

**TERSİYER AMİN BAZLI KİRAL KALİKS[4]AREN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve KİRAL KATALİZÖR OLARAK
STEREOSELEKTİF TEPKİMELERDE KULLANIMI**

Hayriye Nevin GENÇ

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Ekim - 2015

**T.C.
KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TERSİYER AMİN BAZLI KİRAL KALİKS[4]AREN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve KİRAL KATALİZÖR OLARAK
STEREOSELEKTİF TEPKİMELERDE KULLANIMI**

DOKTORA TEZİ

Hayriye Nevin GENÇ

Anabilim Dalı: KİMYA

Programı: ORGANİK KİMYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

KARAMAN-2015

TEZ ONAYI

Hayriye Nevin GENÇ tarafından hazırlanan “Tersiyer Amin Bazlı Kiral Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi ve Kiral Katalizör Olarak Stereoselektif Tepkimelerde Kullanımı” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Necmettin Erbakan Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi
Kimya Eğitimi Anabilim Dalı

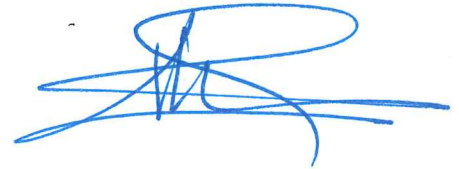
Prof. Dr. İbrahim YILMAZ
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Kamil Özdağ Fen Fakültesi
Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fevzi KILIÇEL
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Kamil Özdağ Fen Fakültesi
Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa DURMAZ
Necmettin Erbakan Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi
Kimya Eğitimi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Oktay TALAZ
Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Kamil Özdağ Fen Fakültesi
Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı

İmza



Tez Savunma Tarihi: 22.10.2015

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Fevzi KILIÇEL
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Hayriye Nevin GENÇ

ÖZET

Doktora Tezi

TERSİYER AMİN BAZLI KİRAL KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve KİRAL KATALİZÖR OLARAK STEREOSELEKTİF TEPKİMELERDE KULLANIMI

H. Nevin GENÇ

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Ekim, 2015, 213 sayfa

Bu çalışmada, literatürdeki prosedürlere göre *p-ter*-bütil fenol kullanılarak *p-ter*-bütilkaliks[4]aren sentezlendi ve daha sonra bu başlangıç maddesi iki basamaklı bir reaksiyon dizisi ile diamin türevine dönüştürüldü (**3**). Daha sonra diamin kaliksaren tiyofosgenle reaksiyona sokularak kaliksarenin izotiyosiyanat türevi elde edildi (**4**). (\pm)-*trans*-1,2-Diaminosikloheksan, D- ya da L- tartarik asit kullanılarak enantiyomerlerine ayrıldı (**5a** ve **5b**) ve elde edilen enantiyosaf 1,2-diaminosikloheksan türevleri (**6a** ve **6b**) ftalik anhidrit ile tek taraflı korundu (**7a** ve **7b**). Mono-korunmuş amin, izotiyosiyanat türevine dönüştürülerek (**8a** ve **8b**) kaliks[4]aren diamin ile reaksiyona sokuldu (**21a** ve **21b**). Ayrıca **8a** ve **8b** etilyodür, propiyonaldehit, benzil bromür ve 3-fenilpropiyonaldehit ile reaksiyona sokularak bir seri kiral başlangıç maddesi sentezlendi. Kaliksaren bazlı tiyoüre katalizörlerinin sentezi için koruma grupları kaldırıldı ve -NH₂ kısmından dört farklı grupla türevlendirildi (**23-26a**, **23-26b**).

Elde edilen ürünlerin yapıları FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR teknikleriyle aydınlatıldı. Daha sonra bu bileşikler Michael katılması ve Aldol kondenzasyonu tepkimelerinde kiral katalizör olarak denendi. Michael katılmasında **23b** nolu bileşik %97 *ee*, Aldol kondenzasyonunda ise **24b** nolu bileşik % 92 *ee* ile ürün verdi.

Anahtar Kelimeler: Enantiyomerik fazlalık, Enantiyomerik tanınma, ¹H NMR spektroskopisi, Kaliks[4]aren, Kiral katalizör, Tiyöüre.

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

SYNTHESIS OF TERTIARY AMINE BASED CHIRAL CALIX[4]ARENE DERIVATIVES and THEIR USE AS CHIRAL CATALYST IN STEREOSELECTIVE REACTIONS

H. Nevin GENÇ

Karamanoğlu Mehmetbey University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

October, 2015, 213 pages

In this study, *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (**1**) was synthesized according to literature procedures, and then this starting material was converted to the daimine derivative with a two-step reaction series (**3**). Synthesized daimine derivative was reacted with thiophosgene and calix[4]arene derivatives bearing isothiocyanate groups was obtained (**4**).

(±)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane resolved to its enantiomers using D- or L-tartaric acid (**5a-5b**) and enantiopure 1,2-diaminocyclohexane derivatives (**6a-6b**) mono-protected with phthalic anhydride (**7a-7b**). Mono-protected amine was converted to its isothiocyanate derivative (**8a-8b**) and it was reacted with diamine calix[4]arene (**21a-21b**). Also a series of chiral starting materials were synthesized by reaction with ethyl iodide, propionaldehyde, benzyl bromide and 3-phenylpropionaldehyde. The protecting groups were removed for the synthesis of calixarene-based thiourea catalyst (**22a-22b**) and this compounds were derived by four different groups from -NH₂ part (**23-26a**, **23-26b**).

The structures of the synthesized compounds were identified by FTIR, ¹H NMR and ¹³C NMR. Then, this compounds were used as chiral catalysts in Michael addition and Aldol condensation. **23b** gave %97 *ee* in Michael addition and **24b** gave %92 *ee* in Aldol condensation.

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

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Sayın Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT'ın danışmanlığında hazırlanarak, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Doktora Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda TÜBİTAK 113Z696 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Tezimin seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmalarım boyunca laboratuvar uygulamalarımın her aşamasında destek ve emek veren çok kıymetli hocam Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT'a (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Kimya Eğitimi) sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. İbrahim YILMAZ ve Yrd. Doç. Dr. Oktay TALAZ hocalarıma katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında tecrübeleriyle beni destekleyen hocam Doç. Dr. Mustafa DURMAZ'a (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Kimya Eğitimi) ve yüksek lisans öğrencileri Aysun ÖZSEVER, Hörü YILMAZ ve Ümmü VURAL'a teşekkür ederim.

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü hocalarım Prof. Dr. Fevzi KILIÇEL'e ve Yrd. Doç. Dr. Aysel ÇİMEN'e ve canım arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Fatmanur Arslan, Arş. Gör. Hacer AZAK ve Arş. Gör. Ş. Nihan KARUK'a teşekkürlerimi sunarım.

2211-Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında sağladığı destekten ötürü TUBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı birimine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni bir an olsun yalnız bırakmayan, her saniye şükretmeme vesile olan onlarsız bir hayatı düşünemeyeceğim canım aileme teşekkür ederim, onlar olmadan bunların gerçekleşmesi imkansızdı.

Bana bu yolculukta eşlik eden, heyecanımı paylaşan, Allah'ın bana vermiş olduğu bir lütuf olarak gördüğüm hayat arkadaşım Ahmet'e ailemden sonra en büyük şansım olduğu için teşekkürler...

Ve tabii ki en önemlisi birtanecik kızım Zeynep, sen beni dünyaya bağlayan en büyük sebep oldun. Seni bana verdiği için Yüce Allah'ıma binlerce şükürler olsun. Bu süreçte seninle geçirmem gereken zaman dilimlerinden çaldığım için çok üzgünüm. Umarım birgün bana hak verirsin. Allah ömür verdikçe seni her zaman seven, koruyan ve düşünen bir annen olduğunu bilerek yaşaman umuduyla hayırlı, sağlıklı ve uzun bir hayat diliyorum canım kızım. Seni çok seviyorum...

Hayriye Nevin GENÇ/Ekim -2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
ÇİZELGE DİZİNİ	XVII
SİMGELER VE KISALTMALAR	XVII
1. GİRİŞ	1
1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik.....	1
1.2. Supramoleküler Kimya.....	5
1.3. Kaliksarenlere Giriş.....	7
1.3.1. Kaliksarenlerin Tarihçesi.....	8
1.3.2. Kaliksarenlerin Sentezi.....	10
1.3.2.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi.....	12
1.3.2.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması.....	15
1.3.2.3. Kaliksarenlerin Asidik Ortamda Sentezi.....	17
1.3.3. Kaliksarenlerin Adlandırılması.....	18
1.3.4. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri.....	19
1.3.5. Kaliksarenlerin Konformasyonları.....	22
1.3.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması.....	24
1.3.6.1. Fenolik -OH Üzerinden Fonksiyonlandırma.....	25
1.3.6.2. Fenolik Birimlerin <i>para</i> Pozisyonu Üzerinden Fonksiyonlandırma.....	26
1.3.7. Kiral Kaliksarenler.....	28
1.3.8. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları.....	29
1.3.8.1. Kaliksarenlerin Molekül ya da İyon Taşıyıcı (Host) Olarak Kullanılması.....	29
1.3.8.2. Enzim Mimik Katalizörü Olarak Kaliksarenler.....	33
1.3.8.3. Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler.....	35
1.3.8.4. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması.....	38
1.3.8.5. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler.....	40

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	45
3. MATERYAL VE METOT.....	59
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler.....	59
3.2. Kullanılan Aletler.....	59
4. DENEYSEL BÖLÜM.....	61
4.1. Sentez çalışmaları.....	61
4.1.1. 5,11,17,23-Tetra- <i>ter</i> -bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1).....	71
4.1.2. 25,27-Bis(3-izoindolin-1,3-dion)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (2).....	72
4.1.3. 5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -butil)-25,27-bis(3-aminopropoksi)-26,28dihidroksikaliks[4]aren (3).....	73
4.1.4. 5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -butil)-25,27-bis(3-izotiyosiyanatopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]-aren (4).....	73
4.1.5. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (5a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (5b).....	74
4.1.6. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-sikloheksan-1,2-diamin (6a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-sikloheksan-1,2-diamin (6b). 75	
4.1.7. 2-((1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-aminosikloheksil)izoindolin-1,3-dion (7a) ve 2-((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-aminosikloheksil) izoindolin-1,3-dion (7b).....	76
4.1.8. 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-izotiyosiyanatsikloheksil)izoindolin-1,3-dion (8a) ve 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-izotiyosiyanatsikloheksil)izoindolin-1,3-dion (8b).....	77
4.1.9. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -Dietil- <i>N'</i> -ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (9a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N,N</i> -Dietil- <i>N'</i> -ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (9b).....	78
4.1.10. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -Dietil-1,2-diaminosikloheksan (10a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N,N</i> -Dietil-1,2-diaminosikloheksan (10b).....	79
4.1.11. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-izotiyosiyanato- <i>N,N</i> -dietilsikloheksanamin (11a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-izotiyosiyanato- <i>N,N</i> -dietilsikloheksanamin (11b).....	79
4.1.12. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -Dipropil- <i>N'</i> -ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (12a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N,N</i> -Dipropil- <i>N'</i> -ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (12b).....	80
4.1.13. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -Dipropil-1,2-diaminosikloheksan (13a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N,N</i> -Dipropil-1,2-diaminosikloheksan (13b).....	81
4.1.14. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-izotiyosiyanato- <i>N,N</i> -dipropilsikloheksanamin (14a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-izotiyosiyanato- <i>N,N</i> -dipropilsikloheksanamin (14b).....	82

4.1.15. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -Dibenzil- <i>N'</i> -ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (15a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N,N</i> -Dibenzil- <i>N'</i> -ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (15b)	83
4.1.16. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -Dibenzil-1,2-diaminosikloheksan (16a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N,N</i> -Dibenzil-1,2-diaminosikloheksan (16b)	84
4.1.17. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-izotiyosiyano- <i>N,N</i> -dibenzilsikloheksanamin (17a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-izotiyosiyano- <i>N,N</i> -dibenzilsikloheksanamin (17b).....	84
4.1.18. 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(bis(3-fenilpropil)amino)sikloheksil)izoindolin1,3-dion (18a) ve 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(bis(3-fenilpropil)amino)sikloheksil)izoindolin1,3-dion (18b).....	85
4.1.19. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -bis(3-fenilpropil)sikloheksan-1,2-diamin (19a) ve (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N,N</i> -bis(3-fenilpropil)sikloheksan-1,2-diamin (19b).....	86
4.1.20. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-izotiyosiyano- <i>N,N</i> -di-3-fenilpropilsikloheksanamin (20a) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-izotiyosiyano- <i>N,N</i> -di-3-fenilpropilsikloheksanamin (20b).....	87
4.1.21. 25,27-Bis(3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1,3-diokzoizoindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (21a) ve 25,27-Bis(3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(1,3-diokzoizoindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (21b)	87
4.1.22. 25,27-Bis(3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (22a) ve 25,27-Bis(3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (22b).....	88
4.1.23. 25,27-Bis(3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-dietilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (23a) ve 25,27-Bis(3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-dietilamino sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (23b)	89
4.1.24. 25,27-Bis(3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-dipropilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (24a) ve 25,27-Bis(3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-dipropilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (24b)	91
4.1.25. 25,27-Bis(3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-dibenzilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (25a) ve 25,27-Bis(3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-dibenzilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (25b)	93
4.1.26. 25,27-Bis(3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(bis(3-fenilpropil)aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(<i>ter</i> -bütil)-kaliks[4]aren (26a) ve 25,27-Bis(3-((1 <i>R</i> ,	

2 <i>R</i>)-2-(bis(3-fenilpropil)aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(ter-bütül)-kaliks[4]aren (26b)	95
4.1.27. 2-(3-(4- <i>ter</i> -bütülfenoksi)propil)izoindolin-1,3-dion (27)	96
4.1.28. 3-(4- <i>ter</i> -bütülfenoksi)propan-1-amin (28).....	97
4.1.29. 1-(3-(4- <i>ter</i> -bütülfenoksi)propil)-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1,3-dioksoizoindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre (29).....	98
4.1.30. 1-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminosikloheksil)-3-(3-(4- <i>ter</i> -bütülfenoksi)propil)tiyoüre (30)	99
4.1.31. 1-(3-(4- <i>ter</i> -bütülfenoksi)propil)-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2 (dietilamino) sikloheksil) tiyoüre (31)	100
4.1.32. 1-(3-(4- <i>ter</i> -bütülfenoksi)propil)-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2 (dipropilamino) sikloheksil) tiyoüre (32).....	101
5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	102
5.1. Çalışmanın Önemi.....	102
5.2. Kaliks[4]aren Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	103
5.3. Sikloheksan Diamin Türevlerinin sentezi.....	105
5.4. Kiral başlangıç maddelerinin sentezi.....	107
5.5. Tiyoüre Bazlı Kiral Kaliks[4]arenlerin Sentezi.....	110
5.6. Tiyoüre Bazlı Kiral Aminlerin Sentezi.....	114
5.7. Sentezlenen Kiral Katalizörlerin Enantiyoseçici Reaksiyonlarda Kullanımı.....	117
5.8. 35 (a-j) Nolu Bileşiklerin Sentezi.....	121
5.8.1. 4-Hidroksi-4-(4'-nitrofenil)-bütan-2-on (35a).....	121
5.8.2. 4-Hidroksi-4-fenil-bütan-2-on (35b).....	123
5.8.3. 4-Hidroksi-4-(2'-bromofenil)-bütan-2-on (35c).....	124
5.8.4. 4-Hidroksi-4-(3'-bromofenil)-bütan-2-on (35d)	125
5.8.5. 4-Hidroksi-4-(3'-metoksifenil)-bütan-2-on (35e)	126
5.8.6. 4-Hidroksi-4-(4'-florofenil)-bütan-2-on (35f).....	127
5.8.7. 4-Hidroksi-4-(4'-klorofenil)-bütan-2-on (35g)	128
5.8.8. 4-Hidroksi-4-(2',4'-diklorofenil)-bütan-2-on (35h).....	129
5.8.9. 4-Hidroksi-4-(3'-nitrofenil)-bütan-2-on (35i)	130
5.8.10. 4-Hidroksi-4-(2'-klorofenil)-bütan-2-on (35j)	131
5.9. 38 (a-j) Nolu Bileşiklerin Sentezi.....	135
5.9.1. (<i>S</i>)-3-(2-nitro-1-feniletıl)pentan-2,4-dion (38a).....	135
5.9.2. (<i>S</i>)-3-(1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38b).....	137

5.9.3. (S)-3-(1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38c)	138
5.9.4. (S)-3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38d).....	139
5.9.5. (S)-3-(1-(2-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion(38e)	140
5.9.6.(S)-3-(1-(4-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38f)	141
5.9.7. (S)-3-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion(38g).....	142
5.9.8. (S)-3-(1-(4-metilfenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38h)	143
5.9.9. (S)-3-(1-(4-klorofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38i).....	144
5.9.10. (S)-3-(1-(2,4-diklorofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38j).....	145
6. SONUÇ.....	146
7. KAYNAKLAR.....	147
EKLER.....	159
EK-1.....	160
EK-2.....	161
EK-3.....	162
EK-4.....	163
EK-5.....	164
EK-6.....	165
EK-7.....	166
EK-8.....	167
EK-9.....	168
EK-10.....	169
EK-11.....	170
EK-12.....	171
EK-13.....	172
EK-14.....	173
EK-15.....	175
EK-16.....	176
EK-17.....	177
EK-18.....	178
EK-19.....	179
EK-20.....	180
EK-21.....	181

EK-22.....	182
EK-23.....	183
EK-24.....	184
EK-25.....	185
EK-26.....	186
EK-27.....	187
EK-28.....	188
EK-29.....	189
EK-30.....	190
EK-31.....	191
EK-32.....	192
EK-33.....	193
EK-34.....	193
ÖZGEÇMİŞ.....	194

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Kirallık ve ayna görüntüsü	1
Şekil 1.2. Asimetrik bir ortamda enantiyomerlerin farklı davranışlarının gösterimi	2
Şekil 1.3. Thalidomide bileşiğinin enantiyomerleri	3
Şekil 1.4. Teratojenik olarak etkiyen <i>S</i> -Thalidomide bileşiğinin neden olduğu Thalidomide bebekleri.....	3
Şekil 1.5. Albuterol bileşiğinin enantiyomerleri	3
Şekil 1.6. Supramoleküler kimya	5
Şekil 1.7. Siklodekstrinlerin yapısı.....	6
Şekil 1.8. Taç eterlerin genel yapısı	7
Şekil 1.9. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)	8
Şekil 1.10. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[n]arenlerin model yapıları (n = 4,6,8).....	9
Şekil 1.11. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri.....	10
Şekil 1.12. <i>p-ter</i> -bütil fenol den elde edilen lineer ve halkalı oligomerlerin ¹³ C NMR spektrumları.....	11
Şekil 1.13. <i>p-alkil</i> kaliks[4]arenin sentezi için Hunter ve Hayes'in reaksiyon mekanizma önerisi.....	12
Şekil 1.14. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi	14
Şekil 1.15. Hidroksimetil fenolün oluşum mekanizması.....	15
Şekil 1.16. Diarilmetil bileşiğinin oluşum basamağı.....	16
Şekil 1.17. Lineer tetramer	16
Şekil 1.18. Lineer tetramerin halkalı yapıdaki <i>p-alkil</i> kaliks[4]arene dönüşümü	17
Şekil 1.19. Rezorsinol ile aldehitin asit katalizörlü kondenzasyonu	18
Şekil 1.20. <i>p-alkil</i> kaliks[n]arenlerin numaralandırması	19
Şekil 1.21. <i>p-t</i> -bütilkaliks[4]arenin konformasyonları ve ¹ H NMR spektrumları.....	23
Şekil 1.22. Kaliks[4]arenin <i>p</i> -konumunun ve OH gruplarının şematik gösterimi	24
Şekil 1.23. Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi.....	26
Şekil 1.24. <i>para</i> -pozisyonundan türevlendirilmiş kaliks[4]arene yeni grupların bağlanması.....	27
Şekil 1.25. Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler.....	29
Şekil 1.26. <i>p-alkil</i> kaliks[4]aren'in kompleks oluşturma mekanizması	30
Şekil 1.27. İki uçlu kaliksaren türevi ve izolösün bileşiği.....	30
Şekil 1.28. <i>Upper rim</i> inde üre bağlı kaliks[4]aren türevlerinin uygun <i>guest</i> ler varlığında dimerik kapsül oluşturma	31
Şekil 1.29. Dimerler tarafından enkapsüle edilen <i>guest</i> moleküller.....	31
Şekil 1.30. Kiral biskaliksaren türevi	32
Şekil 1.31. Rasemik yapıdaki biskaliksaren türevi.....	32
Şekil 1.32. Kaliks[6]aren bazlı biyomimetik çinko komplekslerinin sentetik şeması	33
Şekil 1.33. Mono-bakır enzimlerinin aktif merkezinin modelleri	34
Şekil 1.34. Açıltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri	34
Şekil 1.35. 2-7 bileşiklerinin katalize ettiği <i>p</i> -nitrofenil benzoat (PNB) ve asetat	35
Şekil 1.36. Sabit faz olarak kullanılan kiral kaliks[4]arenler	36
Şekil 1.37. <i>p-ter</i> -bütil-kaliks[6]-1,4-benzocrown-4-bağlı silika jel durgun fazı	37
Şekil 1.38. 1,3-karşılıklı 25,27-dioktiloksi-26,28-bis-[3-aminopropiloksi]-kaliks[4]arenin CPS üzerine immobilizasyonu	37
Şekil 1.39. Tetra-(<i>S</i>)-di-2-naftilprolinol kaliks[4]aren türevi, PEA ve norefedrin.....	38

Şekil 1.40. Optikçe aktif α , β -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler.....	39
Şekil 1.41. NMR spektrumları (a) 13a (5mM); (b) 13a (5mM)ve 14a (20mM) kompleksi; (c) 14a (5mM) ve 14a (92mM) kompleksi; (d) 13b (5mM); (e) 14b (5mM); (f) 13b (5mM) ve14b (5mM) kompleksi	40
Şekil 1.42. Pendant grupları içeren kiral kalik[4]aren türevleri	41
Şekil 1.43. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı asimetrik aldol kondenzasyonu	42
Şekil 1.44. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu	42
Şekil 1.45. Katalizör olarak kullanılan kaliks[n]aren türevleri ve katalizlediği Michael katılma reaksiyonu	43
Şekil 1.46. Faz transfer reaksiyonu katalizörü olan kaliksaren türevleri.....	44
Şekil 2.1. Kaliksaren bazlı kiral faz transfer katalizörünün sentezi	46
Şekil 2.2. Kaliksaren bileşiğinin <i>o</i> -Donnell schiff bazına benzil bromür bağlanmasında kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılması.....	46
Şekil 2.3. Faz tranfer katalizörü olarak kullanılan alkilamin kaliksaren türevleri	48
Şekil 2.4. Organokatalizör olarak L-prolinamit türevleri	49
Şekil 2.5. 22 nolu bileşiğin sentezlenmesi için sentetik yol	51
Şekil 2.6. Tiyöüre bazlı organokatalizörler	53
Şekil 2.7. Maleimidin optimum şartlarda aldehitlere katılması.....	53
Şekil 2.8. Tiyöüre organokatalizörleri	54
Şekil 2.9. Kiral kaliksaren-tiyöüre katalizörlerinin sentez şeması	56
Şekil 4.1. Diamin ve diizotiyosiyanat bağlı kaliks[4]aren başlangıç maddelerinin sentezi.....	61
Şekil 4.2. Sikloheksan diamin türevlerinin sentezi	62
Şekil 4.3. Kiral başlangıç maddelerinin sentezi	63
Şekil 4.4. Kiral başlangıç maddelerinin sentezi	64
Şekil 4.5. Tiyöüre bazlı kaliksarenlerin sentezi.....	65
Şekil 4.6. Etil grupları bağlı tiyöüre bazlı Kaliks[4]aren türevinin sentezi.....	66
Şekil 4.7. Propil grupları bağlı tiyöüre bazlı Kaliks[4]aren türevinin sentezi.....	67
Şekil 4.8. Benzil grupları bağlı tiyöüre bazlı Kaliks[4]aren türevinin sentezi	68
Şekil 4.9. 3-fenil propil grupları bağlı tiyöüre bazlı Kaliks[4]aren türevinin sentezi	69
Şekil 4.10. Etil ve propil grupları bağlı tiyöüre bazlı kaliks[4]aren türevlerinin analoglarının sentezi.....	70
Şekil 5.1. 5,11,17,23-Tetra- <i>t</i> -bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren sentez şeması	103
Şekil 5.2. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]aren'in N-(3-bromopropil)-ftalimit ile korunması.....	103
Şekil 5.3. Diamin <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]aren sentez şeması.....	104
Şekil 5.4. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin tiyozosiyanat türevinin sentez şeması.....	104
Şekil 5.5. (\pm) <i>trans</i> -1,2-sikloheksandiamin'in <i>R</i> ve <i>S</i> enantiyomerlerine ayrılması.....	105
Şekil 5.6. <i>R</i> ve <i>S</i> enantiyomerlerine ayrılmış olan sikloheksandiaminin tartarat tuzlarından kurtarılması	105
Şekil 5.7. Sikloheksandiaminin tek taraflı korunması.....	106
Şekil 5.8. Sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevine dönüştürülmesi.....	107
Şekil 5.9. Sikloheksandiamini dört farklı grupta türevlendirme şeması	107
Şekil 5.10. Türevlendirilmiş sikloheksandiaminin koruma grubunun kaldırılması	108

Şekil 5.11. Türevlendirilmiş sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevlerine dönüştürülmesi	109
Şekil 5.12. Diamin kaliks[4]aren ile izotiyosiyanat türevlerinin reaksiyonu	110
Şekil 5.13. Tiyöüre bazlı kiral kaliks[4]aren türevlerinden koruma gruplarının kaldırılması.....	111
Şekil 5.14. Etil grupları bağlı tiyöüre bazlı kaliks[4]aren türevleri.....	111
Şekil 5.15. Propil grupları bağlı tiyöüre bazlı kaliks[4]aren türevleri.....	112
Şekil 5.16. Benzil grupları bağlı tiyöüre bazlı kaliks[4]aren türevleri.....	113
Şekil 5.17. 3-fenilpropil grupları bağlı tiyöüre bazlı kaliks[4]aren türevleri	113
Şekil 5.18. <i>p-ter</i> -bütilfenol'ün <i>N</i> -(3-bromopropil)-ftalimit ile korunması.....	114
Şekil 5.19. Ftalimit grubunun kaldırılması ile <i>primer</i> amin sentezi.....	115
Şekil 5.20. <i>Primer</i> amin ile izotiyosiyanat türevinin reaksiyonu	115
Şekil 5.21. Tiyöüre bazlı kiral <i>primer</i> amin sentezi	116
Şekil 5.22. Tiyöüre bazlı kiral <i>primer</i> aminin (30) alkillenerek tiyöüre bazlı <i>tersiyer</i> amine (31) dönüştürülmesi.....	116
Şekil 5.23. Tiyöüre bazlı kiral <i>primer</i> aminin (30) alkillenerek tiyöüre bazlı <i>tersiyer</i> amine (32) dönüştürülmesi.....	117

ÇİZELGE DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1. Kaliks[4]aren ve fenolik birimlerden oluşan lineer monomer ve trimerlerin pKa değerleri	21
Çizelge 1.2. Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarına ait ¹ H NMR spektrumları	24
Çizelge 2.1. Kaliksarenin kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılmasındaki enantiyo seçiciliği	47
Çizelge 2.2. <i>p</i> -nitro benzilbromür ile sodyum bütiratın esterleşme reaksiyonunda katalizör etkisi	49
Çizelge 2.3. α -monosübstitüe aldehitlerin trans-nitrostirenlere <i>Michael</i> katılması	50
Çizelge 2.4. Prolin/tiyöüre 22 katalizli <i>p</i> -nitrobenzaldehit ile sikloheksanonun enantiyoselektif Aldol reaksiyonu için reaksiyon koşullarının optimizasyonu	52
Çizelge 2.5. Su varlığında L-Prolin/tiyöüre 22 katalizli Aldol reaksiyonu	52
Çizelge 2.6. Fenil maleimidin aldehitlerle olan tepkimesinde enantiyoselektif reaksiyonu için reaksiyon koşullarının optimizasyonu	54
Çizelge 2.7. Katalizör 33 varlığında α,β -doymamış γ -bütirolaktam bileşiğine farklı kalkanların katılması	55
Çizelge 2.8. Optimum koşullarda izobütiraldehite farklı nitrostiren türevlerinin katılması ^a	57
Çizelge 2.9. Optimum koşullarda siklopentakarboksilaldehite farklı nitrostiren türevlerinin katılması ^a	58
Çizelge 5.1. <i>p</i> -nitrobenzaldehit ile asetonun kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki aldol kondenzasyonu tepkimesi	118
Çizelge 5.2. <i>p</i> -nitrobenzaldehit ile asetonun farklı katkı maddeleri varlığında reaksiyonu	119
Çizelge 5.3. <i>p</i> -nitrobenzaldehit ile asetonun farklı katalizörler varlığında reaksiyonu	120
Çizelge 5.4. Farklı aldehit türevlerinin optimum şartlarda asetona katılması	121
Çizelge 5.5. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki 1,4-katılma tepkimesi	132
Çizelge 5.6. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun farklı katkı maddeleri varlığında reaksiyonu	133
Çizelge 5.7. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun farklı katalizörler varlığında reaksiyonu	134
Çizelge 5.8. Farklı nitroolefinlerin optimum şartlarda 2,4-pentandiona katılması	134

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

δ	Kimyasal Kayma Değeri
Å	Ångström
bs	Broad Singlet
d	Dublet
g	Gram
<i>J</i>	Etkileşme Sabiti
m	Multiplet
M	Molarite
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ppm	Parts Per Million (Milyonda Bir Birim)
s	Singlet
t	Triplet
ter	Tersiyer

Açıklama

Kısaltmalar

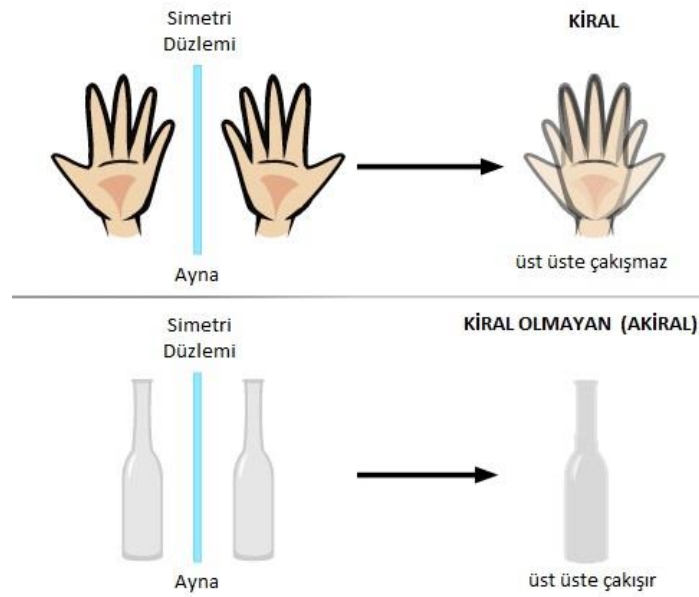
AcOH	Asetik asit
ATR	Attenuated Total Reflection Probe
<i>ee</i>	Enantiomeric excess (Enantiyomerik fazlalık)
CaCl ₂	Kalsiyum klorür
CDCl ₃	Döterokloroform
CCl ₄	Karbontetraklorür
CH ₂ Cl ₂	Diklormetan
CHCl ₃	Kloroform
CH ₃ CN	Asetonitril
DMF	Dimetilformamid
E.N.	Erime noktası
EtOAc	Etil asetat
EtOH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

Açıklama

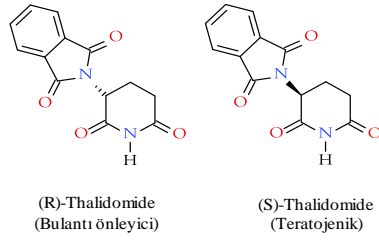
1. GİRİŞ

1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik

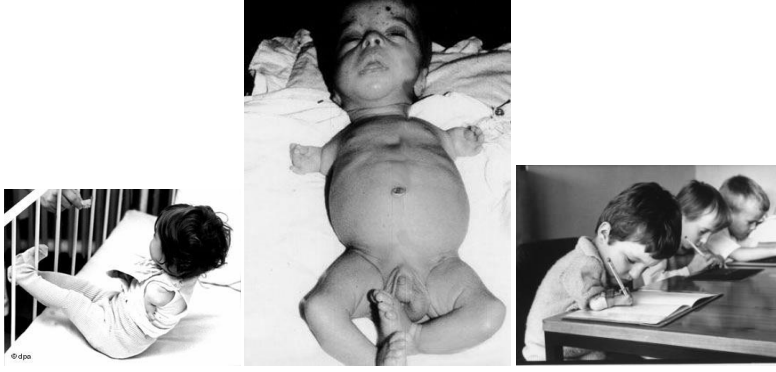
Kirallık, kendi ayna görüntüsü ile çakışmayan atom ya da nesnelerin uzayda üç boyutlu olarak nasıl düzenlendiklerini ifade eden bir terimdir (Şekil 1.1.). Bir molekül ya da ilacın canlı metabolizmasındaki reseptörler ile etkileşmesi molekülün kiral özelliğine bağlıdır. Bunun sonucunda olumlu ya da olumsuz fizyolojik aktivite ortaya çıkabilir. Bu durum ise modern organik kimya ve farmasötik kimyada yer alan en önemli konulardan birisidir. Canlı organizmalar kiral bileşiklerden oluşmuştur ve bu kimyasal yapılar genellikle tek bir enantiyomerik formda bulunurlar. Örneğin; doğal amino asitler her zaman L- formunda, şekerler ise D- formundadır. Kiral olmayan bir ortamda; kiral bir molekülün, örneğin bir ilacın enantiyomerleri aynı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir. Kiral bir ortamda ise, enantiyomerler farklı kimyasal ve farmakolojik davranışlar gösterir.



Şekil 1.1. Kirallık ve ayna görüntüsü

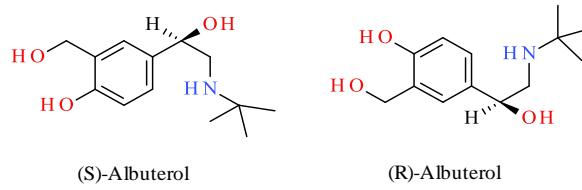


Şekil 1.3. Thalidomide bileşiğinin enantiyomerleri



Şekil 1.4. Teratojenik olarak etkiyen *S*-Thalidomide bileşiğinin neden olduğu Thalidomide bebekleri.

İlaçların bileşimlerinde tek bir enantiyomerin kullanılması hastalıkların tedavisi için ayrı bir önem kazanmaktadır. Örneğin; bronşları genişletmek ve nefes almayı daha kolay ve iyi yapmak için doktorların astım ve bronş spazmı olan hastalarında kullandıkları bronşları genişleten madde albuterol literatürde stereojenik merkezlere sahip bir bileşik olarak yer almaktadır. Albuterol'ün etken maddesinin üzerinde yapılan klinik çalışmalar neticesinde bu bileşiğin *R*-enantiyomerinin diğer enantiyomerine ve rasemik karışımına göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1.5.).



Şekil 1.5. Albuterol bileşiğinin enantiyomerleri

Literatür araştırmalarında buna benzer örneklerin oldukça fazla olduğu bilinmektedir. 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 kullanıldığında zaman potansiyel olarak daha basit, daha seçici farmakolojik özellikler, daha geliştirilmiş terapik etkiler, daha basit farmakokinetik özellikler ve buna bağı olarak daha az ilaç etkileşmeleri karşımıza çıkar. Buna göre rasemik karışım yerine tek enantiyomer içeren ilaçlar kullanıldığında daha mükemmel sonuçlar elde edilebilir

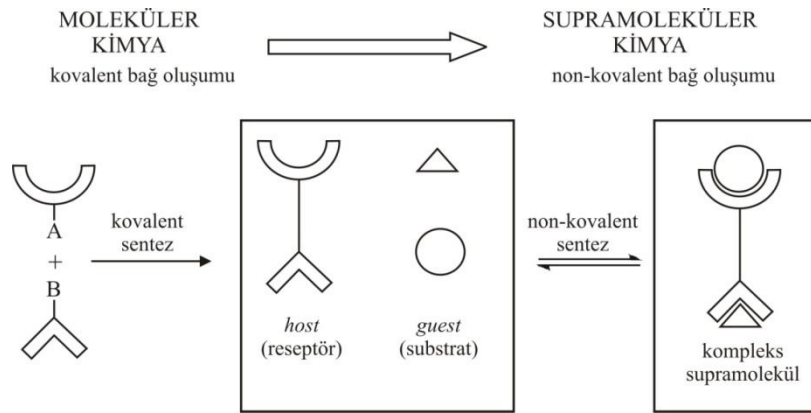
Kiral özellik taşıyan bileşiklerin tanınması, tek hücreli organizmalardan daha kompleks hayvansal yapılara kadar bütün biyolojik sistemlerde yer alan temel bir olaydır. Biyolojik olarak önemli birçok tepkimenin seçiciliği ve pozitif etkisi kiral etkileşmeler üzerine kuruludur. 1992 yılındaki Amerikan 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, kiral bileşiklerin ayrılması ve kiral katalizör 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 bağı olarak tercih edilmektedir. Optikçe aktif yapıların katalizör olarak kullanılması enantiyomerlerin ayrı ayrı sentezinde kullanılan başlıca yöntemlerden birisidir. Katalizör olarak kullanılacak bileşiğin yapısındaki asimetric merkez, sentezlenecek bileşiğe enantiyoseçici olarak etki gösterecek ve istenilen yapı daha yüksek bir enantiyomerik fazlalıkla (enantiomeric excess, *ee*) 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 farklı reaksiyonlarda kullanımı hız kazanmıştır.

1.2. Supramoleküler Kimya

Supramoleküler kimya, geçmiş yıllarda büyük bir gelişime uğramıştır ve günümüzde kimyanın en popüler konularından ve en hızlı büyüyen alanlarından birisi haline gelmiştir. Bilimin disiplinler arası bu alanı, kimyacılar, fizikçiler ve biyologlar arasında birçok ortak çalışma yapılmasına yol açmıştır. Supramoleküler kimyanın en önemli araçları, moleküler host (konak) adı verilen makro yapıdaki bileşikler ve bunlarla etkileşen guest (konuk) türleridir (molekül veya iyon).

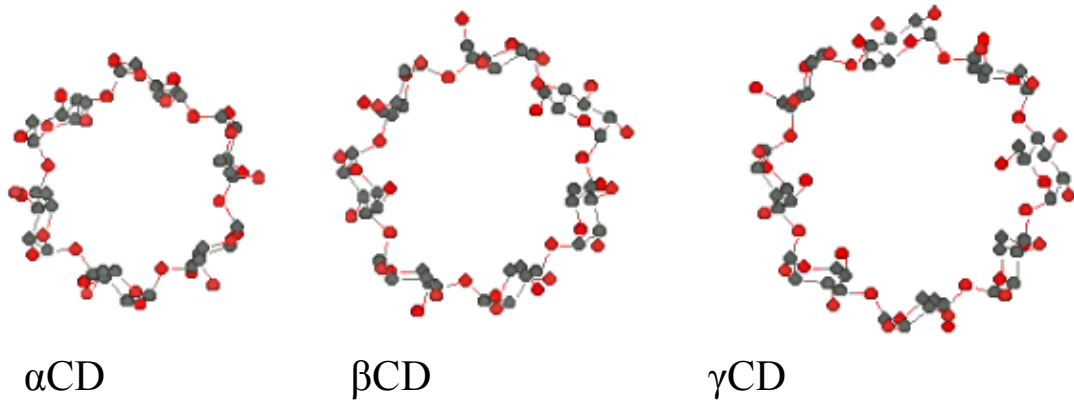
Literatürde yüzlerce host molekülü açıklanmıştır. Supramoleküler kimyanın temeli moleküler tanıma ile ilgilidir. Moleküler tanıma, verilen bir host molekülün guesti bağlama ve seçimi konusundaki enerjisi ve bilgisi ile tanımlanır (Fischner, 1994). Host terimi, bir molekülün diğer tüm türler arasından bir diğerini bağlama kabiliyetini açıklar ve spesifik olmayan yani bilinen moleküler etkileşimlerden daha büyük bir etkiye sahiptirler. Guest ise host molekülü ile spesifik bir şekilde karşılıklı bağlanarak birbirlerini tamamlarlar. Bu etkileşimler, geometrik ve elektronik düzeni de içermektedirler (Lehn, 1988). Genelde moleküler tanıma, host ve guest arasındaki moleküler etkileşime dayanır ve bu etkileşim, iki veya daha fazla türün bir araya gelerek iyi tanımlanmış bir yapı oluşturmalarına neden olur. Bu kovalent olmayan etkileşimler: iyon-iyon, iyon-dipol, dipol-dipol, hidrojen bağı, katyon- π ve π - π etkileşimleri, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etki veya bunların bir kombinasyonu şeklinde olabilmektedir (Şekil 1.6.).



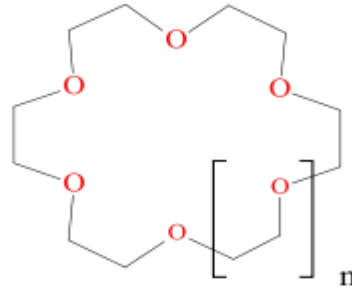
Şekil 1.6. Supramoleküler kimya

Hem geçmişte hem de günümüzde supramoleküler kimya, iki bilimsel disiplini mükemmel biçimde bir araya getirmektedir; organik sentez ve fiziksel organik kimya. Artık temel hedef basitçe enzimler gibi biyolojik sistemleri taklit etmek değildir (Diederich ve ark., 2008). Benzer şekilde modern supramoleküler kimya, sadece konak–konuk sistemlerini içine almakla kalmaz; moleküler aletler ve makineler, moleküler tanıma ve nano teknolojiye kadar geniş bir yelpazeyi kuşatır.

Tarihi süreç içerisinde 1960’lı yıllarda Charles J. Pederson tarafından geliştirilen crown eterler; Lehn ve arkadaşları tarafından sentezlenen kafes biçiminde bisiklik moleküller olan crptandlar; Donald J. Cram tarafından geliştirilen konformasyonel olarak rijit yapıda sepetler olan spherandlar ve cavitandlar; doğal halkalı yapıdaki oligosakkaritler olan siklodekstrinler ve kaliksarenleri de içine alan çok sayıda makrosiklik *host* türleri geliştirilmiştir. Supramoleküler kimyada yaygın olarak kullanılan bu bileşik sınıflarından crown eterler ve siklodekstrinler, birinci ve ikinci kuşak supramoleküller olarak tanımlanırken; bunlara benzer özellik göstermesinden dolayı “kaliksarenler” üçüncü kuşak supramoleküller olarak tanımlanmaktadır (Gutsche, 1989), (Şekil 1.7. ve Şekil 1.8.).



Şekil 1.7. Siklodekstrinlerin yapısı

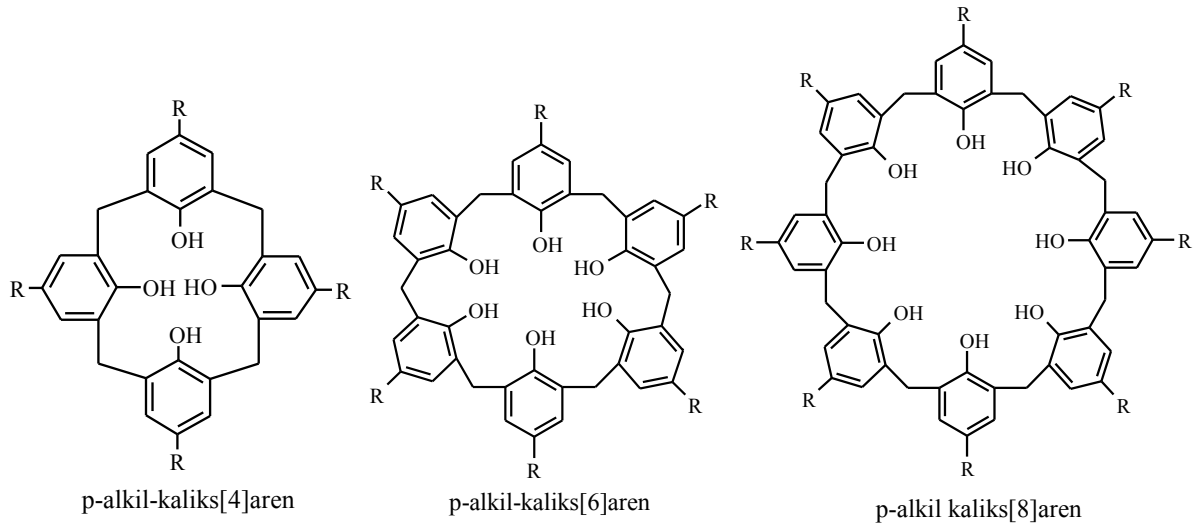


Şekil 1.8. Taç eterlerin genel yapısı

1.3. Kaliksarenlere Giriş

Kaliks[n]arenler, formaldehit ile *p*-süstitüe fenoller arasındaki kondensasyon reaksiyonu ile meydana getirilen, hidroksil gruplarına göre orto pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış, halkalı esnek yapıdaki oligomer bileşiklerdir (Gutsche, 1978).

Kaliksarenlerin temel yapısı, metilen gruplarıyla bağlanarak belirli bir silindirik şekilli boşluk oluşturmak üzere tekrar eden fenolik birimlerden oluşur. Boşluğun dar olan hidroksil kısmı lower rim, geniş olan kısmı ise upper rim olarak tanımlanmıştır (Gutsche, 1989). Kolaylıkla fonksiyonlandırılabilirdikleri için, bu bileşikleri birçok fonksiyonel grup ve kimyasal özellikte sentezleyebilecek çok sayıda reaksiyon şeması türetilmiştir. Kaliksarenlerin kararsız üçlü ve nispeten kararlı tetramerik kaliks[4]arenden daha büyük hacimli ve daha esnek beşli, altılı, yedili ve sekizli bilinen üyeleri de mevcuttur. Kaliksarenlerin en yaygın olanı tetramer, hekzamer ve oktamer olanlardır. Aynı zamanda 9-20 aralık halkası içeren çok daha büyük hacimli kaliksarenler izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Şekil 1.9.).



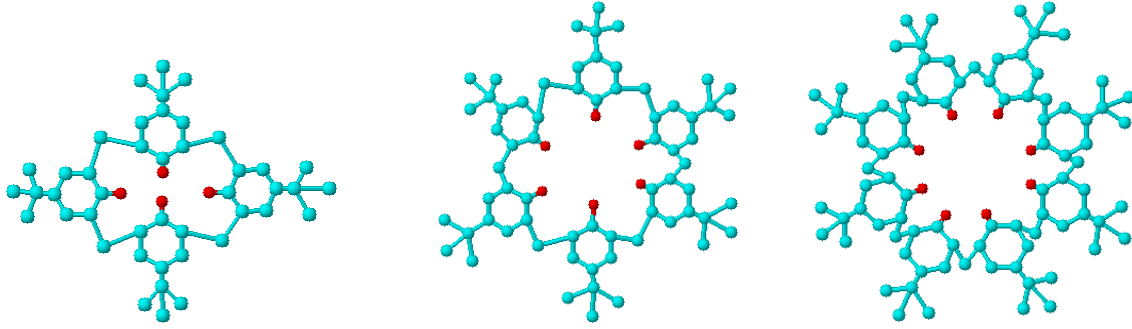
Şekil 1.9. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)

1.3.1. Kaliksarenlerin Tarihçesi

Kaliksarenler, bilinerek veya bilinmeyerek 1870’li yıllardan beri sentezlenmektedir. Özel bir alan olarak ilgilenilmesi ise 1940’lı yıllarda olmuştur. Kesin yapısının tayini ve tekrarlanabilir sentezi ise ancak 1980’li yıllarda gerçekleştirilebilmiştir (Kocabaş, 2007). İlk sentezi 1872 yılında Alman organik kimyacı Adolph Von Baeyer tarafından gerçekleştirilmiştir (Thurman, 1982). Daha sonraları Leo Hendrick Baekeland 20. yüzyılın başlarında yine fenol türevi olarak katı ve esnek bir reçine elde etmiş, “Bakelite” adı verilen bu reçinemsi maddelerin patentini almıştır (Baekeland, 1908). 1941 yılında Avusturyalı kimyacı Alois Zinke ve çalışma grubu “*Bakelite oluşum prosesi*” üzerindeki çalışmalarını yoğunlaştırarak *p-t*-bütilfenol ve sulu formaldehiti NaOH varlığında muamele etmiş ve erime noktası 340°C’ nin üzerinde, çözünürlüğü az olan, yüksek molekül ağırlıklı bir ürün elde etmişlerdir. Zinke ve ark. elde edilen bu maddenin saf ve halkalı tetramerik yapıda bir madde olduğunu ileri sürmüştür (Zinke, 1944).

Bu çalışmalardan sonra dikkatleri çeken bu yüksek erime noktalı maddenin yapısını aydınlatmaya çalışan kimyacılar Conforth ve ark. ve daha sonraları Gutsche ve ark. Zinke’ nin reaksiyonu sonucu oluşan maddenin saf tetramerik yapıda değil ürün karışımı olduğunu açıklamışlardır (Gutsche, 1989). Bu karışımın reaksiyon şartlarına göre değişik halka büyüklüğüne sahip halkalı oligomerlerden ve bir miktarda lineer

oligomerden oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Daha sonra Gutsche ve ark. *p-ter*-bütilfenol ile formaldehitin kondensasyonu sonucu oluşan siklik tetramer, heksamer ve oktameri, dikkatli reaksiyon şartlarında ayrı ayrı saf olarak ve yüksek verimde elde etmeyi başarmıştır (Gutsche, 1990) (Şekil 1.10. ve Şekil 1.11.).

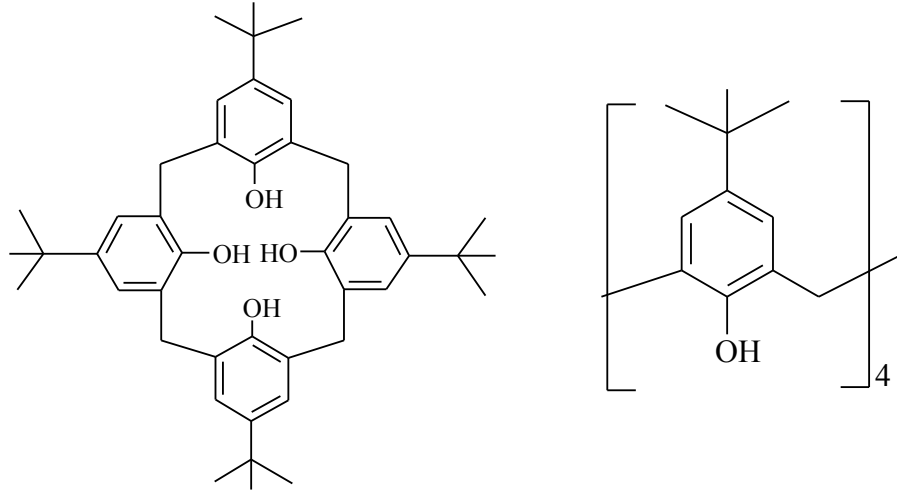


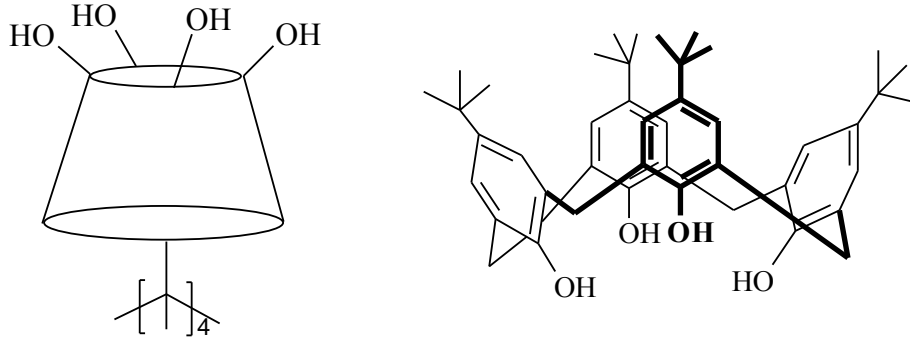
p-ter-bütilkaliks[4]aren

p-ter-bütilkaliks[6]aren

p-ter-bütilkaliks[8]aren

Şekil 1.10. *p-ter*-bütilkaliks[n]arenlerin model yapıları (n = 4,6,8)

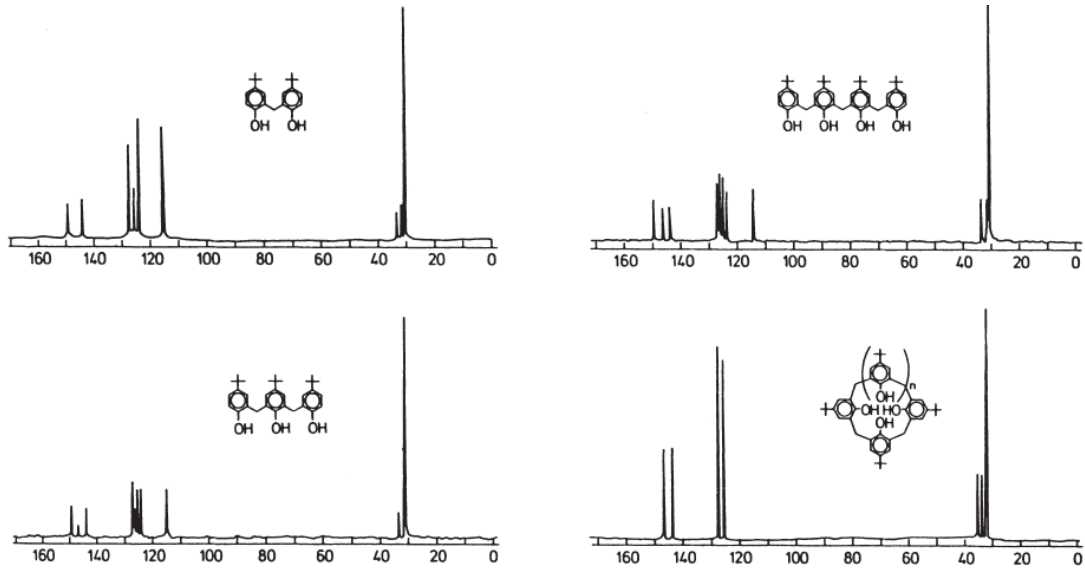




Şekil 1.11. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri

1.3.2. Kaliksarenlerin Sentezi

Kaliksarenler ilk olarak, tek basamakta Zinke ve ark. tarafından, 1940' larda bazik ortamda *p*-alkilfenol ile formaldehitin kondenzasyonu ile oligomerler olarak sentezlenmiştir. Zinke; 100 g *p-ter*-bütil fenol, 100 mL 3N NaOH ve 97 g %37 'lik formaldehit kaynatmış ve 50 g reçine elde etmiştir. Bu reçine 100-120 °C erimeye başlamaktadır. 140-160 °C' de köpüklü bir hale döndükten sonra 200-220 °C' den daha yüksek bir sıcaklıkta eridiğini görmüştür. Bunun üzerine bu reçinemsî yapıyı alarak etil asetat ile iyice yıkamış ve CCl₄ ile tekrar çöktürmüştür. Bunun sonucunda bir kristal elde etmiş ve bunun 300 °C' nin üzerinde bozulduğunu tespit etmiştir. Elde edilen bu kristaller 314 °C' de erimekte ve molekül ağırlığı oldukça yüksek halkalı oligomerlerden oluşmaktaydı (Zinke, 1941). Bu kristaller üç halkalı oligomerin karışımından oluşmaktadır. Bu sentezde elde edilen ürün; üç adet yüksek verimli (n = 4, 6, 8) ve iki adet düşük verimli (n = 5, 7) olmak üzere 5 çeşit kaliks[n]aren bileşiğinden oluşmaktadır. Ancak 1940' larda bu yapılar tam olarak aydınlatılamamıştır (Gutsche,1981) (Şekil 1.12.)



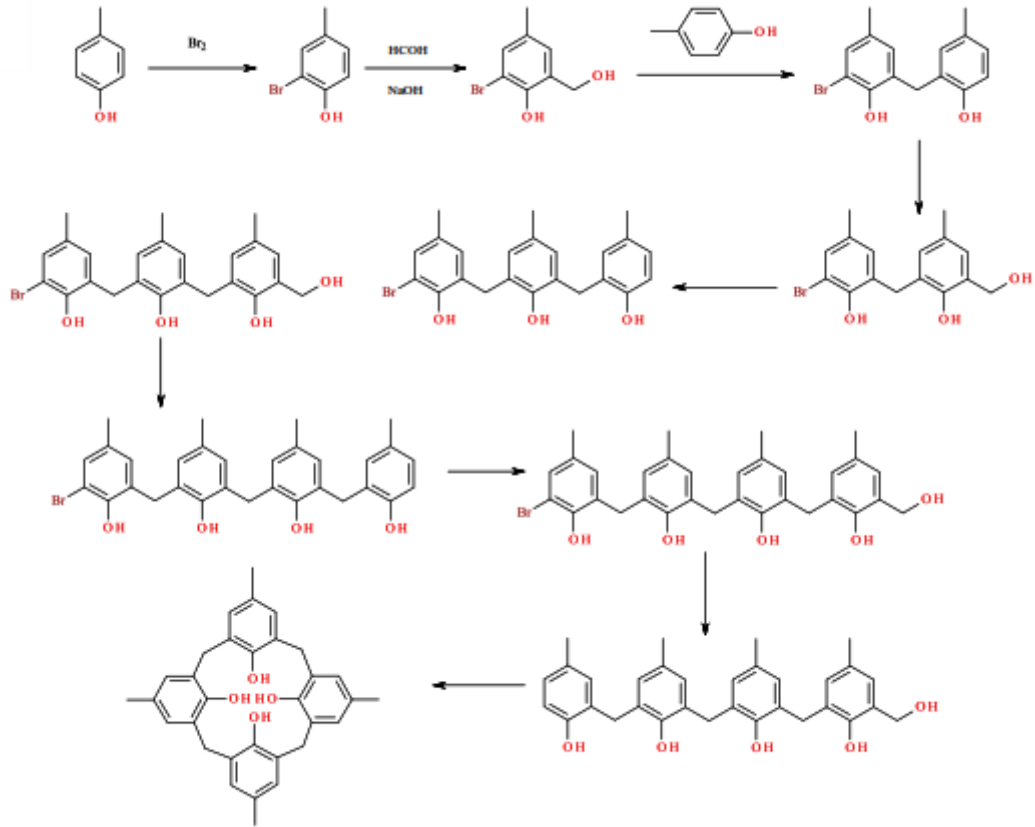
Şekil 1.12. *p-ter*-bütil fenol den elde edilen lineer ve halkalı oligomerlerin ^{13}C NMR spektrumları

Bir başka kimya araştırma grubundaki Joseph Niederl ve çalışma arkadaşı Heinz Vogel, asit katalizörlü aldehit ile rezorsinol reaksiyonunda halkalı yapıda bir tetramer oluştuğunu ileri sürmüşlerdi (Niederl, 1940).

1950' li yıllara gelindiğinde fenol formaldehit kimyasında Zinke' nin halkalı oligomer üzerine yaptığı çalışmalar bu konu ile ilgilenen kimyacılar tarafından bilinmekteydi. 1956 yılında Hayes ve arkadaşları tarafından kısa bir bildiri yayınlanmış (Hayes, 1956) ve 1958 yılında daha kapsamlı bir çalışma ile bu bildirinin ayrıntılarını duyurmuşlardır (Hayes, 1958) (Şekil 1.13.).

Bu çalışmalar özellikle halkalı oligomer kimyasında fenol-formaldehit reaksiyonun bir parçası olmaya başlamıştır. 1970' lerden önce ortaya çıkan biyoorganik kimyada, önemli olmaya başlayan enzim-mimik tepkimeri ile ilgili olarak Gutsche, Zinke' nin halkalı oligomer yapılarının potansiyel olarak molekül taşıyıcı olabileceğini düşünmüştür. Enzim-mimik özellik gösteren bileşiklerin sentezinde, bu basit fikir ile fonksiyonel grupların sayesinde bazı moleküllerin taşınabilmesi muhtemel hale gelmiştir.

Örneğin siklodekstrinler iyi birer sepet özelliği göstermiştir. Ancak sadece doğal kaynaklardan izole edilerek üretilebilmiştir.



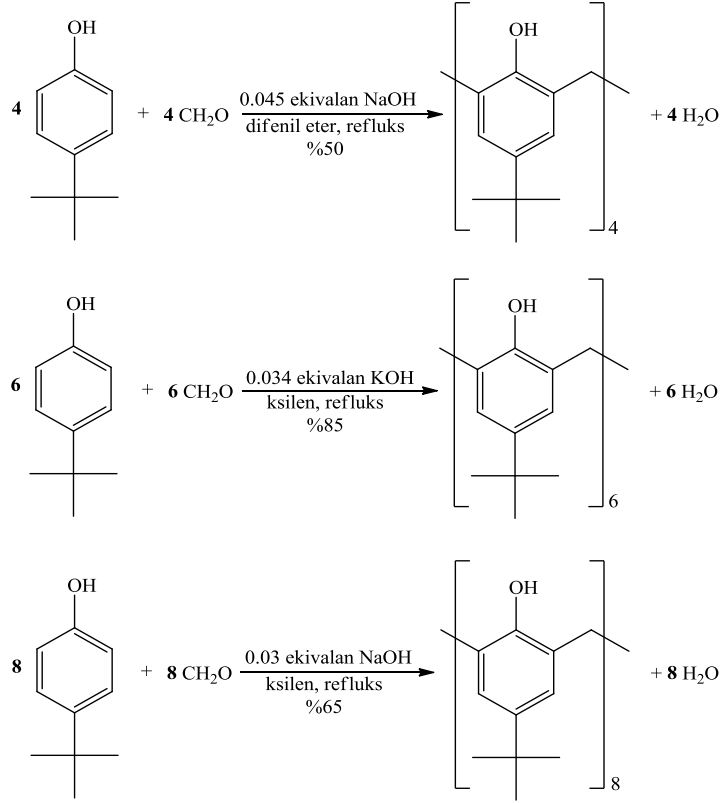
Şekil 1.13. *p*-alkil kaliks[4]arenin sentezi için Hunter ve Hayes' in reaksiyon mekanizma önerisi

1.3.2.1. Kaliksarenlerin Bazık Ortamda Sentezi

Zinke tarafından bazık ortamda gerçekleştirilen *p*-alkilfenoller ve formaldehitin kondenzasyonu sonucu oluşan kaliks[4]arenin tek ürün olduğu düşünölmektedir. Elde edilen ürünün birden fazla madde olduğu ve içerisinde yüksek ve düşük kaynama noktalı maddelerin olduğu Conforth ve arkadaşları tarafından anlaşılmıştır. 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 gösterilmiştir. (Kämmerer, 1972; Munch, 1977). Karışımın farklı halka büyüklüğünde kaliksarenlerden oluştuğu ise ilk olarak Gutsche ve ark. tarafından ispatlanmıştır (Gutsche, 1978, 1979). Bu çalışmalar sonucunda, *p*-ter-bütülfenol ve formaldehitin kondenzasyonu sonucunda ana ürünler olarak *p*-ter-

bütikaliks[4]aren, *p-ter*-bütikaliks[6]aren ve *p-ter*-bütikaliks[8]arenin oluştuğu; bunun yanında çok az miktarda da *p-ter*-bütikaliks[5]aren ve *p-ter*-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-ter-bütifenol ve formaldehit kondenzasyonu sonucunda oluşacak olan ürünü birkaç faktör kontrol altında tutar. Bu faktörlerden en önemlileri katalizör olarak kullanılan bazın türü, miktarı ve reaksiyonun gerçekleştirildiği sıcaklıktır. Kaliksarenlerin bazik ortamda sentezi birkaç farklı prosedüre göre gerçekleştirilebilir. Bunlardan standart Petrolite prosedürüne göre 1 ekivalan *p-ter*-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 heksameri içerir. Yapılan bir yeniden kristallendirme işlemiyle %65 civarında bir verimle saf *p-ter*-bütikaliks[8]aren elde edilir. Değiştirilmiş Petrolite prosedürüne göre, 1 ekivalan *p-ter*-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 heksameri içerir. Kristallendirme ile yapılan saflaştırma işlemi ile %85 verimle saf *p-ter*-bütikaliks[6]aren elde edilir. Değiştirilmiş Zinke ve Conforth prosedürüne göre ise 1 ekivalan *p-ter*-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-ter*-bütikaliks[4]arene %50-55 verimle dönüştürülür (Şekil 1.14.).



Şekil 1.14. *p-ter*-bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi

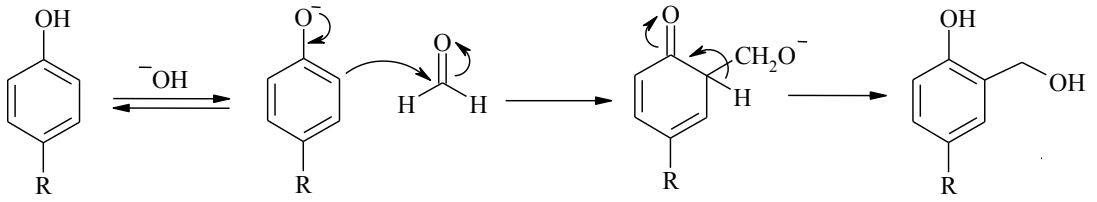
p-ter-bütilfenol ve sulu formaldehit karışımı bazla muamele edildiğinde “precursor” olarak adlandırılan bir madde elde edilir. Elde edilen bu maddenin HPLC analizine göre en az üç düzine siklik olmayan bileşenlerin olduğu ve iz miktarda siklik materyallerin bulunduğu tespit edilmiştir. Elde edilen “precursor” 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 siklik oktamer ve siklik tetramerin, çok miktarda baz varlığında ise siklik heksamerin oluştuğunu göstermiştir. Kullanılan fazla baz miktarının halkalaşma prosesini nasıl etkilediği hala belirsizliğini korumaktadır. Bu durum crown eter kimyasında oldukça iyi biçimde açıklanan “*template etki*” nin sonucunda olabilir. Siklik heksamer baz olarak RbOH kullanıldığında CsOH, KOH ya da NaOH kullanıldığı durumlardakinden çok

daha yüksek verimle elde edilirken, LiOH ise etkisizdir. “*Template etki*” kaliksarenlerin oksijen atomları arasındaki mesafenin ölçülmesi ile açıklanmıştır. Bu mesafenin halkalı tetramerde 0.8 °A, halkalı heksamerde 2.0-2.9 °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 heksamer sentezi için ise RbOH veya CsOH katyonlarının tercih edilmesi gereklidir.

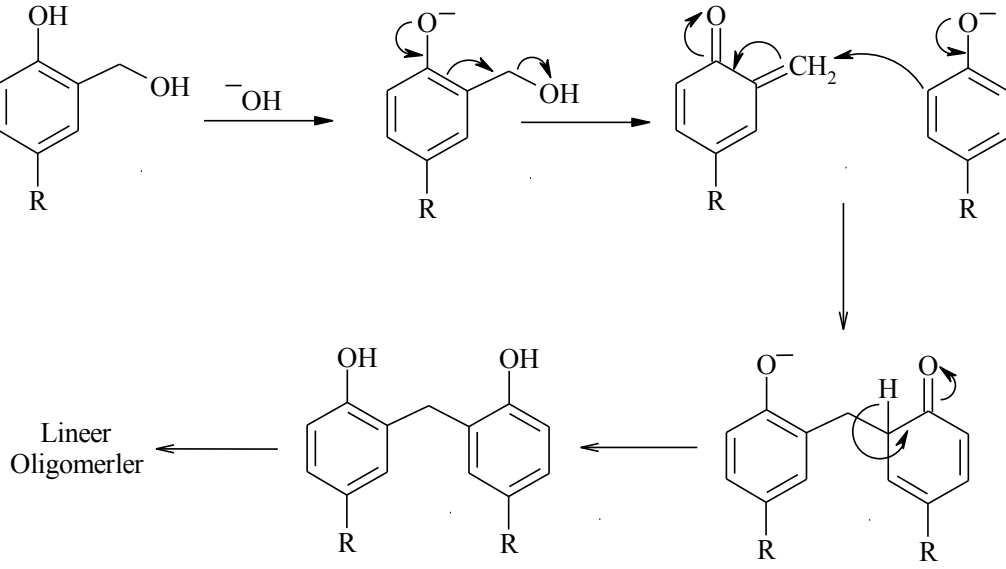
1.3.2.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması

Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezlerinin ilk basamağında fenoksit iyonu oluşur ve bu nükleofil formaldehitin karbonil karbonuna saldırarak hidroksimetil fenol oluşturur (Şekil 1.15.).



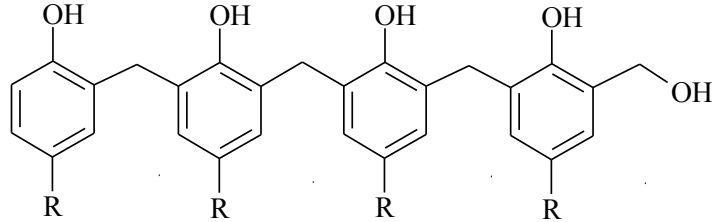
Şekil 1.15. Hidroksimetil fenolün oluşum mekanizması

Uygun şartlar altında reaksiyon bu basamakta durdurulabilir ve hidroksimetil fenoller izole edilip karakterize edilebilir (Gutsche, 1989). Daha etkin şartlar altında ise reaksiyon Michael katılmasında olduğu gibi fenolat iyonları ile *o*-kinonmetit ara ürünlerinin reaksiyona girmesi sonucu diarilmetil bileşiklerinin oluşması şeklinde ilerler (Şekil 1.16.).



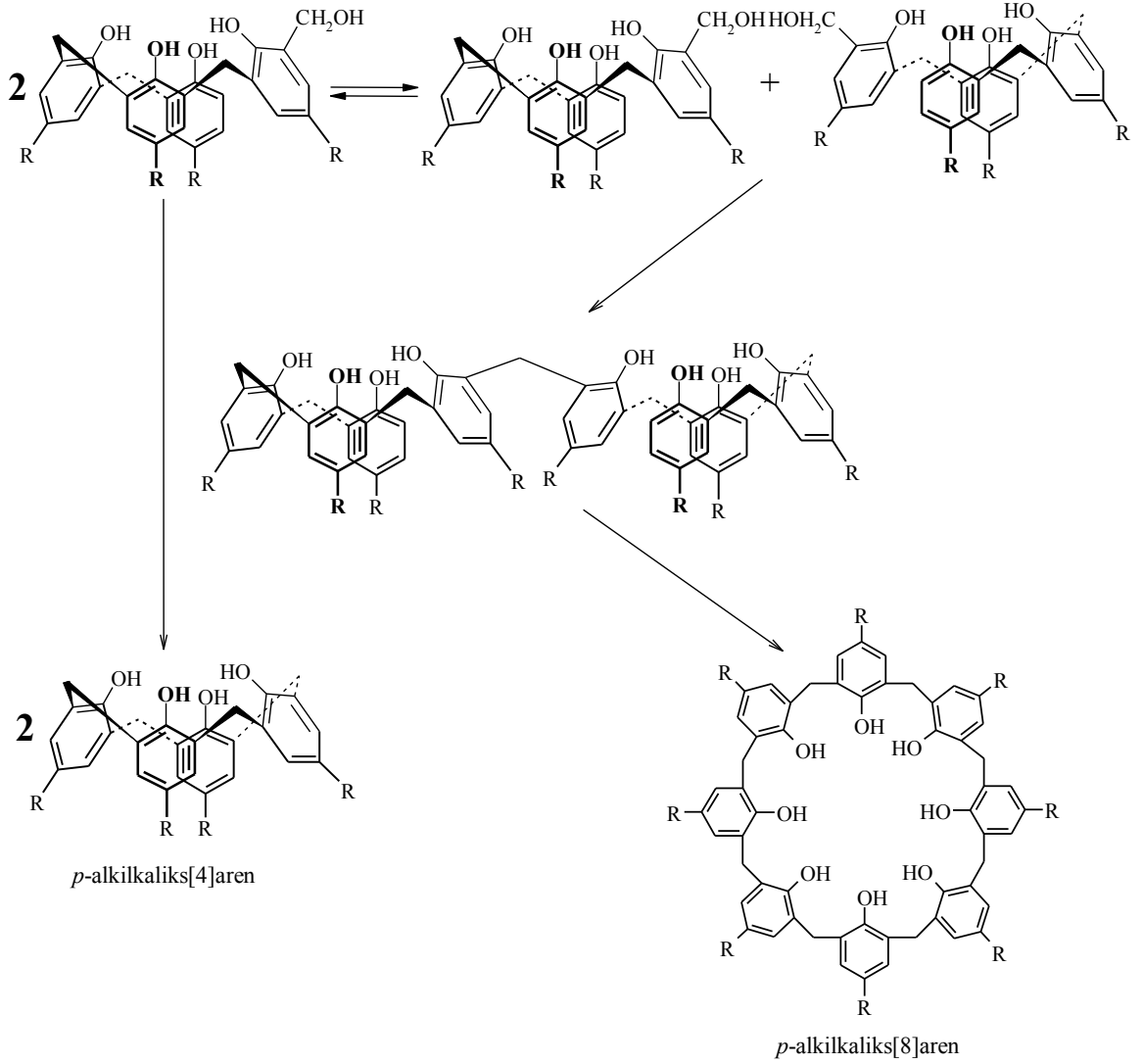
Şekil 1.16. Diarilmetil bileşiğinin oluşum basamağı

Oluşan dimerik yapı reaksiyonun devam etmesiyle önce trimerik sonra tetramerik yapıya dönüşür (Şekil 1.17.).



Şekil 1.17. Lineer tetramer

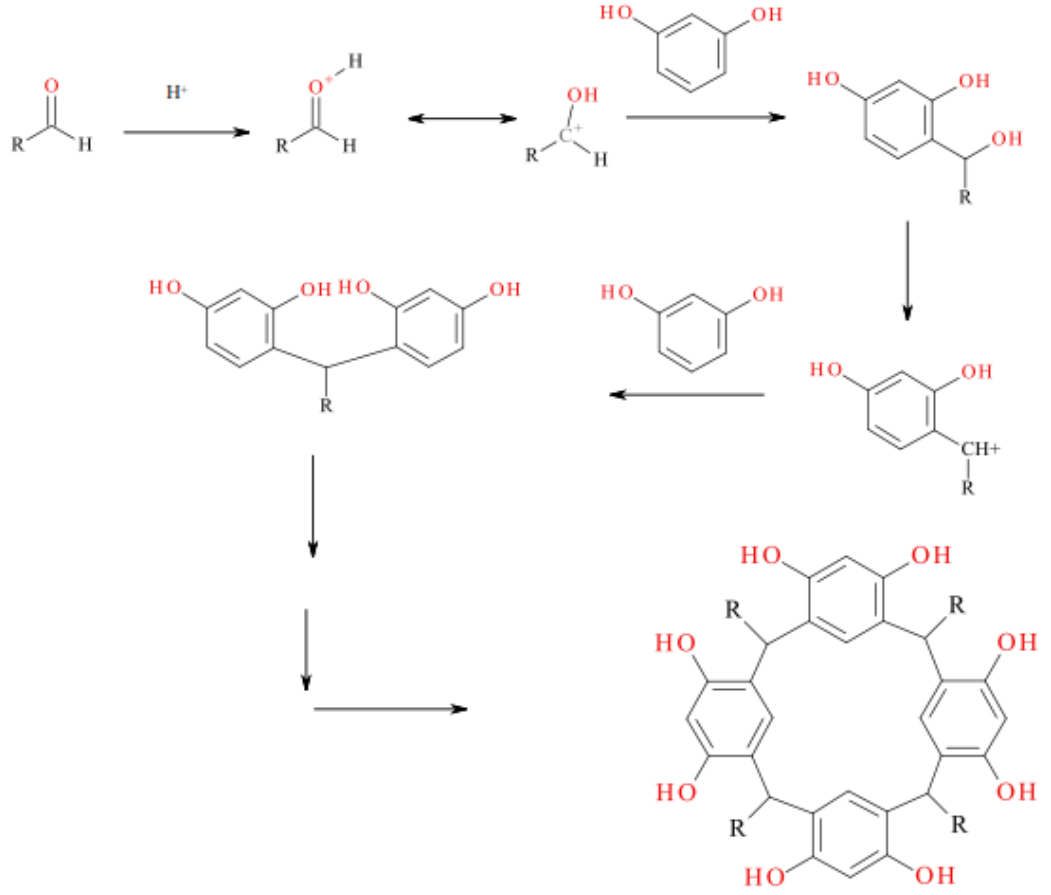
Gutsche oluşan lineer tetramerlerin ikişer tanesinin halkalı oktamere dönüştüğünü iddia etmektedir ve bu oktamere parçalanarak halkalı tetramere yani *p*-alkilkaliks[4]arene (molecular mitosis) dönüşmektedir. Lineer tetramerlerin halkalı yapıya dönüşmesinde en büyük etken molekül içi hidrojen bağlarının oluşarak lineer yapıyı halkalı yapıya dönüştürmesidir (Şekil 1.18.).



Şekil 1.18. Lineer tetramerin halkalı yapıdaki *p*-alkilikaliks[4]arene dönüşümü

1.3.2.3. Kaliksarenlerin Asidik Ortamda Sentezi

p-Alkil-fenol ile formaldehitten, asidik şartlar altında çok yüksek verimlerle lineer oligomerler elde edilmesine rağmen, çok düşük verimlerle halkalı oligomerler elde edilmiştir (Ludwig, 1986). Asit katalizörlü ortamda saf halkalı oligomerler yüksek verimlerle elde edilemezken, halkalı tetramer ve daha çok aromatik halkaya sahip (7, $n > 8$) kaliks[n]arenler, daha büyük verimlerle elde edilebilmiştir. Bununla beraber fenol türevlerine rezorsinol kullanıldığı zaman asit katalizörlü ortamda da halkalı oligomerler oluştuğu tespit edilmiştir (Şekil 1.19).



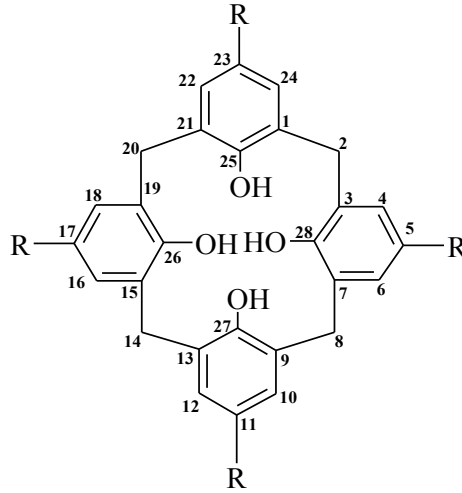
Şekil 1.19. Rezorsinol ile aldehitin asit katalizörlü kondenzasyonu

Bu sentez ile kaliks[n]rezorsinol türevlerini elde etmek mümkündür. Burada formaldehit yerine genellikle asetaldehit kullanılmıştır. Bunun nedeni ise formaldehit ile rezorsinolün kondenzasyon ürününün bir halkalı oligomer yerine daha çok lineer oligomer olmasıdır (Caro, 1892). Niederl rezorsinol ve asetaldehitin sulu etanolde çözeltisini asitli ortamda 80°C' de 16 saat kaynatmış ve açık sarı renkte bir ürün elde etmeyi başarmıştır. Daha sonraları bazı araştırma grupları farklı asitler kullanarak asitin reaksiyon üzerindeki etkilerini de incelemişlerdir.

1.3.3. Kaliksarenlerin Adlandırılması

Kaliksarenlerin isimlendirilmesi için farklı yöntemler kullanılmıştır. Zinke, *p-ter*-bütilfenol ve formaldehitten elde edilen halkalı tetrameri, "cyclischen benzylene" olarak isimlendirmiştir (Zinke, 1952). Fakat bu isim karmaşık ve kullanışsız bulunmuştur. Diğer taraftan Gutsche, bu bileşiklere yapılarının vazoya benzemesi nedeniyle çok daha

kullanışlı olan “kaliksarenler” ismini vermiştir (Gutsche, 1981; Gutsche ve Iqbal, 1990; Munch ve Gutsche, 1990; Gutsche, 1990; Stewart ve Gutsche, 1993). Böylece yukarıda bahsedilen halkalı tetramer, tam anlamıyla *p-ter*-bütilkaliks[4]aren olarak isimlendirilmiştir. Burada “kaliks” terimi, Yunancada bir vazo şeklini ifade ederken, “aren” terimi, aromatik halkaları belirtmektedir. Genellikle bu arenler, her biri kararlı bir boşluk oluşturacak şekilde yönlendirilir. Parantez içerisindeki numara ise makrosiklik bileşiğin aromatik halka sayısına işaret eder. Ön ekler ise aromatik halkalar üzerindeki sübstituent birimlerinin pozisyonunu gösterir. Aynı bileşik, daha sistematik olarak “5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren” şeklinde isimlendirilebilmektedir (Şekil 1.20.).



Şekil 1.20. *p*-alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması

1.3.4. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri

Kaliksarenlerin karakteristik özelliklerinden biri erime noktasıdır. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren 342-344 °C’ de, *p-ter*-bütil kaliks[6]aren 380-381 °C’ de ve *p-ter*-bütilkaliks[8]aren 411-412°C’ de erir. Erime noktası, *p-ter*-bütil kaliks[n]arenlerin saflıklarını kontrol etmek için önemli bir parametredir. Kaliksarenlerin taşıdığı fonksiyonel gruplar erime noktası üzerine etkilidir. Örneğin; fenil kaliks[8]aren 450 °C’ nin üzerinde erirken ester ve eter türevleri kendini oluşturan kaliksarenlerden daha düşük erime noktasına sahiptir. Mesela *p-ter*-bütilkaliks[n]arenin tetrametil ve

tetrabenzil eterlerinin erime noktaları sırasıyla 226-228 °C ve 230-231 °C' dir (Gutsche, 1989; Gutsche, 1990).

Kaliksarenlerin organik çözücülerdeki çözünürlükleri sınırlıdır. Bununla beraber birçok kaliksaren kloroform, piridin ve karbondisülfürde yeteri kadar çözünür. Para köşesindeki uzun zincirli alkil grupları kaliksarenin organik çözücü içerisindeki çözünürlüğünü arttırmaktadır. Bu sebeple kaliksarenlerin sıcaklığa bağlı ¹H NMR çalışmalarında *p*-oktil bileşiklerini *p-ter*-bütil bileşiklerinden daha fazla kullanmıştır (Gutsche, 1989; Gutsche, 1987).

Yapılarında eter, ester gibi uygun fonksiyonel grupların bulunması kaliksarenlerin organik çözücülerde çözünürlüklerini artırır. Bundan dolayı araştırmacılar, karışım halindeki kaliksarenleri ayırmada, türevleme veya sürekli ekstraksiyon yolunu tercih etmektedirler. Örneğin; bir karışımda *p*-fenilkaliks[6]aren ile *p*-fenilkaliks[8]aren sürekli ekstraksiyonla birbirinden ayrılabilir (Gutsche, 1989). Kaliksarenler doğal olarak suda çözünmezler. Bu durum onları sulu çözeltide meydana gelen substrat-bağlanma çalışmaları için uygunsuz kılmaktadır. Bu nedenle suda çözünen kaliksaren türevlerinin sentezi, kullanım alanlarını genişletmek için gereklidir. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin tetrakarboksilik asit türevi, 1984'te Ungaro ve arkadaşları tarafından ilk sentezlenen suda çözünen kaliksaren örneği olmuştur (Arduini, 1984). Bu çalışmada lower rim (fenolik-O) pozisyonunda dört karboksil grubu bulunduran kaliksaren bileşiğinin sulu çözeltideki özellikleri incelenmiştir. Aynı yıl Shinkai de yine suda çözünen bir kaliksaren olan *p*-sülfonato kaliks[6]arenin sentezini gerçekleştirmiştir (Shinkai, 1986). Sülfonatlı tetramer ve oktamerin (Shinkai, 1987) sentezinin ardından nitro, fosfonik asit (Almi, 1989; Arimura, 1989) ve karboksil (Gutsche, 1988) uçlu başka anyonik suda çözünen türevler de ortaya çıkmıştır.

Kaliksarenler kendilerini oluşturan yapıların monomerik yapılarına göre çok daha güçlü asidik özellik gösterebilirler. Ancak bunları ölçmek oldukça zordur (Böhmer, 1984). Shinkai suda çözünebilir bazı kaliksaren türevlerinin spektroskopik ve potansiyometrik olarak pK değerlerini belirlemişlerdir (Shinkai, 1991). Shinkai'nin yapmış olduğu bu çalışmada fenolik birimlerin para köşesinden türevlendirilmiş bileşiklerde lineer trimerin pKa değerlerinde lineer monomer yapısından daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber kaliksaren türevlerinin pK₁ değerinin her ikisinden de daha düşük olduğu belirlenmiştir (Çizelge 1.1.).

Çizelge 1.1. Kaliks[4]aren ve fenolik birimlerden oluşan lineer monomer ve trimerlerin pKa değerleri

Bileşik	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄
<i>p</i> -R-Kaliks[4]aren ^a	0.80	9.70	12.50	>14
Lineer Trimer	4.71	8.27	11.61	
Monomer	8.25	-	-	
<i>p</i> -R-Kaliks[4]aren ^b	2.90	10.90	12.30	>14
Lineer Trimer	3.60	10.60	12.50	
Monomer	8.67	-		

^aR = SO₂N(CH₂CH₂)₂

^bR = NO₂

Kaliksarenlerin spektroskopik özellikleri incelendiğinde 280 nm civarında absorbans olduğu gözlenir. IR spektrumlarında parmak izi bölgesinde verdikleri pikler aynıdır. Fenolik –OH gruplarına ait pikler ise 3150-3300 cm⁻¹ de görülür ancak molekülde meydana gelen molekül içi hidrojen bağlarından dolayı pikler yayvandır. X-ray kristalografisi, kaliksaren yapısının kesin ispatını sağlar. Bunun ilk örneği 1979'da Dtalya Parma Üniversitesi'ndeki Andretti ve arkadaşları tarafından yayınlanan kaliks[4]arenin tek kristal verileri ile ortaya çıkmıştır (Andretti, 1979).

Kütle spektroskopisi ise kaliksarenlerin molekül ağırlığını tayin etmede başarılı bir şekilde kullanılmıştır. X-ray kristalografisi ve NMR spektroskopisi yapısal detayı ortaya koyamamasına rağmen kaliksarenlerin host-guest özelliklerini inceleyebilmiştir (Cram, 1985). Ayrıca; floresans spektroskopisi de kaliksarenlerin kompleksleşme ve kaliksaren komplekslerinin mikro-çevrelerini anlamada kullanışlı bir araç olmuştur. Yukarıda da vurgulandığı gibi kaliksarenlerin yapılarının tespitinde oldukça yaygın kullanılan bir yöntem de ¹H-NMR'dir. ¹H-NMR değerlerine bakıldığında; fenolik –OH grubuna ait 10 ppm'de bulunması gereken pikin molekül içi hidrojen bağlarının, perdeleme etkisi sebebi ile aşağı alana kaydığı ve singlet bir pik verdiği gözlenir. Metilen köprülerinin pikleri konformasyona göre değişmekle birlikte 3.0-4.5 ppm aralığındadır. *ter*-bütil grupları yüksek sıcaklıklarda singlet pik verirken düşük sıcaklıklarda 2 tane dublet pik veririler. Bu durum kaliksarenlerin sıcaklık değişmesi ile konformasyonlarının değiştiğini gösterir (Gutsche, 1989).

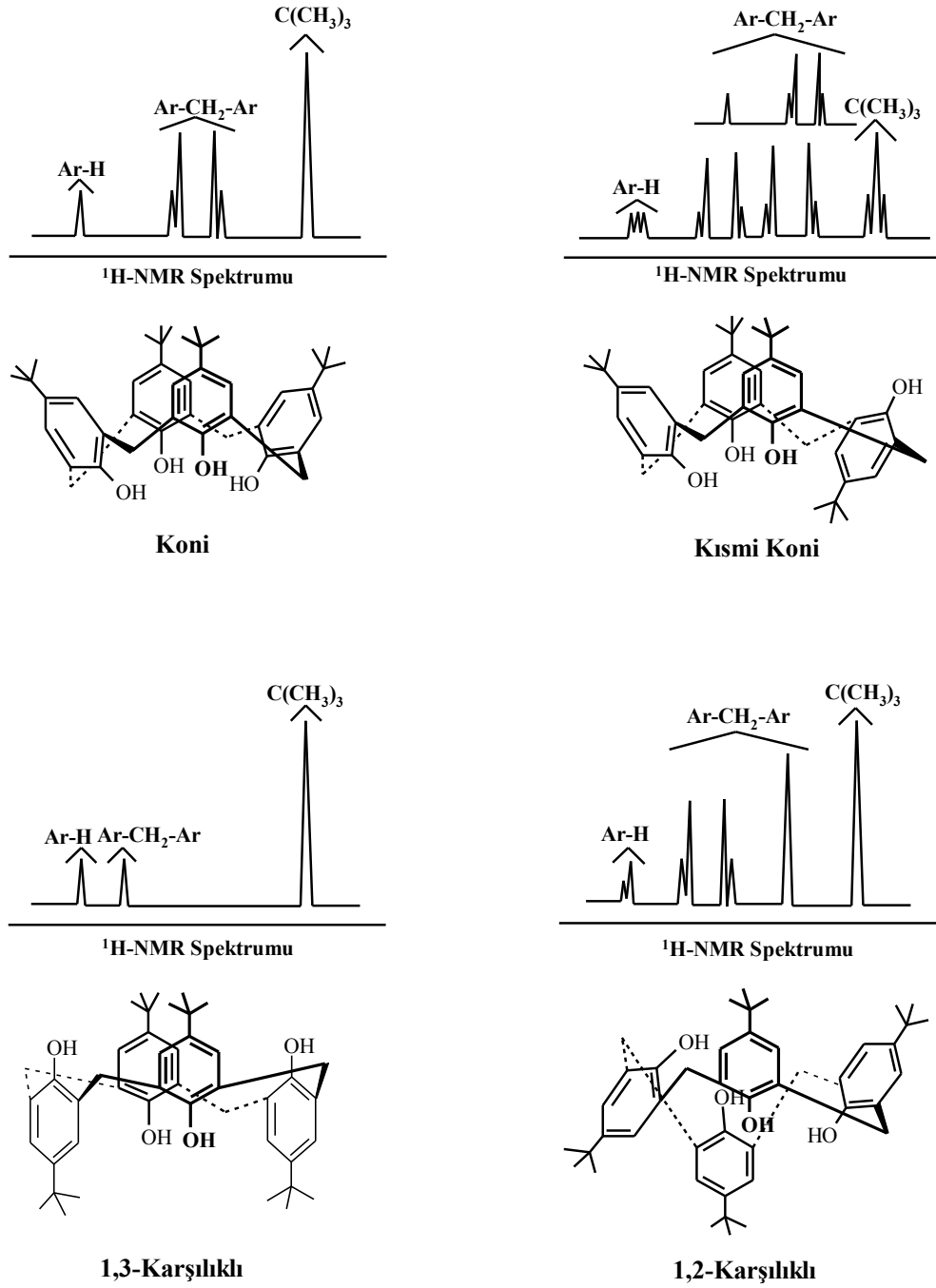
1.3.5. Kaliksarenlerin Konformasyonları

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

Genellikle, çözelti içerisinde konformasyonel değişkenlik gösteren kaliksarenler kristallendirme ile belli bir konformasyonda sabitlenebilir. X-ray analizi katı halde konformasyonun belirlenmesi için en iyi tekniktir. Çözelti içerisindeki konformasyonların belirlenmesinde ise her bir konformasyon için metilen köprülerinin rezonansı farklı olduğu için NMR spektroskopisi oldukça kullanışlı bir araçtır.

Örneğin *ter*-bütilkaliks[4]arenler için; hidroksil, aromatik ve *ter*-bütil gruplar için singletler beklenir. Ancak, *koni* konformasyonunda herbir metilen grubunun iki protonu birbirine eş değildir ve 20°C ya da altındaki sıcaklıklarda CDCl₃ gibi apolar bir çözücü içerisinde tipik olarak eşit olmayan geminal protonlara ait etkileşme sabiti 12–14 Hz arasında olan bir çift dublet gözlenir. Bu sinyaller sıcaklık arttıkça genişler fakat

60°C'den yüksek sıcaklıklarda keskin bir singlete dönüşür. Bu durum en iyi biçimde karşıt (ama aynı) iki koni konformasyonu arasındaki hızlı değişimle açıklanabilir. Bu değişimde hidroksil grubu makrosiklik yapının içinden geçer ve başlangıçta ekvatoryal olan protonlar aksiyal, aksiyal olan protonlar ise ekvatoryal hale gelir. Bundan dolayı da ^1H NMR spektrumu sadece ortalama bir sinyal gösterir (Şekil 1.21.).



Şekil 1.21. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin konformasyonları ve ^1H NMR spektrumları

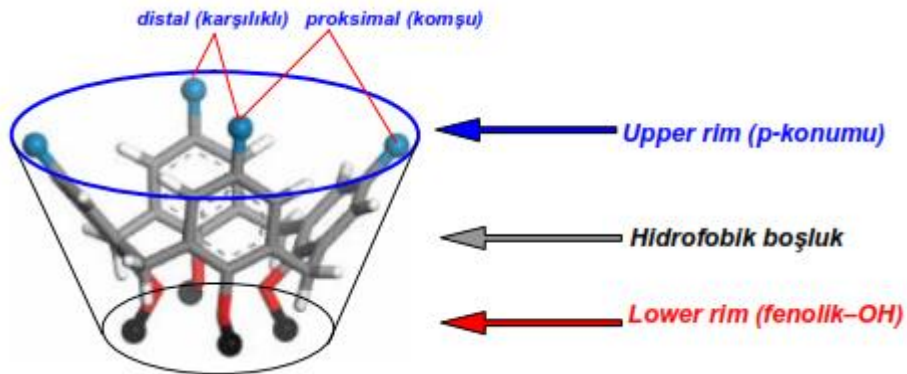
Kaliksarenlerin hangi konformasyonda olduğu ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile anlaşılır. ^1H NMR’da kaliksarenlerde bulunan aril halkaları arasındaki metilen (Ar- CH_2 -Ar) köprülerinin verdiği spektrumlara bakılarak konformasyonlar birbirinden ayırt edilmektedir. Metilen köprüleri ^1H NMR spektrumlarında 3.5–4.5 ppm de, ^{13}C NMR da 31-33 ppm de gözlenmektedir (Çizelge 1.2.)

Çizelge 1.2. Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarına ait ^1H NMR spektrumları

Konformasyon	Ar- CH_2 -Ar protonlarına ait sinyaller
<i>Koni</i>	Bir çift dublet
<i>Kısmi koni</i>	İki çift dublet (1:1) veya bir çift dublet ve bir singlet (1:1)
1,2 karşılıklı	Bir singlet ve iki dublet (1:1)
1,3 karşılıklı	Bir singlet

1.3.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin organik sentezde diğer makrosiklik bileşiklere göre tercih edilme sebeplerinden birisi çok kolay fonksiyonlandırılabilmesidir. Kaliksarenlerin modifikasyonu ile kaliksaren çatısına farklı fonksiyonel grupların bağlanarak yeni host moleküller oluşturulmasının yanısıra, konformasyonlarının kontrolü de sağlanmış olur. Fonksiyonel grupları kaliksaren molekülüne bağlamada üç farklı konum kullanılmıştır. Bunlar fenolik –OH gruplarının bulunduğu “*lower rim*”, aril halkalarının para pozisyonunun bulunduğu “*upper rim*” ve metilen köprüleridir (Şekil 1.22.).

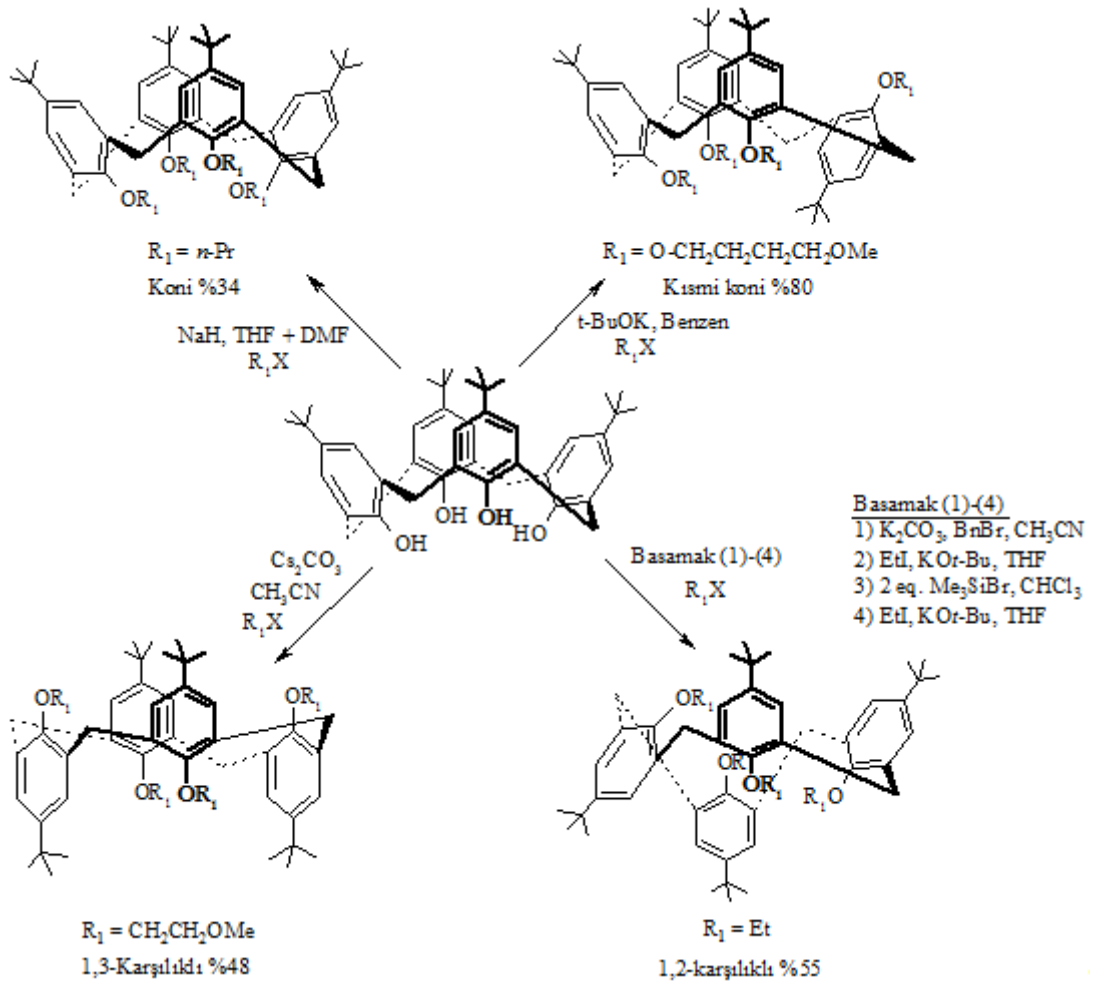


Şekil 1.22. Kaliks[4]arenin p-konumunun ve OH gruplarının şematik gösterimi

1.3.6.1. Fenolik -OH Üzerinden Fonksiyonlandırma

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

Fenolik –OH grupları üzerinden seçimli fonksiyonlandırma değişik şartlar kullanılarak yapılabilir. Örneğin; kaliksarenlerin mono eter ya da ester türevlerini elde edebilmek için çözücü olarak asetonitril ve baz olarak K_2CO_3 veya çözücü olarak DMF ve baz olarak CsF gibi zayıf bazlar kullanmak gereklidir (Reinhoudt, 1996). Kaliksarenlerin 1,2-di, 1,3-di, tri veya tetra alkil türevlerinin sentezinde kullanılan baz ve çözücünün büyük önemi vardır. Aseton veya asetonitril çözücülerinde Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi zayıf bazlar kullanıldığı zaman 1,3-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilirken, DMF veya THF içerisinde NaH gibi güçlü bazlar kullanıldığı zaman 1,2-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilir. DMF içerisinde $Ba(OH)_2$ kullanılarak trifonksiyonlu kaliksaren türevleri, aseton veya asetonitril içerisinde NaOH, K_2CO_3 veya Cs_2CO_3 kullanılarak ise koni, kısmi koni ve 1,3-karşılıklı konformasyonuna sahip tetrafonksiyonlu kaliksaren türevleri elde edilebilir (Groenen, 1991; Shinkai, 1990). Kaliksarenlerin fenolik -OH grupları üzerinden fonksiyonlandırılması ile elde edilen bileşiklerin çıkış maddelerine göre daima daha düşük erime noktalı ve daha çok çözünür olması bu şekilde fonksiyonlandırma çalışmalarına önem kazandırmıştır (Şekil 1.23.).



Şekil 1.23. Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi

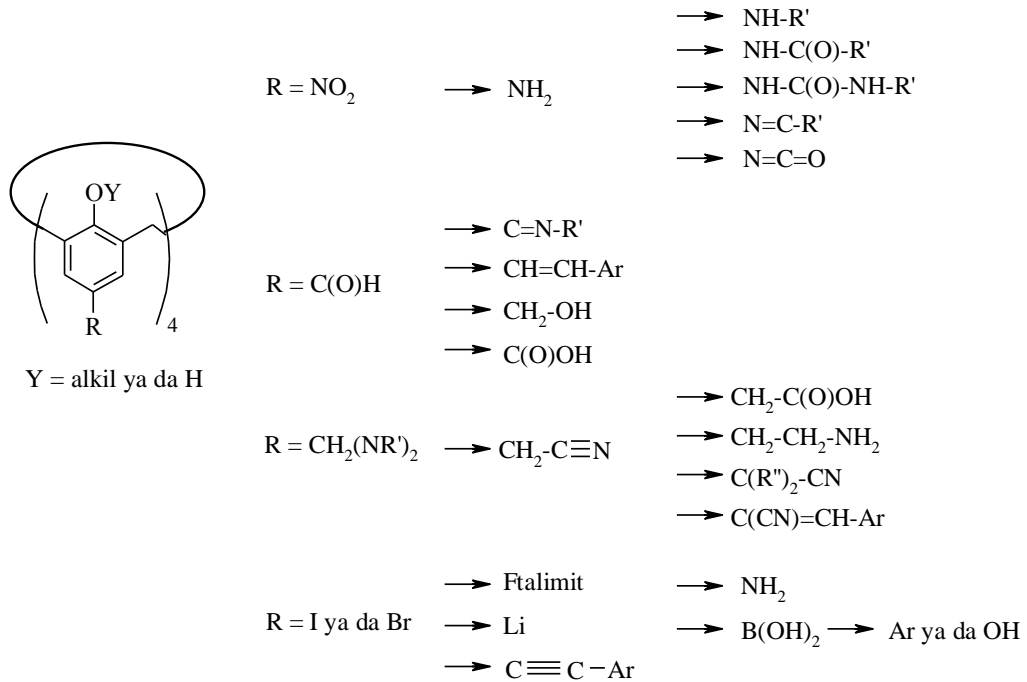
1.3.6.2. Fenolik Birimlerin *para* Pozisyonu Üzerinden Fonksiyonlandırma

Kaliksarenlerin *para* pozisyonundaki *ter*-bütil grupları toluen içerisinde AlCl_3 kullanılarak *trans*-bütilasyon olarak bilinen bir yöntemle giderilebilir (Gutsche ve ark., 1985; Gutsche ve Lin, 1986). Burada toluen hem bir çözücü hem de bir akseptör olarak işlev görür. Fenolik birimlerin *para*-pozisyonları daha sonra elektrofilik sübtütüsyon ya da çevrilme reaksiyonları ile fonksiyonlandırılabilir. Bu fonksiyonlandırmalar arasında halojenasyon (Gutsche ve ark., 1985; Arduini ve ark., 1990), sülfolama (Gutsche ve ark., 1985; Shinkai ve ark., 1986), nitrolama (Rudkevich ve ark., 1994; Zheng ve ark., 1997), açilleme (Gutsche, 1986), klorsülfolama (Morzherin, 1993), diazonyum tuzları bağlama (Shinkai ve ark., 1990; Morita ve ark., 1992; Deligöz ve Ercan, 2002; Tilki ve

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

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

Kaliksarenlerin *para*-pozisyonuna elektrofilik süstitüsyon ile bağlanan gruplar başka gruplarla yer değiştirilebilir ya da daha ileri modifikasyonlara tabi tutulabilir (Şekil 1.24.).



Şekil 1.24. *para*-pozisyonundan türevlendirilmiş kaliks[4]arene yeni grupların bağlanması

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

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

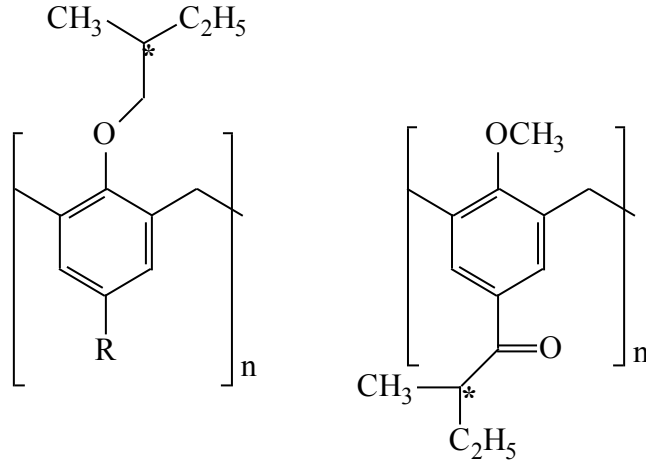
1.3.7. Kiral Kaliksarenler

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. Kiral kaliksarenler iki kategoride sınıflandırılırlar. Birincisi; kendiliğinden kiral yapı taşıyan kaliksarenlerdir. Bu grup kiral kaliksarenler, akiral fenol alt birimlerinden oluşur ve bu bileşiklerin sahip olduğu kirallık molekülün düzlemsel olmamasından kaynaklanır. İlk kiral kaliksaren Kwang ve Gutsche (1982) tarafından rapor edilmiştir ve bu türden kiraliteye sahip bileşiklerin türevlerini Shinkai ve ark. (1990) sentezlemiştir.

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) sentezlemiştir (Şekil 1.25.). Shinkai'nin gösterdiği bu yoldan sonra kiral kaliksaren türevleri; organik, biyolojik ve medikal alanlarda çalışan kimyacıların ilgisini çekmiş ve bu konuda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Çünkü kiral substituent bağlı kaliksaren türevleri; kiral maddelerin saflığının belirlenmesi, enantiyomerlerin ayrılması, kiral organik guest moleküllerin tutulması gibi pek çok alanda kullanılabilir. Ayrıca biyolojik açıdan büyük öneme sahip enzim mimik özellik gösteren kaliksarenlerin substrat ile etkileşebilmesi için kiral yapıda olması gereklidir. Rasemleşme olmaksızın türevlendirme yapıldığı takdirde enantiyomerik

olarak saf reaktiflerin kullanılmasıyla doğrudan enantiyomerik saflıkta ürünler elde edilir.



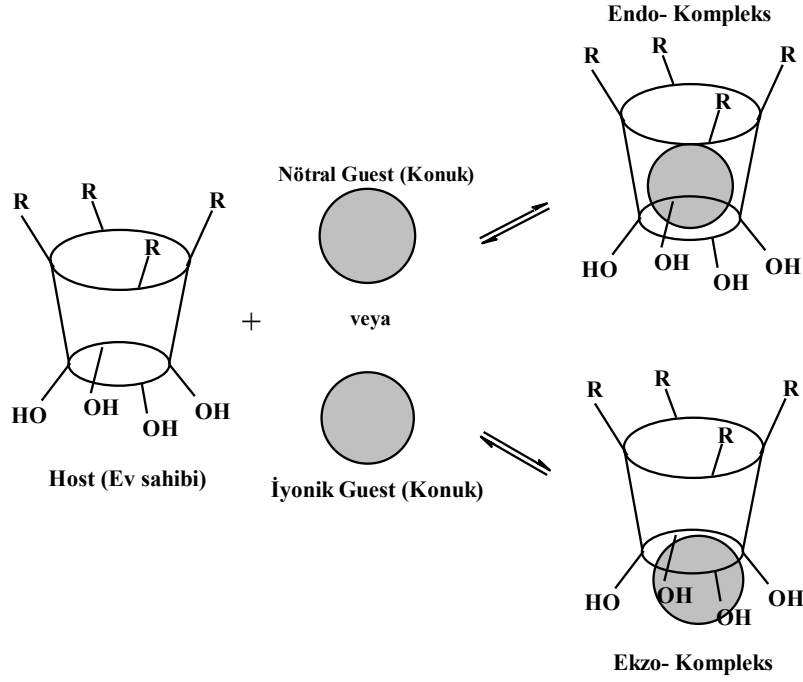
Şekil 1.25. Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler

1.3.8. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

1.3.8.1. Kaliksarenlerin Molekül ya da İyon Taşıyıcı (Host) Olarak Kullanılması

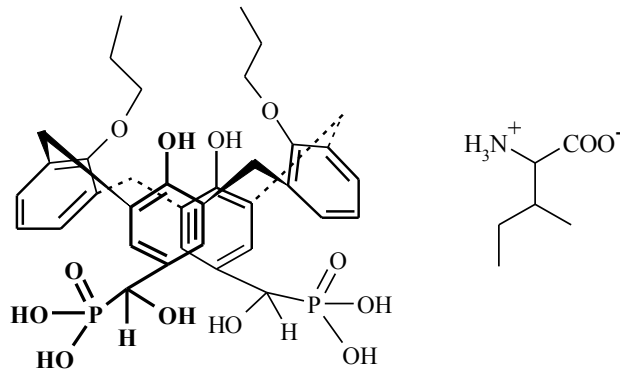
Kaliksarenlerin en önemli özelliklerinden birisi de farklı konformasyonları ve yapılarında bulunan halka boşluğu sayesinde küçük nötral molekülleri ve iyonları (metal katyonları ve anyonları) tersinir olarak tutma yetenekleridir (Şekil 1.26.). Bu kompleksler *endo*- ve *ekzo*- kompleksler şeklindedir.

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



Şekil 1.26. *p*-alkilkaliks[4]aren'in kompleks oluşturma mekanizması

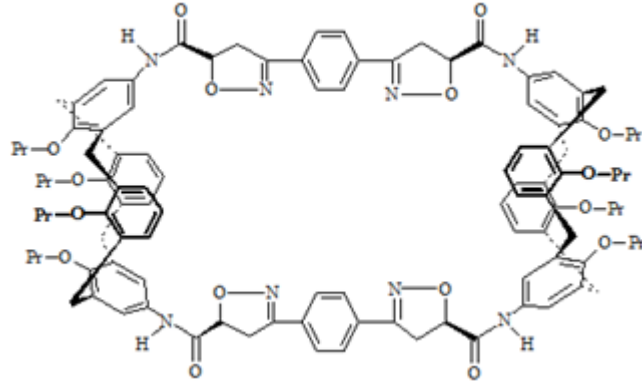
Kaliksarenlerin organik moleküllerle verdiği komplekslerin 250°C'nin üzerinde bile uzaklaştırılmaması çok sağlam kompleksler verdiğini göstermektedir. Kaliksarenler fenolik -OH gruplarındaki hidrojenlerin güçlü bazların etkisiyle iyonlaşabilmesi zayıf asidik karakterde olduğunu gösterir. Bundan dolayı aminlere proton vererek kompleks yapabilirler (Gutsche, 1987). Zielenkiewicz ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada fosfonik asit ve propil grupları içeren iki uçlu kaliks[4]aren bileşimini sentezlemişler ve izolösin ile yaptığı kompleksi NMR titrasyon kalorimetresi ve UV-vis spektroskopisiyle incelemişlerdir (Şekil 1.27.).



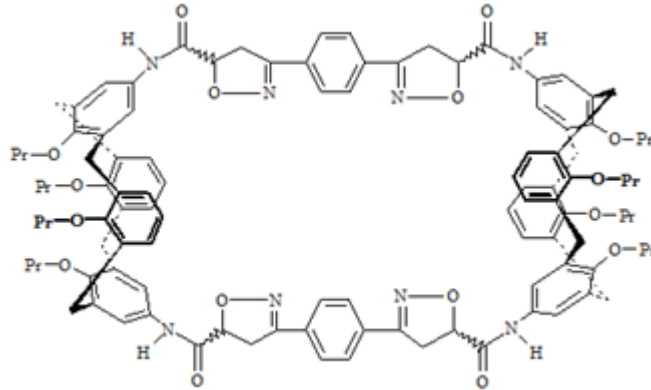
Şekil 1.27. İki uçlu kaliksaren türevi ve izolösin bileşiği

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

Bu konuda yapılan bir çalışmada, Hwang ve ark. (2000), tetra propoksi diamin kaliks[4]aren türevinden çıkarak üzerinde amit köprüsü bulunan ve *upper rim* üzerinden fonksiyonlandırılan aynı yapıda biskaliks[4]aren sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bu iki kaliksarenden birisi rasemik karışım, diğer türevi ise enantiyomerik yapıdadır (Şekil 1.29. ve Şekil 1.30.).



Şekil 1.30. Kiral biskaliksaren türevi

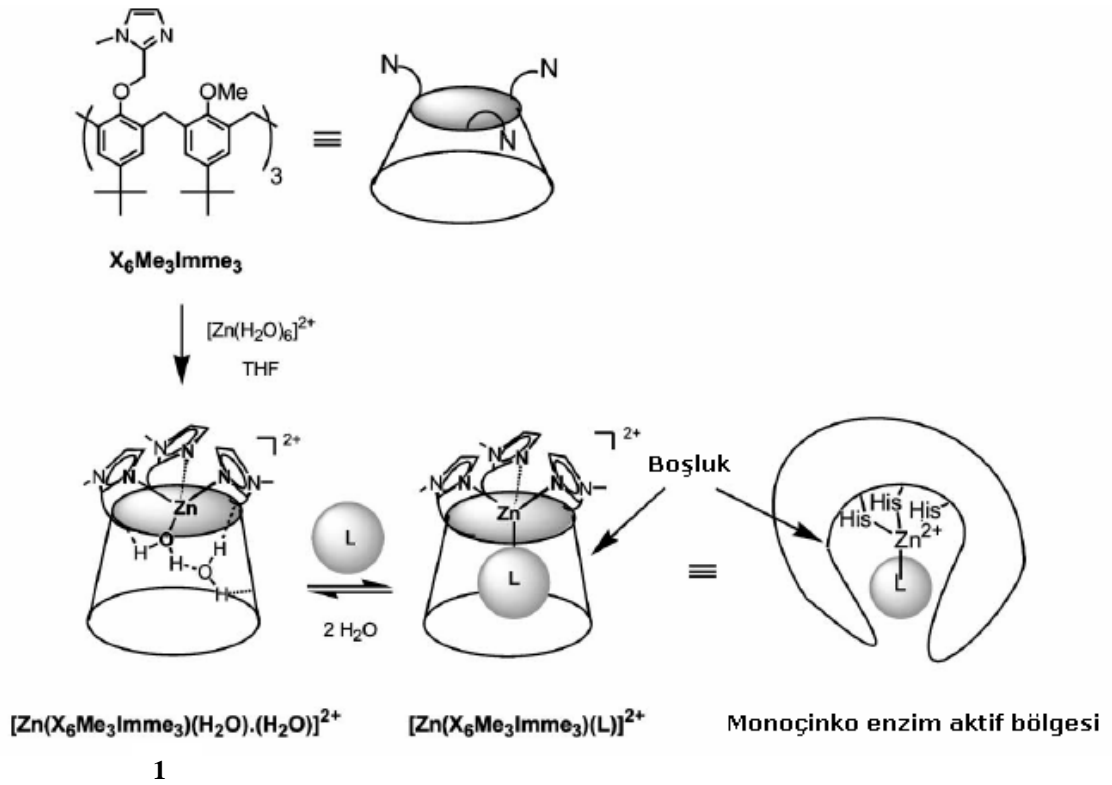


Şekil 1.31. Rasemik yapıdaki biskaliksaren türevi

1.3.8.2. Enzim Mimik Katalizörü Olarak Kaliksarenler

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

Seneque ve ark. (2003), kaliks[6]aren türevi sentezlemiş ve bu yapının enzim mimik özelliğini incelemiştir (Şekil 1.32.). **1** nolu bileşik, çinko ile ($[Zn(H_2O)_6]^{2+}$ katyonu halinde) kompleks oluşturarak, nötral moleküller için yüksek duyarlılığa sahip reseptörlük yapmaktadır. Burada substrat (S); aminler, alkoller, amidler ve nitriller gibi suda çözünebilir veya çinko kompleksi ile su fazında çözünebilir yapıları temsil etmektedir. Substratı oluşturan organik moleküller, kaliksarenlerin iskeletindeki boşluğa yerleşmekte ve kompleksteki çinko ile etkileşmektedir.

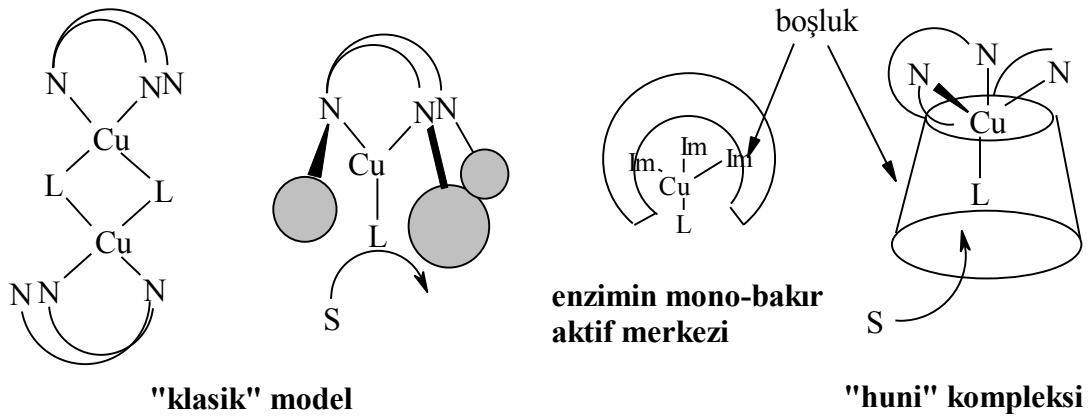


Şekil 1.32. Kaliks[6]aren bazlı biyomimetik çinko komplekslerinin sentetik şeması

Bu kaliksaren-çinko kompleksindeki kaliksaren türevi, organik moleküller ile çinkonun etkileşmesi için bir enzim mimik aktiviteyi üstlenmektedir. Substratı oluşturan organik

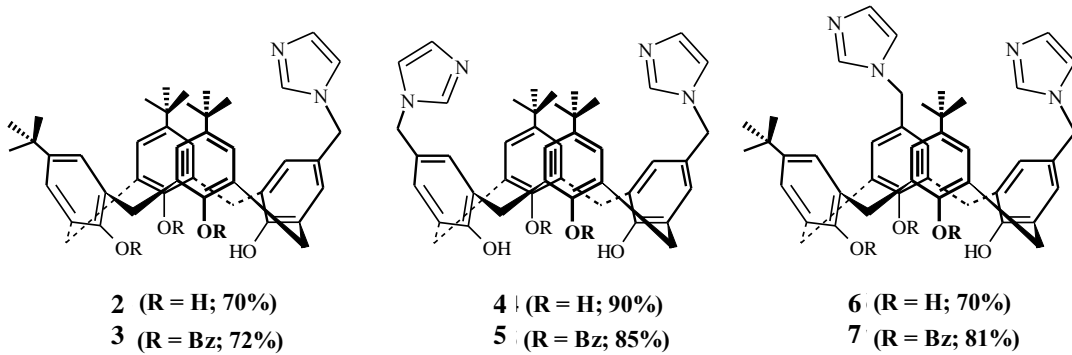
moleküllerin yapılarına göre çinko ile etkileşimi farklı olmaktadır. Burada çinko, üç azot atomları ile bağ oluşturmaktadır.

Clainche ve ark. (2000) benzer bir çalışmada üç piridin veya üç imidazol halkası içeren bakır metali etrafında koordine olmuş kaliks[6]aren bazlı mono-bakır model enzimleri sentezlemişler ve piridin bazlı olan Cu (II) kompleksinin, aromatik bileşikler ve alkollerin yükseltgenmesi için ilginç bir katalizör olduğunu bulmuşlardır (Şekil 1.33.).

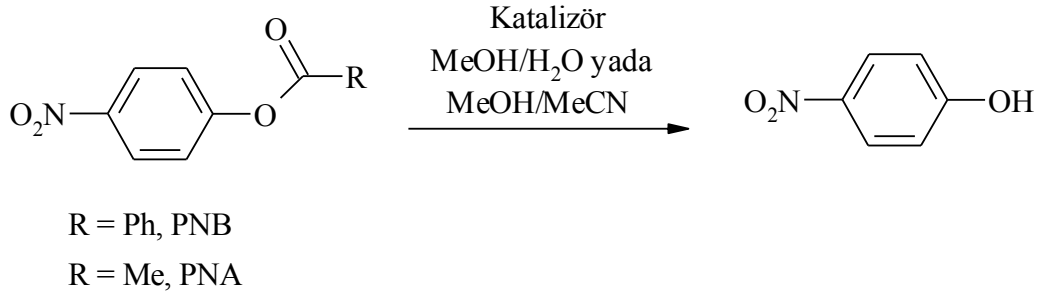


Şekil 1.33. Mono-bakır enzimlerinin aktif merkezinin modelleri

Dospil ve ark. (2001), kaliks[4]arenin upper rimi üzerine farklı pozisyonlarda imidazol grupları bağlamışlar ve tampon çözeltisi içerisinde *p*-nitrofenilester bileşiğinden *p*-nitrofenolü elde etmek için açıltransferaz enzimine benzer şekilde katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 1.34. ve Şekil 1.35.).



Şekil 1.34. Açıltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri

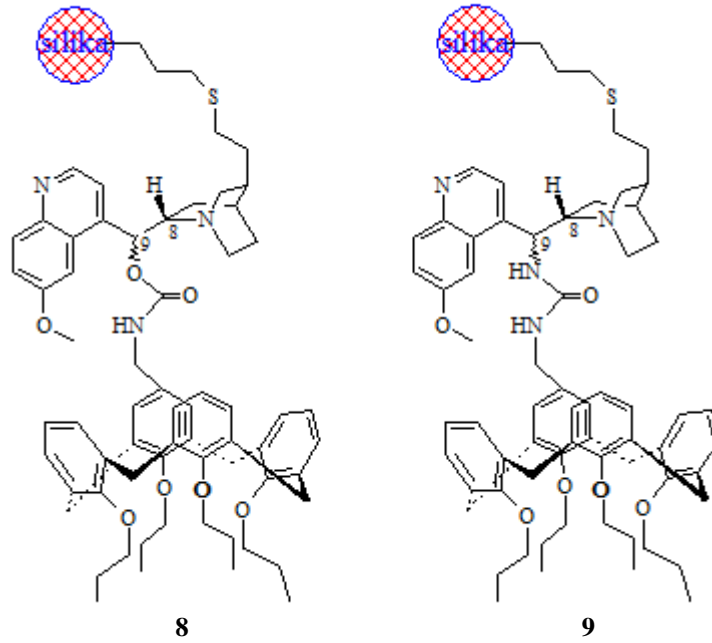


Şekil 1.35. 2-7 bileşiklerinin katalize ettiği *p*-nitrofenil benzoat (**PNB**) ve asetat (**PNA**)

1.3.8.3. Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler

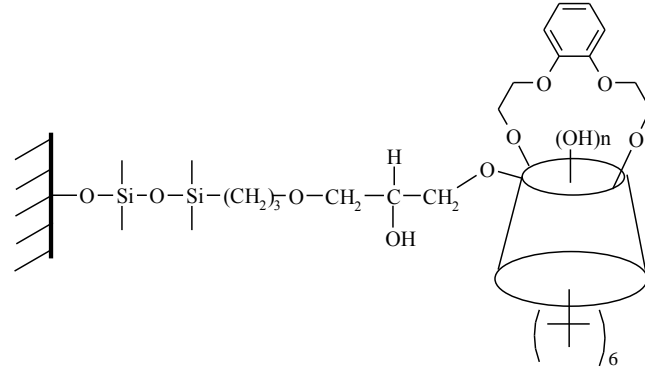
Kaliksarenler kimyasal olarak bağlanma ya da dinamik olarak adsorbe edilmek suretiyle silikajele bağlanmış ya da ters-faz sıvı kromatografide mobil faz katkı maddesi olarak kullanılmıştır (Sliwka-Kaszynska, 2007). Glennon ve ark. (1993) silika bağlı kaliks[4]aren tetra esterini ilk olarak sentezlemişler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

Krawinkler ve ark. (2003) diastereomerik kaliksaren durgun fazları **8** ve **9**’u 9-amino-9-deoksiquinin, 9-amino-9-deoksiepiquinin ve kaliks[4]aren platformunu üre fonksiyonel birimleriyle birbirine bağlayarak ve ardından merkaptopropil silika jel ile reaksiyona sokarak sentezlemişlerdir (Şekil 1.36.). *N*-korunmuş siklik ve asiklik amino asitlerin kiral tanınması bu fazlar üzerinde tamponlanmış su/organik mobil fazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kinin içeren **8** π -asidik koruma grupları içeren açık-zincirli amino asitlere karşı daha yüksek enantiyoseçicilik göstermiştir. Epikinin türü durgun faz **9** ise açık-zincirli ve siklik amino asitlere karşı geniş bir kiral tanıma kapasitesi göstermiştir



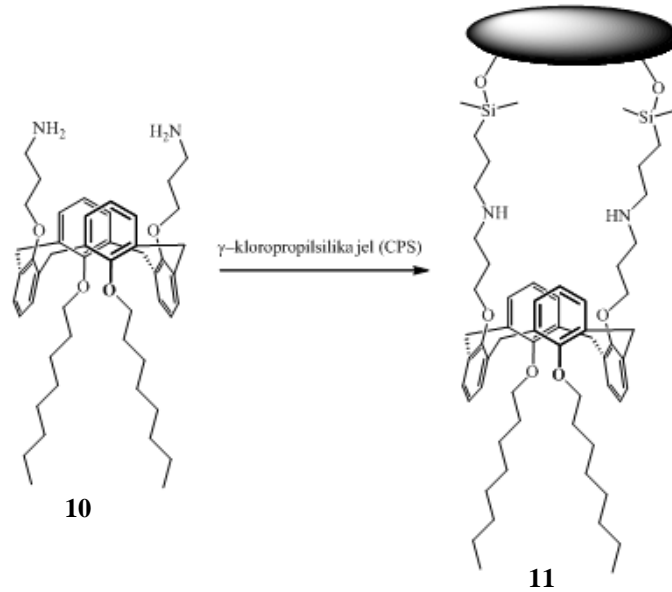
Şekil 1.36. Sabit faz olarak kullanılan kiral kaliks[4]arenler

Li ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada *p-ter*-bütil-kaliks[6]-1,4-benzocrown-4-bağlı silika jel durgun fazını bağlama reaktifi olarak 3-glisidoksipropiltrimetoksisilani kullanarak hazırlamışlar ve yapısını difüz reflektans infrared fourier transform spektroskopisi (DRIFT), elementel ve termal analiz teknikleri ile karakterize etmişlerdir (Şekil 1.36.). Durgun fazın performansı polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-süstitüe anilinler ve çeşitli aromatik pozisyonel izomerlerin ayrılmasında değerlendirilmiştir. Ayrıca yeni durgun fazın performansı *p-ter*-bütil-kaliks[6]aren bağlı silika jel durgun fazı ve oktadesil silan durgun fazı ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen kromatografik verilere göre yeni durgun faz *p-ter*-bütil-kaliks[6]aren bağlı silika jel durgun fazı ve oktadesil silan durgun fazına benzer şekilde mükemmel ters-faz özelliğine sahiptir. Kaliksaren ve taç eterin bir melezi olan bu yeni durgun fazın performansının kaliks[6]aren birimine ve eter köprüsüne bağlı olduğu öne sürülmüştür. Hidrofobik etkileşim, hidrojen bağı etkileşimi, uygun konformasyon ve boşluklar ve eter köprüsü arasında oluşan sinerjistik etki durgun fazın kromatografik özelliğine katkıda bulunmaktadır.



Şekil 1.37. *p-ter*-bütil-kaliks[6]-1,4-benzocrown-4-bağlı silika jel durgun fazı

Erdemir ve Yılmaz (2010) yaptıkları çalışmada 1,3-karşılıklı konformasyondaki kaliks[4]aren türevi **10**'u sentezleyerek, γ -kloropropilsilika jele immobilize etmişler ve bu durgun fazın bazı aromatik hidrokarbonlar, fenolik bileşikler, aromatik aminler ve ilaç bileşiklerine karşı yüksek performanslı sıvı kromatografi özelliklerini araştırmışlardır (Şekil 1.38.). Organik değiştirici içeriği ve mobil fazın pH'sının bu bileşiklerin alıkonmasına ve seçiciliğine etkisini belirlemişlerdir. Kromatografik verilere göre, kaliksaren bağlı **11** nolu durgun fazın seçiliğini, analitle olan hidrofobik etkileşim, hidrojen bağı etkileşimi ve π - π etkileşimi gibi etkileşimlere dayandırmışlardır.

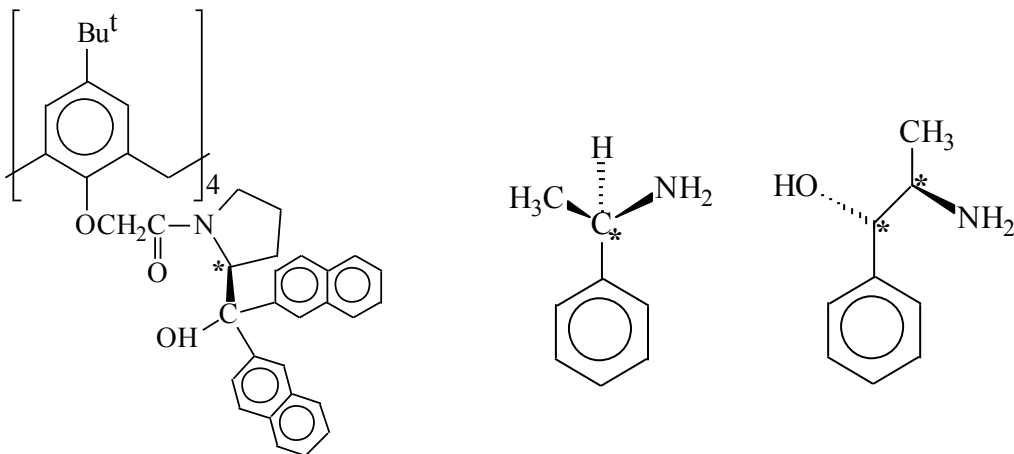


Şekil 1.38. 1,3-karşılıklı 25,27-dioktiloksi-26,28-bis-[3-aminopropiloksi]-kaliks[4]arenin CPS üzerine immobilizasyonu

1.3.8.4. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması

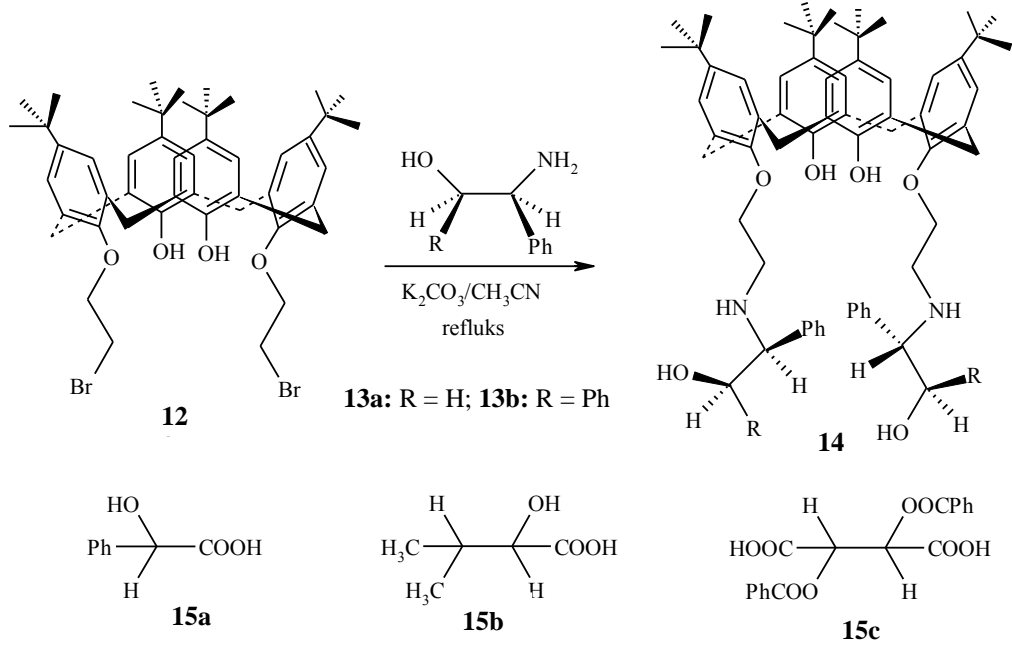
Kirallık moleküllerin aktivitesi ve davranışını belirleyen özelliklerden biridir. Ayrıca biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynar. Doğada bulunan biyomoleküller çoğunlukla enantiyomerik formlardan sadece birini içerir. Örneğin doğal olarak bulunan tüm amino asitler sadece L-formuna sahipken şekerler D-formuna sahiptir. Doğal yaşam sistemleri kiral biyolojik materyalleri oluşturur ve bu materyaller rasemik ilaçların her bir stereoizomeriyle farklı şekilde etkileşerek metabolize edecek ve farklı farmakolojik aktiviteler gösterecektir. Bunun sonucu olarak bir stereoizomer istenen iyileştirici etkiyi gösterirken diğer izomer inaktif rol oynayabilir ya da zararlı etkiler yapabilir. Doğal olarak elde edilen temel yapı taşları olmalarından dolayı aminler, amino alkoller ve amino asitler gibi kiral bileşiklerin enantiyomerik tanınması oldukça önemlidir.

Özellikle kiral kaliksaren türevlerinin kiral seçicilik ve enantiyomerlerin tanınması ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri, rasemik karışımdaki kiral bileşiklerin enantiyomerik bileşiminin belirlenmesinde kullanılmasıdır. Grady ve ark. (1996) kaliksarenin floresans özellik gösteren kiral kaliksaren türevlerini sentezleyerek kiral amin türevleri olan rasemik yapıdaki 1-feniletilamin (PEA) ve norefedrin bileşiklerinin enantiyomerlerinin toplam konsantrasyondaki yüzdelerini kaliksarenin floresansının söndürülmesinden faydalanarak belirlemişlerdir (Şekil 1.39.).

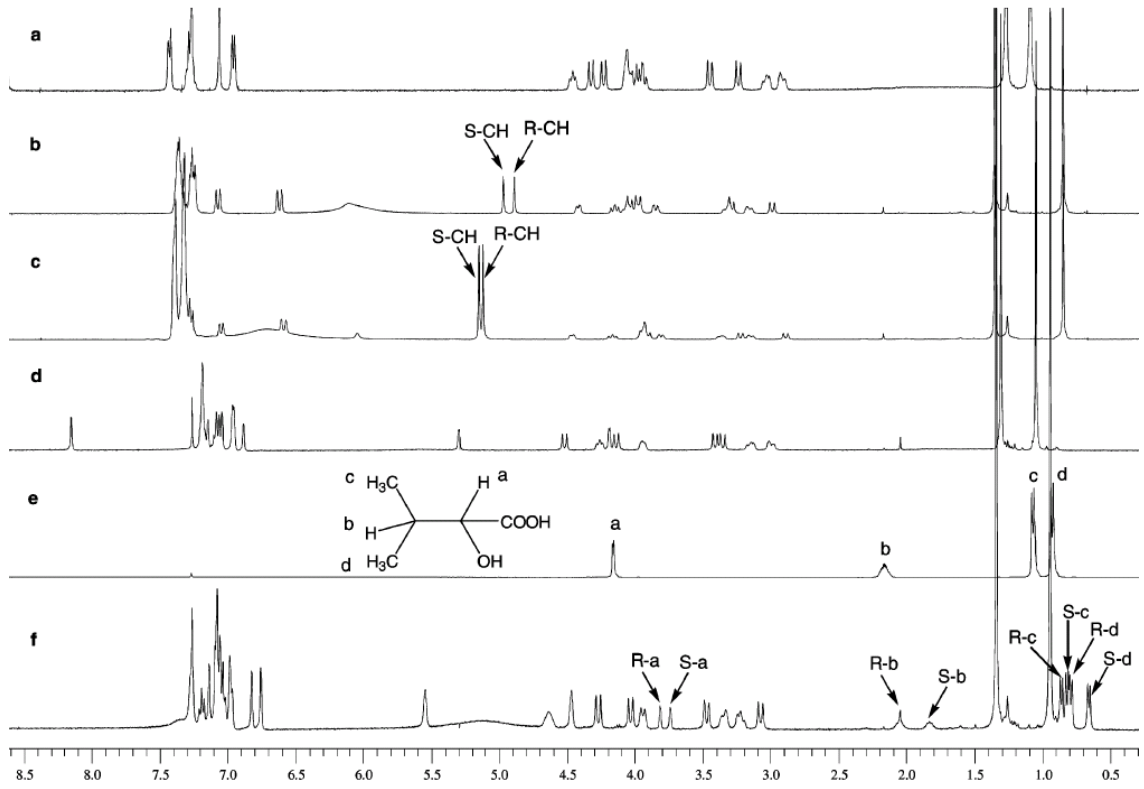


Şekil 1.39. Tetra-(S)-di-2-naftilprolinol kaliks[4]aren türevi, PEA ve norefedrin

Zheng ve ark. (2004) lower riminde optikçe aktif α , β -amino alkol grupları taşıyan kaliksaren türevleri sentezlemişler ve ^1H NMR spektroskopisini kullanarak bu molekülleri rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asitin kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 1.40. ve Şekil 1.41.).



Şekil 1.40. Optikçe aktif α , β -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler



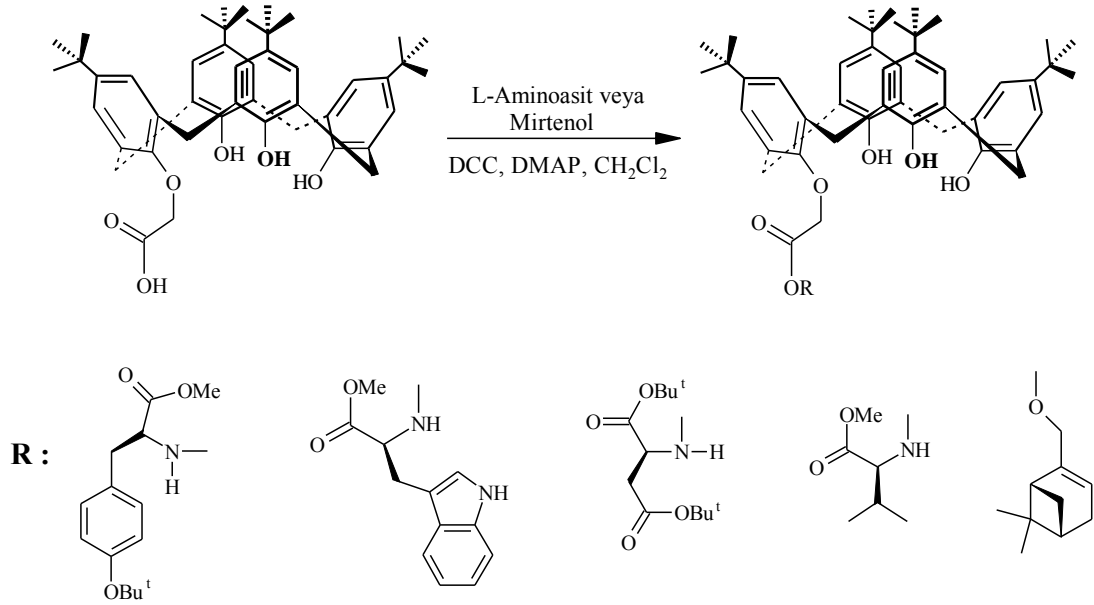
Şekil 1.41. NMR spektrumları (a) **13a** (5mM); (b) **13a** (5mM)ve **14a** (20mM) kompleksi; (c) **14a** (5mM) ve **14a** (92mM) kompleksi; (d) **13b** (5mM); (e) **14b** (5mM); (f) **13b** (5mM) ve**14b** (5mM) kompleksi

Sentezlenen bileşiklerin (**13a** ve **13b**) karboksilik asit türevleri (**14a-c**) nin enantiyomerleri arasında mükemmel kiral tanıma ve oldukça büyük enantiyoseçicilik sergilediğini rapor etmişlerdir.

1.3.8.5. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler

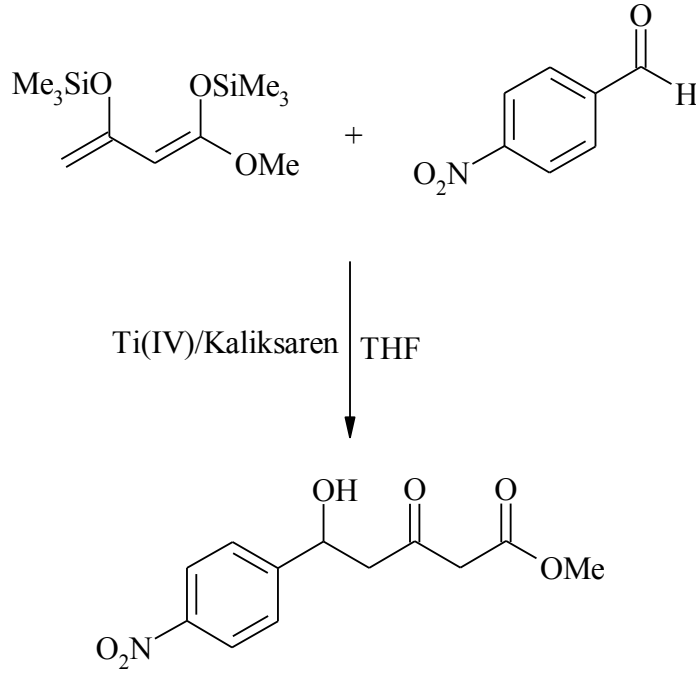
Kaliksarenlerin katalizör olarak kullanılması yeni ancak o kadar da etkili olmasına rağmen asimetrik sentez teknikleri için kaliksaren bazlı kiral katalizörlerin sayısı hemen hemen yok denilecek kadar azdır. Kaliksarenlerin kiral faz transfer katalizörü olarak ilk defa kullanılması grubumuzun bir çalışması olup, bu çalışmada kaliksarenlere alkaloid bazlı reaktiflerle etkileştirilerek bu türevler benzofenon glisin imin etil esterinin benzillenmesi reaksiyonunda kullanılmıştır.

Gaeta ve ark. (2005) kiral pendant grupları içeren kaliks[4]aren türevlerini sentezlemişler kaliks[4]arenin lower rimi üzerine amino asit (L-tirosin, L-aspartik asit, L-valin ve L-triptofan), pinene benzeyen gruplar (mirtenil ve homomirtenil) ve binaftil amin birimlerini bağlamışlardır (Şekil 1.42.).



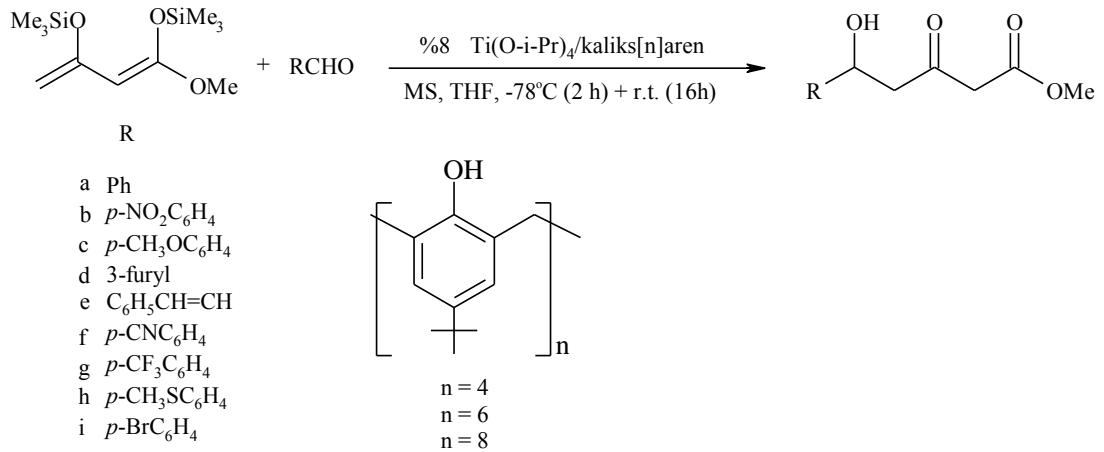
Şekil 1.42. Pendant grupları içeren kiralkaliks[4]aren türevleri

Elde ettikleri bu bileşiklerin Ti(IV) komplekslerini oluşturarak Chan's siloksidenin *p*-nitrobenzaldehitte asimetrik aldol reaksiyonlarında enantiyoseçimli kataliz için ligand olarak kullanmışlardır (Şekil 1.43.). Oluşan ürünlerin *ee* sini (%) HPLC' de kiral kolon olarak Chiralpak AD kullanarak belirlemişlerdir. Fakat sınırlı ölçüde enantiyoseçicilik gözlemişlerdir.



Şekil 1.43. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı asimetrik aldol kondenzasyonu

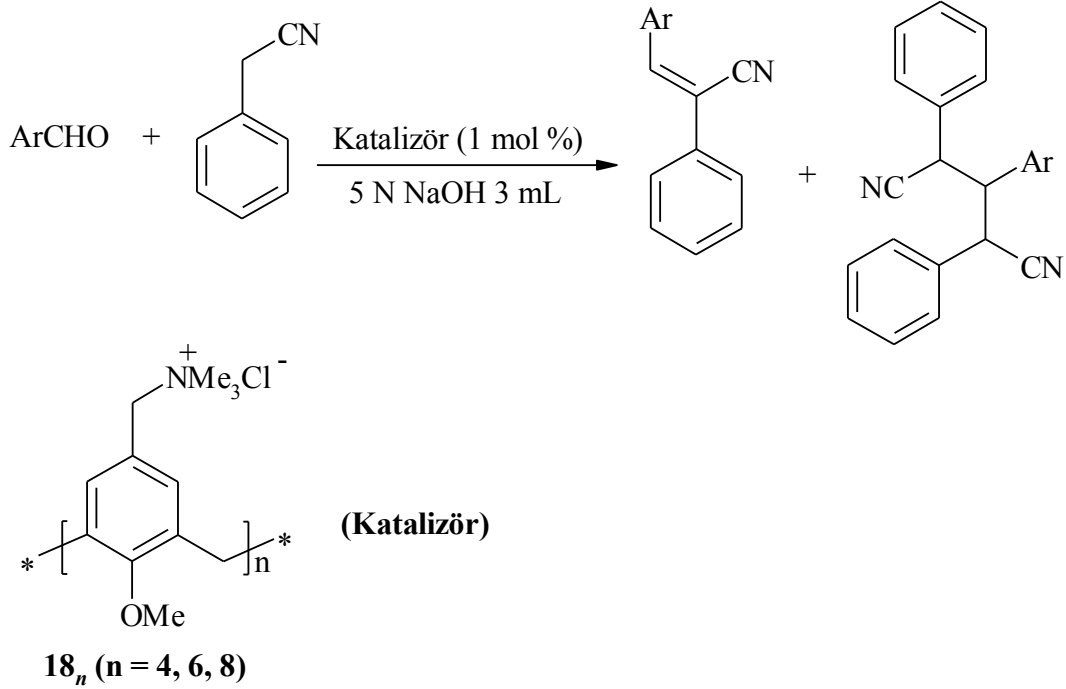
Soriente ve ark. (2003), Chan's sililoksidienin aktive ya da deaktive edici gruplar taşıyan bazı aldehitlerin aldol kondenzasyonunda Ti(IV)/kaliksaren komplekslerinin etkili katalizörler olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (Şekil 1.44.).



Şekil 1.44. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu

Başka bir çalışmada ise Shimizu ve ark. (2001) suda çözünebilir kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve sulu NaOH çözeltisi içerisinde aktiflenmiş metil ve metilen

bileşiklerinin Aldol-tipi kondenzasyon ve Michael katılma reaksiyonlarını herhangi bir organik çözücü kullanmadan yüksek verimlerde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.45.).



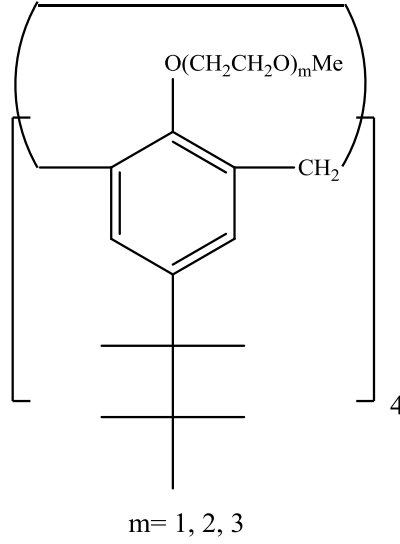
Şekil 1.45. Katalizör olarak kullanılan kaliks[n]aren türevleri ve katalizlediği Michael katılma reaksiyonu

1.3.8.6. Faz Transfer Katalizörü Olarak Kaliksarenler

Kaliks[n]arenlerin lower rimi üzerine oksijen içeren ligand gruplarının bağlanmasıyla elde edilen türevlerinin alkali metal katyonlarını bağlayabildiği bilinmektedir. Özellikle iyonoforik boşluk, kaliksaren iskeleti üzerinde bir platform şeklinde oluşturulmuşsa yüksek Na^+ seçicidir. Oksijenik ligand grupları; esterler, amidler, eterler gibi yapısında oksijen bulduran gruplardır. Ester ve amid türevlerinin bazik şartlar altında hidroliz edilebildiği ancak bu şartlarda eter türevlerinin kararlı oldukları bilinir. Bu nedenle kaliksarenin eter türevleri faz transfer reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılabilir.

Taniguchi ve ark. (1988) kaliks[4]arenin heksamerik analogunu sentezleyerek ilk defa faz transfer reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlardır. Daha sonra Shinkai ve ark. (1993) kaliksarenin para pozisyonuna tersiyer bütül grubundan daha lipofilik ve uzun zincirli yapıda olan tersiyer oktil gruplarını bağlamışlardır. Böylece kaliksaren türevlerinin çözünürlüğünü artırmışlardır (Şekil 1.46.). Shinkai, çeşitli

konformasyonlarda sentezlediği kaliksaren türevlerini faz transfer reaksiyonlarında kullanmış ve eter zinciri kısa olan ve koni konformasyonunda bulunan analogun yüksek katalitik aktiflik gösterdiğini bulmuştur. Analogun reaksiyonu katalizlemesi şöyle olur: Metal katyonunun tuzu suda çözülür ve metal katyonu kaliksaren türeviyle kompleks yaparak organik faza geçerken beraberindeki anyonunu da organik faza çeker ve burada reaksiyon gerçekleşir.



Şekil 1.46. Faz transfer reaksiyonu katalizörü olan kaliksaren türevleri

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

Asimetrik sentez, stereoseçici olarak kiral bileşiklerin oluşturulmasını sağlayan organik sentez şekli olup özellikle ilaç endüstrisinde ve organik kimyadaki en önemli alanlardan birisidir. Çünkü bir molekülün farklı enantiyomerleri ya da diastereomerleri genellikle farklı biyolojik aktiviteye sahiptir.

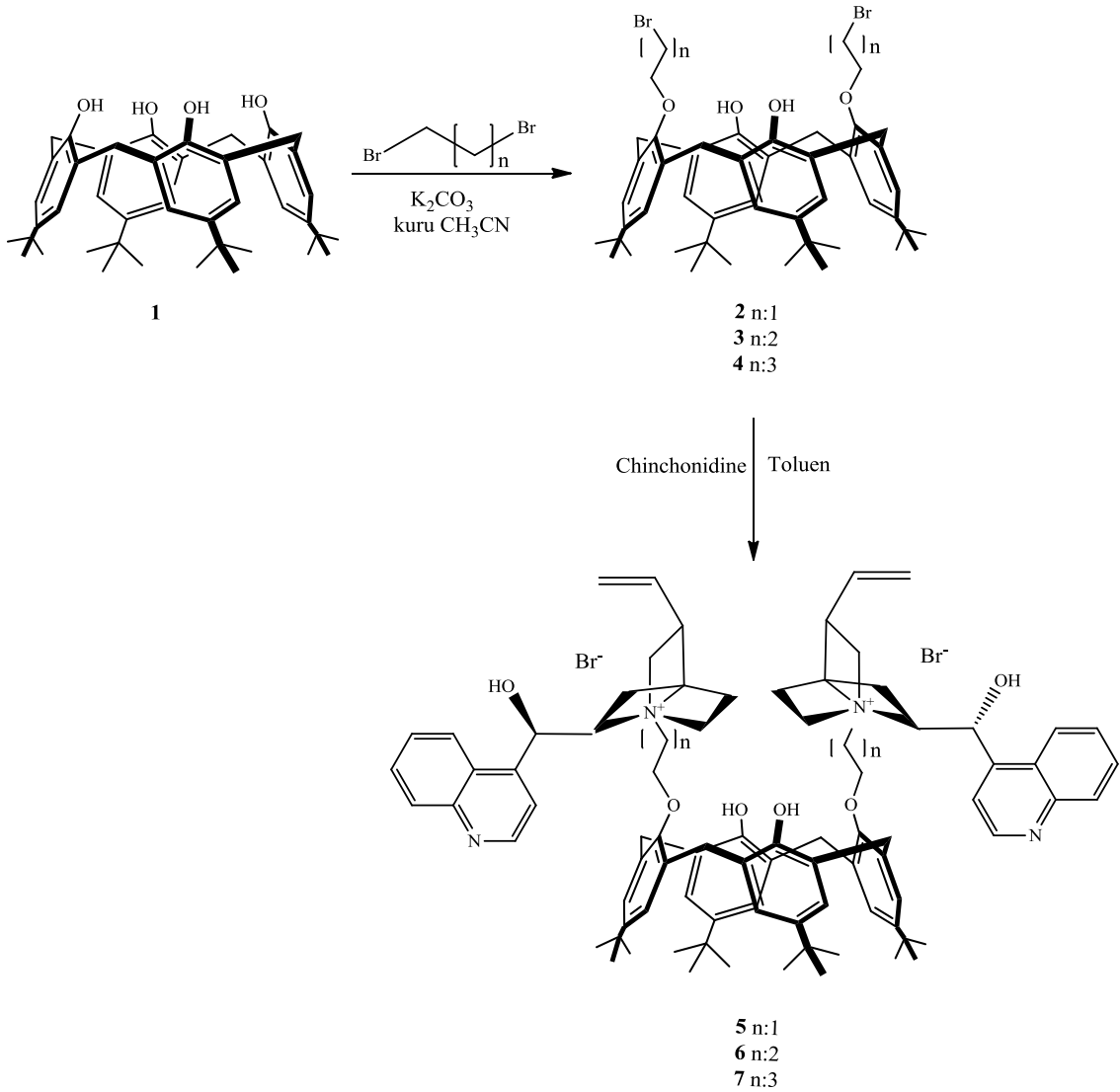
Kaliksarenler kolay sentezlenebilmesi ve çok farklı türevlerinin elde edilmesinden dolayı iyi bir katalizör kaynağı olmaktadır. Ayrıca reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılacak kaliksaren türevlerinin de tekrar kullanılabilir olma şansı da bu bileşiklere olan ilgiyi artırmaktadır. Tiyöüre bazlı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

Yapılarında C, N, S atomları bulunduran ve CSN_2H_4 genel formülüyle gösterilen yapılar ise tiyöüre olarak bilinmektedir. Tiyöüreler yapılarındaki aktif S ve N atomundan dolayı üstün H bağı yapma özelliğine sahip moleküllerdir. Bu özelliği tiyöürenin çözücüler içerisinde ve özellikle de su içerisindeki davranışlarını etkilemektedir. Tiyöürelerin kendi içinde oluşturduğu hidrojen bağlarının yanı sıra, su ve karboksil grubu gibi yapısında elektronegatif atomlar bulunduran moleküller ile de etkileşime girerek protonlanma ve deprotonasyona uğrayarak reaksiyonlar üzerinde etkili olmaktadır. Kaliksarenler de reaksiyon üzerinde aktif bir etki gösterdiği için tiyöüre bağlı kaliksarenlerin çok daha fazla aktivite göstereceği düşünülebilir.

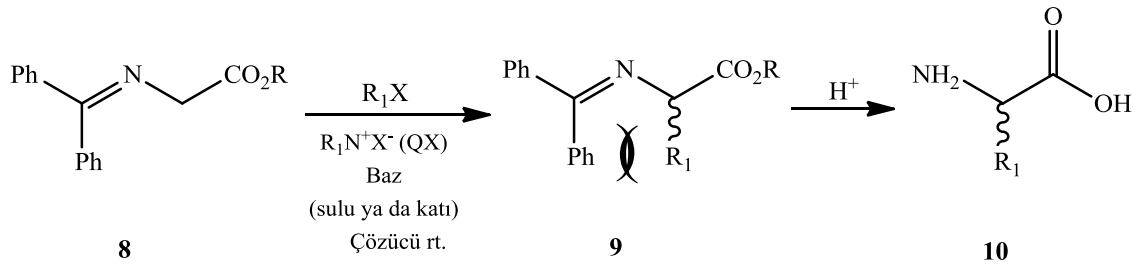
Kiral olmayan bileşiklerden çıkarak kiral bir bileşik elde etme yöntemleri arasında kiral katalizör kullanımı diğer yöntemlere göre bir takım avantajlara sahiptir. Kiral katalizörlerin sentezi ve tepkimelerdeki kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı her geçen gün artmasına rağmen, kaliksaren kökenli kiral katalizörlerin sayısı bir elin parmakları kadardır. Ülkemizde kiral katalizörlerin sentezi ve uygulamalarına yönelik çalışma sayısı oldukça azdır. Özellikle kiralkaliksaren türevlerinin kiral katalizör olarak kullanımı üzerine ancak birkaç tane çalışma vardır.

Kaliksarenlerin kiral faz transfer katalizörü olarak ilk defa kullanılması Bozkurt ve ark. (2008) bir çalışması olup bu çalışmada kaliksarenler alkaloid bazlı reaktiflerle

etkileştirilerek elde edilen türevler; benzofenon glisin imin etil esterinin benzillenmesi reaksiyonunda kullanılmıştır (Şekil 2.1., Şekil 2.2. ve Çizelge 2.1.).



Şekil 2.1. Kaliksaren bazlı kiral faz transfer katalizörünün sentezi



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

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

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

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

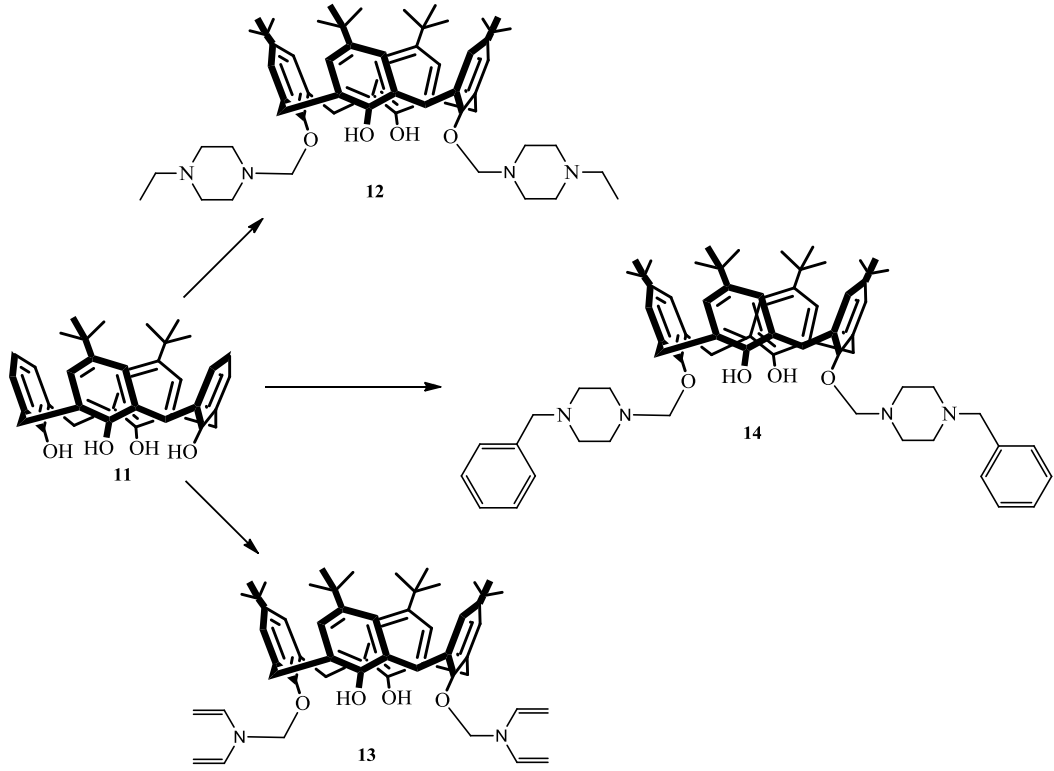
^a İzole edilmiş verimler.

^b Enantiyosaflık benzillenmiş iminin bir kiral kolon (Chiralcel OD-H) ile hekzan/2-propanol (99:1) elüent olarak kullanılarak HPLC analizi ile belirlenmiştir.

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

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

Başka bir çalışmada Yılmaz ve ark. diterbütil grubu bulunduran kaliksarenler ile sekonder aminlerin reaksiyonu sonucu alkil amin grubu bulunduran kaliks[4]aren türevleri (12–14) elde etmişlerdir (Şekil 2.3.) ve bu bileşiklerin faz transfer katalizör olarak etkinliğini incelemişlerdir (Akceylan, 2011).



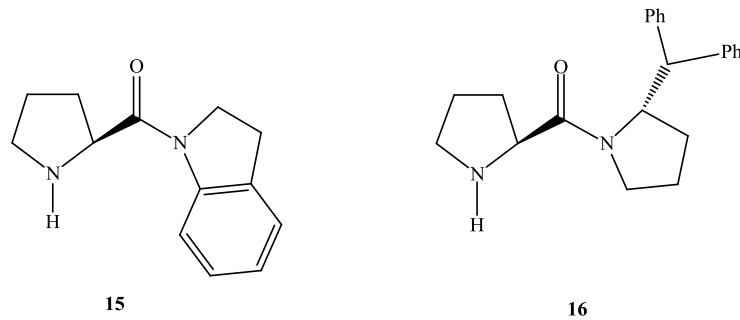
Şekil 2.3. Faz transfer katalizörü olarak kullanılan alkilamin kaliksaren türevleri

Bu çalışmada; substrat olarak *p*-nitro benzil bromür, nükleofil olarak dasodyum bütiratın kullanılmasında oluşan esterleşme reaksiyonunda, ortamda herhangi bir katalizör olmadığında ürünün oluşmadığı tespit edilmiştir. Bununla beraber, katalizör olarak **13** nolu kaliksaren türevinin varlığında %90; **12** nolu kaliksaren bileşiğinin varlığında %99 verimle ürün oluşturduğunu gözlenmiştir. Bu çalışmada reaksiyonlar çeşitli sıcaklıklarda ve farklı reaksiyon sürelerinde incelendiğinde en iyi sonucun 60 °C ve 30 saat olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.2. *p*-nitro benzilbromür ile sodyum bütiratın esterleşme reaksiyonunda katalizör etkisi

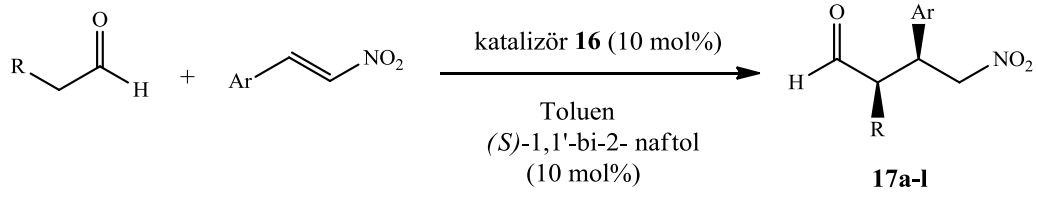
Katalizör	Sıcaklık (°C)	Zaman	Verim (%)
-	25	10	-
-	25	30	-
12	25	10	33
12	25	30	75
13	25	10	3
13	25	30	55
14	25	10	-
14	25	30	32
-	60	30	-
12	60	30	99
13	60	30	90

Nazıroğlu ve ark. (2012), L-prolinamit türevleri sentezleyerek aldehytlerin nitroalkenlere katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. Farklı çözücüler, katkı maddeleri ve sıcaklıklar deneyerek en yüksek enantiyomerik fazlalık değerini elde etmeye çalışmışlardır. Oda sıcaklığında toluen içerisinde katkı maddesi olarak (*S*)-1,1'-bi-2-naftol kullandıklarında en yüksek değeri elde etmişlerdir (Şekil 2.4.). Bu reaksiyon koşullarında farklı aldehyt ve nitrostiren türevlerini kullanarak %95 verimli, 99/1 diasteomerik değer ve %99 enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir (Çizelge 2.3.).



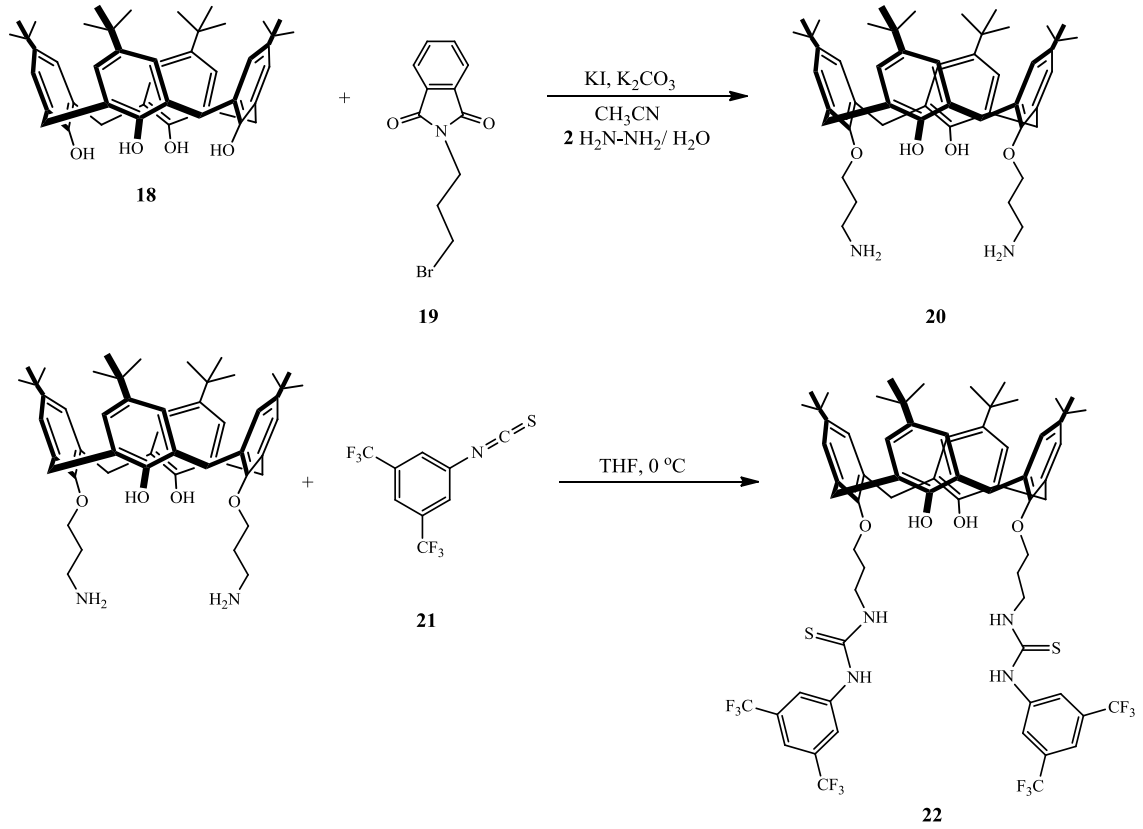
Şekil 2.4. Organokatalizör olarak L-prolinamit türevleri

Çizelge 2.3. α -monosüstitüe aldehytlerin trans-nitrostirenlere *Michael* katılması



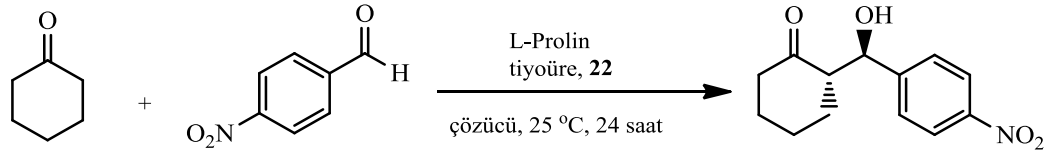
Giriş	Ürün	Zaman (gün)	Verim (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee</i> (%)
1		3	70	83:17	74
2		2	90	99:1	87
3		1	85	89:11	96
4		1	80	100	99
5		1	83	96:4	82
6		1	87	99:1	85
7		2	83	72:28	99
8		2	95	97:3	68
9		2	90	84:16	98
10		2	81	99:1	68
11		2	78	82:18	89
12		2	85	77:23	90

Demircan ve ark. (2014), tiyüre bazlı prolin-kaliksaren katalizörleri sentezlemişler ve bu katalizörleri su varlığında polar olmayan çözücüler kullanarak enantiyoselektif *Aldol* reaksiyonlarında kullanmışlardır. Farklı çözücüler ve sıcaklıklar deneyerek reaksiyon ortamındaki su oranını değiştirerek en yüksek enantiyomerik fazlalık değerini elde etmeye çalışmışlardır. %99 *ee* ve %99 verimle ürün elde etmeyi başarmışlardır (Şekil 2.5., Çizelge 2.4. ve Çizelge 2.5.).



Şekil 2.5. 22 nolu bileşiğin sentezlenmesi için sentetik yol

Çizelge 2.4. Prolin/tiyöüre **22** katalizli *p*-nitrobenzaldehit ile sikloheksanonun enantiyoselektif Aldol reaksiyonu için reaksiyon koşullarının optimizasyonu



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

^aL-Prolin: tiyöüre **22**(mol%)

^bSilika jel üzerinden flaş kolon kromatografisi ile izole verim

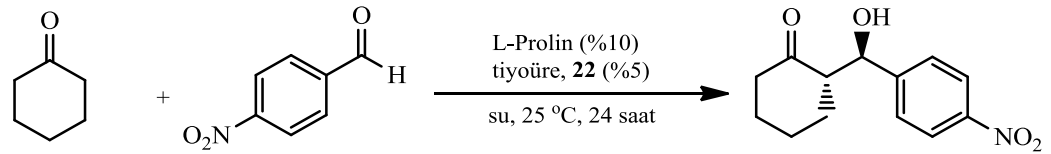
^c¹H NMR ile belirlenmiştir.

^dKiral HPLC analizi ile belirlenmiştir.

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

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

Çizelge 2.5. Su varlığında L-Prolin/tiyöüre **22**katalizli Aldol reaksiyonu



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

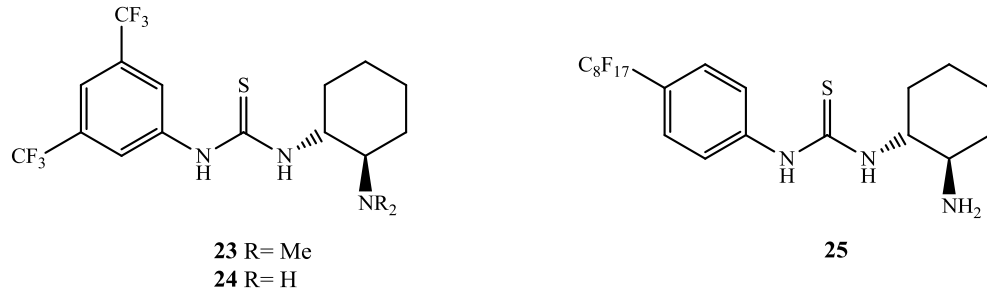
^aSilika jel üzerinden flaş kolon kromatografisi ile izole verim

^b¹H NMR ile belirlenmiştir.

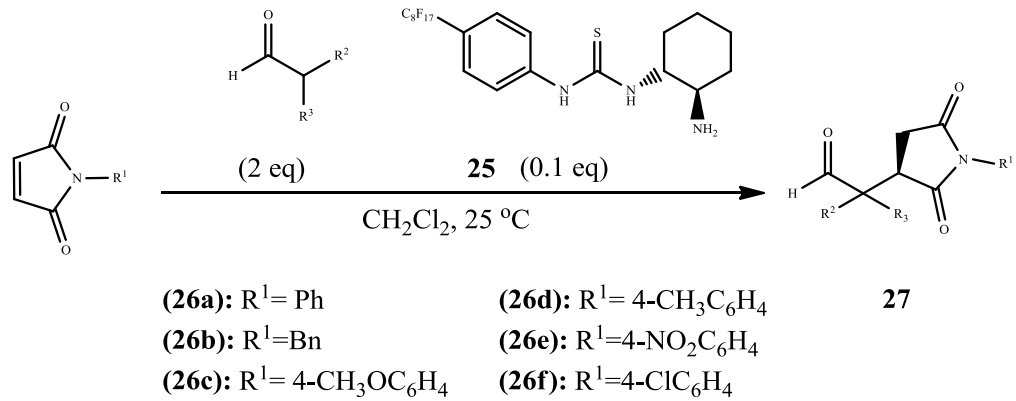
^cKiral HPLC analizi ile belirlenmiştir.

^dSchreiner tiyöüre kullanılmıştır.

Miura ve ark. (2011), maleimidin aldehitlerle olan tepkimesinde ilave maddeler kullanarak tiyöüre bazlı bir katalizör yardımıyla %99' a varan *ee* değerlerini elde etmeyi başarmıştır. Kullanım sonrasında katalizör çözünmeyen bir katı halinde çöker ve katalitik aktivitesinde belirgin bir kayıp olmaksızın yeniden kullanılabilir (Şekil 2.9., Şekil 2.10. ve Çizelge 2.6.).

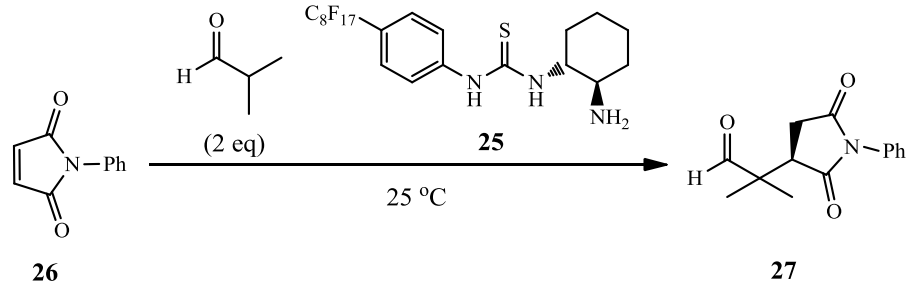


Şekil 2.6. Tiyöüre bazlı organokatalizörler



Şekil 2.7. Maleimidin optimum şartlarda aldehitlere katılması

Çizelge 2.6. Fenil maleimidin aldehitlerle olan tepkimesinde enantiyoselektif reaksiyonu için reaksiyon koşullarının optimizasyonu

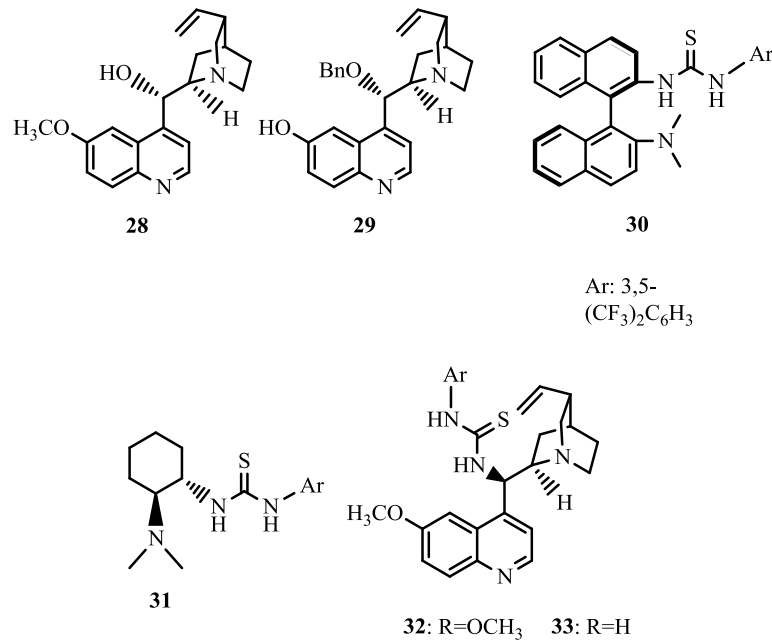


Giriş	Çözücü	Katalizör 25 (eq)	Verim ^a (%)	Zaman (s)	ee ^b (%)
1	THF	0.1	84	80	94
2	EtOAc	0.1	93	48	95
3	Toluen	0.1	82	44	97
4	CH ₂ Cl ₂	0.1	86	24	>99
5	CH ₂ Cl ₂	0.05	90	84	>99
6	CH ₂ Cl ₂	0.01	2	168	98

^a İzole verim.

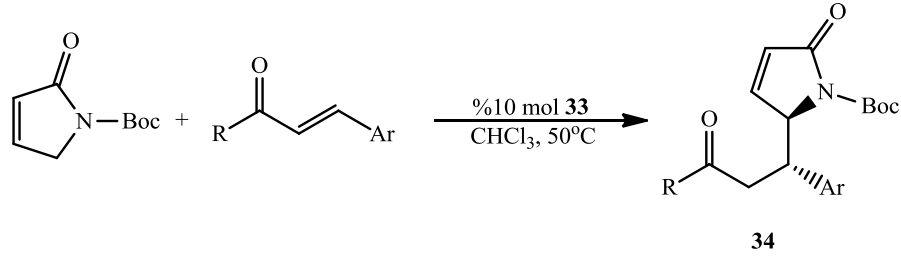
^b HPLC analizi ile belirlenmiştir.

Zhang ve ark. (2011) bifonksiyonel tiyüre bileşiklerini doymamış γ -bütirolaktam bileşiğinin enonlara asimetrik Vinylogous Michael katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlar ve 40:1 *sin:anti* ve %94-99 *ee* gibi yüksek değerler elde etmişlerdir. (Şekil 2.11. ve Çizelge 2.7.).



Şekil 2.8. Tiyüre organokatalizörleri

Çizelge 2.7. Katalizör **33** varlığında α,β -doymamış γ -bütirolaktam bileşiğine farklı kalkonların katılması



Giriş	R, Ar, 34	Zaman (saat)	Verim ^a (%)	sin/anti ^b	ee ^c (%)
1	Fenil, Fenil, 34a	72	90	> 30:1	98
2	Fenil, 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 34b	48	90	25:1	95
3	Fenil, 4-CN ₂ C ₆ H ₄ , 34c	48	92	15:1	98
4	Fenil, 4-FC ₆ H ₄ , 34d	72	86	18:1	97
5	Fenil, 4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 34e	48	89	20:1	96
6	Fenil, 4-ClC ₆ H ₄ , 34f	72	83	> 25:1	97
7	Fenil, 2-ClC ₆ H ₄ , 34g	60	93	> 30:1	96
8	Fenil, 3-ClC ₆ H ₄ , 34h	60	88	15:1	97
9	Fenil, 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , 34i	48	90	> 40:1	94
10	Fenil, 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 34j	84	78	16:1	96
11	Fenil, 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 34k	84	81	> 25:1	96
12	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , fenil, 34l	84	73	> 30:1	95
13	4-BrC ₆ H ₄ , fenil, 34m	60	95	> 25:1	96
14	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 4-CNC ₆ H ₄ , 34n	60	88	15:1	98
15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 34o	60	83	10:1	98
16	2-BrC ₆ H ₄ , 4-CNC ₆ H ₄ , 34p	48	93	> 20:1	98
17	tiencil, tiencil, 34r	84	78	15:1	99
18	CH ₃ , fenil	84	-	-	-
19	<i>t</i> -Bu, fenil	84	-	-	-

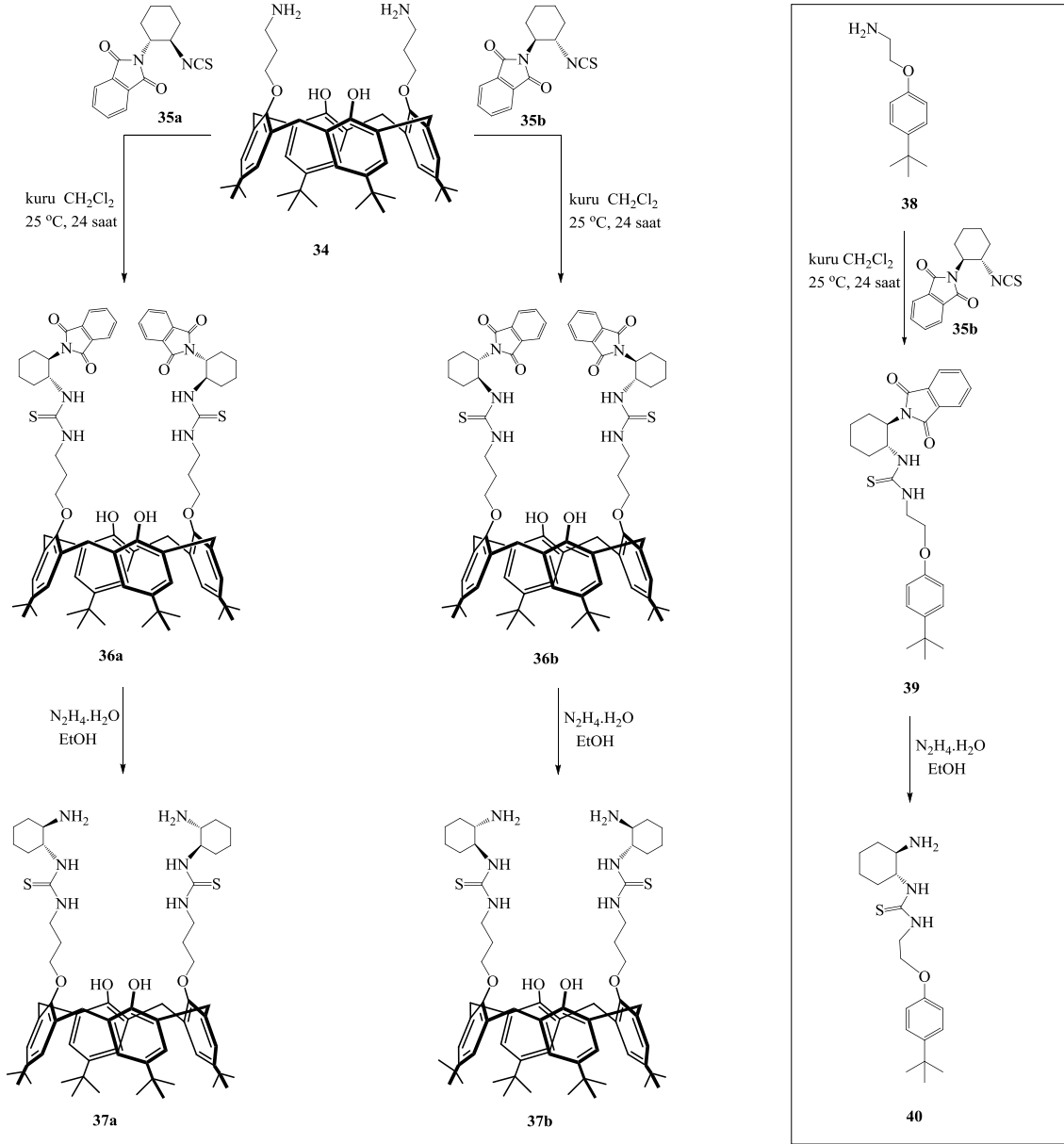
^aKolon kromatografisi ile izole edilmiş verimler

^b¹H NMR ile belirlenmiştir.

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

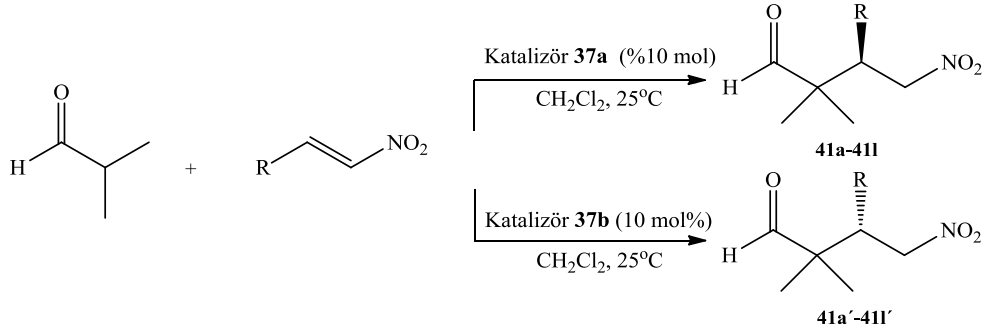
Durmaz ve ark. (2013) tiyoüre bazlı kaliksarenler sentezleyerek izobütiraldehit ve siklopentan karboksialdehitin nitrostirenler katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. Öncelikle optimum şartları belirlemek için çözücü, yardımcı katalizör ve sıcaklık denemesi yapılmıştır. Reaksiyon diklormetan içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde verim %95'e, enantiyomerik fazlalık ise %99'a kadar çıkmaktadır. Sentezlenen katalizörlerden biri (*S*) enantiyomerinin daha fazla oluşmasını sağlarken

diğer katalizör ise (*R*) enantiyomerinin daha fazla oluşmasını sağlamıştır (Şekil 2.9., Çizelge 2.8. ve Çizelge 2.9.).



Şekil 2.9. Kiral kalisaren-tiyüore katalizörlerinin sentez şeması

Çizelge 2.8. Optimum koşullarda izobütiraldehite farklı nitrostiren türevlerinin katılması^a



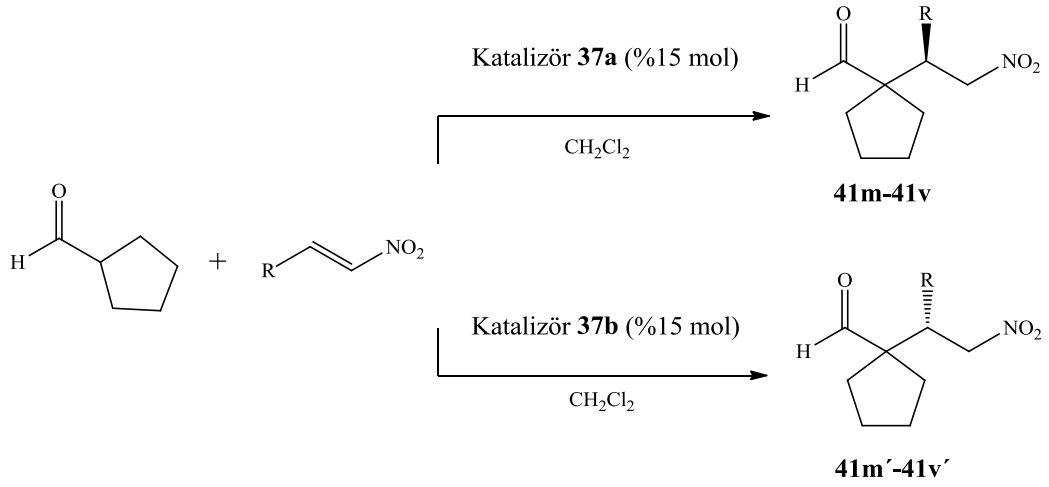
Giriş	R	Ürün	Zaman (saat)	Verim(%) ^b (R/S)	ee(%) ^c (R/S)
1	4-F-C ₆ H ₄	41b/41b'	24/30	85/81	92/98
2	4-Cl-C ₆ H ₄	41c/41c'	40/48	89/84	91/98
3	2-Br-C ₆ H ₄	41d/41d'	48/60	82/78	94/96
4	3-Br-C ₆ H ₄	41e/41e'	48/48	79/76	90/92
5	4-Br-C ₆ H ₄	41f/41f'	20/24	91/87	91/97
6	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	41g/41g'	36/36	82/80	84/95
7	2-Furil	41h/41h'	36/36	80/76	89/88
8	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	41i/41i'	30/36	95/92	90/94
9	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	41j/41j'	40/48	81/77	90/95
10	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	41k/41k'	32/40	82/84	89/97
11	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	41l/41l'	30/36	84/79	89/94

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

^bİzole edilmiş verimler.

^cee değerleri kiral HPLC analizi ile tespit edilmiştir.

Çizelge 2.9. Optimum koşullarda siklopentakarboksilaldehite farklı nitrostiren türevlerinin katılması^a



Giriş	R	Ürün	Zaman (gün)	Verim(%) ^b (R/S)	ee(%) ^c (R/S)
1	C ₆ H ₅	41m/41m'	4/4	71/76	88/93
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	41n/41n'	4.5/4.5	75/77	90/94
3	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	41o/41o'	5/5	70/71	92/96
4	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	41p/41p'	3.5/3	72/79	90/96
5	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	41r/41r'	4.5/4	76/84	90/95
6	2-Br-C ₆ H ₄	41s/41s'	3/2.5	79/81	90/94
7	3-Br-C ₆ H ₄	41t/41t'	3/3	75/82	90/95
8	4-Br-C ₆ H ₄	41u/41u'	3/3	82/86	87/94
9	4-Cl-C ₆ H ₄	41v/41v'	2.5/2	84/89	90/99

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

^bİzole edilmiş verimler.

^cee değerleri kiral HPLC analizi ile tespit edilmiştir.

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. Ayrıca gerekli olan bazı başlangıç maddeleri laboratuvar şartlarında sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve ara maddelerin sentezi inert atmosfer gerektirdiğinden tüm cam malzemeler 110°C’de bir gece etüvde bekletildikten sonra kullanılmıştır. Maddeler reaksiyon ortamına kuru enjektörler yardımıyla eklenmiştir (Syringe Technique).

Çözücülerin çoğu kuru olarak kullanılmıştır. Kloroform, metanol, etilasetat ve hekzan gibi ekstra saf özellikteki çözücüler uygun şekilde saflaştırıldıktan sonra 3Å moleküler sieve (elek) üzerinde saklanmıştır. Toluen, asetonitril ve DMF ise CaH₂ üzerinden destillenip kurutulduktan sonra N₂ atmosferi altında 4Å moleküler sieve (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz CaCl₂ üzerinden destillenip 4 Å moleküler sieve içerisinde saklanmıştır.

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

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

3.2. Kullanılan Aletler

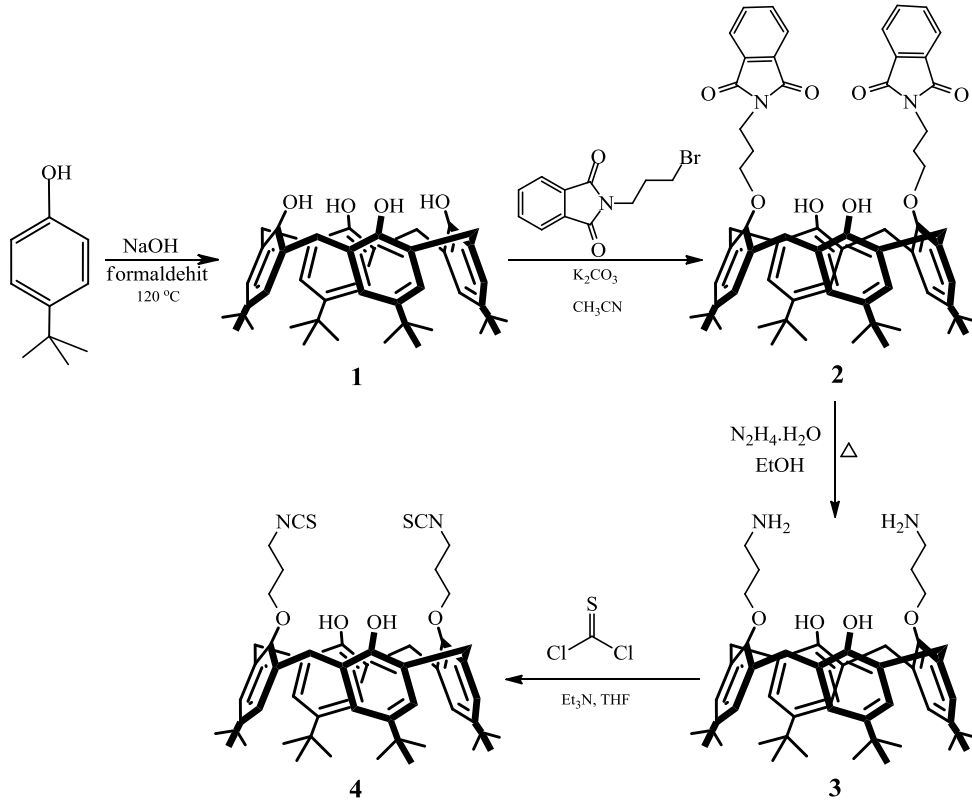
Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 marka cihaz ile yapıldı ve literatür değerleriyle karşılaştırıldı. IR spektrumları ATR probe ile katı ya da çözelti içerisinde Thermo Scientific Nicolet iS5 spektrometresinden alındı. HPLC analizleri Agilent 1100 ile uygun kiral ya da akiral kolonlar kullanılarak gerçekleştirildi. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları çözücü olarak CDCl₃ ya da CDCl₃-CCl₄ kullanılarak Varian 400 MHz

spektrometre ile alındı. NMR spektrumunda kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirlendi. Elemental analiz verileri Leco CHNS-932 cihazından elde edildi.

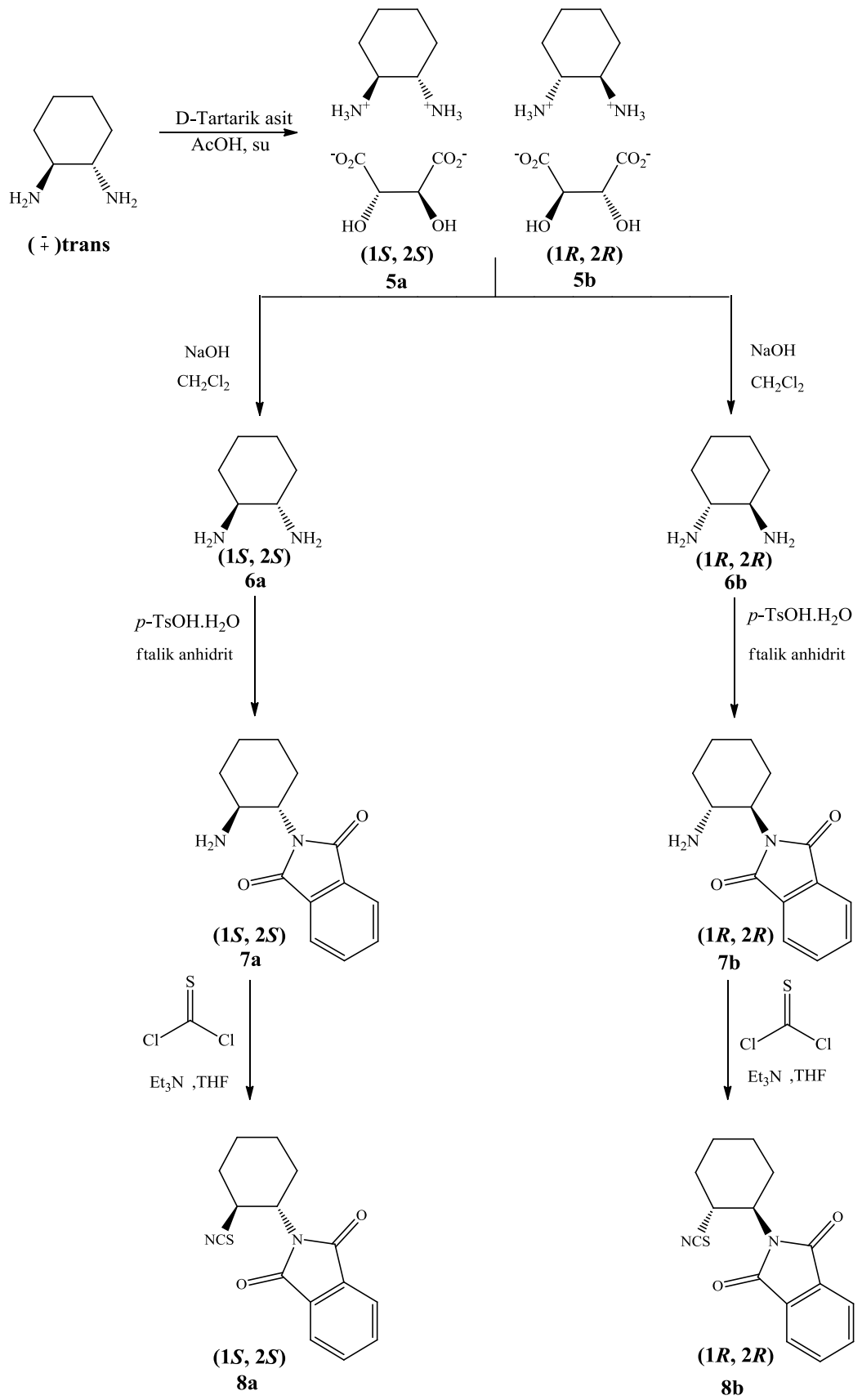
İnert atmosfer sağlamak için kullanılan N₂ t¼p¼ OTOJEN firmasından sağlandı. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları kloroformda ç¼z¼lerek Atago AP-100 polarimetre ile ölç¼ld¼. T¼m sulu ç¼zeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazından elde edilen saf su ile hazırlandı. pH ölç¼mleri ise Orion 2 Star pH Benchtop digital pH metre ile yapıldı. Brand marka mikro pipetler kullanıldı.

4. DENEYSEL BÖLÜM

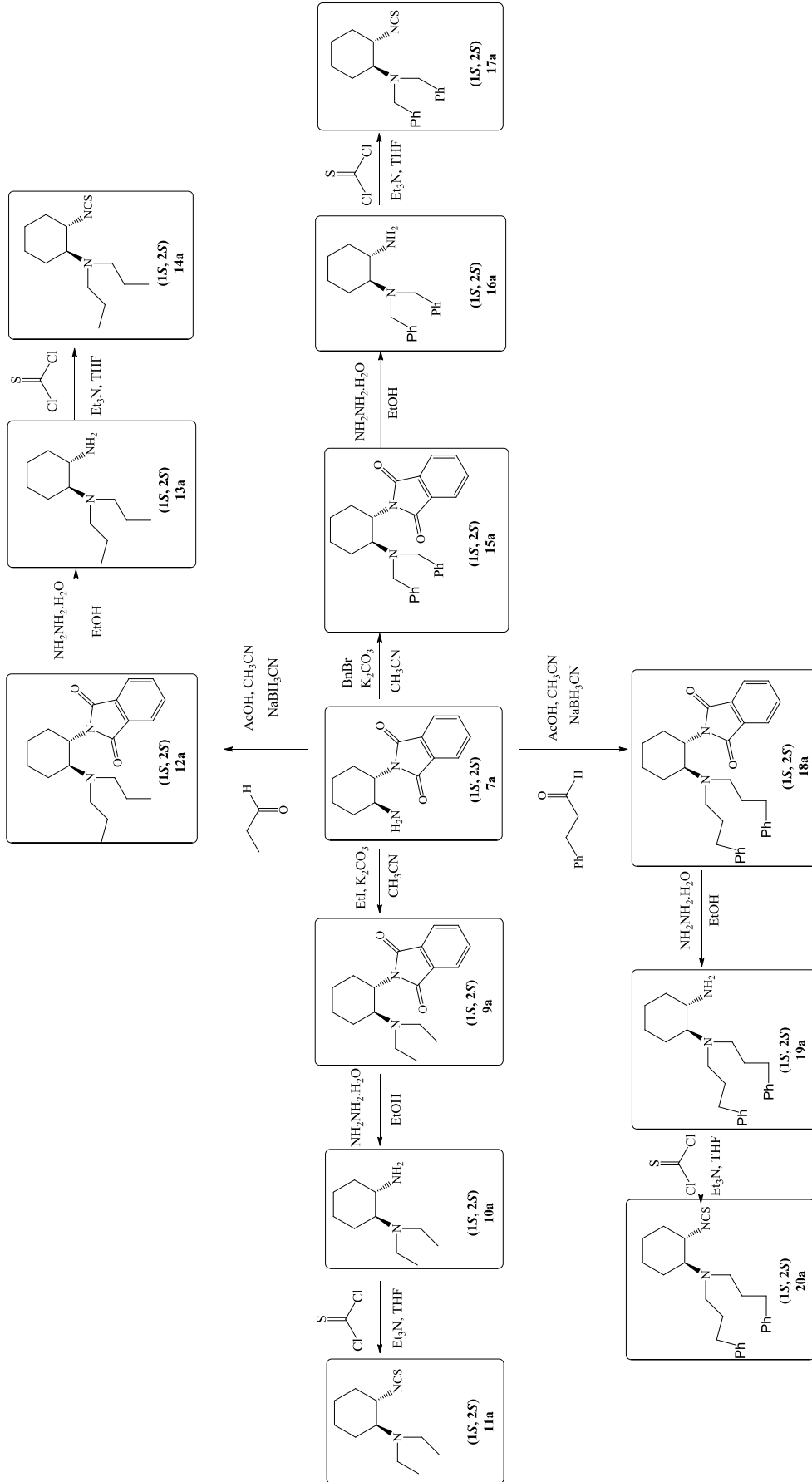
4.1. Sentez çalışmaları



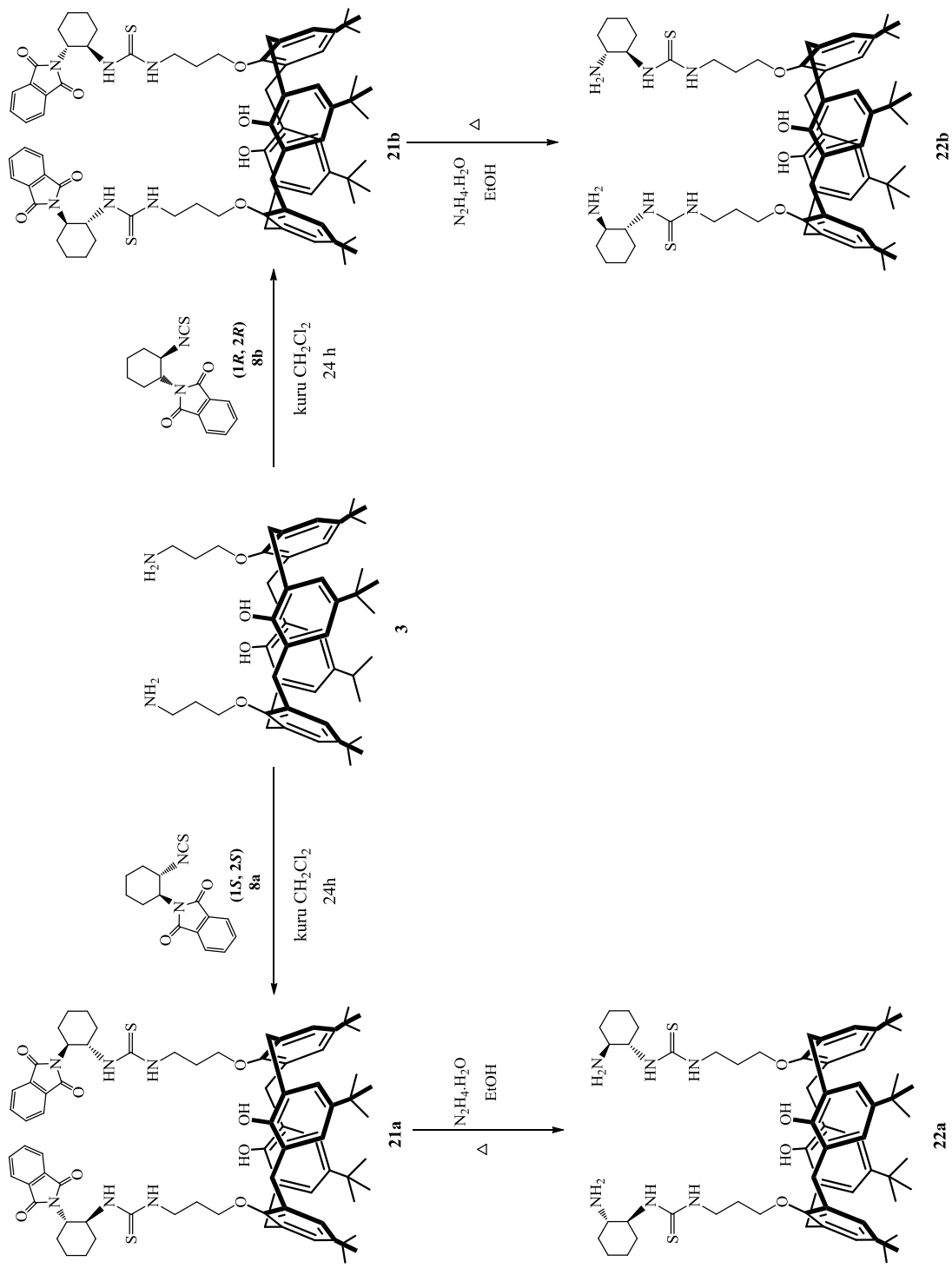
Şekil 4.1. Diamin ve diizotiyosiyanat bağlı kaliks[4]aren başlangıç maddelerinin sentezi



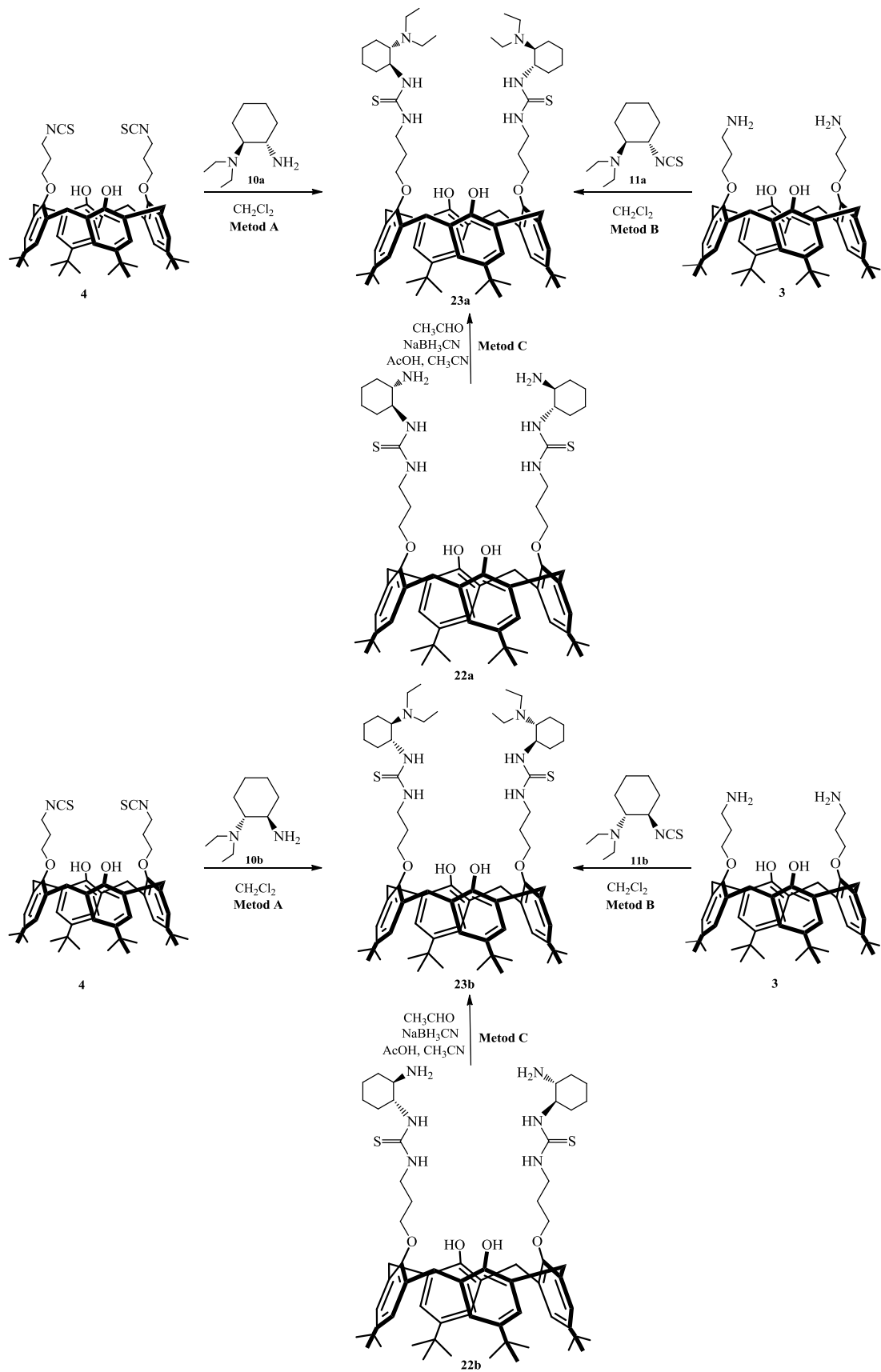
Şekil 4.2. Sikloheksan diamin türevlerinin sentezi



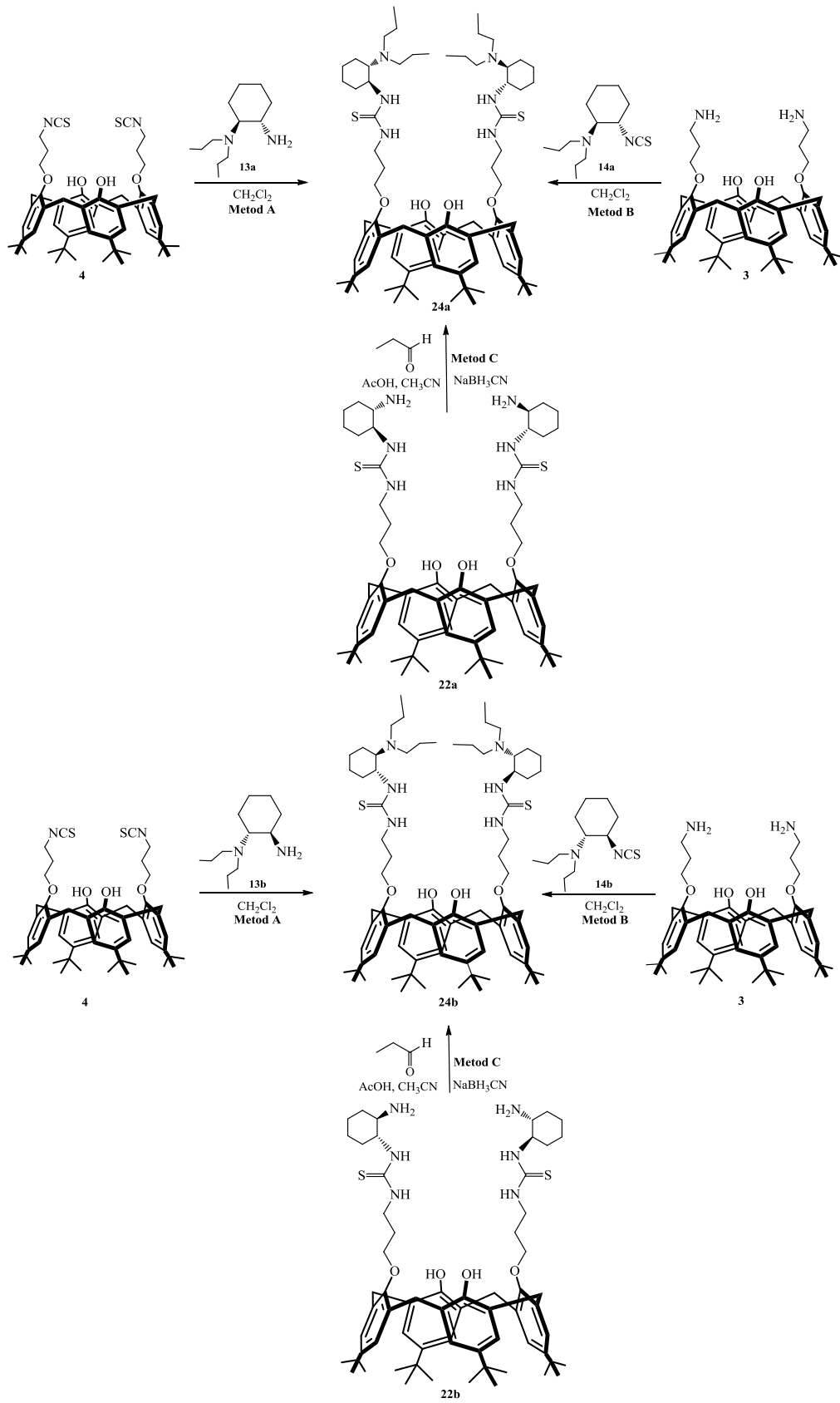
Şekil 4.3. Kiral başlangıç maddelerinin sentezi



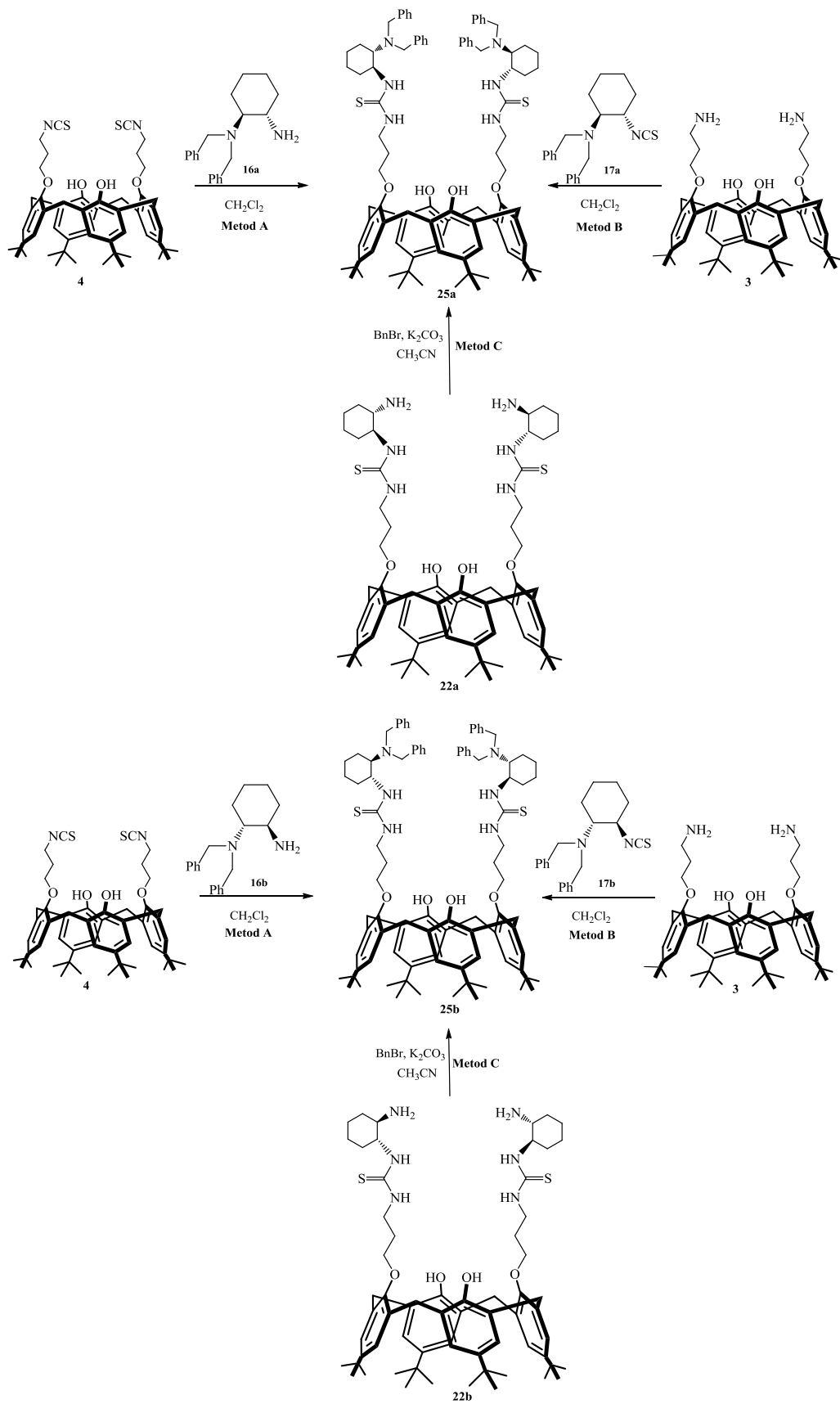
Şekil 4.5. Tiyüre bazı kaliksarenlerin sentezi



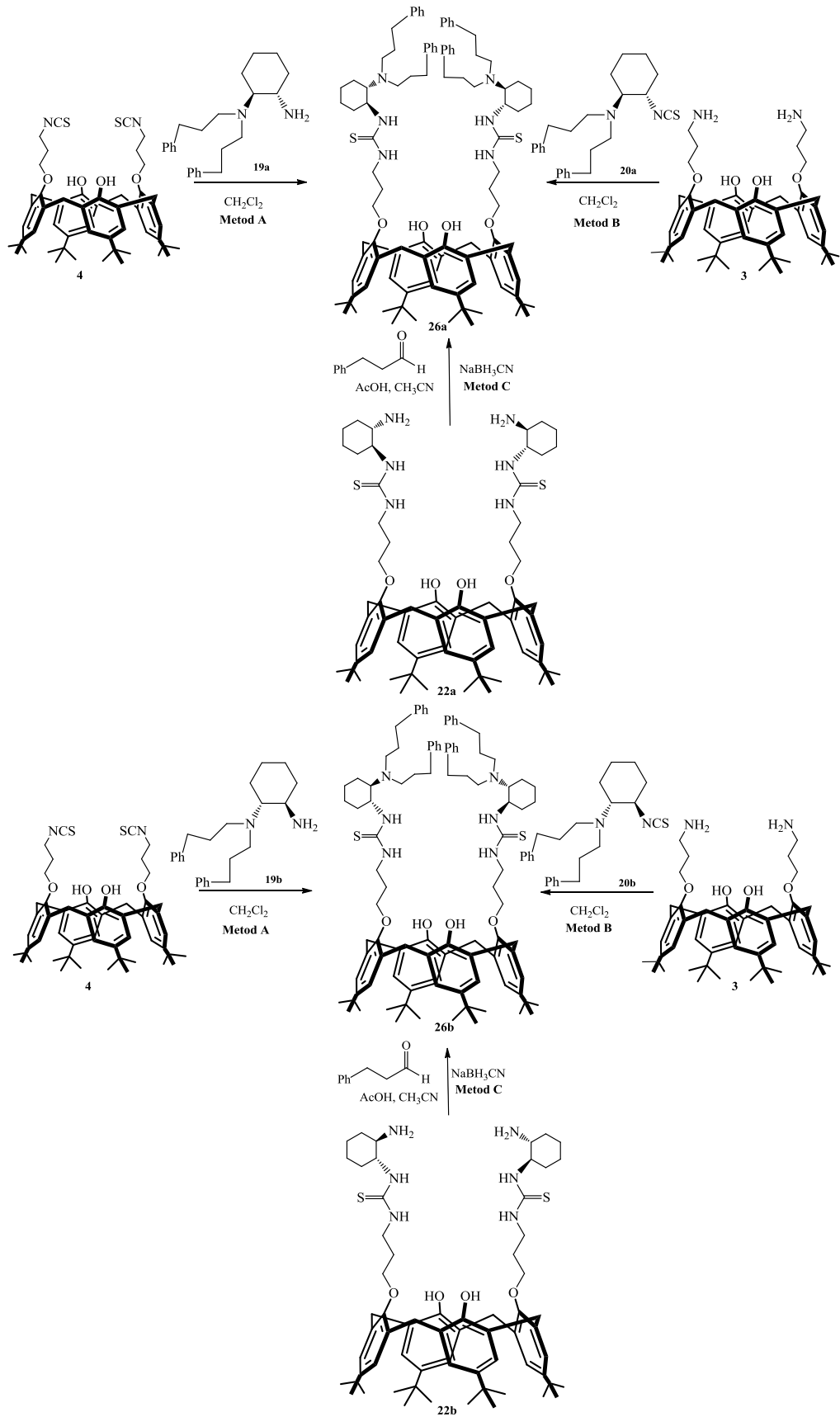
Şekil 4.6. Etil grupları bağlı tiyoure bazlı kaliks[4]aren türevinin sentezi



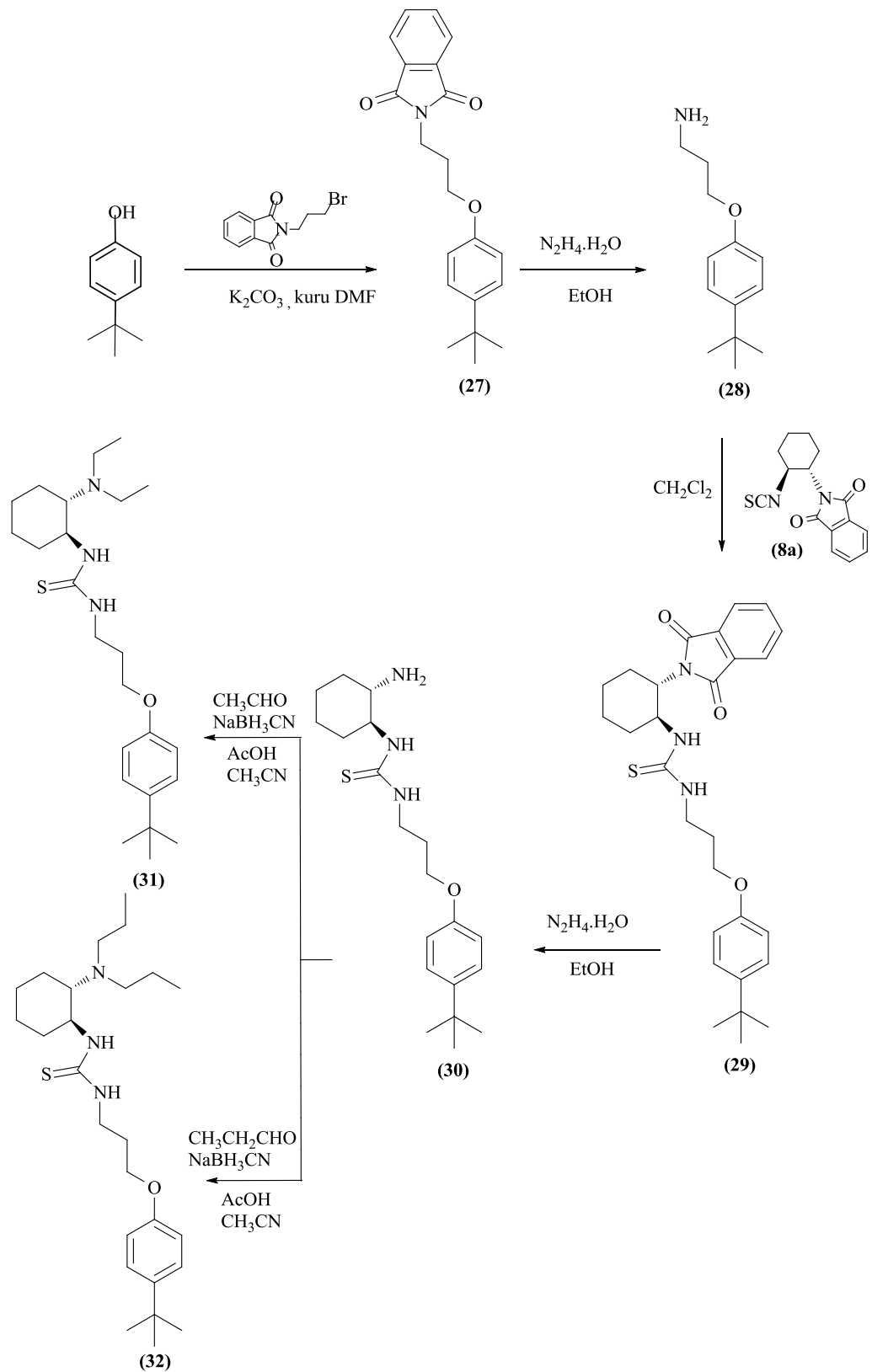
Şekil4.7. Propil grupları bağlı tiyüre bazlı kaliks[4]aren türevinin sentezi



Şekil 4.8. Benzil grupları bağlı tiyüöre bazlı kaliks[4]aren türevinin sentezi

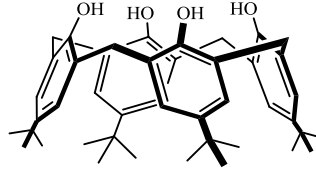


Şekil 4.9. 3-fenil propil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevinin sentezi



Şekil 4.10. Etil ve propil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevlerinin analoglarının sentezi

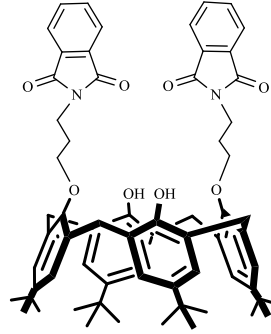
4.1.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)



1 L'lik iki boyunlu bir balona *p-ter*-bütil fenol (100 g, 0.665 mol), NaOH (1.2 g, 0.03 mol) ve %37' lik formaldehit (62.3 mL, 0.83 mol) alındı. Reaksiyon karışımı yağ banyosu içerisinde 110–120°C' de sıcaklık sabit tutularak ve balonun ağzı açık şekilde yaklaşık 2 saat boyunca ısıtıldı. Bu esnada karışım sarı renkli ve viskoz bir hal aldı ve tamamen reçinemsiz şekilde katılaştı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı üzerine 800 mL difenileter ilave edilerek süspanse edildi. N₂ atmosferi altında yaklaşık 120 °C'de ortamdaki suyun tamamen uzaklaşması sağlandı. Su çıkışı tamamlandıktan sonra karışım 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu esnada karışımın rengi kahverengimsi-siyah oldu. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın üzerine 1600 mL etilasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Oluşan bej renkli çökelek süzülüp (2x100 mL) etilasetat ile yıkandı. Sonra (2x100 mL) seyreltik asetik asit (0.1 M) ile yıkanıp asetik asit kokusu gidene kadar üzerinden saf su geçirildi. Son kez yine 100 mL etilasetatla yıkanarak elde edilen bej renkli katı etüvde bir gece kurumaya bırakıldı. Ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek parlak beyaz renkli kristaller şeklinde 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi-kaliks[4]aren (1) elde edildi. Elde edilen maddenin yapısı kaliksarenin standart örnek ile İTK da yan yana yürütülmesi ve literatür (*Gutsche, 1990*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

Verim %62; E.N.: 344°C (Lit. 344-346°C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + CCl₄) δ (ppm): 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH₂Ar), 4.25 (d, 4H, *J* = 13.2 Hz, ArCH₂Ar), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, OH); Anal. Hesapl. C₄₄H₅₆O₄ (648.92 g/mol): C, %81.44; H, %8.69. Bulunan: C, %81.75; H, %8.51. (*Gutsche, 1990*).

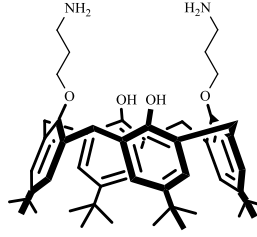
4.1.2. 25,27-Bis(3-izindolin-1,3-dion)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütül)-kaliks[4]aren (2)



500 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında potasyum karbonat (2.34 g, 17 mmol) ve *p*-*ter*-bütül-kaliks[4]aren (1) (10 g, 15.4 mmol) alındı. Üzerine kuru asetonitril (380 mL) ilave edilerek 5 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına getirilerek *N*-(3-bromopropil)-ftalimit (9.1 g, 33.9 mmol) eklendi ve 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı, kalıntıya CHCl₃ (100 mL) eklenerek su ve doymuş NaCl çözeltisi ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen madde MeOH ile çöktürülerek elde edilen beyaz katı açık havada kurumaya bırakıldı. Elde edilen maddenin yapı tayini standart örnek ile İTK da yan yana yürütülerek ve literatür (*Lin, 2008*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

Verim %83; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (s, 18H, *t*-Bu), 1.27 (s, 18H, *t*-Bu), 2.43 (d, 4H, *J* = 7.2 Hz, CH₂CH₂N), 3.31 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArCH₂Ar), 4.09 (m, 8H, CH₂N + OCH₂), 4.30 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArCH₂Ar), 6.77 (s, 4H, ArH), 7.02 (s, 4H, ArH), 7.44 (s, 2H, OH), 7.56-7.60 (m, 4H, ArH), 7.72-7.75 (m, 4H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 29.6, 31.2, 31.9, 32.0, 34.0, 34.1, 35.9, 74.4, 123.3, 125.2, 125.7, 127.9, 132.3, 132.8, 133.9, 141.5, 147.0, 150.0, 151.0, 168.4; Anal. Hesapl. C₆₆H₇₄N₂O₈ (1023.32 g/mol): C, %77.47; H, %7.29; N, %2.74. Bulunan: C, %76.32; H, %7.83; N, %3.21.

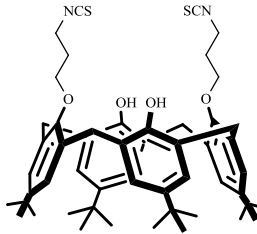
4.1.3. 5,11,17,23-tetra(*ter*-butil)-25,27-bis(3-aminopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (3)



500 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında 25,27-Bis(3-izoindolin-1,3-dion)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (2) (12.66 g, 12.37 mmol), hidrazin hidrat (12.66 mL) ve etanol (250 mL) eklendi. 7 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kloroformda (300 mL) çözüldü ve su (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Ekstrakt, MgSO₄ üzerinden kurutularak çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve kalıntıya hekzan eklenerek (80 mL) katı ürün çöktürüldü. Elde edilen maddenin yapı tayini standart örnek ile İTK da yan yana yürütülerek ve literatür (*Lin, 2008*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

Verim %86; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.90 (s, 18H, *t*-Bu), 1.23 (s, 18H, *t*-Bu), 2.13 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₂), 3.21-3.30 (m, 8H, ArCH₂Ar), 4.07 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H, OCH₂), 4.12 (d, *J* = 13 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 6.75 (s, 4H, ArH), 7.06 (s, 4H, ArH); Anal. Hesapl. C₅₀H₇₀N₂O₄ (763.11 g/mol): C, %78.70; H, %9.25; N, %3.67. Bulunan: C, %77.92; H, %9.11; N, %3.32.

4.1.4. 5,11,17,23-tetra(*ter*-butil)-25,27-bis(3-izotiyosiyanatopropoksi)-26,28-dihidroksikaliks[4]-aren (4)

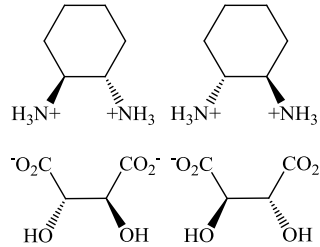


25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında diamino kaliks[4]aren (3) (0.152 g, 0.2 mmol) ve kuru THF (5 mL) alındı. Karışım buz banyosunda bir süre

karıştırıldıktan sonra üzerine trietilamin (0.121 g, 1.2 mmol) ilave edildi ve 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırıldı. Daha sonra karışıma tiyofosgen (0.138 g, 1.2 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 2 saat boyunca buz banyosunda ve ardından 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı flaş kromatografi (EtOAc:Hekzan 1:10) ile saflaştırıldı.

Verim %95; IR: 752, 890, 1338, 1449, 1537, 1646, 2852, 2927, 3060, 3257 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.93 (s, 18H, *t*-Bu), 1.20 (s, 18H, *t*-Bu), 2.27 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 3.30 (d, *J* = 13.0 Hz, 8H, ArCH₂Ar), 4.01 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H, OCH₂), 4.08 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 6.80 (s, 4H, ArH), 6.99 (s, 4H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 30.9, 31.0, 31.6, 31.7, 33.8, 34.0, 41.9, 71.8, 124.9, 125.2, 127.4, 129.7, 131.3, 132.5, 135.5, 141.9, 147.5, 148.8, 150.3; Anal. Hesapl. C₅₂H₆₆N₂O₄S (815.17 g/mol): C, %76.62; H, %8.16; N, %3.44. Bulunan: C, %77.31; H, %9.53; N, %3.23.

4.1.5. (1*S*, 2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (5a) ve (1*R*, 2*R*)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (5b)

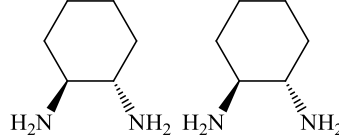


11.26 g, 75.00 mmol D-tartarik asit 40 mL su içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında karıştırıldı. D-tartarik asitin tamamen çözünmesinin ardından üzerine damla damla (±) trans-1,2-sikloheksandiamin (18 mL, 150 mmol) eklendi. İlave esnasında sıcaklığın 70°C'nin üzerine çıkmamasına dikkat edildi. Üzerine damla damla asetik asit (4.5 mL, 78.60 mmol) ilave edildi. Bu aşamada ise karışımın sıcaklığının 90°C'nin üzerine çıkmamasına dikkat edildi. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra 4 saat 5°C'de, ardından 2 saat 0°C'de bekletildi. Oluşan katı vakum altında süzüldü. Soğuk su (0°C, 20 mL) ve metanol (5x10 mL) ile yıkandı ve açık havada kurutuldu. (1*S*, 2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin D-tartarik asit tuzu (beyaz katı) elde

edildi. Süzme işleminden kalan süzöntü ise 0°C'ye soğutulularak üzerine L-tartarik asit (11.26 g, 75.00 mmol) parça parça ilave edildi ve 4 saat boyunca 0°C'de karıştırıldı. Oluşan katı vakum altında süzüldü, soğuk su (0°C, 20 mL) ve metanol (5x10 mL) ile yıkandı ve açık havada kurutuldu. (1*R*, 2*R*) sikloheksan-1,2-diamin L-tartarik asit tuzu (beyaz katı) elde edildi. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Jacobsen, 1994; Sanderson 2008*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**5a**) için; Verim %99; E.N.: 275-276°C; (Lit.: 273°C); (**5b**) için; Verim %92; E.N.: 274-275°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25-1.11 (m, 2H, CH_AH_BCH₂), 1.41-1.27 (m, 2H, CH_AH_BCH₂), 1.72-1.60 (m, 2H, CH_AH_BCHN), 2.04-1.92 (m, 2H, CH_AH_BCHN), 3.22-3.12 (m, 2H, CHNH₃⁺), 4.16 (s, 2H, C(O)₂CHOH); Anal. Hesapl. C₁₀H₂₀N₂O₆ (264.27 g/mol): C, %45.45; H, %7.63; N, %10.60. Bulunan: C, %44.32; H, %7.21; N, %9.98.

4.1.6. (1*S*, 2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin (**6a**) ve (1*R*, 2*R*)-sikloheksan-1,2-diamin (**6b**)

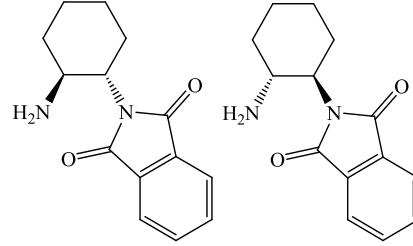


500 mL'lik tek boyunlu bir balona (1*S*, 2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (**5a**) veya (1*R*, 2*R*)-sikloheksan-1,2-diamin 2,3-dihidroksisüksinat tuzu (**5b**) (13.69 g, 51.79 mmol) ve CH₂Cl₂ (140 mL) alınarak oda sıcaklığında karıştırılır. 100 mL'lik bir beherde NaOH (4.97 g, 124.25 mmol), saf su (34.15 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (34.15 mL) karışımı balona damla damla ilave edilerek çözelti 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Balondaki karışım iki faz haline geldikten sonra fazlar birbirinden ayrıldı. Su fazı CH₂Cl₂ (4x40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz, MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı renkli sıvı 0°C'de saklandı. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Gawronski, 2003*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**6a**) için; Verim %98; E.N.: 38–40°C; (Lit.: 39°C); (**6b**) için; Verim %94; E.N.: 39–41°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.09–1.00 (m, 2H, CH₂-sikloheksan),

1.25–1.16 (m, 2H, CH₂-sikloheksan), 1.65–1.60 (m, 2H, CH₂-sikloheksan), 1.79–1.75 (m, 2H, CH₂-sikloheksan), 2.21–2.16 (m, 2H, NCH-sikloheksan); Anal. Hesapl. C₆H₁₄N₂ (114.19 g/mol): C, %63.11; H, %12.36; N, %24.53. Bulunan: C, %62.92; H, %11.93; N, %22.53.

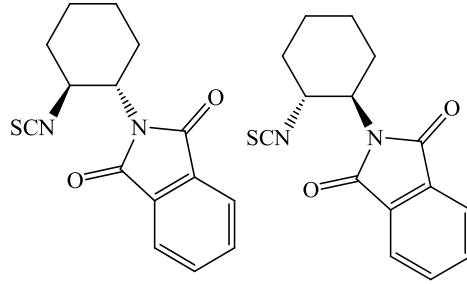
4.1.7. 2-((1*S*, 2*S*)-2-aminosikloheksil)izoindolin-1,3-dion (**7a**) ve 2-((1*R*, 2*R*)-2-aminosikloheksil) izoindolin-1,3-dion (**7b**)



500 mL'lik tek boyunlu bir balona *p*-TsOH.H₂O (8.33 g, 43.79 mmol) ve ksilen (220 mL) alındı ve *p*-TsOH.H₂O içerisindeki hidrat suyu azeotropik destilasyon ile çıkarıldı. Su çıkışı tamamlandıktan sonra balona ftalik anhidrit (6.49 g, 43.79 mmol) ve (1*S*,2*S*)-sikloheksan-1,2-diamin (**6a**) veya (1*R*,2*R*)-sikloheksan-1,2-diamin (**6b**) (5.00 g, 43.79 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra sistem oda sıcaklığına getirildi ve ksilen-hekzan çözücü karışımı ortama ilave edilerek oluşan katı süzüldü. Beyaz katı açık havada kurutuldu. CH₂Cl₂ (110 mL) ve doygun NaHCO₃ çözeltisi (23 mL) ile kuruyan katı balona alındı, oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Karışımda iki faz oluştu. Oluşan fazlar birbirinden ayrılarak MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve süzülerek çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı renkli sıvı 0°C'de saklandı. Elde edilen maddenin yapısı literatür (Gawronski, 2003) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**7a**) için; Verim %83; E.N.: 124-125°C, (Lit.: 123-125°C), [α]_D²⁰ = -79.3 (c 1, CHCl₃), (**7b**) için; Verim %81; E.N.: 121-123°C; [α]_D²⁰ = + 78.1 (c 1, CHCl₃); IR: 713, 829, 842, 1372, 1556, 1642, 1710, 2862, 2937, 3058 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.1–1.5 (m, 5H), 1.7–1.9 (m, 3H), 2.0–2.1 (m, 1H), 2.1–2.3 (m, 1H), 3.42 (dt, *J* = 4.0, 11.0 Hz, 1H), 3.81 (dt, *J* = 4.0, 10.6 Hz, 1H), 7.70–7.75 (m, 1H), 7.80–7.85 (m, 2H); Anal. Hesapl. C₁₄H₁₆N₂O₂ (244.29 g/mol): C, %68.83; H, %6.60; N, %11.47. Bulunan: C, %68.30; H, %5.92; N, %12.56.

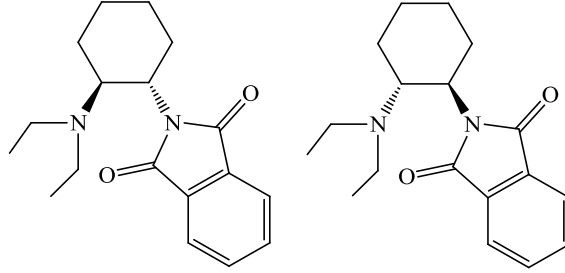
4.1.8. 2-((1S,2S)-2-izotiyosiyanatsikloheksil)izoindolin-1,3-dion (8a) ve 2-((1R,2R)-2-izotiyosiyanatsikloheksil)izoindolin-1,3-dion (8b)



250 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**7a**) veya (**7b**) nolu bileşik (1.428 g, 5.84 mmol) ve kuru THF (24 mL) alındı. Karışım buz banyosunda bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine trietilamin (2.46 mL, 17.52 mmol) ilave edildi ve 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırıldı. Daha sonra karışıma tiyofosgen (0.68 mL, 8.76 mmol) ilave edilerek 2 saat boyunca buz banyosunda ve ardından 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı flaş kromatografi (EtOAc:Hekzan 1:30) ile saflaştırıldı. Elde edilen sarı renkli sıvı 0°C'de saklandı. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Chen, 2010*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**8a**) için; Verim %77; E.N.: 77-80°C, (Lit.: 76-78°C), (**8b**) için; Verim %75; E.N.: 76-77°C; IR: 466, 528, 635, 711, 789, 837, 867, 901, 931, 952, 1002, 1020, 1046, 1067, 1104, 1352, 1372, 1369, 1456, 1466, 1610, 1706, 1718, 1760, 1774, 2080, 2173, 2207, 2866, 2940, 2963, 3460 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36–1.41 (m, 2H), 1.56–1.69 (m, 1H), 1.82–1.86 (m, 3H), 2.09–2.32 (m, 2H), 4.12–4.21 (m, 1H), 4.48–4.57 (m, 1H), 7.73–7.77 (m, 2H), 7.84–7.7.89 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23.9, 24.8, 28.9, 33.6, 54.8, 56.9, 76.6, 123.4, 131.6, 134.2, 168.0; Anal. Hesapl. C₁₅H₁₄N₂O₂S (286.35 g/mol): C, %62.92; H, %4.93; N, %9.78. Bulunan: C, %63.56; H, %4.63; N, %9.56.

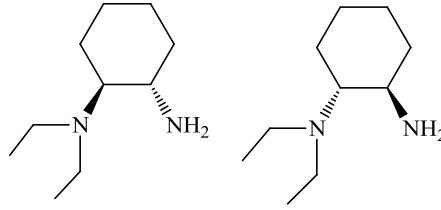
4.1.9. (1*S*, 2*S*)-*N,N*-Dietyl-*N'*-ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (9a**) ve (1*R*, 2*R*)-*N,N*-Dietyl-*N'*-ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (**9b**)**



(**7a**) veya (**7b**) nolu bileşik (1.0 g, 4.1 mmol), EtI (1.34 g, 8.6 mmol) ve K₂CO₃ (1.3 g, 9.4 mmol) 50 mL'lik iki boyunlu bir balonda N₂ atmosferi altında kuru asetonitril (20 mL) içerisinde çözüldü ve geri soğutucu altında 20 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra sistem oda sıcaklığına getirildi ve çözücü vakum altında uçuruldu. Kalan yağimsı sıvı maddeye 20 mL CH₂Cl₂ ve 20 mL su ilave edildi ve ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayrıldı, kalan su fazı CH₂Cl₂(3 x 15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı flaş kromatografi (EtOAc:Hekzan 1:5) ile saflaştırıldı. Elde edilen maddenin yapısı literatür değerleri (*Berkessel, 2006*) ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**9a**) için; Verim %95; E.N.: 134-135°C, (Lit.: 132-134°C), (**9b**) için; Verim %91; E.N.: 132-133°C; IR: 642, 718, 796, 844, 871, 904, 956, 1024, 1087, 1112, 1144, 1255, 1298, 1335, 1376, 1395, 1468, 1614, 1704, 1764, 2813, 2932, 2974, 3456 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.73 (t, *J* = 7.05 Hz, 6H), 1.11-1.39 (m, 3H), 1.75-1.91 (m, 4H), 2.17-2.38 (m, 3H), 2.41-2.50 (m, 2H), 3.27 (dt, *J* = 3.71, 11.57 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 3.71, 11.24 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 14.6, 24.7, 25.5, 25.9, 29.8, 43.0, 52.4, 59.0, 122.8, 132.2, 133.5, 168.8; Anal. Hesapl. C₁₈H₂₄N₂O₂(300.40 g/mol): C, %71.97; H, %8.05; N, %9.33. Bulunan: C, %70.92; H, %9.03; N, %10.41.

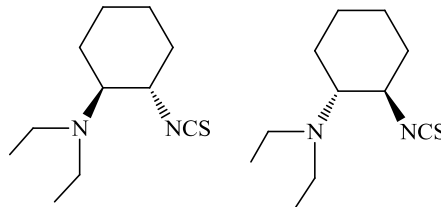
4.1.10. (1S, 2S)-N,N-Dietil-1,2-diaminosikloheksan (10a) ve (1R, 2R)-N,N-Dietil-1,2-diaminosikloheksan (10b)



25 ml' lik 2 boyunlu bir balona azot atmosferi altında (**9a**) veya (**9b**)(0.60 g, 2.02 mmol), hidrazin monohidrat (0.25 g, 5.05 mmol), etanol (8 mL) alındı ve geri soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan sisteme dietil eter eklendi ve ftaloil hidrazidinin tamamen çökmesi sağlandı. Oluşan beyaz katı süzüldü, çözücü vakum altında uzaklaştırılarak yağimsı ürün elde edildi. Elde edilen maddenin yapısı literatür (Luo, 2007) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**10a**) için; Verim %92; $[\alpha]_D^{20} = -111.5$ (c= 1, CHCl₃), (lit $[\alpha]_D^{20} = -112.9$ (c= 1, CHCl₃); (**10b**) için; Verim %93; $[\alpha]_D^{20} = +113.0$ (c= 1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.93-0.98 (m, 3H), 1.45-1.63 (m, 3H), 1.77-1.87 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.36-2.50 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 14.8, 22.9, 24.9, 25.8, 34.9, 43.1, 51.0, 66.1; Anal. Hesapl. C₁₀H₂₂N₂ (170.29 g/mol): C, %70.53; H, %13.02; N, %16.45. Bulunan: C, %70.87; H, %11.98; N, %16.15.

4.1.11. (1S, 2S)-2-izotiyosiyano-N,N-dietilsikloheksanamın (11a) ve (1R, 2R)-2-izotiyosiyano-N,N-dietilsikloheksanamın (11b)

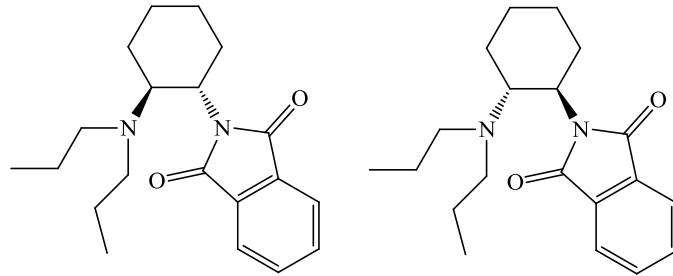


25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**10a**) veya (**10b**) nolu bileşik (0.28 g, 1.4 mmol) ve kuru THF (7 mL) alındı. Karışım buz banyosunda bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine trietilamin (0.85 g, 8.4 mmol) ilave edildi ve 30 dakika

boyunca 0°C'de karıştırıldı. Daha sonra karışıma tiyofosgen (0.97 g, 8.4 mmol) ilave edildi. Karışım 2 saat boyunca buz banyosunda ve ardından 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı flaş kromatografi (EtOAc:Hekzan 1:5) ile saflaştırıldı. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Jacobsen, 2007*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**11a**) için; Verim %83; (**11b**) için; Verim %85; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 0.36-0.52 (m, 4H), 0.71-1.07 (m, 2H), 1.44-1.71 (m, 2H), 1.77-2.09 (m, 2H), 2.98 (dt, *J* = 4, 10.83 Hz, 1H), 3.63 (dt, *J* = 3.5, 10.83 Hz, 1H); Anal. Hesapl. C₁₁H₂₀N₂S (212.35 g/mol): C, %62.22; H,%9.49; N, %13.19. Bulunan: C, %61.15; H, %10.98; N, %11.11.

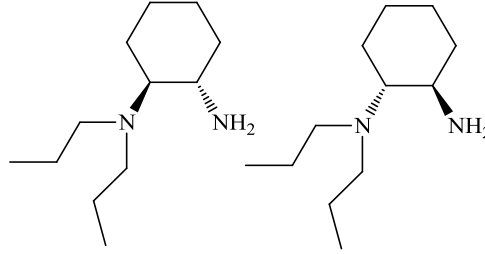
4.1.12. (1*S*, 2*S*)-*N,N*-Dipropil-*N'*-ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (**12a**) ve (1*R*, 2*R*)-*N,N*-Dipropil-*N'*-ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (**12b**)



(**7a**) veya (**7b**) nolu bileşik (1 g 4.09 mmol), 50 mL'lik iki boyunlu bir balonda N₂ atmosferi altında kuru asetonitril (20 mL) içerisinde çözüldü. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılan karışıma formaldehit (0.54 g, 9.29 mmol) ilave edildi. Karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı ve üzerine sodyumsiyanoborhidrür (0.056 g, 26.86 mmol) eklendi. 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (3.9 mL, 8.18 mmol) eklendi. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra % 2 CH₃OH-CHCl₃ (50 mL) ile seyreltilen reaksiyon karışımı 1 N NaOH çözeltisi (3 x 40 mL) ile yıkandı. Su fazı CHCl₃ (2 x 40 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı flaş kromatografi (CHCl₃:Hekzan 1:7) ile saflaştırıldı. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Barbas III, 2009*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**12a**) için; Verim %72; (**12b**) için; Verim %70; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.39-1.56 (m, 4H), 1.71-1.76 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 5.03-5.07 (dt, $J = 2.79, 12.83$ Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.41-7.57 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 17.9, 22.1, 25.8, 29.9, 36.7, 51.4, 52.1, 57.6, 59.9, 60.0, 122.5, 122.8, 133.4, 168.8; Anal. Hesapl. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (328.45 g/mol): C, %73.14; H%8.59; N, %8.53. Bulunan: C, %71.95; H, %9.12; N, %9.32.

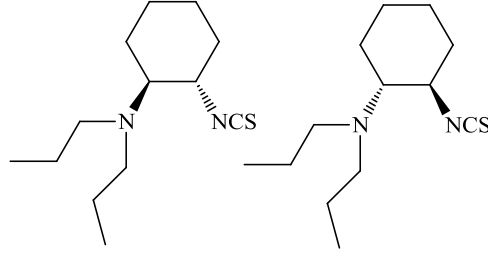
4.1.13. (1S, 2S)-*N,N*-Dipropil-1,2-diaminosikloheksan (**13a**) ve (1R, 2R)-*N,N*-Dipropil-1,2-diaminosikloheksan (**13b**)



25 ml' lik 2 boyunlu bir balona azot atmosferi altında (**12a**) veya (**12b**) (0.66 g, 2.02 mmol), hidrazin monohidrat (0.25 g, 5.05 mmol) ve etanol (8 mL) alınarak geri soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan sisteme dietil eter eklendi ve ftaloil hidrazidinin tamamen çökmesi sağlandı. Oluşan beyaz katı süzildükten sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve yağimsı ürün elde edildi. Elde edilen maddenin yapısı literatür (Luo, 2007) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**13a**) için; Verim %71; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -136.5$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$), (lit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -137.0$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$); (**13b**) için; Verim %74; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +135.0$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.96-1.10 (m, 4H), 1.23-1.38 (m, 4H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.69-1.71 (m, 4H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.17-2.41 (m, 4H), 2.43-2.55 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 11.8, 22.5, 22.8, 25.1, 26.0, 35.1, 51.3, 52.0, 66.9, 76.6, 77.1, 77.5; Anal. Hesapl. $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (198.35 g/mol): C, %72.66; H%13.21; N, %14.12. Bulunan: C, %72.32; H, %14.51; N, %13.59.

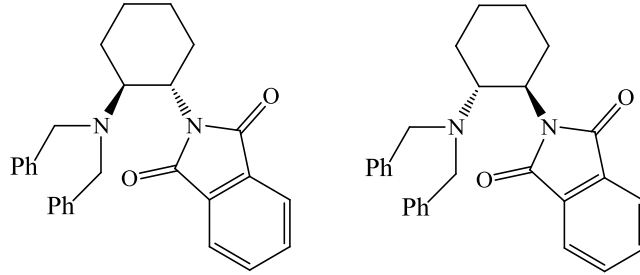
4.1.14. (1S, 2S)-2-izotiyosiyano-N,N-dipropilsikloheksanamın (14a) ve (1R, 2R)-2-izotiyosiyano-N,N-dipropilsikloheksanamın (14b)



25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**13a**) veya (**13b**) nolu bileşik (0.27 g, 1.4 mmol) ve kuru THF (7 mL) alındı. Karışım buz banyosunda bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine trietilamin (0.85 g, 8.4 mmol) ilave edildi ve 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırıldı. Daha sonra karışıma tiyofosgen (0.97 g, 8.4 mmol) ilave edildi. Karışım 2 saat boyunca buz banyosunda ve ardından 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı flaş kromatografi (CHCl₃:Hekzan 1:10) ile saflaştırıldı. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Jacobsen, 2007*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**14a**) için; Verim %73; $[\alpha]_D^{20} = -133.5$ (c= 1, CHCl₃), (lit $[\alpha]_D^{20} = -134.6$ (c= 1, CHCl₃); (**14b**) için; Verim %70; $[\alpha]_D^{20} = +135.0$ (c= 1, CHCl₃); IR: 720, 849, 1078, 1172, 1193, 1307, 1379, 1450, 1463, 2102, 2861, 2936, 2955 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.21-1.10 (m, 4H), 1.51-1.42 (m, 4H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.52 (dt, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.49 (dt, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 12.1, 22.7, 24.8, 25.1, 25.4, 33.9, 52.6, 58.1, 65.1, 130.3; Anal. Hesapl. C₁₃H₂₄N₂S (240.41 g/mol): C, %64.95; H, %10.06; N, %11.65. Bulunan: C, %65.24; H, %9.49; N, %10.95.

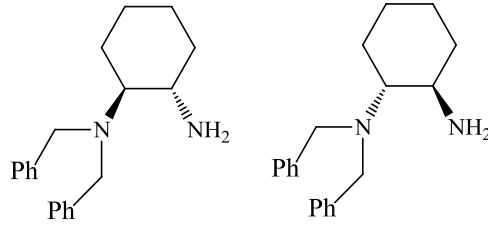
4.1.15. (1S, 2S)-N,N-Dibenzil-N'-ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (15a) ve (1R, 2R)-N,N-Dibenzil-N'-ftaloil-1,2-diaminosikloheksan (15b)



50 mL'lik iki boyunlu bir balonda N₂ atmosferi altında (**7a**) veya (**7b**) nolu bileşik (1.0 g, 4.1 mmol), BnBr (1.47 g, 8.6 mmol) ve K₂CO₃ (1.3 g, 9.4 mmol) kuru asetonitril (20 mL) içerisinde çözülerek geri soğutucu altında 20 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra sistem oda sıcaklığına getirildi ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı sıvı maddeye 20 mL CH₂Cl₂ ve 20 mL su ilave edildi ve organik faz ayrıldı. Kalan su fazı CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı flaş kromatografi (CHCl₃:Hekzan 1:10) ile saflaştırıldı. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Gawronski, 2003*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**15a**) için; Verim %84; E.N.: 121-123°C, (lit 123-127°C); [α]_D²⁰ = - 27.3 (c= 1, CHCl₃), (**15b**) için; Verim %80; E.N.: 122-124°C, [α]_D²⁰ = + 29.0 (c= 1, CHCl₃); IR: 638, 718, 746, 850, 872, 907, 976, 1104, 1019, 1075, 1244, 1358, 1389, 1453, 1468, 1494, 1583, 1600, 1612, 1705, 1765, 2810, 2858, 2935, 3022, 3056, 3083, 3456 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.2–1.4 (m, 3H), 1.7–1.9 (m, 3H), 2.1–2.3 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.31 (dt, *J* = 3.7, 11.7 Hz, 1H), 7.0–7.2 (m, 10H), 7.7–7.9 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 24.3, 25.2, 25.8, 29.5, 51.4, 53.3, 57.7, 122.9, 126.6, 127.9, 128.9, 130.4, 133.6, 139.8, 165.3; Anal. Hesapl. C₂₈H₂₈N₂O₂ (424.54 g/mol): C, %79.22; H, %6.65; N, %6.60. Bulunan: C, %78.85; H, %6.42; N, %6.83.

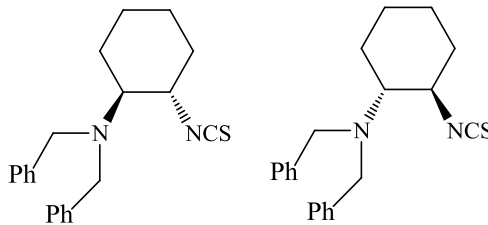
4.1.16. (1S, 2S)-N,N-Dibenzil-1,2-diaminosikloheksan (16a) ve (1R, 2R)-N,N-Dibenzil-1,2-diaminosikloheksan (16b)



25 ml'lik iki boyunlu bir balona azot atmosferi altında (**15a**) veya (**15b**) (0.85 g, 2.02 mmol), hidrazin monohidrat (0.25 g, 5.05 mmol) ve etanol (8 mL) alınarak geri soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan sisteme dietil eter eklendi ve ftaloil hidrazidinin tamamen çökmesi sağlandı. Oluşan beyaz katı süzülerek çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve yağimsı ürün elde edildi. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Gawronski, 2003*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

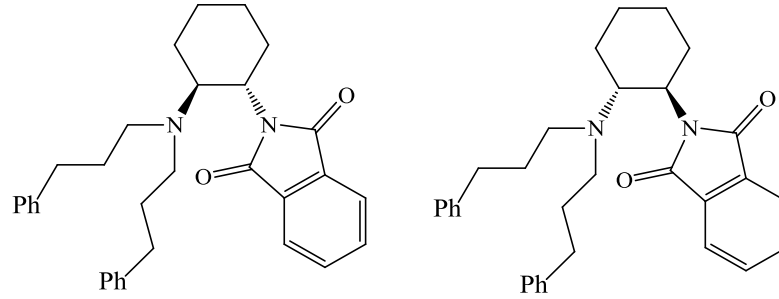
(**16a**) için; Verim %85; $[\alpha]_D^{20} = -45.3$ (c= 1, CHCl₃), (lit $[\alpha]_D^{20} = -42.5$ (c= 0.36, CHCl₃); (**16b**) için; Verim %83; $[\alpha]_D^{20} = +47.2$ (c= 1, CHCl₃); IR: 698, 748, 1452, 1494, 2855, 2928, 3026, 3060 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.8–1.0 (m, 1H), 1.05–1.3 (m, 3H), 1.6–1.7 (m, 3H), 1.7–1.85 (m, 1H), 1.9–2.05 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.68 (dt, *J* = 3.8, 10.4 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 7.2–7.4 (m, 10H); Anal. Hesapl. C₂₀H₂₆N₂ (294.20 g/mol): C, %81.59; H, %8.90; N, %9.51. Bulunan: C, %81.49; H, %8.95; N, %9.56.

4.1.17. (1S, 2S)-2-izotiyosiyano-N,N-dibenzilsikloheksanamın (17a) ve (1R, 2R)-2-izotiyosiyano-N,N-dibenzilsikloheksanamın (17b)



25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**16a**) veya (**16b**) nolu bileşik (0.28 g, 1.4 mmol) ve kuru THF (7 mL) alındı. Karışım buz banyosunda bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine trietilamin (0.85 g, 8.4 mmol) ilave edildi ve 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırıldı. Daha sonra karışıma tiyofosgen (0.97 g, 8.4 mmol) ilave edilerek 2 saat boyunca buz banyosunda ve ardından 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ürün saflaştırılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

4.1.18. 2-((1S,2S)-2-(bis(3-fenilpropil)amino)sikloheksil)izoindolin1,3-dion (18a) ve 2-((1R,2R)-2-(bis(3-fenilpropil)amino)sikloheksil)izoindolin1,3-dion (18b)

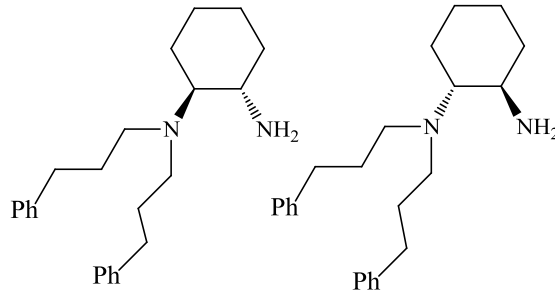


Azot atmosferi altında 250 mL'lik iki boyunlu bir balonda (**7a**) veya (**7b**) nolu bileşik (3.28 g 13.43 mmol), kuru asetonitril (85 mL) içerisinde çözüldü. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılan karışıma 3-fenil propanal (9 g, 67.15 mmol) ilave edildi. Karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı ve üzerine sodyumsiyano borhidür (1.69 g, 26.86 mmol) eklendi. 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (3.9 mL, 67.15 mmol) eklendi ve 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. %2 CH₃OH-CHCl₃ (200 mL) ile seyreltilen reaksiyon karışımı 1 N NaOH çözeltisi (3 x 150 mL) ile yıkandı. Su fazı CHCl₃ (2 x 150 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı flaş kromatografi (CHCl₃:Hekzan 1:10) ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün elde edildi. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Barbas III, 2009*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

(**18a**) için; Verim %58; (**18b**) için; Verim % 65; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.15-1.60 (m, 8H), 1.81-1.89 (m, 3H), 1.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.29-2.46

(m, 10 H), 3.38 (dt, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.19 (dt, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 4H). 7.28-7.32 (m, 4H); Anal. Hesapl. $C_{32}H_{36}N_2O_2$ (480.65 g/mol): C, %79.97; H, %7.55; N, %5.83. Bulunan: C, %78.81; H, %7.34; N, %6.32.

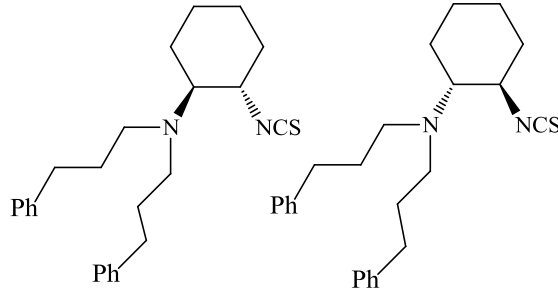
4.1.19. (1*S*,2*S*)-N,N-bis(3-fenilpropil)sikloheksan-1,2-diamin (19a) ve (1*R*,2*R*)-N,N-bis(3-fenilpropil)sikloheksan-1,2-diamin (19b)



25 ml' lik 2 boyunlu bir balona azot atmosferi altında (**18a**) veya (**18b**) (9.6 g, 19.96 mmol), hidrazin monohidrat (0.48 mL) ve etanol (8 mL) alınarak geri soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan sisteme dietil eter eklendi ve ftaloil hidrazidinin tamamen çökmesi sağlandı. Oluşan beyaz katı süzülerek çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve yağimsı ürün elde edildi. Elde edilen maddenin yapısı literatür (*Barbas III, 2009*) değerleri ile karşılaştırılarak doğrulandı.

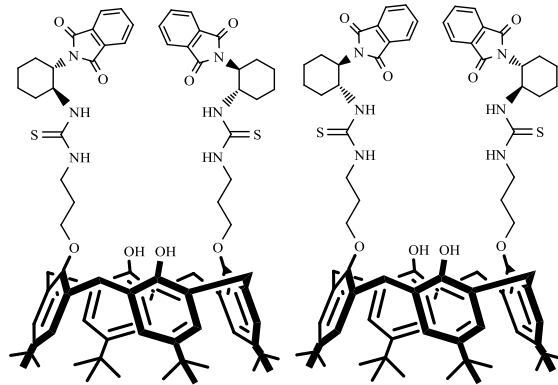
(**19a**) için; Verim %85; (**19b**) için; Verim %74; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 1.04-1.15 (m, 4H), 1.75-1.99 (m, 13 H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 5H), 2.63-2.69 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 7.6$ Hz, 6H), 7.25-7.29 (m, 4H); Anal. Hesapl. $C_{24}H_{34}N_2$ (350.54 g/mol): C, %82.23; H, %9.78; N, %7.99. Bulunan: C, %81.93; H, %9.48; N, %8.59.

4.1.20. (1*S*, 2*S*)-2-izotiyosiyanato-*N,N*-di-3-fenilpropilsikloheksanamın (20a) ve (1*R*, 2*R*)-2-izotiyosiyanato-*N,N*-di-3-fenilpropilsikloheksanamın (20b)



25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**19a**) veya (**19b**) nolu bileşik (0.49 g, 1.4 mmol) ve kuru THF (7 mL) alındı. Karışım buz banyosunda bir süre karıştırıldıktan sonra üzerine trietilamin (0.85 g, 8.4 mmol) ilave edildi ve 30 dakika boyunca 0°C'de karıştırıldı. Daha sonra karışıma tiyofosgen (0.97 g, 8.4 mmol) ilave edildi. Karışım 2 saat boyunca buz banyosunda ve ardından 2 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırılarak elde edilen ürün saflaştırılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

4.1.21. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-(1,3-dioksoizindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (21a) ve 25,27-Bis(3-((1*R*,2*R*)-2-(1,3-dioksoizindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (21b)

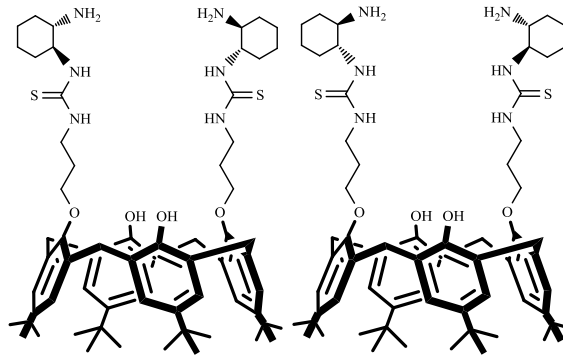


N₂ atmosferi altında 100 mL'lik bir balona (**3**) nolu bileşik (0.877g, 2.30 mmol) alındı. Diğer bir balonda ise (**8a**) veya (**8b**) nolu bileşik (0.657g, 1.15 mmol) kuru CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözülerek (**3**) nolu bileşiğin bulunduğu balona aktarıldı.

Oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün flaş kromatografi ile saflaştırıldı (*Durmaz, 2013*).

(**21a**) için; Verim %85; $[\alpha]_D^{20} = + 2.46$ ($c = 0.8$, CHCl_3), (**21b**) için; Verim %90; $[\alpha]_D^{20} = - 2.74$ ($c = 0.6$, CHCl_3); IR: 717, 871, 1124, 1193, 1361, 1389, 1467, 1484, 1538, 1705, 1768, 2860, 2952, 3339 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.98–0.83 (m, 4H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.06 (s, 18H, *t*-Bu), 1.22–1.11 (m, 4H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.26 (s, 18H, *t*-Bu), 1.75–1.54 (m, 8H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 2.15–1.96 (m, 6H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH} + 2$ x NCHCH_2), 2.53 (bs, 2H, NHCHCH_2), 3.83–3.34 (m, 4H, ArCH_2Ar), 3.84 (bs, 4H, ArCH_2Ar), 4.25–4.04 (m, 8H, 2 x $\text{HNCH}_2\text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{CH}_2$), 6.95 (s, 4H, ArH), 7.08 (s, 4H, ArH), 7.58 (bs, 4H, ftalimit ArH), 7.74 (bs, 4H, ftalimit ArH), 8.28 (bs, 2H, OH), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 25.2, 31.1, 31.6, 32.4, 33.8, 34.1, 53.3, 123.1, 125.4, 125.6, 125.9, 127.9, 131.9, 132.8, 133.8, 147.6, 149.1, 168.8, 212.0; Anal. Hesapl. $\text{C}_{80}\text{H}_{98}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ (1271.80g/mol): C, %75.55; H, %7.77; N, %6.61. Bulunan: C, %73.25; H, %8.02; N, %6.95.

4.1.22. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (22a**) ve 25,27-Bis(3-((1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (**22b**)**

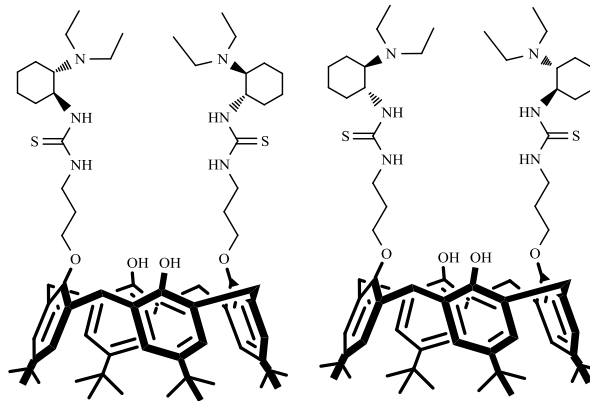


25 mL'lik iki boyunlu bir balona (**21a**) veya (**21b**) nolu bileşik (1.121 g, 0.839 mmol) ve etanol (20 mL) eklendi. Üzerine hidrazin hidrat (1.12 mL) ilave edilerek karışım 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı.

Elde edilen katı CHCl_3 (100 mL) içerisinde çözüldükten sonra su (3 x 30 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (20 mL) ile yıkandı. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutuldu, çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (*Durmaz 2013*).

(**22a**) için; Verim %80; E.N.: 171-173°C, $[\alpha]_D^{20} = + 4.05$ (c 1, CHCl_3), (**22b**) için; Verim %78; E.N.: 172-174°C, $[\alpha]_D^{20} = - 4.94$ (c 0.9, CHCl_3); IR: 1096, 1124, 1195, 1299, 1361, 1484, 1540, 2861, 2930, 2952, 3327 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.01 (s, 18H, *t*-Bu), 1.25–1.03 (m, 8H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 1.26 (s, 18H, *t*-Bu), 1.68–1.50 (m, 4H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 2.04–1.78 (m, 4H, sikloheksan $-\text{CH}_2$), 2.47–2.20 (m, 6H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ + 2 x H_2NCHCH_2), 2.78 (bs, 6H, 2 x NH_2CH + 2 x NHCHCH_2), 3.37 (t, $J = 13.4$ Hz, 4H, 2 x ArCH_2Ar), 4.23–4.00 (m, 12H, 2 x ArCH_2Ar + 2 x OCH_2CH_2 + 2 x HNCH_2CH_2), 6.86 (s, 4H, *ArH*), 7.07 (s, 4H, *ArH*), 7.90 (bs, 2H, *OH*); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 24.8, 29.4, 30.9, 31.6, 32.1, 33.9, 34.0, 55.8, 125.4, 125.5, 125.9, 125.8, 127.6, 132.5, 142.8, 147.5, 149.2, 149.5, 168.8, 179.1; Anal. Hesapl. $\text{C}_{64}\text{H}_{94}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ (1075.60 g/mol): C, %71.47; H, %8.81; N, %7.81. Bulunan: C, %70.17; H, %8.13; N, %8.26.

4.1.23. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-dietilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (23a**) ve 25,27-Bis(3-((1*R*,2*R*)-2-dietilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (**23b**)**



Metot A:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**4**) nolu bileşik (0.1 g, 0.12 mmol) alındı. Başka bir balonda (**10a**) veya (**10b**) nolu bileşik (0.039 g, 0.23 mmol) CH₂Cl₂'de (10 mL) çözülerek deney ortamına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 gün boyunca karıştırıldı ve tepkime İTK ile izlenerek tepkimenin sonlandığı belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Metot B:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**3**) nolu bileşik (0.33 g, 1.45 mmol) alındı. Başka bir balonda (**11a**) veya (**11b**) nolu bileşik (0.18 g, 0.89 mmol) CH₂Cl₂'de (15 mL) çözüldü ve deney ortamına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı. İTK ile izlenerek deneyin sonlandığı belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

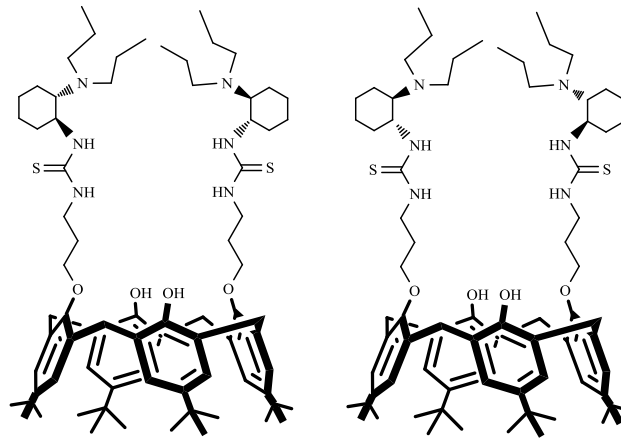
Metot C:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**22a**) veya (**22b**) nolu bileşik (0.1 g 0.093 mmol) ve kuru asetonitril (5 mL) ilave edildi. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılan karışım üzerine asetaldehit (0.020 g, 0.46 mmol) ilave edildi. Karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı ve üzerine sodyumsiyanoborhidrür (0.0122 g, 0.19 mmol) eklendi, 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (0.025 mL) eklendi ve 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Kloroform (150 mL) ve metanol (5 mL) ile seyreltilen reaksiyon karışımı 1 N NaOH çözeltisi (4 x 45 mL) ile yıkandı. Su fazı, CHCl₃ (3 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulmuş çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

(**23a**) için; Metot A: Verim %22; Metot B: Verim %25; Metot C: Verim %73; E.N.: 185-187°C, $[\alpha]_D^{20} = -10.40$ (c= 1, CHCl₃), (**23b**) için; Metot A: Verim %19; Metot B: Verim %21; Metot C: Verim %72; E.N.: 183-185°C, $[\alpha]_D^{20} = +10.60$ (c= 1, CHCl₃), IR: 592, 663, 871, 914, 1026, 1102, 1123, 1147, 1201, 1236, 1261, 1298,

1361, 1391, 1482, 1548, 1650, 2865, 2951, 3166 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.89-1.01 (m, 12H, CH_3), 1.04 (s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.06-1.22 (m, 8H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.24 (s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.35-1.66 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.67-1.82 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.83-2.04 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.18-2.36 (m, 8H, $\text{CH} + -\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.51-2.73 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.35 (t, 4H, $J = 11.6$ Hz, ArCH_2Ar), 3.96-4.27 (m, 12 H, $\text{ArCH}_2\text{Ar} + -\text{CH}_2\text{NH} + -\text{CH}_2\text{O}$), 6.90 (s, 4H, ArH), 7.03 (s, 4H, ArH), 8.05 (bs, 2H, OH), $-\text{NH}$ sinyalleri belirlenemedi; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 14.3, 14.4, 24.1, 24.5, 25.5, 29.2, 29.6, 31.0, 32.0, 32.2, 33.2, 33.8, 34.0, 43.04, 63.5, 125.2, 125.3, 125.4, 125.9, 127.2, 127.6, 132.6, 147.3, 149.1, 149.91; Anal. Hesapl. $\text{C}_{72}\text{H}_{110}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ (1187.83 g/mol): C, %72.80; H,%9.33; N, %7.08. Bulunan: C, %71.27; H, %8.56; N, %8.43.

4.1.24. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-dipropilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (24a) ve 25,27-Bis(3-((1*R*,2*R*)-2-dipropilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (24b)



Metot A:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında (4) nolu bileşik (0.1 g, 0.12 mmol) alındı. Başka bir balonda (13a) veya (13b) nolu bileşik (0.039 g, 0.23 mmol) CH_2Cl_2 'de (10 mL) çözülerek deney ortamına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 gün boyunca karıştırıldı ve tepkime İTK ile izlenerek tepkimenin sonlandığı belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografi ile saflaştırıldı.

Metot B:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**3**) nolu bileşik (0.33 g, 1.45 mmol) alındı. Başka bir balonda (**14a**) veya (**14b**) nolu bileşik (0.21 g, 0.89 mmol) CH₂Cl₂'de (15 mL) çözüldü ve deney ortamına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı. İTK ile izlenerek deneyin sonlandığı belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

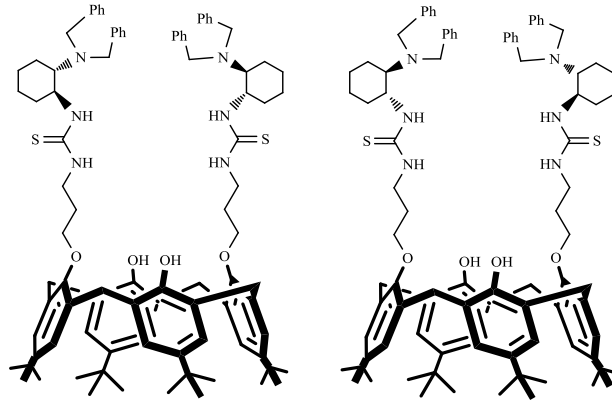
Metot C:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**22a**) veya (**22b**) nolu bileşik (1.484 g 1.38 mmol) ve kuru asetonitril (20 mL) ilave edildi. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılan karışım üzerine propiyonaldehit (0.936 g, 16.13 mmol) ilave edildi. Karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı ve üzerine sodyumsiyanoborhidrür (0.596 g, 9.49 mmol) eklendi, 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (1.792 mL, 18.32 mmol) eklendi ve 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Kloroform (150 mL) ve metanol (5 mL) ile seyreltilen reaksiyon karışımı 1 N NaOH çözeltisi (4 x 45 mL) ile yıkandı. Su fazı, CHCl₃ (3 x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulmuş çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

(**24a**) için; Metot A: Verim %26; Metot B: Verim %28; Metot C: Verim %72; E.N.: 174-176°C, $[\alpha]_D^{20} = -3.54$ (c= 1, CHCl₃), (**24b**) için; Metot A: Verim %24; Metot B: Verim %25; Metot C: Verim %75; E.N.: 175-177°C, $[\alpha]_D^{20} = +3.32$ (c= 1, CHCl₃); IR: 595, 664, 752, 818, 870, 944, 1045, 1094, 1123, 1360, 1539, 1634, 2863, 2929, 2952, 3273 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.78-1.01 (m, 12H, CH₂CH₃), 1.01 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 1.02-1.23 (m, 8H, -CH₂CH₂), 1.24 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 1.36-1.84 (m, 8H, -CH₂CH₂), 1.87-2.15 (m, 4H, -CH₂CH₃), 2.18-2.42 (m, 8H, CH + -CH₂CH₃), 2.43-2.64 (m, 8H, CH₂CH₂N), 2.65-3.21 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 3.34 (t, 4H, J = 10.1 Hz, ArCH₂Ar), 3.74-4.03 (m, 12 H, ArCH₂Ar + -CH₂NH + -CH₂O), 6.67 (s, 4H, ArH), 7.03 (s, 4H, ArH), 7.99 (bs, 2H, OH), -NH sinyalleri belirlenemedi; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 11.5, 11.6, 16.5, 23.7, 24.4, 24.6, 31.0, 31.1, 31.4, 31.6, 33.8, 33.9, 125.1, 125.2, 125.4, 125.6, 132.5, 132.6,

136.1, 141.2, 141.5, 142.04, 146.92, 149.52, 150.4; Anal. Hesapl. $C_{76}H_{118}N_6O_4S_2$ (1243.94 g/mol): C, %73.38; H, %9.56; N, %6.76. Bulunan: C, %72.82; H, %10.23; N, %7.03.

4.1.25. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-dibenzilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (25a) ve 25,27-Bis(3-((1*R*,2*R*)-2-dibenzilaminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (25b)



Metot A:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında (4) nolu bileşik (0.1 g, 0.12 mmol) alındı. Başka bir balonda (16a) veya (16b) nolu bileşik (0.067 g, 0.23 mmol) CH_2Cl_2 'de (10 mL) çözülerek deney ortamına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 gün boyunca karıştırıldı ve tepkime İTK ile izlenerek tepkimenin sonlandığı belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Metot B:

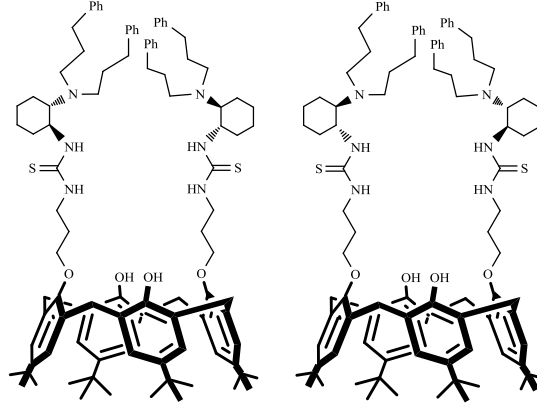
25 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında (3) nolu bileşik (0.33 g, 1.45 mmol) alındı. Başka bir balonda (17a) veya (17b) nolu bileşik (0.3 g, 0.89 mmol) CH_2Cl_2 'de (15 mL) çözüldü ve deney ortamına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı. İTK ile izlenerek deneyin sonlandığı belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Metot C:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (**22a**) veya (**22b**) nolu bileşik (0.5 g, 0.46 mmol), BnBr (0.31 g, 1.86 mmol) ve K₂CO₃ (0.29 g) kuru asetonitril (10 mL) içerisinde çözülerek geri soğutucu altında 20 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra sistem oda sıcaklığına getirildi ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı sıvı maddeye 10 mL CH₂Cl₂ ve 10 mL su ilave edilerek organik faz ayrıldı, kalan su fazı CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografi ile saflaştırıldı.

(**25a**) için; Metot A: Verim %25; Metot B: Verim %27; Metot C: Verim %71; E.N.: 195-197°C, $[\alpha]_D^{20} = +17.40$ (c= 1, CHCl₃), (**25b**) için; Metot A: Verim %26; Metot B: Verim %25; Metot C: Verim %73; E.N.: 196-198°C, $[\alpha]_D^{20} = -17.00$ (c= 1, CHCl₃), IR: 634, 661, 698, 871, 943, 981, 1069, 1104, 1123, 1147, 1195, 1235, 1260, 1302, 1361, 1461, 1483, 1585, 1660, 2864, 2950, 3105 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.85 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 0.93-1.12 (m, 8H, -CH₂CH₂), 1.16 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 1.38-1.75 (m, 4H, -CH₂CH₂), 1.83-2.06 (m, 4H, -CH₂CH₂), 2.07-2.29 (m, 4H, -NCH₂Ar), 2.31-2.62 (m, 8H, CH + -NCH₂Ar), 2.72-3.06 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 3.19 (t, 4H, J = 10.8 Hz, ArCH₂Ar), 3.63-4.33 (m, 12 H, ArCH₂Ar + -CH₂NH + -CH₂O), 6.67 (s, 4H, ArH), 6.92 (s, 8H, ArH), 7.14 (s, 16H, ArH), -NH ve -OH sinyalleri belirlenemedi; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 23.6, 30.9, 31.4, 33.7, 33.8, 61.4, 62.6, 65.2, 125.0, 125.5, 127.7, 128.0, 128.2, 128.3, 128.7, 132.3, 132.4, 141.8, 147.0, 149.9, 150.0, 160.1, 161.4, 161.6; Anal. Hesapl. C₉₂H₁₁₈N₆O₄S₂ (1436.11 g/mol): C, %76.94; H, %8.28; N, %5.85. Bulunan: C, %75.83; H, %9.32; N, %5.01.

4.1.26. 25,27-Bis(3-((1*S*,2*S*)-2-(bis(3-fenilpropil)aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(ter-bütil)-kaliks[4]aren (26a) ve 25,27-Bis(3-((1*R*,2*R*)-2-(bis(3-fenilpropil)aminosikloheksil)tiyoüre)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(ter-bütil)-kaliks[4]aren (26b)



Metot A:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (4) nolu bileşik (0.1 g, 0.12 mmol) alındı. Başka bir balonda (19a) veya (19b) nolu bileşik (0.080 g, 0.23 mmol) CH₂Cl₂'de (10 mL) çözülerek deney ortamına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı ve tepkime İTK ile izlenerek tepkimenin sonlandığı belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Metot B:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (3) nolu bileşik (0.33 g, 1.45 mmol) alındı. Başka bir balonda (20a) veya (20b) nolu bileşik (0.34 g, 0.89 mmol) CH₂Cl₂'de (15 mL) çözüldü ve deney ortamına damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 gün boyunca karıştırıldı. İTK ile izlenerek deneyin sonlandığı belirlendi. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

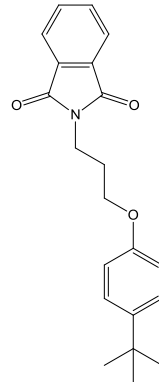
Metot C:

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında (22a) veya (22b) nolu bileşik (0.5 g, 0.46 mmol), 3-fenilpropanal (0.25 g, 1.86 mmol) ve K₂CO₃ (0.29 g) kuru asetonitril (10 mL) içerisinde çözüldü ve geri soğutucu altında 32 saat kaynatıldı.

Reaksiyon tamamlandıktan sonra sistem oda sıcaklığına getirildi ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı sıvı maddeye 10 mL CH₂Cl₂ ve 10 mL su ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayrıldı, kalan su fazına CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutuldu, çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı ve ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

(**26a**) için; Metot A: Verim %23; Metot B: Verim %27; Metot C: Verim %75; E.N.: 119-121°C, $[\alpha]_D^{20} = + 4.00$ (c= 1, CHCl₃), (**26b**) için; Metot A: Verim %22; Metot B: Verim %26; Metot C: Verim %76; E.N.: 116-118°C, $[\alpha]_D^{20} = - 3.94$ (c= 1, CHCl₃), IR: 562, 590, 660, 745, 780, 818, 871, 943, 1045, 1123, 1195, 1298, 1360, 1452, 1483, 1544, 1601, 1667, 2860, 2948, 3266 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.02 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 1.09-1.26 (m, 8H, -CH₂CH₂), 1.29 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 1.45-2.01 (m, 12H, -CH₂CH₂ + CH₂CH₂Ar), 2.11-2.38 (m, 8H, CH₂CH₂Ar), 2.40-2.64 (m, 8H, CH₂CH₂CH₂), 2.65-2.84 (m, 8H, -NCH₂CH₂), 2.90-3.15 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 3.33 (t, 4H, *J* = 14.4 Hz, ArCH₂Ar), 3.66-4.41 (m, 12 H, ArCH₂Ar + -CH₂NH + -CH₂O), 6.74-7.10 (m, 8H, ArH), 7.14-7.40 (m, 20H, ArH), 7.88 (bs, 2H, OH), -NH sinyalleri belirlenemedi; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 24.6, 29.7, 31.0, 31.9, 32.0, 32.4, 33.5, 33.8, 34.4, 36.5, 50.3, 64.5, 65.6, 125.1, 125.6, 125.7, 128.4, 128.8, 129.0, 132.1, 132.6, 136.8, 139.4, 141.6, 142.1, 142.5, 142.7, 147.1, 147.5, 148.8, 149.5, 150.4, 159.9, 161.9; Anal. Hesapl. C₁₀₀H₁₃₄N₆O₄S₂ (1548.33 g/mol): C, %77.57; H, %8.72; N, %5.43. Bulunan: C, %76.32; H, %8.21; N, %6.35.

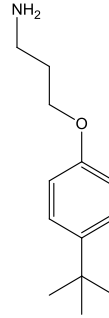
4.1.27. 2-(3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propil)izoindolin-1,3-dion (**27**)



Azot atmosferi altında bulunan bir balona potasyum karbonat (1.38 g, 10 mmol) ve *p-ter*-bütil-fenol (0.90 g, 6 mmol) alındı. Üzerine kuru DMF (10 mL) ilave edildi ve oluşan süspansiyon üzerine *N*-(3-bromopropil)-ftalimit (1.34 g, 5 mmol) eklenerek 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile izlendi, reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Elde edilen karışım üzerine saf su (10 mL) eklenir ve 3 x 5 mL EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen madde flaş kromatografi ile saflaştırıldı.

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

4.1.28. 3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propan-1-amin (**28**)

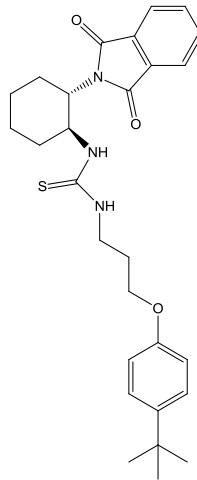


100 mL'lik iki boyunlu bir balona (**27**) nolu bileşik (7.5 g, 22.23 mmol), hidrazin hidrat (7.5 mL, 238.9 mmol) ve etanol (40 mL) konuldu. 4 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile izlendi ve reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Sistem oda sıcaklığına getirildikten sonra elde edilen karışım süzüldü, etanol ile yıkandı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalan madde CH₂Cl₂ içinde

çözüldü. MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı ve flaş kromatografi ile saflaştırıldı.

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

4.1.29. 1-(3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propil)-3-((1*S*,2*S*)-2-(1,3-dioksoizindolin-2-il)sikloheksil)tiyoüre (29)

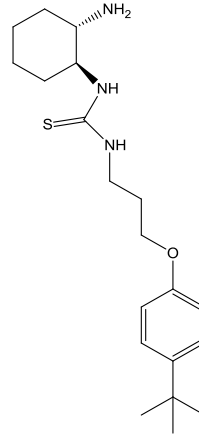


Azot atmosferi altında (**28**) nolu bileşik (0.104g, 0.5 mmol) kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Diğer bir balonda ise (**8a**) nolu bileşik (0.143g, 0.5 mmol) kuru CH₂Cl₂ (15 mL) içerisinde çözüldü ve (**28**) nolu bileşiğin bulunduğu balona alındı. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. İTK ile izlendi ve reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Çözücü uzaklaştırıldı ve flaş kromatografi ile saflaştırıldı.

Sarı sıvı, verim: %87. IR: 639, 1046, 1241, 1390, 1704, 1767, 2864, 2938, 3354 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44-1.34 (m, 2H, sikloheksan -CH₂), 2.02-1.65 (m, 6H, sikloheksan -CH₂), 2.46-2.13 (m, 2H,

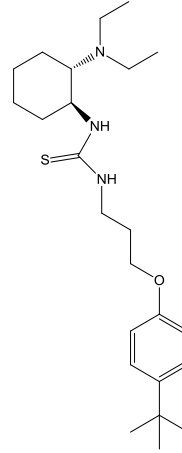
CH₂CH₂CH₂), 3.48-3.29 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.98-3.89 (m, 2H, OCH₂CH₂), 6.00-5.97 (m, 1H, HNCHCH), 6.34-6.22 (m, 1H, NCHCH), 6.87-6.85 (m, 2H, ArH), 7.31-7.28 (m, 2H, ArH), 7.63-7.61 (m, 2H, ArH), 7.74-7.72 (m, 2H, ArH), -NH sinyalleri belirlenememiştir; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 24.4, 25.2, 28.7, 28.9, 31.5, 32.9, 34.1, 54.7, 114.0, 123.2, 126.3, 131.7, 134.0, 143.8, 156.0, 181.5; Anal. Hesapl. C₂₈H₃₅N₃O₃S (493.66): C, %68.12; H, %7.15; N, %8.51. Bulunan: C, %68.18; H, %7.83; N, %8.24.

4.1.30. 1-((1S,2S)-2-aminosikloheksil)-3-(3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propil)tiyoüre (30)



(29) nolu bileşik (1.347 g, 2.73 mmol) etanol (35 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine hidrazin hidrat (1.35 mL, 43.01 mmol) ilave edildi ve karışım 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile izlendi ve reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen katı CHCl₃ içerisinde çözüldü. Su (3 x 15 mL) ve doymuş NaCl çözeltisi (20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve flaş kromatografi ile saflaştırıldı. Elde edilen madde bir sonraki basamakta kullanıldı. Yeşil yağimsı madde, verim: %84.

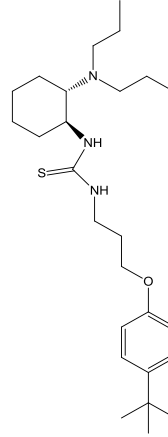
4.1.31. 1-(3-(4-*ter*-bütülfenoksi)propil)-3-((1*S*,2*S*)-2 (dietilamino) sikloheksil) tiyoüre (31)



Azot atmosferi altında (**30**) nolu bileşik (0.04 g, 0.11 mmol), kuru CH₃CN (10 mL) içerisinde çözüldü. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılan karışım üzerine asetaldehit (0.171 g, 3.9 mmol) ilave edildi. Karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı ve üzerine sodyumsiyanoborhidrür (0.049 g, 0.78 mmol) eklendi. 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (0.144 mL, 2.52 mmol) eklendi. 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile izlendi ve reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Kloroform (30 mL) ve metanol (1 mL) ile seyreltilen reaksiyon karışımı 1 N NaOH çözeltisi (4 x 25 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Su fazı CHCl₃ (3 x 20 mL) ile ekstaksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve flaş kromatografi ile saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, verim: %80. IR: 735, 1065, 1242, 1362, 1512, 1608, 2870, 2932, 2959, 3303 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.15-1.40 (m, 12H, sikloheksan-CH₂ + *t*-Bu), 1.70-2.22 (m, 5H, sikloheksan-CH₂), 2.18 (s, 6H, HCN(CH₃)₂), 2.50-2.79 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.81-3.15 (m, 3H, NHCH₂CH₂ + (CH₃)₂NCHCH), 3.22-3.67 (m, 3H, OCH₂CH₂+ SCNHCH), 3.65-3.84 (m, 2H, NCH₂CH₃), 3.90-4.22 (m, 2H, NCH₂CH₃), 6.75-6.87 (m, 2H, ArH), 7.20-7.44 (m, 2H, ArH), -NH sinyalleri belirlenememiştir; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 11.9, 23.5, 23.6, 27.3, 31.5, 31.5, 61.8, 64.7, 113.8, 113.8, 126.1, 126.5, 144.3, 155.6, 159.7; Anal. Hesapl. C₂₄H₄₁N₃OS (419.67): C, %68.69; H, %9.85; N, %14.01. Bulunan: C, %67.30; H, %10.85; N, %14.40.

4.1.32. 1-(3-(4-*ter*-bütilfenoksi)propil)-3-((1*S*,2*S*)-2 (dipropilamino) siklohekzil) tiyoüre (32)



Azot atmosferi altında (**30**) nolu bileşik (0.04 g, 0.11 mmol), kuru CH₃CN (10 mL) içerisinde çözüldü. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılan karışım üzerine propiyonaldehit (0.226 g, 3.9 mmol) ilave edildi. Karışım 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı ve üzerine sodyumsiyanoborhidrür (0.049 g, 0.78 mmol) eklendi. 15 dakika daha karıştırılan karışım üzerine asetik asit (0.144 mL, 2.52 mmol) eklendi. 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile izlenir ve reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Kloroform (30 mL) ve metanol (1 mL) ile seyreltilen reaksiyon karışımı 1 N NaOH çözeltisi (4 x 25 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Su fazı CHCl₃ (3 x 20 mL) ile ekstaksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve flaş kromatografi ile saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, verim: %75. IR: 731, 1036, 1241, 1383, 1512, 1644, 2865, 2948, 3138 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 0.36-0.60 (m, 12H, siklohekzan-CH₂ + *t*-Bu), 0.74-0.94 (m, 11H, siklohekzan-CH₂ + HCN(CH₃)₂), 1.00-1.29 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.31-1.53 (m, 3H, NHCH₂CH₂ + (CH₃)₂NCHCH), 1.51-1.75 (m, 3H, OCH₂CH₂+ SCNHCH), 3.10-3.48 (m, 4H, NCH₂CH₃), 3.52-3.70 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₃), 6.39-6.60 (m, 2H, ArH), 6.61-7.05 (m, 2H, ArH), -NH sinyalleri belirlenememiştir; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10.6, 11.3, 24.2, 24.2, 24.3, 28.6, 31.5, 32.4, 34.1, 38.5, 113.9, 120.3, 143.7, 156.2; Anal. Hesapl. C₂₆H₄₅N₃OS (447.72): C, %69.91; H, %10.13; N, %9.41. Bulunan: C, %68.32; H, %10.05; N, %8.62.

5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

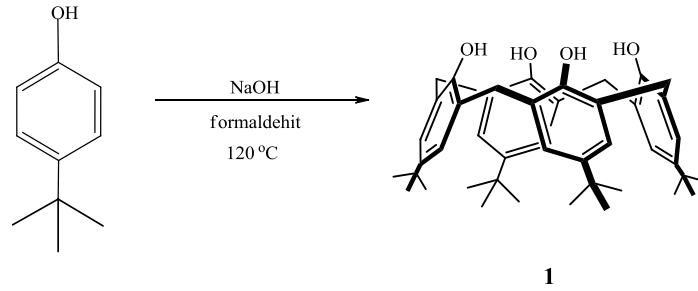
5.1. Çalışmanın Önemi

Kiral bileşikler genel olarak dört farklı strateji ile elde edilebilirler. Kiral yarıлма (optical resolution) ve kiral katalizör (chiral catalyst) kullanımı bunlar arasında önemli yer tutmaktadır. Kiral yarıлма; rasemik bir bileşiğin, ya mikroorganizmalar tarafından sadece bir enantiyomerinin tüketilmesi ya da tek bir enantiyomer içeren bir kimyasal ile etkileştirilerek diastereizomerik tuz haline dönüştürülmesiyle gerçekleştirilir. Kiral katalizör kullanımı ise, son yıllarda araştırmacılar tarafından tercih edilen en etkili yöntemlerden birisi olup; normal şartlarda rasemik karışım şeklinde ürün veren bir tepkimeye etki ederek, ağırlıklı olarak bir stereoisomeri elde etmeye yönelik bir stratejidir.

İlaç endüstrisindeki uygulamaları nedeniyle kiral maddelerin stereoseçici sentezi her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Kiral olmayan bileşiklerden çıkarak kiral bir bileşik elde etme yöntemleri arasında kiral katalizör kullanımı diğer yöntemlere göre bir takım avantajlara sahiptir. Kiral katalizörlerin sentezi ve tepkimelerdeki kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Ülkemizde kiral katalizörlerin sentezi ve uygulamalarına yönelik çalışma sayısı oldukça azdır.

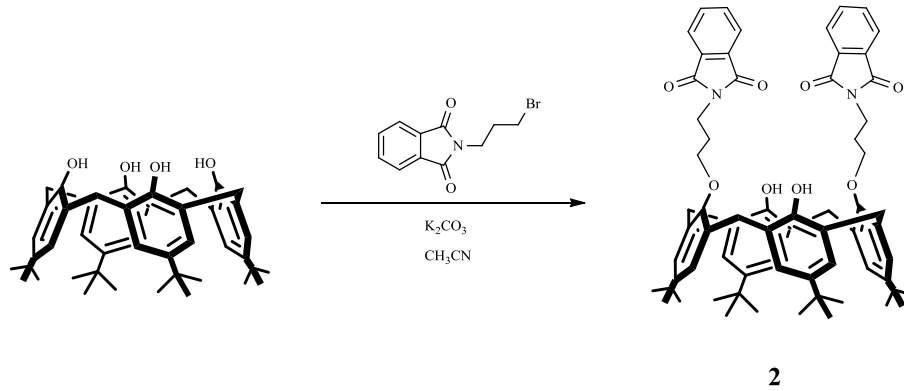
Dünya literatürüne yeni kiral katalizörler kazandırmak ve bu katalizörlerin Michael katılması ve Aldol kondenzasyonunda enantioseçici etkinliğini belirlemek çalışmanın başlıca amacı olmuştur. Bu çalışmada, kiral katalizör kullanılmadığı takdirde ürün oluşumu gözlenmemiştir, gözlenen reaksiyonlarda ise rasemik ürün elde edilmiştir. Ancak kiral katalizör varlığında enantioseçici olarak tepkimenin ilerlediği gözlenmiştir. Böyle bir çalışma dünya çapında kaliksaren bazlı kiral katalizör çalışmalarının ilklerinden biri olacak, kiral katalizör ile ilgili çalışmak isteyen araştırmacılara yeni ufuklar açacaktır.

5.2. Kaliks[4]aren Başlangıç Maddelerinin Sentezi



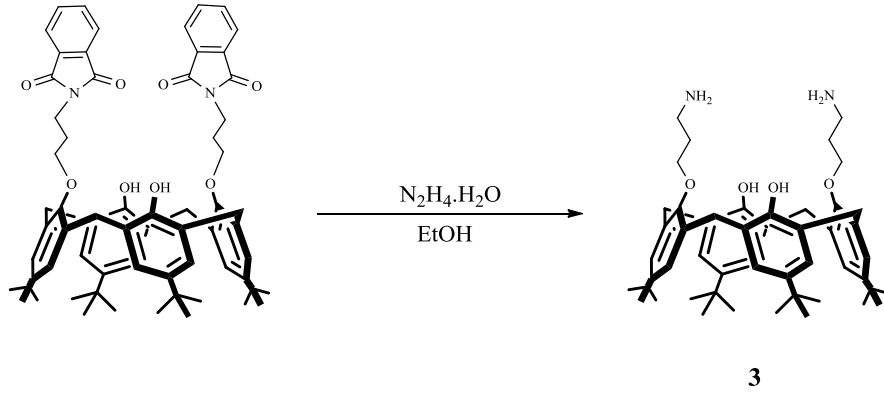
Şekil 5.1. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren sentez şeması

Bu çalışma için gerekli olan başlangıç maddesi *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (1), literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 5.1.).



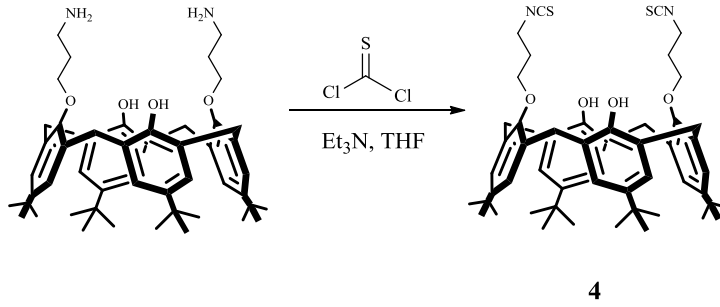
Şekil 5.2. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in N-(3-bromopropil)-ftalimit ile korunması

p-ter-bütilkaliks[4]arenin 1, N-(3-bromopropil)-ftalimit (1/2 oranında) ile K₂CO₃varlığında asetonitril içerisinde geri akışlı destilasyon altında kaynatılması sonucunda *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin *lower rimine* 1,3- konumunda ftalimit grubu bağlanarak 2 nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 5.2.). Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumunu incelediğimizde 7.68-7.53 ppm aralığında ftalimit grubunun aromatik protonlarına ait pikler gözlenmektedir. Ayrıca 4.24 ve 3.24 ppm'de ArCH₂Ar protonlarına ait dublet (*J* = 13.0 Hz) pikler bulunmaktadır ki bu yapıların *koni* konformasyonunda olduğunu kanıtlar.



Şekil 5.3. Diamin *p-ter*-bütilkaliks[4]aren sentez şeması

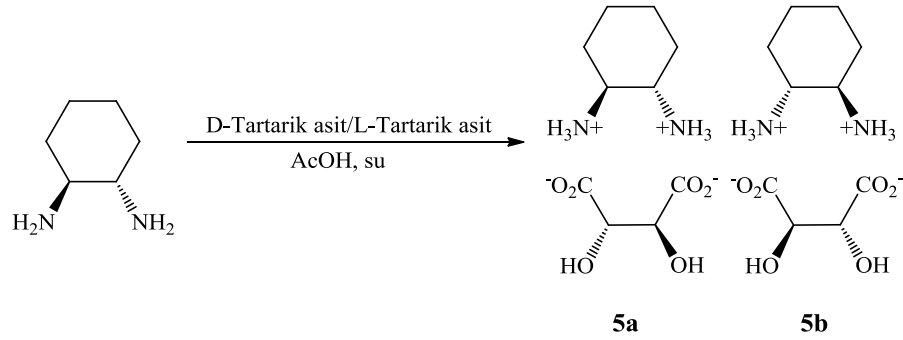
2 nolu bileşiğin hidrazin hidrat varlığında etanol içerisinde geri akışlı destilasyon altında kaynatılması sonucunda koruma gruplarının kaldırılması ile **3** nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 5.3.). Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumunu incelediğimizde 7.68-7.53 ppm aralığında ftalimit grubunun aromatik protonlarına ait piklerin olmadığı gözlenmektedir.



Şekil 5.4. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin tiyoizosiyanat türevinin sentez şeması

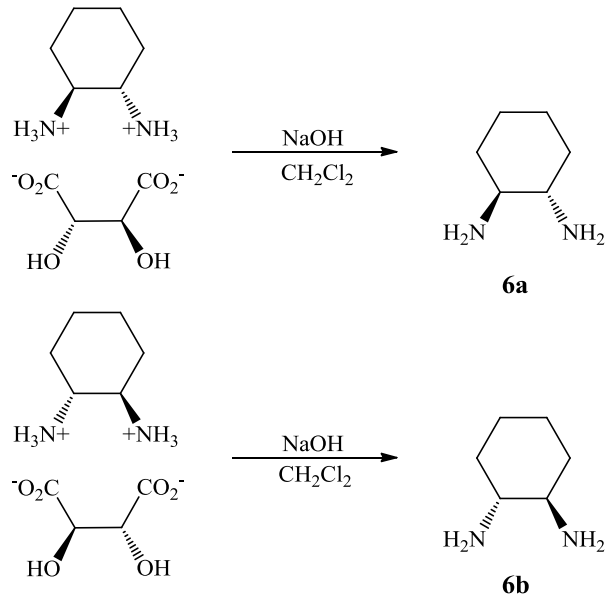
Diamin *p-ter*-bütilkaliks[4]aren **3** THF içerisinde, trietilamin varlığında, tiyofosgen ile reaksiyona sokularak, izotiyosiyanat türevine **4** %95 verimle dönüştürülmüştür (Şekil 5.4.).

5.3. Sikloheksan Diamin Türevlerinin Sentezi



Şekil 5.5. (\pm) *trans*-1,2-sikloheksandiamin'in *R* ve *S* enantiyomerlerine ayrılması

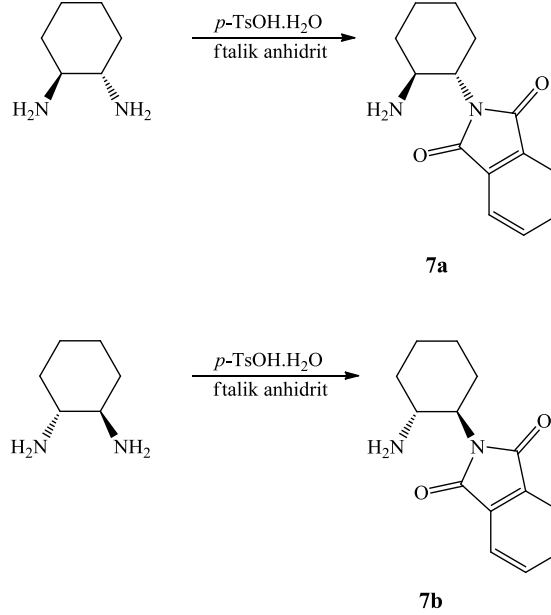
(\pm) *trans*-1,2-sikloheksandiamin, literatüre uygun olarak D- ve L- Tartarik asitler kullanılarak asetik asit varlığında sikloheksandiamin, *R* ve *S* enantiyomerlerine ayrılmıştır **5a/5b** (Şekil 5.5.). Elde edilen maddenin yapısı literatür değerleri ile karşılaştırılarak doğrulanmıştır.



Şekil 5.6. *R* ve *S* enantiyomerlerine ayrılmış olan sikloheksandiaminin tartarat tuzlarından kurtarılması

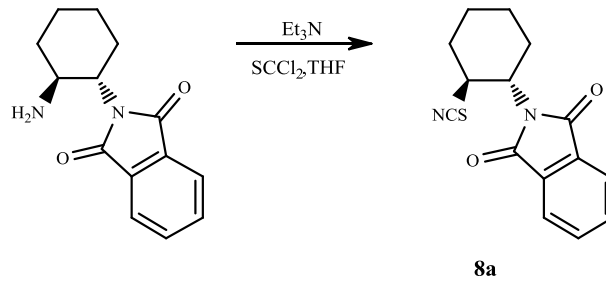
R ve *S* enantiyomerlerine ayrılmış olan sikloheksandiamin **5a/5b** tartarat tuzlarından kurtarılmak amacıyla literatüre uygun olarak doymuş NaOH ve NaCl çözeltileri varlığında CH_2Cl_2 içerisinde muamele edilmiştir. Sonucunda **6a/6b** saf olarak elde

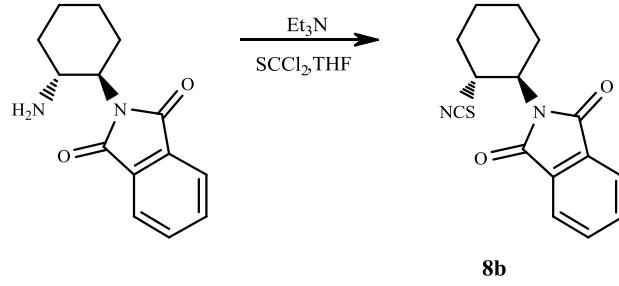
edilmiştir (Şekil 5.6.). Literatürde 39°C olarak kaydedilen erime noktası sentezlenen üründe 38–40°C aralığında bulunarak yapının doğruluğu ispatlanmıştır.



Şekil 5.7. Sikloheksandiaminin tek taraflı korunması

R ve *S* formu saf olarak elde edilen sikloheksandiamin **6a/6b**'in her iki $-\text{NH}_2$ grubundan da bir sonraki basamakta reaksiyona girmemesi amacıyla bir tarafı ftalik anhidrit yardımıyla korunmuştur (Şekil 5.7.). Koruma işlemi için öncelikle *p*-toluensülfonik asit monohidrat yapısındaki su, ksilen içerisinde azeotropik destilasyon yardımıyla çıkarılmıştır. Sonrasında ortama ftalik anhidrit ve **6a/6b** nolu bileşik eklenmiş ve geri akışlı destilasyon altında kaynatılmıştır. Sonuçta **7a/7b** nolu bileşikler sentezlenmiştir.

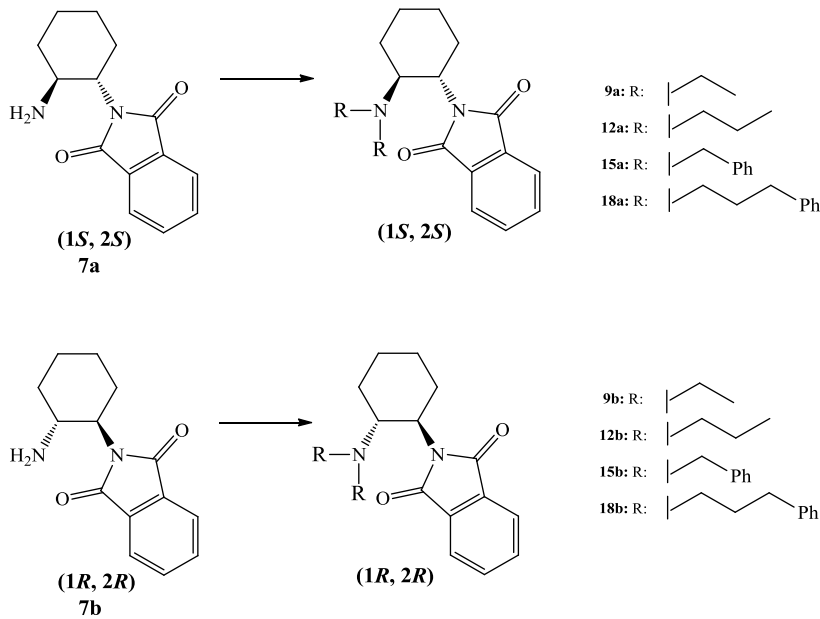




Şekil 5.8. Sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevine dönüştürülmesi

Bir tarafı korunmuş sikloheksandiamin **7a/7b**, trietilamin varlığında, tiyofosgen yardımıyla, THF içerisinde izotiyosiyanat türevine dönüştürülmüştür **8a/8b** (Şekil 5.8.). Türevlerin yapı analizleri uygun metotlarla (FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) gerçekleştirilmiştir.

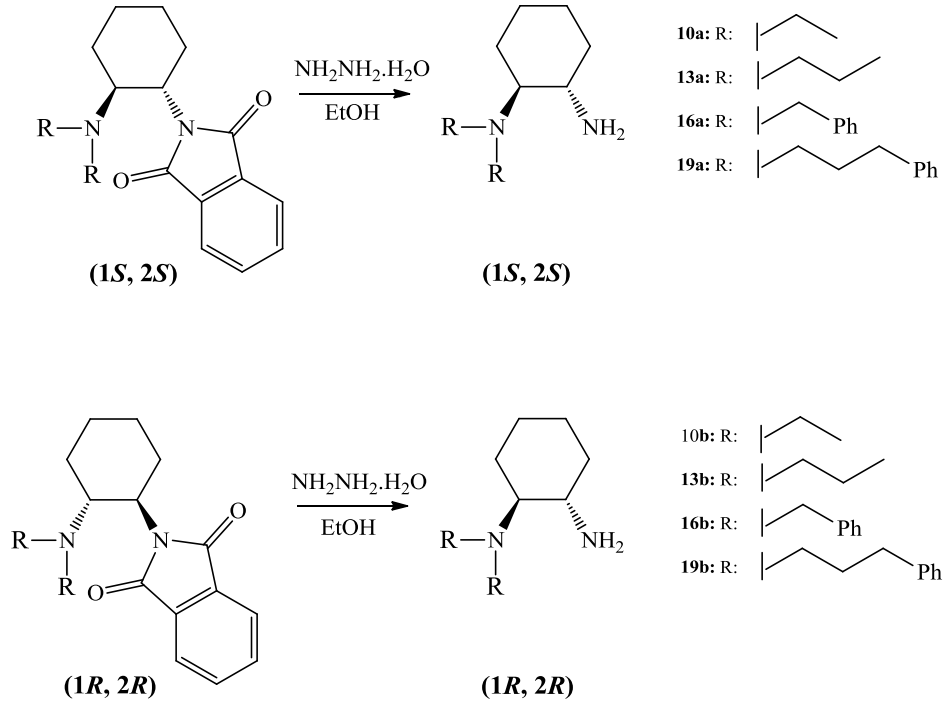
5.4. Kiral başlangıç maddelerinin sentezi



Şekil 5.9. Sikloheksandiamini dört farklı gruba türevlendirme şeması

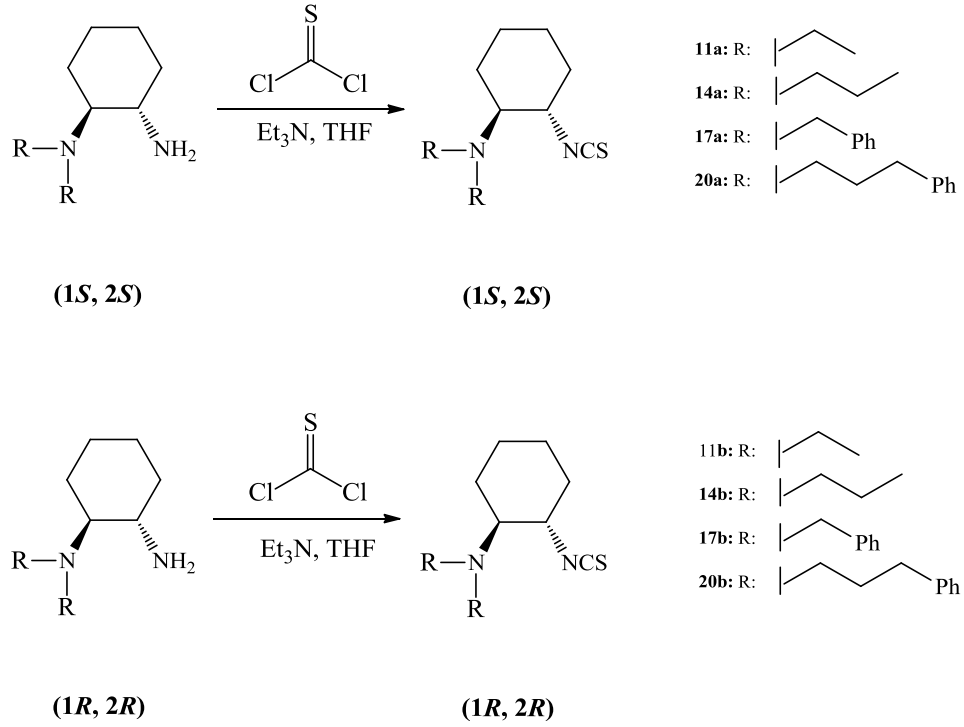
Kiral başlangıç maddelerinin sentezlenebilmesi için **7a/7b** nolu bileşikler türevlendirilmiştir. Bunun için etil ve benzil grubu bağlı başlangıç maddelerini elde etmek amacıyla **7a/7b** nolu bileşikler K_2CO_3 varlığında CH_3CN çözücü

ortamında etil iyodür ve benzil bromür ile reaksiyona sokulmuş ve **9a/9b** nolu bileşikler % 91-95 verimle, **15a/15b** nolu bileşikler % 80-84 verimle elde edilmiştir. **12a/12b** ve **18a/18b** nolu bileşikleri sentezlemek amacıyla ise **7a/7b** nolu bileşiklerin sodyumsiyanoborhidrür varlığında CH₃CN ortamında propiyonaldehit ve 3-fenilpropiyonaldehit ile reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve ürünler % 70-72 ve % 58-65 verimlerle elde edilmiştir (Şekil 5.9.).



Şekil 5.10. Türevlendirilmiş sikloheksandiaminin koruma grubunun kaldırılması

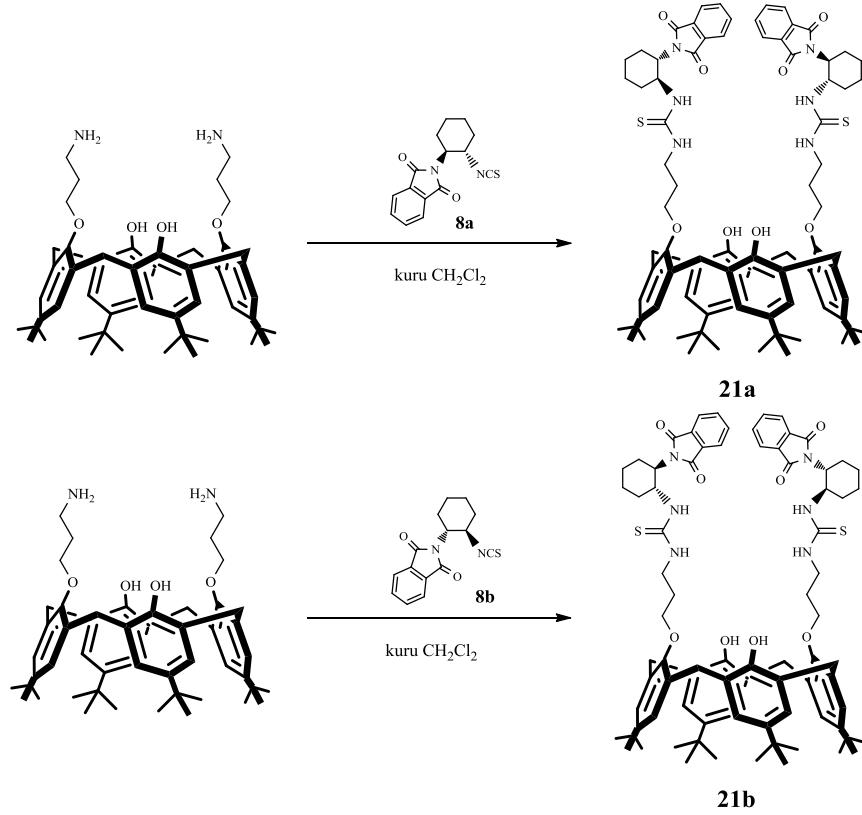
Elde edilen **9a/9b**, **12a/12b**, **15a/15b**, **18a/18b** nolu bileşikler EtOH'lı ortamda NH₂NH₂.H₂O ile reaksiyona sokularak primer amin türevleri olan **10a/10b**, **13a/13b**, **16a/16b**, **19a/19b** nolu bileşikler elde edilmiştir. Türevlerin yapı analizleri uygun metotlarla (FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR) gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.10.). Elde edilen maddelerin yapısı literatür değerleri ile karşılaştırılarak doğrulanmıştır.



Şekil 5.11. Türevlendirilmiş sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevlerine dönüştürülmesi

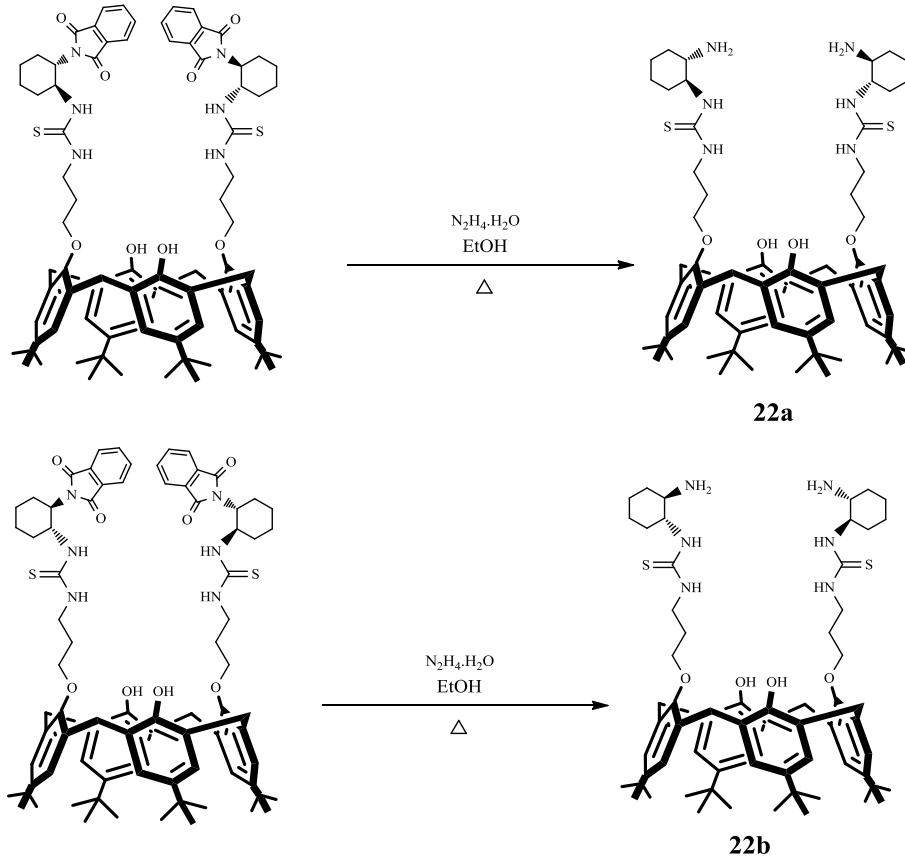
Bir tarafı korunmuş sikloheksandiamin türevleri **10a/10b**, **13a/13b**, **16a/16b**, **19a/19b** nolu bileşikler trietilamin varlığında, tiyofosgen yardımıyla, THF içerisinde izotiyosiyanat türevlerine dönüştürülmüştür (**11a/11b**, **14a/14b**, **17a/17b**, **20a/20b**) (Şekil 5.11.). Türevlerin yapı analizleri uygun metotlarla (FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) gerçekleştirilmiştir. Elde edilen maddelerin yapısı literatür değerleri ile karşılaştırılarak doğrulanmıştır.

5.5. Tiyöre Bazlı Kiral Kaliks[4]arenlerin Sentezi



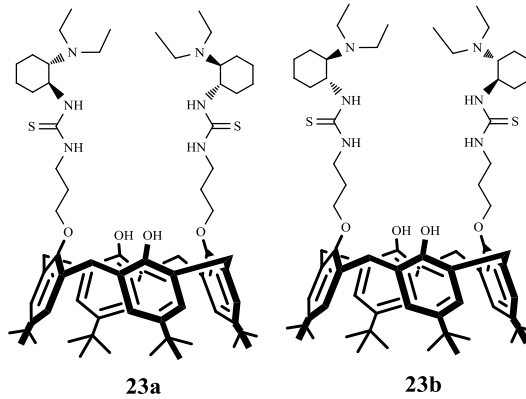
Şekil 5.12. Diamin kaliks[4]aren ile izotiyosiyanat türevlerinin reaksiyonu

Sentezlenen **3** nolu bileşik ve **8a/8b** nolu bileşik CH₂Cl₂ içerisinde reaksiyona sokularak **21a/21b** nolu bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 5.12.). Bu bileşiklerin FT-IR spektrumunda 1768 cm⁻¹'de ftalimit grubuna ait bant ve ¹H NMR spektrumunda δ_H 7.74, 7.58, 7.08 ve 6.95 ppm'de ftalimit ve kaliks[4]aren'in aromatik protonlarına ait pikler gözlenmektedir. Ayrıca 3.82 ile 3.34 ppm arasında ArCH₂Ar protonlarına ait pikler bulunmaktadır ki bu, yapıların koni konformasyonunda olduğunu kanıtlar.



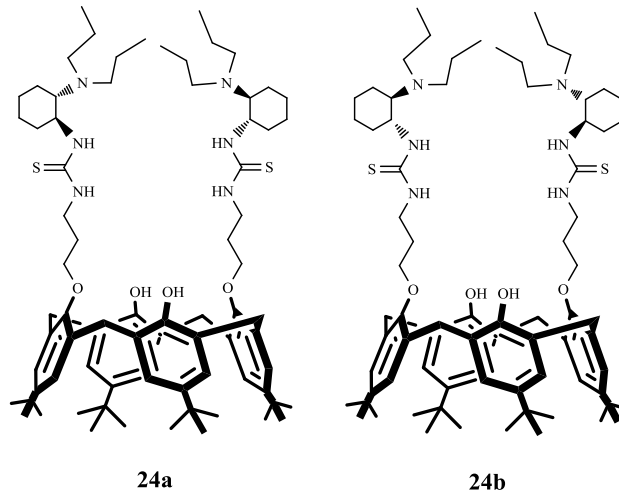
Şekil 5.13. Tiyöre bazlı kirale kaliks[4]aren türevlerinden koruma gruplarının kaldırılması

21a/21b nolu bileşiklerin etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda hidrazin hidrat yardımıyla koruma grupları kaldırılmıştır ve **22a/22b** nolu bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 5.13.). Bu bileşiklerin FT-IR spektrumunda 1768 cm^{-1} 'deki ftalimit grubuna ait bantlarının kaybolduğu ve ^1H NMR spektrumunda δ_{H} 7.07 ve 6.86 ppm'de kaliks[4]aren'in aromatik protonlarına ait pikler gözlenmektedir.



Şekil 5.14. Etil grupları bağlı tiyöre bazlı kaliks[4]aren türevleri

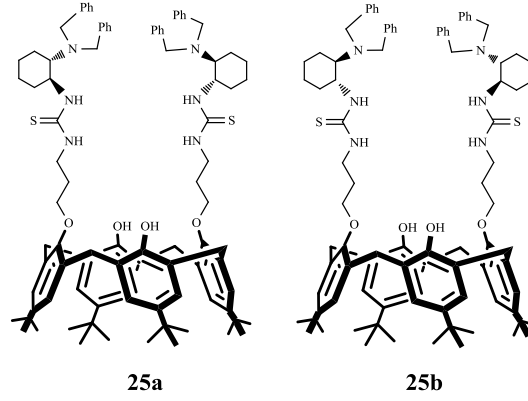
23a/23b nolu etil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevlerinin sentezi için Metot A, Metot B ve Metot C olmak üzere üç farklı metot denemiştir. Metot A’da kaliks[4]arenin izotiyosiyanat türevi **4** ile **10a/10b** nolu kiral başlangıç maddeleri; Metot B’de diamin kaliks[4]aren **3** ile **11a/11b** nolu başlangıç maddeleri oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. Metot C’de ise **22a/22b** nolu bileşikler sodyumsiyanoborhidrür varlığında CH₃CN ortamında asetaldehit ile reaksiyona sokularak ürünler **23a/23b** Metot A için %22-19, Metot B için %25-21 ve Metot C için %70-72 verimlerle elde edilmiştir. Verim değerlerinden de anlaşılacağı gibi Metot A ve Metot B deki verimler oldukça düşüktür bu nedenle üçüncü yol Metot C denenmiştir ve yüksek verimler elde edilmiştir. IR spektrumları incelendiğinde **22a/22b** nolu bileşik için 3327 cm⁻¹civarında primer amin grubuna ait keskin pikler gözlemlenmiştir, etil iyodür ile reaksiyon sonucu oluşan üründe ise **23a/23b** bu keskin pikin kaybolduğu gözlenmiştir. Sentezlenen **23a/23b** nolu bileşiklerin ¹H NMR spektrumunda ise δ_H 0.89-1.01 ppm aralığında N atomuna bağlı metil gruplarının protonlarına ait pikler gözlenmektedir (Şekil 5.14.).



Şekil 5.15. Propil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevleri

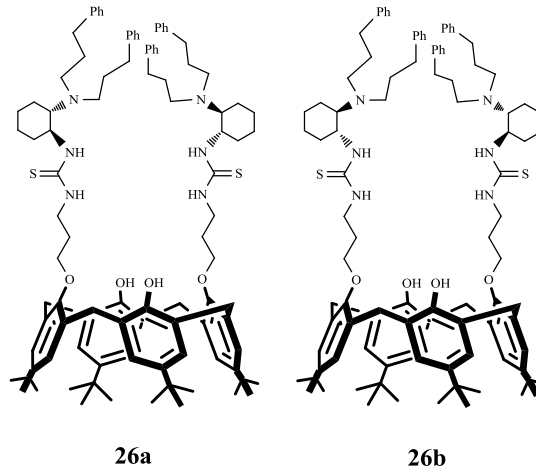
24a/24b nolu propil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevlerinin sentezi için de yine üç farklı metot denemiştir. Metot A’da kaliks[4]arenin izotiyosiyanat türevi **4** ile **13a/13b** nolu kiral başlangıç maddeleri; Metot B’de diamin kaliks[4]aren **3** ile **14a/14b** nolu başlangıç maddeleri oda sıcaklığında CH₂Cl₂ ortamında reaksiyona sokulmuştur. Metot C’de ise **22a/22b** nolu bileşikler sodyumsiyanoborhidrür varlığında CH₃CN ortamında propiyonaldehit ile reaksiyona sokularak ürünler Metot

A için %26-24, Metot B için %28-25 ve Metot C için %72-75 verimlerle elde edilmiştir. Türevlerin yapı analizleri uygun metotlarla (FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) gerçekleştirilmiştir. İnfrared spektroskopisinde $3300\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ civarında pik veren primer amin türevleri **22a/22b** nolu bileşik için 3327 cm^{-1} civarında çıkmıştır. Fakat primer amin türevleri propiyonaldehit ile türevlendirildiği için ürünün **24a/24b** infrared spektroskopisinde bu pikin kaybolduğu gözlenmiştir (Şekil 5.15.).



Şekil 5.16. Benzil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevleri

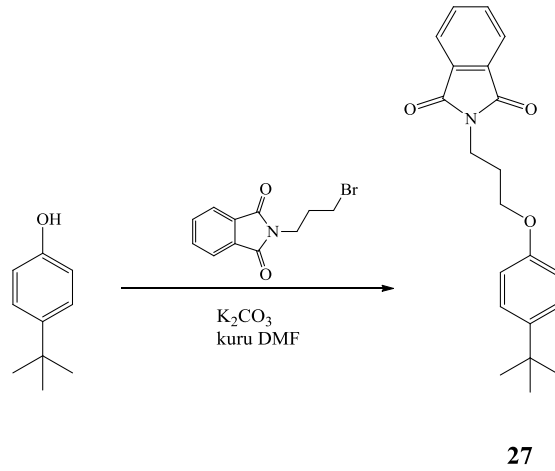
Tiyoüre bazlı kirale kaliks[4]aren türevlerinin **22a/22b**, benzilbromür ile K_2CO_3 varlığında asetonitril içerisinde geri akışlı destilasyon altında kaynatılması sonucunda benzil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevleri **25a/25b** en yüksek verimle elde edilmiştir (verim %71-73). Sentezlenen **25a/25b** nolu bileşiklerin ^1H NMR spektrumunda ise δ_{H} 7.14 ppm'de N atomuna bağlı fenil gruplarının protonlarına ait pikler gözlenmektedir (Şekil 5.16.).



Şekil 5.17. 3-fenilpropil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevleri

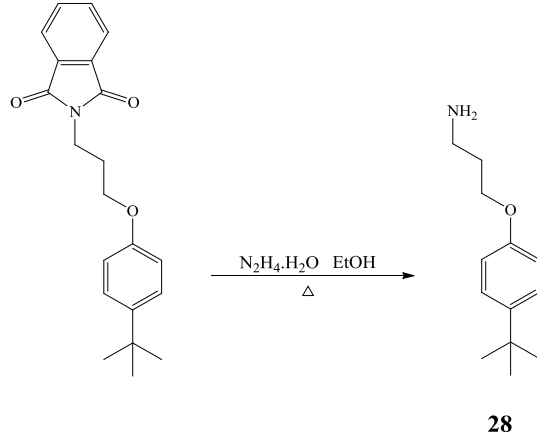
26a/26b nolu 3-fenilpropil grupları bağlı tiyoüre bazlı kaliks[4]aren türevlerinin sentezi için de Metot A, Metot B ve Metot C olmak üzere üç farklı metot denemiştir. Metot A'da kaliks[4]arenin izotiyosiyanat türevi **4** ile **19a/19b** nolu kiral başlangıç maddeleri; Metot B'de diamin kaliks[4]aren **3** ile **20a/20b** nolu başlangıç maddeleri oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. Metot C'de ise **22a/22b** nolu bileşikler sodyumsiyanoborhidrür varlığında CH₃CN ortamında 3-fenilpropiyonaldehit ile reaksiyona sokularak ürünler **26a/26b** Metot A için %23-22, Metot B için %27-26 ve Metot C için %75-76 verimlerle elde edilmiştir. Türevlerin yapı analizleri uygun metotlarla (FT-IR, ¹HNMR, ¹³CNMR) gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin IR spektrumu incelendiğinde 3260 civarında kaliksarenden gelen geniş -OH bandı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda ¹H NMR spektrumunda δ_H 7.88 ppm'de OH gruplarının protonlarına ait broad singlet pik gözlenmektedir (Şekil 5.17.).

5.6. Tiyöüre Bazlı Kiral Aminlerin Sentezi



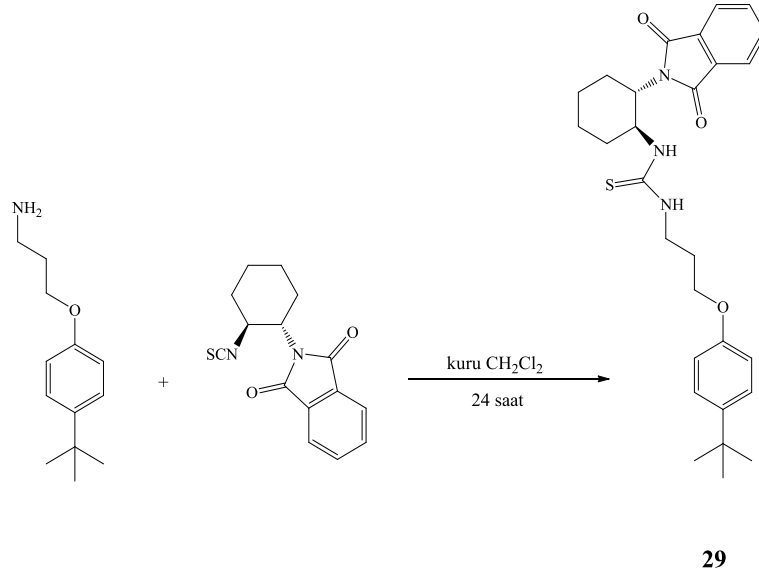
Şekil 5.18. *p-ter*-bütilfenol'ün *N*-(3-bromopropil)-ftalimit ile korunması

p-ter-bütilfenolün *N*-(3-bromopropil)-ftalimitile K₂CO₃ varlığında DMF içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda **27** nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 5.18.). Bu bileşiğin FT-IR spektrumunda 1772 ve 1610 cm⁻¹'de ftalimit grubuna ait bantlar ve ¹H NMR spektrumunda δ_H 7.84-6.75 ppm aralığında aromatik protonlara (8H) ait pikler mevcuttur.



Şekil 5.19. Ftalimit grubunun kaldırılması ile *primer* amin sentezi

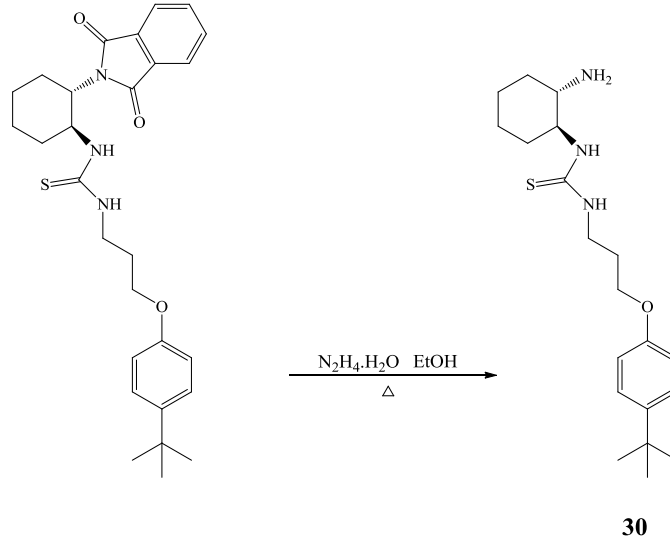
27 nolu bileşiğin hidrazin hidrat varlığında etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda koruma grupları kaldırılmıştır (Şekil 5.19.).Elde edilen **28** nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda 3307 cm^{-1} 'de $-\text{NH}_2$ grubuna ait bantlar ve ^1H NMR spektrumunda δ_{H} 7.31-6.84 ppm aralığında aromatik protonlara (4H) ait pikler mevcuttur. Ayrıca 4.03 ppm 'de OCH_2CH_2 protonları $J = 6.0\text{ Hz}$ ile triplete ayrılmıştır.



Şekil 5.20. *Primer* amin ile izotiyosiyanat türevinin reaksiyonu

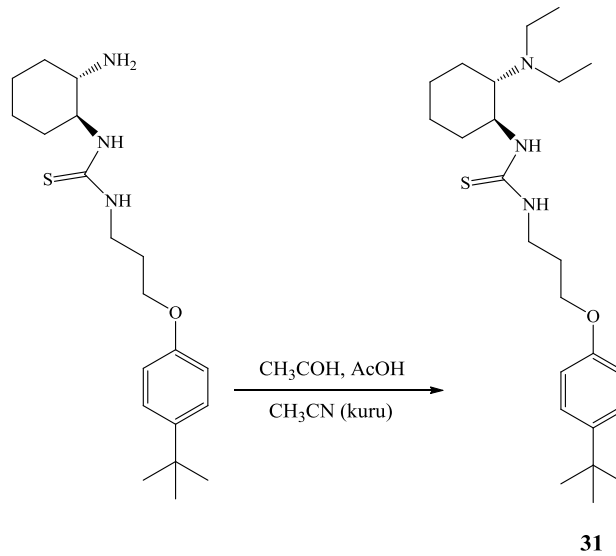
Sentezlenen **28** ve **8a** nolu bileşiğin CH_2Cl_2 içerisinde reaksiyonu sonucunda **29** nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 5.20.). Bu bileşiğin FT-IR spektrumunda 1767 cm^{-1} 'de ftalimit grubuna ait bantlar ve ^1H NMR spektrumunda δ_{H} 7.74-6.85 ppm aralığında

aromatik protonlara (8H) ait pikler gözlenmektedir. Ayrıca 3.98-3.89 ppm aralığında OCH_2CH_2 protonlarına ait pikler gözlenmektedir.



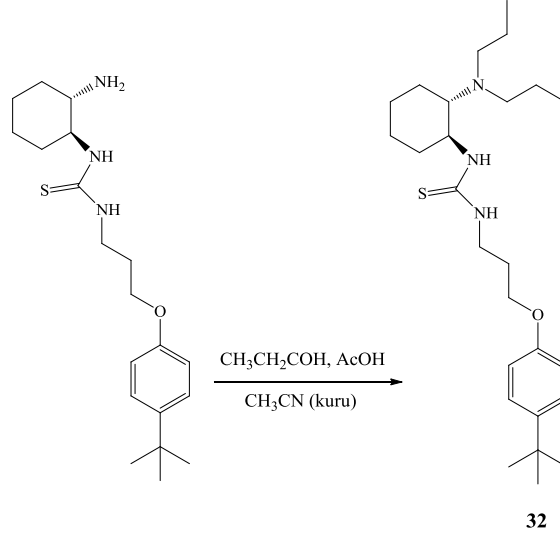
Şekil 5.21. Tiyöre bazlı kiral *primer* amin sentezi

29 nolu bileşiğin hidrazin hidrat yardımıyla etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda koruma grupları kaldırılmıştır ve **30** nolu bileşik sentezlenmiştir (Şekil 5.21.).



Şekil 5.22. Tiyöre bazlı kiral *primer* aminin (**30**) alkilenerek tiyöre bazlı *tersiyer* amine (**31**) dönüştürülmesi

30 nolu bileşik, asetik asit ve sodyumsiyanoborhidrür varlığında, asetaldehit yardımıyla $-NH_2$ grupları kısmından alkilleme ile *tersiyer* bir amine dönüştürülmüştür (Şekil 5.22.). Sentezlenen **31** nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda 1767 cm^{-1} 'deki ftalimit grubuna ait bantların olmadığı ve ^1H NMR spektrumunda δ_{H} 6.75-7.44 ppm aralığında aromatik protonlara (4H) ait pikler gözlenmektedir.



Şekil 5.23. Tiyöre bazlı kiral *primer* aminin (**30**) alkilenerek tiyöre bazlı *tersiyer* amine (**32**) dönüştürülmesi

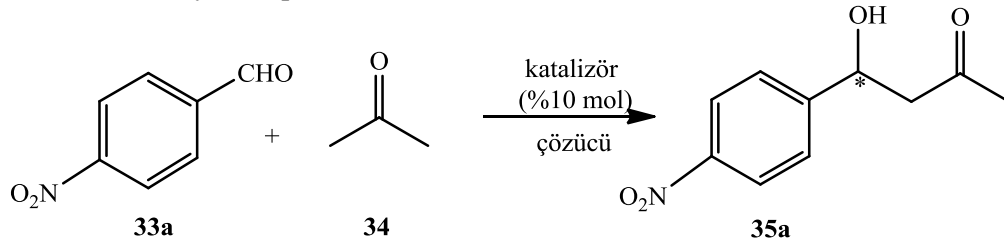
30 nolu bileşik, asetik asit ve sodyumsiyanoborhidrür varlığında, propiyonaldehit ile reaksiyona sokularak %75 verimle **32** nolu *tersiyer* amin türevine dönüştürülmüştür (Şekil 5.23.). Sentezlenen **32** nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda δ_{H} 6.39-7.05 ppm aralığında aromatik protonlara (4H) ait pikler gözlenmektedir.

5.7. Sentezlenen Kiral Katalizörlerin Enantiyoseçici Reaksiyonlarda Kullanımı

Sentezlenen kiral kaliksaren türevlerinin kiral katalizör olarak etkinliği farklı reaksiyon tipleri üzerinde araştırılmıştır. Bunlar; Aldol kondenzasyonu ve Michael katılma tepkimesidir. Aldol kondenzasyonu reaksiyonları literatüre uygun olarak belirlenmiş ve *p*-nitrobenzaldehit ile asetonun reaksiyonunda denemeler gerçekleştirilmiştir. Öncelikle bu reaksiyon için uygun çözücü belirlenmesi amacıyla, Çizelge 5.1.'de verilen çözücüler denenmiş olup, en iyi verim ve enantiyomerik

fazlalığın, çözücünün toluen olduğu ortamda olduğu gözlenmiştir (giriş 2). Çözücü olarak polar çözücüler tercih edildiğinde reaksiyonun hızlı gerçekleştiği fakat enantiyoselektivitenin düştüğü gözlenmiştir (giriş 4, 7 ,10). Nonpolar çözücüler kullanıldığında ise hem enantiyomerik fazlalığın hemde verimin arttığı gözlenmiştir (giriş 2,6,8).

Çizelge 5.1. *p*-nitrobenzaldehit ile asetonun kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki aldol kondenzasyonu tepkimesi



Giriş	Katalizör	Çözücü	Zaman (gün)	T (°C)	Verim (%)	ee (%)
1	23b	CH ₂ Cl ₂	5	25	87	90 (<i>R</i>)
2	23b	Toluen	5	25	90	97 (<i>R</i>)
3	23b	CHCl ₃	4	25	85	84 (<i>R</i>)
4	23b	ClCH ₂ CH ₂ Cl	5	25	84	91 (<i>R</i>)
5	23b	EtOAc	4	25	82	85 (<i>R</i>)
6	23b	CCl ₄	5	25	88	93 (<i>R</i>)
7	23b	CH ₃ CN	3	25	81	72 (<i>R</i>)
8	23b	THF	4	25	84	90 (<i>R</i>)
9	23b	MeOH	3	25	82	88 (<i>R</i>)
10	23b	DMF	3	25	80	87 (<i>R</i>)
11	23b	Toluen	3	0	81	87 (<i>R</i>)
12 ^a	23b	Toluen	4	25	92	96 (<i>R</i>)
13	31	Toluen	6	25	83	75 (<i>R</i>)

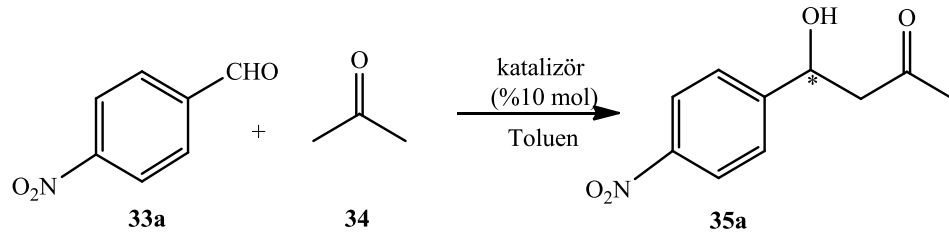
^a %15 mol katalizör eklendi.

Toluen kullanılarak aynı reaksiyon 0°C'de gerçekleştirilmiş, verimin ve enantiyomerik fazlalığın düştüğü gözlenmiştir (giriş 11). Bu durumda reaksiyon için oda sıcaklığının daha uygun bir sıcaklık olduğu kanısına varılmıştır. Reaksiyona katalizör miktarının etkisini incelemek için katalizör miktarı %15 mol olarak artırılmıştır. Deneme sonunda katalizör miktarının arttırılmasının verim ve enantiyomerik fazlalığa olumlu yönde etki etmediği gözlenmiştir (giriş 12).

Reaksiyon için bileşik **31**, katalizör olarak kullanıldığında ise yine verimin ve enantiyomerik fazlalığın düştüğü gözlenmiştir, bu sebeple kaliksarenin enantiyomerik fazlalık üzerinde etkisi kanıtlanmıştır (giriş 13).

Reaksiyonda katkı maddesi (asit, baz vs.) varlığının verim ve enantiyomerik fazlalığa olan etkisini araştırmak amacıyla çizelge 5.2.'de verilen katkı maddeleri reaksiyon ortamına %15 mol oranında eklenmiştir. Ancak çizelgede de görüldüğü gibi eklenen katkı maddelerinden hiçbirinin, verimi veya enantiyomerik fazlalığı yükseltmediği gözlenmiştir. Benzoik asid, AcOH, *p*-TsOH, TFA gibi asitler ilave edildiğinde enantiyomerik fazlalık değerinde çok fazla düşüş olmadığı fakat Et₃N gibi bir baz ilave edildiğinde daha yüksek bir düşüş olduğu gözlenmiştir (giriş 1, 2, 5, 8, 9).

Çizelge 5.2. *p*-nitrobenzaldehit ile asetonun farklı katkı maddeleri varlığında reaksiyonu

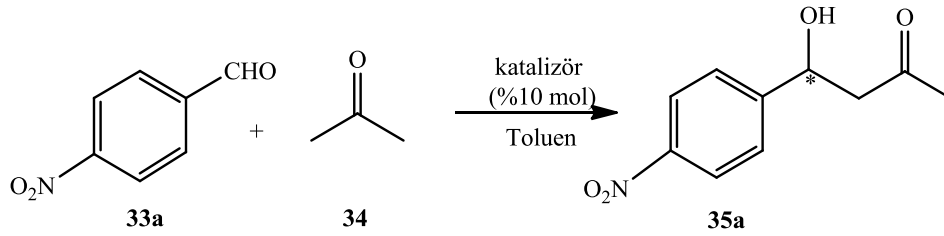


Giriş	Katkı maddesi (%15 mol)	Zaman (gün)	Verim (%)	ee (%)
1	Et ₃ N	4	84	80 (<i>R</i>)
2	PhCO ₂ H	3	88	87 (<i>R</i>)
3	(<i>S</i> -)-1,1'-Bi-2-Naftol	3	80	85 (<i>R</i>)
4	(<i>R</i> -)-1,1'-Bi-2-Naftol	3	80	83 (<i>R</i>)
5	AcOH	3	89	91 (<i>R</i>)
6	Piridin	4	86	90 (<i>R</i>)
7	Quinin	4	82	83 (<i>R</i>)
8	<i>p</i> -TsOH	3	78	89 (<i>R</i>)
9	TFA	3	81	88 (<i>R</i>)
10	DMAP	4	<5	-

Reaksiyon için uygun ortam ve şartların belirlenmesinin ardından, sentezlenen **23a-23b**, **24a-24b**, **25a-25b** ve **26a-26b** nolu maddeler katalizör olarak denenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde en yüksek enantiyomerik fazlalığın etil ve propil grupları bağlı kaliksaren türevlerinde elde edildiği gözlenmiştir. Yapısında aromatik halka bulunduran **25a-25b** ve **26a-26b** nolu maddelerde ise enantiyomerik fazlalık ve

verim düşmüştür. Böylece katalizör olarak en uygun seçeneğin %90 verim ve %97 enantiyomerik fazlalık ile **23b** nolu katalizör olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bir başka dikkat çeken nokta katalizör olarak (*S, S*) türevi **23-26a** nolu maddeler kullanıldığında ürünün *R* enantiyomerinin; **23-26b** nolu yani (*R, R*) türevi maddeler kullanıldığında ise ürünün *S* enantiyomerinin daha fazla oluştuğu gözlenmiştir. Bu olay ise bize maddelerin uzaydaki duruşlarının ürünün yapısına nasıl etki ettiğini kanıtlamıştır.

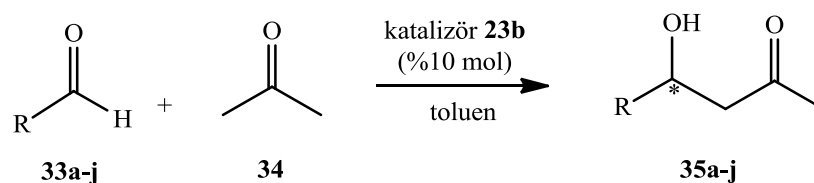
Çizelge 5.3. *p*-nitrobenzaldehit ile asetonun farklı katalizörler varlığında reaksiyonu



Giriş	Katalizör(%10 mol)	Zaman (gün)	Verim (%)	ee (%)
1	23a	5	89	93 (<i>R</i>)
2	23b	5	90	97 (<i>S</i>)
3	24a	5	86	91 (<i>R</i>)
4	24b	5	87	93 (<i>S</i>)
5	25a	6	80	83 (<i>R</i>)
6	25b	6	84	87 (<i>S</i>)
7	26a	6	82	77 (<i>R</i>)
8	26b	6	80	83 (<i>S</i>)

Reaksiyon için uygun ortam ve şartların belirlenmesinin ardından, farklı başlangıç maddeleri kullanılarak reaksiyon türevlendirilmiştir (Çizelge 5.4.). En yüksek enantiyomerik fazlalığı, %99 ile 4-kloro ve 3-nitro benzaldehit türevleri (giriş 7 ve 9); en yüksek verimi ise % 90 ile 4-nitro benzaldehit türevi (giriş 1) sağlamıştır.

Çizelge 5.4. Farklı aldehit türevlerinin optimum şartlarda asetona katılması

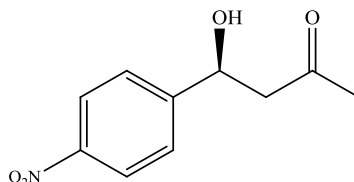


Giriş	Ürün	R	Zaman (gün)	Verim (%)	ee (%)
1	35a	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	5	90	97 (S)
2	35b	C ₆ H ₅	3	88	93(S)
3	35c	2-Br-C ₆ H ₄	4	84	87 (S)
4	35d	3-Br-C ₆ H ₄	5	89	86 (S)
5	35e	3-MeO-C ₆ H ₄	5	83	91 (R)
6	35f	4-F-C ₆ H ₄	3	85	95 (S)
7	35g	4-Cl-C ₆ H ₄	4	82	99 (R)
8	35h	2,4-Cl-C ₆ H ₃	5	79	93 (R)
9	35i	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	86	99 (S)
10	35j	2-Cl-C ₆ H ₄	4	86	91 (R)

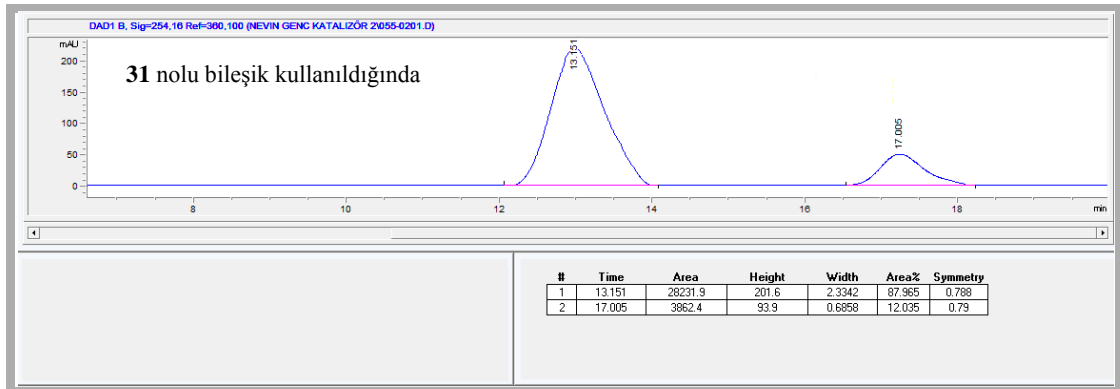
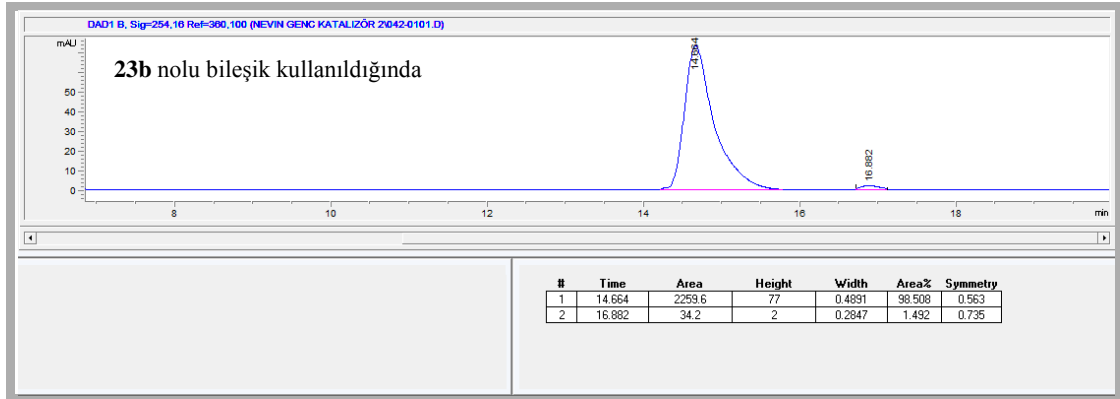
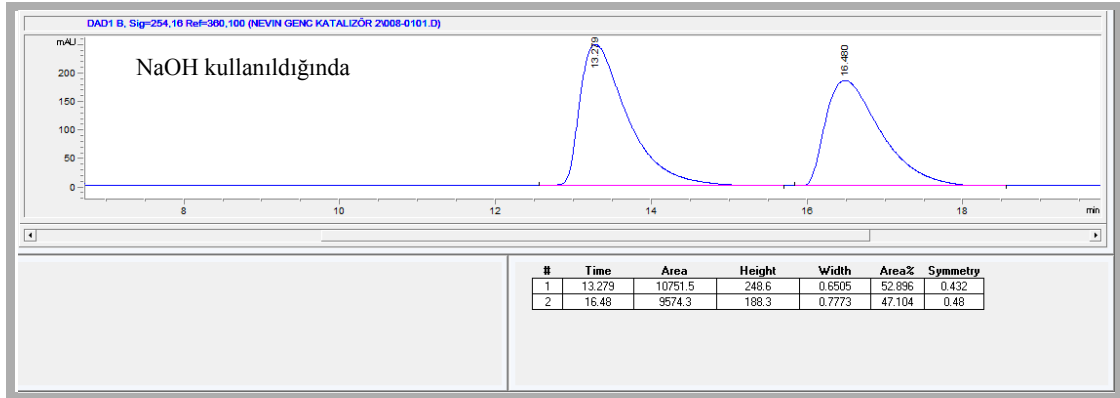
5.8. 35 (a-j) Nolu Bileşiklerin Sentezi

Aldehit türevi (0.07 mmol), katalizör (0.007 mmol), (rasemik ürünler için NaOH katalizör olarak kullanıldı) ile birlikte 0.5 mL çözücünde çözüldü. Üzerine aseton (0.7 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile izlendi ve reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Çözücü uzaklaştırıldı. Flaş kromatografi ile saflaştırıldı.

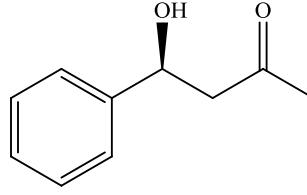
5.8.1. 4-Hidroksi-4-(4'-nitrofenil)-bütan-2-on (35a)



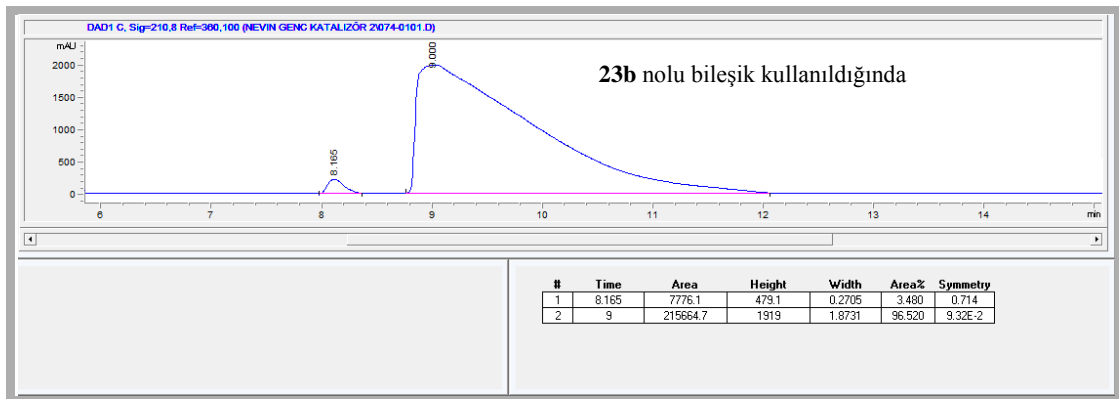
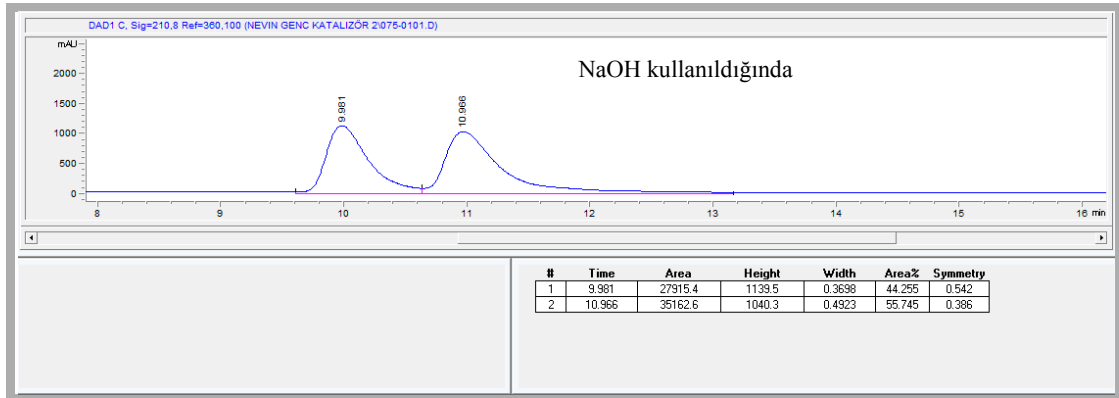
Verim: %90; E.N.: 52-54°C, $[\alpha]_D^{20}$: - 60.5 (c= 0.02, CHCl₃); IR: 1363, 1478, 1517, 1718, 2932, 3420 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.77-2.81 (m, 2H, COCH₂CH), 3.56 (s, 1H, CHOH), 5.18-5.21 (m, 1H, CH₂CHC), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH-Ar), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH-Ar). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 30.7, 38.6, 51.5, 68.8, 123.7, 126.4, 149.9, 167.7, 208.5; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: *t*_{majör} = 14.6, *t*_{minör} = 16.8; *ee* %97 (Guo, 2005).



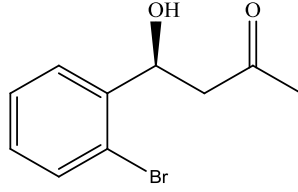
5.8.2. 4-Hidroksi-4-fenil-bütan-2-on (35b)



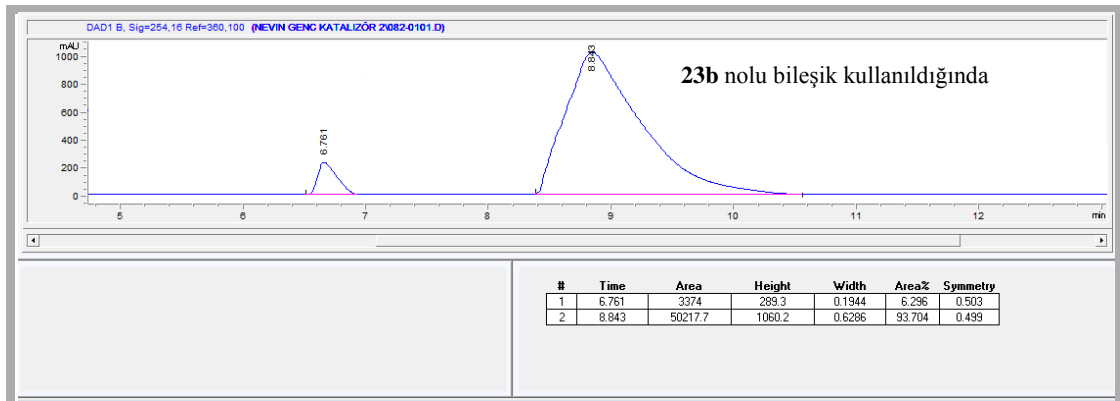
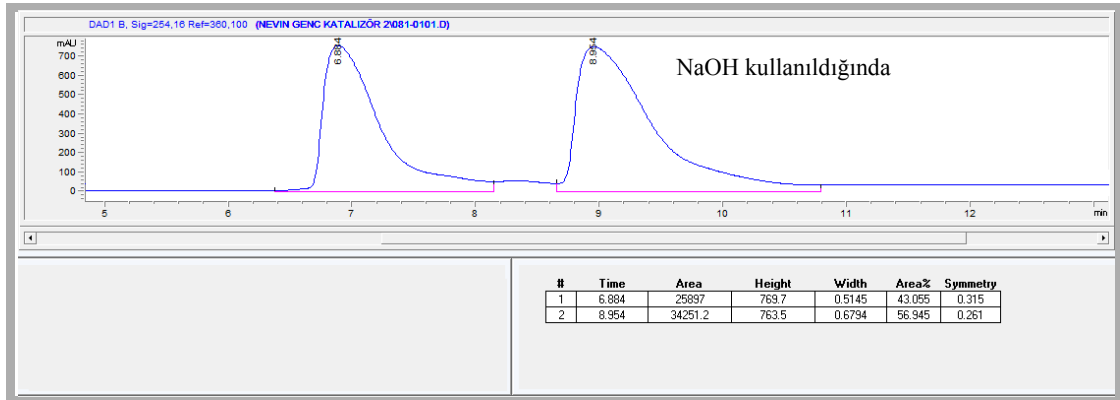
Verim: %88; $[\alpha]_D^{20}$: -60.0 ($c = 0.67$, CHCl_3); IR: 1608, 1710, 2904, 3034, 3425, cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.10 (s, 3H, COCH_3), 2.69-2.84 (m, 2H, COCH_2CH), 3.33 (bs, 1H, CHOH), 5.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CH_2CHC), 7.22-7.38 (m, 5H, CH-Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 30.7, 51.9, 69.8, 125.6, 127.6, 128.5, 142.6, 209.2; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 254$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 9.0$, $t_{\text{minör}} = 8.1$; ee %93 (Guo, 2005).



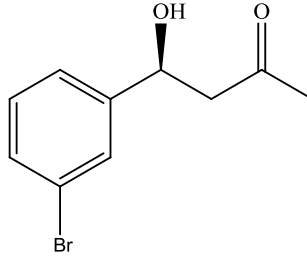
5.8.3. 4-Hidroksi-4-(2'-bromofenil)-bütan-2-on (35c)



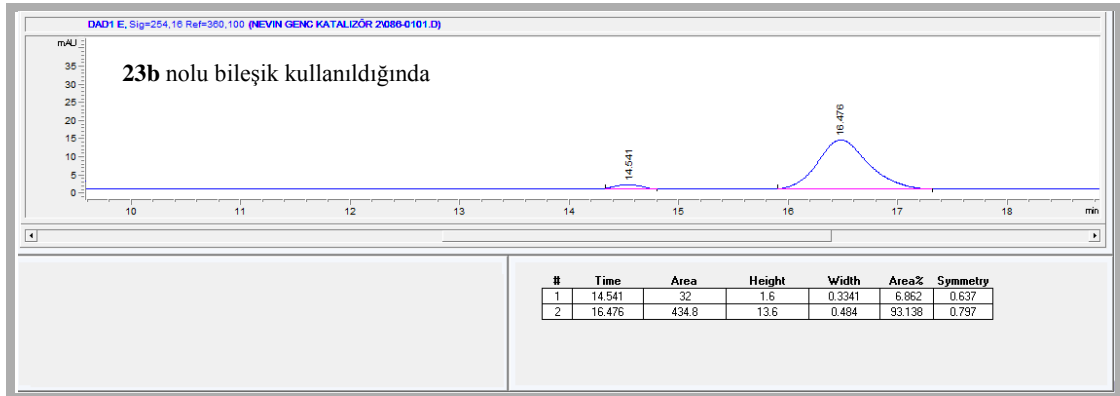
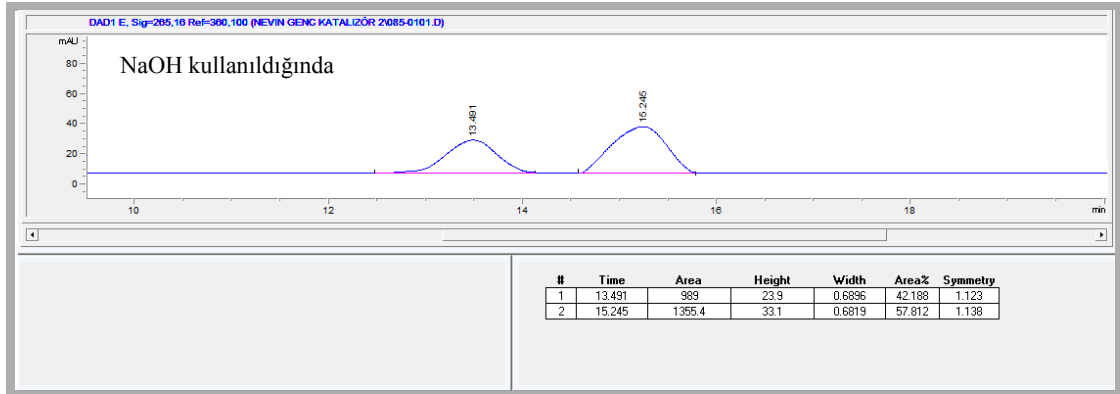
Verim: % 84; $[\alpha]_D^{20}$: - 82.2 (c = 0.9 CHCl₃); IR: 1708, 2910, 3071, 3430 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.52-2.89 (m, 2H, COCH₂CH), 3.75 (bs, 1H, CHOH), 5.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H, CH₂CHC), 7.01-7.52 (m, 4H, CH-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 30.5, 50.2, 68.7, 121.3, 127.8, 128.9, 132.5, 141.7, 209.0; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 80:20, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}}$ = 8.8, $t_{\text{minör}}$ = 6.7; ee %87 (Zhou, 2006).



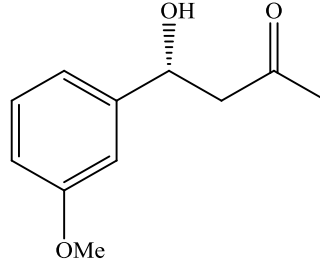
5.8.4. 4-Hidroksi-4-(3'-bromofenil)-bütan-2-on (35d)



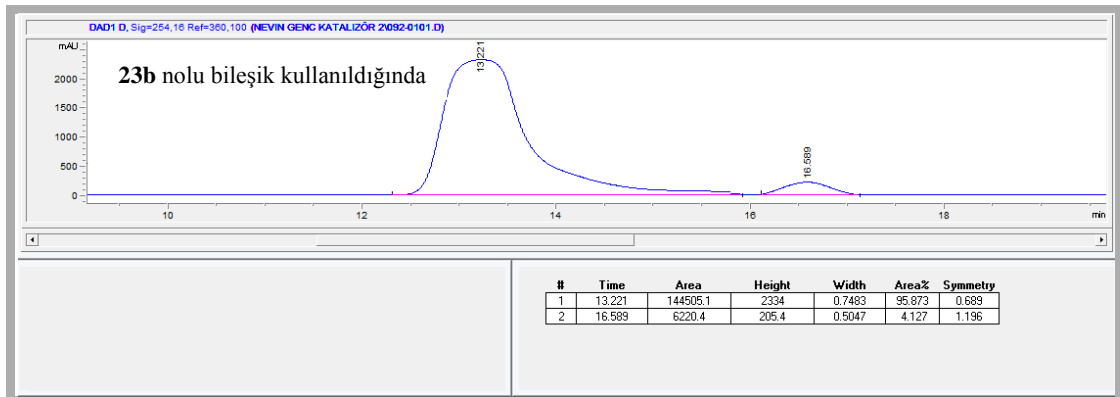
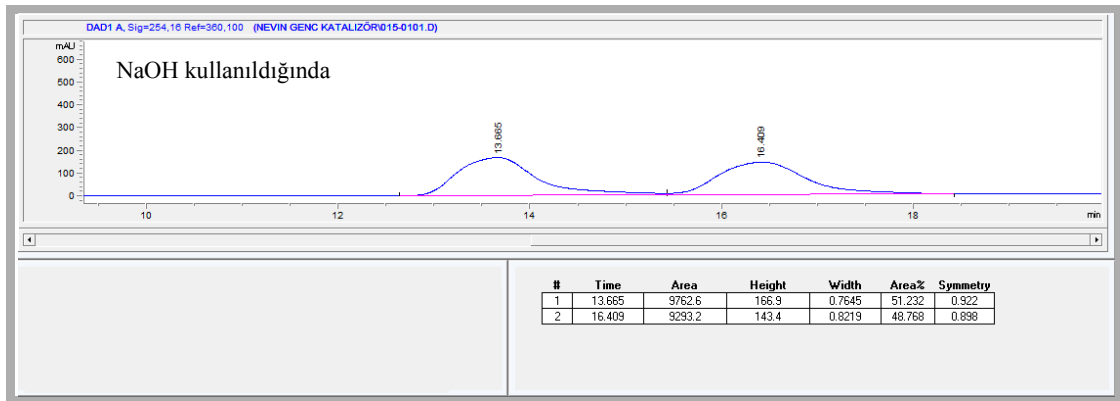
Verim: %89; $[\alpha]_D^{20}$: - 37.7 (c = 1.2 CHCl₃); IR: 1712, 2905, 3058, 3426 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.69-2.81 (m, 2H, COCH₂CH), 3.37 (bs, 1H, CHOH), 5.03 (q, J = 8.2 Hz, 1H, CH₂CHC), 7.11-7.47 (m, 4H, CH-Ar). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 30.7, 51.7, 69.0, 122.6, 124.2, 128.7, 130.1, 130.6, 145.1, 208.8; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 95:5, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}}$ = 14.5, $t_{\text{majör}}$ = 16.4; ee %86 (Raj, 2006)



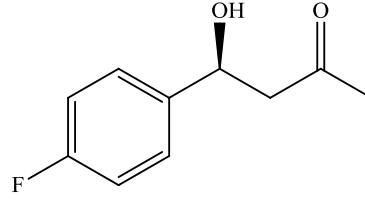
5.8.5. 4-Hidroksi-4-(3'-metoksifenil)-bütan-2-on (35e)



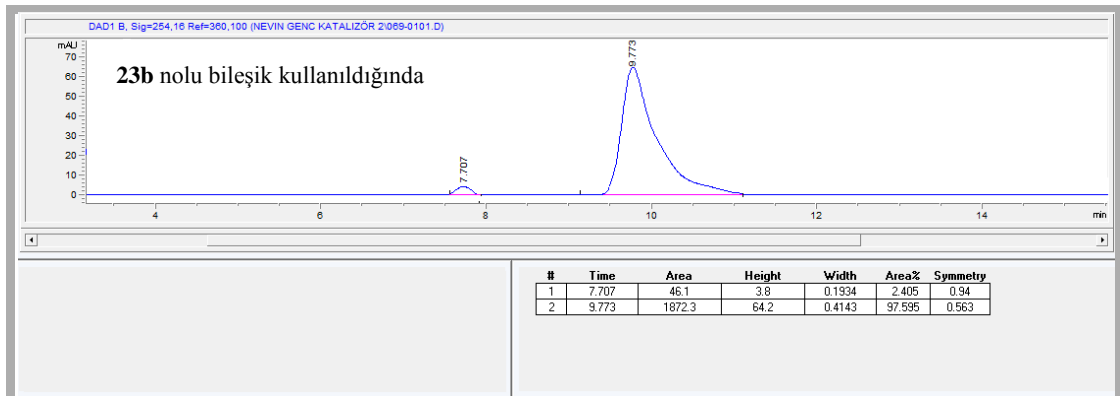
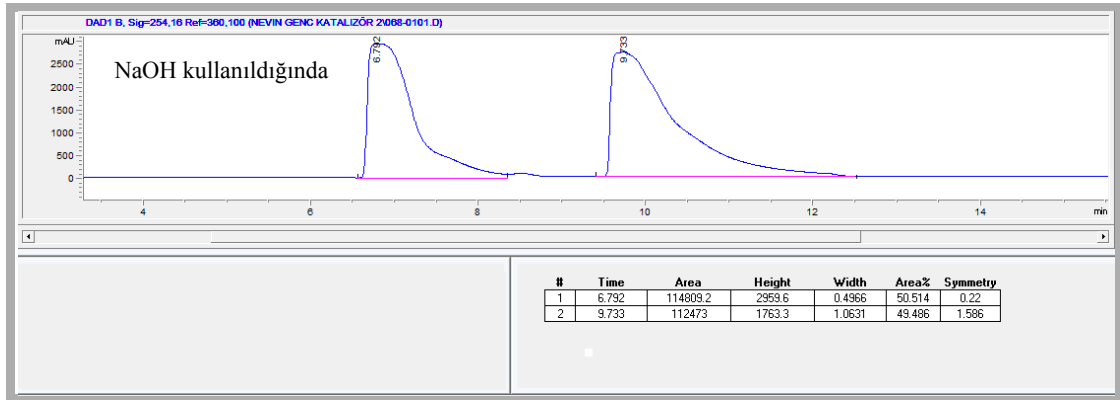
Verim: % 83; $[\alpha]_D^{20}$: - 48.1 (c = 0.7 CHCl₃); IR: 1708, 2936, 3005, 3435 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.18 (s, 3H, COCH₃), 3.09-3.11 (m, 2H, COCH₂CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.23 (q, J = 8.1 Hz, 1H, CH₂CHC), 6.68-7.53 (m, 4H, CH-Ar), -OH piki belirlenemedi. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 52.3, 58.7, 73.4, 114.6, 120.1, 124.6, 133.0, 138.9, 147.4, 163.3, 203.6; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: t_{majör} = 13.2, t_{minör} = 16.5; ee %91 (Zhou, 2006).



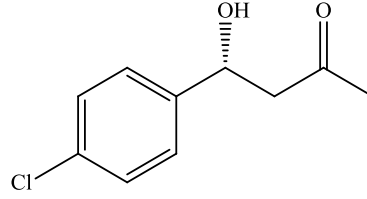
5.8.6. 4-Hidroksi-4-(4'-florofenil)-bütan-2-on (35f)



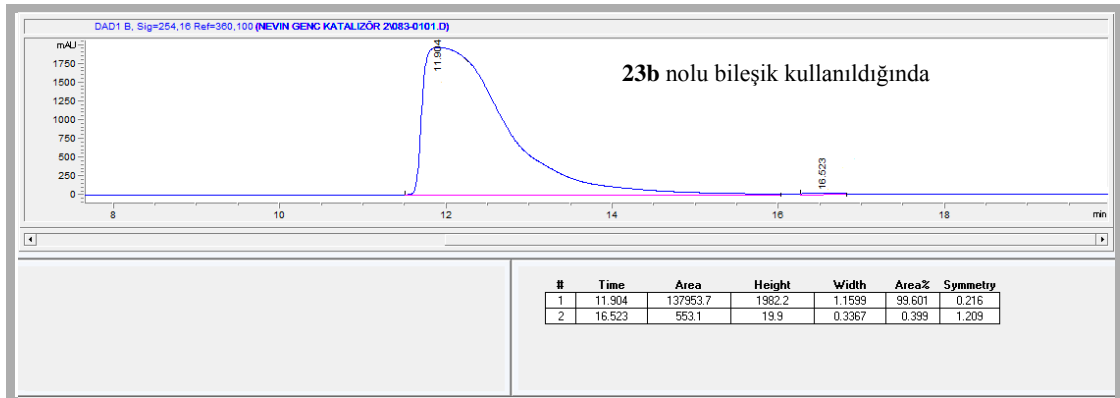
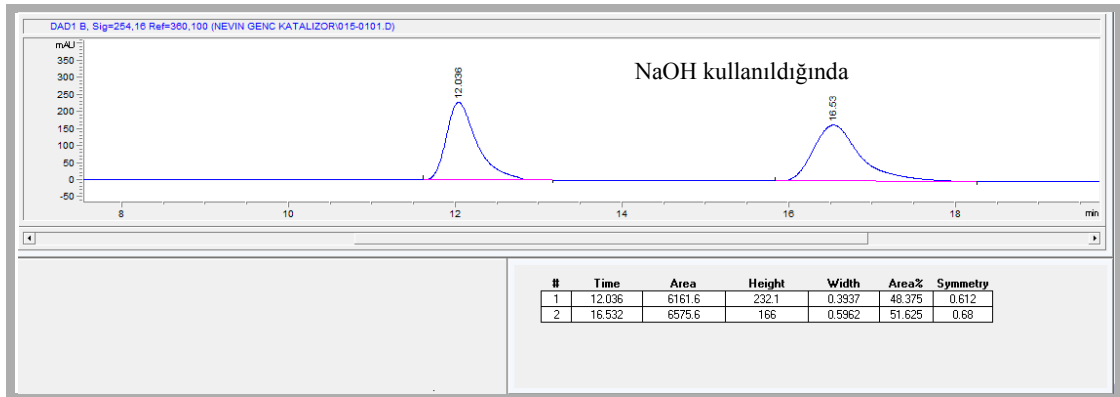
Verim: % 85; $[\alpha]_D^{20}$: - 61.7 (c = 0.5 CHCl₃); IR: 1715, 2902, 3032, 3417 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.19 (s, 3H, COCH₃), 2.77-2.89 (m, 2H, COCH₂CH), 3.38 (bs, 1H, CHOH), 5.13 (q, J = 8.5 Hz, 1H, CH₂CHC), 7.01-7.07 (m, 2H, CH-Ar), 7.27-7.34 (m, 2H, CH-Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 30.7, 51.9, 69.1, 115.2, 127.2, 127.3, 138.2, 138.3, 160.9, 163.4, 209.1; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 80:20, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: t_{majör} = 9.7, t_{minör} = 7.7, ee %95 (Tang, 2004).



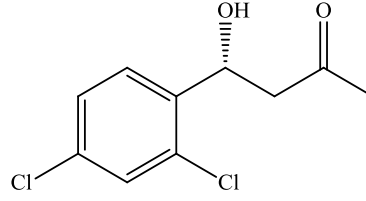
5.8.7. 4-Hidroksi-4-(4'-klorofenil)-bütan-2-on (35g)



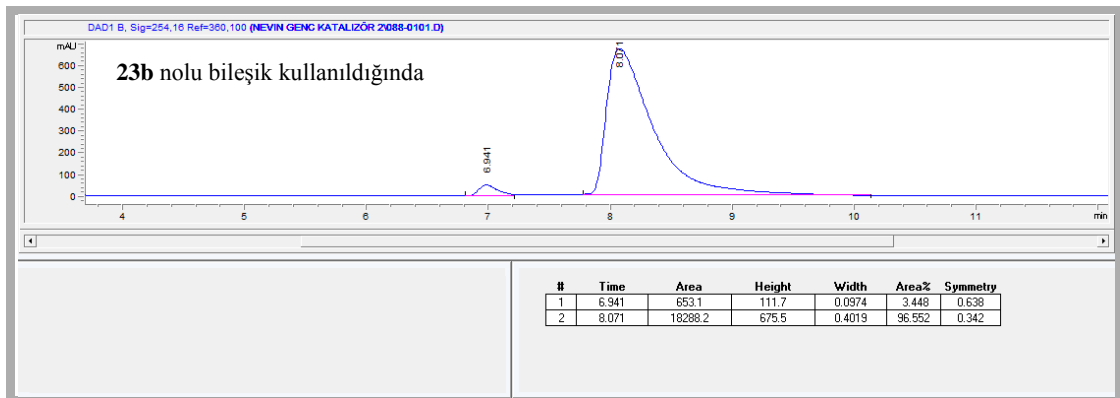
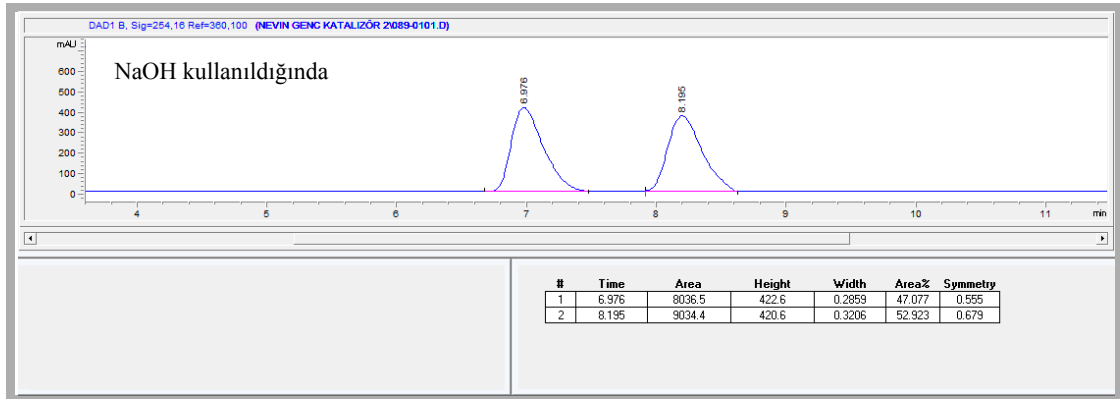
Verim: % 82; $[\alpha]_D^{20}$: + 55.3 (c = 1 CHCl₃); IR: 1703, 2868, 3065, 3428 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.13 (s, 3H, COCH₃), 2.70-2.81(m, 2H, COCH₂CH), 3.33 (s, 1H, CHOH), 5.06 (q, J = 8.0 Hz, 1H, CH₂CHC), 7.19-7.26 (m, 4H, CH-Ar), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 29.7, 50.7, 68.1, 125.9, 127.6, 132.2, 140.0, 208.0; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}}$ = 11.9, $t_{\text{minör}}$ = 16.5; ee %99 (Guo, 2005).



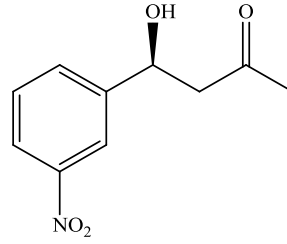
5.8.8. 4-Hidroksi-4-(2',4'-diklorofenil)-bütan-2-on (35h)



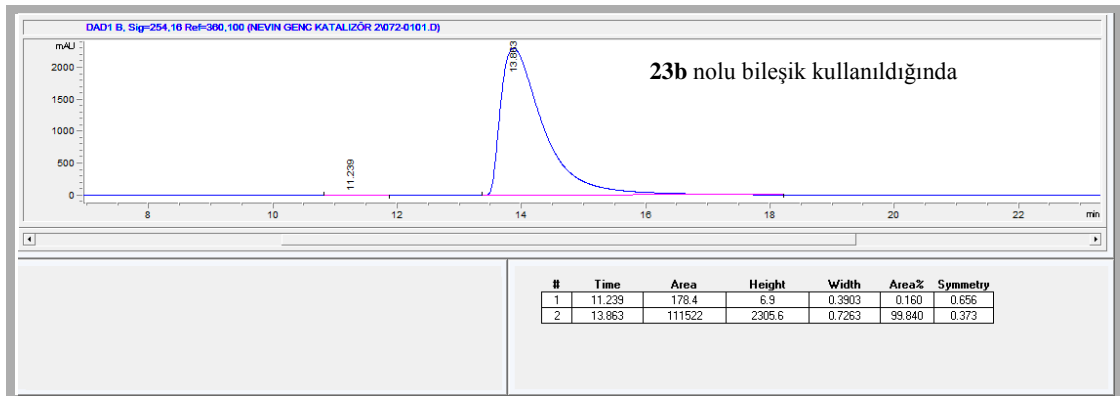
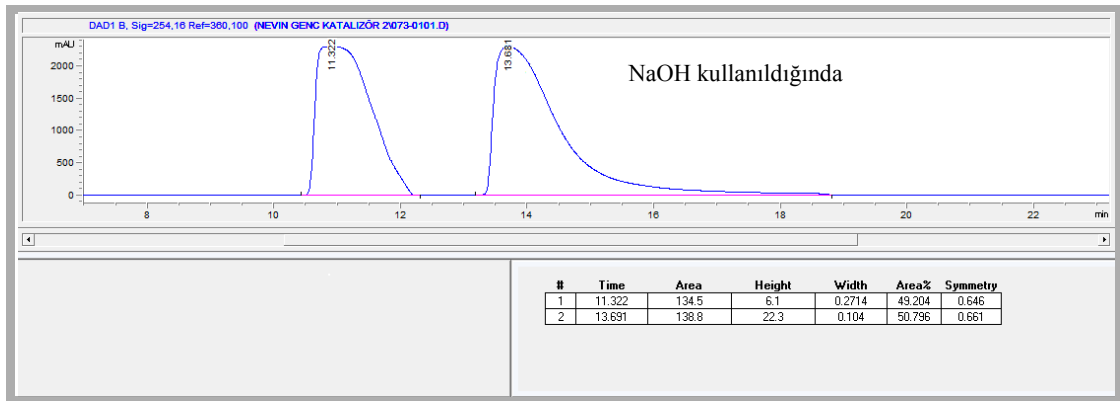
Verim: % 79; E.N.: 51-53°C, $[\alpha]_D^{20}$: - 65.0 (c = 1.6 CHCl₃); IR: 1652, 2923, 3005, 3354 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.53-2.59 (m, 2H, COCH₂CH), 3.54 (s, 1H, CHOH), 5.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂CHC), 7.14-7.31 (m, 3H, CH-Ar), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 30.3, 38.6, 49.7, 66.2, 127.5, 129.0, 130.9, 131.6, 138.6, 209.2; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: *t*_{minör} = 6.9, *t*_{majör} = 8.0; *ee* %93 (Yan, 2009).



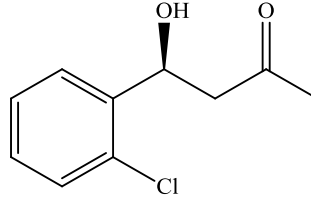
5.8.9. 4-Hidroksi-4-(3'-nitrofenil)-bütan-2-on (35i)



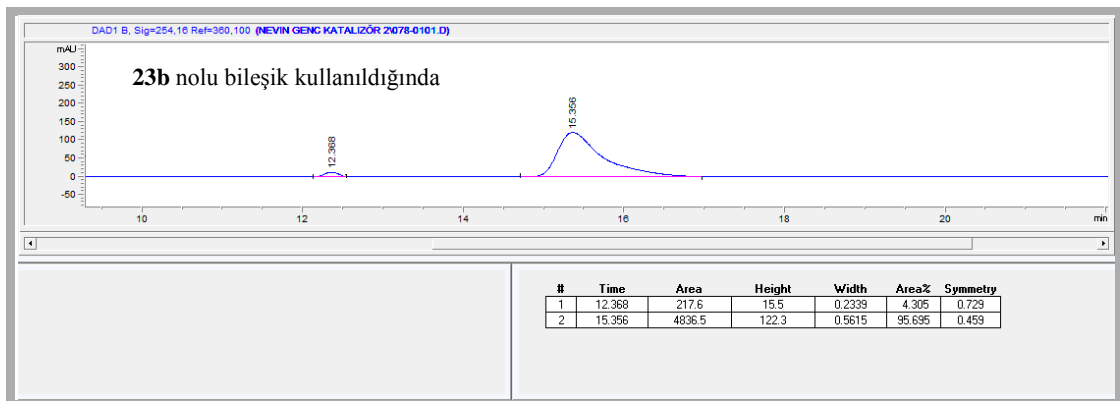
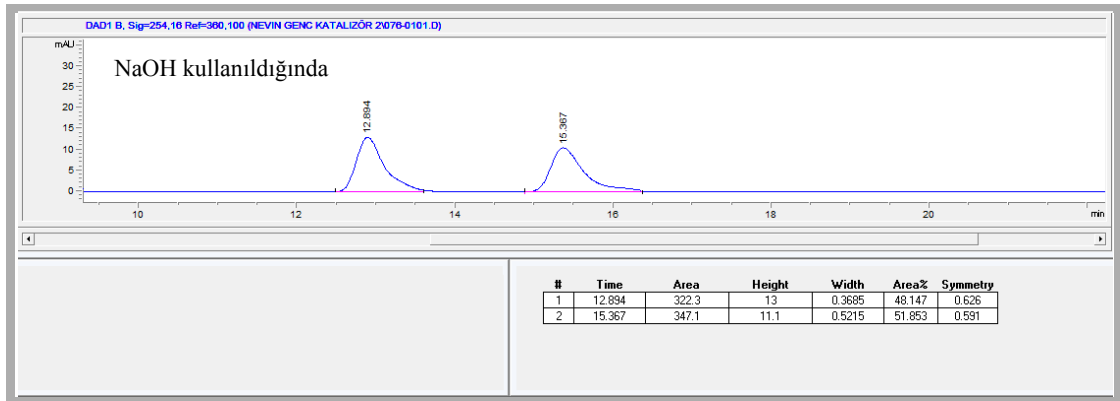
Verim: % 86; E.N.: 50-52°C, $[\alpha]_D^{20}$: - 56.5 (c = 1.2 CHCl₃); IR: 1712, 2923, 3087, 3495 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.76-2.88 (m, 2H, COCH₂CH), 3.59 (s, 1H, CHOH), 5.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H, CH₂CHC), 7.43-8.23 (m, 4H, CH-Ar), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 30.7, 51.4, 68.7, 120.7, 122.5, 129.5, 131.8, 144.7, 148.3, 208.6; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 80:20, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}}$ = 11.2, $t_{\text{majör}}$ = 13.8; ee %99 (Kristensen, 2010).



5.8.10. 4-Hidroksi-4-(2'-klorofenil)-bütan-2-on (35j)



Verim: % 86; $[\alpha]_D^{20}$: + 76.5 (c = 1.4 CHCl₃); IR: 1698, 2905, 3059, 3433 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.57-2.64 (m, 2H, COCH₂CH), 3.42 (bs, 1H, CHOH), 5.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H, CH₂CHC), 7.09-7.55 (m, 4H, CH-Ar), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 30.6, 49.9, 66.5, 127.0, 127.2, 128.5, 129.3, 131.0, 139.9, 209.3; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 92:8, akış hızı: 1.0 mL/dk, λ = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}}$ = 12.3, $t_{\text{majör}}$ = 15.3; *ee* %91 (Tang, 2004).

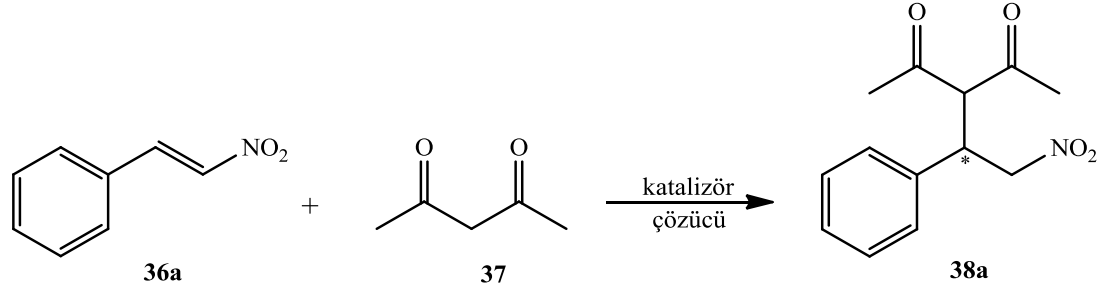


Sentezlenen kiral tiyoüre türevleri 1,4-katılma reaksiyonlarına örnek bir reaksiyon olan *trans*- β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun reaksiyonunda da katalizör olarak denenmiş ve en yüksek verim ve enantiyomerik fazlalık elde edilmeye çalışılmıştır. Öncelikle bu reaksiyon için uygun çözücünün belirlenmesi amacıyla Çizelge 5.5.'de verilen çözücüler denenmiş olup en iyi verim ve enantiyomerik fazlalığın, CH₃CN çözücü ortamında olduğu gözlenmiştir (Giriş 7). Çözücü olarak CCl₄, MeOH, DMF kullanıldığında hem enantiyomerik fazlalığın hem de verimin düştüğü gözlenmiştir (giriş 6, 9, 10).

CH₃CN kullanılarak aynı reaksiyon 0 °C'de gerçekleştirilmiş, verimin ve enantiyomerik fazlalığın düştüğü gözlenmiştir (Giriş 11). Bu durumda reaksiyon için oda sıcaklığının daha uygun bir sıcaklık olduğu kanısına varılmıştır.

Reaksiyona katalizör miktarının verim ve enantiyomerik fazlalığa etkisini incelemek için miktar %15 mol olarak arttırılmıştır. Deneme sonunda katalizör miktarının arttırılmasının olumlu yönde etki etmediği gözlenmiştir (giriş 12).

Çizelge 5.5. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki 1,4-katılma tepkimesi



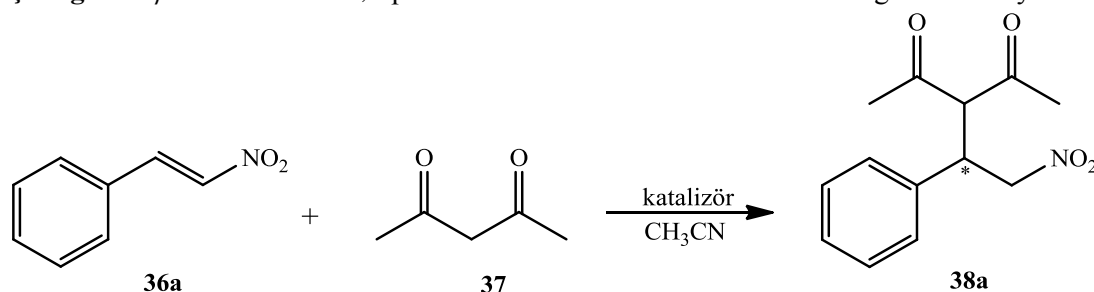
Giriş	Katalizör	Çözücü	Zaman (saat)	T (°C)	Verim (%)	ee (%)
1	24b	CH ₂ Cl ₂	8	25	92	72 (S)
2	24b	Toluen	8	25	94	73 (S)
3	24b	CHCl ₃	4	25	89	70 (S)
4	24b	ClCH ₂ CH ₂ Cl	24	25	95	76 (S)
5	24b	EtOAc	24	25	93	78 (S)
6	24b	CCl ₄	24	25	94	69 (S)
7	24b	CH ₃ CN	24	25	97	81 (S)
8	24b	THF	24	25	90	72 (S)
9	24b	MeOH	6	25	78	52 (S)
10	24b	DMF	6	25	65	63 (S)

11	24b	CH ₃ CN	24	0	83	76 (<i>S</i>)
12 ^a	24b	CH ₃ CN	24	25	92	80 (<i>S</i>)
13	32	CH ₃ CN	24	25	85	51 (<i>S</i>)

^a Katalizör %15 mol oranında kullanıldı

Reaksiyonda katkı maddesi (asit, baz vs.) varlığının verim ve enantiyomerik fazlalığa olan etkisini araştırmak amacıyla Çizelge 5.6.'da verilen katkı maddeleri reaksiyon ortamına %15 mol oranında eklenmiştir. Ancak çizelgede de görüldüğü gibi eklenen katkı maddelerinden hiçbirinin, verimi ya da enantiyomerik fazlalığı yükseltmediği gözlenmiştir.

Çizelge 5.6. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun farklı katkı maddeleri varlığında reaksiyonu

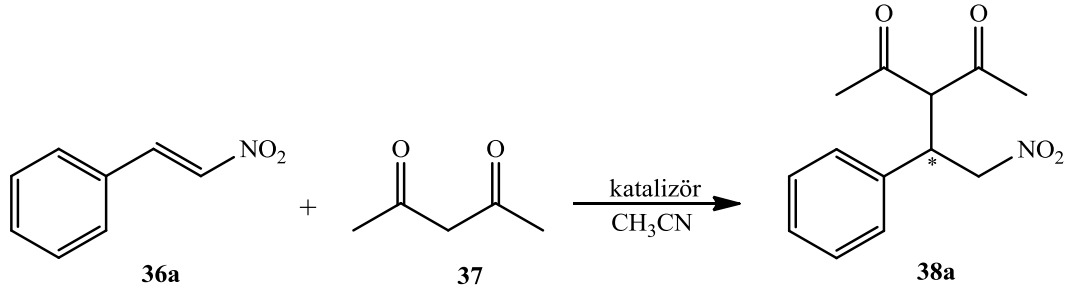


Giriş	Katkı maddesi (%15 mol)	Zaman (saat)	Verim (%)	ee (%)
1	Et ₃ N	6	92	78 (<i>S</i>)
2	PhCO ₂ H	48	85	75 (<i>S</i>)
3	(<i>S</i>)-1,1'-Bi-2-Naftol	24	88	74(<i>S</i>)
4	(<i>R</i>)-1,1'-Bi-2-Naftol	24	83	76 (<i>S</i>)
5	AcOH	64	78	63 (<i>S</i>)
6	Piridin	36	81	79 (<i>S</i>)
7	Quinin	36	79	78 (<i>S</i>)
8	<i>p</i> -TsOH	48	80	75 (<i>S</i>)
9	TFA	48	76	73 (<i>S</i>)
10	DMAP	96	<1	-

Reaksiyon için uygun ortam ve şartların belirlenmesinin ardından, sentezlenen **23a-23b**, **24a-24b**, **25a-25b** ve **26a-26b** nolu maddeler katalizör olarak denenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde en yüksek enantiyomerik fazlalığın propil grupları bağlı kaliksaren türevlerinde elde edildiği gözlenmiştir. Yapısında aromatik halka bulunduran **25a-25b** ve **26a-26b** nolu maddelerde ise enantiyomerik fazlalık ve

verim düşmüştür. Böylece katalizör olarak en uygun seçeneğin %97 verim ve %81 enantiyomerik fazlalık ile **24b** nolu katalizör olduğu belirlenmiştir (Çizelge 5.7.).

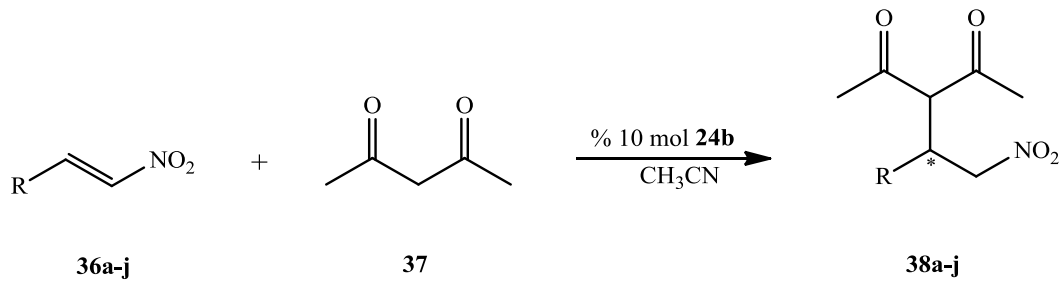
Çizelge 5.7. β -nitrostiren ile 2,4-pentandionun farklı katalizörler varlığında reaksiyonu



Giriş	Katalizör (%10 mol)	Zaman (saat)	Verim (%)	ee (%)
1	23a	24	89	78 (S)
2	23b	24	90	79(S)
3	24a	24	86	79 (S)
4	24b	24	97	81(S)
5	25a	36	80	73 (S)
6	25b	36	84	75(S)
7	26a	36	82	72 (S)
8	26b	36	80	73 (S)

Reaksiyon için uygun ortam ve şartların belirlenmesinin ardından, farklı başlangıç maddeleri kullanılarak reaksiyon türevlendirilmiştir (Çizelge 5.8.). En yüksek enantiyomerik fazlalığı, %92 ile 2-OMe ve % 90 ile 2-Br nitrostiren türevleri (giriş 2 ve 5); en yüksek verimi ise %97 ile *trans*- β -nitrostiren türevi (giriş 1) sağlamıştır.

Çizelge 5.8. Farklı nitroolefinlerin optimum şartlarda 2,4-pentandiona katılması

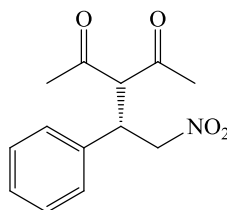


Giriş	Ürün	R	Zaman (saat)	Verim (%)	ee (%)
1	38a	C ₆ H ₅	24	97	81 (<i>S</i>)
2	38b	2-Br-C ₆ H ₄	24	65	90(<i>S</i>)
3	38c	3-Br-C ₆ H ₄	12	72	83 (<i>S</i>)
4	38d	4-Br-C ₆ H ₄	12	81	83(<i>S</i>)
5	38e	2-MeO-C ₆ H ₄	24	93	92 (<i>R</i>)
6	38f	4-MeO-C ₆ H ₄	24	95	82 (<i>S</i>)
7	38g	4-F-C ₆ H ₄	8	85	79 (<i>R</i>)
8	38h	4-Me-C ₆ H ₄	24	89	77 (<i>R</i>)
9	38i	4-Cl-C ₆ H ₄	8	91	88 (<i>S</i>)
10	38j	2,4-Cl-C ₆ H ₃	8	93	86 (<i>R</i>)

5.9. 38 (a-j) Nolu Bileşiklerin Sentezi

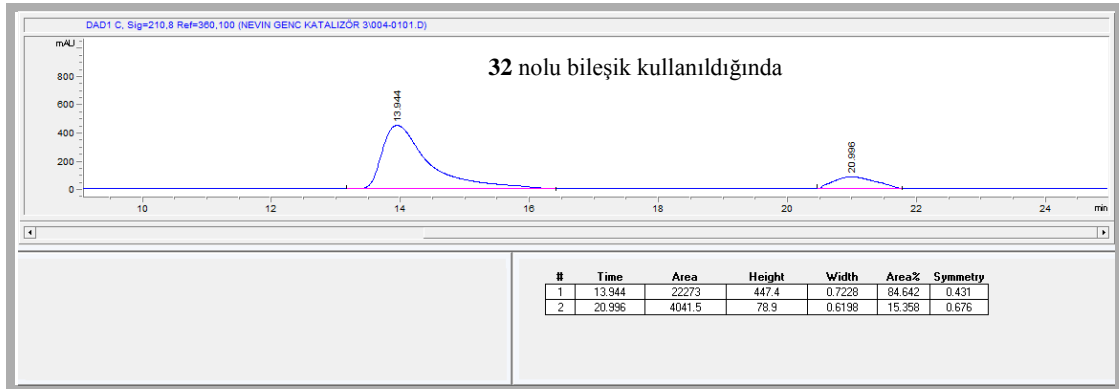
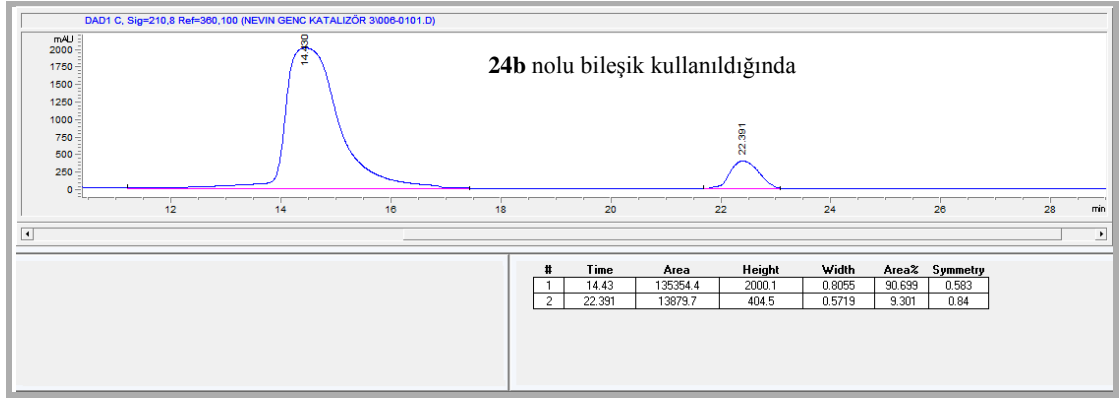
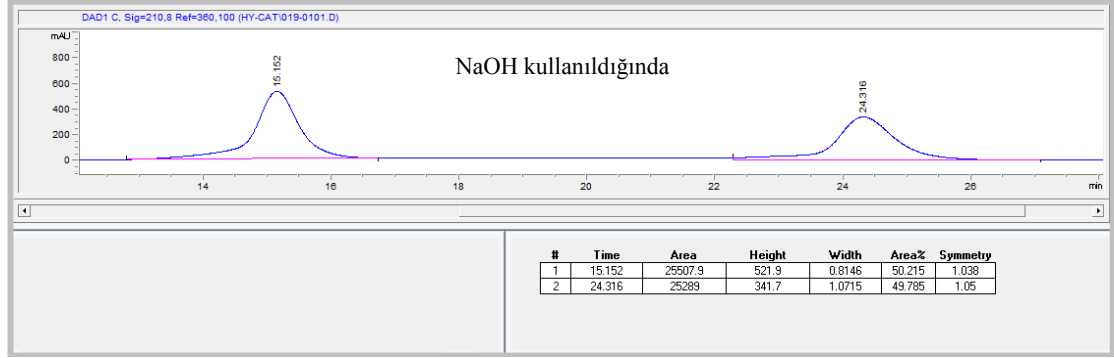
Trans- β -nitrostiren (0.0075 g, 0.05 mmol) katalizör (0.005 mmol) ile birlikte 125 μ L çözücüde çözüldü. Üzerine 2,4-pentandion (10.26 μ L, 0.1 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile izlendi ve reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Çözücü uzaklaştırıldı. Flaş kromatografi ile saflaştırıldı.

5.9.1. (*S*)-3-(2-nitro-1-feniletıl)pentan-2,4-dion (38a)

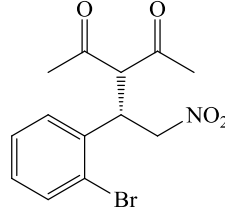


Beyaz katı, verim: %99, E.N.: 112-113°C (Lit. 112-114°C). $[\alpha]_D^{25}$: +196.2 ($c=1.0$, CHCl₃). IR: 702, 1140, 1272, 1361, 1433, 1496, 1550, 1703, 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.87 (s, 3H, COCH₃), 2.23 (s, 3H, COCH₃), 4.21-4.17 (m, 1H, ArCHCH₂), 4.30 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, COCHCO), 4.58-4.55 (m, 2H, CHCH₂NO₂), 7.12-7.10 (m, 2H, ArH), 7.26-7.19 (m, 3H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 29.6, 30.5, 42.7, 70.7, 78.2, 127.9, 128.6, 129.3, 135.9,

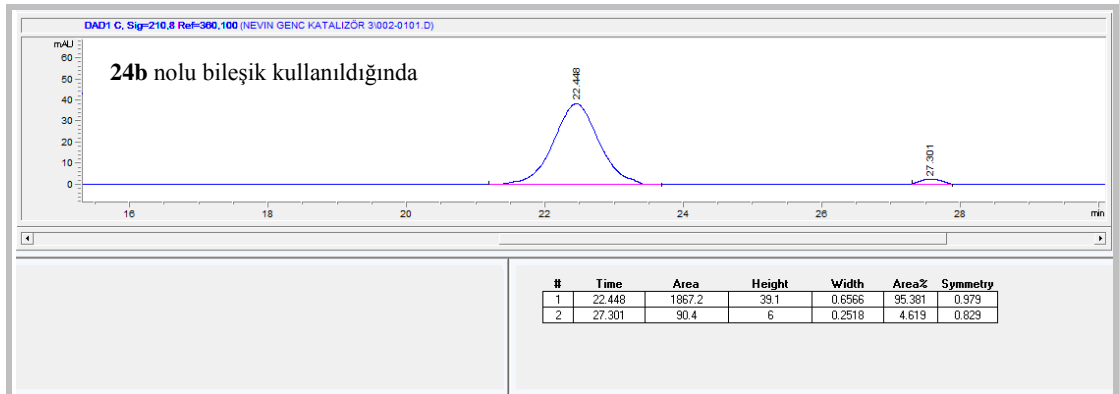
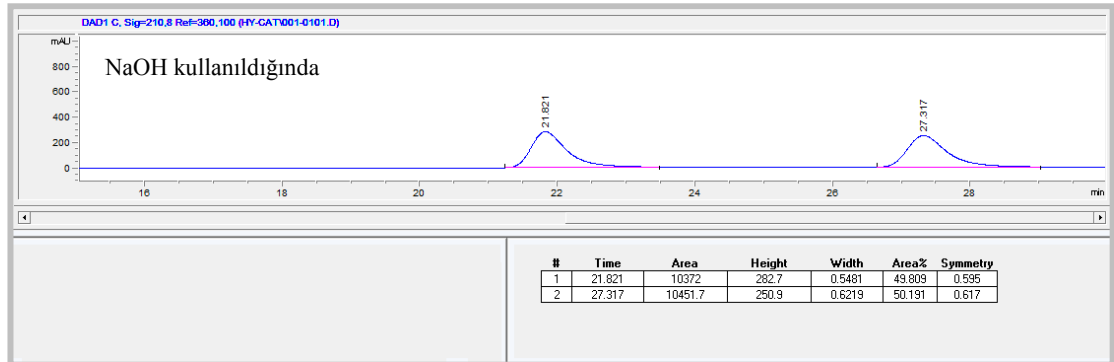
201.0, 201.8, HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonna zamanları: $t_{\text{minör}} = 22.39$, $t_{\text{majör}} = 14.43$; ee %81 (Gao ve ark., 2008; Rao ve ark., 2014).



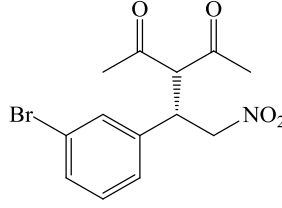
5.9.2. (S)-3-(1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38b)



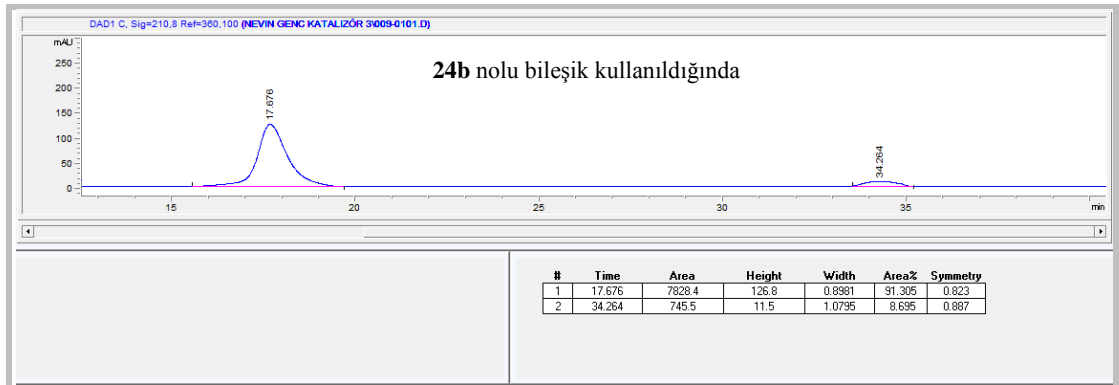
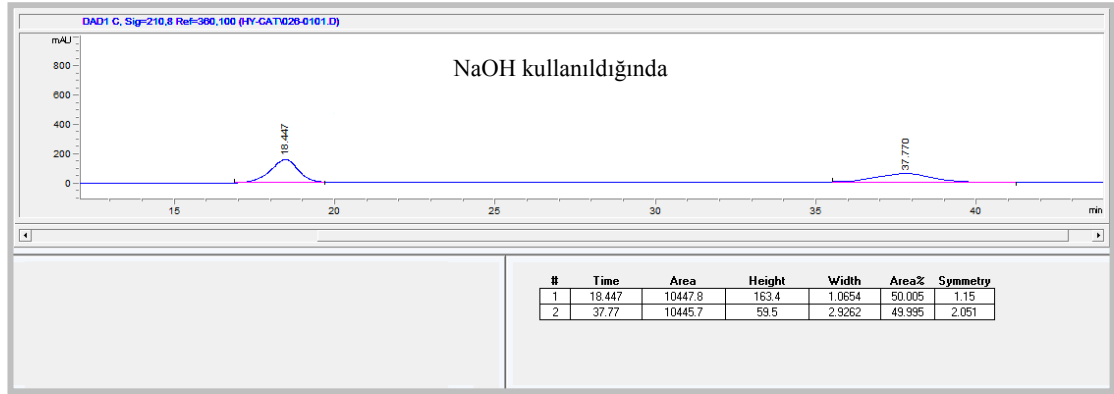
Turuncu katı, verim: % 61, E.N.:87 °C (Lit. 87-88°C). $[\alpha]_D^{25} = +209.3$ ($c=1.0$, CHCl_3). IR: 762, 1154, 1259, 1359, 1433, 1472, 1553, 1702, 1727 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.29 (s, 3H, COCH_3), 4.59 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, COCHCO), 4.68-4.64 (m, 1H, ArCHCH_2), 4.85-4.71 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 7.19-7.12 (m, 2H, ArH), 7.30-7.26 (m, 1H, ArH), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 28.3, 30.9, 41.0, 69.1, 76.2, 128.3, 129.9, 134.0, 135.0, 200.8, 201.9; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 97:03, akış hızı: 0.5 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 22.44$, $t_{\text{minör}} = 27.30$; ee %90 (Gao ve ark., 2008; Rao ve ark., 2014).



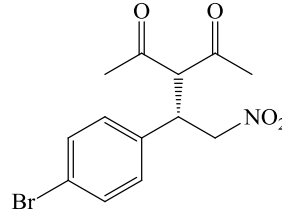
5.9.3. (S)-3-(1-(3-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38c)



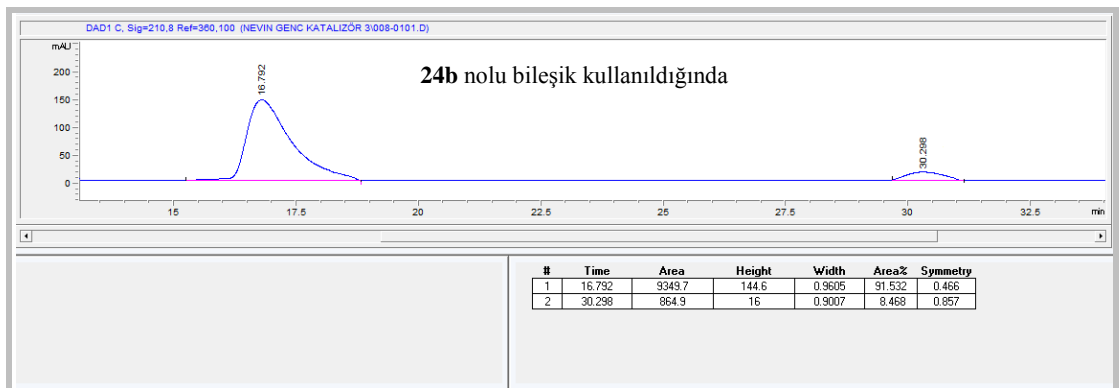
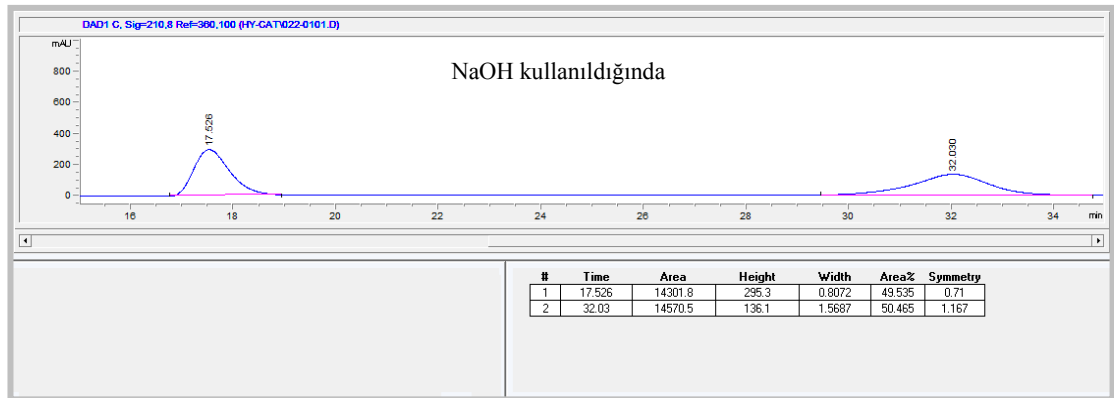
Beyaz katı, verim: %86, E.N.: 102-103°C (Lit. 101-102°C). $[\alpha]_D^{25} = +132.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR: 699, 790, 1141, 1252, 1367, 1383, 1433, 1477, 1550, 1703, 1727 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.00 (s, 3H, COCH_3), 2.29 (s, 3H, COCH_3), 4.23-4.18 (m, 1H, ArCHCH_2), 4.33 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, COCHCO), 4.63-4.61 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 7.26-7.11 (m, 2H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, ArH), $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 29.79, 30.49, 42.27, 70.3, 77.7, 123.3, 126.6, 130.8, 131.0, 131.8, 138.5, 200.4, 201.3; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 34.26$, $t_{\text{majör}} = 17.67$; ee %83 (Gao ve ark., 2008; Rao ve ark., 2014).



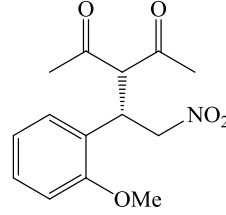
5.9.4. (S)-3-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38d)



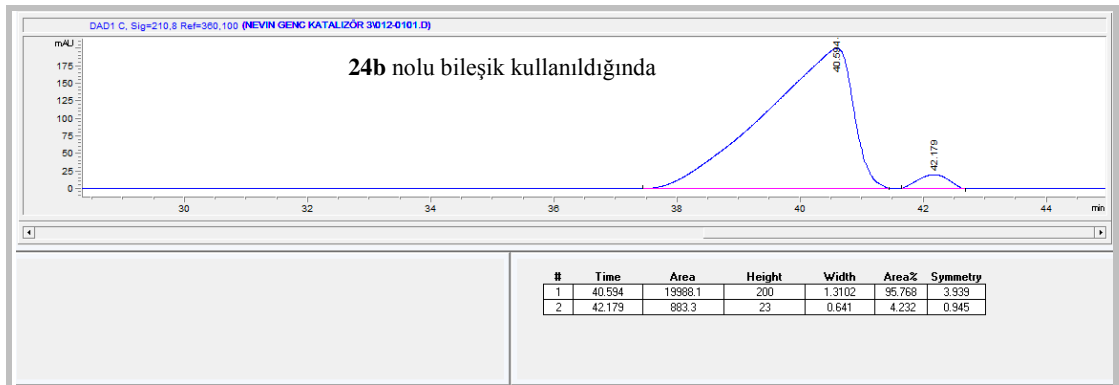
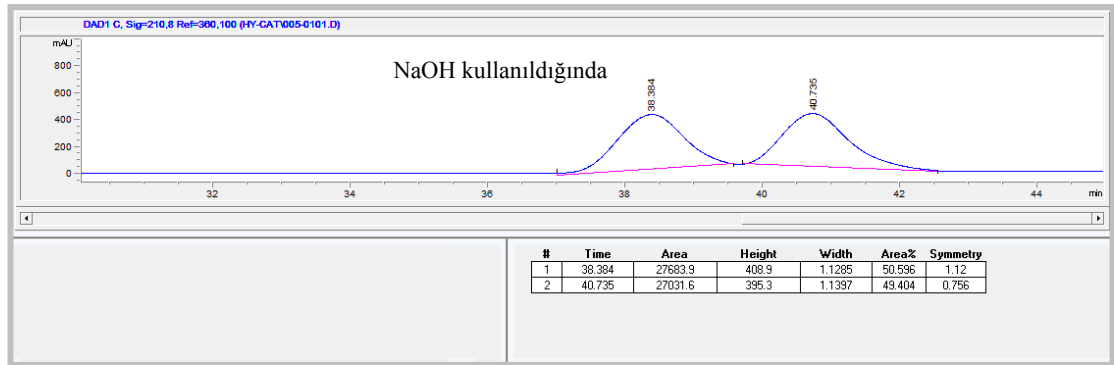
Beyaz katı, verim: % 78, E.N.: 71°C (Lit. 70-71°C). $[\alpha]_D^{25} = +137.1$ ($c=1.0$, CHCl_3). IR: 818, 1140, 1264, 1362, 1431, 1490, 1547, 1699, 1729, cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.98 (s, 3H, COCH_3), 2.30 (s, 3H, COCH_3), 4.24-4.18 (m, 1H, ArCHCH_2), 4.33 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, COCHCO), 4.61-4.59 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm): 29.7, 30.5, 42.2, 70.4, 77.8, 122.7, 129.6, 132.5, 135.0, 200.6, 201.4; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 30.29$, $t_{\text{majör}} = 16.79$; ee %83 (Gao ve ark., 2008; Rao ve ark., 2014).



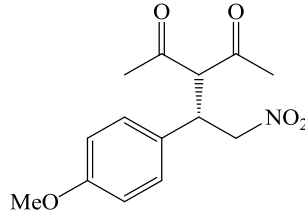
5.9.5. (S)-3-(1-(2-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion(38e)



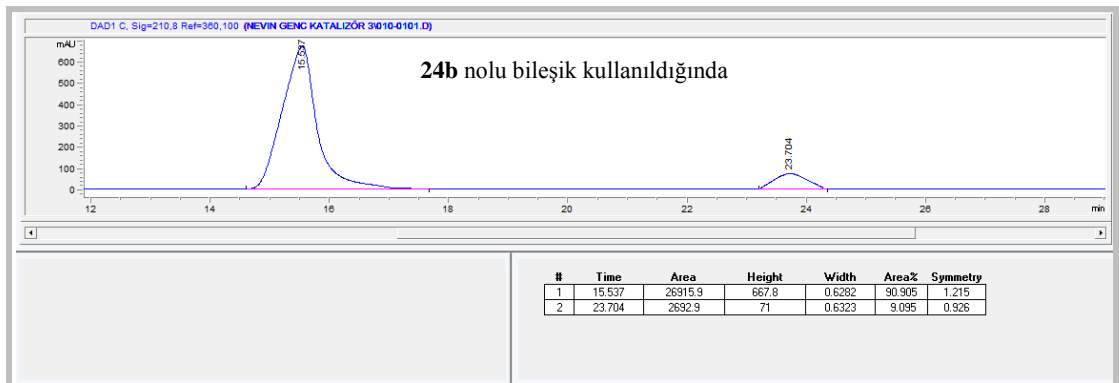
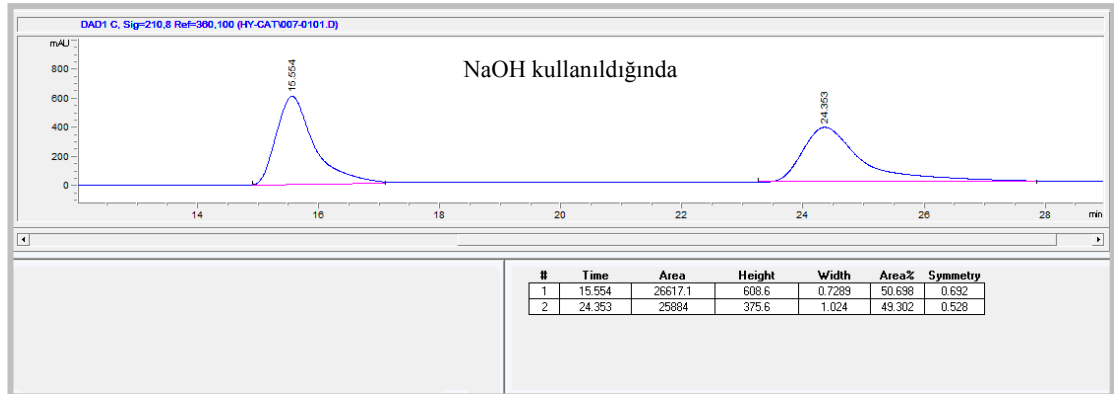
Renksiz yağimsı madde, verim: %97, $[\alpha]_D^{25} = +186.1$ ($c = 0.5$, CHCl_3). IR: 758, 1024, 1159, 1247, 1359, 1494, 1552, 1596, 1702, 1727, cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.93 (s, 3H, COCH_3), 2.28 (s, 3H, COCH_3), 3.88 (s, 3H, ArOCH_3), 4.51-4.45 (m, 1H, COCHCO), 4.61-4.56 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 4.86-4.75 (m, 1H, ArCHCH_2), 6.91-6.87 (m, 2H, ArH), 7.09-7.07 (m, 1H, ArH), 7.29-7.24 (m, 1H, ArH), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm): 28.7, 29.7, 30.4, 38.9, 55.4, 69.1, 111.2, 121.2, 123.5, 129.7, 130.2, 201.5, 202.3, HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 97:03, akış hızı: 0.5 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 40.59$, $t_{\text{minör}} = 42.17$; ee %92 (Rao ve ark., 2014).



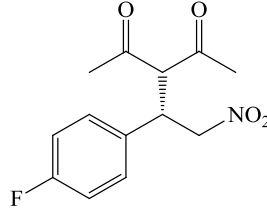
5.9.6.(S)-3-(1-(4-metoksifenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38f)



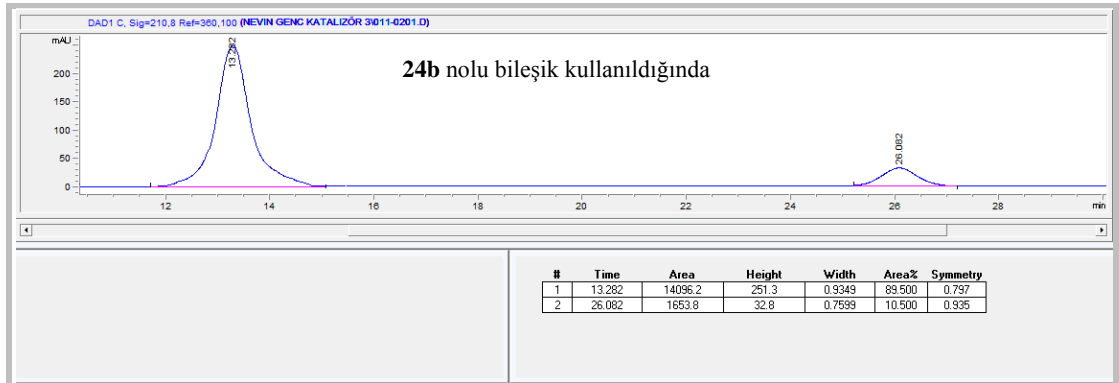
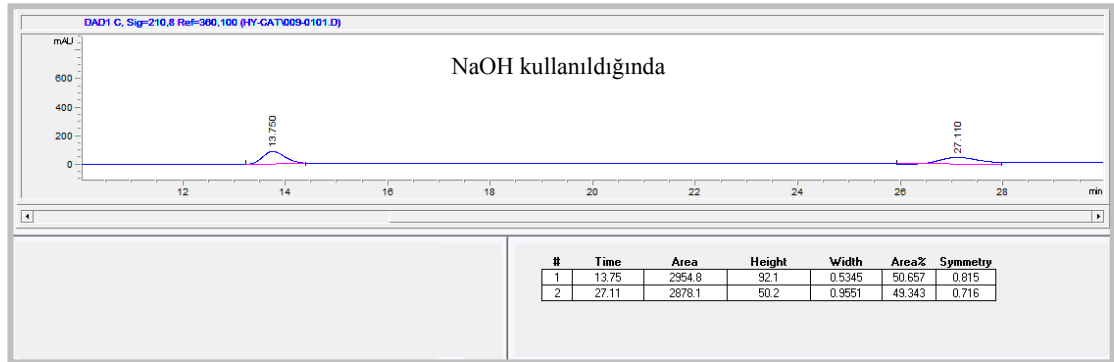
Beyaz katı, verim: %97, E.N.: 116-118°C. $[\alpha]_D^{25} = +119.7$ ($c=2.5$, CHCl_3). IR: 812, 1141, 1171, 1261, 1363, 1438, 1515, 1549, 1614, 1705, 1733, cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.93 (s, 3H, COCH_3), 2.28 (s, 3H, COCH_3), 3.76 (s, 3H, ArOCH_3), 4.21-4.15 (m, 1H, ArCHCH_2), 4.32 (d, $J=10.9$ Hz, 1H, COCHCO), 4.58-4.55 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm): 29.5, 30.4, 42.1, 55.2, 70.8, 78.4, 114.6, 127.6, 129.0, 159.4, 201.2, 201.9; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 23.70$, $t_{\text{majör}} = 15.53$; ee %82 (Gao ve ark., 2008; Rao ve ark., 2014).



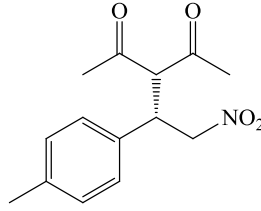
5.9.7. (S)-3-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion(38g)



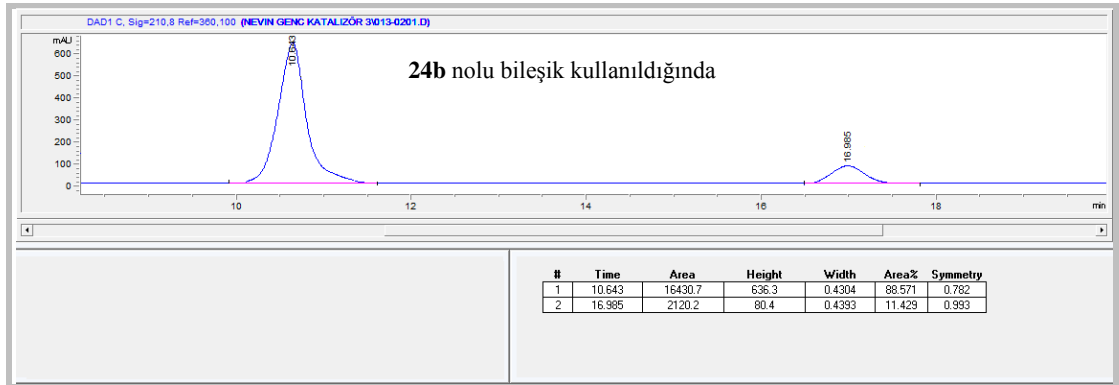
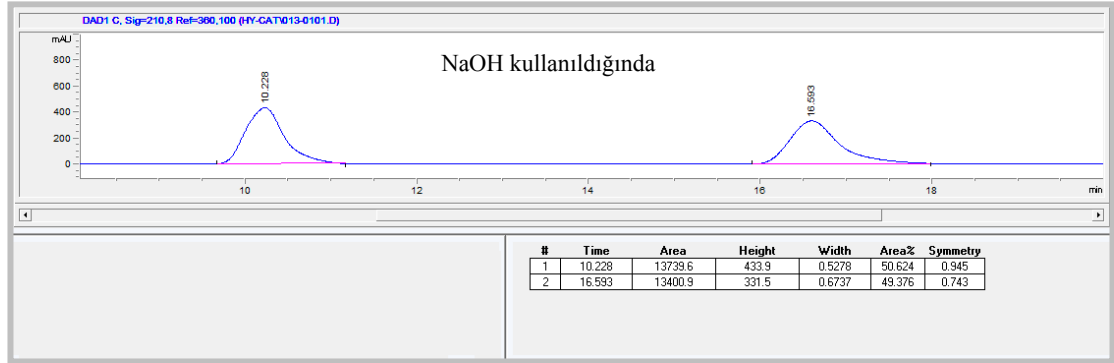
Renksiz yağimsı madde, verim: %87, $[\alpha]_D^{25} = +12.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3). IR: 827, 1141, 1267, 1363, 1437, 1513, 1550, 1704, 1733 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.96 (s, 3H, COCH_3), 2.29 (s, 3H, COCH_3), 4.26-4.21 (m, 1H, ArCHCH_2), 4.33 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, COCHCO), 4.61-4.59 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 7.04-6.99 (m, 2H, ArH), 7.19-7.15 (m, 2H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm): 29.6, 30.5, 42.0, 70.6, 78.1, 116.3, 116.5, 129.6, 129.7, 131.7, 161.2, 163.7, 200.8, 201.5; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}}=26.08$, $t_{\text{majör}}= 13.28$; ee %79 (Rao ve ark., 2014).



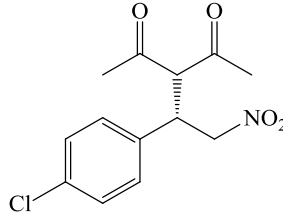
5.9.8. (S)-3-(1-(4-metilfenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38h)



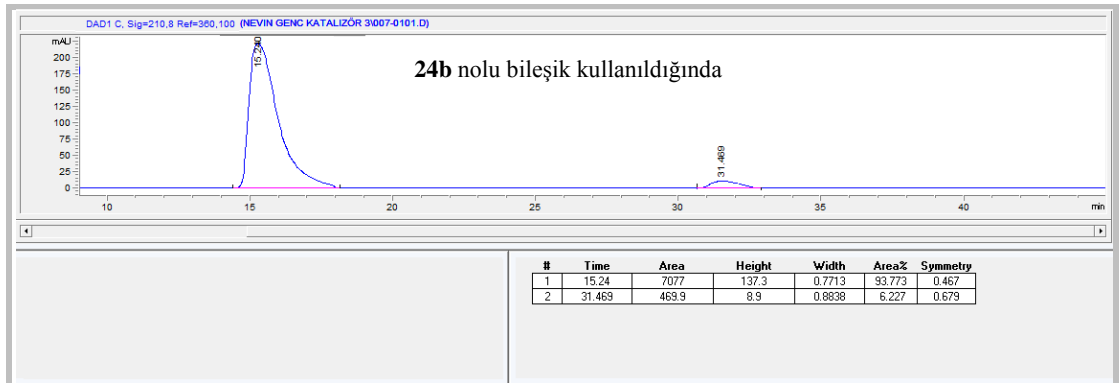
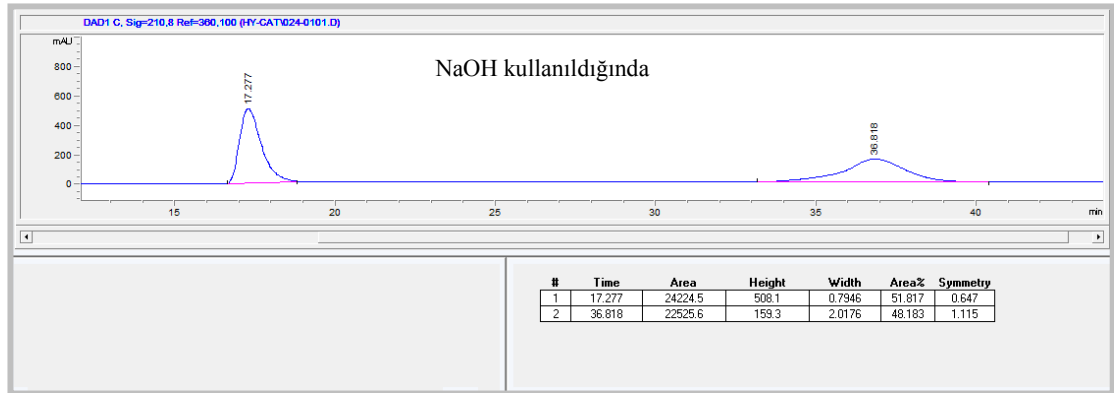
Beyaz katı, verim: %90, E.N.: 88-90°C (Lit. 101-103°C). $[\alpha]_D^{25} = +78.2$ ($c=2.8$, CHCl_3). IR: 813, 1140, 1267, 1362, 1430, 1548, 1702, 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.94 (s, 3H, COCH_3), 2.29 (s, 6H, $\text{COCH}_3 + \text{ArCH}_3$), 4.23-4.17 (m, 1H, ArCHCH_2), 4.33 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, COCHCO), 4.61-4.58 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 7.13-7.07 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm): 21.0, 29.4, 30.4, 42.4, 70.8, 78.3, 127.8, 130.0, 132.8, 138.3, 201.1, 201.9; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{minör}} = 16.98$, $t_{\text{majör}} = 10.64$; ee %77 (Gao ve ark., 2008; Rao ve ark., 2014).



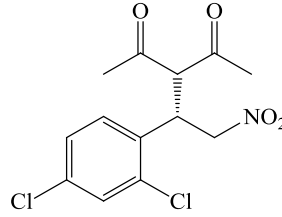
5.9.9. (S)-3-(1-(4-klorofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38i)



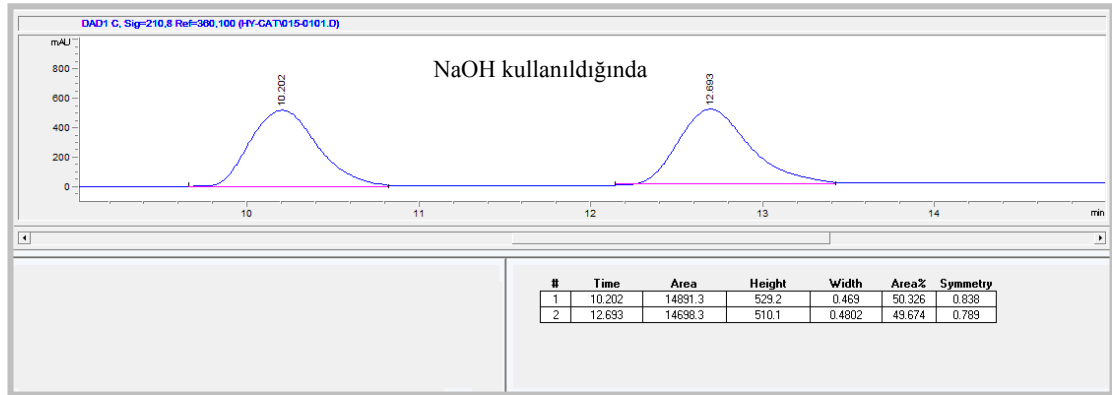
Beyaz katı, verim: %75, E.N.: 110-111°C (Lit. 119-121°C). $[\alpha]_D^{25} = +19.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3). IR: 821, 1141, 1270, 1361, 1332, 1732, 1482, 1549, 1701 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.91 (s, 3H, COCH_3), 2.23 (s, 3H, COCH_3), 4.19-4.13 (m, 1H, ArCHCH_2), 4.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, COCHCO), 4.55-4.53 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 7.08-7.06 (m, 2H, ArH), 7.26-7.23 (m, 2H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm): 29.7, 30.5, 42.1, 70.5, 77.9, 129.3, 129.6, 134.5, 200.6, 201.4; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 85:15, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 15.24$, $t_{\text{minör}} = 31.46$; ee %88 (Gao ve ark., 2008; Rao ve ark., 2014).



5.9.10. (S)-3-(1-(2,4-diklorofenil)-2-nitroetil)pentan-2,4-dion (38j)



Renksiz viskoz madde, verim: %62, $[\alpha]_D^{25} = +59.1$ ($c = 2.25$, CHCl_3). IR: 1360, 1378, 1475, 1550, 1704, 1730 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.06 (s, 3H, COCH_3), 2.29 (s, 3H, COCH_3), 4.54 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, COCHCO), 4.71-4.61 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 4.84-4.80 (m, 1H, ArCHCH_2), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.24-7.21 (m, 1H, ArH), 7.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm): 28.6, 30.9, 38.4, 68.8, 76.0, 128.0, 130.5, 132.1, 134.5, 135.1, 200.5, 201.6; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları: $t_{\text{majör}} = 9.68$, $t_{\text{minör}} = 12.21$; ee %86 (Rao ve ark., 2014).



6. SONUÇ

- Başlangıç maddesi olan *p-ter*-bütilkaliks[4]aren sentezlenerek diammin ve izotiyosiyanat türevlerine dönüştürüldü.
- (\pm) *trans*-1,2-sikloheksandiamin *R* ve *S* enantiyomerlerine yarılarak izotiyosiyanat türevlerine dönüştürüldü. Koruma gruplu sikloheksan diammin etil iyodür, propiyonaldehit, benzil bromür ve 3-fenilpropiyonaldehit bileşikleriyle türevlendirildi, koruma grupları kaldırıldı ve tiyofosgen ile reaksiyona sokularak kiral başlangıç maddeleri sentezlendi.
- Sentezlenen diammin kaliks[4]aren ve izotiyosiyanat türevleri etkileştirilerek tiyoüre bazlı kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlendi. Bu bileşiklere ait koruma grupları kaldırıldı.
- Sentezlenen diammin kaliksaren türevi, izotiyosiyanat bazlı kiral başlangıç maddeleri ile (Metot A); izotiyosiyanat bazlı kaliksaren, diammin bazlı kiral başlangıç maddeleri ile (Metot B) ve primer amin grubu taşıyan izotiyosiyanat türevi kaliksarenlerin türevlendirilmesi ile (Metot C) üç farklı metotla yapısında *tersiyer* amin grupları barındıran tiyoüre bazlı kiral kaliks[4]aren türevli katalizörler elde edildi.
- Sentezlenen primer amin türevi sikloheksandiaminin izotiyosiyanat türevi ile etkileştirildi, koruma grubu kaldırıldı, Etil iyodür ve propiyonaldehit ile etkileştirilerek, *tersiyer* amin grubu içeren tiyoüre bazlı kiral katalizörler elde edildi.
- Elde edilen tiyoüre bazlı kiral katalizörler Aldol kondenzasyonu ve Michael katılma tepkimesinde denendi. Reaksiyon için en uygun ortam ve koşullar belirlendi.
- Belirlenen koşullar ve ortama göre türevlendirilmiş başlangıç maddeleri kullanılarak farklı ürünlerin %*ee* değerleri karşılaştırıldı, en iyi sonuçları Aldol kondenzasyonu tepkimesinde **23b**, Michael katılma tepkimesinde ise **24b** nolu katalizörün verdiği tespit edildi.
- Sonuç olarak sentezlenen kiral katalizörlerin farklı enantiyoseçici reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılabilceği ve aktif etki göstereceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Akceylan, E., Bahadır, M. ve Yılmaz, M., 2011. Synthesis of calix[4]arene alkylamine derivatives as new phase-transfer catalysts for esterification reaction. *Tetrahedron*, 67, 6240-6245.
- Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A. ve Ungaro, R., 1989. Chloromethylation of Calixarenes and Synthesis of New Water Soluble Macrocyclic Hosts. *Tetrahedron*, 45, 2177-2182.
- Andretti, G.D., Ungaro, R. ve Pochini, A., 1979. Crystal and molecular structure of cyclo{quater[(5-*t*-butyl-2-hydroxy-1,3-phenylene)methylene]} toluene (1:1) clathrate. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1005–1007.
- Arduini, A., Pochini, A., Raverberi, S. ve Ungaro, R., 1984. *p-t*-butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid, a water soluble calixarene in a cone structure. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 981-982.
- Arduini, A., Pochini, A., Sicuri, A.R., Secchi, A. ve Ungaro, T., 1990. A novel synthesis of *p*-phenylcalix[4]arenes via tetraiodo derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 31, 4653-4656.
- Arduini, A., Cantoni, M., Graviani, E., Pochini, A., Secchi, A., Sicuri, A.R., Ungaro, R. ve Vincenti, M., 1995. Gas-Phase Complexation of Neutral Molecules by Upper Rim Bridged Calix[4]arenes. *Tetrahedron*, 51, 599–606.
- Arimura, T., Nagasaki, T., Shinkai, S. ve Matsuda, T., 1989. Host Guest Properties of New Water-Soluble Calixarenes Derived from Para-(Chloromethyl) Calixarenes. *J. Org. Chem.*, 54, 3766-3768.
- Arimura, T., Kawabata, H., Matsuda, T., Muramatsu, T., Satoh, H., Fujio, K., Manabe, O. ve Shinkai, S., 1991. New Water-Soluble Host Calixarenes Bearing Chiral Substituents. *J. Org. Chem.*, 56, 301.
- Arora, V., Chawla, H.M. ve Santra, A., 2002. Synthesis of Selectively Formylated Calixarene Ethers. *Tetrahedron*, 58, 5591–5597.
- Atwood, J.L. ve Bott, S.G., 1991. in Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds. *Kluwer, Academic Publishers*, 199–210.
- Baekeland, L.H., 1908. Method of Making Insoluble Products of Phenol and Formaldehyde. *U. S. Patent Number(s)*, 942, 699.

- Barbas III, C., Bui, T. ve Syed, S., 2009. Thiourea-Catalyzed Highly Enantio- and Diastereoselective Additions of Oxindoles to Nitroolefins: Application to the Formal Synthesis of (+)-Physostigmine. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 8758–8759.
- Berkessel, A., Mukherjee, S., Müller, T.N., Cleemann, F., Roland, K., Brandenburg, M., Neudörfl, J.M. ve Lex, J., 2006. Structural optimization of thiourea-based bifunctional organocatalysts for the highly enantioselective dynamic kinetic resolution of azlactones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 4, 4319-4330.
- Bott, S.G., Coleman, A.W. ve Atwood, J.L., 1986. Inclusion of both cation and neutral molecule by a calixarene, Structure of the [*p*-*tert*-butylmethoxycalix[4]arene-sodium-toluene] cation. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1709-1710.
- Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M. ve Sirit, A., 2008. Calixarene-based chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of α -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 618–623.
- Bozkurt, S., 2011. Yeni kiral β -hidroksi amin ve kaliks[4]aren türevlerinin sentezi, enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması. Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Brake, M., Böhmer, V., Kramer, P., Vogt, W. ve Wortmann, R., 1993. O-Alkylated *p*-Nitrocalix[4]arenes, Syntheses, LB-Monolayers and NLO-Properties. *Supramol. Chem.*, 2, 65.
- Caro, N., 1892. *Ber.*, 25, 939.
- Chen, J.R., Zou, Y.Q., Fu, L., Ren, F., Tan, F. ve Xiao, W.J., 2010. Highly enantioselective *Michael* addition of aldehydes to nitroolefins catalyzed by primary amine thiourea organocatalysts. *Tetrahedron: Asymmetry*, 66, 5367-5372.
- Clainche, L.L., Rondelez, Y., Sénèque, O., Blanchard, S., Champion, M., Giorgi, M., Duprat, A.F., Mest, Y.L. ve Reinaud, O., 2000. Calix[6]arene-based models for mono-copper enzymes: a promising supramolecular system for oxidation catalysis. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series IIC - Chemistry*, 3, 811-819.
- Conner, M., Janout, V., Kudelka, I., Dedek, P., Zhu, J. ve Regen, S.L., 1993. Perforated Monolayers-Fabrication of Calix[6]arene-Based Composite Membranes That Function as Molecular Sieves. *Langmuir*, 9, 2389-2397.

- Dedek, P., Webber, A.S., Janout, V., Hendel, R.A. ve Regen, S.L., 1994. Probing the Pore Structure of Calix[n]arene-Based Langmiur-Blodgett Film by Gas Permeation Selectivity. *Langmiur*, 10, 3943-3945.
- Deligöz, H. ve Ercan, N., 2002. The synthesis of some new derivatives of calix[4]arene containing azo groups. *Tetrahedron*, 58, 2881–2884.
- Demircan, E., Eymur, S. ve Demir, A.S., 2014. Proline–calixarene thiourea host–guest complex catalyzed enantioselective aldol reactions: from nonpolar solvents to the presence of water. *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 443-448.
- Diederich, F., Stang, P.J., Tykwinski, R.R. ve Eds., 2008. Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocycle Synthesis. *WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, Weinheim.
- Dospil, G. ve Schatz, J., 2001. Synthesis and characterization of imidazole-substituted calix[4]arenes as simple enzyme-mimics with acyltransferase activity. *Tetrahedron Lett.*, 42, 7837–7840.
- Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A. ve 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. ve Sirit, A., 2013. Calixarene-based highly efficient primary amine-thiourea organocatalysts for asymmetric *Michael* addition of aldehydes to nitrostyrenes. *Supramolecular Chemistry*, 25, 292-301.
- Durmaz, M., 2007. Kaliks[4]arenin homokiral schiff bazı türevlerinin sentezi ve ekstraksiyon özelliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Durmaz, M., 2011. Aminonaftol birimleri taşıyan kiral kaliks[4]aren türevlerinin sentezi ve enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması. Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Erdemir, S. ve Yilmaz, M., 2010. Preparation of a new 1,3-alternate-calix[4]arene-bonded HPLC stationary phase for the separation of phenols, aromatic amines and drugs. *Talanta*, 82, 1240–1246.
- Gaeta, C., De Rosa, M., Fruilo, M., Soriente, A. ve Neri Soriente, P., 2005. Synthesis of calix[4]arene derivatives bearing chiral pendant groups as ligands for enantioselective catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry*, 16, 2333–2340.

- Gao, P., Wang, C., Wu, Y., Zhou, Z. ve Tang, C., 2008. Sugar-Derived Bifunctional Thiourea Organocatalyzed Asymmetric *Michael* Addition of Acetylacetone to Nitroolefins. *Eur. J. Org. Chem.*, 1434-1937.
- Gawronski, J. ve Kaik, M., 2003. Facile monoprotection of trans-1,2-diaminocyclohexane. *Tetrahedron asymm.*, 14, 1559-1563.
- Glennon, J.D., O'Connor, K., Srijaranai, S., Manley, K., Haris, S.J. ve McKervey, M.A., 1993. Enhanced Chromatographic Selectivity For Na⁺ Ions On a Calixarene-Bonded Silica Phase. *Analytical Letters*, 26, 153-162.
- Grady, T., Joyce, T., Smyth, M.R., Haris, S.J. ve Diamond, D., 1998. Chiral resolution of the enantiomers of phenylglycinol using (*S*)-di-naphthylprolinol calix[4]arene by capillary electrophoresis and fluorescence spectroscopy. *Anal. Commun.*, 35, 123-125.
- Groenen, L.C., Loon, V., Verboom, J.D., W., Harkema, S., Casnati, A., Ungaro, R., Pochini, A., Ugozzoli, F. ve 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.
- Guo, H., Cun, L., Gong, L., Mi, A. ve Jiang, Y., 2005. Asymmetric direct aldol reaction catalyzed by an L-prolinamide derivative: considerable improvement of the catalytic efficiency in the ionic liquid. *Chem. Commun.*, 1450-1452.
- Gutsche, C.D. ve 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. ve 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. ve Bauer, I.J., 1981. Calixarenes, 5. Dynamic NMR Characteristics of *p*-tert-Butyl Calix[4]arene and *p*-tert-Butyl Calix[8]arene. *Tetrahedron Lett.*, 22 (48), 4763-4766.
- Gutsche, C.D., Dhawan, B., No, K.H. ve 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. ve 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. ve Levine, J.A., 1982. Calixarenes, 6. Synthesis of a functionalizable calix[4]arene in a conformationally rigid cone conformation. *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 2652–2653.
- Gutsche, C. D. ve Bauer, L.J., 1985. Calixarenes, 14. The Conformational Properties of The Ethers and Esters of The Calix[6]arene and The Calix[8]arene. *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6059-6063.
- Gutsche, C.D., Levine, J.A. ve Sujeeth, P.K., 1985. Calixarenes, 17. Functionalized Calixarenes: The Claisen Rearrangement Route. *J. Org. Chem.*, 50, 5802-5806.
- Gutsche, C.D. ve Pagoria, P.F., 1985. Calixarenes, 16. Functionalized Calixarenes: Direct Substitution Route. *J. Org. Chem.*, 50, 5795–5802.
- Gutsche, C.D., Iqbal, M. ve Stewart, D., 1986. Calixarenes, 18. Synthesis Procedures for *p*-*tert*-Butyl Calix[4]arene. *J. Org. Chem.*, 51, 742-745.
- Gutsche, C.D. ve Lin L.G., 1986. Calixarenes, 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes. *Tetrahedron*, 42 (16), 1633-1640.
- Gutsche, C.D., 1987. *Macrocyclic Chemistry*, 3, 93-165.
- Gutsche, C.D., Iqbal, M. ve Alam, I., 1987. Calixarenes, 20. The Intraction of Calixarenes and Amines. *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (14), 4314-4320.
- Gutsche, C.D. ve Alam, I., 1988. Calixarenes, 23. The Complexation and Catalytic Properties of Water Soluble Calixarenes. *Tetrahedron*, 44 (15), 4689-4694.
- Gutsche, C.D. ve Nam, K.C., 1988. Calixarenes, 22. Synthesis, properties, and metal complexation of aminocalixarenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6153-6162.
- Gutsche, C.D., 1989. Calixarenes in Monographs in Supramolecular Chemistry Stoddart. *Royal Society of Chemistry*, Cambridge.
- Gutsche, C.D., 1989. Topics in Calixarene Chemistry. *J. Inclusion Phenom.*, 7, 61-72.

- Gutsche, C.D., 1989. Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes. *Royal Society*, London.
- Gutsche, C.D. ve Iqbal, M., 1990. *p*-tert-Butylcalix[4]arene. *Org. Synt.*, 68, 234-237.
- Gutsche, C.D., Rogers, J.S., Stewart, D. ve See, K.A., 1990. Calixarenes: paradoxes and paradigms in molecular baskets. *Pure & Appl. Chem.*, 62, 485–491.
- Gutsche, C.D., Vicens, J. ve Böhmer, V., 1990. Single Step Synthesis and Properties of Calixarenes. 3-37.
- Hayes, B. ve Hunter, R., 1956. *Chemistry & Industry*, 193.
- Hayes, B.T. ve Hunter, R.F., 1958. Phenol-Formaldehyde and Allied Resols VI: Rational Synthesis of a ‘Cyclic’ Tetranuclear *p*-Cresol Novolak. *J. Appl. Chem.*, 8, 743–748.
- Hwang, G.T. ve Kim, B.H., 2000. Bis-calix[4]arenes with Imine Linkages: Synthesis and Binding Study of Thophenobis-calix[4]arene with Viologens. *Tetrahedron Letters*, 41, 10055-10060.
- Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Nielsen, S.A., Lamb, J.D. ve Christensen, J.J., 1985. Thermodynamic and Kinetic Data for Cation Macrocyclic Interaction. *Chem. Rev.*, 85, 271-339.
- Jacobsen, E.N. ve Zuend, S.J., 2007. Cooperative Catalysis by Tertiary Amino-Thioureas: Mechanism and Basis for Enantioselectivity of Ketone Cyanosilylation. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 15872-15883.
- Kämmerer, H., Happel, G. ve Caesar, 1972. *Makromol. Chem.*, 162, 179.
- Karaküçük, A., Kocabaş, E., Sırt, A., Memon, S., Yılmaz, M. ve 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.
- Kocabaş, E., 2007. Kaliks[4]arenlerin Homokiral Amit Türevlerinin Sentezi ve Enantiyomerlerin Tanınmasında Kullanılması. *Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi*, Konya.
- Krawinkler, K.H., Maier, N.M., Ungaro, R., Sansone, F., Casnati, A. ve Lindner, W., 2003. Novel Cinchona Carbamate Selectors With Complementary

- Enantioseparation Characteristics for N-Acylated Amino Acids. *Chirality*, 15, 17–29.
- Kristensen, T., E., Vestli, K., Jakobsen, M.G., Hansen, F.K. ve Hansen, T., 2010. A General Approach for Preparation of Polymer-Supported Chiral Organocatalysts via Acrylic Copolymerization. *J. Org. Chem.*, 75, 1620–1629.
- Li, L.S., Da, S.L, Feng, Y.Q. ve Liu, M., 2004. Preparation and characterization of a *p-tert*-butylcalix[6]-1,4-benzocrown-4 bonded silica gel stationary phase for liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1040, 53-61.
- Lin, L.G., 1984. Ph. D. Thesis, *Washington University*, St Louis.
- Lin, Y., Leydier, A., Metay, E., Reguillon, A.F., Bouchu, D., Rostaing, S.P. ve Lemaire, M., 2008. Synthesis of original capping calixarenes with DTPA fragment. *J. Incl Macrocycl Chem*, 61, 187-193.
- Liu, Y., Zhao, B.T., Chen, L.X. ve He, X.W., 2000. Liquid Membrane Transport and Silver Selective Electrode Based on Novel Bis(3-pyridinecarboxylate) Calix[4]arene as Ionophore. *Microchemical Journal*, 65, 75.
- Ludwig, F.J. ve Jr, A.G.B., 1986. Reversed-phase liquid chromatographic separation of *p-tert*-butylphenol-formaldehyde linear and cyclic oligomers. *Anal. Chem.*, 58, 2069–2072.
- Luo, S., Xu, H., Li, J., Zhang, L. ve Cheng, J., 2007. A Simple Primary-Tertiary Diamine-Brønsted Acid Catalyst for Asymmetric Direct Aldol Reactions of Linear Aliphatic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 3074-3075.
- Markowitz, M.A., Bielski, R. ve Regen, S.L., 1988. Perforated Monolayers-Porous and Cohesive Monolayers from Mercurated Calix[6]arenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7545-7546.
- Markowitz, M.A., Janout, V., Castner, D.G. ve Regen, S.L., 1989. Perforated Monolayers-Design and Synthesis of Porous Cohesive Monolayers from Mercurated Calix[n]arenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8192-8200.
- McKervey, M.A., Seward, E.M., Ferguson, G., Ruhl, B. ve 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.

- Miura, T., Nishida, S., Masuda, A., Tada, N. ve Itoh, A., 2011. Asymmetric *Michael* additions of aldehydes to maleimides using a recyclable fluororous thiourea organocatalyst. *Tetrahedron Letters*, 52 (32), 4158-4160.
- Morita, Y., Agawa, T., Nomura, E. ve Taniguchi, H., 1992. Syntheses and NMR behavior of calix[4]quinone and calix[4]hydroquinone. *J. Org. Chem.*, 57, 3658–3662.
- Morzherin, Y., Rudkevich, D.M., Verboom, W. ve Reinhoudt, D.N., 1993. Chlorosulfonylated Calix[4]arenes: Precursors for Neutral Anion Receptors with a Selectivity for Hydrogen Sulfate. *J. Org. Chem.*, 58, 7602-7605.
- Naziroğlu, H.N., 2011. Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentezi. Yüksek Lisans Tezi, *Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Karaman.
- Naziroglu, H.N., Durmaz, M., Bozkurt, S., Demir, A.S. ve Sirit A., 2012. Application of L-prolinamides as highly efficient organocatalysts for the asymmetric *Michael* addition of unmodified aldehydes to nitroalkenes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 23, 164–169.
- Naziroglu, H.N. ve Sirit, A., 2012. Synthesis and application of L-proline and R - phenylglycine derived organocatalysts for direct asymmetric *Michael* addition of cyclohexanone to nitroalkenes. *Turk J Chem*, 36, 659–670.
- Niederl, J. ve Vogel, H., 1940. Aldehyde—Resorcinol Condensations. *Journal of The American Chemical Society*, 62, 2512.
- Özsever, A., 2015. Kiral Kaliks[4]Aren-Bazlı Tiyoüre Türevlerinin Sentezi Ve Enantiyoselektif Reaksiyonlarda Katalizör Olarak Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Paek, K., Yoon, J. ve Suh, Y., 2001. Molecular engineering. Part 7. Cavitands having four aromatic sp² nitrogens as salt binding ligands. *J. Chem. Soc.*, 2, 916–922.
- Raj, M., Vishnumaya, Ginotra, S.K. ve Singh, V.K., 2006. Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction Catalyzed by Organic Molecules. *Organic Letters*, 8, 4097-4099.
- Rao, K., S., Trivedi, R. ve Kantam, M., L., 2015. Ferrocene Analogue of H-bond donor catalyst: An Investigative Study on Asymmetric *Michael* Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes. *Synlett*, 221-227.

- Rebek J.J., Cho, Y.L., Rudkevich, D.M., Shivanyuk, A. ve Rissanen K., 2000. Hydrogen-Bonding Effects in Calix[4]arene Capsules. *Chemistry – A European Journal*, 6, 3788-3796.
- Reinholdt, D.N., 1996. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. Pergamon Press, New York, 10.
- Rudkevich, D.M., Verboom, W. ve Reinholdt, R.N., 1994. Calix[4]arene Salenes: A Bifunctional Receptor for NaH₂PO₄. *J. Org. Chem.*, 59, 3683–3686.
- Sahin, O., Memon, S. ve Yilmaz, M., 2010. Synthesis of Chiral Calix[4]arene Derivative and Evaluation of its Recognition Properties. *J. Macromol. Sci., Pure and Applied Chemistry*, 47, 20–25.
- Sanderson, A., Stead, D. ve O'Brien, P., 2008. A New Sparteine Surrogate for Asymmetric Deprotonation of N-Boc Pyrrolidine. *Org. Lett.*, 1409-1412.
- Sartori, A., Casnati, A., Mandolini, L., Sansone, F., Reinholdt, D.N. ve Ungaro, R., 2003. The first synthesis and characterisation of elusive cone 1,2-diformyl tetralkoxycalix[4]arenes and their derivatives. *Tetrahedron*, 59, 5539–5544.
- Seneque, O., Giorgi, M. ve Reinaud, O., 2003. Bio- inspired Calix[6]Arene-Zinc Funnel Complexes. *Supramolecular Chemistry*, 15, 573-580.
- Shimizu, S., Shirakawa, S., Suzuki, T. ve Sasaki, Y., 2001. Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Their application to aldol-type condensation and Michael addition reactions in water. *Tetrahedron*, 57, 6169–6173.
- Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T. ve Manabe, O., 1986. Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2409–2416.
- Shinkai, S., Arimura, T., Satoh, H. ve Manabe, O., 1987. Chiral Calixarene. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1495-1496.
- Shinkai, S., Iwamoto, K., Araki, K. ve Matsuda, T., 1990. Cone - Partial Cone Isomerism In Tetramethoxy-*Para-Tert*-Butylcalix[4]arene - Novel Solvent Effects and Metal Template Effects. *Chem. Lett.*, 1263–1266.

- Shinkai, S., Araki, K., Shibata, J., Tsugawa, D. ve Manabe, O., 1990. Autoaccelerative diazo coupling with calix[4]arene: substituent effects on the unusual co-operativity of the OH groups. *J. Chem. Soc.*, 1, 3333–3337.
- Shinkai, S., Araki, K., Grootenhuis, P.D. ve Reinhoudt, N., 1991. pK_a Determination of Water Soluble Calix[4]arenes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 1883.
- Shinkai, S., 1993. Calixarenes The Third Generation of Supramolecules. *Tetrahedron*, 49, 8933-8968.
- Sirit, A., Kocabas, E., Memon, S., Karakucuk, A. ve Yilmaz, M., 2005. Synthesis and Metal Ion Recognition Properties of A Novel Chiral Calix[4](azoxa)crown-7. *Supramolecular Chemistry*, 17(3), 251–256.
- Siva, A. ve Murugan, E., 2005. Syntheses of new dimeric-Cinchona alkaloid as a chiral phase transfer catalysts for the alkylation of Schiff base. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 241, 111-117.
- Sliwka-Kaszynska, M., 2007. Calixarenes as Stationary Phases in High Performance Liquid Chromatography. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 37, 211–224.
- Soriente, A., Fruilo, M., Gregoli, L. ve Neri, P., 2003. Calix[n]arene/Ti(IV) complexes as active catalysts in aldol reaction of Chan's diene. *Tetrahedron Lett.*, 44, 6195–6198.
- Stewart, D.R. ve Gutsche, C.D., 1993. Isolation, Characterization and Conformational Characteristics of *p*-*tert*-Butylcalix[9-20]arenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 4136-4146.
- Struck, O., Verboom, W., Smeets, W.J.J., Spek, A.L. ve Reinhoudt, D.N., 1997. Calix[4]arene dimers; self-assembly via hydrogen bonding at the upper rim. *J. Chem. Soc.*, 2,223–228.
- Tang, Z., Jiang, F., Cui, X., Gong, L., Mi, A., Jiang, Y. ve Wu, Y., 2004. Enantioselective direct aldol reactions catalyzed by L-prolinamide derivatives. *PNAS*, 101, 5755–5760.
- Thurman, D.A. ve Rankin, 1982. The role of organic acids in zinc tolerance in *deschampsia caespitosa*. *New Phytologist*, 91, 629-635.

- Tilki, T., Şener, İ., Karcı, F., Gülce, A. ve Deligöz, H., 2005. An approach to the synthesis of chemically modified bisazocalix[4]arenes and their extraction properties. *Tetrahedron*, 61, 9624–9629.
- Ungaro, R., Pochini, A. ve Andreotti, 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. ve Reinhoudt, D.N., 1990. Selective functionalization of calix[4]arenes at the upper rim. *J. Org. Chem.*, 55, 5639–5646.
- Vreekamp, R.H., Verboom, W. ve Reinhoudt, D.N., 1996. *Lower Rim–Upper Rim* Hydrogen-Bonded Adducts of Calix[4]arenes. *J. Org. Chem.*, 61, 4282–4288.
- Wang, P.S., Lin, R.S. ve Zong, H.X., 1999. Direct synthesis *p*-nitrocalix[4]arene from *p*-*tert*-butylcalix[4]arene. *Synth. Commun.*, 29, 2225–2227.
- Yan, J. ve Wang, L., 2009. Asymmetric Aldol Reactions Catalyzed by Efficient and Recyclable Silica-Supported Proline-Based Peptides. *Chirality*, 21, 413-420.
- Yao, B., Bassus ve J., Lamartine, R., 1998. A one pot acylation procedure of *p*-*tert*-butylcalix[4]arene and *p*-*tert*-butylcalix[7]arene. *An. Quim. Int. Ed.*, 94, 65–66.
- Zhang, Y., Shao, Y., Xu, H. ve Wang, W., 2011. Organocatalytic Direct Asymmetric Vinylogous *Michael* Reaction of an α,β -Unsaturated γ -Butyrolactam with Enones. *J. Org. Chem.*, 76, 1472–1474.
- Zheng, Q.Y., Chen, C.F. ve Huang, Z.T., 1997. Synthesis of New Chromogenic Calix[4]crowns and Molecular Recognition of Alkylamines. *Tetrahedron*, 53, 10345–10356.
- Zheng, Y.S ve Zhang, C., 2004. Exceptional Chiral Recognition of Racemic Carboxylic Acids by Calix[4]arenes Bearing Optically Pure α,β -Amino Alcohol Groups. *Org. Letters*, 8, 1189-1192.
- Zhou, Y. ve Shan, Z., 2006. (*R*)- or (*S*)-Bi-2-naphthol assisted, L-proline catalyzed direct aldol reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1671–1677.
- Zielenkiewicz, W., Marcinowicz, A., Poznański, J., Cherenok, S. ve Kalchenko, V., 2005. Complexation of isoleucine by phosphorylated calix[4]arene in methanol followed by calorimetry, NMR and UV–VIS spectroscopies, and molecular modeling methods. *Journal of Molecular Liquids*, 121 (1), 8-14.

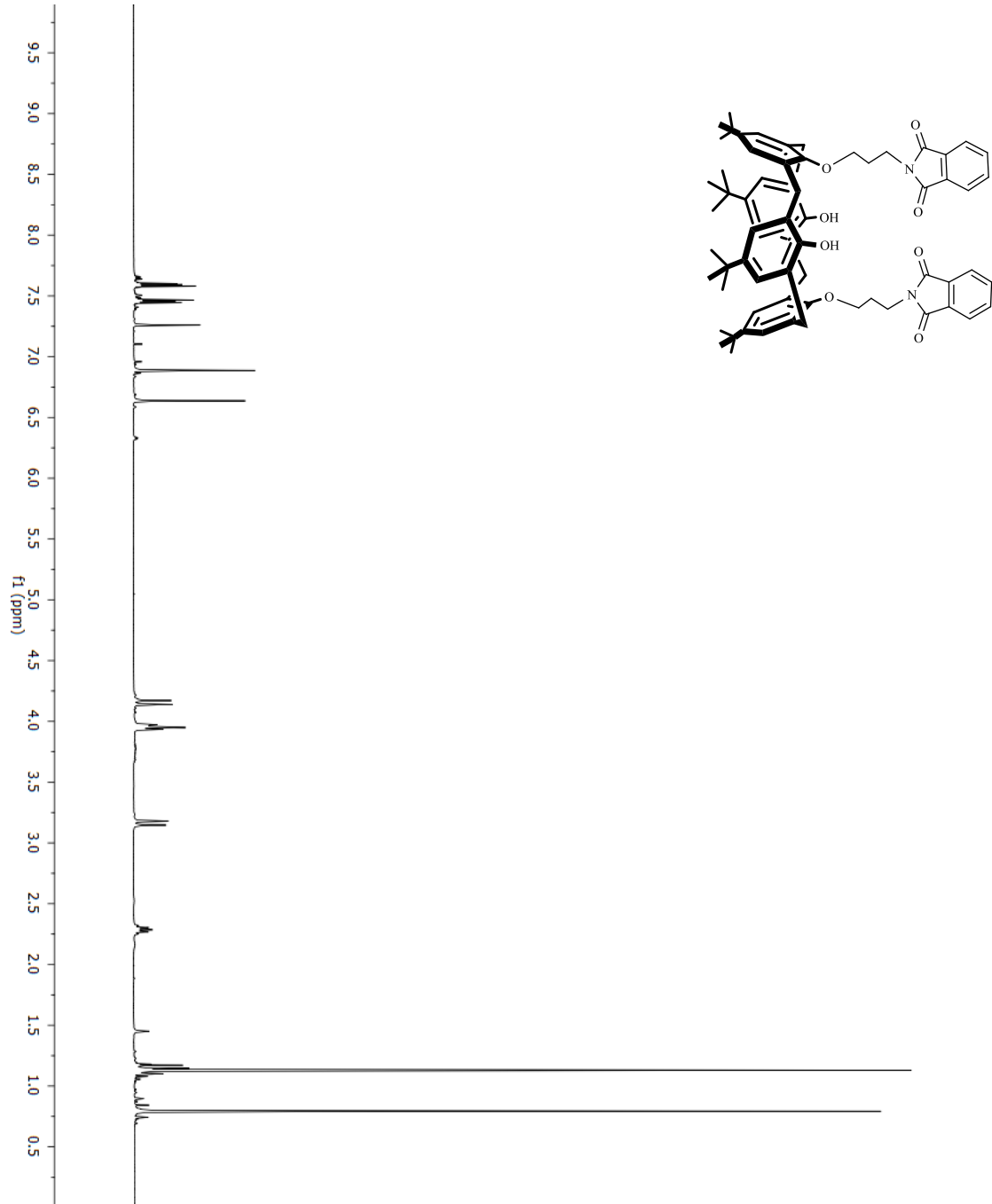
Zinke, A. ve Zeigle, E., 1941. *Berichte*, B74, 1729.

Zinke, A. ve Ziegler, E., 1944. Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. *Mitteilung, Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, Berlin, 77, 264-272.

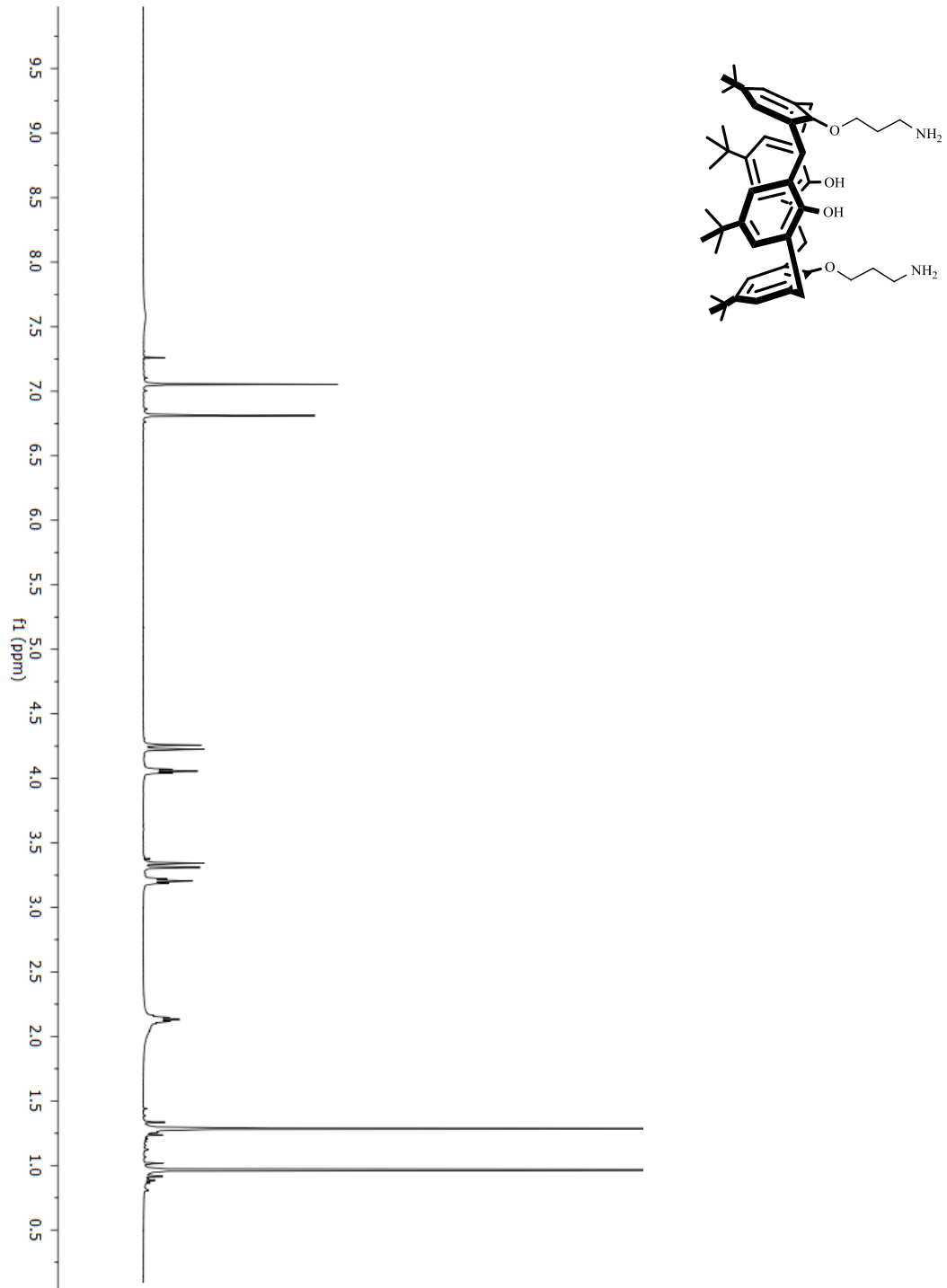
EKLER

Bu bölümde sentezlenen bazı bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları verilmiştir. Bütün ^1H NMR ve ^{13}C NMR analizlerinde çözücü olarak CDCl_3 kullanılmıştır.

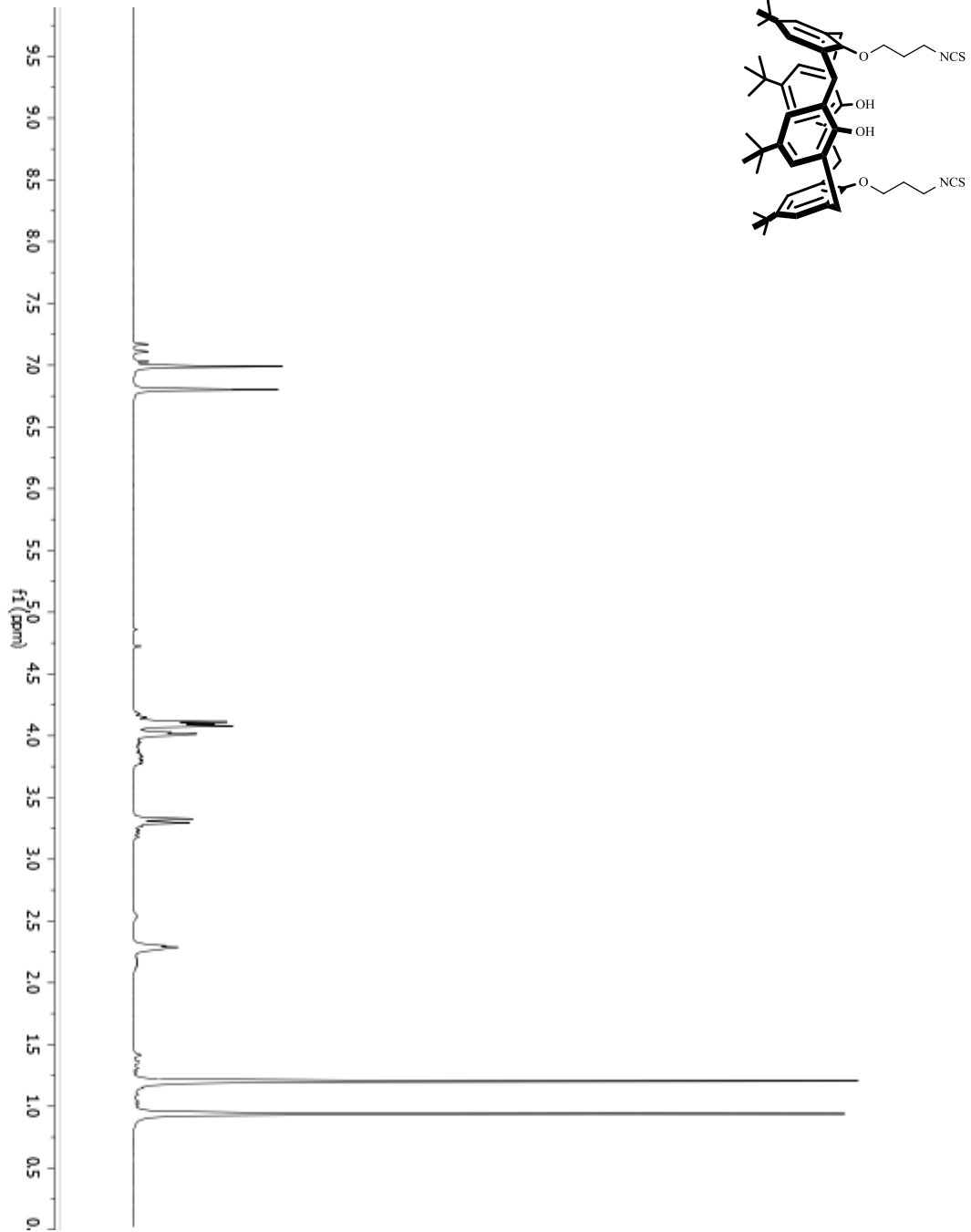
EK-1 Bileşik (2) ^1H NMR spektrumu



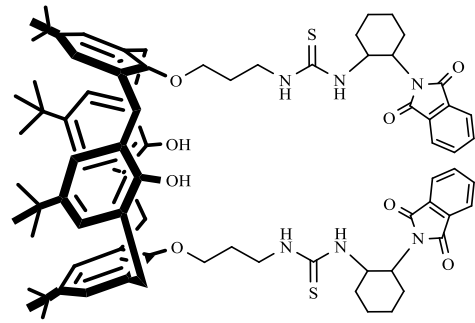
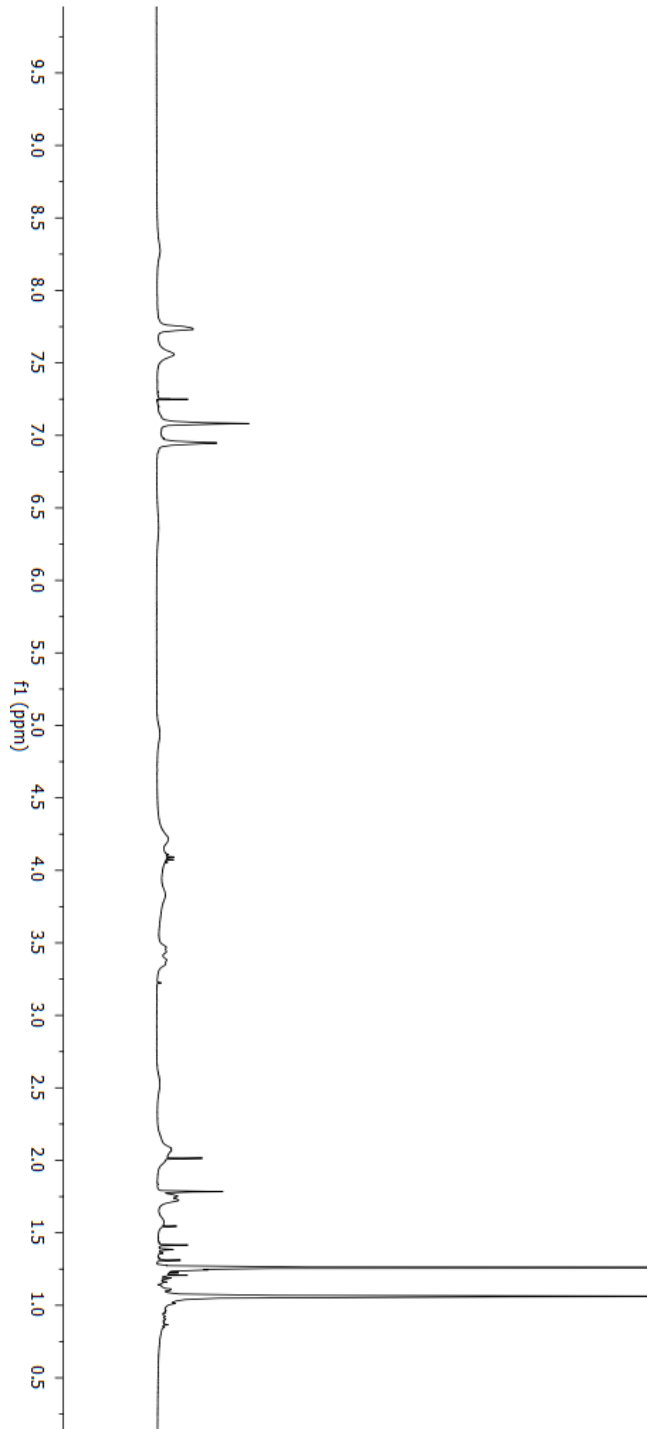
EK-2 Bileşik (3) ^1H NMR spektrumu



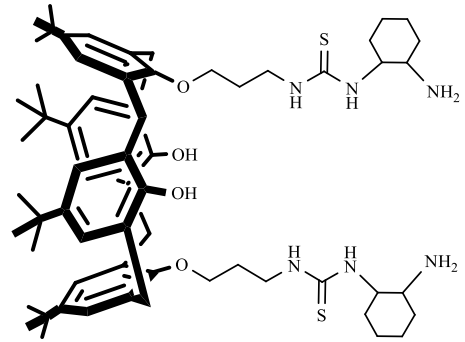
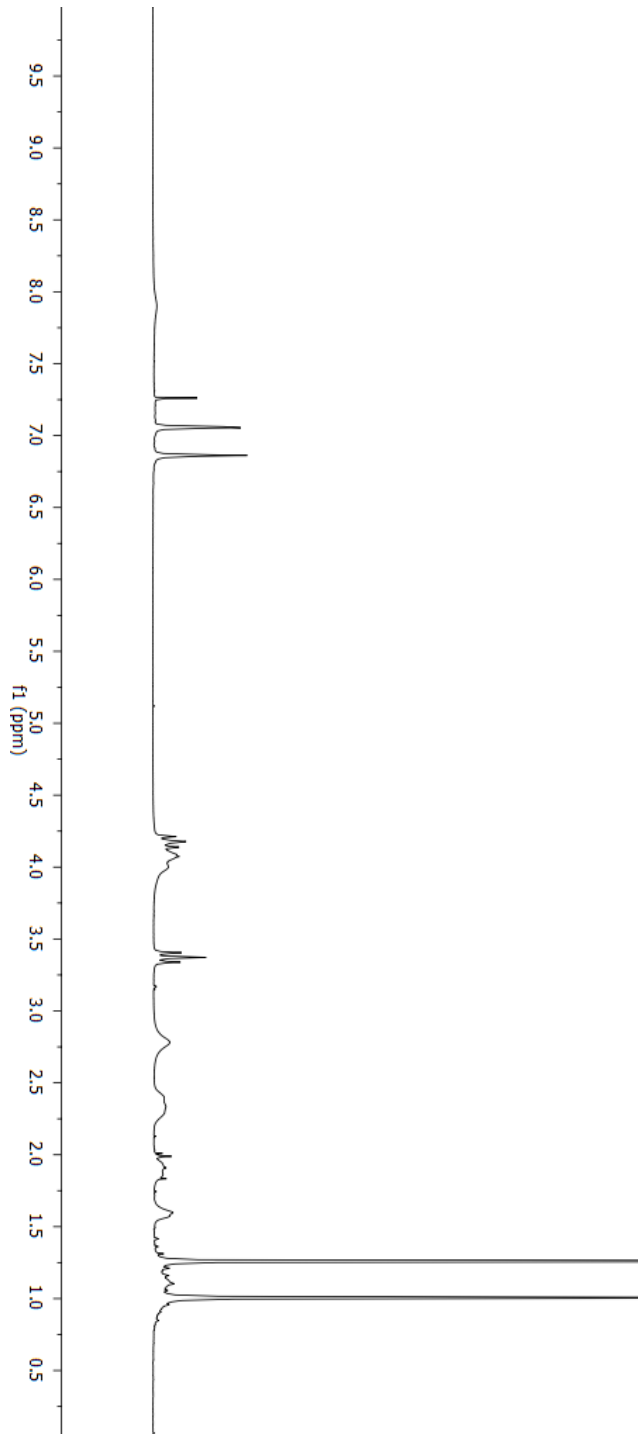
EK-3 Bileşik (4) ^1H NMR spektrumu



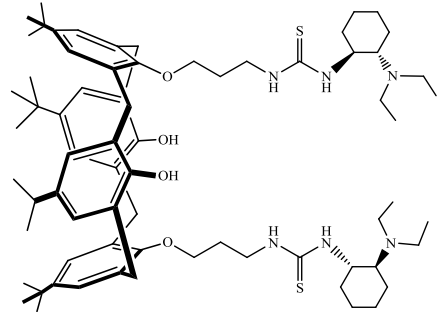
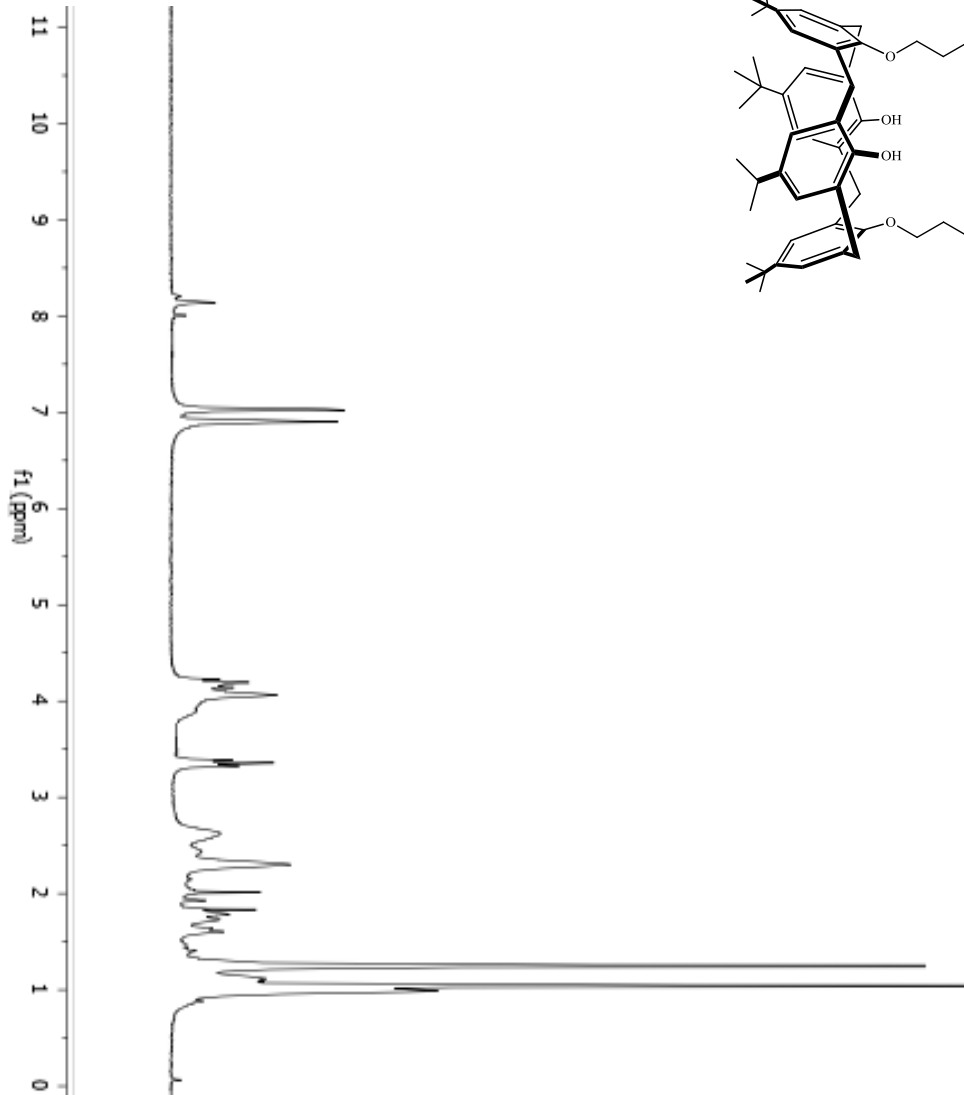
EK-4 Bileşik (21) ^1H NMR spektrumu



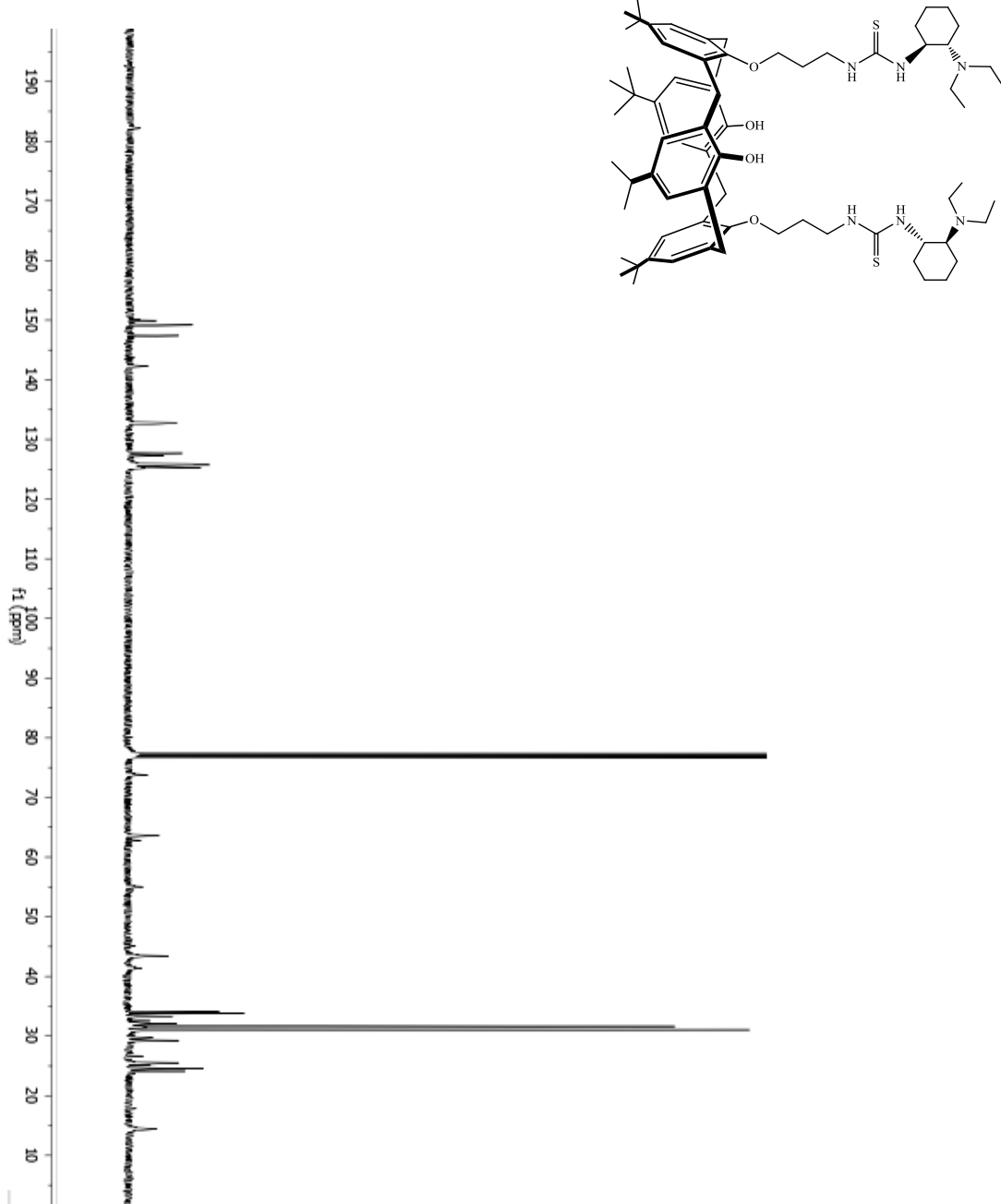
EK-5 Bileşik (22) ¹H NMR spektrumu



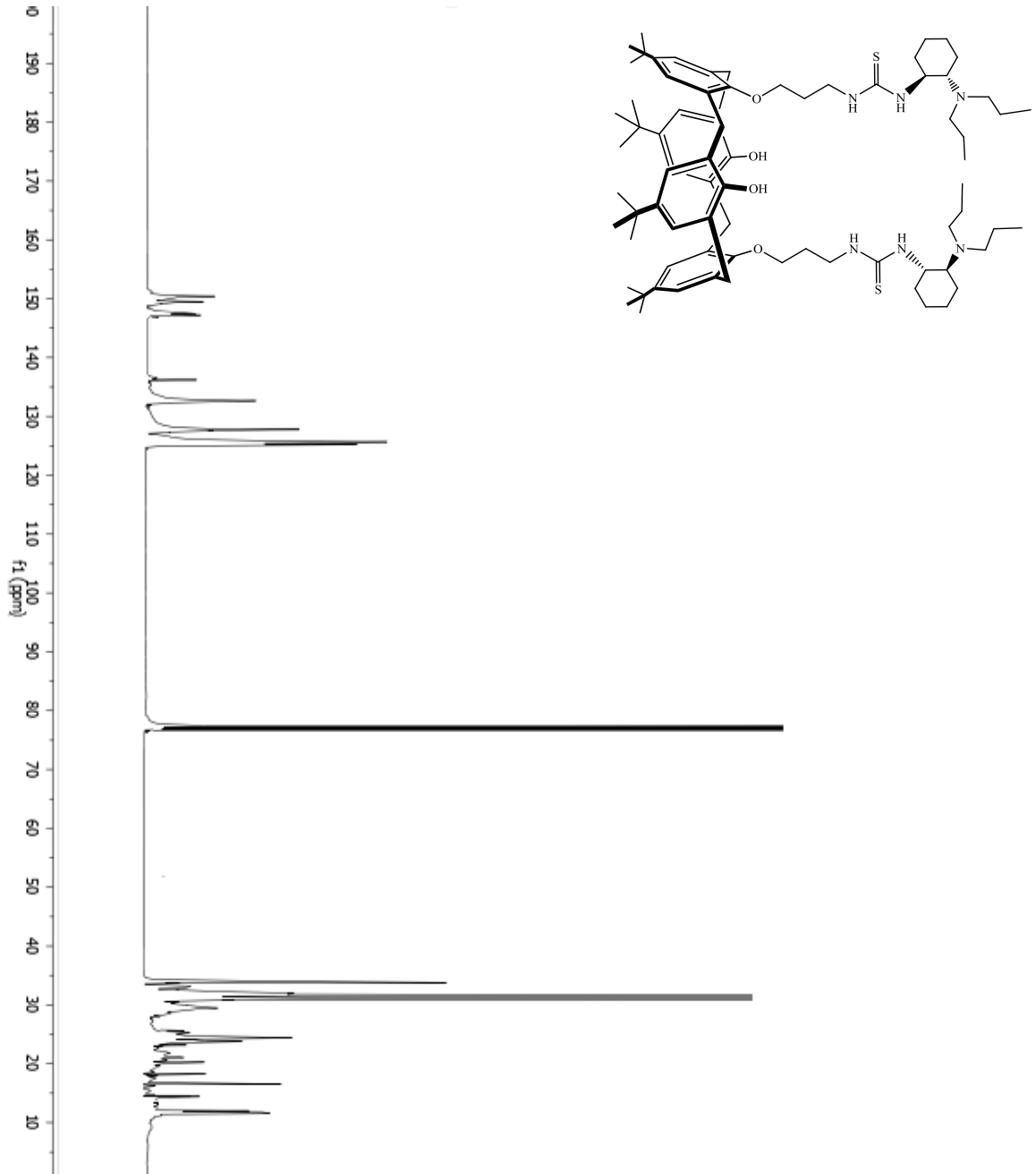
EK-6 Bileşik (23) ^1H NMR spektrumu



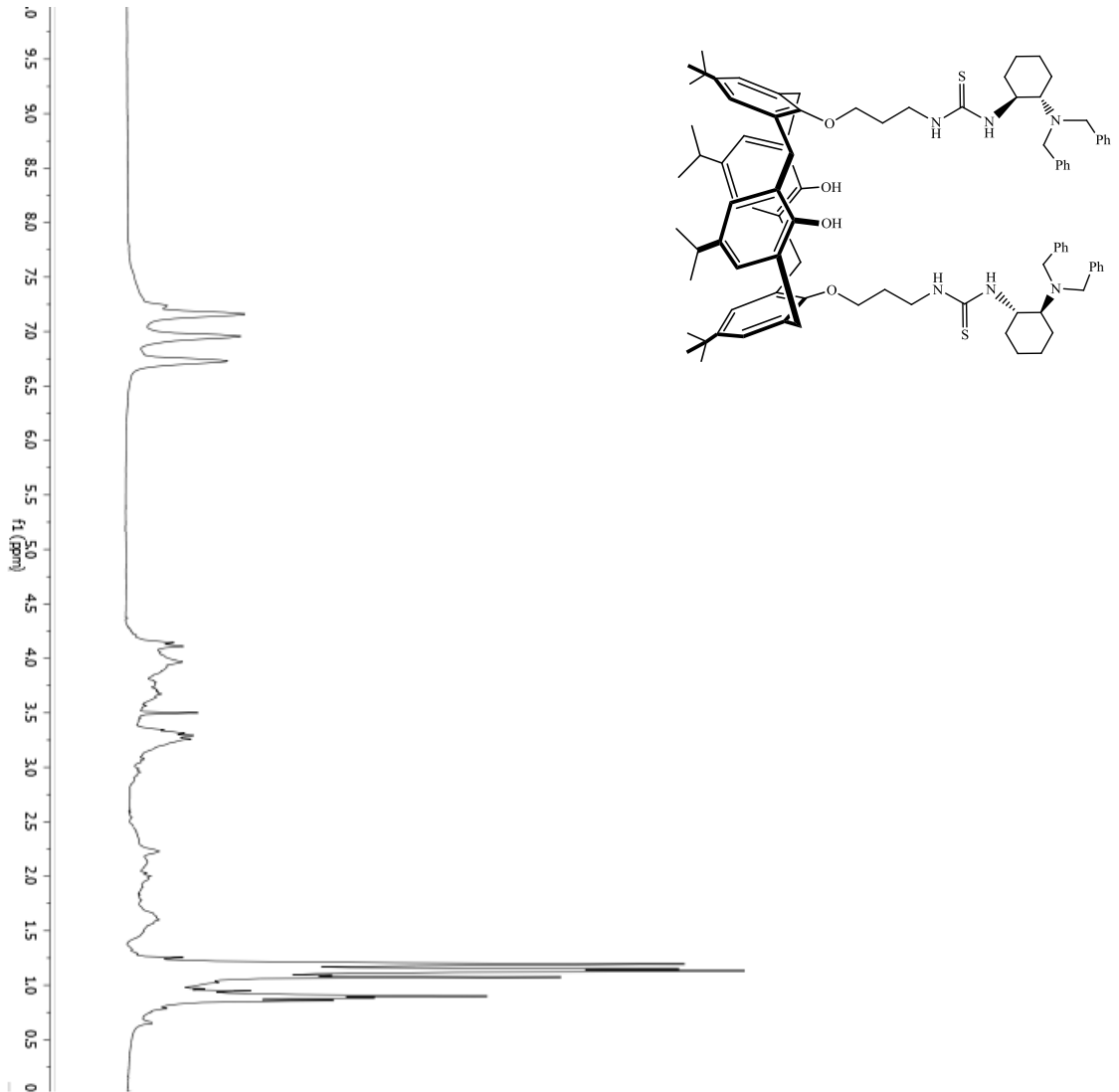
EK-7 Bileşik (23) ^{13}C NMR spektrumu



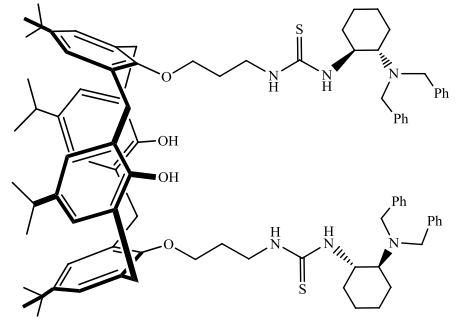
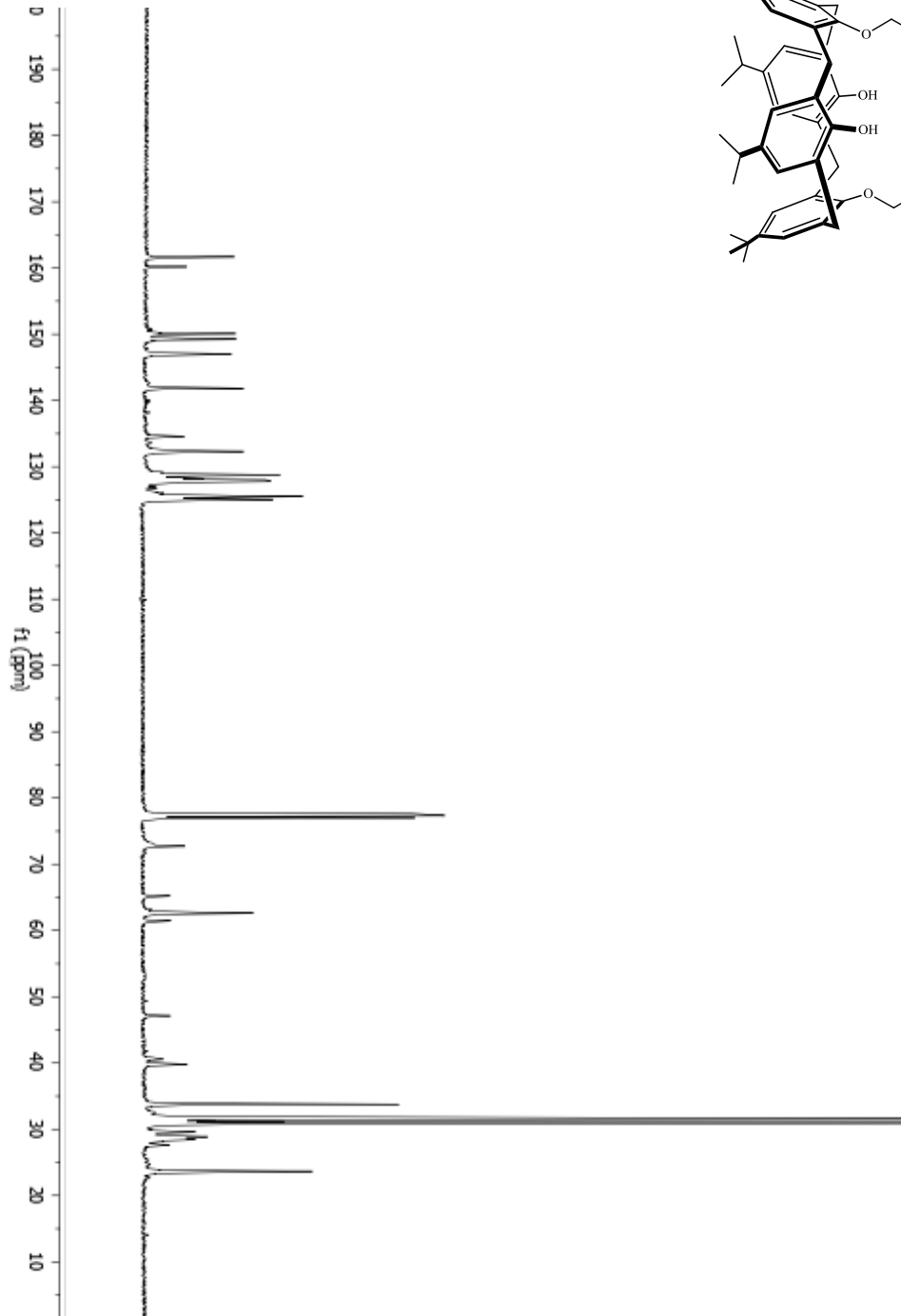
EK-9 Bileşik (24) ^{13}C NMR spektrumu



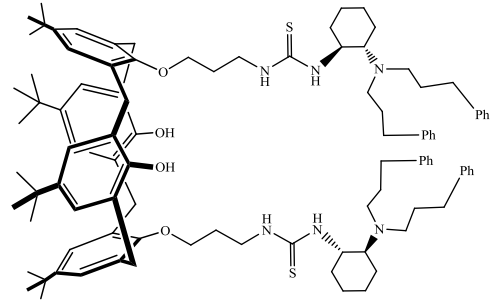
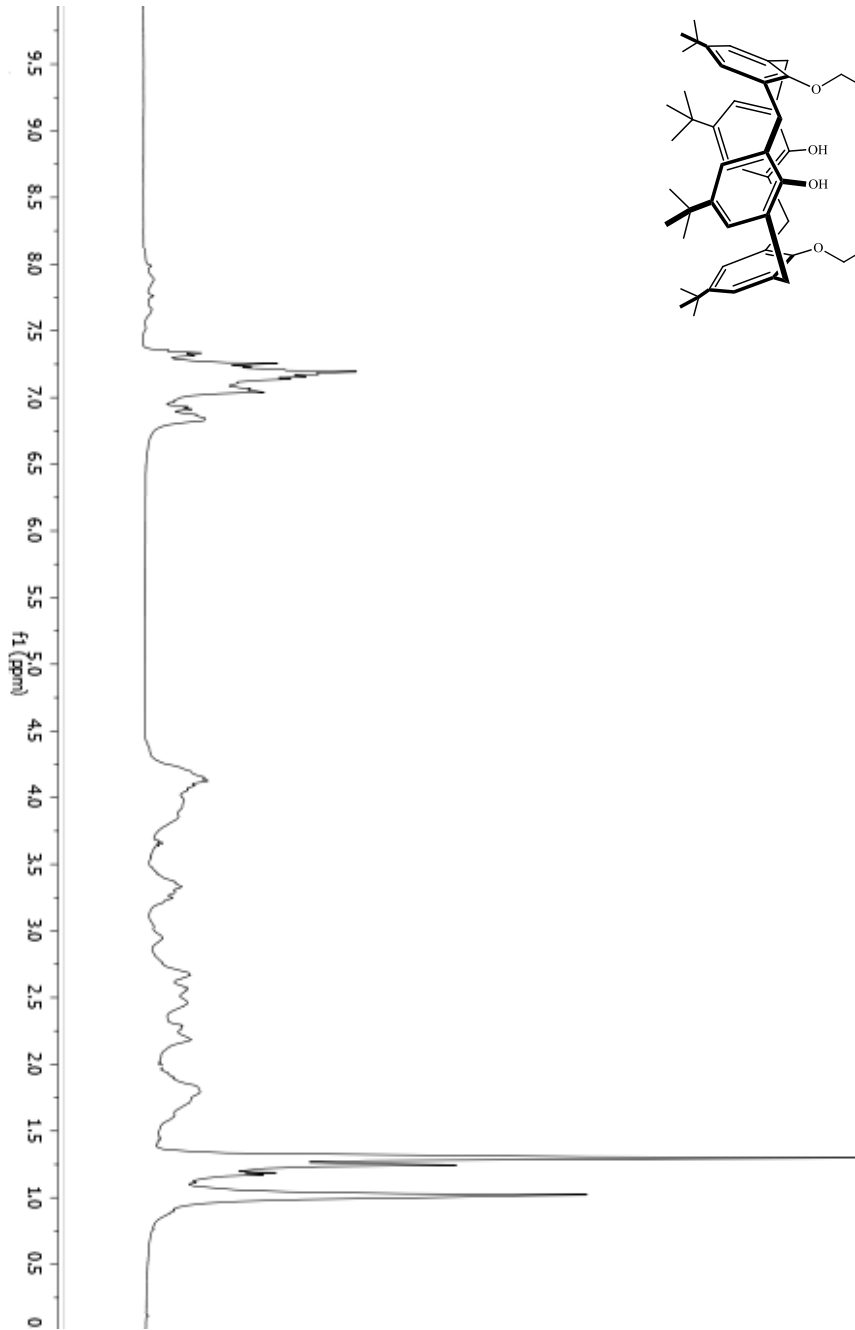
EK-10 Bileşik (25) ^1H NMR spektrumu



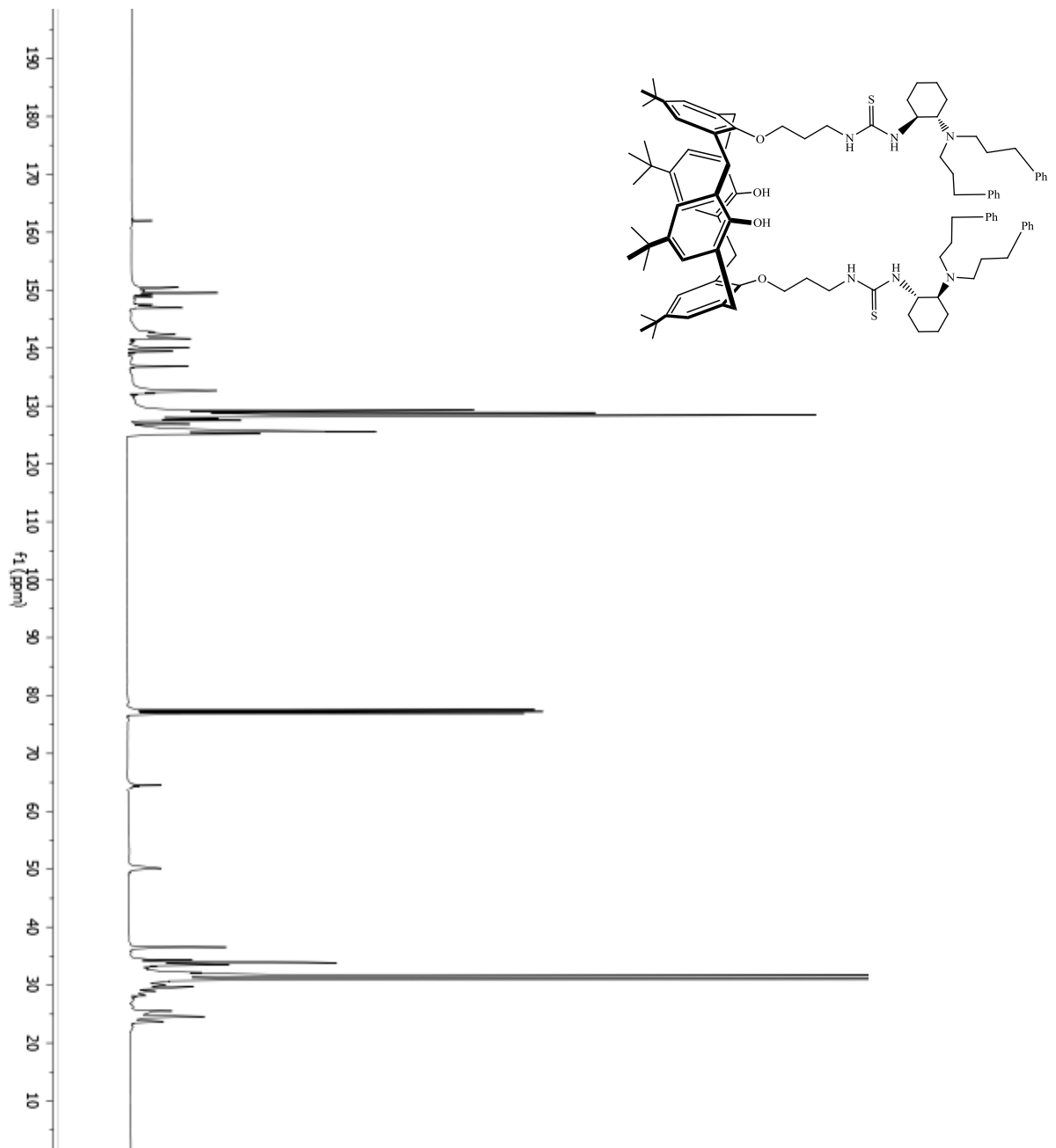
EK-11 Bileşik (25) ^{13}C NMR spektrumu



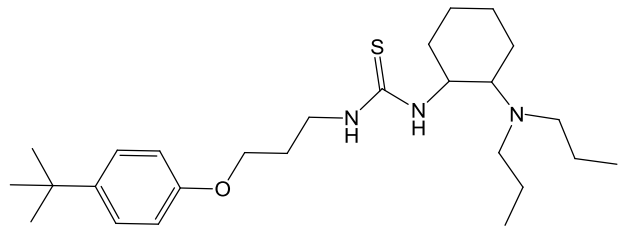
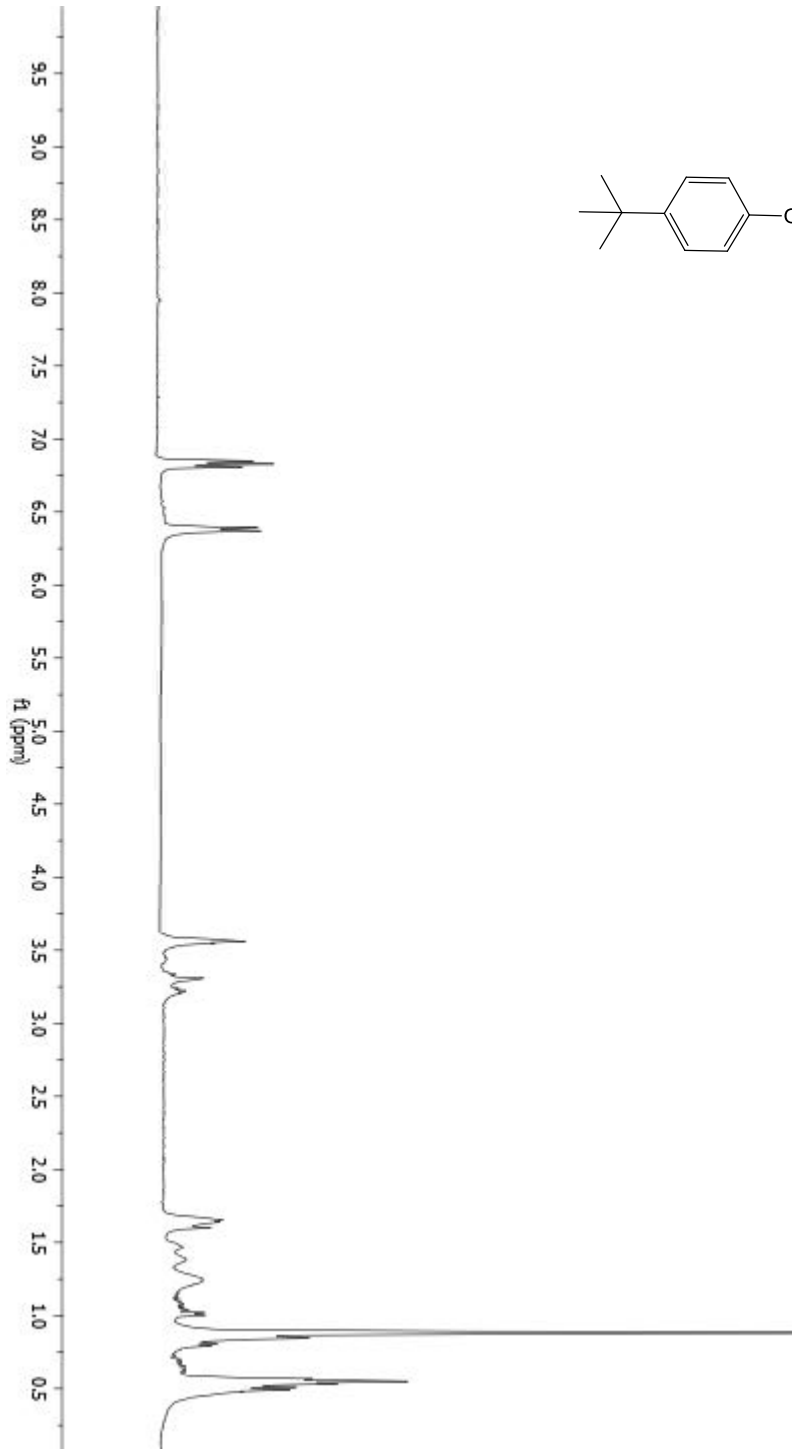
EK-12 Bileşik (26) ^1H NMR spektrumu



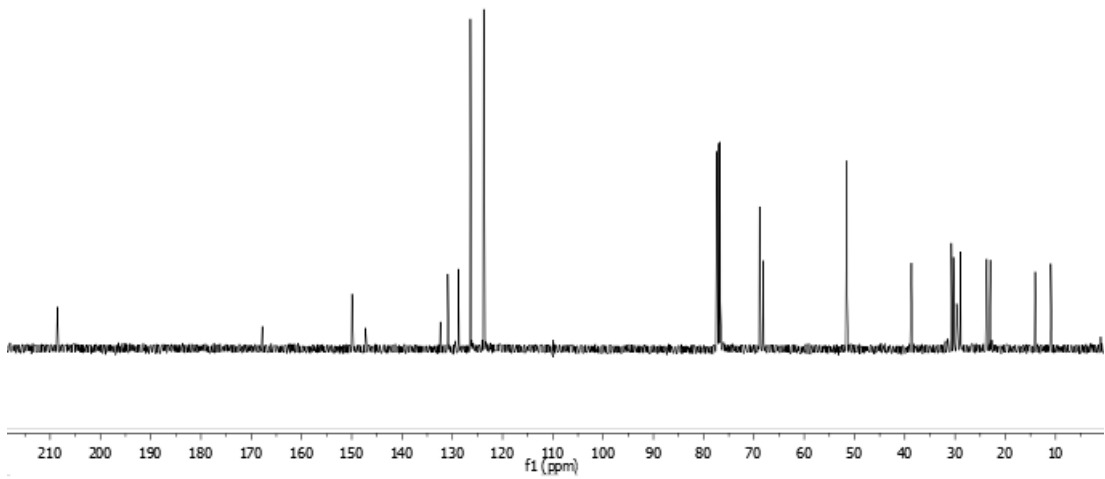
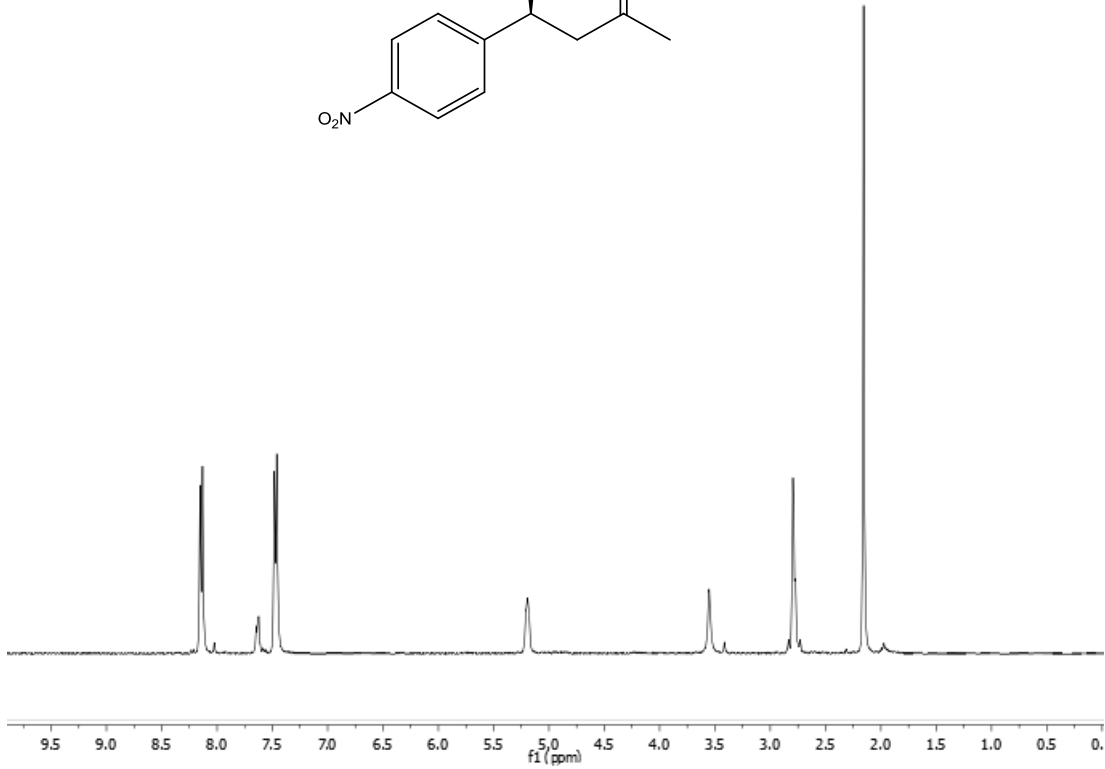
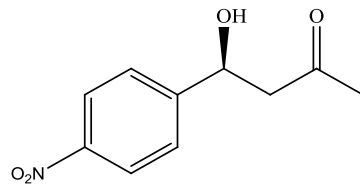
EK-13 Bileşik (26) ^{13}C NMR spektrumu



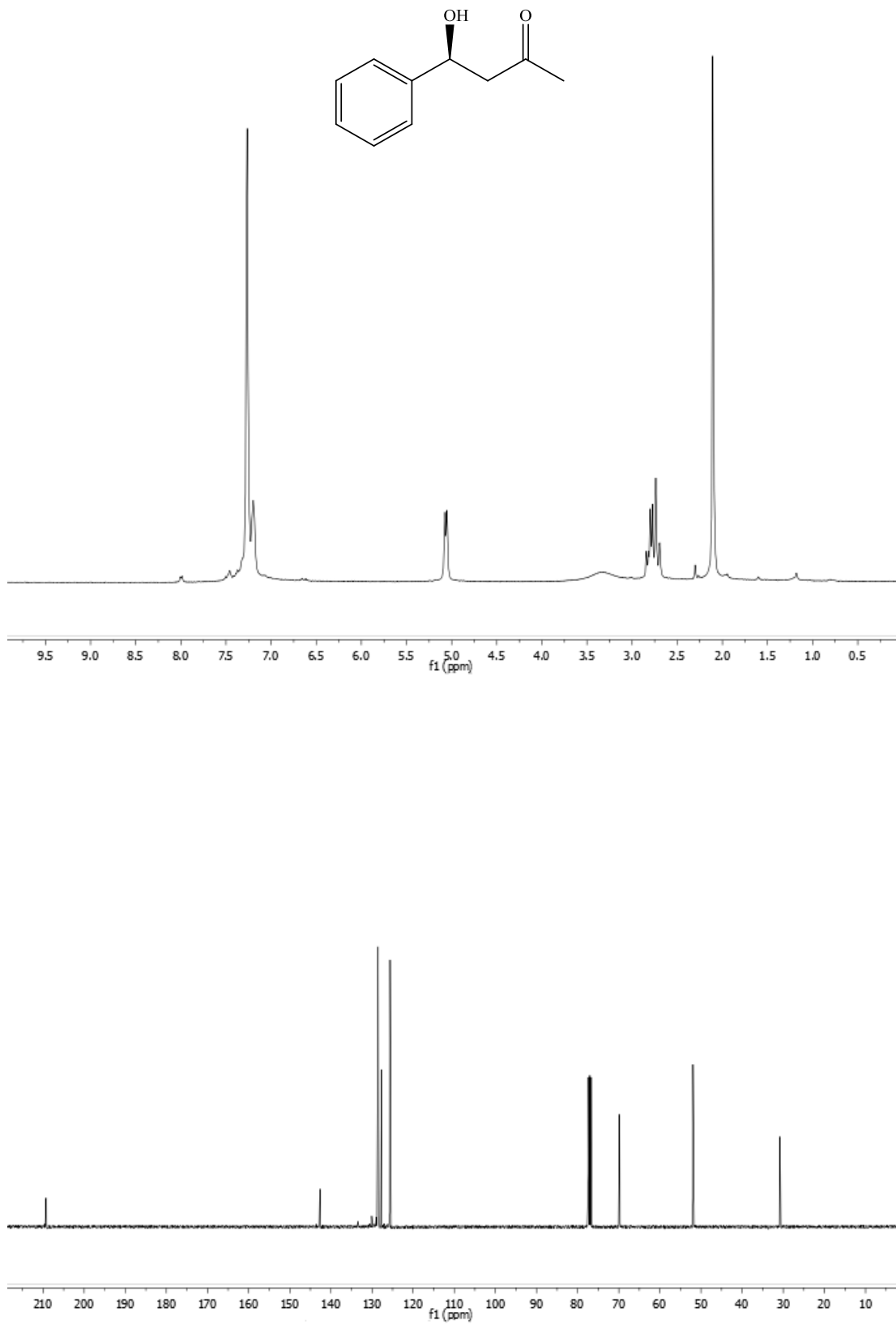
EK-14 Bileşik (32) ¹H NMR spektrumu



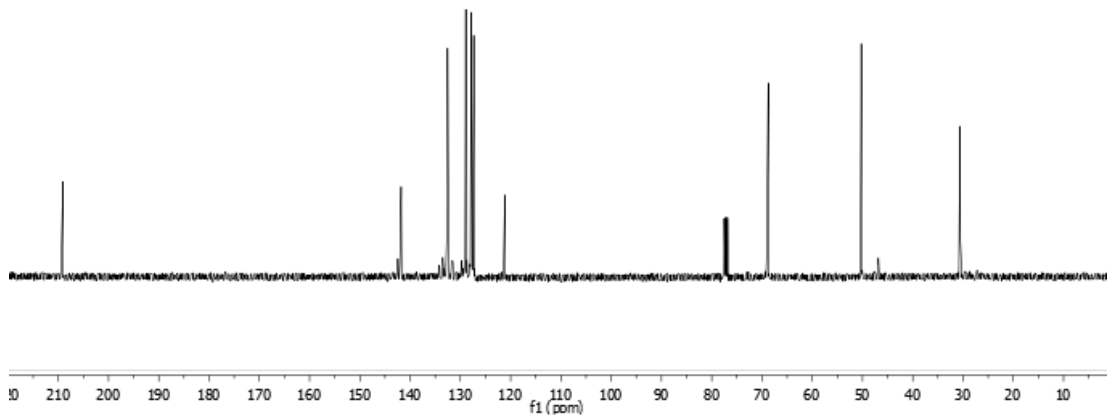
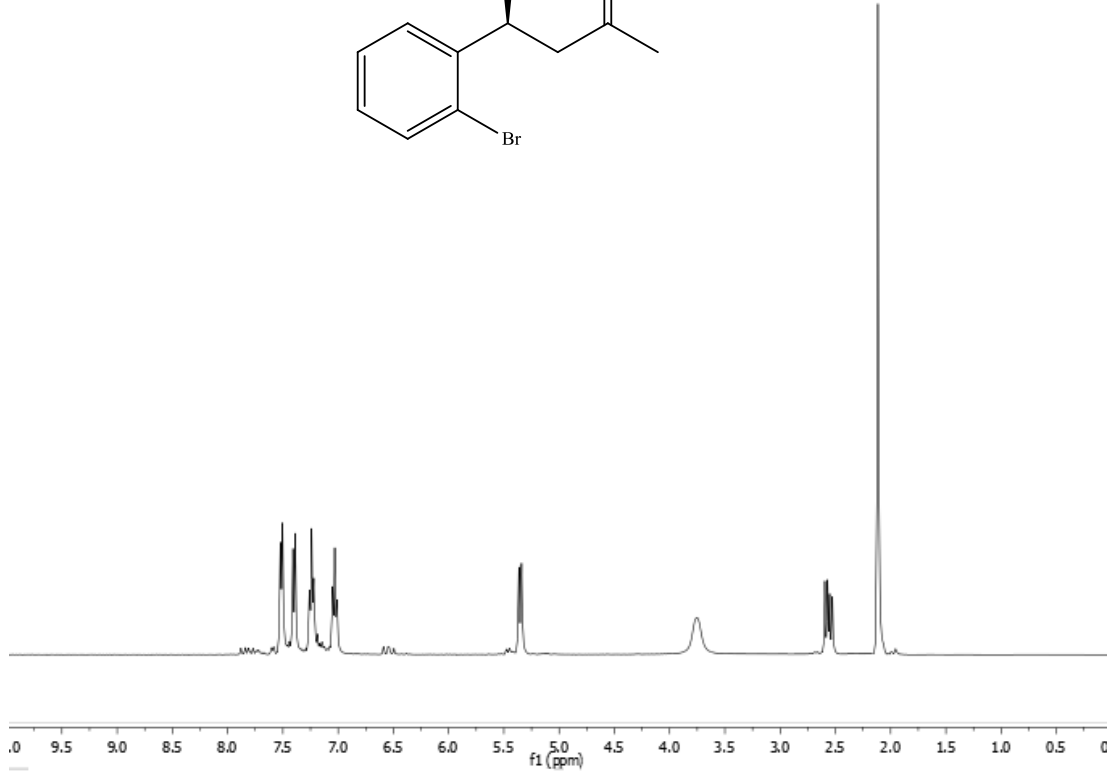
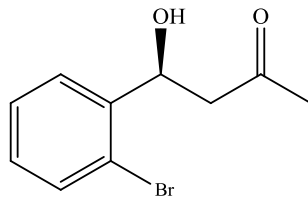
EK-15 Bileşik (35a) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



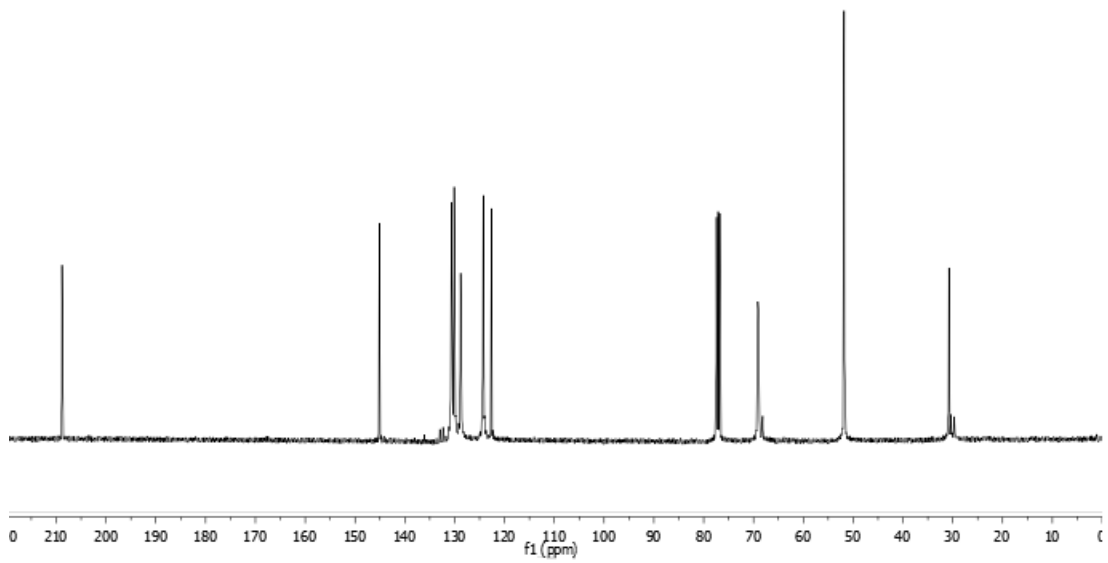
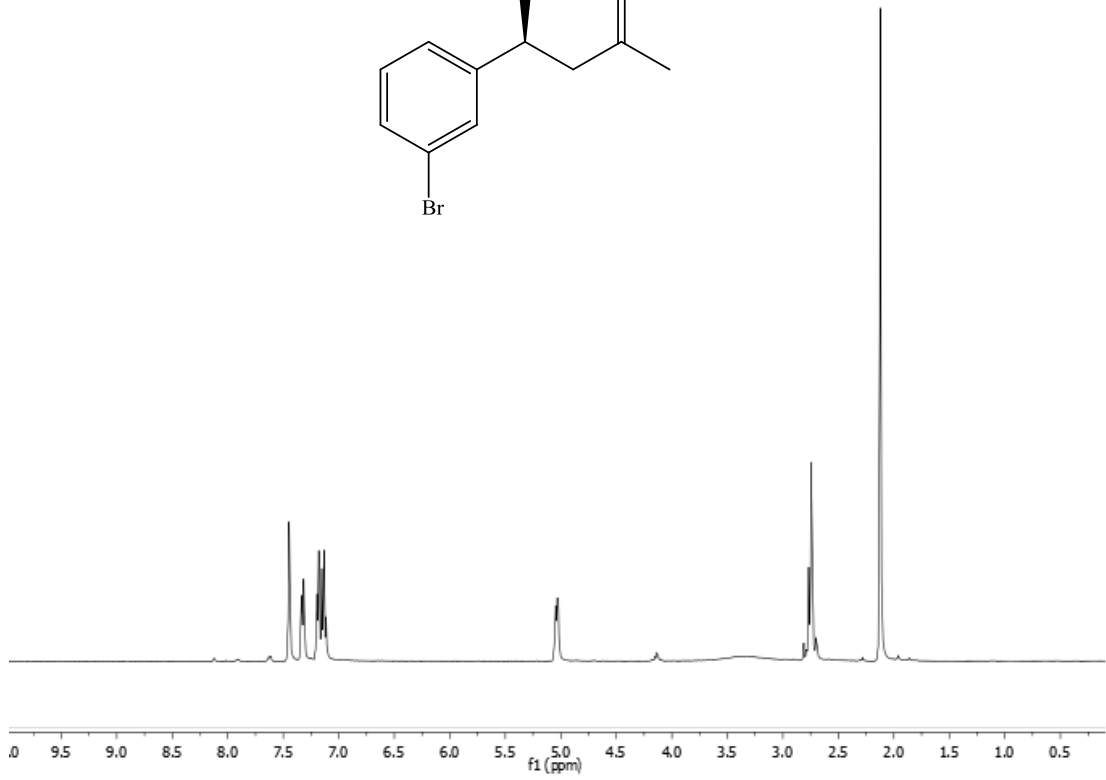
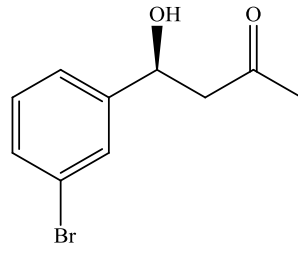
EK-16 Bileşik (**35b**) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



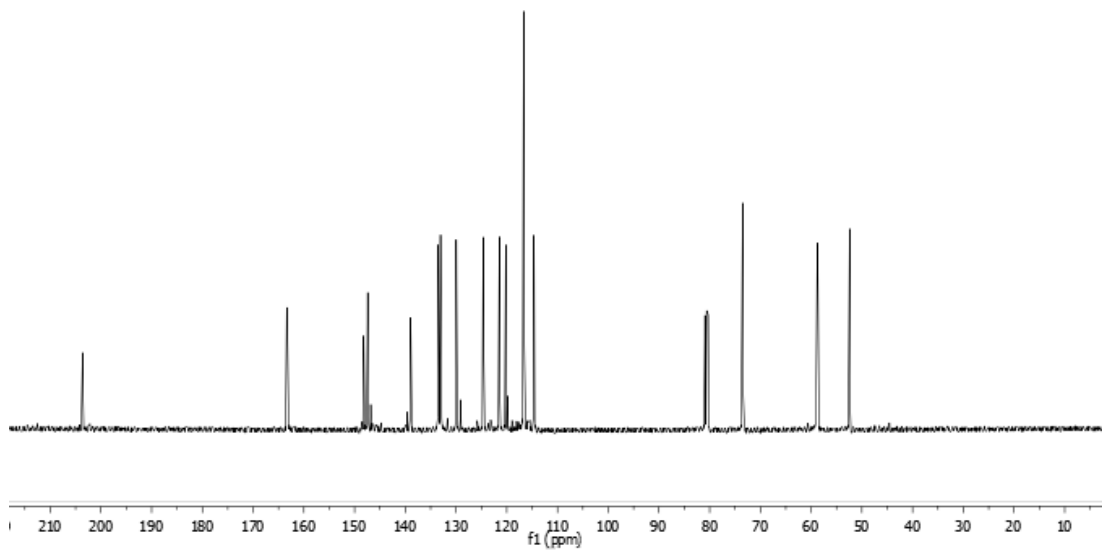
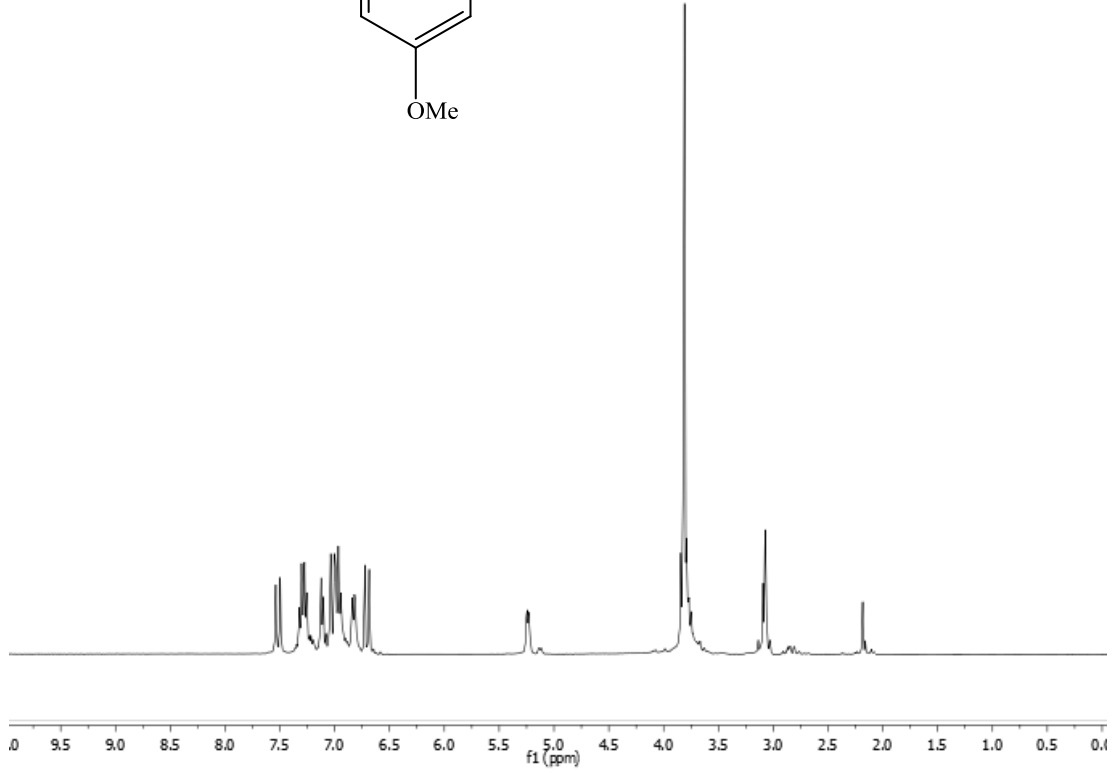
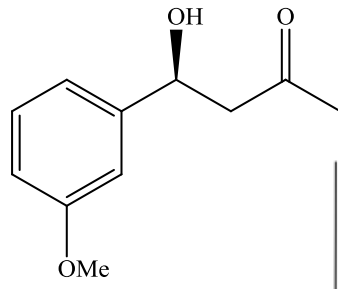
EK-17 Bileşik (35c) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



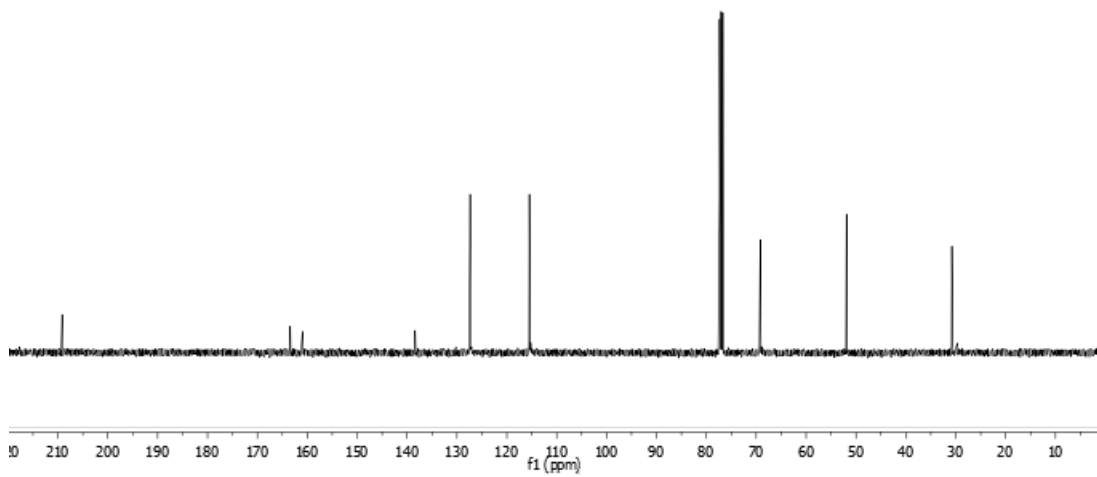
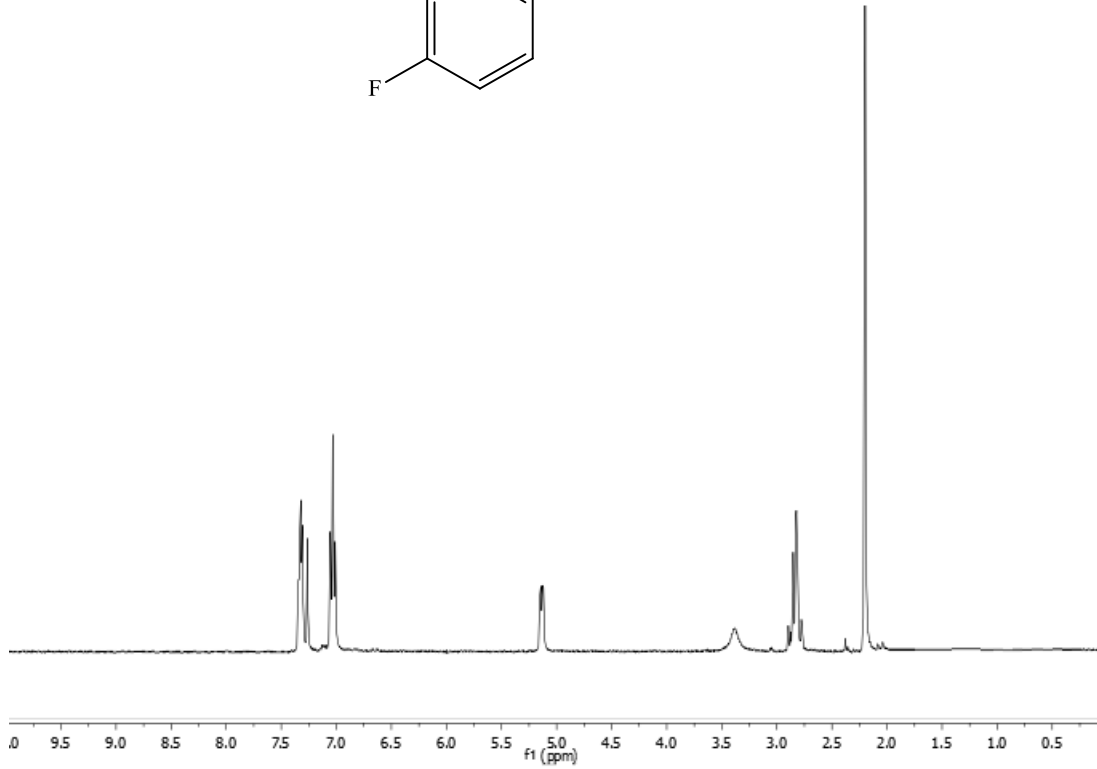
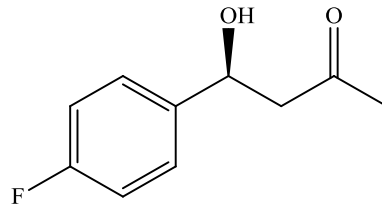
EK-18 Bileşik (35d) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



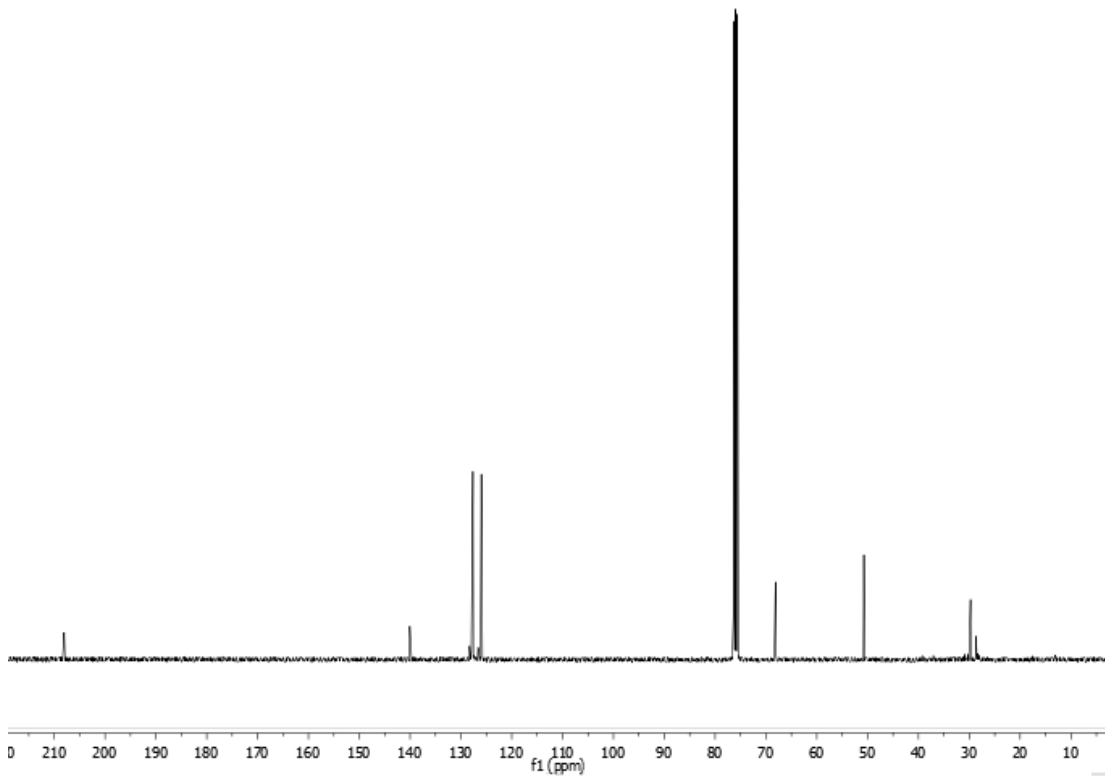
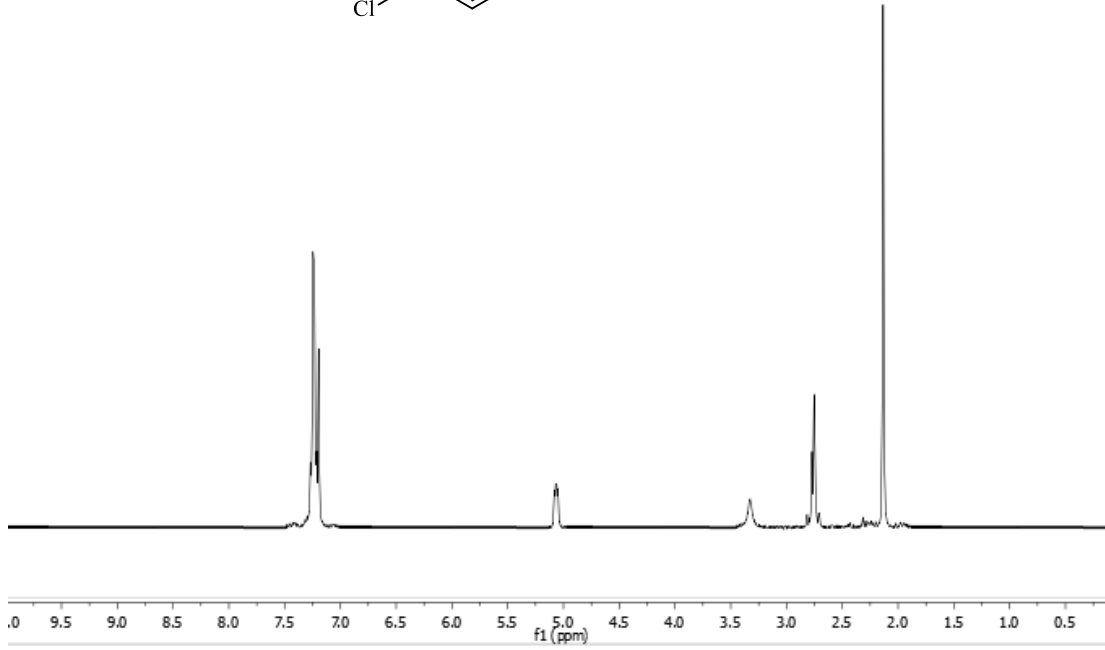
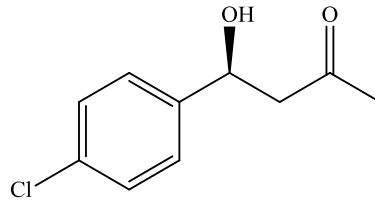
EK-19 Bileşik (35e) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



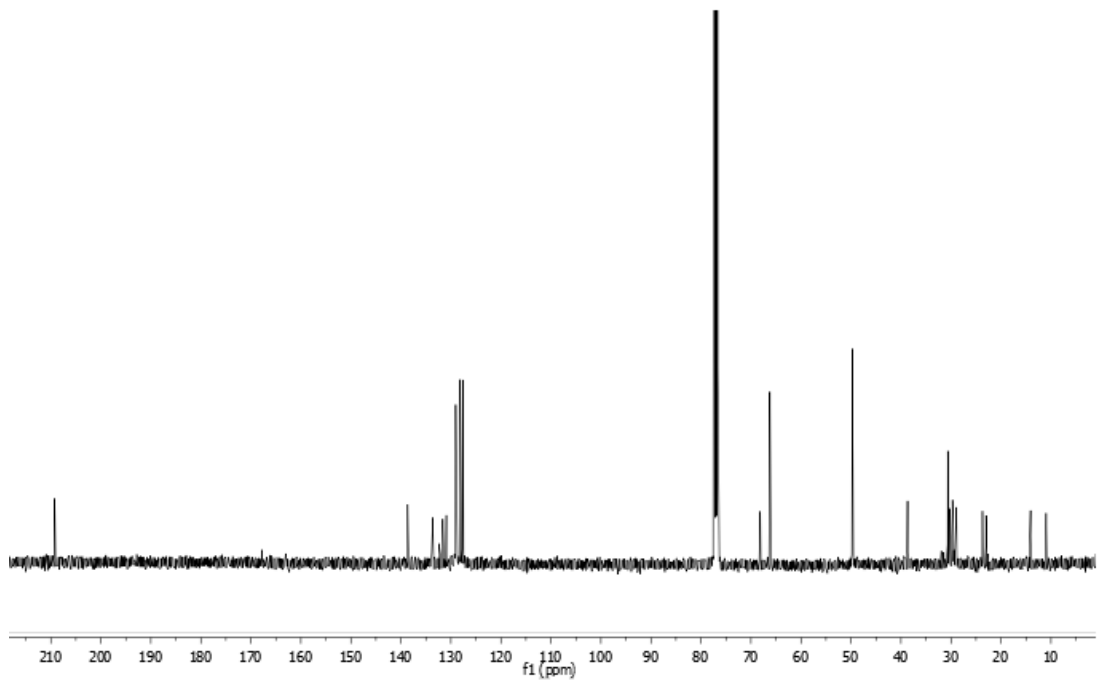
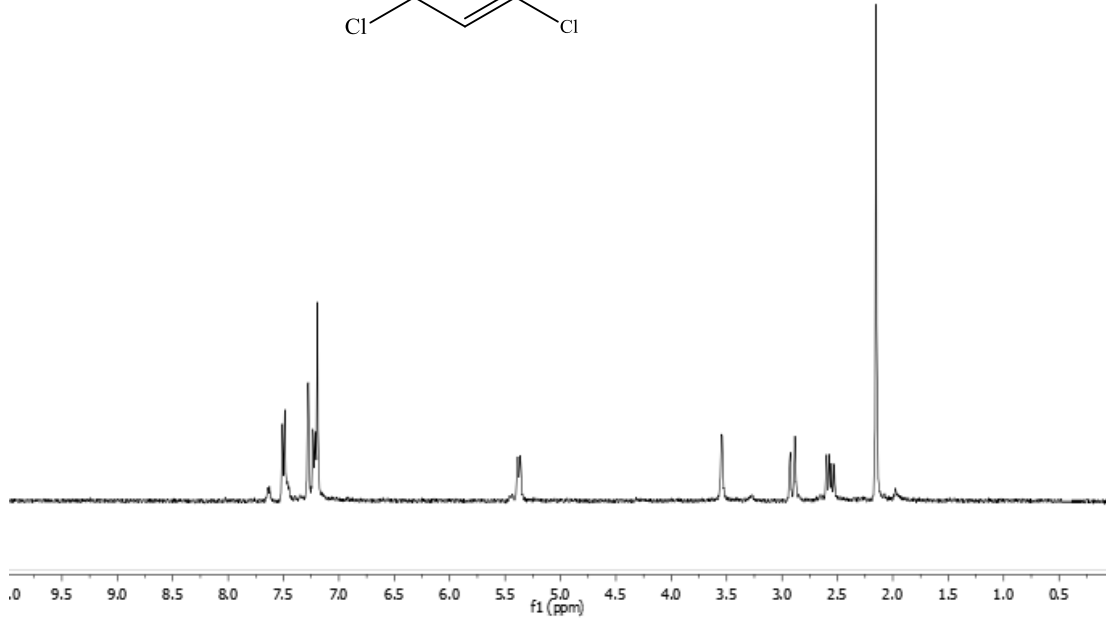
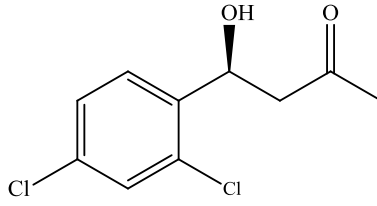
EK-20 Bileşik (35f) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



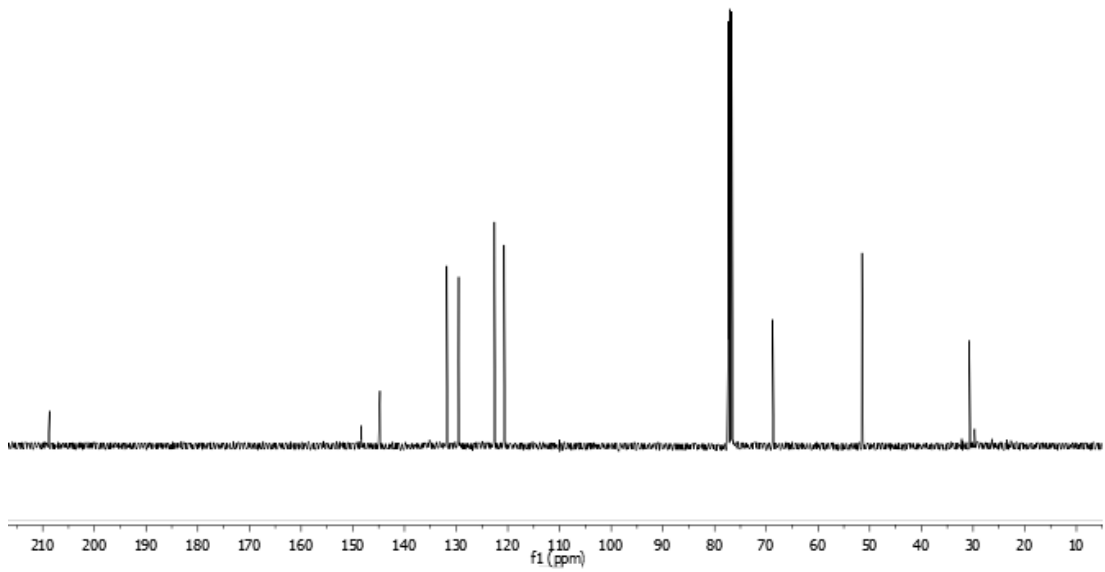
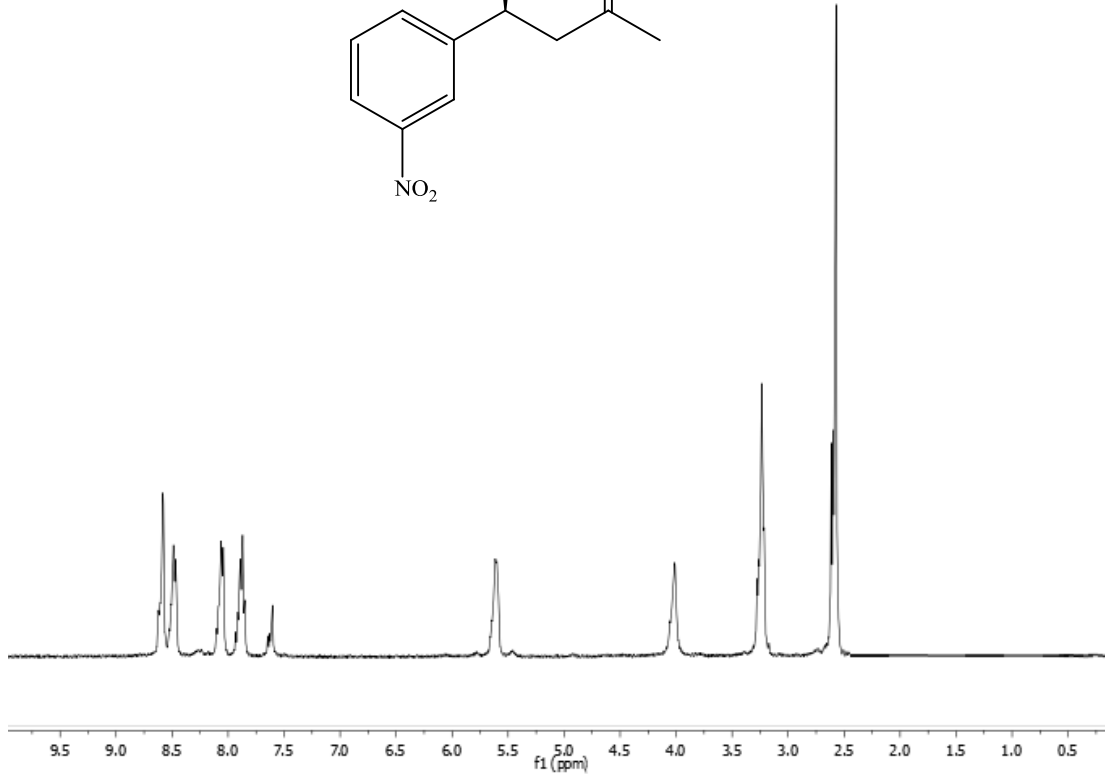
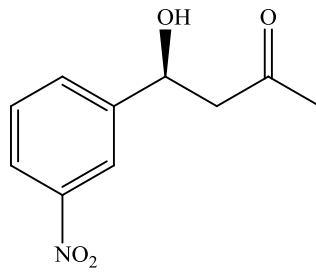
EK-21 Bileşik (35g) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



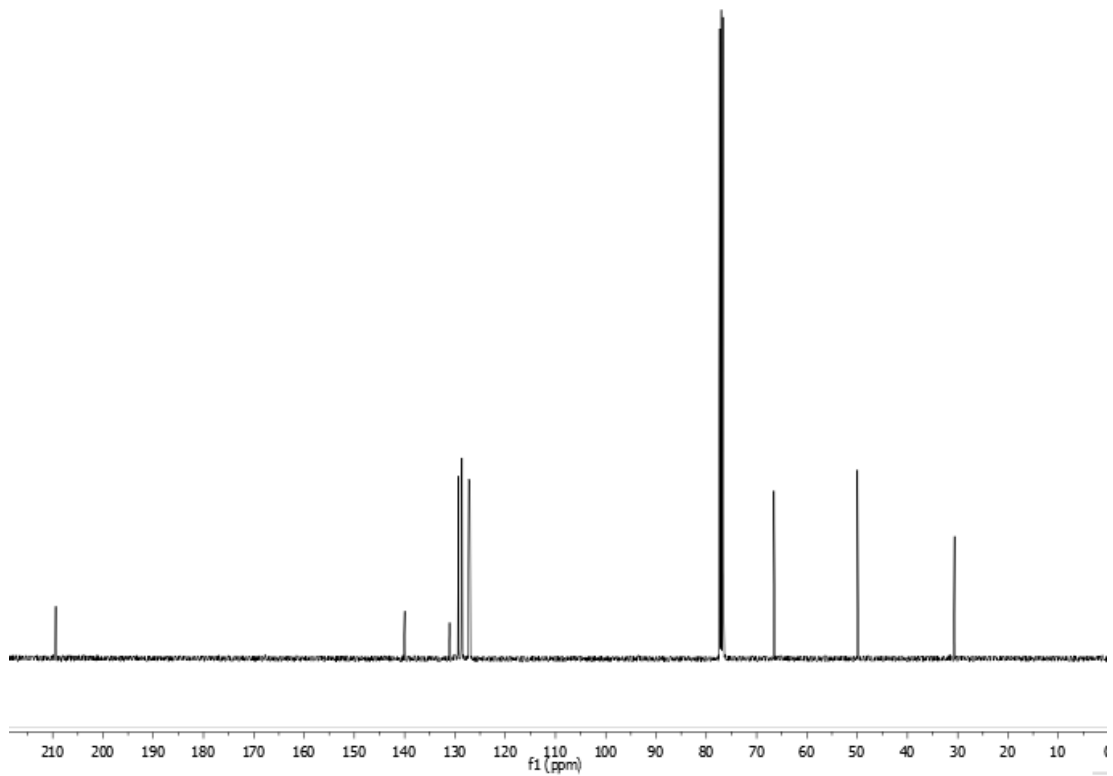
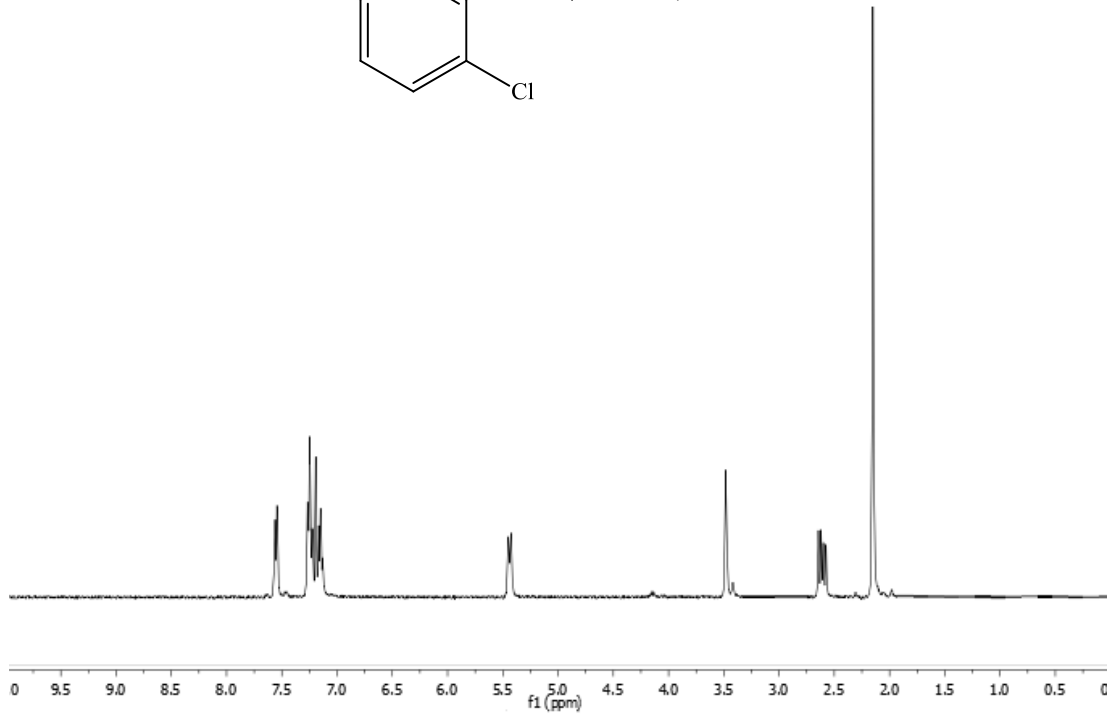
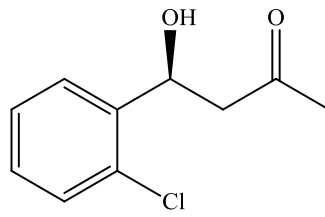
EK-22 Bileşik (35h) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



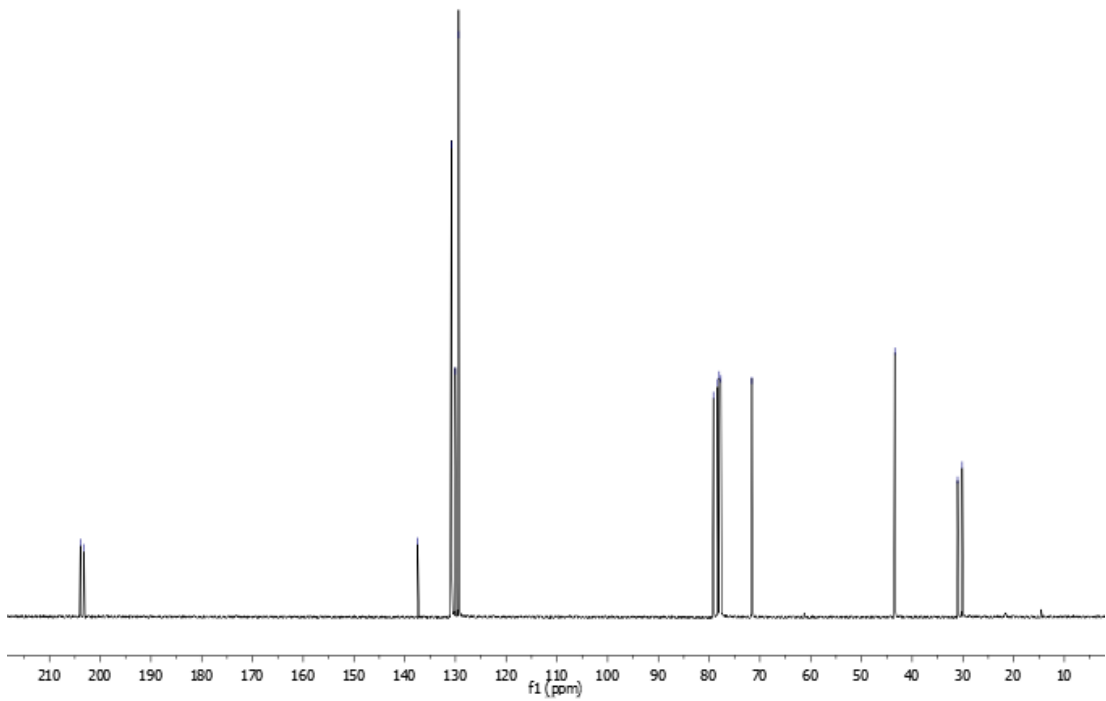
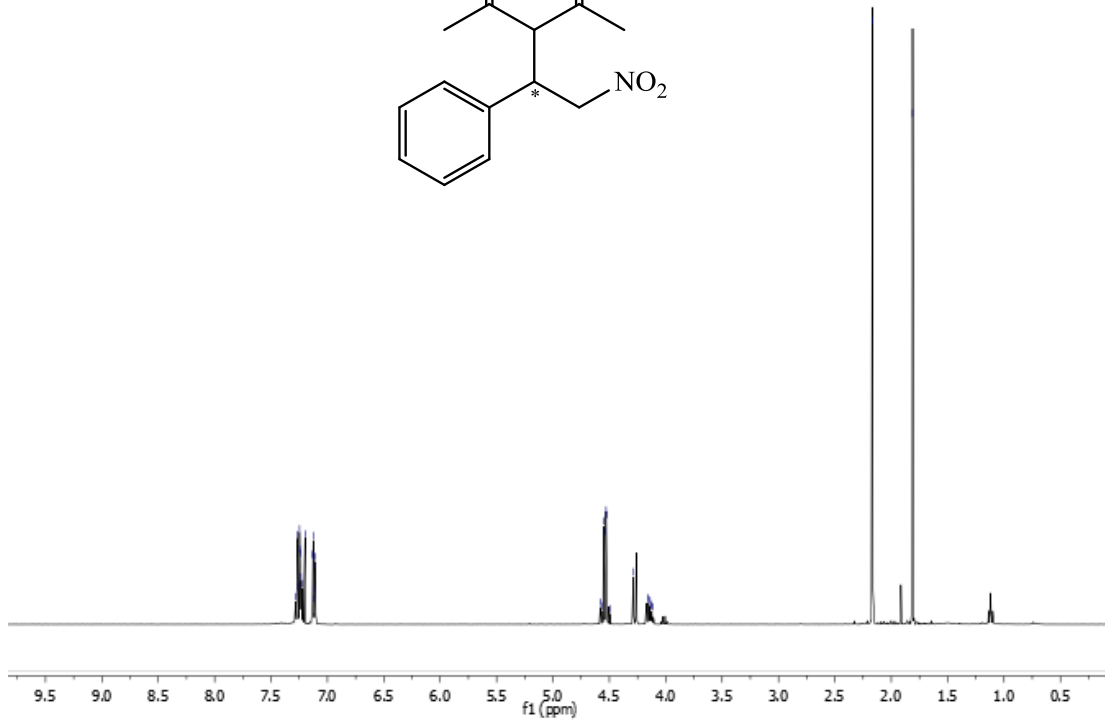
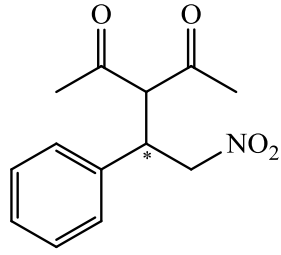
EK-23 Bileşik (35i) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



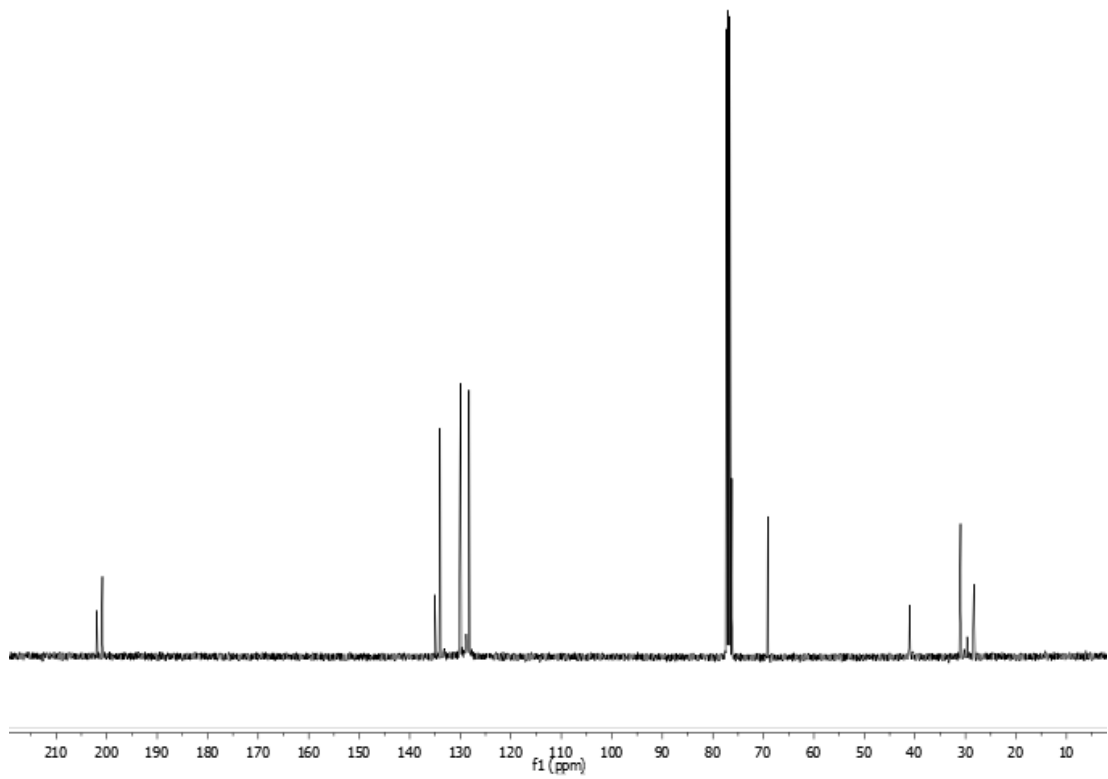
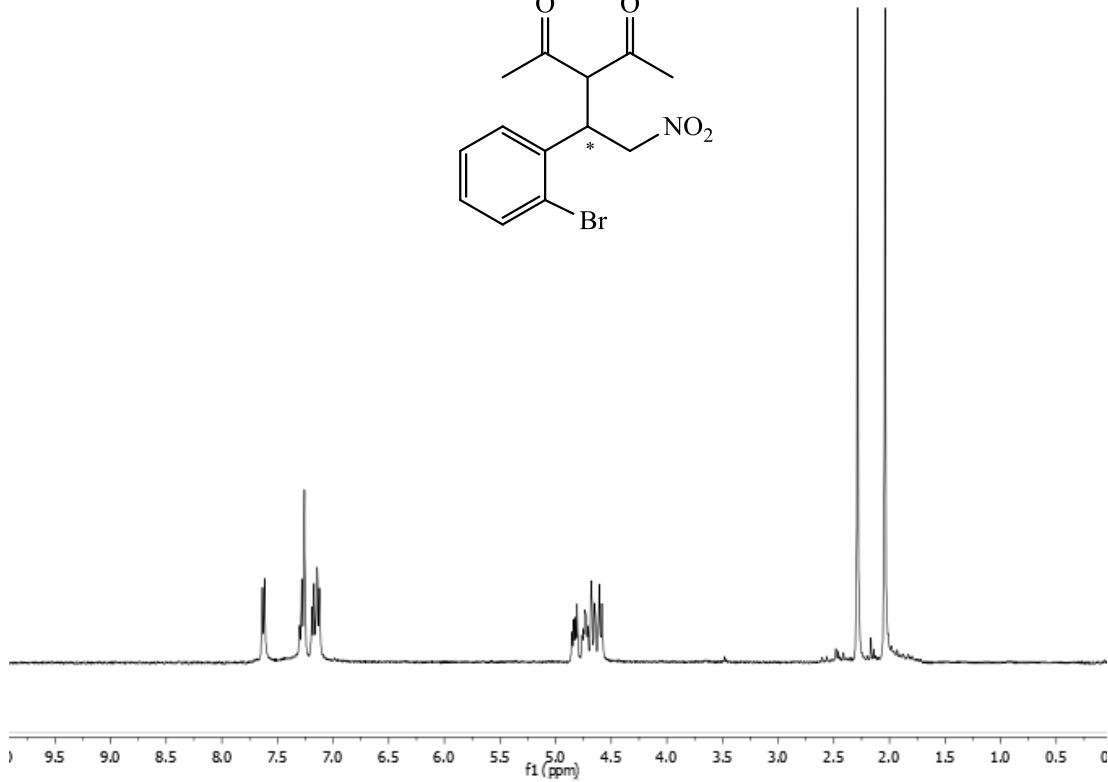
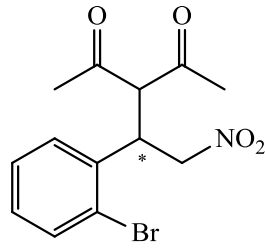
EK-24 Bileşik (35j) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



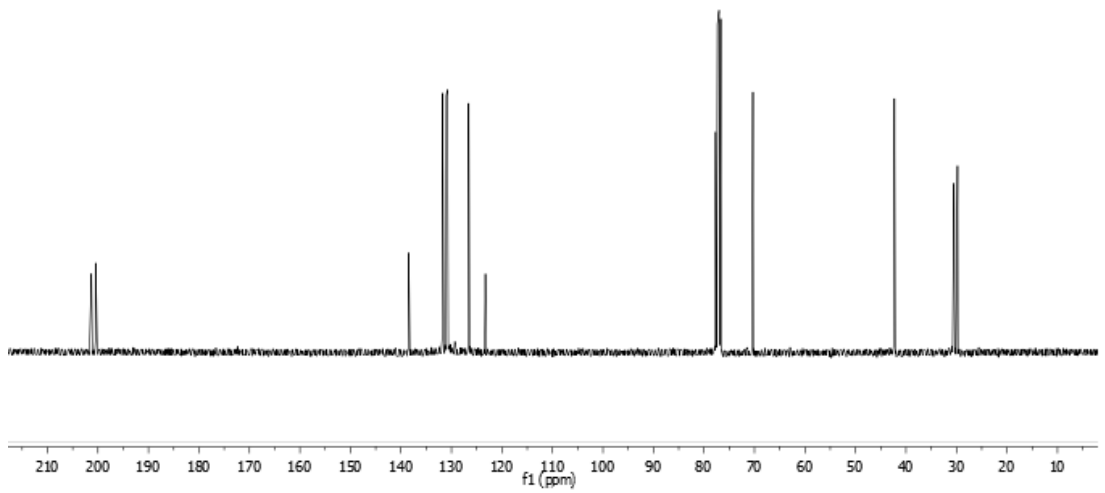
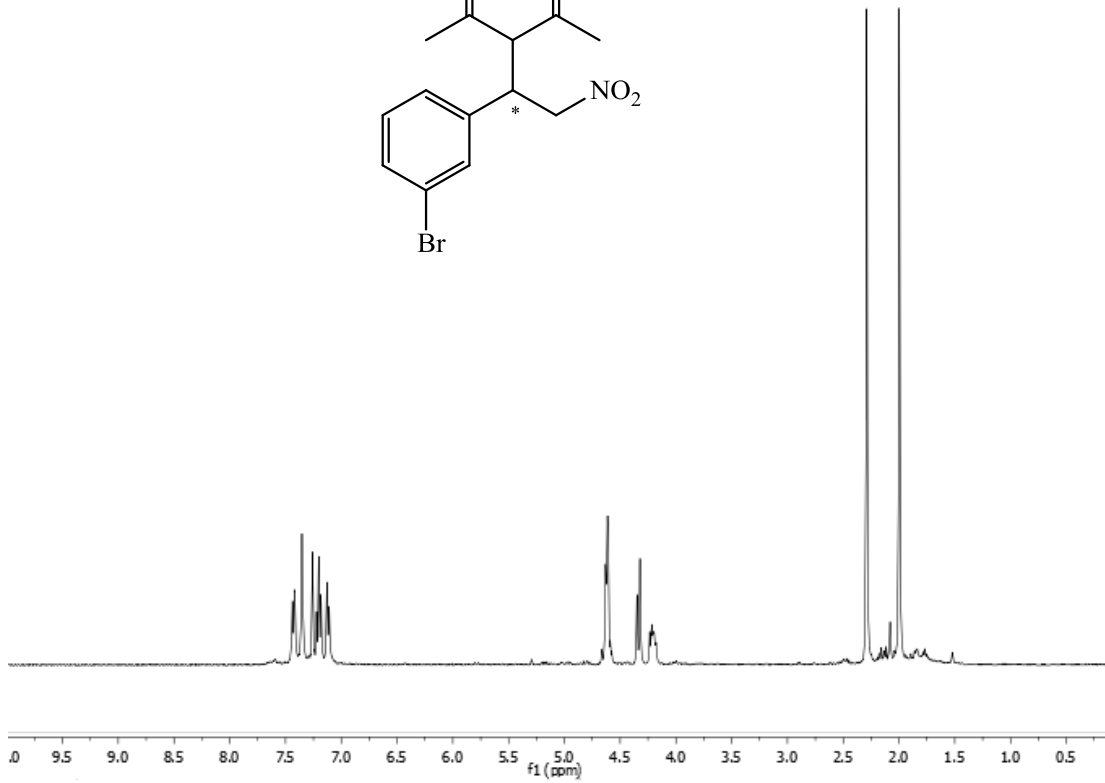
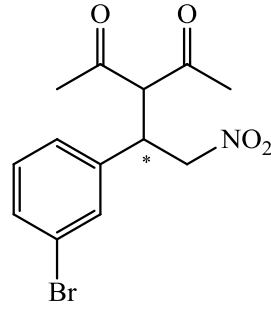
EK-25 Bileşik (38a) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



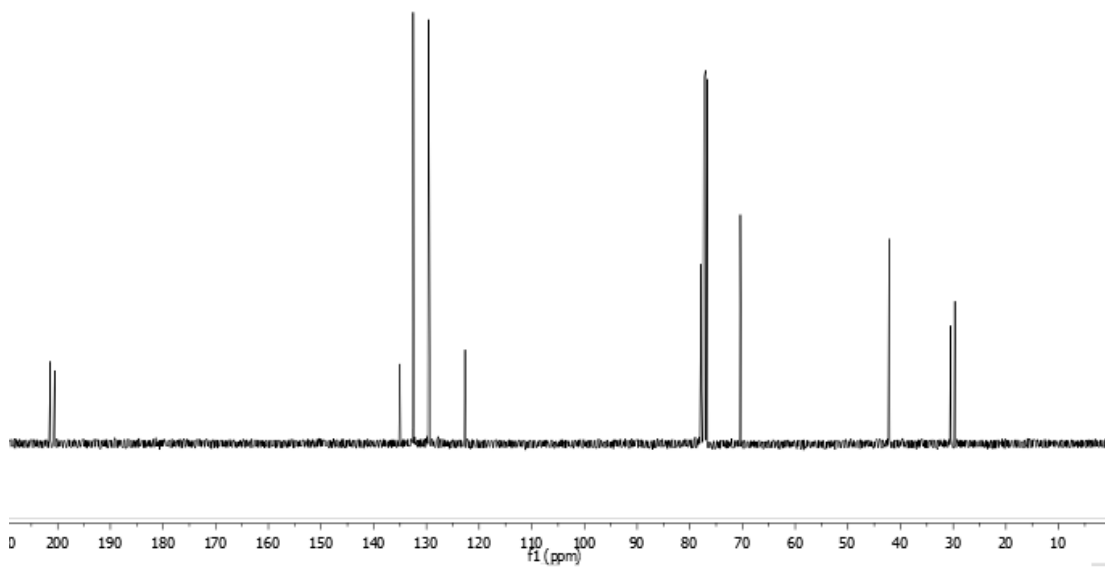
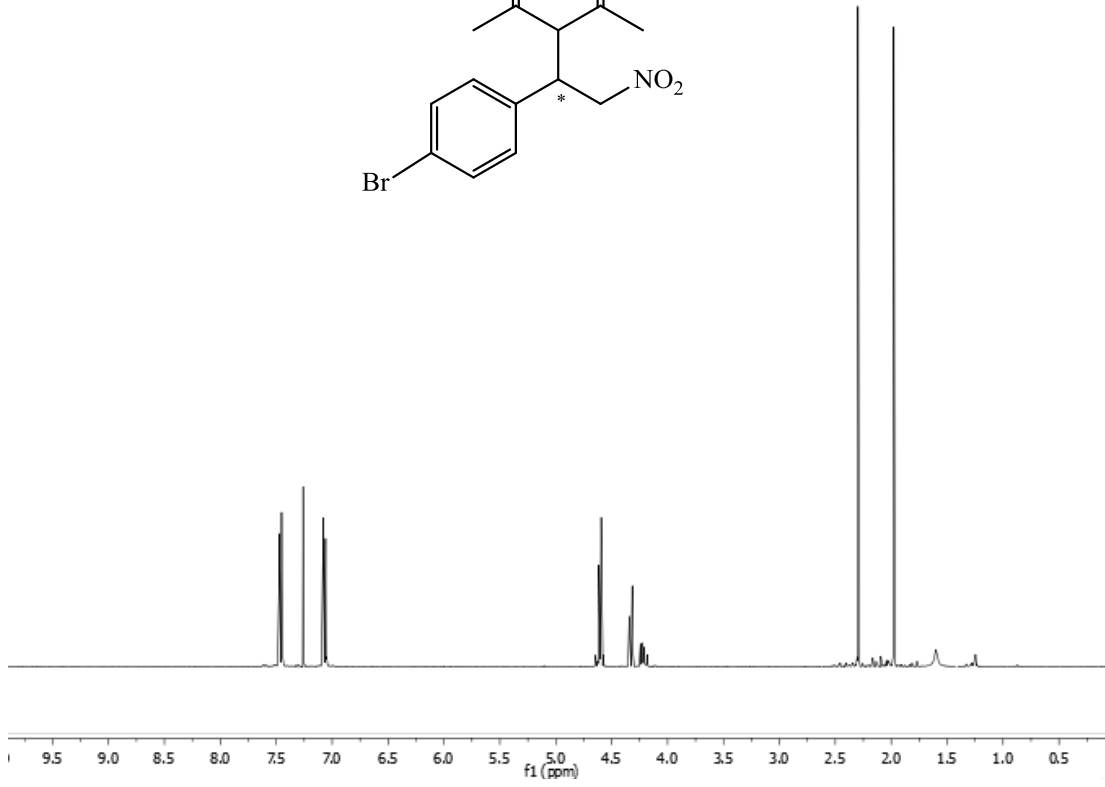
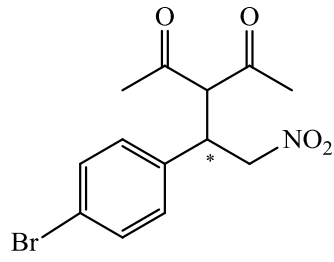
EK-26 Bileşik (38b) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



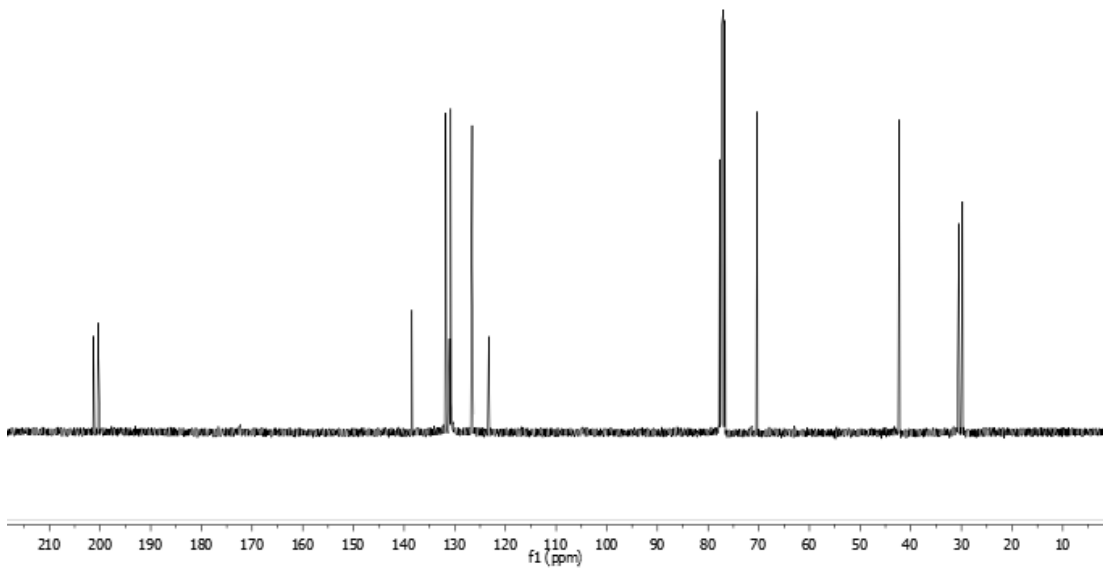
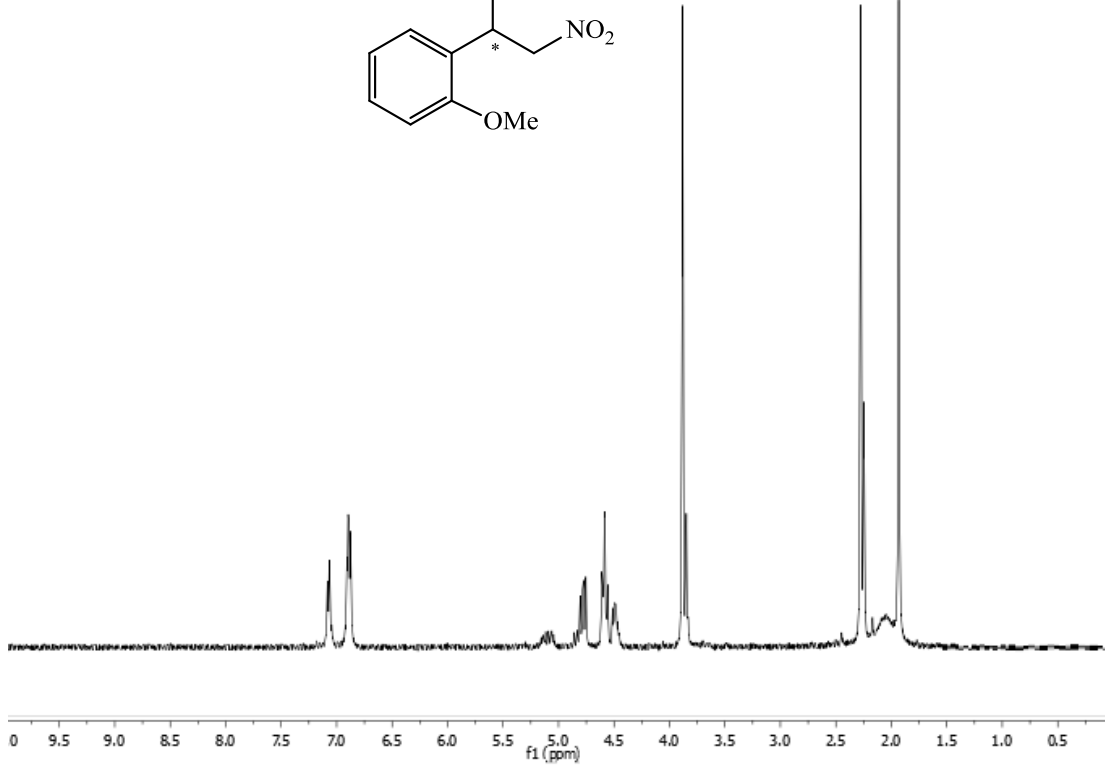
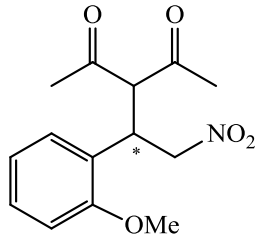
EK-27 Bileşik (38c) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



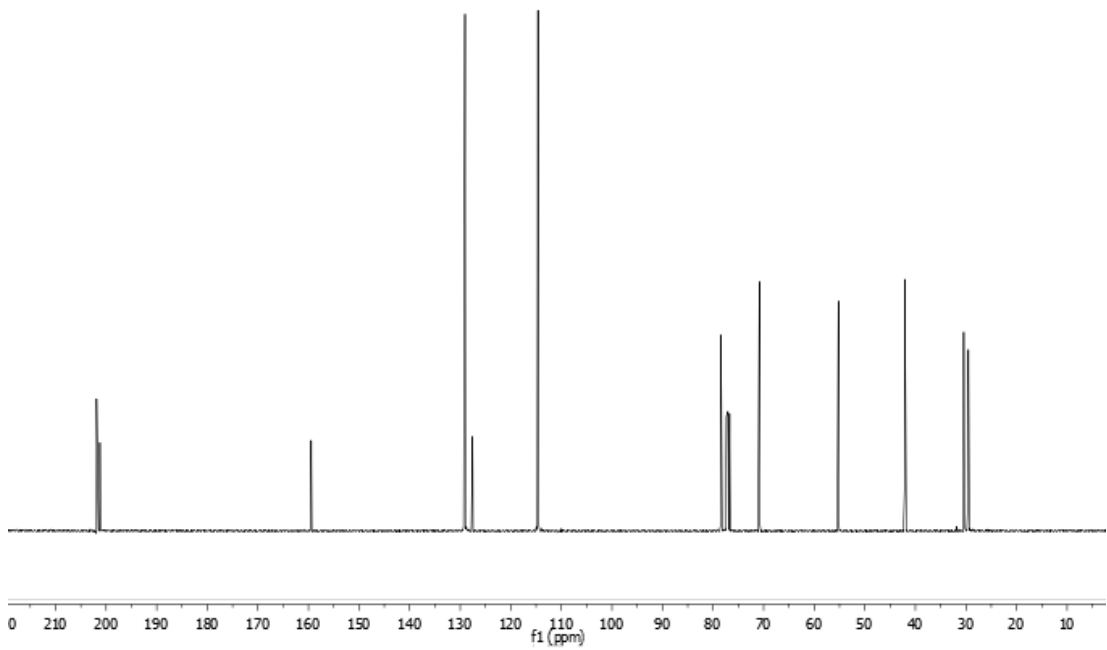
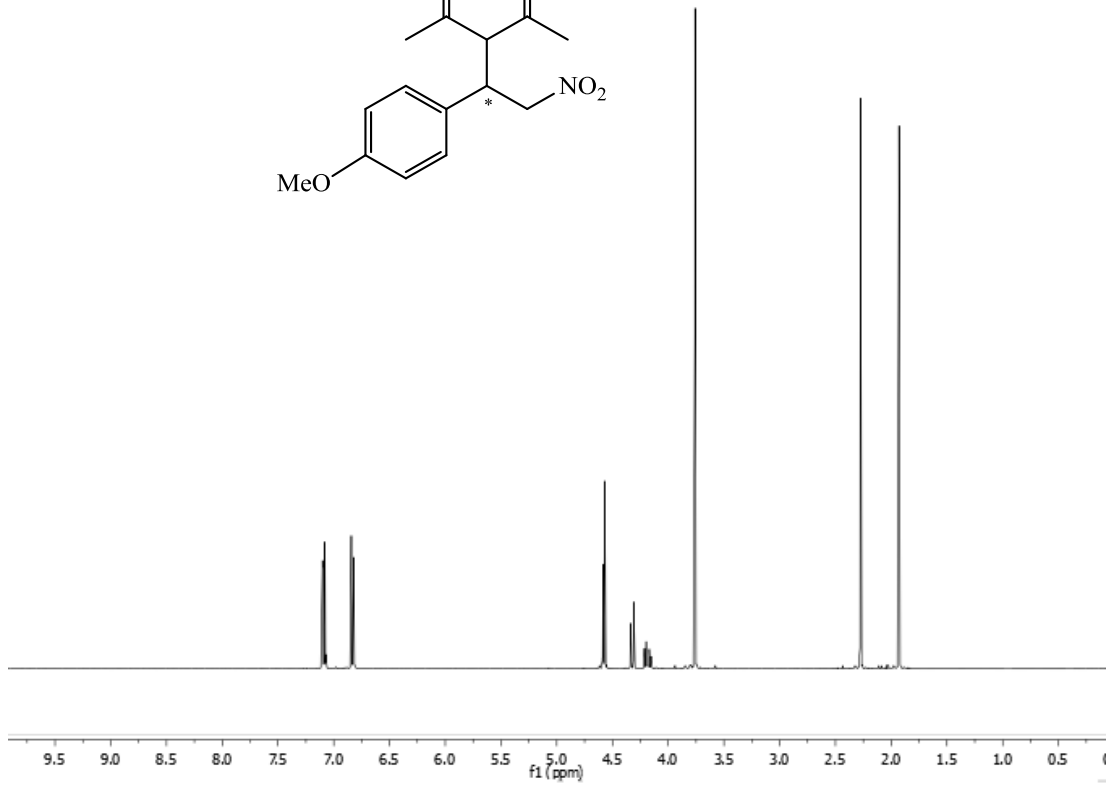
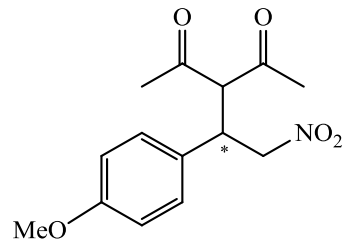
EK-28 Bileşik (38d) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



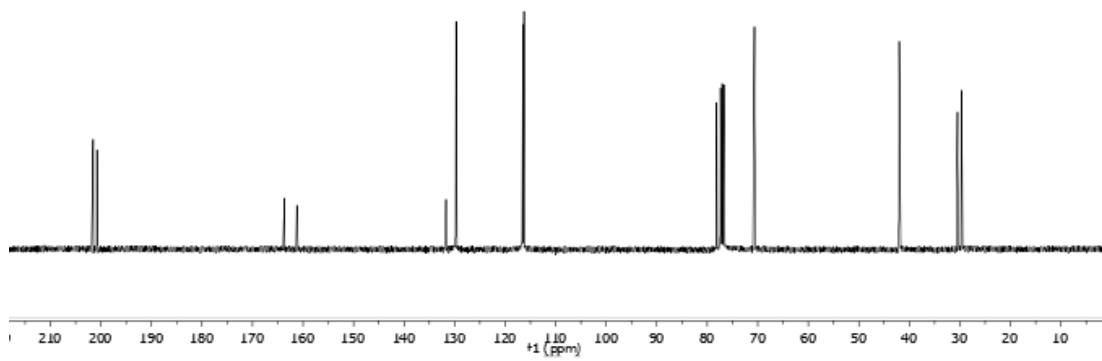
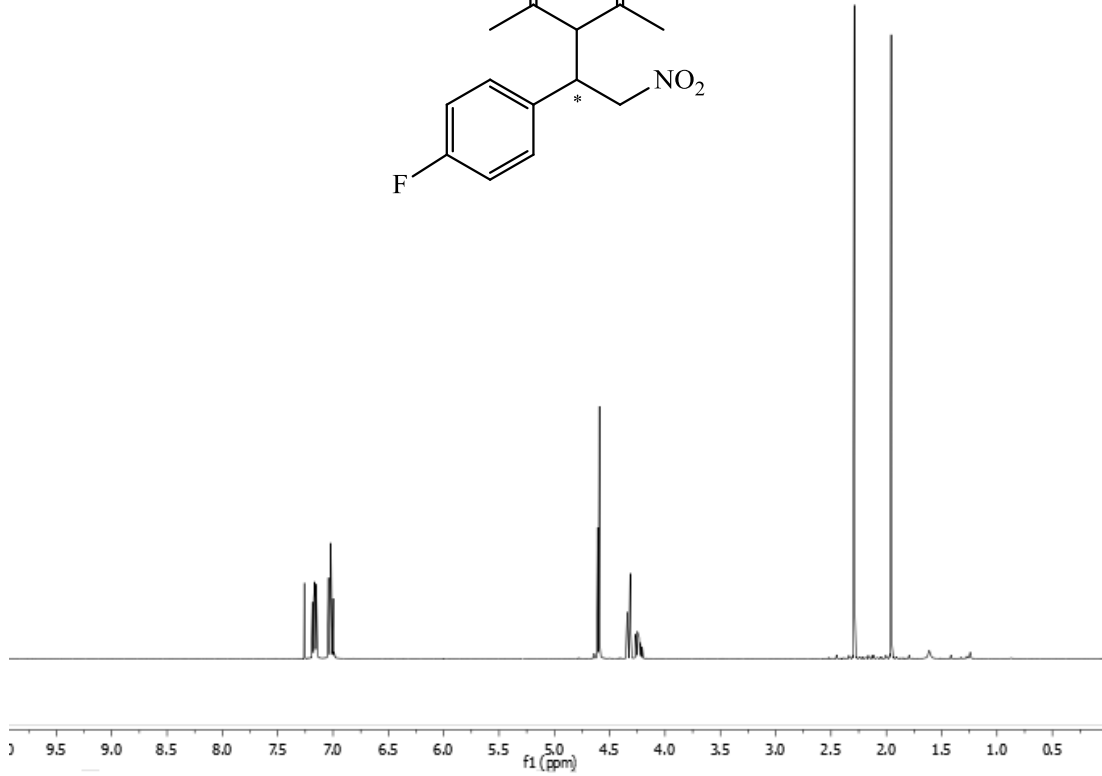
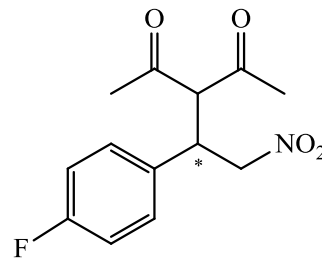
EK-29 Bileşik (38e) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



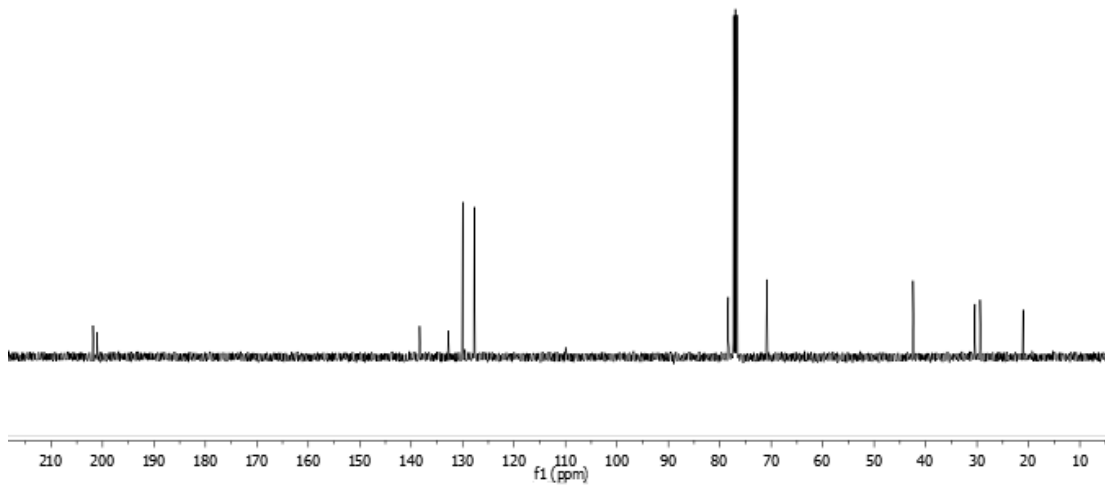
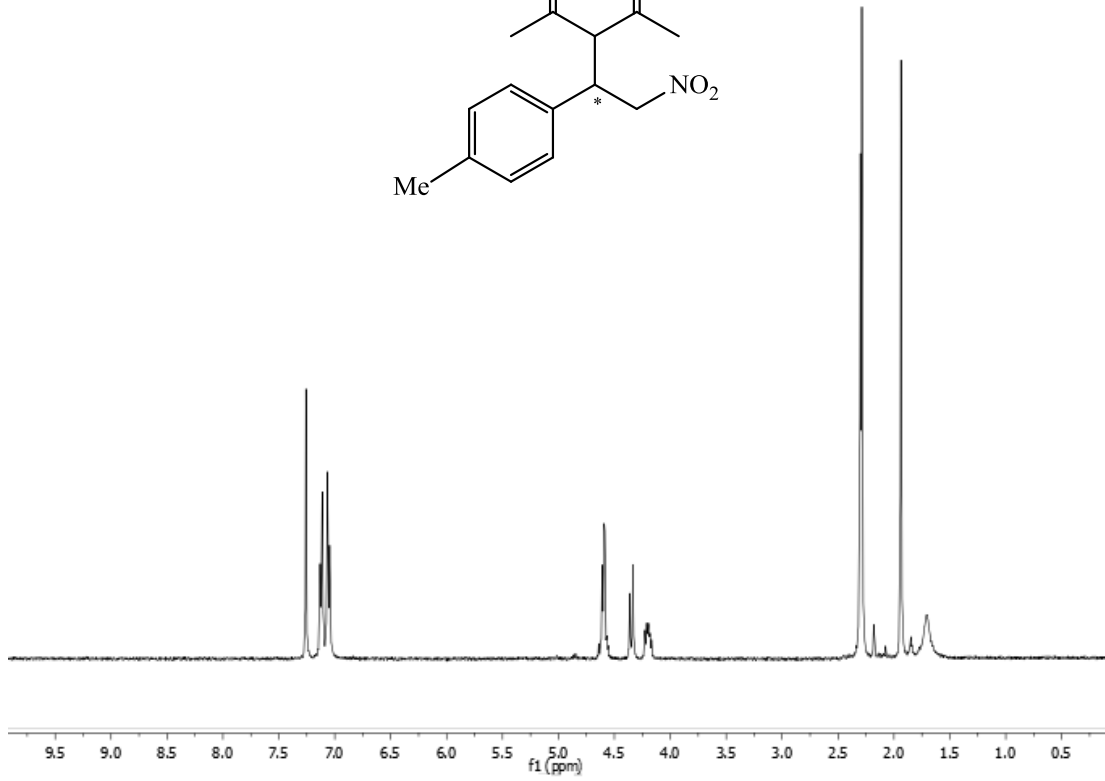
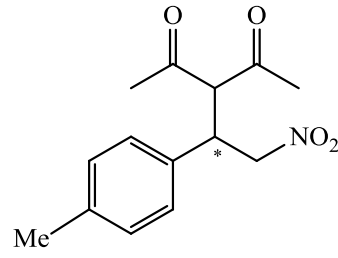
EK-30 Bileşik (38f) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



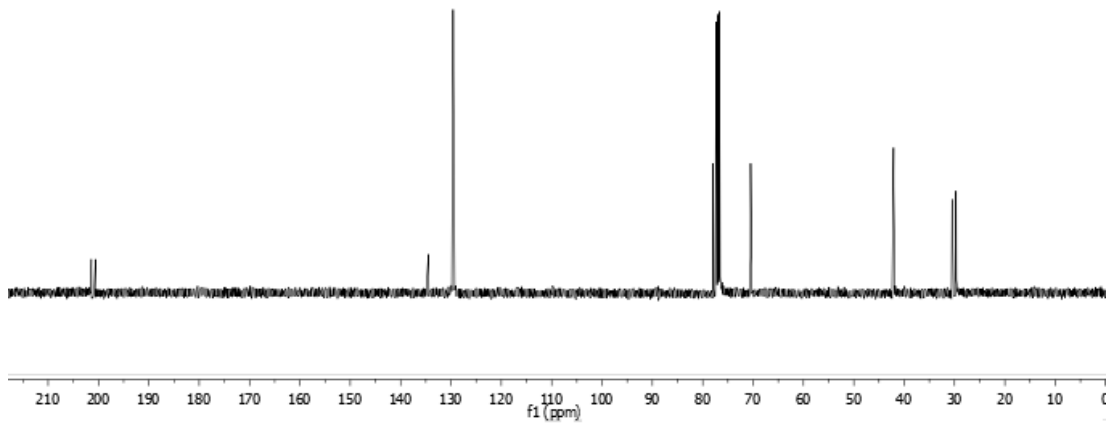
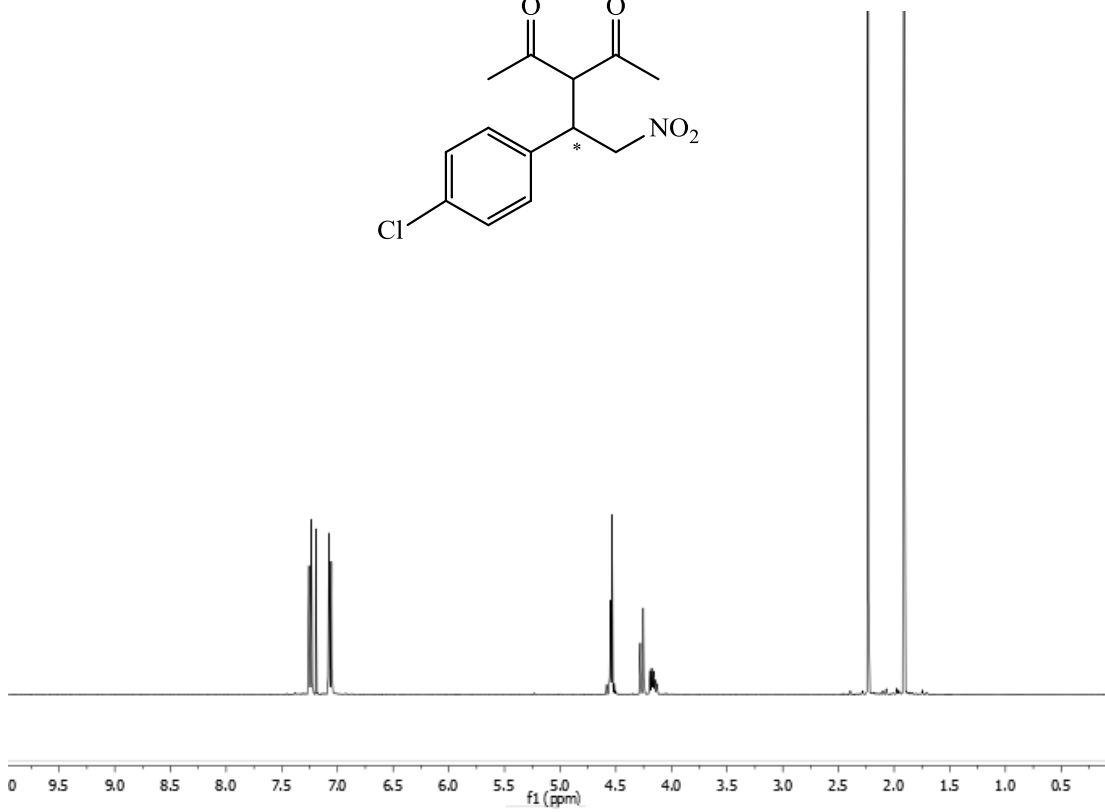
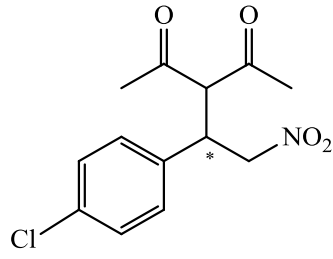
EK-31 Bileşik (38g) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



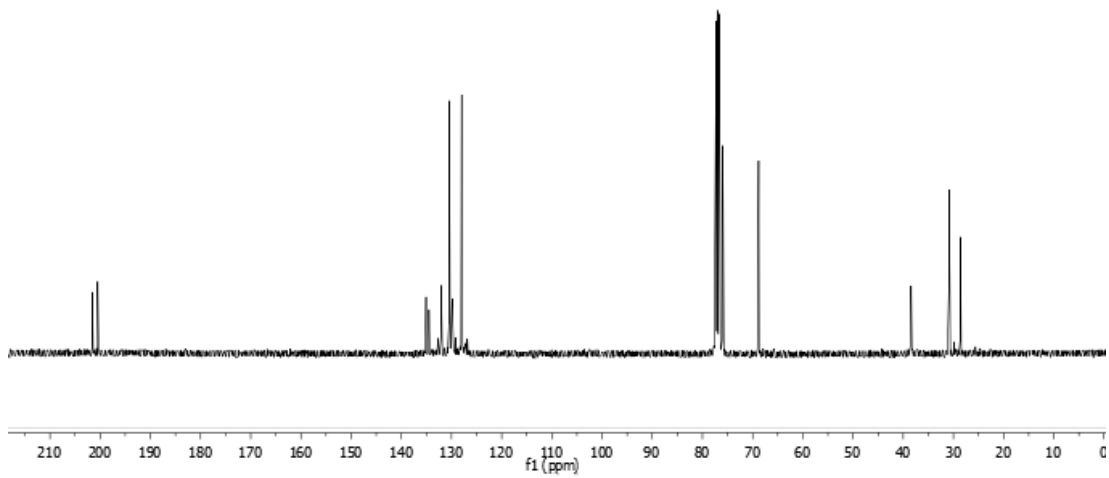
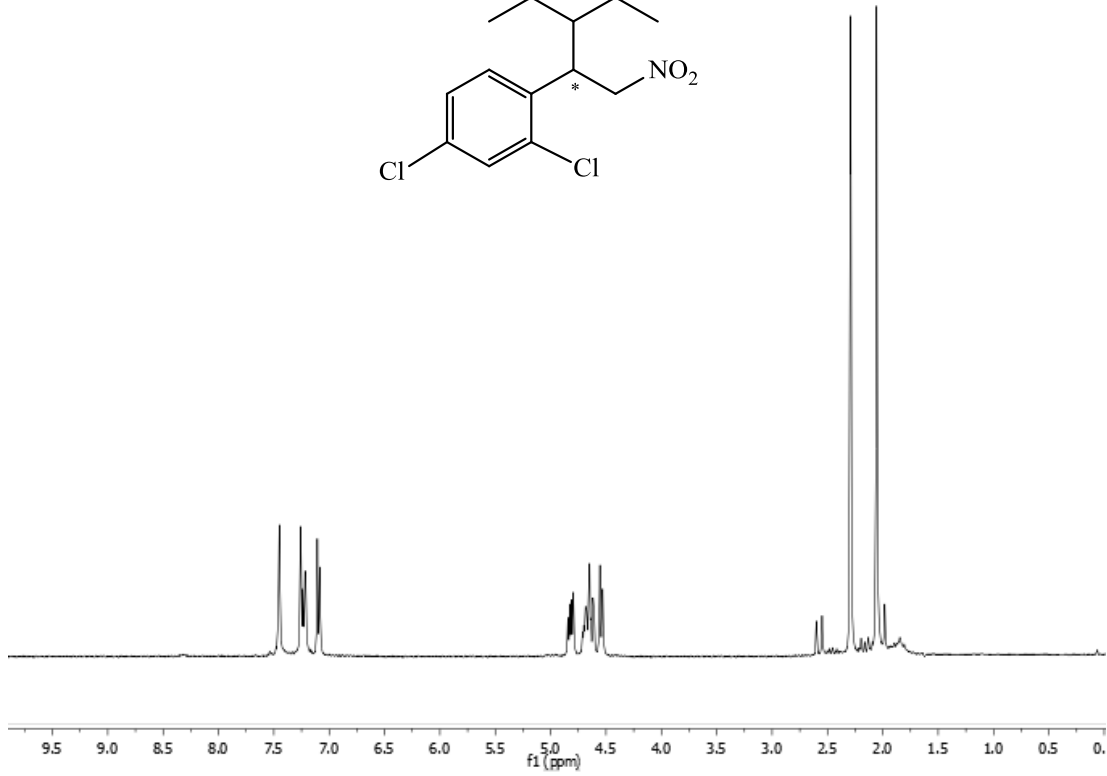
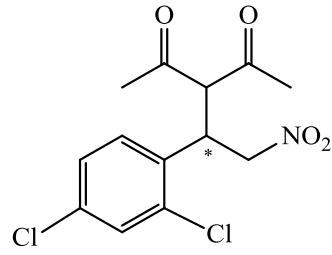
EK-32 Bileşik (38h) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



EK-33 Bileşik (38i) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



EK-34 Bileşik (38j) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : H. Nevin GENÇ
Doğum Tarihi ve Yer : 13.08.1985 / KONYA
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Telefon : 05077907002
e-mail : nnevin85@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	K. M. Ü. Kimya	2011
Lisans	S. Ü. Kimya Öğretmenliği	2008
Lise	Karatay Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2009	Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi	Arş. Grv.

Yayınlar

- 1) Naziroglu, H. N. ve Sirit, A., 2012. Synthesis and application of L-proline and R -phenylglycine derived organocatalysts for direct asymmetric *Michael* addition of cyclohexanone to nitroalkenes. *Turk J Chem*, 36, 659–670.
- 2) Naziroglu, H.N., Durmaz, M., Bozkurt, S., Demir, A. S. ve Sirit, A., 2012. Application of L-proline amides as highly efficient organocatalysts for the asymmetric *Michael* addition of unmodified aldehydes to nitroalkenes. *Tetrahedron:Asymmetry*, 23, 164-169.
- 3) Durmaz, M., Bozkurt, S., Naziroglu, H.N., Yilmaz, M. ve Sirit, A., 2011. Chiral calix[4]arenes bearing aminonaphthol moieties as membrane carriers for chiral amino acid methylesters. *Tetrahedron:Asymmetry*, 22, 791-796.
- 4) Naziroglu, H.N., Durmaz, M., Bozkurt, S. ve Sirit, A. 2011. Application of L-proline derivatives as chiral shift reagents for enantiomeric recognition of carboxylic acids. *Chirality*, 23, 463-471.
- 5) Bozkurt, S., Durmaz, M., Naziroglu, H.N., Yilmaz, M. ve Sirit, A., 2011. Amino alcohol based chiral solvating agents: synthesis and applications in the NMR enantiodiscrimination of carboxylic acids. *Tetrahedron Asymmetry*, 22, 541–549.

- 6) Kendi, B., Naziroglu, H.N., Yilmaz, M. ve Sirit A., 2010. Synthesis and Anion Binding Properties of Diamide Derivatives of *p-tert*-Butylcalix[4]arene. *Journal of Macromolecular Science Part A-Pure And Applied Chemistry* , 47, 225-229.