



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNONAFTOL BİRİMLERİ TAŞIYAN KİRAL KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ENANTİYOMERLERİN TANINMASINDA KULLANILMASI

Mustafa DURMAZ

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Eylül-2011
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Mustafa DURMAZ tarafından hazırlanan "Aminonaftol Birimleri Taşıyan Kiral Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi ve Enantiyomerlerin Tanınmasında Kullanılması" adlı tez çalışması 09/09/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	**İmza**
Başkan Prof. Dr. Mehmet SEZGİN	.....
Danışman Prof. Dr. Mustafa YILMAZ	.....
Üye Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT	.....
Üye Doç. Dr. Mustafa TAVASLI	.....
Üye Doç. Dr. Ahmet KOÇAK	.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Bayram SADE
FBE Müdürü

Bu tez çalışması S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından FBE 10101005 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Mustafa DURMAZ

09.09.2011

ÖZET

DOKTORA TEZİ

AMİNONAFTOL BİRİMLERİ TAŞIYAN KİRAL KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ENANTİYOMERLERİN TANINMASINDA KULLANILMASI

Mustafa DURMAZ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2011, 174 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Doç. Dr. Mustafa TAVASLI
Doç. Dr. Ahmet KOÇAK

Bu çalışmada literatürdeki prosedürlere göre dört enantiyosaf (**1**, **2, 4** ve **6**) ve bir rasemik aminonaftol (**5**) türevi sentezlendi. Rasemik aminonaftol (**5**), yüksek enantiyomerik fazlalık (*ee*) ile enantiyomerlerine yarıldı. Aminonaftol türevleri kaliks[4]arenin dibrom türevleri (**8–10**) ile etkileştirilerek kiral kaliks[4]aren türevleri (**11–21**) elde edildi. Elde edilen ürünler kristallendirme, kolon kromatografisi ya da her ikisi ile saflaştırılarak yapıları FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, DEPT ve 2D COSY teknikleriyle aydınlatıldı. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları ölçüldü. Bu reseptörlerin çeşitli karboksilik asitlerle enantiyoseçici tanıma özellikleri ^{1}H NMR ve UV/Vis spektroskopisi kullanılarak araştırıldı. Reseptörlerin kiral materyallere karşı farklı tanıma özellikleri gösterdikleri ve konak (*host*) ile konuk (*guest*) arasında 2:1 ya da 1:1 komplekslerin oluştuğu belirlendi. Bileşik **12**'nin mandelik asitin enantiyosaflığını belirlemede kiral NMR yarma reaktifi olarak kullanılabileceği gösterildi. Ayrıca, kiral kaliks[4]aren türevlerinin varlığında sıvı membrandan bazı amino asit metil esterlerinin (fenil glisin, fenil alanin ve triptofan metil ester) ve mandelik asitin transport çalışmaları yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Aminonaftol; Enantiyomerik tanınma; ^{1}H NMR spektroskopisi; Hacimli sıvı membran; Kaliks[4]aren; UV/Vis titrasyonu; Transport.

ABSTRACT

Ph.D THESIS

SYNTHESIS OF CHIRAL CALIX[4]ARENE DERIVATIVES BEARING AMINONAPHTHOL UNITS AND THEIR USE IN THE RECOGNITION OF ENANTIOMERS

Mustafa DURMAZ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
DOCTOR OF PHILOSOPHY
IN CHEMISTRY

Advisor: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2011, 174 Pages

Jury
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT
Assoc. Prof. Dr. Mustafa TAVASLI
Assoc. Prof. Dr. Ahmet KOÇAK

In this study, according to literature procedures four enantiopure (**1**, **2, 4** and **6**) and one racemic (**5**) aminonaphthol derivatives have been synthesized. Racemic aminonaphthol **5** has been resolved to its enantiomers in high enantiomeric excess (*ee*). Then, coupling of these aminonaphthols with the corresponding calix[4]arene dibromide derivatives **8**–**10** led to the formation of the target molecules **11**–**21**. The compounds were obtained after crystallization, column chromatography or both. The structures of the synthesized compounds were identified by FTIR, ^{1}H NMR ^{13}C NMR, DEPT, 2D COSY and optical rotation measurements were also included. The enantioselective recognition of these receptors with various carboxylic acids has been studied by ^{1}H NMR and UV/Vis spectroscopy. The receptors exhibited different chiral recognition abilities towards some enantiomers of chiral materials and formed 2:1 or 1:1 complexes between host and guest. Also it has been found that chiral calix[4]arene **12** could be used as chiral NMR solvating agent to determine the enantiopurity of mandelic acid. In addition, the transport of amino acid methyl esters (phenylglycine, phenylalanine and tryptophan methyl esters) and mandelic acid were studied through liquid membrane in the presence of chiral calix[4]arene derivatives.

Keywords: Aminonaphthol; Bulk liquid membrane; Calix[4]arene; Enantiomeric recognition; ^{1}H NMR spectroscopy; UV/Vis titration; Transport.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa YILMAZ ve Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT danışmanlığında hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Doktora Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda S. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10101005 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Doktora tez konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, beni bilgi ve önerileriyle yönlendiren değerli danışman hocalarım Prof. Dr. Mustafa YILMAZ ve Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım boyunca devamlı yardım ve desteklerini gördüğüm Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden ve aynı zamanda Tez İzleme Komitesi üyesi olan Prof. Dr. Mehmet SEZGİN'e ve yine Tez İzleme Komitesi üyesi Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Mustafa TAVASLI'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında yardım ve desteklerini gördüğüm değerli çalışma arkadaşlarım Uzm. Selahattin BOZKURT ve Arş. Gör. Nevin NAZIROĞLU'na, Selçuk Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı'ndaki ve Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım süresince sağladığı Yurt İçi Doktora Bursu için TÜBİTAK–BİDEB'e teşekkür ederim.

Son olarak eşim ve çocuklarıma sonsuz sevgi, destek ve sabırları için teşekkür ederim; onlar olmadan bunların gerçekleşmesi imkansızdı.

Mustafa DURMAZ
KONYA-2011

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **x**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Supramoleküler Kimya 1
1.2. Kaliksarenler 2
1.3. Kaliksarenlerin Adlandırılması 3
1.4. Kaliksarenlerin Sentezi 4
1.4.1. Kaliksarenlerin baz katalizli tek basamaklı sentezi 4
1.4.2. Asit katalizli kaliksaren sentezi 9
1.5. Kaliksarenlerin Konformasyonları 9
1.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması 11
1.6.1. Fenolik –OH'lar (*Lower rim*) üzerinden fonksiyonlandırma 12
1.6.2. Fenolik birimlerin *para* pozisyonları (*upper* rim) üzerinden fonksiyonlandırma 14
1.7. Kaliksarenlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 16
1.7.1. Erime noktaları 16
1.7.2. Çözünürlükleri 16
1.7.3. HPLC analizleri 16
1.7.4. pK_a değerleri 17
1.7.5. Spektroskopik özellikleri 18
1.8. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları 18
1.8.1. Molekül ya da iyon taşıyıcı (seçici) olarak kaliksarenler 18
1.8.2. Enantiyomerlerin tanınmasında kaliksarenler 24
1.8.3. Kromatografide sabit faz olarak kaliksarenler 27
1.8.4. Enzim mimik olarak kaliksarenler 29
1.8.5. Katalizör olarak kaliksarenler 32
1.8.6. Nanoteknolojide kaliksarenler 35

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **37**

3. MATERYAL VE METOT **56**

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler 56
3.2. Kullanılan Aletler 56
3.3. Kimyasal Sentezler 57
3.3.1. 1-((*R*)-Fenil {[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}metil)-2-naftol (1) 57
3.3.2. (1*R*)-1-Fenil-2-[(1'*R*)-1'-feniletil]-2,3-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*e*][1,3]oksazin (2) 58
3.3.3. 1-[(1*R*)-Fenil{metil[(1'*R*)-1'-feniletil]-amino}metil]-2-naftol (3) 58
3.3.4. 1-[(*R*)-Fenil-(1'*R*)-(1-naftil)etilaminometil]-2-naftol (4) 59
3.3.5. 1-(α-Pirolidinilbenzil)-2-naftol (5) 60

3.3.6. 1,1'-(*S*,1*S*,1'*S*)-1,3-Fenilenbis(((*S*)-1-feniletilamino)metilen)dinaftalen-2-ol (6) ..63
3.3.7. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (7).....63
3.3.8. 25,27-Bis(2-bromoetoksi)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks-[4]aren (8).....64
3.3.9. 25,27-Bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (9).....65
3.3.10. 25,27-Bis(4-bromobütoksi)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (10).....66
3.3.11. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}-metil)naftalen-2-iloksi)-etoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (11) 67
3.3.12. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}-metil)naftalen-2-iloksi)-propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (12).....68
3.3.13. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}-metil)naftalen-2-iloksi)-bütoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (13).....69
3.3.14. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{metil[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}metil)-naftalen-2-iloksi)-etoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (14) 70
3.3.15. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{metil[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}metil)-naftalen-2-iloksi)propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (15).....71
3.3.16. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{metil[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}metil)-naftalen-2-iloksi)bütoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (16) 72
3.3.17. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{[(1'*R*)-1'-naftiletil]amino}metil)-naftalen-2-iloksi)-propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (17).....74
3.3.18. 25,27-Bis[(1-((*R*)-(α-pirolidinilbenzil))naftalen-2-iloksi)-etoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (18) 75
3.3.19. 25,27-Bis[(1-((*R*)-(α-pirolidinilbenzil))naftalen-2-iloksi)-propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-butil)-kaliks[4]aren (19) 76
3.3.20. 25-[(1-((*R*)-(α-pirolidinilbenzil))naftalen-2-iloksi)-propoksi]-27-(3-bromo-propoksi)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (20).....77
3.3.21. 25,27-Bis[1,1'-(S,1S,1'S)-1,3-fenilenbis(((S)-1-feniletilamino)metilen)dinaf-talen-2-iloksi)propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-butil)kaliks[4]aren (21).....78
3.4. ^{1}H NMR ile Kiral Kaydırma Çalışması 79
3.5. ^{1}H NMR Titrasyonu.....79
3.6. UV-Vis Spektrofotometri ile Enantiyomerik Tanınma 79
3.6.1. UV – Vis titrasyon 80
3.6.2. Hacimli Sıvı Membran Transport Çalışmaları 81

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 83

4.1. Çalışmanın Amacı 83
4.2. Kiral Aminonaftol Türevlerinin Sentezi 85
4.3. Kiral Kaliksaren Türevlerinin Sentezi 89
4.4. ^{1}H NMR ile Enantiyomerik Tanınma ve Kiral Kaydırma Çalışmaları.....95
4.5. UV/Vis ile Enantiyomerik Tanınma Çalışmaları 105
4.6. Sıvı Membran Transport Çalışmaları 108

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 115

5.1. SONUÇLAR 115

KAYNAKLAR 116

EKLER 132

ÖZGEÇMİŞ.....164

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

$[\alpha]_D$	:	çevirme açısı
δ	:	kimyasal kayma değeri
Å	:	Ångström
brs	:	broad singlet
d	:	dublet
g	:	gram
J	:	etkileşme sabiti
m	:	multiplet
M	:	molarite
mL	:	mililitre
mmol	:	milimol
ppm	:	parts per million (Milyonda bir birim)
s	:	singlet
t	:	triplet
ter	:	tersiyer

Kısaltmalar

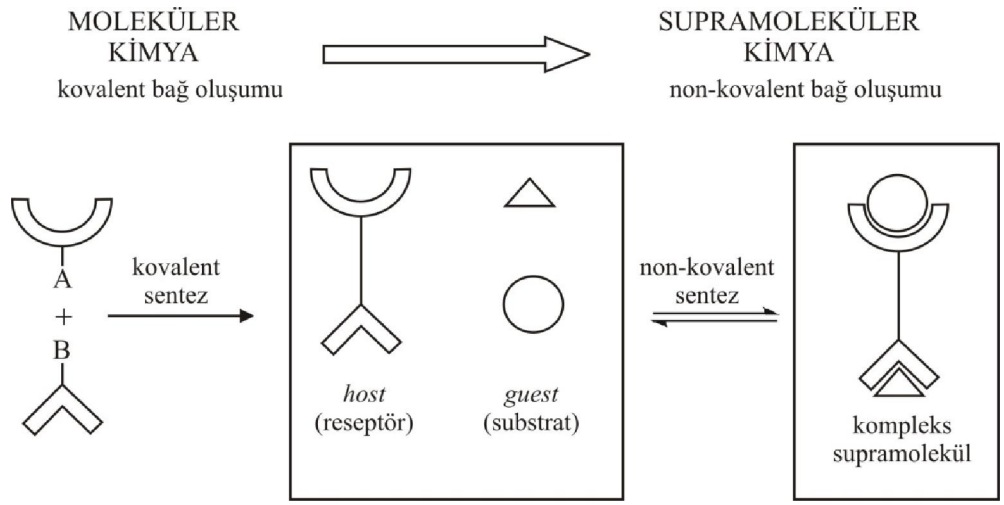
ATR	:	Attenuated Total Reflection Probe
de	:	Diastereomeric excess (Diastereomerik fazlalık)
ee	:	Enantiomeric excess (Enantiyomerik fazlalık)
CaH_2	:	Kalsiyum hidrür
$CaCl_2$	:	Kalsiyum klorür
$CDCl_3$	:	Döteroklorofom
CH_3CN	:	Asetonitril
COSY	:	Korelasyon spektroskopisi
DEPT	:	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	:	Dimetilformamid
E.N.	:	Erime noktası
EtOH	:	Etil alkol
FTIR	:	Fourier Transform Kızıl Ötesi Spektroskopisi
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi)
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
K_2CO_3	:	Potasyum karbonat
$LiAlH_4$	:	Lityum alüminyum hidrür
MeOH	:	Metil alkol
$MgSO_4$	:	Magnezyum sülfat
NaOH	:	Sodyum hidroksit
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
UV-Vis	:	Ultraviyole Visible Spektroskopisi
THF	:	Tetrahidrofuran

1. GİRİŞ

1.1. Supramoleküler Kimya

Supramoleküler kimya, öncülerinden ve bu alandaki çalışmalarından dolayı 1987'deki Nobel Ödülü'ne Cram ve Pedersen ile birlikte ortak olan Jean-Marie Lehn tarafından "*molekülün ötesindeki kimya"* olarak tanımlanmıştır. Diğer bazı tanımlar ise "nonkovalent bağ kimyası" ve "moleküler olmayan kimya" şeklindedir.

Supramoleküler kimyayı basit anlamda, birtakım nonkovalent bağlanma ve kompleksleşme olayı olarak düşünürsek, bağlanmayı neyin sağladığını belirtmemiz gerekir. Bu bağlamda genellikle bir molekülün (*host*) başka bir molekülü (*guest*) bir "konak–konuk" (*host-guest*) kompleksi ya da "supramolekül" oluşturmak üzere bağladığını düşünürüz (Şekil 1.1.). Genellikle konak (*host*) türü büyük, ortasında boşluk bulunduran bir moleküldür. Konuk (*guest*) türü ise monoatomik bir katyon, basit bir inorganik anyon ya da bir hormon, feromon ya da nörotransmiter gibi daha karmaşık bir molekül olabilir (Steed ve Atwood, 2000).



Şekil 1.1. Supramoleküler kimya

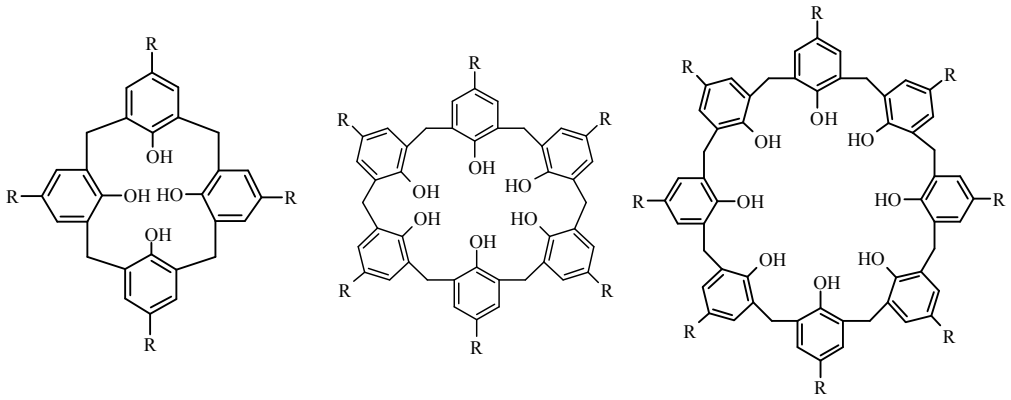
Hem geçmişte hem de günümüzde supramoleküler kimya, iki bilimsel disiplini mükemmel biçimde bir araya getirmektedir; organik sentez ve fiziksel organik kimya. Artık temel hedef basitçe enzimler gibi biyolojik sistemleri taklit etmek değildir (Diederich ve ark., 2008). Benzer şekilde modern supramoleküler kimya, sadece konak–

konuk sistemlerini içine almakla kalmaz; moleküler aletler ve makineler, moleküler tanınma ve nanoteknolojiye kadar geniş bir yelpazeyi kuşatır.

Supramoleküler kimyanın doğuşundan günümüze kadar taç eterler, *cryptand*lar, siklodekstrinler, *spherand*lar ve *cavitand*lar gibi çok sayıda makrosiklik bileşik konak türleri olarak kullanılmıştır. Bu bileşik türlerine benzer özellik gösteren kaliksarenler ise taç eterler ve siklodekstrinlerden sonra üçüncü kuşak supramoleküller olarak tanımlanmakta ve yaygın kullanım alanı bulmaktadır.

1.2. Kaliksarenler

Kaliksarenler, *p*-sübstitüe fenol ile formaldehitin kondensasyonu sonucu oluşan makrosiklik yapıda bileşiklerdir. Kaliksarenlerin doğuşu von Baeyer'in 1870'lerde fenol-formaldehit reçinesini keşfine dayandırılabilir. Fenol-formaldehit reaksiyonlarının pazarlanabilir ürünlerini fark eden Leo Hendrick Baekeland 20. yüzyılın başlarında az miktarda baz kullanımı ile sentetik plastik endüstrisinin temelini oluşturan ve "bakalit" olarak adlandırılan reçinemsi maddelerin patentini aldı (Baekeland, 1908). Bu patent, bir sentetik plastiğin büyük çapta ilk sentezini oluşturuyordu fakat reçinelerin yapısal detayları hala belirsizliğini koruyordu. 1940lı yıllarda Avusturyalı kimyacı Alois Zinke ve çalışma grubu ''*Bakalit oluşum prosesi*'' üzerindeki çalışmalarını yoğunlaştırarak *p-ter*-bütilfenol ve sulu formaldehiti NaOH varlığında etkileştirmiş ve erime noktası 340°C' nin üzerinde, çözünürlüğü az ve yüksek molekül kütleli bir ürün elde etmişlerdir. Zinke ve ark. elde edilen bu maddenin saf ve halkalı tetramerik yapıda bir madde olduğunu ileri sürmüştür (Zinke, 1944). Zinke, daha sonra bu ve diğer fenol-formaldehit ürünleri için anlamlı kanıtlar ortaya koydu (Zinke, 1952). Bu süreçten sonra aradan geçen 30 yılda Zinke'nin keşfine çok fazla önem verilmedi. 1970li yıllarda David Gutsche'nin Zinke'nin reaksiyonu sonucu elde edilen ürünün aslında birkaç siklik oligomerden oluştuğunu yorumlaması ve daha sonra bunları "kaliksarenler" olarak adlandırması ile yeni bir dönem başlamış oldu. Ardından, Gutsche ve ark. *p-ter*-bütilfenol ile formaldehitin kondensasyonu sonucu oluşan siklik tetramer, hekzamer ve oktameri, dikkatli reaksiyon şartlarında ayrı ayrı saf olarak ve yüksek verimde elde etmeyi başarmıştır (Gutsche, 1990) (Şekil 1.2.).

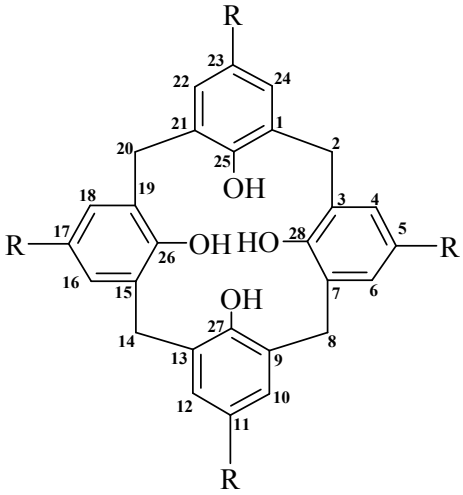


p-alkil-kaliks[4]aren *p*-alkil-kaliks[6]aren *p*-alkil kaliks[8]aren

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

1.3. Kaliksarenlerin Adlandırılması

Kaliksarenler, yapı olarak siklodekstrinlere benzeyen "*metasiklofan*" sınıfına ait bileşiklerdir. Bu nedenle, Cram ve Steinberg (1951) siklofan adlandırmasını kullanarak bu bileşikleri "*Metacyclophane*" olarak adlandırmışlardır. Kaliksaren kimyası üzerine çalışmalar yapan kimyacılar farklı isimler kullanmışlardır. Örneğin Zinke ve ark. (1952) bu siklik tetramerleri '*Cylischen Mehrkernmethylenehenol verbindungen*', Cornforth ve ark. (1955) '*Tetrahydrxycyclotetra-m-benzylenes*', Hayes ve Hunter (1958) ise '*Cyclictetranuclear novolaks*' olarak adlandırmışlardır. Bu tür bileşikleri IUPAC sistemine göre adlandırmak çok zor ve uzun olduğu için, bu bileşiklerin tek basamakta sentezini ilk olarak gerçekleştiren Gutsche (1978) daha kısa ve pratik bir adlandırma şekli öne sürmüş ve bu sistem IUPAC tarafından da kabul edilmiştir. Buna göre Gutsche bu makrosiklik bileşiklerin şeklini *"Calix Creater"* olarak bilinen Yunan vazosuna benzettiği için *"Calix[n]arenes"'* adını vermiştir. Gutsche'nin öne sürdüğü adlandırma sisteminde kaliks ve aren kelimeleri arasına parantez içerisinde yerleştirilen sayı molekülün boşluğunu oluşturmak üzere metilen köprüleriyle bağlanan fenolik birimlerin sayısını gösterir. Hidroksil grupları ve diğer sübstitüentler (örn. *ter* bütil grupları) ise uzantı olarak verilir. Dolayısıyla *p-ter*-bütilfenolden türeyen siklik tetramer *p-ter*-bütilkaliks[4]aren olarak adlandırılır. Aromatik halkalar üzerindeki değişimler sonucu elde edilen yeni ürünlerin adlandırılması ise sonlarına kaliksaren ifadesi getirilerek yapılır. Örneğin *p-alkil* gruplarının kaliksarene bağlanmasıyla elde edilen ve Şekil 1.3.'de gösterilen bileşik "5,11,17,23-tetraalkil-25,26,27,28-tetrahidroksi-kaliks[4]aren" ya da daha kısa biçimde "*p*-alkilkaliks[4]aren" şeklinde adlandırılabilir.



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

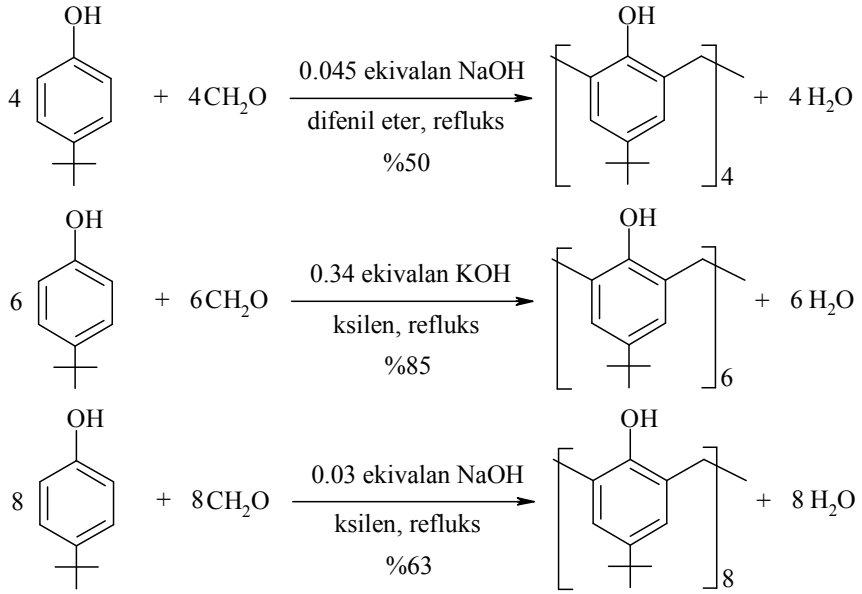
1.4. Kaliksarenlerin Sentezi

Fenol–formaldehit kondensasyonu ile elde kaliksarenlerin sentezinde fenol yerine *p*-sübstitüe fenollerin kullanılması gerektiği, aksi taktirde hem *orto* hem de *para* konumlarından bağlanma sonucu çapraz-bağlı polimerlerin oluşabileceği ortaya konulmuştur (Gutsche, 1989). Kaliksarenler genel olarak tek basamaklı ve çok basamaklı sentez yöntemleri olmak üzere iki ana metoda göre sentezlenebilir. İlk metot baz katalizli ve asit katalizli sentez olmak üzere iki gruba ayrılabilir. İkinci metot ise yakınsak olmayan çok basamaklı sentez ve yakınsak sentez (parça kondensasyonu olarak da bilinir) olmak üzere iki çeşittir.

1.4.1. Kaliksarenlerin baz katalizli tek basamaklı sentezi

p-ter-bütilfenol ve formaldehitin baz katalizli kondensasyonunun ürünleri arasında siklik oligomerlerin bulunduğu 1940larda Zinke tarafından öne sürülmüştür (Zinke ve Ziegler, 1944). Bununla birlikte kaliksaren kimyasının hızlı gelişimi 1980lere kadar uzanır. Bu yıllarda Gutsche ve arkadaşları önceki çalışmaların sonuçlarını değerlendirmiş ve üç ana siklik oligomer olan kaliks [4], [6] ve [8] arenin tek basamaklı sentezi için uygun prosedürler geliştirmişlerdir. Reaksiyon şartlarının dikkatli biçimde kontrol edilmesi ile üç ana kaliksaren türevi olan kaliks [4], [6] ve [8] aren sırasıyla % 50, 85 ve 63 verimle sentezlenmiştir (Şekil 1.4.). Tek sayılı aril birimi içeren *p-ter*-bütilkaliks[5]aren ve *p-ter*-bütilkaliks[7]aren ise sırasıyla %15–20 ve %11–17 gibi çok

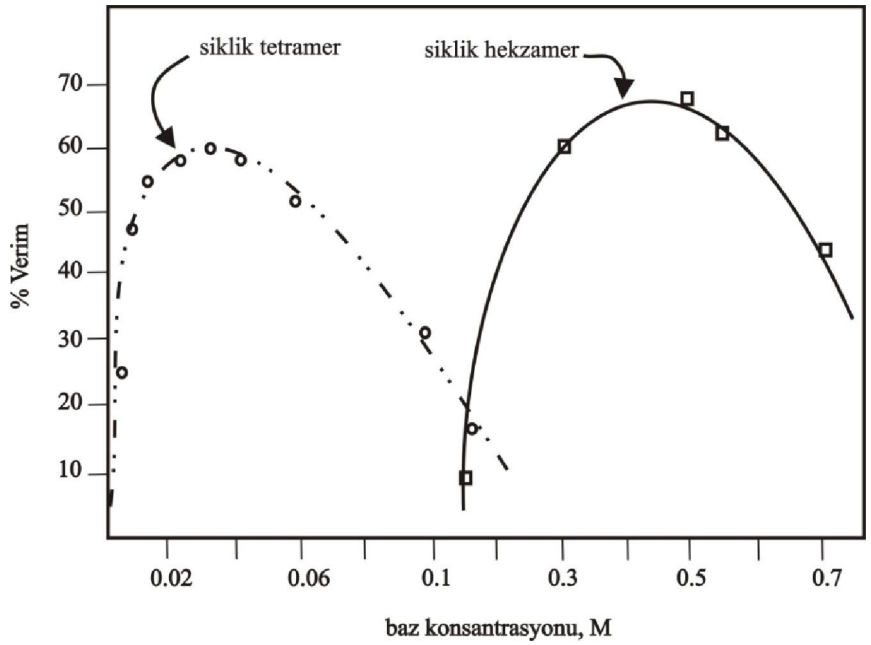
düşük verimlerle izole edilebilmiştir (Stewart ve Gutsche, 1993; Iwamoto ve ark., 1994; Vocanson ve ark., 1995). *p-ter*-bütilfenol kullanılarak optimize edilen şartlar *p-ter*-oktilfenol dışındaki diğer fenollerle uygulandığında ayrılması zor karışık ürünlerin oluşumuna yol açmıştır. Bu nedenle kaliksaren sentezinde en önemli başlangıç maddesi olarak *p-ter*-bütilfenol kullanılmaktadır.



Şekil 1.4. *p-ter*–bütilkaliks[n]arenlerin tek basamaklı sentezi

Kaliksarenlerin baz katalizli tek basamaklı sentezinde kullanılan bazın türü ve miktarı ve reaksiyonun gerçekleştirildiği çözücü, oluşacak ürünü ve verimi çok büyük ölçüde etkilemektedir. Siklik tetramer, kaliks[4]aren, 0.03–0.04 ekivalan baz kullanıldığında maksimum verime ulaşır. Diğer taraftan, siklik hekzamer, kaliks[6]aren 0.4–0.5 ekivalan baz kullanıldığında tek reaksiyon ürünü haline gelir (Şekil 1.5.). Kaliksarenlerin oluşum mekanizmaları incelenerek, oksijen atomları arasındaki uzunluklara uygun olarak kullanılan bazın alkali metalinin atom çapının etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden halkalı tetramer, hekzamer ve oktamerin sentezi için farklı alkali metal hidroksitleri kullanılmaktadır. Örneğin *p-ter*-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 Å, halkalı hekzamerde 2.0-2.9 Å ve halkalı oktamerde ise 4.5 Å 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 gerektiği ortaya konulmuştur (Gutsche, 1989).

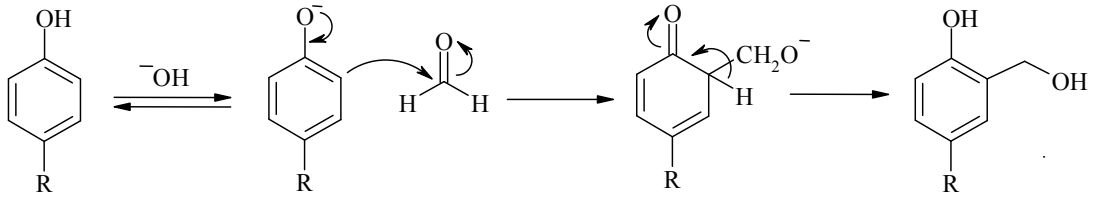


Şekil 1.5. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren ve *p-ter*-bütilkaliks[6]aren oluşumuna baz konsantrasyonunun etkisi

Farklı sayıda aromatik halka içeren kaliksarenlerin sentezinde rol oynayan bir diğer faktör de kullanılan çözücüdür. Halkalı tetramer için yüksek kaynama noktasına sahip, difenileter (K.N. 220 ˚C) gibi apolar bir çözücü kullanılırken, halkalı hekzamer ve oktamer için ise düşük kaynama noktasına sahip, ksilen (K.N. 145 ˚C) gibi apolar çözücüler tercih edilmelidir. Yani sıcaklık yönünden *p-ter*-bütilkaliks[6]aren ve *p-ter*-bütilkaliks[8]aren için ılıman şartlar yeterli olurken, *p-ter*-bütilkaliks[4]aren için ise yüksek sıcaklık gerekmektedir.

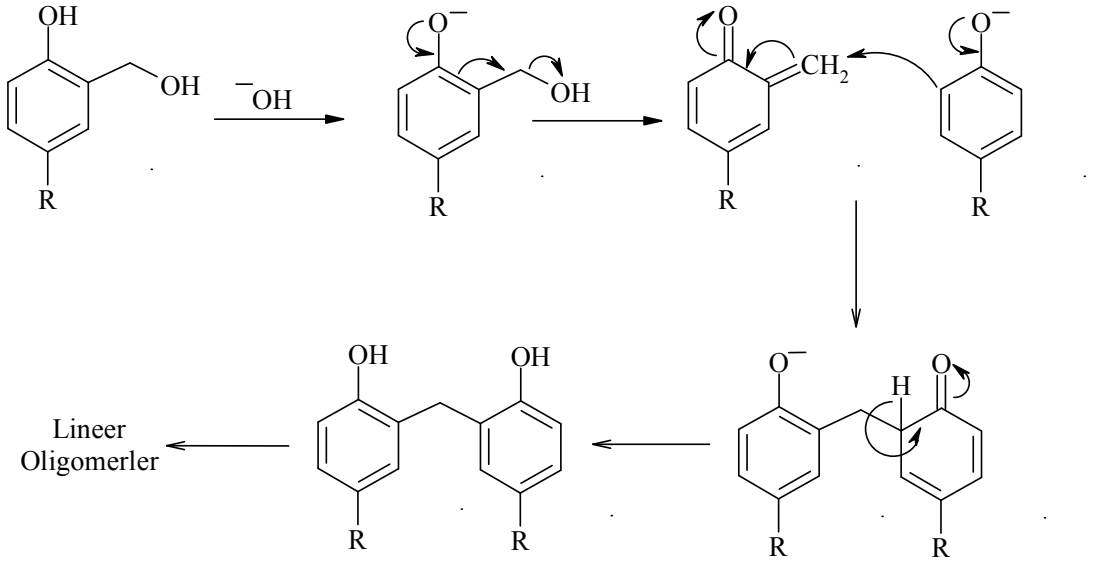
1.4.1.1. Bazik Ortamda Kaliksarenlerin Sentez Mekanizması

Kaliksarenlerin bazik ortamdaki sentezlerinin ilk basamağı Şekil 1.6.'da görüldüğü gibi fenolat anyonunun, hidrosimetilfenol oluşturmak üzere formaldehitin karbonil grubuna nükleofilik bir saldırısını içerir.



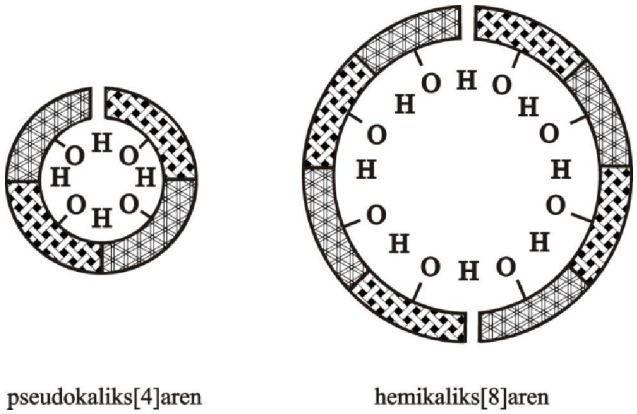
Şekil 1.6. Hidroksimetil fenolün oluşum mekanizması

Uygun şartlar altında reaksiyon bu basamakta durdurulabilir ve hidroksimetil fenoller izole edilip karakterize edilebilir (Gutsche, 1989). Lineer dimer, trimer ve tetramerlerin oluşumu hidroksimetilfenollerin su kaybetmesiyle oluşan *o*-kinonmetit ve fenolat anyonları ara ürünleri arasındaki Michael katılması tipi reaksiyon sonucu gerçekleşir (Şekil 1.7.).

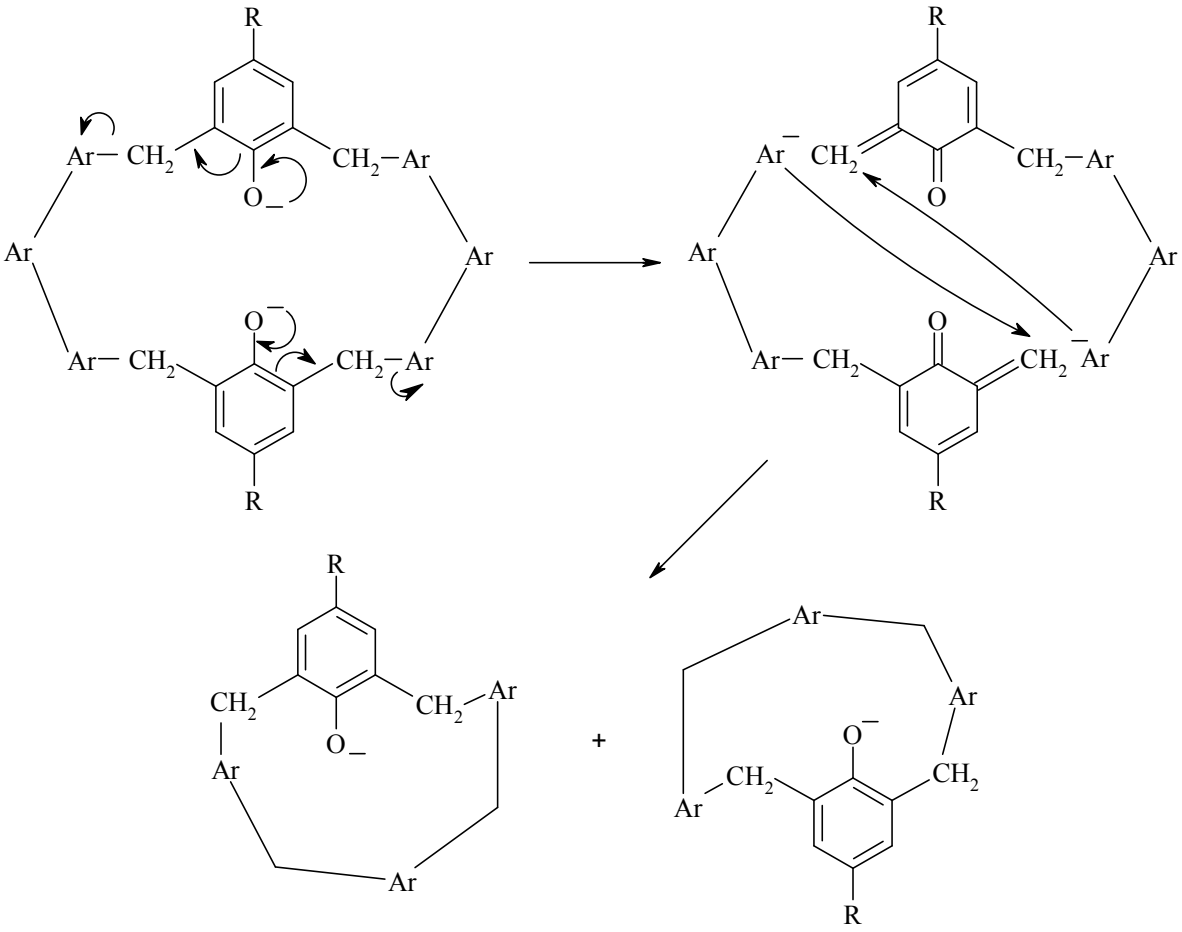


Şekil 1.7. Diarilmetil bileşiğinin oluşumu

X-ray kristalografisi; lineer bir tetramerin, molekül içi hidrojen bağlarının fenil gruplarını bir zik-zak düzeninde tuttuğu çakışmayan bir konformasyona sahip olduğunu göstermiştir. Bu yapıdan siklik tetramerin oluşumu, konformasyonel bir dönüşüm ve molekül içi hidrojen bağlarının kırılmasını gerektirir. Bu şekildeki bir dönüşüm pseudokaliksarenlerin oluşumuna yol açar. Daha düşük enerjili bir yol ise molekül içi hidrojen bağlarının kırılmasını içerir. Bu ise bir çift lineer tetramerin konformasyonlarını koruyarak hemikaliksarenler olarak adlandırılan türleri oluşturmasını içerir (Şekil 1.8.). Müteakip halkalaşma ürün kararlılığını etkileyecek konformasyonel değişiklikleri içermez (Fernandez, 2004).



Şekil 1.8. Hemikaliksarenler ve pseudokaliksarenlerin şematik gösterimi



Şekil 1.9. Moleküler mitoz ile kaliks[8]arenin kaliks[4]arene dönüşümü

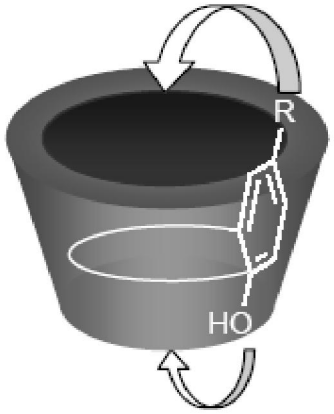
Siklik tetramerlerin siklik oktamerlerden oluşumuna ilişkin de bir mekanizma önerilmiştir. Bu oluşum "moleküler mitoz" olarak adlandırılmış ve Şekil 1.9.'da gösterilmiştir. Bu mekanizmada ısı ve bazın etkisiyle oluşan fenoksit iyonlarının molekül içi oluşumu nedeniyle siklik oktamer parçalanır. Bunun sonucunda iki siklik tetramer yapısı oluşur.

1.4.2. Asit katalizli kaliksaren sentezi

p-ter-bütilfenol ile formaldehitin reaksiyonunun asidik şartlar altında gerçekleştirilmesi halinde çok yüksek verimlerle lineer oligomerler oluşmasına rağmen, çok düşük verimlerle halkalı oligomer elde edilmiştir (Ludwig ve Jr, 1986). Bununla birlikte *p-ter*-bütilfenol ile s-trioxane, kloroform içerisinde *p*-toluen sülfonik asit varlığında etkileştirildiğinde oldukça yüksek verimle kaliksarenler sentezlenebilmiştir (Gutsche ve ark., 1990; Gutsche, 2001). Bazik ortamdaki reaksiyon şartlarının aksine, asit katalizörlü ortamda elde edilen reaksiyon ürünü siklik tetramerden n > 8'e kadar geniş halkalı kaliksarenlerin bir karışımıdır. Bu nedenle asit katalizli sentez yöntemi büyük halkalı kaliksarenlerin izolasyonunda tercih edilen bir yöntemdir.

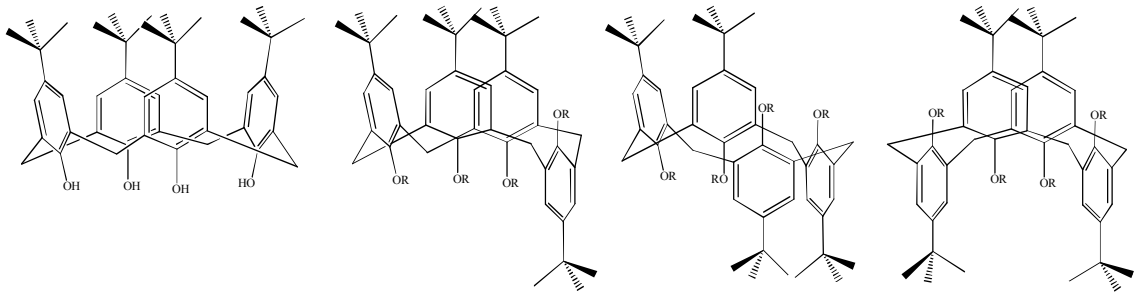
1.5. Kaliksarenlerin Konformasyonları

Kaliks[4]arenin konformasyonel izomeriye sahip olabileceği 1950 lerde ortaya atılmış olsa da ilk olarak Cornforth ve ark. (1955) tarafından dört farklı formun olduğu belirlenmiştir. Konformasyonel özellikler daha sonra Gutsche ve ark. (1983) tarafından detaylı olarak araştırılmıştır. Kaliksarenlerin esnekliği, fenolik birimlerin metilen köprüsü σ-bağları etrafında serbest rotasyon yapmalarına olanak sağlar (Şekil 1.10.). Kaliks[4]arenler için sadece oksijenin halka içinden geçişi şeklinde bir rotasyon mümkün iken kaliks[8]aren gibi daha büyük türevler için fenolik birimlerin halka içerisinden geçişi; hem oksijenin halka içinden geçişi hem de *para*-sübstitüentin halka içinden geçişi şeklinde olabilmektedir.



Şekil 1.10. Fenolik birimlerin kaliksaren molekülü içinden olası geçiş yolları

Kaliksarenler içerdikleri halka sayısına bağlı olarak farklı konformasyon sayısına sahip olmaktadır. Örneğin, kaliks[4]arenler halkada bulunan hidroksi grupları ve *para* konumlarının birbirine olan konumlarına göre, "*koni*", "*kısmi koni*", "*1,2-karşılıklı*" ve '*1,3-karşılıklı*' şeklinde 4 farklı konformasyon izomerine sahipken (Şekil 1.11.), kaliks[6]aren sekiz farklı konformasyona, kaliks[8]aren ise on altı farklı konformasyona sahiptir.



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

Modifiye olmamış kaliks[4]aren için oksijenin halka içinden geçişi birbirinin ayna görüntüsü şeklinde iki koni konformasyonu oluşturur. Oda sıcaklığında bu dönüşüm oranı NMR zaman skalasında yavaştır. Bu nedenle metilen köprü protonları için ^{1}H NMR spektrumunda bir çift dublet gözlenir. Aşağı alandaki dublet aksiyal protona aitken, yukarı alandaki dublet ise ekvatoryal protona aittir (Gutsche, 1989; Casnati ve Ungaro, 2000). Oda sıcaklığının üstündeki sıcaklıklarda hidrojen bağları kırılır ve fenolik birimler metilen köprüleri düzleminde hızlı rotasyona uğrarlar. Bunun sonucunda ekvatoryal ve aksiyal protonların çevresinde hızlı değişim gözlenir ve sinyaller sıcaklık arttıkça genişler fakat 60 ºC'den yüksek sıcaklıklarda keskin bir singlete dönüşür. Fenolik –OH'ların olduğu bölgeye (*lower rim*) etil grubundan daha hacimli gruplar bağlanırsa halka dönüşümü engellenmiş olur ve farklı konformasyonda kaliks[4]aren türevleri elde edilir. Bu dört konformasyon izomeri metilen köprüleri tarafından belirlenen düzleme aril gruplarının duruşuna göre farklı oryantasyon desenlerine sahiptir. Koni konformasyonu için, tüm aril grupları *syn*-oryantasyonludur yani aynı yöndedir. 1,3-karşılıklı konformasyon için dört aril grubu *anti*-oryantasyonludur. Kısmi koni ve 1,2-karşılıklı konformasyonları için ise birbirine göre iki aril grubu *syn* ve ikisi *anti* konumdadır.

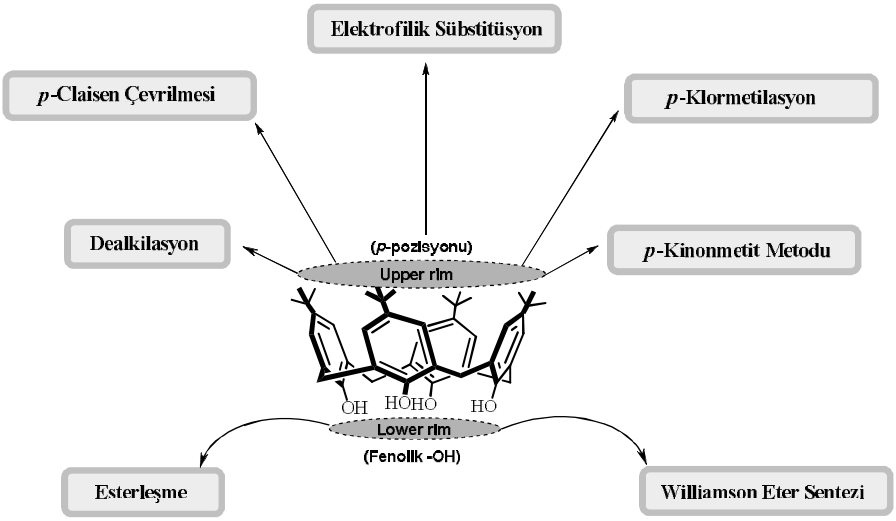
Çizelge 1.1. Farklı konformasyonlardaki kaliks[4]arenlere ait metilen köprüsü protonlarının ^{1}H ve ^{13}C NMR sinyalleri

Konformasyon	^{1}H NMR	^{13}C NMR Kimyasal Kayma
Koni	Bir çift dublet	*syn* oryantasyon için ~ 31 ppm
Kısmi koni	İki çift dublet (1:1) ya da bir çift dublet ve bir singlet (1:1)	*syn* oryantasyon için ~ 31 ppm *anti* oryantasyon için ~ 37 ppm
1,2-karşılıklı	Bir singlet ve bir çift dublet (1:1)	*syn* oryantasyon için ~ 31 ppm *anti* oryantasyon için ~ 37 ppm
1,3-karşılıklı	Bir singlet	*anti* oryantasyon için ~ 37 ppm

Dört farklı konformasyon izomerinin belirlenmesi NMR spektroskopisi ile gerçekleştirilebilir (Jaime ve ark., 1991). Metilen köprü protonlarının ^{1}H NMR absorpsiyonları ve metilen köprü karbonlarının ^{13}C NMR absorpsiyonları özellikle çok kullanışlıdır (Çizelge 1.1.).

1.6. Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenlerin diğer makrosiklik bileşiklerle karşılaştırıldığında önemli bir avantajı da çok kolay fonksiyonlandırılabilmeleridir. Kaliksarenlerin modifikasyonu ile kaliksaren iskeletine farklı fonksiyonel gruplar bağlanabilir ve böylece hem yeni konak türleri oluşturulur hem de konformasyon kontrolü sağlanmış olur. Konformasyon kontrolünün sağlanması özellikle konak–konuk tipi kompleksleşmelerde oldukça önemlidir. Kaliksarenlerin fenolik –OH gruplarının bulunduğu ve dar olan kısmına *''lower rim'',* geniş olan ve aril halkalarının para pozisyonunun bulunduğu kısma ise *''upper rim''* adı verilmiştir (Şekil 1.12.).



Şekil 1.12. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in *p*-konumunun ve fenolik OH'larının şematik gösterimi ve bu konumlar üzerinden fonksiyonlandırılması

1.6.1. Fenolik –OH'lar (*Lower rim*) üzerinden fonksiyonlandırma

Kaliksarenler, fenolik –OH gruplarının bulunduğu konumlarından daha az modifiye edilmiş olsa da fenolik oksijen bölgesinden sübstitüe olmuş kaliksarenlerin uygulamaları fenolik birimlerin *para* pozisyonundan (*upper rim*) olanlarla karşılaştırıldığında çok daha fazladır. Sübstitüsyondan sonra boşluğun genişlemesi nedeniyle lower rim, ağır metaller ve organik moleküller gibi daha büyük birimlerin kompleksleşmesini kolaylaştırır. Kaliksarenlerin fenolik hidroksil grupları, yeni grupların bağlanması ve moleküllerin kompleksleşme özelliklerinin ayarlanmasında oldukça önemli işlev görür. Fenolik –OH gruplarının bulunduğu kısımdan yapılan ilk çalışmalar alkilasyon ve açilasyon reaksiyonlarıdır (Iwamoto ve ark., 1991; Harada ve ark., 1992; Arduini ve ark., 1995).

Kaliks[n]arenlerin güçlü bir bazla (NaH) DMF içerisinde ve aşırı alkilleme reaktifi varlığındaki reaksiyonu genellikle kaliks[n]arenlerin tamamen *O*-alkilasyonuna yol açar. Bazı durumlarda yüksek sıcaklık gerekebilir. Alil bromür, benzil ya da pikolil klorür (ya da bromür) ya da bromo asetatlar gibi daha etkili reaktifler ise baz olarak karbonatlar kullanarak aseton ya da asetonitril içerisinde geri soğutucu altında kaynatılırak bağlanabilir.

Kaliks[4]arenler daha önce de belirtildiği gibi uygun hacimdeki *O*-alkil ve *O*-açil gruplarının bağlanmasıyla dört konformasyonun birinde sabitlenebilir. Bu durum alkil grupları için etilden büyük ve ester grupları için de asetilden büyük olanlar için geçerlidir. Belli bir izomerin oluşması genel olarak;

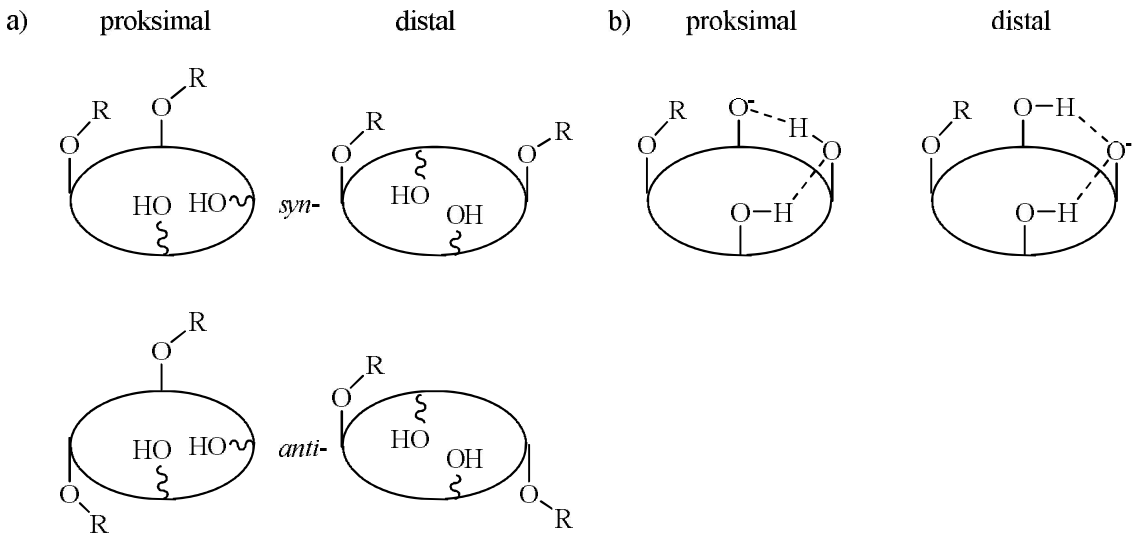
- Reaksiyon şartlarına (baz, çözücü, sıcaklık)
- Bağlanacak fonksiyonel gruba
- Fenolik birimlerin *p*-pozisyonundaki sübstitüentlere

bağlıdır.

Kaliksarenlerin mono eter ya da ester türevlerini elde edebilmek için 1.1 mol zayıf baz (K_2CO_3 asetonitril içerisinde veya CsF, DMF içerisinde) ve 1.1 mol alkilleme ya da açilleme reaktifi kullanmak gereklidir (Groenen ve ark., 1991; Iwamoto ve Shinkai, 1992). Mono eterleri elde etmenin bir diğer yolu ise daha kolay elde edilebilen di- ya da tetraeterlerin 1 ya da 3 mol trimetilsilil iyodür ile seçici parçalanmasıdır (Casnati ve ark., 1991).

Kaliks[4]arenin yalnızca iki hidroksi grubunun fonksiyonlandırılması iki regioizomerin (1,2- ya da 1,3-) ve yeterince hacimli gruplar için iki konformasyonel

izomerlerin (*syn/anti*) oluşumuna yol açar (Şekil 1.13.). Aseton veya asetonitril çözücüleri içerisinde Na_2CO_3 veya K_2CO_3 gibi zayıf bazlar kullanıldığı zaman 1,3-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilir (Collins ve ark., 1989; Collins ve ark., 1991). Eğer mono sübstitüe bir türev bu şartlar altında reaksiyona sokulursa aynı ya da farklı R gruplarını içeren 1,3-dieterler ya da esterler de sentezlenebilir. Bu tip bir seçicilik, komşu hidroksi gruplarıyla oluşturulan iki hidrojen bağı ile kararlı kılınan monoeter türevinin monoanyon ara ürününün oluşumuyla açıklanabilir (Podoprygorina, 2006). DMF veya THF içerisinde NaH gibi güçlü bazlar kullanıldığında ise 1,2-difonksiyonlu kaliksarenler elde edilir (Ferguson ve ark., 1994; Bottino ve ark., 1989; Boyko ve ark., 2004).

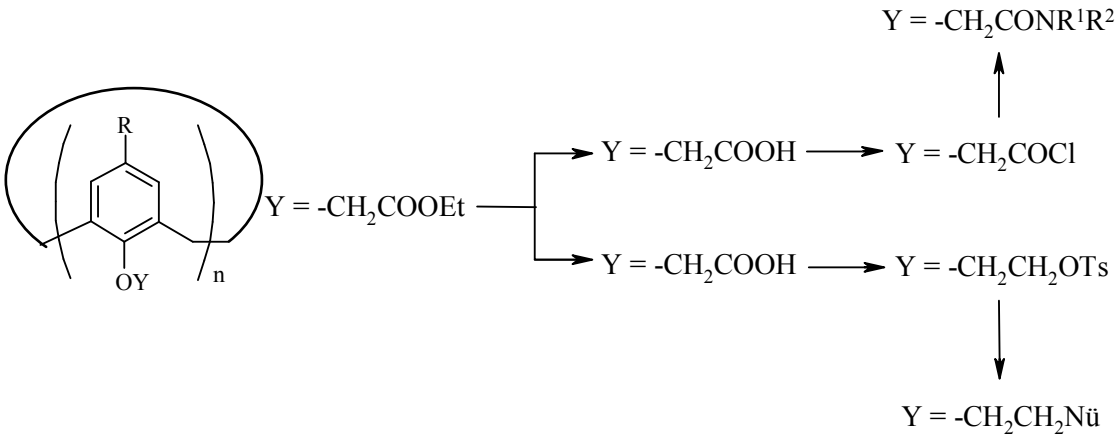


Şekil 1.13. a) Di-*O*-fonksiyonlandırılmış kaliks[4]arenler ve konformasyonel izomerlerinin şematik gösterimi; b) monoanyon ara ürünleri

DMF içerisinde $Ba(OH)_2$ kullanılarak trifonksiyonlu kaliksaren türevleri, aseton veya asetonitril içerisinde, NaOH, K_2CO_3 veya Cs_2CO_3 kullanılarak, koni, kısmi koni ve 1,3-karşılıklı konformasyona sahip tetrafonksiyonlu kaliksaren türevleri elde edilebilir (Groenen ve ark., 1991; Shinkai ve ark., 1990).

Eter bağlarıyla fenolik –OH bölgelerine bağlanan fonksiyonel gruplara ileri modifikasyonlar da uygulanabilir (Şekil 1.14.). Bunun en önemli uygulaması $–CH_2COOEt$ grubudur ve yeniden esterleşme ya da açilasyon ile ya da ester grubunun indirgenerek tosillenmesi ve çeşitli nükleofillerle yer değiştirilmesi ile birçok farklı grubun kaliksaren iskeletine fenolik oksijenden bağlanmasına olanak sağlar (Tabakci ve ark., 2003; Tabakci ve ark., 2005; Erdemir ve ark., 2006; Demirtas ve ark., 2009).

Kaliks[4]arenin ester türevlerinin aminoliz reaksiyonu ile amid türevlerine dönüştürülmesi ile ilgili yapılan çalışmalar da oldukça yaygındır (Bitter ve ark., 1997; Bozkurt ve ark., 2005; Yilmaz ve ark., 2007; Durmaz ve ark., 2007).



Şekil 1.14. Ester grubu taşıyan kaliks[n]arenlerin çeşitli şekillerde türevlendirilmesi

Kaliks[4]arenin fenolik –OH kısımlarının bulunduğu bölgeden uygun reaktiflerle etkileştirilmesi ile köprülü türevleri de hazırlanabilir. Genel olarak yapılan çalışmalar 1,2- ve 1,3- kaliks[4]taç eter türevlerinin eldesi için ditosilat türevleriyle yapılan *O*-alkilasyondur (Casnati ve ark., 2001). Taç eter halkası içeren dihidroksi kaliksarenler mono ya da difonksiyonel reaktiflerle etkileştirilerek tekrar alkillenebilir. Bu sayede iki köprülü (*biscrown*) kaliksarenler hazırlanabilir. Reaksiyon şartlarına göre ürünler koni ya da 1,3-karşılıklı konformasyonda olabilir (Asfari ve ark., 1995; Koh ve ark., 1995; Talanova ve ark., 2005).

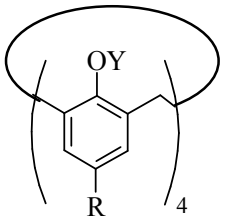
1.6.2. Fenolik birimlerin *para* pozisyonları (*upper* rim) üzerinden fonksiyonlandırma

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

bağlama (Shinkai ve ark., 1990; Morita ve ark., 1992; Deligöz ve Ercan, 2002; Tilki ve ark., 2005), klormetilasyon (Almi ve ark., 1989; Van Loon ve ark., 1990; Paek ve ark., 2001), formilasyon (Arduini ve ark., 1995; Arora ve ark., 2002; Sartori ve ark., 2003), aminometilasyon (Gutsche ve Nam, 1988) reaksiyonları en önemli örneklerdendir. Ayrıca *p-ter*-bütil gruplarının *ipso*-sülfolama (Atwood ve Bott, 1991), *ipso*-asetilleme (Yao ve ark., 1998) ve *ipso*-nitrolama (Wang ve ark., 1999) gibi *ipso*-sübstitüsyonu da araştırılmıştır.

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

Kaliksarenlerin *para*-pozisyonuna elektrofilik sübstitüsyon ile bağlanan gruplar başka gruplarla yer değiştirilebilir ya da daha ileri modifikasyonlara tabi tutulabilir (Şekil 1.15.).



Y = alkil ya da H

R = NO_2 → NH_2 → NH-R' / NH-C(O)-R' / NH-C(O)-NH-R' / N=C-R' / N=C=O

R = C(O)H → C=N-R' / CH=CH-Ar / CH_2-OH / C(O)OH

R = $CH_2(NR')_2$ → CH_2-C≡N → CH_2-C(O)OH / CH_2-CH_2-NH_2 / $C(R'')_2$-CN / C(CN)=CH-Ar

R = I ya da Br → Ftalimit → NH_2 / Li → $B(OH)_2$ → Ar ya da OH / C≡C−Ar

Şekil 1.15. *para*-pozisyonundan türevlendirilmiş kaliks[4]arene yeni grupların bağlanması

Kaliksarenin *para*-formil türevlerinin kiral ya da akiral aminlerle reaksiyonu ile kaliksarenin Schiff bazı türevleri elde edilebilir (Ediz ve ark., 2004; Karaküçük ve ark., 2005; Durmaz ve ark., 2007; Şahin ve ark., 2010). Formil grupları karboksilik asit gruplarına da yükseltgenebilir (Vreekamp ve ark., 1996; Struck ve ark., 1997).

1.7. Kaliksarenlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

1.7.1. Erime noktaları

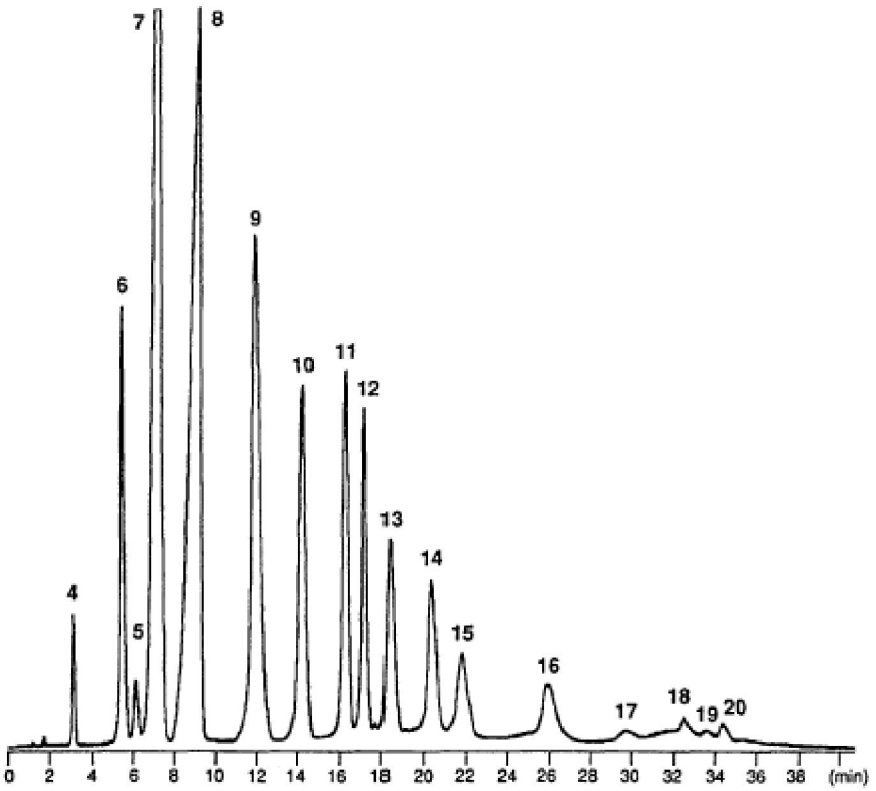
Özellikle serbest hidroksil grubuna sahip kaliksarenlerin yüksek erime noktalarına sahip olması kaliksaren kimyası için oldukça önemlidir. Çoğu kaliksaren 300˚C'nin üzerinde erime noktasına sahiptir ki bu onların termal olarak kararlı olduklarının bir göstergesidir (Gutsche ve ark., 1981). Türevlendirme ile erime noktası değişir. Örneğin, kaliksarenlerin ester ve eter türevlerinin erime noktaları 220 ˚C civarındadır (Bohmer ve ark., 1987).

1.7.2. Çözünürlükleri

Kaliksaren türevlerinin çoğu birçok organik çözücüde bir miktar çözünürken suda genellikle çözünmezler (Gutsche 1989). Bu özellik onların ayrılması, saflaştırılması ve karakterizasyonunu zorlaştırır. Ancak kloroform, metilen klorür, piridin, karbon disülfür, dimetil formamit ve dimetil sülfoksit gibi organik çözücülerde yeterli miktarda çözünürler ve bu özellik çözelti içerisinde spektroskopik ölçümlere olanak sağlar (Zhang, 1997).

1.7.3. HPLC analizleri

Kaliksarenlerin sentezi özellikle tek basamaklı prosedürlerle gerçekleştirildiğinde genellikle bileşenlerinin ayrılması gereken bir karışım elde edilir. Ancak, *p-ter*-bütil kaliks [4], [6] ve [8] arenlerin tek basamaklı sentezi gibi bazı durumlarda basit kristallendirme yeterlidir. Fakat diğer birçok durumda flash kromatografi ve HPLC gibi kromatografik prosedürler gereklidir (Gutsche, 1989). Şekil 1.16.'da gösterilen bir ters faz HPLC analizi özellikle daha büyük üyeli kaliksarenlerin ayrılmasında oldukça kullanışlıdır.



Şekil 1.16. *p-ter*-butil kaliks[n]aren karışımının HPLC analizi. Pikler üzerindeki numaralar n sayısının değerini göstermektedir

1.7.4. pK_a değerleri

Kaliksarenler, monomerik fenolik benzerlerinden önemli ölçüde daha asidiktirler. Ancak pK_a değerlerinin kesin ölçümleri bazı zorluklara sahiptir. Shinkai ve ark. (1991) hem potansiyometrik hem de spektrofotometrik metotlarla *p*-pozisyonlarında $SO_2N(CH_2CH_2OH)_2$ veya NO_2 grupları taşıyan kaliks[4]arenlerin pK_a değerlerini suda ölçmüşler ve bu değerleri benzer monomer ve trimerlerle karşılaştırmışlardır. Bu değerler Çizelge 1.2.'de verilmiştir.

Çizelge 1.2. Kaliks[4]arenler ve onların lineer trimer ve monomerlerinin pK_a değerleri

Bileşik	pK_1	pK_2	pK_3	pK_4
4 $^{SO_2N(CH_2CH_2OH)_2}$	0.8±0.3	9.7±0.1	Yak. 12.5	>14
Lineer trimer	4.71±0.05	8.27±0.05	11.61±0.1	
Monomer	8.25±0.03			
4^{NO_2}	2.9±0.3	10.9±0.1	12.3±0.2	>14
Lineer trimer	3.6±0.1	10.6±0.1	Yak. 12.5	
Monomer	8.67±0.03			

1.7.5. Spektroskopik özellikleri

Kaliksarenlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin araştırılmasında Ultraviyole (UV), Infrared Spektroskopisi (IR), Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), X-ray Kristalografisi, Kütle Spektroskopisi (MS) ve Florosans Spektroskopisi gibi çeşitli metotlar başarıyla kullanılmıştır. Kaliksarenlerin UV spektrumları incelendiğinde 280 nm civarında güçlü bir absorbans görülür ki bu durum yapıda yer alan fenol gruplarından kaynaklanmaktadır (Kammerer ve ark., 1981).

Kaliksarenlerin IR spektrumlarında parmak izi bölgeleri (900–1500 cm^{-1}) genellikle aynıdır. Ayrıca fenolik –OH gruplarına ait titreşim pikleri 3100–3500 cm^{-1} de görülür. Bu düşük frekans ve spektrumlardaki yayvanlık bu makrosiklik bileşiklerde bulunan molekül içi güçlü hidrojen bağlarının varlığından kaynaklanmaktadır (Keller ve ark., 1987).

Kaliksarenlerin yapılarının analizinde ve konformasyonlarının tespitinde en kullanışlı metot şüphesiz NMR spektroskopisidir. ^1H NMR spektrumunda hidroksil gruplarındaki protonların beklenmeyen aşağı alana kayması ile 10 ppm civarında rezonans olması molekül içi güçlü hidrojen bağlarının oluştuğunu göstermektedir. Kaliks[4]aren için *para* pozisyonundaki tersiyer bütil gruplarına ait hidrojenler yüksek sıcaklıkta singlet verirken düşük sıcaklıklarda bir çift dublet verir. Köprü $–CH_2$ protonlarının rezonansları kaliksarenlerin konformasyonları hakkında önemli bilgiler sağlar (Çizelge 1.1.).

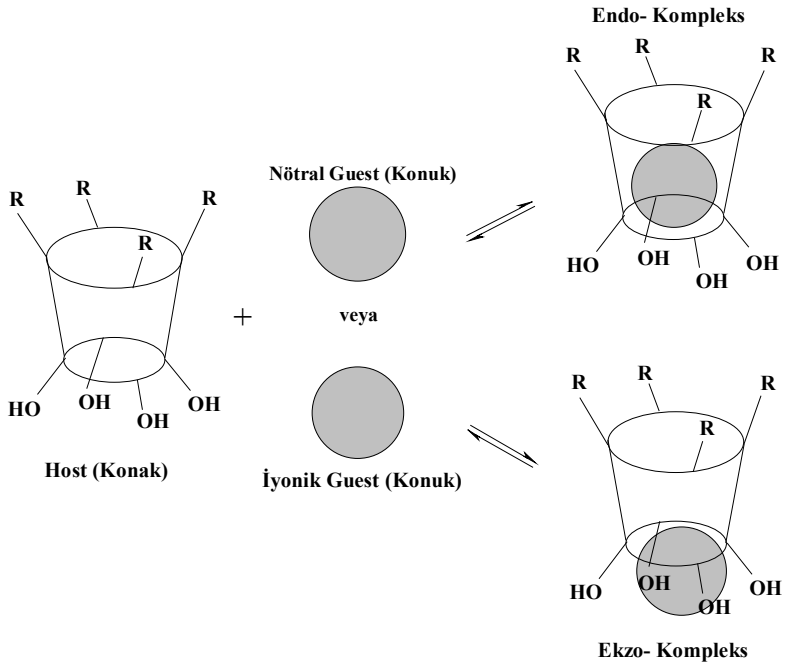
Kaliksarenlerin molekül kütlelerinin belirlenmesinde kütle spektroskopisi kullanılırken, katı halde konformasyonlarının belirlenmesinde ise X-ray kristalografisi kullanılmıştır (Bott ve ark., 1986).

1.8. Kaliksarenlerin Kullanım Alanları

1.8.1. Molekül ya da iyon taşıyıcı (seçici) olarak kaliksarenler

Kaliksarenlerin en önemli özelliklerinden birisi küçük molekülleri ve iyonları tutabilecek moleküler sepetler olarak işlev görebilmeleridir. Farklı konformasyonları ve yapılarında bulunan halka boşluğu sayesinde küçük nötral molekülleri ve iyonları (metal katyonları ve anyonları) tersinir olarak tutabilirler. Bu kompleksler endo- ve ekzo- kompleksler şeklinde olabilir (Şekil 1.17.). Kaliksarenlerin konak olarak farklı

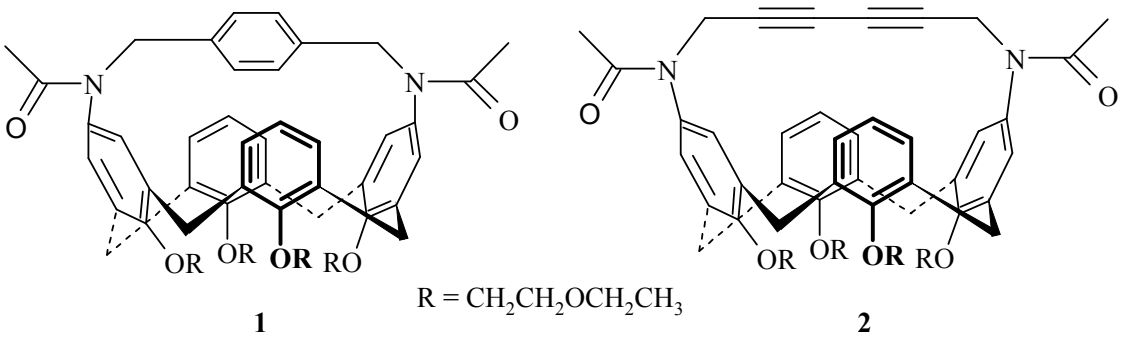
konuk moleküleriyle etkileşimi bir ya da birden fazla faktörün katkısıyla sağlanır. Bunlar; hidrojen bağı, elektrostatik çekim, π-π etkileşimi, van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etki ve yük transfer etkileşimleridir (Gutsche, 1989). Bu nedenle kaliksarenler genellikle diğer türlerin tanınmasında reseptör olarak kullanılmışlardır.



Şekil 1.17. *p*-alkilkaliks[4]aren' in kompleks oluşturma mekanizması

Nötral molekül kompleksleşmesi için çalışılan kaliksarenler genellikle koni konformasyonundadır ve boşluk benzer büyüklükteki konuk moleküllerini kabul eder (Ikeda ve Shinkai, 1997; Shen, 2006). Bu tip nötral organik moleküller ve *p*-alkilkaliks[4]aren komplekslerinin büyük bir kısmı izole edilmiş ve X-ray kristal yapıları analiz edilmiştir. Bunlar arasında, en iyi bilinen örnek *p-ter*-bütilkaliks[4]aren ile toluen arasındaki komplekstir (Andreetti, 1979).

Pochini ve ark. (1995) fenolik oksijenlerin *para* pozisyonundan köprülü kaliks[4]aren türevleri **1** ve **2**'yi sentezleyerek nitrometan, malononitril ve asetonitril gibi nötral konuk türlerinin gaz fazı kompleksleşmesinde kullanmışlardır (Şekil 1.18.). Kompleks kararlılığının konuğun asidik metil hidrojeni ile konak boşluğu ve köprünün π elektronları arasındaki çoklu etkileşimlerle belirlendiği öne sürülmüştür. Gaz fazında bu reseptörlerle gözlenen kompleksleşme özellikleri solvasyon etkilerinin reseptörlerin performanslarını önemli ölçüde etkilediği çözelti fazında gözlenememiştir.



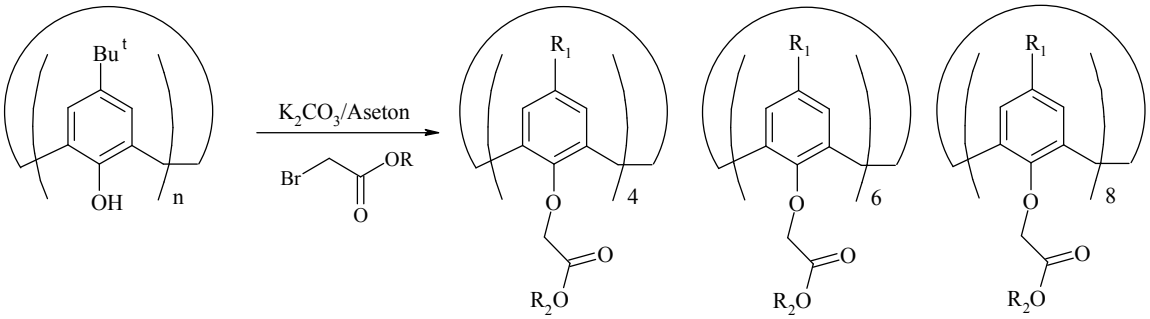
R = $CH_2CH_2OCH_2CH_3$

1 **2**

Şekil 1.18. Nötral konuk türlerinin tanınmasında kullanılan kaliks[4]aren türevleri

Son yirmi yıllık süreçte, kaliksarenler çeşitli metal katyonlarıyla eşsiz kompleksleşme özellikleri nedeniyle çoğu araştırmacının dikkatini çekmiştir. Bu ligandların sağladığı geniş spektrumlu seçicilik onların metal iyonlarının tanınmasında ve ayrılmasında kullanılmasına olanak sağlamıştır (Ludwig, 2000). Genel olarak bu tanınmalar alkali, toprak alkali, lantanit ve geçiş/ağır metal iyonlarının kompleksleşme özellikleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Diamond ve ark. (1996) tetra-, hekza- ve okta- kaliksarenlerin fenolik oksijeninden bir dizi asetat esterlerini bağlayarak bunların elektrokimyasal sensörler olarak kullanılabileceklerini öne sürmüşlerdir (Şekil 1.19.). Kaliksarenlerin iyon seçici elektrot olarak kullanılabilmeleri için hidrofobik organik membranlar üzerine immobilize edilmeleri gerekir. Eğer sulu bir analiz yapılıyorsa, kaliksarenler suda çözünmemelidir, aksi taktirde suda çözünme nedeniyle iyonofor aletten uzaklaşacaktır. Bu nedenle bu amaçla kullanılacak kaliksarenlerin suda çok düşük çözünürlüğe sahip lipofilik özellikte olmaları gerekir (McMahon ve ark., 2003).

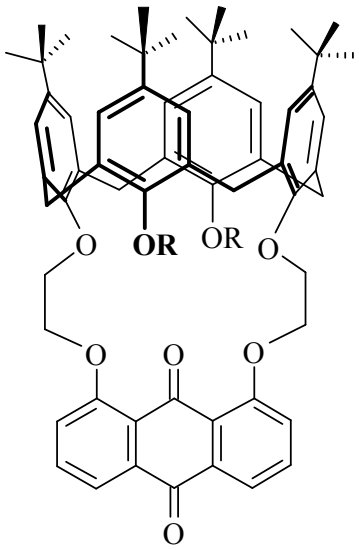


a. R_1 = *ter*-bütil
b. R_1 = *ter*-bütil, R_2 = etil
c. R_1 = *ter*-bütil, R_2 = metil
d. R_1 = H, R_2 = etil
e. R_1 = H, R_2 = metil

Şekil 1.19. Kaliksaren ester türevleri

Kaliksaren ester türevlerinin potansiyometrik iyon sensörleri olarak kullanılabilmeleri için gerekli özelliklere sahip olmaları onları çok ilgi çekici kılmıştır (Forster ve ark., 1991; Diamond ve McKervey, 1996). Kaliksaren türevleri **3b–3e** sodyum katyonuna karşı seçicilik gösterirken, **3b**'nin en etkili olduğu belirlenmiştir. Fenolik birimlerin *para* pozisyonunda tersiyer bütil gruplarının bulunmasının kaliksareni koni konformasyonunda tuttuğu ve esterlerin de koordinasyon için gerekli boşluğu sağladığı öne sürülmüştür. Hekzamer esterleri ise sodyum katyonuna karşı az ilgi gösterirken potasyum, rubidyum ve sezyum katyonları için seçicilik göstermiştir. Daha büyük bir halkanın daha geniş metal katyonlarını bağlamada daha etkili olduğu düşünülmektedir. Oktamer ise araştırılan metal katyonları için bağlanma etkililiği göstermemiştir. Özellikle kaliks[4]arenin tetraetil esteri, ticari olarak sodyum seçici bir elektrot olarak pazarlanmakta ve genel olarak hastanelerde kandaki sodyum miktarını ölçmek amacıyla kullanılmaktadır.

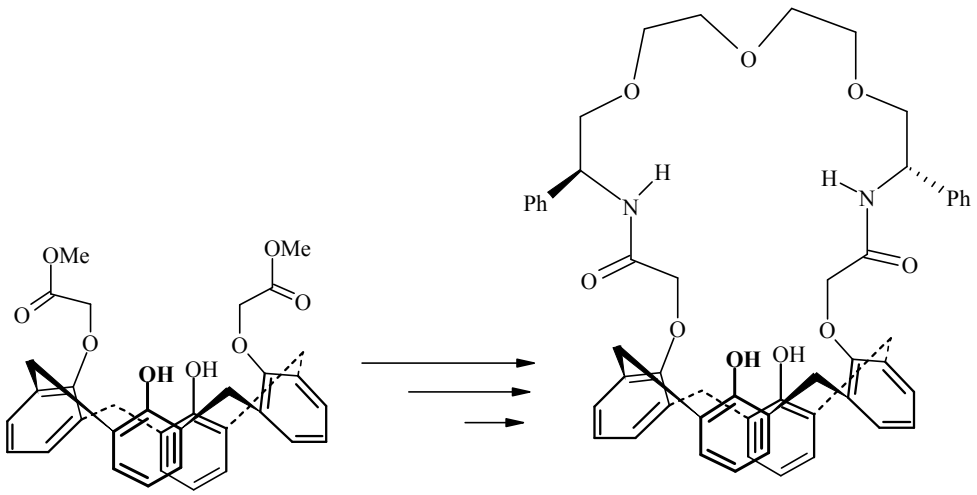
Fenolik oksijenlerin bulunduğu konumda eter, keton, amit ve karboksilik asit grubu içeren kaliksaren türevleri de iyi kompleksleşme özelliklerine sahiptir. Ketonlar esterlere benzer kompleksleşme özelliklerine sahiptir. Bağlanma sabiti ölçümleri ve ekstraksiyon sonuçları halkalı yapıdaki tetramerik ketonların Li^+, Rb^+ ve Cs^+ katyonlarının ekstraksiyonunda ester analoglarından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. Fakat katyonlar arasında çok az seçicilik gözlenmiştir (Jose ve Menon, 2007).



6a R = Me
6b R = CH_2CO_2Et
6c R = CH_2CONEt_2
6d R = H

Şekil 1.20. Antraquinon köprüsü içeren kaliks[4]aren türevleri

Bethell ve ark. (1995) fenolik oksijen konumunda antrakinon köprüsü içeren kaliks[4]aren türevlerini sentezlemişler ve alkali metal katyonlarının fenolik oksijene bağlı gruplara göre seçicilik gösterdiklerini siklik voltametri ile tespit etmişlerdir (Şekil 1.20.). **6b**'nin indirgenmiş hali alkali iyonlarını asetonitril içerisinde daha güçlü bağlamaktadır. Ayrıca **6a**'nın K^+ ile kompleksleşmesinde kaliksarenin konformasyonunun koniden kısmi koniye değiştiği belirlenmiştir.



Şekil 1.21. Kiral kaliks[4](azoksa)crown-7 bileşiğinin sentezi

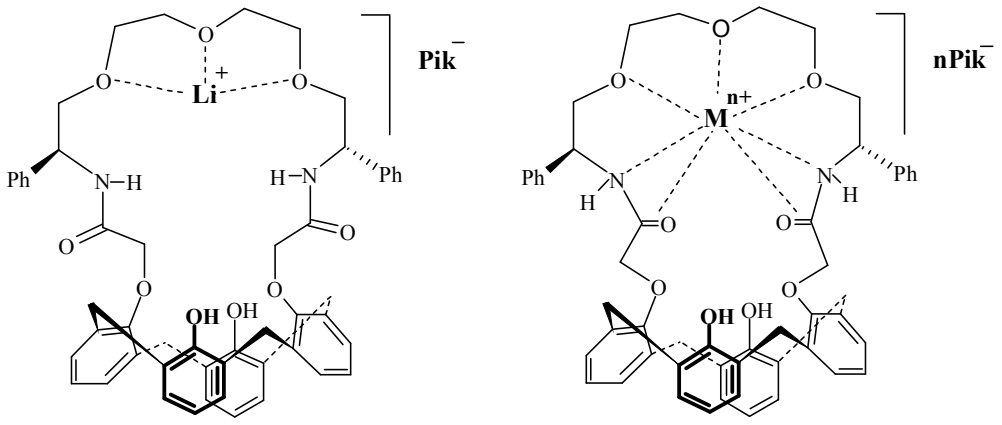
Sırıt ve ark. (2005), koni konformasyonunda yeni bir kiral kaliks[4](azoksa)crown-7 türevini diester türevi **7**'yi önce diasit ve ardından diasit klorür türevine dönüştürerek kiral bir diaminle etkileştirerek sentezlemişler ve alkali ve geçiş metallerinin sıvı-sıvı ekstraksiyonu çalışmalarında kullanmışlardır (Şekil 1.21.). Pikrat ekstraksiyonu çalışmalarının sonuçları Çizelge 1.3.'de verilmiştir.

Çizelge 1.3. Ligandlarla metal pikratlarının sıvı –sıvı ekstraksiyon yüzdeleri

	Ekstrakte edilen metal pikrat yüzdesi (%)									
Ligand	Li^+	Na^+	K^+	Cs^+	Co^{2+}	Cu^{2+}	Cd^{2+}	Ni^{2+}	Pb^{2+}	Hg^{2+}
7	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	3.7	22.3	29.2
8	22.9	1.0	8.7	<1.0	42.2	61.5	47.3	26.3	82.3	83.3

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

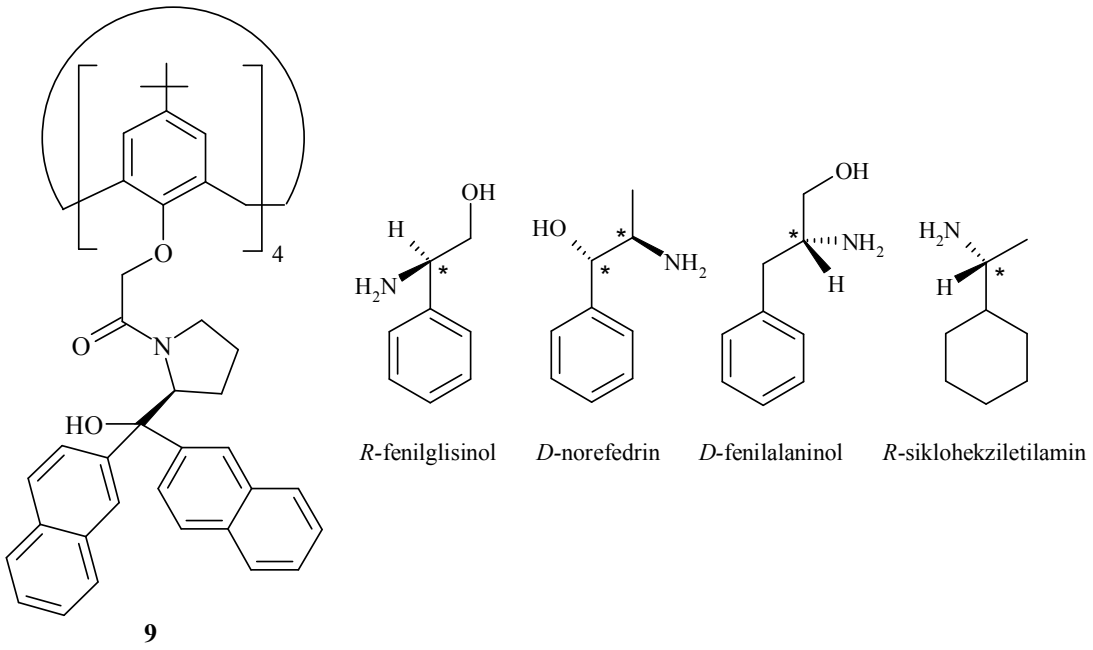
Çizelgeden kaliks[4]aren ester türevi **7**'nin alkali metal iyonlarını organik faza transfer etmede etkili olmadığı görülmektedir. Kiral kaliks[4](azoksa)crown-7 türevi **8** ise Li^+ iyonunun transferi için seçicidir. Yine geçiş metalleri için kiral kaliksaren türevinin oldukça iyi ekstraksiyon özelliğine sahip olduğu görülmektedir. **8** nolu bileşiğin Li^+ katyonuna karşı seçimli olması ve sulu fazdan organik faza daha fazla taşımasının nedeninin muhtemelen kaliksaren boşluğunun bu katyonun geometrik yapısına uygun olması şeklinde açıklanmıştır. Kaliksarene bağlı bulunan taç eter yapısındaki üç tane oksijen atomunun elektrostatik olarak Li^+ katyonuyla etkileşmesi sonucu küçük iyon çapına sahip olan katyon bu boşluğa girerek yapının sabit kalmasını sağlar. Daha büyük atom çapına sahip geçiş metallerinde ise katyon çapı mümkün olan tüm bölgelerle etkileşim için uygundur ve etkileşim muhtemelen yapıda bulunan beş oksijen ve iki azot atomuyla olmaktadır (Şekil 1.22.).



Şekil 1.22. Kiral kaliks[4](azoksa)crown-7 türevi **8**'in Li^+ ve geçiş metali katyonlarıyla yaptığı kompleksleşme

1.8.2. Enantiyomerlerin tanınmasında kaliksarenler

Enantiyomerik kompozisyonun belirlenmesi kirallığın birçok biyolojik proseste yer almasından dolayı oldukça önemlidir (Beckett, 1991). Kiral moleküller aynı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir ve genel olarak sadece polarize ışık ve diğer kiral türlerle olan etkileşimler açısından birbirlerinden farklılaşırlar. Çoğu ilacın etkisi kiral biyolojik moleküllerle olan etkileşimlerden kaynaklandığından her bir enantiyomer aktivite, potansiyel, zehirlilik ve taşınma mekanizması açısından farklı farmakolojik özellikler gösterebilir (Scott, 1993). Bu nedenlerle kiral kaliksaren türevlerinin kiral seçicilik ve enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması ile ilgili olarak yapılan çalışmalar giderek artmaktadır.

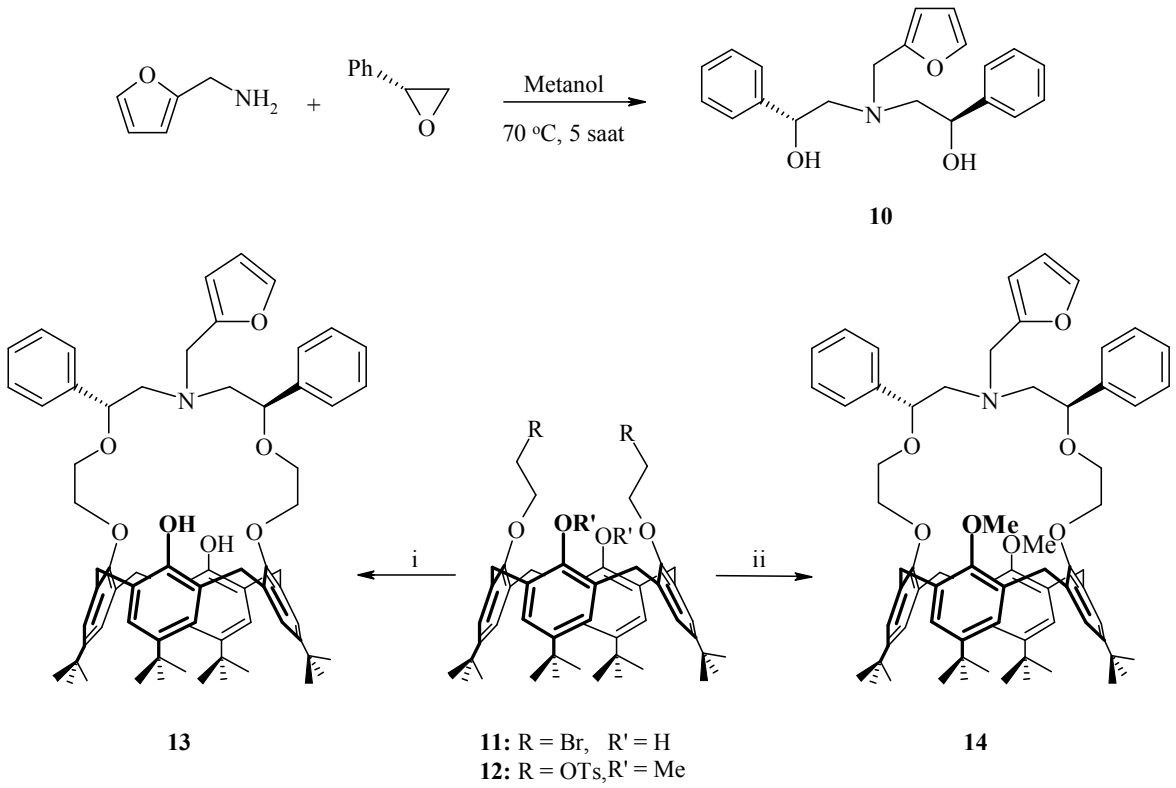


Şekil 1.23. Tetra-(*S*)-di-2-naftilprolinol kaliks[4]aren ve enantiyoseçici moleküler tanınmada kullanılan konuk türleri

Jennings ve Diamond (2001) kaliks[4]arenin florosan özellik gösteren kiral türevi **9**'u sentezleyerek çeşitli konuk türleri arasındaki seçicilikleri kaliksarenin floresansının sönmesinden yararlanarak araştırmışlardır (Şekil 1.23.). Metanol içerisinde fenilglisinol ve norefedrin için mükemmel seçicilik gözlenmiş ve bilinmeyen enantiyomerik kompozisyondaki numuneler % 0.62 ve 1.08 ortalama hata ile tek bir floresan ölçümü sonucunda belirlenebilmiştir. Fenilalaninoldeki metilen grubunun konuğun aril grubu ile konağın naftil grubu arasındaki etkileşimi engellemesinden

dolayı fenilalaninol için floresan sönmesi gözlenmemiştir. Sönme mekanizmasında konupun fenil grubunun önemi ise siklohekzil amin ile hiç sönmenin gözlenmemesi ile doğrulanmıştır.

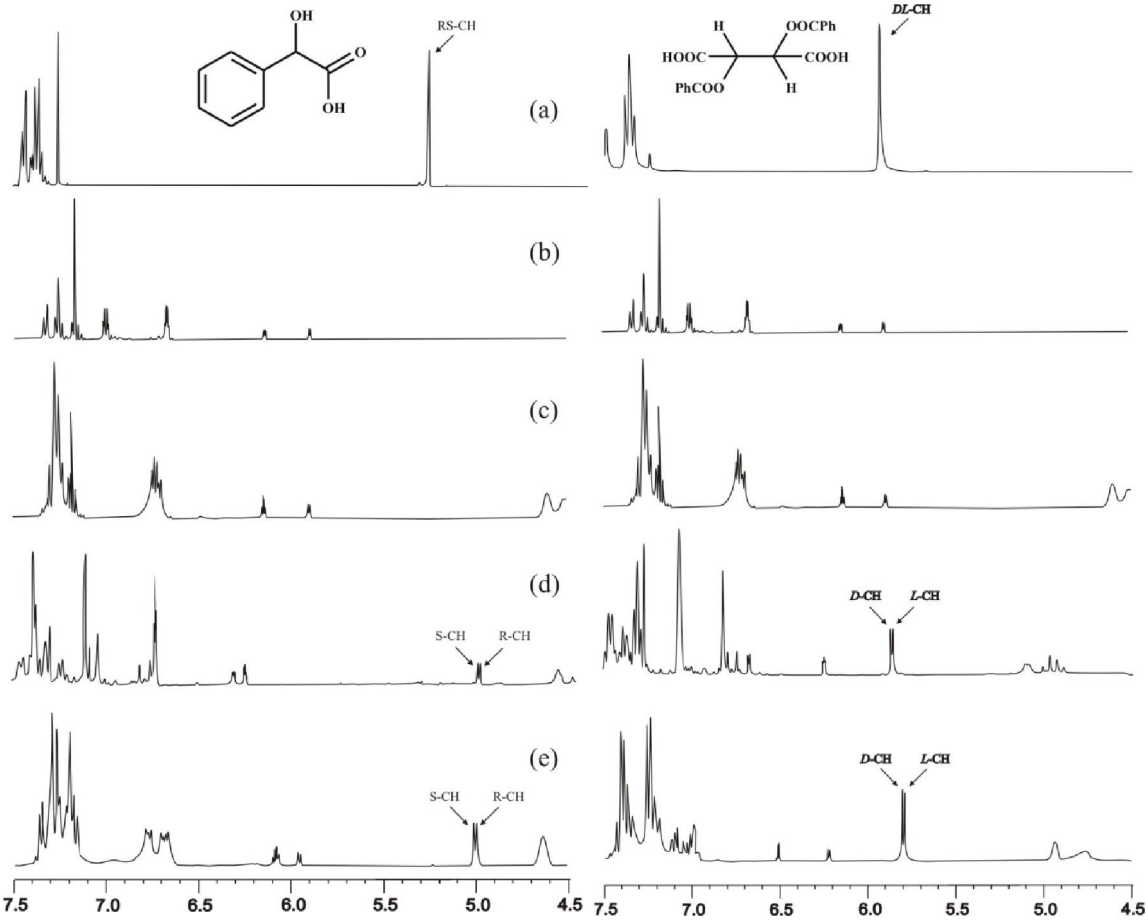
Yapılarında bir kaliks[4]aren platformu ve aza taç eter birimi içeren kaliks[4]aza taç eterler özel yapıları ve anyon ve katyonlara karşı gösterdikleri iyi kompleksleşme özellikleri nedeniyle oldukça ilgi çekici moleküllerdir. Aza taç eter halkasındaki azot atomu karboksilik asitlerin enantiyoseçici tanınmasında önemli bir rol oynayabilir. Bu amaçla uygun biçimde tasarlanmış kiral kaliks[4]aza taç eter türevleri iyi birer aday olabilir.



Şekil 1.24. Kiral kaliks[4]azacrown türevleri; (i)–(ii) Kiral amino diol **10**, NaH, DMF, geri soğutucu altında kaynatma.

Demirtaş ve ark. (2008), (*R*)-stiren oksitin furfuril aminle reaksiyonu sonucunda epoksit halkasını açarak oldukça yüksek verimle kiral amino diol **10**'u sentezlemişlerdir (Şekil 1.24.). Bu amino diolün *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dibrom- ve ditosil- türevleri **11** ve **12** ile etkileştirilmesiyle kaliks[4]aza taç eter türevleri **13** ve **14** sırasıyla % 41 ve 53 verimle elde edilmiştir. Elde edilen kiral bileşiklerin koni konformasyonunda oldukları ^{1}H ve ^{13}C NMR verileri ile belirlenmiştir.

13 ve **14** nolu ligandların kiral tanıma özelliklerinin değerlendirilmesi için ^{1}H NMR çalışmaları yapılmıştır. Rasemik mandelik asit ve dibenzoiltartarik asit ise konuk türleri olarak seçilmiştir. Mandelik asit ve dibenzoiltartarik asitin metin hidrojeni keskin bir singlettir ve NMR spektrumlarında diğer protonların sinyalleri ile çakışmaz.



Şekil 1.25. Rasemik mandelik asitin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu (a); **13** (b); **14** (c); **13** ve **14**'ün (10 mM) rasemik mandelik asit (10 mM) ile $CDCl_3$ içerisindeki kompleksleri (d); (e).

Şekil 1.26. Rasemik dibenzoiltartarik asitin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu (a); **13** (b); **14** (c); **13** ve **14**'ün (10 mM) (±)-dibenzoiltartarik asit (10 mM) ile $CDCl_3$ içerisindeki kompleksleri (d); (e).

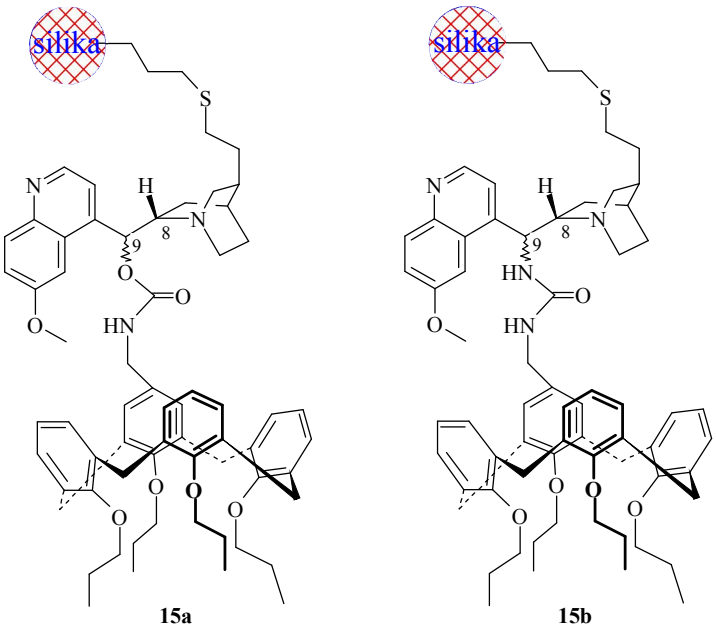
Rasemik mandelik asitin (10 mM $CDCl_3$ içerisinde) çözeltisi 10 mM **13** ve **14**'ün $CDCl_3$ içerisindeki çözeltisine oran 1:1'e ulaşıncaya kadar eklendiğinde mandelik asitin metin proton sinyali yukarı alana kayarak iki singlete yarılmıştır. Kimyasal kayma farklılıkları bileşik **13** için 0.24 ve bileşik **14** için 0.29 ppm olarak belirlenmiştir (Şekil 1.25d ve e). Benzer bir durum rasemik dibenzoiltartarik asitin $CDCl_3$ içerisindeki 10 mM çözeltisi aynı konsantrasyonda reseptör **13** ve **14** ile karıştırıldığında görülmüştür (Şekil 1.26d ve e).

Reseptörler **13** ve **14** ile konuklar arasındaki komplekslerin stokiyometrisi Job's plot analizi ile belirlenmiştir. X = 0.5'de maksimumların gözlenmesi, bileşik **13** ve **14**'ün konuk türleri ile 1:1 kompleksler oluşturduğunu göstermiştir. Ligandların kompleksleşme ve ayırma yeteneklerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için bunların mandelik asit ya da dibenzoiltartarik asitin enantiyomerleri ile titrasyon çalışmaları da yapılmıştır.

Konak–konuk diastereomerik komplekslerin oluşumunun aza taç eter halkasındaki azot atomu ve kiral karboksilik asitteki karboksil grubu arasındaki etkileşimden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Konuklar ve konak arasındaki nonkovalent etkileşimler ve hidrojen bağı bölgeleri; etilen oksijenleri, furan oksijeni ve fenolik oksijenler olarak belirlenmiş ve ayrıca π–π etkileşimlerinin bu komplekslerin kararlılığına katkı sağladığı belirtilmiştir.

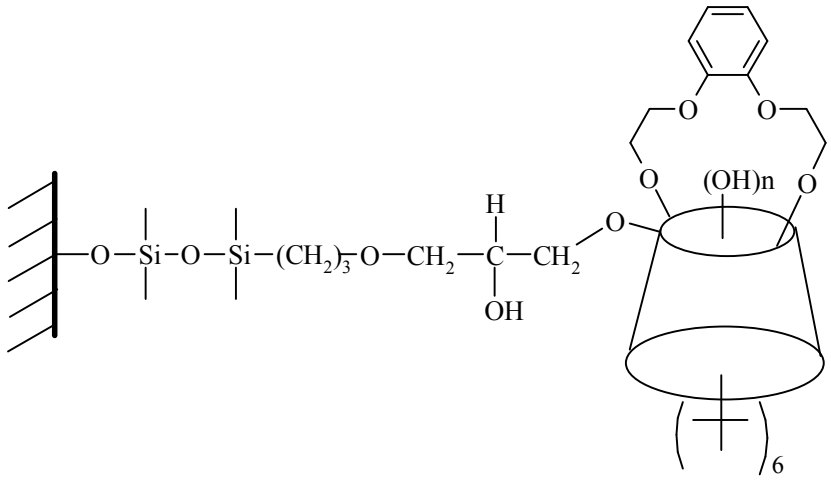
1.8.3. Kromatografide sabit faz olarak kaliksarenler

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



Şekil 1.27. Sabit faz olarak kullanılan kiral kaliks[4]arenler

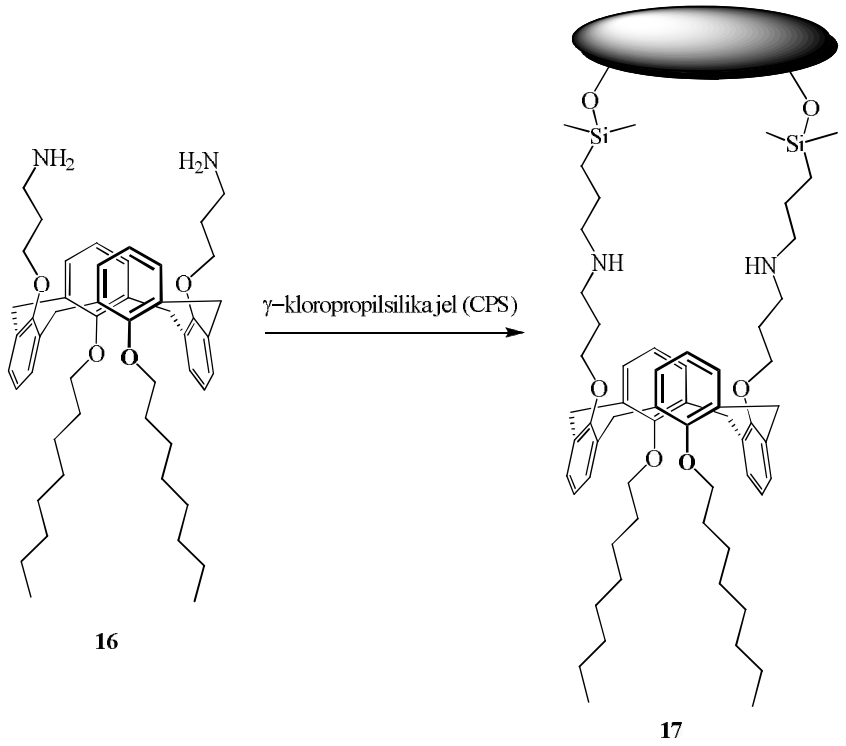
Krawinkler ve ark. (2003) diastereomerik kaliksaren durgun fazları **15a** ve **15b**'yi 9-amino-9-deoksiquinin, 9-amino-9-deoksiepiquinin ve kaliks[4]aren platformunu üre fonksiyonel birimleriyle birbirine bağlayarak ve ardından merkaptopropil silika jel ile reaksiyona sokarak sentezlemişlerdir (Şekil 1.27.). *N*-korunmuş siklik ve asiklik amino asitlerin kiral tanınması bu fazlar üzerinde tamponlanmış su/organik mobil fazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kinin içeren **15a** π-asidik koruma grupları içeren açık-zincirli amino asitlere karşı daha yüksek enantiyoseçicilik göstermiştir. Epikinin türü durgun faz **15b** ise açık-zincirli ve siklik amino asitlere karşı geniş bir kiral tanıma kapasitesi göstermiştir.



Şekil 1.28. *p-ter*-bütil-kaliks[6]-1,4-benzocrown-4-bağlı silika jel durgun fazı

Li ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada *p-ter*-bütil-kaliks[6]-1,4-benzocrown-4-bağlı silika jel durgun fazını bağlama reaktifi olarak 3-glisidoksipropiltrimetoksisilanı kullanarak hazırlamışlar ve yapısını difüz reflektans infrared fourier transform spektroskopisi (DRIFT), elementel ve termal analiz teknikleri ile karakterize etmişlerdir (Şekil 1.28.). Durgun fazın performansı polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-sübstitüe anilinler ve çeşitli aromatik pozisyonel izomerlerin ayrılmasında değerlendirilmiştir. Ayrıca yeni durgun fazın performansı *p-ter*-bütil-kaliks[6]aren bağlı silika jel durgun fazı ve oktadesil silan durgun fazı ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen kromatografik verilere göre yeni durgun faz *p-ter*-bütil-kaliks[6]aren bağlı silika jel durgun fazı ve oktadesil silan durgun fazına benzer şekilde mükemmel ters-faz özelliğine sahiptir. Kaliksaren ve taç eterin bir melezi olan bu yeni durgun fazın performansının kaliks[6]aren birimine ve eter köprüsüne bağlı olduğu öne sürülmüştür. Hidrofobik etkileşim, hidrojen bağı etkileşimi, uygun konformasyon ve boşluklar ve eter-köprüsü

arasında oluşan sinerjistik etki durgun fazın kromatografik özelliğine katkıda bulunmaktadır.



Şekil 1.29. 1,3-karşılıklı 25,27-dioktiloksi-26,28-bis-[3-aminopropiloksi]-kaliks[4]arenin CPS üzerine immobilizasyonu

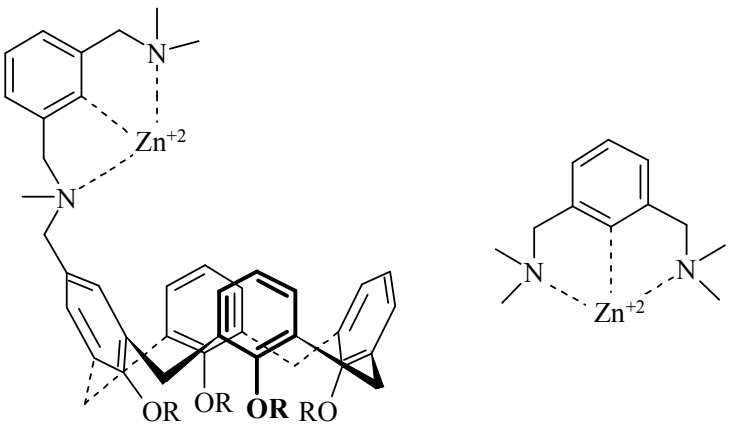
Erdemir ve Yılmaz (2010) yaptıkları çalışmada 1,3-karşılıklı konformasyondaki kaliks[4]aren türevi **16**'yı sentezleyerek, γ-kloropropilsilika jele immobilize etmişler ve bu durgun fazın bazı aromatik hidrokarbonlar, fenolik bileşikler, aromatik aminler ve ilaç bileşiklerine karşı yüksek performanslı sıvı kromatografi özelliklerini araştırmışlardır (Şekil 1.29.). Organik değiştirici içeriği ve mobil fazın pH'sının bu bileşiklerin alıkonmasına ve seçiciliğine etkisini belirlemişlerdir. Kromatografik verilere göre, kaliksaren bağlı **17** nolu durgun fazın seçiliğini, analitle olan hidrofobik etkileşim, hidrojen bağı etkileşimi ve $\pi-\pi$ etkileşimi gibi etkileşimlere dayandırmışlardır.

1.8.4. Enzim mimik olarak kaliksarenler

Sentetik konak türleriyle konuk türlerinin moleküler tanınması üzerine yapılan çok sayıda çalışma biyo(in)organik kimyacıları enzimlerin aktif bölgelerini taklit

(mimik) edebilecek katalizörler dizayn etmeye teşvik etmiştir. Supramoleküler kimyanın bu yönü enzimlerle aynı katalitik fonksiyona sahip fakat yapısal olarak daha az karmaşık ve enzimlerden daha kararlı enzim modelleri ya da yapay enzimlerin sentezini içerir. Bu tip enzim modelleri enzimin mekanistik yönleri hakkında bilgiler sağlayabilir ve endüstriyel sentezde katalizör olarak ileri uygulama alanları bulabilir (Agrawal ve Bhatt, 2004). Bu amaçla kullanılan bileşikler arasında siklodekstrinler konak–konuk tipi kompleksler oluşturabilmeleri ve çoğu durumda katalizör olarak işlev görebilmeleri nedeniyle önemli yer tutarlar (Breslow ve Dong, 1998). Fakat bu bileşikler sınırlı bir dizi büyüklüğe sahip olma gibi bir dezavantaja sahiptir. Kaliksarenler ise siklodekstrinlere benzer bir yapıya sahip olmakla beraber daha büyük değişim ve kontrole olanak sağlar. Kaliksaren iskeletindeki düşük enerjili konformasyonel değişim ile konuk türüne göre uygun fonksiyonel gruplar dinamik olarak ayarlanarak bağlanma bölgeleri oluşturulabilir.

Fenolik oksijenlerin *para* pozisyonundan fonksiyonlandırılmış kaliksarenlerin çinko ve bakır iyonları ile kompleksleştiği rapor edilmiştir. Mono-, di- ve trinükleer Zn(II)-kaliksaren kompleksleri hidrolitik reaksiyonlarda enzim modelleri olarak kullanılmış ve piridin-Zn referans kompleksi ile karşılaştırılmıştır (Molenveld ve ark., 1997; 1999).

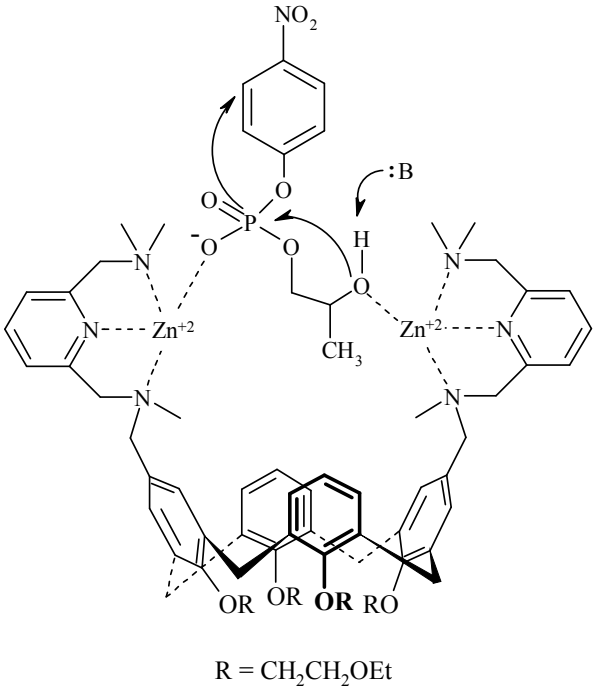


R = CH_2CH_2OEt

Şekil 1.30. Kaliks[4]aren bazlı mono-nükleer Zn(II) modeli (solda) ve referans piridin kompleksi (sağda)

Mononükleer kaliks[4]aren kompleksi (Şekil 1.30.) kaliksaren iskeletini içermeyen referans kompleksten 10^6 kat daha aktiftir ki bu durum katalitik proseste hidrofobik etkinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Kaliks[4]aren kataliz

prosesinde hidrofobik aromatik yüzeyi ile su molekülüne bağlı yanındaki metalin pK_a' sını düşürür ve substrat ile etkileşir. Hem substratın bağlanması hem de dönüşümü açısından dinükleer kompleksin mononükleer kompleksten daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Agrawal ve Bhatt, 2004).

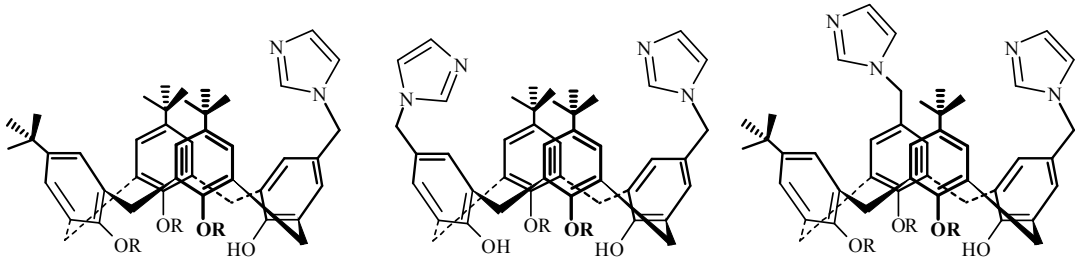


R = CH_2CH_2OEt

Şekil 1.31. Kaliks[4]aren bazlı dinükleer Zn(II) modeli ile HPNP yarılması için öne sürülen mekanizma

Kaliksaren bazlı sentetik dinükleer ve trinükleer metallo fosfodiesterazlar RNA model substrat 2-hidroksipropil-*p*-nitrofenil fosfat (HPNP)'ın transesterleşmesinde oldukça yüksek katalitik aktivite göstermişlerdir. Dinükleer Zn(II) modelinin HPNP'yi iki noktadan koordine ederek bağladığı öne sürülmüştür (Şekil 1.31.). Zn(II) merkezlerinden birisi fosforil grubunu aktive ederken diğeri β-hidroksil grubunu aktive eder ve bunu baz destekli dönüşüm takip eder.

Supramoleküler enzim mimiklerin katalitik özellikleri için fonksiyonel grupların işbirliği önemlidir. İmidazol birimleri genellikle asit-baz çifti ya da nükleofil olarak kullanılırlar ve hidrolitik prosesler ya da aldol tipi kondensasyon reaksiyonlarının hızını arttırırlar. Dospil ve Schatz (2001) kaliks[4]arenin fenolik birimlerinin *para* pozisyonu üzerinde farklı pozisyonlarda imidazol grupları taşıyan ve metal içermeyen enzim mimikleri (**18–23**) sentezlemişler ve açiltransferaz enzimine benzer şekilde tampon çözeltisi içerisinde *p*-nitrofenilester bileşiğinden *p*-nitrofenolü elde etmek için katalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 1.32. ve 1.33.).

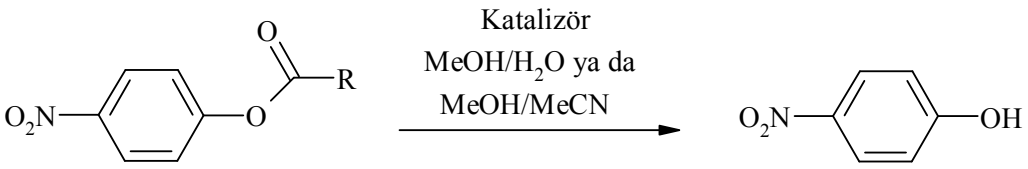


18 (R = H)
19 (R = Bz)

20 (R = H)
21 (R = Bz)

22 (R = H)
23 (R = Bz)

Şekil 1.32. Açiltransferaz aktivite gösteren ve imidazol grubu içeren kaliks[4]aren türevleri



R = Ph, PNB
R = Me, PNA

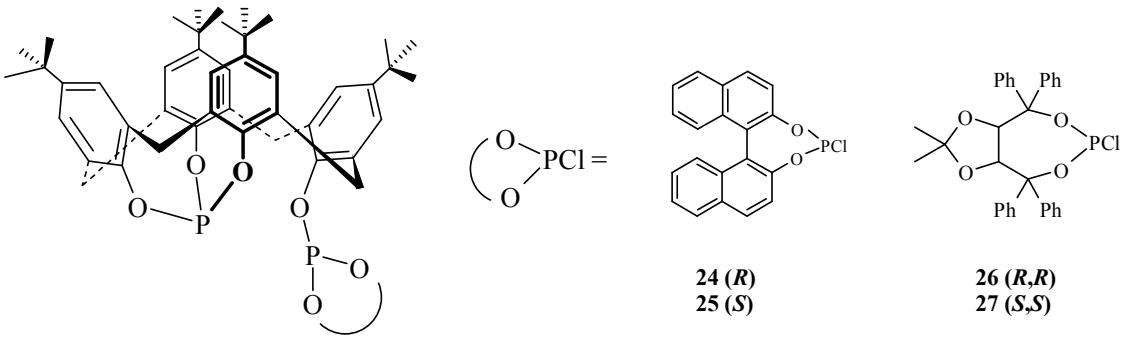
Şekil 1.33. 18-23 bileşiklerinin katalizlediği *p*-nitrofenil benzoat (**PNB**) ve asetat (**PNA**)'ın hidrolizi

Bir nükleofilik grubun fenolik birimlerin *para* pozisyonuna bağlanması başlangıç reaksiyon hızında bir artışa neden olmuştur. Makrosiklik olmayan katalizör ile karşılaştırıldığında makrosiklik iskelet, hidrolizi %13 daha fazlalaştırmıştır. Katalitik grupları distal konumda taşıyan diimidazol kaliks[4]aren başlangıç reaksiyon hızını ikiye katlamış ve katalitik bölgelerin işbirliği içinde olduğunu göstermiştir. pH 6.3'de imidazol birimleri protonlanır ve her iki imidazol grubu da ester hidrolizi için sulu çözeltide asit-baz katalizörü olarak davranabilir.

1.8.5. Katalizör olarak kaliksarenler

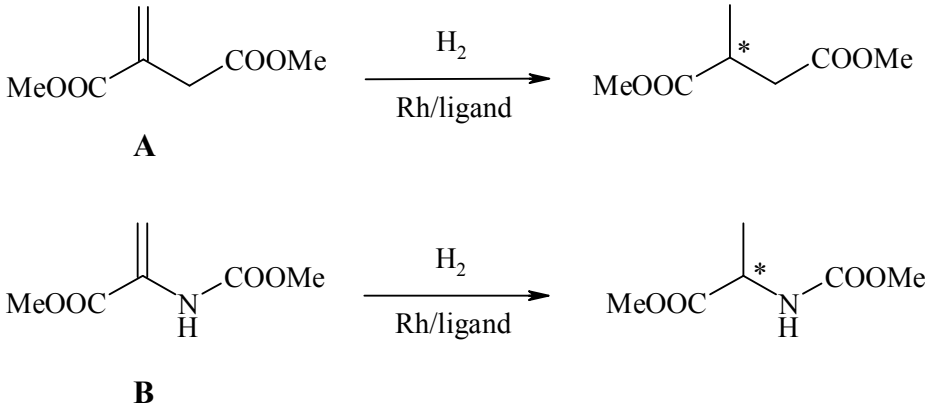
Enzimler tarafından katalizlenen kimyasal dönüşümler çoğu zaman karışık mekanizmalar üzerinden gerçekleşir ve genellikle uzun yıllar süren araştırmalar sonucunda elde edilebilen geniş ve karmaşık protein yapıları gerektirir. Her ne kadar enzimler günümüzde çoğu kimyasal reaksiyona başarıyla uygulanmış olsa da çoğu durumda enzimlerin substrat seçiciliği çok fazla olabilir ve biyolojik reaksiyon şartları istenmiyor olabilir. Bu nedenle çoğu endüstriyel proses insan yapımı katalizörlerle gerçekleştirilmektedir. Kaliksarenler; yeni, hacimli ve yapısal olarak iyi tanımlanmış

ligandların geliştirilmesi için uygun bir iskelet sağlarlar. Kaliksaren boşluğu ile katalitik merkezlerin bir araya gelmesi ile şekil seçici katalizörler tasarlanabilir (Marson ve ark., 2007).



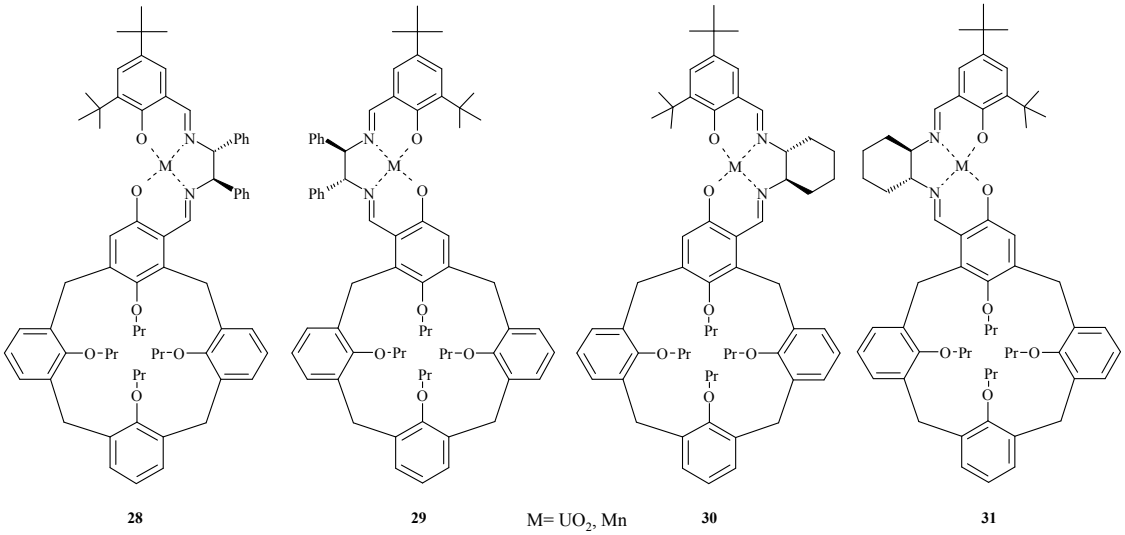
Şekil 1.34. Kiral kaliksaren-bazlı difosfit ligandları

Marson ve ark. (2007) *p-ter*-bütilkaliks[4]areni lower riminden fonksiyonlandırarak kiral kaliksaren-bazlı difosfit ligandları **24–27**'yi sentezlemişlerdir (Şekil 1.34.). Bu difosfit ligandları enantiyosaf BINOL ve TADDOL birimleri içermektedir.



Şekil 1.35. Difosfitler **24–27** varlığında gerçekleştirilen rodyum katalizli asimetrik hidrojenasyon reaksiyonları

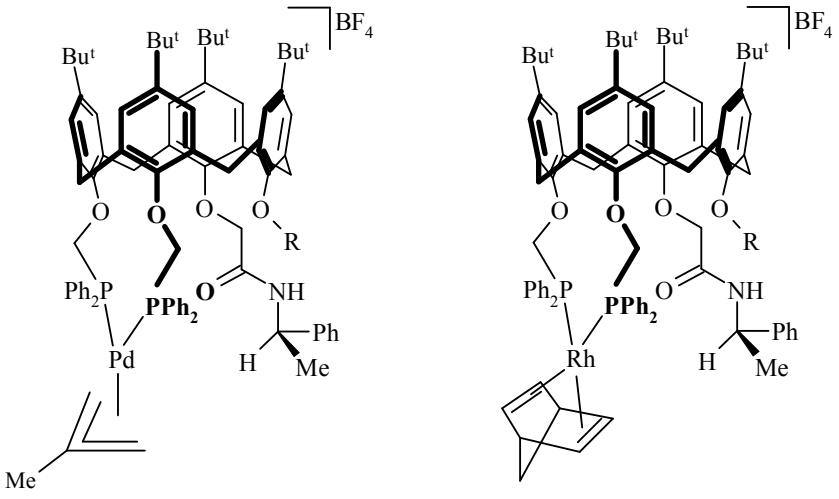
Şekil 1.35.'de gösterilen ve prokiral olefinler olan dimetil itakonat (A) ve α-(açil-amino)akrilat (B)'ın rodyum katalizli asimetrik hidrojenasyonu difosfitler **24–27**'nin varlığında gerçekleştirilmiş ve maksimum %94'e kadar enantiyo fazlalık elde edilmiştir. Bu çalışma metal-katalizli asimetrik reaksiyonlar içerisinde kaliksaren içeren bir ligandla elde edilen en yüksek enantiyoseçiciliği içeren ilk örnektir.



Şekil 1.36. Mn^{+3} ve UO_2^{+2} salen kaliks[4]aren kompleksleri

Amato ve ark. (2005) iskeletinde kaliksaren birimi içeren yeni asimetrik (salen) Mn^{+3} ve UO_2^{+2} komplekslerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.36.). UO_2^{+2} kompleksleri ^1H, ^{13}C, 2D TOCSY ve T-ROESY NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir.

(Salen) Mn^{+3} kaliks[4]aren kompleksleri stiren, dihidronaftalen ve bazı standart *cis*-β-alkilstirenlerin epoksidasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmış ve maksimum %72 enantiyo fazlalık elde edilmiştir (Sirit ve Yilmaz, 2009; Sirit ve ark. 2010).



32 R = H
33 R = $SiMe_3$
34 R = $CH_2C(O)NHC^*H(Me)Ph$

35 R = H
36 R = $SiMe_3$
37 R = $CH_2C(O)NHC^*H(Me)Ph$

Şekil 1.37. Kiral difosfin kaliks[4]arenlerin palladyum ve rodyum kompleksleri

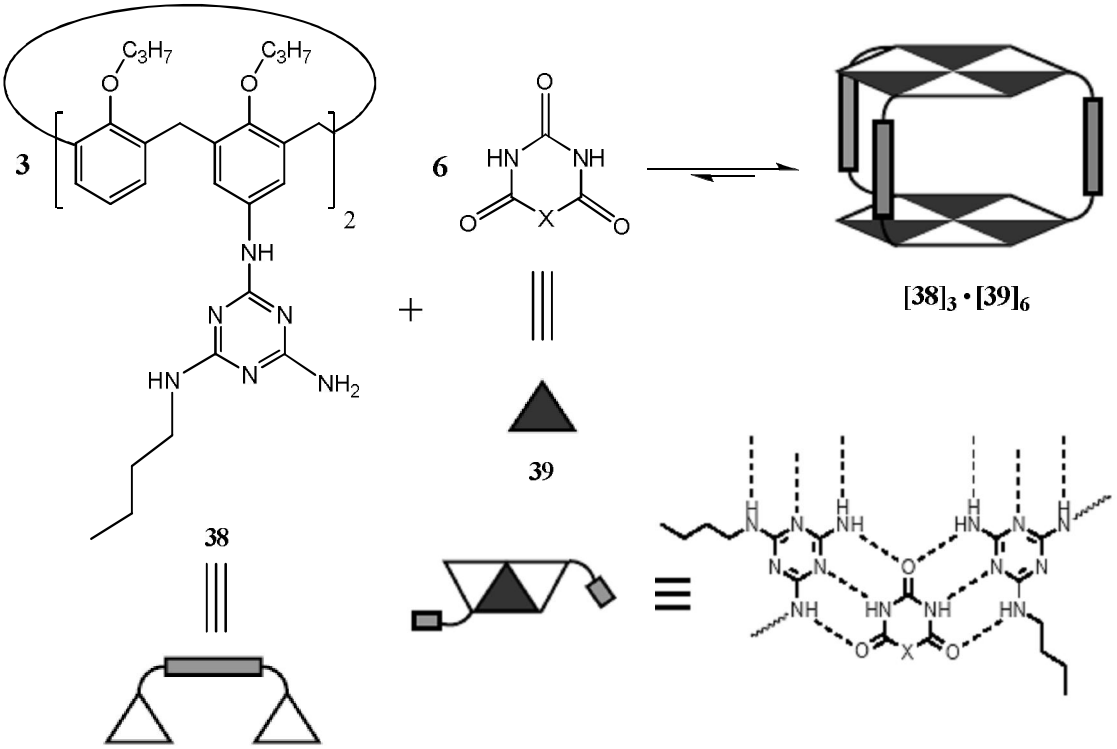
Dieleman ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada ise kiral difosfin ve difosfinit kaliks[4]aren türevlerini ve bunların palladyum ve rodyum komplekslerini sentezlemişler (Şekil 1.37.) ve allilik alkilasyon ve hidrojenasyon reaksiyonlarında bu kompleksleri katalizör olarak kullanmışlardır. 1,3-difenilprop-2-enil asetatın palladyum katalizli alkilasyonunda kullanılan tüm komplekslerle (**32–34**) %100 dönüşüm sağlanmasına rağmen en iyi enantiyo fazlalık %67 ile **32** nolu kompleksle elde edilmiştir. Dimetil itakonatın rodyum katalizli hidrojenasyonunda ise **35–37** kompleksleri ile yine %100 dönüşüm elde edilmiş ve en yüksek enantiyoseçicilik **35** kompleksi ile elde edilmiştir.

1.8.6. Nanoteknolojide kaliksarenler

Birkaç nanometreden birkaç yüz nanometreye kadar değişen kalınlıktaki ince sıralanmış organik filmlerin elektronik ve optik aletlerdeki bileşenlerin yerini alabilecek nitelikte materyaller oldukları öne sürülmektedir (Swalen ve ark., 1987).

Kendi kendine bir araya gelmiş mono tabakalar (SAMs), katı bir yüzey üzerindeki aktif bir surfaktanın adsorpsiyonu ile doğal olarak oluşan düzenli moleküler birlikteliklerdir. Yoğunlukları ve kararlı yapıları nedeniyle SAMs korozyonun önlenmesi, giyim eşyalarının korunması gibi birçok alanda potansiyel uygulamalara sahiptir. Özellikle altın üzerindeki organosülfür türevlerinin kendi kendine toplanması dikkat çekmiştir. Kükürt-altın etkileşiminin yüksek seçiciliği adsorpsiyon prosesini engellemeyen çeşitli fonksiyonel grupların bağlanmasına olanak sağlar. Bu nedenle son yıllarda altın üzerinde mono tabakalar oluşturabilen yüzey aktif organosülfür bileşikleri üzerine yapılan çalışmalar artmıştır (Podoprygorina, 2006).

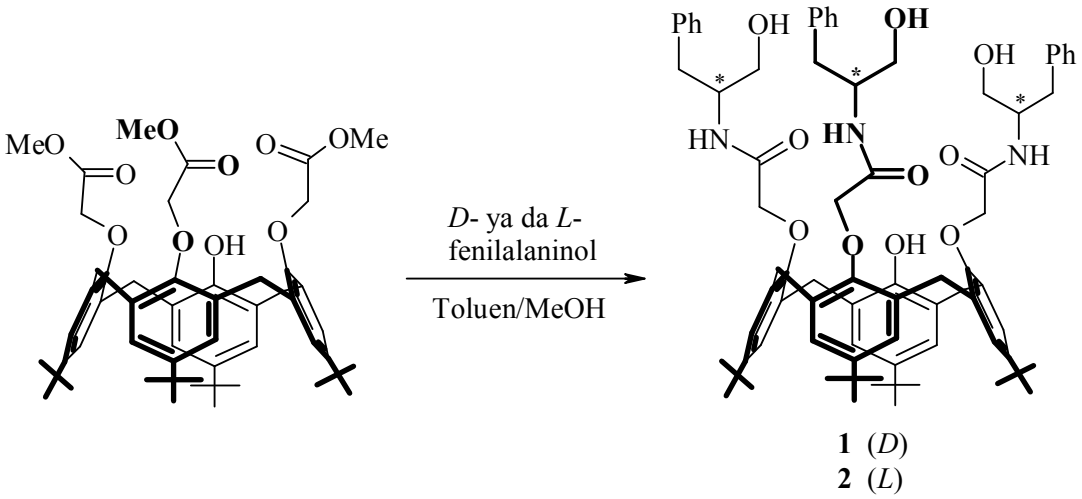
Altın üzerine adsorblanmış sentetik hidrojen-bağlı birlikteliklerin ilk örneği Prins ve ark. (1999) tarafından yayınlanmıştır. Kaliks[4]aren dimelaminler **38** ve barbitürik/siyanürik asit türevlerine dayanan kendi kendine oluşan birliktelik motifi apolar çözücüler içerisinde kendiliğinden kararlı hidrojen bağlı birliktelikler $[\mathbf{38}]_3 \cdot [\mathbf{39}]_6$ (“çift rozet” olarak adlandırılır)’yi oluşturmuşlardır. Burada 9 molekül 36 hidrojen bağı ile bir arada tutulmaktadır (Şekil 1.38.).



Şekil 1.38. Kaliksaren içeren kendi kendine oluşan birliktelikler

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Erdemir ve ark. (2007), *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin trimetil ester türeviyle *D-/L*-fenilalaninolü toluen/metanol çözücü sistemi içerisinde etkileştirerek triamit türevleri **1** ve **2**'yi sentezlemişlerdir (Şekil 2.1.). Kiral triamit türevlerinin çeşitli aminoasit metilesterlerine karşı tanıma özellikleri sıvı–sıvı ekstraksiyon yapılarak araştırılmıştır. Başlangıç bileşikleri olan *p-ter*-bütilkaliks[4]aren ve onun trimetilester türevi aminoasit türevlerini sulu fazdan organik faza çok az miktarda ekstrakte ederken, **1** ve **2** nolu kiral kaliksarenlerin tüm aminoasit türevlerini etkili biçimde ekstrakte ettiği ancak enantiyomerler arasında kiral bir ayrımın gerçekleşmediğini tespit etmişlerdir (Çizelge 2.1.).

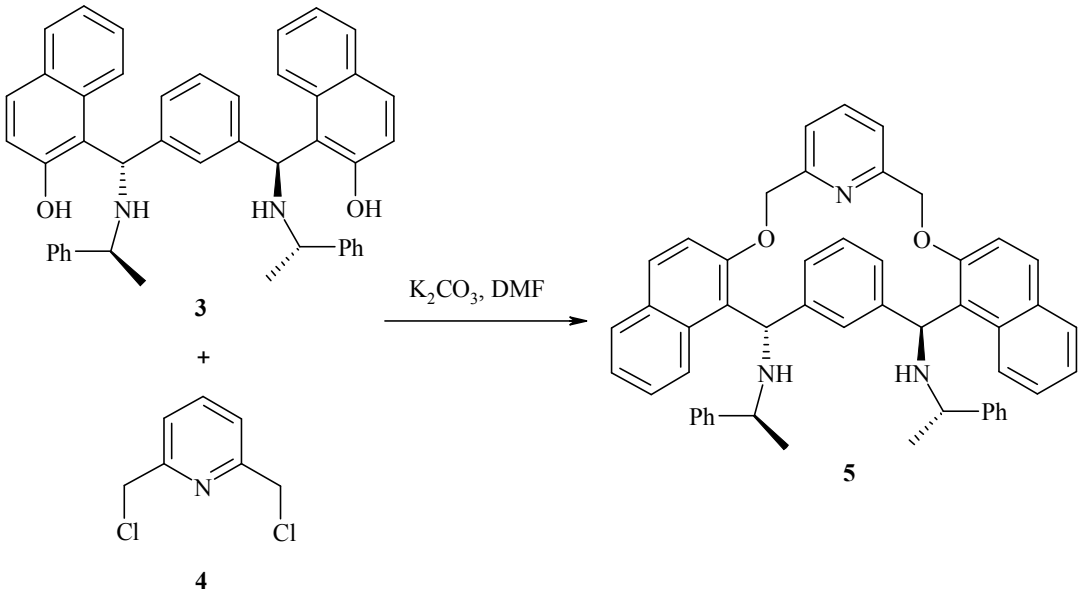


Şekil 2.1. Kaliks[4]arenin kiral triamit türevleri

Çizelge 2.1. α-amino asid metilesterlerinin **1** ve **2** ile ekstraksiyon yüzdeleri[a]

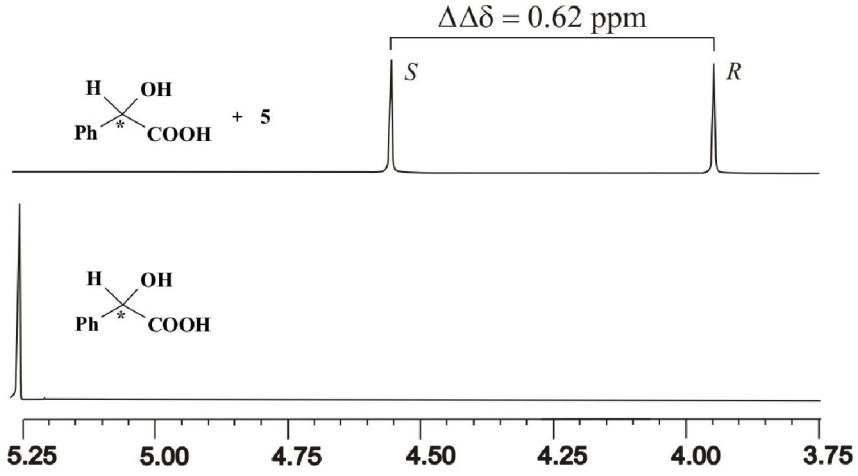
Ligand	D-AlaOMe	L-AlaOMe	D-PheOMe	L-PheOMe	D-TrpOMe	L-TrpOMe
1	54.1	56.5	71.3	68.5	68.4	69.7
2	59.5	57.4	65.8	67.5	62.6	68.3

[a] Sulu faz, [amonyum pikrat] = 2.0×10^{-5}; Organik faz, diklormetan, [ligand] = 1.0×10^{-3}; 25 ºC, 1 saat.



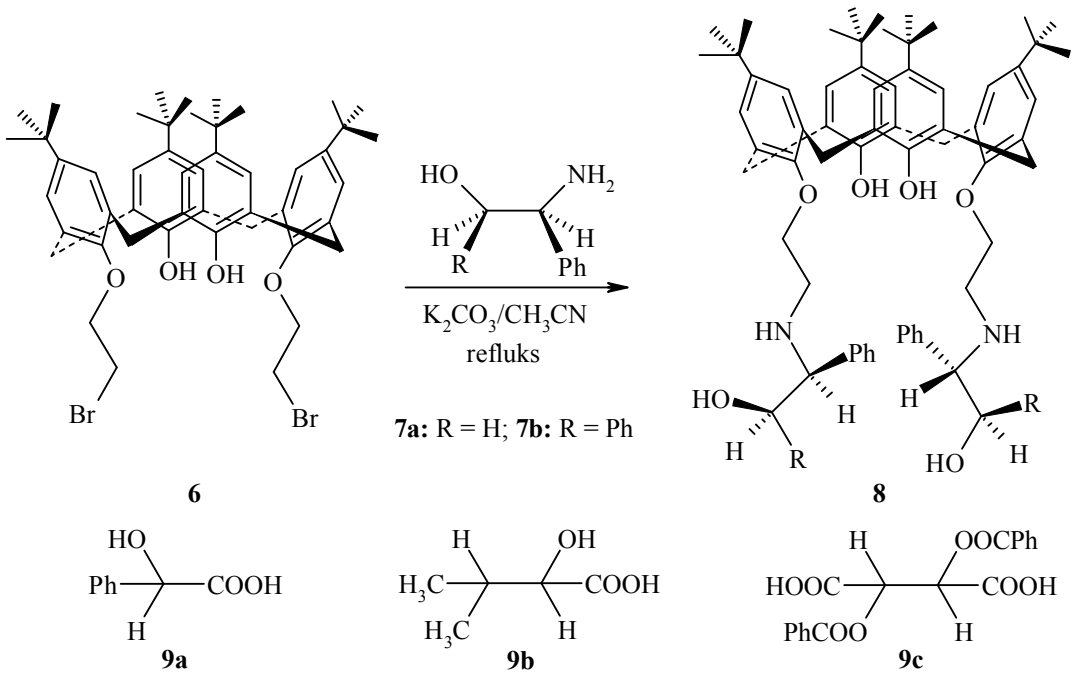
Şekil 2.2. Halkalı yapıda bir kiral yarma reaktifi

Zhang ve ark. (2007); 2-naftol, (*S*)-1-feniletil amin ve bir dialdehit kullanarak enantiyosaf olarak hazırladıkları aminonaftol **3** ile **4** nolu halojenalkanı DMF içerisinde K_2CO_3 ile oda sıcaklığında etkileştirerek **5** ile gösterilen 16 üyeli halkalı yapıda bir bileşik elde etmişlerdir (Şekil 2.2.). Bu makrosiklik bileşik mandelik asit ve bazı türevleri, α-halo asitler, α-alkil asitler, *N*-asetil α-aminoasitler ve α-hidroksi asitler gibi bir dizi rasemik karboksilik asitle etkileştirilmiştir. Seçilen tüm karboksilik asit türevleri için enantiyomerlerin kimyasal kayma değerleri arasındaki farkın oldukça büyük olduğu tespit edilmiştir. Rasemik mandelik asit, **5** ile 2:1 oranında etkileştirildiğinde iki enantiyomer arasındaki kimyasal kayma değeri farkının (ΔΔδ) 0.62 ppm'e kadar çıktığı belirlenmiştir (Şekil 2.3).

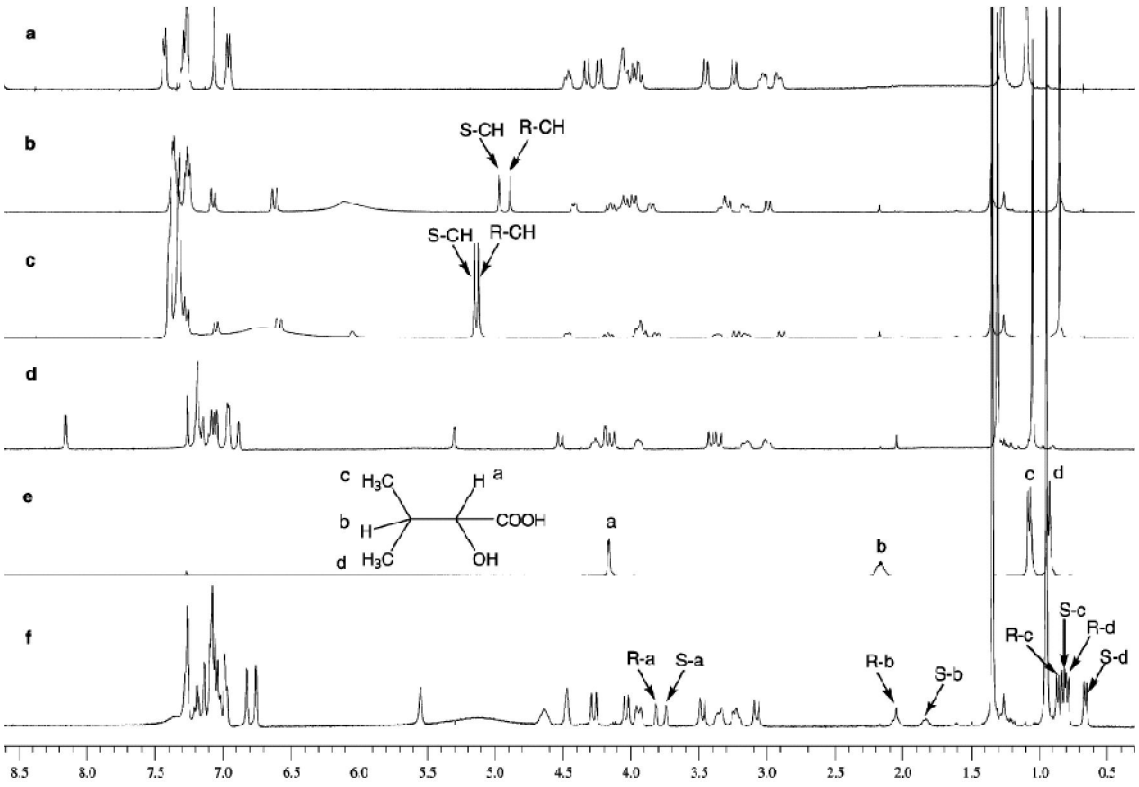


Şekil 2.3. Rasemik mandelik asit ile **5**'in 2:1 oranında etkileştirilmesi

Zheng ve Zhang (2004), fenolik oksijen bölgesinde optikçe aktif α, β-amino alkol grupları taşıyan kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlemişler ve ^{1}H NMR spektroskopisini kullanarak bu bileşikleri rasemik mandelik asit, 2-hidroksi-3-metilbütirik asit ve 2,3-dibenzoiltartarik asitin (**9a–9c**) kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 2.4. ve Şekil 2.5).

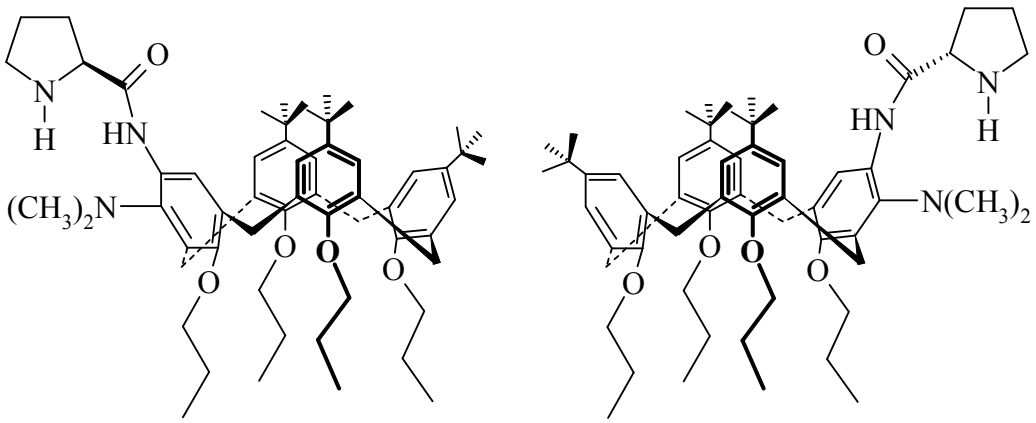


Şekil 2.4. Optikçe aktif α, β-amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler ve konuk olarak kullanılan karboksilik asit türevleri



Şekil 2.5. NMR spektrumları (a) **7a** (5mM); (b) **7a** (5mM) ve **9a** (20mM) kompleksi; (c) **7a** (5mM) ve **9a** (92mM) kompleksi; (d) **7b** (5mM); (e) **9b** (5mM); (f) **7b** (5mM) ve **9b** (5mM) kompleksi

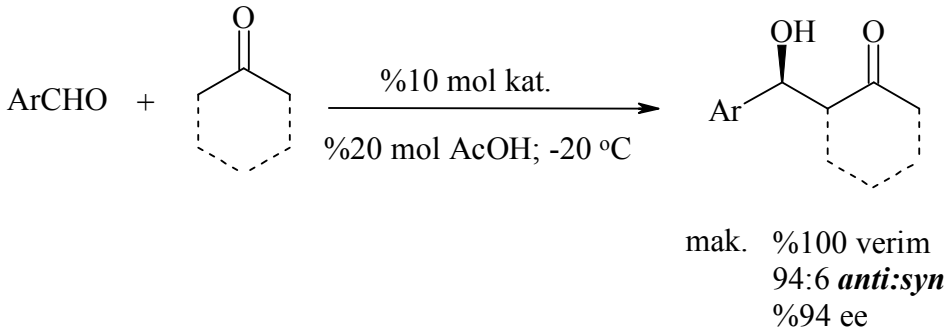
Sentezlenen bileşiklerin (**7a** ve **7b**) karboksilik asit türevleri (**9a-c**) nin enantiyomerleri arasında mükemmel kiral tanıma ve oldukça büyük enantiyoseçicilik sergilediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca **7a**'nın ibuprofen, Mosher asit ve hatta alanin metil ester hidroklorürün bile bazı proton sinyallerini yardığını göstermişlerdir.



10a **10b**

Şekil 2.6. *L*-prolin amid grubu taşıyan optikçe aktif *inherently* kiral kaliks[4]aren türevleri

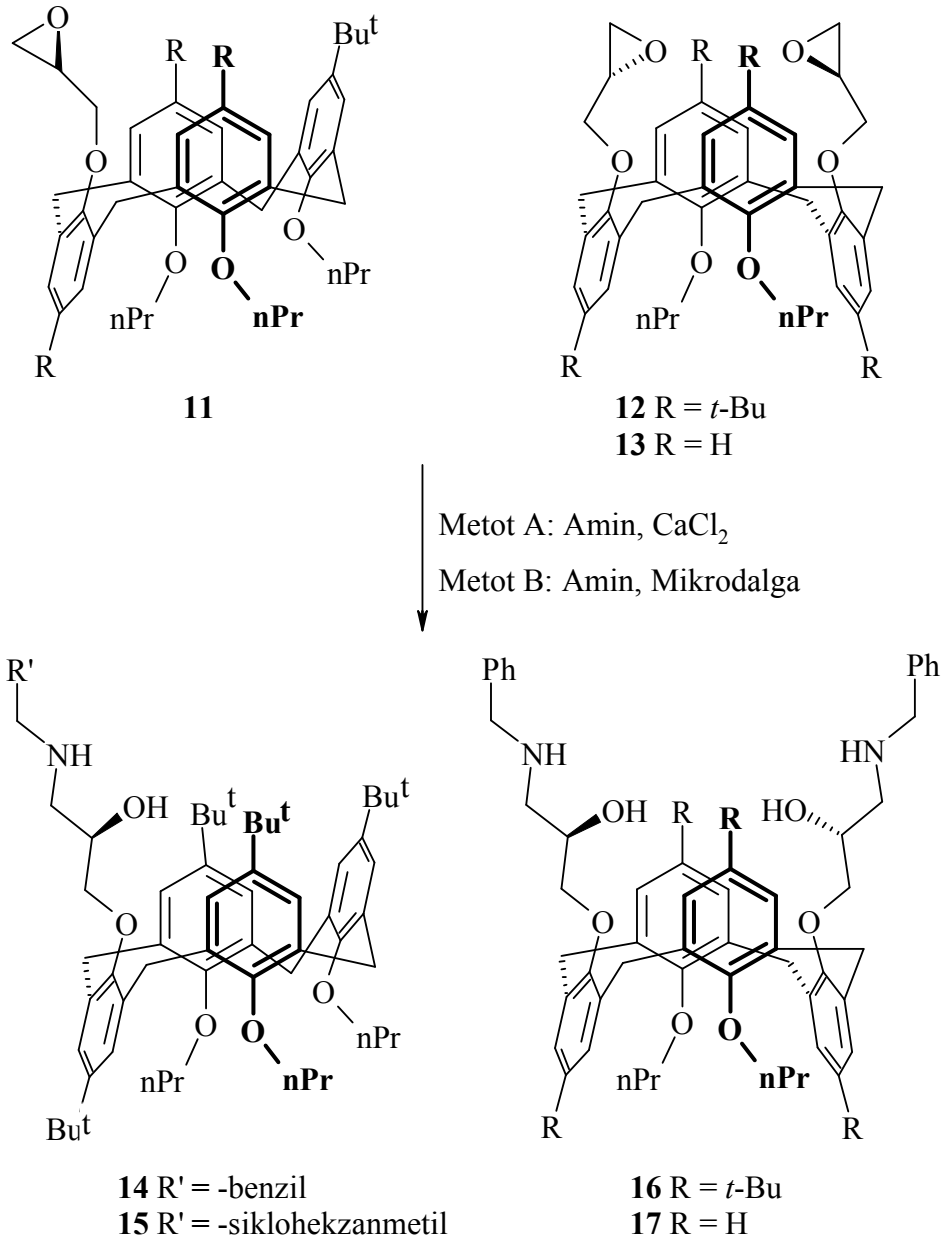
Xu ve ark. (2008) *m*-dimetilamino sübstitüenti içeren ve *L*-prolin amid grubu taşıyan optikçe aktif iki *inherently* kiral kaliks[4]aren türevini (**10a** ve **10b**) iki farklı yoldan sentezlemişler (Şekil 2.6.) ve her iki bileşiğin de aromatik aldehitler ve ketonlar arasındaki aldol reaksiyonunu (Şekil 2.7.) asetik asitin varlığında yüksek verimlerle ve iyi enantiyoseçicilikle desteklediğini göstermişlerdir.



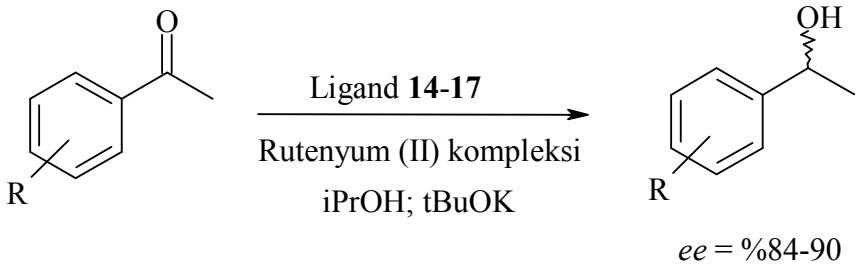
Şekil 2.7. Aromatik aldehitler ile ketonlar arasındaki aldol reaksiyonu

Özellikle **10a**, 4-nitrobenzaldehit ve siklopentanon arasında –20 °C'de gerçekleşen reaksiyonda katalizör olarak kullanıldığında *anti* aldol ürünü %94 *ee* ve 94:6 dr ile; aldol donörü olarak 4-siyanobenzaldehit kullanıldığında ise %79 *ee* ile elde edilmiştir.

Quintard ve ark. (2007) β-amino alkol grupları taşıyan bir dizi kiral kaliks[4]aren türevi sentezlemişlerdir. Öncelikle kaliksarenin fenolik –OH gruplarının bulunduğu kısma glisidil grupları bağlanmış ve daha sonra bu gruplar iki farklı amin kullanılarak bölge seçici olarak açılmıştır (Şekil 2.8.). Glisidil grubunun benzil amin ile bölge seçici olarak açılmasında Lewis asidi olarak $CaCl_2$ varlığında DMF ya da $CHCl_3$ gibi çözücüler içerisindeki klasik reaksiyon sonuç vermezken, reaksiyon saf benzil amin çözücü olarak kullanıldığında ve yine $CaCl_2$ varlığında gerçekleştirildiğinde **14** nolu bileşik %81 verimle elde edilmiştir. **16** ve **17** nolu bileşiğin sentezinde A ile gösterilen metodun kullanımı çok sayıda ve birbirinden ayrılmayan ürünlerin oluşumuna neden olmuştur. Bunun üzerine $CaCl_2$ kullanımına da ihtiyaç duyulmayan alternatif mikrodalga metodu ile yan ürünlerin sayısı azaltılmış ve saflaştırma işlemi kolaylaştırılmıştır.



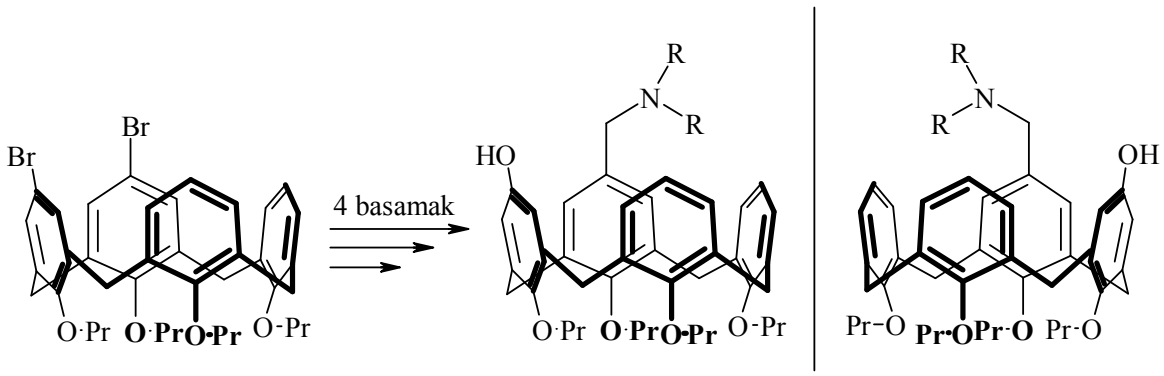
Şekil 2.8. β-amino alkol grupları taşıyan kiral kaliks[4]aren türevleri



Şekil 2.9. Asetofenonun asimetrik transfer hidrojenasyonu

Sentezlenen kiral ligandlar asetofenonun asimetrik transfer hidrojenasyonunda başarıyla kullanılmıştır (Şekil 2.9.). Reaksiyon sırasında gerekli olan kompleks [Ru(*p*-simen)Cl_2]$_2$ başlangıç maddesi ile ligandın 2-propanol içerisinde 30 dakika boyunca 80 ^oC'de ısıtılmasıyla hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar kaliks[4]arenin mono fonksiyonlandırılmış türevleri **14** ve **15** nolu bileşikler kullanıldığında elde edilmiştir.

Shirakawa ve ark. (2008) yaptıkları bir çalışmada özellikle moleküler tanınmada kullanılabilecek nitelikte ve proksimal pozisyonlarda amin ve hidroksi gruplarına sahip *inherently* kiral kaliks[4]aren türevleri **17a-d**'yi sentezlemişlerdir (Şekil 2.10.). Bu tip amino fenol (alkol) yapılarının cinchonidine, efedrin ve prolinol gibi kullanışlı kiral yapı taşlarında genellikle bulunduğu bilinmektedir. Sentezlenen kiral kaliksaren türevlerinin koni konformasyonunda sabit olduğu ve bu durumun da rijit bir kiral çevre sağladığı öne sürülmüştür.



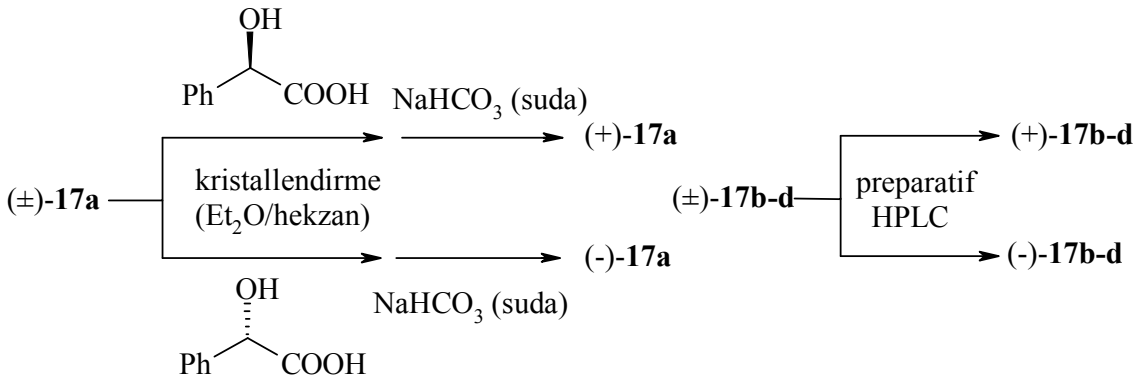
16 **(±)-17**

17a : $R^1 = R^2 = Bu$
17b : $R^1 = PhClH_2$, $R^2 = Et$
17c : $R^1 = p\text{-}MeO\text{-}C_6H_4CH_2$, $R^2 = Et$
17d : $R^1 = p\text{-}F_3C\text{-}C_6H_4CH_2$, $R^2 = Et$

Şekil 2.10. Amin ve hidroksi grupları içeren *inherently* kiral kaliks[4]aren türevleri

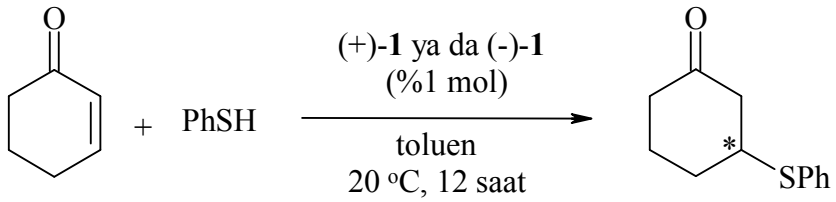
Azot atomu üzerinde farklı alkil grupları içeren kiral kaliksaren türevleri proksimal konumdaki *p*-dibromlanmış kaliks[4]aren türevi **16**'dan çıkılarak aynı yolla dört basamakta hazırlanmıştır. Bu amaçla *p*-dibromlanmış kaliks[4]aren 1.0 ekivalan *n*BuLi ilavesi ve ardından *N,N*-dimetilformamid ilavesiyle monoaldehit türevine dönüştürülmüştür. Formil grubunun primer aminlerle redüktif aminasyonuyla sekonder aminler elde edilmiştir. Elde edilen sekonder aminler ise *n*-bütil ya da etil bromür ile

tersiyer aminlere dönüştürülmüştür. Tersiyer aminlerse önce boronatlara ardından da H_2O_2 aracılığıyla yükseltgenerek rasemik **17a-d**'ye dönüştürülmüştür.



Şekil 2.11. Rasemik **17a-d**'nin enantiyomerlerine yarılması

Rasemik kaliksaren türevlerinden **17a** kiral mandelik asit ile kompleksleştirildikten sonra kristallendirme ile enantiyomerlerine ayrılmıştır (Şekil 2.11.). Kiral kaliks[4]aren **17a**'nın optikçe saflığı kiral HPLC analizi ile doğrulanmıştır. Diğer rasemik kaliksarenler ise preparatif kiral HPLC ile yarılmıştır. Elde edilen kiral kaliks[4]aren türevlerinden (+)-**17a** rasemik mandelik asitin enantiyomerlerinin tanınmasında kullanılmıştır. Diastereomerik kompleksleşmenin bir sonucu olarak rasemik mandelik asitin benzilik protonunun hem yukarı alana kaydığı hem de sinyallerinin yarıldığı tespit edilmiştir. Farklı molar oranlarda (+)-**17a** ve (*R*)- ya da (*S*)-mandelik asit etkileştirilerek kompleksleşmenin 1:1 olduğu belirlenmiştir. UV/Vis spektroskopisi kullanılarak bağlanma sabitleri hesaplanmış ve (+)-**17a**'nın (*S*)-enantiyomeri ile (*R*)- enantiyomeri ile olandan 2.2 kat daha iyi kompleks yaptığı gözlenmiştir. Kiral moleküler tanınmada sadece reseptördeki amin ve hidroksi gruplarının değil kaliksarenin boşluğunun da rol oynadığı öne sürülmüştür.



Şekil 2.12. Tiyofenolün Michael katılması reaksiyonu

Inherently kiral kaliks[4]arenlerin kiral organokatalizör olarak uygulaması kiral aminoalkoller tarafından katalizlenebilen bir Michael reaksiyonunda denenmiştir (Şekil 2.12.). Elde edilen verimler yüksek olmasına rağmen *ee* değerleri oldukça düşüktür (Çizelge 2.2.). Her ne kadar elde edilen ürün için gözlenen enantiyoseçicilik düşük olsa da, kiral gruplar taşımayan kaliksaren türevlerinin asimetrik katalize uygulanmasının ilk örneği olması açısından bu çalışma oldukça önemlidir. Reaksiyonun daha düşük sıcaklıkta gerçekleştirilmesi *ee*'de çok küçük bir artışa yol açmıştır.

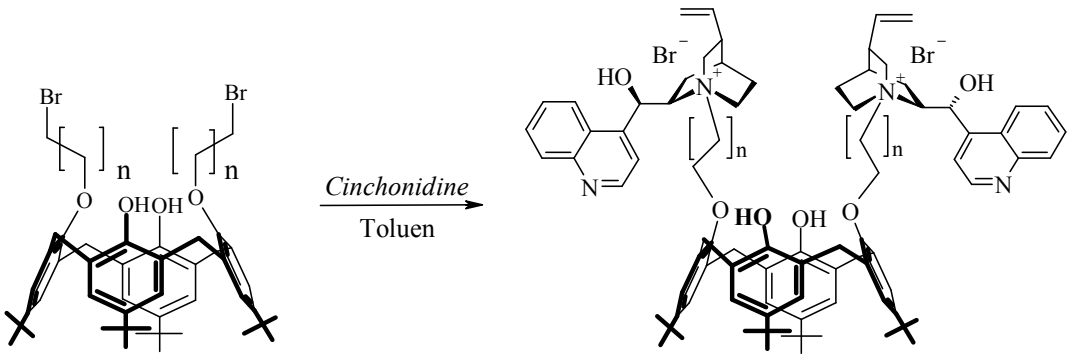
Çizelge 2.2. Tiyofenolün (+)- ya da (–)-**17** tarafından katalizlenen asimetrik Michael tipi katılma reaksiyonu

Katalizör	**Verim**[a]	***ee* (Konfig.)**[b]
(+)-17a	% 91	% 15 (*S*)
(–)-17a	% 93	% 15 (*R*)
(–)-17a[c]	% 95	% 16 (*R*)
(+)-17b	% 65	% 3 (*S*)
(–)-17b	% 62	% 3 (*R*)
(–)-17c	% 67	% 3 (*R*)
(–)-17d	% 45	% 3 (*R*)

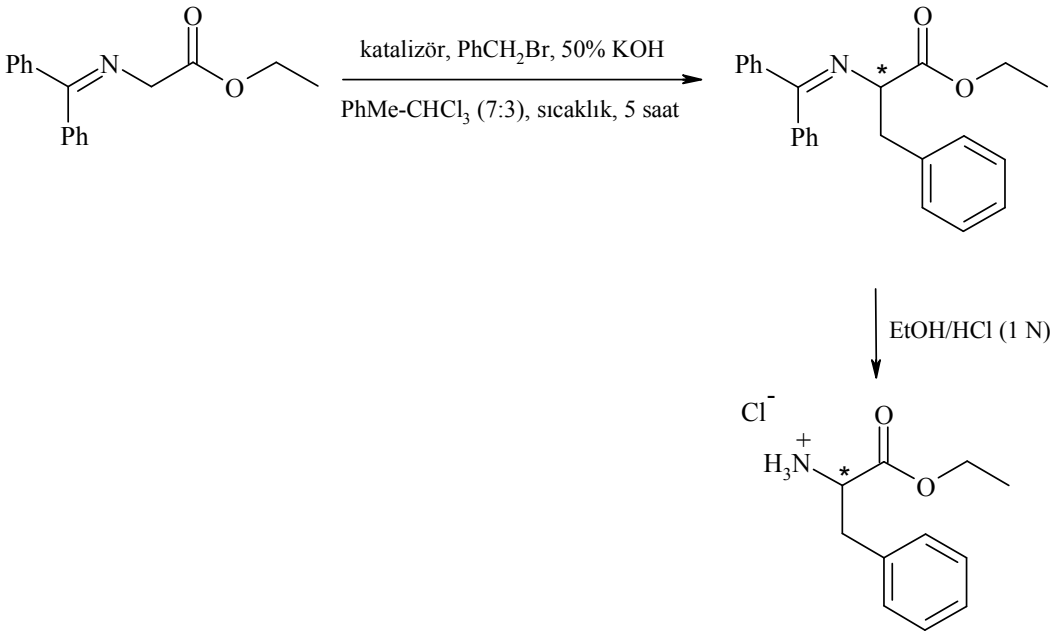
[a] İzole edilmiş verimler. [b] Daha önce rapor edilmiş bir prosedüre göre belirlenmiştir. [c] Reaksiyon sıcaklığı –40 °C.

Enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş bileşiklere duyulan sürekli artan ihtiyaç, birçok asimetrik dönüşümlerin hızlı biçimde gelişmesine katkıda bulunmuştur. Bu bağlamda katalitik asimetrik prosesler, özellikle ilgi çekicidir. Çünkü bu tip prosesler, işlem sırasında kullanılan en pahalı reaktif olan kiral kontrol elementinin çok az miktarda kullanılmasına olanak sağlar (O'Donnell, 2000). Bu dönüşümler içerisinde en yaygın olarak kullanılanlardan birisi olan faz-transfer katalizi (phase-transfer catalysis) asimetrik sentez için pratik bir metot olarak gelişmeye devam etmektedir. Faz transfer katalizörleri bir molekül ya da iyonun bir reaksiyon fazından diğerine transferini sağlayan ve bu şekilde heterojen reaksiyon proseslerinin hızını büyük ölçüde artırabilen maddelerdir. Bu proseslerin en basit örnekleri "normal" iki fazlı faz-transfer reaksiyonlarıdır. Kiral faz-transfer katalizi; glisin alkilasyonu, konjüge katılma ve epoksit oluşumu, Michael katılması, Darzen reaksiyonu, aldol kondensasyonu vb. reaksiyonlara uygulanmıştır. Bu tip reaksiyonlarda en yaygın biçimde kullanılan faz-transfer katalizörleri kuarterner amonyum tuzlarıdır ve bu sistemlerde çeşitli sayıda farklı mekanistik şemalar mevcuttur (Lygo ve Andrews, 2004; O'Donnell, 2004).

Bozkurt ve ark. (2008) yaptıkları bir çalışmada *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dibrom türevleriyle *cinchonidine*'i etkileştirerek kaliksaren bazlı ilk faz transfer katalizörlerini yüksek verimle sentezlemişler ve *N*-(difenilmetilen)glisin etil esterinin enantiyoseçici benzilasyonu reaksiyonunda kullanmışlardır (Şekil 2.13. ve 2.14.).



Şekil 2.13. Kaliks[4]aren bazlı kiral faz transfer katalizörleri



Şekil 2.14. *N*-(difenilmetilen)glisin etil esterinin enantiyoseçici benzilasyonu ve imino grubunun hidrolizi

Alkilasyon reaksiyonu çözücü, sıcaklık ve kullanılan baz değiştirilerek gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların ardından elde edilen sonuçlar Çizelge 2.3.'te verilmektedir.

Çizelge 2.3. *N*-(difenilmetilen)glisin etil esterinin kiral kaliks[4]aren türevleri **18**–**20** katalizörlüğünde enantiyoseçici benzilasyonu

FTK	Çözücü	T (ºC)	Baz	Verim [a] (%)	% *ee*[b] (konfig[c])
18	PhMe/$CHCl_3$	-20	KOH	87	25 (*S*)
18	PhMe/$CHCl_3$	-20	NaOH	89	46 (*S*)
18	PhMe/$CHCl_3$	0	NaOH	95	57 (*S*)
18	PhMe/$CHCl_3$	rt	NaOH	92	52 (*S*)
19	PhMe/$CHCl_3$	-20	KOH	91	13 (*S*)
20	PhMe/$CHCl_3$	-20	KOH	91	12 (*S*)
20	PhMe/$CHCl_3$	-20	NaOH	95	17 (*S*)
20	PhMe/$CHCl_3$	0	NaOH	96	28 (*S*)
20	PhMe/$CHCl_3$	0	KOH	97	22 (*S*)
20	PhMe/$CHCl_3$	rt	KOH	98	18 (*S*)
20	PhMe/$CHCl_3$	rt	NaOH	97	24 (*S*)
20	CH_2Cl_2	-20	KOH	89	9 (*S*)
20	CH_2Cl_2	0	KOH	93	15 (*S*)
20	CH_2Cl_2	rt	KOH	93	12 (*S*)
20	CH_2Cl_2	-20	NaOH	85	7 (*S*)
20	CH_2Cl_2	0	NaOH	88	14 (*S*)
20	CH_2Cl_2	oda sıcaklığı	NaOH	91	13 (*S*)

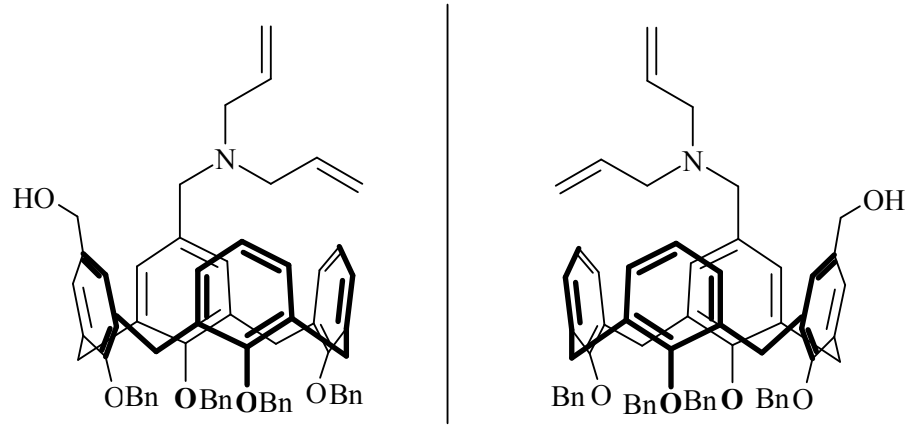
[a] İzole edilmiş verimler. [b] Enantiyosaflık benzillenmiş iminin bir kiral kolon (Chiralcel OD-H) ile hekzan/2-propanol (99:1) elüent olarak kullanılarak HPLC analizi ile belirlenmiştir. [c] Kesin konformasyon orjinal numunenin daha önce bağımsız olarak sentezlenerek rapor edilen prosedürlerdeki HPLC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

Başlangıç denemeleri %10 mol katalizör (**19**) ve benzil bromürün toluen/$CHCl_3$ iki fazlı sistemi içerisinde ve %50 sulu KOH ile etkileştirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bu deneme sonunda benzillenmiş ürün %95 verimle elde edilmiştir, fakat bu şartlar düşük enantiyomerik fazlalık sağlamıştır. Kuarterner amonyum ve kaliksaren iskeleti arasındaki zincirin uzunluğunun etkisini araştırmak için glisin iminin benzil bromür ile alkilasyonu çözücü ve sıcaklık gibi tüm parametreler sabit tutularak kiral katalizörler **18** ve **20** kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çizelge 2.3.'de gösterilen sonuçlara göre, kiral

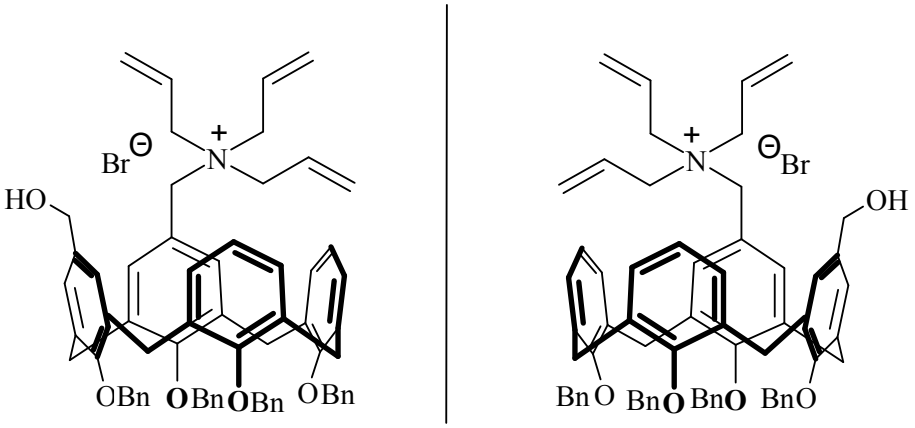
katalizör **18**'in diğer katalizörlerden nispeten daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Çözücü CH_2Cl_2 olarak değiştirildiğinde, reaksiyonların enantiyomerik aşırılıklarında önemli etkiler gözlenmiştir. CH_2Cl_2'ın çözücü olarak kullanıldığı reaksiyonlarda baz olarak NaOH ya da KOH kullanılmasının sonuca çok etki etmediği görülmektedir. Bu durumlarda elde edilen enantiyomerik aşırılık değerleri oldukça düşüktür. Daha sonra ise enantiyoseçicilik ve katalitik aktivite üzerine kullanılan inorganik bazın etkisi araştırılmıştır. %50'lik NaOH kullanıldığında iyi kimyasal verimlerle birlikte en iyi enantiyoseçicilikler elde edilmiştir. Reaksiyon karışımı 0 ºC'ye soğutulduğunda, kullanılan katalizörler ile nispeten daha yüksek enantiyoseçicilikler elde edilmiştir. Fakat daha düşük sıcaklıklar (–20 ºC) pozitif etki yapmamıştır. Bundan dolayı model olarak alınan benzilasyon reaksiyonu 0 ºC'de gerçekleştirildiğinde enantiyoseçicilik %57'ye kadar artmıştır.

Shirakawa ve ark. (2010) yaptıkları bir diğer çalışmada ise α,α-diarilprolinoller ve TADDOLler gibi etkili katalizörlerde yer alan diarilmetanol yapısını kaliks[4]aren iskeletine yerleştirmişler ve bu bileşikleri asimetrik reaksiyonlarda organokatalizör olarak kullanmışlardır (Şekil 2.15. ve 2.16.). (+)-**21a**, (+)-**21b** ve (–)-**21b** nolu kaliksaren türevlerini Şekil 2.12.'de gösterilen Michael reaksiyonunda katalizör olarak kullandıklarında en iyi sonucu (–)-**21b** ile %81 verim ve %23 *ee* ile elde etmişlerdir.

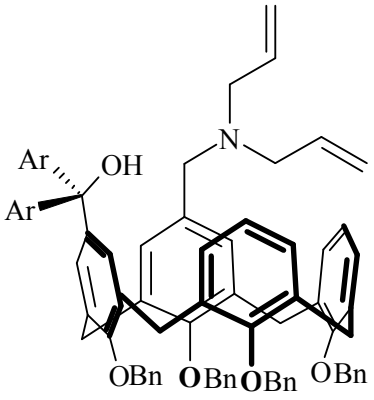
Kuarterner amonyum birimi içeren **22** nolu *inherently* kiral kaliks[4]aren türevi kiral faz transfer katalizörü olarak asimetrik bir alkilasyon reaksiyonunda kullanılmıştır. Reaksiyonlar sonucunda her ne kadar fenilalanin türevleri **23a-b** yüksek verimlerle elde edilmiş olsa da enantiyomerler arasında çok büyük bir seçicilik gözlenmemiştir.



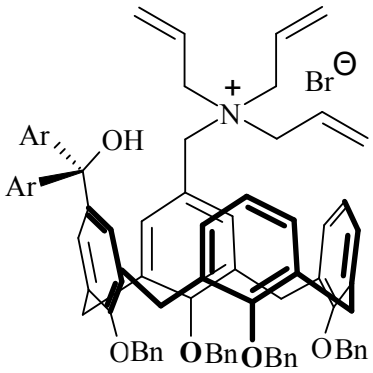
(±)-21a



(±)-22a

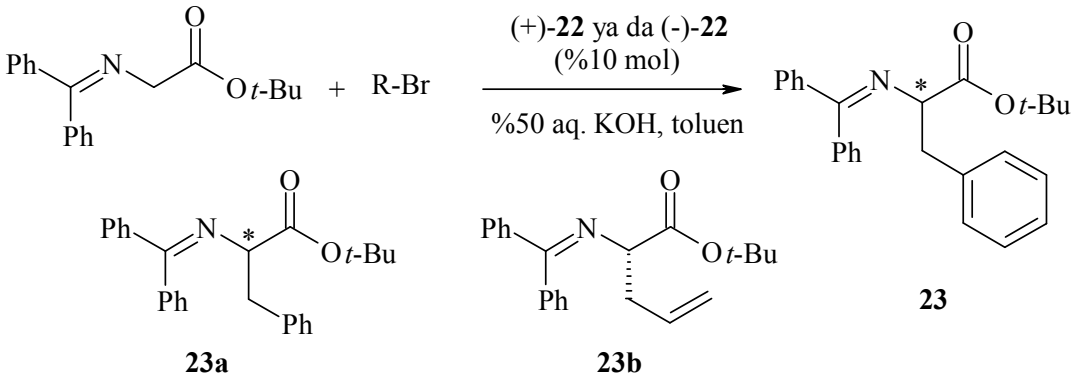


(±)-**21b** (Ar = 4-CF_3-C_6H_4)



(±)-**22b** (Ar = 4-CF_3-C_6H_4)

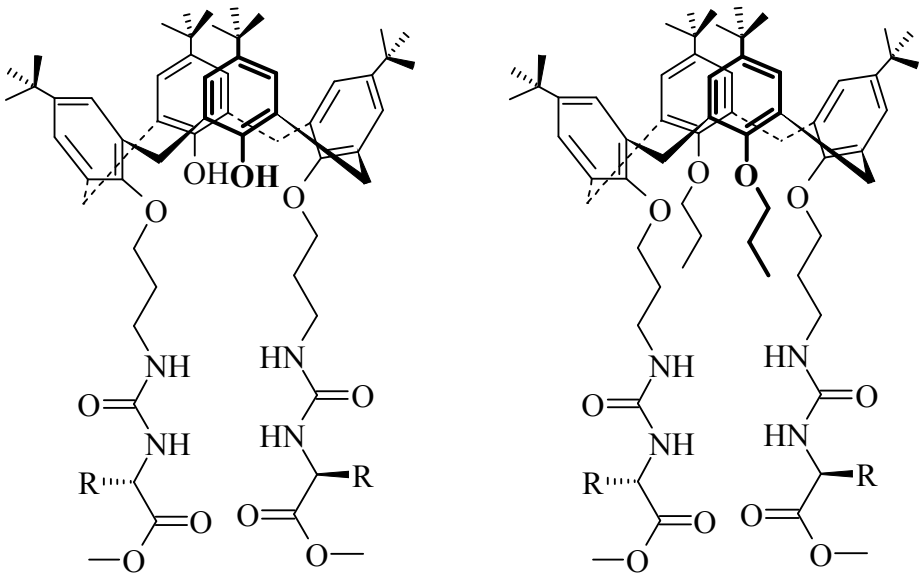
Şekil 2.15. Diarilmetanol yapısı içeren *inherently* kiral kaliks[4]arenler



(-)-**22a** : %99 verim, %0 *ee*
(+)-**22b** : %99 verim, %8 *ee* (*R*)
(-)-**22b** : %97 verim, %8 *ee* (S)

(-)-**22b** : %91 verim, %9 *ee* (*S*)

Şekil 2.16. Bir glisin türevinin faz transfer şartları altında **22** katalizörlüğünde asimetrik alkilasyonları



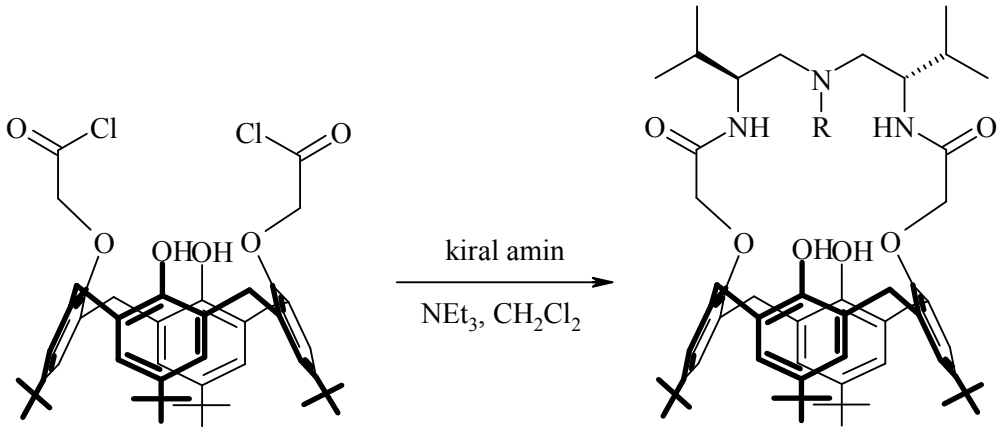
24 R = H
25 R = Me
26 R = sek-Bu

27 R = H
28 R = Me
29 R = sek-Bu

Şekil 2.17. Amino asit birimleri içeren kaliks[4]aren türevleri

Yakovenko ve ark. (2007) glisin, *L*-alanin ya da *L*-izolusinin metil esterleri ile kaliks[4]arenin uygun izosiyanat türevinin nükleofilik katılma reaksiyonu sonucunda amino asit birimleri içeren bis üre kaliks[4]aren türevleri **24–29**'u sentezlemişlerdir (Şekil 2.17.). Sentezlenen ligandların konformasyon özelliklerini NMR ve moleküler modelleme çalışmaları ile araştırmışlar ve üre NH grupları ile visinal oksijen atomları ya da karşıt üre C=O grubu arasındaki güçlü molekül içi H-bağlarından çok büyük

ölçüde etkilendiklerini tespit etmişlerdir. Aseton çözeltisi içerisinde ESI-MS ve NMR spektroskopisi ile yapılan kompleksleşme çalışmaları bisüre türevlerinin bağlama yeteneklerinin amino asitin yan zincir uzunluğunun artması ile azaldığını göstermiştir. Üre gruplarına yakın konumda alanin birimi içeren **28** nolu reseptörün *N*-asetil-*D*-fenilalaninat anyonuna karşı önemli bir enantiyoseçicilik gösterdiği tespit edilmiştir. Bağlanma sabitleri göz önüne alındığında **28**, *D*-formunu *L*-formundan 4 kat daha güçlü bağlamaktadır. Gözlenen enantiyoseçiciliği açıklamak için yapılan konak–konuk kompleksinin moleküler modelleme çalışmaları sonucunda bağlanmanın üç nokta üzerinden etkileşim (iki çekici ve bir itici) modeli ile açıklanabileceği öne sürülmüştür.



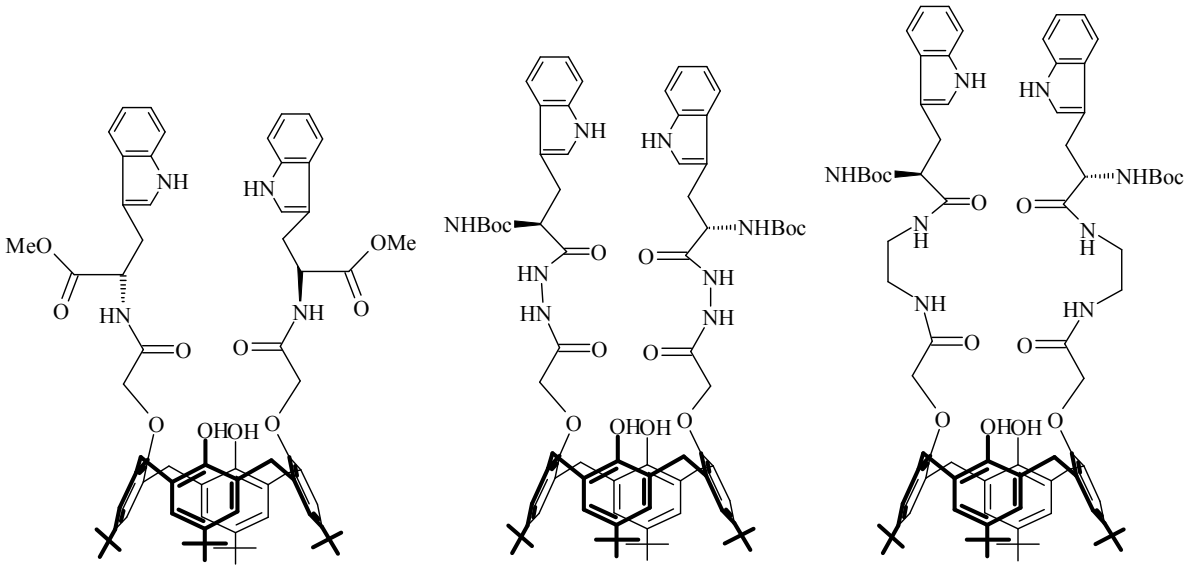
29

30 R= Me
31 R= H

Şekil 2.18. Kiral kaliks[4]aza taç eter türevleri

He ve ark. (2002) *L*-valinden çıkarak elde ettikleri kiral diamin türevlerini kaliks[4]arenin diasit klorür türevi **29** ile oda sıcaklığında CH_2Cl_2 içerisinde ve NEt_3 varlığında etkileştirmişler ve kaliks[4]arenin aza taç eter türevleri **30** ve **31**'i düşük verimlerle sentezlemişlerdir (Şekil 2.18.). **30** ve **31** nolu kiral bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında metilen köprü protonları için iki set halinde dubletler gözlenmiştir ve her iki bileşiğin de koni konformasyonunda olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bileşiklerin kiral tanıma özellikleri rasemik tartarik asitin dibenzoat türevi ve rasemik amigdalik asit kullanılarak ^{1}H NMR ve UV/Vis spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir. **30** nolu kiral kaliks[4]aren türevinin tartarik asit türevinin *D*- ve *L*- türevlerine karşı farklı tanıma özelliği gösterdiği tespit edilmiştir.

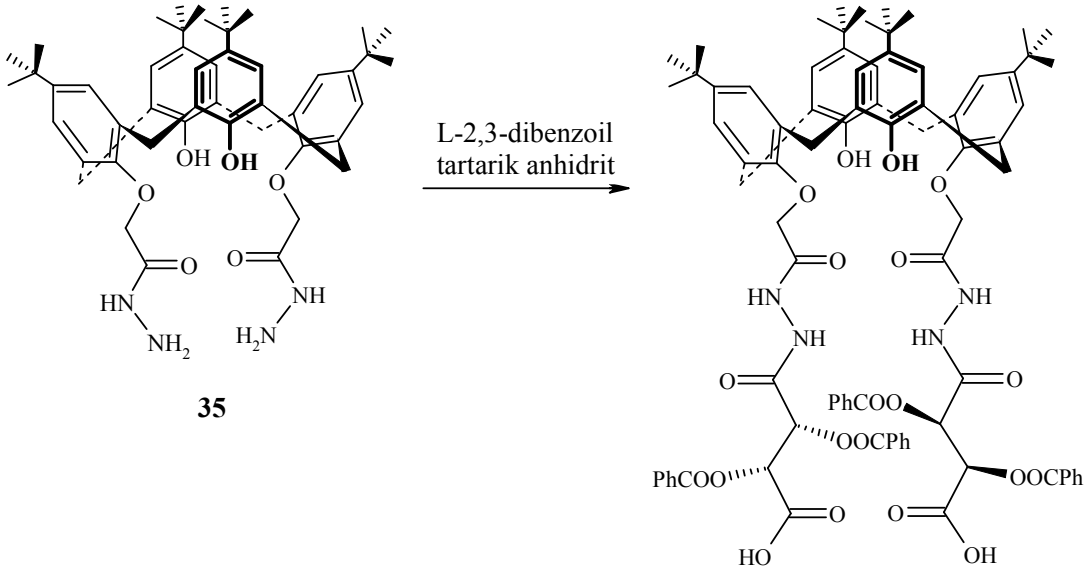
Qing ve ark. (2007) *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin diasit ya da diasit klorür türevlerinden çıkarak triptofan birimleri içeren kaliksaren bazlı üç yeni floresan reseptör **32–34** sentezlemişlerdir (Şekil 2.19.). Elde edilen kiral reseptörlerdeki stereojenik merkezlerin komşu halkalardaki düzlem simetriyi bozması sonucu kaliksaren türevlerinin ^{13}CNMR larındaki aromatik karbon sinyallerinin sayısında artış gözlenmiştir. Bu durum diğer kiral kaliks[4]arenlerde gözlenene benzerdir (Yuan ve Huang, 1999).



32 **33** **34**

Şekil 2.19. *L*-triptofan birimleri taşıyan iki kollu kiral kaliks[4]aren türevleri

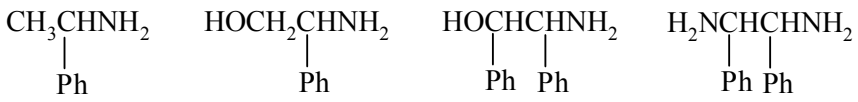
32–34'ün florosans spektrumları mandelat, α-fenilglisin anyonu, malat ve tartarat gibi çeşitli kiral karboksilatların; *N*-korunmuş alanin anyonları ve *N*-korunmuş fenil alanin anyonları gibi konukların yokluğunda ve varlığında kaydedilmiştir. Fenilglisinol ve fenilalaninol de konak moleküllerin nötral türleri bağlama yeteneklerini karşılaştırmak için seçilmiştir. Floresan spektroskopisinin yanında ^{1}H NMR da enantiyomerik tanınma çalışmalarında kullanılmıştır. Reseptörlerin kiral materyallerin enantiyomerlerine karşı farklı kiral tanıma özellikleri gösterdiği ve konuk molekülleri ile 1:1 kompleksler oluşturduğu tespit edilmiştir. Nispeten rijit yapının, iyi yapısal düzenlenmenin, sterik etkilerin ve çok sayıda hidrojen bağının enantiyoseçiciliğe yol açtığı öne sürülmüştür. **32** ve **33**'ün *N*-korunmuş alanin anyonu ve mandelat için florosan kemosensör olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.



35 **36**

Şekil 2.20. Kiral kaliks[4]aren *L*-dibenzoiltartarik asit türevinin sentezi

Zheng ve ark. (2009) *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin açil hidrazin türevi **35** ile *L*-dibenzoiltartarik anhidriti kuru THF içerisinde oda sıcaklığında etkileştirerek kiral kaliks[4]aren ditartarik asit türevi **36**'yı %93 verimle kolon kromatografi kullanmadan metanol/su karışımdan kristallendirerek sentezlemişlerdir (Şekil 2.20.). Köprü metilen birimlerindeki karbon atomlarının yaklaşık 34 ppm'de görülmesinden dolayı elde edilen kiral kaliksarenin koni konformasyonunda olduğu ancak ArCH_2Ar protonları için iki dublet yerine dört dublet gözlenmesi nedeniyle iki farklı tip ArCH_2Ar metilen grubunun var olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle bir bütün olarak **36** her ne kadar simetrik olarak kiral gruplarla sübstitüe olmuş olsa da bir simetri düzlemine sahip değildir, fakat C_2 simetrik bir eksene sahiptir.



37 **38** **39** **40**

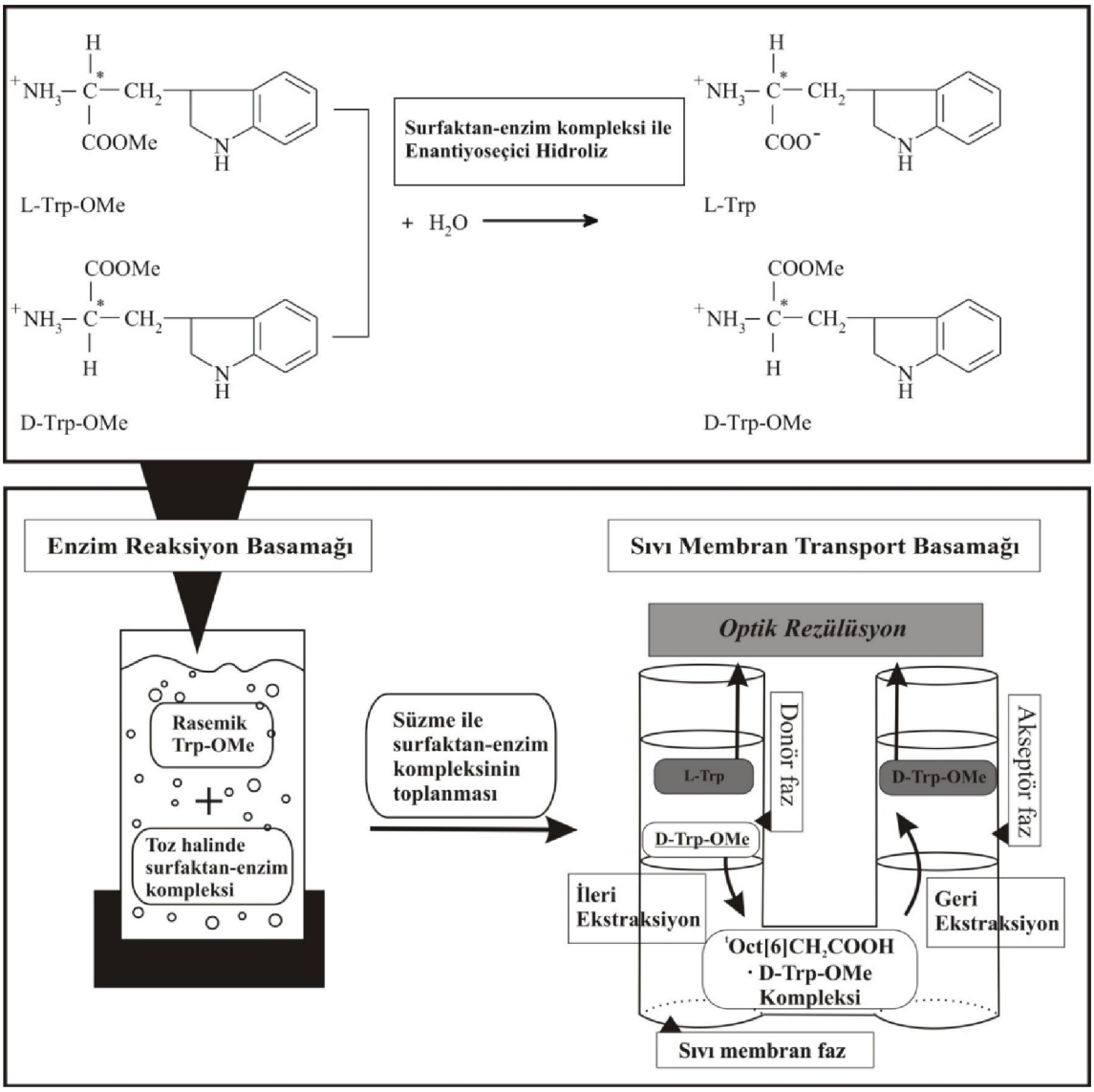
L-dibenzoiltartarik asit içeren kiral kaliks[4]aren türevi **36** yukarıda yapıları gösterilen çeşitli kiral aminlerle organik çözücüler içerisinde etkileştirilmiştir. **36**'nın 10 mM dikloroetan içerisindeki çözeltisi, α-metilbenzilamin **37**'nin 20 mM dikloretan içerisindeki çözeltisine eklendiğinde **36** ve (*R*)-**37** karışımının bir jel oluşturduğu fakat **36** ve (*S*)-**37** karışımının ise berrak bir çözelti oluşturduğu belirlenmiştir (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. Kiral kaliksaren **36**'nın çeşitli aminlerle etkileştirilmesi

(*R*)-**37**	(*S*)-**37**	(*R*)-**38**	(*S*)-**38**
Jel	Çözelti	Çözelti	Jel
(1*S*,2*R*)-**39**	(1*R*,2*S*)-**39**	(1*R*,2*R*)-**40**	(1*S*,2*S*)-**40**
Çözelti	Süspansiyon/Jel	Çözelti	Süspansiyon/Jel

2-amino-2-feniletanol **38**, 2-amino-1,2-difeniletanol **39** ve 1,2-difenil-1,2-etandiamin **40** için, bunların **36** ile karışımları berrak bir çözelti vermiş ve iki enantiyomer arasında 1,2-dikloretan içerisinde herhangi bir ayrım gözlenmemiştir. Fakat, siklohekzan gibi apolar bir çözücü 1,2-diklor etanla birlikte yardımcı çözücü olarak kullanıldığında her bir aminin iki enantiyomerinin **36** ile etkileşimlerinde farklılık elde edilebilmiştir. Bu sonuçlar *lower rim*inde tartarik asit taşıyan kiral kaliks[4]arenin enantiyoseçici olarak jel ya da süspansiyon oluşturarak kiral aminlere karşı güçlü bir enantiyomer tanıma özelliğine sahip olduğunu göstermektedir. Kaliks[4]aren asit **36** ile aminler **37**–**40** arasındaki komplekslerin bağlanma sabitlerinin oldukça büyük değerler olması **36**'nın aminlerle etkileşiminin oldukça güçlü ve iki enantiyomerin bağlanma sabiti değerlerinin farklı olması da **36**'nın iki enantiyomere karşı kiral tanıma özelliğine sahip olduğunun bir göstergesidir. Kiral aminin daha büyük bağlanma sabitine sahip olan enantiyomeri kaliksaren **36** ile etkileşiminde jel ya da süspansiyon oluştururken, daha küçük bağlanma sabitine sahip olan enantiyomer ise sadece çözelti oluşumuna yol açmaktadır.

Oshima ve ark. (2003), kaliks[6]aren hekzakarboksilik asit türevinin; sıvı bir membrandan hidrofobik amino asit esterlerinin taşınması için etkili bir taşıyıcı olduğunu belirlemişlerdir. Buradan yola çıkarak, rasemik amino asitlerin optikçe rezülüsyonu için bir sistem ileri sürmüşlerdir (Şekil 2.21.). Bu sistem bir enzim kullanılarak enantiyoseçici hidroliz ve bir sıvı membran transport basamaklarından oluşmaktadır. Enzim reaksiyon basamağında, enzim aracılığıyla sadece L-amino asit esteri serbest amino asite hidroliz olurken, D-izomer değişmeden kalır. Reaksiyondan sonra, surfaktan–enzim kompleksi süzme ile toplanır.



Şekil 2.21. Amino asitler için optik rezülüsyon sistemi

Hidroliz olmuş L-amino asit ve reaksiyona girmemiş D-amino asit esterini içeren sulu bir çözelti elde edilir. İkinci ayırma basamağında, karışım sıvı membran transport sistemi için donör faza yerleştirilir. Taşıyıcı (kaliks[6]aren hekzakarboksilik asit) seçici olarak D-amino asit esterini taşır ve serbest L-amino asit donör fazda kalır. Bu sistemle iyi bir optikçe rezülüsyon sağlayabilmek için iki ana faktör oldukça önemlidir: bunlardan biri, enzimatik reaksiyon basamağında enantiyoseçici hidroliz ve diğeri D-amino asit esterinin sıvı membran transport basamağında seçici transportudur.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

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

Çözücülerin çoğu kuru olarak kullanılmıştır. Kloroform, metanol, etilasetat ve hekzan gibi ekstra saf özellikteki çözücüler önce destillenmiş sonra 4Å moleküler sieve (elek) üzerinde saklanmıştır. Toluen, asetonitril ve DMF ise CaH_2 üzerinden destillenip kurutulduktan sonra N_2 atmosferi altında 4Å *molecular sieve* (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz $CaCl_2$ üzerinden destillenip 4Å moleküler sieve içerisinde saklanmıştır.

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

Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenerek ürünlerin pek çoğu kolon ve flash kromatografi ile saflaştırılmıştır. İTK da TLC aluminium sheet Merck 60 F_{254} silika gel kartlar kullanılırken kolon ve flash 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 ATR probe ile katı ya da çözelti içerisinde ya da KBr paletleri halinde Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresinden alındı. UV spektrumları Perkin Emler Lambda 25 UV-Vis recording spektrometresinden alındı. HPLC analizleri Agilent 1100 ile uygun kiral ya da akiral kolonlar kullanılarak gerçekleştirildi. ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları çözücü olarak $CDCl_3$ ya da $CDCl_3$-CCl_4 kullanılarak Varian 400 MHz spektrometre ile alındı. NMR

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

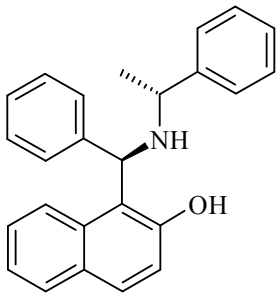
İnert atmosfer sağlamak için kullanılan N_2 tüpü OTOJEN firmasından sağlanmıştır. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları kloroformda çözülerek Atago AP-100 polarimetre ile ölçüldü. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazından elde edilen saf su ile hazırlandı. pH ölçümleri ise Orion 2 Star pH Benchtop digital pH metre ile yapıldı. Brand marka mikro pipetler kullanıldı.

3.3. Kimyasal Sentezler

Bu çalışmada sentezlenen bazı bileşikler literatürdeki metotlara göre bazıları da yeni sentetik metotlar geliştirilerek elde edilmiştir. Bu sentez metotları ve sentezlenen bileşikler (**1**–**21**) aşağıda verilmiştir.

3.3.1. 1-((*R*)-Fenil {[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}metil)-2-naftol (1)

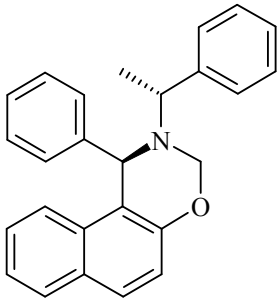
25 mL'lik iki boyunlu bir balon içerisinde 2-naftol (0.72 g, 5.0 mmol), benzaldehit (0.64 g, 6.0 mmol) ve (*R*)-(+)-1-feniletilamin (0.64 g, 5.25 mmol) azot atmosferi altında 60 °C'de 8 saat boyunca karıştırılır. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ve ^{1}H NMR ile izlenerek ürün oluşumunun ilk iki saat içerisinde gerçekleştiği fakat başlangıçtaki (2 saatte %44) (*R*,*R*)-**1** ürününün *d.e.*'sinin 8 saat sonunda katı ve kristal oluşumu ile %98'e ulaştığı tespit edilmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 mL etil alkol ile muamele edilir. Beyaz kristaller toplanır ve 3x3 mL EtOH ile yıkanır. Kristalimsi beyaz kalıntı EtOAc:Hekzan karışımından kristallendirilir ve **(1)** bileşiği %93 (1.64 g) verimle renksiz kristal olarak elde edilir (Palmieri, 2000). E.N.: 153–155 °C (Lit., 155–156 °C); $[\alpha]_D^{20}$ = −220.7 (*c* = 2.1, $CHCl_3$). IR (KBr, cm^{-1}): 3272, 1622, 1238, 1077, 743, 696. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.52 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CHC*H*$_3$), 2.33 (brs, 1H, N*H*), 3.91 (q, 1H, *J* = 6.9 Hz, C*H*CH$_3$), 5.48 (s, 1H, C*H*NH), 7.19–7.26 (m, 10H, Ar*H*), 7.36–7.44 (m, 4H, Ar*H*), 7.72–7.77 (m, 2H, Ar*H*), 13.71 (brs, 1H, O*H*). Anal. Hesapl. $C_{25}H_{23}NO$ (353.46 g/mol): C, %84.95; H, %6.56; N, %3.96; Bulunan: C, %85.21; H, %6.37; N, %3.77.



1

3.3.2. (1*R*)-1-Fenil-2-[(1'*R*)-1'-feniletil]-2,3-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*e*][1,3]oksazin (2)

25 mL'lik iki boyunlu bir balona alınan **1** (0.354 g, 1.0 mmol)'in 10 mL kuru toluendeki çözeltisine paraformaldehit (0.06 g, 2.0 mmol) eklenir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 36 saat karıştırılır. İnce tabaka kromatografisi ile başlangıç maddesinin bittiği tespit edilir. Karışım $MgSO_4$ üzerinden kurutulur. Elde edilen kalıntı hekzandan kristallendirilerek **2** nolu bileşik %90 (0.33 g) verimle beyaz kristal olarak elde edilir (Cimarelli ve ark., 2001; Szatmari ve ark., 2008). E.N. 124−127 °C (Lit., 125–128 °C); $[\alpha]_D^{20} = -132.5$ (c = 3.2, $CHCl_3$). IR (KBr, cm^{-1}): 1622, 1232, 947, 744. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CHCH_3), 3.89 (q, 1H, J = 6.6 Hz, CHCH$_3$), 4.85 (d, 1H, J_{AB} = 10.7 Hz, NCH_2O), 5.04 (dd, 1H, J_{AB} = 1.9, 1.8 Hz, NCH_2O), 5.12 (s, 1H, CHNH), 7.00–7.67 (m, 16H, ArH). Anal. Hesapl. $C_{26}H_{23}NO$ (365.47 g/mol): C, %85.45; H, %6.34; N, %3.83; Bulunan: C, %85.43; H, %6.36; N, %3.80.

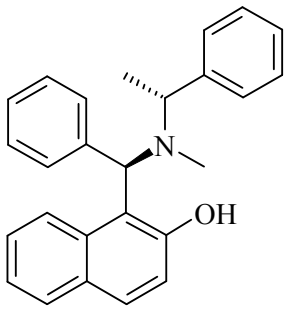


2

3.3.3. 1-[(1*R*)-Fenil{metil[(1'*R*)-1'-feniletil]-amino}metil]-2-naftol (3)

50 mL'lik iki boyunlu bir balona alınan **2** (0.366 g, 1.0 mmol)'nin 20 mL kuru THF içerisindeki çözeltisine $LiAlH_4$ (0.56 g, 14.76 mmol) 0^{o}C'de eklenir. Oluşan süspansiyon 4 saat oda sıcaklığında karıştırılır. İTK ile reaksiyonun bittiği tespit edilir

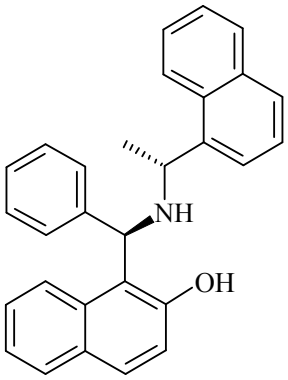
ve 8 mL THF içerisine alınan 1.5 mL su damla damla süspansiyona ilave edilir. Bu sırada reaksiyon balonunda biraz köpürme ve gaz çıkışı gözlenir. Reaksiyon 30 dakika daha oda sıcaklığında karıştırılır. Karışım süzülür ve 2 x 20 mL etil asetat ile ekstrakte edilir. Süzüntü $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve ham ürün Et_2O'den kristallendirilerek **3** nolu bileşik %98 (0.36 g) verimle renksiz kristal olarak elde edilir (Cimarelli ve ark., 2002; Szatmari ve ark., 2008). E.N.: 158−161 °C (Lit., 157–160 °C); $[\alpha]_D^{20} = -270.5$ (*c* = 1.0, $CHCl_3$). IR (KBr, cm^{-1}): 1620, 1599, 1265, 1236, 732, 699. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42 (brs, 3H, CHC*H*$_3$), 2.02 (s, 3H, NC*H*$_3$), 4.13 (brs, 1H, C*H*CH$_3$), 5.25 (s, 1H, C*H*NH), 7.06–7.87 (m, 16H, Ar*H*), 13.92 (s, 1H, O*H*). Anal. Hesapl. $C_{26}H_{25}NO$ (367.48 g/mol): C, %84.98; H, %6.86; N, %3.81; Bulunan: C, %84.79; H, %7.12; N, %3.69.



3

3.3.4. 1-[(*R*)-Fenil-(1'*R*)-(1-naftil)etilaminometil]-2-naftol (4)

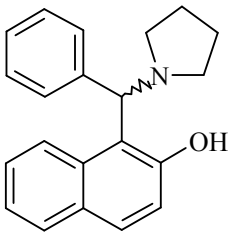
25 mL'lik iki boyunlu bir balon içerisinde 2-naftol (0.72 g, 5.0 mmol), benzaldehit (0.64 g, 6.0 mmol) ve (*R*)-(+)-1-(1-naftil)etilamin (0.89 g, 5.20 mmol) azot atmosferi altında 65 °C'de 72 saat boyunca karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımına 20 mL metanol eklenir ve oluşan katı süzülür. Süzgeç kağıdında kalan katı $CHCl_3$/MeOH karışımından kristallendirilir ve **4** nolu bileşik %80 (1.61 g) verimle beyaz kristal olarak elde edilir (Szatmari ve ark., 2008). E.N.: Lit. 157−160 °C (Lit., 159–162 °C); $[\alpha]_D^{20} = -339.4$ (*c* = 1.0, $CHCl_3$). IR (KBr, cm^{-1}): 3321, 1621, 1599, 1273, 1239, 741, 702. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CHC*H*$_3$), 2.52 (brs, 1H, N*H*), 4.90 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 5.53 (s, 1H, C*H*NH), 7.03–7.91 (m, 18H, Ar*H*), 13.82 (brs, 1H, O*H*). Anal. Hesapl. $C_{29}H_{25}NO$ (403.50 g/mol): C, %86.32; H, %6.24; N, %3.47; Bulunan: C, %86.42; H, %6.27; N, %3.35.



4

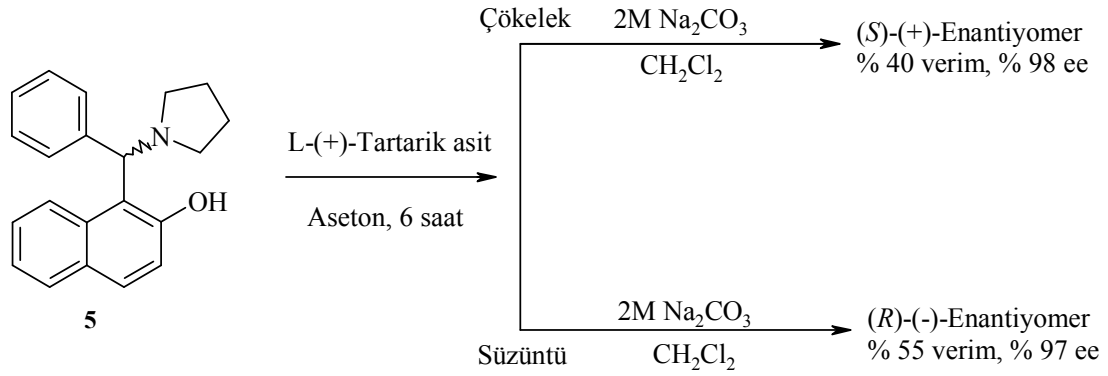
3.3.5. 1-(α-Pirolidinilbenzil)-2-naftol (5)

100 mL'lik iki boyunlu bir balonda 50 mL %95'lik etanol içerisinde çözülen 2-naftol (14.4 g, 0.1 mol)'ün üzerine benzaldehit (13.2 mL, 0.13 mol) ve pirolidin (8.4 mL, 0.10 mol) eklenerek reaksiyon karışımını 6 saat geri soğutucu altında kaynatılır ve karışım oda sıcaklığına getirilir. Oluşan katı süzülür ve etanol ile yıkanarak **5** nolu bileşik %95 (28.8 g) verimle beyaz katı olarak elde edilir (Periasamy ve ark., 2004). E.N.: 175-177 °C (Lit., 176–177 °C). IR (KBr; cm^{-1}): 3401, 2962, 1621, 1600, 1269, 1238, 819, 748, 700. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.86 (brs, 5H, CH_2), 2.26 (brs, 2H, NCH_2), 2.64 (brs, 1H, NCH_2), 5.14 (s, 1H, C*H*), 7.16–7.89 (m, 11H, Ar*H*), 13.9 (brs, 1H, O*H*). Anal. Hesapl.: $C_{21}H_{21}NO$ (303.40 g/mol): C, %83.13; H, %6.98; N, %4.62; Bulunan: C, %83.21; H, %6.99; N, %4.51.



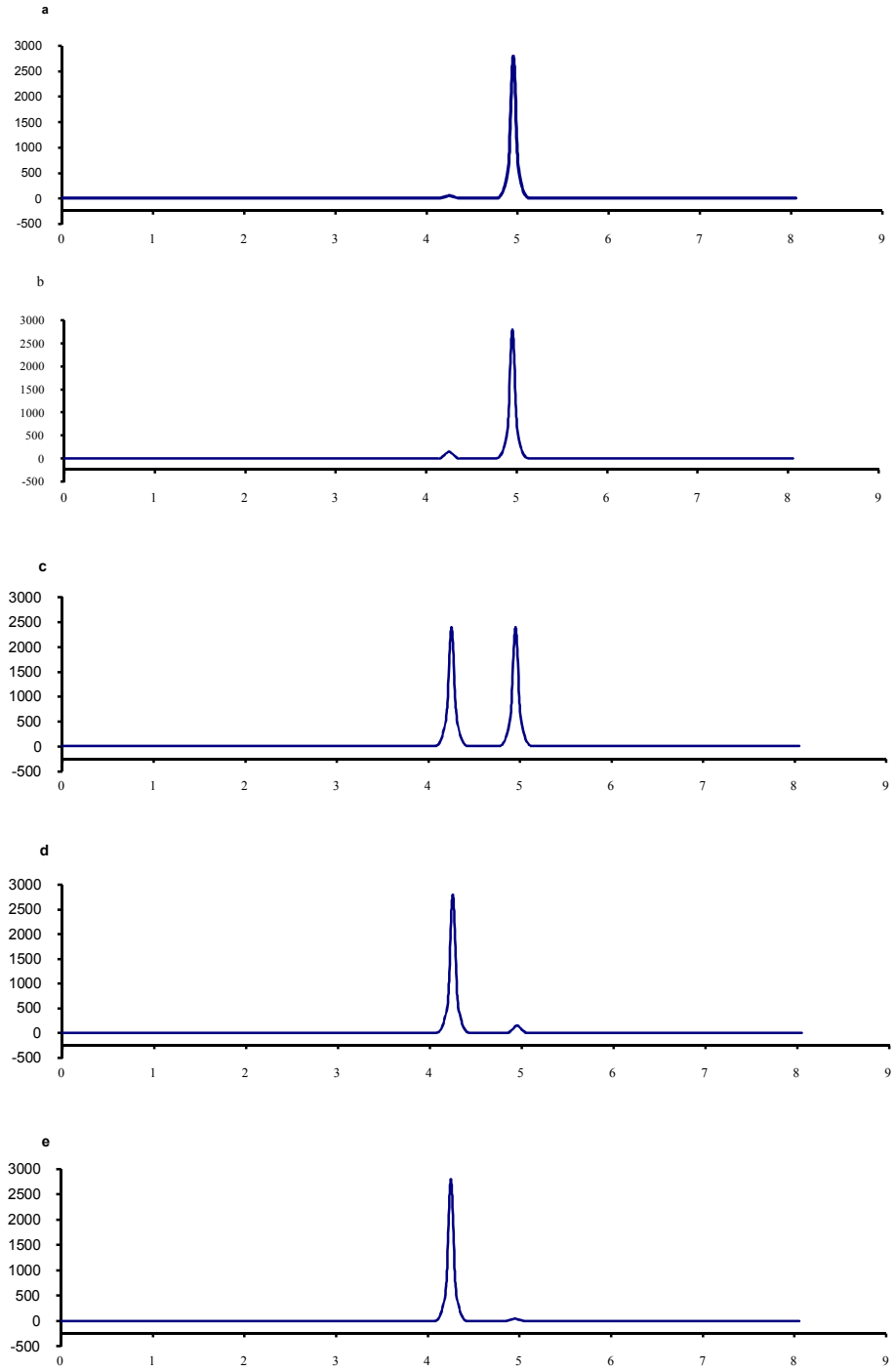
5

3.3.5.1. Rasemik aminonaftol (5)'in enantiyomerlerine ayrılması



Şekil 3.1. 5 bileşiğinin enantiyomerlerine ayrılması

100 mL'lik tek boyunlu bir balona L-(+)-tartarik asit (0.75 g, 5.0 mmol) ve aminonaftol **5** (1.5 g, 5.0 mmol) alınır. Üzerine 70 mL aseton ilave edilir ve oda sıcaklığında 6 saat karıştırılır. Karışım süzülür ve oluşan katı CH_2Cl_2 ve 2M Na_2CO_3 içerisinde çözününceye kadar karıştırılır. Organik ekstraktlar doygun NaCl çözeltisi (brine) ile yıkanır ve $MgSO_4$ üzerinden kurutulur. Çözücünün bir kısmı uçurulur ve aynı ortamda kristallendirmeye bırakılır. Beyaz (*S*)-(+)-**1** enantiyomerinin (%98 ee, %40 verim) kristalleri elde edilir. Süzüntünün çözücüsü tamamen uçurulduktan sonra yukarıda belirtilen işlemler aynen uygulanır. (*R*)-(-)-**1** enantiyomeri (%97 ee, %55 verim) elde edilir (Periasamy ve ark., 2004; Ateş, 2008*)*. **5** bileşiğinin enantiyomerlerine ayrılması şematik olarak Şekil 3.1.'de gösterilmiştir. **5** nolu aminonaftol türevinin yarılmadan sonra yapılan HPLC analizi sonuçları Şekil 3.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. 5 bileşiğinin HPLC analiz sonuçları

HPLC analizleri kiral OD-H kolon kullanılarak, hekzan/izopropanol (99/1) çözücü sistemi ve dakikada 1.5 mL akış hızıyla yapılmıştır. Bu yürütmelerden faydalanarak **5** bileşiğinin her bir enantiyomerinin enantiyomerik fazlalığı (% *ee*) hesaplanmıştır. Görülen ilk pik **5**'in *S* enantiyomerine, ikinci pik ise *R* enantiyomerine aittir.

Yukarıdaki şekilde;

a) R enantiyomer %97.34 *ee*

b) R enantiyomer %81.97 *ee*

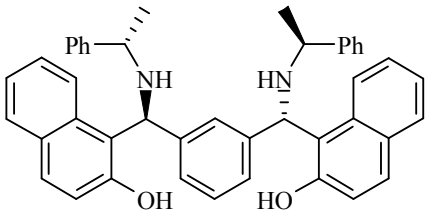
c) Rasemik %0.00 *ee*

d) S enantiyomer %78.24 *ee*

e) S enantiyomer %98.15 *ee* olarak görülmektedir.

3.3.6. 1,1'-(*S*,1*S*,1'*S*)-1,3-Fenilenbis(((*S*)-1-feniletilamino)metilen)dinaftalen-2-ol (6)

50 mL'lik iki boyunlu bir balonda *m*-benendialdehit (2.68 g, 20.0 mmol), 2-naftol (6.05 g, 42.0 mmol) ve (*S*)-(-)-1-feniletilamin (5.32 g, 44.0 mmol) 10 mL THF içerisinde ve azot atmosferi altında 80 °C'de 3 gün karıştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (aseton:hekzan 1:10) ile saflaştırılır ve **6** nolu bileşik renksiz kristal olarak elde edilir (Ma ve ark., 2007). E.N.: 190–193 °C (Lit., 192−194 °C); $[\alpha]_D^{20}$ = +306.7 (*c* = 0.6, THF). IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 3059, 2967, 2927, 1621, 1600, 1519, 1467, 1413, 1269, 1235, 817, 741, 699. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, CHC*H*$_3$), 2.16 (br, 2H, N*H*), 3.76 (q, 2H, *J* = 6.8 Hz, C*H*CH$_3$), 5.24 (s, 2H, C*H*NH), 6.86–6.88 (m, 2H, Ar*H*), 6.95–6.97 (m, 2H, Ar*H*), 7.04–7.18 (m, 12H, Ar*H*), 7.24–7.32 (m, 6H, Ar*H*), 7.64–7.69 (m, 4H, Ar*H*), 13.45 (brs, 1H, O*H*). Anal. Hesapl. $C_{44}H_{40}N_2O_2$ (628.80 g/mol): C, %84.04; H, %6.41; N, %4.46; Bulunan: C, %83.95; H, %6.04; N, %4.30.

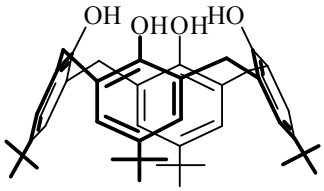


6

3.3.7. 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (7)

1 L' lik iki boyunlu bir balona *p*-*ter*-bütil fenol (100 g, 0.665 mol), NaOH (1.2 g, 0.03 mol) ve %37' lik formaldehit (62.3 mL, 0.83 mol) alınır. Reaksiyon karışımı yağ banyosu içerisinde 110–120°C' de sıcaklık sabit tutularak ve balonun ağzı açık şekilde

yaklaşık 2 saat boyunca ısıtılır. Bu esnada karışım sarı renkli ve viskoz bir hal alır ve tamamen reçinemsi şekilde katılaşır. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı üzerine 800 mL difenileter ilave edilir. N_2 atmosferi altında yaklaşık 120 °C'de ortamdaki suyun tamamen uzaklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandıktan sonra karışım 3 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Bu esnada karışımın rengi kahverengimsi-siyah olur. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın üzerine 1.6 L etilasetat ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Oluşan bej renkli çökelek süzülüp (2x100 mL) etilasetat ile yıkanır. Sonra (2x100 mL) seyreltik asetik asit (0.1 M) ile yıkanıp asetik asit kokusu gidene kadar üzerinden saf su geçirilir. Son kez yine 100 mL etilasetatla yıkanarak elde edilen bej renkli katı etüvde bir gece kurumaya bırakılır. Ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek parlak beyaz renkli kristaller şeklinde 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (**7**) elde edilir (Gutsche ve Iqbal, 1990). (66.5 g, %62); E.N.: 344 °C (Lit., 344–346 °C). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$+CCl_4): δ (ppm) 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H ArC*H*$_2$Ar), 4.25 (d, 4H, ArC*H*$_2$Ar), 7.05 (s, 8H, Ar*H*), 10.35 (s, 4H, O*H*). Anal. Hesapl. ($C_{44}H_{56}O_4$): C, %81.44; H, %8.69. Bulunan: C, %81.75; H, %8.51.

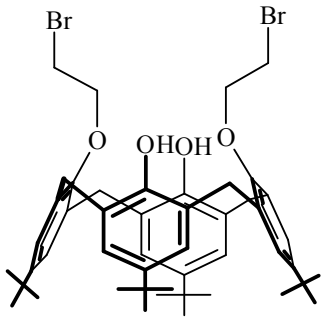


7

3.3.8. 25,27-Bis(2-bromoetoksi)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks-[4]aren (8)

250 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (3.23 g, 5.0 mmol), K_2CO_3 (1.52 g, 11.0 mmol) ve 1,2-dibrometan (37.6 g, 0.2 mol) alınır ve üzerine 100 mL kuru CH_3CN ilave edilir. Oluşan süspansiyon dört gün geri soğutucu altında kaynatılır. İTK ile izlenerek bitirilen reaksiyon oda sıcaklığına getirilir ve çözücüsü uçurulur. 50 mL CH_2Cl_2 ile katının çözünmesi sağlanır. Ardından önce 50 mL 3M HCl sonra 50 mL 0.5 M HCl çözeltileri ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve süzülür. Daha sonra CH_2Cl_2 tamamen uçurularak elde edilen kalıntı 2 defa 10 mL EtOH ile yıkanır. Kalan katı 40 mL CH_2Cl_2 de tekrar

çözülür ve çözünmeyen safsızlıklar süzülerek uzaklaştırılır. Süzüntü 25 mL'ye kadar konsantre hale getirilir. Elde edilen katı $CHCl_3$/MeOH karışık çözücü sisteminden yeniden kristallendirilerek **8** nolu bileşik beyaz kristal olarak elde edilir (Li ve ark., 1999). Verim %87 (3.75 g). E.N.: 278 ºC (Lit., 278–280 ºC). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 0.94 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.29 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 3.32 (d, 4H, *J* = 13.3 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.83 (t, 4H, C*H*$_2$Br), 4.28 (t, 4H, C*H*$_2$O), 4.32 (d, 4H, *J* = 13.3 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 6.77 (s, 4H, Ar*H*), 6.86 (s, 2H, ArO*H*), 7.05 (s, 4H, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 29.2, 30.9, 31.7, 33.8, 33.9, 75.4, 76.7 (t), 125.1, 125.7, 127.7, 132.3, 141.6, 147.2, 149.4, 150.5. Anal. Hesapl. ($C_{48}H_{62}Br_2O_4 \cdot 0.2CH_2Cl_2$): C, %65.94; H, %7.18. Bulunan: C, %66.05; H, %7.16.

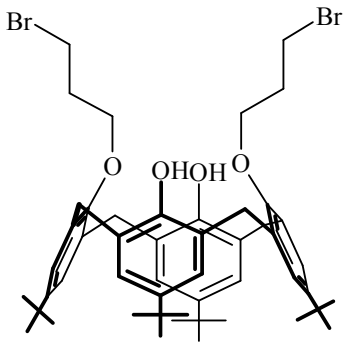


8

3.3.9. 25,27-Bis(3-bromopropoksi)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (9)

500 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (6.46 g, 10.0 mmol) alınır ve 250 mL kuru CH_3CN ilave edilir. Oluşan süspansiyona K_2CO_3 (3.45 g, 25.0 mmol) eklenerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra 1,3-dibrompropan (20.2 g, 0.10 mol) eklenir ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. İTK ile izlenerek bitirilen reaksiyon oda sıcaklığına getirilir ve çözücüsü uçurulur. 100 mL CH_2Cl_2 eklenerek katının çözünmesi sağlanır. Ardından önce 100 mL 3M HCl sonra 100 mL 0.5 M HCl çözeltileri ile ekstraksiyon yapılır. Bu işlemlerden sonra organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve süzülür. Daha sonra CH_2Cl_2 tamamen uçurularak elde edilen kalıntı 2 defa 20 mL EtOH ile yıkanır. Kalan katı 80 mL CH_2Cl_2 de tekrar çözünerek çözünmeyen safsızlıklar süzülür. Süzüntü 50 mL ye kadar konsantre hale getirilir. Elde edilen katı $CHCl_3$/MeOH karışık çözücü sisteminden

yeniden kristallendirilerek **9** nolu bileşik beyaz kristal olarak elde edilir. (Li ve ark., 1999). Verim %70 (4.10 g). E.N.: 289 ºC (Lit., 288–290 ºC). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.00 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.28 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.52 (p, 4H, *J* = 6.0 Hz, BrC*H*$_2$CH$_2$OAr), 3.32 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.99 (t, 4H, *J* = 6.5 Hz, C*H*$_2$Br), 4.10 (t, 4H, *J* = 5.3 Hz, C*H*$_2$O), 4.26 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 6.86 (s, 4H, Ar*H*), 7.07 (s, 4H, Ar*H*), 7.55 (s, 2H, ArO*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 30.3, 31.0, 31.3, 33.5, 33.8, 73.4, 125.2, 125.7, 127.6, 132.8, 141.7, 147.3, 149.2, 150.6. Anal. Hesapl. ($C_{50}H_{66}Br_2O_4 \cdot 0.25CH_2Cl_2$): C, %66.19; H, %7.37. Bulunan: C, %66.30; H, %7.37.

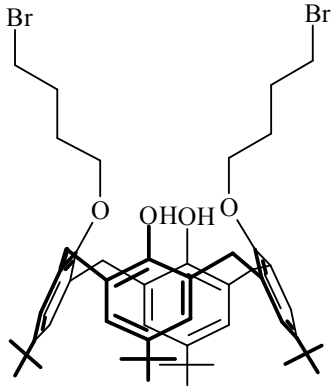


9

3.3.10. 25,27-Bis(4-bromobütoksi)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (10)

250 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (3.23 g, 5.0 mmol) alınır ve 100 mL kuru CH_3CN ilave edilir. Oluşan süspansiyona K_2CO_3 (1.52 g, 11.0 mmol) eklenerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra 1,4-dibrombütan (21.6 g, 0.10 mol) eklenir ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında kaynatılır. İTK ile izlenerek bitirilen reaksiyon oda sıcaklığına getirilir ve çözücüsü uçurulur. 50 mL CH_2Cl_2 ile kalan katının çözünmesi sağlanır. Ardından önce 50 mL 3M HCl sonra 50 mL 0.5 M HCl çözeltileri ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulur ve süzülür. Daha sonra CH_2Cl_2 tamamen uçurularak elde edilen kalıntı 2 defa 10 mL EtOH ile yıkanır. Kalan katı 40 mL CH_2Cl_2 de tekrar çözülür ve çözünmeyen safsızlıklar süzülerek uzaklaştırılır. Süzüntü 25 mL'ye kadar konsantre hale getirilir. Elde edilen katı $CHCl_3$/MeOH karışık çözücü sisteminden yeniden kristallendirilerek **10** nolu bileşik beyaz kristal olarak elde edilir. (Li ve ark., 1999). Verim %62 (2.84 g). E.N.: 205 ºC (Lit., 204–206 ºC). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 0.97

(s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.28 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.17 (p, 4H, *J* = 6.6 Hz, C*H*$_2$CH$_2$Br), 2.34 (p, 4H, *J* = 6.6 Hz, C*H*$_2$CH$_2$OAr), 3.32 (d, 4H, *J* = 13.0 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.63 (t, 4H, *J* = 6.5 Hz, C*H*$_2$Br), 3.95 (t, 4H, *J* = 6.1 Hz, C*H*$_2$O), 4.24 (d, 4H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 6.78 (s, 4H, Ar*H*), 7.05 (s, 4H, Ar*H*), 7.37 (s, 2H, ArO*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 28.8, 29.6, 31.0, 33.8, 33.9, 75.4, 125.0, 125.5, 127.7, 132.5, 141.5, 146.9, 149.7, 150.7. Anal. Hesapl. ($C_{52}H_{70}Br_2O_4$): C, %67.97; H, %7.68. Bulunan: C, %68.03; H, %7.69.

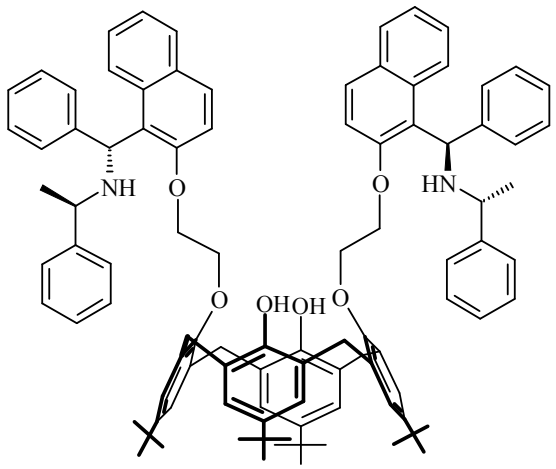


10

3.3.11. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}-metil)naftalen-2-iloksi)-etoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (11)

50 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) ve bileşik **1** (0.35 g, 1.0 mmol) alınır ve üzerine 20 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 25 mL'lik tek boyunlu balonda 5 mL kuru DMF'de çözülen bileşik **8** (0.43 g, 0.5 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 72 saat karıştırılır. Karışıma 40 mL su eklenir ve 3 kez 15 mL toluen ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz 15 mL su ve 15 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:25) ile saflaştırılır ve **11** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %45 (0.32 g). E.N.: 142–144 °C; α_D^{25} = +28.0 (*c* 1, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3353, 2957, 1622, 1235, 1028, 749, 700. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 0.91 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.13 (d, 6H, *J* = 6.1 Hz, CHC*H*$_3$), 1.31 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.60–2.85 (br, 2H, N*H*), 3.25 (d, 4H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.58–3.88 (m, 8H, OC*H*$_2$C*H*$_2$O), 4.23 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.31 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.67–4.57 (m, 2H, C*H*CH$_3$), 5.62 (brs, 2H, NHC*H*),

6.77–6.81 (m, 4H, Ar*H*), 7.03–7.14 (m, 12H, Ar*H*), 7.16–7.26 (m, 6H, Ar*H*), 7.29–7.37 (m, 10H, Ar*H* + ArO*H*), 7.43 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz, Ar*H*), 7.66 (d, 4H, *J* = 9.0 Hz, Ar*H*), 7.73 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 14.4, 22.9, 26.2, 31.3, 31.8, 32.0, 32.1, 34.1, 34.2, 54.9, 55.8, 58.7, 69.1, 74.2, 89.5, 124.1, 125.3, 125.4, 125.6, 125.9, 126.7, 126.8, 127.3, 127.9, 128.0, 128.3, 128.5, 128.9, 129.5, 129.8, 132.5, 132.8, 141.7, 146.7, 147.1, 150.1, 150.7, 155.1. Anal Hesapl. $C_{98}H_{106}N_2O_6$ (1407.90 g/mol): C, %83.60; H, %7.59; N, %1.99. Bulunan: C, %83.84; H, %7.36; N, %1.72.

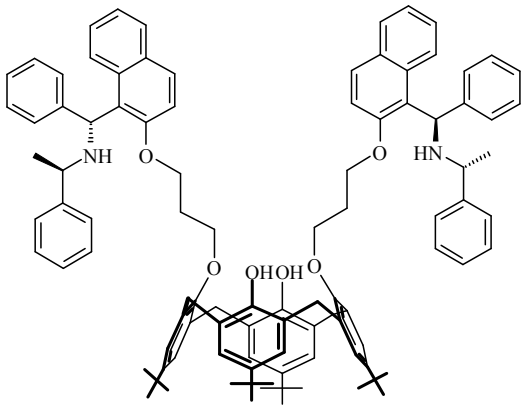


11

3.3.12. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}-metil)naftalen-2-iloksi)-propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (12)

50 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) ve bileşik **1** (0.35 g, 1.0 mmol) alınır ve üzerine 20 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 25 mL'lik tek boyunlu balonda 5 mL kuru DMF'de çözülen bileşik **9** (0.45 g, 0.5 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 96 saat karıştırılır. Karışıma 40 mL su eklenir ve 3 kez 15 mL toluen ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz 15 mL su ve 15 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:20) ile saflaştırılır ve **12** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %70 (0.50 g). E.N.: 132–135 °C; α_D^{25} = +25.0 (*c* 2, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3340, 2956, 1623, 1238, 1068, 749, 699. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 0.95 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.10 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz, CHC*H*$_3$), 1.21 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.77–1.83 (m, 2H, OCH$_2$C*H*$_2$CH$_2$O), 1.92–1.99

(m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2O$), 3.20 (d, 4H, J = 12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.49 (q, 2H, J = 6.5 Hz, OCH_2), 3.58–3.60 (m, 2H, OCH_2), 3.69–3.75 (m, 2H, OCH_2), 3.82 (br, 2H, OCH_2), 4.06 (d, 2H, J = 12.9 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.17 (d, 2H, J = 12.7 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.31 (q, 2H, J = 6.6 Hz, $CHCH_3$), 5.52 (brs, 2H, NHC*H*), 6.77–6.79 (m, 4H, Ar*H*), 6.87–6.93 (m, 2H, Ar*H*), 6.96–7.07 (m, 8H, Ar*H*), 7.10 (d, 2H, J = 7.0 Hz, Ar*H*), 7.13–7.17 (m, 6H, Ar*H*), 7.19–7.24 (m, 8H, Ar*H*), 7.30 (d, 4H, J = 7.5 Hz, Ar*H*), 7.56 (d, 4H, J = 9.0 Hz, Ar*H*), 7.60 (s, 2H, ArO*H*), 7.65–7.67 (m, 2H, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 25.0, 29.0, 30.1, 30.7, 30.8, 30.9, 32.8, 33.0, 54.6, 64.8, 71.6, 122.4, 124.6, 124.7, 125.3, 125.5, 125.7, 126.1, 126.6, 126.7, 126.8, 127.2, 127.6, 128.2, 131.6, 131.8, 140.5, 144.3, 145.2, 146.0, 148.5, 149.6, 153.8. Anal Hesapl. $C_{100}H_{110}N_2O_6$ (1435.95 g/mol): C, %83.64; H, %7.72; N, %1.95. Bulunan: C, %83.80; H, %7.50; N, %1.82.

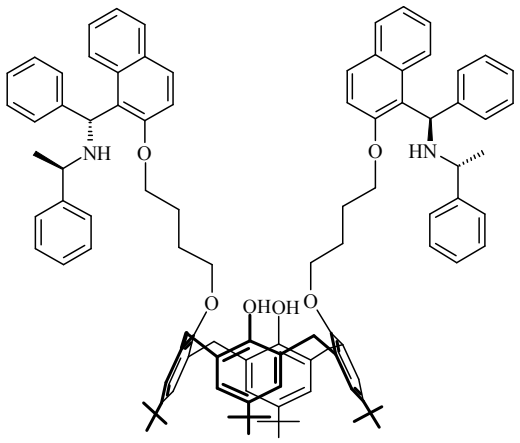


12

3.3.13. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}-metil)naftalen-2-iloksi)-bütoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (13)

25 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (0.69 g, 5.0 mmol) ve bileşik **1** (0.18 g, 0.5 mmol) alınır ve üzerine 10 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 10 mL'lik tek boyunlu balonda çözülen bileşik **10** (0.23 g, 0.25 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 96 saat karıştırılır. Karışıma 20 mL su eklenir ve 3 kez 10 mL toluen ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz 10 mL su ve 10 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:15) ile saflaştırılır ve **13** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %54 (0.2 g). E.N.: 128–131 °C; α_D^{25}

= +22.0 (*c* 1.4, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3360, 2953, 1623, 1239, 1028, 753, 700. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.00 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 1.23 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, $CHCH_3$), 1.34 (s, 18H, $C(CH_3)_3$), 1.73–1.83 (m, 4H, $OCH_2(CH_2)_2CH_2O$), 1.84–1.89 (m, 4H, $OCH_2(CH_2)_2CH_2O$), 3.35 (d, 2H, *J* = 13.0 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.36 (d, 2H, *J* = 13.0 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.62 (q, 2H, *J* = 6.5 Hz, $CHCH_3$), 3.80–3.87 (m, 6H, $OCH_2(CH_2)_2CH_2O$), 4.12–4.17 (m, 2H, OCH_2), 4.26 (d, 2H, *J* = 13.0 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.28 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, $ArCH_2Ar$), 5.64 (s, 2H, NCH), 6.84 (s, 4H, ArH), 7.06–7.36 (m, 26H, ArH + ArOH), 7.43–7.45 (m, 6H, ArH), 7.63 (d, 4H, *J* = 9.1 Hz, ArH), 7.78 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, ArH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 26.3, 26.4, 26.7, 31.3, 32.0, 34.1, 34.2, 55.9, 114.9, 123.6, 125.3, 125.6, 125.7, 126.0, 126.6, 126.9, 127.0, 127.4, 128.0, 128.5, 128.9, 129.4, 132.8, 141.7, 145.6, 146.6, 147.1, 150.1, 151.0, 155.1. Anal Hesapl. $C_{102}H_{114}N_2O_6$ (1464.0 g/mol): C, %83.68; H, %7.85; N, %1.91. Bulunan: C, %83.86; H, %7.62; N, %1.80.

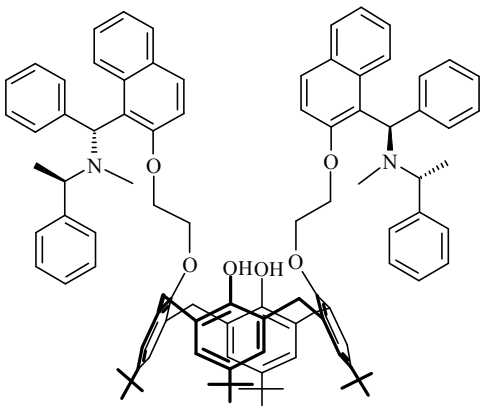


13

3.3.14. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{metil[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}metil)-naftalen-2-iloksi)-etoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (14)

50 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) ve bileşik **3** (0.37 g, 1.0 mmol) alınır ve üzerine 20 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 25 mL'lik tek boyunlu balonda çözülen bileşik **8** (0.43 g, 0.5 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 96 saat karıştırılır. Karışıma 40 mL su eklenir ve 3 kez 15 mL toluen ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz 15 mL su ve 15 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı

silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:25) ile saflaştırılır ve **14** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %40 (0.29 g). E.N.: 123–126 °C; α_D^{25} = –19.0 (*c* 0.5, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3385, 2954, 1623, 1263, 746, 699. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.0 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.33 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.35 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz, CHC*H*$_3$), 2.03 (s, 6H, NC*H*$_3$), 3.38 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.41 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.21 (q, 2H, *J* = 6.8 Hz, C*H*CH$_3$), 4.38–4.45 (m, 6H, OC*H*$_2$C*H*$_2$O), 4.47 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.50 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.62–4.67 (m, 2H, OC*H*$_2$), 5.90 (s, 2H, NC*H*), 6.85–6.87 (m, 4H, Ar*H*), 6.96–7.00 (m, 2H, Ar*H*), 7.06–7.13 (m, 8H, Ar*H*), 7.16–7.23 (m, 6H, Ar*H* + ArO*H*), 7.24–7.36 (m, 10H, Ar*H*), 7.43–7.51 (m, 4H, Ar*H*), 7.54–7.56 (m, 2H, Ar*H*), 7.69 (d, 4H, *J* = 7.2 Hz, Ar*H*), 9.55 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 13.8, 31.3, 31.9, 32.1, 33.8, 34.1, 34.2, 57.0, 64.3, 68.3, 74.7, 115.0, 123.8, 124.7, 125.5, 125.9, 126.0, 126.1, 126.4, 126.7, 126.9, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.6, 129.6, 130.1, 132.7, 132.8, 133.4, 141.8, 142.9, 143.6, 147.4, 150.1, 150.8, 154.1. Anal Hesapl. $C_{100}H_{110}N_2O_6$ (1435.95 g/mol): C, %83.64; H, %7.72; N, %1.95. Bulunan: C, %83.86; H, %7.38; N, %1.81.

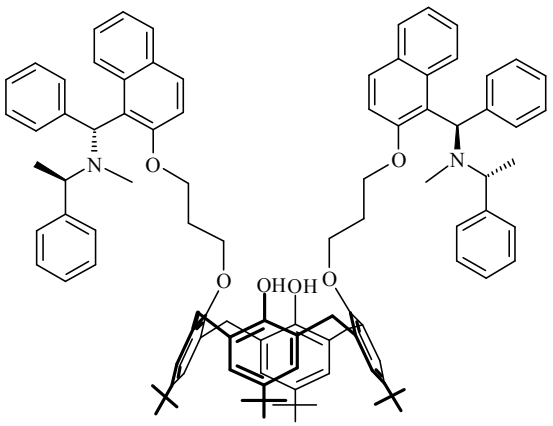


14

3.3.15. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{metil[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}metil)-naftalen-2-iloksi)propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (15)

50 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) ve bileşik **3** (0.37 g, 1.0 mmol) alınır ve üzerine 25 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 25 mL'lik tek boyunlu balonda çözülen bileşik **9** (0.45 g, 0.5 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 120 saat karıştırılır. Karışıma 40 mL su eklenir ve 3 kez 15 mL toluen ile

ekstraksiyon yapılır. Organik faz 15 mL su ve 15 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:20) ile saflaştırılır ve **15** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %58 (0.42 g). E.N.: 182–184°C; α_D^{25} = –21.0 (*c* 1, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3320, 2959, 1623, 1266, 1238, 740, 699. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.07 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.31 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.36 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, CHC*H*$_3$), 2.0 (s, 6H, NC*H*$_3$), 2.29–2.37 (m, 4H, OCH$_2$C*H*$_2$CH$_2$O), 3.32 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.39 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.0 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz, C*H*CH$_3$), 4.10–4.20 (m, 8H, OC*H*$_2$CH$_2$C*H*$_2$O), 4.32 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.4 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 5.77 (s, 2H, NC*H*), 6.93–7.16 (m, 18H, Ar*H*), 7.22–7.33 (m, 10H, Ar*H* + ArO*H*), 7.43–7.55 (m, 6H, Ar*H*), 7.64 (d, 4H, *J* = 7.8 Hz, Ar*H*), 7.96 (s, 2H, Ar*H*), 9.6 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 14.3, 30.7, 31.3, 31.9, 32.2, 32.3, 33.8, 34.1, 34.3, 57.0, 64.4, 65.8, 73.6, 97.0, 114.1, 123.3, 123.4, 125.5, 125.9, 126.4, 126.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 129.4, 129.6, 133.0, 133.1, 133.4, 141.9, 142.2, 143.7, 147.4, 150.0, 151.0, 154.1. Anal Hesapl. $C_{102}H_{114}N_2O_6$ (1464.0 g/mol): C, %83.68; H, %7.85; N, %1.91. Bulunan: C, %83.92; H, %7.46; N, %1.83.

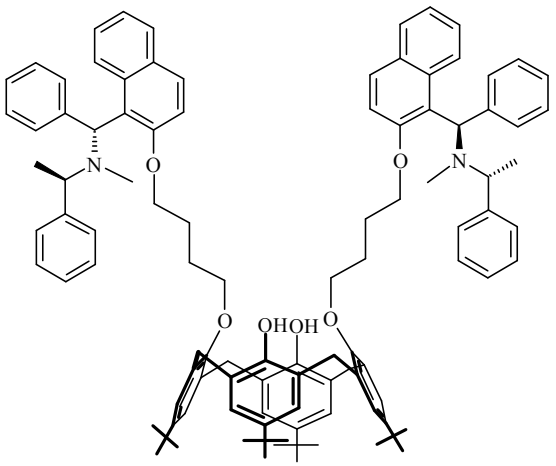


15

3.3.16. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{metil[(1'*R*)-1'-feniletil]amino}metil)-naftalen-2-iloksi)bütoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)kaliks[4]aren (16)

50 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (2.07 g, 15.0 mmol) ve bileşik **3** (0.56 g, 1.5 mmol) alınır ve üzerine 30 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 25 mL'lik tek boyunlu balonda çözülen bileşik **10**

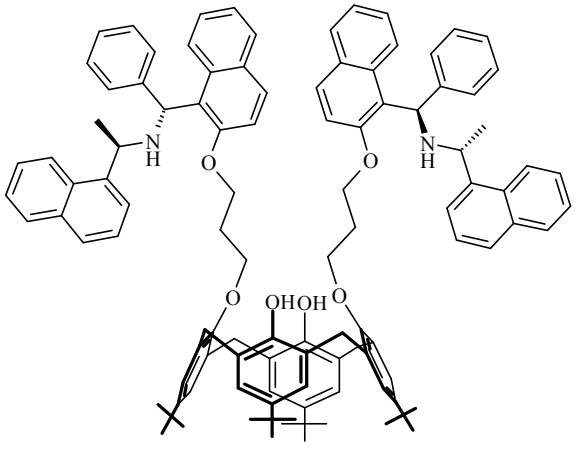
(0.69 g, 0.75 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 48 saat karıştırılır. Ayırma hunisine alınan karışıma 50 mL su eklenir ve 3 kez 20 mL toluen ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz 20 mL su ve 20 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:15) ile saflaştırılır ve **16** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %48 (0.54 g). E.N.: 130–134°C; $\alpha_D^{25} = -14.0$ (*c* 2, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3335, 2954, 1624, 1238, 746, 699. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 0.91 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.23 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.28 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, CHC*H*$_3$), 1.91 (s, 6H, NC*H*$_3$), 2.17 (brs, 8H, OCH$_2$(C*H*$_2$)$_2$CH$_2$O), 3.28 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.29 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.00 (brs, 4H, OC*H*$_2$(C*H*$_2$)$_2$C*H*$_2$O), 4.06–4.19 (m, 6H, OC*H*$_2$ + C*H*CH$_3$), 4.27 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.29 (d, 2H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 5.80 (s, 2H, NC*H*), 6.74–7.58 (m, 40H, Ar*H* + ArO*H*), 9.45 (d, 2H, *J* = 9.6 Hz, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 13.5, 27.0, 27.3, 31.3, 32.0, 32.1, 33.7, 34.1, 34.2, 56.9, 64.1, 69.0, 114.4, 123.9, 125.4, 125.8, 126.0, 126.4, 126.6, 126.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.5, 129.7, 132.9, 133.4, 141.8, 142.7, 143.7, 147.2, 150.1, 151.0, 154.3. Anal Hesapl. $C_{104}H_{118}N_2O_6$ (1492.06 g/mol): C, %83.72; H, %7.97; N, %1.88. Bulunan: C, %83.91; H, %7.84; N, %1.76.



16

3.3.17. 25,27-Bis[(1-((*R*)-fenil{[(1'*R*)-1'-naftiletil]amino}metil)-naftalen-2-iloksi)-propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (17)

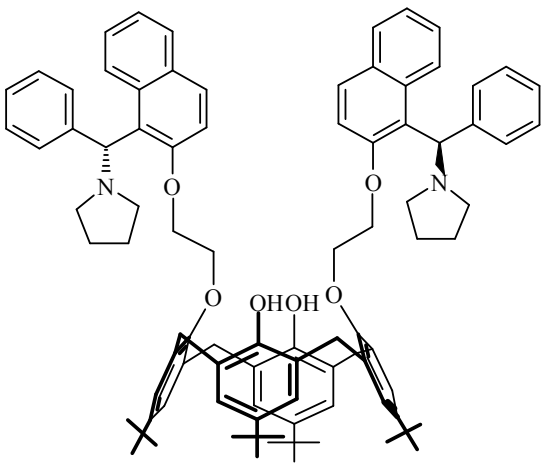
100 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (2.76 g, 20.0 mmol) ve bileşik **4** (0.81 g, 2.0 mmol) alınır ve üzerine 50 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 25 mL'lik tek boyunlu balonda çözülen bileşik **9** (0.89 g, 1.0 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 60 saat karıştırılır. Karışıma 80 mL su eklenir ve 3 kez 30 mL toluen ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz 30 mL su ve 30 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:15) ile saflaştırılır ve **17** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %73 (1.12 g). E.N.: 144–146°C; α_D^{25} = –1.26 (*c* 2, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3346, 2955, 1621, 1237, 777, 699. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.14 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.38 (brs, 24H, , CHC*H*$_3$ + C(C*H*$_3$)$_3$), 1.44–1.62 (m, 2H, OCH$_2$C*H*$_2$CH$_2$O), 1.64–1.90 (m, 2H, OCH$_2$C*H*$_2$CH$_2$O), 3.34 (d, 4H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.47 (br, 2H, OC*H*$_2$), 3.67 (br, 2H, OC*H*$_2$), 4.12 (d, 2H, *J* = 12.7 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.24 (br, 4H, OC*H*$_2$), 4.40 (br, 2H, ArC*H*$_2$Ar), 4.49 (q, 2H, *J* = 6.2 Hz, C*H*CH$_3$), 5.83 (brs, 2H, NHC*H*), 6.92 (s, 4H, Ar*H*), 7.09–7.30 (m, 18H, Ar*H* + ArO*H*), 7.37 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ar*H*), 7.45–7.54 (m, 6H, ArH), 7.65–8.01 (m, 16H, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 25.3, 29.9, 31.4, 32.0, 32.1, 34.1, 34.3, 54.6, 65.7, 72.7,123.5, 125.3, 125.4, 125.5, 125.7, 125.8, 126.0, 126.2, 126.5, 126.8, 127.2, 127.9, 128.1, 128.2, 128.9, 129.6, 131.8, 133.0, 133.1, 134.2, 141.9, 145.6, 147.4, 149.7, 150.0, 150.8, 155.2. Anal Hesapl. $C_{108}H_{114}N_2O_6$ (1536.07 g/mol): C, %84.45; H, %7.48; N, %1.82. Bulunan: C, %84.90; H, %7.28; N, %1.95.



17

3.3.18. 25,27-Bis[(1-((*R*)-(α-pirolidinilbenzil))naftalen-2-iloksi)-etoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (18)

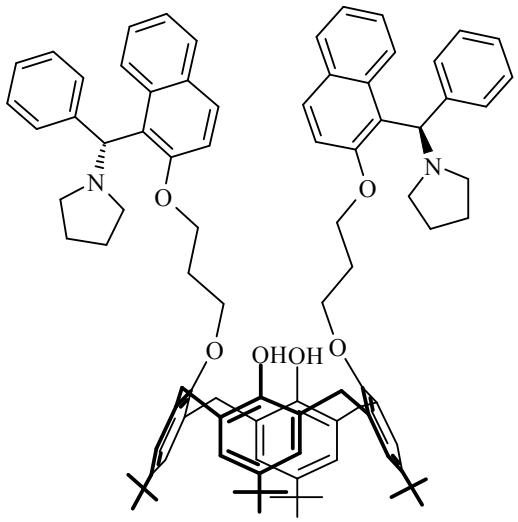
25 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (0.69 g, 5.0 mmol) ve bileşik **5*R*** (0.15 g, 0.5 mmol) alınır ve üzerine 15 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 25 mL'lik tek boyunlu balonda çözülen bileşik **8** (0.22 g, 0.25 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 48 saat karıştırılır. Karışıma 20 mL su eklenir ve 3 kez 10 mL toluen ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz 10 mL su ve 10 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:15) ile saflaştırılır ve **18** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %42 (0.14 g). E.N.: 157–159 °C; α_D^{25} = –64.0 (*c* 0.5, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3374, 2956, 1624, 1233, 1084, 748, 700. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.0 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.3 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.54 (br, 8H, C*H*$_2$), 2.26–2.3 (m, 4H, NC*H*$_2$), 2.56–2.58 (m, 4H, NC*H*$_2$), 3.32 (d, 2H, *J* = 12.5 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.43 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.42–4.57 (m, 8H, OC*H*$_2$C*H*$_2$O), 4.61–4.62 (m, 4H, ArC*H*$_2$Ar), 5.69 (s, 2H, NC*H*), 6.87 (s, 4H, Ar*H*), 7.01–7.20 (m, 12H, Ar*H*), 7.27–7.31 (m, 2H, Ar*H*), 7.41–7.44 (m, 4H, Ar*H* + ArO*H*), 7.58 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Ar*H*), 7.66 (d, 6H, *J* = 7.8 Hz, Ar*H*), 9.46 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 23.6, 23.8, 31.3, 31.8, 32.0, 32.5, 34.0, 34.2, 53.6, 66.6, 68.3, 74.9, 114.2, 123.7, 125.3, 125.4, 125.6, 125.7, 126.0, 126.2, 127.0, 127.6, 128.0, 128.2, 128.3, 129.3, 129.9, 132.7, 133.1, 133.3, 141.6, 144.4, 147.3, 150.0, 150.9, 153.4. Anal Hesapl. $C_{90}H_{102}N_2O_6$ (1307.78 g/mol): C, %82.66; H, %7.86; N, %2.14. Bulunan: C, %82.94; H, %7.68; N, %2.01.



18

3.3.19. 25,27-Bis[(1-((*R*)-(α-pirolidinilbenzil))naftalen-2-iloksi)-propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-butil)-kaliks[4]aren (19)

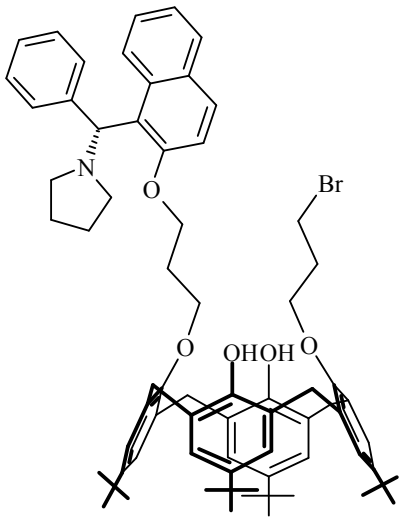
18 nolu bileşiğin sentezindeki prosedür kullanıldı. Reaksiyon sonunda elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:15) ile saflaştırılır ve **19** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %60 (0.2 g). E.N.: 140–142°C; α_D^{25} = –30.0 (*c* 1, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3353, 2955, 2867, 1622, 1596, 1484, 1235, 748, 699. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.09 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.34 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.72 (br, 8H, C*H*$_2$), 2.37–2.40 (m, 4H, NC*H*$_2$), 2.47 (p, 4H, *J* = 6.0 Hz, OCH$_2$C*H*$_2$CH$_2$O), 2.61–2.63 (m, 4H, NC*H*$_2$), 3.42 (dd, 4H, J_1 and J_2 = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 4.22–4.33 (m, 6H, OC*H*$_2$), 4.40–4.45 (m, 6H, ArC*H*$_2$Ar + OCH$_2$), 5.6 (s, 2H, NC*H*), 6.89–7.28 (m, 18H, Ar*H*), 7.43–7.68 (m, 12H, Ar*H*), 8.0 (s, 2H, ArO*H*), 9.4 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 23.9, 30.8, 31.4, 32.0, 32.4, 34.2, 34.4, 54.1, 66.0, 66.7, 73.5, 114.5, 123.5, 124.8, 125.5, 126.0, 126.3, 126.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 129.4, 129.7, 133.2, 141.9, 144.4, 147.5, 149.9, 151.1, 153.7. Anal Hesapl. $C_{92}H_{106}N_2O_6$ (1335.84 g/mol): C, %82.72; H, %8.0; N, %2.1. Bulunan: C, %82.90; H, %7.91; N, %2.04.



19

3.3.20. 25-[(1-((*R*)-(α-pirolidinilbenzil))naftalen-2-iloksi)-propoksi]-27-(3-bromo-propoksi)-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-bütil)-kaliks[4]aren (20)

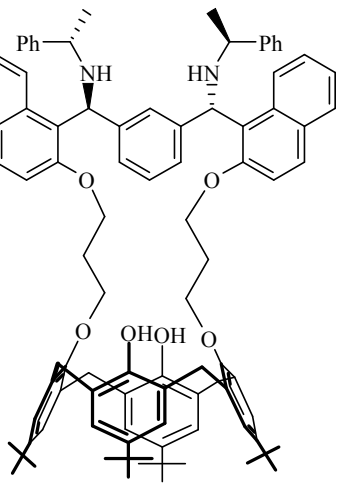
Flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:10) ile saflaştırılır ve **20** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %15 (0.05 g). E.N.: 155–158°C; α_D^{25} = –22.0 (*c* 2, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3353, 2957, 2869, 1623, 1484, 1238, 752, 699; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.09 (d, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.3 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.77 (br, 4H, C*H*$_2$), 2.37–2.43 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.63–2.68 (m, 4H, NC*H*$_2$ + C*H*$_2$), 3.34–3.39 (m, 4H, ArC*H*$_2$Ar), 3.76 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, OC*H*$_2$), 4.01–4.15 (m, 4H, C*H*$_2$), 4.31–4.37 (m, 6H, ArC*H*$_2$Ar + OCH$_2$), 4.67–4.77 (m, 2H, C*H*$_2$Br), 5.66 (s, 1H, NC*H*), 6.88–6.91 (m, 4H, Ar*H*), 7.07–7.11 (m, 6H, Ar*H*), 7.21–7.23 (m, 2H, Ar*H*), 7.28–7.32 (m, 1H, Ar*H*), 7.42–7.45 (m, 1H, Ar*H*), 7.66–7.75 (m, 6H, Ar*H* + ArO*H*), 9.37 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, Ar*H*); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 23.9, 30.4, 30.5, 30.9, 31.3, 31.9, 32.1, 32.2, 33.5, 33.7, 34.0, 34.2, 54.0, 66.3, 66.5, 72.5, 73.2, 73.5, 114.7, 123.5, 125.1, 125.4, 125.5, 125.9, 126.0, 126.2, 126.7, 127.4, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 129.1, 129.5, 129.7, 132.9, 133.0, 133.2, 141.8, 141.9, 144.3, 147.4, 147.5, 149.4, 149.5, 149.7, 150.8, 150.9, 153.8. Anal. Hesapl. $C_{71}H_{86}BrNO_5$ (1113.35 g/mol): C, %76.59, H, %7.79, N, %1.26. Bulunan: C, %76.82; H, %7.44, N, %1.16.



20

3.3.21. 25,27-Bis[1,1'-(S,1S,1'S)-1,3-fenilenbis(((S)-1-feniletilamino)metilen)dinaftalen-2-iloksi)propoksi]-26,28-dihidroksi-5,11,17,23-tetra(*ter*-butil)kaliks[4]aren (21)

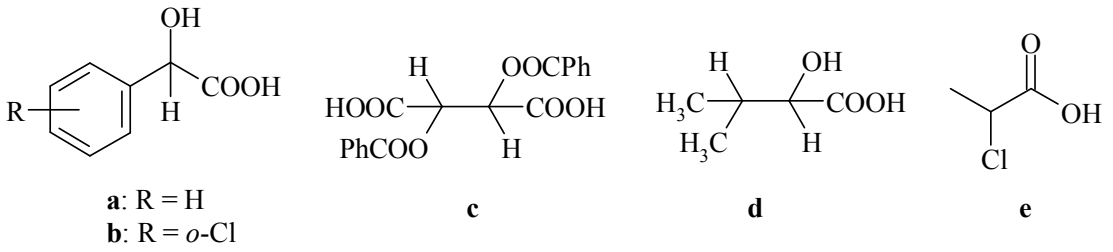
25 mL'lik iki boyunlu bir balona N_2 atmosferi altında K_2CO_3 (0.69 g, 5.0 mmol) ve bileşik **6** (0.31 g, 0.5 mmol) alınır ve üzerine 15 mL kuru DMF eklenir. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 25 mL'lik tek boyunlu balonda çözülen bileşik **9** (0.45 g, 0.5 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 36 saat karıştırılır. Karışıma 20 mL su eklenir ve 3 kez 10 mL toluen ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz 10 mL su ve 10 mL doygun NaCl çözeltisi ile yıkanır. $MgSO_4$ üzerinden kurutulan organik çözücü tamamen uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı silikaya emdirilir ve flash kolon kromatografisi (EtOAc:Hekzan 1:10) ile saflaştırılır ve **18** nolu bileşik beyaz katı olarak elde edilir. Verim %84 (0.57 g). E.N.: 195–198 °C; α_D^{25} = +42.0 (*c* 1, $CHCl_3$); IR (cm^{-1}): 3342, 2954, 1623, 1597, 1485, 1237, 743, 701; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 1.17 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.21 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz, CHC*H*$_3$), 1.34 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.90–2.16 (br, 4H, OCH$_2$C*H*$_2$CH$_2$O), 3.45 (d, 4H, *J* = 12.9 Hz, ArC*H*$_2$Ar), 3.52–3.6 (m, 2H, OC*H*$_2$), 3.92–4.14 (m, 6H, ArC*H*$_2$Ar + OC*H*$_2$), 4.18–4.52 (m, 4H, OC*H*$_2$), 4.65–4.8 (m, 2H, C*H*CH$_3$), 5.66 (s, 2H, NHC*H*), 7.02–7.34 (m, 26H, Ar*H*), 7.62–7.94 (m, 8H, Ar*H*), 8.3–8.5 (br, 2H, ArO*H*); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 25.6, 30.4, 31.4, 31.5, 31.9, 32.0, 34.2, 34.4, 55.8, 73.6, 116.3, 116.4, 116.5, 123.5, 125.5, 125.6, 125.7, 126.1, 126.2, 127.3, 128.3, 128.5, 128.7, 133.0, 133.2, 133.4, 133.5, 133.6, 133.8, 142.0, 144.5, 144.6, 146.5, 147.7, 149.4, 149.7, 151.0, 155.1. Anal. Hesapl. $C_{94}H_{104}N_2O_6$ (1356.79 g/mol): C, %83.15; H, %7.72; N, %2.06. Bulunan: C, %83.46; H, %7.51; N, %2.01.



21

3.4. ^{1}H NMR ile Kiral Kaydırma Çalışması

Kiral kaydırma çalışmaları Varian 400 MHz spektrometre ile 25 ^oC'de gerçekleştirilmiştir. Analiz edilecek numuneler enantiyomerik olarak saf konak bileşikleri ile çeşitli karboksilik asitlerin (konuk) $CDCl_3$ içerisinde eşit konsantrasyonlardaki çözeltilerinin karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Genel olarak kullanılan konsantrasyonlar 10 mM'dır. Konuk olarak kullanılan karboksilik asitlerin yapısı Şekil 3.3. de verilmiştir.



a: R = H
b: R = *o*-Cl

c **d** **e**

Şekil 3.3. ^{1}H NMR ve UV-Vis çalışmalarında kullanılan konuk moleküllerinin kimyasal yapıları

3.5. ^{1}H NMR Titrasyonu

^{1}H NMR titrasyonlarında, konuk bileşiği uygun hacimde $CDCl_3$ içerisinde çözüldü ve elde edilen çözelti 12 NMR tüpüne dağıtıldı. İlk NMR tüpüne konak bileşiği eklenmedi. Konak bileşiği de uygun hacimde çözücüde çözüldü. NMR tüplerine konağın konuğa karşı nispi miktarları 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 10.0 olacak şekilde artan miktarda eklendi ve NMR spektrumları kaydedildi.

3.6. UV-Vis Spektrofotometri ile Enantiyomerik Tanınma

Karboksilik asitlerin (*G*) *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin kiral 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 gösterilen modifiye edilmiş Benesi ve Hildebrand denklemine göre hesaplanabilir (Benesi 1949).

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

Bu eşitlikte $[G]_0$ karboksilik asitin, $[H]_0$ 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, karboksilik asit eklenmesine bağlı olarak absorpsiyonundaki değişimi göstermektedir. İncelenen bütün konuk molekülleri için, $1/\Delta A$ değerlerine karşı $1/[G]_0$ değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle lineer doğrular elde edilmiştir ki bu durum da 1:1 kompleks oluşumunu doğrulamaktadır. Bağlanma sabitleri bu doğruların eğim ve kesim noktalarından hesaplanmıştır.

Kiral kaliks[4]aren türevleri ve konuk karboksilik asitler arasında oluşan komplekslerin serbest enerji değişimleri (ΔG) eşitlik 3'e göre bağlanma sabitinden hesaplanmıştır.

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

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

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

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

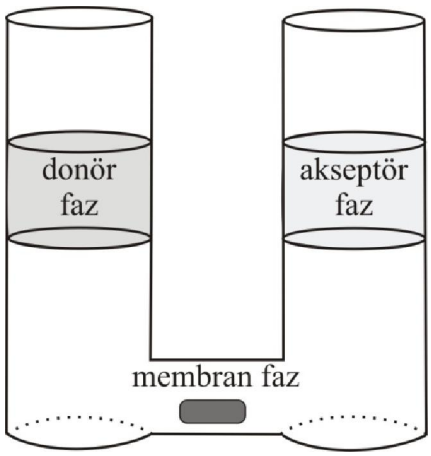
3.6.1. UV – Vis titrasyon

Aminonaftol birimleri içeren kiral kaliks[4]aren türevlerinin kiral karboksilik asitleri tanıma özellikleri kloroform içerisinde spektrofotometrik metotla belirlenmiştir. Kullanılan konak bileşiklerinin derişimi 1.0×10^{-5} M'dır. Konuk derişimi $0.1–3.0\times10^{-4}$ M aralığında artırılarak eklenmiştir. Konuk çözeltisinin eşit konsantrasyonları numune

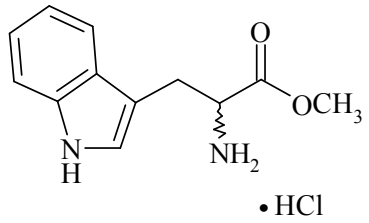
ve referans hücrelerine konulmuştur (ışık yolu = 1 cm). UV–Vis spektrumları 25, 30 ve 35 °C'de termostatlı hücre bölmesine sahip bir UV spektrometre ile ölçülmüştür (Durmaz, 2006, Kubinyi, 2003). Bağlanma sabitleri 241 nm'de belirlenmiştir.

3.6.2. Hacimli Sıvı Membran Transport Çalışmaları

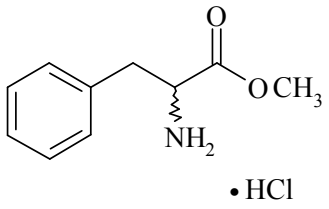
Şekil 3.4.'de gösterilen deney düzeneği kullanılarak gerçekleştirilen deneylerde, membran faz olarak, kloroform içinde çözünmüş 2.0×10^{-4} M ligand çözeltisinden 10 mL alınarak sistemin alt kısmına konuldu. Donör faza Şekil 3.5.'de yapıları verilen amino asit metil esterlerinin (Triptofan için 2.0×10^{-4} M; Fenilalanin ve Fenilglisin için 7.0×10^{-3}) (pH = 5.5) ya da Şekil 3.3.'de yapısı verilen mandelik asitin (2.0×10^{-4} M) (pH = 2.0) çözeltisinden 5 mL ve akseptör faza ise amino asit metilester türevleri için pH = 1.5 ve mandelik asit için ise pH = 8.0 saf sudan 5 mL mikropipet aracılığıyla konuldu. Sistem manyetik karıştırıcı ile 25 ^{o}C'de ve 300 rpm'de karıştırıldı. Bu şartlarda gerçekleştirilen deneylerde, 24 saatlik zaman diliminde belirli zaman aralıklarında donör ve akseptör fazlarından alınan numunelerin absorbans değerleri ölçüldü. Ölçümler triptofan metil esteri için 288, fenil alanin metil esteri için 263, fenilglisin metil esteri için 267 ve mandelik asit için 254 nm'de alındı. Numuneler ölçümden sonra tekrar sisteme ilave edildi. Konuk konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemle tayin edildi. Her bir çalışma en az üç kez tekrarlanarak ortalama değerler kullanılmıştır.



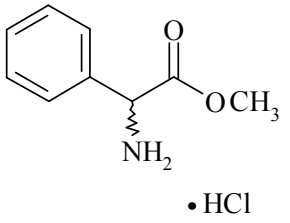
Şekil 3.4. Hacimli sıvı membran transport deneylerinde kullanılan deney düzeneği



DL-Triptofan metil ester



DL-Fenilalanin metil ester



DL-Fenilglisin metil ester

Şekil 3.5. Hacimli sıvı membran transport çalışmalarında kullanılan amino asit metil esterleri

Sıvı membran sisteminin transport seçiciliğini değerlendirebilmek için her bir enantiyomerin fluks, *J*, (akı) değeri eşitlik 6'ya göre hesaplanmıştır (Raizada ve ark., 2010; Jiao ve ark., 2007; Krieg ve ark., 2000; Stella ve ark., 2002; Xie ve ark., 2008).

$$J = \frac{V\,\Delta C}{A\,t} \qquad (6)$$

Bu eşitlikte;

C = akseptör fazdaki amino asitin konsantrasyonunu (mol/L),

V = akseptör fazın hacmini (L),

A = etkin membran alanını (m^2) ve

t = transport süresini (s)

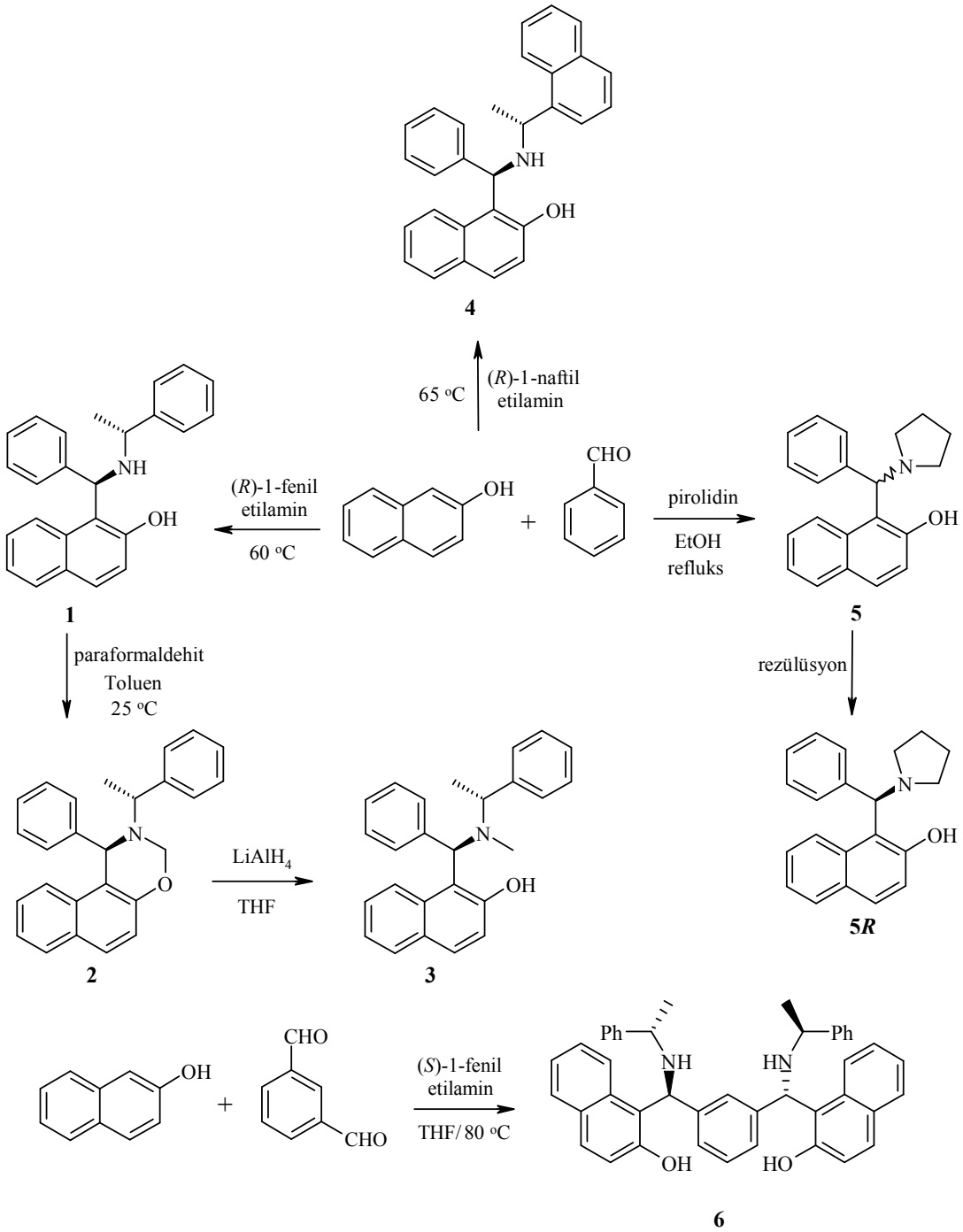
göstermektedir.

Fluks oranı ise (α) L enantiyomerin fluks değerinin D enantiyomerin fluks değerine oranı olarak verilmiştir (Eşitlik 7).

$$\alpha = \frac{J_L}{J_D} \qquad (7)$$

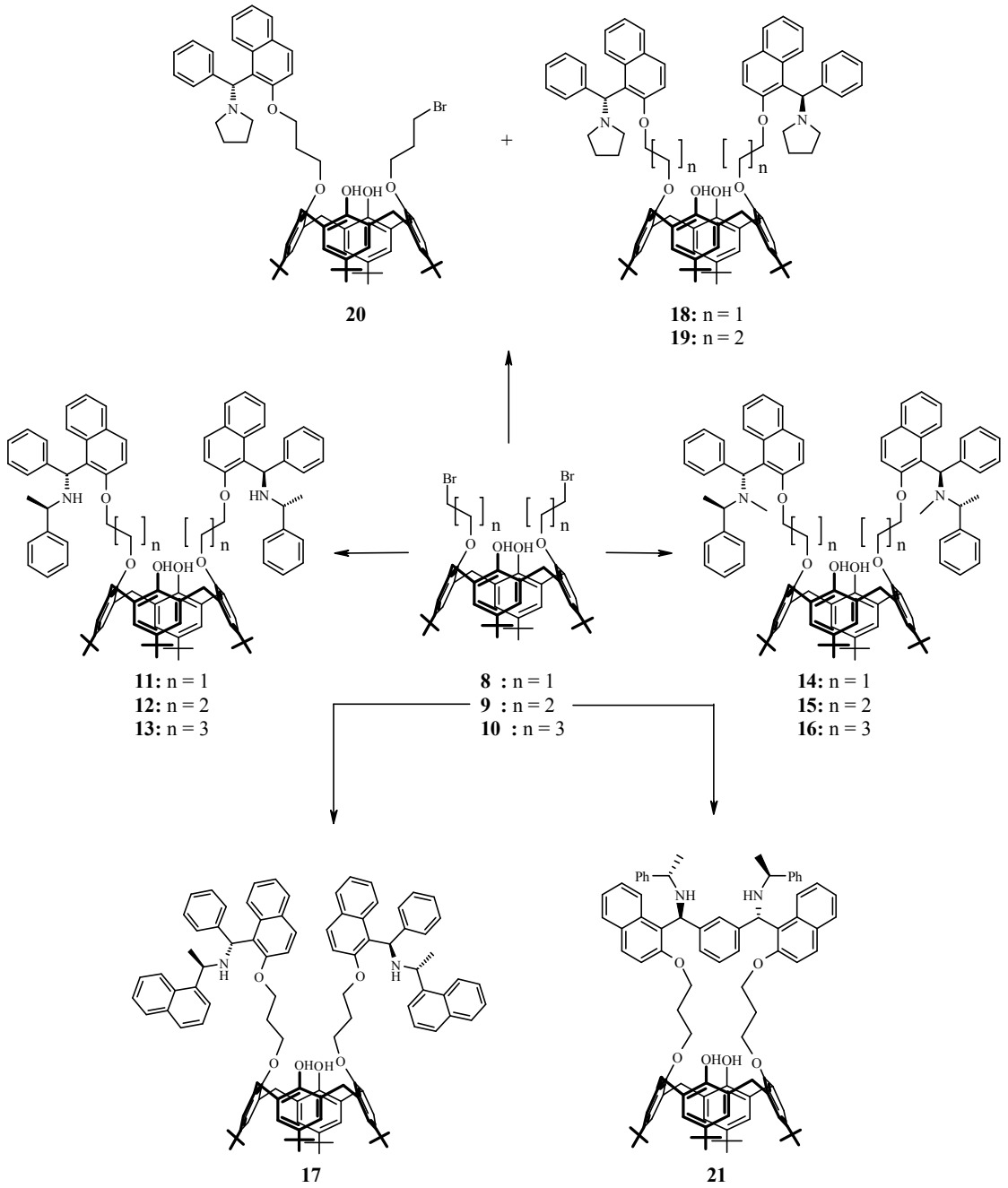
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Çalışmanın Amacı



Şekil 4.1. Kiral aminonaftol (Betti bazı) türevlerinin sentez şeması

Bu çalışmada dört kiral ve bir rasemik aminonaftol türevi literatüre göre sentezlendi (Şekil 4.1.). Rasemik aminonaftol yine literatüre uygun biçimde aseton içerisinde tartarik asit ile etkileştirilerek diastereomerlerine dönüştürüldü. Farklı fiziksel özelliklerinden (çözünme) faydalanılarak bu diastereomerler birbirlerinden ayrıldı. Uygun şartlar altında yapılan HPLC analizi ile enantiyomerlerin % *ee*'leri hesaplandı.



Şekil 4.2. Kiral aminonaftol (Betti bazı) içeren kaliks[4]aren türevlerinin sentez şeması

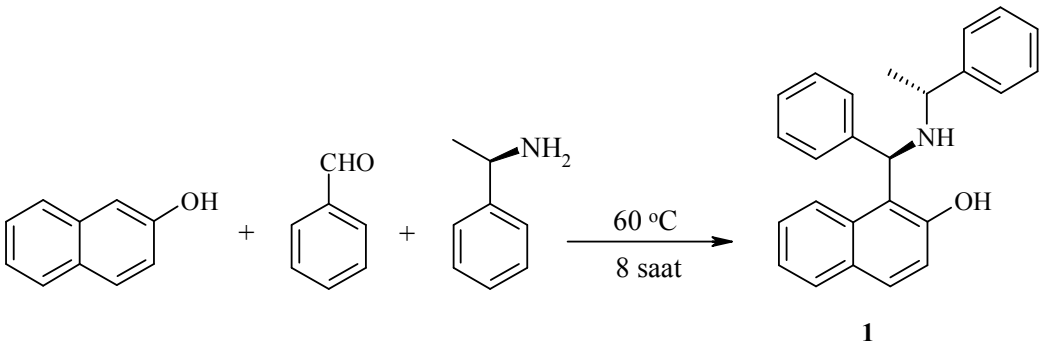
Literatüre göre enantiyosaf olarak sentezlenen kiral aminonaftoller *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dibrom türevleriyle etkileştirilerek yeni kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlendi (Şekil 4.2.).

Aminonaftol birimleri taşıyan kiral kaliks[4]aren türevlerinin rasemik karboksilik asitleri ^{1}H NMR ve UV-Vis spektroskopisi ile enantiyomerik tanıma özellikleri ve ayrıca sıvı membrandan amino asit metil esterlerini ve mandelik asiti tranport edebilme yetenekleri araştırıldı.

4.2. Kiral Aminonaftol Türevlerinin Sentezi

Kiral 1,2– ve 1,3– amino hidroksi bileşiklerinin metal iyonlarınca katalizlenen birçok asimetrik sentezde oldukça etkili ligandlar olduğu rapor edilmiştir (Soai ve Niwa, 1992; Ager ve ark., 1996). Bu bileşiklerin çoğu kolaylıkla bulunabilen doğal kaynaklardan türetilmektedir. Asimetrik reaksiyonların daha iyi anlaşılabilmesi için doğal olmayan kaynaklardan kiral ligandların dizayn edilerek sentezlenmesi sentetik organik kimya açısından oldukça önemlidir (Vidal-Ferran ve ark., 1997; Nugent, 2002; Lu ve ark., 2002). Bu nedenle kiral aminofenol (naftol) türevleri artan bir önem kazanmaktadır.

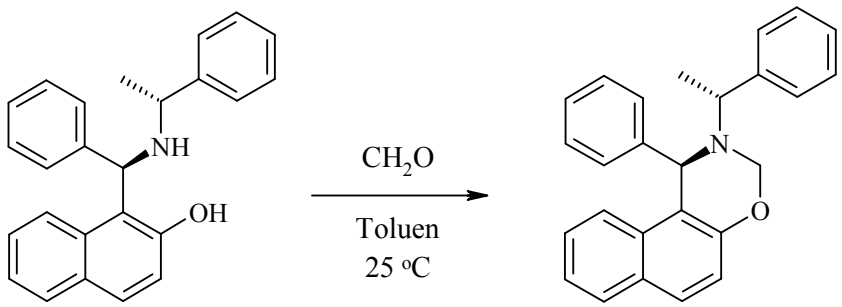
Bu çalışmanın amacı farklı aminonaftol (Betti Bazı) türevlerinin enantiyosaf ya da rasemik olarak sentezi, rasemik olarak sentezlenenlerin enantiyomerlerine ayrılması ve bu yapıları taşıyan yeni kaliks[4]aren türevlerinin sentezlenerek kiral tanınma reaktifi ya da katalizör olarak kullanılmalarıdır. Bu amaçla stereoseçici olarak çözücüsüz şartlar altında özel bir *Mannich* reaksiyonu ile benzaldehit, 2-naftol ve (*R*)-1-feniletilamin etkileştirilmiş ve **1** nolu bileşik %93 verimle elde edilmiştir (Şekil 4.3.). Bu reaksiyonda normal *Mannich* kondensasyonundaki sekonder aminin yerini primer bir amin, formaldehitin yerini aromatik benzaldehit ve enol oluşturabilen aldehit ya da ketonun yerini ise elektronca zengin bir bileşik olan 2-naftol almıştır. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ve ^{1}H NMR ile izlenerek ürün oluşumunun ilk iki saat içerisinde gerçekleştiği fakat başlangıçtaki (2 saatte %44) (*R*,*R*)- ürününün diastereomerik fazlalığının (d.e.) 8 saat sonunda katı ve kristal oluşumu ile %98'e ulaştığı tespit edildi.



1

Şekil 4.3. (**1**) bileşiğinin sentezi

Bileşik **1**'in NMR spektrumu incelendiğinde; metil grubuna ait protonların 1.52 ppm de dublet verdiği, –N*H* ve –N*H* protonuna komşu –C*H* protonunun ise 2.33 ve 5.48 ppm de singlet verdikleri görülmektedir. Fenolik O*H* protonu ise 13.71 ppm' de gözlendi.

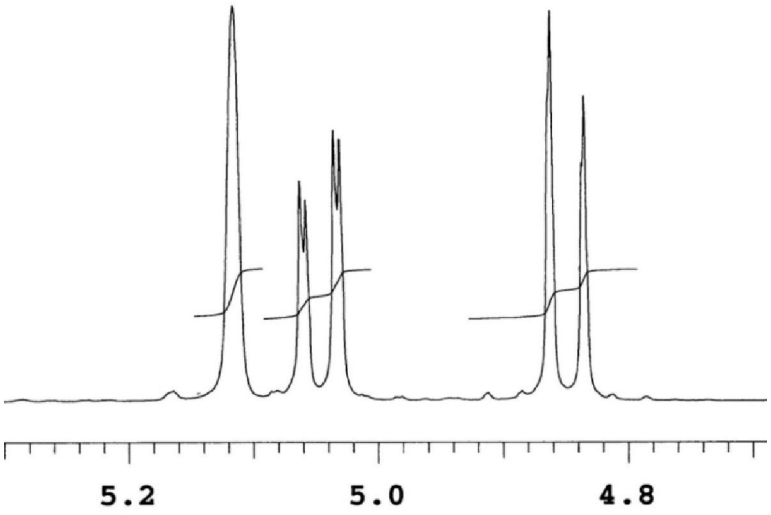


1 **2**

Şekil 4.4. (**2**) bileşiğinin sentezi

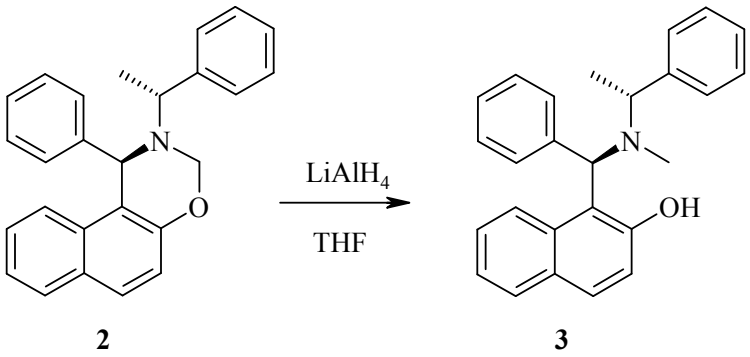
Genel olarak literatürde tersiyer yapıda azot grupları içeren ligandların sekonder azot içerenlere göre daha iyi katalizörler olduğu bildirilmiştir (Cardellicchio ve ark., 1998; 1999). Önceleri bu tip bileşikler 2-naftolün aldehit ve sekonder aminlerle direkt kondensasyonuyla ve aromatik bileşiklerin iminyum tuzlarıyla aminoalkilasyonu sayesinde sentezleniyordu (Brode ve Littman, 1931; Grumbach ve ark., 1996). Ancak tüm bu metotlarda dimetilamin ve dietilamin gibi ya da morfolin ve piperidin gibi halkalı yapıda basit sekonder aminler kullanılıyordu. Palmieri ve ark. tersiyer aminoalkilfenollerin hazırlanması için sekonder aminoalkilfenollerin formaldehitle halkalaştırılması ve elde edilen benzoksazin ara ürününün indirgenmesi ya da alkillenmesini içeren bir yöntem geliştirdiler (Cimarelli ve ark., 2001). Bu yönteme göre enantiyosaf aminonaftol türevi (*R*,*R*)-**1**, formaldehit ile naftoksazin (*R*,*R*)-**2**'yi vermek

üzere kolaylıkla halkalaştırıldı (Şekil 4.4.). Bileşik **2**'nin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde başlangıç maddesi olan aminonaftol türevinin fenolik O*H* protonuna ait sinyalin kaybolduğu ve halka –CH_2 protonlarına ait sinyallerin bir AB spin sistemi verdiği ve sırasıyla 4.85, 5.04 ppm'de dublet ve double dublet şeklinde rezonans oldukları görülmüştür (Şekil 4.5).



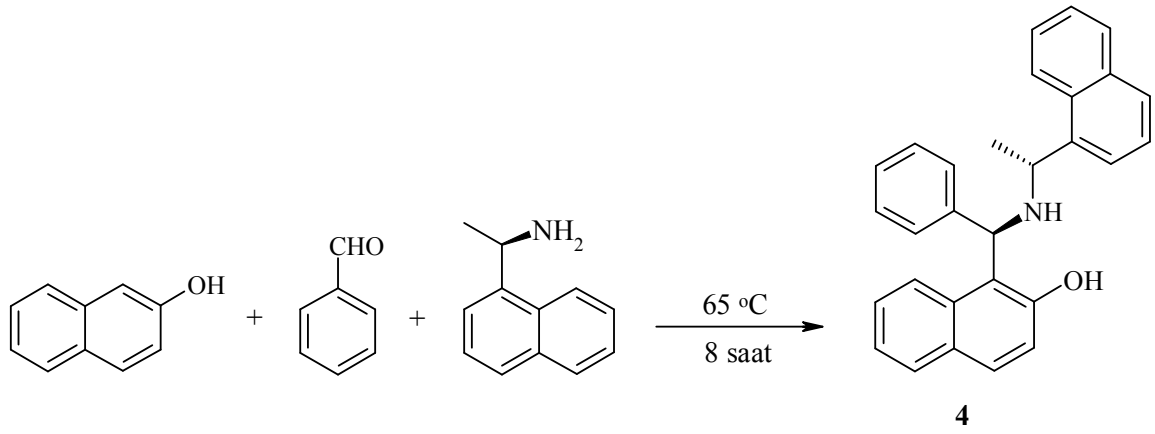
Şekil 4.5. (**2**) bileşiğinin NMR spektrumundan halka –CH_2 protonlarına ait bir kesit

Elde edilen **2** nolu naftoksazin türevi $LiAlH_4$ ile oda sıcaklığında indirgendi ve *N*-metillenmiş **3** nolu tersiyer yapıdaki aminonaftol türevi %98 verimle elde edildi (Şekil 4.6.). **3** nolu bileşikteki iki farklı metil gruplarına ait protonlar sırasıyla 1.42 ve 2.02 ppm'de singlet verirken, fenolik OH protonu ise 13.92 ppm de *broad* singlet vermektedir. Ji ve ark. (2003) ise 2-naftol, benzaldehit ve (*S*)-(–)-*N*-α-dimetilbenzilamini kullanarak tersiyer yapıdaki aminonaftol **3**'ün (*S*,*S*) enantiyomerini *Mannich* aminoalkilasyonu ile tek basamakta sentezlemişlerdir.



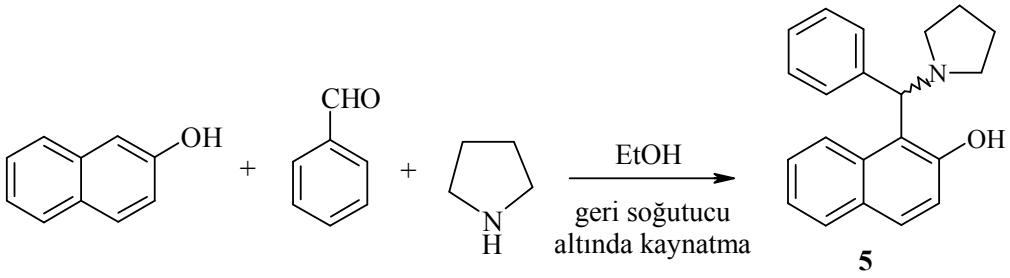
2 **3**

Şekil 4.6. (**3**) bileşiğinin sentezi



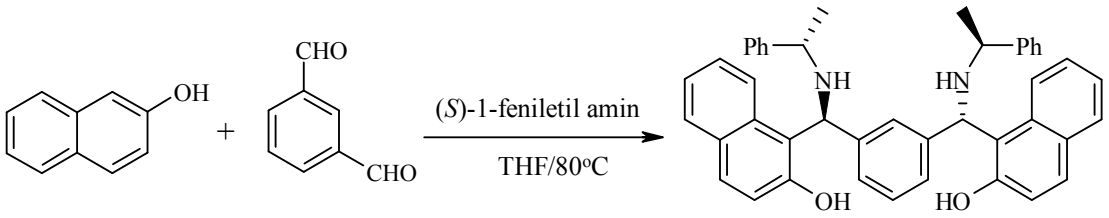
Şekil 4.7. (**4**) bileşiğinin sentezi

1 nolu bileşiğin sentezine benzer şekilde yine çözücüsüz şartlar altında amin olarak (*R*)-(+)-1-(1-naftil)etilamin kullanılarak %96 diastereomerik fazlalık ile **4** nolu aminonaftol türevi elde edildi (Şekil 4.7.).



Şekil 4.8. (**5**) bileşiğinin sentezi

2-naftol, benzaldehit ve pirolidin kullanılarak etanol içerisinde 6 saat geri soğutucu altında kaynatma işlemi ile rasemik **5** elde edildi (Şekil 4.8.). Elde edilen rasemik aminonaftol türevi *L*-tartarik asit ile aseton içerisinde etkileştirilerek diastereomerlerine dönüştürüldü. Bu diastereomerlerden biri çökerken diğerinin süzüntüde kaldığı gözlendi. Ardından 2M Na_2CO_3 ile yapılan bazikleştirme ile (*S*) ve (*R*) enantiyomerleri ayrı ayrı elde edildi. Yapılan HPLC analizi ile (*S*) enantiyomerinin %98 ve (*R*) enantiyomerinin ise %97 enantiyomerik fazlalığa sahip olduğu belirlendi.



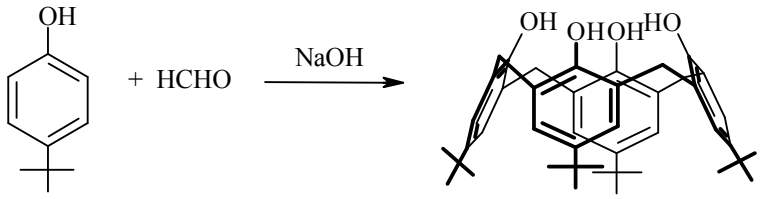
6

Şekil 4.9. (**6**) bileşiğinin sentezi

2-naftol, *m*-benendialdehit ve (*S*)-(-)-1-feniletilaminin THF içerisinde etkileştirilmesi ile **6** nolu kiral aminonaftol türevi kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra %32 verimle elde edildi. (Şekil 4.9.). **6** nolu bileşiğin NMR spektrumu incelendiğinde; metil grubuna ait protonların 1.4 ppm de dublet verdiği, –N*H* protonunun 2.16 ppm de yayvan singlet ve –N*H* protonuna komşu –C*H* protonunun ise 5.24 ppm de singlet verdiği görülmektedir. Fenolik O*H* protonu ise 13.45 ppm' de gözlendi.

4.3. Kiral Kaliksaren Türevlerinin Sentezi

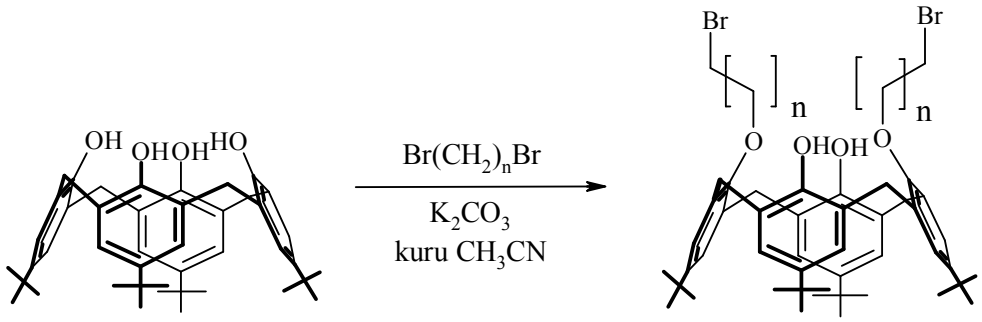
Sentezlenen aminonaftol türevlerinin kaliksaren platformuna bağlanabilmesi için gerekli başlangıç maddesi *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**7**) (Şekil 4.10.) literatüre göre sentezlendi (Gutsche, 1990).



7

Şekil 4.10. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin sentezi

Elde edilen başlangıç maddesi (**7**) sırasıyla aşırı 1,2-dibrometan, 1,3-dibrompropan ya da 1,4-dibrombütan ile asetonitril içerisinde ve baz olarak da potasyum karbonat kullanılarak etkileştirildi ve *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dibrom türevleri **8**–**10** %62–87 verimle elde edildi (Şekil 4.11.).



7

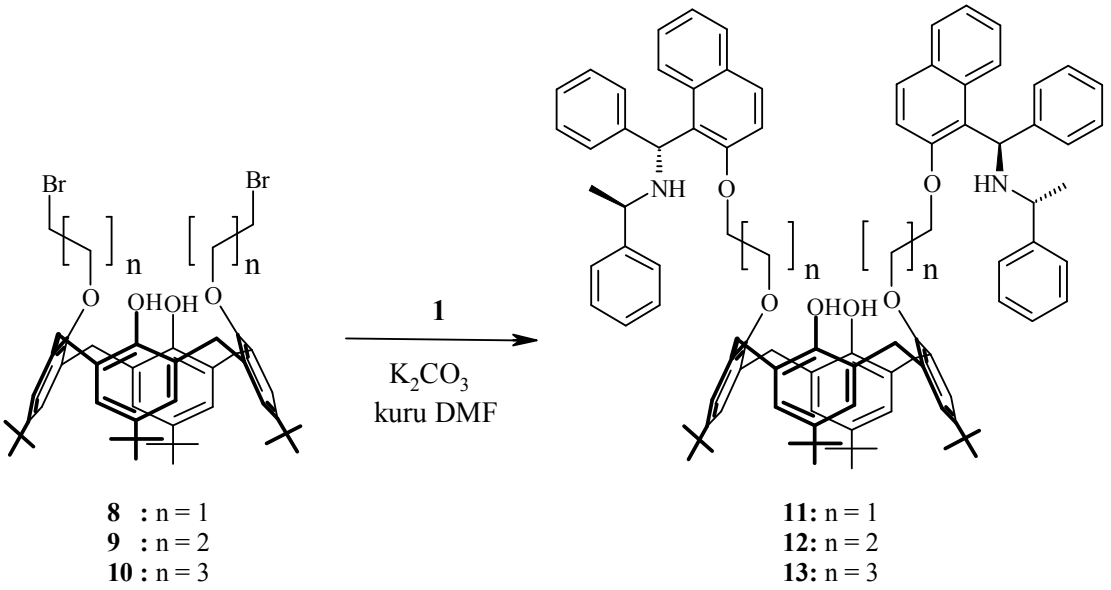
8 : n = 1
9 : n = 2
10 : n = 3

Şekil 4.11. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dibrom türevleri **8**–**10**'un sentezi

p-ter-bütilkaliks[4]arenin 1,2-dibrom türevi **8** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde; –C*H*$_2$Br protonlarının 3.83 ppm de triplet verdiği, –OC*H*$_2$ grubundaki protonların 4.28 ppm de triplet verdiği, kaliks[4]arenin metilen köprülerine ait protonların ise 3.32 ve 4.32 ppm de dublet verdiği görülmektedir.

p-ter-bütilkaliks[4]arenin 1,3-dibrom türevi **9** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde; –C*H*$_2$Br protonlarının 3.99 ppm de triplet verdiği, –OC*H*$_2$ grubundaki protonların 4.1 ppm de triplet verirken, –C*H*$_2$ protonlarının da 2.52 ppm de pentet verdiği ve kaliks[4]arenin metilen köprülerine ait protonların 3.32 ve 4.26 ppm de dublet verdiği görülmektedir.

1,4-dibrom türevi **10** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde ise –C*H*$_2$Br protonlarının 3.63 ppm de triplet verdiği, –OC*H*$_2$ protonlarının 3.95 ppm de triplet verirken, –C*H*$_2$ protonlarının da 2.17 ve 2.34 ppm de pentet verdiği ve kaliks[4]arenin metilen köprülerine ait protonların 3.32 ve 4.24 ppm de dublet verdiği görülmektedir.



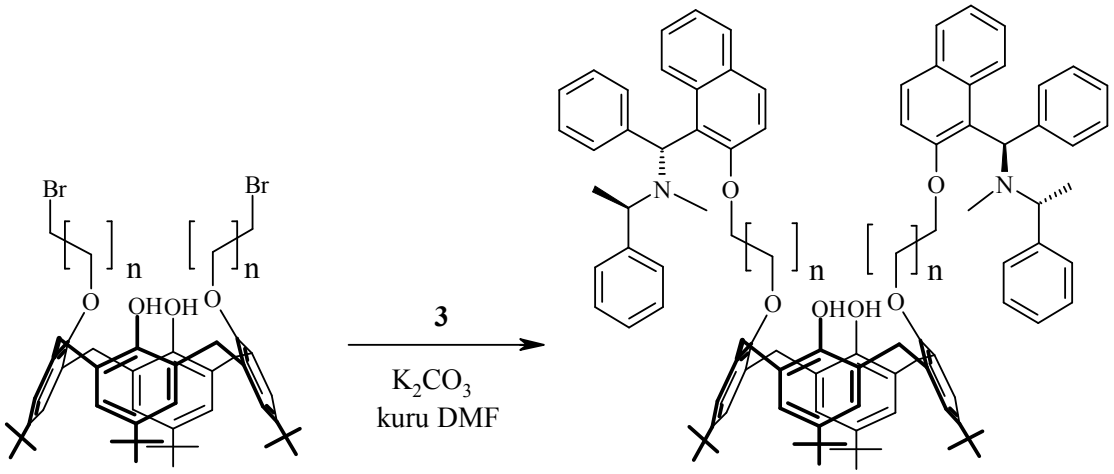
8 : n = 1
9 : n = 2
10 : n = 3

11: n = 1
12: n = 2
13: n = 3

Şekil 4.12. Kiral kaliks[4]aren türevleri **11–13**'ün sentezi

Stereoseçici olarak sentezlenen **1** nolu aminonaftol türevi sırasıyla **8**, **9** ve **10** nolu kaliks[4]aren dibrom türevleriyle K_2CO_3 varlığında ve kuru DMF içerisinde oda sıcaklığında etkileştirildi ve kiral kaliks[4]aren türevleri **11–13** %45–70 verimle elde edildi (Şekil 4.12.). Elde edilen ürünlerin NMR spektrumlarından bileşiklerin koni konformasyonunda oldukları anlaşıldı. Bileşiklerde feniletil amin grubunun metil protonlarının sırasıyla **11** için 1.13, **12** için 1.10 ve **13** için 1.23 ppm'de dublet verdiği gözlendi. Kaliksarenin kuyruk olarak tabir edilen tersiyer bütil grubundaki metil protonları ise her bir bileşik için iki ayrı singlet şeklinde rezonans olmuştur.

N-metillenmiş **3** nolu aminonaftol ile kaliks[4]aren dibrom türevleri yukarıdakine benzer şekilde reaksiyona sokuldu ve **14–16** nolu kaliksarenler %40–58 verimle sentezlendi (Şekil 4.13). Elde edilen bileşiklerde tersiyer yapıdaki azot atomlarına bağlı metil protonlarının **14** için 2.03, **15** için 2.0 ve **16** için 1.91 ppm'de singlet; feniletil amin grubunun metil protonlarının ise 1.28–1.36 ppm'de dublet verdikleri görüldü. Kaliks[4]arenin metilen köprü protonları ise **14** için 3.38, 3.41, 4.47 ve 4.50, **15** için 3.32, 3.39, 4.32 ve 4.4, **16** için ise 3.28, 3.29, 4.27 ve 4.29 ppm'de dört dublet vermektedir.

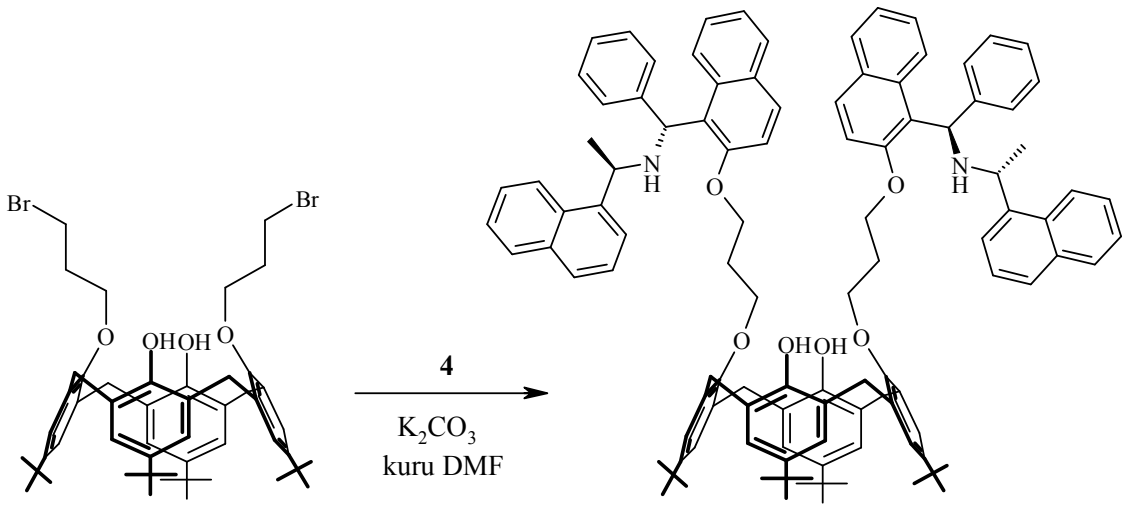


8 : n = 1
9 : n = 2
10 : n = 3

14: n = 1
15: n = 2
16: n = 3

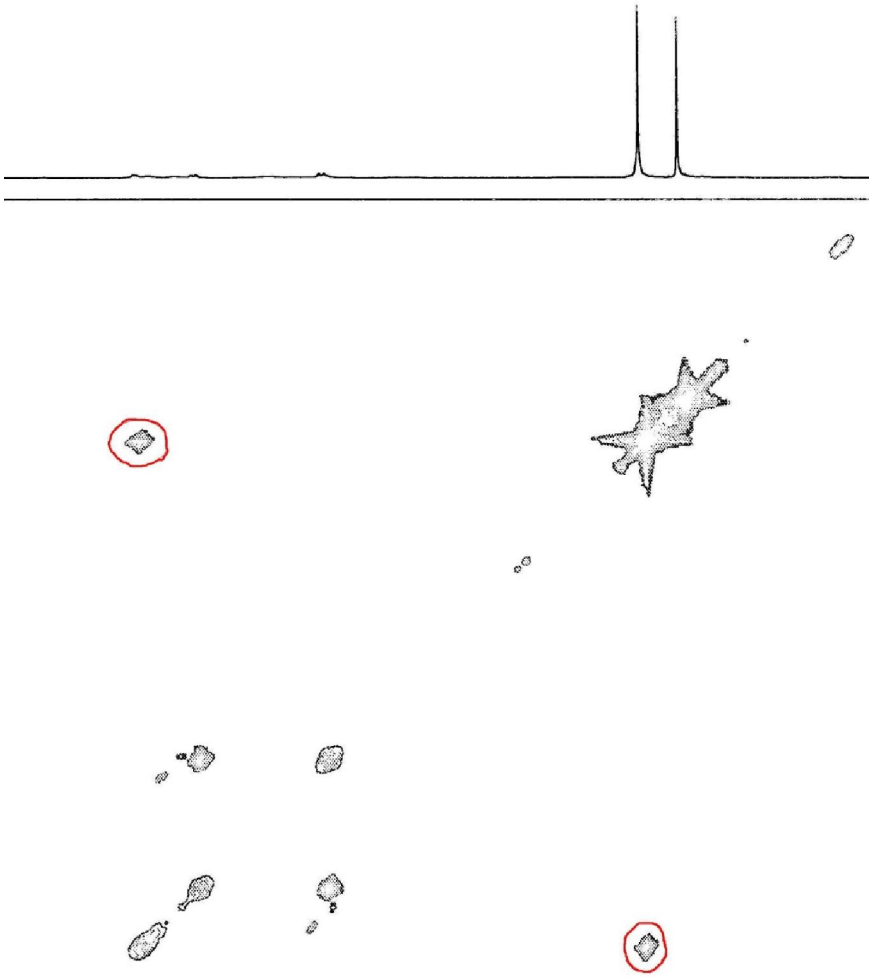
Şekil 4.13. Tersiyer yapıda azot içeren **14–16** bileşiklerinin sentezi

Naftiletil aminden çıkılarak hazırlanan aminonaftol **4** de yukarıdakilere benzer şekilde kaliksaren platformuna bağlandı ve **17** nolu kiral kaliks[4]aren türevi %73 verimle sentezlendi (Şekil 4.14). Yapılan COSY NMR analizi ile naftiletil amin grubunun metil protonlarının kaliksarenin tersiyer bütil gruplarındaki metil protonlarıyla üst üste çakıştığı anlaşıldı. 1.38 ppm'deki metil grubunun 4.49 ppm'deki –C*H* protonu ile komşu olduğu Şekil 4.15.'de bir kesiti verilen COSY NMR spektrumunda görülmektedir.

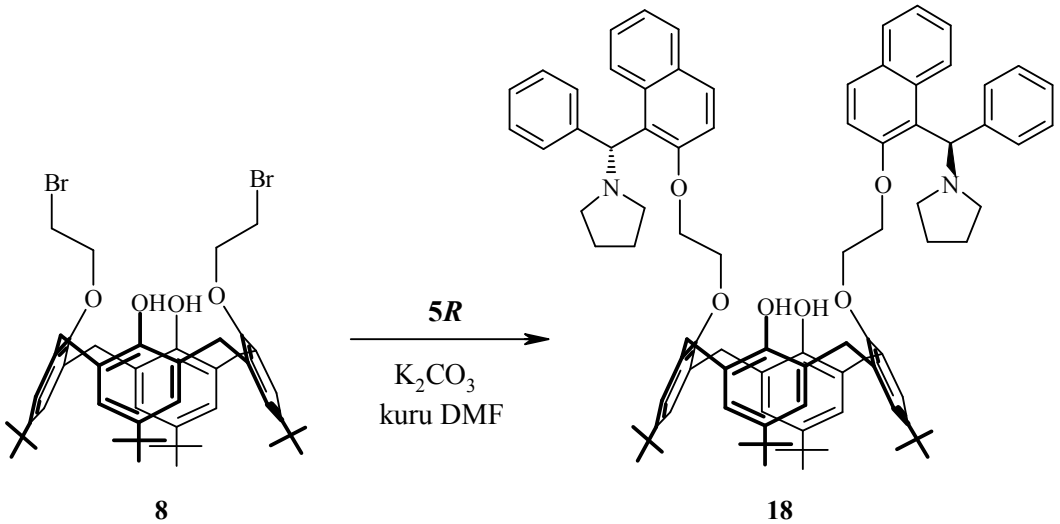


9 **17**

Şekil 4.14. (**17**) bileşiğinin sentezi



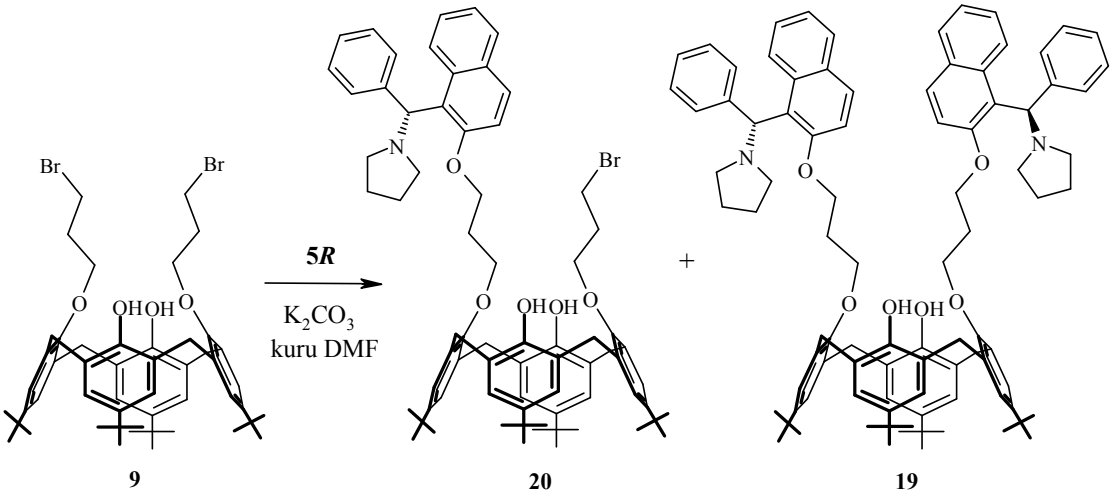
Şekil 4.15. (**17**) bileşiğinin COSY NMR spektrumundan bir kesit



8 **18**

Şekil 4.16. (**18**) bileşiğinin sentezi

Rasemik olarak sentezlenen ve daha sonra enantiyomerlerine yarılan **5** nolu aminonaftolün *R* enantiyomeri 1,2-dibromkaliks[4]aren ile etkileştirildi ve **18** nolu bileşik kolon kromatografisinden sonra %42 verimle elde edildi (Şekil 4.16.). Elde edilen bileşiğin koni konformasyonunda olduğu ^{1}H NMR spektrumundan anlaşıldı.

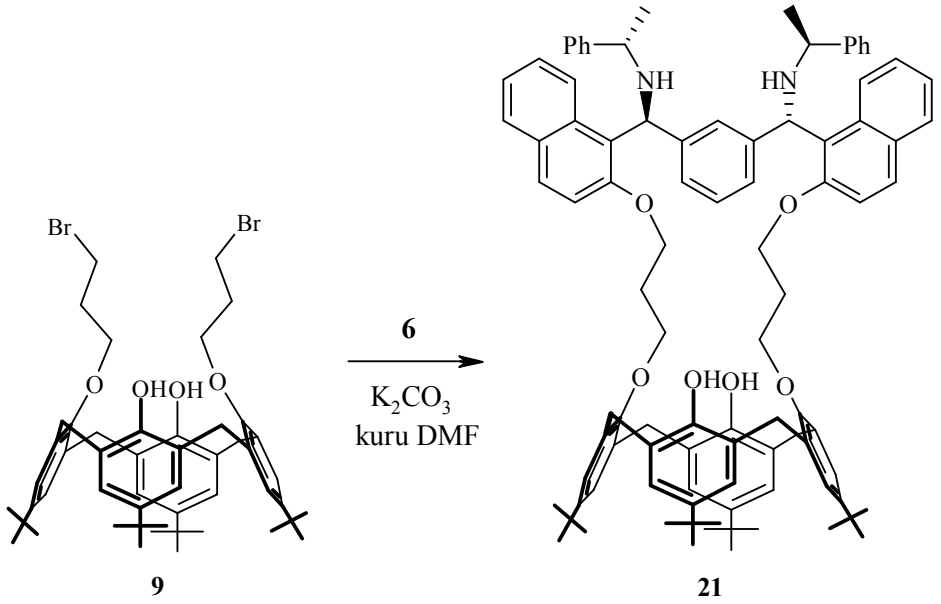


9 **20** **19**

Şekil 4.17. (**19**) ve (**20**) bileşiklerinin sentezi

18 nolu bileşiğin sentezine benzer şekilde; aminonaftol **5*R***, kaliks[4]arenin 1,3-dibrom türevi ile reaksiyona sokuldu ve reaksiyon sonucunda **19** nolu disübstitüe kaliks[4]aren türevinin yanında, %15 verimle mono sübstitüe **20** nolu bileşik de elde edildi (Şekil 4.17.). **20** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde kaliksaren platformu ile aminonaftol birimi arasındaki –C*H*$_2$ protonlarının farklı bölgelerde rezonans oldukları görülmektedir. Yine her iki bileşiğin NMR spektrumları incelendiğinde tersiyer bütil gruplarının **20** için her birinde on sekiz proton olmak üzere bir çift singlet verirken, **19** için bir dublet ve bir singlet verdiği tespit edildi.

m-benendialdehit, 2-naftol ve (*S*)-(-)-1-feniletilaminin özel *mannich* tepkimesiyle elde edilen **6** nolu kiral aminonaftol, kaliks[4]aren dibrom bileşiği **9** ile etkileştirilerek kiral kaliks[4]aren türevi **21**, %84 verimle elde edildi (Şekil 4.18). Bu bileşikte dört farklı stereojenik merkez bulunmakta ve bunlar diğer kiral kaliksaren türevlerinin aksine *S* formundadır. **21** nolu bileşikte feniletil amin grubunun metil protonu 1.21 ppm'de dublet verirken, metin protonu 4.65–4.80 ppm aralığında multiplet vermektedir. Kaliksarenin tersiyer bütil grubundaki metil protonlarının ise 1.17 ve 1.34 ppm'de her bir sinyalde 18 proton olmak üzere singlet şeklinde rezonans olduğu gözlendi.



Şekil 4.18. (**21**) bileşiğinin sentezi

4.4. ^{1}H NMR ile Enantiyomerik Tanınma ve Kiral Kaydırma Çalışmaları

Rasemik bileşiklerin kiral tanınması doğada yaygın biçimde gözlenir. Örneğin, biyolojik sistemler protein sentezi için *D*-amino asitler yerine sadece *L*-amino asitleri kullanır. Bu biyolojik sistemleri anlamak için onların önemli özelliklerini gerçekleştirebilecek sentetik reseptörler hazırlandı. Buna ek olarak kiral reseptörler enantiyomerlerin hazırlanması, ayrılması ve analizinde de potansiyel uygulamalara sahip olabilir. Bu bağlamda kiral reseptörlerin sentezi ve kiral tanınma özelliklerinin araştırılması üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Hartley ve ark., 2000; Fitzmaurice ve ark., 2002).

Nötral moleküler tanınma ve kompleksleşmede etkin olan kuvvetler genel olarak dipol-dipol etkileşimler, dipol-indüklenmiş dipol etkileşimleri, hidrojen bağı, London dağılma kuvvetleri, π-π etkileşimleri, yük transfer etkileşimleri ve hidrofobik etkileşimler gibi nonkovalent moleküller arası etkileşimlerdir. Bir reseptörün enantiyoseçicilik gösterebilmesi için konuk enantiyomerlerinden biriyle en az üç noktadan etkileşime sahip olması gerektiği öne sürülmektedir ki bunlardan en az birinin de steriyokimyaya bağlı olması gereklidir. Bu etkileşimler çekme ya da itme şeklinde olabilir (Webb ve Wilcox, 1993).

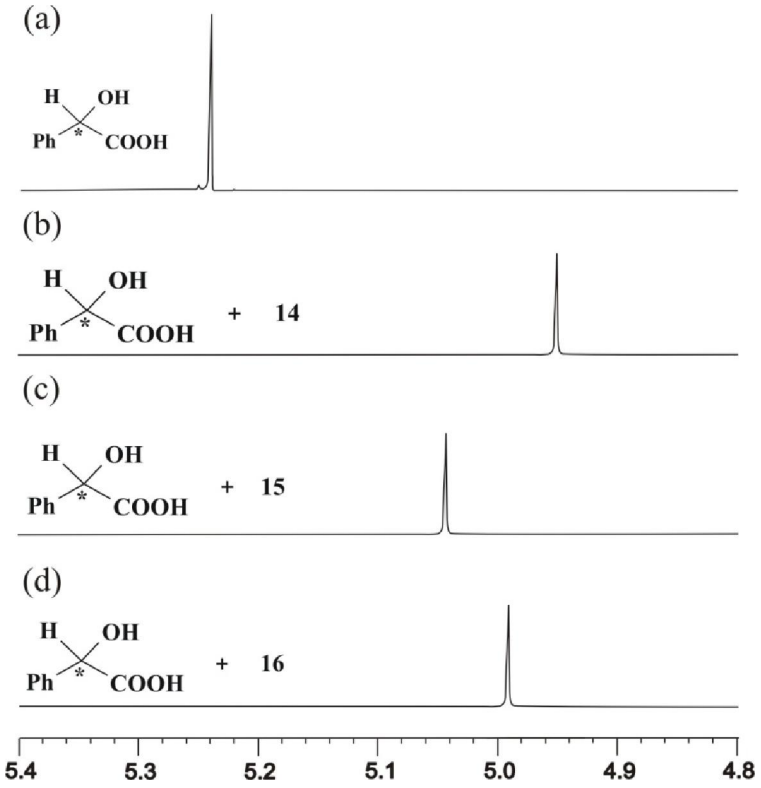
Enantiyomerik kompozisyonun belirlenmesinde sıvı kromatografi (Dorsey ve ark., 1996) ve gaz kromatografi (Schurig ve Nowotny, 1990), kapiler elektroforez (Grady ve ark., 1998), sirküler dikroizm (Fleischhauer ve ark., 1997), absorbans spektrometri (Kubo ve ark., 1996), infrared spektroskopisi (Chappell, 1997), X-ray (Grochowski ve Serda, 1993) ve NMR spektroskopisi (Parker, 1991; Kram ve Lurie, 1992; Wenzel ve Wilcox, 2003; Seco ve ark., 2004) gibi çok çeşitli teknikler kullanılmaktadır.

Karboksilik asitler α-pozisyonlarında stereojenik bir merkez içerirler ve doğada yaygın biçimde optikçe aktif bileşikler olarak bulunurlar. Yine kiral karboksilik asitler çoğu doğal ürünün ve ilaç molekülünün de yapısında yer alırlar. Özellikle ilaç endüstrisinde kiral ürünlerin enantiyomerik fazlalılığının hızlı ve uygun analitik prosedürlerle belirlenmesi gerekmektedir. Kiral kaydırma reaktifleri (kiral yarma reaktifleri) kiral bileşiklerin enantiyomerik fazlalığının hızlı bir biçimde belirlenmesinde en uygun metottur. Enantiyomerlerin fiziksel ayırımını içeren kiral HPLC ile karşılaştırıldığında daha az zaman alan NMR daha hızlı ve daha ucuzdur. Çok kolay olarak görülen çevirme açısı ölçümleri çok güvenilir değildir ve safsızlıklardan gelen hatalara bağımlıdır. Ayrıca daha önce karakterize edilmeyen bileşiklerin enantiyomerik fazlalığının belirlenmesinde kullanılamaz. NMR spektroskopisi, 1 mg kiral kaydırma reaktifi ve 1 mL'den daha az döteryo çözücü ile oldukça kullanışlı bir yöntem sağlar. Farklı NMR sinyalleri elde edebilmek için, hedef enantiyomerler diastereomerlere dönüştürülmelidir. Akiral bir ortamda enantiyomerlerin NMR spektrumları aynıdır ve genellikle rasemik bir karışım ile tek bir izomerin spektrumu arasında fark yoktur. Bununla birlikte, kiral yarma reaktiflerinin kullanımı ile van der Waals kuvvetleri ve/veya hidrojen bağları ile bir arada tutulan zayıf diastereomerik komplekslerin oluşumu sonucu enantiyomerlerin spektrumlarında farklılıklar ortaya çıkar (Dodziuk ve ark., 2004). Seçilen enantiyomerleri bağlamak için kiral bir kaydırma reaktifi eklemek onları kovalent olarak bağlanmış kiral yardımcılarla kimyasal olarak türevlendirmekten daha kolaydır. Metal içermeyen kiral kaydırma reaktifleri genellikle daha çok tercih edilir çünkü bunlar spektroskopik olarak daha düzgün sonuçlar verir (Wenzel ve Wilcox, 2003; Maa ve ark., 2008). Teorik olarak kiral bir yarma (kaydırma) reaktifi enantiyomerlerle kararlı kompleksler oluşturmalı ve aynı zamanda güçlü anizotropik gruplar içermelidir. Eğer kompleksler oluşmazsa hiçbir tanınma gözlenmez. Bu durumda hiçbir enantiyomer ligandla kayda değer bir etkileşime girmez ve bu durumda iki enantiyomerin "bağlanma enerjileri"nde bir farklılığa yol açmaz. Kiral

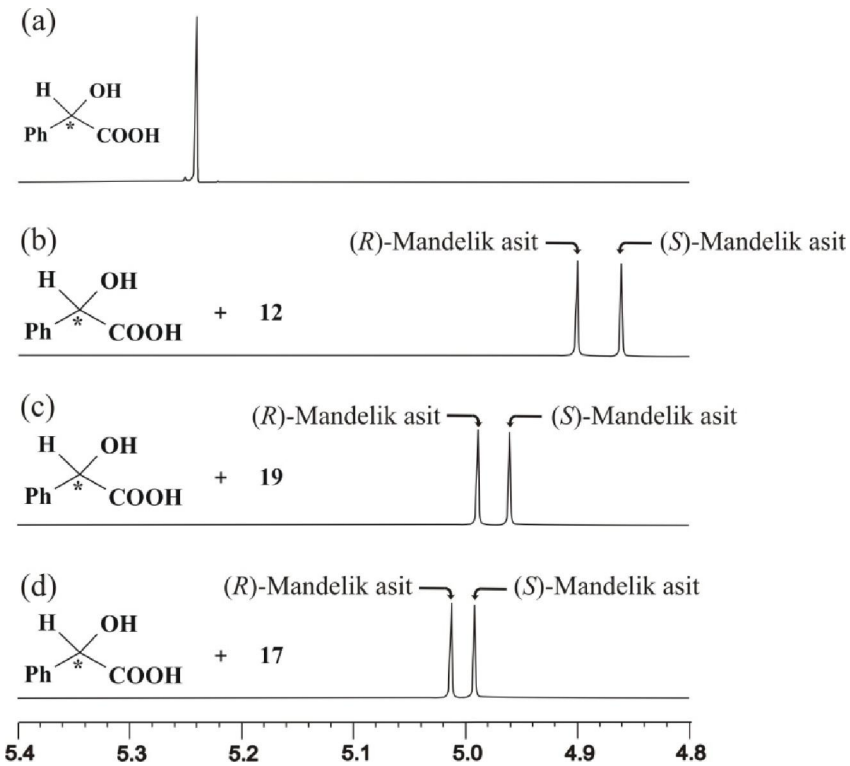
makrosiklik bileşikler bu noktada özellikle esnek yapıları ve kompleksleşebilme yetenekleri nedeniyle önemli reseptörler olarak görülmektedir. Konak ve konuk türleri arasındaki etkileşim uygun bir konformasyonda diastereomerik komplekslerin oluşumuyla sonuçlanır ve bu durum makrosiklik bileşiğin konuk türüne karşı enantiyomerik tanınmayı gerçekleştireceği uygun bir çevre oluşturur. Enantiyomerik tanınma genel olarak makrosiklik konak bileşiğinin kiral kısmındaki sübstitüentler ile konuk molekülleri arasındaki sterik itmeden doğar. Konuğun bir enantiyomeriyle diğeriyle olandan daha fazla sterik engelleme meydana gelebilir ve bu da konak tarafından farklı derecede bir tanınmaya yol açabilir (Zhang ve ark., 1997).

Literatürde kiral aminler (Wang ve ark., 2007; Yang ve ark., 2006; Port ve ark., 2000; Enders ve ark., 1999), amino alkoller (Cuevas ve ark., 2005), *Tröger's* bazı (Satishkumar ve Periasamy, 2009), makrosiklik aminler ve amitler (Busto ve ark., 2010; Tanaka ve Fukuda, 2009; Li ve ark., 2006; Altava ve ark., 2010; Ema ve ark., 2007) ve taç eterler (Voyer ve ark., 2001; Voyer ve Guerin, 1997; Wenzel ve Thurston, 2000) gibi çok çeşitli kiral kaydırma reaktifleri enantiyomerik saflığı belirleme ve konak–konuk kompleksleşmesine ilişkin mekanizmaları anlayabilmek amacıyla rapor edilmiştir.

Kiral tanıma özelliklerine sahip çeşitli kaliksaren türevleri rapor edilmiş olsa da bu kiral kaliksarenlerle elde edilen enantiyoseçicilik genel olarak düşüktür ve karboksilik asitlerin kiral tanınmasında kaliksarenlerin kullanımı çok yaygın değildir (Kubo ve ark., 1996; Zheng ve Zhang, 2004; Liu ve Zheng, 2006; Demirtaş ve ark., 2008). Bu nedenlerle sentezlenen kiral kaliks[4]aren türevlerinin Şekil 3.3.'de kimyasal yapıları gösterilen ve rasemik karboksilik asit türevleri olan mandelik asit, *o*-kloro mandelik asit, dibenzoil tartarik asit, hidroksiizovalerik asit ve 2-kloro propiyonik asit (**a–e**) bileşiklerini tanıma özellikleri araştırıldı. Kullanılan konuk türlerinin metin ya da metil protonları ^{1}H NMR spektrumlarında konak türleriyle etkileştikten sonra diğer proton sinyalleri ile üst üste çakışmaz. Genellikle literatürde kiral yarma reaktifi ile analitin molar oranlarının 1:2 ile 1:1 arasında olması önerilmektedir (Maa ve ark., 2008). Yapılan başlangıç denemeleri eşit molar oranlarda kiral kaliksaren ve rasemik karboksilik asit kullanılarak gerçekleştirildi. Rasemik mandelik asitin $CDCl_3$ içerisindeki 10 mM çözeltisi 10 mM **14–16** nolu kaliksaren türevlerinin çözeltileriyle karıştırıldığında mandelik asitin –C*H* protonunun herhangi bir yarılma olmaksızın yukarı alana kaydığı gözlendi (Şekil 4.19.).



Şekil 4.19. Rasemik mandelik asitin konak **14–16** yokluğunda ve varlığında 25 ˚C' de $CDCl_3$ içerisinde ^1H NMR spektrumu [mandelik asit/**14**, **15** ya da **16** = 1:1]



Şekil 4.20. Rasemik mandelik asitin konak **12**, **19** ve **17** yokluğunda ve varlığında 25 ˚C' de $CDCl_3$ içerisinde ^1H NMR spektrumu [mandelik asit/**12**, **19** ya da **17** = 1:1]

Aynı etkileşme **12**, **17** ve **19** nolu konak bileşikleriyle gerçekleştirildiğinde diastereomerik kompleksleşme sonucu **12** için δ = 4.9 ve 4.86, **17** için δ = 5.01 ve 4.99 ve **19** için δ = 4.99 ve 4.96 ppm'de mandelik asitin her bir enantiyomeri için ayrı pikler gözlendi (Şekil 4.20.).

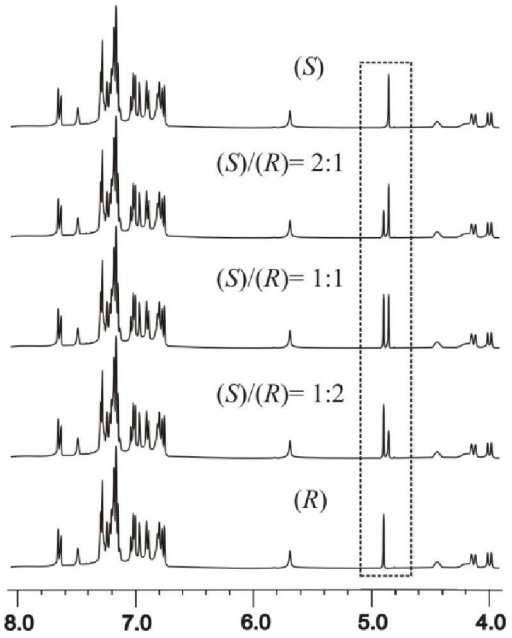
Kaliksaren platformunun bazik azot atomuna uzaklığının rolünü araştırmak için **11**, **13** ve **18** gibi farklı metilen aralıklarına sahip kiral kaliksarenler de sentezlendi ve enantiyomerik tanıma özellikleri araştırıldı. Bu konak türleriyle de rasemik mandelik asitin metin protonunun ikiye yarıldığı gözlense de iki enantiyomerin kimyasal kayma değerleri arasındaki fark diğer konaklarla elde edilenlerden daha küçüktür. Çizelge 4.1.'de rasemik mandelik asitle kiral kaliksaren türevlerinin etkileşmesi sonucu konuk türünün –C*H* protonunda gözlenen kimyasal kayma değerleri verildi. Çizelge 4.1.'deki sonuçlardan üç metilen aralığına sahip kiral reseptörlerin diğerlerine göre daha iyi sonuçlar verdiği anlaşılmaktadır. Yine Çizelge 4.1.'de rasemik mandelik asitin metin protonunun ikiye yarıldığı tüm durumlarda (*S*)-enantiyomerinin sinyalinin (*R*)-enantiyomerinkinden daha yüksek alana kaydığı tespit edildi.

Çizelge 4.1. Rasemik konuk **a**'nın kiral konak moleküller (**11**–**19**) varlığında 25 ˚C' de $CDCl_3$ içerisinde ^{1}H NMR (400 MHz) kimyasal kayma değerleri.

	Konak	Konuk	Oran	Δδ[a] (ppm)	ΔΔδ[b] (ppm)	Enantiyomer[c]
1	**11**	a	1:1	–	0.012	(*S*)
2	**12**	a	1:1	–	0.042	(*S*)
3	**13**	a	1:1	–	0.003	(*S*)
4	**14**	a	1:1	0.308	–	–
5	**15**	a	1:1	0.212	–	–
6	**16**	a	1:1	0.177	–	–
7	**17**	a	1:1	–	0.020	(*S*)
8	**18**	a	1:1	–	0.025	(*S*)
9	**19**	a	1:1	–	0.030	(*S*)

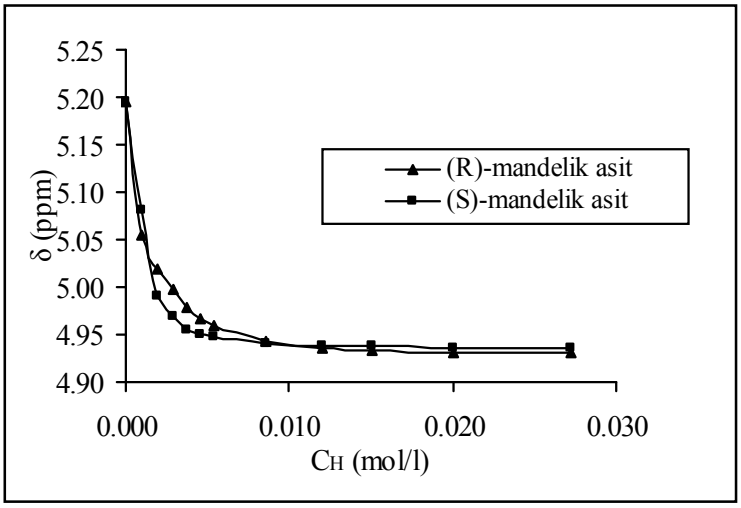
[a] Δδ: Rasemik mandelik asitin C*H* protonunun kiral reseptörle etkileşme sonucu kimyasal kayma değerindeki fark
[b] ΔΔδ: Mandelik asitin her iki enantiyomerinin C*H* protonunun kiral reseptörle etkileşme sonucu kimyasal kayma değerleri arasındaki fark
[c] Daha yüksek alana kayan enantiyomer

Mandelik asitin her iki enantiyomerini farklı oranlarda içeren karışımlar **12** nolu kiral kaliksarenle etkileştirildi. Bu durumda karışımdaki oranlarına bağlı olarak hem (*S*)- hem de (*R*)- enantiyomer için farklı sinyal şiddetleri elde edildi (Şekil 4.21.). Bu sonuç açıkça aminonaftol birimleri taşıyan kiral kaliksarenlerin mandelik asitin enantiyomerik saflığını belirlemek için kiral yarma reaktifleri olarak uygun sıcaklıkta kullanılabileceğini göstermektedir.

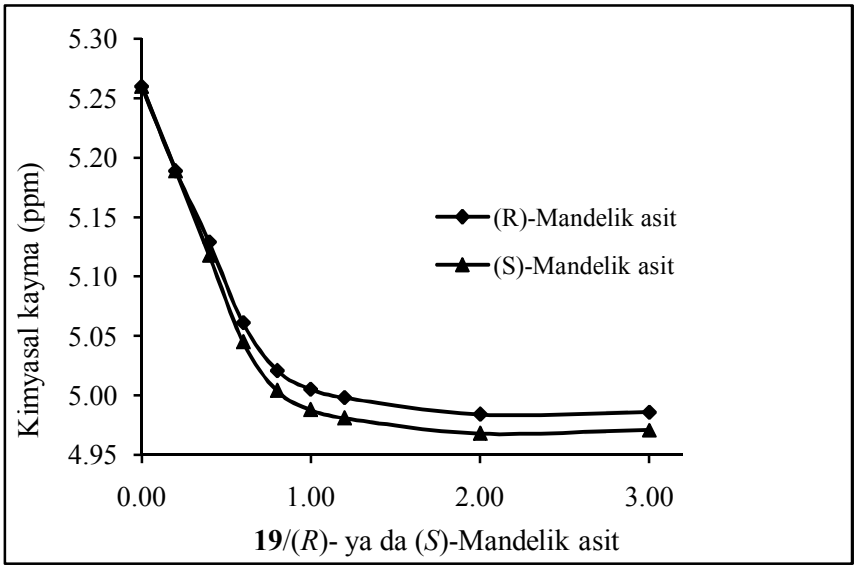


Şekil 4.21. Farklı enantiyomerik oranlardaki mandelik asitin $CDCl_3$ içerisinde 25 ^oC'de kiral kaliks[4]aren **12** varlığındaki ^1H NMR spektrumları

Kompleksleşmeler hakkında daha detaylı bilgiler elde etmek amacıyla **12** ve **19** nolu kiral kaliks[4]aren türevlerinin (*R*)- ve (*S*)- mandelik asitle titrasyon eğrileri elde edilmiştir (Şekil 4.22. ve 4.23.).



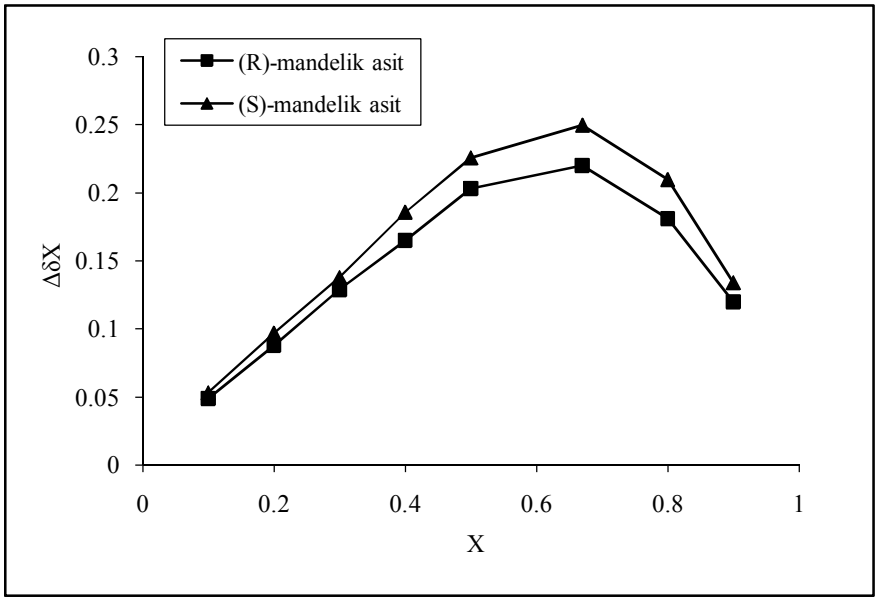
Şekil 4.22. 12 nolu bileşiğin (*R*)- ve (*S*)- mandelik asitle titrasyon eğrileri



Şekil 4.23. 19 nolu bileşiğin (*R*)- ve (*S*)- mandelik asitle titrasyon eğrileri

Klasik olarak ^{1}H NMR spektrumlarında gözlenen protonların pikleri basit, diğer protonların pikleriyle üst üste çakışmayan ve konak–konuk etkileşimi sırasında belirgin kimyasal kayma değişimleri gösteren piklerdir (Yang ve ark., 2004). **12** ve **19** nolu bileşiklerin protonları ^{1}H NMR spektrumlarındaki piklerin karmaşıklığından dolayı hedef pikler olarak kullanılamadı. Bu nedenle sadece mandelik asitin metin protonu hedef pik olarak kullanıldı. Şekil 4.23.'de görüldüğü gibi stokiyometrik miktardan az **19** nolu bileşiğin varlığında bile (*R*)- ve (*S*)- mandelik asitin benzilik protonu için farklı kimyasal kayma değerleri gözlenmektedir. Çoğu kiral yarma reaktifi için sinyal ayrılması önemli ölçüde kiral reaktifin molar oranına bağlı olmasına rağmen, bu çalışmada her iki konuk için de sinyal ayrılmasının kiral kaliks[4]aren/konuk molar oranına bağlı olmadığı tespit edildi. Benzilik protonun yukarı alana kaymasının kaliksarenin molar oranının artışıyla kademeli olarak arttığı görüldü. Şekil 4.23'de iki eş molardan daha fazla kaliksaren ilavesinin mandelik asitlerin kimyasal kaymasında daha fazla bir değişiklik yapmadığı görülmektedir.

Reseptör **19** ile konuk **a** (Mandelik asit) arasındaki komplekslerin stokiyometrisi Job metodu ile belirlendi. Konak ve konuk türlerinin toplam konsantrasyonu sabit tutulurken (10 mM) konuğun molar fraksiyonu {[G]/([H]+[G])} sürekli olarak değiştirildi. **19** nolu bileşiğin (*R*)- ve (*S*)-mandelik asit ile Job plot grafiği Şekil 4.24.'de verildi.

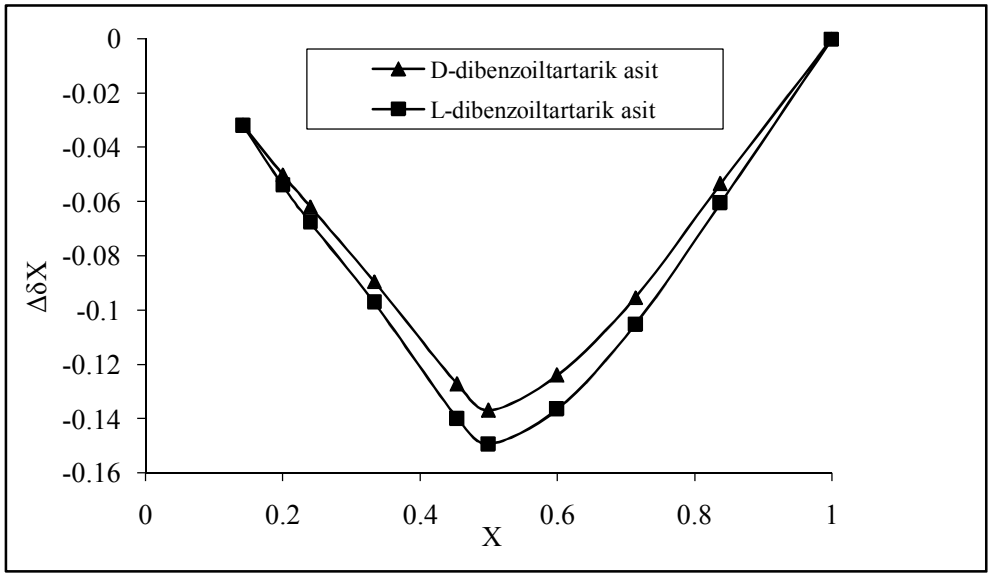


Şekil 4.24. 19 nolu bileşiğin (*R*)- ve (*S*)-mandelik asit ile Job metodu analizi [X = Mandelik asitin molar fraksiyonu, $\Delta\delta$ = (*R*)- ve (*S*)- mandelik asitin metin protonunun kimyasal kayma değişimi]. (■) Saf (*R*)-mandelik asit ile, (▲) Saf (*S*)- mandelik asit ile

X = 0.67'de maksimumların gözlenmesi, **19** nolu bileşiğin konak türleri ile 1:2 kompleksler oluşturduğunu göstermektedir. **19** nolu bileşiğin varlığında (*S*)-mandelik asitin kimyasal kayma değerlerinin (*R*)-mandelik asitinkinden daha büyük olduğu görülmektedir.

Reseptör **19** ile konak **c** (dibenzoiltartarik asit) arasındaki komplekslerin stokiyometrisi de yukarıdakine benzer şekilde Job metodu ile belirlendi. **19** nolu bileşiğin (*L*)- ve (*D*)-dibenzoiltartarik asit ile Job plot grafiği Şekil 4.25.'de verildi.

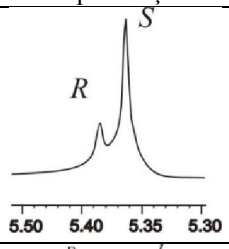
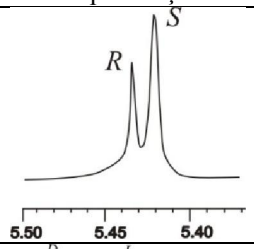
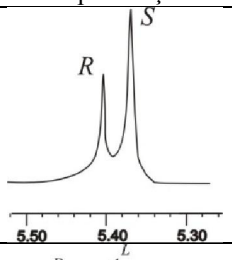
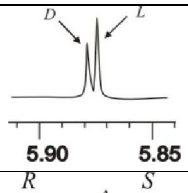
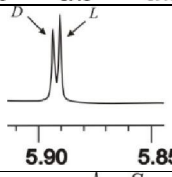
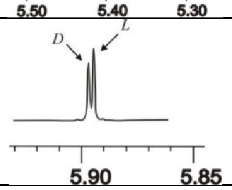
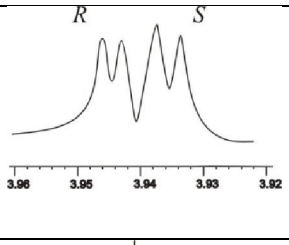
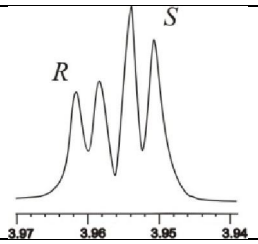
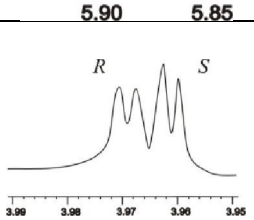
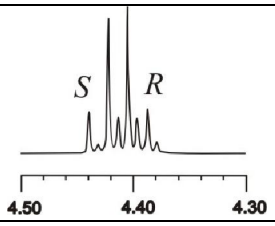
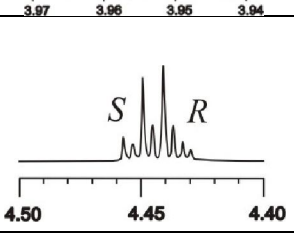
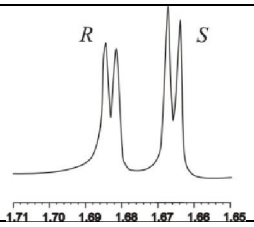
X = 0.5'de minimumların gözlenmesi, **19** nolu bileşiğin konuk türleri ile 1:1 kompleksler oluşturduğunu göstermektedir. **19** nolu bileşiğin varlığında (*L*)-dibenzoiltartarik asitin kimyasal kayma değerlerinin (*D*)-dibenzoiltartarik asitinkinden daha büyük olduğu görülmektedir.



Şekil 4.25. 19 nolu bileşiğin (*L*)- ve (*D*)-dibenzoiltartarik asit ile Job's plot analizi [X = *D* dibenzoiltartarik asitin molar fraksiyonu, $\Delta\delta$ = (*L*)- ve (*D*)- dibenzoiltartarik asitin metin protonunun kimyasal kayma değişimi]. (■) Saf (*L*)- dibenzoiltartarik asit ile, (▲) Saf (*D*)- dibenzoiltartarik asit ile

Çeşitli rasemik karboksilik asitler (Şekil 3.3. **b–e**), **12**, **17** ve **19** nolu bileşiklerin ^{1}H NMR spektroskopisi ile kiral kaydırma reaktifleri olarak potansiyellerini gözlemek için seçildi. Çizelge 4.2. konukların kiral reseptörler varlığında kimyasal kayma değerlerini göstermektedir. Genel olarak test edilen karboksilik asit türevleri **b–d**'de stereojenik merkeze bağlı protonların sinyallerinde yarılma gözlendi. Konuk **e**'nin ise metil proton sinyalinin konak **17** varlığında iki dublete yarılırken konak **12** ve **17** varlığında –C*H* proton sinyalinin iki quartete yarıldığı gözlendi.

Çizelge 4.2. Rasemik konuk **b–e**'nin kiral konak moleküller (**12, 17** ve **19**) varlığında 25 ˚C' de $CDCl_3$ içerisinde ^1H NMR (400 MHz) kimyasal kayma değerleri

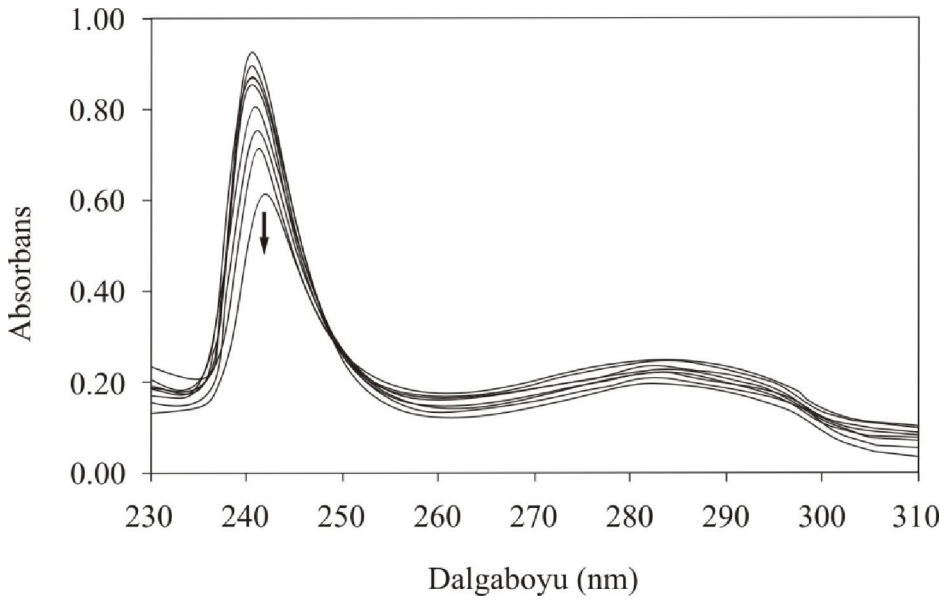
Asit	Proton	Bileşik **12** ile kompleksleşme	Bileşik **17** ile kompleksleşme	Bileşik **19** ile kompleksleşme
b	α-*H*			
c	α-*H*			
d	α-*H*			
e	α-H ya da CH_3			

Diastereomerik konak–konuk komplekslerinin oluşumu muhtemelen kiral reseptörlerdeki bazik azot atomu ve kiral karboksilik asitteki karboksil grubu arasında meydana gelmektedir. Protonlanmış amin grupları kiral karboksilik asitler ile diastereomerik tuz oluşumuna yol açacaktır. Her ne kadar kiral tanınmanın gerçekleşmesi reseptörün yapısına bağlı olsa da reseptör moleküllerinde en az üç tanıma bölgesinin varlığı gereklidir (Kubinyi, 2004). Kiral kaliks[4]aren türevleri minimum üç olası grupla (fenoksi oksijeni, amin azotu, fenil grupları ve hidroksi grupları) kiral karboksilik asitlere enantiyoseçici olarak bağlanmayı gerçekleştirmektedirler. Konuk molekülleri arasında yer alan mandelik asit, karbonil grubunun α-pozisyonunda bir hidroksi grubu içermektedir. Bu oksijen fonksiyonu ekstra bir bağlanma bölgesi olarak davranabilir ve kiral tanınmada rol oynayabilir.

4.5. UV/Vis ile Enantiyomerik Tanınma Çalışmaları

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 ve ark., 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 ve Hua, 2000).

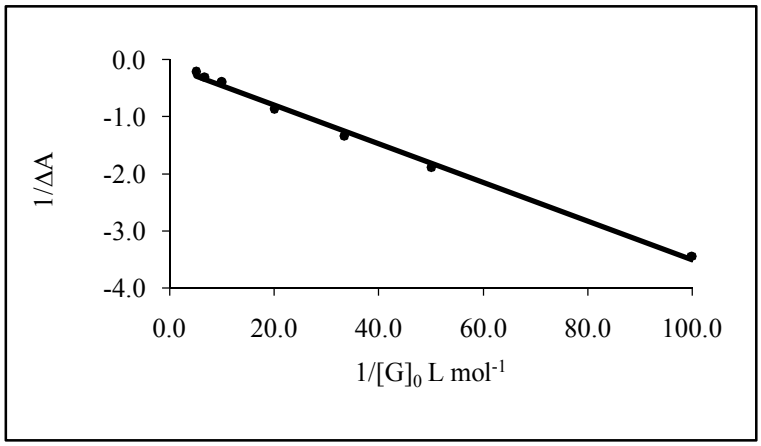
12 ve **19** nolu bileşiklerin (*D*)- ya da (*L*)- dibenzoiltartarik asit ile stokiyometrik 1:1 kompleksleşmesi için bağlanma sabitleri (*K*) ve termodinamik verileri (ΔH ve ΔS) elde etmek amacıyla $CHCl_3$ içerisinde 25–35 ^{o}C'de spektrofotometrik titrasyonlar yapıldı. (*L*)-Dibenzoiltartarik asitin kiral reseptör **12**'nin (1.0×10^{-5} M, 25°C), $CHCl_3$ içerisindeki çözeltisine eklenmesiyle konak bileşiğinin 241 nm'deki absorbansı azalırken, 285 nm'deki absorbansının arttığı ve 248 nm'de bir izobestik nokta oluştuğu gözlendi (Şekil 4.26.).



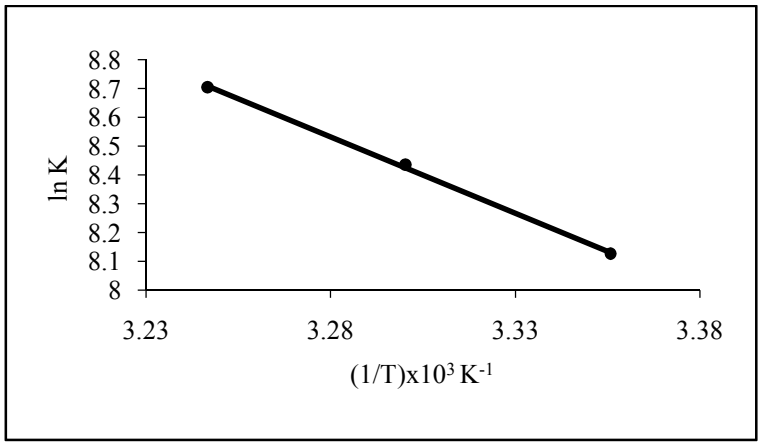
Şekil 4.26. 25°C' de **12** nolu bileşiğin kloroformdaki çözeltisine (1.0×10^{-5} M) (*L*)-Dibenzoiltartarik asitin ($0.10\text{-}3.00\times10^{-4}$ M) eklenmesi ile gözlenen spektral değişimler

12 nolu bileşiğin (*L*)-Dibenzoiltartarik asit ile kompleksleşmesine ait tipik Benesi–Hildebrand grafiği Şekil 4.27.'de görülmektedir. Eşitlik 2'ye göre çizilen bu grafiğin lineer olması konak–konuk kompleksleşme stokiyometrisinin 1:1 olduğunu

göstermektedir. Konak moleküllerinin konuk molekülleri ile yaptığı komplekslerin bağlanma sabitleri UV-Vis spektrumları ile Benesi–Hildebrand denklemine uygun olarak üç farklı sıcaklıkta hesaplandı.



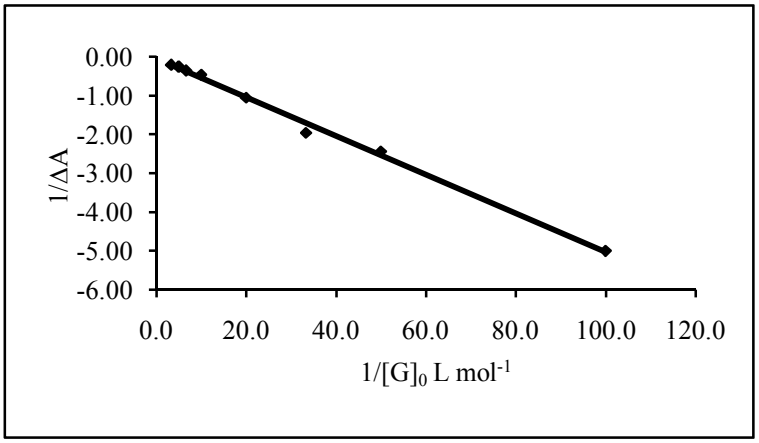
Şekil 4.27. 12 ve (*L*)-Dibenzoiltartarik asit'in $CHCl_3$'da konak–konuk kompleksleşmesi için tipik Benesi-Hildebrand grafiği



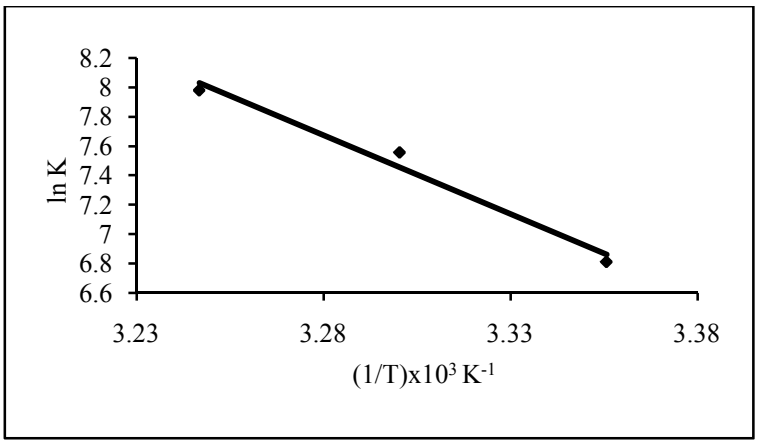
Şekil 4.28. 12 nolu bileşik ve (*L*)-Dibenzoiltartarik asit'in $CHCl_3$ içerisindeki konak–konuk kompleksleşmesi için ln *K*'ya karşı 1/*T* grafiği

ln *K* değerlerinin sıcaklığın tersine karşı grafiğe geçirilmesiyle çalışma sıcaklığı aralığında doğrusal ilişkiler elde edildi (Şekil 4.28.). Bu grafikten yararlanılarak termodinamik parametreler hesaplandı. Kompleks oluşumu için gözlenen *K* değerleri ve termodinamik parametreler (ΔG, ΔH ve ΔS) Çizelge 4.3.'de verildi.

Benzer şekilde **19** nolu reseptörün (*D*)-Dibenzoiltartarik asit ile kompleksleşmesine ait tipik Benesi–Hildebrand ve ln *K* değerlerinin sıcaklığın tersine karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen grafikler sırasıyla Şekil 4.29. ve 4.30.'da gösterildi.



Şekil 4.29. 19 ve (*D*)-Dibenzoiltartarik asit'in $CHCl_3$'da konak–konuk kompleksleşmesi için tipik Benesi-Hildebrand grafiği



Şekil 4.30. 19 nolu bileşik ve (*D*)-Dibenzoiltartarik asit'in $CHCl_3$ içerisindeki konak–konuk kompleksleşmesi için ln *K*'ya karşı 1/*T* grafiği

Çizelge 4.3. 12 ve **19** reseptörleriyle kiral konuk bileşiklerinin kloroform içerisinde 25 ˚C'de yaptığı kompleksleşmeler için bağlanma sabitleri (*K*), enantiyoseçicilikler (K_R/K_S) ve termodinamik parametreler

Konak	Konuk	$K\times10^3$ (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})	$\Delta\Delta S^d$
12	*D*-DBTA	1.41± 0.03	2.27	18.03± 0.18	1.87	83.80± 0.92	2.09	341.68± 6.07	13.32
12	*L*- DBTA	3.20± 0.06		19.90± 0.22		85.89± 1.35		355.00± 7.68	
19	*D*-DBTA	0.91± 0.02	1.40	17.00± 0.26	0.72	89.10± 0.75	5.77	356.03± 5.42	21.78
19	*L*- DBTA	1.27± 0.05		17.72± 0.34		94.87± 1.43		377.81± 8.17	

[a] $\Delta\Delta G = \Delta G_L - \Delta G_D$
[b] $\Delta\Delta H = \Delta H_L - \Delta H_D$
[c] $\Delta\Delta S = \Delta S_L - \Delta S_D$

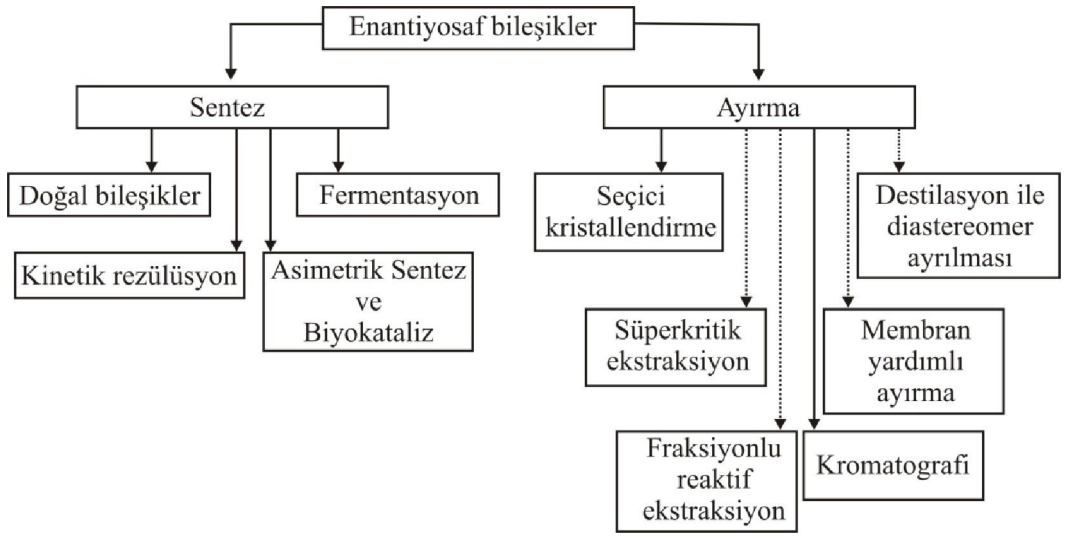
UV-Vis spektroskopik çalışmaları kiral reseptörler **12** ve **19**'un dibenzoiltartarik asitin enantiyomerleri için güçlü bağlanma ve iyi tanıma özelliği gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Bu durum muhtemelen reseptör ve konuğun aromatik yan zinciri arasındaki hidrojen bağı ve π–π etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Çizelge 4.3.'deki verilere göre, her iki reseptörün de (*L*)-Dibenzoiltartarik asit ile komplekslerinin bağlanma sabitlerinin daha büyük olduğu yani, komplekslerinin daha kararlı olduğu görülmektedir. Bu durum (*L*)-enantiyomerinin reseptörlerle muhtemelen daha uyumlu bir yapı göstermesinden kaynaklanmaktadır. Enantiyomerik tanınma çalışmalarında konak **12** için elde edilen *K* değerleri önemli ölçüde farklıdır. Dibenzoiltartarik asitin (*D*)- ve (*L*)- enantiyomerleri için hesaplanan *K* değerleri sırasıyla 3.20×10^3 ve 1.41×10^3 M^{-1}'dir. Bu nedenle, (*L*)- formu ile (*D*) formundan 2.27 kat daha kararlı kompleks oluşmuştur ve $\Delta\Delta G$ = 1.87 kJ mol^{-1} dir. Bu sonuç **12** nolu ligandın dibenzoiltartarik asitin (*D*)- ve (*L*)- formlarına karşı 25 °C farklı kiral tanıma özellikleri sergilediğini göstermektedir. Bu enantiyofarklılık; konuk üzerindeki substitüentin, konak üzerindeki kiral birimlerle olan farklı etkileşim modlarından kaynaklanabilir. Sekonder bir amin grubu ve **19** nolu bileşik ile karşılaştırıldığında ekstra bir aromatik halka içeren **12** nolu kiral reseptör daha güçlü bağlanma ve daha iyi tanıma özelliği göstermektedir.

Termodinamik veriler kiral konak ve konuk türleri arasındaki ilişkinin ve kiral tanınmanın derecesinin belirlenmesi ve değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlar. Her bir durumda ΔG değerlerinin negatif olması kompleksleşmelerin kendiliğinden olduğunu göstermektedir. Yine her bir durumda kiral konuk ile tüm konak türlerinin kompleksleşmesi çalışma sıcaklığı aralığında endotermiktir ve ΔS değerleri oldukça büyüktür (Çizelge 4.3.). Bu sonuçlar komplekslerin oluşumunda entropinin (ΔS) etkili olduğunu göstermektedir.

4.6. Sıvı Membran Transport Çalışmaları

Kiral bir ilacın farklı enantiyomerleri, enzimatik reaksiyonların ve diğer biyolojik proseslerin büyük ölçüde stereoseçici olmaları nedeniyle genellikle farklı farmakolojik aktiviteler, metabolik ve toksik etkiler gösterir (Maier ve ark., 2001; Afonso ve Crespo, 2004). Genellikle, kiral bir ilacın sadece bir enantiyomeri beklenen etkiyi gösterirken, diğeri çok az ya da hiç etki göstermez; bazı durumlarda yan etkilere hatta toksikliğe bile neden olabilir (Caner ve ark., 2004). Bunun tipik bir örneği

1960larda hamilelik sırasındaki bulantıyı önlemek amacıyla rasemik olarak çoğu Avrupa ülkesinde yaygın biçimde kullanılan talidomid isimli ilaçtır. Talidomidin *D* enantiyomeri bulantı önleyici etki gösterirken, *L* enantiyomeri teratojenik etki göstererek ağır doğum kusurlarına ve sakatlıklara yol açmaktadır. Bir diğer örnek Propoksifen (ticari ismi "Darvon") dir. Bu ilacın *D* enantiyomeri narkotik bir ağrı kesici ve ameliyat sonrası ya da yaralanmalar sonrası oluşan hafif ağrının yatıştırılmasında kullanılırken, *L* enantiyomeri öksürük önleyici etkilere sahiptir. Bu nedenle tek enantiyomer içeren ilaçlara duyulan ihtiyaç hızla artmaktadır. Enantiyosaf bileşikler sentetik yaklaşımlarla ya da rasematların ayrılması ile elde edilebilir (Verkuijl 2009, Şekil 4.31.). Tek enantiyomerlerin ilaç endüstrisindeki kullanımının yanında, enantiyomerik olarak saf bileşikler; zirai ilaçlar, parfümler ve gıda ürünleri gibi diğer birçok kimyasal ürünün üretiminde de çok büyük öneme sahiptir (Cronin ve Pizzarello 1997; Breuer ve ark., 2004).



Şekil 4.31. Enantiyosaf bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan metotlar (Kesikli oklar metotların hala gelişme döneminde olduğunu belirtmektedir)

Enantiyomerik olarak saf maddelerin ticari ölçekte hazırlanması için düşük fiyatlı, devamlı ve yüksek verimlilikte rezülüsyon teknolosijine duyulan ihtiyaç tartışmasız çok önemlidir. Bu bağlamda membran teknolojisi, bu işlevi oldukça iyi yerine getirmektedir. Çünkü yüksek verimliliğe, düşük enerji kullanımına, basitliğe ve sürdürülebilir işlevselliğe sahiptir (van der Ent ve ark., 2001). Membran bazlı kiral rezülüsyon enantiyoseçici ya da enantiyoseçici olmayan membranlarla gerçekleştirilebilir (Kemmere ve Keurentjes, 2001). Enantiyoseçici membranlar

stereoizomerlerin kiral ayırmasını kiral tanıma bölgeleri içerdiklerinden kendileri gerçekleştirebilirler. Enantiyoseçici olmayan membranlar ise genellikle enantiyomerlerin ayrılmasında ultrafiltrasyon membranları gibi davranarak yardımcı olurlar. Bu nedenle enantiyoseçici olmayan membran–yardımlı prosesler genellikle enzimatik kinetik rezülüsyon ve kompleksleşme ajanı olarak kiral seçicileri kullanan sistemlerle birleştirilerek kullanılırlar.

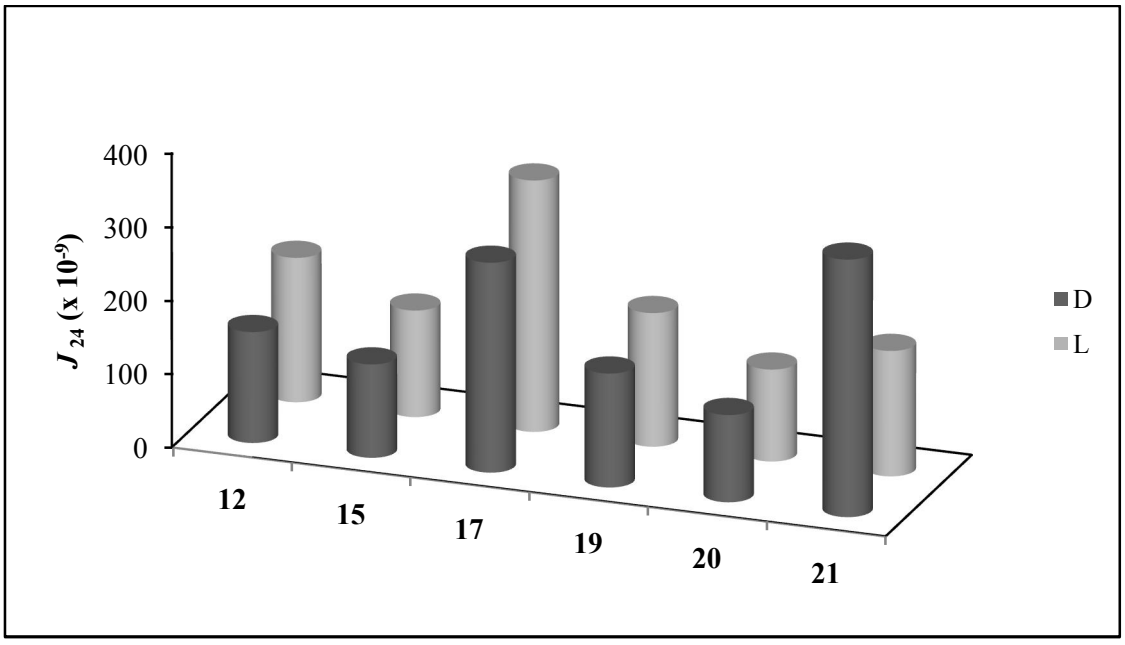
Enantiyoseçici membranlar kiral tanıma bölgeleri (kiral yan zincirler, kiral iskeletler ya da kiral seçiciler vb.) gibi kiral özelliklerinden dolayı optik izomerleri birbirlerinden ayırabilirler. Bu tip membranlar, membran fazın durumuna göre sıvı ve katı membranlar olarak sınıflandırılabilir. Rezülüsyon prosesinde, enantiyoseçici membranlar seçici bariyerler olarak davranır ve enantiyomer ve kiral tanıma bölgeleri arasındaki stereoseçici etkileşim nedeniyle bir enantiyomeri seçici olarak transport ederler. Bunun sonucunda bir enantiyomer ile zenginleşmiş bir çözelti elde edilir. İki enantiyomerin farklı bağlanma özellikleri kiral bölgeler ile farklı hidrojen bağı, hidrofobik, kolombik, van der Waals etkileşimleri ve sterik etkilerin sonucu olabilir (Keurentjes ve ark., 1996; Xie ve ark., 2008).

Seçici transportta iki mekanizma öne sürülmektedir: kolaylaştırılmış (yardımlı) ve geciktirilmiş transport. Sıvı membranlarla enantiyomerlerin ayrılması genellikle kolaylaştırılmış transport mekanizmasına dayanırken, katı membranlarla ayırma hem kolaylaştırılmış hem de geciktirilmiş transport mekanizmalarına dayanır. Kolaylaştırılmış transport işlemlerinde, bir enantiyomer daha fazla bağlanma eğiliminden dolayı enantiyoseçici membranlarda kaynak fazın yakınlarında kiral tanıma bölgelerine tercihli olarak adsorplanır. Buradan, sürekli olarak bir kiral bölgeden diğerine adsorplanır, desorplanır ve sonunda genellikle konstrasyon kaynaklı ilerleme ya da bazen bir elektrik potansiyel farkı ile akseptör faza doğru transport edilir. Kiral çevreye karşı çok az ya da hiç spesifik bağlanma ilgisine sahip olmayan diğer enantiyomer membrandan sadece difüzyon ile geçer. Kısaca bu transport mekanizması iki enantiyomerin farklı difüzyon oranlarına dayanmaktadır ve sıvı içinde ekstraksiyona benzerdir. Genellikle çoğu kiral sıvı ve katı membranlar bir kiral polimerden oluşur ya da enantiyoseçici polimerik bir yüzey bu tip transport işlemlerinde kullanılır. Kiral polimerlerin en yaygın örneği kitosan (*chitosan*) ve sodyum alginat gibi polisakkaritlerdir (Kim ve ark., 2003). Polisakkaritlerin membran materyalleri olarak kullanılmasının nedeni ise çok miktarda kiral aktif bölgeler içermeleri ve çok hidrofilik olmalarıdır. Kiral aktif bölge içeriğinin çok olması membranda kiral çevrenin

oluşturulabilmesi açısından önemlidir. Çünkü akiral şartlar altında optik izomerler birbirlerinden ayrılamazlar. Kolaylaştırılmış transport mekanizmasına dayanan kiral membranlar difüzyon–enantiyoseçici membranlar olarak da adlandırılırlar (van der Ent ve ark., 2001).

Aminonaftol birimleri taşıyan optikçe aktif kiral kaliks[4]aren türevlerinin sıvı membrandan aromatik amino asit metil esterleri ve mandelik asit için enantiyoseçici taşıyıcı olarak transport özellikleri de araştırıldı. Bu amaçla fenil alanin metil ester hidroklorürün kiral reseptörler **12**, **15**, **17**, **19**–**21** ile enantiyomerik transportu sıvı membran sistemi ile gerçekleştirildi.

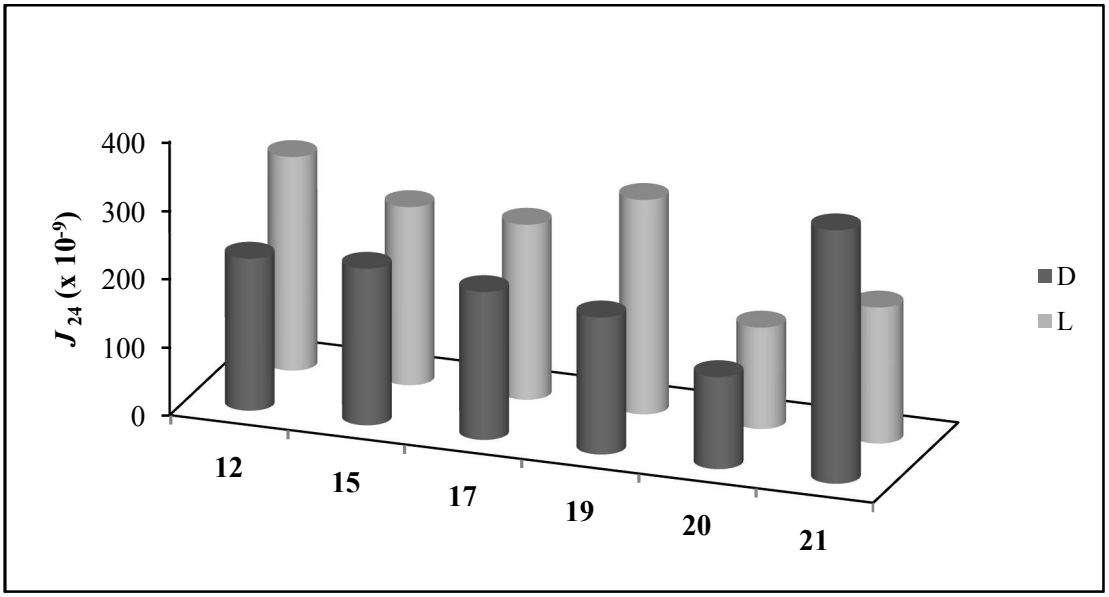
Kiral makrosiklik taşıyıcılar **17** ve **21**'in diğer reseptörlerle karşılaştırıldığında, fenil alanin metil ester hidroklorürün enantiyomerleri için daha yüksek transport oranları gösterdikleri belirlendi. Bu arada **21** nolu kaliksaren türevinin fenil alanin metil ester hidroklorür için 2.05 ile en iyi K_D/K_L oranını verdiği görülmektedir (Çizelge 4.4. ve Şekil 4.32.). Ayrıca; **20** nolu bileşik ile karşılaştırıldığında, ekstra bir aminonaftol birimi içeren **19** nolu bileşiğin daha iyi transport ve enantiyoseçicilik gösterdiği görülmektedir.



Şekil 4.32. Fenilalanin metil ester hidroklorür için konak türlerinin fluks değerlerinin sütun grafiği

Fenil alanin ile karşılaştırıldığında; amin grubu ve aromatik halka arasında bir metilen birimi eksiği olan fenil glisin, çalışılan amino asitler içerisinde en yüksek transport oranlarına sahiptir ki bu durum konuğun fenil grubu ile taşıyıcıların aromatik

birimleri arasındaki desteklenen π–π etkileşimleri ve hidrojen bağlarından kaynaklanmaktadır. Nispeten **12** ve **19** nolu reseptörler ile daha yüksek *L*/*D* seçiciliği elde edilirken en yüksek ve ters seçiciliğin **21** nolu kiral kaliksaren ile elde edildiği gözlendi (Şekil 4.33.).



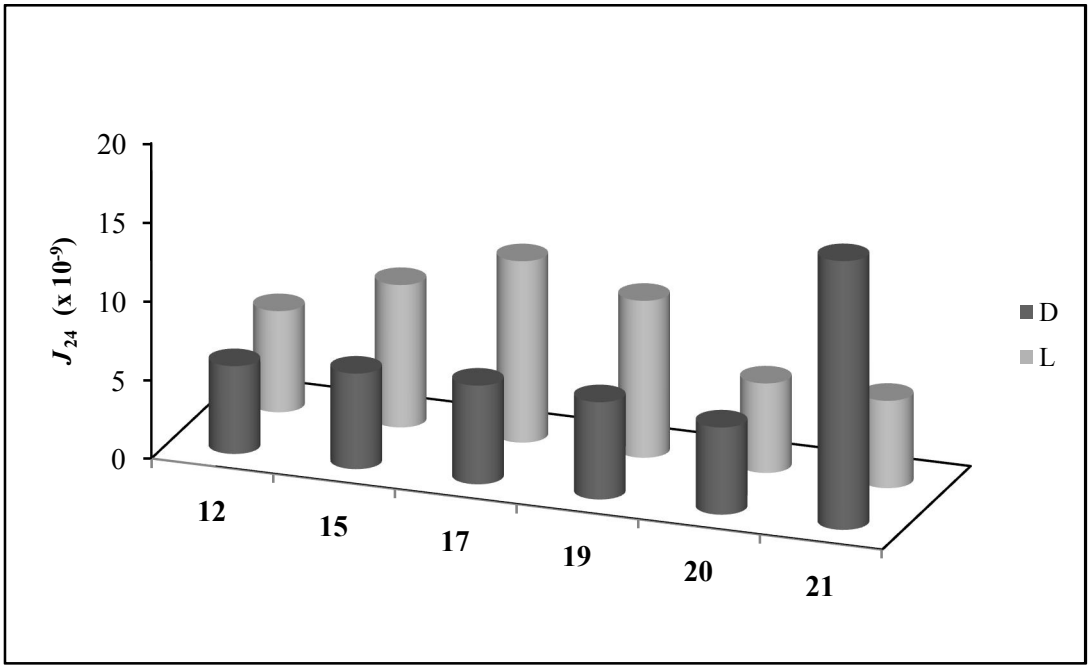
Şekil 4.33. Fenilglisin metil ester hidroklorür için konak türlerinin fluks değerlerinin sütun grafiği

Çizelge 4.4. Hacimli sıvı membrandan transport verileri

	Konak	**12**	**15**	**17**	**19**	**20**	**21**
D-Trp-OMe.HCl	J_{24} x 10^{-9} (mol x m^{-2} x s^{-1})	6.17	5.57	6.26	6.06	5.53	17.04
L-Trp-OMe.HCl		9.96	6.42	11.51	9.04	5.68	5.54
	α_T	1.62 (L)	1.15 (L)	1.84 (L)	1.49 (L)	1.03 (L)	3.08 (D)
D-PhAlaOMe.HCl	J_{24} x 10^{-9} (mol x m^{-2} x s^{-1})	150.94	127.08	285.5	154.94	118.69	350.13
L- PhAlaOMe.HCl		196.61	145.01	342.14	181.9	125.14	170.68
	α_T	1.30 (L)	1.14 (L)	1.08 (L)	1.17 (L)	1.05 (L)	2.05 (D)
D-PhGlyOMe.HCl	J_{24} x 10^{-9} (mol x m^{-2} x s^{-1})	222.41	228.99	216.22	200.48	134.56	370.52
L- PhGlyOMe.HCl		312.59	260.6	256.21	313.75	148.36	199.06
	α_T	1.41 (L)	1.14 (L)	1.18 (L)	1.56 (L)	1.10 (L)	1.86 (D)
D-MA	J_{24} x 10^{-9} (mol x m^{-2} x s^{-1})	7.42	6.84	5.75	7.9	5.85	16.3
L-MA		13.06	8.37	12.12	11.67	6.36	6.95
	α_T	1.76 (L)	1.22 (L)	2.11 (L)	1.48 (L)	1.09 (L)	2.35 (D)

Çizelge 4.4. ve Şekil 4.34.'den görüleceği gibi, triptofan metil esterinin enantiyomerleri için transport oranları diğer amino asit esterleri ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Taşıyıcıların fenil alanin metil esterine karşı gösterdikleri transport

etkililiği aynı sıra ile **21**>**17**>**12**>**19**>**15**>**20** triptofan metil ester hidroklorür için de gözlendi. Kiral kaliks[4]aren türevleri ile incelenen amino asit metil esterleri arasında en yüksek enantiyoseçicilikler triptofan metil esteri için gözlendi.

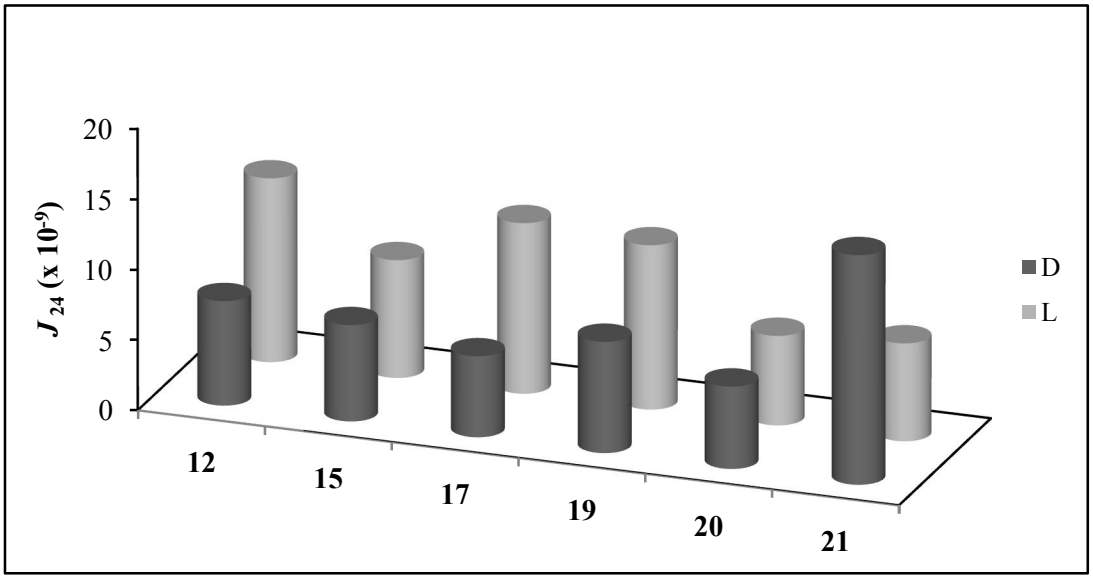


Şekil 4.34. Triptofan metil ester hidroklorür için konak türlerinin fluks değerlerinin sütun grafiği

Tüm makrosiklik taşıyıcılar ile fenil glisin ve fenil alanin metil ester hidroklorürün enantiyomerleri için triptofan metil ester hidroklorür ve mandelik asitin enantiyomerlerinden daha fazla transport oranları elde edilmiştir. Bu durum taşıyıcı ve konuk türleri arasında hidrojen bağları, yük transferi ve π–π etkileşimi ile sağlanan daha güçlü etkileşimden kaynaklanabilir.

Transport deneyleri incelendiğinde, *L* form ile belirtilen enantiyomerin **21** nolu konak bileşiği ile olan durum haricinde *D* formu ile olandan daha yüksek fluks değerlerine sahip olduğu görülmektedir. **21** nolu kiral kaliksaren türevi *D* amino asit esterlerini *L* formlarına göre enantiyoseçici olarak transport etmektedir.

Çoğu durumda enantiyoseçicilik lineer olarak ilk 90 dakikada artmış daha sonra ise enantiyoseçicilikte bir azalma gözlenmiştir. Bu durum muhtemelen protonlanmış kiral taşıyıcının membran fazdan sulu çözelti fazına kaybından kaynaklanır ki bu da düşük enantiyoseçiciliğe ve daha düşük fluks değerlerine neden olur (Jiao ve ark., 2007).



Şekil 4.35. Mandelik asit için konak türlerinin fluks değerlerinin sütun grafiği

Ortaya çıkan sonuçlar amino asitlerin tanınmasında kaliksarenin yapısının en önemli parametrelerden biri olduğunu ortaya koymaktadır. Kiral taşıyıcılar karşılaştırıldığında, **21** nolu bileşiğin her bir amino asit türevi için en iyi transport ve 1.86–3.08 aralığında K_D/K_L ile en iyi enantiyoseçiciliği sağladığı görülmektedir. Amino grubu ve makrosiklik yapının bağlanma bölgeleri arasında hidrojen bağlarının oluşumu ve bunun yanında π–π etkileşimi transport yeteneğinde ve enantiyoseçicilikte önemli rol oynar. Sadece bir aminonaftol birimi taşıyan **20** nolu kiral taşıyıcının tüm amino asit esterleri ile daha zayıf kompleksler oluşturduğu ve *L*- ya da *D*-izomerlerini tanımada yetersiz kaldığı görülmektedir. Bu durum taşıyıcının nispeten esnek olmasından ve taşıdığı bileşenlerin amino asit esterleri ile zayıf etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır.

Kiral kaliks[4]aren türevleri varlığında mandelik asitin de sıvı membrandan kolaylaştırılmış transportu çalışıldı. Çizelge 4.4. ve Şekil 4.35.'de transporta ilişkin verilerden kiral konak türleri **21** ve **17**'nin mandelik asit için daha güçlü bağlanma ve daha iyi tanıma özelliği gösterdikleri ve 2.35 lik K_D/K_L oranı ile **21** nolu reseptörün en iyi enantiyoseçiciliği sergilediği görülmektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. SONUÇLAR

- Literatüre göre enantiyosaf ya da rasemik aminonaftol türevleri sentezlendi.
- Rasemik olarak sentezlenen aminonaftol, tartarik asit ile enantiyomerlerine ayrıldı.
- Enantiyomerlerine ayrılan Betti bazı türevi HPLC'de kiral bir kolon kullanılarak analiz edildi ve enantiyomerik fazlalığı belirlendi.
- Elde edilen kiral aminonaftol türevleri *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin dibrom türevleriyle etkileştirilerek yeni kiral kaliks[4]aren türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, 2D COSY ve elementel analiz gibi tekniklerle aydınlatıldı.
- Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları polarimetre ile belirlendi.
- İlk kez sentezlenen kiral kaliks[4]aren türevlerinin koni konformasyonuna sahip oldukları ^{1}H ve ^{13}C NMR analizleri ile belirlendi.
- Kaliks[4]arenin kiral türevlerinin çeşitli rasemik karboksilik asitlerle ^{1}H NMR spektroskopisi ile kiral kaydırma ve UV/Vis spektrofotometri ile kompleksleşme çalışmaları yapıldı.
- **11–19** nolu bileşikler rasemik yapıdaki mandelik asit ile etkileştirildi ve kiral tanıma özellikleri ^{1}H NMR spektroskopisi kullanılarak tespit edildi. Buna göre **11–13** ve **17–19** bileşikleri rasemik mandelik asitin –C*H* protonunu ikiye yararken, **14–16** bileşiklerinin, –C*H* protonunda herhangi bir yarılmaya neden olmaksızın sadece rezonans sinyalini yukarı alana kaydırdığı tespit edildi.
- Reseptörlerin kiral materyallere karşı farklı tanıma özellikleri gösterdikleri ve konak ile konuk arasında 2:1 ya da 1:1 komplekslerin oluştuğu tespit edildi.
- **12**, **17** ve **19** nolu bileşiklerin kiral kaydırma reaktifleri olarak potansiyelleri çeşitli rasemik karboksilik asitler kullanılarak ^{1}H NMR spektroskopisi ile araştırıldı.
- Aminonaftol birimleri taşıyan optikçe aktif kiral kaliks[4]aren türevlerinin sıvı membranda aromatik amino asit metil esterleri ve mandelik asit için enantiyoseçici taşıyıcı olarak transport özellikleri araştırıldı.
- **17** ve **21** nolu kiral taşıyıcılar kullanıldığında diğer reseptörlere göre daha yüksek transport oranları ve enantiyoseçicilik elde edildi.

KAYNAKLAR

Afonso, C. A. M. and Crespo, J. G., 2004, Recent Advances in Chiral Resolution through Membrane-Based Approaches, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 5293–5295.

Ager, D. J., Prakash, I. and Schaad, D. R., 1996, 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis, *Chem. Rev.*, 96, 835–876.

Agrawal, Y. K. and Bhatt, H., 2004, Calixarenes and Their Biomimetic Applications, *Bioinorg Chem Appl.,* 2 (3-4), 237–274.

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.

Altava, B., Isabel Burguete, M., Carbó, N., Escorihuela, J. and Luis, S. V., 2010, Chiral bis(amino amides) as chiral solvating agents for enantiomeric excess determination of α-hydroxy and arylpropionic acids, *Tetrahedron: Asymmetry,* 21, 982–989.

Amato, M. E., Ballistreri, F. P., Pappalardo, A., Tomaselli, G. A., Toscano, R. M. and Williams, D. J., 2005, Novel Chiral (Salen)MnIII Complexes Containing a Calix[4]arene Unit as Catalysts for Enantioselective Epoxidation Reactions of (Z)-Aryl Alkenes, *Eur. J. Org. Chem.,* 16, 3562–3570.

Andreetti, G. D., Ungaro, R. and Pochini, A., 1979, Crystal and molecular structure of cyclo{quater[(5-t-butyl-2-hydroxy-1,3-phenylene)methylene]} toluene (1:1) clathrate, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* 1005–1007.

Arduini, A, Fabbi, M., Mantovani, M., Mirone, L., Pochini, A., Secchi, A. and Ungaro, R., 1995, Calix[4]arenes Blocked in a Rigid Cone Conformation by Selective Functionalization at the Lower Rim, *J. Org. Chem.,* 60, 1454–1457.

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

Arduini, A., Cantoni, M., Graviani, E., Pochini, A., Secchi, A., Sicuri, A. R., Ungaro, R. and Vincenti M., 1995, Gas-Phase Complexation of Neutral Molecules by Upper Rim Bridged Calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 51, 599–606.

Arduini, A., Fanni, S., Manfredi, G., Pochini, A., Ungaro, R., Sicuri, A. R., and Ugozzoli, F., 1995, Direct Regioselective Formylation of Tetraalkoxycalix[4]arenes Fixed in the Cone Conformation and Synthesis of New Cavitands, *J. Org. Chem.,* 60, 1448–1453.

Arora, V., Chawla, H. M. and Santra, A., 2002, Synthesis of Selectively Formylated Calixarene Ethers, *Tetrahedron*, 58, 5591–5597.

Asfari, Z., Bressot, C., Vicens, J., Hill, C., Dozol, J. F., Rouquette, H., Eymard, S., Lamare, V. and Toumois, B., 1995, Doubly Crowned Calix[4]arenes in the 1, 3-Alternate Conformation as Cesium-Selective Carriers in Supported Liquid Membranes, *Anal. Chem.,* 67, 3133–3139.

Ateş, F., 2008, Bazı Amin Grupları Taşıyan Kaliks[4]aren Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 72–73.

Atwood, J. L. and Bott, S. G., 1991, in Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds Topics in Inclusion Science, Vicens, J. and Böhmer, V., Eds., *Kluwer, Academic Publishers*, Dordrecht, 199–210.

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

Beckett, A. H., 1991, Chirality and Its Importance In Drug Development - What Are The Issues, *Biochem. Soc. Trans.,* 19, 443–446.

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

Bethell, D., Doughertya, G. and Cupertino, D. C., 1995, Selectivity in Redox-switched Calix[4]arene Cationophores: Electrochemical Detection of a Conformational Change on Cation Binding, J. Chem. Soc., *Chem. Commun.,* 675–676.

Bitter, I., Grün, A., Toth, G., Balázs, B. and Tõke, L., 1997, Studies on Calix(aza)crowns, I. Synthesis, Alkylation Reactions and Comprehensive NMR Investigation of Capped Calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 53, 9799–9812.

Bohmer, V., Marschollek, F. and Zetta, L., 1987, Calix[4]arenes with four differently substituted phenolic units, *J. Org. Chem.,* 52, 3200–3205.

Bott, S. G., Coleman, A. W. and Atwood, J. L., 1986, Inclusion of Both Cation and Neutral Molecule by a Calixarene-Structure of The [para-tert-Butylmethoxycalix[4]arene-Sodium-Toluene]+Cation, *J. Am. Chem. Soc*., 108, 1709–1710.

Bottino, F., Guinta, L. and Pappalardo, S., 1989, Calix[4]arenes with pyridine pendant groups. Regioselective proximal alkylation at the “lower rim”, *J. Org. Chem*., 54, 5407–5409.

Boyko, V. I., Podoprigorina, A. A., Yakovenko, A. V., Pirozhenko, V. V. and Kalchenko, V. I., 2004, Alkylation of narrow rim calix[4]arenes in a DMSO-NaOH medium, *J. Incl. Phenom. Mac. Chem.,* 50, 193–197.

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

Bozkurt, S., Durmaz, M., Yilmaz, M. and 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.

Busto, E., González-Álvarez, A., Gotor-Fernández, V., Alfonso, I. and Gotor, V., 2010, Optically active macrocyclic hexaazapyridinophanes decorated at the periphery: synthesis and applications in the NMR enantiodiscrimination of carboxylic acids. *Tetrahedron*, 66, 6070–6077.

Breslow, R. and Dong, S. D., 1998, Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives, *Chemical Reviews*, 98, 1997–2011.

Breuer, M., Ditrich, K., Habicher, T., Hauer, B., Keβeler, M., Stürmer, R. and Zelinski, T., 2004, *Angew. Chem., Int. Ed*., 43, 788–824.

Brode, W. R. and Littman, J. B., 1931, Condensations of secondary amines with naphthols and aldehydes II, *J. Am. Chem. Soc*., 53, 1531–1532.

Caner, H., Groner, E., Levy, L. and Agranat, I., 2004, Trends in the development of chiral drugs, *Drug Discovery Today*, 9, 105–110.

Cardellicchio, C., Ciccarella, G., Naso, F., Schingaro, E. and Scordari, F., 1998, The Betti base: absolute configuration and routes to a family of related chiral nonracemic bases, *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 3667–3675.

Cardellicchio, C., Ciccarella, G., Naso, F., Perna, F. and Tortorella, P., 1999, Use of readily available chiral compounds related to the Betti base in the enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes, *Tetrahedron*, 55, 14685–14692.

Casnati, A. and Ungaro, R., 2000, Calixarenes in Action, Mandolini, L., Ungaro, R. Eds., *Imperial College Press*, London, pp. 62.

Casnati, A., Arduini, A., Ghidini, E., Pochini, A. and Ungaro, R., 1991, A general synthesis of calix[4]arene monoalkyl ethers, *Tetrahedron*, 47, 2221–2228.

Casnati, A., Ungaro, R., Asfari, Z. and Vicens, J., 2001, Crown Ethers Derived from Calix[4]arenes in Calixarenes 2001, Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J. M. and Vicens, J., Eds., *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht.

Cimarelli, C., Mazzanti, A., Palmieri, G. and Volpini, E., 2001, Solvent-Free Asymmetric Aminoalkylation of Electron-Rich Aromatic Compounds: Stereoselective Synthesis of Aminoalkylnaphthols by Crystallization-Induced Asymmetric Transformation, *J. Org. Chem*., 66, 4759–4765.

Cimarelli, C., Palmieri, G. and Volpini, E., 2001, Ready N-alkylation of enantiopure aminophenols: synthesis of tertiary aminophenols, *Tetrahedron*, 57, 6089–6096.

Cimarelli, C., Palmieri, G. and Volpini, E., 2002, A practical stereoselective synthesis of secondary and tertiary aminonaphthols: chiral ligands for enantioselective catalysts in the addition of diethylzinc to benzaldehyde, *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 2417–2426.

Chappell, J. S., 1997, Infrared discrimination of enantiomerically enriched and racemic samples of methamphetamine salts, *Analyst*, 122, 755–760.

Collins, E. M., McKervey, M. A. and Haris, S. J., 1989, Molecular receptors with the calix[4]arene substructure. Synthesis of derivatives with mixed ligating functional groups, *J. Chem. Perkin Trans. 1*, 372–374.

Collins, E. M., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M. B., Owens, M., Ferguson, G. and Haris, S. J., 1991, Chemically modified calix[4]arenes. Regioselective synthesis of 1,3-(distal) derivatives and related compounds. X-Ray crystal structure of a diphenol-dinitrile, *J. Chem. Perkin Trans. 1*, 3137–3142.

Cornforth, J. W., Hart, P. D'A., Nicholls, G. A., Rees, R. J. W. and Stock, J. A., 1955, Antituberculous Effects of Certain Surfaceactive Polyoxyethylene Ethers, *Br. J. Pharmacol.,* 10, 73–86.

Cram, D.J. and Steinberg, H., 1951, Macro Rings .1. Preparation And Spectra Of The Paracyclophanes, *J. Am. Chem. Soc.,* 73 (12), 5691–5704.

Cronin, J. R. and Pizzarello, S., 1997, Enantiomeric Excesses in Meteoritic Amino Acids, *Science*, 275, 951–955.

Cuevas, F., Ballester, P. and Pericas, M. A., 2005, Structurally simple, modular amino alcohols for the recognition of carboxylic acids. Application to the development of a new chiral solvating agent, *Org. Lett.*, 7, 5485–5487.

Deligöz, H. and Ercan, N., 2002, The synthesis of some new derivatives of calix[4]arene containing azo groups, *Tetrahedron*, 58, 2881–2884.

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

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

Diamond, D. and McKervey, M. A., 1996, Calixarene-based Sensing Agents, *Chem. Soc. Rev.,* 25, 15–24.

Diederich, F., Stang, P. J. and Tykwinski, R. R., Eds., 2008, Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocycle Synthesis, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Dieleman, C., Steyer, S., Jeunesse, C. and Matt, D., 2001, Diphosphines based on an inherently chiral calix[4]arene scaffold: synthesis and use in enantioselective catalysis, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*., 2508–2517.

Dodziuk, H., Kozminski, W. and Ejchart, A., 2004, NMR studies of chiral recognition by cyclodextrins, *Chirality*, 16, 90–105.

Dorsey, J. G., Cooper, W. T., Siles, B. A., Foley, J. P. and Barth, H. G., 1996, Liquid Chromatography: Theory and Methodology, *Anal. Chem.*, 68, 515–568.

Dospil, G. and Schatz, J., 2001, Synthesis and characterization of imidazole-substituted calix[4]arenes as simple enzyme-mimics with acyltransferase activity, *Tetrahedron Lett.,* 42, 7837–7840.

Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A. and 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. and Yilmaz, M., 2007, Synthesis of 1,3-(distal) diamide substituted calix[4]arene based receptors for extraction of chromium (VI), *Supramolecular Chemistry*, 19, 159–165.

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

Durmaz, M., 2007, Kaliks[4]arenin Homokiral Schiff Bazı Türevlerinin Sentezi ve Ekstraksiyon Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 1–2.

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.

Ema, T., Tanida, D. and Sakai, T., 2007, Versatile and Practical Macrocyclic Reagent with Multiple Hydrogen-Bonding Sites for Chiral Discrimination in NMR, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 10591–10596.

Enders, D., Thomas, C.R. and Runsink, J., 1999, 5-Amino-4-aryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxans: application as chiral NMR shift reagents and derivatizing agents for acidic compounds, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 323–326.

Erdemir, S., Tabakci, M. and Yilmaz, M., 2006, Synthesis and chiral recognition abilities of new calix[6]arenes bearing amino alcohol moieties, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1258–1263.

Erdemir, S., Tabakci, M. and Yilmaz, M., 2007, Synthesis and amino acid extraction abilities of chiral calix[4]arene triamides containing amino alcohol units, *J. Inc. Phenom. Macrocycl. Chem.,* 59, 197–202.

Erdemir, S. and Yilmaz, M., 2010, Preparation of a new 1,3-alternate-calix[4]arene-bonded HPLC stationary phase for the separation of phenols, aromatic amines and drugs, *Talanta*, 82, 1240–1246.

Ferguson, G., Gallagher, J. F., Giunta, L., Neri, P., Pappalardo, S. and Parisi, M., 1994, Synthetic strategies to inherently chiral calix[4]arenes with mixed ligating functionalities at the lower rim, *J. Org. Chem*., 59, 42–53.

Fernandez, F. A., 2004, Synthesis of calix[4]arene ligands with multiple proton-ionizable groups for complexation of multivalent metal ions, Doktora Tezi, Texas Tech Üniversitesi, Amerika, 1–3.

Fitzmaurice, R. J., Kyne, G. M., Douheret, D. and Kilburn, J. D., 2002, Synthetic receptors for carboxylic acids and carboxylates, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 841–864.

Fleischhauer, J., Harmata, M., Kahraman, M., Koslowski, A. and Welch, C. J., 1997, The determination of the absolute configuration of a chiral molecular tweezer using CD spectroscopy, *Tetrahedron Lett*., 38, 8655–8658.

Forster, R. J., Cadogan, A., Diaz, M. T., Diamond, D., Harris, S. and McKervey, M.A., 1991, Calixarenes as active agents for chemical sensors, *Sensors and Actuators B: Chemical,* 4(3-4), 325–331.

Glennon, J. D., O'Connor, K., Srijaranai, S., Manley, K., Haris, S.J. and McKervey, M.A., 1993, Enhanced Chromatographic Selectivity For Na^+ Ions On a Calixarene-Bonded Silica Phase, *Analytical Letters*, 26, 153–162.

Grady, T., Joyce, T., Smyth, M. R., Haris, S. J. and Diamond, D., 1998, Chiral resolution of the enantiomers of phenylglycinol using (*S*)-di-naphthylprolinol calix[4]arene by capillary electrophoresis and fluorescence spectroscopy, *Anal. Commun.*, 35, 123–125.

Grochowski, J. and Serda, P. 1993, Feasibility of chiral discrimination using X-ray anomalous scattering, *Chirality*, 5, 277–281.

Groenen, L. C., Ruel, B. H. M., Casnati, A., Timmerman, P., Verboom, W., Harkema, S. and Reinhoudt, D. N., 1991, syn-1,2-dialkylated calix[4]arenes : general intermediates in the NaH/DMF tetraalkylation of calix[4]arenes, *Tetrahedron Lett.,* 32, 2675–2678.

Grumbach, H.J., Arend, M. and Risch, N., 1996, Aminoalkylation of electron-rich aromatic compounds using preformed iminium salts derived from aldehydes other than formaldehyde, *Synthesis*, 883–887.

Gutsche, C. D. and 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., 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. and Levine, J. A., 1982, Calixarenes. 6. Synthesis of a functionalizable calix[4]arene in a conformationally rigid cone conformation, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 2652–2653.

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

Gutsche, C. D., Dhawan, B., Levine, J. A., No, K. H. and Bauer, L. J., 1983, Calixarenes-9 - Conformational Isomers of the Ethers and Esters of Calix[4]arenes, *Tetrahedron,* 39, 409–426.

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

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

Gutsche, C. D. and Lin, L.-G., 1986, Calixarenes. 12. The Synthesis of Functionalized Calixarenes, *Tetrahedron*, 42, 1633–1640.

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

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

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

Gutsche, C. D., Rogers, J. S., Stewart, D. and See, K. A., 1990, Calixarenes: paradoxes and paradigms in molecular baskets, *Pure & Appl. Chem.*, 62, 485–491.

Gutsche, C. D., 2001, Synthesis of Calixarenes and Thiacalixarenes, in Calixarenes 2001, Asfari, Z., Böhmer, V., Harrowfield, J. M. and Vicens, J., Eds., *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht.

Harada, T., Rudzinski, J. M. and Shinkai, S., 1992, Relative stabilities of teramethoxycalix[4]arenes: combined NMR spectroscopy and molecular mechanics studies, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2109–2115.

Hartley, J. H., James, T. D. and Ward, C. J., 2000, Synthetic receptors, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* 3155–3184.

Hayes, B. T. and Hunter, R. F., 1958, Phenol-Formaldehyde and Allied Resols VI: Rationals Synthesis of a 'Cyclic' Tetranuclear p-Cresol Novolak, *J. Apl. Chem*., 8, 743–748.

He, Y., Xiao, Y., Meng, L., Zeng, Z., Wu, X. and Wu, C.-T., 2002, New type chiral calix[4](aza)crowns: synthesis and chiral recognition, *Tetrahedron Lett.,* 43, 6249–6253.

Ikeda, A. and Shinkai, S. 1997, Novel cavity design using calix[n]arene keletons: toward molecular recognition and metal binding. *Chem. Rev.* 97, 1713–1734.

Iwamoto, K., Araki, K. and Shinkai, S., 1991, Conformations and structures of tetra-O-alkyl-*p-tert*-butylcalix[4]arenes. How is the conformation of calix[4]arenes immobilized?, *J. Org. Chem.,* 56, 4955–4962.

Iwamoto, K. and Shinkai, S., 1992, Synthesis and ion selectivity of all conformational isomers of tetrakis[(ethoxycarbonyl)methoxy]calix[4]arene, *J. Org. Chem.,* 57, 7066–7073.

Iwamoto, K., Araki, K. and Shinkai, S., 1994, Improved Synthesis of 5,11,17,23,29-Penta-t-Butylcalix[5]arene-31,32,33,34,35-pentol and Immobilization of The Conformation by O-Alkylation, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, 1499–1502.

Jaime, C., Mendoza, J. D., Prados, P., Nieto, P. M. and Sanchez, C., 1991, 13C NMR Chemical Shifts. A Single Rule To Determine the Conformation of Calix[4]arenes, *J. Org. Chem.,* 56, 3372–3376.

Jennings, K. and Diamond, D., 2001, Enantioselective molecular sensing of aromatic amines using tetra-(S)-di-2-naphthylprolinol calix[4]arene, *Analyst,* 126, 1063–1067.

Ji, J-X., Qiu, L.-Q., Yip, C. W. and Chan, A. S. C., 2003, A convenient, one-step synthesis of optically active tertiary aminonaphthol and its applications in the highly enantioselective alkenylations of aldehydes, *J. Org. Chem.,* 68, 1589–1590.

Jiao, F., Chen, X., Hu, W., Yang, L. and Huang, K. 2007, Enantioselective Transport of *R*-Clenbuterol through a Bulk Liquid Membrane containing *O,O'*-Dibenzoyl-(2*S*, 3*S*)-tartaric acid, *J. Braz. Chem. Soc.*, 18, 804–809.

Jose, P. and Menon, S., 2007, Lower-Rim Substituted Calixarenes and Their Applications, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 1–16.

Kammerer, H., Happel, G. and Mathiasch, B., 1981, Stepwise Syntheses and Properties of Some Cyclopentamers of Methylene Bridged 5-Alkyl-2-Hydroxy-1,3-Phenylene Units, *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry and Physics,* 182, 1685–1694.

Karakucuk, A., Kocabas, E., Sirit, A., Memon, S., Yilmaz, M. and Roundhill, D.M., 2005, Polymer Supported Calix[4]arene Schiff Bases: A Novel Chelating Resin for Hg^{2+} and Dichromate Anions, *J. Macromol. Sci., Pure and Applied Chemistry*, 42, 691–704.

Karaküçük, A., 2006, Kimyasal ve Biyoteknolojik Yöntemlerle Kiral Yapıların Sentezleri, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 63–64.

Keller, S. W., Schuster, G. M. and Tobiason, F. L., 1987, Conformational analysis of phenolic oligomers using fourier-transform infrared spectroscopy-the para-trans-butyl-calixarenes, *Polym. Mat. Sci. Eng*., 57, 906–910.

Kemmere, M. F. and Keurentjes, J. T. F., 2001, Chiral Separation Techniques, ch. 5, ed. Subramanian, G., *Wiley-VCH, Verlag, GmbH, Weinheim Germany,* 2nd edn, pp. 127–150.

Keurentjes, J. T. F., Nabuurs, L. J. W. M. and Vegter, E. A., 1996, *J. Membr. Sci.*, 113, 351–360.

Kim, J. H., Kim, J. H., Jegal, J. and Lee, K. H., 2003, Optical resolution of a-amino acids through enantioselective polymeric membranes based on polysaccharides, *J. Membr. Sci.,* 213, 273–283.

Koh, K. N., Araki, K., Shinkai, S., Asfari, Z. and Vicens, J., 1995, Cation binding properties of a novel 1,3-alternate calix[4]biscrown. Formation of 1:1 and 1:2 complexes and unique cation tunneling across a calix[4]arene cavity, *Tetrahedron Lett.*, 36, 6095–6098.

Kram, T. C. and Lurie, I. S., 1992, The determination of enantiomeric composition of methamphetamine by ^{1}H-NMR spectroscopy, *Forensic Sci. Int.,* 55, 131–137.

Krawinkler, K. H., Maier, N. M., Ungaro, R., Sansone, F., Casnati, A. and Lindner, W., 2003, Novel Cinchona Carbamate Selectors With Complementary Enantioseparation Characteristics for N-Acylated Amino Acids, *Chirality*, 15, 17–29.

Krieg, H. M., Lotter, J., Keizer, K. and Breytenbach, J. C., 2000, Enrichment of chlorthalidone enantiomers by an aqueous bulk liquid membrane containing β-cyclodextrin, *Journal of Membrane Science*, 167, 33–45.

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

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

Li, B., Yang, X., Wu, X., Luo, Z., Zhong, C. and Fu, E., 2006, Enantioselective recognition for carboxylic acids by novel chiral macrocyclic polyamides derived from L-/D-tartaric Acid, *Supramol. Chem*., 18, 507–513.

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

Li, Z.-M., Sun, Y., Shen, X.-M., Ai, L. and Zhang, C., 2006, Synthesis of a New Kind of Chiral Alkylaminobenzylphenol/naphthol Ligands, *Chin. J. Org. Chem.*, 26, 465–469.

Li, Z.-T., Ji, G.-Z., Zhao, C.-X., Yuan, S.-D., Ding, H., Huang, C., Du, A.-L and Wei, M., 1999, Self-Assembling Calix[4]arene [2]Catenanes. Preorganization, Conformation, Selectivity, and Efficiency, *J. Org. Chem.,* 64, 3572–3584.

Liu, X. X. and Zheng, Y. S., 2006, Chiral nitrogen-containing calix[4]crown–an excellent receptor for chiral recognition of mandelic acid, *Tetrahedron Lett*., 47, 6357–6360.

Lu, J., Xu, X., Wang, C., He, J., Hu, Y. and Hu, H., 2002, Synthesis of chiral ligands derived from the Betti base and their use in the enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes, *Tetrahedron Lett*., 43, 8367–8369.

Ludwig, F. J. and Jr, A. G. B., 1986, Reversed-phase liquid chromatographic separation of *p-tert*-butylphenol-formaldehyde linear and cyclic oligomers, *Anal. Chem.,* 58, 2069–2072.

Ludwig, R., 2000, Calixarenes in analytical and separation chemistry, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 367, 103–128.

Lygo, B. and Andrews, B. I., 2004, Asymmetric Phase-Transfer Catalysis Utilizing Chiral Quaternary Ammonium Salts: Asymmetric Alkylation of Glycine Imines, *Acc. Chem. Res*., 37, 518–525.

Ma, F., Ai, L., Shen, X. and Zhang, C., 2007, New Macrocyclic Compound as Chiral Shift Reagent for Carboxylic Acids, *Org. Lett.,* 9, 125–127.

Maa, F., Shen, X., Ming, X., Wang, J., Ou-Yang, J. and Zhang, C., 2008, The novel macrocyclic compounds as chiral solvating agents for determination of enantiomeric excess of carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry,* 19, 1576–1586.

Maier, N. M., Franco, P. and Lindner, W., 2001, Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives, *Journal of Chromatography A*, 906, 3–33.

Marson, A., Freixa, Z., Kamer, P. C. J. and van Leeuwen, P. W. N. M., 2007, Chiral Calix[4]arene-Based Diphosphites as Ligands in the Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Olefins, *Eur. J. Inorg. Chem.,* 4587–4591.

McMahon, G., O'Malley, S. and Nolan, K., 2003, Important calixarene derivatives – their synthesis and applications, *Arkivoc*, 23–31.

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

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

Molenveld, P., Engbersen, J. F. J. and Reinhoudt, D. N., 1999, Specific RNA Dinucleotide Cleavage by a Synthetic Calix[4]arene-Based Trinuclear Metallo(II)-phosphodiesterase, *Angew. Chem. Int. Ed.,* 38, 3189–3192.

Molenveld, P., Stikvoort, W. M. G., Kooijman, H., Spek, A. L., Engbersen, J. F. J. and Reinhoudt, D. N., 1999, Dinuclear and trinuclear Zn(II) calix[4]arene complexes as models for hydrolytic metallo-enzymes. Synthesis and catalytic activity in phosphate diester transesterification, *J. Org. Chem*., 64, 3896–3906.

Morita, Y., Agawa, T., Nomura, E. and Taniguchi, H., 1992, Syntheses and NMR behavior of calix[4]quinone and calix[4]hydroquinone, *J. Org. Chem*., 57, 3658–3662.

Morzherin, Y., Rudkevich, D. M., Verboom, W. 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.

Nugent, W. A., 2002, An Amino Alcohol Ligand for Highly Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes: Serendipity Rules, *Org. Lett.*, 4, 2133–2136.

O'Donnell, M. J., 2000, Asymmetric Phase-Transfer Reactions. In Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed.; Ojima, I., Ed., *Wiley-VCH*: New York, Chapter 10, 727–755.

O'Donnell, M. J., 2004, The Enantioselective Synthesis of α-Amino Acids by Phase-Transfer Catalysis with Achiral Schiff Base Esters, *Acc. Chem. Res*., 37, 506–517.

Oshima, T., Inoue, K., Furusaki, S. and Goto, M., 2003, Liquid membrane transport of amino acids by a calix[6]arene carboxylic acid derivative, *J. Membr. Sci.*, 217, 87–97.

Paek, K., Yoon, J. and Suh, Y., 2001, Molecular engineering. Part 7. Cavitands having four aromatic sp^2 nitrogens as salt binding ligands, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2,* 916–922.

Palmieri, G., 2000, A practical o-hydroxybenzylamines promoted enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes with asymmetric amplification, *Tetrahedron: Asymmetry,* 11, 3361–3373.

Parker, D., 1991, NMR determination of enantiomeric purity, *Chem. Rev.*, 91, 1441–1457.

Periasamy, M., Reddy, M. and Anwar, S., 2004, Synthesis and Resolution of 1-(α-pyrrolidinylbenzyl)-2-naphthol and its Application in the Resolution of 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl, *Tetrahedron: Asymmetry*,15, 1809–1812.

Podoprygorina, G., 2006, Self-assembled Structures Based on Functionalized Calix[4]arenes and Calix[8]arenes, Doktora Tezi, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 4–13 ve 45–50.

Port, A., Virgili, A., Alvarez-Larena, A. and Piniella, J. F., 2000, Preparation of enantiomers of 1-(1-naphthyl)-2,2-dimethylpropylamine and their behaviour as chiral solvating agents: study of diastereochemic association by Job's plots and intermolecular NOE measurements, *Tetrahedron: Asymmetry,* 11, 3747–3757.

Prins, L. J., Huskens, J., Jong, F. D., Timmerman, P. and Reinhoudt, D. N., 1999, Complete asymmetric induction of supramolecular chirality in a hydrogen-bonded assembly, *Nature*, 398, 498–502.

Raizada, P., Vyas, V. and Sharma, U., 2010, Liquid membrane extraction and transport of amino acids using calix[6]arene, *Indian J Chem Techn*, 17, 267–273.

Qing, G.-Y., He, Y.-B., Wang, F., Qin, H.-J., Hu, C.-G. and Yang, X., 2007, Enantioselective Fluorescent Sensors for Chiral Carboxylates Based on Calix[4]arenes Bearing an L-Tryptophan Unit, *Eur. J. Org. Chem*., 1768–1778.

Quintard, A., Darbost, U., Vocanson, F., Pellet-Rostaing, S. and Lemaire, M., 2007, Synthesis of new calix[4]arene based chiral ligands bearing β-amino alcohol groups and their application in asymmetric transfer hydrogenation, *Tetrahedron: Asymmetry,* 18, 1926–1933.

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

Rudkevich, D. M., Verboom, W. and Reinhoudt, R. N., 1994, Calix[4]arene Salenes: A Bifunctional Receptor for NaH_2PO_4, *J. Org. Chem*., 59, 3683–3686.

Sahin, O., Memon, S. and Yilmaz, M., 2010, Synthesis of Chiral Calix[4]arene Derivative and Evaluation of its Recognition Properties, *J. Macromol. Sci., Pure and Applied Chemistry*, 47, 20–25.

Sartori, A., Casnati, A., Mandolini, L., Sansone, F., Reinhoudt, D. N. and Ungaro, R., 2003, The first synthesis and characterisation of elusive cone 1,2-diformyl tetralkoxycalix[4]arenes and their derivatives, *Tetrahedron*, 59, 5539–5544.

Satishkumar, S. and Periasamy, M., 2009, Chiral recognition of carboxylic acids by Tröger's base derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 2257–2262.

Schurig, V. and Nowotny, H. P., 1990, Gas chromatographic separation of enantiomers on cyclodextrin derivatives, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 29, 939–957.

Scott, A. K., 1993, Stereoisomers and Drug Toxicity - The Value of Single Stereoisomer Therapy, *Drug Saf.,* 8 (2), 149–159.

Seco, J. M., Quinoa, E. and Riguera, R., 2004, The assignment of absolute configuration by NMR, *Chem. Rev.,* 104, 17–118.

Shen, X., 2006, Synthesis of Novel Proton-Ionizable Calix[4]arenes, Doktora Tezi, Texas Tech Üniversitesi, Amerika.

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

Shinkai, S., Iwamoto, K., Araki, K. and Matsuda, T., 1990, Cone - Partial Cone Isomerism In Tetramethoxy-Para-Tert-Butylcalix[4]arene - Novel Solvent Effects and Metal Template Effects, *Chem. Lett*., 1263–1266.

Shinkai, S., Araki, K., Shibata, J., Tsugawa, D. and Manabe, O., 1990, Autoaccelerative diazo coupling with calix[4]arene: substituent effects on the unusual co-operativity of the OH groups, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* 3333–3337.

Shinkai, S., Araki, K., Grootenhius, P. D. J. and Reinhoudt, D. N., 1991, pKa Determination of Water-Soluble Calix[4]arenes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1883–1886.

Shirakawa, S. and Shimizu, S., 2010, Improved design of inherently chiral calix[4]arenes as organocatalysts, *New. J. Chem.,* 34, 1217–1222.

Shirakawa, S., Moriyama, A. and Shimizu, S., 2008, Synthesis, Optical Resolution and Enantiomeric Recognition Ability of Novel, Inherently Chiral Calix[4]arenes: Trial Application to Asymmetric Reactions as Organocatalysts, *Eur. J. Org. Chem.,* 5957–5964.

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

Sirit, A. and Yilmaz, M., 2009, Chiral Calixarenes, *Turk. J. Chem*., 33, 159–200.

Sirit, A., Yilmaz, M. and Bartsch, R.A., 2010, "Chiral Calixarenes" In: Macrocyclic Chemistry: New Research Developments, Editor: Dániel W. Fitzpatrick and Henry J. Ulrich, Nova Science Publishers.

Sliwka-Kaszynska, M., 2007, Calixarenes as Stationary Phases in High Performance Liquid Chromatography, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 37, 211–224.

Soai, K. and Niwa, S., 1992, Enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes, *Chem. Rev.,* 92, 833–856.

Steed, J. W. and Atwood, J. L., 2000, Supramolecular Chemistry, 1st ed., J. Wiley, Chichester.

Stella, D., Calzado, J. A., Girelli, A. M., Canepari, S., Bucci, R., Palet, C. and Valiente, M., 2002, Liquid membranes for chiral separations. Application of cinchonidine as a chiral carrier, *J. Sep. Sci.,* 25, 229–238.

Stewart, D. and Gutsche, C. D., 1993, The One-Step Synthesis of *p-tert*-Butylcalix[5]arene, *Org. Prep. Proced. Int.*, 25, 137–139.

Struck, O., Verboom, W., Smeets, W. J. J., Spek, A. L. and Reinhoudt, D. N., 1997, Calix[4]arene dimers; self-assembly via hydrogen bonding at the upper rim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2***,** 223–228.

Swalen, J. D., Allara, D. L., Andrade, J. D., Chandross, E. A., Garoff, S., Israelachvili, J., McCarthy, T. J., Murrey, R., Pease, R. F., Rabolt, J. F., Wynne, K. J. and Yu, H., 1987, Molecular Monolayers and Films, *Langmuir,* 3, 932–950.

Szatmari, I., Sillanpaa, R. and Fülöp, F., 2008, Microwave-assisted, highly enantioselective addition of diethylzinc to aromatic aldehydes catalyzed by chiral aminonaphthols, *Tetrahedron: Asymmetry,* 19, 612–617.

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

Tabakci, M., Tabakci, B. and Yilmaz M., 2005, Design and Synthesis of New Chiral Calix[4]arenes as Liquid Phase Extraction Agents for α-Amino Acid Methylesters and Chiral α-Amines, *J. Inc. Phenom. Mac. Chem*., 53, 52–56.

Talanova, G. G., Roper, E. D., Buie, N. M., Gorbunova, M. G., Bartsch, R. A. and Talanov, V. S., 2005, Novel fluorogenic calix[4]arene-bis(crown-6-ether) for selective recognition of thallium(I), *Chem. Commun.,* 5673–5675.

Tanaka, K. and Fukuda, N., 2009, 'Calixarene-like' chiral amine macrocycles as novel chiral shift reagents for carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 111–114.

Tilki, T., Şener, İ., Karcı, F., Gülce, A. and Deligöz, H., 2005, An approach to the synthesis of chemically modified bisazocalix[4]arenes and their extraction properties, *Tetrahedron,* 61, 9624–9629.

van der Ent, E. M., van't Riet, K., Keurentjes, J. T. F. and van der Padt, A., 2001, Design criteria for dense permeation-selective membranes for enantiomer separations *J. Membr. Sci.,* 185, 207–221.

Van Loon, J. D., Arduini, A., Coppi, L., Verboom, W., Pochini, A., Ungaro, R., Harkema, S. and Reinhoudt, D. N., 1990, Selective functionalization of calix[4]arenes at the upper rim, *J. Org. Chem.*, 55, 5639–5646.

Verkuijl, B. J. V., 2009, Chiral Separation by Enantioselective Liquid-Liquid Extraction From Novel Systems to Continuous Multistage Processes, Doktora Tezi, University of Groningen, Institute of Chemistry, the Netherlands, 3–9.

Vidal-Ferran, A., Moyano, A., Pericas, M. A. and Riera, A., 1997, Synthesis of a Family of Fine-Tunable New Chiral Ligands for Catalytic Asymmetric Synthesis. Ligand Optimization through the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes, *J. Org. Chem.*, 62, 4970–4982.

Vocanson, F., Lamartine, R., Lanteri, P., Longeray, R. and Gauvrit, J. Y., 1995, A One-Step Synthesis of *p-tert*-Butylcalix[7]arene is proposed - optimization is carried out by the method of experimental plants*, New. J. Chem.*, 19, 825–829.

Voyer, N. and Guerin, B., 1997, Chiral recognition ability of peptide-based molecular receptors, *Chem. Commun.*, 2329–2330.

Voyer, N., Cote, S., Biron, E., Beaumont, M., Chaput, M. and Levac, S., 2001, Chiral recognition of carboxylic acids by bis-crown ether peptides, *Journal of Supramolecular Chemistry*, 1, 1–5.

Vreekamp, R. H., Verboom, W. and Reinhoudt, D. N., 1996, Lower Rim−Upper Rim Hydrogen-Bonded Adducts of Calix[4]arenes, *J. Org. Chem.,* 61, 4282–4288.

Wang, P. S., Lin, R. S. and Zong, H. X., 1999, Direct synthesis p-nitrocalix[4]arene from *p-tert*-butylcalix[4]arene, *Synth. Commun.*, 29, 2225–2227.

Wang, W., Ma, F., Shen, X. and Zhang, C., 2007, New chiral auxiliaries derived from (S)-a-phenylethylamine as chiral solvating agents for carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 832–837.

Webb, T. H. and Wilcox, C. S., 1993, Enantioselective and diastereoselective molecular recognition of neutral molecules, *Chem. Soc. Rev.,* 22, 383–395.

Wenzel, T. J. and Thurston, J. E., 2000, (+)-(18-crown-6)-2,3,11,12-tetracarboxylic acid and its ytterbium(III) complex as chiral NMR discriminating agents, *J. Org. Chem.*, 65, 1242–1248.

Wenzel, T. J. and Wilcox, J. D., 2003, Chiral Reagents for the Determination of Enantiomeric Excess and Absolute Configuration Using NMR Spectroscopy, *Chirality,* 15, 256–270.

Xie, R., Chu, L.-Y. and Deng, J.-G., 2008, Membranes and membrane processes for chiral resolution, Chem. Soc. Rev., 37, 1243–1263.

Xu, Z.-X., Li, G.-K., Chen, C.-F. and Huang, Z.-T., 2008, Inherently chiral calix[4]arene-based bifunctional organocatalysts for enantioselective aldol reactions, *Tetrahedron,* 64, 8668–8675.

Yakovenko, A.V., Boyko, V. I., Kalchenko, V. I., Baldini, L., Casnati, A., Sansone, F. and Ungaro, R., 2007, N-Linked Peptidocalix[4]arene Bisureas as Enantioselective Receptors for Amino Acid Derivatives, *J. Org. Chem.*, 72, 3223–3231.

Yang, X., Wu, X., Fang, M., Yuan, Q. and Fu, E., 2004, Novel rigid chiral macrocyclic dioxopolyamines derived from L-proline as chiral solvating agents for carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 15, 2491–2497.

Yang, X., Wang, G., Zhong, C., Wua, X. and Fu, E., 2006, Novel NMR chiral solvating agents derived from (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane: synthesis and enantiodiscrimination for chiral carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry,* 17, 916–921.

Yao, B., Bassus, J. and Lamartine, R., 1998, A one pot acylation procedure of *p-tert*-butylcalix[4]arene and *p-tert*-butylcalix[7]arene, *An. Quim. Int. Ed.*, 94, 65–66.

Yilmaz, A., Tabakci, B., Akceylan, E. and Yilmaz, M., 2007, Synthesis and dichromate anion extraction ability of *p-tert*butylcalix[4]arene diamide derivatives with different binding sites, *Tetrahedron*, 63, 5000–5005.

Yuan, H.-S. and Huang, Z.-T., 1999, Synthesis of Chiral Calix[4]arenes Bearing Tartaric Ester Moieties, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 429–437.

Zhang, X.-X., Bradshaw, J. S. and Izatt, R. M., 1997, Enantiomeric recognition of amine compounds by chiral macrocyclic receptors, *Chem. Rev*., 97, 3313–3361.

Zhang, Y., 1997, Synthesis, separations, and applications of water-soluble chiral calixarenes, Graduate Faculty of the Louisiana State University and Agricultural and Mechanical College, USA, 7–8.

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

Zheng, Q.-Y., Chen, C.-F. and Huang, Z.-T., 1997, Synthesis of New Chromogenic Calix[4]crowns and Molecular Recognition of Alkylamines, *Tetrahedron,* 53, 10345–10356.

Zheng, Y.-S. and Zhang, C., 2004, Exceptional chiral recognition of racemic carboxylic acids by calix[4]arenes bearing optically pure α,β-amino alcohol groups, *Org. Lett.*, 6, 1189–1192.

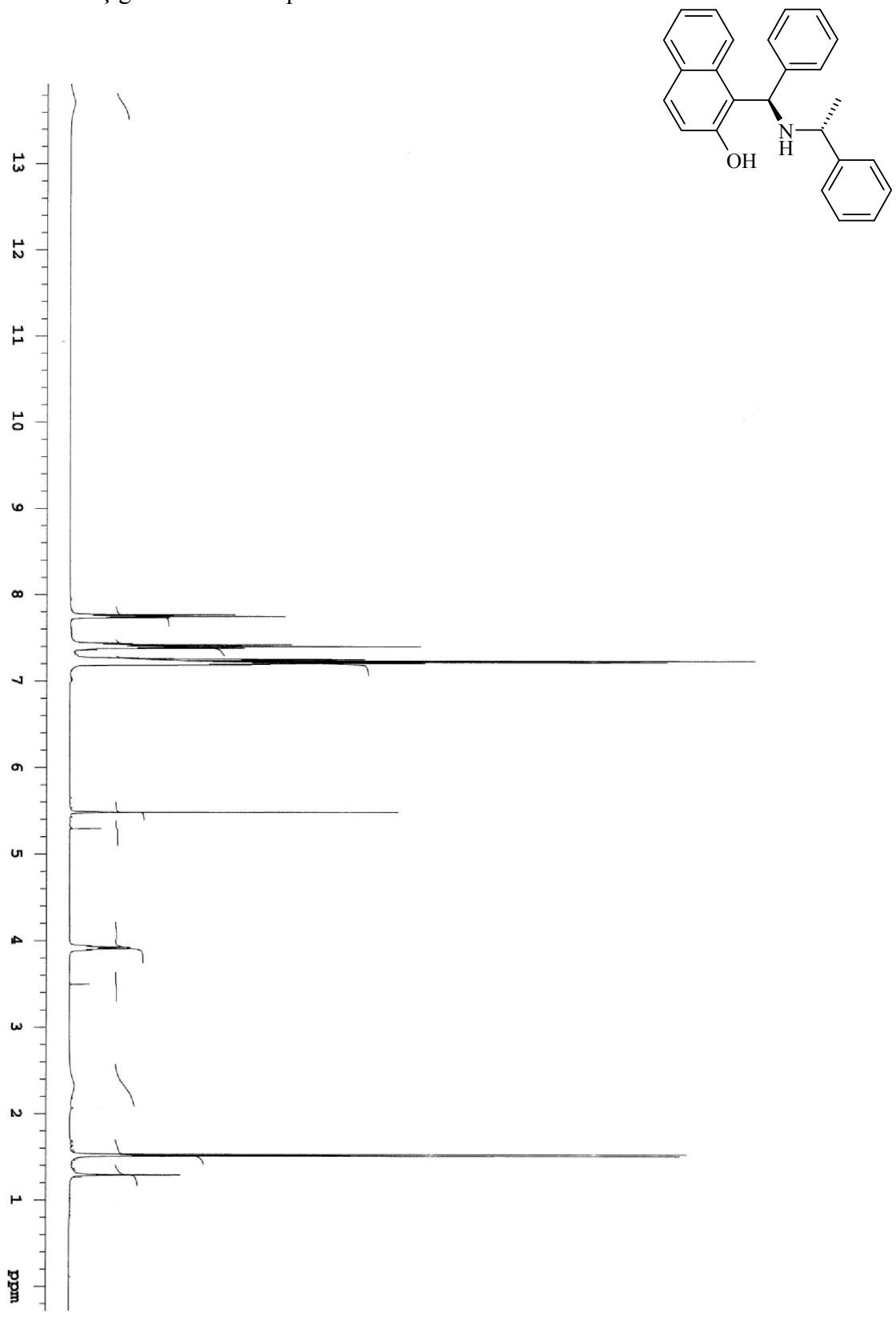
Zheng, Y.-S., Ran, S.-Y., Hu, Y.-J. and Liu, X.-X., 2009, Enantioselective self-assembly of chiral calix[4]arene acid with amines, *Chem. Commun*., 1121–1123.

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

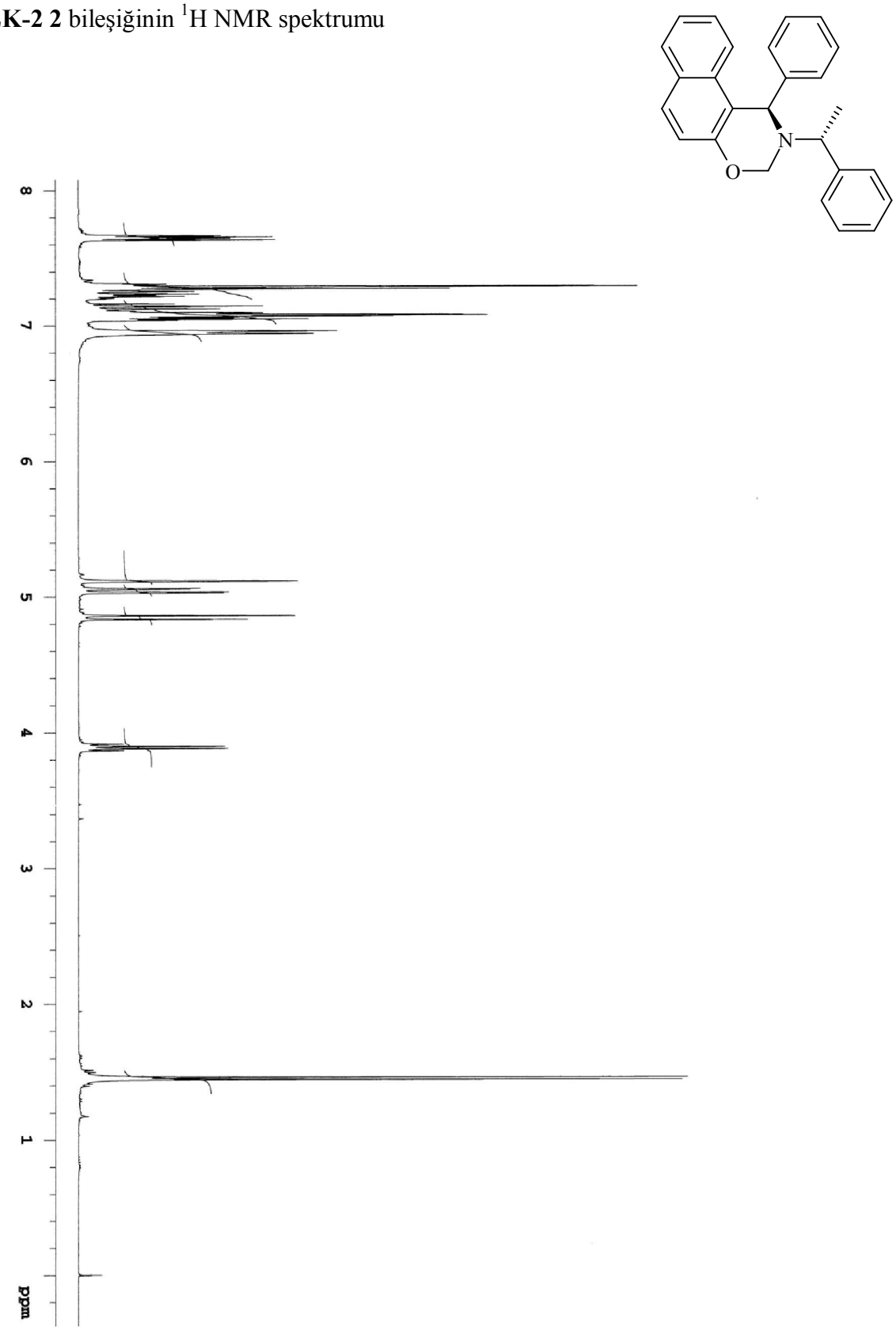
Zinke, A., Kretz, R., Leggewie, E. and Hössinger, K., 1952, Zur Kenntnis des Härtungsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, *Monatsh. Chem.,* 83, 1213–1227.

EKLER

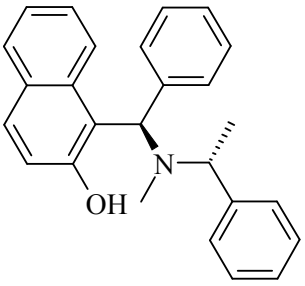
EK-1 1 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

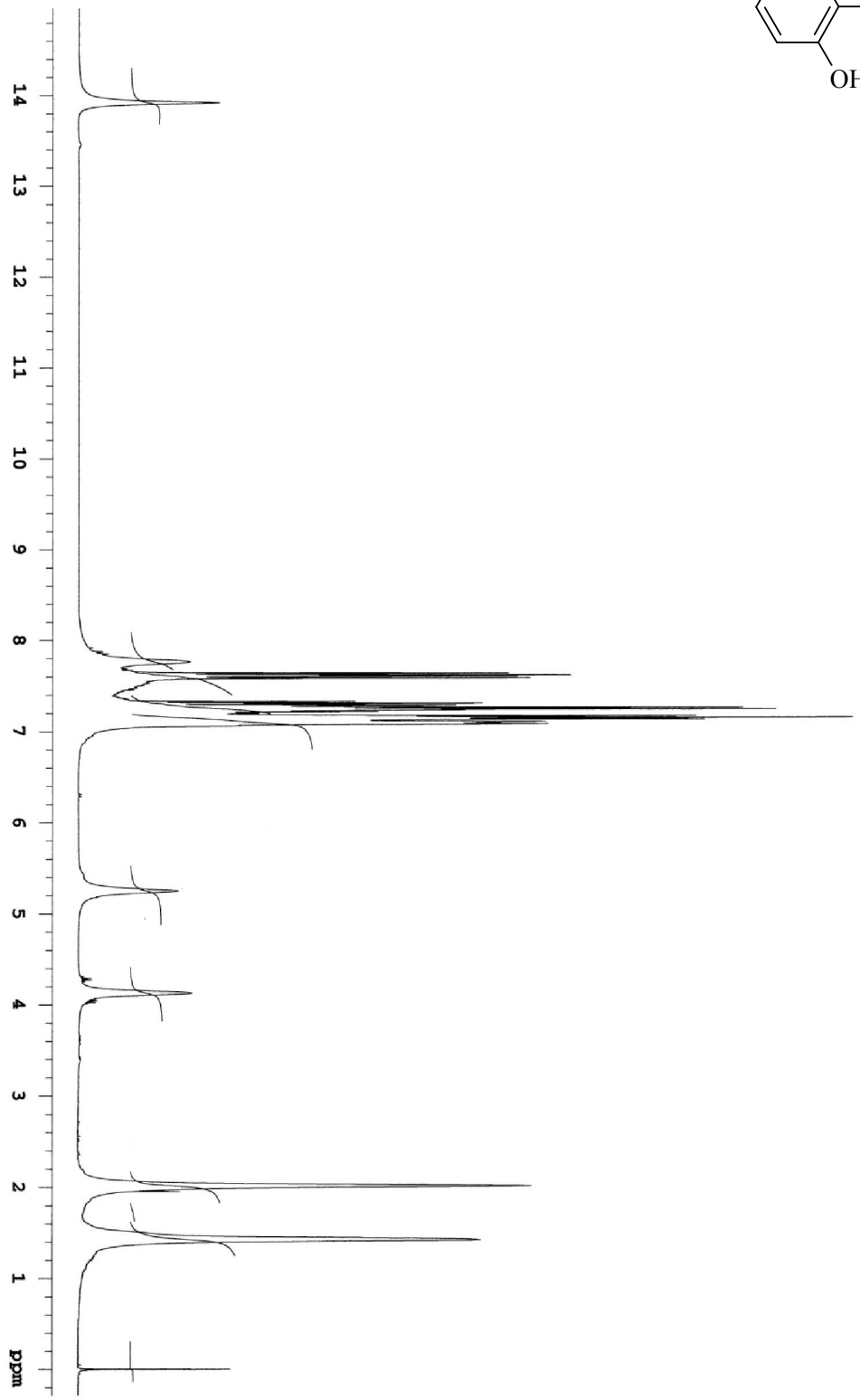


EK-2 2 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

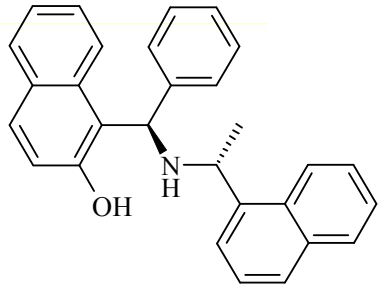


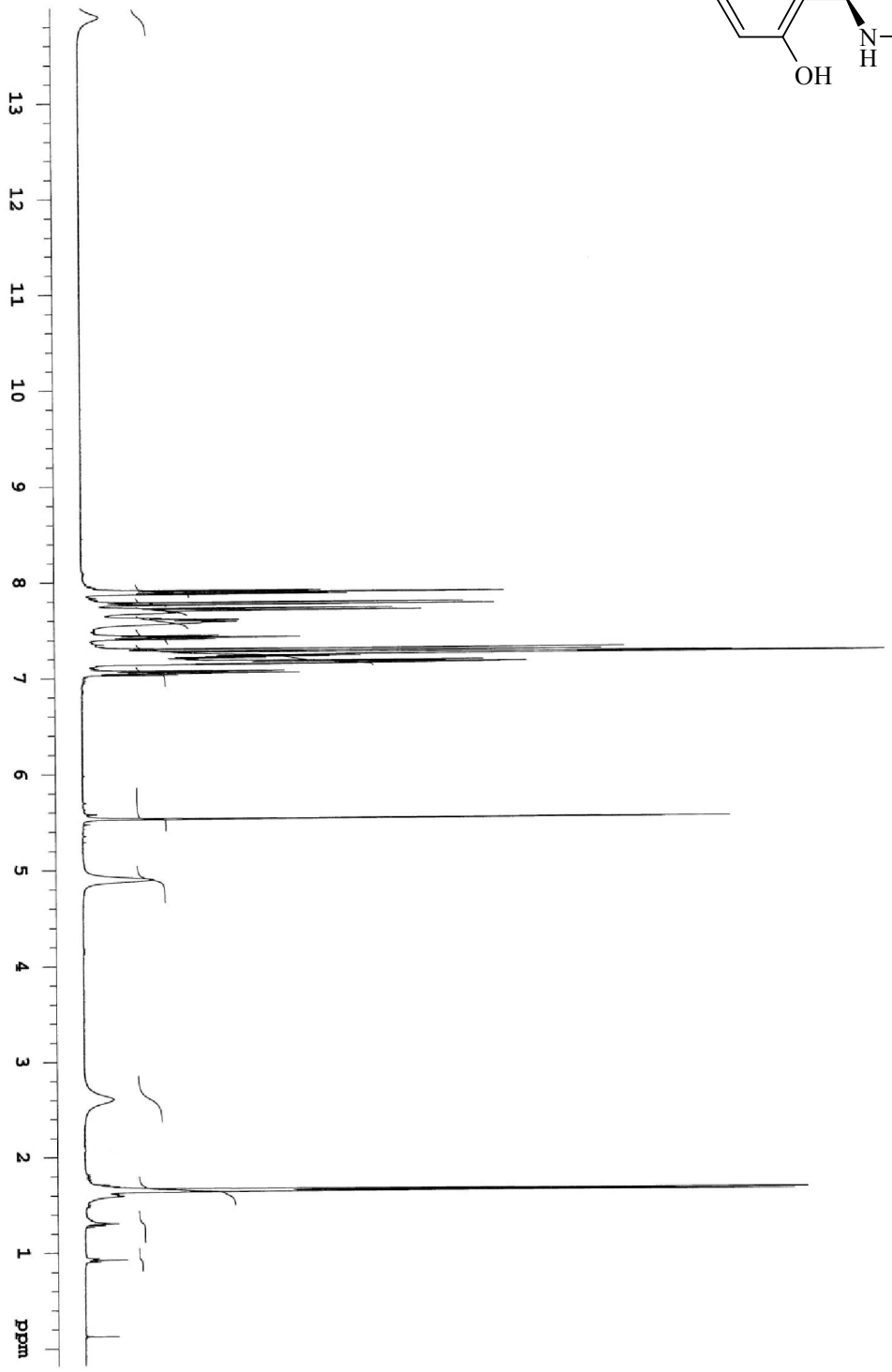
EK-3 3 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



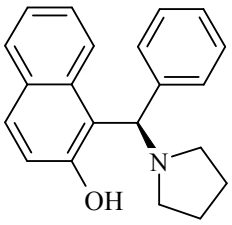


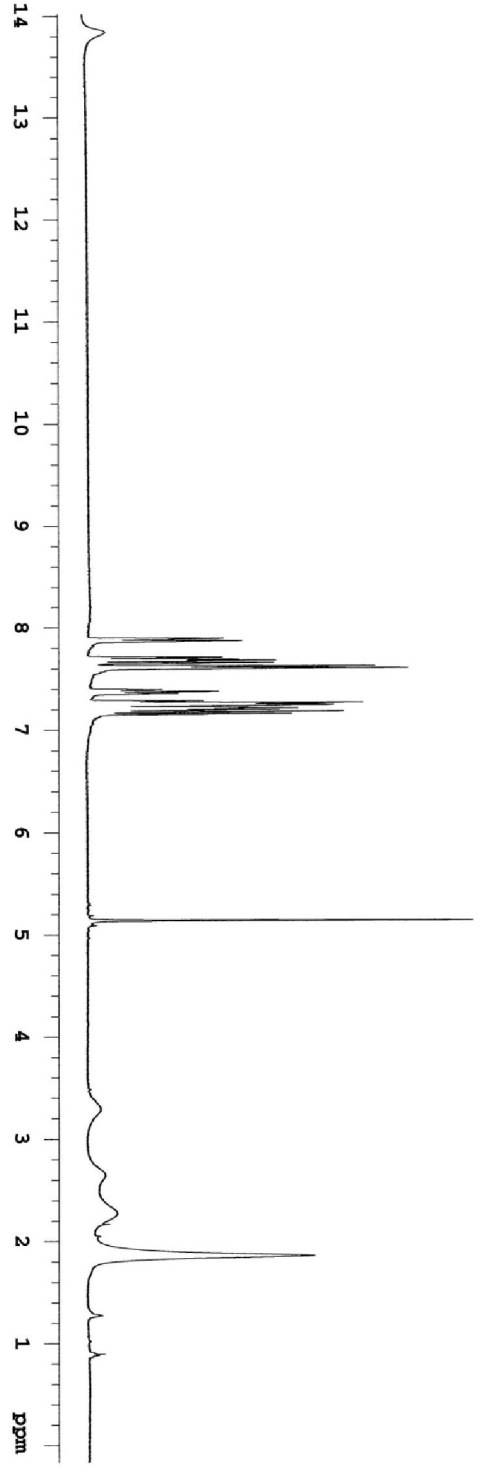
EK-4 4 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



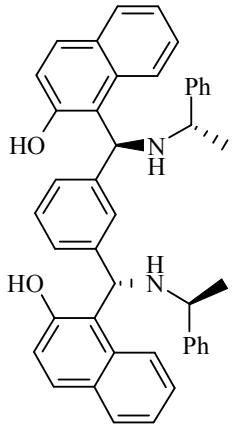


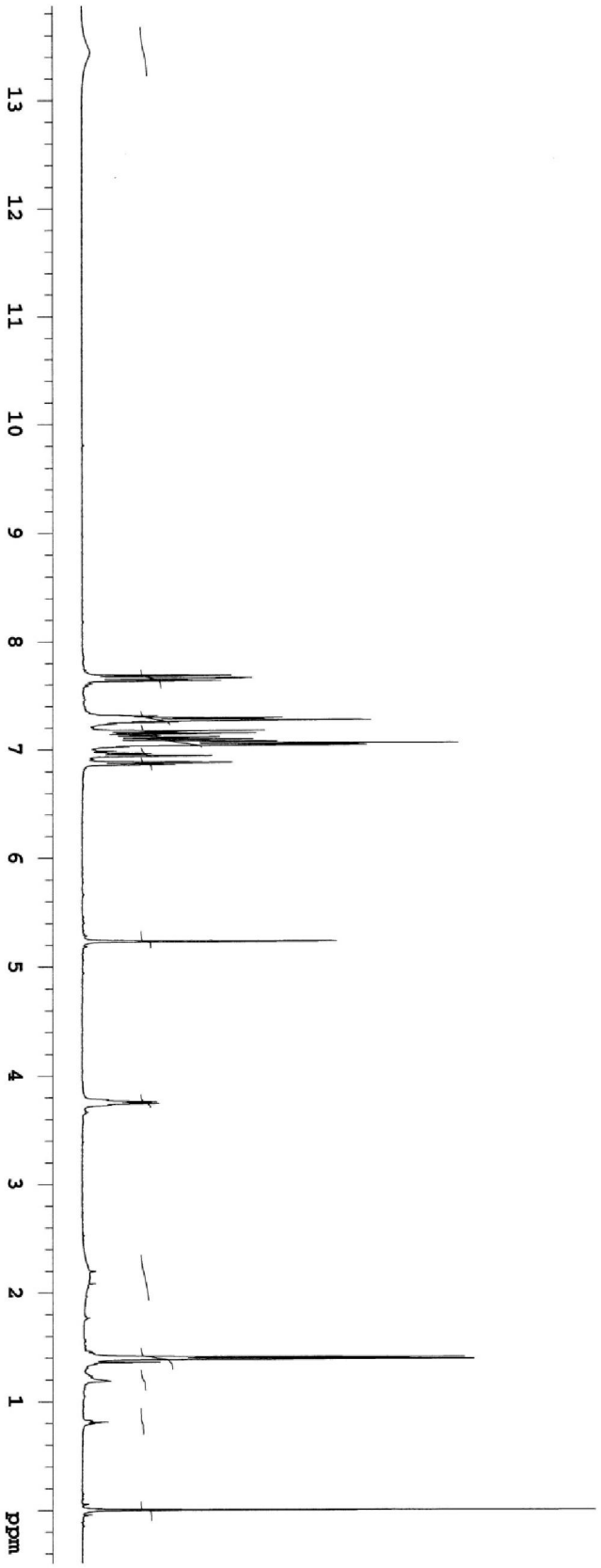
EK-5 5 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



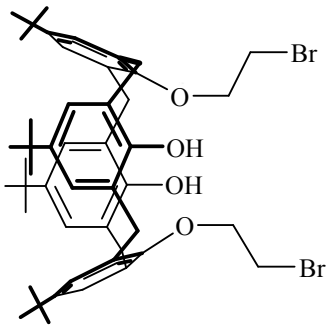


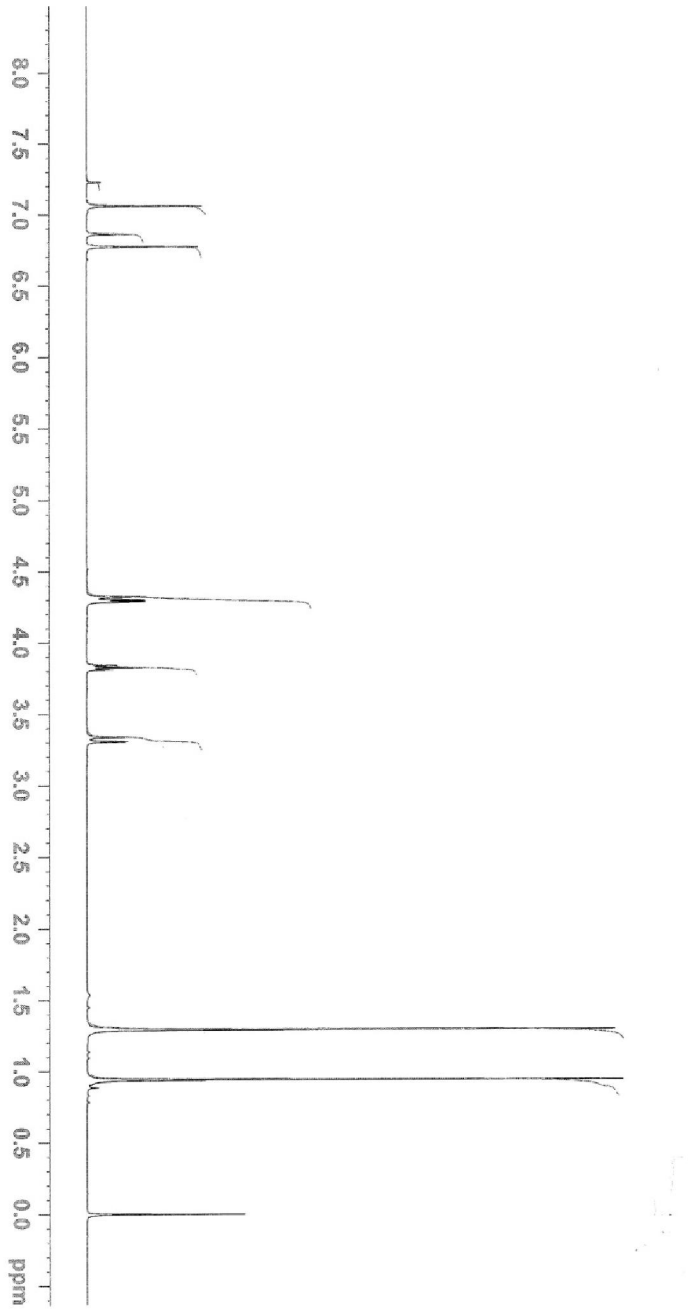
EK-6 6 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



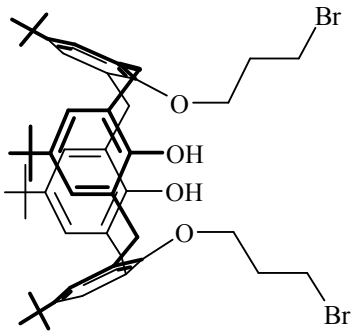


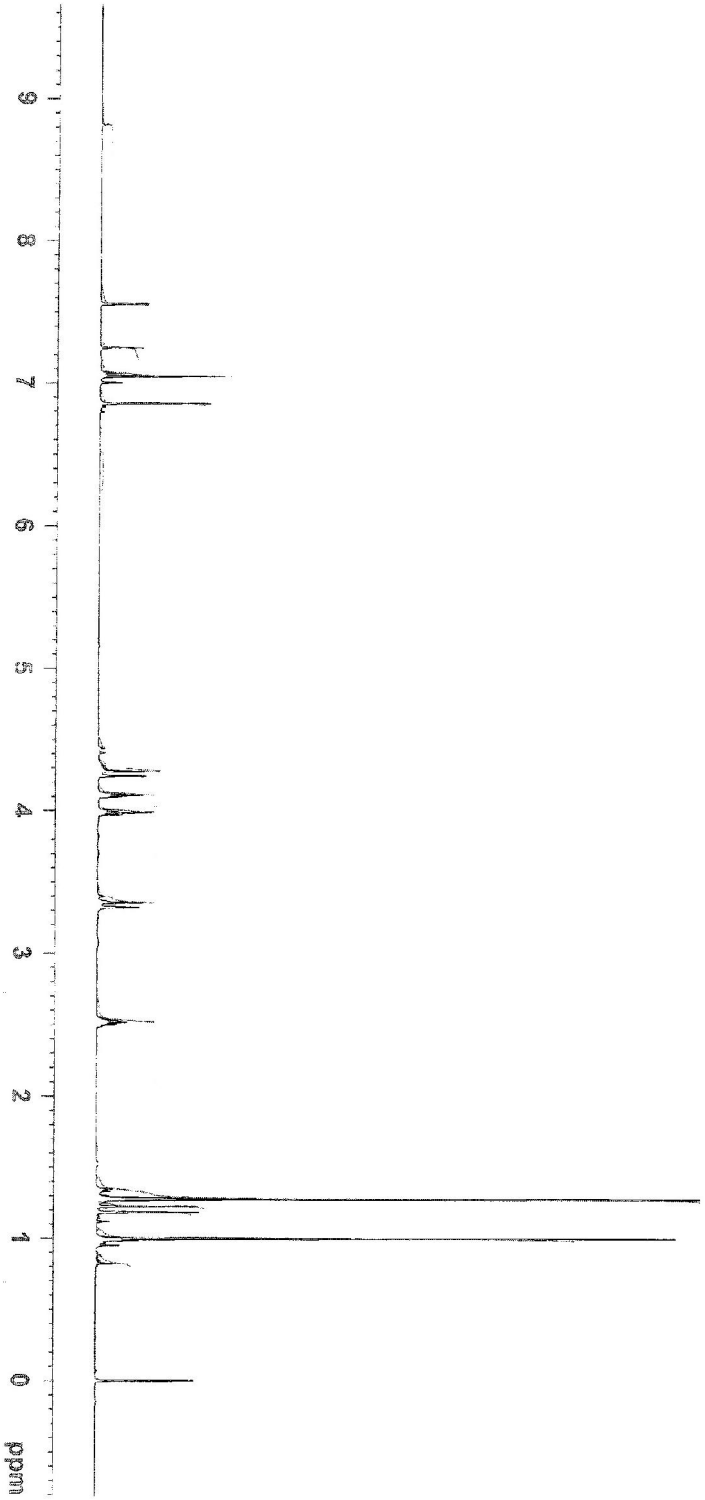
EK-7 8 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



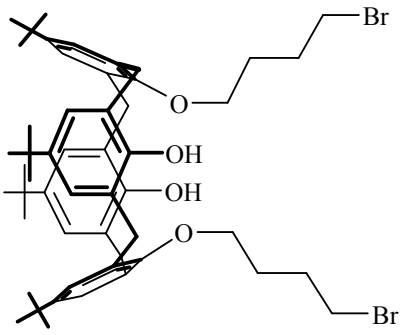


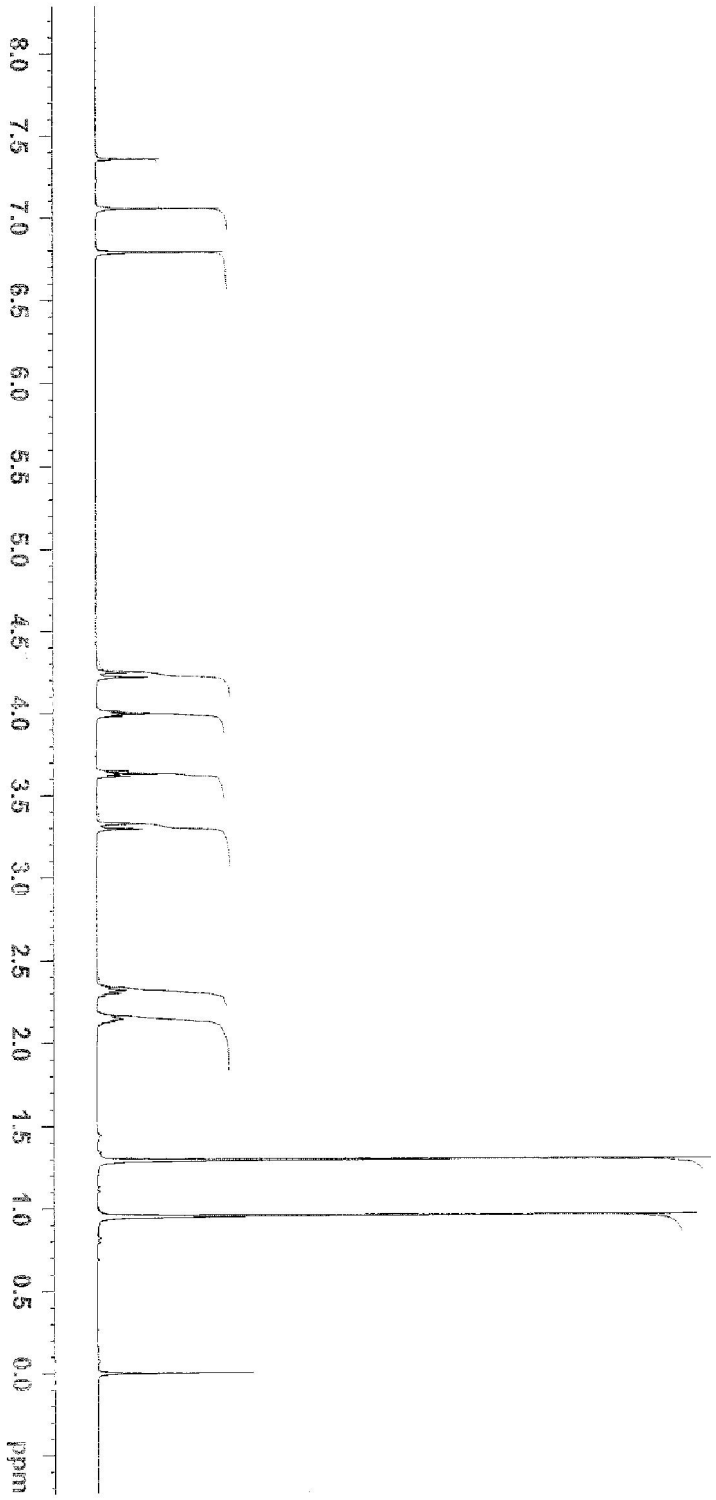
EK-8 9 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



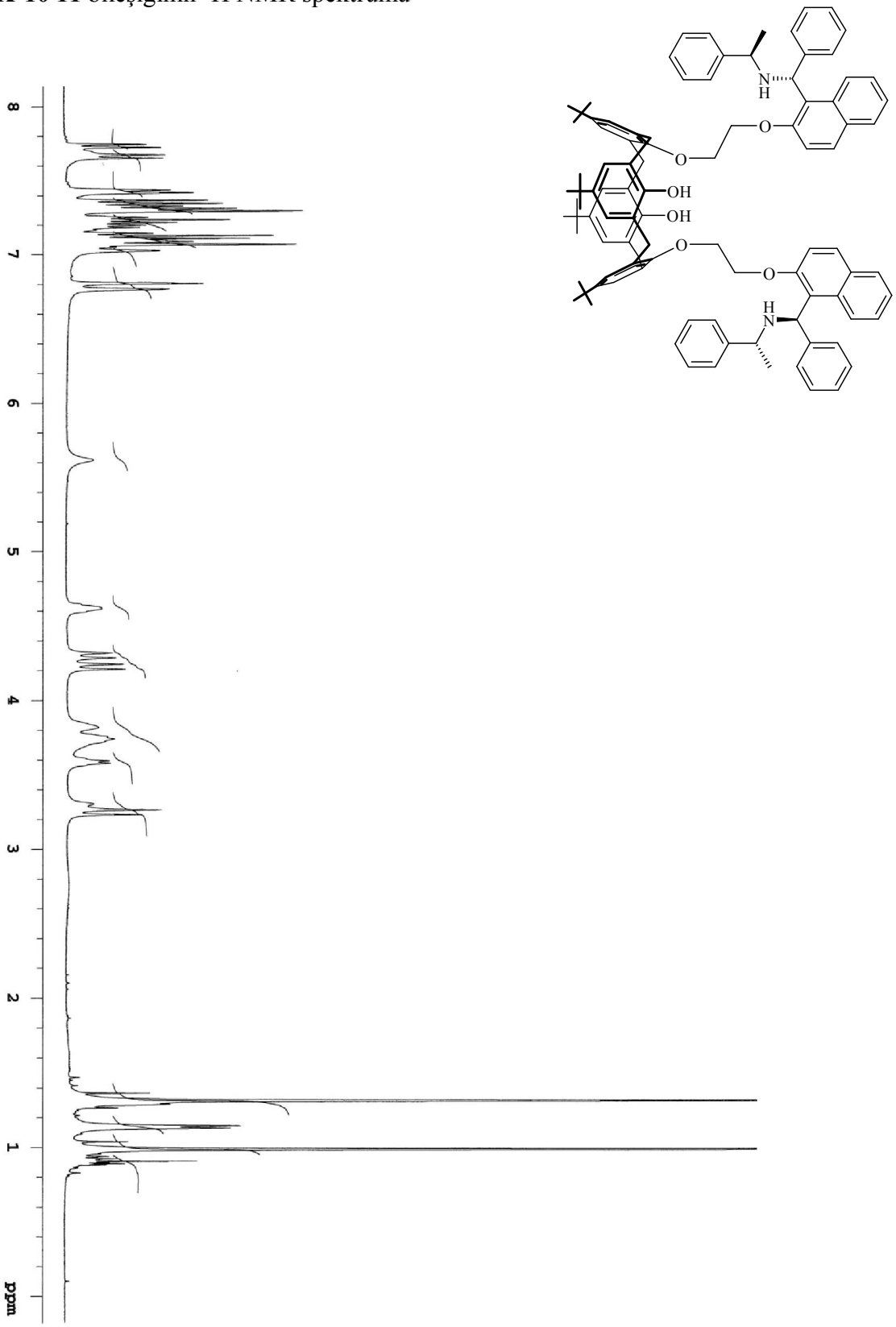


EK-9 10 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

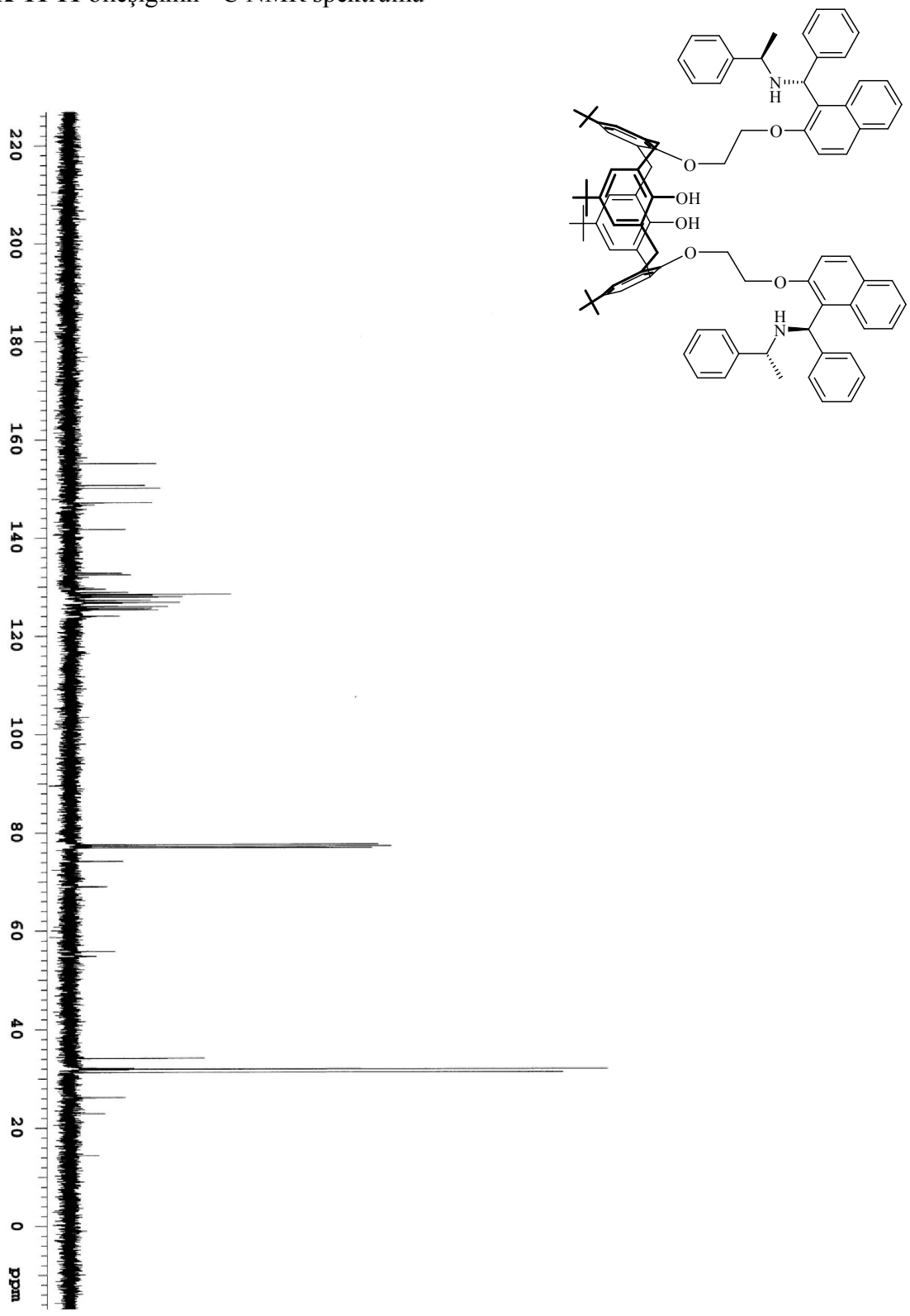




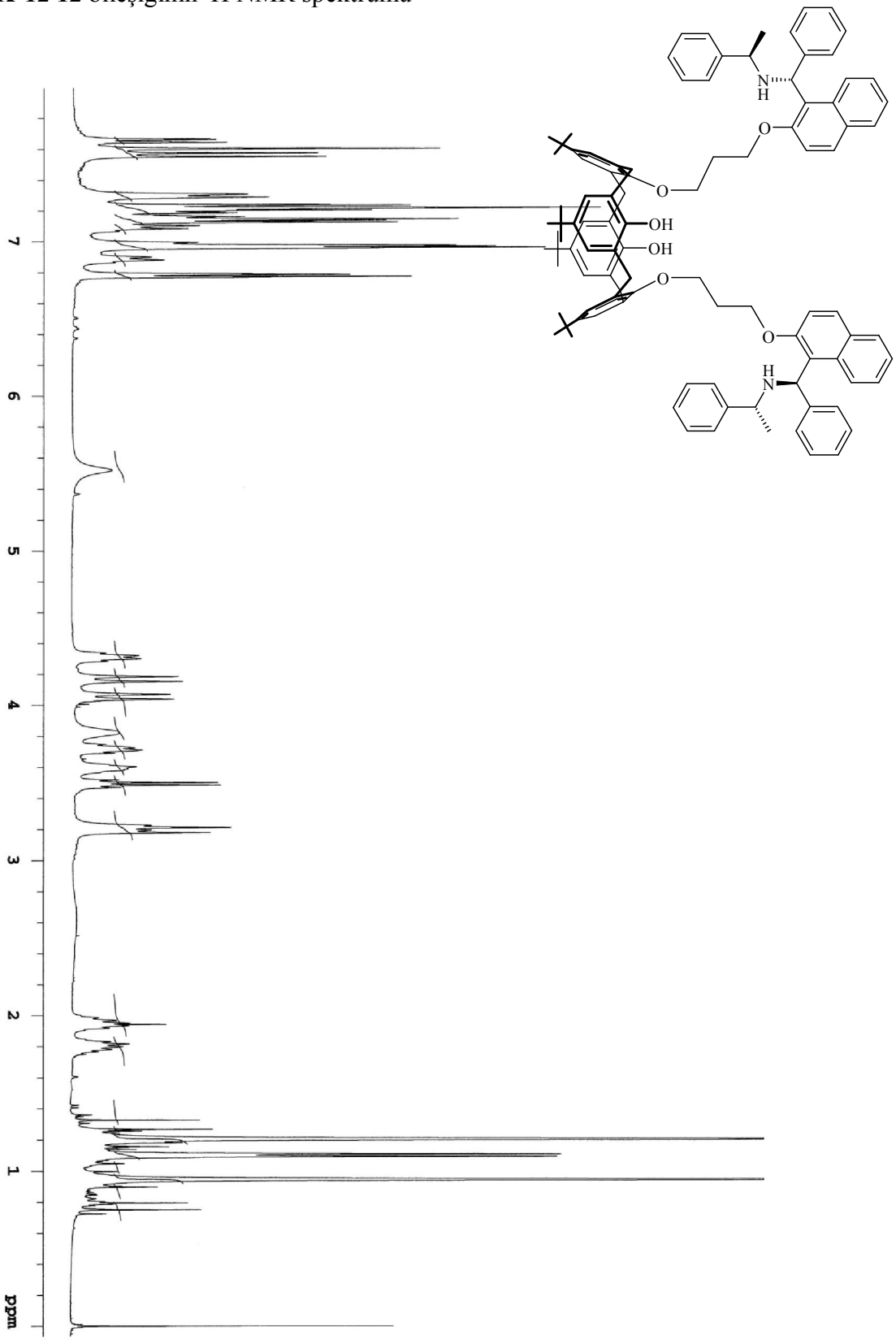
EK-10 11 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



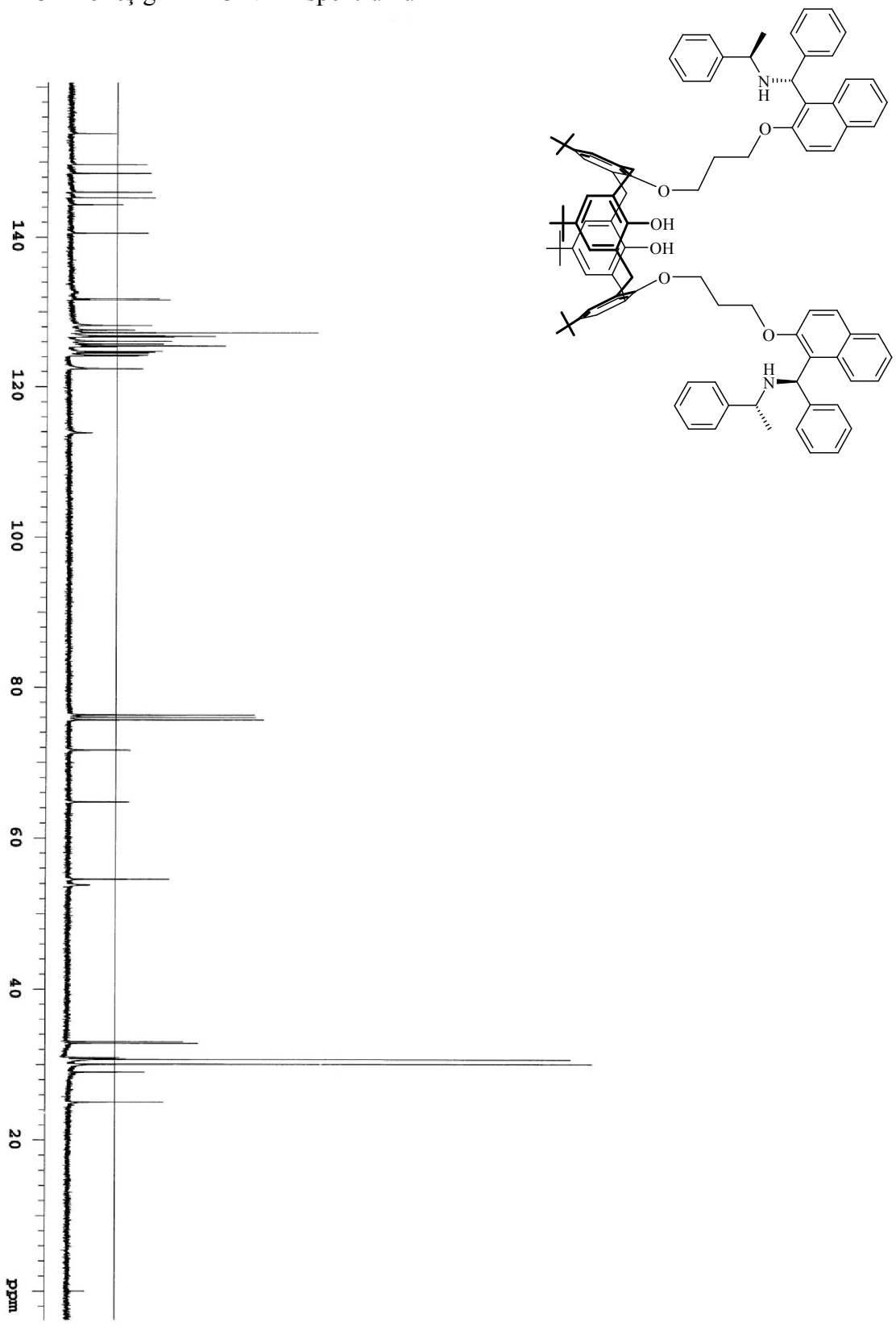
EK-11 11 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



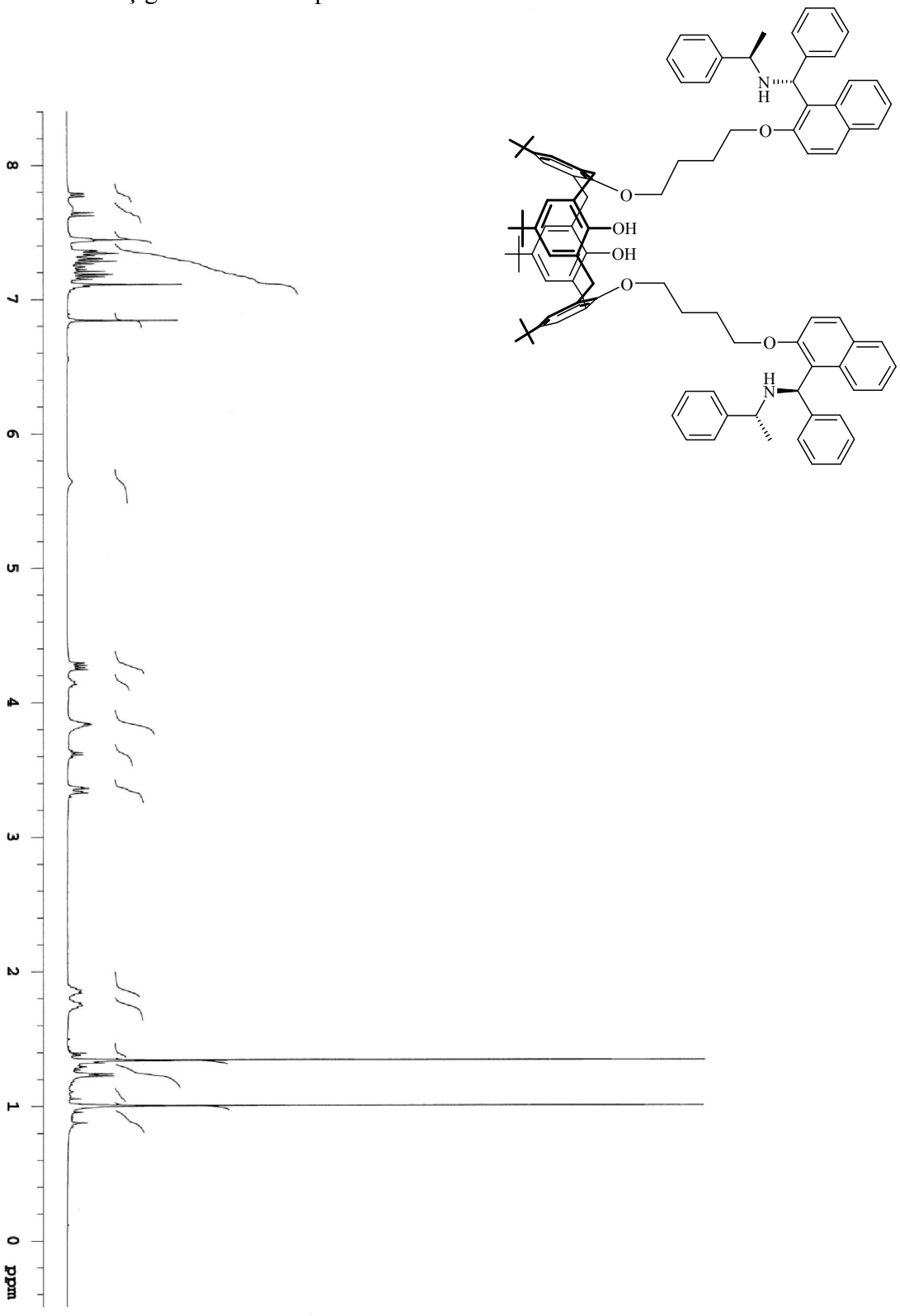
EK-12 12 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



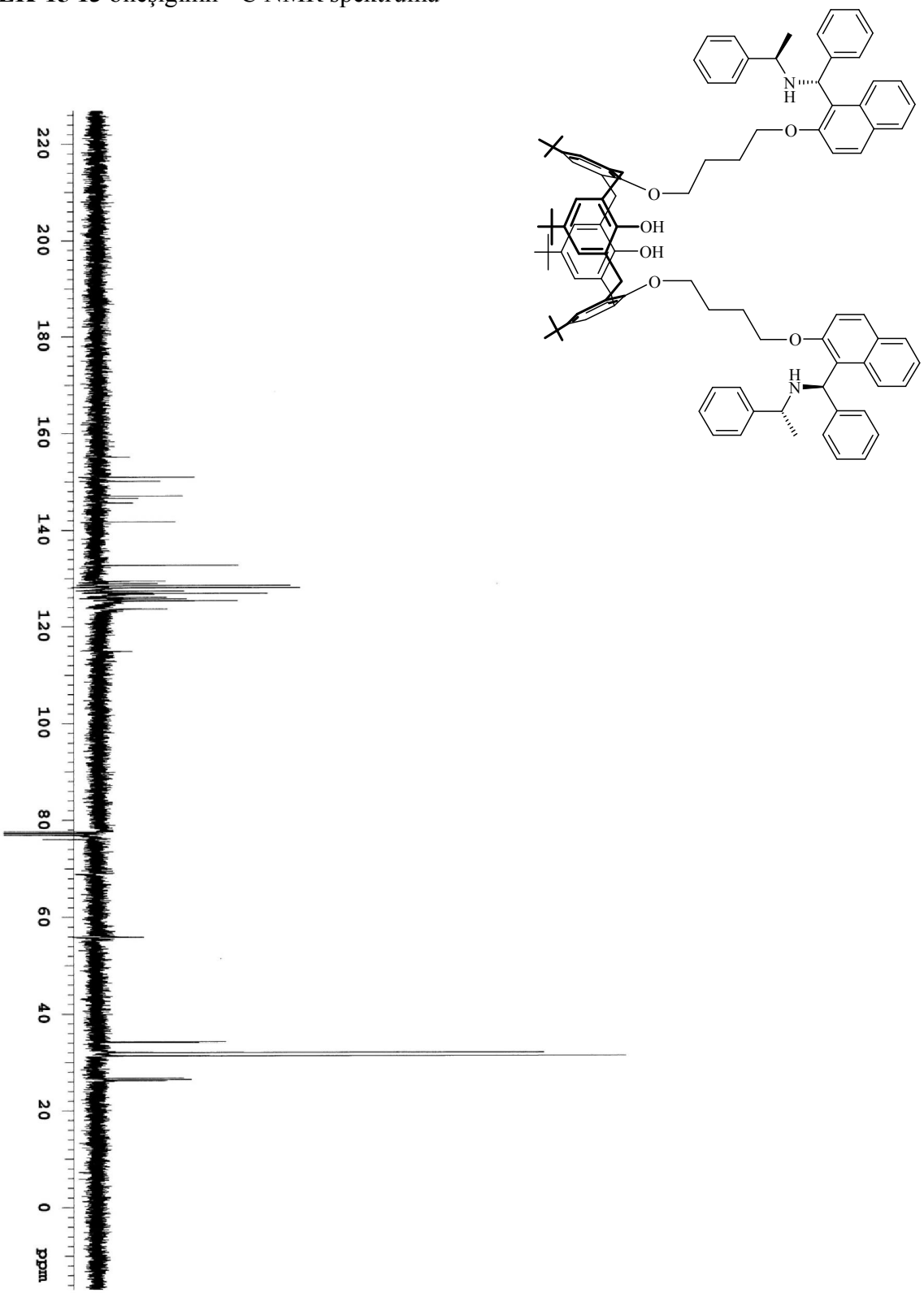
EK-13 12 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



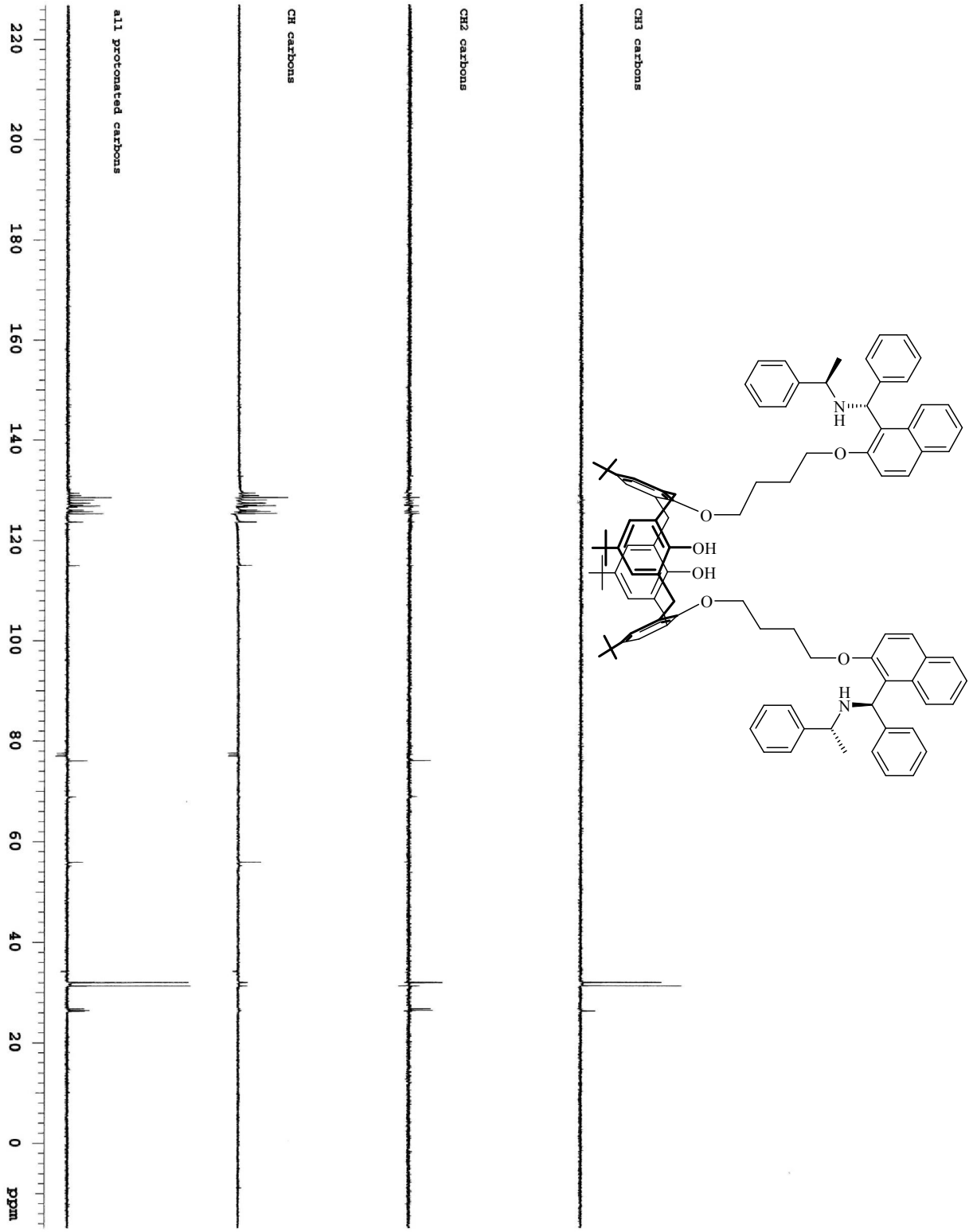
EK-14 13 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



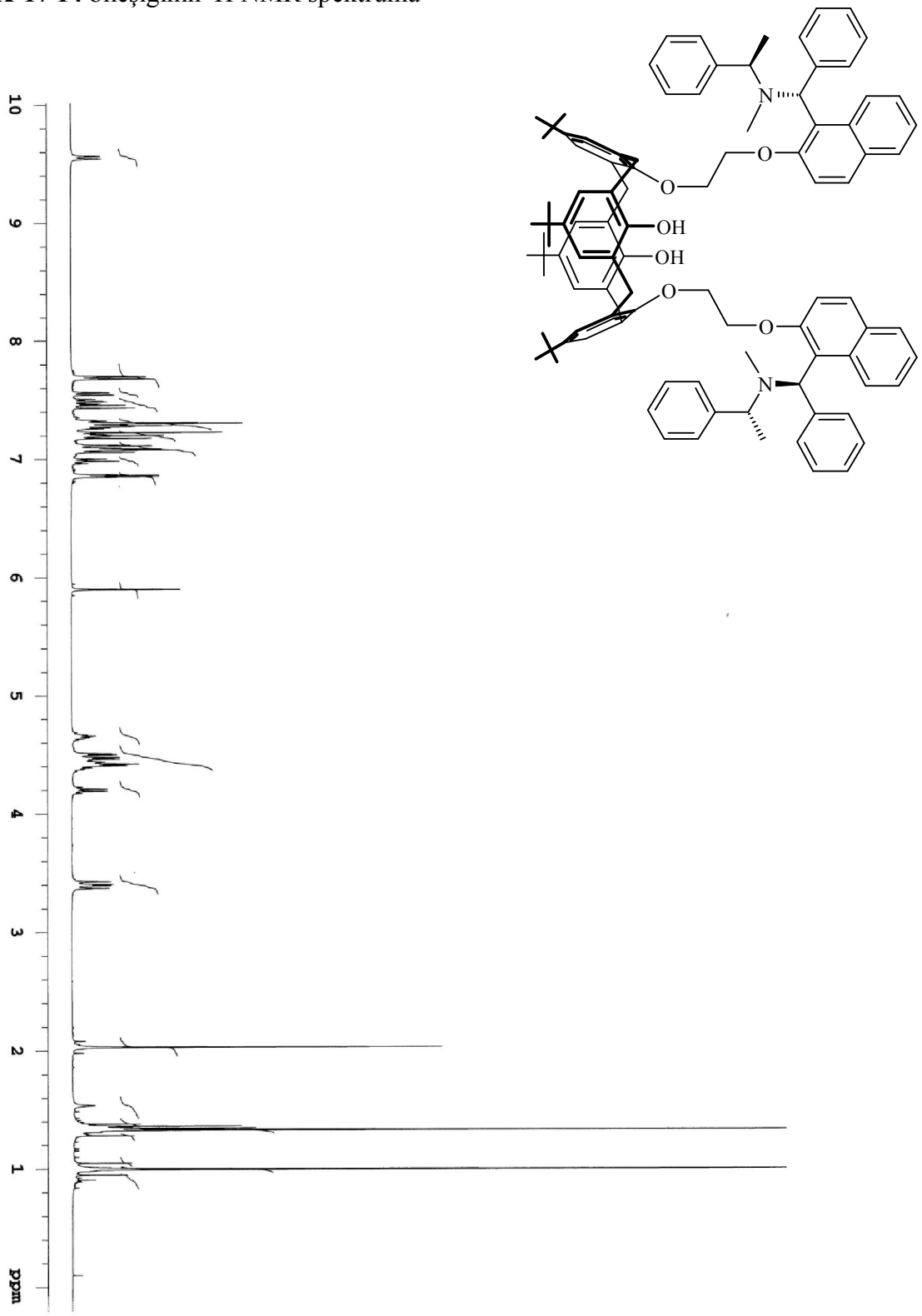
EK-15 13 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



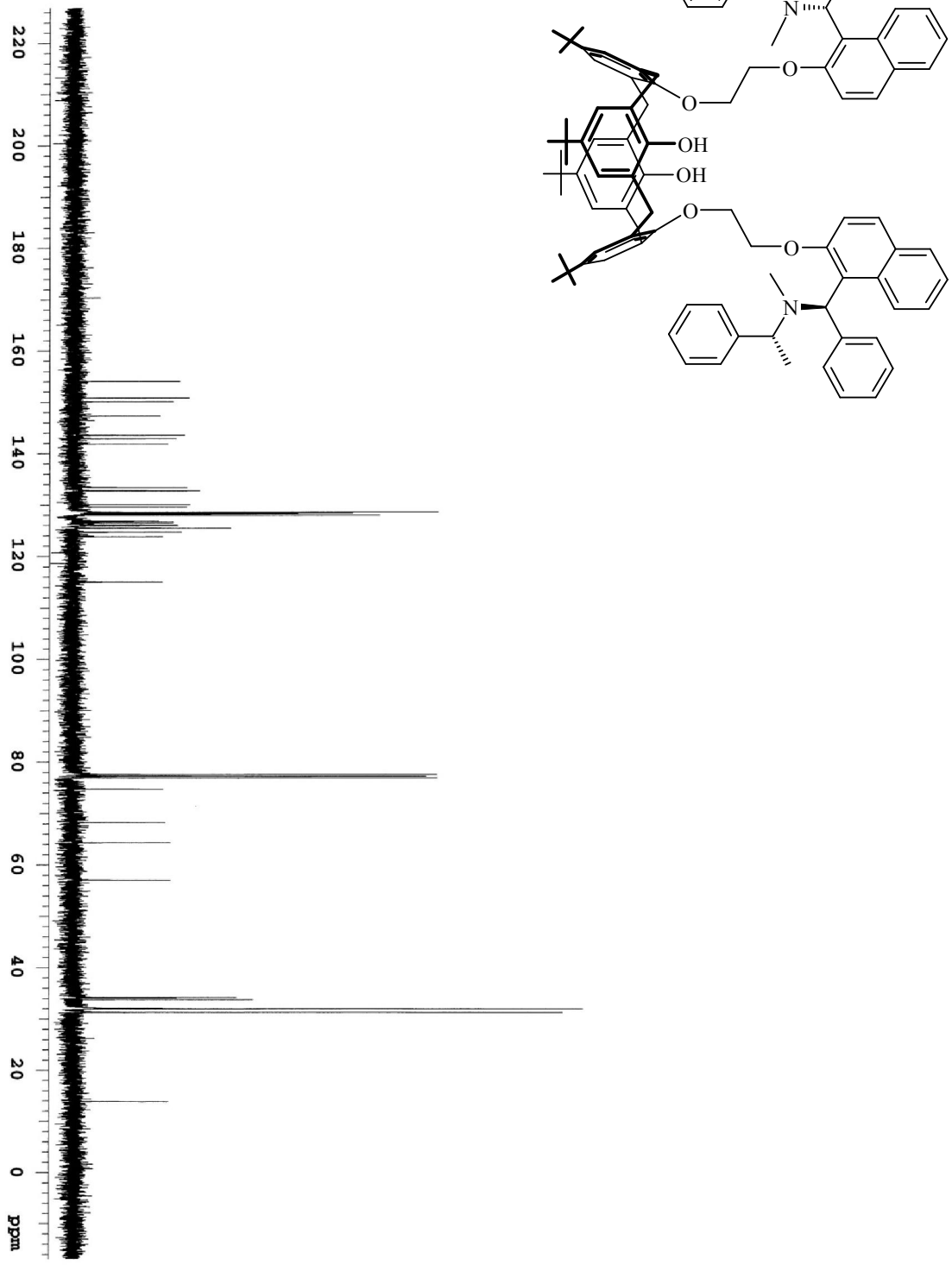
EK-16 13 bileşiğinin ^{13}C DEPT spektrumu



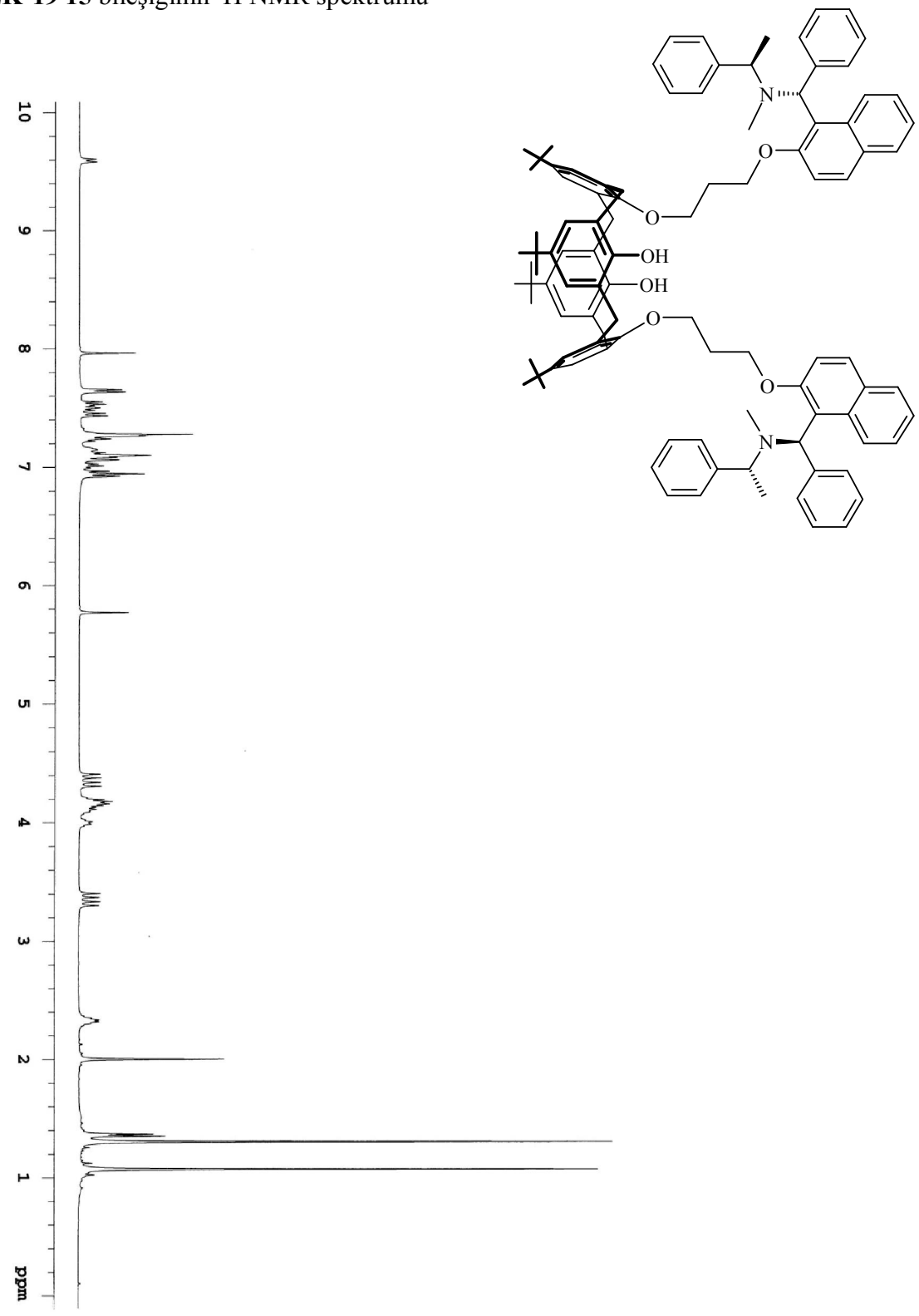
EK-17 14 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



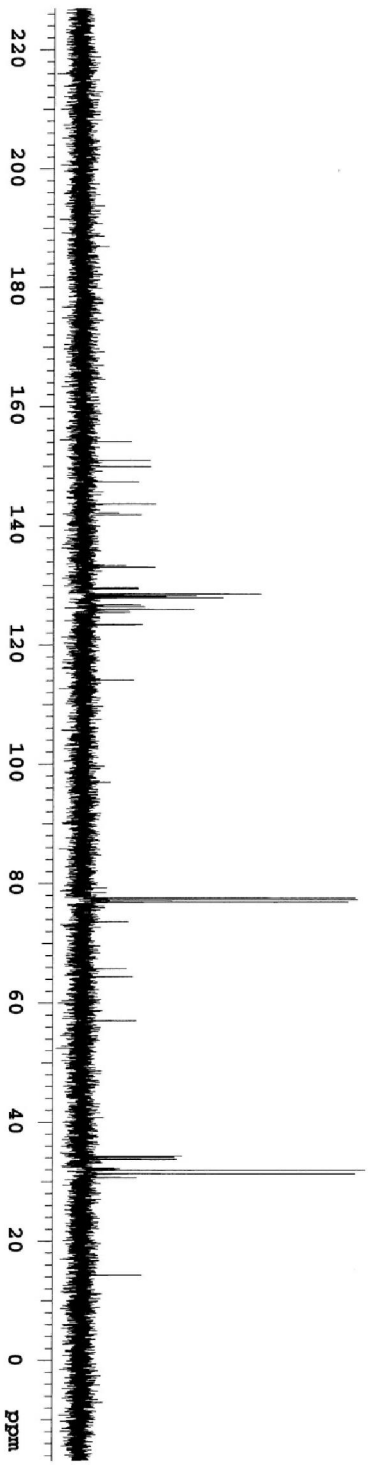
EK-18 14 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

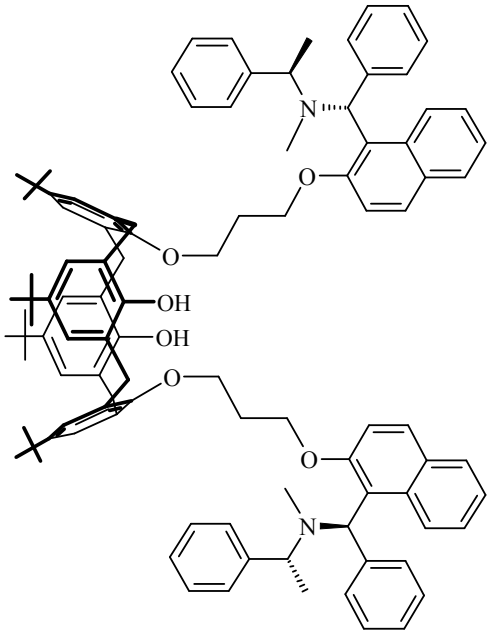


EK-19 15 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

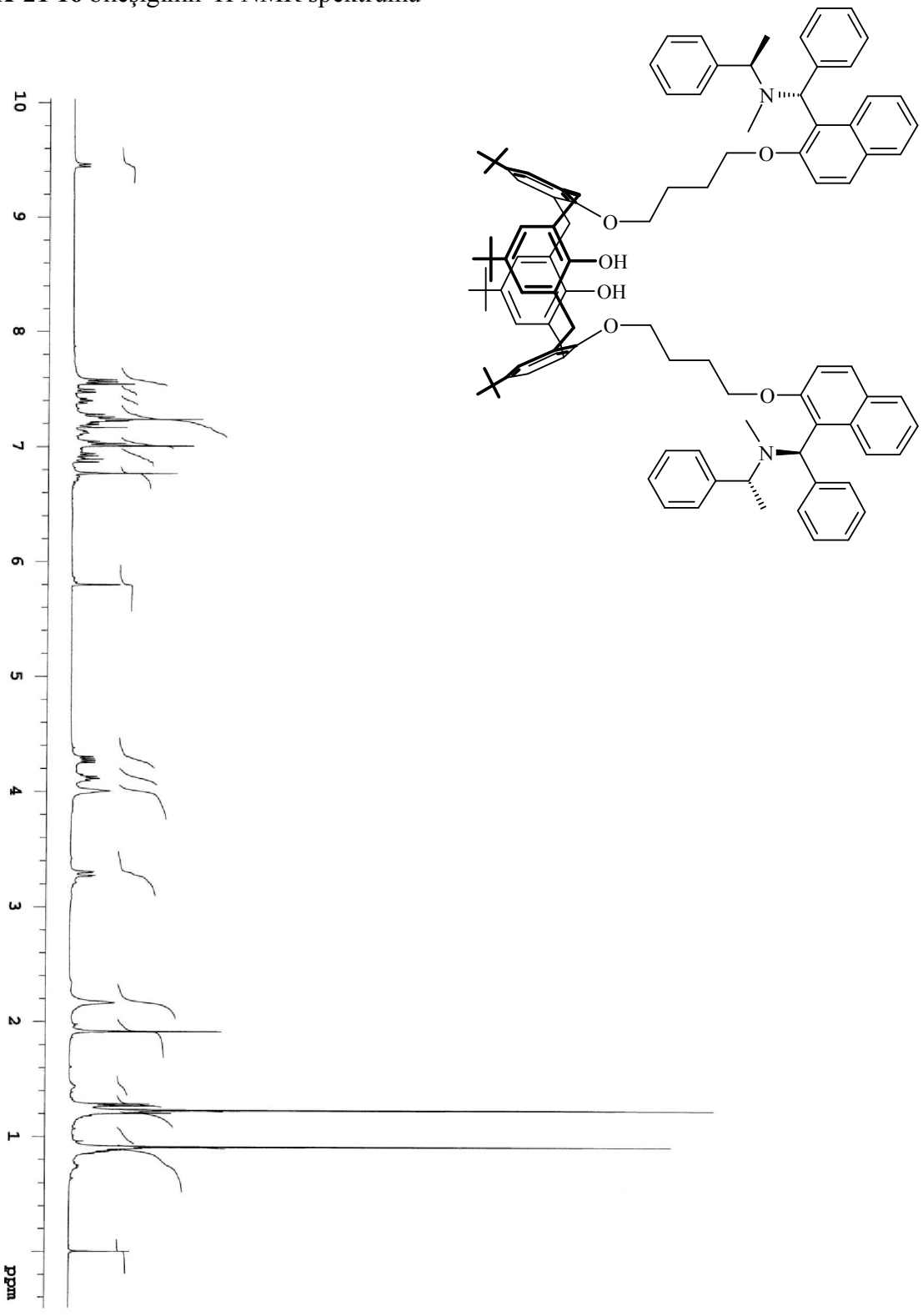


EK-20 15 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

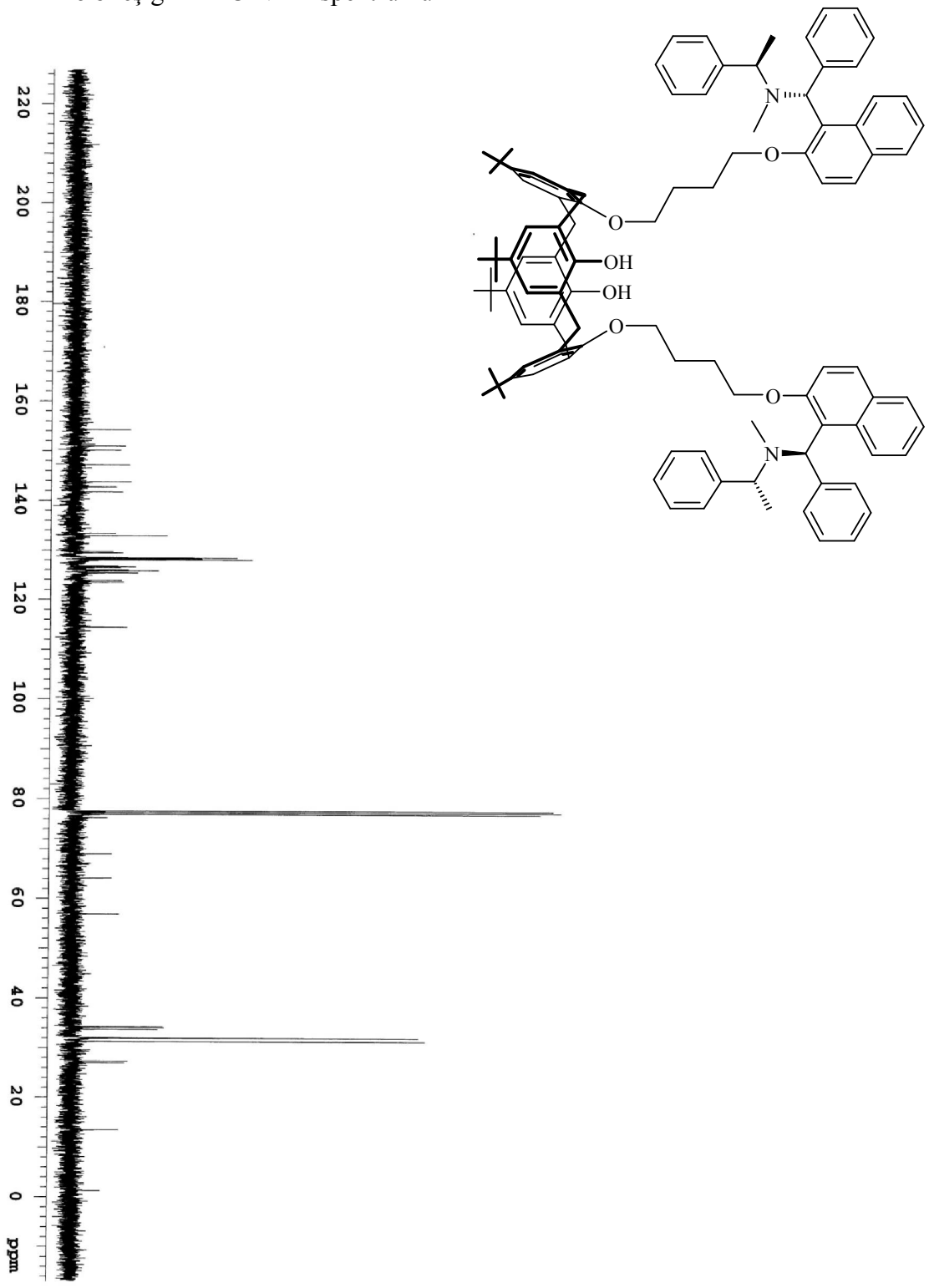




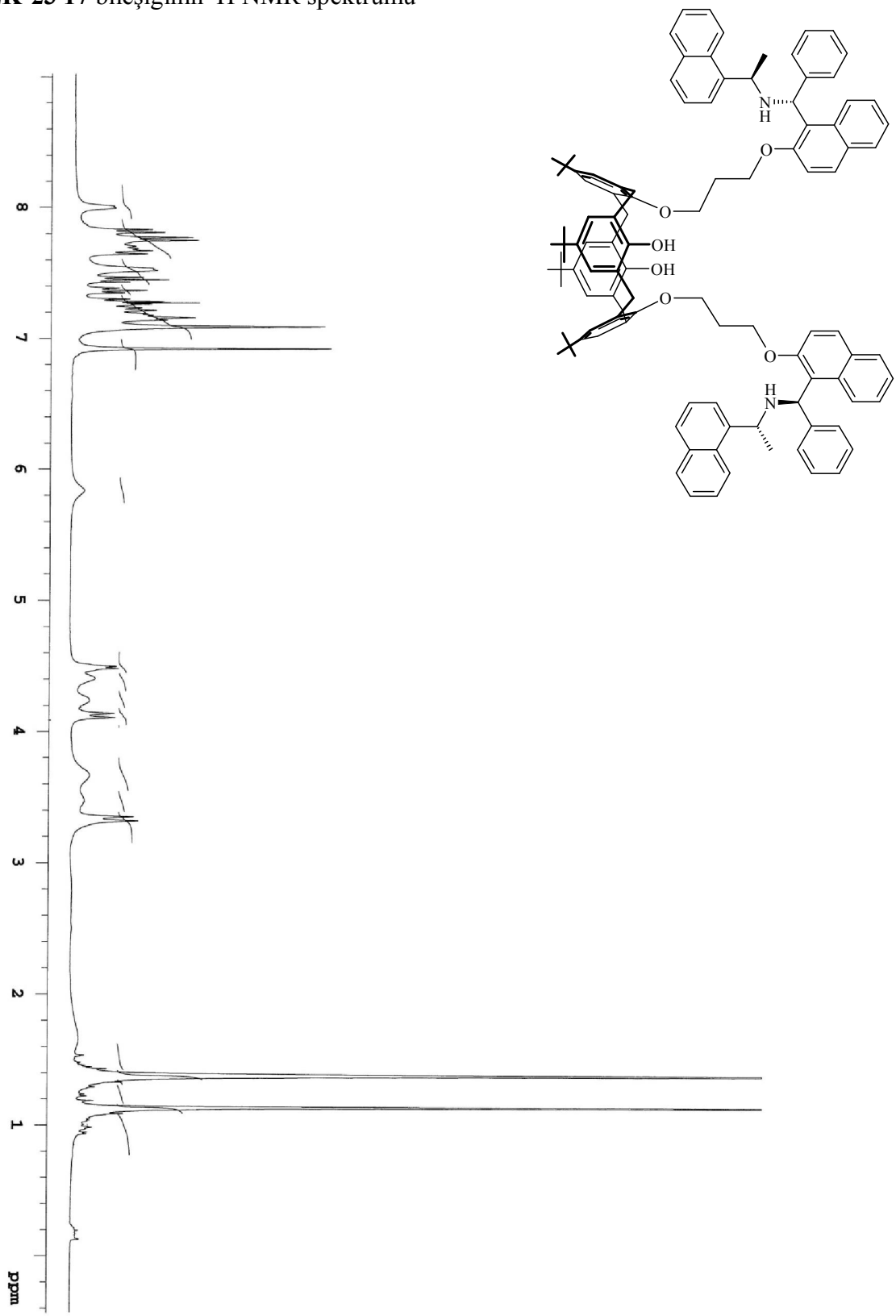
EK-21 16 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



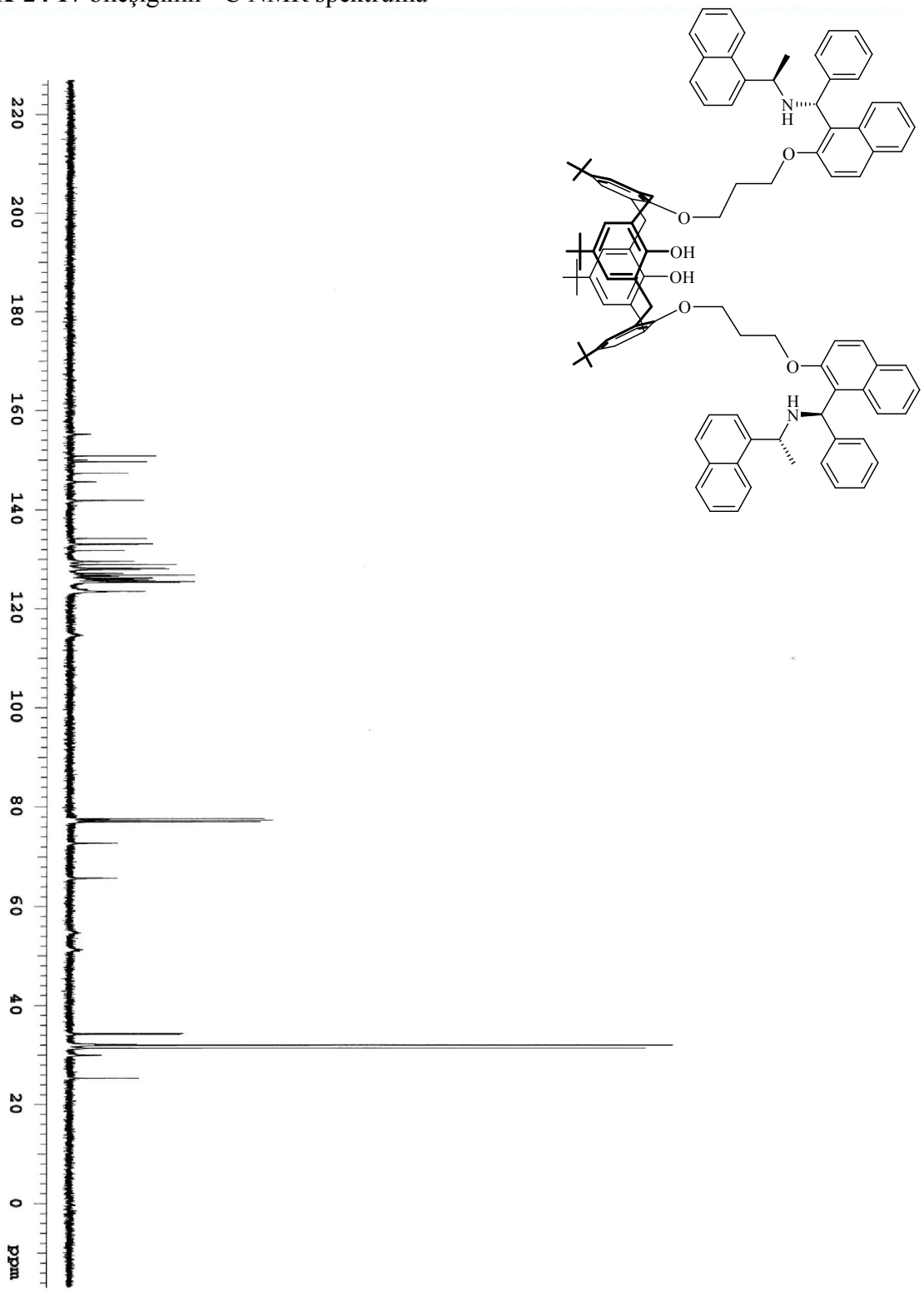
EK-22 16 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



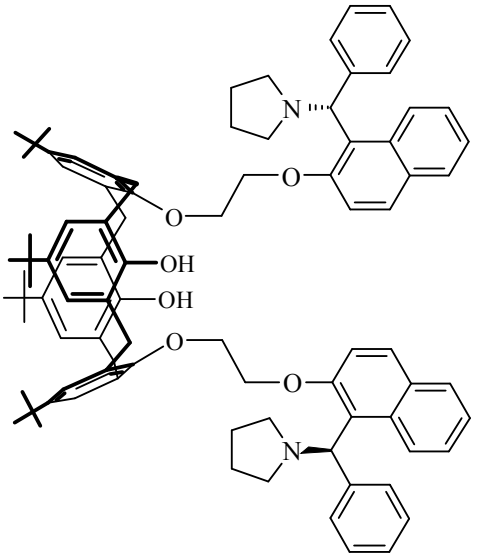
EK-23 17 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu



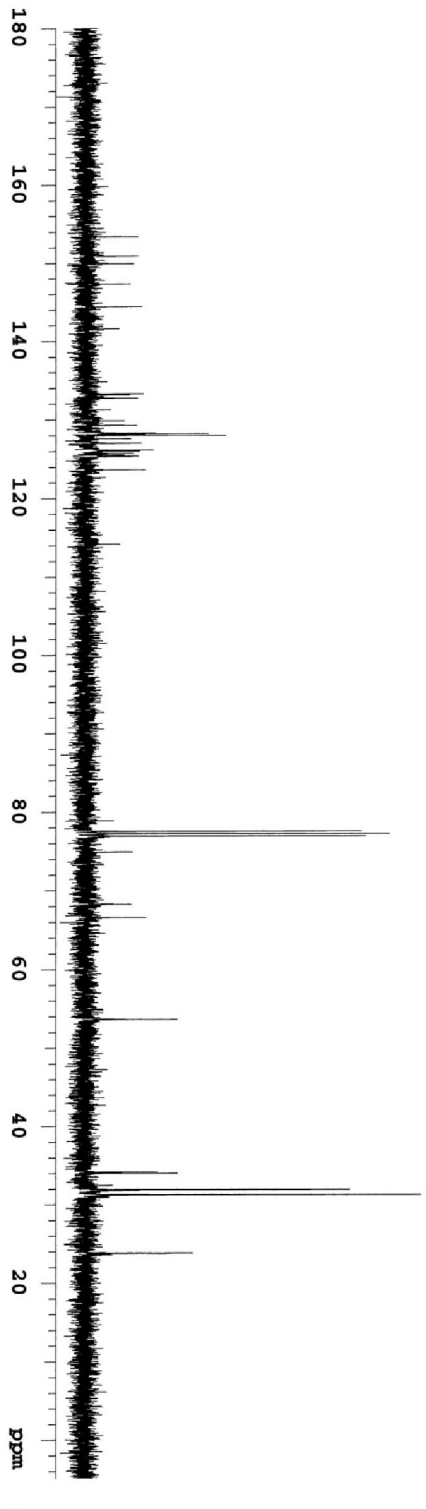
EK-24 17 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

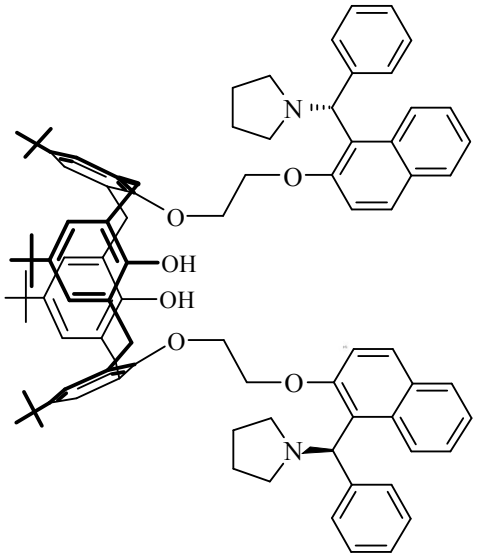


EK-25 18 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

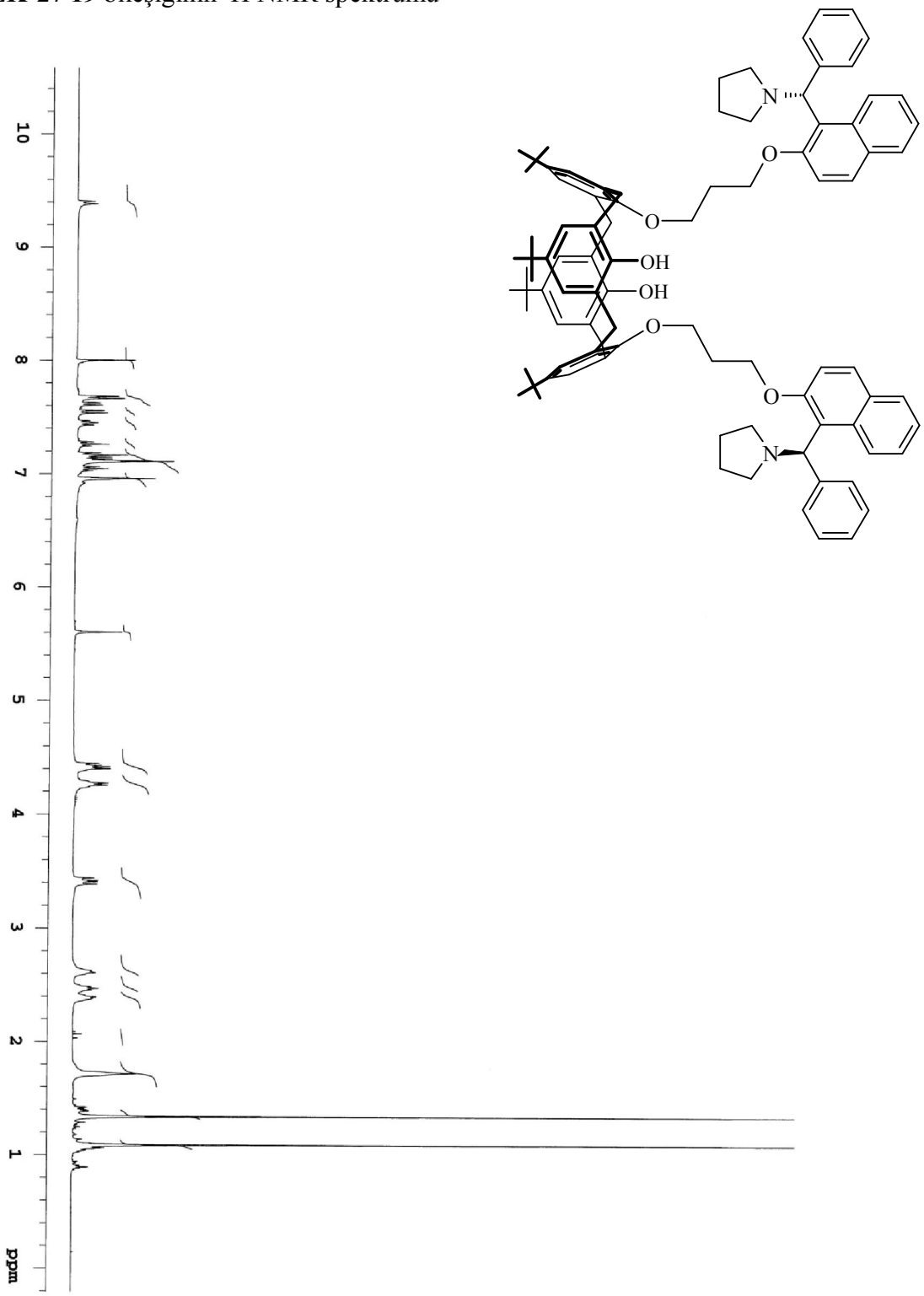


EK-26 18 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

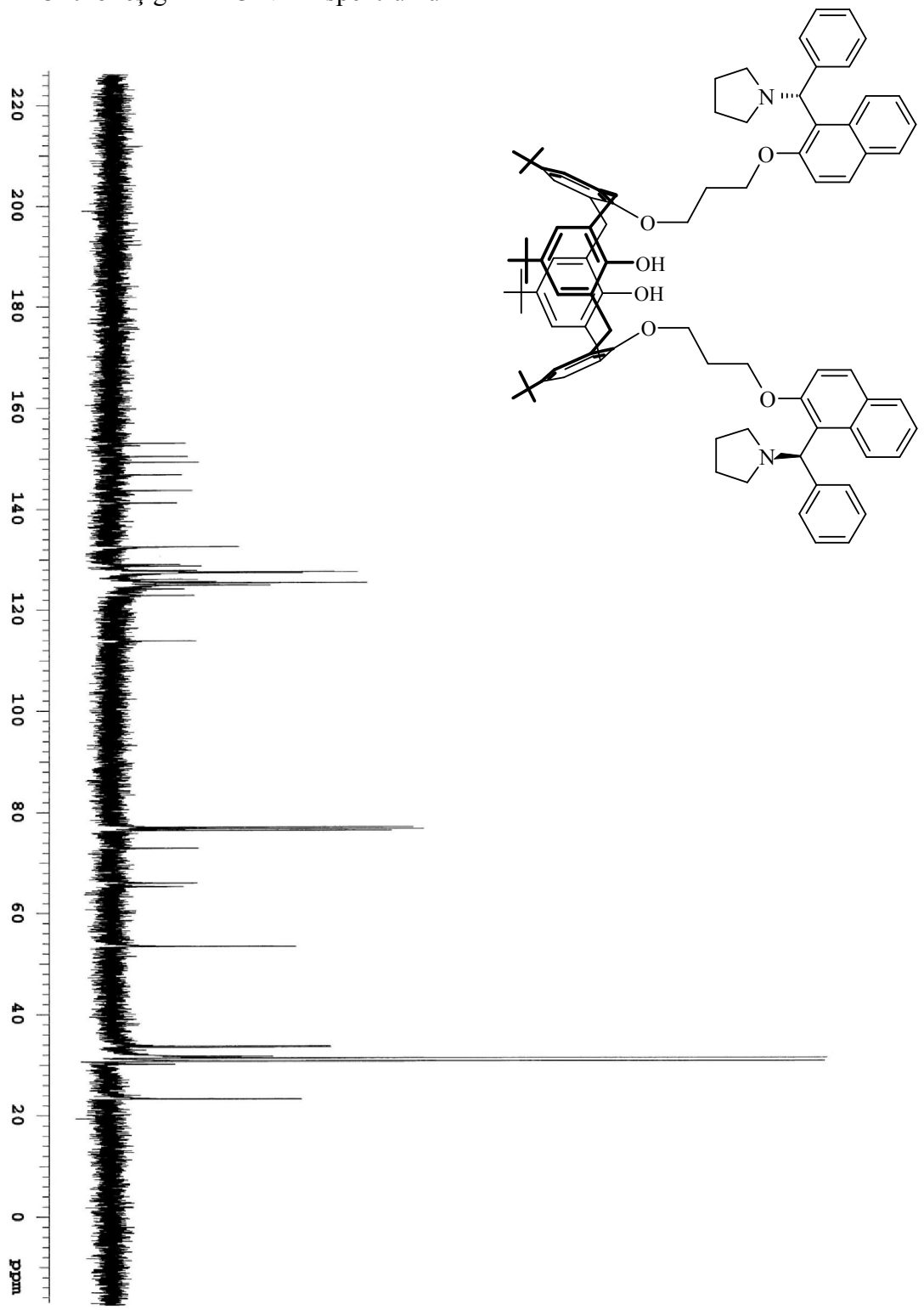




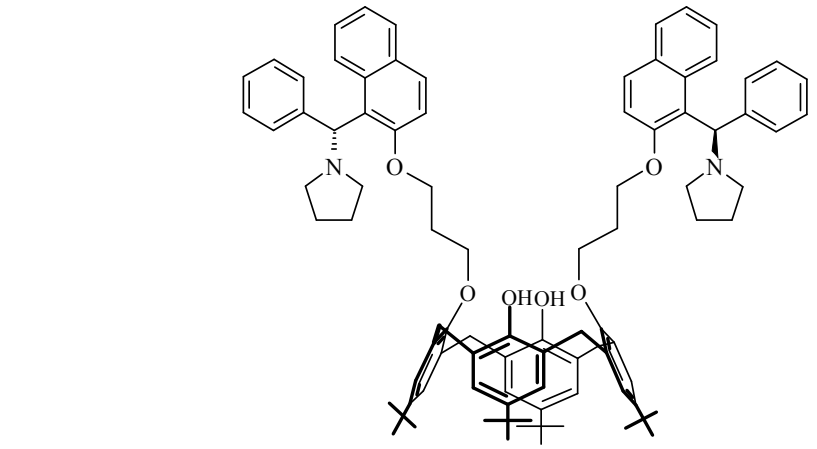
EK-27 19 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

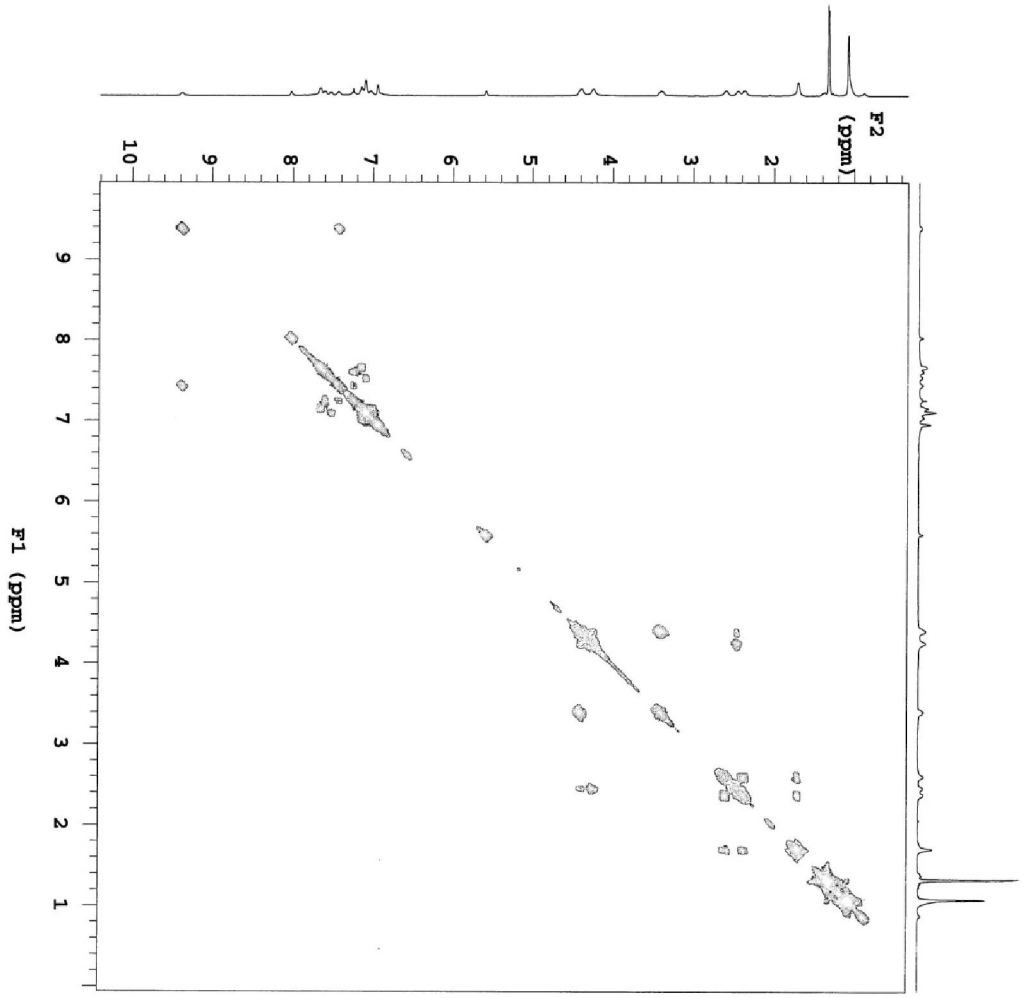


EK-28 19 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

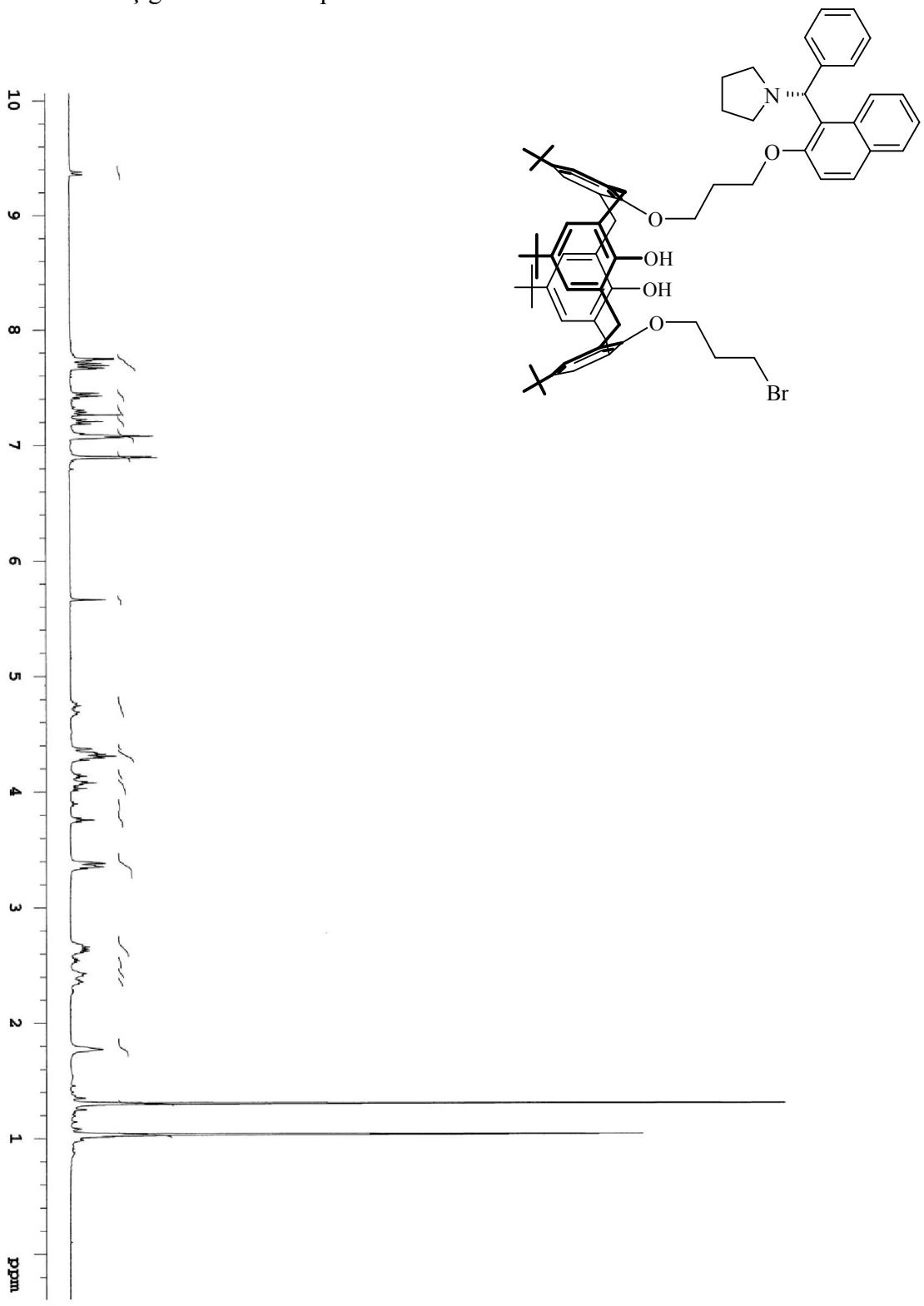


EK-29 19 bileşiğinin GCOSY NMR spektrumu

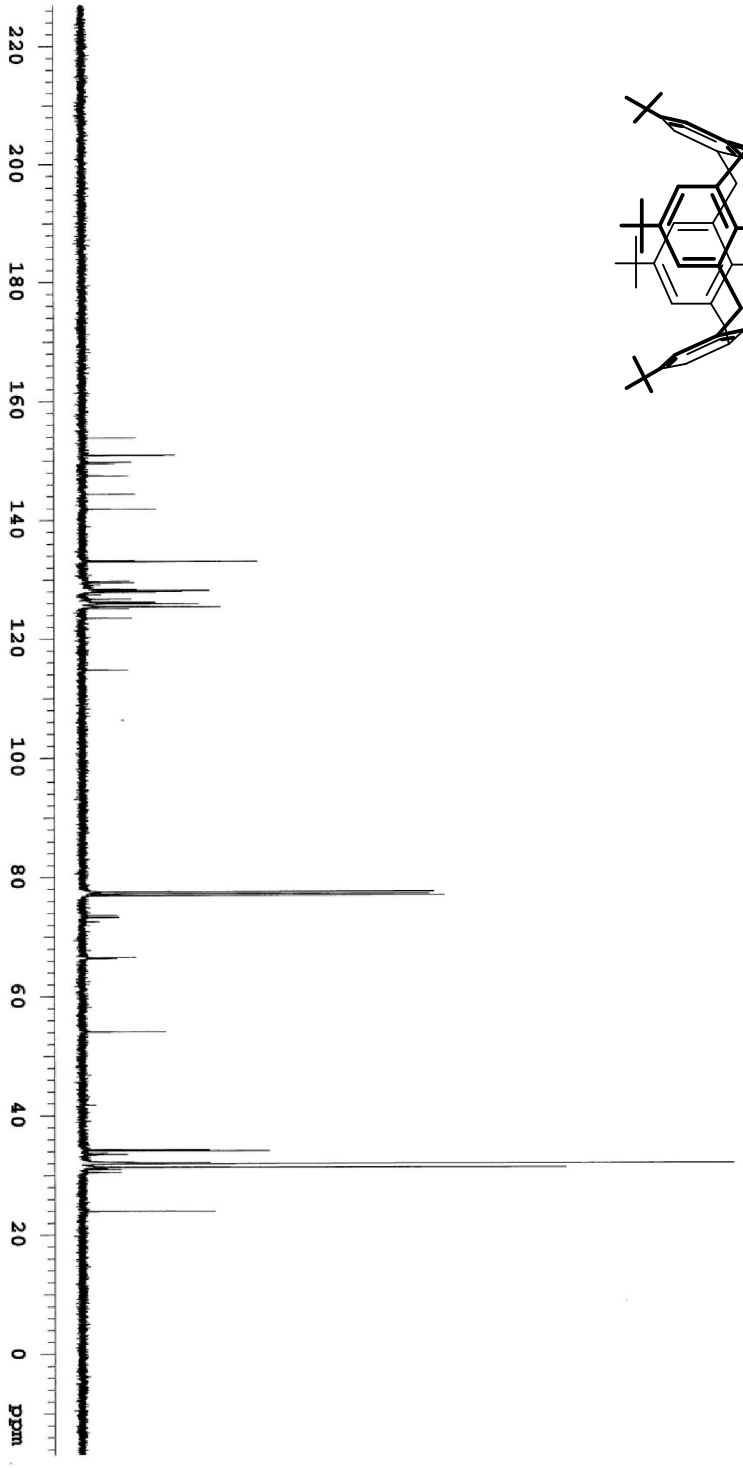


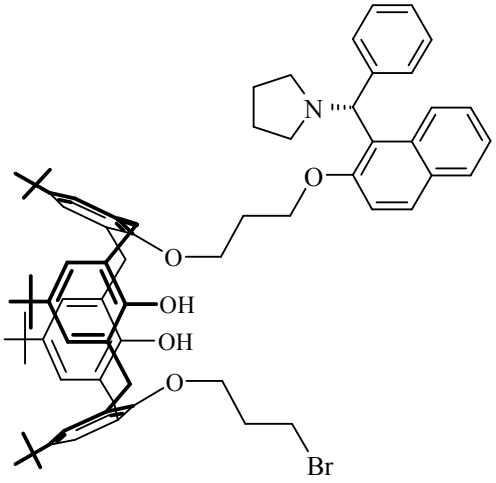


EK-30 20 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

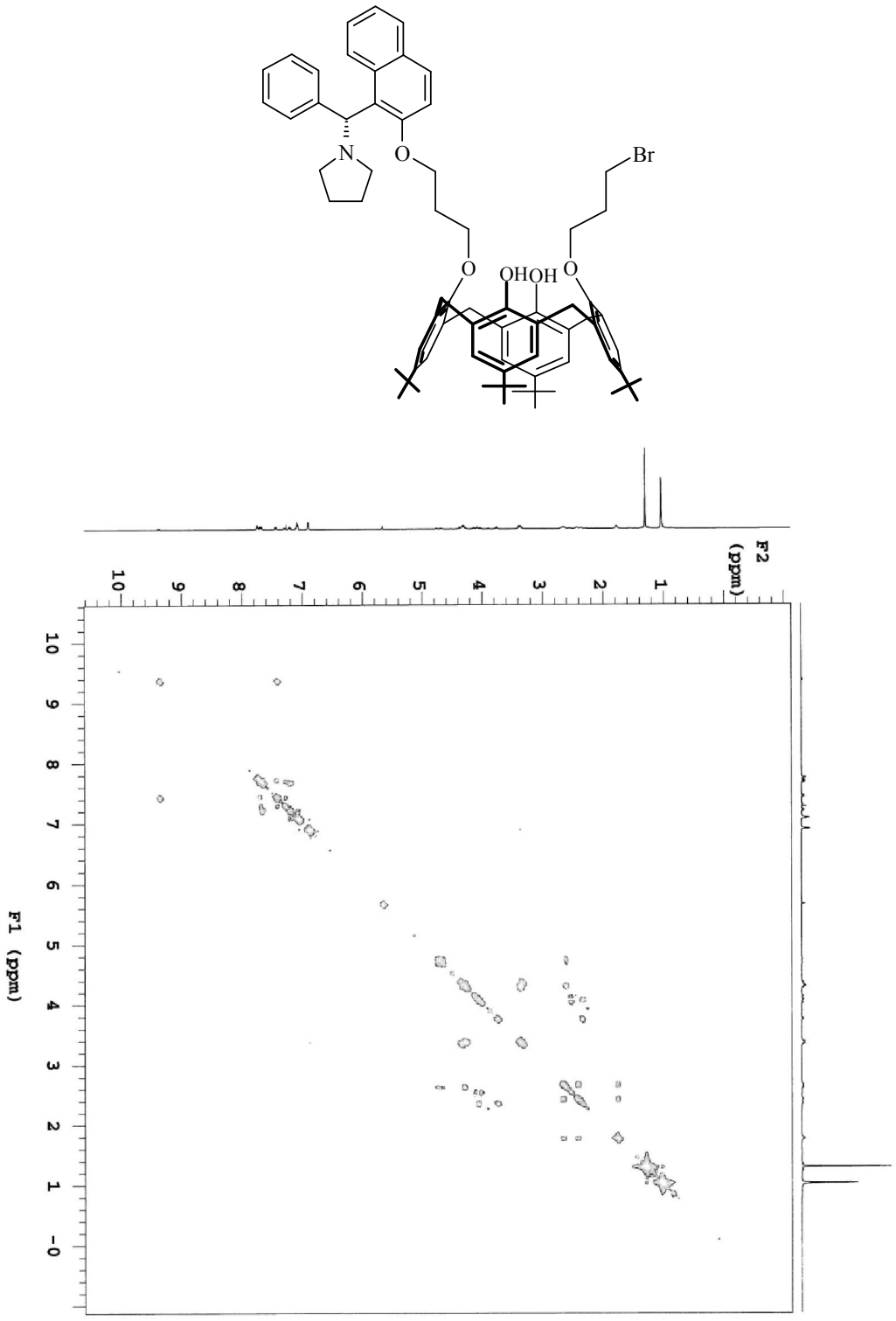


EK-31 20 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu





EK-32 20 bileşiğinin GCOSY NMR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mustafa DURMAZ
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Konya, 1980
Telefon : +90 332 3238220/5465
Faks : +90 332 3238225
e-mail : mdurmaz42@yahoo.com

EĞİTİM

Derece		Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	:	Erbil Koru Lisesi, Selçuklu, Konya	1999
Üniversite	:	Selçuk Üniversitesi, Konya	2004
Yüksek Lisans	:	Selçuk Üniversitesi, Konya	2007
Doktora	:	Selçuk Üniversitesi, Konya	2011

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2005 – 2011	S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü	Araştırma Görevlisi
2006 – 2007	University of Hull Department of Chemistry	Ziyaretçi Öğrenci
2011 –	S.Ü. A.K. Eğitim Fak. Kimya Eği. ABD	Araştırma Görevlisi

UZMANLIK ALANI

Organik kimya, supramoleküler kimya, kiral tanınma.

YABANCI DİLLER

İngilizce

YAYINLAR

1. Karakucuk, A., **Durmaz, M.**, Sirit, A., Yilmaz, M. and Demir, A.S., **2006**, Synthesis and chiral recognition properties of two novel chiral calix[4]arene tartaric ester derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 1963–1968 (**Yüksek Lisans tezinden yapılmıştır.**)
2. **Durmaz, M.**, Alpaydin, S., Sirit, A. and 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 (**Yüksek Lisans tezinden yapılmıştır.**)
3. **Durmaz, M.**, Yilmaz, M. and Sirit, A., **2011**, Synthesis of chiral calix[4]arenes bearing aminonaphthol moieties and their use in the enantiomeric recognition of carboxylic acids, *Org. Biomol. Chem.,* 9, 571–580 (**Doktora tezinden yapılmıştır.**)
4. **Durmaz, M.**, Bozkurt, S., Naziroglu, H. N., Yilmaz, M. and Sirit, A., **2011**, Chiral calix[4]arenes bearing aminonaphthol moieties as membrane carriers for chiral amino acid methyl esters and mandelic acid, *Tetrahedron: Asymmetry*, 22, 791–796. (**Doktora tezinden yapılmıştır.**)