T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KALİKS[4]ARENİN HOMOKİRAL SCHİFF BAZI TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE EKSTRAKSİYON ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Mustafa DURMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ÖĞRETMENLİĞİ PROGRAMI

Bu tez, 10.07.2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

.....

Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT
(Danışman)

.....

Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
(Üye)

.....

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
(Üye)

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KALİKS[4]ARENİN HOMOKİRAL SCHİFF BAZI
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
EKSTRAKSİYON ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Mustafa DURMAZ

Selçuk Üniversitesi
Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi Anabilim Dalı
(Kimya Öğretmenliği Programı)

Danışman : Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT
2007, Sayfa: 117

Jüri : Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT

Bu çalışmada kaliks[4]aren'in kiral üç yeni Schiff bazı türevi (**5**, **6** ve **7**); 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksi-15,17-dialdehitkaliks[4]aren **(4)** sırasıyla (*S*)-(−)-1-feniletilamin, (*R*)-(−)-1-siklohekziletilamin ve (*R*)-(−)-2-heptilamin ile tepkimeye sokularak elde edilmiştir. Kaliks[4]arenin kiral Schiff bazı türevleri kiral ve akiral aminlerin moleküler tanınma çalışmalarında ve amino asitlerin faz transfer ekstraksiyonunda kullanılmıştır. *p-tert*-bütilkaliks[4]aren ve kaliks[4]arenin kiral tartarik ester türevleri (**9** ve **10**) literatürdeki metodun geliştirilmesiyle sentezlenmiş

ve **10** nolu bileşik para köşelerinden seçimli formilasyon ile aldehit türevi (**11**) elde edilmiştir. Kiral kaliks[4]aren türevleri bazı amino asitlerin faz transfer ekstraksiyonunda kullanılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin feniletil amin ve 1,2-propandiol 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: Kaliks[4]aren; Schiff Bazı, Enantiyomerik ve moleküler tanınma

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS OF HOMOCHIRAL CALIX[4]ARENE SCHIFF BASE DERIVATIVES AND EXAMINING OF EXTRACTION PROPERTIES

Mustafa DURMAZ

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

Supervisor : Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT
2007, Sayfa: 117

Jury : Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT

In this study, three novel chiral Schiff base derivatives of calix[4]arene (5, 6 ve 7) have been synthesized from the reaction of 5,17-diformyl-25,27-dipropoxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene **4** with (*S*)-(−)-1-phenylethylamine, (*R*)-(−)-1-cyclohexylethylamine, (*R*)-(−)-2-heptylamine, respectively. Chiral Schiff base derivatives of calix[4]arene have been used for molecular recognition of chiral and achiral amines and also phase transfer extraction of some selected α-amino acids. Chiral tartaric ester derivatives of *p-tert*-butylcalix[4]arene and calix[4]arene (**9** and **10**) were synthesized by modification of the method in the literature and then

converted to chiral dialdehyde derivative (**11**) by the selective formylation 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 and 1,2-propanediol 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: Calix[4]arene; Schiff Base; Enantiomeric and molecular recognition

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Abdulkadir SIRIT'ın danışmanlığında hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda S. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından BAP 06101019 no lu proje olarak desteklenmiştir.

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

Çalışmalarım boyunca devamlı yardım ve desteklerini gördüğüm Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ' a ve Prof. Dr. Mehmet SEZGİN' e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında yardım ve desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Sabri ALPAYDIN' a, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül KARAKÜÇÜK' e ve çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Erdal KOCABAŞ' 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.

Son olarak eşim Raife'ye, sonsuz sevgi ve desteği için teşekkür ediyorum; onsuz bunların gerçekleşmesi imkansızdı.

Mustafa DURMAZ

Konya-2007

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **iii**
ÖNSÖZ ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **ix**
ÇİZELGELER LİSTESİ ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Kaliksarenler 3
1.1.1. Kaliksaren Kimyasının Gelişimi 3
1.1.2. Kaliksarenlerin Yapısal Özellikleri 4
1.1.3. Kaliksarenlerin Adlandırılması 5
1.1.4. Kaliksarenlerin Sentezi 6
1.1.4.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi 7
1.1.4.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması 10
1.1.4.3. Asit Katalizli Kaliksaren Sentezi 11
1.1.5. Kaliksarenlerin Konformasyonları 12
1.1.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması 15
1.1.6.1. Fenolik –OH'lar Üzerinden Fonksiyonlandırma 16
1.1.6.2. *para*-Pozisyonları Üzerinden Fonksiyonlandırma 19
1.1.7. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri 21
1.1.8. Kiral Kaliksarenler 23
1.1.8.1. Moleküler Asimetri 23
1.1.8.2. Fenolik –OH'lar ya da *para*-Pozisyonları Üzerinden Kiral Birimlerin Bağlanması 24
1.1.9. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları 24
1.1.9.1. Enzim Mimik Olarak Kaliksarenler 24

1.1.9.2. Çevresel Atıklardan Ağır ve Değerli Metallerin Molekül ya da İyonların Geri Kazanılması 27
1.1.9.3. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması 29
1.1.9.4. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler 33
1.1.9.5. Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler 35
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 37
3. MATERYAL VE METOT 47
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler 47
3.2. Kullanılan Aletler 48
4. DENEYSEL BÖLÜM 49
4.1. Çalışmanın Amacı 49
4.2. Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi 51
4.2.1. 5,11,17,23-Tetra-*t*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1) 51
4.2.2. 25,26,27,28-Tetrahidroksikaliks[4]aren (2) 52
4.2.3. 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (3) 52
4.2.4. 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksi-15,17-dialdehitkaliks[4]aren (4) 53
4.2.5. (5S,17S)-di(feniletilmido)-25,27-dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (5) 54
4.2.6. (5R,17R)-di(siklohekziletilimido)-25,27-dipropoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (6) 54
4.2.7. (5R,17R)-di(2-heptilimido)-25,27-dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks-[4]arene (7) 55
4.2.8. (2R,3R)-2,3-Di-(2-kloroasetoksi)-di-(1-metiletil)süksinat (8) 56
4.2.9. (40R,50R)-5,11,17,23-Tetra-t-bütil-25,27-dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksikarbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (9) 57
4.2.10. (40R,50R)-25,27-Dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksikarbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (10) 58
4.2.11. (40R,50R)-5,17-Diformil-25,27-dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksi-karbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (11) 59
4.3. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma 60

4.3.1. UV – Vis Titrasyon 61
4.4. Sıvı – Sıvı Ekstraksiyonu 61
4.4.1. Aminoasit Pikrat Çözeltilerinin Hazırlanması 62
4.5. Log – Log Grafik Analizleri 62
4.6. ^{1}H NMR ile Enantiyomerik Tanınma Çalışması 63
5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 64
5.1. Kaliksaren Bazlı İyonoforların Sentezi 64
5.1.1. Kaliks[4]arenin Kiral Schiff Bazı Türevleri 65
5.1.2. Kiral Kaliks[4]aren Tartarik Ester Türevlerinin Sentezi 68
5.2. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma Çalışmaları 72
5.3. ^{1}H NMR Spektrumu ile Kiral Tanınma Çalışmaları 78
5.4. Amino Asit Metil Esterlerinin Ekstraksiyonu 80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 83
7. KAYNAKLAR 84
8. EKLER 91
ÖZGEÇMİŞ 105

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Siklodekstrinler, crown eterler ve kaliksarenler 2
Şekil 1.2. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8) 5
Şekil 1.3. *p*-alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması..... 6
Şekil 1.4. *p*-*t*–bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi 9
Şekil 1.5. Formaldehit ve p-substitüe fenolün baz katalizli reaksiyon sonucunda hidroksimetil fenolü oluşturması ve ardından diarilmetil bileşiklerinin oluşumu 10
Şekil 1.6. Lineer tetramer 11
Şekil 1.7. p-t-bütilkaliks[4]arenin ve sübstitüe kaliks[4]arenlerin konformasyonları13
Şekil 1.8. İki karşıt koni konformasyonu arasındaki hızlı dönüşüm..... 14
Şekil 1.9. Kaliks[4]arenin p-konumunun ve OH gruplarının şematik gösterimi 16
Şekil 1.10. Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi 17
Şekil 1.11. Kaliks[4]aren'in seçici olarak fonksiyonlandırılması..... 18
Şekil 1.12. Kaliks[4]arenin elektrofilik aromatik sübstitüsyonu 19
Şekil 1.13. Fonksiyonlandırılmış kaliksarenlere dayanan enzim modellerinin şematik gösterimi..... 25
Şekil 1.14. Enzim mimik özellik gösteren kaliks[4]aren türevleri 26
Şekil 1.15. Sezyum iyonu seçici kaliks[4]bis-crown-6 eter türevinin sentezi 28
Şekil 1.16. *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi **(6)** ve (S)-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi **(7)** (kiral merkezler yıldızla gösterilmiştir) 30
Şekil 1.17. Fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri..... 30
Şekil 1.18. Optikçe aktif α, β-amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler..... 31
Şekil 1.19. NMR spektrumları (a) **9a** (5mM); (b) **9a** (5mM) ve **10a** (20mM) kompleksi; (c) **9a** (5mM) ve **10a** (92mM) kompleksi; (d) **9b** (5mM); (e) **10b** (5mM); (f) **9b** (5mM) ve **10b** (5mM) kompleksi 32
Şekil 1.20. Zirkonyum-BINOL lewis asitinin (11) hazırlanması 33
Şekil 1.21. Zirkonyum-BINOL katalizörünün kaliksaren ilavesiyle aktive edilmesi 34
Şekil 1.22. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu..... 34

Şekil 1.23. *p-tert*-bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı . 35
Şekil 1.24. Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı..... 36
Şekil 2.1. Kaliks[4]arenin fenolik oksijenleri üzerinde amit ve *para*-pozisyonlarında Schiff bazı zinciri içeren türevi 37
Şekil 2.2. Dikromat anyonlarının ekstraksiyonu için kullanılan kaliks[4]aren diamit türevleri 38
Şekil 2.3. 5 – 10 reseptörlerinin dikromat ekstraksiyon yüzdeleri 39
Şekil 2.4. Kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerinin sentezi ve Merrifield reçinesine bağlanması 39
Şekil 2.5. Kaliks[6]arenin kiral türevleri 42
Şekil 2.6. Kiral monoaza-15-crown-5 eter türevleri ve kiral amin ve perklorat tuzları . 43
Şekil 2.7. Kiral imidazol siklofan türevleri..... 45
Şekil 2.8. Kiral kaliks crown türevleri 46
Şekil 4.1. Kaliks[4]arenin kiral Schiff bazı türevlerinin sentez şeması..... 49
Şekil 4.2. Kiral kaliks[4]aren tartarik ester türevlerinin sentez şeması 50
Şekil 5.1. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin sentezi..... 64
Şekil 5.2. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin dealkilasyonu..... 65
Şekil 5.3. Kaliks[4]arenin dipropoksi türevinin sentezi **(3)**..... 65
Şekil 5.4. Dipropoksi dialdehit kaliks[4]aren türevinin sentezi **(4)**..... 66
Şekil 5.5. Kaliks[4]arenin kiral Schiff Bazı türevi-I' in sentezi **(5)** 66
Şekil 5.6. Kaliks[4]arenin kiral Schiff Bazı türevi-II' nin sentezi **(6)** 67
Şekil 5.7. Kaliks[4]arenin kiral Schiff Bazı türevi-III' ün sentezi **(7)**..... 68
Şekil 5.8. Diizopropil tartarat bileşiğinin klor asetilklorür ile reaksiyonu 69
Şekil 5.9. (9) Bileşiğinin sentezi..... 69
Şekil 5.10. (10) Bileşiğinin sentezi..... 70
Şekil 5.11. (10) bileşiğinin seçimli olarak aldehit türevine **(11)** dönüştürülmesi..... 71
Şekil 5.12. 11 bileşiğinin UV-Vis spektrumu..... 72
Şekil 5.13. Seçilen kiral ve akiral aminler 74
Şekil 5.14. (a) **6** nolu bileşiğin kloroform içerisindeki çözeltisinin UV-Vis spektrumu (2.5×10^{-4} mol dm^{-3}). (b) 25°C' de **6** nolu bileşiğin kloroformdaki çözeltisine (2.5×10^{-4} mol dm^{-3}) 1.4-7.0×10^{-2} mol dm^{-3} (R)-PhEt' in eklenmesi ile gözlenen spektral değişimler 74

Şekil 5.15. 6 ve (*R*)-feniletilamin' in $CHCl_3$'da 25°C'de host–guest kompleksleşmesi için tipik Benesi-Hildebrand grafiği 75
Şekil 5.16. 6 nolu bileşik ve (*R*)-feniletilamin' in $CHCl_3$ içerisindeki host–guest kompleksleşmesi için ln *K*'ya karşı 1/*T* grafiği 75
Şekil 5.17. ^{1}H NMR deneylerinde kullanılan guest moleküllerinin kimyasal yapıları .. 78
Şekil 5.18. (A) Rasemik 1,2-propandiol bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (**a**, 10 mM); (B) host **9** (C) host **11** varlığında (10 mM) $CDCl_3$ içerisinde 25 ˚C' de..... 79
Şekil 5.19. Seçilen amino asit metilesterleri..... 80
Şekil 5.20. D-AlaOMe ile ligand **9** un 25 ˚C' de diklormetandan su fazına ekstraksiyonu için log [D] ve log [L] grafiği 82
Şekil 8.1. (3) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 92
Şekil 8.2. (4) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 93
Şekil 8.3. (5) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 94
Şekil 8.4. (5) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 95
Şekil 8.5. (6) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 96
Şekil 8.6. (6) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 97
Şekil 8.7. (7) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 98
Şekil 8.8. (7) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 99
Şekil 8.9. (9) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 100
Şekil 8.10. (9) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 101
Şekil 8.11. (10) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu..... 102
Şekil 8.12. (10) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 103
Şekil 8.13. (11) bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu..... 104

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1.1. Farklı konformasyonlardaki kaliks[4]arenlere ait metilen köprüsü protonlarının ^{1}H NMR sinyalleri 14
Çizelge 2.1. Dikromatın **1** ve **2** ligandlarıyla farklı pH larda ekstraksiyon yüzdeleri 38
Çizelge 2.2. 11 – 14 nolu ligandların metal pikratlarını ekstraksiyonu 40
Çizelge 2.3. Farklı pH' larda **11-14** ligandlarıyla dikromatın ekstraksiyon yüzdeleri ... 41
Çizelge 2.4. Amino asit metilesterlerinin **16** ve **17** ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri 43
Çizelge 2.5. Aminoalkollerin **16** ve **17** ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri 43
Çizelge 2.6. 18 ve **19** nolu bileşiklerle kiral amin ve bunların perklorat tuzları arasındaki 1:1 komplekslerin bağlanma sabiti değerleri 44
Çizelge 5.1. 5 – 7 reseptörleriyle kiral guest bileşiklerinin kloroform içerisinde 25 ˚C'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (K), enantiyoseçicilikler (K_R/K_S) ve termodinamik parametreler 76
Çizelge 5.2. 5 – 7 nolu bileşiklerin akiral guest bileşikleriyle kloroform içerisinde 25 ºC'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (K) ve termodinamik parametreler 77
Çizelge 5.3. Rasemik guest 1,2-propandiol'ün (**a**) host molekülleri (**9-11**) varlığında ve yokluğunda 25 ˚C' de $CDCl_3$ içerisinde ^{1}H kimyasal kaymaları (ppm) 80
Çizelge 5.4. 5 – 7, 9, 11 nolu bileşiklerin amino asit metilesterleri ekstraksiyon değerleri 81

1. GİRİŞ

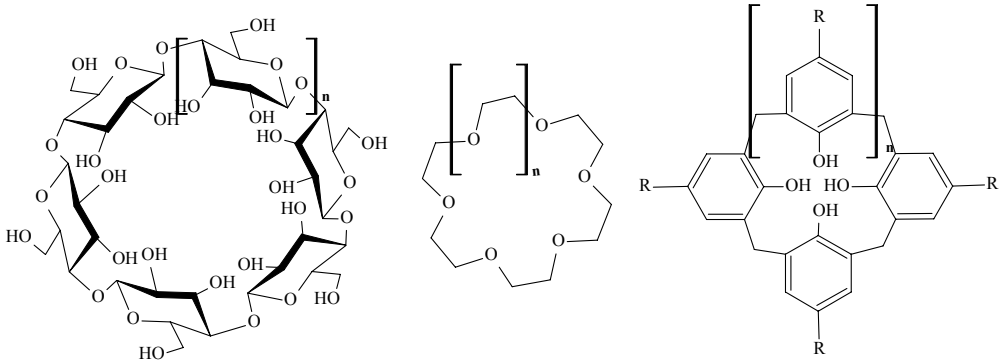
"Supramoleküler Kimya" terimi ilk olarak 1978'de Jean-Marie Lehn tarafından *"Pure and Applied Chemistry"* isimli bir dergide kullanılmış ve "*molekülün ötesindeki kimya"* olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, supramoleküler kimyanın moleküller arası etkileşimler ve moleküler birlikteliklerle ilgilendiğini ifade etmektedir. Supramoleküler kimyanın temel konsepti "*organizasyon*" dur. Biyolojik sistemlerde, moleküler birliktelikler spesifik fonksiyonları başarıyla yerine getirebilirler çünkü bunlar uygun konumda düzenlenmişlerdir. İşte birçok kimyacının ilgisini bu alana çeken, bu organizasyon ve etkileşimi anlayabilmek ve kullanabilmektir.

Supramoleküler kimyayı en basit anlamda, birtakım (nonkovalent) bağlanma ve kompleksleşme olayı olarak düşünürsek, bağlanmayı neyin sağladığını belirtmemiz gerekir. Bu bağlamda genellikle bir molekülün (host) başka bir molekülü (guest) bir "host-guest" kompleksi ya da "supramolekül" oluşturmak üzere bağladığını düşünürüz. Genellikle host türü büyük, ortasında boşluk bulunduran bir moleküldür. Guest türü ise monoatomik bir katyon, basit bir inorganik anyon ya da bir hormon, feromon ya da nörotransmitter gibi daha karmaşık bir molekül olabilir.

Tarihi süreç içerisinde 1960larda Charles J. Pederson tarafından geliştirilen crown eterler; Lehn ve arkadaşları tarafından sentezlenen kafes biçiminde bisiklik moleküller olan crptandlar; Donald J. Cram tarafından geliştirilen konformasyonel olarak rijit yapıda sepetler olan spherandlar ve cavitandlar; doğal halkalı yapıdaki oligosakkaritler olan siklodekstrinler ve kaliksarenleri de içine alan çok sayıda makrosiklik host türleri geliştirilmiştir. Supramoleküler kimyada yaygın olarak kullanılan bu bileşik sınıflarından crown eterler ve siklodekstrinler, birinci ve ikinci kuşak supramoleküller olarak tanımlanırken; bunlara benzer özellik göstermesinden

dolayı *"kaliksarenler"* üçüncü kuşak supramoleküller olarak tanımlanmaktadır (Gutsche 1989).

Crown eterler; oksijen, azot, kükürt gibi elektron verici gruplar içeren ve organik çözücülerde çözünebilen makrosiklik polieter bileşikleridir. Uygun katyon çapına sahip metallerle elektron verici atomlar etkileşimde bulunarak güçlü kompleksler oluşturabilirler. Siklodekstrinler ise 6, 7 veya 8 glikoz biriminden oluşan ve α, β, γ olarak adlandırılan doğal halkalı yapıda oligosakkaritlerdir ve suda çözünürler. Bu nedenle özellikle biyoorganik kimyada uygulama alanı bulmuştur. Siklodekstrinlerin glukoz birimlerinden, crown eterlerin etilen birimlerinden oluşması gibi kaliksarenler de, fenol ve metilen birimlerinden oluşmaktadır. (Şekil 1.1.) Kaliksarenler sadece metal iyonlarını tutmakla kalmaz, aynı zamanda organik molekülleri de tutabilir. Bu bakımdan kaliksaren türevleri supramoleküler kimyada birinci ve ikinci kuşak bileşiklerden daha fazla ilgi görmüştür. Ayrıca büyük miktarlarda sentezlenip, optikçe aktif izomerleri de hazırlanabilir.



Şekil 1.1. Siklodekstrinler, crown eterler ve kaliksarenler

1.1. Kaliksarenler

1.1.1. Kaliksaren Kimyasının Gelişimi

Kaliksarenler, fenolik birimlerin metilen köprüleri ile bağlanarak birçok moleküle kompleks yapabilme özelliğine sahip hidrofobik bir boşluğa sahip makrosiklik bileşiklerdir. Bu tip moleküller ilk olarak Adolph von Baeyer tarafından fenollerin kuvvetli asitler varlığında aldehitlerle reaksiyonundan elde edildi (Baeyer 1872). Bu reaksiyonlardan oluşan ürünleri saf olarak izole edemeyen Baeyer ürünlerinin yapısını doğrulayacak elementel analiz verilerine de sahip değildi. Fenol-formaldehit reaksiyonlarının pazarlanabilir ürünlerini fark eden Leo Baekeland az miktarda baz kullanımı ile Bakelite olarak adlandırılan reçinemsi maddelerin patentini aldı (Baekeland 1908). Bu patent, bir sentetik plastiğin büyük çapta ilk sentezini oluşturuyordu fakat reçinelerin yapısal detayları hala belirsizliğini koruyordu. 1944'te Alois Zinke ve Erich Zeigler *p-tert*-bütil fenol ve formaldehitin baz katalizli kondensasyonunun ürünü için siklik tetramerik bir yapı öne sürdüler (Zinke 1944). Zinke daha sonra bu ve diğer fenol-formaldehit ürünleri için anlamlı kanıtlar ortaya koydu (Zinke 1952).

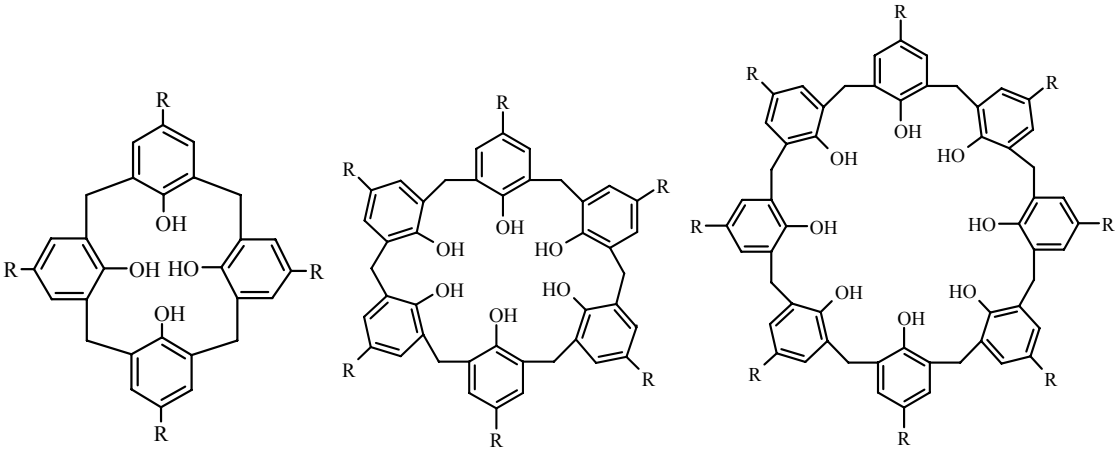
1970lerin sonunda C. David Gutsche'nin öncülük eden çalışmaları, fenol-formaldehit ürünleri kimyasına yeni bir ilginin doğmasına neden oldu ve bu bileşikler onun tarafından kaliksarenler olarak adlandırıldı (Gutsche 1981). Yunanca vazo anlamına gelen "calix" ve aromatik halkaların varlığını belirten "arene" kelimelerinden türeyen kaliksarenlerin çeşitli çapta örnekleri sentezlendi.

Gutsche'nin çalışmalarının arkasındaki asıl neden, kaliksarenlerin halkasal şekillerinin enzim mimik yapılar için uygun olabileceği düşüncesiydi. Enzimler hem katalizledikleri reaksiyonlarda hem de substratlarını belirlemede oldukça seçicidirler. Kaliksarenler hem polar (lower rim) hem de nonpolar (upper rim) özelliklere aynı

anda sahip olan iyi tanımlanmış bir boşluğa sahiptirler. Aynı zamanda, kompleksler oluşturabilen analit seçici bileşikler oluşturmak üzere boşluk çapı ve fonksiyonel grupları farklı türevleri elde edilebilir. Bu nedenle kaliksarenlerin biyoorganik kimyaya uygulanabilirliği kaliksaren kimyası ile ilgilenen kimyacılar açısından hareket noktası olmuştur.

1.1.2. Kaliksarenlerin Yapısal Özellikleri

Bir kaliksarenin temel yapısı metilen gruplarıyla bağlanarak belirli bir silindirik-şekilli boşluk oluşturmak üzere tekrar eden fenolik birimlerden oluşur. Boşluğun geniş kısmı upper rim, daha dar olan hidroksil kısmı ise lower rim olarak tanımlanmıştır (Gutsche 1999). Kolaylıkla fonksiyonlandırılabildikleri için, bu bileşikleri birçok fonksiyonel grup ve kimyasal özellikte sentezleyebilecek çok sayıda reaksiyon şeması türetilmiştir. En az üç, en çok da yirmi kez tekrar eden fenolik birimlere sahip kaliksarenler bilinmektedir (Gutsche 1989). Yapılan çalışmaların çoğu kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenler üzerinedir (Şekil 1.1.). Siklik pentamer ve heptamer de saf olarak elde edilebilmiş fakat verimleri oldukça düşük olmuştur (Stewart 1993). Tüm bu çalışmalardaki yaygın bir faktör kaliksaren boşluğunun alıkoymasıdır. Kaliks[4]aren, kaliks[6]aren ve kaliks[8]arenin boşluk çapları sırasıyla 3.0, 7.6 ve 11.7 Å'dur (Gutsche 1989).



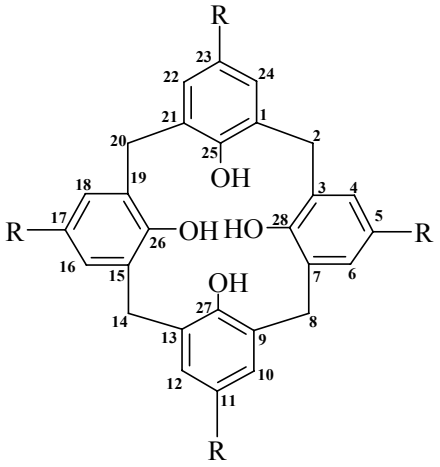
Şekil 1.2. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)

1.1.3. Kaliksarenlerin Adlandırılması

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

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

Kaliks ve aren kelimeleri arasına parantez içerisinde yerleştirilmiş bir sayı molekülün boşluğunu oluşturmak üzere metilen köprüleriyle bağlanan fenolik birimlerin sayısını gösterir. Aromatik halkalar üzerindeki değişimler sonucu elde edilen yeni ürünlerin adlandırılması, sonlarına kaliksaren ifadesi getirilerek yapılır. Örneğin, *p-alkil* gruplarının kaliksarene bağlanmasıyla elde edilen bileşik "*p-alkil kaliks[4]aren"* şeklinde adlandırılmıştır. IUPAC sistemine göre bu adlandırmayı yapabilmek için numaralandırma sistemi kullanılır (Şekil 1.3.) ve bu bileşik "5,11,17,23-tetra-alkil-25,26,27,28-tetra-hidroksikaliks[4]aren" olarak adlandırılır.



Şekil 1.3. *p*-alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması

1.1.4. Kaliksarenlerin Sentezi

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

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

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

1.1.4.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi

Zinke tarafından bazik ortamda gerçekleştirilen *p*-alkilfenoller ve formaldehitin kondenzasyonu sonucu oluşan kaliks[4]arenin tek ürün olduğu düşünülmekteydi. Elde edilen ürünün birden fazla madde olduğu ve içerisinde yüksek ve düşük kaynama noktalı maddelerin olduğu Conforth ve arkadaşları tarafından anlaşıldı. Conforth’un buradan çıkardığı sonuç, tüm bu bileşiklerin siklik tetramerik yapıda olduğu ve basitçe birbirlerinin konformasyonel izomerleri olduğu şeklindeydi ki bu tahminin de yanlış olduğu daha sonra Kämmerer ve arkadaşları ve Munch tarafından sıcaklığa bağlı olarak gerçekleştirilen NMR çalışmaları ile gösterildi (Kämmerer 1972, Munch, 1977). Karışımın farklı halka büyüklüğünde kaliksarenlerden oluştuğu ise ilk olarak Gutsche ve ark. tarafından ispatlandı (Gutsche 1978, 1979). Bu çalışmalar sonucunda, *p-tert*-bütilfenol ve formaldehitin

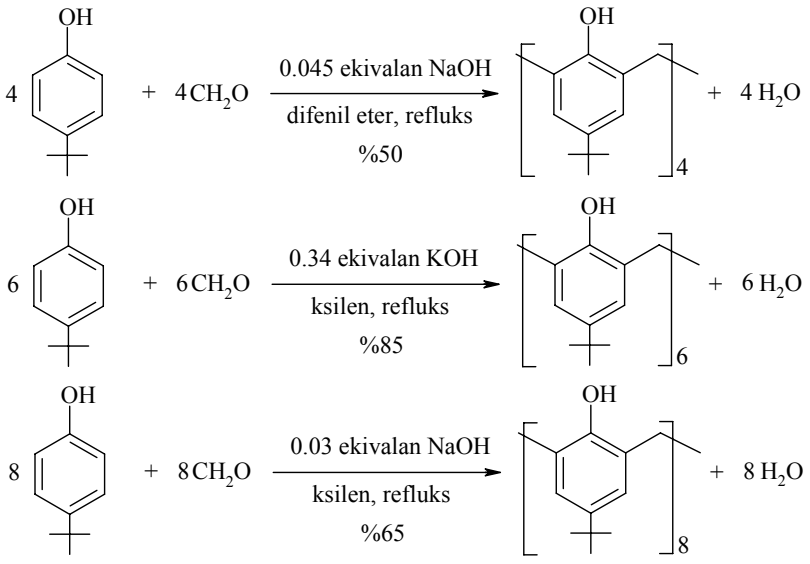
kondenzasyonu sonucunda ana ürünler olarak *p-tert*-bütilkaliks[4]aren, *p-tert*-bütilkaliks[6]aren ve *p-tert*-bütilkaliks[8]arenin oluştuğu; bunun yanında çok az miktarda da *p-tert*-bütilkaliks[5]aren ve *p-tert*-bütilkaliks[7]arenin oluştuğu gözlenmiştir. Tüm bu bileşiklerin yapıları elementel analiz, molekül kütlesi tayini ve spektral analizlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca, halka sistemleri X-ray analizleri ile de doğrulanmıştır.

p-tert-bütilfenol ve formaldehit kondenzasyonunu sonucu oluşacak olan ürünü birkaç faktör kontrol altında tutar. Bu faktörlerden en önemlileri katalizör olarak kullanılan bazın türü, miktarı ve reaksiyonun gerçekleştirildiği sıcaklıktır. Kaliksarenlerin bazik ortamda sentezi birkaç farklı prosedüre göre gerçekleştirilebilir. Bunlardan standart Petrolite prosedürüne göre 1 ekivalan *p-tert*-bütilfenol, 1.5 ekivalan paraformaldehit ve 0.03 ekivalan NaOH ksilene (k.n. 145°C) eklenir ve karışım 4 saat refluks edilir. Soğutulan reaksiyon karışımından elde edilen çökelek büyük ölçüde siklik oktameri ve çok az miktarda siklik hekzameri içerir. Yapılan bir yeniden kristallendirme işlemiyle % 65 civarında bir verimle saf *p-tert*-bütilkaliks[8]aren elde edilir. Değiştirilmiş Petrolite prosedürüne göre, 1 ekivalan *p-tert*-bütilfenol, 1.5 ekivalan paraformaldehit ve 0.34 ekivalan (standart Petrolite prosedüründe kullanılan baz miktarının 10 katı kadar) KOH ksilene ilave edilir ve karışım yaklaşık 4 saat refluks edilir. Soğutulan reaksiyon karışımından elde edilen çökelek büyük ölçüde siklik hekzameri içerir. Kristallendirme ile yapılan saflaştırma işlemi ile % 85 verimle saf *p-tert*-bütilkaliks[6]aren elde edilir. Değiştirilmiş Zinke ve Conforth prosedürüne göre ise 1 ekivalan *p-tert*-bütilfenol, 1.5 ekivalan paraformaldehit ve 0.045 ekivalan NaOH 120-125°C'de 1-1.5 saat kadar ısıtılır. Bu esnada reaksiyon karışımı viskoz hale gelir ve önce turuncu ardından da sarıya döner. Soğutulan ürün küçük parçalara bölünerek difenil eter içerisine eklenir ve hafif bir azot atmosferi altında 220°C'de 1-1.5 saat ısıtılarak etil asetat ile muamele edildiğinde renksiz bir katı veren *p-tert*-bütilkaliks[4]arene % 50-55 verimle dönüştürülür (Şekil 1.4.).

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

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

Kaliks[6]arenlerin oluşumunda ise bu bileşikler birden fazla yolla oluşabildiğinden çeşitli soru işaretleri bulunmaktadır. Lin (1984), az miktarda baz varlığında *p-tert*-bütilkaliks[8]aren'in siklik tetramere, çok miktarda baz varlığında ise siklik hekzamerin de oluştuğunu göstermiştir. Kullanılan fazla baz miktarının halkalaşma prosesini nasıl etkilediği hala belirsizliğini korumaktadır. Bu durum crown eter kimyasında oldukça iyi biçimde açıklanan "*template etki*" nin sonucunda olabilir. Siklik hekzamer baz olarak RbOH kullanıldığında CsOH, KOH ya da NaOH kullanıldığı durumlardakinden çok daha yüksek verimle elde edilirken, LiOH ise etkisizdir. "*Template etki*" kaliksarenlerin oksijen atomları arasındaki mesafenin ölçülmesi ile açıklanmıştır. Bu mesafenin halkalı tetramerde 0.8 ˚A, halkalı 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.

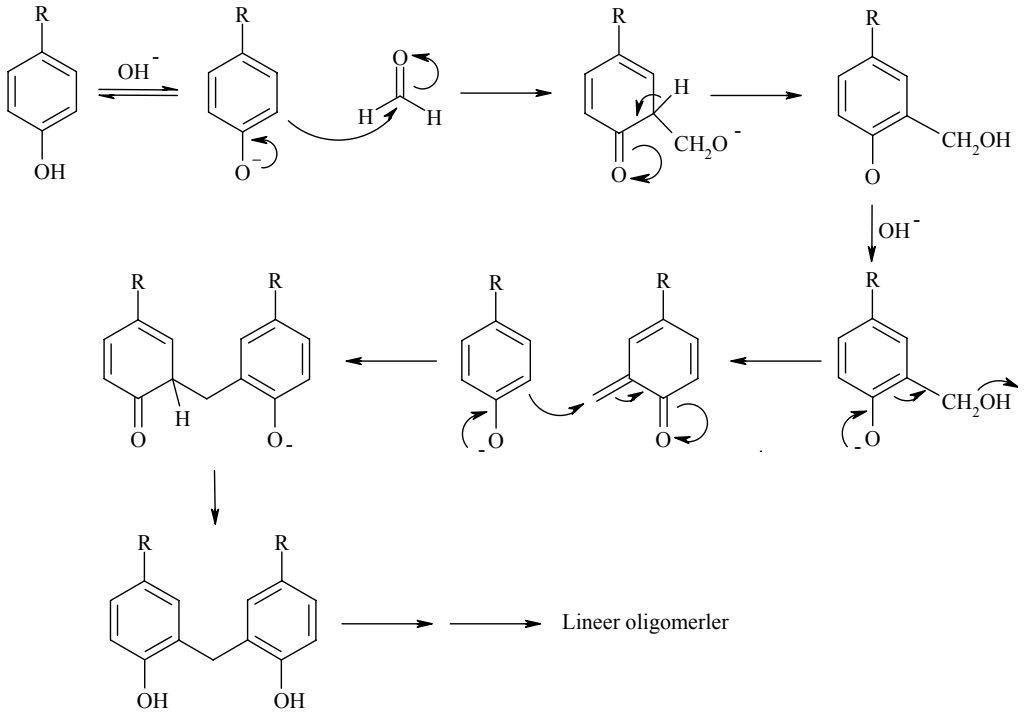


Şekil 1.4. *p-t*– bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi

1.1.4.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması

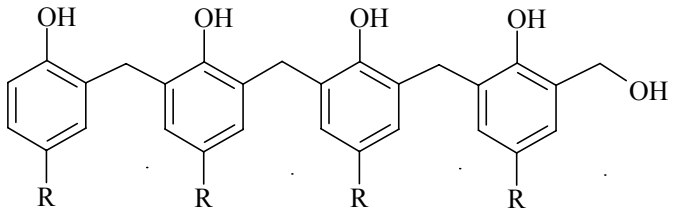
Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezlerinin ilk basamağı Şekil 1.5'de görüldüğü gibi fenolat anyonunun, hidrosimetilfenol oluşturmak üzere formaldehitle kondenzasyonunu içerir.

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



Şekil 1.5. Formaldehit ve *p*-substitüe fenolün baz katalizli reaksiyon sonucunda hidroksimetil fenolü oluşturması ve ardından diarilmetil bileşiklerinin oluşumu

Oluşan dimerik yapı, reaksiyonun devam etmesi sonucunda önce trimerik ardından da tetramerik yapıya dönüşür (Şekil 1.6.).



Şekil 1.6. Lineer tetramer

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

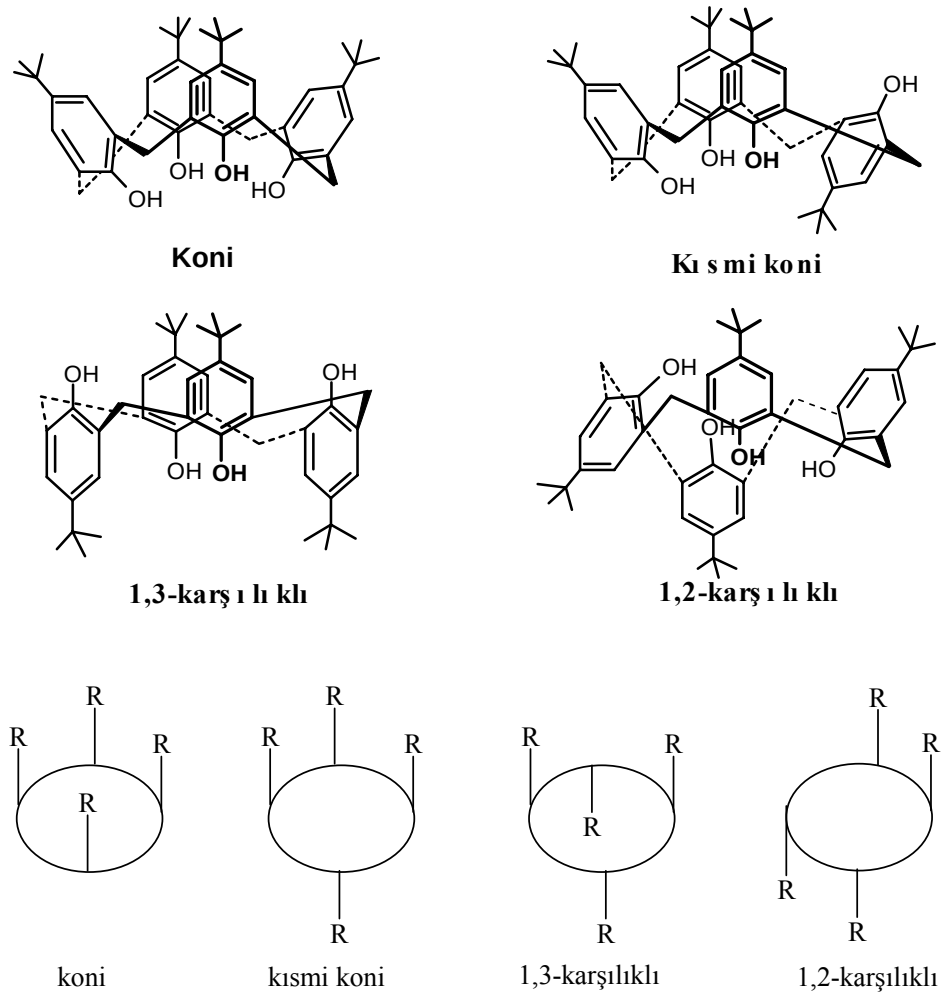
1.1.4.3. Asit Katalizli Kaliksaren Sentezi

Her ne kadar *p*-alkilfenoller formaldehit ile oldukça kolay biçimde asit katalizli kondenzasyona uğrasa da bu reaksiyon sonucunda kaliksarenlerin oluştuğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Kaliksarenler yerine oluşan ürünler önemli ölçüde zincir uzunluğuna sahip lineer oligomerlerdir (Burke 1956). Bununla beraber

p-*t*-bütilfenol ile s-trioxane, kloroformda içerisinde *p*-toluen sülfonik asit varlığında oldukça yüksek verimli kaliksarenler sentezlenebilmektedir (Gutsche 1990).

1.1.5. Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliksaren kimyasının en önemli özelliklerinden birisi çözelti içerisindeki konformasyonlarıdır ki bu çeşitlilik bu yapı taşlarının supramoleküler sistemler ve yapay reseptörler olarak kullanılabilmesine büyük katkı sağlar. Daha önce de belirtildiği gibi, "kaliksaren" ismi makrosiklik yapının vazoya benzemesi ya da koni konformasyonunda olmasından doğmuştur. Kaliksaren ailesi sentezleri sırasındaki yüksek sıcaklıklarda fenolik birimlerin köprü CH_2 gruplarının etrafında olası dönüşünden dolayı esnektir, fakat bu sınıfın en küçük üyesi uygun sıcaklığa soğutularak sabit bir konformasyonda kalır. Bu durum, birbirine dönüşümü zor ve lower rime sübstitüent bağlandığında belirli bir konformasyonda nispeten yüksek sıcaklıklara ısıtılsalar bile immobilize hale gelen kaliks[4]arenlerle çalışırken göz önüne alınması gereken bir husustur. Kaliksarenlerin konformasyonel izomeriye sahip oldukları Conforth ve ark. tarafından ortaya konulmuştur (Confort 1955). Bu konformasyonel izomerler metilen köprülerinin σ-bağlarının serbest olarak dönüşünden kaynaklanır. Kaliksarenler içerdikleri halka sayısına bağlı olarak farklı konformasyon sayısına sahip olmaktadır. Buna göre kaliks[4]arenin oda sıcaklığında başlıca dört konformasyon izomeri gözlenmiştir. Eğer dört upper rim sübstitüenti de aynı düzenlenmede ise koni konformasyonu oluşur. Fenolik gruplardan biri diğerlerine ters konumda ise kısmi koni konformasyonu elde edilir. Son olarak iki fenol halkası ters durumda olduğunda iki olasılık mümkündür: 1,2 karşılıklı ve 1,3 karşılıklı. Tüm bu konformasyonlar Şekil 1.7.'de görülmektedir.



Şekil 1.7. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin ve sübstitüe kaliks[4]arenlerin konformasyonları

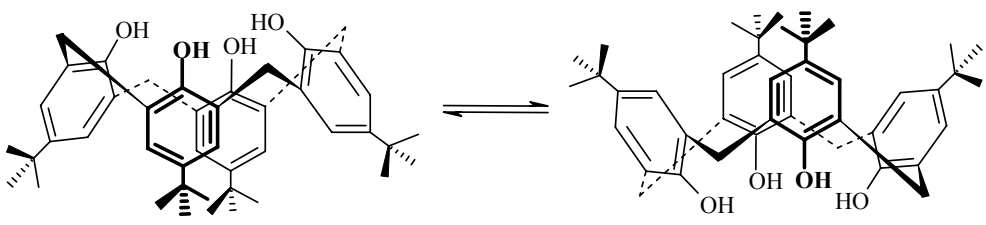
Çözelti içerisindeki bazı kaliksarenlerin proton nükleer magnetik rezonans (NMR) ölçümleri bunların başlıca koni konformasyonunda bulunduklarını göstermiştir, fakat oda sıcaklığında konformasyonel olarak hareketlidirler. Koni konformasyonunda hidroksil grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağlarıyla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

konformasyon için metilen köprülerinin rezonansı farklı olduğu için NMR spektroskopisi oldukça kullanışlı bir araçtır (Çizelge 1.1.).

Çizelge 1.1. Farklı konformasyonlardaki kaliks[4]arenlere ait metilen köprüsü protonlarının ^{1}H NMR sinyalleri

Konformasyon	**Metilen protonlarına ait sinyaller**
Koni	Bir çift dublet
Kısmi koni	İki çift dublet (1:1) ya da bir çift dublet ve bir singlet (1:1)
1,3-karşılıklı	Bir singlet
1,2-karşılıklı	Bir singlet ve iki dublet (1:1)

Örneğin *tert*-bütilkaliks[4]arenler için, hidroksil, aromatik ve *tert*-bütil gruplar için singletler beklenir. Ancak, koni konformasyonunda herbir metilen grubunun iki protonu birbirine eş değildir ve 20ºC ya da altındaki sıcaklıklarda $CDCl_3$ gibi apolar bir çözücü içerisinde tipik olarak eşit olmayan geminal protonlara ait etkileşme sabiti 12 – 14 Hz arasında olan bir çift dublet gözlenir. Bu sinyaller sıcaklık arttıkça genişler fakat 60ºC'den yüksek sıcaklıklarda keskin bir singlete dönüşür. Bu durum en iyi biçimde karşıt (ama aynı) iki koni konformasyonu arasındaki hızlı değişimle açıklanabilir. Bu değişimde hidroksil grubu makrosiklik yapının içinden geçer ve başlangıçta ekvatoryal olan protonlar aksiyal, aksiyal olan protonlar ise ekvatoryal hale gelir. Bundan dolayı da ^{1}H NMR spektrumu sadece ortalama bir sinyal gösterir (Şekil 1.8.).

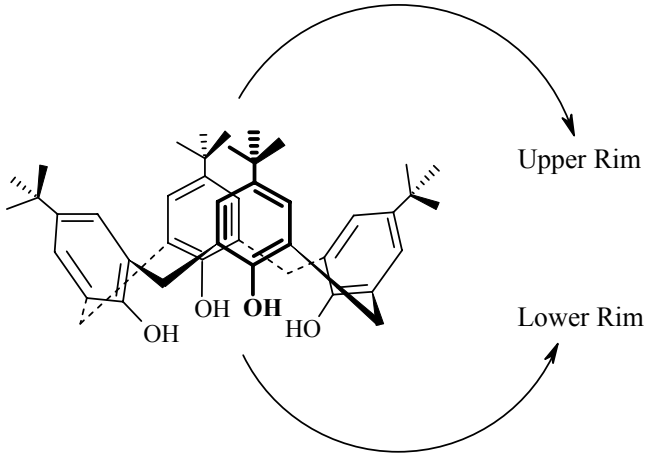


Şekil 1.8. İki karşıt koni konformasyonu arasındaki hızlı dönüşüm

Gerçek rezonans frekansı kullanılan çözücüye belli ölçüde bağlıdır ve verilen aralık $CHCl_3$ gibi nonpolar bir çözücü içindir. Metilen köprüleri ^1H NMR spektrumlarında 3,5 – 4,5 ppm de, ^{13}C NMR 31-33 ppm de sinyal vermektedir. Beklendiği gibi koni konformasyonu için yalnızca bir singlet gözlenir fakat eğer kaliks[4]aren simetriyi bozacak biçimde sübstitüe olmuşsa NMR spekturumları daha karmaşık bir hal alır.

1.1.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

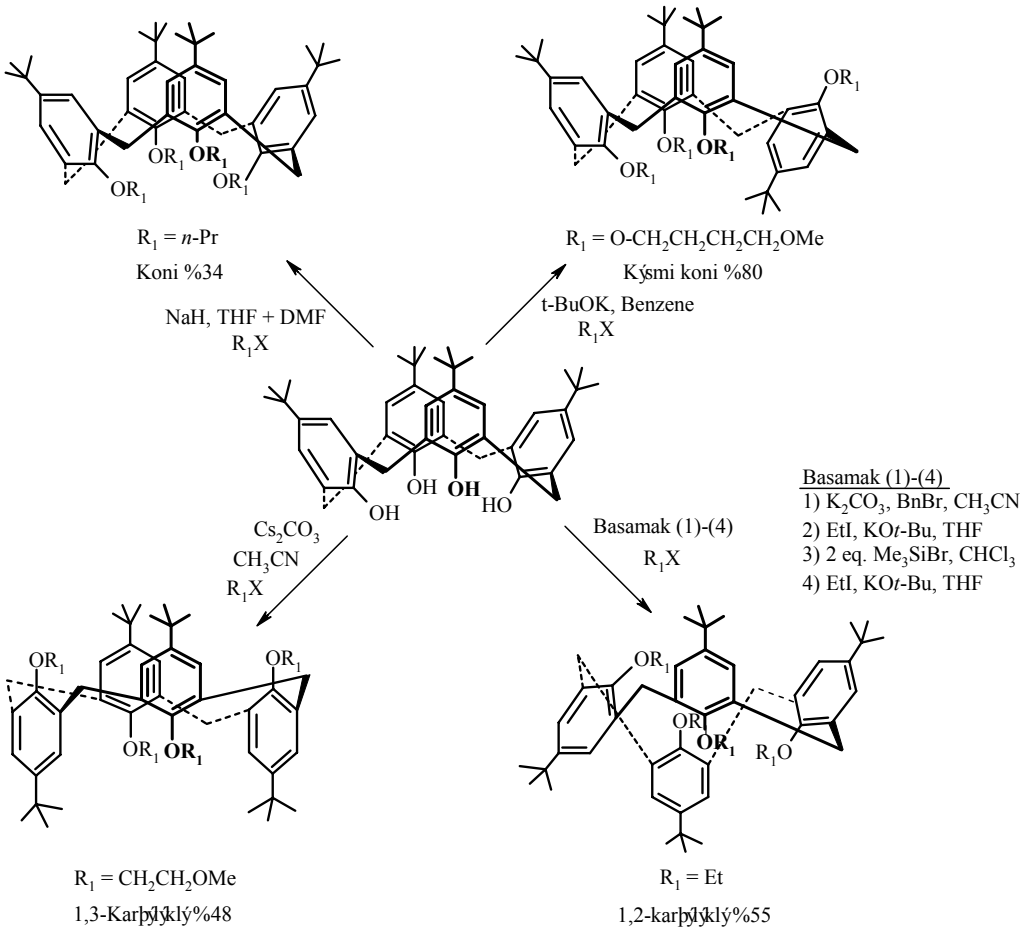
Kimyacıları moleküler "sepetler" yapmaya teşvik eden en önemli nedenlerden birisi bu tip bileşiklerin enzim benzeri özelliklere sahip olacağı ve reaksiyonları özel yollardan katalizleme özelliğine sahip olacaklarıdır. Bu amacın gerçekleşebilmesi için, katalitik proses için sepetlerin istenen kimyasal reaksiyonlarda rol oynayacak bir ya da daha fazla fonksiyonel grup taşımaları gerekmektedir. Ayrıca Şekil 1.7.'de görüldüğü gibi kaliks[4]arenlerin konformasyonel dönüşümü aril gruplarının OH gruplarını makrosiklik halkanın içine getirecek biçimde dönmesiyle olur. Kaliksarenlerin modifikasyonu ile konformasyonlarının kontrolü sağlanmış olur. Fonksiyonel grupları kaliksaren molekülüne bağlamada üç farklı konum kullanılmıştır. Bunlar fenolik –OH gruplarının bulunduğu "*lower rim*", aril halkalarının para pozisyonunun bulunduğu "*upper rim*" ve metilen köprüleridir.



Şekil 1.9. Kaliks[4]arenin *p*-konumunun ve OH gruplarının şematik gösterimi

1.1.6.1. Fenolik –OH'lar Üzerinden Fonksiyonlandırma

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

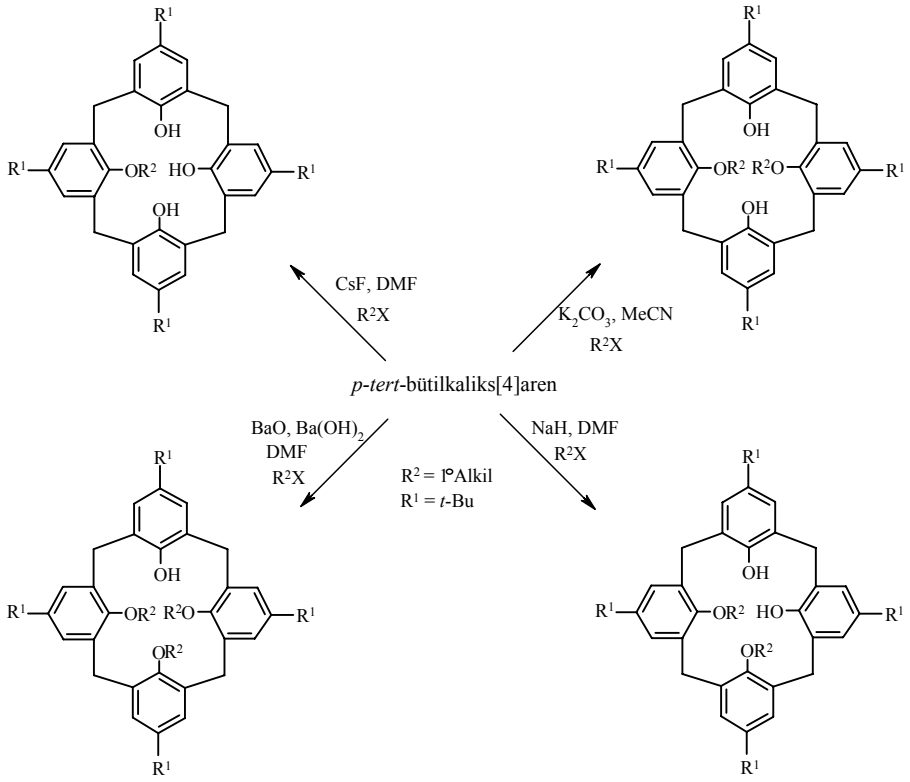


Şekil 1.10. Kaliks[4]aren tetraeterlerinin konformasyonlarının sentezi

Tüm OH grupları üzerinden fonksiyonlardırma yaygındır, fakat seçimli modifikasyon da mümkündür (Yoshimura 1996). *p-tert*-bütilkaliks[4]aren'in tetraalkil eterleri ve esterleri oluşturmak üzere tamamen alkillenmesi ya da açillenmesi farklı reaksiyon şartları altında gerçekleştirilebilir ve eğer hacimli gruplar lower rime bağlanırsa olası tüm konformasyonların karışımı oluşur (Groenen 1991). Stereokimyanın kontrolü uygun baz ve çözücünün seçimi ile sağlanabilir. Bu sayede kaliks[4]arenin 1,2-di, 1,3-di, tri ya da tetra eter ya da ester türevleri kolaylıkla hazırlanabilir. Örneğin; *p-tert*-bütilkaliks[4]aren'in alkilasyonu baz olarak NaH ve çözücü olarak ise DMF ve THF kullanılarak gerçekleştirilirse sadece koni konformasyonu oluşur. Bu reaksiyonda mono, di ya da tri alkillenmiş ürünler

gözlenmemiştir (Shinkai 1993). Asetonitril içerisinde sezyum karbonatın kullanılması ile 1,3 karşılıklı konformasyon elde edilirken, benzen içerisinde potasyum *tert*-bütoksitin kullanılması ile kısmi koni konformasyonlu ürünler elde edilir. 1,2 karşılıklı konformasyon ise dört basamakta gerçekleştirilir.

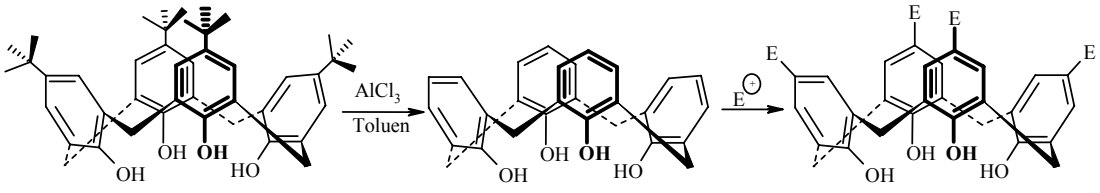
Farklı reaksiyon şartları altında bu konformasyonların seçici oluşumlarına ilişkin mekanizmalar henüz belirlenmemiştir. Kaliksarenlerin lower rimden seçici fonksiyonlandırılmasına ilişkin birkaç metot geliştirilmiştir. Kemo-seçici fonksiyonel grup bağlanmasının ardındaki dayanak noktası kaliks[4]arendeki fenolik hidroksil gruplarının asitlik farklılığına dayanır. Genellikle, sezyum florür gibi zayıf bir bazın aşırısı çözücü olarak DMF içerisinde alkilleme reaktifinin aşırısı ile etkileştirilirse monoalkoksi kaliks[4]aren elde edilir. 1,3-dialkoksi kaliksarenler, kemoseçici olarak aseton ya da asetonitril içerisinde potasyum karbonat; 1,2-dialkoksi kaliksarenler ise çözücü olarak DMF, baz olaraksa sodyum hidrür ve 2.2 ekivalan alkilleme reaktifi kullanılarak elde edilir. DMF içerisinde baryum hidroksit/baryum oksit kullanılmasıyla trialkoksi kaliksarenler elde edilir (Şekil 1.11.).



Şekil 1.11. Kaliks[4]aren'in seçici olarak fonksiyonlandırılması

1.1.6.2. *para*-Pozisyonları Üzerinden Fonksiyonlandırma

Fenil halkalarına bağlı *tert*-bütil gruplarının Friedel-Crafts dealkilasyonu ile $AlCl_3$ toluen içerisinde katalizör olarak kullanılarak kolayca giderilmesi, kaliksarenlerin *para*-pozisyonlarının olduğu bölgeye çok sayıda değişik fonksiyonel grubun bağlanabilmesine olanak sağlar. Kaliksarenlerle gerçekleştirilen reaksiyonların birçoğu halojenasyon (Gutsche 1985, Arduini 1990), nitrolama (Verboom 1992), sülfolama (Gutsche 1985, Shinkai 1986), klorsülfolama (Morzherin 1993), klormetilasyon (Almi 1989), açilleme (Gutsche 1986), formilasyon ve diazonyum tuzları bağlama gibi elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonudur.



Şekil 1.12. Kaliks[4]arenin elektrofilik aromatik sübstitüsyonu

Gutsche ve Nam (1988) tarafından rapor edilen "*kinon metit"* metodu oldukça kullanışlıdır. Bu metot uygun bir sekonder aminle aminometilasyonu ve ardından quaternizasyon ve nükleofilin iki eqivalan miktarıyla etkileştirmeyi içine alır. Böylece *p-tert*-tetrakis(siyanometil)kaliksaren elde edilir ki bu molekül daha sonraki basamaklar için oldukça kullanışlı bir başlangıç maddesidir. Örneğin, siyano grupları amin gruplarına indirgenebilir (Gutsche 1988) ya da karboksil gruplarına hidroliz edilebilir. Kaliks[4]aren allil eterlerinin *p-Claisen* çevrilmesi ise fonksiyonel grupları lower rimden upper rime transfer etmede oldukça kullanışlıdır (Gutsche 1985).

Bu kimyasal modifikasyonlar ek grupların bağlanmasıyla sadece yeni host moleküllerinin sentezine değil aynı zamanda şunlara da olanak sağlar:

- **Kaliks[n]arenlerin kompleksleşmesinde seçicilik ve etkililiğin artırılması**

Kaliksarenlerin ester, amit ya da keton grupları içeren türevleri detaylı olarak çalışılmış ve şu genel sonuçlar çıkarılmıştır:

1. Hem ester hem de keton türevleri alkali metal iyonları ile toprak alkali metalleriyle yaptıklarından daha kuvvetli kompleks oluştururlar.
2. İyon seçicilik konformasyona bağlıdır.
3. Koni konformasyonunda tetraesterler Na^+ iyonu için seçiciyken, diğer konformasyonlar K^+ için seçicidirler.
4. Seçiciliklerin düzenlenmesi alkoksi gruplarının değiştirilmesi ile mümkündür.
5. Tetraamit türevleri alkali metal iyonlarını ester türevlerinden daha kuvvetli bağlar.
6. Ester ve keton türevlerinin aksine, amit türevleri alkali toprak metal iyonları için daha iyi kompleks yapıcıdırlar.

- **Fenolik oksijenler üzerinden fonksiyonlardırma, kaliksarenin konformasyonunu konformasyonel dönüşümü engelleyerek sabitler**

Hacimli sübstitüentler (asetil, propil ya da daha büyükleri) makrosiklik yapının içinden geçemeyeceğinden, bu grupları taşıyan moleküllerin konformasyonlarını sabitleme ve izole etmek mümkündür. Örneğin, *tert*-bütilkaliks[4]arenin asetillenmesiyle oluşan tetraasetat kısmi koni konformasyonunda sabit kalır (Gutsche 1983). *tert*-bütilkaliks[4]arenlerin tetraallil ya da tetrabenzil türevlerine dönüştürülmesiyle elde edilen ürünler ise koni konformasyonundadır. Genelde, basit alkil halojenürlerle yapılan asetilleme ya da alkilleme kısmi koni konformasyonunun oluşumunu destekler. Benzilleme ise koni konformasyonunun oluşumunu destekler. Koni konformasyonunun oluşması çoğu zaman ortamda bulunan Na^+ gibi metal iyonlarının varlığından kaynaklanan "*template etki*" nin bir sonucudur. Bundan dolayı, *tert*-bütilkaliks[4]arenler etilbromasetat ile aseton

içerisinde Na_2CO_3 varlığında reaksiyona sokulduğunda kantitatif olarak koni izomeri oluşur.

- **Kaliksarenlerin çözünürlüğü artırılır**

Kaliksarenler çoğu organik çözücüde az çözünürler fakat suda çözünmezler. Kaliksarenlerin lower rimden ester, alkil ya da amit gruplarıyla fonksiyonlandırılması organik çözücülerdeki çözünürlüğünü artırır; upper rimden sülfonat gruplarıyla fonksiyonlandırmayla ise suda çözünebilen sülfolanmış kaliksarenler elde edilir.

1.1.7. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri

Serbest –OH gruplarına sahip hemen hemen tüm kaliksarenler tipik olarak 350°C civarında oldukça yüksek erime noktalarına sahiptir. Kaliksaren türevlerinin yüksek erime noktalarına sahip olmaları bunların termal olarak kararlı olduklarının bir göstergesidir. Örneğin *p*-*t*-bütilkaliks[4]aren 342-344 ˚C, *p*-*t*-bütilkaliks[6]aren 380-381 ˚C ve *p*-*t*-bütilkaliks[8]aren 411-412 ˚C'de erir. Ancak *p*-pozisyonuna bağlı sübstitüentin erime noktası sıcaklığını önemli ölçüde etkileyeceği bilinmektedir (Asfari 1988). Kaliksarenlerin türevlendirilmesi genel olarak daha düşük erime noktalarının elde edilmesine neden olur. Örneğin kaliksarenin ester ve eter türevleri yaklaşık 220°C civarında erir.

Bu makrosiklik bileşiklerin bir diğer önemli özelliği ise su ve baz içerisindeki çözünmezliği; organik çözücülerde ise düşük çözünürlükleridir. Bu özellik onların ayrılması, saflaştırılması ve karakterizasyonunu zorlaştırır. Ancak kloroform, metilen kloroform, piridin, karbon disülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeterli miktarda çözünürler ve bu özellik çözelti içerisinde

spektroskopik ölçümlere olanak sağlar. Bunun yanında erime noktasını düşüren *p*-pozisyonuna bağlı gruplar organik çözücülerdeki çözünürlüğü artırıcı etki sağlayabilir.

Ultraviyole (UV), İnfrared spektroskopisi (IR), Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), X-ray Kristalografisi, Kütle Spektroskopisi (MS) ve Floresans Spektroskopisi gibi spektroskopik metotlar kaliksarenlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin çalışılmasında kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları kaliksarenlerin özelliklerinin farklı yönlerini ortaya koyar. Kaliksarenlerin spektroskopik özelliklerine bakıldığında 280 nm civarında absorbansı olduğu görülür ki bu durum yapıda yer alan fenolik gruplardan kaynaklanmaktadır. Kaliksarenlerin infrared spektrumlarında önemli bir özellik ise ~3150 cm^{-1} deki OH gruplarına ait olağan dışı düşük frekanslı gerilme titreşimleridir. Bu düşük frekans bu makrosiklik bileşiklerde bulunan güçlü molekül içi hidrojen bağlarının varlığına bağlanmaktadır. Kaliksarenlerin yapılarının tayininde ve konformasyonlarının doğrulanmasında çözelti içerisindeler ise en sık olarak ^{1}H NMR kullanılır. Kaliksarenlerin NMR spekturumları nispeten basittir, çünkü moleküller simetriktir. ^{1}H NMR spektrumlarında 3.5–5.0 ppm bölgesi konformasyonun belirlenmesinde oldukça belirleyicidir. Çünkü metilen köprü protonları konformasyonel değişikliklerden oldukça çok etkilenir. Örneğin koni konformasyonunda hiçbir proton boşluk içerisinde yer almaz. Bu nedenle ^{1}H spektrumunda biri 3.2 ppm ve diğeri 4.9 ppm civarında bir çift dublet gözlenir. Fenolik -OH gruplarına ait protonların 10 ppm civarında olması gereken protonları, molekül içi hidrojen bağlarının oluşturduğu perdeleme etkisinden dolayı yukarı alana kayar ve bir singlet verir. Para pozisyonundaki tersiyer 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 1.1.).

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

1.1.8. Kiral Kaliksarenler

Kiral kaliksarenler özellikle son dönemde potansiyel ilaç adayları, spesifik hücrelerin tanınmasında moleküler reseptörler (glikokaliksarenler, peptido-kaliksarenler gibi) ve rasemik karboksilik asitlerin kiral tanınması için enzimatik olmayan reaktifler oldukları için oldukça ilgi çekmektedir. Bu tip kaliksaren türevlerinin hazırlanmasında iki yaklaşım başarıyla kullanılmıştır. Bunlar; 1) Farklı grupların bağlı olduğu aril halkalarının varlığının sonucu olarak moleküler asimetri ve 2) Kiral bir reaktif ile fenolik oksijenler ya da *para*-pozisyonları üzerinden fonksiyonlandırmadır.

1.1.8.1. Moleküler Asimetri

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

1.1.8.2. Fenolik –OH'lar ya da para-Pozisyonları Üzerinden Kiral Birimlerin Bağlanması

Kirallık, lower ya da upper rim üzerinden makrosiklik halkaya kazandırılırken kaliks[4]aren başlangıç maddesi olarak kullanılarak birkaç basamak içeren çeşitli metotlar kullanılabilir. Bu, ilk olarak Gutsche ve ark. (1979) başarılmış ve *p-tert*-bütilkaliks[8]arenin mono- ve di-kamforsülfonil esterlerinin sentezi ve sirküler dikroik özellikleri rapor edilmiştir. Suda çözünebilen ve kiral birimler olarak (S)-2-metilbütoksi grupları taşıyan *p*-sülfolanmış kaliksaren türevleri de sentezlenmiş ve kompleksleşme özellikleri çalışılmıştır (Shinkai, 1987).

1.1.9. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

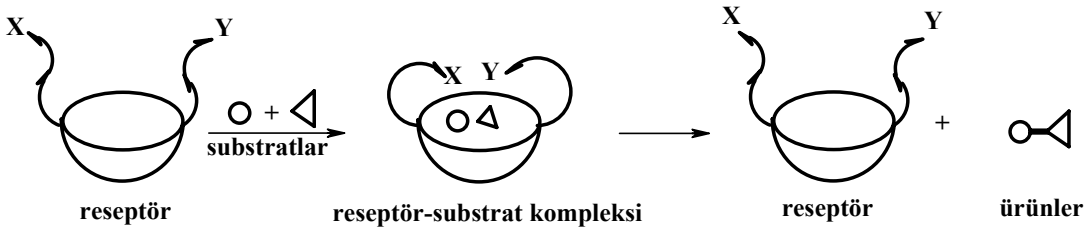
1.1.9.1. Enzim Mimik Olarak Kaliksarenler

Biyolojik prosesler için uygun model ya da mimiğin tasarlanabilmesi amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapay reseptörler tasarlanırken bazı özellikleri taşıması istenir. Bunlar:

- Boşluğa sahip olmaları ve uygun büyüklük ve şekle sahip olmaları
- Reaktif bağlanma bölgeleri
- Dallar ve köprüler
- İstenen yapının oluşmasını sağlayacak bağlantılar.

Bu tip bileşik sınıflarından biri olan boşluklu yapıya sahip kaliksarenlerin uygun biçimde fonksiyonlandırılarak potansiyel enzim mimikler olarak

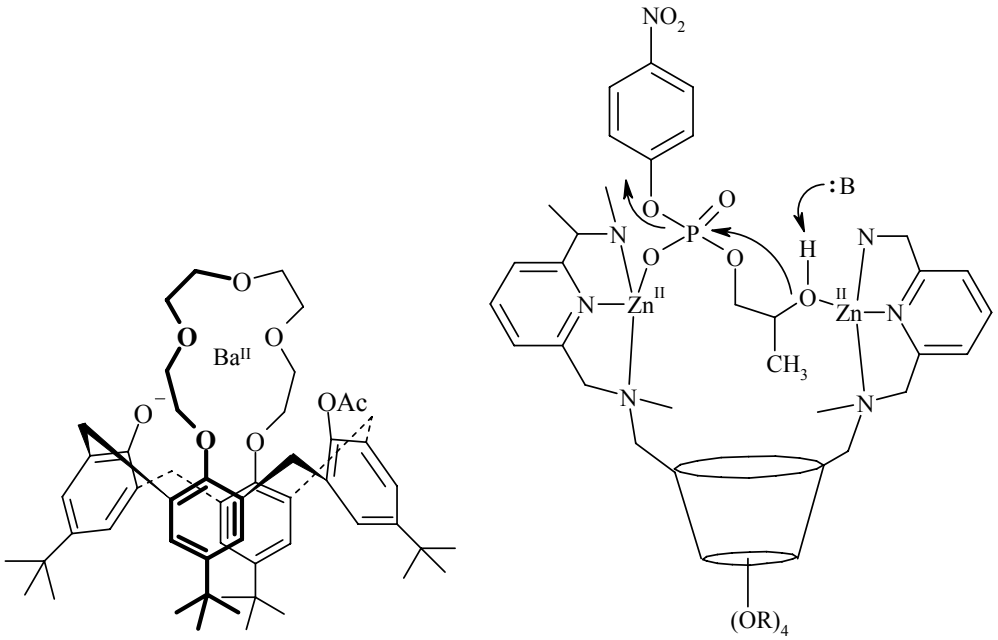
kullanılabileceğini ilk olarak Gutsche önermiştir (Gutsche 1989). Guest türlerinin sentetik hostlar tarafından moleküler tanınması üzerine yapılan yaygın çalışmalar biyo(in)organik kimyacıları enzimlerin aktif bölgesini mimik eden katalizörler tasarlamaya teşvik etmiştir.



Şekil 1.13. Fonksiyonlandırılmış kaliksarenlere dayanan enzim modellerinin şematik gösterimi.

Supramoleküler kimyanın bu alanı enzimlerle aynı katalitik fonksiyona fakat yapısal olarak daha karmaşık ve daha kararlı enzim modelleri ya da yapay enzimlerin sentezini içerir. Enzim mimik yapının temel hedefi enzimin aktif bölgelerine sahip kaliksaren-bazlı sentetik bir model oluşturmaktır. Bu model, substratlar için taşıdığı fonksiyonel gruplar sayesinde substratlarla onları ürünlere katalitik olarak dönüştürmek için etkileşim kurar (Şekil 1.13.)

Ungaro ve ark. *p-tert*-bütilkaliks[4]aren-crown-5 baryum (II) kompleksinin *p*-nitrofenil asetatın (pNPOAc) metanolizinde oldukça etkili bir transaçilaz katalizörü olarak davrandığını rapor etmiştir (Ungaro 1991). Monoasetatın (**1**) alkalin metanolizinin hızlandığı reaksiyon sırasında bir ara ürün olarak işlev gördüğü ileri sürülmektedir.



1 **2**

Şekil 1.14. Enzim mimik özellik gösteren kaliks[4]aren türevleri.

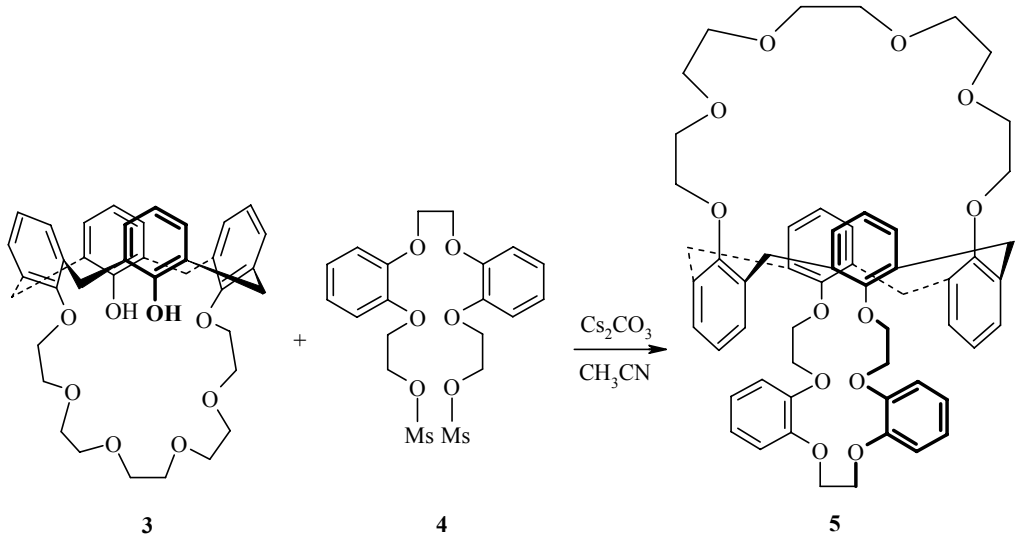
Reinhoudt ve grubu (1997) ise kaliks[4]aren-bazlı dinükleer çinko(II) kompleksinin fosfat diesterini hızlı ve güçlü bağladığını ve etkili transesterifikasyon sağladığını göstermiştir (Şekil 1.14). Bu nükleaz mimik için bir bifonksiyonel mekanizma da ileri sürülmüştür. İki çinko merkezinden biri fosfat grubunun bir Lewis asidi aktive edicisi olarak davranarak, diğeri ise nükleofilik *β*-hidroksi grubun aktivasyonunu artırarak nispeten hızlı bir molekül içi reaksiyonun gerçekleşmesine neden olur.

1.1.9.2. Çevresel Atıklardan Ağır ve Değerli Metallerin Molekül ya da İyonların Geri Kazanılması

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

Atıklar içerisinden ağır metallerin tutulması ve geri kazanılmasında en yaygın kullanılan teknikler; çöktürme, çözücü ekstraksiyonu, aktif karbon adsorpsiyonu, iyon değiştirici reçinelerin kullanımı ve biyo-iyileştirmedir. Daha az yaygın olarak kullanılan metotlar ise ters osmoz, elektroliz, sementaston, radyasyon, zeolit adsorpsiyonu, evaporasyon ve membran prosesleridir (Hammen 1993). Çözücü ekstraksiyonu; bir metal iyonu, organik bir kompleks yapıcı ile bir koordinasyon bileşiği, ki bu bileşik iki fazlı bir sistemde su fazından organik faza transfer olur, oluşturmak üzere bir araya geldiğinde gerçekleşir. Birçok laboratuar çalışması için her ne kadar organik faz olarak kloroform olarak tercih edilse de, daha düşük patlayıcı özelliğe sahip alifatik hidrokarbonlar endüstriyel uygulamalarda daha düşük zehirlilikleri nedeniyle daha çok tercih edilirler.

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



3 **4** **5**

Şekil 1.15. Sezyum iyonu seçici kaliks[4]bis-crown-6 eter türevinin sentezi

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

Kim ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada hem geleneksel crown-6 hem de dibenzocrown-6 halkalarını içeren asimetrik bir caliks[4]-bis-crown eter türevini sabit 1,3-karşılıklı konformasyonunda monosiklik kaliks[4]crown-6 ile dibenzodimesilatın sezyum karbonatın varlığında reaksiyonuyla yüksek verimle sentezlemişlerdir (Şekil 1.15). Alkali metal iyonları arasından sezyum iyon seçiciliği simetrik kaliks[4]-bis-crown-6 ile karşılaştırıldığında artmıştır ve ligand-sezyum kompleksinin katı hal yapısı 1:2 kompleks oranını göstermektedir. Çözelti içerisinde ise ekstraksiyon dengesi ve ^{1}H NMR denemeleri 1:1 kompleks oranı vermektedir. Metal iyon kompleksleşmesine bağlı kimyasal kayma değişimi sonucuna göre, sezyum iyonunun dibenzocrown halkasını geleneksel crown-6 halkasına tercih ettiği görülmektedir.

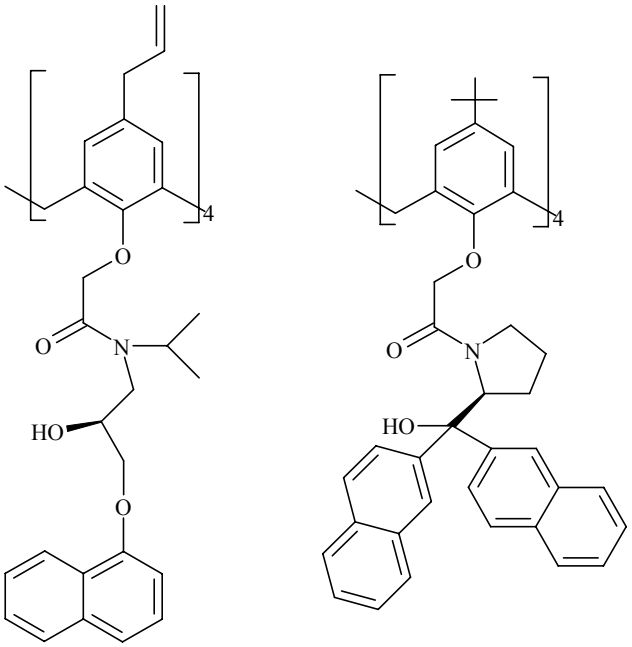
Nötral molekülleri seçici olarak tanıyacak host türlerinin sentezlenmesi çalışmaları da günümüzde geçerliliğini sürdürmektedir. Katı halde, büyük çoğunluğu

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

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

1.1.9.3. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması

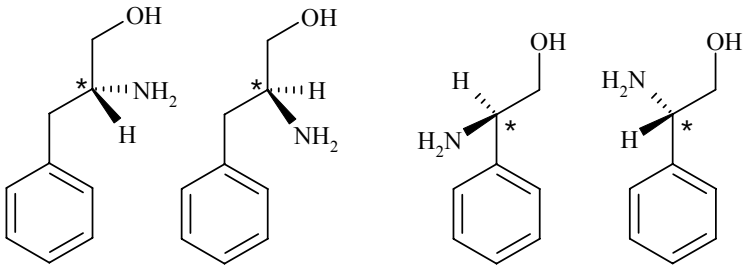
Kiral tanınma biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynar. Örneğin, sadece L-amino asitler proteinlerin yapıtaşlarıdır. Amino asitlerin hidrojen bağı protein içerisinde onun üç boyutlu yapısına ve buna bağlı işlevselliğine katkıda bulunur. Amino asitler ve peptitleri taşıyan makrosiklik platformlar biyolojik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



6 **7**

Şekil 1.16. *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi (**6**) ve (*S*)-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi (**7**) (kiral merkezler yıldızla gösterilmiştir)

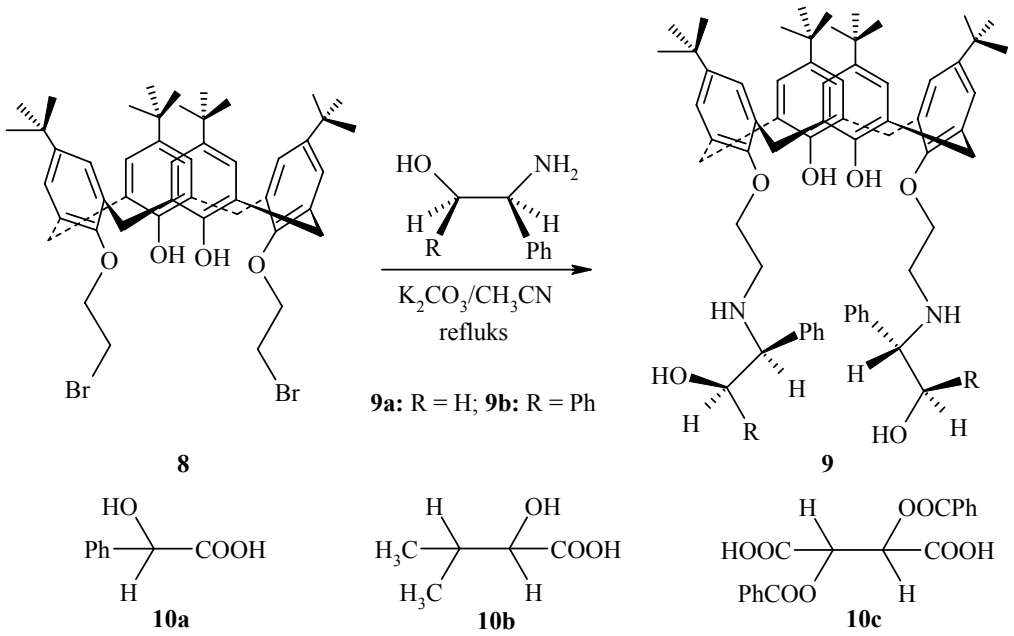
Kiral kaliksarenlerle ilgili özellikle kiral seçicilik ve enantiyomerik tanınma üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin, Diamond ve ark. (2002) kaliks[4]arenin floresans özellik gösteren kiral türevlerini (Şekil 1.16.) sentezleyerek fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri arasındaki seçicilikleri kaliksarenin floresansının söndürülmesinden yararlanarak incelemişlerdir.



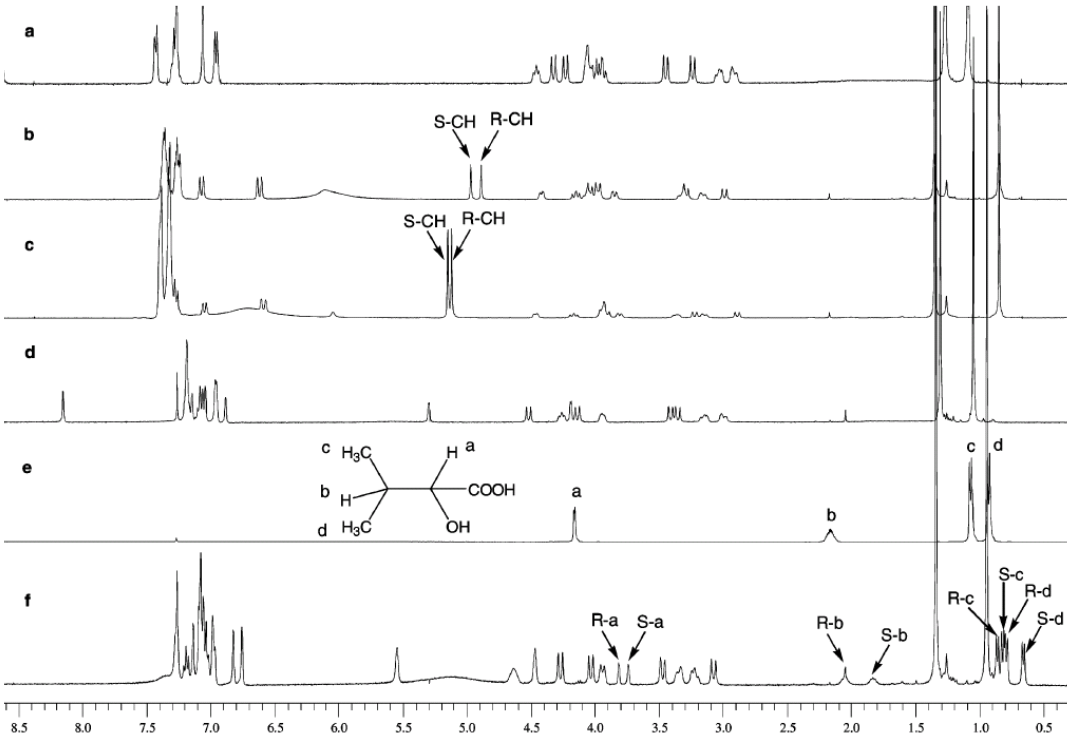
(R ve S) fenilalaninol (R ve S) fenilglisinol

Şekil 1.17. Fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri.

Zheng ve ark. (2004) lower riminde optikçe aktif α, β-amino alkol grupları taşıyan kaliksaren türevleri sentezlemişler ve ^{1}H NMR spektroskopisini kullanarak bu molekülleri rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asitin kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 1.18. ve Şekil 1.19).



Şekil 1.18. Optikçe aktif α, β-amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler

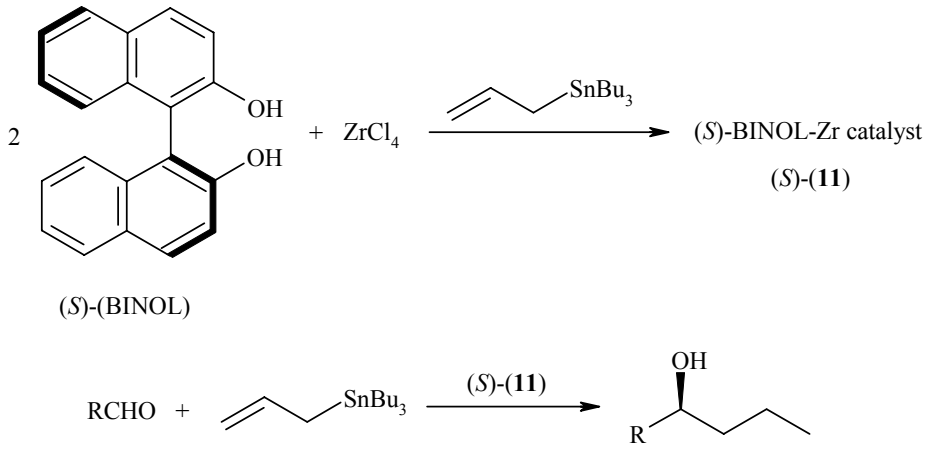


Şekil 1.19. NMR spektrumları (a) **9a** (5mM); (b) **9a** (5mM) ve **10a** (20mM) kompleksi; (c) **9a** (5mM) ve **10a** (92mM) kompleksi; (d) **9b** (5mM); (e) **10b** (5mM); (f) **9b** (5mM) ve **10b** (5mM) kompleksi

Sentezlenen bileşiklerin (**9a** ve **9b**) karboksilik asit türevleri (**10a-c**) nin enantiyomerleri arasında mükemmel kiral tanıma ve oldukça büyük enantiyoseçicilik sergilediğini rapor etmişlerdir.

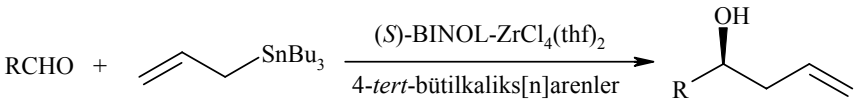
1.1.9.4. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler

Casolari ve ark. (1997) daha aktif ve etkili katalizörler bulmak amacıyla zirkonyum-BINOL lewis asitinin (**11**) $ZrCl_4$'ün asetonitrilde BINOL varlığında çözülerek CH_2Cl_2 içerisinde alliltributilitin eklenmesiyle hazırlanabileceğini bulmuşlardır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1–2 saat karıştırıldıktan sonra aldehit türevi düşük sıcaklıkta eklenmiştir (Şekil 1.20.).



Şekil 1.20. Zirkonyum-BINOL lewis asitinin (11) hazırlanması

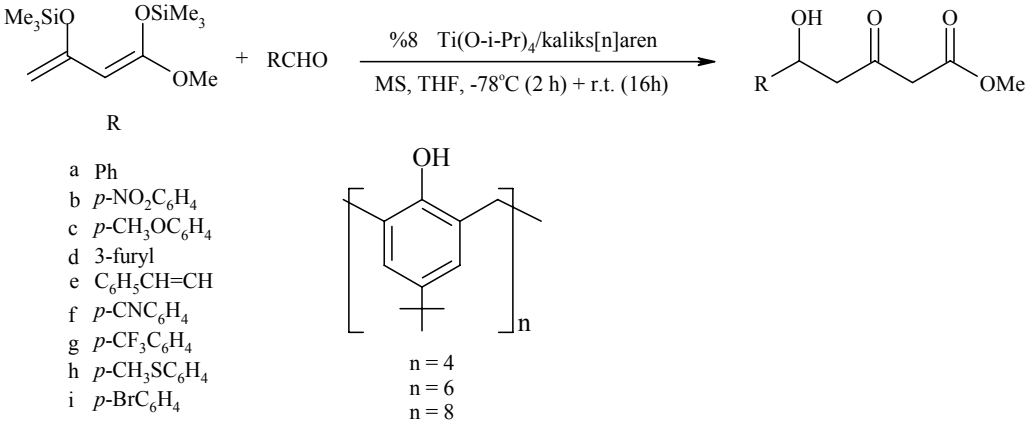
Yapılan çalışmaların sonunda ticari olarak bulunabilen $ZrCl_4(thf)_2$ den hazırlanabilecek farklı bir katalizör bulmuşlardır. Dahası $ZrCl_4(thf)_2$ organik çözücülerde $ZrCl_4$'den daha iyi çözünür ve katalizörün hazırlanması prosedürünü kolaylaştırır. Çözücü olarak Et_2O'in kullanılması da daha büyük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



Şekil 1.21. Zirkonyum-BINOL katalizörünün kaliksaren ilavesiyle aktive edilmesi

Zirkonyum-BINOL katalizörün akiral *p-tert*-bütilkaliks[4]arenin reaksiyon karışımına ilave edilmesiyle olağanüstü biçimde aktive olduğunu gözlemişlerdir (Şekil 1.21.). Bu çarpıcı aktivasyon sadece kaliksarenlerle gözlenmiştir. Diğer fenoller aynı aktive edici etkiyi göstermemektedir.

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



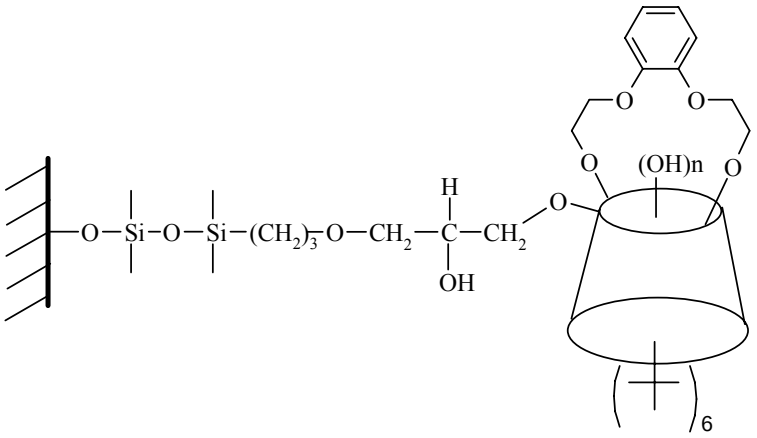
Şekil 1.22. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu

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

1.1.9.5. Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler

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

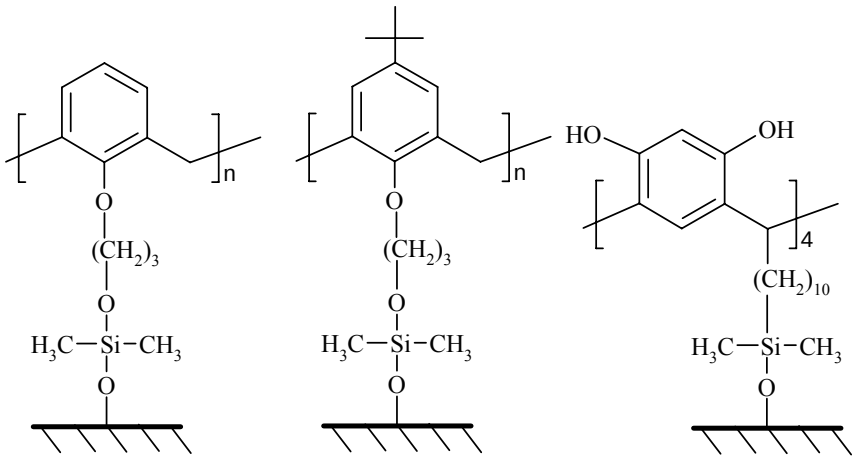
1994'te Glennon ve ark. silikaya bağlı ilk kaliks[4]aren tetraesterini hazırlamışlar ve bunu HPLC'de metal iyonlarını ve amino asit esterlerini ayırmada kullanmışlardır. Park ve ark. (1997) bazı sübstitüe aromatik pozisyonel izomerlerinin kaliks[6]aren-*p*-sülfonat bağlı silika durgun fazı üzerinde ayrılmasını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



Şekil 1.23. *p-tert*-bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı

Li ve ark. (2004), yüksek performanslı sıvı kromatografisinde kullanmak üzere *p-tert*-bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı bağlama reaktifi olarak 3-glisidoksipropiltrimetoksisilanı kullanarak ilk kez sentezlemişlerdir (Şekil 1.23.). Sentezlenen durgun fazı yapısı, difüz reflektans infrared fourier transform spektroskopisi (DRIFT), elementel analiz ve termal analiz karakterize edilmiştir. Elde edilen durgun fazın performansı nötral, asidik ve bazik maddeler

kullanılarak değerlendirilmiş ve yeni durgun fazın mükemmel bir ters-faz özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir.

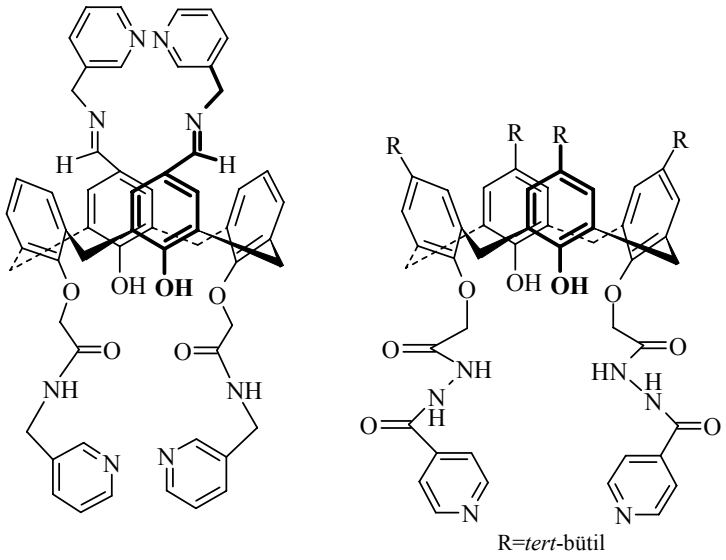


Şekil 1.24. Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı

Jira ve ark. (2002) ise, altı kaliks[n]aren (n = 4, 6, 8) ve bir kaliks[4]resorsaren fazının üç tioksanten (flupentiksol, klopentiksol, klorprotiksen) ve bir benz[*b*, *e*]oksepin türevinin *cis*- ve *trans*- izomerlerinin ayrılması için kromatografik davranışlarını belirlemişlerdir. Her bir kolon üzerinde organik düzenleyicilerin (MeOH, MeCN) izomerlerin ayrılması üzerine olan etkileri incelenmiştir. Durgun fazların farklı seçicilikleri kaliksarenlerin halka büyüklüklerinin ve onların upper rim üzerinden *p-tert*-bütil gruplarıyla fonksiyonlandırılmalarıyla bağlantılıdır. Ayrıca resorsaren fazındaki serbest fenol gruplarının da etkisi tartışılmıştır. Kaliksaren ve resorsaren fazlarının seçiciliği aynı silikayı içeren bir RP-C_{18} faz ile karşılaştırılmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Yılmaz ve ark. (2004), kaliks[4]arenin lower rimine amit zinciri ile, upper rimine ise imine (Schiff Bazı) zinciri ile bağlanmış dört piridinil grubu içeren türevini sentezlemişlerdir (Şekil 2.1.). Bu bileşiklerin $Na_2Cr_2O_7$ ile farklı pH değerlerinde ekstraksiyon çalışmalarını yapmışlardır.



1 **2**

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

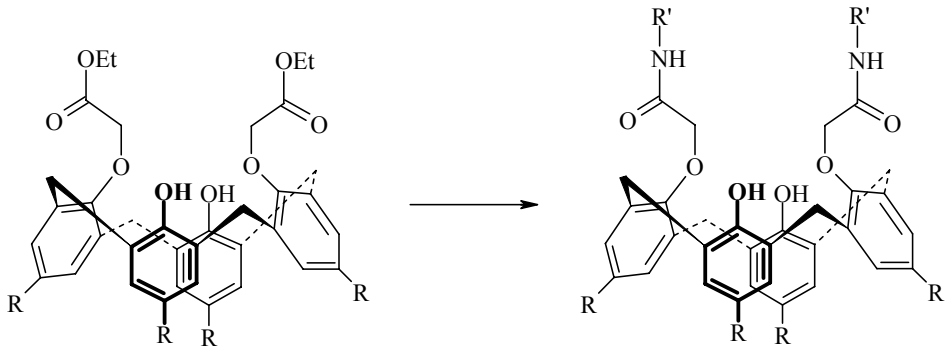
1 nolu bileşiğin düşük pH'da suda çözünebilir olduğunu (pH 2.5'e kadar) gözlemlemişler ve pH 3.5'de $HCr_2O_7^-$ için etkili bir taşıyıcı olduğunu göstermişlerdir (Çizelge 2.1.).

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

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

[a]Sulu faz, [metal dikromat] = 1×10^{-4} M; organik faz, CH_2Cl_2, [ligand] = 1×10^{-3} M; 25ºC, 1 saat. [c]Ekstraksiyon yüzdesi E, [İlk sulu çözeltideki anyon]-[Son sulu çözeltideki anyon]/[İlk çözeltideki anyon]x100 olarak verilmiştir.

Sırıt ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada kaliks[4]aren diesterlerinin aminolizi ile yeni *p*-*t*-bütilkaliks[4]aren ve kaliks[4]aren diamit türevlerini sentezlemişler (Şekil 2.2.) ve bu bileşiklerin $Cr_2O_7^{2-}/HCr_2O_7^-$ anyonlarıyla kompleksleşme özelliklerini araştırmışlardır (Şekil 2.3.).

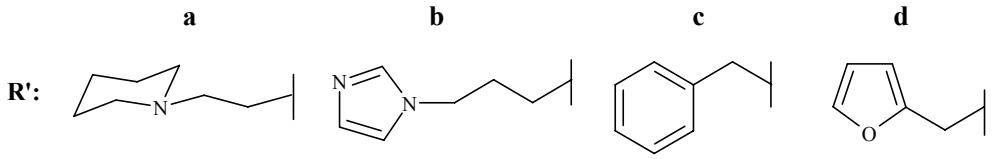


3 - 4

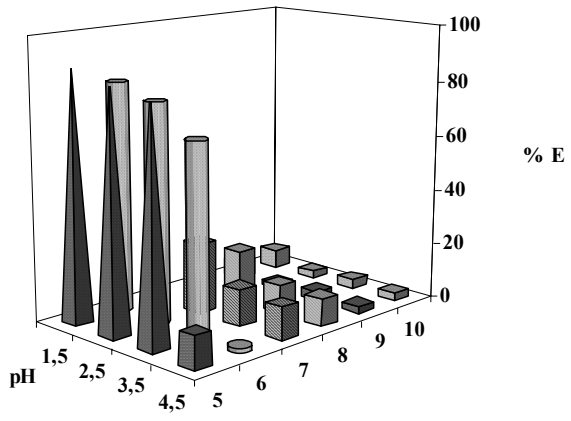
3: R = Bu[t]
4: R = H

5 - 10

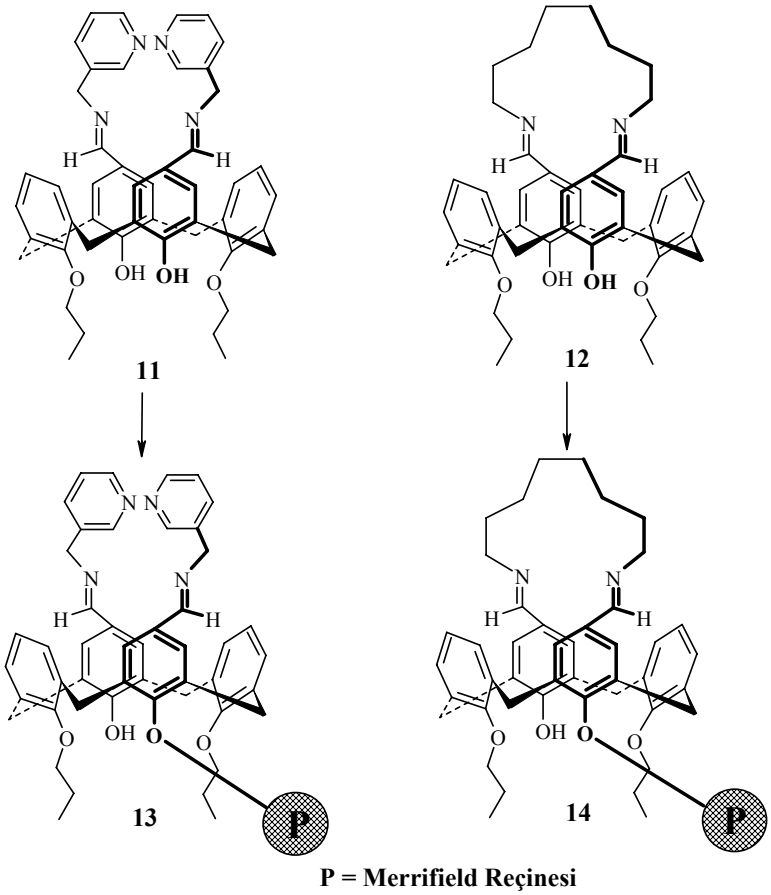
5: **R** = Bu[t], **R'** = a
6: **R** = H, **R'** = a
7: **R** = Bu[t], **R'** = b
8: **R** = H, **R'** = b
9: **R** = H, **R'** = c
10: **R** = H, **R'** = d



Şekil 2.2. Dikromat anyonlarının ekstraksiyonu için kullanılan kaliks[4]aren diamit türevleri



Şekil 2.3. 5 – 10 reseptörlerinin dikromat ekstraksiyon yüzdeleri



Şekil 2.4. Kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerinin sentezi ve Merrifield reçinesine bağlanması

Sırıt ve ark. (2005) dipropoksi dialdehit kaliks[4]aren ile sırasıyla 3-aminometil piridin ve 1,8-diaminooktan'ı etkileştirerek kaliks[4]arenin Schiff bazı türevlerini (**11** ve **12**) elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşikleri Merrifield reçinesine bağlayarak polimerik türevlerini (**13** ve **14**) elde etmişlerdir. Elde ettikleri bileşikleri ise alkali, toprak alkali ve geçiş metali katyonları ile dikromat anyonunun sulu fazdan organik faza taşınması çalışmalarında kullanmışlardır. Ekstraksiyon sonuçlarına göre imin grupları bağlanmış kaliks[4]aren türevlerinin soft özellik göstererek soft metal katyonlarının bağlanmasını kolaylaştırdığı ve özellikle Hg^{2+} ve Pb^{2+} için seçimli oldukları bulunmuştur (Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.2. 11 – **14** nolu ligandların metal pikratlarını ekstraksiyonu[a]

	Ekstrakte edilen pikrat tuzu (%)									
Ligand	Li^+	Na^+	K^+	Cs^+	Co^{2+}	Cu^{2+}	Cd^{2+}	Ni^{2+}	Pb^{2+}	Hg^{2+}
11	<0.1	<0.1	<0.1	6.0	4.2	4.9	5.8	3.5	22.5	57.1
12	<0.1	<0.1	<0.1	6.8	4.7	4.4	6.6	3.8	23.7	58.9
13[b]	3.3	<0.1	<0.1	7.5	7.1	8.2	9.0	7.0	19.6	52.7
14[b]	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.

Krom; korozyon önleme, metalurji, elektrokaplama, petrol arıtımı ve tekstil imalatı gibi birçok ticari uygulamada kullanıldığından dolayı çevresel bir öneme sahiptir (Barnhart 1997). Birçok endüstriyel ve atık elden çıkarma bölgesinde ya da üretim sırasında kötü saklama koşulları nedeniyle krom çevreye sızıntı olarak bırakılır. Doğal çevrede krom Cr(III) ve Cr(VI) hallerinde bulunur. Cr(III), nispeten az zehirlidir ve hidroksitlerle düşük pH'ta çözünmeyen kompleksler oluşturma eğilimindedir (Anderson 1985). Diğer taraftan, Cr(VI) ise oldukça çözünebilir özelliktedir ve bundan dolayı sulu sistemlerde hareketlidir ve biyolojik olarak aktiftir. Nispeten yüksek konsantrasyonlarda, Cr(VI) bileşikleri potansiyel tahriş edicidirler ve özellikle cilt, gözler ve mide-bağırsak bölgesinde çok hızlı biçimde tehlikeli hale gelebilen etkilere sahiptir. Çevrede olduğu gibi düşük

konsantrasyonlarda ise, Cr(VI) mutajenik ve kanserojen etkilere sahiptir (Busch 1993).

Cr(VI) için topraklardan ve sulardan $Cr_2O_7^{2-}$ ya da CrO_4^{2-} olarak etkili ayırma proseslerinin geliştirilmesi supramoleküler kimya alanında en önemli konulardan biri haline gelmiştir. Cr(VI)'nın çevresel olarak yok edilmesi için birkaç strateji geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar Cr(III)'e indirgedikten sonra çöktürme, elektrokimyasal ayırma ya da ekstraksiyon metotlarını içine alır. Bunlar arasında çözücü ekstraksiyonu, özellikle sulu çözeltideki iyonlar için en yaygın biçimde kullanılan metotlardan biridir ve seçici bir kompleks yapıcıyı kullanır. Her ne kadar katyonlar için çok sayıda host ve kompleks yapıcı olarak kullanılabilecek moleküller için örnekler olsa da, anyonlar için nispeten az sayıda host molekülü bulunmaktadır. Bundan dolayı, anyonlar için etkili ekstraksiyon özelliğine sahip maddelerin geliştirilmesi son yıllarda önem kazanmıştır (Kakoi, 1998).

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

Kaliks[4]arenin Schiff bazı ve bunların polimerik türevlerinin $Cr_2O_7^{2-}$ 'in sulu çözeltisine karşı çeşitli pH'larda sıvı-sıvı ve katı-sıvı ekstraksiyon deneyleri yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 2.3. de verilmiştir.

Çizelge 2.3. Farklı pH' larda **11-14** ligandlarıyla dikromatın ekstraksiyon yüzdeleri

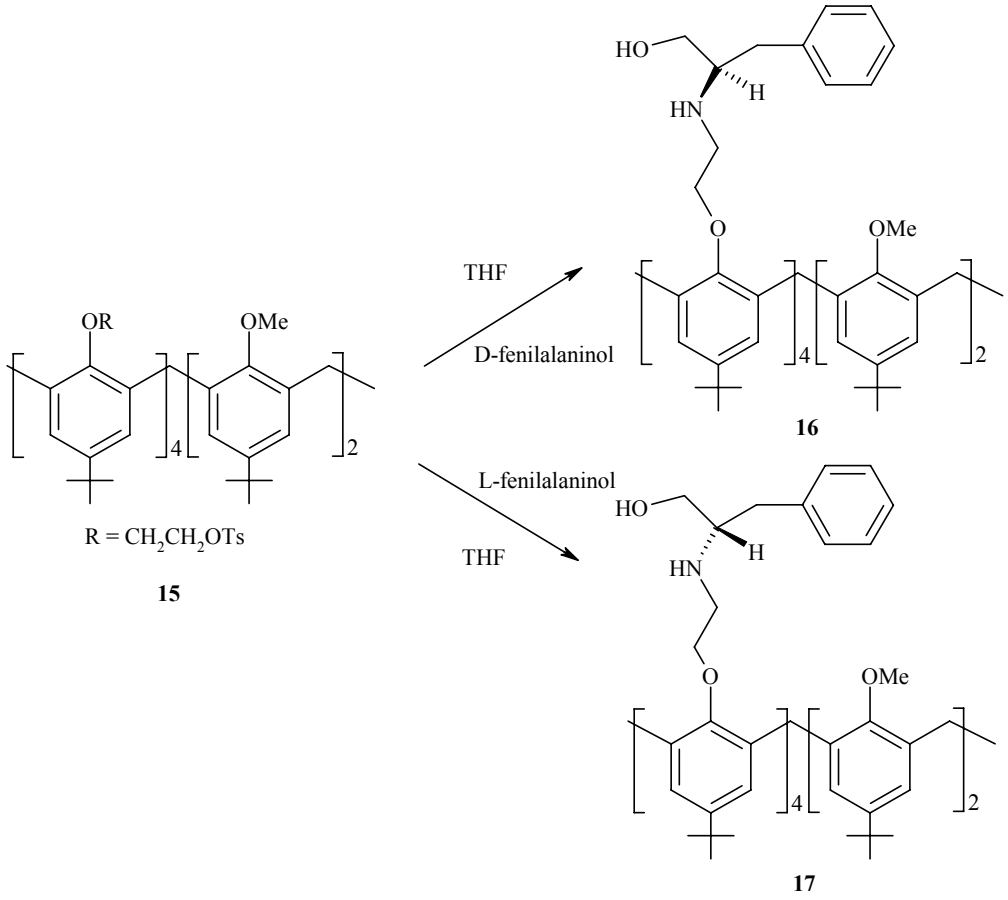
Ekstrakte edilen dikromat anyonu (%)				
	pH			
Bileşik	**1.5**	**2.5**	**3.5**	**4.5**
11	57.3	41.6	22.6	2.2
12	52.7	31.8	11.8	<0.1
13[b]	23.5	16.2	<0.1	<0.1
14[b]	28.2	18.1	<0.1	<0.1

[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.

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

Yılmaz ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada (2006) ise, 5,11,17,23,29,35-*tert*-butil-37,38-dimetoksi-39,40,41,42-(p-tosiletoksi)kaliks[6]aren **15** D-/L- fenilalaninol ile kuru THF içerisinde etkileştirerek p-*tert*-butilkaliks[6]arenin kiral türevleri (**16** ve **17**) sentezlenmiş (Şekil 2.5.) ve bunların bazı amino asit metilesterleri ve amino alkollere karşı ekstraksiyon özellikleri sıvı – sıvı ekstraksiyon tekniği ile araştırılmıştır (Çizelge 2.4. ve Çizelge 2.5.).



Şekil 2.5. Kaliks[6]arenin kiral türevleri

Çizelge 2.4. Amino asit metilesterlerinin **16** ve **17** ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri[a]

Ligand	L-AlaOMe[b]	D-AlaOMe	L-PheOMe	D-PheOMe	D-TrpOMe	L-TrpOMe
16	91.4	89.1	90.3	90.7	87.5	93.2
17	84.3	89.6	87.2	82.5	85.4	89.8

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

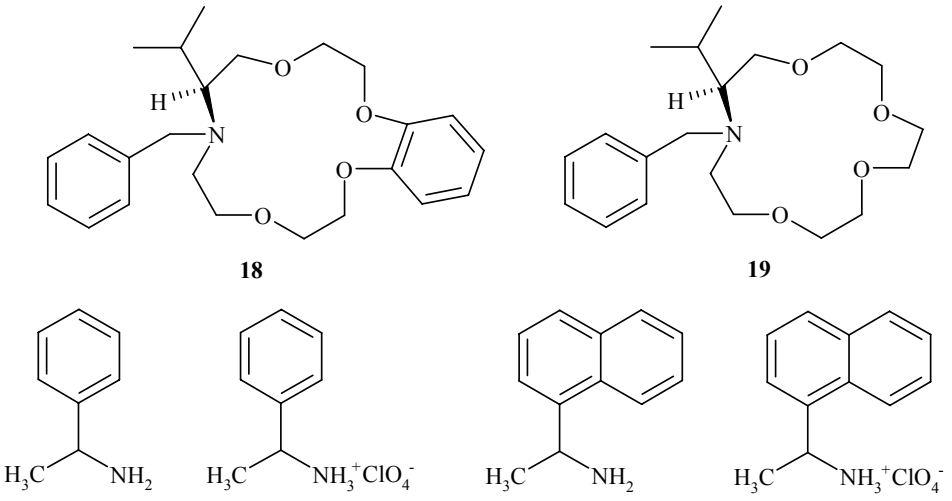
[b] Amino asit metilesterleri HCl tuzları olarak kullanılmıştır.

Amino alkol grupları taşıyan kiral *p-tert*-bütilkaliks[6]aren türevleri bazı aminoasit metil esterleri ve amino alkollere karşı ekstraksiyon ve kiral tanıma özelliklerini araştırmak amacıyla sentezlenmiştir. Kiral kaliks[6]aren türevleri **16** ve **17** her ne kadar kullanılan tüm amino asit ve amino alkoller için mükemmel ekstraktantlar olsa da herhangi bir kiral seçicilik gözlenmemiştir.

Çizelge 2.5. Aminoalkollerin **16** ve **17** ligandlarıyla ekstraksiyon yüzdeleri[a]

Ligand	D-Phegly	L-Phegly	(R)-Hyd-Me-Pyr	(S)-Hyd-Me-Pyr
16	92.3	72.5	89.1	90.4
17	83.5	87.6	84.4	91.2

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



18 **19**

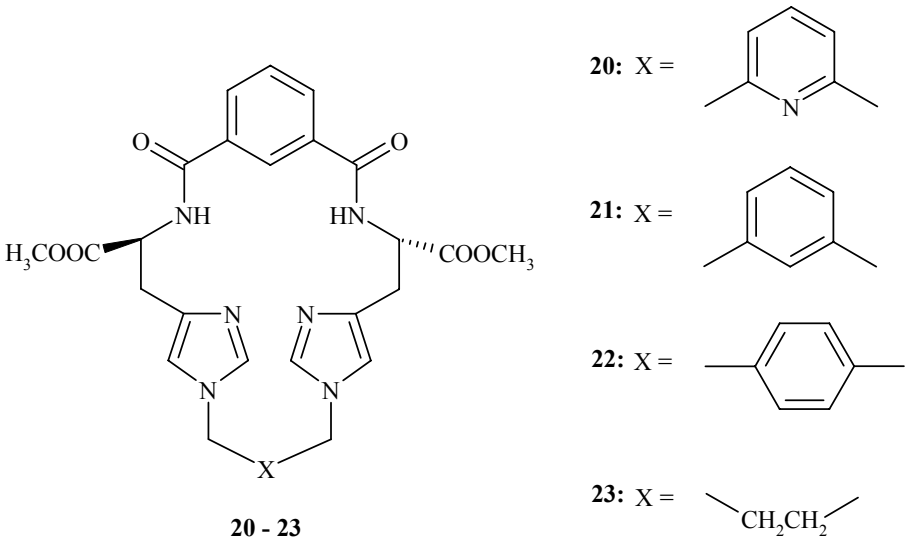
Şekil 2.6. Kiral monoaza-15-crown-5 eter türevleri ve kiral amin ve perklorat tuzları

Hoşgören ve ark. (2003) L-valinolden türeyen kiral monoaza-15-crown-5 eter türevlerini sentezlemişler ve bu host türleriyle (*RS*)-α-feniletilamin, (*RS*)-α-(1-naftil)etilamin ve bunların perklorat tuzları için moleküler tanınma çalışmalarını UV-vis titrasyonu kullanarak yapmışlardır. UV-vis çalışmalarında değişen konsantrasyonlarda guest türünün eklenmesiyle host moleküllerinin karakteristik absorpsiyonlarında azalma gözlemişler ve oluşan supramoleküler sistemlerin bağlanma sabitlerini düzenlenmiş Benesi ve Hildebrand denklemini kullanarak hesaplamışlardır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 2.6. verilmiştir.

Çizelge 2.6. 18 ve **19** nolu bileşiklerle kiral amin ve bunların perklorat tuzları arasındaki 1:1 komplekslerin bağlanma sabiti değerleri

Host	Guest	K_a (dm^3 mol^{-1})
18	(*R*)-PhEt	$(6.5\pm0.022)\times10^3$
	(*S*)-PhEt	$(7.0\pm0.042)\times10^3$
	(*R*)-PhEtHClO$_4$	$(1.2\pm0.050)\times10^4$
	(*S*)-PhEtHClO$_4$	$(6.6\pm0.043)\times10^3$
	(*R*)-NapEt	$(1.0\pm0.038)\times10^3$
	(*S*)-NapEt	$(5.0\pm0.065)\times10^3$
	(*R*)-NapEtHClO$_4$	$(3.0\pm0.054)\times10^3$
	(*S*)-NapEtHClO$_4$	$(3.3\pm0.054)\times10^4$
19	(*R*)-PhEt	$(2.7\pm0.052)\times10^3$
	(*S*)-PhEt	$(3.0\pm0.010)\times10^3$
	(*R*)-PhEtHClO$_4$	$(4.5\pm0.070)\times10^3$
	(*S*)-PhEtHClO$_4$	$(1.4\pm0.033)\times10^3$
	(*R*)-NapEt	$(1.1\pm0.07)\times10^3$
	(*S*)-NapEt	$(1.0\pm0.054)\times10^3$
	(*R*)-NapEtHClO$_4$	$(1.6\pm0.034)\times10^2$
	(*S*)-NapEtHClO$_4$	$(5.0\pm0.014)\times10^3$

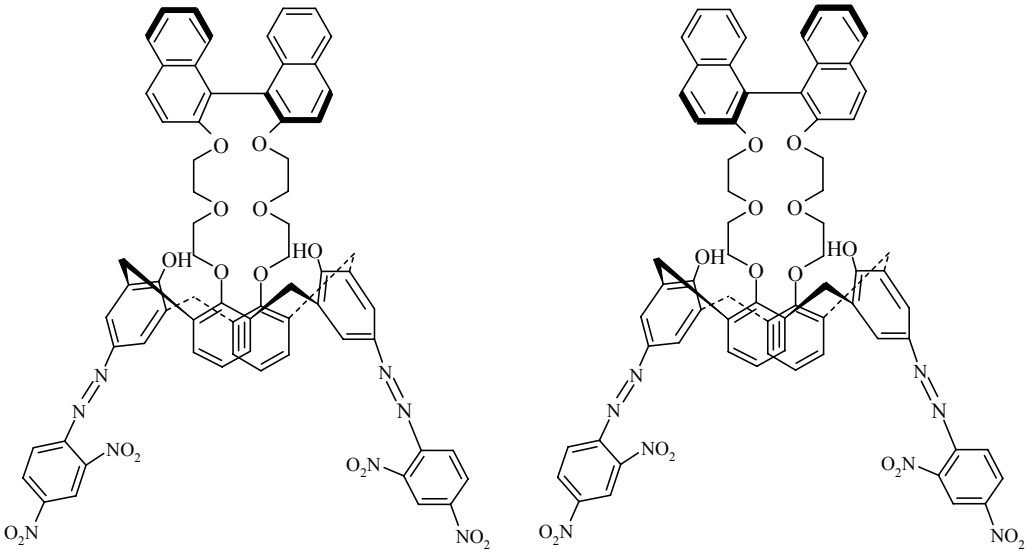
Çizelgede verilen sonuçlara göre (*R*) ve (*S*) feniletilaminin enantiyomerik tanınmasında **18** nolu molekül için K_a değerlerinde önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Diğer taraftan feniletilaminin perklorat tuzu için ise K_a değerleri önemli ölçüde farklıdır. Elde edilen sonuçlara göre **18** molekülünde bulunan fenil halkasının yeterli sterik engeli sağladığı ve enantiyomerik guestin diğer formdan daha etkili tanındığı düşünülmektedir.



Şekil 2.7. Kiral imidazol siklofan türevleri

You ve ark. (2001) yeni kiral imidazol siklofan türevleri sentezleyerek, bu molekülleri amino asit türevlerinin enantiyoseçici tanınmasında kullanmışlardır. Reseptörün boşluk büyüklüğünün, yapısal rijitliğinin ya da esnekliğinin enantiyoseçici tanınmada önemli bir rol oynadığını belirlemişlerdir. **20** nolu siklofan reseptörün alifatik zincir içeren amino asit esterlerine karşı zayıf tanıma özelliği gösterirken, aromatik grup içeren amino asit esterlerine karşı daha güçlü bağlanma ve daha iyi enantiyoseçicilik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bu durum reseptör ve amino asitin aromatik zinciri arasındaki $\pi - \pi$ etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

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



Şekil 2.8. Kiral kaliks crown türevleri.

Kubinyi ve ark. (2004) iki tane 2,4-dinitrofenilazo kromofor birimleri taşıyan kaliks[4]crown-6 eter türevinin (R)- ve (S)- enantiyomerlerini kiral host türleri ve α-metilbenzilamin (R ve S) ve fenilglisinol (R ve S) guest türleri olarak kullanmış ve enantiyomerik tanınma çalışmaları yapmışlardır. UV-visible absorpsiyon spektrumları iki basamaklı bir prosesin gerçekleştiğini göstermiştir: ilk olarak hosttan gueste enantiyoseçici olmayan bir proton transferi meydana gelir ve ardından enantiyoseçiciliğin yer aldığı gerçek kompleksleşme oluşur.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler; Merck, Fluka, Aldrich ya da Acros gibi yabancı firmalardan satın alınmıştır. Ayrıca gerekli olan bazı başlangıç maddeleri laboratuvar şartlarında sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve ara maddelerin sentezi inert atmosfer gerektirdiğinden tüm cam malzemeler 110°C' de 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 ve DMF ise CaH_2 üzerinden destillenip kurutulduktan sonra N_2 atmosferi altında 4Å molecular sieve (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz $CaCl_2$ üzerinden destillenip 4Å moleküler sieve içerisinde saklanmıştır.

Katı maddeler 1–2 gün 110°C' de etüvde bekletildikten sonra desikant olarak mavi renkli silika boncuklarının kullanıldığı vakum desikatöründe muhafaza edilmiştir. Ekstraksiyon çalışmalarında kullanılan amino asit metil esterleri HCl tuzları şeklinde kullanılmıştır.

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.

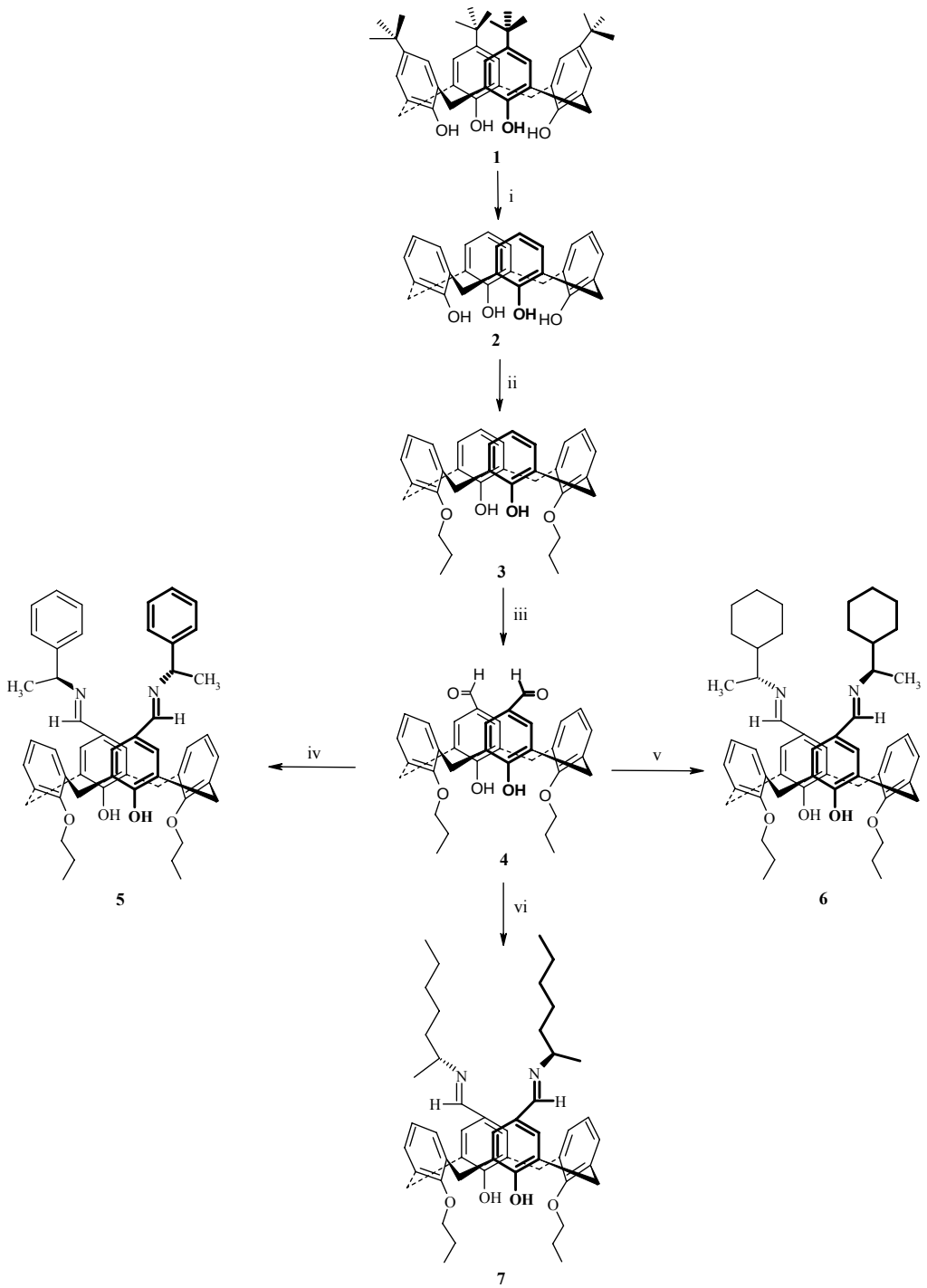
3.2. Kullanılan Aletler

Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 marka cihaz ile yapılmış ve literatür değerleriyle 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 kullanılarak Bruker 400 MHz spektrometre ile alınmış ve standart olarak TMS kullanılmıştır. NMR spektrumunda kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtilmiştir. Elemental analiz verileri Leco CHNS-932 cihazından elde edilmiştir.

İnert atmosfer sağlamak için kullanılan N_2 tüpü OTOJEN firmasından sağlanmıştır. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları kloroformda çözülerek Atago AP-100 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

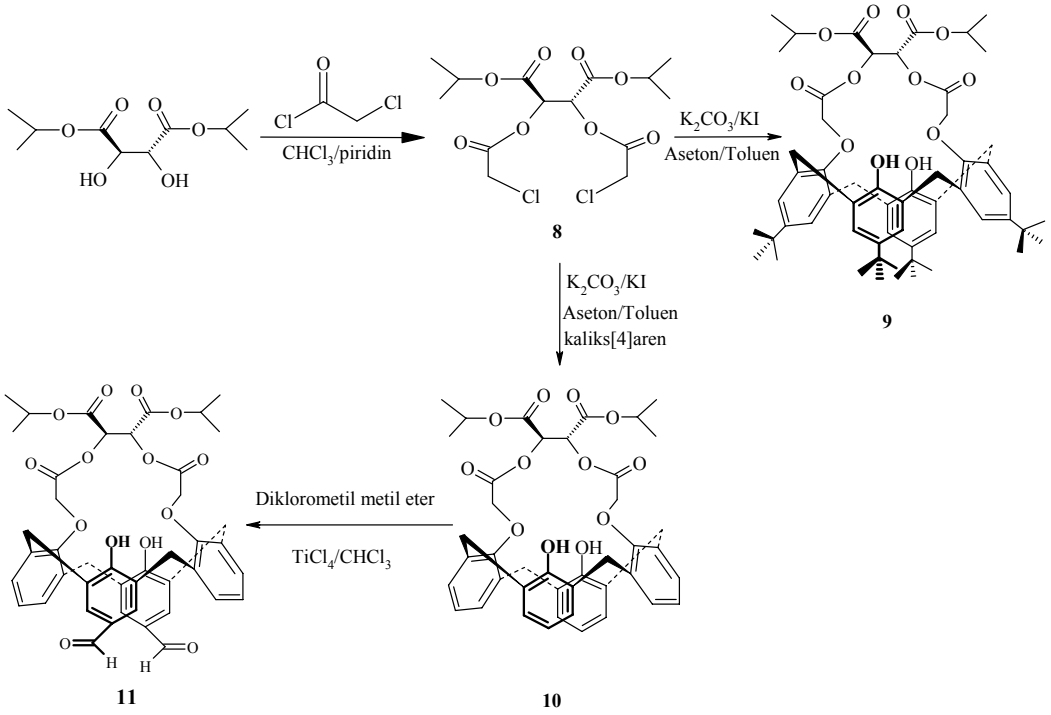
4.1. Çalışmanın Amacı



Şekil 4.1. Kaliks[4]arenin kiral Schiff bazı türevlerinin sentez şeması

Bu çalışmada kaliks[4]arenin kiral üç yeni Schiff Bazı türevi ve tartarik ester birimleri içeren üç türevi sentezlenmiştir. Bu sentezlere ilişkin şemalar Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.' de verilmiştir. Kiral kaliks[4]aren Schiff bazı türevlerinin kiral ve akiral aminlerle kompleksleşme özellikleri termodinamik açıdan incelenmiştir. Ayrıca bu yeni bileşiklerin bazı amino asitlerin metilester hidroklorürleriyle sıvı-sıvı ekstraksiyon özellikleri de araştırılmıştır.

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.

4.2. Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi

4.2.1. 5,11,17,23-Tetra-*t*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (1)

1 L' lik iki boyunlu bir balona p-*t*-bütil fenol (100 g, 0.665 mol), NaOH (1.2 g, 0.03 mol) ve %37' lik formaldehit (62.3 mL, 0.83 mol) alınır. Reaksiyon karışımı yağ banyosu içerisinde 110–120°C' de sıcaklık sabit tutularak ve balonun ağzı açık şekilde yaklaşık 2 saat boyunca ısıtılır. Bu esnada karışım sarı renkli ve viskoz bir hal alır ve tamamen 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 uzaklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandıktan sonra karışım 3 saat boyunca refluks edilir. Bu esnada karışımın rengi kahverengimsi-siyah olur. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın üzerine 1600 mL etilasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Oluşan bej renkli çökelek süzülüp (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-tetrahidroksi-kaliks[4]aren (**1**) elde edilir. (66.5 g, %62); E.N.: 344 °C (Lit. 344-346 °C). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H ArCH_2Ar), 4.25 (d, 4H, ArCH_2Ar), 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*).

4.2.2. 25,26,27,28-Tetrahidroksikaliks[4]aren (2)

250 mL' lik iki boyunlu bir balona 5,11,17,23-tetra-*t*-bütilkaliks[4]aren (12.98 g, 0.02 mol) alınır ve üzerine 125 mL kuru toluen ilave edilerek 20 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Karışımın üzerine fenol (9.04 g, 0.096 mol) ilave edilerek 30 dakika daha karıştırılır. Bu karışıma (14.0 g, 0.105 mol) susuz $AlCl_3$ üç eşit miktarda 15'er dakika ara ile ilave edilip oda sıcaklığında karışmaya bırakılır. En son $AlCl_3$ ilavesinde karışımın rengi kahverengiye döner. 3 saat karıştırılan reaksiyon karışımına 250 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 kristallendirilerek kaliks[4]aren (**2**) elde edilir. Verim 6.37 g, % 75. E.N. : 312-313°C (Lit., 313-315°C). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 3.48 (d, 4H $ArCH_2Ar$), 4.27 (d, 4H, $ArCH_2Ar$), 7.02 (s, 12H, ArH), 10.25 (s, 4H, OH). Anal. Hesapl. ($C_{28}H_{24}O_4$): C, %79.22; H, %5.70. Bulunan: C, %79.32; H, %5.65. (Bohmer 1989).

4.2.3. 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (3)

Kaliks[4]arenin (**2**) (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 (**3**). E. N.: 264 °C (Lit.: 268

°C). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.18 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, -$OCH_2CH_2CH_3$), 2.32 (m, 4H, -$OCH_2CH_2CH_3$), 3.52 (d, 4H ArCH_2Ar), 4.05 (t, 4H, *J* = 6.2 Hz -$OCH_2CH_2CH_3$), 4.31 (d, 4H, ArCH_2Ar), 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*).

4.2.4. 25,27-Dipropoksi-26,28-dihidroksi-15,17-dialdehitkaliks[4]aren (4)

500 mL'lik iki boyunlu balona N_2 atmosferi altında 25,27-dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (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 edildikten 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); ^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CCl_4): 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), 7.01 (s, 12H, Ar*H*), 9.47 (s, 2H, O*H*), 10.62 (brs, 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*).

4.2.5. (5S,17S)-di(feniletilmido)-25,27-dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren (5)

4 nolu bileşiğin (0.5 g, 0.89 mmol) 50 mL $CHCl_3$'daki çözeltisine (S)-(−)-1-feniletilamin'in (0.32 g, 2.66 mmol) MeOH (10 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 ürün $CHCl_3$/MeOH karışımından yeniden kristallendirilir ve **5** bileşiği %72 (0.49 g) verimle elde edilir. E.N.: 193–196ºC. $[\alpha]_D^{20}$ + 54.7 (c 0.5, $CHCl_3$); IR (KBr): 3239 cm^{-1} (OH) ve 1637 cm^{-1} (C=N); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.20 (t, 6H, J = 7.37 Hz, $-OCH_2CH_2CH_3$), 1.50 (d, 6H, $-CHCH_3$), 1.95 (h, 4H, $-OCH_2CH_2CH_3$), 3.50 (d, 4H, J = 13.10 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.87 (t, 4H, $-OCH_2CH_2CH_3$), 4.19 (d, 4H, J = 13.01 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.40 (q, 2H, $-CHCH_3$), 6.63 (t, 2H, Ar*H* meta), 6.82 (t, 4H, Ar*H* para), 7.11 (t, 2H, Ar*H* meta), 7.22 (t, 4H, Ar*H* meta), 7.31 (d, 4H, Ar*H*), 7.42 (d, 4H, Ar*H*, meta), 8.13 (s, 2H, –N=C*H*), 8.45 (s, 2H, –O*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 10.93, 23.55, 24.49, 31.35, 50.46, 69.45, 76.84, 77.16, 78.52, 125.39, 126.75, 126.79, 127.64, 128.36, 128.42, 128.92, 129.25, 132.94, 145.41, 151.93, 156.16, 159.72; FAB-MS m/z: 793.9 $[M+Na]^+$. Anal Hesapl. $C_{52}H_{54}O_4N_2$ (770.99): C, %81.01; H, %7.06; %N, 3.63. Bulunan: C, %80.74; H, %6.93; N, %3.70.

4.2.6. (5R,17R)-di(siklohekziletilimido)-25,27-dipropoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (6)

4 nolu bileşiğin (1.0 g, 1.77 mmol) 100 mL $CHCl_3$'daki çözeltisine (*R*)-(−)-1-cyclohexylethylamine (0.46 g, 5.31 mmol) MeOH (20 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 ürün $CHCl_3$/MeOH karışımından yeniden kristallendirilir ve **6** bileşiği %69 (0.96 g) verimle elde edilir. E.N.: 221-224 ºC; $[\alpha]_D^{20}$ – 4.5 (c 0.4, $CHCl_3$). IR (KBr): 3304 (OH), 1640 (C = N) cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.21 (d, 6H, –CHC*H*$_3$), 1.30 (t, 6H, –$OCH_2CH_2CH_3$), 1.72–1.64 (m, 20H, –C*H*$_2$), 1.81 (m, 2H, –C*H*), 2.05 (h, 4H, $OCH_2CH_2CH_3$), 2.94 (p, 2H, –C*H*CH_3), 3.46 (d, 4H, J = 13.03 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.00 (t, 4H, –$OCH_2CH_2CH_3$), 4.29 (d, 4H, J = 13.01 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 6.75 (t, 2H, Ar*H* para), 6.93 (d, 4H, Ar*H* meta), 7.48 (s, 4H, Ar*H*, meta), 8.05 (s, 2H, –N=C*H*), 8.52 (s, 2H, –O*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 10.87, 20.03, 23.49, 26.26, 26.45, 26.66, 29.71, 29.92, 30.30, 31.24, 31.28, 32.23, 43.79, 53.32, 72.19, 77.06, 77.38, 78.33, 125.06, 125.34, 127.68, 128.25, 128.46, 128.60, 128.64, 129.04, 129.19, 132.98, 151.92, 155.83, 158.64; FAB-MS m/z: 805.94 $[M+Na]^+$. Anal. Hesapl. $C_{52}H_{66}O_4N_2$ (783.08): C, %79.76; H, %8.17; N, %3.58. Bulunan: C, %79.12; %H, 8.89; N, %3.34.

4.2.7. (5R,17R)-di(2-heptilimido)-25,27-dipropoksi-26,28-dihidroksikaliks-[4]arene (7)

4 nolu bileşiğin (0.5 g, 0.89 mmol) 50 mL CHCl3'daki çözeltisine (*R*)-(−)-2-heptylamine (0.31 g, 2.66 mmol) MeOH (10 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 ürün $CHCl_3$/MeOH karışımından yeniden kristallendirilir ve **7** bileşiği %80 (0.54 g) verimle elde edilir. Verim % 80 (0.54 g); E.N.: 158-160 ºC; $[\alpha]_D^{20}$ – 2.1 (c 0.4, $CHCl_3$). IR (KBr): 3294 (OH), 1638 (C = N) cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 0.70 (t, 6H, –CH_2CH_3), 1.23–1.19 (m, 6H, –$OCH_2CH_2CH_3$), 1.28–1.34 (m, 26H, –*C*H_2 and –CH*C*H_3), 2.06 (h, 4H, –$OCH_2CH_2CH_3$), 3.22 (h, 2H, –C*H*CH_3), 3.45 (d, 4H, *J* = 13.04 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.98 (t, 4H, –$OCH_2CH_2CH_3$), 4.29 (d, 4H, *J* = 12.91

Hz, ArCH_2Ar), 6.73 (t, 2H, Ar*H* para), 6.95 (d, 4H, Ar*H* meta), 7.46 (s, 4H, Ar*H*, meta), 8.11 (s, 2H, –N=C*H*), 8.55 (s, 2H, –O*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 10.87, 14.09, 22.62, 22.76, 23.50, 26.37, 29.71, 31.23, 31.27, 31.85, 37.96, 66.91, 77.05, 77.37, 78.34, 118.90, 123.21, 125.33, 127.65, 128.26, 128.30, 128.63, 128.65, 129.18, 129.72, 132.99, 151.91, 155.88, 158.68; FAB-MS *m/z*: 781.97 $[M+Na]^+$. Anal. Hesapl. $C_{50}H_{66}O_4N_2$ (759.07): C, %79.11; H, %8.76; N, %3.69. Bulunan: C, %78.93; H, % 8.92; N, %3.55.

4.2.8. (2R,3R)-2,3-Di-(2-kloroasetoksi)-di-(1-metiletil)süksinat (8)

Klorasetilklorür (9.48 g, 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 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 7.6 Hz, 6H, CH(CH_3)$_2$), 4.14, 4.20 (AB, J = 12.0 Hz, 4H, ClCH_2CO), 5.08 (hep, J = 7.6 Hz, 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.

4.2.9. (40R,50R)-5,11,17,23-Tetra-t-bütil-25,27-dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksikarbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (9)

5,11,17,23-tetra-t-bütilkaliks[4]aren (**1**) (4.50 g, 6.934 mmol), 175 mL kuru aseton ve 70 mL kuru toluende çözülüp üzerine susuz K_2CO_3 (0.96 g, 6.934 mmol) ve KI (2.30 g, 13.868 mmol) ilave edilir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra **8** nolu bileşik (3.36 g, 8.668 mmol) azot atmosferi altında ilave edilir ve karışım 96 saat boyunca refluks edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırılıp kalan kısmın üzerine 100 mL $CHCl_3$ ilave edilerek üç kez 100 mL doygun NaCl çözeltisi ile ekstrakte edilir. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulup çözücü kuruluğa kadar uzaklaştırılır. Ham ürün kolon kromatografisi ($CHCl_3$/Hekzan 1:4) kullanılarak saflaştırılır ve CH_2Cl_2/MeOH karışımından yeniden kristallendirilerek **9** nolu bileşik saf olarak elde edilir. Verim %30.0 (g). E.N.: 288–290°C, $[\alpha]_D^{20}$ = +22.7 (c 0.5, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3431 (OH), 1762, 1742 (OCO); ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.03 (s, 18H, t-Bu), 1.22 (s, 18H, t-Bu), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 3.29 (d, J = 12.51 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 13.06 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 12.95 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 12.42 Hz, 2H, $ArCH_2Ar$), 4.55, 4.67 (AB, J = 16.18 Hz, 4H, OCH_2CO), 4.98 (hep, J = 6.1 Hz, 2H, $OCH(CH_3)_2$), 6.10 (s, 2H, OCH), 6.93–7.03 (m, 8H, ArH), 7.96 (s, 2H, OH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$), δ (ppm): 21.2, 21.5, 31.2, 31.6, 31.8, 32.2, 33.8, 34.4, 70.7, 71.3, 71.7, 125.2, 125.3, 125.8, 126.1, 126.3, 127.2, 132.7, 133.2, 141.0, 147.8, 148.1, 151.0, 165.2, 167.1. MS (FAB): 962 (M+1). Anal. Hesapl. ($C_{58}H_{74}O_{12}$): C, %72.32, H, %7.74. Bulunan C, %72.35, H, %7.27.

4.2.10. (40R,50R)-25,27-Dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksikarbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (10)

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 **8** nolu bileşik (8 g, 20.62 mmol) azot atmosferi altında ilave edilir ve karışım 48 saat boyunca refluks edilir. 200 mL $CHCl_3$ ilave edilerek üç kez doygun NaCl çözeltisi ile ekstrakte edilir. Ham ürün kolon kromatografisi ($CHCl_3$/Hekzan 1:3) kullanılarak saflaştırılır ve CH_2Cl_2/MeOH karışımından yeniden kristallendirilerek **10** 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 Hz, 6H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 3.36 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 3.48 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 4.18 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 4.23 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 4.66-4.78 (AB, d, *J* = 16.1 Hz, 4H, OC*H*$_2$CO), 5.08 (hep, *J* = 6.5 Hz, 2H, OC*H*(CH$_3$)$_2$), 6.27 (s, 2H, OC*H*), 6.61 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ar*H*), 6.84 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, 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+1), Anal Hesapl. ($C_{42}H_{42}O_{12}$): C, %68.28, H, %5.73. Bulunan C, %67.76, H, %5.68.

4.2.11. (40R,50R)-5,17-Diformil-25,27-dihidroksi-26,28-(40,50-di-1-metiletoksi-karbonil-30,60-dioksa-20,70-dioksooktilen)-dioksikaliks[4]aren (11)

25 mL'lik iki boyunlu balona N_2 atmosferi altında **10** nolu bileşik (0.22 g, 0.3 mmol) alınıp üzerine 5 mL kuru $CHCl_3$ ilave edilir. Üzerine başka bir balonda 10 mL $CHCl_3$ da çözülen diklormetil metileter (0.59 g, 5.1 mmol) ilave edilir ve 30 dakika karıştırıldıktan sonra $TiCl_4$ (0.97 g, 5.1 mmol) oda sıcaklığında damla damla ilave edilir. Bu arada karışımın rengi berrakken koyu kırmızı renge döner. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 3 mL saf su ve 1 mL MeOH ilave edildikten sonra 1 saat daha karıştırılır ve organik faz ayrılarak 2x15 mL su ile yıkanır. $MgSO_4$ ile kurutulduktan sonra çözücüsü evaporasyonla uzaklaştırılır ve kalan katı EtOAc/*n*-Hekzan karışımından yeniden kristallendirilir. Verim %62 (1.48 g). E.N.: 203-206ºC; $[\alpha]_D^{20}$ = +28.2 (c 0.3, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3354 (OH), 1762, 1683 (OCO), 1600 (CHO). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$), 3.41 (d, J = 12.8 Hz, 2H, $ArCH_2Ar$), 3.52 (d, J = 13.4 Hz, 2H, $ArCH_2Ar$), 4.13 (t, J = 13.1 Hz, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.60–4.73 (AB, d, J = 16.1 Hz, 4H, OCH_2CO), 4.94 (hep, J = 6.24 Hz, 2H, $OCH(CH_3)_2$), 6.16 (s, 2H, OCH), 6.73 (t, 2H, J = 7.6 Hz, ArH), 6.94 (d, 4H, J = 7.4 Hz, ArH), 7.55 (d, 4H, J = 6.5 Hz, ArH), 8.84 (s, 2H, OH), 9.67 (s, 2H, –CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm): 20.9, 21.2, 21.5, 31.0, 31.4, 31.6, 71.0, 71.7, 71.8, 126.7, 127.5, 128.7, 129.7, 129.9, 130.9, 131.3, 132.6, 149.8, 159.6, 165.0, 166.4, 170.0, 171.0. FAB-MS *m/z*: 817.8 $[M + Na]^+$. Anal. Hesapl. $C_{44}H_{42}O_{14}$ (794.8): C, %66.49, H, %5.33. Bulunan: C, %66.63, H, %5.28.

4.3. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma

Aminlerin (G) kaliks[4]arenin kiral Schiff bazı türevleriyle (H) kompleksleşme dengesi, kompleksleşme stokiyometrisinin 1:1 olduğu kabul edilirse eşitlik 1 ile ifade edilebilir:

$$H + G \underset{}{\overset{K}{\rightleftharpoons}} H \cdot G \qquad (1)$$

Bu denge tepkimesine göre oluşan HG kompleksinin bağlanma sabiti, $[H]_0 << [G]_0$ olmak şartıyla, aşağıda verilen modifiye edilmiş Benesi ve Hildebrand denklemine göre hesaplanabilir (Benesi 1949).

$$1/\Delta A = 1/K\Delta\varepsilon[H]_0[G]_0 + 1/\Delta\varepsilon[H]_0 \qquad (2)$$

Bu eşitlikte $[G]_0$ aminin, $[H]_0$ ise kaliks[4]aren türevlerinin toplam konsantrasyonunu gösterirken; $\Delta\varepsilon$, kaliks[4]aren türevinin serbest ve kompleksleşmiş haldeki molar absorplama sabitleri arasındaki farkı ve ΔA da türevlendirilmiş kaliks[4]arenin, amin eklenmesine bağlı olarak absorpsiyonundaki değişimi göstermektedir. İncelenen bütün guest molekülleri için, $1/\Delta A$ değerlerine karşı $1/[G]_0$ değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle lineer doğrular elde edilmiştir ki bu durum da 1:1 kompleks oluşumunu doğrulamaktadır. Bağlanma sabitleri bu doğruların eğim ve kesim noktalarından hesaplanmıştır.

Kiral kaliks[4]aren Schiff bazı türevleri ve guest aminler arasında oluşan komplekslerin serbest enerji değişimleri (ΔG) eşitlik 3'e göre bağlanma sabitinden hesaplanmıştır.

$$\Delta G = -RT \ln K \qquad (3)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad (4)$$

$$\ln K = -\Delta H/R\,T + \Delta S/R \qquad (5)$$

Eşitlik 3 ve 4 birleştirilerek sıcaklığın K'ya bağlılığını gösteren eşitlik 5 elde edilir. ln *K* değerlerinin 1/T'ye karşı grafiğe geçirilmesiyle çalışma sıcaklığı aralığında lineer grafikler elde edilmiştir. Bu grafiklerin eğim ve kesim noktasından sırasıyla entalpi (ΔH) ve entropi (ΔS) değişimleri hesaplanmıştır.

4.3.1. UV – Vis Titrasyon

Kiral kaliks[4]aren Schiff Bazı türevlerinin kiral ve kiral olmayan aminleri tanıma özellikleri kloroform içerisinde spektrofotometrik metotla belirlenmiştir. Kullanılan host bileşiklerinin derişimi 2.5×10^{-4} mol dm^{-3} ve eklenen guest derişimi $1.4–7.0 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} aralığında artırılarak eklenmiştir. Guest çözeltisinin eşit konsantrasyonları numune ve referans hücrelerine konulmuştur (Işık yolu = 1 cm). UV – vis spektrumları 20, 25 ve 30 °C'de termostatlı hücre bölmesine sahip bir UV spektrometre ile ölçülmüştür (Turgut 2003, Kubinyi 2003). Bağlanma sabitleri 405 nm'de belirlenmiştir.

4.4. Sıvı – Sıvı Ekstraksiyonu

Pikrat ekstraksiyon çalışmaları Pedersen'in prosedürüne göre yapılmıştır (Pedersen 1968). 10 mL of a 2.5×10^{-5} M sulu pikrat çözeltisi ve kaliksaren türevlerinin CH_2Cl_2' deki 10 mL 1×10^{-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 karıştırılır. Bu sürenin sonunda fazların ayrılması için 30 dakika beklenir. Sulu fazda kalan pikrat iyonunun konsantrasyonu daha önceki çalışmalarda olduğu gibi spektrofotometrik olarak ölçülür (Yılmaz 1999). Ekstraksiyon çalışmaları ortamda kaliksaren bulunmadığı zaman pikrat iyonlarının taşınmadığını göstermektedir. Ekstraksiyon yüzdesi (%E) sulu fazın absorbansı *A;* 375 nm aşağıdaki denge kullanılarak hesaplanır:

$$(E\%) = A_o\text{-}A \,/\, A_o \, x \, 100 \qquad (6)$$

A_o ve A sırasıyla pikratın ekstraksiyondan önce ve sonra başlangıç ve son konsantrasyonudur.

4.4.1. Aminoasit Pikrat Çözeltilerinin Hazırlanması

Bu çalışmada kullanılan amino asit esterleri (D-, L-Alanin metilesteri; D-, L-Serin metilesteri; D-, L-Fenilalanin metilesteri) (Şekil 5.4.1.) 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. Log – Log Grafik Analizleri

Ligandların amino asit metilesterlerini ekstrakte edebilme özellikleri klasik eğim analiz metodu ile yapılmıştır. Amonyum katyonunun reseptör tarafından ekstraksiyonun aşağıdaki eşitliğe göre gerçekleştiği varsayılarak:

$$[R—NH_3^+]_{aq} + [Pic^-]_{aq} + x[L]_{org} \rightleftharpoons [R—NH_3Pic(L)_x]_{org} \quad (7)$$

Buna göre ekstraksiyon denge sabiti K_{ex} aşağıdaki gibidir:

$$K_{ex} = \frac{[R\text{-}NH_3\,Pic(L)_x]}{[R\text{-}NH_3^+]\;\;[Pic^-]\,[L]^x} \quad (8)$$

Denge (8) yeniden yazılırsa;

$$\log D_A = \log K_{ex}Pic + x \log [L] \quad (9)$$

D_A amonyum katyonunun ($R\text{-}NH_3^+$) her iki fazda analitik konsantrasyonları oranıdır:

$$D_A = [R\text{-}NH_3Pic(L)_x]_{org} / [R\text{-}NH_3^+]_{aq} \quad (10)$$

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

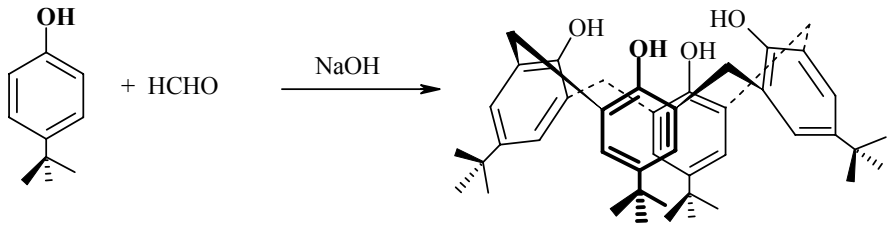
4.6. ^{1}H NMR ile Enantiyomerik Tanınma Çalışması

^{1}H NMR titrasyonlarında, host bileşikler **9, 11** ve guest 1,2-propandiol **a** kuru $CDCl_3$ içerisinde eşit mol miktarlarında çözülerek stok çözeltileri hazırlandı. 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. Sonuçlar Bölüm 5' de tartışılmıştır.

5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

5.1. Kaliksaren Bazlı İyonoforların Sentezi

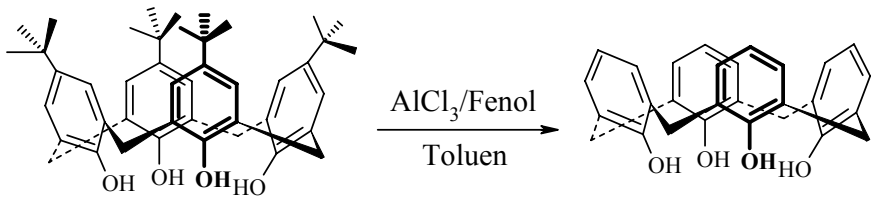
Bu çalışmanın amacı belirli katyonlar, anyonlar ve nötral moleküller için etkili bağlanma bölgelerine sahip yeni kaliks[4]aren bazlı iyonoforların dizayn edilerek sentezlenmesi ve bu bileşiklerin çevresel, laboratuvar ve endüstriyel proses analizlerindeki kullanım alanlarının yaygınlaştırılmasıdır. İstenen bu amaç için başlangıç maddesi olarak seçilen *p*-*t*-bütilkaliks[4]aren (**1**) (Şekil 5.1.1.) literatüre göre sentezlenmiştir (Gutsche 1990).



1

Şekil 5.1. *p*-*t*-bütilkaliks[4]arenin sentezi

Elde edilen başlangıç maddesi (**1**) $AlCl_3$ ve fenol varlığında toluen çözücü olarak kullanılarak dealkilasyon reaksiyonuyla kaliks[4]arene (**2**) dönüştürülmüştür (Şekil 5.1.2.).

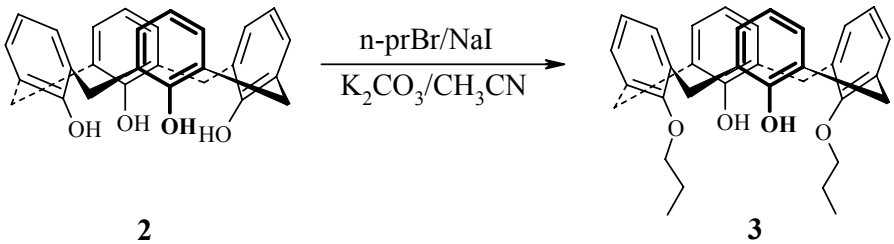


1 **2**

Şekil 5.2. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin dealkilasyonu

5.1.1. Kaliks[4]arenin Kiral Schiff Bazı Türevleri

Kaliks[4]arenin dipropoksi türevi (**3**) n-propil bromürle K_2CO_3' lı ortamda NaI varlığında çözücü olarak CH_3CN kullanılarak %64 verimle literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 5.1.3.). 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 ve kaliks[4]arenin metilen köprülerine ait protonların 3.52 ve 4.31 ppm de dublet verdiği görülmektedir.

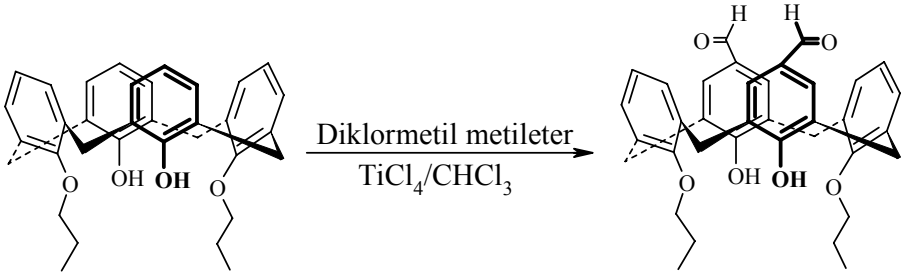


2 **3**

Şekil 5.3. Kaliks[4]arenin dipropoksi türevinin sentezi (**3**)

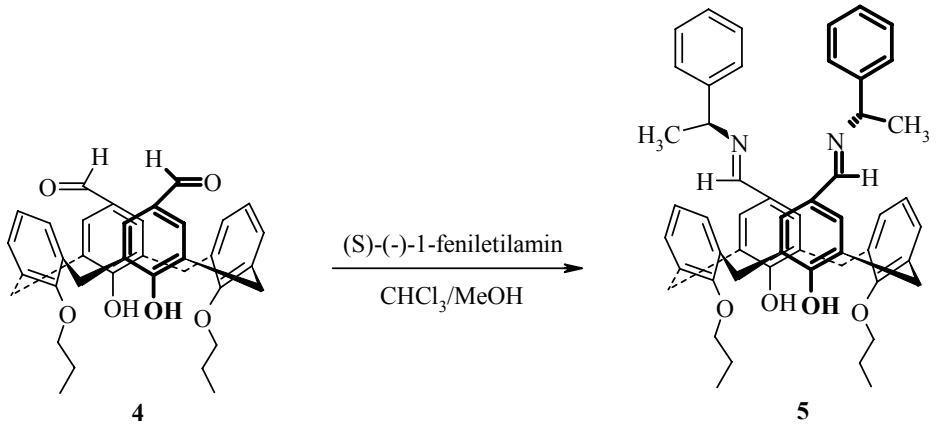
3 nolu bileşiğin $TiCl_4$ varlığında $CHCl_3$ içerisinde diklormetil metil eterle reaksiyonu sonucu Schiff bazlarının sentezi için başlangıç maddesi olabilecek

dipropoksi dialdehit kaliks[4]aren bileşiği (**4**) %78 verimle sentezlenmiştir (Şekil 5.1.4.). Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde 1738 cm^{-1}' de C=O çift bağına ait keskin bir pik görülmektedir. Bu durum aldehit grubunun yapıya bağlandığını kanıtlamaktadır. Ayrıca ^{1}H NMR spektrumunda 9.62 ppm deki singlet de aldehit grubunun varlığını göstermektedir.

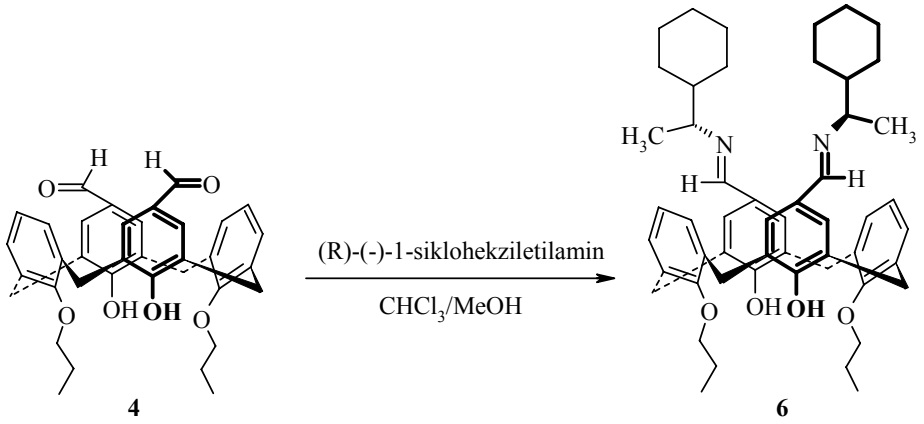


Şekil 5.4. Dipropoksi dialdehit kaliks[4]aren türevinin sentezi (**4**)

Elde edilen dipropoksi dialdehit kaliks[4]aren türevi $CHCl_3$/MeOH çözücü ortamında ve $MgSO_4$ varlığında sırasıyla (S)-(–)-1-feniletilamin, (R)-(–)-1-siklohekziletilamin ve (R)-2-heptilaminle etkileştirilerek kaliks[4]arenin kiral Schiff Bazı türevleri **5 – 7** (Şekil 5.1.5., 5.1.6. ve 5.1.7.) elde edilmiştir.



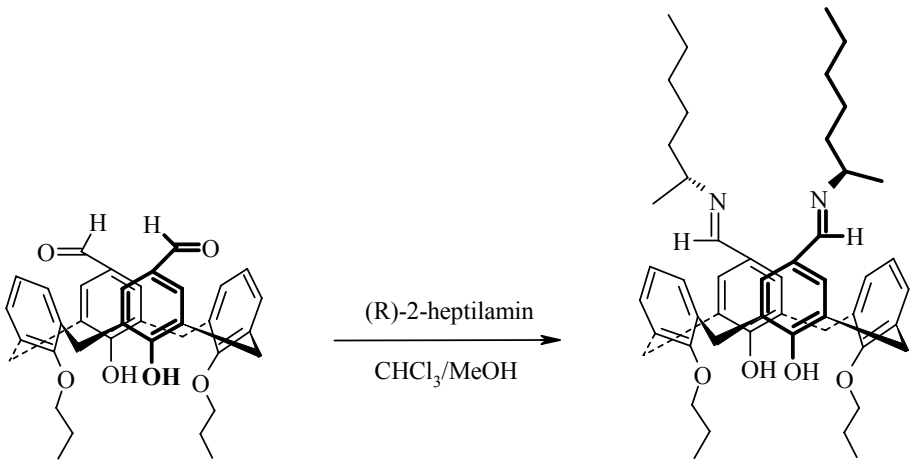
Şekil 5.5. Kaliks[4]arenin kiral Schiff Bazı türevi-I' in sentezi (**5**)



4 **6**

Şekil 5.6. Kaliks[4]arenin kiral Schiff Bazı türevi-II' nin sentezi (**6**)

^{1}H NMR bilgilerinden, **5**, **6** ve **7** nolu bileşiklerin HC=N protonlarının sırasıyla 8.13, 8.05 ve 8.11 ppm de singlet verdiği görülür. Bu sonuç yeni kiral bileşiklerin FT-IR spektrumlarındaki 1637 – 1640 cm^{-1} deki keskin piklerle de doğrulanmıştır. Bu bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarından koni konformasyonuna sahip oldukları anlaşılmaktadır. (**5**, **6** ve **7** nolu bileşiklerin $ArCH_2Ar$ protonları sırasıyla δ 3.50 ppm (*J* = 13.10 Hz) , 4.19 ppm (*J* = 13.01 Hz), 3.46 ppm (*J* = 13.03 Hz), 4.29 ppm (*J* = 13.01 Hz) ve δ 3.45 ppm (*J* = 12.91 Hz) , 4.29 ppm (*J* = 13.04 Hz). Bunlardan yukarı alan dubletleri **5** için 3.50 ppm, **6** için 3.46 ppm ve **7** için 3.45 ppm metilen grubunun ekvatoryal protonları olarak belirlenirken, aşağı alan sinyalleri **5** için 4.19 ppm, **6** için 4.29 ppm ve **7** için 4.29 ppm aksiyal protonlar olarak belirlenmiştir.

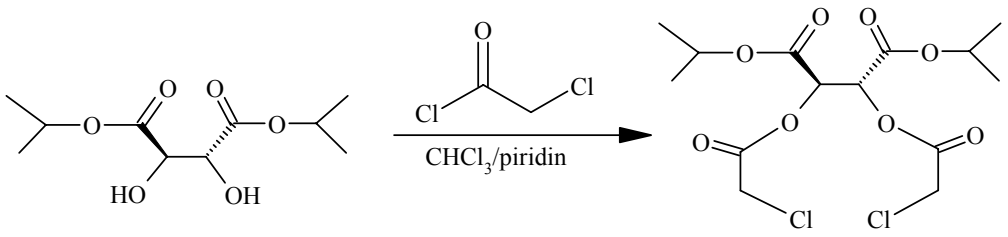


Şekil 5.7. Kaliks[4]arenin kiral Schiff Bazı türevi-III' ün sentezi (**7**)

5.1.2. Kiral Kaliks[4]aren Tartarik Ester Türevlerinin Sentezi

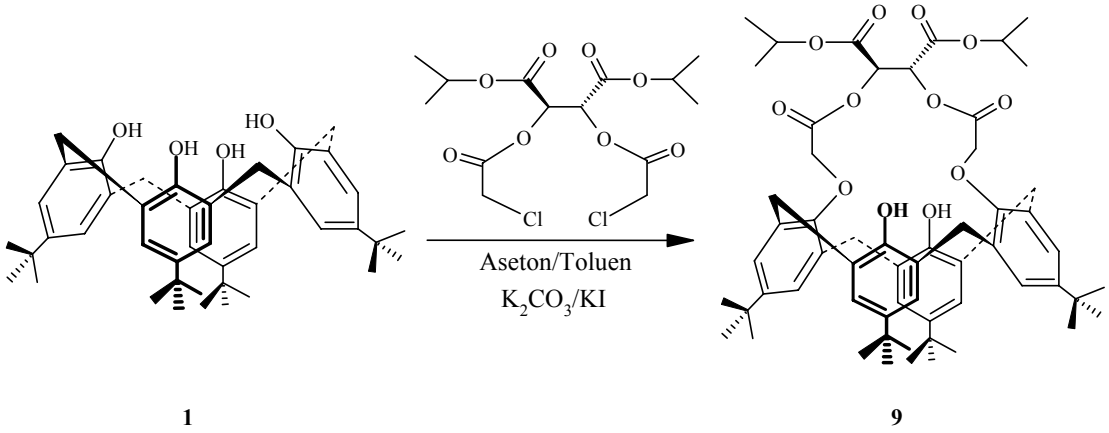
Kaliks[4]aren platformuna kirallık, kiral birimlerin upper ya da lower rimlerden birine bağlanmasıyla ya da molekülün düzlemsel olmamasından kaynaklanan kirallığın kullanıldığı "inherently" kiral türevlerin sentezlenmesiyle kazandırılabilir.

Çalışmanın ikinci kısmında ise kaliks[4]arenin kiral tartarik ester türevlerini elde etmek amacıyla kiral sübstitüentler kaliks[4]aren platformuna bağlanmış ve bazı amino asitlerin sulu fazdan organik faza ekstraksiyonu çalışmalarında kullanılmıştır. **8**, **9** ve **10** nolu bileşikler literatürde verilen metotlara göre sentezlenmiş (Şekil 5.1.8. Şekil 5.1.9. ve Şekil 5.1.10.) ve bu metotlar geliştirilerek verimlerin artırılması amaçlanmıştır. Ayrıca ^{1}H NMR spektroskopisi ile rasemik haldeki 1,2-propandiol'ün enantiyomerik tanınması çalışmaları da yapılmıştır.



Şekil 5.8. Diizopropil tartarat bileşiğinin klor asetilklorür ile reaksiyonu

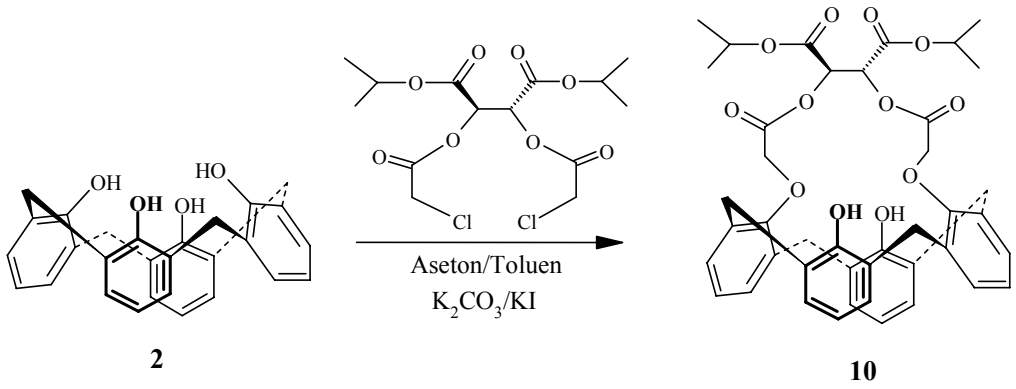
Bu amacı gerçekleştirmek için öncelikle (L)-diizopropil tartarat bileşiği piridinli ortamda klorasetil klorürle tepkimeye sokularak (2R,3R)-2,3-di-(2-kloroasetoksi)-di-(1-metiletil)süksinat (**8**) bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 5.9. (**9**) Bileşiğinin sentezi

Bir sonraki basamakta **8** nolu bileşiğin kaliks[4]aren platformuna bağlanması reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. *p*-*t*-bütilkaliks[4]aren ya da 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 **8** bileşiği ilave edilerek geri soğutucu

altında karışım kaynatılmıştır. Refluks işleminin süresi uzun tutularak verim artırılmaya çalışılmıştır (Şekil 5.1.9. ve Şekil 5.1.10.).



2 **10**

Şekil 5.10. (**10**) Bileşiğinin sentezi

9 nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde 1762, 1742 cm^{-1}' de C=O çift bağına ait keskin pikler görülmektedir. ^{1}H NMR spektrumunda ise; 1.05 ve 1.23 ppm de izopropil gruplarının metil protonlarına ait iki dublet (J = 6.0) ve 4.98 ppm de –CH protonlarına ait heptet, 4.55-4.67 ppm de OCH_2CO protonlarına ait AX sisteminde dublet (J = 16.18) ve kiral merkez karbonları 6.10 ppm de singlet vermektedirler. ^{13}C NMR spektrumunda ise yapıda bulunan tüm karbonların sayısı görülmektedir. $ArCH_2Ar$ köprü karbonlarına ait spesifik pikler 31.2 ve 31.6 ppm de görülmektedir.



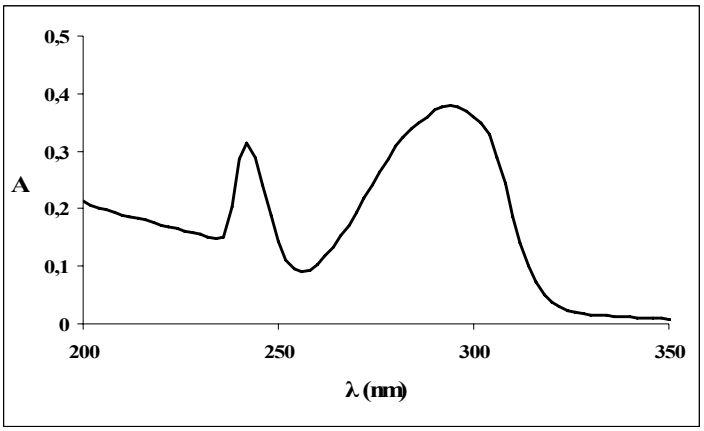
10 **11**

Şekil 5.11. (**10**) bileşiğinin seçimli olarak aldehit türevine (**11**) dönüştürülmesi

Kaliks[4]aren molekülünde boşta kalan fenolik –OH gruplarının *para* pozisyonları seçimli olarak fonksiyonlandırılabilir. Bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Buradan yola çıkarak **10** nolu bileşiğin para pozisyonuna seçimli olarak formil grubu bağlamak için çözücü olarak kloroformun bulunduğu ortamda $TiCl_4$ ve diklorometil metil eter ile reaksiyon gerçekleştirilmiş ve **11** nolu kiral kaliks[4]arenin dialdehit türevi %62 verimle ve saf olarak elde edilmiştir (Şekil 5.1.11.).

Bu bileşiğin IR spektrumunda aldehit gruplarına ait 1600 cm^{-1}' de gerilme titreşim pikleri görülmektedir. ^1H NMR spektrumunda; aril halkalarına ait proton sayılarının ise **10** bileşiğinden 2 eksik olduğu gözlenmiştir.

Şekil 5.1.12.' de kloroformda çözülen **11** bileşiğinin UV–vis spektrumu verilmiştir. 242 ve 294 nm de absorbsiyon bandı bulunmaktadır. Bu spekturumdan kiral kaliks[4]aren dialdehit bileşiğin kiral moleküller ve anyonlar için sensör olarak kullanılabileceği anlaşılmaktadır.



Şekil 5.12. 11 bileşiğinin UV-Vis spektrumu

5.2. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma Çalışmaları

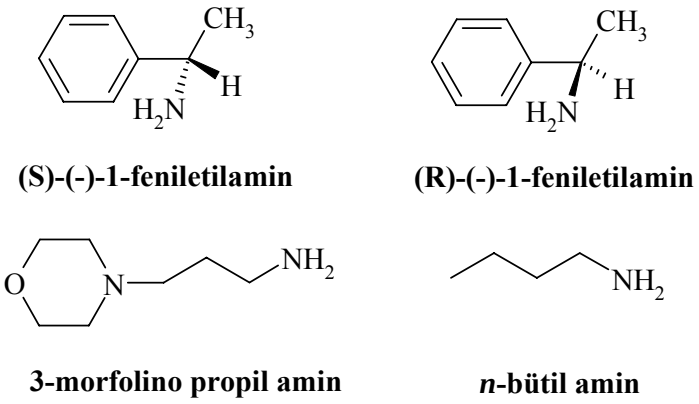
Moleküler tanınma, reseptörlerin fonksiyonel gruplarının substratlarla hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşim gibi non-kovalent etkileşimlerle "supramoleküller" oluşturduğu temel proseslerden biridir (Marchi-Artzner 1998). Enantiyomerik ve moleküler tanınma çalışmaları biyolojik moleküller arasındaki etkileşimleri anlamada değerli bilgiler sağlar ve biyokimyasal ve farmasötik çalışmalarda, ayırma proseslerinde ve kataliz çalışmalarında kullanışlı moleküler aletlerin geliştirilmesinde yeni perspektifler sunar (Reinhoudt 1996, Kubo 1996). Bu nedenle, yeni ve etkili sentetik reseptörlerin özel hedef moleküller için dizayn edilmesi supramoleküler kimya ve analitik teknikler açısından daima önemli bir araştırma alanı olmuştur (Zhau 2000).

Crown eterler ve siklodekstrinlerin ardından üçüncü kuşak supramoleküller olarak adlandırılan kaliksarenler fenol bazlı makrosiklik bileşiklerdir ve katyonlar, anyonlar ya da nötral moleküller ile kararlı ve seçici kompleksler oluşturabilme özelliklerine sahiptirler (Gutsche 1983). Kiral tanınma özelliğini kaliksarenlere kazandırmada en yaygın kullanılan strateji kiral birimlerin kaliksaren molekülünün lower ya da upper rimine bağlanmasıdır (Ikeda 1992, Castellano 1999). Kiral

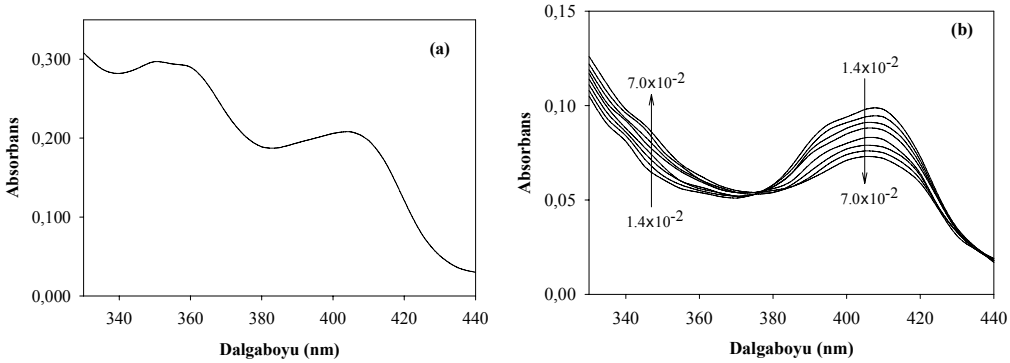
kaliksaren türevleri enantiyomerlerin hazırlanması, ayrılması ve analizinde potansiyel uygulamalara sahiptir ve bundan dolayı bu bileşiklerin sentezi ve enantiyomerik tanınma özellikleri çok büyük ilgi görmektedir.

Kiral aminler ve ilgili maddeler biyolojik sistemlerin temel yapı taşları olduğundan, bu bileşiklerin enantiyomerik tanınması özel bir öneme sahiptir. Bu tip çalışmalar doğal yaşayan sistemlerin fonksiyonlarının anlaşılmasına katkı sağlamalarının yanında; asimetrik kataliz sistemlerinin, yeni farmasötiklerin ve ayırma materyallerinin de dizaynı için yararlı bilgiler sağlar. Aminler ve substitüe amonyum bileşiklerinin sentetik reseptörlerle kiral tanınması üzerine yapılan araştırmalar enantiyomerik olarak saf aminlerin hazırlanması, ayrılması ve analizinde ve aminlerin biyolojik sistemlerle olan etkileşimlerinin açıklanmasında oldukça büyük öneme sahiptir (Kubo 1995, Lynam 2002). Optik sensörler dizayn edilmelerinin ve kullanımlarının kolay olmasından dolayı giderek artan öneme sahiptirler. Günümüze kadar, kromojenik crown eterler ve kaliksarenler aminler için optik reseptörler olarak çalışılmıştır (Kaneda 1989, Kubinyi 2004). Bu bileşikler host molekülleri ve aminlerin biçimleri arasındaki tamamlayıcı etkileşimlerin belirlenmesi açısından oldukça kullanışlıdır ve bu durum spektroskopi ile kolaylıkla gözlenebilir. Spektroskopik titrasyon çalışmalarında, guest moleküllerinin değişen konsantrasyonlarının eklenmesiyle host moleküllerinin karakteristik spektrumlarında dereceli olarak bir artma ya da azalma olur.

UV–vis titrasyonu çalışmalarında kullanılan kiral ve akiral aminler Şekil 5.2.1.'de görülmektedir. (*R*)-feniletilamin'in **6** nolu bileşiğe ilave edilmesiyle gözlenen spektral değişimler Şekil 5.2.2a.'da görülmektedir.

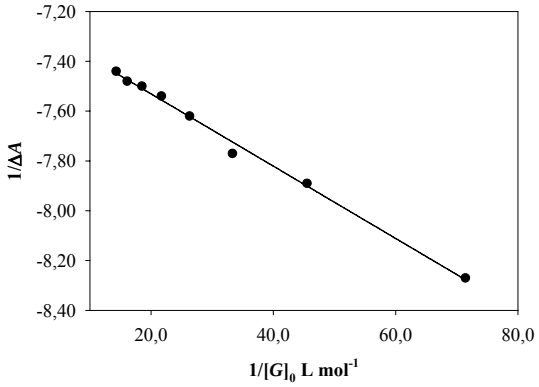


Şekil 5.13. Seçilen kiral ve akiral aminler



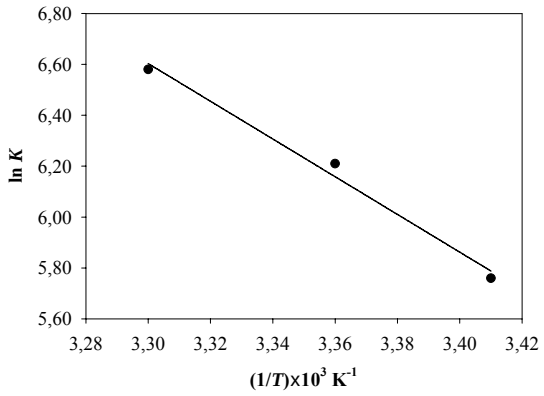
Şekil 5.14. (a) **6** nolu bileşiğin kloroform içerisindeki çözeltisinin UV-Vis spektrumu (2.5×10^{-4} mol dm^{-3}). (b) 25°C' de **6** nolu bileşiğin kloroformdaki çözeltisine (2.5×10^{-4} mol dm^{-3}) 1.4-7.0×10^{-2} mol dm^{-3} (*R*)-PhEt' in eklenmesi ile gözlenen spektral değişimler.

6 nolu bileşiğin (*R*)-feniletilamin ile kompleksleşmesine ait tipik Benesi–Hildebrand grafiği Şekil 5.2.3.'de görülmektedir. Eşitlik 2'ye göre çizilen bu grafiğin lineer olması host – guest kompleksleşme stokiyometrisinin 1:1 olduğunu göstermektedir. Host moleküllerinin guest molekülleri ile yaptığı komplekslerin bağlanma sabitleri UV-vis spektrumları ile Benesi–Hildebrand denklemine uygun olarak üç farklı sıcaklıkta hesaplanmıştır.



Şekil 5.15. 6 ve (*R*)-feniletilamin' in $CHCl_3$'da 25°C'de host–guest kompleksleşmesi için tipik Benesi-Hildebrand grafiği.

ln *K* değerlerinin sıcaklığın tersine karşı grafiğe geçirilmesiyle çalışma sıcaklığı aralığında doğrusal ilişkiler elde edilmiştir (Şekil 5.2.4.). Bu grafikten yararlanılarak termodinamik parametreler hesaplanmıştır.



Şekil 5.16. 6 nolu bileşik ve (*R*)-feniletilamin' in $CHCl_3$ içerisindeki host–guest kompleksleşmesi için ln *K*'ya karşı 1/*T* grafiği.

Kompleks oluşumu için gözlenen *K* değerleri ve termodinamik parametreler (ΔG, ΔH ve ΔS) Çizelge 5.1. ve Çizelge 5.2.'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. 5 – 7 reseptörleriyle kiral guest bileşiklerinin kloroform içerisinde 25 ˚C'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*), enantiyoseçicilikler (K_R/K_S) ve termodinamik parametreler.

Host	Guest	K ($dm^3\ mol^{-1}$)	K_R/K_S	$-\Delta G$ ($kJ\ mol^{-1}$)	$-\Delta\Delta G$[a]	ΔH ($kJ\ mol^{-1}$)	$\Delta_{R-S}\Delta H$[b]	ΔS ($J\ mol^{-1}$)	$\Delta_{R-S}\Delta S$[c]
5	(*R*)-PhEt	531	1.34	15.55	0.73	55.14	15.89	236.0	54.5
	(*S*)-PhEt	396		14.82		39.25		181.5	
6	(*R*)-PhEt	499	2.67	15.39	2.43	61.62	22.01	258.2	81.8
	(*S*)-PhEt	187		12.96		39.61		176.4	
7	(*R*)-PhEt	287	1.20	14.02	0.45	78.39	14.52	310.2	50.5
	(*S*)-PhEt	239		13.57		63.87		259.7	

[a] $\Delta\Delta G = \Delta G_R - \Delta G_S$

[b] $\Delta\Delta H = \Delta H_R - \Delta H_S$

[c] $\Delta\Delta S = \Delta S_R - \Delta S_S$

Çizelge 5.1.'deki verilere göre, tüm ligandların (*R*)-feniletilamin komplekslerinin bağlanma sabitlerinin daha büyük olduğu yani, komplekslerinin daha kararlı olduğu görülmektedir. Kiral reseptörler **5** ve **7** (*R*)- ve (*S*)-1-feniletilamin için nispeten düşük enantiyoseçici tanıma yeteneği göstermektedir. Diğer taraftan, enantiyomerik tanınma çalışmalarında **6** için elde edilen *K* değerleri önemli ölçüde farklıdır. Feniletilaminin (*R*)- ve (*S*)- enantiyomerleri için hesaplanan *K* değerleri sırasıyla 499 ve 187 $dm^3\ mol^{-1}$'dir. Bu nedenle, (*R*)- formu ile (*S*) formundan 2.67 kat daha kararlı kompleks oluşmuştur ve $\Delta\Delta G$ = 2.43 kJ mol^{-1} dir. Bu sonuç **6** nolu ligandın 1-feniletilaminin (*R*)- ve (*S*)- formlarına karşı 25 °C farklı kiral tanıma özellikleri sergilediğini göstermektedir. Bu enantiyofarklılık; guest üzerindeki

substitüentin, host üzerindeki kiral engellerle olan farklı etkileşim modlarından kaynaklanabilir.

Çizelge 5.2. 5 – 7 nolu bileşiklerin akiral guest bileşikleriyle kloroform içerisinde 25 ºC'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*) ve termodinamik parametreler.

Host	Guest	K ($dm^3\ mol^{-1}$)	$-\Delta G$ ($kJ\ mol^{-1}$)	ΔH ($kJ\ mol^{-1}$)	ΔS ($J\ mol^{-1}$)
5	MPA	105	11.53	42.48	181.4
	n-$BuNH_2$	168	12.70	90.21	344.0
6	MPA	151	12.43	44.56	191.2
	n-$BuNH_2$	272	13.89	112.02	421.5
7	MPA	210	13.25	62.51	254.4
	n-$BuNH_2$	212	13.27	75.60	298.0

MPA = 3-morfolinopropilamin.

Termodinamik veriler kiral host ve guest türleri arasındaki ilişkinin ve kiral ve moleküler tanınmanın derecesinin belirlenmesi ve değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlar. Her bir durumda ΔG değerlerinin negatif olması kompleksleşmelerin kendiliğinden olduğunu göstermektedir. Yine her bir durumda kiral ve akiral aminler ile tüm host türlerinin kompleksleşmesi çalışma sıcaklığı aralığında endotermiktir ve ΔS değerleri oldukça büyüktür (Çizelge 5.1. ve Çizelge 5.2.). Bu sonuçlar komplekslerin oluşumunda entropinin (ΔS) etkili olduğunu göstermektedir.

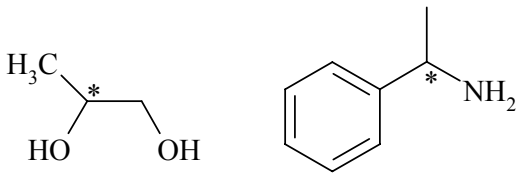
Kaliksarenlerle yapılan kapsamlı moleküler tanınma çalışmaları, host bileşikleri ve farklı yapılardaki guest molekülleri arasında komplekslerin oluşumunda büyüklük/şekil kavramının çok önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle; iyon – dipol, dipol – dipol, dipol – indüklenmiş dipol, van der Waals, elektrostatik etkileşim, hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşim gibi zayıf molekül içi kuvvetlerin guest moleküllerinin kaliksarenlerle büyüklük/şekil kavramına göre kompleksleşmesine ortaklaşa katkıda bulunduğu bilinmektedir. Kaliks[4]arenin yeni

kiral Schiff bazı türevlerinin kiral ve akiral aminlerle oluşturduğu komplekslerde hidrojen bağının, kompleks kararlılığını büyük ölçüde etkilediği düşünülmektedir.

Çizelge 5.2.'de verilen sonuçlara göre tüm host türlerinin *n*-bütilaminle, 3-morfolinopropil aminle yaptıklarından daha iyi kompleksler yaptığı görülmektedir. **5 – 7** nolu bileşiklerin 3-morfolinopropil aminle yaptığı komplekslerin *K* değerlerinin *n*-bütilaminle yaptıklarınkinden daha küçük olduğu görülmektedir. Bu durum 3-morfolinopropil aminin, *n*-bütilamin'den daha az bazik olması ile açıklanabilir.

5.3. ^{1}H NMR Spektrumu ile Kiral Tanınma Çalışmaları

9 ve **11** nolu ligandların kiral tanınma deneyleri ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada guest olarak rasemik 1,2-propandiol (**a**) ve feniletil amin (**b**) seçilmiş; ancak bunlardan sadece 1,2-propandiol tanınma çalışmasına olumlu sonuç vermiştir. **9** ve **11** bileşiklerinin *ras*-feniletilamin ile 1:1 karıştırılmasıyla elde edilen ^{1}H NMR spektrumlarında ise herhangi bir kayma ve yarılma gözlenememiştir. Bu bileşiklerin yapısı Şekil 5.2.5.' de verilmiştir.

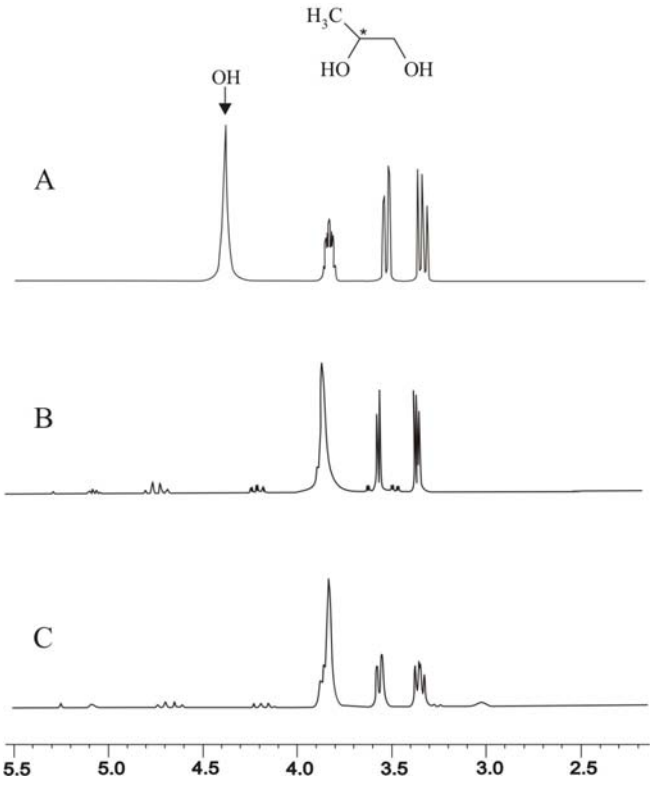


a **b**

Şekil 5.17. ^{1}H NMR deneylerinde kullanılan guest moleküllerinin kimyasal yapıları

Rasemik guest 1,2-propandiol **a** ve kiral reseptörler **9** ve **11** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin ^{1}H NMR spektrumu Şekil

5.2.6.' da verilmiştir. Buna göre rasemik–OH protonuna ait δ 4.39 ppm deki sinyal kompleksleşme nedeniyle yukarı alana kaymıştır. Bu durum kaliks[4]arenin fenolik – OH grupları ile 1,2-propandiol arasında oluşabilecek hidrojen bağı sayesinde gerçekleştiği düşünülmektedir.



Şekil 5.18. (A) Rasemik 1,2-propandiol bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (**a**, 10 mM); (B) host **9** (C) host **11** varlığında (10 mM) $CDCl_3$ içerisinde 25 ˚C' de

Rasemik guest **a** için ^{1}H rezonansının kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3.' de özetlenmiştir.

Çizelge 5.3. Rasemik guest 1,2-propandiol'ün (**a**) host molekülleri (**9-11**) varlığında ve yokluğunda 25 ˚C' de $CDCl_3$ içerisinde ^1H kimyasal kaymaları (ppm).

Host	Guest	Serbest*	S-G**	Δδ (S)	R-G**	Δδ (R)	ΔΔδ***
9	**a**	4.39	3.82	0.57	3.82	0.57	0.00
11	**a**	4.39	3.86	0.53	3.86	0.53	0.00

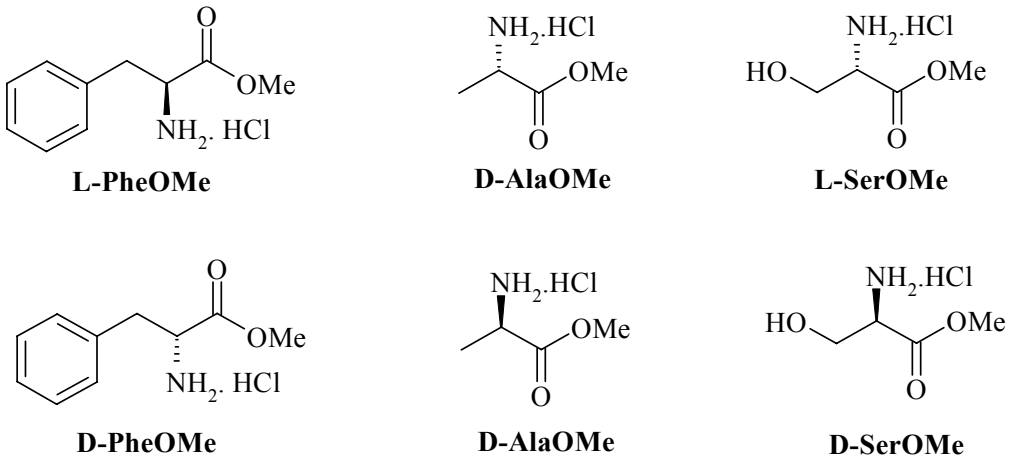
* [*ras*-**a**] = 10 mM

** *ras*-**a** (10 mM) nın **9-11** (10 mM) bileşikleri varlığında elde edilen spektrumlarındaki kimyasal kaymalar.

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

5.4. 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 5.4.1.).



Şekil 5.19. Seçilen amino asit metilesterleri

Sentezlenen bileşiklerin amino asit metilesterlerini taşıma özelliklerini incelemek için sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmaları yapıldı. Bu amaçla farklı molekül büyüklüğüne sahip α-amino asit metil esterleri kullanılmıştır. 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 etkileştirilmiştir (Pedersen 1968). Bu süre sonunda geriye kalan sulu fazdaki pikrat çözeltisi denge konsantrasyonu, spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (375 nm de). Elde edilen sonuçlar Çizelge 5.4.' de özetlenmiştir.

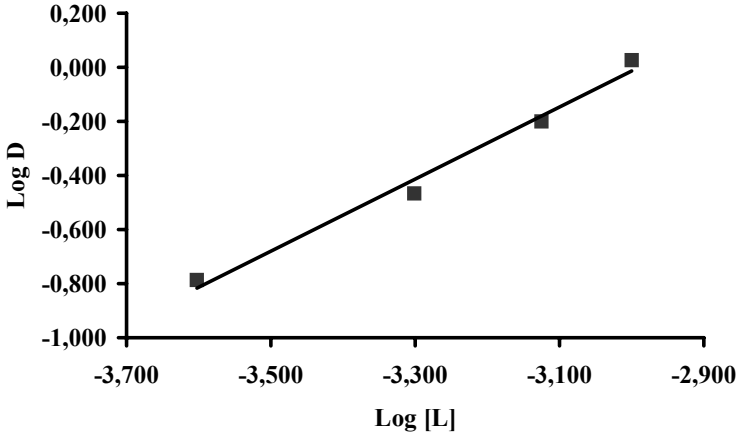
Çizelge 5.4. **5** – **7**, **9**, **11** nolu bileşiklerin amino asit metilesterleri ekstraksiyon değerleri

Ligand	L-SerOMe	D-SerOMe	L-AlaOMe	D-AlaOMe	L-PheOMe	D-PheOMe
5	91.6	92.1	88.9	94.5	89.8	93.9
6	88.8	92.5	91.9	92.3	90.0	90.6
7	92.8	93.5	90.6	93.3	89.3	92.2
9	39.8	40.9	35.9	42.6	40.1	39.5
11	38.4	38.3	36.7	48.8	37.1	36.3

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

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

Çizelge 5.4' deki ekstraksiyon sonuçlarından α-amino asit metil esterlerinin **5** – **7** nolu ligandlarla çok büyük oranda sulu fazdan organik faza taşındığı gözlenmiştir. Kullanılan tüm ligandlar için aminoasit metilesterlerinden genel olarak D- konfigürasyonuna sahip olanların L- konfigürasyonuna sahip olanlara oranla daha seçimli olarak sulu fazdan organik faza taşıdığı belirlenmiştir. Bu durum; guest üzerindeki substitüentlerin, host molekülleri üzerindeki kiral engellerle olan farklı etkileşim çeşitlerinden kaynaklanabilir. Yine kaliksaren yapısında bulunan fenolik oksijenlerle aminoasitlerin hidrofilik kısımları arasında oluşan hidrojen bağlarıyla host guest tipi kompleksler meydana geldiği bilinmektedir. **11** nolu bileşiğin alanin metilesterlerinden D- konfigürasyonuna sahip olanı L- konfigürasyonuna oranla daha seçimli olarak (%12.1) sulu fazdan organik faza taşıdığı gözlenmiştir. Diğerlerinde herhangi bir seçimlilik bulunmaktadır.



Şekil 5.20. D-AlaOMe ile ligand **9** un 25 ˚C' de diklormetandan su fazına ekstraksiyonu için log [D] ve log [L] grafiği

Şekil 5.4.6.' da **9** nolu ligandın amino asitlerin oluşturduğu amonyum katyonu için farklı konsantrasyonlarda sulu fazdan diklormetan fazına ekstraksiyonuna ilişkin grafik verilmiştir. Log D_A ve log [L] arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu grafiğin eğimi 0.98' dir ve ligand **9** ile amonyum katyonu arasında 1:1 kompleks oluştuğunu göstermektedir. Kompleksleşme reaksiyonu aşağıdaki dengeye göre oluşmaktadır:

$$(L)_{org} + (R{-}NH_3^+Pic^-)_{aq} \overset{K_{ex}}{\rightleftharpoons} (L, R{-}NH_3^+Pic^-)_{org} \qquad (11)$$

Bu denge kullanılarak **9** bileşiğinin log K_{ex} değeri 2.98 ± 0.2 bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kaliks[4]arenin kiral Schiff bazı türevleri ve tartarik ester birimleri taşıyan türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FAB MS ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- Kaliks[4]arenin kiral Schiff bazı türevlerinin çeşitli kiral ve akiral aminlerle kompleksleşme özellikleri incelenerek moleküler tanınma çalışma ve amino asitlerle sıvı-sıvı ekstraksiyon çalışmaları yapıldı.
- 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 kullanıldı.
- Sentezlenen bileşiklerin amino asitlerle etkileşme mekanizmasını açıklamak için Log Plot analizleri yapılmış ve 1:1 kompleks yaptıkları bulunmuştur.
- Kaliks[4]arenin kiral türevleri olan **5-7** ve **9, 11** nolu bileşiklerin çeşitli amino asit metil esterleri ile sıvı sıvı ekstraksiyon çalışmaları yapılmış ve L ve D konfigürasyonları arasında kayda değer herhangi bir seçimlilik olmadığı gözlenmiştir.
- Ayrıca **9** ve **11** nolu bileşiklerin rasemik yapıdaki 1,2-propandiol ve feniletil amin ile yaptıkları kiral tanınmalar ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak tespit edilmiştir. Buna göre **9** ve **11** bileşiklerinin rasemik propandiolün –OH protonlarını kompleksleşme nedeniyle yukarı alana kaydırdığı gözlenmiştir.
- Sonuç olarak kaliks[4]aren kiral Schiff bazı türevlerinin kiral amin, aminoalkol ve amino asit türevlerinin enantiyomerik tanınmasında, iyon seçici elektrot yapımı ve membran çalışmalarında kullanılabileceği düşünülmektedir. Kiral kaliks[4]aren tartarik ester türevlerinin ise ^{1}H NMR spektroskopisinde kaydırma reaktifi olarak kullanılabilmesi mümkündür.

7. KAYNAKLAR

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

Anderson, R.A.; Kozlovsky, A.S., 1985, "Chromium Intake, Absorption and Excretion of Subjects Consuming Self-Selected Diets" Am. J. Clin. Nutr. *41*, 1177-1183.

Araki, K., Inada, K., Shinkai, S., 1996, "Asymmetrische Erkennung von α-Aminosäure-derivaten durch ein Homooxacalix[3]aren: Konstruktion einer pseudo-C2-symmetrischen Verbindung aus einem C3-symmetrischen Makrocyclus", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 108(1), 92-94.

Arasho, W.D., 2004, "New Methods for the Synthesis of Upper Rim Silylated Calix[4]arenes Using Halogen-Metal Exchange and the Wurtz-Fittig Reaction", Doktora Tezi, Howard University, Washington, D.C..

Arduini, A., McGregor, W.M., Paganuzzi, D., Pochini, A., Secchi, A., Ugozzoli, F., Ungaro, R., 1996, "Rigid cone calix[4]arenes as π-donor systems: complexation of organic molecules and ammonium ions in organic media", J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 839-846.

Arduini, A., Pochini, A., Sicuri, A.R., Secchi, A., Ungaro, T., 1990, "A novel synthesis of p-phenylcalix[4]arenes via tetraiodo derivatives", Tetrahedron Lett., 31, 4653-4656.

Arduini, A.; Pochini, A.; Raverberi, S.; Ungaro. R., 1984, "*p*-t-Butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid. A water soluble calixarene in a cone structure", J. Chem. Soc., Chem. Commun., 981-982.

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

Asfari, Z., Vicens, J. 1988, "Preparation of series of calix[6]arenes and calix[8]arenes from *p-n*-alkylphenols", Tetrahedron Lett., 2659-2660.

Ashram, M., 1997, "Synthesis of CaIix[4]naphthalenes and Their Properties" Doktora Tezi, Memorial University of Newfoundland, Canada.

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

Barnhart, J. 1997, "Occurrences, Uses, and Properties of Chromium", Regul. Toxicol. Pharm., 26(1), 3-7.

Beer, P.D., Gale, P.A., 2001, "Anion recognition and sensing: The state of the art and future perspectives", Angew. Chem. Int. Ed., 40, 486-516

Benesi, H. A., Hildebrand, J. H., 1949, "A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons" J. Am. Chem. Soc., 71, 2703–2707.

Bohanon, T. M., Caruso, P. -L., Denzinger, S., Fink, R., Mobius, D., Paulus, W., Preece, J. A., Ringsdorf, H., Schollmeyer, D., 1999, "Molecular Recognition-Induced Function and Competitive Replacement by Hydrogen-Bonding

Interactions: Amphiphilic Barbituric Acid Derivatives, 2,4,6-Triaminopyrimidine, and Related Structures at the Air-Water Interface", Langmuir, 15, 174–184.

Bott, S. G., Coleman, A, W., Atwood, J. L., 1986, "Inclusion of both cation and neutral molecule by a calixarene. Structure of the [p-tert-butylmethoxycalix[4]arene-sodium-toluene]+ cation", J. Am. Chem. Soc., 108, 1709- 1710.

Bozkurt S., Karakucuk A., Sirit, A., Yilmaz M., 2005, "Synthesis of two calix[4]arene diamide derivatives for extraction of chromium (VI)", Tetrahedron, 61, 10443-10448.

Brouwer, E.B., Ripmeester, J.A. Advances in Supramolecular Chemistry, 1999, 5, pp 121-155. "Structural and dynamic properties of solid calixarenes".

Budka, J.; Lhotàk, P.; Michlovà, V.; Stibor, I., 2001, "Urea derivatives of calix[4]arene *1,3-alternate*: an anion receptor with profound negative allosteric effect", Tetrahedron Lett., 42, 1583-1586.

Bügler, J., Engbersen, J.F.J., Reinhoudt, D.N., 1998, "Novel Water-Soluble β-Cyclodextrin-Calix[4]arene Couples as Fluorescent Sensor Molecules for the Detection of Neutral Analytes", J. Org. Chem., 63, 5339-5344.

Burke, W.J., Craven, W.E., Rosenthal, A., Ruetman, S.H., Stephens, C.W., Weatherbee, C., 1956, "Linear phenol-formaldehyde polymers - condensation of p-chlorophenol with formaldehyde", J.Polymer Sci, 20(94), 75-88.

Busch, D. H., 1993, "The complete coordination chemistry - one practioner's perspective", Chem. Rev., 93, 847-860.

Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L., Ungaro, R., 1992, "The barium(II) complex of p-tert-butylcalix[4]arene-crown-5: a novel nucleophilic catalyst with transacylase activity", J. Am. Chem. Soc., 114, 10956-10958.

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.

Casolari, S., Cozzi, P.G., Orioli, P., 1997, "Chiral–achiral ligand synergy: activation of a zirconium–BINOL Lewis acid complex by the addition of 4-*tert*-butylcalix[4]arene", Chem. Commun., 2123-2124.

Castellano, R. K., Nuckolls, C., Rebek, J Jr., 1999, "Transfer of Chiral Information through Molecular Assembly", J. Am. Chem. Soc., 121, 11156–11163.

Chang, S. K., Son, H. J., Hwang, H. S., Kang, Y. S., 1990, "Selective Transport of Amino Acids Derivatives through Calix[6]arene-Based Liquid Membrane", Bull. Korean Chem. Soc., 11(5), 364-365.

Conforth, J.W., Hart, P.D., Nicholls, G.A., Rees, R.J.W., Stock, J.A., Brit. J., 1955, Pharmacol., 10, 73.

Cram, D.J., Steinberg, H., 1951, "Macro Rings .1. Preparation And Spectra Of The Paracyclophanes", Journal of The American Chemical Society, 73 (12), 5691-5704.

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.

Dozol, J.-F., Lamare, V., Simon, N., Ungaro, R., Casnati, A., In Calixarenes for Separations; Lumetta, G.J.; Rogers, R.D., Gopalan, A.S., Eds ACS Symposium Series 757, American Chemical Society, Washington, D.C., 2000, "Extraction of cesium by calix[4]arene-crown-6: From synthesis to process" pp 12-25.

Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2006, "Chiral Schiff base derivatives of calix[4]arene: synthesis and complexation studies with chiral and achiral amines", Tetrahedron: Asymmetry, 17, 2322-2327.

Durmaz, M., Bozkurt, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007, "Synthesis of 1,3-(distal) diamide substituted calix[4]arene based receptors for extraction of chromium (VI)", Supramolecular Chemistry, *in press*.

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.

Glennon, J.D., Horne, E., O'Connor, K., Kearney, G.A., Harris, S.J., McKervey, M.A., 1994, "Chromatographic selectivity for amino acid esters and alkali metal ions on a silica bonded calix[4]arene tetraester stationary phase", Anal. Proc., 31, 33-35.

Gopalsamuthiram, V., 2005, "Symmetry as a guiding tool for development of strategies in the synthesis of calix[4]arenes and related macrocycles", Doktora Tezi, Michigan State University.

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

Gutsche C. D., Muthukrishnan R., 1978, 'The resemblance of *p-tert*-butylcalix[4]arene to a Grek vase called a "calix crater" (variously spelled; *e.g.* kalyx krator)inspired the use of "calix" as a prefix attached to "arene" as a suffix to yield to word "calixarene"', J. Org. Chem. 43, 4905-4906.

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

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

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

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

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

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

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

Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H. and Muthukrishnan, R., 1981, "The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from *p-tert*-butylphenol", J. Am. Chem. Soc., 103, 3782-3792.

Gutsche, C. D., Levine, J. A. and Sujeeth, P. K., 1985, "Calixarenes. 17. Functionalized Calixarenes: The Claisen Rearrangement Route", J. Org. Chem., 50, 5802-5806.

Gutsche, C.D., Dhawan, B., Levine J.A., No, K.H., Bauer, L.J., 1983, "Calixarenes 9: Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes", Tetrahedron, 39, 409-426.

Gutsche, C.D., Nam, K.C., 1988, "Calixarenes. 22. Synthesis, properties, and metal complexation of aminocalixarenes", J. Am. Chem. Soc., 110, 6153-6162.

Hamilton, K., 2003, "Synthesis, Characterization, and Application of Water-Soluble Chiral Calix[4]arene Derivatives in Spectroscopy and Capillary Electrokinetic Chromatography", Doktora Tezi, Louisiana State University.

Ikeda, A.; Nagasaki, T.; Shinkai, S., 1992, "Conformational analysis of calix[n] arenes with chiral substituents by using circular dichroism", J. Phys. Org. Chem., 5, 699–710.

Kakoi, T.; Toh, T.; Kubota, F.; Goto, M.; Shinkai, S.; Nakashio, F., 1988, "Liquid-Liquid Extraction of Metal Ions with a Cyclic Ligand Calixarene Carboxyl Derivative", Anal. Sci., 14, 501-506.

Kaneda, T.; Hirose, K.; Misumi, S., 1989, "Chiral azophenolic acerands: color indicators to judge the absolute configuration of chiral amines", J. Am. Chem. Soc., 111, 742–743.

Karaküçük, A., 2006, "Kimyasal Ve Biyoteknolojik Yöntemlerle Kiral Yapıların Sentezleri", Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.

Karakucuk, A., Durmaz, M., Sirit, A., Yilmaz, M., Demir, A.S., 2006, "Synthesis and chiral recognition properties of two novel chiral calix[4]arene tartaric ester derivatives" Tetrahedron: Asymmetry, 17, 1963 – 1968.

Karaküçük, A., Kocabaş, E., Sırıt, A., Memon, S., Yılmaz, M., Roundhill, D.M., 2005 "Polymer Supported Calix[4]arene Schiff Bases: A Novel Shelating Resin for Hg^{2+} and Dichromate Anions", *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, *42*, 691-704.

Kim, J.S., Lee, W.K., Lee, S.H., Kim, J-G., Suh, I-H., Kim, J.Y., Kim, J.W., 2001, "Cesium Complex of an Unsymmetrical Calix[4]crown-dibenzocrown-6", Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 40, 183–187.

Kubinyi, M., Pál, K., Baranyai, P., Grofcsik, A., Bitter, I., Grün, A., 2004, "Absorption, Fluorescence, and CD Spectroscopic Study of Chiral Recognition by a Binaphthyl-Derived Chromogenic Calixcrown Host", Chirality, 16, 174–179.

Kubo, Y., Maeda, S., Tokita, S., Kubo, M., 1996, "Colorimetric chiral recognition by a molecular sensor", Nature, 382, 522–524.

Kubo, Y.; Maruyama, S.; Ohhara, N.; Nakamura, M.; Tokita, S., 1995, "Molecular recognition of butylamines by a binaphthyl-derived chromogenic calix[4]crown", Chem. Commun., 1727–1728.

Lee, Y.K., Ryu, Y.K., Ryu, J.W., Kim, B.E., Park, J.H., 1997, "Reversed-phase liquid chromatography of some positional isomers on calix[6]arene-*p*-sulfornate-bonded silica", Chromatographia, 46, 507-510.

Li, L.-S., Da, S.-L, Feng, Y.-Q., Liu, M., 2004, "Preparation and characterization of a *p-tert*-butylcalix[6]-1,4-benzocrown-4 bonded silica gel stationary phase for liquid chromatography", Journal of Chromatography A, 1040, 53-61.

Lynam, C., Jennings, K., Nolan, K., Kane, P., McKervey, M.A., Diamond, D. 2002, "Tuning and Enhancing Enantioselective Quenching of Calixarene Hosts by Chiral Guest Amines", Anal. Chem. 74, 59–66.

Marchi-Artzner, V., Artzner, F., Karthaus, O., Shimomura, M., Ariga, K., Kunitake, T., Lehn, J.-M., 1988, "Molecular Recognition between 2,4,6-Triaminopyrimidine Lipid Monolayers and Complementary Barbituric Molecules at the Air/Water Interface: Effects of Hydrophilic Spacer, Ionic Strength, and pH", Langmuir, 14, 5164–5171.

Matthews, S.E., Beer, P.D., 2005, "Calixarene-based Anion Receptors", Supramol. Chem., 17(6), 411-435.

McKervey, M. A., Seward, E. M., Ferguson, G., Ruhl, B., Harris, S. J., 1985, "Synthesis, *X*-ray crystal structures, and cation transfer properties of alkyl calixaryl acetates, a new series of molecular receptors", J. Chem. Soc., Chem. Commun., 388-390.

Memon, S., 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 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.

Mohammed-Ziegler, I., Poór, B., Kubinyi, M., Grofcsik, A., Grün, A., Bitter, I., 2003, "Spectroscopic study on the complex formation of chromogenic bridged calixarenes with aliphatic amines", J. Mol. Struct., 650, 39–44.

Molenveld, P., Kapsabelis, S., Engbersen, J.F.J., Reinhoudt, D.N., 1997, "Highly Efficient Phosphate Diester Transesterification by a Calix[4]arene-Based Dinuclear Zinc(II) Catalyst", J. Am. Chem. Soc., 119, 2948-2949.

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.

Muthukrishnan, R., Gutsche, C.D., 1979, "Calixarenes. 3. Preparation of the 2,4-dinitrophenyl and camphorsulfonyl derivatives of the calix[8]arene from p-tert-butylphenol", J. Org. Chem., 44, 3962-3964.

Mutihac, L., Buschmann, H.-J., Tudorescu, A., Mutihac, R., 2003, "Some Aspects of Extractability and Transport of Amino Acid Esters by Calixarenes", J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem., 47, 123-128.

Oshima, T., Goto, M., Furusaki, S., 2002, "Extraction Behavior of Amino Acids by Calix[6]arene Carboxylic Acid Derivatives" J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem., 43, 77-86.

Pedersen C. J., 1968, "Ionic Complexes of Macrocyclic Polyethers", J. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 27, 1305.Cragg, P. J., 2005, "A Practical Guide to Supramolecular Chemistry", Wiley, John & Sons, Incorporated.

Reinhoudt, D. N., 1996, In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; ed., Pergamon Press, New York, vol. 10.

Roundhill, D. M., 2004, "Novel Strategies for the Removal of Toxic Metals from Soils and Waters" Journal of Chemical Education, 81, 275-282.

Schneider, H.-J., Eblinger, F., Sirish, M. Adv. Supramol. Chem. 2000, 6, 185.

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

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

Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tsubaki, T., Manabe, O., 1986, "Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules", J. Am. Chem. Soc., 108, 2409-2416.

Sokoließ, T., Menyes, U., Roth, U., Jira, T., 2002, "Separation of cis- and trans-isomers of thioxanthene and dibenz[b,e]oxepin derivatives on calixarene- and resorcinarene-bonded high-performance liquid chromatography stationary phases", Journal of Chromatography A, 948, 309-319.

Soriente, A., Rosa, M.D., Fruilo, M., Lepore, L., Gaeta, C., Neri, P., 2005, "Study on an Aldol Reaction Catalyzed by Ti(IV)/Calix[n]arene Complexes", Adv. Synth. Catal., 347, 816-824.

Stastny, V., Lhotàk, P., Michlovà, V., Stibor, I., Sykora, J., 2002, "Novel biscalix[4]arene-based anion receptors", Tetrahedron, 58, 7207-7211.

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., Tabakci, B., Yilmaz M., 2005 "Design and Synthesis of New Chiral Calix[4]arenes as Liquid Phase Extraction Agents for a-Amino Acid Methylesters and Chiral a-Amines", Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 53, 52-56.

Turgut, Y.; Hoşgören, H., 2003, "Synthesis of chiral monoaza-15-crown-5 ethers from L-valinol and the enantiomeric recognition of chiral amines and their perchlorates salts", Tetrahedron: Asymmetry, 14, 3815–3818.

Ungaro. R., Pochini, A., Andreetti, G. D., 1984, "New ionizable ligands from p. t-butylcalix [4] arene", J. Inclusion Phenom. Macrocyc. Chem., 2, 199-206.

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.

Wang, S., Elshani, S., Wai, C. M., 1995, "Selective extraction of mercury with ionizable crown ethers in supercritical carbon dioxide", Anal. Chem., 67, 919-923.

Wegler, R., Herlinger, H., 1963, "Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)", XVI/2, Makromolecular Stoffe, Thieme Verlag: Stuttgart.

Yazdi, A. V., Beckman, E. J., 1996, "Design, Synthesis, and Evaluation of Novel, Highly CO_2-Soluble Chelating Agents for Removal of Metals, Ind. Eng. Chem. Res., 35, 3644-3652.

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.

Yoshimura, K., Fukazawa, Y., 1996, "C-H acidity effect of guest molecules on the complexation with monomethyl ether or monodeoxycalix[4]arene", Tetrahed. Lett., 37, 1435- 1438.

You, J.-S., Yu, X.-Q, Zhang, G.-L., Xiang, Q.-X., Lan, J.-B., Xie, R.-G., 2001, "Novel chiral imidazole cyclophane receptors: synthesis and enantioselective recognition for amino acid derivatives, Chem. Commun., 1816-1817.

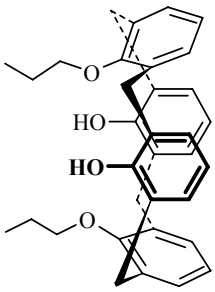
Zhau, H. W., Hua, W. T., 2000, "Synthesis and Characterization of Pyridine-Based Polyamido-Polyester Optically Active Macrocycles and Enantiomeric Recognition for D- and L-Amino Acid Methyl Ester Hydrochloride", J. Org. Chem., 65, 2933–2938.

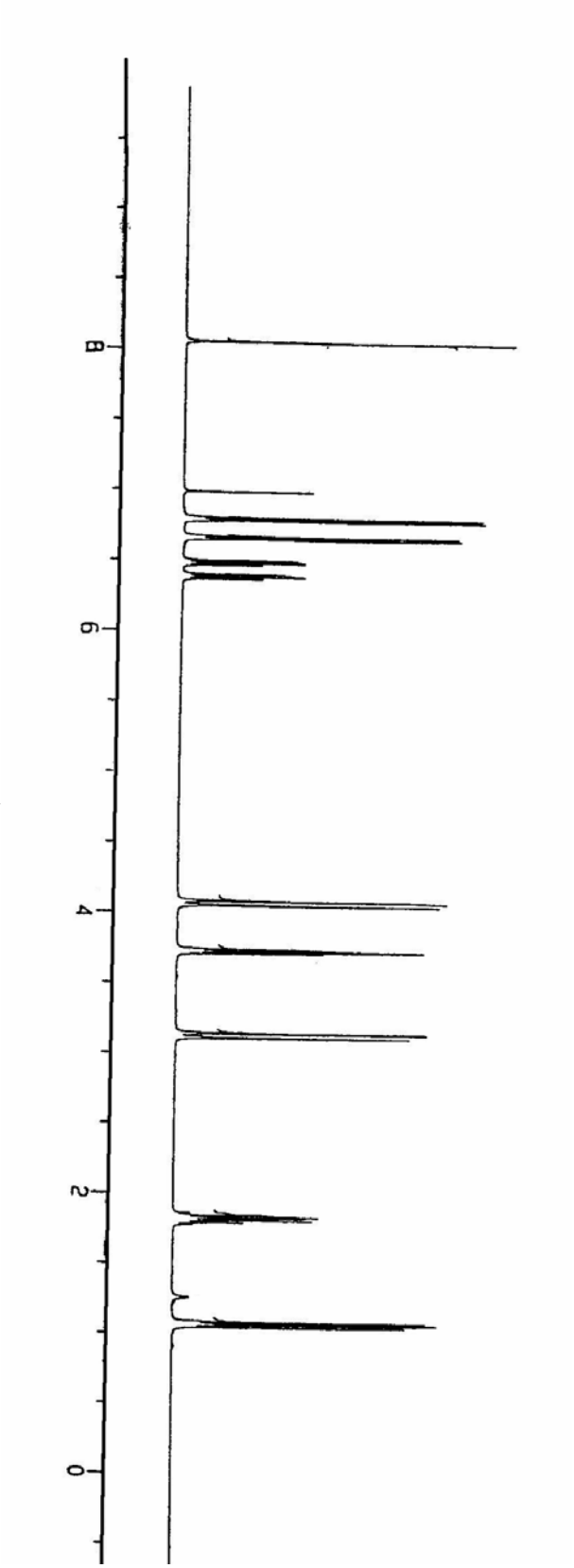
Zinke, A. and Ziegler, E., Berlin, 1944, "Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung", Ber. Dtsch. Chem. Ges., 77(B), 264-272.

Zinke, A., Kretz, R., Leggewie, E., Hössinger, K., 1952, "Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen", Monatsh. Chem., 83, 1213-1227.

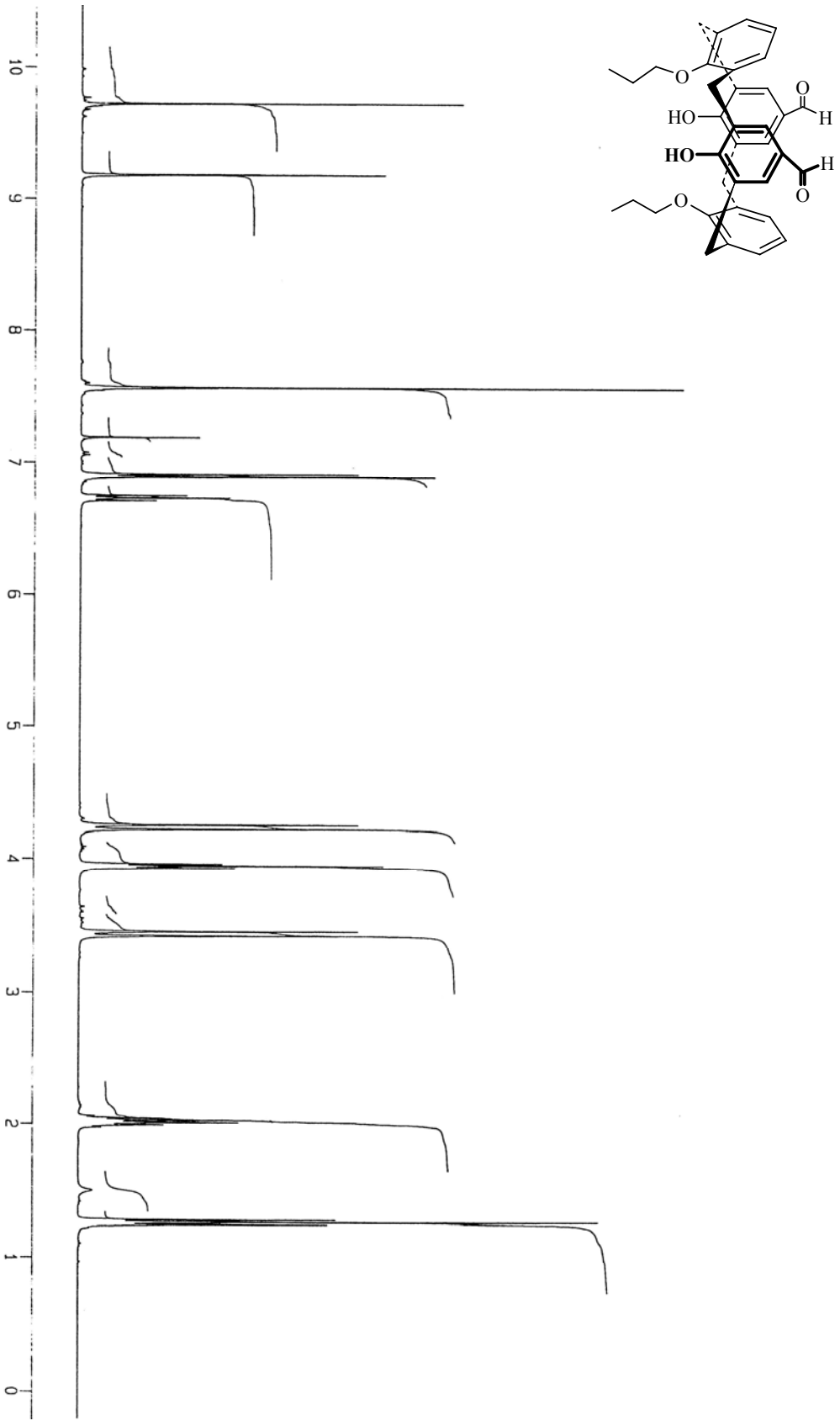
8. EKLER

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

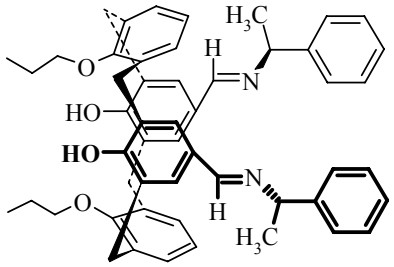


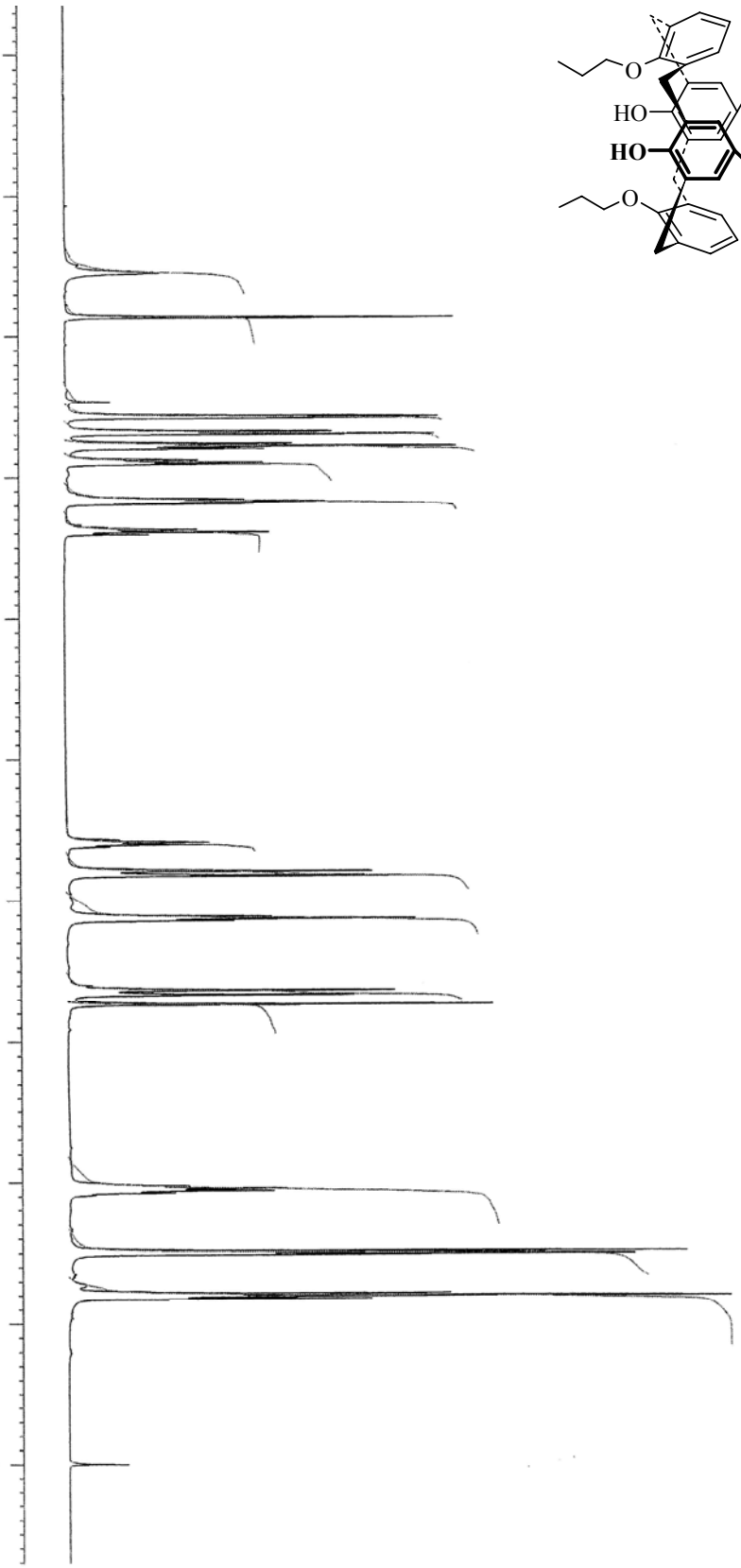


Şekil 8.1. 3 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

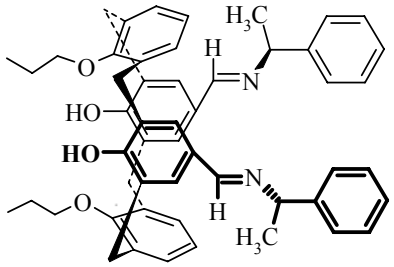


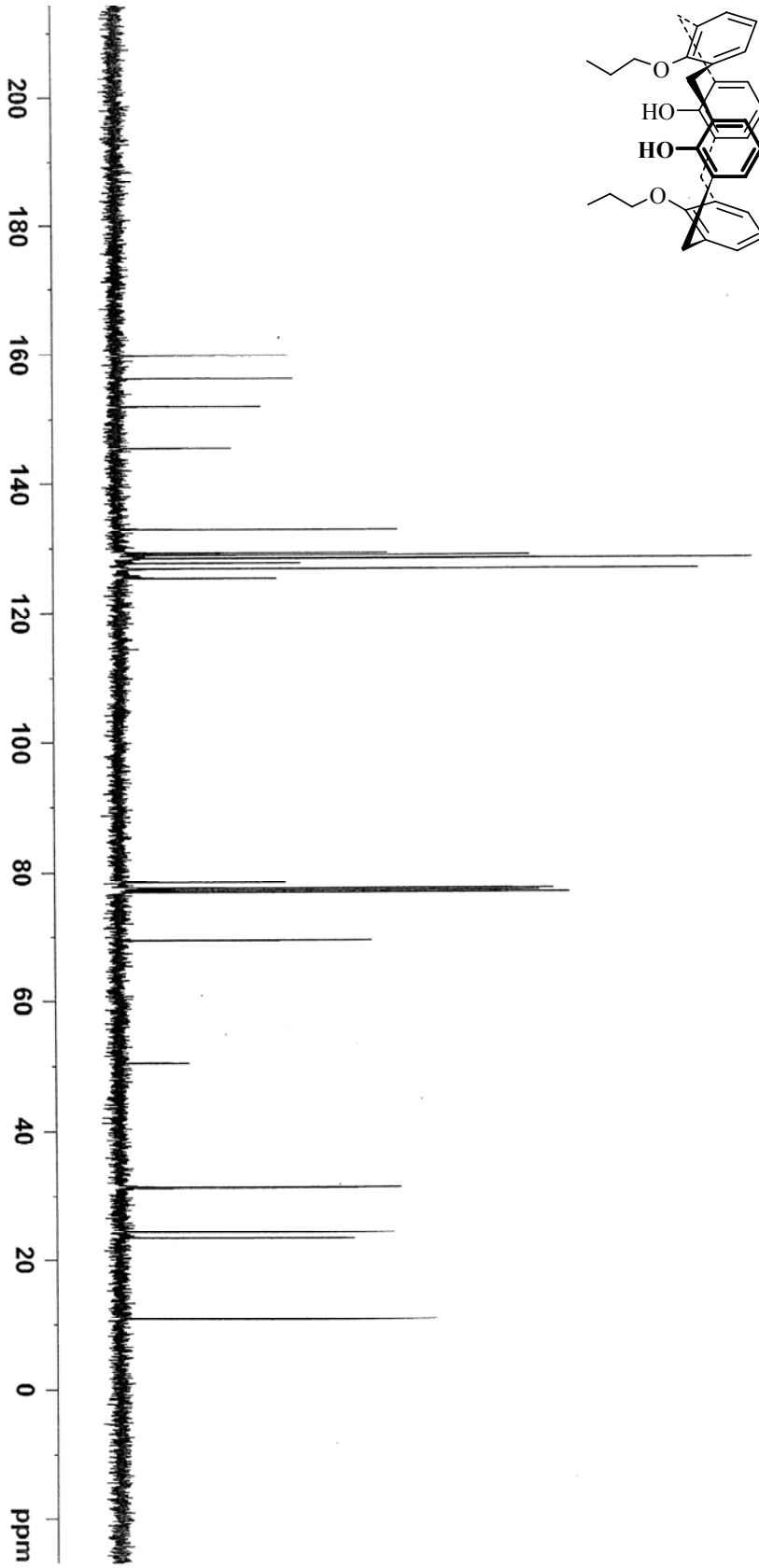
Şekil 8.2. 4 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



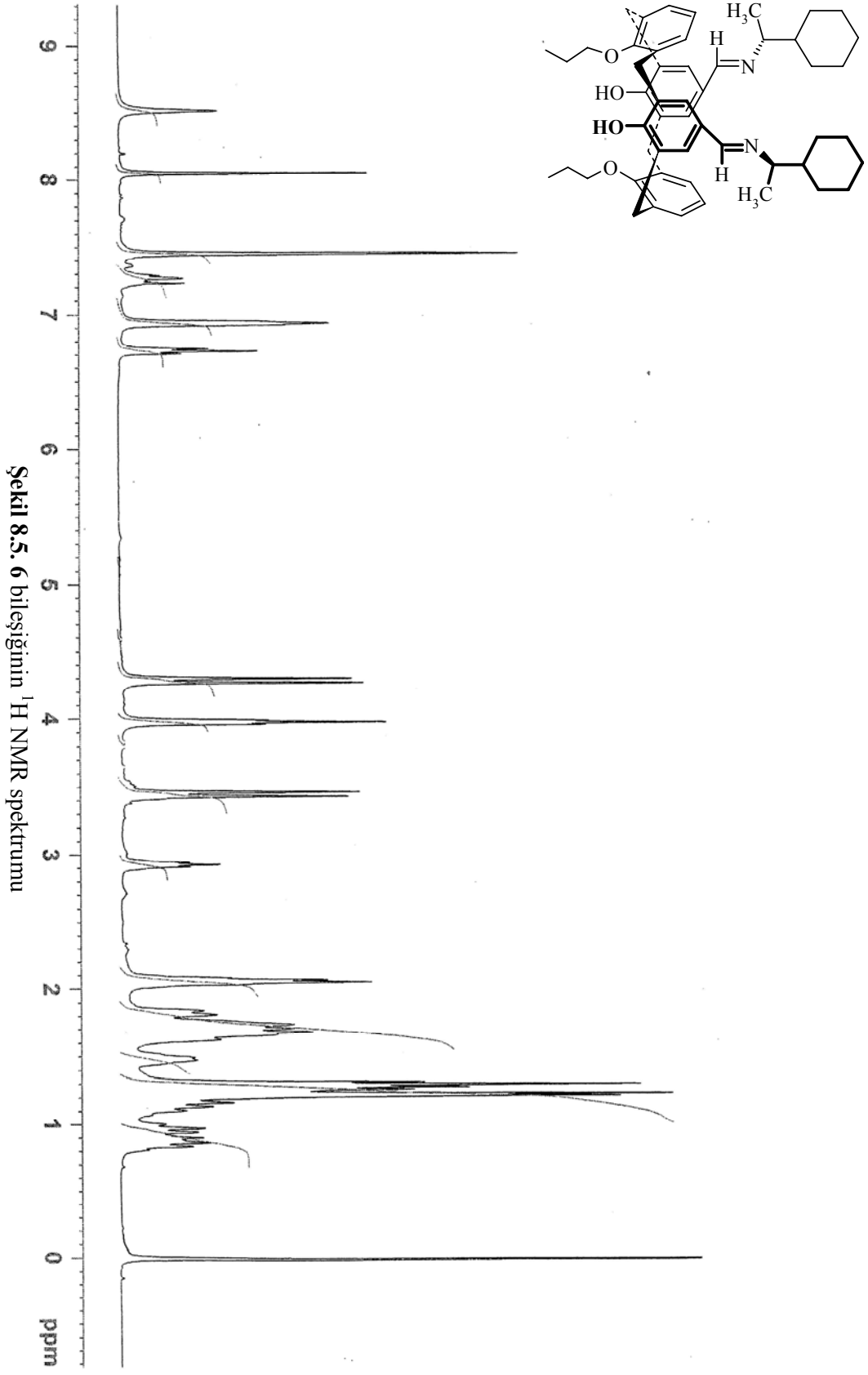


Şekil 8.3. 5 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

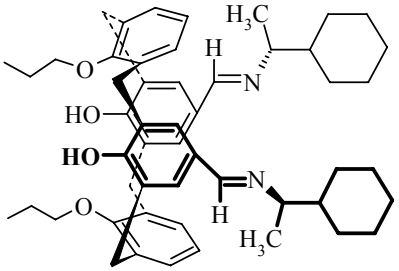


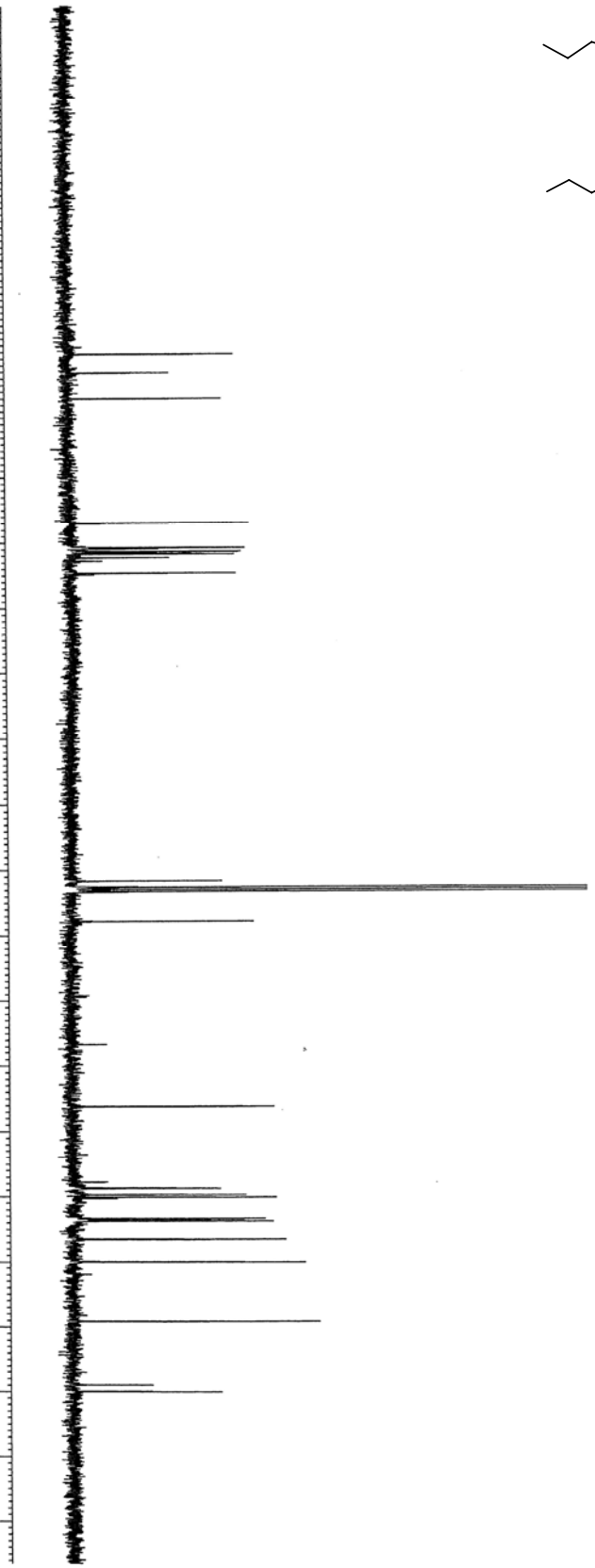


Şekil 8.4. 5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

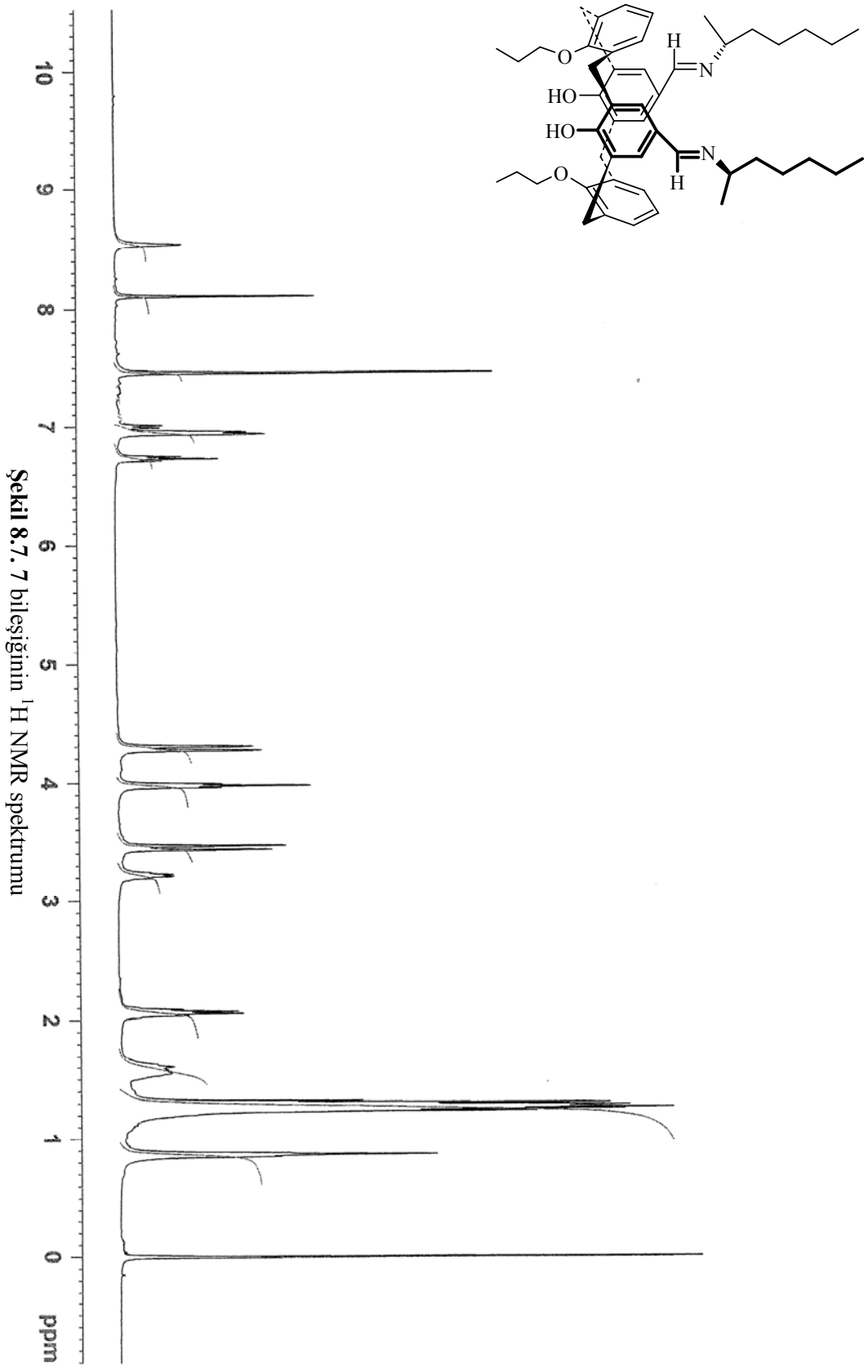


Şekil 8.5. 6 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

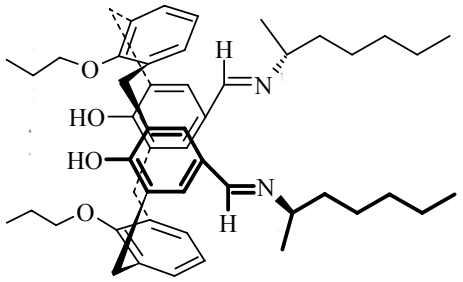




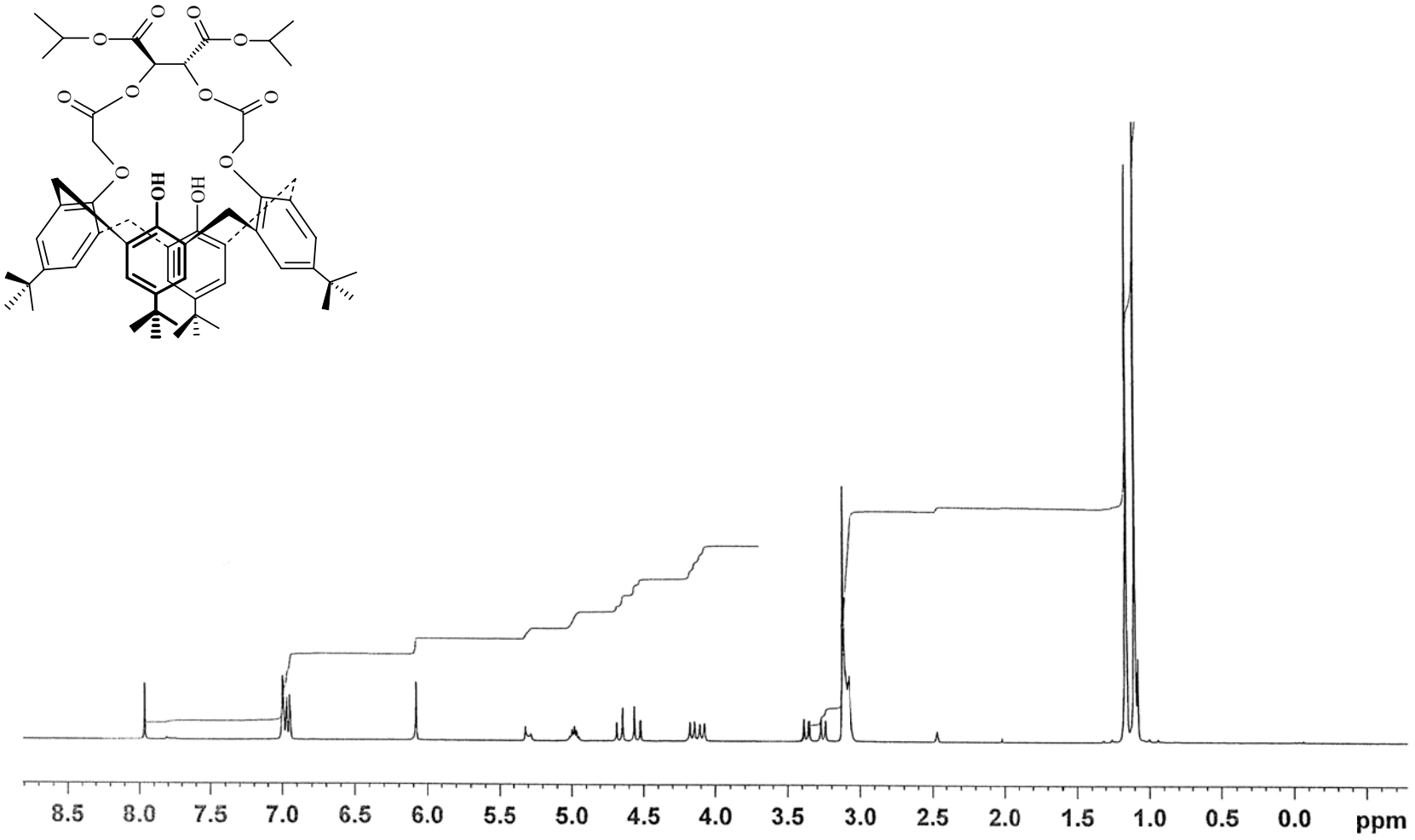
Şekil 8.6. 6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



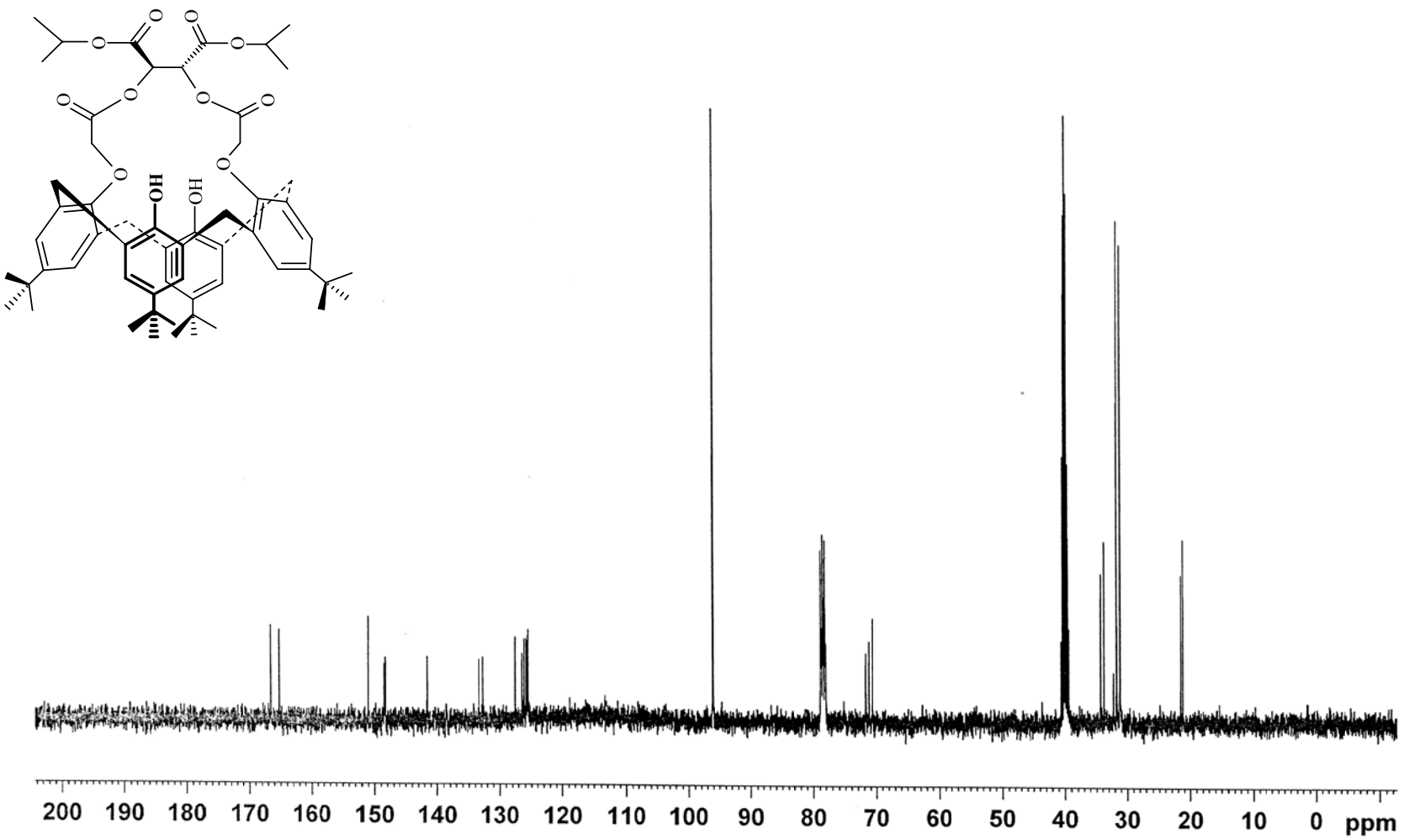
Şekil 8.7. 7 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



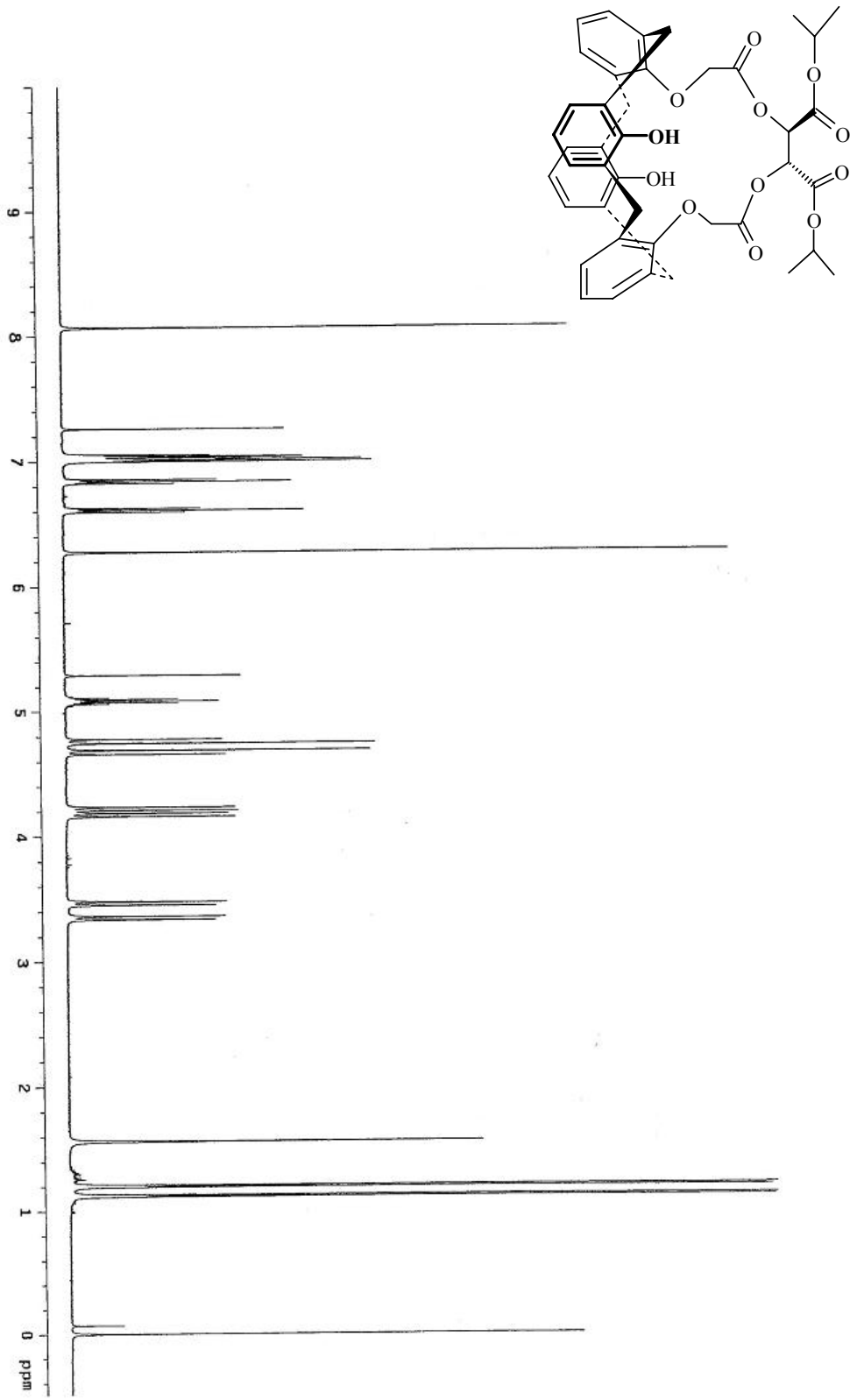
Şekil 8.8. 7 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



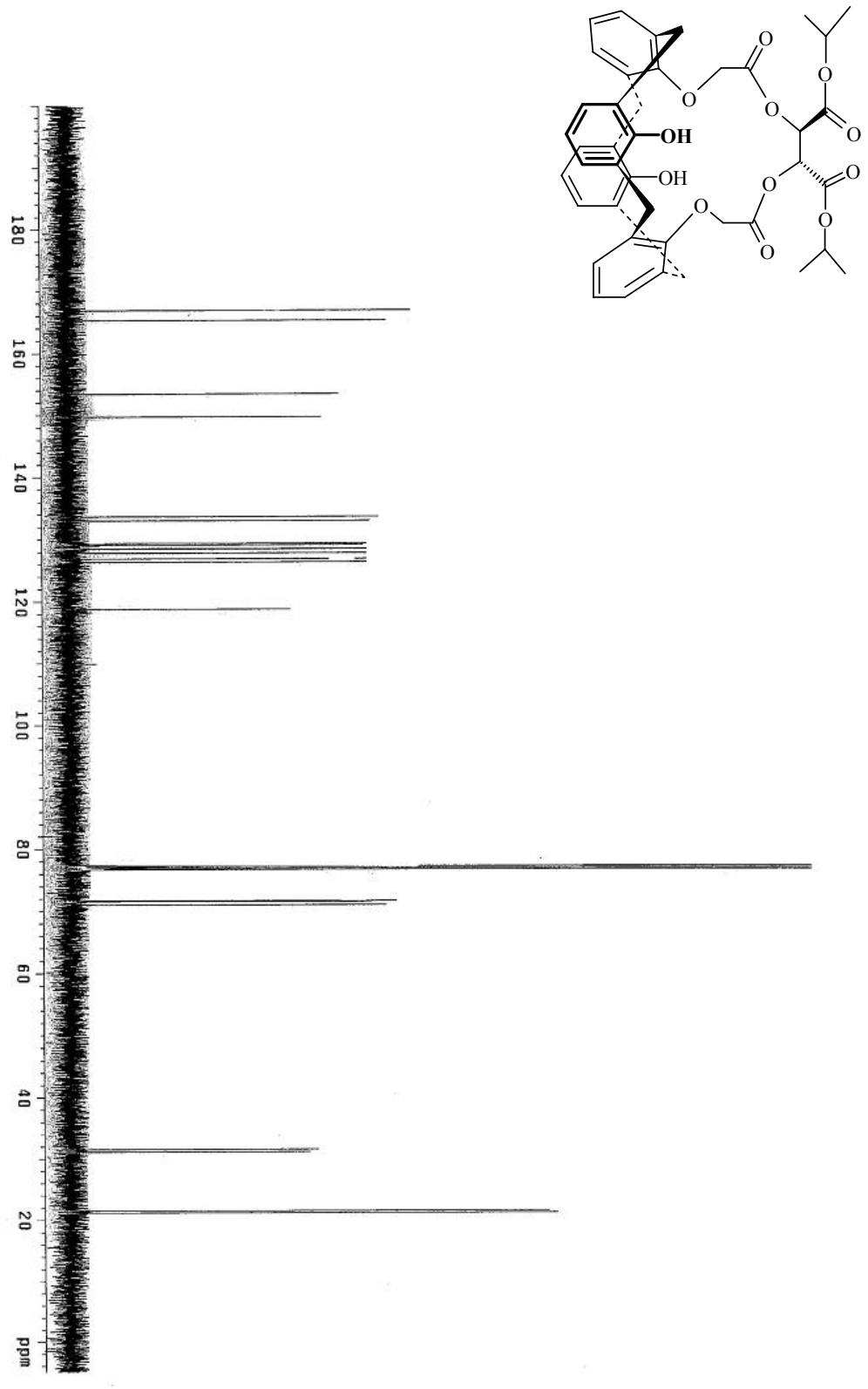
Şekil 8.9. 9 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



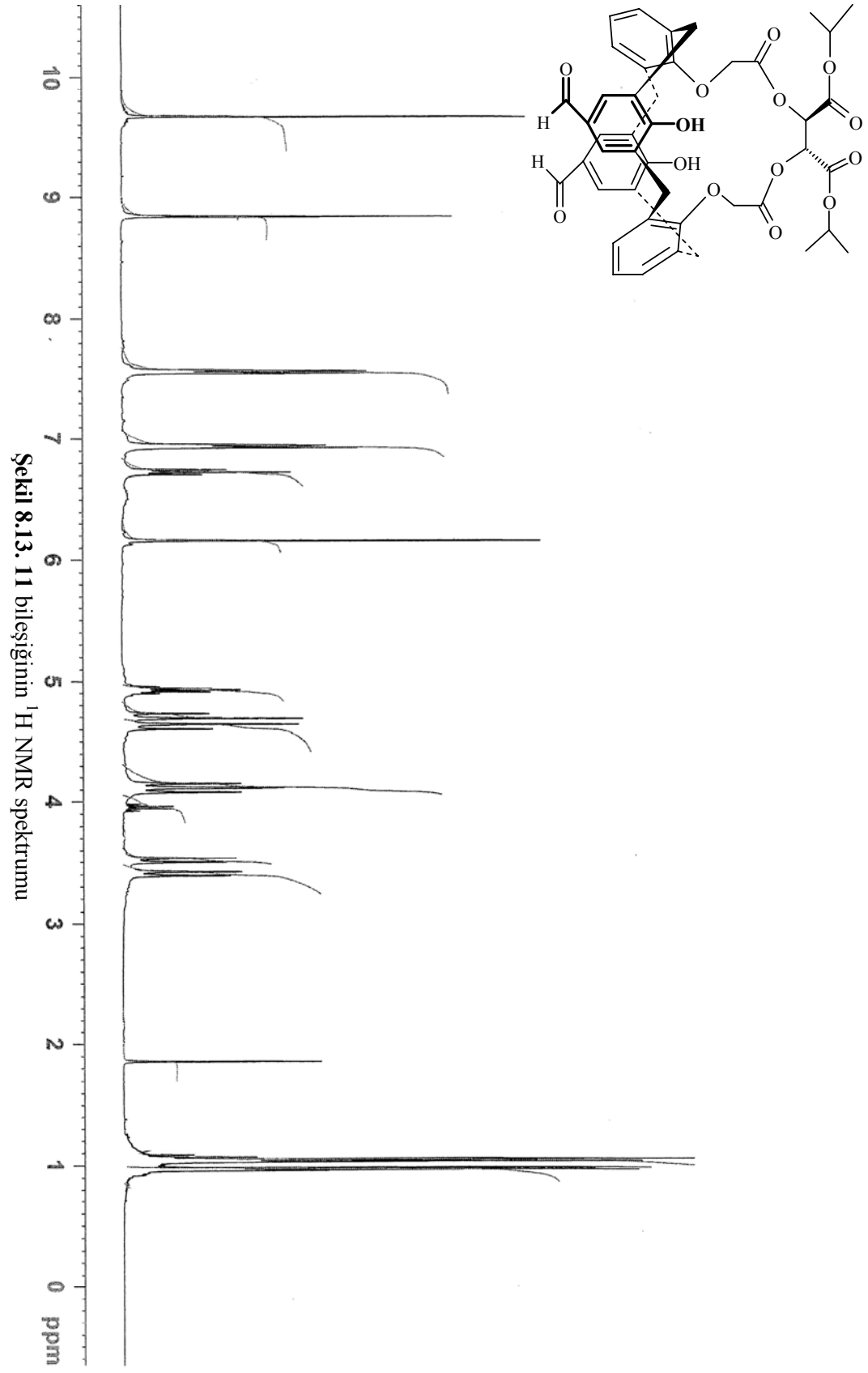
Şekil 8.10. 9 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 8.11. 10 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 8.12. 10 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 8.13. 11 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Konya' da doğan Mustafa DURMAZ ilkokul, ortaokul ve liseyi Konya' da tamamladıktan sonra 1999 yılında Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalını kazanarak 2004 yılında aynı fakülteden mezun oldu. 2004 yılında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Orta Öğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi Kimya Öğretmenliği Programında yüksek lisans eğitimine başladı. 2005 yılında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne Araştırma Görevlisi olarak atandı. Halen Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.