

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTAÖĞRETİM FEN VE MATEMATİK ALANLAR EĞİTİMİ
ANABİLİM DALI
KİMYA ÖĞRETMENLİĞİ PROGRAMI

KALİKS[4]AREN BAZLI KİRAL RESEPTÖRLERİN
SENTEZİ

Burcu KENDİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Bu çalışma BAP tarafından 09201094 nolu Yüksek lisans tez projesi olarak desteklenmiştir.

Konya-2010



T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
Eğitim Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



YÜKSEK LİSANS TEZİ KABUL FORMU

Öğrencinin	Adı Soyadı	Burcu KENDİ
	Numarası	075202021002
	Ana Bilim / Bilim Dalı	Orta Öğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi / Kimya Eğitimi
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Tez Danışmanı	Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
	Tezin Adı	Kaliks[4]aren Bazlı Kiral Reseptörlerin Sentezi

Yukarıda adı geçen öğrenci tarafından hazırlanan Kaliks[4]aren Bazlı Kiral Reseptörlerin Sentezi başlıklı bu çalışma 04/08/2010 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oybirliği ile başarılı bulunarak, jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

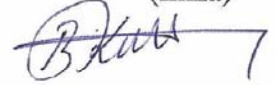
Ünvanı, Adı Soyadı	Danışman ve Üyeler	İmza
Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT	Danışman	
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ	Üye	
Doç. Dr. E. Güler AKGEMCİ	Üye	

BİLİMSEL ETİK SAYFASI

Öğrencinin	Adı Soyadı	Burcu KENDİ
	Numarası	075202021002
	Ana Bilim / Bilim Dalı	Orta Öğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi / Kimya Eğitimi
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Tezin Adı	Kaliks[4]aren Bazlı Kiral Reseptörlerin Sentezi

Bu tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını bildiririm.

Öğrencinin imzası
(İmza)



Öğrencinin	Adı Soyadı	Burcu KENDİ
	Numarası	075202021002
	Ana Bilim / Bilim Dalı	Orta Öğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi / Kimya Eğitimi
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Tez Danışmanı	Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Tezin Adı		Kaliks[4]aren Bazlı Kiral Reseptörlerin Sentezi

ÖZET

Bu çalışmada kiral asit klorür türevleri (1, 2 ve 3) kaliks[4]aren ile etkileştirilerek *p-tert*-bütilkaliks[4]arenin mono ve diamit türevleri (4, 14 ve 15) sentezlenmiştir. Ayrıca kiral ve akiral primer amin türevleri, kaliks[4]arenin diester türeviyle etkileştirilerek altı tane diamit, bir tane de mono amit türevi (5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 16) elde edilmiştir. Elde edilen diamit türevlerinden üç tanesi indirgenmiştir (11, 12 ve 13). Ayrıca sentezlenen bazı amitlerin $H_2PO_4^-$ ve HSO_4^- anyonlarına karşı anyon tanınma özellikleri 1H NMR spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir. Birleşme oranları Job Plot analizi ile birleşme sabitleri ise en küçük kareler metodu kullanılarak belirlenmiştir.

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İTK ile izlenmiş ve elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak yapıları IR, 1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz teknikleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kaliks[4]aren, amit, anyon tanınma

Öğrencinin	Adı Soyadı	Burcu KENDİ
	Numarası	075202021002
	Ana Bilim / Bilim Dalı	Orta Öğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi / Kimya Eğitimi
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Tez Danışmanı	Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Tezin İngilizce Adı	The Synthesis of Chiral Receptors Based Calix[4]Arene	

SUMMARY

In this study, mono and diamide derivatives of *p-tert*-butylcalix[4]arenes (**4**, **14** and **15**) have been synthesized from the reaction of calix[4]arene with chiral acid chloride derivatives (**1**, **2** and **3**). In addition to this, a mono and six diamide derivatives (**5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10** and **16**) have been synthesized from the reaction of diester derivative of calix[4]arene with chiral and achiral primary amine derivatives. The three of diamide derivatives obtained (**11**, **12** and **13**) have been reduced into the corresponding diamine derivatives. Moreover, anion recognition capability of some of the synthesized amides towards H_2PO_4^- and HSO_4^- by ^1H NMR spectroscopy was investigated. The association ratio was determined by using Job plots and the association constants were determined by using nonlinear least-squares fitting method.

The reactions were monitored by TLC and pure compounds were obtained after crystallisation, column chromatography or both. The structures of synthesized compounds were identified by FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and elemental analysis.

Keywords: Calix[4]arene, amide, anion recognition

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT'ın danışmanlığında hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda S. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından BAP 09201094 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Yüksek lisans tez konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmamın her safhasında yardımlarını gördüğüm; beni bilgi ve önerileriyle yönlendiren, her zaman ve her konuda desteğini arkamda hissettiğim, değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT'a, sevincimi ve üzüntümü rahatça paylaşabilmeme izin verdiği için, bana her konuda yol gösterdiği için saygı ve şükranlarımı sunarım. Sizinle çalışmanın ayrıcalığını her zaman hissettim, teşekkürler Hocam.

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yardım eden ve beni destekleyen Uz. Selahattin BOZKURT'a, her zaman yardım ve desteğini hissettiğim Arş. Gör. Mustafa DURMAZ'a, laboratuarda çalışmayı bir kat daha zevkli kılan canım arkadaşım Havva Nur DEMİRTAŞ ALTAŞ'a ve yüksek lisans öğrencisi değerli arkadaşım Nevin NAZIROĞLU'na teşekkür ederim.

Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı'ndaki diğer hocalarıma teşekkür ederim.

Son olarak göstermiş oldukları sonsuz sevgi ve anlayış için anneme ve ablama teşekkür ediyorum; her şey sizinle birlikte oldu.

Burcu KENDİ
Konya-2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET	İ
SUMMARY	İİ
ÖNSÖZ	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
ÇİZELGELER LİSTESİ	Xİ
EK LİSTESİ	Xİİ
1. GİRİŞ	1
1.1 Genel Bilgiler	1
1.1.1 Kirallık ve Optikçe Aktiflik	3
1.1.2 Enantiyomerlerin Seçici Sentezi	9
1.1.3 Doğal Bileşiklerin Enantiyomerik Saflığı	10
1.1.4 Stereojenik Birim ve Kiral Bileşik Tipleri	10
1.1.5 Merkezi Kiral Karbon ve Silikon Bileşikleri	11
1.1.6 Merkezi Kiral Azot ve Fosfor Bileşikleri	13
1.1.7 Merkezi Kiral Kükürt Bileşikleri	15
1.1.8 Aksiyal Olarak Kiral Bileşikler	16
1.1.9 Birden Çok Stereojenik Birimi Olan Kiral Moleküller: Diastereomerler	19
1.1.10 Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Metotları	20
1.1.10.1 Polarimetrik Metotlar	20
1.1.10.2 Gaz Kromatografi Metotları	22
1.1.10.3 Sıvı Kromatografi Metotları (HPLC)	23
1.1.10.4 NMR Spektroskopisi	24
1.1.11 Kiral Bileşiklerin Oluşumu İçin Kaynaklar ve Stratejiler	25
1.1.11.1 Kiral Başlangıç Maddeleri	25

1.1.11.2	Aminoasitler ve Aminoalkoller	25
1.1.11.3	Hidroksiasitler.....	27
1.1.11.4	Alkoloidler ve Diğer Aminler.....	28
1.1.11.5	Terpenler.....	30
1.1.11.6	Karbonhidratlar	31
1.2	Kaliksarenlere Giriş	32
1.2.1	Kaliksarenlerin Tarihçesi.....	32
1.2.2	Kaliksarenlerin Sentezi.....	34
1.2.2.1	Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi.....	35
1.2.2.2	Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması	38
1.2.2.3	Asit Katalizli Kaliksaren Sentezi.....	40
1.2.3	Kaliksarenlerin Adlandırılması.....	40
1.2.4	Kaliksarenlerin Konformasyonları	42
1.2.5	Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması.....	45
1.2.5.1	Fenolik -OH Üzerinden Fonksiyonlandırma	46
1.2.5.2	Fenolik Birimlerin para Pozisyonu Üzerinden Fonksiyonlandırma	48
1.2.6	Kaliksarenlerin Bazı Özellikleri	51
1.2.7	Kiral Kaliksarenler.....	52
1.2.8	Kaliksarenlerin Kullanım Alanları.....	53
1.2.8.1	Enzim Mimik Katalizörü Olarak Kaliksarenler.....	53
1.2.8.2	Çevresel Atıklardan Ağır ve Değerli Metallerin Geri Kazanılması	55
1.2.8.3	Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması	57
1.2.8.4	Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler	62
1.2.8.5	Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler	64
2.	KAYNAK ARAŞTIRMASI	67
3.	MATERYAL VE METOT.....	76
3.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler.....	76
3.2.	Kullanılan Aletler	77
4.	DENEYSEL BÖLÜM.....	78

4.1. Kaliks[4]aren'in Mono ve Diamit Türevlerinin Sentezi.....	84
4.1.1. (1) Nolu Bileşik:	84
4.1.2. (2) ve (3) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:.....	84
4.1.3. (4), (14) ve (15) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:	85
4.1.3.1. (4) Nolu Bileşik İçin:	86
4.1.3.2. (14) Nolu Bileşik İçin:	86
4.1.3.3. (15) Nolu Bileşik İçin:	87
4.1.4. (16) Nolu Bileşik:	87
4.1.4.1. (16) Nolu Bileşik İçin:	88
4.1.5. (5), (6), (7), (8), (9) ve (10) Nolu Bileşikler İçin Genel Prosedür:.....	89
4.1.5.1. (5) Nolu Bileşik İçin:	90
4.1.5.2. (6) Nolu Bileşik İçin:	90
4.1.5.3. (7) Nolu Bileşik İçin :	91
4.1.5.4. (8) Nolu Bileşik İçin:	91
4.1.5.5. (9) Nolu Bileşik İçin:	92
4.1.5.6. (10) Nolu Bileşik İçin:	92
4.2. Diamit Türevlerinin İndirgenmesi	92
4.2.1. (11), (12) ve (13) Nolu Bileşikler İçin Genel Prosedür:	92
4.2.1.1. (11) Nolu Bileşik İçin:	93
4.2.1.2. (12) Nolu Bileşik İçin:	94
4.2.1.3. (13) Nolu Bileşik İçin:	94
4.3. ¹ H NMR Titrasyonu.....	95
4.3.1. (6a) Nolu Bileşik İçin:	95
4.3.2. (8a) Nolu Bileşik İçin:	96
5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	97
5.1. Kaliks[4]aren'in Amit Türevlerinin Sentezi	97
5.2. Sentezlenen Bazı Kaliks[4]aren Diamit Türevlerinin İndirgenmesi.....	101
5.3. Anyon Tanınma Çalışmaları	102
5.3.1 Kompleksleşme Çalışmaları	103
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	106

7. KAYNAKLAR	107
8. EKLER	114

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Propranolol'ün enantiyomerleri	2
Şekil 1.2. Kloroamfenikol'ün iki enantiyomeri.....	2
Şekil 1.3. Kirallık ve ayna görüntüsü	3
Şekil 1.4. Asimetrik bir ortamda enantiyomerlerin davranışının gösterimi	5
Şekil 1.5. Limonen bileşiğinin enantiyomerleri ve neden olduğu kokular.....	6
Şekil 1.6. Propranolol bileşiğinin enantiyomerleri ve ilaç olarak etkinlikleri.....	6
Şekil 1.7. Thalidomide bileşiğinin enantiyomerleri ve canlı vücudundaki etkisi	7
Şekil 1.8. Stereojenik birim tipine göre kiral bileşikler.....	11
Şekil 1.9. Kiral molekül örnekleri	12
Şekil 1.10. Yapısında izotop bulunduran kiral yapılar	12
Şekil 1.11. Zeytin sineği feromonu	13
Şekil 1.12. Merkezi kiral azot ve fosfor bileşikleri	14
Şekil 1.13. (+)-CAMP ve (-)-DIPAMP'nin hazırlanışını.....	15
Şekil 1.14. Merkezi kiral kükürt bileşikleri.....	16
Şekil 1.15. Aksiyal kiral bileşiklerden allenlerin yapısı.....	17
Şekil 1.16. Enantiyomerik olarak saf allenler ve erkek ağaç kabuğu böceği feromonun yapısı.....	17
Şekil 1.17. 4-alkil alkilidensikloheksan yapısı.....	18
Şekil 1.18. Gizlenmiş biariller, dinitro-diasit, 2,2-di süstitüe binaftil yapıları.....	18
Şekil 1.19. Enantiyomerik ve diastereomerik izomerler arasındaki ilişki.....	20
Şekil 1.20. Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini.....	22
Şekil 1.21. HPLC'de kullanılan kiral durgun fazlar.....	23
Şekil 1.22. Hacimli yan zincire sahip aminoasit örnekleri.....	26
Şekil 1.23. Bazı aminoalkol ve aminoasit yapıları	27
Şekil 1.24. Hidroksiasit örnekleri	28
Şekil 1.25. Alkoloid ve amin örnekleri.....	29
Şekil 1.26. Terpen örneklerinin yapısı.....	30
Şekil 1.27. Kiral karbonhidrat yapıları	31
Şekil 1.28. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)	33
Şekil 1.29. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[n]arenlerin model yapıları (n = 4,6,8).....	33

Şekil 1.30. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri.....	34
Şekil 1.31. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi	38
Şekil 1.32. Formaldehit ve <i>p</i> -substitüe fenolün baz katalizli reaksiyon sonucunda hidroksimetil fenolü oluşturması ve ardından diarilmetil bileşiklerinin oluşumu .	39
Şekil 1.33. Lineer tetramer	39
Şekil 1.34. <i>p</i> -alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması	41
Şekil 1.35. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]aren'in konformasyonları ve ¹ H NMR spektrumları	44
Şekil 1.36. <i>p</i> -alkilkaliks[4]aren'in silindir şekli	45
Şekil 1.37. Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi.....	46
Şekil 1.38. Kaliks[4]aren'in seçici olarak fonksiyonlandırılması	48
Şekil 1.39. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]aren'in lower rim ve upper rim üzerinden fonksiyonlandırılması.....	50
Şekil 1.40. Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler.....	53
Şekil 1.41. Enzim-mimik katalizör olarak kaliksaren türevlerinin kullanılması.....	55
Şekil 1.42. Kaliksaren bazlı bifonksiyonel reseptör	56
Şekil 1.43. <i>p</i> -allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi (73) ve (<i>S</i>)-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi (74)	58
Şekil 1.44. Fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri	59
Şekil 1.45. Optikçe aktif α , β -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler.....	60
Şekil 1.46. NMR spektrumları (a) 76a (5mM); (b) 76a (5mM) ve 77a (20mM) kompleksi; (c) 76a (5mM) ve 77a (92mM) kompleksi; (d) 76b (5mM); (e) 77b (5mM); (f) 76b (5mM) ve 77b (5mM) kompleksi.....	61
Şekil 1.47. Zirkonyum-BINOL lewis asitinin (78) hazırlanması	62
Şekil 1.48. Zirkonyum-BINOL katalizörünün kaliksaren ilavesiyle aktive edilmesi	63
Şekil 1.49. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu.....	63
Şekil 1.50. <i>p-tert</i> -bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı.	64
Şekil 1.51. Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı	65
Şekil 2.1. Kaliks[4]arenin lower riminde amit ve upper riminde Schiff bazı zinciri içeren türevi.....	67
Şekil 2.2. α , β -amino alkol grupları bağlı kaliks[4]aren türevleri ile 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin ¹ H NMR spektrumu	68

Şekil 2.3. Kaliks[4](azoksa)crown-7 türevleri	69
Şekil 2.4. Kaliks[6]arenin kiral türevleri	70
Şekil 2.5. Kiral amino diol sentezi	71
Şekil 2.6. p-ter-bütikaliks[4]aren kiral azacrown türevlerinin sentez şeması	72
Şekil 2.7. (a) Rasemik mandelik asit bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu (10 mM); (b) host 13 ; (c) host 15 ; (d),(e) host 13 ve 15 ile rasemik mandelik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM) CDCl ₃ içerisinde 25 °C' de	73
Şekil 2.8. (a) Rasemik dibenzoiltartarik asit bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu (10 mM); (b) host 13 ; (c) host 15 ; (d),(e) host 13 ve 15 ile rasemik dibenzoiltartarik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM) CDCl ₃ içerisinde 25 °C' de	74
Şekil 4.1. Asit klorür türevlerinin sentez şeması	78
Şekil 4.2. P-ter-butil Kaliks[4]aren diamit türevinin sentez şeması	79
Şekil 4.3. Kaliks[4]aren diamit türevlerinin sentez şeması	80
Şekil 4.4. Kaliks[4]aren quarterner amonyum tuzlarının sentez şeması	81
Şekil 4.5. Kaliks[4]aren diamit türevlerinin indirgenmesi	82
Şekil 4.6. Kaliks[4]aren mono amit türevlerinin sentez şeması	83
Şekil 5.1. Sentezlenen asit klorür türevleri	97
Şekil 5.2. Sentezlenen bazı p-ter-bütıl kaliks[4]aren türevleri	98
Şekil 5.3. Kaliks[4]aren diamit türevlerinin sentezi	99
Şekil 5.4. Sentezlenen kaliks[4]aren mono amit türevi	100
Şekil 5.5. Amit türevlerinin indirgenmesinden elde edilen bileşikler	102
Şekil 5.6. 6a ve 8a bileşikleri için H ₂ PO ₄ ⁻ eklenmesiyle elde edilen ¹ H NMR titrasyon eğrileri (1:1 CDCl ₃ :DMSO- <i>d</i> ₆) (■: 8a , ◆: 6a)	104
Şekil 5.7. 6a nolu reseptörle H ₂ PO ₄ ⁻ in kompleksleşmesine ait Job plot grafiği.....	105

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1.1. Kaliks[4]aren'in Ar-CH ₂ -Ar protanlarının ¹ H NMR spektrumları	43
Çizelge 1.2. 298 K'de kaliksaren çinko kompleksli yapının org. mol. ile DMF ve sudaki oluşum sabitleri.....	54
Çizelge 2.1. Dikromatın 1 ve 2 ligandlarıyla farklı pH larda ekstraksiyon yüzdeleri ^a	68
Çizelge 2.2. Amino asit metilesterlerinin 6 ve 7 ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri ^a	70
Çizelge 2.3. Aminoalkollerin 6 ve 7 ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri ^a	71
Çizelge 5.1. Kompleksleşme sabitleri (¹ H NMR, CDCl ₃ :DMSO-d ₆ , 25 °C, 400 MHz)	103

EK LİSTESİ

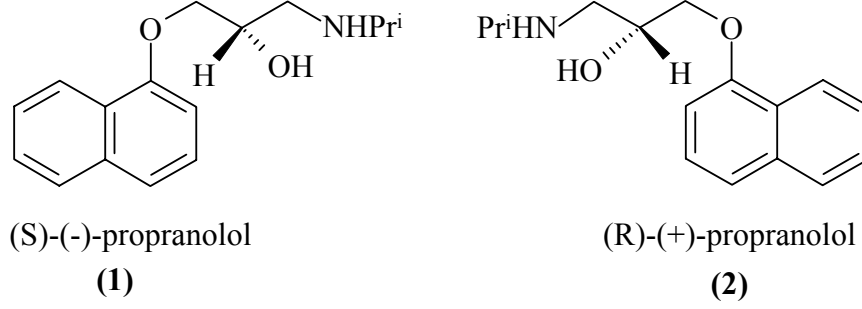
EK-1. (4) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	115
EK-2. (5) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	116
EK-3. (6) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	117
EK-4. (7) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	118
EK-5. (9) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	119
EK-6. (10) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	120
EK-7. (11) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	121
EK-8. (12) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	122
EK-9. (13) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	123
EK-10. (14) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	124
EK-11. (15) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	125
EK-12. (16) nolu bileşiğin ^1H .NMR spektrumu.....	126
EK-13. (4) nolu bileşiğin ^{13}C . NMR spektrumu.....	127
EK-14. (5) nolu bileşiğin ^{13}C . NMR spektrumu.....	128
EK-15. (16) nolu bileşiğin ^{13}C . NMR spektrumu.....	129

1. GİRİŞ

1.1 Genel Bilgiler

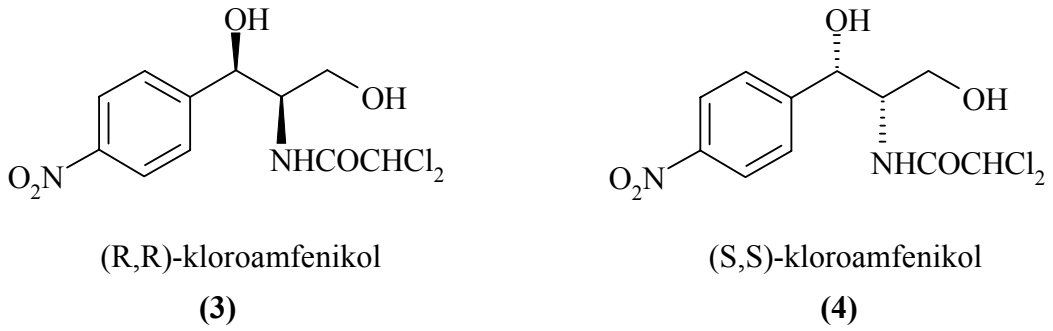
Vücudumuzdaki birçok hayati molekül optikçe aktif, diğer bir deyişle de asimetriktir. Enzimlerin vücuttaki fonksiyonlarının seçiciliğini sağlayan faktör de yine asimetriktir. Yani canlı sistemlerindeki biyolojik makromoleküllerin yapımında kullanılan çoğu önemli yapı taşları sadece tek bir enantiyomerik yapıdadır. Bu yüzden günümüzde enantiyomerik olarak saf ilaçlara, besin katkı maddelerine ve tarımda kullanılan kimyasallara olan ihtiyaç her geçen gün daha da artmaktadır. Özellikle ilaç endüstrisinde karşı karşıya kalınan en büyük problemlerden biri, ilaç hammaddesinde istenmeyen enantiyomerlerin bulunmasıdır. Tek enantiyomerden oluşan ilaçların ya çok az ya da hiç yan etkilerinin olmaması da etken maddelerin tek izomerlerinin elde edilmesine olan ilgiyi artırmaktadır. 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 (S)-(-)-propranolol (**1**) 1960'larda kalp hastalığının tedavisi için β -bloker olarak tanımlanmıştır. Ancak enantiyomeri (R)-(+)-propranolol (**2**) gebelik önleyici olarak etki eder (Şekil 1.1). Bu nedenle klinik kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir.

Şekil 1.1. Propranolol'ün enantiyomerleri



Diğer bir örnek ise kiral bir bileşik olan kloroamfenikol'dür (Şekil 1.2). (R,R)-kloroamfenikol **(3)** antibakteriyel özellik gösterirken, (S,S)-kloroamfenikol **(4)** inaktif özellik göstermektedir. Bu gibi ilaçların rasemik olarak vücuda alınmasında gereken birim miktardaki etken maddeyi karşılamak için iki kat rasemik karışımdan almak gerekmektedir. Ayrıca başlangıç maddeleri ve kaynakların yarısı boşa harcıdığı için bu ekonomik açıdan istenmeyen bir durumdur. Bu nedenlerden dolayı tek bir enantiyomer her zaman için rasemik karışıma göre daha fazla biyolojik aktivite gösterir.

Şekil 1.2. Kloroamfenikol'ün iki enantiyomeri

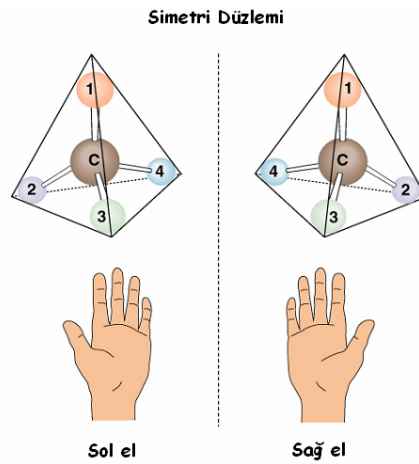


Tüm bu nedenlerden dolayı yeni asimetrik sentez metotlarının geliştirilmesine duyulan ihtiyaç artmıştır ve son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır.

1.1.1 Kirallık ve Optikçe Aktiflik

Kirallık (asimetriklik); üç boyutlu nesnelerin temel simetri özelliğidir. Eğer herhangi bir nesne ayna görüntüsü ile çakışmıyorsa kiral olduğu söylenebilir. Kimyasal anlamda kirallık moleküllerin üç boyutlu yapısına uygulanmaktadır. Bir bileşikte bulunan sp^3 hibritleşmesi yapmış olan herhangi bir karbon atomuna (veya tetrahedral yapıda olan Si, N, P, S gibi atomlar) dört farklı grup bağlıysa bu bileşiğe kiral (asimetrik) denir (Şekil 1.3). Birçok bileşik; molekül yapıları tamamen aynı, fakat ayna görüntülerinden kaynaklanan, atomların uzaydaki dizilişleri farklı olan iki farklı şekilde elde edilebilirler. Kiral bileşikler molekül içi simetri düzlemi içermediğinden asimetrik moleküller olup ayna görüntüsü birbiriyle üst üste çakışmayan iki konfigürasyon izomerine sahiptirler. Meydana gelen bu iki izomer, enantiyomerler olarak adlandırılır ve birbirleri ile enantiyomerik oldukları söylenir.

Şekil 1.3. Kirallık ve ayna görüntüsü

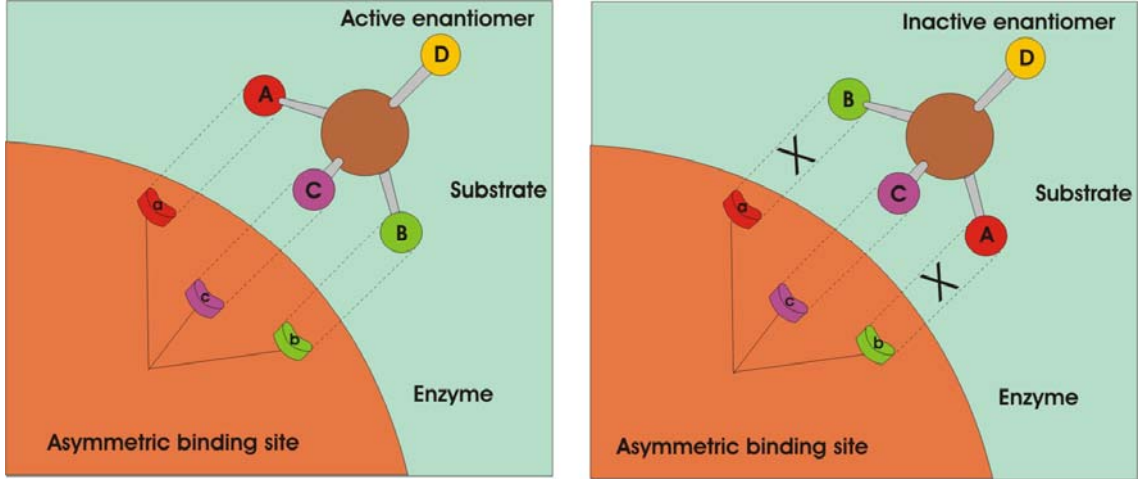


Enantiyomerler, aynı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir. Örneğin aynı erime noktası, çözünürlük, kromatografik alıkonma zamanı ve IR, NMR gibi spektroskopik özelliklere sahiptirler. Normal kromatografik ve spektroskopik analiz metotları dışardan asimetric bir etkinin uygulanmasıyla değişir. Bu durumda enantiyomerler birbirinden farklı olarak hareket eder ve analizleri mümkün olabilir.

Enantiyomerleri birbirinden ayıran tek bir özellik vardır. Bu da düzlem polarize ışığın düzlemini değiştirme yönüdür. Optikçe aktiflik olayı enantiyomerlerin adlandırılmasının temelini oluşturur. Buna göre düzlem polarize ışığın düzlemini saat yönünde çeviren alanin ($[\alpha]_D = +14,6$ $c = 1$ $5M$ HCl); (+)-alanin olarak adlandırılırken aynı şartlar altında tam zıt ve eşdeğerde çevireni ise ($[\alpha]_D = -14,6$) (-)-alanin olarak adlandırılır. Enantiyomerlerin karışımında bulunan her bir maddenin tek tek çevirme açıları toplandığı zaman enantiyomerik kompozisyon ortaya çıkarılır.

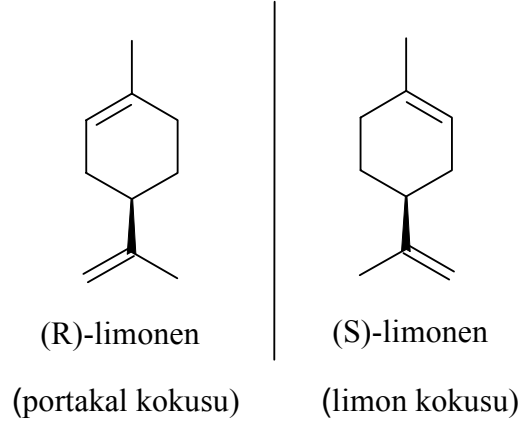
Canlı organizmalarda bulunan kimyasal yapılar genellikle tek bir enantiyomerik formda bulunurlar. Örneğin; amino asitler L- formunda şekerler ise D-formundadır. Kiral bir molekülün; örneğin bir ilacın enantiyomerleri kiral olmayan bir ortamda aynı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir. Kiral bir ortamda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

Şekil 1.4. Asimetrik bir ortamda enantiyomerlerin davranışının gösterimi



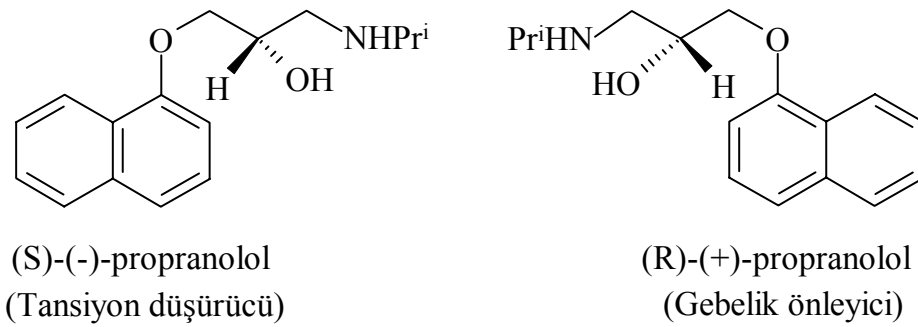
Herhangi bir ilacın iki enantiyomeri arasındaki davranış farkı şekil 1.4.'de gösterildiği gibi kiral bir ilaç ile kiral bağlanma bölgesi arasındaki etkileşme kullanılarak açıklanabilir. Bu durumda enantiyomerlerden birisi biyolojik olarak aktif diğeri ise aktif değildir. İlacın A, B ve C ile gösterilen kısımları bağlanma bölgesindeki a, b ve c kısımları ile etkileşmelidir. 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. Bu iki kokuyu birbirinden ayırabilme yeteneğimiz nazal reseptörlerin kiral moleküllerden oluşması ve her iki enantiyomer ile farklı şekilde etkileşmesinden kaynaklanmaktadır.

Şekil 1.5. Limonen bileşiğinin enantiyomerleri ve neden olduğu kokular



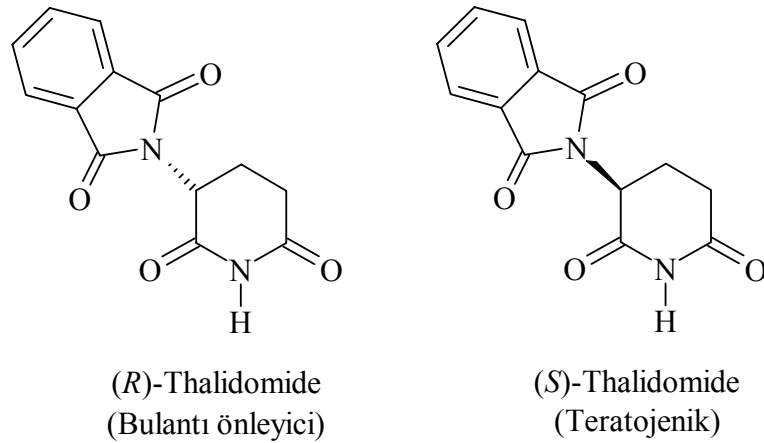
Benzer bir örnek ise Propranolol molekülüdür. 1960'lı yıllarda geliştirilen ilk başarılı β -bloker olan bu yapı yüksek tansiyonun tedavisinde kullanılmıştır. Ancak ilacı kullanan hasta bayanların hamile kalamadığı belirlenmiş; her iki enantiyomer birbirinden ayrılarak, (S)-(-)-propranololun β -bloker olarak, (R)-(+)-propranololun ise gebelik önleyici olarak etki ettiği belirlenmiştir (Şekil 1.6.). Bu nedenle klinik kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir. (S)-(-)-Propranolol, AstraZeneca tarafından Inderal ticari ismiyle tansiyon düşürücü olarak pazarlanmaktadır.

Şekil 1.6. Propranolol bileşiğinin enantiyomerleri ve ilaç olarak etkinlikleri



Thalidomide ise 1950' li yıllarda hamile bayanlarda sabahları oluşan bulantıyı önlemek amacıyla geliştirilen bir ilaçtır. Rasemik karışım şeklinde kullanılan thalidomide bulantıyı önlerken doğan çocukların sakat olmasına neden olmuştur. Bunun nedeni (R)-enantiyomeri bulantı önleyici etki gösterirken, (S)-enantiyomerinin teratogenic etki göstermesidir. Hatta saf (R) enantiyomer kullanıldığı zaman bile problemlerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Çünkü metabolik şartlar altında her iki enantiyomer birbirine dönüşebilmektedir. Dünya, kullanımdan kaldırılan thalidomide'in miras bıraktığı 10.000 civarındaki thalidomide bebekle (thalidomide babies) yaşamayı ve onların yaşam kalitesini nasıl artırabileceğini düşünmektedir.

Şekil 1.7. Thalidomide bileşiğinin enantiyomerleri ve canlı vücudundaki etkisi



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

rasemik karışım yerine tek enantiyomer içeren ilaçlar kullanıldığında daha mükemmel sonuçlar elde edilebilir

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

Son yıllarda, kiral tanınma ve ayrılma çalışmaları bilim insanlarının dikkatlerini çekmektedir. Kiral tanınma ve ayrılma için literatürde yaygın olarak iki metot kullanılmaktadır. Bu metotlar UV-Vis ve NMR teknikleri olup hangisinin uygulanacağı maddelerin fiziksel özelliklerine ve konuk-ev sahibi ilişkisine bağlı olarak tercih edilmektedirler.

Ayrıca optikçe aktif yapıların katalizör olarak kullanılması, enantiyomerlerin ayrı ayrı sentezinde kullanılan başlıca yöntemdir. Katalizör olarak kullanılacak bileşiğin yapısındaki asimetric merkez, sentezlenecek bileşiğe enantiyo seçici olarak etki gösterecek ve böylelikle istenilen yapı daha yüksek bir enantiyomerik fazlalıkla (enantiomeric excess) elde edilecektir. Özellikle sentezlenen böyle bir kiral katalizör birçok sentetik transformasyonda uygulama alanı bulacaktır. Son birkaç yılda kiral katalizörlerin; epoksidasyon, aldol reaksiyonları, imin indirgenmesi veya açillenmesi, Michael katılması, Azo-Henry ve Faz Transfer prosesleri gibi konularda kullanımı hız kazanmıştır.

1.1.2 Enantiyomerlerin Seçici Sentezi

Asimetrik sentez, kiral olmayan bir birimin bir substrat molekülle kiral bir moleküle dönüştürülmesi ve bu dönüşümde muhtemel izomerlerin eşit olmayan miktarda oluşumunu sağlayan bir sentez şekli olarak tanımlanabilir. En basit örnek olarak, kiral olmayan bir substrat sadece bir asimetrik merkez taşıyan kiral bir ürünün iki enantiyomerinin eşit olmayan karışımına dönüştürülür. Amaç istenen enantiyomerin mümkün olan en yüksek oranını elde etmektir ki bu da enantiyoselektifliği maksimuma ulaştırmaktır.

Enantiyoselektifliğin derecesi genel olarak enantiyomerik aşırılık (e.e.) ile ifade edilir. Burada enantiyomerlerin oranı yüzde olarak ifade edilir. Eğer 90:10 gibi bir oranda elde edilirse enantiyomerik aşırılık %80'dir. Benzer şekilde %90'lık bir e.e., enantiyomerler arasındaki oranın 95:5 olduğunun ifadesidir. Enantiyomerik oran yerine bütün durumlarda enantiyomerik aşırılık terimini kullanmanın nedeni doğrudan doğruya optikçe saflığı ifade etmesidir. %100 e.e.'li bir madde enantiyomerik olarak saf bileşiktir ve homokiral terimi kullanılabilir ama çok popüler değildir. e.e.'nin %100 olduğu bir ürünü veren reaksiyon "enantiyospesifik" olarak adlandırılır. Çünkü bu ideal bir durumu ifade eder ve pratikte enantiyoselektif terimi kullanılır. %0'lık e.e. enantiyomerlerin 1:1 karışımını ifade eder ve (\pm) terimiyle gösterilir. Kiral bir bileşikte reaksiyon esnasında asimetrik merkez yok edilir ve ardından rastgele yeniden oluşturulursa e.e. düşmeye başlar ve sonuçta sıfıra ulaşır. Bu da "rasemleşme" olarak tanımlanır. Rasemik bir bileşikte bile her bir molekül bireysel olarak kiraldır ve enantiyoselektif bir reaksiyondan üretmek için kiral-nonrasemik terimi ile ifade edilir.

Sonuç olarak saf bir enantiyomerin ve rasematın çözünürlüklerinin eşit olması gerekli değildir. Katı bir rasemik bileşik için gerçekleştirilen kristallendirmede yine rasemik kristal elde edilir. Bazı durumlarda her bir enantiyomerin kristalleri birbirinden ayrılabilir. Kristallendirme esnasında ortamdan sürekli kristal çekilerek e.e. oranı artırılabilir. Ama enantiyomer ya da rasemat kristallendirme ile ayrılabilir. Bu olaya "enantiyomerik zenginleştirme" denir. Bazı durumlarda çok kullanışlı olan

bu metot ile %60, %80'lik e.e.'ler yakalanabilir. Asimetrik sentez sonrasında ise bir ya da iki kristallendirme sonucunda %95'lik e.e.'lere ulaşılabilir.

1.1.3 Doğal Bileşiklerin Enantiyomerik Saflığı

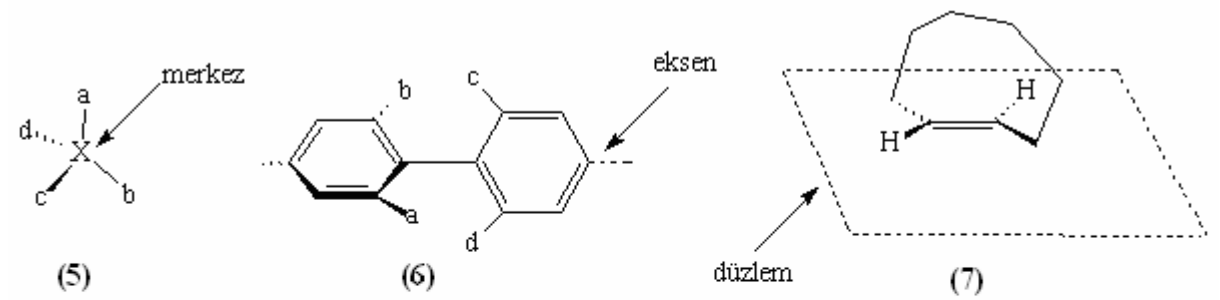
1960'lı yıllarda başlayan ve polarimetrik olmayan, doğrudan e.e.'nin belirlenmesine dayanan metotların geliştirilmesine kadar, doğal olarak meydana gelen bir çok kiral bileşiğin içerdiği enantiyomerik oran hakkında tam bir belirleme yolu yoktur. Genellikle defalarca gerçekleştirilen enantiyomerik zenginleştirmeden sonra en yüksek optikçe çevirmenin elde edildiğine inanılırdı ve bu da çoğunlukla resolution ile gerçekleştirilirdi. Eğer değişik yollardan elde edilen kiral bir yapı örneği aynı maksimum çevirmeyi gösterirse o yapının saf olduğu düşünülürdü. Bu bilgilere karşın genellikle doğal kaynaklardan elde edilen bütün bileşiklerin enantiyomerik olarak saf olduğuna inanılırdı. Bütün bunlar şu anda bile geçerli olmasına rağmen, bunun dışında kalan bazı noktalar vardır. Doğal bileşiklerin son zamanlarda gerçekleştirilen pek çok total sentezle elde edilen ürünlerin optikçe çevirme açısı değerlerinin daha önceden enantiyomerik olarak saf olduğu düşünülen doğal materyallerden daha büyük olduğu görülmüştür.

1.1.4 Stereojenik Birim ve Kiral Bileşik Tipleri

Stereoizomerlerin var olduğu bir molekül içindeki bir birim, stereojenik birim olarak adlandırılır. Pek çok kiral molekülün asimetrikliği bir ya da daha çok stereojenik birimin varlığından kaynaklanır. Fakat stereojenik bir birimin olması asimetriklik için tek başına yeterli değildir. Asimetriklik için molekül mutlaka ayna görüntüsü ile çakışmamalıdır. Basit kiral moleküller stereojenik birim tipine göre 3 gruba ayrılırlar (Şekil 1.8). Bunlar; merkezi, aksiyal ve düzlemseldir. Merkezi kiral molekül; atom ya da grupların stereojenik merkezdeki düzenlenmelerinden kaynaklanan asimetrikliktir. (5) nolu bileşik bu gruba ait bir örnektir ve bu kiral moleküllerin en genel grubunu gösterir. Aksiyal kiral moleküldeki asimetriklik ise;

atom ve grupların stereojenik eksene göre düzenlenmelerine dayanır. (6) nolu biaril bileşiği bu gruba ait bir örnektir ve oldukça fazla kullanılır. Son grup ise düzlemsel asimetrikliktir. Bu durumda da atom ve gruplar stereojenik düzleme göre düzenlenmişlerdir ve (E)-siklookten (7) de görülmektedir.

Şekil 1.8. Stereojenik birim tipine göre kiral bileşikler

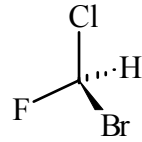


1.1.5 Merkezi Kiral Karbon ve Silikon Bileşikleri

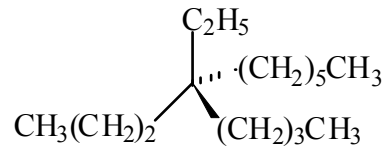
Kiral bileşiklerin büyük bir çoğunluğu kiral merkezlidir ve bir ya da daha çok stereojenik karbon taşırlar. En basit kiral moleküllerden biri (8) nolu bileşiktir ve son zamanlarda enantiyomerik olarak saf elde edilen bu bileşiğin çevirme açısı $[\alpha]_D = +1.6^\circ$ dir. Bu bizi optikçe aktifliğin ilginç bir özelliğine götürür. Bu da çevirmenin büyüklüğünün yapıda bulunan ve ışıkla iç ilişkide bulunan kromoforların varlığına bağlı olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle doymuş hidrokarbonlar gibi tamamen polarize olmayan kiral moleküller ölçülemeyecek kadar küçük $[\alpha]$ gösterirler. Örneğin enantiyomerik saf hidrokarbon (9) 1959'da Wynberg tarafından

hazırlandı ve tahminen açının ≈ 0.00002 olduğu bulundu. Fakat bu herhangi bir polarimetre ile belirlenemedi.

Şekil 1.9. Kiral molekül örnekleri



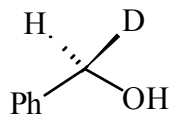
(8)



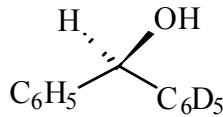
(9)

Küçük çevirmeler diğer bir grup kiral bileşiklerde de görülmüştür. Bunlar yapısında izotop bulunduran kiral yapılarıdır. Kiral benzil alkol (10) ve difenil metanol (11)'ün her ikisi de saf enantiyomerler olarak elde edildi ve çevirme açıları $+0.7^\circ$ ve -1.0° olarak bulundu.

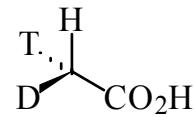
Şekil 1.10. Yapısında izotop bulunduran kiral yapılar



(10)



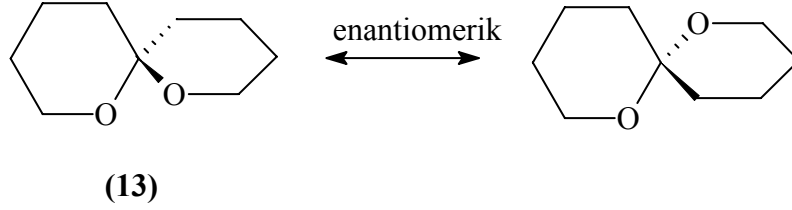
(11)



(12)

Asetik asit (12) ise hidrojenin her üç izotopundan dolayı kiraldır. Arigoni tarafından hazırlanmış ve biyosentetik olarak enzimatik stereoselektifliği açıklamak için kullanılmıştır. İki halkanın birbirine bitişik olduğu spiro bileşikler de kiraldır. Buna ait örnek ise, zeytin sineği feromonudur (13).

Şekil 1.11. Zeytin sineği feromonu

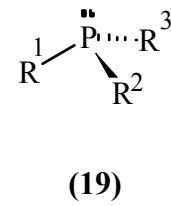
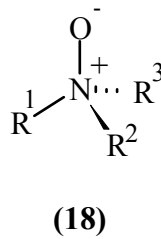
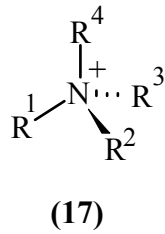
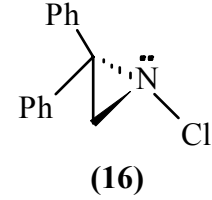
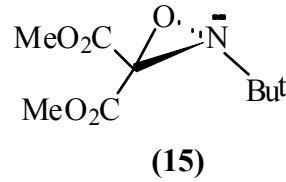
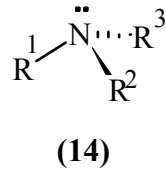


Silikon bileşikleri de tetrahedral silisyum atomlarının etrafında kiraldır. Fakat bununla ilgili çok az çalışma vardır.

1.1.6 Merkezi Kiral Azot ve Fosfor Bileşikleri

Simetrik olmayan dallanmış aminler (14) potansiyel olarak kiraldır. Çünkü üç grup yalancı tetrahedral yapıdadır. Ortaklanmamış elektron çifti vardır. Normal şartlar altında azot merkezinde hızlı bir dönüşüm (rasemleşme) vardır ve bu da enantiyomerlerin ayrılmasını engeller. Ancak elektron çekici grupları bulunduran küçük halkalarda azot bulunduran bu gibi özel durumlarda elde edilen bileşikler, azotun konumundan dolayı kiraldır. Örnekler (15) ve (16) nolu bileşiklerin çevirme açıları $+75^\circ$ ve -284° dir.

Şekil 1.12. Merkezi kiral azot ve fosfor bileşikleri

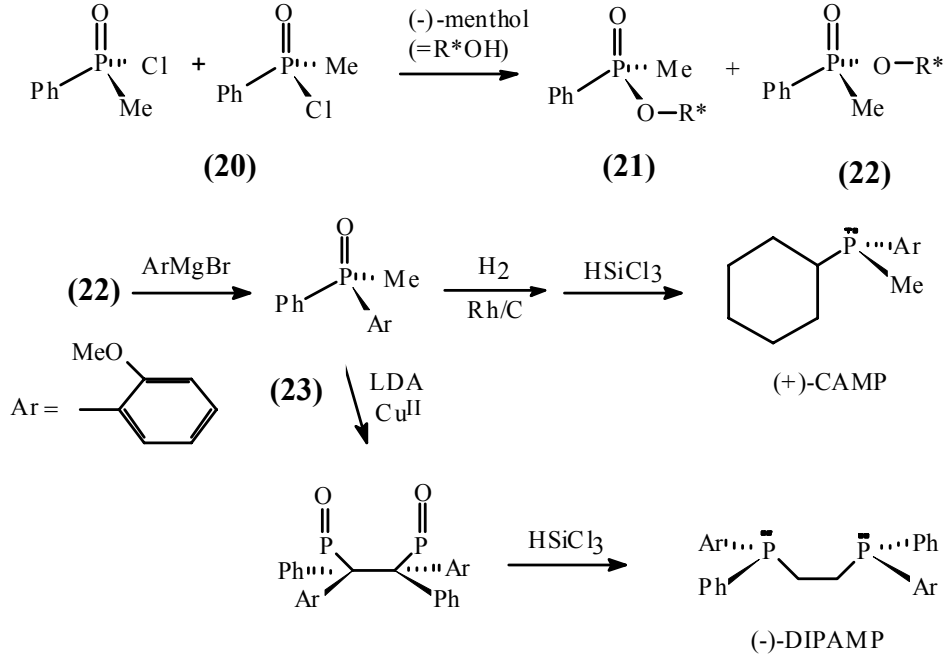


Kuarterner amonyum tuzları (17) ve tersiyer amin oksitler (18), ortaklanmamış elektron çifti bir elektrofile bağlı ise potansiyel olarak kiraldir.

Aminlerin aksine fosfinlerdeki yapı dönüşümü oda sıcaklığında çok azdır ve fosfinler (19) iyi bilinen bir kiral bileşik sınıfını oluştururlar. Özellikle geçiş metalleriyle gerçekleşen asimetrik sentezlerde ligand olarak değerlidirler.

Aşağıdaki örnek (+)-CAMP ve (-)-DIPAMP'nin hazırlanışını gösterir. Rasemik başlangıç maddesi (20) ilk önce enantiomerik saf (-)-mentolün reaksiyonuyla ayrılarak sülfonat esterlerin karışımı (21) ve (22)'yi verir. Bunlar (22)'nin saf izomerini vermek üzere ayrılır ve sonra o-anisilMgBr ile reaksiyona girer. Konfigürasyon dönüşümü görülür ve enantiyomerik saf fosfin oksit (23) elde edilir. (23)'deki fenil halkasının seçimli hidrojenasyonu ve onu takip eden fosfor üzerindeki konfigürasyon dönüşümü ile (+)-CAMP'ı verir. Metil grubu içinde oksidatif çiftleşme olur ve deoksijenasyon gerçekleşir, tekrar dönüşüm ile (-)-DIPAMP elde edilir.

Şekil 1.13. (+)-CAMP ve (-)-DIPAMP'nin hazırlanışını

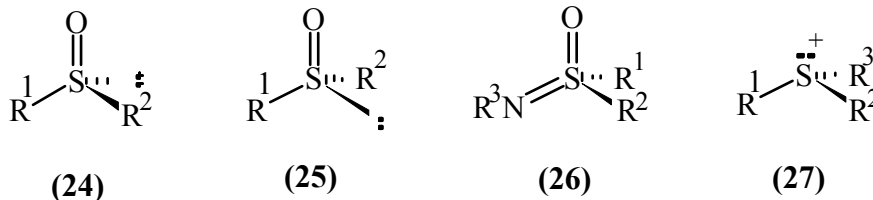


Kiral fosfinlerin sentezinde gösterildiği gibi diğer iki tip fosfor bileşikleri fosfinat ester **(22)** ve fosfin oksit **(23)**'tir. Gerçekte tetrahedral merkeze 4 farklı grubun bağlanmasıyla tetrakoordine olmuş fosfor bileşikleri kiraldır.

1.1.7 Merkezi Kiral Kükürt Bileşikleri

Kiral kükürt bileşiklerinin en önemli sınıfı sülfoksitlerdir. Ortaklanmamış elektron çiftlerinin var olması sonucu kükürt üzerindeki stereokimya piramidaldır ve genel olarak moleküller **(24)** ve **(25)** nolu bileşiklerdir. **(24)** ve **(25)** birbirinin enantiyomeridir. Sülfoksitler asimetric sentezde oldukça büyük önem taşırlar ve fosfinler gibi yapılar genellikle enantiyomerik olarak saf bir şekilde resolution ile elde edilir.

Şekil 1.14. Merkezi kiral kükürt bileşikleri

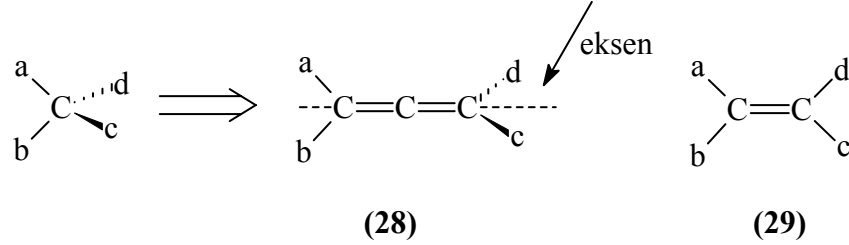


Eğer (24) ve (25) nolu bileşiklerde olduğu gibi ortaklanmamış e^- çifti çift bağlı oksijen ile yer değiştirirse elde edilen sülfon kiral değildir. Bunun yerine N ile çift bağ oluşturulursa diğer bir tip kiral kükürt bileşiği elde edilir. Sülfoksimin adı verilen (26) nolu bileşik asimetrik sentezlerde kullanılmaktadır. Sülfonyum tuzları da (27) potansiyel olarak kiraldır.

1.1.8 Aksiyal Olarak Kiral Bileşikler

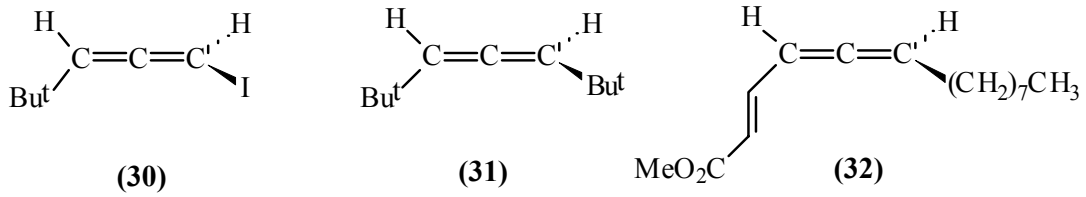
İncelenecek olan aksiyal kiral bileşiklerin en önemli iki sınıfı allenler ve gizli biarillerdir. İlk bakışta bir allen (28) dörtyüzlü gibi geriliyor olabilir. Dörtyüzlüde olduğu gibi düzlemler aC_b ve cC_d birbirine açıktır ve sonuçta allenlerin genel tipi kiraldır (28). Bu alkenlere (29) zıttır. Çünkü burada E – Z izomerisi vardır. Gerçekte bunlar tüm bileşik serilerinin ilk üyesidir, kümülenlerdir. Çift sayılı karbon atomlarıyla bunlar E – Z izomerisi gösterirken tek sayılı karbon atomları kümüle olmuşsa potansiyel olarak kiraldır. Tetrahedral bir molekülden allene taşınma daha fazla bir öneme sahiptir: C_3 dönüşsel simetri elementinin tetrahedral şekli kalır ve bu tüm dört grup a-d'nin artık farklı olması anlamına gelir.

Şekil 1.15. Aksiyal kiral bileşiklerden allenlerin yapısı



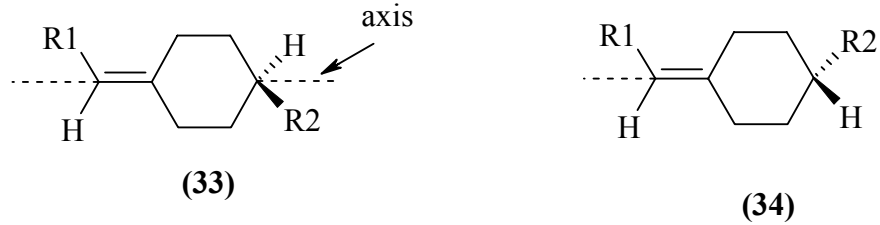
Bu birbirinden farklı olan çift için yeterlidir. Örnekler enantiyomerik olarak saf allenler **(30)** ve **(31)** ile sağlanır ki bunların çevirme açıları -314° ve -124° 'dir. Allen fonksiyonu da doğal bileşiklerde ara sıra bulunabilir ve erkek ağaç kabuğu böceği feromonudur. *Acanthoscelides obtectus* $[\alpha]_D = -176^\circ$ olan enantiyomerinin **(32)** %74 e.e. siyle bulunmaktadır.

Şekil 1.16. Enantiyomerik olarak saf allenler ve erkek ağaç kabuğu böceği feromonunun yapısı



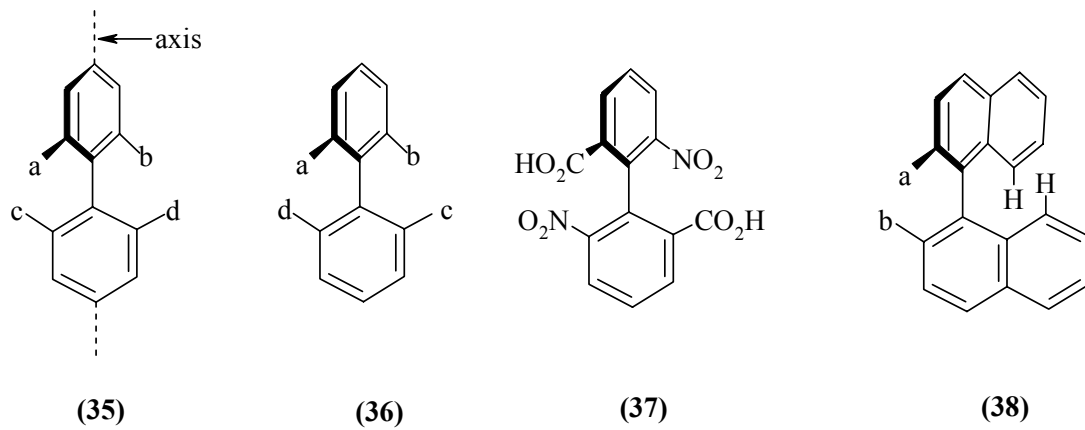
Aksiyal olarak kiral moleküllerin bir örneği de 4-alkil alkilidensikloheksan **(33)**'dir ki bu bileşik halka içinde yayılan bir çift bağla allende olduğu gibi görülür. Bu tip bileşikler çalışılmaktadır ve y^a alken fonksiyonunun E – Z izomerizasyonu veya tetrahedral bir merkezde dönüşümüyle zıt enantiyomerine **(34)** dönüşebilir.

Şekil 1.17. 4-alkil alkilidensikloheksan yapısı



Gizlenmiş biariller C–C tek bağının etrafında gizlenmeleri yüzünden asimetrikliğin farklı bir tipinin örnekleridir. (35) nolu bileşik gibi bir bileşikte o-substituentler yeterince büyüktür ve birbiri ile yer değiştiremez. (35) ve enantiomeri (36)'nin iki formu vardır; bunlar birbirine dönüşemez.

Şekil 1.18. Gizlenmiş biariller, dinitro-diasit, 2.2-di süstitüe binaftil yapıları



Gerçekte halkalar birbirine açılıdır ve a-d grupları boşlukta tetrahedral düzenlenmesi alırlar. Allenlere gelince birbirinden farklı olan tüm dört gruba artık ihtiyaç göstermez. Buna örnek olarak dinitro-diasit (37) verilebilir.

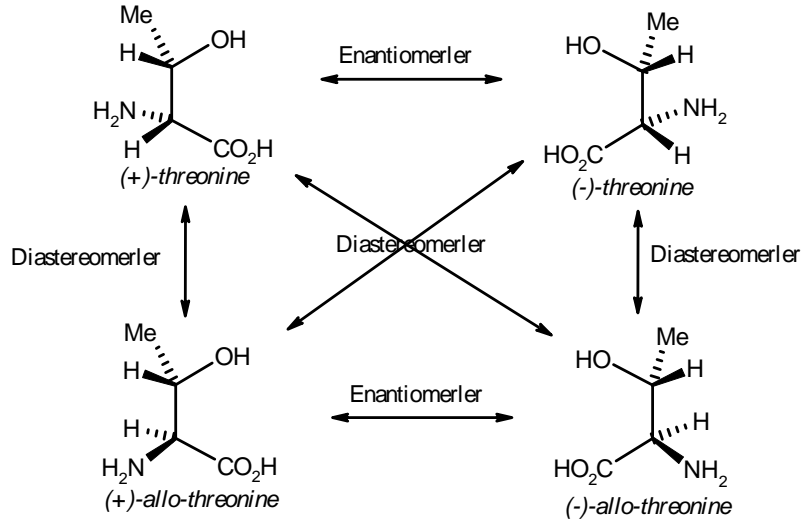
Bu gibi kiral bileşiklerin enantiyomerleri prensipte herhangi bir kovalent bağ kırılmaksızın birbirine dönüşebilir ve konformasyonel asimetriklik veya

atropizomerizm olduğu söylenir, enantiyomerler atropizomer olarak adlandırılır. 2.2-di sübtitüe binaftiller (**38**) her bir naftalin çekirdeğinin 8 pozisyonundaki hidrojen atomlarının sterik engeli yüzünden atropizomerizmin başka bir örneğidir.

1.1.9 Birden Çok Stereojenik Birimi Olan Kiral Moleküller: Diastereomerler

Kiral bir bileşik bir tane stereojenik birim taşıyorsa muhtemel izomer sayısı ikidir. Bunlar (+) ve (-) enantiyomerlerdir. Eğer yapı n tane stereojenik birim taşıyorsa muhtemel izomer sayısı 2^n dir. Bu izomerlerden herhangi ikisini karşılaştırdığımız zaman bunlar birbirinin ayna görüntüsü olabilirler. Bu durumda birbirlerinin enantiyomerleridir. Ayna görüntüsü değilse diastereomer olarak adlandırılırlar. Örnek olarak amino asit tireoninin muhtemel dört stereoizomeri gösterilebilir. Birbirinin enantiyomeri olan bileşikler aynı fiziksel ve kimyasal özellikleri gösterirler. Optikçe çevirme açıları eşit ve zıttır. Diastereoizomerler ise birbirlerinden oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir ve optikçe çevirme açıları birbirinden farklıdır. Bu özellik kirale bileşiklerin rezolüsyonunun temelini oluşturur. Bu işlemde rasemik bir karışım enantiyomerik olarak saf bir bileşikle reaksiyona sokulur ve iki diastereoizomerin karışımı elde edilir. Bunlar birbirinden kristallendirme ve kromatografik metotlarla ayrılabilir. Sonuç olarak farklı özelliklerinden dolayı elde edilen başlangıç maddesinin enantiyomerleri elde edilir (Şekil 1.19).

Şekil 1.19. Enantiyomerik ve diastereomerik izomerler arasındaki ilişki



Diğer bir önemli uygulama diastreoizomerlerin özelliklerini değiştirerek (enantiyomerik saf bir bileşik ile tepkimeye sokarak) ve bunu takip eden kromatografik ya da NMR analizleri ile e.e.'nin belirlenmesidir. Enantiyomerler normal olarak aynı ismi taşırlar. Aralarındaki tek farklılık (+) ve (-) işaretleridir. Diastreoizomerler ise farklı isimler taşırlar. Örneğin treonin ve allo-treonin gibi. Bir diğer örnek 16 muhtemel stereoizomeri olan ve 4 kiral merkezli heksozlardır. $(\text{HOCH}_2 - (\text{CHOH})_4\text{CHO})$ Enantiyomerik çiftlerin 8 tanesi farklı isimle belirtilir, (+) ve (-) glukoz, (+) ve (-)-galaktoz, (+) ve (-) mannoz gibi.

1.1.10 Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Metotları

1.1.10.1 Polarimetrik Metotlar

Enantiyomerik bileşiklerin saflığını belirlemede kullanılan klasik bir metottur. Optikçe saflık polarimetre kullanılarak ölçülür (Şekil 1.20). Optikçe saflık; saf enantiyomerin optikçe çevirme açısının bir yüzdesi olarak $[\alpha]$ ölçülmesi yoluyla türemiştir. Ancak ölçüm standart şartlar altında yapılmalıdır. Bu şartlar; polarize

ışığın dalga boyu, ölçüm sıcaklığı, çözeltinin konsantrasyonu gibi şartlardır. Ölçümü yapılacak grup kiral bir atom taşımayan bir çözücünde çözülmelidir. Konsantrasyon önemlidir, polarimetrede yol alacak olan ışığın yol uzunluğu önemlidir.

Polarize ışığı sağa ya da sola çeviren bir atom çevirmeyen aynı atomla benzer özellikler göstermez. Bundan faydalanarak ortamda bulunan maddeler hakkında fikir sahibi olunabilir. Spesifik çevirme;

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{100 \cdot a'}{l \cdot c}$$

a' = gözlenen çevirme

l = hücre uzunluğu ($l=1$)

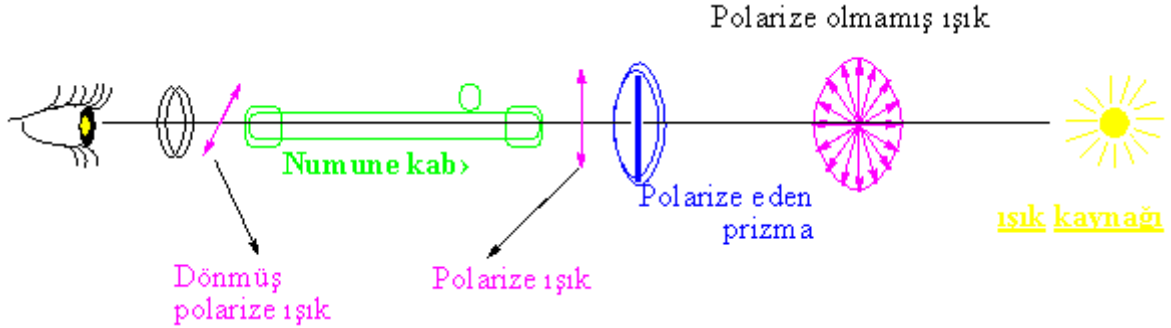
c = konsantrasyon çözücünün 100 cm^3 'ünde yüzde g

t = sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$)

λ = ışığın dalga boyu

Bu metot pratikte çok yaygın olarak kullanılmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Çözelti homojen olmalıdır. Çok küçük miktarda dahi olsa kiral kirlilik bulundurmamalı ve enantiyomerik zenginleştirmede dahi kazayla bile olsa deney şartlarından iyi izole edilmiş olmalıdır. Buradaki partiküller katı ortamlarda kristal olmamalıdır. Enantiyomerin saf olduğu kesinlikle bilinmelidir. optikçe çevirme açıları özellikle sıcaklığa ve konsantrasyona hassastır ve bu etkilerin birleştirilmesiyle en azından $\pm \%4$ olan ölçüm hataları tahmin edilebilir.

Şekil 1.20. Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini



Özetle, optikçe çevirme açısının ölçümleri enantiyomerik saflığı belirlemekte kullanılabilir. Ancak sadece ölçülen çevirmeleri etkileyen (sıcaklık, konsantrasyon, dalga boyu, çözücü) faktörlere uymayla ve kontrol edilen şartlar altında homojen bir örnekle dikkatlice okuma yapılırsa kullanılabilir. Optikçe çevirme ölçümlerinin temelinde enantiyomerik saflığın belirlenmesi kesin çevirme açılarını tespit etmeden önce bağımsız bir metotla doğrulanmalıdır. Ayrıca optikçe çevirmeli dispersiyon (ORD) ve dairesel dikroizm (CD) gibi daha güçlü polarimetrik tekniklerin yapılması da gereklidir.

1.1.10.2 Gaz Kromatografi Metotları

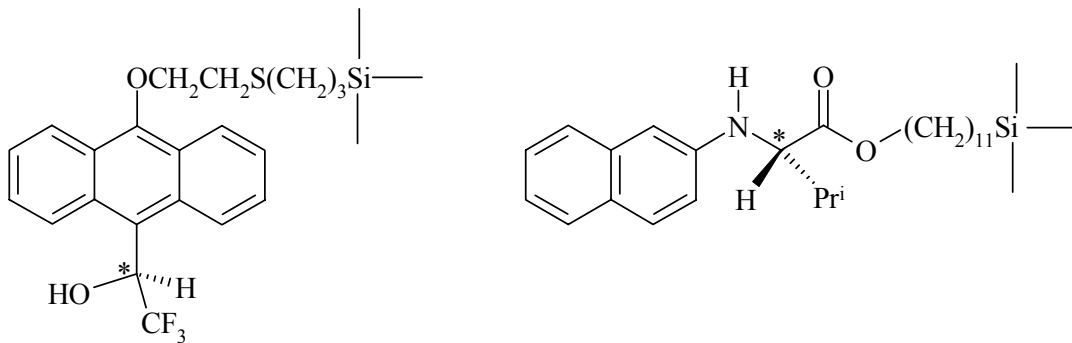
Enantiyomer karışımlarının analizi için kullanılan metotlardan birisi de kiral kolon takılı gaz kromatografisidir (GC). Bu metot az miktardaki kirliliklerden etkilenmez. Yapılması basit ve hızlıdır. Kiral durgun faz olarak yüksek enantiyomerik saflıkta maddeler kullanılır. Enantiyomer karışımının uygun bir çözeltilisi bu faz üzerinden hızla geçirilir. Böylece rasemik karışımda bulunan enantiyomerler kiral durgun fazla tersinir diastereomerik etkileşimlere maruz kalır. Böylece enantiyomerler birbirinden ayrılmış olur. Gaz kromatografisi metoduna has olan bazı sınırlamalar burada da vardır. Örnek numune yeterli miktarda uçucu olmalı, termal olarak kararlı olmalı ve kiral GC fazında nicel olarak belirlenecek kadar

çözünmelidir. Bu nedenle bazen GC analizinden önce kiral olmayan bir reaktifle türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir.

1.1.10.3 Sıvı Kromatografi Metotları (HPLC)

Son yıllardaki en önemli gelişmelerden birisi de kiral bileşiklerin analizinde saf enantiyomerleri elde etmek için sıvı kromatografi metotların kullanılmasıdır. HPLC kullanılarak birçok bileşiğin saf enantiyomerleri elde edilmiştir. Ayrılabilirlik faktörü, α^* , HPLC’de iki bileşen için bant şekline bağlıdır ve kolonun yeterliliği ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca akış oranı, tanecik büyüklüğü, ürün büyüklüğü ve paketleme kalitesi de önemlidir. HPLC sistemleri $\alpha \geq 1,05$ olan iki bileşik için iyi bir ayırma verir. GC’deki gibi bu metotta da yine ön türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir. Kiral durgun faz ile enantiyomerlerin karışımının oluşturduğu diastereomerik kompleksler özdeş olmayan kararlılıklara sahip olacaklar ve farklı zamanda kolondan ayrılacaklardır. Kiral durgun faz olarak silikaya bağlanmış kiral moleküller kullanılabilir (Şekil 1.21).

Şekil 1.21. HPLC’de kullanılan kiral durgun fazlar



Kiral olmayan bir kolon kullanılarak kiral bir elüentin (kiral amino asitlerin çözücü içerisinde karıştırılmasıyla elde edilebilir) kolondan geçirilmesi şeklinde de uygulamalar yapılmaktadır. Ancak bu metot sadece amino asitlere başarıyla uygulanabilmektedir. Çözelti içerisinde genellikle bir metal iyonu (genellikle Cu^{2+} veya Ni^{2+}) da bulunmaktadır. Böylece kiral elüent (örneğin S-prolin ilave edilmiş bir çözücü) içeren diastereomerik kompleksler oluşur. Bu diastereomerik metal komplekslerinin ayrılması sonucu kiral bileşikler analiz edilebilir.

1.1.10.4 NMR Spektroskopisi

Enantiyomerler NMR spektrumlarıyla kiral olmayan bir ortamda ayrılamaz. Çünkü rezonansları eşit miktarda kimyasal kaymadadır (izokronlar). Aksine diastereomerler ayrılabilir. Çünkü belli (kesin) rezonansları eşit olmayan kimyasal kaymadadır (anizokronlar). NMR kullanılarak enantiyomerik saflığın belirlenmesi enantiyomerik bir karışım, diastereomerler karışımına çevirmek için kiral bir yardımcıya ihtiyaç duyar. Üç tip kiral yardımcı kullanılır. Bunlar; diastereomerlerden kiral türevlendirme reaktifi (CDA_s), kiral çözme reaktifi (CSA_s) ve kiral lantanit kaydırma reaktifi (CLSR_s) ki bu substrat enantiyomerleriyle diastereomerik komplekslerden oluşur. Kiral türevlendirme maddeleri güvenilir ve etkilidir. Ama deneysel olarak zahmetlidir. Kiral lantanit kaydırma reaktifleri de eşdeğer olarak etkilidir. Ancak uygulamaları deneme-yanılma yöntemine ihtiyaç duyar. Kiral çözme maddeleri verimli ve basittir. Ancak yeterince gelişmemiştir ve şimdiye kadar uygulama oranları sınırlıdır.

1.1.11 Kiral Bileşiklerin Oluşumu İçin Kaynaklar ve Stratejiler

1.1.11.1 Kiral Başlangıç Maddeleri

Tabiatta bulunan kiral bileşikler büyük miktarda ve çeşittedir ve mümkün olan pek çok başlangıç maddesini bizlere sunar. Bu maddelerin asimetric sentezde kullanılabilmesi için ucuz ve yüksek enantiyomerik saflıkta bulunabilmesi gerekir. Birçok uygulama için her iki enantiyomerin de olması bir avantajdır. Daha önemlisi istenen reaksiyonlarda sterik engelleme yoluyla yüksek oranda stereokontrol sağlayabilecek yeteneğe sahip olmalıdır.

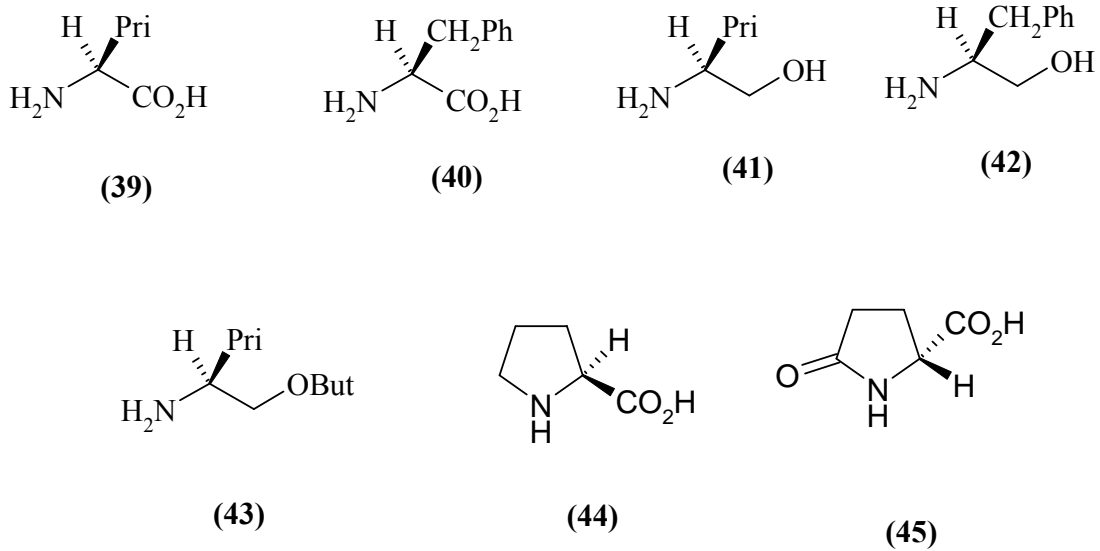
1.1.11.2 Aminoasitler ve Aminoalkoller

Protein yapımında kullanılan 20 genel α -aminoasit kiral olmayan glisin dışında belki de asimetric sentez için en çok kullanılan kiral başlangıç maddeleri sınıfını oluşturur. Aminoasitlerin sahip olduğu fonksiyonel grup birçok yolla kullanılabilir. Aminoalkoller ise karboksil grubunun indirgenmesiyle kolayca türetilir ve aminoalkollerde kiral başlangıç maddeleri olarak kullanılabilirler.

Aminoalkolün amino grubu ve alkol grubu üzerinden tepkimeye girerek şelat oluşturabilirler. Birçok asimetric reaksiyonda sterik etki nedeniyle stereokontrol oluşturabilir. Böylece hacimli yan zincire sahip aminoasitler çok kullanışlıdır. **(39)** nolu (S)-valin ve **(40)** nolu (S)-fenilalanin ve bunlara karşılık gelen aminoalkolleri (S)-valinol **(41)** ve (S)-fenilalaninol **(42)** bu gruplara ait örneklerdir. **(43)** nolu bileşikte ise hacim tersiyer bütül eter oluşumuyla artmıştır. Aminoasitler hem protein hidrolizi ile hem de mikrobiyolojik proseslerle yüksek enantiyomerik saflıkta, çoğunlukla (S)-enantiyomeri olarak (sistein için (R) enantiyomeri) elde edilirler. Bu nedenle doğal olmayan zıt enantiyomerler her zaman pahalıdır. Buna göre (R)-asparaginin fiyatı (S)-enantiyomerinin 2 katı olmasına rağmen bu oran arjinin için

400:1'dir. Her iki enantiyomerin de istenmesinin nedeni bir çok işlemde ürünün zıt enantiyomerlerinin geçişine izin vermesidir. Halkalı yapıda bir aminoasit olan (S)-prolin (**44**) birçok asimetrik proseste yönlendirici etkide bulunmasına rağmen doğal kaynaklardan (R)-prolini elde etmek oldukça güçtür. Bu problemi çözmek için dolaylı kaynak olan ve pahalı olmayan (R)-glutamik asitten elde edilen (R)-proglutamik asit (**45**) kullanılarak (R)-prolin elde edilebilir.

Şekil 1.22. Hacimli yan zincire sahip aminoasit örnekleri

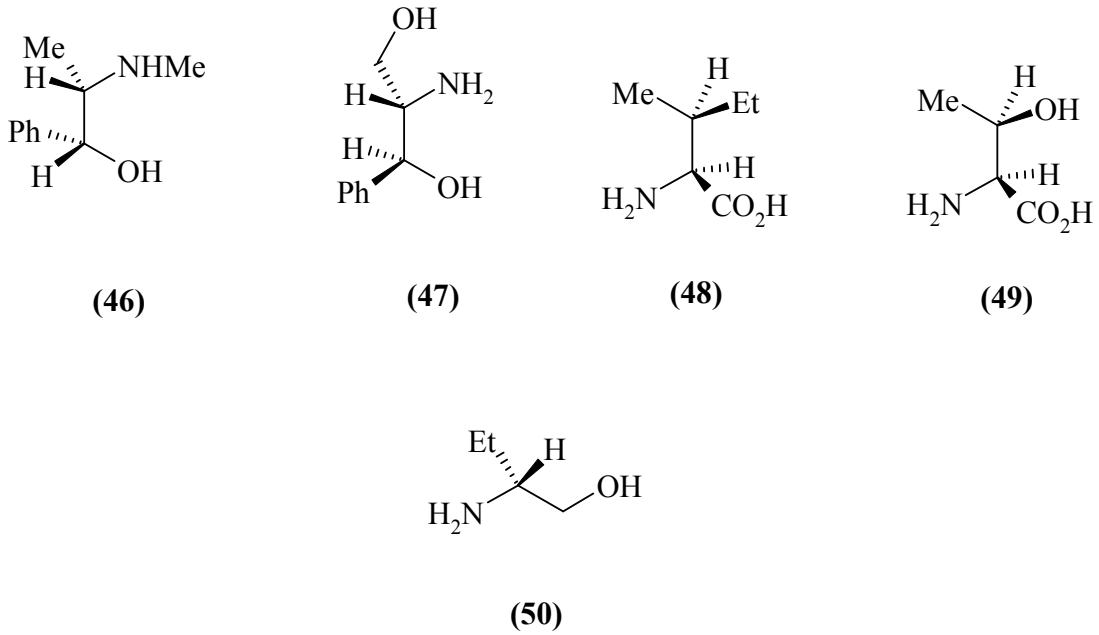


Aminoasitlerin hidrokarbon yan zincirleri olanları (alanin, valin, lösin, izolösin, fenil alanin, fenilglisin) sterik yönlendirme etkisi için çok fazla kullanılmasına rağmen, diğer fonksiyonel gruplu olanları özellikle OH (serin, treonin), NH₂ (lisin, ornitin), SH (sistein), CO₂H (aspartik asit, glutamik asit) CONH₂ (asparajin, glutamin) aminoaside ilaveten yan zincir fonksiyonlandırması kullanılarak daha geniş bir alanda kullanılabilir.

Yukarıda bahsedilen aminoasitlerden türeyen amino alkollere ilave olarak iki amino alkol geniş olarak kullanılır. Bunlardan birisi doğal olarak meydana gelen bitki alkoldi, (1R,2S)-efidrin (**46**) ve (**47**) nolu (S,S)-aminodiol bileşiği de bir

antibiyotik olan kloramfenikolün mikrobiyolojik olarak üretiminden yan ürün olarak elde edilir. Her iki bileşikte de komşu karbonlardaki stereojenik merkezler oldukça yararlıdır ve amino asitlerden (S,S)-izolösün **(48)** ve (2S,3R)-treoin **(49)** de de bu özellik vardır. **(50)** nolu (R)aminoalkol ise enantiomerik saf olarak mevcuttur.

Şekil 1.23. Bazı aminoalkol ve aminoasit yapıları

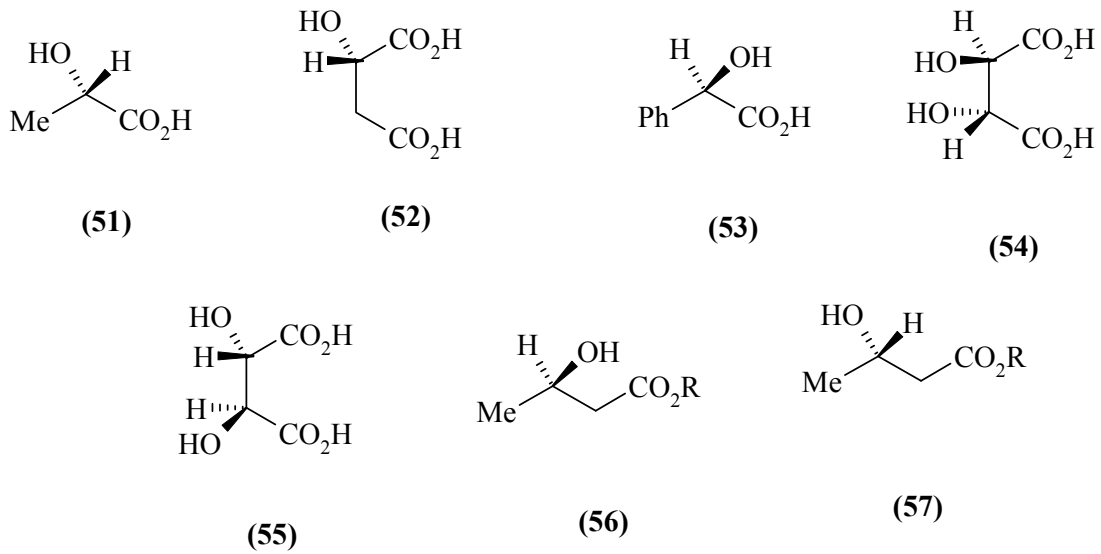


1.1.11.3 Hidroksiasitler

α -hidroksi asitler, kiral başlangıç maddelerinin yaygın olarak kullanılan diğer bir sınıfını oluştururlar. Bunlardan bazıları (S)-laktik asit **(51)** ve (S)-malik asit **(52)**'dir. Bu bileşikler doğal kaynaklardan elde edilmiştir. Bununla birlikte örneğin (R)-mandelik asit **(53)** ve enantiyomeri rasemik başlangıç maddelerinden yarılmayla elde edilirler. Bir diğer hidroksiasit olan tartarik asitteki fonksiyonel grupların düzenlenmeleri ile bu yapı asimetrik reaksiyonlarda iki değerli bir ligand ya da yardımcı grup olarak kullanılmaktadır. **(54)** nolu bileşik (R,R) izomeri ve **(55)** nolu bileşiğin daha pahalı olan (S,S)-izomeri mevcuttur. Diğer hidroksi asitler daha nadir kaynaklardan elde edilebilirler. 3-hidroksi bütirik asidin enantiyomerleri buna örnek

teşkil eder. Uygun şartlar altında bazı bakteri türleri poli 3(R)-hidroksi bütirat üretebilir ve kuru ağırlıklarının %80 kadarını depolayabilirler. Bu kültürün basit asit hidrolizi 3(R)-hidroksi bütiratları **(56)** yüksek e.e.'de meydana getirir. Diğer yandan **(57)** nolu 3-(S)-hidroksi bütiratların yerini tutan asetoasetatlar, hamur mayası ile indirgenerek elde edilebilirler.

Şekil 1.24. Hidroksiasit örnekleri

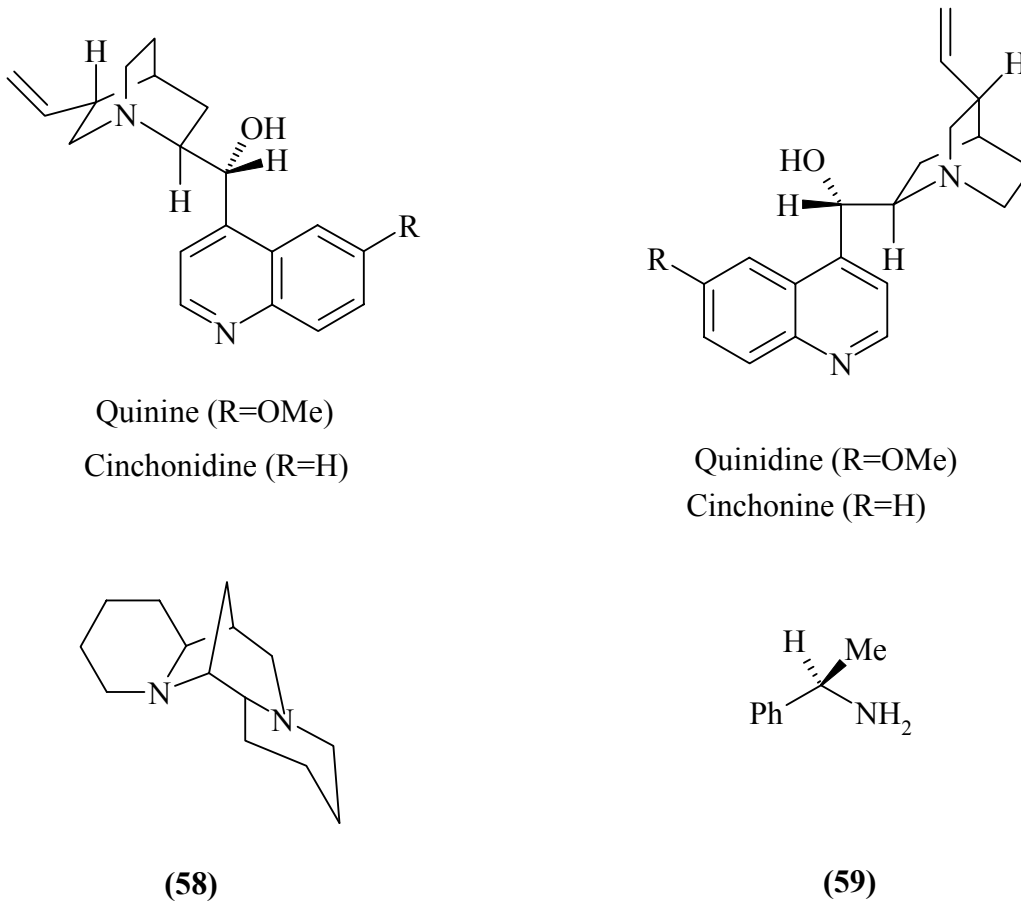


1.1.11.4 Alkoloidler ve Diğer Aminler

İlk kez araştırılan sekonder metabolitlerin (kompleks azot içeren) çoğu bitki türlerinden üretilir. Çünkü bitkiler fizyolojik aktiviteye sahiptir. Bu alkoloidler genellikle enantiyomerik olarak saf elde edilir ve son yüzyıllardan beri diastereomerik tuzların oluşumuyla asitlerin yarılmaları için kullanılmaktadır. Son zamanlarda asimetrik sentez için katalizör oldukları anlaşıldı ve fonksiyonel grupların üç boyutlu rijit düzenlenişlerinin bazen neredeyse enzime benzer şekilde seçiciliğe sahip oldukları bulundu. En yararlı olanları cinchona alkoloidleri kinin, kinidin, cinchonin ve cinchonidin'dir. Bunlar ticari olarak yetiştirilen cinchona ağacından ilaçsal amaçlı olarak kinini elde etmede kullanılır. Strisin ve brucin gibi

yarılma için klasik olarak kullanılan diğer alkaloidlerle bağlantılı olan aşırı toksik olmaları problemi kinin türevlerinde yoktur. Kinolinin tersiyer amin, alkol ve vinil gruplarıyla kombinasyonu asimetrik reaksiyonları kontrol etmek için kullanılır. Diğer alkaloid tiplerinin, ((+)-spartein **(58)**) gibi de yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Şekil 1.25. Alkaloid ve amin örnekleri

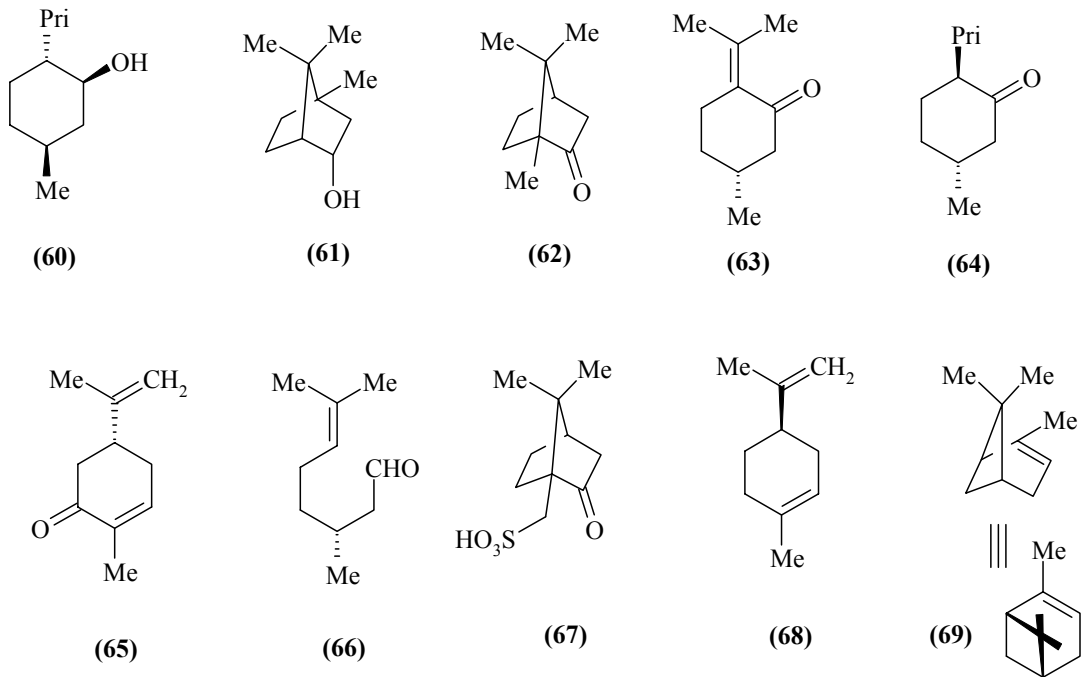


Birçok daha basit kiral amin de yarılma ile yüksek enantiomerik saflıkta hazır bulunur. Hem (R)-1-feniletıl amin (veya α -metilbenzilamin) **(59)** hem de (S)-enantiyomeri makul bir fiyatla elde edilebilir ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.1.11.5 Terpenler

Belli karbonhidratların dışında kiral bileşik kaynaklarının en ucuzu terpenlerdir. Bunlar bitki kaynaklarından kolaylıkla elde edilir ve birçoğu önemli pek çok fonksiyonel grup içerir. Bunlar; (+)-mentol **(60)** ve (-)-borneol **(61)** gibi alkoller; (+)-kamfor **(62)**, (+)-pulegon **(63)**, (-)-menton **(64)** ve (-)-karyon **(65)** gibi ketonlar; (+)-sitronellal **(66)**, (+)-kamfor-10-sülfonik asit **(67)** gibi aldehitler ve (+)-limonen **(68)**, (+)- α -pinen **(69)** gibi alkenlerdir. α -pinen doğal olarak elde edilen kiral bir bileşiktir ve yeterince enantiyomerik saf değildir. Her iki enantiyomeri de kolaylıkla hazırlanır, ama sadece %90 e.e. safıktadır. Ancak bu ciddi bir problem değildir. Çünkü bu bileşiklerden türeyen kiral reaktiflerin zenginleştirilmesi için çeşitli işlemlerden geçirilir.

Şekil 1.26. Terpen örneklerinin yapısı

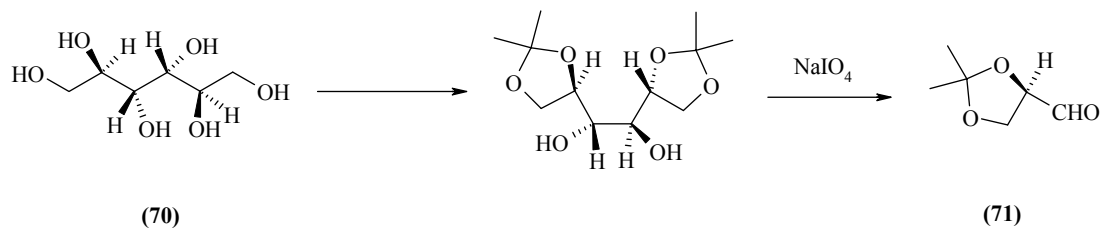


1.1.11.6 Karbonhidratlar

Karbonhidratlar; şekerler ve polihidroksi bileşikler içerisinde tüm kiral bileşiklerin en ucuzudur. Dört stereojenik merkezinin bulunmasıyla asimetric sentez için oldukça değerli kiral başlangıç maddeleridir. Çok benzeyen CHOH grupları bulunduğundan bu grupların dikkatli bir şekilde korunmasıyla kimyasal olarak farklılaştırılabilirler. Karbonhidratların bir çoğu pek çok stereojenik merkeze sahiptir ve bunlar asimetric sentez için yönlendirici grup olarak kullanılır. Hedef moleküllerin yapısına doğrudan bağlanmak için kiral yapıtaşlarının bir kaynağı olan karbonhidratların kullanımı için bazı metotlar geliştirilmiştir. Bu metotlarla orijinal stereojenik merkezlerin birkaçı seçici olarak yok edilir.

Önemli bir yapıtaşı olan (71) nolu bileşik 2. karbonda simetri eksenini bulanan kiral karbonhidrat türevi (+)-mannitol (70)'dan elde edilir. Ama merkez bağ içerisinde geçen ayna düzlemi yoktur. Diasetonidinin merkez bağının NaIO_4 ile ayrılması ile iki özdeş kiral gliseraldehitasetonid molekülü oluşur.

Şekil 1.27. Kiral karbonhidrat yapıları



1.2 Kaliksarenlere Giriş

Bilindiği gibi enzimler, protein yapısında olan biyokimyasal katalizörlerdir ve biyokimyasal reaksiyonları katalizleme hızı (katalitik etkinlik) kimyasal katalizörlerinkinden 10^6 - 10^{16} kat daha fazladır. Ayrıca enzim katalizörlüğünde oluşan reaksiyonlarda hiçbir yan ürün meydana gelmez, yani verim %100'dür. Bu durum pek çok kimyacının ilgisini çekmiş ve enzimlerin benzerlerini yapmak için bir çok bileşik üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Bu amaç için üzerinde en çok çalışılan bileşikler; siklodekstrinler (Breslow, 1980) ve kaliksarenlerdir (Gutsche, 1989). Ancak yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı ilgi kaliksarenlere yönelmiştir. Bu bileşikler, enzimlerin esas yapılarına uyan ve potansiyel enzim mimik aktivite gösterebilen bileşiklerdir. Kaliksarenler, fenol birimlerinin hidroksil gruplarına göre orto pozisyonundan metilen köprüleriyle bağlandığı metasiklofan sınıfına ait makrosiklik bileşiklerdir.

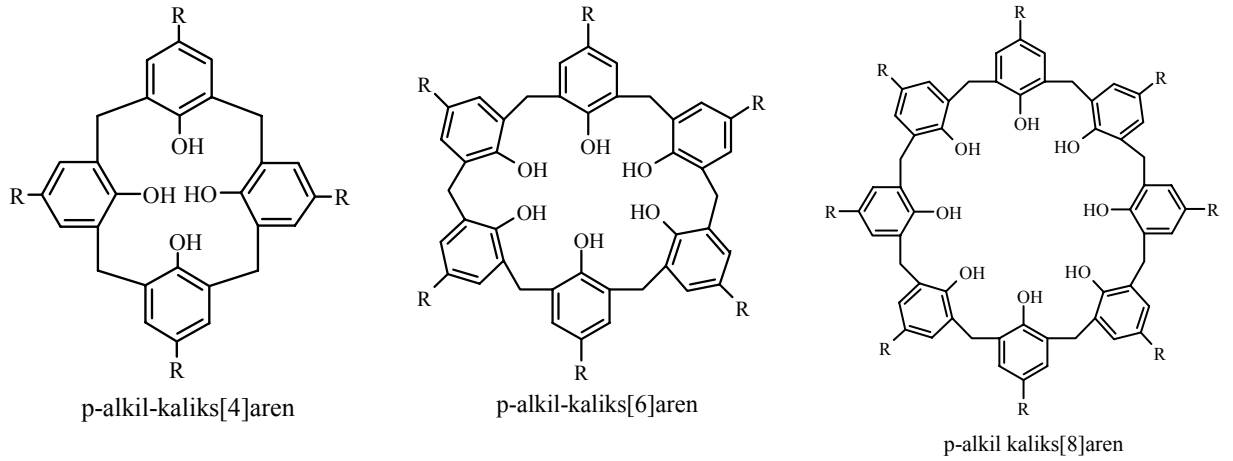
1.2.1 Kaliksarenlerin Tarihçesi

Makrosiklik bileşiklerin oluşumu ilk olarak 1941 yılında Avusturyalı kimyacı Alois Zinke ve çalışma grubu tarafından ortaya çıkarıldı (Zinke ve Ziegler, 1941). Zinke ve Ziegler "*Bakalit oluşum prosesi*" üzerindeki çalışmalarını yoğunlaştırarak p-ter-bütülfenol ve sulu formaldehiti NaOH varlığında muamele etmiş ve erime noktası 340 °C'nin üzerinde, çözünürlüğü az olan, yüksek molekül ağırlıklı bir ürün elde etmişlerdir (Zinke ve Ziegler, 1944: 264). Zinke bu maddenin saf ve halkalı tetramerik yapıda bir madde olduğunu ileri sürmüştür.

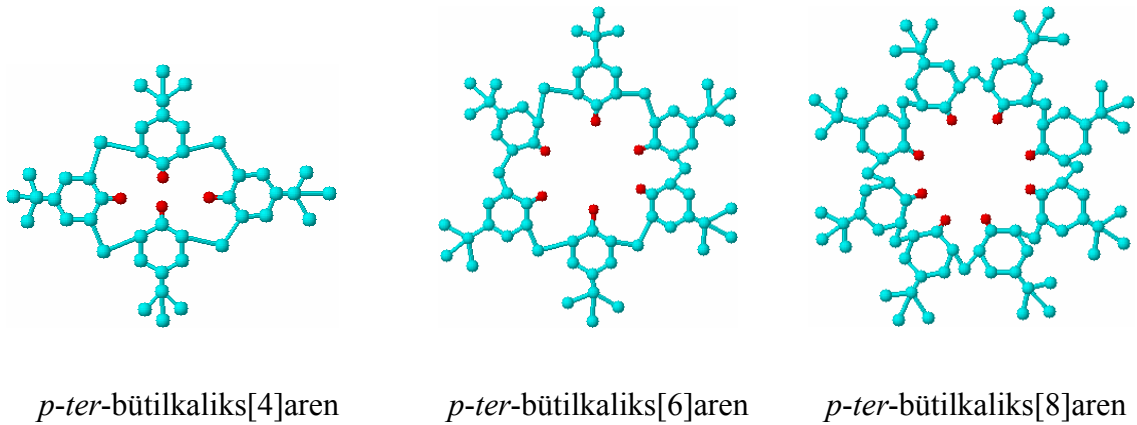
Conforth ve ark. ve daha sonraları Gutsche ve ark. Zinke'nin reaksiyonu sonucu oluşan maddenin saf tetramerik yapıda değil ürün karışımı olduğunu açıklamışlardır (Conforth, 1955: 73; Gutsche, 1978: 4905; Gutsche; 1981: 3782). Bu karışımın reaksiyon şartlarına göre değişik halka büyüklüğüne sahip siklik oligomerlerden ve bir miktarda lineer oligomerden oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Daha sonra Gutsche ve ark. p-ter-bütülfenol ile formaldehitin kondensasyonu sonucu

oluşan siklik tetramer, heksamer ve oktameri, dikkatli reaksiyon şartlarında ayrı ayrı saf olarak ve yüksek verimde elde etmeyi başarmıştır (Gutsche, 1990: 234). (Şekil 1.28., 1.29.) Siklik pentamer ve heptamer de saf olarak elde edilebilmiş fakat verimleri oldukça düşük olmuştur (Stewart ve Gutsche, 1993). 9-20 aromatik halka taşıyan kaliksarenlerde elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Stewart, 1997).

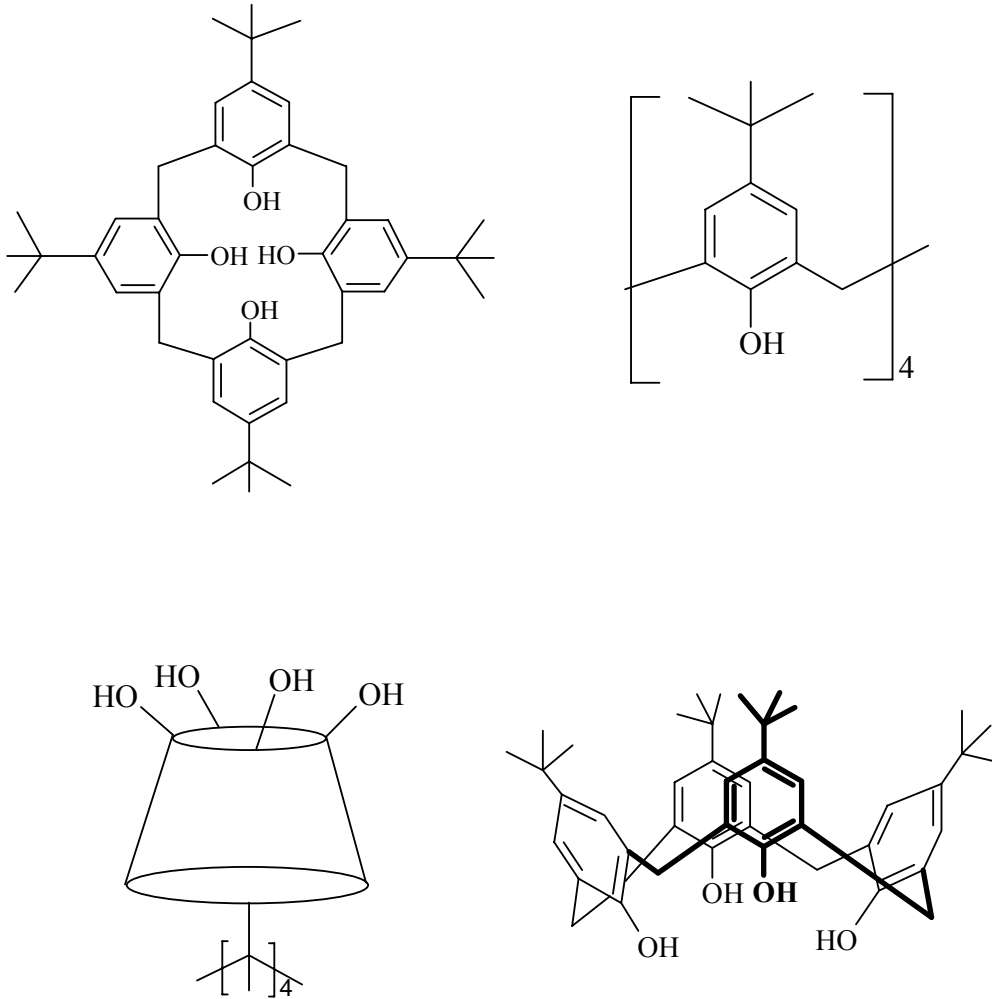
Şekil 1.28. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)



Şekil 1.29. *p-ter*-bütilkaliks[n]arenlerin model yapıları (n = 4,6,8)



Şekil 1.30. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri



1.2.2 Kaliksarenlerin Sentezi

1872’de Adolph von Baeyer sulu formaldehiti fenolle ısıtarak sert, reçinemsi ve kristallenmeyen bir ürün oluşumuyla sonuçlanan bir reaksiyon gözlemledi. Ne yazık ki o günün şartları bu tip maddelerin yapılarının belirlenmesi için olanaksızdı ve bundan dolayı yapı aydınlatılamadı. Bundan yaklaşık 30 yıl sonra, 1905-1909 yıllarında, Leo Baekeland fenol-formaldehit reaksiyonunu “phenoplast” olarak

adlandırılan dayanıklı ve esnek bir maddeyi elde etmek için kullandı ve bu madde ticari olarak “Bakelite” adı altında pazarlandı. Bunun bir sonucu olarak hem endüstriyel hem de akademik araştırma laboratuvarlarında fenol-formaldehit prosesi kimyasına daha çok önem verilmeye başlandı ve phenoplastlarla ilgili çok sayıda literatür ortaya çıktı. Bu çalışmalar arasında özellikle 1940-1950’lerde Alois Zinke’nin grubunun çalışmaları dikkat çekmektedir.

Gutsche’nin *tert*-bütilkaliksarenlerin dört, altı ve sekiz tekrar eden birimlerin tek basamaklı sentetik prosedürlerine ilişkin çalışması yeni kaliksaren türevlerinin sentezlerinin hızla çoğalmasına neden oldu. Bu prosedürlerin en önemli sonuçlarından birisi ana ürünlerin mükemmel verimleriydi. Reaksiyon şartlarının uygun biçimde seçilmesiyle, başlangıç materyalinin siklik tetramer, siklik heksamer ya da siklik oktamere her biri aynı süstitüenti *para*- pozisyonunda taşıyacak biçimde dönüştürülebileceği gösterildi. Başlangıç maddelerinin kolaylıkla bulunabilmesiyle 1980’lerden bu yana kaliksarenlerin sentezi ile ilgili çok büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

1.2.2.1 Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi

Zinke tarafından bazik ortamda gerçekleştirilen *p*-alkilfenoller ve formaldehitin kondenzasyonu sonucu oluşan kaliks[4]arenin tek ürün olduğu düşünülmekteydi. Elde edilen ürünün birden fazla madde olduğu ve içerisinde yüksek ve düşük kaynama noktalı maddelerin olduğu Conforth ve 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 (Kämmerer 1972, Munch, 1977). Karışımın farklı halka büyüklüğünde kaliksarenlerden oluştuğu ise ilk olarak Gutsche ve ark. tarafından ispatlandı (Gutsche, 1978: 4905; Gutsche, 1979: 2213). Bu çalışmalar sonucunda, *p-tert*-bütilfenol ve formaldehitin kondenzasyonu sonucunda ana ürünler olarak *p-tert*-

bütikaliks[4]aren, *p-tert*-bütikaliks[6]aren ve *p-tert*-bütikaliks[8]arenin oluştuğu; bunun yanında çok az miktarda da *p-tert*-bütikaliks[5]aren ve *p-tert*-bütikaliks[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.

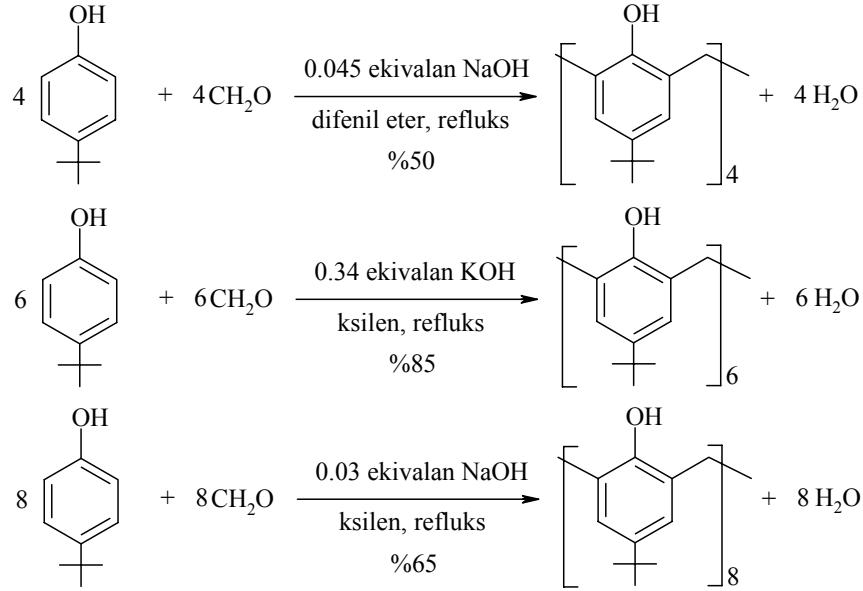
p-tert-bütifenol ve formaldehit kondenzasyonunu sonucu oluşacak olan ürünü birkaç faktör kontrol altında tutar. Bu faktörlerden en önemlileri katalizör olarak kullanılan bazın türü, miktarı ve reaksiyonun gerçekleştirildiği sıcaklıktır. Kaliksarenlerin bazik ortamda sentezi birkaç farklı prosedüre göre gerçekleştirilebilir. Bunlardan standart Petrolite prosedürüne göre 1 ekivalan *p-tert*-bütifenol, 1.5 ekivalan paraformaldehit ve 0.03 ekivalan NaOH ksilene (k.n. 145°C) eklenir ve karışım 4 saat refluks edilir. Soğutulan reaksiyon karışımından elde edilen çökelek büyük ölçüde siklik oktameri ve çok az miktarda siklik hekzameri içerir. Yapılan bir yeniden kristallendirme işlemiyle % 65 civarında bir verimle saf *p-tert*-bütikaliks[8]aren elde edilir. Değiştirilmiş Petrolite prosedürüne göre, 1 ekivalan *p-tert*-bütifenol, 1.5 ekivalan paraformaldehit ve 0.34 ekivalan (standart Petrolite prosedüründe kullanılan baz miktarının 10 katı kadar) KOH ksilene ilave edilir ve karışım yaklaşık 4 saat refluks edilir. Soğutulan reaksiyon karışımından elde edilen çökelek büyük ölçüde siklik hekzameri içerir. Kristallendirme ile yapılan saflaştırma işlemi ile % 85 verimle saf *p-tert*-bütikaliks[6]aren elde edilir. Değiştirilmiş Zinke ve Conforth prosedürüne göre ise 1 ekivalan *p-tert*-bütifenol, 1.5 ekivalan paraformaldehit 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-tert*-bütikaliks[4]arene % 50-55 verimle dönüştürülür (Şekil 1.31.).

p-tert-bütifenol 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 refluks olma düzeyinde ise büyük ölçüde siklik oktamer, difenil eterin refluks 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 (1984), az miktarda baz varlığında *p-tert*-bütilkaliks[8]aren'in siklik tetramere, çok miktarda baz varlığında ise siklik hegzamerin de oluştuğunu göstermiştir. Kullanılan fazla baz miktarının halkalaşma prosesini nasıl etkilediği hala belirsizliğini korumaktadır. Bu durum crown eter kimyasında oldukça iyi biçimde açıklanan "*template etki*" nin sonucunda olabilir. Siklik hegzamer baz olarak RbOH kullanıldığında CsOH, KOH ya da NaOH kullanıldığı durumlardakinden çok daha yüksek verimle elde edilirken, LiOH ise etkisizdir. "*Template etki*" kaliksarenlerin oksijen atomları arasındaki mesafenin ölçülmesi ile açıklanmıştır. Bu mesafenin halkalı tetramerde 0.8 °A, halkalı hegzamerde 2.0-2.9 °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 kationlarının tercih edilmesi gereklidir.

Şekil 1.31. *p-ter*-bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi

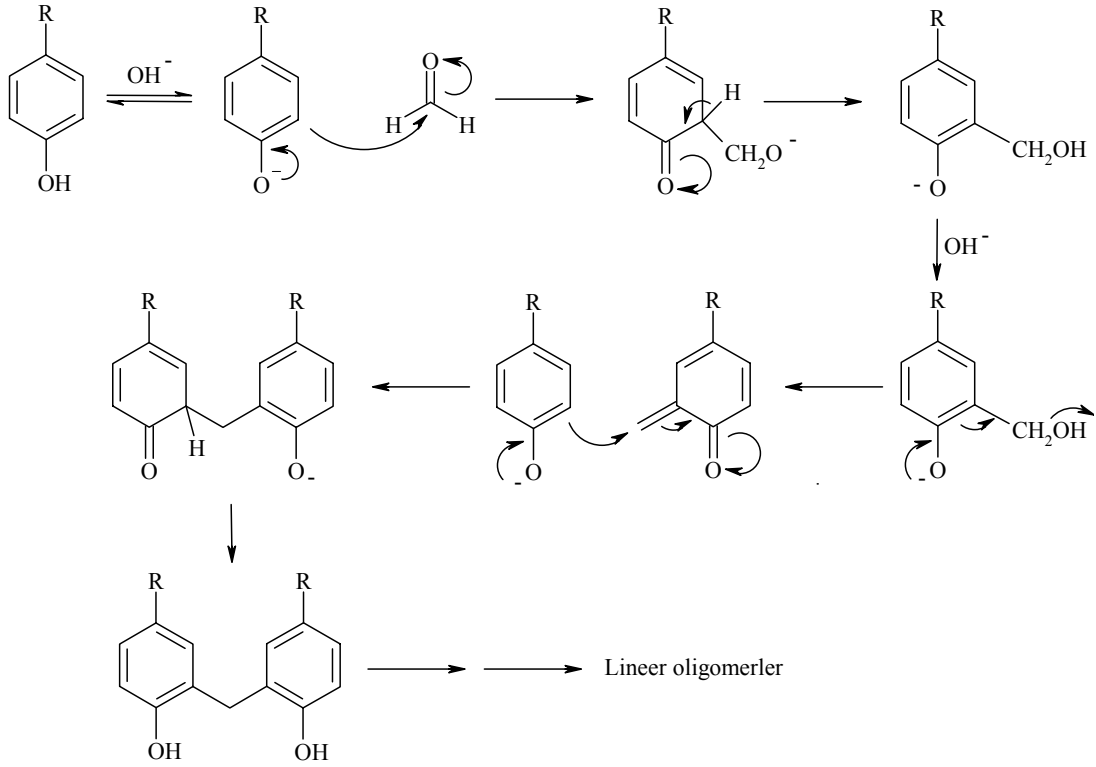


1.2.2.2 Bazık Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması

Kaliksarenlerin bazık ortamdaki sentezlerinin ilk basamağı Şekil 1.32’de görüldüğü gibi fenolat anyonunun, hidrosimetilfenol oluşturmak üzere formaldehitte kondenzasyonunu içerir.

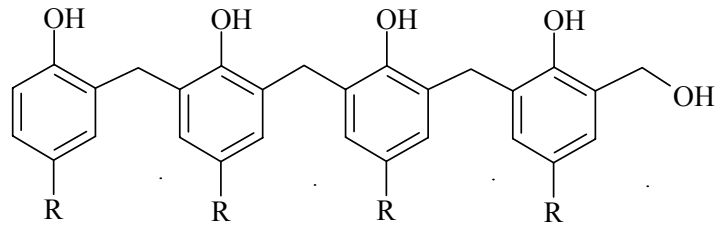
Bu tip bileşikler uzun yıllar önce sulu formaldehitin fenolle bazık bir çözelti içerisinde oda şartlarındaki reaksiyonu sonucunda hazırlanmıştır (Wegler, 1963). Hidroksimetilfenolün başlangıç fenolü ile müteakip kondenzasyonu sonucunda lineer dimerler, trimerler, tetramerler vd. oluşur ve bu prosesler nispeten ılıman şartlar altında gerçekleşir. Lineer dimer, trimer ve tetramerlerin oluşumu hidroksimetilfenollerin su kaybetmesiyle oluşan *o*-kinonmetit ve fenolat anyonları ara ürünleri arasındaki Michael katılması tipi reaksiyonu sonucu gerçekleşir.

Şekil 1.32. Formaldehit ve *p*-substitüe fenolün baz katalizli reaksiyon sonucunda hidroksimetil fenolü oluşturması ve ardından diarilmetil bileşiklerinin oluşumu



Oluşan dimerik yapı, reaksiyonun devam etmesi sonucunda önce trimerik ardından da tetramerik yapıya dönüşür (Şekil 1.33.).

Şekil 1.33. Lineer tetramer



Elde edilen karışımın HPLC analizi sonucunda 36 dan fazla siklik olmayan bileşenin varlığı belirlenmiştir ancak hiç siklik bileşen tespit edilememiştir (Gutsche 1989). Bu karışımdan siklik oligomerlerin nasıl oluştuğu ise hala belirsizliğini korumaktadır; fakat hidrojen bağının bu proseste önemli bir rol oynadığı yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Kaliksarenlerin çok güçlü molekül içi hidrojen bağlarına sahip olduğu infrared spektrumlarında yaklaşık 3200 cm^{-1} de görülen OH gerilme bantları ile belirlenmiştir. *p-tert*-bütilkaliks[4]aren'in X-ray kristalografyası katı halde koni konformasyonunda bulunduğunu göstermektedir ki bu durumda dört tane OH grubu birbirine çok yakın konumda bulunmaktadır.

1.2.2.3 Asit Katalizli Kaliksaren Sentezi

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. Kaliksarenler yerine oluşan ürünler önemli ölçüde zincir uzunluğuna sahip lineer oligomerlerdir (Burke, 1956: 75). Bununla beraber *p-ter*-bütilfenol ile *s*-trioxane, kloroformda içerisinde *p*-toluen sülfonik asit varlığında oldukça yüksek verimli kaliksarenler sentezlenebilmektedir (Gutsche, 1990: 234).

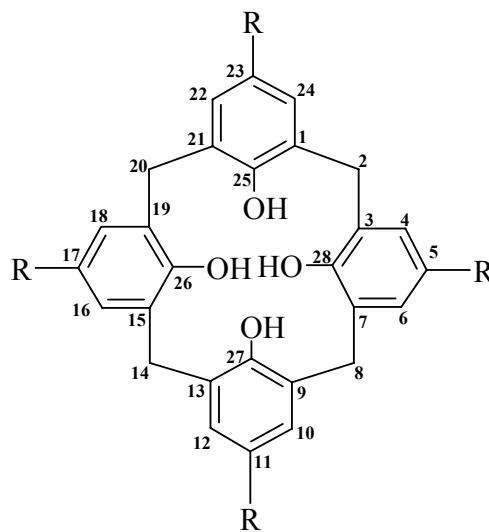
1.2.3 Kaliksarenlerin Adlandırılması

Kaliksarenler bu konuda çalışan pek çok kimyacı tarafından farklı şekillerde adlandırılmıştır. Kaliksarenleri ilk keşfeden Zinke ve ark. (Zinke, 1952: 1213) "*Cyclischen Mehrkernmethylenephenol verbindungen*" şeklinde, Hayes ve Hunter (Hayes, 1958: 743) "*Cyclictetranuclear novolaks*" şeklinde ve Conforth ve ark. (1955) "*Tetrahydroxycyclotetra-m-benzylenes*" şeklinde adlandırmışlardır. Patrick ve Egan (1977) ise köprülü aromatik bileşikler olan siklofanlara benzerliklerinden dolayı "*Metacyclopheane*" olarak adlandırmışlardır.

Bu bileşikleri IUPAC'a göre adlandırmak çok zor ve uzun olduğu için, Gutsche (Gutsche, 1978: 4905) 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 veya Calix*” 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 1.34.). Kaliksarenler Şekil 1.34.’de gösterildiği gibi numaralandırıldıktan sonra adlandırılırken, fenolik birimlerin süstitüe olmuş kısımları kaliksarenin önüne yazılır. Örneğin Şekil 1.34. de gösterilen bileşik 5,11,17,23-tetra-alkil-25,26,27,28-tetra-hidroksikaliks[4]aren şeklinde adlandırılır. Ancak bu bileşik daha kısa bir ifadeyle *p*-alkilkaliks[4]aren şeklinde de adlandırılabilir (Gutsche, 1989).

Şekil 1.34. *p*-alkilkaliks[*n*]arenlerin numaralandırması



1.2.4 Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliksarenlerin en etkileyici yönlerinden birisi de konformasyonlarının çeşitliliğidir. Kaliks[4]arenin konformasyonel izomerizasyonu ilk olarak Megson (1953), Ott ve Zinke (1954) tarafından açıklandı ve Conforth ve ark. (1955) tarafından 4 farklı izomere sahip olduğu ispatlandı. Daha sonra Gutsche ve ark. (1983) tarafından konformasyonel özellikleri detaylı bir şekilde incelendi. Kaliks[4]arenler, fenol birimleri arasındaki metilen gruplarının para süstitüent ve -OH grupları etrafındaki muhtemel iki dönüşünden dolayı 4 farklı konformasyon izomerine sahiptir. Bunlar ‘‘koni’’, ‘‘kısmi koni’’, ‘‘1,2-karşılıklı’’, ‘‘1,3-karşılıklı’’ olarak adlandırılan konformasyonlardır. Kaliks[6]arenler 8 tane konformasyon izomerine sahipken kaliks[8]arenler ise 16 tane konformasyon izomerine sahiptir.

Boş fenolik -OH grupları içeren kaliks[4]arenlerin (fenolik -OH grupları fonksiyonlandırılmamış kaliksarenler) tümü oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde konformasyonel olarak değişkendir. Ancak kristal yapıda incelendiği zaman koni konformasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi hidroksil grupları arasındaki intramoleküler (molekül içi) H bağlarının yapıyı kararlı hale getirmesidir. Bunun yanında kloroform, toluen, brombenzen, karbon disülfür gibi apolar çözücüler kaliksarenlerle kompleks oluşturduğu için konformasyon dönüşüm hızı azalır.

Aseton, asetonitril, pridin gibi polar çözücüler kullanıldığında ise molekül içi H bağları bozulduğu için konformasyon dönüşüm hızı artar. Kaliksaren halkasındaki aril gruplarının sayısı arttıkça konformasyon değişim oranı da artar. Örneğin kaliks[6]aren de konformasyon değişim oranı kaliks[4]arene göre daha fazladır.

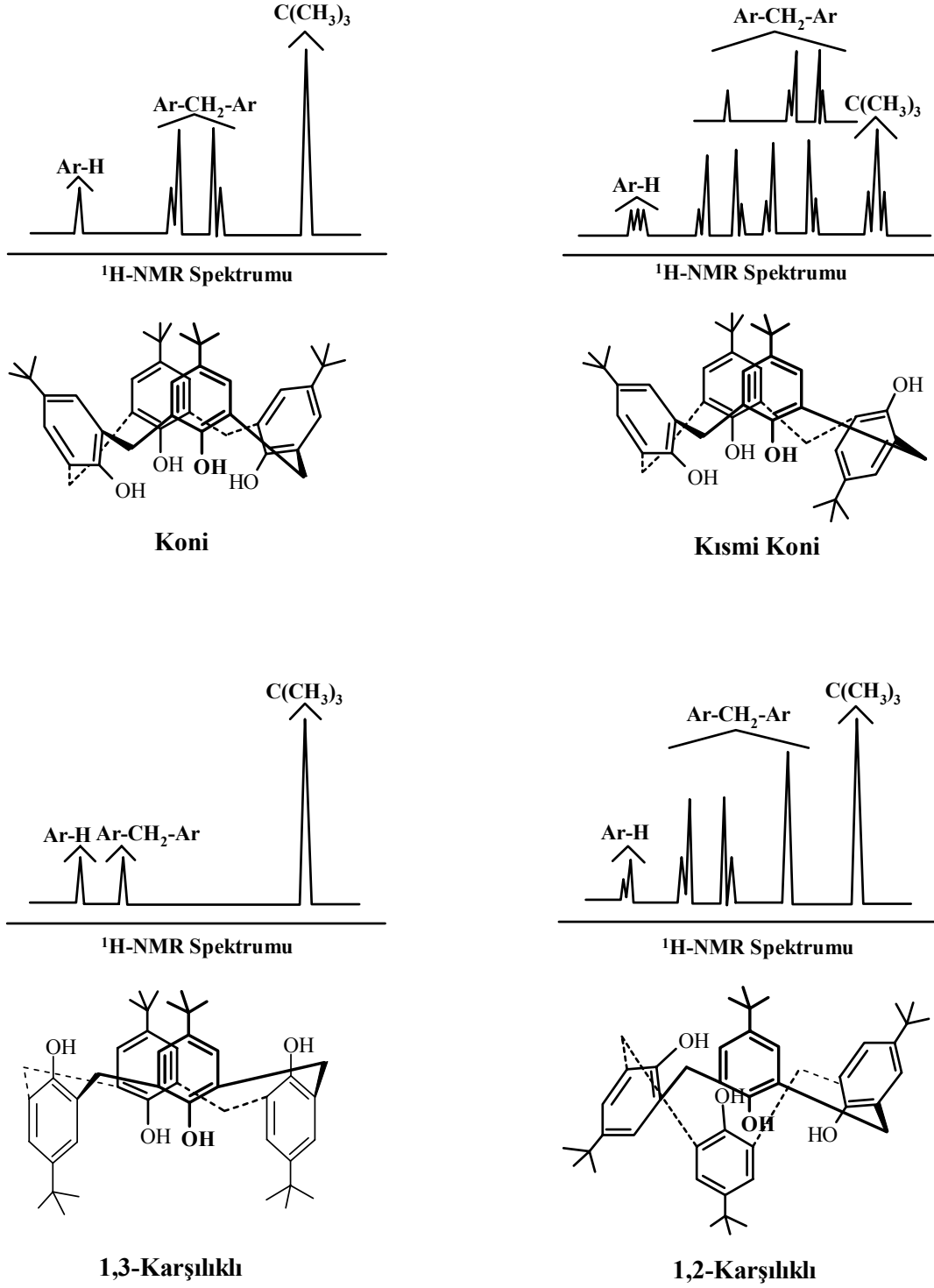
Kaliks[4]arenlerin konformasyonları metilen köprüsü protanlarının (Ar-CH₂-Ar) ¹H NMR spektrumlarına bakılarak birbirlerinden ayırt edilebilir (Çizelge 1.1., Şekil 1.35.).

Çizelge 1.1. Kaliks[4]aren'in Ar-CH₂-Ar protonlarının ¹H NMR spektrumları

Konformasyon	¹ H NMR Spektrumu
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

Konformasyonel dönüşüm sıcaklığa da bağlıdır. Örneğin *p-ter*-bütilkaliks[4]aren için oda sıcaklığında yaklaşık 100 saniyede bir molekül içi konformasyon dönüşümü gerçekleşir. Koni konformasyonunda metilen protonları yaklaşık 10°C'de bir çift dublet verirken 60°C'de keskin bir singlet verir (Gutsche, 1985: 5802). Bu konformasyonel dönüşümün azaltılarak sabit konformasyonda kaliksarenler elde edebilmek için ya lower ve upper rime büyük gruplar bağlamak ya da aril halkalarına molekül içi köprüler kurmak gereklidir (Arnaud-Neu, 1992). Molekül içi köprüler metal katyonlarının ve kloroform, toluen gibi organik çözücülerin tutulması ile ya da fenolik oksijenlere crown eter halkasının bağlanmasıyla sağlanabilir.

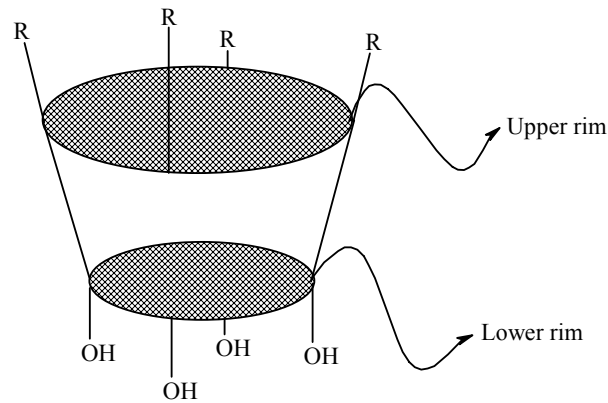
Şekil 1.35. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in konformasyonları ve ^1H NMR spektrumları



1.2.5 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin, crown eterler ve siklodekstrinlere göre organik sentezde daha çok tercih edilen makrosiklik bileşik sınıfı olmasının diğer bir nedeni de çok kolay fonksiyonlandırılabilmesidir. Kaliksarenlerin modifikasyonu ile kaliksaren çatısına farklı fonksiyonel grupların bağlanarak yeni host moleküller oluşturulmasının yanısıra, konformasyonlarının kontrolü de sağlanmış olur. Yani konformasyonel dönüşüm engellenmiş olur. Kaliksarenlerin fenolik -OH gruplarının bulunduğu ve dar olan kısmına “*lower rim*”, geniş olan ve aril halkalarının para pozisyonunun bulunduğu kısma ise “*upper rim*” adı verilmiştir (Şekil 1.36.). Kaliksarenler hem upper rim üzerinden hem de lower rim üzerinden kolaylıkla fonksiyonlandırılabilirler.

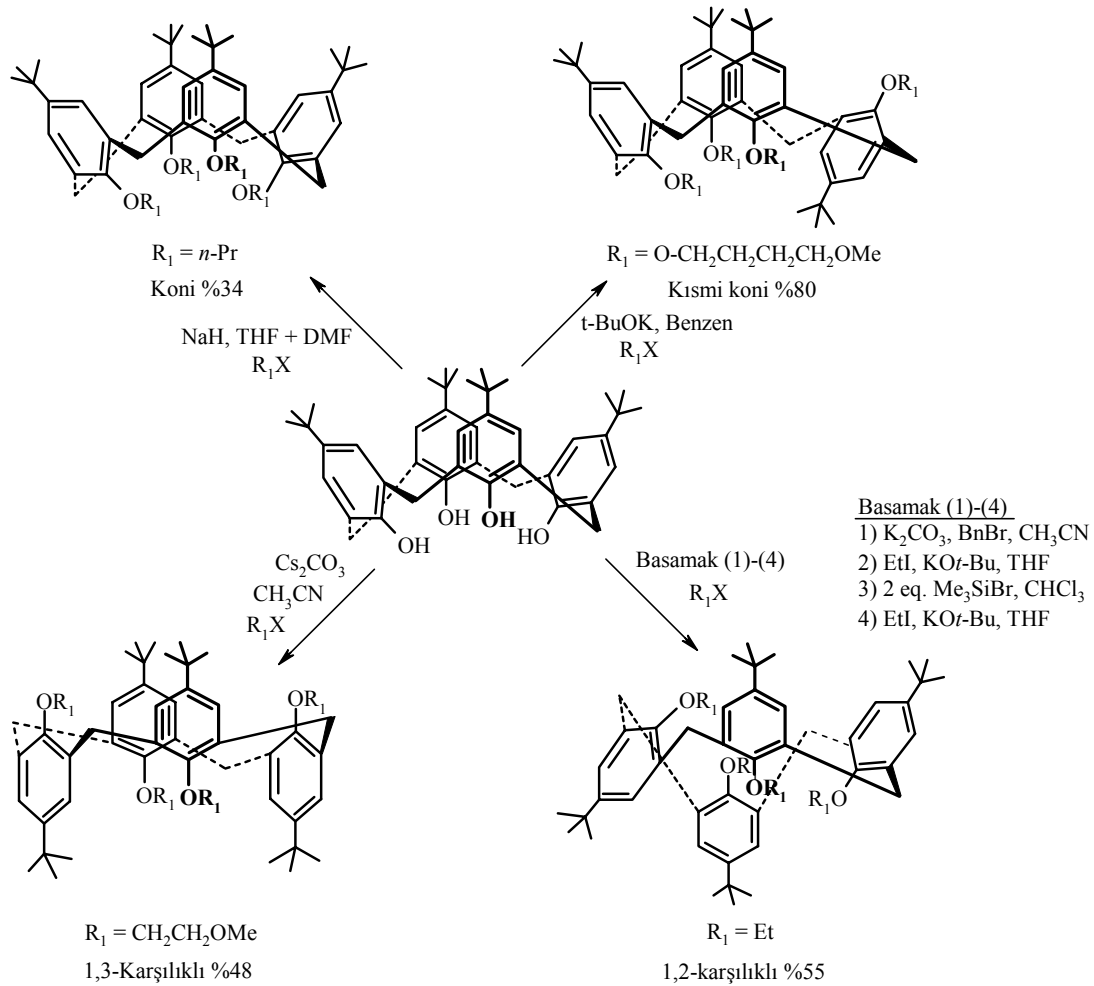
Şekil 1.36. p-alkilkaliks[4]aren’in silindir şekli



1.2.5.1 Fenolik -OH Üzerinden Fonksiyonlandırma

Kaliksarenlerin lower rim üzerinden fonksiyonlandırılmaları; alkil, karbonat, asetat, ester, amit, keton, amin, imin, oksim ve kiral alkil gruplar gibi birimlerin bağlanmasıyla gerçekleştirilir (Bott, 1986: 1709; Arduini, 1984: 981; McKervey, 1985: 388; Ungaro, 1984: 199; Sırt, 2005; Yılmaz 2005; Durmaz, 2006: 2322). Eter türevleri *Williamson eter sentezi*'ne göre alkil halojenürlerle reaksiyon sonucu elde edilir. *α -halokarbonil* bileşikleri ile olan reaksiyonlar da özel bir öneme sahiptir; çünkü esterler, asitler, amit ve keton türevleri iyonofor olarak kullanılabilen özelliktedir.

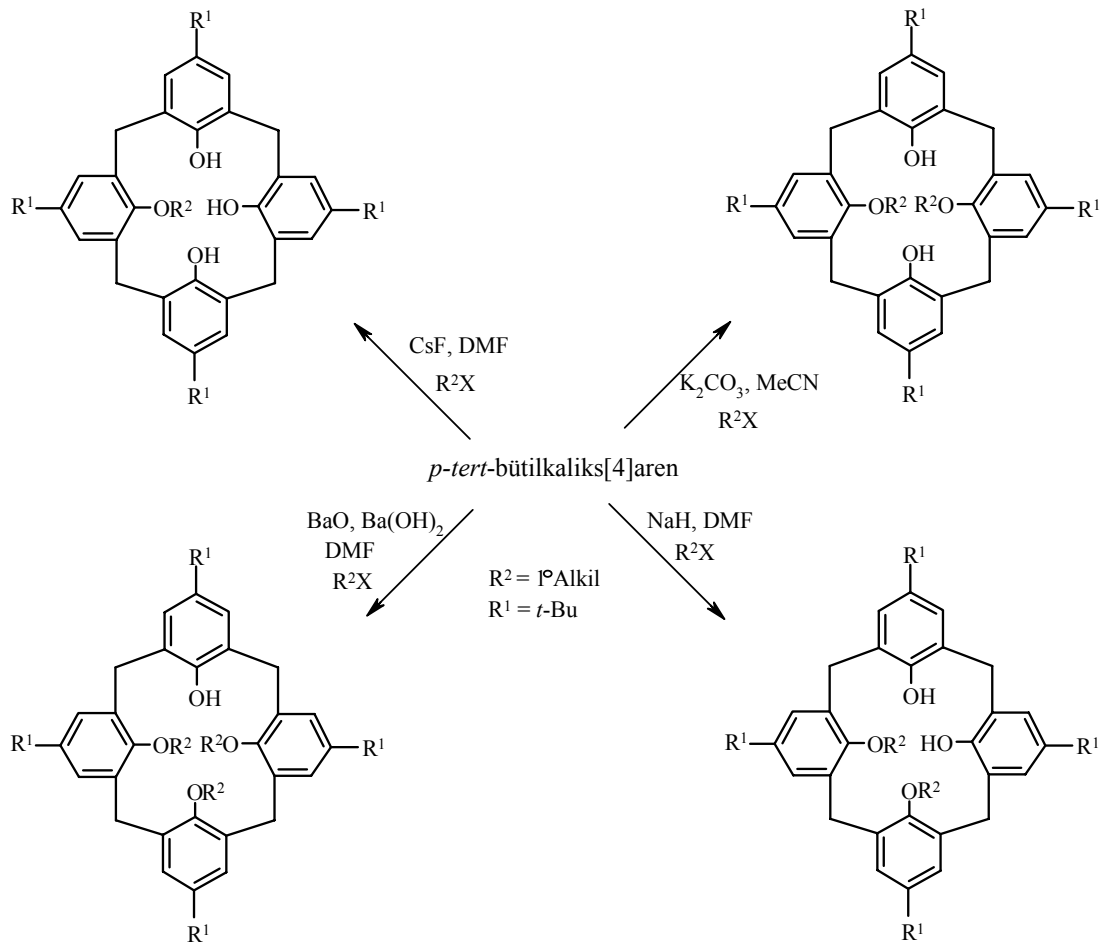
Şekil 1.37. Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi



Tüm OH grupları üzerinden fonksiyonlandırma yaygındır, fakat seçimli modifikasyon da mümkündür (Yoshimura, 1996: 1435). *p-tert*-bütilkaliks[4]aren'in tetraalkil eterleri ve esterleri oluşturmak üzere tamamen alkillenmesi ya da açillenmesi farklı reaksiyon şartları altında gerçekleştirilebilir ve eğer hacimli gruplar lower rime bağlanırsa olası tüm konformasyonların karışımı oluşur (Groenen, 1991: 2385). Stereokimyanın kontrolü uygun baz ve çözücünün seçimi ile sağlanabilir. Bu sayede kaliks[4]arenin 1,2-di, 1,3-di, tri ya da tetra eter ya da ester türevleri kolaylıkla hazırlanabilir. Örneğin; *p-tert*-bütilkaliks[4]aren'in alkilasyonu baz olarak NaH ve çözücü olarak ise DMF ve THF kullanılarak gerçekleştirilirse sadece koni konformasyonu oluşur. Bu reaksiyonda mono, di ya da tri alkillenmiş ürünler gözlenmemiştir (Shinkai, 1993: 8933). Asetonitril içerisinde sezyum karbonatın kullanılması ile 1,3 karşılıklı konformasyon elde edilirken, benzen içerisinde potasyum *tert*-bütoksit kullanılması ile kısmi koni konformasyonlu ürünler elde edilir. 1,2 karşılıklı konformasyon ise dört basamakta gerçekleştirilir.

Farklı reaksiyon şartları altında bu konformasyonların seçici oluşumlarına ilişkin mekanizmalar henüz belirlenmemiştir. Kaliksarenlerin lower rimden seçici fonksiyonlandırılmasına ilişkin birkaç metot geliştirilmiştir. Kemo-seçici fonksiyonel grup bağlanmasının ardındaki dayanak noktası kaliks[4]arendeki fenolik hidroksil gruplarının asitlik farklılığına dayanır. Genellikle, sezyum florür gibi zayıf bir bazın aşırısı çözücü olarak DMF içerisinde alkilleme reaktifinin aşırısı ile etkileştirilirse monoalkoksi kaliks[4]aren elde edilir. 1,3-dialkoksi kaliksarenler, kemo-seçici olarak aseton ya da asetonitril içerisinde potasyum karbonat; 1,2-dialkoksi kaliksarenler ise çözücü olarak DMF, baz olarak sodyum hidrür ve 2.2 ekivalan alkilleme reaktifi kullanılarak elde edilir. DMF içerisinde baryum hidroksit/baryum oksit kullanılmasıyla trialkoksi kaliksarenler elde edilir (Şekil 1.38.).

Şekil 1.38. Kaliks[4]aren'in seçici olarak fonksiyonlandırılması



1.2.5.2 Fenolik Birimlerin para Pozisyonu Üzerinden Fonksiyonlandırma

Kaliksarenlerin sentezinde başlangıç maddesi olarak *p*-ter-bütilfenolün kullanılmasının en önemli avantajları verimin yüksek olması, tek bir ürün oluşması ve tersiyer bütil gruplarının kolayca giderilebilmesidir (Gutsche, 1985: 5802). Fenolik birimlerin para pozisyonuna da birçok fonksiyonel grup bağlanarak kaliksaren türevleri elde edilebilir. Tersiyer bütil gruplarının dealkilasyonu kaliksaren kimyasında anahtar bir reaksiyondur. Çünkü bu reaksiyonla kaliksarenlerin para pozisyonu boşaltılmış olur. Böylece doğrudan elektrofilik substitusyon reaksiyonu ile para pozisyonuna farklı substituentler bağlanabilir. Halojenasyon (Conner, 1990) , sülfolama (Shinkai, 1987: 1495), nitrolama (Ver

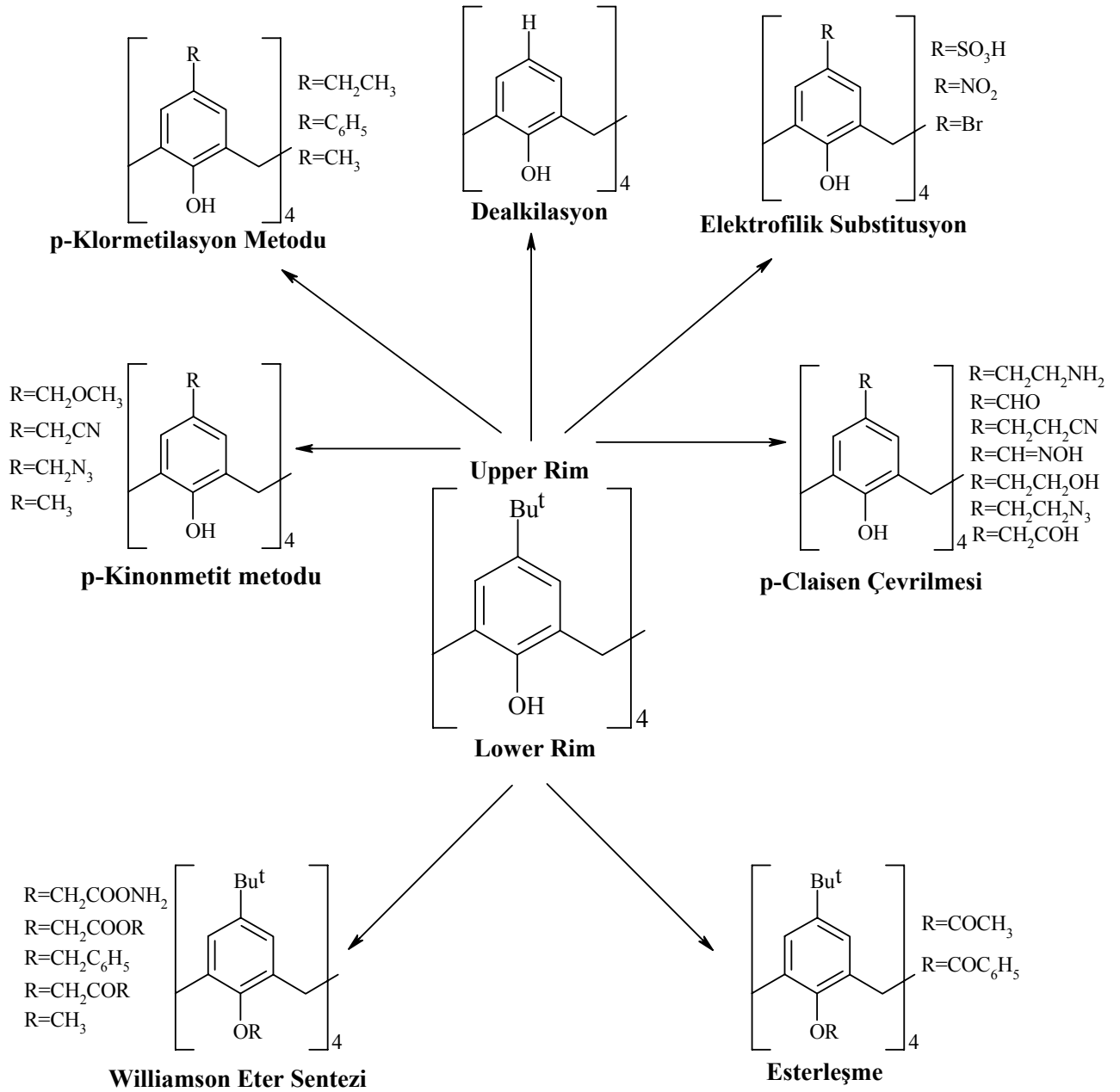
Boom, 1992), açılme (Shinkai, 1991), klorüfolama (Reinhoudt, 1993), diazonium tuzları bağlama (Shinkai, 1989: 193; Yeh, 1994), klormetilasyon (Almi, 1989: 2177), formilasyon (Arduini, 1991: 936), aminometilasyon (Gutsche, 1988: 6153) gibi elektrofilik substitusyon reaksiyonlarıdır.

p-Claisen çevrilmesi yöntemiyle lower rime bağlanan allil grubu upper rime transfer edilir ve buradan çift bağa elektrofilik katılmalar ve yükseltgenme gibi reaksiyonlarla kaliksarenlerin türevleri elde edilebilir. Kaliksarenin sekonder bir aminle reaksiyonu ile aminometil türevleri elde edilerek kuaterner amonyum tuzu oluşturulabilir. Daha sonra bu tuzun çeşitli nükleofillerle reaksiyonu sonucu upper rim üzerinden fonksiyonlandırma işlemi yapılabilir. Bu metoda *p*-kinonmetil reaksiyonu denir (Alam ve Gutsche, 1994). Diğer bir fonksiyonlandırma metodu ise *p*-klormetilasyon metodudur. Bu metoda göre kaliksarenin oktil klormetil eter ile reaksiyonu sonucu elde edilen *p*-klormetilkaliksarenin benzen ya da MeLi ile reaksiyonu ile upper rim üzerine çeşitli substituentler bağlanabilir.

Fenolik birimlerin para pozisyonlarına fonksiyonel gruplar seçimli olarak bağlanacaksa öncelikle fenolik -OH grupları eter ya da ester türevine dönüştürülerek korunmalıdır. -OH grupları eter ve esterlere göre daha fazla yönlendirme etkisine sahip olduğu için korunmamış -OH gruplarının para pozisyonlarına rahatlıkla fonksiyonel grup bağlanabilir (Van Loon, 1992). Upper rim üzerinden seçimli olarak fonksiyonlandırmanın diğer bir yolu da korunmamış -OH gruplarının para pozisyonundaki tersiyer bütül gruplarının seçimli olarak dealkilasyonu ile yapılabilir. Böylece boş olan para pozisyonuna çeşitli gruplar bağlanabilir (Sharma, 1996: 2564; Van Loon, 1990: 5639).

Hem lower rim hem de upper rim üzerinden fonksiyonlandırma ile kaliksarenlerin pek çok türevi elde edilmiştir. Bu metotlar ilerdeki çalışmalara da ışık tutacaktır. Fonksiyonlandırma metotları şematik olarak Şekil 1.39. da gösterilmiştir.

Şekil 1.39. p-ter-bütilkaliks[4]aren'in lower rim ve upper rim üzerinden fonksiyonlandırılması



1.2.6 Kaliksarenlerin Bazı Özellikleri

Kaliksarenlerin fiziksel özellikleri fenolik -OH grupları arasındaki intramoleküler hidrojen bağlarıyla belirlenir. Erime noktaları 300°C'nin üzerindedir. Ancak türevleri daha yüksek veya düşük sıcaklıklara sahiptir. Örneğin eter ve ester türevlerinin erime noktaları 200°C civarındadır (Gutsche, 1991). Organik çözücülerde çözünürlükleri az olduğu için ayrılmaları, saflaştırılmaları ve yapılarının belirlenmesi zordur. Ancak kloroform, piridin, karbon disülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeterli miktarda çözünürler. Kaliksarenler fonksiyonlandırılarak organik çözücülerde ve sudaki çözünürlükleri artırılabilir. Para pozisyonunda oktil gibi uzun zincirli alkil gruplarının bulunması da çözünürlüğünü artırır.

Spektroskopik özelliklerine bakıldığında 280 nm civarında absorbanısı olduğu görülür. Kaliksarenlerin IR spektrumlarında ise parmak izi bölgeleri (900-1500 cm⁻¹) aynıdır. Ayrıca fenolik -OH gruplarına ait titreşim pikleri 3150-3300 cm⁻¹ de görülür. Bu spektrumlar molekül içi hidrojen bağlarından dolayı yayvandır. Kaliksarenlerin yapı tayininde ve konformasyonlarının tespitinde en çok ¹H NMR spektrumları kullanılır. Fenolik -OH gruplarına ait hidrojenlerin piki 10 ppm civarında olması gerekirken molekül içi hidrojen bağlarının perdeleme etkisinden dolayı yukarı alana kaymıştır ve bir singlet verir. Para pozisyonundaki tersiyer bütill gruplarına ait hidrojenler yüksek sıcaklıkta singlet verirken düşük sıcaklıklarda bir çift dublet verir. Aril halkaları arasındaki metilen köprüsü hidrojenlerinin pikleri ise konformasyona göre değişir ve 3.0-4.5 ppm arasındadır.

Kaliksarenlerin yapılarının belirlenmesinde kütle spektrofotometresi ve X-ray kristalografisinden de yararlanır. X-ray ile katı fazdaki kaliksarenlerin konformasyonları belirlenebilirken ¹H NMR ile çözelti içerisindeki kaliksarenlerin konformasyonları tespit edilebilir.

1.2.7 Kiral Kaliksarenler

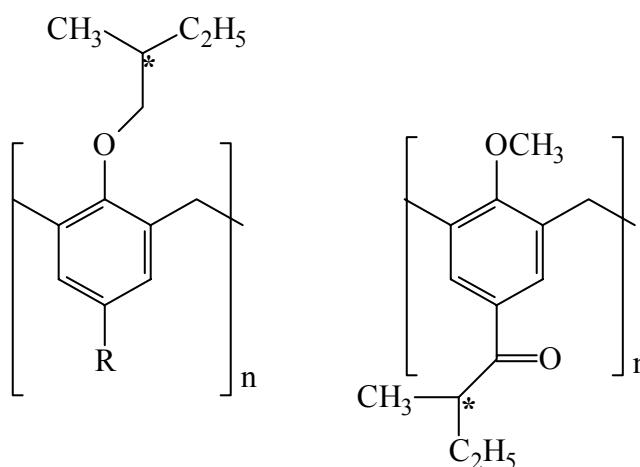
Farmakoloji literatürlerindeki pek çok ilacın etken maddesi kiral yapılar içerir ve bunlar enantiyomerik olarak saf maddelerdir. Kiral bir maddenin enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri etkili olmaz ya da ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir. Bu nedenle biyolojik sistem ve belirli ilaçlar arasındaki kiral tanınma oldukça önemlidir. Bunun sonucu olarak ilaçların etki sistemleri üzerindeki çalışmaların bir çoğu kiral seçicilik üzerinedir. Siklodekstrinler kiral süstitüentler içerdiğinden kiral seçicilik için ideal moleküllerdir. Çünkü kiral moleküllerin reaksiyonlarını katalize etmesinin yanısıra asimetric host moleküllerle kompleks yapabilirler.

Yapısı siklodekstrinlere çok benzeyen ve enzim mimik özellik gösterebilen kaliksarenlerin de en önemli türevlerinden birisi hiç şüphesiz kiral yapıda olan türevleridir. Günümüzde bu tür yapılarla ilgili çok az çalışma olmasına rağmen enantiyomerlerin ayrılması için uygulanan tekniklerde bu bileşiklerin kullanılabilmesi sebebiyle kaliksarenler üzerinde çalışan pek çok kimyacının ilgisini çekmiştir. Kiral kaliksarenler iki kategoride sınıflandırılırlar. Birincisi; kendiliğinden kiral yapı taşıyan kaliksarenlerdir. Bu grup kiral kaliksarenler, akiral fenol alt birimlerinden oluşur ve bu bileşiklerin sahip olduğu kirallık molekülün düzlemsel olmamasından kaynaklanır. İlk kiral kaliksaren Kwang ve Gutsche (Gutsche, 1982: 2713) tarafından rapor edilmiştir ve bu türden kiraliteye sahip bileşiklerin türevleri Shinkai ve ark. (1990) 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. (Shinkai, 1987: 1495; Shinkai, 1992) sentezlemişlerdir (Şekil 1.40.). 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

özelliik gösteren kaliksarenlerin substrat ile etkileşebilmesi için kiral yapıda olması gereklidir. Rasemleşme olmaksızın türevlendirme yapıldığı taktirde enantiyomerik olarak saf reaktiflerin kullanılmasıyla doğrudan enantiyomerik saflıkta ürünler elde edilir.

Şekil 1.40. Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler



1.2.8 Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

1.2.8.1 Enzim Mimik Katalizörü Olarak Kaliksarenler

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

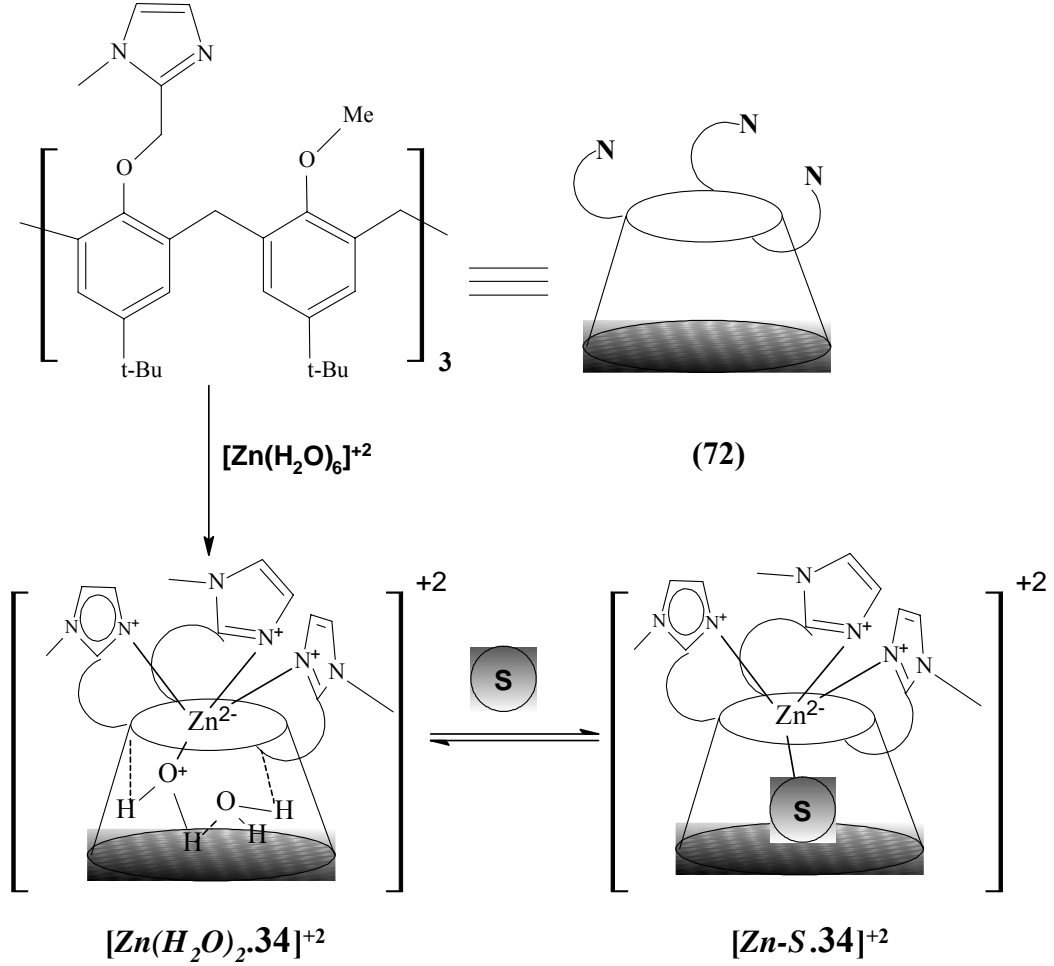
Seneque ve ark., kaliks[6]aren türevi sentezlemiş ve bu yapının enzim mimik özelliğini göstermiştir (Şekil 1.41). Buradaki (72) bileşiği, çinko ile ($[Zn(H_2O)_6]^{+2}$ kationu halinde) kompleks oluşturarak, nötral moleküller için yüksek duyarlılığa sahip reseptörlük yapmaktadır. Burada substrat (S); aminler, alkoller, amidler ve

nitriller gibi suda çözünebilen veya çinko kompleksi ile su fazında çözünebilen yapıları temsil etmektedir. Burada substratı oluşturan organik moleküller, kaliksarenlerin iskeletindeki boşluğa yerleşmekte ve $([Zn(H_2O)_2.34]^{+2})$ kompleksindeki çinko ile etkileşmektedir. Bu kaliksaren-çinko kompleksindeki kaliksaren türevi, organik moleküller ile çinkonun etkileşmesi için bir enzim mimik aktiviteyi üstlenmektedir. Substratı oluşturan organik moleküllerin yapılarına göre çinko ile etkileşimi farklı olmaktadır (Çizelge 1.2). Burada çinko, üç azot atomu ile bağ oluşturmaktadır (Seneque, 2003:573).

Çizelge 1.2. 298 K'de kaliksaren çinko kompleksli yapının org. mol. ile DMF ve sudaki oluşum sabitleri

Substrat (S)	K_L / H_2O (mol . L ⁻¹)	K_L / DMF (mol . L ⁻¹)
2-metilbütülamın	>2	>25
N-metilasetamid	0.004	0.05
Etanol	0.39	4.7
Asetonitril	0.031	0.38
Asetaldehit	0.006	0.07

Şekil 1.41. Enzim-mimik katalizör olarak kaliksaren türevlerinin kullanılması



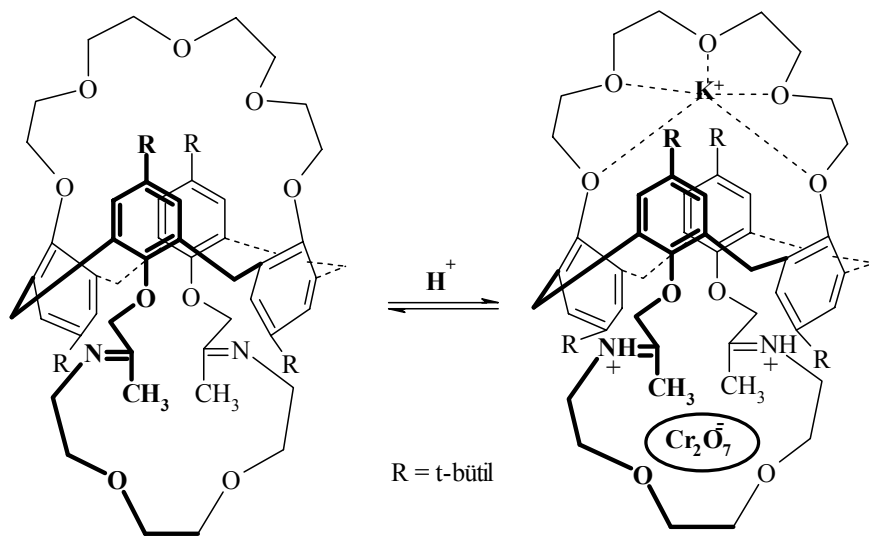
1.2.8.2 Çevresel Atıklardan Ağır ve Değerli Metallerin Geri Kazanılması

Günümüzde endüstrinin gelişmesiyle birlikte çevreye bırakılan ve insanoğlu için bir tehdit unsuru olan endüstriyel atıklardan toksik, ağır ve değerli metallerin geri kazanılması ile ilgili çalışmalar da hızla artmaktadır. Çevreye bırakılan endüstriyel atıklardaki ağır ve değerli metaller toprak ve suya geçerek kirletmekte ve bunlar da insan vücuduna çeşitli yollarla alınarak insan sağlığını tehdit etmektedir. Vücuda alınan ağır ve toksik metaller, enzimlerle etkileşir, proteinlerin yapısını

bozar ve dokularda birikerek salgılarda azalmaya yol açar. Tüm bu sebeplerden dolayı hem toprak ve suyu kirleticilerden arındırmak hem de ağır ve değerli metalleri geri kazanmak için kaliksarenler gibi makrosiklik bileşikler kullanılmaktadır.

Metal iyonlarını tutmak için aktif karbon adsorbsiyonu, iyon değiştirici reçinelerin kullanımı, çöktürme gibi çeşitli metotlar geliştirilmesine rağmen en geçerli olanı çözücü ekstraksiyonu çalışmalarıdır. Çözücü ekstraksiyonu (faz transfer) çalışmalarında organik faz olarak genellikle CH_2Cl_2 ve CHCl_3 kullanılır. Çünkü kaliksarenler bu çözücülerde iyi çözünür. Diğer faz ise katyonun bulunduğu sulu fazdır. Ekstraksiyon işlemi, sulu fazda bulunan metalin organik bir ligandla etkileştirilmesiyle organik faza transfer edilmesi ile gerçekleştirilir. Metaller ekstraksiyon çalışmalarında genellikle pikratları veya tiyosiyanatları şeklinde kullanılır. Kaliksaren çatısına çeşitli fonksiyonel grupların bağlanmasıyla elde edilen türevleri ile metalin kompleksleşmesi ve kaliksaren boşluğuna tutunmasıyla metal ligand etkileşimi sağlanabilir. Bazı durumlarda kaliksaren çatısına crown, azacrown ya da biscrown gibi halkalar bağlanarak boşluk sayısı artırılabilir. Böylece sulu fazda tuzu halinde bulunan metal bir boşlukta tutunurken anyonları diğer bir boşlukta tutunabilir ve anyon ekstraksiyonu da sağlanmış olur (Memon, 2001: 101).

Şekil 1.42. Kaliksaren bazlı bifonksiyonel reseptör

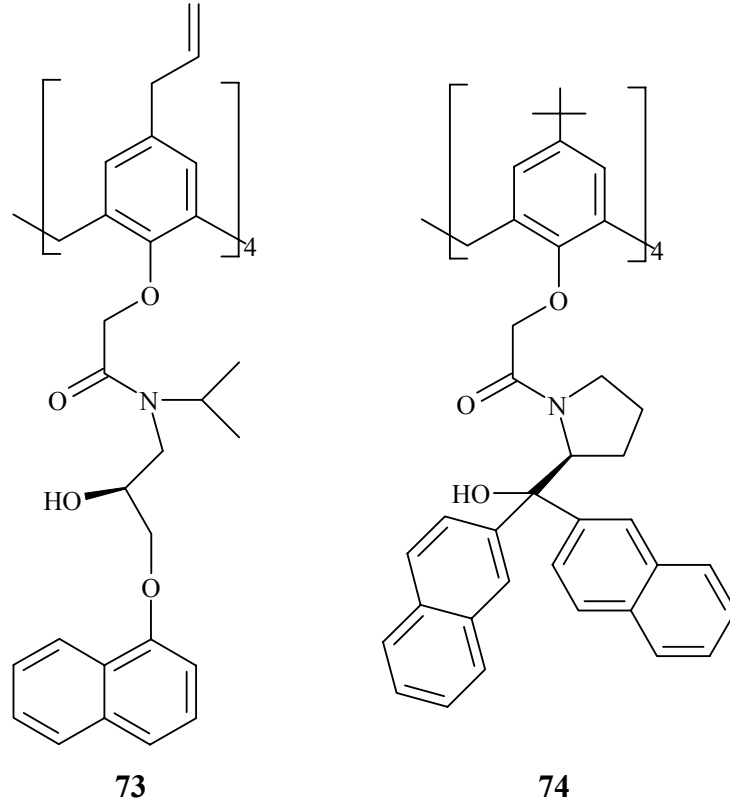


Kaliksarenin crown eter ve azacrown eter türevleri çevresel atıklardan metallerin geri kazanılması çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır. Kaliscrownlar alkali ve toprak alkali metalleri ile kompleks yaparken, kaliks(aza)crownlar Tl, Hg, Pb, Zn, Au, Ag, Pt, Pd gibi geçiş metalleri ile kompleks yapma eğilimindedir (Böhmer, 1995: 713).

1.2.8.3 Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması

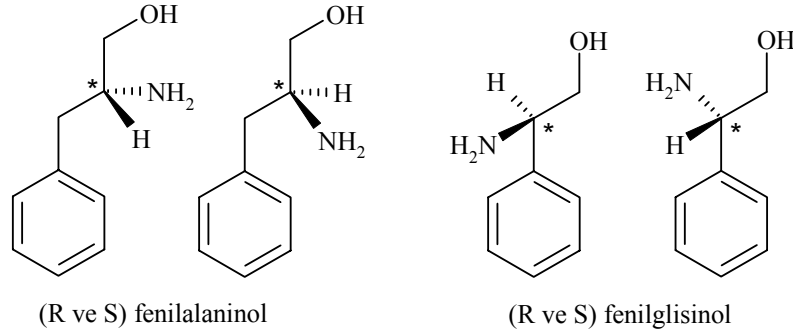
Kiral tanıma biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynar. Örneğin, sadece L-amino asitler proteinlerin yapıtaşlarıdır. Amino asitlerin hidrojen bağı protein içerisinde onun üç boyutlu yapısına ve buna bağlı işlevselliğine katkıda bulunur. Amino asitler ve peptitleri taşıyan makrosiklik platformlar biyolojik sistemlerdeki organizasyonel ve moleküler tanıma proseslerinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır (Bügler, 1998: 5339; Schneider 2000). Her ne kadar basit kaliksarenler moleküler tanıma için uygun bir boşluğa sahip olsalar da onların çok büyük olan simetrik yapıları bunları akiral kılar. Bu nedenle, biyolojik aktiviteye sahip kaliksarenlerin mutlaka kiral olması gerekir.

Şekil 1.43. *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi (**73**) ve (*S*)-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi (**74**)



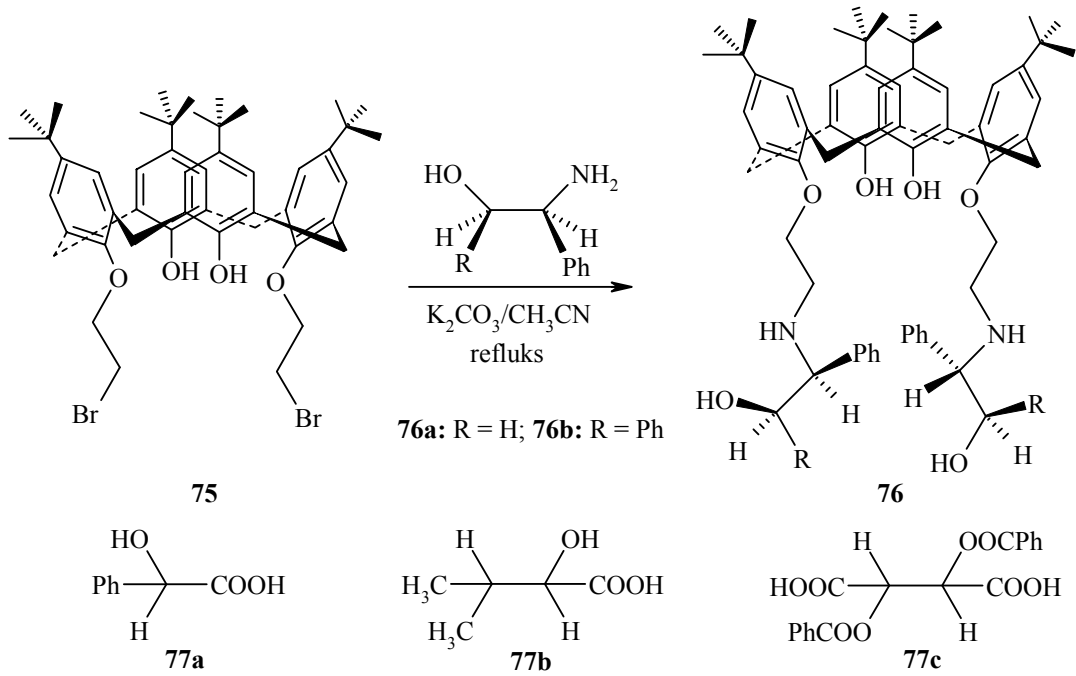
Kiral kaliksarenlerle ilgili özellikle kiral seçicilik ve enantiyomerik tanıma üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin, Diamond ve ark. (2002) kaliks[4]arenin floresans özellik gösteren kiral türevlerini (Şekil 1.43.) sentezleyerek fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri arasındaki seçicilikleri kaliksarenin floresansının söndürülmesinden yararlanarak incelemişlerdir.

Şekil 1.44. Fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri

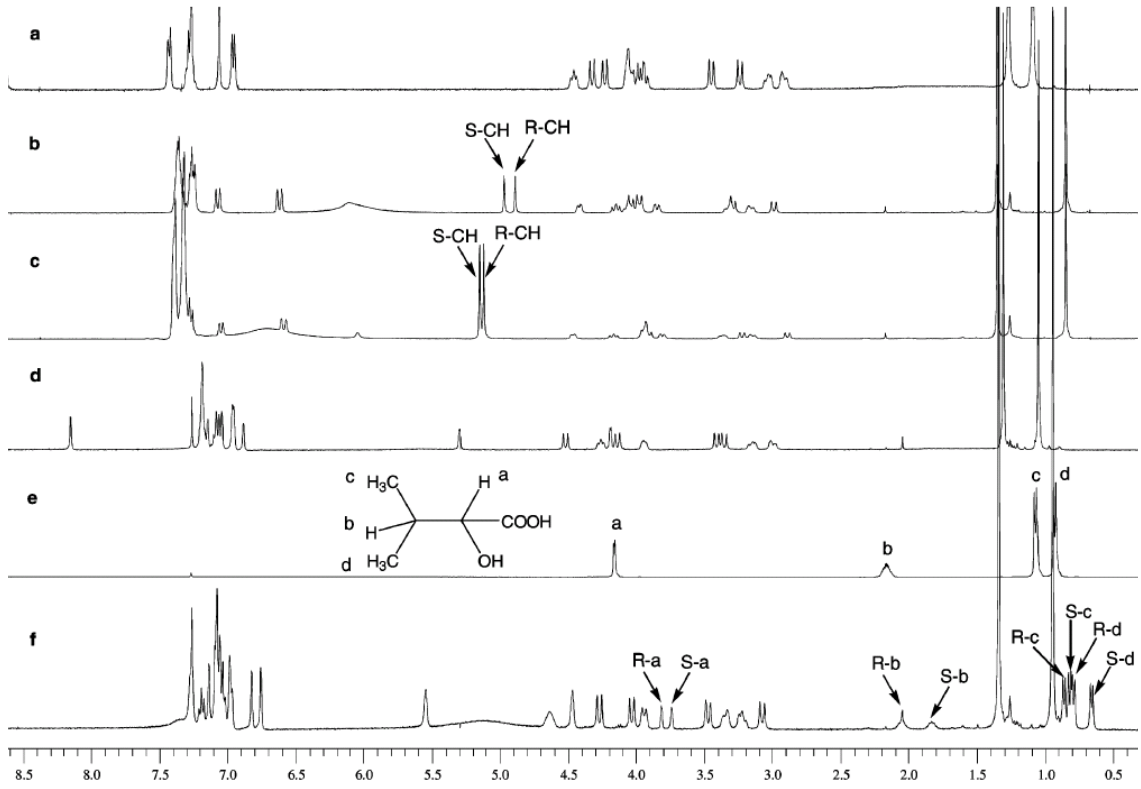


Zheng ve ark. (Zheng, 2004: 1189) lower riminde optikçe aktif α , β -amino alkol grupları taşıyan kaliksaren türevleri sentezlemişler ve ^1H NMR spektroskopisini kullanarak bu molekülleri rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asitin kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 1.45. ve Şekil 1.46).

Şekil 1.45. Optikçe aktif α , β -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenerler



Şekil 1.46. NMR spektrumları (a) **76a** (5mM); (b) **76a** (5mM) ve **77a** (20mM) kompleksi; (c) **76a** (5mM) ve **77a** (92mM) kompleksi; (d) **76b** (5mM); (e) **77b** (5mM); (f) **76b** (5mM) ve **77b** (5mM) kompleksi

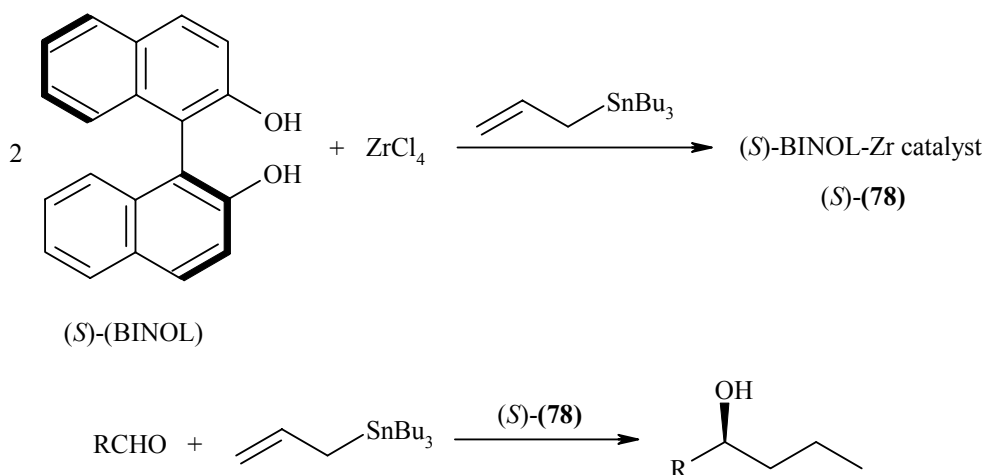


Sentezlenen bileşiklerin (**76a** ve **76b**) karboksilik asit türevleri (**77a-c**) nin enantiyomerleri arasında mükemmel kiral tanıma ve oldukça büyük enantiyoseçicilik sergilediğini rapor etmişlerdir.

1.2.8.4 Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler

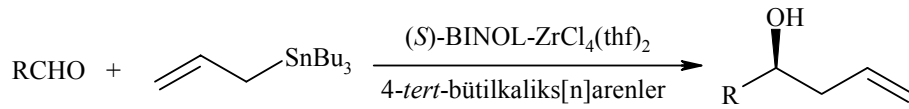
Casolari ve ark. (Casolari, 1997: 2123) daha aktif ve etkili katalizörler bulmak amacıyla zirkonyum-BINOL lewis asitinin (**78**) $ZrCl_4$ 'ün asetonitrilde BINOL varlığında çözülerek CH_2Cl_2 içerisinde alliltributilitin eklenmesiyle hazırlanabileceğini bulmuşlardır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1–2 saat karıştırıldıktan sonra aldehit türevi düşük sıcaklıkta eklenmiştir (Şekil 1.47.).

Şekil 1.47. Zirkonyum-BINOL lewis asitinin (**78**) hazırlanması



Yapılan çalışmaların sonunda ticari olarak bulunabilen $ZrCl_4(thf)_2$ den hazırlanabilecek farklı bir katalizör bulmuşlardır. Dahası $ZrCl_4(thf)_2$ organik çözücülerde $ZrCl_4$ 'den daha iyi çözünür ve katalizörün hazırlanması prosedürünü kolaylaştırır. Çözücü olarak Et_2O 'in kullanılması da daha büyük ee değerlerinin elde edilmesine olanak sağlar.

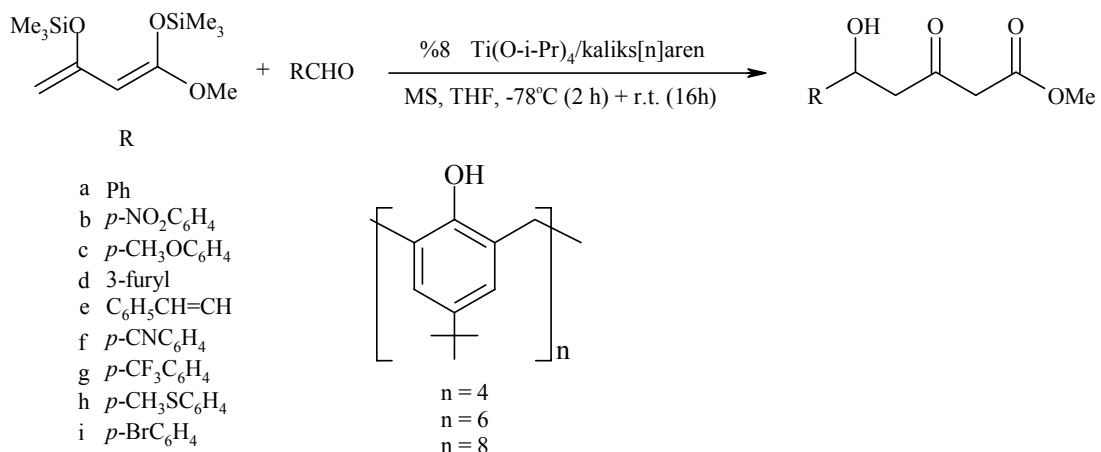
Şekil 1.48. Zirkonyum-BINOL katalizörünün kaliksaren ilavesiyle aktive edilmesi



Zirkonyum-BINOL katalizörün akiral *p*-tert-bütilkaliks[4]arenin reaksiyon karışımına ilave edilmesiyle olağanüstü biçimde aktive olduğunu gözlemişlerdir (Şekil 1.48.). Bu çarpıcı aktivasyon sadece kaliksarenlerle gözlenmiştir. Diğer fenoller aynı aktive edici etkiyi göstermemektedir.

Soriente ve ark. (2003), Chan's sililoksidenin aktive ya da deaktive edici gruplar taşıyan bazı aldehitlerin aldol kondenzasyonunda Ti(IV)/kaliksaren komplekslerinin etkili katalizörler olarak kullanılabileceği göstermişlerdir.

Şekil 1.49. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu



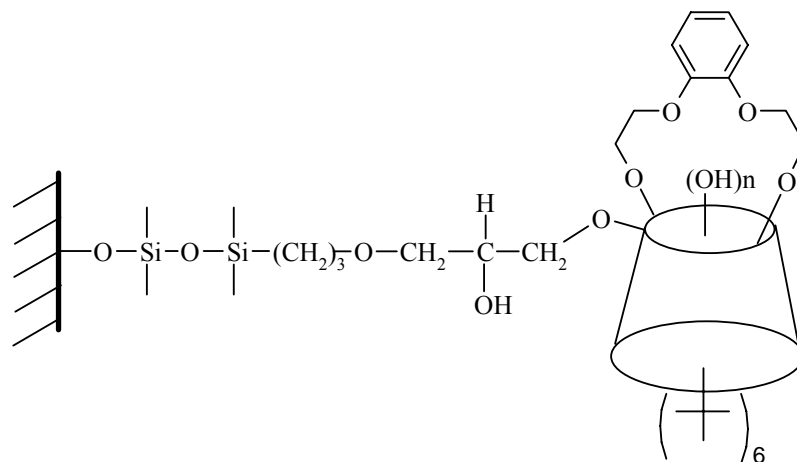
Hem kaliksaren ligandının hem de aldehitin yapısı ve reaksiyon şartları reaksiyonun etkililiği üzerine çok büyük ölçüde etki eder. Deneysel sonuçlarla birlikte NMR denemeleri de hazırlanan Ti(IV)/kaliksaren sisteminde katalitik türlerin yapısının konsantrasyon ve sıcaklığa karşı çok hassas olduğu görülmüştür.

1.2.8.5 Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler

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

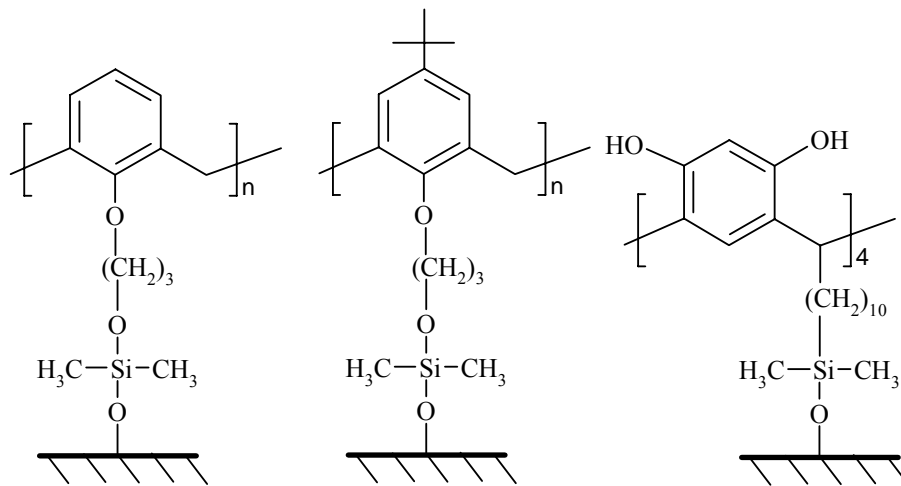
1994'te Glennon ve ark. silikaya bağlı ilk kaliks[4]aren tetraesterini hazırlamışlar ve bunu HPLC'de metal iyonlarını ve amino asit esterlerini ayırmada kullanmışlardır. Park ve ark. (1997) bazı sübstitüe aromatik pozisyonel izomerlerinin kaliks[6]aren-*p*-sülfonat bağlı silika durgun fazı üzerinde ayrılmasını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

Şekil 1.50. *p*-tert-bütikaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı



Li ve ark. (2004), yüksek performanslı sıvı kromatografisinde kullanmak üzere *p-tert*-bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı bağlama reaktifi olarak 3-glisidoksipropiltrimetoksisilani kullanarak ilk kez sentezlemişlerdir (Şekil 1.50.). Sentezlenen durgun faz yapısı, difüz reflektans infrared fourier transform spektroskopisi (DRIFT), elementel analiz ve termal analiz ile karakterize edilmiştir. Elde edilen durgun fazın performansı nötral, asidik ve bazik maddeler kullanılarak değerlendirilmiş ve yeni durgun fazın mükemmel bir ters-faz özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir.

Şekil 1.51. Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı



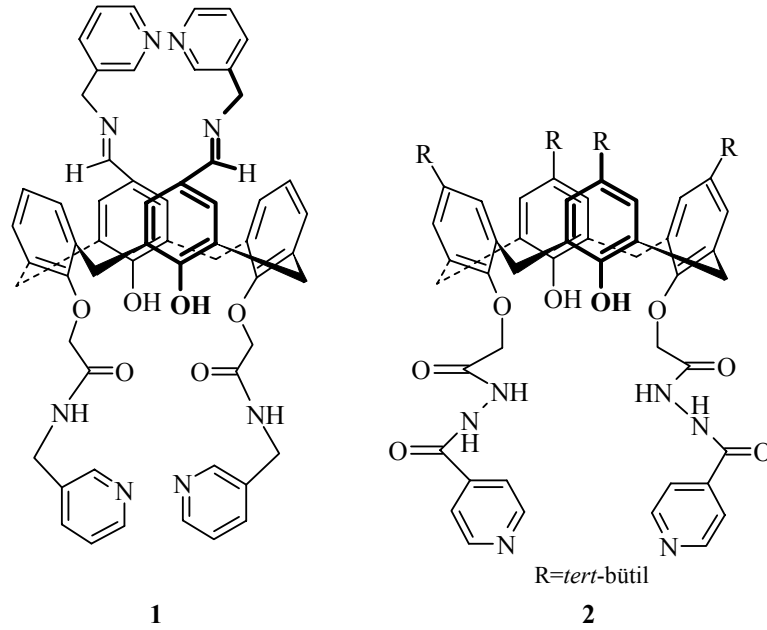
Jira ve ark. (Jira, 2002: 309) ise, altı kaliks[n]aren ($n = 4, 6, 8$) ve bir kaliks[4]resorsaren fazının üç tioksanten (flupentiksol, kloptentiksol, klorprotiksen) ve bir benz[*b, e*]oksepin türevinin *cis*- ve *trans*- izomerlerinin ayrılması için kromatografik davranışlarını belirlemişlerdir. Her bir kolon üzerinde organik düzenleyicilerin (MeOH, MeCN) izomerlerin ayrılması üzerine olan etkileri incelenmiştir. Durgun fazların farklı seçicilikleri kaliksarenlerin halka büyüklüklerinin ve onların upper rim üzerinden *p-tert*-bütil gruplarıyla fonksiyonlandırılmalarıyla bağlantılıdır. Ayrıca resorsaren fazındaki serbest fenol

gruplarının da etkisi tartışılmıştır. Kaliksaren ve resorsaren fazlarının seçiciliği aynı silikayı içeren bir RP-C₁₈ faz ile karşılaştırılmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Yılmaz ve ark. (2004), kaliks[4]arenin lower rimine amit zinciri ile, upper rimine ise imine (Schiff Bazı) zinciri ile bağlanmış dört piridinil grubu içeren türevini sentezlemişlerdir (Şekil 2.1.). Bu bileşiklerin $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ile farklı pH değerlerinde ekstraksiyon çalışmalarını yapmışlardır.

Şekil 2.1. Kaliks[4]arenin lower riminde amit ve upper riminde Schiff bazı zinciri içeren türevi



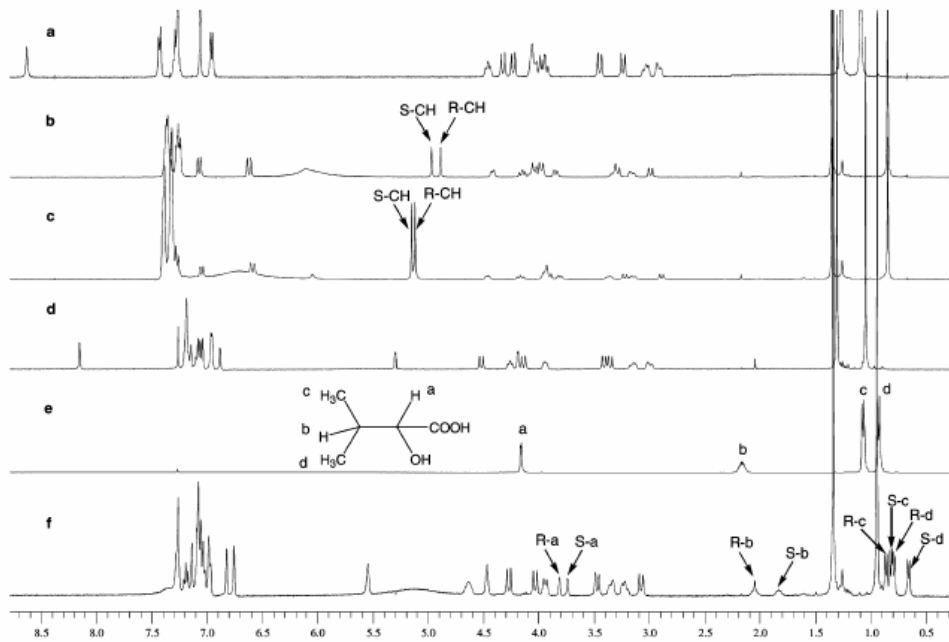
1 nolu bileşiğin düşük pH'da suda çözünebilir olduğunu (pH 2.5'e kadar) gözlemlemişler ve pH 3.5'de HCr_2O_7^- için etkili bir taşıyıcı olduğunu göstermişlerdir (Çizelge 2.1.).

Çizelge 2.1. Dikromatın **1** ve **2** ligandlarıyla farklı pH larda ekstraksiyon yüzdeleri^a

Bileşik	pH				
	1.5	2.5	3.5	4.5	5.5
1	-	-	40.0	25.0	7.5
2	60.8	25.2	-	-	-

^aSulu faz, [metal dikromat] = 1×10^{-4} M; organik faz, CH₂Cl₂, [ligand] = 1×10^{-3} M; 25°C, 1 saat. ^cEkstraksiyon yüzdesi E, [(İlk sulu çözeltideki anyon)]-[Son sulu çözeltideki anyon]/[(İlk çözeltideki anyon)]x100 olarak verilmiştir.

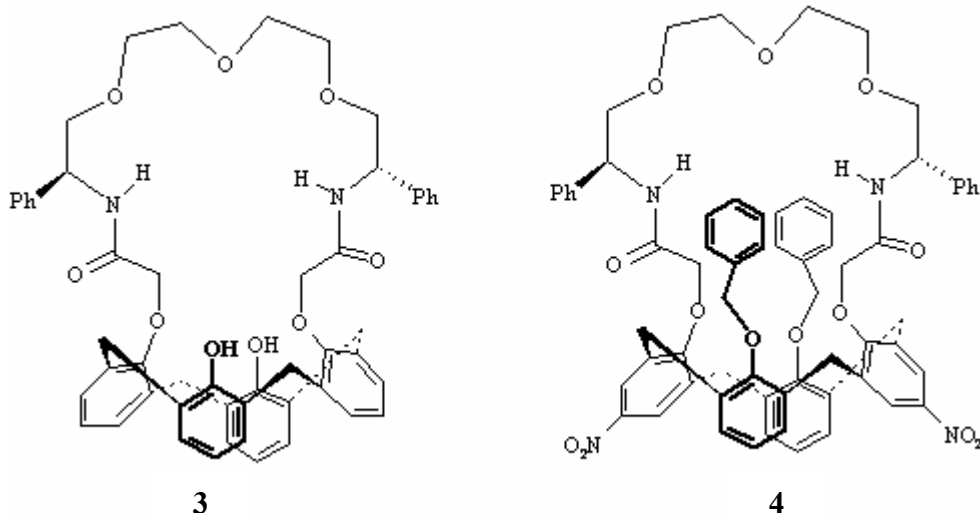
Zheng ve ark. (2004) kaliksaren iskeletinde fenolik birimlerin para pozisyonuna optikçe aktif α,β -amino alkol grupları bağlayarak rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin enantiyomerik tanınmalarını ¹H NMR spektroskopisi kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak α -hidroksi karboksilik asidin enantiyomerleri arasında yüksek seçici kayma gözlemişlerdir (Şekil 2.2.).

Şekil 2.2. α,β -amino alkol grupları bağlı kaliks[4]aren türevleri ile 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin ¹H NMR spektrumu

M. Ziegler ve ark. (2003), 1,1'-binaftil-, metil- α -D-glukozit- ve D-mannitol birimleri içeren kromojenik 1,3-kaliks[4](crown-6) türevlerini sentezlemişlerdir. UV-vis spektroskopisi bu bileşikler ile primer aminlerin enantiyomerlerini tanımda kullanmışlardır.

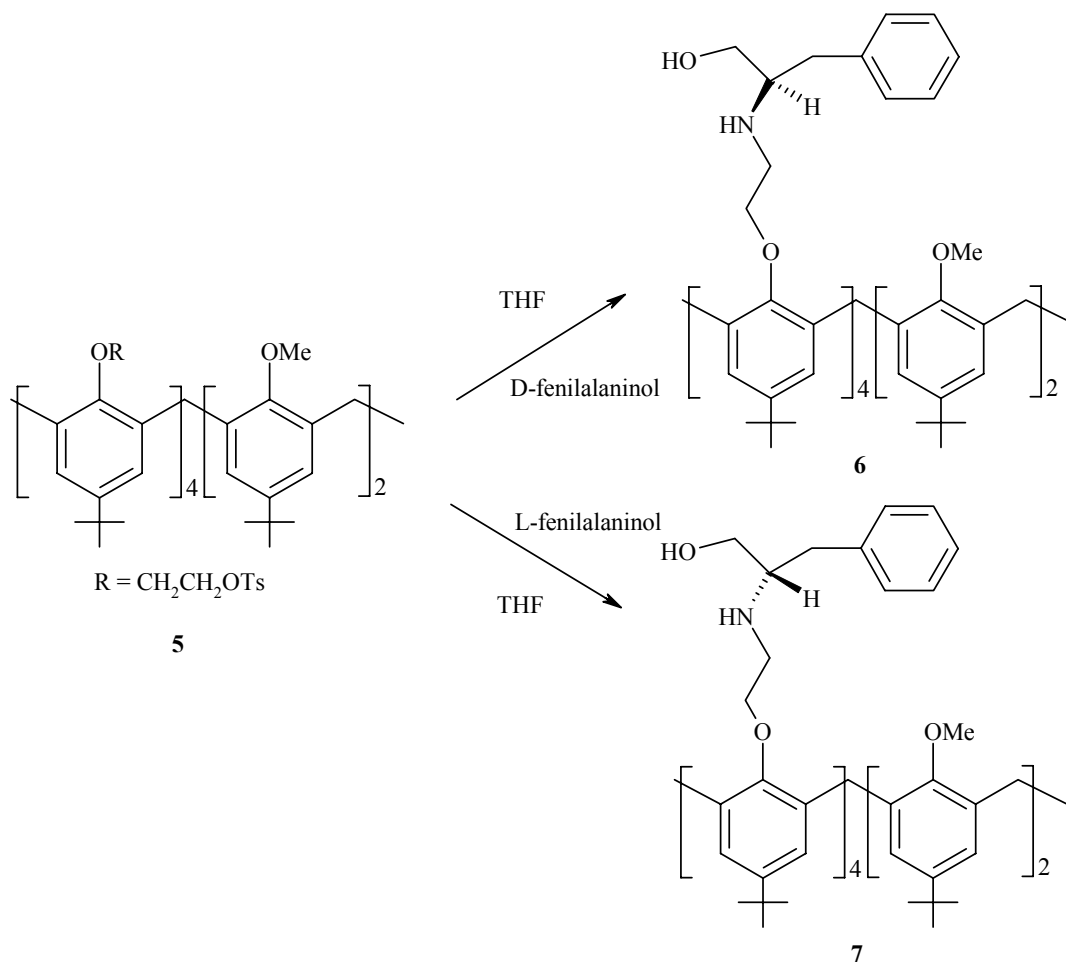
Sırtı ve ark. (2004) kaliks[4]aren dibenzil dinitro diester türevini kiral diamin bileşiği ile etkileştirerek yeni bir kiral kromojenik kaliks[4](azoksa) crown-7 (**4**) türevini sentezlemişlerdir. 2005 yılında yaptıkları başka bir çalışmada da kaliks[4]aren diester türevini kiral diamin bileşiği ile etkileştirerek yeni bir kiral kaliks[4](azoksa) crown-7 (**3**) bileşiğini elde etmişler ve elde ettikleri bu bileşiğin metal iyonlarını tanıma özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 2.3.).

Şekil 2.3. Kaliks[4](azoksa)crown-7 türevleri



Yılmaz ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada (2006) ise, 5,11,17,23,29,35-*tert*-butil-37,38-dimetoksi-39,40,41,42-(*p*-tosiletoksi)kaliks[6]aren (**5**) D-/L- fenilalaninol ile kuru THF içerisinde etkileştirerek *p-tert*-butilkaliks[6]arenin kiral türevleri (**6**) ve (**7**) sentezlenmiş (Şekil 2.4.) ve bunların bazı amino asit metilesterleri ve amino alkollere karşı ekstraksiyon özellikleri sıvı – sıvı ekstraksiyon tekniği ile araştırılmıştır (Çizelge 2.2. ve Çizelge 2.3.).

Şekil 2.4. Kaliks[6]arenin kiral türevleri

Çizelge 2.2. Amino asit metilesterlerinin **6** ve **7** ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri^a

Ligand	L-AlaOMe ^b	D-AlaOMe	L-PheOMe	D-PheOMe	D-TrpOMe	L-TrpOMe
6	91.4	89.1	90.3	90.7	87.5	93.2
7	84.3	89.6	87.2	82.5	85.4	89.8

^a Sulu faz, [amonyum pikrat] = 2.0×10^{-5} M; organik faz, diklormetan, [ligand] = 1.0×10^{-3} M; 25°C de, 1 saat.

^b Amino asit metilesterleri HCl tuzları olarak kullanılmıştır.

Amino alkol grupları taşıyan kiral *p-tert*-bütilkaliks[6]aren türevleri bazı aminoasit metil esterleri ve amino alkollere karşı ekstraksiyon ve kiral tanıma özelliklerini araştırmak amacıyla sentezlenmiştir. Kiral kaliks[6]aren türevleri **6** ve **7** her ne kadar kullanılan tüm amino asit ve amino alkoller için mükemmel ekstraktantlar olsa da herhangi bir kiral seçicilik gözlenmemiştir.

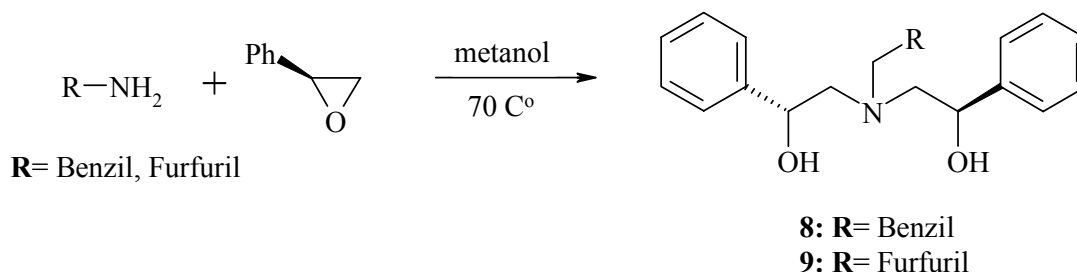
Çizelge 2.3. Aminoalkollerin **6** ve **7** ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri^a

Ligand	D-Phegly	L-Phegly	(R)-Hyd-Me-Pyr	(S)-Hyd-Me-Pyr
6	92.3	72.5	89.1	90.4
7	83.5	87.6	84.4	91.2

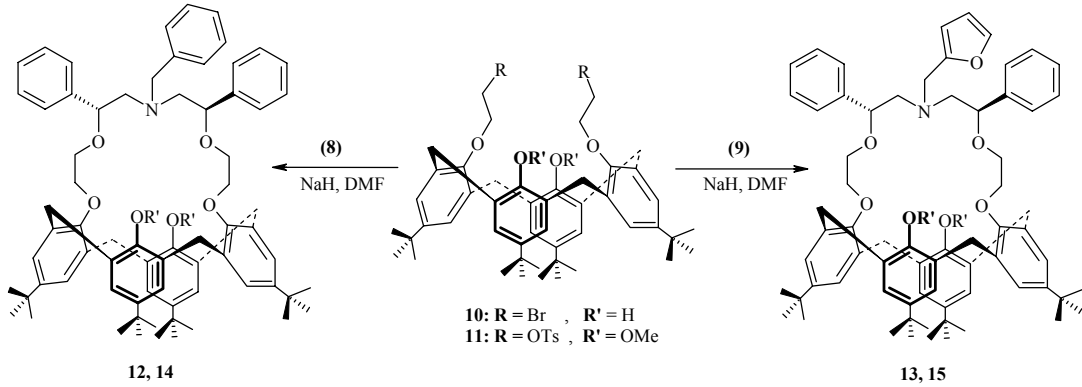
^a Sulu faz, [amonyum pikrat] = 2.0×10^{-5} M; organik faz, diklormetan, [ligand] = 1.0×10^{-3} M; 25°C de, 1 saat.

Sırt ve ark. (Sırt, 2009: 3014) tarafından yapılan bir çalışmada (R)-stiren oksit ile benzil amin ve furfuril amin etkileştirilerek kiral amino diol türevleri sentezlenmiş (Şekil 2.5.). Sentezlenen kiral amino diol türevleri ile *p-ter*-bütilkaliks[4]aren türevlerinin reaksiyonu sonucunda yeni kiral azacrown *p-ter*-bütilkaliks[4]aren türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.6). Bu türevlerin kiral amino asit türevleri ile kompleksleşme özellikleri termodinamik açıdan incelenmiştir.

Şekil 2.5. Kiral amino diol sentezi



Şekil 2.6. p-ter-bütikaliks[4]aren kiral azacrown türevlerinin sentez şeması



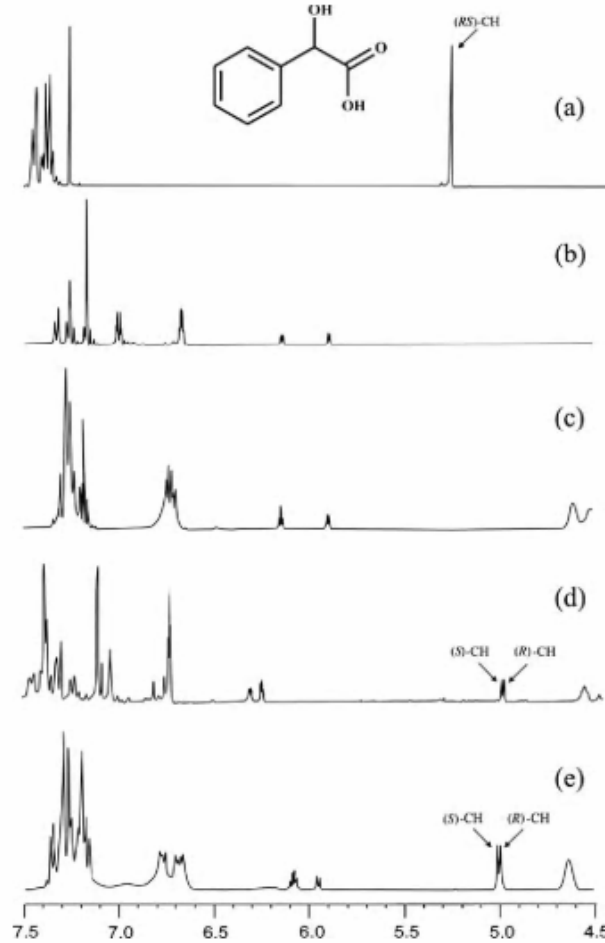
15 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait Job plot analizi yapılmış. Grafikte tepe noktasının $[H]/([H]+[G])$ değerinde 0.5' e karşılık gelmesi bu kompleksleşmenin 1:1 oranında olduğunu göstermiştir.

ln K değerlerinin sıcaklığın tersine karşı grafiğe geçirilmesiyle çalışma sıcaklığı aralığında doğrusal ilişkiler elde edilmiş ve termodinamik parametreler hesaplanmıştır. Elde edilen verilere göre, kiral reseptörlerden **12** ve **14**'ün fenilalanin ve alanin metil ester tuzlarının enantiyomerleriyle daha güçlü bağlandığı ve daha iyi enantiyoseçicilik gösterdiği görülmüştür.

Sırt ve ark. (Sırt, 2008: 2020) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kiral azacrown p-ter-bütikaliks[4]aren türevlerinin ^1H NMR spektroskopisi kullanılarak enantiyomerik tanınma özellikleri araştırılmıştır.

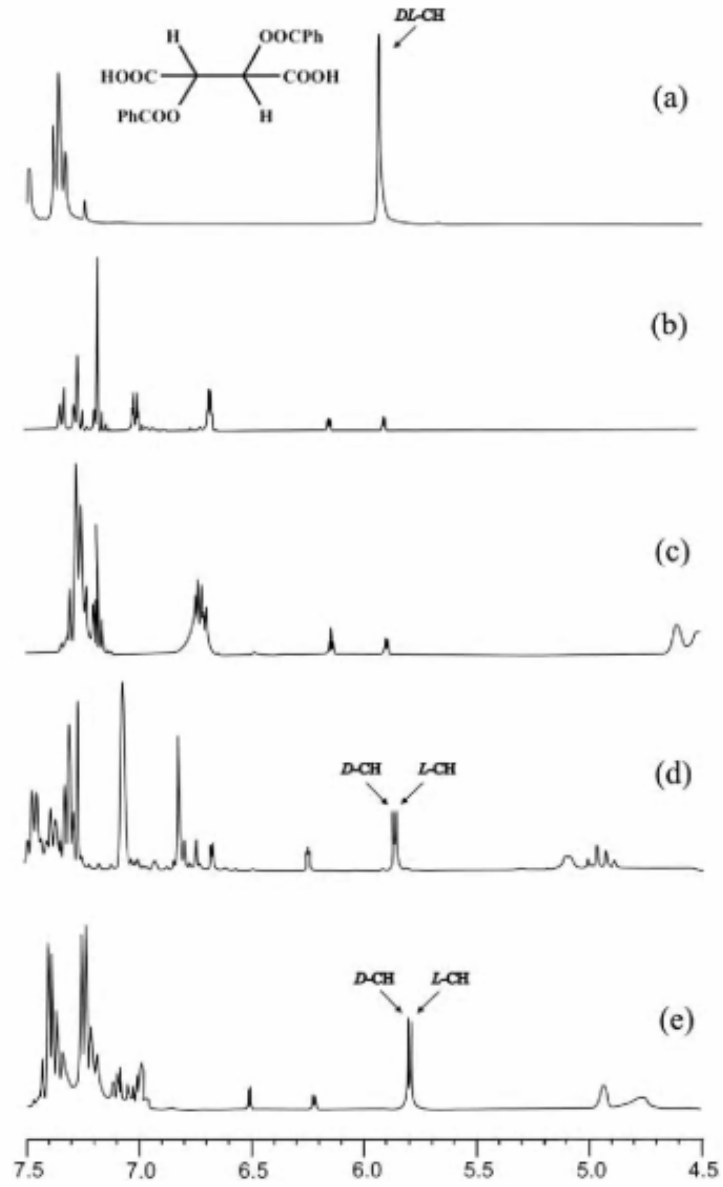
13 ve **15** nolu ligandların kiral tanınma deneyleri ^1H NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Rasemik guest mandelik asit ve kiral reseptörler **13** ve **15** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin ^1H NMR spektrumu Şekil 2.7.'de verilmiştir. Buna göre rasemik mandelik asitin singlet olan –CH protonu ikiye yarılmış ve kompleksleşmeden dolayı yukarı alana kaymıştır.

Şekil 2.7. (a) Rasemik mandelik asit bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (10 mM); (b) host **13**; (c) host **15**; (d),(e) host **13** ve **15** ile rasemik mandelik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM) CDCl_3 içerisinde 25°C 'de.



Rasemik dibenzoiltartarik asit ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rasemik guest dibenzoiltartarik asit ve kiral reseptörler **13** ve **15** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin ^1H NMR spektrumu Şekil 2.8.'de verilmiştir. Buna göre rasemik dibenzoiltartarik asitin singlet olan $-\text{CH}$ protonu ikiye yarılmış ve kompleksleşmeden dolayı yukarı alana kaymıştır.

Şekil 2.8. (a) Rasemik dibenzoiltartarik asit bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (10 mM); (b) host **13**; (c) host **15**; (d),(e) host **13** ve **15** ile rasemik dibenzoiltartarik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM) CDCl_3 içerisinde 25°C 'de.



Şekil 2.7. ve 2.8.'e bakıldığında S-mandelik asit ve D-dibenzoiltartarik asitin –CH protonlarının R-mandelik asit ve L-dibenzoiltartarik asitin –CH protonlarından daha aşağı alana kaydığı görülmektedir.

13 nolu bileşiğin R ve S-mandelik asit, D ve L-dibenzoiltartarik asit ile kompleksleşmesine ait, Job plot analizi kullanılarak –CH protonlarındaki kimyasal kayma farkına karşılık guestin molar kesri grafiğe geçirilmiş ve tepe noktasının $[H]/([H]+[G])=0.5$ 'e karşılık gelmesi bu kompleksleşmenin 1:1 oranında olduğunu kanıtlamıştır.

15 numaralı bileşik ile yapılan çalışmalarda da 1:1 oranında kompleksleşme meydana gelmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.

^1H NMR titrasyonunda R ve S-mandelik asit ile D ve L-dibenzoiltartarik asit'in –CH protonlarındaki sinyaller ^1H NMR spektrumunda sürekli yukarı alana doğru kaymış ve **13**, **15** nolu bileşiklerin konsantrasyonlarının azar azar artırılmasıyla bir limit değerine ulaşmıştır. Bunun yanı sıra hostlardaki bazı protonların sinyalleri ise aşağı alana doğru kaymıştır. Bu kaymalar tipik bir host-guest kompleksleşmesini göstermiştir.

Elde edilen titrasyon eğrilerinden faydalanarak en küçük kareler metoduyla komplekslerin birleşme sabitleri hesaplanmış. Elde edilen verilere göre, **13** ve **15** nolu hostlarla (R) ve (L) enantiyomerleri (S) ve (D) enantiyomerlerine göre daha kuvvetli bağlandığı diğer taraftan ise hostların mandelik asit ile bağlanma yeteneklerinin dibenzoiltartarik asitten daha kuvvetli olduğu görülmektedir. Bu da sentezlenen hostların mandelik asitle dibenzoil tartarik asitte göre çok daha iyi kiral tanıma yeteneği olduğunu göstermiştir.

3. MATERYAL VE METOT

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. Gerekli olan bazı başlangıç maddeleri ise laboratuvar şartlarında sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve ara maddelerin sentezi inert atmosfer gerektirdiğinden tüm cam malzemeler 110°C’de etüvde bir gece 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 önce destillenmiş sonra 4Å moleküler sieve (elek) üzerinde saklanmıştır. Toluen ise CaH₂ üzerinden destillenip kurutulduktan sonra N₂ atmosferi altında 4Å molecular sieve (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz CaCl₂ üzerinden destillenip 4Å moleküler sieve içerisinde saklanmıştır. THF ise kurulan özel düzenek ile sodyum metali üzerinden destile edilip kullanılmıştır.

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 gel kartlar kullanılırken kolon ve flaş kromatografide adsorban olarak Silika Gel 60 (230–400 Mesh) kullanılmıştır. Reaksiyon sonrası ekstraksiyon işlemlerinde organik fazı kurutmak için susuz MgSO₄ kullanılmıştır.

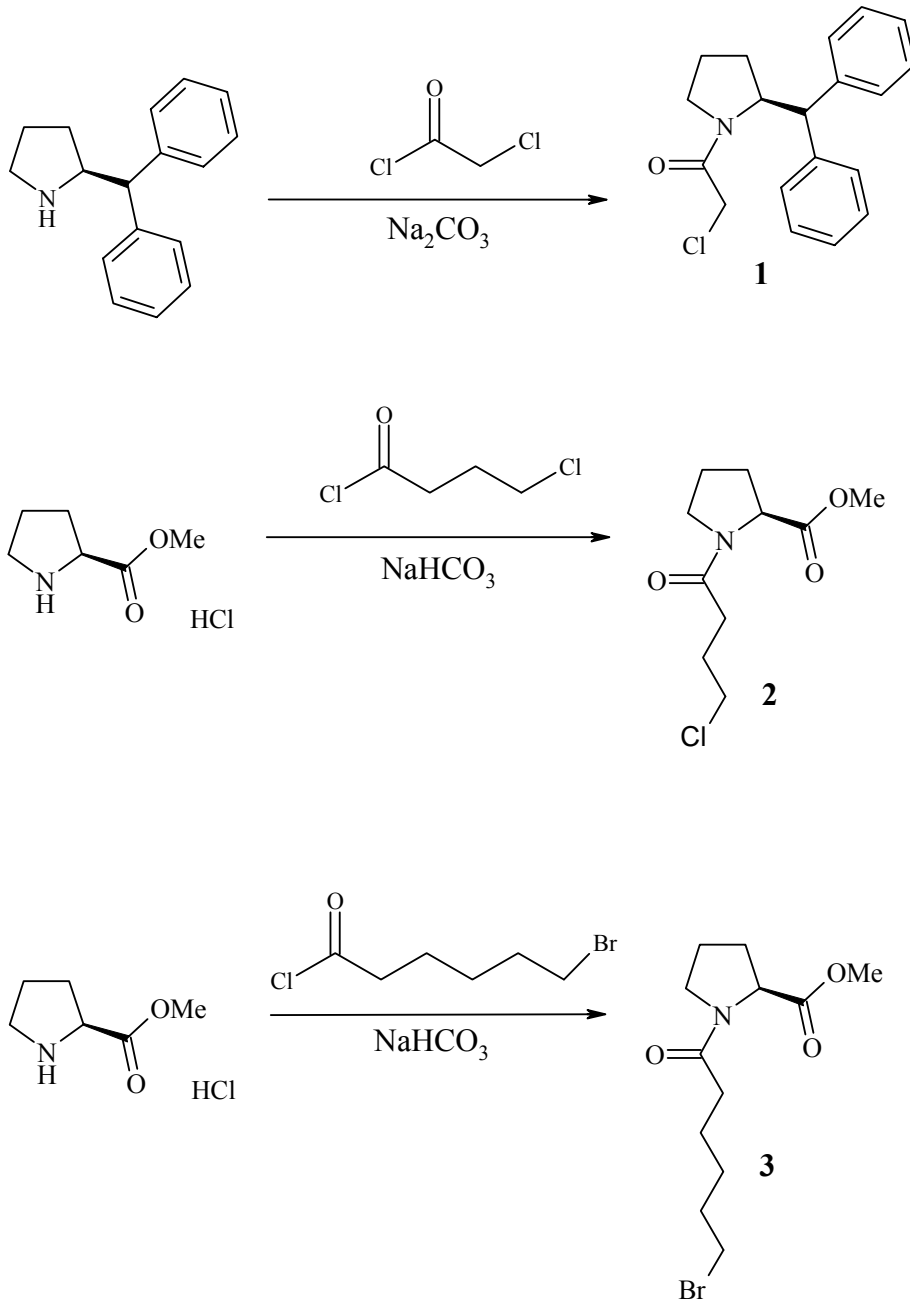
3.2. Kullanılan Aletler

Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 marka cihaz ile yapıldı ve literatür değerleriyle karşılaştırıldı. IR spektrumları KBr paletleri halinde Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresinden alındı. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları çözücü olarak $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$ kullanılarak Varian 400 MHz spektrometre ile alındı. NMR spektrumunda kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. Elementel analiz verileri Leco CHNS-932 cihazından elde edildi.

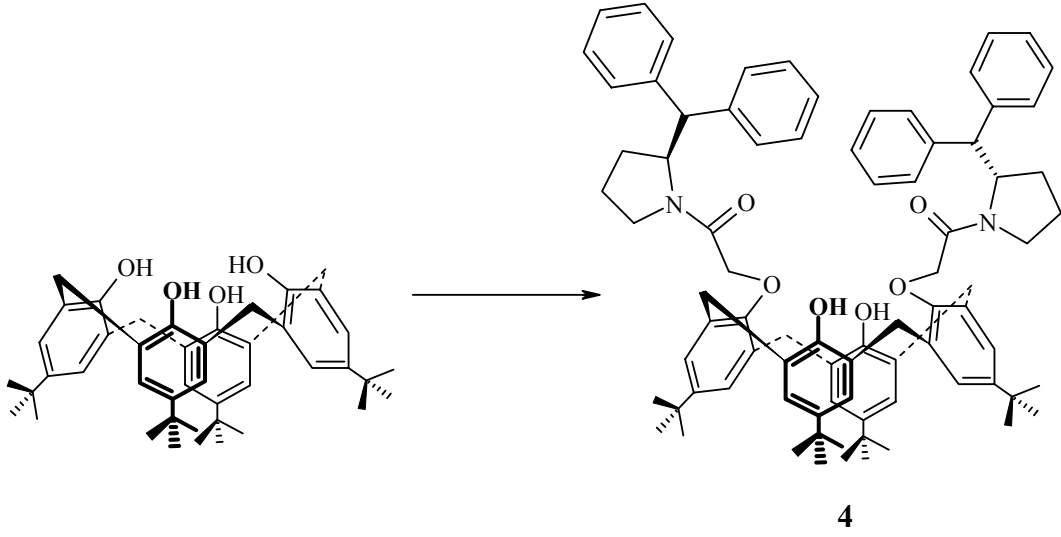
İnert atmosfer sağlamak için kullanılan N_2 tüpü OTOJEN firmasından sağlandı. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları kloroformda çözülerek Atago AP-100 polarimetre ile ölçüldü. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazından elde edilen saf su ile hazırlandı. pH ölçümleri ise Crison MicropH 2002 digital pH metre ile yapıldı.

4. DENEYSSEL BÖLÜM

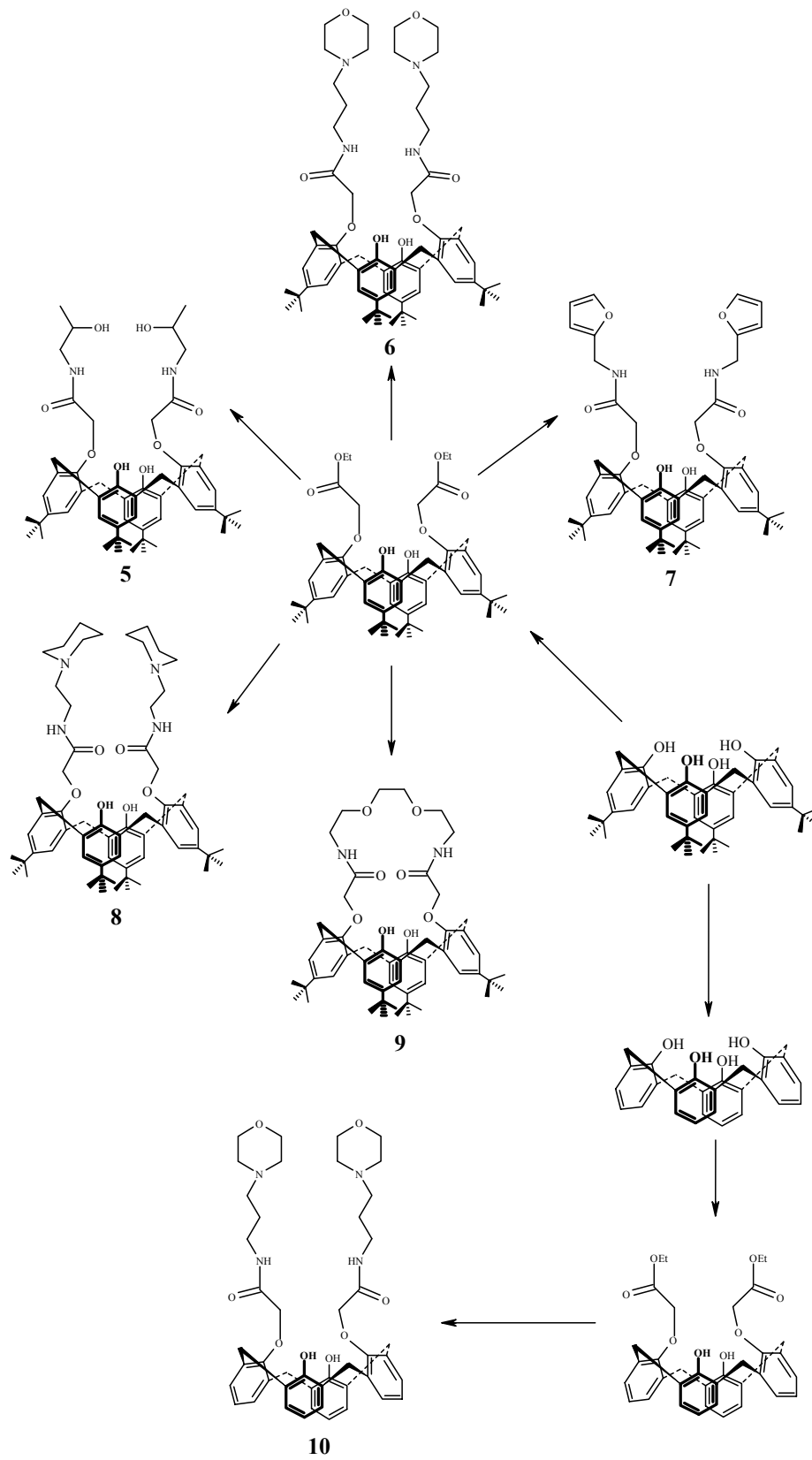
Şekil 4.1. Asit klorür türevlerinin sentez şeması



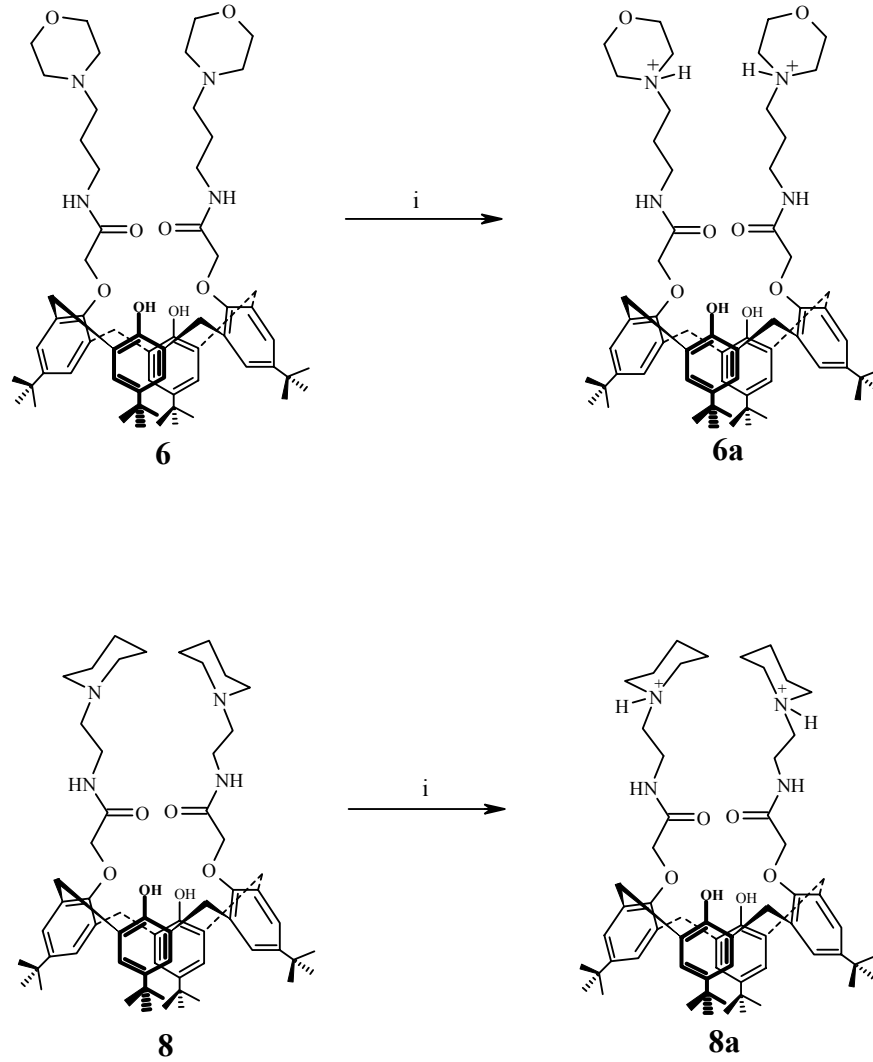
Şekil 4.2. P-ter-butil Kaliks[4]aren diamiit türevinin sentez şeması



Şekil 4.3. Kaliks[4]aren diamiit türevlerinin sentez şeması

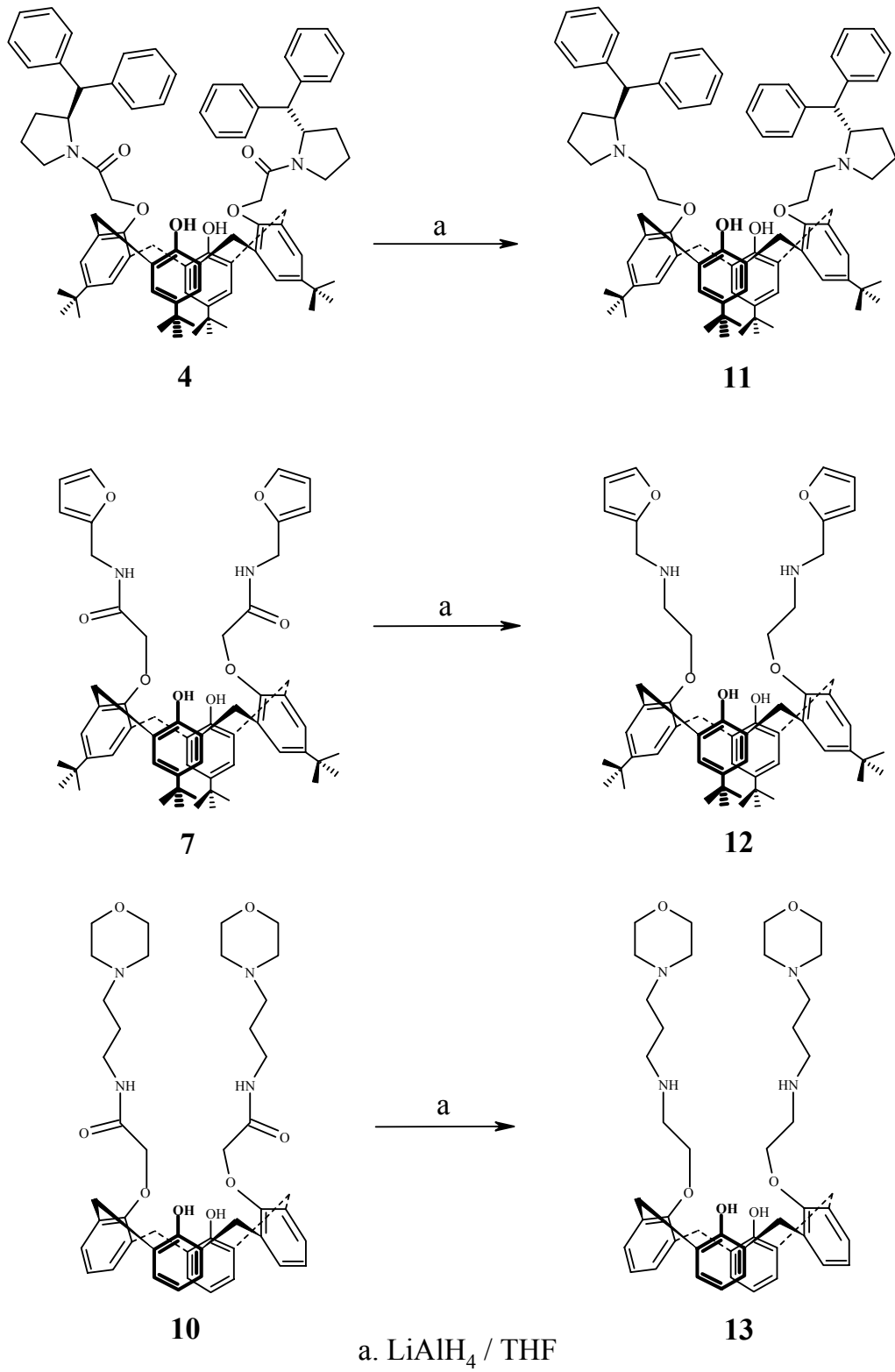


Şekil 4.4. Kaliks[4]aren quarterner amonyum tuzlarının sentez şeması

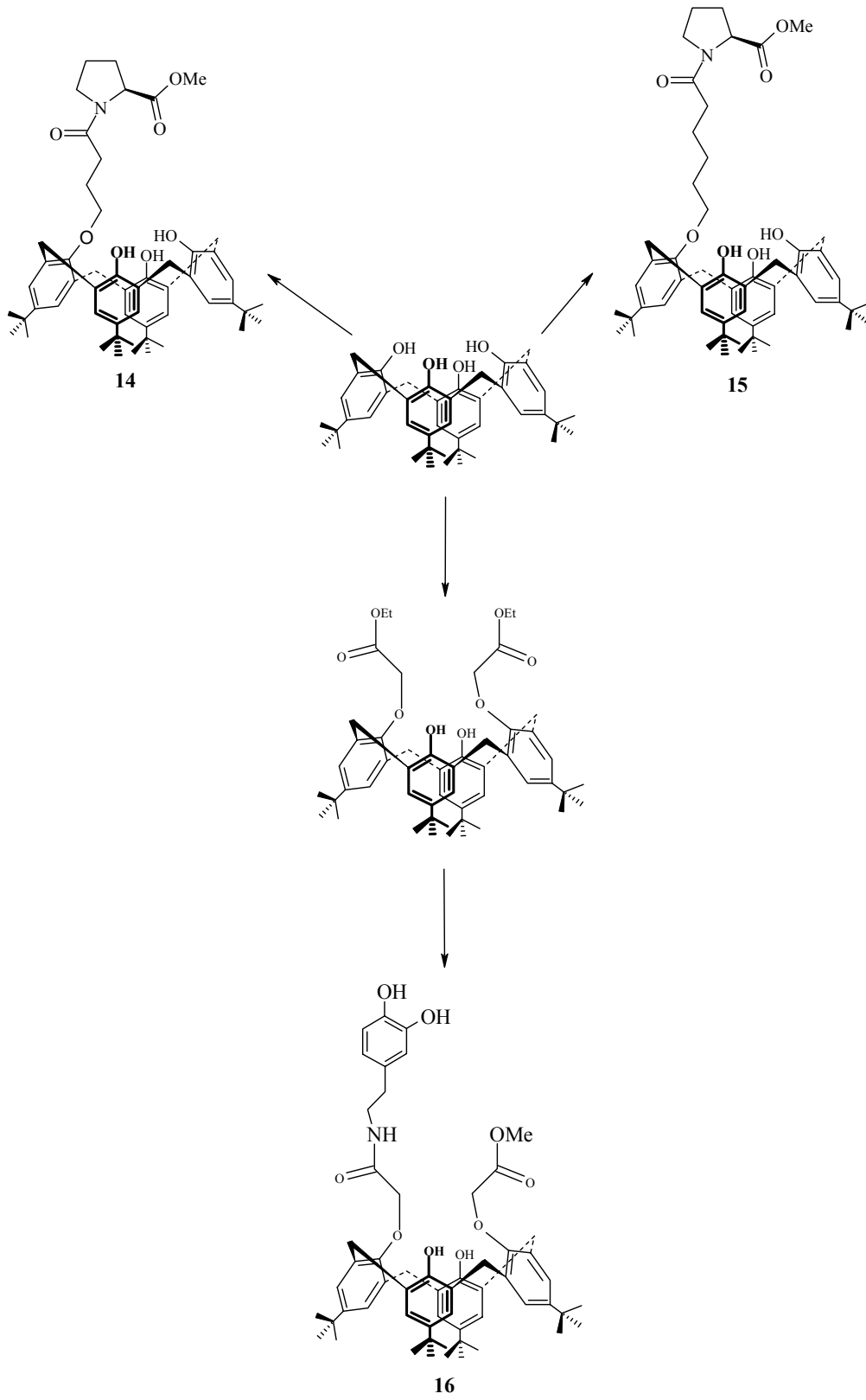


(i) HCl, CHCl₃

Şekil 4.5. Kaliks[4]aren diamiit türevlerinin indirgenmesi



Şekil 4.6. Kaliks[4]aren mono amit türevlerinin sentez şeması



4.1. Kaliks[4]aren'in Mono ve Diamit Türevlerinin Sentezi

4.1.1. (1) Nolu Bileşik:

100 mL'lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında, kuru Na_2CO_3 (8.71 mmol) alınır ve üzerine 40 mL kuru CH_2Cl_2 'da çözülmüş olan sekonder amin türevi (4.25 mmol) damla damla ilave edilir. Bu karışım oda sıcaklığında bir saat karıştırıldıktan sonra ortama klorasetilklorür (4.46 mmol) tek seferde ilave edilir. 3 saat sonra reaksiyon İTK ile izlenerek bittiği gözlemlenir. Reaksiyon karışımı selit üzerinden süzülür, çözücü evaporasyon ile uçurularak ham ürün elde edilir ve saflaştırma işlemleri uygulanmadan bir sonraki basamakta hemen kullanılır.

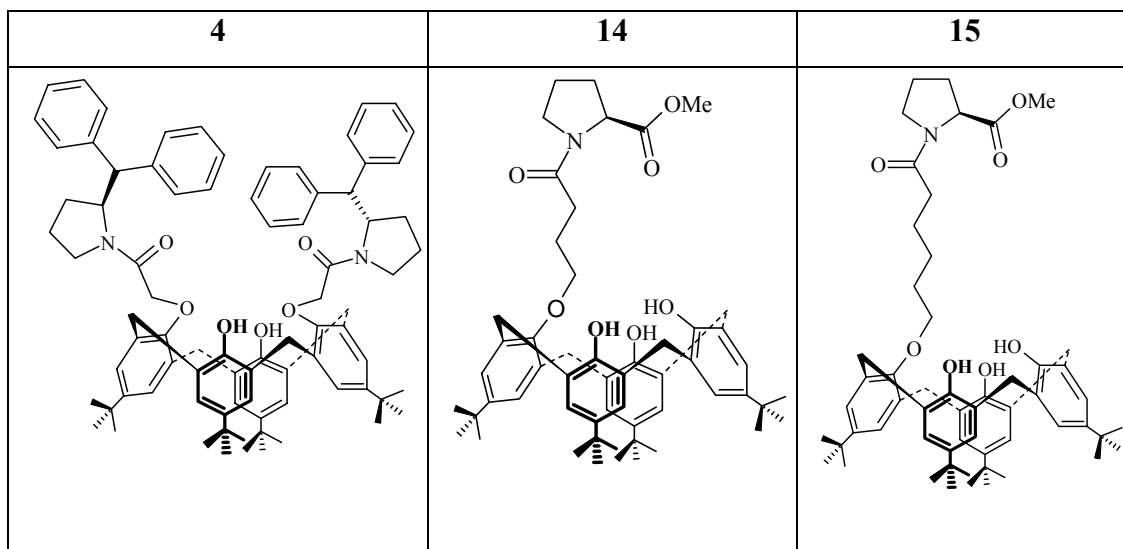
4.1.2. (2) ve (3) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

(Ganash, 2000: 657)

50 mL'lik tek boyunlu bir balona L-prolin metil ester HCl tuzu (0.60g, 3.62 mmol) alınır ve 30 mL soğuk saf suda çözünür. NaHCO_3 'da (0.60g, 7.24 mmol) balona ilave edilir ve 15 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra balon buz banyosuna oturtularak 4-klor bütiril klorür veya 6-brom hekzanoil klorür (5.44 mmol) damla damla ortama ilave edilir ve reaksiyon 0 °C'de 1 saat karıştırılır. Reaksiyon sonlandırılırken önce 40 mL CHCl_3 ile ekstraksiyon yapılır daha sonra organik faz ayrılarak %10'luk HCl çözeltisi ile ekstraksiyon yapılır ve organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulur. Saflaştırma işlemi uygulanmadan bir sonraki basamakta hemen kullanılır.

4.1.3. (4), (14) ve (15) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

250 mL'lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında, kuru K_2CO_3 (0.5g, 3,33 mmol) ve kuru toluen (30 ml) alınarak üzerine p-ter-bütilkaliks[4]aren (0.86g, 1.33 mmol) eklenir ve oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılır. Daha sonra KI (0.7g, 4.00 mmol) ortama ilave edilir. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra 60 mL asetonda çözülmüş olan (1), (2) veya (3) numaralı bileşikler (3.33 mmol) ortama damla damla ilave edilir ve reaksiyon karışımı refluks edilir. Yaklaşık 48 saat sonra, İTK ile gözlemlenerek başlangıç maddesinin bittiği anlaşılan reaksiyon oda şartlarına getirildikten sonra organik çözücü vakum altında tamamen uzaklaştırılır ve kalan katı kısma 120 mL $CHCl_3$ ilave edilir. 4 defa doygun tuzlu su çözeltisi ile ekstraksiyon işleminden sonra organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve çözücü evaporasyon ile uzaklaştırılır. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra $CHCl_3$ /Metanol karışımından kristallendirilir.



4.1.3.1. (4) Nolu Bileşik İçin:

Verim %61. E.N.: 161-165 °C; $[\alpha]_D^{25} = -16.0$ (c 1, CHCl₃). IR (KBr): 3454 (OH), 1680 (CO) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.39–6.68 (m, 30H, ArH+ArOH), 5.20–4.86 (m, 4H, CHN+OCH₂CO), 4.72–4.30 (m, 4H, –CH+OCH₂CO), 4.19–4.11 (m, 2H, ArCH₂Ar), 3.94–3.80 (m, 2H, ArCH₂Ar), 3.77–3.54 (m, 2H, ArCH₂Ar), 3.40–3.07 (m, 6H, ArCH₂Ar+CH₂), 2.15–1.72 (m, 8H, –CH₂), 1.28–1.21 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.00–0.92 (m, 18H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 167.9, 167.8, 167.6, 167.0, 151.8, 151.4, 151.3, 150.7, 150.6, 150.5, 150.4, 147.0, 142.2, 142.1, 142.0, 141.9, 141.6, 141.3, 141.2, 141.1, 133.5, 133.2, 132.9, 132.8, 132.5, 129.9, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 126.9, 126.8, 126.4, 126.3, 125.9, 125.7, 125.5, 125.4, 125.1, 125.0, 74.7, 74.4, 74.3, 62.1, 61.9, 60.3, 54.4, 54.3, 52.0, 51.6, 46.1, 45.4, 45.3, 34.2, 34.1, 34.0, 32.4, 32.0, 31.9, 31.8, 31.7, 31.4, 31.3, 30.7, 27.4, 27.2, 24.0, 22.9, 21.1, 21.0, 14.3. Anal. Hesapl. C₈₂H₉₄N₂O₆ (1203.63): C, 81.83; H, 7.87; N, 2.33%. Bulunan: C, 82.24; H, 7.96; N, 2.03%.

4.1.3.2. (14) Nolu Bileşik İçin:

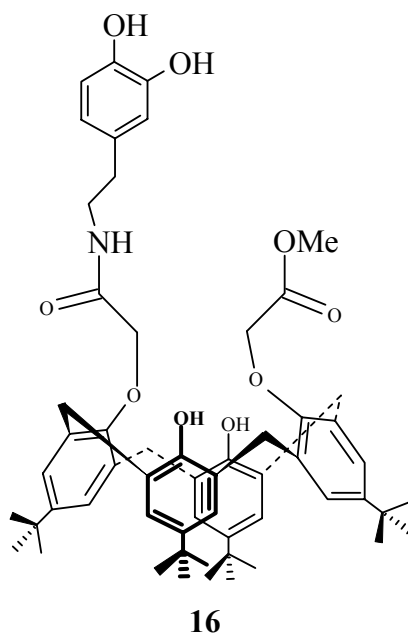
Verim % 30. E. N.: 83 – 90 °C. IR (KBr): 1738 (OCH₃), 1650 (CO) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.16 (s, 1H, ArOH), 9.50 (d, 2H, J = 5.1 Hz, ArOH), 7.00 – 6.98 (m, 6H, ArH), 6.92 -6.90 (m, 2H, ArH), 4.48 (dd, 1H, J = 4.1, 4.5 Hz, NCHCH₂), 4.27 – 4.12 (m, 4H, ArCH₂Ar), 4.08 – 3.99 (M, 2H, OCH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.39 – 3.32 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3.03 – 2.92 (m, 1H, CH₂), 2.89 – 2.82 (m, 1H, CH₂), 2.37 - 2.34 (m, 2H, CH₂), 2.24 - 2.12 (m, 2H, CH₂), 2.03 – 1.94 (m, 3H, CH₂), 1.91 – 1.81 (m, 1H, CH₂), 1.15 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.13 (d, 18H, J = 1.2 Hz, C(CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃). Anal. Hesapl. C₅₄H₇₁NO₇ (846.14): C, 76.65; H, 8.46; N, 1.66%. Bulunan: C, 77.02; H, 9.53; N, 1.36%.

4.1.3.3. (15) Nolu Bileşik İçin:

Verim % 30. E. N.: 70 – 77 °C. IR (KBr): 1745 (OCH₃), 1647 (CO) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.18 (s, 1H, ArOH), 9.59 (s, 2H, ArOH), 7.11 – 7.0 (m, 8H, ArH), 4.53 – 4.50 (m, 1H, NCHCH₂), 4.36 (d, 2H, J = 12.9 Hz, ArCH₂Ar), 4.28 (d, 2H, J = 13.7 Hz, ArCH₂Ar), 4.16 – 4.10 (m, 2H, OCH₂CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.46 – 3.40 (m, 4H, ArCH₂Ar), 2.50 – 2.45 (m, 2H, NCOCH₂), 2.33 – 2.10 (m, 4H, CH₂), 2.06 – 1.97 (m, 2H, CH₂), 1.91 -1.64 (m, 6H, CH₂), 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃). Anal. Hesapl. C₅₆H₇₅NO₇ (874.19): C, 76.94; H, 8.65; N, 1.60%. Bulunan: C, 77.02; H, 8.72; N, 1.54%.

4.1.4. (16) Nolu Bileşik:

50 mL'lik iki boyunlu bir balona azot atmosferi altında, p-ter-kaliks[4]aren diesteri (1.00g, 1.22 mmol) alınır ve 15 ml kuru toluende çözülür. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra başka bir balonda 1:2 toluen:metanol karışımında (20 mL) çözünen trietilamin (1.48g, 14.64 mmol) ve dopamin hidroklorür (2.32g, 12.2 mmol) karışımı damla damla reaksiyon ortamına ilave edilir. Yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı reflüks edilir ve reaksiyon İTK ile izlenerek sonlandırılır. Çözücü evaporatörde vakum altında uçurulur ve kalan katı 90 ml CH₂Cl₂'da çözülerek sırasıyla su, doymuş NaHCO₃ ve doymuş tuzlu su çözeltisi ile ekstrakte edilir. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulur. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra CH₂Cl₂/MeOH karışımından kristallendirilir.

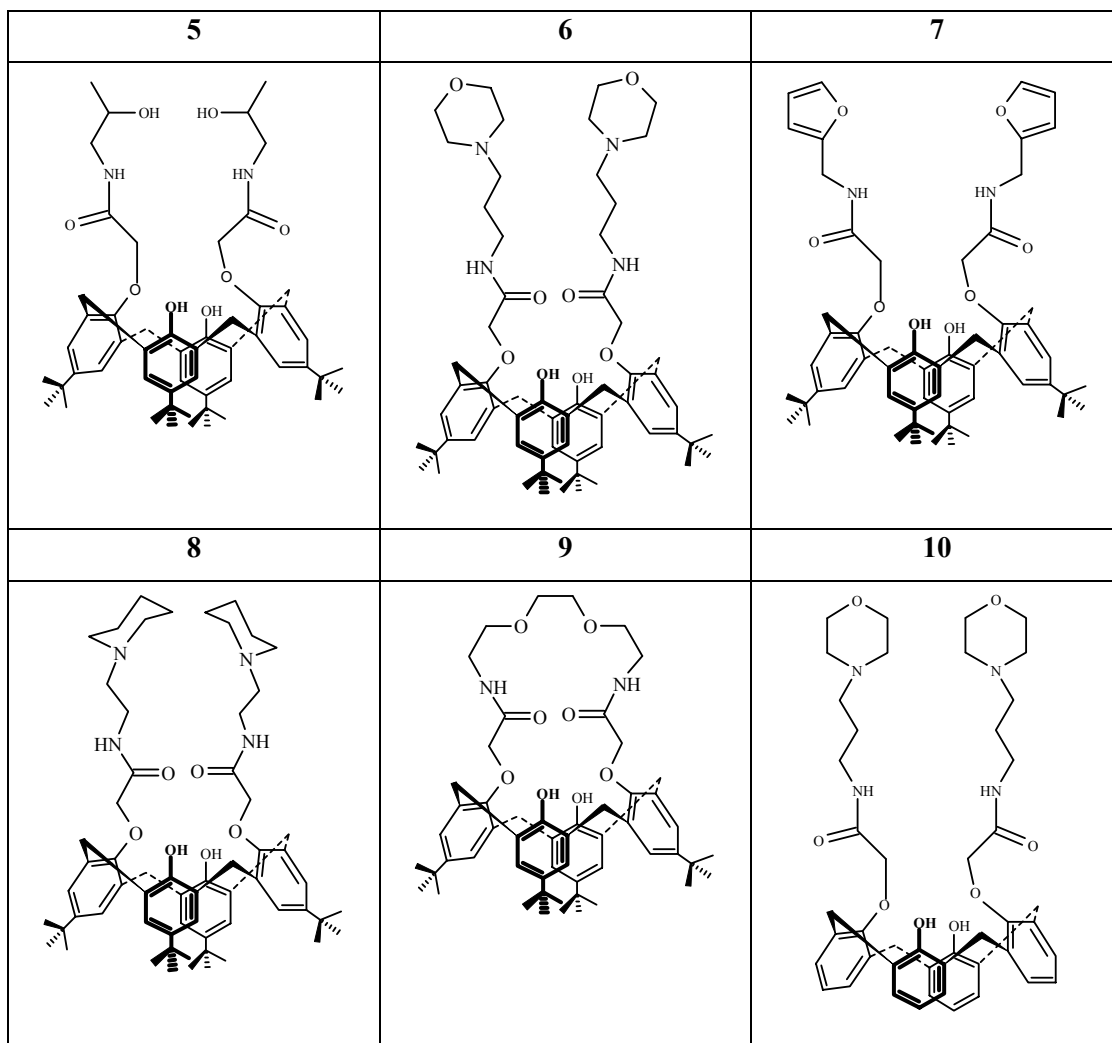


4.1.4.1. (16) Nolu Bileşik İçin:

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/Hekzan 1:5 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı kristaller elde edilir. Verim %25. E. N.: 132 – 135 °C. IR (KBr): 3335 (OH), 1750 (OCH₃), 1663 (CO) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.48 (t, 1H, J = 5.7 Hz, NH), 7.19 – 7.17 (m, 4H, ArOH), 7.03 (s, 4H, ArH), 6.92 – 6.87 (m, 1H, ArH), 6.73 (s, 4H, ArH), 6.67 – 6.58 (m, 2H, ArH), 4.53 (s, 2H, OCH₂), 4.40 (s, 2H, OCH₂), 4.33 (d, 2H, J = 13.3 Hz, ArCH₂Ar), 4.00 (d, 2H, J = 13.3 Hz, ArCH₂Ar), 3.68 (q, 2H, J = 6.1 Hz, NHCH₂CH₂Ar), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.33 – 3.25 (m, 4H, ArCH₂Ar), 2.86 – 2.80 (m, 2H, NHCH₂CH₂Ar), 1.24 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 169.5, 168.8, 150.1, 149.8, 149.3, 148.1, 148.0, 143.4, 143.0, 141.1, 132.3, 131.8, 127.9, 126.1, 125.6, 121.4, 116.3, 115.3, 74.8, 72.2, 52.3, 40.8, 34.4, 34.2, 34.1, 31.8, 31.1, 30.5, 29.9. Anal. Hesapl. C₅₇H₇₁NO₉ (914.17): C, 74.89; H, 7.83; N, 1.53%. Bulunan: C, 74.60; H, 7.22; N, 1.58%.

4.1.5. (5), (6), (7), (8), (9) ve (10) Nolu Bileşikler İçin Genel Prosedür:

Primer amin (20 mmol) 1:2 toluen:metanol karışımında (60 mL) çözülür ve kaliks[4]aren diesterinin (4.0 mmol) toluendeki (20 mL) çözeltisi üzerine damla damla ilave edilir. Yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı refluks edilir ve reaksiyon İTK ile izlenerek sonlandırılır. Çözücü evaporatörde vakum altında uçurulduktan sonra MeOH ile muamele edilir. Elde edilen beyaz katı kolon kromatografi ile saflaştırıldıktan sonra $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ karışımından kristallendirilir.



4.1.5.1. (5) Nolu Bileşik İçin:

Beyaz kristal. Verim %60. E. N.: 262 – 270 °C. IR (KBr): 1676 (CO) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 9.07 – 9.00 (m, 2H, NH), 7.59 (s, 2H, ArOH), 7.10 – 7.07 (m, 4H, ArH), 6.90 – 6.85 (m, 4H, ArH), 4.72 – 4.44 (m, 4H, OCH_2), 4.20 – 4.13 (m, 4H, ArCH_2Ar), 4.03 – 3.93 (m, 2H, CHOH), 3.63 – 3.25 (m, 10H, $\text{CH}_2 + \text{ArCH}_2\text{Ar} + \text{CHOH}$), 1.28 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.24 – 1.22 (m, 6H, CHCH_3), 1.00 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Anal. Hesapl. $\text{C}_{54}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_8$ (879.17): C, 73.77; H, 8.48; N, 3.19%. Bulunan: C, 74.10; H, 8.73; N, 2.97%.

4.1.5.2. (6) Nolu Bileşik İçin:

Beyaz kristal, verim %75.6; E. N.: 244–246 °C; IR (KBr): 3351 (OH), 1686 (CO) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.87 (t, 2H, NH), 7.79 (s, 2H, OH), 7.00 (s, 4H, ArH), 6.86 (s, 4H, ArH), 4.50 (s, 4H, OCH_2CO), 4.04 (d, 4H, $J = 13.3$, ArCH_2Ar), 3.54 (b, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.36–3.41 (m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.35 (d, 4H, $J = 13.3$, ArCH_2Ar), 2.18 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.30 (m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.75 (b, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.19 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 167.82 (C=O), 149.38, 148.65, 148.57, 143.34, 132.22, 127.06, 126.24, 125.62 (ArC), 96.16 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 77.25 (OCH_2), 76.93 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 76.62 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 74.83 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 56.27 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 53.58 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 31.63, 30.97 (ArCH_2Ar); FAB-MS m/z : (1040.4) $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. Hesapl. $\text{C}_{62}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_8$ (1017.41): C, 73.19%; H, 8.72%; N, 5.51%. Bulunan: C, 73.38%; H, 8.66%; N, 5.40%.

4.1.5.3. (7) Nolu Bileşik İçin :

Beyaz kristal; verim %78; E. N.: 289–291 °C; IR (KBr): 3326 (OH), 1684 (CO) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.01 (t, 2H, NH), 7.22 (d, 2H, OH), 7.10 (d, 2H, ArH), 7.01 (s, 4H, ArH), 6.82 (s, 4H, ArH, ph), 6.23 (s, 4H, ArH, ph), 4.54 (d, 4H, NHCH_2), 4.45 (s, 4H, OCH_2CO), 3.91 (d, 4H, $J = 13.3$, ArCH_2Ar), 3.30 (d, 4H, $J = 13.3$, ArCH_2Ar), 1.21 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 167.79 (C=O), 149.41, 148.83, 148.02, 142.79, 137.05, 132.28, 128.61, 128.23, 127.83, 126.94, 126.10, (ArC), 96.22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 77.32, 76.88 (OCH_2), 76.56, 74.64 (NHCH_2), 31.74, 30.91 (ArCH_2Ar); FAB-MS m/z : (946.1) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Anal. Hesapl. $\text{C}_{58}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_8$ (923.2): C, 75.46%; H, 7.64%; N, 3.03%. Bulunan: C, 75.69%; H, 7.27%; N, 3.23%.

4.1.5.4. (8) Nolu Bileşik İçin:

Beyaz kristal; verim %78; E. N.: 237-240 °C; IR (KBr): 3365 (OH), 1672 (CO) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.72 (t, 2H, NH), 7.64 (s, 2H, OH), 6.98 (s, 4H, ArH), 6.82 (s, 4H, ArH), 4.48 (s, 4H, OCH_2CO), 4.10 (d, 4H, $J = 13.3$, $\text{ArCH}_2\text{- Ar}$), 3.46 (q, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.33 (d, 4H, $J = 13.4$, ArCH_2Ar), 2.43 (t, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.25 (m, 8H, NCH_2), 1.28 (m, 12H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.20 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 167.92 (CO), 149.59, 148.88, 148.28, 142.95, 132.36, 127.27, 126.16, 125.49, (ArC), 74.79 (OCH_2CO), 57.83, 54.54 ($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 36.65, 34.10, 33.90, 32.17, 31.64, 30.99 (ArCH_2Ar , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.72, 24.38, 22.65 (CH_2); FAB-MS m/z : (1008.5) $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Anal. Hesapl. $\text{C}_{62}\text{H}_{88}\text{N}_4\text{O}_6$ (985.4): C, 75.57%; H, 9.00%; N, 5.69%. Bulunan: C, 75.68%; H, 8.87%; N, 5.80%.

4.1.5.5. (9) Nolu Bileşik İçin:

Verim %55; E.N.: 240-243 °C. IR (KBr): 1668 cm^{-1} (-NH-C=O). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.05 (t, 2H, NH), 7.01 (s, 4H, ArH), 6.55 (s, 4H, ArH), 5.85 (s, 2H, OH), 4.38 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 4.15 ve 3.30 (d, $J = 13.5$, 8H, ArCH_2Ar), 3.65 (t, 4H, - OCH_2CH_2), 3.60 ve 3.52 (m, 8H, - NHCH_2CH_2), 1.27 (s, 18H, Bu^t), 0.78 (s, 18H, Bu^t). Anal. Hesapl.: $\text{C}_{54}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{N}_2$: C, %73.97; H, %8.22; N, %3.19; O, %14.61. Bulunan: C, %74.17; H, %8.17; N, %3.24; O, %14.42.

4.1.5.6. (10) Nolu Bileşik İçin:

Beyaz kristal; verim %72.4; E. N.: 284–286 °C; IR (KBr): 3341 (OH), 1679 (CO) cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.78 (t, 2H, NH), 8.06 (s, 2H, OH), 7.02 (d, 4H, ArH), 6.88 (d, 4H, ArH), 6.85 (t, 2H, ArH), 6.67 (t, 2H, ArH), 4.52 (s, 4H, OCH_2CO), 4.06 (d, 4H, $J = 13.4$, ArCH_2Ar), 3.52 (t, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.38 (t, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.42 (d, 4H, $J = 13.4$, ArCH_2Ar), 2.28 (t, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.15 (m, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.74 (p, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8$ (792.98): C, 69.68%; H, 7.12%; N, 7.07%; O, 16.14%.

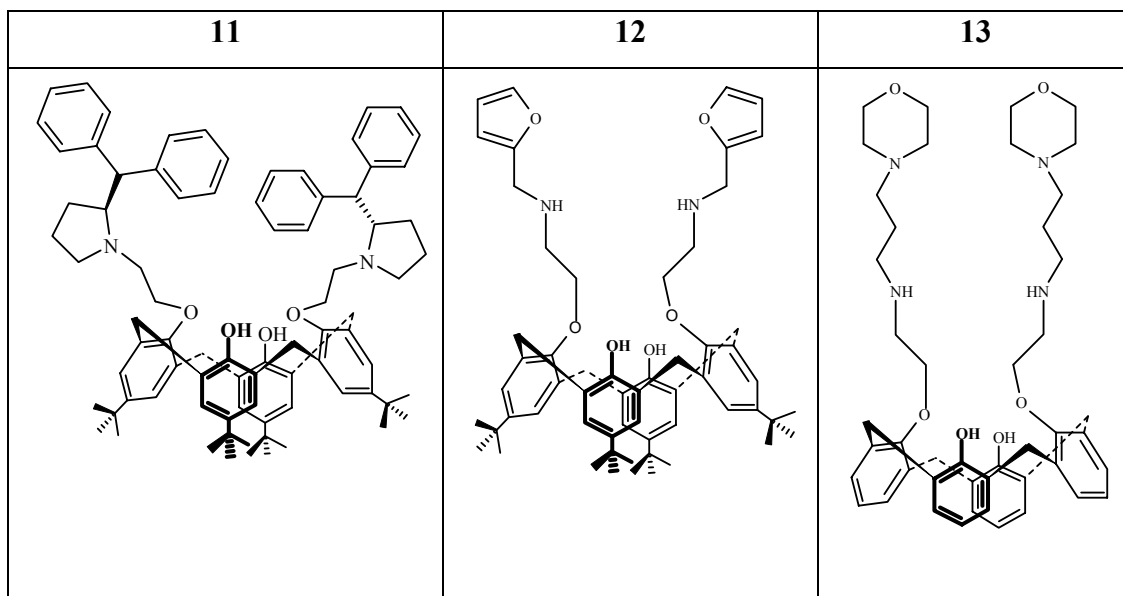
4.2. Diamit Türevlerinin İndirgenmesi

4.2.1. (11), (12) ve (13) Nolu Bileşikler İçin Genel Prosedür:

(Mohamed, 2002: 2229)

50 mL'lik iki boyunlu bir balona azot atmosferi altında, LiAlH_4 (0.123g, 3.24 mmol) eklenir. Balon buz banyosuna oturtularak 10 mL kuru THF eklenir ve oluşan süspansiyon 10 dakika karıştırılır. 15 mL kuru THF'de çözünen kaliks[4]aren diamit

türevleri ((4), (7) ve (10) nolu bileşikler) (0.54 mmol) yine buz banyosunda damla damla reaksiyon ortamına ilave edilir. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı reflux edilir. Yaklaşık 24 saat sonra ITK ile gözlemlenerek başlangıç maddesinin bittiği anlaşılan reaksiyon oda sıcaklığına getirildikten sonra reaksiyon balonu buz banyosuna oturtulur ve 2M NaOH çözeltisi damla damla eklenir. Oluşan inorganik tuz süzülür ve THF ile yıkanır. Çözücü evaporasyonla uzaklaştırıldıktan sonra kalan katıya 70 mL CH₂Cl₂ eklenerek çözülür ve MgSO₄ üzerinden kurutulur. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra CH₂Cl₂/MeOH karışımından kristallendirilir.



4.2.1.1. (11) Nolu Bileşik İçin:

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/Hekzan 1:2 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve sarımsı katı kristaller elde edilir. Verim %31. E. N.: 85 - 92 °C. IR (KBr): 2953, 1483, 1361 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.33 – 7.13 (m, 18H, ArH+ArOH), 7.08 – 7.04 (m, 6 H, ArH), 6.93 (s, 2H, ArH), 6.71 – 6.67 (m, 4H, ArH), 4.26 (d, 2H, J = 12.9 Hz, ArCH₂Ar), 4.04 (d, 2H, J = 12.9 Hz, ArCH₂Ar), 3.90 (d, 2H, J = 8.0 Hz, PhCHPh), 3.83 – 3.76 (m, 2H, NCHCHPh), 3.56 – 3.51 (m, 2H, CH₂O), 3.48 – 3.42 (m, 2H, CH₂O), 3.34 – 3.31 (m, 2H, NCH₂CH₂O), 3.25 (d, 2H, J

= 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 3.18 (d, 2H, J = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 2.50 – 2.45 (m, 2H, NCH₂CH₂O), 1.91 – 1.86 (m, 2H, NCH₂ of Proline), 1.67 – 1.37 (m, 10H, CH₂ of Proline), 1.33 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.91 (s, 18H, C(CH₃)₃). Anal. Hesapl. C₈₂H₉₈N₂O₄ (1175.66): C, 83.77; H, 8.40; N, 2.38%. Bulunan: C, 82.90; H, 7.65; N, 2.95%.

4.2.1.2. (12) Nolu Bileşik İçin:

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/Hekzan 1:4 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve sarımsı katı kristaller elde edilir. Verim %35. E. N.: 95 - 102 °C. IR (KBr): 2954, 1706, 1483 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.28 (s, 2H, ArOH), 6.98 (s, 4H, ArH), 6.80 (s, 4H, ArH), 6.23 – 6.20 (m, 6H, ArH of Furfuryl), 4.23 (d, 4H, J = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 4.03 (t, 4H, J = 5.0 Hz, OCH₂CH₂), 3.90 (s, 4H, NHCH₂-Furfuryl), 3.26 (d, 4H, J = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 3.06 (t, 4H, J = 4.9 Hz, NHCH₂CH₂), 1.20 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0.94 (s, 18H, C(CH₃)₃). Anal. Hesapl. C₅₈H₇₄N₂O₆ (895.22): C, 77.82; H, 8.33; N, 3.13%. Bulunan: C, 78.54; H, 8.73; N, 2.92%.

4.2.1.3. (13) Nolu Bileşik İçin:

Bu ürün kolon kromatografisinde CHCl₃/MeOH 20:1 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı kristaller elde edilir. Verim %35. E. N.: 176 - 181 °C. IR (KBr): 2918, 1590, 1456, 1258 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.26 – 7.00 (m, 10H, ArH+ArOH), 6.88 (t, 2H, J = 7.4 Hz, ArH), 6.71 – 6.65 (m, 2H, ArH), 6.26 (broad s, 2H, NH), 4.40 (d, 4H, J = 12.9 Hz, ArCH₂Ar), 4.30 – 4.24 (m, 8H, OCH₂CH₂N of Morfolin), 3.72 (t, 8H, J = 4.5 Hz, OCH₂CH₂N of Morfolin), 3.47 (d, 4H, J = 3.9 Hz, OCH₂CH₂NH), 3.45 (d, 4H, J = 3.3 Hz, OCH₂CH₂N), 3.30 – 3.28 (m, 4H, ArCH₂Ar), 2.95 (t, 4H, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₂), 2.54 – 2.47 (m, 4H, CH₂),

1.89 (p, 4H, $J = 7.0$ Hz, CH_2). Anal. Hesapl. $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_6$ (764.99): C, 72.22; H, 7.91; N, 7.32%. Bulunan: C, 73.35; H, 8.45; N, 6.75%.

4.3. ^1H NMR Titrasyonu

Anyon titrasyonu yapılırken, TBA tuzları (tetra bütül amonyum dihidrojen fosfat ve hidrojen sülfat) (0.5 M) ve bir reseptörün (0.01 M), CDCl_3 :DMSO- d_6 1:1 çözücü karışımındaki çözeltileri hazırlandı ve reseptörün bulunduğu NMR tüplerine 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 3, 4, 5, 7 ve 10 eq oranında tetra bütül amonyum tuzları eklendi ve spektrumları kaydedildi.

Daha önce sentezi verilen **6** ve **8** nolu bileşiklerin, CH_2Cl_2 ortamında %37'lik HCl ile reaksiyonuyla bu yapıların bazik azot atomları protonlandı ve **6a** ile **8a** nolu yapılar sırasıyla %70 ve %74 verimle elde edildi.

4.3.1. (6a) Nolu Bileşik İçin:

Beyaz katı; verim 70%; ^1H NMR (DMSO- d_6): 9.08 (bs, 2H, NH), 8.80 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, NH), 8.42 (s, 2H, OH), 7.18 (s, 4H, ArH), 7.15 (s, 4H, ArH), 4.54 (s, 4H, OCH_2CO), 4.17 (d, 4H, $J=12.7$ Hz, ArCH_2Ar), 3.84 (b, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.60–2.80 (m, 20H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} + \text{ArCH}_2\text{Ar} + \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O} + \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.92 (b, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.17 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.10 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 166.78, 148.12, 148.01, 147.85, 143.55, 132.46, 126.54, 125.73, 125.01, 99.32, 74.25, 73.93, 73.62, 72.83, 58.27, 55.58, 31.23, 30.97; Anal. Hesapl. $\text{C}_{62}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_8\text{Cl}_2$ (1090.33): C, 68.30; H, 8.32; N, 5.14. Bulunan: C, 68.47; H, 8.50; N, 5.42.

4.3.2. (8a) Nolu Bileşik İçin:

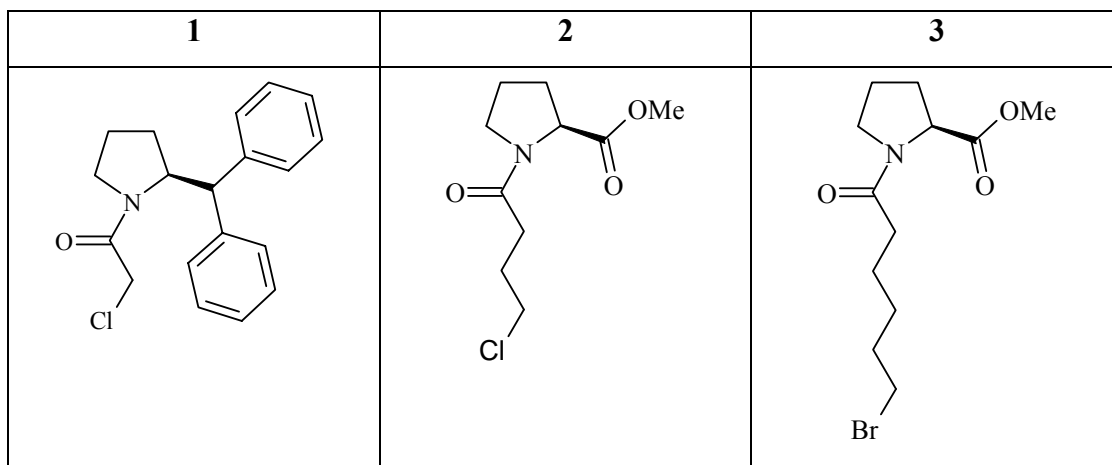
Beyaz katı; verim 74%; ^1H NMR (DMSO- d_6): 9.27 (bs, 2H, NH), 8.72 (t, J= 5.3 Hz, 2H, NH), 8.28 (s, 2H, OH), 7.14 (s, 4H, ArH), 7.05 (s, 4H, ArH), 4.42 (s, 4H, OCH₂CO), 4.12 (d, 4H, J = 12.8, ArCH₂-Ar), 3.52-2.73 (m, 8H, NHCH₂CH₂N + ArCH₂Ar), 2.38 (t, J= 6.6 Hz, 4H, NHCH₂CH₂N), 2.31-2.35 (m, 8H, NCH₂), 1.18-1.26 (m, 12H, NCH₂CH₂CH₂), 1.09 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.02 (s, 18H, C(CH₃)₃). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 166.12, 148.64, 148.13, 147.65, 143.55, 132.56, 127.87, 126.54, 124.96, 74.43, 58.21, 55.14, 37.02, 34.43, 34.02, 32.54, 31.06, 30.51, 25.49, 24.04, 22.95; Anal. Hesapl. C₆₂H₉₀N₄O₆Cl₂ (1058.33): C, 70.36; H, 8.57; N, 5.29. Bulunan: C, 70.57; H, 8.65; N, 5.42.

5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

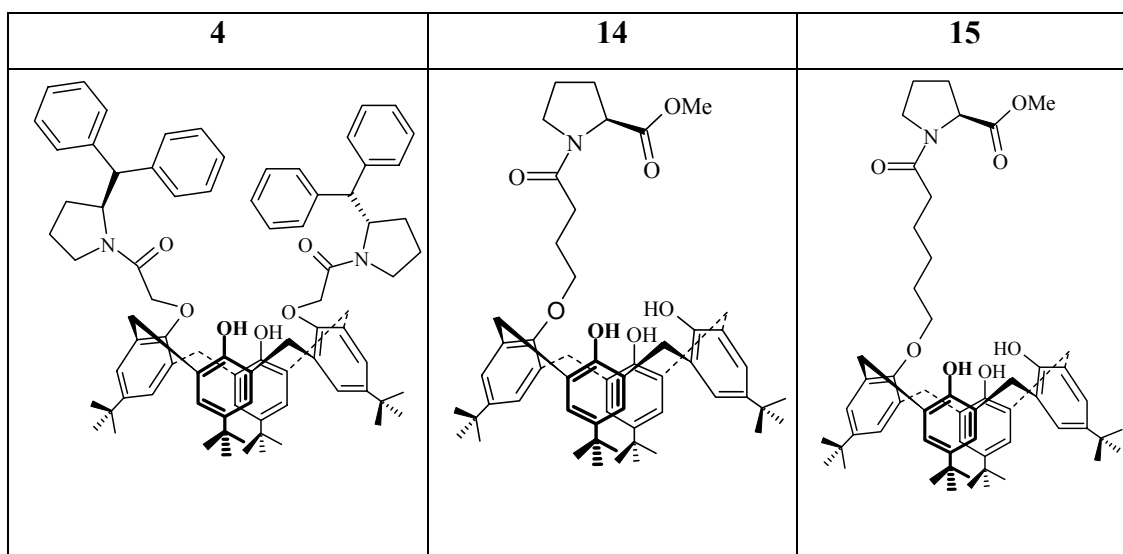
5.1. Kaliks[4]aren'in Amit Türevlerinin Sentezi

Bu çalışmada kaliks[4]arenin mono ve diamit türevleri sentezlenmiştir. Bunun için daha önce literatürlere göre sentezlenmiş olan asit klorür türevleri (**1**, **2** ve **3**) (şekil 5.1.), K_2CO_3 varlığında aseton/toluen 2/1 oranında çözücü ortamında p-ter-bütikaliks[4]aren ile etkileştirilerek refluks edilmiş ve kiral kaliks[4]aren amit türevleri sentezlenmiştir (Şekil 5.2.).

Şekil 5.1. Sentezlenen asit klorür türevleri



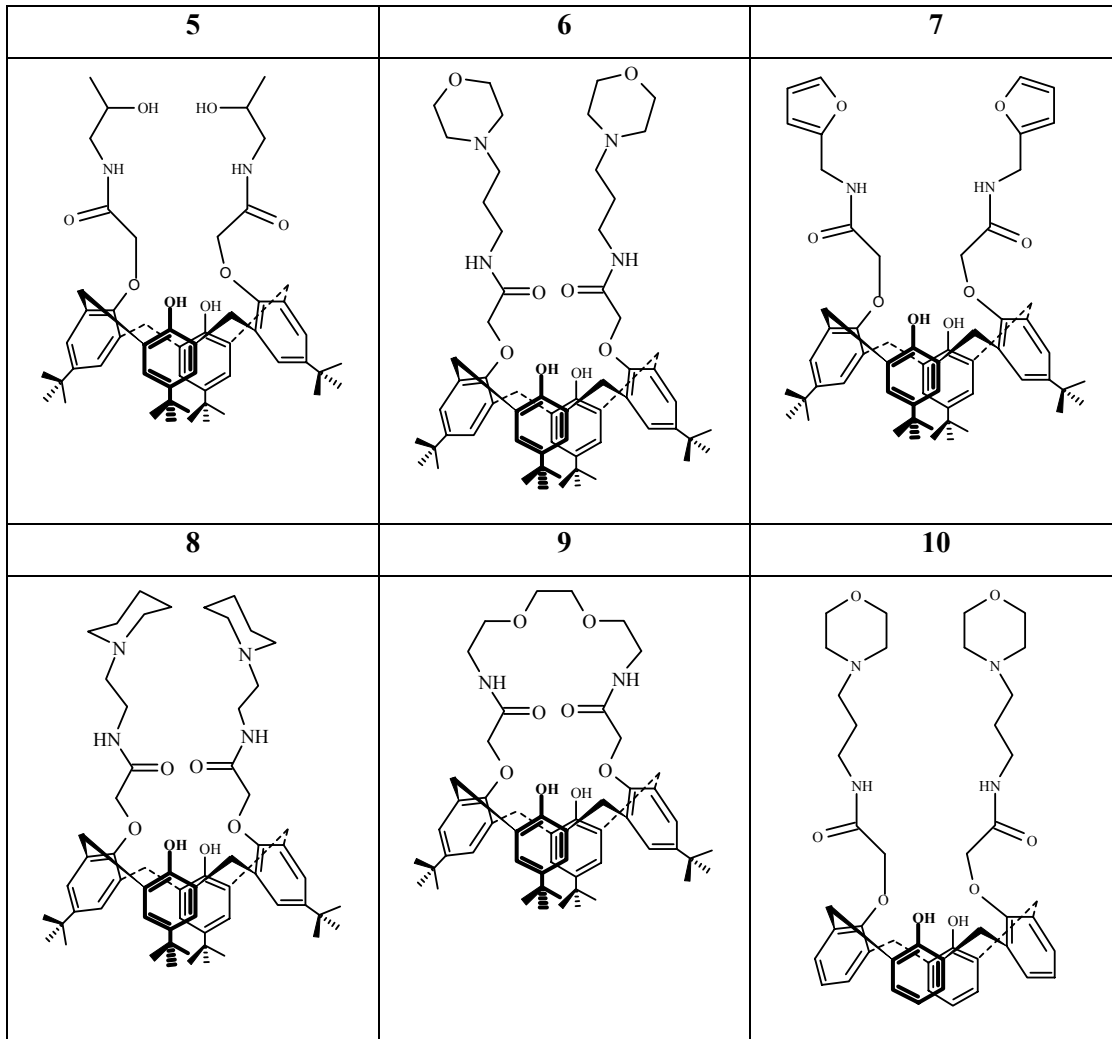
Şekil 5.2. Sentezlenen bazı p-ter-bütül kaliks[4]aren türevleri



Bu bileşiklerin IR değerleri incelendiğinde **4**, **14** ve **15** nolu bileşikler için sırasıyla 1680, 1650 ve 1647 cm^{-1} bölgesinde keskin amit pikleri gözlenmiştir. **14** ve **15** nolu bileşiklerin yapısındaki metil esterine ait pikler de 1738 ve 1745 cm^{-1} bölgesinde gözlenmiştir. Ayrıca **14** ve **15** nolu bileşiklerin ^1H NMR değerlerinde 1.20–1.10 ppm bölgesindeki kaliks[4]arene bağlı tersiyer bütül gruplarının protonları incelendiğinde bu yapılarla bağlı grupların mono bağlandığı anlaşılır.

Bu çalışmada ayrıca kaliks[4]arenin diester türevi toluen/MeOH çözücü karışımı ortamında farklı primer aminlerle etkileştirilerek kaliks[4]arenin diamit türevleri elde edilmiştir (Şekil 5.3.).

Şekil 5.3. Kaliks[4]aren diamiit türevlerinin sentezi

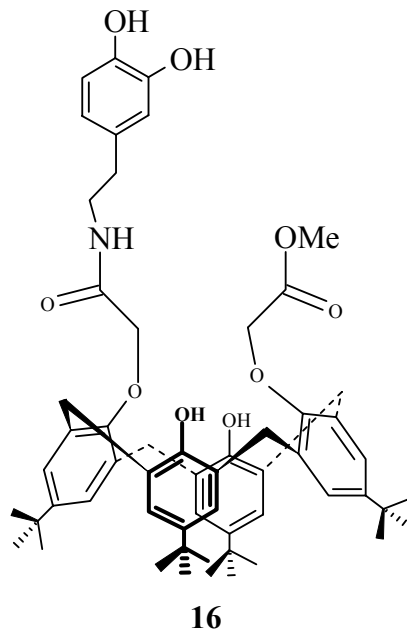


5, 6, 7, 8 ve 9 numaralı bileşikler sentezlenirken p-ter-bütikaliks[4]aren diesteri sırasıyla amino-2-propanol, 3-morfolin-1-propil amin, furfuryl amin, 1-(2-aminoetil) piperidin ve 1,8-diamino-3,6-dioksaoktan primer aminleriyle etkileştirilmiştir. Bu yapıların ^1H NMR spektrumları incelendiğinde 5, 6, 7, 8 ve 9 numaralı bileşikler için sırasıyla 9.07-9.00, 8.87, 9.01, 8.72 ve 8.05 ppm bölgesinde amit protonlarına rastlanır. Ayrıca spektrumlarda 4.15 ile 3.30 ppm arasında ArCH_2Ar protonlarına ait dublet ($J=13.5$ Hz) pikler bulunmaktadır ki bu da yapıların koni konformasyonunda olduğunu kanıtlar. Bileşiklerin IR değerleri incelendiğinde ise 1676, 1686, 1672 ve 1668 cm^{-1} 'de keskin amit pikleri dikkat çekmektedir. Bu veriler yapıların kaliksarene bağlandığını gösterir. 3-morfolin-1-propil amin yapısı

kaliks[4]aren diesteriyle de etkileştirilmiştir (**10**). IR değerleri incelendiğinde 3341 cm^{-1} de $-\text{OH}$ piki ve 1679 cm^{-1} bölgesindeki amit piki gözlenmiş, ^1H NMR spektrumunda da 8.78 ppm 'deki triplet, amit protonunu işaret etmiştir. **9** numaralı bileşik daha önce Bohmer ve ark. tarafından, p-ter-bütilkaliks[4]aren diesteri hidroliz edilerek asite çevrilmiş ve asit klorürle reaksiyona sokulmuş, daha sonra da 1, 8-diamino-3,6-dioksaoktan ile etkileştirilerek yapı elde edilmiştir (Bohmer, 1993: 1521). Bu çalışmada kullanılan sentez yöntemiyle yapının eldesi iki basamak kısaltılmıştır.

Bir başka amit olan **16** numaralı bileşik, p-ter-butil kaliks[4]arenle dopamin hidrolorür'ün yine aynı yöntemle toluen/MeOH çözücü karışımında etkileştirilmesiyle elde edilmiştir. Fakat başlangıç maddesinin yapısındaki tuzu ortamdaki uzaklaştırmak için reaksiyon ortamına trietilamin ilave edilmiştir (Şekil 5.4.).

Şekil 5.4. Sentezlenen kaliks[4]aren mono amit türevi

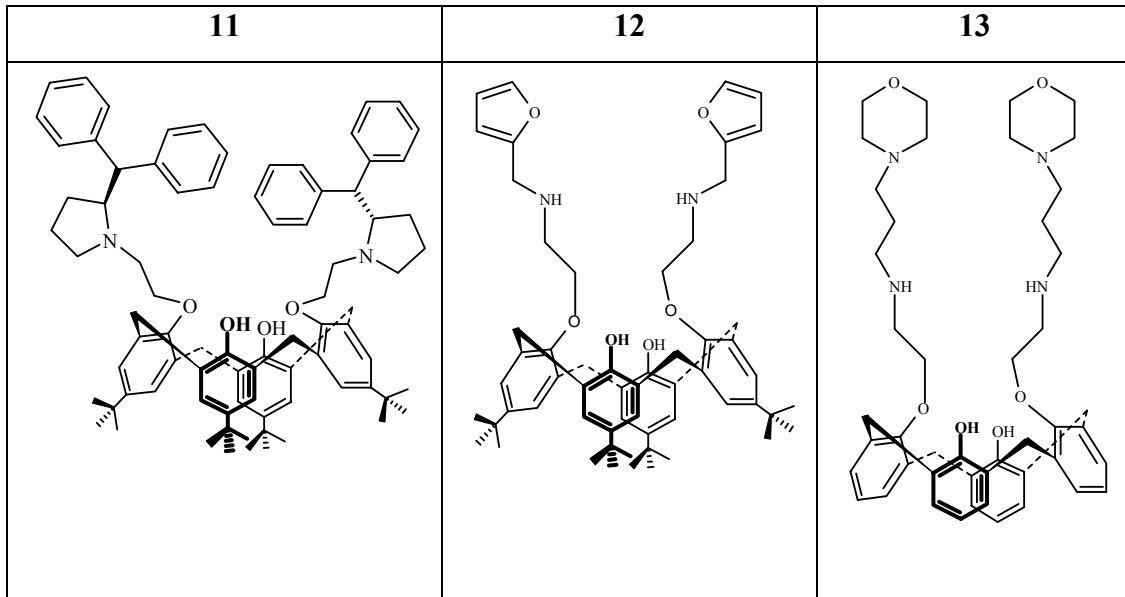


Bu bileşimin IR spektrumuna baktığımız zaman 1750 cm^{-1} de ester ve 1663 cm^{-1} de keskin amit piklerine rastlanır. ^1H NMR değerleri incelendiğinde 8.48 ppm bölgesinde amit protonuna ait triplet ($J = 5.7\text{ Hz}$) görülür. 1.24 ve 0.86 ppm arasındaki bölgede bulunan kaliksarene bağlı tersiyer bütül gruplarına ait protonlar incelendiğinde yapının mono bağlandığı anlaşılır. Ayrıca integrasyon değerlerini incelendiğimiz zaman, 3.57 ppm 'de görülen singlet açık uçtaki etil esterinin metil esterine dönüştüğünü işaret eder. Reaksiyon ortamında çözücü olarak MeOH kullanılmasının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir.

5.2. Sentezlenen Bazı Kaliks[4]aren Diamit Türevlerinin İndirgenmesi

Bu çalışmanın bir diğer kısmında ise sentezlenen diamit türevlerinden bazıları indirgenmiştir. Elde edilen **4**, **7** ve **10** nolu amit türevleri $\text{LiAlH}_4 / \text{THF}$ ortamında refluks edilerek %30-%35 verimle indirgenmiş ve bu reaksiyonlardan sırasıyla elde edilen **11**, **12** ve **13** nolu bileşikler şekil 5.5. de verilmiştir.

Şekil 5.5. Amit türevlerinin indirgenmesinden elde edilen bileşikler



Bu yapıların IR değerleri incelendiğinde indirgenmeden önce gözlenen amit piklerinin kaybolduğu görülmüştür. Ayrıca **13** nolu bileşiğe ait amin protonu 6.26 ppm'de broad singlet olarak gözlenmiştir. Bu veriler bize yapıların indirgenliğini kanıtlamıştır.

5.3. Anyon Tanınma Çalışmaları

Elde edilen kaliks[4]aren quarterner amonyum tuzlarının koni konformasyonuna sahip oldukları ^1H NMR spektrumlarında köprü protonlarının karakteristik AB sistemini göstermelerinden anlaşılmıştır. **6** ve **8** nolu bileşiklerdeki tersiyer azot atomunun protonlanmasından dolayı $-\text{NCH}_2$ 'ye ait protonların **6** numaralı bileşik için 2.25 ppm'den 2.31 – 2.37 ppm arasına kaydığı; **8** numaralı bileşik içinde 2.18 ppm'den 2.80 – 2.85 ppm arasına kaydığı gözlenmiştir. Ayrıca **6a** ve **8a** nolu yapılardaki quaterner azot atomuna ait $-\text{NH}$ protonunun da sırasıyla 9.08 ve 9.27 ppm'de çıktığı görülmüştür.

5.3.1 Kompleksleşme Çalışmaları

Sentezlenen kaliks[4]aren moleküllerinin bazıları (**6**, **6a**, **8**, **8a** ve **9**) HSO_4^- ve H_2PO_4^- anyonlarına karşı kompleksleşme kapasiteleri ^1H NMR titrasyonu ile çalışılmış ve veriler çizelge 5.1. de verilmiştir.

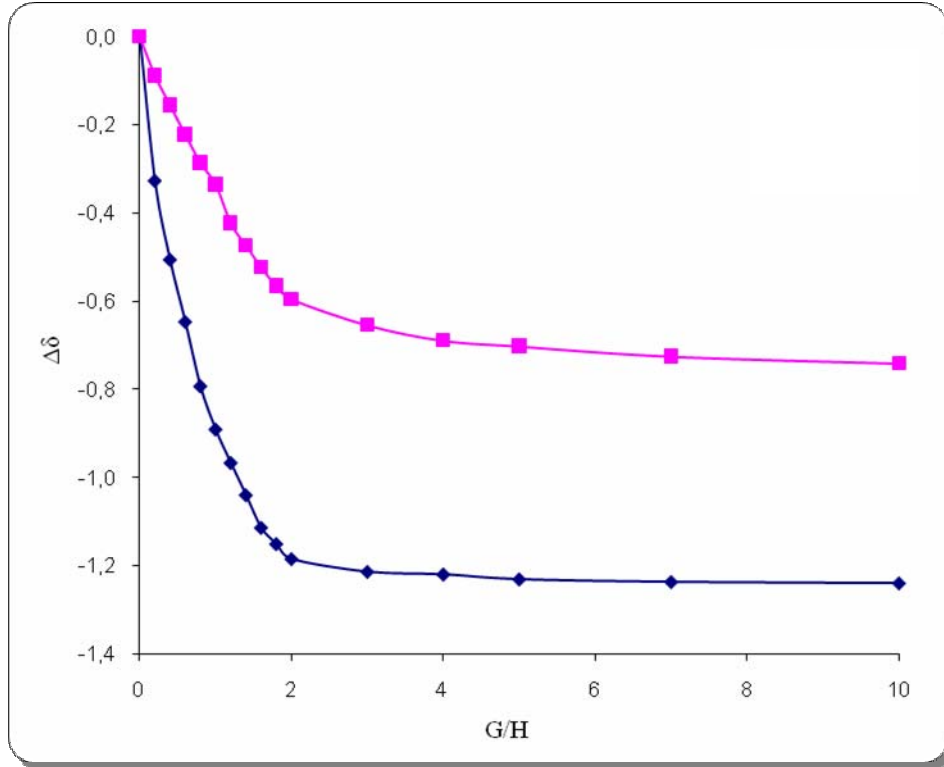
Çizelge 5.1. Kompleksleşme sabitleri (^1H NMR, $\text{CDCl}_3:\text{DMSO-d}_6$, 25 °C, 400 MHz)

Ligand	HSO_4^-		H_2PO_4^-	
	NH proton	Fenolik OH protonu	NH proton	Fenolik OH protonu
	<i>K</i>	<i>K</i>	<i>K</i>	<i>K</i>
6	76±5	^a	98±13	^a
6a	79±1	^a	1224±182	328±4
8	85± 5	198±20	92±12	231±33
8a	225±24	^a	347±27	^a
9	105±16	^a	78±3	437±44

^a Oldukça zayıf bağlanma, bağlanma sabiti değeri ölçülememiştir.

Şekil 5.6. dan da görülebileceği gibi **6a**'nın 8.80 ppm'deki NH sinyali H_2PO_4^- ilavesiyle önemli ölçüde aşağı alana kaymıştır ve 8.42 ppm'deki fenolik protonlarda aşağı alana kayma gözlenmiştir. HSO_4^- ile ise nispeten zayıf kompleksleşme gözlenmiştir. Buna benzer olarak, **8a** H_2PO_4^- 'a karşı elde edildiği kaliks[4]aren türevi **8**'den daha fazla etkileşim göstermektedir. Bu sonuçlar göstermiştir ki **6a** ve **8a** nolu bileşikler anyon bağlanmasını; anyonun, pozitif yük ile elektrostatik etkileşimi ve reseptör ile anyon arasındaki hidrojen bağı etkileşimleri ile sağlamaktadır.

Şekil 5.6. **6a** ve **8a** bileşikleri için H_2PO_4^- eklenmesiyle elde edilen ^1H NMR titrasyon eğrileri (1:1 $\text{CDCl}_3:\text{DMSO}-d_6$) (■: **8a**, ◆: **6a**)

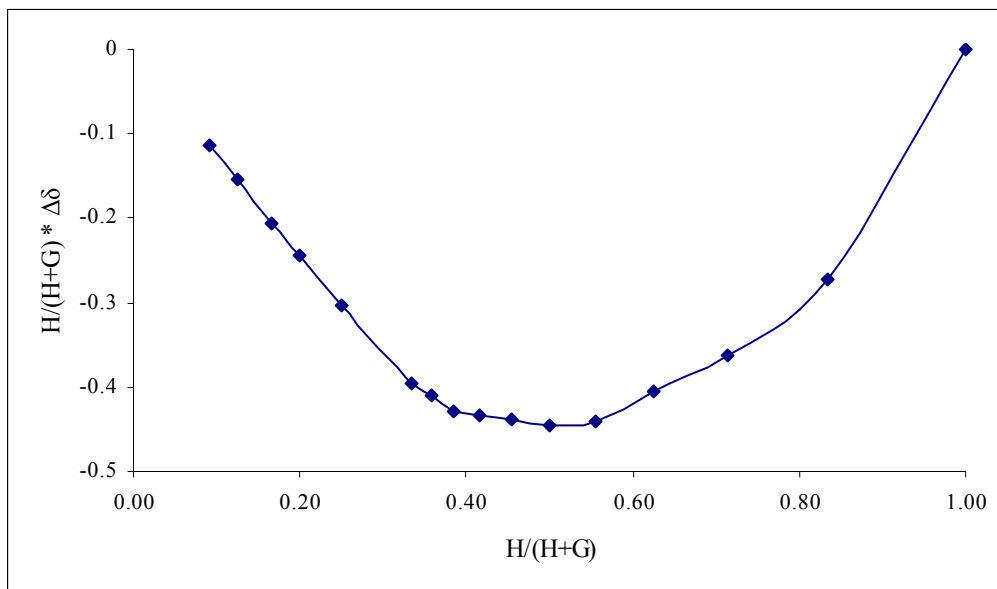


İki amit grubu ve bir crown birimi bulunduran **9** numaralı ligand, diğer nötral reseptörler **6** ve **8** numaralı yapılarla karşılaştırıldığında HSO_4^- ve H_2PO_4^- iyonlarına karşı güçlü kompleksleşme yeteneği göstermiştir. **9** nolu ligandın çözeltisine HSO_4^- ve H_2PO_4^- ilave edildiğinde NH ve fenolik OH protonlarındaki kimyasal kaymalar, hem NH hem de OH protonlarının anyonik oksijen ile hidrojen bağı oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. (Hamdi, 2008:193)

Host-guest kompleksleşmelerinin stokiyometrisi Job plot metoduyla belirlenmiştir. Host ve guest'in toplam konsantrasyonu 10 mM da sabit tutularak guest'in molar konsantrasyonu $[G] / ([H] + [G])$ sürekli olarak değiştirilmiştir. Çalışılan tüm durumlarda reseptör ve *guest*'lerin molar oranları 1:1 olduğunda bir

maksimum gözlenmiştir. Bu durum **6a** nolu ligandın H_2PO_4^- ile kompleksleşmesinin Şekil 5.7. de gösterildiği gibi 1:1 olduğunu ortaya koymaktadır. Tablo 5.1. de gösterilen reseptörleri anyonik türler için bağlanma sabitleri (K) 1:1 *host:guest* kompleksleşme eşitliği için düzlemsel olmayan en küçük kareler metodu kullanılarak hesaplanmıştır.

Şekil 5.7. **6a** nolu reseptörle H_2PO_4^- in kompleksleşmesine ait Job plot grafiği



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kaliks[4]arenin mono ve di amit türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen diamit türevlerinden bazıları $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ ortamında indirgendi ve kaliks[4]arenin diamin türevleri elde edildi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- Kaliks[4]arenin diamit türevlerinden bazılarının tetra bütül amonyum tuzları ile kompleksleşme özellikleri ^1H NMR spektroskopisi ile incelendi ve etkileşim mekanizmasını açıklamak için Job plot metodu ve NMR titrasyonu kullanıldı. En küçük kareler metoduyla bağlanma sabitleri hesaplandı ve anyon tanınma çalışmaları yapıldı.
- Sentezlenen bileşiklerin tetra bütül amonyum tuzları ile etkileşme mekanizmasını açıklamak için Job Plot analizi yapıldı ve 1:1 kompleks yaptıkları bulundu.
- Sentezlenen yapılardan kiral olanların kiral tanınma çalışmalarında, kiral olmayanların da moleküler tanınma çalışmalarında kullanılabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A. and Ungaro, R., 1989, "Chloromethylation of Calixarenes and Synthesis of New Water Soluble Macrocyclic Hosts", *Tetrahedron*, 45, 2177-2182.
- 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., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A.R., Ungaro, R., 1991, 'Selective Formylation of Calix[4]arenes at The "Upper Rim" and Synthesis of New Cavitands', *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 14, 936.
- Arnaud-Neu, F., Collins, E. M., Deasy, M., Ferguson, G., Harris, S. J., Kaitner, B., Sewart, E. M., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8681.
- Bohmer, V., Ferguson, G., Gallagher, J. F., Lough, A. J., Mckervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Philips, J. And Williams, G. J., (1993) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1521-1527.
- Bott, S. G., Coleman, A. W., Atwood, J. L., 1986, "Inclusion of both cation and neutral molecule by a calixarene. Structure of the [p-tert-butylmethoxycalix[4]arene-sodium-toluene]⁺ cation", *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1709- 1710.
- Bozkurt S., Durmaz, M., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007, "Synthesis of Calix[4]arene Mono and Diamite Derivatives and Selective Complexation of Alkali and Alkaline Earth Cations" *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 44, 159.
- Bozkurt S., Karakucuk A., Sirit, A., Yilmaz M., 2005, "Synthesis of two calix[4]arene diamite 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.; Kocabas, E.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A., 2009 "Synthesis and dichromate anion sorption of silica gel-immobilized calix[4]arenes", *Journal of Hazardous Materials*, 165, 974-979.

- Böhmer, V., 1995, “ Calixarenes, Macrocycles with Unlimited possibilities ”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 713.
- Burke, W.J., Craven, W.E., Rosenthal, A., Ruetman, S.H., Stephens, C.W., Weatherbee, C., 1956, “Linear phenol-formaldehyde polymers - condensation of p-chlorophenol with formaldehyde”, *J.Polymer Sci*, 20(94), 75-88.
- Bügler, J., Engbersen, J.F.J., Reinhoudt, D.N., 1998, “Novel Water-Soluble β -Cyclodextrin-Calix[4]arene Couples as Fluorescent Sensor Molecules for the Detection of Neutral Analytes”, *J. Org. Chem.*, 63, 5339-5344.
- Casolari, S., Cozzi, P.G., Orioli, P., 1997, “Chiral-achiral ligand synergy: activation of a zirconium-BINOL Lewis acid complex by the addition of 4-tert-butylcalix[4]arene”, *Chem. Commun.*, 2123-2124.
- Conforth, J.W., Hart, P.D., Nicholls, G.A., Rees, R.J.W., Stock, J.A., *Brit. J.*, 1955, *Pharmacol.*, 10, 73.
- Demirtas, H. N.; Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A., 2008, “Synthesis of new chiral calix[4]azacrowns 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]azacrowns for enantiomeric recognition of amino acid derivatives”, *Tetrahedron*, 65, 3014–3018.
- 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., 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., Sirit, A., 2005, “Yeni Bir p-t-Bütikaliks[4]aren(azoksa)crown Türevinin Sentezi”, *Eğitim Fak. Dergisi*, 19, 63-68.
- 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 (3) 159–165.
- Ganash, P., Parthasarathi, D., P. Yella Reddy, 2000, “Electron Transfer (PET) Promoted Oxidative Activation of 1-(N-Benzyl-N-Methylglycyl)-(S)-prolinol”, *Eur. J. Org. Chem.*, 657-664.
- Glennon, J.D., Horne, E., O'Connor, K., Kearney, G.A., Harris, S.J., McKervey, M.A., 1994, “Chromatographic selectivity for amino acid esters and alkali

metal ions on a silica bonded calix[4]arene tetraester stationary phase”, *Anal. Proc.*, 31, 33-35.

Groenen, L.C., Van Loon, J.D., Verboom, W., Harkema, S., Casnati, A., Ungaro, R., Pochini, A., Ugozzoli, F., Reinhoudt, D.N., 1991, “The 1,2-alternate conformation of calix[4]arenes: a rare conformation? Dynamic ^1H NMR studies of flexible tetraalkylated calix[4]arenes”, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2385-2392.

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 to word “calixarene”’, *J. Org. Chem.* 43, 4905-4906.

Gutsche C. D., Muthukrishnan R., No K. H., 1979, “Calixarenes. II. The isolation and characterization of the calix[4]arene and the bishomooxacalix[4]arene from A p-t-butylphenol-formaldehyde condensation product”, *Tetrahedron Lett.*, 2213-2216.

Gutsche C.D., No K. H., 1982, ‘Calixarenes. 8. Short, Stepwise Synthesis of p-Phenylcalix[4]arene. p-Phenyl-p-tert-butylcalix[4]arene, and Derived Products’, *J. Org. Chem.* 47, 2713-2719.

Gutsche, C. D. and Iqbal, M., 1990, “p-tert-Butylcalix[4]arene”, *Org. Synt.*, 68, 234-237.

Gutsche, C. D., 1983, “Calixarenes”, *Acc. Chem. Res.*, 16, 161-170.

Gutsche, C. D., 1989, “Calixarenes”, *Royal. Soc. Chem, Chambridge.*

Gutsche, C. D., 1989, “Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes”, *Royal Society of London.*

Gutsche, C. D., 1989, Calixarenes in ‘Monographs in Supramolecular Chemistry’; Stoddart, J. F., Ed.; *Royal Society of Chemistry: Cambridge.*

Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H. and 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. and Sujeeth, P. K., 1985, “Calixarenes. 17. Functionalized Calixarenes: The Claisen Rearrangement Route”, *J. Org. Chem.*, 50, 5802-5806.

- 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., Nam, K.C., 1988, "Calixarenes. 22. Synthesis, properties, and metal complexation of aminocalixarenes", *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6153-6162.
- Hamdi, A., Ağabeydi, R. and Vicens, J. (2008) *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 60, 193-196.
- Hayes, B. T., Hunter, R. F., 1958, "Phenol-Formaldehyde and Allied Resols VI: Rational Synthesis of a Cyclic Tetranuclear p-Cresol Novalak", *J. Appl. Chem.*, 8, 743.
- Jira, T., Roth, U., Menyes, U., Sokolie, T., 2002, "Separation of cis- and trans-isomers of thioxanthene and dibenz[b,e]oxepin derivatives on calixarene- and resorcinarene-bonded high-performance liquid chromatography stationary phases" *Journal of Chromatography A*, 948, 309-319
- Karaküçük, A., 2006, "Kimyasal Ve Biyoteknolojik Yöntemlerle Kiral Yapıların Sentezleri", Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- 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.
- Karaküçük, A., Kocabaş, E., Sirit, A., Memon, S., Yılmaz, M., Roundhill, D.M., 2005 "Polymer Supported Calix[4]arene Schiff Bases: A Novel Shelating Resin for Hg²⁺ and Dichromate Anions", *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 42, 691-704.
- Kendi, B.; Naziroglu, H. N.; Yilmaz, M.; Sirit, A., 2010, "Synthesis and anion binding properties of diamide derivatives of p-tert-butyl calix[4]arene", *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 47, 225-229.
- Li, L.-S., Da, S.-L, Feng, Y.-Q., Liu, M., 2004, "Preparation and characterization of a p-tert-butylcalix[6]-1,4-benzocrown-4 bonded silica gel stationary phase for liquid chromatography", *Journal of Chromatography A*, 1040, 53-61.
- McKervey, M. A., Seward, E. M., Ferguson, G., Ruhl, B., Harris, S. J., 1985, "Synthesis, X-ray crystal structures, and cation transfer properties of alkyl calixaryl acetates, a new series of molecular receptors", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 388-390.

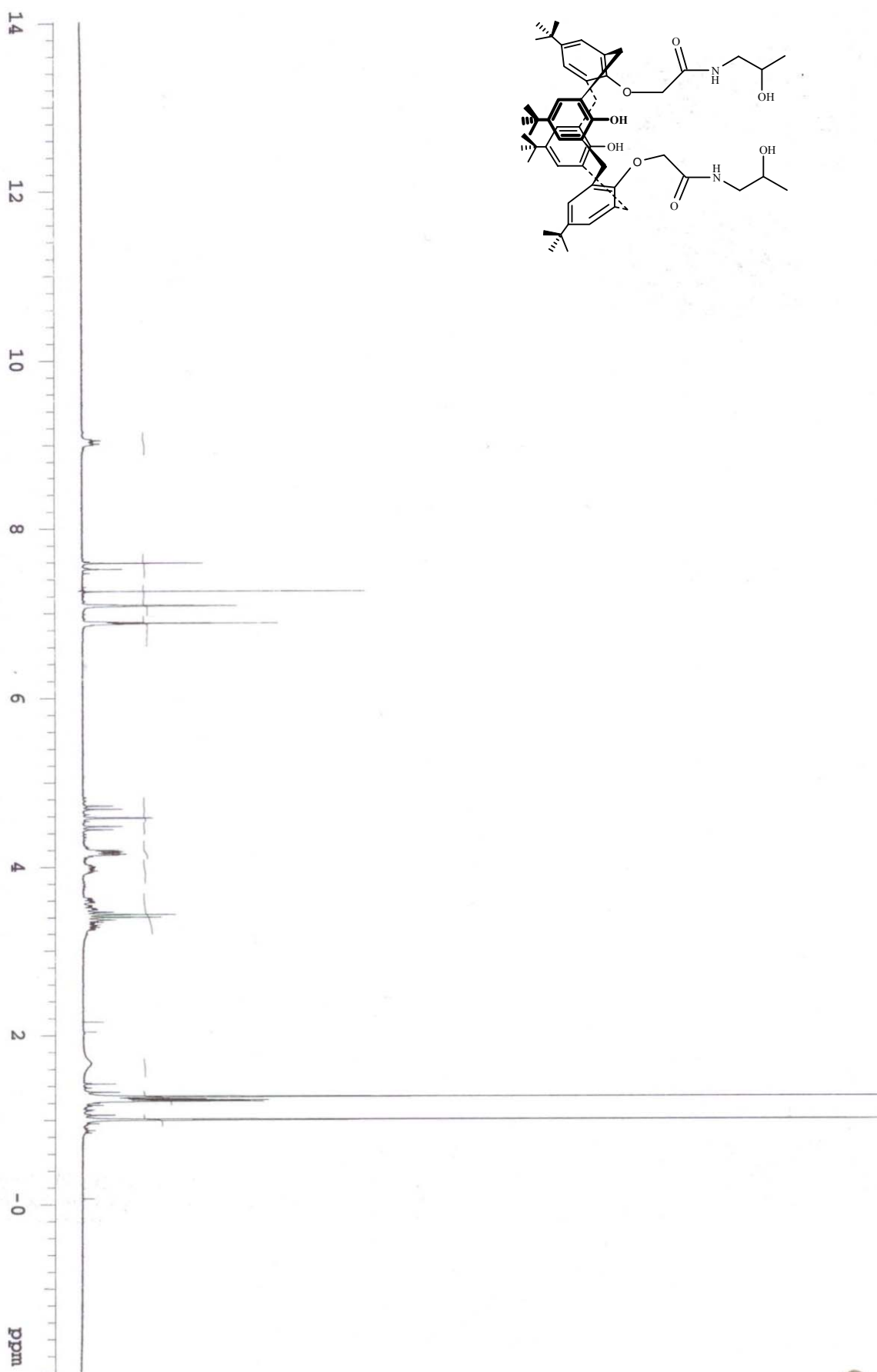
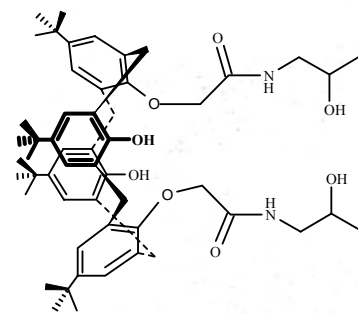
- Memon, S. and Yilmaz, M., 2001, "A Complimentary Study of Calixarene Based Bifunctional Receptors for Alkali or Transition Metal Cations and $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ Anions", *Journal of Molecular Structure*, 595, 101-109.
- Mohamed, A., Per Ahlberg, 2002, "Synthesis of chiral diamines using novel 2-trichloromethyloxazolidin-4-one precursors derived from 5-oxo-proline and proline", *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 2229-2234.
- O'Hagan, D.; Royer, F.; Tavasli, M., 2000, "A synthesis of (S)- α -(fluorodiphenylmethyl)alkylamines by HF-pyridine treatment of 4-alkyl-5,5-diphenyl-oxazolidinones", *Tetrahedron:Asymmetry*, 11, 2033–2036.
- Okahada, Y., Mizutani, M., Ishii, F., Nishimura, J., 1997, "A New Class of Chiral Calix[4]arenes as Receptors with Planar Chirality", *Tetrahedron Letters*, Vol. 38 No. 52, 9013.
- Oshima, T., Goto, M., Furusaki, S., 2002, "Extraction Behavior of Amino Acids by Calix[6]arene Carboxylic Acid Derivatives" *J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem.*, 43, 77-86.
- Park, S.J., Shon, O. J., Rim, J. A., Lee, J.K., Kim, S.K., Nam, H. and Kim, H., 2001, 'Calixazacrown ethers for Copper(II) Ion-Selective Electrode', *Talanta* 55, 297-294.
- Reinhoudt, D. N., 1996, In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; ed., Pergamon Press, New York, vol. 10.
- Schneider, H.-J., Eblinger, F., Sirish, M. *Adv. Supramol. Chem.* 2000, 6, 185.
- Seneque, O., Giorgi, M. and Reinaud, O., 2003, ' Bio- inspired Calix[6]Arene-Zinc Funnel Complexes', *Supramolecular Chemistry* 15, 573-580.
- Sharma, S. K. and Gutsche, C. D., 1996, " Selective Lower Rim Reactions of 5,17 Upper Rim-Disubstitued Calix[4]arenes ", *J. Org. Chem.*, 61, 2564.
- Shinkai, S., 1989, 'Moleculer Recognition of Calixarene-Bases Host Molecules', *J. Of Inc. Phenom. and Mol. Recog. in Chemistry*, 193.
- Shinkai, S., 1993, "Calixarenes – The Third Generation of Supramolecules", *Tetrahedron*, 49 (40), 8933-8968.
- Shinkai, S., Arimura, T., Satoh, H. and Manabe, O., 1987, "Chiral Calixarene", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1495-1496.

- Sirit, A., Karakucuk A., Memon S., Kocabas E., Yilmaz M., 2004, " Synthesis and Characterization of A Novel Chiral Chromogenic Calix[4](azoxa)crown-7 " *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 3595–3600.
- Sirit, A., Kocabas E., Memon S., Karakucuk A., Yilmaz M., 2005, "Synthesis and Metal Ion Recognition Properties of A Novel Chiral Calix[4](azoxa)crown-7" *Supramolecular Chemistry*, April – May 2005 Volume 17(3), 251–256.
- Sirit, A.; Yilmaz, M., 2009, "Chiral Calixarenes", *Turkish Journal of Chemistry*, 33 (2), 159–200.
- 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.
- Ungaro. R., Pochini, A., Andreetti, G. D., 1984, "New ionizable ligands from p. t-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.*, 5639.
- Van Loon, J. D., Groenen, L., Wijmenga, S. S., Verboom W., Reinhoudt, D. N., 1991, " Upper Rim Calixcrowns: Elucidation of the Mechanism of Conformational Interconversion of Calix[4]arenes by Quantitative 2-D EXSY NMR Spectroscopy ", *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2378
- Verboom, W., Durie, A., Egberink, R. J. M., Asfari, Z. and Reinhoudt, D. N., 1992, "Ipsso Nitration of p-tert-Butylcalix[4]arenes", *J. Org. Chem.*, 57, 1313-1316.
- Wegler, R., Herlinger, H., 1963, "Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)", XVI/2, Makromolekular Stoffe, Thieme Verlag: Stuttgart.
- Yilmaz, A., Memon, S. and Yilmaz, M., 2002, "Synthesis and Study of Allosteric Effects on Extraction Behavior of Novel Calixarene-Based Dichromate Anion Receptors", *Tetrahedron*, 58, 7735-7740.
- Yilmaz, A., Memon, S. and Yilmaz, M., 2002, "Synthesis and Study of Allosteric Effects on Extraction Behavior of Novel Calixarene-Based Dichromate Anion Receptors", *Tetrahedron*, 58, 7735-7740.
- Yoshimura, K., Fukazawa, Y., 1996, "C-H acidity effect of guest molecules on the complexation with monomethyl ether or monodeoxycalix[4]arene", *Tetrahed. Lett.*, 37, 1435- 1438.

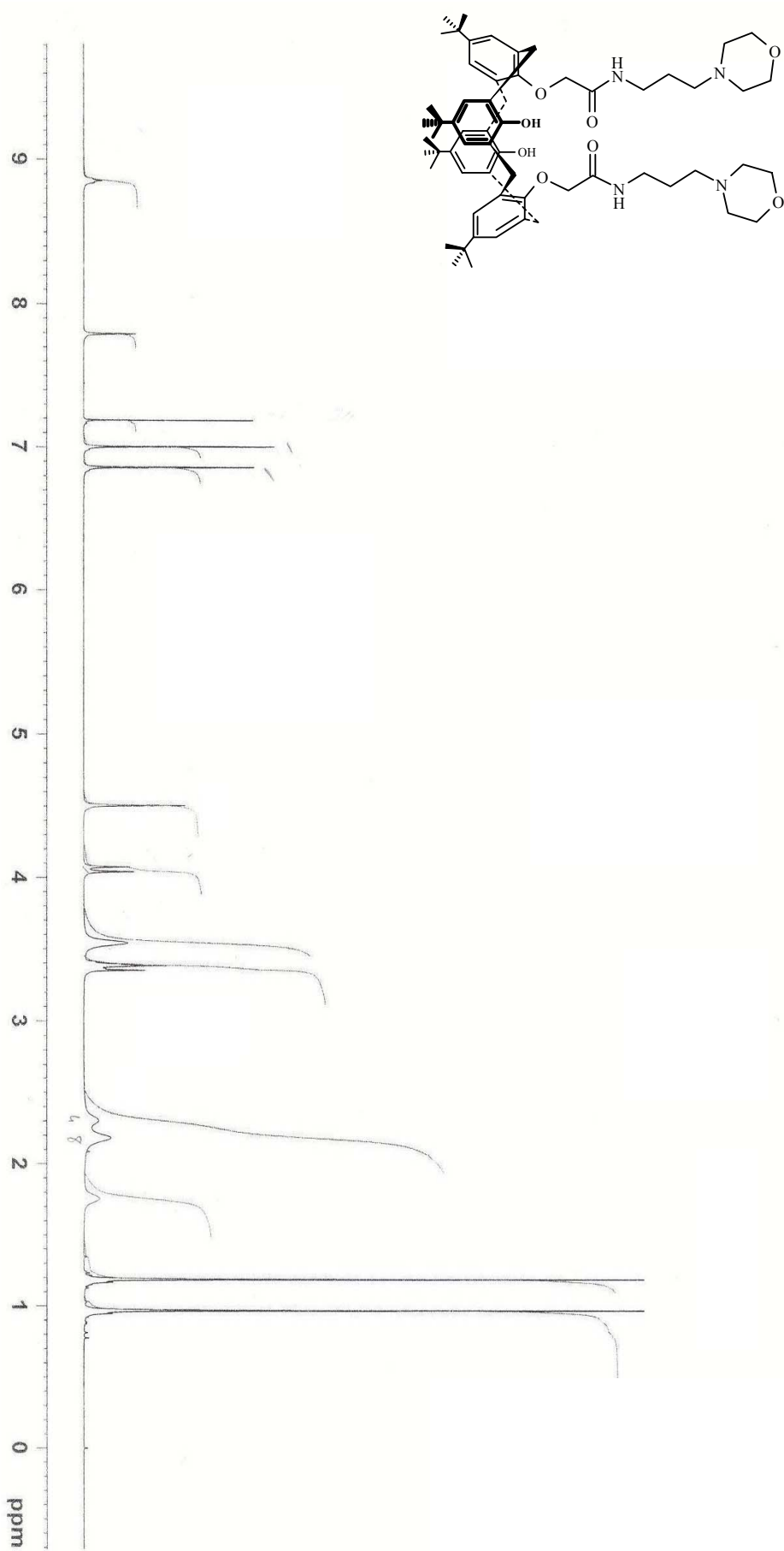
- Zheng, Y.S, Zhang, C., 2004 “Exceptional Chiral Recognition of Racemic Carboxylic Acids by Calix[4]arenes Bearing Optically Pure α,β -Amino Alcohol Groups” *Org. Letters*, 6, 8, 1189-1192.
- Zinke, A. and Ziegler, E., Berlin, 1944, “Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, 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.

8. EKLER

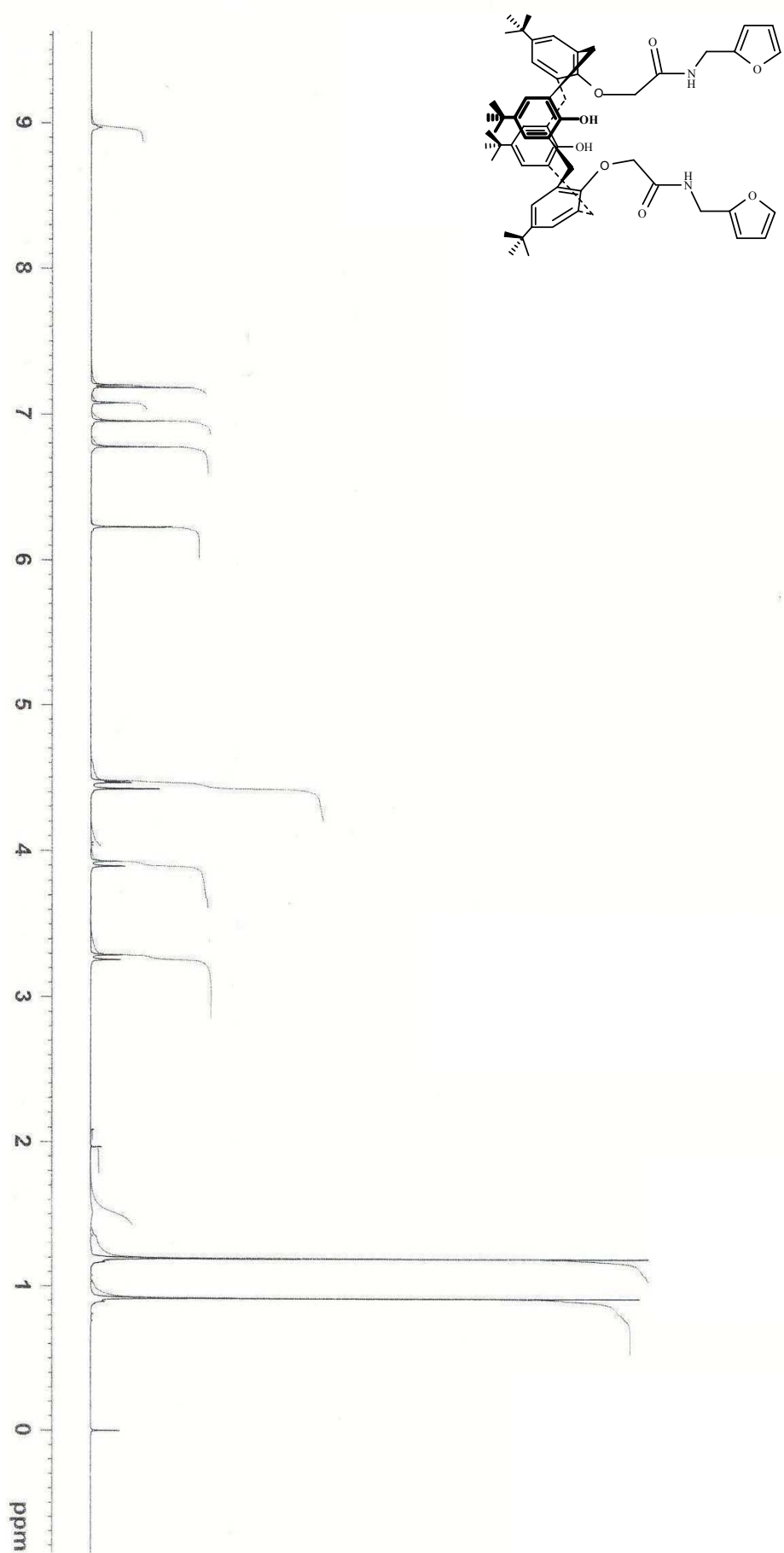
Bu bölümde, sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ve bu çalışmayla ilgili yayınlanan makale yer almaktadır.



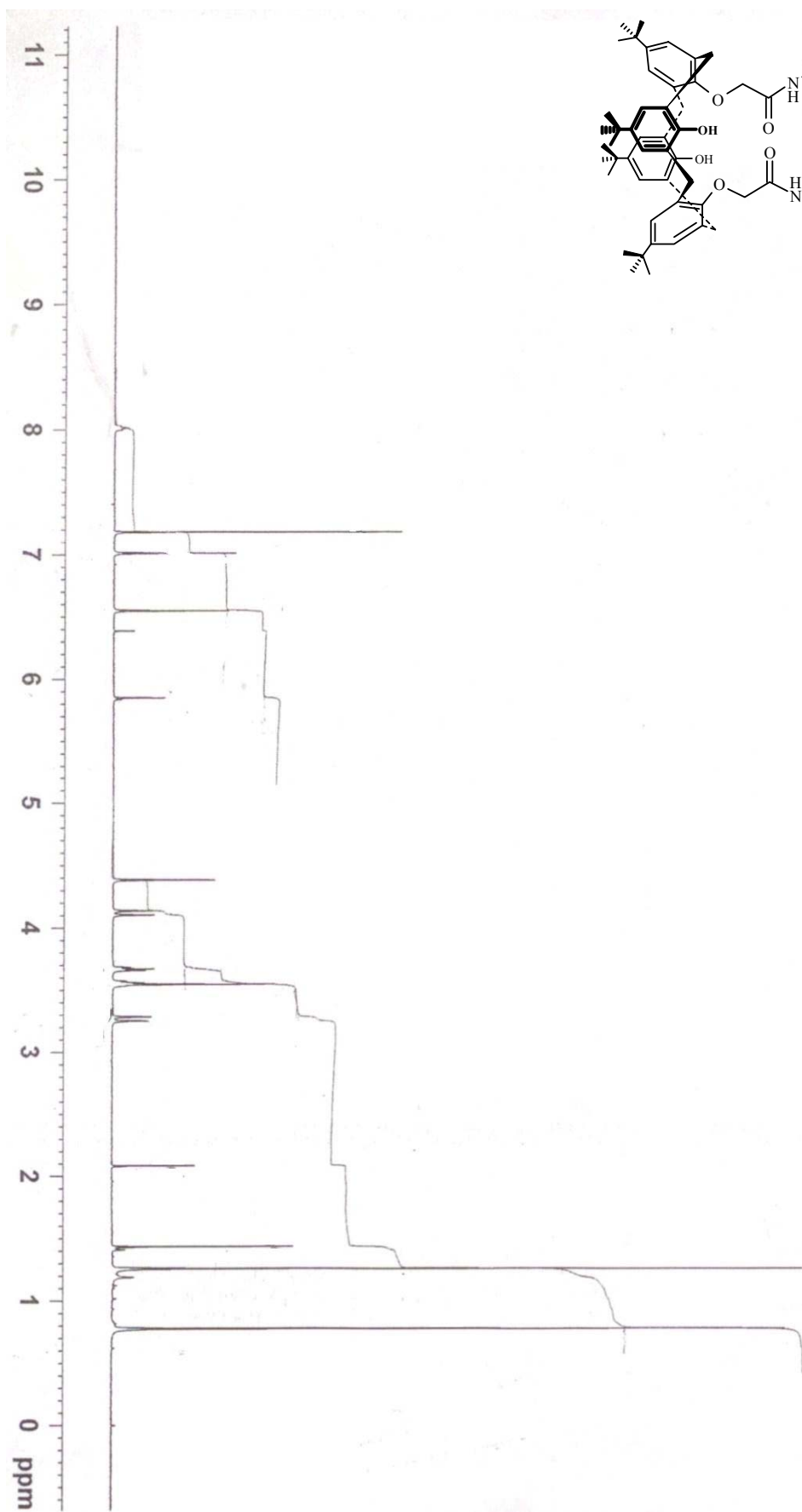
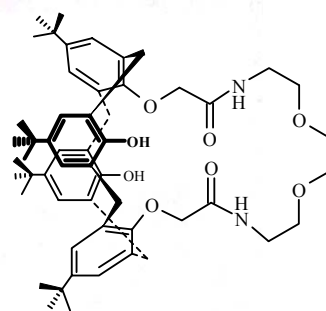
EK-2. (5) nolu bileşigin ¹H.NMR spektrumu



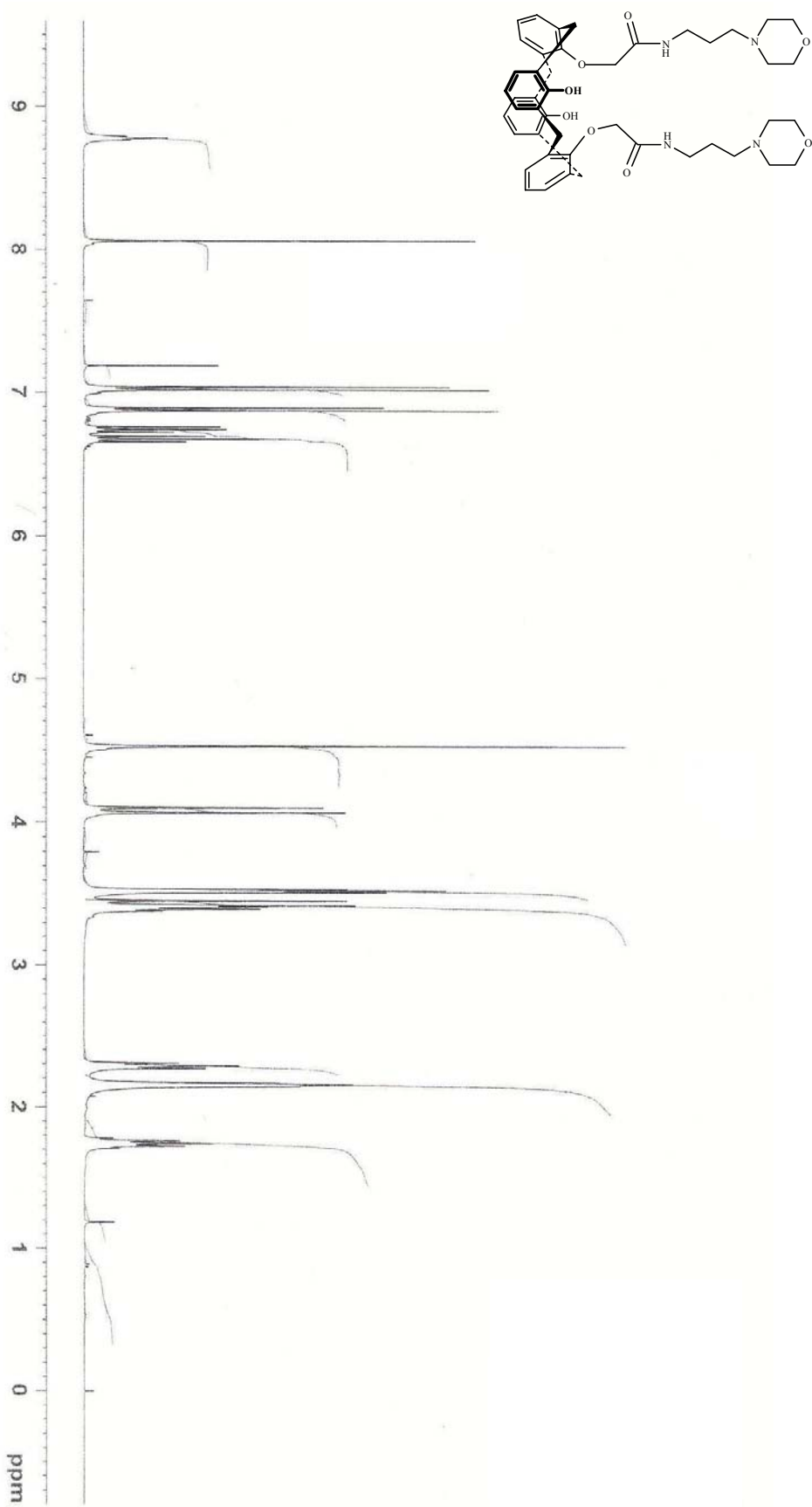
EK-3. (6) nolu bileşigin ¹H.NMR spektrumu



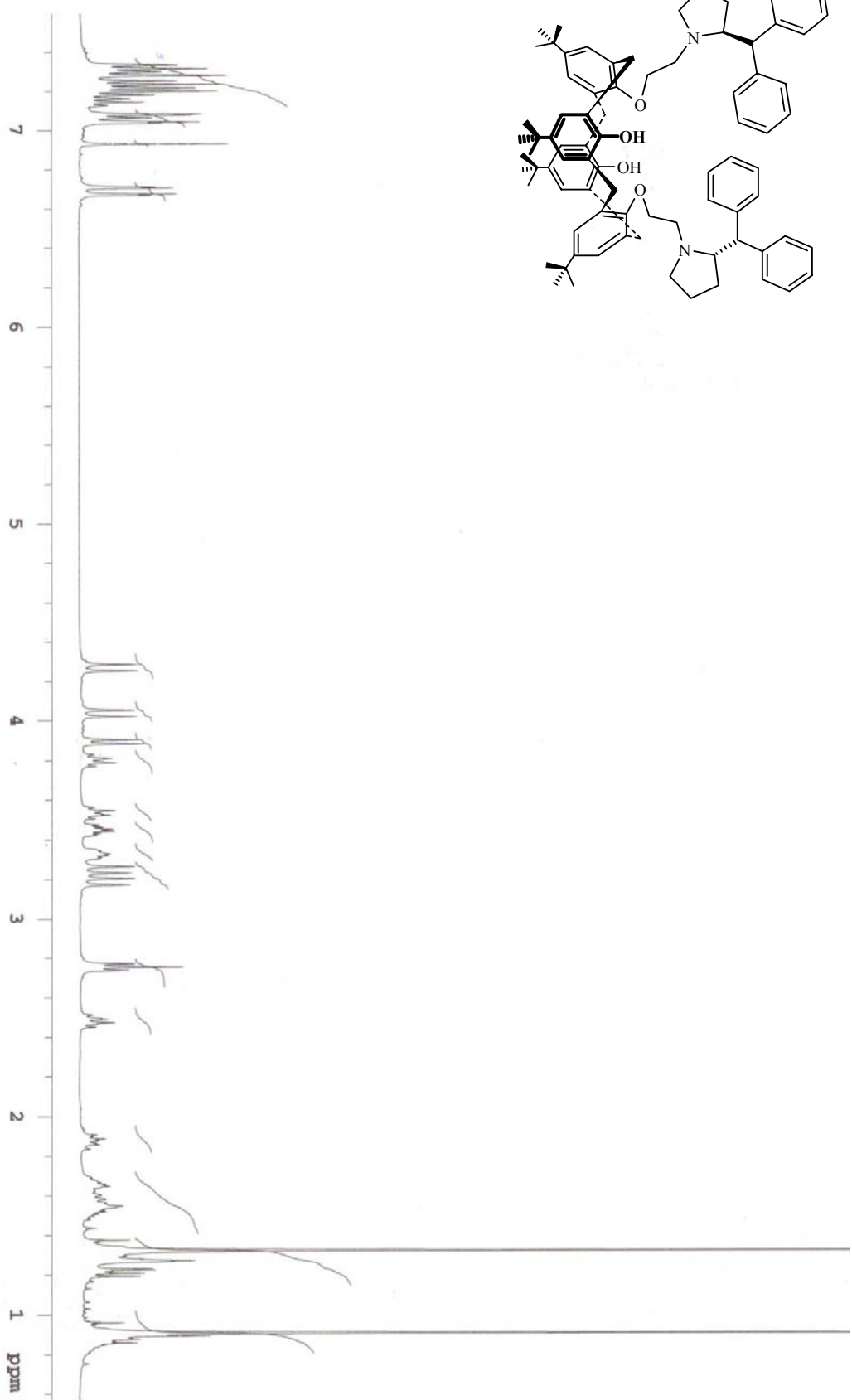
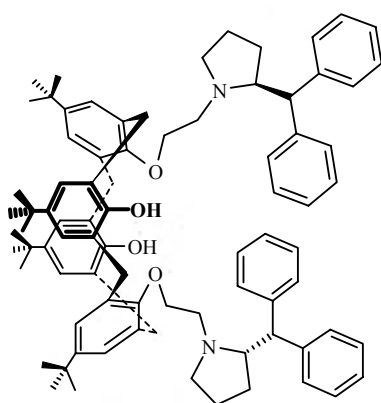
EK-4. (7) nolu bileşigin ¹H-NMR spektrumu



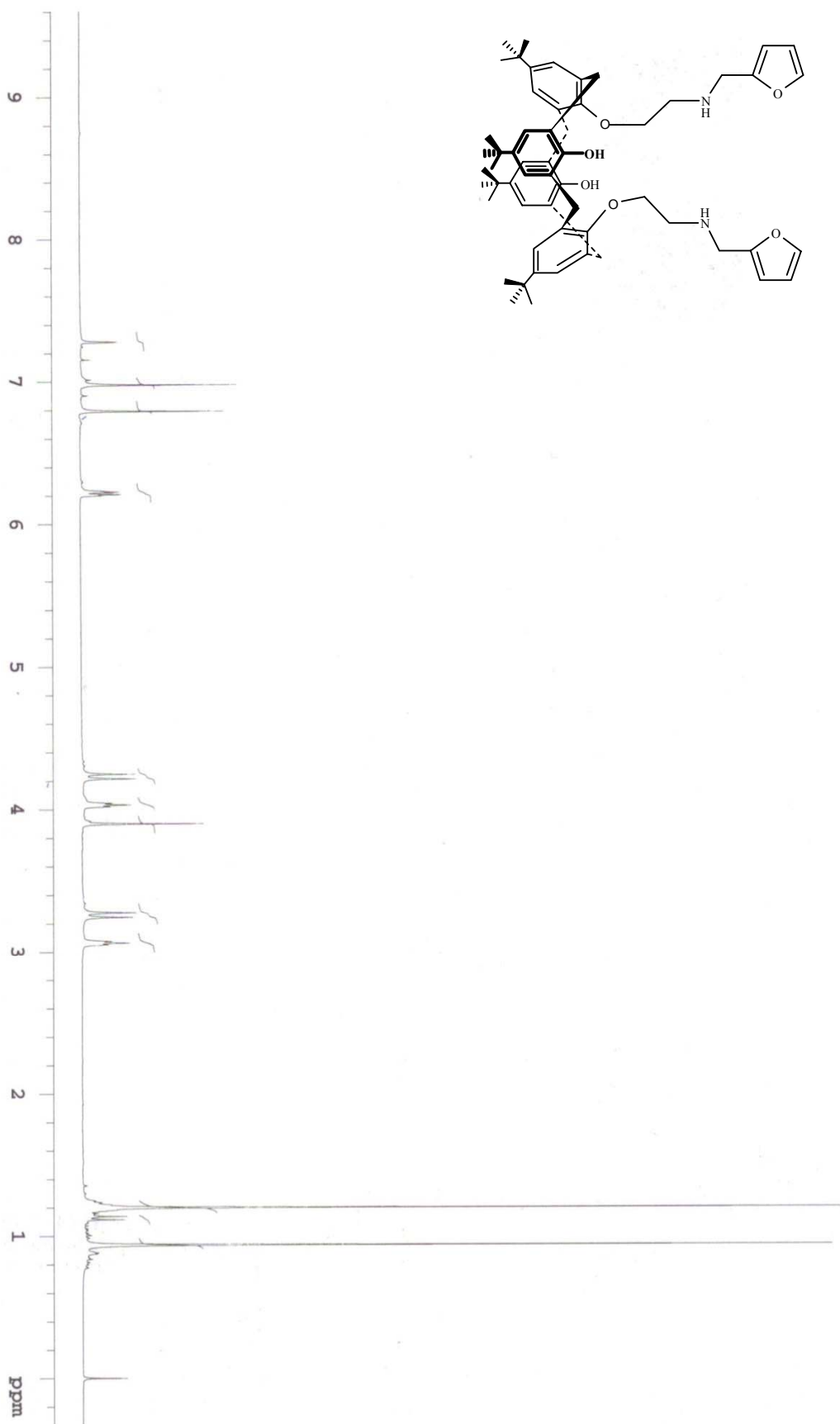
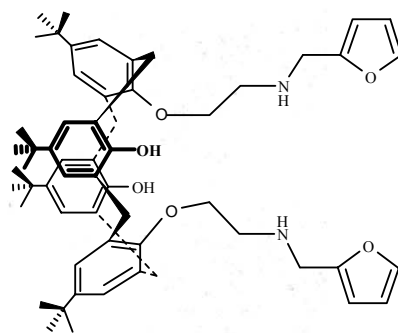
EK-5. (9) nolu bileşigin ¹H NMR spektrumu



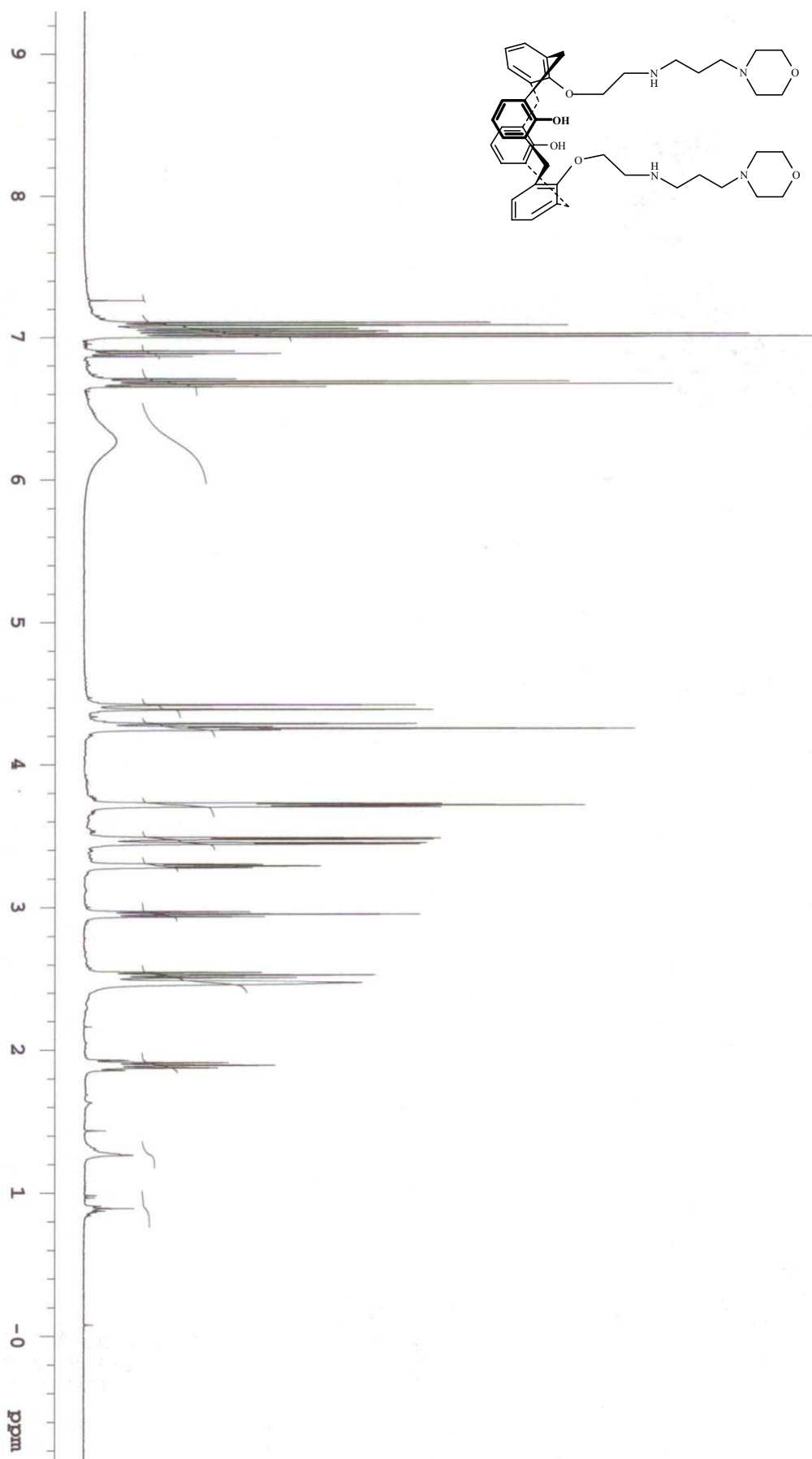
EK-6. (10) nolu bileşigin ¹H.NMR spektrumu



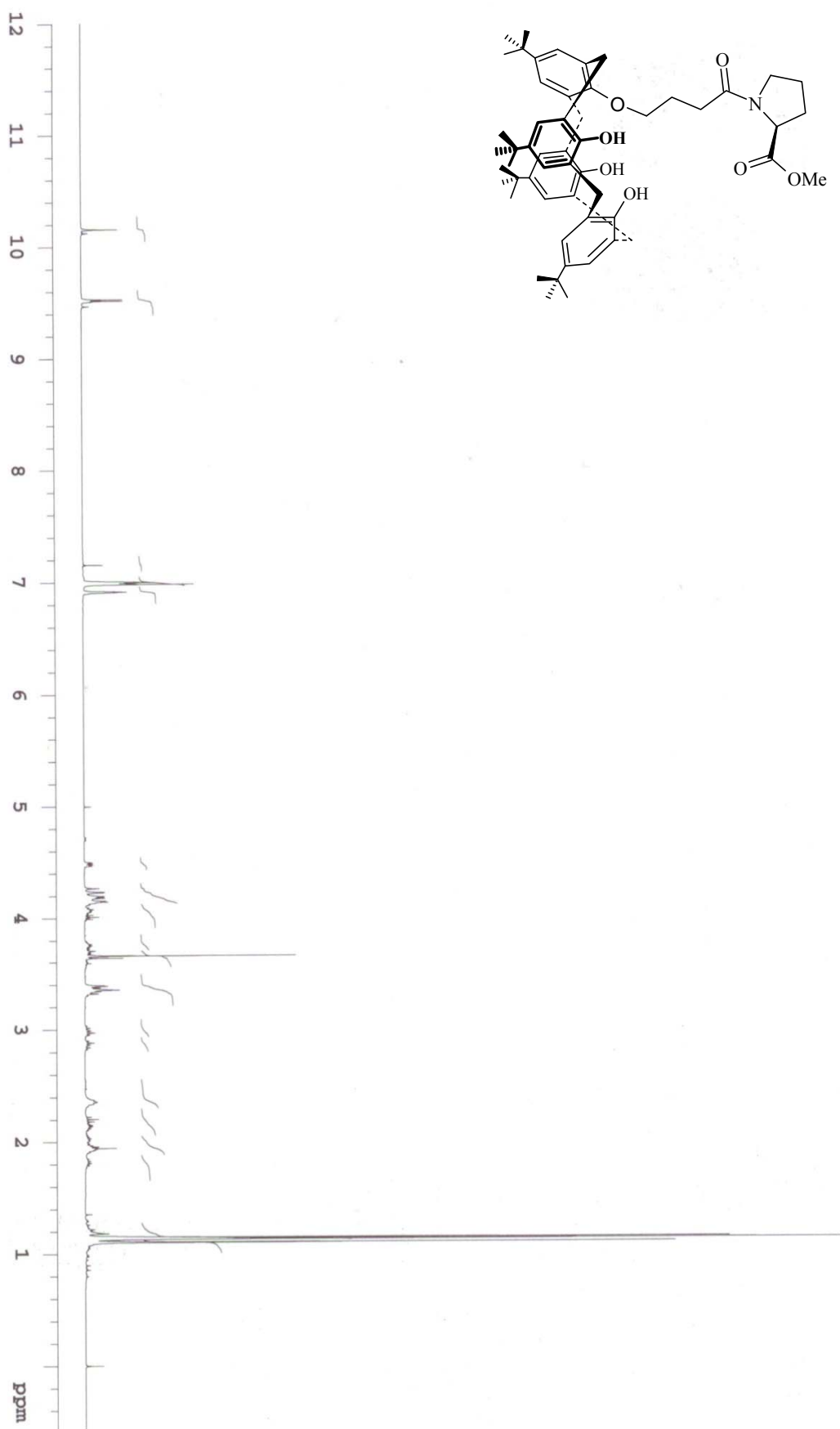
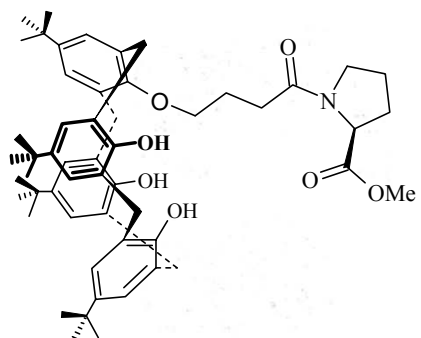
EK-7. (11) nolu bileşigin ^1H .NMR spektrumu



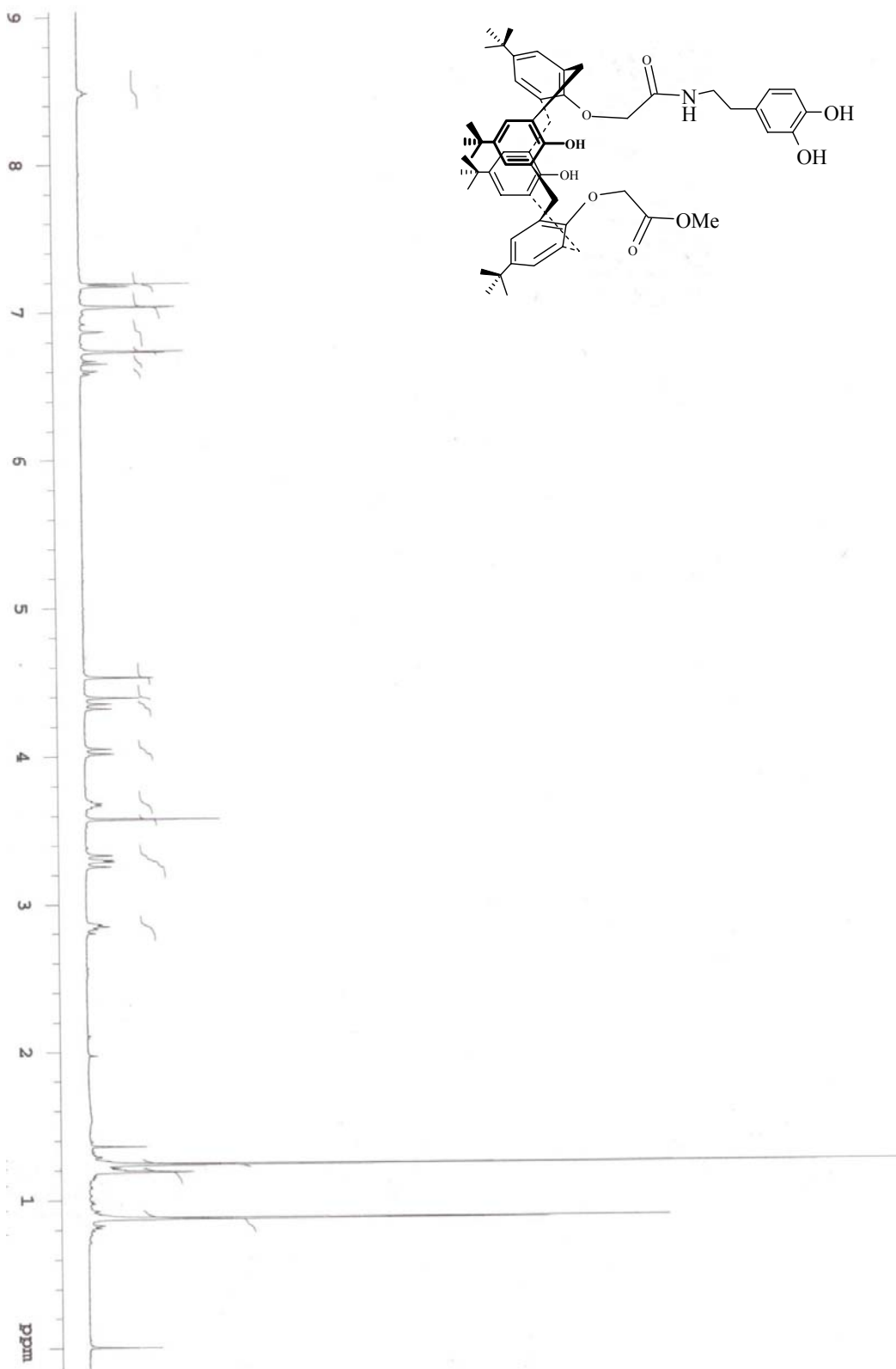
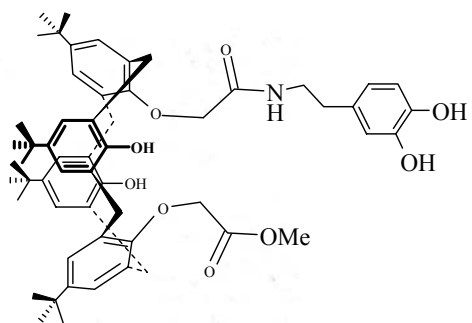
EK-8. (12) nolu bileşigin ¹H-NMR spektrumu



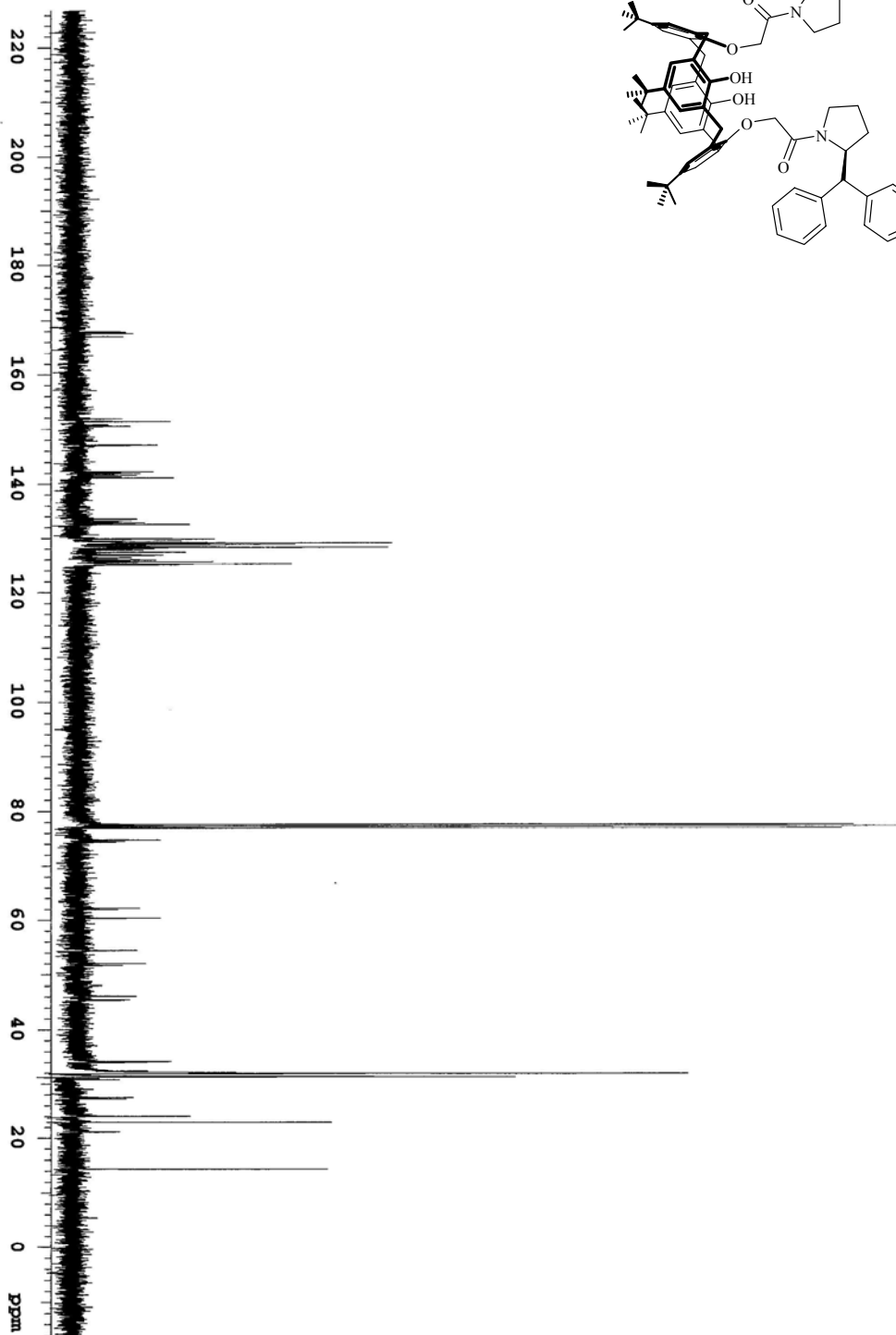
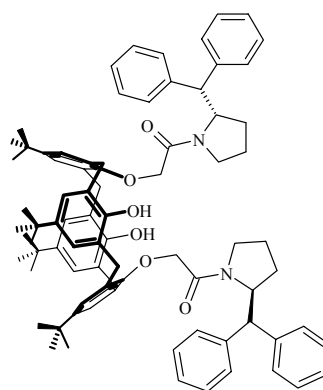
EK-9. (13) nolu bileşigin ^1H .NMR spektrumu



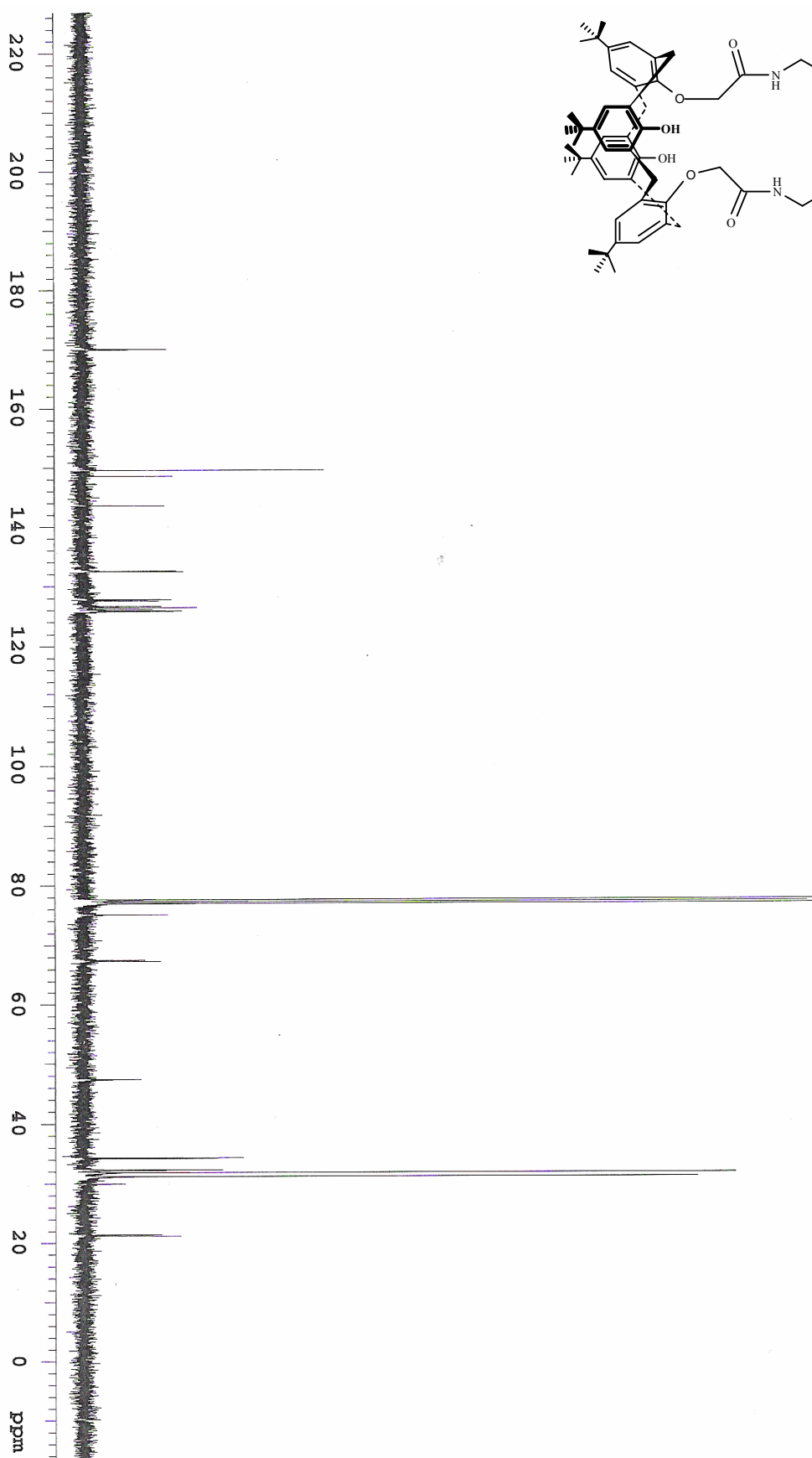
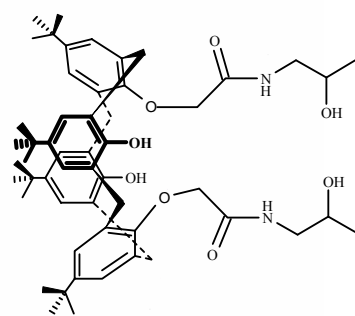
EK-10. (14) nolu bileşigin ¹H.NMR spektrumu



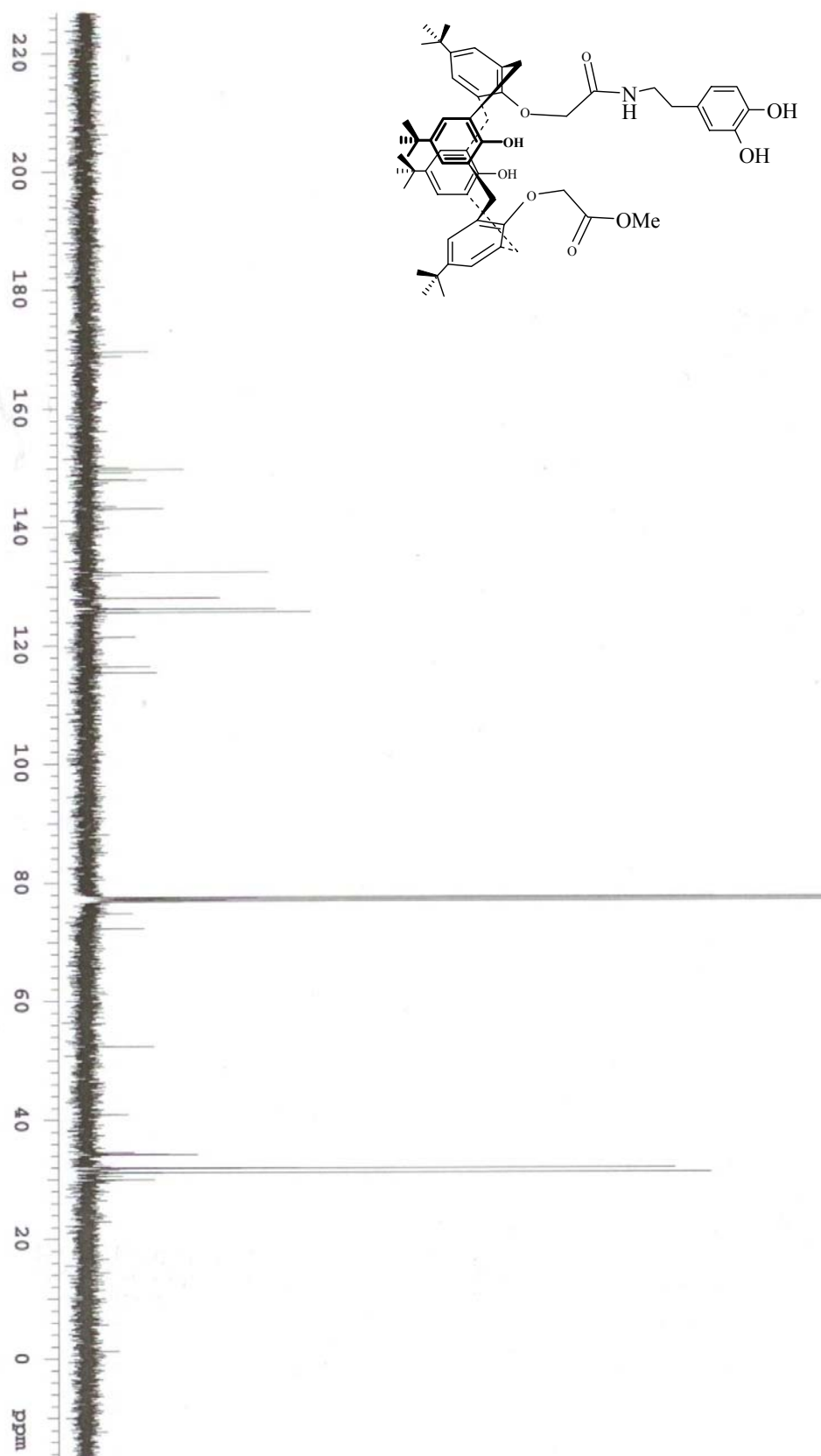
EK-12. (16) nolu bileşigin ¹H-NMR spektrumu



EK-13. (4) nolu bileşigin ¹³C. NMR spektrumu




EK-14. (5) nolu bileşigin ^{13}C NMR spektrumu



EK-15. (16) nolu bileşigin ^{13}C NMR spektrumu

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
Eğitim Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
Özgeçmiş

Adı Soyadı:	Burcu KENDİ	İmza:		
Doğum Yeri:	Ankara			
Doğum Tarihi:	01.09.1984			
Medeni Durumu:	Bekar			
Öğrenim Durumu				
Derece	Okulun Adı	Program	Yer	Yıl
İlköğretim	Mareşal Mustafa Kemal İ.Ö.O		Konya	1995
Ortaöğretim	Mareşal Mustafa Kemal İ.Ö.O		Konya	1998
Lise	Konya Lisesi	YDA	Konya	2002
Lisans	Selçuk Üniversitesi	Kimya Öğretmenliği	Konya	2007
Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi	Kimya Öğretmenliği	Konya	2010
Becerileri:				
İlgi Alanları:	Araştırma yapmak, Tiyatro, Sinema			
İş Deneyimi:	Özel İdeal Koleji – Kimya Öğretmeni			
Aldığı Ödüller:				
Hakkımda bilgi almak için önerebileceğim şahıslar:				
Tel:				
Adres				