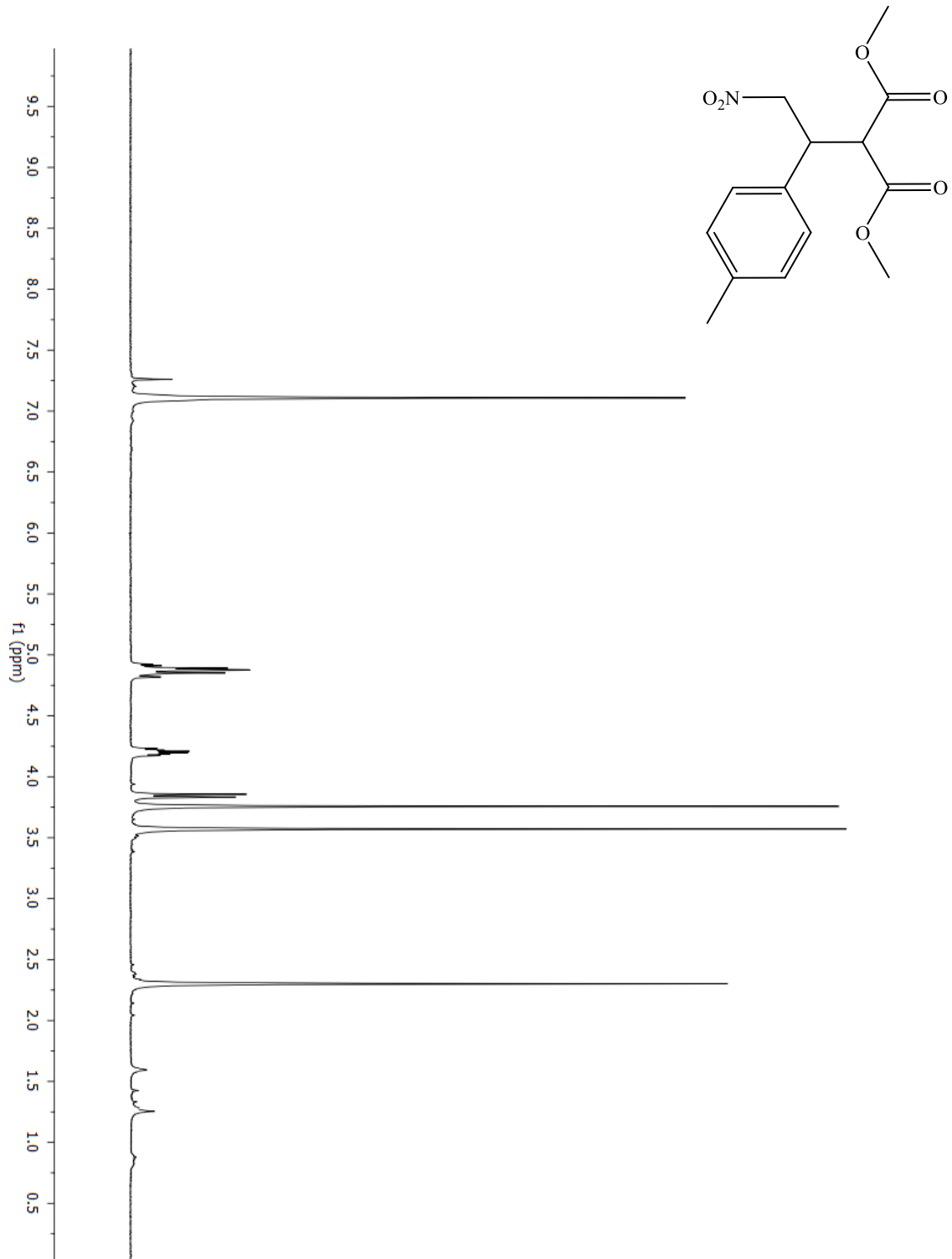
EK-28 Bileşik (11j) ^{13}C NMR spektrumu

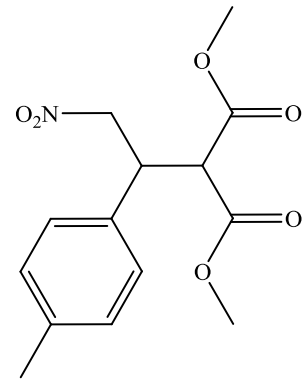
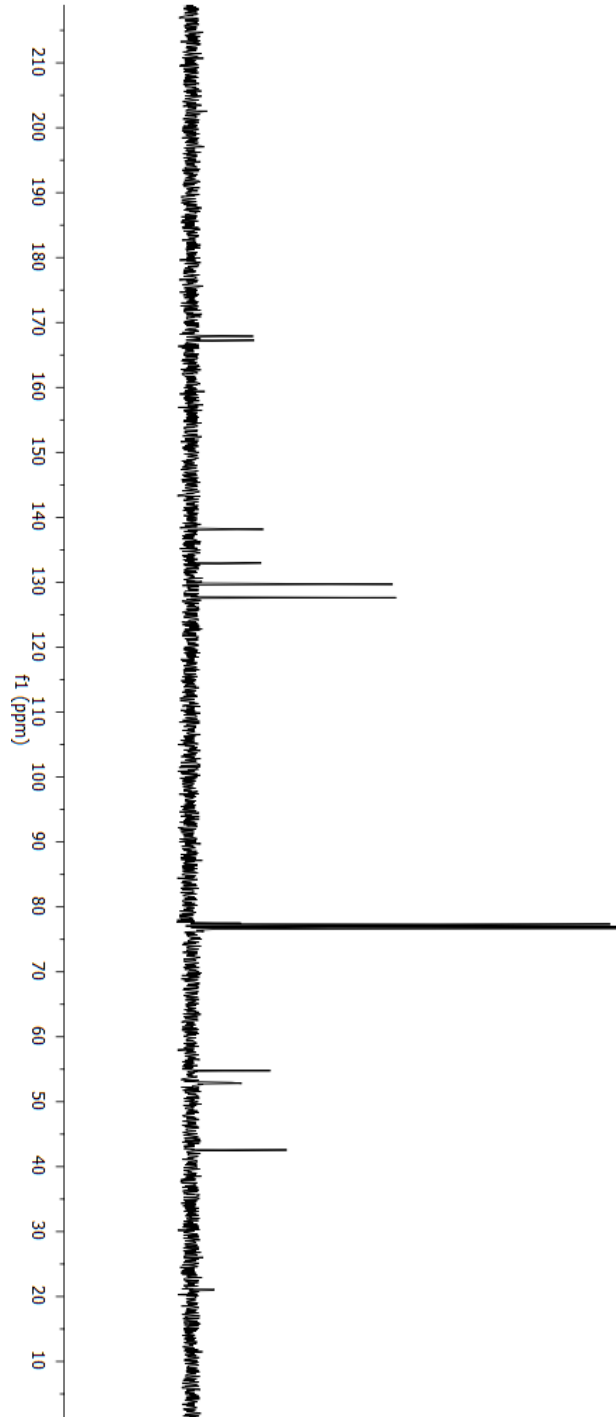
EK-29 Bileşik (11k) ^1H NMR spektrumu

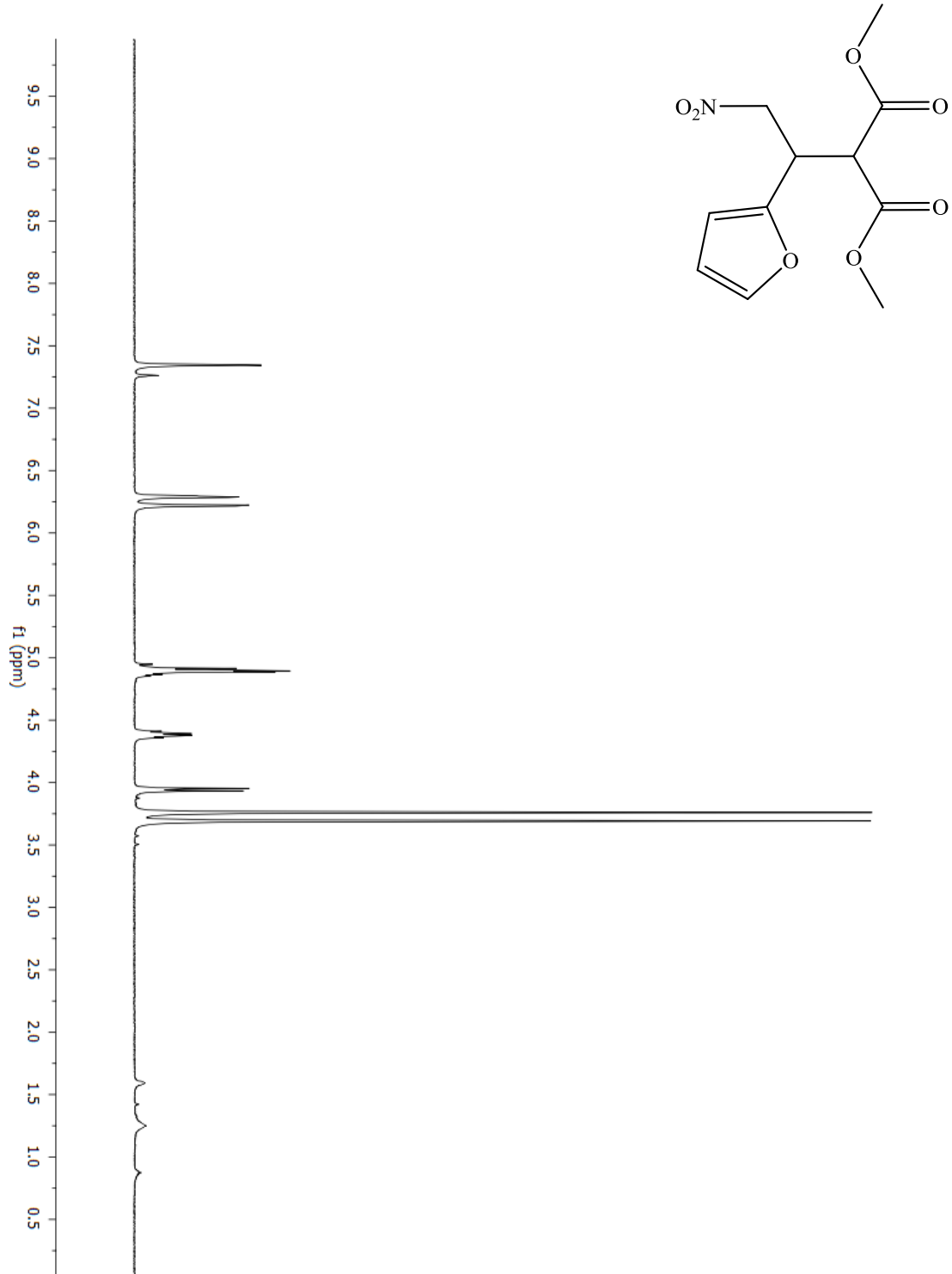
EK-30 Bileşik (11k) ^{13}C NMR spektrumu

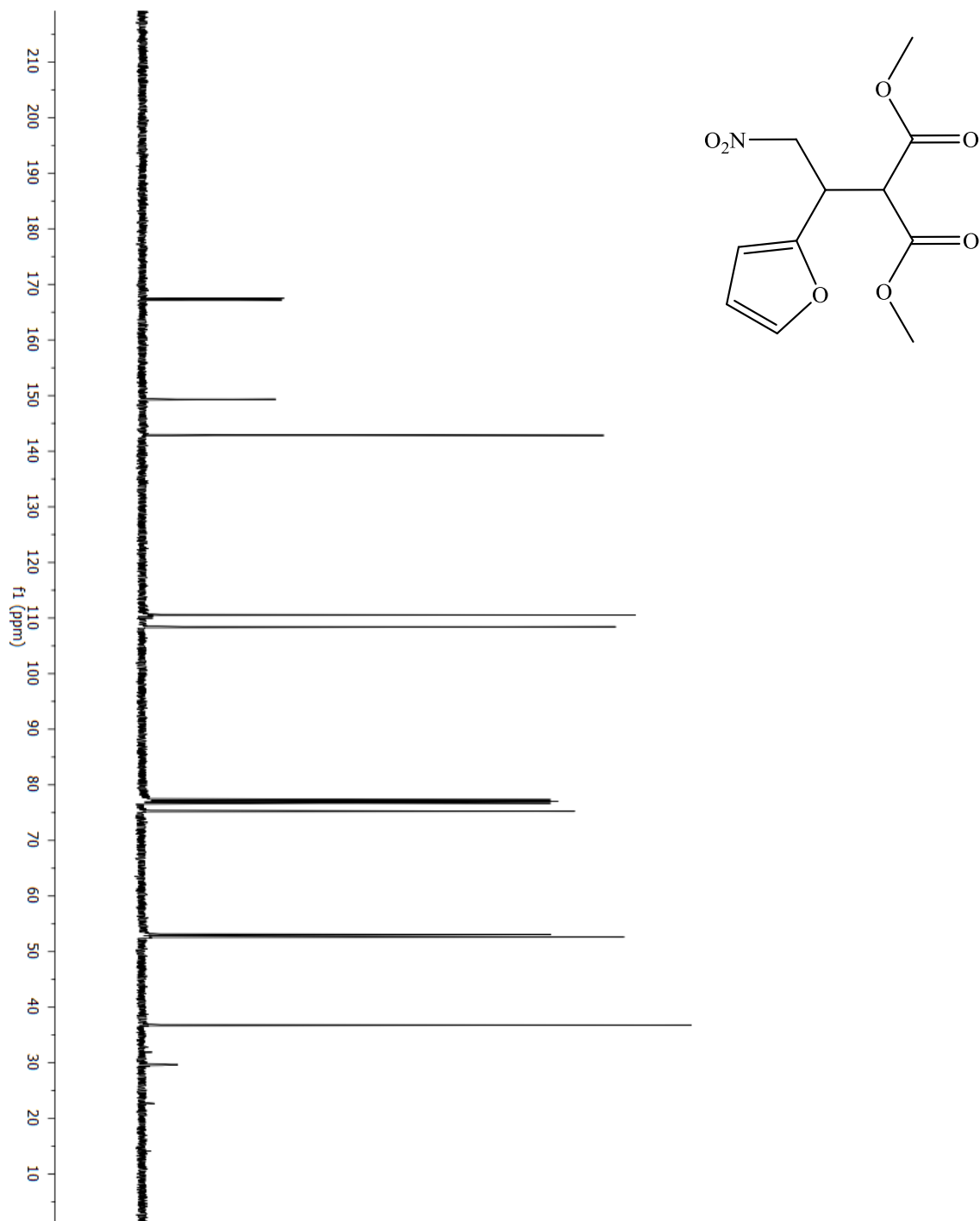
EK-31 Bileşik (111) ^1H NMR spektrumu

EK-32 Bileşik (111) ^{13}C NMR spektrumu

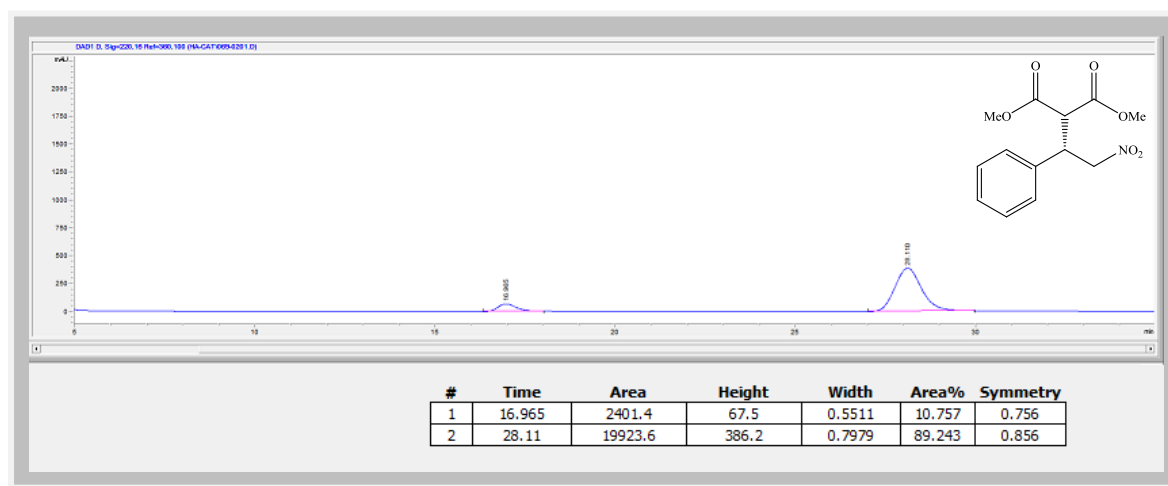
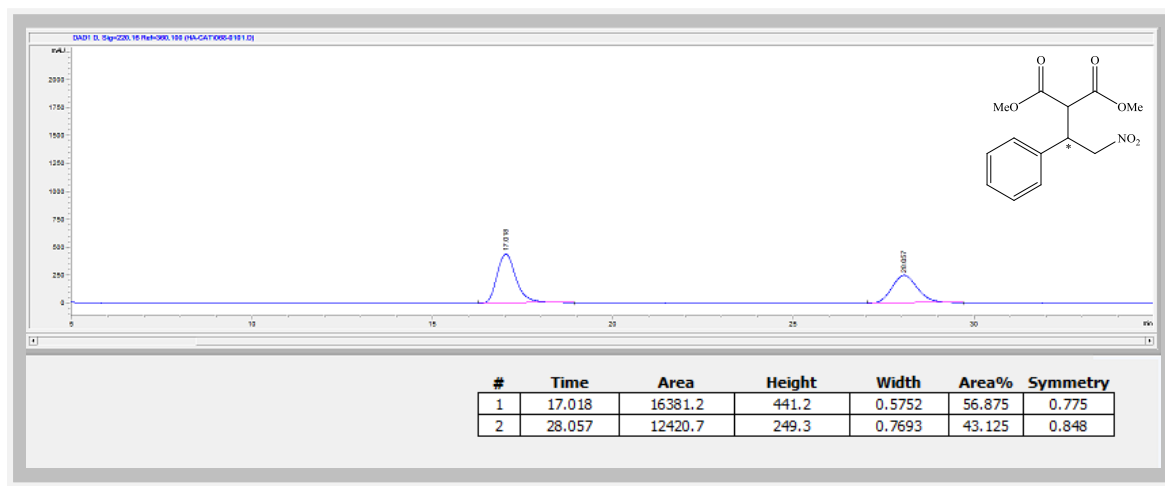
EK-33 Bileşik (11m) ^1H NMR spektrumu

EK-34 Bileşik (11m) ^{13}C NMR spektrumu

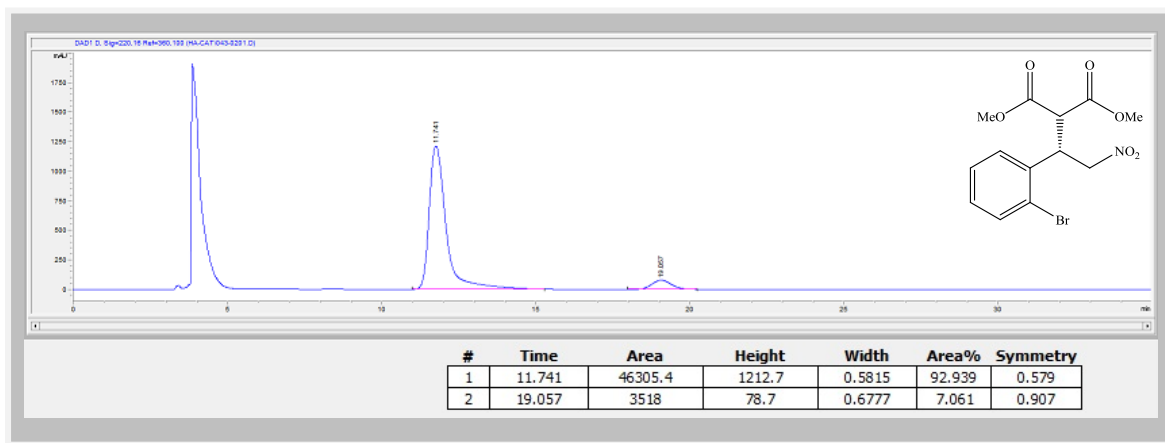
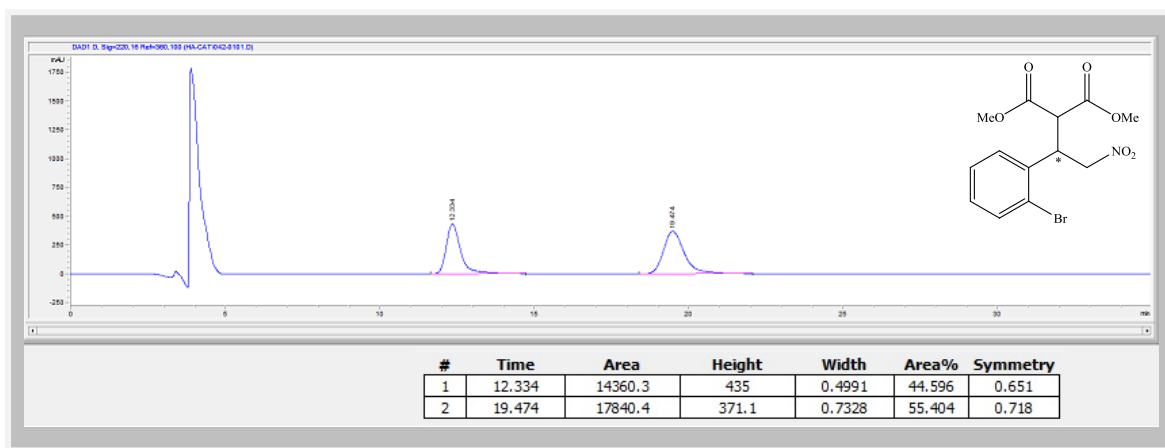
EK-35 Bileşik (11n) ^1H NMR spektrumu

EK-36 Bileşik (11n) ^{13}C NMR spektrumu

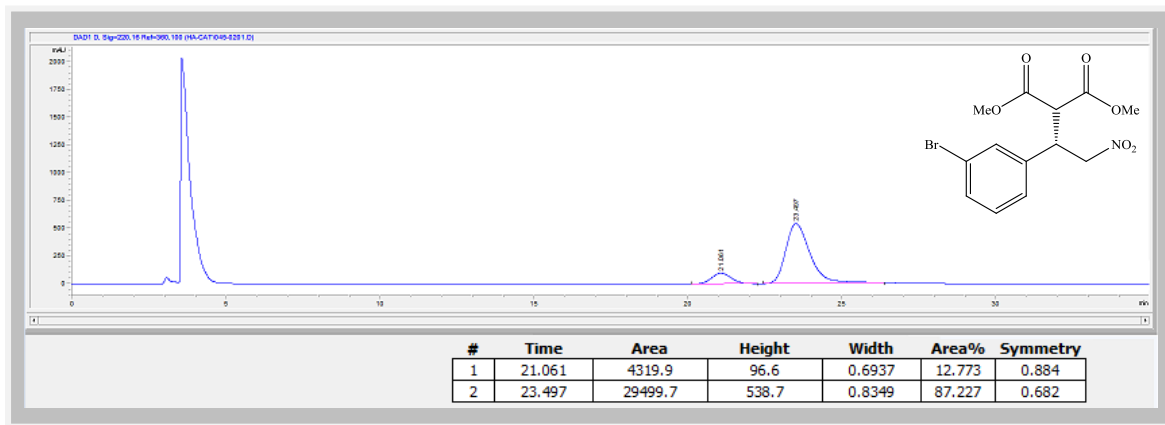
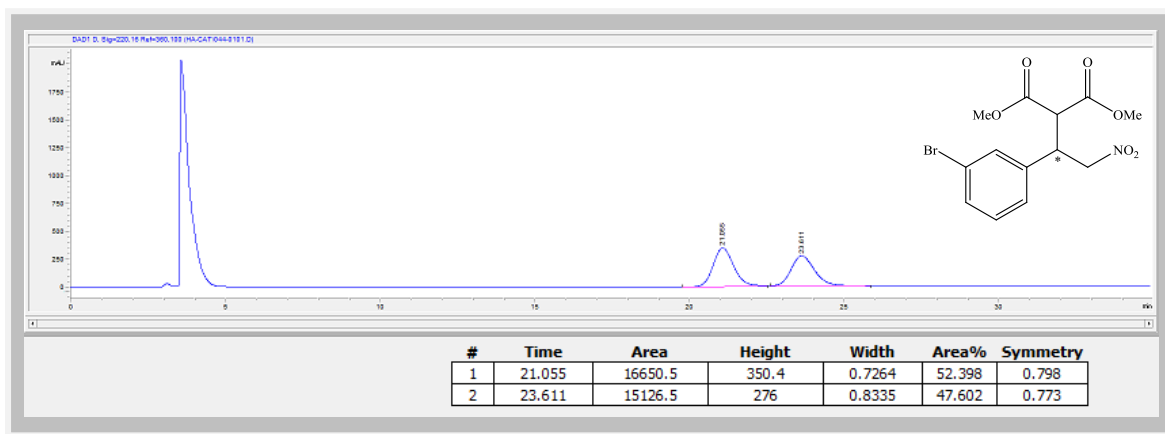
EK-37 Bileşik (11a) HPLC kromatogramı



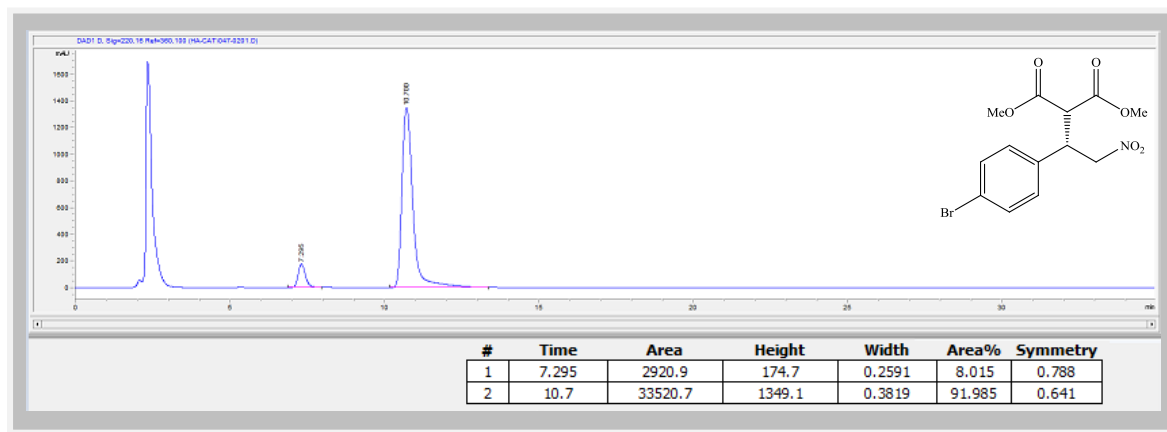
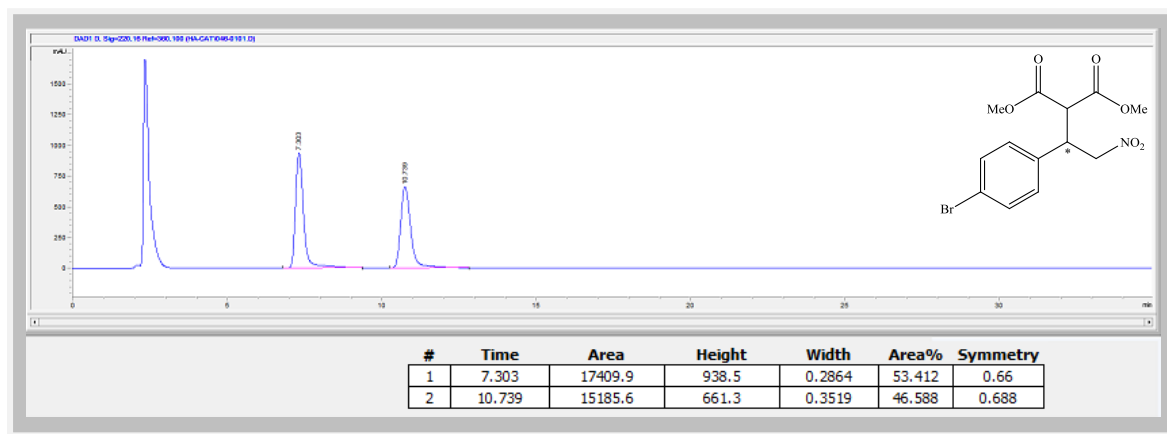
EK-38 Bileşik (11b) HPLC kromatogramı



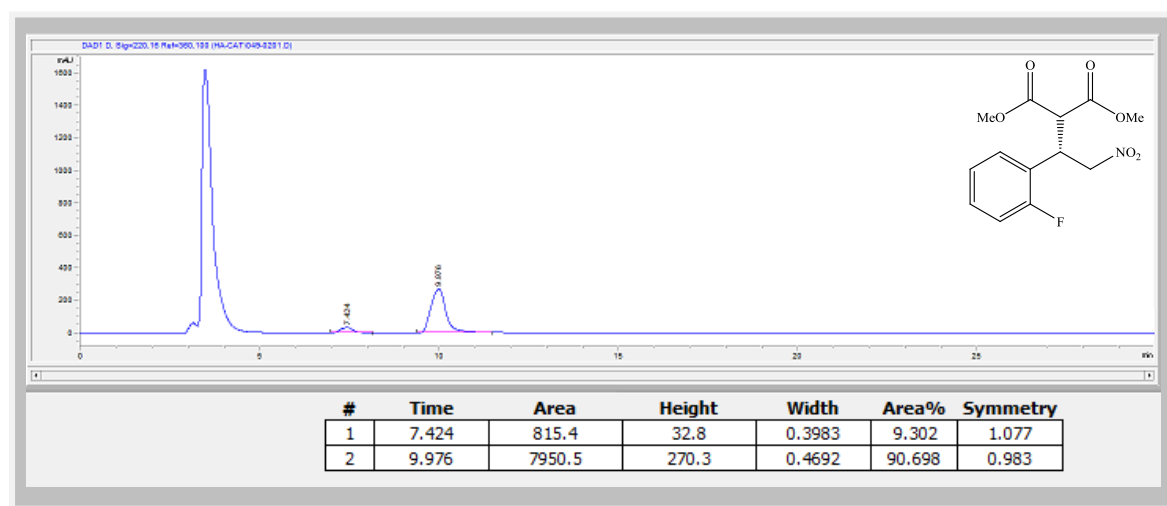
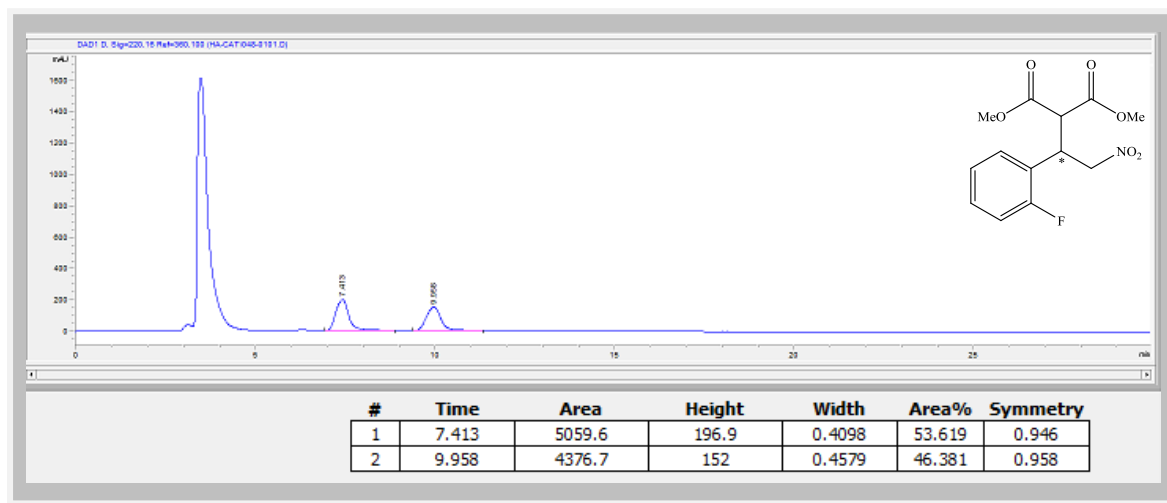
EK-39 Bileşik (11c) HPLC kromatogramı



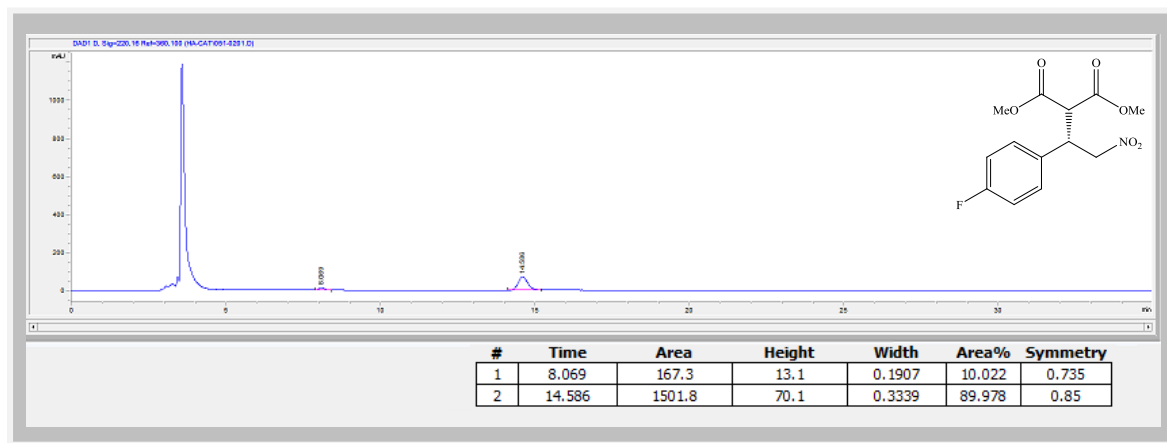
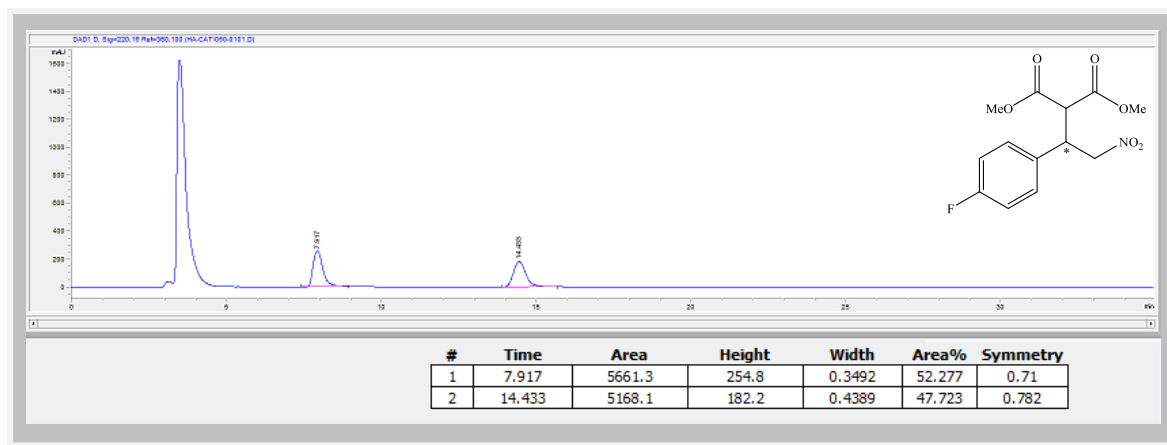
EK-40 Bileşik (11d) HPLC kromatogramı



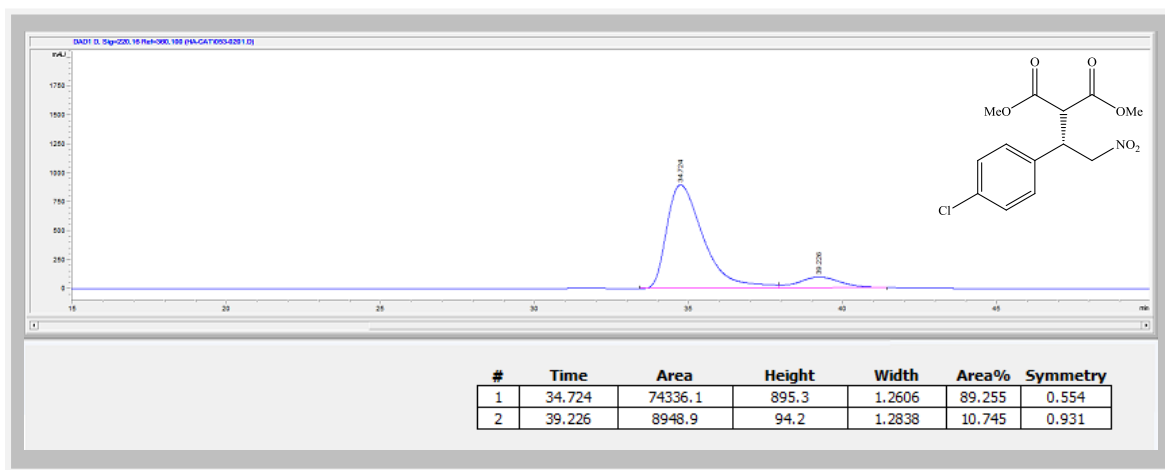
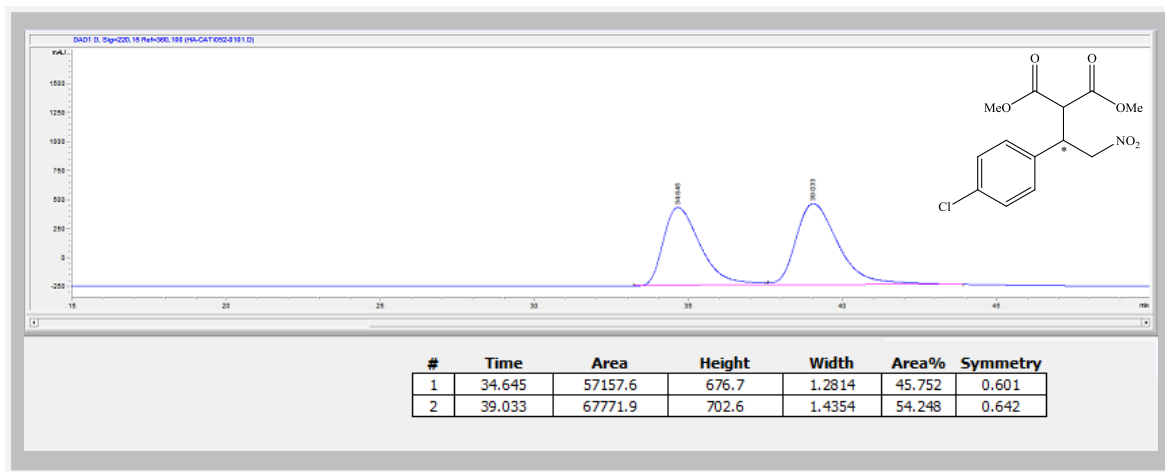
EK-41 Bileşik (11e) HPLC kromatogramı



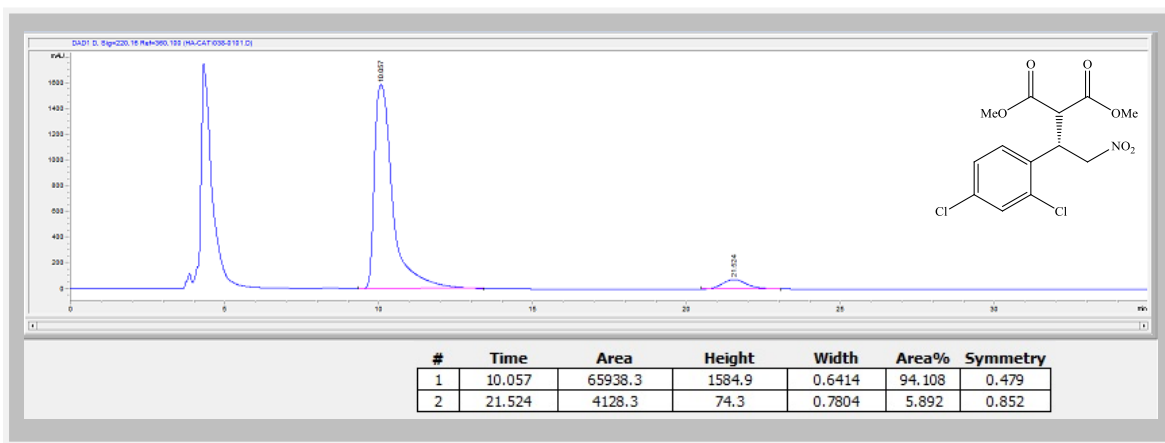
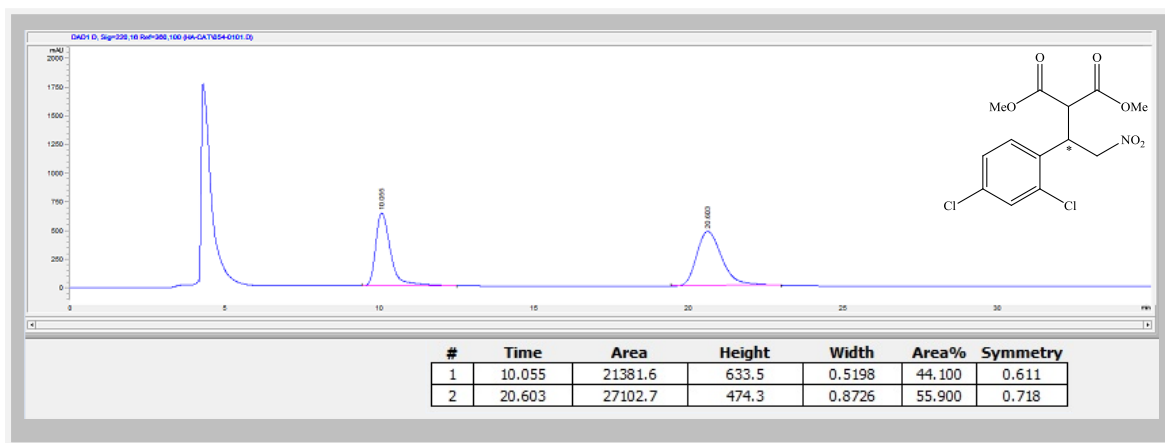
EK-42 Bileşik (11f) HPLC kromatogramı



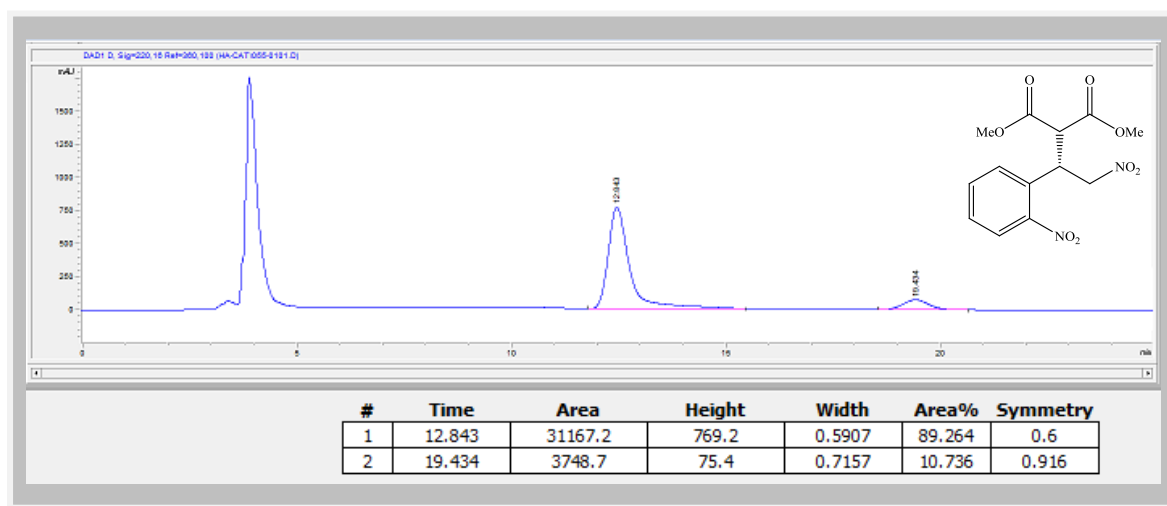
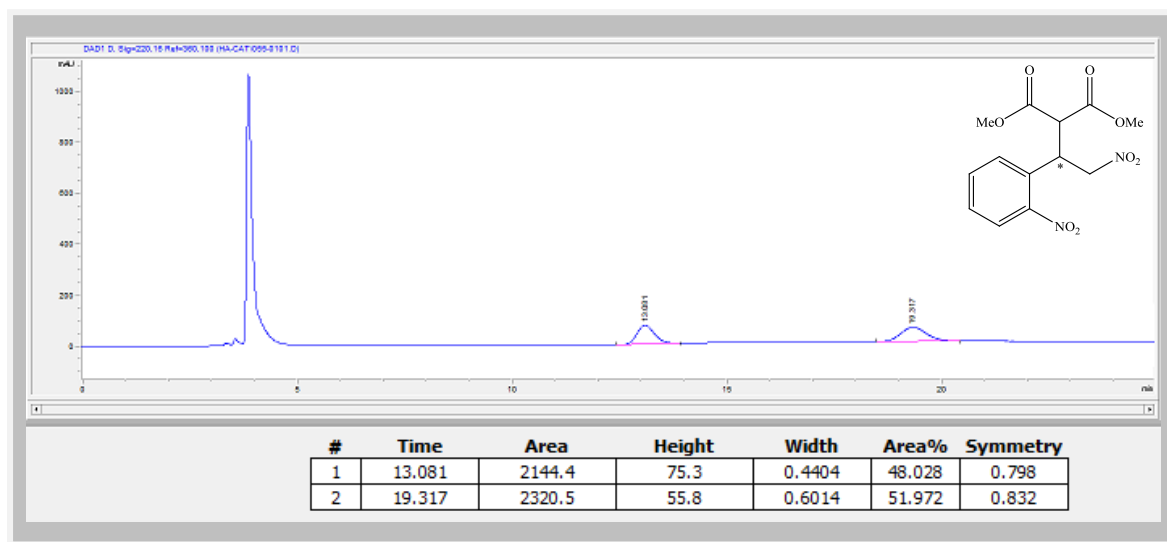
EK-43 Bileşik (11g) HPLC kromatogramı



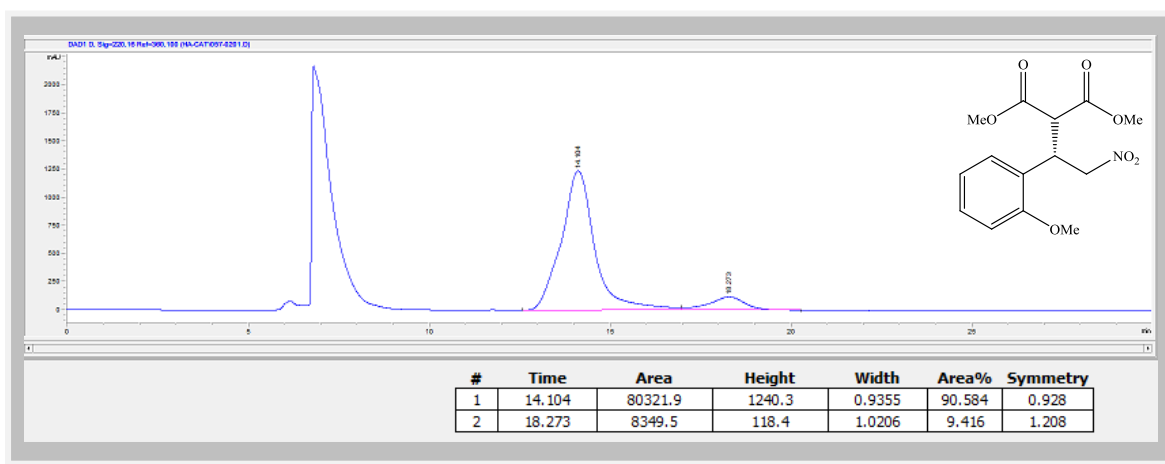
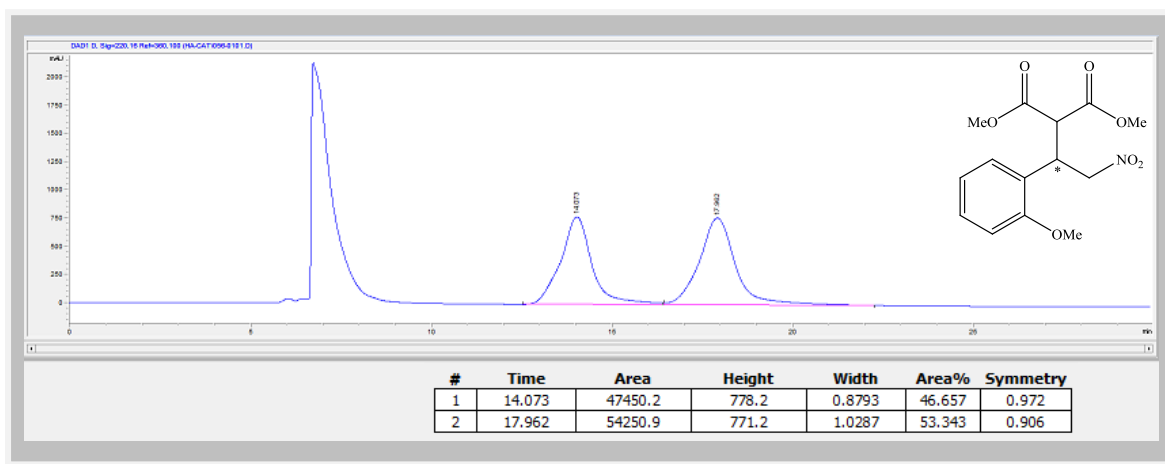
EK-44 Bileşik (11h) HPLC kromatogramı



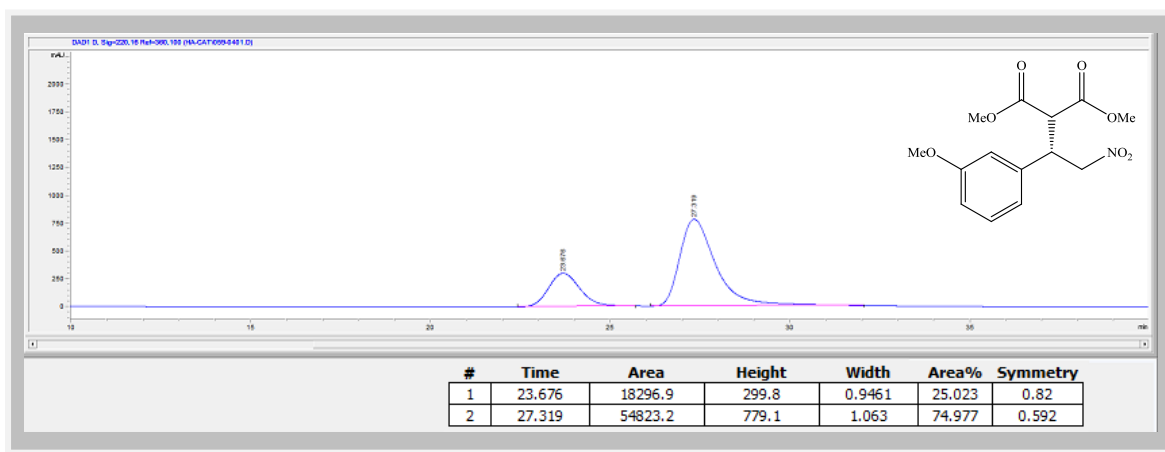
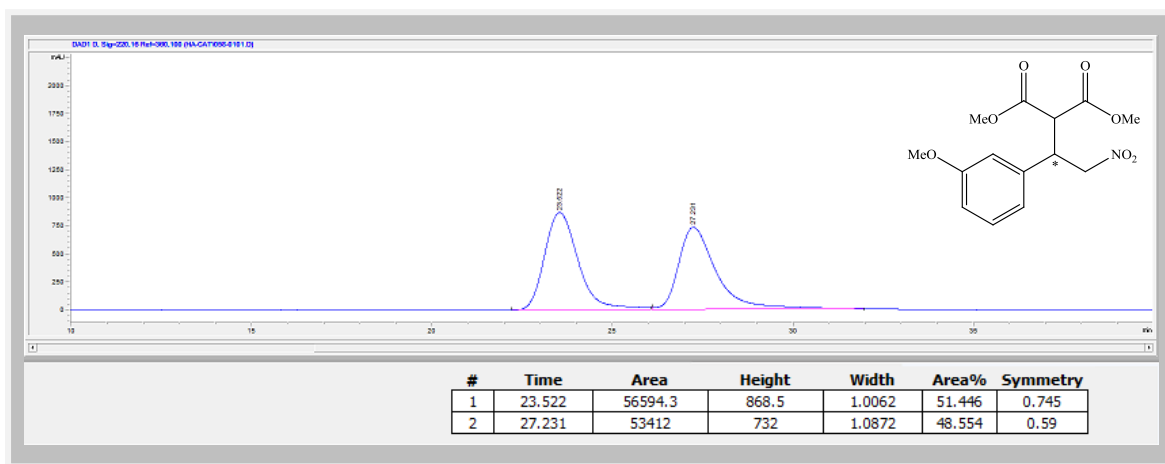
EK-45 Bileşik (11i) HPLC kromatogramı



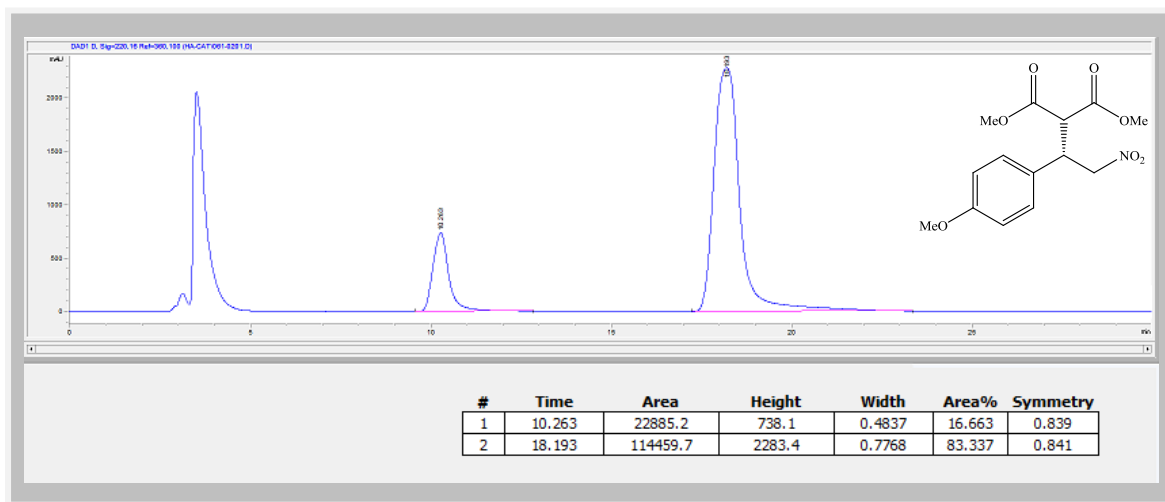
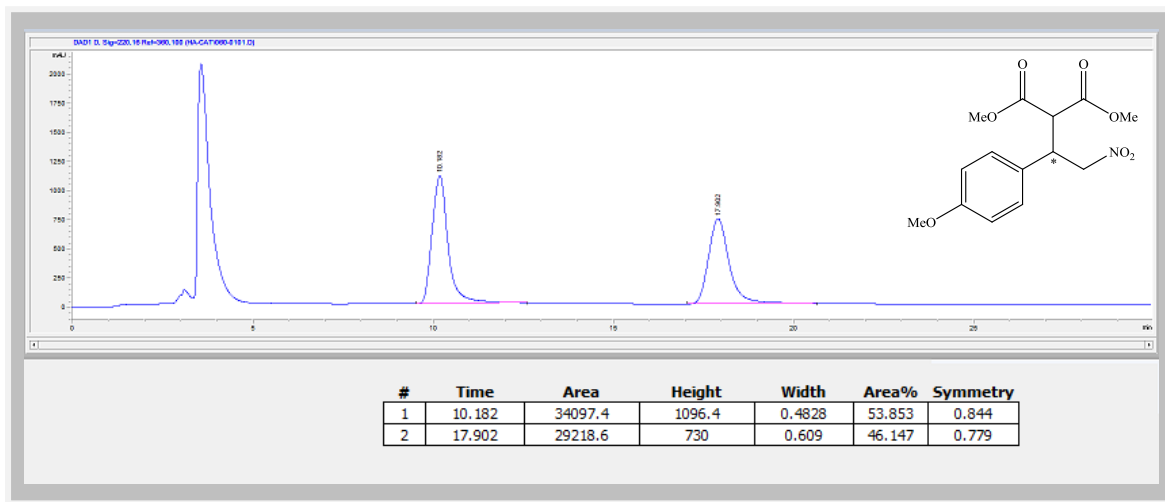
EK-46 Bileşik (11j) HPLC kromatogramı



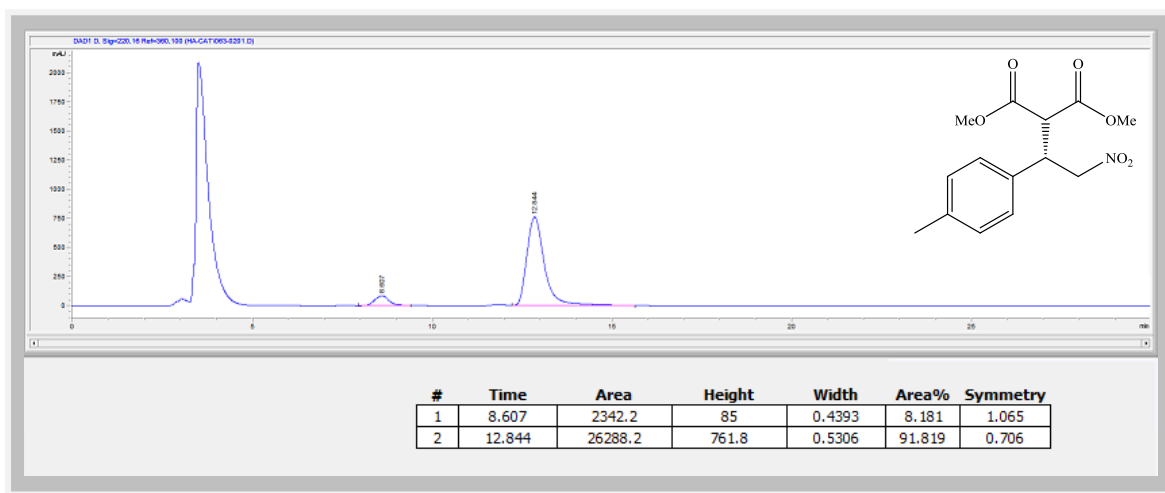
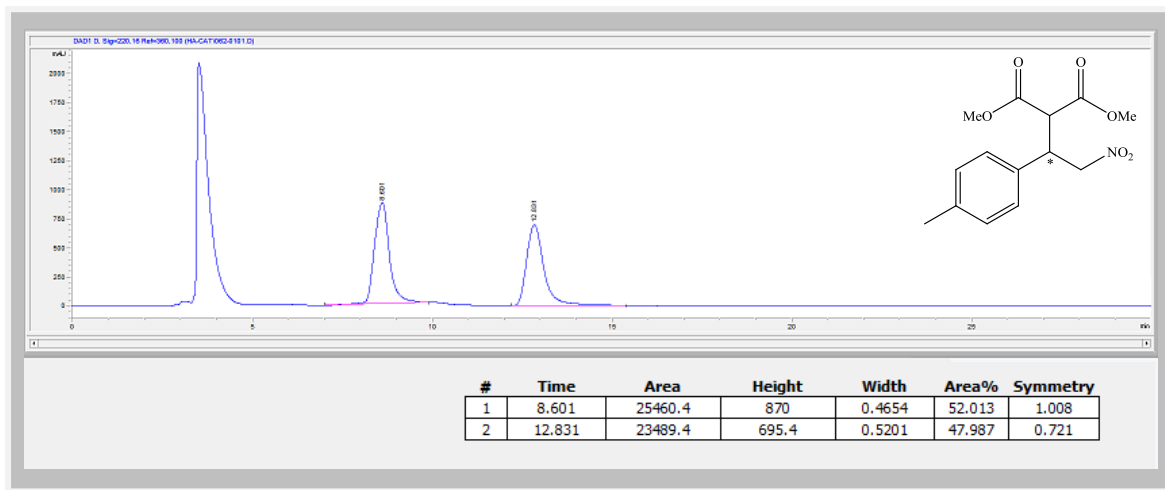
EK-47 Bileşik (11k) HPLC kromatogramı



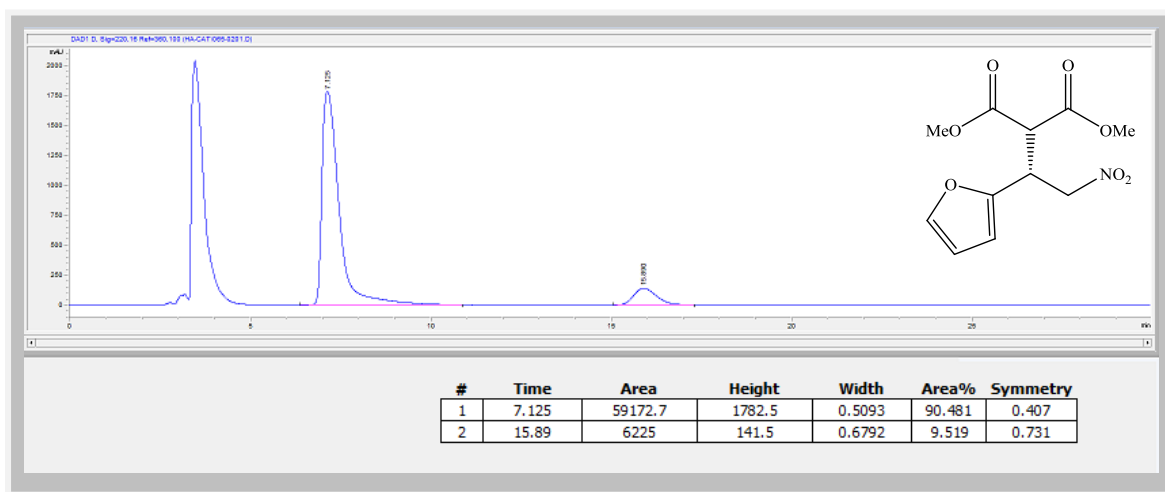
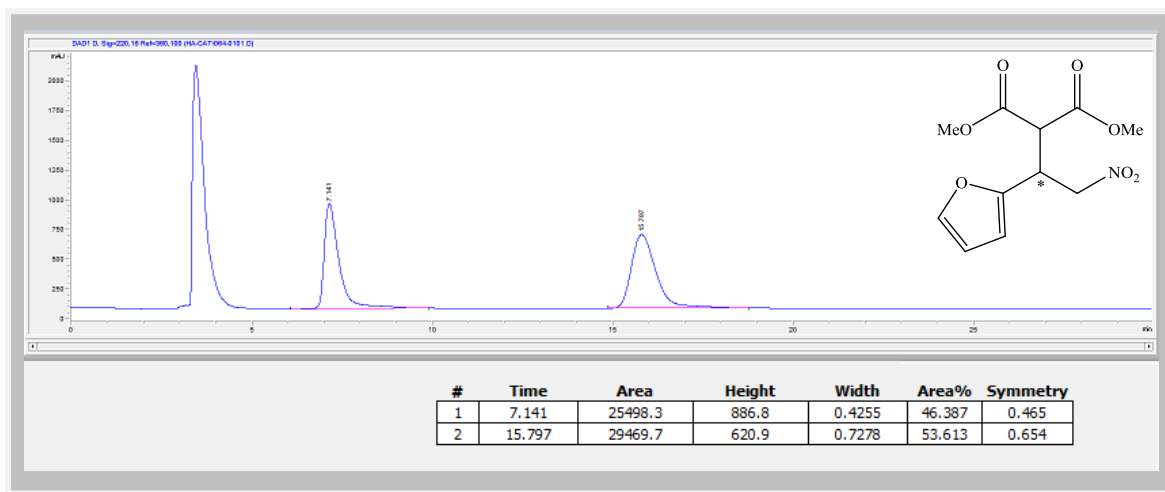
EK-48 Bileşik (11) HPLC kromatogramı



EK-49 Bileşik (11m) HPLC kromatogramı



EK-50 Bileşik (11n) HPLC kromatogramı



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Aysun ÖZSEVER
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Gaziantep, 1989
Telefon : 05078180081
e-mail : a.ozsever07@hotmail.com

EĞİTİM

| Derece | Adı, İlçe, İl | Bitirme Yılı |
|---------------|--|--------------|
| Lise | : Ayten Kemal Akınal Anadolu Lisesi, Şhitkamil, Gaziantep | 2007 |
| Üniversite | : Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya | 2012 |
| Yüksek Lisans | : Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya | 2015 |

UZMANLIK ALANI

Organik Kimya, Supramoleküler Kimya, Kiral Tanınma

YABANCI DİLLER

İngilizce