T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNO ASİT VE AMİNLERİN ENANTİYOMERİK TANINMASI İÇİN KİRAL RESEPTÖRLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Havva Nur DEMİRTAŞ (ALTAŞ)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ÖĞRETMENLİĞİ PROGRAMI

Bu tez, 02.07.2009 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

.....
Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
(Danışman)

....
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ **Prof. Dr. Tevfik ATALAY**
(Üye) (Üye)

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AMİNO ASİT VE AMİNLERİN ENANTİYOMERİK TANINMASI İÇİN KİRAL RESEPTÖRLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Havva Nur DEMİRTAŞ (ALTAŞ)

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

Danışman : Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
2009, Sayfa: 127
Jüri : Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Tevfik ATALAY

Bu çalışmada kaliks[4]aren'in kiral dört yeni azacrown türevi, (**5**, **6**, **7** ve **8**); kiral amino diollerle (**1** ve **2**) kaliks[4]arenin dibrom- ve ditosil- türevleriyle (**3** ve **4**) tepkimeye sokularak elde edilmiştir. Ayrıca p-*tert*-bütilkaliks[4]arenin klorasetil klorür türevleriyle (**9**, **10**, **11** ve **12**) reaksiyonu sonucu dört yeni kaliks[4]arenin kiral amit türevleri (**13**, **14**, **15** ve **16**) sentezlenmiştir. Azacrown türevlerinin ve kaliksaren diamit türevlerinin enantiyoseçicilikleri UV-vis spektroskopisiyle incelenmiştir. Ayrıca **6** ve **8** nolu bileşiklerin rasemik karboksilik asitlerin enantiyomerlerine karşı kiral tanınma özellikleri ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir. Bu bileşiklerin karboksilik asitlerin enantiyomerlerinin her birisi ile molar kesri ve birleşme sabitleri Job Plot ve en küçük kareler metodu kullanılarak belirlenmiştir.

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

Anahtar Kelimeler: Kaliks[4]aren; Azacrown eter, Enantiyomerik ve moleküler tanınma

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

THE SYNTHESIS OF CHIRAL RECEPTORS FOR THE ENANTIOMERIC RECOGNITION OF AMINO ACID AND AMINES AND ITS APPLICATIONS

Havva Nur DEMİRTAŞ (ALTAŞ)

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

Supervisor : Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

2009, Page: 127

Jury: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Tevfik ATALAY

In this study, four novel chiral calix[4]azacrown derivatives, (**5**, **6**, **7** and **8**) have been synthesized from the reaction of dibromo- or ditosyl- derivatives of p-*tert*-butylcalix[4]arenes (**3** and **4**), with chiral amino diols (**1** and **2**). In addition to, four novel chiral amide derivatives of calix[4]arene (**13**, **14**, **15** ve **16**) have been synthesized from the reaction of chloroacetyl chloride derivatives (**9**, **10**, **11** and **12**) with p-*tert*-butylcalix[4]arene. Enantiomeric recognition ability of synthesized calix[4]azacrown and calix[4]arene diamide derivatives has been investigated by

using UV-vis spectroscopy. Moreover chiral recognition capability of **6** and **8** towards the enantiomers of racemic carboxylic asids, by ^{1}H NMR spectroscopy was investigated. The molar ratio and the association constants of chiral compounds **6** and **8** with each of the enantiomers of carboxylic asids were determined by using Job plots and nonlinear least-squares fitting method, respectively.

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

Keywords: Calix[4]arene; azacrown ether; enantiomeric and molecular recognition

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. 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 09201037 nolu proje olarak desteklenmiştir.

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

Tezimin her aşamasında yardım ve desteklerini gördüğüm değerli çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Mustafa DURMAZ' a , Uz. Selahattin BOZKURT' a, Arş. Gör. Dr. Erdal KOCABAŞ' a, her zamanda yanımda olan yüksek lisans öğrencisi değerli arkadaşım Burcu KENDİ ve Nevin NAZIROĞLU'na teşekkür ederim.

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

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

Son olarak aileme ve eşim Murad'a, sonsuz sevgi ve destekleri için teşekkür ediyorum; her şey sizinle birlikte oldu.

Havva Nur DEMİRTAŞ

Konya-2009

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **iii**
ÖNSÖZ ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **viii**
ÇİZELGELER LİSTESİ ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Genel Bilgiler 1
1.1.1 Kirallık ve Optikçe Aktiflik 3
1.1.2 Enantiyomerlerin Seçici Sentezi 4
1.1.3 Doğal Bileşiklerin Enantiyomerik Saflığı 5
1.1.4 Stereojenik Birim ve Kiral Bileşik Tipleri 6
1.1.5 Birden Çok Stereojenik Birimi Olan Kiral Moleküller: Diastereomerler 7
1.1.6 Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Metotları 8
1.1.6.1 Polarimetrik Metotlar 8
1.1.6.2 Gaz Kromatografi Metotları 10
1.1.6.3 Sıvı Kromatografi Metotları (HPLC) 10
1.1.6.4 NMR Spektroskopisi 12
1.1.7 Kiral Maddelerin Sentezleri 12
1.1.7.1. Doğal Kaynaktan Elde Etme 14
1.1.7.2. Rasemik Yapılar 14
1.1.8 Enantiyomerlerin Seçimli Sentezi 16
1.1.8.1. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Mantığı 17
1.1.9 Enantiyomerleri Ayırma Yöntemleri 18
1.1.9.1. Bakteri Etkisiyle Ayırma 18
1.1.9.2. Kromatografik Metotlarla Ayırma 19
1.1.9.3. Diastereomer Çiftleri Oluşturma 19
1.2. Kaliksaren Türevlerinin Sentezi ve Özellikleri 21
1.2.1. Kaliksaren Kimyasının Tarihsel Gelişimi 21
1.2.2. Kaliksarenlerin Adlandırılması 23
1.2.3. Kaliksarenlerin Sentezi 24
1.2.3.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi 25
1.2.3.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması 27
1.2.3.3. Asit Katalizli Kaliksaren Sentezi 29

1.2.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları 30
1.2.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması 32
1.2.5.1. Fenolik –OH'lar (Lower Rim) Üzerinden Fonksiyonlandırma 33
1.2.5.2. *para*-Pozisyonları (Upper Rim) Üzerinden Fonksiyonlandırma..... 34
1.2.6. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri 36
1.2.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları 37
1.2.7.1. Enzim Mimik Olarak Kaliksarenler 37
1.2.7.2. Kaliksarenlerin Molekül ya da İyon Taşıyıcı (Host) Olarak Kullanılması 40
1.2.7.3. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması..... 42
1.2.7.4. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler 54
1.2.7.5. Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler..... 58
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 60
3. MATERYAL VE METOT 66
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler 66
3.2. Kullanılan Aletler..... 67
4. DENEYSEL BÖLÜM 68
4.1. Çalışmanın Amacı..... 68
4.2. Amino Diol Türevlerinin Sentezi..... 72
4.2.1. (R,R)-2-[Benzyl-(2-hydroxy-2-phenylethyl]-amino]-1-phenylethanol (1) 72
4.2.2. (R,R)-2-[Furfuryl-(2-hydroxy-2-phenylethyl]-amino]-1-phenylethanol (2) 72
4.3. p-*t*-bütilkaliks[4]arenin Kiral Azacrown Türevlerinin Sentezi 73
4.4. Kiral Klorasetilklorür Türevlerinin Sentezi 77
4.5. Kiral p-*t*-Bütilkaliks[4]aren Amit Türevlerinin Sentezi..... 77
4.6. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma 81
4.6.1. UV – Vis Titrasyon 82
4.7. ^{1}H NMR ile Enantiyomerik Tanınma Çalışması..... 82
5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 84
5.1. Çalışmanın Önemi..... 84
5.2. Kaliksaren Bazlı Reseptörlerin Sentezi..... 84
5.3. Kaliks[4]arenin Kiral Amit Türevleri 86
5.4. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma Çalışmaları 89
5.5. ^{1}H NMR Spektrumu ile Kiral Tanınma Çalışmaları 95
5.6. ^{1}H NMR Spektrumu ile Kiral Amit Türevlerinin Kiral Tanınma Çalışmaları 101
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 105
7. KAYNAKLAR 106
8. EKLER..... 113
ÖZGEÇMİŞ..... 127

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Propranolol'ün enantiyomerleri 2
Şekil 1.2. Kloroamfenikol'ün iki enantiyomeri 2
Şekil 1.3. Kirallık ve ayna görüntüsü 3
Şekil 1.4. Stereojenik birim tipine göre kiral bileşikler 6
Şekil 1.5. Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini 9
Şekil 1.6. HPLC' de kullanılan kiral durgun fazlar 11
Şekil 1.7. 2-Bütanon'un indirgenmesi 14
Şekil 1.8. Bir nikel katalizör varlığında 2-bütanolün hidrojenle tepkimesi: (a) yoluyla olan tepkimenin hızı (b) yoluyla olana eşittir. 15
Şekil 1.9. Enantiyoseçimli reaksiyonların oluşum mekanizması 17
Şekil 1.10. Nikotinin pseudomonas putida bakterisiyle enantiyomerlerine ayrılması 18
Şekil 1.11. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8) 22
Şekil 1.12. *p*-alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması 24
Şekil 1.13. *p-t*– bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi 27
Şekil 1.14. Formaldehit ve *p*-substitüe fenolün baz katalizli reaksiyon sonucunda hidroksimetil fenolü oluşturması ve ardından diarilmetil bileşiklerinin oluşumu 28
Şekil 1.15. Lineer tetramer 28
Şekil 1.16. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin ve sübstitüe kaliks[4]arenlerin konformasyonları 31
Şekil 1.17. Kaliks[4]arenin *p*-konumunun ve OH gruplarının şematik gösterimi 33
Şekil 1.18. Kaliks[4]arenin elektrofilik aromatik sübstitüsyonu 34
Şekil 1.19. Fonksiyonlandırılmış kaliksarenlere dayanan enzim modellerinin şematik gösterimi. 38
Şekil 1.20. Enzim mimik özellik gösteren kaliks[4]aren türevleri. 39
Şekil 1.21. p-alkilkaliks[4]aren' in kompleks oluşturma mekanizması 40
Şekil 1.22. İki uçlu kaliksaren türevi ve izolösin bileşiği 41
Şekil 1.23. *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi (10) ve (*S*)-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi (11) (kiral merkezler yıldızla gösterilmiştir) 42
Şekil 1.24. Fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri. 43
Şekil 1.25. Optikçe aktif α, β-amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler 44
Şekil 1.26. NMR spektrumları (a) 13a (5mM); (b) 13a (5mM) ve 14a (20mM) kompleksi; (c) 13a (5mM) ve 14a (92mM) kompleksi; (d) 13b (5mM); (e) 14b (5mM); (f) 13b (5mM) ve 14b (5mM) kompleksi 44
Şekil 1.27. Kaliks[4]arenin kiral Schiff bazı türevlerinin sentez şeması 45
Şekil 1.28. Seçilen kiral ve akiral aminler 46
Şekil 1.29. Genel sentez şeması. (i) – (iii) (S)-(-)-1-Phenylethylamine, (R)-(-)-1-cyclohexylethylamine or (R)-(-)-2-heptylamine, CHCl3/MeOH, refluks. 47

Şekil 1.30. (a) 23 nolu bileşiğin kloroform içerisindeki çözeltisinin UV-Vis spektrumu (8.33×10-4 mol dm-5). (b) 25°C' de 23 nolu bileşiğin kloroformdaki çözeltisine (8.33×10-4 mol dm-5) 0.33-2.17×10-2 mol dm-3 (D)-Phe-OMe.HCl in eklenmesi ile gözlenen spektral değişimler. 48
Şekil.1.31. Tartarik asit türevlerinin sentez şeması 49
Şekil.1.32. (A) Rasemik propandiol (B) S-propandiol ile 32 etkileşmesi (C) R-propandiol ile 32 etkileşmesi (D) rasemik ile 32'nin etkileşmiş hali (E) rasemik ile 30'un etkileşmiş hali (F) rasemik ile 33'ün etkileşmiş hali 25 derecede CDCl3 içinde..... 50
Şekil.1.33. (A) Rasemik SerOMe; (B) Rasemik SerOMe ile 31 nolu host molekül (C) 31 nolu host molekül NMR spektrumları. 51
Şekil. 1.34. Kaliks[4]arenin kiral diamit türevleri için genel sentez şeması. i) AlCl3, fenol, toluen ii) EtBrOAc, K2CO3, aseton iii) kiral amino alkol, toluen, metanol. 52
Şekil 1.35. Seçilen kiral aminler 53
Şekil 1.36. Zirkonyum-BINOL lewis asitinin (36) hazırlanması 54
Şekil 1.37. Zirkonyum-BINOL katalizörünün kaliksaren ilavesiyle aktive edilmesi 55
Şekil 1.38. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu 55
Şekil 1.39. Faz-transfer katalizöründe kullanılan cinchona alkaloid türevli kaliksarenlerin sentezi 56
Şekil 1.40. Benzofenon glisin imin esterinin katalitik alkilasyonu ileα-alkil α-amino asit esterlerinin sentezi 57
Şekil 1.41. *p-tert*-bütilkaliks[6]aren-1,4-benzocrown-4 bağlı silika jel durgun fazı . 58
Şekil 1.42. Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı..... 59
Şekil 2.1. α,β-amino alkol grupları bağlı kaliks[4]aren türevleri ile 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin ^{1}H NMR spektrumu . 60
Şekil 2.2. ^{1}H NMR ile tartarik asit dibenzoat ve amigladik asit gibi bazı asitlerin kiral enantiyomerlerin tanınması 61
Şekil 2.3. p-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi 62
Şekil 2.4. Kaliks[4](azoksa)crown-7 türevleri 63
Şekil 2.5. Kaliks[4]arenin kiral diamit türevleri 64
Şekil 2.6. Aminoasidin amonyum katyonuyla kaliksaren diamit türevlerinin yaptığı kompleks 65
Şekil 4.1. Kiral amino diol sentezi 68
Şekil 4.2. p-t-bütilkaliks[4]aren kiral azacrown türevlerinin sentez şeması 69
Şekil 4.3. Kiral klorasetilklorür türevlerinin sentez şeması 70
Şekil 4.4. Kiral p-t-bütilkaliks[4]aren amit türevlerinin sentez şeması 71
Şekil 5.1. Kiral amino diol sentezi 85
Şekil 5.2. p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral azacrown türevlerinin sentezi..... 86
Şekil 5.3. Kiral klorasetilklorür türevleri 87
Şekil 5.4. p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral amit türevleri 88
Şekil 5.5. Seçilen kiral amino asit metilesterleri..... 90
Şekil 5.6. 25°C' de 8 nolu bileşiğin kloroformdaki çözeltisine (2.0×10-4 mol dm-3) 1.0-9.0×10-3 mol dm-3 (D)-Ala-OMe.HCl' nin eklenmesi ile gözlenen spektral değişimler. 91
Şekil 5.7. 8 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait tipik Benesi–Hildebrand grafiği 91

Şekil 5.8. 8 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait Job grafiği92
Şekil 5.9. 8 nolu bileşik ve (D)-Ala-OMe.HCl CHCl3 içerisindeki host–guest kompleksleşmesi için ln K'ya karşı 1/T grafiği. 92
Şekil 5.10. 6 nolu bileşiğin kiral bir amino asit metilesterine karşı önerilen tanınma modu..... 94
Şekil 5.11. ^{1}H NMR deneylerinde kullanılan guest moleküllerinin kimyasal yapıları 95
Şekil 5.12. (a) Rasemik mandelik asit bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (10 mM); (b) host 6; (c) host 8; (d),(e) host 6 ve 8 ile rasemik mandelik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM) CDCl3 içerisinde 25 ˚C' de..... 96
Şekil 5.13. (a) Rasemik dibenzoiltartarik asit bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (10 mM); (b) host 6; (c) host 8; (d),(e) host 6 ve 8 ile rasemik dibenzoiltartarik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM) CDCl3 içerisinde 25 ˚C' de. 97
Şekil 5.14. R ve S-Mandelik asitin 6 nolu bileşiğin kompleksleşmesine ait Job grafiği (■: (R)-mandelik asit, ▲: (S)-mandelik asit)..... 98
Şekil 5.15. D ve L- dibenzoiltartarik asitin 6 nolu bileşiğin kompleksleşmesine ait Job grafiği (■: (L)- dibenzoiltartarik asit, ▲: (D)- dibenzoiltartarik asit)..... 98
Şekil 5.16. R ve S-Mandelik asitin 6 nolu bileşik ile kompleksleşmesinin ^{1}H NMR titrasyonu eğrileri 99
Şekil 5.17. D ve L-dibenzoiltartarik asitin 6 nolu bileşik ile kompleksleşmesinin ^{1}H NMR titrasyonu eğrileri 100
Şekil 5.18. Kullanılan guest moleküllerinin kimyasal yapıları..... 101
Şekil 5.19. (a) 13 nolu bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu(10 mM); (b) host 13 ile rasemik guest 2-amino-1-feniletanol arasındaki kompleksleşme; (c) guest rasemik 2-amino-1-feniletanol(10 mM); (d) host 14 ile rasemik guest 2-amino-1-feniletanol arasındaki kompleksleşme(10 mM); (e) 14 nolu bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu(10 mM) 102
Şekil 5.20. (a) 13 nolu bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu(10 mM); (b) host 13 ile rasemik guest 3-amino 1,2-propandiol arasındaki kompleksleşme; (c) guest rasemik 3-amino 1,2-propandiol (10 mM); (d) host 14 ile rasemik guest 3-amino 1,2-propandiol arasındaki kompleksleşme(10 mM); (e) 14 nolu bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu(10 mM) 103
Şekil 5.21. 14 nolu bileşik ile 2-amino 1-feniletanolün kompleksleşmesi 104

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1.**1**. Farklı konformasyonlardaki kaliks[4]arenlere ait metilen köprüsü protonlarının 1H NMR sinyalleri……32

Çizelge 1.2. Kiral reseptörler ile kiral guest bileşiklerinin kloroform içerisinde 25 ˚C'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*), enantiyoseçicilikler (K_R/K_S) ve termodinamik parametreler……...46

Çizelge 1.3. 20 – 23 nolu bileşiklerin D/L-amino asit esterleri guest bileşikleriyle kloroform içerisinde 25 ºC'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*), enantioselektiviteleri (K_D/K_L) ve termodinamik parametreler……...48

Çizelge 1.4. Rasemik guestlerin (**a**-**b**) host molekül (**30-33**) varlığında ve yokluğunda 25 ˚C' de $CDCl_3$ veya $CDCl_3$ + d_6-DMSO içerisinde ^{1}H kimyasal kaymaları (ppm)……..51

Çizelge 1.5. Reseptörleriyle kiral guest bileşiklerinin kloroform içerisinde 25 ˚C'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*), enantiyoseçicilikler (K_R/K_S) ve termodinamik parametreler…….53

Çizelge 1.6. *N*-(difenilmetilen)glisin etil esterinin kiral kaliks[4]aren türevleri **19-21** katalizörlüğünde enantiyoseçici benzilasyonu……57

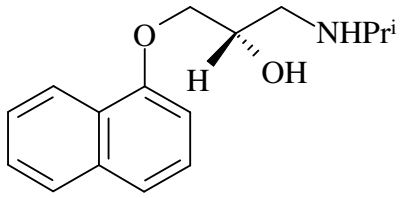
Çizelge 5.1. 5 – 8 reseptörleriyle kiral guest bileşiklerinin kloroform içerisinde 25 ˚C'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*), enantiyoseçicilikler (K_L/K_D) ve termodinamik parametreler……..93

Çizelge 5.2. 6 ve **8** nolu bileşiklerin kiral karboksilik asitlerle birleşme sabitleri (K_a)……100

1. GİRİŞ

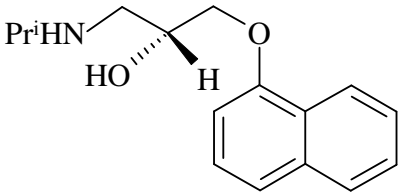
1.1 Genel Bilgiler

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



(S)-(-)-propranolol

(1)

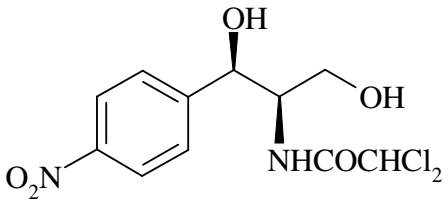


(R)-(+)-propranolol

(2)

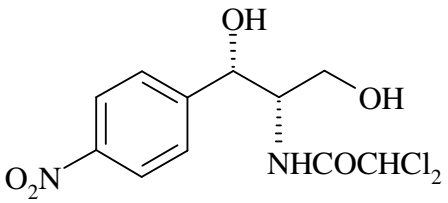
Şekil 1.1. Propranolol'ün enantiyomerleri

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



(R,R)-kloroamfenikol

(3)



(S,S)-kloroamfenikol

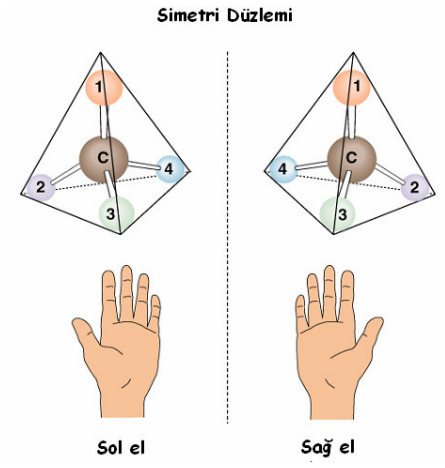
(4)

Şekil 1.2. Kloroamfenikol'ün iki enantiyomeri

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

1.1.1 Kirallık ve Optikçe Aktiflik

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



Şekil 1.3. Kirallık ve ayna görüntüsü

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

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

1.1.2 Enantiyomerlerin Seçici Sentezi

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

Enantiyoselektifliğin derecesi genel olarak enantiyomerik aşırılık (e.e.) ile ifade edilir. Burada enantiyomerlerin oranı yüzde olarak ifade edilir. Eğer 90:10 gibi bir oranda elde edilirlerse enantiyomerik aşırılık %80' dir. Benzer şekilde %90' lık bir e.e. , enantiyomerler arasındaki oranın 95:5 olduğunun ifadesidir. Enantiyomerik oran yerine bütün durumlarda enantiyomerik aşırılık terimini kullanmanın nedeni

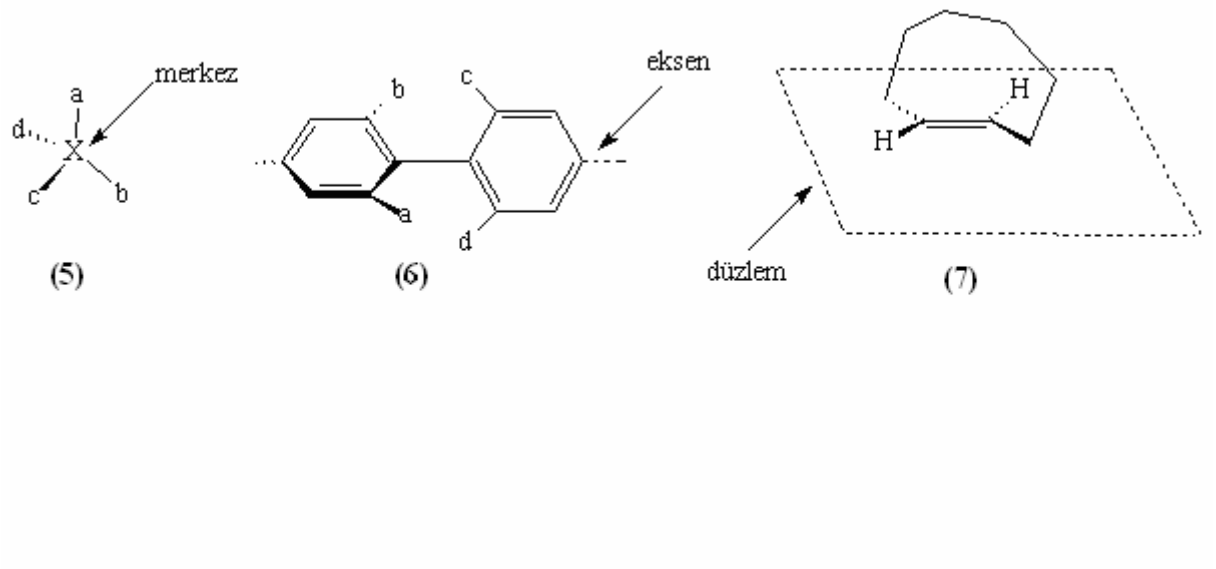
doğrudan doğruya optikçe saflığı ifade etmesidir. %100 e.e.' li bir madde enantiyomerik olarak saf bileşiktir ve homokiral terimi kullanılabilir ama çok popüler değildir. e.e.' nin %100 olduğu bir ürünü veren reaksiyon "enantiyospesifik" olarak adlandırılır. Çünkü bu ideal bir durumu ifade eder ve pratikte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

1.1.3 Doğal Bileşiklerin Enantiyomerik Saflığı

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

1.1.4 Stereojenik Birim ve Kiral Bileşik Tipleri

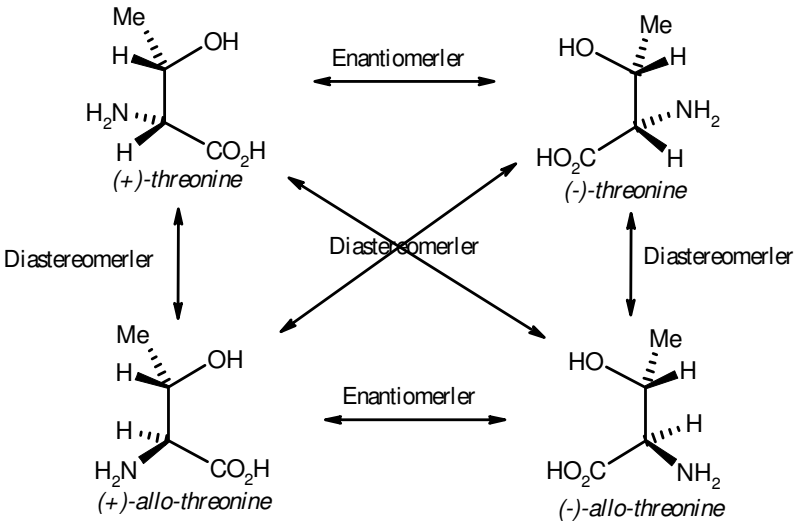
Stereoizomerlerin var olduğu bir molekül içindeki bir birim stereojenik birim olarak adlandırılır. Pek çok kiral molekülün asimetrikliği bir ya da daha çok stereojenik birimin varlığından kaynaklanır. Fakat stereojenik bir birimin olması asimetriklik için tek başına yeterli değildir. Asimetriklik için molekül mutlaka ayna görüntüsü ile çakışmamalıdır. Basit kiral moleküller stereojenik birim tipine göre 3 gruba ayrılırlar (Şekil 1.4). Bunlar; merkezi, aksiyal ve düzlemseldir. Merkezi kiral molekül; atom ya da grupların stereojenik merkezdeki düzenlenmelerinden kaynaklanan asimetrikliktir. **(5)** nolu bileşik bu gruba ait bir örnektir ve bu kiral moleküllerin en genel grubunu gösterir. Aksiyal kiral moleküldeki asimetriklik ise; atom ve grupların stereojenik eksene göre düzenlenmelerine dayanır. **(6)** nolu biaril bileşiği bu gruba ait bir örnektir ve oldukça fazla kullanılır.
Son grup ise düzlemsel asimetrikliktir. Bu durumda da atom ve gruplar stereojenik düzleme göre düzenlenmişlerdir ve (E)-siklookten **(7)** de görülmektedir.



Şekil 1.4. Stereojenik birim tipine göre kiral bileşikler

1.1.5 Birden Çok Stereojenik Birimi Olan Kiral Moleküller: Diastereomerler

Kiral bir bileşik bir tane stereojenik birim taşıyorsa muhtemel izomer sayısı ikidir. Bunlar (+) ve (-) enantiyomerlerdir. Eğer yapı n tane stereojenik birim taşıyorsa muhtemel izomer sayısı 2^n'dir. Bu izomerlerden herhangi ikisini karşılaştırdığımız zaman bunlar birbirinin ayna görüntüsü olabilirler. Bu durumda birbirlerinin enantiyomerleridir. Ayna görüntüsü değillerse diastereomer olarak adlandırılırlar. Örnek olarak amino asit tireoninin muhtemel dört stereoizomeri gösterilebilir. Birbirinin enantiyomeri olan bileşikler aynı fiziksel ve kimyasal özellikleri gösterirler. Optikçe çevirme açıları eşit ve zıttır. Diastereoizomerler ise birbirlerinden oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterir ve optikçe çevirme açıları birbirinden farklıdır. Bu özellik kiral bileşiklerin rezolusyonunun temelini oluşturur. Bu işlemde rasemik bir karışım enantiyomerik olarak saf bir bileşikle reaksiyona sokulur ve iki diastereoizomerin karışımı elde edilir. Bunlar birbirinden kristallendirme ve kromatografik metotlarla ayrılabilir. Sonuç olarak farklı özelliklerinden dolayı elde edilen başlangıç maddesinin enantiyomerleri elde edilir (Şema 1.1).



Şema 1.1. Enatiyomerik ve diastereomerik izomerler arasındaki ilişki

Diğer bir önemli uygulama diastreoizomerlerin özelliklerini değiştirerek (enantiyomerik saf bir bileşik ile tepkimeye sokarak) ve bunu takip eden kromatografik ya da NMR analizleri ile e.e.'nin belirlenmesidir. Enantiyomerler normal olarak aynı ismi taşırlar. Aralarındaki tek farklılık (+) ve (-) işaretleridir. Diastreoizomerler ise farklı isimler taşırlar. Örneğin treonin ve allo-treonin gibi. Bir diğer örnek 16 muhtemel stereoizomeri olan ve 4 kiral merkezli heksozlardır. ($HOCH_2 – (CHOH)_4CHO$) Enantiyomerik çiftlerin 8 tanesi farklı isimle belirtilir, (+) ve (-) glukoz, (+) ve (-)-galaktoz, (+) ve (-) mannoz gibi.

1.1.6 Enantiyomerlerin Saflığını Belirleme Metotları

1.1.6.1 Polarimetrik Metotlar

Enantiyomerik bileşiklerin saflığını belirlemede kullanılan klasik bir metottur. Optikçe saflık polarimetre kullanılarak ölçülür (Şekil 1.5). Optikçe saflık; saf enantiyomerin optikçe çevirme açısının bir yüzdesi olarak (α) ölçülmesi yoluyla türemiştir. Ancak ölçüm standart şartlar altında yapılmalıdır. Bu şartlar; polarize ışığın dalga boyu, ölçüm sıcaklığı, çözeltinin konsantrasyonu gibi şartlardır. Ölçümü yapılacak grup kiral bir atom taşımayan bir çözücüde çözülmelidir. Konsantrasyon önemlidir, polarimetrede yol alacak olan ışığın yol uzunluğu önemlidir.

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

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

a' = gözlenen çevirme

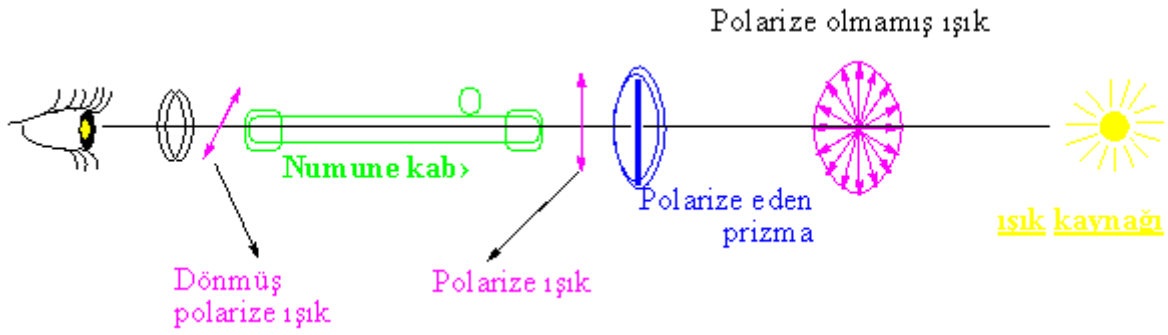
l = hücre uzunluğu (l=1)

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

t = sıcaklık (ºC)

λ = ışığın dalga boyu

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



Şekil 1.5. Polarimetrik metotla çevirme açısı tayini

Özetle, optikçe çevirme açısının ölçümleri enantiyomerik saflığı belirlemekte kullanılabilir. Ancak sadece ölçülen çevirmeleri etkileyen (sıcaklık, konsantrasyon, dalga boyu, çözücü) faktörlere uymayla ve kontrol edilen şartlar altında homojen bir

örnekle dikkatlice okuma yapılırsa kullanılabilir. Optikçe çevirme ölçümlerinin temelinde enantiyomerik saflığın belirlenmesi kesin çevirme açılarını tespit etmeden önce bağımsız bir metotla doğrulanmalıdır. Ayrıca optikçe çevirmeli dispersiyon (ORD) ve dairesel dikroism (CD) gibi daha güçlü polarimetrik tekniklerin yapılması da gereklidir.

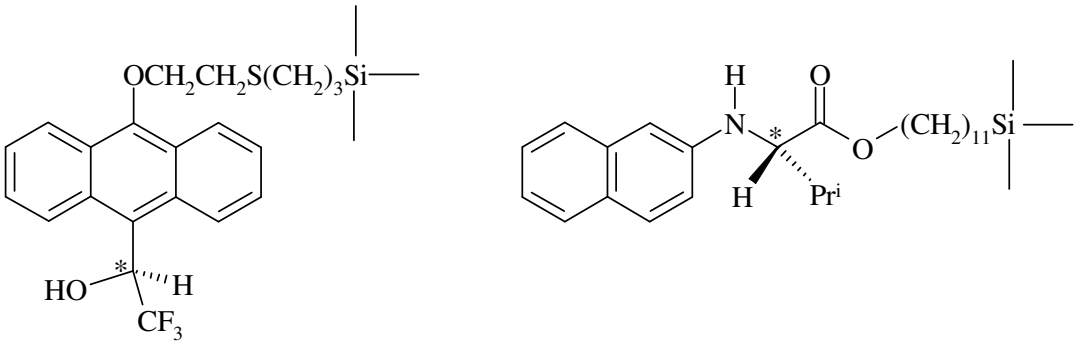
1.1.6.2 Gaz Kromatografi Metotları

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

1.1.6.3 Sıvı Kromatografi Metotları (HPLC)

Son yıllardaki en önemli gelişmelerden birisi de kiral bileşiklerin analizinde saf enantiyomerleri elde etmek için sıvı kromatografi metotların kullanılmasıdır.

HPLC kullanılarak birçok bileşiğin saf enantiyomerleri elde edilmiştir. Ayrılabilirlik faktörü, α^*, HPLC'de iki bileşen için bant şekline bağlıdır ve kolonun yeterliliği ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca akış oranı, tanecik büyüklüğü, ürün büyüklüğü ve paketleme kalitesi de önemlidir. HPLC sistemleri $\alpha \geq 1{,}05$ olan iki bileşik için iyi bir ayırma verir. GC' deki gibi bu metotta da yine ön türevlendirmeye ihtiyaç duyulabilir. Kiral durgun faz ile enantiyomerlerin karışımının oluşturduğu diastereomerik kompleksler özdeş olmayan kararlılıklara sahip olacaklar ve farklı zamanda kolondan ayrılacaklardır. Kiral durgun faz olarak silikaya bağlanmış kiral moleküller kullanılabilir (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. HPLC' de kullanılan kiral durgun fazlar

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

1.1.6.4 NMR Spektroskopisi

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

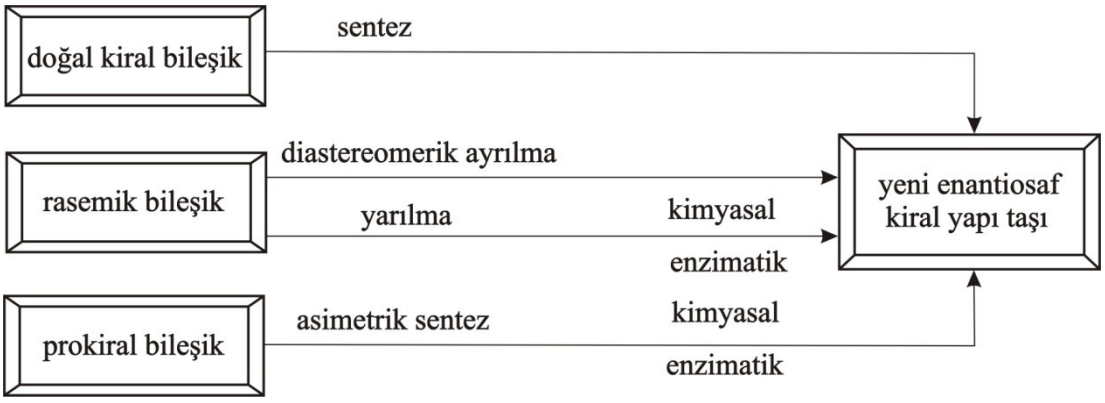
1.1.7 Kiral Maddelerin Sentezleri

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

Enantiyomerik olarak saf ve istenen ürüne dönüştürülebilecek özelliklere sahip kiral bir yapı taşından yola çıkılarak bu amaca ulaşılabilir. Günümüzde organik kimyacılar tarafından bilinen çok sayıda kiral yapı taşı bulunmaktadır. Endüstride yaygın olarak kullanılan yapı taşlarının çoğu doğaldır. Dolayısıyla “kiral havuz”

tabiri, ucuz ve kolaylıkla bulunabilen doğal ürünleri ifade etmede kullanılır. Bu doğal kiral yapı taşları amino asitler, şekerler, terpenler ve bunların türevleridir. Her ne kadar kiral doğal ürünler oldukça çok miktarda bulunsa da, son yıllarda doğal olmayan kiral yapı taşlarının sentezi için de büyük çaba harcanmaktadır.

Yeni bir kiral yapı taşının sentezi düşünülürken göz önünde bulundurulması gereken en önemli nokta bu bileşiğin çok fonksiyonlu olmasıdır. Bu sayede birçok reaksiyonda kullanılabilirlik özelliği kazanacaktır. Ayıca yeteri kadar büyük miktarda elde edilebilmeli ve her iki enantiyomere de ulaşılabilmelidir. Bununla beraber, iyi bir kiral yapı taşının muhtemelen en önemli özelliği enantiyomerik olarak saf şekilde elde edilmesindeki kolaylıktır. Şema 1.2.'de enantiyomerik olarak saf yeni kiral yapı taşlarının eldesinde kullanılabilecek farklı yollar şematik olarak gösterilmektedir.



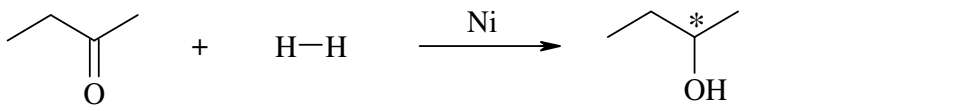
Şema 1.2. Enantiyomerik olarak saf kiral yapı taşlarının eldesinde kullanılan farklı metotlar

1.1.7.1. Doğal Kaynaktan Elde Etme

Şema 1.2.' den de görüldüğü gibi ilk metot istenen yapı taşına dönüştürülebilecek doğal bir kiral yapı taşının kullanılmasıdır. Kiral bileşik doğal bir kaynaktan uygun bir yöntemle doğrudan izole edilebilir ya da kiral ön maddeyi almak ve istenen bileşiğe ulaşmak için kimyasal basamaklar serisiyle yapı değiştirilebilmektedir.

1.1.7.2. Rasemik Yapılar

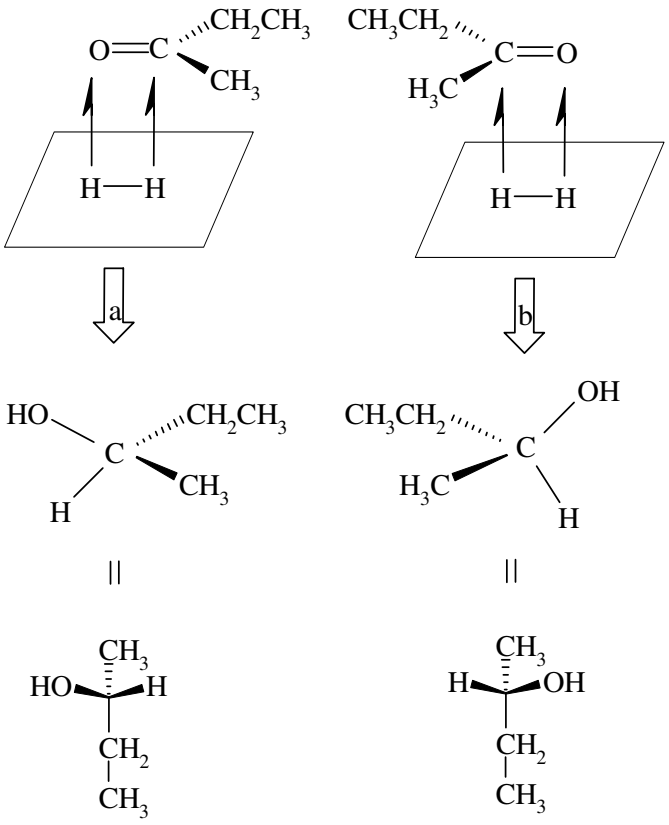
Kiral olmayan bileşiklerle gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda kiral ürünler oluşabilir. Herhangi bir kiral etkinin (çözücüden veya bir katalizörden gelen) olmaması durumunda, böyle bir reaksiyon sonucunda rasemik bir yapı oluşur. Başka bir deyişle, ürün enantiyomerlerin 50:50'lik bir karışımı olarak elde edilir (Şekil 1.7)



2-Bütanon (prokiral molekül) + Hidrojen (prokiral molekül) → (±)-2-bütanol [kiral molekül fakat 50:50 lik (R) ve (S) karışımı]

Şekil 1.7. 2-Bütanon'un indirgenmesi

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



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

Şekil 1.8. Bir nikel katalizör varlığında 2-bütanolün hidrojenle tepkimesi: (a) yoluyla olan tepkimenin hızı (b) yoluyla olana eşittir.

Reaksiyona giren moleküllerinin hiçbiri kiral değildir. Ürünün molekülleri (2-bütanol) ise kiraldır. Bununla birlikte, iki enantiyomerin, (R)-(-)-2-bütanol ve (S)-(+)-2-bütanolün eşit miktarda elde edilmesi nedeniyle, ürün rasemik bir yapıda elde edilir. Buna benzer reaksiyonlar, optikçe aktif bir çözücü veya herhangi bir enzim gibi kiral bir etkinin varlığında gerçekleştirilirse böyle bir sonuçla karşılaşılmayacaktır. Bu tepkimede kullanılan nikel katalizör kiral bir etki göstermez (Şekil 1.8.).

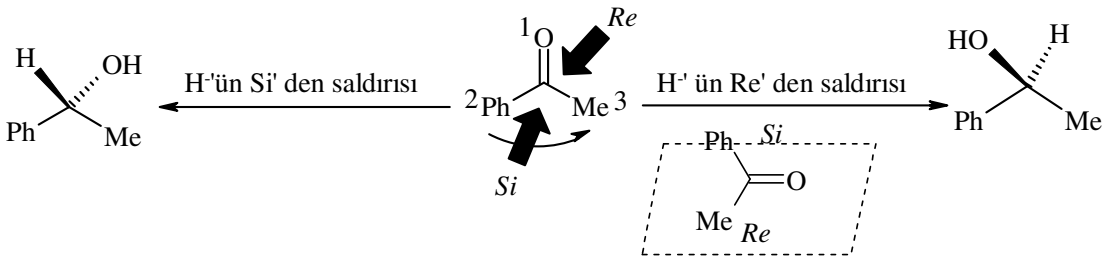
1.1.8 Enantiyomerlerin Seçimli Sentezi

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

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

1.1.8.1. Enantiyoseçimli Reaksiyonların Mantığı

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



Şekil 1.9. Enantiyoseçimli reaksiyonların oluşum mekanizması

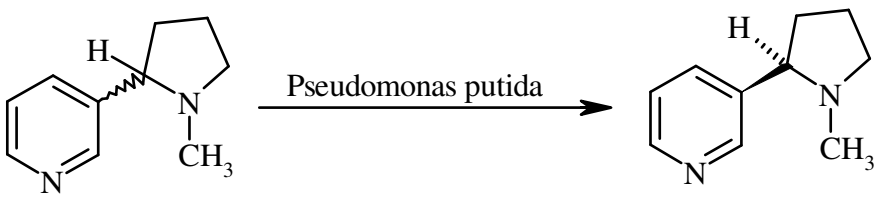
Burada önemli bir nokta R/S ile *Re*/*Si* arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Hidrür iyonunun "*Re*" yüzünden saldırmasıyla oluşan reaksiyonun ürünü **(S)** formunda iken "*Si*" yüzünden saldırıyla oluşan ürün **(R)** formundadır. Yani ürünün konfigürasyonu saldırıyı yapan grubun önceliğine göre değişir (Bu reaksiyonda H- iyonu) (Şekil 1.9.).

1.1.9 Enantiyomerleri Ayırma Yöntemleri

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

1.1.9.1. Bakteri Etkisiyle Ayırma

Bu metot rasemik karışımın enantiyomer çiftlerinden sadece birini tüketecek olan bir mikroorganizma ile etkileştirilmesine dayanır. Örneğin, nikotinin rasemik bir karışımı pseudomonas putida bakterisi ile belirli bir sıcaklıkta etkileştirilirse enantiyomerik olarak saf (R)-(+)-nikotin elde edilir (Şekil 1.10.). Çünkü bu bakteri nikotinin (S)-enantiyomerini yükseltgerken diğeriyle reaksiyon vermez.



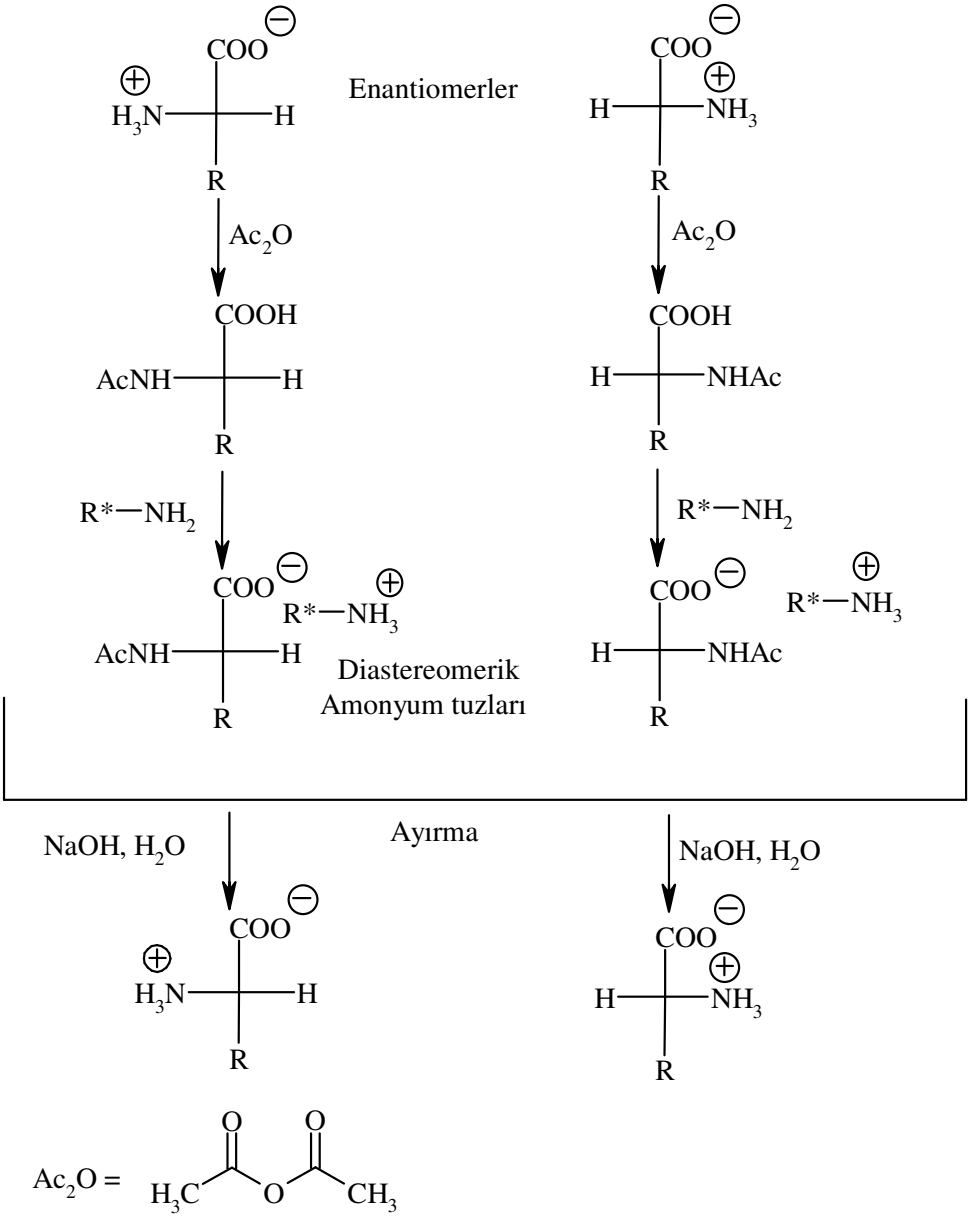
Şekil 1.10. Nikotinin pseudomonas putida bakterisiyle enantiyomerlerine ayrılması

1.1.9.2. Kromatografik Metotlarla Ayırma

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

1.1.9.3. Diastereomer Çiftleri Oluşturma

Rasemik bir karışımın yarılmasında en çok kullanılan teknik, kiral bir madde ile tepkimeye sokulması ve bir diastereomer çifti elde edilmesidir. Diastereomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri farklıdır. Bu nedenle kristallendirme, destilasyon ve kromatografik yöntemlerle kolaylıkla ayrılabilirler. Bir enantiyomer çiftinin ayrılması optikçe yarılma olarak bilinir. Diastereomerleri oluşturan ve bunları tekrar enantiyomerlere dönüştüren tepkimeler basit asit-baz tepkimeleridir. Örneğin amino asitleri enantiyomerlerine ayırmak için kiral aminler kullanılabilir (Şema 1.3.).



Şema 1.3. Rasemik amino asitlerin aminlerle enantiyomerlerine ayrılması

1.2. Kaliksaren Türevlerinin Sentezi ve Özellikleri

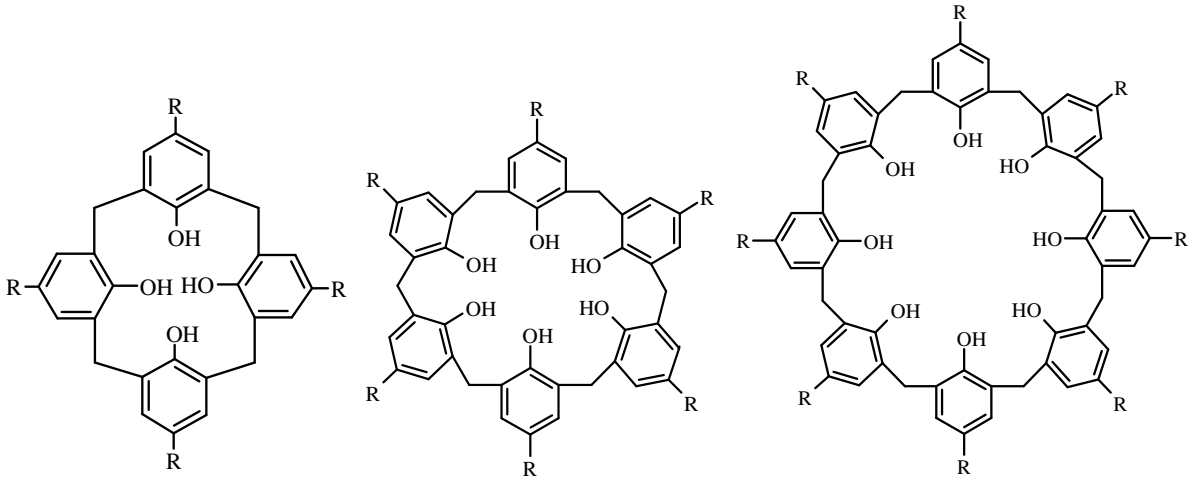
1.2.1. Kaliksaren Kimyasının Tarihsel Gelişimi

Kaliks[n]arenler, formaldehit ile *p*-sübstitüe fenoller arasındaki kondensasyon reaksiyonu ile meydana getirilen, hidroksil gruplarına göre orto pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış, halkalı esnek yapıdaki oligomer bileşiklerdir (Gutsche 1978) (Şekil 1.11). Bu türden bileşiklerin ilk ciddi sentezini Adolf von Bäyer yapmış, daha sonra Leo Bäkeland bu işi ticari anlamda oldukça geliştirmiştir. Daha sonra, kendi adına "Bakalit" adı verilen reçineyi bulmuştur. Bakalit ve benzeri maddeler kuvvetli plastik özelliğinde ve yalıtkan olduğundan özellikle elektrikli cihazlarda 1970'li yıllara kadar ihtiyacı başarıyla karşılamıştır. Bu araştırmalardan en önemlisi Avusturya Graz Üniversitesindeki Alois Zinke ve grubu tarafından ileri sürülmüştür. Zinke sentezlediği ürünün *p*-alkil fenolle formaldehitin reaksiyonu sonucunda oluşan lineer tetramerin halkalaşmasıyla elde edilen siklik tetramer yapıda ve saf olduğunu savunmuş (Zinke 1944), fakat daha sonraki yıllarda Gutsche, elde edilen bu ürünün gerçekte bir tetramer değil, tetramer, hekzamer ve oktamer ve bir miktarda lineer oligomer karışımı olduğunu ileri sürmüştür. (Gutsche 1981, 1983).
1970 'lerin sonunda Zinke 'nin metoduna benzer bir yöntem, Webster Groves adında Missouri 'deki petrol şirketi tarafından patentlenmiştir (Gutsche 1989).

Bu alandaki en önemli çalışmalar C. David Gutsche tarafından gerçekleştirilmiştir. Gutsche, çalışmalarını siklik oligomerik bileşikler üzerine yoğunlaştırmış ve bu türden siklik tetramerleri, biyoorganik reaksiyonlar için sentetik enzim mimikler olarak kullanmayı tasarlamıştır (Gutsche 1989). Bu düşüncenin ilk pratik uygulamaları 1972 'den beri Washington Üniversitesinde yapılmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda ise kaliksarenler, metal iyonlarının ve anyonların ekstraksiyonunda kullanılmıştır. Bu anyon ve katyonların faz-transfer katalizörlüğünde

konuk molekülleri olarak kullanılmasıyla kaliksarenler supramoleküler kimyanın en ilgi çeken konularından biri olmuştur.

Kaliksarenlerin temel yapısı, metilen gruplarıyla bağlanarak belirli bir silindirik-şekilli boşluk oluşturmak üzere tekrar eden fenolik birimlerden oluşur. Boşluğun dar olan hidroksil kısmı lower rim geniş olan kısmı ise upper rim, olarak tanımlanmıştır (Gutsche 1999). Kolaylıkla fonksiyonlandırılabildikleri için, bu bileşikleri birçok fonksiyonel grup ve kimyasal özellikte sentezleyebilecek çok sayıda reaksiyon şeması türetilmiştir. Kaliksarenlerin kararsız üçlü ve nispeten kararlı tetramerik kaliks[4]arenden daha büyük hacimli, ve daha esnek beşli, altılı, yedili ve sekizli bilinen üyeleri de mevcuttur. Kaliksarenlerin en yaygın olanı tetramer, hekzamer ve oktamer olanlardır. Aynı zamanda 9-20 aril halkası içeren çok daha büyük hacimli kaliksarenler izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.



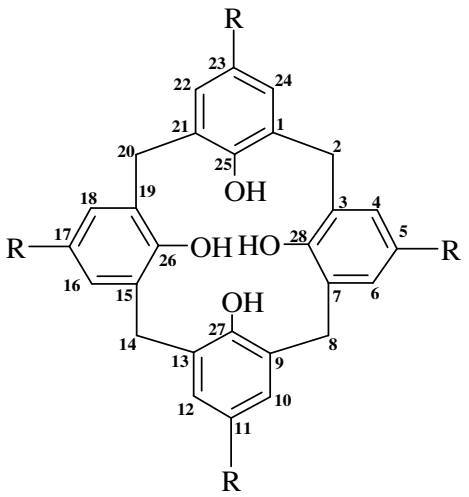
Şekil 1.11. Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)

1.2.2. Kaliksarenlerin Adlandırılması

Kaliksarenler üzerine çalışma yapan her grup önceleri kaliksarenleri farklı şekilde isimlendirmiş daha sonraki yıllarda ortak bir isimlendirmeyi benimsemişlerdir. Kaliksarenleri ilk sentezleyen Zinke ve çalışma grubu bu bileşikleri "Halkalı çok çekirdekli metilen fenol bileşikleri" şeklinde isimlendirmiştir. Hayes ve Hunter ise hidroksimetil grupları bulunduran fenol-formaldehit oligomerlerini açıklamak için "Tetrahidroksi siklotetra-m- benzilen" olarak, Conforth ve grubu ise "Siklotetra nükleer novalak" olarak, Patrick ve Egan ise köprülü aromatik bileşiklerin isimlendirmesine benzeterek "Metasiklofanlar" olarak isimlendirmişlerdir.

Bu tür 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 1.12.) ve bu bileşik "5,11,17,23-tetra-alkil-25,26,27,28-tetra-hidroksikaliks[4]aren" olarak adlandırılır.



Şekil 1.12. *p*-alkilkaliks[n]arenlerin numaralandırması

1.2.3. Kaliksarenlerin Sentezi

Kaliksarenleri ilk olarak, tek basamakta Zinke ve ark. tarafından, 1940'larda bazik ortamda *p-alkil* fenol ile formaldehitin kondenzasyonu ile oligomerler olarak sentezlemeyi başarmışlardır. Bu sentez Gutsche ve arkadaşları çalışana kadar, yaklaşık olarak 30 yıl kadar dikkate alınmamıştır (Gutsche 1981). Zinke'nin bu sentezi üç siklik oligomerin karışımından oluşmaktaydı. Zinke'nin yaptığı sentez sonucunda üç yüksek verimli (n= 4,6,8) ve iki düşük verimli (n=5,7) miktarda olmak üzere 5 çeşit kaliks[n]aren oluşmuştur. Ancak 1940'larda bu yapıların nasıl olduğu tam olarak aydınlatılamamıştı. Bununla beraber, Hayes ve Hunter da çok basamakta kaliksaren bileşiklerini sentezlemeyi başarmışlardı (Gutsche 1982).

Kaliksarenleri, ilk defa tek basamakta kolayca sentezleyen Gutsche olmuştur ve günümüzde de aynı presedürle sentezlenmeye devam edilmektedir (Gutsche 1978).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.

1.2.3.1. Kaliksarenlerin Bazik Ortamda Sentezi

Kaliksarenlerin sentezi için kullanılan reaksiyon şartları üzerinde yapılan ve uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda fenol-formaldehit kondenzasyonunda fenol yerine *p*-sübstitüe fenollerin kullanılması gerektiği, aksi taktirde hem orto hem de para konumundan bağlanmalar gerçekleşeceğinden çapraz bağlı polimerler elde edilebileceği ispatlanmıştır (Hultzsch 1950). Bu konuda çalışmalarını yoğunlaştıran Gutsche ve çalışma grubu özellikle halkalı tetramer, hekzamer ve oktamer şeklindeki kaliks[4]aren ve türevlerinin sentezi üzerinde durmuşlardır. Çünkü bu tür kaliksarenler hem kolay hem de yüksek verimlerle sentezlenebilmektedir (Gutsche 1990). Özellikle *p*-*t*-bütilfenol kullanıldığında en iyi sonucun elde edilebileceğini ispatlamışlardır (Gutsche 1981, 1990).

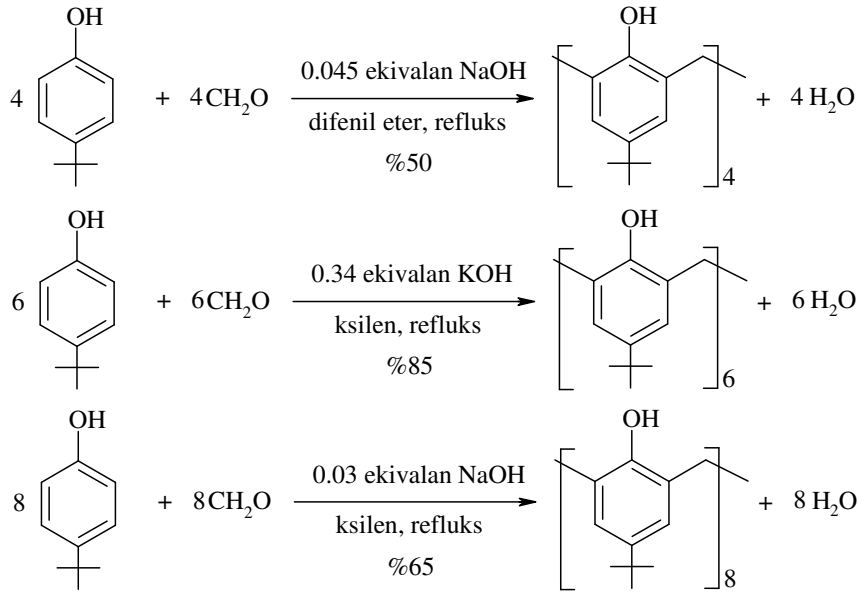
Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezleri üzerine yapılan araştırmalar sonucunda *p*-*t*-bütilkaliks[4]arenin sentezinde maksimum verim elde etmek için gerekli olan bazın miktarının yaklaşık 0.03-0.04 eşdeğer oranda olması gerektiği bulunmuştur. Bu değerin altında baz kullanıldığında verim azalırken,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

Ayrıca kulanılan bazların miktarı kadar türü de kaliksarenlerin sentezi için oldukça önemlidir. Kaliksarenlerin oluşum mekanizmaları incelendiğinde, oksijen

atomları arasındaki uzunluklara uygun olarak kullanılan bazın alkali metalinin, atom çapının ne kadar etkili olduğu daha net bir biçimde anlaşılmıştır. Bu yüzden halkalı tetramer, hekzamer ve oktamerin sentezi için farklı alkali metal hidroksitleri kullanılmaktadır. Örneğin *p-t*-butilkaliks[6]arenin RbOH kullanıldığında çok yüksek verimle elde edilmesi "*template etki*" nin bir sonucudur. Bu etki kaliksarenler üzerinde bulunan fenolik oksijen atomları arasındaki mesafenin ölçülmesi ile açıklanmıştır. Bu mesafenin halkalı tetramerde 0.8 ˚A, halkalı hekzamerde 2.0-2.9 ˚A ve halkalı oktamerde ise 4.5 ˚A olduğu bulunmuştur ve sonuçta alkali metal hidroksitlerinin iyon çaplarına göre halkalı tetramer ve oktamer sentezi için LiOH ve NaOH, halkalı hekzamer sentezi için ise RbOH veya CsOH katyonlarının tercih edilmesi gereklidir.

Zinke ve Conforth prosedürüne göre 1 ekivalan *p-tert*-bütilfenol, 1.5 ekivalan formaldehit 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 1.13.).

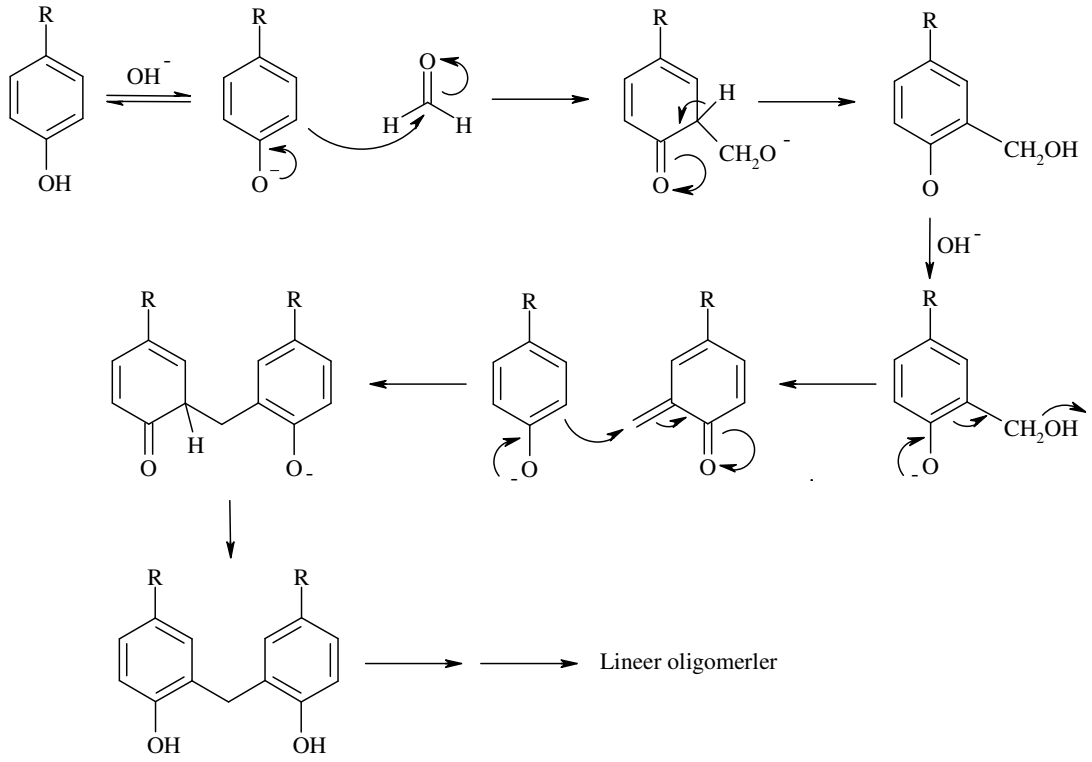
p-tert-bütilfenol ve sulu formaldehit karışımı bazla muamele edildiğinde yukarıda anlatıldığı gibi Zinke - Conforth prosedürüne göre "precursor" olarak adlandırılan bir madde elde edilir. Bu madde daha sonra yüksek sıcaklıklara ısıtıldığında halkalaşma meydana gelir; sıcaklık ksilenin refluks olma düzeyinde 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.



Şekil 1.13. *p-t–* bütilkaliks[n]arenlerinin sentezi

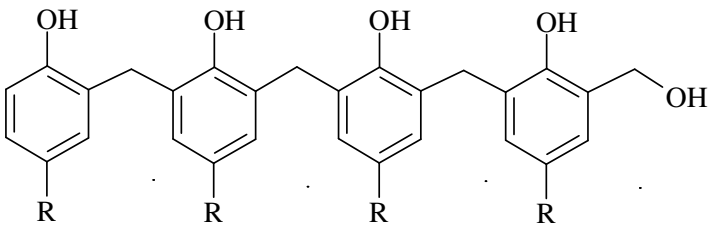
1.2.3.2. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması

Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezlerinin ilk basamağını fenolat anyonunun, hidrosimetilfenol oluşturmak üzere formaldehitle kondenzasyonunu içerir (Şekil 1.14.).Uygun şartlar altında reaksiyon bu basamakta durdurulabilir ve hidroksimetil fenoller izole edilip karakterize edilebilir (Gutsche 1989). Daha etkin şartlar altında ise reaksiyon Michael katılmasında olduğu gibi fenolat iyonları ile o-kinonmetit ara ürünlerinin reaksiyona girmesi sonucu diarilmetil bileşiklerinin oluşması şeklinde ilerler.



Şekil 1.14. 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 1.15.).



Şekil 1.15. Lineer tetramer

Elde edilen karışımın HPLC analizinde 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 kristalografyasi katı halde koni konformasyonunda bulunduğunu göstermektedir ki bu durumda dört tane OH grubu birbirine çok yakın konumda bulunmaktadır.

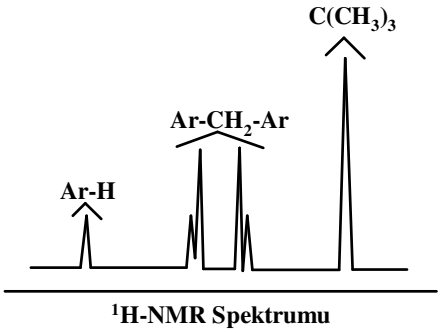
1.2.3.3. Asit Katalizli Kaliksaren Sentezi

p-alkilfenol ile formaldehitin reaksiyonunun asidik şartlar altında gerçekleştirilmesinde her ne kadar kolay ve yüksek verimle lineer oligomerler elde edilsede, çok düşük verimlerle halkalı oligomer elde edilmiştir (Ludwig 1986). Bununla birlikte *p-t*-bütilfenol ile s-trioxane, kloroformda *p*-toluen sülfonik asit varlığında oldukça yüksek verimli kaliksarenler sentezlenebilmektedir (Gutsche 1990). Bazik ortamdaki reaksiyon şartların tersine, asit katalizörlü ortamda saf bir halkalı oligomer yüksek verimlerle elde edilememiştir. Bunun yerine halkalı tetramer ve daha çok aromatik halkaya sahip (7, $n > 8$) kaliksarenler, bazik ortamda daha büyük verimler ile elde edilebilmektedir.

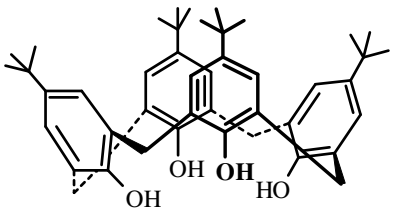
1.2.4. Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliksarenler yapılarında bulunan aromatik halka sayısına göre farklı konformasyon sayısına sahip olmaktadır. Buna göre kaliks[4]arenler halkada bulunan hidroksi grupları ve para konumlarının birbirine olan durumuna göre, "*koni*", "*kısmi koni*", "*1,2-karşılıklı*" ve '*1,3-karşılıklı*' şeklinde 4 farklı konformasyon izomerine sahipken (Şekil 1.16.), kaliks[6]aren sekiz farklı konformasyona, kaliks[8]aren ise; onaltı farklı konformasyona sahiptir.

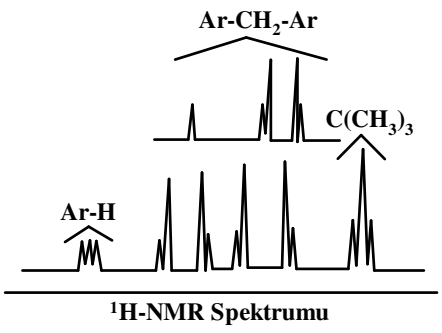
Konformasyonları belirleyen etkenler arasında sentez aşamasında kullanılan çözücü, ortamın sıcaklığı ve kullanılan bazdaki metalin atom çapı gösterilebilir. Kaliksarenlerin yapısında bulunan aromatik halka, fenolik hidroksil, *p*-alkil ve köprü metilen gruplarının ($ArCH_2Ar$) ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarına bakılarak konformasyonları tayin edilebilir. ^1H NMR 'da kaliksarenlerde bulunan aril halkaları arasındaki metilen ($ArCH_2Ar$) köprülerinin verdiği spektrumlara bakılarak konformasyonlar birbirinden ayırt edilmektedir. Metilen köprüleri ^1H NMR spektrumlarında 3,5 – 4,5 ppm de, ^{13}C NMR 31-33 ppm de sinyal vermektedir. (Çizelge 1.1 ve Şekil 1.16)



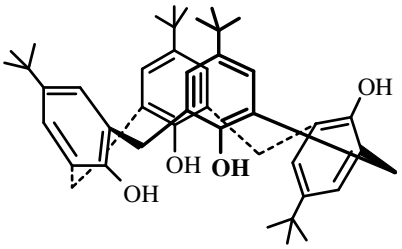
^{1}H-NMR Spektrumu



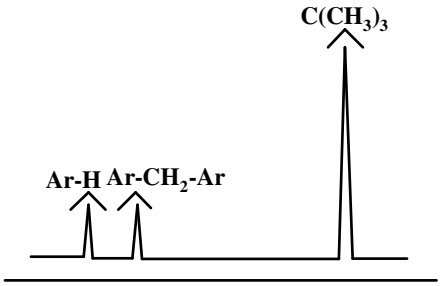
Koni



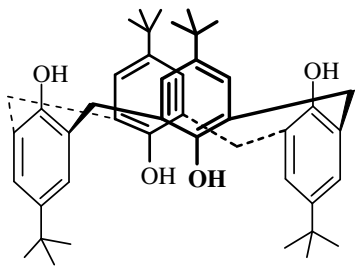
^{1}H-NMR Spektrumu



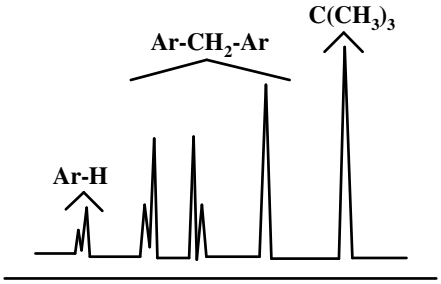
Kısmi Koni



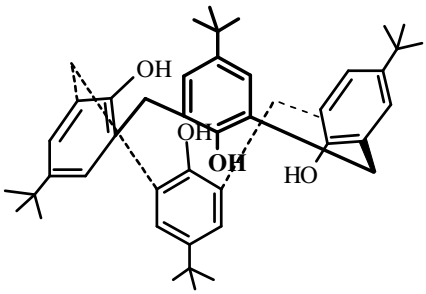
^{1}H-NMR Spektrumu



1,3-Karşılıklı



^{1}H-NMR Spektrumu



1,2-Karşılıklı

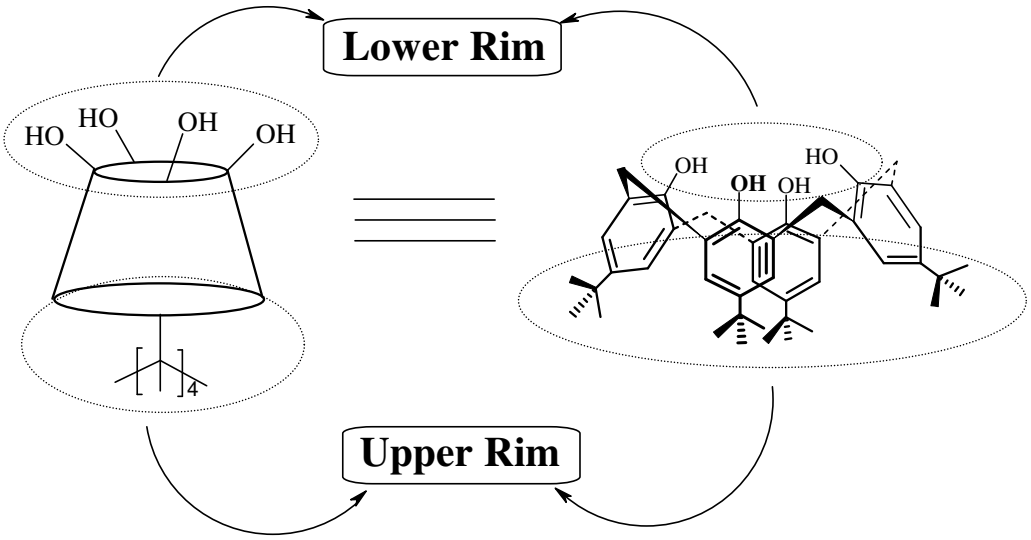
Şekil 1.16. *p-t*-bütilkaliks[4]arenin ve sübstitüe kaliks[4]arenlerin konformasyonları

Çizelge 1.1. Farklı konformasyonlardaki kaliks[4]arenlere ait metilen köprüsü protonlarının 1H 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)

1.2.5. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin organik sentezde diğer makrosiklik bileşiklere göre tercih edilme sebeplerinden birisi çok kolay fonksiyonlandırılabilmesidir. Kaliksarenlerin modifikasyonu ile kaliksaren çatısına farklı fonksiyonel grupların bağlanarak yeni host moleküller oluşturulmasının yanısıra, konformasyonlarının kontrolü de sağlanmış olur. Fonksiyonel grupları kaliksaren molekülüne bağlamada üç farklı konum kullanılmıştır. Bunlar fenolik –OH gruplarının bulunduğu dar kısım (lower rim), aril halkalarının para pozisyonunun bulunduğu geniş kısım (upper rim) ve metilen köprüleridir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Kaliks[4]arenin *p*-konumunun ve OH gruplarının şematik gösterimi

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

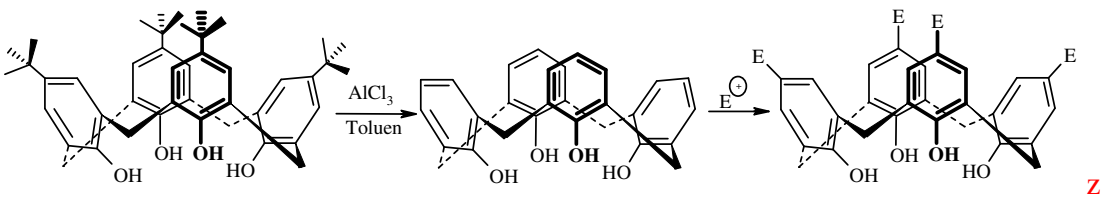
Kaliksarenlerin fenolik –OH'lar (lower rim) üzerinden fonksiyonlandırılmaları; alkil, karbonat, asetat, ester, amit, keton, amin, imin, oksim ve kiral alkil gruplar gibi birimlerin bağlanmasıyla gerçekleştirilir (Bott 1986, Arduini 1984, McKervey 1985, Ungaro 1984, Sırıt, 2005, Yılmaz 2005, Durmaz 2006). 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.

Fenolik –OH grupları üzerinden seçimli fonksiyonlandırma değişik şartlar kullanılarak yapılabilir. Örneğin; kaliksarenlerin mono eter ya da ester türevlerini elde edebilmek için çözücü olarak asetonitril ve baz olarak K_2CO_3 veya çözücü olarak DMF ve baz olarak CsF gibi zayıf bazlar kullanmak gereklidir (Reinhoudt

1991). Kaliksarenlerin 1.2-di, 1,3-di, tri veya tetra alkil türevlerinin sentezinde kullanılan baz ve çözücünün büyük önemi vardır. Aseton veya asetonitril çözücüleri içerisinde Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi zayıf bazlar kullanıldığı zaman 1,3-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilirken, DMF veya THF içerisinde NaH gibi güçlü bazlar kullanıldığı zaman 1,2-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilir. DMF içerisinde $Ba(OH)_2$ kullanılarak trifonksiyonlu kaliksaren türevleri, aseton veya asetonitril içerisinde NaOH, K_2CO_3 veya Cs_2CO_3 kullanılarak ise koni, kısmi koni ve 1,3-karşılıklı konformasyonuna sahip tetrafonksiyonlu kaliksaren türevleri elde edilebilir (Groenen 1991, Shinkai 1990). Kaliksarenlerin fenolik -OH grupları üzerinden fonksiyonlandırılması ile elde edilen bileşiklerin çıkış maddelerine göre daima daha düşük erime noktalı ve daha çok çözünür olması bu şekilde fonksiyonlandırma çalışmalarına önem kazandırmıştır.

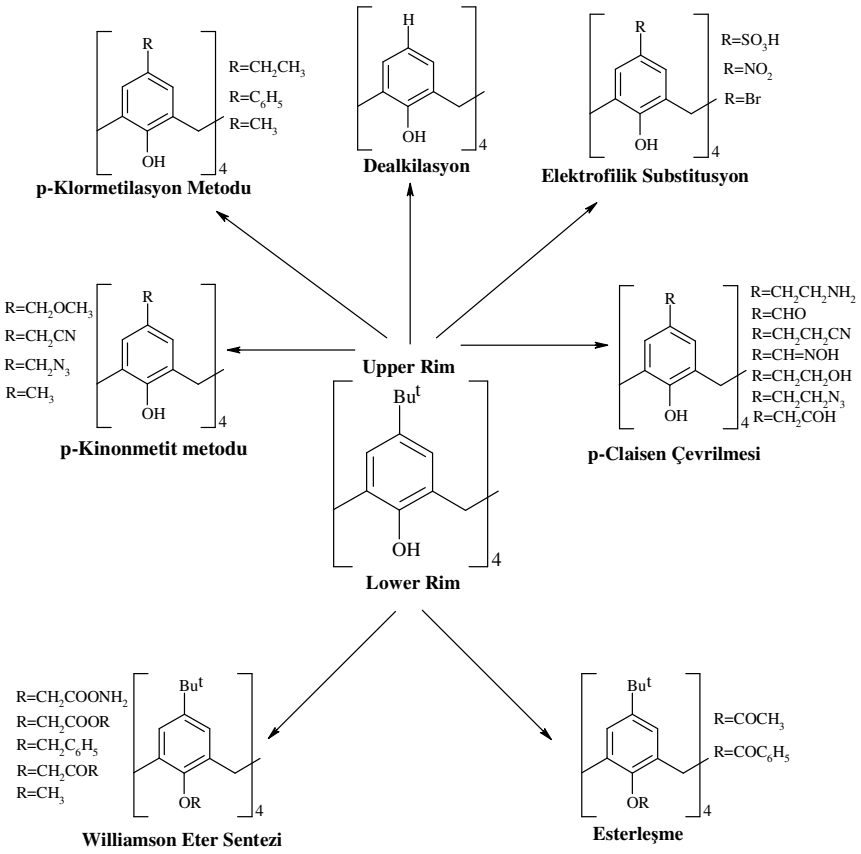
1.2.5.2. *para*-Pozisyonları (Upper Rim) Üzerinden Fonksiyonlandırma

Friedel-Crafts dealkilasyonu ile kaliksarenlerin para pozisyonunda bulunan tersiyer bütil grupları kolaylıkla giderilebilir. Çözücü olarak toluenin kullanıldığı bir ortamda $AlCl_3$ ve fenol varlığında dealkilasyon reaksiyonu gerçekleştirilebilir. Böylece doğrudan elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile *para* pozisyonuna açil, alkil, sülfo ve nitro gibi farklı sübstituentler bağlanabilir.(Şekil 1.18)


AlCl3
Toluen
OH
OH
OH
HO
E
E
E

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

Hem lower rim hem de upper rim üzerinden fonksiyonlandırma ile kaliksarenlerin pek çok farklı türevi elde edilebilir. Fonksiyonlandırma metotları şematik olarak Şema 1.4. de gösterilmiştir.



Şema 1.4. *p-t*-bütilkaliks[4]aren'in lower rim ve upper rim üzerinden fonksiyonlandırılması

1.2.6. Kaliksarenlerin Fiziksel Özellikleri

Kaliksarenler, oda sıcaklığında kristal yapıda ve katı halde bulunan bileşiklerdir. Erime noktaları 300°C' nin üzerindedir. 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.

Organik çözücülerde çözünürlükleri az olduğu için ayrılmaları, saflaştırılmaları ve yapılarının belirlenmesi zordur. Ancak kloroform, piridin, karbon disülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeterli miktarda çözünürler. Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılmasıyla, hem organik çözücüler içerisindeki hem de sudaki çözünürlükleri değişebilmektedir Örneğin ester, sülfonat ve amino gibi fonksiyonel bir grup bulunduran kaliksarenlerin sudaki çözünürlüğü artmıştır (Arduini 1984). Bununla beraber çözünürlüğe etkisi olan bir diğer durum ise, kaliksarenlerin para pozisyonunda bulunan grupların farklılığıdır. Öyle ki para pozisyonunda oktil gibi uzun zincirli alkil gruplarının bulunması çözünürlüğü önemli şekilde artırmıştır.

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 absorbans verdiği 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.

1.2.7. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

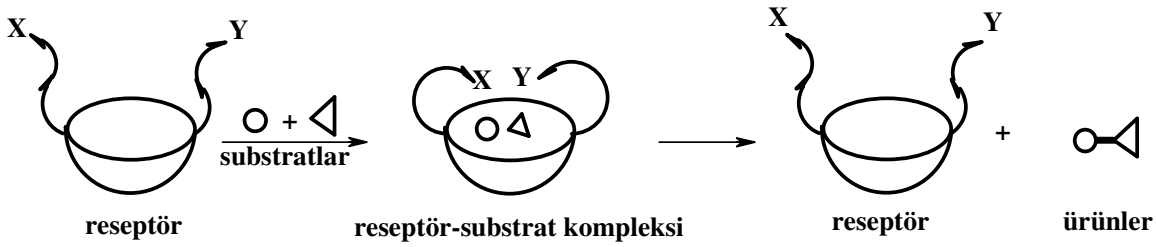
1.2.7.1. Enzim Mimik Olarak Kaliksarenler

Kaliksarenler enzim mimik özellik gösterebilecek şekilde uygun gruplarla fonksiyonlandırılırsa enzimin aktif bölgesini oluşturarak substratların katalitik olarak ürünlere dönüşmesini sağlayabilir.

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.

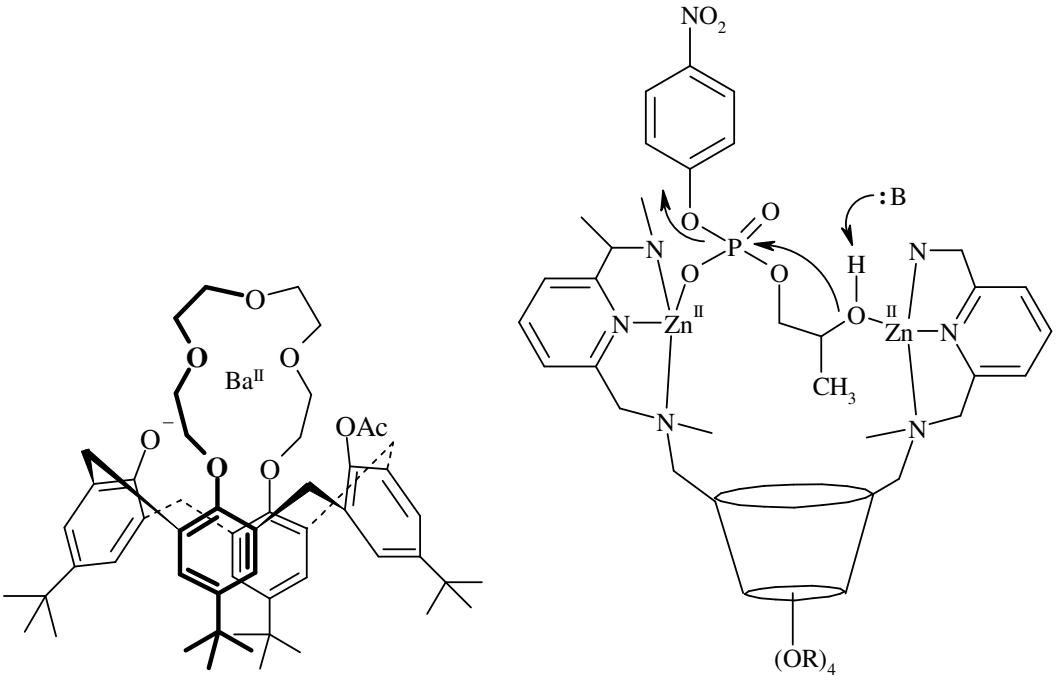


Şekil 1.19. Fonksiyonlandırılmış kaliksarenlere dayanan enzim modellerinin şematik gösterimi.

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 1.19.)

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).



8 **9**

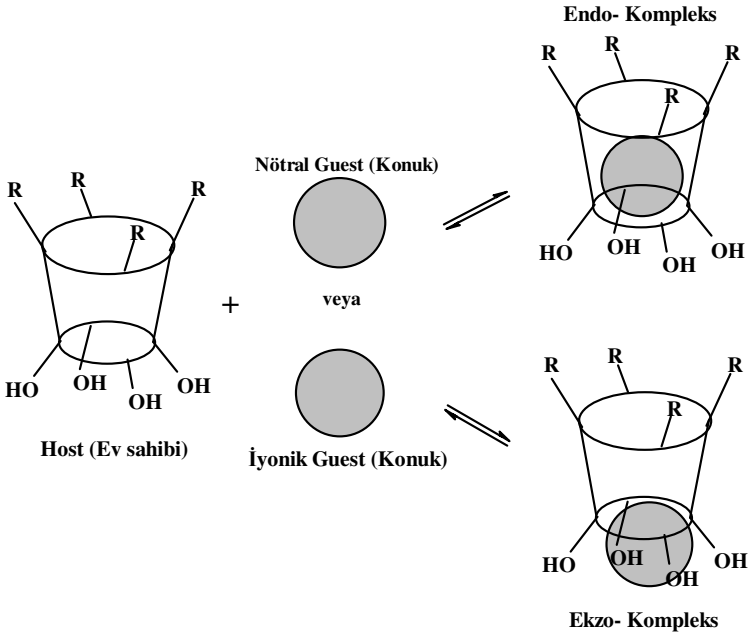
Şekil 1.20. Enzim mimik özellik gösteren kaliks[4]aren türevleri.

Reinhoudt ve grubu (1997) ise kaliks[4]aren-bazlı dinükleer çinko(II) kompleksinin fosfatdiesterini hızlı ve güçlü bağladığını ve etkili transesterifikasyon sağladığını göstermiştir (Şekil 1.20). 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.

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

Kaliksarenler yapılarında bulunan halka boşluğu ve farklı konformasyonları sayesinde küçük nötral molekülleri ve iyonları (metal katyonları ve anyonları) tersinir olarak tutma yeteneğine sahiptirler (Şekil 1.21.).

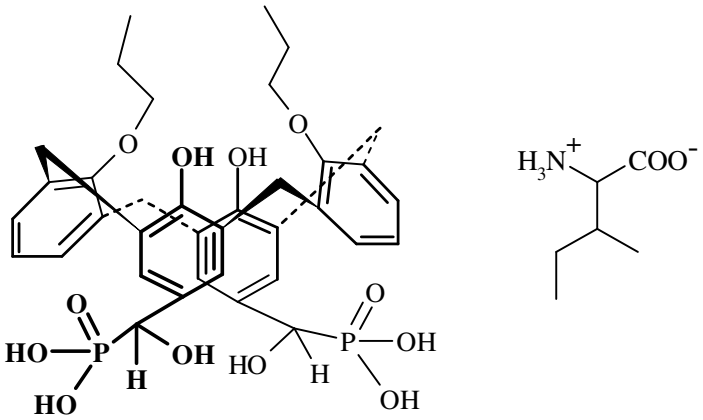
Bu kompleksler endo- ve ekzo- kompleksler şeklindedir. Bu komplekslere örnek verecek olursak, *p-t*-bütilkaliks[4]aren kloroform, toluen, benzen, ksilen, anisol ve pridin gibi çözücülerle tersinir moleküler kompleksler vermektedir. Bunlardan toluenle yaptığı kompleksin X-Ray kristalografik analizi sonucunda,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



Şekil 1.21. p-alkilkaliks[4]aren' in kompleks oluşturma mekanizması

Kaliksarenlerin organik moleküllerle verdiği komplekslerin 250°C' nin üzerinde bile uzaklaştırılamaması çok sağlam kompleksler verdiğini göstermektedir. Kaliksarenler fenolik -OH gruplarındaki hidrojenlerin güçlü bazların etkisiyle

iyonlaşabilmesi zayıf asidik karakterde olduğunu gösterir. Bundan dolayı aminlere proton vererek kompleks yapabilirler (Gutsche, 1987). Zielenkiewicz ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada fosfonik asit ve propil grupları içeren iki uçlu kaliks[4]aren bileşiğini sentezlemişler ve izolösin ile yaptığı kompleksi NMR titrasyon kalorimetresi ve UV-vis spektroskopisiyle incelemişlerdir (Şekil 1.22.).

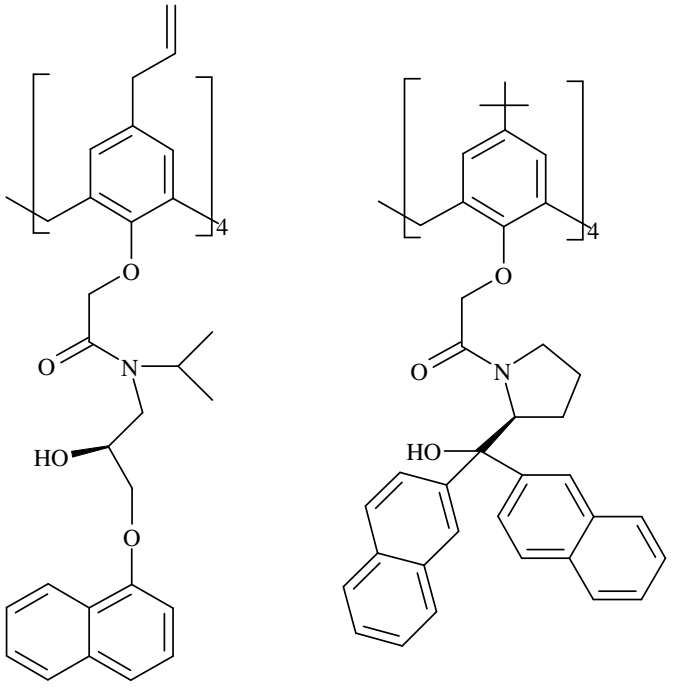


Şekil 1.22. İki uçlu kaliksaren türevi ve izolösin bileşiği

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

1.2.7.3. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması

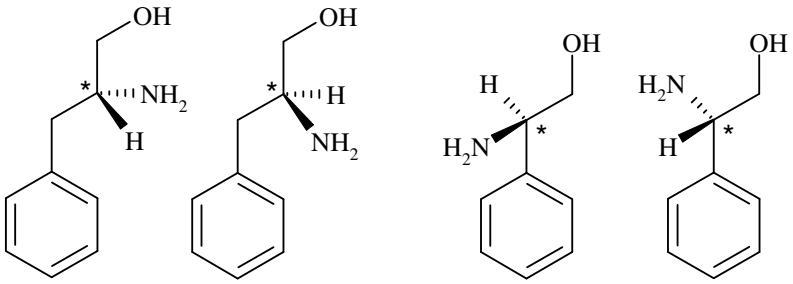
Kiral tanınma biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynar. Örneğin, sadece L-amino asitler proteinlerin yapıtaşlarıdır. Amino asitlerin hidrojen bağı protein içerisinde onun üç boyutlu yapısına ve buna bağlı işlevselliğine katkıda bulunur. Amino asitler ve peptitleri taşıyan makrosiklik platformlar biyolojik 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.



10 **11**

Şekil 1.23. *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi (10) ve (*S*)-2-dinaftilprolinol kaliks[4]aren türevi (11) (kiral merkezler yıldızla gösterilmiştir)

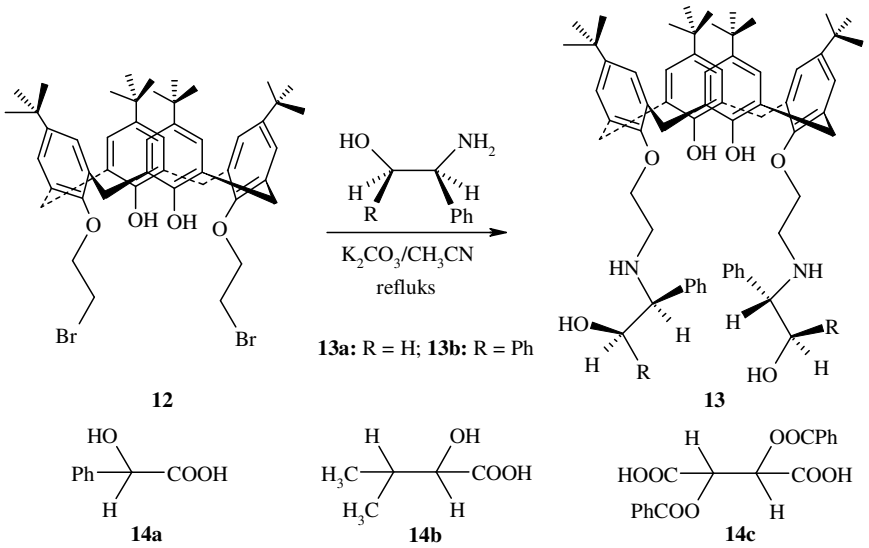
Kiral kaliksarenlerle ilgili özellikle kiral seçicilik ve enantiyomerik tanınma üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin, Diamond ve ark. (2002) kaliks[4]arenin floresans özellik gösteren kiral türevlerini (Şekil 1.23.) sentezleyerek fenilalaninol ve fenilglisinolün enantiyomerleri arasındaki (Şekil 1.24) seçicilikleri kaliksarenin floresansının söndürülmesinden yararlanarak incelemişlerdir.



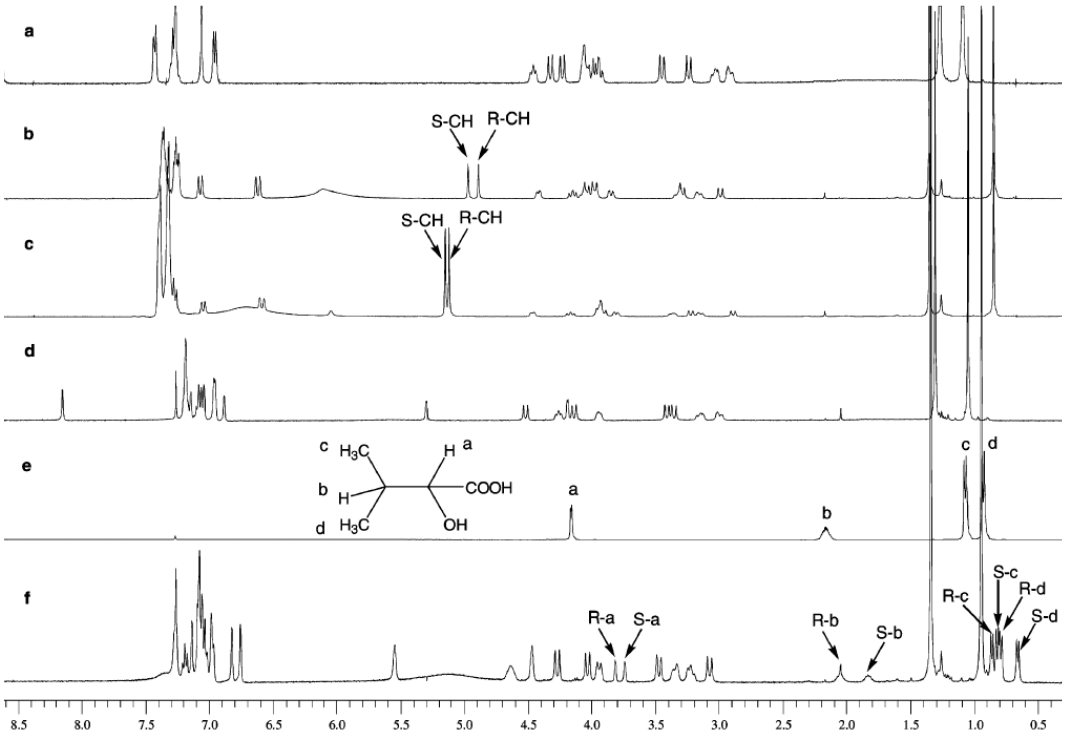
(R ve S) fenilalaninol (R ve S) fenilglisinol

Şekil 1.24. 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 1.25. ve Şekil 1.26).



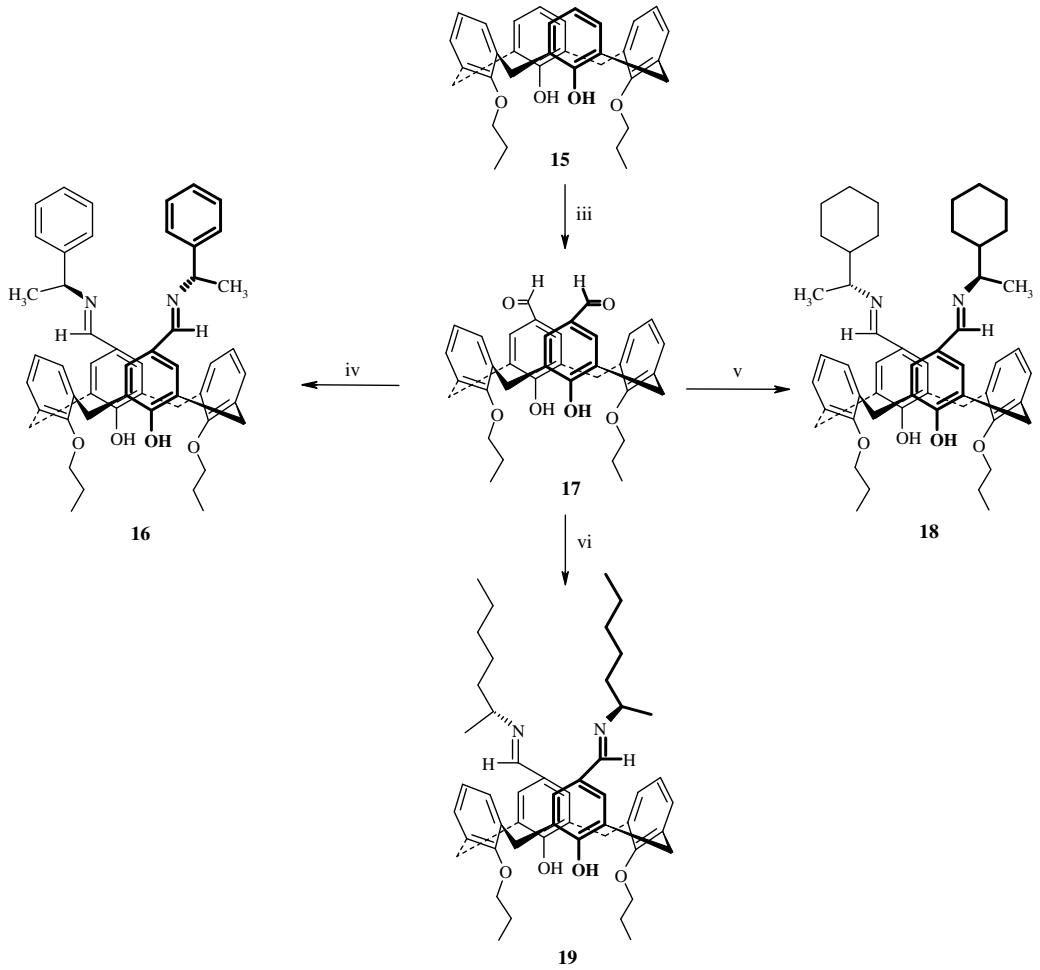
Şekil 1.25. Optikçe aktif α, β-amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler



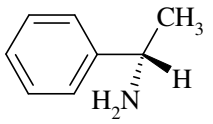
Şekil 1.26. NMR spektrumları (a) 13a (5mM); (b) 13a (5mM) ve 14a (20mM) kompleksi; (c) 13a (5mM) ve 14a (92mM) kompleksi; (d) 13b (5mM); (e) 14b (5mM); (f) 13b (5mM) ve 14b (5mM) kompleksi

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

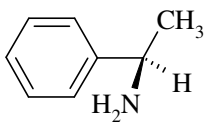
Durmaz ve ark. 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada kaliks[4]aren'in kiral Schiff bazı türevlerini sentezlemişler ve bu maddeleri kiral ve akiral aminlerin moleküler tanınma çalışmalarında kullanmışlardır (Şekil 1.27 ve 1.28).



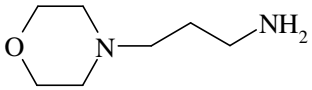
Şekil 1.27. Kaliks[4]arenin kiral Schiff bazı türevlerinin sentez şeması



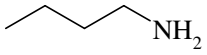
(S)-(-)-1-feniletilamin



(R)-(-)-1-feniletilamin



3-morfolino propil amin



***n*-bütil amin**

Şekil 1.28. Seçilen kiral ve akiral aminler

Çizelge 1.2. Kiral reseptörler ile 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 ($J\ mol^{-1}$)	$\Delta_{R-S}\Delta S^c$
16	(*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	
18	(*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	
19	(*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] $\Delta\Delta G = \Delta G_R - \Delta G_S$

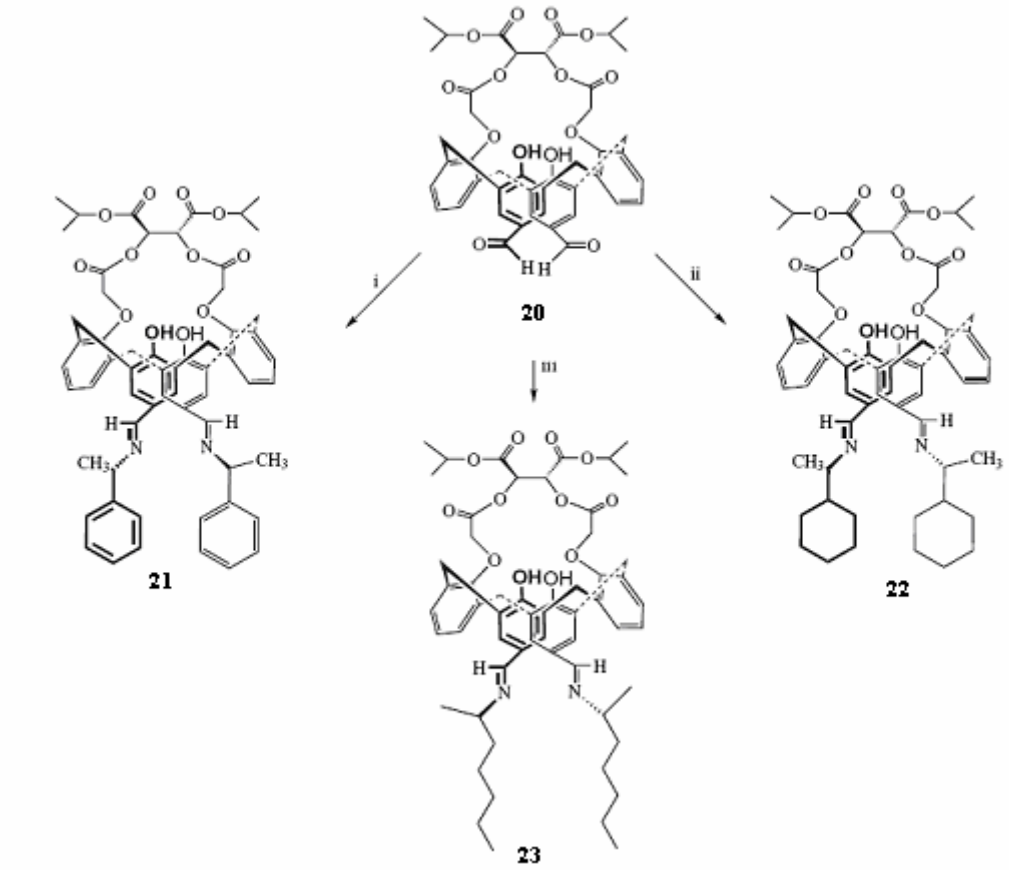
[b] $\Delta\Delta H = \Delta H_R - \Delta H_S$

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

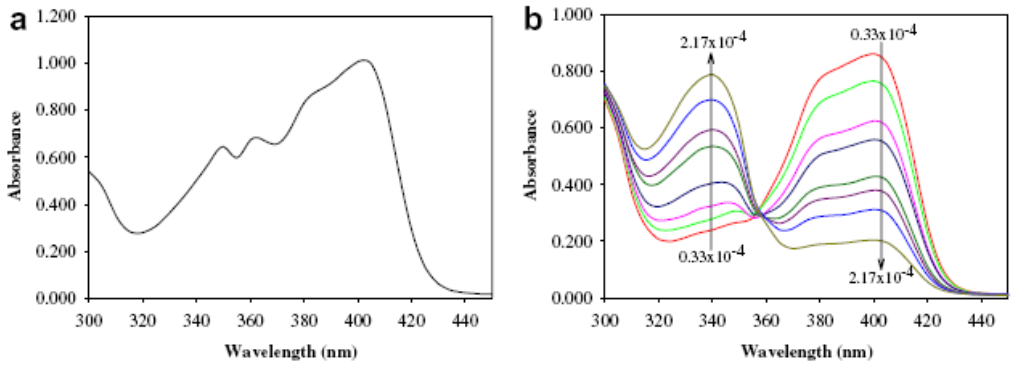
Çizelge 1.2.'deki verilere göre, tüm ligandların (*R*)-feniletilamin komplekslerinin bağlanma sabitlerinin daha büyük olduğu yani, komplekslerinin daha kararlı olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer taraftan, enantiyomerik tanınma

çalışmalarında **18** için elde edilen *K* değerlerinin önemli ölçüde farklı olduğunu ve hesaplanan K değerlerine göre, (*R*)- formunun (*S*) formundan 2.67 kat daha kararlı kompleks oluşturduğunu bulmuş ve bunu guest üzerindeki substitüentin, host üzerindeki kiral engellerle olan farklı etkileşim modlarından kaynaklanabilir olduğunu açıklamışlardır.

Durmaz ve ark. 2007 yılında yaptıkları başka bir çalışmada kaliks[4]aren tartarik esterin kiral schiff bazı türevlerini sentezlemişler ve bu kiral türevleri amino asit metil esterlerinin enantiomerik tanınması için kullanmışlardır (Şekil 1.29, 1.30) (Çizelge 1.3).



Şekil 1.29. Genel sentez şeması. (i) – (iii) (S)-(-)-1-Phenylethylamine, (R)-(-)-1-cyclohexylethylamine or (R)-(-)-2-heptylamine, CHCl3/MeOH, refluks.



Şekil 1.30. (a) 23 nolu bileşiğin kloroform içerisindeki çözeltisinin UV-Vis spektrumu (8.33×10-4 mol dm-5). (b) 25°C' de 23 nolu bileşiğin kloroformdaki çözeltisine (8.33×10-4 mol dm-5) 0.33-2.17×10-2 mol dm-3 (D)-Phe-OMe.HCl in eklenmesi ile gözlenen spektral değişimler.

Çizelge 1.3. 20 – 23 nolu bileşiklerin D/L-amino asit esterleri guest bileşikleriyle kloroform içerisinde 25 ºC'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*), enantioselektiviteleri (K_D/K_L) ve termodinamik parametreler.

Entry	Host	Guest[a]	$K \times 10^{-3}$ (dm^3 mol^{-1})	K_D/K_L	$-\Delta G$ (kJ mol^{-1})	$-\Delta\Delta G$[b]	ΔH (kJ mol^{-1})	$\Delta\Delta H$[c]	ΔS (J mol^{-1})	$\Delta\Delta S$[d]
1	**1**	D-Phe-OMe·HCl	0.021	1.10	7.54	0.24	82.41	2.29	301.5	8.6
2	**1**	L-Phe-OMe·HCl	0.019		7.30		80.12		292.9	
3	**1**	D-Ala-OMe·HCl	0.037	1.06	8.95	0.14	86.17	0.65	318.7	2.5
4	**1**	L-Ala-OMe·HCl	0.035		8.81		85.52		316.2	
5	**2**	D-Phe-OMe·HCl	17.91	1.52	24.26	1.03	40.70	1.98	218.1	10.3
6	**2**	L-Phe-OMe·HCl	11.78		23.23		38.72		207.8	
7	**2**	D-Ala-OMe·HCl	41.73	1.69	26.36	1.30	24.63	3.31	171.0	15.3
8	**2**	L-Ala-OMe·HCl	24.69		25.06		21.32		155.7	
9	**3**	D-Phe-OMe·HCl	8.01	1.66	22.27	1.26	18.81	5.95	137.8	24.2
10	**3**	L-Phe-OMe·HCl	4.82		21.01		12.86		113.6	
11	**3**	D-Ala-OMe·HCl	36.56	1.95	26.03	1.65	29.09	4.03	184.8	19.1
12	**3**	L-Ala-OMe·HCl	18.75		24.38		25.06		165.7	
13	**4**	D-Phe-OMe·HCl	4.62	4.36	20.91	3.65	47.16	8.66	228.4	41.3
14	**4**	L-Phe-OMe·HCl	1.06		17.26		38.50		187.1	
15	**4**	D-Ala-OMe·HCl	3.82	1.78	20.44	1.43	84.58	6.74	352.4	27.1
16	**4**	L-Ala-OMe·HCl	2.15		19.01		77.84		325.3	

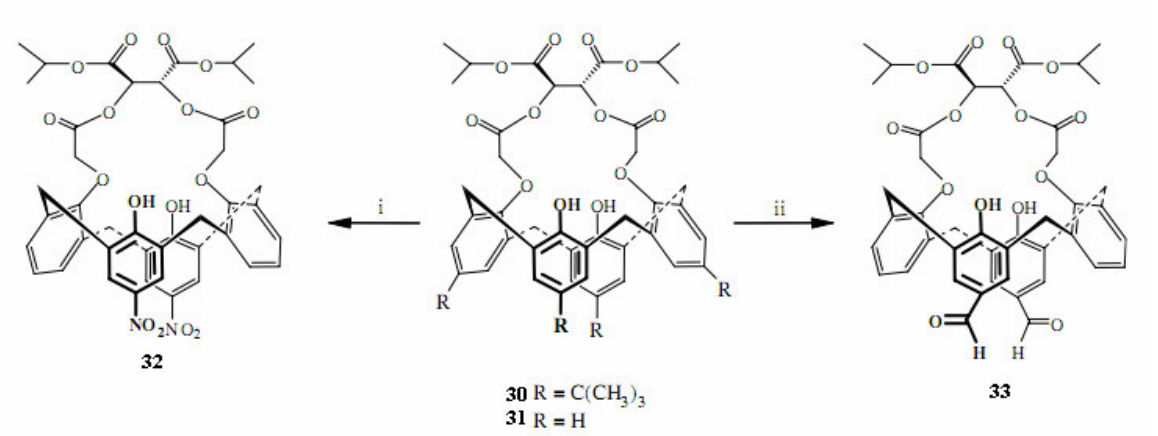
[a] *Phe-OMe: phenylalanine methyl ester hydrochloride; Ala-OMe: alanine methyl ester hydrochloride.*

[b] $\Delta\Delta G = \Delta G_D - \Delta G_L$.

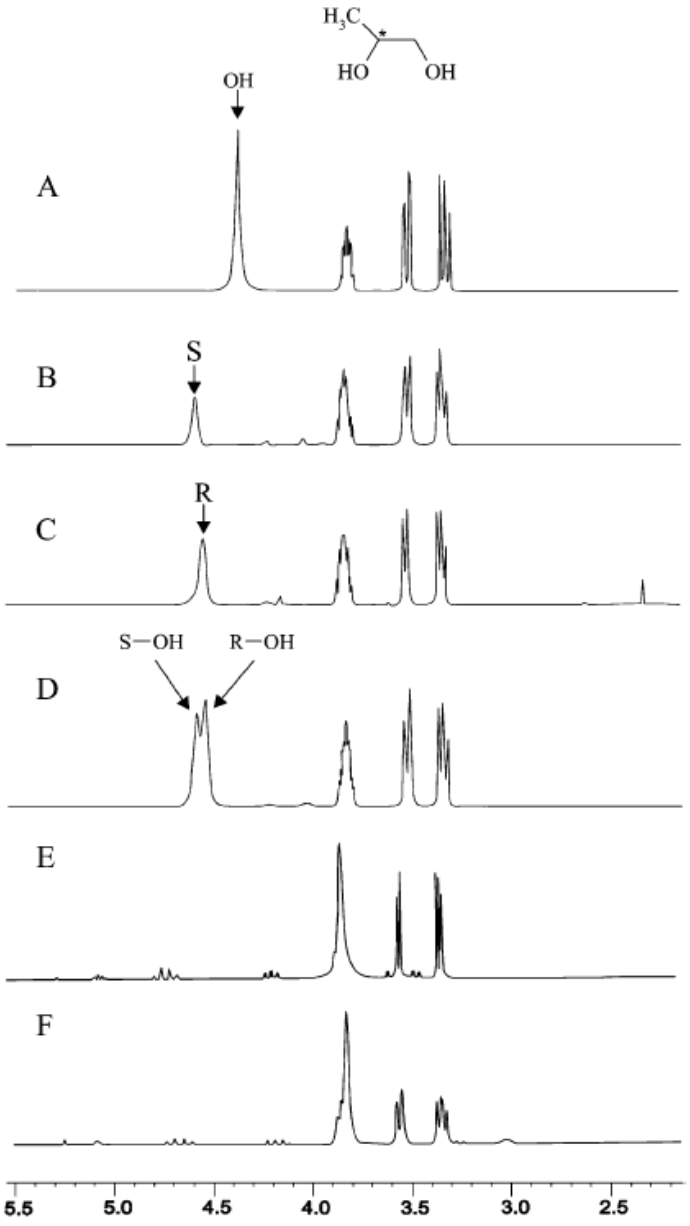
[c] $\Delta\Delta H = \Delta H_D - \Delta H_L$.

[d] $\Delta\Delta S = \Delta S_D - \Delta S_L$.

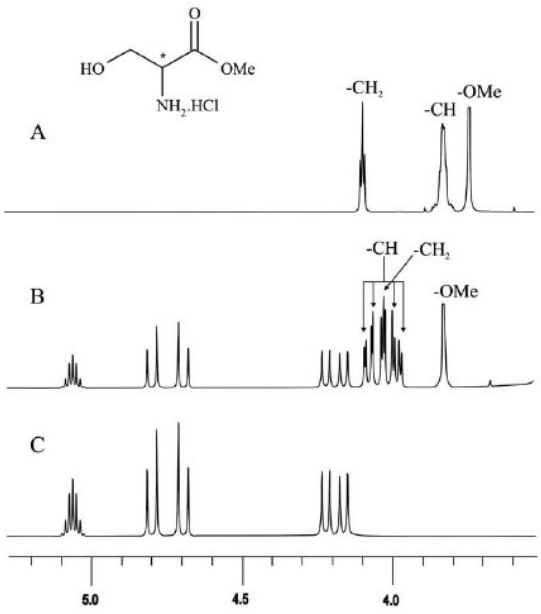
Karaküçük ve ark.(2006) yılında yaptıkları bir çalışmada tartarik ester yapıları içeren (Şekil 1.31) kiral kaliks[4]aren türevlerini sentezlemişler ve bu kiral bileşiklerin NMR spektroskopisiyle 1,2-propandiol ve serin metil ester HCl guestlerine karşı kiral tanıma yeteneklerini incelemişlerdir (Şekil.1.32 ve Şekil.1.33) (Çizelge 1.4)



Şekil.1.31. Tartarik asit türevlerinin sentez şeması



Şekil.1.32. (A) Rasemik propandiol (B) S-propandiol ile 32 etkileşmesi (C) R-propandiol ile 32 etkileşmesi (D) rasemik ile 32'nin etkileşmiş hali (E) rasemik ile 30'un etkileşmiş hali (F) rasemik ile 33'ün etkileşmiş hali 25 derecede CDCl3 içinde.



Şekil.1.33. (A) Rasemik SerOMe; (B) Rasemik SerOMe ile 31 nolu host molekül (C) 31 nolu host molekül NMR spektrumları.

Çizelge 1.4. Rasemik guestlerin (**a**-**b**) host molekül (**30-33**) varlığında ve yokluğunda 25 ˚C' de $CDCl_3$ veya $CDCl_3$ + d_6-DMSO içerisinde ^1H kimyasal kaymaları (ppm).

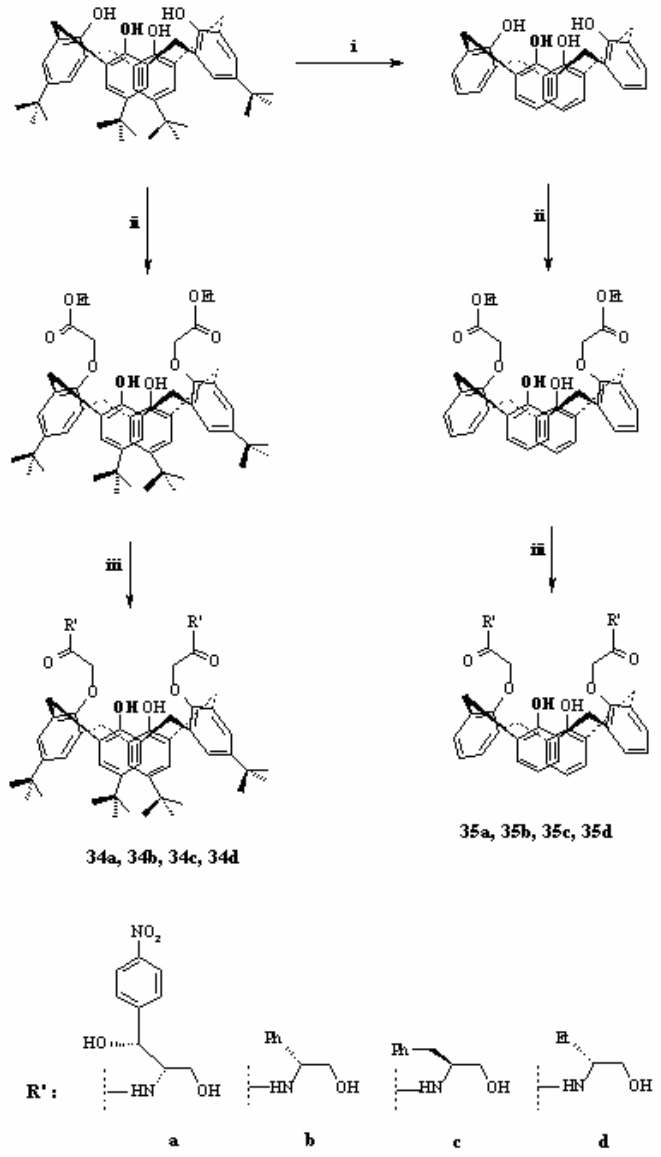
Host	Guest	Serbest*	S-G**	Δδ (S)	R-G**	Δδ (R)	ΔΔδ***
32	**a**	4.39	4.62	-0.23	4.57	-0.18	0.05
30	**a**	4.39	3.82	0.57	3.82	0.57	0.00
31	**a**	4.39	4.35	0.04	4.35	0.04	0.00
31	**b (-CH_2)**	4.10	4.03	0.07	4.03	0.07	0.00
31	**b (-OCH_3)**	3.75	3.83	-0.08	3.83	-0.08	0.00
33	**a**	4.39	3.86	0.53	3.86	0.53	0.00

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

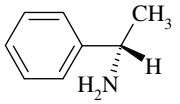
** *ras*-**a**-**b** (10 mM) nin **30**-**33** (10 mM) bileşikleri varlığında elde edilen spektrumlardan elde edilen kimyasal kaymalar.

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

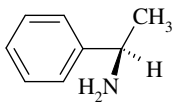
Kocabaş ve ark. (2008) kiral mono ve diamit türevlerini sentezlemiş (Şekil 1.34) ve bu maddeleri UV-vis spektroskopisi kullanarak kiral aminlerinlerin enantiyomerik tanımasında kullanmışlardır (Şekil 1.35 ve Çizelge 1.5).



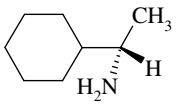
Şekil. 1.34. Kaliks[4]arenin kiral diamit türevleri için genel sentez şeması. i) AlCl3, fenol, toluen ii) EtBrOAc, K2CO3, aseton iii) kiral amino alkol, toluen, metanol.



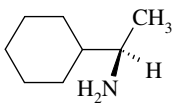
(S)-(-)-1-feniletilamin



(R)-(-)-1-feniletilamin



(S)-(-)-1-siklohekziletilamin



(R)-(-)-1-siklohekziletilamin

Şekil 1.35. Seçilen kiral aminler

Çizelge 1.5. 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	$K\times10^{-3}$ ($dm^3\ mol^{-1}$)	K_R/K_S	$-\Delta G$ (kJ mol^{-1})	$-\Delta\Delta G$[a]	ΔH (kJ mol^{-1})	$\Delta\Delta H$[b]	ΔS (J mol^{-1})	$\Delta\Delta S$[c]
34a	R-CHEA	44.24	1.04	9.40	0.08	60.85	1.43	235.73	5.06
	S-CHEA	42.67		9.32		59.42		230.67	
	R-PEA	114.89	1.02	11.74	0.05	106.98	2.49	398.37	8.48
	S-PEA	112.34		11.69		104.49		389.89	
34b	R-CHEA	27.70	3.77	8.20	3.23	47.96	22.38	188.47	85.98
	S-CHEA	7.35		4.97		25.58		102.49	
	R-PEA	76.86	1.89	10.75	1.56	80.93	9.98	307.67	38.75
	S-PEA	40.62		9.19		70.95		268.92	
35b	R-CHEA	28.4	1.66	8.27	1.24	21.11	9.42	98.60	35.78
	S-CHEA	17.10		7.03		11.69		62.82	
	R-PEA	97.38	1.90	11.35	1.60	31.22	16.23	142.88	59.87
	S-PEA	51.12		9.75		14.99		83.01	
34c	R-CHEA	9.73	1.83	5.63	1.48	36.43	5.62	141.14	23.81
	S-CHEA	5.31		4.15		30.81		117.33	
	R-PEA	46.15	2.82	9.50	2.58	36.28	16.74	153.61	64.82
	S-PEA	16.35		6.92		19.54		88.79	
35c	R-CHEA	15.49	2.50	6.80	2.28	98.48	14.36	353.29	55.82
	S-CHEA	6.20		4.52		84.12		297.47	
	R-PEA	62.07	2.79	10.24	2.58	125.45	14.02	455.33	55.67
	S-PEA	22.21		7.66		111.43		399.66	
34d	R-CHEA	3.36	0.48	3.01	-1.79	62.65	-15.55	220.33	-58.21
	S-CHEA	6.93		4.80		78.20		278.54	
	R-PEA	17.15	0.69	7.15	-0.78	38.44	-20.51	152.99	-71.45
	S-PEA	24.72		7.93		58.95		224.44	
35d	R-CHEA	2.35	0.38	2.11	-2.42	73.27	-12.42	252.95	-49.82
	S-CHEA	6.24		4.53		85.69		302.77	
	R-PEA	17.61	0.52	7.11	-1.63	64.00	-13.85	238.62	-51.95
	S-PEA	34.08		8.74		77.85		290.57	

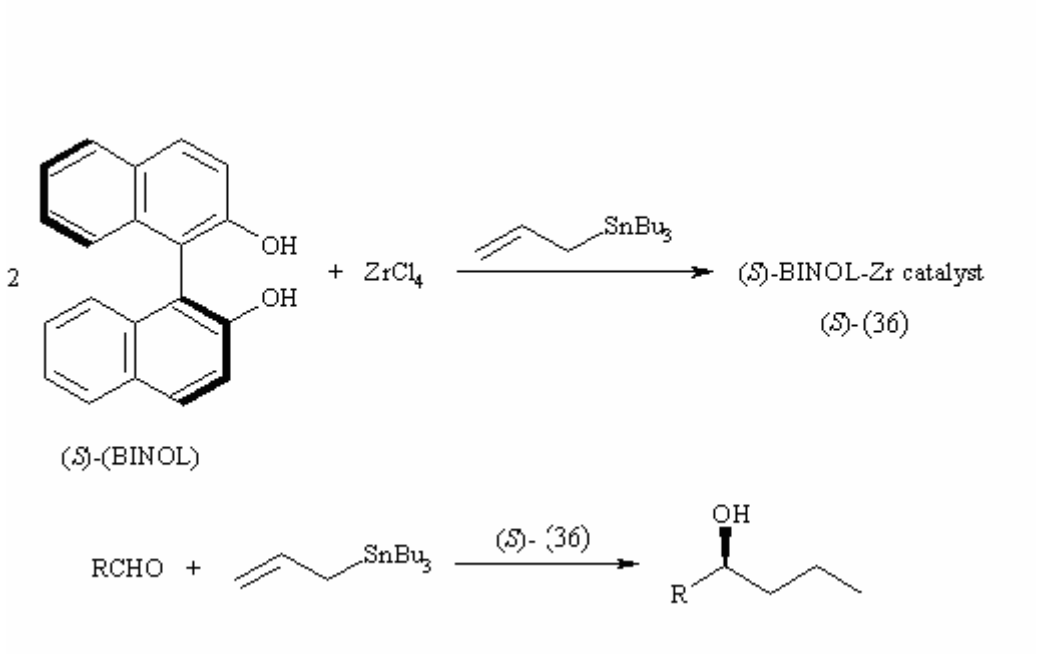
[a] $\Delta\Delta G = \Delta G_D - \Delta G_L$

[b] $\Delta\Delta H = \Delta H_D - \Delta H_L$

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

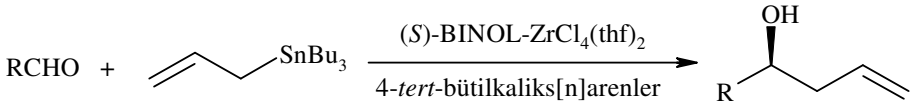
1.2.7.4. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler

Casolari ve ark. (1997) daha aktif ve etkili katalizörler bulmak amacıyla zirkonyum-BINOL lewis asitinin (**36**) $ZrCl_4$'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 1.36.).



Şekil 1.36. Zirkonyum-BINOL lewis asitinin **(36)** hazırlanması

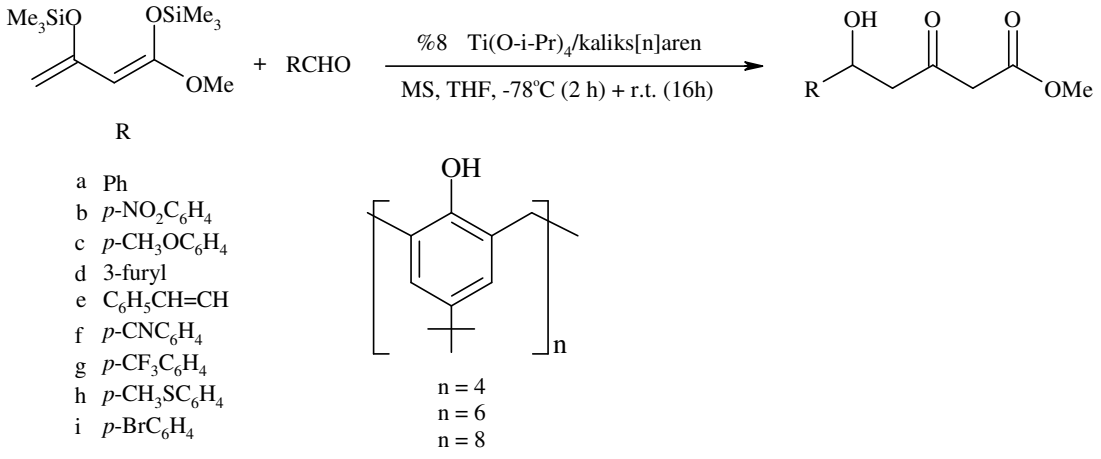
Yapılan çalışmaların sonunda ticari olarak bulunabilen $ZrCl_4(thf)_2$ den hazırlanabilecek farklı bir katalizör bulmuşlardır. Dahası $ZrCl_4(thf)_2$ organik çözücülerde $ZrCl_4$'den daha iyi çözünür ve katalizörün hazırlanması prosedürünü kolaylaştırır. Çözücü olarak Et_2O'in kullanılması da daha büyük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



Şekil 1.37. 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 1.37.). Bu çarpıcı aktivasyon sadece kaliksarenlerle gözlenmiştir. Diğer fenoller aynı aktive edici etkiyi göstermemektedir.

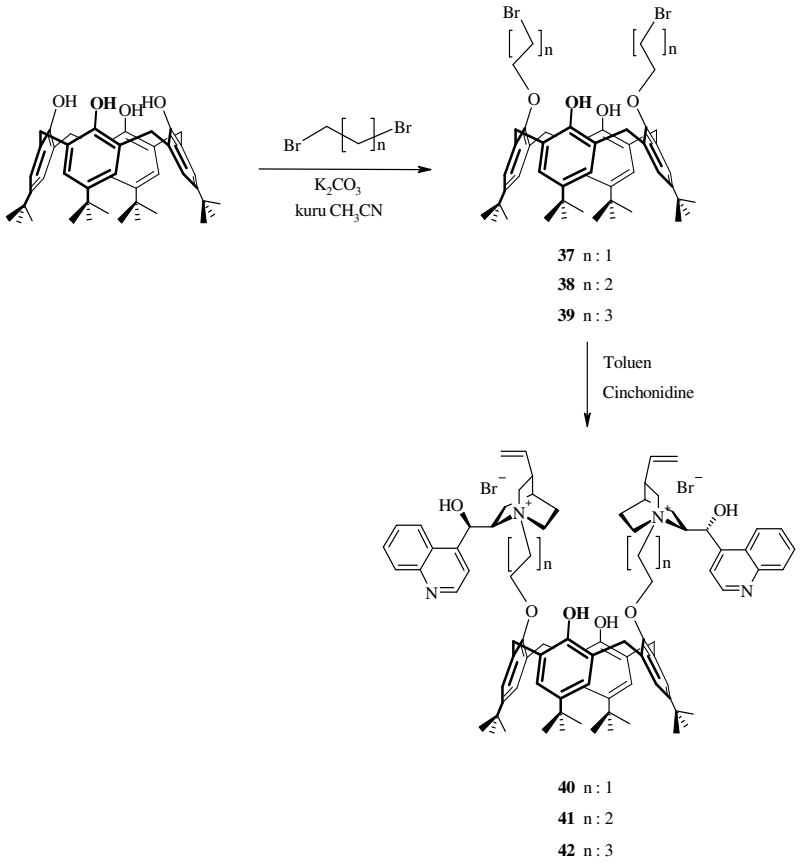
Soriente ve ark. (2003), Chan's sililoksidienin aktive ya da deaktive edici gruplar taşıyan bazı aldehitlerin aldol kondenzasyonunda Ti(IV)/kaliksaren komplekslerinin etkili katalizörler olarak kullanılabileceği göstermişlerdir (Şekil 1.38).



Şekil 1.38. 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.

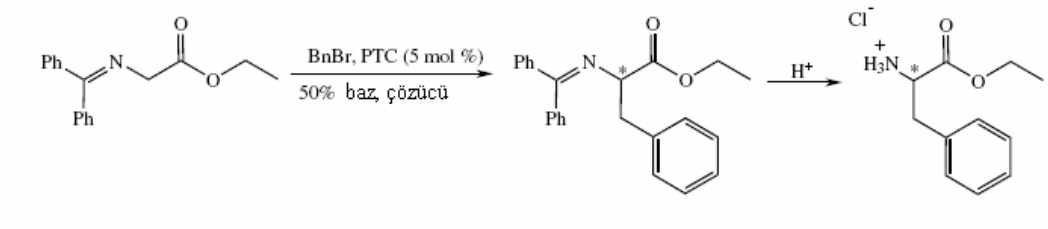
Bozkurt ve ark. (2008) α-amino asitlerin enantiyoselektif sentezi için cinchona alkaloid türevli kaliksaren bazlı kiral faz-transfer katalizörü sentezlemişlerdir (Şekil 1.39, 1.40) (Çizelge1.6).



37 n : 1
38 n : 2
39 n : 3

40 n : 1
41 n : 2
42 n : 3

Şekil 1.39. Faz-transfer katalizöründe kullanılan cinchona alkaloid türevli kaliksarenlerin sentezi



Şekil 1.40. Benzofenon glisin imin esterinin katalitik alkilasyonu ileα-alkil α-amino asit esterlerinin sentezi

Çizelge 1.6. *N*-(difenilmetilen)glisin etil esterinin kiral kaliks[4]aren türevleri **19-21** katalizörlüğünde enantiyoseçici benzilasyonu

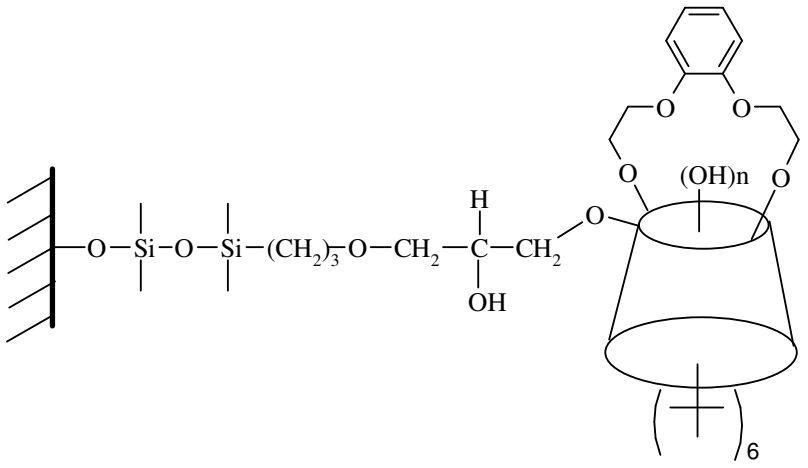
	PTC	**Çözücü**	**T (°C)**	**Baz**	**Verim[a] (%)**	**% ee[b] (config[c])**
1	**40**	PhMe/$CHCl_3$	-20	KOH	87	25 (S)
2	**40**	PhMe/$CHCl_3$	-20	NaOH	89	46 (S)
3	**40**	PhMe/$CHCl_3$	0	NaOH	95	57 (S)
4	**40**	PhMe/$CHCl_3$	rt	NaOH	92	52 (S)
5	**41**	PhMe/CHCl3	-20	KOH	91	13 (S)
5	**42**	PhMe/$CHCl_3$	-20	KOH	91	12 (S)
6	**42**	PhMe/$CHCl_3$	-20	NaOH	95	17 (S)
7	**42**	PhMe/$CHCl_3$	0	NaOH	96	28 (S)
8	**42**	PhMe/$CHCl_3$	0	KOH	97	22 (S)
9	**42**	PhMe/$CHCl_3$	rt	KOH	98	18 (S)
10	**42**	PhMe/$CHCl_3$	rt	NaOH	97	24 (S)
11	**42**	CH_2Cl_2	-20	KOH	89	9 (S)
12	**42**	CH_2Cl_2	0	KOH	93	15 (S)
13	**42**	CH_2Cl_2	rt	KOH	93	12 (S)
14	**42**	CH_2Cl_2	-20	NaOH	85	7 (S)
15	**42**	CH_2Cl_2	0	NaOH	88	14 (S)
16	**42**	CH_2Cl_2	rt	NaOH	91	13 (S)

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

1.2.7.5. Kromatografide Durgun Faz Olarak Kaliksarenler

Kaliksarenler gaz kromatografisi, sıvı kromatografisi ve kapiler elektroforezi 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.

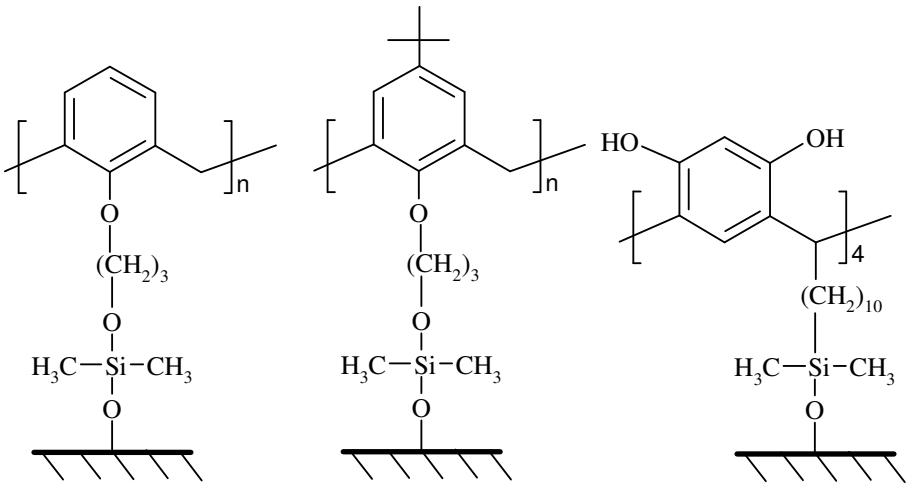
1994'te Glennon ve ark. silikaya bağlı ilk kaliks[4]aren tetraesterini hazırlamışlar ve bunu HPLC'de metal iyonlarını ve amino asit esterlerini ayırmada kullanmışlardır. Park ve ark. (1997) bazı sübstitüe aromatik pozisyonel izomerlerinin kaliks[6]aren-*p*-sülfonat bağlı silika durgun fazı üzerinde ayrılmasını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



Şekil 1.41. *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 1.41.). Elde edilen durgun fazın performansı nötral, asidik ve bazik maddeler

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

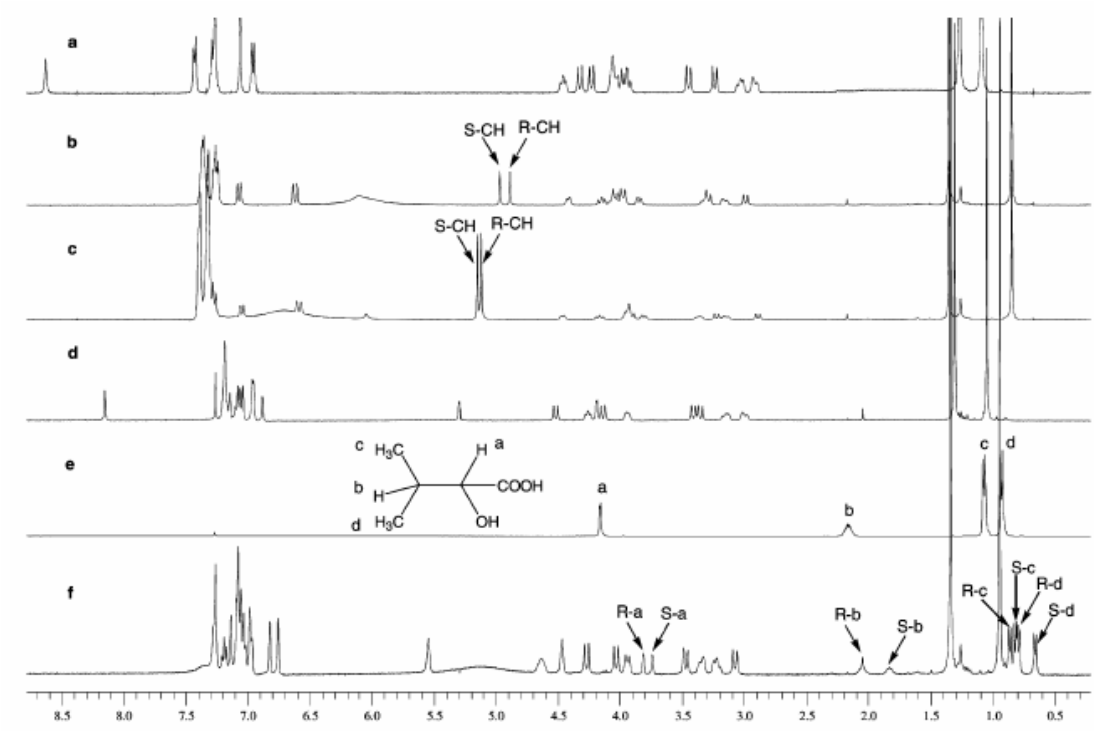


Şekil 1.42. Kaliksaren ve resorsaren durgun fazlarının yapısı

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 (Şekil 1.42).

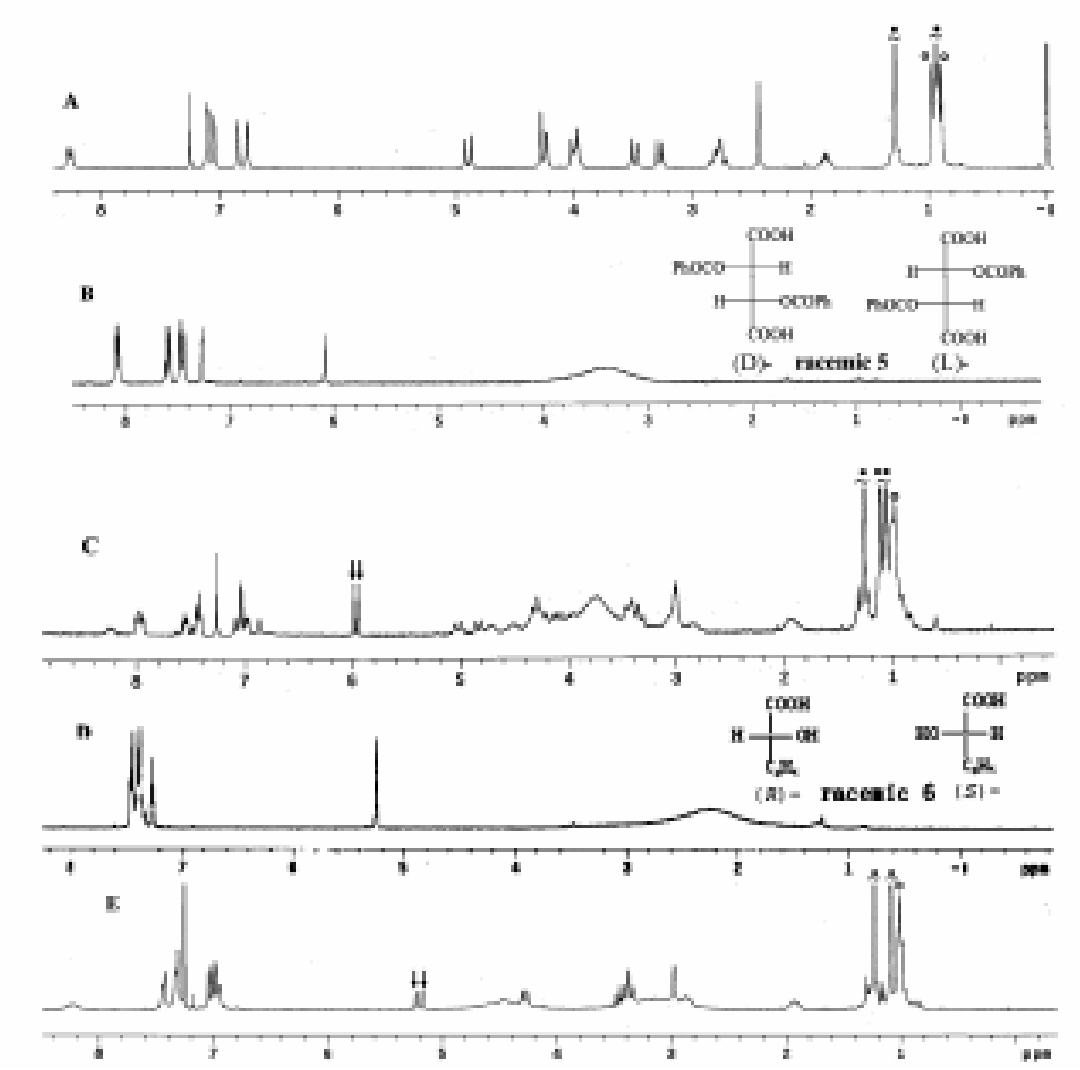
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Zheng ve ark. (2004) kaliksaren iskeletinde fenolik birimlerin para pozisyonuna optikçe aktif α,β-amino alkol grupları bağlayarak rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin enantiyomerik tanınmalarını ^{1}H NMR spektroskopisi kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak α-hidroksi karboksilik asidin enantiyomerleri arasında yüksek seçici kayma gözlemişlerdir (Şekil 2.1.).



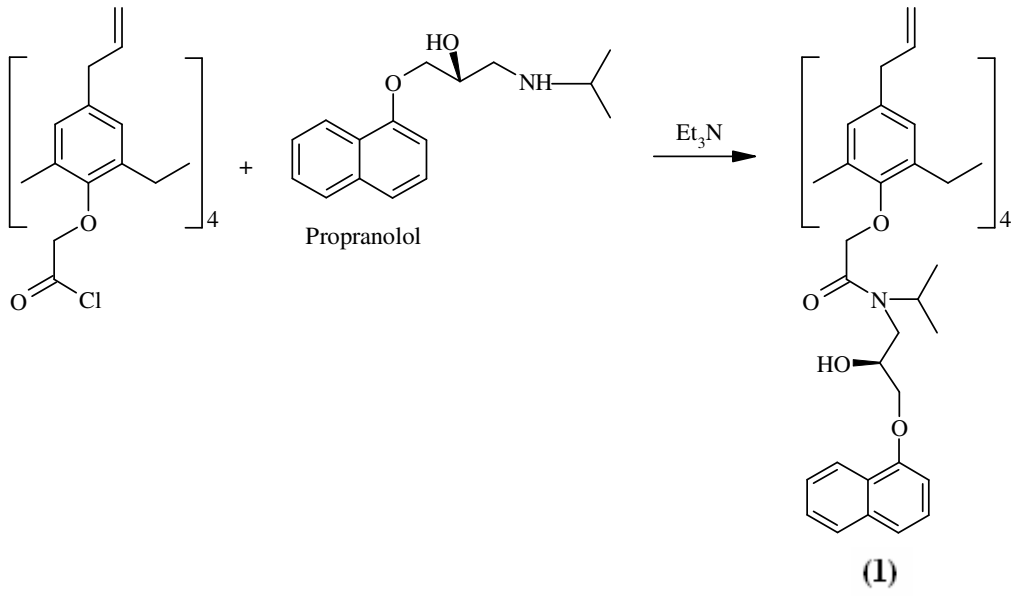
Şekil 2.1. α,β-amino alkol grupları bağlı kaliks[4]aren türevleri ile 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asidin ^{1}H NMR spektrumu

Bu konu ile ilgili diğer bir çalışmada He ve ark. (2002), (L)-valinden türetilen kiral kaliks[4](aza)crownları sentezlemişler ve bu bileşikleri ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR yardımıyla tartarik asit dibenzoat ve amigladik asit gibi bazı asitlerin kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. ^{1}H NMR ile tartarik asit dibenzoat ve amigladik asit gibi bazı asitlerin kiral enantiyomerlerin tanınması

Lynam ve ark. (2002), kiral aminler için moleküler sensör olabileceğini düşünerek *p*-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevini sentezlemişlerdir (Şekil 2.3.). Bu molekülün metanol içerisindeki floresans emisyonunun azalmasından faydalanarak fenilalanilolün enantiyomerleri arasında tanınmada kullanılabileceğini tespit etmişlerdir. Enantiyomerik tanınmanın aril grupları ve guest molekül olarak kullanılan aminoalkolün hidrojen bağı yapabilecek yerler arasında etkileşimden kaynaklandığını açıklamışlardır.

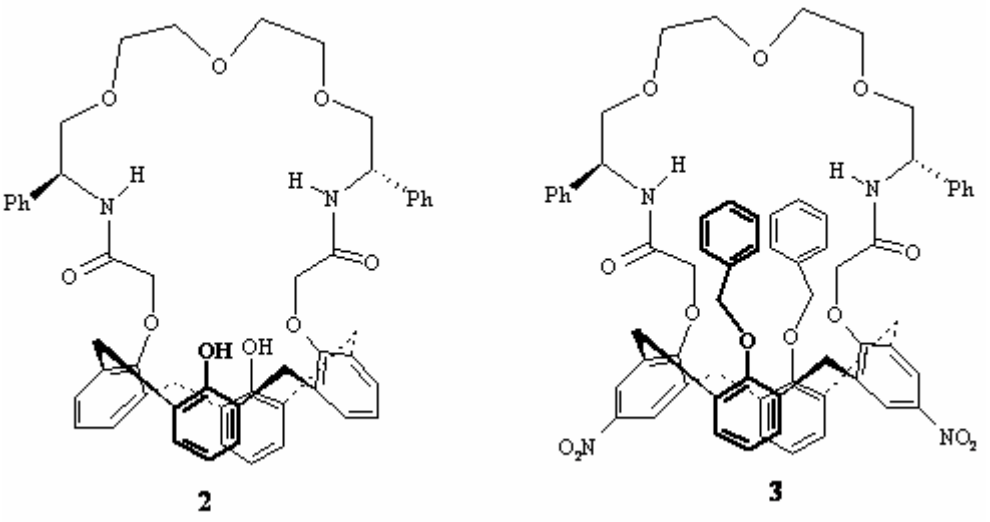


Şekil 2.3. p-allilkaliks[4]arenin propranolol amit türevi

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

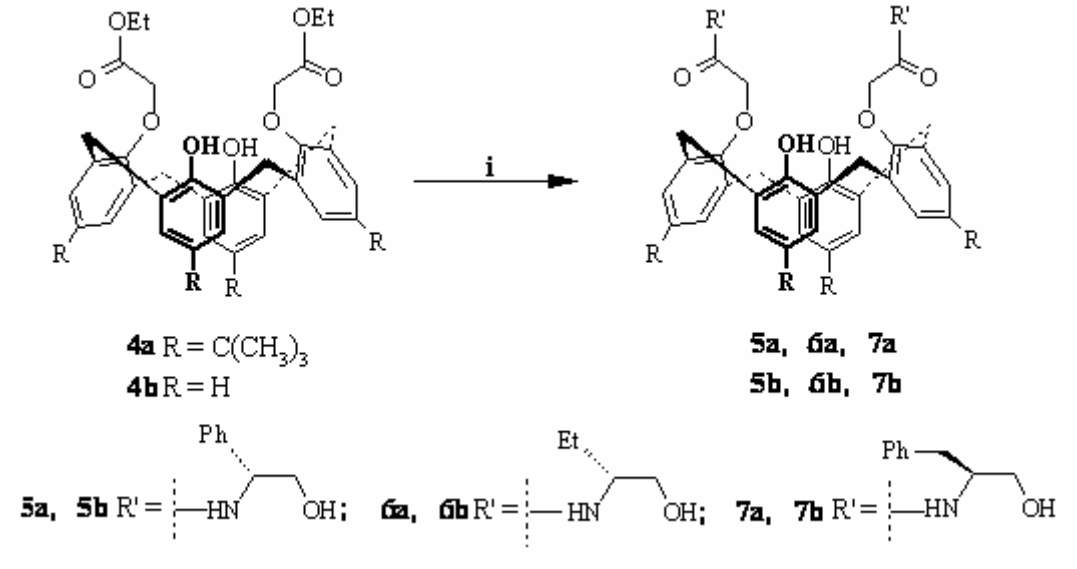
Sırıt ve ark. (2004) kaliks[4]aren dibenzil dinitro diester türevini kiral diamin bileşiği ile etkileştirerek yeni bir kiral kromojenik kaliks[4](azoksa) crown-7 (**3**) türevini sentezlemişlerdir. 2005 yılında yaptıkları başka bir çalışmada da kaliks[4]

aren diester türevini kiral diamin bileşiği ile etkileştirerek yeni bir kiral kaliks[4](azoksa) crown-7 (**2**) bileşiğini elde etmişler ve elde ettikleri bu bileşiğin metal iyonlarını tanıma özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 2.4.).



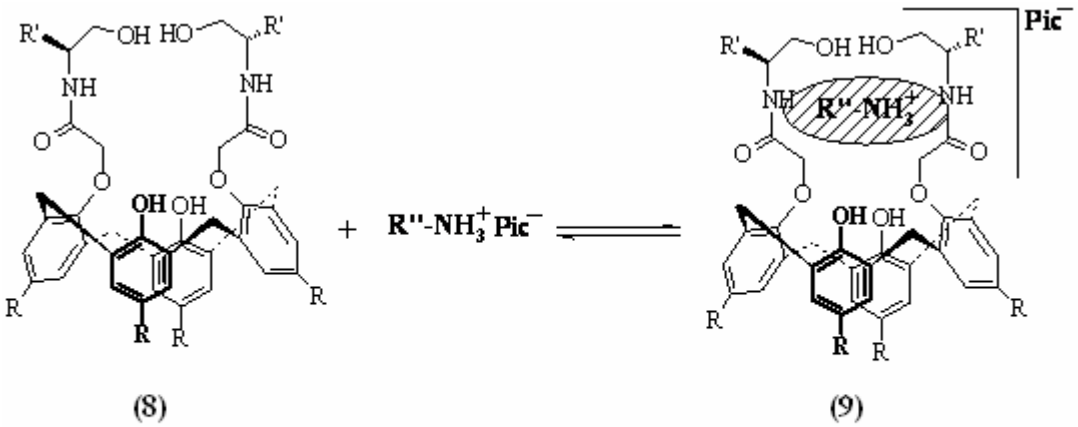
Şekil 2.4. Kaliks[4](azoksa)crown-7 türevleri

Sırıt ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada (2006) ise, *p-t*-bütilkaliks[4]aren diesteri (**4a**) ve kaliks[4]aren diesterinin (**4b)** çeşitli homo kiral amino alkollerle tepkimesinden kaliks[4]arenin kiral diamit türevleri elde edilmiş ve bazı α-amino asit metilesterlerine karşı ekstraksiyon özellikleri incelenmiştir (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Kaliks[4]arenin kiral diamit türevleri

Sonuç olarak *p-t*-bütilkaliks[4]aren diamit türevlerinin α-amino asit metilesterlerini kaliks[4]aren diamit türevlerine göre daha fazla sulu fazdan organik faza taşıdığı gözlenmiştir. Bunun nedenini de tersiyer bütil gruplarının kilit etkisi yaparak yapıyı daha rijit hale getirdiği ve böylece taşınmanın daha kolay gerçekleştiği şeklinde açıklamışlardır. Ayrıca α-amino asit metilesterlerinin D- ve L-formları arasında çok iyi bir seçimlilik gözlenememiştir. Şekil 2.6.' da kaliks[4]aren diamit türevleri ile α-amino asit metilesterlerinin oluşturduğu amonyum katyonunun yaptığı host-guest tipi kompleks için önerilen yapı modeli görülmektedir.



Şekil 2.6. Aminoasidin amonyum katyonuyla kaliksaren diamit türevlerinin yaptığı kompleksleşme modeli

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).

Ayrıca Sırıt ve ark.' nın bölüm 1.2.7.3. ve 1.2.7.4. yer verilen enantiyomerik tanınma ve kiral katalizör çalışmalarından da yararlanılmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

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

Çözücülerin çoğu kuru olarak kullanılmıştır. Kloroform, metanol, etilasetat ve hekzan gibi ekstra saf özellikteki çözücüler önce destillenmiş sonra 4Å moleküler sieve (elek) üzerinde saklanmıştır. Toluen, 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. THF ise kurulan özel düzenek ile sodyum metali üzerinden destile edilip kullanılmıştır.

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

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

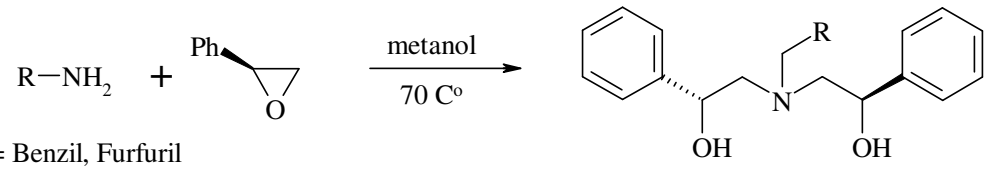
3.2. Kullanılan Aletler

Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 marka cihaz ile yapıldı ve literatür değerleriyle karşılaştırıldı. IR spektrumları KBr paletleri halinde Perkin Elmer 1605 FTIR spektrometresinden alındı. UV spektrumları Shimadzu 160A UV-Vis recording spektrometresinden alındı. ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları çözücü olarak $CDCl_3$-CCl_4 kullanılarak Varian 400 MHz spektrometre ile alındı. NMR spektrumunda kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. Elemental analiz verileri Leco CHNS-932 cihazından elde edildi.

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

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Çalışmanın Amacı



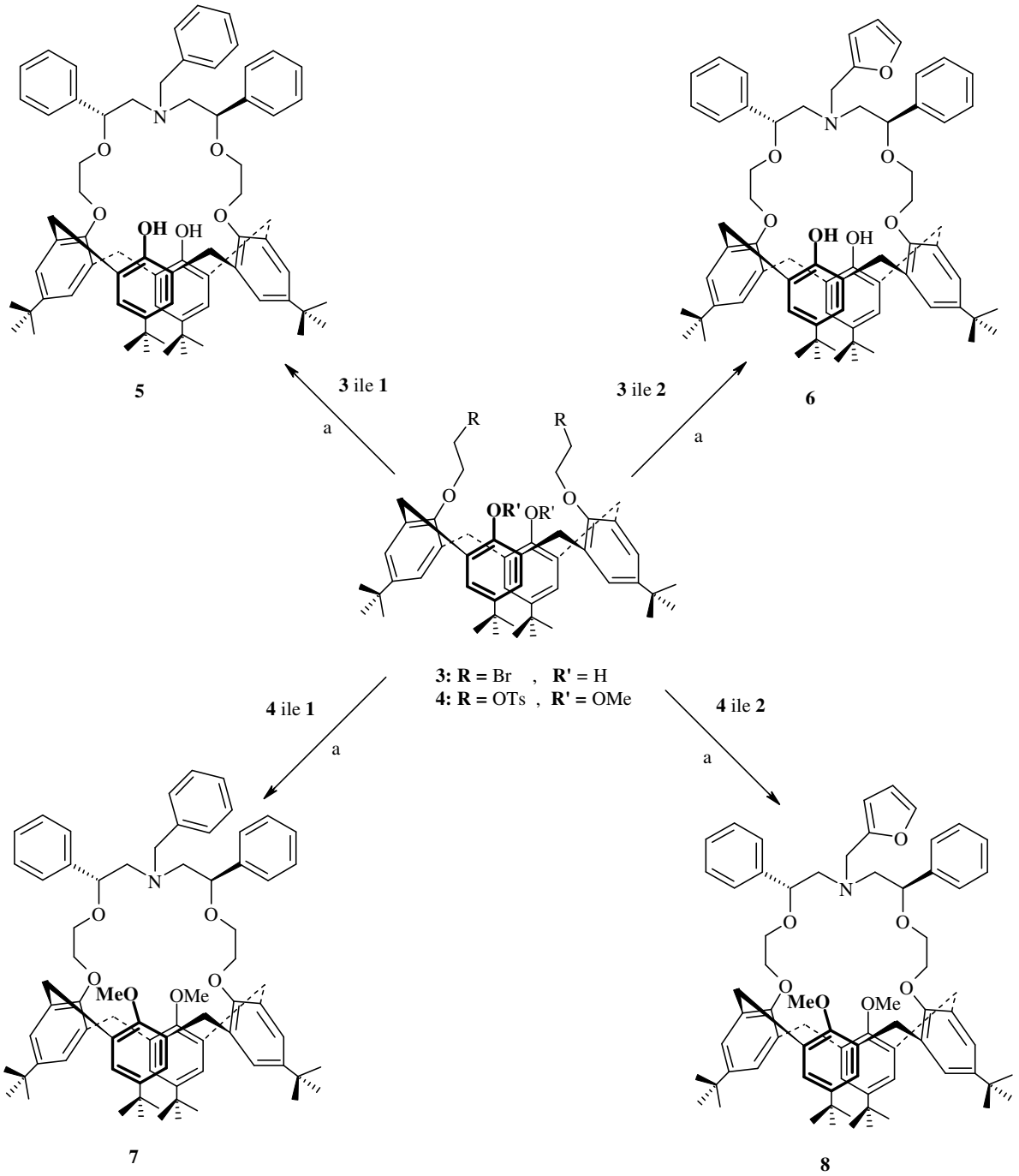
R= Benzil, Furfuril

1: R= Benzil
2: R= Furfuril

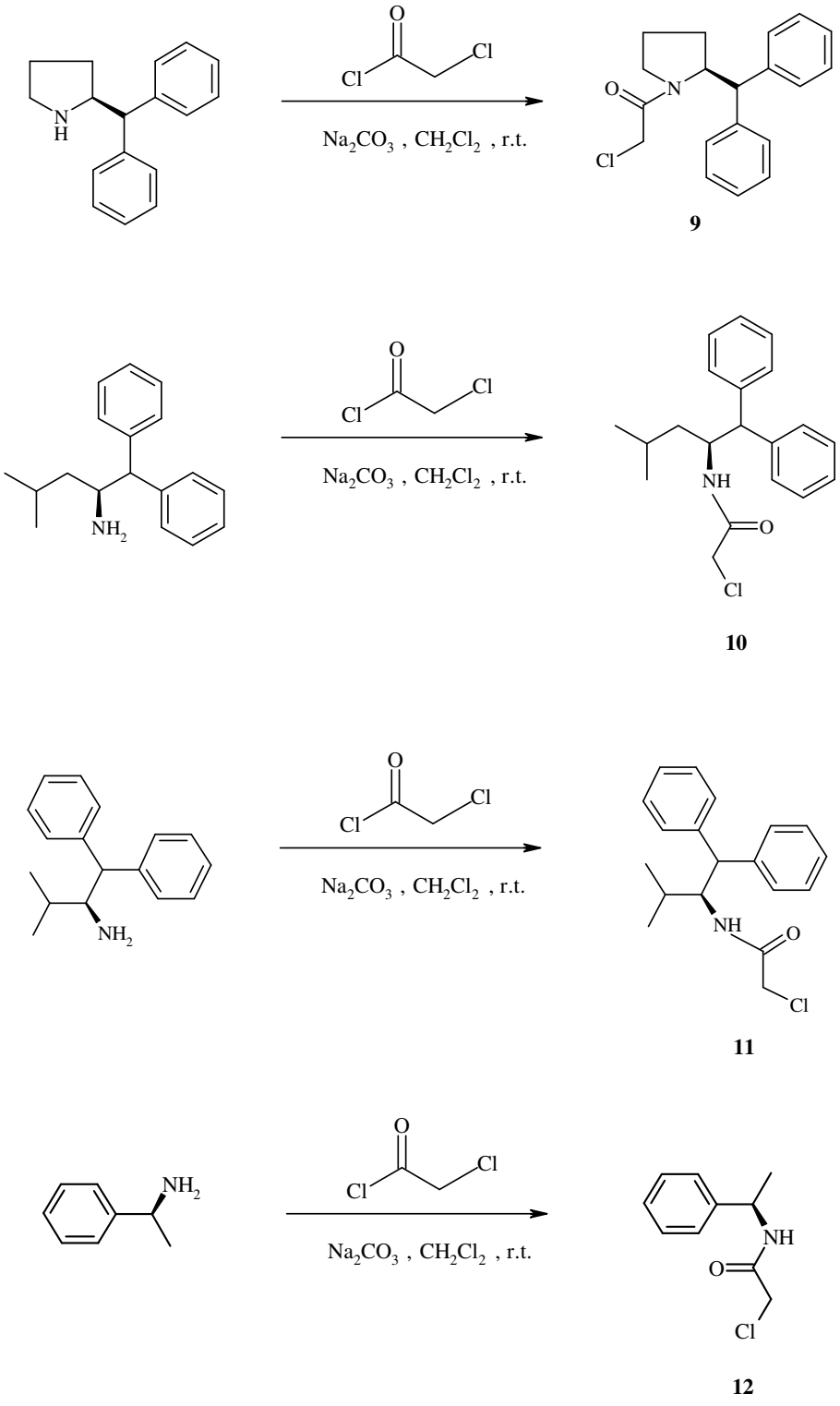
Şekil 4.1. Kiral amino diol sentezi

Bu çalışmada (R)-stiren oksit ile benzil amin ve furfuril amin etkileştirilerek kiral amino diol türevleri sentezlenmiştir. (Şekil 4.1) Sentezlenen kiral amino diol türevleri ile p-*t*-bütilkaliks[4]aren türevlerinin reaksiyonu sonucunda yeni kiral azacrown p-*t*-bütilkaliks[4]aren türevleri elde edilmiştir (Şekil 4.2). Kiral azacrown p-*t*-bütilkaliks[4]aren türevlerinin ^{1}H NMR spektoskopisi kullanılarak enantiyomerik tanınma özellikleri araştırılmıştır. Yine bu türevlerin kiral amino asit türevleri ile kompleksleşme özellikleri termodinamik açıdan incelenmiştir.

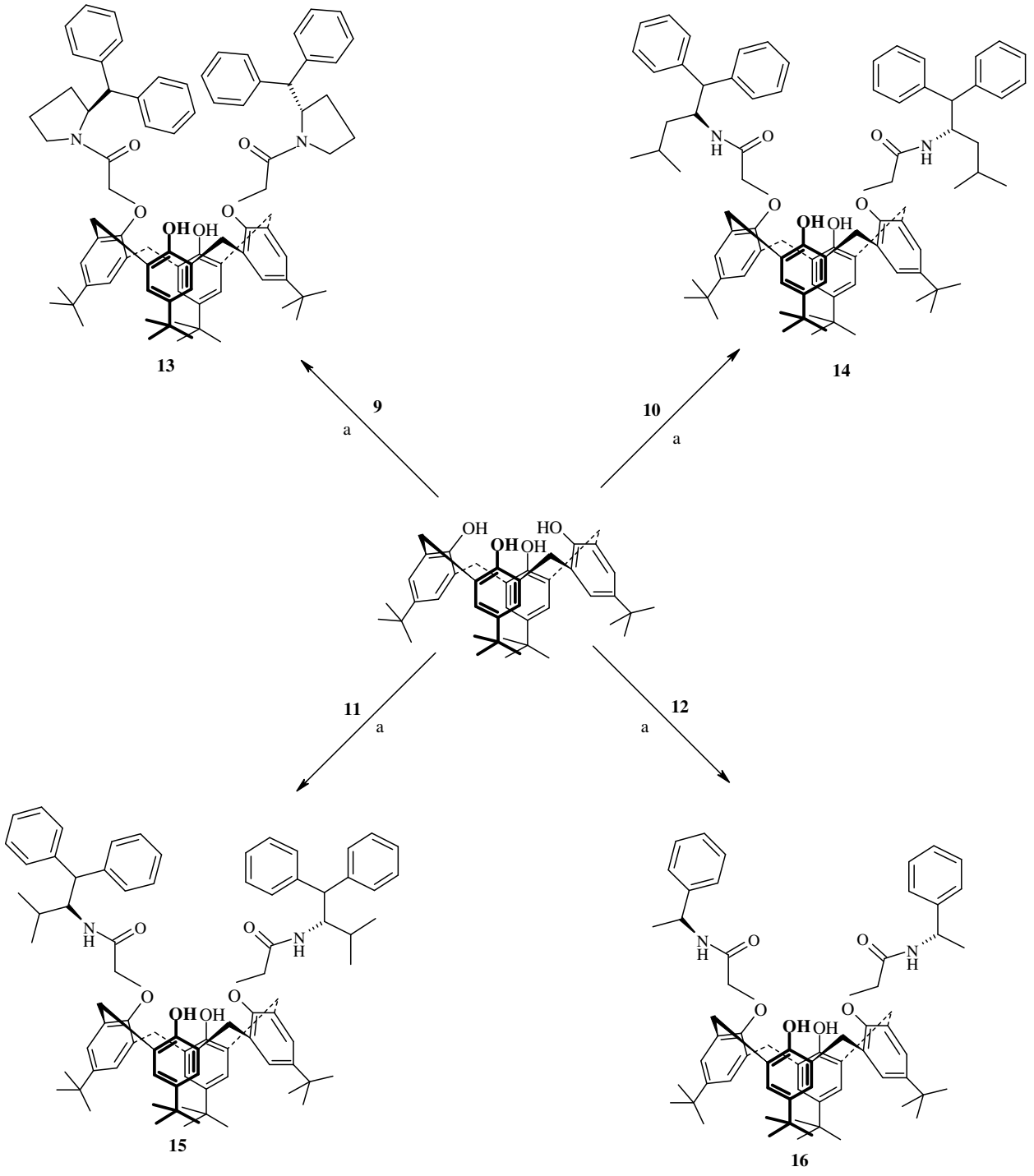
Ayrıca bu çalışmada kiral amin türevleri klorasetilklorür ile etkileştirmiş ve bunun p-*t*-bütilkaliks[4]aren ile tepkimesi sonucu yeni kiral p-*t*-bütilkaliks[4]aren amit türevleri sentezlenmiştir.(Şekil 4.3 ve Şekil 4.4)



Şekil 4.2. p-t-bütilkaliks[4]aren kiral azacrown türevlerinin sentez şeması



Şekil 4.3. Kiral klorasetilklorür türevlerinin sentez şeması



a) K_2CO_3, Aseton/Toluen, Reflux

Şekil 4.4. Kiral p-t-bütilkaliks[4]aren amit türevlerinin sentez şeması

4.2. Amino Diol Türevlerinin Sentezi

4.2.1. (R,R)-2-[Benzyl-(2-hydroxy-2-phenylethyl]-amino]-1-phenylethanol (1)

(*Arkivoc 2002*)

50 ml' lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında ve 0 °C' de, benzilamin (1,07 g, 9.985 mmol) ve 2 ml metanol alınır. Bu karışıma 4 ml metanolde çözünmüş olan (R)-stiren oksit (2,40 g, 19,975 mmol) ilave edilip 0 °C' de bir saat karıştırılır. Bir saat sonra reaksiyon oda sıcaklığına getirilip daha sonra 70 ^{o}C' de 4 saat refluks edilir. Reaksiyon ITK ile izlenerek bittiği gözlemlenir. Daha sonra çözücüsü vakum altında uçurularak geriye kalan açık sarı şurubumsu madde kolon kromatografisi ile (EtOAc/Hekzan : 1/4) saflaştırılarak yapı izomerleri birbirinden ayrılır ve ana ürün olan renksiz kristaller **(1)** elde edilir. Verim 2.94g, %85. $[\alpha]^{25}_{D}$: -131.7 (c 2.45, CCl_4). IR (KBr): 3376, 3024, 2832, 1946, 1875, 1805, 1491, 1446, 1242, 1056, 758, 701 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2.83 (dd, 2H, 2.9 and 13.2 *Hz*), 2.94 (dd, 2H, 9.7 and 13.2 *Hz*), 3.80 (d, 1H, 13.6 *Hz*), 4.03 (d, 1H, 13.6 *Hz*), 4.30 (2H, broad s, OH), 4.84 (dd, 2H, 2.9 and 9.7 *Hz*), 7.28-7.51 (m, 15H).

4.2.2. (R,R)-2-[Furfuryl-(2-hydroxy-2-phenylethyl]-amino]-1-phenylethanol (2)

50 ml' lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında, 0 °C' de, furfurilamin (0,97 g, 9.985mmol) ve 2ml metanol alınır. Bu karışıma 4 ml metanolde çözünmüş olan (R)-stiren oksit (2,40 g, 19,975mmol) ilave edilip 0 °C' de bir saat karıştırılır. Bir saat sonra reaksiyon oda sıcaklığına getirilip daha sonra 70 ^{o}C' de 4 saat refluks edilir. Reaksiyon ITK ile izlenerek bittiği gözlemlenir. Daha sonra çözücüsü vakum

altında uçurularak geriye kalan açık sarı şurubumsu madde kolon kromatografisi ile (EtOAc/Hekzan : 1/4) saflaştırılarak yapı izomerleri birbirinden ayrılır ve ana ürün olan renksiz yağımsı madde **(2)** elde edilir. Verim 2.90g, %86. $[\alpha]^{25}_{D}$: -72 (c 1, $CHCl_3$). IR (KBr): 3342, 3281, 3102, 2994, 2826, 1490, 1368, 1350, 1275, 1174, 1060, 726 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) :δ (ppm) 7.32 (dd, 1H, J_1=1.7Hz, J_2= 0.8 Hz, ArH, furfuril), 7.26-7.19 (m, 10H, ArH), 6.27 (dd, 1H, J_1= 3.3 Hz, J_2= 1.8 Hz, ArH, furfuril), 6.16 (dd, 1H, J_1= 3.3 Hz, J_2= 0.6 Hz, ArH, furfuril), 4.68 (dd, 2H, J_1 ve J_2= 4.7 Hz, -CH-fenil), 4.34 (2H, br s, -OH), 3.85 (d, 1H, *J*= 15.1 Hz, NCH_2-furfuril), 3.78 (d, 1H, J= 15.1 Hz, NCH_2-furfuril), 2.74-2.68 (m, 4H, NCH_2CH); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCI_3$): δ (ppm): 146.2, 144.1, 143.4, 128.3, 127.4, 125.2, 113.9, 105.1, 72.5, 63.9, 54.1; Anal. Hesapl. $C_{21}H_{23}NO_3$ (337.41): C, %74.75; H, %6.87; N, %4.15 Bulunan: C, %74.52; H, %6.96; N,%3.98 .

4.3. p-*t*-bütilkaliks[4]arenin Kiral Azacrown Türevlerinin Sentezi

4.3.1. (5), (6), (7), (8) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

50 ml' lik iki boyunlu balona, azot atmosferi altında, NaH (%60' lık, mineral yağ içerisinde) (0,14 g, 3.56 mmol) ve 3 ml DMF alınır. Daha sonra buz banyosunda 5 ml DMF' de çözünen **(1)** veya **(2)** nolu bileşikler (0,89 mmol) ilave edilir ve yaklaşık iki saat oda sıcaklığında karıştırılır. Bu sırada renk beyazdan sarıya döner. Bu karışıma 15 ml DMF' de süspansiyonu oluşturulan **(3)** veya **(4)** nolu bileşikler (0,89 mmol) ilave edilir. Bu sırada renk koyu kahverengiye döner. Reaksiyon oda sıcaklığında iki gün karıştırıldıktan sonra ITK ile izlenerek başlangıç maddesinin bittiği gözlemlenir. Reaksiyon 10 ml su ilavesiyle sonlandırılır ve çözücü kuruluğa

kadar uçurulur. Elde edilen katı kısma CH_2Cl_2 (2×10 ml) ilave edilir ve iki kere su ile ekstraksiyon yapılarak organik fazlar birleştirilir ve $MgSO_4$ üzerinden kurutulur, çözücüsü evaporasyonla uzaklaştırılır ve kalan katı kolon kromotografisi ile saflaştırılır.

4.3.1.1. N-Benzyl-5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-dihydroxy-26,28-(4'R,8'R-diphenyl-6'-aza-3',9'-dioxaundecane)-dioxycalix[4]aren (5)

Bu ürün kolon kromotografisinde EtOAc/ Hekzan 1:15 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı kristaller elde edilir **(5)**. Verim %42. E. N.: 124-127 °C. $[\alpha]^{25}_D$: +24 (c 1, $CHCl_3$). IR (KBr): 3364, 3022, 2960, 2865, 1478, 1460, 1360, 1204, 1023, 871, 702 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.32-6.96 (m, 21H, ArH ve ArOH), 6.70-6.66 (m, 4H, ArH), 4.45 (d, 2H, *J*=12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.36 (d, 2H, *J*=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.21 (t, 2H, *J*=5.7 Hz, -OCHPh), 3.98-3.88 (m, 4H, $-OCH_2CH_2$), 3.66-3.58 (m, 2H, $PhCH_2N$), 3.54-3.43 (m, 4H, $-OCH_2CH_2$), 3.26 (d, 4H, *J*=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.10 (dd, 2H, J_1=5.9 Hz, J_2=5.7 Hz, $-CHCH_2N$), 2.98 (dd, 2H, J_1=5.6 Hz, J_2=5.6 Hz, $-CHCH_2N$), 1.27 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 0.83 (s, 18H, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 150.1, 149.1, 145.5, 140.8, 139.9, 131.5, 131.4, 127.4, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 124.4, 124.3, 124.0, 75.7, 74.2, 65.9, 60.5, 32.8, 30.8, 30.4, 30.0, 28.7; Anal. Hesapl. ($C_{71}H_{85}NO_6$) (1048.44): C, %81.34; H, %8.17; N, %1.34. Bulunan: C, %81.94; H, %8.29; N, %1.28.

4.3.1.2. N-Furfuryl-5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-dihydroxy-26,28-(4'R,8'R-diphenyl-6'-aza-3',9'-dioxaundecane)-dioxycalix[4]aren (6)

Bu ürün kolon kromotografisinde EtOAc/ Hekzan 1:15 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı kristaller elde edilir **(6)**. Verim %41. E. N.: 114-118 °C. $[\alpha]^{25}_{D}$: +17 (c 1, $CHCl_3$). IR (KBr): 3422, 2961, 2866, 1486, 1458, 1362, 1198, 1120, 1025, 872, 701 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.36-6.95 (m, 17H, ArH ve ArOH), 6.72-6.68 (m, 4H, ArH), 6.16 (dd, 1H, J_1=3.3 Hz, J_2= 0.6 Hz, ArH, furfuril), 5.91 (d, 1H, *J*=3.1 Hz, ArH, furfuril), 4.39(d, 2H, *J*=12.9 Hz, $ArCH_2$-Ar), 4.35 (d, 2H, *J*=12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.22 (t, 2H, *J*=5.4 Hz, -OCHph), 4.03-3.93 (m, 4H, $-OCH_2CH_2$), 3.71-3.63 (m, 2H, $phCH_2N$), 3.57-3.51 (m, 4H, $-OCH_2CH_2$), 3.25 (d, 2H, *J*=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.23 (d, 2H, J=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.03 (d, 4H, J=5.7 Hz, $-CHCH_2N$), 1.25 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 0.84 (s, 18H, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 154.3, 151.3, 150.4, 146.8, 142.0, 141.6, 141.1, 132.8, 128.5, 127.5, 125.7, 125.2, 110.2, 107.9, 82.6, 75.5, 67.3, 61.8, 53.0, 34.5, 34.1, 32.1, 31.7, 31.6, 31.3; Anal. Hesapl. ($C_{69}H_{83}NO_7$) (1038.40): C, %79,81; H, %8.06; N, %1.35. Bulunan: C, %80.06; H, %8.57; N, %1.19.

4.3.1.3. N-Benzyl-5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-dimethoxy-26,28-(4'R,8'R-diphenyl-6'-aza-3',9'-dioxaundecane)-dioxycalix[4]aren (7)

Bu ürün kolon kromotografisinde EtOAc/ Hekzan 1:20 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı kristaller elde edilir **(7)**. Verim %54. E. N.: 115-120 °C. $[\alpha]^{25}_{D}$: -2.5 (c 0.8, $CHCl_3$). IR (KBr): 3024, 2957, 2868, 1482, 1456, 1362, 1202, 1025, 870, 699 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.34-7.28 (m, 19H, ArH), 6.90-6.75 (m, 4H, ArH), 4.43 (d, 2H, *J*=13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.25 (d,

2H, *J*=13.0 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.22 (t, 2H, *J*=5.7 Hz, -OCHPh), 3.99 (br, 6H, $-OCH_3$), 3.78 (br, 4H, $-OCH_2CH_2$), 3.68-3.62 (m, 2H, $PhCH_2N$), 3.54-3.47 (m, 4H, $-OCH_2CH_2$), 3.22 (d, 4H, *J*=12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.07 (dd, 2H, J_1=5.8 Hz, J_2=5.9 Hz, $-CHCH_2N$), 2.85 (dd, 2H, J_1=5.5 Hz, J_2=5.6 Hz, $-CHCH_2N$), 1.23 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 0.85 (s, 18H, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 152.4, 150.9, 147.6, 142.4, 138.7, 132.5, 132.1, 128.6, 128.1, 127.9, 127.6, 127.1, 126.9, 125.3, 124.9, 124.3, 76.2, 75.4, 66.5, 61.2, 33.2, 31.2, 30.7, 30.4, 29.2, 22.9; Anal. Hesapl. ($C_{73}H_{89}NO_6$) (1076.49): C, %81.45; H, %8.33; N, %1.30. Bulunan: C, %81.89; H, %8.54; N, %1.24.

4.3.1.4. N-Furfuryl-5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27- dimethoxy -26,28-(4'R,8'R-diphenyl-6'-aza-3',9'-dioxaundecane)-dioxycalix[4]aren (8)

Bu ürün kolon kromotografisinde EtOAc/ Hekzan 1:15 oranında çözücü kullanılarak saflaştırılır ve beyaz katı kristaller elde edilir (6). Verim %53. E. N.: 113-116 °C. $[\alpha]^{25}_D$: -6 (c 1, $CHCl_3$). IR (KBr): 2962, 2866, 1482, 1362, 1203, 1121, 1023, 870, 700 cm^{-1}; ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.36-7.22 (m, 15H, ArH), 6.75-6.69 (m, 4H, ArH), 6.16 (br, 1H, ArH, furfuril), 5.94 (br, 1H, ArH, furfuril), 4.48 (br, 2H, $ArCH_2Ar$), 4.44 (br, 2H, $ArCH_2Ar$), 4.20 (t, 2H, *J*= 5.4 Hz, -OCHPh), 4.08-3.96 (m, 4H, $-OCH_2CH_2$), 3.90 (br, 6H, $-OCH_3$), 3.72-3.65 (m, 2H, $PhCH_2N$), 3.60-3.53 (m, 4H, $-OCH_2CH_2$), 3.10-3.20 (m, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.00 (br, 4H, $-CHCH_2N$), 1.22 (br, 18H, $C(CH_3)_3$), 1.08-0.90 (br,18H, $C(CH_3)_3$); Anal. Hesapl. ($C_{71}H_{87}NO_7$) (1066.45): C, %79.96; H, %8.22; N, %1.31. Bulunan: C, %80.24; H, %8.68; N, %1.03.

4.4. Kiral Klorasetilklorür Türevlerinin Sentezi

4.4.1. (9), (10), (11), (12) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

100 ml' lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında, kuru Na_2CO_3 (8.71 mmol) alınır ve üzerine 40 ml kuru CH_2Cl_2' da çözünmüş olan primer veya sekonder amin türevi (4.25 mmol) damla damla ilave edilir. Bu karışım oda sıcaklığında bir saat karıştırıldıktan sonra ortama klorasetilklorür (4.46 mmol) tek seferde ilave edilir. 3 saat sonra reaksiyon ITK ile izlenerek bittiği gözlemlenir. Reaksiyon karışımı celite üzerinden süzülür, çözücüsü evaporasyon ile uçurularak ham ürün elde edilir ve saflaştırma işlemleri uygulanmadan bir sonraki basamakta hemen kullanılır. Verim %80 - %85.

4.5. Kiral p-*t*-Bütilkaliks[4]aren Amit Türevlerinin Sentezi

4.5.1. (13), (14), (15), (16) Nolu Bileşiklerin Sentezi İçin Genel Prosedür:

250 ml' lik iki boyunlu balona azot atmosferi altında, kuru K_2CO_3 (0.5g, 3,33 mmol) ve kuru toluen (30 ml) alınarak üzerine p-*t*-bütilkaliks[4]aren (0.86g, 1.33

mmol) eklenir ve oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılır. Daha sonra KI (0.7g, 4.00 mmol) ortama ilave edilir. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra 60 ml asetonda çözünmüş olan klorasetilklorür türevi (**9**, **10**, **11** veya **12** nolu bileşikler) (3.33 mmol) ortama damla damla ilave edilerek reaksiyon karışımı reflux edilir. Yaklaşık 48 saat sonra, ITK ile gözlemlenerek başlangıç maddesinin bittiği anlaşılan reaksiyon oda şartlarına getirildikten sonra çözücüsü vakum altında tamamen uzaklaştırılır ve kalan katı kısma 120 ml $CHCl_3$ ilave eldir. 4 defa doygun tuzlu su çözeltisi ile ekstraksiyon işleminden sonra organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve çözücüsü evaporasyon ile uzaklaştırılır. $CHCl_3$/Metanol karışımından kristallendirilir.

4.5.1.1. (13) Nolu Bileşik İçin:

(13) nolu bileşik için elde edilen verim %61. E.N.: 161-165 ºC; $[\alpha]_D^{25}$= –16.0 (c 1, $CHCl_3$). IR (KBr): 3454 (OH), 1680 (CO) cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.39–6.68 (m, 30H, ArH+ ArOH), 5.20–4.86 (m, 4H, CHN+OCH_2CO), 4.72–4.30 (m, 4H, –CH+OCH_2CO), 4.19–4.11 (m, 2H, $ArCH_2Ar$), 3.94–3.80 (m, 2H, $ArCH_2Ar$), 3.77–3.54 (m, 2H, $ArCH_2Ar$), 3.40–3.07 (m, 6H, $ArCH_2Ar$+CH_2), 2.15–1.72 (m, 8H, –CH_2),1.28–1.21 (m, 18H, $C(CH_3)_3$), 1.00–0.92 (m, 18H, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 167.9, 167.8, 167.6, 167.0, 151.8, 151.4, 151.3, 150.7, 150.6, 150.5, 150.4, 147.0, 142.2, 142.1, 142.0, 141.9, 141.,6, 141.3, 141.2, 141.1, 133.5, 133.2, 132.9, 132.8, 132.5, 129.9, 129.8, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 126.9, 126.8, 126.4, 126.3, 125.9, 125.7, 125.5, 125.4, 125.1, 125.0, 74.7, 74.4, 74.3, 62.1, 61.9, 60.3, 54.4, 54.3, 52.0, 51.6, 46.1, 45.4, 45.3, 34.2, 34.1, 34.0, 32.4, 32.0, 31.9, 31.8, 31.7, 31.4, 31.3, 30.7, 27.4, 27.2, 24.0, 22.9, 21.1, 21.0, 14.3. Anal. Hesapl. $C_{82}H_{94}N_2O_6$ (1203.63): C, 81.83; H, 7.87; N, 2.33%. Bulunan: C, 82.24; H, 7.96; N, 2.03%.

4.5.1.2. (14) Nolu Bileşik İçin:

(14) nolu bileşik için elde edilen verim %73. E.N.: 280 ºC > Dekomp.; $[\alpha]_D^{25}$= +23.0 (c 1, $CHCl_3$). IR (KBr): 3458 (OH), 1687 (CO) cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (d, 2H, J = 7.5 Hz, NH), 7.35-7.01 (m, 26H, ArH), 6.60 (m, 4H, ArH), 6.08 (s, 2H, ArOH), 5.00 (m, 2H, CHNH), 4.39 (d, 2H, J = 14.9 Hz, OCH_2CO), 4.21 (d, 2H, J = 14.9 Hz, OCH_2CO), 4.15 (d, 2H, J = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.00 (d, 2H, J = 10.3 Hz, CH–Ph_2), 3.79 (d, 2H, J = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.31 (d, 2H, J = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 2.97 (d, 2H, J = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 1.83 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 1.47–1.63 (m, 4H, $CH_2CH(CH_3)_2$), 1.35 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 0.89 (d, 6H, J = 6.7 Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.83 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 0.78 (d, 6H, J = 6.7 Hz, $CH(CH_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 167.8, 150.2, 149.9, 147.5, 142.9, 142.8, 142.5, 131.7, 131.1, 129.1, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 126.7, 126.5, 126.3, 125.8, 125.8, 125.4, 74.6, 58.3, 50.2, 43.9, 34.2, 34.0, 32.0, 31.9, 31.8, 31.4, 31.0, 25.2, 24.0, 22.9, 21.8, 14.3. Anal. Hesapl. $C_{84}H_{102}N_2O_6$ (1235.72): C, 81.64; H, 8.32; N, 2.27%. Bulunan: C, 81.92; H, 8.74; N, 2.46%.

4.5.1.3. (15) Nolu Bileşik İçin:

(15) nolu bileşik için elde edilen verim %75. E.N.: 285-288 ºC > Dekomp.; $[\alpha]_D^{25}$ = –13.0 (c 1, $CHCl_3$). IR (KBr): 3462 (OH), 1684 (CO) cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.46 (d, J = 10.7 Hz 2H, NH), 7.23-6.88 (m, 24H, ArH), 6.51–6.42 (m, 4H, ArH), 5.92 (s, 2H, ArOH), 5.03 (m, 2H, CHNH), 4.60 (d, 2H, J = 15.3 Hz, OCH_2CO), 4.04 (d, 2H, J = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.95 (d, 2H, J = 15.3 Hz,

OCH_2CO), 3.92 (d, 2H, J = 10.4 Hz, CH–Ph_2), 3.43 (d, 2H, J = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.38 (d, 2H, J = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 2.39 (d, 2H, J = 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 1.75 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 1.29 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 0.93 ve 0.91 (d, 6H, J = 6.8 Hz, $CH(CH_3)_2$), 0.74 (s, 18H, $C(CH_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 168.8, 150.4, 149.7, 147.6, 143.3, 143.0, 142.6, 132.0, 131.0, 129.3, 129.1, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 126.8, 126.6, 126.5, 126.4, 125.7, 124.9, 74.8, 55.2, 55.1, 34.2, 34.0, 31.9, 31.8, 31.4, 31.0, 29.4, 21.3, 15.5. Anal. Hesapl. $C_{82}H_{98}N_2O_6$ (1207.67): C, 81.55; H, 8.18; N, 2.32%. Bulunan: C, 81.84; H, 8.78; N, 2.02%.

4.5.1.4. (16) Nolu Bileşik İçin:

(16) nolu bileşik için elde edilen verim %56. E.N.: 293-297 ºC, ^1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 9.12 (d, 2H, NH), 7.36 (s, 2H, OH), 7.11-7.20 (m, 10H, ArH), 6.98 (m, 4H, ArH), 6.79 (m, 4H, ArH), 5.09 (p, 2H, -CH-CH_3), 4.55 (d, 2H, J= 15.5 Hz, -OCH_2), 4.21 (d, 2H, J= 15.5 Hz, -OCH_2), 4.00 (d, 2H, J= 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.97 (d, 2H, J= 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.36 (d, 2H, J= 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.21 (d, 2H, J= 13.5 Hz, $ArCH_2Ar$), 1.56 (d, 6H, CH_3-CH), 1.22 (s, 18H, –$C(CH_3)_3$), 0.93 (s, 18H, –$C(CH_3)_3$).

4.6. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma

Amino asit metil esterlerinin (G) *p*-t-bütilkaliks[4]arenin kiral azacrown 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 $[G]_0$ amino asit metilesterinin, $[H]_0$ 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, amino asit metilesteri 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.

p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral azacrown türevleri ve guest amino asit metil esterleri arasında oluşan komplekslerin serbest enerji değişimleri (ΔG) eşitlik 3'e göre bağlanma sabitinden hesaplanmıştır.

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

$$\Delta G^{\circ} = \Delta H^o - T\Delta S^o \qquad (4)$$

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

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.

4.6.1. UV – Vis Titrasyon

Kiral *p*-t-bütilkaliks[4]arenin azacrown türevlerinin kiral amino asit metil esterleri ile tanıma özellikleri kloroform içerisinde spektrofotometrik metotla belirlenmiştir. Kullanılan host bileşiklerinin derişimi 2.0×10^{-4} mol dm^{-3}, 25 ^oC ve eklenen guest derişimi $1.0–9.0 \times 10^{-3}$ 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).

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

^{1}H NMR titrasyonlarında, host bileşikler **5, 6, 7, 8** ve guestler rasemik mandelik asit, (±)-dibenzoiltartarik asit 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 ve piklerde herhangi bir yarılma olup olmadığı incelendi. Sonuçlar Bölüm 5' de tartışılmıştır.

5. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın Önemi

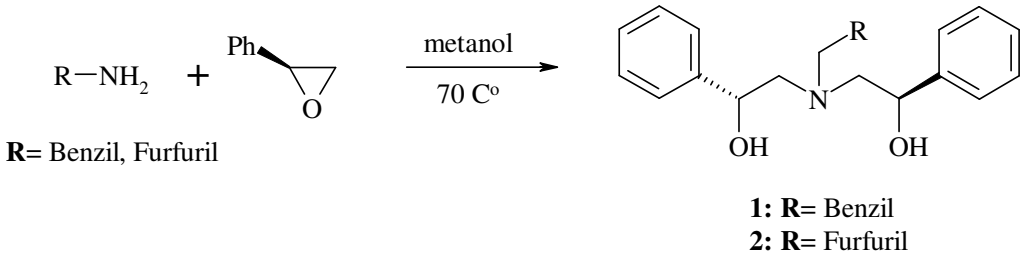
Enzim mimik katalizörü, molekül ve iyon taşıma, sensor ve membran tekniklerinde kullanılması ile sıvı kristal sistemi olarak kaliksarenler geçmişten bu yana çok geniş kullanım alanlarına sahiptir. Son yıllarda ise host-guest kimyasında en önemli ve en ilgi çekici alanlarından biri de kiral tanınmadır.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

Azacrown halkasında bulunan azot atomu karboksilli asitlerin enantiyomerik tanınmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu yüzden bu çalışmada özellikle azacrown türevleri ile yine enantiyometik tanınmada önemli role sahip kaliksaren türevlerinin reaksiyonları üzerinde durulmuştur.

5.2. Kaliksaren Bazlı Reseptörlerin Sentezi

Bu çalışmada, benzil ve furfuril amin ile (R)-stiren oksit' in reaksiyonu sonucu şekil 5.1'de olduğu gibi (R)-stiren oksit' in halka açılmasıyla oluşan ve bir

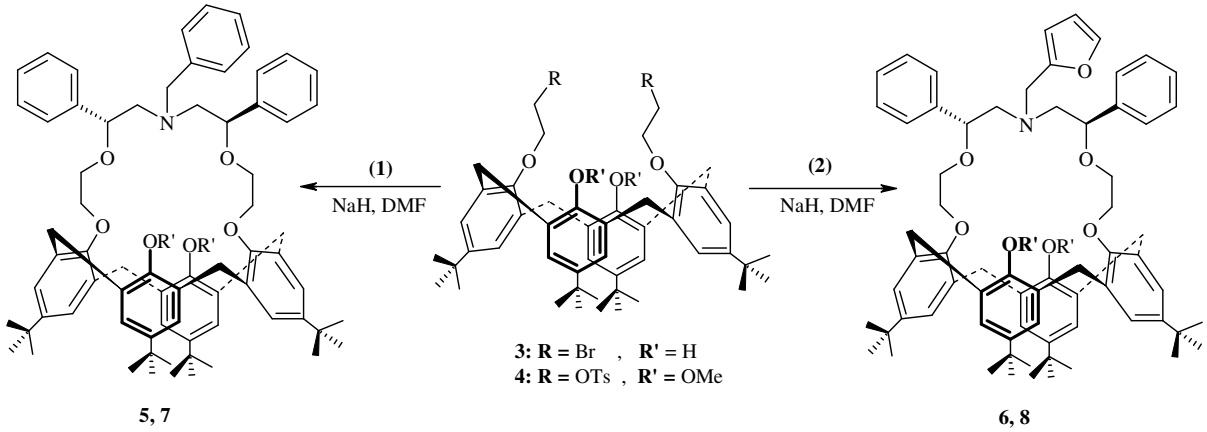
amino diol olan başlangıç maddeleri **(1)** ve **(2)** literatüre göre yüksek verimle sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin ^{1}H NMR değerleri incelendiğinde **(1)** nolu bileşik için 4.30 ppm' de **(2)** nolu bileşik için ise 4.34 ppm' de broad –OH pikleri ve aromatik bölgede benzil ve furfuril gruplarına ait aromatik hidrojenler gözlenmiştir. Yine bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde 3200 cm^{-1} civarında geniş –OH bantı gözlenmiştir.



Şekil 5.1. Kiral amino diol sentezi

Daha önce literatüre göre sentezlenmiş olan *p*-t-bütilkaliks[4]aren türevlerinin **(3)** ve **(4),** NaH varlığında DMF çözücü olarak kullanılarak **(1)** ve **(2)** nolu bileşiklerle reaksiyonu sonucu *p*-t-bütilkaliks[4]aren kiral azacrown türevleri **(5), (6), (7)** ve **(8)** yaklaşık %50 verimle sentezlenmiştir.(Şekil 5.2). Bu bileşiklerin ^{1}H NMR değerleri incelendiğinde aromatik bölgede hem kaliksaren hemde benzil ve furfuril gruplarından gelen aromatik hidrojenler gözlenmiştir. Ayrıca metilen köprülerine ait 3.26-4.36 ve 4.45 ppm'de dublet (J=13.1 Hz) pikler gözlemlenirken hemde amino diol bileşiklerinden gelen 4.21 ppm' de triplet (J=5.7 Hz) –OCHPh piki, 3.10 ppm' de duble dublet (J_1=5.9 Hz, J_2=5.7 Hz) -$CHCH_2N$ piklerinin gözlemlenmesi amino diol grubunun yapıya bağlandığını gösterir. **(4)** nolu bileşik kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda ayrıca 3.90 ppm civarında –OCH_3 gruplarına ait pik gözlemlenmektedir. Yine ^{1}H NMR spektrumuna baktığımızda furfuril grubu içeren bileşiklerin furfuril grubuna ait 6.16 ppm' de duble dublet ve 5.94 ppm' de dublet

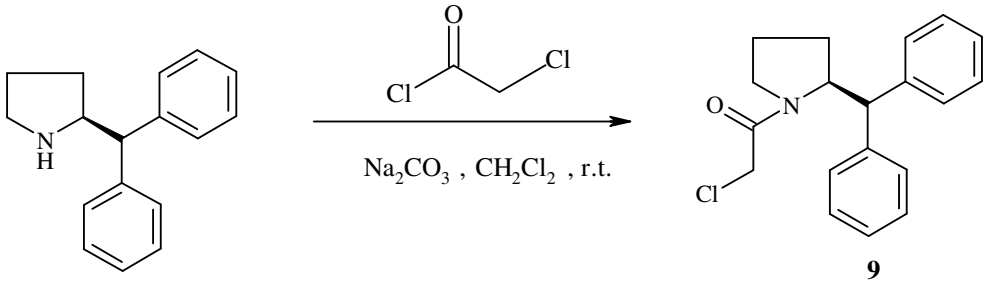
olan karakteristik piklerinin gözlenmesi bu yapıların varlığının kanıtını gösterir. Aynı zamanda kaliksarenin metilen köprülerine bakılarak yapıların koni konformasyonunda olduğu da söylenebilir.



Şekil 5.2. p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral azacrown türevlerinin sentezi

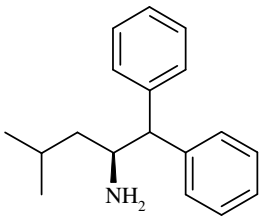
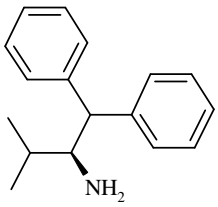
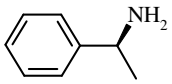
5.3. Kaliks[4]arenin Kiral Amit Türevleri

Çalışmanın ikinci kısmını ise p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral amit türevlerinin sentezi oluşturmaktadır. Bunun için daha önce literatüre göre sentezlenen primer ve sekonder amin türevleri Na_2CO_3 varlığında diklorometan çözücü kullanılarak oda şartlarında %80-%90 verim ile literatüre göre sentezlenmiştir (Şekil 5.3. ve Tablo 5.1). Bu ara ürünler klor grubu içerdiği için saflaştırılmadan hemen bir sonraki basamakta kullanılmıştır.



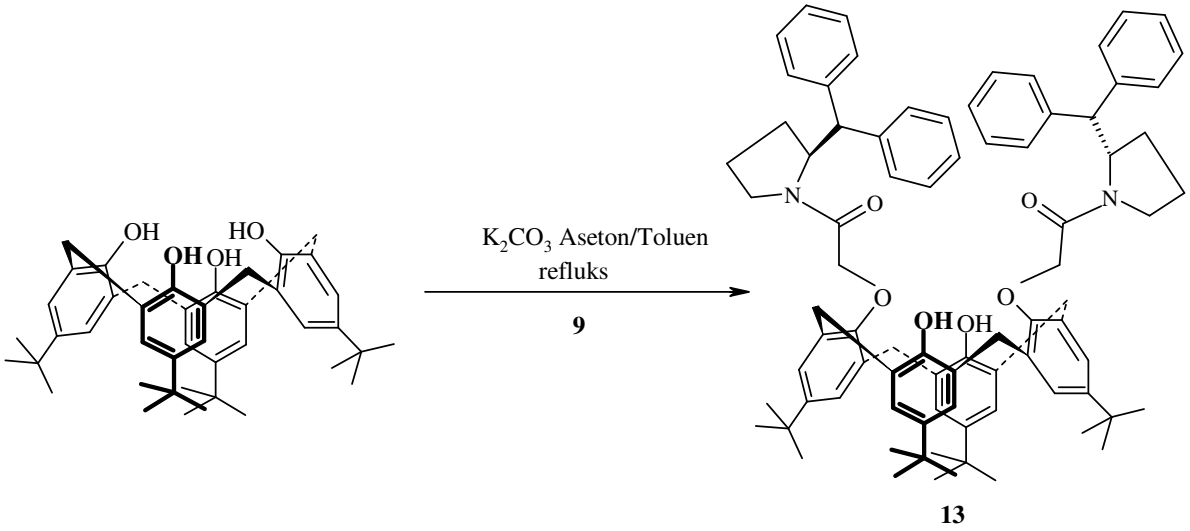
9

Şekil 5.3. Kiral klorasetilklorür türevleri

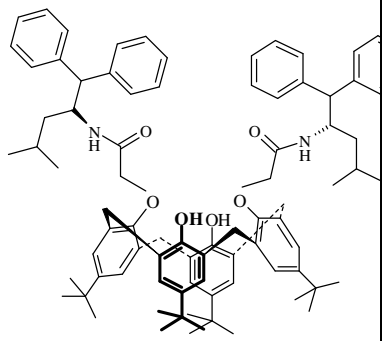
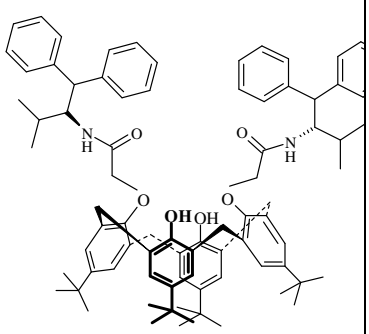
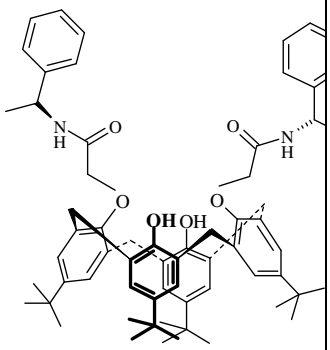
10	**11**	**12**
		

Tablo 5.1. Çalışmada kullanılan diğer amin türleri

Kloroasetil klorür türevleri p-t-bütilkaliks[4]aren ile K_2CO_3 varlığında aseton/toluen 2/1 oranında çözücü içerisinde refluks sonucunda p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral amit türevleri **(13)**, **(14)**, **(15)**, **(16)** sentezlenmiştir (Şekil 5.4 ve Tablo 5.2.). Bu bileşiklerin IR spektrumu incelendiğinde 3400 civarında kaliksarenden gelen geniş -OH bandı ve 1680 civarında C=O bağına ait keskin pikler gözlemlenmiştir. ^{1}H NMR spektrumuna baktığımızda ise 4.15 ile 3.30 ppm arasında $ArCH_2Ar$ protonlarına ait dublet (J=13.5 Hz) pikler bulunmaktadır ki bu da yapıların koni konformasyonunda olduğunu kanıtlar. Ayrıca 7.5 ppm civarındaki dublet –NH piki de yapının kaliksarene bağlandığını gösterir.



Şekil 5.4. p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral amit türevleri

14	15	16
		

Tablo 5.2. Sentezlenen diğer p-t-bütilkaliks[4]arenin kiral amit türevleri

8 nolu bileşiğinin (kloroform içerisinde) UV–vis spektrumu incelendiğinde 246 ve 282 nm de absorbsiyon bandı bulunmaktadır. Bu spektrumdan bileşiğin kiral moleküller için sensör olarak kullanılabileceği anlaşılmaktadır.

5.4. Enantiyomerik ve Moleküler Tanınma Çalışmaları

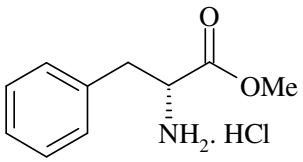
Moleküler tanınma, reseptörlerin fonksiyonel gruplarının substratlarla hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşim gibi non-kovalent etkileşimlerle "supramoleküller" oluşturduğu temel proseslerden biridir. Enantiyomerik ve moleküler tanınma çalışmaları biyolojik moleküller arasındaki 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).

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 para pozisyonuna yada fenolik –OH kısmına 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.

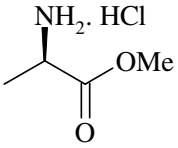
Kiral amino asit türevleri ve ilgili maddeler biyolojik sistemlerin temel yapı taşları olduğundan, bu bileşiklerin enantiyomerik tanınması özel bir öneme sahiptir. Bu tip çalışmalar doğal yaşayan sistemlerin fonksiyonlarının anlaşılmasına katkı sağlamalarının yanında; asimetrik kataliz sistemlerinin, yeni farmasötiklerin ve ayırma materyallerinin de dizaynı için yararlı bilgiler sağlar. Aminler ve substitüe amonyum bileşiklerinin sentetik reseptörlerle kiral tanınması üzerine yapılan araştırmalar enantiyomerik olarak saf aminlerin hazırlanması, ayrılması ve analizinde ve aminlerin biyolojik sistemlerle olan etkileşimlerinin açıklanmasında oldukça büyük öneme sahiptir (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.

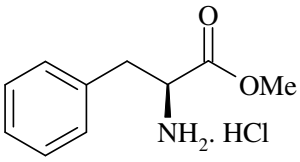
UV–vis titrasyonu çalışmalarında kullanılan kiral amino asit metil esterleri Şekil 5.5.'de görülmektedir. D-alanin metilester hidroklorür tuzunun **8** nolu bileşiğe ilave edilmesiyle gözlenen spektral değişimler Şekil 5.6.'da görülmektedir.



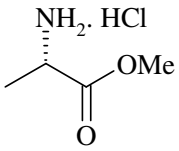
D-fenilalanin metilester hidroklorür



D-alanin metilester hidroklorür

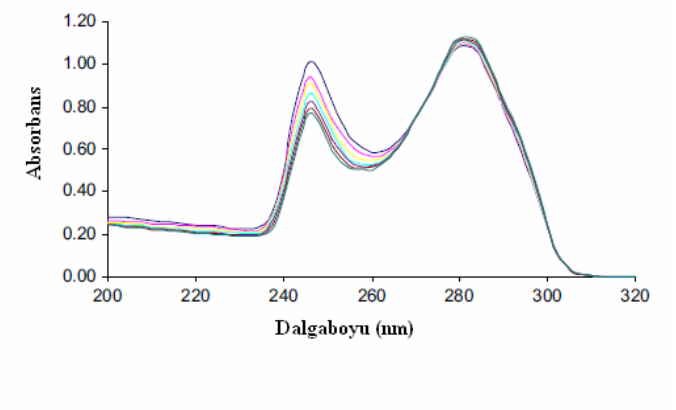


L-fenilalanin metilester hidroklorür



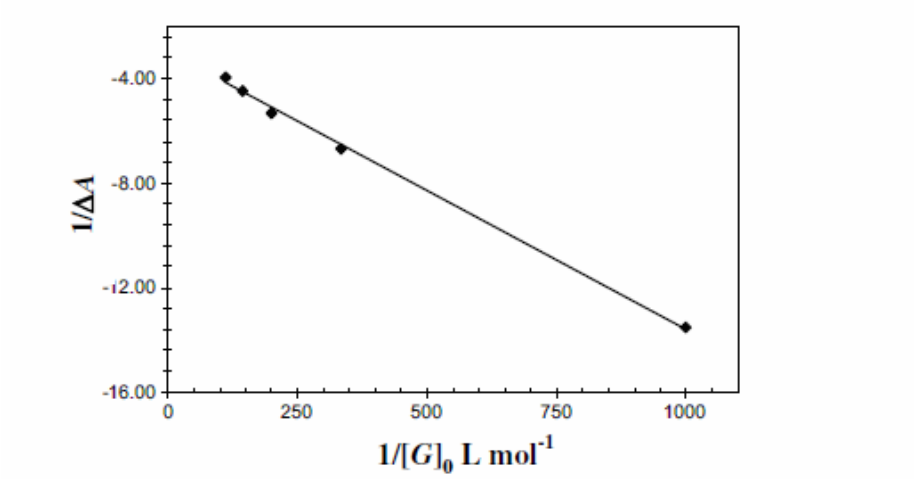
L-alanin metilester hidroklorür

Şekil 5.5. Seçilen kiral amino asit metilesterleri



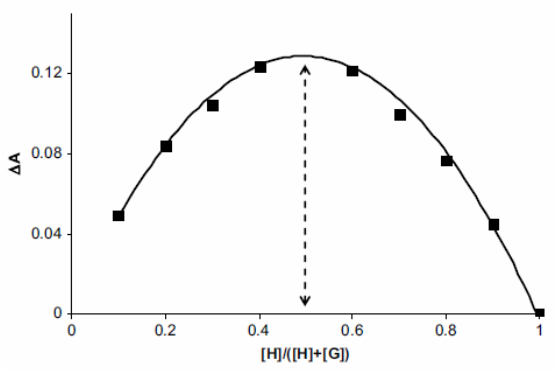
Şekil 5.6. 25°C' de 8 nolu bileşiğin kloroformdaki çözeltisine (2.0×10-4 mol dm-3) 1.0-9.0×10-3 mol dm-3 (D)-Ala-OMe.HCl' nin eklenmesi ile gözlenen spektral değişimler.

8 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait tipik Benesi–Hildebrand grafiği Şekil 5.7.'de görülmektedir. Eşitlik 2'ye göre çizilen bu grafiğin lineer olması host – guest kompleksleşme stokiyometrisinin 1:1 olduğunu göstermektedir.



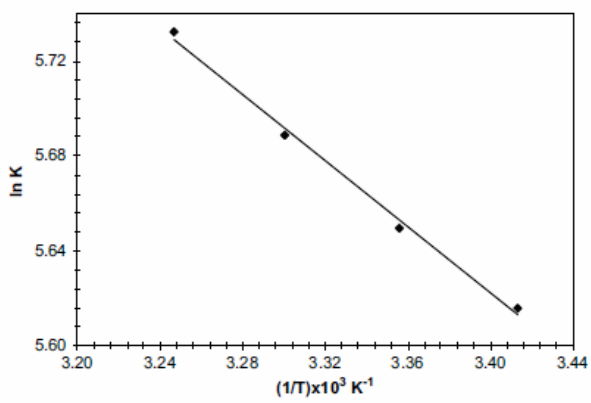
Şekil 5.7. 8 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait tipik Benesi–Hildebrand grafiği

8 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait Job plot analizine ait grafik şekil 5.8.' te verilmiştir. Grafikte tepe noktasının [H]/([H]+[G]) değerinde 0.5 'e karşılık gelmesi bu kompleksleşmenin 1:1 oranında olduğunu göstermektedir.



Şekil 5.8. 8 nolu bileşiğin (D)-Ala-OMe.HCl ile kompleksleşmesine ait Job Plot grafiği

ln *K* değerlerinin sıcaklığın tersine karşı grafiğe geçirilmesiyle çalışma sıcaklığı aralığında doğrusal ilişkiler elde edilmiştir (Şekil 5.9.). Bu grafikten yararlanılarak termodinamik parametreler hesaplanmıştır.



Şekil 5.9. 8 nolu bileşik ve (D)-Ala-OMe.HCl CHCl3 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 – 8 reseptörleriyle kiral guest bileşiklerinin kloroform içerisinde 25 ˚C'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*), enantiyoseçicilikler (K_L/K_D) ve termodinamik parametreler.

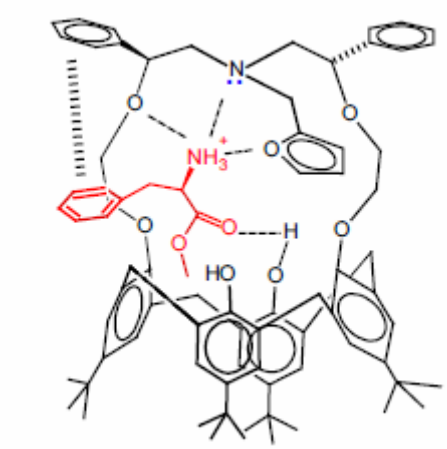
Host	Guest	$K\times10^3$ (M^{-1})	K_L/K_D	$-\Delta G$ (kJ mol^{-1})	$-\Delta\Delta G$[a]	ΔH (kJ mol^{-1})	$\Delta\Delta H$[b]	ΔS (J mol^{-1})	$\Delta\Delta S$[c]
5	D-Phe-OMe.HCl	0,583±0,026	1,80	15,78±0,16	1,45	6,25±0,16	1,70	73,92±0,55	10,55
5	L-Phe-OMe.HCl	1,049±0,090		17,23±0,21		7,95±0,21		84,47±0,71	
5	D-Ala-OMe.HCl	0,315±0,024	1,13	14,25±0,26	0,30	7,23±0,26	3,50	72,08±0,85	12,72
5	L-Ala-OMe.HCl	0,356±0,027		14,55±0,36		10,72±0,36		84,80±1,21	
6	D-Phe-OMe.HCl	0,310±0,012	1,28	14,21±0,14	0,60	4,96±0,14	3,65	64,32±0,47	14,25
6	L-Phe-OMe.HCl	0,395±0,028		14,81±0,12		8,60±0,12		78,57±0,39	
6	D-Ala-OMe.HCl	0,109±0,008	1,02	11,62±0,20	0,09	16,08±0,20	2,98	92,96±0,67	10,31
6	L-Ala-OMe.HCl	0,111±0,021		11,71±1,20		19,06±1,20		103,27±3,99	
7	D-Phe-OMe.HCl	0,809±0,044	2,08	16,59±0,14	1,82	4,21±0,14	0,26	69,81±0,45	6,98
7	L-Phe-OMe.HCl	1,684±0,130		18,41±0,06		4,47±0,06		76,79±0,20	
7	D-Ala-OMe.HCl	0,419±0,017	1,27	14,96±0,03	0,59	1,44±0,03	0,89	55,04±0,09	4,97
7	L-Ala-OMe.HCl	0,532±0,014		15,55±0,04		2,33±0,04		60,01±0,15	
8	D-Phe-OMe.HCl	0,342±0,007	1,40	14,46±0,07	0,84	1,83±0,07	1,39	54,66±0,22	7,49
8	L-Phe-OMe.HCl	0,480±0,020		15,30±0,10		3,22±0,10		62,16±0,32	
8	D-Ala-OMe.HCl	0,284±0,014	1,09	14,01±0,29	0,22	5,82±0,29	2,43	66,52±0,32	8,89
8	L-Ala-OMe.HCl	0,311±0,009		14,22±0,21		8,25±0,21		75,42±0,69	

[a] $\Delta\Delta G = \Delta G_L - \Delta G_D$

[b] $\Delta\Delta H = \Delta H_L - \Delta H_D$

[c] $\Delta\Delta S = \Delta S_L - \Delta S_D$

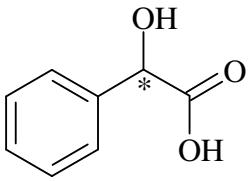
Çizelge 5.1.'deki verilere göre, kiral reseptörlerden **5** ve **7** nin fenilalanin ve alanin metil ester tuzlarının enantiyomerleriyle daha güçlü bağlandığı ve daha iyi enantiyoseçicilik gösterdiği görülmektedir. Çizelgeye göre, bir çift α-amino asit metil esteri hidroklorür tuzlarının enantiyomerik farklılık gözetmesi, K_L/K_D oranlarına bakılarak karakterize edilmiştir. Yapılan çalışmada **5** ve **7** nolu bileşikler için K_L/K_D oranı 1.13 ve 2.08; $\Delta\Delta G_0$= -0.30 ve -1.82 kj/mol^{-1} dir. Bu sonuç **5** nolu bileşiğin aromatik grup içeren amino asit metil esteri tuzlarıyla alifatik grup içerenlere göre daha güçlü bağ yapıp daha iyi tanınma yeteneği gösterdiğini açıklar. **7** numaralı reseptör en kuvvetli bağlanmayı ve en iyi enantiyoseçiciliği Phe-OMe.HCl ile gösterir, bulunan K_L/K_D değerleri 1.27-2.08; $\Delta\Delta G_0$= -0.59 ve -1.82 kj/mol^{-1} dir. Bunun sebebinin çoklu hidrojen bağı ve reseptörle amino asit zincirinde yer alan aromatik halkanın π-π örtüşmesinin etkileşimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. (Şekil 5.10.)



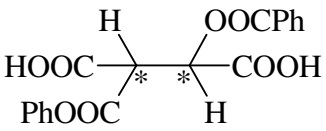
Şekil 5.10. 6 nolu bileşiğin kiral bir amino asit metilesterine karşı önerilen tanınma modu

5.5. ^{1}H NMR Spektrumu ile Kiral Tanınma Çalışmaları

6 ve **8** nolu ligandların kiral tanınma deneyleri ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Mandelik asit ve dibenzoiltartarik asitin ^{1}H NMR spektrumlarına baktığımızda –CH protonlarının keskin singlet pik vermesi ve spektrumdaki diğer hidrojen pikleriyle örtüşmemesinden dolayı bu çalışmada guest olarak rasemik mandelik asit ve dibenzoiltartarik asit seçilmiştir. Bu bileşiklerin yapısı Şekil 5.11.' de verilmiştir.



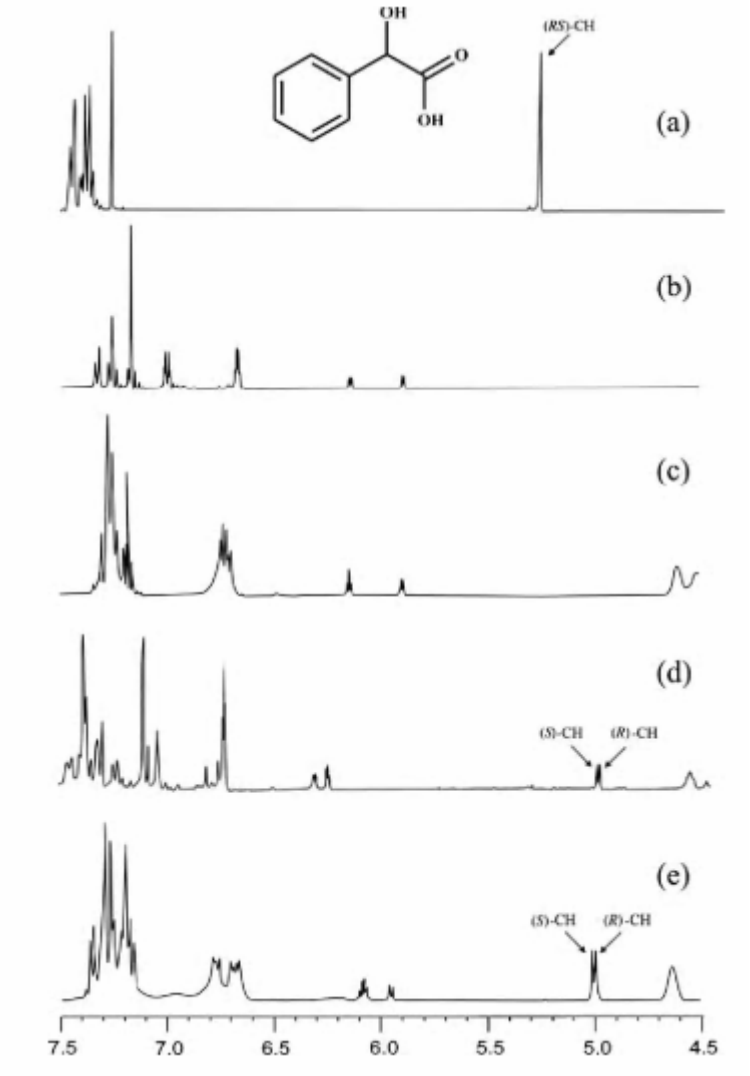
Mandelik asit



Dibenzoiltartarik asit

Şekil 5.11. ^{1}H NMR deneylerinde kullanılan guest moleküllerinin kimyasal yapıları

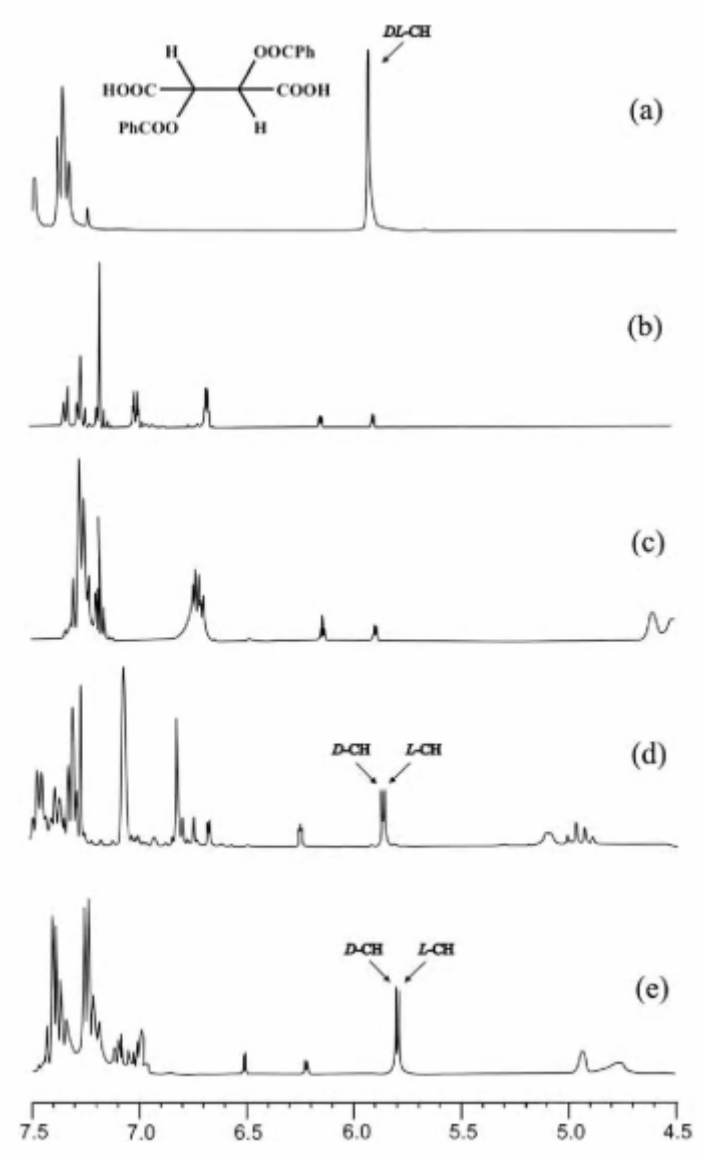
Rasemik guest mandelik asit ve kiral reseptörler **6** ve **8** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 5.12.' de verilmiştir. Buna göre rasemik mandelik asitin singlet olan –CH protonu ikiye yarılmış ve kompleksleşmeden dolayı yukarı alana kaymıştır. **6** numaralı bileşik ile oluşan kompleksleşmede kimyasal kayma farkları 0.24 ve 0.29 ppm, **8** numaralı bileşik için ise bu kayma değerleri 0.21 ve 0.28 ppm olarak ölçülmüştür (Şekil 5.12. (d), (e)).



Şekil 5.12. (a) Rasemik mandelik asit bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (10 mM); (b) host 6; (c) host 8; (d),(e) host 6 ve 8 ile rasemik mandelik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM) CDCl3 içerisinde 25 ˚C' de.

Rasemik dibenzoiltartarik asit ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rasemik guest dibenzoiltartarik asit ve kiral reseptörler **6** ve **8** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 5.13.' te verilmiştir. Buna göre rasemik dibenzoiltartarik asitin singlet olan –CH protonu ikiye yarılmış ve kompleksleşmeden dolayı yukarı alana kaymıştır. (**6** numaralı bileşik ile oluşan kompleksleşmede 6.01 ppm değerinden 5.93

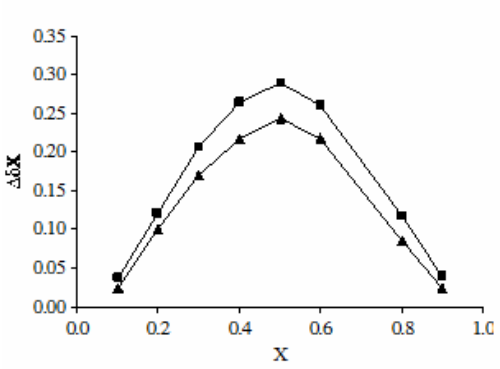
ve 5.92 ppm değerine **8** numaralı bileşik ile oluşan kompleksleşmede 5.97 ve 5.96 ppm değerine kaymıştır). (Şekil 5.13. (d), (e)).



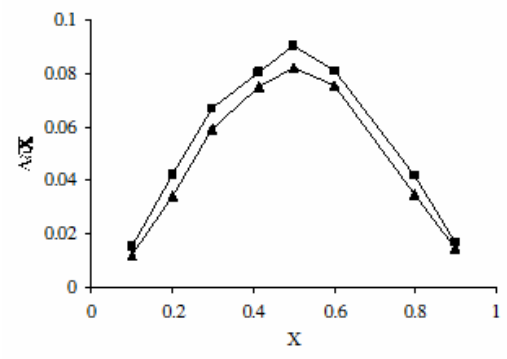
Şekil 5.13. (a) Rasemik dibenzoiltartarik asit bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (10 mM); (b) host 6; (c) host 8; (d),(e) host 6 ve 8 ile rasemik dibenzoiltartarik asit arasındaki kompleksleşme (10 mM) CDCl3 içerisinde 25 ˚C' de.

Şekil 5.12. ve 5.13.' e bakıldığında S-mandelik asit ve D-dibenzoiltartarik asitin –CH protonlarının R-mandelik asit ve L-dibenzoiltartarik asitin –CH protonlarından daha aşağı alana kaydığı görülmektedir.

6 nolu bileşiğin R ve S-mandelik asit, D ve L-dibenzoiltartarik asit ile kompleksleşmesine ait, Job plot analizi kullanılarak –CH protonlarındaki kimyasal kayma farkına karşılık guestin molar kesrinin grafiğe geçirilmesiyle şekil 5.14. ve 5.15. elde edilmiştir. Tepe noktasının [H]/([H]+[G])=0.5 'e karşılık gelmesi bu kompleksleşmenin 1:1 oranında olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 5.14. R ve S-Mandelik asitin 6 nolu bileşiğin kompleksleşmesine ait Job plot grafiği (■: (R)-mandelik asit, ▲: (S)-mandelik asit)

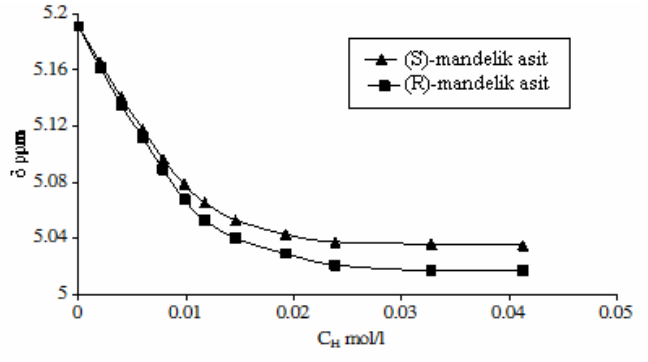


Şekil 5.15. D ve L- dibenzoiltartarik asitin 6 nolu bileşiğin kompleksleşmesine ait Job plot grafiği (■: (L)- dibenzoiltartarik asit, ▲: (D)- dibenzoiltartarik asit)

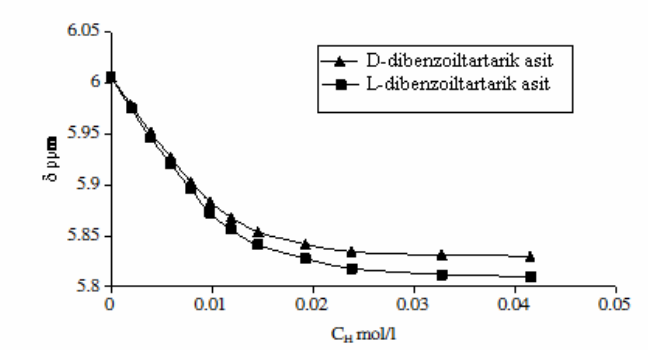
Host ve guestlerin toplam konsantrasyonları 10mM' da ($CDCl_3$ içerisinde) korunmuştur. **6** nolu bileşik ile oluşan kompleksleşmelerde (R)-mandelik asit ve (L)-dibenzoiltartarik asitin kimyasal kayma değerleri farkları (S)-mandelik asit ve (D)-dibenzoiltartarik asite göre daha büyük olduğu görülmektedir.

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

^{1}H NMR titrasyonunda R ve S-mandelik asit ile D ve L-dibenzoiltartarik asit' in –CH protonlarındaki sinyaller ^{1}H NMR spektrumunda sürekli yukarı alana doğru kaymış ve **6, 8** nolu bileşiklerin konsantrasyonlarının azar azar artırılmasıyla bir limit değerine ulaşmıştır. Bunun yanı sıra hostlardaki bazı protonların sinyalleri ise aşağı alana doğru kaymıştır. Bu kaymalar tipik bir host-guest kompleksleşmesini göstermektedir.(Şekil 5.16. ve 5.17)



Şekil 5.16. R ve S-Mandelik asitin 6 nolu bileşik ile kompleksleşmesinin ^{1}H NMR titrasyonu eğrileri



Şekil 5.17. D ve L-dibenzoiltartarik asitin 6 nolu bileşik ile kompleksleşmesinin ^{1}H NMR titrasyonu eğrileri

Diastereomerik kompleksleşmenin oluşumunun azacrown halkadaki N atomu ile kiral karboksilik asitin karboksil grubu arasında olduğu düşünülmektedir. Etilen oksijenleri ile guestler arasında hidrojen bağlarıyla non-kovalent etkileşimler bulunmaktadır. Furan oksijeni ve fenolik oksijenler ise π- π etkileşimlerin yanı sıra komplekslerin kararlılıklarına da katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Elde edilen titrasyon eğrilerinden faydalanarak en küçük kareler metoduyla komplekslerin birleşme sabitleri hesaplandı.(Çizelge 5.2.)

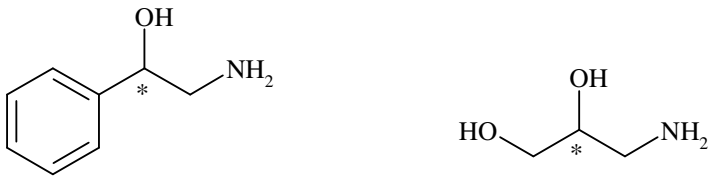
Çizelge 5.2. 6 ve **8** nolu bileşiklerin kiral karboksilik asitlerle birleşme sabitleri (K_a)

Host	**Guests**	**K_a(mol/L)$^{-1}$**	**K_a**(R veya L)/**K_a**(S veya D)
4	(R)-mandelik asit	$(1,27\pm0,07)\times10^{3}$	1,86
4	(S)-mandelik asit	$(0,68\pm0,05)\times10^{3}$	
4	(L)-DBTA	$(2,92\pm0,26)\times10^{2}$	1,25
4	(D)-DBTA	$(2,34\pm0,19)\times10^{2}$	
5	(R)-mandelik asit	$(1,03\pm0,08)\times10^{3}$	1,43
5	(S)-mandelik asit	$(0,72\pm0,06)\times10^{3}$	
5	(L)-DBTA	$(1,98\pm0,24)\times10^{2}$	1,11
5	(D)-DBTA	$(1,79\pm0,19)\times10^{2}$	

Çizelge 5.2.' deki verilere göre, **6** ve **8** nolu hostlarla (R) ve (L) enantiyomerleri (S) ve (D) enantiyomerlerine göre daha kuvvetli bağlanmıştır. Diğer taraftan ise hostların mandelik asit ile bağlanma yeteneklerinin dibenzoiltartarik asitten daha kuvvetli olduğu görülmektedir. Bu da sentezlenen hostların mandelik asitle dibenzoil tartarik asitte göre çok daha iyi kiral tanınma yeteneği olduğunu gösterir. Mandelik asitin karbonil grubuna göre α pozisyonunda bir hidroksi gurubu bulunur ve buradaki oksijen atomu ekstra bir bağ bölgesi sağlayarak kiral tanınmada kritik bir rol oynayabilir. –CH protonları hidroksi grubuna bitişik oldukları için Kaliks[4]azacrown türevlerinin olası tanınma gruplarından önemli şekilde etkilenmiştir.

5.6. ^{1}H NMR Spektrumu ile Kiral Amit Türevlerinin Kiral Tanınma Çalışmaları

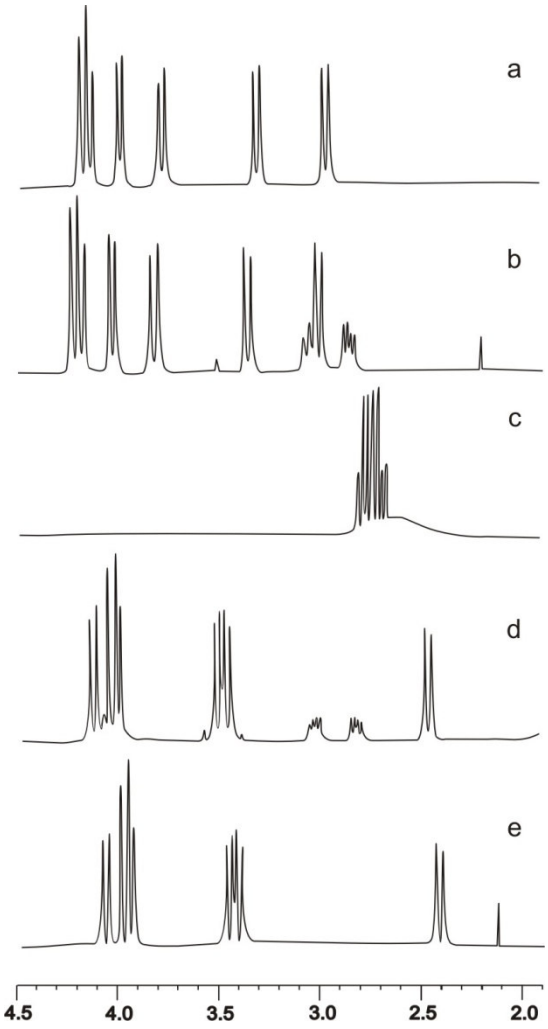
Çalışmanın bu kısmında ise kaliksarenin yeni amit türevlerinin kiral tanınma deneyleri ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan guest molekülleri şekil 5.18' da gösterilmiştir.



2-amino-1-phenylethanol 3-amino-1,2-propanediol

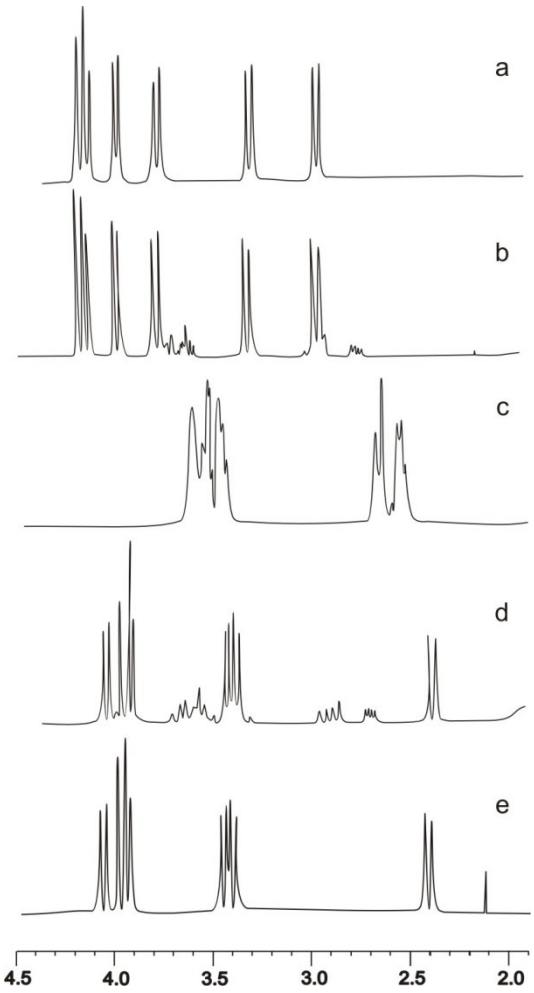
Şekil 5.18. Kullanılan guest moleküllerinin kimyasal yapıları

Rasemik guest 2-amino-1-feniletanol ve kiral reseptörler **13** ve **14** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 5.19.' de verilmiştir. Buna göre rasemik 2-amino-1-feniletanolün multiplet olan –CH protonu iki multiplet pike yarılarak aşağı alana kaymıştır. Hostların bazı protonları ise yarılma olmaksızın aşağı ve yukarı alana kaymıştır. **13** ve **14** numaralı bileşik ile oluşan kompleksleşmede kimyasal kayma farkları sırasıyla 0.10 ve 0.29 ppm, 0.14 ve 0.33 ppm olarak ölçülmüştür. (Şekil 5.19.(b),(d)).



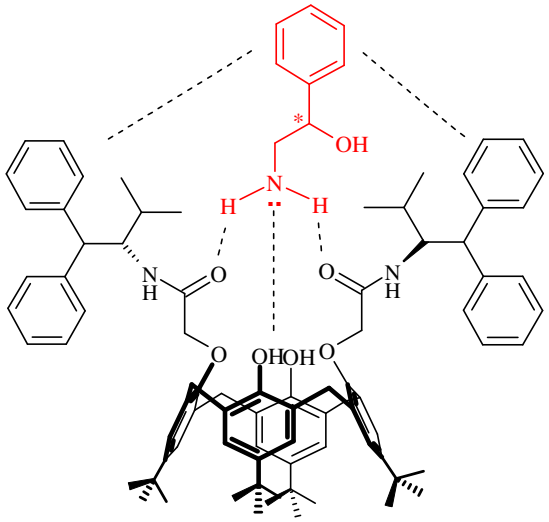
Şekil 5.19. (a) 13 nolu bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu(10 mM); (b) host 13 ile rasemik guest 2-amino-1-feniletanol arasındaki kompleksleşme; (c) guest rasemik 2-amino-1-feniletanol(10 mM); (d) host 14 ile rasemik guest 2-amino-1-feniletanol arasındaki kompleksleşme(10 mM); (e) 14 nolu bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu(10 mM)

Rasemik 3-amino 1,2-propandiol ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rasemik guest 3-amino 1,2-propandiol ile kiral reseptörler **13** ve **14** nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin ^{1}H NMR spektrumu Şekil 5.20.' te verilmiştir. Buna göre rasemik 3-amino 1,2-propandiol' ün –CH protonu iki multiplet pike yarılarak aşağı alana kaymıştır. (**13** numaralı bileşik ile oluşan kompleksleşmede 2.57 ve 2.68 ppm değerinden 2.78 ve 2.96 ppm değerine, **14** numaralı bileşik ile oluşan kompleksleşmede 2.70 ve 2.91 ppm değerine kaymıştır). Bu kaymalar tipik bir host-guest kompleksleşmesini göstermektedir (Şekil 5.20.(b),(d)).



Şekil 5.20. (a) 13 nolu bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu(10 mM); (b) host 13 ile rasemik guest 3-amino 1,2-propandiol arasındaki kompleksleşme; (c) guest rasemik 3-amino 1,2-propandiol (10 mM); (d) host 14 ile rasemik guest 3-amino 1,2-propandiol arasındaki kompleksleşme(10 mM); (e) 14 nolu bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu(10 mM)

Kiral reseptörlerle amino alkollerin kompleksleşmesinin, amino alkolün –OH grubunun asitliğinin düşük olması nedeniyle herhangi bir proton transferi olmaksızın meydana geldiği düşünülmektedir. Ayrıca azot atomu ile fenolik –OH' lar arasındaki ve karbonil oksijenleri ile amin hidrojenleri arasındaki hidrojen bağları ve π- π etkileşimlerde kompleksleşmede etkili olup kompleksin kararlılığına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Şekil 5.21).



Şekil 5.21. 15 nolu bileşik ile 2-amino 1-feniletanolün kompleksleşmesi

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kaliks[4]arenin kiral azacrown türevleri ve yeni kiral amit türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- Kaliks[4]arenin kiral azacrown türevlerin amino asit metilesteri tuzları ile kompleksleşme özellikleri incelenerek moleküler tanınma çalışmaları yapıldı.
- Sentezlenen bileşiklerin amino asit metilesteri tuzlarıyla etkileşme mekanizmasını açıklamak için Log Plot ve Job Plot analizleri yapılmış ve 1:1 kompleks yaptıkları bulunmuştur.
- Kaliks[4]arenin kiral azacrown türevleri karboksilik asitlerle etkileştirilerek ^{1}H NMR spektroskopisi ile kiral tanınma özellikleri incelendi ve etkileşim mekanizmasını açıklamak için Job plot metodu ve NMR titrasyonu kullanıldı. En küçük kareler metoduyla bağlanma sabitleri hesaplandı.
- Kaliks[4]arenin kiral azacrown türevlerinden olan **7** numaralı reseptörün Phe-OMe.HCl ile en iyi enantiyoseçicilik gösterdiği tespit edilmiştir.
- Yine kaliks[4]arenin kiral azacrown türevleri olan **6 ve 8** nolu bileşiklerin (R)-mandelik asit ile L-DBTA ile (S) ve (D) enantiyomerlerine göre daha kuvvetli bağlandığı ve yine mandelik asitin dibenzoil tartarik asitten daha iyi bağlanma yeteneği gösterdiği gözlenmiştir.
- Sonuç olarak Kaliks[4]arenin kiral azacrown türevlerinin kiral amin, aminoalkol, karboksilik asit ve amino asit türevlerinin enantiyomerik tanınmasında kullanılabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

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

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.

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 diamite derivatives for extraction of chromium (VI)", Tetrahedron, 61, 10443-10448.

Bozkurt, S.; Kocabas, E.; Durmaz,M.; Yilmaz,M.; Sirit, A., 2009 "Synthesis and dichromate anion sorption of silica gel-immobilized calix[4]arenes", Journal of Hazardous Materials, 165, 974-979.

Bozkurt S., Durmaz, M., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007, "Synthesis of Calix[4]arene Mono and Diamite Derivatives and Selective Complexation of Alkali and Alkaline Earth Cations" Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry, 44, 159.

Bozkurt, S.; Kendi, B.; Naziroglu, H. N.; Yilmaz,M.; Sirit, A., 2009, "Synthesis and anion binding properties of diamide derivatives of p-tert-butyl calix[4]arene", submitted.

Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A., 2008, "Calixarene-based chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of α-amino acids" Tetrahedron: Asymmetry, 19, 618–623.

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.

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.

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.

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.

Demirel, N.; Bulut, Y., 2003, "Synthesis of chiral diaza 18-crown-6 ethers from chiral amines and moleculer recognition of potassium and sodium salts of amino acids", Tetrahedron:Asymmetry, 14, 2633–2637.

Demirtas,H. N.; Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A., 2009, "Chiral calix[4]azacrowns for enantiomeric recognition of amino acid derivatives", Tetrahedron, 65, 3014–3018.

Demirtas, H. N.; Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A., 2008, "Synthesis of new chiral calix[4]azacrowns for enantiomeric recognition of carboxylic acids", Tetrahedron:Asymmetry, 19, 2020–2025.

Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007, "Enantiomeric recognition of amino acid derivatives by chiral Schiff bases of calix[4]arene" Tetrahedron: Asymmetry, 18, 900–905.

Durmaz, M., 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, 19 (3) 159–165.

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.

Havlicek, J., Kratky, R., Ruzickova,M., Lhotak, P., Stibor, I. "NMR study of the new chiral calix[4]arenes", 2001, Journal of Molecular Structure, 563-564, 301.

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.

Hultzch, K., 1950, 'Chemie der Phenolharze', Springer-verlag, Berlin.

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

Iwanek, W., 1998, " Chiral calixarenes derived from resorcinol. Part 3: Functionalization of octaester derivatives with chiral amines and amino alcohols", Tetrahedron Asymmetry, 9, 3171.

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

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.

Kim, S.K.; Kim, S.H.; Kwon, S.; Lee, S.H.; Lee, E.H.; Kim, J.S., 2004, "synthesis of a new calix[4]crown-5-azacrown-5 dimeric nano-tube" Bull. Korean Chem. Soc., 25, 8, 1244-1246.

Kocabas E., Karakucuk A., Sirit A., Yilmaz M., 2006, "Synthesis of New Chiral Calix[4]arene Diamide Derivatives for Liquid Phase Extraction of a-Amino Acid Methylesters", Tetrahedron: Asymmetry, 17, 1514.

Kocabas, E.; Durmaz, M.; Alpaydin, S.; Sirit, A.; Yilmaz, M., 2008, "Chiral Mono and Diamide Derivatives of Calix[4]arene for Enantiomeric Recognition of Chiral Amines" Chirality, 20 (1), 26–34.

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.

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

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.

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.

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.

O'Hagan, D. ve M. Tavasli, 1999 "A short synthesis of (S)-alpha-(diphenylmethyl)alkyl amines from amino acids", Tetrahedron: Asymmetry, 10, 1189-1192

O'Hagan, D.; Royer, F.; Tavasli, M., 2000, "A synthesis of (S)-α-(fluorodiphenylmethyl)alkylamines by HF-pyridine treatment of 4-alkyl-5,5-diphenyl-oxazolidinones", Tetrahedron:Asymmetry, 11, 2033–2036.

Okahada, Y., Mizutani, M., Ishii, F., Nishimura, J., 1997, "A New Class of Chiral Calix[4]arenes as Receptors with Planar Chirality", Tetrahedron Letters, Vol. 38 No. 52, 9013.

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

Park, S.J., Shon, O. J., Rim, J. A., Lee, J.K., Kim, S.K., Nam, H. and Kim, H., 2001, 'Calixazacrown ethers for Copper(II) Ion-Selective Electrode', Talanta55, 297-294.

Prabagaran, N.; Abraham, S.; Sundararajan, G., 2002, " Asymmetric Michael addition reaction using a chiral catalyst containing amino diol", Arkivoc, (VII),0 212-226

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.

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

Sirit A., Kocabas E., Memon S., Karakucuk A., Yilmaz M., 2005, "Synthesis and Metal Ion Recognition Properties of A Novel Chiral Calix[4](azoxa)crown-7" Supramolecular Chemistry, April – May 2005 Volume 17(3), 251–256.

Sirit, A.; Yilmaz,M., 2009, "Chiral Calixarenes", Turkish Journal of Chemistry, 33 (2), 159–200.

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

Stibor, I., Havlicek, J., Kratky, R., Ruzickova, M. and Lhotak, P., 2001, 'NMR Study of New Chiral Calix[4]arenes', Jour. Of Molecular Structure 563-564, 301,307.

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 enantiyomeric 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.

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.

Yuan, H. S. and Huang, Z. T., 1999, '' Synthesis of Chiral Calix[4]arenes Bearing Tartaric Ester Moieties '', Tetrahedron: Asymmetry, 10, 429.

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

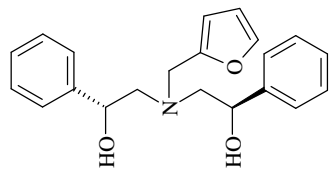
Zheng, Y.S, Zhang, C., 2004 "Exceptional Chiral Recognition of RacemicCarboxylic Acids by Calix[4]arenes Bearing Optically Pure α,β-Amino Alcohol Groups" Org. Letters, 6, 8, 1189-1192.

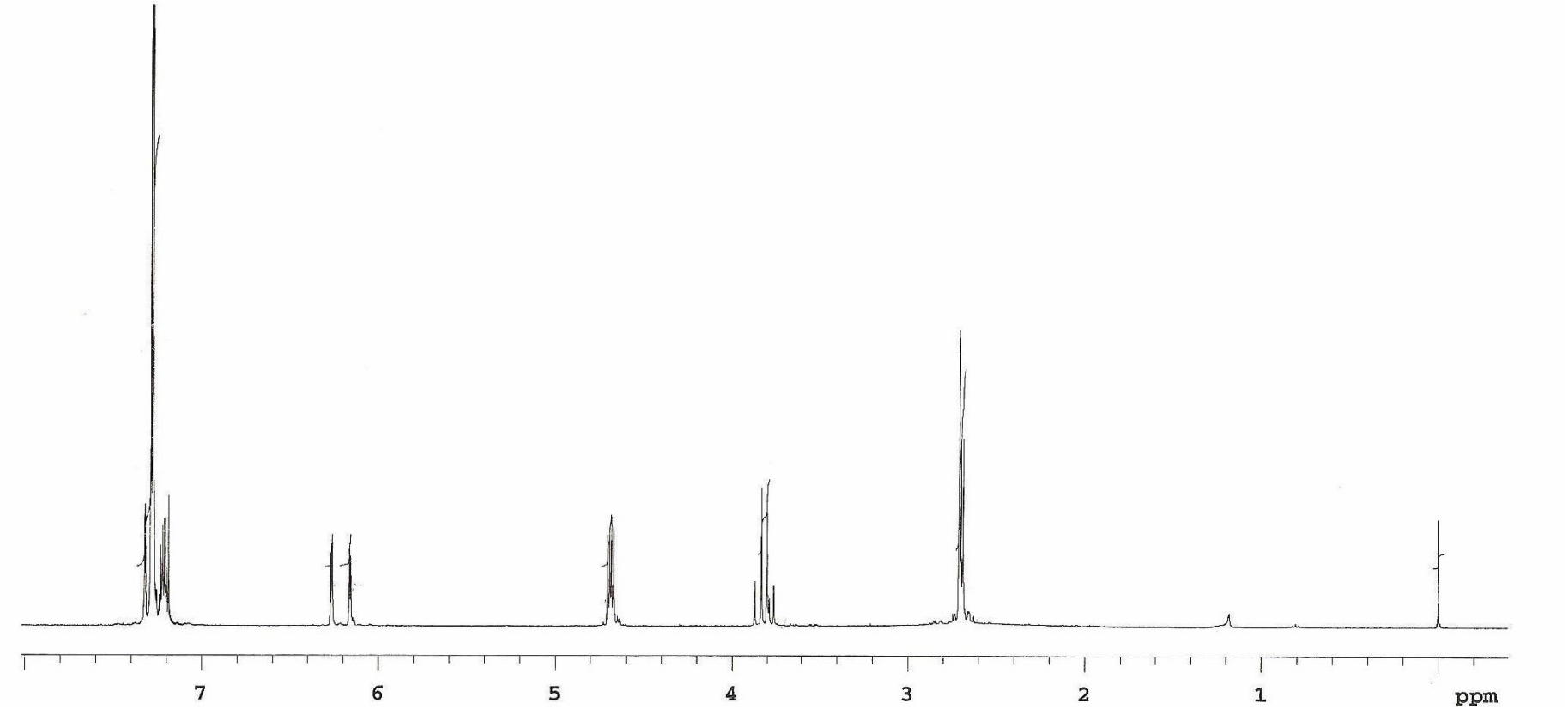
Zinke, A. and Ziegler, E., Berlin, 1944, "Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung", Ber. Dtsch. Chem. Ges., 77(B), 264-272.

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

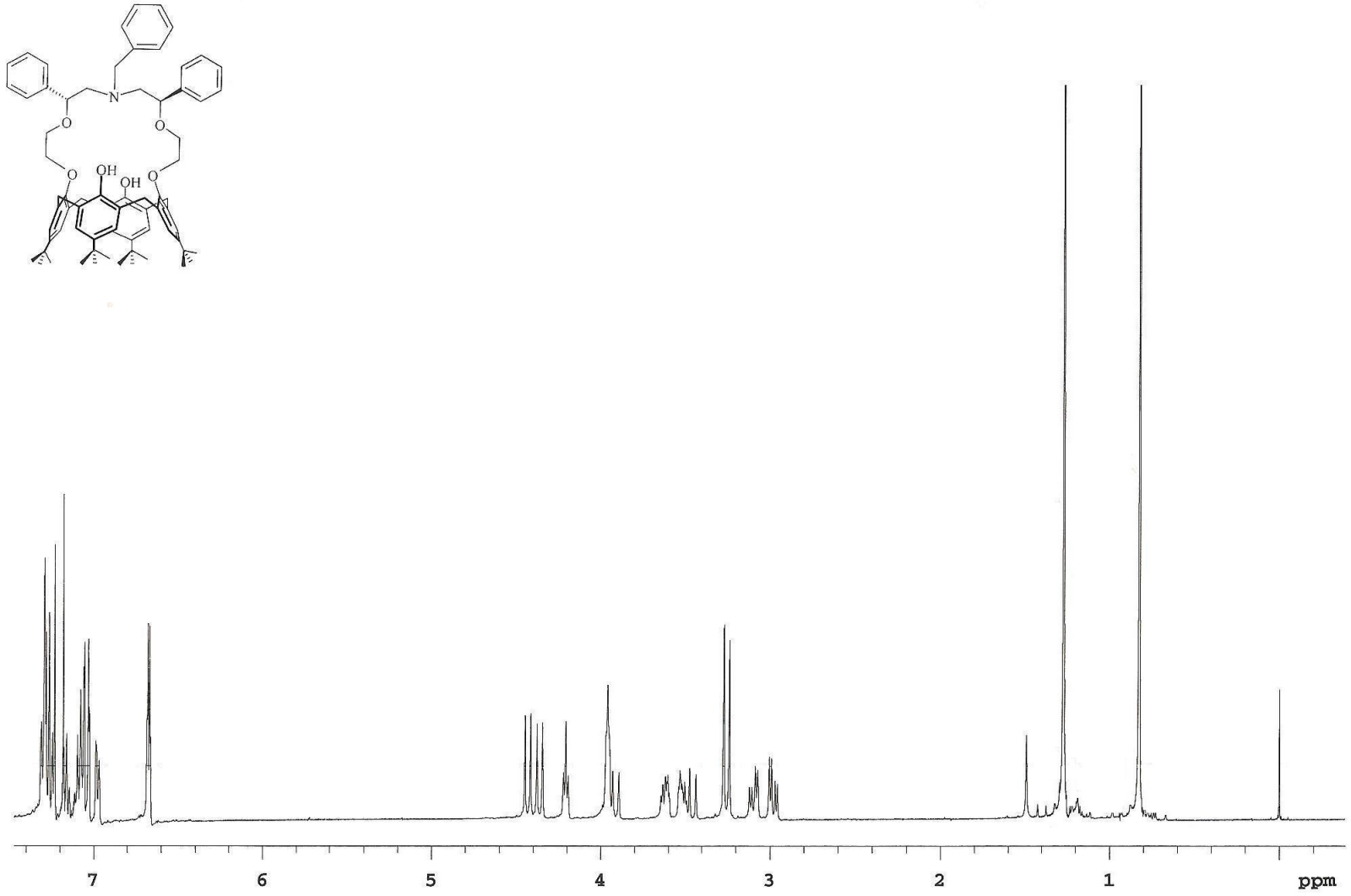
8. EKLER

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

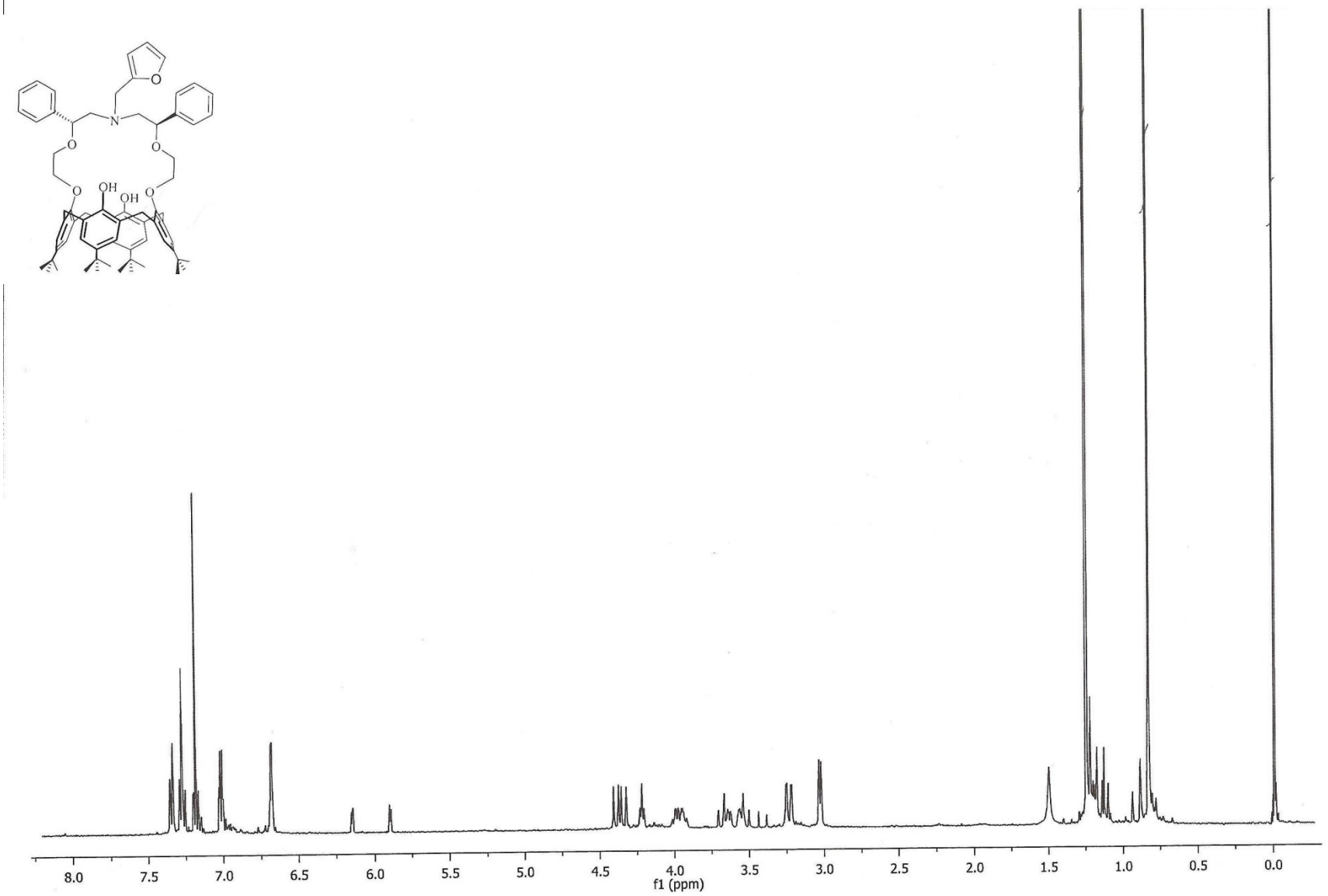




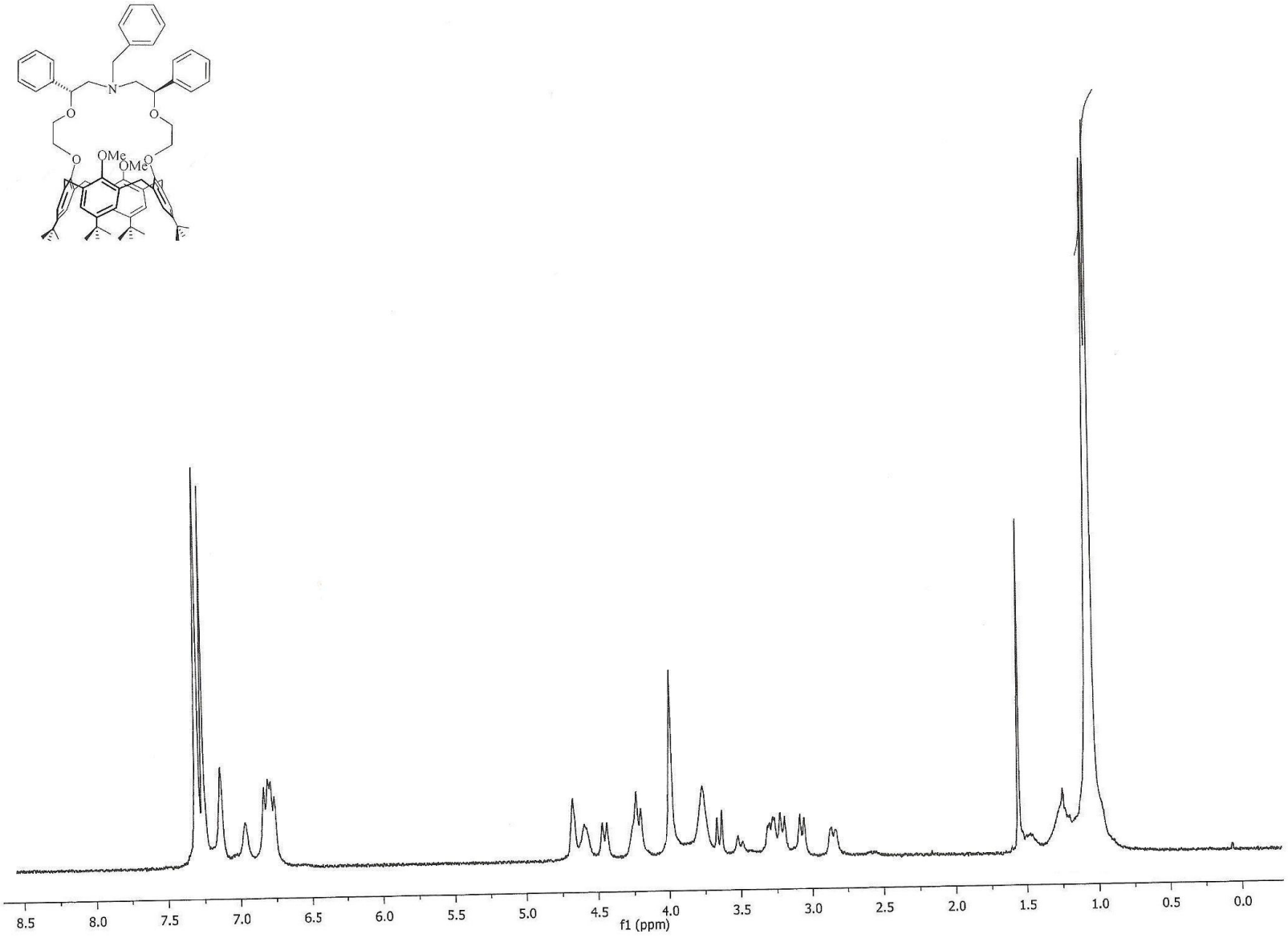
2 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



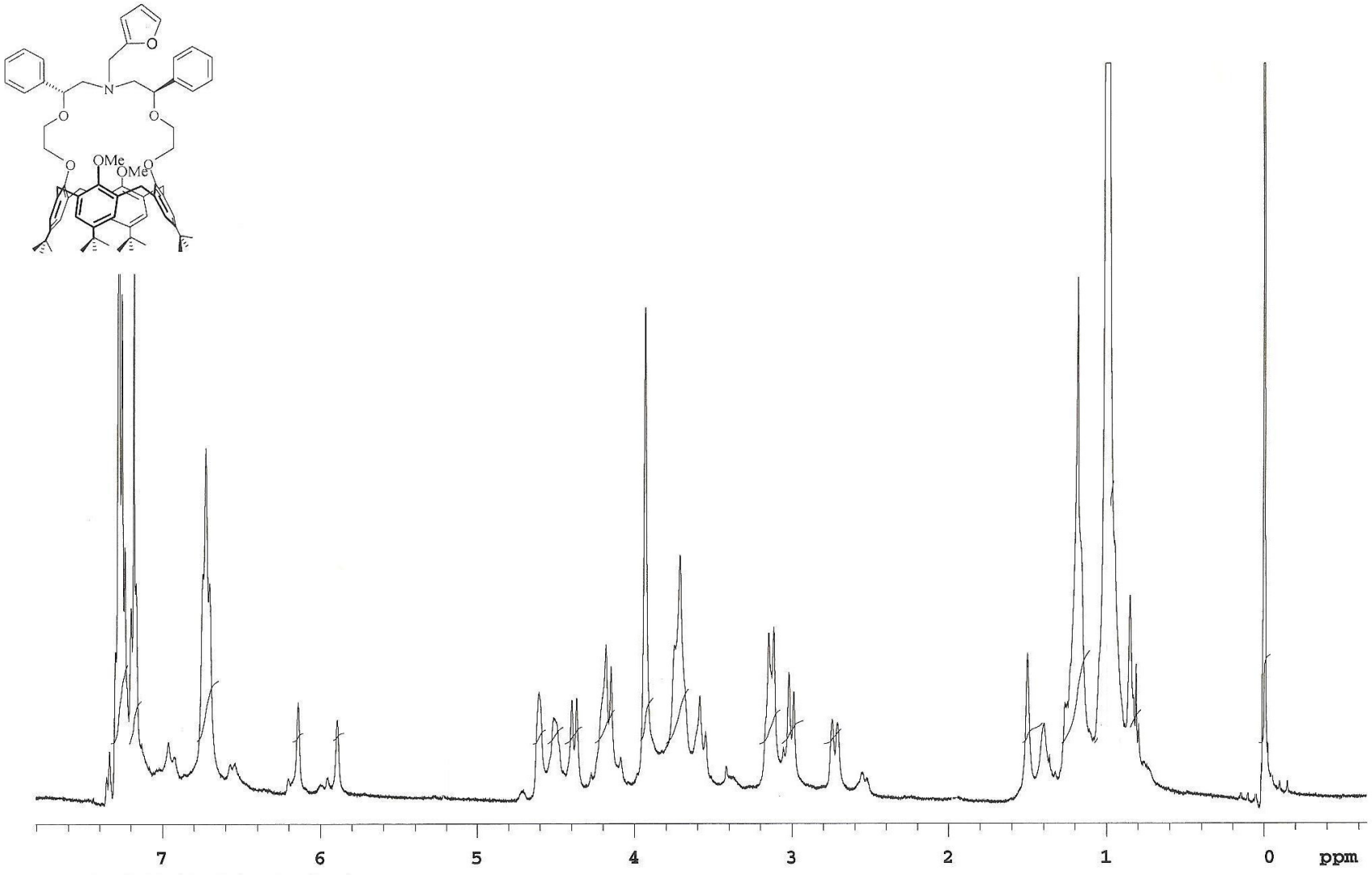
5 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



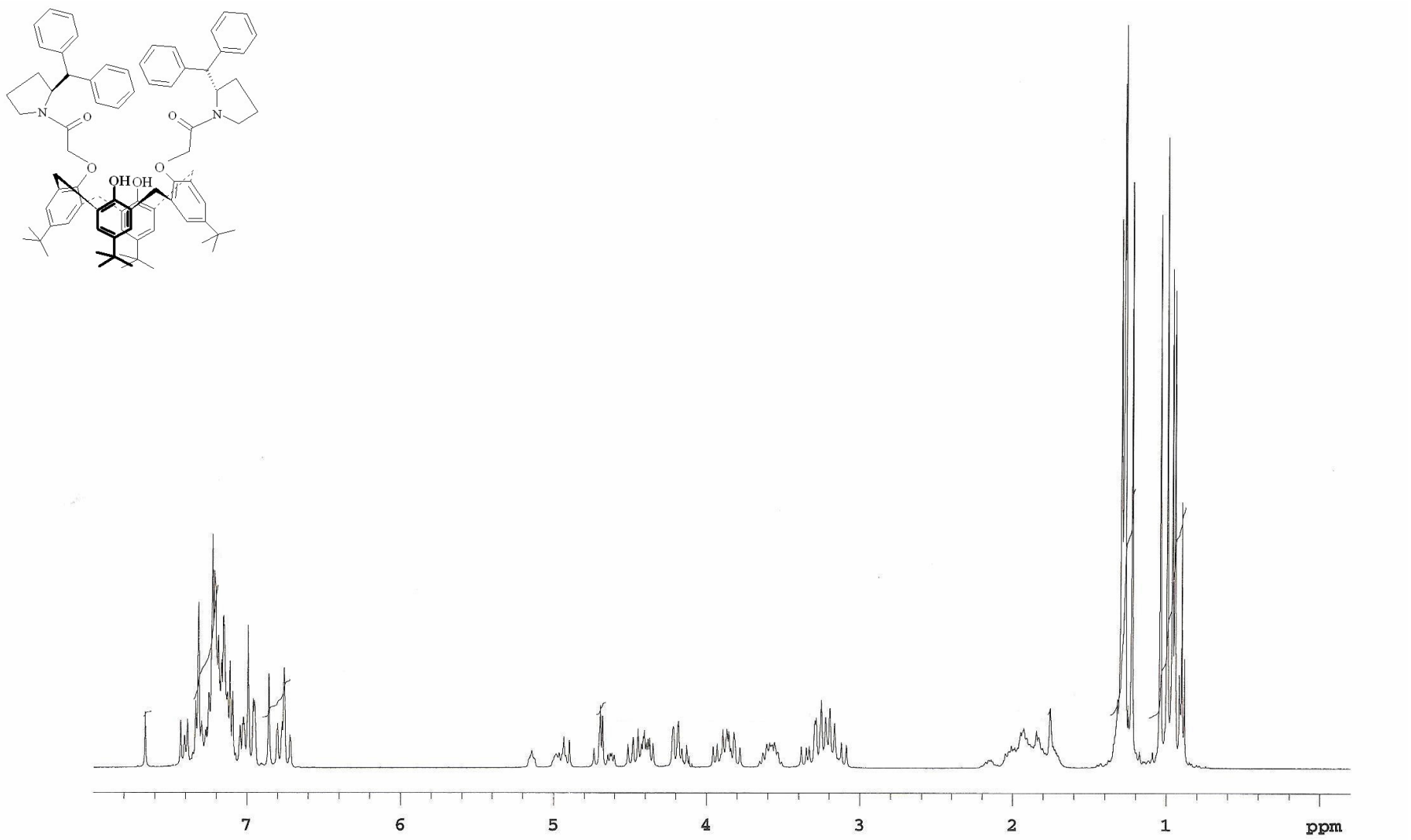
6 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



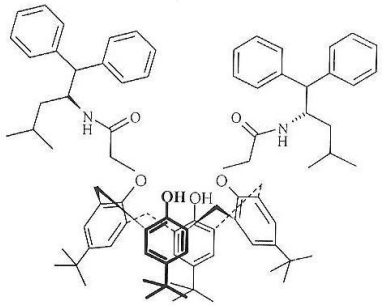
7 nolu bileşiğin ^{1}H. NMR spektrumu

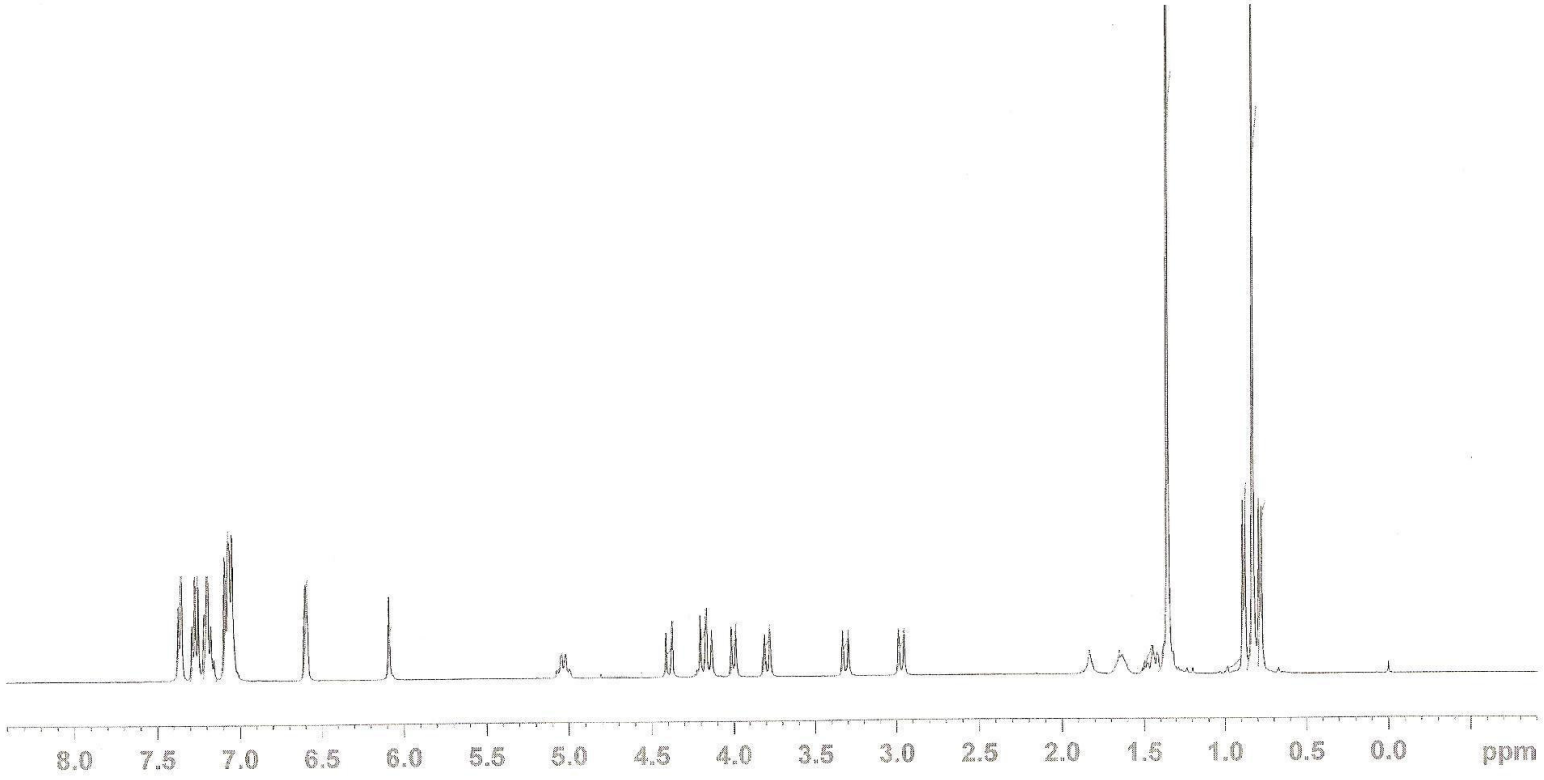


8 nolu bileşiğin ^{1}H. NMR spektrumu

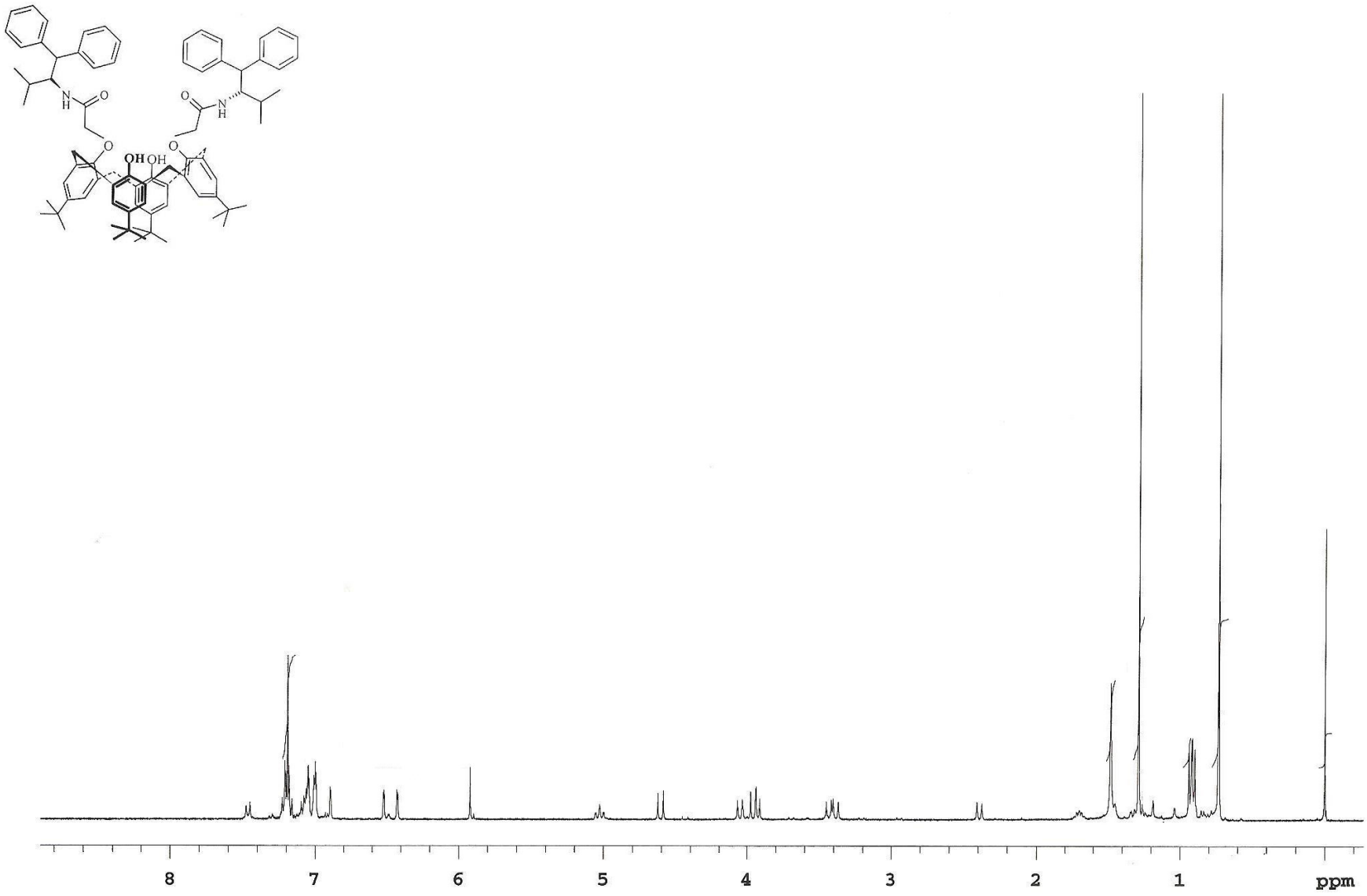


13 nolu bileşiğin ^{1}H.NMR spektrumu

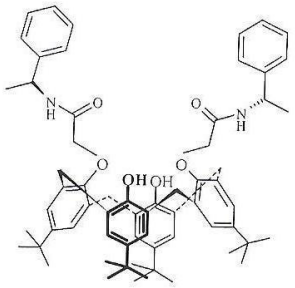


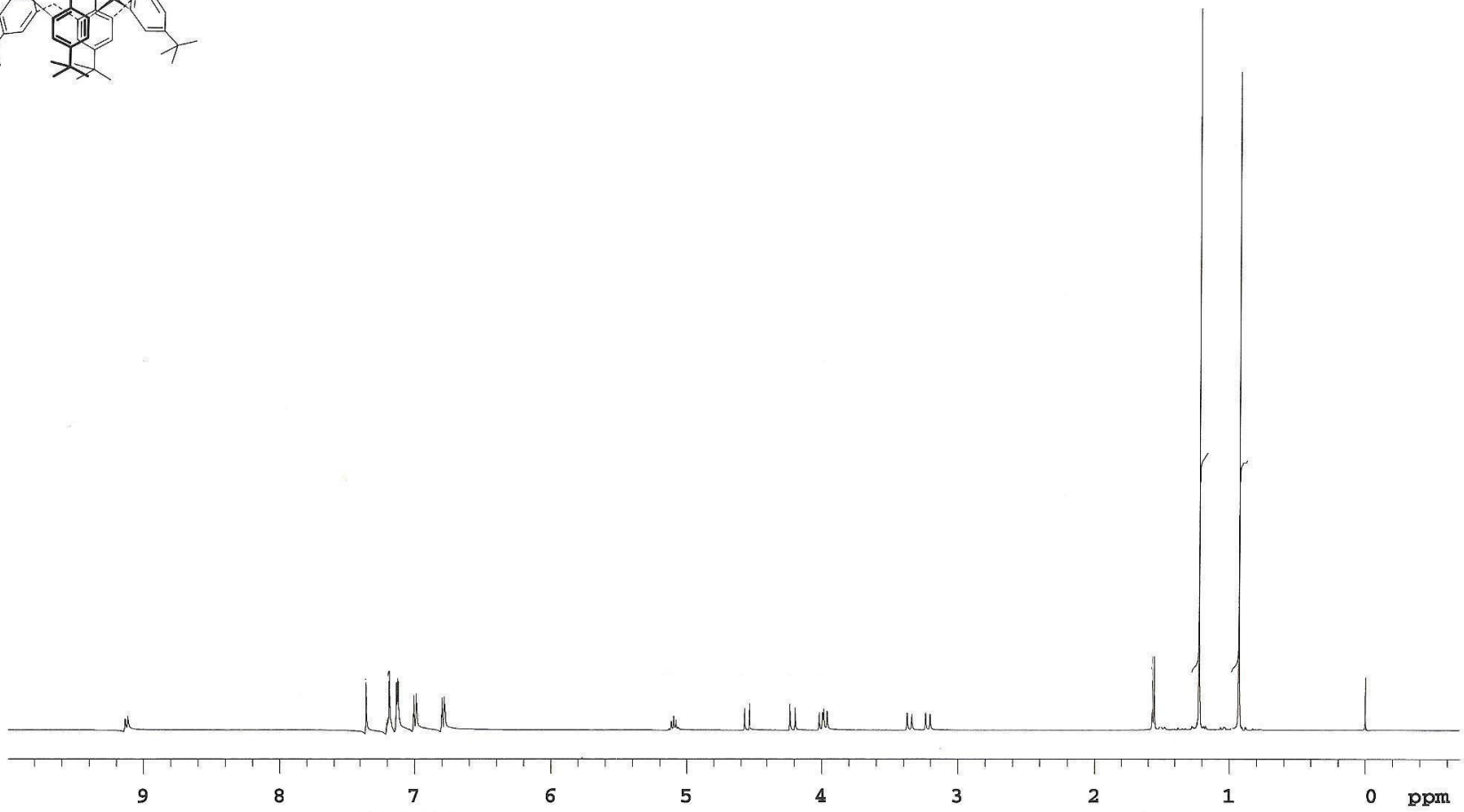


14 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

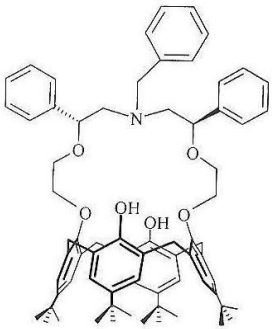


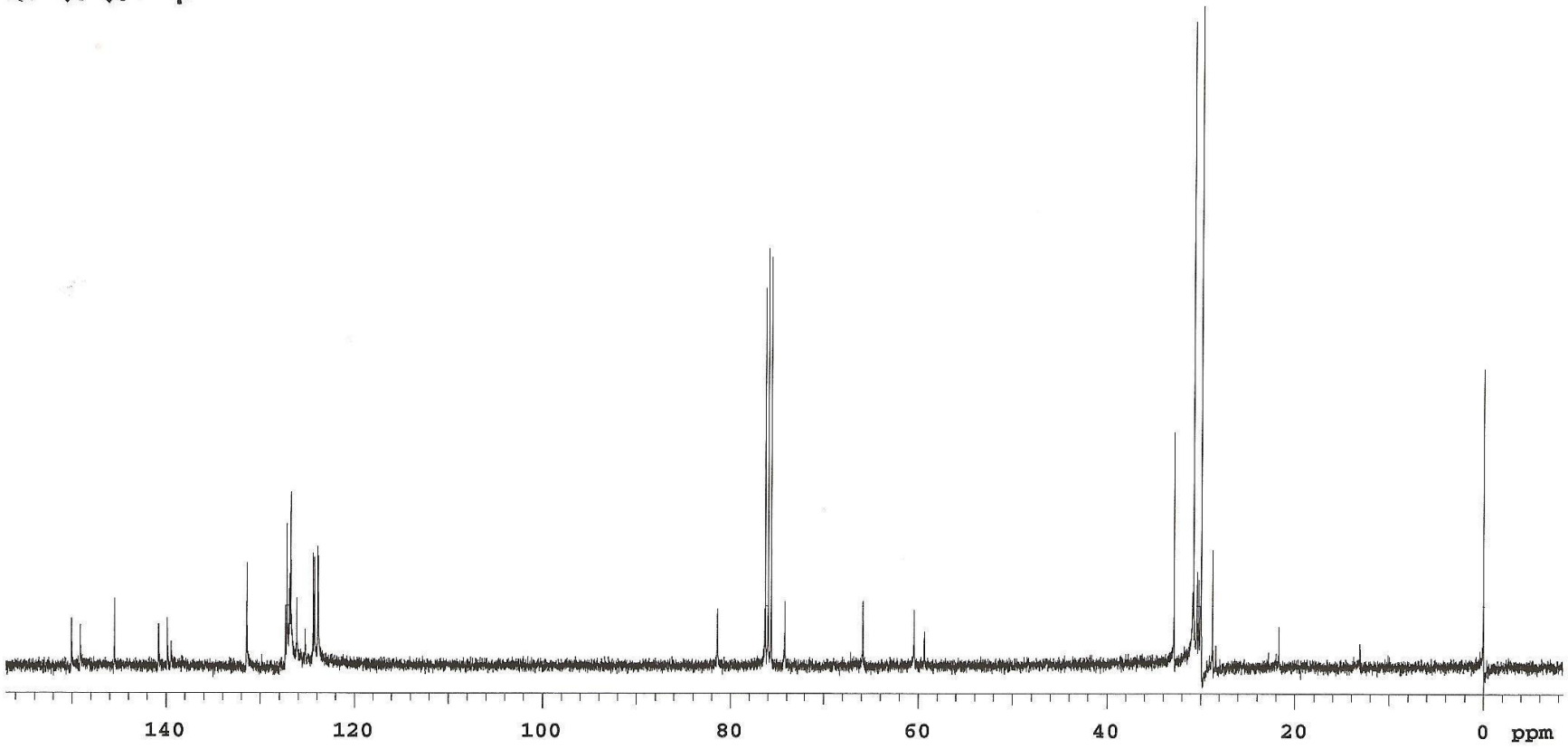
15 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



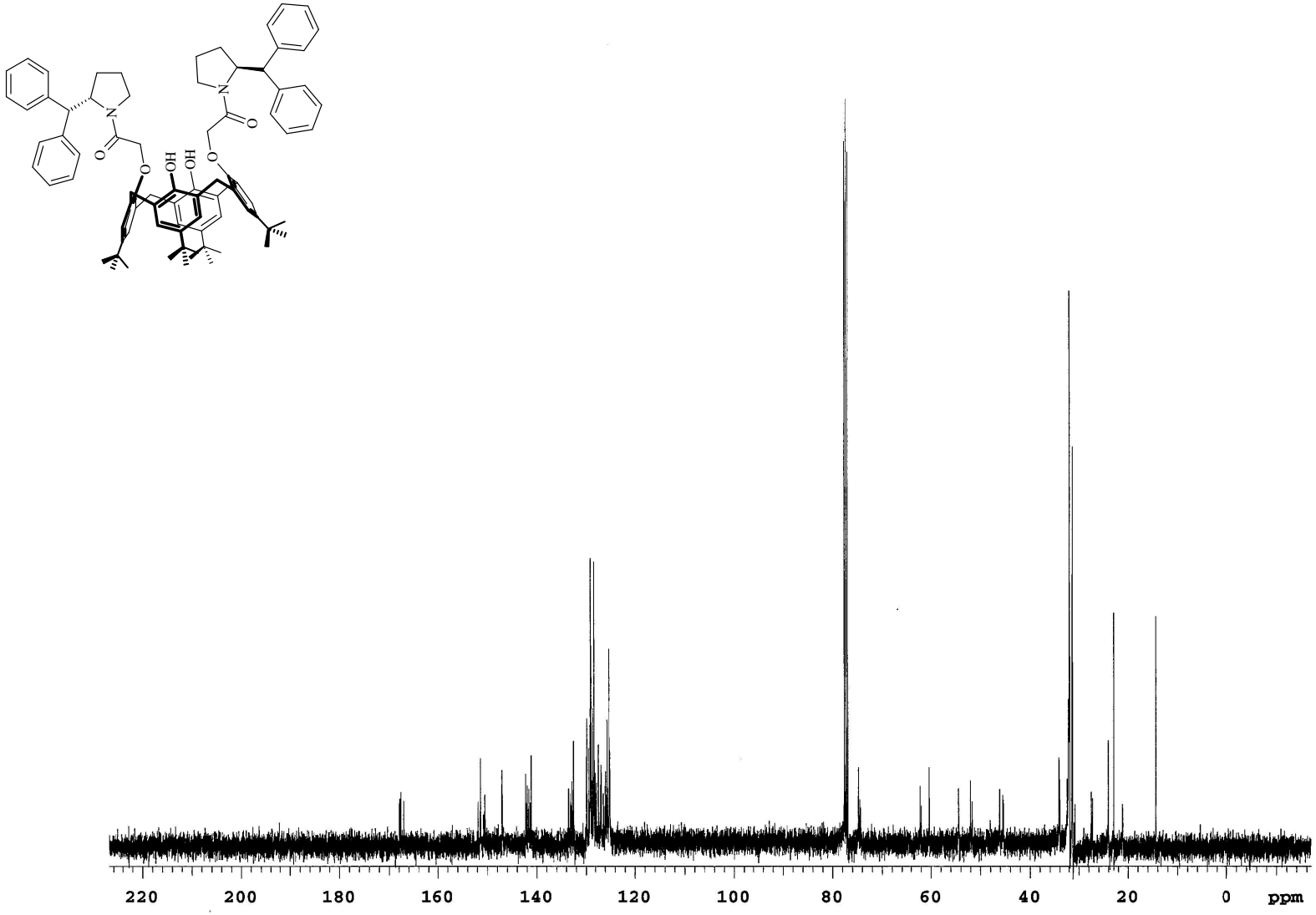


16 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

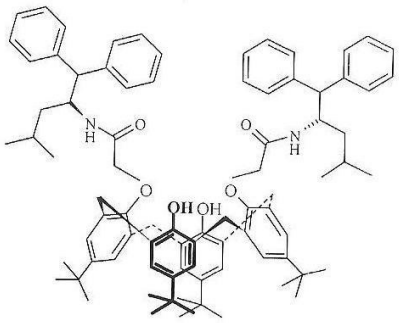


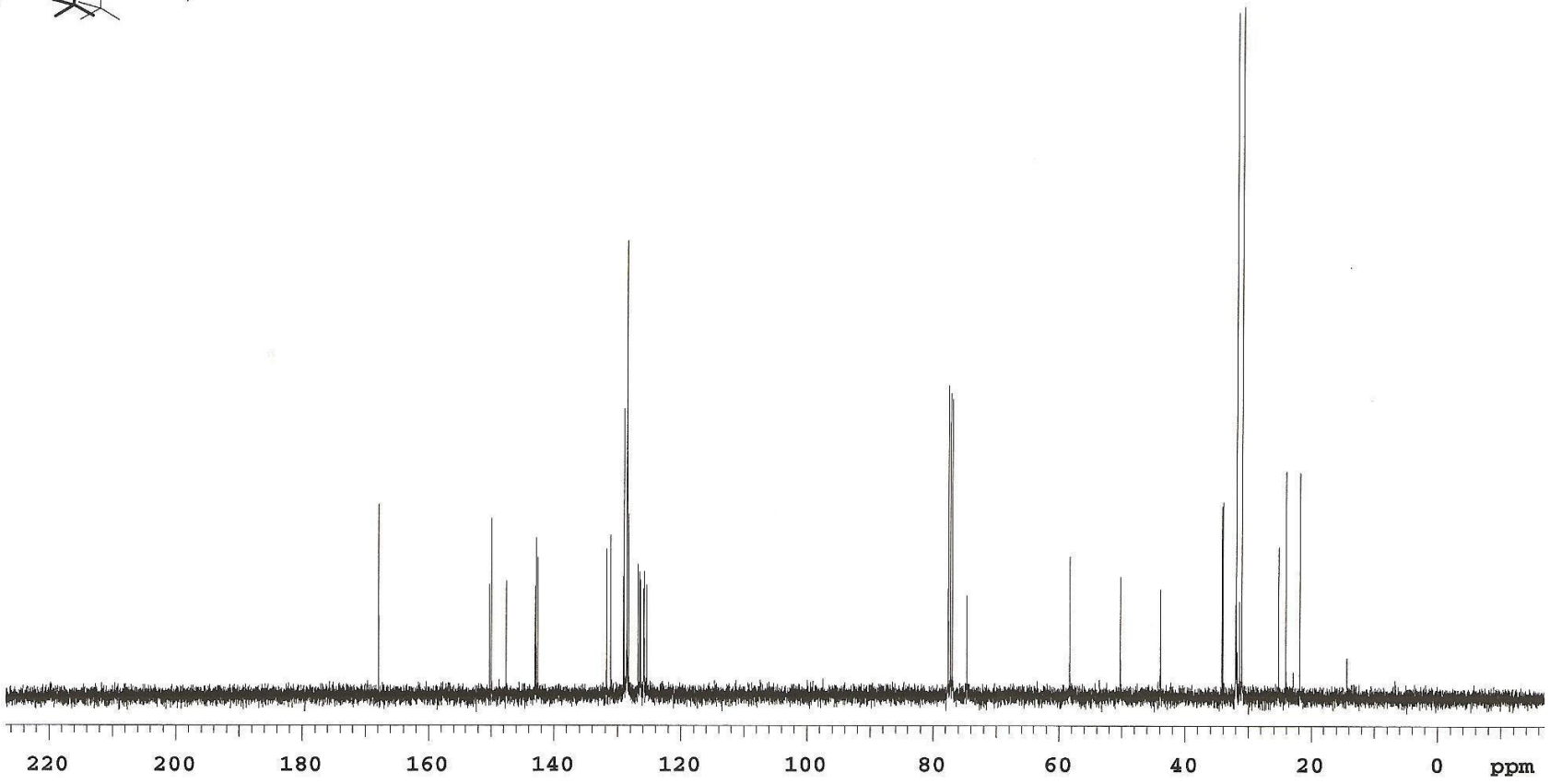


5 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

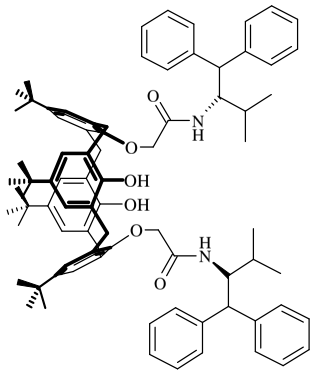


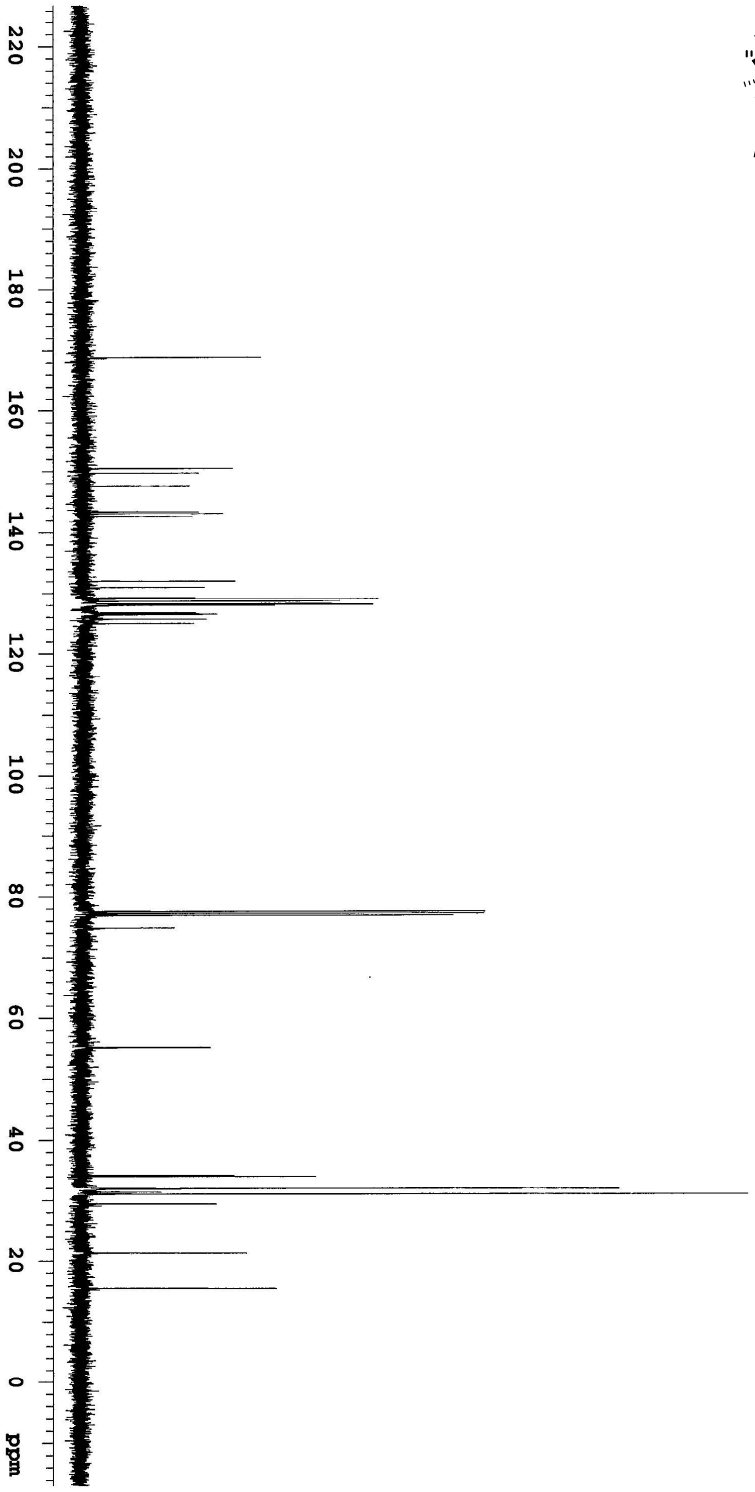
13 nolu bileşiğin ^{13}C. NMR spektrumu





14 nolu bileşiğin ^{13}C. NMR spektrumu





15 nolu bileşiğin ^{13}C. NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Konya' da doğan Havva Nur Demirtaş ilkokul, ortaokul ve liseyi Konya' da tamamladıktan sonra 2001 yılında Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalını kazanarak 2006 yılında aynı fakülteden mezun oldu. 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Orta Öğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi Kimya Öğretmenliği Programında yüksek lisans eğitimine başladı. 2008 yılında Kağızman Lisesine Kimya Öğretmeni olarak atandı. Halen Kağızman Lisesinde Kimya Öğretmeni olarak görev yapmaktadır.