T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

KİMYASAL VE BİYOTEKNOLOJİK YÖNTEMLERLE KİRAL YAPILARIN SENTEZLERİ

Ayşegül KARAKÜÇÜK

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez, 13/06/2006 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

.....
Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT
(Danışman)

.....
Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR
(Üye)

.....
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
(Üye)

.....
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
(Üye)

.....
Doç. Dr. Feray AYDOĞAN
(Üye)

ÖZET

Doktora Tezi

KİMYASAL VE BİYOTEKNOLOJİK YÖNTEMLERLE
KİRAL YAPILARIN SENTEZLERİ

Ayşegül KARAKÜÇÜK

Selçuk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışmanlar: Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT
Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR
Haziran 2006, Sayfa: 231

Jüri:

Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR — Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Prof. Dr. Mehmet SEZGİN — Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT

Doç. Dr. Feray AYDOĞAN

Bu çalışma iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde kimyasal ve biyoteknolojik yöntemler kullanılarak çok fonksiyonlu kiral karboksilli asit türevleri sentezlenmiştir. İkinci bölümde ise supramoleküler kimya ve host-guest kimyasında pek çok kullanım alanına sahip olan kaliks[4]arenin kiral olan ve olmayan türevleri sentezlenmiş ve bazı özellikleri incelenmiştir.

1,3-siklohekzandiondan çıkılarak önce karbonil gruplarından biri seçimli olarak korunmuş (**1**) daha sonra $Mn(OAc)_3$ ile α'-asetoksilleme (**2**) yapılmıştır. Oluşan rasemik bileşik enzimatik kinetik ayırma metodu ile lipaz enzimi (Amano PS) kullanılarak enantiyomerlerine (**3**) ayrılmıştır. Rasemik haldeki asetoksi enon bileşiği hidroliz edilerek dikarbonil türevine dönüştürülmüş (**4**) ve oxone varlığında bağ kırılmasıyla yükseltgenme reaksiyonu sonucu rasemik karboksilik asit metil

esteri (**5**) elde edilmiştir. Bu reaksiyon referans olarak kullanılmış ve aynı reaksiyonlar enzimatik hidroliz sonucu elde edilen asetoksi ve hidroksi enon bileşikleri ile de gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak kiral yapıda karboksilik asit diester türevleri (**7**, **9**) elde edilmiştir. Bu çalışma bu türde maddelerin sentezi için model bir yöntemdir.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise literatürde verilen metotlara göre önce *p-t*-bütilkaliks[4]aren (**10**) sentezlenmiş, sonra bu bileşiğin dealkilasyonu ile kaliks[4]aren (**11**) elde edilmiştir. Fenolik –OH gruplarının seçimli alkilasyonu sonucu dipropoksi türevi (**12**) elde edilmiş ve boşta kalan hidroksil gruplarının para konumlarına yine seçimli olarak aldehit grupları (**13**) bağlanmıştır. Sonraki basamakta ise sırasıyla 3-aminometil pridin ve 1,8-diaminooktan ile tepkimeye sokularak kaliks[4]arenin Schiff bazı türevleri (**14** ve **15**) elde edilmiştir. Bu bileşikler ticari olarak satılan Merrifield reçinesine bağlanarak polimerik türevleri (**16** ve **17**) elde edilmiştir. Kaliks[4]aren Schiff bazları ve polimerik türevleri alkali, toprak alkali ve geçiş metali katyonları ile dikromat anyonunun sulu fazdan organik faza taşınması çalışmalarında kullanılmıştır. Kaliks[4]arenin kiral tartarik ester türevi (**19**) yine literatürdeki metodun geliştirilmesiyle sentezlenmiş ve para köşelerinden seçimli nitrolama ile kromojenik kiral kaliks[4]aren türevi (**20**) elde edilmiştir. Kiral kaliks[4]aren türevleri bazı amino asitlerin faz transfer ekstraksiyonunda kullanılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin feniletil amin, 1,2-propandiol ve serin metil ester (SerOMe) guestlerine karşı kiral tanınma özellikleri ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir.

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İTK ile izlenmiş ve elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak yapıları IR ve ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve FAB MS teknikleriyle aydınlatıldıktan sonra kiral bileşiklerin optik çevirme açıları ölçülmüştür.

Anahtar Kelimeler: $Mn(OAc)_3$ oksidasyonu, enzimatik hidroliz, polifonksiyonel karboksilik asitler, kaliks[4]aren, Schiff bazı, faz transfer ekstraksiyonu, enantiyomerik tanınma.

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

SYNTHESIS OF CHIRAL COMPOUNDS USING
CHEMICAL AND BIOTECHNOLOGYCAL METHODS

Ayşegül KARAKÜÇÜK

Selcuk University
Graduate School of Natural and Applied Science
Department of Chemistry

Supervisors: Assoc. Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR
2006, Page: 231

Jury:

Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR — Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Prof. Dr. Mehmet SEZGİN — Assoc. Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Assoc. Prof. Dr. Feray AYDOĞAN

This study contains two chapters. In the first chapter polyfunctionalized chiral carboxylic acid derivatives have been synthesized by chemical and biotechnological methods. In the second chapter chiral and achiral derivatives of calix[4]arene which have important application fields in supramolecular and host-guest chemistry, have been synthesized and some properties of these new compounds investigated.

In the first step, 1,3-cyclohexandione is protected under acid catalyzation and 3-methoxy-2-cyclohex-1-one (**1**) is obtained and converted to α-acetoxy enone (**2**) by $Mn(OAc)_3$ mediated oxidation. Enzymatic kinetic resolution is applied to the racemic form of this product using lipase (Amano PS) and enantiomerically pure α-acetoxy enone and α-hydroxy enone (**3**) are obtained. Then, dicarbonyl derivative (**4**) is obtained by hydrolyzing racemic α-acetoxy enone and oxidative cleavage of **4** in the

presence of oxone is furnished racemic carboxylic acid methyl ester (**5**). Using this reaction as a reference, similar reactions were carried out for enantiomerically pure α-acetoxy enone and α-hydroxy enone. At last, chiral carboxylic acid diester derivatives (**7**, **9**) are obtained. This work is model for synthesis of these type of compounds.

In the second section of study, *p-tert*-buthylcalix[4]arene (**10**) is synthesized and converted to calix[4]arene (**11**) by dealkylation reaction according to literature methods. Dipropoxy derivative of calix[4]arene (**12**) is obtained by selective alkylation of phenolic –OH groups and converted to dialdehyde derivative (**13**) by formylation reaction. Then, this compound was treated by respectively 3-aminomethyl pyridine and 1,8-diaminooctane and Schiff base derivatives of calix[4]arene (**14**, **15**) were obtained. These compound are supported to Merrifield's resin which commercial avaliable and their polimeric derivatives (**16**, **17**) are obtained. The extraction properties of calix[4]arene Schiff bases and polimeric derivatives alkali, transition, post transition metal cations and for dichromate anions are investigated. Chiral tartaric ester derivative of calix[4]arene (**19**) is synthesized by the modification of method in the literature and then converted to chromogenic chiral calix[4]arene derivative (**20**) by the selective nitration at the para position. Chiral derivatives of calix[4]arene were used in phase transfer extraction of some selected α-amino acids. Moreover chiral recognition capability of these compounds towards the guests; phenylethyl amine, 1,2-propanediol and serine methyl ester (SerOMe) by ^{1}H NMR spectroscopy was investigated.

The reactions were monitored by TLC and pure compounds were obtained after crystallysation, column chromatography or both. The structures of synthesized compounds were identified by IR, ^{1}H NMR ^{13}C NMR ve FAB MS and optical rotation measurements were also included.

Keywords: $Mn(OAc)_3$ mediated oxidation, enzymatic hydrolysis, polyfunctionalized carboxylic acids, calix[4]arene, Schiff base, phase transfer extraction, enantiomeric recognition.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR danışmanlığında hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü' ne Doktora Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda S. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından FBE 2004/081 no lu proje olarak desteklenmiştir.

Doktora tez konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmamın her safhasında yardımlarını esirgemeyen, beni bilgi ve önerileriyle yönlendiren değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT' a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez konusunun bir kısmının seçiminde, hazırlanmasında ve araştırmalarımın yürütülmesinde büyük yardımlarını gördüğüm, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünün imkânlarından faydalanmamı sağlayan, değerli ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan S. DEMİR' e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca devamlı yardım ve desteklerini gördüğüm Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ' a, Kimya Bölüm Başkanı ve aynı zamanda Tez İzleme Komitesi'nin üyesi olan Prof. Dr. Mehmet SEZGİN' e ve tez savunma jüri üyelerinden Sayın Doç. Dr. Feray AYDOĞAN' a, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında yardım ve desteklerini gördüğüm değerli çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Erdal KOCABAŞ' a ve Arş. Gör. Mustafa DURMAZ' a, Doktora Öğrencisi Selahattin BOZKURT' a, Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı'ndaki ve Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki diğer hocalarıma ve Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca ODTÜ Kimya Bölümü ve Texas Tech. Üniversitesi Kimya Bölümünde çalışmalarımı gerçekleştirmem için bana fırsat tanıyan Selçuk Üniversitesi yönetici ve ilgililerine teşekkürü borç bilirim.

ODTÜ Kimya Bölümünde kaldığım süre boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm sevgili arkadaşlarım Fatih ŞEN, Fatoş POLAT, Asuman AYBEY, Hamide FINDIK, Elif KÖSE, N. Tuna SUBAŞI, Ayşe AYBEY, Peruze AYHAN ve tüm ASD grubu üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tahsil hayatım boyunca bana sonsuz destek veren çok değerli aileme, yakınlarıma ve her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarıma sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Ayşegül KARAKÜÇÜK

Konya-2006

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**

ABSTRACT ..... **iii**

ÖNSÖZ ..... **v**

İÇİNDEKİLER ..... **vi**

1. GİRİŞ **1**

Kimyasal ve Biyoteknolojik Yöntemlerle Kiral Bileşiklerinin Sentezleri **1**

1.1. Genel Bilgiler **1**

1.1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik 2

1.1.2. Stereojenik Birim ve Kiral Bileşik Tipleri 4

1.1.3. Birden Fazla Stereojenik Birim Taşıyan Kiral Moleküller: Diastereomerler 6

1.1.4. Kiralitenin Biyolojik Önemi 7

1.1.5. Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Yöntemleri 10

1.1.5.1. Polarimetrik Metotlar 10

1.1.5.2. Gaz Kromatografisi Metotları 11

1.1.5.3. Sıvı Kromatografisi Metotları 12

1.1.5.4. NMR Spektroskopisi 13

1.1.6. Kiral Moleküllerin Sentezleri 15

1.1.6.1. Doğal Kaynaktan Elde Etme 17

1.1.6.2. Rasemik Yapılar 17

1.1.7. Enantiyomerlerin Seçimli Sentezi 19

1.1.7.1. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Mantığı 20

1.1.8. Enantiyomerleri Ayırma Yöntemleri 21
1.1.8.1. Bakteri Etkisiyle Ayırma 22
1.1.8.2. Kromatografik Metotlarla Ayırma 22
1.1.8.3. Diastereomer Çiftleri Oluşturma 23
1.1.9. Asimetrik Sentez 24
1.1.10. Asimetrik Sentezde Kullanılan Metotlar 25
1.1.10.1. Birinci Kuşak (Substrat Kontrollü) Metotlar
(Aktif Substratlı Asimetrik Sentez) 25
1.1.10.2. İkinci Kuşak (Yardımcı Kontrollü) Metotlar 26
1.1.10.3. Üçüncü Kuşak (Reaktif Kontrollü) Metotlar 27
1.1.10.4. Dördüncü Kuşak (Katalizör Kontrollü) Metotlar 28
1.1.10.5. Kiral Çevre Etkisi 29
1.1.11. Kinetik Ayırma (Resolüsyon) 30
1.1.12. Organik Kimyada Biyodönüşümler 31
1.1.13. Asimetrik Sentezde Biyoteknolojik Metotların Kullanımı 33
1.1.14. Enzimler 33
1.1.14.1. Enzimlerin Organik Sentezde Kullanılması 36
1.1.15. Prokiral Moleküller 38
1.1.16. Enzimlerin Sınıflandırılması 40
1.1.16.1. Biyoorganik Kimyada Lipaz Enziminin Kullanımı 41
1.1.16.2. Yaygın Olarak Kullanılan Lipaz Türleri 44
1.1.16.3. Lipazların Uygulamaları 45
1.1.17.α-Hidroksi Ketonlar 48
1.1.17.1. Kimyasal Sentezleri 48
1.1.17.2. Kiral α-Hidroksi ve α-Asetoksi Ketonların
Lipaz Katalizli Sentezleri 49
1.1.18. Enonların α’ Oksidasyonu 50
1.1.18.1. $Mn(OAc)_3$ Ortamında Asetillenmesi 51
1.1.19.Ketonların Yükseltgenerek Kırılması 54

Kaliks[4]Aren Türevlerinin Sentezi ve Uygulamaları 58

1.2. Genel Bilgiler 58
1.2.1. Kaliksarenler 59
1.2.2.Kaliksarenlerin Adlandırılması 61
1.2.3. Kaliksarenlerin Sentezi 62
1.2.3.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi 63
1.2.3.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması 64
1.2.3.3. Asit Katalizörlü Kaliksaren Sentezi 67
1.2.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları 67
1.2.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması 71
1.2.5.1. Lower Rim (Fenolik -OH ‘lar) Üzerinden Fonksiyonlandırma 72
1.2.5.2. Upper Rim (*para*-Pozisyonları) Üzerinden Fonksiyonlandırma 73
1.2.6. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri 75
1.2.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları 76
1.2.7.1. Kaliksarenlerin Molekül ya da İyon Taşıyıcı (Host) Olarak Kullanılması 76
1.2.7.2.Kaliksarenlerin Enzim Mimik Olarak Kullanılması 86
1.2.7.3.Kaliksarenlerin Enantiyomerlerin Tanınmasında Kullanılması 89
1.2.7.4.Kaliksarenlerin Katalizör Olarak Kullanılması 92
1.2.7.5. Faz Transfer Katalizörü Olarak Kaliksarenler 93
1.2.7.6. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler 94
1.2.7.7.Kaliksarenlerin Nanoteknolojide Kullanımı 97
1.2.7.8.Kaliksarenlerin Kromatografide Kullanılması 99
1.3. Krom(VI) ve Zararları 102
1.4. Amino asitler 103

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 107

3. MATERYAL VE METOT 125

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler 125
3.2. Kullanılan Aletler 126

4. DENEYSEL BÖLÜM 127

4.1. Çalışmanın Amacı 127
4.2. Polifonksiyonel Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi 131
4.2.1. 3-Metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**1**) 131
4.2.2. 6-Asetoksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**2**) 131
4.2.3. (S)-(+)-6-Hidroksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**3**) 132
4.2.4. ras-4-Asetoksi-1,3-siklohekzandion (**4**) 133
4.2.5.ras-4-Asetoksi-1,3-siklohekzandion'un Oksidasyonu (**5**) 133
4.2.6.(S)-(+)-4-Hidroksi-1,3-siklohekzandion (**6**) 134
4.2.7.(S)-(+)-4-Hidroksi-1,3-siklohekzandion'un Oksidasyonu (**7**) 134
4.2.8. (R)-(-)-4-Asetoksi-1,3-siklohekzandion (**8**) 135
4.2.9. (R)-(-)-4-Asetoksi-1,3-siklohekzandion'un Oksidasyonu (**9**) 135
4.3. Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi 136
4.3.1. 5,11,17,23-Tetra-t-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]aren (**10**) 136
4.3.2. 25,26,27,28-Tetrahidroksikaliks[4]aren (**11**) 136
4.3.3. 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (**12**) 137
4.3.4. 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksi-15,17-dialdehit kaliks[4]aren (**13**) 138
4.3.5. Schiff Bazı-I' in Sentezi (**14**) 138
4.3.6. Schiff Bazı-II' nin Sentezi (**15**) 139
4.3.7. Kaliks[4]arenin Schiff Bazı Türevlerinin Merrifield Reçinesine Bağlanması (**16**, **17**) 139
4.3.8. (2R,3R)-2,3-Di-(2-kloroasetoksi)-di-(1-metiletil)süksinat (**18**) 140
4.3.9. (40R,50R)-25,27-Dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksikarbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (**19**) 141

4.3.10. (40R,50R)-5,17-Dinitro-25,27-Dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksi karbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (**20**) 141
4.4. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonu 142
4.4.1. Metal Pikrat Çözeltilerinin Hazırlanması 143
4.4.2. Amino asit Pikrat Çözeltilerinin Hazırlanması 144
4.5. Katı-Sıvı Ekstraksiyonu 144
4.6. Log-Log Grafik Analizleri 145
4.7. ^{1}H NMR ile Enantiyomerik Tanınma Çalışması 146

5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 147

5.1. Çalışmanın Önemi 147
5.2. Polifonksiyonel Karboksilik Asit Türevlerinin Kemoenzimatik Sentezi 147
5.2.1. Halkalı 1,3-Diketonların Korunması 147
5.2.2. β-alkoksi enonların Mn(OAc)3 ortamında asetillenmesi 148
5.2.3. Mangan (III) asetatla Asetilleme Mekanizması 149
5.2.4. Asetoksi Ketonların Enzimlerle Hidrolizi 152
5.2.5. Rasemik ve Kiral Asetoksi Enonların Diketonlara Dönüştürülmesi 153
5.2.6. Halkalı 1,3-Diketonların Oxone ile Yükseltgenmesi 154
5.2.7. Oksidasyon Reaksiyonunun Mekanizması 156
5.3. Kaliksaren Bazlı İyonoforların Sentezi 158
5.3.1. Kaliks[4]arenin Schiff Bazı Türevleri 159
5.3.2. Kaliks[4]arenin Polimerik Türevleri 161
5.3.3. Kiral Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi 162
5.4. Ekstraksiyon Çalışmaları 166
5.4.1. Metal Katyon Ekstraksiyon 166
5.4.2. Dikromat Anyon Ekstraksiyonu 168
5.4.3. Amino asit Metilesterlerinin Ekstraksiyonu 172
5.5. ^{1}H NMR Spektrumlarının Yorumu 175

6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 180

7. KAYNAKLAR 182

8. EKLER..... 203

ÖZGEÇMİŞ..... 219

1. GİRİŞ

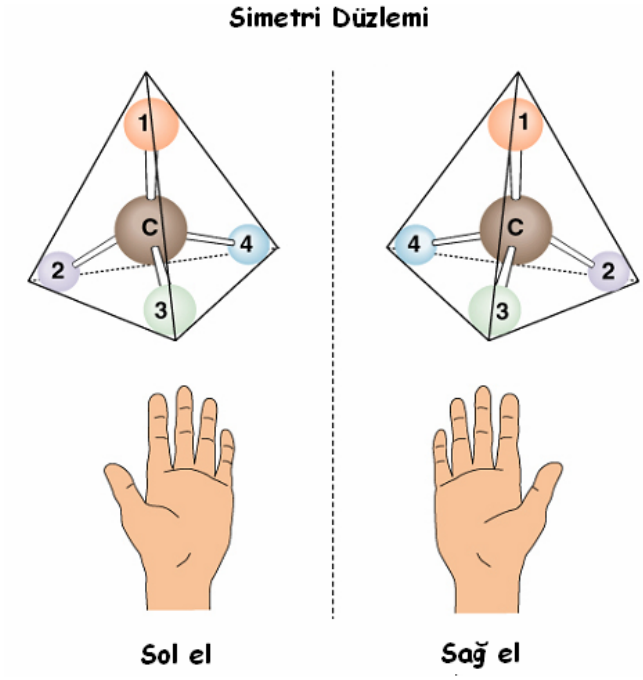
KİMYASAL VE BİYOTEKNOLOJİK YÖNTEMLERLE KİRAL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLERİ

1.1. Genel Bilgiler

Geçen 30 yıllık süreçte ilaçlar, tarımsal ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi yararlı kimyasal maddelere ve sıvı kristaller ve polimerler gibi materyal bilimi için gerekli enantiyomerik olarak saf bileşiklere olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır (Bornscheuer 1999, Liese 2001). Biyolojik etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı rasemik karışımlara göre çok daha etken oldukları görülmektedir (Schmid 1998). Ayrıca tek enantiyomerden oluşan ilaçların ya çok az ya da hiç yan etkilerinin bulunmaması da etken maddelerin tek izomerlerinin elde edilmesine olan ilgiyi artırmaktadır (Sheldon 1993). Kiral bir ilaç etken maddesinin enantiyomerlerinden birisi vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri etkili olmaz ya da ciddi fizyolojik zararlara neden olabilir (Stamatis 1993). Bunun sonucu olarak biyolojik sistemler ve ilaçlar arasındaki kiral tanınma oldukça önemlidir. Örneğin softenon isimli bileşiğin (R)-enantiyomeri yatıştırıcı özellikte iken (S)-enantiyomeri embriyoda bozukluğa yol açar. Diğer bir örnekte ise, bir terpen türevi olan ve turunçgillerin kabuklarında bulunan limonenin (S)-enantiyomeri limon kokusu verirken (R)-enantiyomeri portakal kokusu vermektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı yeni asimetrik sentez metotlarının geliştirilmesine duyulan ihtiyaç artmıştır ve son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar oldukça önem kazanmıştır (Kilenyi 1992).

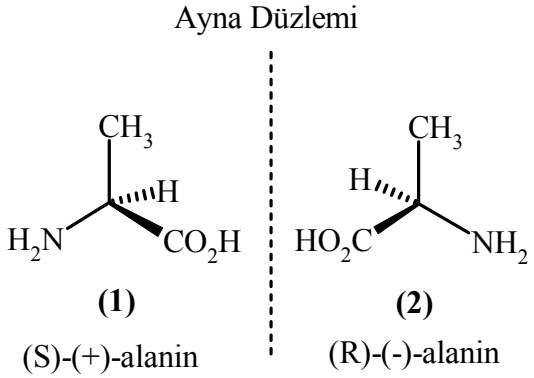
1.1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik

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



Şekil 1.1.1. Kirallık ve ayna görüntüsü

Enantiyomerler birbirine dönüşemez. Çünkü kovalent bağların kırılıp atomların yer değiştirmesi çok büyük bir enerji girdisi gerektirir. Enantiyomerler, dışardan herhangi bir asimetrik etki yoksa aynı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir. Örneğin bir amino asit olan alaninin iki enantiyomeri (**1** ve **2**) vardır (Şekil 1.1.2.). Bunlar aynı erime noktası, çözünürlük, kromatografik alıkonma zamanı ve spektroskopik özelliklere sahiptir. Eğer **(S)** ve **(R)** enantiyomeri karıştırılırsa oluşan ürünün erime noktası ve çözünürlük gibi fiziksel özellikleri farklı olacaktır. Ancak kimyasal temele dayanan özellikleri (kromatografik ve spektroskopik karakterleri) değişmeyecektir. Eğer bir karışımdaki iki enantiyomerin oranını belirlemek istersek bu bizi önemli bir sonuca götürür. Normal kromatografik ve spektroskopik analiz metotları dışardan asimetrik bir etkinin tanıtılmasıyla değişir. Bu durumda enantiyomerler birbirinden farklı olarak hareket eder ve analizleri mümkün olabilir.



Şekil 1.1.2. Alaninin enantiyomerleri

Düzlem-polarize ışık tek bir enantiyomer içeren bir çözeltiden geçirilirse, polarlanma düzlemi sağa ya da sola çevrilir. Düzlem-polarize ışığın düzlemini [α] açısı kadar sağa ya da sola çeviren bileşik için optikçe aktif terimi kullanılır. Bu nedenle enantiyomerlere *optik izomerler* de denir. Enantiyomerleri birbirinden ayıran iki özellik vardır. Bunlardan biri düzlem polarize ışığın düzlemini değiştirme yönü, diğeri ise kiral ortamlarda farklı davranmalarıdır.

Enantiyomerler "*R-S sistemi"* ya da diğer adı ile "*Cahn-Ingold-Prelog sistemi"* ile adlandırılırlar. Burada **(R)** Latince Rectus (sağ) sözcüğünün, **(S)** Latince

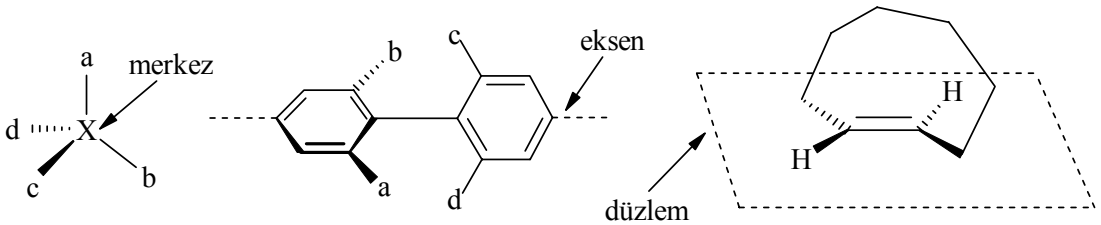
Sinister (sol) sözcüğünün baş harfidir. Kiral bir karbon atomu ya **(R)** ya da **(S)** konfigürasyonuna sahip olabilir. Rasemik karışımlar ise **(RS)** şeklinde belirtilir.

Optikçe aktiflik olayı enantiyomerlerin adlandırılmasının da temelini oluşturur. Buna göre düzlem polarize ışığın düzlemini saat yönünde çeviren **(S)** formu ($[\alpha]_D$ = +14.6˚ c = 1.5 M HCl) (+)-alanin olarak adlandırılırken **(R)** formu aynı şartlar altında tam zıt ve eşdeğerde çevirir ($[\alpha]_D$ = -14.6˚ c= 1.5 M HCl) ve (-)-alanin olarak adlandırılır. Yani polarize ışığı sağa çeviren bileşikler adlandırılırken (+) şeklinde, sola çevirenler ise (-) şeklinde belirtilir. Enantiyomerlerin karışımında bulunan her bir maddenin tek tek çevirme açıları toplandığı zaman enantiyomerik kompozisyon ortaya çıkarılır.

1.1.2. Stereojenik Birim ve Kiral Bileşik Tipleri

Stereoizomerlerin var olduğu bir molekül içindeki bir birim *stereojenik birim* olarak adlandırılır. Pek çok kiral molekülün asimetrikliği bir ya da daha çok stereojenik birimin varlığından kaynaklanır. Fakat stereojenik bir birimin olması asimetriklik için tek başına yeterli değildir. Asimetriklik için molekül mutlaka ayna görüntüsü ile çakışmamalıdır. Basit kiral moleküller stereojenik birim tipine göre 3 gruba ayrılırlar. Bunlar; merkezi, aksiyal ve düzlemseldir (Şekil 1.1.3.). Merkezi kiral molekül; atom ya da grupların *stereojenik merkez*deki düzenlenmelerinden kaynaklanan asimetrikliktir. (**3**) nolu bileşik bu gruba ait bir örnektir ve bu kiral moleküllerin en genel grubunu gösterir.

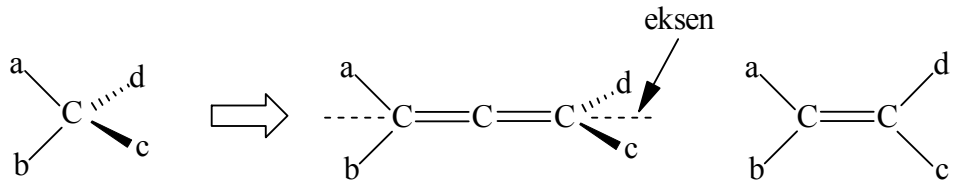
Aksiyal kiral moleküldeki asimetriklik ise; atom ve grupların *stereojenik eksene* göre düzenlenmelerine dayanır. (**4**) nolu biaril bileşiği bu gruba ait bir örnektir ve oldukça fazla kullanılır.



(3) **(4)** **(5)**

Şekil 1.1.3. Kiral bileşik tipleri

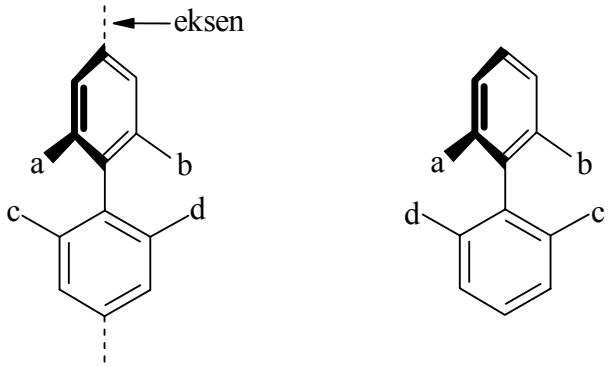
Aksiyal kiral bileşiklerin en önemli iki sınıfı allenler ve gizli biarillerdir. İlk bakışta bir allen (**6**) dörtyüzlü gibi geriliyor olabilir. Dörtyüzlüde olduğu gibi düzlemler aC_b ve cC_d birbirine açılıdır ve sonuçta allenlerin genel tipi kiraldır (**6**). Bu durum E – Z izomerisinden dolayı alkenlere (**7**) zıttır (Şekil 1.1.4.).



(6) **(7)**

Şekil 1.1.4. Allenlerin yapısı

Gizlenmiş biariller C – C tek bağının etrafında dönebilmeleri yüzünden asimetrikliğin farklı bir tipinin örnekleridir. (**8**) nolu bileşik gibi bir bileşikte o-sübstitüentler yeterince büyüktür ve birbiri ile yer değiştiremez. (**8**) ve enantiyomeri (**9**) şeklinde iki formu vardır; bunlar birbirine dönüşemez (Şekil 1.1.5.).



(8) **(9)**

Şekil 1.1.5. Biaril bileşiklerinin yapısı

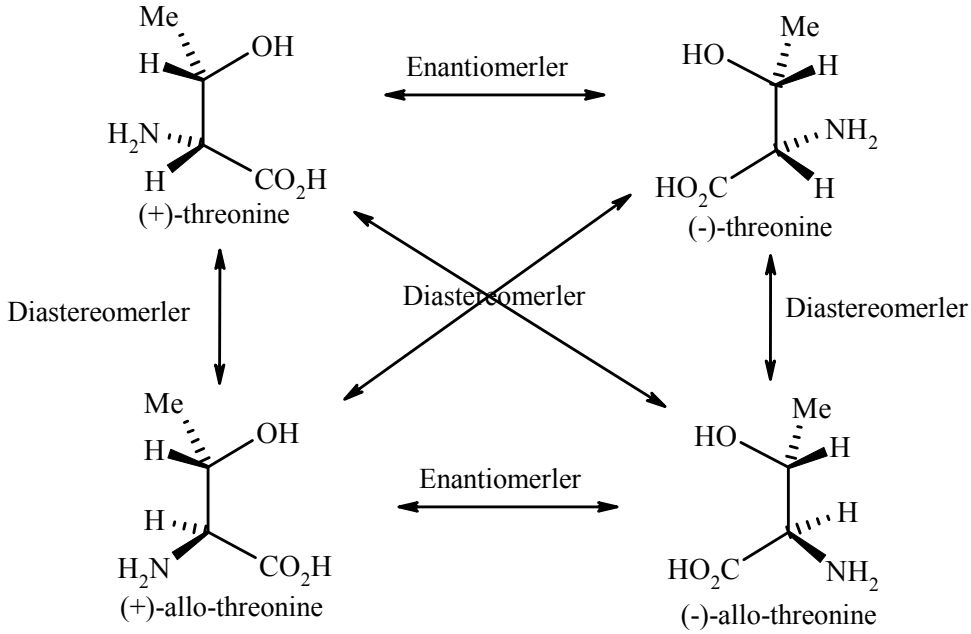
Son grup ise düzlemsel asimetrikliktir. Bu durumda da atom ve gruplar *stereojenik düzleme* göre düzenlenmişlerdir ve (E)-siklookten (**5**) de görülmektedir. Bu tip bileşikler nadiren görülür (Şekil 1.1.3.).

1.1.3. Birden fazla stereojenik birim taşıyan kiral moleküller: Diastereomerler

Eğer bir molekülde sadece bir stereojenik merkez (asimetrik karbon) varsa bu bileşiğin iki stereoizomeri vardır ve bunlar birbirinin enantiyomerleridir. Ancak pek çok organik bileşikte birden fazla stereojenik merkez bulunmaktadır. Bu durumda izomer sayısı 2^n formulüyle hesaplanır. Buna göre eğer bileşikte 2 tane asimetrik karbon varsa muhtemel stereoizomer 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

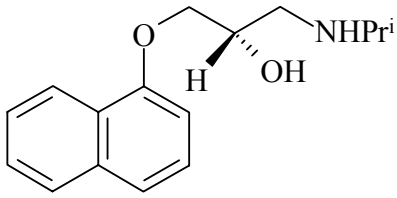
1.1.4. Kiralitenin Biyolojik Önemi

Eğer enantiyomerler arasındaki tek farklılık sadece onların düzlemsel polarize ışığı çevirme yönleri arasındaki farklılık olsaydı, asimetrik sentez bilimsel bir merak olmaktan öteye geçemezdi. Ancak durum böyle değildir. Çünkü yaşadığımız dünya kiraldır ve canlı sistemlerindeki biyolojik makromoleküllerin yapımında kullanılan yapı taşları da kiral bileşiklerden oluşur. Enantiyomerler, kiral ortamda farklı iki bileşik olarak davranırlar dolayısıyla bunların kiral çevrelerdeki kimyasal özellikleri

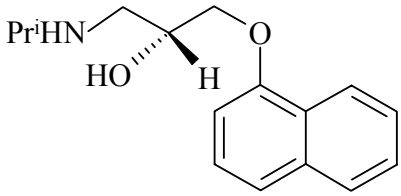
de farklıdır. Canlı sistemlerin de kiral özelliğe sahip olmasından dolayı enantiyomerler bu sistemler üzerine iki faklı şekilde etki gösterebilirler.

❖ Enantiyomerler birbirine zıt etki gösterebilirler:

Örneğin, (S)-(-)-propranolol (**10**) 1960'larda kalp hastalığının tedavisi için β-bloker olarak tanımlanmıştır. Ancak enantiyomeri (R)-(+)-propranolol (**11**) gebelik önleyici olarak etki eder (Şekil 1.1.6.). Bu nedenle klinik kullanımda bu bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önemlidir.



(S)-(-)-propranolol
(10)

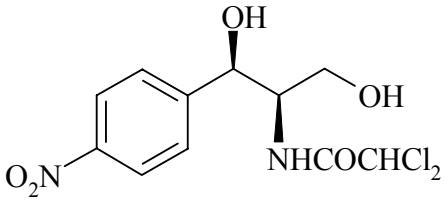


(R)-(+)-propranolol
(11)

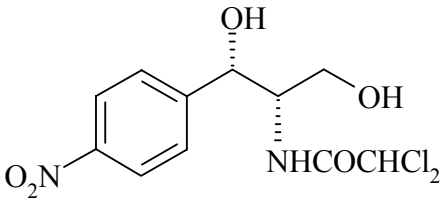
Şekil 1.1.6. Propranolol'ün enantiyomerleri

❖ Enantiyomerlerden biri aktif diğeri inaktif özellik gösterebilirler:

Kiral bir bileşik olan kloroamfenikol buna en iyi örneklerden biridir (Şekil 1.1.7.). (R,R)-kloroamfenikol (**12**) antibakteriyel özellik gösterirken, (S,S)-kloroamfenikol (**13**) inaktif özellik göstermektedir. Bu gibi ilaçların rasemik olarak vücuda alınmasında gereken birim miktardaki etken maddeyi karşılamak için iki kat rasemik karışımdan almak gerekmektedir. Ayrıca başlangıç maddeleri ve kaynakların yarısı boşa 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.



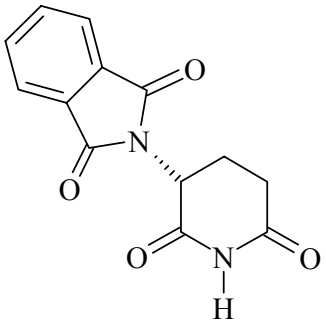
(R,R)-kloroamfenikol
(12)



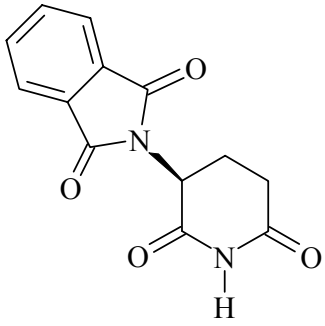
(S,S)-kloroamfenikol
(13)

Şekil 1.1.7. Kloroamfenikol'ün iki enantiyomeri

Yine bir ilaç olan talidomid' in her iki enantiyomeri de farklı sedatif etki gösterir. Ancak sadece (-) enantiyomeri (**14**) ceninlerde deformasyona sebep olur. Ne yazık ki bu ilaç klinik olarak her iki enantiyomerin eşit karışımının bulunduğu bir şekilde kullanılmaktaydı. Hatta saf (+) enantiyomer (**15**) kullanıldığı zaman bile problemler ortaya çıktığı bilinmektedir. Çünkü fizyolojik şartlar altında her iki enantiyomer birbirine dönüşebilmektedir (Şekil 1.1.8.). Bu nedenle talidomid günümüzde artık kullanılmamaktadır.



(R)-(-)-talidomid
Sedatif, hipnotic
(14)



(S)-(+)-talidomid
Teratojenik
(15)

Şekil 1.1.8. Talidomid'in enantiyomerleri

1.1.5. Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Yöntemleri

1.1.5.1. Polarimetrik Metotlar

Enantiyomerik bileşiklerin saflığını belirlemede kullanılan klasik bir metottur. Optikçe saflık polarimetre kullanılarak ölçülür. Buna göre saf enantiyomerin optikçe çevirme açısı ölçülürken standart şartlar kullanılmalıdır. Bu şartlar; polarize ışığın dalgaboyu, ölçüm sıcaklığı, çözeltinin konsantrasyonu gibi şartlardır (Şekil 1.1.9.). Buna göre spesifik çevirme aşağıdaki denklemle hesaplanabilir.

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

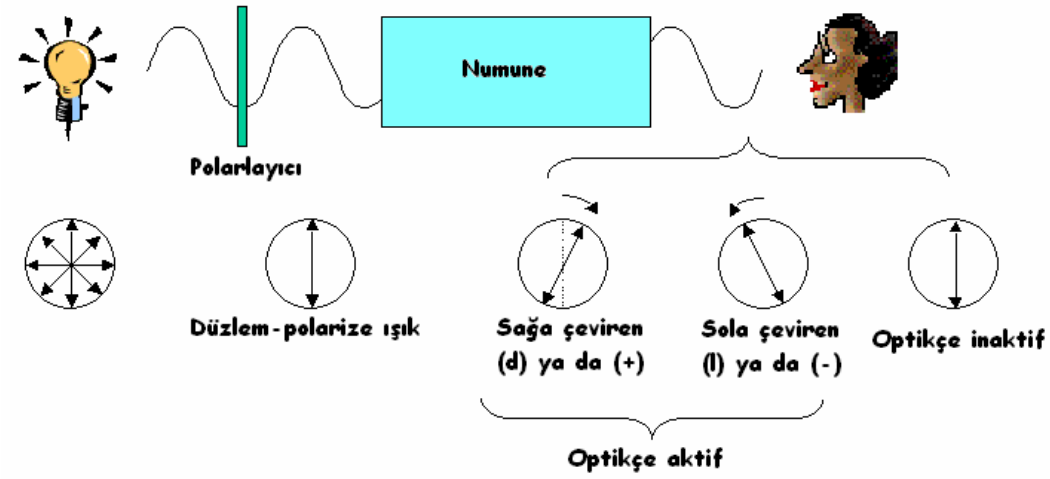
ά = gözlenen çevirme

l = hücre uzunluğu (l=1)

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

t = sıcaklık (ºC)

λ = ışığın dalga boyu



Şekil 1.1.9. Polarimetre ile çevirme açısının ölçülmesi

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.

1.1.5.2. Gaz Kromatografisi Metotları

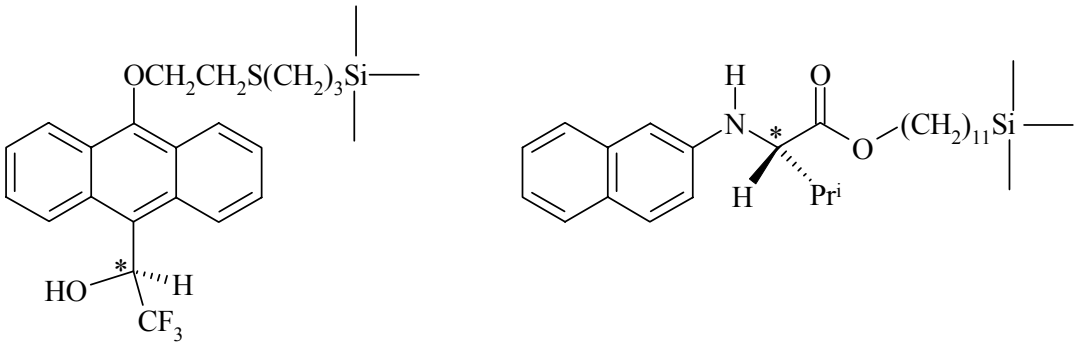
Enantiyomer karışımlarının analizi için kullanılan metotlardan birisi de kiral kolon takılı gaz kromatografisidir. Bu metot az miktardaki kirliliklerden etkilenmez. Yapılması basit ve hızlıdır. Kiral durgun faz olarak yüksek enantiyomerik saflıkta maddeler kullanılır. Enantiyomer karışımının uygun bir 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.

1.1.5.3. Sıvı Kromatografisi Metotları

Özellikle son 10 yıldır kiral bileşiklerin analizinde sıvı kromatografisi metotları kullanılmaktadır. Kiral durgun fazlı HPLC kullanılarak binlerce bileşiğin saf enantiyomerleri elde edilmiştir. 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. Sıklıkla kullanılan iki kiral durgun faz Şekil 1.1.10.' da gösterilmiştir.



Şekil 1.1.10. HPLC' de kullanılan kiral durgun fazlar

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

1.1.5.4. NMR Spektroskopisi

Enantiyomerler NMR spektrumlarıyla kiral olmayan bir ortamda ayrılamaz. Çünkü rezonansları eşit miktarda kimyasal kaymadadır. Aksine diastereomerler NMR ile analiz edilebilir. Bu nedenle NMR kullanılarak enantiyomerik saflığın belirlenmesi ancak diastereomerler karışımına çevrilerek yapılabilir. Bunun için de kiral bir yardımcı gereklidir. Bu amaç için kullanılan kiral yardımcılar; kiral türevlendirme reaktifleri (CDAs), kiral çözme reaktifleri (CSAs) ve kiral lantanit kaydırma reaktifleridir (CLSRs).

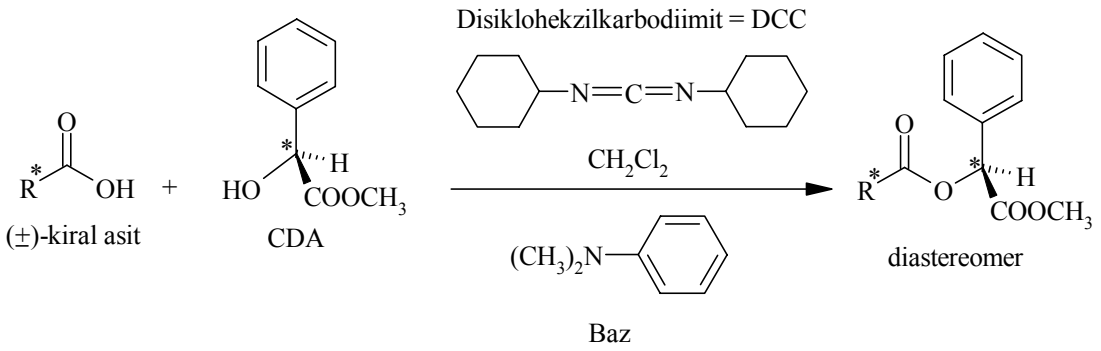
a. Kiral Türevlendirme Reaktifleri (CDAs)

Bir enantiyomerik karışım NMR analizinden önce kiral bir türevlendirme reaktifi ile reaksiyona sokularak diastereomerler çiftine dönüştürülür. Böylece elde edilen NMR spektrumundan enantiyomerler analiz edilir.

Metodun Dezavantajları:

- Analizden önce ek bir kimyasal reaksiyona ihtiyaç vardır.
- Enantiyomerlerin farklı reaksiyon oranları yüzünden yanlış enantiyomerik saflık sonuçları elde edilebilir. Bu yüzden saflaştırma metotları uygulanması gerekir. Ayrıca rasemleşme olmamalıdır.
- Kullanılan CDA saf olmalıdır.

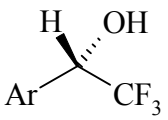
Tüm bu dezavantaj ve sınırlamalara rağmen kiral türevlendirme en çok kullanılan NMR tekniğidir. CDA olarak kullanılan bileşikler genellikle ticari olarak bulunmaktadır. Türevlendirme işlemi genellikle esterleşme veya amitleştirme tepkimeleriyle yapılır. En çok kiral asitlerin, kiral alkol veya aminlerle tepkimeye girerek diastereomerik ester veya amitleri oluşturmasıyla analiz edilmesi için kullanılır. Bu tekniğe bir örnek Şekil 1.1.11.' de verilmiştir.



Şekil 1.1.11. CDA'nın kullanımı

b. Kiral Çözme Reaktifleri (CSAs)

Bu metotta kiral bir maddenin enantiyomerleri kiral olmayan ana çözücüde çözülür ve bu çözeltiye 1-10 eq arası kiral bir çözücü eklenir. Böylece kiral çözücü ile enantiyomerler arasında stereokimyasal etkileşimler olur ve diastereomerik çözünme kompleksleri oluşur. Komplekslerin oluşması için çözünen madde ve CSA arasında yük transferi, hidrojen bağı, dipol-dipol etkileşimleri ve proton transferi gibi etkileşimler olmalıdır. Ayrıca bu metotta CSA'nın enantiyomerik saflığı önemli değildir. Yaygın olarak kullanılan CSA' lar 1-aril-2,2,2-trifloroetanol türevlerinin bir serisidir ve aşağıda gösterilmiştir (Şekil 1.1.12.).

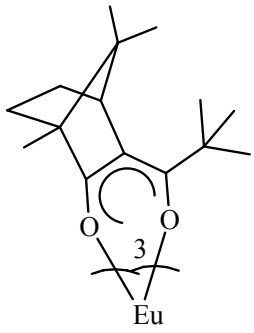


Ar = 9-antril
Ar = 10-metil-9-antril
Ar = fenil
Ar = siklohekzil

Şekil 1.1.12. CSA olarak kullanılan bileşikler

c. Kiral Lantanit Kaydırma Reaktifleri

Bu metotta çeşitli kiral lantanit ve europium kompleksleri enantiyomer karışımlarının uygun bir çözeltisine eklenir. Böylece LSR ve organik donör substrat arasında hızlı tersinir moleküler birleşme olur. LSR koordinasyon sayısını, substrattaki amino, hidroksil veya karbonil grupları gibi donör gruplardan elektron alarak 6' nın üzerine çıkarır. Bu şekilde uzaya doğru dipolar etkileşmeler sonucu rezonans kaymaları gerçekleşir. Böylece en karmaşık spektrumlar bile kolaylaştırılabilir. En çok kullanılan LSR tris(*t*-butil-hidroksi-metilen (1R)-kamforato)europium (III)' dur (Şekil 1.1.13.). Bu bileşik substrat enantiyomerleri ile diastereomerik kompleksler oluşturur. Oluşan kompleksler neme duyarlı olduğu için hem LSR hem de substrat kuru olmalıdır. Elde edilen spektrumların integrasyonu ile substratın enantiyomerik saflığı bulunabilir.



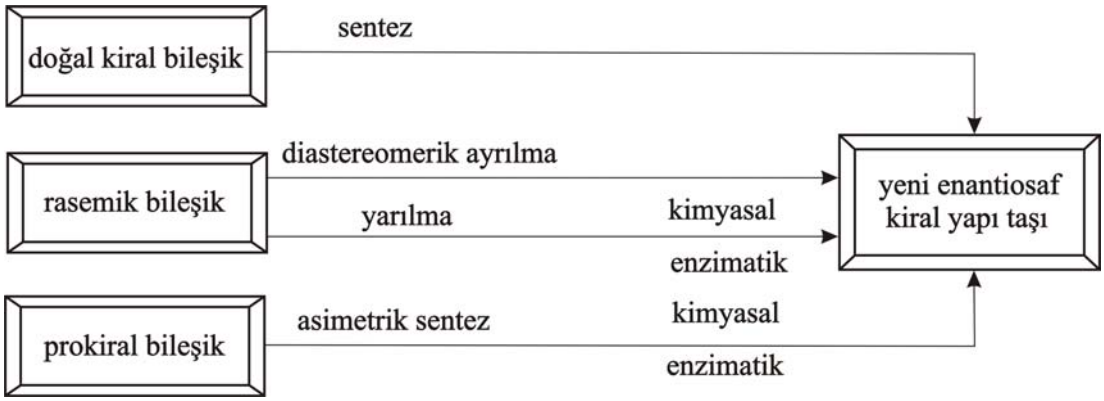
Şekil 1.1.13. Tris(*t*-butil-hidroksi-metilen (1R)-kamforato)europium (III)

1.1.6. Kiral Moleküllerin Sentezleri

Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan birkaç metot bulunmaktadır. Bunlar arasında endüstride halen en çok uygulanan metot diastereomerik tuzların ya da komplekslerin oluşturulması ve sonra ürünün ayrılmasıdır.

Enantiyomerik olarak saf ve istenen ürüne dönüştürülebilecek özelliklere sahip kiral bir yapı taşından yola çıkılarak bu amaca ulaşılabilir. Günümüzde organik kimyacılar tarafından bilinen çok sayıda kiral yapı taşı bulunmaktadır. Endüstride yaygın olarak kullanılan yapı taşlarının çoğu doğaldır. Dolayısıyla "*kiral havuz*" tabiri, ucuz ve kolaylıkla bulunabilen doğal ürünleri ifade etmede kullanılır. Bu doğal kiral yapı taşları amino asitler, şekerler, terpenler ve bunların türevleridir. Her ne kadar kiral doğal ürünler oldukça çok miktarda bulunsa da, son yıllarda doğal olmayan kiral yapı taşlarının sentezi için de büyük çaba harcanmaktadır (Roberts 1998).

Yeni bir kiral yapı taşının sentezi düşünülürken göz önünde bulundurulması gereken en önemli nokta bu bileşiğin çok fonksiyonlu olmasıdır. Bu sayede birçok reaksiyonda kullanılabilirlik özelliği kazanacaktır. Ayıca yeteri kadar büyük miktarda elde edilebilmeli ve her iki enantiyomere de ulaşılabilmelidir. Bununla beraber, iyi bir kiral yapı taşının muhtemelen en önemli özelliği enantiyomerik olarak saf şekilde elde edilmesindeki kolaylıktır. Şema 1.1.2.'de enantiyomerik olarak saf yeni kiral yapı taşlarının eldesinde kullanılabilecek farklı yollar şematik olarak gösterilmektedir.



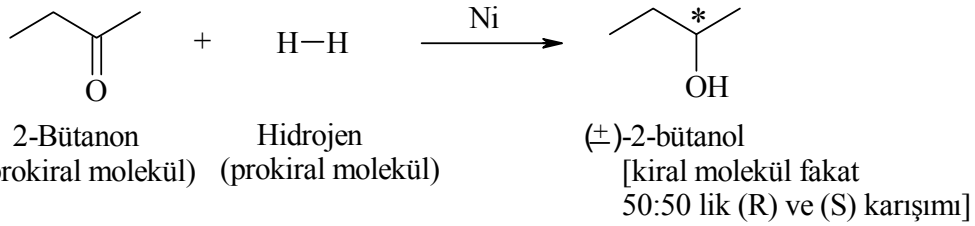
Şema 1.1.2. Enantiyomerik olarak saf kiral yapı taşlarının eldesinde kullanılan farklı metotlar

1.1.6.1. Doğal Kaynaktan Elde Etme

Şema 1.1.2.' den de görüldüğü gibi ilk metot istenen yapı taşına dönüştürülebilecek doğal bir kiral yapı taşının kullanılmasıdır. Kiral bileşik doğal bir kaynaktan uygun bir yöntemle doğrudan izole edilebilir ya da kiral ön maddeyi almak ve istenen bileşiğe ulaşmak için kimyasal basamaklar serisiyle yapı değiştirilebilmektir.

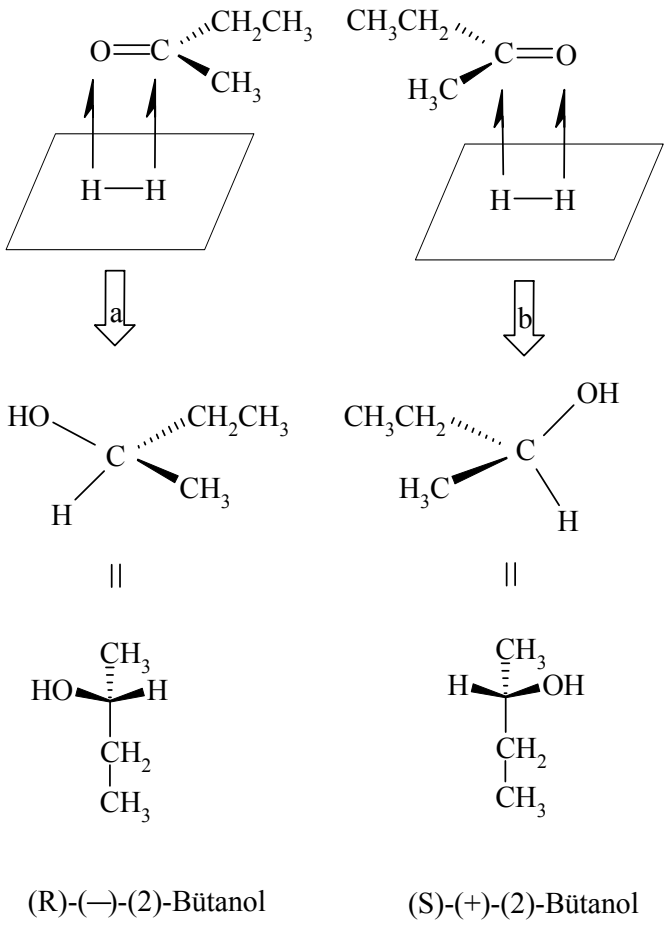
1.1.6.2. Rasemik Yapılar

Kiral olmayan bileşiklerle gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda kiral ürünler oluşabilir. Herhangi bir kiral etkinin (çözücüden veya bir katalizörden gelen) olmaması durumunda, böyle bir reaksiyon sonucunda rasemik bir yapı oluşur. Başka bir deyişle, ürün enantiyomerlerin 50:50'lik bir karışımı olarak elde edilir.



Şekil 1.1.14. 2-Bütanon'un indirgenmesi

2-Bütanonun nikel-katalizli hidrojenlenmesiyle 2-bütanolün sentezi buna bir örnektir. Bu tepkimede hidrojen molekülü karbon-oksijen çift bağına katılarak karbonil bileşiğini indirger (Şekil 1.1.14.).



(R)-(—)-(2)-Bütanol (S)-(+)-(2)-Bütanol

Şekil 1.1.15. Bir nikel katalizör varlığında 2-bütanolün hidrojenle tepkimesi: (a) yoluyla olan tepkimenin hızı (b) yoluyla olana eşittir.

Reaksiyona giren moleküllerinin hiçbiri kiral değildir. Ürünün molekülleri (2-bütanol) ise kiraldır. Bununla birlikte, iki enantiyomerin, (R)-(-)-2-bütanol ve (S)-(+)-2-bütanolün eşit miktarda elde edilmesi nedeniyle, ürün rasemik bir yapıda elde edilir. Buna benzer reaksiyonlar, optikçe aktif bir çözücü veya herhangi bir enzim gibi kiral bir etkinin varlığında gerçekleştirilirse böyle bir sonuçla karşılaşılmayacaktır. Bu tepkimede kullanılan nikel katalizör kiral bir etki göstermez (Şekil 1.1.15.).

1.1.7. Enantiyomerlerin Seçimli Sentezi

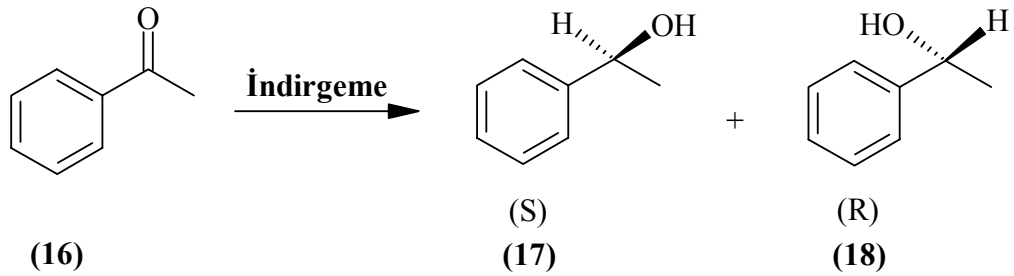
Enantiyomerik olarak saf yapı taşlarının elde edilmesinde kullanılan son metot ise prokiral bir bileşikten başlayarak asimetrik sentez gerçekleştirmektir. Bu durumda teorik olarak tüm akiral (kiral olmayan) başlangıç maddelerini enantiyomerik olarak saf ürünlere dönüştürmek mümkündür. Bir tepkime, bir enantiyomeri, onun ayna görüntüsünden daha fazla oluşturacak şekilde enantiyomer oluşumuna yol açarsa, bu tepkimeye *enantiyoseçimli* denir. En basit örnek olarak, kiral olmayan bir substrat sadece bir asimetrik merkez taşıyan kiral bir ürünün iki enantiyomerinin eşit olmayan karışımına dönüştürülür. Amaç, sentezlenmesi istenen enantiyomerin oranını artırmaktır. Bu da enantiyoseçiciliği maksimuma ulaştırmak anlamına gelir.

Bir tepkimenin enantiyoseçimli olabilmesi için kiral bir reaktif, çözücü veya katalizör, tepkime üzerinde etkili olmalıdır. Pek çok tepkimenin enantiyoseçimli olduğu doğada, kiral etki, enzim olarak adlandırılan protein moleküllerinden ileri gelir. Enzimler olağanüstü etkiye sahip biyolojik katalizörlerdir. Enzimler, yalnızca diğer yollarla yapılan tepkimeleri çok hızlı gerçekleştirmekle kalmazlar, aynı zamanda tepkime üzerinde etkileyici kiral bir etki de oluştururlar. Enzimler, bunu, kiral olmaları ve tepkimenin gerçekleşmesi sırasında reaktant moleküllerinin geçici olarak bağlandıkları aktif bölgeye sahip olmaları nedeniyle yaparlar. Enzimin aktif bölgesi kiraldır ve kiral reaktant enantiyomerlerinden yalnızca bir tanesi bu bölgeye tam olarak uyar ve tepkimeye girebilir.

Enantiyoseçiciliğin derecesi *enantiomeric excess* (enantiyomerik aşırılık, e.e.) ile ifade edilir. Burada ana enantiyomer ile yan enantiyomerin oranı yüzde olarak ifade edilir ve aşağıdaki şekilde hesaplanır.

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

Örneğin asetofenonun asimetrik olarak indirgenmesi ile enantiyomerik alkoller **(5)** ve **(6)** elde edilir. Eğer 90:10 gibi bir oranda elde edilirlerse enantiyomerik fazlalık %80' dir (Şekil 1.1.16.). 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 (**16**) nolu bileşiğin optikçe çevirme açısı -120° ve (**17**) nolu bileşiğinki ise +120°' dir. %80' lik e.e.' de bir örnek %90 (**16**) ve %10 (**17**) bileşiğini verir. Bunların net optikçe çevirme açısı [0,9x(-120°)] + [0,1x(+120°)] = -96°' dir. Bu değer %80 oranında saf olan enantiyomerin çevirme açısıdır.



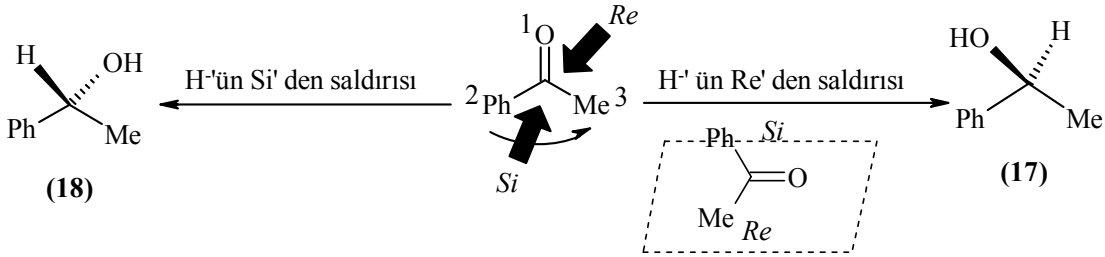
Şekil 1.1.16. Asetofenonun indirgenmesi

%0' lık enantiyomerik aşırılık enantiyomerlerin 1:1 karışımını ifade eder ve (±) terimiyle gösterilir. Kiral bir bileşikte reaksiyon esnasında asimetrik merkez yok edilir ve ardından rastgele yeniden oluşturulursa e.e. düşmeye başlar ve sonuçta sıfıra ulaşır. Bu da "*rasemleşme*" olarak tanımlanır.

1.1.7.1. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Mantığı

Herhangi bir enantioseçimli reaksiyonun gerçekleşme yönü tayin edilebilir. Substrat bileşiğimiz üç boyutlu düşünüldüğü zaman *Cahn-Ingold-Prelog* sistemine göre enantiyotopik yüzler önceliğin saat yönünde azaldığı yüz "*Re*", saatin tersi

yönünde azaldığı yüz ise "*Si*" olarak adlandırılır. Yine asetofenonun indirgenmesi örneğine dönersek (**16**) nolu bileşikte ön yüz *Si* ve arka yüz *Re*'dir.



Şekil 1.1.17. Enantiyoseçimli reaksiyonların oluşum mekanizması

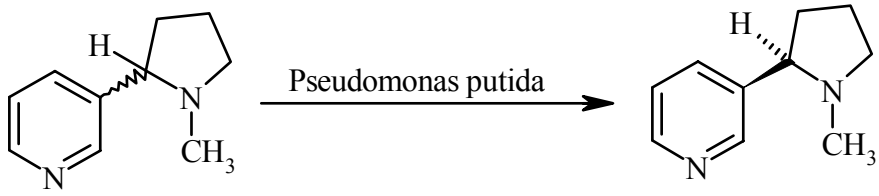
Burada önemli bir nokta R/S ile *Re*/*Si* arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Hidrür iyonunun "*Re*" yüzünden saldırmasıyla oluşan reaksiyonun ürünü **(S)** formunda iken "*Si*" yüzünden saldırıyla oluşan ürün **(R)** formundadır. Yani ürünün konfigürasyonu saldırıyı yapan grubun önceliğine göre değişir. (Bu reaksiyonda H- iyonu) (Şekil 1.1.17.)

1.1.8. Enantiyomerleri Ayırma Yöntemleri

Rasemik bir karışımın çeşitli yöntemler kullanılarak enantiyomerlerine ayrılması işlemine "*yarılma*" (resolution) denir. Enantiyomerlerin akiral (kiral olmayan) materyallere karşı davranışları aynı fakat kiral çevreye karşı davranışları farklıdır. Bu özellikten faydalanılarak rasemik bileşikler yarılabilir.

1.1.8.1. Bakteri Etkisiyle Ayırma

Bu metotta rasemik bir karışım enantiyomer çiftlerinden sadece birini tüketecek olan bir mikroorganizma ile etkileştirilir. Örneğin, nikotinin rasemik bir karışımı pseudomonas putida bakterisi ile belirli bir sıcaklıkta etkileştirilirse enantiyomerik olarak saf (R)-(+)-nikotin elde edilir (Şekil 1.1.18.). Çünkü bu bakteri nikotinin (S)-enantiyomerini yükseltgerken diğeriyle reaksiyon vermez.



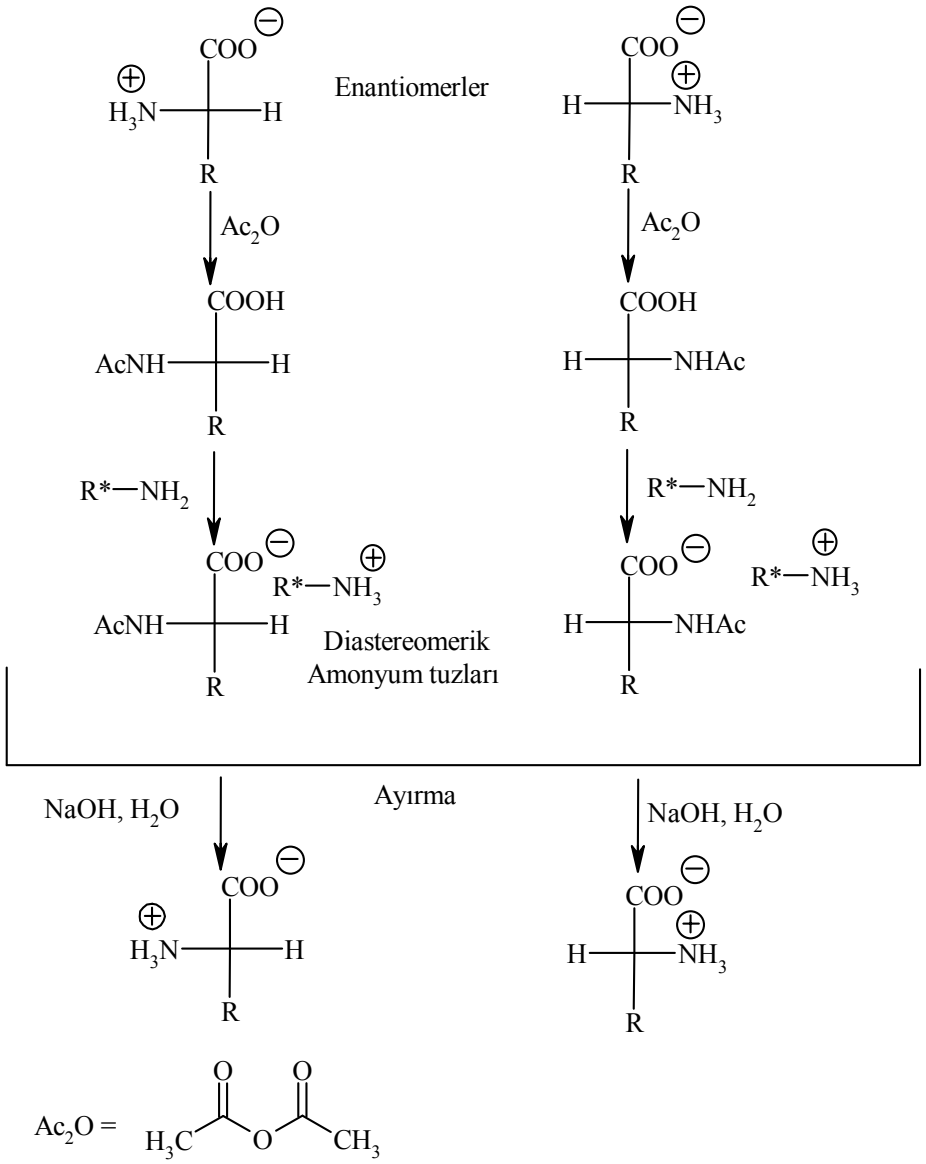
Şekil 1.1.18. Nikotinin pseudomonas putida bakterisiyle enantiyomerlerine ayrılması

1.1.8.2. Kromatografik Metotlarla Ayırma

Kiral durgun faz veya kiral çözücüler kullanılarak yapılan kromatografik tekniklerle de rasemik bir karışım enantiyomerlerine ayrılabilir. Rasematları ayırma tekniklerinden biri, kiral sabit faz (CSP) kullanılarak sıvı kromotagrafisi (HPLC) ile yarmadır. Bu teknik William H.Pirkle tarafından geliştirilmiş ve rasemik pek çok amin, alkol, amino asit ve benzer bileşiklerin ayrılmasında kullanılmıştır. Bu teknikte; rasemik karışımın bir çözeltisi, ticari olarak satılan uygun kiral sabit faz içeren çeşitli kolonlardan geçirilir. Kiral sabit faz, enantiyomerlerden birine diğerinden çok daha sıkı bağlanır. Bağlanma, enantiyomerin alıkonma süresini arttırır ve yarılmayı kolaylaştırır.

1.1.8.3. Diastereomer Çiftleri Oluşturma

Rasemik bir karışımın yarılmasında en çok kullanılan teknik, kiral bir madde ile tepkimeye sokulması ve bir diastereomer çifti elde edilmesidir. Diastereomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri farklıdır. Bu nedenle kristallendirme, destilasyon ve kromatografik yöntemlerle kolaylıkla ayrılabilirler. Bir enantiyomer çiftinin ayrılması optikçe yarılma olarak bilinir. Diastereomerleri oluşturan ve bunları tekrar enantiyomerlere dönüştüren tepkimeler basit asit-baz tepkimeleridir.



Şema 1.1.3. Rasemik amino asitlerin aminlerle enantiyomerlerine ayrılması

Örneğin amino asitleri enantiyomerlerine ayırmak için kiral aminler kullanılabilir (Şema 1.1.3.). Başlangıçtaki amino asit, enantiyomerlerin bir karışımı olduğu için oluşan tuz da iki diastereomerin karışımıdır ve diastereomerler farklı fiziksel özelliklere sahip olduklarından birbirlerinden kolaylıkla ayrılabilirler.

1.1.9. Asimetrik Sentez

Optikçe aktif bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi asimetrik sentezdir (Aitken 1992). Asimetrik sentez; kiral olan ya da olmayan herhangi bir bileşikten çıkarak yeni bir stereojenik merkezin oluştuğu ürünü elde etmektir. Asimetrik sentez, diğer yöntemlerle kıyaslandığında oldukça avantajlıdır. Uygun şartlar sağlandığında asimetrik sentez ile yüksek verim ve yüksek enantiyomerik saflık (e.e.) elde edildiği için daha fazla tercih edilmektedir. Asimetrik sentezin öneminin anlaşılması ve son yıllarda kiral bileşiklerin kullanımının artmasıyla çeşitli kimyasal ve biyoteknolojik yöntemler geliştirilmiştir.

Asimetrik sentezde optikçe aktiflik (kiralite), kullanılacak olan kiral grup, kiral çevre ve kiral başlangıç maddesinden kaynaklanacağı için bunların seçimi çok önemlidir. Bu üç ana durumun seçiminde aşağıdaki şartlar sağlanmalıdır.

- Yüksek enantiyoseçici olmalı,
- Kullanılan grup reaksiyon sırasında yeni bir kiral merkez oluşturmalı ve reaksiyon bittikten sonra hiçbir rasemizasyona neden olmamalı, ayrıca ortamdan kolayca uzaklaştırılabilmeli,
- Kullanılan kiral grup enantiyomerik saflığında değişiklik olmadan yüksek verimle geri kazanılabilmeli,
- Kiral grubun elde edilmesi ucuz ve hızlı olmalıdır.

1.1.10. Asimetrik Sentezde Kullanılan Metotlar

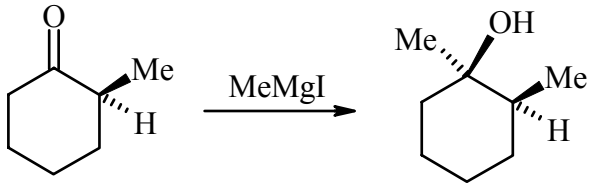
Asimetrik sentez metotları kiralığın kaynağına göre beş ana başlık altında incelenebilir.

1.1.10.1. Birinci Kuşak (Substrat Kontrollü) Metotlar (Aktif Substratlı Asimetrik Sentez)

Bu metotta reaksiyon, kiral substratta bulunan stereojenik birim tarafından intramoleküler (molekül içi) olarak yönetilir ve böylece optikçe aktif bir molekülde yeni bir kiral merkez oluşur. Sonuç olarak eşit olmayan miktarlarda iki diastereomerin karışımı elde edilir. Reaksiyona giren substrat S ile, kiral yönlendirici grup G ile, reaktif R ile, ürün P-G ile ve asimetriklik * ile gösterilirse;

$$S{-}G^* \xrightarrow{R} P^*{-}G^*$$

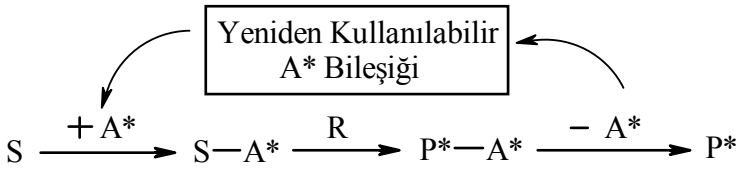
Bu metodun dezavantajı, enantiyomerik olarak saf bir başlangıç maddesine ihtiyaç göstermesidir. Burada kiral olmayan bir substrattan çıkarak kiral bir ürün elde edilemez. Sadece hazır olarak alınan enantiyomerik saf substrata ilave bir stereojenik birim eklenebilir. Moleküle bir eksen boyunca bakıldığında, kiral merkez etrafındaki grupların sterik engel oluşturduğu ve reaksiyona girecek bileşiğin sterik engelin az olduğu yönü daha çok tercih ettiği görülür (Şekil 1.1.19.).



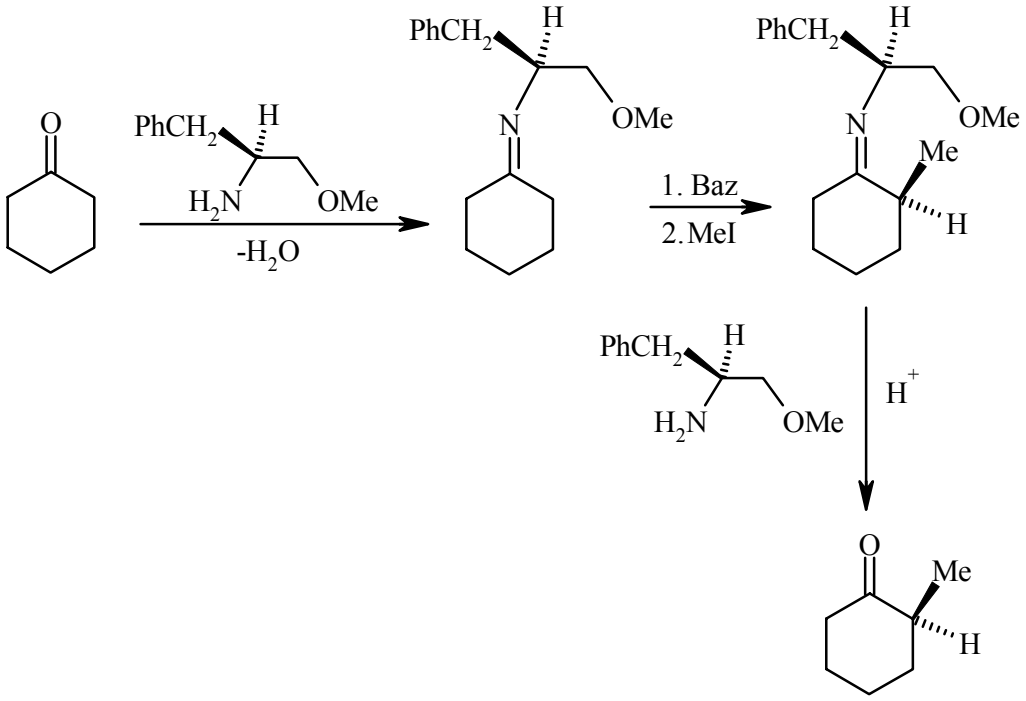
Şekil 1.1.19. 2-metil-siklohekzanon bileşiğinin grignard bileşiği ile reaksiyonu

1.1.10.2. İkinci Kuşak (Yardımcı Kontrollü) Metotlar

Bu metot birinci kuşak metoda benzerdir. Substratta bulunan kiral bir grubun moleküller arası kontrolü sayesinde reaksiyon gerçekleşir. Farklılık yönetici gruptur. Burada yönetici grup kiral yardımcıdır ve reaksiyonu yönetmek için kiral olmayan bir substratla etkileşir ve reaktifle reaksiyon gerçekleştikten sonra yapıdan kaldırılabilir. Kiral yardımcı A ile gösterilirse;



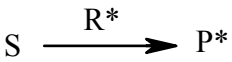
Burada yardımcının ilave stereojenik biriminin olması nedeniyle diastereomer tuzları oluşur. Bu nedenle reaktif ile reaksiyona sokulmadan önce istenmeyen diastereomer kristallendirmeyle ortadan kaldırılır. Diğer diastereomerdeki yardımcının uzaklaştırılmasıyla ürün elde edilir. Aşağıdaki örnekte (S)-fenilalaninol'ün metileteri ile imin elde edilmiş ve siklohekzanon metillenmiştir (Şekil 1.1.20.).



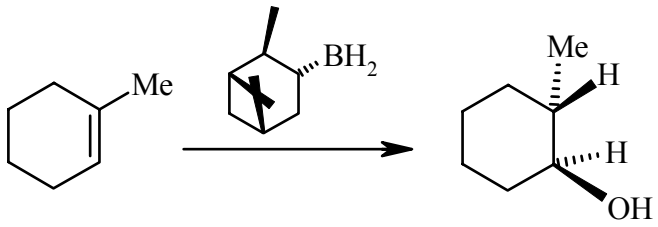
Şekil 1.1.20. Siklohekzanonun enantiyoseçimli olarak metillenmesi

1.1.10.3. Üçüncü Kuşak (Reaktif Kontrollü) Metotlar

İkinci kuşak metotların çok kullanışlı olduğu kanıtlanmasına rağmen kiral grubun bağlanması için fazladan iki basamağa ihtiyaç olması ve sonra kiral yardımcının uzaklaştırılması çekici olmayan bir özelliktir. Bunun için üçüncü kuşak metot ortaya çıkmıştır. Bu metotta kiral olmayan bir substrat, doğrudan kiral bir reaktifin kullanımıyla kiral bir ürüne dönüştürülür.



Birinci ve ikinci kuşak metotların aksine burada kontrol intermolekülerdir (moleküller arası). Bu durum, metodu çekici yapar. Ancak bu seferde etkili kiral reaktiflerin bir parça sınırlandırılmış olduğu bir reaksiyonlar dizisi ortaya çıkar.



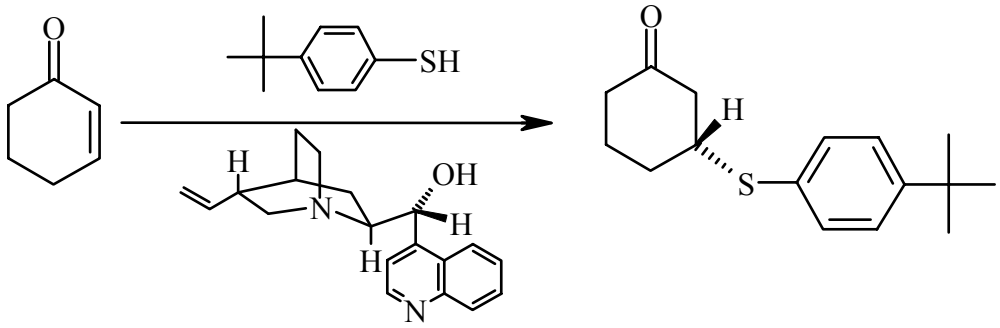
Şekil 1.1.21. 1-metilsiklohekzenin hidroborasyonu

1.1.10.4. Dördüncü Kuşak (Katalizör Kontrollü) Metotlar

Önceden bahsedilen üç sınıf metodun her birinde stokiyometrik miktarda enantiyomerik olarak saf bir bileşiğe ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle dördüncü kuşak metot ortaya çıkmıştır. Bu metotta kiral bir katalizör kullanılarak kiral olmayan bir reaktifle kiral olmayan bir substratın reaksiyonu sonucu kiral bir ürün elde edilmektedir. Burada kontrol yine intermoleküler (moleküller arası) dir.

$$S \xrightarrow[\text{Kat.*}]{R} P^*$$

Bu metot pek çok enzim katalizli dönüşümleri içerir. Son yıllarda üzerinde en çok çalışılan metottur. Burada katalizör genellikle çok küçük miktarda kullanılır. Ama bazen ürün oluşumunu artırmak ve yan ürünleri engellemek için büyük miktarda kullanmak gerekebilir. Bu metodun diğer bir avantajı ise enantiyomerik olarak saf bileşiğin sadece katalitik miktarda kullanılmasıyla maliyetin düşmesidir. Bu özellikle endüstriyel miktarda sentez için çok önemlidir.



Şekil 1.1.22. Siklohekzenon'a kinçonidin katalizörlüğünde tiyofenolün katılması

Bir enantiyomerin seçici olarak dönüşümünü sağlayan ya da bir enantiyomerin oluşmasına imkan sağlayan kiral katalizörler kullanıldığında hem kinetik yarılma hem de asimetrik sentez en etkili yöntemlerdir. Büyük miktarda kiral ürün elde etmek için çok küçük (katalitik) miktarda kiral katalizöre ihtiyaç vardır. Bu kiral katalizörler başlıca iki gruba ayrılabilir. Kimyasal katalizde kiral geçiş metal kompleksleri ya da cinchona alkaloidleri gibi organik katalizörler en sık kullanılanlarıdır ve birçok başarılı asimetrik reaksiyon örneği bulunmaktadır. Son on yıl içerisinde biyokataliz uygulamaları üniversiteler ve endüstriyel araştırma laboratuarlarında standart organik sentezin önemli bir parçası haline gelmiş ve birçok yaygın organik reaksiyon için biyokatalitik alternatifler bulunmuştur.

1.1.10.5. Kiral Çevre Etkisi

Asimetrik sentezde kullanılan diğer bir yöntem de kiral reaksiyon ortamı kullanılarak yapılan sentezdir. Kiral ortam olarak kiral çözücüler ya da kiral ligandlar kullanılabilir. Kiral ortam diastereomerik geçiş durumunun serbest enerjisini farklılaştırır. Ancak bu yöntem çok verimli olmadığından fazla kullanılmaz.

1.1.11. Kinetik Ayırma (Resolüsyon)

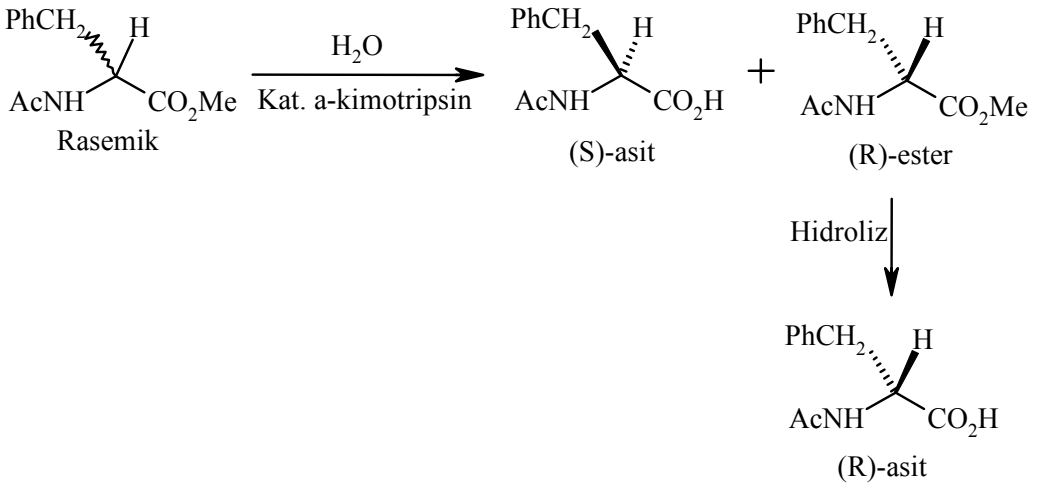
Bu metotta substrat kiral bir reaktifle reaksiyona sokulur ve oluşan ürünün diastereomerlerinin oluşum hızlarının farklı olmasından faydalanılarak birbirinden ayrılır. Geçiş hali kompleksleri birbirlerine göre önemli derecede enerji farklılığına sahiptir. Reaksiyon ilerledikçe kiral ürünün e.e. si azalırken başlangıç maddesinin e.e. si artacaktır. Böylece substratın yalnızca %50' si istenen ürüne dönüşecektir. Metot iki şekilde uygulanır; kiral olan rasemik bir karışım veya kiral olmayan bir substratın, kiral bir reaktif veya kiral olmayan reaktif/kiral katalizör sistemiyle reaksiyonu sonucu ürün elde edilir (Nogradi 1995).

$$\left.\begin{matrix}(+)\text{-S}\\(-)\text{-S}\end{matrix}\right] \xrightarrow[\text{R/Kat*}]{\text{R*}} (+)\text{-S*} \; + \; (-)\text{-P*}$$

Bazı durumlarda substratın kirallığı ya bozulur ya da aynen kalır. Eğer enantiyomerik substrat çifti değişmeden kalırsa enantiyomerik ürün çifti oluşacaktır. Her iki enantiyomerin kirallığı zarar görmüşse kiral olmayan ürünler oluşacaktır. Kiral olmayan bir substrattan yola çıkılarak enantiyomeri de elde edilebilir. Bu işleme *derasemleşme* denilmektedir ve kiral ortamdaki dengeyle ya da kiral katalizörler kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Rasemik bir substrat kiral bir reaktifle birleştiği zaman stereojenik elementlerinin her ikisini de içeren bir bileşik oluşur ve ürün iki diastereomerin karışımıdır (Kielbasinski 1998).

(±)-N-asetil-fenilalaninin metil esterinin α-kimotripsin ile hidrolizi sonucu (S)-asit ve (R)-ester elde edilir (Şekil 1.1.23.). Elde edilen bileşikler aynı olmadığı için birbirlerinden kolaylıkla ayrılabilirler. (R)-ester hidroliz edilerek (R)-asit elde edilir. Böylece enantiyomerik saflıkta ürünler elde edilir.



Şekil 1.1.23. (±)-N-asetil-fenilalaninin metil esterinin α-kimotripsin ile hidrolizi

Kinetik ayırma optikçe aktif bileşiklerin üretimi için kendiliğinden arıtma işlemidir ve genellikle enzimlerle gerçekleştirilir.

1.1.12. Organik Kimyada Biyodönüşümler

Kimyasal reaksiyonların gerçekleştirilmesi için bilinen sentetik metotlar yerine biyolojik metotların kullanımı organik kimya ve biyokimya bilim dalları arasında köprü oluşturmaktadır (Schoffers 1996). Biyodönüşümler bileşiklerin doğal olmayan substratları üzerinde kimyasal değişiklikler oluşturmak için biyolojik sistemlerin kullanılması olarak tanımlanabilir (Shledon 1993).

Biyodönüşümler ve ilgili kimyasal metotlar yan yana incelendiğinde biyodönüşümlerin pek çok üstünlüğe sahip oldukları görülmektedir. Çoğu biyodönüşüm sadece regio ve stereospesifiktir. Bunun sonucu olarak da rasemik karışımlardan kiral ürünlerin sentezi mümkün olabilmektedir. Biyodönüşümler için şartlar ılımlı olduğu için pek çok örnekte görülebileceği gibi diğer fonksiyonel

grupların korunmasına ihtiyaç kalmamaktadır. Ayrıca regioseçiciliği yöneten özellikler kimyasal seçiciliği kontrol edenden farklı olduğu için kimyasal olarak reaktif olmayan merkezlerde biyodönüşümleri elde etmek de mümkündür. Çevreye dost olarak nitelendirilen şartlar altında gerçekleştirilen biyodönüşümler ticari bir bakış açısından düşünüldüğünde kimyasal analoglarından daha ekonomiktir ve elde edilen ürünlerin enantiyomerik saflığı daha iyidir.

Biyolojik sistem olarak zarara uğramamış tüm organizmalar veya bunlardan izole edilmiş enzim sistemleri biyodönüşümler için kullanılabilir (Itoh 1997). Her iki metodun da avantaj ve dezavantajları vardır. Mikroorganizmalar; sulu ortamda aktivite gösterdikleri, birden fazla ürün oluşturdukları, ürünlerin ortamdan ayrılması zor olduğu ve ürünlerin elde edilmesi sırasında parçalanıp tekrar kullanılabilirlik özellikleri yok olduğu için biyodönüşümlerde kullanımları sınırlıdır. Bu nedenle bu mikroorganizmalardan veya başka canlılardan elde edilebilen enzim sistemlerinin kullanımı daha yaygındır (Margolin 1993). Birçok izole edilmiş enzim sistemleri günümüzde ticari olarak bulunabilir veya en azından ham bir formda elde etmek kolaydır. Enzim kullanımının avantajları şunlardır:

- Reaksiyon hızını kimyasal katalizörlere göre çok daha fazla artırırlar.
- Kimyasal katalizörlere göre daha ılıman şartlarda (pH = 5-8, 20-40 ˚C) reaksiyon verirler.
- Ekonomiktirler ve yüksek kararlığa sahiptirler.
- Doğal katalizörler oldukları için çevreye zararlı değildirler.
- Reaksiyon ortamından süzülerek ayrılabilir ve tekrar kullanılabilirler.
- Mikroorganizmaların aksine bazı enzimler organik ortamlarda da aktivite gösterirler.
- Doğal substratlarla sınırlı değildirler ve uygun organik substratlarla da reaksiyon verirler.
- Kemoselektivite, regioselektivite, diastereoselektivite ve enantioselektivite gösterirler.

1.1.13. Asimetrik Sentezde Biyoteknolojik Metotların Kullanımı

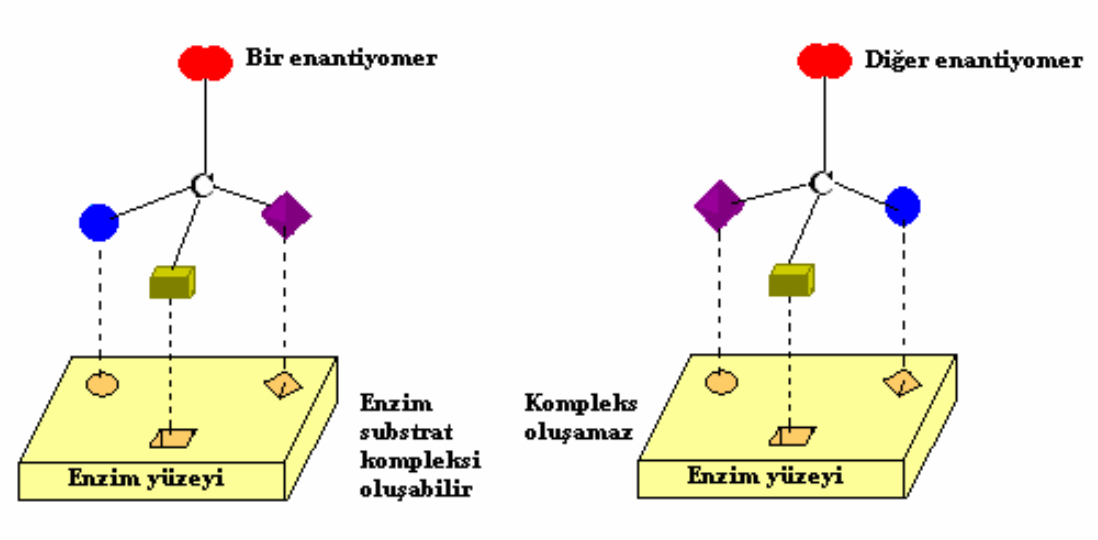
Asimetrik sentezde biyoteknolojik yöntemler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyokataliz; bakteri, fungi, maya ya da bunların gerçek katalitik bileşenleri olan enzimlerle yapılan katalizi içerir. Biyodönüşüm ise biyolojik sistemlerin, doğal substratı olmayan bileşikler üzerinde kimyasal değişikler oluşturmak için kullanılmasıdır. Biyodönüşüm yönteminde biyolojik sistem olarak organizma ya da bundan izole edilmiş enzimler kullanılmaktadır (Itoh 1997).

Enzimler, substrat olarak adlandırılan spesifik moleküller üzerine etki ederler. Bu substratları çok geniş bileşikler içerisinden tanıyabilirler. Eğer substrat iki benzer fonksiyonel gruba sahipse (örneğin farklı yerlerde iki hidroksil grubuna sahipse), enzimler genellikle bunlardan sadece birinin dönüşümünü katalizler; başka bir deyişle enzimler bölge seçicidirler (Andersch 1997). Eğer reaksiyon ürün olarak stereoizomerler karışımını veriyorsa, enzimler genellikle bunlardan sadece birinin oluşumunu katalizler; ve bu anlamda enzimler stereoseçici olarak tanımlanabilir. Organik sentezdeki en önemli amaçlardan birisi spesifik stereoizomerleri saf halde elde edebilmektir. Bu, özellikle sadece bir izomerin biyolojik aktiviteye sahip olduğu ilaçların üretiminde oldukça önemlidir. Bu amaçla, ilaç üreticileri hem toplam verimi düşüren hem de maliyeti artıran uzun ayırma işlemlerini gerçekleştirmek durumunda kalabilirler. Bu bakımdan enzimlerin ve mikroorganizmaların kullanılması paha biçilmezdir; çünkü bunlar genellikle sadece saf stereoizomerleri verirler.

1.1.14. Enzimler

Enzimler, substratlarına bağlanarak reaksiyonları katalizler. Bir enzim molekülünde, aktif bölge olarak adlandırılan ve substratlarına spesifik olarak bağlanan üç boyutlu belli bir bölge ya da cep vardır (Şekil 1.1.24.). Bu bağlanma sonucunda enzim-substrat kompleksi oluşur. Daha sonra bu kompleks ürünler ve

değişime uğramamış enzimi vermek üzere dekompoze olur. Kullanılan enzim yeni substrat moleküllerine bağlanabilir ve başka bir kataliz reaksiyonunu başlatabilir.

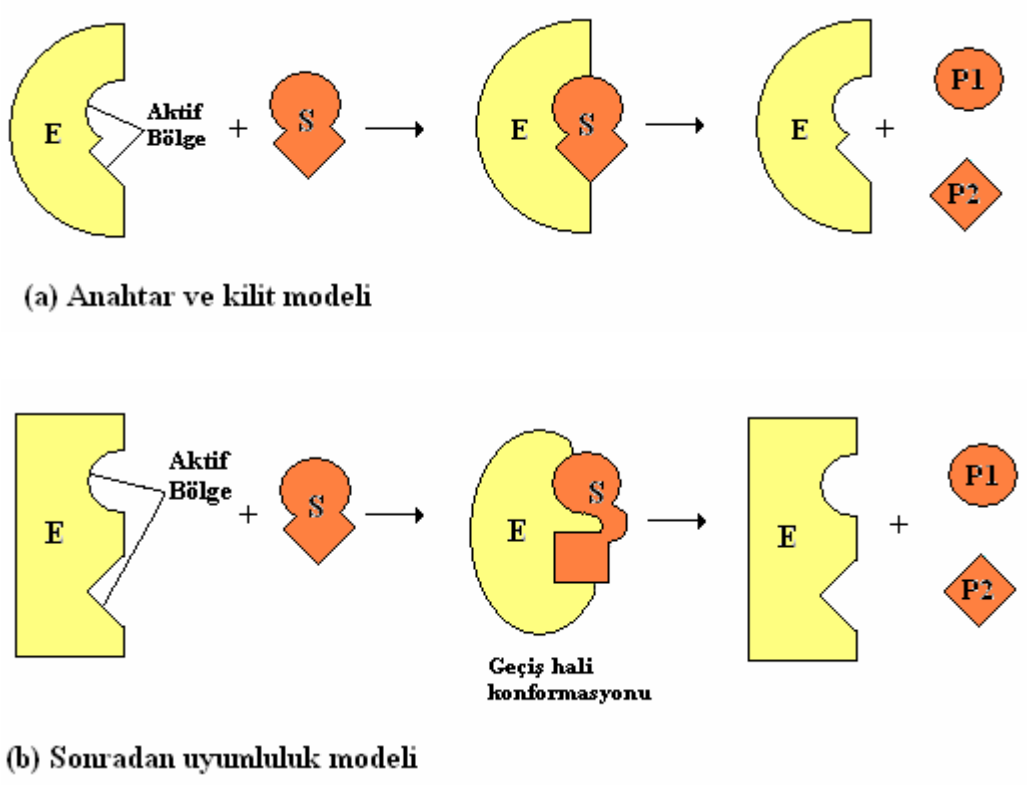


Şekil 1.1.24. Enzim substrat kompleksinin oluşum modeli

Enzimler substratı bağlamak için aktif bölgelere sahiptir. Enzimler kiral L-amino asitlerden meydana gelir ve bundan dolayı enzimlerin aktif bölgeleri simetrik değildir yani kiraldır. Aktif bölgeler substratlarını tanımada oldukça seçicidirler. Enzimin aktif bölgesi ve substrat arasındaki ilişkiyi anlamak için geliştirilen pek çok teori ve mantık arasında organik kimyacılar tarafından en çok örnek gösterilen model "*anahtar ve kilit*" modeli ve "*sonradan uyumluluk*" mekanizmasıdır. Anahtar-kilit modeli 1894 yılında ünlü kimyacı Emil Fischer tarafından ortaya atılmış ve enzimin yapısını sabit olarak kabul etmiştir. Bu model günümüzde de hala geçerliliğini korumaktadır. Anahtar-kilit modeli enzimin stereospesifikliğini çok iyi açıklamaktadır. Bu modele göre substratın enzime bağlanabilmesi için üç boyutlu aktif bölgeye uygun yapıya sahip olması gerekir (Şekil 1.1.25.).

Zayıf bağ kuvvetleri enzimin üç boyutlu yapısını kararlı hale getirir. Bu kuvvetler, alifatik zincirin Van Der Waals etkileşimi, aromatik birimlerin π- π etkileşimi, moleküllerin yüklü parçaları arasındaki tuz köprüleri, kovalent –S-S-

disülfit köprüleri ve yapısal su olarak adlandırılan enzimin yüzeyini kaplayan su tabakasıdır. Bu özellikler üç boyutlu enzim yapısını devam ettirmek için temel özelliklerdir. Organik kimyacının biyodönüşüm basamağı ile gerçekleştirdiği sentetik dönüşümünü anlamak için enzimin yapısını etkileyen çeşitli faktörler, katalitik aktivite ve spesifiklik incelenmelidir.



Şekil 1.1.25. Enzim substrat ilişkisinin açıklanmasında kullanılan modeller

Son 40 yılda yapılan deneysel çalışmalar; bağlanma prosesinde, enzim ve substratın bağlanmayı daha güçlü hale getiren bazı konformasyonel değişikliklere uğradığını göstermektedir. Sonradan uyumluluk modeli ise 1960 yılında Koshland tarafından geliştirilmiştir. Modele göre enzimin aktif bölgeleri sabit değildir. Substratın enzim ile etkileşmesinden sonra enzimin aktif bölgesi değişikliğe uğrayarak substrata uygun bir yapı kazanmaktadır (Şekil 1.1.25.).

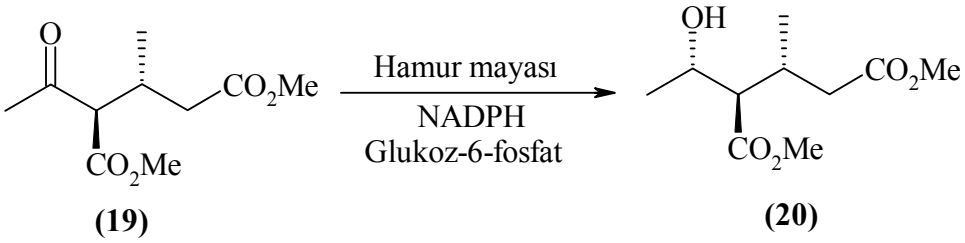
Bazı enzimler, tam anlamıyla aktif olabilmek için, kofaktör olarak adlandırılan küçük organik moleküllerin varlığına gereksinim duyarlar. Kofaktörler, enzime geçici ya da kalıcı olarak bağlanabilir. Geçici olarak bağlandığında koenzim adını alırlar. B grubu vitaminler, hayati proseslerin gerçekleşmesi için gerekli olan önemli koenzimlerdir. Yükseltgenme ve indirgenme proseslerinde yer alan ve oksidoredüktazlar olarak adlandırılan enzimlerin çoğu işlevlerini yerine getirebilmek için koenzimlere ihtiyaç duyarlar. Bilinen en yaygın iki koenzim nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ve nikotinamid adenin fosfat dinükleotid ($NADP^+$)'dır.

1.1.14.1. Enzimlerin Organik Sentezde Kullanılması

Enzimlerin organik sentezde kullanılmasına ilişkin iki önemli yöntem vardır. Bunlar; saf kimyasallar olarak ya da tüm organizmaların bir parçası olarak kullanmaktır. Saf enzimlerin kullanımı, nispeten yüksek verimlerle izole edilip, saflaştırılabilen enzimlerle sınırlıdır. Yeni gelişen teknolojiler, enzimlerin izolasyonunu ve saflaştırılmasını olanaklı kıldığından, saf enzimlerin kullanımı endüstride olduğu gibi akademik anlamda da önem kazanmaktadır.

Diğer yaklaşım olan, mikroorganizmaların kullanımı ise, ucuz bir alternatif sağlar; çünkü enzimlerin izolasyonu gerekli değildir. Spesifik dönüşümleri gerçekleştirmede kullanılan birçok bakteri ve fungi türü arasında "*hamur mayası*" (baker's yeast) en yaygın biçimde kullanılanıdır. Hamur mayasının kullanılmasının birkaç nedeni vardır. Hamur mayası ucuzdur, rahatlıkla bulunabilir, kolaylıkla yetiştirilebilir ve birçok reaksiyonunun gerçekleştirilmesinde kullanılabilir. İndirgenme reaksiyonları hamur mayası ile gerçekleştirilen reaksiyonlar arasında en önemli olanlarından biridir. Ketonlar, β-ketoesterler, çift bağlar ve nitro grupları hamur mayası kullanılarak indirgenebilir.

1998'de Kawai ve ark. sekonder alkil grubu bulunduran β-keto-esterin (**19**) hamur mayasından elde edilen NADPH-bağlı redüktaz enzimi ile indirgendiğini göstermişlerdir. Yeni oluşan β-keto-ester (**20**) harika stereoseçicilikte ard arda gelen üç kiral merkez içermektedir (Şekil 1.1.26.).



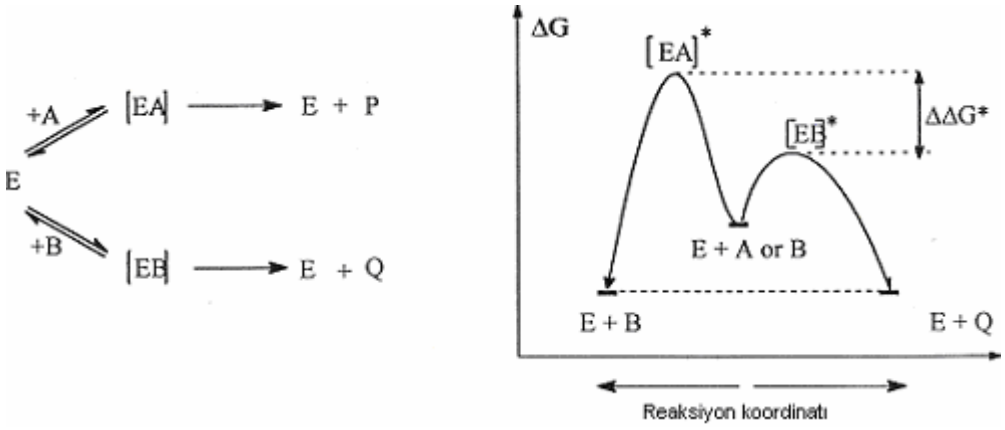
(19) **(20)**

Şekil 1.1.26. Hamur mayası kullanılarak gerçekleştirilen stereoseçici indirgenme reaksiyonu

Bazı enzim ve mikroorganizmaların çok küçük miktarda suyun varlığında hekzan ya da toluen gibi nonpolar organik çözücülerde fonksiyonel oldukları bilinmektedir. Bu durum yeni gelişmelere ışık tutmaktadır. Çünkü nonpolar substratlar, suda çözünmeyen fakat nonpolar organik çözücülerde iyi çözünen maddeler, enzim ve mikroorganizmaların yardımıyla ürüne dönüştürülebilir.

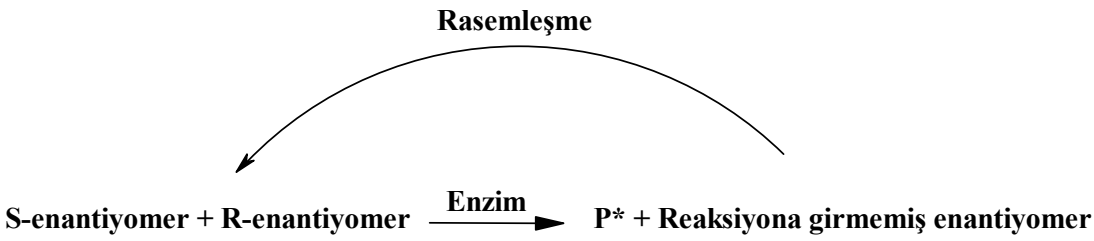
Biyoteknolojik metotlar çoğu kimyasal katalizörlerle yapılan asimetrik metotlara göre çok daha avantajlıdır. Enzimler kimyasal katalizörlere göre aktivasyon enerjisini daha fazla düşürdüklerinden etkili ve seçicidirler. Genel asimetrik sentez metotlarıyla çok daha zor koşullarda hatta bazen iki veya daha fazla basamakta sentezlenen bir kiral bileşik biyoteknolojik metotlarla normal koşullarda (normal pH değeri, oda sıcaklığında, 1 atm'de v.b.) yüksek e.e. değerinde sentezlenebilir.

Enzimlerin diğer bir kullanımı da rasemik karışımların kinetik yarılmasıdır. Enzimler substratın bağlanmasıyla oluşturdukları E-S geçiş kompleksiyle reaksiyonun aktivasyon enerjisini düşürürler (Şekil 1.1.27.). Enzimlerin spesifikliği, E-S kompleksi oluşumundaki aktivasyon enerjisiyle doğrudan ilgilidir. Enantiyomerik karışımlar için E-S kompleksi aktivasyon enerjisi faklıdır ve bu fark arttıkça seçicilik de artmaktadır. Rasemik karışımların ayrılmasında enzimlerin bu özelliklerinden yararlanılır.



E= enzim, A ve B=enantiyomer çifti, P ve Q= enantiyomerik ürünler, [EA] ve [EB]= enzim-substrat kompleksi, ΔΔG= aktivasyon enerjileri farkı

Şekil 1.1.27. Enzimatik kinetik yarılma enerji diyagramı

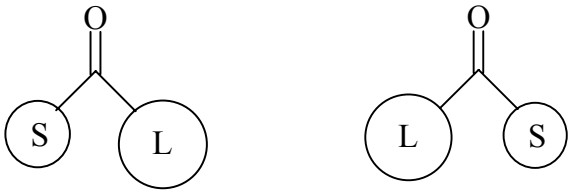


Bu yolla tüm başlangıç maddeleri optikçe saf ürünlere dönüştürülebilir. Bilindiği üzere rasemleşme yalnızca sigma bağının kırılması sonucu olur. Stereojenik merkezin (sp^3 hibritleşmesi) kiral olmayan düzlemsel üçgen merkeze (sp^2 hibritleşmesi) dönüşmesiyle oluşur.

1.1.15. Prokiral Moleküller

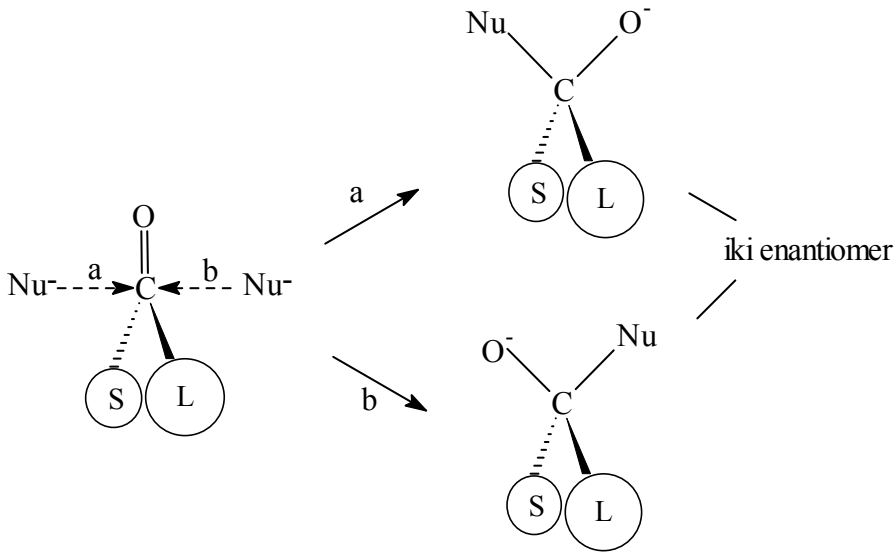
Bazı akiral moleküller enantiyomerik ürünler oluşturmak üzere reaksiyon verirler. Bu moleküller *prokiral* olarak adlandırılır. Örneğin, karbonil grubuna iki

farklı alkil (ya da aril) grupları bağlı ketonlar prokiraldır çünkü bunlar nükleofilik katılmalara tabi tutulduğunda karbonil grubunun hangi tarafına saldırının gerçekleştiğine bağlı olarak iki enantiyomer oluşabilir. Alkil gruplarından büyük olanını "L" (Large) ve diğerini de "S" (Small) olarak adlandırılırsa, karbonil grubu çevresindeki bu simetri eksikliği karbonil grubu için iki farklı yüzün oluşmasına neden olur; bir yüz sağ tarafta L gruba sahipken, diğer yüz L gruba sol tarafta sahiptir (Şekil 1.1.28.).



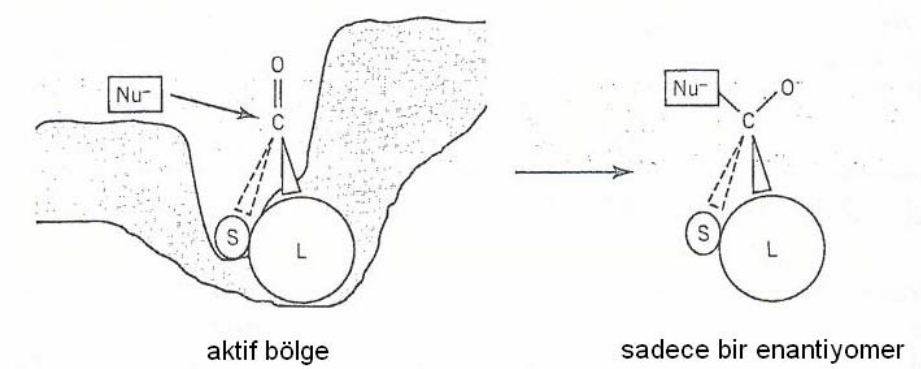
Şekil 1.1.28. Asimetrik karbonil bileşiklerinin iki yüzü

Nükleofil, Nu^-, tarafından hangi yüze saldırıldığına bağlı olarak, Şekil 1.1.29.'da görüldüğü gibi iki enantiyomer oluşabilir.



Şekil 1.1.29. Bir karbonil bileşiğine nükleofilik saldırı

Akiral bir çevrede her iki yüze de saldırı olasılığı eşittir ve elde edilen ürün rasemik bir karışımdır. Karbonil bileşiği ve nükleofil bir enzime bağlandığında farklı bir durum ortaya çıkar. Çünkü enzimin aktif bölgesi kiraldır, karbonil bileşiği ve nükleofil sadece bir pozisyonda bağlanır ve bundan dolayı saldırı stereoseçicidir. Nükleofil; karbonil bileşiğinin yüzlerinden sadece birisine saldırır ve sadece bir enantiyomer oluşur (Şekil 1.1.30.).



Şekil 1.1.30. Bir enzimin aktif bölgesinde nükleofilik saldırı

1.1.16. Enzimlerin Sınıflandırılması

Enzimler katalizledikleri reaksiyon türlerine göre altı sınıfa ayrılabilir.

- *Oksidoredüktazlar*; iki substrat arasında redoks reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerdir. Bu gruba giren enzimler, alkoller, ketonlar, alkenler, primer aminler ve sekonder aminler gibi grupların indirgenme ve yükseltgenme reaksiyonlarını katalizler.
- *Transferazlar*; iki substrat arasında hidrojen dışındaki grupların transferini katalizleyen enzimlerdir.

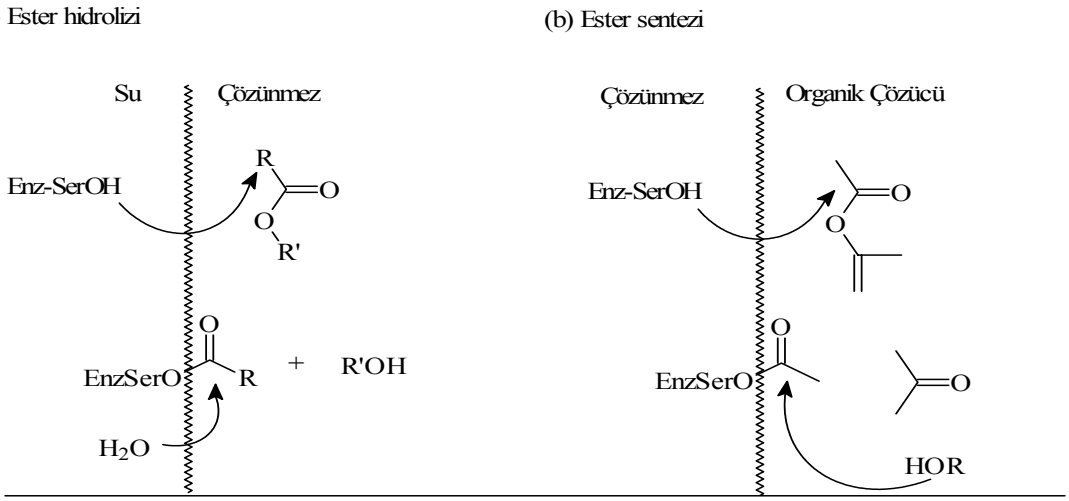
- *İzomerazlar*; geometrik, optik veya yapısal izomerlerin birbirine dönüşümünü katalizleyen enzimlerdir. Mutazlar, rasemazlar ve epimerazlar bu gruba giren enzimlerdir.
- *Ligazlar*; ATP ve GTP gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinden fosfat bağının kopması sonucu ortaya çıkan enerji yardımıyla iki molekülün bağlanmasını katalizleyen enzimlerdir.
- *Liyazlar*; hidrolizden farklı bir mekanizmayla substratlardan grupların uzaklaştırılıp, çift bağların oluşturulduğu reaksiyonları katalizleyen enzimlerdir. Dehidrasyon reaksiyonlarını katalizleyen enzimler bu gruptandır.
- *Hidrolazlar*; ester, eter, peptit, glikozid, anhidrit, C-halojenür veya P-N bağlarının bir su molekülü katılmasıyla hidrolizini katalizleyen veya tersi reaksiyonu katalizleyen enzim grubunu içerirler. Bu grubun organik kimya açısından en önemli üyeleri lipaz enzimleri ve esteraz enzimleridir.

Enzim seçiminde önemli bir nokta da enzimin reaksiyon ortamına uygulanabilirliğidir. İlaç endüstrisinde ve organik kimyada kullanılan maddelerin özelliklerinden dolayı birçok reaksiyon organik çözücüler içinde yapılır. Enzimler protein yapısında olduklarından organik çözücüler enzimin yapısını ve aktivitesini değiştirebilir ve organik çözücü içeren ortamlarda uygulanması zordur. Bu nedenle sistemin (reaksiyon ortamının) ve enzimin seçimi çok önemlidir.

1.1.16.1. Biyoorganik Kimyada Lipaz Enziminin Kullanımı

Organik sentezde kararlılıkları, bulunabilirlikleri ve birçok substrat tarafından kabul edilmeleri nedeniyle lipazlar en yaygın biçimde kullanılan enzimlerdir (Andersch 1997). Lipazlar “serin hidrolaz” grubuna ait enzimler olup geniş bir substrat aralığına sahiptirler. Lipazların substrat spesifikliği, diğer enzimlerle kıyaslandığında en az kısıtlayıcı olandır. Lipazlar bitki ve hayvanların çeşitli dokularından elde edilirler. Mantar ve bakteri kullanılarak fermantasyon yolu ile de üretilebilirler. Endüstriyel uygulamalardaki kolaylıkları ve ekonomik olmalarından

dolayı mikroorganizmalardan elde edilmiş olan lipazlar, bitkisel ve hayvansal enzimlere göre daha çok tercih edilirler. Doğada lipazlar; su-yağ arayüzünde gerçekleşen yağların fatty asitlere ve gliserole hidrolizini katalizler. Lipazlar seçicilik gösterdikleri substratın hidroliz reaksiyonlarının tersi olan esterleşme, iç esterleşme ile trans-esterleşme reaksiyonlarını da kolaylıkla katalizlerler. Bu reaksiyonların ilerleyiş modeli aşağıda verilmektedir (Şekil 1.1.31.).



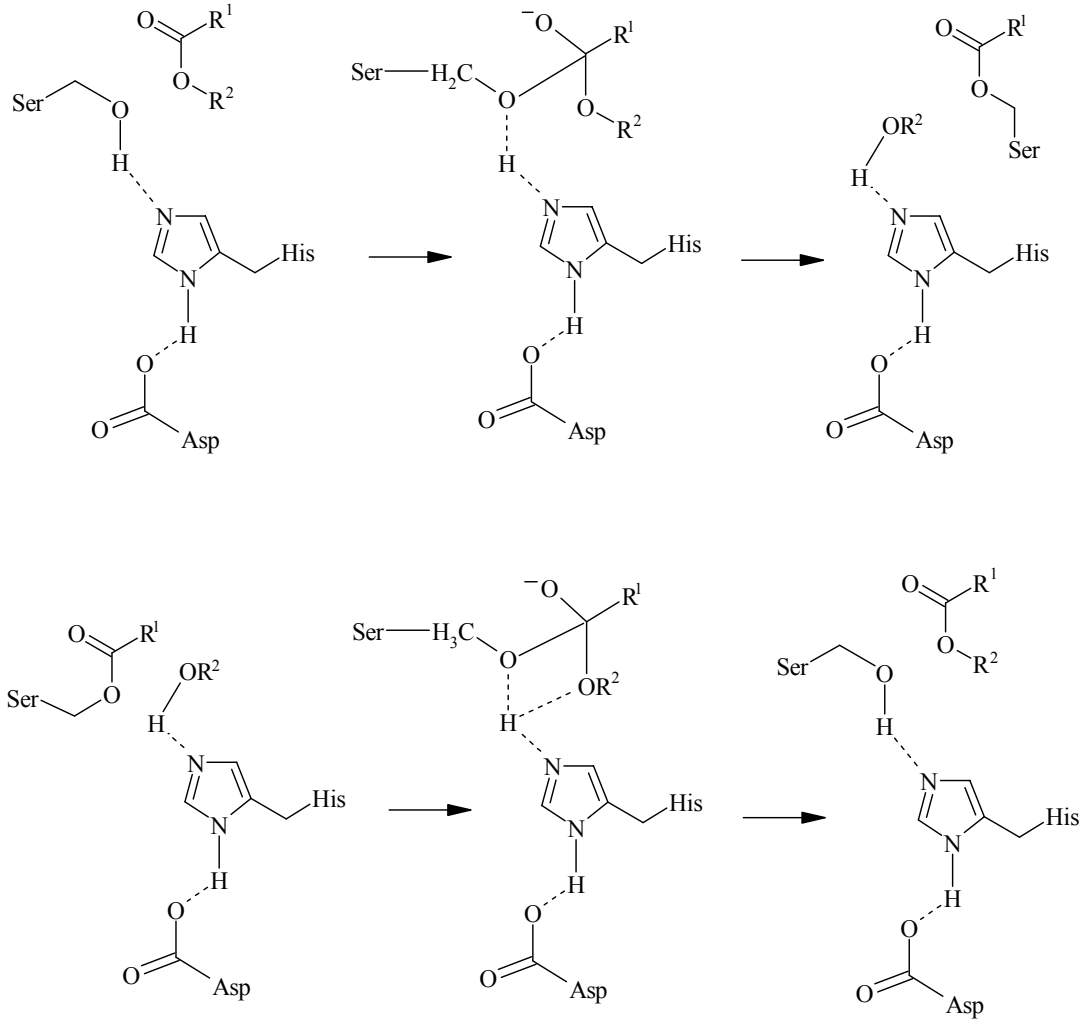
Şekil 1.1.31. Lipaz katalizli reaksiyonlar

Son on yıl boyunca, doğal ve doğal olmayan substratların ester ve amid birimlerinin lipaz-katalizli hidrolizine ilişkin birçok örnek gösterilmiştir. Yaygın olarak kullanılan lipazların çoğu organik çözücülerde kararlı olduğundan, hidroliz-esterifikasyon dengesini hidroksi bileşiğinin örneğin vinil asetat ile transesterifikasyonu sayesinde ester oluşumuna kaydırmak da mümkündür. Bu reaksiyonların çoğu yüksek stereoseçicilikle ilerlediğinden, lipazlar biyoaktif moleküllerin sentezinde kullanılabilecek kiral yapı taşlarının hazırlanmasında oldukça kullanışlıdırlar.

Lipaz enziminin hidroliz ve esterleşme reaksiyonlarını katalizleme özelliğinin olması, substrat aralığının geniş olması, enzimin bütün canlılarda olmasından dolayı

kolay elde edilmesi ve düşük fiyatta olması bu enzimin organik sentez reaksiyonlarında kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Serin proteaz enziminde amino asitler serin, histidin ve aspartik asitten oluşan katalitik üçlü katalizlemeden sorumludur. Şekil 1.1.32.' de görüldüğü gibi Ser grubu substrat molekülü ile bir nükleofil olarak reaksiyon verir ve bir ester oluşur. Substrata bağlı bir proton Ser den His'e transfer olur ve bu Ser'i daha nükleofilik yapar.



Şekil 1.1.32. Serin proteaz enzimin katalitik mekanizması

Protonlanmış imidazol halkasındaki pozitif yük Asp grubunun karboksilatıyla etkileşerek kararlı hale gelir. Enzim ve substrat kovalent olarak bağlandığında (enzim-substrat geçiş hali) tetrahedral bir ara ürün oluşur. His deki proton alkoksi grubuna bağlanır ve sonra alkol molekülü ayrılır. Kovalent bir ara ürün olarak açil enzimi oluşur. Çok reaktif olan bu ara ürün suyla reaksiyon verir (R_2 = H, hidroliz) veya sekonder alkol molekülü (transesterleşme) asit veya ester olarak reaksiyon ürününü verir.

1.1.16.2.Yaygın Olarak Kullanılan Lipaz Türleri

Enzim katalizli esterifikasyon ve hidroliz reaksiyonlarında kullanılan lipazlar "*şampiyon lipazlar*" olarak adlandırılan Porcine Pancreatic lipazı, Mucor türü lipazlar, Pseudomonas türü lipazlar ve Candida türü lipazlardır (Zhu 1990).

- **Candida türü lipazlar:** Candida türü lipaz enzimleri, *Candida lipolytica, Candida anatractica* ve eskiden *Candida cyclindracea* olarak belirtilen *Candida Rugosa* mayalarından elde edilir. Bu tür enzimler sekonder alkollerin esterlerinin rezolüsyonunda ve α-sübstitüe karboksilatların rezolüsyonunda (yarılmasında) yaygın olarak kullanılırlar. *C. Cyclindracea (C. Rugosa)* lipaz enzimi ticari olarak birçok kaynaktan elde edilebilir ve farklı kaynaktan alınan %16 ya kadar protein içeren bu enzimin *(CC)* aktivitesi değişiklik gösterebilir fakat seçicilikleri birbirine çok yakındır. *C. cyclindracea*, substrat olarak büyük grup içeren esterleri tercih ettiklerinden halkalı yapıya sahip alkollerin esterlerinin hidrolizinde yaygın olarak kullanılır.

- **Pseudomonas türü lipazlar:** *Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas cepacia ve Pseudomonas Glumae*'den izole edilmiş bakteriyel lipazlar çok seçici katalizörlerdir. Aktif bölgeleri X-ray

analiziyle aydınlatıldığında bu bölgelerin *Candida cyclindracea*'ya göre daha dar olduğu belirlenmiştir. Bu tür lipaz enzimleri büyük substratlarla etkileşmede başarısız olmuşlardır. Fakat substrattaki çok küçük dallanmalarla çok yüksek seçiciliğe ulaşabilirler. Sekonder alkollerin "R" esterlerinin hidrolizi için stereokimyasal olarak tercih edilirler.Ancak bunların farklı hazırlanış yöntemleri seçiciliği etkileyebilir.

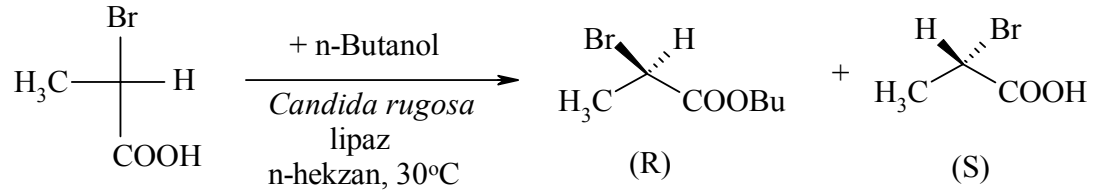
- **Mucor türü lipazlar:** Mucor türü lipazlar olan *Mucor miehei, Mucor javanicus* son zamanlarda biyodönüşüm için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu enzimlerin katalizlediği substratın yapısı ve hidrolitik seçicilikleri dikkate alınırsa Pseudomonas türü lipazlara benzerdirler. Mucor türü enzimlerin aktif bölgelerinin üç boyutlu yapısının aydınlatılmasıyla katalitik grup olarak diğer lipaz enzimleri gibi "Asp-His-Ser" üçlüsünü (triad) içerdikleri belirlenmiştir

- **Porcine Pancreatic Lipaz (PPL):** *PPL*, domuz pankreasından izole edilen ve ucuz olduğu için yaygın olarak kullanılan bir enzimdir. Saf olarak izole edilmeyen karışımları doğru *PPL*'in yanında birçok hidrolaz enzimi içerir. Safsızlık olarak nitelendirilen hidrolazlardan başlıcaları; kolesterolesteraz, fosfo lipazlar, karboksipeptidaz B ve diğer bilinmeyen hidrolazlardır. *PPL* enzimi primer alkollerin esterlerinin hidrolizinde kullanılır.

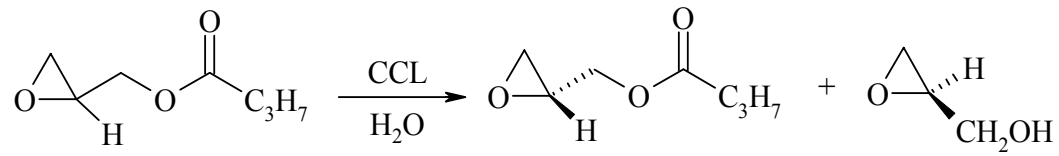
1.1.16.3. Lipazların Uygulamaları

Lipazlar, asimetrik sentezde genellikle kinetik yarılma metotlarında kullanılırlar. Rasemik karışımdaki enantiyomerleri seçici hidroliz ya da seçici transesterleşme reaksiyonlarıyla birbirinden ayırırlar. Bu reaksiyonların oluşum hızı her iki enantiyomerde de farklı olduğu için reaksiyon ürün ve başlangıç maddesinin oranı 1:1 olduğu zaman durdurulur ve birbirinden ayrılır. HPLC' de kiral kolon kullanılarak ürünün ve başlangıç maddesinin enantiyomerik saflığı belirlenir.

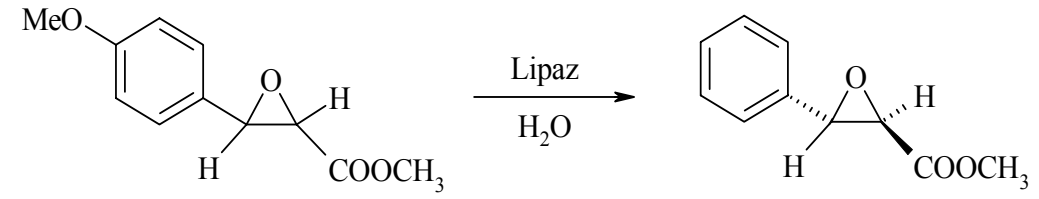
Endüstride lipaz-katalizli kiral sentez prosedürleri kullanılmaktadır. α-bromopropionik asitin optikçe saf ve bitki haşeresi öldürücülerinin sentezinde kullanılan ara ürün olan (R)-α-fenoksipropionik asiti oluşturmak üzere yarılması (Şekil 1.1.33a) Avusturya'da ticari hale getirilmiştir. Şekil 1.1.33b ve 1.1.33c' de gösterilen sırasıyla glisidil butirat ve p-metoksifenilglisidat'ın optikçe yarılması için gerekli prosesler DSM-Andeno tarafından ticari hale getirilmiştir. Bu ürünler, optikçe aktif β-önleyicilerin ve antihipertansiyon ilaçlarının hazırlanmasında önemli ara ürünlerdir.



(a)



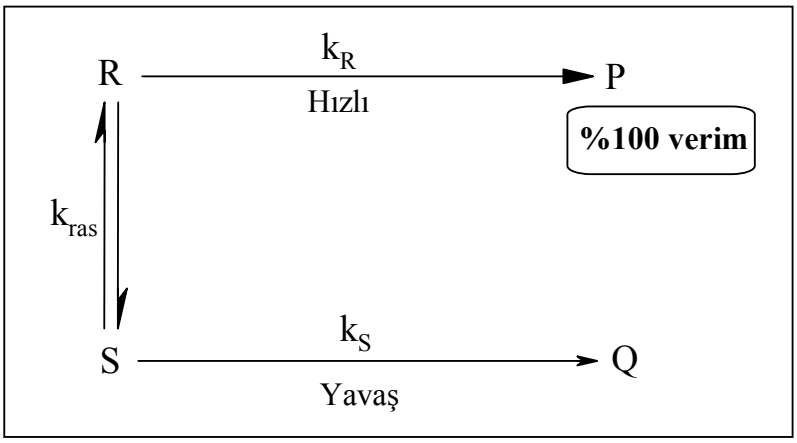
(b)



(c)

Şekil 1.1.33. Lipaz katalizli optikçe aktif bileşiklerin sentezi.

Günümüzde enantiyomerlerin endüstriyel miktarlarda üretimi için rasematların kinetik yarılması hala en geçerli metottur. Ancak bu metotta maksimum teorik verim %50' yi geçemediği için ekonomik ve çevresel denge bakımından dezavantajlara sahiptir. Bu problemlerin üstesinden gelebilmek ve rasemik bileşiğin her iki enantiyomerinden tek enantiyomeri elde edebilmek için farklı stratejiler geliştirilmektedir. Bu stratejiler dinamik kinetik asimetrik dönüşüm (DYKAT), stereoinversiyon, halkalı derasemleşme, enantiyobirleşme dönüşümü ve dinamik kinetik yarılma (DKR) dır. Tüm bu metotlar içerisinde en çok kullanılan ve tavsiye edilen metot dinamik kinetik yarılmadır. Bu metotda **(R)** ve **(S)** enantiyomerleri farklı oranlarda reaksiyon verir ve biri diğeri ile dengededir. Böylece ürün (P) optikçe saf olarak %100 verimle elde edilebilir (Şema 1.1.4.). Şemada görülen **(R)** ve **(S)** başlangıç maddesinin iki enantiyomerini, P ve Q oluşan ürünün iki enantiyomerini, k_{ras} rasemleşme oranı sabitini, k_R **(R)** izomerinin reaksiyon verme oranı sabitini, k_S **(S)** izomerinin reaksiyon verme oranı sabitini ifade etmektedir.



Şema 1.1.4. Dinamik kinetik yarılmanın (DKR) şematik gösterimi

Kemoenzimatik dinamik kinetik yarılma metodu rasemleşme metodu ile kinetik yarılma metodunun birleştirilmesiyle ortaya çıkmış bir metottur ve prosedürü kolay olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Metotta baz katalizli rasemleşme reaksiyonu ile enzimatik reaksiyon birlikte kullanılır. Çünkü enzimler genellikle pH 7' de kararlıdırlar, bu strateji asidik proton taşıyan stereojenik merkezli substratlarla

(α-sübstitüe olmuş karboksilik asit türevleri ve α-sübstitüe olmuş ketonlar gibi) sınırlıdır. Genellikle lipaz katalizli transesterleşme reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Ayrıca nükleofilik yerdeğiştirme ile enzimatik reaksiyonların birleştirilmesi şeklinde de kullanılmaktadır.

1.1.17. α-Hidroksi Ketonlar

Optikçe aktif α-hidroksi karbonil türevlerinin, özellikle ketonların sentezi son yüzyılın başından beri organik kimyacıların ilgi odağı olmuştur (Whitesell 1986). Çünkü kiral α-hidroksi ketonlar optikçe aktif doğal bileşiklerin karmaşık olan sentezleri için önemli çıkış maddeleri ve çok kullanışlı stereo yönlendirici gruplardır. α-Hidroksi ketonların sentezinde hem kimyasal hem de biyoteknolojik metotlar kullanılmaktadır (Gore 1986).

1.1.17.1. Kimyasal Sentezleri

Son yıllarda bu bileşiklerin kimyasal sentezleri ile ilgili birkaç metot geliştirilmiştir. Klasik metotlarla yapılan sentezler MoO_5.Py.HMPA (Vedejs 1978) ve CrO_2Cl_2 (Lee 1982) gibi ağır metal içeren bazı yükseltgenlerle gerçekleştirilmektedir. Ancak bu tip maddeler potansiyel çevre kirleticileridir ve kimyacılar mümkün olduğunca az kullanmaya gayret ederler.

Metal içeren bileşiklerle yükseltgenmeden başka pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan birine göre HOF.MeCN kompleksi sulu asetonitril içerisinden flor gazının geçirilmesiyle elde edilir ve ketonların enolik formlarıyla α-hidroksi ketonları sentezlemede çok verimli ve hızlı reaksiyon verir. Bu kompleks, elektrofilik oksijen içermesinden dolayı muhtemelen en iyi oksijen transfer edici ajandır (Rozen 1996).

Diğer bir çalışma oksaziridinleri (kamforsülfonil) kullanarak ester ve amit lityum enolatlarının α-hidroksi karbonil bileşiklerine asimetrik oksidasyonudur. Üç üyeli halkanın konfigürasyonu ürünün stereokimyasını belirler (Davis 1986). Kiral faz transfer katalizörü (CPTC) kullanılarak moleküler oksijenle kiral olmayan ketonların enantiyoseçimli yükseltgenmesi de α-hidroksi ketonların sentezinde kullanılan metotlardan biridir (Masui 1988). Allilik alkollerden halkalı iyodo karbonatlarla α-hidroksi ketonların regioseçimli sentezi de rapor edilmiştir (Cardillo 1984).

Metal içermeyen metotlar, silil enol eterlerin ve enol esterlerin fruktoz türevi ketonlardan oluşan dioksiranla optikçe aktif α-hidroksi ketonlara yükseltgenmesidir. Oldukça iyi bilinen vic-diollerin dioksiranlarla kolaylıkla yükseltgenmesiyle α-hidroksi ketonlar elde edilmektedir. Bu sonuçlar kullanılarak, vic-diollerin fruktozdan türetilen dioksiranla enantiyomerik olarak zengin α-hidroksi ketonlara yükseltgenmeleri rapor edilmiştir (Adam 1999).

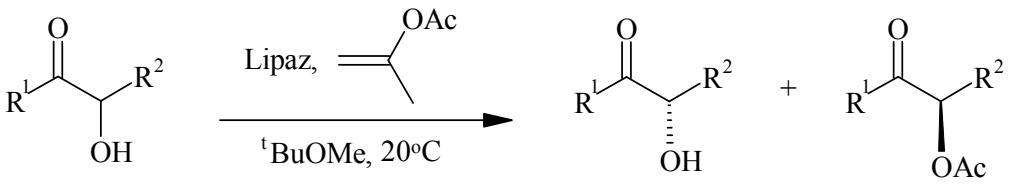
Son bir makalede ise (Plietker 2003) çeşitli olefinlerin α-hidroksi ketonlara yükseltgenmesi için yeni ılımlı bir metot verilmiştir. Nükleofilik reoksidant kullanılmasıyla farklı olefinlerin RuO_4 katalizli ketohidroksillenmesi sonucu α-hidroksi ketonların sentezi rapor edilmiştir.

1.1.17.2. Kiral α-Hidroksi ve α-Asetoksi Ketonların Lipaz Katalizli Sentezleri

Kimyasal metotlara alternatif olarak optikçe aktif α-hidroksi ketonların biyokatalizör olarak maya kullanılarak α-diketonların indirgenmesiyle enzimatik sentezleri gerçekleştirilmiştir (Davis 1986). Ancak bu enzimatik metodun; sonraki basamakta diketonun vic-diole indirgenmesi, α-hidroksi ketonun her iki regioizomerinin oluşması ve düşük kimyasal verim gibi bazı dezavantajları vardır.

Esterazlar ve lipazlar, organik bileşiklerin büyük bir kısmının asimetrik sentezi için çok kullanışlı ve etkili biyokatalizörler olarak sıkça kullanılmaktadırlar (Gore 1986). Lipazlar çoğunlukla organik çözücüler içerisinde enantiyoseçici esterleşme ve transesterifikasyon yoluyla optikçe aktif alkoller, karboksilik asitler ve

esterlerin sentezinde kullanılırlar. Pek çok α-hidroksi asitler ve esterler lipazlarla yarılmasına rağmen yapısal olarak basit α-hidroksi ketonların kinetik olarak ayrılması üzerine pek çok çalışma bulunmaktadır. Gala ve ark. (1996) α-hidroksi aril ketonların (kiral azol antifungal ön maddeleri) fosfat tamponu içerisinde lipaz katalizli hidrolizle yarılmasını gerçekleştirmişlerdir. Ancak bu reaksiyonun tersinir transesterleşme yolu bilinmemektedir. Diğer bir çalışmada ise, Adam ve ark. (1999) organik çözücü içerisinde izopropenil asetat ile lipaz katalizli tersinir tranesterleşmesiyle rasemik α-hidroksi ketonları kinetik olarak enantiyomerlerine ayırmışlardır (Şekil 1.1.34.)



Şekil 1.1.34. α-Hidroksi ketonların lipaz enzimi ile enantiyomerlerine ayrılması

Demir ve çalışma grubu (1998), $Mn(OAc)_3$ ile ketonların asetillenerek sonraki basamakta *Rhizopus oryzae* nin kullanılmasıyla enantiyoseçimli ester hidrolizi sonucu hidroksi ketonların sentezini gerçekleştirmişlerdir. Diğer çalışmalarında ise pek çok lipaz türünü kullanarak enzimatik kinetik yarılmayla α-hidroksi ketonları sentezlemişlerdir.

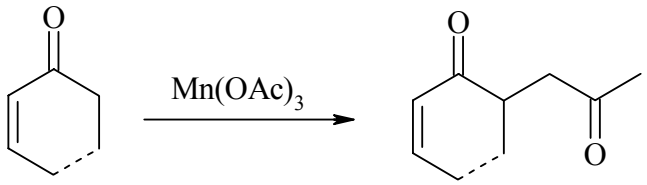
1.1.18. Enonların α' Oksidasyonu

α'-Hidroksi α,β-doymamış ketonları veren seçimli oksidasyon reaksiyonları sentetik organik kimyada önemli bir rol oynar. Enonların regioseçimli α'-oksidasyonu α'-asetoksi enonlara dönüşümü çok yaygın bir reaksiyon çeşididir ve yeni bir kiral merkez oluşturmak için idealdir. Literatürde bu konuda birkaç metot

bulunmaktadır. Kurşun (IV), civa (II) ve mangan (III) karboksilatları doğrudan enolat oksidasyonu için en çok kullanılan reaktiflerdir. Ancak hem daha az toksik olması hem de daha çok verim elde edilmesi sebebiyle Mn(III) asetat daha fazla tercih edilmektedir.

1.1.18.1. $Mn(OAc)_3$ Ortamında Asetillenmesi

Yaygın olarak kullanılan fonksiyonel grupların seçimli yükseltgenmesi için geliştirilen prosedürler, karmaşık doğal bileşiklerin sentezinde önemli bir aşamadır. Literatürdeki metotlar enonun α'-asetoksi enona yükseltgenmesi için tatmin edici sonuçlar vermemektedir. Bu problemin üstesinden gelmek için Demir ve grubu mangan (III) asetat kullanarak α,β-doymamış enonların yükseltgenmesi üzerine çalışmaktadırlar ve α'-asetoksi enonların hazırlanması için çok verimli sonuçlar elde etmişlerdir (Şekil 1.1.35.).

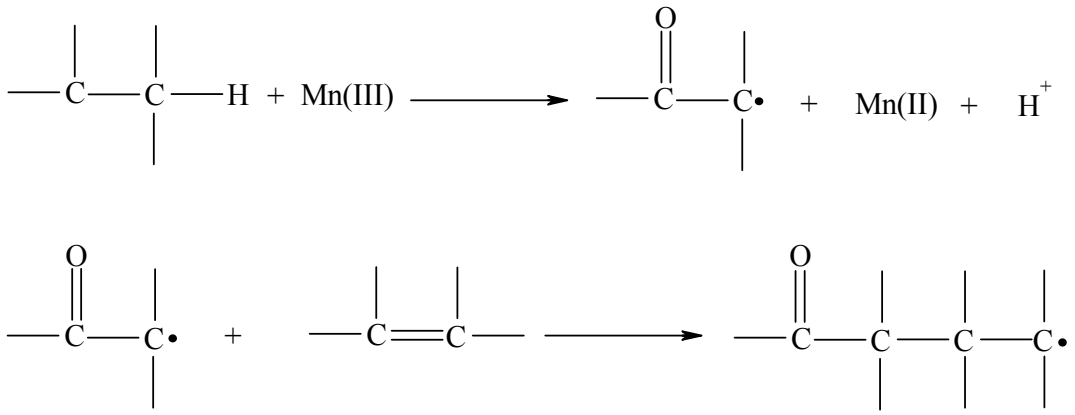


Şekil 1.1.35. Enonların asetillenmesi

Mangan (III) asetatla yükseltgenme geniş kapsamda iki sınıfa ayrılabilir:

1. Doğrudan Oksidasyon: Substratın içteki ya da dıştaki elektron bulutuna bir elektronun transferi; ara ürün radikalinin sonraki basamakta yükseltgendiği mangan (III) kompleksinin oluşumunu takiben ürünün oluşmasını belirler. Alkoller, amino ve tiyo bileşikleri, karboksilik asitler ve belirli aromatiklerin oksidasyonu gibi pek çok örnek bulunabilir.

2. Dolaylı Oksidayon: Substratın dolaylı yükseltgenmesi; Mn(III) asetat' ın etkileşimiyle oluşan serbest radikalin ara ürün oluşumunun yerini almasıdır. Sonuç enolize olabilen bileşik veya sonraki basamakta yükseltgenme/yerdeğiştirme ve enolize olabilen bileşiğin doymamış sisteme yükseltgenerek katılmasıdır. Mn(III) asetat olefinik ve aromatik doymamış sistemleri içeren karbonil grubuna α-hidrojen atomuna sahip bileşiklerin katılma reaksiyonuyla ilgilenir (Şekil 1.1.36.).



Şekil 1.1.36. Mangan (III) asetat ile asetilleme reaksiyonunun mekanizması

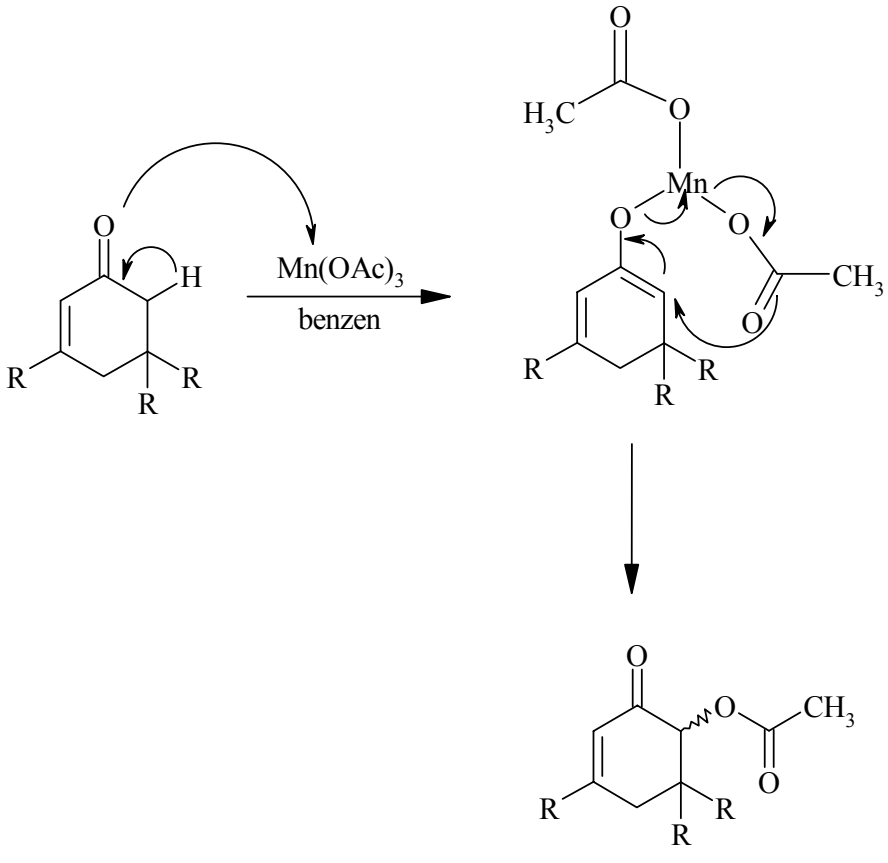
Primer radikalin durumu büyük ölçüde reaksiyon şartlarına ve substratın doğasına bağlıdır. Mangan (III) asetat, eğer substratlar yükseltgeyicilere göre daha az reaktif ise serbest radikal oluşturucu olarak kullanılabilir. Co(III) ve Ce(IV) gibi tek elektron yükseltgeyiciler ve Tl(III) ve Pb(IV) gibi iki elektron yükseltgeyiciler de mangan (III) asetat' a benzer özellikler gösterirler. Ama yine de diğer yükseltgeyicilerle kıyaslandığı zaman mangan (III) asetatla yapılan reaksiyonlarla daha düşük reaktivite ve daha yüksek seçicilik elde edilmektedir. Bu reaksiyonlar aşağıda gösterilen basitleştirilmiş şemaya göre oluşur:

$$\text{Mn(III)} + \text{Substrat} \rightarrow \text{Ara ürün radikal} + \text{Mn(II)}$$

$$\text{Mn(III)} + \text{Ara ürün radikal} \rightarrow \text{Ürün} + \text{Mn(II)}$$

Ortamda su bulunduğu zaman karmaşıklık ortaya çıkabilir. Su üç değerlikli manganın Mn(IV) ve Mn(II) ye parçalanmasına sebep olur ve alternatif iki elektron yükseltgeyiciler Mn(IV) ile yerdeğiştirebilirler.

α-Asetoksilleme ile ilgili literatürlerdeki tüm metotların içerisinde verim bakımından ümit verici olan iki metot bulunmaktadır. Bunlardan biri kurşun (IV) asetat ile yükseltgemedir. Ancak çok toksik olduğu için fazla tercih edilmez. Genelde $Mn(OAc)_3$ ile yükseltgenme daha yüksek kimyasal verim, daha fazla α'-regioseçicilik ve pek çok fonksiyonel grubun tolere edilmesiyle daha ılımlı reaksiyon şartları nedeniyle çok kullanılışlı bir metottur. Mangan (III) asetat olefinik doymamış sistemlere aldehitlerin katılması, olefinik doymamış sistemlere ketonların katılması, haloalkanların doymamış sistemlere katılması ve aromatik yerdeğiştirme reaksiyonlarını başlatmak için de kullanılabilmektedir.



Şekil 1.1.37. Mn(III) asetat ile ketonların benzen içerisinde α-asetoksilleme mekanizması

Benzen içerisinde mangan (III) asetat ile yükseltgenme mekanizması halen belirsizdir. Ancak kurşun (IV) asetatla yükseltgenmeden yola çıkılarak açıklanmaktadır. Aromatik ketonun enol ya da enolatın mangan (III) asetat ile etkileşimi sonucunda asetat transferi gerçekleşmektedir (Şekil 1.37.)

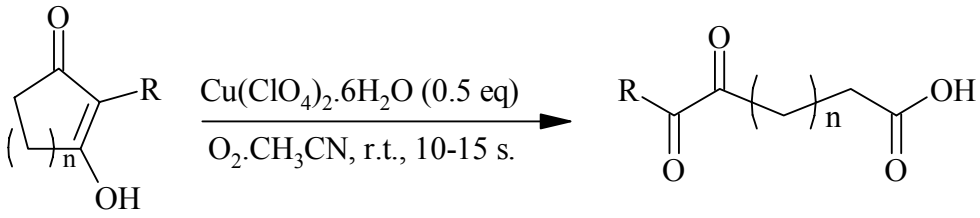
Mangan (III) asetat aldehitler, ketonlar, asitler, diketonlar, keto esterler ve diesterler gibi karbonil bileşiklerinin regioseçici oksidasyonu ile α-okso ve α,α-dioksoalkil radikallerini oluşturabilir. Mangan (III) asetat ucuz olmasına rağmen endüstriyel miktarda sentez yapılırken bazı problemleri de beraberinde getirir. Çünkü istenen dönüşümün gerçekleşebilmesi için 2 ekivalan reaktife ihtiyaç vardır. Bunun sonucu olarak metal atığının miktarı da artmaktadır ve mangan (III) 'ün geri kazanılması için kimyasal ve elektrokimyasal metotlar araştırılmaktadır.

1.1.19. Ketonların Yükseltgenerek Kırılması

Ketonların çeşitli yükseltgeyici reaktiflerle yükseltgenerek kırılması genellikle stokiyometrik prosedürlere göre gerçekleştirilmektedir (Sheldon 1981, Hudlicky 1990, Mijs 1986). Ayrıca ketonların katalitik yükseltgenmeleri de yapılmaktadır. Halkalı ketonların katalitik yükseltgenerek kırılması ise dikarboksilik asitler veya oksoasitlerin elde edilmesinde verimli bir metottur. Örneğin siklohekzanon katalizör olarak asit ya da baz kullanılmasıyla bakır halojenür içeren sulu bir çözelti içerisinde hava veya oksijenle adipaldehik aside yükseltgenmiştir (Charman 1966, 1968). α-Alkil bağlı siklohekzanon Cu(II) ve Cu(I) stearatlarının veya doymuş karboksilik asidin bakır tuzlarının varlığında ya da bakır (II)/dioksijen/asetik asit/su sistemi ile moleküler oksijenle muamele edildiği zaman oksoasitler elde edilmektedir (Serov 1975, 1976, Atlamsani 1993). Co, Mn, Fe, V, Mo içeren farklı sistemler verimli katalizörler olarak moleküler oksijenle metilsiklohekzanonun yükseltgenmesi için tanımlanmışlardır (Ito 1983, Hirao 1989, El Ali 1989, Atlamsani 1993).

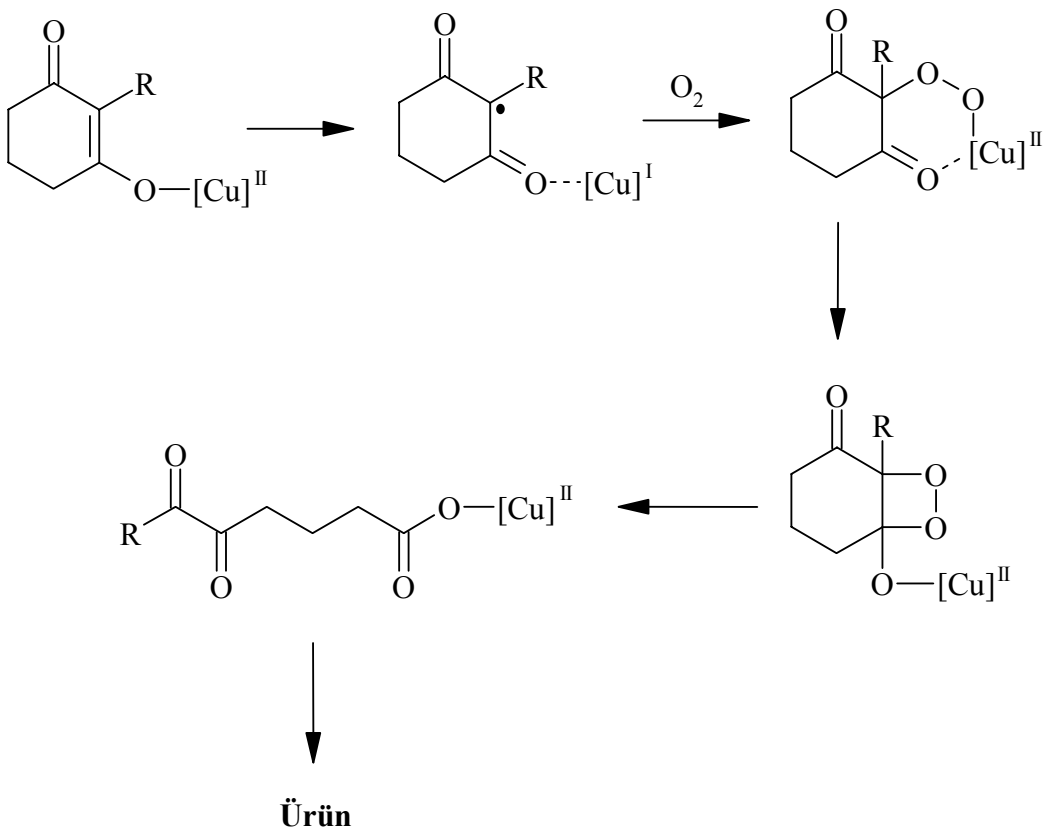
Cossy ve ark. (1994) 2-alkil-siklohekzan-1,3-dionları asetonitril içerinde oksijen varlığında $CuCl_2.2H_2O$, $CuSO_4.5H_2O$, $Cu(OAc)_2.2H_2O$ veya

$Cu(ClO_4)_2.6H_2O$ gibi bakır tuzlarıyla muamele ederek (ω-1), ω–dioksokarboksilik asitleri elde etmişlerdir. En iyi verimi $Cu(ClO_4)_2.6H_2O$ kullanıldığı zaman elde etmişlerdir.



Şekil 1.1.38. Halkalı 1,3-diketonların bağ kırılmasıyla yükseltgenmesi

Başlangıç maddesi olarak 2-metilsiklohekzan-1,3-dion kullanılarak gerçekleştirilen yükseltgenmede verim %96 iken aynı şartlar altında siklohekzan-1,3-dion kullanıldığında ise tanımlanamayan ürünler elde edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca aldehitlerin O_2 ile yükseltgenmesi için Brackman ve Volger tarafından önerilen mekanizmadan yola çıkarak yükseltgenme mekanizması da önermişlerdir (Şekil 1.39.). Buna göre ilk basamakta Cu(II) ile enolün Lewis koordinasyonu oluşur. Reaksiyon oksijenle peroksit oluşturur ve dioksetan verecek şekilde halkalaşır. Bu ara ürün [2 + 2] siklodönüşümüdür ve sonuçta (ω-1), ω–dioksokarboksilik asit elde edilir. Aynı mekanizma β-ketoesterlerin enolleşmesine de uygulanabilir. Sonuç olarak sadece enolleşen 1,3-dionların ketoasitlere yükseltgenebileceğini kanıtlamışlardır. Ayrıca 3-etoksisiklohekz-2-en-1-on ve 3-izobütoksisiklohekz-2-en-1-on gibi bileşiklerin kararlı ara ürünler olduğunu ve 1,3-dionlara kolayca hidroliz olamayacakları için yükseltgenemeyeceklerini de açıklamışlardır.



Şekil 1.1.39. (ω-1), ω–dioksokarboksilik asitlerin oluşum mekanizması

Olefinlerin, enollerin, diollerin ve α-ketollerin bağ kırılmasına uğrayarak yükseltgenmesinde pek çok yükseltgen reaktif kullanılmıştır. Bunlar; sodyum periyodat (Gupta 1981), sodyum bizmutat (Rigby 1950, Berka 1970), mangan dioksit (Alder 1961, Ohloff 1973), kurşun tetraasetat (Rubottom 1982), krom(VI) tuzları (Epifanio 1988), bazik hidrojen peroksit (Ogata 1977), serik amonyum nitrat (Ho 1972), osmiyum tetraoksit (Travis 2002, 2003), potasyum permanganat (Lemieux 1955) ve kalsiyum hipoklorit (Nwaukwa 1982) gibi metal içeren tuzlardır. Her birinin diğerine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Özellikle son yıllarda çok sık kullanılan oxone ise üçlü bir tuzdur. İki parçası $KHSO_5$, bir parçası $KHSO_4$ ve bir parçası K_2SO_4 tuzlarından oluşur ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$). Toksik olmadığı için çevreye zararı yoktur. Aldehitlerin asitlere ve esterlere yükseltgenmesi ve aril

boronik asitlerin fenollere yükseltgenmesi gibi oksidatif dönüşümler için kullanılmasıyla birlikte özellikle son yıllarda artan bir popüleriteye sahiptir. Oxone varlığında çeşitli reaktanlarla olefinlerin bağ kırılmasına uğrayarak yükseltgenmesinde ne α,β-doymamış karbonil bileşikleri ne de α-hidroksiolefinler beklendiği şekilde α-ketoasitleri ya da α-hidroksiasitleri vermez. Ancak bunun yerine bir karbon eksilmesiyle sonuçlanan ürünler izole edilmiştir. Bu durum benzer şartlar altında istenen diasit ürününü vermek için kırılmaya uğrayarak yükseltgenen α-dionların incelenmesine yol gösterici niteliktedir.

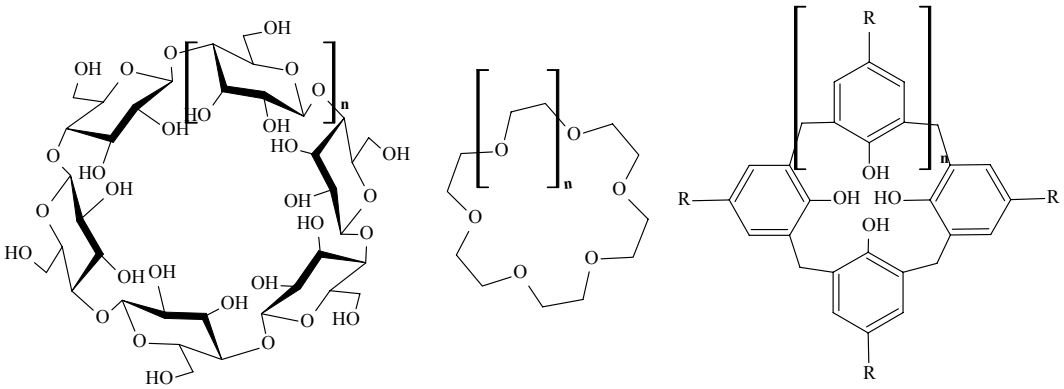
KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE UYGULAMALRI

1.2. Genel Bilgiler

Pedersen'in crown eterleri keşfinden beri moleküler tanınma; fizik, kimya ve biyoloji gibi temel bilimler dahil pek çok araştırma alanına uygulanmaktadır. Böyle bir araştırmanın temel prensibi bir molekül ve diğer moleküller arasındaki ilişkinin açıklanmasıdır. Tüm bu çalışmalar sonucunda 1978 yılında "*Supramoleküler Kimya"* terimi ortaya çıkmış ve günümüze kadar gelişme kaydetmiştir. Supramoleküler kimyada yaygın olarak kullanılan bileşik gruplarından crown eterler ve siklodekstrinler, birinci ve ikinci kuşak supramoleküller olarak tanımlanırken; bunlara benzer özellik göstermesinden dolayı *"kaliksarenler"* de üçüncü kuşak supramoleküller olarak tanımlanmaktadır (Gutsche 1989).

Crown eterler makrosiklik polieter bileşikleridir ve oksijen, azot, kükürt gibi elektron verici gruplar içerir ve organik çözücülerde çözünürler. Uygun katyon çapına sahip metallerle elektron verici atomlar etkileşimde bulunarak güçlü kompleksler oluşturabilirler. Kandaki sodyum konsantrasyonunu ayarlamak ve çevre kirliliğine sebep olan bazı radyoaktif elementleri geri kazanmak için kullanılmaktadır. Siklodekstrinler ise glukoz birimlerinden oluşan doğal halkalı yapıda oligosakkaritlerdir ve suda çözünürler. Hidrofobik bir boşluğa ve hidrofilik bir dış yüzeye sahiptirler ve çok fonksiyonludurlar. Böylece pek çok organik moleküle kompleks yapma yeteneğine sahiptirler. Özellikle farmasötik bileşikleri taşıyabilme özelliğine sahip olduklarından daha çok biyoorganik kimyada uygulama alanı bulmuştur. Siklodekstrinlerin glukoz birimlerinden, crown eterlerin etilen birimlerinden oluşması gibi kaliksarenler de, fenol ve metilen birimlerinden oluşmaktadır. (Şekil 1.2.1.) Kaliksarenler, crown eter ve siklodekstrinlere benzer özellik göstermekle kalmayıp, her ikisine ait özellikleri de üzerinde barındırmaktadır ve metal iyonlarının yanı sıra organik molekülleri de *host-guest* tipi kompleks yaparak tutabilir. Ayrıca büyük miktarlarda sentezlenenebilir, kiral türevleri

hazırlanabilir ve sabit halka yapıları sebebiyle seçicilikleri çok fazladır. Bu nedenle kaliksaren türevlerinin sentezi ve uygulamaları üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe önem kazanmaktadır.



Şekil 1.2.1. Siklodekstrinler, crown eterler ve kaliksarenler

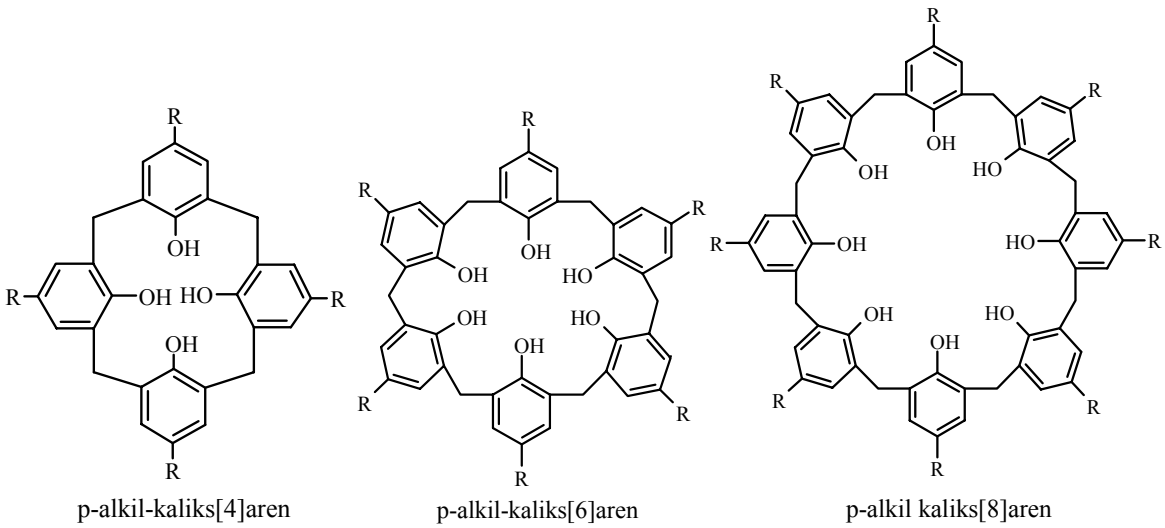
1.2.1. Kaliksarenler

Kaliksarenler, metasiklofan sınıfına ait makrosiklik oligomerlerdir ve formaldehit ile *p*-sübstitüe fenollerin bazik ortamdaki kondenzasyonu sonucu fenol birimlerinin hidroksil gruplarına göre orto pozisyonundan birbirlerine metilen köprüleriyle bağlanması sonucu oluşurlar (Gutsche 1989). Halkalı yapıda olmaları, kolay fonksiyonlandırılabilmeleri ve farklı büyüklüklerde molekül boşluklarına sahip olabilmeleri nedeniyle çeşitli katyon, anyon ve nötral moleküller için çok iyi reseptörler (taşıyıcı) dir. Tüm bu özellikleri sebebiyle de özellikle son 20 yıldır pek çok araştırmaya konu olan bileşik sınıfıdır (Asfari 2001).

Kaliksarenlerin sentezi ilk defa 1872 yılında Alman organik kimyacı Adolph Von Baeyer tarafından gerçekleştirilmiştir (Thurman 1982). Baeyer sulu formaldehiti fenolle birlikte ısıtarak oldukça sert ve reçinemsi, kristal yapıda olmayan bir madde elde etmiştir. Ancak o zamanın şartlarında enstrümantal teknikler yeterli olmadığından bu maddenin yapısını tam olarak aydınlatamamıştır. Daha sonraları Leo Hendrick Baekeland 20. yüzyılın başlarında yine fenol-formaldehit

reaksiyonundan katı ve esnek bir reçine elde etmiş ve bu reçine sentetik plastik endüstrisinin temelini oluşturan "*bakalit*" olarak adlandırılmıştır (Baekeland 1908). 1941 yılında Avusturyalı kimyacı Alois Zinke ve çalışma grubu ''*Bakalit 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 kimyacılardan Conforth ve ark. ve daha sonraları halen Texas Christian Üniversitesi' nde profesör olan 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, hekzamer ve oktameri, dikkatli reaksiyon şartlarında ayrı ayrı saf olarak ve yüksek verimde elde etmeyi başarmıştır (Gutsche 1990). (Şekil 1.2.2.)



Şekil 1.2.2. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)

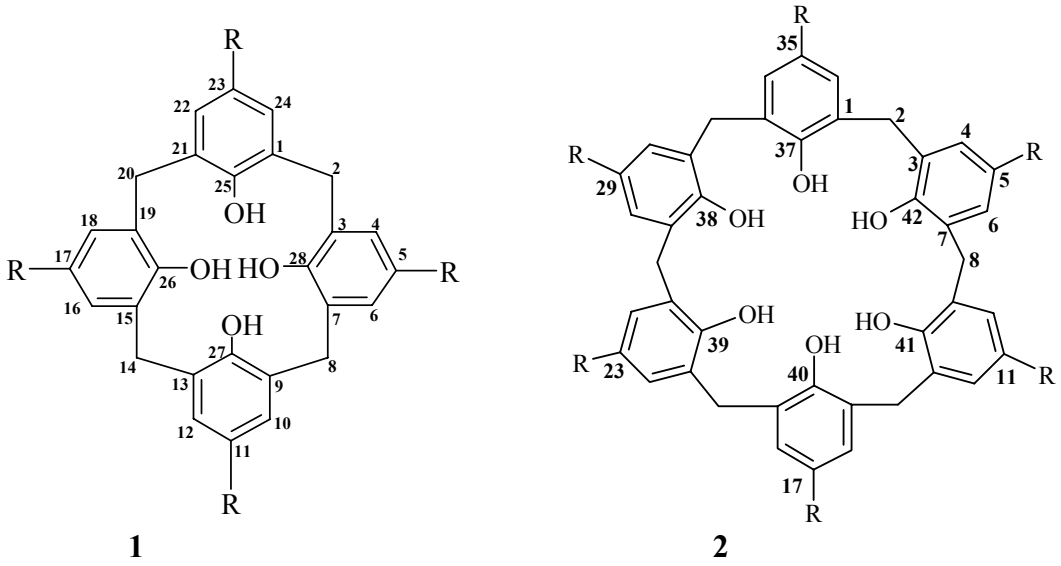
Halkalı pentamer ve heptamer de saf olarak elde edilebilmiş fakat verimleri oldukça düşük olmuştur (Stewart Gutsche 1993) Günümüzde 3-20 aromatik birimden oluşan kaliksarenler de elde edilebilmektedir (Stewart 1997, Mc Mahon 2002).

1.2.2. Kaliksarenlerin Adlandırılması

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

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

Kaliksarenlerin türevlendirilmesiyle birlikte adlandırmayı sistematik hale getirmek için numaralandırma sistemi uygulanmıştır (Şekil 1.2.3.). Kaliksarenler numaralandırıldıktan sonra adlandırılırken, fenolik birimlerin sübstitüe olmuş kısımları kaliksarenin önüne yazılır. Örneğin Şekil 2.3. de gösterilen **1** nolu bileşik "5,11,17,23-tetraalkil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren"şeklinde adlandırılırken **2** nolu bileşik "5,11,17,23,29,35-hekzaalkil-36,37,38,39,40,41,42-hekzahidroksikaliks[6]aren" şeklinde adlandırılır. Ancak bu iki bileşik daha kısa bir ifadeyle "*p*-alkilkaliks[4]aren" ve "*p*-alkilkaliks[6]aren" şeklinde de adlandırılabilir.



Şekil 1.2.3. *p*-alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması

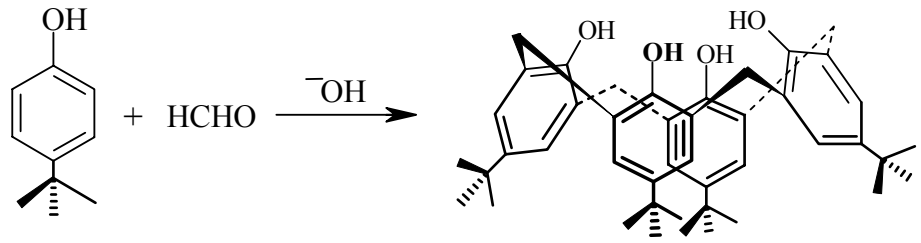
1.2.3. Kaliksarenlerin Sentezi

Kaliksarenlerin sentezi için kullanılan reaksiyon şartları üzerinde yapılan ve uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda fenol-formaldehit kondenzasyonunda fenol yerine *p*-sübstitüe fenollerin kullanılması gerektiği, aksi taktirde hem orto hem de para konumundan bağlanmalar gerçekleşeceğinden çapraz bağlı polimerler elde edilebileceği ispatlanmıştır (Hultzsch 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*-bütilfenol 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 kimyacılara ışık tutan bir metot geliştirilmiş oldu (Gutsche 1981, 1990).

1.2.3.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi

Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezleri üzerine yapılan araştırmalar sonucunda *p-t*-bütilkaliks[4]arenin sentezinde maksimum verim elde etmek için gerekli olan bazın miktarının yaklaşık 0.03-0.04 eşdeğer oranda olması gerektiği bulunmuştur. Bu değerin altında baz kullanıldığı zaman verim azalırken, baz miktarı artırıldığında ise halkalı tetramerin miktarının azalarak sıfıra kadar düştüğü gözlenmiştir. Eğer baz miktarı daha da fazla (stokiyometrik oranda) alınacak olursa halkalı hekzamer oluşacaktır. Halkalı oktamer için ise katalitik miktarda baz kullanımı gereklidir (Gutsche 1981, 1984, Dhawan 1987).

Ayrıca kulanılan bazların miktarı kadar türü de kaliksarenlerin sentezi için oldukça önemlidir. Kaliksarenlerin oluşum mekanizmaları incelendiğinde, oksijen atomları arasındaki uzunluklara uygun olarak kullanılan bazın alkali metalinin, atom çapının ne kadar etkili olduğu daha net bir biçimde anlaşılmıştır. Bu yüzden halkalı tetramer, hekzamer ve oktamerin sentezi için farklı alkali metal hidroksitleri kullanılmaktadır. Örneğin *p-t*-butilkaliks[6]arenin RbOH kullanıldığında çok yüksek verimle elde edilmesi "*template etki*" nin bir sonucudur. Bu etki kaliksarenler üzerinde bulunan fenolik oksijen atomları arasındaki mesafenin ölçülmesi ile açıklanmıştır. Bu mesafenin halkalı tetramerde 0.8 ˚A, halkalı hekzamerde 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 hekzamer sentezi için ise RbOH veya CsOH katyonlarının tercih edilmesi gereklidir.

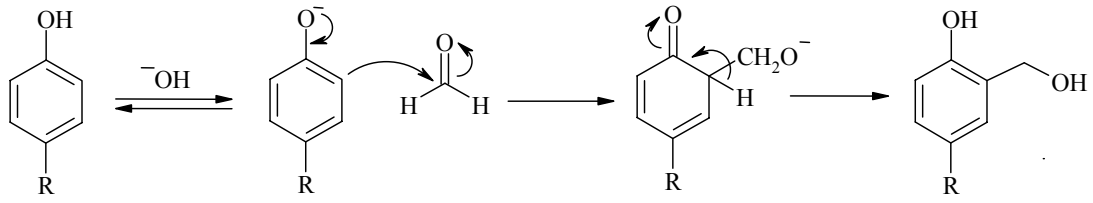


Şekil 1.2.4 *p-t*– bütilkaliks[4]arenin sentezi

Farklı sayıda aromatik halka içeren kaliksarenlerin sentezinde rol oynayan bir başka faktör de kullanılan çözücüdür. Halkalı tetramer için yüksek kaynama noktasına sahip, difenileter (K.N. 220 ˚C) gibi apolar bir çözücü kullanılırken, halkalı hekzamer ve oktamer için ise düşük kaynama noktasına sahip, ksilen (K.N. 145 ˚C) gibi apolar çözücüler tercih edilmelidir. Yani sıcaklık yönünden *p-t*-bütilkaliks[6]aren ve *p-t*-bütilkaliks[8]aren için ılıman şartlar yeterli olurken, *p-t*-bütilkaliks[4]aren için ise yüksek sıcaklık gerekmektedir. Halkalı tetramerin fonksiyonlandırılması, diğer kaliksarenlere göre daha kolay olduğu için *p-t*-bütilkaliks[4]aren türevlerinin sentezi ve uygulamaları üzerine yapılan çalışmalar daha fazla olmuştur.

1.2.3.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması

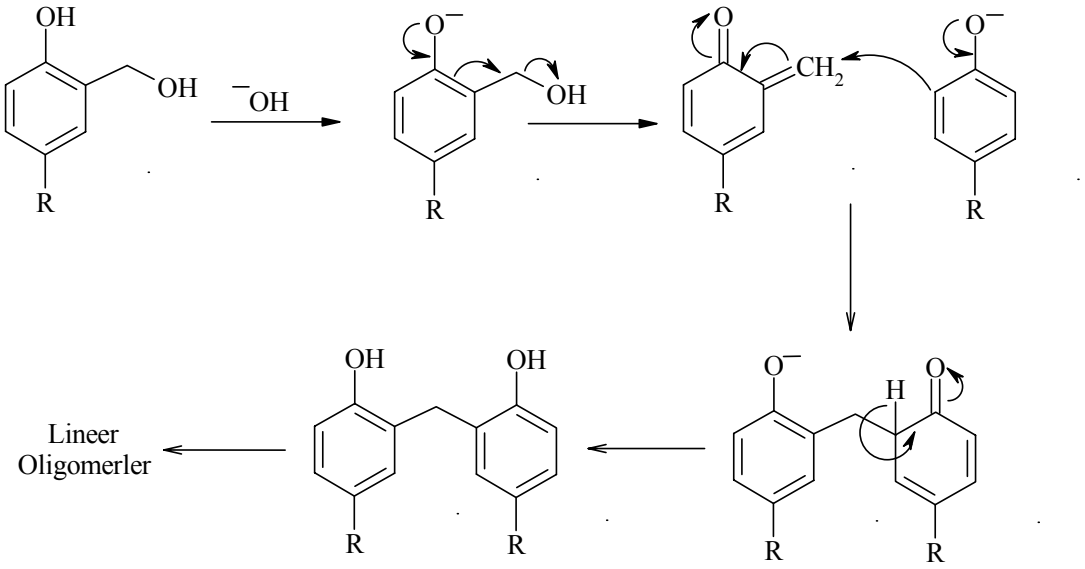
Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezlerinin ilk basamağında fenoksit iyonu oluşur ve bu nükleofil formaldehitin karbonil karbonuna saldırarak hidroksimetil fenol oluşturur.



Şekil 1.2.5. Hidroksimetil fenolün oluşum mekanizması

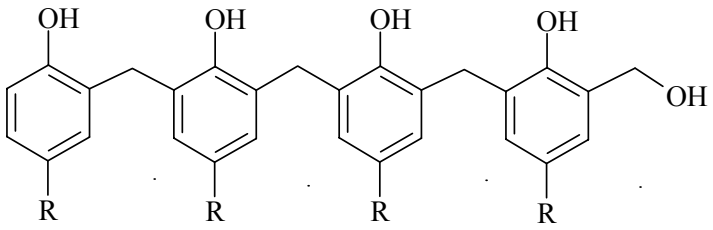
Uygun şartlar altında reaksiyon bu basamakta durdurulabilir ve hidroksimetil fenoller izole edilip karakterize edilebilir (Gutsche 1989). Daha etkin şartlar altında ise reaksiyon Michael katılmasında olduğu gibi fenolat iyonları ile o-kinonmetit ara

ürünlerinin reaksiyona girmesi sonucu diarilmetil bileşiklerinin oluşması şeklinde ilerler.



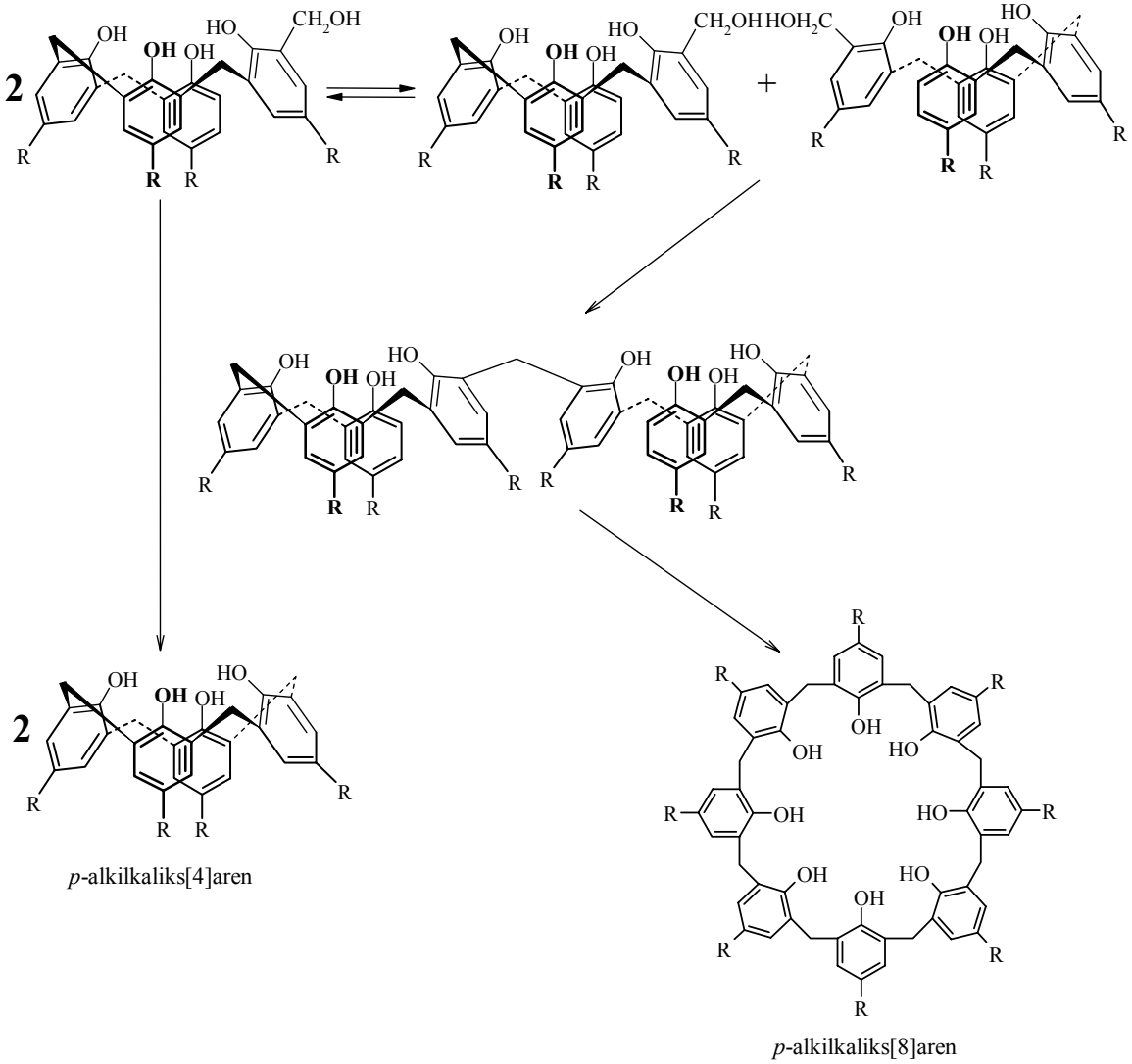
Şekil 1.2.6. Diarilmetil bileşiğinin oluşum basamağı

Oluşan dimerik yapı reaksiyonun devam etmesiyle önce trimerik sonra tetramerik yapıya dönüşür.



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*-alkilkaliks[4]arene (molecular mitosis) dönüşmektedir. Lineer tetramerlerin halkalı yapıya dönüşmesinde en büyük etken molekül içi hidrojen bağlarının oluşarak lineer yapıyı halkalı yapıya dönüştürmesidir.



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

1.2.3.3. Asit Katalizörlü Kaliksaren Sentezi

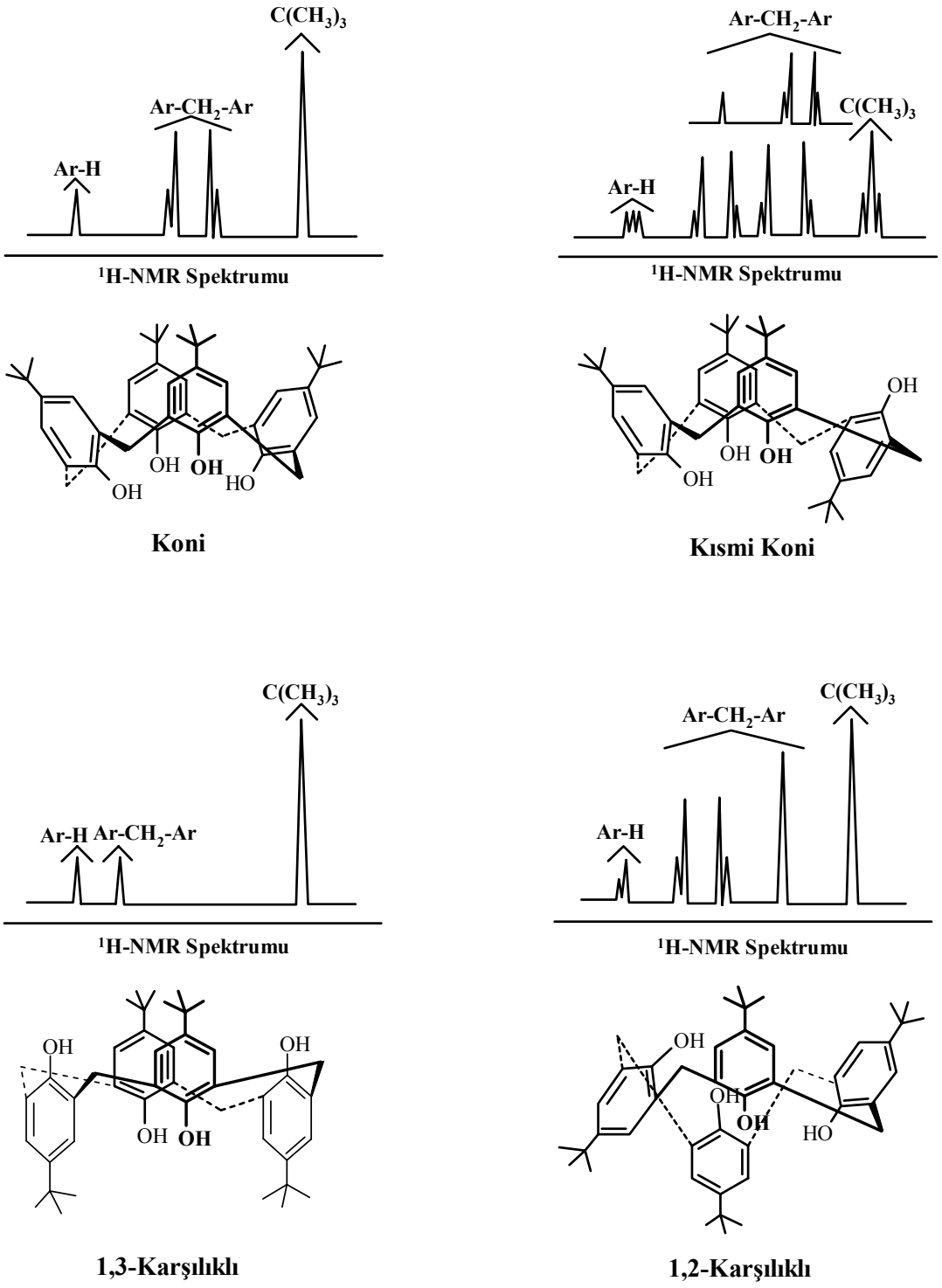
p-alkilfenol ile formaldehitin reaksiyonunun asidik şartlar altında gerçekleştirilmesi halinde çok yüksek verimlerle lineer oligomerler oluşmasına rağmen, çok düşük verimlerle halkalı oligomer elde edilmiştir (Ludwig 1986). Bununla birlikte *p*-*t*-bütilfenol ile s-trioxane, kloroformda *p*-toluen sülfonik 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.

1.2.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliksarenlerin araştırmacıların ilgisini çeken bir başka ilginç özelliği de aril halkalarının yukarı ve aşağı yönlenmelerinden dolayı oluşan farklı konformasyonlarıdır. 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 4 farklı konformasyon izomerine sahipken (Şekil 1.2.9.), kaliks[6]aren sekiz farklı konformasyona, kaliks[8]aren ise; onaltı farklı konformasyona sahiptir.

Konformasyonları belirleyen etkenler arasında sentez aşamasında kullanılan çözücü, ortamın sıcaklığı ve kullanılan bazdaki metalin atom çapı gösterilebilir.

Ancak konformasyonları özellikle metilen köprülerindeki protonların sinyallerine bakılarak tespit edilebilir.



Şekil 1.2.9. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin konformasyonları ve ^{1}H NMR spektrumları

Sübstitüe olmamış kaliksarenler oda sıcaklığında ve çözelti içerisinde hareketli bir konformasyona sahiptir. Ancak kristal yapıda incelendiği zaman koni konformasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi hidroksil grupları arasındaki intramoleküler (molekül içi) H bağlarının yapıyı kararlı hale getirmesidir.

Kaliksarenlerin yapısında bulunan aromatik halka, fenolik hidroksil, *p*-alkil ve köprü metilen gruplarının ($ArCH_2Ar$) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarına bakılarak konformasyonları tayin edilebilir. ^1H NMR 'da kaliksarenlerde bulunan aril halkaları arasındaki metilen ($ArCH_2Ar$) köprülerinin verdiği spektrumlara bakılarak konformasyonlar birbirinden ayırt edilmektedir. Metilen köprüleri ^1H NMR spektrumlarında 3,5 – 4,5 ppm de, ^{13}C NMR 31-33 ppm de sinyal vermektedir. (Çizelge 2.1 ve Şekil 1.2.9).

Çizelge 2.1. Kaliks[4]arenlerin konformasyonlarına ait ^{1}H NMR spektrumları

Konformasyon	**Ar$C\underline{H}_2$Ar protonlarına ait sinyaller**
Koni	Bir çift dublet
Kısmi koni	İki çift dublet (1:1) veya bir çift dublet ve bir singlet (1:1)
1,2 karşılıklı	Bir singlet ve iki dublet (1:1)
1,3 karşılıklı	Bir singlet

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 gupları bağlayarak molekül içi köprüler kurulması (Takeshita 1995).

Fenolik OH'lar üzerinden hacimli alkil veya açil grupları bağlanarak farklı konformasyonel izomerler oluşabilmektedir. Örneğin *p-t*-bütil-tetrapropoksi

kaliksarenin uygun reaksiyon şartlarında 1:1 oranında *koni* ve *kısmi koni* konformasyonunda bulunduğu tespit edilmiştir (Araki 1989). Başka bir örnekte ise *p-t*-bütilkaliksarenin fenolik OH'lardan aynı reaksiyon şartları altında tetraetoksi karbonil-metillenmesi ile (etil-esterleşmesi), sadece *koni* konformasyonunda ürün verdiği bulunmuştur (Ungaro 1984, Arimuri 1989).

Kaliksarenlerin sentezinde kullanılan bazın metal iyonunun atom çapı da, konformasyonda etkilidir. Örneğin baz olarak NaH, Na_2CO_3 gibi atom çapı küçük olan bir metale sahip baz kullanıldığı zaman *koni* konformasyonunda, Cs_2CO_3 gibi atom çapı daha büyük bir metale sahip baz kullanıldığında, *1,3-karşılıklı* konformasyonda kaliksarenler elde edildiği tespit edilmiştir. *p-t*-bütilkaliksarenin dört fenolik OH grubunun brom propan ile propillenmesinde baz olarak Li, Na, K gibi küçük atom çapına sahip alkali metallerin karbonatları kullanılırken reaksiyon vermediği, ancak Cs gibi büyük atom çapına sahip alkali metal karbonatı ile konformasyonel ürün karışımı verdiği görülmüştür. Bununla beraber aynı reaksiyon şartlarında *p-t*-bütilkaliksarenin yine dört fenolik OH grubunun etil brom asetat ile etil esterleşmesinde; Li, Na, K ve Cs alkali metal karbonatları çeşitli konformasyonel oranlarda ürün vermektedir. (Iwamoto 1990).

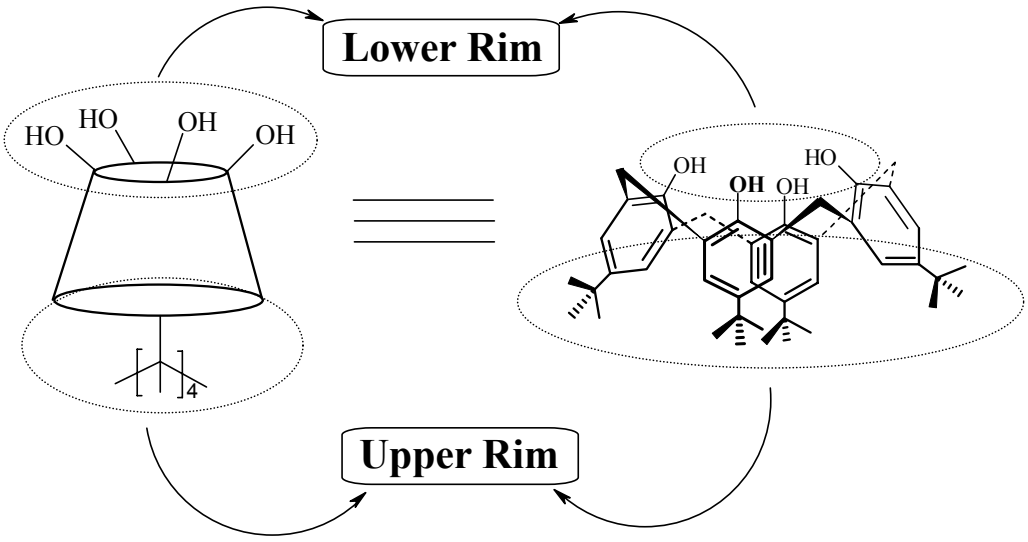
Konformasyonlar arasındaki dönüşüm hızını azaltan etmenlerden biri de çözücü etkisidir. Kaliksaren türevleri toluen, karbon disülfür, karbon tetraklorür, brombenzen gibi aprotik çözücüler ile kompleks oluşturduklarından; konformasyon dönüşüm hızının azaldığı görülmektedir. Burada fenolik OH 'lardaki hidrojen bağları konformasyona durağanlık (rigitlik) sağlar. Aprotik çözücülerin aksine aseton, asetonitril, piridin gibi protik çözücüler içerisinde kaliksarenler çözüldüğünde, bu çözücülerin molekül içi hidrojen bağlarını zayıflattıkları için konformasyon dönüşüm hızını artırır. Kaliksarenlerin konformasyon dönüşüm hızını etkileyen faktörler arasında sıcaklık ve guest (konuk) molekül de sıralanabilir. Çeşitli sıcaklıklarda kaliksaren türevleri farklı konformasyona sahip olmaktadır (Gutsche 1985). Örneğin; *p-t*-bütilkaliks[4]arenin koni konformasyonunda metilen protonları yaklaşık 10 ^oC' de bir çift dublet verirken, 60 ^oC' de keskin bir singlet verir.

Guest (konuk) molekülün kaliksarenler (host) tarafından yakalanmasıyla konformasyon; birleşme sıcaklığına ve ortamın konsantrasyonu bağlı olarak değişmektedir. Arimuri ve ark. (1989), suda çözünebilen *p*-sülfonatkaliks[4]aren

sodyum tuzu bileşiğini sentezlemişler ve bu bileşik üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucunda konformasyonu sabit (kararlı) hale getirmek için, Cs^+ gibi büyük atom çapına sahip atomlar seyreltik ortamda daha etkili iken; Li^+ gibi küçük çaplı atomlar derişik ortamlarda daha etkin olduğunu göstermişlerdir.

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. Ayrıca organik çözücülerdeki çözünürlüklerinin sınırlı olmasından dolayı amaca uygun olarak çeşitli fonksiyonel grupların bağlanması gereklidir. 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 1.2.10).



Şekil 1.2.10. Kaliks[4]arenin *p*-konumunun ve fenolik OH'larının şematik gösterimi

Kaliksarenler hem upper rim üzerinden hem de lower rim üzerinden kolaylıkla fonksiyonlandırılabilirler.

1.2.5.1. Lower Rim (Fenolik -OH 'lar) Üzerinden Fonksiyonlandırma

Kaliksarenlerin fenolik -OH grupları üzerinden fonksiyonlandırılmaları; eter, ester, keton, amin, amid, imin, oksim, fosfinat esterleri gibi fonksiyonel grupların bağlanması ile yapılır (Yılmaz 1999, Memon 2000, Sırıt, 2004, Ting 1990, Cameron 1997, Gutsche 1998, Mc Kervey 1997). Eter türevleri *Williamson eter sentezi'* ne göre alkil halojenürlerle reaksiyonu sonucu elde edilirken; keton, ester, amid, asit vb. türevleri *α-halokarbonil bileşikleri* ile reaksiyonları sonucu elde edilebilir (Gutsche 1989, Arnaud-Neu 1991, Karaküçük 2005, Bozkurt 2005, Sırıt 2005).

Fenolik –OH grupları üzerinden seçimli fonksiyonlandırma değişik şartlar kullanılarak yapılabilir. Örneğin; kaliksarenlerin mono eter ya da ester türevlerini elde edebilmek için çözücü olarak asetonitril ve baz olarak K_2CO_3 veya çözücü olarak DMF ve baz olarak CsF gibi zayıf bazlar kullanmak gereklidir (Reinhoudt 1991). Kaliksarenlerin 1.2-di, 1,3-di, tri veya tetra alkil türevlerinin sentezinde kullanılan baz ve çözücünün büyük önemi vardır. Aseton veya asetonitril çözücüleri içerisinde Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi zayıf bazlar kullanıldığı zaman 1,3-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilirken, DMF veya THF içerisinde NaH gibi güçlü bazlar kullanıldığı zaman 1,2-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilir. DMF içerisinde $Ba(OH)_2$ kullanılarak trifonksiyonlu kaliksaren türevleri, aseton veya asetonitril içerisinde NaOH, K_2CO_3 veya Cs_2CO_3 kullanılarak ise koni, kısmi koni ve 1,3-karşılıklı konformasyonuna sahip tetrafonksiyonlu kaliksaren türevleri elde edilebilir (Groenen 1991, Shinkai 1990). Kaliksarenlerin fenolik -OH grupları üzerinden fonksiyonlandırılması ile elde edilen bileşiklerin çıkış maddelerine göre daima daha düşük erime noktalı ve daha çok çözünür olması bu şekilde fonksiyonlandırma çalışmalarına önem kazandırmıştır.

1.2.5.2. Upper Rim (*para*-Pozisyonları) Üzerinden Fonksiyonlandırma

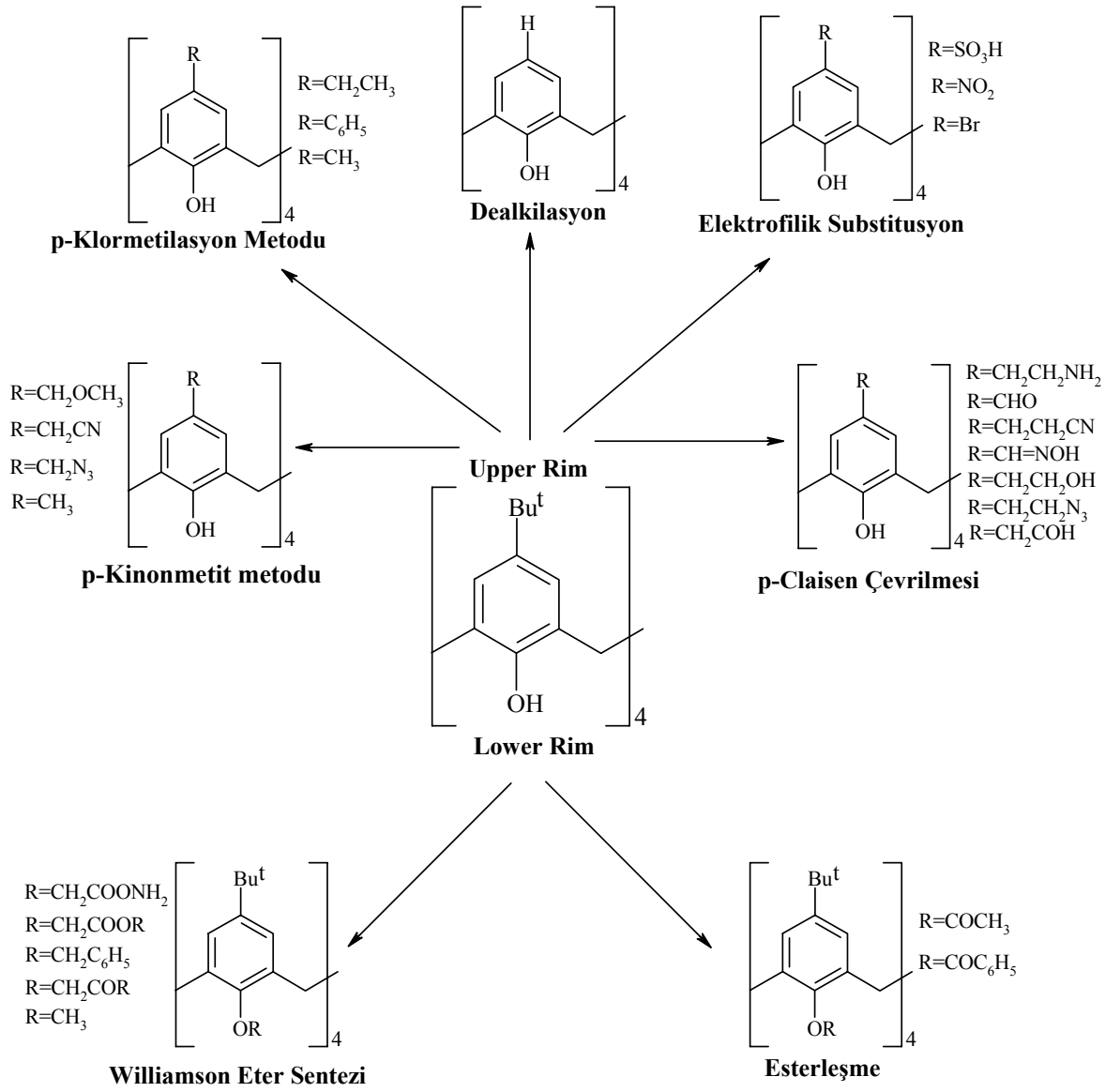
Kaliksarenlerin sentezinde başlangıç maddesi olarak *p-t*-bütilfenolün kullanılmasının en önemli avantajları verimin yüksek olması, tek bir ürün oluşması ve tersiyer bütil gruplarının kolaylıkla giderilebilmesidir. Upper rim pozisyonuna da birçok fonksiyonel grup bağlanarak kaliksaren türevleri elde edilebilir (Gutsche 1985, 1986, 1988, Shinkai, 1986, Memon 2001, Ediz 2004, Sırıt 2004, Karaküçük 2005).

Tersiyer bütil gruplarının dealkilasyonu kaliksaren kimyasında anahtar bir reaksiyondur. Çünkü bu reaksiyonla kaliksarenlerin para pozisyonu boşaltılmış olur. Çözücü olarak toluenin kullanıldığı bir ortamda $AlCl_3$ ve fenol varlığında dealkilasyon reaksiyonu gerçekleştirilebilir. Böylece doğrudan elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile *para* pozisyonuna açil, alkil, sülfo ve nitro gibi farklı sübstituentler bağlanabilir.

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 sübstitüsyon reaksiyonları kullanılmaktadır.

Upper rim üzerinden fonksiyonlandırma için kullanılan metotlardan *p-Claisen* çevrilmesi metodunda ise, fenolik –O'ne bağlanmış olan alil eter gruplarının *p*-pozisyonuna transferi gerçekleştirilir (Gutsche 1985). Elde edilen çift bağa katılmalar sonucu farklı fonksiyonel gruplara dönüşüm sağlanabilmektedir.

Hem lower rim hem de upper rim üzerinden fonksiyonlandırma ile kaliksarenlerin pek çok farklı türevi elde edilmiştir. Bu metotlar gelecekteki çalışmalara da ışık tutacaktır. Fonksiyonlandırma metotları şematik olarak Şema 1.2.1. de gösterilmiştir.



Şema 1.2.1. *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*-bütilkaliks[8]aren için 411-412 ˚C dir. Ancak türevleri daha yüksek veya düşük sıcaklıklara sahiptir. Örneğin eter ve ester türevlerinin erime noktaları 200°C civarındadır (Gutsche, 1991). Organik çözücülerde çözünürlükleri az olduğu için 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.

Spektroskopik özelliklerine bakıldığında 280 nm civarında absorbansı olduğu görülür. Kaliksarenlerin IR spektrumlarında ise parmak izi bölgeleri (900-1500 cm^{-1}) aynıdır. Ayrıca fenolik -OH gruplarına ait titreşim pikleri 3150-3300 cm^{-1} de görülür. Bu spektrumlar molekül içi hidrojen bağlarından dolayı yayvandır. Kaliksarenlerin yapı tayininde ve konformasyonlarının tespitinde en çok ^{1}H NMR spektrumları kullanılır. Fenolik -OH gruplarına ait hidrojenlerin piki 10 ppm civarında olması gerekirken molekül içi hidrojen bağlarının perdeleme etkisinden dolayı yukarı alana kaymıştır ve bir singlet verir. Para pozisyonundaki tersiyer bütil 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 2.1.).

^{1}H NMR ile çözelti içerisindeki kaliksarenlerin konformasyonları tespit edilebilirken katı fazdaki kaliksarenlerin konformasyonları X-ray kristalografisinden

yararlanılarak bulunabilir. Kaliksarenlerin yapılarının belirlenmesinde kütle spektrofotometresinden de yararlanılır. FAB MS tekniği ile kaliksaren türevlerinin kütlesi belirlenebilir.

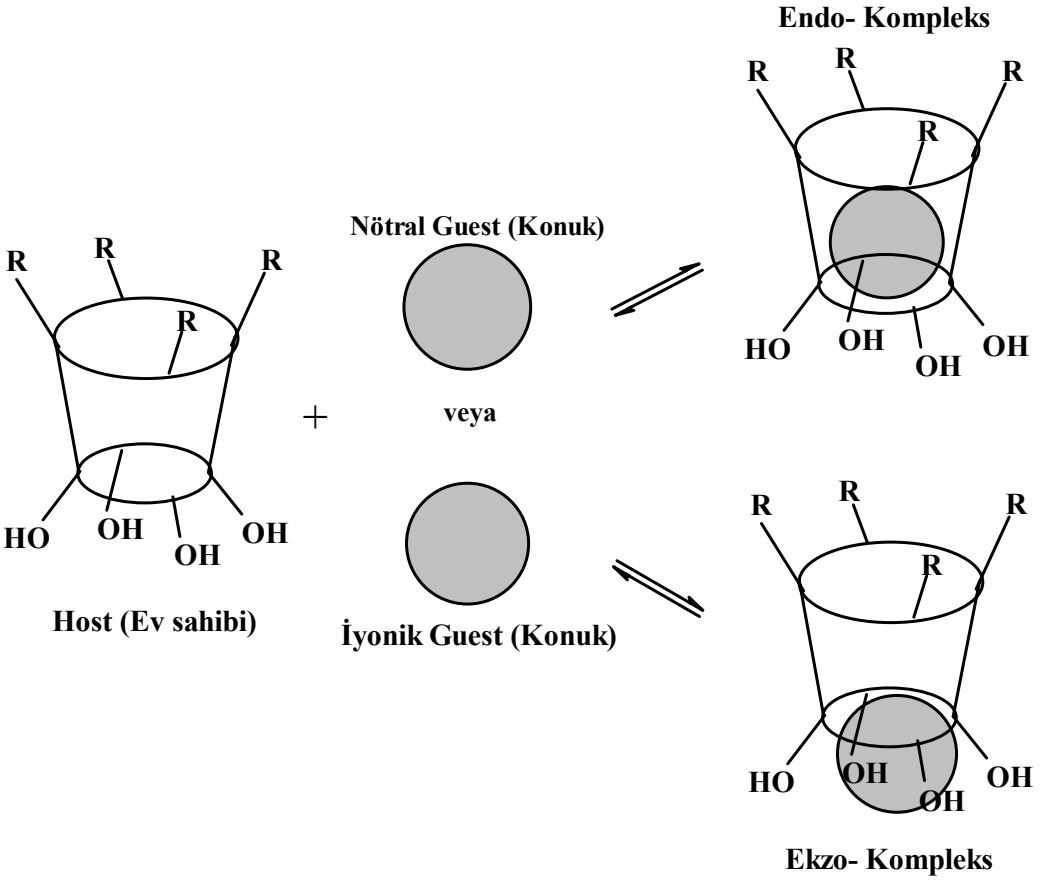
1.2.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

Son yıllarda üçüncü kuşak supramolekül olarak nitelendirilen kaliksarenlerin sentezinin yanı sıra kullanım alanları da dikkati çekmektedir. Eşsiz yapıları ve konformasyonları sayesinde özellikle iyon ve nötral moleküller için reseptör olarak, enantiyomerlerin tanınması ve ayrılmasında, enzim mimik olarak, bazı reaksiyonlarda katalizör olarak, kromatografide durgun faz olarak ve nanoteknolojik uygulamaları bulunmaktadır.

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

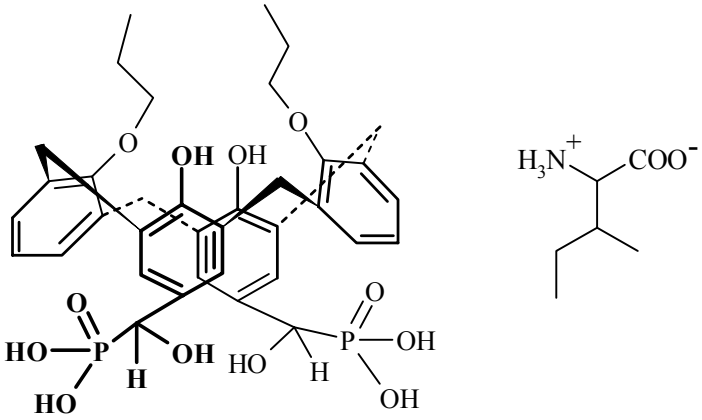
Kaliksarenlerin en önemli özelliklerinden birisi de farklı konformasyonları ve yapılarında bulunan halka boşluğu sayesinde küçük nötral molekülleri ve iyonları (metal katyonları ve anyonları) tersinir olarak tutma yetenekleridir (Şekil 1.2.11.). Bu kompleksler endo- ve ekzo- kompleksler şeklindedir.

Bu komplekslere örnek olarak, *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 (Andreetti 1979).



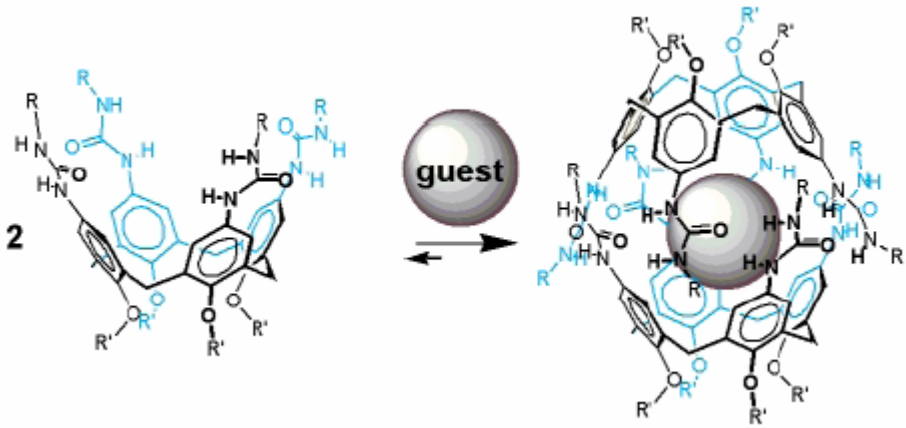
Şekil 1.2.11. *p*-alkilkaliks[4]aren' in kompleks oluşturma mekanizması

Kaliksarenlerin organik moleküllerle verdiği komplekslerin 250°C' nin üzerinde bile uzaklaştırılamaması çok sağlam kompleksler verdiğini göstermektedir. Kaliksarenler fenolik -OH gruplarındaki hidrojenlerin güçlü bazların etkisiyle iyonlaşabilmesi zayıf asidik karakterde olduğunu gösterir. Bundan dolayı aminlere proton vererek kompleks yapabilirler (Gutsche, 1987). Zielenkiewicz ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada fosfonik asit ve propil grupları içeren iki uçlu kaliks[4]aren bileşiğini sentezlemişler ve izolösin ile yaptığı kompleksi NMR titrasyon kalorimetresi ve UV-vis spektroskopisiyle incelemişlerdir (Şekil 1.2.12.).

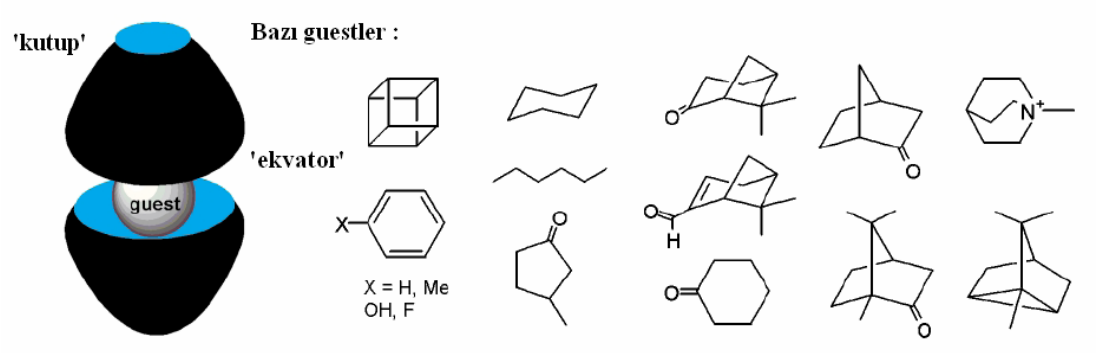


Şekil 1.2.12. İki uçlu kaliksaren türevi ve izolösin bileşiği

Rebek (2000) yaptığı bir çalışmada Ken tarafından sentezlenen üre birimleri bağlı kaliks[4]aren türevlerini ve uygun guestler varlığında yaptığı kompleksleri modellemiştir (Şekil 1.2.13. ve Şekil 1.2.14.).



Şekil 1.2.13. Upper riminde üre bağlı kaliks[4]aren türevlerinin uygun guestler varlığında dimerik kapsül oluşturması

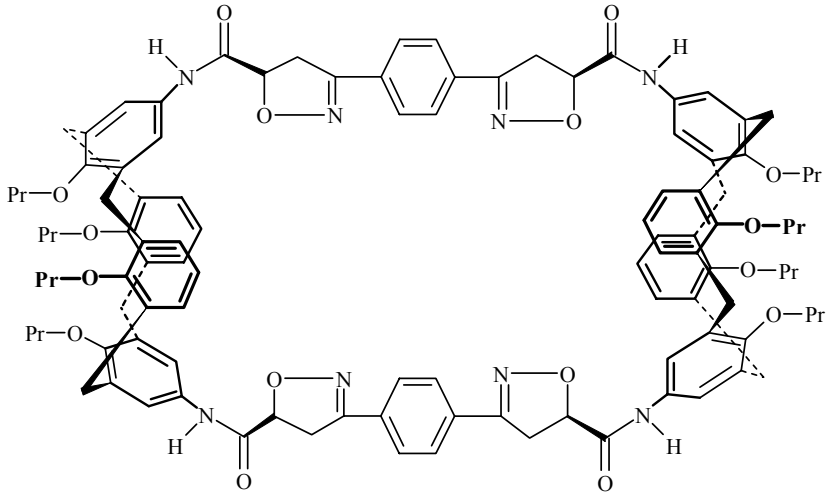


Şekil 1.2.14. Dimerler tarafından enkapsüle edilen guest moleküller

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

Metal iyonlarıyla kaliksarenlerin kompleksleşmesi üzerinde birçok araştırma yapılmıştır. Bu konuda bilinen ilk çalışma Izatt ve ark. (1983) tarafından yayınlanmıştır. Izatt, alkali metal katyonlarının özellikle Cs^+ iyonunun fonksiyonlandırılmamış kaliksarenleri kullanarak sulu fazdan organik faza taşınması ile ilgili detaylı çalışmalar yapmıştır. Bundan sonra kaliksarenin lower ve upper rimine çeşitli fonksiyonel gruplar bağlanarak elde edilen türevlerinin metal katyonları ile yaptığı kompleksleşme üzerinde pek çok makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda komplekslerin metal/ligand oranı ve bu komplekslerin termodinamik kararlılık sabitleri, sulu fazdan organik faza % ekstraksiyonu gibi araştırmalar bulunmaktadır.

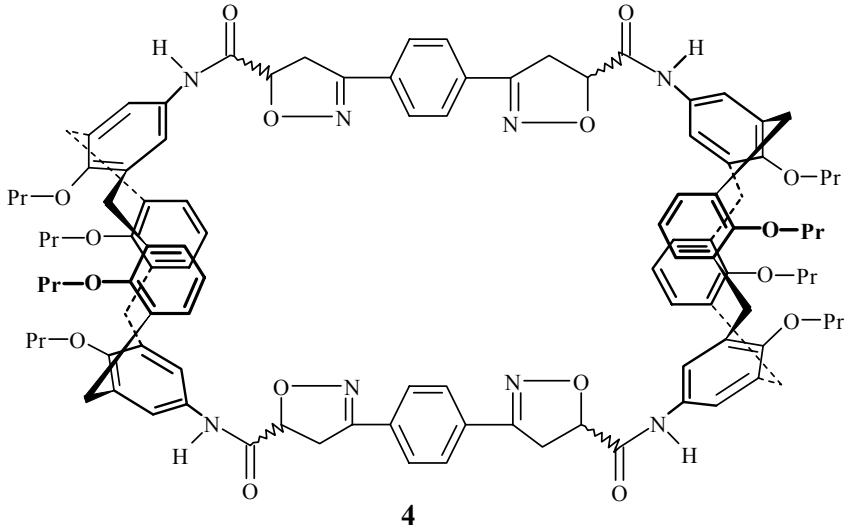
Bu konuda yapılan bir çalışmada Hwang ve ark. (2002), tetra propoksi diamin kaliks[4]aren türevinden çıkarak üzerinde amit köprüsü bulunan ve upper rim üzerinden fonksiyonladırılan aynı yapıda biskaliks[4]aren sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bu iki kaliksarenden birisi rasemik karışım, diğer türevi ise enantiyomerik yapıdadır (Şekil 1.2.15. ve Şekil 1.2.16.).



3

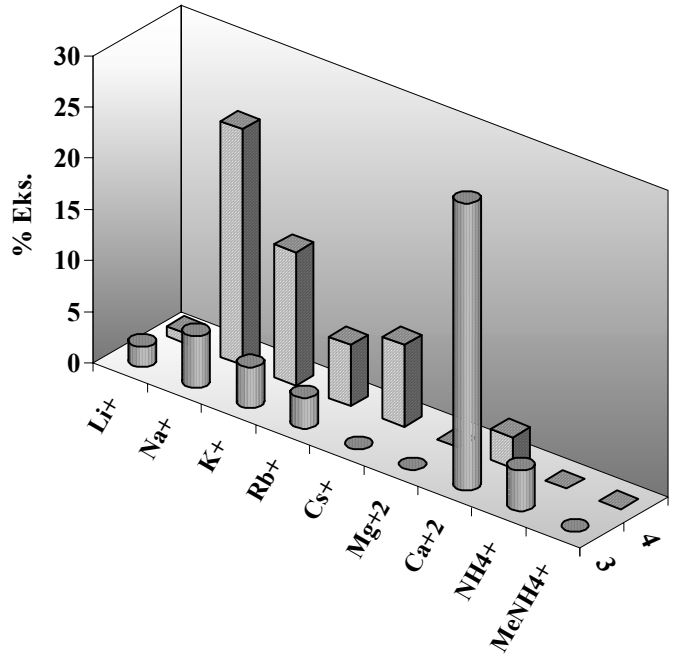
Şekil 1.2.15. Kiral biskaliksaren türevi (**3**)

Bu yapıların bazı katyonların (metal, amonyum, metilamonyum) pikratlarıyla kompleks oluşturmaları kapasitelerini incelemişlerdir (Şekil 1.2.17.). Sonuçta bu amit türevli bis kaliksarenlerin amonyum ve alkil amonyum katyonları için seçici olmadığı ancak **3** nolu bileşiğin Ca^{+2} için, **4** nolu bileşiğin ise Na^{+} için seçici olduğu tespit edilmiştir.



4

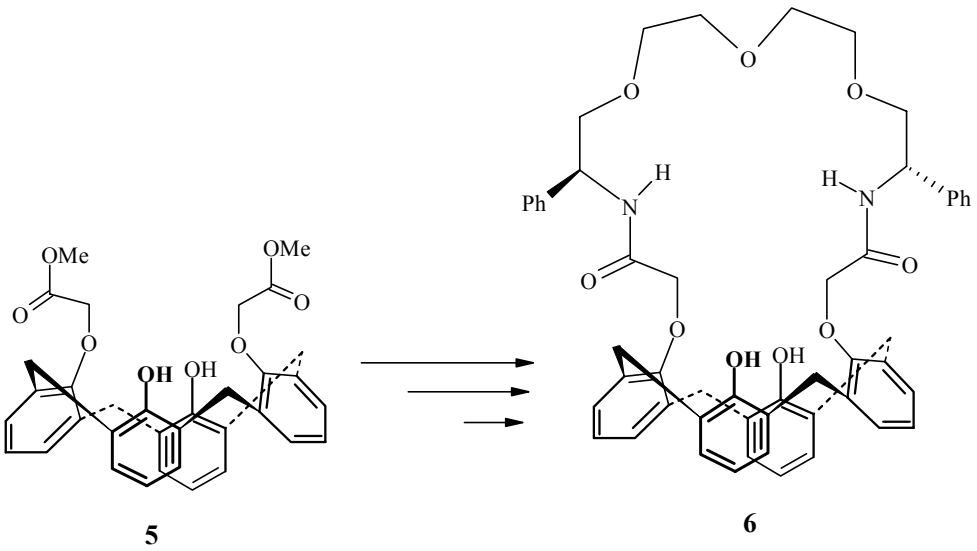
Şekil 1.2.16. Rasemik yapıdaki biskaliksaren türevi (**4**)



Şekil 1.2.17. 3 ve **4** bileşiklerinin bazı katyonlar için % Ekstraksiyon grafiği

Sırıt ve ark (2005), koni konformasyonunda yeni bir kiral kaliks[4](azoksa)crown-7 türevini sentezlemişler ve alkali, toprak alkali ve geçiş metallerinin sıvı-sıvı ekstraksiyonu çalışmalarında kullanmışlardır (Şekil 1.2.18.)

.



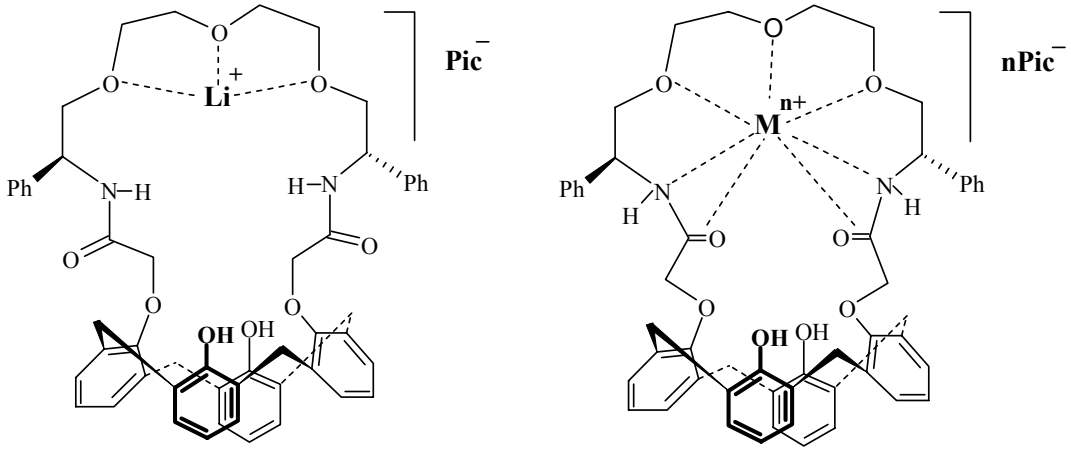
Şekil 1.2.18. Kiral kaliks[4](azoksa)crown-7 bileşiğinin sentezi

Ekstraksiyon sonuçlarına bakıldığında diğer alkali metaller arasından Li^+ metal katyonunun sulu fazdan organik faza çok yüksek miktrada taşındığı ve geçiş metalleri için bu kaliksaren türevinin iyi ekstraksiyon yeteneğine sahip olduğu tespit edilmiştir (Çzielge 2.2.).

Çizelge 2.2. Ligandlarla metal pikratlarının sıvı –sıvı ekstraksiyon yüzdeleri

	Ekstrakte edilen metal pikrat yüzdesi (%)									
Ligand	**Li^+**	**Na^+**	**K^+**	**Cs^+**	**Co^{2+}**	**Cu^{2+}**	**Cd^{2+}**	**Ni^{2+}**	**Pb^{2+}**	**Hg^{2+}**
5	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	3.7	22.3	29.2
6	22.9	1.0	8.7	<1.0	42.2	61.5	47.3	26.3	82.3	83.3

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

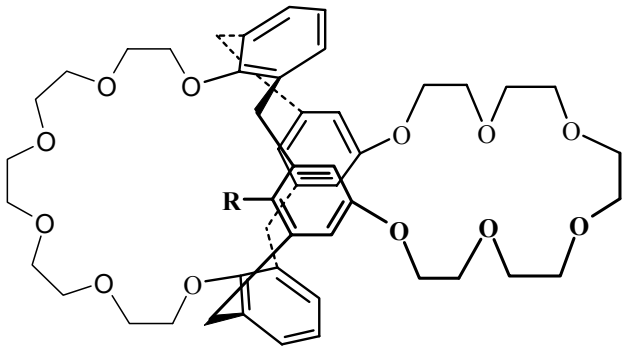


Şekil 1.2.19. Kiral kaliks[4](azoksa)crown-7 türevinin Li^+ ve geçiş metali katyonlarıyla yaptığı kompleksleşmenin mekanizması

6 nolu bileşiğin Li^+ katyonunu büyük oranda sulu fazdan organik faza taşımasının nedenini muhtemelen kaliksaren boşluğunun bu katyonun geometrik yapısına uygun olması şeklinde açıklamışlardır. Kaliksarene bağlı bulunan crown

yapısındaki üç tane oksijen atomunun elektrostatik olarak Li^+ katyonuyla etkileşmesi sonucu küçük iyon çapına sahip olan katyon bu boşluğa girerek yapının sabit kalmasını sağlar. Daha büyük atom çapına sahip geçiş metallerinde ise etkileşim yapıda bulunan beş oksijen ve iki azot atomuyla olmaktadır (Şekil 1.2.19.).

Talanov ve ark. (2000), 1,3-karşılıklı konformasyonda crown eter mono sübsitüente sahip iki yeni kaliks[4]aren türevi sentezlemişlerdir (Şekil 1.2.20.). Ayrıca bu yapıların alkali metal nitrat tuzları ile ekstraksiyonlarını incelemişlerdir. Elde ettikleri **7** bileşiği, alkali metal katyonları arasında Cs^+ katyonunu % 17.7 gibi bir oranda ekstrakte etmiştir.

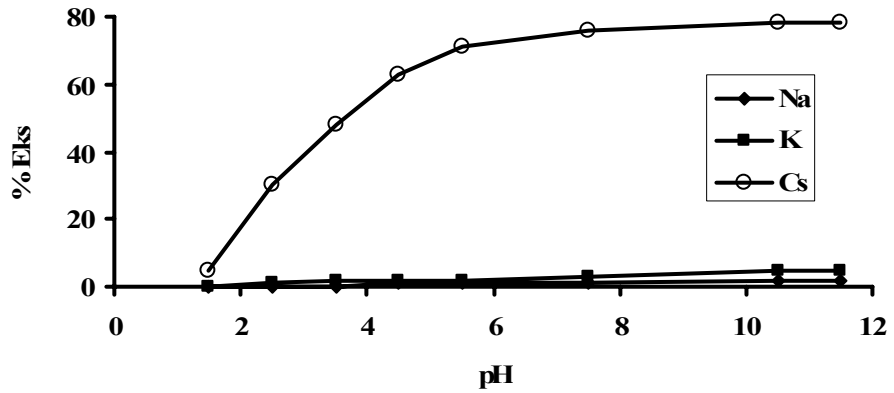


7 R= CO_2H

8 R= $C(O)NHSO_2CF_3$

Şekil 1.2.20. 1,3-karşılıklı konformasyonda biscrown kaliksaren türevi

8 nolu bileşiğin ise; Li^+, Na^+, K^+ ve Cs^+ alkali metal katyonları arasında Cs^+ katyonunu seçimli olarak tuttuğu gözlenmiştir. Ayrıca Na^+, Cs^+ ve K^+ katyonlarının pH'a göre ekstraksiyonunda, Cs^+ için 0-7 aralığında hızlı bir artış olduğunu görülmüştür (Şekil 1.2.21.).

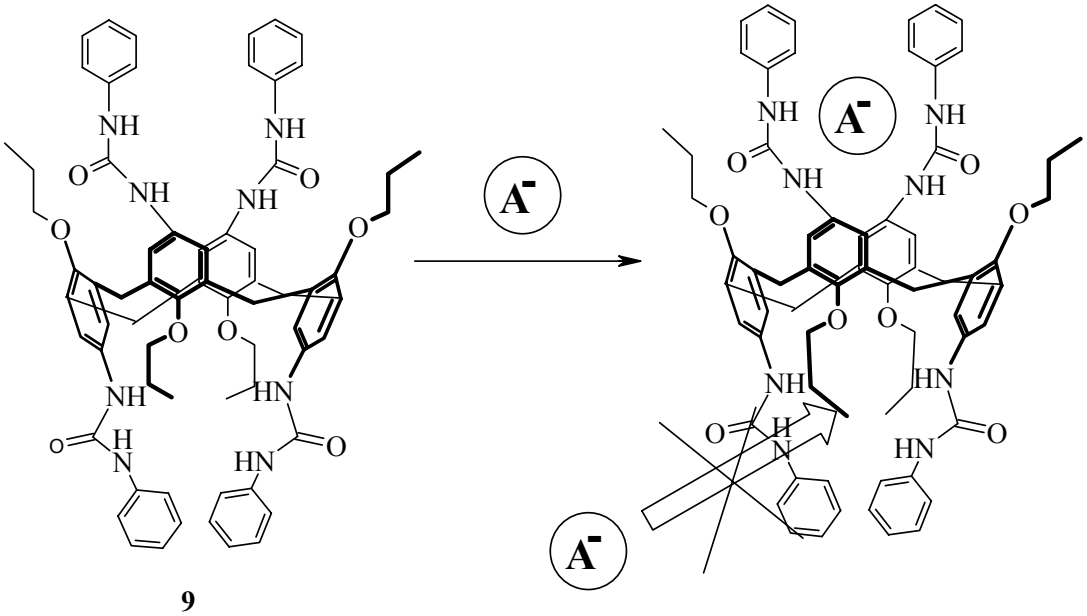


Şekil 1.2.21. 6 nolu bileşiğin pH' a göre alkali metal nitrat tuzları ile yüzde ekstraksiyonu

Kaliksarenlerin katyonlarla yaptığı kompleksleşmeler ile ilgili çok fazla çalışma bulunmasına rağmen anyonlar üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. Kaliksarenin genellikle amid türevleri anyon reseptör olarak kullanılır ve hidrojen bağı yaparak anyonlarla etkileşimde bulunur (Beer, 1995). Kompleks yapmada anyonun büyüklüğü ve hidrojen bağlama özelliği etkilidir. Ayrıca lewis bazı karakteri gösteren anyonlarla kaliksarenler daha kolay kompleks yapar.

Budka ve ark. (2001), *p-t*-bütilkaliks[4]arenin tetrapropoksi, tetranitro ve tetraamin türevlerini 1,3-karşılıklı konformasyonda sentezlemişler ve Ph-N=C=O ile etkinleştirerek tetraüre köprülü kaliks[4]aren türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 1.2.22.). Bu kaliksaren türevlerinin tetrabütil amonyum tuzları ile kompleksleşmelerini, ^{1}H NMR'daki NH piklerinin kimyasal kaymalarına göre incelemişlerdir.

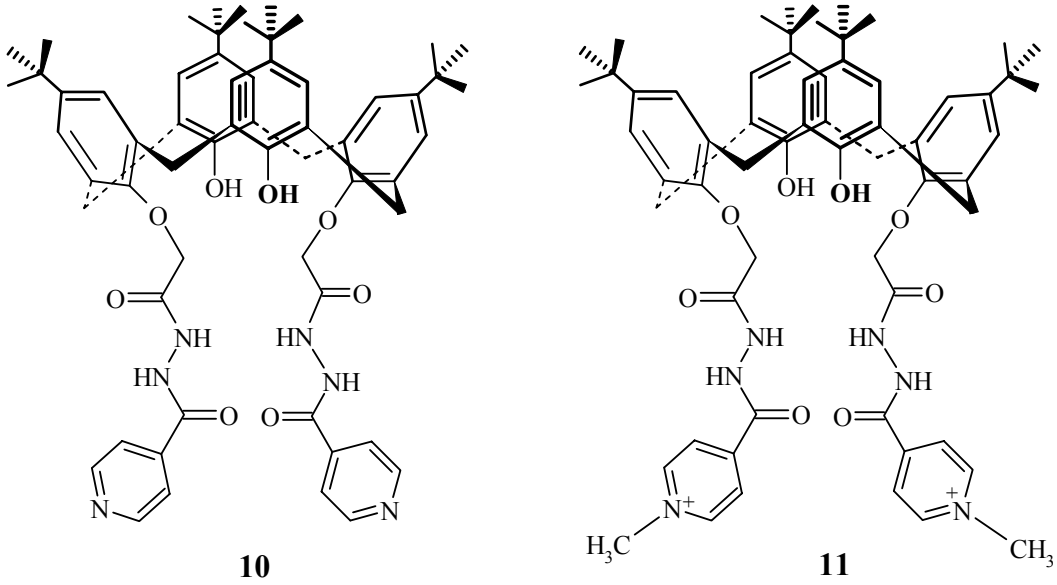
Yaptıkları bu çalışmada **9** bileşiğinin halojenler ile $Cl^- > Br^- > I^-$ sırasıyla iyi birer iyonofor olabileceğini tespit etmişlerdir. **9** bileşiğinin 1,3-karşılıklı konformasyonda olması bu bileşiğin halojen ile 1:2 oranında kompleks yapması gerektiğini düşündürürken yapılan çalışmalarda 1:1 oranında kompleks yaptığı Job metoduyla tespit edilmiştir. Bunun; ligandın lower rimdeki üre köprülerinde bulunan azotlar ile ikinci anyon arasında kurulabilecek hidrojen bağlarının, propoksi grupları tarafından dağıtması sebep olarak gösterilmiştir.



9

Şekil 1.2.22. Budka ve ark. tarafından sentezlenen tetraüre köprülü kaliksaren türevlerinin anyonlarla kompleks oluşturma mekanizması

Katyonların ve anyonların seçimli olarak ekstraksiyonu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise Yılmaz ve ark. (2003), *p*-*t*-bütilkaliks[4]arenin lower rimi üzerine koni konformasyonunda izoniyazid grubunu bağlamışlar ve bu bileşiği metil iyodür ile etkileştirerek piridin halkasındaki azot atomunu metillemişlerdir (Şekil 1.2.23.).



Şekil 1.2.23. İzoniyazid grubu bağlı kaliksaren türevi ve tuzu

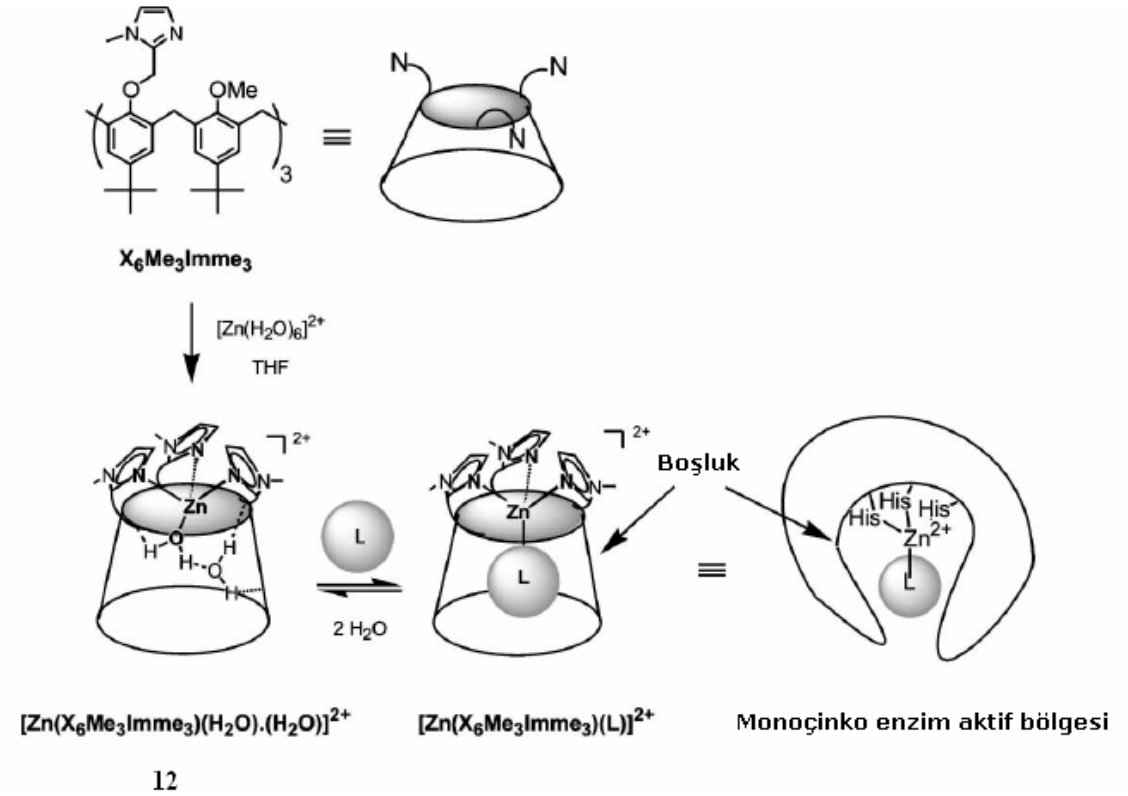
10 nolu bileşiğin alkali ve geçiş metali ekstraksiyonunda alkali metallere ilgi duymadığı, geçiş metalleri için ise çok etkili ekstraktant olduğu gözlenmiştir. **10** ve **11** nolu bileşiklerin dikromat anyonu ile farklı pH' larda yapılan ekstraksiyonunda düşük pH' larda **10** bileşiğinin dikromat anyonunu ekstrakte ederken yüksek pH' larda bu etkinin azaldığı görülmüştür. **11** bileşiğinin ise dikromat anyonuna karşı ekstrakte etme özelliği olmadığı ekstraksiyon sonuçlarından elde edilmiştir.

1.2.7.2. Kaliksarenlerin Enzim Mimik Olarak Kullanılması

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 1.2.24.). **12** nolu bileşik, çinko ile ($[Zn(H_2O)_6]^{+2}$

katyonu halinde) kompleks oluşturarak, nötral moleküller için yüksek duyarlılığa sahip reseptörlük yapmaktadır. Burada substrat (S); aminler, alkoller, amidler ve nitriller gibi suda çözünebilen veya çinko kompleksi ile su fazında çözünebilen yapıları temsil etmektedir. Substratı oluşturan organik moleküller, kaliksarenlerin iskeletindeki boşluğa yerleşmekte ve komplekstekı çinko ile etkileşmektedir.

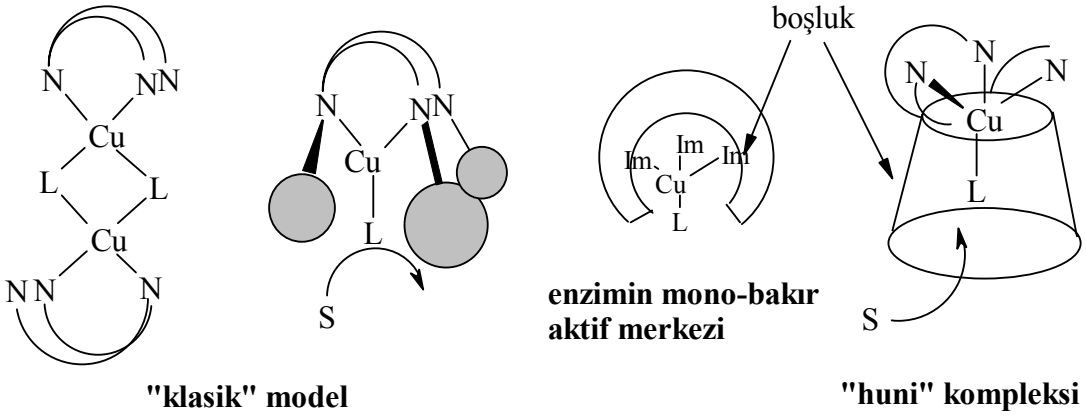


Şekil 1.2.24. Kaliks[6]aren bazlı biyommimetik çinko komplekslerinin sentetik şeması

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.

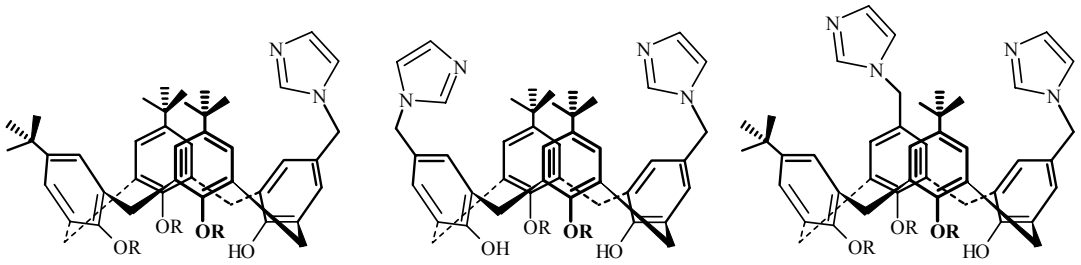
Benzer bir çalışmada Clainche ve ark. (2000), üç piridin veya üç imidazol halkası içeren bakır metali etrafında koordine olmuş kaliks[6]aren bazlı mono-bakır

model enzimleri sentezlemişler ve piridin bazlı olan Cu (II) kompleksinin aromatik bileşikler ve alkollerin yükseltgenmesi için ilginç bir katalizör olduğunu bulmuşlardır (Şekil 1.2.25.).



Şekil 1.2.25. 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 açiltransferaz enzimine benzer şekilde katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 1.2.26. ve Şekil 1.2.27.).

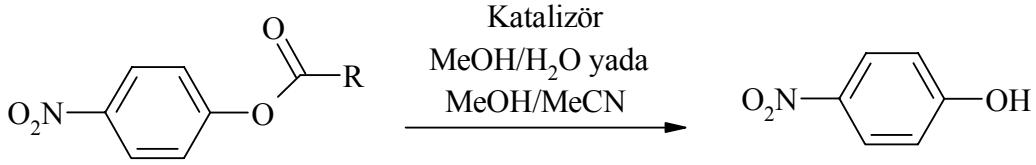


12 (R = H; 70%)
13 (R = Bz; 72%)

14 (R = H; 90%)
15 (R = Bz; 85%)

16 (R = H; 70%)
17 (R = Bz; 81%)

Şekil 1.2.26. Açiltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri



R = Ph, PNB

R = Me, PNA

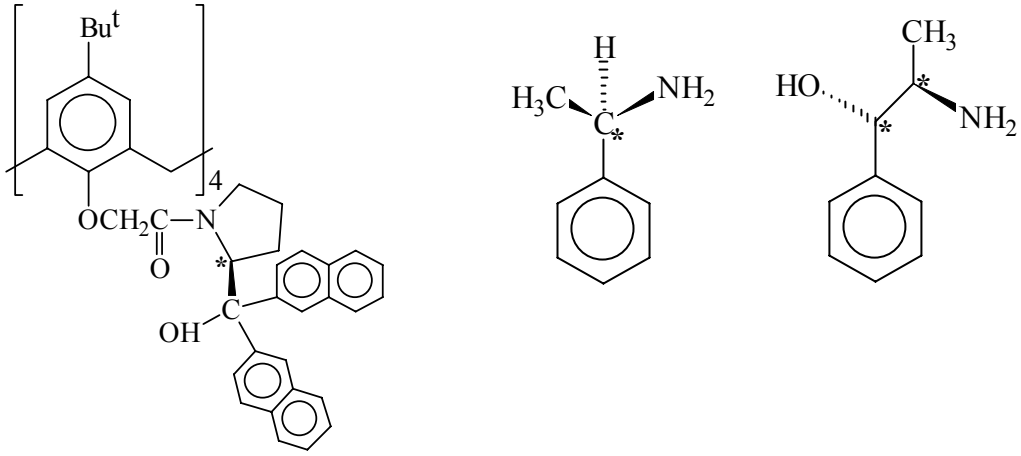
Şekil 1.2.27. 12-17 bileşiklerinin katalize ettiği *p*-nitrofenil benzoat (**PNB**) ve asetat (**PNA**)

1.2.7.3. Kaliksarenlerin Enantiyomerlerin Tanınmasında Kullanılması

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

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

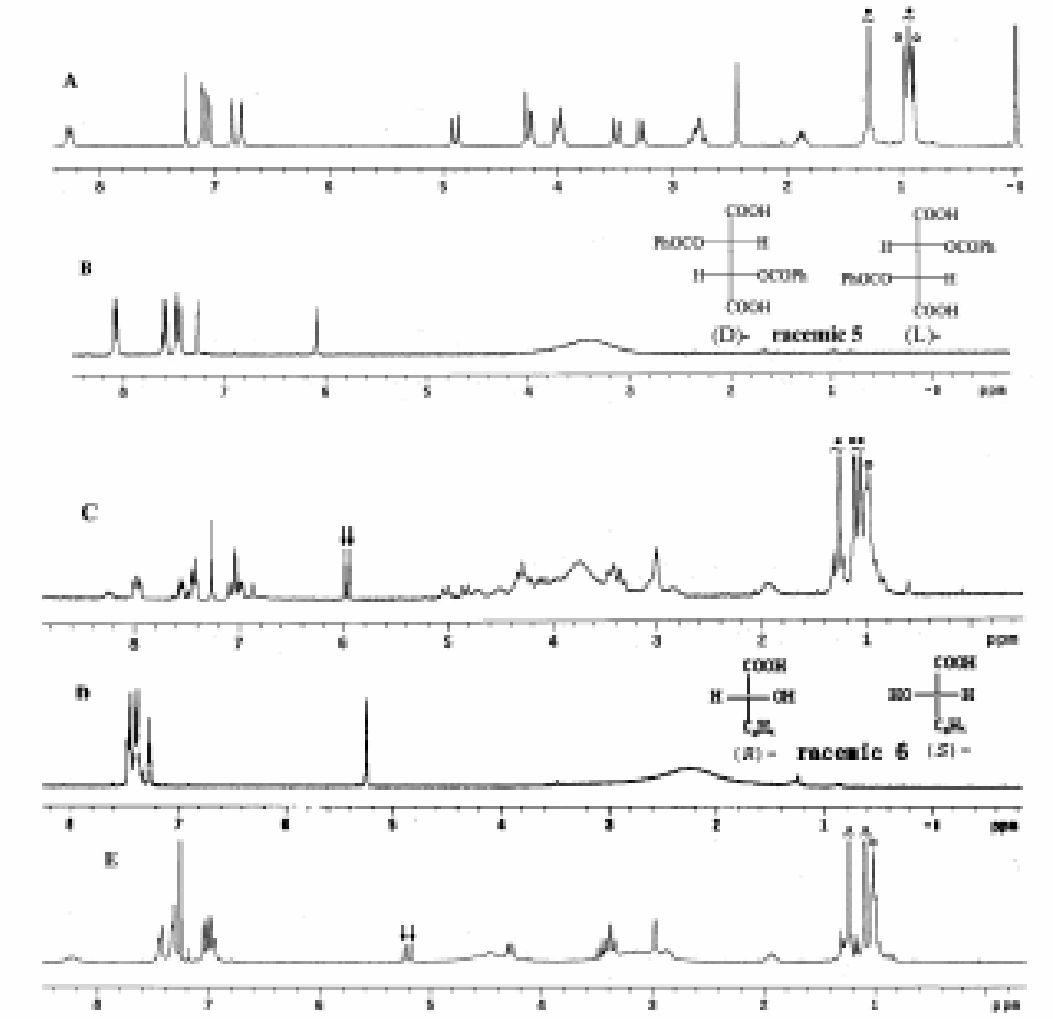
konsantrasyondaki yüzdelerini kaliksarenin floresansının söndürülmesinden faydalanarak belirlemişlerdir (Şekil 1.2.28.).



Şekil 1.2.28. Tetra-(S)-di-2-naftilprolinol kaliks[4]aren türevi, PEA ve norefedrin

Pena ve ark. (1997) suda çözünebilen (*N*-L-alaninoacyl) kaliks[4]aren ve (*N*-L-valinoacyl) kaliks[4]arenleri sentezlemişlerdir. Bu kiral kaliksaren türevleri kiral tanımaya olanak sağlayan dört tane amino asit grubuna sahiptir.

Başka bir çalışmada He ve ark. (2002), (L)-valinden türetilen kiral kaliks[4](aza)crownları sentezlemişler ve bu bileşikleri ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR yardımıyla tartarik asit dibenzoat ve amigladik asit gibi bazı asitlerin kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 1.2.29.).

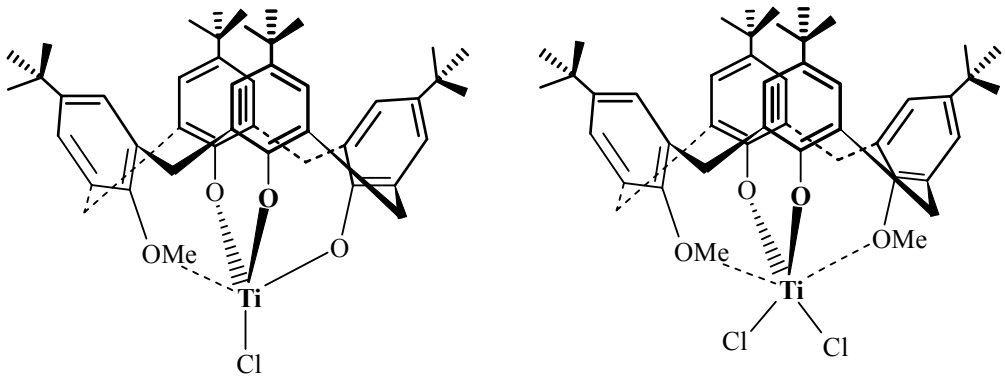


Şekil 1.2.29. ^{1}H NMR ile enantiyomerlerin tanınması

Guo ve ark. (2002) serin içeren siklodipeptitlerle 1,3-di(klorokarbonilmetoksi)-*p*-*t*-bütilkaliks[4]aren ile reaksiyonu sonucu disiklopeptit bağlı kaliksarenleri sentezlemişler ve kiral gaz sensörü olarak kullanmışlardır. Sonuç olarak (R)-metil laktatı (S)-enantiyomerinden daha fazla bağladığını quartz kristal mikrobalans (QCM) metodunu kullanarak belirlemişlerdir.

1.2.7.4. Kaliksarenlerin Katalizör Olarak Kullanılması

Kaliksarenlerin özellikle son on yıllık süreçte en çok ilgi çeken uygulamalarından biri de katalizör olarak kullanılmalarıdır. Massa ve ark.(2001) Ti(IV)-kaliks[4]aren kompleksini allilik alkollerin regio- ve stereoseçici epoksidasyonu reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlar ve bu kompleksin katalitik etkisinin aktiflenmiş 4 Å büyüklüğünde moleküler sieve varlığında daha da arttığını bulmuşlardır (Şekil 1.2.30.).



[*p*-Bu^t-kaliks[4]-(OMe)(O)$_3$TiCl] **[*p*-Bu^t-kaliks[4]-(OMe)$_2$(O)$_2$TiCl$_2$]**

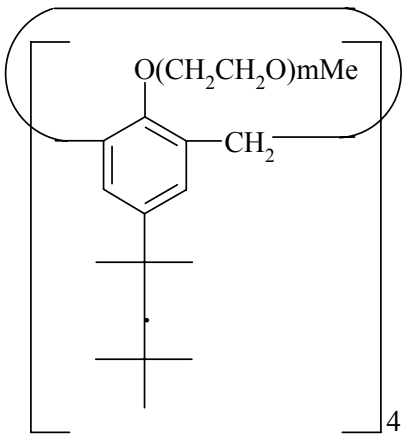
Şekil 1.2.30. Titanyum(IV)-kaliks[4]aren kompleksi

Kaliksarenler faz transfer katalizörü ve kiral katalizör olarak kullanılabilir. Bununla ilgili çok fazla çalışma olmamasına rağmen ileriki çalışmalara ışık tutacak bazı çalışmalar yapılmıştır.

1.2.7.5. Faz Transfer Katalizörü Olarak Kaliksarenler

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

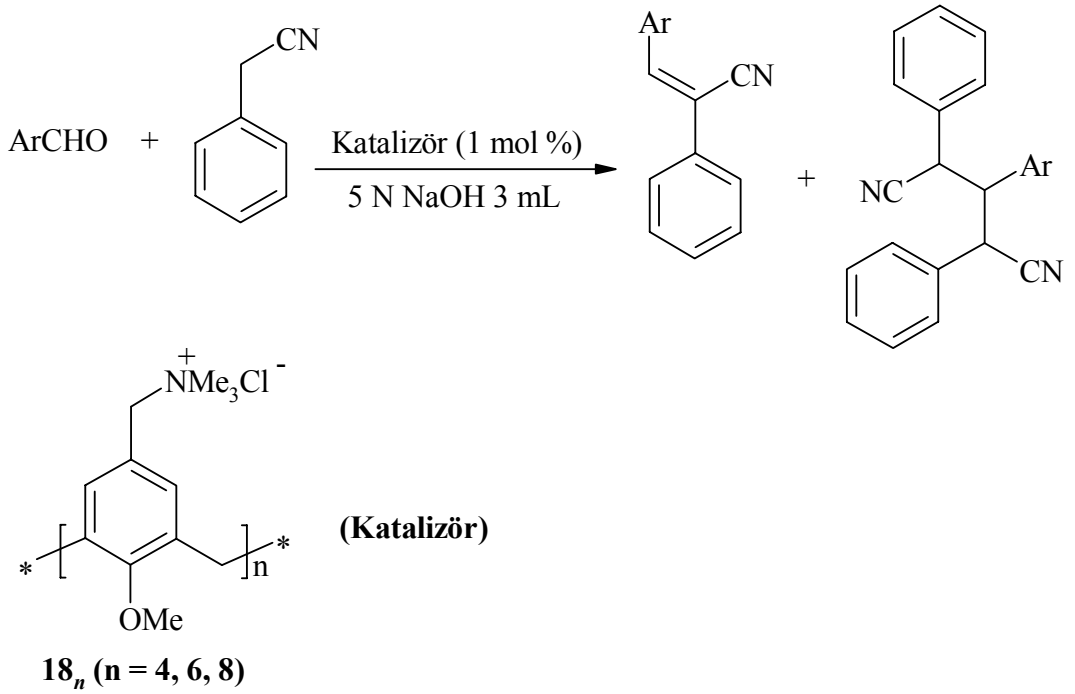
Taniguchi ve ark. (1988) kaliks[4]arenin hekzamerik analogunu sentezleyerek ilk defa faz transfer reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlardır. Daha sonra Shinkai ve ark. (1993) kaliksarenin para pozisyonuna tersiyer bütil grubundan daha lipofilik ve uzun zincirli yapıda olan tersiyer oktil gruplarını bağlamışlardır. Böylece kaliksaren türevlerinin çözünürlüğünü artırmışlardır (Şekil 1.2.31.). Shinkai, çeşitli konformasyonlarda sentezlediği kaliksaren türevlerini faz transfer reaksiyonlarında kullanmış ve eter zinciri kısa olan ve koni konformasyonunda bulunan analogun yüksek katalitik aktiflik gösterdiğini bulmuştur. Analogun reaksiyonu katalizlemesi şöyle olur: Metal katyonunun tuzu suda çözülür ve metal katyonu kaliksaren türeviyle kompleks yaparak organik faza geçerken beraberindeki anyonunu da organik faza çeker ve burada reaksiyon gerçekleşir.



m = 1,2,3

Şekil 1.2.31. Faz transfer reaksiyonu katalizörü olan kaliksaren türevleri

Başka bir çalışmada ise Shimizu ve ark. (2001) suda çözünebilen kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve sulu NaOH çözeltisi içerisinde aktiflenmiş metil ve metilen bileşiklerinin Aldol-tipi kondezasyon ve Michael katılma reaksiyonlarını herhangi bir organik çözücü kullanmadan ve yüksek verimlerde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.2.32.).



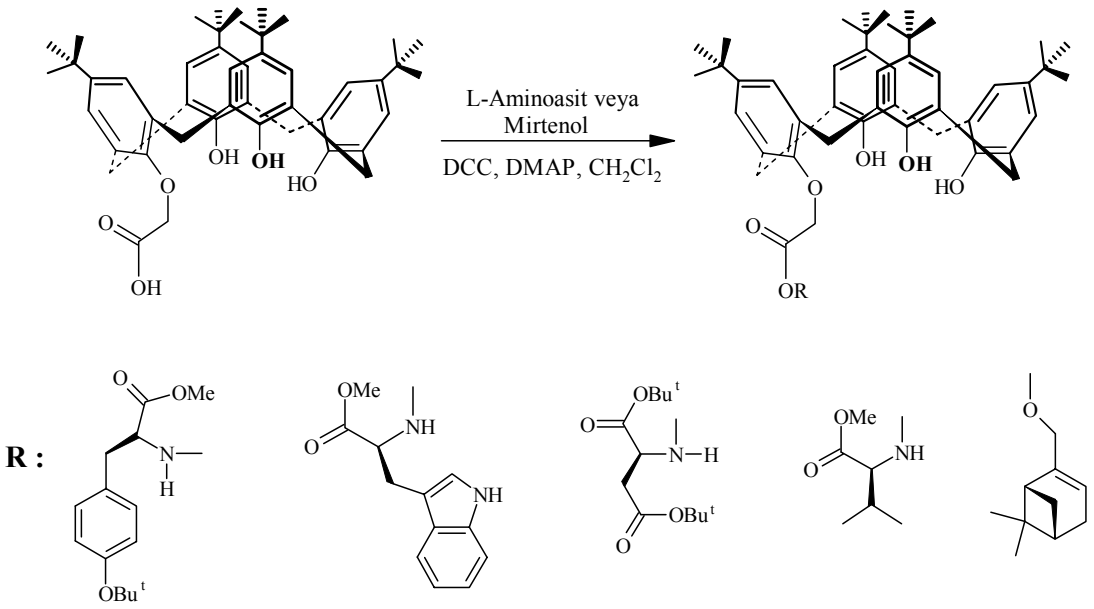
Şekil 1.2.32. Katalizör olarak kullanılan kaliks[n]aren türevleri ve katalizlediği Michael katılma reaksiyonu

1.2.7.6. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler

Soriente ve ark. (2003), Chan's dienin benzaldehitle aldol kondenzasyonunu sadece %8 mol oranında kaliks[*n*]aren/Ti(O-*i*-Pr)$_4$ komplekslerini kullanarak katalizlemişlerdir. Kaliksaren molekülünün büyüklüğü ve fenolik hidroksil gruplarınının etkisini incelemişler ve sonuç olarak *p*-*t*-bütilkaliks[6]aren ligand

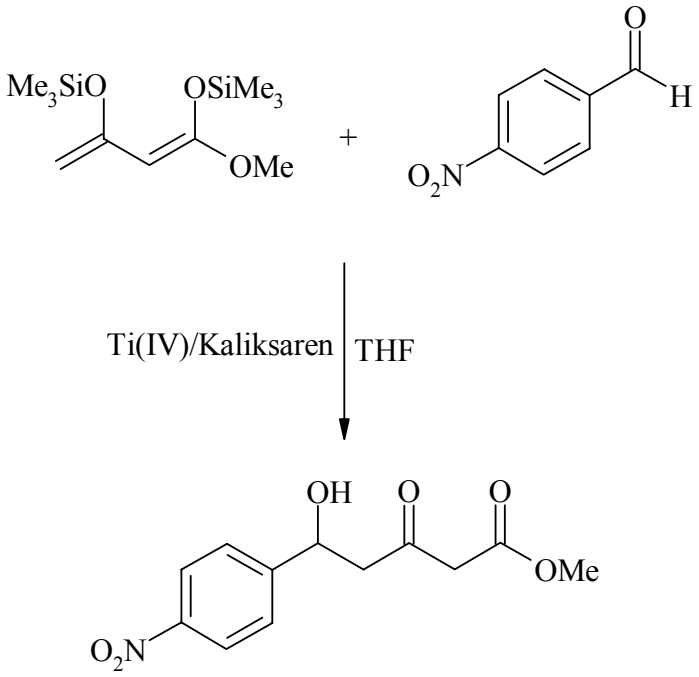
olarak kullanıldığı zaman en yüksek verimin elde edildiğini bulmuşlardır. Ayrıca reaksiyon şartlarının (çözücü ve sıcaklık) değiştirilmesinin verim üzerine etkisini de araştırmışlardır.

Aynı grubun başka bir çalışmasında ise Gaeta ve ark. (2005) kiral pendant grupları içeren kaliks[4]aren türevlerini sentezlemişler kaliks[4]arenin lower rimi üzerine amino asit (L-tirosin, L-aspartik asit, L-valin ve L-triptofan), pinene benzeyen gruplar (mirtenil ve homomirtenil) ve binaftil amin birimlerini bağlamışlardır (Şekil 1.2.33.).



Şekil 1.2.33. Pendant grupları içeren kiral kalik[4]aren türevleri

Elde ettikleri bu bileşiklerin Ti(IV) komplekslerini oluşturarak Chan's siloksidienin *p*-nitrobenzaldehitle asimetrik aldol reaksiyonlarında enantiyoseçimli kataliz için ligand olarak kullanmışlardır (Şekil 1.2.34.). Oluşan ürünlerin e.e. sini (%) HPLC' de kiral kolon olarak Chiralpak AD kullanarak belirlemişlerdir. Fakat sınırlı ölçüde enantiyoseçicilik gözlemişlerdir.



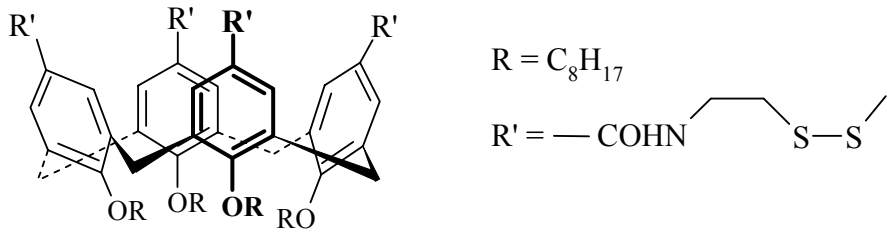
Şekil 1.2.34. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı asimetrik aldol kondenzasyonu

Bako ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda D-glukozdan türetilen kiral azacrown eter türevlerini enantioseçici Michael katılma reaksiyonlarında faz transfer katalizörü olarak kullanmışlar ve oluşan ürünlerin stereokimyasını inceleyerek katalizörün hangi konfigürasyonu desteklediğini tespit etmişlerdir. Elde ettikleri ürünlerin enantiyomerik excess değerlerini kiral kaydırma reaktifi olarak (+)-Eu(hfc)$_3$ kullanarak ^{1}H NMR spektroskopisi ile belirlemişlerdir (Bako 1997, 1999, 2003).

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

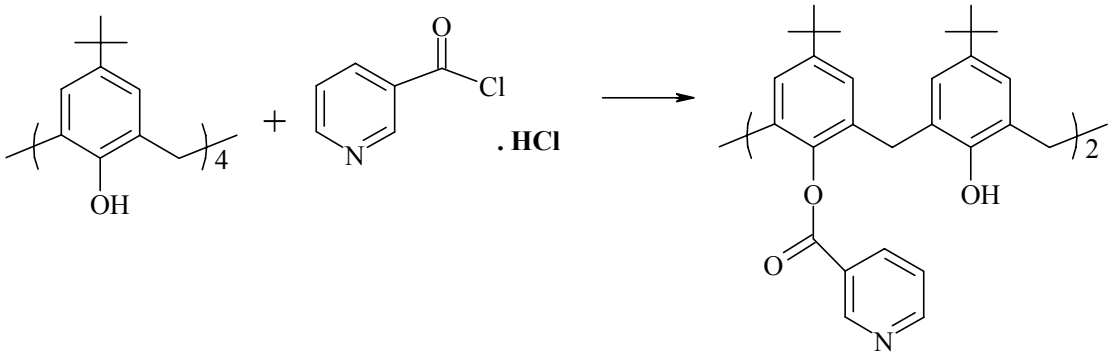
1.2.7.7. Kaliksarenlerin Nanoteknolojide Kullanımı

Kaliksarenlerin *p*-pozisyonuna veya fenolik hidroksil gruplarına hidrofilik sübstitüentler bağlandığı zaman sulu fazda yayılma (tabaka oluşturma) özelliği kazanırlar. Bu türden bileşikler çapraz bağlanma reaksiyonlarıyla mono- ve multilayer olarak kararlı hale getirilip (Markowitz 1988, 1989) Langmiur-Blodgett tekniği kullanılarak uygun taşıyıcılara dönüştürülebilmektedir (Brake 1993, Conner 1993). Dedek ve ark. (1994) kaliksaren mono layerleri polimerik taşıyıcı materyallere dönüştürüp membranlar elde etmişler ve bu membranların gaz geçirgenliği, moleküler gözeneklerine göre ayarlanabildiğini göstermişlerdir (Şekil 1.2.35.).



Şekil 1.2.35. Sensor ve membran tekniklerinde monolayer olarak kullanılan kaliksaren türevleri

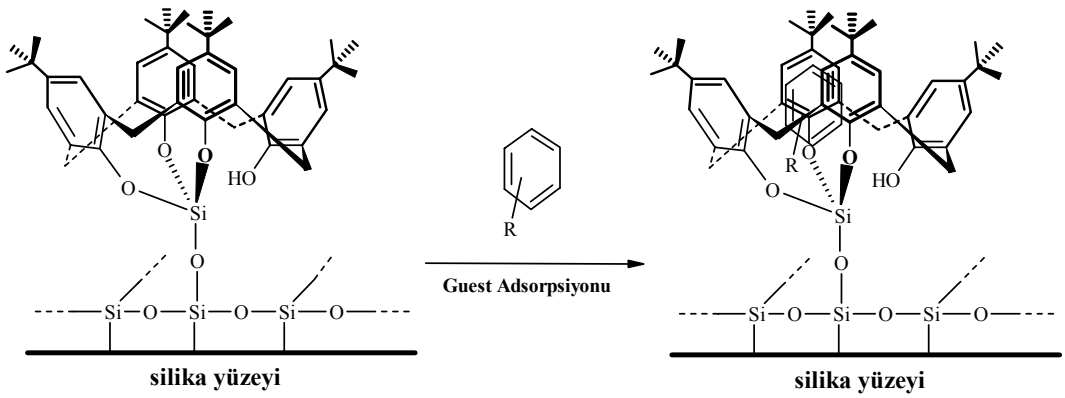
Liu ve ark. (2000) yaptıkları bir çalışmada bis-(3-pridinkarboksilat)kaliks[4]aren bazlı bileşiğin Ag^{+} ve Hg^{2+} katyonlarına karşı seçici olan PVC elektrotlarını incelemişlerdir (Şekil 1.2.36.)



Şekil 1.2.36. Ag^{+} ve Hg^{2+} seçici PVC elektrotlarında kullanılan kaliks[4]arenler

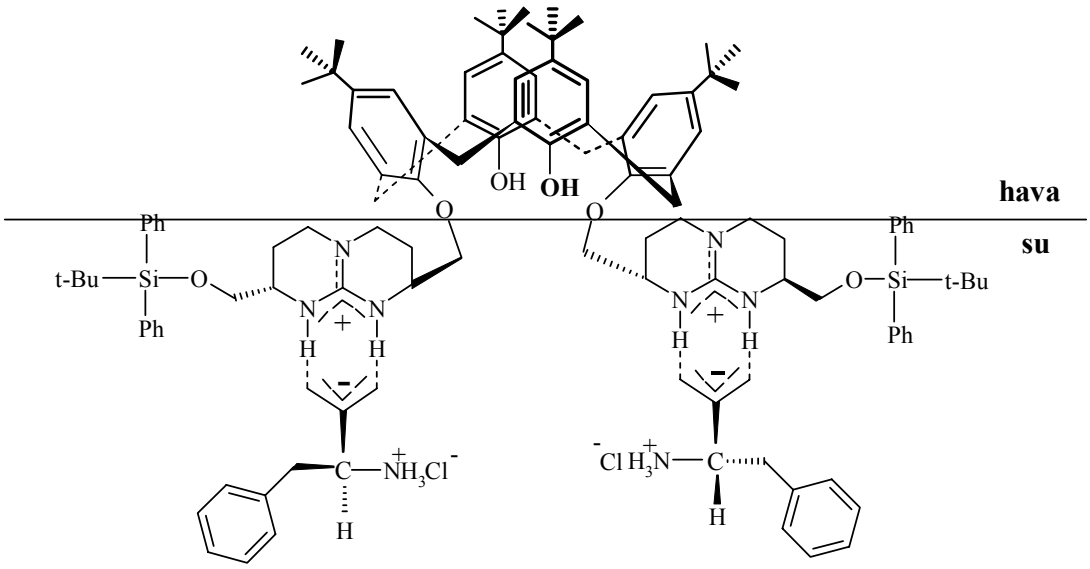
Liu ve ark. (2001) çalışmalarında diamit fonksiyonel grubu taşıyan kaliks[4]aren bazlı kurşun seçici PVC elektrotlar elde etmişler ve alkali, toprak alkali ve geçiş metali iyonlarına göre Pb^{2+} katyonuna karşı iyi seçicilik gözlemişlerdir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada silika yüzeyine kaliks[4]arenin tek adımda immobilizasyonu gerçekleştirmiş olup, silikanın aktifleştirilmiş yüzeyine silikon grupları bağlanarak yüzeyde bulunan tetrahedral silikon atomları ve kaliksarenlerin fenolik oksijen grupları ile kararlı bir yapı teşekkül edilmiştir (Katz 2002). Silika yüzeyine immobilize edilen kaliksarenlerin konuk olarak hareket edebilen organik bileşiklerin adsorpsiyonu araştırılmıştır (Şekil 1.2.37.).



Şekil 1.2.37. Silika yüzeyine immoblize edilen *p*-*t*-bütilkaliks[4]arenin aromatik bileşikleri adsorbsiyonu

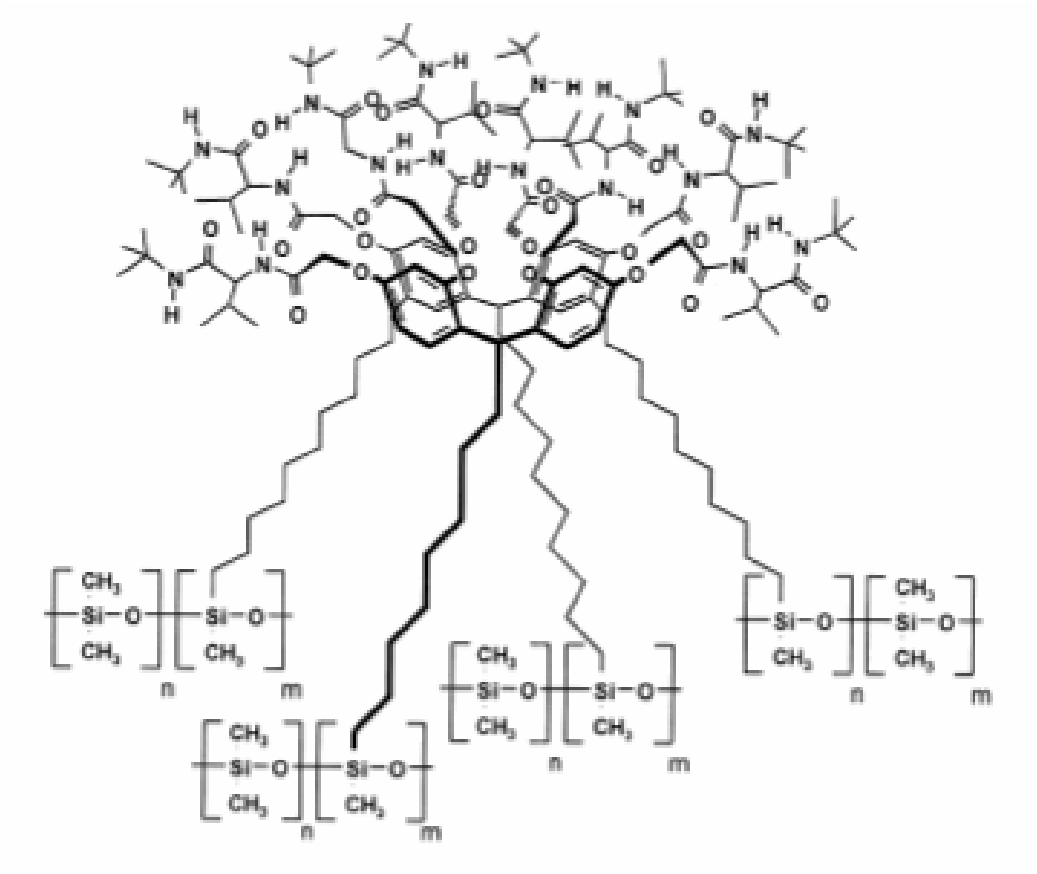
Başka bir çalışmada ise Liu ve ark. (2004) kiral bisiklik guanidinyum grubu bağlı amfifilik kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve su/hava ara yüzünde D/L-fenilalanin zwitter iyonları için monolayer olarak kullanmışlardır (Şekil 1.2.38.).



Şekil 1.2.38. Hava-su arayüzünde kaliksaren türevinin moleküler yapısı

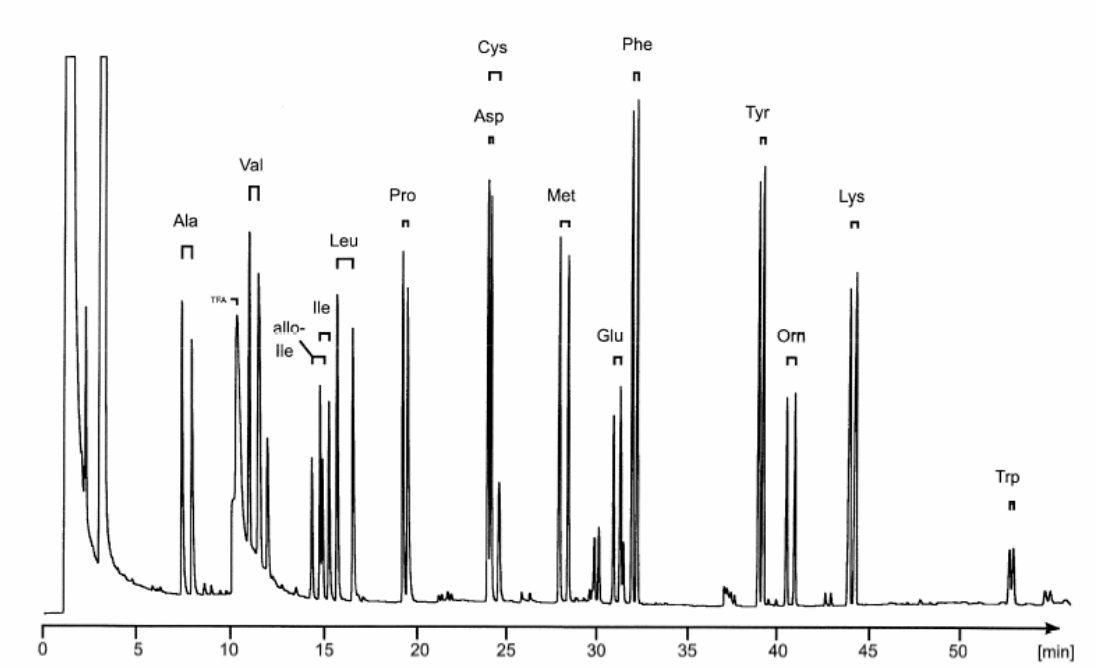
1.2.7.8. Kaliksarenlerin Kromatografide Kullanılması

Amino asitlerin enantiyomerik saflığı, peptit sentezinde rasemleşmenin miktarı ve peptit hidrolizi, birkaç hidrojen bağı bulunduran kiral durgun fazlı kapiler gaz kromatografi (GC) ile kolaylıkla belirlenebilir. Günümüzde GC' de kiral durgun faz olarak kullanılan bileşik sınıfından biri de yüksek termal kararlılıkları ve eşsiz boşluk şekilleri ile kiral kaliksaren türevleridir.



Şekil 1.2.39. GC' de durgun faz olarak kullanılan kiral kaliksaren türevi (Kirasil-Kaliks)

Pfeiffer ve ark. (1999) kaliks[4]arenin para pozisyonunda uzun zincir bulunduran kiral rezorsin türevine (resorc[4]aren) polimer zinciri bağlayarak (Kirasil-Kaliks) polisiloksan içerisindeki çözünürlüğünü artırmışlar (Şekil 1.2.39.) ve GC' de kiral durgun faz olarak kullanarak alanin, valin, lisin vb. gibi amino asitlerin N-(triflorasetil) metilesterlerini enantiyomerlerine ayırmışlardır (Şekil 1.2.40.).



Şekil 1.2.40. *N*(*O*,*S*)-TFA-D,L-amino asit metil esterlerinin gaz kromatografisi ile enantiyomerlerine ayrılması

1993 yılında Glennon ve ark. kaliks[4]aren tetraester bağlı silikayı ilk defa hazırlamışlar ve bu yapıyı amino asit esterlerini ve metal iyonlarını HPLC de ayırmak için kullanmışlardır. Lee ve ark. (1997) p-sülfonat kaliks[6]aren bağlı silikayı durgun faz olarak kullanarak bazı sübstitue aromatik izomerleri ayırma çalışmaları yapmışlardır. Yine Gebauer ve ark. (1998) kaliks[n]aren (n= 4, 5, 6, 8) türevleri bağlı silika jel durgun fazında sübstitue aromatikleri, nükleozitleri, urasil türevlerini, estradiol epimerleri ve prolin içeren peptitlerin cis/trans izomerlerini başarıyla ayırmışlardır.

Zhang ve ark. (1999) 1,3-dimetilkaliksarenin crown eter türevlerine polimer zinciri (polisiloksan gibi) bağlayarak GC' de durgun faz olarak kullanmışlar ve çeşitli aromatik bileşikleri ve türevlerini ayırmışlardır. Sokoliβ ve ark. (2000) kaliks[n]arenleri (n = 4,6,8) silika jel üzerine bağlayarak HPLC için kolon dolgu

maddesi elde etmişler ve fenolleri, benzoik asit türevlerini, barbitürik asit türevlerini vb. gibi bileşikleri ayırmışlardır.

Menyes ve ark. (1997) silikaya kovalent bağlı *p-t*-bütilkaliks[6]arenin hekzapropil eter türevini yayınlamışlar ve bu türevi polisiklik aromatik hidrokarbonları ve fullerenleri ayırmak için kullanmışlardır. Xu ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada *p-t*-bütilkalik[n]aren bağlı (n= 4,6,8) silika jel durgun fazını hazırlamışlar ve bazı izomerler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nükleozitler, bazlar ve sülfonamid ilaçların kromatografik ayrılmasını incelemişlerdir.

Huai ve ark. (2004) *p-t*-bütilkaliks[4]aren türevi sentezleyerek aktif silika jele bağlamışlar ve yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) için durgun faz olarak alkil benzen ve benzen türevlerinin ayrılmasında kullanmışlardır.

1.3. Krom(VI) ve Zararları

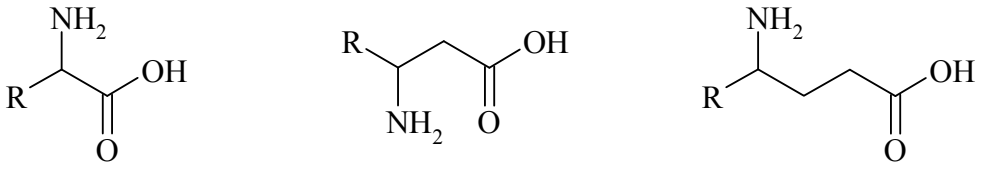
Krom, kayada, toprakta, volkanik toz ve gazlarda, hayvanlarda ve bitkilerde doğal olarak bulunan bir elementtir. Doğada Cr(VI) ve Cr(III) bileşikleri halinde bulunabilir. Cr(VI) endüstride özellikle boyalarda, metal kutularda, çelikte (paslanmaz çelik üretiminde) kullanılır. Cr(III)' ün eser miktarı ise vücutta insülin hormonunun aktivitesini artırmak için kullanılabilir. Bununla birlikte Cr(VI) bileşikleri düşük konsantrasyonlarda bile biyolojik sistemler için toksik etkiye sahiptir. Cr(VI)' nın DNA' ya zarar verdiği, kansere ve alerjik hastalıklara sahip olduğu, deri, sindirim sistemi ve akciğerleri tahriş ettiği bilinmektedir (Bagchi 2001). Cr(VI) bileşikleri, Cr(III) bileşiklerine göre daha toksik, daha hareketli ve daha çok çözünürdür (Mertz 1987). Bu nedenle çevre ve insan sağlığı için daha büyük risk oluşturmaktadır. Ancak Cr(VI) hücre zarından kolaylıkla geçerek Cr(V) ve Cr(IV)' e indirgenir. Cr(VI)' nın biyolojik etkisi bu indirgemeden kaynaklanmaktadır. Hücre içindeki, ögelere Cr(III) gibi bağlanarak bu ögelerin fonksiyonlarına zarar verir. Böylece DNA' da hasarlar oluşmasına neden olur (Stearns, 1995).

Krom bileşikleri maden endüstrisinin temelini teşkil etmektedir. Kaplamacılıkta, magnetik şerit üretiminde, deri tabaklanmasında ve tekstil

endüstrisinde kullanılmaktadır. Ayrıca boya, çimento, kağıt, kauçuk ve diğer malzemeler için boyar madde olarak kullanılmaktadır. Krom içeren minerallerin endüstriyel oksidasyonu; fosil yakıtların, ağaç ve kağıt ürünlerinin yanması sonucu doğada Cr(VI) oluşmaktadır. Tüm bu zararlı etkilerinden dolayı krom bileşiklerinin toprak ve su kaynaklarından arıtılması çalışmaları her geçen gün artmaktadır. Bu amaçla kullanılan ligandların en önemlisi kaliksarenlerdir.

1.4. Amino Asitler

Amino asitler yapısında hem amino ($–NH_2$) hem de karboksilik asit (-COOH) fonksiyonel grupları taşıyan bileşiklerdir. Karboksilik asit grubuna amino grubunun bağlandığı C atomunun yerine göre α, β, γ,…. şeklinde sınıflandırılırlar (Şekil 1.4.1.). Yapılarında birden fazla amino yada karboksil grubu bulunabilir.



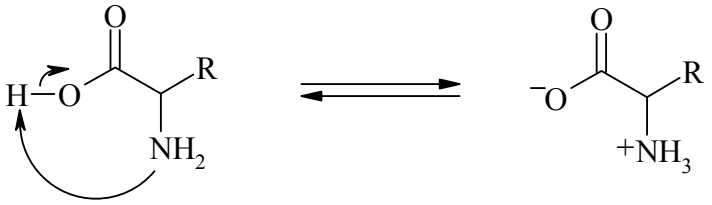
α-amino asit β-amino asit γ-amino asit

Şekil 1.4.1. Çeşitli amino asitler

Amino asitler temel ve temel olmayan şeklinde sınıflandırılırlar. Temel amino asitler (valin, triptofan, fenilalanin vs.) besin yoluyla alınırken temel olmayan amino asitler (histidin, glisin, alanin vs.) metabolizma tarafından üretilebilmektedir. Amino asitler proteinlerin yapı taşlarıdır ve peptit bağlarıyla birbirlerine bağlanmaları sonucunda peptitler, oligopeptitler ve polipeptitler oluşur.

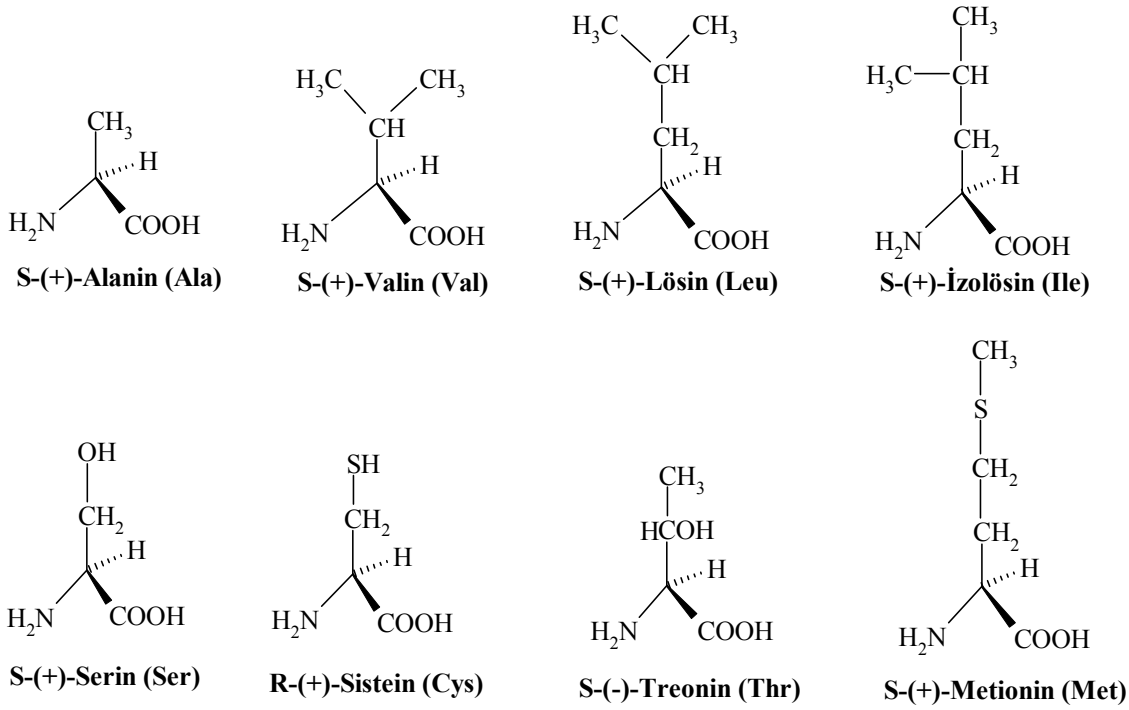
Yapılarındaki $–NH_2$ ve –COOH gruplarından dolayı polar özellik gösterirler. Bu yüzden su ve diğer çözücülerde çözünürken benzen gibi apolar çözücülerde

çözünmezler. Erime noktaları çok yüksek olduğu için yüksek sıcaklıklarda bozunurlar. Ayrıca molekül içi asit-baz tepkimesi vererek zwitter iyon olarak adlandırılan dipolar iyon meydana gelir (Şekil 1.4.2.).



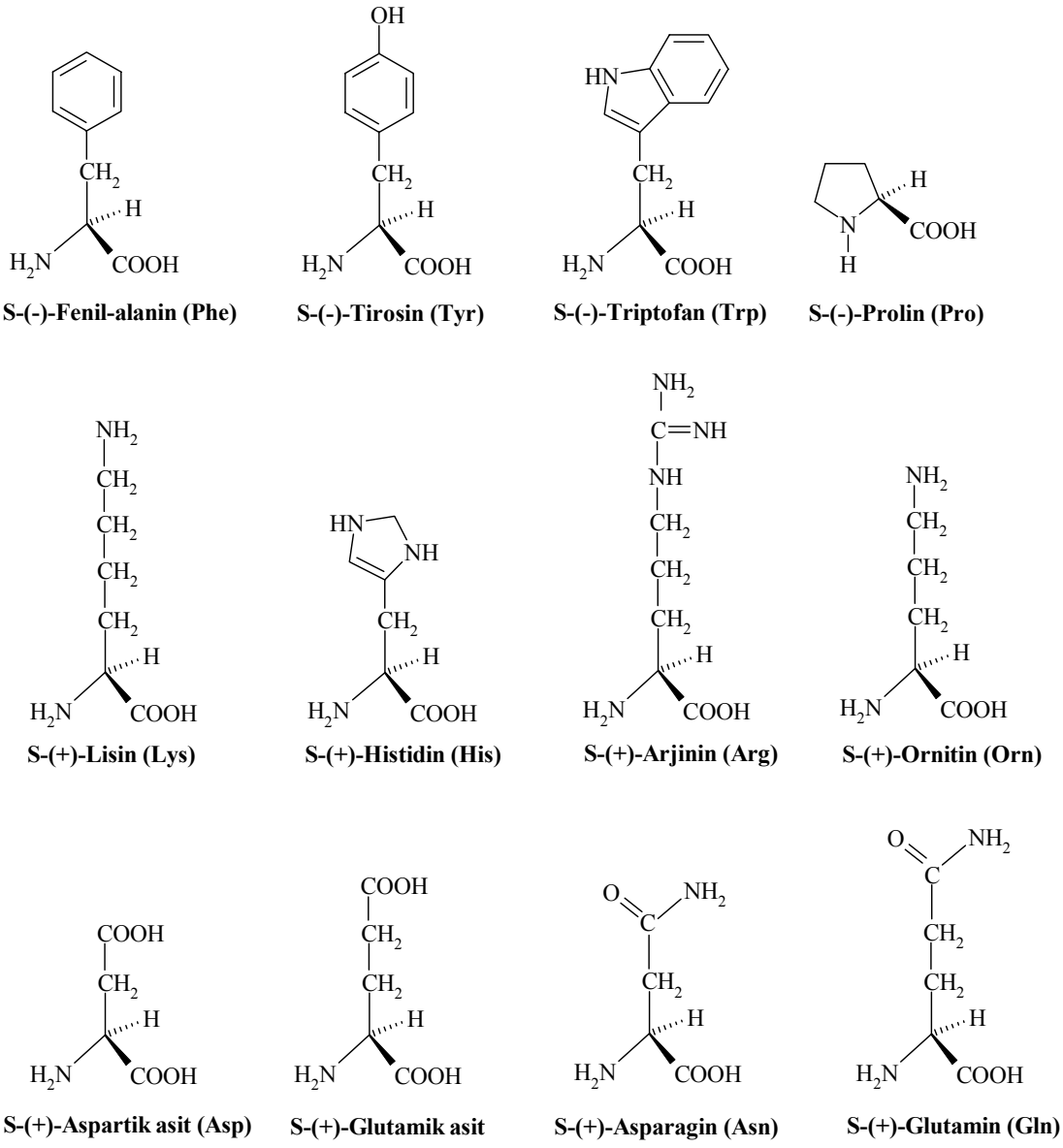
Şekil 1.4.2. Zwitter iyonun (iç tuz) oluşum mekanizması

Protein yapımında yaygın olarak kullanılan 20 adet amino asit bulunmaktadır. Glisin hariç tümü kiraldır ve konfigürasyonları Fischer'in önerdiği D-gliseraldehit molekülüne göre belirlenmiştir. Buna göre doğal olarak bulunan tüm amino asitler L formundadır (sadece sistein D- formuna sahiptir.). Ayrıca proteinlerin yapısında bulunan amino asitlerde L- konfigürasyonuna sahiptirler. D- amino asitler sentetik olarak üretilirler ve genellikle polipeptit olan antibiyotiklerde bulunurlar (Şekil 1.4.3. ve Şekil 1.4.4.). S-amino asitler (sistein için R) hem protein hidrolizinden hem de mikrobiyolojik işlemlerden yüksek enantiyomerik saflıkta elde edilebilirler. Doğal olmayan enantiyomerini elde etmek çok pahalıdır. Bazı durumlarda 400 kat fazla maliyete sahiptir.



Şekil 1.4.3. Amino asitler-I

Amino asitler asimetrik sentezde en çok kullanılan kiral başlangıç maddeleridir. Asimetrik reaksiyonlarda stereokontrol hacimli grupların bağlı olduğu amino asitlerin sterik engeli sayesinde rahatlıkla gerçekleştirilebilir. Ayrıca özellikle halkalı amino asit prolin asimetrik sentezde yönlendirici etkiye sahip olduğu için çok sık kullanılan kiral katalizördür. Hidrokarbon yan zincirine sahip amino asitler büyük oranda sterik engel ile yönlendirme etkisine sahipken, OH (serin, treonin), NH_2 (lisin, ornitin), SH (sistein), COOH (aspartik, glutamik asit) ve $CONH_2$ (asparagin, glutamin) gibi fonksiyonel gruplara sahip diğer amino asitler de çeşitli etkileşimlere yardım edici gruplardır (Şekil 1.4.4.).



Şekil 1.4.4. Amino asitler-II

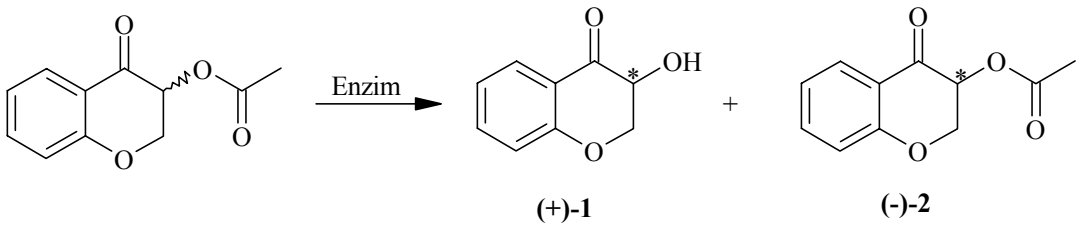
Rasemik halde bulunan ve kullanılan amino asitlerden biri metabolizmada kullanılırken diğeri kullanılmaz ya da zararlı olabilir. Bu nedenle rasemik haldeki amino asitleri tanımak ve ayırmak büyük önem kazanmıştır. Son yıllarda özellikle kaliksaren türevleriyle amino asitlerin saflığının belirlenmesi, tanınması ve ayrılmasını içeren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

İlaçların asimetrik sentezleri günümüzde en popüler endüstriyel araştırma konularından biridir. Özellikle biyoteknolojik ve kimyasal yöntemlerin ortak olarak kullanılması ve bu yolla aktif madde sentezi en önemli yollardandır. Enzimlerin kullanımıyla ilgili pratik protokol bilgilerinin artması, mutasyonlarla enzimlerin katalizör özelliklerinin değiştirilmesi, mikrobiyal reaktif kullanımının kolaylaşması ve tüm bunların kullanımı ile üretim maliyetlerinin kimyasal yollara göre çok azalması aktif maddelerin kiral sentezlerinde biyokatalizörlerin kullanılmasını güncel hale getirmiştir.

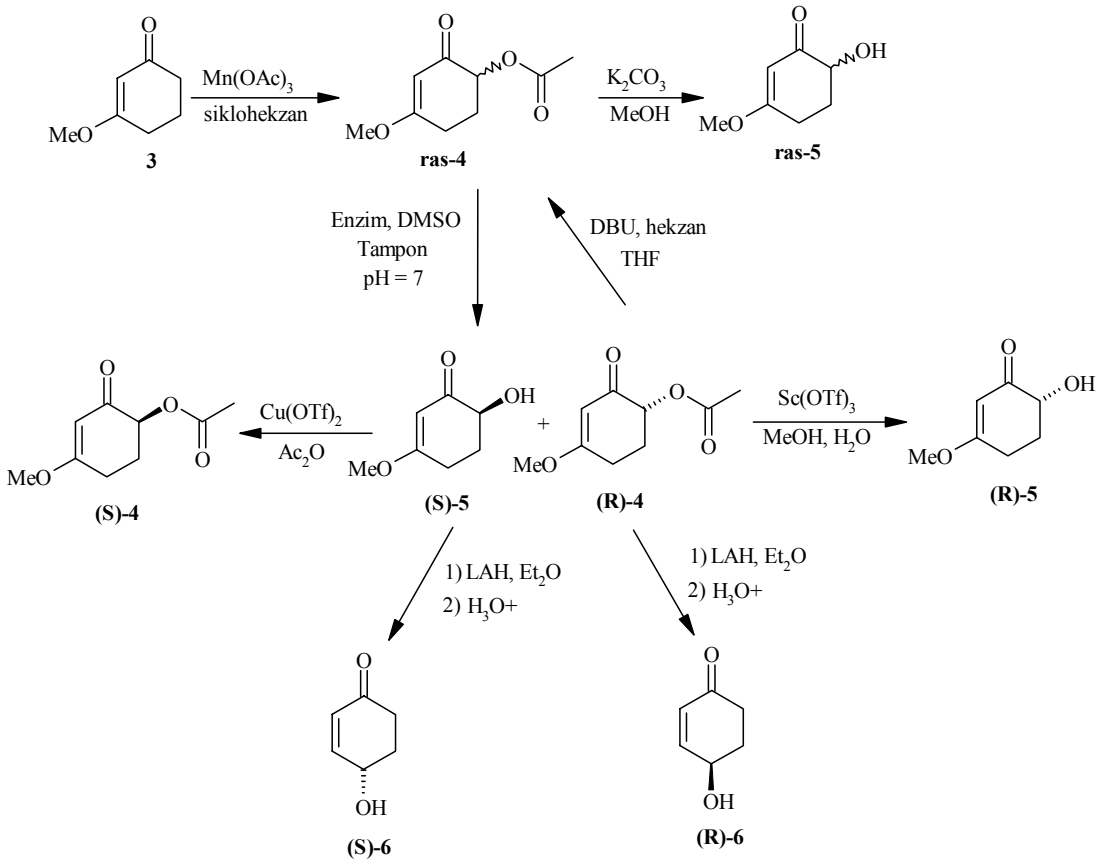
Biyolojik olarak aktif bileşiklerin önemli yapısal birimlerinden biri olan ve pek çok ilacın sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan kiral hidroksi ketonlar ve kiral poliokso ketonların sentezinde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu bileşiklerin özellikle enantiyomerik olarak saf şekilde sentezleri büyük önem arz etmektedir. Kiral hidroksi ketonlar üzerinde çalışmalarını yoğunlaştıran Demir ve grubu kemoenzimatik yöntemle sentezde önemli aşamalar kaydetmiştir.

Demir ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada potasyum kanal açıcı ajanların yapısal birimi olan *cis*-4-aminokroman-3-ol bileşiğinin sentezi için önemli bir başlangıç maddesi olan 3-hidroksi-2,3-dihidro-4*H*-kromen-4-on bileşiğinin kemoenzimatik yöntemle sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.1.).



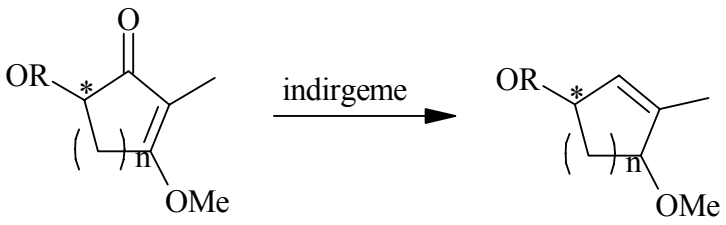
Şekil 2.1. Potasyum kanal açıcı bileşiklerin başlangıç maddesinin enzimle enantiyomerlerine ayrılması

Başka bir çalışmada (2002) ise 3-metoksisiklohekz-2-en-1-on başlangıç maddesinden çıkarak üç basamakta farmakolojik olarak ilgi çekici olan 4-hidroksisiklohekz-2-en-1-on bileşiğinin her iki enantiyomerini de kemoenzimatik olarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. 4-hidroksisiklohekz-2-en-1-on bileşiğinin enantiyomerlerinin sentezi

Demir ve grubunun yaptıkları başka bir çalışmada ise kiral halkalı poliokso-keton türevlerinin kemoenzimatik sentezleri yapılmıştır (Demir 2004). Elde edilen bileşikler prostaglandinler ve fastigilin gibi biyolojik olarak aktif pek çok bileşiğin önemli yapısal birimleridir (Şekil 2.3.).

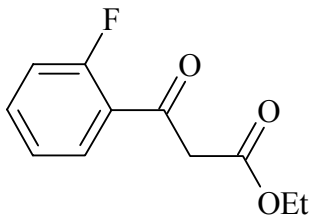
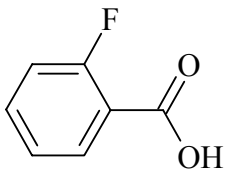
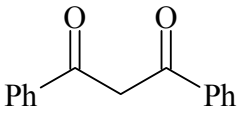
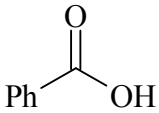
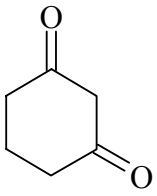
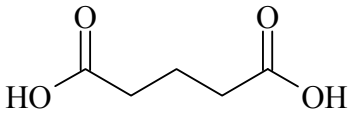
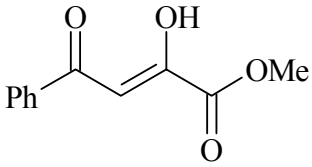
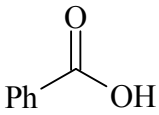
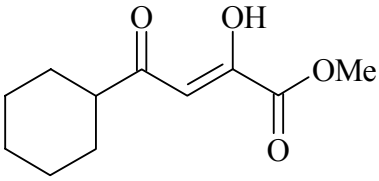
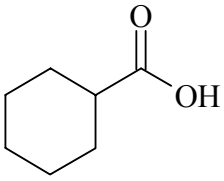
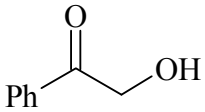
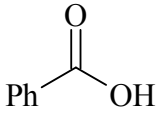
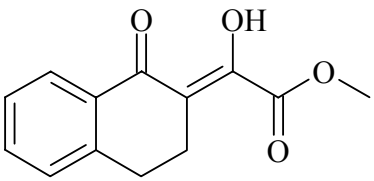


Şekil 2.3. Kiral poliokso ketonların sentezi

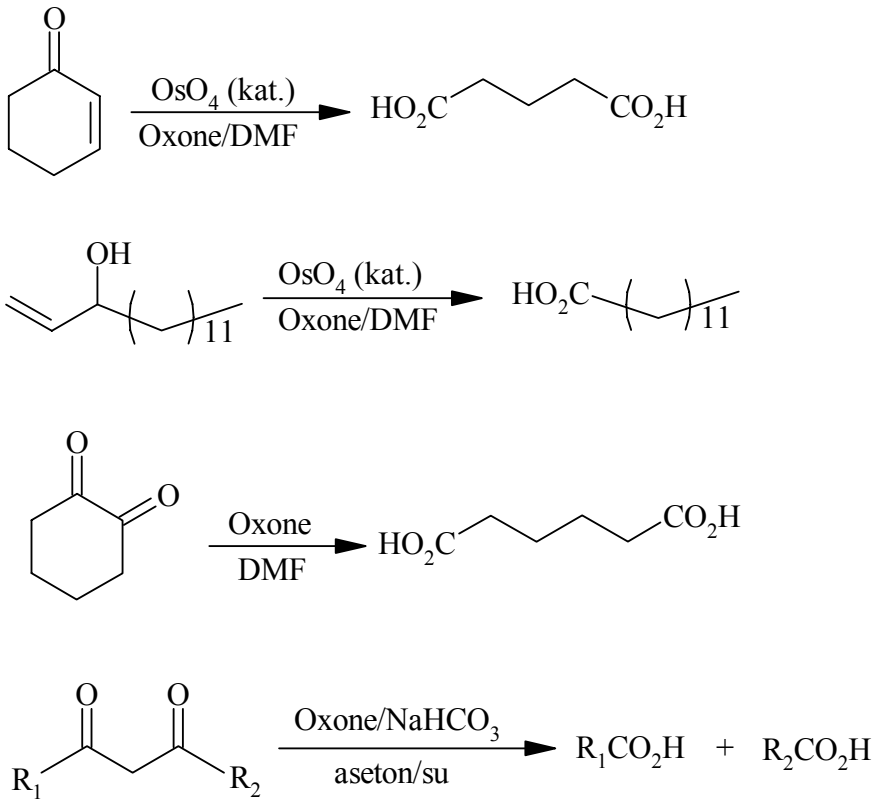
1,3-dikarbonil bileşiklerinin Oxone ile karboksilik asitlere yükseltgenmesine ilişkin çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda en önemli çalışma Ashford ve Grega tarafından yapılmış ve yayınlanmıştır (2001). Ticari öneme sahip 17-β-karboksisteroidlerin sentezini geliştirmek için öncelikle androst-4-en-17-β-karboksilik asit (AD-Asit) bileşiği yapısal olarak benzer olmasından dolayı başlangıç maddesi olarak Progesteron kullanılarak sentezlenmiştir. Bu dönüşüm için iyi bilinen bir yöntem olan haloform tepkimesi kullanılmaktadır. Ancak bazik ortama duyarlı substratlar için problem teşkil etmesinden dolayı çok kullanışlı bir metot olmadığı için tek basamakta 1,3-dikarbonil bileşiklerini karboksilik asitlere dönüştürecek yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Böylece Ashford ve grubu β-dionların Oxone/$NaHCO_3$/aseton/su sistemini kullanarak bir karbon eksilmesiyle sonuçlanan bağ kırılmasıyla yükseltgenme reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir.

Sonuç olarak geliştirilen metodun alifatik ve aromatik 1,3-diketonlar için iyi çalışan bir metot olduğunu iddia etmişlerdir. Ancak halkalı alkil diketonların düşük verimle dikarboksilik asitlere dönüştüğünü ve elde edilen ürünün saflaştırılma problemi olduğunu belirtmişlerdir. Konjuge diketonlar ve karbonil grubuna α-alkil sübstitüenti bağlanmış oksalat türevlerinin ise yükseltgenmediği gözlenmiştir.

Çizelge 2.1. Farklı fonksiyonel grupların Oxone ile karboksilik asitlere yükseltgenmesi

Giriş	**Substrat**	**Ürün/Verim**
1		 %90
2		 %97
3		 %14
4		 %96
5		 % 84
6		 % 93
7		Aside parçalanmaz.

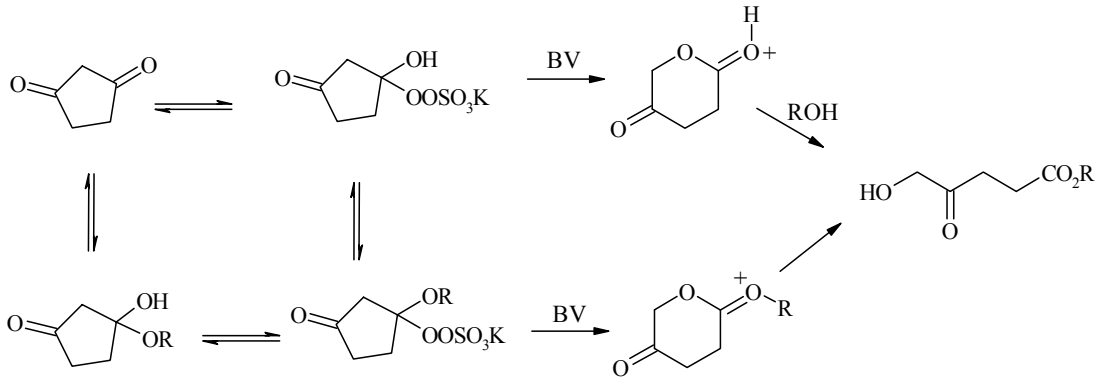
Benzer bir çalışmada ise, α- ve β-dikarboniller ve α-hidroksiketonların Oxone' dan kolaylıkla elde edilen ve çevreye zararı olmayan $KHSO_5$ ile diesterlere bağ kırılması sonucu yükseltgenmesi için ılımlı ve verimli bir metot geliştirmişlerdir (Borhan 2004). Bu metoda göre Ashford ve grubu tarafından yapılan ve çok düşük verimde gerçekleştirilen halkalı 1,3-diketonların yükseltgenmesi reaksiyonu yüksek verimde ürün eldesiyle sonuçlanmıştır. Çözücü olarak MeOH, EtOH ve ^{i}PrOH kulanıldığı için ürün olarak daha kararlı olan ve saflaştırılması daha kolay olan dikarboksilik asitlerin metil, etil ve izopropil esterleri elde edilmiştir. (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. α- ve β-dikarboniller ve α-hidroksiketonların oxone ile yükseltgenmesi

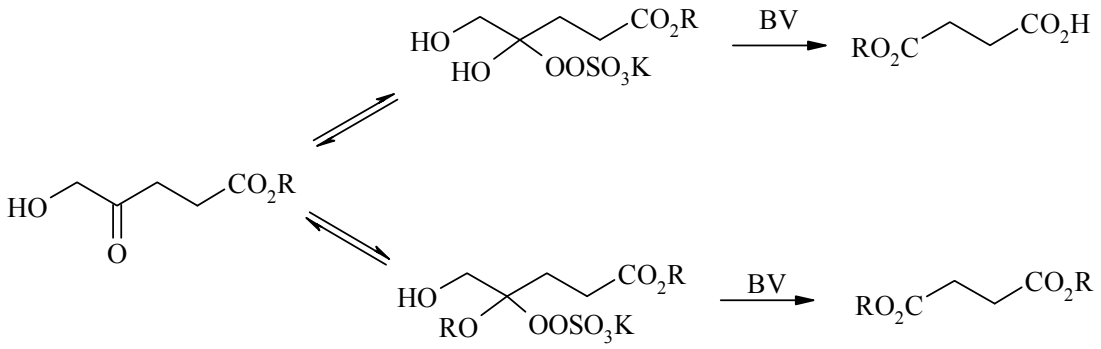
Bu çalışmada ayrıca yükseltgenme reaksiyonu için benzer reaksiyonlardan faydalanarak mekanizma da önermişlerdir. Gerçekleştirilen reaksiyonların ve geliştirilen metodun diğer metal ortamlı proseslere alternatif olabilecek değerde olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bağ kırılmasıyla yükseltgenme reaksiyonlarından

esterlerin eldesi karboksilik asitlerin Fischer esterleşmesinden daha hızlı olduğu ve izole edilen mono ve diesterler muhtemelen farklı mekanizmalarla oluştuğu açıklanmıştır. Ayrıca reaksiyon ortamında monoester oluştuktan sonra Fischer esterleşmesi ile diesterin oluştuğu iddia edilmektedir (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Baeyer Villiger reaksiyonu ile peroksiasetal oluşum basamağı

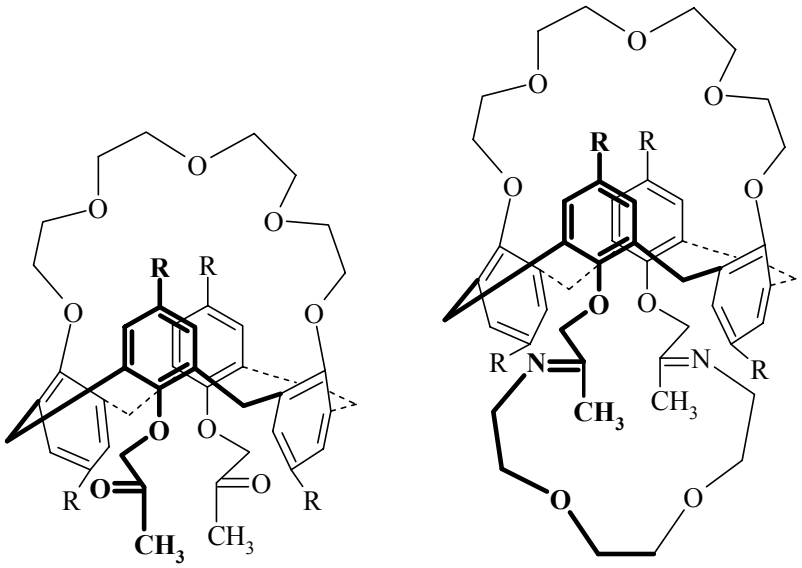
Öne sürülen mekanizmaya göre önce Baeyer-Villiger benzeri reaksiyon ile ara ürün olarak peroksiasetal oluşur ve bağ kırılması ile karboksilik asit monoesterine dönüşür. Ortamdaki alkolün etkisiyle esterleşme tepkimesi sonucu diester türevi elde edilir (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Diester oluşum basamağı

Kaliksarenler, hem *p*-pozisyonundaki tersiyer bütil gruplarının dealkilasyonu sonucu *p*-konumlarına pek çok sübstitüent bağlanarak hem de fenolik oksijenler üzerinden uygun şekillerde fonksiyonlandırılarak pek çok alanda kullanılabilmektedir. Kaliksarenlerin uygulama alanlarından en önemlisi alkali, toprak alkali, geçiş metalleri ve lantanitlerin yanında bazı anyon ya da nötral molekülleri sulu fazdan organik faza taşıma özellikleridir ve bu konuda çok fazla makale bulunmaktadır.

Yılmaz ve ark. (2002), kaliksarenin crown eter ve keton türevi ile çift boşluklu Schiff bazı türevini sentezlemişlerdir (Şekil 2.7.). Bu bileşiklerin hem alkali ve geçiş metali katyonları hem de $Cr_2O_7^{2-}$ ($Na_2Cr_2O_7$ ve $K_2Cr_2O_7$) anyonu için ekstraksiyon çalışmaları yapmışlardır. pH 1.5-2.5 arasında bu bileşiklerin kromat anyonunu sulu fazdan organik faza yüksek oranda taşıdığını gözlemişlerdir (Çizelge 2.2. ve Çizelge 2.3.).



Şekil 2.7. Kaliksarenin crown eter ve Schiff bazı türevleri

Çizelge 2.2. 7 ve **8** nolu ligandların metal pikratları ile ekstraksiyonları[a]

	Ekstrakte Edilen Pikrat Tuzu (%)									
Ligand	**Li^+**	**Na^+**	**K^+**	**Cs^+**	**Cu^{2+}**	**Co^{2+}**	**Ni^{2+}**	**Cd^{2+}**	**Pb^{2+}**	**Hg^{2+}**
1	18.7	15.0	29.2	23.4	35.3	13.6	22.8	24.8	60.8	64.4
2	99.1	95.7	98.8	97.8	97.1	94.9	96.8	95.2	95.2	99.1

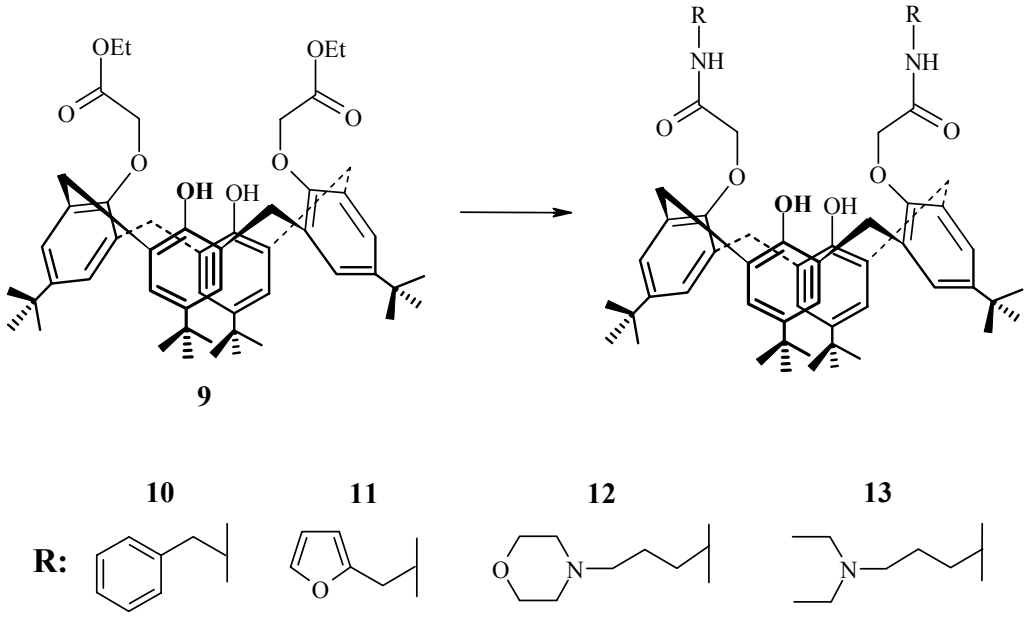
[a]Sulu faz, [metal nitrat] = $1x10^{-2}$ M; [pikrik asit] = $2.5x10^{-5}$ M; organik faz, CH_2Cl_2; [ligand] = $1x10^{-3}$ M; 25°C, 1 saat.

Çizelge 2.3. 7 ve **8** nolu ligandların kromat tuzlarıyla ekstraksiyonları

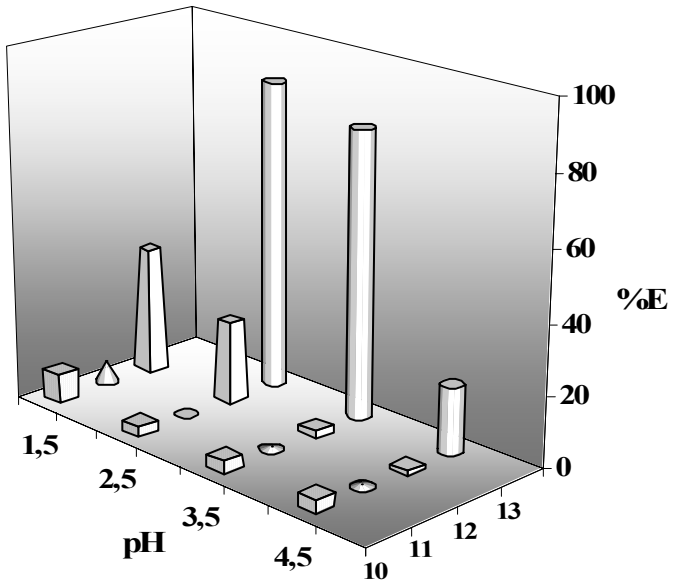
	$Na_2Cr_2O_7$				***$K_2Cr_2O_7$***			
	pH							
Bileşik	**1.5**	**2.5**	**5.0**	**7.0**	**1.5**	**2.5**	**5.0**	**7.0**
1 D[b]	0.04	-	-	-	0.07	0.03	-	-
E (%)[c]	4.2	<1.0	<1.0	<1.0	7.5	3.1	<1.0	<1.0
2 D[b]	0.35	0.35	0.07	-	0.50	0.27	0.20	-
E (%)[c]	26.6	26.5	7.6	<1.0	34.0	21.6	16.6	<1.0

[a]Sulu faz, [metal dikromat] = $1x10^{-4}$ M; organik faz, CH_2Cl_2; [ligand] = $1x10^{-3}$ M; 25°C, 1 saat .
[b]Dağılma katsayısı D [CH_2Cl_2'deki katyon]/[sulu çözeltideki katyon]
[c]Ekstraksiyon yüzdesi E, [İlk sulu çözeltideki katyon]-[Son sulu çözeltideki katyon]/[İlk çözeltideki katyon]x100 olarak verilmiştir.

Sırıt ve ark. (2005) yaptıkları bir çalışmada *p-t*-butilkaliks[4]aren diester türevini çeşitli aminlerle etkileştirerek *p-t*-butilkaliks[4]aren diamit türevlerini sentezlemişler (Şekil 2.8.) ve bu bileşiklerin Cr(VI) ile ekstraksiyon çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.9.).

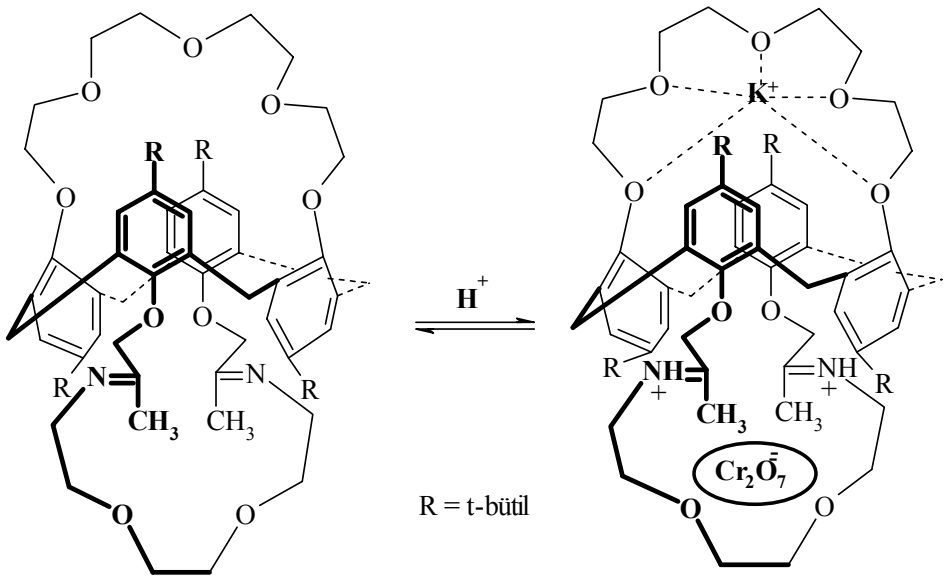


Şekil 2.8. Cr(VI) ekstraksiyonu için kullanılan kaliks[4]aren diamit türevleri



Şekil 2.9. 10-13 ligandlarının dikromat ekstraksiyon yüzdeleri

Memon ve ark. (2001) bifonksiyonel kaliksaren türevini sentezleyerek toksik ve kanserojen bir oksianyon olan $Cr_2O_7^{2-}$ anyonunu sulu fazdan ekstrakte etmişlerdir (Şekil 2.10.).

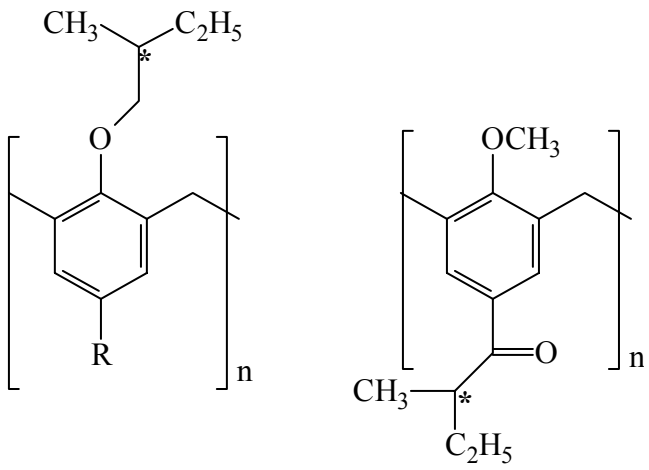


Şekil 2.10. Kaliksaren bazlı bifonksiyonel reseptör

Siklodekstrinler, kiral gruplar taşıyan doğal bileşikler olup stereoizomerlerin tanınma ve ayrılmasında kullanılabilen makromoleküllerdir. Çünkü kiral moleküllerin reaksiyonlarını katalize etmesinin yanısıra asimetrik host moleküllerle kompleks yapabilirler. Ayrıca suda çözünmeleri sebebiyle ilaç endüstrisinde de çok kullanılan makromoleküllerden biridir. Yapısal olarak siklodekstrinlerle benzerlik gösteren ve farklı fonksiyonel gruplar taşıyan kaliksarenler de uygun polimerik gruplarla immobilize edilerek aynı amaçlar için tercih edilebilir. Günümüzde bu tür yapılarla ilgili çok az çalışma olmasına rağmen enantiyomerlerin ayrılması için uygulanan tekniklerde kiral kaliksaren türevlerinin kullanılabilmesi, bu bileşik grubu üzerinde çalışan pek çok kimyacının ilgisini çekmiştir. Kiral tanınma ve enantioseçicilik özelliklerinin yanında asimetrik sentezde kiral yardımcı ve kiral

katalizör olarak da kullanılmaya başlanması kaliksarenlere olan ilginin artmasına neden olmuştur.

Kiral kaliksarenler iki kategoride sınıflandırılırlar. Birincisi; kendiliğinden kiral yapı taşıyan kaliksarenlerdir. Bu grup kiral kaliksarenler, akiral fenol alt birimlerinden oluşur ve bu bileşiklerin sahip oluğu 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 sübstituentlerin bağlanmasıyla elde edilirler. Bu türden kiral kaliksarenleri ilk olarak Shinkai ve ark. (1987, 1992) sentezlemişlerdir (Şekil 2.11.).



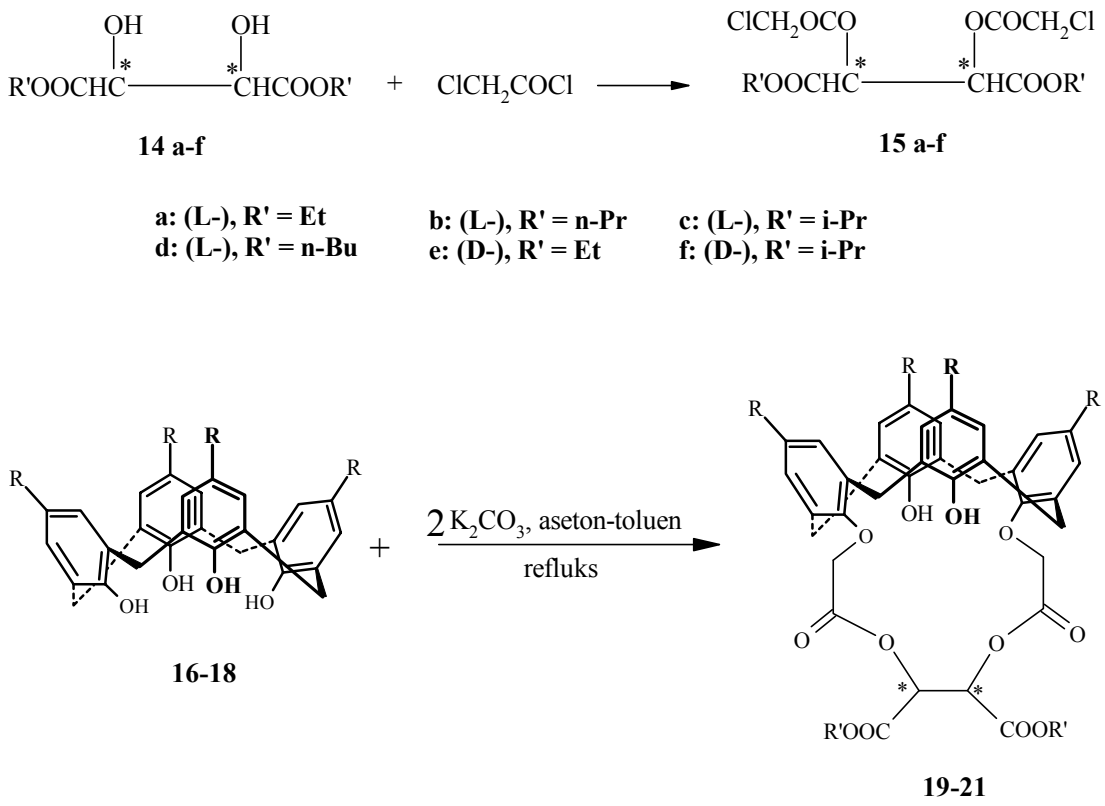
Şekil 2.11. Shinkai tarafından sentezlenen ilk kiral kaliksarenler

Shinkai' nin öngördüğü bu yoldan sonra kiral kaliksaren türevleri; organik, biyolojik ve medikal alanlarda çalışan pek çok kimyacının ilgisini çekmiştir. Çünkü kiral sübstituent 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 taktirde enantiyomerik

olarak saf reaktiflerin kullanılmasıyla doğrudan enantiyomerik saflıkta ürünler elde edilir.

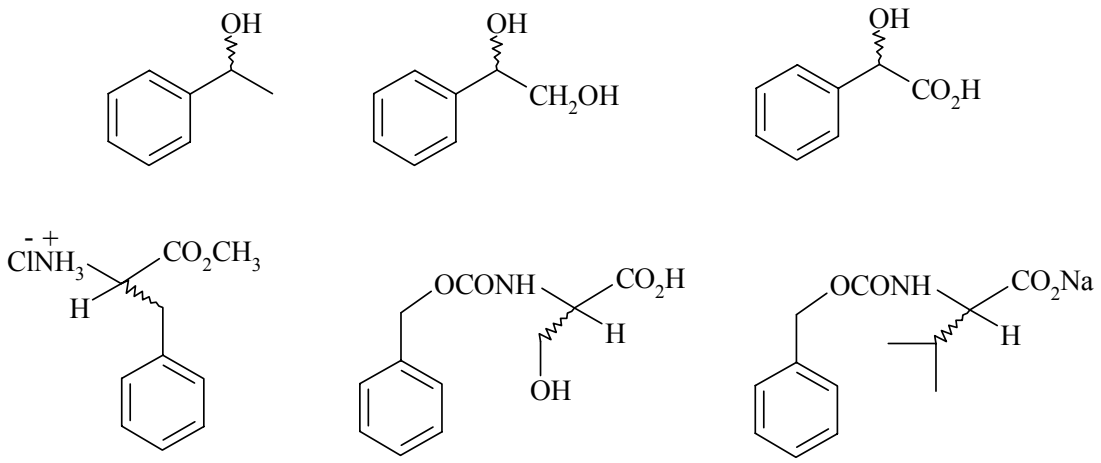
Neri ve ark. (1996) *p-t*-bütilkaliks[4]aren'in fenolik oksijeni üzerine glisidil grupları bağladıktan sonra sulu NH_3 ve *N,N*-dimetilamin ile epoksit halkasını açarak kaliksarenin β-aminoalkol türevlerini sentezlemiştir.

Yuan ve ark. (1999) tartarik ester klorasetatlarını kaliks[4]aren iskeletine bağlayarak tartarik ester birimleri taşıyan kiral kaliks[4]aren türevlerini çok yüksek olmayan verimlerde sentezlemişlerdir. Elde ettikleri tüm kaliksaren türevlerinin koni konformasyonuna sahip olduğunu ^{1}H NMR spektroskopisinde fenol halkaları arasındaki metilen protonlarının dublet-dublet vermesi ile ispat etmişlerdir (Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. Kaliks[4]arenin tartarik ester türevlerinin sentezi

Yanagihara ve ark. (1994) L-prolin birimleri içeren ve suda çözünebilen kaliks[4]resorcaren türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşikleri ^{1}H NMR spektroskopisinde kullanmışlar ve suda çözünen aromatik guest moleküller için lantanit içermeyen kiral kaydırma reaktifleri olabileceğini ispatlamışlardır (Şekil 2.13.). Ayrıca ^{1}H NMR titrasyonu yaparak oluşan komplekslerin kararlılık sabitlerini Benesi-Hildebrand analizi ile belirlemişlerdir. Sonuç olarak hiçbir guest molekül için kaliksaren türevinin enantiyoseçimlilik göstermediğini ancak yapılarında bulunan aromatik protonların kompleksleşme yaptığını ve enantiyomerlerin NMR piklerinde kayma oluşarak birbirinden ayrıldığını göstermişlerdir.

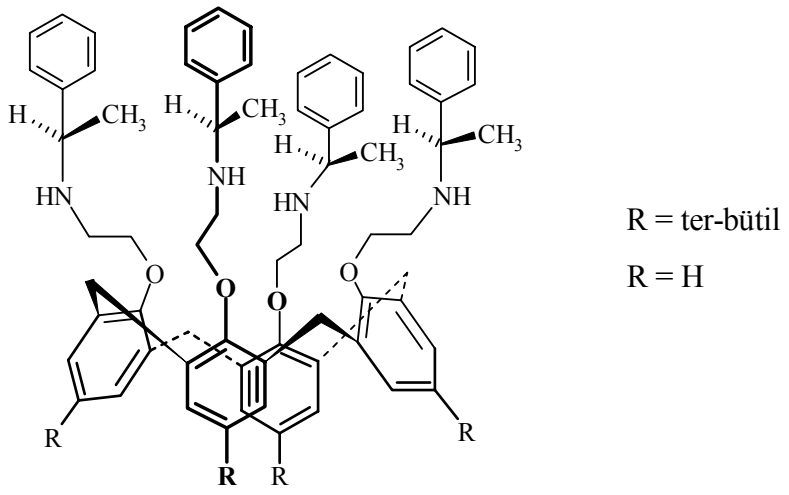


Şekil 2.13. Kiral tanınmada kullanılan aromatik guest moleküller

Liu ve ark. (2005) yaptıkları bir çalışmada iki tane dansil grubu içeren kaliks[4]arenleri sentezlemişler ve amino asit anyonları için enantiyoseçici tanınma özelliklerini ^{1}H NMR ve floresans spektroskopisi ile incelemişlerdir. Benzer bir çalışmada ise Garrier ve ark. (2005) enantiyomerik saf kaliks[6]aza-kriptant türevlerini sentezlemişler ve ^{1}H NMR spektroskopisi ile bazı nötral organik moleküllerin tanınması özelliklerini araştırmışlardır. Yine Machida ve ak. (2003) (+)-(R)-18-crown-6-tetrakarboksilik asit bileşiğinin amino asitlerle, aminlerle ve aminoalkollerle yaptığı enantiyomerik tanınmaları ^{1}H NMR ile belirlemişlerdir.

Son 10 yıllık süreçte özellikle asimetrik sentezde sıklıkla kullanılan ve pek çok ilacın başlangıç maddelerinden kiral amin, aminoalkol ve amino asitlerin sulu fazdan organik faza ekstrakte edilmesi çalışmaları önem kazanmıştır. Mutihac ve grubu (2003) tarafından yapılan bir çalışmada *p*-*t*-bütilkaliks[n]arenlerin (n = 6, 8) bazı amino asit metilesterlerini sıvı membranda kloroform içerisine taşıma özelliklerini incelemişler. Sonuç olarak ekstrakte edilebilme ve transport üzerinde kaliksarenlerin yapısı, katyon-reseptör kompleksleri için iyon çifti olarak kullanılan anyonun yapısı ve amino asitin yapısının etkisi olduğunu bulmuşlardır.

Benzer bir çalışmada Yılmaz ve grubu tarafından yapılmıştır. Tabakçı (2005) kaliks[4]aren ve *p*-*t*-bütilkaliks[4]arenin lower rimleri üzerine (S)-(-)-fenetilamin bağlayarak kaliksarenin kiral türevleri sentezlenmiş ve bazı α-amino asitlerin ve kiral aminlerin sıvı-sıvı ekstraksiyon özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 2.14.).

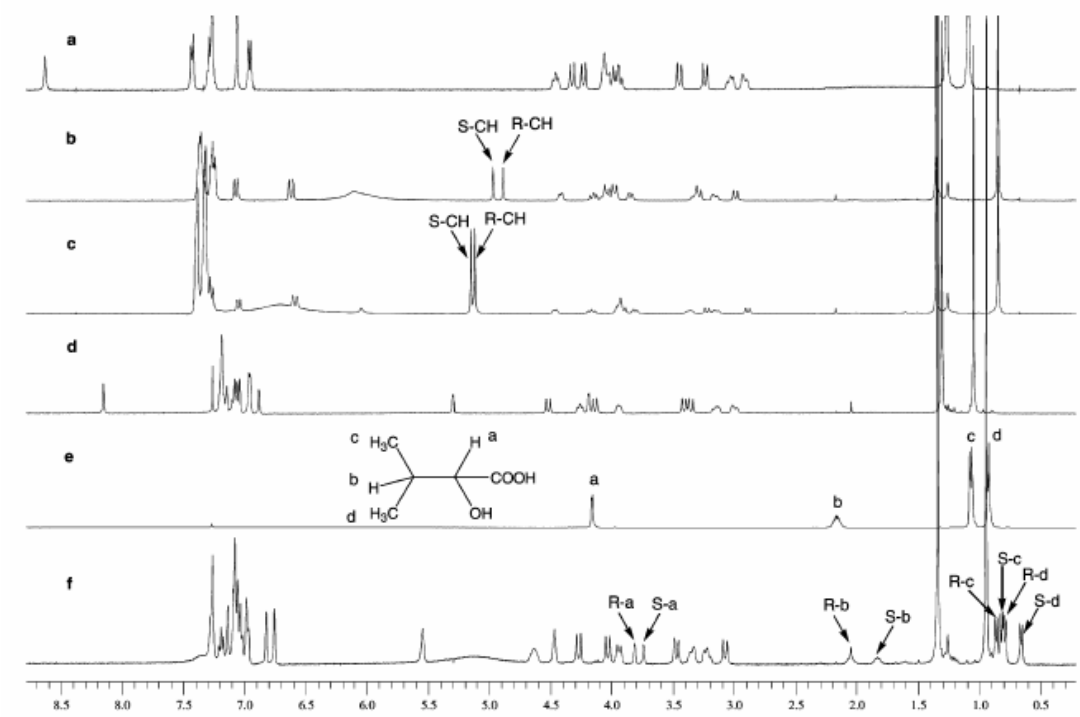


Şekil 2.14. (S)-(-)-fenetilamin bağlı kiral kaliks[4]aren türevleri

Arena ve ark. 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada suda çözünen kaliks[4]aren türevlerini sentezlemişler ve bu kaliksarenlerin hidrofobik boşluğu sayesinde aromatik ve alifatik gruplar içeren L-α-amino asitlerle seçimli olarak

kompleks yapma özelliklerini incelemişlerdir. Oluşan komplekslerin kararlılık sabitlerini ^{1}H NMR titrasyon deneyleri ile belirlemişlerdir.

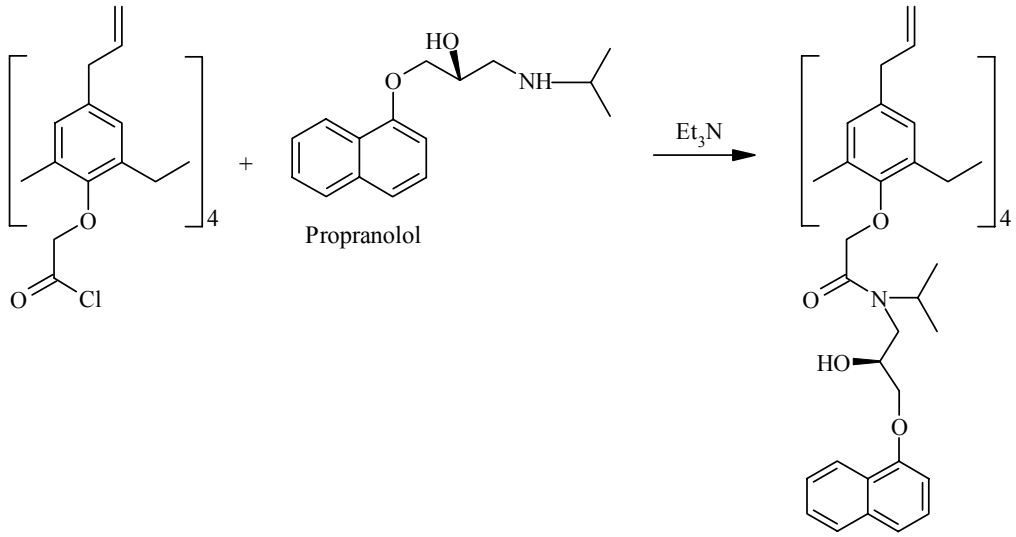
Zheng ve ark. (2004) benzer bir çalışmada kaliksaren iskeletinin lower rimine optikçe aktif α,β-amino alkol grupları bağlayarak rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin kiral tanınmalarını ^{1}H NMR spektroskopisi kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak α-hidroksi karboksilik asidin enantiyomerleri arasında yüksek seçici kayma gözlemişlerdir (Şekil 2.15.).



Şekil 2.15. α,β-amino alkol grupları bağlı kaliks[4]aren türevleri ile 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin ^{1}H NMR spektrumu

Başka bir çalışmada ise Lynam ve ark. (2002), kiral aminler için moleküler sensör olabileceğini düşünerek *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevini sentezlemişlerdir (Şekil 2.16.). Bu molekülün metanol içerisindeki floresans emisyonunun azalmasından faydalanarak fenilalanilolün enantiyomerleri arasında tanınmada kullanılabileceğini tespit etmişlerdir. Enantiyomerik tanınmanın aril

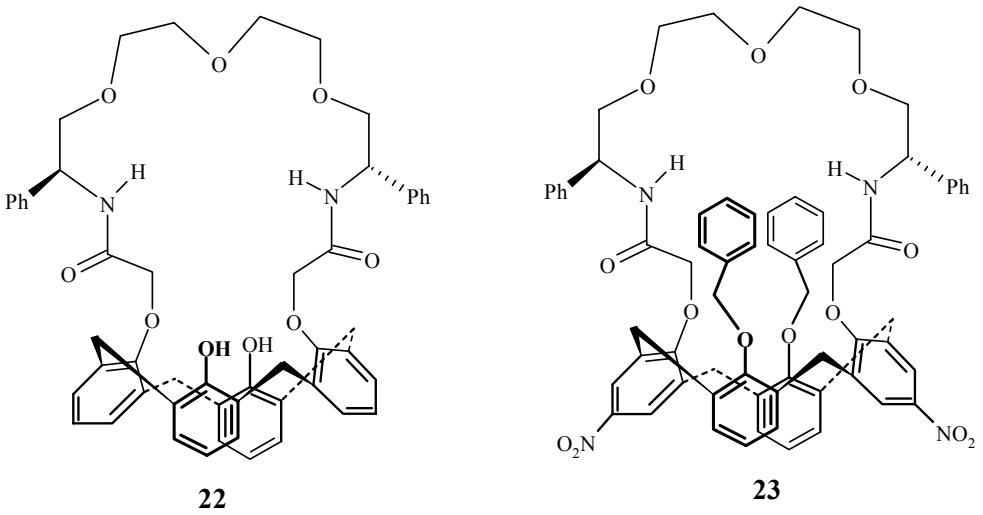
grupları ve guest molekül olarak kullanılan aminoalkolün hidrojen bağı yapabilecek yerler arasında etkileşimden kaynaklandığını açıklamışlardır.



Şekil 2.16. *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi

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

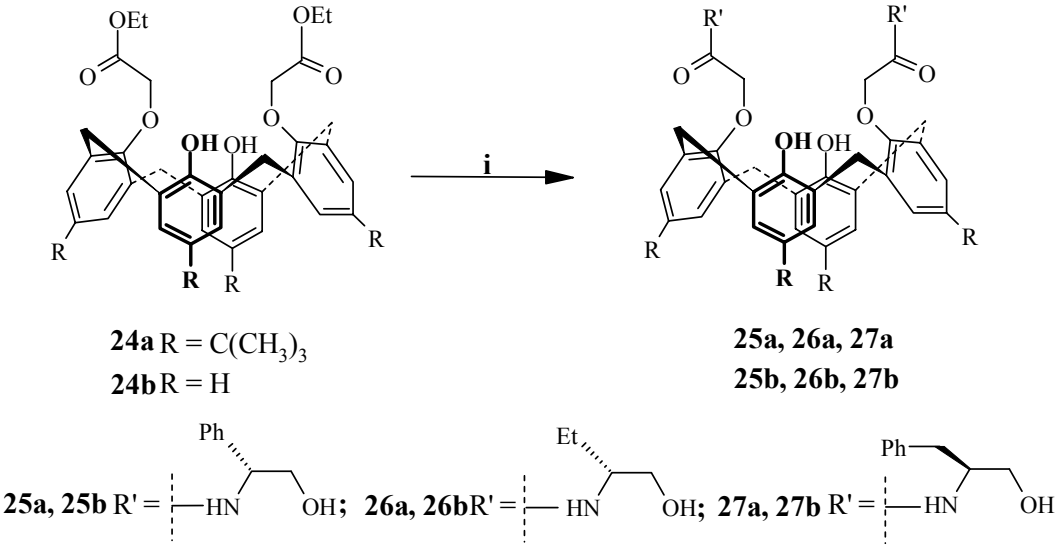
Sırıt ve ark. (2004) kaliks[4]aren dibenzil dinitro diester türevini kiral diamin bileşiği ile etkileştirerek yeni bir kiral kromojenik kaliks[4](azoksa) crown-7 (**23**) türevini sentezlemişlerdir. 2005 yılında yaptıkları başka bir çalışmada da kaliks[4] aren diester türevini kiral diamin bileşiği ile etkileştirerek yeni bir kiral kaliks[4](azoksa) crown-7 (**22**) bileşiğini elde etmişler ve elde ettikleri bu bileşiğin metal iyonlarını tanıma özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 2.17.).



22 **23**

Şekil 2.17. Kaliks[4](azoksa)crown-7 türevleri

Sırıt ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada (2006) ise, *p-t*-bütilkaliks[4]aren diesteri (**24a**) ve kaliks[4]aren diesterinin (**24b)** çeşitli homo kiral amino alkollerle tepkimesinden kaliks[4]arenin kiral diamit türevleri elde edilmiş ve bazı α-amino asit metilesterlerine karşı ekstraksiyon özellikleri incelenmiştir (Şekil 2.18.).



24a R = $C(CH_3)_3$
24b R = H

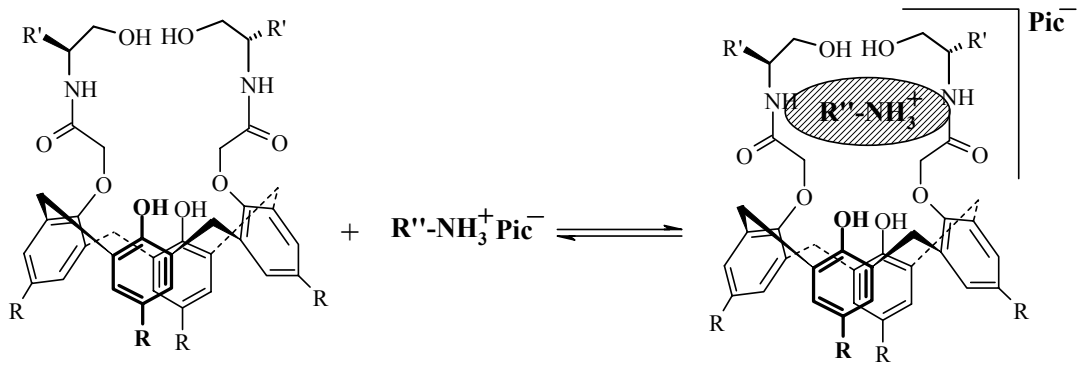
25a, 26a, 27a
25b, 26b, 27b

25a, 25b R' = **26a, 26b** R' = **27a, 27b** R' =

Şekil 2.18. Kaliks[4]arenin kiral diamit türevleri

Sonuç olarak *p*-*t*-bütilkaliks[4]aren diamit türevlerinin α-amino asit metilesterlerini kaliks[4]aren diamit türevlerine göre daha fazla sulu fazdan organik faza taşıdığı gözlenmiştir. Bunun nedenini de tersiyer bütil gruplarının kilit etkisi yaparak yapıyı daha rijit hale getirdiği ve böylece taşınmanın daha kolay gerçekleştiği şeklinde açıklamışlardır.

Ayrıca α-amino asit metilesterlerinin D- ve L- formları arasında çok iyi bir seçimlilik gözlenememiştir. Şekil 2.19.' da kaliks[4]aren diamit türevleri ile α-amino asit metilesterlerinin oluşturduğu amonyum katyonunun yaptığı host-guest tipi kompleks için önerilen yapı modeli görülmektedir.



Şekil 2.19. Aminoasidin amonyum katyonuyla kaliksaren diamit türevlerinin yaptığı kompleks

Benzer bir çalışmada Mutihac ve ark. (2003) *p*-*t*-bütilkaliks[n]arenlerin (n = 6, 8) bazı amino asit metil esterlerinin ekstraksiyon yeteneği ile kloroform sıvı membran içerisinden taşınması özelliklerini incelemişlerdir. Sonuç olarak amino asit metil esterlerinin tropaeolin 00 varlığında organik faza yüksek oranda taşındığı gözlenmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler; Merck, Fluka, Aldrich, Sigma firmalarından satın alınmıştır. Ayrıca gerekli olan bazı başlangıç maddeleri laboratuvar şartlarında sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve ara maddelerin sentezi inert atmosfer gerektirdiğinden tüm cam malzemeler 110°C' de 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, asetonitril and DMF ise CaH_2 üzerinden destile edilip kurutulduktan sonra N_2 atmosferi altında 4Å molecular sieve (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz $CaCl_2$ üzerinden destillenip 4 Å moleküler sieve içerisinde saklanmıştır. THF çözücü saflaştırma düzeneği kurularak sodyum/benzofenon üzerinde N_2 atmosferinde geri soğutucu altında refluks yapılıp taze olarak kullanılmıştır.

Katı maddeler 1-2 gün 110°C' de etüvde bekletildikten sonra desikant olarak mavi renkli silika boncuklarının kullanıldığı vakum desikatöründe muhafaza edilmiştir. Ekstraksiyon çalışmalarında kullanılan anyonlar sodyum tuzları şeklinde kullanılmıştır. Merrifield reçinesi (0.8 mmol equivalent of Cl/g of reçine) Flukadan satın alınmıştır.

Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenerek ürünlerin pek çoğu kolon ve flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. İTK da TLC aluminium sheet Merck 60 F_{254} 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 $MgSO_4$ kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Aletler

Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 marka cihaz ile yapılmış ve literatürle karşılaştırılmıştır. IR spektrumları KBr paletleri halinde Perkin Elmer 1605 FTIR spektrometresinden alınmıştır. UV spektrumları Shimadzu 160A UV-Vis recording spektrometresinden alınmıştır. ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları çözücü olarak $CDCl_3$-CCl_4 ve DMSO-d_6 kullanılarak Bruker 400 MHz ve Varian 500 MHz spektrometre ile alınmış ve standart olarak TMS kullanılmıştır. NMR spektrumunda kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtilmiştir. Sodyum tayinleri JENWAY PFP7 alev fotometresi kullanılarak yapılmıştır. Elemental analiz verileri Leco CHNS-932 cihazından elde edilmiştir.

İnert atmosfer sağlamak için kullanılan N_2 ve Argon tüpleri OTOJEN firmasından sağlanmıştır. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları kloroformda çözülerek Sucromat marka polarimetre ile ölçülmüştür. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazından elde edilen saf su ile hazırlanmıştır. pH ölçümleri ise Crison MicropH 2002 digital pH metre ile yapılmıştır.

4. DENEYSEL BÖLÜM

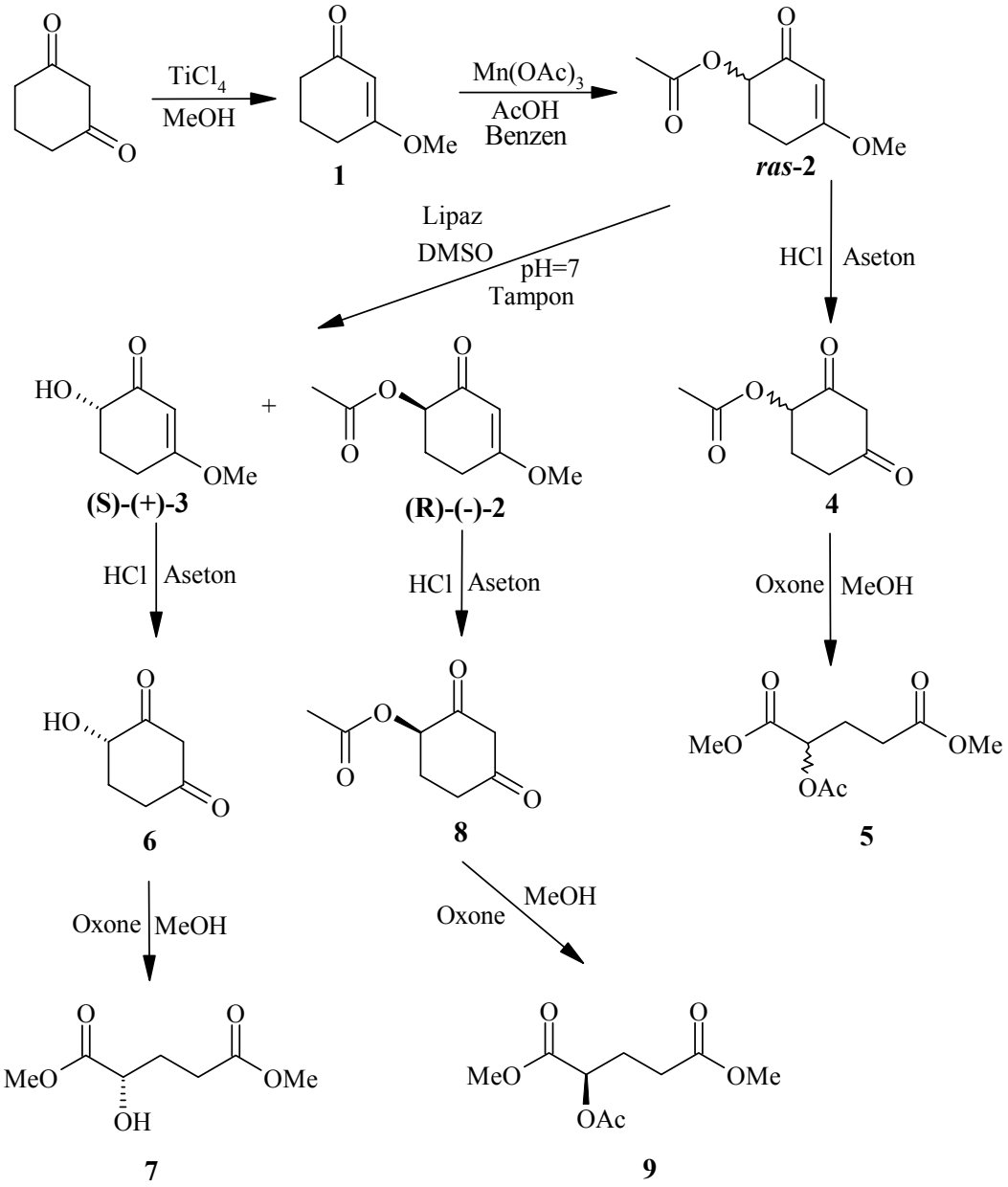
4.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda kimyasal ve biyoteknolojik yöntemler kullanılarak çok fonksiyonlu kiral karboksilli asit türevleri sentezlenmiştir. Çalışmanın bu kısmının temel amacı, 1,3-siklohekzandiondan çıkılarak pek çok biyolojik aktif bileşiğin önemli ara ürünlerinden olan kiral polifonksiyonel karboksilik asitlerin basit ve seçimli sentezini gerçekleştirmektir. Genel sentez şeması Şekil 4.1. de verilmiştir.

Kiral çok fonksiyonlu karboksilik asitlerin enantiyoseçimli sentezleri ile ilgili uygun ve verimli bir metot yoktur. Bu nedenle çalışmanın ilk aşamasında enantiyomerik olarak saf ürünler elde etmek için 1,3-siklohekzandion bileşiğinin karbonil gruplarından biri korunmuştur. Sonra α-konumuna mangan (III) asetat kullanılarak asetat grubu bağlanmış ve rasemik halde bulunan α-asetoksi enon bileşiği elde edilmiştir. Böylece kiral olmayan başlangıç maddesinden çıkılarak kiral bileşikler elde edilmiştir.

Kiral merkezin enzimatik kinetik rezolüsyonu ile rasemik karışım enantiyomerlerine ayrılmıştır. Buraya kadar yapılan çalışma bilinen ve daha önce gerçekleştirilen reaksiyonlar dizisinden oluşmaktadır.

Son aşamada ise önce rasemik haldeki α-asetoksi enon yeni bir metot kullanılarak bağ kopması ile yükseltgenmiştir. Buradan elde edilen sonuçlar referans olarak kullanılmış ve enantiyomerik olarak saf halde bulunan α-asetoksi enon ve α-hidroksi enon aynı yöntemle yükseltgenerek kiral karboksilik asit metil ester türevleri elde edilmiştir.

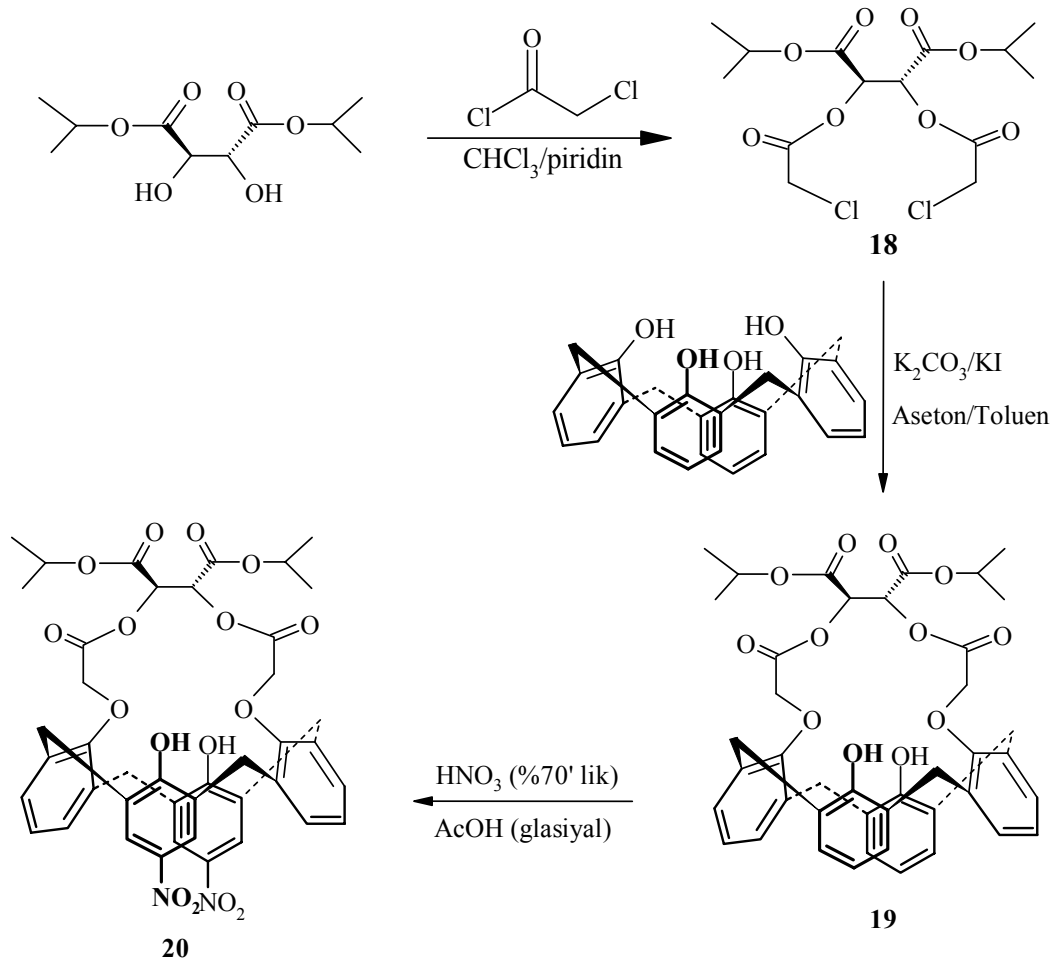


Şekil 4.1. Kiral polifonksiyonel karboksilik asitlerin sentez şeması

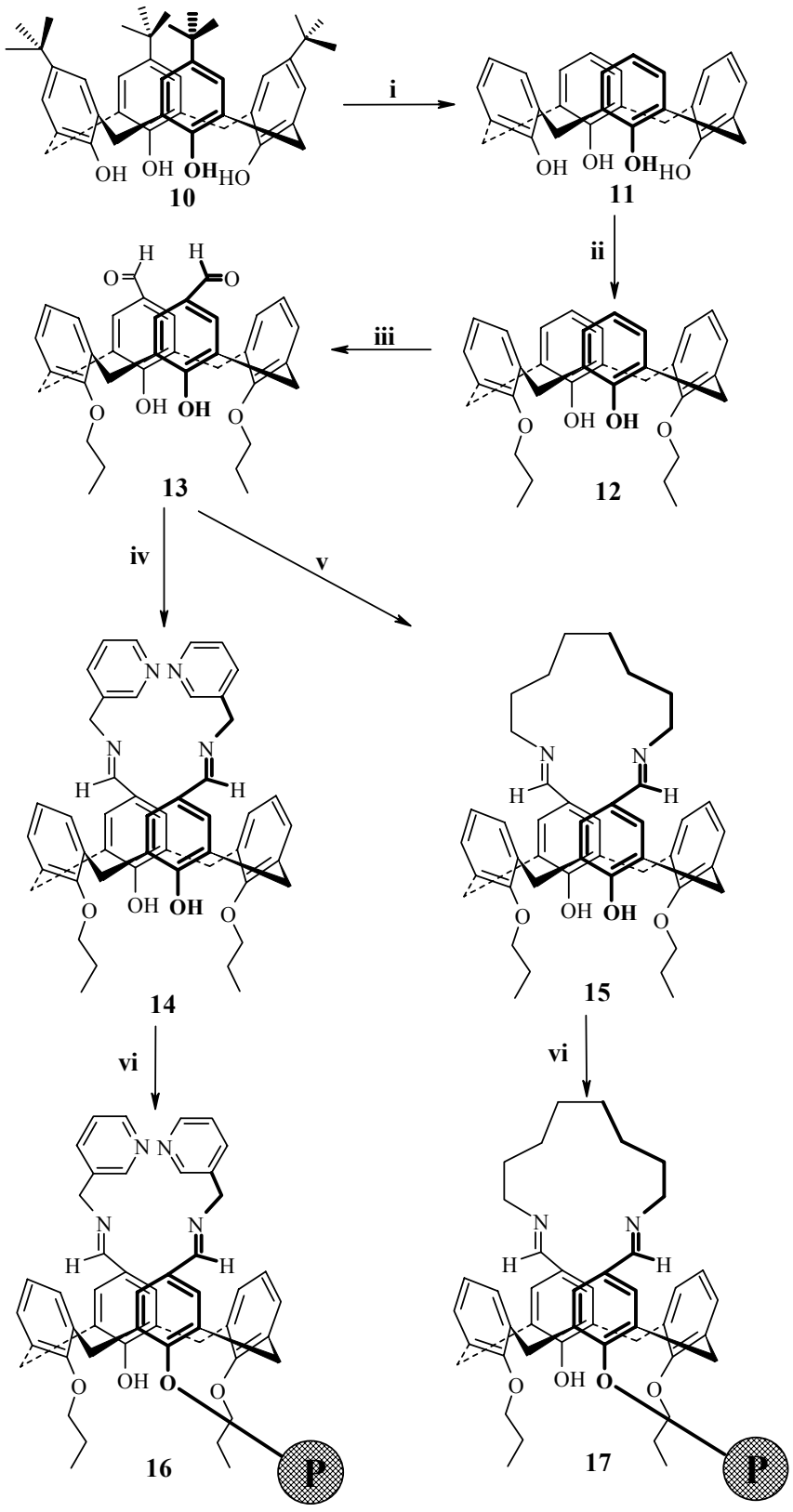
Çalışmanın ikinci kısmında ise kaliks[4]arenin kiral olan ve olmayan çeşitli türevleri sentezlenmiştir. Genel sentez şemaları Şekil 4.2. ve Şekil 4.3.' de verilmiştir. Kiral olmayan kaliks[4]aren Schiff bazı türevleri ve bunların polimerleri

alkali, toprak alkali ve geçiş metali katyonları ile dikromat anyonunu sulu fazdan organik faza taşıma özellikleri incelenmiştir.

Kaliks[4]arenin kiral tartarik ester türevlerinin ise hem bazı amino asitlerin metilester hidroklorürleriyle sıvı-sıvı ekstraksiyon özellikleri hem de ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak seçilen guest moleküllerle enantiyomerik tanınma özellikleri araştırılmıştır.



Şekil 4.2. Kiral kaliks[4]aren tartarik ester türevlerinin sentez şeması



Şekil 4.3. Kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerinin sentez şeması

4.2. Polifonksiyonel Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi

Bu çalışmada sentezlenen bazı bileşikler literatürlerdeki metotlara göre bazıları da yeni sentetik metotlar geliştirilerek elde edilmiştir. Bu sentez metotları ve sentezlenen bileşikler aşağıda verilmiştir.

4.2.1. 3-Metoksi-siklohekz-2-en-1-on (1)

1,3-siklohekzandionun (1.02 g, 9.09 mmol) kuru metanol (30 mL) içerisindeki çözeltisine 0.3 mL 1.0 M $TiCl_4$ çözeltisi argon atmosferi altında damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı iki saat daha oda sıcaklığında karıştırılır ve İTK ile izlenir (EtOAc/Hekzan 3:1). Karışımın çözücüsü tamamen uzaklaştırılıp kolon kromatografisiyle (EtOAc/Hekzan 2:1) istenen ürün açık sarı sıvı olarak %89 verimle (1.01 g) elde edilir. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.98 (p, *J*=10.6 ve 6.3 Hz, 2H, CH_2), 2.32 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H, CH_2), 2.41 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 5.35 (s, 1H, C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 198.6, 178.0, 102.2, 55.3, 36.6, 28.7, 21.4.

4.2.2. 6-Asetoksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (2)

$Mn(OAc)_3$ (5.10 g, 19.04 mmol) 150 mL kuru benzene-AcOH (10:1) karışımı içerisine alınarak Dean–Stark aparatı varlığında refluks sıcaklığı altında karıştırılarak ortamdaki su tamamen uzaklaştırılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup **1** nolu bileşik (0.60 g, 4.76 mmol) ilave edildikten sonra $Mn(OAc)_3$ ‘ın koyu kahverengi kaybolunca kadar ısıtmaya devam edilir ve reaksiyon İTK ile (EtOAc/Hekzan 1:1) izlenir. Başlangıç maddesinin hepsi tükenince reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilip süzülür ve çözücüsü tamamen uzaklaştırılır. Kalan

kısım EtOAc ilavesiyle çözülerek doygun $NaHCO_3$ ile yıkanır. Böylece ortamda kalan asetik asit uzaklaştırılır. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulup çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün kolon kromatografisi kullanılarak EtOAc/Hekzan (1:1) saflaştırılır ve rasemik α-asetoksi poliokso enon sarı sıvı olarak elde edilir. Verim 0.73 g, %83, ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 2.01 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.09 (ddd, *J*= 24.0, 12.5 ve 5.7 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.26 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.53 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.76 (m, 1H, C*H*$_2$), 3.65 (s, 3H, OC*H*$_3$), 5.24 (dd, *J*= 12.5 ve 5.2 Hz, 1H, α-C*H*), 5.32 (s, 1H, C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 193.5, 171.8, 170.5, 101.4, 96.6, 72.6, 56.7, 26.7, 20.8.

4.2.3. (S)-(+)-6-Hidroksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (3)

Lipaz enzimi (Amano PS) (200-300 mg) potasyum fosfat tamponunda (20 mM, pH=7, 60mL) çözülür ve üzerine 2 mL organik çözücüde (DMSO) çözülen saf substrat **2** (200 mg, 1.09 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırılmaya başlanrı ve İTK ile sürekli izlenir. %50 dönüşüm gerçekleştiği zaman reaksiyon ortamına aşırı $CHCl_3$ ilave edilir ve sulu faz ayrılır. Organik fazlar birleştirilip $MgSO_4$ üzerinden kurutulup çözücüsü tamamen uzaklaştırılır. Reaksiyona girmeyen asetat (-)-**2** ve ürün (+)-**3** flaş kolon kromatografisi (EtOAc/ Hekzan 3:1) ile birbirinden ayrılır. Ürün beyaz katı olarak %49 verimle (78 mg) elde edildi. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.86 (ddd, *J*= 25.4, 12.7 ve 5.3 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.35 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.52 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.65 (m, 1H, C*H*$_2$), 3.76 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.04 (dd, *J*= 13.0 ve 5.5 Hz, 1H, α-C*H*), 5.42 (s, 1H, C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 194.6, 172.5, 102.7, 98.9, 71.2, 55.5, 26.7.

4.2.4. *ras*-4-Asetoksi-1,3-siklohekzandion (4)

2 nolu bileşik (0.40 g, 2.17 mmol) asetonda (20 mL) çözülüp 0.2 mL 2N HCl ilave edilerek hidroliz edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra çözücüsü evaporasyonla uzaklaştırılır ve kalan katı EtOAc ilave edilerek çözülür. Organik çözücü önce su ile sonra doygun tuz çözeltisi ile ekstrakte edilir ve $MgSO_4$ üzerinden kurutularak çözücüsü kuruluğa kadar uzaklaştırılarak *ras*-4-asetoksisiklohekzan-1,3-dion renksiz kristaller halinde elde edilir. Verim 0.26 g, %71, E.N.: 160 ˚C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.94 (ddd, *J*= 13.0, 13.1 ve 6.2 Hz, 1H, CH_2), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.38 (m, 1H, CH_2), 2.53 (m, 1H, CH_2), 2.58 (m, 1H, CH_2), 2.68 (m, 1H, CH_2), 2.75 (m, 1H, CH_2), 4.42 (dd, *J*= 12.3 ve 5.8 Hz, 1H, α-C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 194.2, 171.5, 170.8, 102.1, 95.9, 73.2, 56.3, 20.7.

4.2.5. r*as*-4-Asetoksi-1,3-siklohekzandion'un Oksidasyonu (5)

4 bileşiği (100 mg, 0.59 mmol) kuru metanolde (6 mL) çözülür. Kuru $KHSO_5$ (358 mg, 2.36 mmol) bu çözeltiye tek parça halinde ilave edilir ve oda sıcaklığında 18 saat karıştırılır. Reaksiyon İTK ile izlenerek (EtOAc/ Hekzan 1:1) başlangıç maddesi tamamen tükendikten sonra reaksiyon karışımı Et_2O ile seyreltilir ve Celite üzerinden süzülür. Süzüntü konsantre hale getirilir ve ham ürün kolon kromatografisi ile (EtOAc/Hekzan 1:4) saflaştırılıp ester **5** renksiz sıvı olarak elde edilir. Verim 89 mg, %65. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.88 (p, *J*= 12.8 and 6.8 Hz, 2H, CH_2), 1.98 (s, 3H, CH_3), 2.30 (t, *J*= 7.4, 2H, CH_2), 2.38 (ddd, *J*= 13.0, 13.0 ve 6.7 Hz, 1H, CH_2), 2.45 (m, 1H, CH_2), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (dd, *J*= 12.1 ve 7.8 Hz, 1H, α-C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 193.9, 171.6, 170.6, 102.0, 95.8, 73.0, 56.4, 23.6, 22.9, 20.8.

4.2.6. (S)-(+)-4-Hidroksi-1,3-siklohekzandion (6)

3 nolu bileşik (200 mg, 1.41 mmol) asetonda (6 mL) çözülüp üzerine 0.1 mL 2N HCl ilave edilir. Reaksiyon karışımı 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücüsü evaporasyonla uzaklaştırılıp kalan katı EtOAc içerisinde çözülür. Organik faz önce suyla sonra doygun tuz çözeltisi ile ekstrakte edildikten sonra $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve çözücüsü kuruluğa kadar uzaklaştırılarak (S)-(+)-4-hidroksi-1,3-siklohekzandion renksiz kristaller halinde elde edilir. Verim 150 mg, %75. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.88 (ddd, *J*= 13.2, 13.0 ve 6.3 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.24 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.48 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.58 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.64 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.77 (m, 1H, C*H*$_2$), 4.12 (dd, *J*= 12.2 ve 5.8 Hz, 1H, α-C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 194.8, 171.7, 101.9, 98.8, 71.3, 55.6.

4.2.7. (S)-(+)-4-Hidroksi-1,3-siklohekzandion'un Oksidasyonu (7)

6 nolu bileşik (40 mg, 0.31 mmol) kuru metanolde (3 mL) çözülür ve kuru $KHSO_5$ (188 mg, 1.24 mmol) bu çözeltiye tek parça halinde ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırılır. İTK ile (EtOAc/Hekzan) izlenerek başlangıç maddesi tamamen tükendikten sonra Et_2O ile seyreltilir. Reaksiyon karışımı Celite üzerinden süzülüp süzüntü konsantre hale getirilir. Ham ürün kolon kromatografisi ile (EtOAc/Hexane 1:4) saflaştırılarak ester **7** renksiz yağ halinde elde edilir. Verim 34 mg, %58, $[\alpha]_D^{20}$ = -71.1 (c 0.2 CH_3OH). ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.90 (p, *J*= 12.8 ve 7.1 Hz, 2H, C*H*$_2$), 2.32 (t, *J*= 7.4, 2H, C*H*$_2$), 2.38 (ddd, *J*= 13.0, 13.0 ve 6.7 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.64 (m, 1H, C*H*$_2$), 3.44 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.62 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.15 (dd, *J*= 12.1 ve 7.8 Hz, 1H, α-C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 171.4, 170.7, 102.2, 98.9, 71.6, 56.0, 23.2, 22.8.

4.2.8. (R)-(-)-4-Asetoksi-1,3-siklohekzandion (8)

(R)-(-)-6-asetoksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (200 mg, 1.09 mmol) asetonda (6 mL) çözülüp üzerine 0.1 mL 2N HCl ilave edilir. Reaksiyon karışımı 12 saat oda sıcaklığında karıştırılır ve çözücüsü evaporasyonla uzaklaştırılıp kalan katı EtOAc içerisinde çözülür. Organik faz önce suyla sonra doygun tuz çözeltisi ile ekstrakte edildikten sonra $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve çözücüsü kuruluğa kadar uzaklaştırılarak (R)-(-)-4-asetoksi-1,3-siklohekzandion renksiz kristaller halinde elde edilir. Verim 133 mg, %72. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.92 (ddd, *J*= 13.0, 13.0 and 6.1 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.14 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.36 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.55 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.61 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.69 (m, 1H, C*H*$_2$), 2.77 (m, 1H, C*H*$_2$), 5.39 (dd, *J*= 12.2 ve 5.8 Hz, 1H α-C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 194.1, 171.5, 170.8, 102.0, 95.8, 73.2, 56.3, 20.8.

4.2.9. (R)-(-)-4-Asetoksi-1,3-siklohekzandion'un Oksidasyonu (9)

8 nolu bileşik (70 mg, 0.41 mmol) kuru metanolde (4 mL) çözülerek kuru $KHSO_5$ (247 mg, 1.64 mmol) bu karışıma tek parça halinde ilave edilir ve oda sıcaklığında 18 saat karıştırılır. Reaksiyon İTK ile izlenir ve başlangıç maddesi tamamen tükendikten sonra Et_2O ile seyreltilir. Celite üzerinden süzülerek süzüntü konsantre hale getirilir. Ham ürün kolon kromatografisi ile (EtOAc/Hexane 1:4) saflaştırılarak ester **9** renksiz yağ halinde elde edilir. Verim 61 mg, %64, $[\alpha]_D^{20}$ = -28.5 (c 0.6 CH_3OH). ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.82 (p, *J*= 12.8 ve 6.8 Hz, 2H, C*H*$_2$), 2.04 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.30 (t, *J*= 7.4, 2H, C*H*$_2$), 2.38 (ddd, *J*= 13.0, 13.0 ve 6.7 Hz, 1H, C*H*$_2$), 2.45 (m, 1H, C*H*$_2$), 3.63 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.75 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.86 (dd, *J*= 12.1 ve 7.8 Hz, 1H, α-C*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 193.7, 171.2, 170.7, 102.1, 95.9, 73.2, 56.6, 23.4, 23.1, 20.6.

4.3. Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi

4.3.1. 5,11,17,23-Tetra-*t*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (10)

1 L' lik iki boyunlu bir balona *p*-*t*-bütilfenol (100 g, 0.665 mol), NaOH (1.2 g, 0.03 mol) ve %37' lik formaldehit (62.3 mL, 0.83 mol) alınır. Reaksiyon karışımı yağ banyosu içerisinde 110-120°C' de sıcaklık sabit tutularak ve balonun ağzı açık tutularak yaklaşık 2 saat boyunca ısıtılır. Bu esnada karışım sarı renkli ve viskoz bir hal alır ve tamamen reçinemsi şekilde katılaşır. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı üzerine 800 mL difenileter ilave edilerek süspanse edilir. N_2 atmosferi altında yaklaşık 120 °C'de ortamdaki suyun tamamen çıkması sağlanır. Su çıkışı tamamlandıktan sonra karışım 3 saat boyunca refluks edildiği zaman rengi kahverengimsi-siyah olur. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın üzerine 1 L etilasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Oluşan bej renkli çökelek süzülüp (2x100 mL) etilasetat ile yıkanır. Sonra (2x100 mL) seyreltik asetik asit (0.1 M) ile yıkanıp asetik asit kokusu gidene kadar üzerinden saf su geçirilir. Son kez yine 100 mL etilasetatla yıkanarak elde edilen bej renkli katı etüvde bir gece kurumaya bırakılır. Ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek parlak beyaz renkli kristaller şeklinde 5,11,17,23-tetra-*t*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (**10**) elde edilir. (66.5 g, %62); E.N.: 344 °C (Lit. 344-346 °C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H ArC*H*$_2$Ar), 4.25 (d, 4H, ArC*H*$_2$Ar), 7.05 (s, 8H, Ar*H*), 10.35 (s, 4H, O*H*). Anal. Hesapl. ($C_{44}H_{56}O_4$): C, %81.44; H, %8.69. Bulunan: C, %81.75; H, %8.51. (*Gutsche 1990*).

4.3.2. 25,26,27,28-Tetrahidroksikaliks[4]aren (11)

1 L' lik iki boyunlu bir balona 5,11,17,23-tetra-*t*-bütilkaliks[4]aren (19.47 g, 0.03 mol) alınır ve üzerine 188 mL kuru toluen ilave edilerek 20 dakika oda

sıcaklığında karıştırılır. Karışımın üzerine fenol (13.55 g, 0.144 mol) ilave edilerek 30 dakika daha karıştırılır. Bu karışıma (21.0 g, 0.158 mol) susuz $AlCl_3$ üç eşit miktarda 10'ar dakika ara ile ilave edilip oda sıcaklığında karışmaya bırakılır. En son $AlCl_3$ ilavesinde karışımın rengi kahverengiye döner. 3 saat karıştırılan reaksiyon karışımına 375 ml 0,2 N HCl çözeltisi buz banyosunda ilave edilir ve organik faz ve su fazı birbirinden ayrılır. Organik faz iki kez saf su ile yıkanır ve $MgSO_4$ ile kurutularak çözücüsü vakum altında evaporasyonla tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen katı metanol ile yıkanarak süzülür. $CHCl_3$/MeOH karışımdan yeniden kristallendirilirerek kaliks[4]aren (**11**) elde edilir. Verim 11.11 g, % 88 (Lit.: %78) E.N.: 312-313°C (Lit., 313-315°C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 3.48 (d, 4H ArC*H*$_2$Ar), 4.27 (d, 4H, ArC*H*$_2$Ar), 7.02 (s, 12H, Ar*H*), 10.25 (s, 4H, O*H*). Anal. Hesapl. ($C_{28}H_{24}O_4$): C, %79.22; H, %5.70. Bulunan: C, %79.32; H, %5.65. *(Shinkai, 1988)*.

4.3.3. 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (12)

Kaliks[4]arenin (**11**) (6 g, 14.12 mmol) 400 mL CH_3CN içerisindeki süspansiyonuna susuz K_2CO_3 (7.8 g, 56.40 mmol) ve NaI (0.25 g) ilave edilir ve yarım saat karıştırıldıktan sonra brompropan (6.95 g, 56.40 mmol) damla damla ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra karışım 24 saat refluks edilir ve çözücüsü kuruluğa kadar uçurulur. Kalan katıya 200 mL %10' luk HCl ve 200 mL CH_2Cl_2 ilave edilir. Organik faz ayrılır ve 2x200 mL saf suyla yıkanıp $MgSO_4$ ile kurutulduktan sonra çözücüsü vakum altında uzaklaştırılır. Elde edilen katı CH_2Cl_2/MeOH karışımından yeniden kristallendirilir ve 4.6 g (%64) ürün elde edilir (**12**). E.N.: 264 °C (Lit.: 268 °C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.18 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, -OCH$_2$CH$_2$C*H*$_3$), 2.32 (m, 4H, -OCH$_2$C*H*$_2$CH$_3$), 3.52 (d, 4H ArC*H*$_2$Ar), 4.05 (t, 4H, *J* = 6.2 Hz -OC*H*$_2$CH$_2$CH$_3$), 4.31 (d, 4H, ArC*H*$_2$Ar), 7.08 (s, 12H, Ar*H*), 10.14 (s, 2H, O*H*). Anal. Hesapl. ($C_{34}H_{36}O_4$): C, %80.28; H, %7.13. Bulunan: C, %80.15; H, %6.97. (*Casnati 1995*).

4.3.4. 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksi-15,17-dialdehitkaliks[4]aren (13)

500 mL'lik iki boyunlu balona N_2 atmosferi altında 25,27-dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (**12**) (10 g, 19.65 mmol) alınıp üzerine kuru $CHCl_3$ ilave edilir. Üzerine başka bir balonda çözülen diklormetil metileter (38.4 g, 334.05 mmol) ilave edilir ve 30 dakika karıştırıldıktan sonra $TiCl_4$ (63.4 g, 334.05 mmol) oda sıcaklığında damla damla ilave edilir. Bu arada karışımın rengi berrakken koyu kırmızı renge döner. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 200 mL saf su ve 50 mL MeOH ilave edilikten sonra 1 saat daha karıştırılır ve organik faz ayrılarak 2x100 mL su ile yıkanır. $MgSO_4$ ile kurutulduktan sonra çözücüsü evaporasyonla uzaklaştırılır ve kalan katı EtOAc/Hekzan karışımından yeniden kristallendirilir. (8.65 g, %78 E. N.: 216 °C. IR (KBr): 3332 cm^{-1} (OH) ve 1738 cm^{-1} (C=O); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.12 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, -$OCH_2CH_2CH_3$), 2.28 (m, 4H, -$OCH_2CH_2CH_3$), 3.62 (d, 4H ArCH_2Ar), 4.09 (t, 4H, *J* = 6.2 Hz -$OCH_2CH_2CH_3$), 4.27 (d, 4H, ArCH_2Ar), 6.72 (t, 2 H, Ar*H*), 6.86 (d, 4H, Ar*H*), 7.51 (s, 4H, Ar*H*), 9.10 (s, 2H, O*H*), 9.62 (s, 2H, -C*H*). Anal. Hesapl. ($C_{36}H_{36}O_6$): C, %76.57; H, %6.43. Bulunan: C, %76.72; H, %6.21. (*Arora 2002*).

4.3.5. Schiff Bazı-I' in Sentezi (14)

13 nolu bileşiğin (4.0 g, 7.08 mmol) 200 mL $CHCl_3$'daki çözeltisine 3-aminometilpiridin' in (2.3 g, 21.24 mmol) MeOH (50 mL) deki çözeltisi ilave edilir ve $MgSO_4$ varlığında 24 saat refluks edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur ve süzülür. Evaporasyonla çözücü uzaklaştırılarak ham ürün elde edilir. Ham ürünün saflaştırılması kolon kromatografisi ile (Hekzan/EtOAc 7:1 v/v) yapılır ve $CHCl_3$/MeOH karışımından yeniden kristallendirilir ve **14** bileşiği %67 (3.5 g) verimle elde edilir. E.N.: 195-197 ºC (dekomp.). IR (KBr): 3320 cm^{-1} (OH) ve 1638 cm^{-1} (C=N); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.33 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, -$OCH_2CH_2CH_3$), 2.18 (m, 4H, -$OCH_2CH_2CH_3$), 3.47 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArCH_2Ar), 3.68 (s, 4H, -

NC*H*$_2$-Py), 4.02 (t, 4H, *J* = 6.2 Hz -OC*H*$_2$CH$_2$CH$_3$), 4.38 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 6.83 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ar*H* para), 6.96 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz, Ar*H* meta), 7.01-7.39 (m, 8H, Py-*H*), 7.62 (s, 4H, Ar*H* meta), 7.86 (s, 2H, -N=C*H*), 8.32 (s, 2H, -O*H*). Anal Hesapl. ($C_{48}H_{48}O_4N_4$): C, %77.39; H, %6.49; N, %7.52. Bulunan: C, %77.16; H, %6.86; N, %7.38.

4.3.6. Schiff Bazı-II' nin Sentezi (15)

13 nolu bileşik (2.0 g, 3.54 mmol) $CHCl_3$ (75 mL) da çözülür ve bu çözeltiye 1,8-diaminooktanın (0.58 g, 4.04 mmol) MeOH (15 mL) deki çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon karışımı $MgSO_4$ varlığında 24 saat refluks edilir. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözücü vakumla uçurulur ve ham ürün elde edilir. Kolon kromatografisi ile (hexane/EtOAc 7:1 v/v) saflaştırılan ham ürün $CHCl_3$/MeOH karışımından yeniden kristallendirilir ve **15** nolu bileşik sarı kristaller halinde saf olarak %80 (1.9 g) verimle elde edilir. E.N.: 205-207 ºC. IR (KBr): 3362 cm^{-1} (OH) and 1643 cm^{-1} (C=N). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.26 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, -OCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1.31 (m, 16H, (CH$_2$)$_8$), 2.12 (m, 4H, -OCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 3.38 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArCH$_2$Ar), 3.87 (t, 4H, *J* = 6.2 Hz -OCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 4.24 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArCH$_2$Ar), 6.89 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, ArH para), 7.02 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz, ArH meta), 7.58 (s, 4H, ArH meta), 7.73 (s, 2H, -N=CH), 8.44 (s, 2H, -OH). Anal Hesapl. ($C_{44}H_{52}O_4N_2$): C, %78.54; H, %7.79; N, %4.16. Bulunan: C, %78.32; H, %8.03; N, %4.04.

4.3.7. Kaliks[4]arenin Schiff Bazı Türevlerinin Merrifield Reçinesine Bağlanması (16, 17)

Sodyum hidrür (1.5 g, 62.5 mmol) azot atmosferi altında üç boyunlu balon alınıp üç kez 20 şer mL' lik petrol eterinde yıkanır ve 50 mL kuru DMF de çözülen

1.8 mmol kaliksarenin Schiff Bazı türevi (**14**, **15**) ve Merrifield reçinesinin (1.0 g) üzerine ilave edilir. Bu karışıma sodyum iyodür de (1.0 g) ilave edilerek 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışım 70 ^{o}C' de 2 gün boyunca karıştırılır. Çözücüsünün büyük kısmı vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra polimerik kısım süzülerek ayrılır ve önce suyla sonra 1 N HCl ile yıkanır. $CHCl_3$ ve MeOH ile de yıkandıktan sonra reaksiyona girmemiş Schiff Bazı türevi tamamen uzaklaştırılmış olur. Elde edilen tanecikler vakumlu etüvde kurutularak kaliks[4]arenin Schiff Bazı türevlerinin Merrifield reçinesine tutturulmuş hali **16** nolu bileşik için 2.2 g ve **17** nolu bileşik için 2.1 g olarak elde edilir. Reçinenin azot içeriği elemental analiz sonuçlarından hesaplanarak sırasıyla yaklaşık 0.16 mmol/g ve 0.48 mmol/g bulundu. **16** bileşiği için IR (KBr): 3336 cm^{-1} (–OH), 1638 cm^{-1}. **17** bileşiği için IR (KBr): 3362 cm^{-1} (–OH), 1643 cm^{-1}.

4.3.8. (2R,3R)-2,3-Di-(2-kloroasetoksi)-di-(1-metiletil)süksinat (18)

Klorasetilklorür (9.48g, 84 mmol) 30 mL kloroformda çözülür ve üzerine (L)-diizopropil tartarat (9.48 g, 40 mmol) ve piridin (6.44 g, 84 mmol) 30 mL kloroformda çözülerek buz banyosunda ilave edilir. İlave işlemi bittikten sonra karışım 5 saat daha oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı üç kez doygun NaCl çözeltisiyle yıkandıktan sonra organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulur. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldığında geriye kalan yağımsı ham ürün kolon kromatografisi ile (EtOAc/Hekzan) saflaştırılarak renksiz kristaller elde edilir. Verim %82.0. (12.70 g). E.N.: 99–100°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +13.4 (c, 5.4, EtOAc). IR (cm^{-1}) (KBr): 1778, 1748 (OCO). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.22 (d, *J*=7.6, 6H), 1.30 (d, *J*=7.6, 6H, CH(CH_3)$_2$), 4.14, 4.20 (AB, *J*=12.0, 4H, ClCH_2CO), 5.08 (hep, *J*=7.6, 2H, C*H*(CH_3)$_2$), 5.80 (s, 2H, OC*H*CO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 21.2, 21.3, 39.8, 70.8, 71.5, 164.0, 165.9. MS (FAB): 387 ([M+1]+, 20). Anal Hesapl. ($C_{14}H_{20}Cl_2O_8$): C, %43.42, H, %5.21. Bulunan: C, %43.16, H, %5.18.

4.3.9. (40R,50R)-25,27-Dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksikarbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (19)

Kaliks[4]aren (7 g, 16.49 mmol)), 440 mL kuru aseton ve 175 mL kuru toluende çözülüp üzerine susuz K_2CO_3 (2.28 g, 16.49 mmol) ve KI (5.46 g, 32.97 mmol) ilave edilir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra **18** nolu bileşik (8 g, 20.62) azot atmosferi altında ilave edilir ve karışım 48 saat boyunca refluks edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırılıp kalan kısmın üzerine 200 mL $CHCl_3$ ilave edilerek üç kez doygun NaCl çözeltisi ile ekstrakte edilir. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulup çözücü kuruluğa kadar uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi ($CHCl_3$/Hekzan 1:3) kullanılarak saflaştırılır ve CH_2Cl_2/MeOH karışımından yeniden kristallendirilerek **19** nolu bileşik saf olarak elde edilir. Verim %42 (5 g). E.N.: 276°C; $[\alpha]_D^{20}$ = +21.5 (c 0.5, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3405 (OH), 1754, 1730 (OCO). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.13 (d, *J* = 6.2, 6H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.21 (d, *J* = 6.2, 6H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 3.36 (d, *J* = 12.6, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 3.48 (d, *J* = 13.1, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 4.18 (d, *J* = 13.0, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 4.23 (d, *J* = 12.5, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 4.66-4.78 (AB, d, *J* = 16.1, 4H, OC*H*$_2$CO), 5.08 (hep, *J* = 6.5, 2H, OC*H*(CH$_3$)$_2$), 6.27 (s, 2H, OC*H*), 6.61 (t, 2H, *J* = 7.5, Ar*H*), 6.84 (t, 2H, *J* = 7.5, Ar*H*), 7.00-7.05 (m, 8H, Ar*H*), 8.06 (s, 2H, O*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 21.1, 21.5, 31.1, 31.5, 71.0, 71.5, 71.6, 118.8, 126.4, 126.9, 127.8, 128.4, 128.5, 129.1, 129.4, 133.0, 133.6, 149.7, 153.4, 165.2, 166.8. MS (FD): 739.2 (M+), Anal Hesapl. ($C_{42}H_{42}O_{12}$): C, %68.28, H, %5.73. Bulunan C, %67.76, H, %5.68.

4.3.10. (40R,50R)-5,17-Dinitro-25,27-Dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksi karbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (20)

19 nolu bileşiğin (2.0 g, 2.71 mmol) 20 mL of glasiyal asetik asit içerisindeki süspansiyonuna 5 mL of %70' lik HNO_3 parça parça ve buz banyosunda ilave edilir. Reaksiyon karışımı 2 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu su

içerisine dökülür ve çöken açık sarı katı süzülerek ayrılır. Sonra soğuk su ile yıkanıp MeOH ile de yıkandıktan sonra ham ürün elde edilir. Ham ürün kolon kromatografisi ile ($CHCl_3$/Hekzan) saflaştırılarak $CHCl_3$/Hekzan (1:3) karışımından yeniden kristallendirilir ve saf ürün (**20**) renksiz kristal olarak elde edilir. Verim 1.91 g (85%) E.N.: 268-269 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +50.2 (c 0.5, $CHCl_3$). IR (cm^{-1}, KBr): 3331 (OH), 1766 (OCO). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.18 (d, 6H, *J* = 6.2, CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.22 (d, 6H, *J* = 6.2, CH(C*H*$_3$)$_2$), 3.52 (d, *J* = 12.9, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 3.65 (d, *J* = 13.5, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 4.20 (t, 4H, *J* = 12.7, ArC*H*$_2$Ar), 4.71-4.81 (AB, d, 4H, *J* = 16.1, OC*H*$_2$CO), 5.09 (hep, 2H, *J* = 6.3, OC*H*(CH$_3$)$_2$), 6.25 (s, 2H, OC*H*), 6.96 (t, 2H, *J* = 7.5, Ar*H*), 7.09 (t, 4H, *J* = 7.5, Ar*H*), 8.05 (t, 4H, *J* = 6.2, Ar*H*), 9.07 (s, 2H, O*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 21.4, 21.5, 30.9, 31.4, 71.1, 71.6, 71.8, 124.7, 124.8, 126.9, 127.0, 128.1, 129.9, 130.2, 131.3, 132.0, 139.7, 149.7, 159.6, 164.8, 166.0. MS (FD): 829.4 (M+); Anal Hesapl. ($C_{42}H_{40}O_{16}N_2$): C, %60.87, H, %4.86, N, %3.38. Bulunan: C, %60.72, H, %4.68, N, %3.45.

4.4. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonu

Pikrat ve dikromat ekstraksiyon çalışmaları Pedersen'in prosedürüne göre yapılmıştır (Pedersen 1967). 10 mL of a 2.5 x 10^{-5} M sulu pikrat çözeltisi veya 1 x 10^{-4} M sodyum dikromat çözeltisi (dikromat çözeltisinin pH'ı 0.01 M KOH/HCl çözeltileri ile ayarlandı.) ve kaliksaren türevlerinin CH_2Cl_2' deki 10 mL 1x 10^{-3} M' lık çözeltisi ağzı kapaklı erlenlere alınır, bir mekanik sallayıcı yardımıyla 2 dakika kuvvetlice sallanır. Daha sonra termostatlı bir su banyosunda 25 °C' de 1 saat süreyle manyetik olarak karışıtırılır. Bu sürenin sonunda fazların ayrılması için 30 dakika beklenir. Sulu fazda kalan pikrat/dikromat iyonunun konsantrasyonu daha önceki çalışmalarda olduğu gibi spektrofotometrik olarak ölçülür (Yılmaz 1999). Ekstraksiyon çalışmaları ortamda kaliksaren bulunmadığı zaman pikrat ve dikromat iyonlarının taşınmadığını göstermektedir. Ekstraksiyon yüzdesi (%E) (sulu fazın absorbansı *A;* 372 nm (pikrat için), ve 346 nm (pH 1.5–4.5' da dikromat için)) aşağıdaki denge kullanılarak hesaplanır:

$$(E\%) = A_o\text{-}A / A_o x\ 100 \qquad (1)$$

A_o ve A sırasıyla metal pikrat/dikromatın ekstraksiyondan önce ve sonra başlangıç ve son konsantrasyonudur.

4.4.1. Metal Pikrat Çözeltilerinin Hazırlanması

Alkali pikratlar çeşitli çalışmalarda gösterildiği şekilde hazırlanır (Arnaud-Neu 1991). Doymuş pikrik asit çözeltisi sıcak kaynayan suda asidin çözülmesiyle hazırlanır. Alkali karbonatlar (Na_2CO_3, K_2CO_3 ve Cs_2CO_3), bu çözeltiye karbondioksit gazı çıkışı durana kadar ve bir cam elektrot yardımıyla pH kontrol edilerek nötralleşinceye kadar ilave edilir. Renk sarıdan portakal rengine döndüğü zaman bazı katılar oluşur. Çözelti yavaş yavaş 0 ºC' ye soğutulduğunda sarı renkli kristaller şeklinde alkali pikratları elde edilir. Çözücü evaporasyonla yarı yarıya uçurulup tekrar soğutulduğu zaman kristal miktarı artar. Daha sonra bunlar az miktarda soğuk su ile yıkanır ve saf alkali pikratlar 24 saat vakum altında kurutularak elde edilir. Bu pikratlar nemden ve ışıktan korunarak saklanır.

Lityum pikrat LiOH çözeltisi içerisine nötralleşme olana kadar doymuş sulu pikrik asit çözeltisinin ilave edilmesiyle hazırlanır. Suyun uzaklaştırılmasıyla elde edilen katı etil asetattan yeniden kristallendirilir. Saf kristaller az miktarda etil asetatla yıkanıp 24 saat vakum altında kurutulur ve yine nem ve ışıktan korunarak saklanır.

Ni^{+2}, Cu^{+2}, Co^{+2}, and Cd^{+2} pikratları, metal karbonatlarından hazırlanır. Kurşun pikrat hazırlanırken, metanolde çözülen pikrik asit katı kalmayıncaya kadar ısıtılır ve eşdeğer miktarda kurşun monoksit ilavesiyle sarı renkli katı oluşur ve metanol kaynatılarak karıştırılmaya devam edilir ve kurşun pikrat oluşmaya başlar. Emülsiyon oluşuncaya kadar kaynatmaya devam edilir ve süzülerek metanolle yıkanır ve kurutulur. 100 º C' de 2 saatlik ısıtma sonucunda saf kurşun pikrat elde edilir. Hg^{+2} pikrat, metal oksit veya hidroksitinin sıcak pikrik asit çözeltisine ilavesiyle taze olarak hazırlanır. Karışım 2-3 gün karıştırılır ve süzülür. 24 saat oda

sıcaklığında karıştırılır ve pH' ı ölçülerek teorik değerle aynı olup olmadığına bakılır (Bartsch 1996).

.

4.4.2. Amino asit Pikrat Çözeltilerinin Hazırlanması

Bu çalışmada kullanılan amino asit esterleri (D-, L-Alanin metilesteri; D-, L-Serin metilesteri; D-, L-Fenilalanin metilesteri) (Şekil 5.4.5.) HCl tuzları şeklinde bulunduğundan HCl tuzundan kurtarmak için eşdeğer miktarda NaOH ilave edilir ve bu karışım üzerine eşdeğer oranda pikrik asit çözeltisi ilave edilerek pikrat tuzuna dönüştürülür.

4.5. Katı-Sıvı Ekstraksiyonu

Kaliks[4]aren Schiff bazı türevlerinin Merrifield reçinesine bağlanmış türevleri polimerik yapıda oldukları için CH_2Cl_2 içerisinde çözünmezler. Bu nedenle bu bileşiklerin ekstraksiyonu farklı şekilde yapılır. **16** ve **17** nolu bileşiklerden yaklaşık 25' er mg alınır ve $2.5x10^{-5}$ M metal pikrat/dikromat sulu çözeltisinden 10 mL alınıp 50 mL lik ağzı kapaklı erlenlerde 25^oC' de 1 saat süreyle termostatlı bir su banyosunda manyetik olarak karıştırılır. Bu sürenin sonunda katı kısım süzülerek ayrılır ve sulu fazda kalan pikrat/dikromat iyonunun konsantrasyonu yine spektrofotometrik olarak ölçülür. Ekstraksiyon yüzdeleri (%E) aynı şekilde *(1)* nolu denklemden hesaplanır.

4.6. Log-Log Grafik Analizleri

Ekstraksiyon yeteneğinin ölçülebilmesi için katyon ya da anyonun iki faz arasında dağılma sabiti *D*'nin hesaplanması gerekir. Genel ekstraksiyon denge denklemi eşitlik (*2*) de verildiği gibidir.

$$n(\mathrm{LH}^{n+})_{\mathrm{org}} + n\mathrm{A}^{n-}_{\mathrm{aq}} \rightleftharpoons [(\mathrm{LH}^{n+})_n , \mathrm{A}^{n-}_n]_{\mathrm{org}} \qquad (2)$$

Ekstraksiyon denge sabiti K_{ex} aşağıdaki gibidir:

$$K_{ex} = \frac{[(\mathrm{LH}^{n+})_n , \mathrm{A}^{n-}_n]_{\mathrm{org}}}{[\mathrm{A}^{n-}]^n_{aq} [\mathrm{LH}^{n+}]^n_{\mathrm{org}}} \qquad (3)$$

Denge (*3*) yeniden yazılırsa;

$$\log D_A = \log K_{ex} + n \log[\mathrm{LH}^{n+}]_{\mathrm{org}} \qquad (4)$$

D_A anyon A^{n-}'nin her iki fazda analitik konsantrasyonları oranıdır:

$$D_A = [A]_{\mathrm{org}} / [A]_{\mathrm{aq}} \qquad (5)$$

Sonuç olarak, log[*D*]' ye karşı log[*L*] grafiği lineerdir ve bu doğrunun eğiminden ekstrakte edilen türlerin stokiyometrisi belirlenir. [*L*] ligandın organik fazdaki analitik konsantrasyonudur.

4.7. ^{1}H NMR ile Enantiyomerik Tanınma Çalışması

^{1}H NMR titrasyonlarında, host bileşikler **19-20** ve guestler **a-d** kuru $CDCl_3$ içerisinde eşit mol miktarlarında çözülerek stok çözeltileri hazırlandı. DL-serin metil ester hidroklorür (*ras*-SerOMe) ve DL-alanin metil ester hidroklorür (*ras*-AlaOMe) ise $CDCl_3$ içerisinde kısmen çözündüğü için birkaç damla kuru d_6-DMSO (%2) ilave edilerek tamamen çözünmesi sağlandı. Önce her bir ligandın ve guest molekülün saf ^{1}H NMR spektrumu alındı. Daha sonra 10 mM guest çözeltisi 10 mM ligand çözeltisi ile karıştırılıp tekrar ^{1}H NMR spektrumu alındı. Elde edilen spektrumlar incelenerek hangi piklerin aşağı veya yukarı alana kaydığı tespit edildi. Ayrıca piklerde herhangi bir yarılma olup olmadığı da incelendi. Tüm sonuçlar Bölüm 5' de tartışılmıştır.

5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın Önemi

Poliokso siklohekzenonlar ve α-hidroksi enonlar vic-dioller, α-amino ketonlar ve diğer fonksiyonel gruplara kolaylıkla dönüştürülebilen reaktivitesi yüksek metoksi, asetoksi, çift bağ, karbonil grubu ve hidroksil grubu içerdikleri için kiral organik bileşiklerin üretimi için çok verimli kiral başlangıç maddeleridir. Özellikle γ-hidroksi enon, farklı biyolojik aktiviteler gösteren pek çok doğal bileşikte bulunmaktadır. Örneğin compaktin tipi kolesterol azaltıcı ajanlar, menisdaurin tipi HIV-I transkriptaz inhibitörleri bu bileşikten elde edilmektedir. Ayrıca çok fonksiyonlu kiral karboksilik asitler ve türevleri yine α-hidroksi enonlardan enantioseçici olarak elde edilebilmektedir.

5.2. Polifonksiyonel Karboksilik Asit Türevlerinin Kemoenzimatik Sentezi

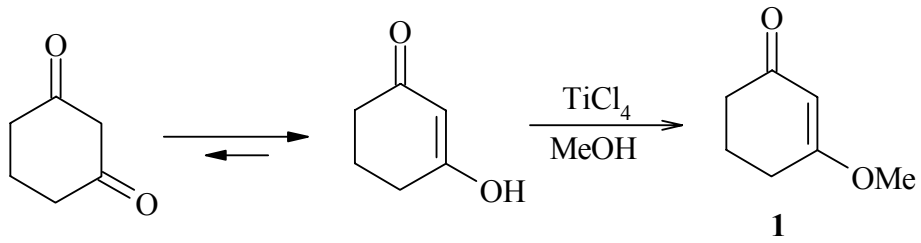
Kiral polifonksiyonel karboksilik asitler ve esterleri pek çok biyolojik olarak aktif bileşikte bulunan çok önemli yapısal birimlerdir. Bu nedenle bu tür bileşiklerin enantiyomerik olarak saf halde elde edilmeleri gün geçtikçe artan bir ilgiye sahiptir.

5.2.1. Halkalı 1,3-Diketonların Korunması

Kiral α-asetoksi ve α-hidroksi enonların sentezleri için öncelikle diketonun karbonil gruplarından birine koruma grubu bağlanmıştır. Bu basamakta birkaç metot denenmiştir. Örneğin halkalı 1,3-diketon metanolde çözülüp üzerinden HCl gazı geçirilmiş ve enol eter çözelti içerisinde oluşmuştur. Ancak istenmeyen yan ürünler

oluştuğu için terkedilmiştir. Diğer metotlardan diazometanla reaksiyonda ise verim çok düşüktür ve çok zehirli bir bileşiktir. Metil iyodür ve alkoksit kullanılarak enol eter sentezi yönteminde ise yine verim düşüktür.

Bu nedenle koruma grubunun bağlanması için en uygun ve yüksek verimli metot literatürde de verilen $TiCl_4$ ile gerçekleştirilen reaksiyonlardır. Başlangıç maddesi olarak seçilen 1,3-siklohekzandion kuru MeOH içerisinde çözülerek $TiCl_4$ katalizörlüğünde ve argon atmosferi altında %89 verimle 3-metoksisiklohekz-2-en-1-on (**1**) bileşiğine dönüştürülmüştür (Şekil 5.2.1.). Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumuna bakıldığında 3.70 ppm de $-OCH_3$ grubuna ait bir singlet ve çift bağda bulunan –CH protonuna ait pik 5.35 ppm de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda ise yine $-OCH_3$ grubuna ait 55.3 ppm de bir pik görülmektedir.

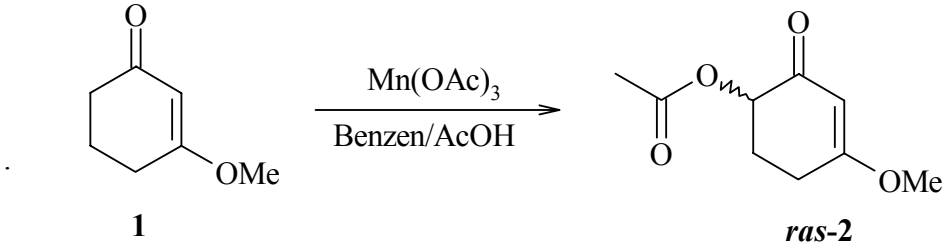


1

Şekil 5.2.1. 1,3-siklohekzandion'a koruma grubu bağlanması (**1**)

5.2.2. β-alkoksi enonların $Mn(OAc)_3$ ortamında asetillenmesi

(**1**) bileşiğinin Demir ve grubu (2002) tarafından geliştirilen bilinen $Mn(OAc)_3$ ortamında α-asetoksileme reaksiyonu da yine yüksek verimle (%83) gerçekleştirilerek rasemik formda 6-asetoksi-3-metoksisiklohekz-2-en-1-on (**2**) bileşiği elde edilmiştir (Şekil 5.2.2.). Benzen yerine çözücü olarak siklohekzan ve asetonitril kullanıldığı zaman da asetoksi enon elde edilmektedir, fakat yapısı belirlenemeyen yan ürünlerin oluşumu gözlenmiştir. Ayrıca reaksiyon verimi benzenden düşüktür.



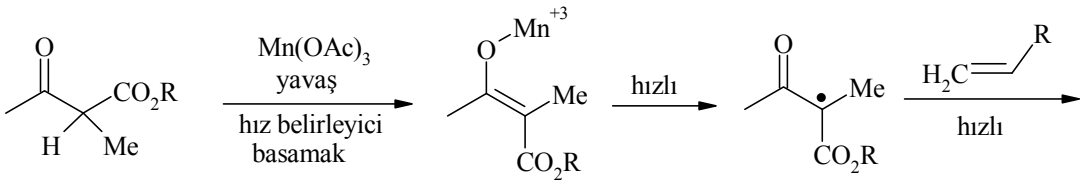
1 ***ras*-2**

Şekil 5.2.2. 1 nolu bileşiğin α-asetillenmesi (**2**)

Bu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumuna bakıldığında asetoksi grubunun bağlandığının kanıtı olarak 2.01 ppm de asetoksi grubunun $–CH_3$ protonlarına ait bir singlet ve 5.24 ppm de (*J*= 12.5 and 5.2 Hz) α-protonlarına ait dd görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda ise 20.8 ppm de $–CH_3$ karbonuna ait bir singlet ve 171.8 ppm de karbonil grubuna ait bir singlet görülmektedir.

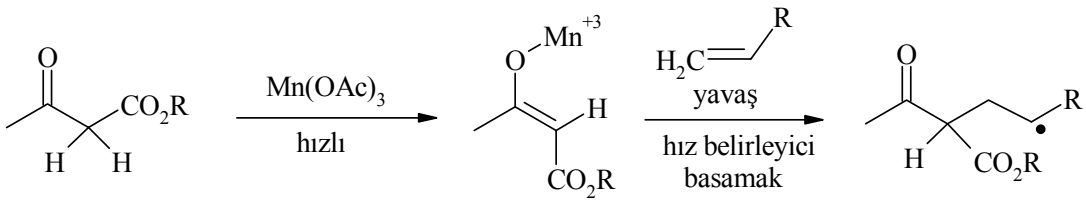
5.2.3. Mangan (III) asetatla Asetilleme Mekanizması

$Mn(OAc)_3.2H_2O$ ile monokarbonil bileşiklerinin oksidasyonu mekanizması üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Snider ve ark. (1996) α-alkil-β-keto esterlerin oksidasyonu üzerinde bir mekanizma önermişlerdir (Şekil 5.2.3.). Enol oluşum basamağı yavaştır; Mn(II)' nin kaybolması elektron transferi ile radikal oluşum basamağı ise hızlıdır. Reaksiyon oranı alken konsantrasyonuna bağlıdır. Bu da serbest radikalin Mn(III) ortamında yükseltgendiğini gösterir.



Şekil 5.2.3. α-alkil-β-keto esterlerin oksidasyonunun mekanizması

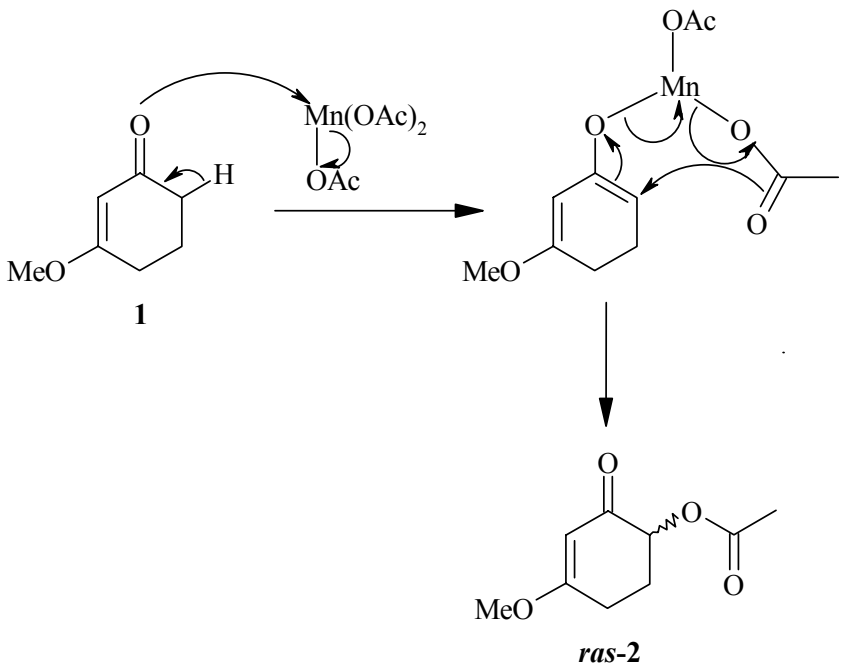
Diğer yandan α-sübstitüe olmamış β-keto esterlerin enolleşmesi ise hızlı ve geri dönüşümlüdür ve elektron transferi serbest radikali verir, yavaştır (Şekil 5.2.4.).



Şekil 5.2.4. α-sübstitüe olmamış β-keto esterlerin enolleşmesi

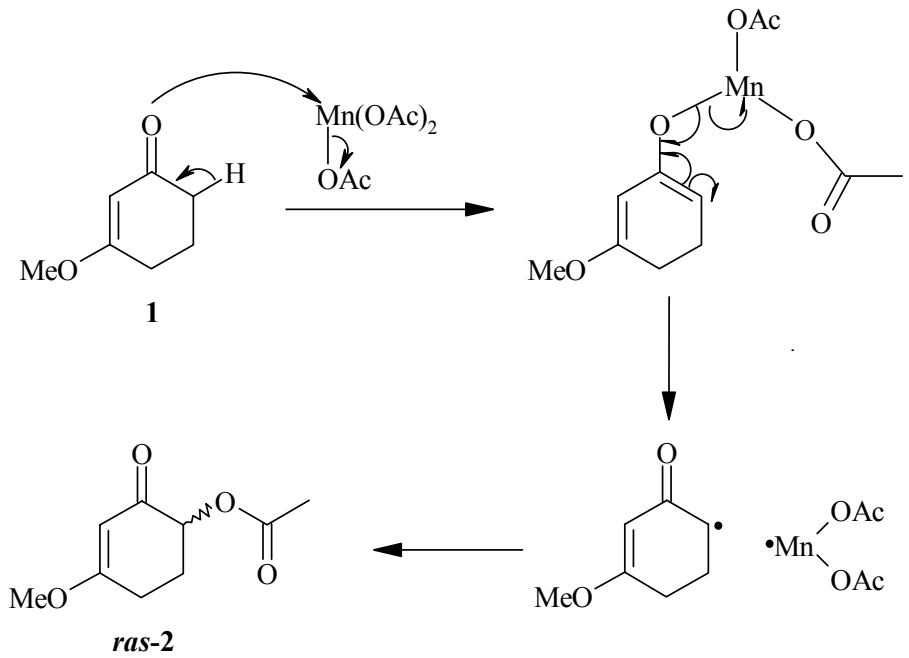
Burada da yine hız belirleyici basamak alken konsantrasyonuna bağlıdır ve Mn(III) enolatın alkenle reaksiyonu Mn(II)' nin kaybolması serbest radikali verir. β-keto esterin serbest radikallerinin analogları bu reaksiyonlarda ara ürün olarak görünmez. O halde reaksiyonun oluşumu iki değişkene bağlıdır. Bunlar pKa' ya bağlı olan Mn(III) enolatın oluşum oranı ve enolatın yükseltgenerek serbest radikali verme kolaylığıdır.

Benzen içerisinde mangan (III) asetatın oksidasyon mekanizması hala belirsizdir. Ancak kurşun (IV) asetatın oksidasyonu üzerinden gidilerek açıklanabilir (Henbest 1961). Mangan (III) asetat ile aromatik ketonun enol veya enolatının etkileşimi asetat transferi ile sonuçlanmaktadır (Şekil 5.2.5.).



Şekil 5.2.5. $Mn(OAc)_3$ ile α-asetilleme mekanizması

Başka bir mekanizmada ise Mn(III) ile enon ya da enolat anyonunun oksidasyonundan α-keto radikalinin oluştuğu öngörülmüştür (Şekil 5.2.6.).

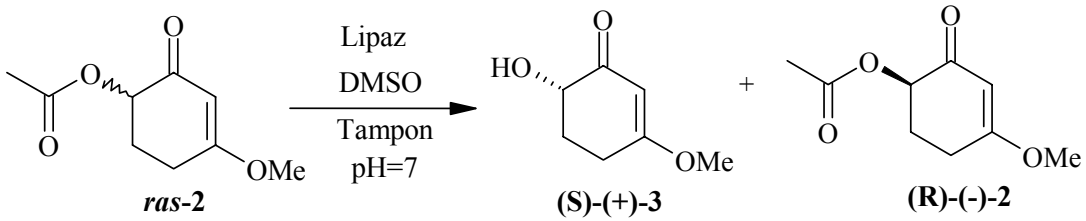


Şekil 5.2.6. Radikalik reaksiyon mekanizması

5.2.4. Asetoksi Ketonların Enzimlerle Hidrolizi

Hidrolitik enzimler organik sentezde sıkça kullanılan biyokatalizörlerdir. Hidrolitik enzimlerin özellikle ilgi çekici olanları amidazlar, proteazlar, esterazlar ve lipazlardır. Bu enzimler hidroliz ve ester ve amit bağlarının oluşum reaksiyonlarını katalizler. Bunlar arasında lipazlar (triaçilgliserolhidrolazlar) çok yaygın olarak kullanılan enzim çeşidir. Çünkü pek çok farklı kaynaktan çok kolay elde edilebilir ve ucuzdur. Ayrıca organik çözücüler içerisinde oldukça kararlıdırlar ve geniş substrat aralığında yüksek enantiyoseçiciliğe sahiptir. Sulu çözeltilerde, su-organik çözücü karışımlarında ve susuz organik çözücüler içerisinde lipaz katalizli reaksiyonların enantiyoseçiciliği klasik özdeş yarışma dengesini içerir. Esterazlardan farklı olarak normal Michaelis-Menten aktivitesi gösterdikleri için çözünmeyen substratlarla sulu çözeltide düşük aktivite gösterirler.

ά-Asetoksi-3-metoksi-2-siklohekzen-1-on (***ras*-2**) daha önce literatürde gerçekleştirilen enzimatik hidrolizde kullanılmıştır. Bunun için literatürde önce bazı lipaz enzimleri ve şartlar denenmiştir. Sonuçta en yüksek e.e nin Amano PS lipaz enzimi ve çözücü olarak DMSO kullanıldığı zaman yakalandığı HPLC' de kiral kolonlar kullanılarak tespit edilmiştir. Bu bilgi ışığında rasemik ***ras*-2** bileşiği enzimatik olarak yarılarak enantiyomerik olarak saf asetoksi türevi **(R)-(-)-2** ve hidroksi türevi **(S)-(+)-3** elde edilmiştir (Şekil 5.2.7.).



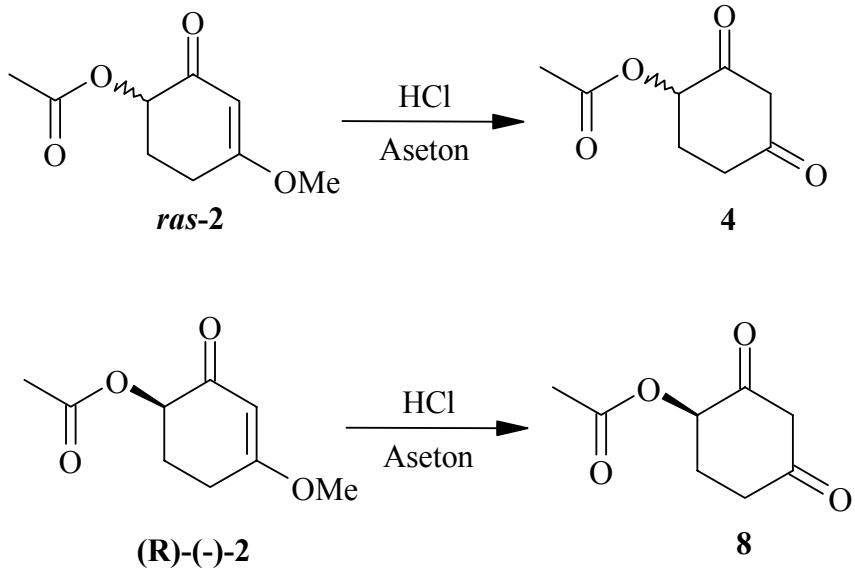
***ras*-2** **(S)-(+)-3** **(R)-(-)-2**

Şekil 5.2.7. Rasemik **2** bileşiğinin lipaz enzimi ile yarılması

(R)-(-)-2 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda 2.02. ppm de –CH_3 protonuna ait bir singlet ve 5.24 ppm de α-protonuna ait dd (J = 12.5, 5.2 Hz) görülmektedir. **(S)-(+)-3** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda ise 4.04 ppm de (J = 13.0 Hz, 5.5 Hz) α-protonuna ait dd bir pik ve 5.42 ppm de –CH protonuna ait bir singlet görülmektedir.

5.2.5. Rasemik ve Kiral Asetoksi Enonların Diketonlara Dönüştürülmesi

Rasemik α-asetoksi enon türevi (***ras*-2**) ve kiral α-asetoksi enon **(R)-(-)-2** bileşiğinin yapılarında bulunan koruma gruplarını kaldırmak için aseton içerisinde sulu HCl ile hidroliz reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda (**4**) ve (**8**) nolu halkalı asetoksi diketon türevleri elde edildi (Şekil 5.2.8.). Bu bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumları incelenirse, –OCH_3 protonlarının 3.70 ppm deki ve –CH protonlarına ait 5.35 ppm deki singlet pikler kaybolmuş ve yerine –CH_2 protonlarına ait 2.38, 2.58, 2.68, 2.75 ppm deki multiplet pikler gelmiştir.

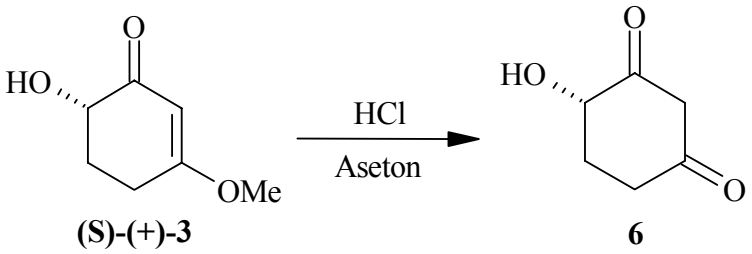


***ras*-2** **4**

(R)-(-)-2 **8**

Şekil 5.2.8. Koruma grubunun giderilmesi (**4)** ve(**8)**

Yine aynı şekilde kiral α-hidroksi enon bileşiği **(S)-(+)-3** aseton içerisinde sulu HCl ile muamele edilerek koruma grubu giderilmiş ve α-hidroksi-1,3-siklohekzandion bileşiği (**6**) elde edilmiştir (Şekil 5.2.9.). ^{1}H NMR spektrumundan –OCH_3 ve –CH protonlarına ait sırasıyla 3.76 ve 5.42 ppm deki singlet piklerinin kaybolarak –CH_2 protonlarının 2.24, 2.48, 2.58, 2.64, 2.77 ppm deki pikleri ortaya çıkmıştır.

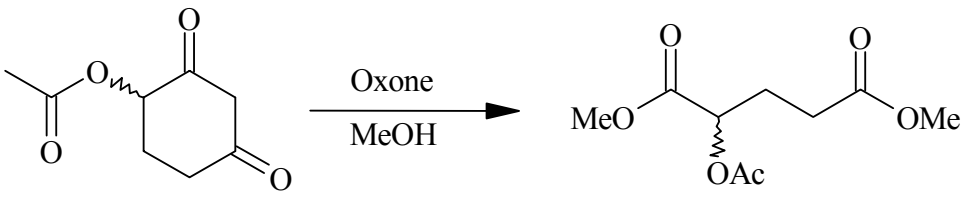


(S)-(+)-3 **6**

Şekil 5.2.9. (**6**) bileşiğinin sentezi

5.2.6. Halkalı 1,3-Diketonların Oxone ile Yükseltgenmesi

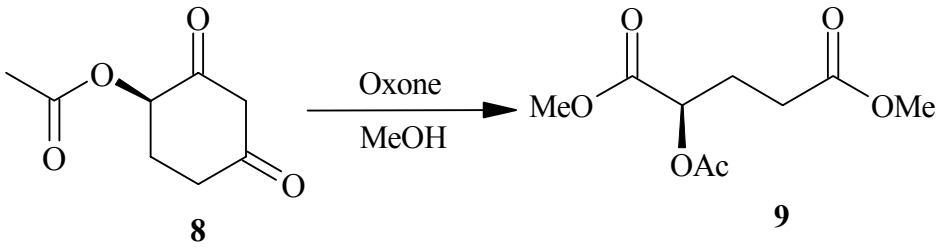
Bağ kırılmasıyla sonuçlanan r*as*-4-asetoksi-1,3-siklohekzandion'un yükseltgenmesi sonucu diester türevi (**5**) %65 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Şekil 5.2.10.). Ürünün ^{1}H NMR spektrumuna bakıldığında 3.75 ppm de OCH_3 gruplarına ait bir singlet görülmektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda 171.6 ve 170.6 ppm de C=O gruplarına ait iki adet singlet bulunmaktadır.



4 **5**

Şekil 5.2.10. 4 bileşiğinin oksidasyonu

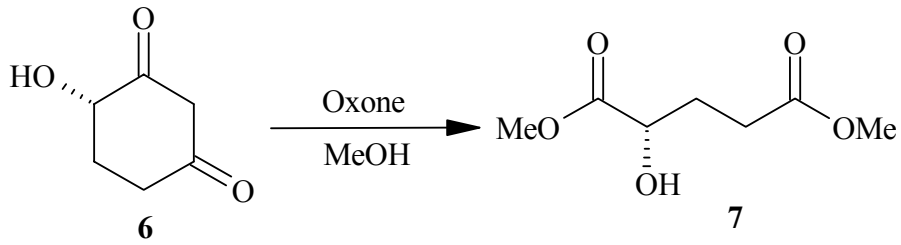
(R)-(-)-4-asetoksi-1,3-siklohekzandion **(8)** bileşiğinin oksidasyonu sonucu kiral yapıdaki **9** bileşiği renksiz yağ halinde %64 verimle elde edilmiştir (Şekil 5.2.11.). Bu bileşiğin çevirme açısı ölçüldüğünde $[\alpha]_D^{20}$ = -28.5 (c 0.6 CH_3OH). Olarak bulunmuştur. ^1H NMR spektrumunda 3.75 ppm deki singlet OCH_3 grubuna aittir. ^{13}C NMR spektrumunda ise 171.2, 170.7 ppm deki pikler karbonil gruplarına aittir.



8 **9**

Şekil 5.2.11. 8 nolu bileşiğin oksidasyonu

(S)-(+)-4-hidroksi-1,3-siklohekzandion **6** bileşiğinin yükseltgenmesi sonucu **7** nolu bileşik %58 verimle elde edilmiştir (Şekil 5.2.12.). Bu bileşiğin çevirme açısı $[\alpha]_D^{20}$ = -71.1 (c 0.2 CH_3OH) olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak başlangıç maddesinin çevirme açısı (+) olmasına rağmen ürünün çevirme açısı (-)' dir. Dolayısıyla yükseltgenme sonucu aynı konfigürasyona sahip ürünler elde edilmiştir. ^1H NMR spektrumunda ise 3.44 ve 3.62 ppm de iki adet singlet OCH_3 gruplarının varlığını gösterirken ^{13}C NMR spektrumundaki 171.4 ve 170.7 ppm deki pikler karbonil gruplarının varlığının kanıtıdır.

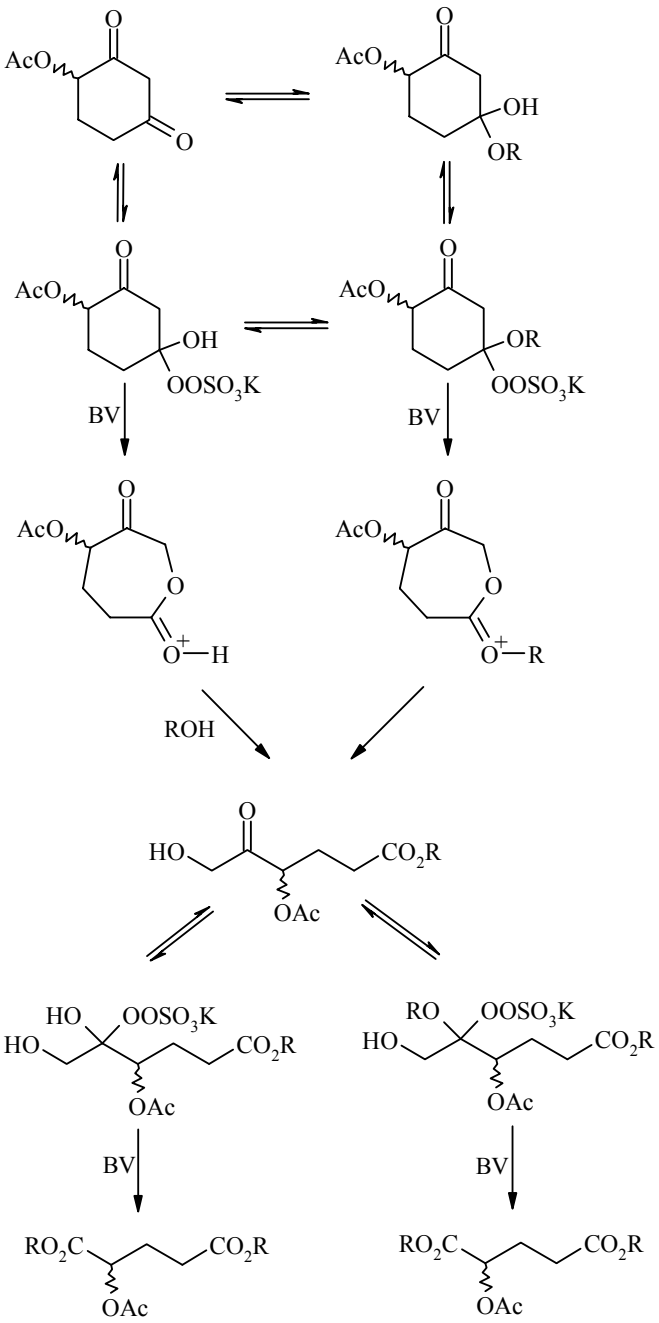


6 **7**

Şekil 5.2.12. 6 bileşiğinin oksidasyonu

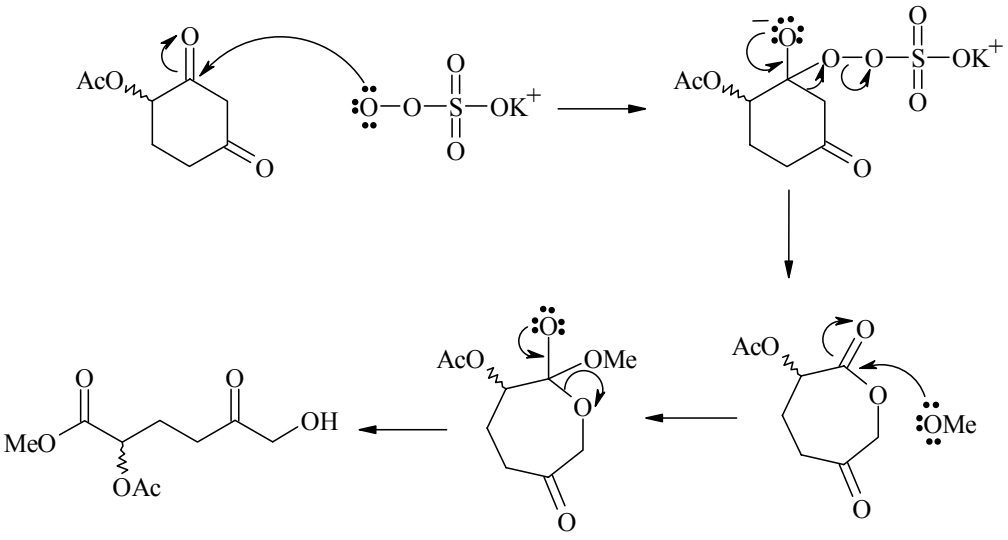
5.2.7. Oksidasyon Reaksiyonunun Mekanizması

Oxone ile gerçekleştirilen oksidasyon reaksiyonlarının mekanizması Yan ve ark. (2004) tarafından öne sürülen mekanizmaya göre Şekil 5.2.13' te gösterilmiştir.



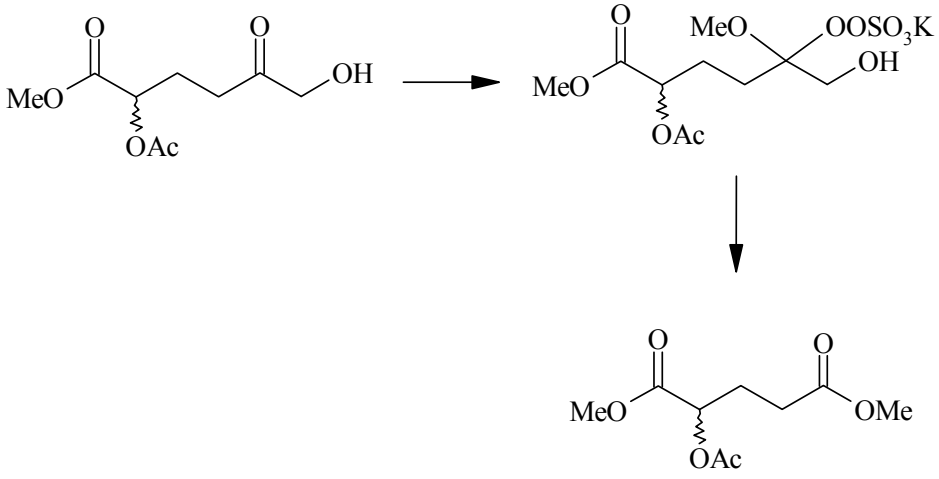
Şekil 5.2.13. Halkalı diketonların bağ kırılmasına uğrayarak yükseltgenmesinin mekanizması

Bu mekanizmaya göre önce oxone yapısında bulunan tuzdaki ($KHSO_5$) oksijenle karbonil grubu etkileşerek Baeyer Villiger tipi reaksiyonla 7 üyeli halka oluşturmakta ve sonra bu halkanın MeOH ile açılması sonucu mono ester türevi elde edilmektedir (Şekil 5.2.14.).



Şekil 5.2.14. Oxone ile yükseltgenme reaksiyonunun ilk basamağı

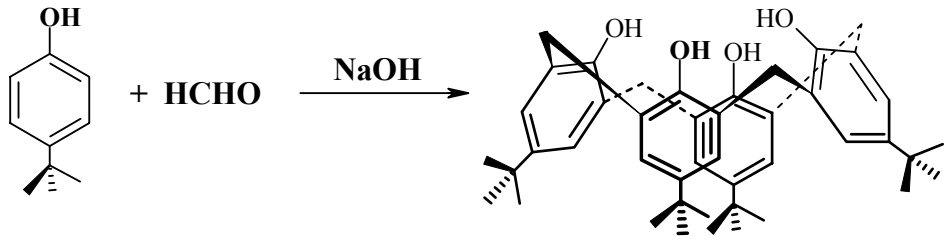
Daha sonraki basamakta mono esterin diğer ucundaki karboksil grubu Fischer tipi esterleşme reaksiyonu ile diester türevi oluşmaktadır (Şekil 5.2.15.).



Şekil 5.2.15. Diester oluşum basamağı

5.3. Kaliksaren Bazlı İyonoforların Sentezi

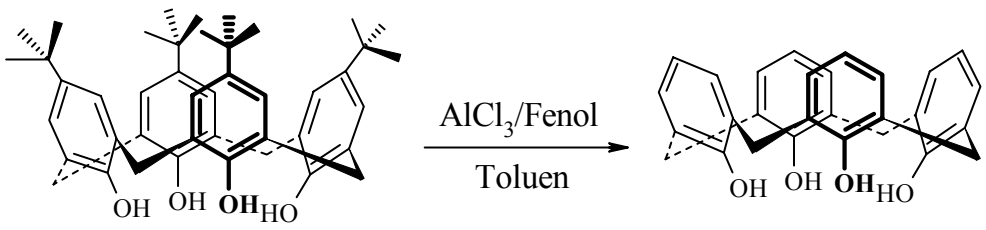
Bu çalışmanın amacı, bazı toksik metal katyonları ve anyonlar ile kolayca tersinir kompleks yapabilen yeni kaliksaren bazlı iyonoforların dizayn edilerek sentezlenmesi ve bu bileşiklerin; laboratuvar, çevre ve endüstriyel proses analizlerindeki kullanım alanlarının genişletilmesidir. Bileşikler **10-13** önceden yayınlanan literatürlerden yararlanılarak sentezlenmiştir. Bu amaç için, başlangıç maddesi olarak seçilen *p-t*-bütilkaliks[4]aren (**10)** (Şekil 5.3.1.) literatüre göre sentezlenmiştir (Gutsche 1990).



10

Şekil 5.3.1. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin sentezi

Elde edilen bileşik (**10)** $AlCl_3$ ve fenol varlığında toluenin çözücü olarak kullanıldığı ortamda dealkilasyon reaksiyonuyla kaliks[4]arene (**11**) dönüştürülmüştür (Şekil 5.3.2.).

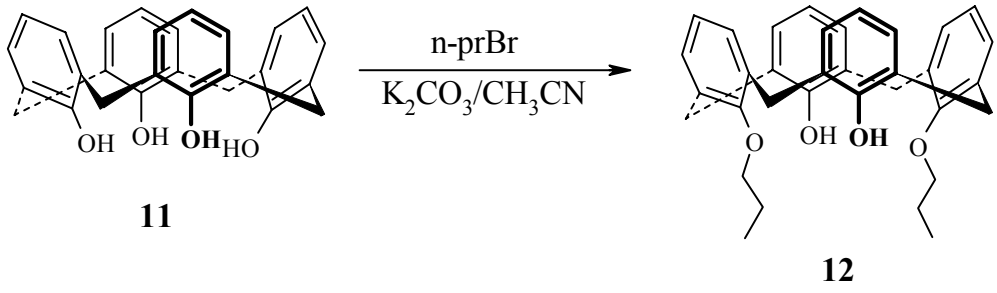


10 **11**

Şekil 5.3.2. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin dealkilasyonu

5.3.1. Kaliks[4]arenin Schiff Bazı Türevleri

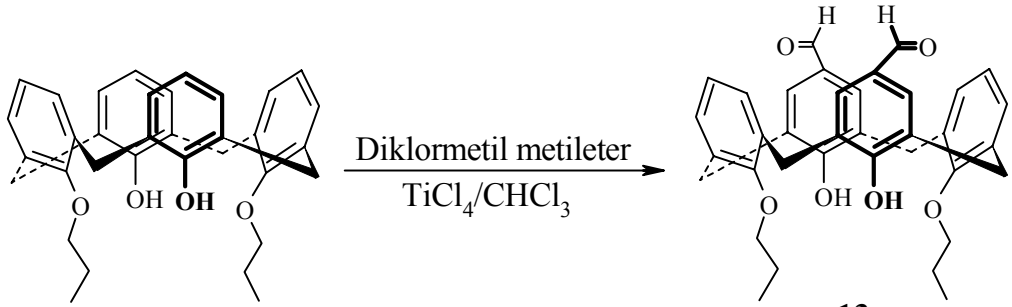
Kaliks[4]arenin dipropoksi türevi (**12**) n-propil bromürle K_2CO_3' lı ortamda çözücü olarak CH_3CN kullanılarak %64 verimle sentezlenmiştir (Şekil 5.3.3.). Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; propil gruplarına ait $-CH_3$ piklerinin 1.18 ppm de triplet verdiği, $-OCH_2$ gruplarına ait piklerin 4.05 ppm de triplet verirken, $-CH_2$ piklerinin de 2.32 ppm de multiplet verdiği görülmektedir.



11 **12**

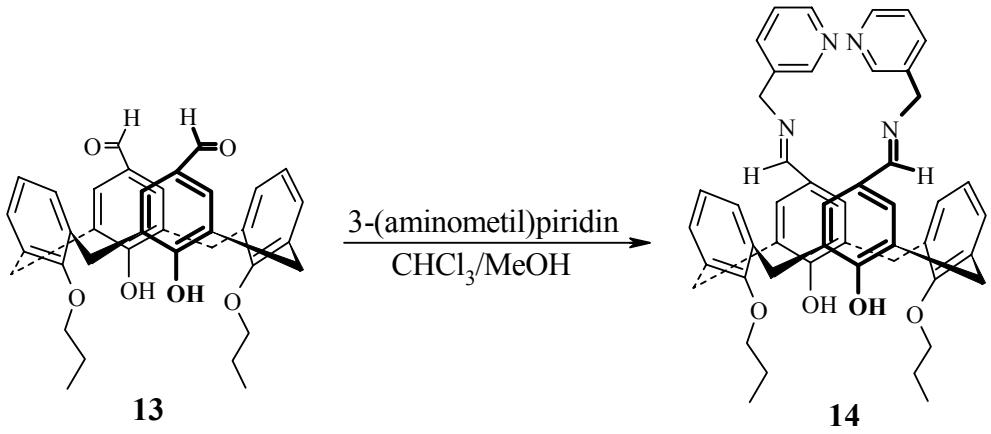
Şekil 5.3.3. Kaliks[4]arenin dipropoksi türevinin sentezi (**12**)

12 nolu bileşikten çıkılarak $TiCl_4$ varlığında $CHCl_3$ içerisinde diklormetil metil eterle reaksiyonu sonucu Schiff bazlarının sentezi için başlangıç maddesi olan dipropoksi dialdehit kaliks[4]aren bileşiği (**13**) %78 verimle elde edilmiştir (Şekil 5.3.4.). Bu bileşiğin IR spektrumuna bakıldığında 1738 cm^{-1}' de C=O çift bağına ait keskin bir pik görülmektedir. Ayrıca ^1H NMR spektrumundaki 9.62 ppm de singlet piki de aldehit grubunun varlığını göstermektedir.



12 **13**

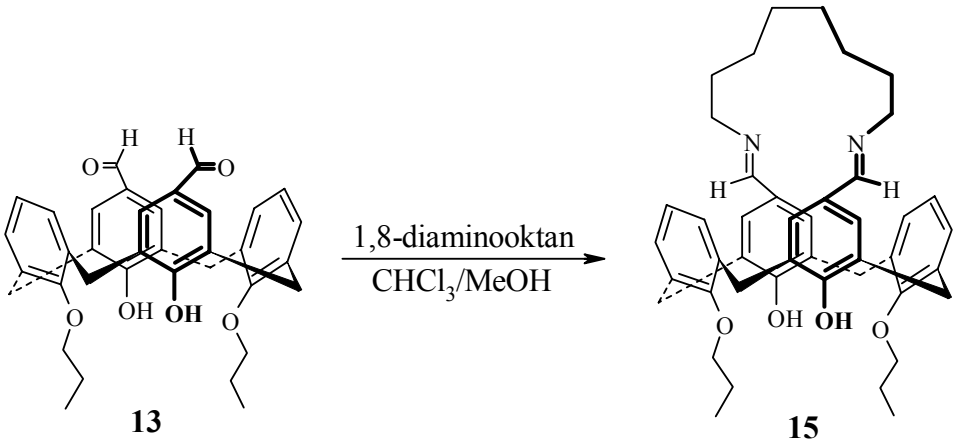
Şekil 5.3.4. Dipropoksi türevinin formilasyonu (**13**)



13 **14**

Şekil 5.3.5. Kaliks[4]arenin Schiff Bazı türevi-I' in sentezi (**14**)

^{1}H NMR bilgilerinden, **14** ve **15** nolu bileşiklerin HC=N protonlarına ait sırasıyla 7.86 ppm ve 7.73 ppm de singlet verdiği görülür (Şekil 5.3.5. ve Şekil 5.3.6.). Bu bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarından koni konformasyonuna sahip oldukları anlaşılmaktadır. (**14** ve **15** nolu bileşiklerin $ArCH_2Ar$ protonları sırasıyla δ 3.47 ppm, 4.38 ppm J = 13.0 Hz ve δ 3.38 ppm, 4.24 ppm J = 13.0 Hz).

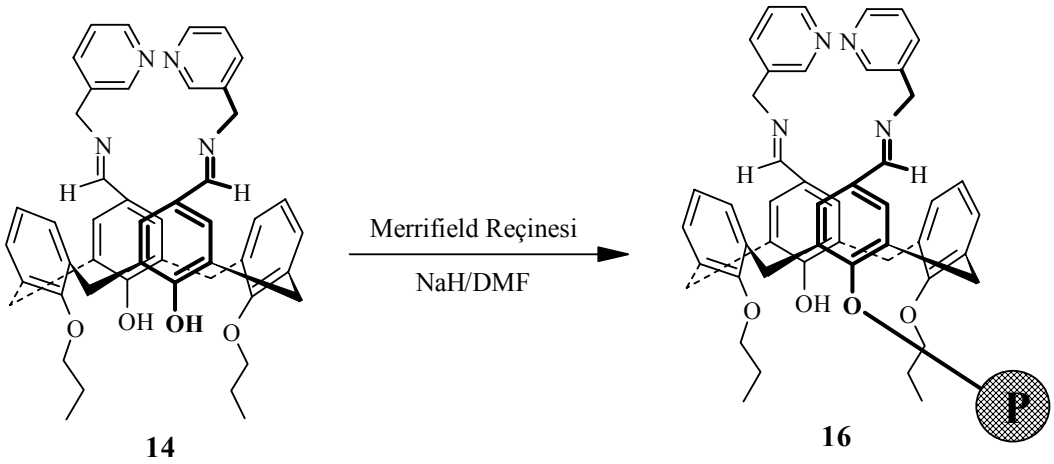


13 **15**

Şekil 5.3.6. Kaliks[4]arenin Schiff Bazı türevi-II' nin sentezi (**15**)

5.3.2. Kaliks[4]arenin Polimerik Türevleri

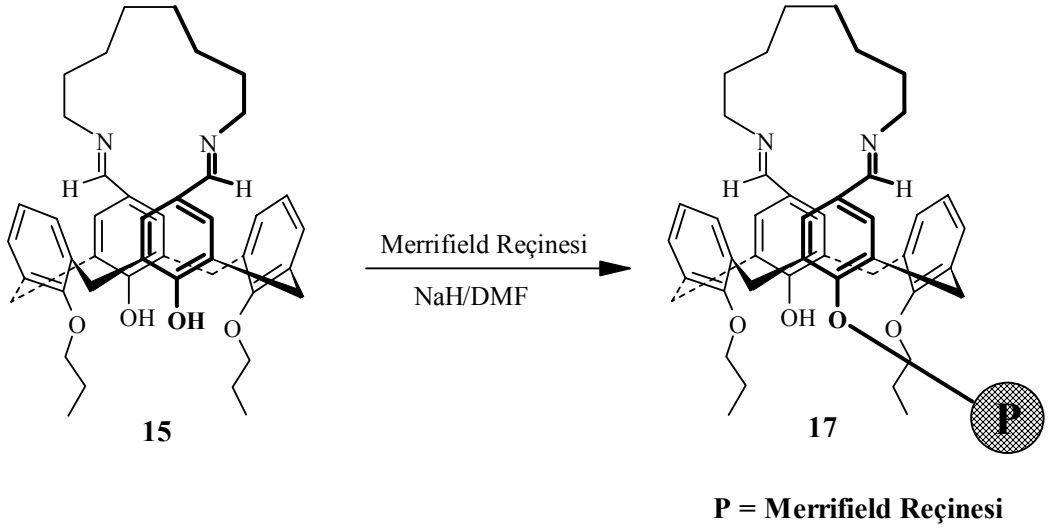
Kaliksarenin Schiff Bazı türevleri (**14** ve **15**) NaH/NaI varlığında kuru DMF içerisinde Merrifield reçinesine bağlanarak çözünmeyen polimer türevleri (Şekil 5.3.7. ve Şekil 5.3.8.) elde edilmiştir (**16** ve **17**). Böylece ekstraksiyon yeteneğinde herhangi bir değişim olup olmadığı araştırılmış olacaktır.



14 **16**

Şekil 5.3.7. 14 bileşiğinin Merrifield reçinesine bağlanması

Elementel analiz sonuçlarına göre polimer destekli kaliks[4]aren Schiff bazı türevlerinin içerdikleri azot miktarı hesaplanmış ve sırasıyla yaklaşık 0.16 mmol/g ve 0.48 mmol/g olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre kaliks[4]arenin Schiff bazı türevleri Merrifield reçinesine oldukça iyi bir verimle bağlanmıştır. Ayrıca polimerlerin FT IR spektrumlarında güçlü C=N (1638, 1643 cm^{-1}) bandının bulunmasıda bu sonucu desteklemektedir. Böylece polimerik çatı içerisinde, polimer **16** beş stiren birimine bir kaliksaren birimi içerirken, polimer **17** iki stiren birimine bir kaliksaren birimi içermektedir. Bu sonuçlar muhtemelen büyük makrosiklik bileşiğin sterik engelinden dolayı Merrifield reçinesinde bulunan ve reaksiyona girmeyen kloro gruplarının kaliks[4]aren Schiff bazı türevlerinin (**14** ve **15**) fenolik gruplarıyla sübstitüe olmadığını göstermektedir. Buna ilaveten reçinedeki bu kloro gruplarının etanolik NaOH ile yerdeğiştirmesi ihtimali de bulunmaktadır.



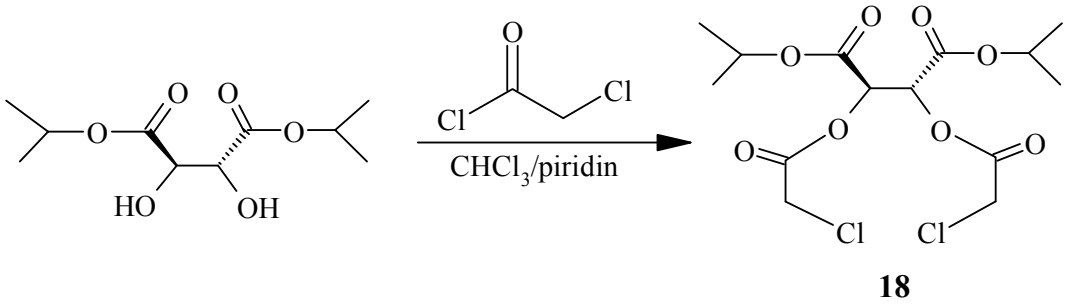
15 **17**

Şekil 5.3.8. 15 bileşiğinin Merrifield reçinesine bağlanması

5.3.3. Kiral Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi

Kaliks[4]aren iskeletine kirallık kazandırabilmek için iki yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan birincisi molekülün düzlemsel olmamasından kaynaklanan kirallıktır. İkincisi ise kiral sübstitüentlerin kaliksarenin lower ya da upper rimine uygun şartlarda bağlanmasıyla oluşan kirallıktır.

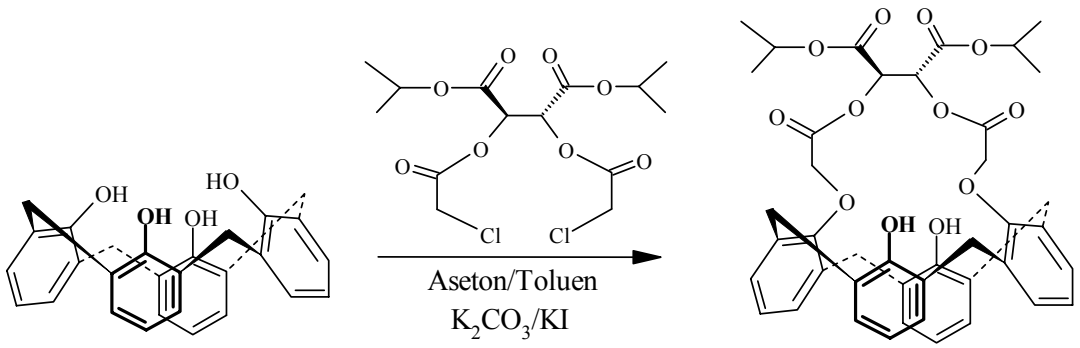
Çalışmanın üçüncü kısmında ise kaliks[4]arenin kiral türevlerini elde etmek amacıyla kiral sübstitüentler elde edilerek kaliks[4]aren platformuna bağlanmış ve bazı amino asitlerin sulu fazdan organik faza ekstraksiyonu çalışmalarında kullanılmıştır. **18** ve **19** nolu bileşik literatürde verilen metotlara göre sentezlenmiş (Şekil 5.3.9. ve Şekil 5.3.10.) ve bu metotlar geliştirilerek verimlerin artırılması hedeflenmiştir. Ayrıca ^{1}H NMR spektroskopisi ile rasemik haldeki amin, alkol ve amino asitlerin enantiyomerik tanınması çalışmaları da yapılmıştır.



18

Şekil 5.3.9. Diizopropil tartarat bileşiğinin kloroasetilklorür ile reaksiyonu

Bu amaç için öncelikle kaliks[4]aren platformuna bağlanmak üzere (L)-diizopropil tartarat bileşiğinden çıkılarak piridinli ortamda klorasetil klorürle tepkimesinden (2R,3R)-2,3-di-(2-kloroasetoksi)-di-(1-metiletil)süksinat (**18**) bileşiği elde edilmiştir.



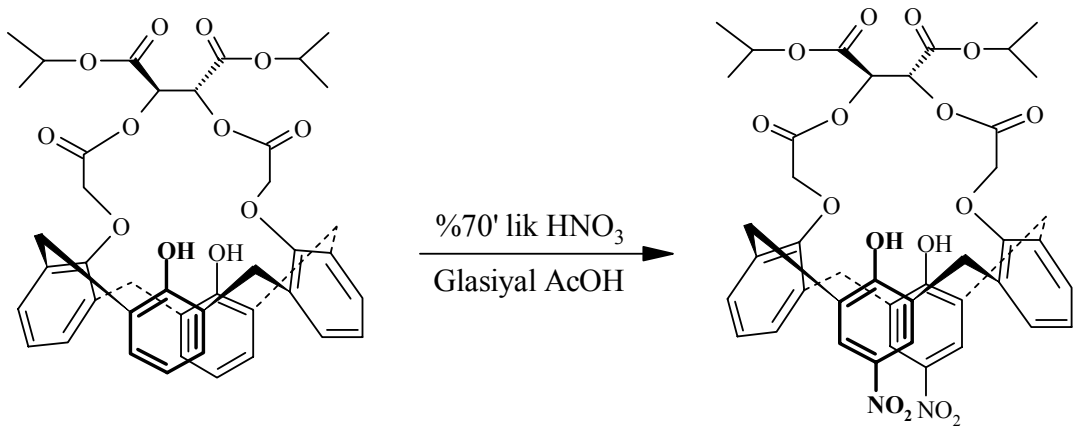
2 **19**

Şekil 5.3.10. (**19**) bileşiğinin sentezi

Bir sonraki basamakta **18** nolu bileşiğin kaliksaren platformuna bağlanması reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonun verimi literatürde % 21' dir. Verimi artırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sonuç olarak ortama **18** bileşiğini ilave etmeden önce kaliks[4]aren susuz K_2CO_3 ve aseton/toluen ortamında KI varlığında bir gece oda sıcaklığında karıştırılarak fenolik –OH gruplarındaki protonlar

koparılarak fenoksit türevi elde edilmiştir. Daha sonra reaksiyon ortamına **18** bileşiği ilave edilerek geri soğutucu altında karışım kaynatılmıştır. Refluks işleminin süresi uzun tutularak verim en fazla % 42' ye çıkarılabilmiştir.

19 nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde 1754, 1730 cm^{-1}' de C=O çift bağına ait keskin pikler görülmektedir. ^{1}H NMR spektrumunda ise; 1.13 ve 1.21 ppm de izopropil gruplarının metil protonlarına ait iki dublet (J = 6.2) ve 5.08 ppm de –CH protonlarına ait heptet, 4.66-4.78 ppm de OCH_2CO protonlarına ait AX sisteminde dublet (J = 16.1) ve kiral merkez karbonları 6.27 ppm de singlet vermektedirler. ^{13}C NMR spkektrumu ve DEPT spektrumunda ise yapıda bulunan tüm karbonların sayısı görülmektedir. Karbonil gruplarına ait pikler 165.2 ve 166.8 ppm de görülürken $ArCH_2Ar$ köprü karbonlarına ait spesifik pikler 31.1 ve 31.5 ppm de görülmektedir.



19 **20**

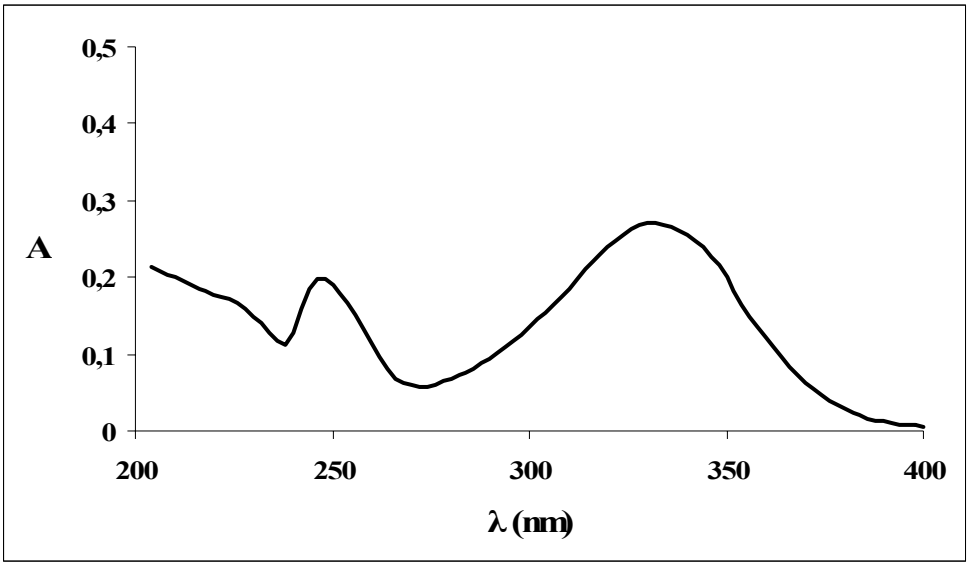
Şekil 5.3.11. 19 bileşiğinin seçimli olarak nitrolanması (**20**)

Kaliksaren molekülünde boşta kalan fenolik –OH gruplarının *para* pozisyonları seçimli olarak fonksiyonlandırılabilmektedir. Bu konuda pek çok çalışma bulunmaktadır. Buradan yola çıkarak **19** nolu bileşiğin para pozisyonuna seçimli olarak nitro grubu bağlamak için çözücü olarak glasiyal asetik asidin bulunduğu ortamda %70' lik HNO_3 ile reaksiyon gerçekleştirilmiş ve **20** nolu kiral

kaliks[4]arenin dinitro türevi yüksek verimde ve saflıkta elde edilmiştir (Şekil 5.3.11.).

Bu bileşiğin IR spektrumunda nitro gruplarına ait 1584 ve 1343 cm^{-1}' de gerilme titreşim pikleri görülmektedir. ^{1}H NMR spektrumunda; aril halkalarına ait proton sayılarının **19** bileşiğinden 2 eksik olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu protonlar 6.96, 7.09 ve 8.05 ppm de triplet vermektedir.

Şekil 5.3.12.' de kloroformda çözülen bileşiğinin UV–vis spektrumu verilmiştir. 244 ve 330 nm de absorbsiyon bandı bulunmaktadır. Bu bileşiğin kiral moleküller ve anyonlar için sensör olarak kullanılabileceği anlaşılmaktadır.



Şekil 5.3.12. 20 bileşiğinin UV-Vis spektrumu

5.4. Ekstraksiyon Çalışmaları

5.4.1. Metal Katyon Ekstraksiyon

Metal iyonlarını tutmak için aktif karbon adsorbsiyonu, iyon değiştirici reçinelerin kullanımı, çöktürme gibi çeşitli metotlar geliştirilmesine rağmen en geçerli olanı çözücü ekstraksiyonu çalışmalarıdır. Çözücü ekstraksiyonu (faz transfer) çalışmalarında organik faz olarak genellikle CH_2Cl_2 ve $CHCl_3$ kullanılır. Çünkü kaliksarenler bu çözücülerde iyi çözünür. Diğer faz ise katyonun bulunduğu sulu fazdır. Ekstraksiyon işlemi, sulu fazda bulunan metalin organik bir ligandla etkileştirilmesiyle organik faza transfer edilmesi ile gerçekleştirilir. Metaller ekstraksiyon çalışmalarında genellikle pikratları veya tiyosiyanatları şeklinde kullanılır.

Bu çalışma, iki fazlı ekstraksiyonda kullanılan etkili ekstraktanları dizayn etmek ve geliştirmek için yapılmıştır. Çözücü ekstraksiyonu deneyleri; **12**, **14, 15, 16** ve **17** nolu bileşikler Li^+, Na^+, K^+, Cs^+, Cu^{2+}, Co^{2+}, Hg^{2+}, Pb^{2+}, Cd^{2+} ve Ni^{2+} gibi alkali metal, geçiş metali ve yarı geçiş metali katyonlarını sulu fazdan organik faz içerisine ekstrakte etmekteki etkilerini göstermektedir. Pikrat ekstraksiyonunun sonuçları Çizelge 5.1. ve Şekil 5.4.1. de verilmiştir. Bu bilgiler reseptörler **12**, **14** ve **15**' in metal pikratlarını sulu fazdan organik faz olarak kullanılan CH_2Cl_2 içerisine alınmasıyla elde edilmiştir. Sulu fazdaki pikratın denge konsantrasyonu spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir.

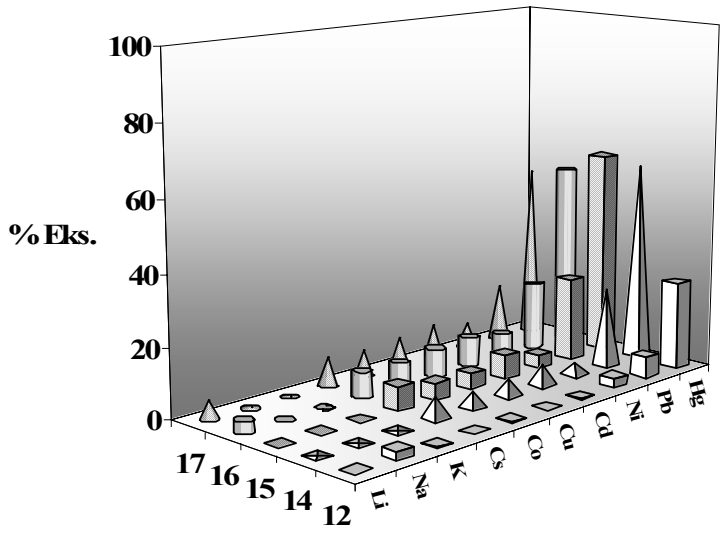
Çizelge 5.1. Ligandların metal pikratlarını ekstraksiyonu

	Ekstrakte edilen pikrat tuzu (%)									
Ligand	**Li^+**	**Na^+**	**K^+**	**Cs^+**	**Co^{2+}**	**Cu^{2+}**	**Cd^{2+}**	**Ni^{2+}**	**Pb^{2+}**	**Hg^{2+}**
12	<0.1	2.5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	2.8	5.9	6.0
14	<0.1	<0.1	<0.1	6.0	4.2	4.9	5.8	3.5	22.5	57.1
15	<0.1	<0.1	<0.1	6.8	4.7	4.4	6.6	3.8	23.7	58.9
16	3.3	<0.1	<0.1	7.5	7.1	8.2	9.0	7.0	19.6	52.7
17	5.3	<0.1	<0.1	8.3	7.4	8.5	9.1	7.1	16.3	49.9

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

[b]Katı-sıvı adsorbsiyon ekstraksiyon deneyleri sonuçları.

Çizelge 5.1. den görüldüğü gibi, 1,3-dialkil sübstitüe olmuş kaliks[4]aren **12** ne alkali metal ne de geçiş metali katyonlarını önemli ölçüde ekstrakte etmektedir. Ekstraksiyon yeteneğini artırmak için dipropoksi dialdehit kaliks[4]arene imin grupları bağlanarak soft özellik göstererek soft metal katyonlarının bağlanmasını kolaylaştıran **14** ve **15** nolu bileşikler sentezlenmiş ve geçiş metali katyonları için ve özellikle Hg^{2+} and Pb^{2+} için seçimli oldukları bulunmuştur (Şekil 5.4.1.).



Şekil 5.4.1. 12, **14, 15, 16** ve **17** nolu ligandlarla alkali ve geçiş metali katyonlarının ekstraksiyon yüzdeleri

Birden fazla iyonofor birim bağlı kaliksaren türevlerinin ekstraksiyon özelliklerini incelemek için polimerik reçineler **16** ve **17** sentezlenmiştir. Katı-sıvı ekstraksiyon deneylerinden elde edilen sonuçlara göre her iki reçinede de kendiliğinden seçici özelliğe sahip oldukları için Hg^{+2} ye karşı oldukça iyi ekstraksiyon yeteneği gösterdikleri belirlenmiştir (Şekil 5.4.1. ve Çizelge 5.1.).

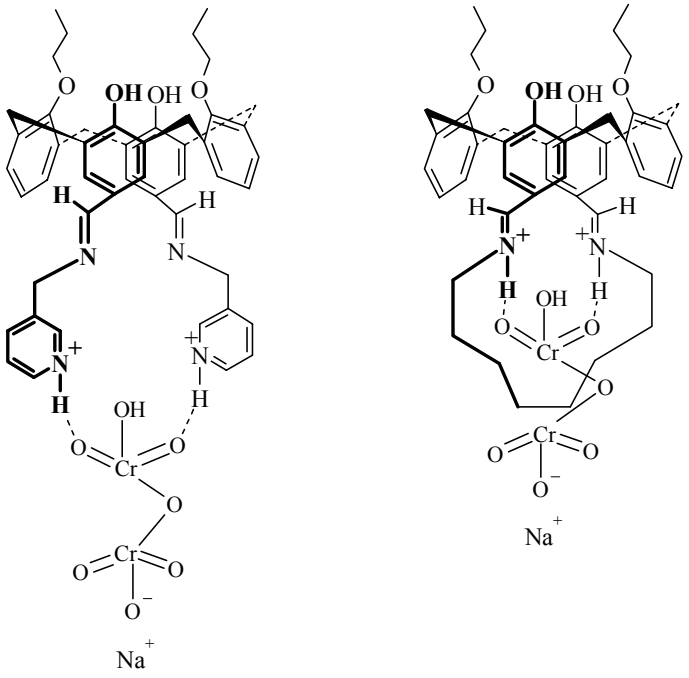
5.4.2. Dikromat Anyon Ekstraksiyonu

Krom (VI) hem mutajenik hem de genotoksik olması sebebiyle insanlarda ve hayvanlarda kanser yapıcı özelliğe sahiptir ve doğada kromat ve dikromatları şeklinde bulunur. Kromat ve dikromat iyonları ($CrO_4^{2-}, Cr_2O_7^{2-}$) etrafı oksijenlerle çevrili dianyonlardır (Burrows 1983, De Flora 1989, Stearns 1995, Wittbrodt 1995). Bu oksijenler nedeniyle host moleküllerle hidrojen bağı yapabilecek potansiyele sahiptirler.

Son yıllarda modifiye edilmiş pek çok kaliksaren sentezlenmiş ve çeşitli anyonlar için host moleküller olarak kullanılmıştır (Duhart 2001, Inoue 1996, Nam 1999, Rojsajjakul 1997, Tuntulani 2001). Bu, kimyasal olarak modifiye edilmiş kaliksarenlerin çevresinin bu iyonlarla yapısal olarak uyum içinde olmasından kaynaklanır. Bu çalışmadaki amaçlarımızdan biri de, özellikle dikromat anyonları için etkili olan kaliks[4]aren bazlı ekstraktantların sentezlenmesidir. **14** ve **15** bileşiklerinin ekstraksiyon etkinliklerini tespit etmek için ön bir değerlendirme farklı pH larda sulu fazdan diklormetan fazına $Na_2Cr_2O_7$' ın çözücü ekstraksiyonuyla yapıldı. Ekstraksiyon sonuçları Çizelge 6.2.' de gösterilmiştir.

Ekstraksiyon bilgilerinden **14** nolu Schiff bazı düşük pH' larda (1.5-2.5) dikromat anyonlarının ekstraksiyonu için daha etkili bir eksraktant olduğu açıkça görülmektedir. Çünkü **14** bileşiği düşük pH' da anyonların bir araya gelmesi için proton değiş tokuşu yapabilen uygun piridinyum ve imin bağlanma merkezlerini içermektedir. Sonuçlar, pH artırıldığında dikromat anyonu için etkili bir ligand olan **14** nolu bileşiğin protonlanmış formundan dolayı ekstraksiyon oranlarının azaldığını

göstermektedir (Çizelge 5.2.). **14** ve **15** bileşiğinin Na^+ and $HCr_2O_7^-$ iyonlarıyla etkileşim mekanizması aşağıda gösterilmiştir (Şekil 5.4.2.).



Şekil 5.4.2. (**14**) **ve** (**15**) bileşiklerinin dikromat anyonu ile yaptığı kompleksleşmenin mekanizması

Çizelge 5.2' de verilen ekstraksiyon bilgilerine göre **12** nolu bileşiğin $Cr_2O_7^{2-}$ / $HCr_2O_7^-$ iyonlarını önemli ölçüde ekstrakte etmediği görülmektedir. **12** bileşiğinin halkalı Schiff bazı türevine (**15**) dönüştürülmesiyle anyonu ekstraksiyon etme yeteneği dikkate değer ölçüde artmıştır. Bu etkili artış, **15** bileşiğinin yapısal özellik bakımından daha rijit olmasından ve **12** bileşiğine kıyasla anyonun taşınmasında imin gruplarının protonlanmasının yardımının olması nedeniyledir. Bu nedenle, **14** ve **15** bileşiğindeki piridin/imin birimlerinde bulunan azot atomunun protonu transfer etmesiyle iki fazlı ekstraksiyonda oluşan iyon çifti kompleksinin oluştuğu kanıtlanabilir. Kaliks[4]arenin her iki Schiff bazı türevinin, düşük pH'ta bile krom (VI)'nın sodyum tuzunun iyon çifti ekstraksiyonunu artırdığı görülür. Bu gözlem OH gruplarının hidrofilik olmasından dolayı, su-diklormetan ara fazında Na^+ iyonlarının taşınmasında proton değişimini sağlayan Schiff bazlarıyla etkileşmesinin

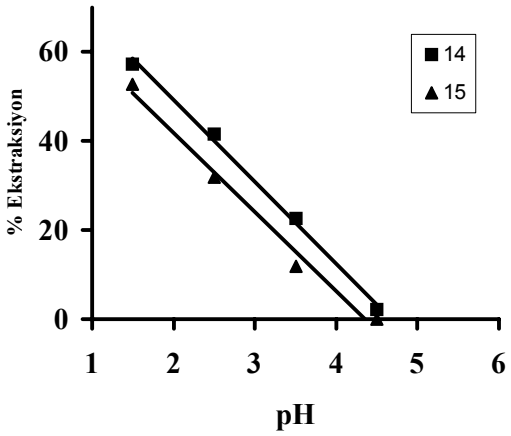
ekstraksiyon yeteneğini etkilemesiyle açıklanabilir. Sulu faza NaOH ilavesiyle kaliksaren türevleri **14** ve **15** protonunu verir, böylece artık diklormetan fazında $Cr_2O_7^{2-}$ anyonu için etkili bir ligand olma özelliğini kaybeder ve dianyon tersinir bir işlemle sulu faza geri göçeder. Bu özellik metali saf formda kazanıp ekstraktantın yeniden kullanımı açısından çok istenen önemli bir özelliktir.

Polimer destekli kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerinn (**16** ve **17)** $Cr_2O_7^{2-}$' ın sulu çözeltisine karşı çeşitli pH' larda katı-sıvı ekstraksiyon deneyleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.2. de verilmiştir. Buna göre polimerlerin monomerlerinden çok daha düşük ekstraksiyon kabiliyetine sahip oldukları belirlenmiştir. Ancak yine de düşük pH'larda sulu fazdan $Cr_2O_7^{2-}$ / $HCr_2O_7^-$ anyonlarını iyi oranda adsorbe ettikleri tespit edilmiştir.

Çizelge 5.2. Farklı pH' larda **12**, **14, 15, 16 ve 17** ligandlarıyla dikromatın ekstraksiyon yüzdeleri

Ekstrakte edilen dikromat anyonu (%)				
	pH			
Bileşik	**1.5**	**2.5**	**3.5**	**4.5**
12	9.2	12.8	11.3	10.8
14	57.3	41.6	22.6	2.2
15	52.7	31.8	11.8	<0.1
16[b]	23.5	16.2	<0.1	<0.1
17[b]	28.2	18.1	<0.1	<0.1

[a]Sulu faz, [metal dikromat] = 1 x 10^{-4} M; organik faz, diklormetan, [ligand] = 1 x 10^{-3} M 25°C de, 1 saat.
[b] Katı-sıvı adsorpsiyon ekstraksiyon deneylerinin sonuçları.



Şekil 5.4.3. 14 ve **15** bileşikleriyle dikromatın iki fazlı çözücü ekstraksiyonlarının %E ve pH' a karşı grafiği

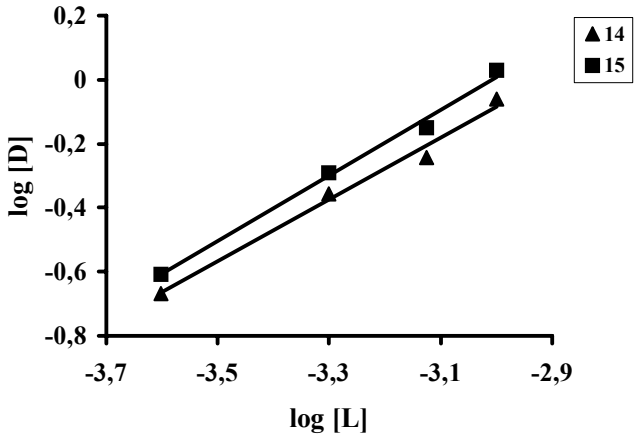
Şekil 5.4.3.' de görüldüğü gibi diklormetan içerisindeki **14** ve **15** bileşiklerinin sırasıyla dikromatla farklı konsantrasyonlardaki ekstraksiyonunu gösterir. log D_A ve. log [L] arasındaki lineer grafiğin eğimi **14** ve **15** ligandlarının her ikisi için de pH 1.5' da yaklaşık 1' dir. Buna göre hem **14** hem de **15** bileşiği dikromat anyonu ile 1:1 kompleks yapar. Bu durum aşağıdaki denge yardımıyla açıklanabilir:

$$HCr_2O_7^- \rightleftharpoons Cr_2O_7^{2-} + H^+ \qquad (6)$$

Yüksek asidik şartlarda $Na_2Cr_2O_7$, $H_2Cr_2O_7$ şekline dönüşür ve sonra iyonlaşarak sulu ortamda $Cr_2O_7^{2-}$ / $HCr_2O_7^-$ şeklinde bulunur. Bu aşağıdaki dengelere göre 1:1 kompleksin eş zamanlı ekstraksiyonudur:

$$(LH^+)_{org} + HCr_2O_{7\,aq}^- \overset{K_{ex}}{\rightleftharpoons} (LH^+, HCr_2O_7^-)_{org} \qquad (7)$$

$$(LH_2)_{org}^{2+} + Cr_2O_{7\,aq}^{2-} \overset{K'_{ex}}{\rightleftharpoons} (LH_2^{2+}, Cr_2O_7^{2-})_{org} \qquad (8)$$

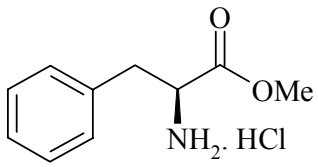


Şekil 5.4.4. Dikromatın ligand **14** ve **15** ile 25 ˚C' de diklormetandan su fazına ekstraksiyonu için log [D] ve log [L] grafiği

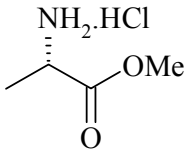
Bu varsayımlara göre, ekstraksiyon sabiti Denge (*7*) kullanılarak K_{ex} ve K'_{ex} deneysel verilerden faydalanarak hesaplandı ve benzer değerler elde edildi. **14** ligandı için bu değerler log K_{ex} = log K'_{ex} = 3,03 ± 0,2 şeklindeyken **15** için K_{ex} = log K'_{ex} = 2,83 ± 0,2 şeklindedir.

5.4.3. Amino Asit Metil Esterlerinin Ekstraksiyonu

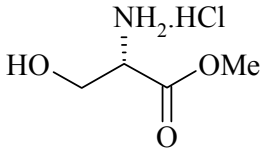
Bu çalışmada kullanılan amino asit esterleri L-alanin metilester hidroklorür (L-AlaOMe), D-alanin metilester hidroklorür (D-AlaOMe), L-fenilalanin metilester hidroklorür (L-PheOMe), D-fenilalanin metillester hidroklorür (D-PheOMe), L-serin metilester hidroklorür (L-SerOMe) and D-serin metilester hidroklorür (D-SerOMe) dür (Şekil 5.4.5.).



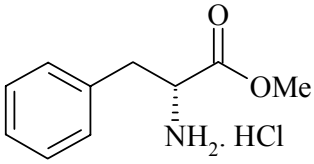
L-PheOMe



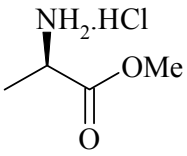
D-AlaOMe



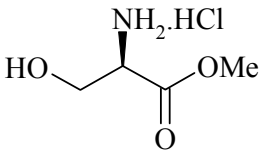
L-SerOMe



D-PheOMe



D-AlaOMe



D-SerOMe

Şekil 5.4.5. Seçilen amino asit metilesterleri

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin amino asit metilesterlerini taşıma özelliklerini incelemek için sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmaları yapıldı. Bunun için amino asit metilesterlerinin pikrat tuzlarının sulu çözeltileri ($2.0x10^{-5}$ M) ile ligandların CH_2Cl_2' daki çözeltileri ($1.0x10^{-3}$ M) eşit hacimlerde 1 saat süreyle 25ºC' de etkileştirildi (Pedersen 1968). Bu süre sonunda geriye kalan sulu fazdaki pikrat çözeltisi denge konsantrasyonu, spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. (375 nm de) Bulunan sonuçlar Çizelge 5.3.' de özetlenmiştir.

Çizelge 5.3. 19 ve **20** nolu bileşiklerin amino asit esterleri ekstraksiyon değerleri

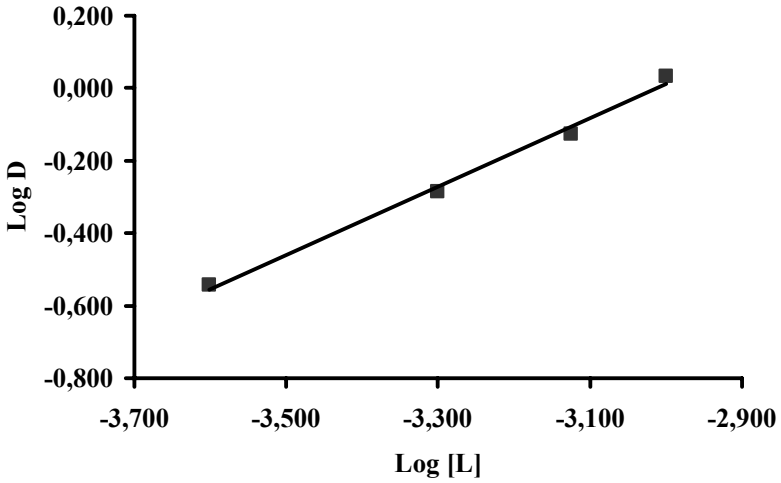
Ligand	L-SerOMe	D-SerOMe	L-AlaOMe	D-AlaOMe	L-PheOMe	D-PheOMe
19	42.9	44.4	47.4	64.7	45.4	44.5
20	38.1	37.1	52.4	42.6	38.5	44.9

[a]Sulu faz, [amonyum pikrat] = 2.0×10^{-5};

Organik faz, diklormetan, [ligand] = 1.0×10^{-3}, 25 ºC, 1 saat.

Çizelge 5.3' deki ekstraksiyon sonuçlarından **19** nolu bileşiğin alanin metilesterlerinden D- konfigürasyonuna sahip olanı L- konfigürasyonuna oranla daha seçimli olarak sulu fazdan organik faza taşıdığı gözlenmiştir. Diğerlerinde herhangi bir seçimlilik bulunmaktadır. **20** nolu bileşiğin ise alanin metilesterlerinden L- konfigürasyonuna sahip olanı D- konfigürasyonuna oranla daha seçimli olarak sulu fazdan organik faza taşıdığı gözlenmiştir. Fenil alanin metilesterinde tam tersi bir durum söz konusudur. D- konfigürasyonuna sahip olanı L- konfigürasyonuna oranla daha seçimli olarak taşımaktadır.

Literatür bilgileri ışığında kaliksarenin yapısında bulunan oksijenlerle amino asitlerin hidrofilik uçları hidrojen bağı yaparak host guest tipi kompleksler oluşmakta ve bu şekilde amino asitlerin metilesterleri sulu fazdan organik faza taşınmaktadır. Yapıda bulunan kiral merkezlerin etkisiyle ise bazı amino asitlerin taşınmasında seçimlilik gözlenmektedir.



Şekil 5.4.6. D-AlaOMe ile ligand **20** nin 25 ˚C' de diklormetandan su fazına ekstraksiyonu için log [D] ve log [L] grafiği

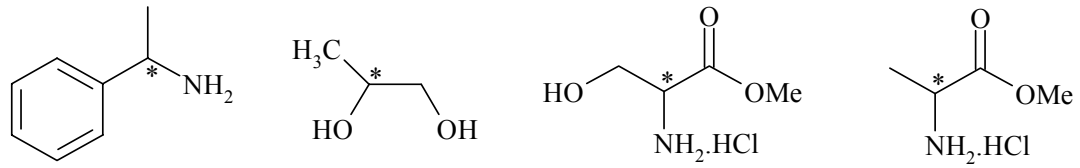
Şekil 5.4.6. ‘da **20** nolu ligandın amino asitlerin oluşturduğu amonyum katyonu için farklı konsantrasyonlarda sulu fazdan diklormetan fazına ekstraksiyonu verilmiştir. log D_A ve log [L] arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu grafiğin eğimi 0.94’ tür ve ligand **20** ile amonyum katyonu arasında 1:1 kompleks oluştuğunu göstermektedir. Kompleksleşme reaksiyonu aşağıdaki dengeye göre oluşmaktadır:

$$(L)_{org} + (R{-}NH_3^+Pic^-)_{aq} \overset{K_{ex}}{\rightleftharpoons} (L, R{-}NH_3^+Pic^-)_{org} \qquad (9)$$

Bu denge kullanılarak **20** bileşiğinin log *Kex* değeri 3.01 ± 0.2 bulunmuştur.

5.5. ^{1}H NMR Spektrumlarının Yorumu

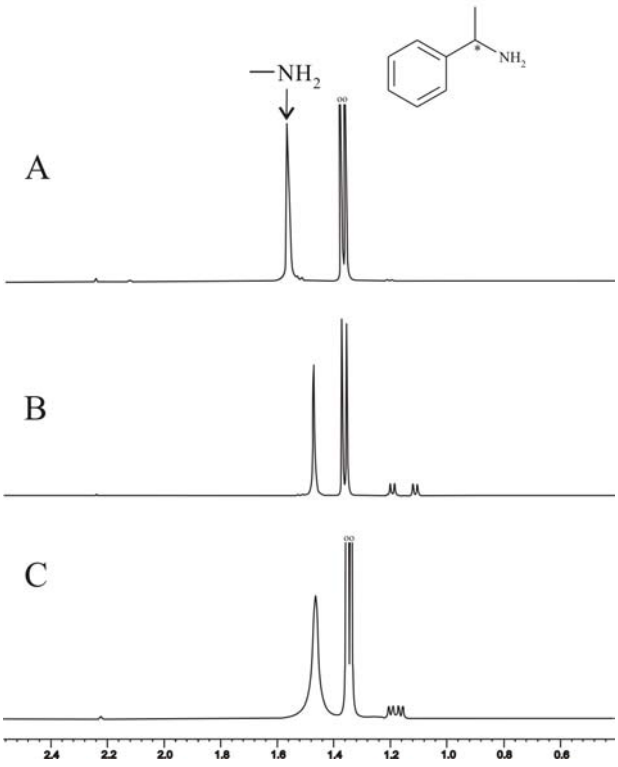
19 ve **20** nolu ligandların kiral tanınma deneyleri ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada guest olarak seçilen rasemik bileşiklerin yapıları (feniletil amin **a**, 1,2-propandiol **b**, serin metil esteri **c** ve alanin metil esteri **d**) Şekil 5.5.1.’ de verilmiştir.



a **b** **c** **d**

Şekil 5.5.1. ^{1}H NMR deneylerinde kullanılan guest moleküllerin kimyasal yapıları

Rasemik guest feniletilamin **a** ve kiral reseptörler **19** ve **20** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 5.5.2.' de verilmiştir. Buna göre rasemik feniletil amin bileşiğindeki $–NH_2$ protonlarına ait δ 1.55 ppm deki sinyaller kompleksleşme nedeniyle yukarı alana kaymıştır. Bu durum kaliks[4]arenin fenolik –OH grupları ile amino grupları arasında oluşan hidrojen bağı sayesinde gerçekleşmektedir.

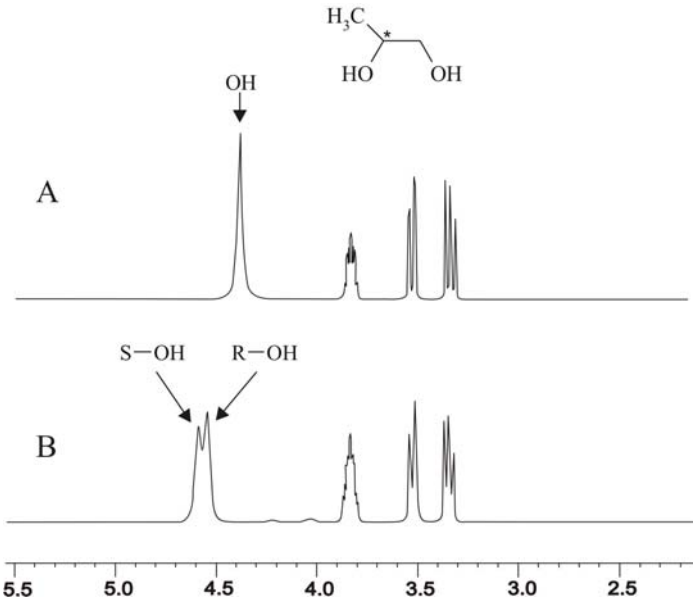


Şekil 5.5.2. (A) Rasemik feniletil amin **a** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu; (B) host **19** varlığında; (C) host **20** varlığında (10 mM) $CDCl_3$ içerisinde 25 ˚C' de

Şekil 5.5.3. rasemik 1,2-propandiol **b** (10 mM) ve kiral reseptör **20** bileşiğinin (10 mM) 1:1 mol oranında karışımının ^{1}H NMR spektrumunu göstermektedir. Guest molekülün yapısında bulunan –OH protonlarına ait δ 4.39 ppm deki singletin **20** nolu

bileşikle karıştırıldığı zaman aşağı alana kaydığı ve 1,2-propandiolün R- ve S-formuna ait singletler olmak üzere dublete dönüştüğü görülmektedir.

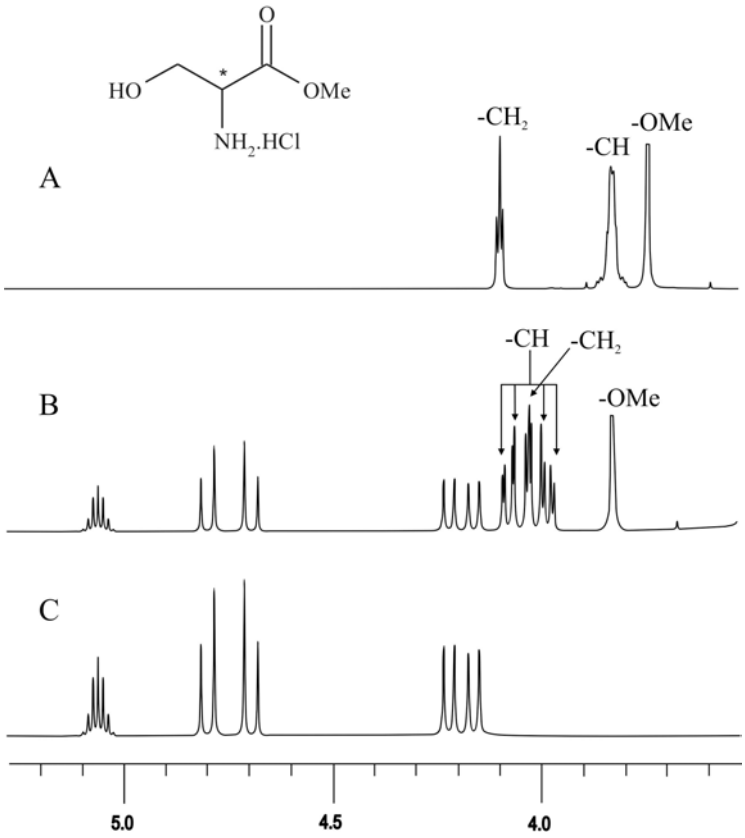
Guest molekülün konsantrasyonu arttıkça guest/host mol oranı 1:1' e erişene kadar kayma kademeli olarak devam etmektedir. Δδ değeri R- formu için 0.18, S-formu için 0.23 ppm olarak belirlenmiştir. Buna göre **20** nolu bileşik rasemik 1,2-propandiolün R- ve S- formlarıyla farklı şekilde etkileşerek –OH protonlarının rezonansını iki singlet şeklinde yarmaktadır. Çünkü nitrolanmış olan kaliks[4]aren molekülündeki iki fenolik –OH grubu güçlü asidik karakter kazanmıştır ve böylece guest molekülüyle **b** intermoleküler (molekül içi) hidrojen bağı yaparak etkileşmektedir.



Şekil 5.5.3. (A) Rasemik 1,2-propandiol bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (**b**, 10 mM); (B) host **20** varlığında (10 mM) $CDCl_3$ içerisinde 25 ˚C' de

^{1}H NMR çalışmasından elde edilen sonuçlara göre *ras*-SerOMe ve **20** nolu bileşik arasında herhangi bir kiral etkileşim olmadığı için pik yarılması gözlenememiştir. Ancak **19** nolu bileşiğin *ras*-SerOMe' nin enantiyomerleri ile seçimli kompleksler yaparak yapıda bulunan –CH protonlarının ikiye yarıldığı tespit

edilmiştir (Şekil 5.5.4.). Reseptör **19** bileşiğinin $CDCl_3$ içerisindeki çözeltisi (10 mM) ile eşdeğer miktarda guest **c** karıştırıldığı zaman, *ras*-SerOMe bileşiğinin –CH protonları aşağı alana kaymış (δ 3.84 den 4.03 e) ve dört dublete yarılmıştır. Buradan reseptör **19** bileşiği ile *ras*-SerOMe arasında enantiyoseçici bir tanınma olduğu anlaşılmaktadır. Çünkü amonyum katyonuna komşu olan metin protonları kiral kaliks[4]aren platformun oksijeni tarafından önemli derecede etkilenmektedir. Ayrıca *ras*-SerOMe bileşiğinde bulunan $–CH_2$ protonlarının sinyalleri yukarı alana kayarken, –OMe protonları aşağı alana kaymaktadır. Buna sebep olarak host ve guest molekülleri arasında çok yönlü hidrojen bağı oluşmasıyla etkileşimin artması gösterilebilir.



Şekil 5.5.4. *ras*-SerOMe–host **19** bileşiğinin eşdeğer molde karışımlarının (her birinden 10 mM) ^1H NMR spektrumu. (A) *ras*-SerOMe; (B) *ras*- SerOMe ve **19** nolu bileşik**;** (C) **19** nolu bileşik

19 ve **20** bileşiklerinin *ras*-AlaOMe ile 1:1 karıştırılmasıyla elde edilen ^{1}H NMR spektrumlarında ise herhangi bir kayma ve yarılma gözlenememiştir. Rasemik guestler **a-c** için ^{1}H rezonansının kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4.' de özetlenmiştir.

Çizelge 5.4. Rasemik guestlerin (**a-c**) host molekül (**19-20**) varlığında ve yokluğunda 25 ˚C' de $CDCl_3$ veya $CDCl_3$ + d_6-DMSO içerisinde ^{1}H kimyasal kaymaları (ppm).

Host	Guest	Serbest*	S-G**	Δδ (S)	R-G**	Δδ (R)	ΔΔδ***
20	**b**	4.39	4.62	-0.23	4.57	-0.18	0.05
19	**a**	1.55	1.47	0.08	1.47	0.08	0.00
20	**a**	1.55	1.46	0.09	1.46	0.09	0.00
19	**b**	4.39	4.35	0.04	4.35	0.04	0.00
19	**c (-CH_2)**	4.10	4.03	0.07	4.03	0.07	0.00
19	**c (-OCH_3)**	3.75	3.83	-0.08	3.83	-0.08	0.00

* [*ras*-**a-c**] = 10 mM

** *ras*-**a-c** (10 mM) nin **19-20** (10 mM) bileşikleri varlığında elde edilen spektrumlardan elde edilen kimyasal kaymalar.

*** **Host**-R-**Guest** değerinin **Host**-S-**Guest** değerinden çıkarılmasıyla elde edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmanın ilk kısmında biyolojik öneme sahip olan kiral polifonksiyonel karboksilik asit türevleri halkalı 1,3-diketonlardan çıkılarak sentezlendi.
- Bu amaç için kiral olmayan 1,3-siklohekzandion bileşiğinden çıkılarak önce kiral merkez oluşturuldu.
- Elde edilen rasemik bileşik enzimlerle enantiyomerlerine ayrıldı.
- İkinci kısımda ise farklı fonksiyonel gruplar içeren kiral olan ve olmayan kaliks[4]aren türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FAB MS ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- Kiral olmayan kaliks[4]arenin Schiff bazı türevleri ve polimerik türevlerinin alkali, toprak alkali ve geçiş metalleri ile çeşlitli pH' larda dikromat anyonunu sulu fazdan organik faza taşıma özellikleri incelendi.
- Kiral kaliks[4]aren tartarik ester türevleri ise hem amino asitlerle sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmalarında hem de ^{1}H NMR spektroskopisi ile bazı nötral organik bileşiklerin kiral tanınmasında kullanılmıştır.
- **14** ve **15** nolu kaliks[4]aren Schiff bazı türevlerinin metal katyonlarından özellikle Hg^{2+}' yi seçimli olarak sulu fazdan organik faza taşıdıkları gözlenmiştir. Bu nedenle bu bileşiklerin iyon seçici elektrot ve membran çalışmalarında kullanılabileceği ortaya çıkmıştır.
- Oldukça toksik ve kanserojen bir anyon olan dikromat anyonunun yine **14** ve **15** nolu bileşikler ile özellikle pH 1.5 da sulu fazdan organik faza taşındığı gözlenmiştir.
- Ayrıca bu bileşiklerin dikromat anyonu ile etkileşme mekanizmasını açıklamak için Log Plot analizleri yapılmış ve 1:1 kompleks yaptıkları bulunmuştur.
- Kaliks[4]arenin kiral türevleri olan **19** ve **20** nolu bileşiklerin çeşitli amino asit metil esterleri ile sıvı sıvı ekstraksiyon çalışmaları yapılmış ve L ve D konfigürasyonları arasında kayda değer herhangi bir seçimlilik gözlenememiştir.

- Ayrıca **19** ve **20** nolu bileşiklerin rasemik yapıdaki 1,2-propandiol, feniletil amin ve serin metil esteri ile yaptıkları kiral tanınmalar ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılareak tespit edilmiştir. Buna göre **19** bileşiğinin rasemik serin metil esterinin –CH protonlarını ikiye yararken, **20** bileşiğinin rasemik propandiolün –OH protonlarını ikiye yardığı gözlenmiştir. Feniletil amin bileşiğinin $-CH_3$ protonları ise her iki kaliksaren türevi tarafından kaydırıldığı gözlenmiştir.
- Sonuç olarak kaliks[4]aren türevlerinin toksik metaller ve anyonların seçimli olarak ayrılması, uazaklaştırılması ve iyon seçici elektrot yapımı ve membran çalışmalarında kullanılabileceği düşünülmektedir. Kiral türevlerinin ise ^{1}H NMR spektroskopisinde kaydırma reaktifi olarak kullanılabilmesi mümkündür.

7. KAYNAKLAR

Aeungmaitrepirom, W., Asfari, Z. and Vicens, J., 1997, "Synthesis of Two Calix[4]arenes in 1,3-alternate Conformation Containing Hard and Soft Ion Binding Sites", Tetrahedron Letters, 38(11), 1907-1910.

Aeungmaitrepirom, W., Hagege, A., Asfari, Z., Vicens, J. and Leroy, M., 2001, "Solvent Extraction of Selenate and Chromate Using a Diaminocalix[4]arene", J. Inclusion Phenom. Mol. Recog. Chem., 40, 225-229.

Ager, D. J. and East, M. B., Asymmetric Synthetic Methodology; CRC Press 1995, 7-16.

Aitken, A. R., Asymmetric Synthesis, Kilenyi, ed. Blackie Academic and Professional, London, 1992.

Akoh, C. C., Jennings, B. H. and Lillard, D. A., 1996, "Enzymatic Modification of Evening Primrose Oil: Incorporation of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids", J. Am. Oil. Chem. Soc., 73, 1059-1062.

Alam, I., Sharma, S. K. and Gutsche, C. D., 1994, "The Quinonemethide Route to Mono- and Tetrasubstituted Calix[4]arenes", J. Org. Chem., 50, 3716-3720.

Alexandratos, D. and Natesan, S. S., 2000, "Synthesis and Ion-Binding Affinities of Calix[4]arenes Immobilized on Cross-Linked Polystyrene", Macromolecules, 34, 206-216.

Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A. and Ungaro, R., 1989, "Chloromethylation of Calixarenes and Synthesis of New Water Soluble Macrocyclic Hosts", Tetrahedron, 45, 2177-2182.

Alpoğuz, H. K., Memon, S., Ersöz, M. and Yilmaz, M., 2002, "Transport of Hg^{2+} Through Bulk Liquid Membrane Using Biscalix[4]arene Nitrile Derivative as Carrier, Kinetic Analysis", New J. Chem., 26(4), 477-480.

Andersch, P., Berger, M., Hermann, J., Laumen, K., Lobell, M., Seemayer, R., Waldinger, C. and Schneider, M. P., 1997, "Ester Synthesis via Acyl Transfer (transesterification)", Methods Enzymol., 286, 406-443.

Arduini, A., Domiano, L., Pochini, A., Secchi, A., Ungaro, R., Ugozzoli, F., Struck, O., Verboom, W. and Reinhoudt, D. N., 1997, "Synthesis of 1,2-Bridged Calix[4]arene-biscrown in the 1,2-Alternate Conformation", Tetrahedron, 53(10), 3767-3776.

Arnaud-Neu, F., Barrett, G., Harris, S. J., Owens, M., McKervey, M. A., Schwing-Weill, M. J. and Schwinte, R., 1993, "Cation Complexation by Chemically Modified Calixarenes. 5. Protonation Constants for Calixarene Carboxylates and Stability Constants of Their Alkali and Alkaline-earth Complexes", Inorg. Chem., 32, 2644-2650.

Arroyo, M., Moreno, J. M. and Sinisterra, J. V., 1995, "Alteration of The Activity and Selectivity of Immobilized Lipases by The Effect of The Amount of Water in The Organic Medium", J. Mol. Catal. A:Chem, 97(3), 195-201.

Arora, V., Chawla, H. M. and Santra, A., 2002, "Synthesis of Selectively Formylated Calixarene Ethers", Tetrahedron, 58(28), 5591-5597.

Asfari, Z., Naumann, C., Kaufmann, G. and Vicens, J., 1996, "Synthesis of a Molecular Mill Designed from a Calix[4]-bis-crown", Tetrahedron Letters, 39(49), 9007-9010.

Asfari, Z., Naumann, C., Kaufmann, G. and Vicens, J., 1998, "Molecular Modelling and Chemical Synthesis of Molecular 'Mappemondes' Designed from a Calix[4]-bis-crown", Tetrahedron Letters, 37 (19), 3325-3328.

Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, M.McB. and Vicens, J., 2001, *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Audran, G., Mori, K., 1998, "Plant Bioregulators, 1 - Synthesis of Phyllanthurinolactone, the Leaf-Closing Factor of Phyllanthus Urinaria L., and Its Three Stereoisomers", Eur. J. Org. Chem. 57-62.

Aybey, A., 2003, "Chemoenzymatic Synthesis of Chiral α-Hydroxy Heterocyclic Ketones", Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ, Ankara.

Baekeland, L. H., 1908, "Method of Making Insoluble Products of Phenol and Formaldehyde", *U. S. Patent Number(s)* 942, 699.

Barili, P. L., Catelani, G., D'Andrea, F. and Mastrorilli, E., 1997, "Efficient Differentiation of The Hydroxyl Groups of 3,4-O-isopropylidene-D-Galactopyranosides by Lipase Catalyzed Esterification and De-esterification", J. Carbohydr. Chem., 16, 1001-1010.

Bartsch, R. A. and Way, J. D., 1996, "Chemical Seperations With Liquid Membranes", *ACS Symposium Series No.* 462, American Chemical Society: Washington DC,.

Bartsch, R. A., Yang, I. W., Jeon, E. G., Walkowiak, W. and Charewicz, W. A., 1992, "Selective Transport of Alkali Metal Cations in Solvent Extraction by Proton-ionizable Dibenzocrown Ethers", J. Coord. Chem., 27, 75.

Bashir, N. B., Phythian, S. J., Reason, A. J. and Roberts, S. M., 1995, "Enzymatic Esterification and De-esterification of Carbohydrates - Synthesis of a Naturally-Occurring Rhamnopyranoside of P-Hydroxybenzaldehyde and a Systematic Investigation of Lipase-Catalyzed Acylation of Selected Arylpyranosides", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(18), 2203-2222.

Beer, P. D., Chen, Z., Goulden, A. J., Graydon, A., Stokes, S. E. and Wear, T., 1993, "Selective Electrochemical Recognition of the Dihydrogenphosphate Anion in the presence of Hydrogensulphate and Chloride Ions by New Neutral Ferrocene Anion Receptors", J. Chem. Soc.: Chem. Commun., 1834-1836.

Beer, P. D., Gale, P. A. and Hasek, D., 1995, "A Neutral Upper to Lower Rim Linked Bis-Calix[4]arene Receptor that Recognises Anionic Guest Species", Tetrahedron Letters, 36(5), 767-770.

Beer, P. D., Drew, M. G. B., Hesek, D. and Nam, K. C., 1997, "A New Carboxylate Anion Selective Cobaltocenium Calix[4]arene Receptor", Chem. Commun., 1, 107-108.

Beer, P. D. and Cooper, J. B., 1998, "Alkali Metal Cation Cooperative Iodide Anion Recognition by New Heteroditopic bis(calix[4]arene) Rhenium(I) Bipyridyl Receptor Molecules", Chem. Commun., 1, 129-130.

Blanda, M. T. and Adou, E., 1998, "Syntheses and Characterizations of Two Copolymers Containing Cone Conformations of Calix[4]arenes in the Polymer Backbone", Chem. Commun., 1, 139-140.

Bos, R., Woerdenbag, H. J., Van Putten, F. M., Hendriks, H. and Scheffer, J., 1998, "Seasonal Variation of The Essential Oil, Valerenic Acid and Derivatives, and Valepotriates in Valeriana Officinalis Roots and Rhizomes, and The Selection of Plants Suitable for Phytomedicines", J. Planta Med. 64(2), 143-147.

Bovara, R., Carrea, G., Ferrara, L. and Riva, S., 1991, "Resolution of (+/-)-Trans-Sobrerol by Lipase Ps-Catalyzed Transesterification and Effects of Organic-Solvents on Enantioselectivity", Tetrahedron: Asymmetry, 2(9), 931-938.

Bozkurt, S., Karakucuk, A., Sırıt, A. and Yilmaz, M., 2005, "Synthesis of Two Calix[4]arene Diamide Derivatives for Extraction of Chromium(VI)", Tetrahedron, 61, 10443-10448.

Böhmer, V., 1995; "Calixarenes, Macrocycles with Unlimited Possibilities", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 34, 713-745.

Brake, M., Böhmer, V., Kramer, P., Vogt, W. and Wortmann, R., 1993, "O-Alkylated p-Nitrocalix[4]arenes, Syntheses, LB-Monolayers and NLO-Properties", Supramol. Chem., 2, 65.

Breslow, R., 1995, "Biomimetic Chemistry and Artificial Enzymes", Acc. Chem. Res., 28, 146-153.

Browne, J. K., McKervey, M. A., Pitarch, M. J., Russell, A. and Millership, J. S., 1998, "Enzymatic Synthesis of Nonracemic Inherently Chiral Calix[4]arenes by Lipase-Catalysed Transesterification", Tetrahedron Lett., 39(13), 1787-1790.

Budka, J., Lhotak, P., Michlova, V. and Stibor, I., 2001, ''Urea Derivatives of Calix[4]arene 1,3-Alternate: An Anion Receptors with Profound Negative Allosteric Effect'', Tetrahedron Letters, 42(8), 1583-1586.

Burrows, D., 1983, "Chromium: Metabolism and Toxicity", CRC Press: Boca Raton, FL.

Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L. and Ungaro, R., 1992, "The Barrium (II) Complex of *p-tert*-Butylcalix[4]arene-Crown-5 – A Novel Nucleophilic Catalyst with Transacylase Activity", J. Am. Chem. Soc., 14, 10956-10958.

Caddick, S. and Jenkins, K., 1996, "Dynamic Resolutions in Asymmetric Synthesis", Chem. Soc. Reviews, 25(6), 447.

Casnati, A., Pochini, A., Ungaro, R., Ugozzoli, F., Arnaud, F., Egberink, R. J. M., De Song, F. and Reinhoudt, D. N., 1995, "Synthesis, Complexation, and Membrane Transport Studies of 1,3-Alternate Calix[4]arene-crown-6 Conformers: A New Class of Cesium Selective Ionophores", J. Am. Chem. Soc., 117, 2767-2777.

Chadha, A., Goergens, U., and Schneider, M. P., 1993, "A Facile Enzyme Assisted Route to (R)-t-Butyloxirane and (S)-t-Butyloxirane and Related beta-Amino Alcohols - Catalysts for The Enantioselective Addition of Dialkylzinc Reagents to Aldehydes", Tetrahedron: Asymmetry, 4(7), 1449-1450.

Chandra, K. L., Saravanan, P., Shing, R. K. and Singh, V. K., 2002, "Lewis Acid Catalyzed Acylation Reactions: Scope and Limitations", Tetrahedron 58(7), 1369-1374.

Chatterjee, T. and Bhattacharyya, D. K., 1998, "Synthesis of Terpene Esters by an Immobilized Lipase in a Solvent-Free System", Biotechnol. Lett., 20(9), 865-868.

Celia, E. C., Cernia, E., D'Acquarica, I., Palocci, C., Soro, S., 1999, "High Yield and Optical Purity in Biocatalysed Acylation of trans-2-phenyl-1-cyclohexanol with Candida rugosa Lipase in Non-Conventional Media", J. Mol. Catal. B: Enzym., 6(5), 495-503.

Cipiciani, A., Fringuelli, F., Mancini, V., Piermatti, O., Scappini, A. M., Ruzziconi, R., 1997, "Enzymatic Kinetic Resolution of (±)-4-acetoxy[2.2]paracyclophane by Candida cylindracea Lipase. An Efficient Route for The Preparation of (+)-R-4-hydroxy- and (+)-S-4-acetoxy[2.2]paracyclophane", Tetrahedron, 53(34), 11853-11858.

Clerici, A., Pastori, N., Porta, O., 2001, "Mild Acetalisation of Mono and Dicarbonyl Compounds Catalysed by Titanium Tetrachloride. Facile Synthesis of β-keto enol ethers", Tetrahedron 57(1), 217-225.

Collins, E. M., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Owens, M., Ferguson, G., Harris, S. J., 1991, "Chemically Modified Calix[4]arenes. Regioselective Synthesis of 1,3-(distal) Derivatives and Related Compounds. X-ray Crystal Structure of a Diphenoldinitrile", J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 12, 3137-3142.

Cooper, J. B., Drew, M. G. B. and Beer, P. D., 2000, "Alkali Metal Cation Cooperative Anion Recognition by Heteroditopic Bis(calix[4]Arene) Rhenium(I) Bipyridyl and Ferrocene Receptor Molecules", J. Chem. Soc.: Dalton Trans, 2721-2728.

Conner, M., Janout, V., Kudelka, I., Dedek, P., Zhu, J. and Regen, S. L., 1993, "Perforated Monolayers-Fabrication of Calix[6]arene-Based Composite Membranes That Function as Molecular Sieves", Langmiur, 9, 2389-2397.

Conner, M., Janout, V. and Regen, S. L., 1993, "Molecular Sieving by a Perforated Langmiur-Blodgett Film", J. Am. Chem. Soc., 115, 1178-1180.

Crosby, J., 1991, "Synthesis of Optically Active Compounds: A Large Scale Perspective", Tetrahedron, 47(27), 4789-4846.

Csuk, R. and Glanzer, B. I., 1991, "Bakers-Yeast Mediated Transformations In Organic-Chemistry", Chem. Rev; 91(1), 49-97.

Danieli, B., Luisetti, M., Riva, S., Bertinotti, A., Ragg, E., Scaglioni, L. And Bombardelli, E., 1995, "Regioselective Enzyme-Mediated Acylation of Polyhydroxy Natural Compounds. A Remarkable, Highly Efficient Preparation of 6'-Acetyl and 6'-O-Carboxyacetyl Ginsenoside Rg1", J. Org. Chem., 60(12), 3637-3642.

Danishevsky, S., Bernarshi, M., 1985, "On The Acetoxylation of 2,3-Dihydro-4-pyrones: A Concise, Fully Synthetic Route to the Glucal Stereochemical Series", Tetrahedron. Letters, 26(29), 3411-3412.

Davis, F. A., Haque, M. S., 1986, "Stereochemistry of the Asymmetric Oxidation of Ketone Enolates Using (camphorylsulfonyl)oxaziridines", J. Org. Chem, 51(21), 4083.

Davis, F. A., Haque, M. S., 1986, "Oxidation of Enolates by Dibenzyl Peroxydicarbonate to Carbonates of alpha.-Hydroxy Carbonyl Compounds", J. Org. Chem, 51(19), 3700-3704.

De Flora, S. and Wetterhahn, K. E., 1989, "Mechanism of Chromium Metabolism and Genotoxicity". Life Chem. Rep., 7, 169.

Dedek, P., Webber, A. S., Janout V., Hendel, R. A. and Regen, S. L., 1994, "Probing the Pore Structure of Calix[n]arene-Based Langmiur-Blodgett Film by Gas Permeation Selectivity", Langmiur, 10, 3943-3945.

Deligöz, H. and Yilmaz, M., 1995, "Liquid-Liquid Extraction of Transition Metal Cations by Calixarenes-Based Cyclic Ligands", Solvent Extr. Ion. Exch., 13, 19-26.

Demir, A. S., Jeganathan, A. and Watt, D. S., 1989, "Synthesis of Alpha'-Acyloxy Enones From Enones Using Manganese(III) Acetate in Combination with Manganese(II) Carboxylates or Carboxylic-Acids", J. Org. Chem. 54(17), 4020-4022.

Demir, A. S., Sayrac, T. and Watt, D. S., 1990, "The Oxidation of Beta-Alkoxycyclopentenones and beta-Alkoxycyclohexenones to alpha'-Acyloxy Derıvatıves Using Manganese(III) Acetate in Combination with Carboxylic-Acids", Synthesis, 12, 1119-1121.

Demir, A. S., Akgun, H., Tanyeli, C., Sayrac, T. and Watt D. S., 1991, "An Efficient Butenolide Annulation via alpha'-Chloroacetoxylation of Enones Using Manganese(III) Acetate and Chloroacetic Acid", Synthesis, 9, 719-721.

Demir, A. S. and Jeganathan, A., 1992, "Selective Oxidation of alpha,beta-unsaturated Ketones at The alpha'-Position" Synthesis, 3, 235-247.

Demir, A. S., Hamamcı, H., Tanyeli, C., Doğanel, F. and Mecidoğlu, İ. A., 1998, "Synthesis and Rhizopus Oryzae Mediated Enantioselective Hydrolysis of alpha-Acetoxy Aryl Alkyl Ketones", Tetrahedron: Asymmetry 9(10), 1673-1677.

Demir, A. S., Hamamci, H., Doganel, F. and Ozgul, E. 2000, "Chemoenzymatic Synthesis of (1S,2R)-1-amino-2-indanol, A Key Intermediate of HIV Protease Inhibitor, Indinavir", J., Mol. Cat. B-Enzymatic 9(4-6),157-161.

Demir, A. S., Şeşenoğlu, Ö., 2002, "A New and Efficient Chemoenzymatic Route to Both Enantiyomers of 4-Hydroxycyclohex-2-en-1-one", Org. Lett. 4(12), 2021-2023.

Demir, A. S., Şeşenoğlu, Ö., 2002, "A New and Efficient Chemoenzymatic Access to Both Enantiyomers of 4-Hydroxycyclopent-2-en-1-one", Tetrahedron:Asymmetry 13(6), 667-670.

Demir, A. S., Aybey, A., Polat, F. and Şeşenoğlu, Ö., 2003, "Chemoenzymatic Synthesis of Both Enantiyomers of 3-Hydroxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one", Tetrahedron: Asymmetry 14(11), 1489-1493.

Dhawan, B. and Gutsche, C. D., 1983, "Calixarenes. 10. Oxacalixarenes.", J. Org. Chem., 48, 1536-1539.

Duhart, A., Dozol, J. F., Rouquette, H. and Deratani, A., 2001, "Selective Removal of Cesium from Model Nuclear Waste Solutions Using a Solid Membrane Composed of an Unsymmetrical Calix[4]Arenebiscrown-6 Bonded to an Immobilized Polysiloxane Backbone", J. Memb. Sci.,185, 145.

Durmaz, M., 2005, "Enzimler ve Organik Sentezde Kullanımı", Yüksek Lisans Semineri, Selçuk Üniversitesi, Konya.

Ediz, O., Tabakci, M., Memon, S., Yilmaz, M. and Roundhill, D. M., 2004, "A Convenient Approach towards the Synthesis of a "Proton Switchable" Chromium(VI) Extractant Based on Calix[4]arene", Supramol. Chem. 16, 199-204.

Fadnavis, N. W. and Koteshwar, K., 1997, "Remote Control of Stereoselectivity: Lipase Catalyzed Enantioselective Esterification of Racemic α-Lipoic Acid", Tetrahedron: Asymmetry, 8(2), 337-339.

Falana, O. M., Koch, H. F., Roundhill, D. M., Lumetta, C. J. and Hay, B. P., 1998, "Synthesis and Extraction Studies of 1,2- And 1,3-Disubstituted Butylcalix[4]arene Amides with Oxyanions; Geometric and Conformational Effects", J. Chem. Soc.: Chem. Commun., 503-504.

Fındık, H., 2004, “Chemoenzymatic Functionalization of Cyclic 1,3-Diketones”, Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ, Ankara.

Furniss, B. S., Hanaford, A. J., Smith, P. W. G., Tachell, A. R., Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry 1989, 432.

Gadwood, R. C., Kamdar, B. V., Loretta, A. and Cipkus, D., 1993, “Synthesis and Biological-Activity of Spirocyclic Benzopyran Imidazolone Potassium Channel Openers”, J. Med. Chem, 36, 1480-1487

Gala, D., Dibenedetto, D. J., Clark, J. E. and Murphy, B. L., 1996, “Kinetic Resolution of Racemic α-Hydroxy Ketones by Lipase-catalyzed Irreversible Transesterification”, Tetrahedron Asymmetry, 7, 2207-2210.

Gala, D., Dibenedetto, D. J., Clark, J. E., Murphy, B. L., Schumacher, D. P. and Steinman M., 1996, “Preparations of Antifungal Sch 42427/SM 9164: Preparative Chromatographic Resolution, and Total Asymmetric Synthesis via Enzymatic Preparation of Chiral α-hydroxy Arylketones”, Tetrahedron Letters, 37, 611-614.

Garcia-Urdiales, E., Rebolledo F., Gotor, V., 1999, “Enzymatic Ammonolysis of Ethyl (±)-4-chloro-3-hydroxybutanoate. Chemoenzymatic Syntheses of Both Enantiyomers of Pyrrolidin-3-ol and 5-(chloromethyl)-1,3-oxazolidin-2-one”, Tetrahedron:Asymmetry, 10, 721-726.

Georgiev, M., Wolf, N. and Roundhill, D. M., 1997, “Lower Rim Alkylammonium-Substituted Calix[4[arenes as "Proton-Switchable" Extractants for Chromate and Dichromate Anions”, Polyhedron , 16, 1581-1584.

Ghidini, E., Ugozzoli, F., Ungaro, R., Harkema, S., Abu El-Fadl, A. and Reinhoudt, D. N., 1990, **“**Complexation of Alkali Metal Cations by Conformationally Rigid, Stereoisomeric Calix[4]arene Crown Ethers: A Quantitative Evaluation of Preorganization”, J. Am. Chem. Soc., 112, 6979-6985.

Ghosh, A. K., Mckee, S. P. and Sanders, W. M., 1991, “Stereoselective Reduction of α-Hydroxy Oxime Ethers: A Convenient Route to cis-1,2-amino alcohols”, Tetrahedron Letters, 32(6), 711-714

Gopalan, A. and Sih, C. J., 1984, "Bifunctional Chiral Synthons via Biochemical methods. 5. Preparation of (S)-ethyl Hydrogen-3-Hydroxyglutarate, Key Intermediate to (R)-4-amino-3-hydroxybutyric Acid and L-Carnitine", Tetrahedron Letters; 25(46), 5235-5238.

Gore, M. P., Vederas, J. C., 1986, "Oxidation of Enolates by Dibenzyl Peroxydicarbonate to Carbonates of .alpha.-Hydroxy Carbonyl Compounds", J. Org. Chem, 51, 3700-3704.

Gower, T. L., Graham, B. S., 2001, "Antiviral Activity of Lovastatin Against Respiratory Syncytial Virus in vivo and in vitro", Antimicrobial Agents and Chemotherapy 45, 1231-1237.

Guo, T.-D., Zheng, Q.-Y., Yang, L.-M. and Huang, Z.-T., 2000, "Synthesis and Properties of Upper Rim Schiff Base Calix[4]arenes", J. Incl. Phenom. and Mol. Rec. Chem., 36, 327-333.

Gutsche, C. D. and Muthukrishnan, R., 1978, "Calixarenes. 1. Analysis of the Product Mixtures Produce by the Base-Catalyzed Condensation of Formaldehyde with p-Substitued Phenols", J. Org. Chem., 47, 4905-4096.

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., 1983, "Calixarenes", Acc. Chem. Res., 16, 161-170.

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. and Pagoria, P. F., 1985, "Calixarenes. 16. Functionalized Calixarenes: Direct Substitution Route", J. Org. Chem., 50, 5795-5802.

Gutsche, C. D., Iqbal, M. and Stewart, D., 1986, "Calixarenes. 19. Syntheses Procedures for *p-tert*-butylcalix[4]arene", J. Org. Chem., 51, 742-745.

Gutsche, C. D. and Lin L.-G., 1986, "Calixarenes. 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes", Tetrahedron, 42(16), 1633-1640.

Gutsche, C. D., 1989, "Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes", The Royal Society of Chemistry, Cambridge, London.

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

Gutsche, C. D. and See, K. A., 1992, "Synthesis, Characterization and Complexation Studies of Double-Cavity Calix[4]arenes", J. Org. Chem., 4527-4539.

Gutsche, C. D., 1998, "Calixarenes Revisited", The Royal Society of Chemistry, Cambridge.

Hansen, K. B., Rabbat, P., Springfield, S. A., Devine, P. N., Grabowski, E. J. J. and Reider, P. J., 2001, "Asymmetric Synthesis of cis-Aminochromanol", Tetrahedron Letters; 42(50), 8743-8745.

Hayes, B. T. and Hunter, R. F., 1958, "Phenol-Formaldehyde and Allied Resols VI: Rationals Synthesis of a 'Cyclic' Tetranuclear p-Cresol Novolak", J. Apll. Chem., 8, 743.

He, Y. and Shahidi, F., 1997, "Enzymatic Esterification of Omega-3 Fatty Acid Concentrates from Seal Blubber Oil with Glycerol", J. Am. Oil. Chem. Soc., 74, 1133-1136.

Hedstrom, G., Backlund, S., Eriksson, F. and Karlsson, S., 1998, "Lipase-Catalysed Stereoselective Esterifications Using Gelatin-Based Hydrogels", Colloids Surf.B, 10(6), 379-384.

Hwang, G. T. and Kim, B. H., 2000, "Bis-calix[4]arenes with Imine Linkages: Synthesis and Binding Study of Thophenobis-calix[4]arene with Viologens", Tetrahedron Letters, 41, 10055-10060.

Ikeda, A. and Shinkai, S., "Novel Cavity Design Using Calix[n]arene Skeletons Toward Molecular Recognition and Metal Binding", Chem. Rev., 97, 1713-1734.

Inoue, K., Hýrakawa, H., Ishikowa, Yamaguchi, Y. T.; Nagata, J., Ohto, K. and Yoshikuza, K., 1996, "Adsorption of Metal Ions on Gallium(III)-Templated Oxine Type of Chemically Modified Chitosan", Separation Sci. Tech., 31, 2273-2285.

Ito, T., Shimizu, M. and Fujisawa, T., 1998, "Preparation and Use of Novel (S)-β-Chlorodifluoromethyl-β-propiolactone as a Chiral Fluorinated Building Block", Tetrahedron, 54, 5523-5530.

Itoh, T., Takagi, Y. and Tsukube, H., 1997, "Synthesis of Chiral Building Blocks for Organic Synthesis via Lipase-Catalyzed Reaction: New Method of Enhancing Enzymatic Reaction Enantioselectivity", J. Mol. Catal. B: Enzym. 3(6), 259-270.

Itoh, T., Takagi, Y., Murakami, T., Himaya, Y. and Tsukube, H., 1993, "Enhanced Reaction Rate and Enantioselectivity in Lipase-Catalyzed Hydrolysis by Addition of a Crown Ether" Tetrahedron Lett., 34(16), 2617-2620.

IUPAC Tentative Rules for Nomenclature of Organic Chemistry, 1970, Section E. Fundamental Stereochemistry; cf. J. Org. Chem., 35, 284.

Ivanov, A. E., Schneider, M. P., 1997, "Methods for The Immobilization of Lipases and Their Use for Ester Synthesis", J. Mol. Catal. B: Enzym., 3, 303-309.

Izatt, R. M., Bradshaw, J. S., Nielsen, S. A., Lamb, J. D. and Christensen, J. J., 1985, "Thermodynamic and Kinetic Data for Cation Macrocycle Interaction", Chem. Rev., 85, 271-339.

Izawa, T., Terao, Y., Suzuki, K., 1997, "Syntheses of Optically Active γ-Ketothiols and The Esters by Lipase-Catalyzed Hydrolysis via α-Acetylthiomethylation of Ketones", Tetrahedron: Asymmetry, 8(15), 2645-2648.

Jain, V. K., Handa, A., Pandya, R., Shrivastav, P. and Agrawal, Y. K., 2002, "Polymer Supported Calix[4]arene-semicarbazone Derivative for Separation and Preconcentration of La(III), Ce(III), Th(IV) and U(VI)", React. Funct. Polym., 51(2-3), 101-110.

Johnson, C. R., 1998, "Biotransformations in The Synthesis of Enantiopure Bioactive Molecules", Acc. Chem. Res., 31, 333-341.

Karaküçük, A., 2003, "Asimetrik Sentez ve Asimetrik Sentezde Kullanılan Metotlar, Doktora Semineri, Selçuk Üniversitesi, Konya.

Kielbasinski, P., Góralczyk, P., Mikolajczyk, M., Wieczorek, M. W. and Majzner, W. R., 1998, "Enzyme-Promoted Kinetic Resolution of Racemic, p-Chiral Phosphonyl and Phosphorylacetates" Tetrahedron: Asymmetry, 9(15), 2641-2650.

Kielbasiñski, P., Omelanczuk, J. and Mikolajczyk, M., 1998, "Lipase-Promoted Kinetic Resolution of Racemic, p-Chiral hydroxymethylphosphonates and Phosphinates" Tetrahedron: Asymmetry, 9(18), 3283-3287.

Kim, J. E., Han, J. J., Yoon, J. H. and Rhee, J. S., 1998, "Effect of Salt Hydrate Pair on Lipase-Catalyzed Regioselective Monoacylation of Sucrose", Biotechnol. Bioeng., 57(1), 121-125.

Kinderman, S. and Feringa, B. L., 1998, "Asymmetric Synthesis of Acetomycin" Tetrahedron: Asymmetry, 9(7), 1215-1222.

Kitayama, T., Rokutanzono, T., Nagao, R., Kubo, Y., Takatani, M., Nakamura, K. and Okamoto, T., 1999, "Asymmetric Syntheses of Nitroalkanols Using Pseudomonas sp. Lipase: A Proposal for The Selection of The Solvent System of Lipase-Catalyzed Transesterification", J. Mol. Catal. B: Enzym., 7, 291-297.

Kobayashi, S., 1994, "Rare-Earth-Metal Trifluoromethanesulfonates as Wat-Tolerant Lewis-Acid Catalysts in Organıc-Synthesis", Synlett 689-701.

Kocabaş, E., Karaküçük, A., Sırıt, A and Yılmaz, M., 2006, "Synthesis of New Chiral Calix[4]arene Diamide Derivatives for Liquid Phase Extraction of α-Amino Acid Methlyesters", Tetrahedron: Asymmetry, *in press*.

Koichi, Y., Suginaka, K. and Yamamoto,Y., 1995, "Lipase-Promoted Asymmetric Transesterification of 4-Alkyloxetan-2-ones with Ring-Opening", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(13), 1645-1646.

Koskinen, A. Asymmetric Synthesis of Natural Products; John Wiley & Sons Ltd. 1993, 18-21.

Köse, E., 2004, "Chemoenzymatic Synthesis of 4-Hydroxy Enones", Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ, Ankara.

Kumar, M., Mahajan, R. K., Sharma, V., Singh, H., Sharma, N. and Kaur, I., 2001, "Synthesis of New Bis-calix[4]arenes with Imine Linkages. A Search for New Silver-Selective Sensors", Tetrahedron Letters, 42, 5315-5318.

Liang, X. and Bols, M., 1999, "Chemoenzymatic Synthesis of Enantiopure 1-Azafagomine", J. Org. Chem., 64, 8485-8488.

Liu, Y., Zhao, B.-T., Chen, L.-X. and He, X.-W., 2000, "Liquid Membrane Transport and Silver Selective Electrode Based on Novel Bis(3-pyridinecarboxylate)Calix[4]arene as Ionophore", Microchemical Journal, 65, 75.

Mannhold, R., Cruciani, G., Weber, H., Lemoine, H. and Derix, A., 1999, "6-substituted Benzopyrans as Potassium Channel Activators: Synthesis, Vasodilator Properties, and Multivariate Analysis", J. Med. Chem; 42, 981-991.

Margolin, A. L., 1993, "Enzymes in The Synthesis of Chiral Drugs", Enzyme Microb. Technol, 15, 266-280.

Markowitz, M. A., Bielski, R. and Regen, S. L., 1988, "Perforated Monolayers-Porous and Cohesive Monolayers from Mercurated Calix[6]arenes", J. Am. Chem. Soc., 110, 7545-7546.

Markowitz, M. A., Janout, V., Castner, D. G. and Regen, S. L., 1989, "Perforated Monolayers-Design and Synthesis of Porous Cohesive Monolayers from Mercurated Calix[n]arenes", J. Am. Chem. Soc., 111, 8192-8200.

McKervey, M. A., Scheweing-Weil, M. –J. and Arnaud-Neu, F., 1997, in Comprehensive Supramolecular Chemistry Gokel GW, Ed Pergamon 1: 537.

Memon, S., Yılmaz, A. and Yılmaz, M., 2000, "Synthesis and Comparative Complexation Studies of Schiff Base Derivatives of *p-tert*-Butylcalix[4]arene Copolymers", J. Macromol. Sci., Pure and Applied Chemistry, 37(8), 865-879.

Memon, S. and Yilmaz, M., 2000, "Synthesis and Complexation Studies of 1,3-dialkylated *p-tert*-butylcalix[4]arene Telomers", React. Funct. Polym., 44, 227-233.

Memon, S., Uysal, G. and Yılmaz, M., 2001, "Synthesis and Binding Properties of Polymeric Calix[4]crown-4", Reactive and Functional Polymers, 47, 165-174.

Memon, S. and Yılmaz, M., 2001, "A Complimentary Study of Calixarene Based Bifunctional Receptors for Alkali or Transition Metal Cations and $Cr_2O_7^{2-}$ Anions", Journal of Molecular Structure, 595, 101-109.

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.

Moussata, C. O. and Akoh, C. C., 1997, "Lipase-Catalyzed Incorporation of Oleic Acid into Melon Seed Oil", J. Am. Oil. Chem. Soc., 74(2), 177-179.

Nakamura, K., Kondo, S. L., Kawai, Y., Hida, K., Kitano, K. and Ohno, A., 1996, "Enantio- and Regioselective Reduction of α-diketones by Baker's Yeast", Tetrahedron Asymmetry, 7, 409-412.

Nam, K. C., Kang, S. O., Jeong, H. C. and Jeon, S., 1999, "Urea Derivative of Calix[4]diquinone: HSO_4^- Ion Selective Receptor", Tetrahedron Letters, 40, 7343-7346.

Narisano, E. and Riva, R., 1999, "Chemoenzymatic Synthesis of 2-Substituted 2-Fluoro-1,3-dioxygenated Chiral Building Blocks", Tetrahedron: Asymmetry, 10, 1223-1242.

Niederl, J. B. and Ruderman, I. W., 1945, "Indirect Phenol Aldehyde Condensations", J. Am. Chem. Soc., 67, 1176-1177.

Nishikubo, T., Kameyama, A., Tsutsui, K. and Iyo, M., 1999, "Synthesis and Photochemical Reaction of Novel p-Alkylcalix[n]arene Derivatives Containing Cationically Polymerizable Groups", J. Polym. Sci. A: Polym. Chem., 37, 1805-1814.

Nogradi, M., Stereoselective Synthesis; A Practical Approach; VCH Publishers Inc., New York. 1995, 15-17.

Ochoa, M. E., Arias, M. S., Aguilar, R., Delgado, F. and Tamariz, J., 1999, "Captodative Olefin 3-p-nitrobenzoyloxy-3-buten-2-one as a Diels-Alder Ketene Equivalent for The Synthesis of gamma-hydroxycyclohexenones", Tetrahedron 55(51), 14535-14546.

Ohno, M., Kobayashi, S., Limori, T., Wang, Y. and Izawa, T., 1981, "Synthesis of (S)-4-[(methoxycarbonyl)methyl]-2-azetidinone and (R)-4-[(methoxycarbonyl)methyl]-2-azetidinone by Chemicoenzymatic Approach", J. Am. Chem. Soc; 103(9), 2405-2406.

Otto, R. T., Bornscheuer, U. T., Scheib, H., Pleiss, J., Syldatk, C. and Schmid, R. D., 1998, "Lipase-catalyzed Esterification of Unusual Substrates: Synthesis of Glucuronic Acid and Ascorbic Acid (vitamin C) Esters", Biotechnol. Lett., 20, 1091-1094.

Patti, A., Lambusta, D., Piattelli, M., Nicolosi, G., McArdle, P., Cunningham, D. and Walsh, M., 1997, "Lipase-assisted Preparation of Enantiopure Ferrocenyl Sulfides Possessing Planar Chirality and Their Use in The Synthesis of Chiral Sulfoxides", Tetrahedron, 53(4), 1361-1368.

Pedersen C. J., 1968, "Ionic Complexes of Macrocyclic Polyethers", J. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 27, 1305.

Pelizzi, N., Casanati,A., Friggeri, A. and Ungaro, R., 1998, "Synthesis and Properties of New Calixarene-Based Ditopic Receptors for The Simultaneous Complexation of Cations and Carboxylate Anions", J. Chem. Soc.: Perkin Trans. 2, 1307-1311.

Penning, T. D., Djuric, S. W., Haack, R. A., Kalish, V. J., Miyashiro J. M., Rowell, B. W. and Yu, S. S., 1990, "Improved Procedure for the Reduction of N-Acyloxazolidinones", Synth. Commun., 20(2), 307-312.

Ready, J. M., Jacobsen, E. N., 1999, "Asymmetric Catalytic Synthesis of alpha-Aryloxy Alcohols: Kinetic Resolution of Terminal Epoxides via Highly Enantioselective Ring-opening with Phenols", J. Am. Chem. Soc; 121(25), 6086-6087.

Redman, J. E., Beer, P. D., Dent, S. W., Drew, M. G. B., 1998, "Cooperative Binding of Potassium Cation and Chloride Anion by Novel Rhenium(I) Bipyridyl Amide Crown Ether Receptors", Chem Commun., 231-232.

Rich, J. O., Bedell, B. A. and Dordick, J. S., 1995, "Controlling Enzyme-Catalyzed Regioselectivity In Sugar Ester Synthesis", Biotechnol. Bioeng., 45(5), 426-434.

Roberts, S. M., 1998, "Preparative Biotransformations: The Employment of Enzymes and Whole-Cells In Synthetic Organic Chemistry", J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1, 157-169.

Rojsajjakul, T., Veragong, S., Tumcharern, G., Seangprasertkij, R. and Tuntulani, T., 1997, "Synthesis and Characterisation of Polyaza Crown ether

Derivatives of Calix[4]arene and Their Role as Anion Receptors", Tetrahedron, 53, 4669-4680.

Roundhill, D. M., 2001, "Extraction of Metals from Soils and Waters", Kluwer Academic Plenium Publishers, New York.

Roundhill, D. M. and Koch, H. F., 2002, "Methods and Techniques for the Selective Extraction and Recovery of Oxoanions", Chem. Soc. Rev., 31, 60-67.

Roxburgh, C. J., 1995, "The Synthesis of Potassium Channel Modulating Structures", Synthesis Review, 307-320

Scheerder, J., Fochi, M.., Engbersen, J. F. L. and Reinhoudt, D. N., 1994, "Urea-Derivatized *p-tert*-Butylcalix[4]arenes: Neutral Ligands for Selective Anion Complexation", J. Org. Chem., 59(25), 7815-7820.

Scheerder, J., Van Duynhoven, J. P. M., Engberson, J. F. F. and Reinhoudt, D. N., 1996, **"**Solubilization of NaX Salts in Chloroform by Bifunctional Receptors", Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 35, 1090-1093.

Schoffers, E., Golebiowski, A. and Johnson, C., 1996, "Enantioselective Synthesis Through Enzymatic Asymmetrization", Tetrahedron, 52, 3769-3826.

See, K. A., Fronczek, F. R., Watson, W. H., Kashyap, R. P. and Gutsche, C. D., 1991, "Calixarenes. 26. Selective Esterification and Selective Ester Cleavage of Calix[4]arenes", J. Org. Chem., 56, 7256-7268.

Sessler, J. L., Andrievsky, A., Gale, P. A. and Lynch, V., 1996, "Anion Binding: Self-Assembly of Polypyrolic Macrocycles", Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 35, 2782.

Sheldon, R. A., 1993, "Industrial Synthesis of Optically Active Compounds", Marcel Dekker Inc., New York.

Sherrington, D. C. and Hodge, P., 1998, Eds. "Syntheses and Separations Using Functional Polymers", Wiley; New York.

Shimada,Y., Maruyama, K., Sugihara, A., Moriyama, S. and Tominaga, Y., 1997, "Purification of Docosahexaenoic Acid From Tuna Oil by a Two-Step Enzymatic Method: Hydrolysis and Selective Esterification", J. Am. Oil. Chem. Soc., 74(11), 1441-1446.

Shimada, Y., Sugihara, A., Nakano, H., Kuramto, T., Nagao, T., Gemba, M. and Tominaga,Y., 1997, "Purification of Docosahexaenoic Acid by Selective Esterification of Fatty Acids from Tuna Oil with Rhizopus Delemar Lipase" J. Am. Oil. Chem. Soc., 74(2), 97-101.

Shinkai, S., Arimura, T., Satoh, H. and Manabe, O., 1987, "Chiral Calixarene", J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1495-1496.

Shinkai, S., 1993, "Calixarenes – The Third Generation of Supramolecules", Tetrahedron, 49 (40), 8933-8968.

Shultz, A. G., Dai, M., Khim, S., Pettus, L., Thakkar, K., 1998, "Asymmetric Synthesis and Fragmentation Reactions of 2-alkyl- and 2, 4-dialkyl-3-iodo-1-oxocyclohexan-2, 4-carbolactones. Single Enantiyomer Preparation of Δα, β-butenolides, 2-alkyl-4-hydroxy-2-cyclohexen-1-ones and Butyrolactones", Tetrahedron Lett. 39, 4203-4206.

Sırıt, A. 2005, "Asimetrik Sentez" Ders Notları.

Sırıt, A., Karakucuk, A., Memon, S., Kocabas, E. and Yilmaz, M., 2004, "Synthesis and Characterization of a Novel Chiral Chromogenic Calix[4](azaoxa)crown-7", Tetrahedron: Asymmetry, 15, 3595-3600.

Sırıt, A., Kocabas, E., Memon, S., Karakucuk, A. and Yilmaz, M., 2005, "Synthesis and Metal Ion Recognition Properties of a Novel Chiral Calix[4](azoxa)crown-7", Supramol. Chem., 17(3), 251-256.

Snider, B. B., 1996, "Manganese(III)-based oxidative free-radical cyclizations", Chem. Rev., 96, 339-363.

Stearns, D. M., Kennedy, L. J., Courtney, K. D., Giangrande, P. H., Phieffer, L. S. and Wetterhahn, K. E., 1995, "Reduction of Chromium(VI) by Ascorbate Leads to Chromium-DNA Binding and DNA Strand Breaks in Vitro", Biochemistry, 34, 910-919.

Steed, J. W. and Atwood, J. L., 2000, "Supramolecular Chemistry", John Wiley & Sons, New York.

Stewart, D. R. and Gutsche, C. D., 1999, "Isolation, Characterization and Conformational Characteristics of *p-tert*-Butylcalix[9-20]arenes", J. Am. Chem. Soc., 121, 4136-4146.

Şenocak, D., 2004, "Chemoenzymatic Synthesis of Chiral Hydroxymethyl Cycloalkenols", Yüksek Lisans Tezi, ODTÜ, Ankara.

Tabakci, M., Memon, S., Sap, B., Roundhill, D. M. and Yilmaz, M., 2004, "A Calix[4]arene Derived Dibenzonitrile Receptor Modified at Its "Lower Rim" by a Polymerizable Group", J. Macromol. Sci. Part A: Pure and Appl. Chem., 41, 811-825.

Tabakci, M., Memon, S., Yilmaz, M. and Roundhill, D. M., 2003, "Synthesis and Extraction Studies of a Versatile Calix[4]arene-Based "Proton-Switchable Extractant" for Toxic Metals and Dichromate Anions", J. Inc. Phenom. Mac. Chem., 45, 265-270.

Tabakci, M., Memon, S., Yilmaz, M. and Roundhill, D. M., 2004, "Synthesis and Evaluation of Extraction Ability of Calix[4]-Crown-6 Cone Conformer and Its Oligomeric Analogue", React. Funct. Polym., 58, 27-34.

Takano, S., Setoh, M., Ogasawara, K., 1993, "Enantiocomplementary Resolution of 4-hydroxy-5-(4-methoxyphenoxy)-1-pentyne Using the Same Lipase", Tetrahedron: Asymmetry, 4, 157-160.

Takeshita, M. and Shinkai, S., 1995, "Recent Topics on Functionalization and Recognition Ability of Calixarenes-The 3rd Host Molecule", Bull. Chem. Soc. Jpn., 68, 1088-1097.

Talanova, G. G., Hwang H.-S., Talanov V. S. and Bartsch, R.A., 1998, "Calix[4]arenes with Hard Donor Groups as Efficient Soft Cation Extractants. Remarkable Extraction Selectivity of Calix[4]arene N-(X)sulfonylcarboxamides for HgII", Chem. Commun., 1329-1330.

Theil, F., 1995, "Lipase-Supported Synthesis of Biologically-Active Compounds" Chem Rev., 95(6), 2203-2227.

Trivedi, U. V., Menon, S. K. and Agrawal, Y. K., 2002, "Polymer Supported Calix[6]arene Hydroxamicacid: A Novel Chelating Resin", React. Funct. Polym., 50, 205-216.

Tsuji, T., Onishi T. and Sakata, K., 1999, "Lipase-Catalyzed Synthesis of a Tri-substituted Cyclopropyl Chiral Synthon: A Practical Method for Preparation of Chiral 1-alkoxycarbonyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane", Tetrahedron: Asymmetry, 10, 3819-3825.

Tuntulani, T., Poompradub, S., Thavornyutikarn, P., Jaiboon, N., Ruangpornvisuti, V., Chaichit, N., Asfari, Z. and Vicens, J., 2001, "Aza Crown Ether Calix[4]arenes Containing Cation and Anion Binding Sites: Effects of Metal Ions Towards Anion Binding Ability", Tetrahedron Lett., 42, 5541-5544.

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*-Butylcalıx[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.

Vögtle, F., 1993, Supramolecular Chemistry: An Introduction, J. Wiley and Sons, New York.

Waldemar, A., Diaz, M. T., Rainer, T. and Chantu, R., 1996, "Kinetic Resolution of Racemic alpha-Hydroxy Ketones by Lipase-Catalyzed Irreversible Transesterification", Tetrahedron: Asymmetry, 7, 2207-2210.

Waldemar, A., Groer, P. and Saha-Möller, C. R., 1997, "Enzymatic Preparation of Optically Active alpha-Methylene beta-Lactones by Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution Through Asymmetric Transesterification", Tetrahedron: Asymmetry, 8, 833-836.

Wang, Y. F., Lalonde, J. J., Momongan, M., Bergbreiter, D. E., Wong, C. H., 1988, "Lıpase-Catalyzed Irreversible Transesterifications Using Enol Esters as Acylating Reagents - Preparative Enantioselective and Regioselective Syntheses of Alcohols, Glycerol Derivatives, Sugars, and Organometallics", J. Am. Chem. Soc, 110, 7200-7205.

Whitesell, J. K. and Buchanan, C. M., 1986, "Synthesıs of (-)-Frontalin and (+)-Frontalin", J. Org. Chem., 51(26), 5443-5445.

Wittbrodt, P. R. and Palmer, C. D., 1995, "Reduction of Cr(VI) in the Presence of Excess Soil Fulvic Acid", Environ. Sci. Technol. 29, 255-263.

Wright, J. G., Natan, M. J., MacDonnel, F. M., Ralston, D. and O'Halloran, T. V., 1990, "Mercury(II) Thiolate Chemistry and Mechanism of The Heavy Metal Bisensor", Prog. Inorg. Chem., 38, 323.

Yang, F. Z., Trost, M. K. and Fristad, W. E., 1987, "Simple Route to Substituted Tetralones", Tetrahedron Letters 28(14), 1493-1496.

Yilmaz, A., Memon, S. and Yilmaz, M., 2002, "Synthesis and Study of Allosteric Effects on Extraction Behavior of Novel Calixarene-Based Dichromate Anion Receptors", Tetrahedron, 58, 7735-7740.

Yilmaz, M., 1997, Solution State Metal Complexes of Calixarenes and Polymeric Calixarenes Handbook of Engineering Polymeric Materials edited by Cheremisinoff, N. P., Marcel Dekker Inc., New York.

Yilmaz, M., 1999, "Synthesis of An Oligomer-Supported Calix[4]arene and Selective Extraction of Li+", React. and Func. Polym. 40, 129-133.

Yordanov, A. T., Wolf, N. J., Georgiew, E. M., Koch, H. F., Falana, O. M. and Roundhill, D. M., 1999, "Derivatized Calix[4]arenes as Selective Phase Transfer Extractants for Heavy Metal and Oxyanion Salts", Comments. Inorg. Chem., 20(4-6), 163-175.

Zaks, A. and Klibanov, A. M., 1984, "Enzymatic Catalysis in Organic Media at 100-Degrees-C", Science 224 (46-54), 1249-1251.

Zheng, Y. S. and Huang, Z. T., 1998, "Synthesis of Oligomers of Calix[4]arene with Methylene Bridge at the Upper Rims", Tetrahedron Lett., 39, 5811-5814.

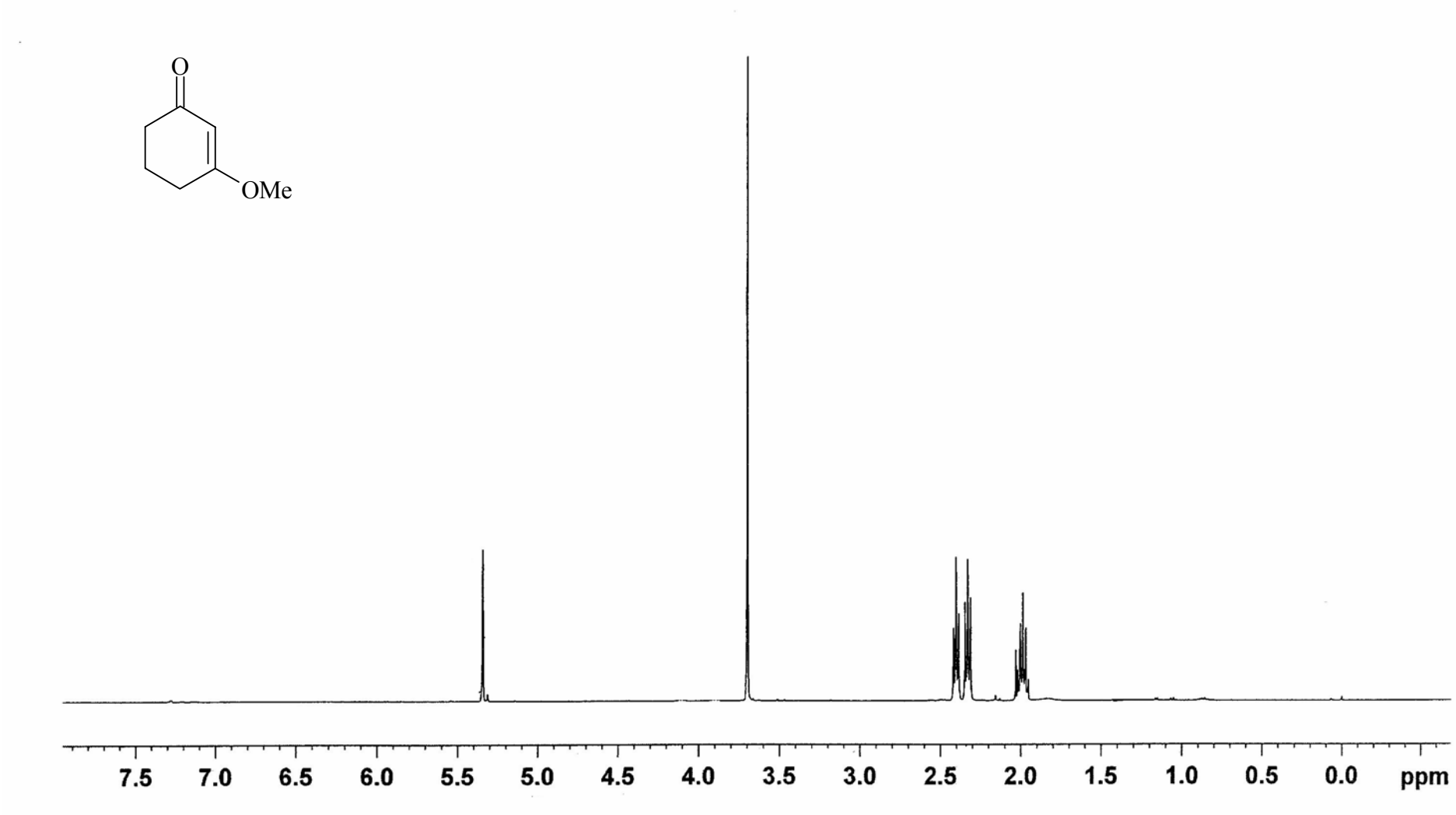
Zhu, L. and Tedford, M. C., 1990, "Applications of Pig-Liver Esterases (PLE) in Asymmetric-Synthesis", Tetrahedron, 46(19), 6587-6611.

Zinke, A. and Ziegler, E., Berlin, 1944, "Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung", Ber. Dtsch. Chem. Ges., 77(B), 264-272.

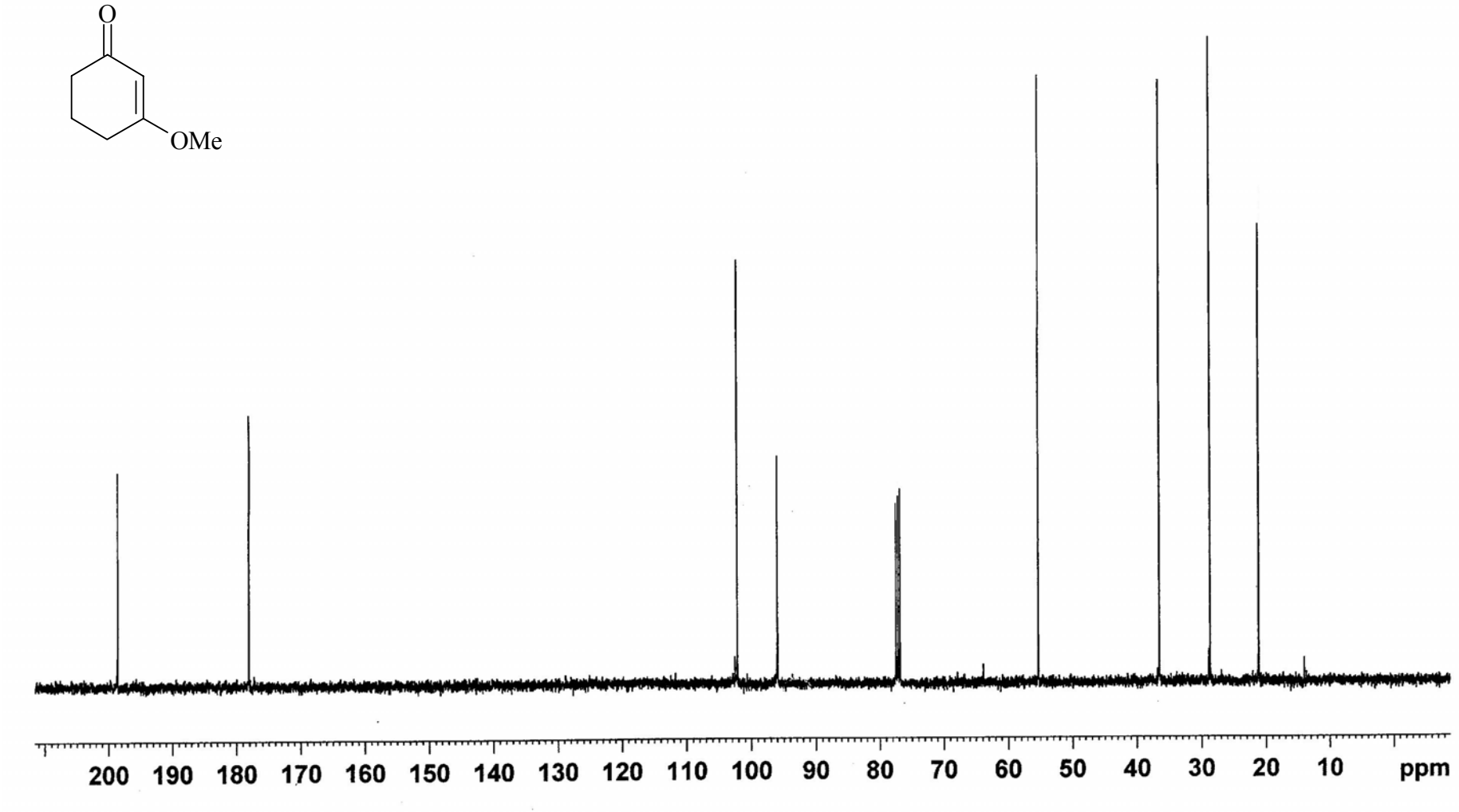
8. EKLER

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

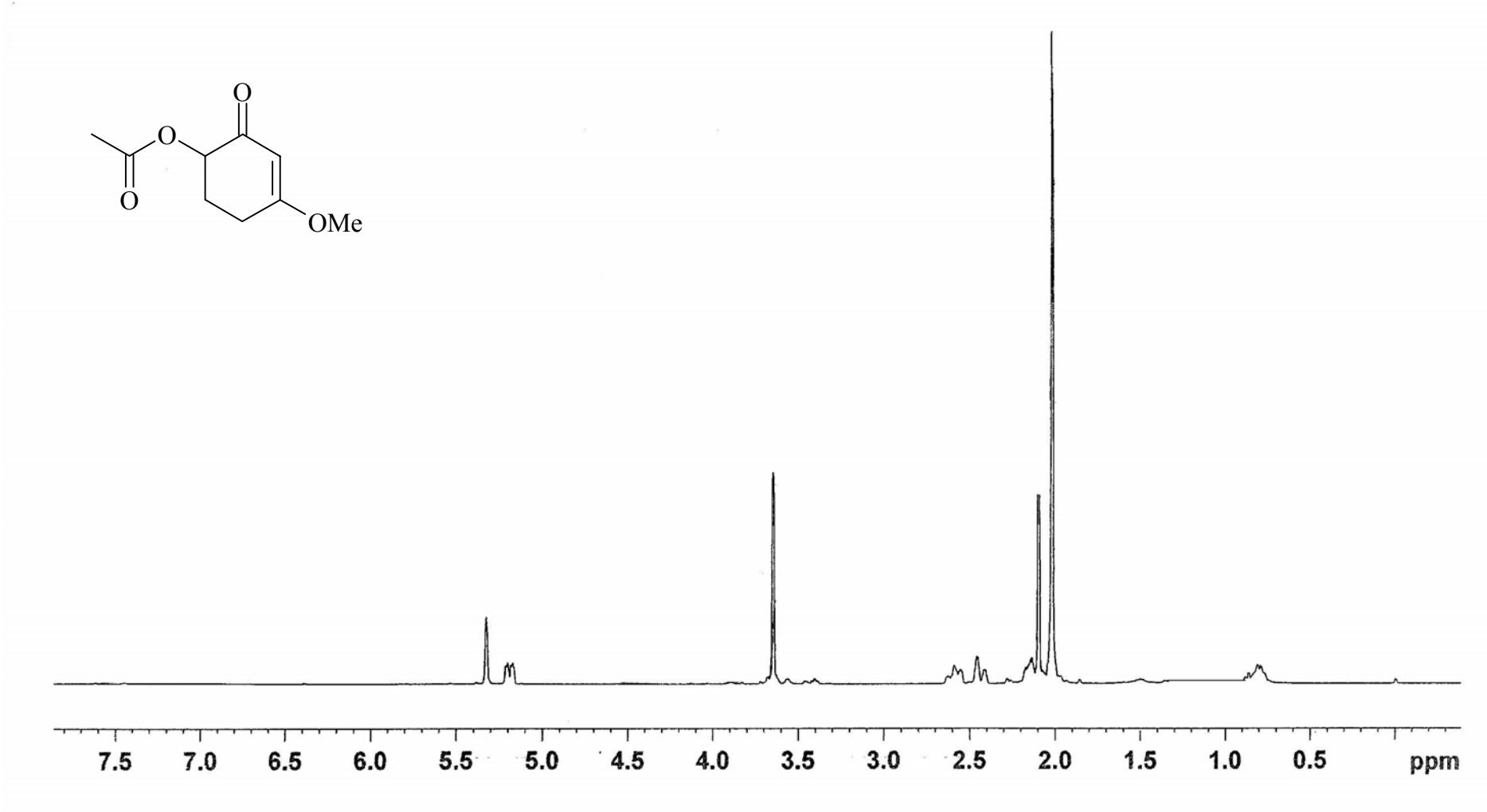
Şekil 8.1. 3-Metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**1**) ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.2. 3-Metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**1**) ^{13}C NMR spektrumu
Şekil 8.3. 6-Asetoksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**2**) ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.4. 6-Asetoksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**2**) ^{13}C NMR spektrumu
Şekil 8.5. (S)-(+)-6-Hidroksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**3**) ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.6. (**5**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.7. (**7**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.8. (**8**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.9. (**9**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.10. (**12**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.11. (**13**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.12. (**19**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.13. (**19**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu
Şekil 8.14. (**20**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu
Şekil 8.15. (**20**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



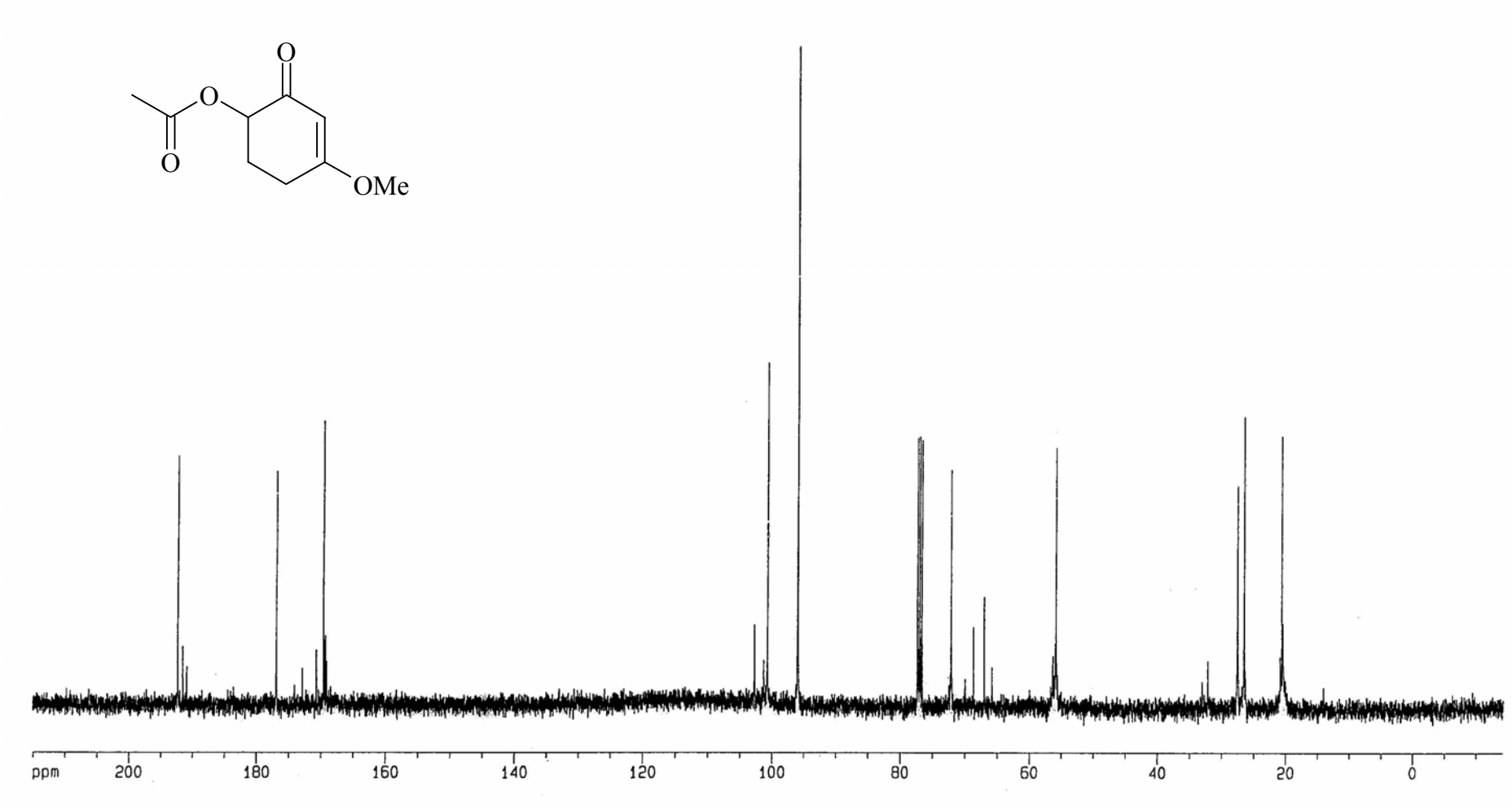
Şekil 8.1. 3-Metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**1**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



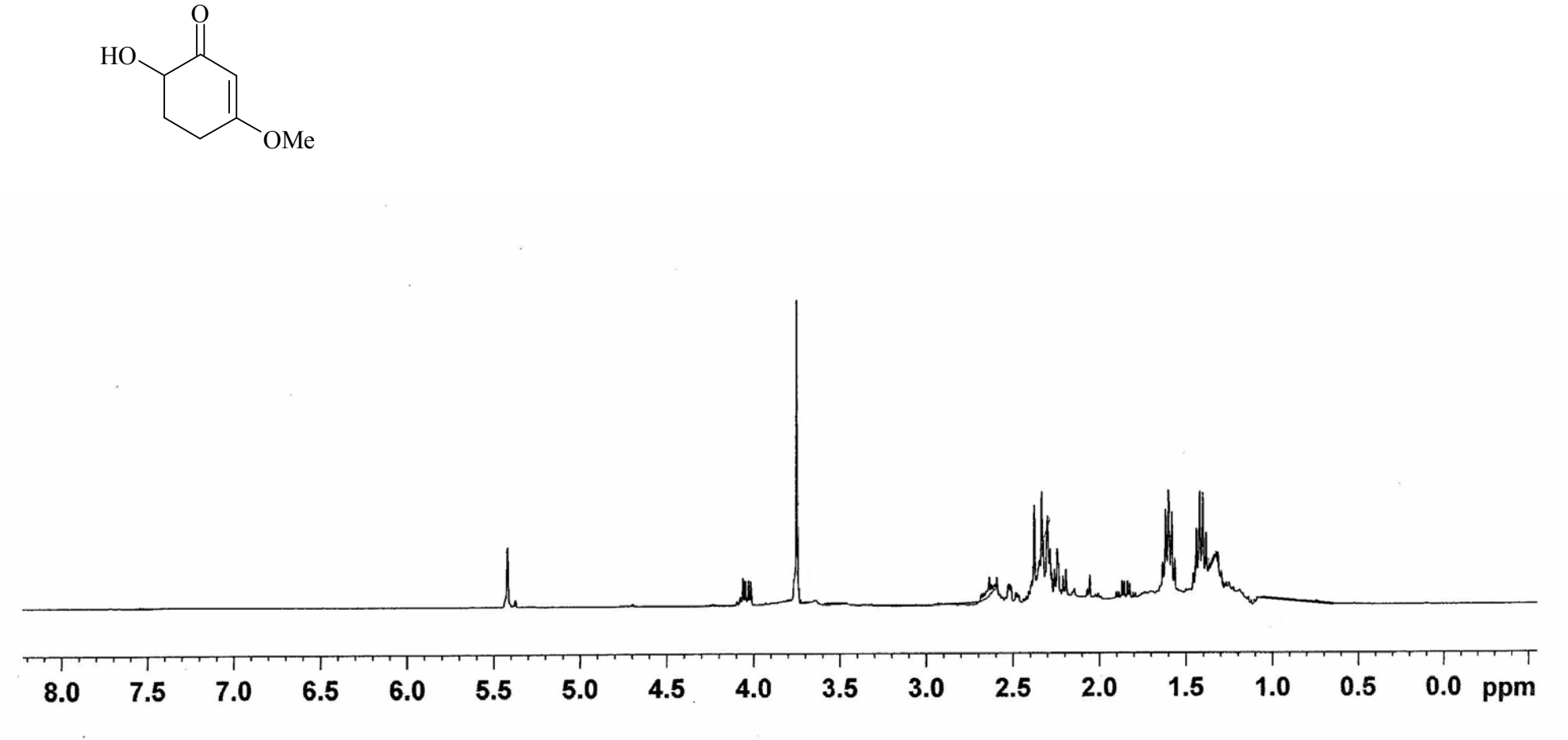
Şekil 8.2. 3-Metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**1**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



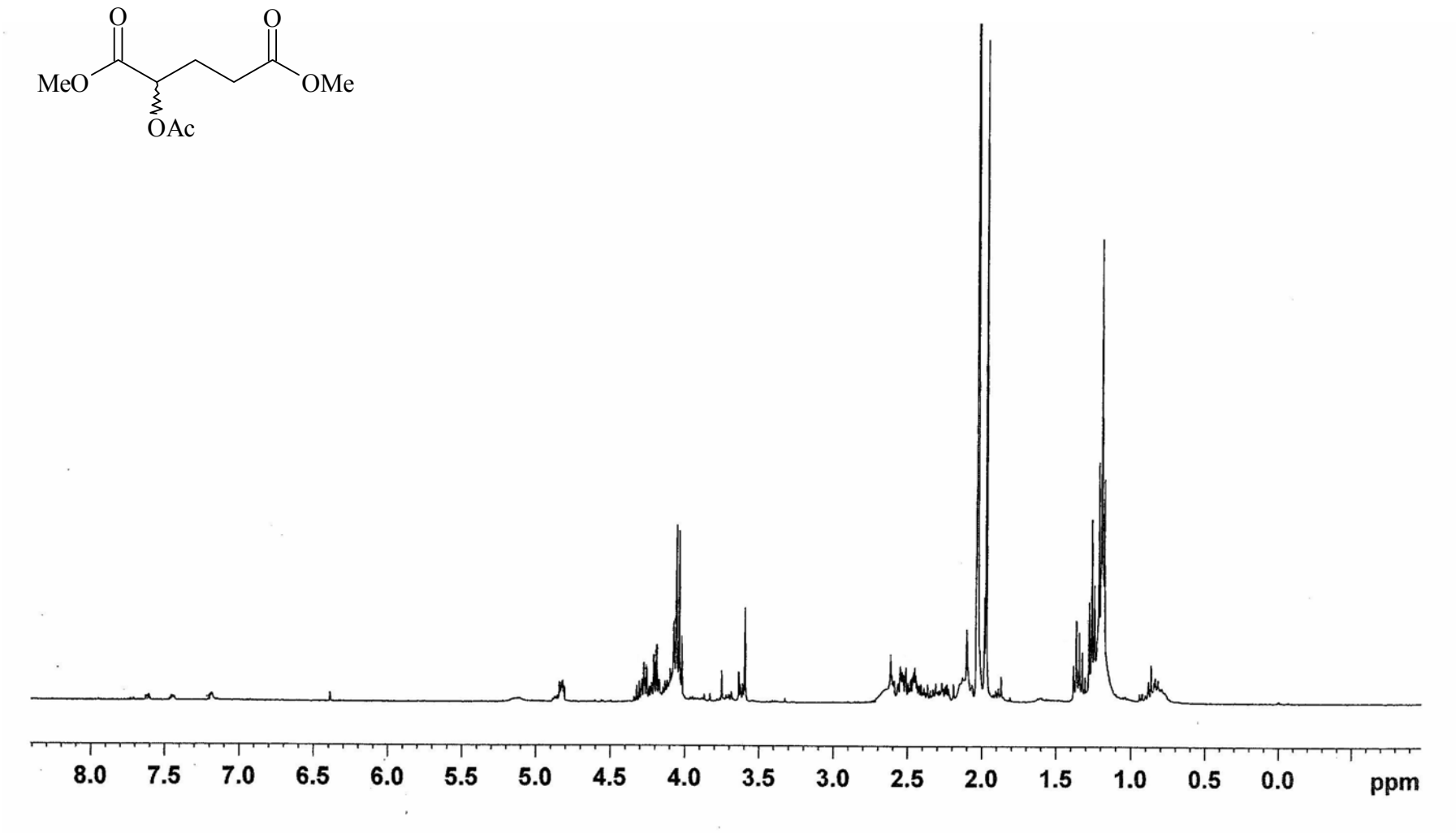
Şekil 8.3. 6-Asetoksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**2**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



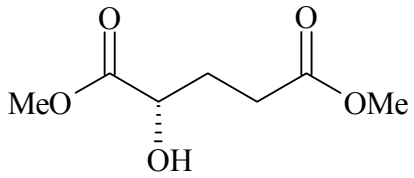
Şekil 8.4. 6-Asetoksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**2**) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

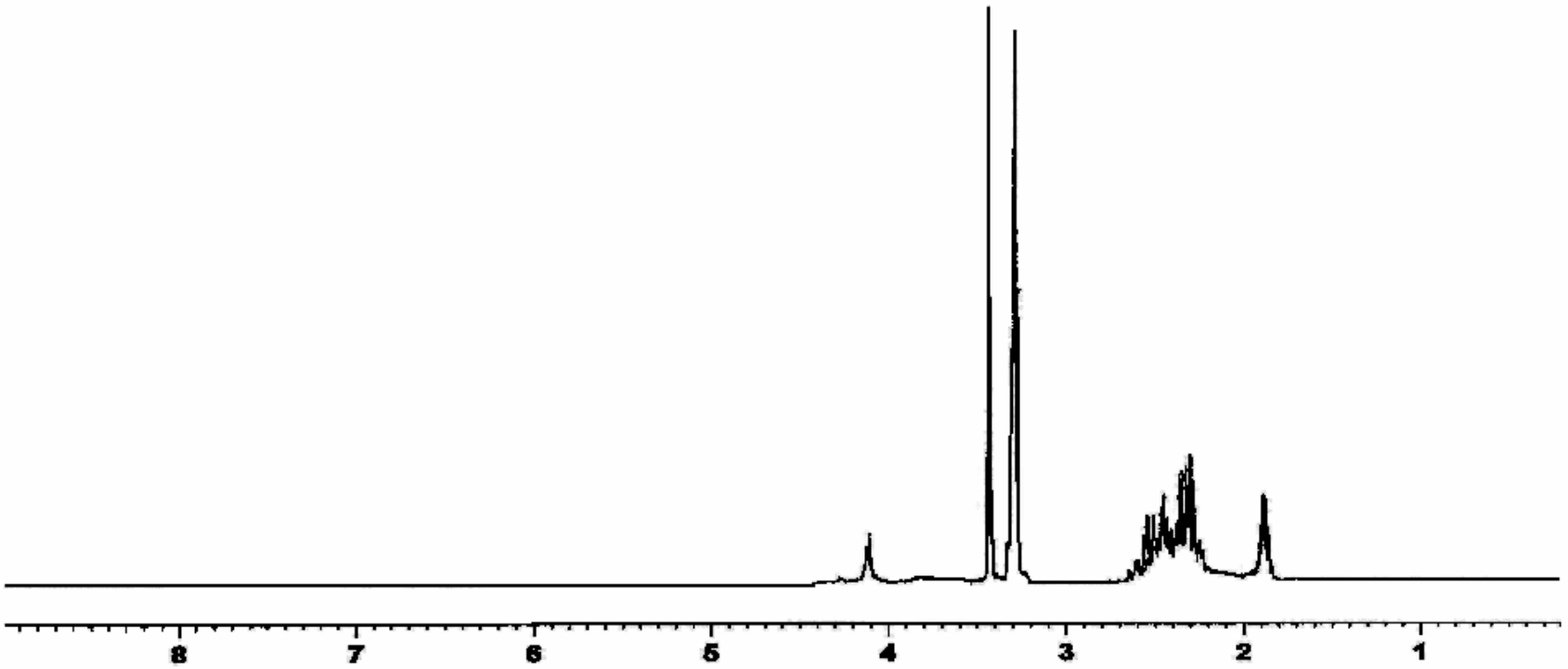


Şekil 8.5. (S)-(+)-6-Hidroksi-3-metoksi-siklohekz-2-en-1-on (**3**) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

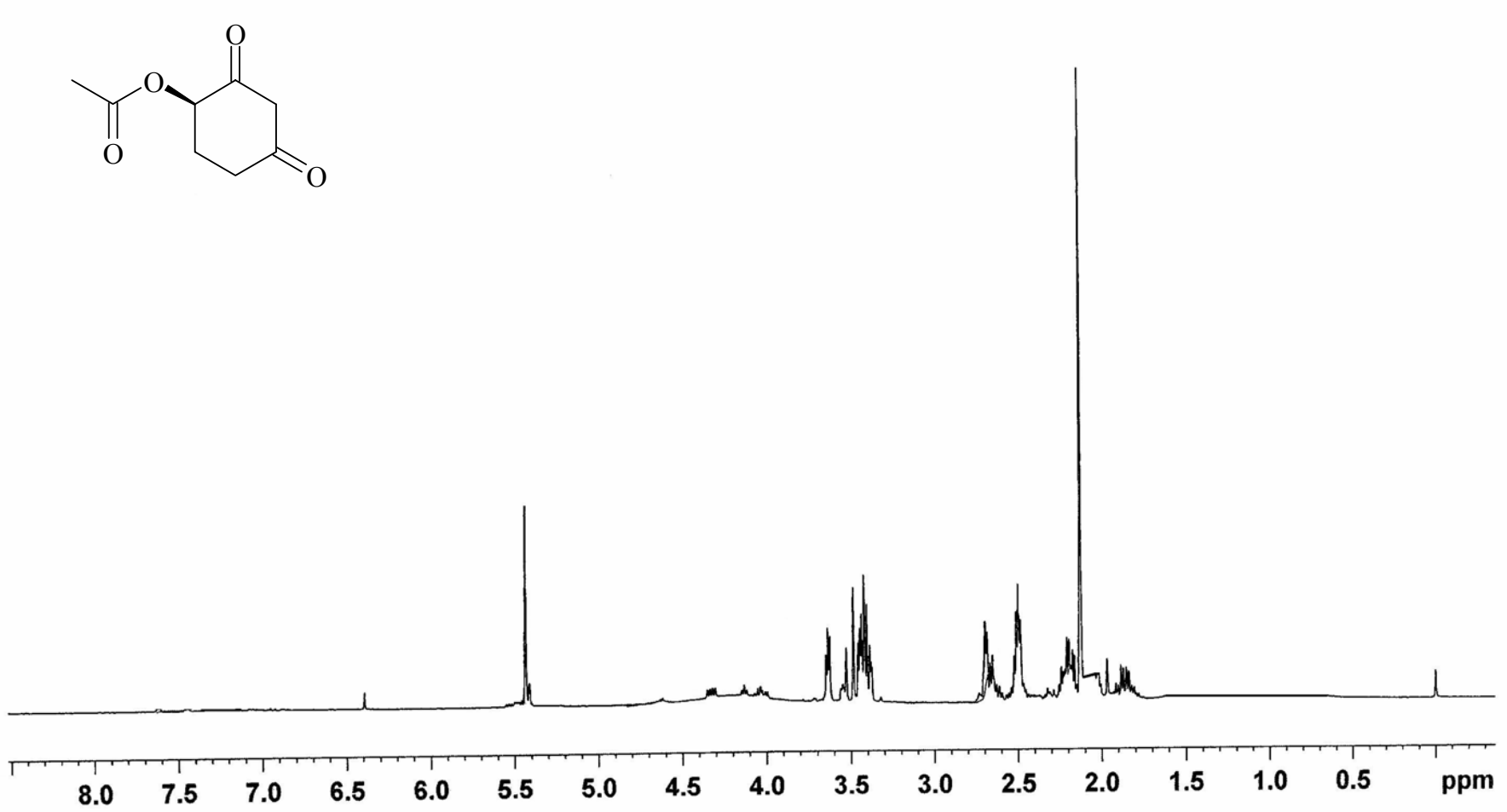


Şekil 8.6. 5 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

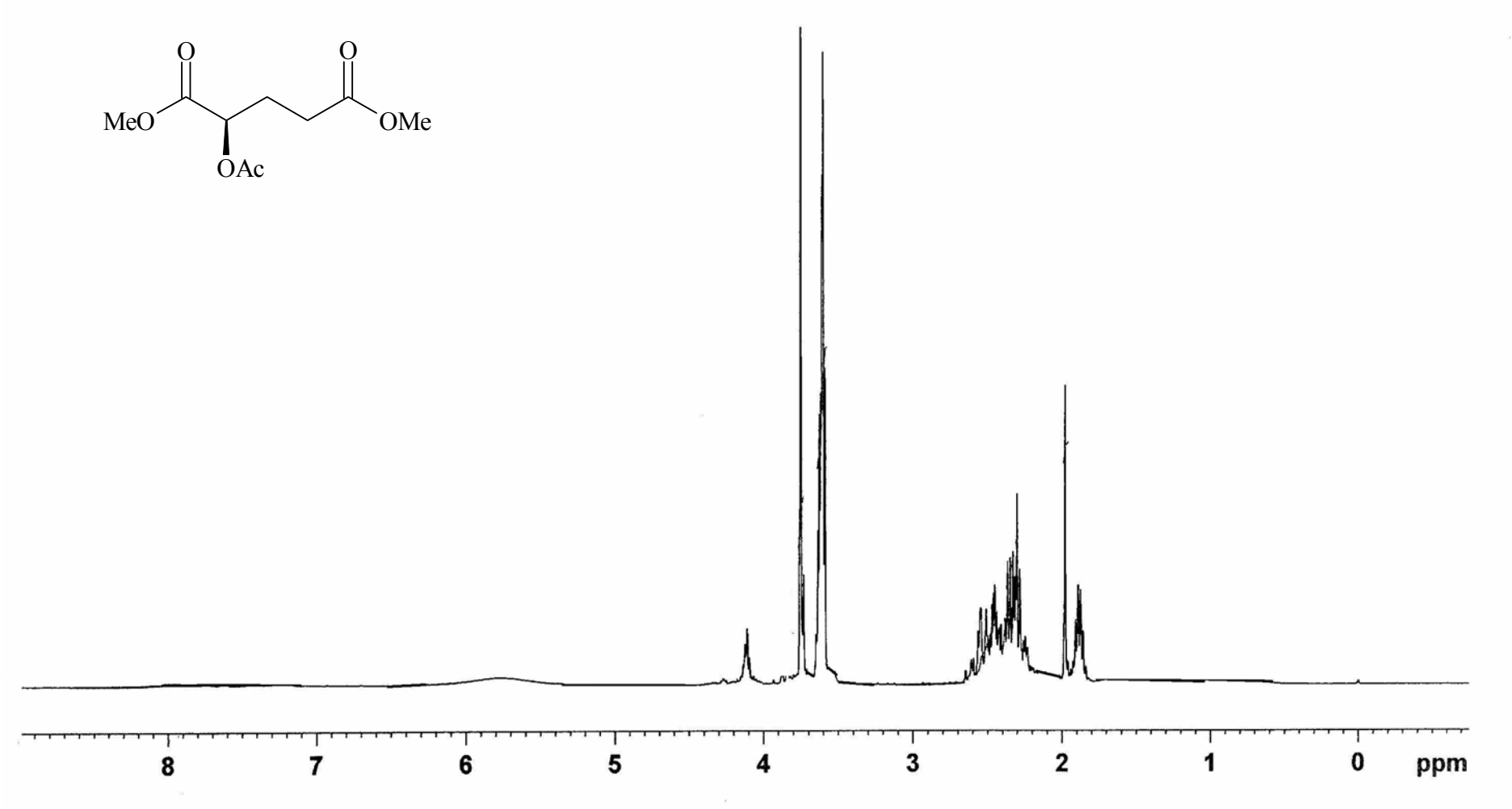




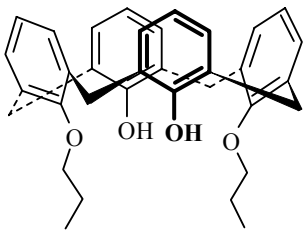
Şekil 8.7. 7 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

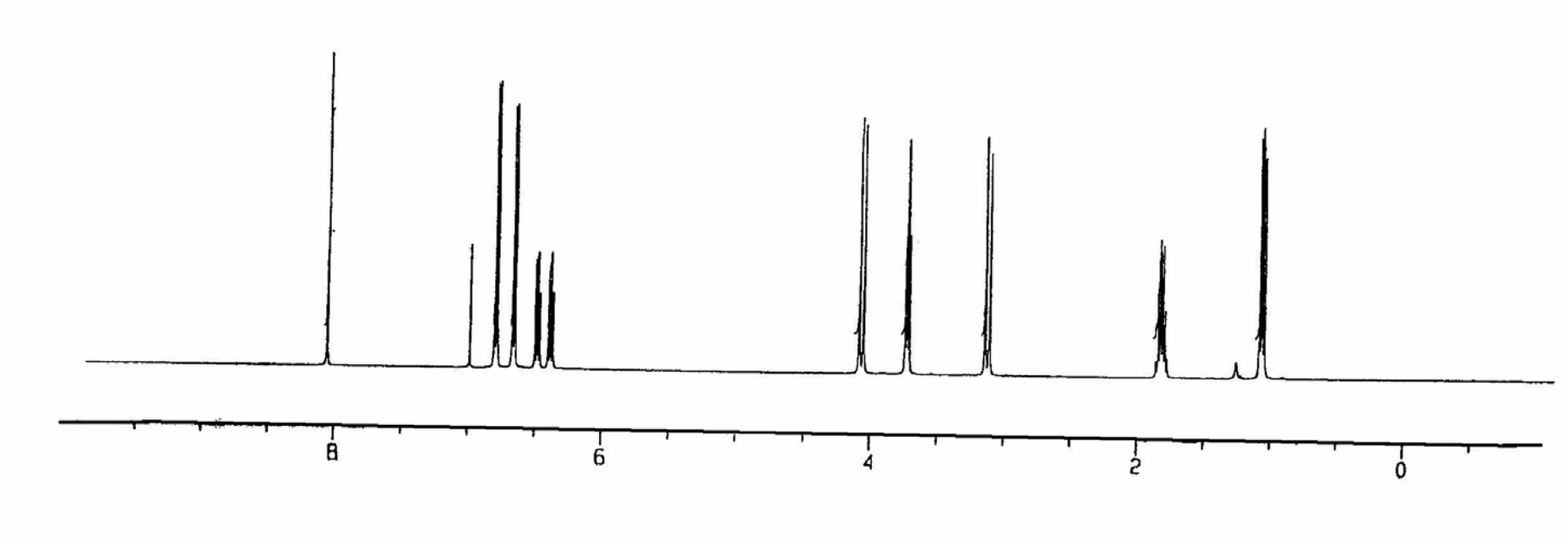


Şekil 8.8. 8 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

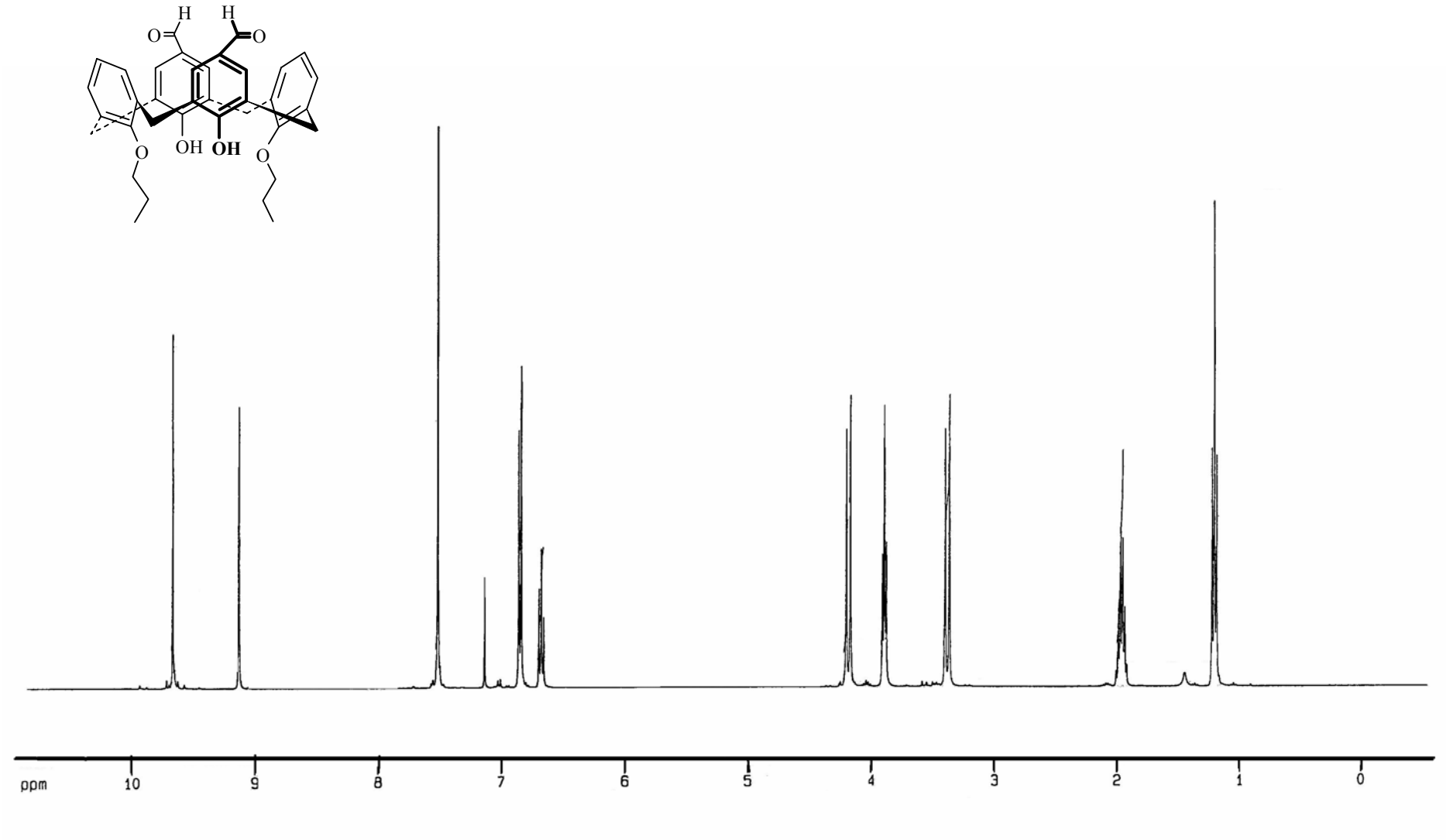


Şekil 8.9. 9 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

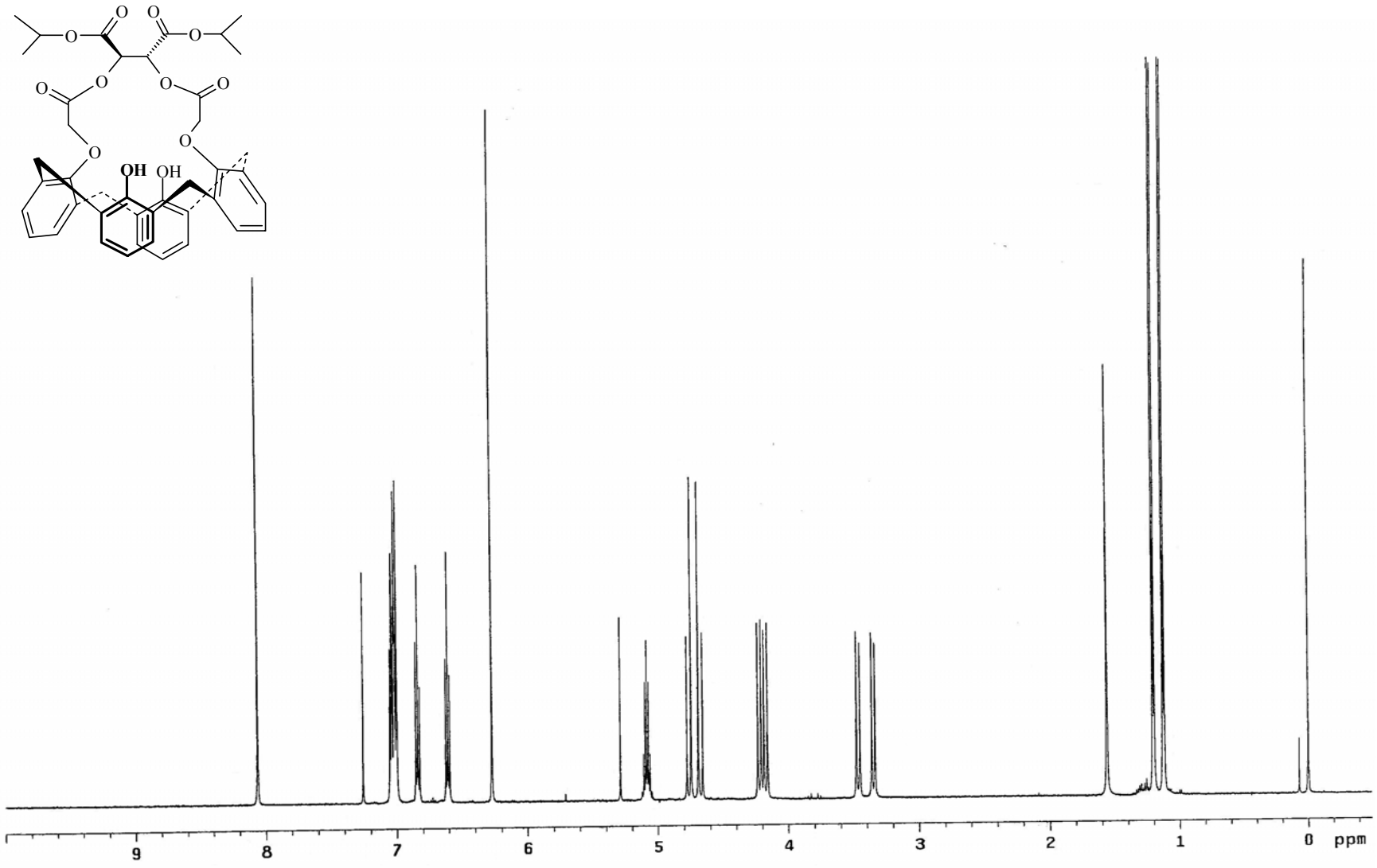




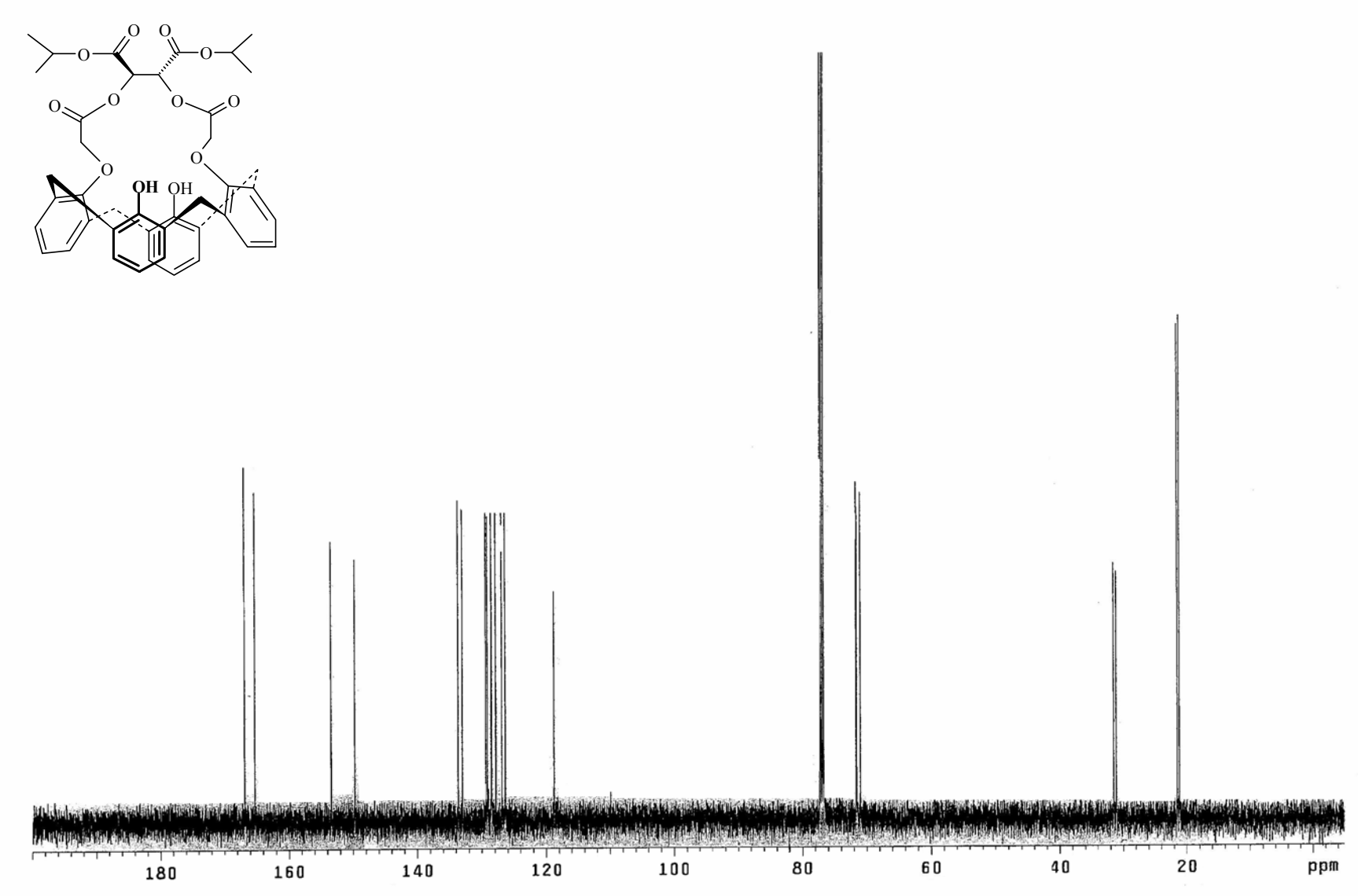
Şekil 8.10. 12 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



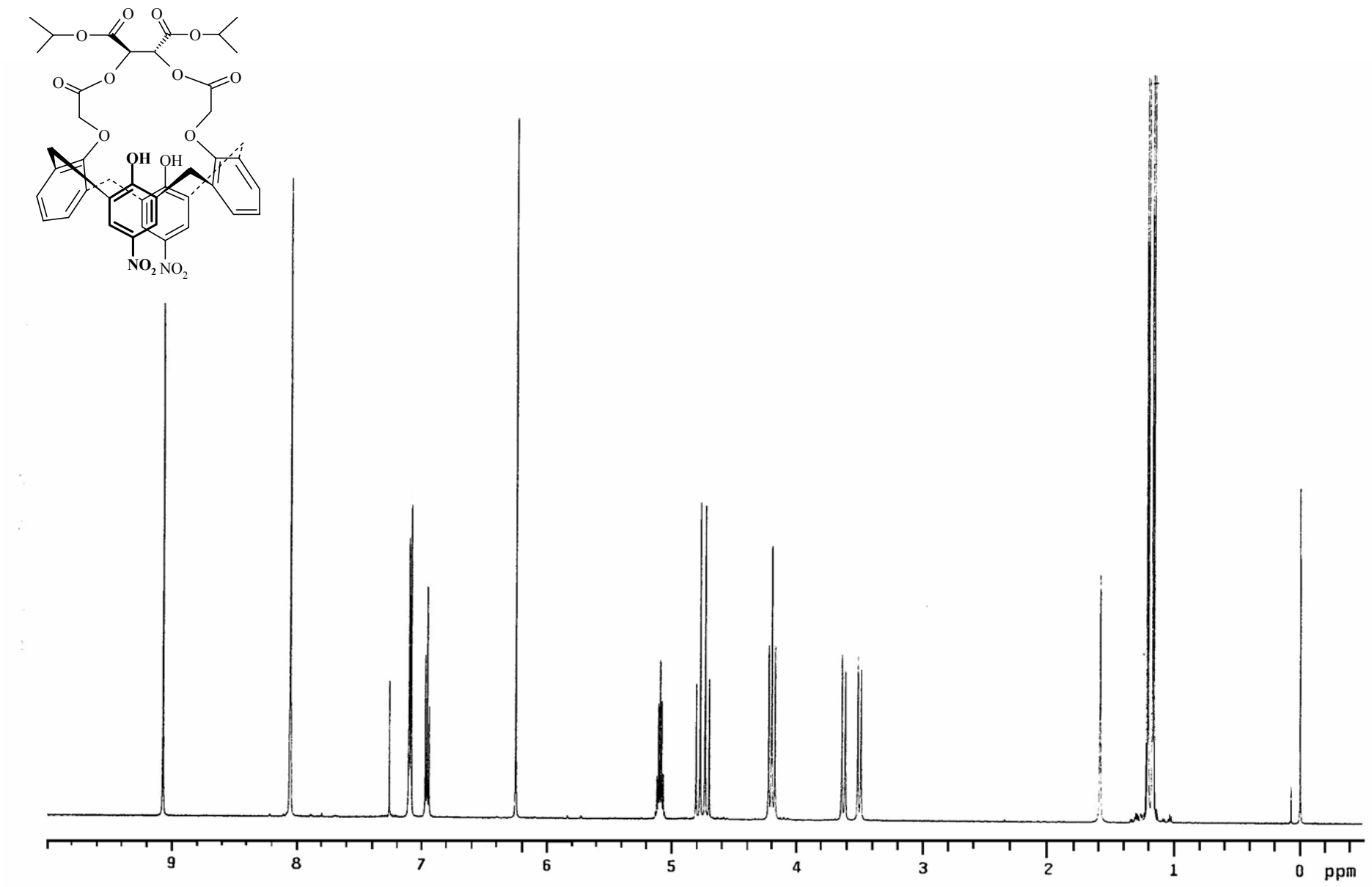
Şekil 8.11. 13 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



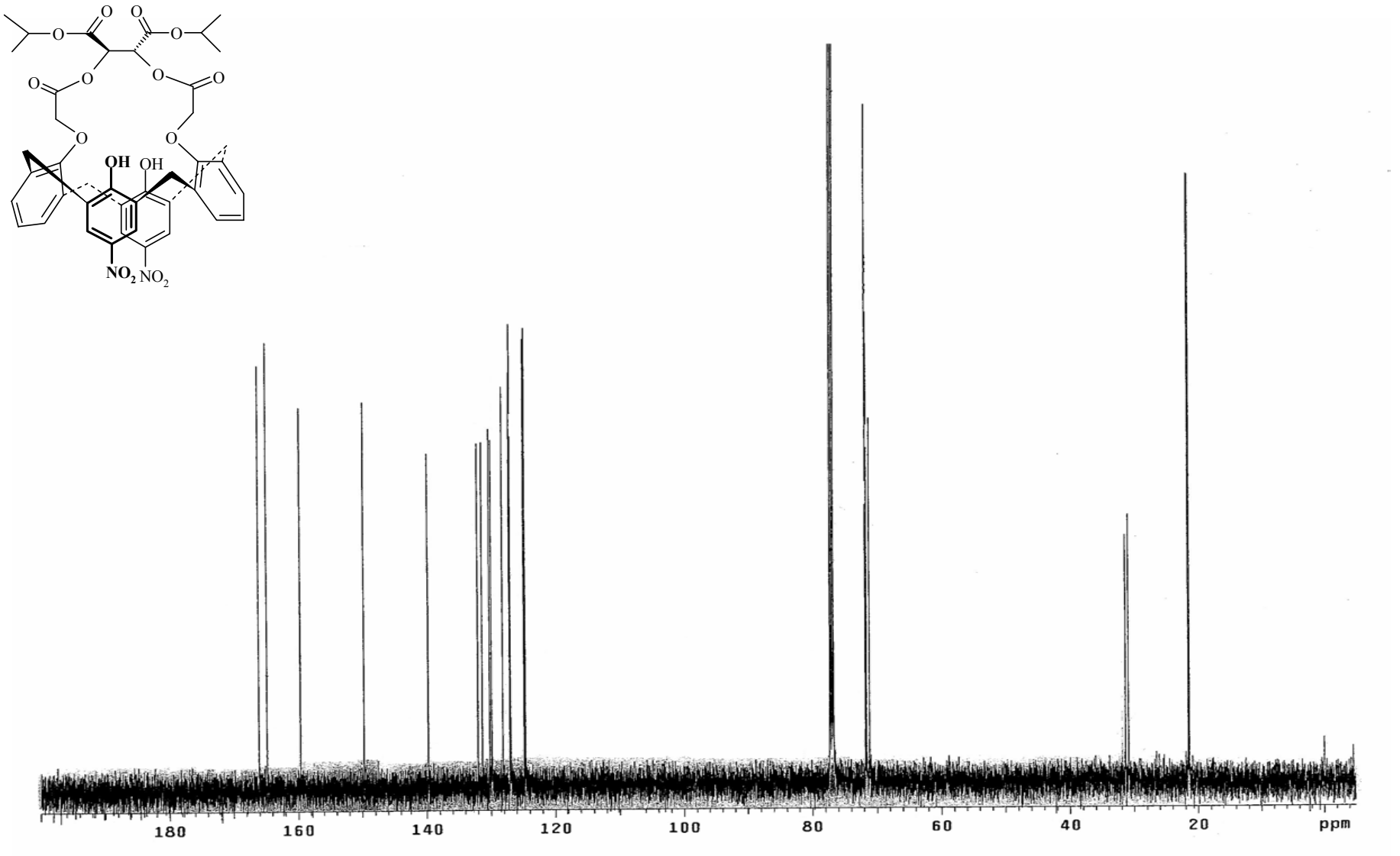
Şekil 8.12. 19 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 8.13. 19 bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 8.14. 20 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 8.15. 20 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Konya' da doğan Ayşegül KARAKÜÇÜK ilkokul, ortaokul ve liseyi Konya' da tamamladıktan sonra 1994 yılında Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalını kazanarak 1998 yılında aynı fakülteden mezun oldu. 2002 yılında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Eğitimi Programından mezun olarak aynı yıl Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalında doktora eğitimine başladı. 1999 yılında Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2004 yılında 2 aylığına ortaklaşa yürütülen bir proje kapsamında Texas Tech Üniversitesi, Kimya Bölümü' nde ve 2005 yılında 6 aylığına Ortadoğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü' nde görev yaptı. Halen Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.