

**PROLİN BAZLI KİRAL  
RESEPTÖRLERİN SENTEZİ**

**H. Nevin NAZIROĞLU**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Organik Kimya Programı**

**Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT**

**Haziran-2011**

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

**PROLİN BAZLI KİRAL RESEPTÖRLERİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**H. Nevin NAZIROĞLU**

**Anabilim Dalı: Kimya**

**Programı : Organik Kimya**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT**

**KARAMAN-2011**

## TEZ ONAYI

H. Nevin NAZIROĞLU tarafından hazırlanan “**PROLİN BAZLI KİRAL RESEPTÖRLERİN SENTEZİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Jüri Üyeleri

İmza:

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Ünvanı, Adı ve Soyadı

Tez Savunma Tarihi: ...../...../.....

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**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 içerdii 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.

H. Nevin NAZIROĞLU

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### PROLİN BAZLI KİRAL RESEPTÖRLERİN SENTEZİ

H. Nevin NAZIROĞLU

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Haziran, 2011, 185 sayfa

Bu çalışmada cbz-S-prolin çeşitli aminlerle tepkimeye sokularak prolin bazlı kiral reseptörler (4, 5, 6 ve 7) elde edilmiştir. Benzer şekilde cbz-fenilglisin de üç farklı aminle tepkimeye sokularak fenilglisin bazlı kiral reseptörler olan 10, 11, 13, 14, 16 ve 17 nolu bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen fenilglisin bazlı kiral reseptörler cbz-S-prolin ile tepkimeye sokularak farklı kiral reseptörler (19, 21 ve 23) sentezlenmiştir. Ayrıca p-*tet*-bütilkaliks[4]arenin klorasetil klorür türevleriyle (24, 25 ve 26) reaksiyonu sonucu dört yeni kiral kaliks[4]aren amit türevleri (27, 28, 29 ve 30) sentezlenmiştir. 4, 5, 6 ve 7 nolu bileşiklerin rasemik karboksilik asitlerin enantiyomerlerine karşı kiral tanınma özellikleri <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir. Bu bileşiklerin karboksilik asitlerin enantiyomerlerinin her birisi ile molar kesri ve birleşme sabitleri Job Plot ve en küçük kareler metodu kullanılarak belirlenmiştir.

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İTK ile izlenmiş ve elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak yapıları IR ve <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve elementel analiz teknikleriyle aydınlatıldıktan sonra kiral bileşiklerin optik çevirme açıları ölçülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Prolin, Fenilglisin, Kaliks[4]aren, Enantiyomerik ve moleküler tanınma.

## ABSTRACT

Ms Thesis

### THE SYNTHESIS OF CHIRAL RECEPTORS BASED PROLINE

H. Nevin NAZIROĞLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

June, 2011, 185 pages

In this study, chiral receptors based proline (**4**, **5**, **6** and **7**) have been synthesized from the reaction of cbz-S-proline with amines. Similar to this reaction cbz-phenylglycine reacted with three different amines and chiral receptors based phenylglycine (**10**, **11**, **13**, **14**, **16** and **17**) have been synthesized from this reaction. Different chiral receptors based proline (**19**, **21** and **23**) have been synthesized from the reaction of synthesized chiral receptors based phenylglycine with cbz-S-proline. In addition, four novel chiral amide derivatives of calix[4]arene (**27**, **28**, **29** and **30**) have been synthesized from the reaction of chloroacetyl chloride derivatives (**24**, **25** and **26**) with *p-tert*-butylcalix[4]arene. Chiral recognition capability of **4**, **5**, **6** and **7** towards the enantiomers of racemic carboxylic acids, by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy was investigated. The molar ratio and the association constants of chiral compounds **4**, **5**, **6** and **7** with each of the enantiomers of carboxylic acids were determined by using Job plots and nonlinear least-squares fitting method, respectively.

The reactions were monitored by TLC and pure compounds were obtained after crystallisation, column chromatography or both. The structures of synthesized compounds were identified by IR, <sup>1</sup>H NMR <sup>13</sup>C NMR, elemental analysis and optical rotation measurements were also included.

**Keywords:** Proline, Phenylglycine, Calix[4]arene, Enantiomeric and molecular recognition.

## ÖNSÖZ

Bu çalışma, Sayın Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT'in danışmanlığında hazırlanarak, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda S. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından BAP 09201134 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada, araştırmanın seçiminde, planlanmasında, yürütülmesinde ve hazırlanmasında bana her konuda yardımcı olan, çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi birikiminden, tecrübe ve hoşgörüsünden yaralandığım, bilim adamı sıfatı ve kişiliğiyle her zaman kendime örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT'a (Selçuk Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Kimya Bölümü) sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım. Benim hayat birikimim olduğunuz için, teşekkürler...

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yardım eden ve beni destekleyen hocalarım Arş. Gör. Mustafa DURMAZ'a (Selçuk Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Kimya Bölümü), ve Uz. Selahattin BOZKURT'a (Selçuk Üniversitesi, Kimya Bölümü), yüksek lisans öğrencisi değerli arkadaşım Burcu KENDİ'ye teşekkür ederim.

Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a (Selçuk Üniversitesi, Kimya Bölümü), Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı' ndaki ve Kamil Özdağ Fen Fakültesi'ndeki diğer hocalarıma teşekkür ederim.

Yüksek lisansım boyunca beni maddi olarak destekleyen TÜBİTAK' a şükranlarımı sunarım.

Herşeye rağmen, hep yanımda olan, güvenmenin, doğru insan olmanın ne demek olduğunu yaşayarak anlatan, ama en çok seven, koşulsuz seven, bir çocuğun başına gelebilecek en iyi şey ve hayattaki en büyük şansım oldukları için, onlarsız bir hayatı düşünemeyeceğim canım aileme teşekkür ederim...

Hayriye Nevin NAZIROĞLU

Haziran - 2011

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>ÖZET</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>ÖNSÖZ</b> .....	vii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	viii
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	xv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xvi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Genel Bilgiler.....	1
1.1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik.....	3
1.1.2. Enantiyomerlerin Seçici Sentezi.....	7
1.1.3. Doğal Bileşiklerin Enantiomerik Saflığı.....	9
1.1.4. Stereojenik Birim ve Kiral Bileşik Tipleri.....	12
1.1.5. Merkezi Kiral Karbon ve Silikon Bileşikleri.....	12
1.1.6. Merkezi Kiral Azot ve Fosfor Bileşikleri.....	14
1.1.7. Merkezi Kiral Kükürt Bileşikleri.....	15
1.1.8. Aksiyal Olarak Kiral Bileşikler.....	16
1.1.9. Birden Çok Stereojenik Birimi Olan Kiral Moleküller: Diastereomerler.....	18
1.1.10. Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Metotları.....	19



1.1.10.1. Polarimetrik Metotlar.....	19
1.1.10.2. Gaz Kromatografi Metotları.....	21
1.1.10.3. Sıvı Kromatografi Metotları (HPLC).....	22
1.1.10.4. NMR Spektroskopisi.....	23
1.1.11. Kiral Bileşiklerin Oluşumu İçin Kaynaklar ve Stratejiler.....	23
1.1.11.1. Kiral Başlangıç Maddeleri.....	23
1.1.11.2. Aminoasitler ve Aminoalkoller.....	24
1.1.11.3. Hidroksiasitler.....	26
1.1.11.4. Alkoloidler ve Diğer Aminler.....	27
1.1.11.5. Terpenler.....	28
1.1.11.6. Karbonhidratlar.....	29
1.2. Kaliksarenlere Giriş.....	31
1.2.1. Kaliksarenlerin Tarihçesi.....	32
1.2.2. Kaliksarenlerin Sentezi.....	34
1.2.2.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi.....	35
1.2.2.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması.....	37
1.2.2.3. Asit Katalizli Kaliksaren Sentezi.....	39
1.2.3. Kaliksarenlerin Adlandırılması.....	40
1.2.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları.....	41
1.2.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması.....	44
1.2.5.1. Fenolik -OH Üzerinden Fonksiyonlandırma.....	45

1.2.5.2. Fenolik Birimlerin para Pozisyonu Üzerinden Fonksiyonlandırma.....	47
1.2.6. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri.....	49
1.2.7. Kiral Kaliksarenler.....	52
1.2.8. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları.....	53
1.2.8.1. Enzim Mimik Katalizörü Olarak Kaliksarenler.....	53
1.2.8.2. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması.....	56
1.2.8.3. Kaliksarenlerin Molekül ya da İyon Taşıyıcı Olarak Kullanılması.....	59
1.2.8.4. Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler.....	60
1.2.8.5. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler.....	62
<b>2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI.....</b>	<b>67</b>
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>85</b>
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler.....	85
3.2. Kullanılan Aletler.....	86
<b>4. DENEYSEL BÖLÜM.....</b>	<b>87</b>
4. 1. Çalışmanın Amacı.....	87
4.2. Prolin Bazlı Kiral Reseptörlerin Sentezi.....	92
4.2.1. N-karbonilbenziloksi-(S)-prolin (1).....	92
4.2.2. (2) ve (3) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür.....	92
4.2.2.1. Benzil (S)-(-)-2-(1-indolinkarbonil)-1-prolidinkarboksilat (2).....	93
4.2.2.2. (S)-benzil-2-((S)-2-(difenilmetil)prolidin-1-karbonil)prolidin-1-karboksilat	93
4.2.3. (4) ve (6) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür.....	94

4.2.3.1. (S)-2-(N-indolinil)prolidin-2-karboksiamid (4).....	95
4.2.3.2. (2S,2'S)-2-[(N-difenilmetil)prolidinil]-2-karboksiamid (6).....	95
4.2.4. (5) ve (7) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:.....	95
4.2.4.1. (S)-1-metil-2-[(indolinil)metil]prolidin (5).....	96
4.2.4.2. (2S,2'S)-2-(Difenilmetil)-1-[(1-metilprolidin-2-yl)metil]prolidin (7).....	96
4.3. Fenil Glisin Bazlı Bazı Amin Ve Amit Türevlerinin Sentezi.....	97
4.3.1. N-(Benziloksikarbonil)-R-fenilglisin (8).....	97
4.3.2. (9), (12) ve (15) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:.....	97
4.3.2.1. (R)-1-[N-(Benziloksikarbonil)-2 -fenilglisil]prolidin (9).....	98
4.3.2.2. (R)-1-[N-(Benziloksikarbonil)-2-fenilglisil]indolin (12).....	99
4.3.2.3. (R)-1-[N-(Benziloksikarbonil)-2-fenilglisil]-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin..	99
4.3.3. (10), (13) ve (16) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:.....	100
4.3.3.1. (R)-1-(2-fenilglisil) prolidin (10).....	100
4.3.3.3. (R)-1-(2-fenilglisil)-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin (16).....	101
4.3.4. (11), (14) ve (17) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:.....	101
4.3.4.1. (R)-1-fenil-2-(1-prolidinil)etanamin (11).....	102
4.3.4.2. (R)-1-fenil-2-(1-indolinil)etanamin (14).....	103
4.3.4.3. (R)-1-fenil-2-(1-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin)etanamin (17).....	103
4.4. Prolin amit türevlerinin sentez.....	103
4.4.1. (18), (20) ve (22) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:.....	103
4.4.1.1. Benzil (S)-(-)-2-(1-(R)-1-(2-fenilglisil) prolidin)-1-prolidinkarboksilat ...	104

4.4.1.2. Benzil (S)-(-)-2-((R)-1-(2-fenilglisil)indolin)-1-prolidinkarboksilat (20)..	105
4.4.1.3. Benzil(S)-(-)-2-((R)-1-(2-fenilglisil)-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin)-1-prolidinkarboksilat (22).....	105
4.4.2. (19), (21) ve (23) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür.....	106
4.4.2.1. (S)-1-metil-2-(((R)-1-(2-fenilglisil) prolidinil)metil]prolidin (19).....	106
4.4.2.2. (S)-1-metil-2-(((R)-1-(2-fenilglisil)indolinil)metil]prolidin (21).....	107
4.4.2.3.(S)-1-metil-2-(((R)-1-(2-fenilglisil)-(2S)-2(Difenilmetil)prolidinil)metil]prolidin (23).....	107
4.5. Kiral klorasetilklorür türevlerinin sentez şeması.....	108
4.5.1. (24), (25) ve (26) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:.....	108
4.6. Kiral p-t-bütikaliks[4]aren mono ve diamit türevlerinin sentezi.....	108
4.6.1. (27), (28), (29), (30) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:.....	108
4.6.1.1. (27) nolu bileşik.....	109
4.6.1.2. (28) nolu bileşik.....	110
4.6.1.3. (29) nolu bileşik.....	111
4.6.1.4. (30) nolu bileşik.....	111
<b>5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>113</b>
5.1. Çalışmanın Önemi.....	113
5.2. Prolin bazlı kiral reseptörler.....	114
5.3. Fenil Glisin Bazlı Reseptörler.....	115
5.4. Prolin amid bazlı reseptörler.....	117
5.5. Kiral p-t-bütikaliks[4]aren mono ve diamit türevleri.....	119

5.6. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma Çalışmaları.....	121
5.7. Prolin Bazlı Kiral Reseptörler ile Bazı Karboksilik Asitlerin Kiral Tanınma Çalışmaları.....	122
<b>6. SONUÇ</b> .....	135
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	136
<b>EKLER</b> .....	143
EK 1.....	144
EK 2.....	145
EK 3.....	146
EK 4.....	147
EK 5.....	148
EK 6.....	149
EK 7.....	150
EK 8.....	151
EK 9.....	152
EK 10.....	153
EK 11.....	154
EK 12.....	155
EK 13.....	156
EK 14.....	157
EK 15.....	158
EK 16.....	159
EK 17.....	160
EK 18.....	161
EK 19.....	162
EK 20.....	163
EK 21.....	164
EK 22.....	165
EK 23.....	166
EK 24.....	167
EK 25.....	168

EK 26.....	169
EK 27.....	170
EK 28.....	171
EK 29.....	172
EK 30.....	173
EK 31.....	174
EK 32.....	175
EK 33.....	176
EK 34.....	177
EK 35.....	178
EK 36.....	179
EK 37.....	180
EK 38.....	181
EK 39.....	182
EK 40.....	183
EK 41.....	184
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>185</b>

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 1.2.1.</b> Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarına ait <sup>1</sup> H NMR spektrumları.....	51
<b>Çizelge 1.2.2.</b> Farklı faz-transfer PTC katalizörlerinin enantiyoselektif faz-transfer benzilasyonu sonuçları.....	65
<b>Çizelge 2.1.</b> Dikromatın 5 ve 6 ligandlarıyla farklı pH larda ekstraksiyon yüzdeleri	68
<b>Çizelge 2.2.</b> 23-26 nolu ligandların metal pikratlarını ekstraksiyonu.....	77
<b>Çizelge 2.3.</b> Farklı pH' larda 23-26 ligandlarıyla dikromatın ekstraksiyon yüzdeleri	78
<b>Çizelge 2.4.</b> Amino asit metilesterlerinin 28 ve 29 ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri.....	79
<b>Çizelge 2.5.</b> Aminoalkollerin 28 ve 29 ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri <sup>a</sup> .....	80
<b>Çizelge 2.6.</b> Kompleksleşme sabitleri ( <sup>1</sup> H NMR, CDCl <sup>3</sup> :DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz).....	82
<b>Çizelge 5.1.</b> Reseptör 5 ile kiral karboksilik asitlerin birleşme sabitleri.....	133

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.1. Levorfanol'ün enantiyomerleri.....	2
Şekil 1.1.2. Kloroamfenikol'ün enantiyomerleri.....	2
Şekil 1.1.3. Kirallık ve ayna görüntüsü.....	3
Şekil 1.1.4. Alanin'in enantiyomerleri.....	4
Şekil 1.1.5. Asimetrik bir ortamda enantiyomerlerin davranışının gösterimi.....	5
Şekil 1.1.6. Limonen bileşiğinin enantiyomerleri ve neden olduğu kokular.....	6
Şekil 1.1.7. Thalidomide bileşiğinin enantiyomerleri ve canlı vücudundaki etkisi...	7
Şekil 1.1.8. Propranolol bileşiğinin enantiyomerleri ve ilaç olarak etkinlikleri.....	7
Şekil 1.1.9. Asetofenon'un indirgenmesi.....	8
Şekil 1.1.10. $\alpha$ -pinene bileşiğinin enantiyomerleri.....	10
Şekil 1.1.11. Kiral bileşik tipleri.....	11
Şekil 1.1.12. Allenlerin yapısı.....	11
Şekil 1.1.13. Biaril bileşiklerinin yapısı.....	12
Şekil 1.1.14. Kiral molekül örnekleri.....	13
Şekil 1.1.15. Yapısında izotop bulunduran kiral yapılar.....	13
Şekil 1.1.16. Zeytin sineği feromonu.....	13
Şekil 1.1.17. Merkezi kiral azot ve fosfor bileşikleri.....	14
Şekil 1.1.18. (+)-CAMP ve (-)-DIPAMP'nin hazırlanışı.....	15
Şekil 1.1.19. Merkezi kiral kükürt bileşikleri.....	16
Şekil 1.1.20. Aksiyal kiral bileşiklerden allenlerin yapısı.....	17
Şekil 1.1.21. Enantiyomerik olarak saf allenler ve erkek ağaç kabuğu feromonun yapısı.....	17
Şekil 1.1.22. Gizlenmiş biariller, dinitro-diasit, 2.2-di sübstitüe binaftil yapıları.....	17
Şekil 1.1.23. Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini.....	20
Şekil 1.1.24. HPLC'de kullanılan kiral durgun fazlar.....	22
Şekil 1.1.25. Hacimli yan zincire sahip aminoasit örnekleri.....	25
Şekil 1.1.26. Bazı aminoalkol ve aminoasit yapıları.....	26
Şekil 1.1.27. Hidroksiasit örnekleri.....	27
Şekil 1.1.28. Alkoloid ve amin örnekleri.....	28
Şekil 1.1.29. Terpen örneklerinin yapısı.....	29
Şekil 1.1.30. Kiral karbonhidrat yapıları.....	30
Şekil 1.2.1. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8).....	33
Şekil 1.2.2. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[n]arenlerin model yapıları (n = 4,6,8).....	33
Şekil 1.2.3. <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri.....	34
Şekil 1.2.4. <i>p-t</i> -bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi.....	33
Şekil 1.2.5. Hidroksimetil fenolün oluşum mekanizması.....	33
Şekil 1.2.6. Diarilmetil bileşiğinin oluşum basamağı.....	33
Şekil 1.2.7. Lineer tetramer.....	33
Şekil 1.2.8. Lineer tetramerin halkalı yapıdaki <i>p</i> -alkilkaliks[4]arene dönüşümü.....	39
Şekil 1.2.9. <i>p</i> -alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması.....	41
Şekil 1.2.10. <i>p-t</i> -bütilkaliks[4]arenin konformasyonları ve <sup>1</sup> H NMR spektrumları..	42
Şekil 1.2.11. İki karşıt koni konformasyonu arasındaki hızlı dönüşüm.....	43
Şekil 1.2.12. <i>p</i> -alkilkaliks[4]aren'in silindir şekli.....	44
Şekil 1.2.13. Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi.....	46



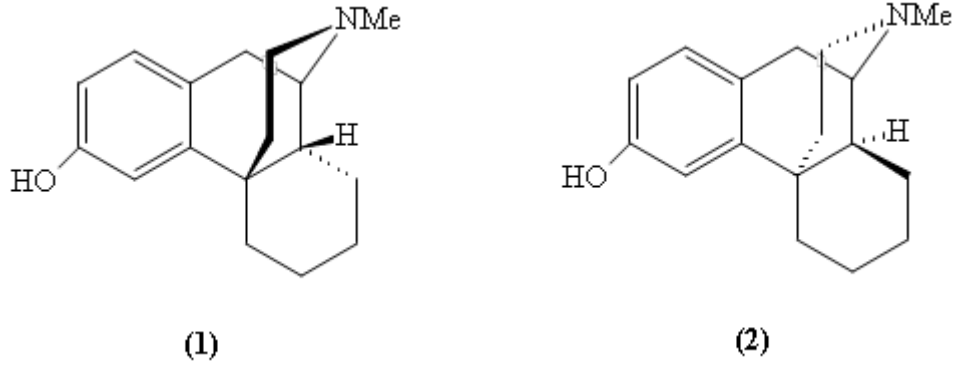
<b>Şekil 1.2.14.</b> Kaliks[4]aren'in seçici olarak fonksiyonlandırılması.....	47
<b>Şekil 1.2.15.</b> Kaliks[4]arenin elektrofilik aromatik süstitüsüonu.....	48
<b>Şekil 1.2.16.</b> Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler.....	53
<b>Şekil 1.2.17.</b> Kaliks[6]aren bazlı biyomimetik çinko komplekslerinin sentetik şeması.....	54
<b>Şekil 1.2.18.</b> Mono-bakır enzimlerinin aktif merkezinin modelleri.....	55
<b>Şekil 1.2.19.</b> Açıltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri.....	55
<b>Şekil 1.2.20.</b> 82-87 bileşiklerinin katalize ettiği <i>p</i> -nitrofenil benzoat (PNB) ve asetat (PNA).....	55
<b>Şekil 1.2.21.</b> <i>p</i> -allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi (88) ve ( <i>S</i> )-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi (89).....	56
<b>Şekil 1.2.22.</b> Fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri.....	57
<b>Şekil 1.2.23.</b> Optikçe aktif $\alpha$ , $\beta$ -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler.....	58
<b>Şekil 1.2.24.</b> NMR spektrumları (a) 91a (5mM); (b) 91a (5mM) ve 92a (20mM) kompleksi; (c) 91a (5mM) ve 92a (92mM) kompleksi; (d) 91b (5mM); (e) 92b (5mM); (f) 91b (5mM) ve 92b (5mM) kompleksi.....	58
<b>Şekil 1.2.25.</b> <i>p</i> -alkilkaliks[4]aren' in kompleks oluşturma mekanizması.....	59
<b>Şekil 1.2.26.</b> İki uçlu kaliksaren türevi ve izolösün bileşiği.....	60
<b>Şekil 1.2.27.</b> <i>p-tert</i> -bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı	61
<b>Şekil 1.2.28.</b> Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı.....	62
<b>Şekil 1.2.29.</b> Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu.....	62
<b>Şekil 1.2.30.</b> Kiral Kaliksaren türevinin sentezi.....	64
<b>Şekil 1.2.31.</b> Kaliksaren bileşiğinin O-Donnell schiff bazına benzil bromür bağlanmasında kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılması.....	64
<b>Şekil 1.2.32.</b> Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8).....	66
<b>Şekil 2.1.</b> Kiral imidazol siklofan türevleri.....	67
<b>Şekil 2.2.</b> Kaliks[4]arenin lower riminde amit ve upper riminde Schiff bazı zinciri içeren türevi.....	68
<b>Şekil 2.3.</b> Kiral amino diol sentezi.....	69
<b>Şekil 2.4.</b> <i>p-ter</i> -bütilkaliks[4]aren kiral azacrown türevlerinin sentez şeması.....	69
<b>Şekil 2.5.</b> 14 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait Job grafiği	70
<b>Şekil 2.6.</b> (a) Rasemik mandelik asit bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (10 mM); (b) host 12; (c) host 14; (d),(e) host 12 ve 14 ile rasemik mandelik asit arasındaki kompleksleşme ( 10 mM) CDCl <sub>3</sub> içerisinde 25 °C'de.....	71
<b>Şekil 2.7.</b> (a) Rasemik dibenzoiltartarik asit bileşiğinin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (10 mM); (b) host 12; (c) host 14; (d),(e) host 12 ve 14 ile rasemik dibenzoiltartarik asit arasındaki kompleksleşme ( 10 mM) CDCl <sub>3</sub> içerisinde 25 °C'de.....	72
<b>Şekil 2.8.</b> $\alpha$ , $\beta$ -amino alkol grupları bağlı kaliks[4]aren türevleri ile 2,3-dibenzoil tartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	74
<b>Şekil 2.9.</b> Dikromat anyonlarının ekstraksiyonu için kullanılan kaliks[4]aren diamit türevleri.....	75
<b>Şekil 2.10.</b> 17-22 reseptörlerinin dikromat ekstraksiyon yüzdeleri.....	75
<b>Şekil 2.11.</b> Kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerinin sentezi ve Merrifield reçinesine bağlanması.....	76
<b>Şekil 2.12.</b> Kaliks[6]arenin kiral türevleri.....	79
<b>Şekil 2.13.</b> Kaliks[4]aren quarterner amonyum tuzlarının sentez şeması.....	81
<b>Şekil 2.14.</b> 30a ve 31a bileşikleri için H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> eklenmesiyle elde edilen <sup>1</sup> H NMR titrasyon eğrileri (1:1 CDCl <sub>3</sub> :DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) (■: 31a, ◆: 30a).....	81

Şekil 2.15. 30a nolu reseptörle $H_2PO_4^-$ in kompleksleşmesine ait Job plot grafiği...	84
Şekil 4.1. Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması.....	87
Şekil 4.2. Fenil glisin bazlı bazı amin ve amit türevlerinin sentez şeması.....	88
Şekil 4.3. Prolin amit türevlerinin sentez şeması.....	89
Şekil 4.4. Kiral klorasetilklorür türevlerinin sentez şeması.....	90
Şekil 4.5. Kiral p-t-bütikaliks[4]aren mono ve diamit türevlerinin sentez şeması...	91
Şekil 5.1. Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması.....	114
Şekil 5.2. Sentezlenen bazı prolin amit ve amin türevleri.....	115
Şekil 5.3. Sentezlenen bazı cbz- fenil glisin türevleri.....	115
Şekil 5.4. Sentezlenen bazı fenil glisin bazlı reseptörler.....	116
Şekil 5.5. Fenil glisin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması.....	116
Şekil 5.6. Sentezlenen bazı fenil glisin bazlı kiral amin türevleri.....	117
Şekil 5.7. Cbz-Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması.....	117
Şekil 5.8. Sentezlenen bazı cbz-prolin bazlı kiral reseptörler.....	118
Şekil 5.9. Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması.....	118
Şekil 5.10. Sentezlenen bazı cbz-prolin bazlı kiral reseptörler.....	119
Şekil 5.11. Kiral klorasetilklorür türevleri sentez şeması.....	119
Şekil 5.12. Kiral klorasetilklorür türevleri.....	120
Şekil 5.13. p-t-bütikaliks[4]arenin kiral amit türevleri.....	120
Şekil 5.14. Sentezlenen diğer p-t-bütikaliks[4]arenin kiral amit türevleri.....	121
Şekil 5.15. Konuk karboksilik asitler.....	124
Şekil 5.16. Kiral reseptörler (b) 4, (c) 5, (d) 6, (e) 7 ile ( $\pm$ )2-klor propiyonik asitin $^1H$ NMR spektrumu (1:1 oran ve $CDCl_3$ daki 10 mM çözeltisi, 25 °C).....	125
Şekil 5.17. Kiral reseptörler (b) 4, (c) 5, (d) 6, (e) 7 ile <i>N</i> -asetil <i>DL</i> -alaninin $^1H$ NMR spektrumu. (1:1 oran ve $CDCl_3$ daki 10 mM çözeltisi, 25 °C).....	126
Şekil 5.18. Kiral reseptörler (b) 4, (c) 5, (d) 6, (e) 7 ile $\alpha$ -hidroksi izovalerik asitin $^1H$ NMR spektrumu (1:1 oran ve $CDCl_3$ daki 10 mM çözeltisi, 25 °C).....	127
Şekil 5.19. Kiral reseptörler (b) 4, (c) 5, (d) 6, (e) 7 ile ibuprofenin $^1H$ NMR spektrumu (1:1 oran ve $CDCl_3$ daki 10 mM çözeltisi, 25 °C).....	128
Şekil 5.20. Reseptör 5 ile ( $\pm$ )2-klor propiyonik asidin 2D NOESY spektrası.....	129
Şekil 5.21. (R)-ve (S)-İbuprofen ile 4 Job plot analizi. $[H/(H+G) = \text{İbuprofenin molar kesri}, \Delta\delta = \text{(R)- ve (S)-İbuprofenin } \alpha\text{-metil protonuna ait kimyasal kayma değeri}]$ .....	130
Şekil 5.22. <i>D</i> - ve <i>L</i> - <i>N</i> -asetil alanin ile 5 Job plot analizi. $[H/(H+G) = \text{N-asetil alaninin molar kesri}, \Delta\delta = \text{D- ve L- N-asetil alaninin metil protonuna ait kimyasal kayma değeri}]$ .....	131
Şekil 5.23. (R)- ve (S)-İbuprofen ile 4 nolu reseptörün $^1H$ NMR titrasyon eğrisi...	132
Şekil 5.24. <i>D</i> - ve <i>L</i> - <i>N</i> -asetil alanin ile 5 nolu reseptörün $^1H$ NMR titrasyon eğrisi	132
Şekil 5.25. <i>N</i> -asetil alaninin reseptör 5 (0.25 eq) çözeltisinde değişen enantiyomerik saflıktaki 400 MHz NMR spektrumları.....	133
Şekil 5.26. 5 nolu kiral reseptör ile (a) (R)-2-klor propiyonik asit (b) (S)-2- klor propiyonik asit kompleksinin minimum enerjili yapıları.....	134

# 1. GİRİŞ

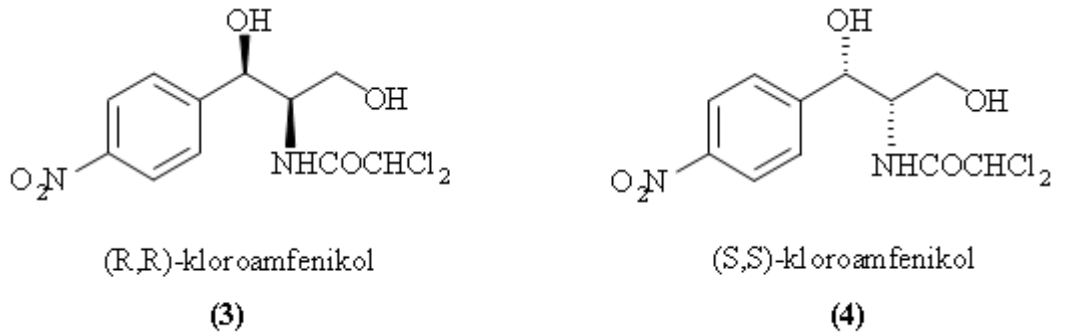
## 1.1. Genel Bilgiler

Kiral maddelerin sentezi ve ilaç endüstrisindeki uygulamaları her geçen gün daha fazla önem taşımaktadır çünkü yaşadığımız dünya kiraldır. Vücudumuzda gerçekleşen biyokimyasal olaylarda rol oynayan birçok molekül optikçe aktif, diğer bir deyişle asimetriktir. Kiral, enantiyoseçici ya da stereoseçici sentez olarak bilinen asimetrik sentez bir ya da daha çok stereojenik merkez içeren kiral bileşiklerin oluşturulmasını sağlayan organik sentezdir. Asimetrik sentez özellikle ilaç endüstrisinde ve organik kimyada önemlidir. Çünkü bir molekülün farklı enantiyomerleri ya da diastereomerleri genellikle farklı biyolojik aktiviteye sahiptir. Biyolojik etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı rasemik karışımlara göre çok daha etken oldukları görülmektedir (Schmid 1998). Ayrıca tek enantiyomerden oluşan ilaçların ya çok az ya da hiç yan etkilerinin bulunmaması da etken maddelerin tek izomerlerinin elde edilmesine olan ilgiyi artırmaktadır (Sheldon 1993). Özellikle ilaç endüstrisinde karşı karşıya kalınan en büyük problemlerden biri, ilaç hammaddesinde istenmeyen enantiyomerlerin bulunmasıdır çünkü canlı organizmalarda bulunan kimyasal yapılar genellikle tek bir enantiyomerik formda bulunurlar. Biyolojik olarak aktif kiral bir bileşik, örneğin bir ilaç yine kiral yapıda olan ilacın reseptör yanı ile etkileşir. Rasemik bir yapı kullanılırsa, ilacın her iki enantiyomeri de farklı şekilde etkileşecek ve farklı etkiler gösterecektir. Örneğin bir alkaloid olan levorfanol maddesinin enantiyomeri (-)-levorfanol **(1)** çok güçlü bir narkotik analjezik özellikte ve morfinden 5-6 kat daha kuvvetli olmasına rağmen (+)-enantiyomeri olan (+)-dekstorfan **(2)** bu narkotik etkiyi göstermeyip öksürük giderici olarak etki eder (Şekil 1.1.1.).



**Şekil 1.1.1.** Levorfanol'ün enantiyomerleri

Kiral bir bileşik olan kloroamfenikol bir başka örnek olarak verilebilir. (R,R)-kloroamfenikol **(3)** antibakteriyel özellik gösterirken, (S,S)-kloroamfenikol **(4)** inaktif özellik göstermektedir (Şekil 1.1.2.). Bu gibi ilaçların rasemik olarak vücuda alınmasında gereken birim miktardaki etken maddeyi karşılamak için iki kat rasemik karışımdan almak gerekmektedir. Ayrıca başlangıç maddeleri ve kaynakların yarısı boşa harcandığı için bu ekonomik açıdan istenmeyen bir durumdur. Bu nedenlerden dolayı tek bir enantiyomer her zaman için rasemik karışıma göre daha fazla biyolojik aktivite gösterir.

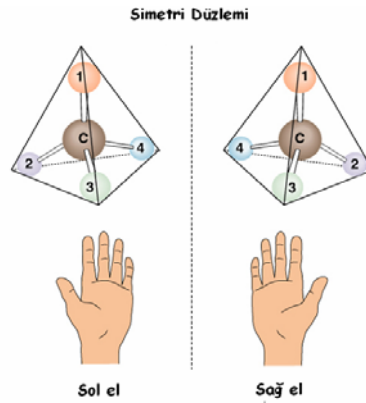


**Şekil 1.1.2.** Kloroamfenikol'ün enantiyomerleri

Kiralık tüm bu nedenlerden dolayı günümüzde oldukça büyük öneme sahiptir ve yapılan çalışmaların önemi gittikçe artmaktadır.

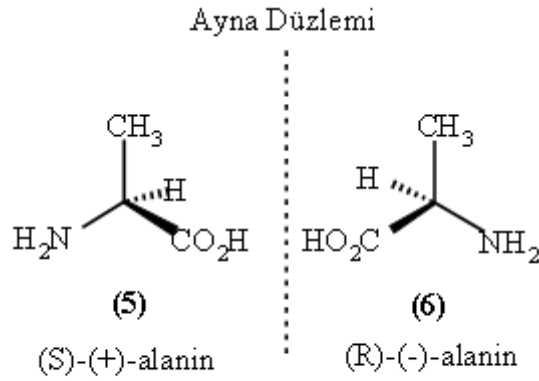
### 1.1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik

Kirallık, kendi ayna görüntüsü ile çakışmayan atom ya da nesnelerin uzaydaki üç boyutlu düzenlenmeleridir. Bir bileşikte bulunan  $sp^3$  hibritleşmesi yapmış olan herhangi bir karbon atomuna (veya tetrahedral yapıda olan Si, N, P, S gibi atomlar) dört farklı grup bağlıysa bu bileşiğe *kiral* (asimetrik) denir. Kiral bileşikler molekül içi simetri düzlemi içermediğinden asimetrik moleküller olup kendisi ve ayna görüntüsü birbiriyle üst üste çakışmayan iki konfigürasyon izomerine sahiptirler. Birçok bileşik; molekül yapıları tamamen aynı, fakat ayna görüntülerinden kaynaklanan, atomların uzaydaki dizilişleri farklı olan iki farklı şekilde elde edilebilirler. Meydana gelen bu iki izomer, *enantiyomerler* olarak adlandırılır ve birbirleri ile *enantiyomerik* oldukları söylenir (Şekil 1.1.3.).



Şekil 1.1.3. Kirallık ve ayna görüntüsü

Bu olay basit bir örnek üzerinde gösterilecek olursa; bir aminoasit olan alanin'in birbirinin ayna görüntüsü olan (5) ve (6) nolu enantiyomerleri verilebilir (Şekil 1.1.4.).



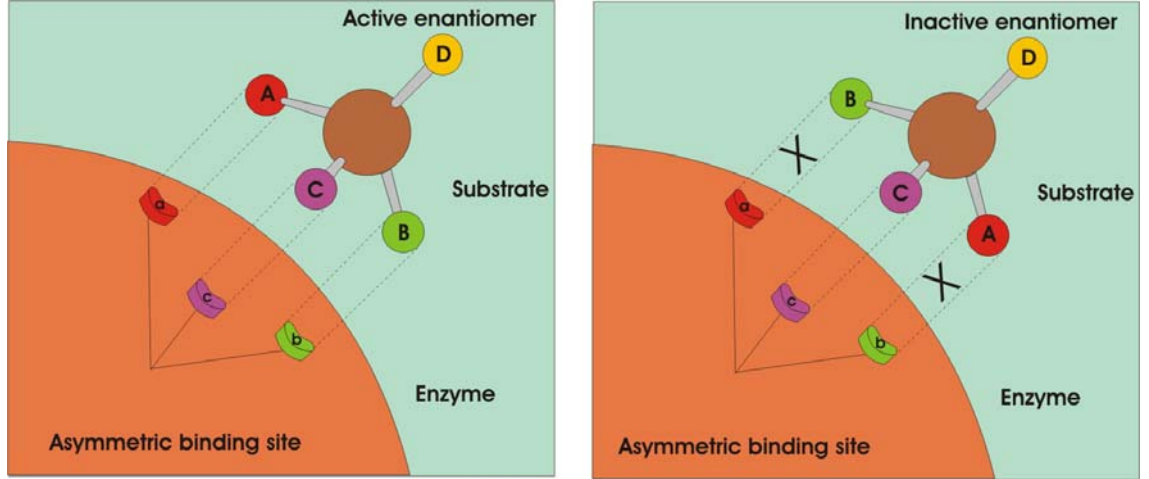
**Şekil 1.1.4.** Alanin'in enantiyomerleri

Enantiyomerler, dışardan herhangi bir asimetrik etki yoksa aynı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir. Örneğin (5) ve (6) aynı erime noktası, çözünürlük, kromatografik alıkonma zamanı ve IR ve NMR spektroskopik özelliklerine sahiptir. Eğer (5) ve (6) karıştırılırsa oluşan ürünün erime noktası ve çözünürlük gibi fiziksel özellikleri farklı olacaktır. Ancak kimyasal temele dayanan özellikleri (kromatografik ve spektroskopik karakterleri) değişmeyecektir.

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

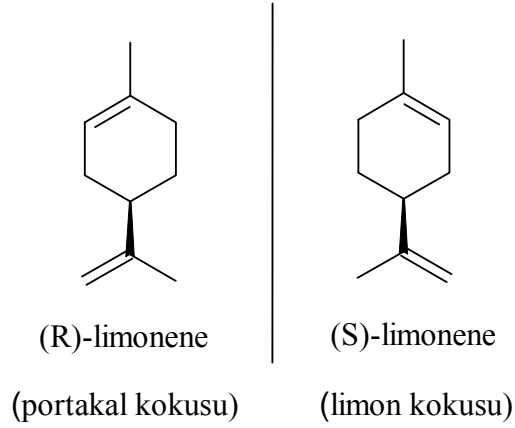
Canlı organizmalarda bulunan kimyasal yapılar genellikle tek bir enantiyomerik formda bulunurlar. Örneğin; amino asitler L- formunda şekerler ise D- formundadır. Kiral bir molekülün; örneğin bir ilacın enantiyomerleri kiral olmayan bir ortamda aynı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir. Kiral bir ortamda ise, enantiyomerler farklı kimyasal ve farmakolojik davranışlar gösterir. Doğal sistemler kiral biyolojik materyallerden oluştuğu için dışarıdan alınan rasemik bir ilaç ya da besin maddesinin her bir stereoizomeri ile ayrı ayrı yollar ve mekanizmalarla etkileşerek farklı

farmakolojik aktivite gösterirler. Diğer bir ifadeyle canlı tarafından alınan kiral bir maddenin R-enantiyomeri, S-enantiyomeri gibi davranmak durumunda değildir. Bunun sonucunda stereoizomerlerden bir tanesi istenen terapik aktiviteyi gösterirken diğeri inaktif ya da zararlı etki üretir.



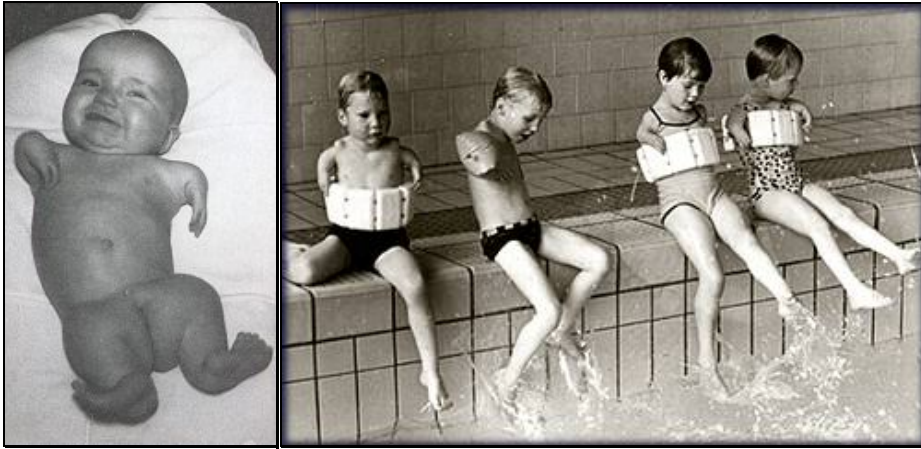
**Şekil 1.1.5.** Asimetrik bir ortamda enantiyomerlerin davranışının gösterimi

Herhangi bir ilacın iki enantiyomeri arasındaki davranış farkı Şekil 1.1.5. 'te gösterildiği gibi kiral bir ilaç ile kiral bağlanma bölgesi arasındaki etkileşme kullanılarak açıklanabilir. Bu durumda enantiyomerlerden birisi biyolojik olarak aktif diğer ise aktif değildir. İlacın A, B ve C ile gösterilen kısımları bağlanma bölgesindeki a, b ve c kısımları ile etkileşmelidir. Şekilden görüldüğü gibi ilacın aktif enantiyomeri üç boyutlu olarak öyle bir düzenlenmiştir ki ilacın A, B ve C kısımları reseptörün a, b ve c kısımları ile etkileşir. Buna karşılık aktif olmayan enantiyomerin benzer kısımları hiçbir şekilde reseptörle aynı şekilde etkileşmez. Örneğin limonen molekülü göz önüne alındığında; R-limonen portakala, S-limonen ise limona kokusunu veren ana bileşenlerdir (Şekil 1.1.6.). Bu iki kokuyu birbirinden ayırabilme yeteneğimiz nazal reseptörlerin kiral moleküllerden oluşması ve her iki enantiyomer ile farklı şekilde etkileşmesinden kaynaklanmaktadır.



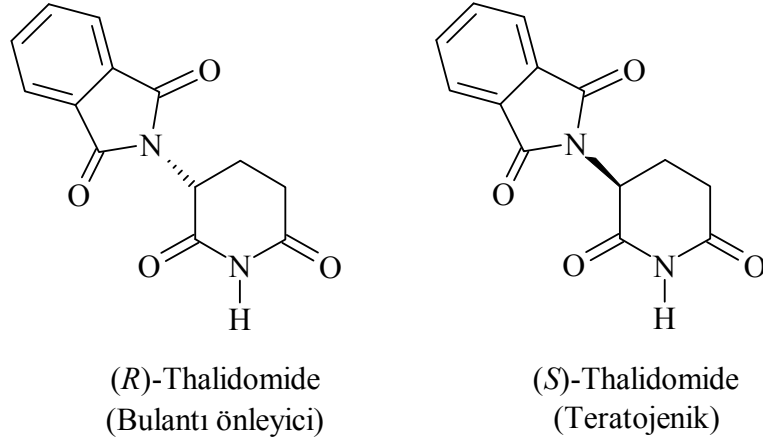
**Şekil 1.1.6.** Limonen bileşiğinin enantiyomerleri ve neden olduğu kokular

Örneğin, Talidomid 1950’li yıllarda hamile bayanlarda sabahları oluşan bulantıyı önlemek amacıyla geliştirilen bir ilaçtır ve her iki enantiyomeri de farklı sedatif etki gösterir. Rasemik karışım şeklinde kullanılan thalidomide bulantıyı önlerken doğan çocukların sakat olmasına neden olmuştur.



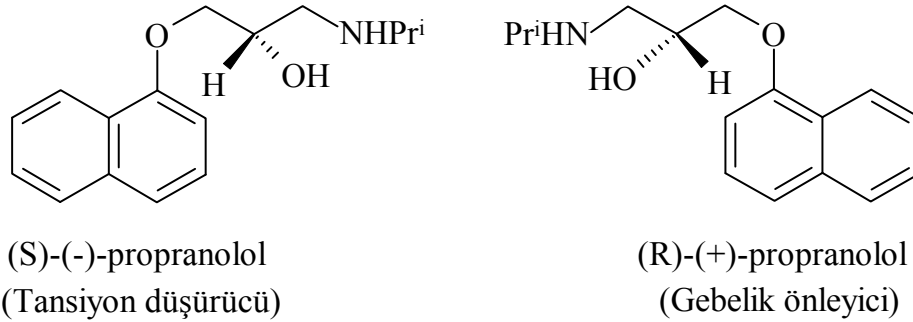
Bunun nedeni (R)-enantiyomeri bulantı önleyici etki gösterirken, (S)-enantiyomerinin teratojenik etki göstermesidir (Şekil 1.1.7.). Ne yazık ki bu ilaç klinik olarak her iki enantiyomerin eşit karışımının bulunduğu bir şekilde kullanılmaktaydı. Hatta saf (+) enantiyomer kullanıldığı zaman bile problemler ortaya çıktığı bilinmektedir. Çünkü metabolik şartlar altında her iki enantiyomer birbirine dönüşebilmektedir. Dünya, kullanımdan kaldırılan thalidomide’in miras bıraktığı 10.000 civarındaki thalidomide bebekle (thalidomide babies) yaşamayı ve onların yaşam kalitesini nasıl arttırabileceğini düşünmektedir.





**Şekil 1.1.7.** Thalidomide bileşiğinin enantiyomerleri ve canlı vücudundaki etkisi.

Benzer bir örnek ise Propranolol molekülüdür. 1960'lı yıllarda geliştirilen ilk başarılı  $\beta$ -bloker olan bu yapı yüksek tansiyonun tedavisinde kullanılmıştır. Ancak ilacı kullanan hasta bayanların hamile kalamadığı belirlenmiş; her iki enantiyomer birbirinden ayrılarak, (S)-(-)-propranololun  $\beta$ -bloker olarak, (R)-(+)-propranololun ise gebelik önleyici olarak etki ettiği belirlenmiştir (Şekil 1.1.8.). Bu nedenle klinik kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir.



**Şekil 1.1.8.** Propranolol bileşiğinin enantiyomerleri ve ilaç olarak etkinlikleri

### 1.1.2. Enantiyomerlerin Seçici Sentezi

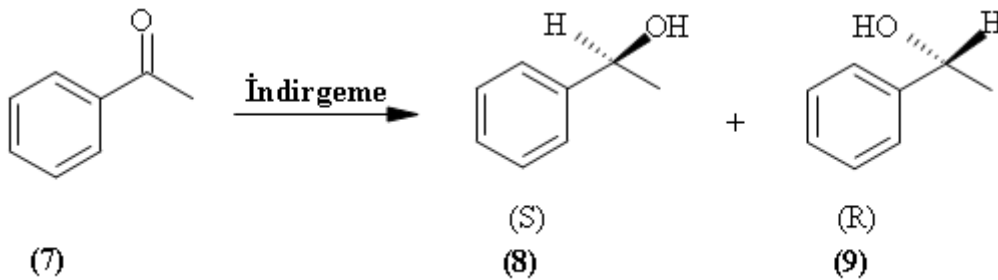
Asimetrik sentez, kiral olmayan bir birimin bir substrat molekülle kiral bir moleküle dönüştürülmesi ve bu dönüşümde muhtemel izomerlerin eşit olmayan

miktarda oluşumunu sağlayan bir sentez şekli olarak tanımlanabilir. En basit örnek olarak, kiral olmayan bir substrat sadece bir asimetric merkez taşıyan kiral bir ürünün iki enantiyomerinin eşit olmayan karışımına dönüştürülür. Amaç istenen enantiyomerin mümkün olan en yüksek oranını elde etmektir ki bu da enantioselektifliği maksimuma ulaştırmaktır. Bir tepkime, bir enantiyomeri, onun ayna görüntüsünden daha fazla oluşturacak şekilde enantiyomer oluşumuna yol açarsa, bu tepkimeye *enantiyoseçimli* denir. Bir tepkimenin enantiyoseçimli olabilmesi için kiral bir reaktif, çözücü veya katalizör, tepkime üzerinde etkili olmalıdır.

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

$$\text{e.e.} = \frac{\% \text{ bir enantiomer} - \% \text{ diğer enantiomer}}{\text{her iki enantiomerin toplamı}}$$

Örneğin asetofenonun asimetric olarak indirgenmesi ile enantiyomerik alkoller **(8)** ve **(9)** elde edilir (Şekil 1.1.9.). Eğer 90:10 gibi bir oranda elde edilirse enantiyomerik fazlalık %80' dir. Benzer şekilde %90' lık bir e.e., enantiyomerler arasındaki oranın 95:5 olduğunun ifadesidir. Enantiyomerik oran yerine bütün durumlarda enantiyomerik fazlalık terimini kullanmanın nedeni doğrudan doğruya optikçe saflığı ifade etmesidir. Buna göre yukarıdaki örnekte **(8)** nolu bileşiğin optikçe çevirme açısı  $-120^\circ$  ve **(9)** nolu bileşiğinki ise  $+120^\circ$  dir. %80' lik e.e.' de bir örnek %90 **(8)** ve %10 **(9)** bileşiğini verir. Bunların net optikçe çevirme açısı  $[0,9 \times (-120^\circ)] + [0,1 \times (+120^\circ)] = -96^\circ$  dir. Bu değer %80 oranında saf olan enantiyomerin çevirme açısıdır.



Şekil 1.1.9. Asetofenon'un indirgenmesi

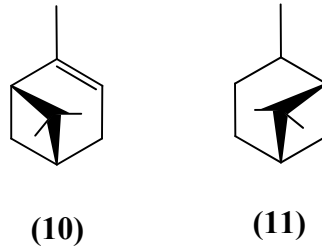
Enantiyomerik oran yerine bütün durumlarda enantiyomerik aşırılık terimini kullanmanın nedeni doğrudan doğruya optikçe saflığı ifade etmesidir. %100 e.e.'li bir madde enantiyomerik olarak saf bileşiktir ve homokiral terimi kullanılabilir ama çok popüler değildir. e.e.'nin %100 olduğu bir ürünü veren reaksiyon "enantiyospesifik" olarak adlandırılır. Çünkü bu ideal bir durumu ifade eder ve pratikte enantiyoselektif terimi kullanılır. %0'lık e.e. enantiyomerlerin 1:1 karışımını ifade eder ve ( $\pm$ ) terimiyle gösterilir. Kiral bir bileşikte reaksiyon esnasında asimetric merkez yok edilir ve ardından rastgele yeniden oluşturulursa e.e. düşmeye başlar ve sonuçta sifira ulaşır. Bu da "rasemleşme" olarak tanımlanır. Rasemik bir bileşikte bile her bir molekül bireysel olarak kiraldır ve enantiyoselektif bir reaksiyondan üretmek için kiral-nonrasemik terimi ile ifade edilir.

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

### **1.1.3. Doğal Bileşiklerin Enantiyomerik Saflığı**

1960'lı yıllarda başlayan ve polarimetrik olmayan, doğrudan e.e.'nin belirlenmesine dayanan metotların geliştirilmesine kadar, doğal olarak meydana gelen bir çok kiral bileşiğin içerdiği enantiyomerik oran hakkında tam bir belirleme yolu yoktu. Genellikle defalarca gerçekleştirilen enantiyomerik zenginleştirmeden sonra en yüksek optikçe çevirmenin elde edildiğine inanılırdı ve bu da çoğunlukla rezölüsyon ile gerçekleştirilirdi. Eğer değişik yollardan elde edilen kiral bir yapı örneği aynı maksimum çevirmeyi gösterirse o yapının saf olduğu düşünülürdü. Bu bilgilere karşın genellikle doğal kaynaklardan elde edilen bütün bileşiklerin enantiyomerik olarak saf olduğuna inanılırdı. Bütün bunlar şu anda bile geçerli olmasına rağmen, bunun dışında

kalan bazı noktalar vardır. Tabiattaki pek çok önemli kiral bileşik enantiyomerik yapıda sentezlenir. Örnek olarak pratikte önemli bir kullanım alanı bulunan ve bir terpen olan (+)- $\alpha$ -pinene (**10**) verilebilir. Bu bileşik alkenlerin kiral boran bileşiklerinin oluşumunda oldukça önemlidir. Fakat çam reçinesinden elde edilen ve ticari olarak satılan bu maddenin e.e. değeri sadece %92' dir. %4 kadarı da (-)-enantiyomer (**11**) taşır (Şekil 1.1.10.).



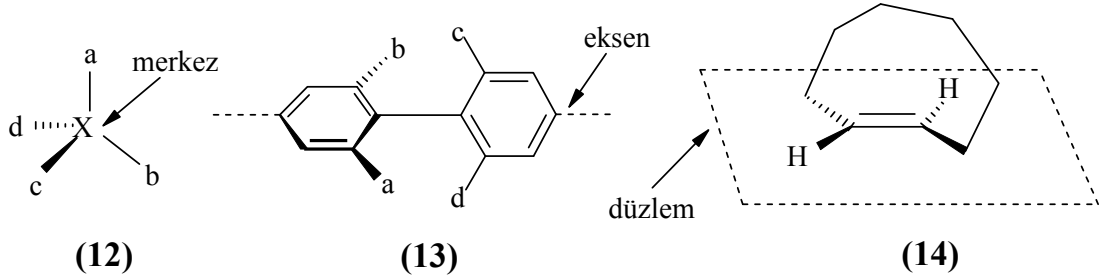
**Şekil 1.1.10.**  $\alpha$ -pinene bileşiğinin enantiyomerleri

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

#### 1.1.4. Stereojenik Birim ve Kiral Bileşik Tipleri

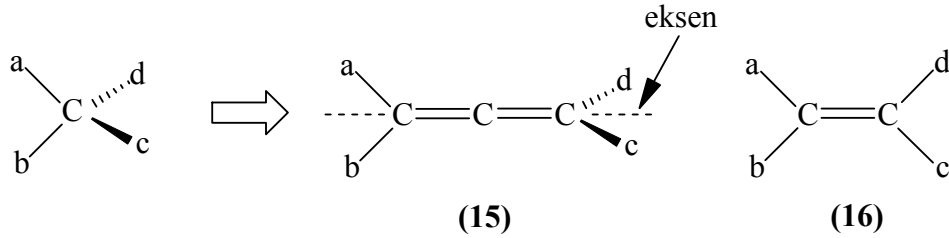
Stereoizomerlerin var olduğu bir molekül içindeki bir birim *stereojenik birim* olarak adlandırılır. Pek çok kiral molekülün asimetricliği bir ya da daha çok stereojenik birimin varlığından kaynaklanır. Fakat stereojenik bir birimin olması asimetriclik için tek başına yeterli değildir. Asimetriclik için molekül mutlaka ayna görüntüsü ile çakışmamalıdır. Basit kiral moleküller stereojenik birim tipine göre 3 gruba ayrılırlar. Bunlar; merkezi, aksiyal ve düzlemseldir (Şekil 1.1.11.). Merkezi kiral molekül; atom ya da grupların *stereojenik merkez*deki düzenlenmelerinden kaynaklanan asimetricliktir. (**12**) nolu bileşik bu gruba ait bir örnektir ve bu kiral moleküllerin en genel grubunu gösterir.

Aksiyal kiral moleküldeki asimetriklik ise; atom ve grupların *stereojenik eksene* göre düzenlenmelerine dayanır. (13) nolu biaril bileşiği bu gruba ait bir örnektir ve oldukça fazla kullanılır.



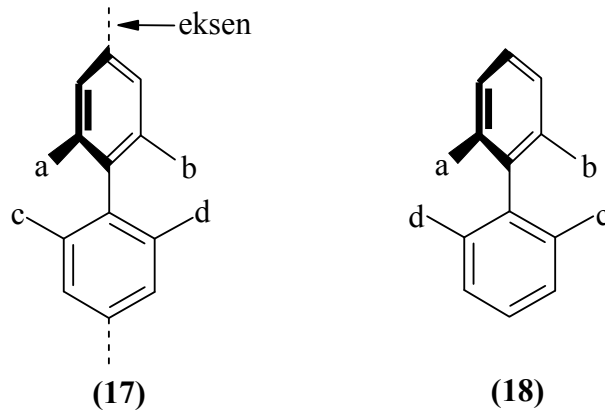
Şekil 1.1.11. Kiral bileşik tipleri

Aksiyal kiral bileşiklerin en önemli iki sınıfı allenler ve gizli biarillerdir. İlk bakışta bir allen (15) dörtyüzlü gibi geriliyor olabilir. Dörtyüzlüde olduğu gibi düzlemler  $aC_b$  ve  $cC_d$  birbirine açıktır ve sonuçta allenlerin genel tipi kiraldır (15). Bu durum E – Z izomerisinden dolayı alkenlere (16) zıttır (Şekil 1.1.12.).



Şekil 1.1.12. Allenlerin yapısı

Gizlenmiş biariller C – C tek bağının etrafında dönebilmeleri yüzünden asimetrikliğin farklı bir tipinin örnekleridir. (17) nolu bileşik gibi bir bileşikte o-sübstitüentler yeterince büyüktür ve birbiri ile yer değiştiremez. (17) ve enantiyomeri (18) şeklinde iki formu vardır; bunlar birbirine dönüşemez (Şekil 1.1.13.).

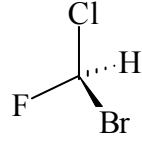


**Şekil 1.1.13.** Biaryl bileşiklerinin yapısı

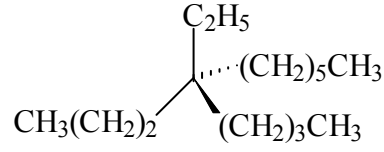
Son grup ise düzlemsel asimetrikliktir. Bu durumda da atom ve gruplar *stereojenik düzleme* göre düzenlenmişlerdir ve (E)-siklookten (**14**) de görülmektedir. Bu tip bileşikler nadiren görülür (Şekil 1.1.13.).

### 1.1.5. Merkezi Kiral Karbon ve Silikon Bileşikleri

Kiral bileşiklerin büyük bir çoğunluğu kiral merkezlidir ve bir ya da daha çok stereojenik karbon taşırlar. En basit kiral moleküllerden biri (**19**) nolu bileşiktir ve son zamanlarda enantiyomerik olarak saf elde edilen bu bileşiğin çevirme açısı  $[\alpha]_D = +1.6^\circ$  dir. Bu bizi optikçe aktifliğin ilginç bir özelliğine götürür. Bu da çevirmenin büyüklüğünün yapıda bulunan ve ışıkla iç ilişkide bulunan kromoforların varlığına bağlı olmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle doymuş hidrokarbonlar gibi tamamen polarize olmayan kiral moleküller ölçülemeyecek kadar küçük  $[\alpha]$  gösterirler. Örneğin enantiyomerik saf hidrokarbon (**20**) 1959'da Wynberg tarafından hazırlandı ve tahminen açının  $\approx 0.00002$  olduğu bulundu. Fakat bu herhangi bir polarimetre ile belirlenemedi (Şekil 1.1.14.).



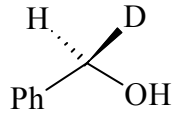
(19)



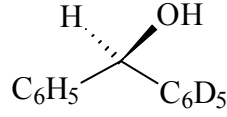
(20)

Şekil 1.1.14. Kiral molekül örnekleri

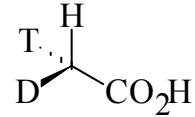
Küçük çevirmeler diğer bir grup kirale bileşiklerde de görülmüştür. Bunlar yapısında izotop bulunduran kirale yapılarıdır. Kirale benzil alkol (21) ve difenil metanol (22)'ün her ikisi de saf enantiyomerler olarak elde edildi ve çevirme açıları  $+0.7^\circ$  ve  $-1.0^\circ$  olarak bulundu. Asetik asit (23) ise hidrojenin her üç izotopundan dolayı kiraldır. Arigoni tarafından hazırlanmış ve biyosentetik olarak enzimatik stereoselektifliği açıklamak için kullanılmıştır (Şekil 1.1.15.).



(21)



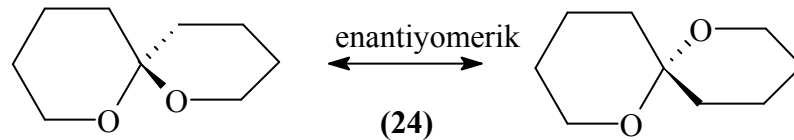
(22)



(23)

Şekil 1.1.15. Yapısında izotop bulunduran kirale yapılar

İki halkanın birbirine bitişik olduğu spiro bileşikler de kiraldır. Buna ait örnek ise, zeytin sineği feromonudur (24) (Şekil 1.1.16.).



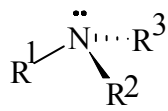
(24)

Şekil 1.1.16. Zeytin sineği feromonu

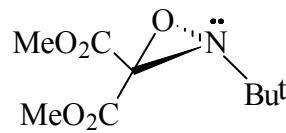
Silikon bileşikler de tetrahedral silisyum atomlarının etrafında kiraldır. Fakat bununla ilgili çok az çalışma vardır.

### 1.1.6. Merkezi Kiral Azot ve Fosfor Bileşikleri

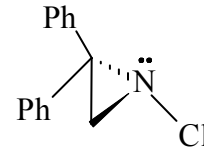
Simetrik olmayan dallanmış aminler **(25)** potansiyel olarak kiraldır. Çünkü üç grup yalancı tetrahedral yapıdadır. Ortaklanmamış elektron çifti vardır. Normal şartlar altında azot merkezinde hızlı bir dönüşüm (rasemleşme) vardır ve bu da enantiyomerlerin ayrılmasını engeller. Ancak elektron çekici grupları bulduran küçük halkalarda azot bulduran bu gibi özel durumlarda elde edilen bileşikler, azotun konumundan dolayı kiraldır. Örnek **(26)** ve **(27)** nolu bileşiklerin çevirme açıları  $+75^\circ$  ve  $-284^\circ$  dir.



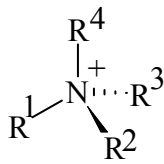
**(25)**



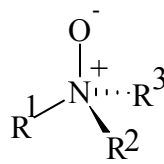
**(26)**



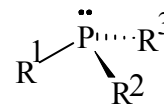
**(27)**



**(28)**



**(29)**



**(30)**

**Şekil 1.1.17.** Merkezi kiral azot ve fosfor bileşikleri

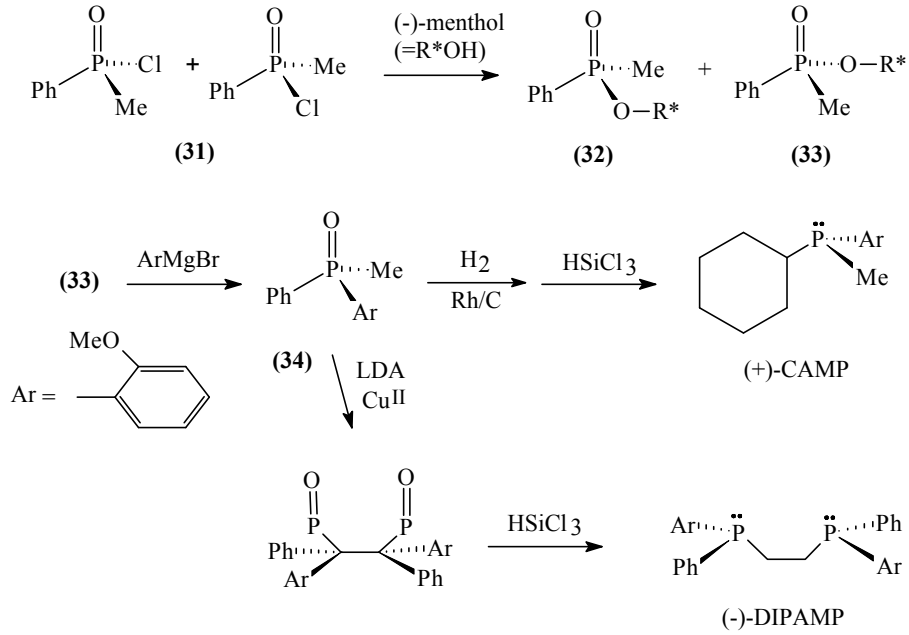
Kuarterner amonyum tuzları **(28)** ve tersiyer amin oksitler **(29)**, ortaklanmamış elektron çifti bir elektrofile bağlı ise potansiyel olarak kiraldır.

Aminlerin aksine fosfinlerdeki yapı dönüşümü oda sıcaklığında çok azdır ve fosfinler **(30)** iyi bilinen bir kiral bileşik sınıfını oluştururlar. Özellikle geçiş metalleriyle gerçekleşen asimetrik sentezlerde ligand olarak değerlidirler (Şekil 1.1.17.).

Aşağıdaki örnek (+)-CAMP ve (-)-DIPAMP'nin hazırlanışını gösterir. Rasemik başlangıç maddesi **(31)** ilk önce enantiyomerik saf (-)-mentolün reaksiyonuyla ayrılarak sülfinat esterlerin karışımı **(32)** ve **(33)**'ü verir. Bunlar **(33)**'ün saf izomerini vermek üzere ayrılır ve sonra o-anisilMgBr ile reaksiyona girer. Konfigürasyon dönüşümü



görülür ve enantiyomerik saf fosfin oksit **(34)** elde edilir. **(34)**'deki fenil halkasının seçimli hidrojenasyonu ve onu takip eden fosfor üzerindeki konfigürasyon dönüşümü ile (+)-CAMP'ı verir. Metil grubu içinde oksidatif çiftleşme olur ve deoksijenasyon gerçekleşir, tekrar dönüşüm ile (-)-DIPAMP elde edilir (Şekil 1.1.18.).



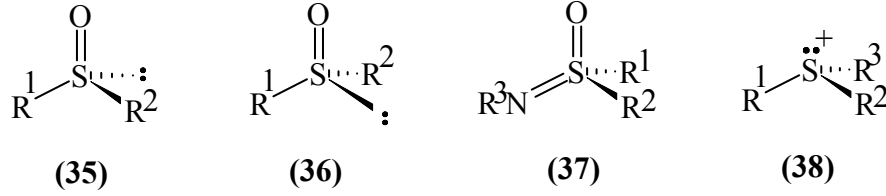
**Şekil 1.1.18.** (+)-CAMP ve (-)-DIPAMP'nin hazırlanışı

Kiral fosfinlerin sentezinde gösterildiği gibi diğer iki tip fosfor bileşikleri fosfinat ester **(33)** ve fosfin oksit **(34)**'tir. Gerçekte tetrahedral merkeze 4 farklı grubun bağlanmasıyla tetrakoordine olmuş fosfor bileşikleri kiraldır.

### 1.1.7. Merkezi Kiral Kükürt Bileşikleri

Kiral kükürt bileşiklerinin en önemli sınıfı sülfoksitlerdir. Ortaklanmamış elektron çiftlerinin var olması sonucu kükürt üzerindeki stereokimya piramidaldir ve genel olarak moleküller **(35)** ve **(36)** nolu bileşiklerdir. **(35)** ve **(36)** birbirinin enantiyomeridir. Sülfoksitler asimetrik sentezde oldukça büyük önem taşırlar ve

fosfinler gibi yapılar genellikle enantiyomerik olarak saf bir şekilde rezölüsyon ile elde edilir.

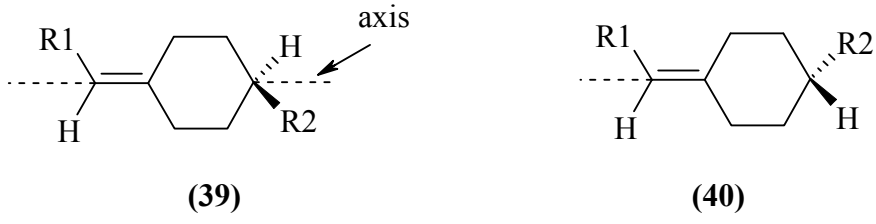


**Şekil 1.1.19.** Merkezi kiral kükürt bileşikleri

Eğer (35) ve (36) nolu bileşiklerde olduğu gibi ortaklanmamış e<sup>-</sup> çifti çift bağlı oksijen ile yer değiştirirse elde edilen sülfon kiral değildir. Bunun yerine N ile çift bağ oluşturulursa diğer bir tip kiral kükürt bileşiği elde edilir. Sülfoksimin adı verilen (37) nolu bileşik asimetric sentezlerde kullanılmaktadır. Sülfonyum tuzları da (38) potansiyel olarak kiraldır (Şekil 1.1.19.).

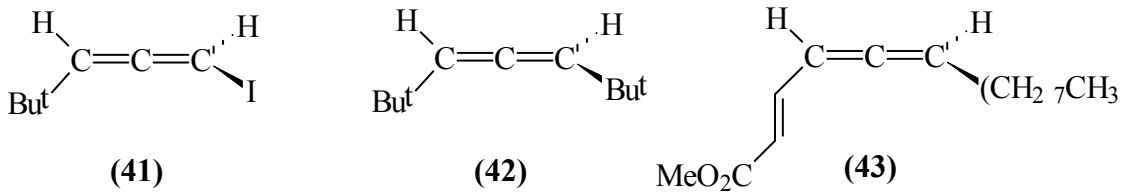
### 1.1.8. Aksiyal Olarak Kiral Bileşikler

İncelenecek olan aksiyal kiral bileşiklerin en önemli iki sınıfı allenler ve gizli biarillerdir. İlk bakışta bir allen dörtyüzlü gibi geriliyor olabilir ama allenlerin genel tipi kiraldır. Aksiyal olarak kiral moleküllerin bir örneği de 4-alkil alkilidensikloheksan (39)'dır ki bu bileşik halka içinde yayılan bir çift bağla allende olduğu gibi görülür. Bu tip bileşikler çalışılmaktadır ve y<sup>a</sup> alken fonksiyonunun E – Z izomerizasyonu veya tetrahedral bir merkezde dönüşümüyle zıt enantiyomerine (40) dönüşebilir. (Şekil 1.1.20.).



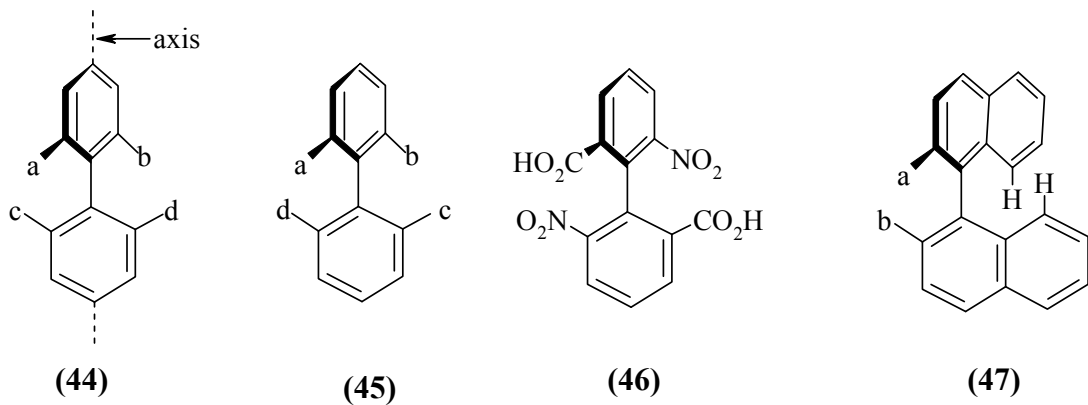
**Şekil 1.1.20.** 4-alkil alkilidensikloheksan yapısı

Bu birbirinden farklı olan çift için yeterlidir. Örnekler enantiyomerik olarak saf allenler (41) ve (42) ile sağlanır ki bunların çevirme açıları  $-314^\circ$  ve  $-124^\circ$ 'dir. Allen fonksiyonu da doğal bileşiklerde ara sıra bulunabilir ve erkek ağaç kabuğu böceği feromonudur. *Acanthoscelides obtestus*  $[\alpha]_D = -176^\circ$  olan enantiyomerinin (43) %74 e.e. siyle bulunmaktadır (Şekil 1.1.21.).



**Şekil 1.1.21.** Enantiyomerik olarak saf allenler ve erkek ağaç kabuğu böceği feromonun yapısı

Gizlenmiş biariller C–C tek bağının etrafında gizlenmeleri yüzünden asimetrikliğin farklı bir tipinin örnekleridir. (44) ve enantiyomeri (45)'nin iki formu vardır; bunlar birbirine dönüşemez.



**Şekil 1.1.22.** Gizlenmiş biariller, dinitro-diasit, 2,2-di süstitüe binaftil yapıları

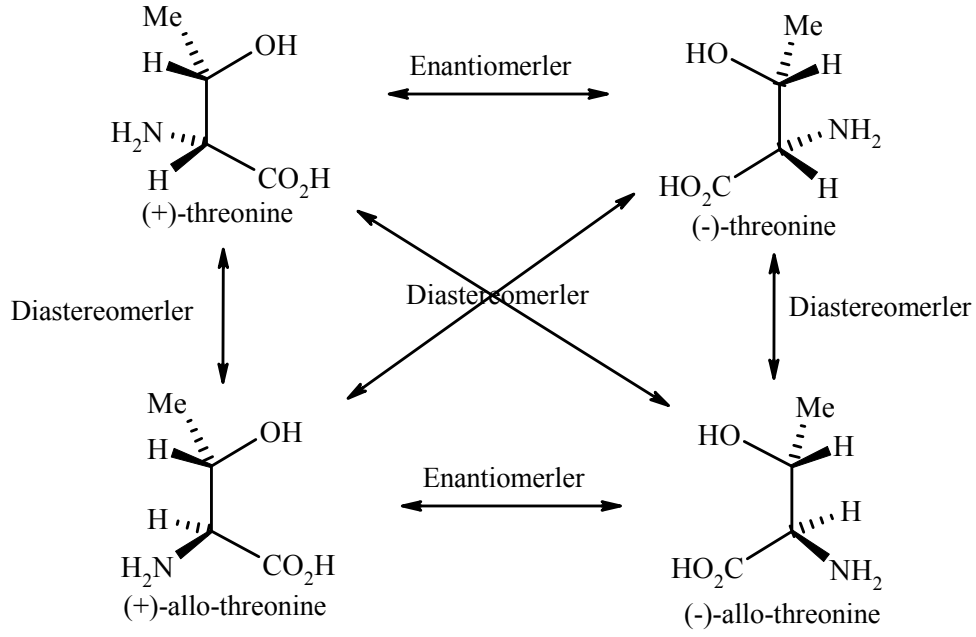
Gerçekte halkalar birbirine açıktır ve a-d grupları boşlukta tetrahedral düzenlenmesi alırlar. Allenlere gelince birbirinden farklı olan tüm dört gruba artık ihtiyaç göstermez. Buna örnek olarak dinitro-diasit (**46**) verilebilir.

Bu gibi kiral bileşiklerin enantiyomerleri prensipte herhangi bir kovalent bağ kırılmaksızın birbirine dönüşebilir ve konformasyonel asimetriklik veya atropizomerizm olduğu söylenir, enantiyomerler atropizomer olarak adlandırılır. 2.2-di süstitüe binaftiller (**47**) her bir naftalin çekirdeğinin 8 pozisyonundaki hidrojen atomlarının sterik engeli yüzünden atropizomerizmin başka bir örneğidir (Şekil 1.1.22.).

### 1.1.9. Birden Çok Stereojenik Birimi Olan Kiral Moleküller: Diastereomerler

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

İki enantiyomerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımıyla oluşan karışıma rasemik karışım ya da *rasemat* denir. Rasemik karışımlarda bulunan enantiyomerlerden biri polarize ışığı saat yönünde çevirirken diğeri saatin tersi yönde çevirir. Böylece gözlenen çevirme açısı 0 olur. Bu nedenle rasematlar optikçe inaktiftir. Şema 1.1.1.'de treoninin enantiyomerleri ve diastereomerleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

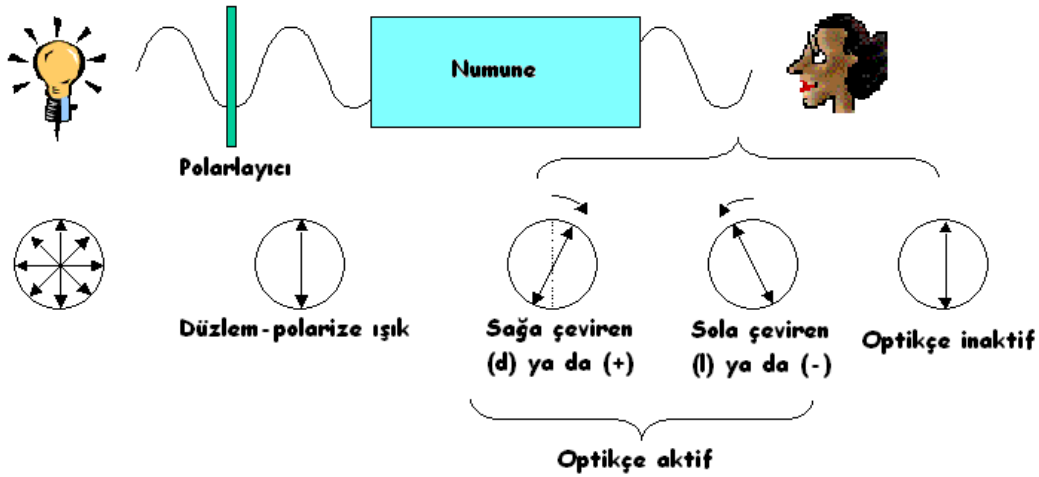


**Şema 1.1.1.** Treonin'in stereoizomerleri arasındaki enantiyomerik ve diastereomerik ilişki

## 1.1.10. Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Metotları

### 1.1.10.1. Polarimetrik Metotlar

Enantiyomerik bileşiklerin saflığını belirlemede kullanılan klasik bir metottur. Optikçe saflık polarimetre kullanılarak ölçülür (Şekil 1.1.23.). Optikçe saflık; saf enantiyomerin optikçe çevirme açısının bir yüzdesi olarak  $[\alpha]$  ölçülmesi yoluyla türemiştir. Ancak ölçüm standart şartlar altında yapılmalıdır. Bu şartlar; polarize ışığın dalga boyu, ölçüm sıcaklığı, çözeltinin konsantrasyonu gibi şartlardır. Ölçümü yapılacak grup kiral bir atom taşımayan bir çözücüde çözülmelidir. Konsantrasyon önemlidir, polarimetrede yol alacak olan ışığın yol uzunluğu önemlidir.



Şekil 1.1.23. Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini

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

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

$a'$  = gözlenen çevirme

$l$  = hücre uzunluğu ( $l=1$ )

$c$  = konsantrasyon çözücünün  $100 \text{ cm}^3$ 'ünde yüzde g

$t$  = sıcaklık ( $^{\circ}\text{C}$ )

$\lambda$  = ışığın dalga boyu

Tam optikçe çevirme açısından bahsedilen pek çok bilimsel literatür vardır. Ancak bunların çoğu doğru değildir. Örneğin 1974'ten önce optikçe saf (+)-3-metilsiklopentenin çevirme açısının  $[\alpha]_{\text{D}} = +78^{\circ}$  olduğuna inanılırdı. Kiral gaz kromatografisi metodu kullanılarak enantiyomerik saflığın bağımsız ölçümünü takip eden bir çalışmada bu açı  $[\alpha]_{\text{D}} = +174,5^{\circ}$  bulunmuştur. Optikçe çevirme açıları özellikle sıcaklığa ve konsantrasyona hassastır ve bu etkilerin birleştirilmesiyle en azından  $\pm \%4$  olan ölçüm hataları tahmin edilebilir.

Metodun dezavantajları:

- Çözelti homojen olmalıdır. Yani çözücüde tamamen çözünmelidir.

- Enantiyomerin tam olarak saf olduğundan emin olunmalıdır. Küçük bir kirlilik bile yanlış ölçüm yapılmasına sebep olur. Bunun için ileri saflaştırma teknikleri kullanılmalıdır.
- Düşük optikçe çevirme gücü olan bileşikler için çok fazla numune gerekli olmaktadır.

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

#### **1.1.10.2. Gaz Kromatografi Metotları**

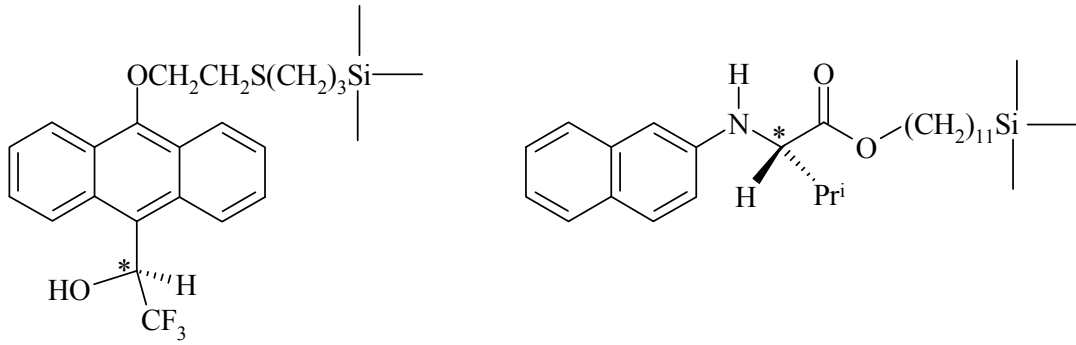
Enantiyomer karışımlarının analizi için kullanılan metotlardan birisi de kiral kolon takılı gaz kromatografisidir (GC). Bu metot az miktardaki kirliliklerden etkilenmez. Yapılması basit ve hızlıdır. Kiral durgun faz olarak yüksek enantiyomerik saflıkta maddeler kullanılır. Enantiyomer karışımının uygun bir çözeltisi bu faz üzerinden hızla geçirilir. Böylece rasemik karışımda bulunan enantiyomerler kiral durgun fazla tersinir diastereomerik etkileşimlere maruz kalır. Böylece enantiyomerler birbirinden ayrılmış olur.

Metodun dezavantajları:

- Numune yeterli miktarda uçucu olmalıdır.
- Termal olarak kararlı olmalıdır.
- Kiral kolonlu GC' de nicel olarak belirlenebilecek kadar çözünmelidir. Bu nedenle bazen GC analizinden önce kiral olmayan bir reaktifle türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir. Amino asitlerin trifloro asetillenmesi gibi.

### 1.1.10.3. Sıvı Kromatografi Metotları (HPLC)

Son yıllardaki en önemli gelişmelerden birisi de kiral bileşiklerin analizinde saf enantiyomerleri elde etmek için sıvı kromatografi metotların kullanılmasıdır. HPLC kullanılarak birçok bileşiğin saf enantiyomerleri elde edilmiştir. Ayrılabilirlik faktörü,  $\alpha^*$ , HPLC’de iki bileşen için bant şekline bağlıdır ve kolonun yeterliliği ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca akış oranı, tanecik büyüklüğü, ürün büyüklüğü ve paketleme kalitesi de önemlidir. HPLC sistemleri  $\alpha \geq 1,05$  olan iki bileşik için iyi bir ayırma verir. GC’deki gibi bu metotta da yine ön türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir. Kiral durgun faz ile enantiyomerlerin karışımının oluşturduğu diastereomerik kompleksler özdeş olmayan kararlılıklara sahip olacaklar ve farklı zamanda kolondan ayrılacaklardır. Kiral durgun faz olarak silikaya bağlanmış kiral moleküller kullanılabilir (Şekil 1.1.24.).



Şekil 1.1.24. HPLC’de kullanılan kiral durgun fazlar

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



#### **1.1.10.4. NMR Spektroskopisi**

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

#### **1.1.11. Kiral Bileşiklerin Oluşumu İçin Kaynaklar ve Stratejiler**

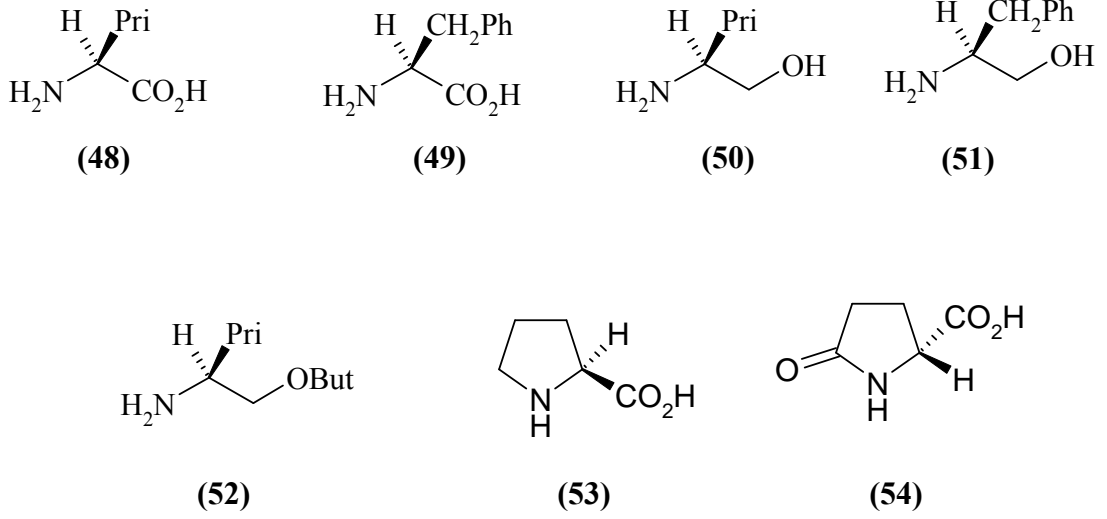
##### **1.1.11.1. Kiral Başlangıç Maddeleri**

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

### 1.1.11.2. Aminoasitler ve Aminoalkoller

Kimyada bir aminoasit hem amin hem de karboksil fonksiyonel gruplar içeren bir moleküldür. Protein yapımında kullanılan 20 genel  $\alpha$ -aminoasit kiral olmayan glisin dışında belki de asimetrik sentez için en çok kullanılan kiral başlangıç maddeleri sınıfını oluşturur. Standart aminoasitlerde  $\alpha$  karbon atomu 4 farklı grupla bağ yapar: karboksil grubu, amino grubu, R grubu ve hidrojen atomu  $\alpha$ -karbon atomu bir kiral merkez'dir. Aminoasitlerin sahip olduğu fonksiyonel grup birçok yolla kullanılabilir. Aminoalkoller ise karboksil grubunun indirgenmesiyle kolayca türetilir ve aminoalkollerde kiral başlangıç maddeleri olarak kullanılabilirler.

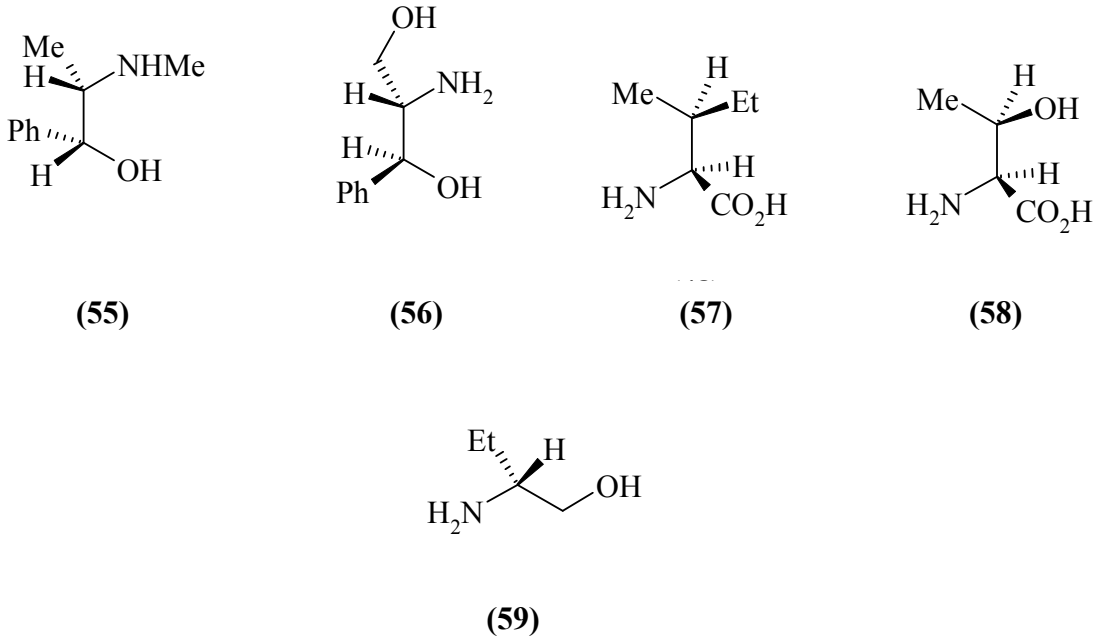
Aminoalkolün amino grubu ve alkol grubu üzerinden tepkimeye girerek şelat oluşturabilirler. Birçok asimetrik reaksiyonda sterik etki nedeniyle stereokontrol oluşturabilir. Böylece hacimli yan zincire sahip aminoasitler çok kullanışlıdır. (48) nolu (S)-valin ve (49) nolu (S)-fenilalanin ve bunlara karşılık gelen aminoalkolleri (S)-valinol (50) ve (S)-fenilalaninol (51) bu gruplara ait örneklerdir. (52) nolu bileşikte ise hacim tersiyer bütül eter oluşumuyla artmıştır. Aminoasitler hem protein hidrolizi ile hem de mikrobiyolojik proseslerle yüksek enantiyomerik saflıkta, çoğunlukla (S)-enantiyomeri olarak (sistein için (R) enantiyomeri) elde edilirler. Bu nedenle doğal olmayan zıt enantiyomerler her zaman pahalıdır. Buna göre (R)-asparaginin fiyatı (S)-enantiyomerinin 2 katı olmasına rağmen bu oran arjinin için 400:1'dir. Her iki enantiyomerin de istenmesinin nedeni bir çok işlemde ürünün zıt enantiyomerlerinin geçişine izin vermesidir. Halkalı yapıda bir aminoasit olan (S)-prolin (53) birçok asimetrik proste yönlendirici etkide bulunmasına rağmen doğal kaynaklardan (R)-prolini elde etmek oldukça güçtür. Bu problemi çözmek için dolaylı kaynak olan ve pahalı olmayan (R)-glutamik asitten elde edilen (R)-proglutamik asit (54) kullanılarak (R)-prolin elde edilebilir (Şekil 1.1.25.).



**Şekil 1.1.25.** Hacimli yan zincire sahip aminoasit örnekleri

Aminoasitlerin hidrokarbon yan zincirleri olanları (alanin, valin, lösin, izolösin, fenil alanin, fenilglisin) sterik yönlendirme etkisi için çok fazla kullanılmasına rağmen, diğer fonksiyonel gruplu olanları özellikle OH (serin, treonin) NH<sub>2</sub> (lisin, ornitin), SH (sistein), CO<sub>2</sub>H (aspartik asit, glutamik asit) CONH<sub>2</sub> (asparajin, glutamin) aminoaside ilaveten yan zincir fonksiyonlandırması kullanılarak daha geniş bir alanda kullanılabilir.

Yukarıda bahsedilen aminoasitlerden türeyen amino alkollere ilave olarak iki amino alkol geniş olarak kullanılır. Bunlardan birisi doğal olarak meydana gelen bitki alkoloidi, (1R,2S)-efidrin **(55)** ve **(56)** nolu bir antibiyotik olan kloramfenikolün mikrobiyolojik olarak üretiminden yan ürün olarak elde edilen (S,S)-aminodiol bileşiğidir. Her iki bileşikte de komşu karbonlardaki stereojenik merkezler oldukça yararlıdır. Amino asitlerden (S,S)-izolösin **(57)** ve (2S,3R)-treoin **(58)** de de bu özellik vardır. **(59)** nolu (R)aminoalkol ise enantiyomerik saf olarak mevcuttur (Şekil 1.1.26.).



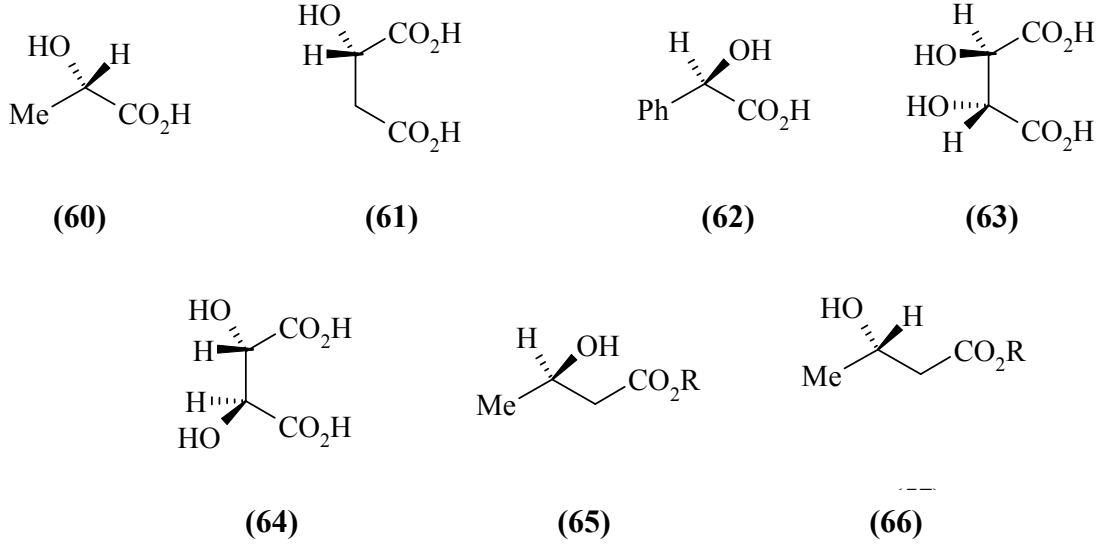
Şekil 1.1.26. Bazı aminoalkol ve aminoasit yapıları

### 1.1.11.3. Hidroksiasitler

Yapılarında -OH grubu bulunduran karboksilik asitlere oksis ya da hidroksi asitler adı verilir. Bu bileşikler hem karboksil hem de -OH grubuna sahip olmaları nedeniyle H bağı oluşturup, tamamı suda iyi çözünürler. Bunların çoğu doğal olarak bitkilerde ve özellikle ham meyvelerde bulunur

$\alpha$ -hidroksi asitler, kiral başlangıç maddelerinin yaygın olarak kullanılan diğer bir sınıfını oluştururlar. Bunlardan bazıları (S)-laktik asit (**60**) ve (S)-malik asit (**61**)'dir. Bu bileşikler doğal kaynaklardan elde edilmiştir. Bununla birlikte örneğin (R)-mandelik asit (**62**) ve enantiyomeri rasemik başlangıç maddelerinden yarılmayla elde edilirler. Bir diğer hidroksiasit olan tartarik asitteki fonksiyonel grupların düzenlenmeleri ile bu yapı asimetric reaksiyonlarda iki değerli bir ligand ya da yardımcı grup olarak kullanılmaktadır. (R,R) izomeri (**63**) ve daha pahalı olan (S,S)-izomeri (**64**) mevcuttur. Diğer hidroksi asitler daha nadir kaynaklardan elde edilebilirler. 3-hidroksi bütirik asidin enantiyomerleri buna örnek teşkil eder. Uygun şartlar altında bazı bakteri türleri poli 3(R)-hidroksi bütirat üretebilir ve kuru ağırlıklarının %80 kadarını depolayabilirler. Bu kültürün basit asit hidrolizi 3(R)-hidroksi bütiratları (**65**) yüksek e.e.'de meydana

getirir. Diğer yandan (66) nolu 3-(S)-hidroksi bütiratların yerini tutan asetoasetatlar, hamur mayası ile indirgenerek elde edilebilirler (Şekil 1.1.27.).

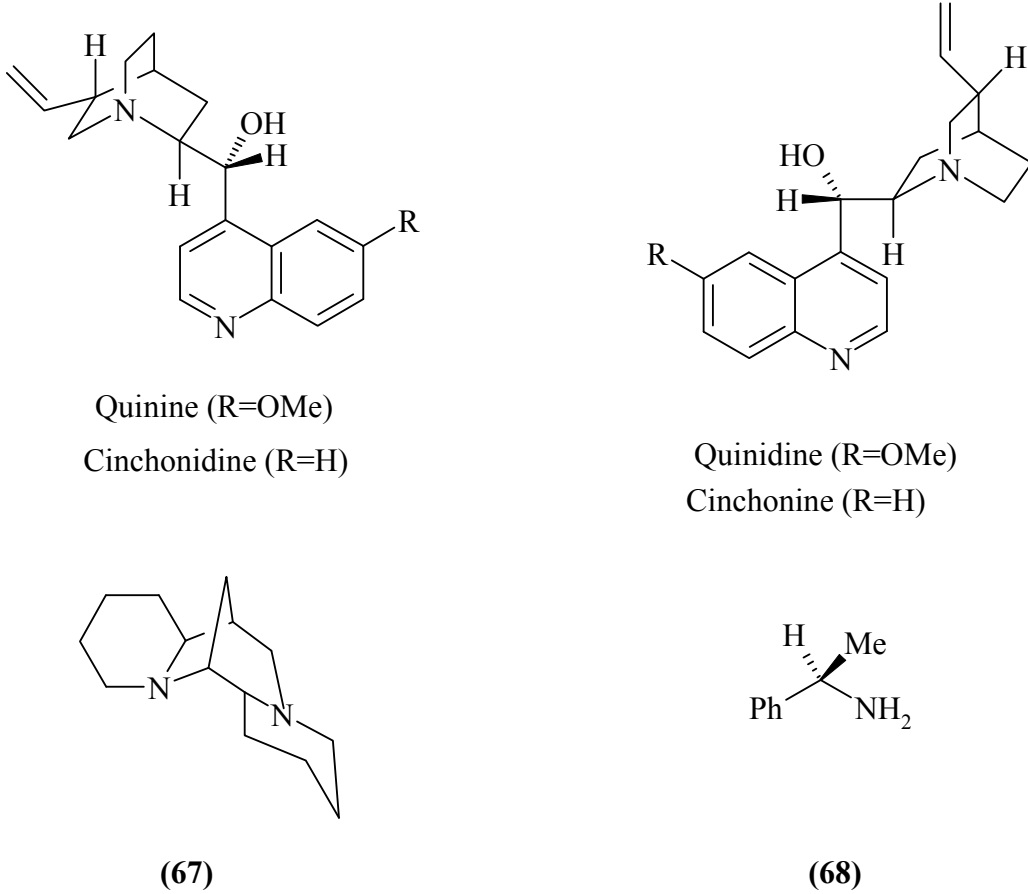


Şekil 1.1.27. Hidroksiasit örnekleri

#### 1.1.11.4. Alkoloidler ve Diğer Aminler

Alkoloidler bir bitki tarafından doğal olarak üretilen amin yapısında kimyasal bileşiklerdir. Sekonder metabolitlerin (kompleks azot içeren) çoğu bitki türlerinden üretilir. Ayrıca hayvanlar ve mantarlar tarafından üretilen aminlere de alkoloidler denir. Genel olarak bağımlılık yapıcı özellikleri ile bilinirler. Bu alkoloidler genellikle enantiyomerik olarak saf elde edilir ve son yüzyıllardan beri diastereomerik tuzların oluşumuyla asitlerin yarılmaları için kullanılmaktadır. Son zamanlarda asimetrik sentez için katalizör oldukları anlaşıldı ve fonksiyonel grupların üç boyutlu rijit düzenlenişlerinin bazen neredeyse enzime benzer şekilde seçiciliğe sahip oldukları bulundu. En yararlı olanları cinchona alkoloidleri kinin, kinidin, cinchonin ve cinchonidin'dir. Bunlar ticari olarak yetiştirilen cinchona ağacından ilaçsal amaçlı olarak kinini elde etmede kullanılır. Strisin ve brucin gibi yarılmaları için klasik olarak kullanılan diğer alkoloidlerle bağlantılı olan aşırı toksik olmaları problemi kinin türevlerinde yoktur. Kinolinin tersiyer amin, alkol ve vinil gruplarıyla kombinasyonu

asimetrik reaksiyonları kontrol etmek için kullanılır. Diğer alkaloid tiplerinin, ((+)-spartein (**67**) gibi de yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 1.1.28.).



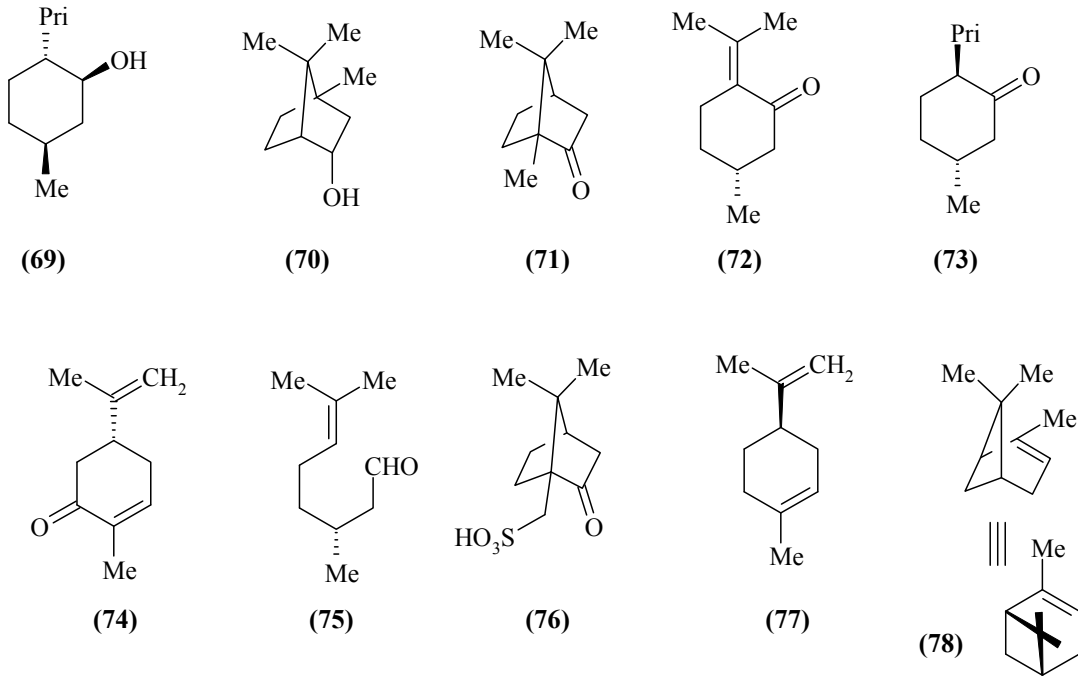
Şekil 1.1.28. Alkaloid ve amin örnekleri

Birçok daha basit kiral amin de yarımla ile yüksek enantiyomerik saflıkta hazır bulunur. Hem (R)-1-feniletıl amin (veya  $\alpha$ -metilbenzilamin) (**68**) hem de (S)-enantiyomeri makul bir fiyatla elde edilebilir ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

### 1.1.11.5. Terpenler

Terpenler hidrokarbonların geniş ve çeşitli bir sınıfıdır, başlıca bitkiler, özellikle iğne yapraklılar, tarafından üretilmekle beraber bazı böcekler de osmeteriyumlarında

terpenler salgırlar. Belli karbonhidratların dışında kiral bileşik kaynaklarının en ucuzu terpenlerdir. Bunlar bitki kaynaklarından kolaylıkla elde edilir ve birçoğu önemli pek çok fonksiyonel grup içerir. Bunlar; (+)-mentol (69) ve (-)-borneol (70) gibi alkoller; (+)-kamfor (71), (+)-pulegon (72), (-)-menton (73) ve (-)-karyon (74) gibi ketonlar; (+)-sitronellal (75), (+)-kamfor-10-sulfonik asit (76) gibi aldehitler ve (+)-limonen (77), (+)- $\alpha$ -pinen (78) gibi alkenlerdir.  $\alpha$ -pinen doğal olarak elde edilen kiral bir bileşiktir ve yeterince enantiyomerik saf değildir. Her iki enantiyomeri de kolaylıkla hazırlanır, ama sadece %90 e.e. saflıktadır. Ancak bu ciddi bir problem değildir. Çünkü bu bileşiklerden tureyen kiral reaktiflerin zenginleştirilmesi için çeşitli işlemlerden geçirilir (şekil 1.1.29.).



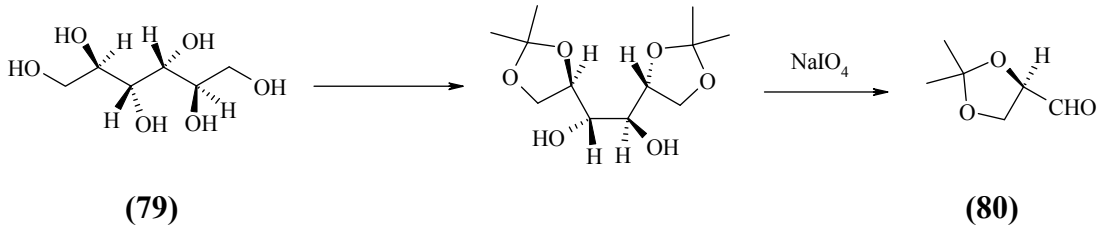
şekil 1.1.29. Terpen rneklerinin yapısı

### 1.1.11.6. Karbonhidratlar

Karbonhidratlar, aktif aldehit veya keton grubuna sahip polihidroksi alkoller veya hidroliz edildiklerinde bu maddeleri veren bileşikler olarak tanımlanabilir. Karbonhidratlar doğada bitkisel, hayvansal ve tek hücreli organizmalarda yaygın halde

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

Önemli bir yapıtaşı olan (79) nolu bileşik 2. karbonda simetri eksenini bulanan kiral karbonhidrat türevi (+)-mannitol (80)'dan elde edilir. Ama merkez bağ içerisinde geçen ayna düzlemi yoktur. Diasetonidinin merkez bağının  $\text{NaIO}_4$  ile ayrılması ile iki özdeş kiral gliseraldehitasetonid molekülü oluşur.



Şekil 1.1.30. Kiral karbonhidrat yapıları



## 1.2. Kaliksarenlere Giriş

Biyolojik sistemlerin bir çoğu amin, amino alkol, karboksilik asit ve amino asit grupları içerdikleri için bu bileşiklerin enantiyomerik tanınması (chiral recognition) özel bir öneme sahiptir. Bu tip çalışmalar doğal yaşayan sistemlerin fonksiyonlarının anlaşılmasına katkı sağladıkları gibi; asimetrik kataliz sistemlerinin ve yeni farmasötiklerin dizaynı için yararlı bilgiler sağlar. Aminler ve substitüe amonyum bileşiklerinin sentetik reseptörlerle kiral tanınması üzerine yapılan araştırmalar enantiyomerik olarak saf aminlerin hazırlanması, ayrılması, analizi ve biyolojik sistemlerle olan etkileşimlerinin açıklanmasında oldukça büyük öneme sahiptir (Kubo, 1995; Lynam, 2002). Moleküler tanınma; reseptörlerin fonksiyonel gruplarının substratlarla hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşim gibi non-kovalent etkileşimlerle “supramoleküller” oluşturduğu temel proseslerden biridir (Marchi-Artzner, 1988). Enantiyomerik ve moleküler tanınma çalışmaları biyolojik moleküller arasındaki etkileşimleri anlamada değerli bilgiler sağlarken biyokimyasal ve farmasötik çalışmalarda, ayırma proseslerinde ve kataliz çalışmalarında kullanışlı moleküler aletlerin geliştirilmesinde yeni perspektifler sunar (Reinhoudt, 1996). Bu nedenle, yeni ve etkili sentetik reseptörlerin özel hedef moleküller için dizayn edilmesi supramoleküler kimya ve analitik teknikler açısından daima önemli bir araştırma alanı olmuştur (Zhau, 2000). Crown eterler ve siklodekstrinlerden sonra üçüncü kuşak supramoleküller olarak adlandırılan kaliksarenler; fenol bazlı makrosiklik bileşiklerdir ve katyonlar, anyonlar ya da nötral moleküller ile kararlı ve seçici kompleksler oluşturabilme özelliklerine sahiptirler (Gutsche, 1983).

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

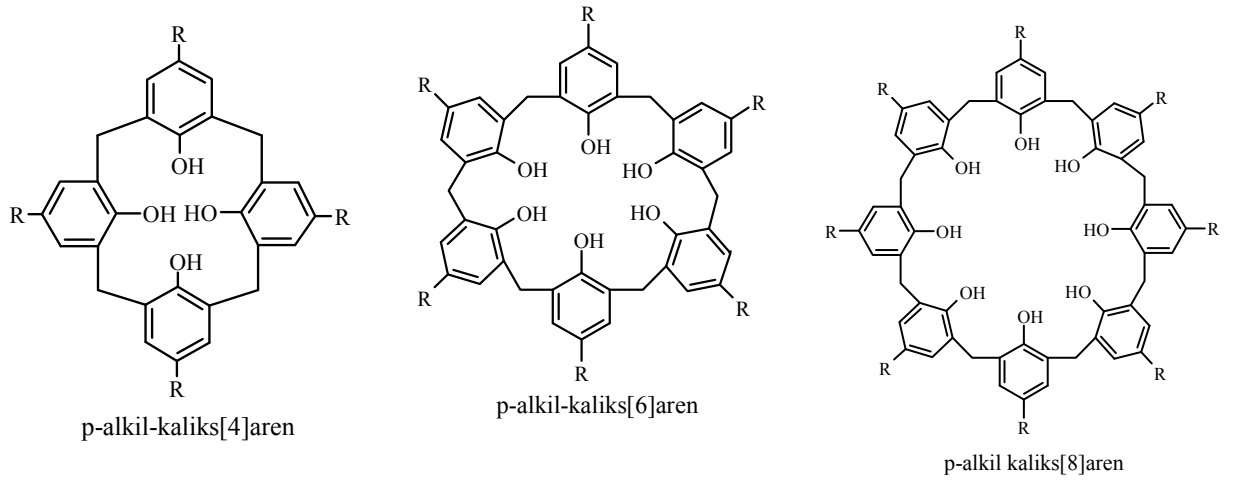
Bu makrosiklik bileşikler, crown eterler ve tabii bir glikoz polimeri olan ve siklodekstrinlerde olduğu gibi halkalı bir yapıya sahip olduğundan organik molekülleri ve metal katyonlarını taşıma (kompleks yapma) özelliğine sahiptirler (Gutsche, 1989; Knop, 1985). Bu özellikleriyle kaliksarenler birçok araştırmacının dikkatini üzerinde toplamış ve son yıllarda yüzlerce makale yayınlanmıştır (Gutsche, 1990).

Kaliksarenler hemen hemen sınırsız türevlendirilebilme potansiyeline ve benzersiz üç boyutlu bir yapıya sahip iyi bilinen makrosiklik bileşiklerdir (Vicens, 1991, 1994; Gutsche, 1998). Molekül ağırlığı olarak organik kimyada, küçük organik bileşik gruplarının üyelerinden olan kaliksarenler, tek bir host (ev sahibi) molekülün bulundurduğu guest (konuk) için uygun bir boşluğa sahip olduğundan host-guest kompleks formu biçimine çok uygundur (Gutsche 1982).

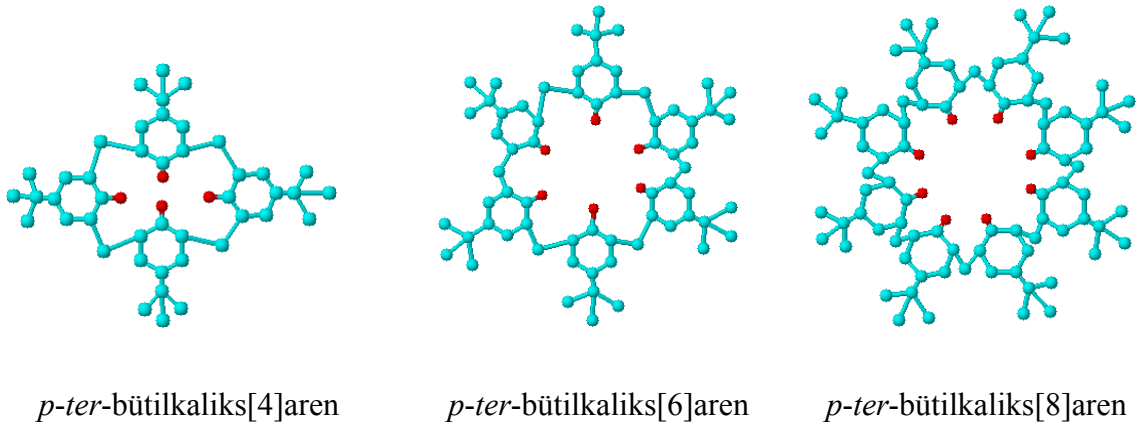
### 1.2.1. Kaliksarenlerin Tarihçesi

Kaliksarenler, bilinerek veya bilinmeyerek 1870'li yıllardan beri sentezlenmektedir. Özel bir alan olarak ilgilenilmesi ise 1940'lı yıllarda olmuştur. Kesin yapısının tayini ve tekrarlanabilir sentezi ise ancak 1980'li yıllarda gerçekleştirilebilmiştir (Kocabaş, 2007). İlk sentezi 1872 yılında Alman organik kimyacı Adolph Von Baeyer tarafından gerçekleştirilmiştir (Thurman, 1982). Daha sonraları Leo Hendrick Baekeland 20. yüzyılın başlarında yine fenol türevi olarak katı ve esnek bir reçine elde etmiş, "Bakelite" adı verilen bu reçinemsi maddelerin patentini almıştır (Baekeland, 1908). 1941 yılında Avusturyalı kimyacı Alois Zinke ve çalışma grubu "*Bakelite oluşum prosesi*" üzerindeki çalışmalarını yoğunlaştırarak *p-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).

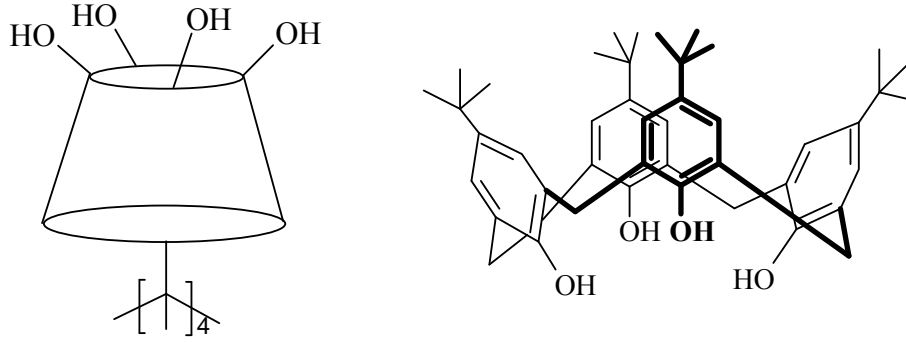
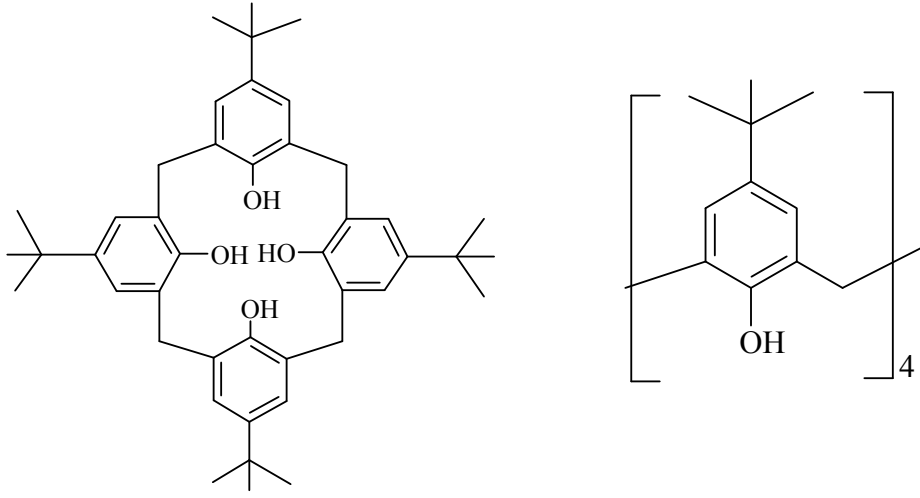
Bu çalışmalardan sonra dikkatleri çeken bu yüksek erime noktalı maddenin yapısını aydınlatmaya çalışan kimyacılar Conforth ve ark. ve daha sonraları Gutsche ve ark. Zinke' nin reaksiyonu sonucu oluşan maddenin saf tetramerik yapıda değil ürün karışımı olduğunu açıklamışlardır (Gutsche, 1989). Bu karışımın reaksiyon şartlarına göre değişik halka büyüklüğüne sahip halkalı oligomerlerden ve bir miktarda lineer oligomerden oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Daha sonra Gutsche ve ark. *p-t*-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 1.2.1.).



**Şekil 1.2.1.** Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)



**Şekil 1.2.2.** *p-ter*-bütikaliks[n]arenlerin model yapıları (n = 4,6,8)



Şekil 1.2.3. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri

### 1.2.2. Kaliksarenlerin Sentezi

Kaliksarenlerin sentezi için kullanılan reaksiyon şartları üzerinde yapılan ve uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda fenol-formaldehit kondenzasyonunda fenol yerine *p*-süstitüe fenollerin kullanılması gerektiği, aksi takdirde hem orto hem de para konumundan bağlanmalar gerçekleşeceğinden çapraz bağlı polimerler elde edilebileceği ispatlanmıştır (Hultsch, 1950). Bu konuda çalışmalarını yoğunlaştıran Gutsche ve çalışma grubu özellikle halkalı tetramer, hekzamer ve oktamer şeklindeki kaliks[4]aren ve türevlerinin sentezi üzerinde durmuşlardır. Çünkü bu tür kaliksarenler hem kolay

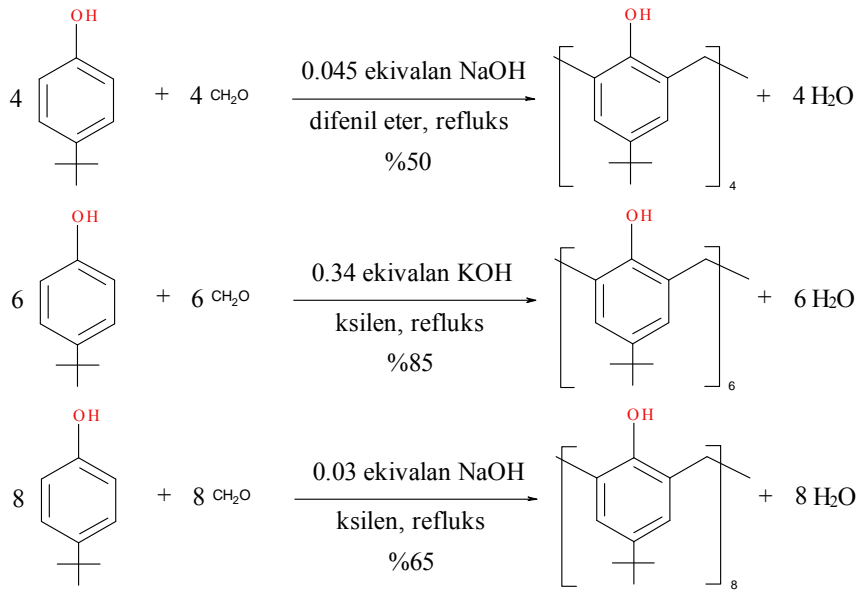
hem de yüksek verimlerle sentezlenebilmektedir (Gutsche, 1990). Özellikle *p-t*-bütülfenol kullanıldığında en iyi sonucun elde edilebileceğini ispatlamışlardır. Diğer fenoller kullanıldığında birden fazla ürün veya reçinemsi ürünler oluştuğu gözlenmiştir. Böylece kaliksaren türevlerini elde etmede gerekli olan başlangıç maddesinin sentezi için halen geçerli olan ve kaliksarenler üzerinde çalışan kimyacılar ışık tutan bir metot geliştirilmiş oldu (Gutsche, 1981, 1990).

### 1.2.2.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi

Zinke tarafından bazik ortamda gerçekleştirilen *p*-alkilfenoller ve formaldehitin kondenzasyonu sonucu oluşan kaliks[4]arenin tek ürün olduğu düşünülmektedir. Elde edilen ürünün birden fazla madde olduğu ve içerisinde yüksek ve düşük kaynama noktalı maddelerin olduğu Conforth ve arkadaşları tarafından anlaşıldı. Conforth'un buradan çıkardığı sonuç, tüm bu bileşiklerin siklik tetramerik yapıda olduğu ve basitçe birbirlerinin konformasyonel izomerleri olduğu şeklindeydi ki bu tahminin de yanlış olduğu daha sonra Kämmerer ve arkadaşları ve Munch tarafından sıcaklığa bağlı olarak gerçekleştirilen NMR çalışmaları ile gösterildi (Kämmerer, 1972; Munch, 1977). Karışımın farklı halka büyüklüğünde kaliksarenlerden oluştuğu ise ilk olarak Gutsche ve ark. tarafından ispatlandı (Gutsche, 1978, 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*-bütülfenol ve formaldehit kondenzasyonunu sonucu oluşacak olan ürünü birkaç faktör kontrol altında tutar. Bu faktörlerden en önemlileri katalizör olarak kullanılan bazın türü, miktarı ve reaksiyonun gerçekleştirildiği sıcaklıktır. Kaliksarenlerin bazik ortamda sentezi birkaç farklı prosedüre göre gerçekleştirilebilir. Bunlardan standart Petrolite prosedürüne göre 1 ekivalan *p-ter*-bütülfenol, 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*-bütilkaliks[8]aren elde edilir. Değiştirilmiş Petrolite prosedürüne göre, 1 ekivalan *p-ter*-bütilfenol, 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*-bütilkaliks[6]aren elde edilir. Değiştirilmiş Zinke ve Conforth prosedürüne göre ise 1 ekivalan *p-ter*-bütilfenol, 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*-bütilkaliks[4]arene % 50-55 verimle dönüştürülür (Şekil 1.2.4.).



**Şekil 1.2.4.** *p-t*-bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi

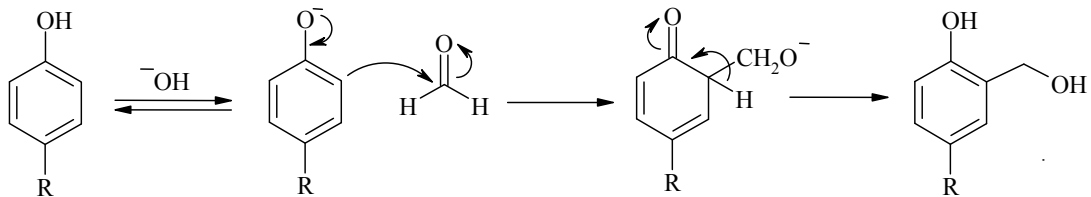
*p-ter*-bütilfenol ve sulu formaldehit karışımı bazla muamele edildiğinde yukarıda anlatıldığı gibi değiştirilmiş Zinke - Conforth prosedürüne göre “precursor” olarak adlandırılan bir madde elde edilir. Elde edilen bu maddenin HPLC analizine göre en az üç düzine siklik olmayan bileşenlerin olduğu ve iz miktarda siklik materyallerin

bulunduğu tespit edilmiştir. Elde edilen “precursor” daha sonra yüksek sıcaklıklara ısıtıldığında halkalaşma meydana gelir; sıcaklık ksilenin refluks olma düzeyinde ise büyük ölçüde siklik oktamer, difenil eterin refluks seviyesinde ise siklik tetramer oluşur. İkinci durumda oluşan lineer tetramerlerin ikişer tanesi halkalı oktamere dönüşür. Oluşan bu oktamer parçalanarak halkalı tetramere dönüşmektedir.

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

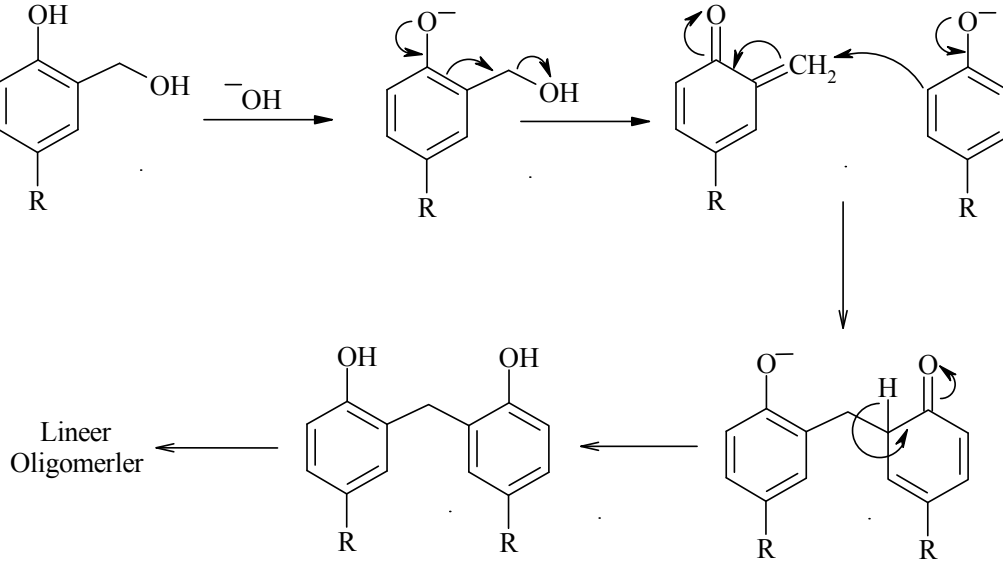
### 1.2.2.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması

Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezlerinin ilk basamağında fenoksit iyonu oluşur ve bu nükleofil formaldehitin karbonil karbonuna saldırarak hidroksimetil fenol oluşturur (Şekil 1.2.5.).



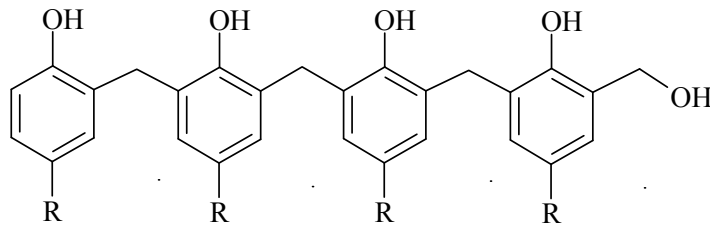
Şekil 1.2.5. Hidroksimetil fenolün oluşum mekanizması

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 1.2.6.).



Şekil 1.2.6. Diarilmetil bileşiğinin oluşum basamağı

Oluşan dimerik yapı reaksiyonun devam etmesiyle önce trimerik sonra tetramerik yapıya dönüşür (Şekil 1.2.7.).

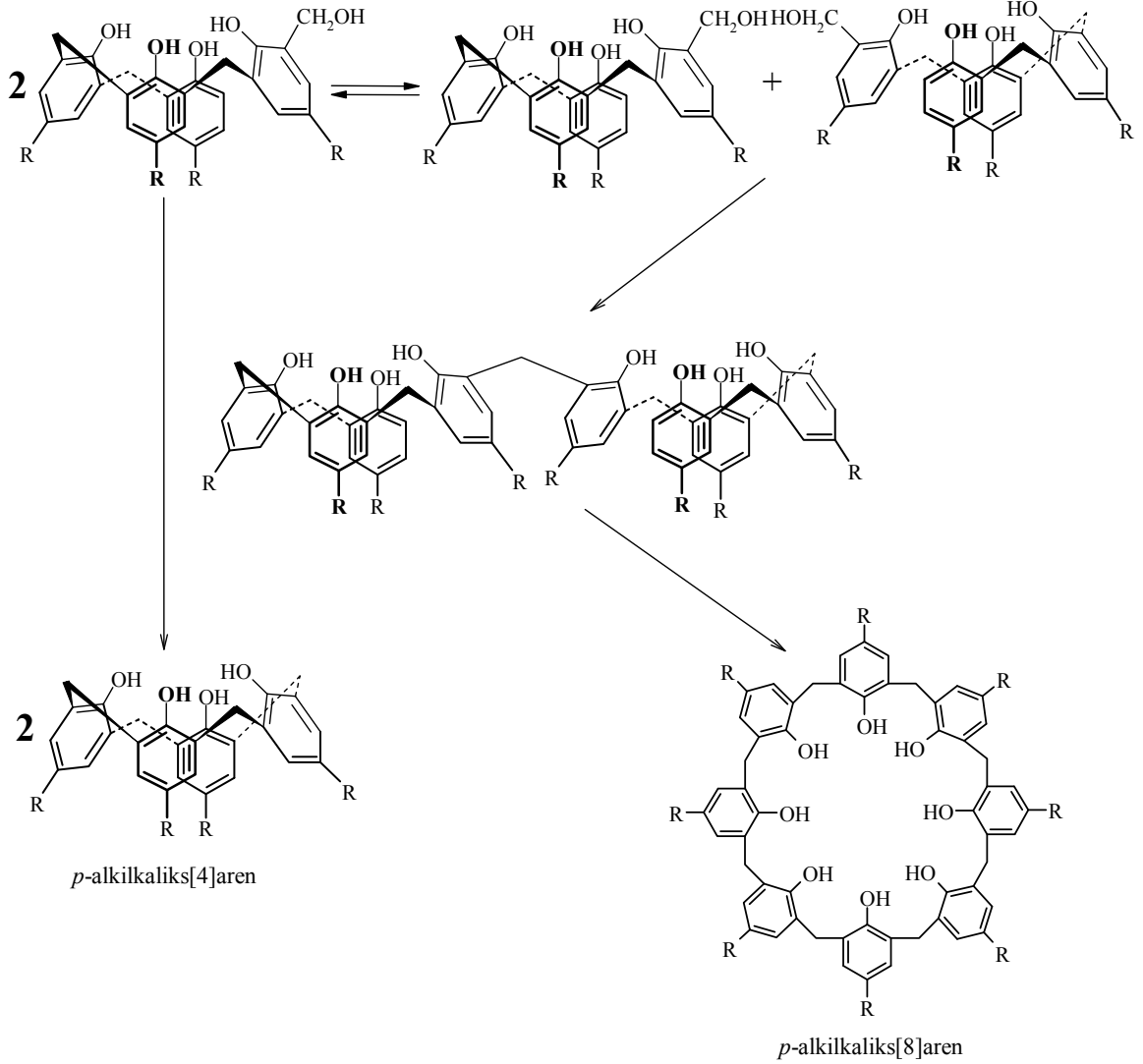


Şekil 1.2.7. Lineer tetramer

Gutsche oluşan lineer tetramerlerin ikişer tanesinin halkalı oktamere dönüştüğünü iddia etmektedir ve bu oktamer parçalanarak halkalı tetramere yani *p*-alkilikaliks[4]arene (molecular mitosis) dönüşmektedir. Lineer tetramerlerin halkalı



yapıya dönüşmesinde en büyük etken molekül içi hidrojen bağlarının oluşarak lineer yapıyı halkalı yapıya dönüştürmesidir (Şekil 1.2.8.).



Şekil 1.2.8. Lineer tetramerin halkalı yapıdaki p-alkilcaliks[4]arene dönüşümü

### 1.2.2.3. Asit Katalizli Kaliksaren Sentezi

*p*-alkilfenol ile formaldehitin reaksiyonunun asidik şartlar altında gerçekleştirilmesi halinde çok yüksek verimlerle lineer oligomerler oluşmasına rağmen, çok düşük verimlerle halkalı oligomer elde edilmiştir (Ludwig, 1986). Bununla birlikte *p*-*t*-bütilfenol ile *s*-trioxane, kloroformda *p*-toluen sülfonik asit varlığında oldukça yüksek verimli kaliksarenler sentezlenebilmektedir (Gutsche, 1990). Bazik ortamdaki

reaksiyon şartların tersine, asit katalizörlü ortamda saf bir halkalı oligomer yüksek verimlerle elde edilememiştir. Bunun yerine halkalı tetramer ve daha çok aromatik halkaya sahip ( $7, n > 8$ ) kaliksarenler, bazik ortamda daha büyük verimler ile elde edilebilmektedir.

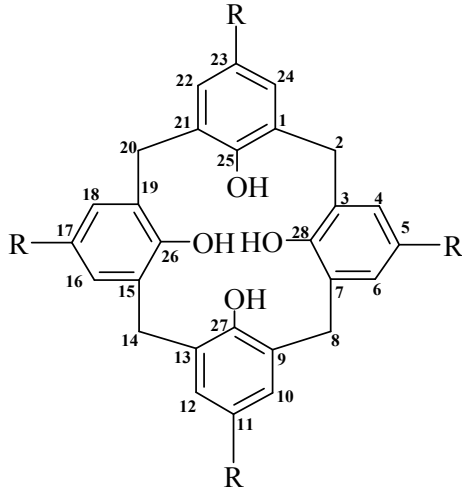
Her ne kadar *p*-alkilfenoller formaldehit ile oldukça kolay biçimde asit katalizli kondenzasyona uğrasa da bu reaksiyon sonucunda kaliksarenlerin oluştuğuna dair herhangi bir kanıt yoktur.

### 1.2.3. Kaliksarenlerin Adlandırılması

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

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

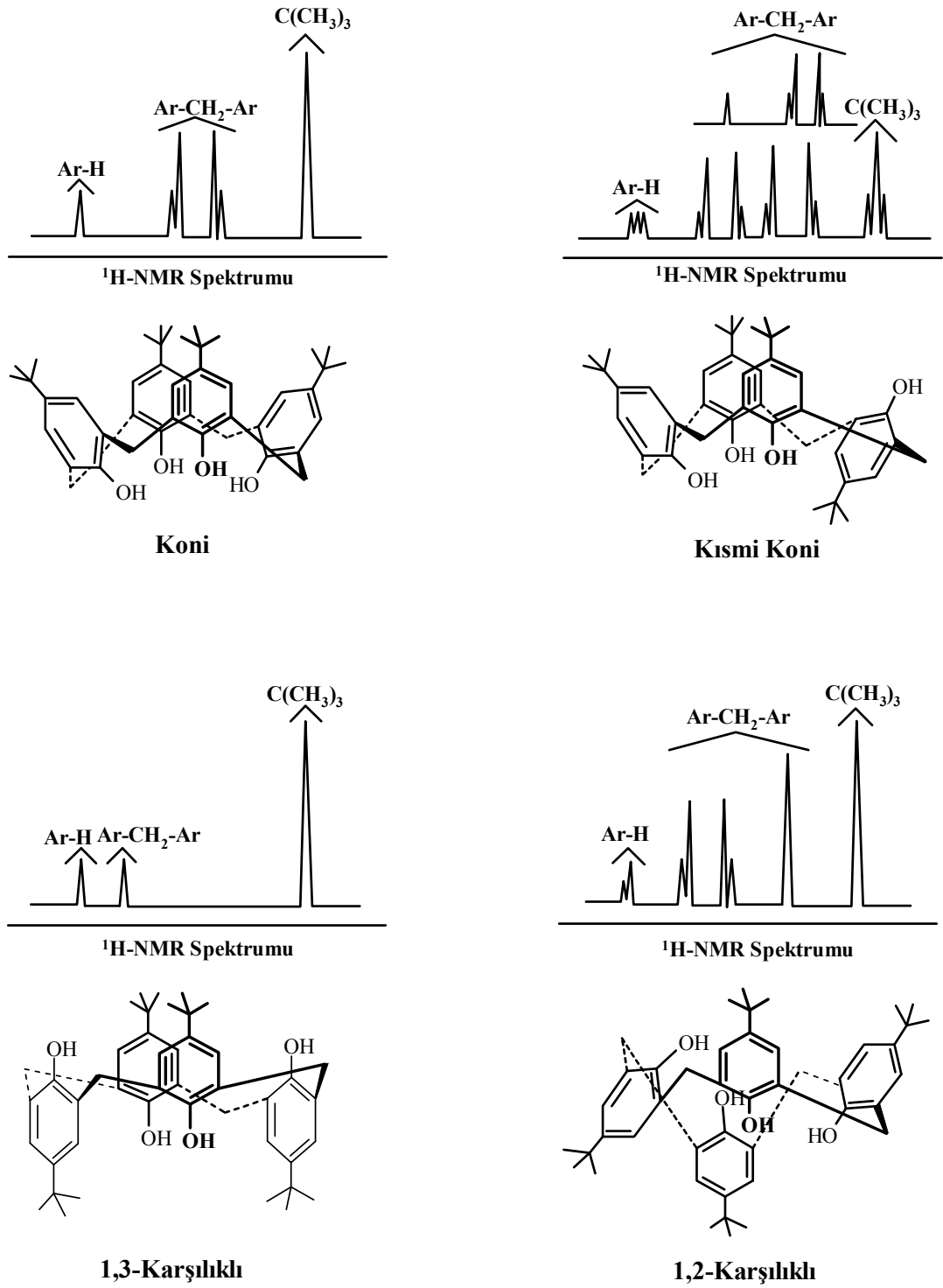
Kaliks ve aren kelimeleri arasına parantez içerisinde yerleştirilmiş bir sayı molekülün boşluğunu oluşturmak üzere metilen köprüleriyle bağlanan fenolik birimlerin sayısını gösterir. Aromatik halkalar üzerindeki değişimler sonucu elde edilen yeni ürünlerin adlandırılması, sonlarına kaliksaren ifadesi getirilerek yapılır. Örneğin, *p*-alkil gruplarının kaliksarene bağlanmasıyla elde edilen bileşik “*p-alkil kaliks[4]aren*” şeklinde adlandırılmıştır. IUPAC sistemine göre bu adlandırmayı yapabilmek için numaralandırma sistemi kullanılır (Şekil 1.2.9.) ve bu bileşik “5,11,17,23-tetra-alkil-25,26,27,28-tetra-hidroksikaliks[4]aren” olarak adlandırılır.



**Şekil 1.2.9.** *p*-alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması

#### 1.2.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları

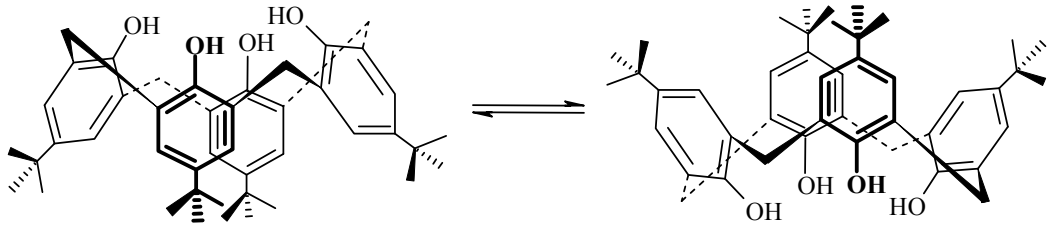
Kaliks[4]arenin konformasyonel izomerizasyonu ilk olarak Megson (1953), Ott ve Zinke (1954) tarafından açıklandı ve Conforth ve ark. (1955) tarafından 4 farklı izomere sahip olduğu ispatlandı. Daha sonra Gutsche ve ark. (1983) tarafından konformasyonel özellikleri detaylı bir şekilde incelendi. Kaliksarenler yapılarında bulunan aromatik halka sayısına göre farklı konformasyon sayısına sahip olmaktadır. Buna göre kaliks[4]arenler halkada bulunan hidroksi grupları ve para konumlarının birbirine olan durumuna göre, “*koni*”, “*kısmi koni*”, “*1,2-karşılıklı*” ve “*1,3-karşılıklı*” şeklinde dört farklı konformasyon izomerine sahipken (Şekil 1.2.10.) kaliks[6]aren sekiz farklı konformasyona, kaliks[8]aren ise; onaltı farklı konformasyona sahiptir.



Şekil 1.2.10. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin konformasyonları ve <sup>1</sup>H NMR spektrumları

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

Örneğin *ter*-bütilkaliks[4]arenler için, hidroksil, aromatik ve *tert*-bütil gruplar için singletler beklenir. Ancak, koni konformasyonunda herbir metilen grubunun iki protonu birbirine eş değildir ve 20°C ya da altındaki sıcaklıklarda CDCl<sub>3</sub> 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 <sup>1</sup>H NMR spektrumu sadece ortalama bir sinyal gösterir (Şekil 1.2.11.).



**Şekil 1.2.11.** İki karşıt koni konformasyonu arasındaki hızlı dönüşüm

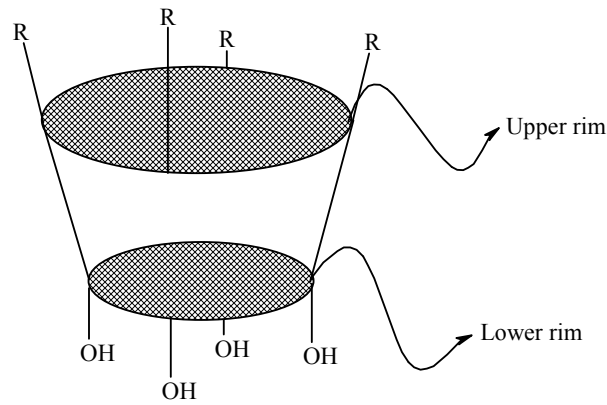
Gerçek rezonans frekansı kullanılan çözücüye belli ölçüde bağlıdır ve verilen aralık CHCl<sub>3</sub> gibi nonpolar bir çözücü içindir. Metilen köprüleri <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında 3,5 – 4,5 ppm de, <sup>13</sup>C NMR 31-33 ppm de sinyal vermektedir. Beklendiği gibi koni konformasyonu için yalnızca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

Konformasyonel dönüşümün minimuma indirilmesi için iki yol vardır:

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

### 1.2.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin, crown eterler ve siklodekstrinlere göre organik sentezde daha çok tercih edilen makrosiklik bileşik sınıfı olmasının diğer bir nedeni de çok kolay fonksiyonlandırılabilmesidir. Kaliksarenlerin modifikasyonu ile kaliksaren çatısına farklı fonksiyonel grupların bağlanarak yeni host moleküller oluşturulmasının yanısıra, konformasyonlarının kontrolü de sağlanmış olur. Yani konformasyonel dönüşüm engellenmiş olur. Kaliksarenlerin fenolik -OH gruplarının bulunduğu ve dar olan kısmına "*lower rim*", geniş olan ve aril halkalarının para pozisyonunun bulunduğu kısma ise "*upper rim*" adı verilmiştir (Şekil 1.2.12.). Kaliksarenler hem upper rim üzerinden hem de lower rim üzerinden kolaylıkla fonksiyonlandırılabilirler.

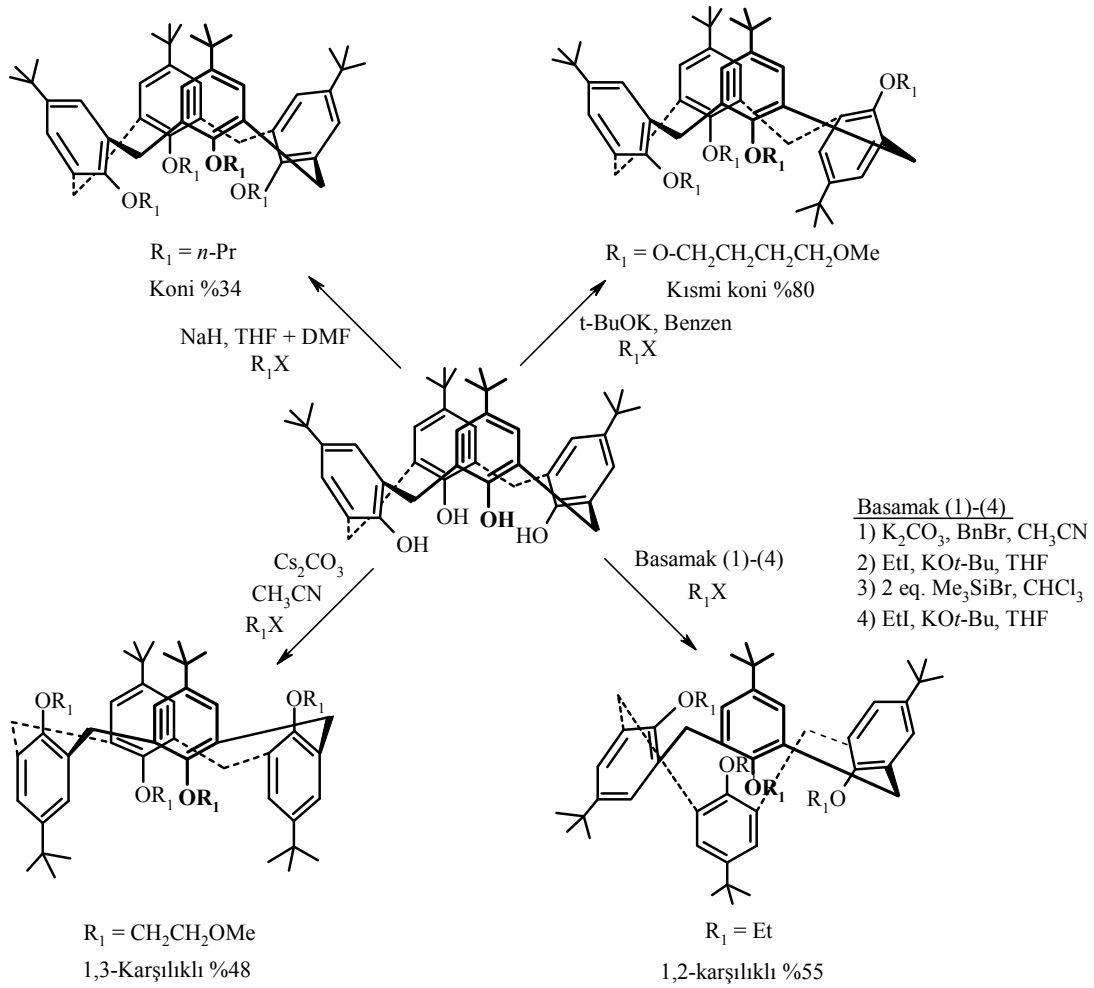


Şekil 1.2.12. p-alkikaliks[4]aren'in silindir şekli

### 1.2.5.1. Fenolik -OH Üzerinden Fonksiyonlandırma

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

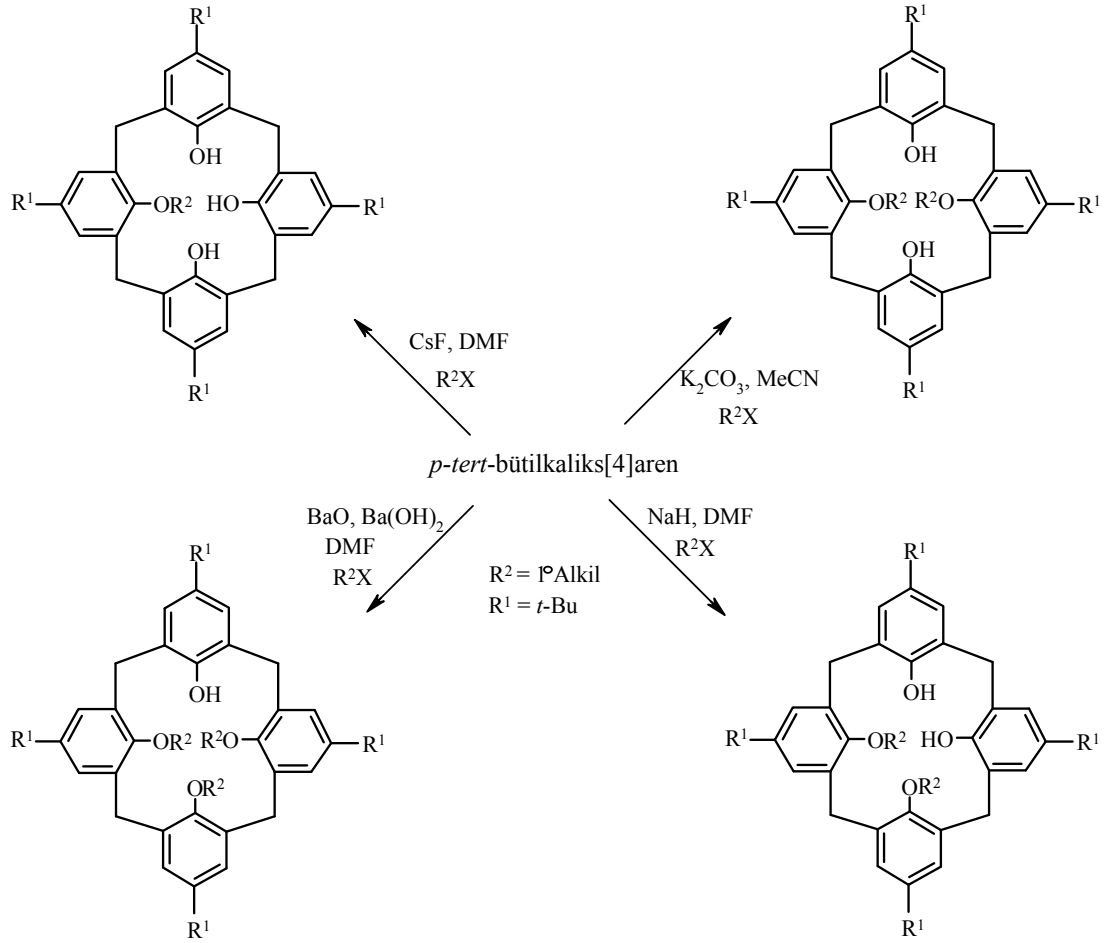
Tüm OH grupları üzerinden fonksiyonlandırma yaygındır, fakat seçimli modifikasyon da mümkündür (Yoshimura, 1996). *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in tetraalkil eterleri ve esterleri oluşturmak üzere tamamen alkillenmesi ya da açillenmesi farklı reaksiyon şartları altında gerçekleştirilebilir ve eğer hacimli gruplar lower rime bağlanırsa olası tüm konformasyonların karışımı oluşur (Groenen, 1991). Stereokimyanın kontrolü uygun baz ve çözücünün seçimi ile sağlanabilir. Bu sayede kaliks[4]arenin 1,2-di, 1,3-di, tri ya da tetra eter ya da ester türevleri kolaylıkla hazırlanabilir. Örneğin; *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in alkillasyonu baz olarak NaH ve çözücü olarak ise DMF ve THF kullanılarak gerçekleştirilirse sadece koni konformasyonu oluşur. Bu reaksiyonda mono, di ya da tri alkillenmiş ürünler gözlenmemiştir (Shinkai, 1993). Asetonitril içerisinde sezyum karbonatın kullanılması ile 1,3 karşılıklı konformasyon elde edilirken, benzen içerisinde potasyum *tert*-bütoksitin kullanılması ile kısmi koni konformasyonlu ürünler elde edilir. 1,2 karşılıklı konformasyon ise dört basamakta gerçekleştirilir (Şekil 1.2.13.).



**Şekil 1.2.13.** Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi

Farklı reaksiyon şartları altında bu konformasyonların seçici oluşumlarına ilişkin mekanizmalar henüz belirlenmemiştir. Kaliksarenlerin lower rimden seçici fonksiyonlandırılmasına ilişkin birkaç metot geliştirilmiştir. Kemo-seçici fonksiyonel grup bağlanmasının ardındaki dayanak noktası kaliks[4]arendeki fenolik hidroksil gruplarının asitlik farklılığına dayanır. Genellikle, sezyum florür gibi zayıf bir bazın aşırı çözücü olarak DMF içerisinde alkilleme reaktifinin aşırı ile etkileştirilirse monoalkoksi kaliks[4]aren elde edilir. 1,3-dialkoksi kaliksarenler, kemo-seçici olarak aseton ya da asetonitril içerisinde potasyum karbonat; 1,2-dialkoksi kaliksarenler ise çözücü olarak DMF, baz olarak sodyum hidrür ve 2.2 ekivalan alkilleme reaktifini kullanılarak elde edilir. DMF içerisinde baryum hidroksit/baryum oksit kullanılmasıyla trialkoksi kaliksarenler elde edilir (Şekil 1.2.14.).

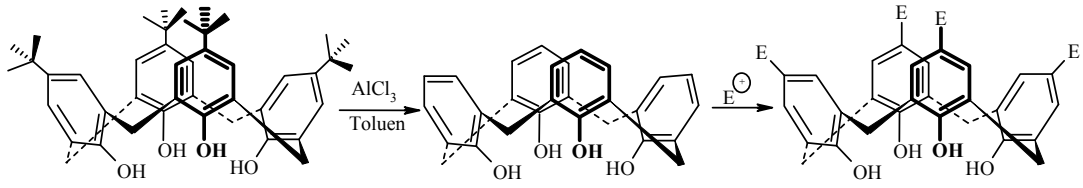




**Şekil 1.2.14.** Kaliks[4]aren'in seçici olarak fonksiyonlandırılması

### 1.2.5.2. Fenolik Birimlerin para Pozisyonu Üzerinden Fonksiyonlandırma

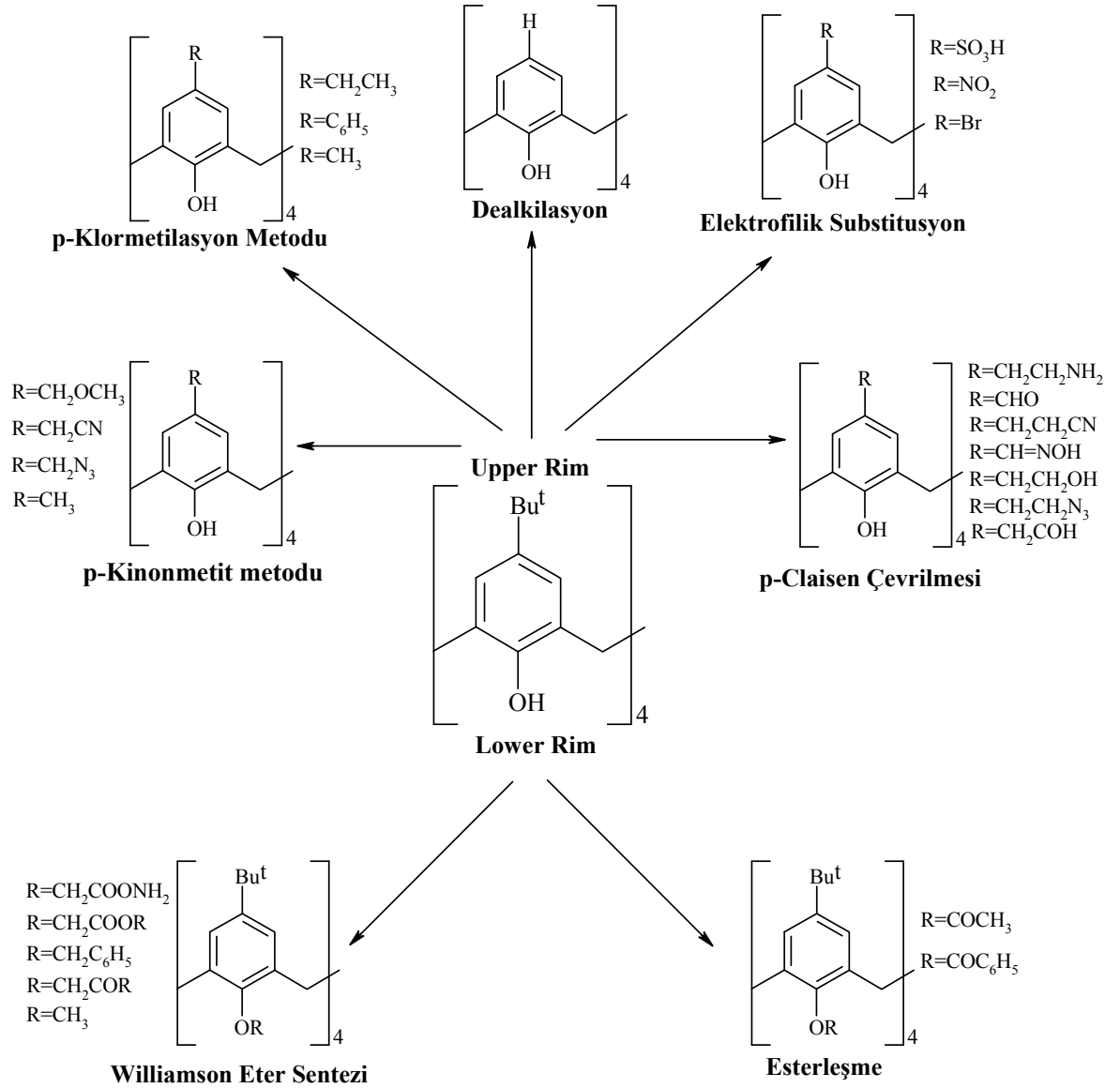
Friedel-Crafts dealkilasyonu ile kaliksarenlerin para pozisyonunda bulunan tersiyer bütül grupları kolaylıkla giderilebilir. Çözücü olarak toluenin kullanıldığı bir ortamda  $\text{AlCl}_3$  ve fenol varlığında dealkilasyon reaksiyonu gerçekleştirilebilir. Böylece doğrudan elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu ile *para* pozisyonuna açıl, alkil, sülfö ve nitro gibi farklı süstituentler bağlanabilir (Şekil 1.2.15.).



**Şekil 1.2.15.** Kaliks[4]arenin elektrofilik süstitüsyonu

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

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



**Şema 1.2.** *p-t*-bütilkaliks[4]aren'in lower rim ve upper rim üzerinden fonksiyonlandırılması

### 1.2.6. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri

Kaliksarenler, oda sıcaklığında kristal yapıda ve katı halde bulunan bileşiklerdir. Fiziksel özellikleri fenolik -OH grupları arasındaki intramoleküler hidrojen bağlarıyla belirlenir. Erime noktaları 300°C' nin üzerindedir. Örneğin *p-t*-bütilkaliks[4]arenin erime noktası 342-344 °C iken; *p-t*-bütilkaliks[6]aren için 380-381 °C ve *p-t*-

bütikaliks[8]aren için 411-412 °C dir. Ancak türevleri daha yüksek veya düşük sıcaklıklara sahiptir. Örneğin eter ve ester türevlerinin erime noktaları 200°C civarındadır (Gutsche, 1991). Organik çözücülerde çözünürlükleri az olduğu için ayrılmaları, saflaştırılmaları ve yapılarının belirlenmesi zordur. Ancak kloroform, piridin, karbon disülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeterli miktarda çözünürler. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılmasıyla, hem organik çözücüler içerisindeki hem de sudaki çözünürlükleri değişebilmektedir. Örneğin ester, sülfonat ve amino gibi fonksiyonel bir grup bulunduran kaliksarenlerin sudaki çözünürlüğü artmıştır (Arduini, 1984). Bununla beraber çözünürlüğe etkisi olan bir diğer durum ise, kaliksarenlerin para pozisyonunda bulunan grupların farklılığıdır. Öyle ki para pozisyonunda oktil gibi uzun zincirli alkil gruplarının bulunması çözünürlüğü önemli şekilde artırmıştır.

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

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

Molekül ağırlığı daha sağlıklı olarak kütle spektrofotometri ile belirlenir. Siklik tetramerik yapı için m/e oranı 656 olarak sinyal verir. Kütle spektrumu p-terbütikaliks[8]aren için m/e oranı 648' de sinyal verir. Fakat bu bileşiğin oktatrimetil silil türevi için m/e oranı 1872' de bir sinyal ve sonrada 936' da sinyal verir bu da bileşiğin iki eşit iyonla parçalandığını göstermektedir (Gutsche 1990).

Ultraviyole (UV), İnfrared spektroskopisi (IR), Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), X-ray Kristalografisi, Kütle Spektroskopisi (MS) ve Floresans Spektroskopisi (FS) gibi spektroskopik metotlar kaliksarenlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin çalışılmasında kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları kaliksarenlerin özelliklerinin farklı yönlerini ortaya koyar. Kaliksarenlerin spektroskopik özelliklerine bakıldığında 280 nm civarında absorbanası olduğu görülür ki bu durum yapıda yer alan fenolik gruplardan kaynaklanmaktadır. Kaliksarenlerin infrared spektrumlarında önemli bir

özelliik ise  $\sim 3150 \text{ cm}^{-1}$  deki OH gruplarına ait olağan dışı düşük frekanslı gerilme titreşimleridir. Bu düşük frekans bu makrosiklik bileşiklerde bulunan güçlü molekül içi hidrojen bağlarının varlığına bağlanmaktadır. Kaliksarenlerin yapılarının tayininde ve konformasyonlarının doğrulanmasında çözelti içerisinde ise en sık olarak  $^1\text{H}$  NMR kullanılır. Kaliksarenlerin NMR spektrumları nispeten basittir, çünkü moleküller simetriktir.  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında 3.5–5.0 ppm bölgesi konformasyonun belirlenmesinde oldukça belirleyicidir. Çünkü metilen köprü protonları konformasyonel değişikliklerden oldukça çok etkilenir. Örneğin koni konformasyonunda hiçbir proton boşluk içerisinde yer almaz. Bu nedenle  $^1\text{H}$  spektrumunda biri 3.2 ppm ve diğeri 4.9 ppm civarında bir çift dublet gözlenir. Fenolik -OH gruplarına ait protonların 10 ppm civarında olması gereken protonları, molekül içi hidrojen bağlarının oluşturduğu perdeleme etkisinden dolayı yukarı alana kayar ve bir singlet verir. Para pozisyonundaki tersiyer bütül gruplarına ait hidrojenler yüksek sıcaklıkta singlet verirken düşük sıcaklıklarda bir çift dublet verir. Aril halkaları arasındaki metilen köprüsü hidrojenlerinin pikleri ise konformasyona göre değişir ve 3.0-4.5 ppm arasındadır (Çizelge 1.2.1.).

**Çizelge 1.2.1.** Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarına ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumları

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

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

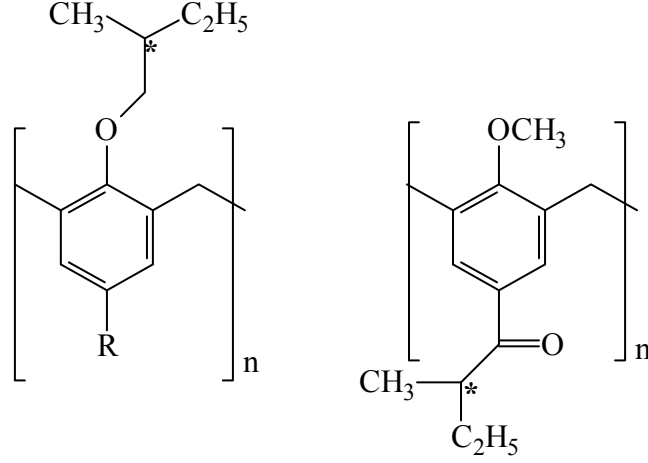
### 1.2.7. Kiral Kaliksarenler

Farmakoloji literatürlerindeki pek çok ilacın etken maddesi kiral yapılar içerir ve bunlar enantiyomerik olarak saf maddelerdir. Kiral bir maddenin enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken 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 asimetrik host moleküllerle kompleks yapabilirler.

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

İkinci grup kiral kaliksarenler ise kaliksaren iskeletinin upper veya lower rimine kiral substituentlerin bağlanmasıyla elde edilirler. Bu türden kiral kaliksarenleri ilk olarak Shinkai ve ark. (Shinkai, 1987; Shinkai, 1992) sentezlemişlerdir (Şekil 1.2.16.). 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.



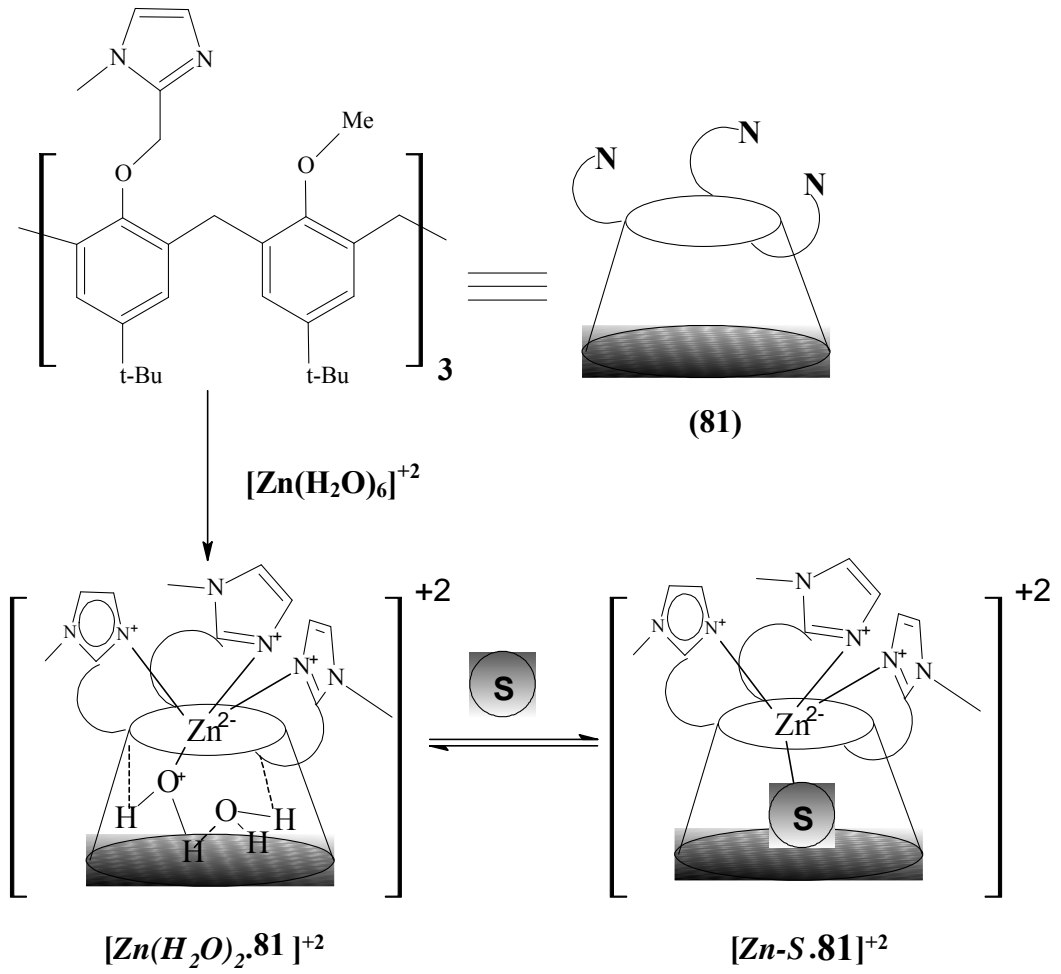
Şekil 1.2.16. Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler

## 1.2.8 Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

### 1.2.8.1 Enzim Mimik Katalizörü Olarak Kaliksarenler

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

Seneque ve ark. (2003), kaliks[6]aren türevi sentezlemiş ve bu yapının enzim mimik özelliğini göstermiştir (Şekil 1.2.17.). **81** nolu bileşik, çinko ile ( $[Zn(H_2O)_6]^{+2}$  kasyonu halinde) kompleks oluşturarak, nötral moleküller için yüksek duyarlılığa sahip reseptörlük yapmaktadır. Burada substrat (S); aminler, alkoller, amidler ve nitriller gibi suda çözünebilen veya çinko kompleksi ile su fazında çözünebilen yapıları temsil etmektedir. Substratı oluşturan organik moleküller, kaliksarenlerin iskeletindeki boşluğa yerleşmekte ve kompleksteki çinko ile etkileşmektedir.

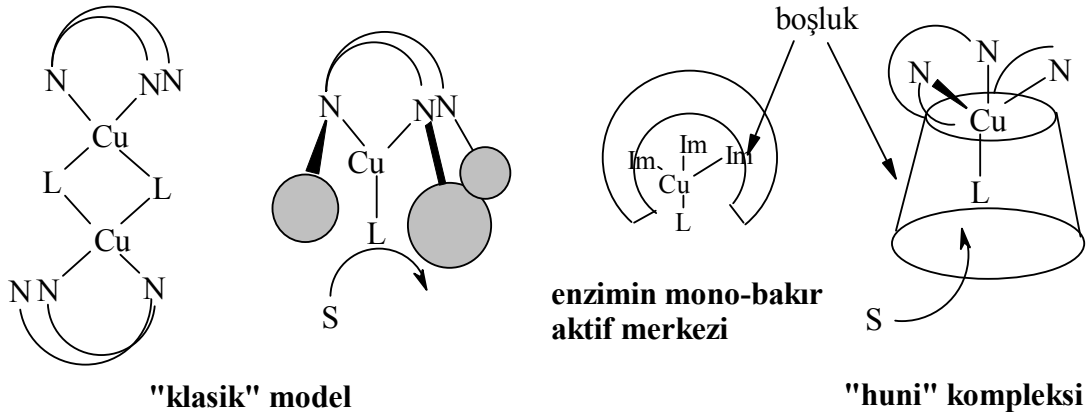


**Şekil 1.2.17.** Kaliks[6]aren bazlı biyomimetik çinko komplekslerinin sentetik şeması

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.

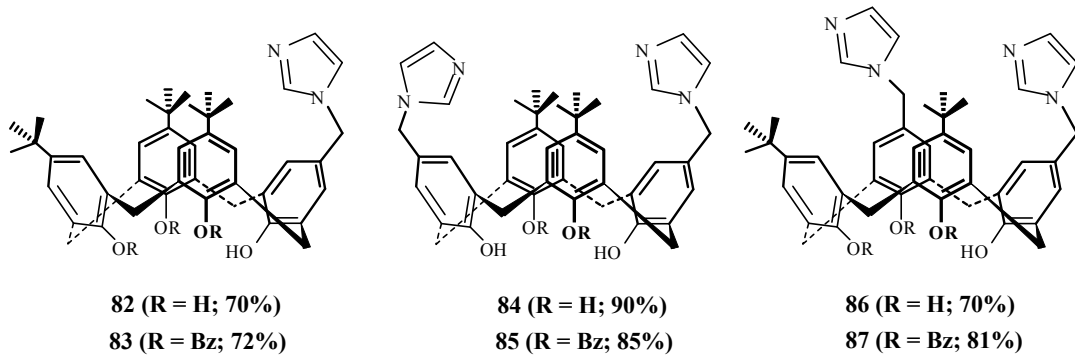
Benzer bir çalışmada Clainche ve ark. (2000), üç piridin veya üç imidazol halkası içeren bakır metali etrafında koordine olmuş kaliks[6]aren bazlı mono-bakır model enzimleri sentezlemişler ve piridin bazlı olan Cu (II) kompleksinin aromatik bileşikler ve alkollerin yükseltgenmesi için ilginç bir katalizör olduğunu bulmuşlardır (Şekil 1.2.18.).



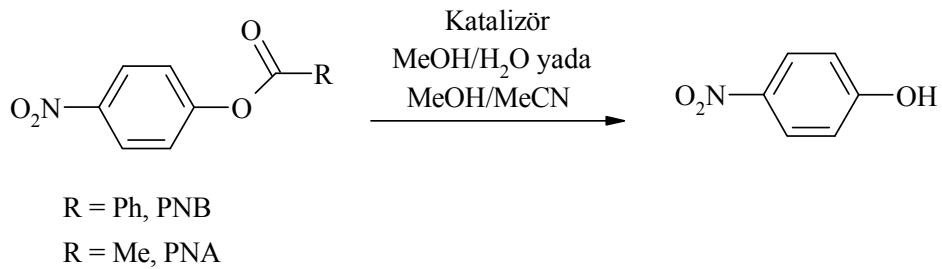


**Şekil 1.2.18.** Mono-bakır enzimlerinin aktif merkezinin modelleri

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 1.2.19. ve Şekil 1.2.20.).



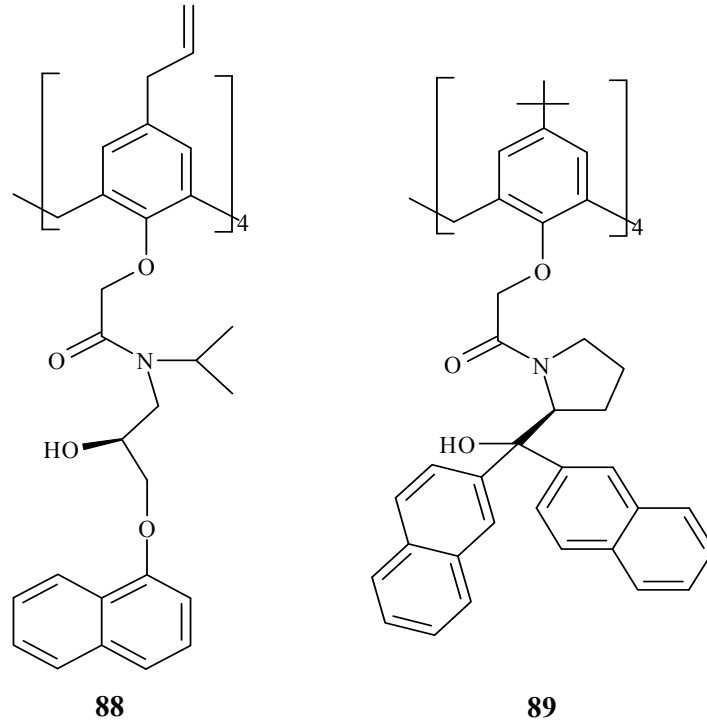
**Şekil 1.2.19.** Açıltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri



**Şekil 1.2.20.** 82-87 bileşiklerinin katalize ettiği *p*-nitrofenil benzoat (PNB) ve asetat (PNA)

### 1.2.8.2. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması

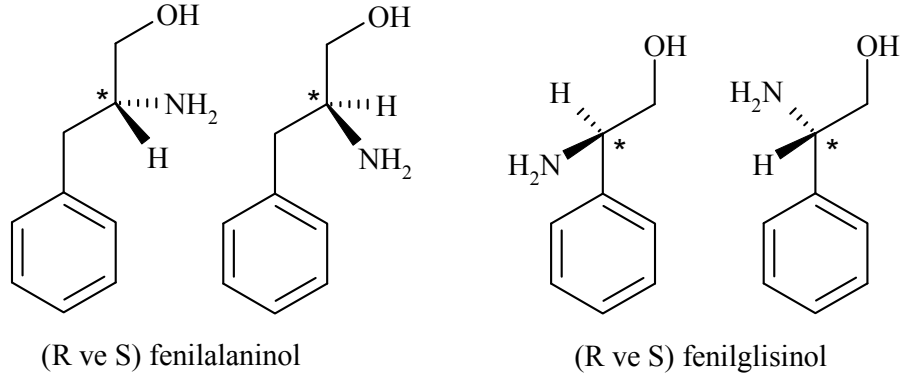
Kiral tanıma biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynar. Örneğin, sadece L-amino asitler proteinlerin yapıtaşlarıdır. Amino asitlerin hidrojen bağı protein içerisinde onun üç boyutlu yapısına ve buna bağlı işlevselliğine katkıda bulunur. Amino asitler ve peptitleri taşıyan makrosiklik platformlar biyolojik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



**Şekil 1.2.21.** *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi (**88**) ve (*S*)-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi (**89**)

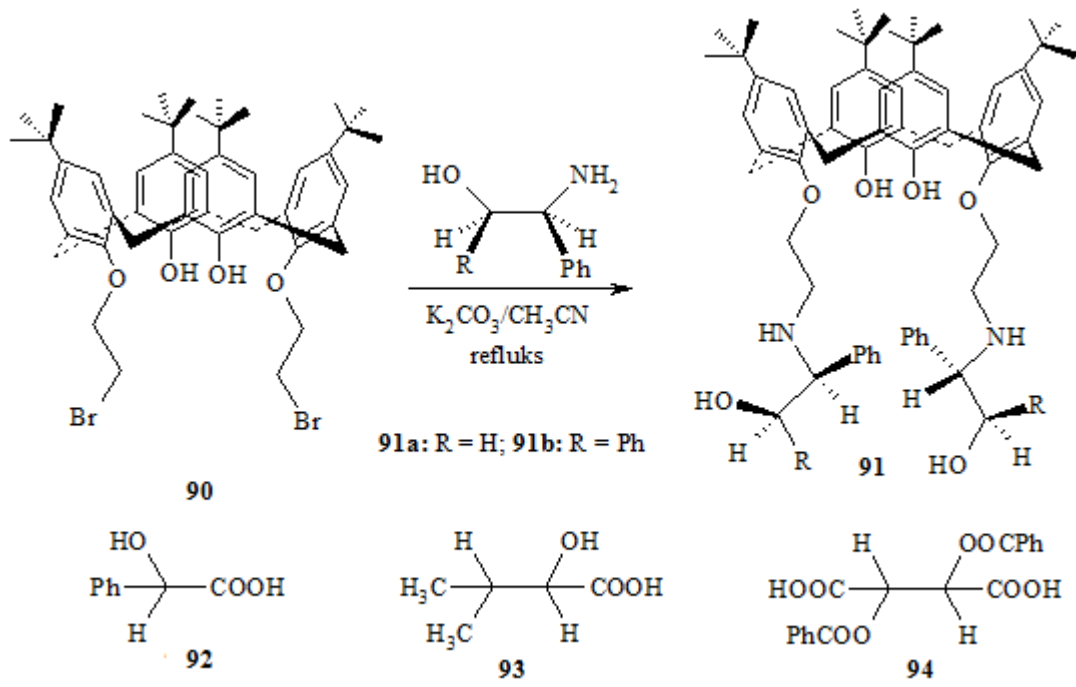
Kiral kaliksarenlerle ilgili özellikle kiral seçicilik ve enantiyomerik tanıma üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin, Diamond ve ark. (2002) kaliks[4]arenin floresans özellik gösteren kiral türevlerini (Şekil 1.2.22.) sentezleyerek

fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri arasındaki seçicilikleri kaliksarenin floresansının söndürülmesinden yararlanarak incelemiştir.

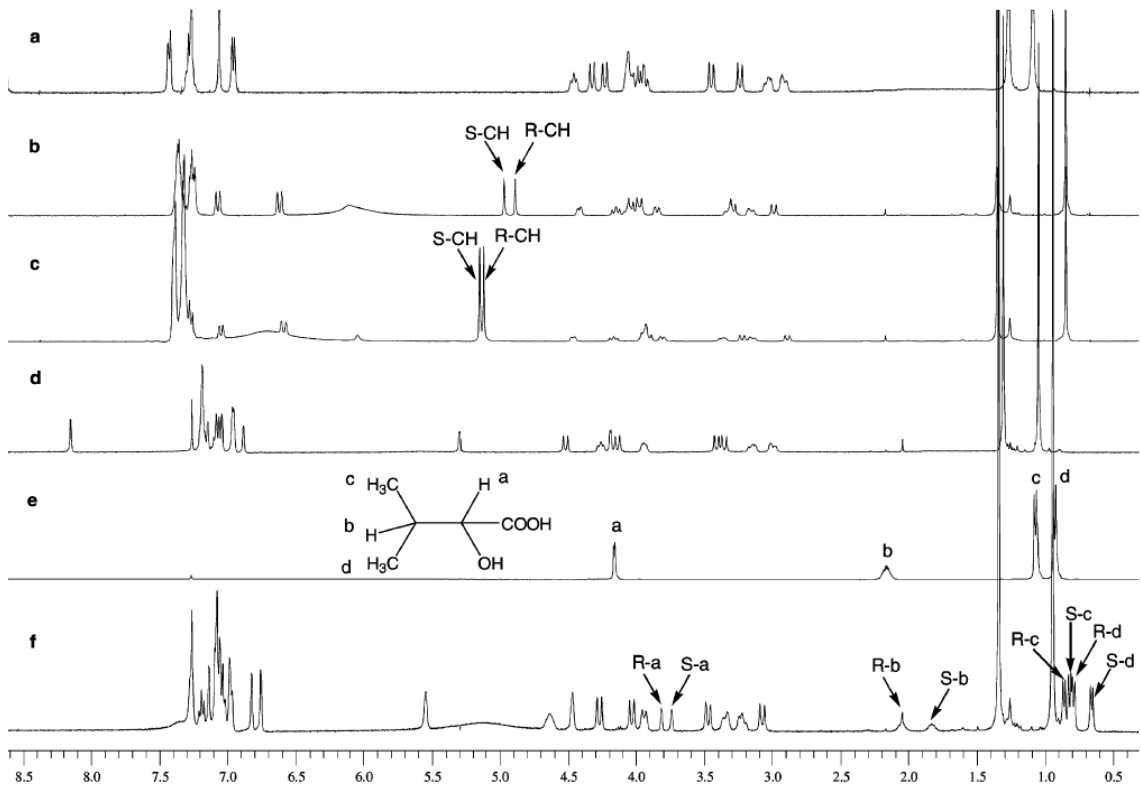


**Şekil 1.2.22.** Fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri

Zheng ve ark. (Zheng, 2004) lower riminde optikçe aktif  $\alpha$ ,  $\beta$ -amino alkol grupları taşıyan kaliksaren türevleri sentezlemişler ve <sup>1</sup>H NMR spektroskopisini kullanarak bu molekülleri rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-metilbütirikasitin kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 1.2.23. ve Şekil1.2.24).



**Şekil 1.2.23.** Optikçe aktif  $\alpha$ ,  $\beta$ -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler



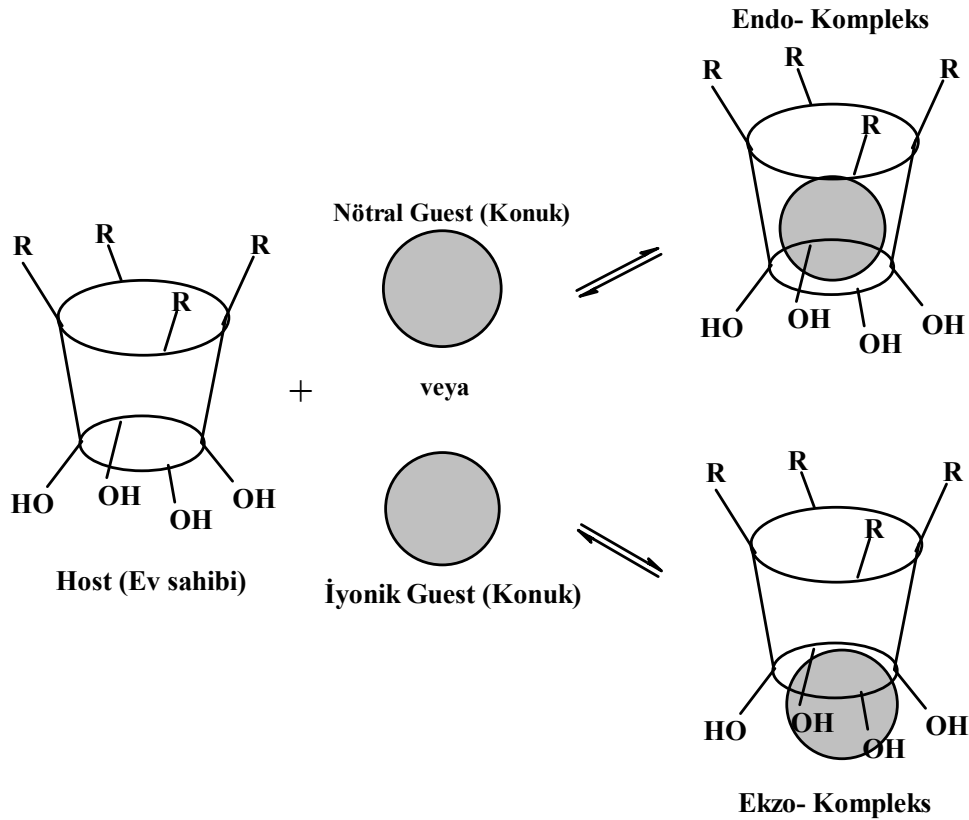
**Şekil 1.2.24.** NMR spektrumları (a) **91a** (5mM); (b) **91a** (5mM) ve **92a** (20mM) kompleksi; (c) **91a** (5mM) ve **92a** (92mM) kompleksi; (d) **91b** (5mM); (e) **92b** (5mM); (f) **91b** (5mM) ve **92b** (5mM) kompleksi

Sentezlenen bileşiklerin (**91a** ve **91b**) karboksilik asit türevleri (**92a-c**) nin enantiyomerleri arasında mükemmel kiral tanıma ve oldukça büyük enantiyoseçicilik sergilediğini rapor etmişlerdir.

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

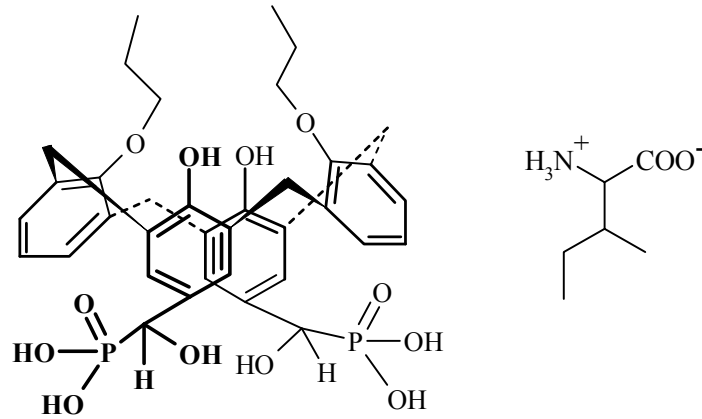
Kaliksarenler yapılarında bulunan halka boşluğu ve farklı konformasyonları sayesinde küçük nötral molekülleri ve iyonları (metal katyonları ve anyonları) tersinir olarak tutma yeteneğine sahiptirler (Şekil 1.2.25.).

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



Şekil 1.2.25. *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 izolösün ile yaptığı kompleksi NMR titrasyon kalorimetresi ve UV-vis spektroskopisiyle incelemişlerdir (Şekil 1.2.26.)



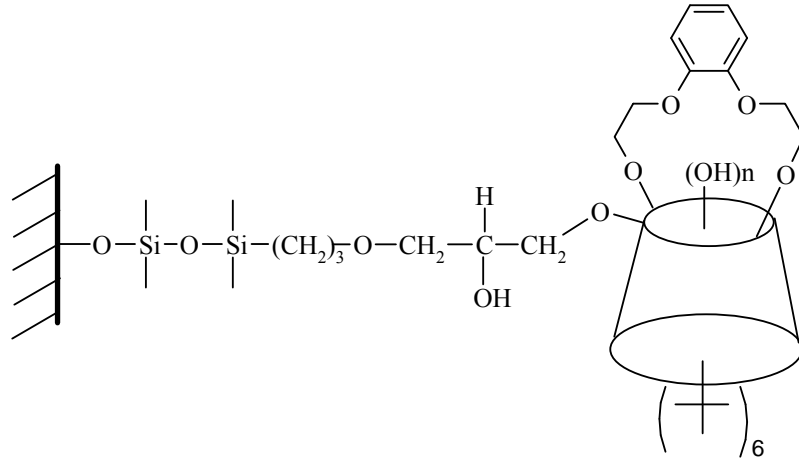
Şekil 1.2.26. İki uçlu kaliksaren türevi ve izolösün bileşiği

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

#### 1.2.8.4. Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler

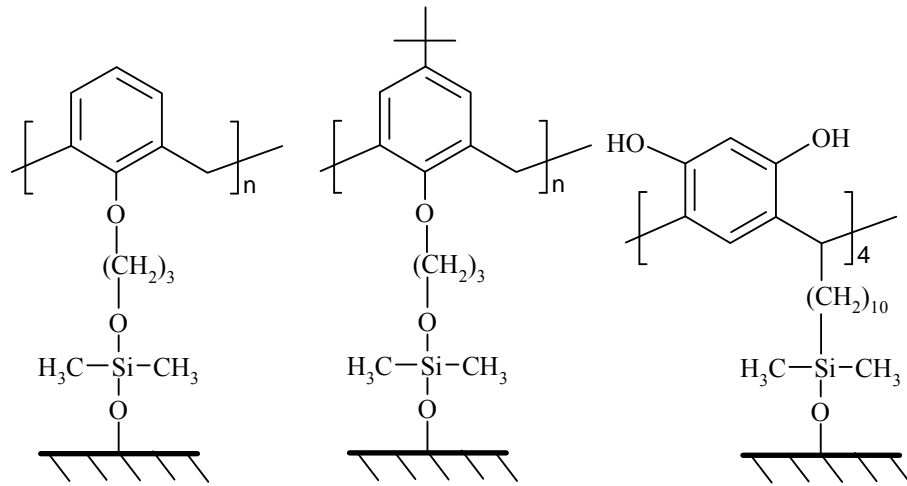
Kaliksarenler gaz kromatografisi (GC), sıvı kromatografisi ve kapiler elektroforesiz için hareketli faza eklenmiş ya da durgun faz olarak immobilize edilmişlerdir. Sonuçlar birçok madde için ve özellikle aromatikler için makrosiklik yapıların seçiciliğe önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir.

1994'te Glennon ve ark. silikaya bağlı ilk kaliks[4]aren tetraesterini hazırlamışlar ve bunu HPLC'de metal iyonlarını ve amino asit esterlerini ayırmada kullanmışlardır. Park ve ark. (1997) bazı süstitüe aromatik pozisyonel izomerlerinin kaliks[6]aren-*p*-sülfonat bağlı silika durgun fazı üzerinde ayrılmasını rapor etmişlerdir (Şekil 1.2.27.).



**Şekil 1.2.27.** *p-ter*-bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı

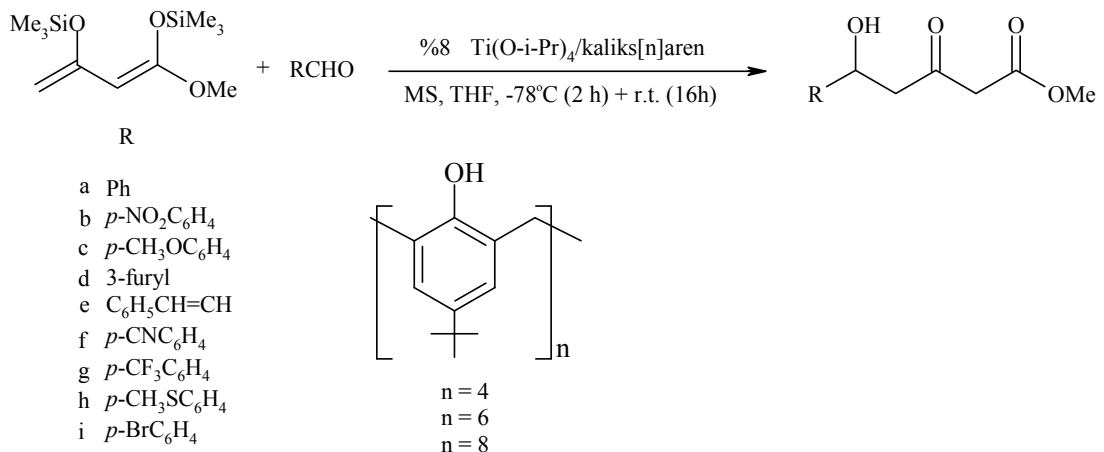
Li ve ark. (2004), yüksek performanslı sıvı kromatografisinde kullanmak üzere *p-ter*-bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı bağlama reaktifi olarak 3-glisidoksipropiltrimetoksisilani kullanarak ilk kez sentezlemişlerdir (Şekil 2.28.). Sentezlenen durgun fazın yapısı, difüz reflektans infrared fourier transform spektroskopisi (DRIFT), elementel analiz ve termal analiz karakterize edilmiştir. Elde edilen durgun fazın performansı nötral, asidik ve bazik maddeler kullanılarak değerlendirilmiş ve yeni durgun fazın mükemmel bir ters-faz özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir.



Şekil 1.2.28. Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı

### 1.2.8.5. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler

Soriente ve ark. (2003), Chan's sililoksidienin aktive ya da deaktive edici gruplar taşıyan bazı aldehytlerin aldol kondenzasyonunda Ti(IV)/kaliksaren komplekslerinin etkili katalizörler olarak kullanılabileceği göstermişlerdir (Şekil 1.2.29.).



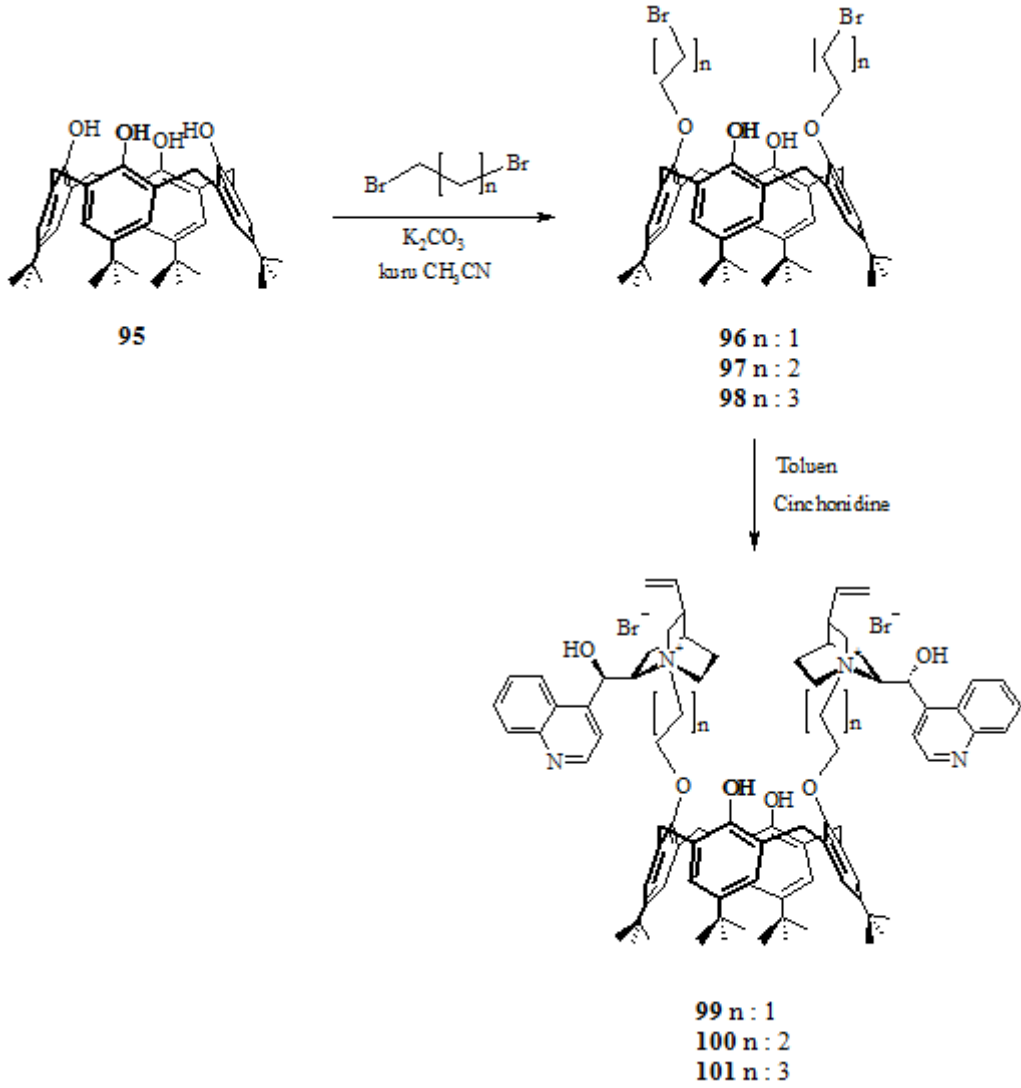
Şekil 1.2.29. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu



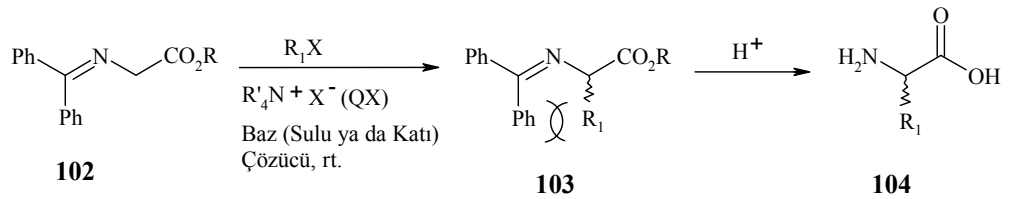
Hem kaliksaren ligandının hem de aldehitin yapısı ve reaksiyon şartları reaksiyonun etkililiği üzerine çok büyük ölçüde etki eder. Deneysel sonuçlarla birlikte NMR denemeleri de hazırlanan Ti(IV)/kaliksaren sisteminde katalitik türlerin yapısının konsantrasyon ve sıcaklığa karşı çok hassas olduğu görülmüştür.

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 glisinimin etil esterinin benzillenmesi reaksiyonunda kullanılmıştır

Sırt ve ark. (2008) kaliksareni cinchona alkaloidleri ile türevlendirmişler ve kaliksarenlerin ilk kez kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılmasını sağlamışlardır (Şekil 1.2.30.). Katalitik miktarda kiral kaliksaren türevlerinden kullanılarak N-(difenilmetilen)glisinimin etil esterinin benzil bromür ile faz transfer alkilasyonu denemeleri yapmışlardır (Şekil 1.2.31.). Böylece kiral bir merkez oluşturulmuştur. Oluşan kiral ürünün enantiyomerleri ve ee'leri HPLC de uygun ortam sağlanarak tespit edilmiştir. (Çizelge 1.2.2.).



**Şekil 1.2.30.** Kiral Kaliksaren türevinin sentezi (i)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeCN}$ , reflux; (ii) cinchonidine, toluene,  $100^\circ\text{C}$ , 8 saat.



**Şekil 1.2.31.** Kaliksaren bileşiğinin O-Donnell schiff bazına benzil bromür bağlanmasında kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılması.

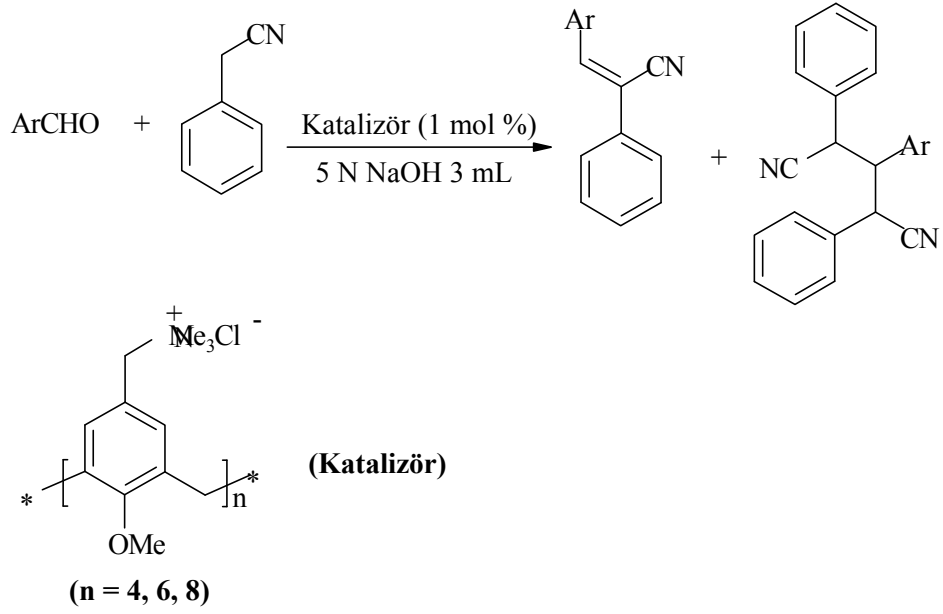
**Çizelge 1.2.2.** Farklı faz-transfer PTC katalizörlerinin enantiyoselektif faz-transfer benzilasyonu sonuçları

Entry	PTC	Çözücü	T (°C)	Baz	Verim <sup>a</sup> (%)	% ee <sup>b</sup> (config <sup>c</sup> )
1	99	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	KOH	87	25 (S)
2	99	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	NaOH	89	46 (S)
3	99	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	0	NaOH	95	57 (S)
4	99	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	rt	NaOH	92	52 (S)
5	100	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	KOH	91	13 (S)
5	101	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	KOH	91	12 (S)
6	101	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	NaOH	95	17 (S)
7	101	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	0	NaOH	96	28 (S)
8	101	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	0	KOH	97	22 (S)
9	101	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	rt	KOH	98	18 (S)
10	101	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	rt	NaOH	97	24 (S)
11	101	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	KOH	89	9 (S)
12	101	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	KOH	93	15 (S)
13	101	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	KOH	93	12 (S)
14	101	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	NaOH	85	7 (S)
15	101	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	NaOH	88	14 (S)
16	101	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	NaOH	91	13 (S)

<sup>a</sup> İzole edilmiş verimler. <sup>b</sup> Enantiyosaflık benzillenmiş imin'in bir kiral kolon (Chiralcel OD-H) ile hekzan/2-propanol (99:1) elüent olarak kullanılarak HPLC analizi ile belirlenmiştir. <sup>c</sup> Kesin konformasyon orjinal numunenin daha önce bağımsız olarak sentezlenerek rapor edilen prosedürlerdeki HPLC alıkonma zamanı ile doğrulanmıştır.

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

bileşiklerinin Aldol-tipi kondenzasyon ve Michael katılma reaksiyonlarını herhangi bir organik çözücü kullanmadan ve yüksek verimlerde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.2.32.).

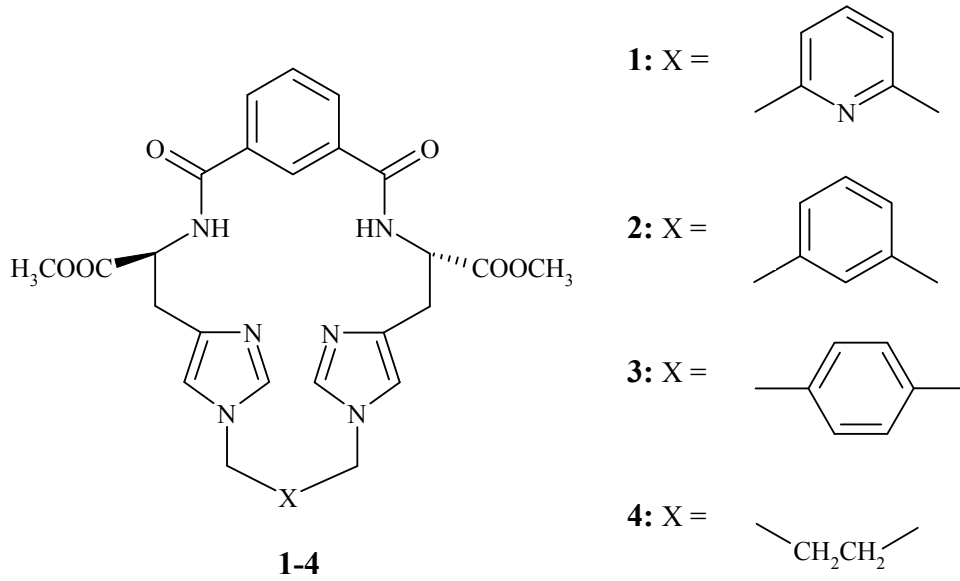


**Şekil 1.2.32.** Katalizör olarak kullanılan kaliks[n]aren türevleri ve katalizlediği Michael katılma reaksiyonu

## 2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

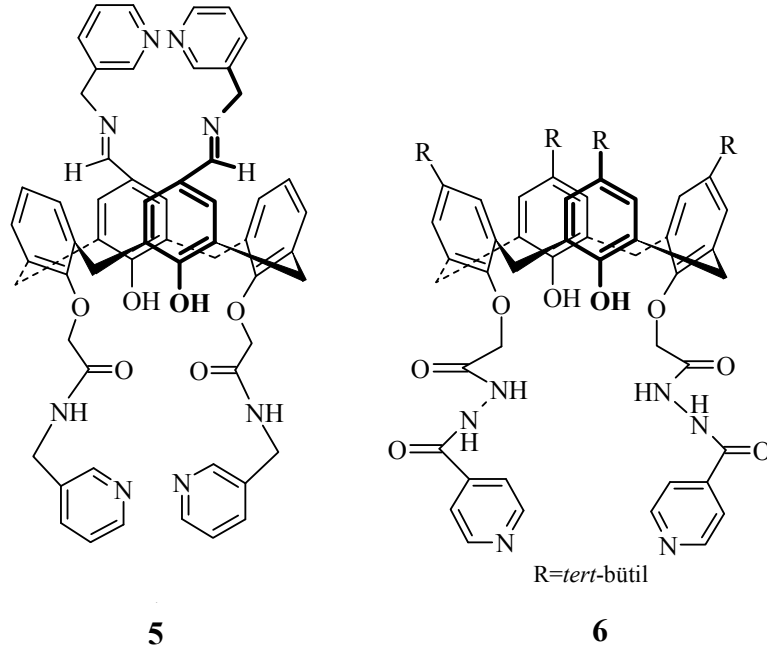
You ve ark. (2001) yeni kiral imidazol siklofan türevleri sentezleyerek (Şekil 2.1.), bu molekülleri amino asit türevlerinin enantioseçici tanınmasında kullanmışlardır. Reseptörün boşluk büyüklüğünün, yapısal rijitliğinin ya da esnekliğinin enantioseçici tanınmada önemli bir rol oynadığını belirlemişlerdir. 1 nolu siklofan reseptörün alifatik zincir içeren amino asit esterlerine karşı zayıf tanıma özelliği gösterirken, aromatik grup içeren amino asit esterlerine karşı daha güçlü bağlanma ve daha iyi enantioseçicilik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu durumun reseptör ve amino asitin aromatik zinciri arasındaki  $\pi - \pi$  etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Amino asitlerin ve türevlerinin moleküler tanınması bu bileşiklerin biyolojik değeri ve pratik öneminden dolayı supramoleküler kimyanın en ilgi çekici alanlarından biri olmuştur. Bundan dolayı bu bileşiklerin kiral tanınmasına ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır (Tabakci, 2005; Oshima, 2002; Mutihac, 2003; Araki, 1996).



Şekil 2.1. Kiral imidazol siklofan türevleri

Yılmaz ve ark. (2004), kaliks[4]arenin lower rimine amit zinciri ile, upper rimine ise imin (Schiff Bazı) zinciri ile bağlanmış dört piridinil grubu içeren türevini sentezlemişlerdir (Şekil 2.2.). Bu bileşiklerin Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ile farklı pH değerlerinde ekstraksiyon çalışmalarını yapmışlardır.



**Şekil 2.2.** Kaliks[4]arenin lower riminde amit ve upper riminde Schiff bazı zinciri içeren türevi

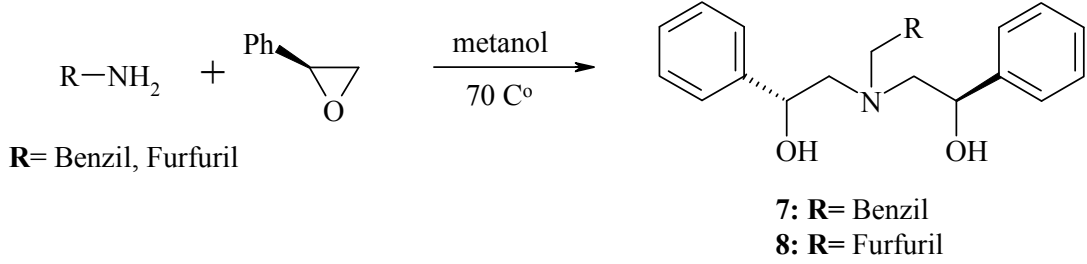
5 nolu bileşiğin düşük pH'da suda çözünebilir olduğunu (pH 2.5'e kadar) gözlemlenmişler ve pH 3.5'de  $\text{HCr}_2\text{O}_7^-$  için etkili bir taşıyıcı olduğunu göstermişlerdir (Çizelge 2.1.).

**Çizelge 2.1.** Dikromatın 5 ve 6 ligandlarıyla farklı pH larda ekstraksiyon yüzdeleri<sup>a</sup>

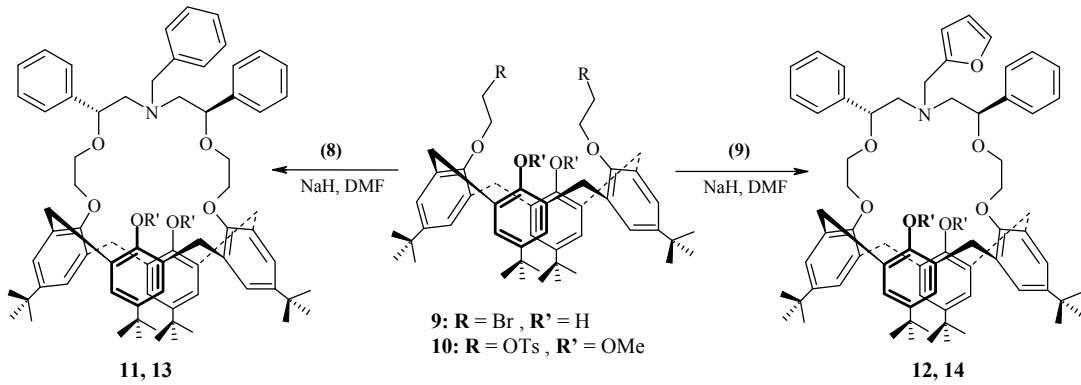
Bileşik	pH				
	1.5	2.5	3.5	4.5	5.5
5	-	-	40.0	25.0	7.5
6	60.8	25.2	-	-	-

<sup>a</sup>Sulu faz, [metal dikromat] =  $1 \times 10^{-4}$  M; organik faz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , [ligand] =  $1 \times 10^{-3}$  M; 25°C, 1 saat.  
<sup>c</sup>Ekstraksiyon yüzdesi E,  $[\text{İlk sulu çözeltideki anyon}] - [\text{Son sulu çözeltideki anyon}] / [\text{İlk çözeltideki anyon}] \times 100$  olarak verilmiştir.

Sırt ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada (R)-stiren oksit ile benzil amin ve furfuril amin etkileştirilerek kiral amino diol türevleri **11-14** sentezlenmiştir (Şekil 2.3.). Sentezlenen kiral amino diol türevleri ile p-ter-bütikaliks[4]aren türevlerinin reaksiyonu sonucunda yeni kiral azacrown p-ter-bütikaliks[4]aren türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.4.). Bu türevlerin kiral amino asit türevleri ile kompleksleşme özellikleri termodinamik açıdan incelenmiştir.

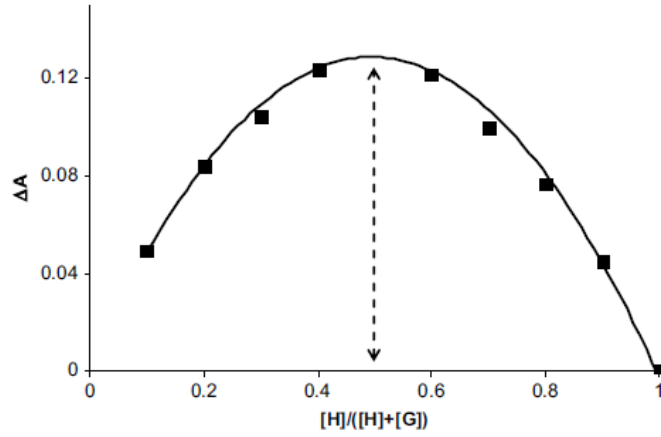


Şekil 2.3. Kiral amino diol sentezi



Şekil 2.4. p-ter-bütikaliks[4]aren kiral azacrown türevlerinin sentez şeması

**14** nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait Job plot analizi yapılmış. Grafikte tepe noktasının  $[H]/([H]+[G])$  değerinde 0.5' e karşılık gelmesi bu kompleksleşmenin 1:1 oranında olduğunu göstermiştir (Şekil 2.5.).



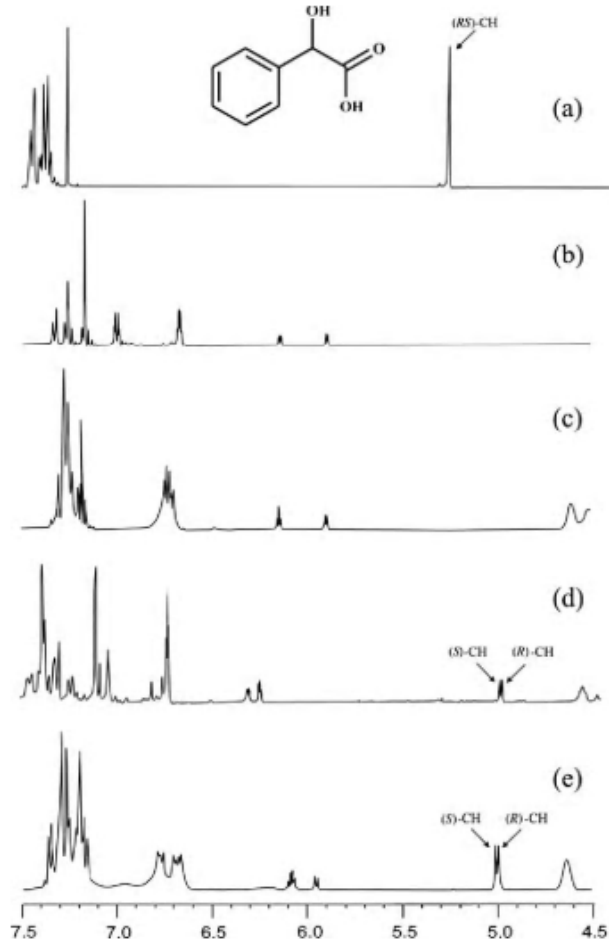
**Şekil 2.5.** 14 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait Job grafiği

İn  $K$  değerlerinin sıcaklığın tersine karşı grafiğe geçirilmesiyle çalışma sıcaklığı aralığında doğrusal ilişkiler elde edilmiş ve termodinamik parametreler hesaplanmıştır. Elde edilen verilere göre, kiral reseptörlerden **11** ve **13**'ün fenilalanin ve alanin metil ester tuzlarının enantiyomerleriyle daha güçlü bağlandığı ve daha iyi enantioseçicilik gösterdiği görülmüştür.

Sırt ve ark. (2008) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kiral azacrown *p-ter*-bütikaliks[4]aren türevlerinin  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi kullanılarak enantiyomerik tanıma özellikleri araştırılmıştır.

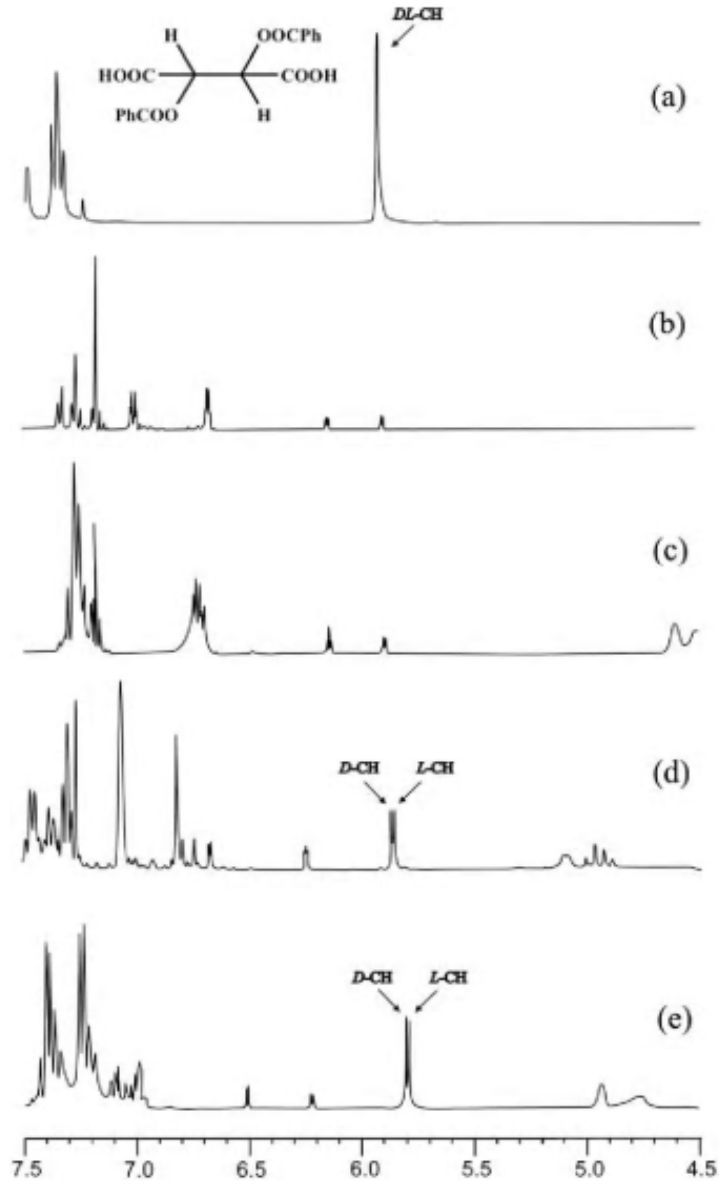
**12** ve **14** nolu ligandların kiral tanıma deneyleri  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Rasemik guest mandelik asit ve kiral reseptörler **12** ve **14** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 2.6.'da verilmiştir. Buna göre rasemik mandelik asitin singlet olan –CH protonu ikiye yarılmış ve kompleksleşmeden dolayı yukarı alana kaymıştır.





**Şekil 2.6.** (a) Rasemik mandelik asit bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (10 mM); (b) host **12**; (c) host **14**; (d),(e) host **12** ve **14** ile rasemik mandelik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM)  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $25^\circ\text{C}$ 'de.

Rasemik dibenzoiltartarik asit ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rasemik guest dibenzoiltartarik asit ve kiral reseptörler **12** ve **14** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 2.7.'de verilmiştir. Buna göre rasemik dibenzoiltartarik asitin singlet olan  $-\text{CH}$  protonu ikiye yarılmış ve kompleksleşmeden dolayı yukarı alana kaymıştır.



**Şekil 2.7.** (a) Rasemik dibenzoiltartarik asit bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (10 mM); (b) host **12**; (c) host **14**; (d),(e) host **12** ve **14** ile rasemik dibenzoiltartarik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM)  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $25^\circ\text{C}$ 'de

Şekil 2.6. ve 2.7.'e bakıldığında S-mandelik asit ve D-dibenzoiltartarik asitin –CH protonlarının R-mandelik asit ve L-dibenzoiltartarik asitin –CH protonlarından daha aşağı alana kaydığı görülmektedir.

**12** nolu bileşiğin R ve S-mandelik asit, D ve L-dibenzoiltartarik asit ile kompleksleşmesine ait, Job plot analizi kullanılarak –CH protonlarındaki kimyasal kayma farkına karşılık guestin molar kesri grafiğe geçirilmiş ve tepe noktasının

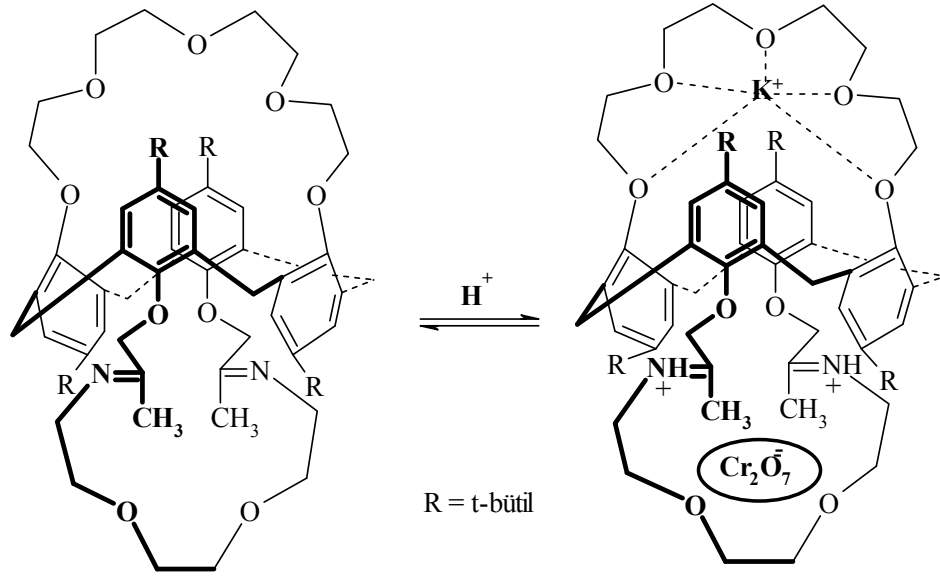
$[H]/([H]+[G])=0.5$ 'e karşılık gelmesi bu kompleksleşmenin 1:1 oranında olduğunu kanıtlamıştır.

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

$^1\text{H}$  NMR titrasyonunda R ve S-mandelik asit ile D ve L-dibenzoiltartarik asit'in -CH protonlarındaki sinyaller  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda sürekli yukarı alana doğru kaymış ve **12**, **14** nolu bileşiklerin konsantrasyonlarının azar azar artırılmasıyla bir limit değere ulaşmıştır. Bunun yanı sıra hostlardaki bazı protonların sinyalleri aşağı alana doğru kaymıştır. Bu kaymalar tipik bir host-guest kompleksleşmesini göstermiştir.

Elde edilen titrasyon eğrilerinden faydalanarak en küçük kareler metoduyla komplekslerin birleşme sabitleri hesaplanmış. Elde edilen verilere göre, **12** ve **14** nolu hostlarla (R) ve (L) enantiyomerleri (S) ve (D) enantiyomerlerine göre daha kuvvetli bağlandığı diğer taraftan ise hostların mandelik asit ile bağlanma yeteneklerinin dibenzoiltartarik asitten daha kuvvetli olduğu görülmüştür. Bu da sentezlenen hostların mandelik asitle dibenzoil tartarik asitte göre çok daha iyi kiral tanınma yeteneği olduğunu göstermiştir.

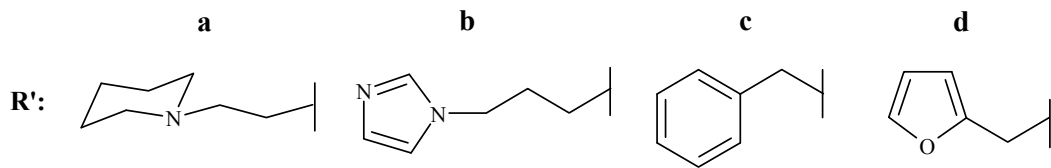
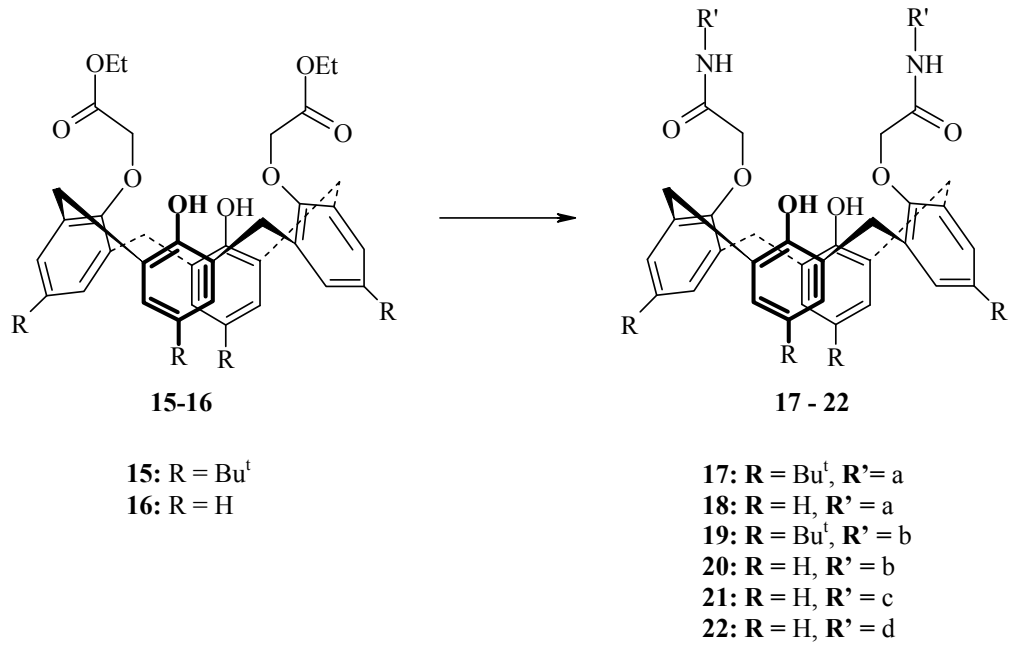
Memon ve ark. (2001) bifonksiyonel kaliksaren türevini sentezleyerek toksik ve kanserojen bir oksianyon olan  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  anyonunu sulu fazdan ekstrakte etmişlerdir (Şekil 2.8.).



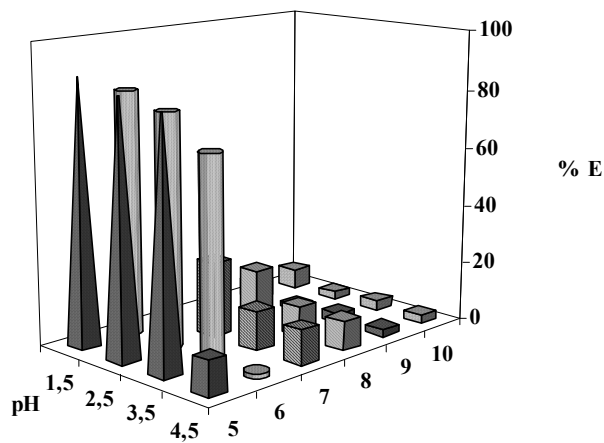
**Şekil 2.8.** Kaliksaren bazlı bifonksiyonel reseptör

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

Sırtı ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada kaliks[4]aren diesterlerinin aminolizi ile yeni *p*-*t*-bütilkaliks[4]aren ve kaliks[4]aren diamit türevlerini sentezlemişler (Şekil 2.9.) ve bu bileşiklerin  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}/\text{HCr}_2\text{O}_7^-$  anyonlarıyla kompleksleşme özelliklerini araştırmışlardır (Şekil 2.10.).

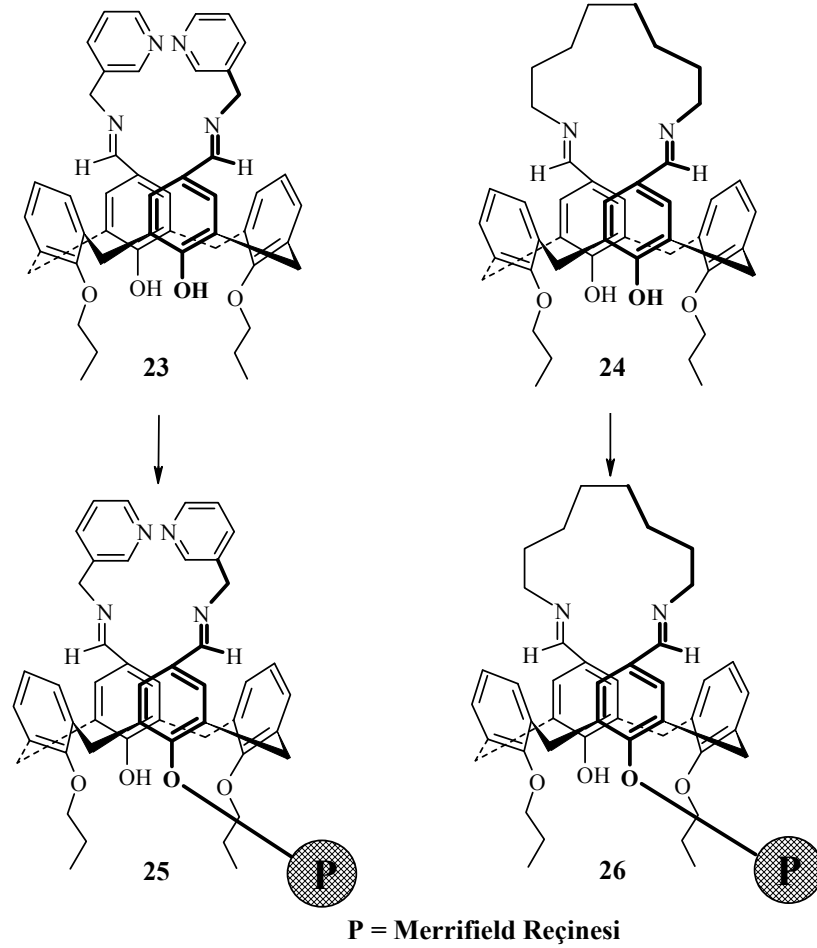


**Şekil 2.9.** Dikromat anyonlarının ekstraksiyonu için kullanılan kaliks[4]aren diamit türevleri



**Şekil 2.10.** 17-22 reseptörlerinin dikromat ekstraksiyon yüzdeleri

Sırt ve ark. (2005) dipropoksi dialdehit kaliks[4]aren ile sırasıyla 3-aminometil piridin ve 1,8-diaminooktan'ı etkileştirerek kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerini (**23** ve **24**) elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşikleri Merrifield reçinesine bağlayarak polimerik türevlerini (**25** ve **26**) elde etmişlerdir (Şekil 2.11.).



**Şekil 2.11.** Kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerinin sentezi ve Merrifield reçinesine bağlanması

Elde ettikleri bileşikleri ise alkali, toprak alkali ve geçiş metali katyonları ile dikromat anyonunun sulu fazdan organik faza taşınması çalışmalarında kullanmışlardır. Ekstraksiyon sonuçlarına göre imin grupları bağlanmış kaliks[4]aren türevlerinin soft özellik göstererek soft metal katyonlarının bağlanmasını kolaylaştırdığı ve özellikle  $\text{Hg}^{2+}$  ve  $\text{Pb}^{2+}$  için seçimli oldukları bulunmuştur (Çizelge 2.2.).

**Çizelge 2.2. 23-26 nolu ligandların metal pikratlarını ekstraksiyonu<sup>a</sup>**

<b>Ekstrakte edilen pikrat tuzu (%)</b>										
<i>Ligand</i>	<i>Li<sup>+</sup></i>	<i>Na<sup>+</sup></i>	<i>K<sup>+</sup></i>	<i>Cs<sup>+</sup></i>	<i>Co<sup>2+</sup></i>	<i>Cu<sup>2+</sup></i>	<i>Cd<sup>2+</sup></i>	<i>Ni<sup>2+</sup></i>	<i>Pb<sup>2+</sup></i>	<i>Hg<sup>2+</sup></i>
23	<0.1	<0.1	<0.1	6.0	4.2	4.9	5.8	3.5	22.5	57.1
24	<0.1	<0.1	<0.1	6.8	4.7	4.4	6.6	3.8	23.7	58.9
25 <sup>b</sup>	3.3	<0.1	<0.1	7.5	7.1	8.2	9.0	7.0	19.6	52.7
26 <sup>b</sup>	5.3	<0.1	<0.1	8.3	7.4	8.5	9.1	7.1	16.3	49.9

<sup>a</sup>Sulu faz, [metal nitrat] = 1 x 10<sup>-2</sup> M; [pikrik asit] = 2.5 x 10<sup>-5</sup> M; organik faz, diklormetan, [ligand] = 1 x 10<sup>-3</sup> M, 25°C' de, 1 saat.

<sup>b</sup>Katı-sıvı adsorbsiyon ekstraksiyon deneyleri sonuçları.

Cr(VI) için topraklardan ve sulardan Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup> ya da CrO<sub>4</sub><sup>2-</sup> olarak etkili ayırma proseslerinin geliştirilmesi supramoleküler kimya alanında en önemli konulardan biri haline gelmiştir. Cr(VI)'nin çevresel olarak yok edilmesi için birkaç strateji geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar Cr(III)'e indirgedikten sonra çöktürme, elektrokimyasal ayırma ya da ekstraksiyon metotlarını içine alır. Bunlar arasında çözücü ekstraksiyonu, özellikle sulu çözeltideki iyonlar için en yaygın biçimde kullanılan metotlardan biridir ve seçici bir kompleks yapıcıyı kullanır. Her ne kadar katyonlar için çok sayıda host ve kompleks yapıcı olarak kullanılabilecek moleküller için örnekler olsa da, anyonlar için nispeten az sayıda host molekülü bulunmaktadır. Bundan dolayı, anyonlar için etkili ekstraksiyon özelliğine sahip maddelerin geliştirilmesi son yıllarda önem kazanmıştır (Kakoi, 1998).

Kaliksarenlerin upper ve lower rimlerinden kimyasal modifikasyonlara uğrayabilmeleri bu tip sentetik iyonoforları anyonik, katyonik ve nötral moleküllerin sulu fazdan organik faza taşınmasında etkili kılmaktadır. Bu nedenle kaliks[4]aren iskeletini içeren anyonlarla kompleks oluşturabilen farklı özelliklerde ligandlar sentezlenmiştir.

Kaliks[4]arenin Schiff bazı ve bunların polimerik türevlerinin Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>'in sulu çözeltisine karşı çeşitli pH'larda sıvı-sıvı ve katı-sıvı ekstraksiyon deneyleri yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 2.3. de verilmiştir.

**Çizelge 2.3.** Farklı pH' larda **23-26** ligandlarıyla dikromatın ekstraksiyon yüzdeleri

Ekstrakte edilen dikromat anyonu (%)				
Bileşik	pH			
	1.5	2.5	3.5	4.5
<b>23</b>	57.3	41.6	22.6	2.2
<b>24</b>	52.7	31.8	11.8	<0.1
<b>25<sup>b</sup></b>	23.5	16.2	<0.1	<0.1
<b>26<sup>b</sup></b>	28.2	18.1	<0.1	<0.1

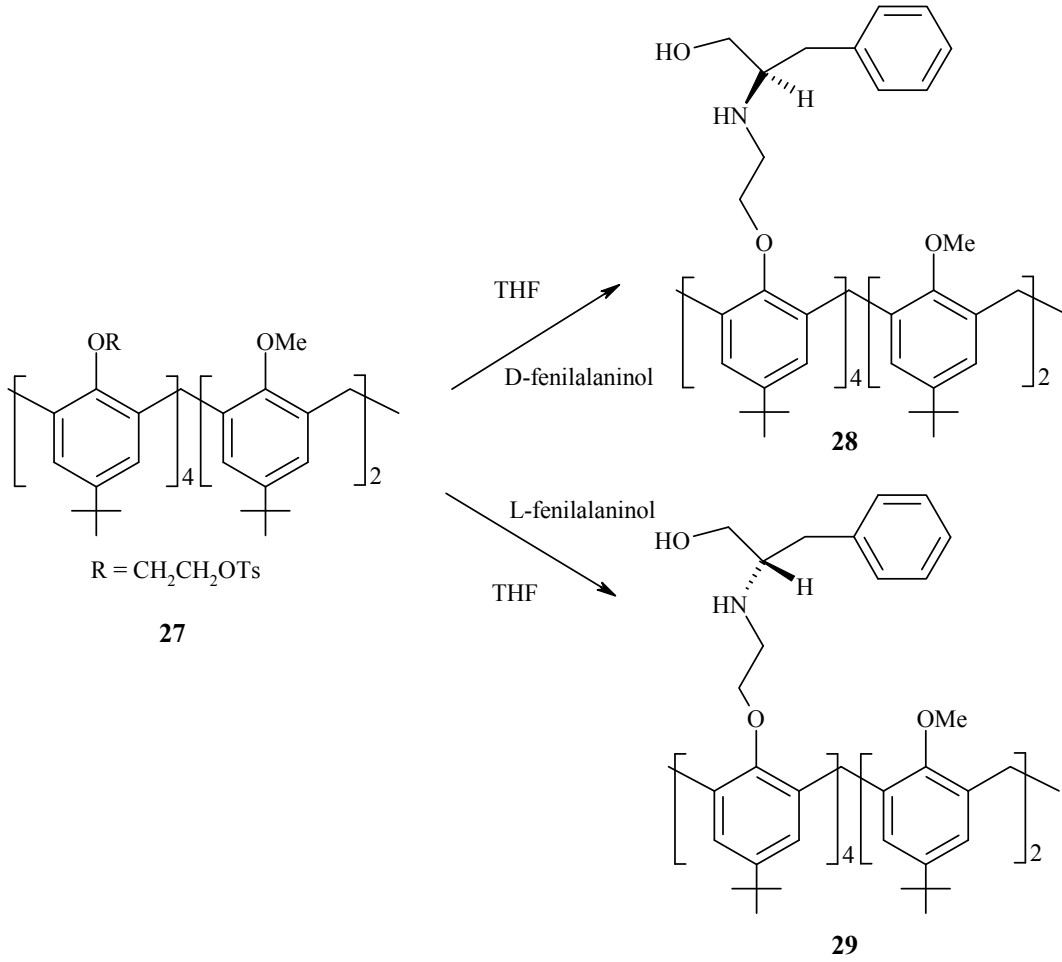
<sup>a</sup>Sulu faz, [metal dikromat] =  $1 \times 10^{-4}$  M; organik faz, diklormetan, [ligand] =  $1 \times 10^{-3}$  M 25°C de, 1 saat.

<sup>b</sup> Katı-sıvı adsorpsiyon ekstraksiyon deneylerinin sonuçları.

Sonuçlara göre polimerlerin monomerlerinden çok daha düşük ekstraksiyon yeteneğine sahip oldukları belirlenmiştir. Ancak düşük pH'larda sulu fazdan kromat anyonlarını iyi oranda adsorbe ettikleri görülmüştür.

Yılmaz ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada (2006) ise, 5,11,17,23,29,35-*tert*-butil-37,38-dimetoksi-39,40,41,42-(*p*-tosiletoksi)kaliks[6]aren **27** D-/L- fenilalaninol ile kuru THF içerisinde etkileştirerek *p*-ter-butikaliks[6]arenin kiral türevleri (**28** ve **29**) sentezlenmiş (Şekil 2.12.) ve bunların bazı amino asit metilesterleri ve amino alkollere karşı ekstraksiyon özellikleri sıvı – sıvı ekstraksiyon tekniği ile araştırılmıştır (Çizelge 2.4. ve Çizelge 2.5.).





**Şekil 2.12.** Kaliks[6]arenin kiral türevleri

**Çizelge 2.4.** Amino asit metilesterlerinin **28** ve **29** ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri<sup>a</sup>

Ligand	L-AlaOMe <sup>b</sup>	D-AlaOMe	L-PheOMe	D-PheOMe	D-TrpOMe	L-TrpOMe
<b>28</b>	91.4	89.1	90.3	90.7	87.5	93.2
<b>29</b>	84.3	89.6	87.2	82.5	85.4	89.8

<sup>a</sup> Sulu faz, [amonyum pikrat] =  $2.0 \times 10^{-5}$  M; organik faz, diklormetan, [ligand] =  $1.0 \times 10^{-3}$  M; 25°C de, 1 saat.

<sup>b</sup> Amino asit metilesterleri HCl tuzları olarak kullanılmıştır.

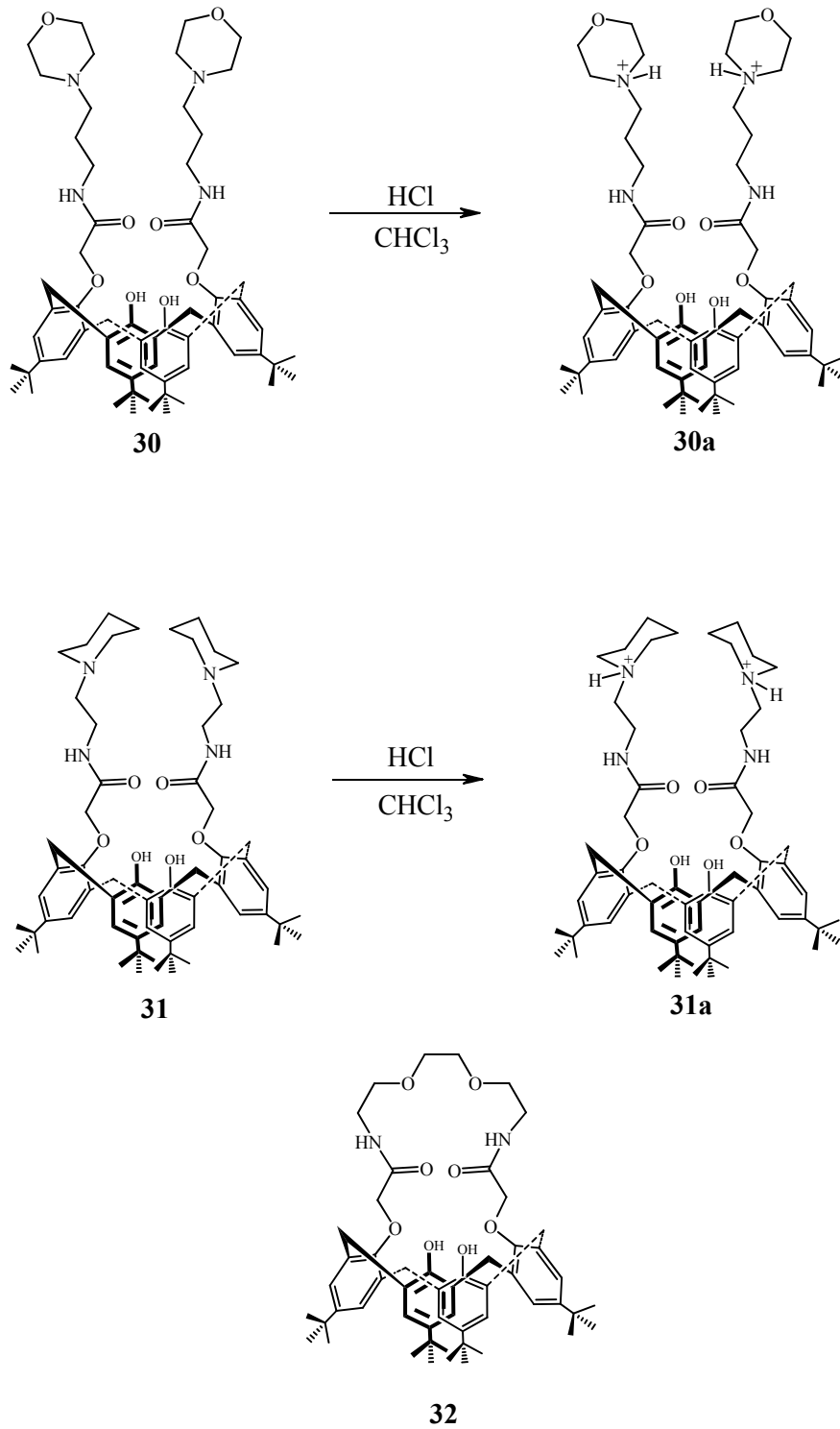
Amino alkol grupları taşıyan kiral *p-ter*-bütilkaliks[6]aren türevleri bazı aminoasit metil esterleri ve amino alkollere karşı ekstraksiyon ve kiral tanıma özelliklerini araştırmak amacıyla sentezlenmiştir. Kiral kaliks[6]aren türevleri **28** ve **29** her ne kadar kullanılan tüm amino asit ve amino alkoller için mükemmel ekstraktantlar olsa da herhangi bir kiral seçicilik gözlenmemiştir.

**Çizelge 2.5.** Aminoalkollerin **28** ve **29** ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri<sup>a</sup>

<b>Ligand</b>	D-Phegly	L-Phegly	(R)-Hyd-Me-Pyr	(S)-Hyd-Me-Pyr
<b>28</b>	92.3	72.5	89.1	90.4
<b>29</b>	83.5	87.6	84.4	91.2

<sup>a</sup> Sulu faz, [amonyum pikrat] =  $2.0 \times 10^{-5}$  M; organik faz, diklormetan, [ligand] =  $1.0 \times 10^{-3}$  M; 25°C de, 1 saat.

Sırt ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada Kaliks[4]aren diamit türevlerini ve kaliks[4]aren quarterner amonyum tuzlarını sentezlemişler (Şekil 2.13.) ve bu bileşiklerin  $\text{HSO}_4^-$  ve  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  anyonlarına karşı kompleksleşme kapasiteleri  $^1\text{H}$  NMR titrasyonu ile çalışılmış ve veriler Çizelge 2.6. da verilmiştir.

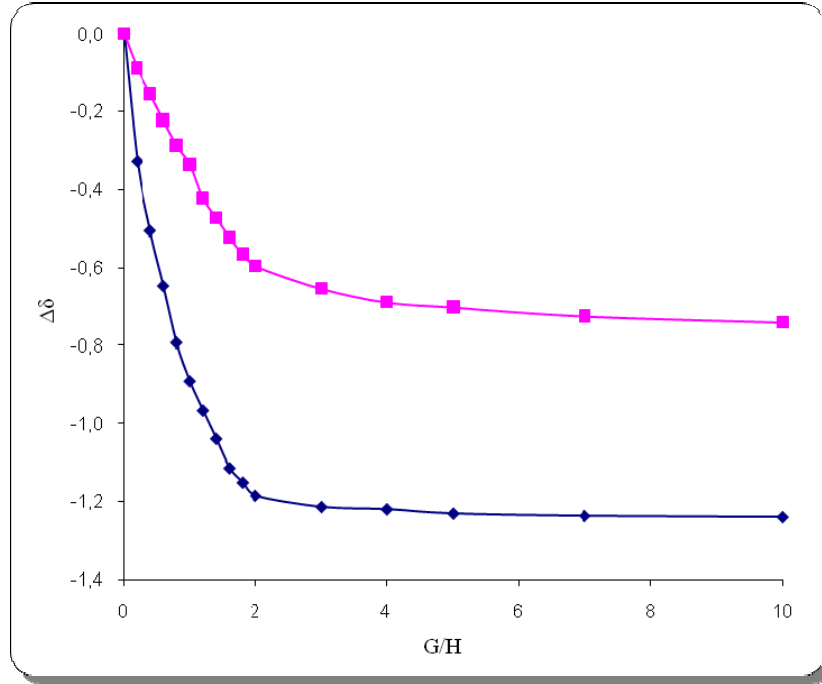


Şekil 2.13. Kaliks[4]aren quaterner amonyum tuzlarının sentez şeması

**Çizelge 2.6.** Kompleksleşme sabitleri ( $^1\text{H}$  NMR,  $\text{CDCl}_3:\text{DMSO-d}_6$ , 25 °C, 400 MHz)

Ligand	$\text{HSO}_4^-$		$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	
	NH proton	Fenolik OH protonu	NH proton	Fenolik OH protonu
	<i>K</i>	<i>K</i>	<i>K</i>	<i>K</i>
<b>30</b>	76±5	<sup>a</sup>	98±13	<sup>a</sup>
<b>30a</b>	79±1	<sup>a</sup>	1224±182	328±4
<b>31</b>	85± 5	198±20	92±12	231±33
<b>31a</b>	225±24	<sup>a</sup>	347±27	<sup>a</sup>
<b>32</b>	105±16	<sup>a</sup>	78±3	437±44

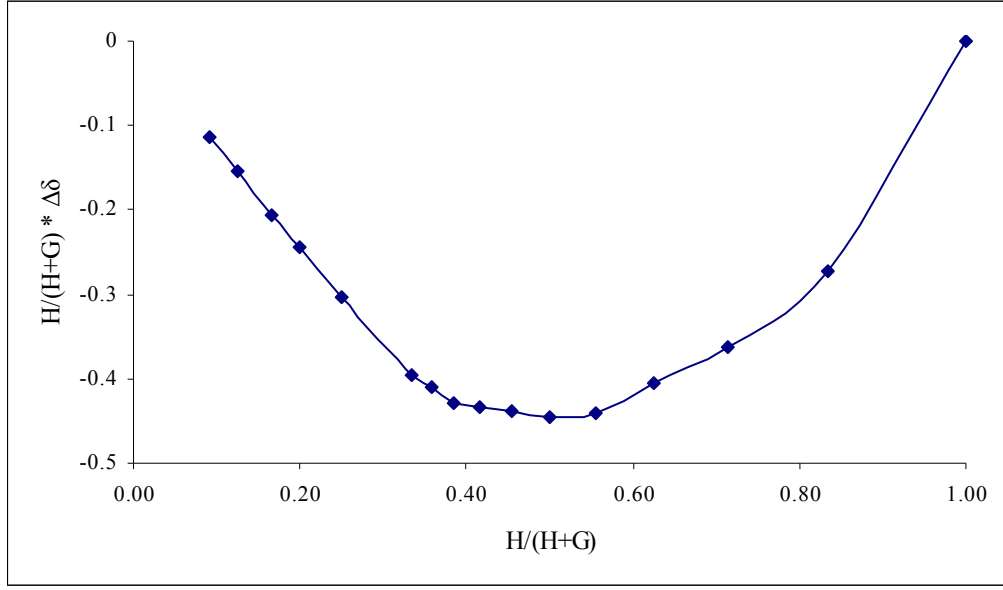
Şekil 2.14.'den de görülebileceği gibi **30a**'nın 8.80 ppm'deki NH sinyali  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ilavesiyle önemli ölçüde aşağı alana kaymıştır ve 8.42 ppm'deki fenolik protonlarda aşağı alana kayma gözlenmiştir.  $\text{HSO}_4^-$  ile ise nispeten zayıf kompleksleşme gözlenmiştir. Buna benzer olarak, **31a**  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 'a karşı elde edildiği kaliks[4]aren türevi **31**'den daha fazla etkileşim göstermektedir. Bu sonuçlar göstermiştir ki **30a** ve **31a** nolu bileşikler anyon bağlanmasını; anyonun, pozitif yük ile elektrostatik etkileşimi ve reseptör ile anyon arasındaki hidrojen bağı etkileşimleri ile sağlamaktadır.



**Şekil 2.14.** **30a** ve **31a** bileşikleri için  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  eklenmesiyle elde edilen  $^1\text{H}$  NMR titrasyon eğrileri (1:1  $\text{CDCl}_3$ : $\text{DMSO}-d_6$ .) (■: **31a**, ◆: **30a**)

İki amit grubu ve bir crown birimi bulunduran **32** numaralı ligand, diğer nötral reseptörler **30** ve **31** numaralı yapılarla karşılaştırıldığında  $\text{HSO}_4^-$  ve  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  iyonlarına karşı güçlü kompleksleşme yeteneği göstermiştir. **32** nolu ligandın çözeltisine  $\text{HSO}_4^-$  ve  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ilave edildiğinde NH ve fenolik OH protonlarındaki kimyasal kaymalar, hem NH hem de OH protonlarının anyonik oksijen ile hidrojen bağı oluşumunda rol oynadığını göstermektedir (Hamdi, 2008).

*Host-guest* kompleksleşmelerinin stokiyometrisi Job plot metoduyla belirlenmiştir. Host ve guest'in toplam konsantrasyonu 10 mM da sabit tutularak guest'in molar konsantrasyonu  $[G] / ([H] + [G])$  sürekli olarak değiştirilmiştir. Çalışılan tüm durumlarda reseptör ve *guest*'lerin molar oranları 1:1 olduğunda bir maksimum gözlenmiştir. Bu durum **30a** nolu ligandın  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ile kompleksleşmesinin Şekil 2.15. te gösterildiği gibi 1:1 olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 2.15. 30a nolu reseptörle  $H_2PO_4^-$  in kompleksleşmesine ait Job plot grafiği

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

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

Çözücülerin çoğu kuru olarak kullanılmıştır. Kloroform, metanol, etilasetat ve hekzan gibi ekstra saf özellikteki çözücüler önce destillenmiş sonra 4Å moleküler sieve (elek) üzerinde saklanmıştır. Toluen ise CaH<sub>2</sub> üzerinden destillenip kurutulduktan sonra N<sub>2</sub> atmosferi altında 4Å molecular sieve (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz CaCl<sub>2</sub> üzerinden destillenip 4Å moleküler sieve içerisinde saklanmıştır. THF ise kurulan özel düzenek ile sodyum metali üzerinden destile edilip kullanılmıştır.

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

Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenerek ürünlerin pek çoğu kolon ve flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. İTK da TLC aluminium sheet Merck 60 F<sub>254</sub> silika gel kartlar kullanılırken kolon ve flaş kromatografide adsorban olarak Silika Gel 60 (230–400 Mesh) kullanılmıştır. Reaksiyon sonrası ekstraksiyon işlemlerinde organik fazı kurutmak için susuz MgSO<sub>4</sub> kullanılmıştır.

### 3.2. Kullanılan Aletler

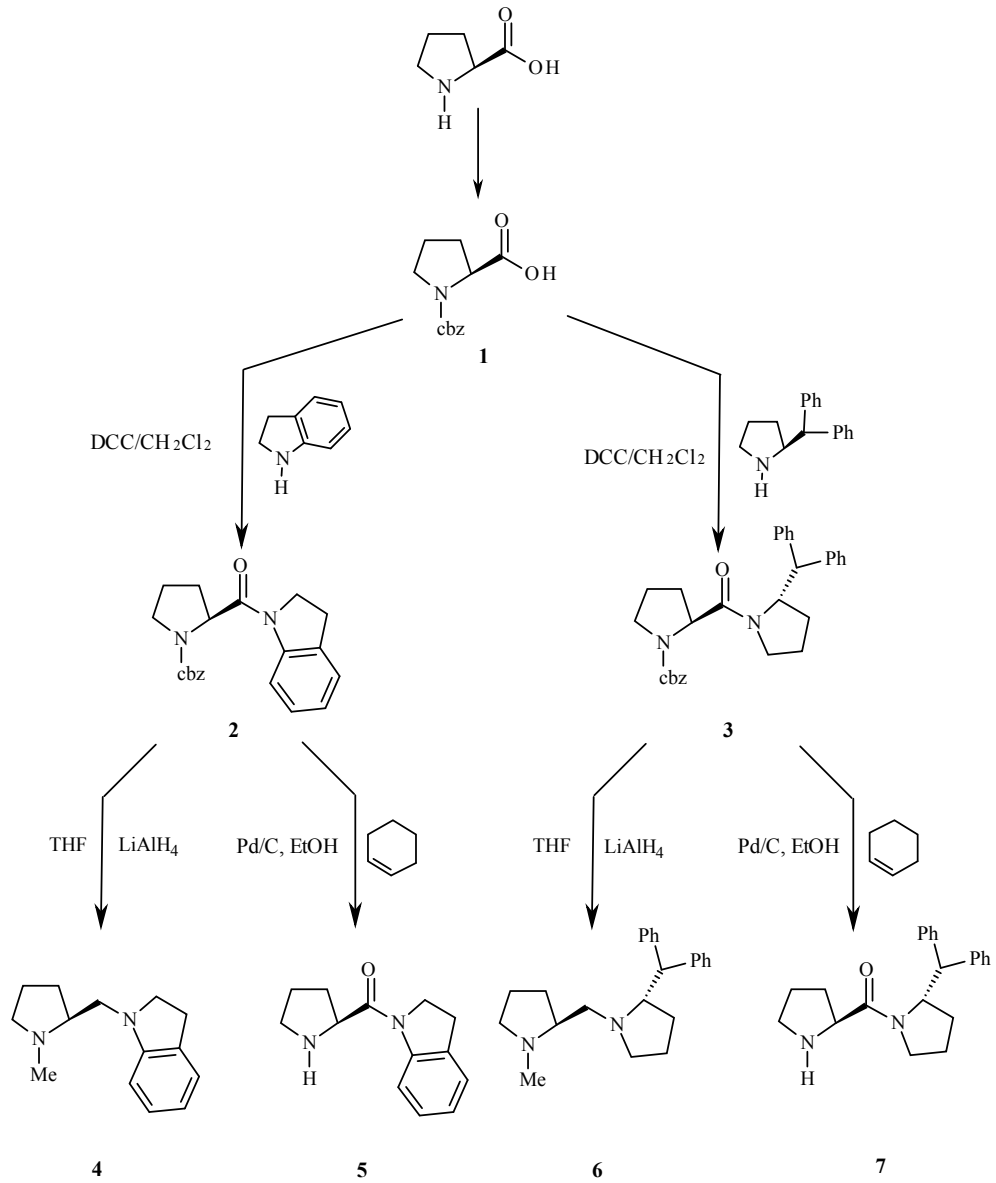
Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 marka cihaz ile yapıldı ve literatür değerleriyle karşılaştırıldı. IR spektrumları KBr paletleri halinde Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresinden alındı.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları çözücü olarak  $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$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

İnert atmosfer sağlamak için kullanılan  $\text{N}_2$  tüpü OTOJEN firmasından sağlandı. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları kloroformda çözülerek Atago AP-100 polarimetre ile ölçüldü. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazından elde edilen saf su ile hazırlandı. pH ölçümleri ise Crison MicropH 2002 digital pH metre ile yapıldı.

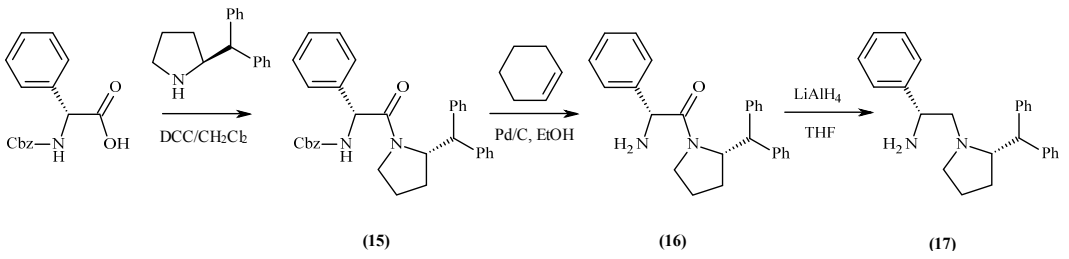
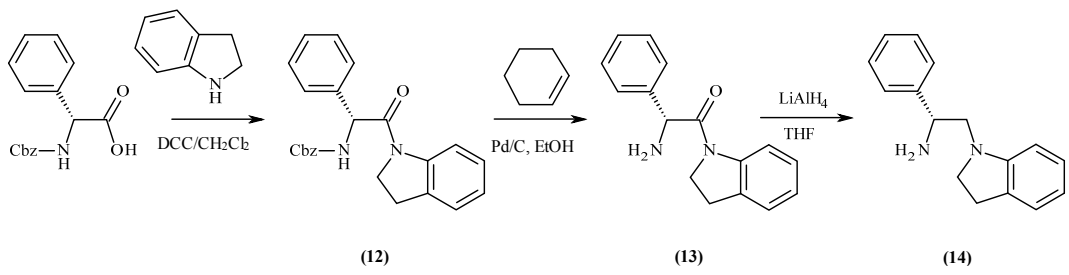
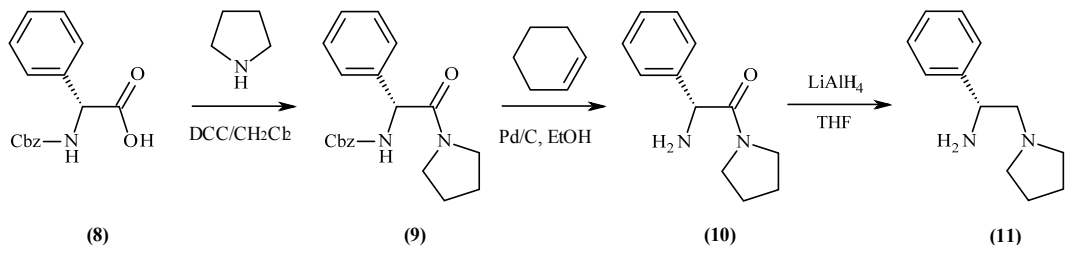


## 4. DENEYSSEL BÖLÜM

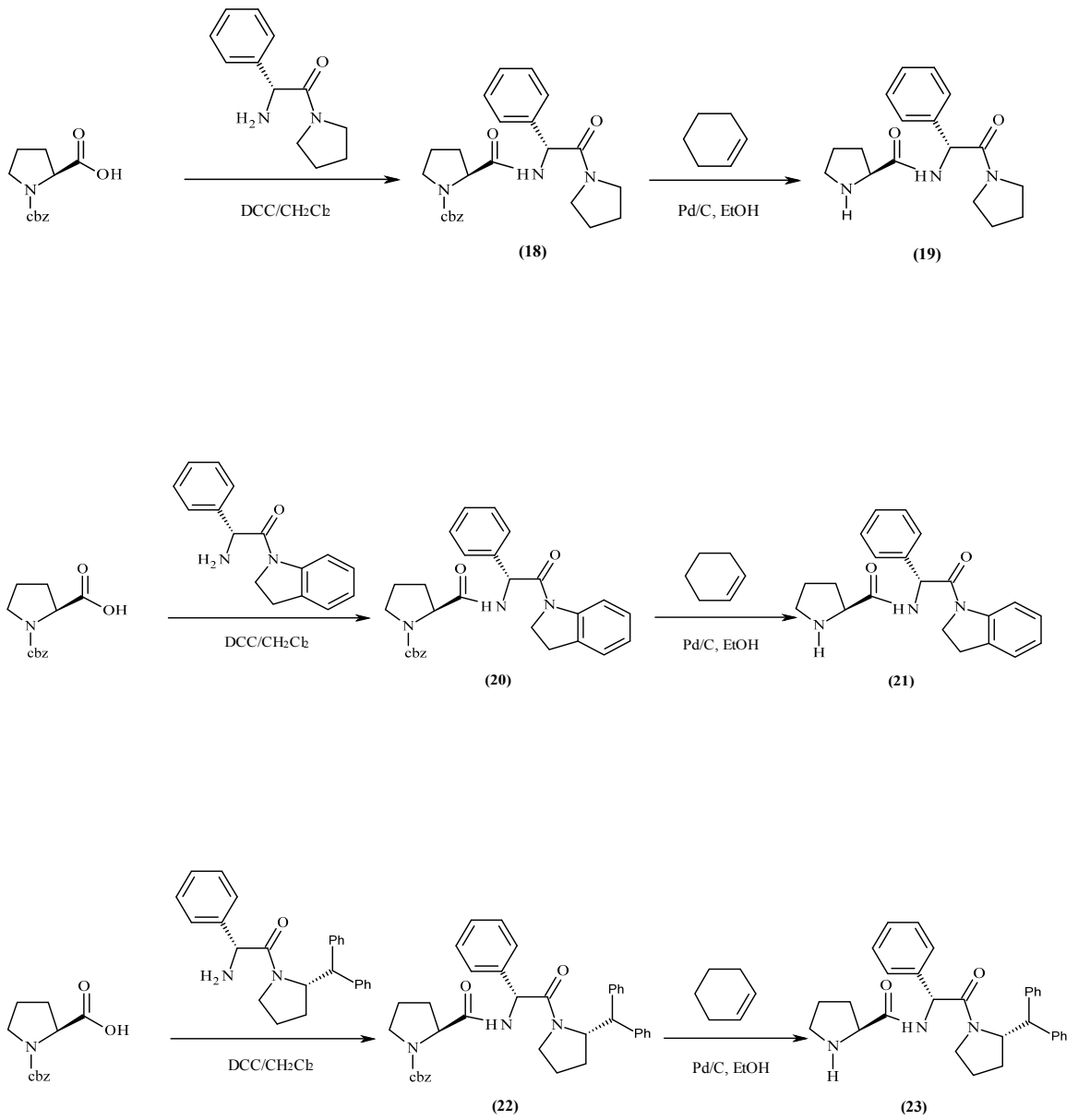
### 4.1. Çalışmanın Amacı



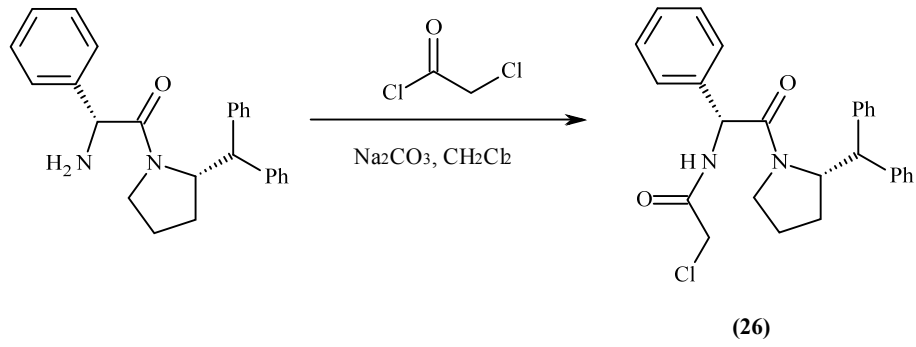
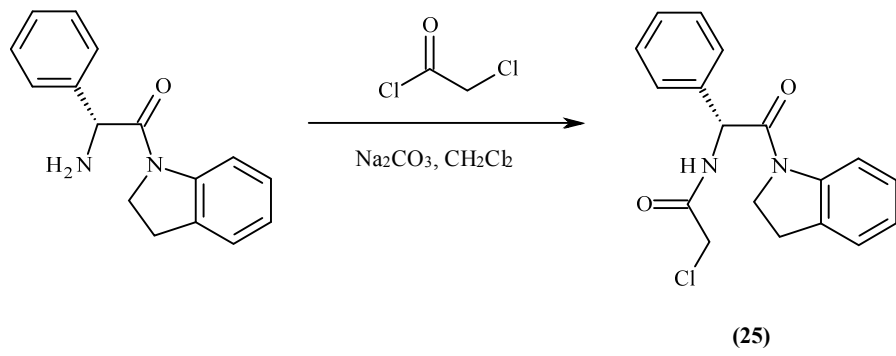
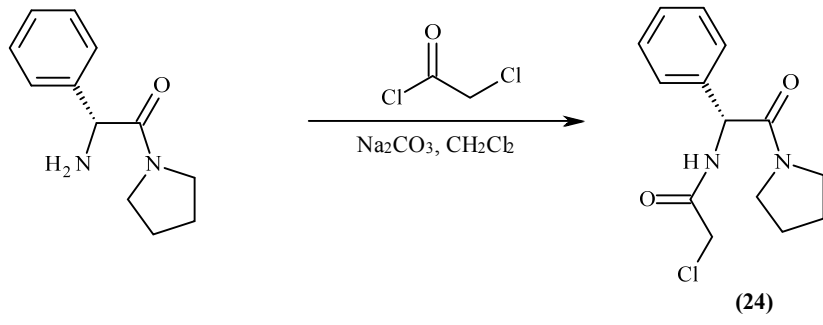
Şekil 4.1. Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması



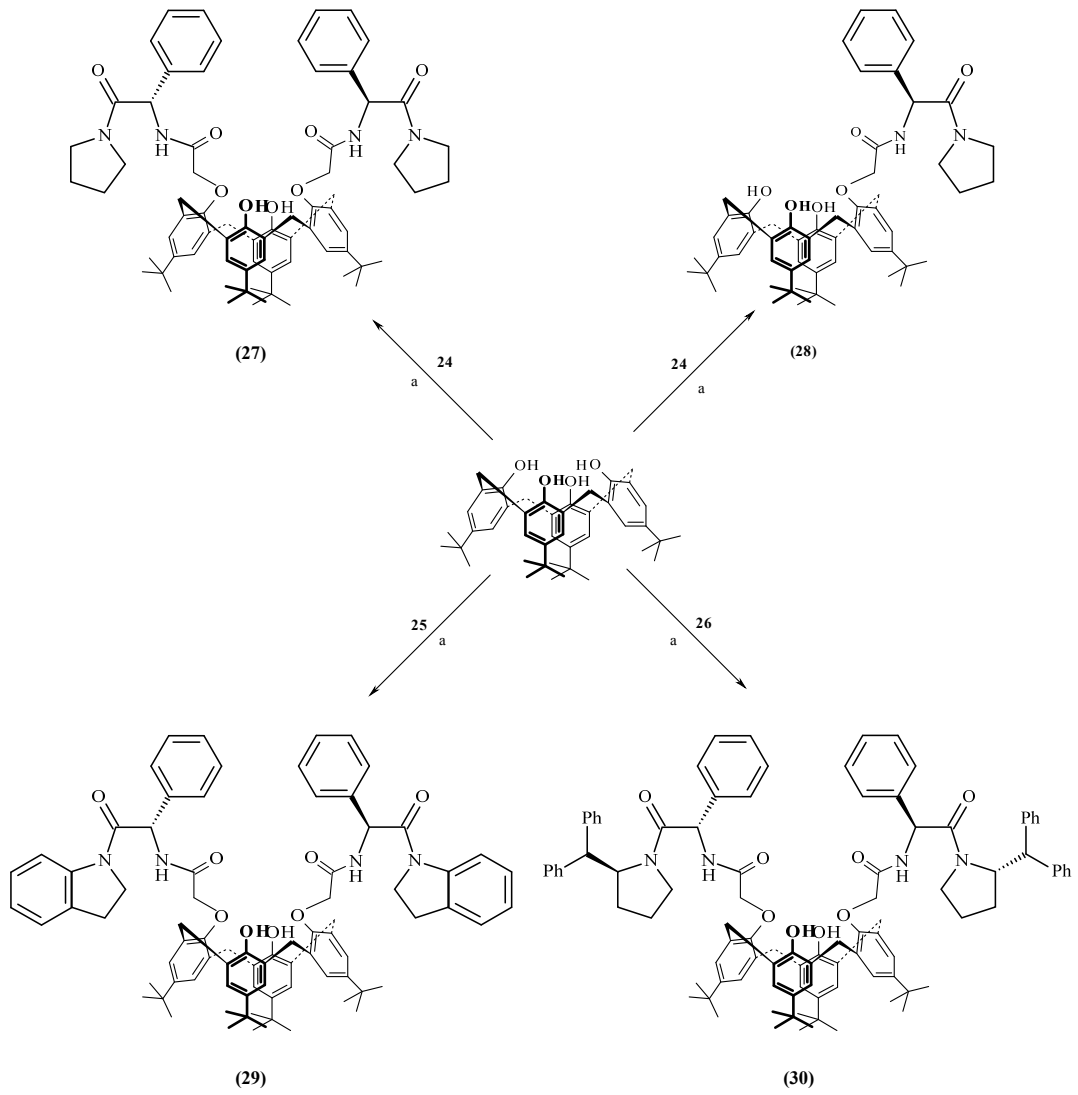
Şekil 4.2. Fenil glisin bazlı bazı amin ve amit türevlerinin sentez şeması



**Şekil 4.3.** Prolin amit türevlerinin sentez şeması



**Şekil 4.4.** Kiral klorasetiklorür türevlerinin sentez şeması



a)  $K_2CO_3$ , Aseton/Toluen, Reflux

**Şekil 4.5.** Kiral p-t-bütilkaliks[4]aren mono ve diamit türevlerinin sentez şeması

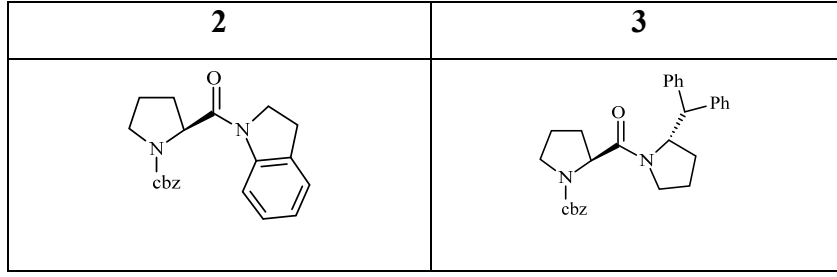
## 4.2. Prolin Bazlı Kiral Reseptörlerin Sentezi

### 4.2.1. N-karbonilbenziloksi-(S)-prolin (1)

100 ml' lik tek boyunlu bir balona (S)-prolin (4.6 g) eklenir. Balon buz banyosuna oturtularak 20 ml 2 M NaOH eklenir ve oluşan süspansiyon 10 dakika karıştırılır. Soğuyan deney ortamına tekrar 20 ml 2 M NaOH ilave edilmesinin ardından benzilkloroformat (7 g) damla damla reaksiyon ortamına ilave edilir. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 2 saat karıştırılır. İTK ile gözlemlenerek başlangıç maddesinin bittiği anlaşılan reaksiyon karışımına 30 ml eter ile ekstraksiyon yapılır. pH 3 oluncaya kadar ortama 6 M HCl çözeltisi ilave edilir. EtOAc (3x30 ml) ile ekstraksiyon yapılarak organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır ve geriye kalan viskoz sıvı EtOAc/Hekzan ortamından kristallendirilir. Verim 89%, E.N. 76-77 °C.

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

50 ml' lik iki boyunlu balonda N-karbonilbenziloksi-(S)-prolin (0.49 g, 2 mmol) kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de (25 mL) çözülür. Reaksiyon karışımı -5 °C' ye soğutulur ve disikloheksilkarbodiimid (DCC, 0.41 g, 2 mmol) küçük parçalar halinde ortama yavaş yavaş ilave edilir. Sekonder amin (2.3 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de (7.5 ml) çözülerek ortama damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırılır ve üzerine hacim 2 katına çıkacak kadar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ilave edilir. Ortamdaki üre süzülerek ayrılır ve çözücü uçurulur. Kalan ürüne EtOAc (10 ml) ilave edilir ve 50 °C' ye ısıtılır, oluşan üre süzülür. Bu işleme ortamda üre kalmayınca kadar devam edilir. Geriye kalan yağmsı kalıntı kolon kromatografisi ile saflaştırılır ve EtOAc'den kristallendirilir.



#### 4.2.2.1. Benzil (S)-(-)-2-(1-indolinkarbonil)-1-prolidinkarboksilat (2)

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:5 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı ürün elde edilir. Verim 99%; E.N. 137-138 °C;  $\alpha_D^{25} = -32.7$  (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.38$  (*n*-hekzan/etil asetat, 1:1). IR (KBr): 2969, 2883, 1687, 1667, 1655, 1478, 1415, 1360, 1337, 1301, 1128, 731 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.83-2.05 (m, 1H), 2.1-2.24 (m, 1H), 2.72-3.05 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.52-3.64 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.8-3.95 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 1H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.96 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 5.08-5.12 (m, 1H), 5.20 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 6.94-7.38 (m, 8H), 8.25 (t, 1H,  $J = 9$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 171.13, 170.77, 155.17, 154.32, 143.24, 143.13, 136.98, 136.43, 131.30, 128.68, 128.49, 128.46, 128.24, 128.14, 128.08, 128.04, 127.84, 127.74, 124.67, 124.15, 124.11, 117.67, 117.57, 67.66, 67.26, 59.20, 58.65, 47.90, 47.74, 47.51, 30.83, 29.84, 28.43, 28.16, 24.58, 24.03; Anal. Hesapl. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (350.42): C, 71.98%; H, 6.33%; N, 7.99%. Bulunan: C, 71.94%; H, 6.30%; N, 8.02%.

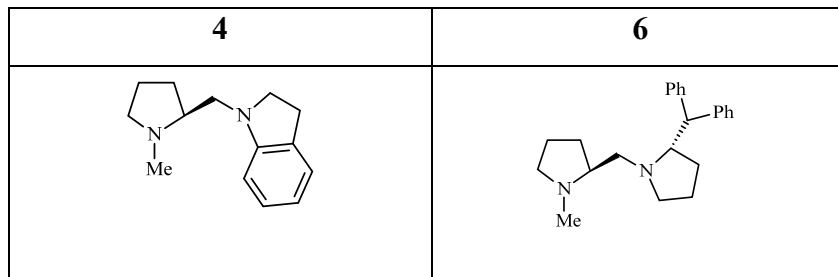
#### 4.2.2.2. (S)-benzil-2-((S)-2-(difenilmetil)prolidin-1-karbonil)prolidin-1-karboksilat (3)

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:5 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı ürün elde edilir. Verim 76%; E.N. 141–142 °C;  $\alpha_D^{25} = -59.0$  (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.57$  (hekzane/etil asetat, 1:1). IR (KBr): 2974, 2882, 1697, 1644, 1496, 1415, 1354, 1118, 733 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.38–1.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 1.64–1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 1.84–2.06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-

prolidin), 3.06–3.44 (m, 2H,  $CH_2$ - prolidin), 3.46–3.78 (m, 2H,  $CH_2$ - prolidin), 4.24–4.45 (m, 2H,  $CH_2$ ), 4.96-5.27 (m, 3H, 3CH), 7.18-7.35 (m, 15H, ArH);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm): 171.40, 171.20, 142.37, 142.33, 129.47, 129.41, 129.21, 129.14, 128.63, 128.58, 128.34, 128.21, 128.08, 128.05, 127.97, 126.90, 126.88, 126.41, 126.34, 67.30, 67.05, 59.96, 58.49, 57.83, 53.93, 53.72, 47.33, 46.73, 46.57, 46.34, 30.59, 29.62, 28.01, 27.77, 24.29, 24.12, 23.85, 23.63; Anal. Hesapl.  $C_{30}H_{32}N_2O_3$  (468.59): C, 76.90 %; H, 6.88 %; N, 5.98 %. Bulunan: C, 76.85%; H, 6.93%; N, 5.92%.

#### 4.2.3. (4) ve (6) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

50 ml' lik iki boyunlu bir balona azot atmosferi altında,  $LiAlH_4$  (0.5 g, 12.9 mmol) eklenir. Balon buz banyosuna oturtularak 10 ml kuru THF eklenir ve oluşan süspansiyon 10 dakika karıştırılır. 15 ml kuru THF' de çözülen **2** veya **3** nolu bileşik (0.5 mmol) buz banyosunda damla damla reaksiyon ortamına ilave edilir. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 6 saat reflux edilir. Reaksiyon balonu buz banyosuna oturtulur ve 2M NaOH çözeltisi damla damla eklenir. Oluşan inorganik tuz süzülür ve THF ile yıkanır. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra kalan katıya 30 ml  $CH_2Cl_2$  eklenerek çözülür ve  $MgSO_4$  üzerinden kurutulur ve tekrar çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Geriye kalan yağimsı kalıntı kolon kromatografisi (MeOH) ile saflaştırılarak renkli sıvı ürün elde edilir.





#### 4.2.3.1. (S)-2-(N-indolinil)prolidin-2-karboksiamid (4)

Kahverengi sıvı ürün. Verim 76%;  $\alpha_D^{25} = -82.0$  (*c* 1.50, EtOH);  $R_f = 0.36$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 1:1). IR (KBr): 3047, 2943, 2773, 1606, 1488, 1249, 1024, 712 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.59-1.88 (m, 3H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.21 (q, 1H *J* = 9.1 Hz), 2.37-2.47 (m, 4H), 2.92-3.01 (m, 3H), 3.09 (t, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 3.22 (dd, 1 H, *J* = 4.5, 13.4 Hz), 3.4 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.47 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz), 6.62 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz), 6.97-7.23 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 153.18, 129.7, 127.5, 124.5, 117.5, 106.7, 64.7, 57.9, 54.7, 54.6, 41.6, 30.6, 28.9, 22.6; Anal. Hesapl. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (216.33): C, 77.73 %; H, 9.32 %; N, 12.95 %. Bulunan: C, 77.70 %; H, 9.31 %; N, 12.99 %.

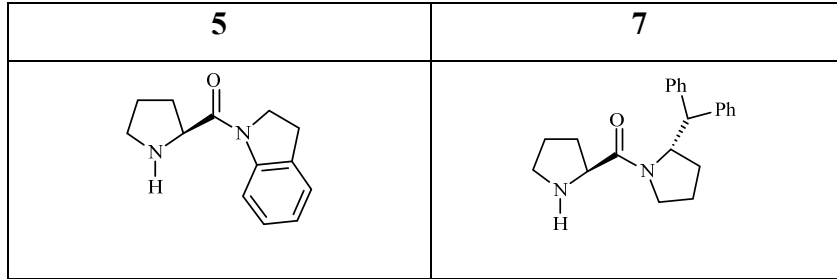
#### 4.2.3.2. (2S,2'S)-2-[(N-difenilmetil)prolidinil]-2-karboksiamid (6)

Kahverengi sıvı ürün. Verim 65%;  $\alpha_D^{25} = -75.0$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.42$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 1:1). IR (KBr): 3372, 1646, 1562, 1470, 1406, 1265, 1054, 782 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.11-1.58 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-prolidin), 1.66-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 1.96-2.14 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-prolidin), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22-2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 2.82-3.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.18-3.24 (m, 2H, 2CH), 3.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.02-7.28 (m, 10H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 144.20, 143.92, 129.35, 129.28, 128.87, 128.68, 128.48 (2C), 128.33, 128.14, 126.29, 126.12, 69.12, 65.05, 61.80, 57.71, 56.86, 55.07, 41.67, 30.15, 29.52, 24.30, 22.92; Anal. Hesapl. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub> (334.50): C, 82.59 %; H, 9.04 %; N, 8.37 %. Bulunan: C, 82.56%; H, 9.09%; N, 8.35%.

#### 4.2.4. (5) ve (7) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

25 ml' lik 2 boyunlu bir balona azot atmosferi altında (2) veya (3) nolu bileşikler (1.14 mmol), sikloheksen (0.56 g, 6.84 mmol), Pd/C (%10) (0.18 g) ve 15 ml EtOH ilave edilerek karışım 4 saat süreyle reflux edilir. Pd/C celite üzerinden süzülerek

ortamdan uzaklaştırılır ve çözücü vakum altında uçurulur. Geriye kalan yağimsı kalıntı kolon kromatografisi (MeOH) ile saflaştırılarak renkli sıvı ürün elde edilir.



#### 4.2.4.1. (S)-1-metil-2-[(indolinil)metil]prolidin (5)

Sıvı ürün. Verim 85%;  $\alpha_D^{25} = -107.3$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.27$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 1:1). IR (KBr): 3296, 2951, 2861, 1649, 1598, 1480, 1461, 1392, 1289, 1263,  $752 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.66-1.75 (m, 3H), 2.09-2.2 (m, 1 H), 2.5 (br, 1H), 2.78-2.89 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 3H), 3.8-3.87 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 6.98 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 8.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 173.01, 143.20, 131.32, 127.83, 124.83, 124.19, 117.37, 60.53, 48.11, 47.57, 30.86, 28.40, 26.82; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (216.28): C, 72.19 %; H, 7.46 %; N, 12.95 %. Bulunan C, 72.15 %; H, 7.49 %; N, 12.93 %.

#### 4.2.4.2. (2S,2'S)-2-(Difenilmetil)-1-[(1-metilprolidin-2-il)metil]prolidin (7)

Kahverengi sıvı ürün. Verim 75%;  $\alpha_D^{25} = -68.0$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.30$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 1:1). IR (KBr): 3285, 1619, 1493, 1389, 1266, 1154, 1031,  $730 \text{ cm}^{-1}$   $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.22-1.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 1.30-1.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 1.52-1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 1.73-1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 2.61-2.67 (br, 1H, NH), 2.90-3.01 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ -prolidin), 3.55-3.62 (m, 1H, CH), 4.32-4.38 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CH), 4.96-5.04 (m, 1H, CH), 6.98-7.18 (m, 10H, ArH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 173.10, 142.23, 141.98, 129.55, 129.34,

129.02, 128.81, 128.66, 128.45, 128.06, 127.16, 126.85, 126.33, 60.18, 59.59, 53.10, 47.62, 46.05, 30.63, 27.69, 26.39, 23.81; Anal. Hesapl. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (334.46): C, 79.01 %; H, 7.84 %; N, 8.38 %. Bulunan: C, 79.03%; H, 7.82%; N, 8.43%.

### 4.3. Fenil Glisin Bazlı Bazı Amin ve Amit Türevlerinin Sentezi

#### 4.3.1. N-(Benziloksikarbonil)-R-fenilglisin (8)

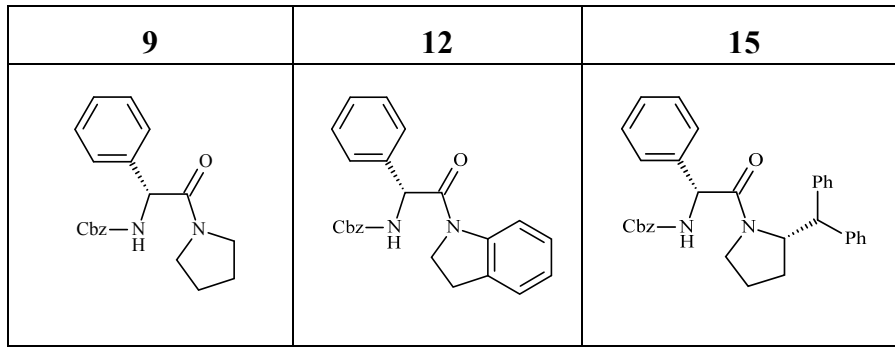
100 ml' lik tek boyunlu bir balona R-fenil glisin (5 g, 33.1 mmol) eklenir. Balon buz banyosuna oturtularak 17 ml 2 M NaOH eklenir ve oluşan süspansiyon 10 dakika karıştırılır. Soğuyan deney ortamına tekrar 17 ml 2 M NaOH ilave edilmesinin ardından benzilkloroformat (7.25 g, 41.2 mmol) damla damla reaksiyon ortamına ilave edilir. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 4 saat karıştırılır. 40 ml eter ile ekstraksiyon yapılır. pH 3 oluncaya kadar ortama 6 M HCl çözeltisi ilave edilir. EtOAc (3x30 ml) ile ekstraksiyon yapılarak organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulur. Çözücü uzaklaştırılır ve geriye kalan viskoz sıvı Eter/Hekzan ile kristallendirilir.

Beyaz katı. Verim %80,  $\alpha_D^{25} = 108.5$  (c, 1.0, MeOH); E.N. 125-128 °C; IR (KBr): 3500, 3430, 3270, 3065, 3035, 1720, 1665 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm):  $\delta$  6 4.88 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>) 5.24 (brd, 1H, *J* = 7 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH), 6.05 (brd, 1H, NH), 6.80-7.40 (m, 10H, ArH), 10.65 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H). Anal. Hesapl. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (285.30): C, 67.36 %; H, 5.30 %; N, 4.91 %. Bulunan: C, 67.34 %; H, 5.33 %; N, 4.90 %.

#### 4.3.2. (9), (12) ve (15) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

N-(Benziloksikarbonil)-R-fenilglisin (0.5 g, 1.75 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de (7.5 ml) çözülür. Reaksiyon karışımı -5 °C' ye soğutulur ve disikloheksilkarbodiimid (DCC,

0.362 g, 1.75 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de (7.5 ml) çözülerek ortama ilave edilir. Prolidin, indolin veya (2S)-2-(Difenilmetil)prolidin (2.23 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de (7.5 ml) çözülerek ortama damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. Üzerine hacim 2 katına çıkacak kadar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ilave edilir. Ortamdaki üre süzülerek ayrılır ve çözücü uçurulur. Kalan ürüne EtOAc (20 ml) ilave edilir ve 50 °C' ye ısıtılır, oluşan üre süzülür. Bu işleme ortamda üre kalmayınca kadar devam edilir. Geriye kalan yağimsı kalıntı kolon kromatografisi (EtOAc-Hekzan) ile saflaştırılır.



#### 4.3.2.1. (R)-1-[N-(Benziloksikarbonil)-2 -fenilglisil]prolidin (9)

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:7 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır. Verim: %80;  $\alpha_D^{25} = -110.6$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3410, 3300, 3040, 2980, 1700, 1630 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.63-1.95 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 2.95 -3.07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.35 -3.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.47 -3.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 4.96-5.12 (AB, *J* = 12.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>ph), 5.4 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, NHCHph), 6.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, NH), 7.22- 7.46 (m, 10H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 168.17, 155.72, 137.63, 136.65, 129.18, 128.68, 128.55, 128.26, 128.24, 128.22, 66.99, 57.27, 46.52, 46.35, 26.12, 24.19, Anal. Hesapl. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (338.40): C, 70.99 %; H, 6.55 %; N, 8.28 %. Bulunan: C, 70.95 %; H, 6.50 %; N, 8.32 %.

#### 4.3.2.2. (R)-1-[N-(Benziloksikarbonil)-2-fenilglisil]indolin (12)

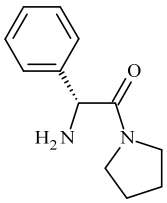
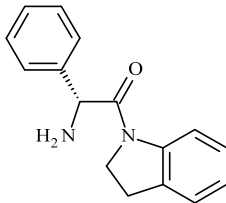
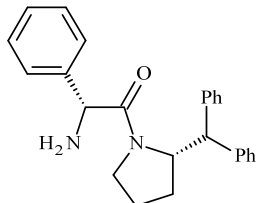
Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:20 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır. Sıvı ürün. Verim: %85;  $\alpha_D^{25} = -143.8$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3395, 3318, 3033, 2955, 1714, 1651 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 2.92-3.04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.09-3.20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.65-3.74 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 4.09-4.20 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 5.02-5.18 (AB, *J* = 12.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>ph), 5.59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NHCHph), 6.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 7.02- 7.52 (m, 14H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 167.92, 155.81, 142.83, 136.97, 136.60, 131.48, 129.43, 128.89, 128.73, 128.38, 128.33, 128.24, 127.84, 124.90, 124.69, 117.55, 67.15, 60.65, 58.00, 47.67, 28.24, 21.32, 14.47; Anal. Hesapl. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (386.45): C, 74.59 %; H, 5.74 %; N, 7.25 %. Bulunan: C, 74.63 %; H, 5.80 %; N, 7.20 %.

#### 4.3.2.3. (R)-1-[N-(Benziloksikarbonil)-2-fenilglisil]-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin (15)

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:20 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır. Sıvı ürün. Verim: %80;  $\alpha_D^{25} = -159.4$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3300, 3029, 2934, 1713, 1639 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 0.96-1.09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 1.39-1.5 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 1.88-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.02 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.17-3.24 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 4.73 (d, *J* = 5.4, 1H, CH), 4.99 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH), 5.04-5.21 (AB, *J* = 12.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>ph), 5.39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, NHCHph), 6.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 7.14- 7.44 (m, 20H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 168.27, 155.71, 142.21, 141.68, 137.26, 136.71, 129.98, 129.25, 129.02, 128.74, 128.64, 128.57, 128.32, 128.25, 126.99, 126.48, 67.04, 60.91, 57.60, 51.63, 46.50, 27.52, 23.50 ; Anal. Hesapl. C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (504.62): C, 78.55 %; H, 6.39 %; N, 5.55 %. Bulunan: C, 78.60 %; H, 6.45 %; N, 5.50 %.

### 4.3.3. (10), (13) ve (16) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

250 ml'lik 2 boyunlu bir balona azot atmosferi altında **9**, **12** veya **15** nolu bileşik (8.87 mmol), siklohekzen (4.36 g, 53.22 mmol), Pd/C (%10) (1.4 g) ve 110 ml EtOH ilave edilerek karışım 2 saat süreyle reflux edilir. Pd/C celite üzerinden süzülerek ortamdan uzaklaştırılır ve çözücü vakum altında uçurulur. Geriye kalan yağimsı kalıntı kolon kromatografisi (MeOH) ile saflaştırılır.

<b>10</b>	<b>13</b>	<b>16</b>
		

#### 4.3.3.1. (R)-1-(2-fenilglisil) prolidin (10)

Sıvı ürün. Verim: %80;  $\alpha_D^{25} = -25.6$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr)  $1640 \text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.66-1.88 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - prolidin), 2.92 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.94-3.01 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ - prolidin), 3.34-3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ - prolidin), 3.46-3.56 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ - prolidin), 4.55 (s, 1H,  $-\text{CH}$ ), 7.22-7.34 (m, 5H,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 171.269, 141.03, 129.24, 128.09, 127.57, 58.25, 46.47, 46.08, 26.17, 24.15; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (204.27): C, 70.56 %; H, 7.89 %; N, 13.71 %. Bulunan: C, 70.50 %; H, 7.95 %; N, 13.70 %.

#### 4.3.3.2. (R)-1-(2-fenilglisil)indolin (13)

Beyaz kristal. Verim: %85; E.N. 145–146 °C;  $\alpha_D^{25} = -20.7$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3362, 3300, 3025, 2931, 1653, 1595 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 2.91 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.97-3.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 3.53-3.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 3.96-4.09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 4.74 (s, 1H, -CH), 6.93-7.43 (m, 8H, ArH), 8.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 171.19, 143.18, 140.14, 131.40, 129.51, 128.45, 127.77, 127.75, 124.82, 124.32, 117.40, 59.21, 47.43, 28.22; Anal. Hesapl. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (252.31): C, 76.16 %; H, 6.39 %; N, 11.10 %. Bulunan: C, 76.10%; H, 6.45%; N, 11.05%.

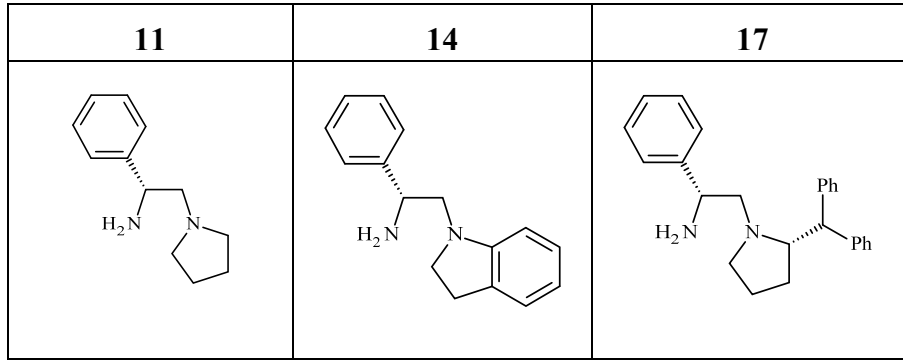
#### 4.3.3.3. (R)-1-(2-fenilglisil)-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin (16)

Sıvı ürün. Verim: %65;  $\alpha_D^{25} = -159.6$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3027, 2976, 2881, 1714, 1637 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.09-1.19 (m, 1H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 1.44-1.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 1.91-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 2.05 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.00-3.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 4.53 (s, 1H, -CH), 4.75 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, -CH), 5.08 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H, -CH), 7.19-7.38 (m, 15H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 171.78, 142.58, 142.38, 140.9, 130.33, 129.94, 129.33, 129.32, 129.29, 129.23, 129.07, 128.53, 128.49, 128.27, 128.20, 127.63, 127.52, 126.91, 126.43, 60.77, 60.61, 60.27, 58.89, 52.10, 51.99, 46.26, 46.16, 27.56, 27.37, 23.57; Anal. Hesapl. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (370.49): C, 81.05 %; H, 7.07 %; N, 7.56 %. Bulunan: C, 81.00 %; H, 7.12 %; N, 7.50 %.

#### 4.3.4. (11), (14) ve (17) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

25 ml' lik iki boyunlu bir balona azot atmosferi altında, LiAlH<sub>4</sub> (0.8 g, 20.63 mmol) eklenir. Balon buz banyosuna oturtularak 7.5 ml kuru THF eklenir ve oluşan

süspansiyon 10 dakika karıştırılır. 7.5 ml kuru THF’ de çözülen **10**, **13** veya **16** nolu bileşik (0.98 mmol) buz banyosunda damla damla reaksiyon ortamına ilave edilir. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 8 saat refluks edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra reaksiyon balonu buz banyosuna oturtulur ve 2M NaOH çözeltisi damla damla eklenir. Oluşan inorganik tuz süzülür ve THF ile yıkanır. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra kalan katıya 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklenerek çözülür ve MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutulur ve tekrar çözücü vakum altında uzaklaştırılır. Geriye kalan yağimsı kalıntı kolon kromatografisi (MeOH) ile saflaştırılarak renkli sıvı ürün elde edilir.



#### 4.3.4.1. (R)-1-fenil-2-(1-prolidinil)etanamin (11)

Sıvı ürün. Verim: %45;  $\alpha_D^{25} = -36.2$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3374, 3297, 3027, 2961, 2789 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.68-1.73 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>- prolidin), 1.82 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.29-2.33 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.38-2.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 2.55-2.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 2.66-2.73 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.01 (dd, *J* = 3.6 Hz, 1H, CH), 7.14-7.33 (m, 5H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 143.70, 127.33, 126.03, 125.61, 64.04, 53.64, 53.27, 22.61; Anal. Hesapl. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (190.29): C, 75.74 %; H, 9.53 %; N, 14.73 %. Bulunan: C, 75.71 %; H, 9.55 %; N, 14.74 %.



#### 4.3.4.2. (R)-1-fenil-2-(1-indolinil)etanamin (14)

Sıvı ürün, Verim: %50;  $\alpha_D^{25} = +81.0$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3345, 3284, 3027, 2926, 2847 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm):  $\delta$  2.16 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.93-3.04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.07-3.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 3.23-3.36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.46-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 4.28 (dd, 1H,  $J_1 = 4.3$  Hz,  $J_2 = 4.3$  Hz, CH), 6.56 (d, 1H,  $J = 7.7$ , ArH), 6.63-6.72 (m, 1H, ArH), 7.03-7.12 (m, 2H, ArH), 7.24-7.48 (m, 5H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 151.66, 128.68, 127.64, 126.66, 126.34, 125.72, 123.45, 116.92, 31.68, 53.68, 28.33, 27.73; Anal. Hesapl. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (238.33): C, 80.63 %; H, 7.62 %; N, 11.75 %. Bulunan: C, 80.60 %; H, 7.63 %; N, 11.77 %.

#### 4.3.4.3. (R)-1-fenil-2-(1-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin)etanamin (17)

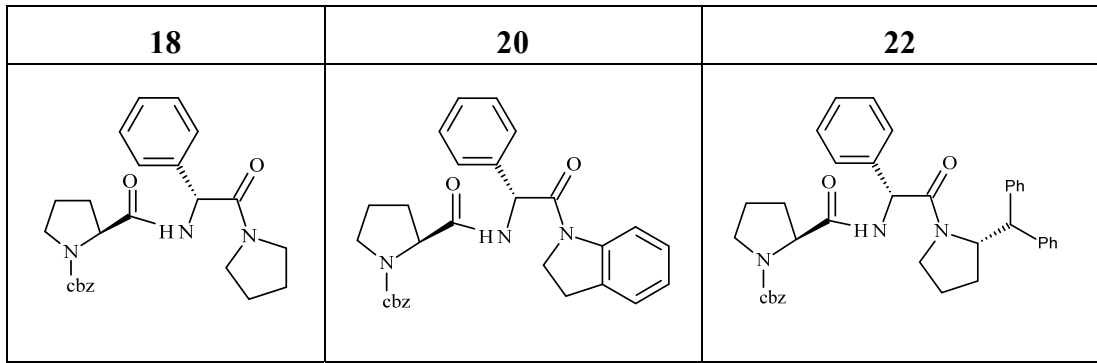
Sıvı ürün. Verim: %51;  $\alpha_D^{25} = -38.3$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) 3374, 3300, 3059, 3025, 2961, 2792 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.55-1.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- prolidin + NH<sub>2</sub>), 1.76-1.96 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.18-2.52 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>- prolidin), 3.21-3.25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.42-3.47 (m, 1H, CH), 3.79 (dd, 1H,  $J_1 = 3.9$  Hz,  $J_2 = 3.9$  Hz, CH), 3.99 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, CH), 7.07-7.37 (m, 15H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 144.33, 144.03, 143.80, 129.08, 129.05, 129.00, 128.63, 128.60, 128.56, 128.54, 128.51, 128.45, 128.42, 128.38, 126.83, 30.15, 24.22; Anal. Hesapl. C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub> (356.51): C, 84.23 %; H, 7.92 %; N, 7.85 %. Bulunan: C, 84.20 %; H, 7.97 %; N, 7.83 %.

### 4.4. Prolin amit türevlerinin sentezi

#### 4.4.1. (18), (20) ve (22) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

50 ml' lik iki boyunlu balonda N-karbonilbenziloksi-(S)-prolin (0.49 g, 2 mmol) kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de (25 mL) çözülür. Reaksiyon karışımı -5 °C' ye soğutulur ve

disikloheksilkarbodiimid (DCC, 0.41 g, 2 mmol) küçük parçalar halinde ortama yavaş yavaş ilave edilir. Primer amin (2.3 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'de (7.5 ml) çözülerek ortama damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır ve üzerine hacim 2 katına çıkacak kadar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ilave edilir. Ortamdaki üre süzülerek ayrılır ve çözücü uçurulur. Kalan ürüne EtOAc (10 ml) ilave edilir ve 50 °C' ye ısıtılır, oluşan üre süzülür. Bu işleme ortamda üre kalmayınca kadar devam edilir. Geriye kalan yağimsı kalıntı kolon kromatografisi ile saflaştırılır ve EtOAc'den kristallendirilir.



#### 4.4.1.1. Benzil (S)-(-)-2-(1-(R)-1-(2-fenilglisil) prolidin)-1-prolidinkarboksilat (18)

Açık sarı viskoz sıvı ürün. Verim 75 %;  $\alpha_D^{25} = -133.7$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3306, 2979, 2879, 1701, 1638, 1497, 1439, 1413, 1355, 1265, 1116, 697, 701 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.64-2.14 (m, 10H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.00 (bs, 1H, NH), 3.33-3.67 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 4.18-4.39 (m, 1H, NCHCO), 4.74-5.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>ph), 5.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NHCHph), 7.03-7.54 (m, 10H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 171.49, 167.89, 137.21, 129.11, 129.09, 128.91, 128.77, 128.56, 128.46, 128.45, 128.42, 128.39, 128.36, 128.32, 128.18, 128.16, 127.99, 127.95, 127.94, 127.92, 127.89, 67.34, 55.39, 46.56, 46.33, 46.24, 26.09, 24.18; Anal. Hesapl. C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (435.52): C, 68.95 %; H, 6.71 %; N, 9.65 %. Bulunan: C, 68.92 %; H, 6.69 %; N, 9.68 %.

#### 4.4.1.2. Benzil (S)-(-)-2-((R)-1-(2-fenilglisil)indolin)-1-prolidinkarboksilat (20)

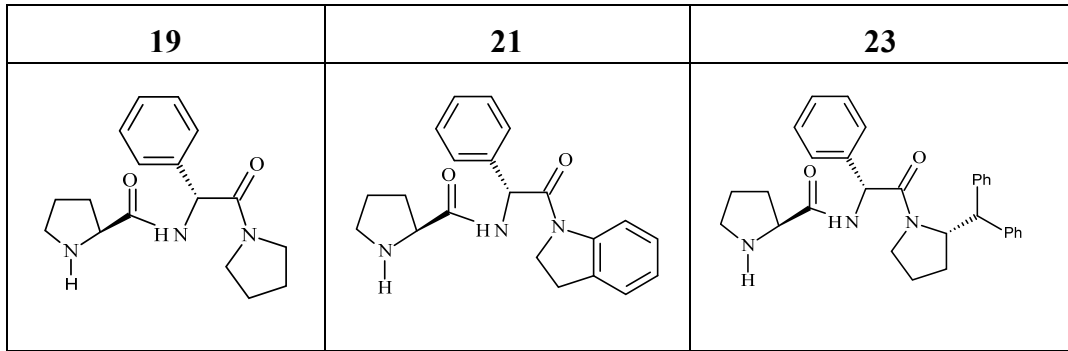
Beyaz katı. Verim 90 %; E.N. 118–119 °C;  $\alpha_D^{25} = -189.7$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3054, 2982, 1701, 1654, 1599, 1481, 1413, 1355, 1264, 1115, 702, 698 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.60-2.20 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 2.89-3.05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.10-3.22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.33-3.77 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 4.15 (bs, 1H, NH), 4.23-4.46 (m, 1H, NCHCO), 4.76-5.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>ph), 5.75 (bs, 1H, NHCHph), 7.00-7.44 (m, 13H, ArH), 8.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 171.66, 167.57, 142.79, 136.61, 131.47, 129.34, 128.72, 128.63, 128.48, 128.40, 128.34, 128.31, 128.24, 128.20, 128.17, 128.06, 128.04, 128.02, 128.00, 127.78, 124.88, 124.69, 124.66, 124.63, 124.60, 117.51, 67.44, 61.15, 47.65, 34.18, 31.25, 28.23, 25.87, 25.20; Anal. Hesapl. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (483.56): C, 72.03 %; H, 6.04 %; N, 8.69 %. Bulunan: C, 72.05 %; H, 6.09 %; N, 8.65 %.

#### 4.4.1.3. Benzil-(S)-(-)-2-((R)-1-(2-fenilglisil)-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin)-1-prolidinkarboksilat (22)

Viskoz sıvı ürün. Verim 80 %;  $\alpha_D^{25} = -207.3$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3306, 3029, 2977, 2882, 1702, 1629, 1495, 1415, 1355, 1265, 731, 703 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 1.56-2.18 (m, 10H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.03 (bs, 1H, NH), 3.15-3.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-prolidin), 3.36-3.75 (m, 1H, NCHCO), 4.20-4.32 (m, 1H, phCHph), 4.53-4.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>ph), 4.94-5.19 (m, 1H, CHCHN), 5.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NHCHph), 7.04-7.47 (m, 20H, ArH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 142.20, 142.17, 141.68, 136.85, 136.82, 129.88, 129.15, 129.06, 128.62, 128.55, 128.26, 128.23, 128.21, 126.96, 126.38, 67.37, 61.17, 60.86, 60.71, 46.36, 46.30, 34.18, 27.62, 25.85, 23.49, 23.44; Anal. Hesapl. C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (601.74): C, 75.85 %; H, 6.53 %; N, 6.98 %. Bulunan: C, 75.82 %; H, 6.50 %; N, 6.94 %.

#### 4.4.2. (19), (21) ve (23) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

25 ml' lik 2 boyunlu bir balona azot atmosferi altında (18), (20) veya (22) nolu bileşikler (1.14 mmol), siklohekzen (0.56 g, 6.84 mmol), Pd/C (%10) (0.18 g) ve 15 ml EtOH ilave edilerek karışım 4 saat süreyle refluks edilir. Pd/C celite üzerinden süzülerek ortamdaki uzaklaştırılır ve çözücü vakum altında uçurulur. Geriye kalan yağimsı kalıntı kolon kromatografisi (MeOH) ile saflaştırılarak ürün elde edilir.



##### 4.4.2.1. (S)-1-metil-2-(((R)-1-(2-fenilglisil)prolidinil)metil]prolidin (19)

Kahverengi sıvı ürün. Verim 65 %;  $\alpha_D^{25} = -177.0$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3332, 2971, 2876, 1638, 1504, 1440, 1341, 725, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.54-1.92 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 1.93-2.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 2.86-2.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 3.27 (bs, 2H, NH), 3.28-3.41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 3.43-3.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 3.65 (q,  $J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCO}$ ), 5.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{phCHNH}$ ), 7.19-7.39 (m, 4H,  $\text{ArH}$ ), 8.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 174.33, 168.30, 137.59, 129.14, 129.11, 129.09, 128.34, 128.32, 128.29, 128.25, 128.23, 55.19, 47.31, 46.37, 46.34, 26.26, 26.10, 24.19; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  (301.38): C, 67.75 %; H, 7.69 %; N, 13.94 %. Bulunan: C, 67.72 %; H, 7.64 %; N, 13.99 %.

#### 4.4.2.2. (S)-1-metil-2-(((R)-1-(2-fenilglisil)indolinil)metil]prolidin (21)

Kahverengi sıvı ürün. Verim 50 %;  $\alpha_D^{25} = -164.4$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3362, 2973, 1648, 1599, 1452, 1412, 1341, 1258, 752, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm): 1.69-2.04 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 2.84-2.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 2.99-3.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 3.61-3.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 4.09-4.19 (m, 1H,  $\text{NHCHCO}$ ), 4.45 (bs, 2H, NH), 5.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{phCHNH}$ ), 6.85-7.46 (m, 8H,  $\text{ArH}$ ), 8.09-8.28 (m, 1H,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C NMR (100 MHz, CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm): 174.19, 168.39, 142.95, 131.46, 131.37, 129.34, 129.30, 129.26, 129.23, 129.18, 128.54, 128.52, 128.46, 128.43, 128.40, 128.37, 128.35, 128.32, 128.25, 127.72, 124.75, 124.41, 117.54, 47.72, 47.62, 28.25; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  (349.43): C, 72.18 %; H, 6.63 %; N, 12.03 %. Bulunan: C, 72.13 %; H, 6.60 %; N, 12.05 %.

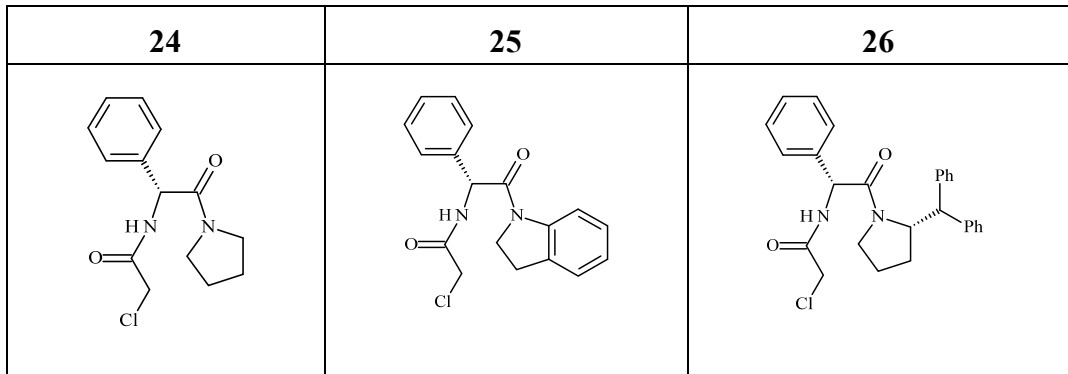
#### 4.4.2.3.(S)-1-metil-2-(((R)-1-(2-fenilglisil)-(2S)-2(Difenilmetil)prolidinil)metil]prolidin (23)

$\text{CHCl}_3$ /Metanol karışımından kristallendirilir. Beyaz kristal. Verim 70 %; E.N. 149–150  $^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D^{25} = -202.2$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3335, 3055, 3028, 2971, 2876, 1638, 1494, 1421, 1266, 1188, 731, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm): 1.00-1.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 1.33-1.42 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 1.58-2.08 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 2.86-2.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 2.94-3.03 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 3.12-3.19 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 3.60 (q,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCO}$ ), 4.57 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{phCHph}$ ), 4.95 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NCHCH}$ ), 5.20 (s, 2H, NH), 5.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{phCHNH}$ ), 7.02-7.37 (m, 14H,  $\text{ArH}$ ), 8.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C NMR (100 MHz, CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm): 174.58, 168.32, 142.21, 141.79, 137.45, 129.89, 129.16, 129.13, 129.10, 129.08, 128.56, 128.53, 128.38, 128.35, 128.31, 128.26, 128.17, 60.70, 55.48, 51.95, 47.44, 46.37, 26.36, 23.49; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$  (467.61): C, 77.06 %; H, 7.11 %; N, 8.99 %. Bulunan: C, 77.03 %; H, 7.08 %; N, 9.03 %.

#### 4.5. Kiral klorasetilklorür türevlerinin sentez şeması

##### 4.5.1. (24), (25) ve (26) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

100 ml' lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında, kuru Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.71 mmol) alınır ve üzerine 40 ml kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>' da çözülmüş olan primer amin türevi (4.25 mmol) damla damla ilave edilir. Bu karışım oda sıcaklığında bir saat karıştırıldıktan sonra ortama klorasetilklorür (4.46 mmol) tek seferde ilave edilir. 3 saat sonra reaksiyon ITK ile izlenerek bittiği gözlemlenir. Reaksiyon karışımı celite üzerinden süzülür, çözücüsü evaporasyon ile uçurularak ham ürün elde edilir ve saflaştırma işlemleri uygulanmadan bir sonraki basamakta hemen kullanılır. Verim %80 - %85.

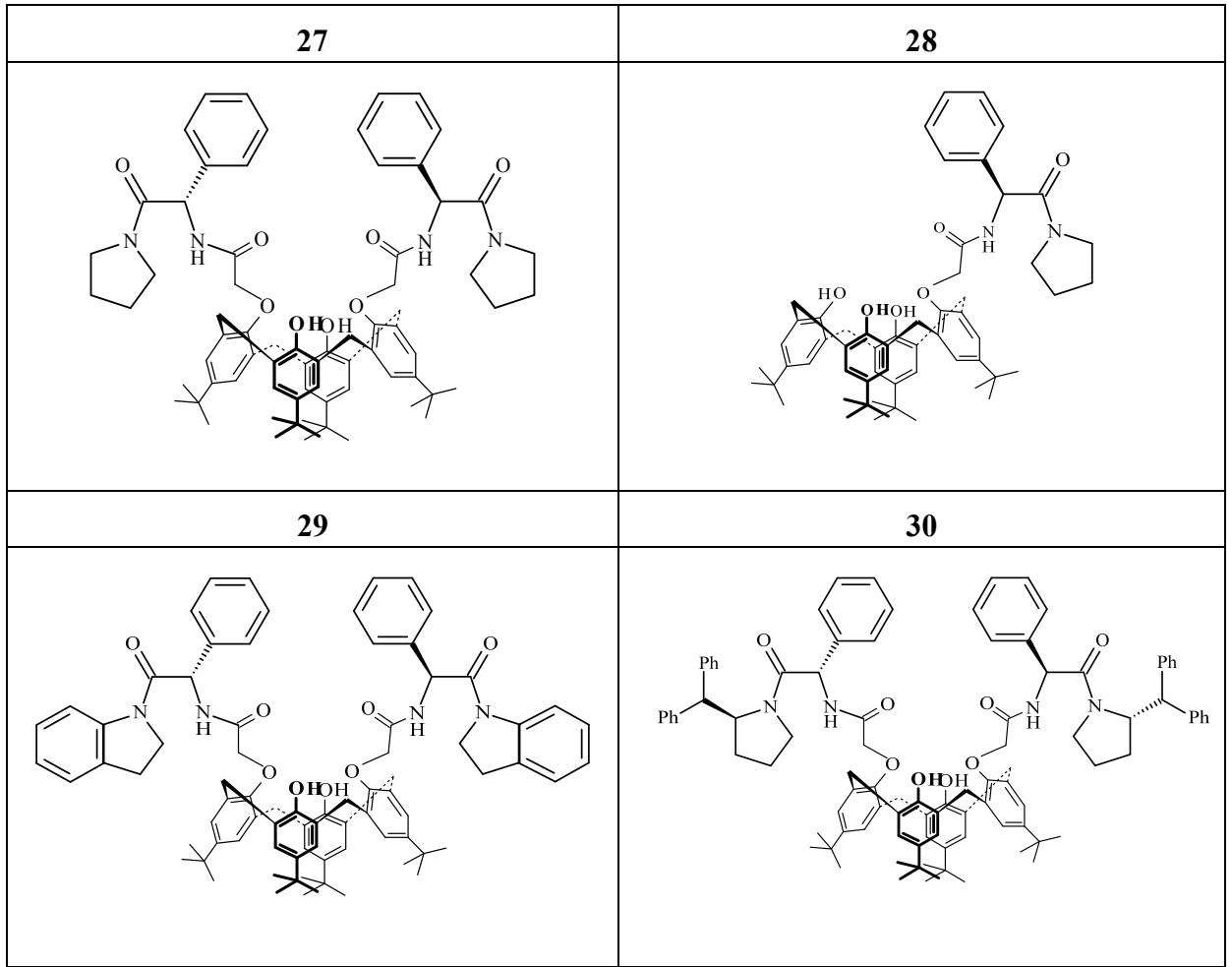


#### 4.6. Kiral p-t-bütikaliks[4]aren mono ve diamit türevlerinin sentezi

##### 4.6.1. (27), (28), (29) ve (30) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

250 ml' lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında, kuru K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5g, 3,33 mmol) ve kuru toluen (30 ml) alınarak üzerine p-t-bütikaliks[4]aren (0.86g, 1.33 mmol) eklenir ve oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılır. Daha sonra KI (0.7g, 4.00 mmol) ortama ilave edilir. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra 60 ml asetonda çözülmüş olan klorasetilklorür türevi (**24**, **25** veya **26** nolu bileşikler) (3.33 mmol)

ortama damla damla ilave edilerek reaksiyon karışımı refluks edilir. Yaklaşık 48 saat sonra, İTK ile gözlemlenerek başlangıç maddesinin bittiği anlaşılan reaksiyon oda şartlarına getirildikten sonra çözücüsü vakum altında tamamen uzaklaştırılır ve kalan katı kısma 120 ml CHCl<sub>3</sub> ilave eldir. 4 defa doygun tuzlu su çözeltisi ile ekstraksiyon işleminden sonra organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutulur ve çözücüsü evaporasyon ile uzaklaştırılır. Kalan katı CHCl<sub>3</sub>/Metanol karışımından kristallendirilir.



#### 4.6.1.1. (27) nolu bileşik

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:10 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı ürün elde edilir. Verim 70 %; E.N. 178–179 °C;  $\alpha_D^{25} = -63.0$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3313, 2963, 1649, 1525, 1483, 1264, 700 cm<sup>-1</sup>;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 0.96 (s, 18H, t-Bu), 1.26 (s, 18H, t-Bu), 1.55-2.01 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 3.10-3.16 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ -prolidin), 3.19 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.32-3.38 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ -prolidin), 3.37 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.54-3.63 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ -prolidin), 3.59 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.70-3.78 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ -prolidin), 4.19-4.34 (AB,  $J = 15.1$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ ), 4.45 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 5.52 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{NHCHph}$ ), 6.73 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 6.93 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.04 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.21-7.38 (m, 10H,  $\text{ArH}$ ), 7.39 (bs, 2H,  $\text{OH}$ ), 9.38 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{NH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 168.83 168.14 149.92 149.64, 147.86, 142.26, 132.97, 132.16, 129.27, 129.09, 127.68, 126.44, 125.04, 34.21, 34.05, 31.91, 31.17, 26.32, 24.28; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{72}\text{H}_{88}\text{N}_4\text{O}_8$  (1137.51): C, 76.02 %; H, 7.80 %; N, 4.93 %. Bulunan: C, 76.05 %; H, 7.82 %; N, 4.93 %.

#### 4.6.1.2. (28) nolu bileşik

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:10 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı ürün elde edilir. Verim 20 %; E.N. 168–169 °C;  $\alpha_{\text{D}}^{25} = -45.9$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr): 3289, 3050, 2956, 1646, 1483, 1263, 599  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.08 (s, 9H, t-Bu), 1.12 (s, 9H, t-Bu), 1.130 (s, 9H, t-Bu), 1.135 (s, 9H, t-Bu), 1.50-1.92 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -prolidin), 3.02-3.10 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ -prolidin), 3.28 (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.35 (d,  $J = 14.9$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 3.41-3.46 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ -prolidin), 3.55-3.63 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ -prolidin), 3.96 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.01 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.04 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.36 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.51-4.59 (AB,  $J = 14.7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ ), 5.78 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{NHCHph}$ ), 6.85-7.01 (m, 8H,  $\text{ArH}$ ), 7.23-7.34 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 7.49-7.54 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 8.88 (bs, 1H,  $\text{OH}$ ), 8.97 (s, 1H,  $\text{OH}$ ), 9.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 9.54 (bs, 1H,  $\text{OH}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 168.78 168.04 149.96 149.56, 147.67, 142.26, 132.82, 132.13, 129.03, 127.45, 126.32, 125.14, 34.13, 34.01, 31.85, 31.21, 26.28, 24.13; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{58}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6$  (893.21): C, 77.99 %; H, 8.12 %; N, 3.14 %. Bulunan: C, 77.95 %; H, 8.14 %; N, 3.17 %.



#### 4.6.1.3. (29) nolu bileşik

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:5 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı ürün elde edilir. Verim 65 %; E.N. 198–199 °C;  $\alpha_D^{25} = -125,3$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3311, 2963, 1664, 1599, 1481, 1264, 700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 0.98 (s, 18H, t-Bu), 1.31 (s, 18H, t-Bu), 2.77-2.98 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 3.11 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.48 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.64-3.91 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>- prolidin), 3.77 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.26 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CO), 4.46 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.73 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CO), 5.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>ph</sub>), 6.72-7.35 (m, 22H, ArH), 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, ArH), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 9.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 168.45, 167.44, 150.32, 149.88, 147.86, 143.21, 142.30, 132.38, 131.08, 129.09, 128.98, 128.43, 127.27, 126.12, 126.10, 125.50, 125.39, 124.50, 124.04, 117.42, 34.19, 34.09, 31.94, 31.17; Anal. Hesapl. C<sub>80</sub>H<sub>88</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (1233.60): C, 77.89 %; H, 7.19 %; N, 4.54 %. Bulunan: C, 77.85 %; H, 7.22 %; N, 4.56 %.

#### 4.6.1.4. (30) nolu bileşik

Bu ürün kolon kromatografisinde EtOAc/ Hekzan 1:7 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı ürün elde edilir. Verim 72 %; E.N. 175–176 °C;  $\alpha_D^{25} = -147,0$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr): 3310, 2960, 1646, 1482, 1421, 1190, 731, 703 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 0.95 (s, 18H, t-Bu), 1.07 (s, 18H, t-Bu), 1.14-1.22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 1.78-1.95 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- prolidin), 2.67 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>- prolidin), 2.89-3.01 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>- prolidin), 3.03 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.32 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.52 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.08 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CO), 4.44 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.60 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CO), 4.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, phCH<sub>ph</sub>), 4.88-4.95 (m, 2H, NCH- prolidin), 5.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, NHCH<sub>ph</sub>), 6.63-7.03 (m, 12H, ArH), 7.34 (s, 2H, OH), 7.06-7.32 (m, 26H, ArH), 9.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 169.60, 168.10, 150.64, 149.87, 147.85, 142.54, 142.22, 142.02,

135.20, 133.04, 132.16, 130.75, 130.14, 129.15, 129.10, 128.07, 127.70, 126.31, 126.10, 125.58, 77.70, 34.27, 33.94, 31.83, 31.78, 31.24, 23.60; Anal. Hesapl.  $C_{98}H_{108}N_4O_8$  (1469.95): C, 80.08 %; H, 7.41 %; N, 3.81 %. Bulunan: C, 80.02 %; H, 7.38 %; N, 3.78 %.

## 5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

### 5.1. Çalışmanın Önemi

Kiral bileşikler genel olarak dört farklı strateji ile elde edilebilirler. Kiral ayrılma (optical resolution) ve kiral katalizör (chiral catalyst) kullanımı bunlar arasında önemli yer tutmaktadır. Kiral ayrılma; 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 stereoizomeri elde etmeye yönelik bir stratejidir.

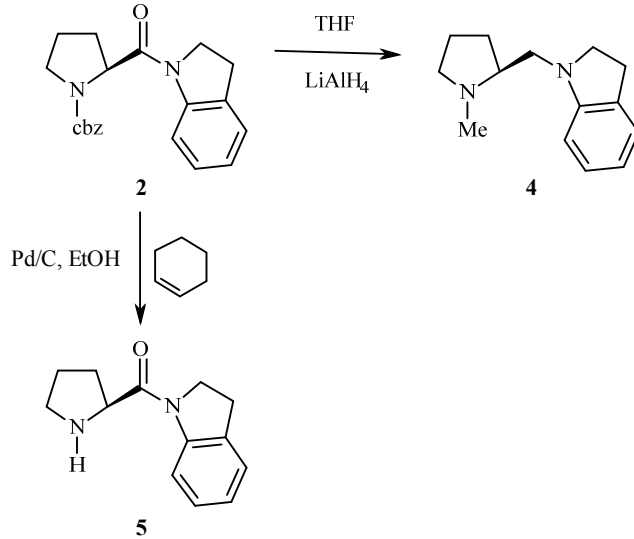
Enzim mimik katalizörü, molekül ve iyon taşıma, sensor ve membran tekniklerinde kullanılması ile sıvı kristal sistemi olarak kaliksarenler geçmişten bu yana çok geniş kullanım alanlarına sahiptir. Son yıllarda ise host-guest kimyasında en önemli ve en ilgi çekici alanlarından biri de kiral tanınmadır. Çünkü kaliksarenlerin kolaylıkla kiral türevlerinin elde edilebilmesi ve boşluklu yapıda olmasından dolayı enantiyoseçicilik ve ayırma için temel öneme sahip bileşiklerdir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda kaliksarenlerin crown ve azacrown eterleri, amit, Schiff bazı ve kuarterner amonyum tuzları içeren türevleri amin, karboksilli asit, amino asit ve amino asit türevlerinin tanınmasında kullanılmaktadır.

Bu yüzden bu çalışmada özellikle kiral katalizör ve enantiyometik tanınmada önemli role sahip organik bileşiklerin sentezi üzerinde durulmuştur. Sentezlenen maddelerin bir kısmı kiral katalizör olarak bir kısmı da enantiyomerik tanınmada kullanılmıştır.

## 5.2. Prolin bazlı kiral reseptörler

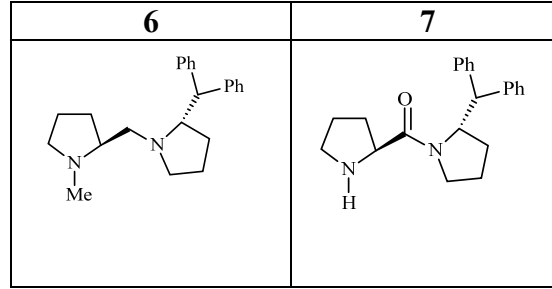
Bu çalışmada, ticari olarak satın alınan S-prolin cbz grubu ile korunarak cbz-prolin (**1**) % 89 verimle elde edilmiş ve halkalı bir yapıya sahip indolin ve 4 basamakta sentezlenen (2S)-2(Difenilmetil)prolidin ile reaksiyona sokularak (**2**) ve (**3**) nolu bileşikler % 99-76 verimle elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşikler  $\text{LiAlH}_4$  ile reaksiyona sokularak tersiyer amin türevleri (**4**) ve (**6**) nolu bileşikler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR değerleri incelendiğinde (**4**) nolu bileşik için 1.59-1.88 ppm' deki multipler pikin ve (**6**) nolu bileşik için 2.20 ppm' deki singlet pikin yapılan integrasyon sonucu azot atomuna bağlı metil grupları olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde (**4**) nolu bileşik için 3047 ve (**6**) nolu bileşik için 3372 civarında amin grubuna ait keskin pikler gözlemlenmiştir.

Aynı zamanda (**2**) ve (**3**) nolu bileşikler Pd ile reaksiyona sokularak cbz koruma grubu kaldırılmış ve %85-75 verimle amit türevleri olan (**5**) ve (**7**) nolu bileşikler elde edilmiştir (Şekil 5.1. ve Şekil 5.2.).



Şekil 5.1. Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması

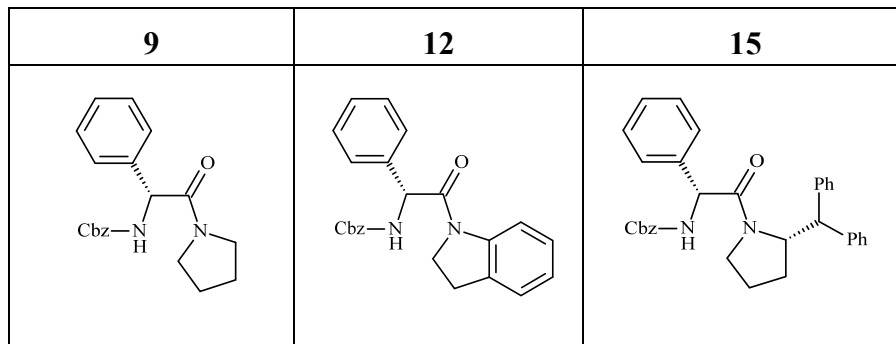
Türevlerin yapı analizleri uygun metotlarla (FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR) gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR değerleri incelendiğinde (5) nolu bileşik için 2.5 ppm' deki ve (7) nolu bileşik için 2.64 ppm' deki broad singlet pikin –NH grubuna ait olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde (5) nolu bileşik için 1649 ve (7) nolu bileşik için 1619 civarında amit grubuna ait keskin pikler gözlemlenmiştir.



Şekil 5.2. Sentezlenen bazı prolin amit ve amin türevleri

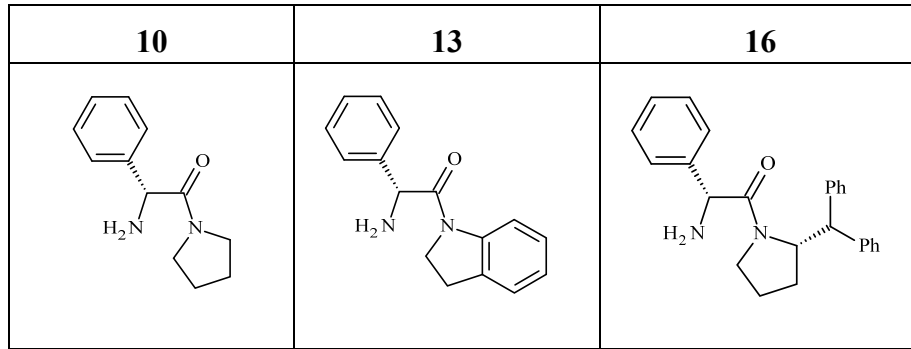
### 5.3. Fenil Glisin Bazlı Reseptörler

Fenil glisin bazlı kiral reseptörlerin sentezlenebilmesi için R-fenilglisin benzilchloroformat ile reaksiyona sokularak cbz-fenilglisin (8) % 80 verimle elde edilmiştir. Sentezlenen cbz-fenilglisin prolidin, indolin ve (2S)-2(Difenilmetil)prolidin ile DCC'li ortamda çözücü olarak CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kullanılarak (9), (12) ve (15) nolu bileşikler % 80-85 verimle elde edilmiştir (Şekil 5.3.).



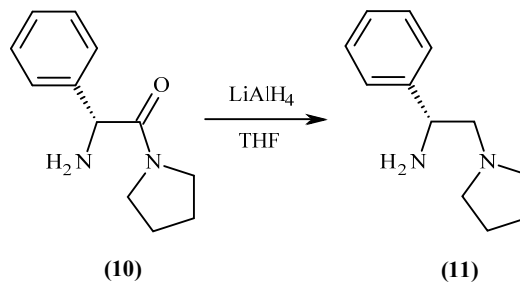
Şekil 5.3. Sentezlenen bazı cbz- fenil glisin türevleri

Daha sonra bu bileşikler Pd ile reaksiyona sokularak cbz koruma grupları kaldırılmış ve **(10)**, **(13)** ve **(16)** nolu bileşikler % 65-85 verimle elde edilmiştir. Bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR değerleri incelendiğinde **(10)** nolu bileşik için 2.92 ppm’ deki, **(13)** nolu bileşik için 2.91 ppm’ deki ve **(16)** nolu bileşik için 2.05 ppm’ deki singlet piklerin  $-\text{NH}_2$  grubuna ait olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde 1640, 1653 ve 1637 civarında amit grubuna ait keskin pikler gözlemlenmiştir (Şekil 5.4.).

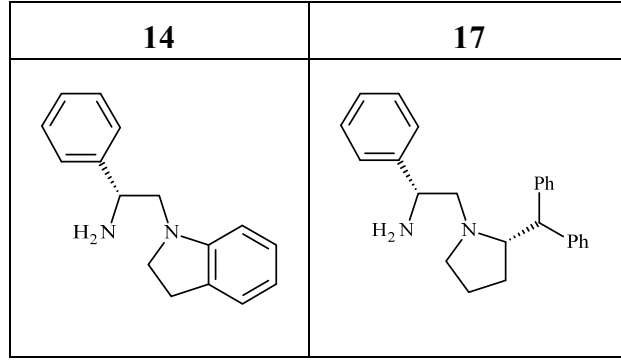


**Şekil 5.4.** Sentezlenen bazı fenil glisin bazlı reseptörler

Elde edilen **(10)**, **(13)** ve **(16)** nolu bileşikler THF’ li ortamda  $\text{LiAlH}_4$  ile reaksiyona sokularak primer amin türevleri olan **(11)**, **(14)** ve **(17)** nolu bileşikler % 45-51 verimle elde edilmiştir. Türevlerin yapı analizleri uygun metotlarla (FT-IR,  $^1\text{HNMR}$ ,  $^{13}\text{CNMR}$ ) gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR değerleri incelendiğinde broad singlet şeklindeki  $-\text{NH}_2$  piki gözlenmiş ayrıca IR spektrumları incelendiğinde **(11)** nolu bileşik için 3374 **(14)** nolu bileşik için 3345 ve **(17)** nolu bileşik için 3374 civarında amin grubuna ait keskin pikler gözlemlenmiştir (Şekil 5.5. ve Şekil 5.6.).



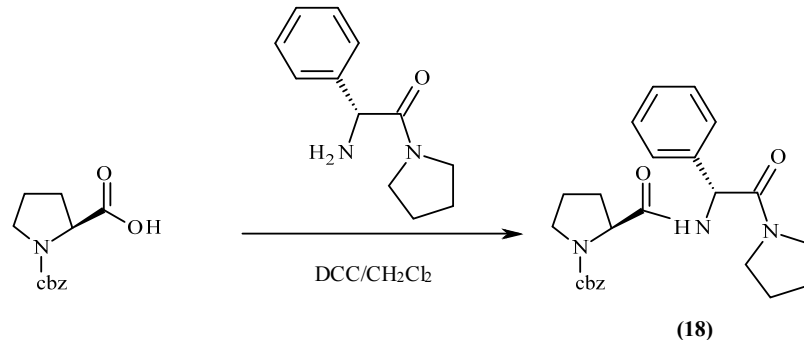
**Şekil 5.5.** Fenil glisin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması



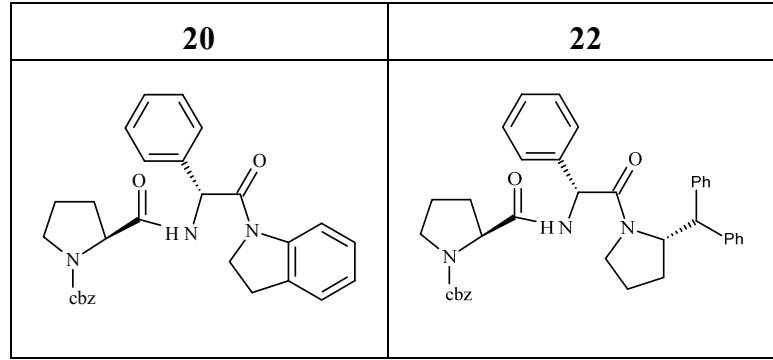
Şekil 5.6. Sentezlenen bazı fenil glisin bazlı kiral amin türevleri

#### 5.4. Prolin amit bazlı reseptörler

Elde edilen (R)-1-(2-fenilglisil) prolidin **10**), (R)-1-(2-fenilglisil)indolin (**13**), ve (R)-1-(2-fenilglisil)-(2S)-2(Difenilmetil)prolidin (**16**) DCC'li ortamda çözücü olarak CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kullanılarak cbz-prolin ile reaksiyona sokularak farklı prolin amit türevleri olan (**18**), (**20**) ve (**22**) nolu bileşikler % 75-90 verimle elde edilmiştir (Şekil 5.7. ve Şekil 5.8.).

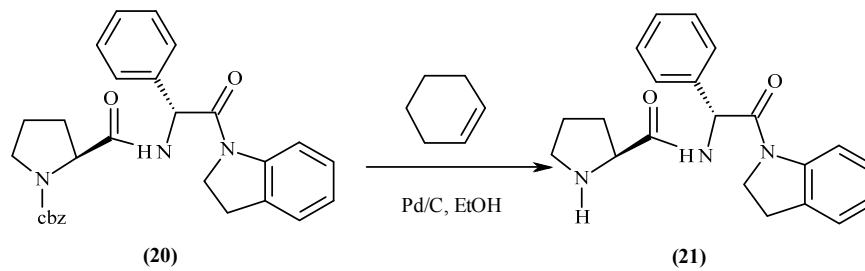


Şekil 5.7. Cbz-Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması



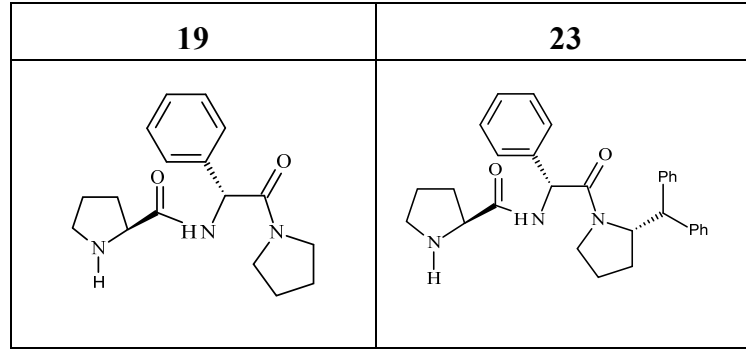
**Şekil 5.8.** Sentezlenen bazı cbz-prolin bazlı kiral reseptörler

Aynı zamanda **(18)**, **(20)** ve **(22)** nolu bileşikler Pd ile reaksiyona sokularak cbz koruma grubu kaldırılmış ve % 50-70 verimle amit türevleri olan **(19)**, **(21)** ve **(23)** nolu bileşikler elde edilmiştir (Şekil 5.9. ve Şekil 5.10.). Türevlerin yapı analizleri uygun metotlarla (FT-IR,  $^1\text{H}$ NMR,  $^{13}\text{C}$ NMR) gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR değerleri incelendiğinde **(19)** nolu bileşik için 3.27 ppm’deki **(21)** nolu bileşik için 4.45 ppm’deki ve **(23)** nolu bileşik için 5.20 ppm’deki singlet pikin –NH grubuna ait olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde **(19)**, **(21)** ve **(23)** nolu bileşik için sırasıyla 1638, 1648 ve 1638 civarında amit grubuna ait keskin pikler gözlemlenmiştir.



**Şekil 5.9.** Prolin bazlı kiral reseptörlerin sentez şeması

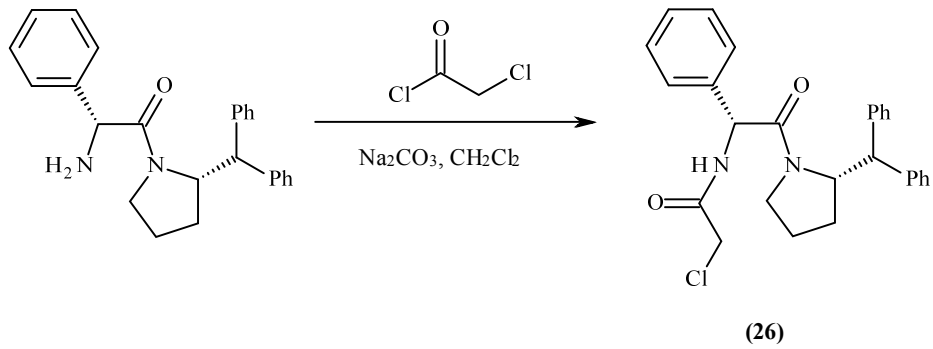




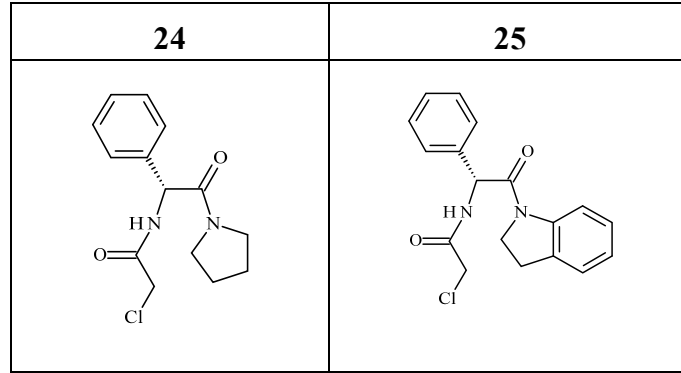
**Şekil 5.10.** Sentezlenen bazı cbz-prolin bazlı kiral reseptörler

### 5.5. Kiral p-t-bütilkaliks[4]aren mono ve diamit türevleri

Kiral p-t-bütilkaliks[4]aren mono ve diamit türevlerinin sentezi için daha önce sentezlenen **(10)**, **(13)** ve **(16)** nolu bileşikler  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  varlığında diklorometan içerisinde oda şartlarında %80-%85 verim ile literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 5.11. ve Şekil 5.12.). Bu ara ürünler klor grubu içerdiği için saflaştırılmadan hemen bir sonraki basamakta kullanılmıştır.

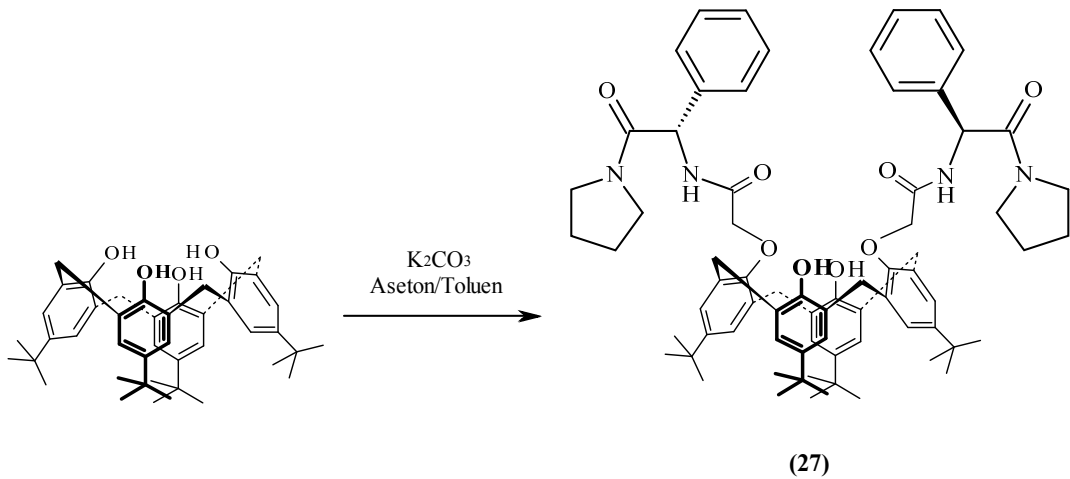


**Şekil 5.11.** Kiral klorasetilklörür türevleri sentez şeması

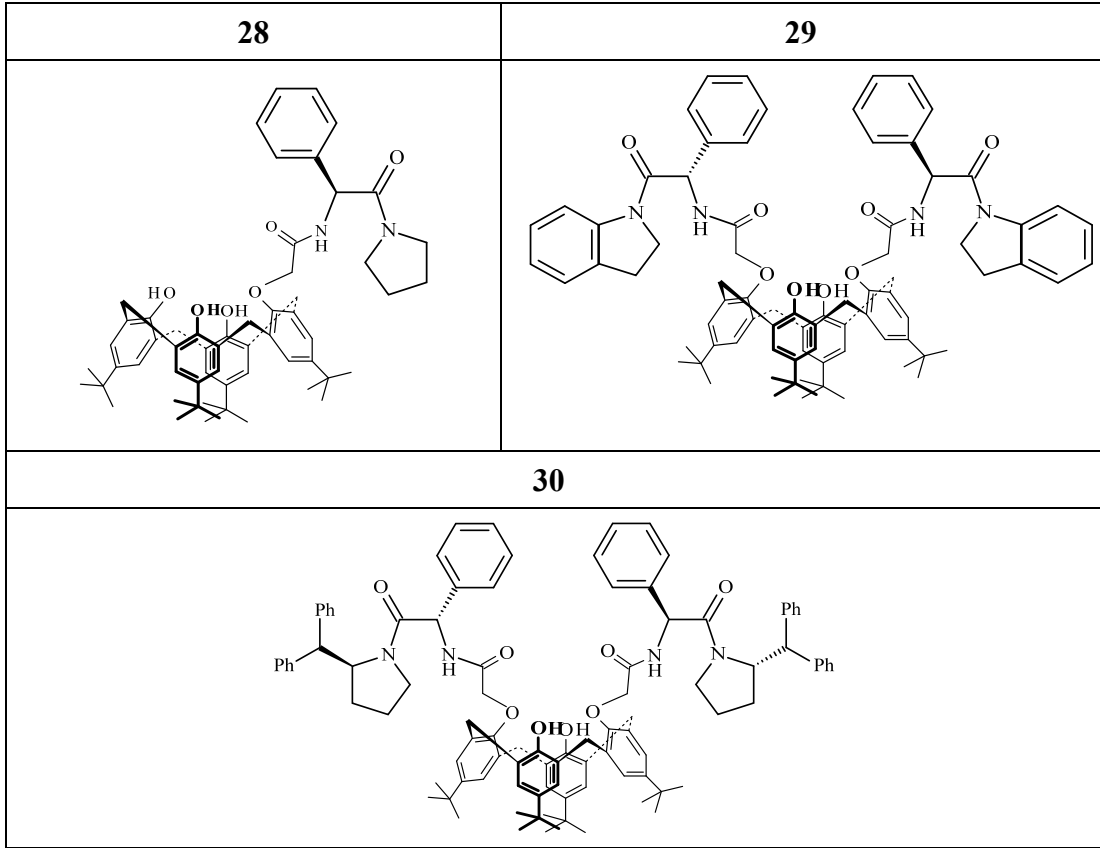


**Şekil 5.12.** Kiral klorasetilklorür türevleri

Kloroasetil klorür türevleri p-t-bütikaliks[4]aren ile  $K_2CO_3$  varlığında aseton/toluen 2/1 oranında çözücü içerisinde reflüks sonucunda p-t-bütikaliks[4]arenin kirale amit türevleri (27), (28), (29) ve (30) nolu bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 5.13. ve Şekil 5.14.). Bu bileşiklerin IR spektrumu incelendiğinde 3300 civarında kaliksarenden gelen geniş -OH bandı ve 1640 civarında C=O bağına ait keskin pikler gözlemlenmiştir.  $^1H$  NMR spektrumlarına baktığımızda ise 3.00 ile 4.50 ppm arasında  $ArCH_2Ar$  protonlarına ait dublet ( $J = 13.5$  Hz) pikler bulunmaktadır ki bu yapıların koni konformasyonunda olduğunu kanıtlar. Ayrıca 9.5 ppm civarındaki dublet -NH pikleri de yapıların kaliksarene bağlandığını gösterir.



**Şekil 5.13.** p-t-bütikaliks[4]arenin kirale amit türevleri



Şekil 5.14. Sentezlenen diğer p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral amit türevleri

## 5.6. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma Çalışmaları

Moleküler tanıma, reseptörlerin fonksiyonel gruplarının substratlarla hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşim gibi non-kovalent etkileşimlerle “supramoleküller” oluşturduğu temel proseslerden biridir. Enantiyomerik ve moleküler tanıma çalışmaları biyolojik moleküller arasındaki etkileşimleri anlamada değerli bilgiler sağlar ve biyokimyasal ve farmasötik çalışmalarda, ayırma proseslerinde ve kataliz çalışmalarında kullanışlı moleküler aletlerin geliştirilmesinde yeni perspektifler sunar. Bu nedenle, yeni ve etkili sentetik reseptörlerin özel hedef moleküller için dizayn edilmesi supramoleküler kimya ve analitik teknikler açısından daima önemli bir araştırma alanı olmuştur.

Üçüncü kuşak supramoleküller olarak adlandırılan kaliksarenler fenol bazlı makrosiklik bileşiklerdir ve katyonlar, anyonlar ya da nötral moleküller ile kararlı ve seçici kompleksler oluşturabilme özelliklerine sahiptirler. Kiral tanınma özelliğini kaliksarenlere kazandırmada en yaygın kullanılan strateji kiral birimlerin kaliksaren molekülünün para pozisyonuna ya da fenolik –OH kısmına bağlanmasıdır. Kiral kaliksaren türevleri enantiyomerlerin hazırlanması, ayrılması ve analizinde potansiyel uygulamalara sahiptir ve bundan dolayı bu bileşiklerin sentezi ve enantiyomerik tanınma özellikleri çok büyük ilgi görmektedir.

Kiral amino asit türevleri ve ilgili maddeler biyolojik sistemlerin temel yapı taşları olduğundan, bu bileşiklerin enantiyomerik tanınması özel bir öneme sahiptir. Bu tip çalışmalar doğal yaşayan sistemlerin fonksiyonlarının anlaşılmasına katkı sağlamalarının yanında; asimetrik kataliz sistemlerinin, yeni farmasötiklerin ve ayırma materyallerinin de dizaynı için yararlı bilgiler sağlar. Aminler ve substitüe amonyum bileşiklerinin sentetik reseptörlerle kiral tanınması üzerine yapılan araştırmalar enantiyomerik olarak saf aminlerin hazırlanması, ayrılması ve analizinde ve aminlerin biyolojik sistemlerle olan etkileşimlerinin açıklanmasında oldukça büyük öneme sahiptir. Optik sensörler dizayn edilmelerinin ve kullanımlarının kolay olmasından dolayı giderek artan öneme sahiptirler. Günümüze kadar, kromojenik crown eterler ve kaliksarenler aminler için optik reseptörler olarak çalışılmıştır. Bu bileşikler host molekülleri ve aminlerin biçimleri arasındaki tamamlayıcı etkileşimlerin belirlenmesi açısından oldukça kullanışlıdır ve bu durum spektroskopi ile kolaylıkla gözlenebilir. Spektroskopik titrasyon çalışmalarında, guest moleküllerinin değişen konsantrasyonlarının eklenmesiyle host moleküllerinin karakteristik spektrumlarında dereceli olarak bir artma ya da azalma olur.

### **5.7. Prolin Bazlı Kiral Reseptörler ile Bazı Karboksilik Asitlerin Kiral Tanınma Çalışmaları**

Moleküler tanınma için kiral reseptörlerin tasarlanması ve sentezi, biyolojik aktivitede kirallığın önem taşımasından dolayı pek çok araştırmacının ilgisini

çekmeyi başarmıştır. Biyolojik sistemlerde bir enantiyomer diğer enantiyomere göre farklı biyolojik aktivite ve toksiklik gösterir. Buna göre birçok ülkede ilaç üreticilerinden ticari olarak satışa sunulan kiral ilaçların her bir enantiyomerinin farmakolojik özelliklerinin bilinmesi ve ilaç olarak sunulan bileşenin enantiyomerik olarak saflığının belirlenmesi istenmektedir.

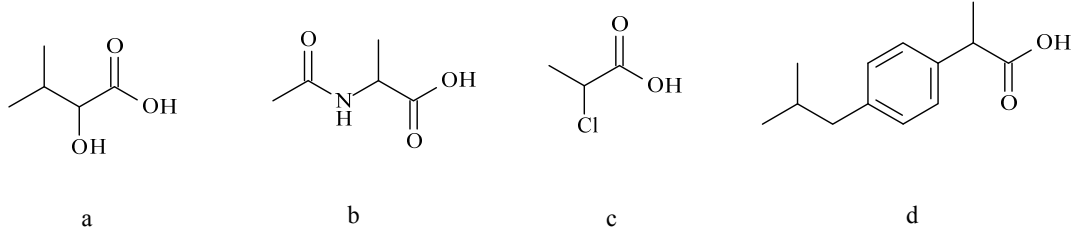
Kiral karboksilik asitler pek çok doğal bileşiğin yapı birimi olup ilaçların tasarlanmasında ve hazırlanmasında da anahtar role sahiptir. Kiral karboksilik asitler biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri ile bileşiklerin büyük bir kısmının üretilmesinde sentetik işlemlerin bir parçasını oluşturmaktadır. Bu tür bileşiklerin enantiyomerik olarak tanıma çalışmaları biyolojik sistem ile ilaçların arasındaki ilişkiyi anlamamıza katkı sağlayabilir. Son yıllarda konuk-ev sahibi kompleksleşme mekanizmasını anlamak ve enantiyomerik saflığın belirlenmesi için reseptörlerin tasarlanması ve sentezi üzerine önemli çaba sarf edilmektedir.

Günümüzde; Yüksek Performanslı sıvı Kromatografisi (HPLC), Gaz Kromatografisi (GC), Kapiler elektroforezi (CE), circular dichroism (CD), absorbans spektrometrisi, infrared transmission spektrometrisi, X-Ray anomalous scattering, Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), kütle spektroskopisi (MS) gibi teknikler kiral tanıma ve enantiyomerik saflığın belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu teknikler arasında NMR spektroskopisinin, kiral reseptör ile analit arasındaki etkileşme hakkında detaylı bilgi sağladığı görülmüştür. Kiral olmayan bir ortamda enantiyomerlerin her biri aynı NMR spektrumu ve aynı kimyasal kayma değerlerine sahiptir. Enantiyomerlerin farklı kimyasal kayma gösterebilmesi için analit ile diastereomerik bir kompleks oluşturabilecek bir kiral kaydırıcı kullanmak gerekir. Sentezlenen kiral reseptörlerin kiral kaydırıcı olarak tercih edilmesiyle karboksilik asitlerin tanıma çalışmaları 400 MHz NMR spektrometresi kullanarak belirlendi.

Kiral tanıma çalışmaları için kiral reseptörün ve rasemik asidin eşit miktarda (10 mM)  $CDCl_3$  deki çözeltileri kullanıldı. Her bir eklemekten sonra 400 MHz spektrometre ile  $^1H$  NMR spektrumu kaydedildi. Kompleksleşmeden sonra hem konuk hem de ev sahibinin spektrumundaki piklere ait kaymalar ve yarılmalar gözlemlendi.

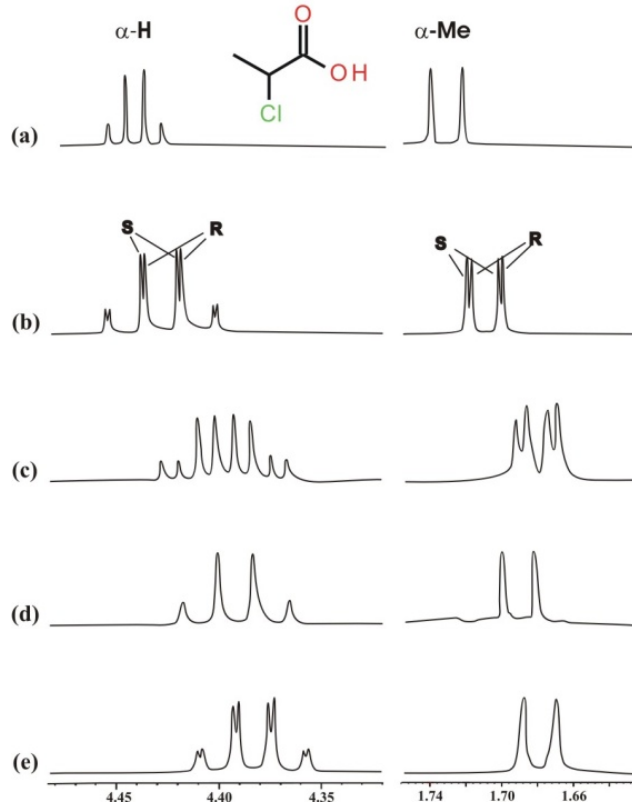
Sentezlenen homokiral prolin amit (**5**), (**7**) ve prolin amin (**4**), (**6**) türevlerinin kiral tanıma yetenekleri rasemik yapıdaki karboksilik asitler kullanılarak belirlendi. (a) Hidroksi izovalerik asit, (b) *N*-asetil-alanin, (c) 2-klor propiyonik asit ve (d) İbuprofen konuk karboksilik asitler olarak tercih edildi (Şekil 5.15.).



**Şekil 5.15.** Konuk karboksilik asitler

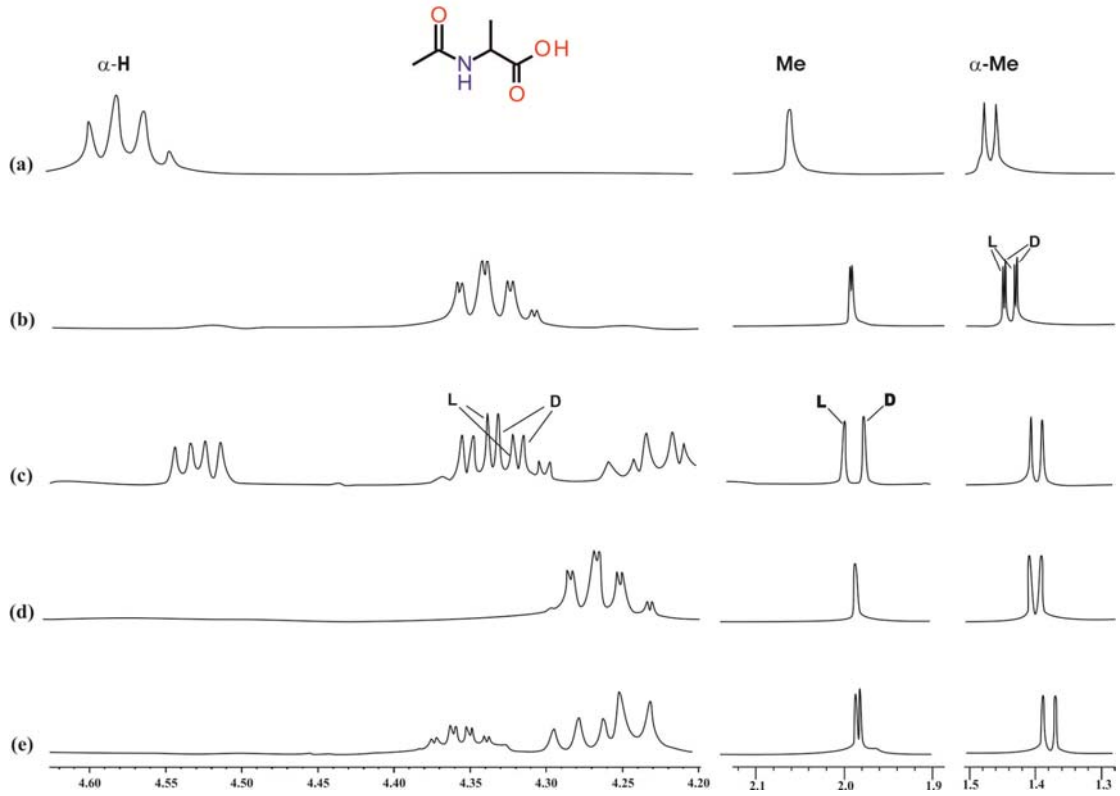
Karboksilik asitlere ait CH (metin), CH<sub>2</sub> (metilen) ve CH<sub>3</sub> (metil) protonları NMR spektrumlarında keskin singlet, dublet ve kuartet olarak ortaya çıkmakta ve diğer piklerle üst üste çakışmamaktadır. Bu özellik NMR tekniği ile kiral tanıma çalışmalarındaki en önemli basamaklardan birisidir.

Rasemik formda 2-klor propiyonik asitin yalnız başına (10 mM) ve kiral reseptörler **4**, **5**, **6** ve **7** (10 mM) ile etkileşmesi Şekil 5.16.' da gösterilmiştir. Deneysel olarak 1:1 oranında rasemik 2-klor propiyonik asit ve kiral reseptörlerin karıştırılmasıyla gerçekleştirilen çalışma sonucunda; **4**, **5**, ve **7** ile etkileşimler sonucunda 2-klor propiyonik asitin CH protonuna ait kuartet piki yarılarak yukarı alana kaymıştır. Fakat **6** ile olan etkileşimde yarılar gözlenmemiş sadece kayma meydana gelmiştir. Kimyasal kayma değerleri ( $\Delta\delta$ ) 0,02-0,057 aralığında gözlenmiştir. Aynı şekilde 2-klor propiyonik asitin **4** ve **5** ile etkileşme sonucunda  $\alpha$ -Me protonuna ait pikinde yarılar ve kayma gözlenmiştir.



**Şekil 5.16.** Kiral reseptörler (b) **4**, (c) **5**, (d) **6**, (e) **7** ile (±)-2-klor propiyonik asitin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (1:1 oran ve  $\text{CDCl}_3$  daki 10 mM çözeltisi, 25 °C)

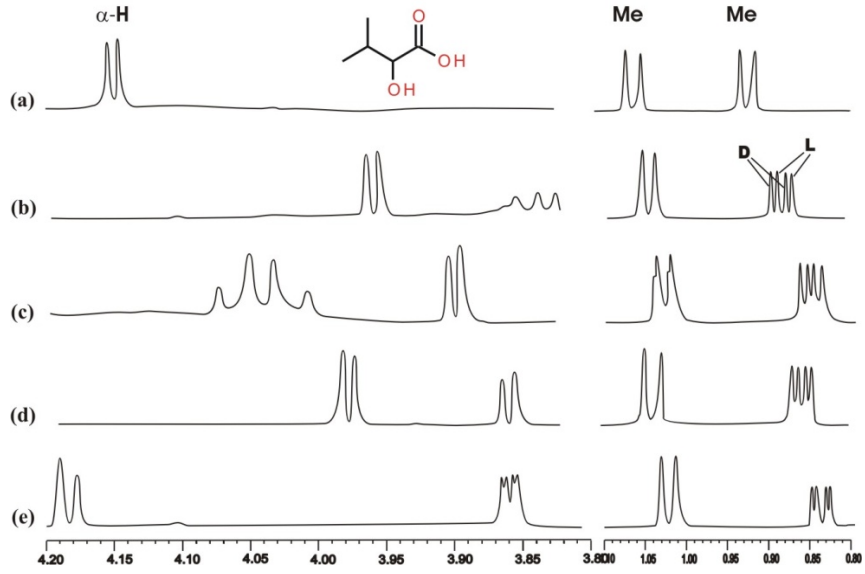
Benzer etkileşmeler rasemik *N*-asetil alanin ile kirale reseptörlerin eşit moldeki karışımlarında da gözlemlendi. *N*-asetil alaninin CH protonuna ait kuartet pik etkileşmeler sonucunda yarılarak yukarı alana kaymıştır ( $\delta$  4.580 ppm den; **4** ile 4.339 ve 4.342 ppm'e, **5** ile 4.325 ve 4.330 ppm'e, **6** ile 4.258 ve 4.262 ppm'e). **4** veya **5** reseptörlerinin rasemik karboksilik asitlerle olan eşit moldeki karışımlarına (S)- 2-klor propiyonik asit ve *N*-asetil *D*-alaninin ilave edilmesiyle; (S)-2-klor propiyonik asit ve *N*-asetil *L*-alaninin CH protonlarının (R)-2-klor propiyonik asit ve *N*-asetil *D*-alanine göre daha fazla aşağı alana kaydığı görülmüştür (Şekil 5.17.).



**Şekil 5.17.** Kiral reseptörler (b) **4**, (c) **5**, (d) **6**, (e) **7** ile *N*-asetil *DL*-alaninin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu. (1:1 oran ve  $\text{CDCl}_3$  daki 10 mM çözeltisi, 25 °C)

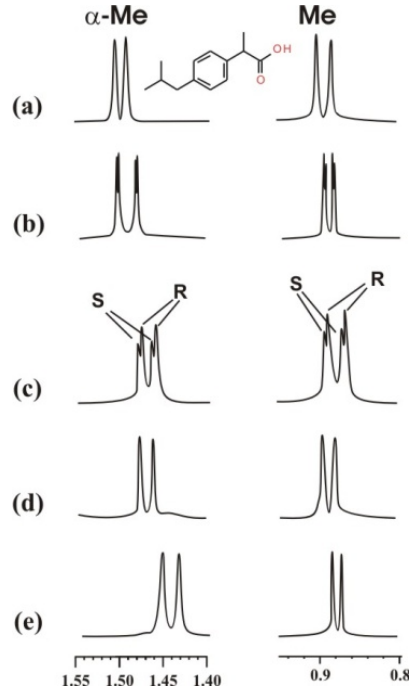
(±)- $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit konuk olarak kullanıldığında tüm kirale reseptörlerle 0.928 ppm’de dublet pik veren metil protonlarının iki dublete yarıldığı görülmüştür. Kimyasal kayma değerleri ( $\Delta\delta$ ) 0.048-0.090 arasında yer alırken her iki enantiyomer arasındaki kimyasal kayma değerleri farkı sırasıyla 4.4 Hz, 6 Hz, 4.8 Hz, 4.0 Hz olarak belirlendi. (±)- $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit’in CH protonu ise sadece **7** nolu reseptör ile etkileşme göstermiştir (Şekil 5.18.).





**Şekil 5.18.** Kiral reseptörler (b) **4**, (c) **5**, (d) **6**, (e) **7** ile α-hidroksi izovalerik asitin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (1:1 oran ve CDCl<sub>3</sub> daki 10 mM çözeltisi, 25 °C)

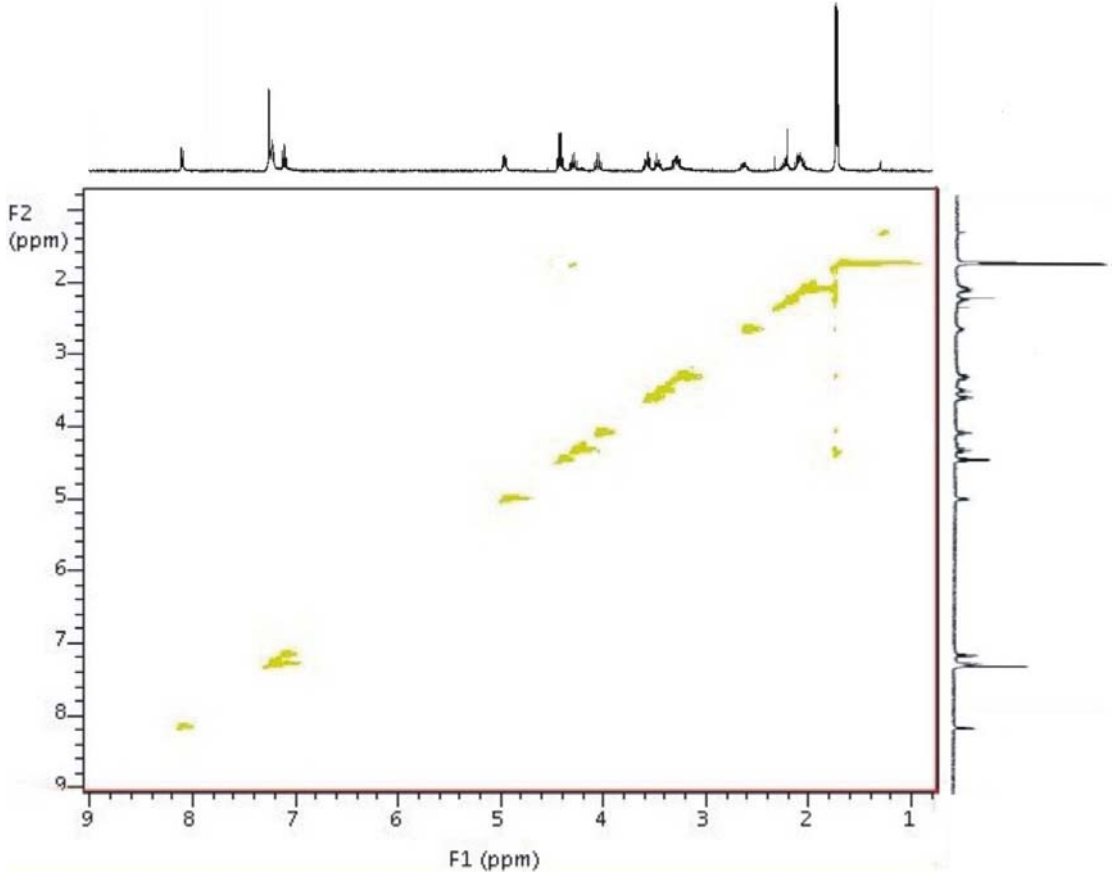
Rasemik karboksilik asit olarak ibuprofen kullanıldığı zaman α-hidrojeninde herhangi bir etkileşme görülmezken 0.88 ppm ve 1.50 ppm'deki metil protonlarına ait dublet pikler **4** ve **5** nolu reseptörlerle etkileşme sonucunda iki dublete yarılarak yukarı alana kayma göstermiştir. α-hidroksi izovalerik asitin (*D*)-enantiyomeri, ibuprofenin ise (*S*)-enantiyomeri; (*L*)- ve (*R*)-enantiyomerlere göre daha fazla aşağı alana kaymıştır. Bu sonuç (*L*)- ve (*R*)-enantiyomerlerinin **4** ve **5** nolu reseptörlerle daha kuvvetli bağ yaptığını göstermektedir (Şekil 5.19.).



**Şekil 5.19.** Kiral reseptörler (b) **4**, (c) **5**, (d) **6**, (e) **7** ile ibuprofenin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (1:1 oran ve  $\text{CDCl}_3$  daki 10 mM çözeltisi,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ )

Kiral reseptörlerden **4** ile **6** ve **5** ile **7** birbirine benzer yapılar olmalarına rağmen karboksilik asitlere karşı kiral ayırma yetenekleri birbirinden farklıdır. NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri farkları ( $\Delta\delta$ ) göz önüne alındığında **4** ve **5** nolu kiral reseptörler ile en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu fark muhtemelen bu reseptörlerde pirol halkasına doğrudan bir benzen halkasının bağlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Reseptör **5** ile 2-klor propiyonik asit arasındaki birebir etkileşme 2D noesy analizi ile aydınlatılmıştır (Şekil 5.20.). Spektrumdan çıkarılan sonuçlara göre kiral reseptördeki indolin ve prolidin halkasındaki metilen protonları ile konuktaki  $\alpha$ -metil protonları arasındaki çapraz pikler çözelti halinde yapının U şeklinde katlandığını göstermektedir.



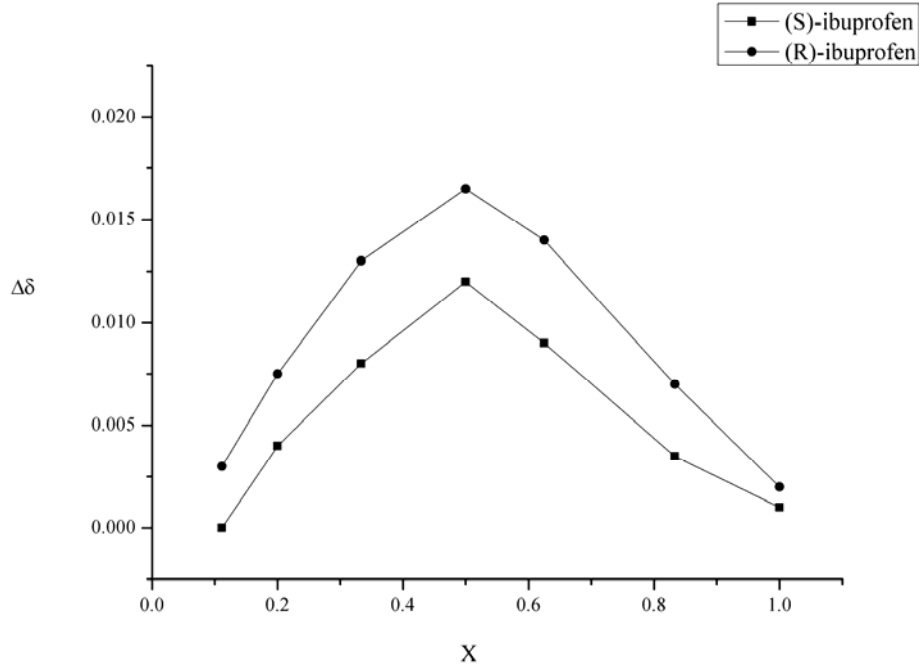
**Şekil 5.20.** Reseptör **5** ile (±)2-klor propiyonik asidin 2D NOESY spektrumu.

Sentezlenen kiral bileşiklerden **4** ve **6** ; **5** ve **7** ile karşılaştırıldığı zaman kiral merkeze komşu karbonil grubuna sahip **5** ve **7** nolu reseptörler diğer reseptörlere göre daha iyi kiral tanınma göstermektedir. Bu sonuçtan yola çıkarak karbonil grubunun ilave bağlanma bölgesi oluşturarak kiral tanınmada rol oynadığı tahmin edilmektedir.

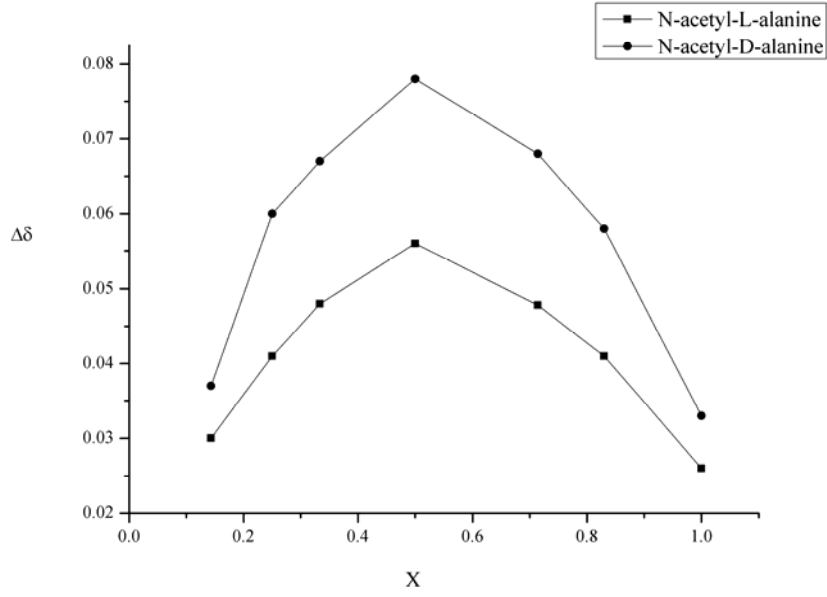
Birinci planda asit baz etkileşmesi görülürken buna ilave olarak sterojenik merkezden uzaktaki protonlarında (örneğin  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit, *N*-asetil-alanin ve İbuprofen'in  $\text{CH}_3$  protonları) etkileşerek yarıldıkları ve kaydıkları görülmektedir. Bunun nedeninin reseptörlerdeki aromatik protonlarla karboksilik asitlerdeki metil protonları arasındaki  $\text{CH}_3$ - $\pi$  etkileşmesi olduğu düşünülmektedir.

Konuk-ev sahibi kompleksleşmesinin stokiyometrisi Job-plot metodu ile  $^1\text{H}$  NMR kullanılarak tespit edildi. Konuk ve ev sahibinin  $\text{CDCl}_3$  deki toplam konsantrasyonu 10 mM da sabit tutularak konuğun molar fraksiyonu  $\{[G]/([H]+[G])\}$  değiştirildi. (R) ve (S) İbuprofen ile **4**, (D) ve (L) *N*-asetil-alanin ile

5 nolu kiral reseptörler arasındaki kompleksmenin Job-plot analizi Şekil 5.21 ve Şekil 5.22’ de gösterilmektedir. Maksimum kayma  $X=0.5$  olduğu an görülmektedir, buda konuk-ev sahibi arasındaki oranın 1:1 olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca (R)-İbuprofen ile *N*-asetil *L*-alaninin kimyasal kayma değerlerinin (S)-İbuprofen ile *N*-asetil *D*-alaninden daha fazla olduğu grafikten görülmektedir.

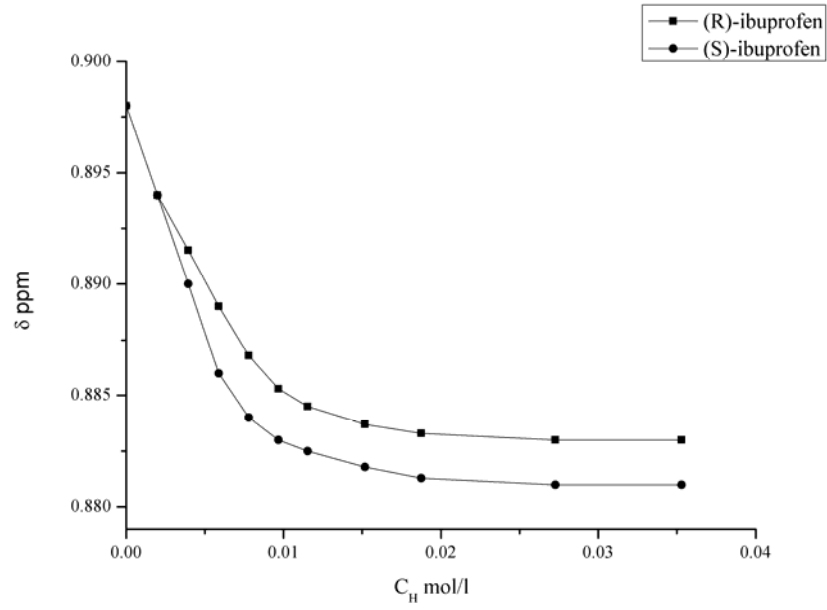


**Şekil 5.21.** (R)-ve (S)-İbuprofen ile 4 Job plot analizi.  $[H/(H+G)] =$  İbuprofenin molar kesri,  $\Delta\delta =$  (R)- ve (S)-İbuprofenin  $\alpha$ --metil protonuna ait kimyasal kayma değeri].

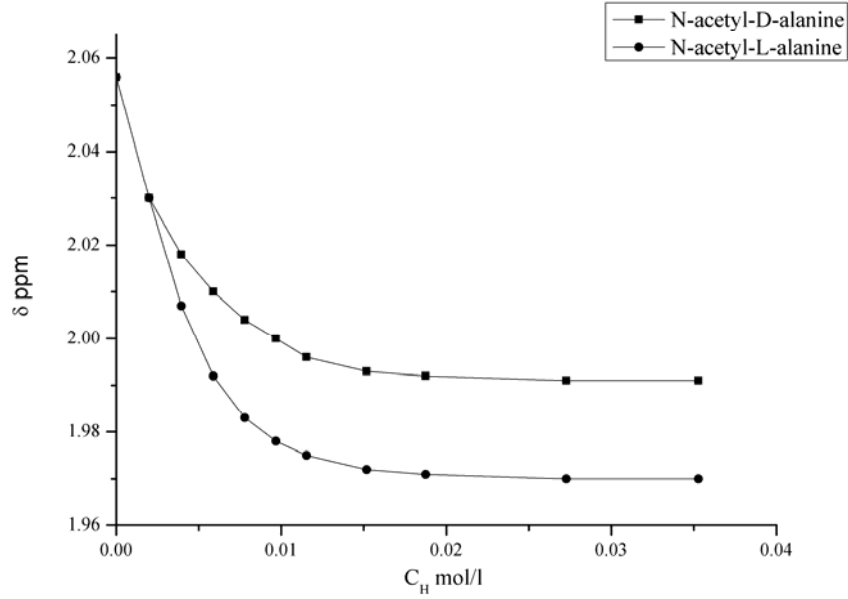


**Şekil 5.22.** *D*- ve *L*- *N*-asetil alanin ile **5** Job plot analizi. [ $H/(H+G)$  = *N*-asetil alaninin molar kesri,  $\Delta\delta$  = *D*- ve *L*- *N*-asetil alaninin metil protonuna ait kimyasal kayma değeri].

Prolin bazlı kiral reseptörlerin kompleksleşme kabiliyetlerini daha iyi görebilmek için ibuprofenin **4** nolu reseptör ile *N*-asetil alaninin ise **5** nolu reseptörle olan  $^1H$  NMR titrasyon eğrileri Şekil 5.23 ve Şekil 5.24 'te verilmiştir. Titrasyon eğrilerinden (R)- ve (S)-İbuprofen ile *N*-asetil (*D*)- ve (*L*)-alaninin metil protonlarının devamlı yukarı alana kaydığı ve reseptör **4** ile **5**'in konsantrasyonu arttırıldıkça bir limit değere ulaştığı görülmektedir. Ayrıca reseptörlerin protonlarında aşağı alana kaymaktadır. Buda konuk-ev sahibi arasında H bağlarının oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 5.23. (R)- ve (S)-İbuprofen ile 4 nolu reseptörün  $^1\text{H}$  NMR titrasyon eğrisi.



Şekil 5.24. *D*- ve *L*- *N*-asetil alanin ile 5 nolu reseptörün  $^1\text{H}$  NMR titrasyon eğrisi.

Enantiyomerik olarak saf **5** ile konuk molekül arasındaki birleşme katsayıları lineer olmayan en küçük kareler metodu ile analiz edildi (Tablo 5.1.). Tablodaki

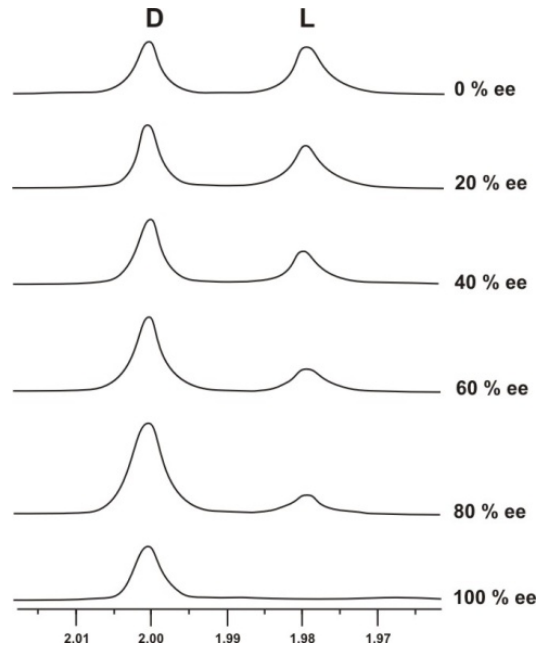
verilere göre  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit haricindeki tüm karboksilik asitlerin (D)- ve (R)-enantiyomerleri (L)- ve (S)-enantiyomerlerine göre daha güçlü bağ yapmıştır.

**Çizelge 5.1.** Reseptör **5** ile kiral karboksilik asitlerin birleşme sabitleri ( $K_a$  (mol/l)<sup>-1</sup>)

	Proton	Konuk	$K$ ( $\times 10^3$ ) M <sup>-1</sup>	$K_D/K_L$ veya $K_R/K_S$
<b>1</b>	Me	(L)-a	3.28±0.48	1.31*
<b>2</b>	Me	(D)-a	2.50±0.34	
<b>3</b>	Me	(D)-b	2.97±0.90	2.25
<b>4</b>	Me	(L)-b	1.32±0.63	
<b>5</b>	$\alpha$ -Me	(R)-c	2.93±0.15	1.35
<b>6</b>	$\alpha$ -Me	(S)-c	2.17±0.82	
<b>7</b>	$\alpha$ -Me	(R)-d	2.60±0.54	1.29
<b>8</b>	$\alpha$ -Me	(S)-d	2.01±0.37	

\*  $K_L/K_D$

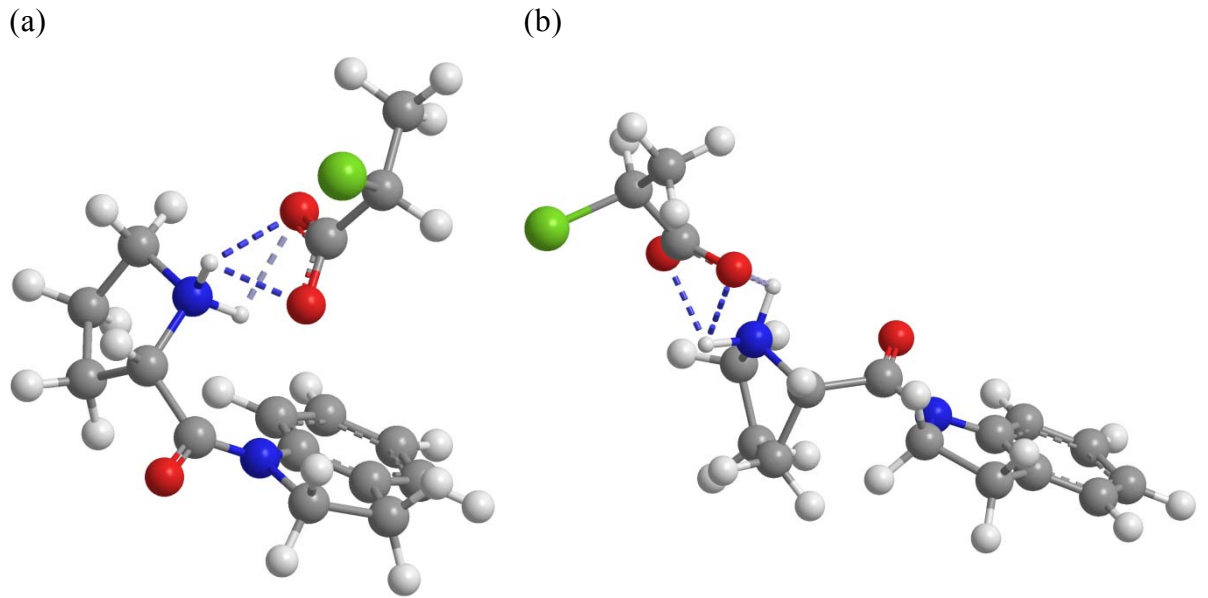
Karboksilik asitlerin enantiyomerik fazlalığının belirlenmesi için **5** nolu reseptör ile *N*-asetil alanin seçildi. *N*-asetil alaninin %0, %20, %40, %60, %80 ve %100 enantiyomerik fazlalık içeren çözeltileri hazırlandı. Çözeltilerin üzerine 0.25 ekivalan **5** nolu reseptör ilave edilerek NMR spektrumları kaydedildi (Şekil 5.25.). İntegrasyon değerlerinden gerçek enantiyomerik saflık, %  $\pm 2$ ' lik bir sapma ile belirlendi.



**Şekil 5.25.** *N*-asetil alaninin reseptör **5** (0.25 eq) çözeltilisinde değişen enantiyomerik saflıktaki 400 MHz NMR spektrumları

Prolin bazlı kiral reseptörlerle karboksilik asitin etkileşmesi tahminen kiral karboksilik asitin karboksil grubundaki hidrojenin kiral reseptördeki bazik azot atomuna transferi sonucunda oluşmaktadır. Karboksilat anyonunun oluştuğunu *N*-asetil *DL*-alaninin FTIR spektrasında C=O bağının varlığını gösteren 1717 cm<sup>-1</sup> deki pikin, *N*-asetil *DL*-alaninin 5 nolu reseptörle 1:1 kompleksleşmesinin FTIR spektrasında kaybolup 1649 cm<sup>-1</sup> deki COO<sup>-</sup> pikine dönüşmesi kanıtlamaktadır.

Şekil 5.26'da reseptör 5 ile (R) ve (S)-2-klor propiyonik asitin minimum enerjili halleri görülmektedir. Buradan da konuk-ev sahibi etkileşmesinin temelini reseptör 5'teki protonlanmış azot ile asitin karboksilat grubu arasındaki etkileşmenin oluşturduğu söylenebilir.



**Şekil 5.26.** 5 nolu kiral reseptör ile (a) (R)-2-klor propiyonik asit (b) (S)-2-klor propiyonik asit kompleksinin minimum enerjili yapıları.



## 6. SONUÇ

- Cbz-(S)-prolin başlangıç maddesi olarak kullanılarak farklı prolin amit türevleri sentezlendi.
- Cbz-(R)-fenilglisin kullanılarak farklı fenilglisin bazlı kiral reseptörler sentezlendi.
- Sentezlenen fenilglisin bazlı kiral reseptörler Cbz-(S)-prolin ile etkileştirilerek prolin bazlı kiral reseptörler elde edildi.
- Kiral klorasetilklorür türevleri sentezlenerek kaliks[4]arenin mono ve diamit türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- Prolin bazlı kiral reseptörler rasemik karboksilik asitlerle etkileştirilerek <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi ile kiral tanınma özellikleri incelendi ve etkileşim mekanizmasını açıklamak için Job plot metodu ve NMR titrasyonu kullanıldı. En küçük kareler metoduyla bağlanma sabitleri hesaplandı.
- Prolin amit türevlerinden 5 ve 7 nolu bileşiğin 4 ve 6 nolu bileşiğe göre karboksilik asitlerin tanınmasında daha iyi sonuçlar verdiği görüldü.
- Elde edilen verilere göre  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit haricindeki tüm karboksilik asitlerin (D)- ve (R)- enantiyomerleri (L)- ve (S)- enantiyomerlerine göre daha güçlü bağ yaptığı görüldü.
- Sonuç olarak sentezlenen diğer reseptörlerinde kiral amin, aminoalkol, karboksilik asit ve amino asit türevlerinin enantiyomerik tanınmasında kullanılabileceği ve farklı tepkimelerde kiral katalizör olarak aktif etki göstereceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- Alam, I., Sharma, S. K. ve Gutsche, C. D., 1994. The Quinonemethide Route to Mono- and Tetrasubstituted Calix[4]arenes. *J. Org. Chem.*, 50, 3716-3720.
- Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A. ve Ungaro, R., 1989. Chloromethylation of Calixarenes and Synthesis of New Water Soluble Macrocyclic Hosts. *Tetrahedron*, 45, 2177-2182.
- Araki, K., Inada, K., Shinkai, S., 1996. Asymmetrische Erkennung von  $\alpha$ -Aminosäure-derivaten durch ein Homooxalix[3]aren: Konstruktion einer pseudo-C<sub>2</sub>-symmetrischen Verbindung aus einem C<sub>3</sub>-symmetrischen Makrocyclus. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 108(1), 92-94.
- Arduini, A., Pochini, A., Sicuri, A.R., Secchi, A., Ungaro, T., 1990. A novel synthesis of p-phenylcalix[4]arenes via tetraiodo derivatives, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4653-4656.
- Arduini, A.; Pochini, A.; Raverberi, S.; Ungaro, R., 1984. p-t-Butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid. A water soluble calixarene in a cone structure, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 981-982.
- Arduini, A., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A.R., Ungaro, R., 1991. Selective Formylation of Calix[4]arenes at The "Upper Rim" and Synthesis of New Cavities, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 14, 936.
- Arnaud-Neu, F., Collins, E. M., Deasy, M., Ferguson, G., Harris, S. J., Kaitner, B., Sewart, E. M., 1989. *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8681.
- Asfari, Z., Vicens, J., 1988. Preparation of series of calix[6]arenes and calix[8]arenes from p-n-alkylphenols, *Tetrahedron Lett.*, 2659-2660.
- Baekeland, L. H., 1908. Method of Making Insoluble Products of Phenol and Formaldehyde, *U. S. Patent Number(s)*, 942, 699.
- Böhmer, V., 1995. Calixarenes, Macrocycles with Unlimited possibilities, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 713.
- Bott, S. G., Coleman, A. W., Atwood, J. L., 1986. Inclusion of both cation and neutral molecule by a calixarene. Structure of the [p-tert-butylmethoxycalix[4]arene-sodium-toluene] cation, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1709- 1710.

- Bozkurt, S., Durmaz, M., Naziroglu, H.N., Yilmaz, M., Sirit, A., 2011. Amino alcohol based chiral solvating agents: synthesis and applications in the NMR enantiodiscrimination of carboxylic acids, *Tetrahedron Asymmetry*, 22, 541–549
- Bozkurt S., Durmaz, M., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007. Synthesis of Calix[4]arene Mono and Diamite Derivatives and Selective Complexation of Alkali and Alkaline Earth Cations, *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 44, 159.
- Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2008. Calixarene-based chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of  $\alpha$ -amino acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 618–623.
- Bozkurt, S., Kocabas, E., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2009. Synthesis and dichromate anion sorption of silica gel-immobilized calix[4]arenes, *Journal of Hazardous Materials*, 165, 974-979.
- Bügler, J., Engbersen, J.F.J., Reinhoudt, D.N., 1998. Novel Water-Soluble  $\beta$ -Cyclodextrin-Calix[4]arene Couples as Fluorescent Sensor Molecules for the Detection of Neutral Analytes, *J. Org. Chem.*, 63, 5339-5344.
- Demirtas, H. N., Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2008. Synthesis of new chiral calix[4]azacrowns for enantiomeric recognition of carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 2020–2025.
- Demirtas, H. N., Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M., Sirit, A., 2009. Chiral calix[4]azacrowns for enantiomeric recognition of amino acid derivatives, *Tetrahedron*, 65, 3014–3018.
- Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2006. Chiral Schiff base derivatives of calix[4]arene: synthesis and complexation studies with chiral and achiral amines, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 2322-2327.
- Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007. Enantiomeric recognition of amino acid derivatives by chiral Schiff bases of calix[4]arene *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 900–905.
- Durmaz, M., Sirit, A., 2005. Yeni Bir p-t-Bütikaliks[4]aren(azoksa)crown Türevinin Sentezi, *Eğitim Fak. Dergisi*, 19, 63-68.
- Durmaz, M., Bozkurt, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007. Synthesis of 1,3-(distal) diamide substituted calix[4]arene based receptors for extraction of chromium (VI) *Supramolecular Chemistry*, 19 (3) 159–165.
- Durmaz, M., Bozkurt, S., Naziroglu, H.N., Yilmaz, M., Sirit, A., 2011. Chiral calix[4]arenes bearing aminonaphthol moieties as membrane carriers for chiral amino acid methylesters, *Tetrahedron Asymmetry*, basımda.

- Groenen, L.C., Van Loon, J.D., Verboom, W., Harkema, S., Casnati, A., Ungaro, R., Pochini, A., Ugozzoli, F., Reinhoudt, D.N., 1991. The 1,2-alternate conformation of calix[4]arenes: a rare conformation? Dynamic  $^1\text{H}$  NMR studies of flexible tetraalkylated calix[4]arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 2385-2392.
- Gutsche C. D., Muthukrishnan R., 1978. The resemblance of p-tert-butylcalix[4]arene to a Greek vase called a "calix crater" (variously spelled; e.g. kalyx krator) inspired the use of "calix" as a prefix attached to "arene" as a suffix to yield to word "calixarene", *J. Org. Chem.*, 43, 4905-4906.
- Gutsche C. D., Muthukrishnan R., No K. H., 1979. Calixarenes. II. The isolation and characterization of the calix[4]arene and the bishomooxacalix[4]arene from A p-t-butylphenol-formaldehyde condensation product, *Tetrahedron Lett.*, 2213-2216.
- Gutsche C.D., No K. H., 1982. Calixarenes. 8. Short, Stepwise Synthesis of p-Phenylcalix[4]arene. p-Phenyl-p-tert-butylcalix[4]arene, and Derived Products, *J. Org. Chem.*, 47, 2713-2719.
- Gutsche, C. D. and Iqbal, M., 1990. p-tert-Butylcalix[4]arene, *Org. Synth.*, 68, 234-237.
- Gutsche, C. D. and Lin L.-G., 1986. Calixarenes. 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes, *Tetrahedron*, 42(16), 1633-1640.
- Gutsche, C. D., 1983. Calixarenes, *Acc. Chem. Res.*, 16, 161-170.
- Gutsche, C. D., 1989. Calixarenes, *Royal. Soc. Chem*, Cambridge.
- Gutsche, C. D., 1989. Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes, Royal Society of London.
- Gutsche, C. D., 1989. Calixarenes in Monographs in Supramolecular Chemistry Stoddart, J. F., Ed.; *Royal Society of Chemistry*: Cambridge.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H. and Muthukrishnan, R., 1981. The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from p-tert-butylphenol, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3782-3792.
- Gutsche, C. D., Levine, J. A. and Sujeeth, P. K., 1985. Calixarenes. 17. Functionalized Calixarenes: The Claisen Rearrangement Route, *J. Org. Chem.*, 50, 5802-5806.
- Gutsche, C.D., Dhawan, B., Levine J.A., No, K.H., Bauer, L.J., 1983. Calixarenes 9: Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 39, 409-426.

- Gutsche, C.D., Nam, K.C., 1988. Calixarenes. 22. Synthesis, properties, and metal complexation of aminocalixarenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6153-6162.
- Hamdi, A., Ağabeydi, R. and Vicens, J., 2008. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 60, 193-196.
- Hultsch, K., 1950. *Chemie der Phenolharze*, Springer-verlag, Berlin.
- Ikeda, A., Nagasaki, T., Shinkai, S., 1992. Conformational analysis of calix[n] arenes with chiral substituents by using circular dichroism, *J. Phys. Org. Chem.*, 5, 699-710.
- Kakoi, T., Toh, T., Kubota, F., Goto, M., Shinkai, S., Nakashio, F., 1988. Liquid-Liquid Extraction of Metal Ions with a Cyclic Ligand Calixarene Carboxyl Derivative, *Anal. Sci.*, 14, 501-506.
- Karaküçük, A., 2006. Kimyasal Ve Biyoteknolojik Yöntemlerle Kiral Yapıların Sentezleri, Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Karakucuk, A., Durmaz, M., Sirit, A., Yilmaz, M., Demir, A.S., 2006. Synthesis and chiral recognition properties of two novel chiral calix[4]arene tartaric ester derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1963 – 1968.
- Karaküçük, A., Kocabaş, E., Sirit, A., Memon, S., Yılmaz, M., Roundhill, D.M., 2005. Polymer Supported Calix[4]arene Schiff Bases: A Novel Shelating Resin for Hg<sup>2+</sup> and Dichromate Anions, *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 42, 691-704.
- Kendi, B., Naziroglu, H. N., Yilmaz, M., Sirit, A., 2010. Synthesis and anion binding properties of diamide derivatives of p-tert-butyl calix[4]arene, *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 47, 225-229.
- Kocabas E., Karakucuk A., Sirit A., Yilmaz M., 2006. Synthesis of New Chiral Calix[4]arene Diamide Derivatives for Liquid Phase Extraction of  $\alpha$ -Amino Acid Methyl esters, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1514.
- Kocabas, E., Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2008. Chiral Mono and Diamide Derivatives of Calix[4]arene for Enantiomeric Recognition of Chiral Amines, *Chirality*, 20 (1), 26-34.
- Kubo, Y., Maruyama, S., Ohhara, N., Nakamura, M., Tokita, S., 1995. Molecular recognition of butylamines by a binaphthyl-derived chromogenic calix[4]crown, *Chem. Commun.*, 1727-1728.
- Lee, Y.K., Ryu, Y.K., Ryu, J.W., Kim, B.E., Park, J.H., 1997. Reversed-phase liquid chromatography of some positional isomers on calix[6]arene-p-sulfonate-bonded silica, *Chromatographia*, 46, 507-510.

- Li, L.-S., Da, S.-L, Feng, Y.-Q., Liu, M., 2004. Preparation and characterization of a p-tert-butylcalix[6]-1,4-benzocrown-4 bonded silica gel stationary phase for liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1040, 53-61.
- Lynam, C., Jennings, K., Nolan, K., Kane, P., McKervey, M.A., Diamond, D. 2002. Tuning and Enhancing Enantioselective Quenching of Calixarene Hosts by Chiral Guest Amines, *Anal. Chem.* 74, 59–66.
- Marchi-Artzner, V., Artzner, F., Karthaus, O., Shimomura, M., Ariga, K., Kunitake, T., Lehn, J.-M., 1988. Molecular Recognition between 2,4,6-Triaminopyrimidine Lipid Monolayers and Complementary Barbituric Molecules at the Air/Water Interface: Effects of Hydrophilic Spacer, Ionic Strength, and pH, *Langmuir*, 14, 5164–5171.
- McKervey, M. A., Seward, E. M., Ferguson, G., Ruhl, B., Harris, S. J., 1985. Synthesis, X-ray crystal structures, and cation transfer properties of alkyl calixaryl acetates, a new series of molecular receptors, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 388-390.
- Mohammed-Ziegler, I., Poór, B., Kubinyi, M., Grofcsik, A., Grün, A., Bitter, I., 2003. Spectroscopic study on the complex formation of chromogenic bridged calixarenes with aliphatic amines, *J. Mol. Struct.*, 650, 39–44.
- Morzherin, Y., Rudkevich, D. M., Verboom, W. and Reinhoudt, D. N., 1993. Chlorosulfonylated Calix[4]arenes: Precursors for Neutral Anion Receptors with a Selectivity for Hydrogen Sulfate, *J. Org. Chem.*, 58, 7602-7605.
- Mutihac, L., Buschmann, H.-J., Tudorescu, A., Mutihac, R., 2003. Some Aspects of Extractability and Transport of Amino Acid Esters by Calixarenes, *J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem.*, 47, 123-128.
- Naziroglu, H.N., Durmaz, M., Bozkurt, S., Sirit, A. Application of L-proline derivatives as chiral shift reagents for enantiomeric recognition of carboxylic acids, *Chirality*, 2011, basimda.
- Oshima, T., Goto, M., Furusaki, S., 2002. Extraction Behavior of Amino Acids by Calix[6]arene Carboxylic Acid Derivatives, *J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem.*, 43, 77-86.
- Reinhoudt, D. N., 1996. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; ed., Pergamon Press, New York, vol. 10.
- Schneider, H.-J., Eblinger, F., Sirish, M. *Adv. Supramol. Chem.* 2000, 6, 185.
- Seneque, O., Giorgi, M. and Reinaud, O., 2003. Bio- inspired Calix[6]Arene-Zinc Funnel Complexes, *Supramolecular Chemistry*, 15, 573-580.

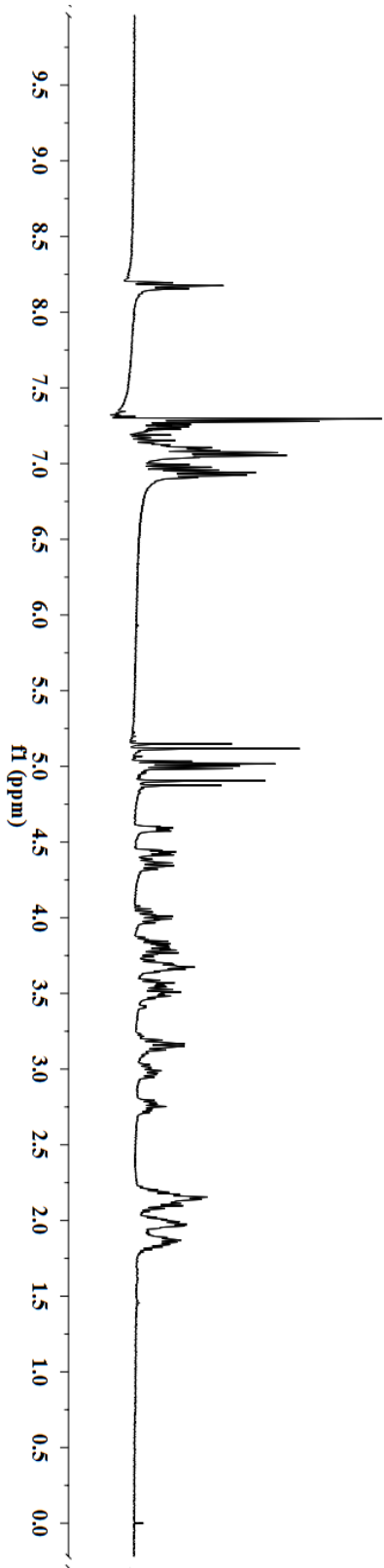
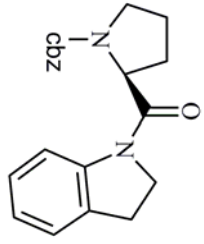
- Shinkai, S., 1989. Molecular Recognition of Calixarene-Bases Host Molecules, *J. Of Inc. Phenom. and Mol. Recog. in Chemistry*, 193.
- Shinkai, S., 1993. Calixarenes – The Third Generation of Supramolecules, *Tetrahedron*, 49 (40), 8933-8968.
- Shinkai, S., Arimura, T., Satoh, H. and Manabe, O., 1987. Chiral Calixarene, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1495-1496.
- Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T., Manabe, O., 1986. Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2409-2416.
- Sirit A., Karakucuk A., Memon S., Kocabas E., Yilmaz M., 2004. Synthesis and Characterization of A Novel Chiral Chromogenic Calix[4](azoxa)crown-7, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 3595–3600.
- Sirit A., Kocabas E., Memon S., Karakucuk A., Yilmaz M., 2005. Synthesis and Metal Ion Recognition Properties of A Novel Chiral Calix[4](azoxa)crown-7, *Supramolecular Chemistry*, 17(3), 251–256.
- Sirit, A.; Yilmaz, M., 2009. Chiral Calixarenes, *Turkish Journal of Chemistry*, 33 (2), 159–200.
- Tabakci, M., Tabakci, B., Yilmaz M., 2005. Design and Synthesis of New Chiral Calix[4]arenes as Liquid Phase Extraction Agents for  $\alpha$ -Amino Acid Methyl esters and Chiral  $\alpha$ -Amines, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 53, 52-56.
- Ungaro. R., Pochini, A., Andreetti, G. D., 1984. New ionizable ligands from p. t-butylcalix [4] arene, *J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem.*, 2, 199-206.
- Van Loon, J. D., Janssen, R. G., Verboom, W. D. and Reinhoudt, D. N., 1992. Hydrogen Bonded Calix[4]arene Aggregates, *Tetrahedron Lett.*, 33, 5125-5128.
- Verboom, W., Durie, A., Egberink, R. J. M., Asfari, Z. and Reinhoudt, D. N., 1992. Ipso Nitration of p-tert-Butylcalix[4]arenes, *J. Org. Chem.*, 57, 1313-1316.
- Vicens, J. and Böhmer, V., 1991. Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds Topics in Inclusion Science, *Kluwer, Academic: Dordrecht*.
- Yoshimura, K., Fukazawa, Y., 1996. C-H acidity effect of guest molecules on the complexation with monomethyl ether or monodeoxycalix[4]arene, *Tetrahed. Lett.*, 37, 1435- 1438.

- Zhau, H. W., Hua, W. T., 2000. Synthesis and Characterization of Pyridine-Based Polyamido-Polyester Optically Active Macrocycles and Enantiomeric Recognition for D- and L-Amino Acid Methyl Ester Hydrochloride, *J. Org. Chem.*, 65, 2933–2938.
- Zheng, Y.S, Zhang, C., 2004. Exceptional Chiral Recognition of Racemic Carboxylic Acids by Calix[4]arenes Bearing Optically Pure  $\alpha,\beta$ -Amino Alcohol Groups *Org. Letters*, 6, 8, 1189-1192.
- Zinke, A. and Ziegler, E., Berlin, 1944. Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 77, 264-272.

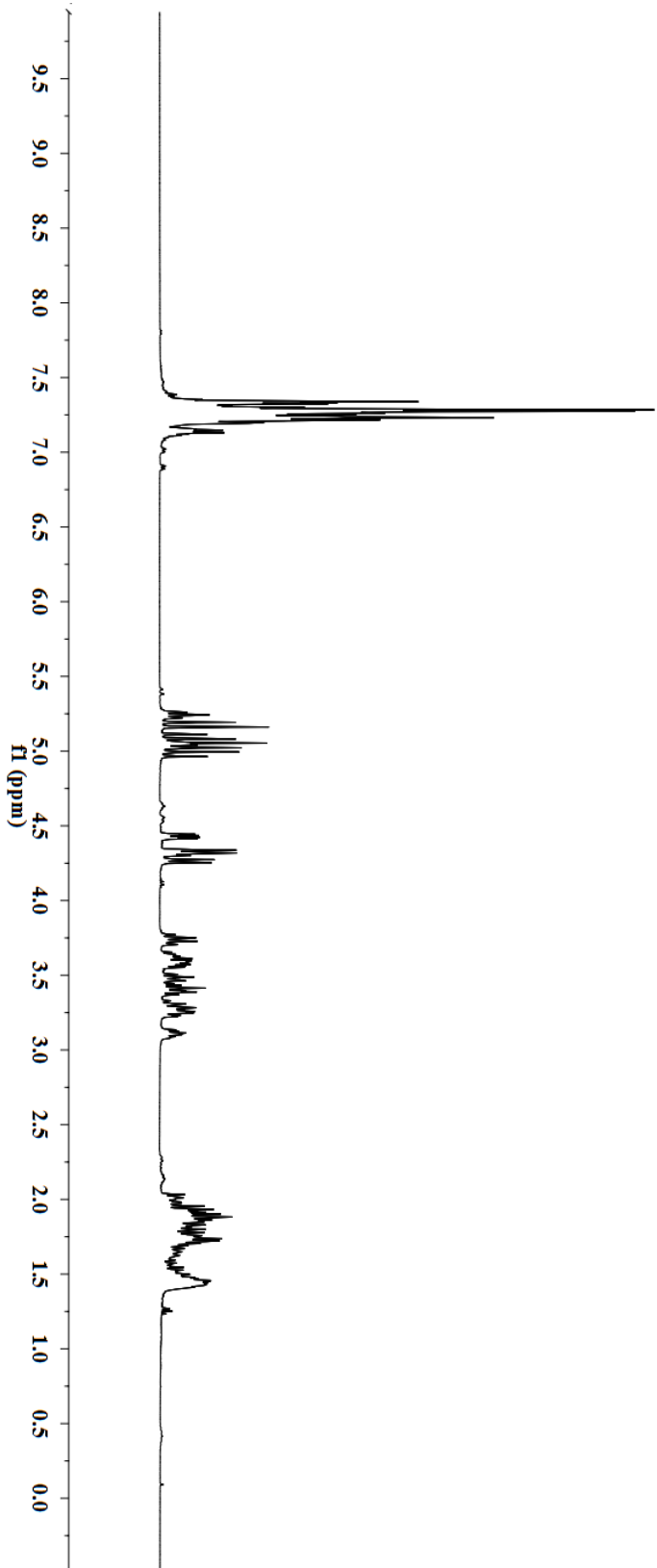
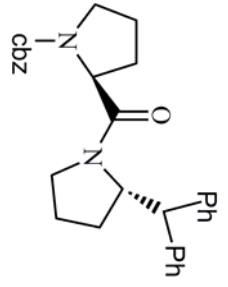


## EKLER

Bu bölümde sentezlenen bazı bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları verilmiştir.

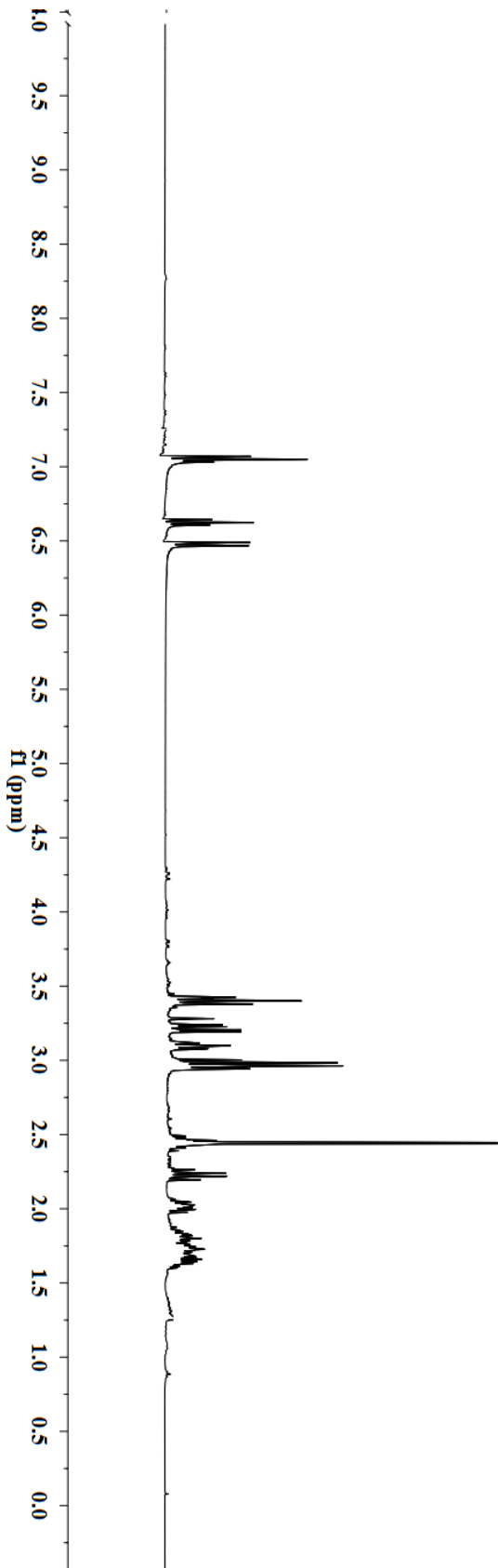
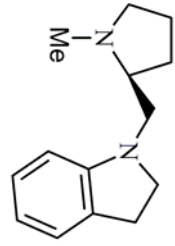


EK-1.2 bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

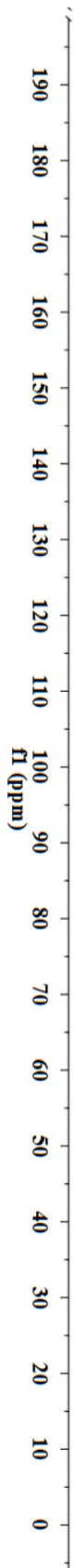
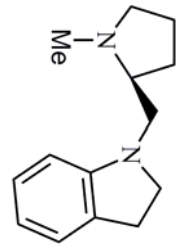


EK-2. 3 bileşiginin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

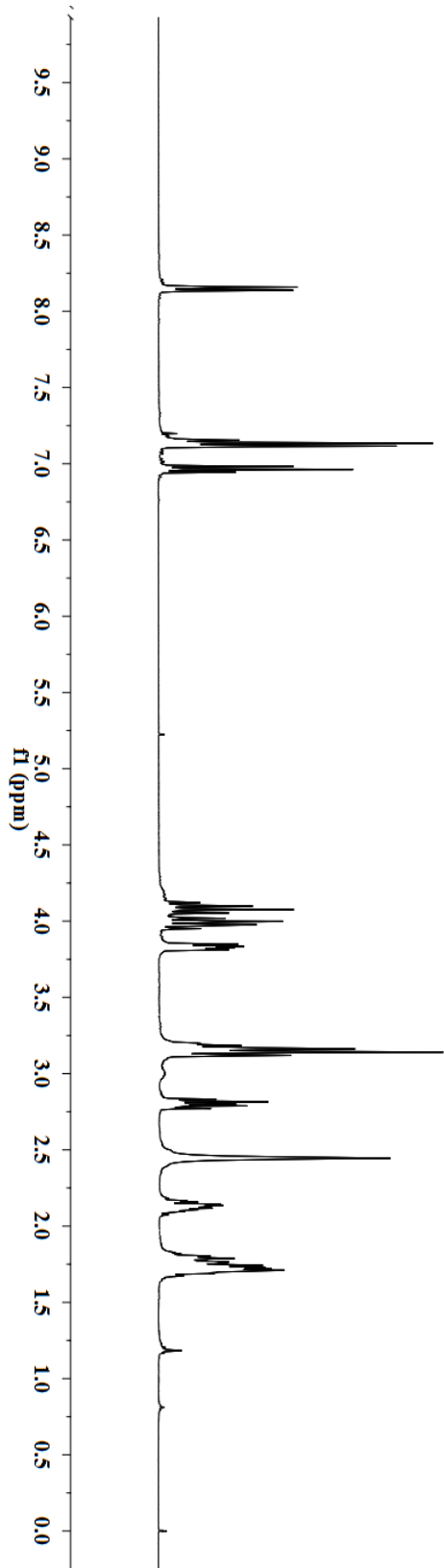
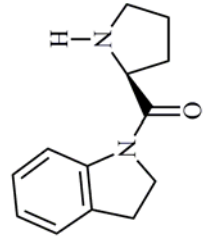




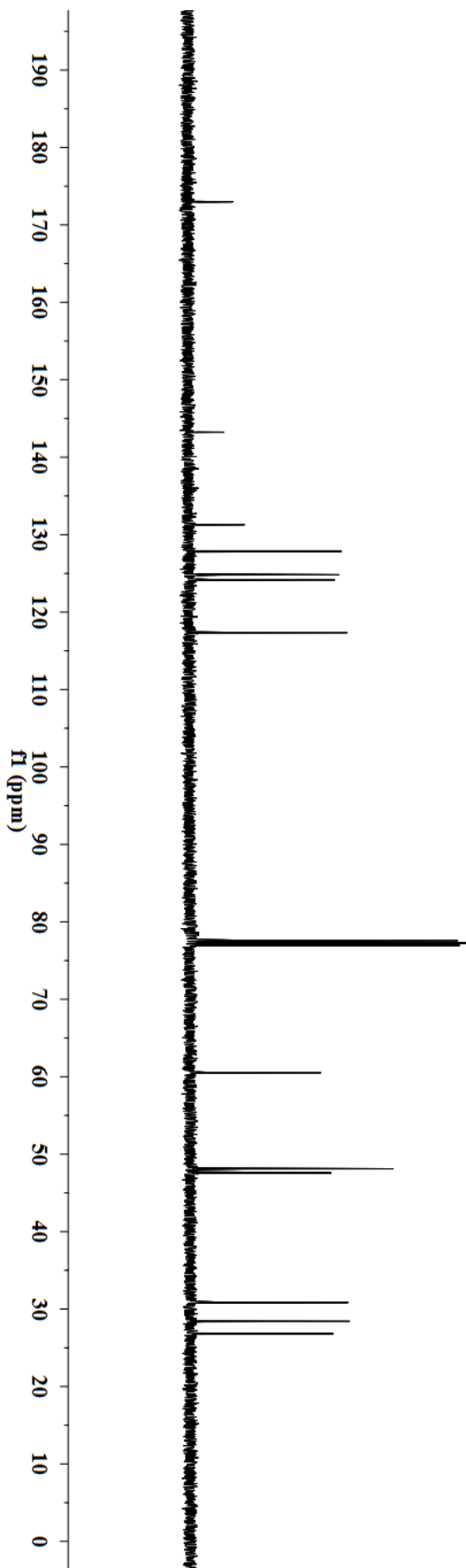
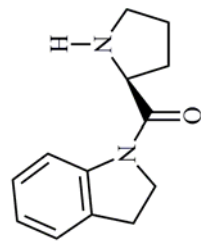
EK-4. 4 bileşiginin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



EK-5. 4 bileşiginin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

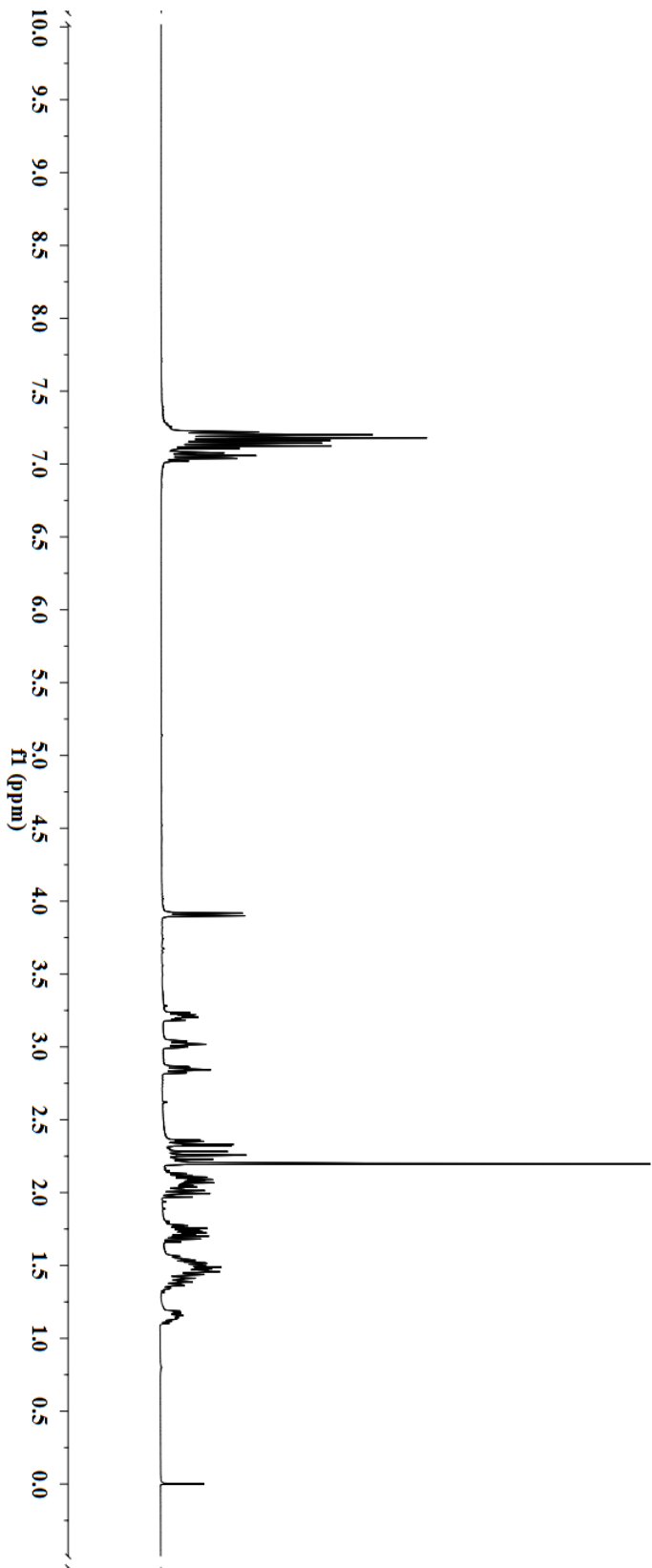
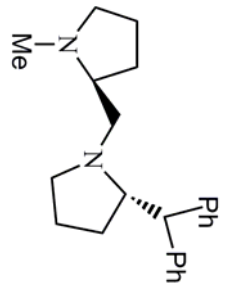


**EK-6. 5** bileşiginin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

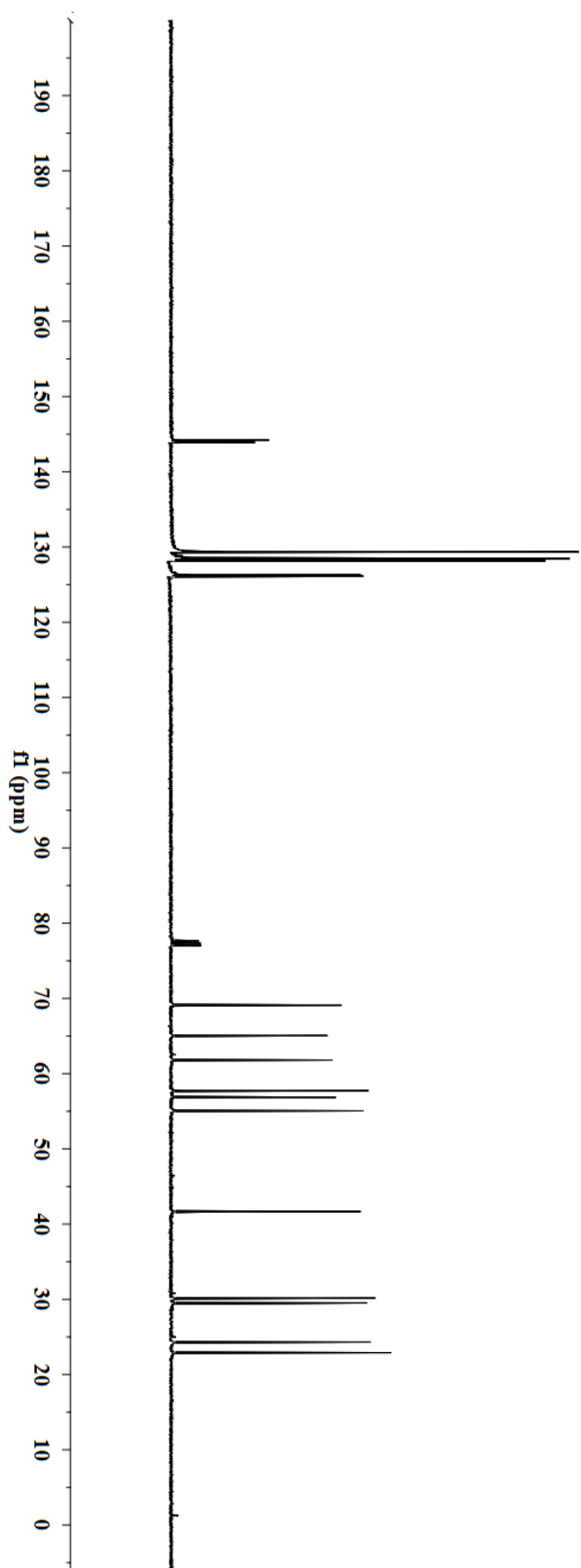
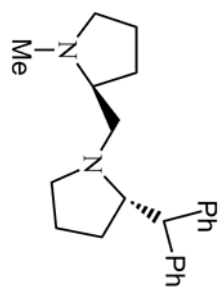


EK-7. 5 bileşiginin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

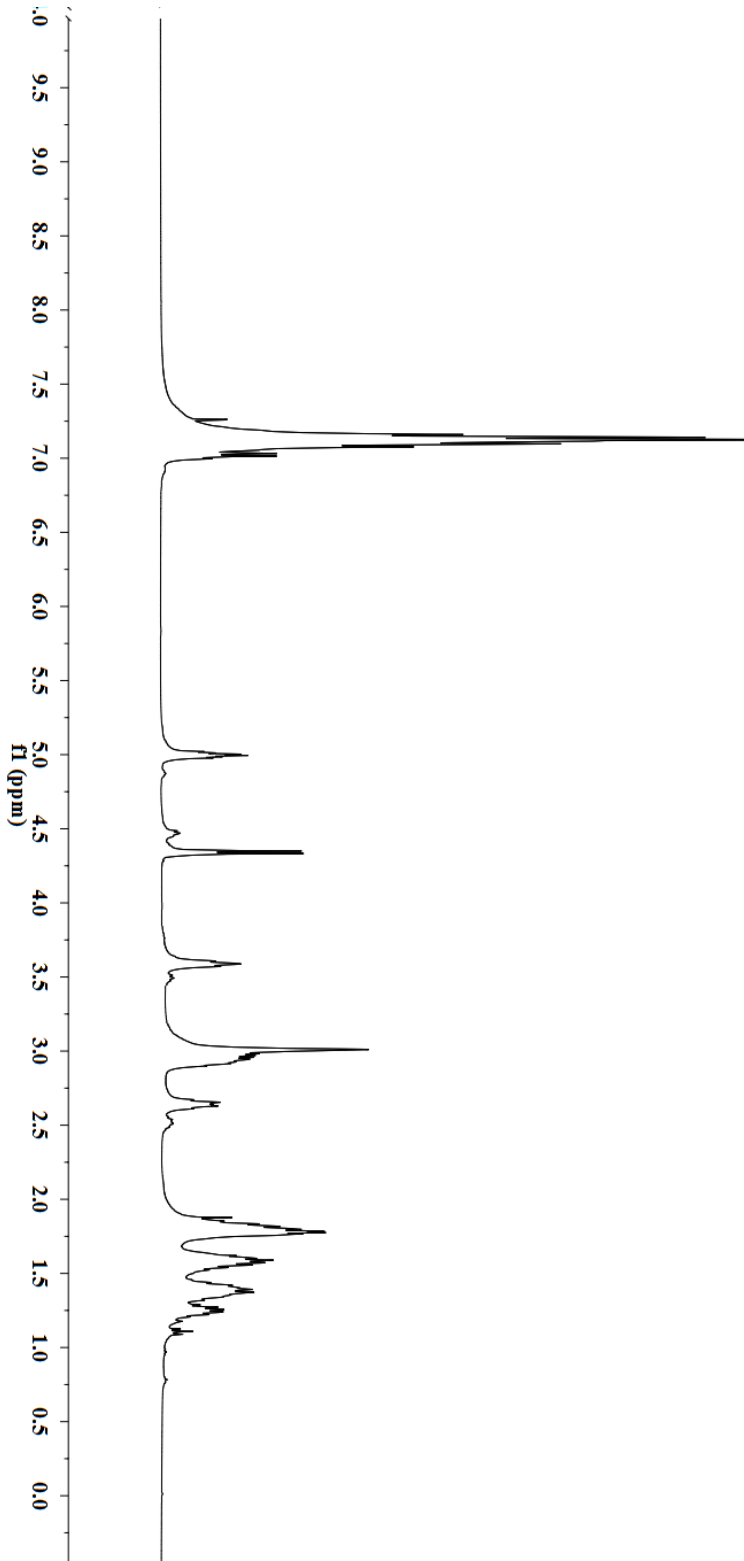
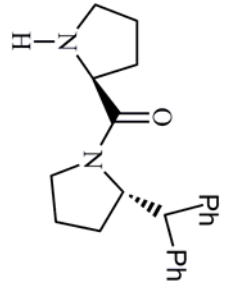




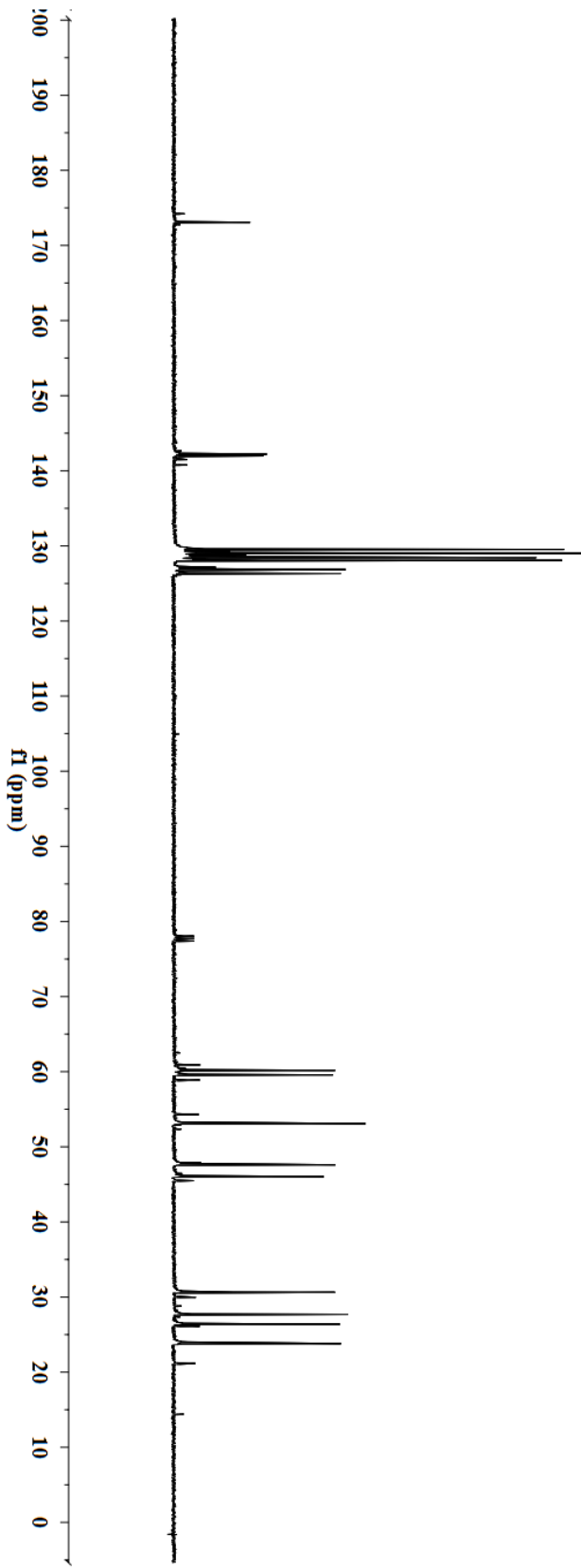
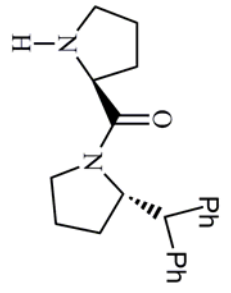
**EK-8.** 6 bileşiginin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



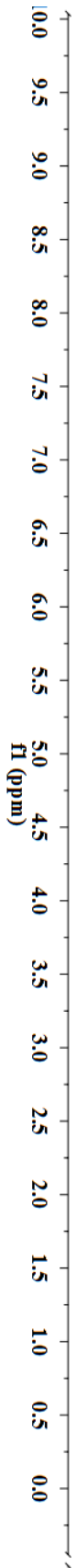
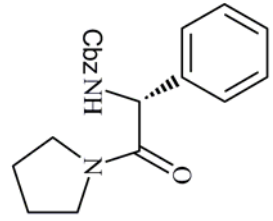
**EK-9.** 6 bisphenigmin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrummu



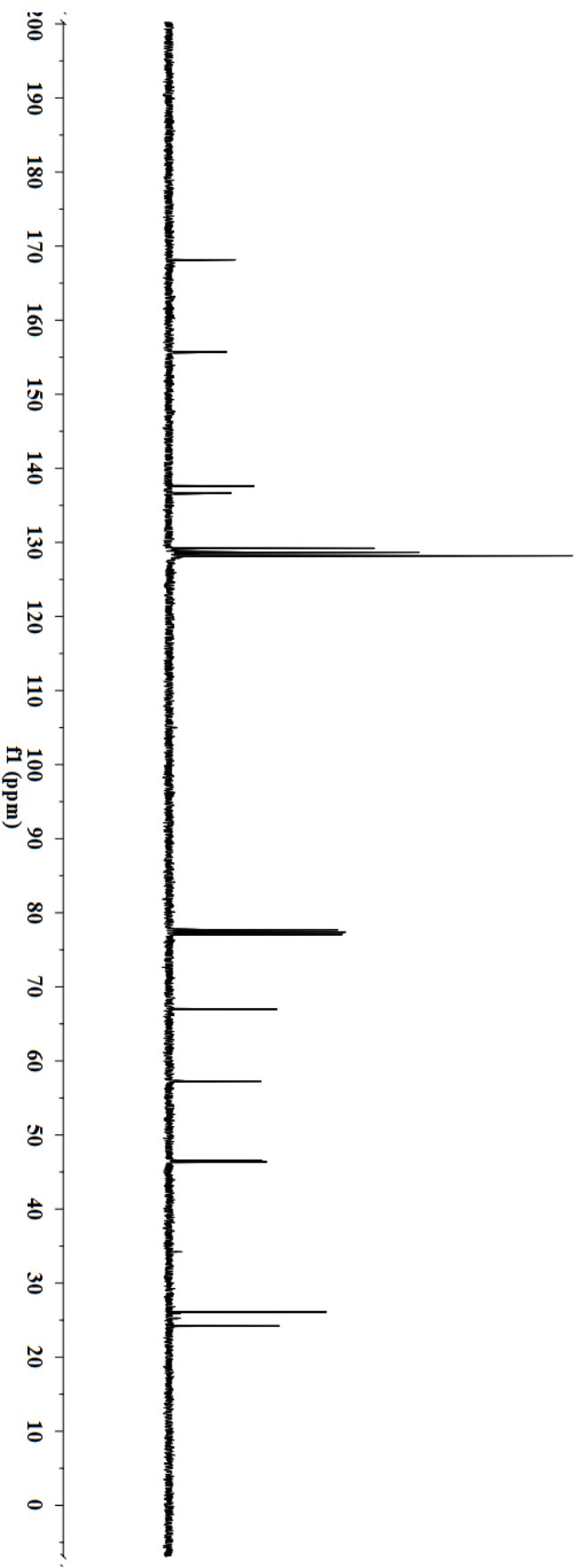
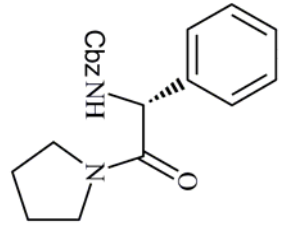
**EK-10. 7** bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



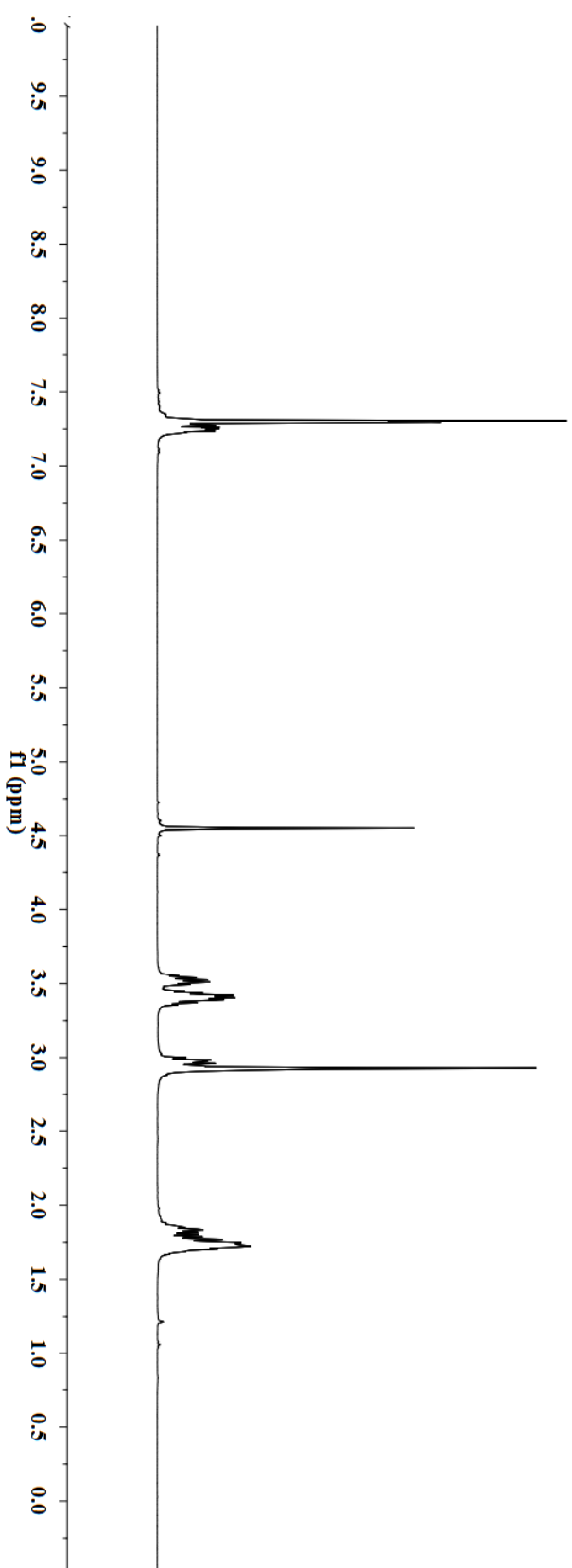
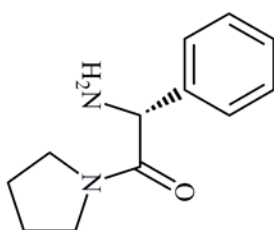
EK-11. 7 bileşiginin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



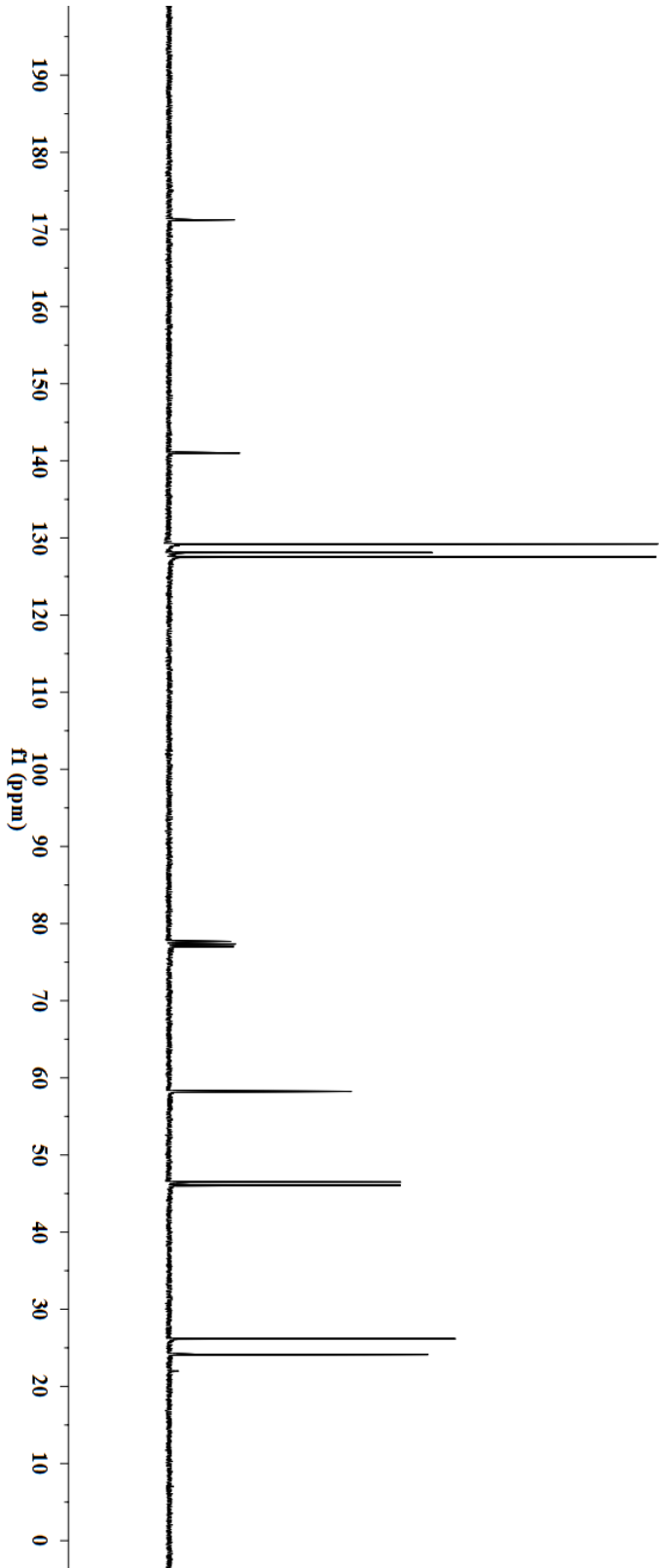
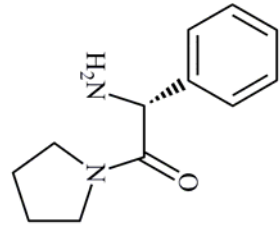
EK-12. 9 bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



EK-13. 9 bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

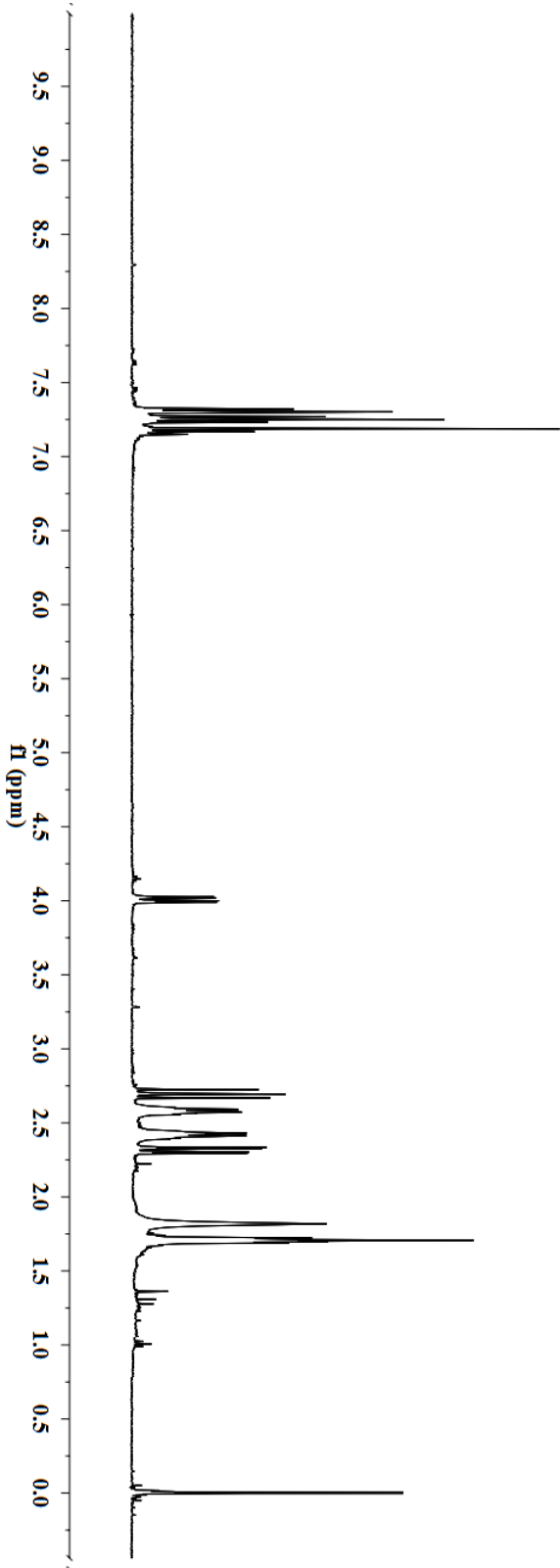
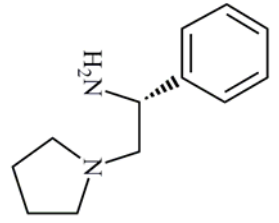


**EK-14. 10 bileşiginin <sup>1</sup>H NMR spektrumu**

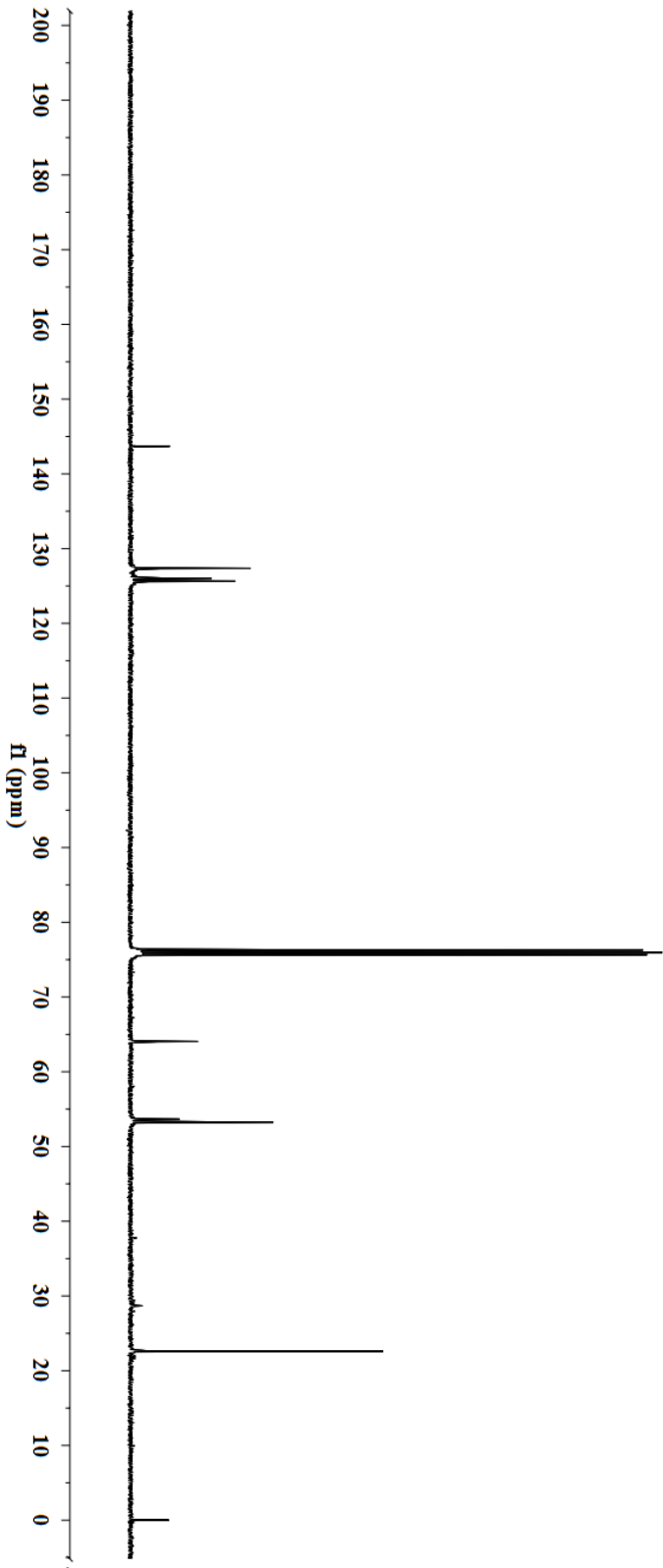
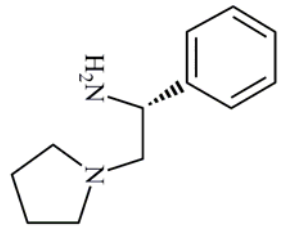


EK-15. 10 bileşiminin <sup>13</sup>C NMR spektrumu

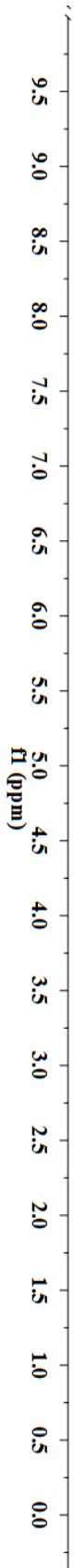
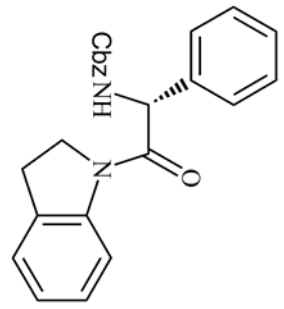




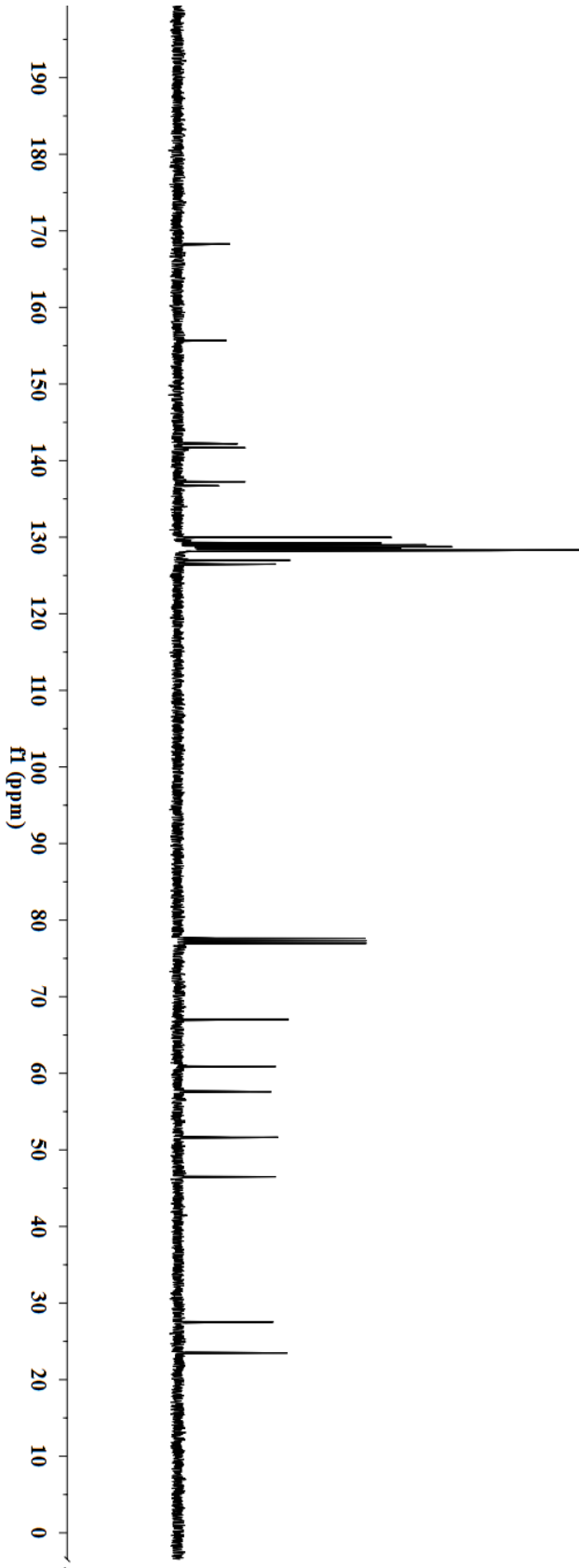
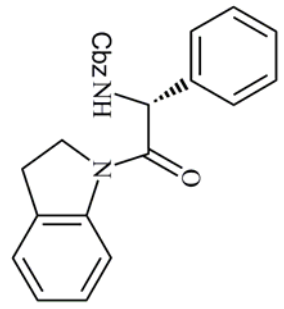
EK-16. 11 bileşiginin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



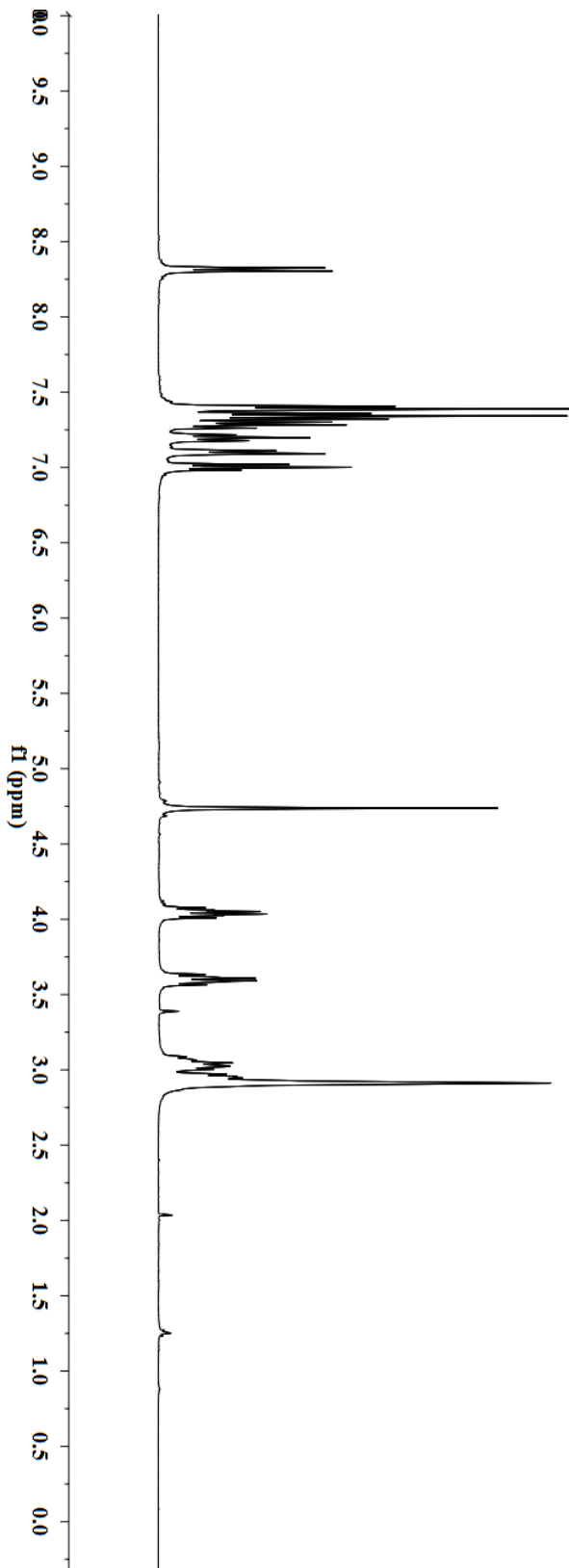
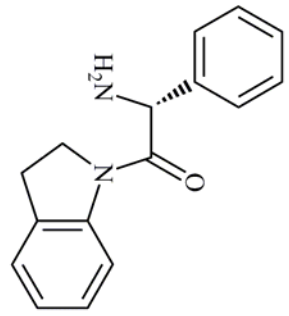
EK-17. 11 bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



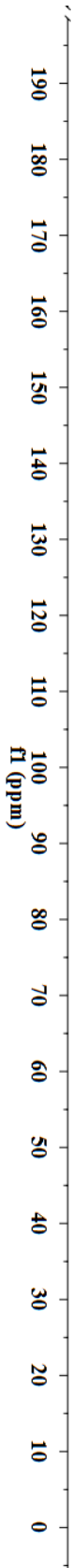
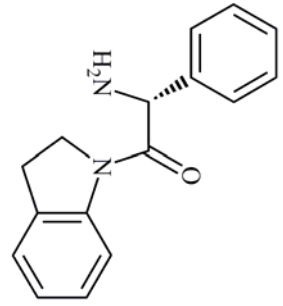
EK-18. 12 bileşiginin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



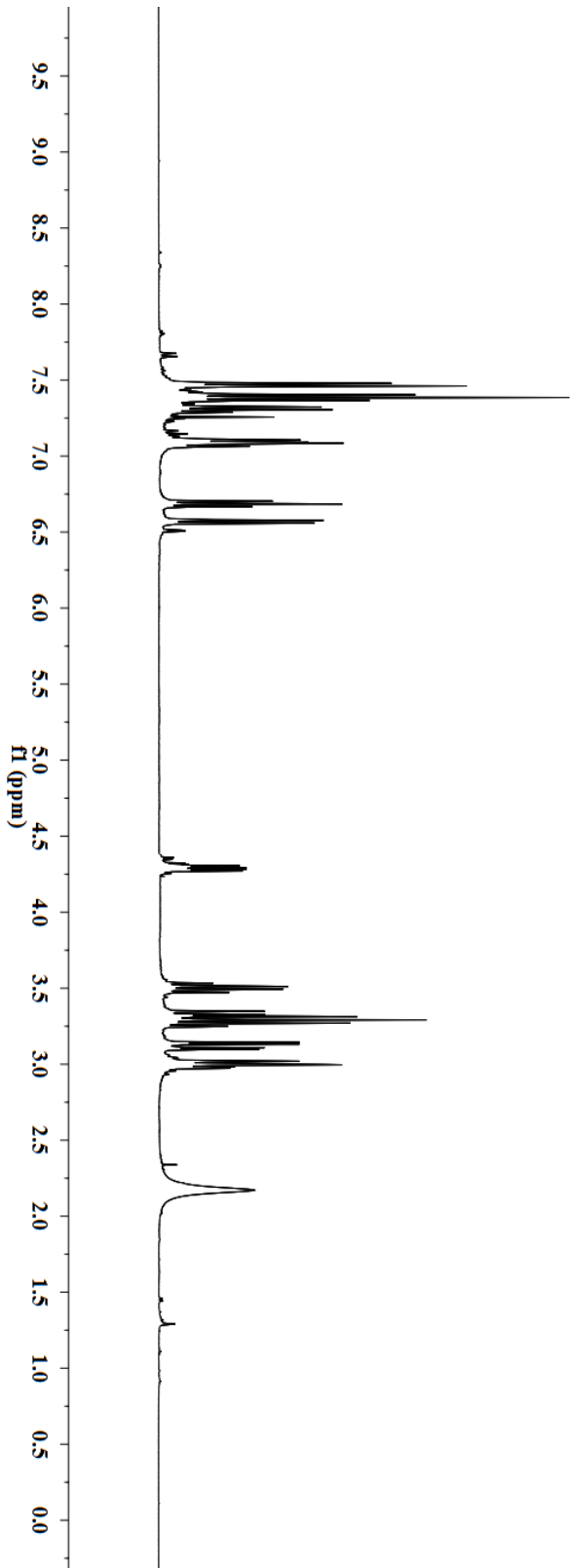
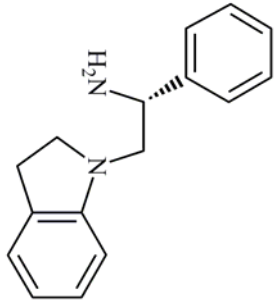
EK-19. 12 bileşiginin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



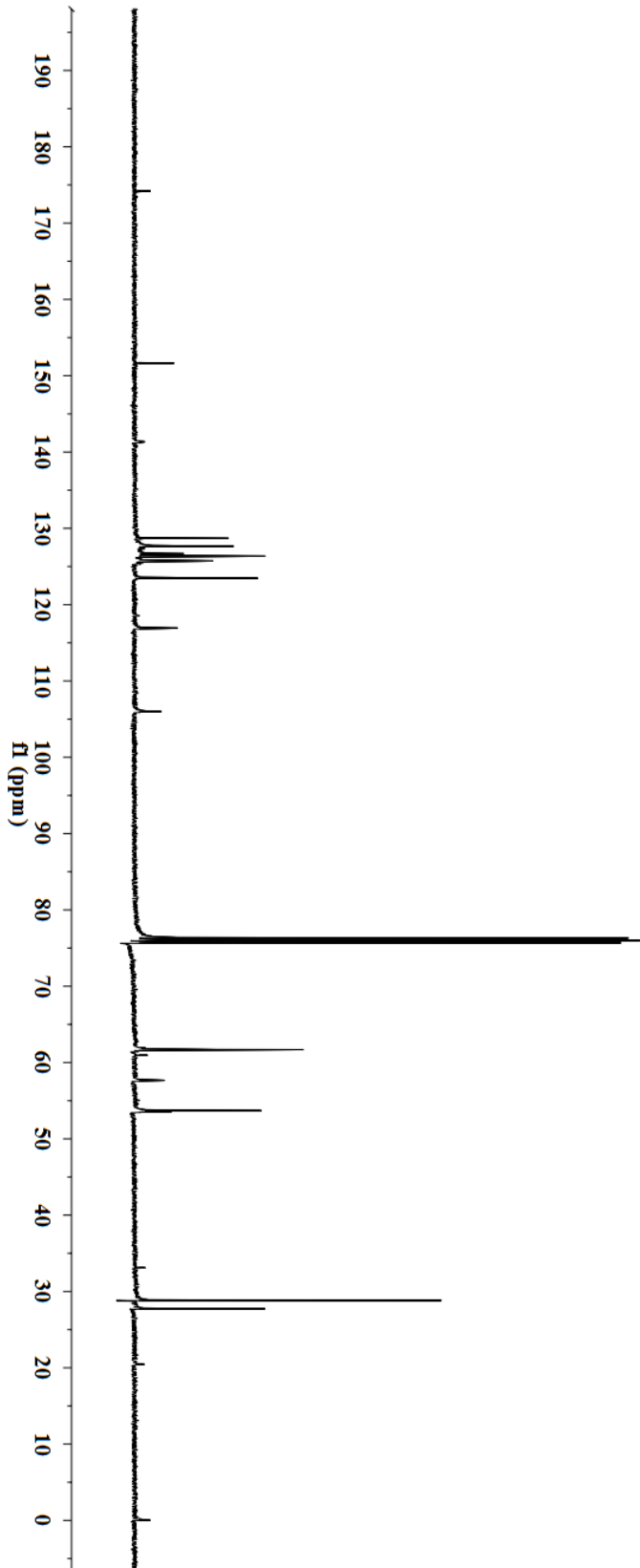
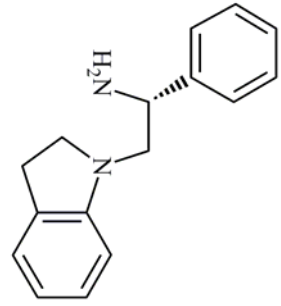
EK-20.13 bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



EK-21. 13 bileşiginin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

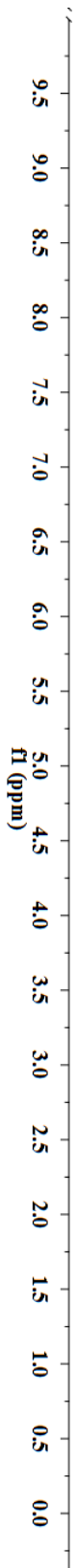
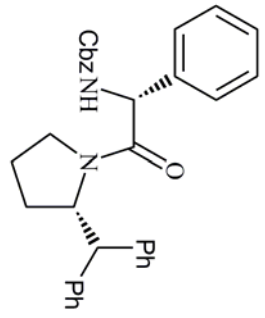


EK-22. 14 bileşiginin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



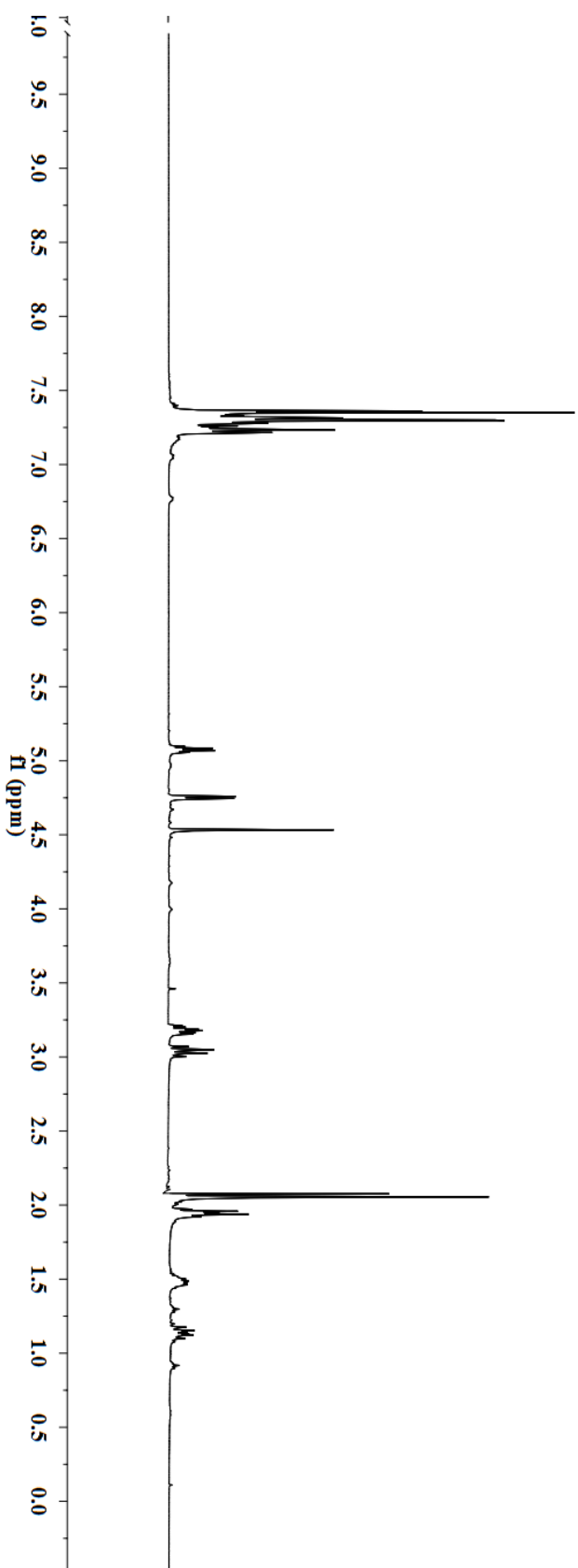
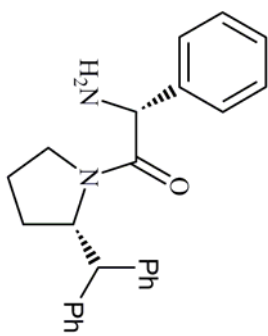
EK-23. 14 bileşiginin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



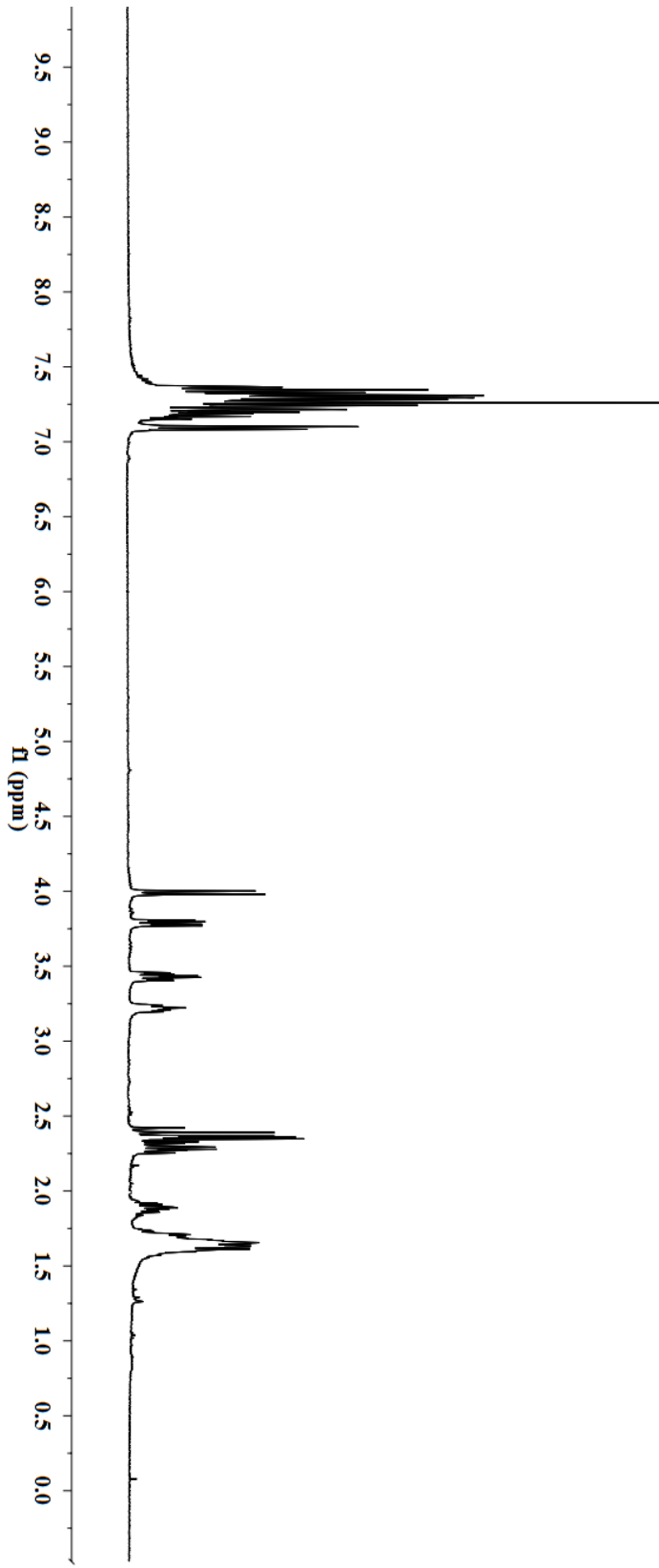
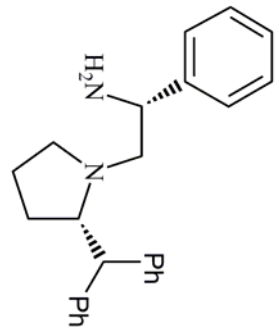


**EK-24.15** bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

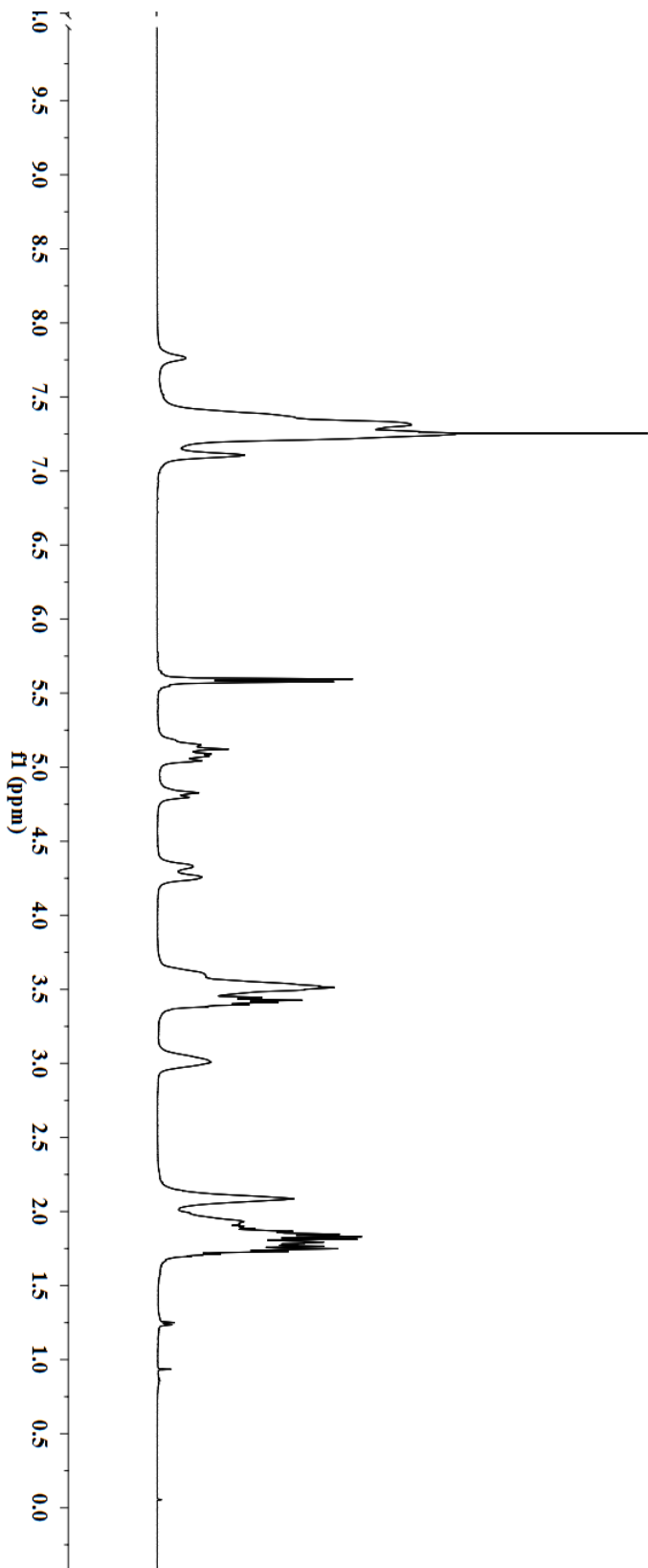
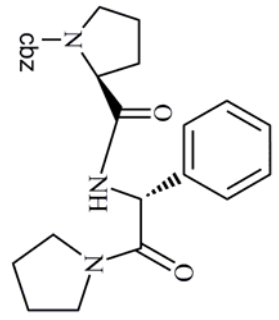




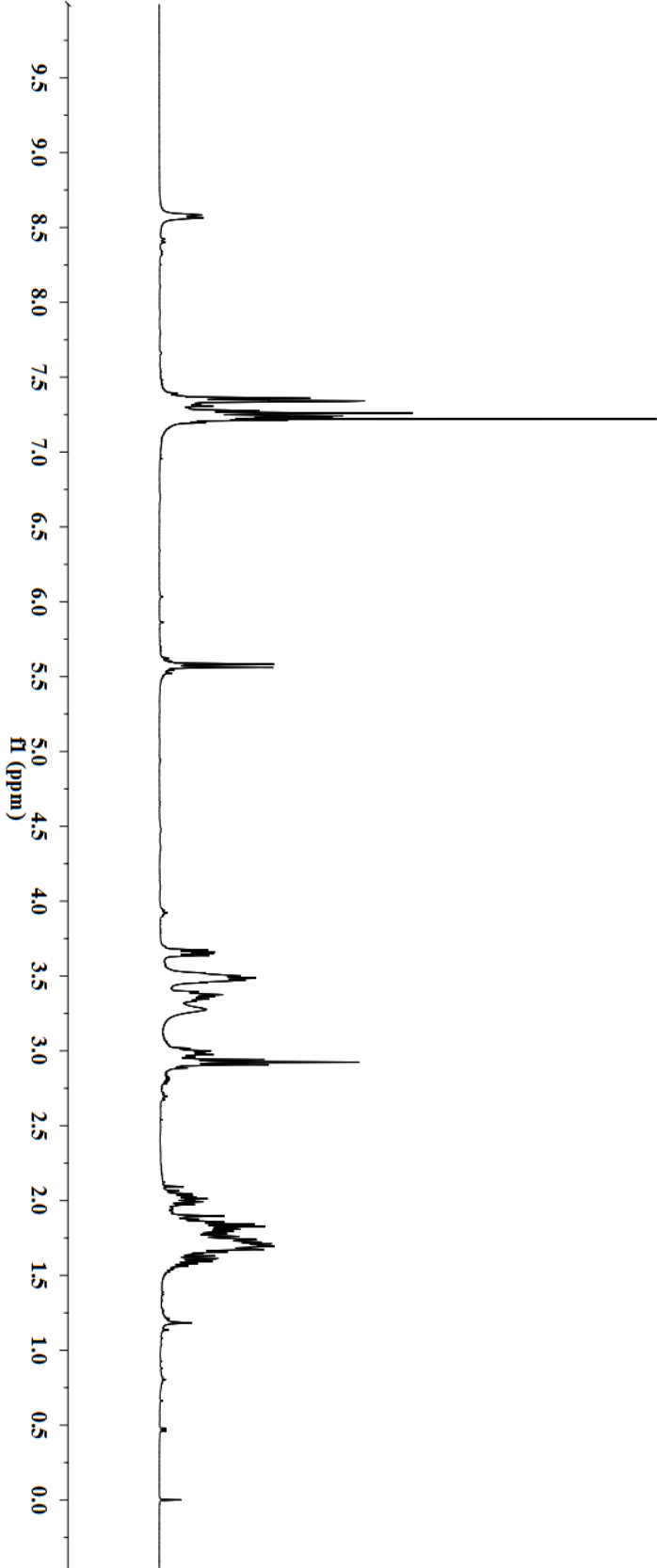
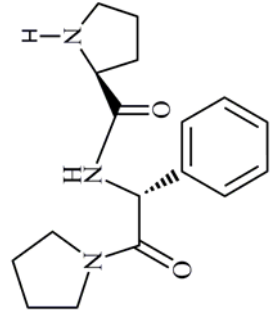
**EK-26. 16 bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu**



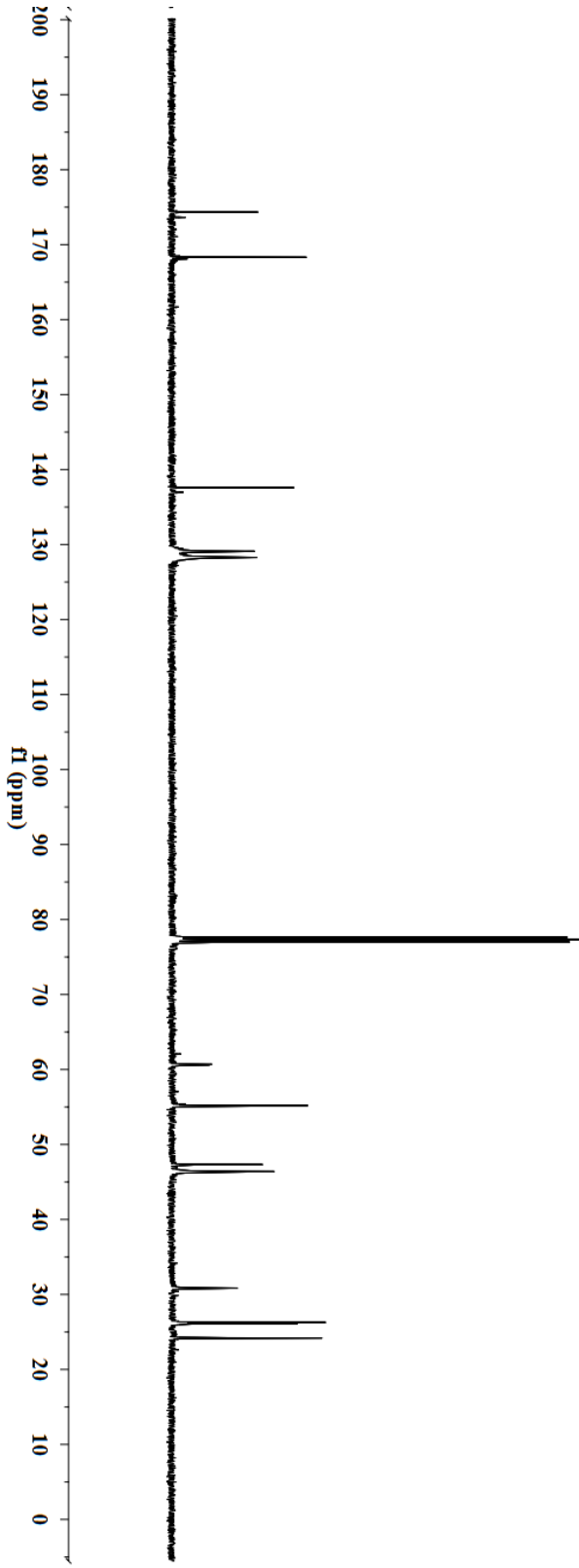
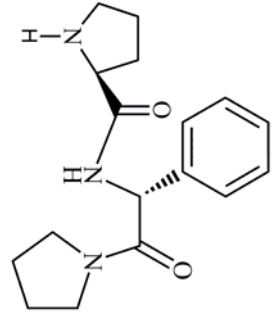
EK-27. 17 bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



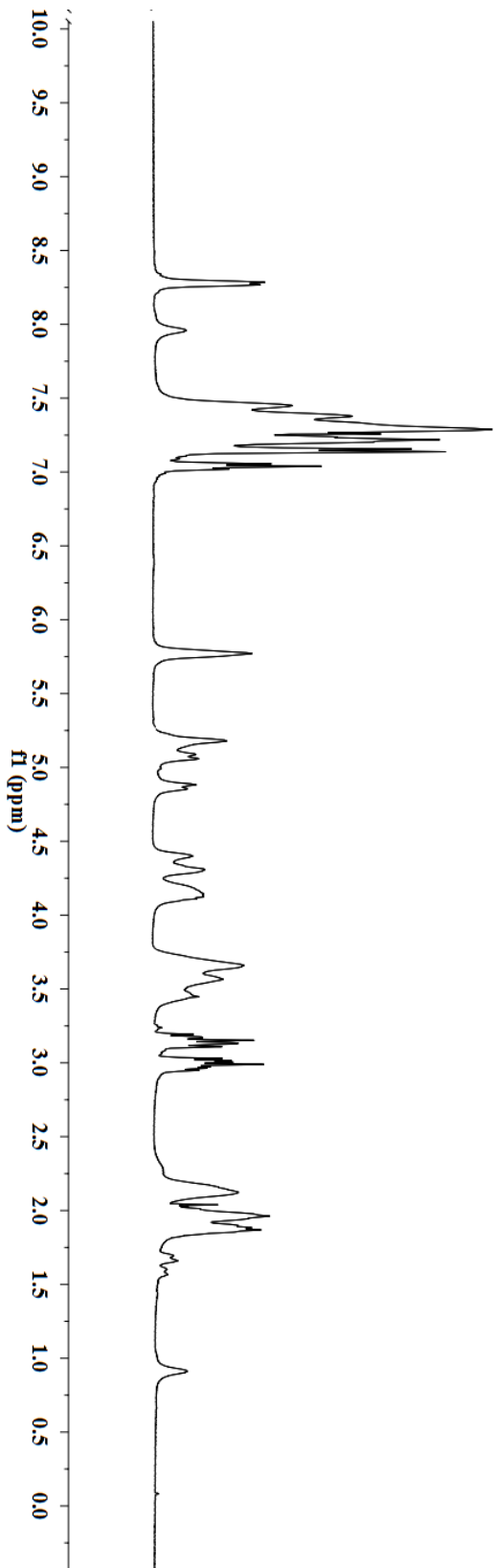
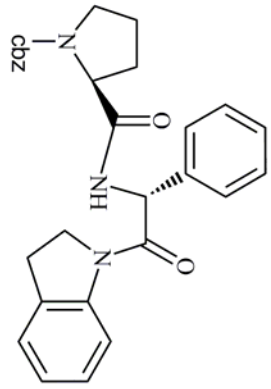
**EK-28.18** bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



**EK-29. 19** bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

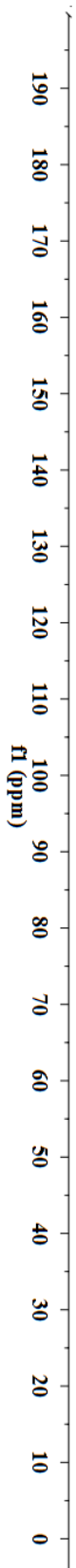
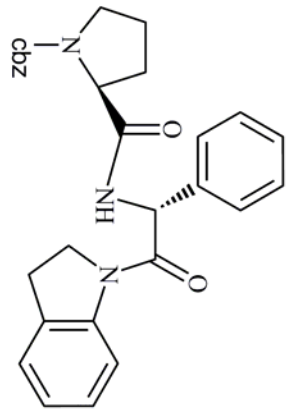


EK-30. 19 bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

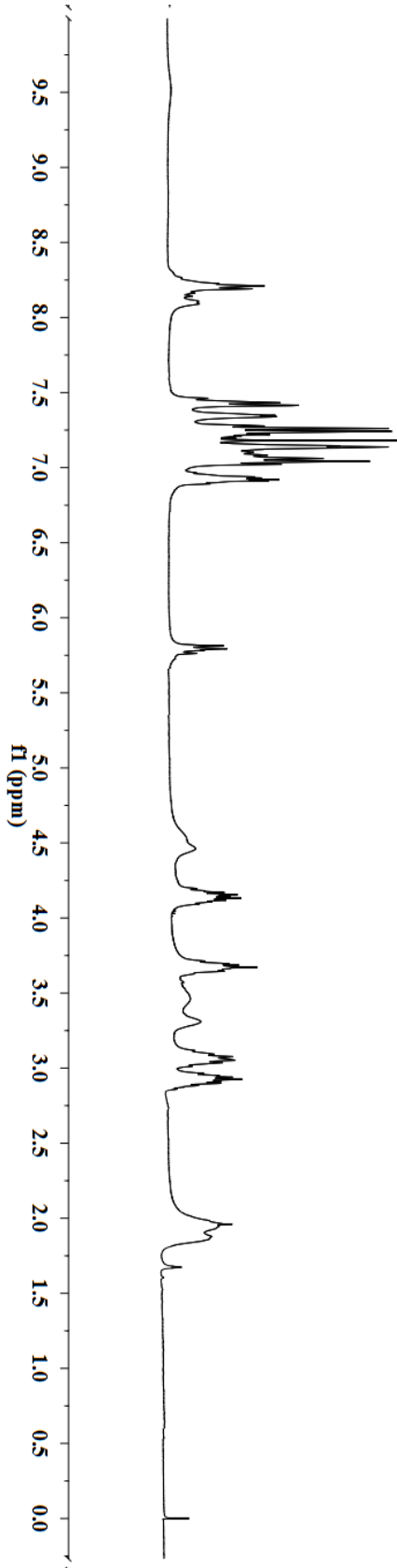
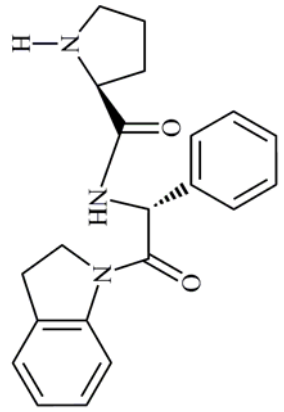


**EK-31.20** bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

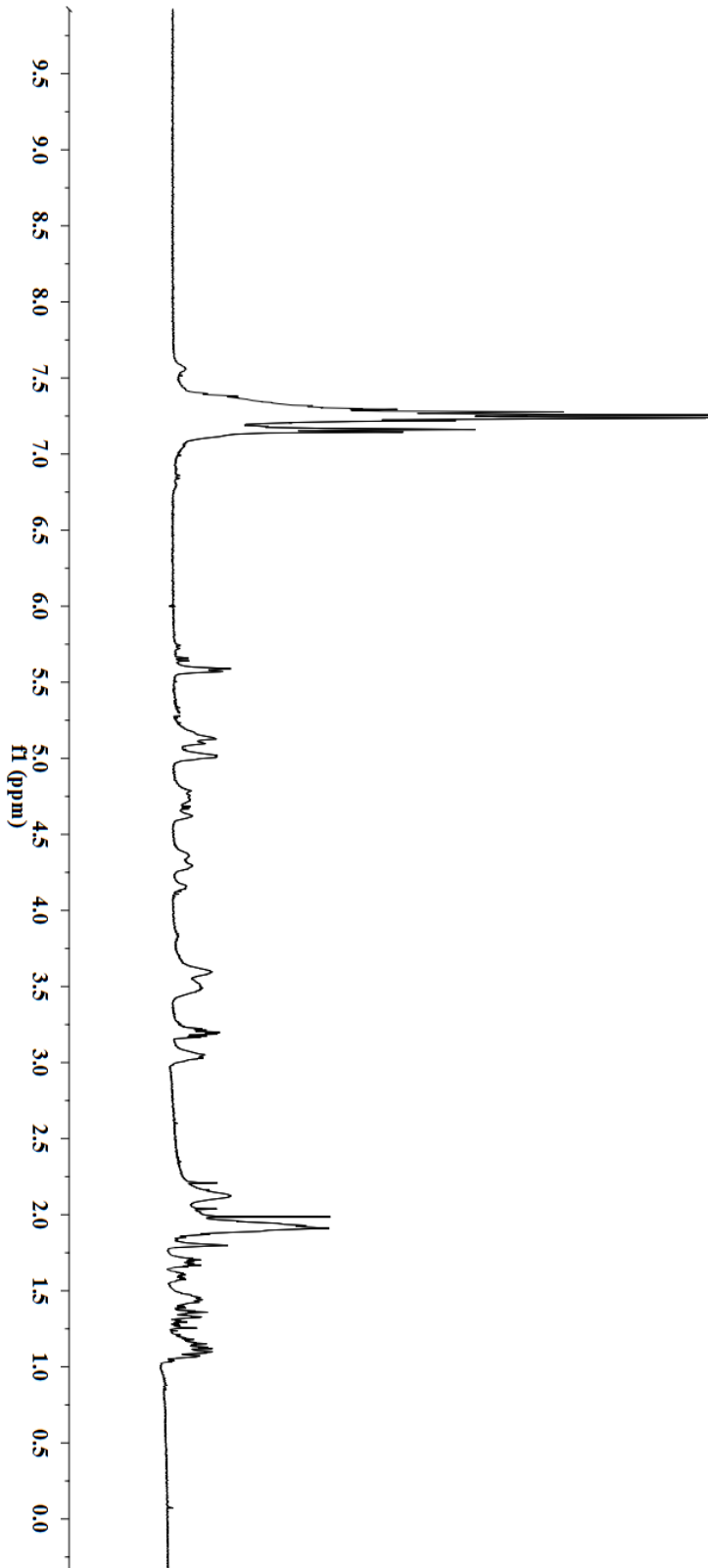
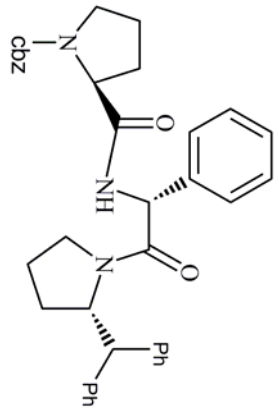




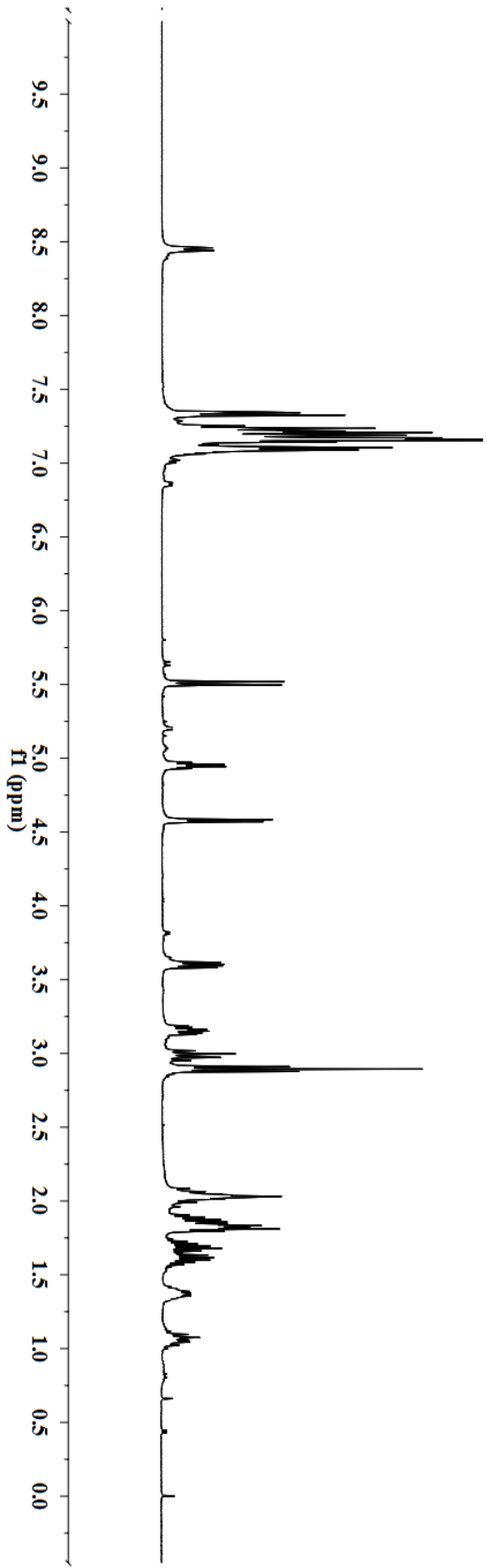
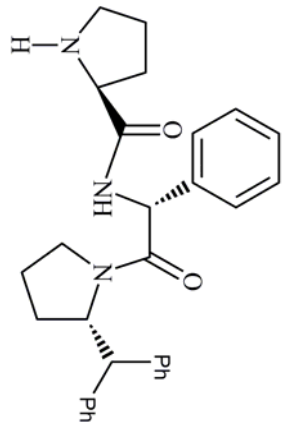
EK-32.20 bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



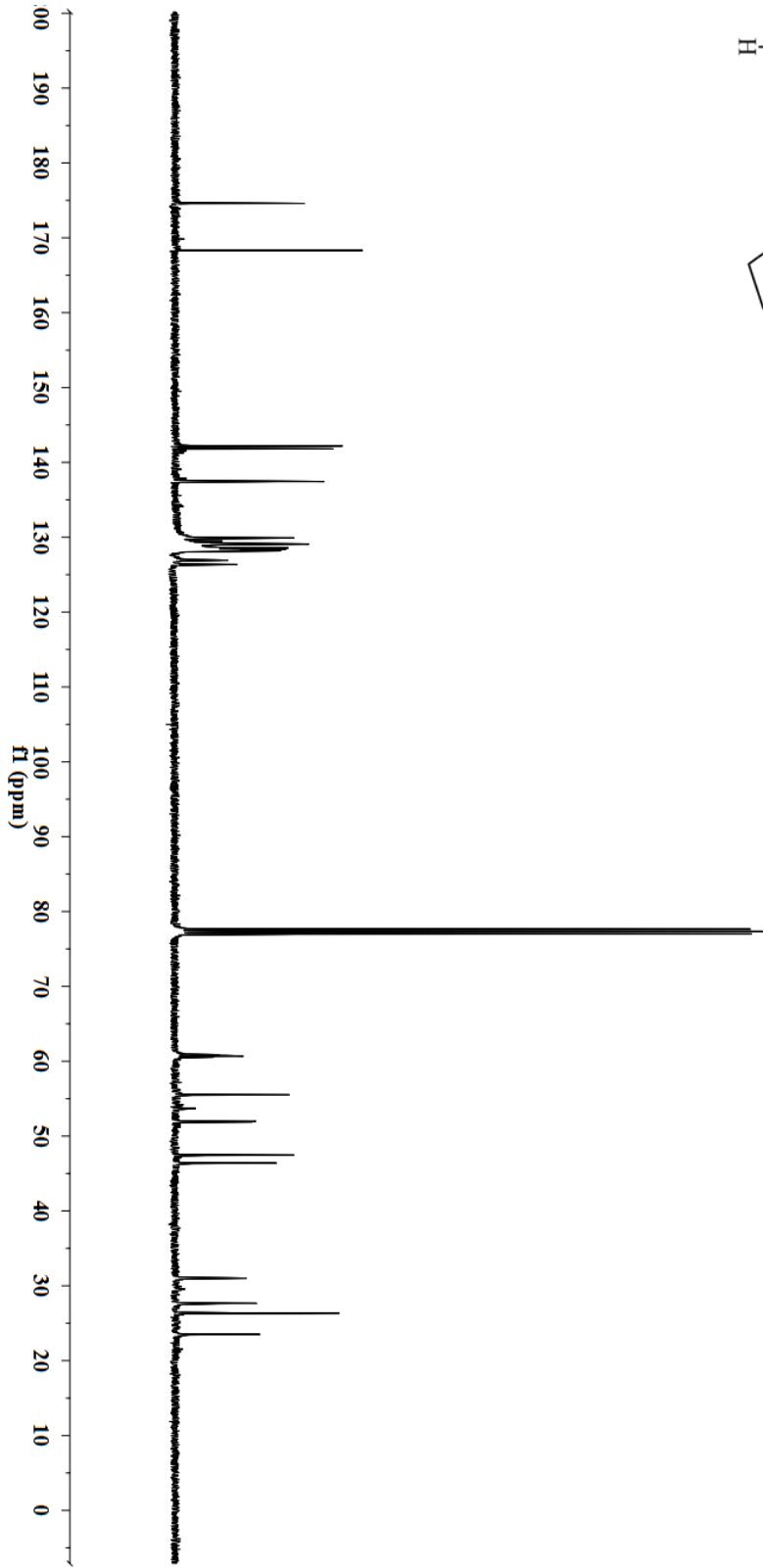
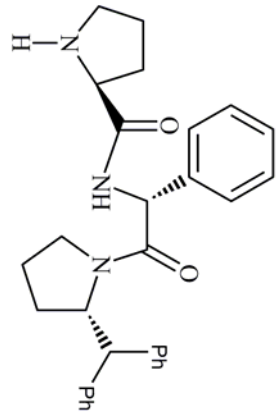
**EK-33.21** bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



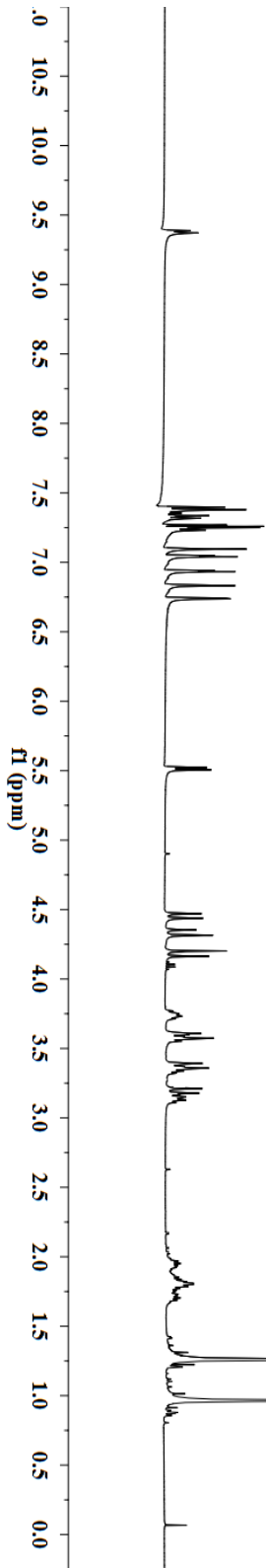
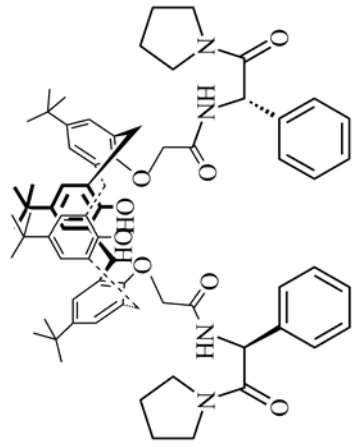
**EK-34.22** bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



EKB-35.23 bileşiginin <sup>1</sup>H NMR spektrumu

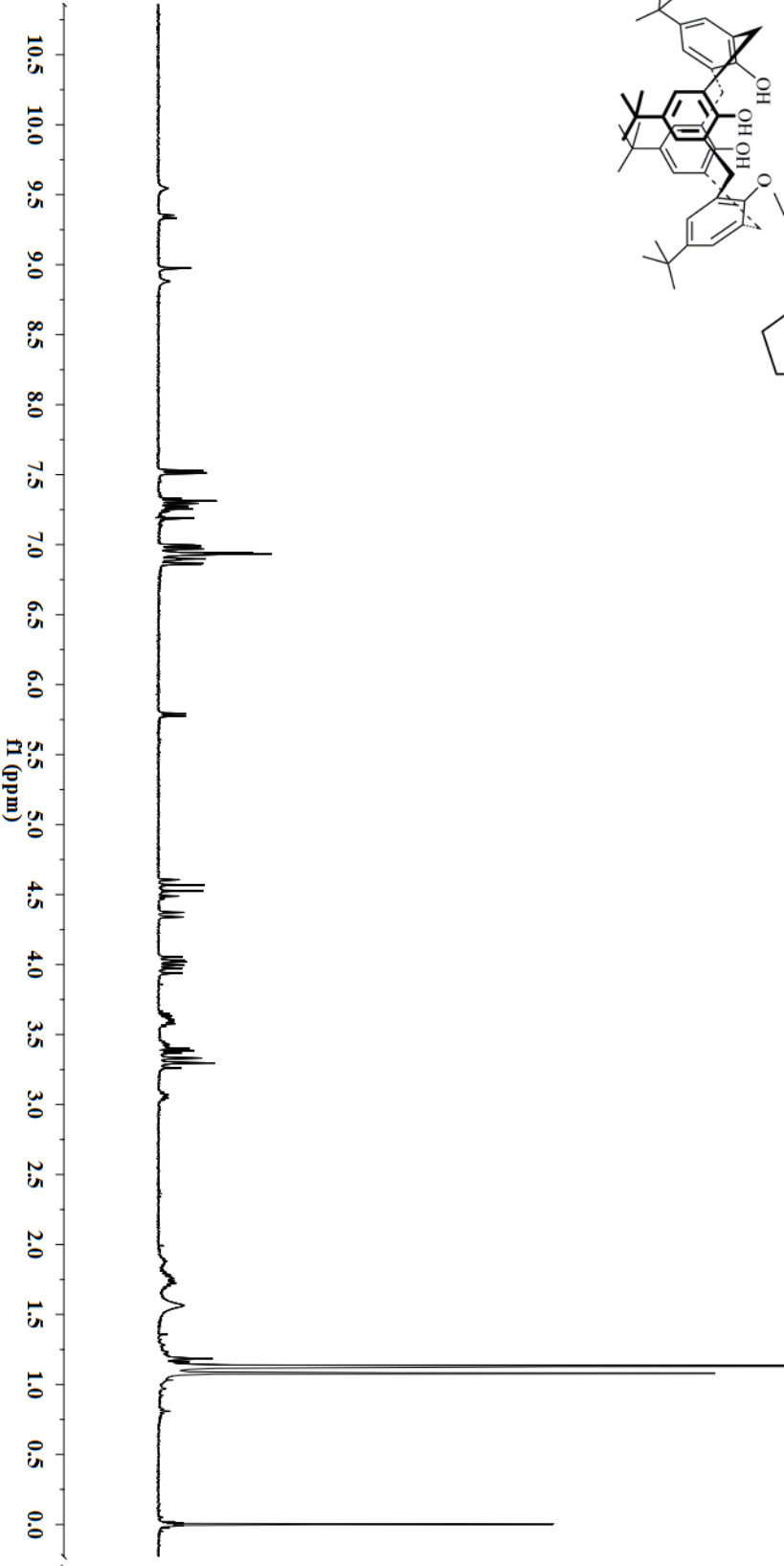
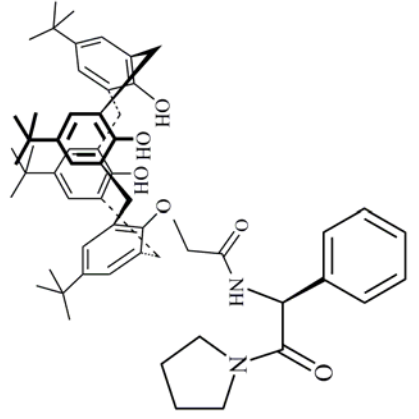


EK-36.23 bileşiginin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



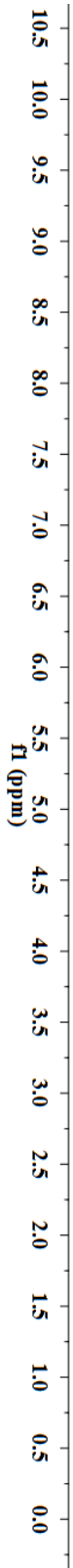
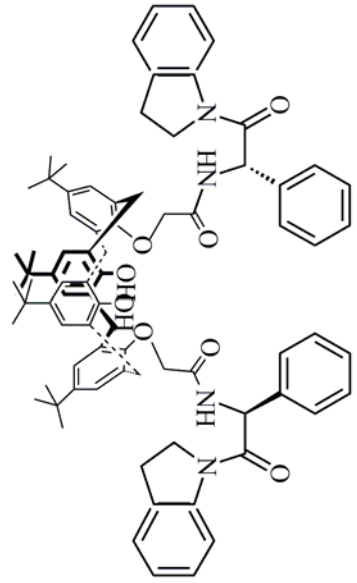
**EK-37.27** bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



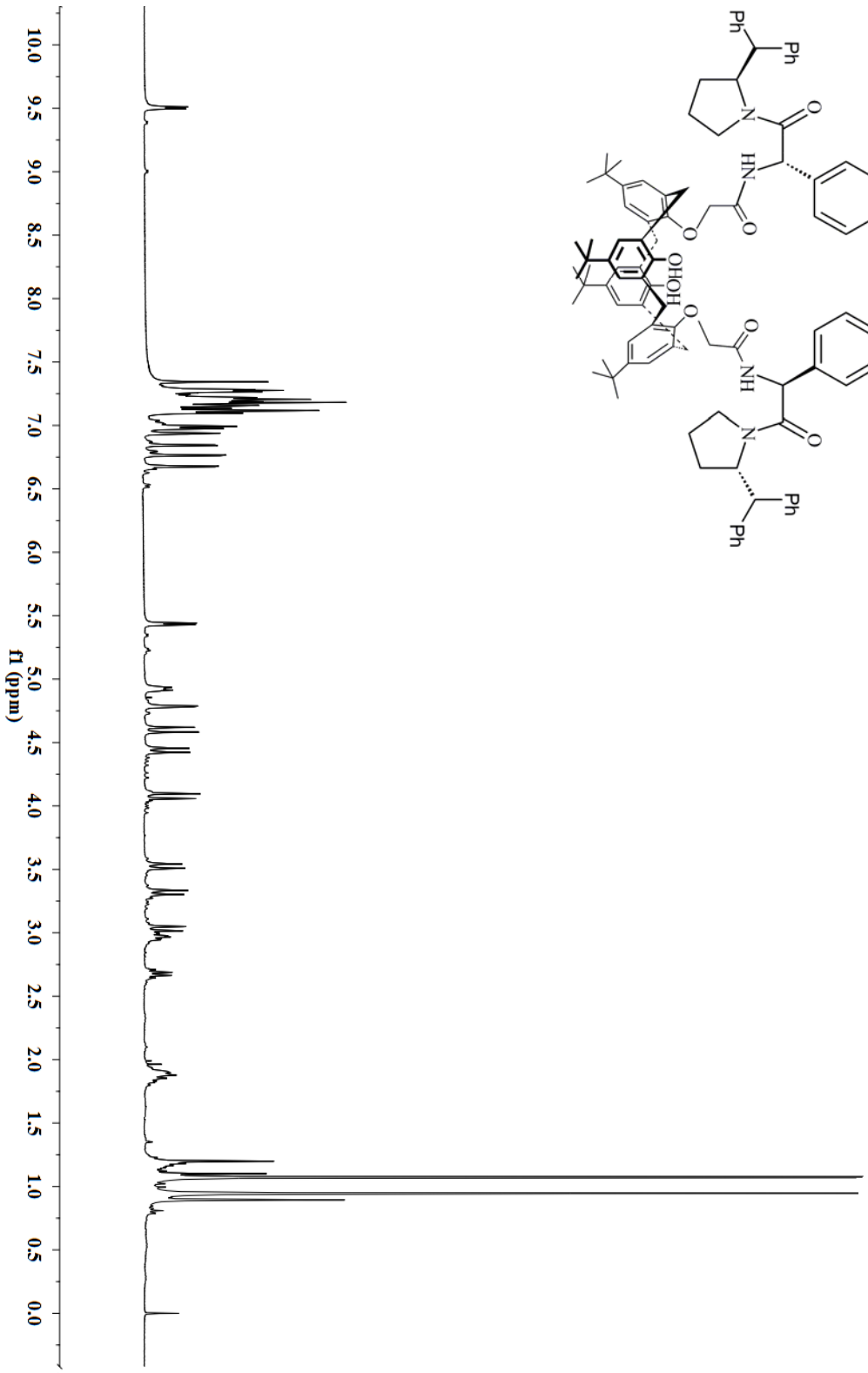
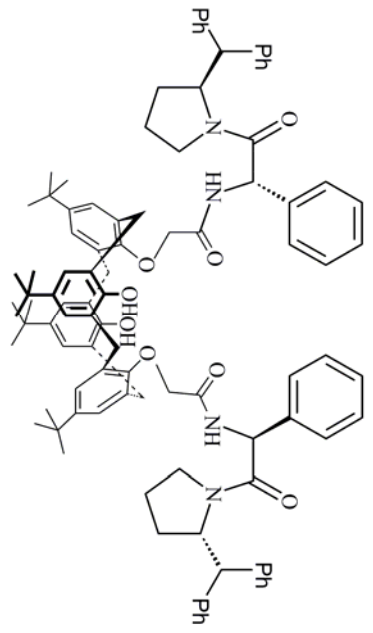


**EK-39.28** bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu





**EK-40.29** bileşiminin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



EK-41.30 bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : H. Nevin NAZIROĞLU  
Doğum Tarihi ve Yer : 13.08.1985 / KONYA  
Medeni Hali : Bekar  
Yabancı Dili : İngilizce  
Telefon : 05358601424 / 05077907002  
e-mail : [nnevin85@hotmail.com](mailto:nnevin85@hotmail.com)

### Eğitim

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

### İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2009	Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi	Arş. Grv.

### Yayınlar

- 1) Durmaz, M.; Bozkurt, S.; Naziroglu, H.N.; Yilmaz, M.; Sirit, A. "Chiral calix[4]arenes bearing aminonaphthol moieties as membrane carriers for chiral amino acid methylesters", Tetrahedron Asymmetry , 2011, basımda.
- 2) Naziroglu, H.N.; Durmaz, M.; Bozkurt, S.; Sirit, A. "Application of L-proline derivatives as chiral shift reagents for enantiomeric recognition of carboxylic acids", Chirality, 2011, basımda.
- 3) Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Naziroglu, H.N.; Yilmaz, M.; Sirit, A." Amino alcohol based chiral solvating agents: synthesis and applications in the NMR enantiodiscrimination of carboxylic acids", Tetrahedron Asymmetry, 2011, 22, 541-549.
- 4) Kendi, B.; Naziroglu, H.N.; Yilmaz, M.; Sirit A.; " Synthesis and Anion Binding Properties of Diamide Derivatives of p-tert-Butylcalix[4]arene", Journal of Macromolecular Science Part A-Pure And Applied Chemistry , 2010, 47, 225-229.