



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

L-PROLİN GRUBU TAŞIYAN KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ORGANOKATALİZÖR OLARAK ENANTİYOSEÇİCİ ALDOL TEPKİMELERİNDE KULLANILMASI

Mehmet AKTAŞ

YÜKSEK LİSANS

Ağustos-2015
KONYA

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

L-PROLİN GRUBU TAŞIYAN KALİKS[4]AREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ORGANOKATALİZÖR OLARAK ENANTİYOSEÇİCİ ALDOL TEPKİMELERİNDE KULLANILMASI

Mehmet AKTAŞ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Mustafa YILMAZ

2015, 133 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ

Doç. Dr. Elif ÖZYILMAZ

Literatürdeki organokataliz tepkimelerinde, L-prolin halkasının rijit pozisyonda kalması ve hidrojen bağı yapabilen bir grubun bulunması katalitik aktivitenin artmasında önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Ayrıca kaliksarenler, halkalı yapıda, kolaylıkla ve sınırsız olarak fonksiyonlandırılabilen bileşikler olduğu için kaliks[4]arenin proline bağlanmasıyla oluşacak kiral yapı, daha rijit ve substratla kompleks yapabilen bir yapıya kavuşacak ve bu yapı içerisinde prolin, hidrojen bağı yapabileceği uygun pozisyonlar bulabilecektir. Bu tez çalışmasında, kaliksarenlerin seçimli olarak fenolik-O konumlarından farklı prolin grupları ile etkileştirerek kiral kaliksarenler sentezlendi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler (FT-IR, ^{1}H NMR) ile aydınlatıldı ve organokatalizör olarak enantiyoseçici aldol tepkimelerinde kullanıldı.

Kiral yapıdaki bu kaliksarenlerin katalizör olarak etkinliği model bileşikler olarak seçilen substitüe benzaldehit türevleri ile siklohekzanon arasında gerçekleşen aldol tepkimelerinde denendi. Elde edilen sonuçlara göre L-prolin bağlı kaliks[4]aren temelli kiral organokatalizörlerin (**5, 8** ve **9**) sulu ortamda enantiyoseçici aldol için etkili bir katalizör olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kaliksaren, Aldol, L-Prolin, Organokatalizör, Enantiyoseçicilik.

ABSTRACT

MY THESIS

SYNTHESIS OF CALİX[4]ARENE DERİVATİVES BEARİNG L-PROLİNE GROUPS AND USİNG AS ORGANOCATALYST FOR ENANTİOSELECTİVE ALDOL REACTİON

Mehmet AKTAŞ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCEOF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMISTRY

Advisor: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2015, 133 Pages

Jury

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ

Doç. Dr. Elif ÖZYILMAZ

In literature, in organocatalysis reactions, it is known that rigit position of L-pyrroline ring and any gorups which is able to do hydrogen bonding play important role in increase in catalytic activity. In addition to, the chiral structures will have formed by binding proline to calixarene occur to a more rigid structure which is able to make complex with substrate because of the calixarens have a cyclic structure and they can be indefinitely functionalized. So, the pyrroline in this structure may find a more suitable position by hydrogen bonding. In this thesis, chiral calixarenes were selectively syntesized by the interaction between various pyrroline groups with phenolic oxygenes of calixarenes.

After the structures of all synthesized compounds were characterized with spectroscopic techniques (FT-IR and 1 H NMR), they were used in enantioselective aldol reaction as organocatalysis.

The catalytic efficient of calix[4]arene with chiral form was investigated by the enantioselective aldol reaction between cyclohexanone and the benzaldehyde derivatives selected as model compounds. The obtained results showed that calix[4]arene-based chiral organocatalysts bounded with L-pyrroline (**5, 8** and **9)** can be used an effective catalyst for enantioselective aldol reactions in the water. On the basis of obtained results; to obtain the best enantiomeric excesses, various factors were examined and the reactions were optimized.

Keywords: Calixarene, Aldol, L-Proline, Organocatalyst, Enantioselectivity.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa YILMAZ yönetiminde yapılarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Bu çalışma, Tübitak 112T349 numaralı araştırma projesinin bir kısmı olarak ve Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinatörlüğü tarafından 14201048 nolu yüksek lisans tez projesi olarak desteklenmiştir.

İlk olarak bu çalışmanın seçiminde, hazırlanmasında ve araştırılmasında her türlü bilgi ve öneriyle bana yön veren, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde beni maddi olarak destekleyen Tübitak ve Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca bana laboratuvar imkanı sağlayan Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Zafer YAZICIGİL'e ve Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde görev yapan çok değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında bana her konuda yardımcı olan ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen Doç. Dr. Elif ÖZYILMAZ, Doç. Dr. Serkan ERDEMİR, Doç. Dr. Özlem ŞAHİN, Yar. Doç. Serkan SAYIN, Yar. Doç. Serkan EYMUR, Arş. Gör. Dr. Ezgi AKCEYLAN, Arş. Gör. Dr. Arzu UYANIK ve Uzman Dr. Mustafa TOPKAFA'ya; NMR görevlisi Kadir TANRIVERDİ'ye, doktora öğrencisi olan Enise AKÖZ ve Mehmet OĞUZ'a, diğer yüksek lisans öğrencileri Selçuk KAPLAN, Osman Yılmaz AKBULUT, Hasan YILDIZ ve Latife KAYA'ya teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam boyunca bana büyük sabır ve ilgi gösteren, maddi, manevi yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet AKTAŞ

KONYA-2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET **1**

ABSTRACT **2**

ÖNSÖZ **3**

İÇİNDEKİLER **4**

ŞEKİL LİSTESİ **7**

TABLO LİSTESİ **11**

SİMGELER VE KISALTMALAR **13**

1 GİRİŞ **14**

1.1 Kaliksarenler 17

1.1.1 Kaliksaren'in Tarihçesi 17

1.1.2 Kaliksarenlerin Adlandırılması 20

1.1.3 Kaliks[4]arenin Tek Basamakta Sentezi 21

1.1.4 Kaliksarenlerin Oluşumuna Etki Eden Faktörler 23

1.1.5 Kaliksarenlerin Reaksiyon Mekanizması 24

1.1.6 Kaliksarenlerin Çözünürlüğü 28

1.1.7 Kaliks[4]arenlerin Konformasyonları 30

1.1.8 Hiperasidite ve Kaliksarenlerin pK_a Değerleri 32

1.1.9 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması 34

1.1.10 Kaliksarenlerin Uygulama Alanları 38

2 KAYNAK ARAŞTIRMASI **49**

2.1 Ayna Görüntüsü ve Kirallik 50

2.2 Stereojenik Merkez 51

2.3 Optikçe Aktiflik 51

2.4 Optik Çevirme 52

2.5 Rasemik Karışım 53

2.6 Enantiyomerlik ve Diastereoizomerlik 54
2.7 Enantiyomerikçe Saf Bileşiklerin Sentezi (Asimetrik Sentez) 54
2.7.1 Doğal Yollardan Eldesi 55
2.7.2 Rasematların Resolüsyonu 55
2.7.3 Kinetik Rezolüsyon 56
2.7.4 Stereoseçimli Sentez 56
2.8 Kiral Katalizörler 57
2.8.1 Organometalik Bileşikler 58
2.8.2 Biyokatalizörler (Enzim Katalizörler) 58
2.8.3 Organokatalizörler 58
2.9 Organokatalizörlerin Tarihçesi 59
2.9.1 L-PROLİN 62
2.10 L-Prolin Türevli Kaliks[4]arenlerin Sentezi ve Kataliz Çalışmaları 74
3 DENEYSEL KISIM 85
3.1 Enstrümental Teknikler 85
3.2 Kimyasal Sentezler 85
3.2.1 *p-ter*-Butilkaliks[4]aren (1) ' in sentezi (Gutsche 1990) 85
3.2.2 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren'in sentezi (2) (Unob, 1998) 86
3.2.3 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren'in sentezi (3) (Alekseeva 2000) 87
3.2.4 Bileşik 4'ün Sentezi 88
3.2.5 Bileşik 5'in Sentezi 89
3.2.6 (2S,4R)-1-ter-bütil 2-metil 4-(((2kloroasetil)karboksil)oksi)prolidin-1,2-dikarboksilat'ın sentezi (6) 90
3.2.7 Bileşik 8'in Sentezi 91
3.2.8 Bileşik 9'un Sentezi 92
4 SONUÇ ve TARTIŞMA 93
4.1 Asimetrik aldol reaksiyonları için genel prosedür 101
4.2 5 Numaralı bileşik ile yapılan katalizör çalışmaları 102

4.3 8 Numaralı bileşik ile yapılan katalizör çalışmaları 106

5 SONUÇLAR ve ÖNERİLER 110

6 KAYNAKLAR.....111

7 EKLER.....123

7.1 Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumları..... 123

8 ÖZGEÇMİŞ.....131

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil. 1.1. Moleküler ve supramoleküler kimya arasındaki ilişkinin şematik gösterimi 15

Şekil. 1.2. Moleküler ve supramoleküler kimya 15

Şekil. 1.3. Siklodekstrin, kaliks[n]aren, taç (crown) eter ve kriptant'ın gösterimi 16

Şekil. 1.4. Fenolik reçine (Bakalit) 17

Şekil. 1.5. (I); Niederl ve Vogel ' in ileri sürdüğü halkalı tetramer yapıdaki bileşik. (II); Zinke ve Ziegler'in ileri sürdüğü halkalı tetramer yapıdaki bileşik. 18

Şekil. 1.6. *p-ter*-Bütilkaliks[n]arenlerin farklı gösterimleri (n= 1, 2, 3, …..) 19

Şekil. 1.7. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren (halkalı tetramer), *p-ter*-Bütilkaliks[6]aren (halkalı hekzamer) ve *p-ter*-Bütilkaliks[8]aren (halkalı oktamer) 20

Şekil. 1.8. Kaliks[n]arenlerin yapısı 20

Şekil. 1.9. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren, *p-ter*-bütilkaliks[6]aren ve *p-ter*-bütilkaliks[8]aren' in numaralandırılması 21

Şekil. 1.10. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren' in tek basamaklı sentezi 22

Şekil. 1.11. Fenoksit iyonu oluşumu 25

Şekil. 1.12. Hidroksimetilfenol oluşumu 25

Şekil. 1.13. Diarilmetil bileşiklerinin oluşumu 26

Şekil. 1.14. Dimer, trimer ve tetramer oluşumu 26

Şekil. 1.15. Ara ürün karışımları 27

Şekil. 1.16. Lineer tetramerlerin halkalı kaliksarenlere dönüşmesi 28

Şekil. 1.17. Suda Çözünen kaliksarenler 30

Şekil. 1.18. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren' in konformasyonları ve ^{1}H-NMR ve ^{1}C-NMR spektrumları 31

Şekil. 1.19. Kaliks[4]aren'de hidrojen bağları 33

Şekil. 1.20. Kaliksarenlerin fenolik oksijen ve *para* konumu kısımları 34

Şekil. 1.21. Kaliksarenlerin *para* konumundan (upper rim) fonksiyonlandırılması 37

Şekil. 1.22. Kaliksarenlerin fenolik oksijen konumundan (lower rim) fonksiyonlandırılması 38

Şekil. 1.23. Kaliks[n]aren karboksilik asit ve manyetik nanopartiküllerinin lipaz immobilizasyonu 39

Şekil. 1.24. Kaliks[4]arenlerin kompleks oluşum mekanizması 40

Şekil. 1.25. Uranil (VI) ekstraksiyonunda kullanılan manyetik nanopartiküle bağlı kaliks[4]aren bileşiği 41

Şekil. 1.26. N-Glukamin gruplarıyla fonksiyonlu kaliksaren-immobilize demir oksit manyetik nanopartiküller 42

Şekil. 1.27. Kaliksarenin polimerik alkilamin türevinin, kanserojen aromatik amin ve boyalarla kompleksleşmesi 42

Şekil. 1.28. Cu^{+2} iyonuna karşı duyarlı naftilamit türevli kaliks[4]aren bileşiği 43

Şekil. 1.29. Pb^{+2} ve Cu^{+2} iyonu için sensör özellikteki kaliks[4]aren bileşiği 44

Şekil. 1.30. Kaliks[4]crown-5 bileşiği ile bağlanmış silika sabit fazı ve ayırmada kullanılan ilaçlar 45

Şekil. 1.31. Akiral faz transfer katalizörü olarak kullanılan kaliksaren türevleri ve katalizledikleri reaksiyon ile reaksiyon mekanizması 46

Şekil. 1.32. Mannich tip reaksiyonlarda kullanılan Lewis-tipi akiral kaliksaren katalizörü (**MPFuC[4]OH-MNP**) 47

Şekil. 1.33. Kaliksaren bazlı kiral faz transfer katalizörü 48

Şekil. 2.1. Talidomit (R) enantiyomeri ve (S) enantiyomeri 49

Şekil. 2.2. Bazı enantiyomer (timolol ve penisilamin) örnekleri 50

Şekil. 2.3. Sol el ve onun ayna görüntüsü sağ elin üst üste çakışması 51

Şekil. 2.4. Kiral molekülde stereojenik merkez 51

Şekil. 2.5. 2-Bütanol izomerlerinin rasemik karışımı 54

Şekil. 2.6. Stereoseçimli sentez 57

Şekil. 2.7. Sinkona alkoloitlerinin katalizör olarak kullanılması 59

Şekil. 2.8. Ketenin metanoliz reaksiyonu 60

Şekil. 2.9. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu 61

Şekil. 2.10. L-prolin katalizli asimetrik Mannich reaksiyonu 61

Şekil. 2.11. *L*-Prolin katalizli asimetrik çapraz Mannich reaksiyonları 62

Şekil. 2.12. L-Prolinin Yapısı 62

Şekil. 2.13. L-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu 64

Şekil. 2.14. *L*-Prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonları için önerilen geçiş hali 65

Şekil. 2.15. Enamin katalizli reaksiyonun genel mekanizması 66

Şekil. 2.16. Prolin kataliz reaksiyonlarında prolinin davranış modelleri 67

Şekil. 2.17. Moleküller arası asimetrik aldol reaksiyonu 68

Şekil. 2.18. Prolin katalizli moleküller arası aldol reaksiyonu için önerilen mekanizma 70

Şekil. 2.19 L-Prolin katalizli direkt aldol reaksiyonlarında kullanılan keton türevleri 71

Şekil. 2.20. L-Prolin katalizli direkt aldol reaksiyonunda kullanılan farklı prolin türevleri 72

Şekil. 2.21. Enantiyoseçici direkt aldol reaksiyonlarında kullanılan konuk-konak kaliks[4]aren-tiyoüre katalizörü 74

Şekil. 2.22. Prolin ile kaliks[4]aren birimindeki tiyoüre arasında gerçekleşen moleküller arası etkileşim 75

Şekil. 2.23. Kaliks[4]aren-bazlı kiral primer amin-tiyoüre katalizörü **(a ve b)** ve monomeri **(c)** 76

Şekil. 2.24. Kaliks[4]aren-bazlı kiral primer amin-tiyoüre katalizörü (a ve b) ve monomeri (c) 77

Şekil. 2.25. L-prolinamit grubu içeren kaliks[4]aren türevleri 79

Şekil. 2.26. Su varlığında aldol reaksiyonları için kullanılan L-prolin türevli kaliks[4]aren türevleri 80

Şekil. 2.27. L-Prolin bazlı kiral kaliks[4]aren ve monomeri 81

Şekil. 2.28. Katalizör **a** varlığında suda gerçekleştirilen aldol reaksiyon için önerilen geçiş hali modeli 81

Şekil. 2.29. Su varlığında aldol reaksiyonları için kullanılan ve upper rim kısmından fonksiyonlandırılan L-prolin türevli kaliks[4]arenin yapısı 82

Şekil. 2.30. Manyetik Fe_3O_4 nanopartikül ile desteklenmiş kaliks[4]aren bazlı L-prolin bileşiği 83

Şekil. 3.1. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**1**) 85

Şekil. 3.2. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren ***(2)*** 86

Şekil. 3.3. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren **(3)** 87

Şekil. 3.4. Bileşik 4'ün Sentezi 88

Şekil. 3.5. Bileşik 5'in Sentezi 89

Şekil. 3.6. (2S,4R)-1-ter-bütil 2-metil 4-(2kloroasetil)karboksil)oksi)prolidin-1,2-dikarboksilat'ın sentezi (6) 90

Şekil. 3.7. Bileşik 8'in Sentezi 91

Şekil. 3.8. Bileşik 9'un Sentezi 92

Şekil. 4.1. 5,11,17,23-Tetra-*tert*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksikaliks[4]aren bileşiğinin IR spektrumu 94

Şekil. 4.2. Bileşik **3**'ün FT-IR spektrumu 95
Şekil. 4.3. Bileşik **4'**ün FT-IR spektrumu 96
Şekil. 4.4. Bileşik **5**'in FT-IR spektrumu 98
Şekil. 4.5. Bileşik **8**'in FT-IR spektrumu 100
Şekil. 4.6. Bileşik **9**'un FT-IR spektrumu 101
Şekil. 4.7. Bileşik **8**'in su içerisindeki önerilen mekanizması 109

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1. Alkali metal hidroksitlerinin tetramer ve hekzamer verimi üzerine etkileri 24

Tablo 1.2. Kaliks[4]aren' in Ar-CH_2-Ar protanlarının ^{1}H NMR spektrumları 32

Tablo 1.3. Kaliks[4]arenlerin ve onların liner trimer ve monomer bileşiklerinin pK değerleri 33

Tablo 1.4. Mannich tip reaksiyonlarda Lewis-tipi kaliksaren katalizörünün (**MPFuC[4]OH-MNP**) kullanımı ve elde edilen deneysel sonuçlar 47

Tablo 1.5. Enantiyoseçici faz-transfer benzilasyon için kullanılan katalizörün uygulama sonuçları 48

Tablo 2.1. Asimetrik aldol reaksiyonlarında kullanılan farklı prolin türevleriin deneysel verileri 68

Tablo 2.2. L-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarında suyun etkisi 73

Tablo 2.3. L-Prolin/tiyoüre tarafından katalizlenen siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi 75

Tablo 2.4. Kaliks[4]aren-bazlı kiral primer amin-tiyoüre katalizörlerinin **(a ve b[a])** Micheal katılma tepkimesinde kullanılması 76

Tablo 2.5. Kaliks[4]aren-bazlı kiral primer amin-tiyoüre katalizörlerinin **(a ve b[a])** ve monomerinin **c** izobütiraldehit ile N-fenilmaleimit arasındaki Micheal katılma tepkimesinde kullanılması 78

Tablo 2.6. Kaliks[4]aren bazlı kiral L-prolin organokatalizörünün (**A** ve **B[a]**) siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi 79

Tablo 2.7. Siklohekzanon ile *p*-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesinin reaksiyon şartları[a] 80

Tablo 2.8. Kaliks[4]aren bazlı kiral L-prolin organokatalizörünün (A ve B[a]) siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi 82

Tablo 2.9. Kaliks[4]aren bazlı L-prolin tarafından katalizlenen siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi 83

Tablo 2.10. Fe_3O_4 manyetik nanopartikül bağlı kaliks[4]aren bazlı kiral L-prolin organokatalizörünün siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi 84

Tablo 4.1. Katalizör **5** varlığında gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için sonuçlar 103

Tablo 4.2. Katalizör **5** varlığında organik çözücüler içinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için bulunan sonuçlar 104

Tablo 4.3. Katalizör **5** varlığında ve su içinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için sonuçlar 104

Tablo 4.4. Katalizör **5** varlığında değişik benzaldehit türevleri ve siklohekzanon arasında gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için sonuçlar 105

Tablo 4.5. Katalizör **8**'in varlığında su içerisinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonu ve bulunan deneysel sonuçlar 107

Tablo 4.6. Katalizör **8**'in varlığında farklı organik çözücüler içinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için bulunan sonuçlar 107

Tablo 4.7. Katalizör **8** varlığında çeşitli aldehitlerle su içinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonunun incelenmesi 108

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

α	Çevirme açısı
[α]	Enantiyomer karışımının çevirme açısı

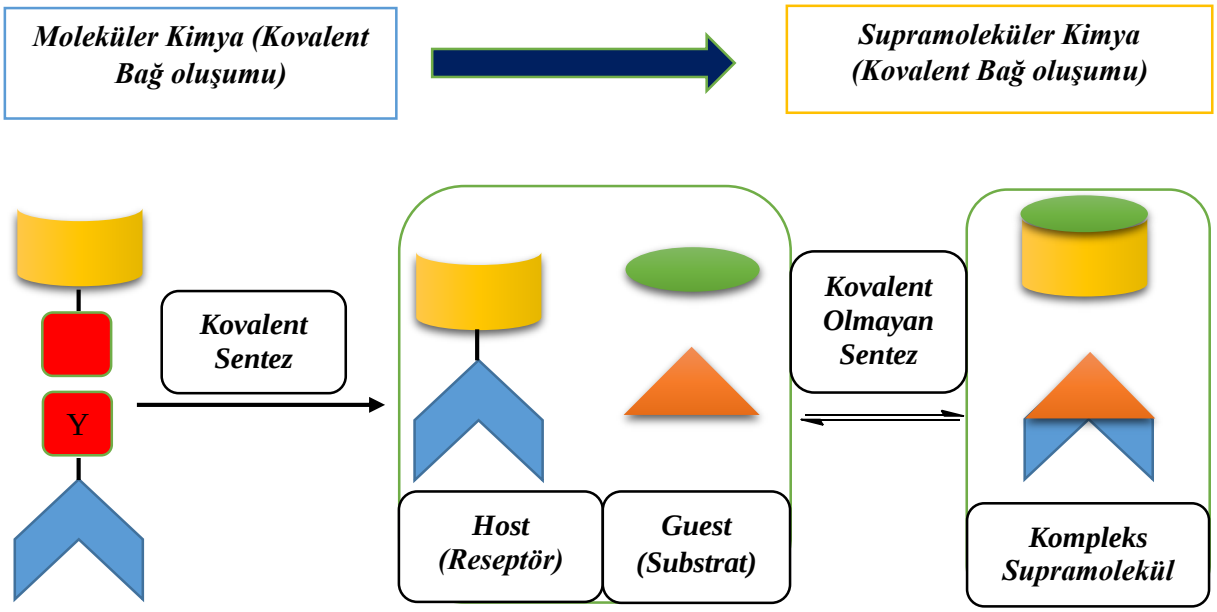
Kısaltmalar

ee	Enantiyomerik aşırılık
dr	Diastereoseçicilik
T	Sıcaklık
DMSO	Dimetil sülfoksit
THF	Tetrahidrofuran
Et_2O	Dietil eter
$CHCl_2$	Diklormetan
MeOH	Metanol
$CHCl_3$	Kloroform
DMF	Dimetilformamit
TFA	Trifloroasetik asit
HCl	Hidroklorik asit
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromotografisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Fourier dönüşümlü infrared spektrometresi
GC	Gaz Kromotografisi
Ppm	Konsantrasyon Birimi (milyonda bir)
EPPTMS-MN	[3-(2,3-Epoksipropoksi)-propil]-trimetoksi silan ile modifiye edilmiş manyetik Fe_3O_4 nanopartiküller
HOMO	Yüksek Enerjili Dolu Orbital
LUMO	Düşük Enerjili Dolu Orbital

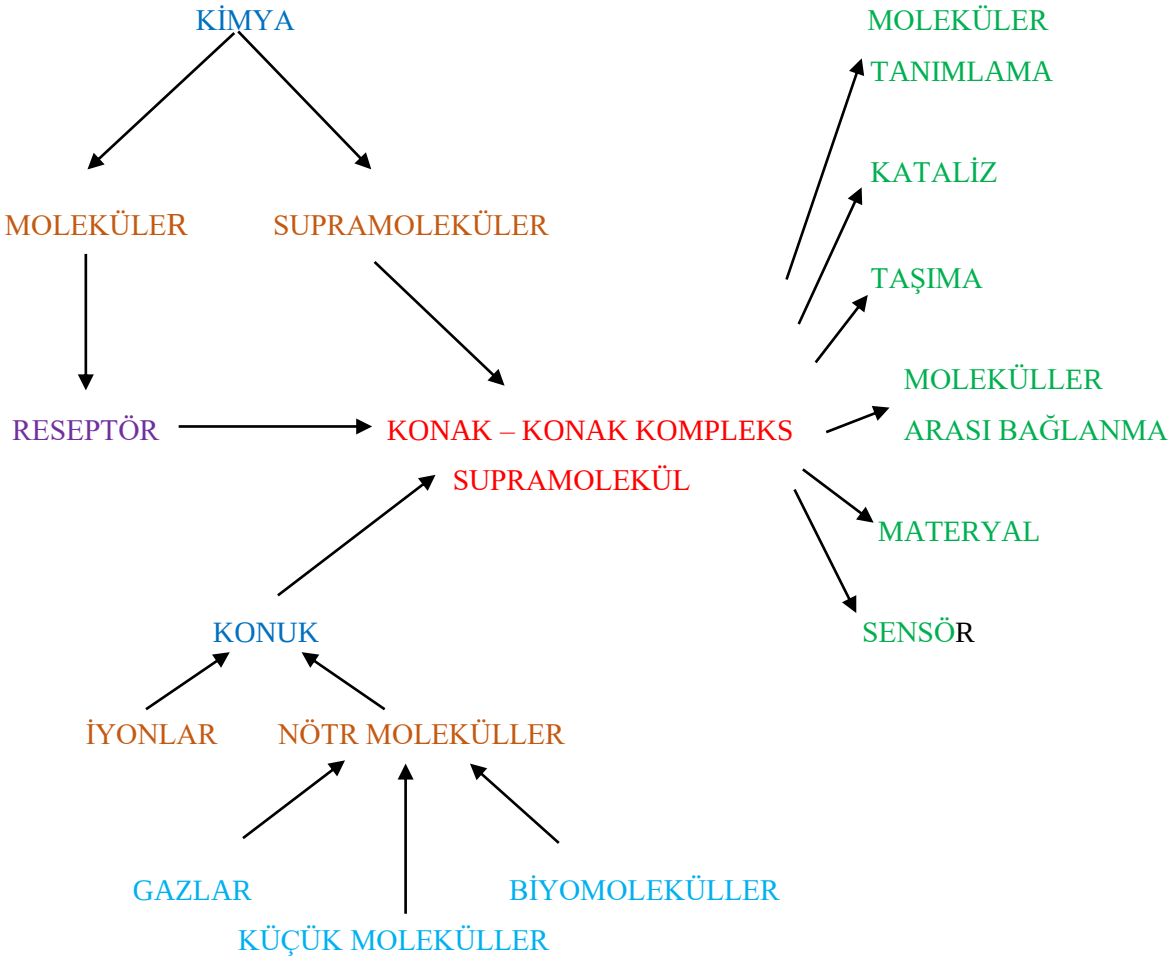
1 GİRİŞ

Kimya, moleküler kimya ve supramoleküler kimya olmak üzere iki geniş alana ayrılabilir (Steed ve Atwood 2000). Moleküler kimya, başlıca kompleks moleküllerin sentezi ile ilgilenmektedir ve atomlar arasındaki kovalent bağların kullanılmasıyla etkisi ortaya çıkmaktadır. Birçok biyolojik proseste kovalent bağ oluşumu ya da kırılması gerçekleşmez ve kovalent olmayan moleküller arası etkileşimler meydana gelir. Bu kovalent olmayan moleküller arası etkileşimler de supramoleküler kimyanın temelini oluşturmaktadır. Özetle moleküler kimya, molekülleri bir bütün olarak ele alırken supramoleküler kimya ise "moleküler reseptör" ve "substrat" olarak anılan supramoleküler türleri ele alır (**Şekil 1.1 ve Şekil 1.2**).

Supramoleküler kimya, Jean-Marie Lehn'in (1995) tanımladığı gibi molekülün ötesinde bir kimyadır ve ayrıca farklı kimyasal bileşenlerden meydana gelen kompleks moleküler sistem çalışmalarıyla ilgilenen bir kimya dalıdır. Bu özelliğinden dolayı son yıllarda başta kimya olmak üzere fizik ve biyoloji alanlarında oldukça önemli bir yere sahip olmuş ve birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Bu yüzden supramoleküler kimya, son yıllarda büyük bir gelişime uğramıştır ve günümüzde kimyanın en popüler konularından ve en hızlı büyüyen alanlarından birisi haline gelmiştir. Ayrıca literatürdeki mevcut çalışmalara bakıldığında kimya alanındaki araştırmacıların çoğunlukla moleküler sistemden supramoleküler sisteme doğru yöneldiği görülmektedir.



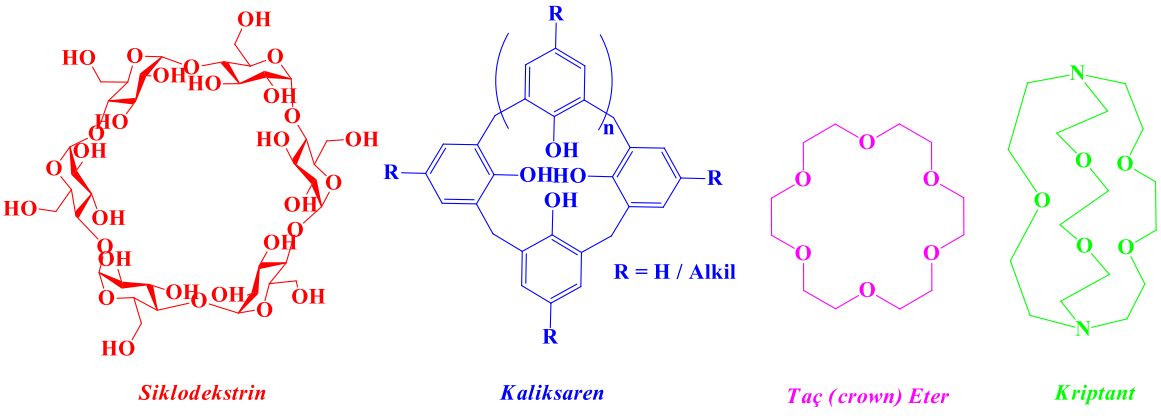
Şekil. 1.1. Moleküler ve supramoleküler kimya arasındaki ilişkinin şematik gösterimi



Şekil. 1.2. Moleküler ve supramoleküler kimya

Makrohalkalı bileşikler en az dokuz üyeli ve en az üç hetereoatomlu halkalı bileşikler olarak kabul edilmektedir. Bu bileşiklere örnek olarak taç (crown) eterler (pedersen 1967,1988 [a,b], İzatt 1992), kriptantlar (Lehn 1995, 1988 [a,b]), siklofanlar (Vögtle 1993) ve doğal siklodekstrinler (Bender1978, Szejtle 1998) verilebilir. Makrohalkalı bileşiklerle ilgili ilk ve en büyük atılım ise 1967 yılında Pedersen'in taç eterlerle ilgili yaptığı ve 1987 yılında bu çalışmalardan dolayı Nobel Kimya ödülünü aldığı çalışmalar olmuştur.

Makrohalkalı bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar devam ederken son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda yeni bir bileşik elde edilmiştir ve bu bileşiğe "***kaliksarenler***" adı verilmiştir. Kaliks[n]arenler *p*-substitue fenol ile formaldehitin bazik ortamdaki kondensasyon reaksiyonu sonucu oluşan makrohalkalı oligomerlerdir (Gutsche 1989). Buradaki "n" kaliksaren bileşiğindeki fenolik birimlerin sayısını ifade eder. Supramoleküler kimyada taç eterler ve siklodekstrinler birinci ve ikinci kuşak supramolekülleri oluştururken, benzer özellik göstermesi nedeniyle kaliksarenler de üçüncü kuşak supramoleküller olarak tanımlanmaktadır (Gutsche,2008). Ayrıca, değişik moleküllerle kompleks yapabilen hidrofobik bir boşluk oluşturacak şekilde fenolik birimlerin hidroksil gruplarına göre orto pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış olması, halkalı esnek yapıdaki bir oligomer bileşik olması, diğer makrohalkalı bileşiklere göre daha kolay sentezlenip daha kolay fonksiyonlandırılabilmeleri ve her geçen gün yeni bir özelliğinin keşfinin ortaya çıkması sebebiyle son yıllarda supramoleküler kimya içerisinde en popüler bileşikler sınıfı içerisinde yer almaktadır (**Şekil 1.3**).

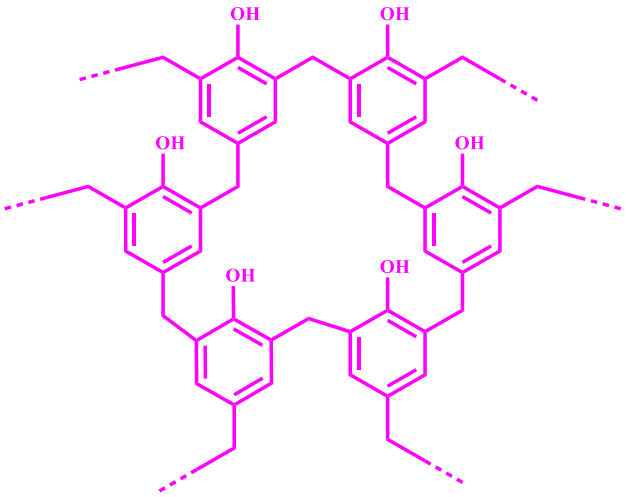


Şekil. 1.3. Siklodekstrin, kaliks[n]aren, taç (crown) eter ve kriptant'ın gösterimi

1.1 Kaliksarenler

1.1.1 Kaliksaren'in Tarihçesi

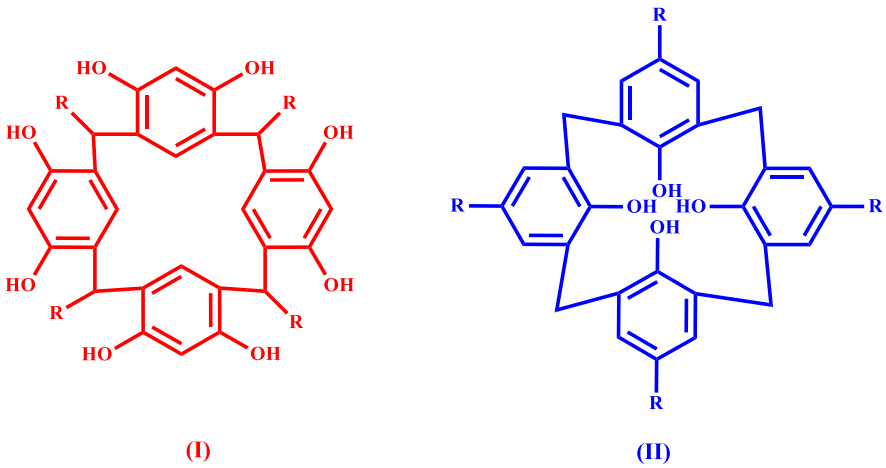
Kaliksarenler ilk olarak 1989 yılında "*Monographs in Supramolecular Chemistry"* dergisinde yayınlanmıştır. O yıldan bu zamana kadar geçen süre zarfı içerisinde kaliksarenlerle ilgili yapılan çalışmalar hızla ivme kazanmış ve bu alanda hızlı bir gelişme sağlanmıştır. Kaliksarenlerle ilgili ilk yayın 1989 yılında Gutsche tarafından yayınlanmasına rağmen kaliksarenin kökeni olan fenol formaldehit kimyası ise çok eskilere dayanmaktadır. Bu doğrultuda fenol formaldehit ile ilgili ilk çalışmayı, 1872 yılında Alman bir organik kimyacı olan Adolph von Baeyer yapmış ve sulu formaldehit ile fenolü ısıtarak oldukça sert reçinemsi ve kristal olmayan bir ürün elde etmiştir. Fakat o günlerdeki enstrümental analiz tekniklerinin kısıtlı olması sebebiyle yaklaşık 70 yıl kadar süreyle yapısı tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu yüzden de bu ürün ticari ve teknik olarak kullanılamamıştır. Daha sonra 1905-1909 yılları arasında Leo Hendrick Baekeland fenol ile formaldehitin reaksiyonundan ticari öneme sahip "*bakalit*" olarak bilinen plastiği elde etmeyi başarmıştır (**Şekil 1.4**), (Baekeland 1908).



Şekil. 1.4. Fenolik reçine (Bakalit)

20. Yüzyılda elde edilen bu başarı endüstriyel ve akademik çalışma yapan araştırmacıların fenol formaldehit kimyasına ilgisini daha da arttırmıştır. Bu doğrultuda 1940 yılında Niederl ve Vogel, fenol-formaldehit kimyasına ilgi duyarak rezorsinol ile aldehitlerin asit katalizli reaksiyonundan halkalı tetramer yapıdaki bir bileşik (**I**) elde ettiler (Niederl 1940).

Aynı yıl içerisinde Avusturya Graz Üniversitesindeki Alois Zinke ve Eric Ziegler isimli bilim adamları bakalit prosesi üzerindeki çalışmalarını yoğunlaştırarak para-sübstitüe fenoller ile formaldehitin vermiş olduğu kondensasyon reaksiyonunu aydınlatmak için *p-ter*-bütil fenolü, sulu formaldehit ve sodyum hidroksit ile önce 50-55 ºC' de, daha sonra 110-120 ºC de iki saat reaksiyona sokulduktan sonra süspansiyon oluşturan bu maddeyi bezir yağı içerisinde 200 ºC ye kadar birkaç saat ısıtıldığında erime noktası yaklaşık olarak 340 ºC olan bir madde (**II**) elde ettiler. *p*-kresol, *p-ter*-amil fenol gibi farklı fenol türevleri kullanıldığında ise, aynı işlemleri takip etmek suretiyle yine çok sert ve yüksek erime noktasına sahip ürünler elde etmişlerdir. Zinke, elde edilen bu ürünlerin *p*-alkilfenolün sadece iki orto pozisyonu ile formaldehitin reaksiyonu sonucunda oluşan lineer bir polimerin halkalaşmasıyla elde edilen halkalı tetramer yapıda saf bir bileşik olduğunu öne sürmüş fakat analitik ölçümlerin yetersiz olmasından dolayı yapısını tam olarak aydınlatılamamıştır (Zinke 1944).

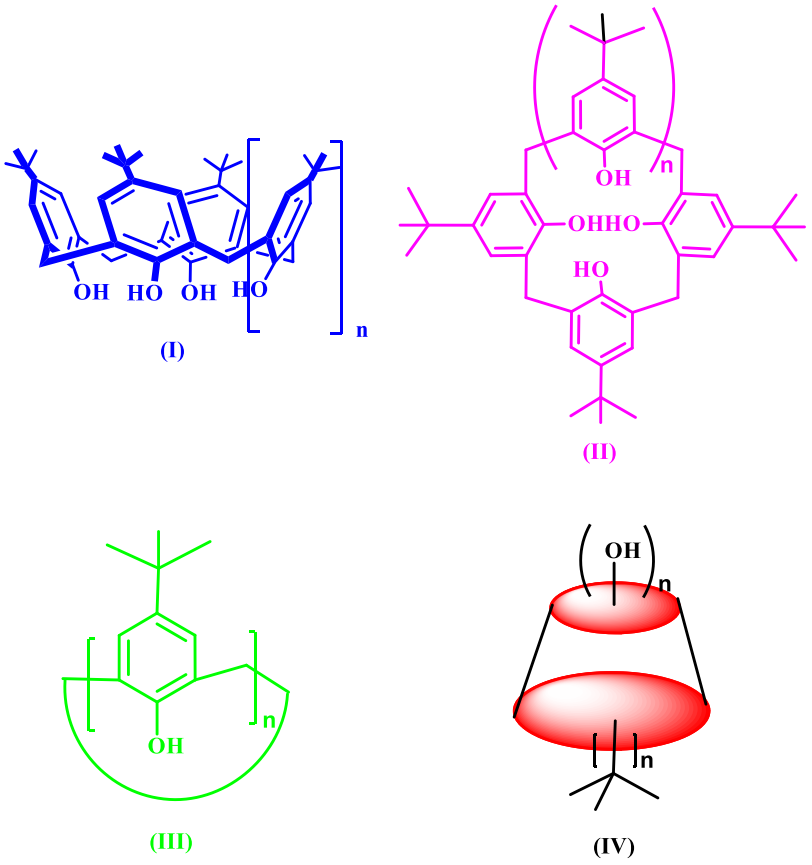


Şekil. 1.5. (I); Niederl ve Vogel ' in ileri sürdüğü halkalı tetramer yapıdaki bileşik. (II); Zinke ve Ziegler'in ileri sürdüğü halkalı tetramer yapıdaki bileşik.

1955 yılında Zinke'nin öne sürdüğü halkalı yapıdaki tetramer bileşiğine ilgi duyan Cornforth, *p-ter*-bütil fenol ile sulu formaldehiti reaksiyona sokarak kimyasal formülleri aynı $(C_{11}H_{14}O)_n$ fakat erime noktaları farklı olan iki ayrı ürün izole etmiştir (Gutsche 1989). Cornforth, bu bileşiklerin aynı bileşik olabileceğini ancak iki farklı konformasyonda bulunduklarından dolayı iki farklı erime noktasına sahip olduklarını bildirmiştir (Gutsche 1989).

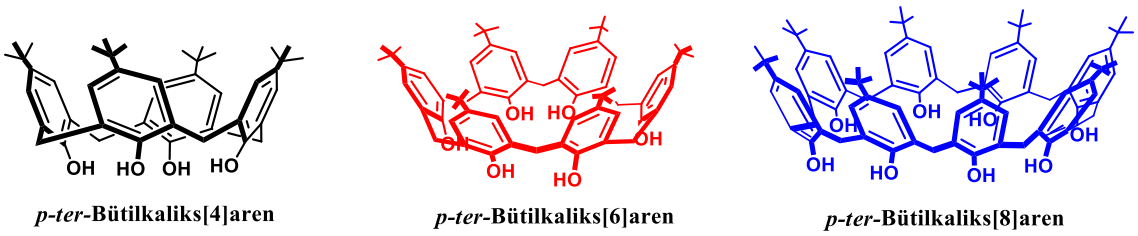
Fakat Gutsche, Zinke'nin öne sürdüğü halkalı yapıdaki tetramer bileşiğin aslında 1950'li yıllarda Cornforth'unda bildirdiği gibi bir tetramer olmadığını, iki veya daha çok bileşiğin karışımı olduğunu biliyordu. Bu amaçla Gutsche, *p-ter*-bütil fenol ve formaldehit'i uygun bir bazın eşliğinde reaksiyona sokarak halkalı tetramer, hekzamer ve oktamer sentezi için metodlar

geliştirerek saf olarak yüksek verimle bu bileşikleri sentezlemeyi başarmıştır. Daha sonra Zinke'nin bildirdiği yapıyı düzeltmek için karışım halindeki bileşikleri teker teker saflaştırarak, bu bileşiklerin yapılarını element analiz, Uv-vis, IR, NMR ve X-ray gibi spektroskopik teknikler kullanarak ürünün gerçekte bir tetramer olmayıp; tetramer, heksamer, oktamer ve bir miktar da lineer oligomer karışımı olduğunu kanıtlamıştır (Gutsche 1981, 1983, 1990). Ayrıca Gutsche ve Högberg, kullanılan reaktantların ve reaksiyon şartlarının bu bileşiklerin sentezinde çok önemli faktörler olduğunu söyleyerek hem asidik hem de bazik ortamda fenol ile formaldehitin reaksiyonu ile oluşan kaliksarenler için oldukça kullanışlı metotlar geliştirmişlerdir (Högberg 1980).



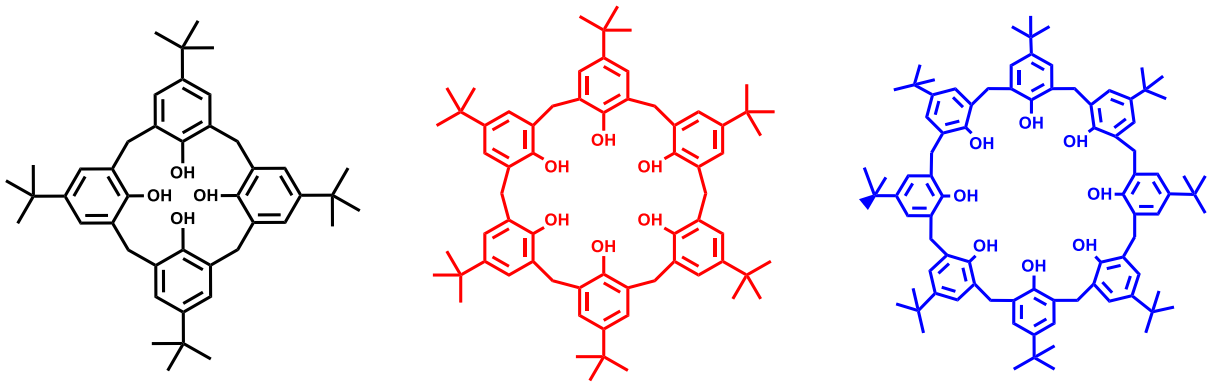
Şekil. 1.6. *p-ter*-Bütilkaliks[n]arenlerin farklı gösterimleri (n= 1, 2, 3, …..)

David Gutsche, günümüze kadar bu alan içerisinde gerçekleştirilen çalışmalarla değişik amaçlar için çeşitli yapıdaki kaliks[n]aren türevleri sentezlemiş (**Şekil 1.7 ve 1.8**) ve bunların içerisinde en fazla halkalı yapıdaki tetramerler üzerinde yoğunlaşmıştır (Gutsche 1990, 1993).



***p-ter*-Bütilkaliks[4]aren** ***p-ter*-Bütilkaliks[6]aren** ***p-ter*-Bütilkaliks[8]aren**

Şekil. 1.7. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren (halkalı tetramer), *p-ter*-Bütilkaliks[6]aren (halkalı hekzamer) ve *p-ter*-Bütilkaliks[8]aren (halkalı oktamer)



***p-tert*-bütilkaliks[4]aren** ***p-tert*-bütilkaliks[6]aren** ***p-tert*-bütilkaliks[8]aren**

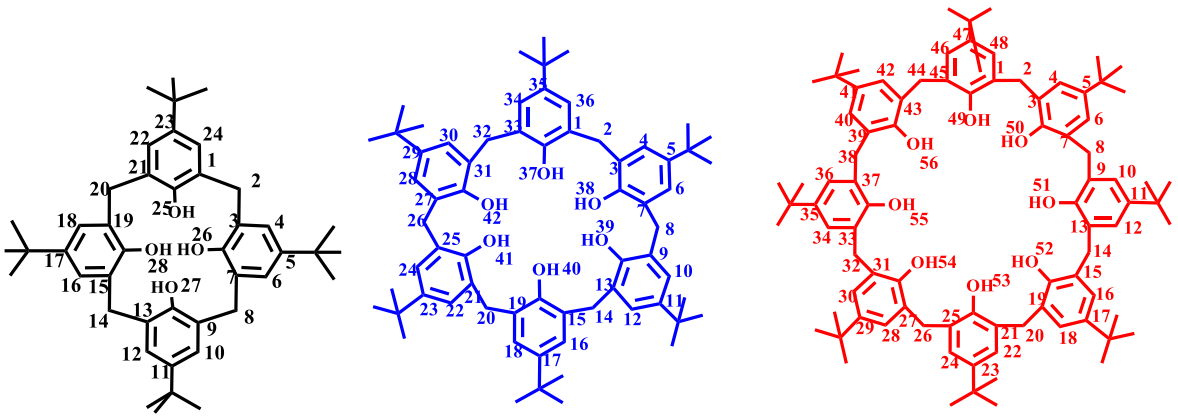
Şekil. 1.8. Kaliks[n]arenlerin yapısı

1.1.2 Kaliksarenlerin Adlandırılması

Kaliksarenleri ilk defa sentezleyen Zinke ve çalışma grubu bu bileşikleri “Halkalı çok çekirdekli metilen fenol bileşikleri” şeklinde isimlendirmiştir. Hayes ve Hunter ise hidroksimetil grupları bulunduran fenol-formaldehit oligomerlerini açıklamak için “Tetrahidroksi siklotetra-m-benzilen” olarak, Conforth ve grubu ise “Siklotetra nükleer novalak” olarak, Patrick ve Egan ise köprülü aromatik bileşiklerin isimlendirmesine benzeterek “Metasiklofanlar” olarak adlandırmıştır. Sistematik adlandırmaya göre halkalı tetramer "Pentasiklo-[19.3.1.^{3,7}1.^{9,13}1.^{15,19}]-oktakosa-1-(25),3,5,7(28),9,11,13(27),-15,17,19(26),21,23-dodesan 25,26,27,28-tetrol" olarak isimlendirmektedir (Gutsche 1989). Gutsche, "Midwest Regional Meeting of the American Chemical Society" kongresinde kaliksarenlerin sistematik olarak adlandırılmalarında daha basit ve farklı bir yol izlenmesi gerektiğini önermiştir (Gutsche 1975). Gutsche, bu önerisi üzerine kaliksarenleri fenolik halkaların hidroksil gruplarının *orto*-pozisyonundan karbon atomlarıyla birbirlerine kenetlenmesi ile oluşan taç şeklindeki bir yapıya benzetmiştir. Yunan alfabesinden esinlenen Gutsche, taç şekline benzeyen bu bileşiği "chalice

(kaliks)" kelimesi ile aromatik halkayı belirten "aren" kelimesinin birleşimden oluşan kaliksaren olarak adlandırmakla işe başlamıştır (Gutsche 1978).

Kaliksaren (calixarene) kelimesi ilk olarak halkalı tetramerlerin molekül şeklini tanımlamak için seçilmişti. Günümüzde halkalı tetramerlerin molekül şekillerini onların bulundukları konformasyondan aldıkları bilinmektedir, yani artık kaliks kelimesi molekülün şeklinin isimlendirilmesinde kullanılmamaktadır. Halkalı oligomerlerin farklı boyutlardaki türevleri arasındaki karışıklığı önlemek için Gutsche ve ark. 'kaliks' ve 'aren' kelimeleri arasına parantez içerisinde yapıda bulunan aromatik birimlerin sayısının belirtilmesi ve ürün hangi fenolden elde ediliyorsa başına *p*-sübstitüe eki getirmenin adlandırmada büyük kolaylık sağlayacağını söylemiştir (Gutsche 1990). Yani kaliks ve aren kelimelerinin arasına köşeli parantez ile yazılan "n" harfi fenolik biriminin miktarını bu da makrohalkalı yapının büyüklüğünü gösterir. Bu çalışmalar sonucu, "kaliks[n]aren" kelimesi temel alınarak, **Şekil 1.9**' da belirtildiği gibi tüm sübstitüentlerin yerleri ve onların spesifik pozisyonları numaralandırırak isimlendirilmiş ve "Journal of Organic Chemistry" dergisinde ilk kez yayınlamıştır (Gutsche 1978). Buna göre *p-ter*-bütilfenol ve formaldehitten sentezlenen halkalı tetramer 5,11,17,23-tetra-*ter*-bütil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren olarak adlandırılmaktadır.



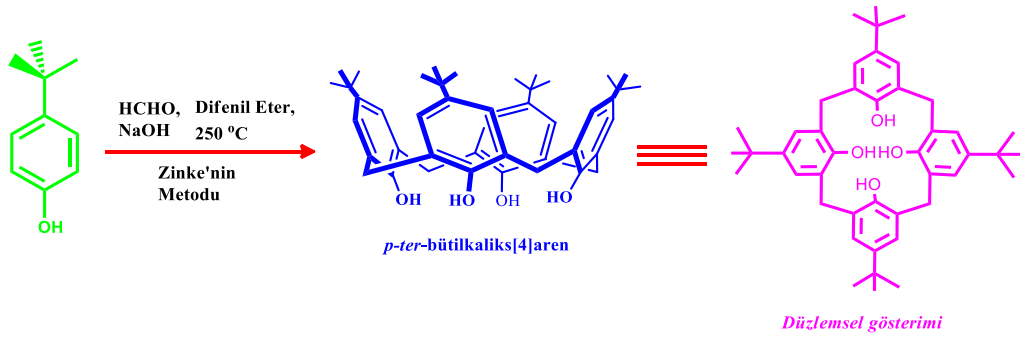
Şekil. 1.9. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren, *p-ter*-bütilkaliks[6]aren ve *p-ter*-bütilkaliks[8]aren' in numaralandırılması

1.1.3 Kaliks[4]arenin Tek Basamakta Sentezi

19. yüzyılda Zinke, ilk olarak tek basamakta *p*-sübstitüe-kaliks[4]areni bazik ortamda *p*-sübstitüe fenol ile formaldehitin kondensasyon reaksiyonu ile sentezlemişti. Ancak Gutsche,

yaptığı araştırmalar ile bu bileşiğin saf olmadığı ve tetramer, hekzamer veya liner oligomer karışımı olduğunu bildirmişti. Yüksek verimle kolay yoldan kaliksarenleri sentezlemek için Gutsche; farklı çözücü, farklı sıcaklık ve baz katalizörünün türü ve farklı miktarlarının etkisini araştırarak Zinke'nin metodu üzerinde bazı değişiklikler yaptı. Bu değişiklikler sonucunda baz olarak az bir miktar NaOH ile yüksek kaynama noktasına sahip difenileteri çözücü olarak kullandığında halkalı tetramer (Gutsche 1990), baz olarak NaOH ve çözücü olarak ksileni kullanan "Petrolite" metoduna göre halkalı oktamer (Munch 1990), Zinke'nin metoduna ek olarak baz olarak daha fazla miktarda KOH alınarak halkalı hekzamer (Gutsche 1990) elde etmiştir.

Gutsche ve ark. (1989), Zinke-Cornforth metodunu göz önünde bulundurarak yeni bir metot geliştirip yayınladılar. Özetle, *p-ter*-bütilfenol, % 37 formaldehit çözeltisi ve fenol' e bağlı olarak 0.045 eşdeğer orana karşılık gelen miktarda NaOH karışımı önce 110-120 ^{o}C arasında 2 saat ısıtılır. Oluşan koyu sarı renkte ve yapışkan olan ilk ürün daha sonra difenil eterle 2 saat geri soğutucu altında kaynatılarak (halkalaştırma işlemi) reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi için beklenilir. Karışım etil asetat ile etkileştirilerek süzülür, asetik asit ve su ile yıkanır ve toluen ile tekrar kristallendirilerek 342-344 ^{o}C' de eriyen beyaz renkli rombik kristal halde *p-ter*-bütilkaliks[4]aren sentezlenir (**Şekil 1.10**).



Şekil. 1.10. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren' in tek basamaklı sentezi

p-ter-bütilfenol, kaliks[4]aren sentezinde en çok tercih edilen bir reaktantır. Bu fenol türevinin dışında da pek çok fenol türevi kaliks[4]aren sentezinde kullanılmaktadır. Örneğin, *p-ter*-pentilfenol (Izatt 1985) ve *p*-(1,1,3,3-terametilbutil) fenol de (Cornforth 1955, Cornforth 1659) tıpkı *p-ter*-bütilfenol gibi davranarak *p*-sübstitüe-kaliks[4]aren sentezlenebilmektedir ancak verimleri *p-ter*-bütilfenol ile elde edilen kaliksarenlerden daha azdır. Vicens, *p-iso*-propilfenol kullanıldığında halkalı oktomer dönüşümünün diğer halkalı tetramer ve halkalı

hekzamer' e oranla daha fazla olduğunu, fakat reaksiyonun daha zor olmasından dolayı uygulama alanının sınırlı olduğunu bildirmiştir (Vicens 1986).

Görüldüğü gibi kaliksarenleri tek basamakta sentezlemek için *p*-pozisyonunda değişik fonksiyonel grup bulunduran fenolleri 1A grubu metallerinin hidroksitleriyle etkileştirdiğinde, bu fenollerden sadece *p-tert*-bütilfenolden saf ürünler izole edilebilmekte bunun dışındaki fenoller kullanıldığında ise birden fazla ürün veya reçinemsi ürünler oluştuğunu gözlemlemiştir. Bu fenolün kullanılmasının diğer önemli bir avantajı ise *ter*-bütil gruplarının kolaylıkla dealkilasyon yapılarak kaliksarenden kolaylıkla ayrılabilmesidir (Gutsche, 1986[a], 1986[b]).

1.1.4 Kaliksarenlerin Oluşumuna Etki Eden Faktörler

1.1.4.1 Çözücü Etkisi

Kaliksarenlerin tek basamaklı sentezinde genellikle apolar çözücüler (Ksilen, Difenileter, Tetralin) kulanılır. Polar çözücülerin çoğunluğu (Kinolin) ise kaliksaren oluşumunu inhibe ettiği için kullanılmaz.

1.1.4.2 Sıcaklık Etkisi

Halkalı oktamer ve halkalı hekzamer için düşük sıcaklık (~140ºC) tercih edilirken, halkalı tetramer için ise yüksek sıcaklık (~256ºC) gereklidir. Bu nedenle halkalı oktamer ve hekzamer ksilen içerisinde geri soğutucu altında kaynatılırken, halkalı tetramer eldesinde ise difenil eter içerisinde kaynatılır.

1.1.4.3 Katyon Çapının Etkisi

Halkalı oktamer ve halkalı tetramer elde etmek için küçük çaplı katyonlar (LiOH, NaOH) kullanılırken, halkalı hekzamer için ise büyük çaplı katyonlar (RbOH, CsOH) kullanılır.

1.1.4.4 Kullanılan Baz Türü ve Konsantrasyonun Etkisi

Gutsche kaliksarenlerin halka sayısının, kullanılan metal hidroksitin fenole oranı ile değiştiğini bulmuştur. Buna göre halkalı tetramer ve halkalı oktamerin elde edilmesi için katalitik miktarda baz kullanımı tercih edilir. Halkalı hekzamer için ise stokiyometrik oranda baz kullanılır. Tetramer veriminin, baz oranının 0,03-0,04 eşdeğer gram oranında olduğunda maksimuma ulaştığını bunların dışında ise azaldığını gözlemlemiştir. Bazın az ya da çok olması halkalı tetramerin verimini düşürür. Eğer baz ilavesine devam edilecek olursa halkalı hekzamer olmaya başlar (Gutsche 1981, Dhawan 1987).

NaOH genellikle halkalı tetramer için tavsiye edilirken, diğer şartlar aynı olmak kaydıyla KOH, RbOH ve CsOH halkalı hekzamerin daha yüksek verimle elde edilmesini sağlar. RbOH kullanıldığında verim maksimumdur. Bu kalıplaştırma "*template etki*" nin bir sonucudur. Bu sonuç kaliksarenler üzerindeki oksijen atomları arasındaki mesafenin ölçülmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu mesafe halkalı tetramerde 0,8 Å, halkalı hekzamerde 2,0-2,9 Å, halkalı oktamerde ise 4,5 Å kadardır. Bu açıklama **Tablo 1.1**' de verilen alkali metal katyonlarının iyon çapları ile karşılaştırıldığında halkalı tetramer ve oktamer elde etmek için LiOH, NaOH; halkalı hekzamer elde etmek için ise RbOH ve CsOH bazlarının katyonları tercih edilir.

Tablo 1.1. Alkali metal hidroksitlerinin tetramer ve hekzamer verimi üzerine etkileri

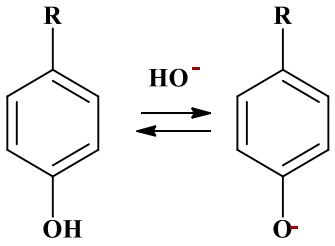
Alkali Hidroksit	*Katyon Çapı (Å)*	*% Hekzamer*	*%Tetramer*
LiOH	1.36	-	60
NaOH	1.94	-	23
KOH	2.66	56	-
RbOH	2.94	70	-
CsOH	3.34	40	5

1.1.5 Kaliksarenlerin Reaksiyon Mekanizması

Fenol ile formaldehitin bazik ortamdaki kondensasyon reaksiyonunun mekanizması yıllardır çok sayıda araştırmacının dikkatini çekmiştir. Yıllarca yapılan araştırmalar sonucunda ortak bir reaksiyon mekanizması kullanılmaya başlanmıştır. Kullanılan bu reaksiyon mekanizmasının basamakları aşağıda gösterilmiştir.

1. Basamak: Fenoksit iyonu oluşumu:

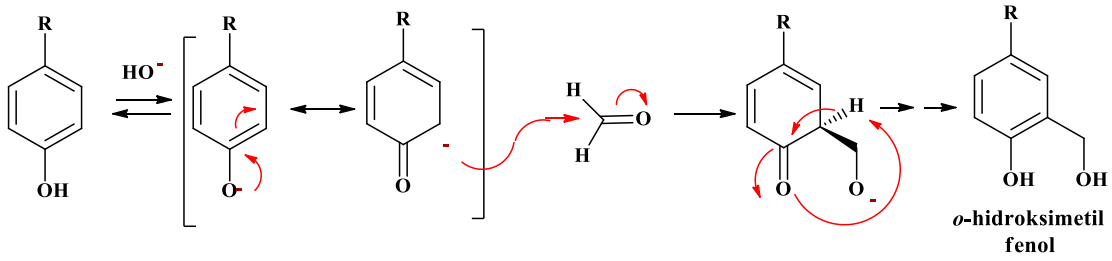
İlk olarak reaksiyon, ortamdaki bazın asidik fenol hidrojenini koparak bir karbon nükleofili olarak rol oynayan fenoksit iyonunun oluşumuyla başlar (**Şekil 1.11**)



Şekil. 1.11. Fenoksit iyonu oluşumu

2. Basamak: Hidroksimetilfenol oluşumu

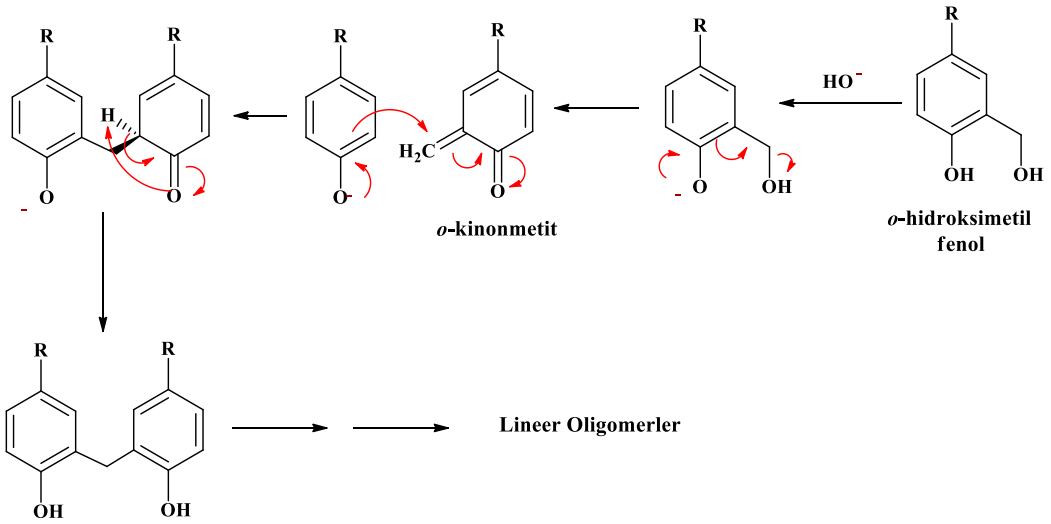
Bu fenoksit iyonu aromatik halka ile rezonansa girerek *orto* pozisyonunu elektronca daha zengin hale getirir ve bu sayede *orto* pozisyonundaki elektron çifti formaldehitin karbonil karbonu ile kolaylıkla reaksiyona girerek *o*-hidroksimetilfenol oluşur. Uygun koşullar altında reaksiyon bu basamakta durdurulabilir. Oluşan hidroksimetilfenoller izole edilip karakterize edilebilirler (**Şekil 1.12**).



Şekil. 1.12. Hidroksimetilfenol oluşumu

3. Basamak: Diarilmetil bileşikleri oluşumu

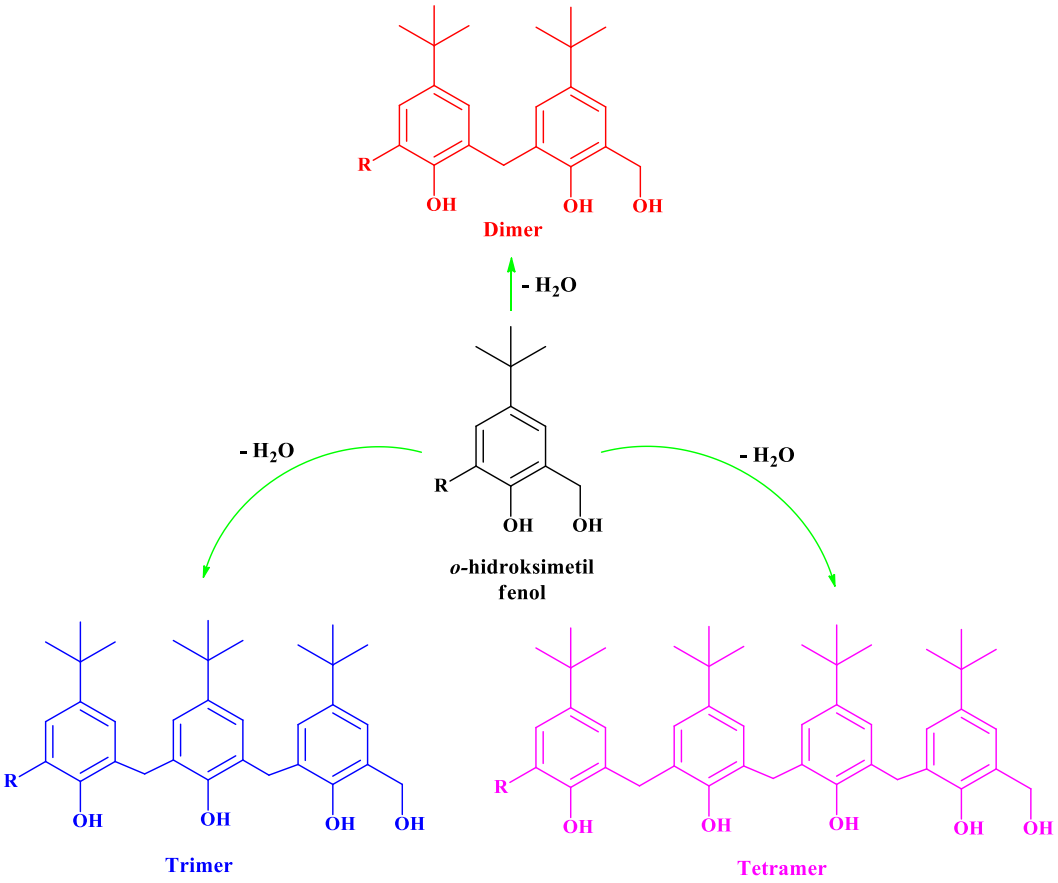
Sonra ortamdaki fenol bazın etkisiyle fenoksit iyonu oluşarak rezonansa girer ve bir *o*-kinonmetit ara ürünü oluşur. Bu ara ürün ortamdaki diğer bir fenoksit iyonunun orto pozisyonundan reaksiyona girerek diaril metan oluşur (**Şekil 1.13**).



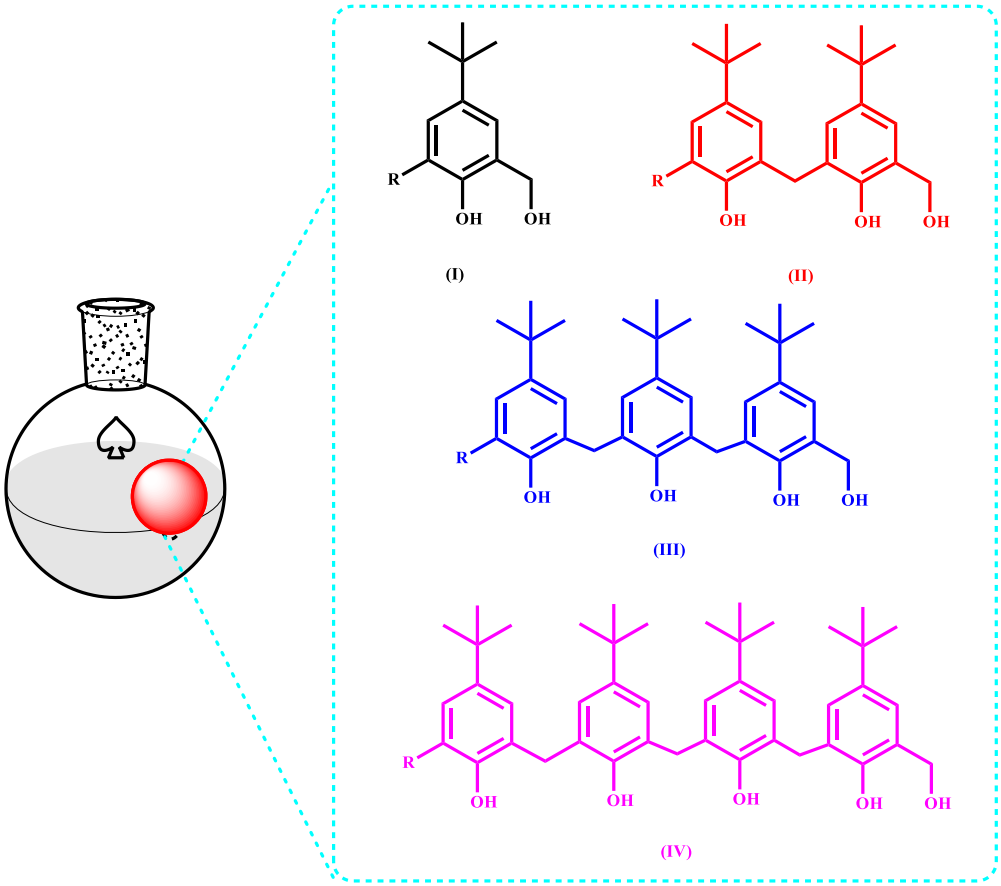
Şekil. 1.13. Diarilmetil bileşiklerinin oluşumu

4. Basamak: Dimer, trimer ve tetramer oluşumu

Hidroksimetilfenollerin dehidrasyonuyla dimer, trimer ve tetramerler meydana gelerek bir reaksiyon karışımı olur. Sonuçta 4 farklı bileşik içeren bir ara ürün karışım oluşur (**Şekil 1.14 ve Şekil 1.15**).



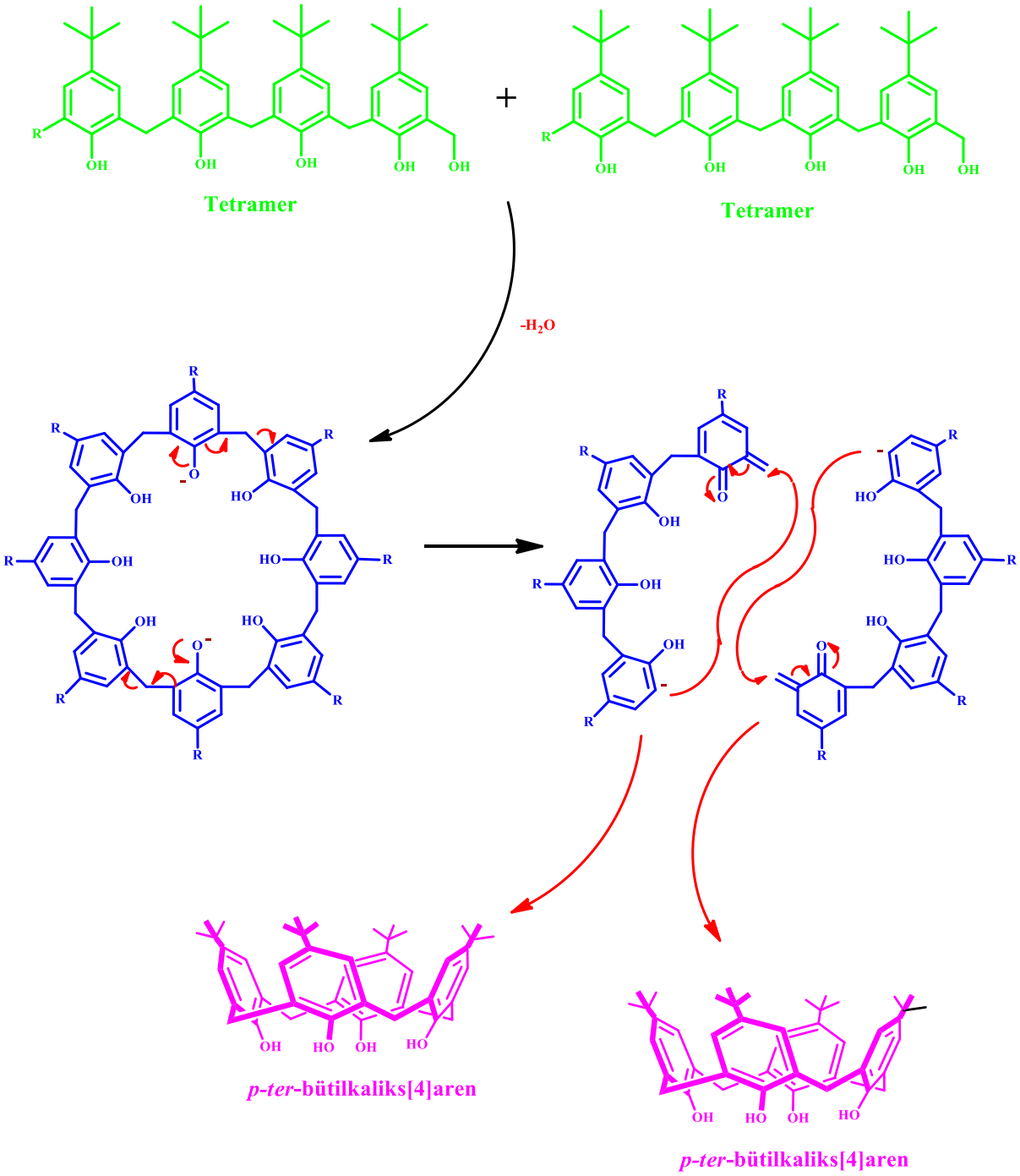
Şekil. 1.14. Dimer, trimer ve tetramer oluşumu



Şekil. 1.15. Ara ürün karışımları

5. Basamak: Lineer tetramerlerin halkalı yapıdaki kaliks[4]arenlere dönüşmesi

Ara ürün olarak oluşan bu 4 farklı bileşik yüksek sıcaklık gibi özel koşullar altında benzer ürün karışımlarına dönüşerek halkalı yapıdaki kaliksarenleri oluşturur (Dhawan 1987). Bu oluşum ise lineer oligomerlerin konformasyonunun sabitleşmesinde etkili olan molekül içi hidrojen bağı yardımıyla gerçekleşir. Bunun için molekülün merkezinden geçen eksen etrafında bir dönme olmalıdır. Hilal şeklindeki bu ürün türleri "yalancıkaliksaren" olarak adlandırılmıştır (Dhawan 1983). Bu durumdaki bir çift lineer tetramerin moleküller arası etkileşme enerjisinin daha düşük olduğu düşünülmektedir (Dhawan 1987). Oluşan ürünler ise "yarıkaliksaren" olarak isimlendirilmiştir (Dhawan 1983) (**Şekil 1.16**).



Şekil. 1.16. Lineer tetramerlerin halkalı kaliksarenlere dönüşmesi

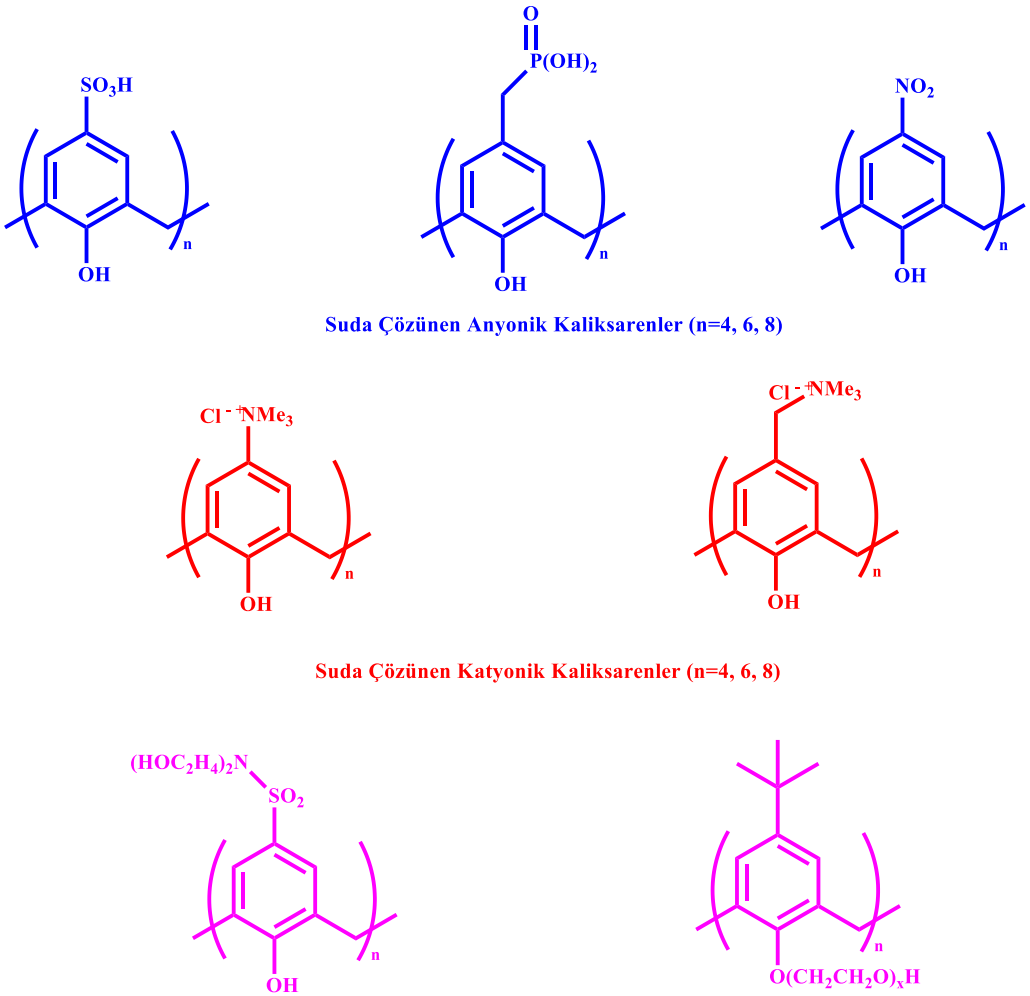
1.1.6 Kaliksarenlerin Çözünürlüğü

Kaliksarenlerin ayırt edici özelliklerinden birisi de organik çözücülerdeki çözünürlükleridir. Genel olarak kaliksarenler, organik çözücülerde az çözünürken suda ve bazik ortamda çözünememektedir. Bununla beraber birçok kaliksaren kloroform, pridin ve karbondisülfür gibi çözücülerde çözünebilmektedir.

Kaliksarenlerin fonksiyonlandırılmasıyla birlikte hem organik çözücüler içerisindeki hem de sudaki ve bazik ortamdaki çözünürlükleri değişebilmektedir. *Para* konumundaki uzun zincirli alil gruplarının bulunması ve yapılarında eter, ester gibi uygun fonksiyonel grupların bulunması kaliksarenlerin organik çözücülerdeki çözünürlüklerini arttırır.

Kaliksarenlerin organik çözücü içerisindeki çözünürlükleri sahip oldukları halkalı yapı ile de değişim göstermektedir. Halkalı yapıdaki halka sayısı arttıkça organik çözücü içerisindeki çözünürlüğü de artar. Bu sayede karışımları birbirinden ayırmada kullanılan HPLC yöntemiyle farklı halka sayısına sahip kaliksarenler kolondan kolayca çözünürlük farklından dolayı ayrılabilir.

Ayrıca kaliksarenler doğal olarak suda çözünmezler (Gutsche, 1988). Bu durum kaliksarenleri sulu çözeltide meydana gelen substrat-bağlanma çalışmalarında kısıtlamaktadır. Bu nedenle kullanım alanlarını genişletmek için suda çözünen kaliksaren türevlerinin sentezi gereklidir (Gutsche, 1988). Bu amaçla *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin tetrakarboksilik asit türevi, 1989'da Ungaro ve arkadaşları tarafından ilk defa sentezlenen suda çözünen kaliksaren örneği olmuştur (Arduini 1984). Yapılan bu çalışmada lower rim (fenolik-O) pozisyonunda dört karboksil grubu bulunduran kaliksaren bileşiğinin sulu çözeltideki özellikleri incelenmiştir (Anduri-1984). Yine aynı yıl Shinkai de suda çözünen bir kaliksaren olan *p*-sülfonato kaliks[6]arenin sentezini gerçekleştirmiştir (Shinkai 1984). Sülfonatlı tetramer ve oktamerin (Shinkai 1987) sentezinin ardından nitro (Shinkai 1985), fosfonik asit (Almi 1989, Arimura 1989) ve karboksil (Gutsche 1988) uçlu başka anyonik suda çözünen türevler de ortaya çıkmıştır. Ayrıca Shinkai ve ark. (1989), hem anyonik guest moleküleriyle kuvvetli bağ yapabilen hem de enzim-mimik aktivitesi gösteren ilk katyonik suda çözünen kaliksareni sentezlemiştir. Diğer katyonik kaliksarenler ise tetraalkilamonyum grupları ve primer aminleri bulundurmaktadırlar (Arimura 1989, Nikura 1999). Spesifik olmayan bağlanmaları (Steed 1995) veya iyonik grupların uzaklaşmasını engellemek için sülfonamitler (Shinkai 1990) ve hidroksil grubu içeren amitler (Newkome 1991), polioksietilen (Shi, 1994) ve polialkoller (Grote 1997) bulunduran nötral kaliksaren türevleri de sentezlenmiştir. İyonik ve nötral suda çözünen kaliksaren örnekleri **Şekil 1.17**' de gösterilmiştir.

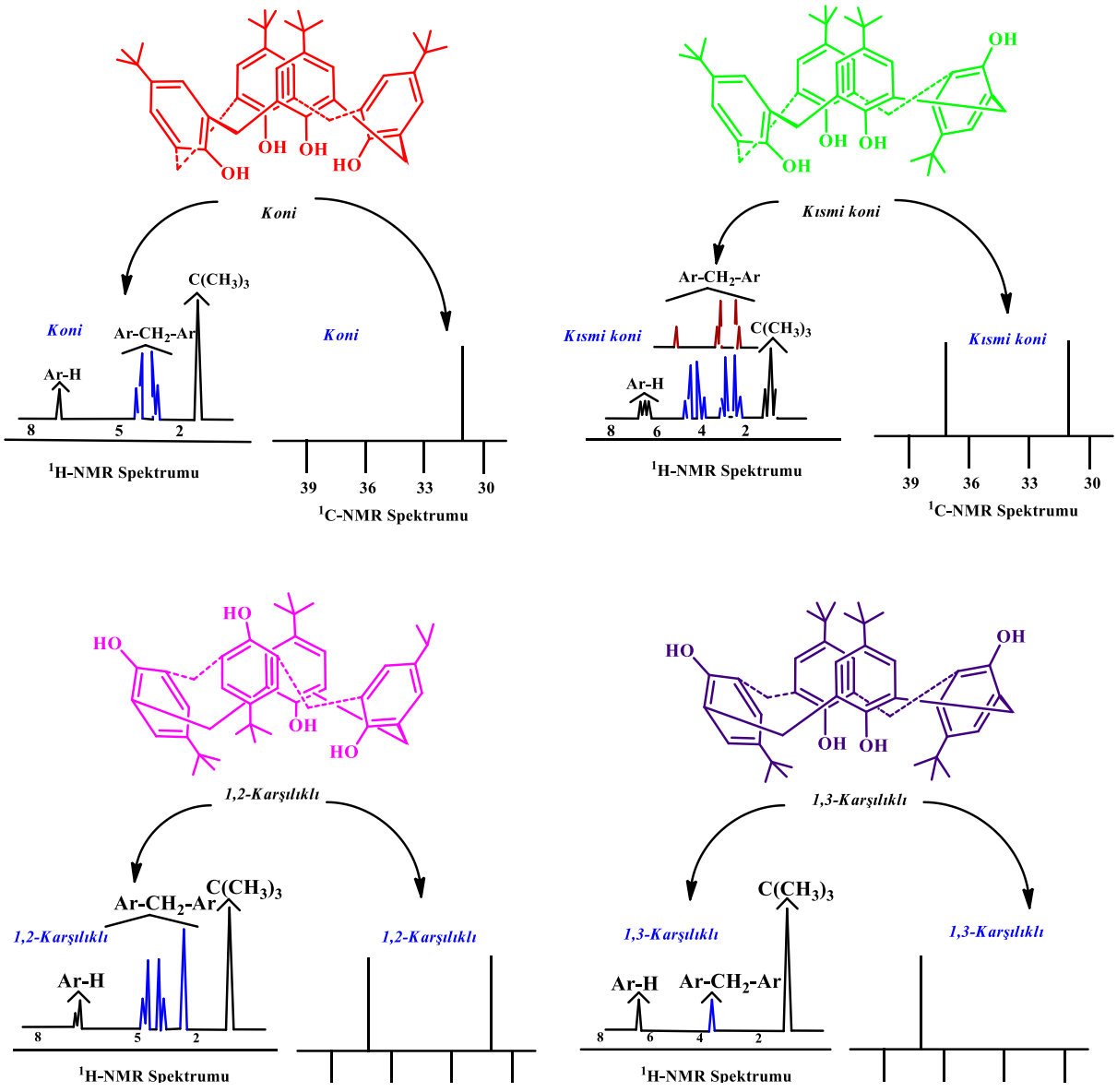


Şekil. 1.17. Suda Çözünen kaliksarenler

1.1.7 Kaliks[4]arenlerin Konformasyonları

Sübstitüe olmamış kaliksarenlerde çözücü, kullanılan baz ve ortamın sıcaklığına göre değişiklik gösteren fenolik halkalar, bağıl hareketlerine bağlı olarak iki muhtemel dönüş şekli gösterir. Bu hareketlerden birisi, bir veya daha fazla fenolik hidroksi grubunun halka boşluğu içine doğru yönlenmesi, diğeri de bir veya daha fazla *p*-sübstitüentin boşluk içine doğru yönlenmesidir. Bu esneklik, farklı konformerlerin oluşmasına neden olur. Bu konformerlerin esnekliği ve sayısı kaliksaren boşluk hacmine ve *p*-pozisyonunda veya fenolik-O üzerinde bulunan grupların sayısı ve özelliğine bağlıdır. Sadece fenolik grupların "yukarı-aşağı" (up-down) yönlenmesi ele alınırsa; kaliks[4]arenler sadece dört, kaliks[6]arenler sekiz, kaliks[8]arenler'in ise on altı konformasyonu vardır. Bunlardan kaliks[4]arenleri inceleyecek

olursak Gutsche ve arkadaşlarının da belirttiği gibi aril halkalarının "yukarı" ve "aşağı" doğru yönlenmeleri sonucu dört farklı konformasyonlarda bulunurlar. Bunlar; dört aril grubunun da aynı yönde olduğu "koni (cone)" konformasyonu, üç aril grubu aynı, kalan bir aril grubunun da farklı olduğu"kısmi koni (partial cone)" konformasyonu, birbirine komşu olan aril gruplarının aynı yönde olduğu "1,2 karşılıklı (1,2 alternate)" konformasyonu ve birbirine komşu olmayan aril gruplarının aynı yönde olduğu "1,3 karşılıklı (1,3 alternate)" konformasyonlarıdır (Gutsche 1983) (**Şekil 1.18**).



Şekil. 1.18. *p-ter*-Bütilkaliks[4]aren' in konformasyonları ve ^{1}H-NMR ve ^{1}C-NMR spektrumları

Kaliks[4]arenlerin hangi konformasyonda olduğu "Mendoza Kuralları" (Jaime, 1991) olarak bilinen bir uygulamayla bulunabilir. Bu uygulamada ^{1}H-NMR veya ^{13}C-NMR spektroskopisi kullanılır. Mendoza kurallarına göre herhangi bir kaliks[4]arenin konformasyonu, başlıca köprü (metilen) karbonlarının veya protonların kimyasal kayması ile belirlenebilmektedir. De Mendoza, her köprü karbonunun veya protonun kimyasal kaymasını yakın fenolik birimlerin yönlenmesine net bir şekilde bağlı olduğunu bulmuştur. Bu kurallara göre köprü protonlarına ait rezonans sinyalleri ve konformasyonları **Tablo 1.2**' de gösterilmiştir. (Gustche 1989).

Tablo 1.2. Kaliks[4]aren' in Ar-CH_2-Ar protanlarının ^{1}H NMR spektrumları

Konformasyon	***Ar-CH_2-Ar protonları***
Koni	Bir çift dublet
Kısmi Koni	İki çift dublet (1:1) veya bir çift dublet ve bir singlet (1:1)
1,2-Karşılıklı	Bir singlet ve iki dublet (1:1)
1,3-Karşılıklı	Bir singlet

Kaliksaren bileşiği kristal yapıda incelendiği zaman hidroksil grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağlarından dolayı yapı daha kararlı bir hal alarak koni konformasyonunu seçer. Buradaki konformasyonel hareketliliğin azaltılması için ya fenolik oksijenden ve para pozisyonundan, büyük hacimli gruplar bağlamak ya da her bir aril halkasına molekül içi köprüler kurmak gerekir (Gutsche, 1989). Yine yapının her bir aril halkasına molekül içi köprüler kurulmasını sağlayacak crown eter grupları bağlayarak konformasyon dönüşüm hızı en aza indirilebilir (Baldini ve ark., 2000). Konformasyon dönüşüm hızına bağlanan sübstitüentlerin yanı sıra çözücülerin etkisi daha baskındır. Toluen, kloroform, karbondisülfür ve brombenzen gibi organik polar çözücüler kaliksarenler ile kompleks oluşturarak konformasyon dönüşüm serbest enerjisini yükseltir. Bunun dışında pridin, aseton ve asetonitril gibi diğer polar çözücüler kaliksarenlerdeki molekül içi hidrojen bağlarını kırarak konformasyonel dönüşümü arttırır (Gutsche 1981).

1.1.8 Hiperasidite ve Kaliksarenlerin pK_a Değerleri

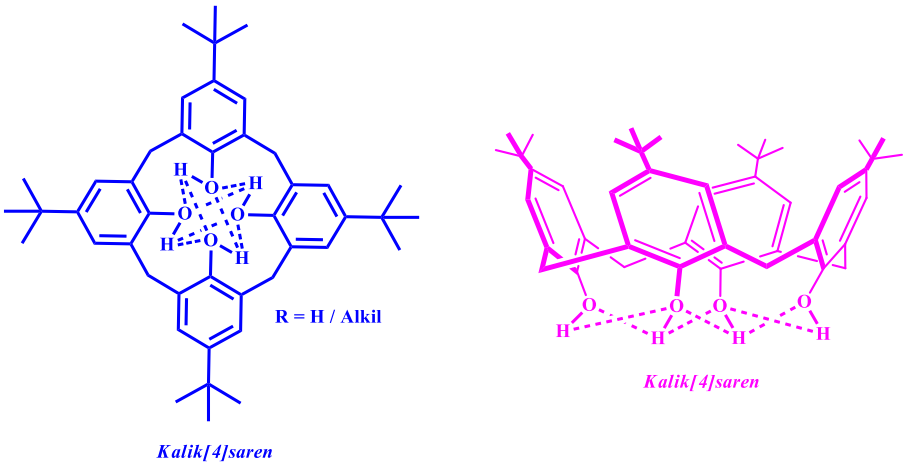
Yapılan potansiyometrik titrasyon çalışmalarında orto konumundan bağlanmış üç veya dört halkalı bileşiklerin en yüksek asitliğe sahip olduğu gözlenmiş ve bu özellik "hiperasidite"

olarak ifade edilmiştir. Bu durum ise mono anyonu dengeleyen hidrojen bağlarıyla açıklanabilmektedir. Bu nedenle kaliks[4]arenler, molekül içi hidrojen bağlarından dolayı diğer fenollere göre daha asidiktirler. Ayrıca *para* konumuna bağlanan elektronegatif özellik gösteren fonksiyonel gruplar fenolik birimin asitliğini daha da arttırmaktadır. Bu doğrultuda Reinhoudt ve Shinkai hem potensiyometrik hem de spektrofotometrik metodları kullanarak *para* pozisyonunda $SO_2N(CH_2\text{-}CH_2OH)_2$ veya NO_2 grupları bulunduran kaliks[4]arenlerin su içindeki pK değerlerini incelemişlerdir (Shinkai 1991). **Tablo 1.3**'e bakıldığında liner trimerlerin pK_1 değerleri kaliks[4]arenlerin ve monomerlerinin arasındadır. Deneysel hesaplamalar, monoanyon komşu hidroksil gruplarıyla güçlü bir hidrojen bağı yaparak **Şekil 1.19'** da gösterildiği gibi dördüncü OH grubu ile çatallaşan bir hidrojen bağı yaparak kararlı bir hale geçtiği kanıtlanmıştır.

Tablo 1.3. Kaliks[4]arenlerin ve onların liner trimer ve monomer bileşiklerinin pK değerleri

Bileşik	pK_1	pK_2	pK_3	pK_4
p-R-kaliks[4]aren[a]	0.8 ± 0.3	9.7 ± 0.1	12.5	> 14
Liner trimer	4.71 ± 0.05	8.27 ± 0.05	11.61 ± 0.1	
Monomer	8.25 ± 0.03			
p-R-kaliks[4]aren[b]	2.9 ± 0.3	10.9 ± 0.1	12.3 ± 0.2	> 14
Liner trimer	3.6 ± 0.1	10.6 ± 0.1	12.5	
Monomer	8.679 ± 0.03			

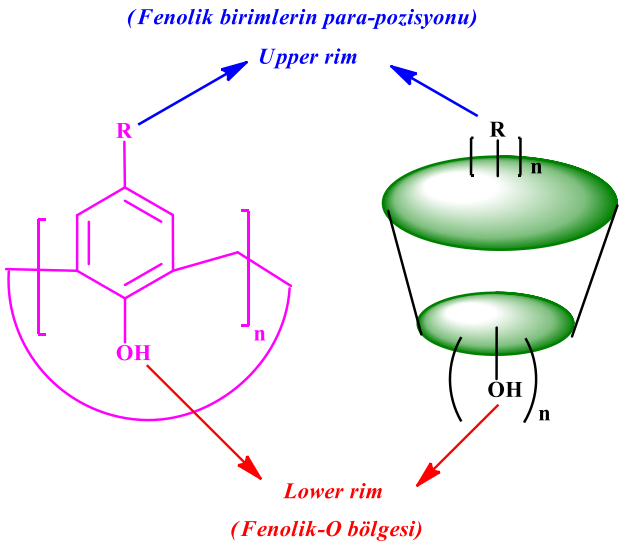
[a] R= $SO_2N(CH_2CH_2)_2$
[b] R= NO_2



Şekil. 1.19. Kaliks[4]aren'de hidrojen bağları

1.1.9 Kaliksarenlerin Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenler, sentez reaksiyonlarında diğer halkalı taç eterler ve siklodekstrinlere göre daha çok ilgi görmüştür. Kaliksarenleri bu kadar önemli hale getiren en önemli etken ise bunların farklı fonksiyonel gruplar kullanılarak kolaylıkla modifiye edilebilmesidir. Kaliksarenlerin fenolik –OH gruplarının bulunduğu kısma "lower rim", *para* pozisyonundaki aril halkaların bulunduğu geniş olan kısma ise "upper rim" adı verilmiştir (**Şekil 1.20**). İstenilen amaç doğrultusunda kaliksarenlerin yapısındaki fenolik halkaların *para* pozisyonlarından veya fenolik oksijen üzerinden değişik fonksiyonel gruplarla türevlendirilmektedir (Gutsche, 1989; Yılmaz, 2003)



Şekil. 1.20. Kaliksarenlerin fenolik oksijen ve *para* konumu kısımları

1.1.9.1 Kaliksarenlerin Fenolik Birimlerin *para*-Pozisyonundan (Upper Rim) Fonksiyonlandırılması

p-tert-bütilkaliks[n]arenlerin çözünürlükleri az olduğundan, istenilen amaca göre kullaım alanları kısıtlı kalmaktadır. Bu yüzden kaliksarene bağlı *ter*-bütil gruplarının giderilmesi (dealkilasyonu) ile kaliksarenlerin fenolik grupların *p*-pozisyonuna birçok fonksiyonel grubun bağlanmasına olanak sağlar. Bu işlem ise kısmi O-açilli veya O-alkilli kaliksarenlerin *ter*-bütil grupları seçimli olarak Friedel-Crafts tepkimesi ile kolayca uzaklaştırılabilmektedir (Dalbavie ve ark., 2000). Buna göre tolüenin çözücü olduğu bir ortamda, $AlCl_3$ gibi kuvvetli bir lewis asidinin etkisiyle aromatik halkadan alkil gruplarının

çoğunun giderilebildiği bilinmektedir. Mainz ve Gutsche'nin grupları, tarafından yapılan çalışmalarda ise, *p-tert*-bütilkaliks[4]aren %65-70 verimle kaliks[4]arene, *p-tert*-bütilkaliks[6]aren %89 verimle kaliks[6]arene ve *p-tert*-bütilkaliks[8]aren %93 verimle kaliks[8]arene dönüştürülmüştür (Gutsche, 1986; Gutsche, 1989).

Kaliksarenlerin *p*-pozisyonu üzerinden amaca göre modifiye çalışmalarının çoğu bromlama (Hamada, 1990), iyotlama (Arduini 1990, Timmerman 1991), nitrolama (Loon, 1992), sülfolama (Shinkai, 1986), klorsülfolama (Morzherin 1993), klormetilleme (Nagasaki, 1993), açilleme (Gutsche, 1986), diazolama (Shinkai, 1989, Deligöz, 2002) ve formülasyon (Arduni, 1991) gibi yer değistirme reaksiyonlarıdır. Kaliksarenler üzerinde gerçekleştirilebilen bu reaksiyonlar elektrofilik "*kinon-metit*" tipi yer değiştirme reaksiyonlarıdır. Bu metoda göre ilk olarak dealkile olmuş kaliksaren formaldehit ve dimetil- ya da diallilamin ile etkileştirilerek kaliksaren türevli bir Mannich bazı sentezlenir. Daha sonra bu Mannich bazı metil iyodür ile etkileştirilip kuvaterner tuzuna dönüştürülebilir. Bu kuvaterner tuzları da nükleofillerle çok kolay yer değiştirme tepkimesi verdiğinden bu durumda kaliksarenlerin fenolik birimlerinin *para* konumu üzerinden değişik fonksiyonlu nükleofiller bağlanabilir (Gutsche 1982, 1985, 1986, 1988).

Para Pozisyonuna bir grup bağlamak için en fazla kullanılan metot aromatik elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonudur. Shinkai ve çalışma arkadaşları kaliks[6]arenin 100^{o}C'de sülfürik asit ile reaksiyonundan % 75 verimle suda çözünen p-sülfonato kaliks[6]areni sentezlemişlerdir (Shinkai 1986). Daha sonra aynı metotla p-sülfonato kaliks[4] ve kaliks[8]arenleri de sentezlemişlerdir (Shinkai 1986). Bir başka çalışmada kaliks[n]arenler sülfolandıktan sonra – 5^{o}C de 10 saat nitrik asitle etkileştirilerek iyi bir verimle p-nitrokaliks[6]aren elde etmişlerdir. Yüksek verimle p-nitrokaliks[n]aren elde etmek için benzen, nitrik asit ve asetik asit karışımından oluşan direk nitrolama metodu da kullanılmaktadır (Verboom 1992, Beer 1993).

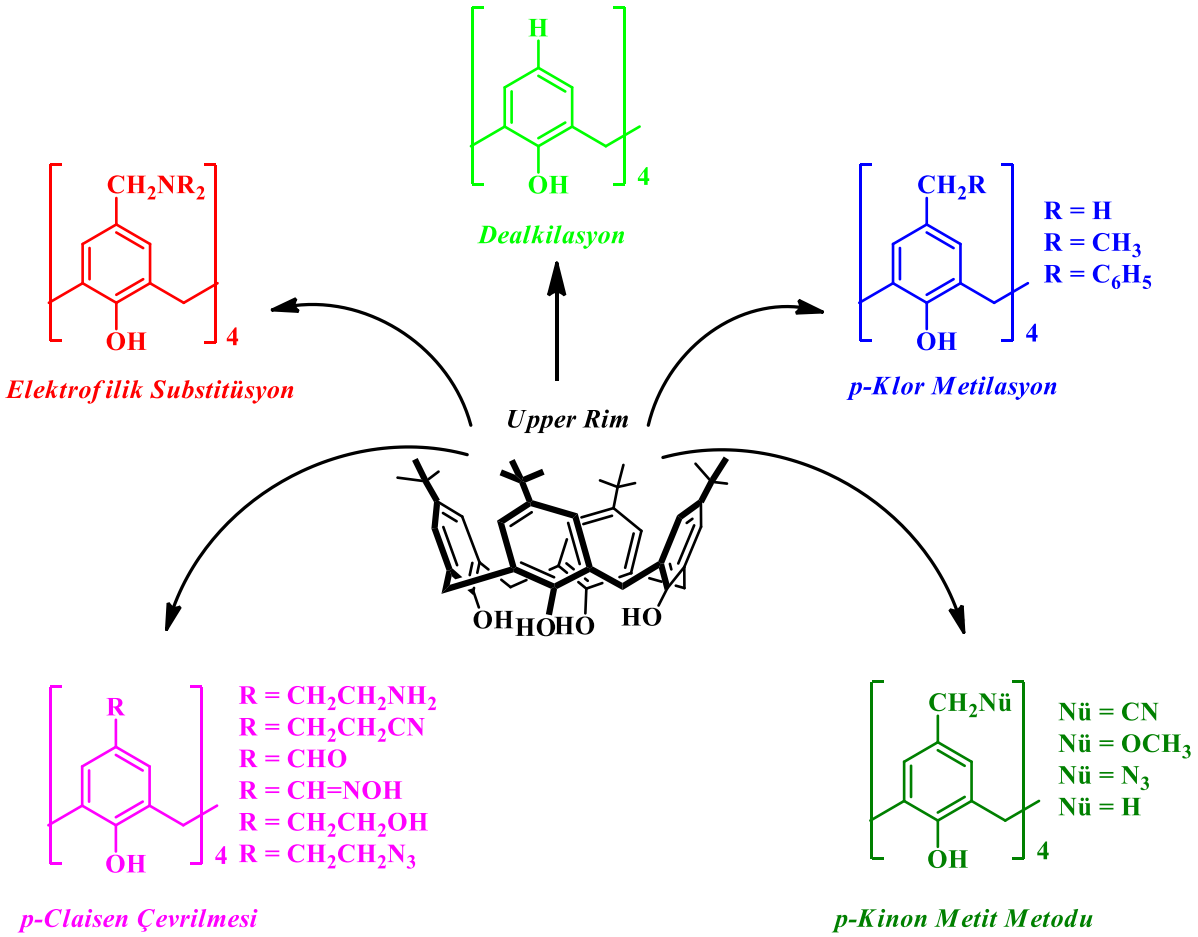
Elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonlarının ayrı özel bir türü de ipso sübstitüsyon reaksiyonudur. Bu reaksiyonda ayrılan grup hidrojenden farklı bir grup olmakla beraber kaliksarenlerde de ipso fonksiyonlandırma yapılabilir. Bunun için kaliksarenin para konumundaki *t*-bütil grupları giderilmeden elektrofilik yer değiştirme reaksiyonu yapılabilir. Chawla ve grubu (2006), *p-ter*-bütilkaliks[4]areni ipso sübstitüsyonla, hekzametilentetraamin ve triflorasetik asit ortamında tersiyer bütil gruplarını gidermeden direk aldehit türevine dönüştürmüşlerdir. Aynı şartlarda seçimli dialdehit türevini elde etmek için, *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in diester ve dipropoksi türevlerini sentezleyerek fenolik OH'ın para pozisyonundan dialdehit türevini elde etmişlerdir (Chawla ve ark., 2006). İpso sübstitüsyona

bir diğer örnek ise ipso nitrolamadır. Verboom ve grubu (1992), *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in di ve tetra metoksi, propoksi, ve ester türevlerini ipso sübstitüsyonla para pozisyonundan nitrolamışlardır.

Kaliksaren türevlerini sentezlemek için kullanılan diğer bir alternatif yol ise *p*-Claisen çevrilmesidir. Kaliks[4]arenin alil eterlerinin *p*-Claisen çevrilmesi metodu ise, fenolik grupların *p*-pozisyonuna fonksiyonel grupların transferinin gerçekleştiği bir başka metottur (Gutsche 1985). Bu reaksiyonda öncelikle kaliks[4]arenin fenolik birimleri allil eter olacak şekilde bazik ortamda allil bromür ile reaksiyona sokulur ve kaliks[4]aren tetraallil eteri oluşur. Bu bileşik N,N-dimetil anilin ile geri soğutucu altında ısıtılırsa, allil grupları *para* pozisyonuna göçer ve %75 verimle p-allil kaliks[4]aren elde edilir. 1990'lı yıllarda Gutsche'nin çalışma arkadaşı Gibbs, yeni bir yöntem geliştirerek Claisen düzenleme reaksiyonlarının diğer kaliksarenlere de uygulanmasını sağladı (Gibbs 2000). Kaliksarenler, bu metotla para konumundan çeşitli fonksiyonel gruplar tarafından türevlendirilebilirler (Gutsche 1982, 1986).

Kaliksarenlerin türevlendirilmesinde bilinen yöntemlerden bir diğeri de p-klor metillemedir. Kaliks[4]arenin oktil klormetil eter ve $SnCl_4$ ile reaksiyonundan %80 verimle p-klor metil kaliks[4]aren elde edilir.

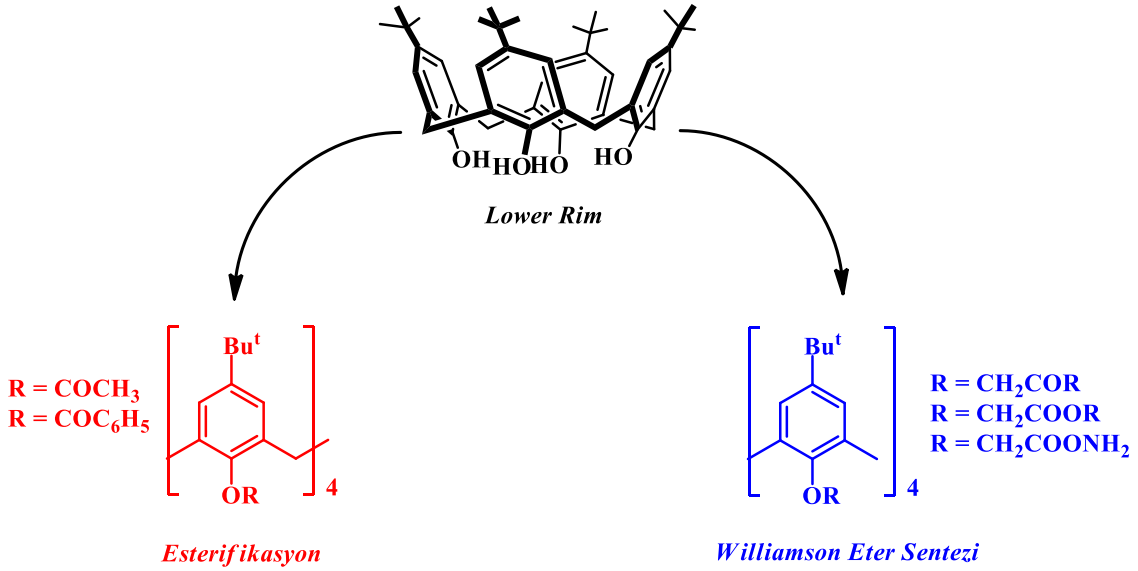
Tüm bu metodları aşağıdaki özetleyebiliriz:



Şekil. 1.21. Kaliksarenlerin *para* konumundan (upper rim) fonksiyonlandırılması

1.1.9.2 Kaliksarenlerin Fenolik Oksijen Üzerinden Fonksiyonlandırılması

Kaliksarenler bir fenol türevi olan halkalı bileşikler olarak, hemen hemen fenolik bileşiklerin verdiği tüm reaksiyonları *para* konumu üzerinden türevlendirilmesinin aksine daha kolay verebilmektedir. Bu nedenle fenolik hidroksil grupları eter, ester, keton, fosfin, imin ve oksim gruplarının bağlanmasıyla modifiye edilebilir (Ting ve ark. 1990, Cameron 1997, Mc Kervey ve ark. 1997, Gutsche 1998, Yılmaz vd. 1999, Memon ve Yılmaz 2000). Ayrıca –OH gruplarının –H, -SH (Gibbs ve ark. 1995), -Br, -Cl (van Gelder ve ark. 1996), - NH2 (Ohseto ve ark. 1992, Aleksiuk ve ark. 1995) ve $–CH_3$ (van Gelder ve ark. 1997) gibi gruplarla yer değiştirmesi de yapılmıştır (Yılmaz 2003). Oluşan bileşiklerin daima çıkış maddelerine göre, düşük erime noktalı ve daha fazla çözünür olması bunların üzerinde çok çalışılmasına sebep olmuştur. Ayrıca hareketli bir konformasyonları olan kaliksarenler bu grupların bağlanması ile kolaylıkla rijit (hareketsiz) yapılar oluşturulabilir (**Şekil 1.22**) (Karaküçük, 2002; Yılmaz, 2003).



Şekil. 1.22. Kaliksarenlerin fenolik oksijen konumundan (lower rim) fonksiyonlandırılması

1.1.10 Kaliksarenlerin Uygulama Alanları

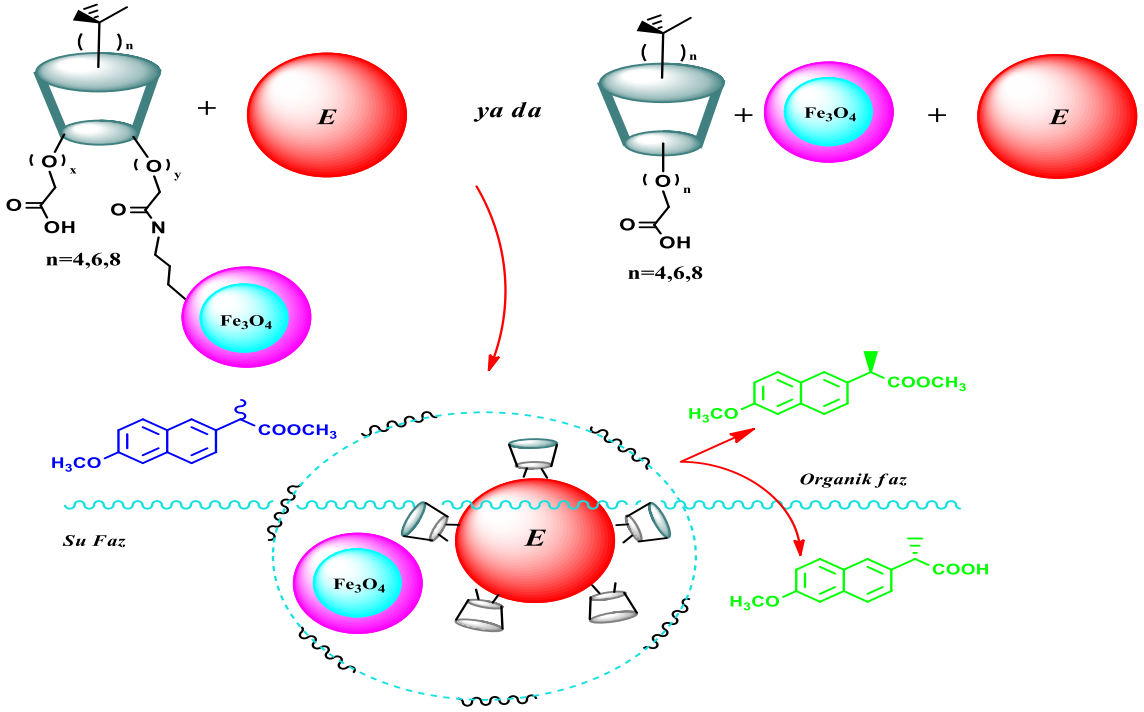
Taç eterler ve siklodekstrinlerden sonra üçüncül supramolekül olarak kabul edilen kaliksarenlerin, pek çok uygulama alanları bulunmaktadır. Aromatik halkalı yapıları ve kolay türevlendirilebilmeleri ile konuk-konak kimyasında, en çok çalışılan ve ilgi gösterilen bileşik olmuştur. Çevresel atıklardan ağır ve değerli metallerin geri kazanılması, suyu kirletici anyon, katyon ve organik moleküllerden arıtma gibi uygulamalarının yanı sıra; biyolojik sistem için çok önemli olan enzimlere benzer işlev yapabilmeleri ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. Tüm bu özellikleriyle kaliksarenler, birçok bilim adamının ilgisini çekmiş ve özellikle son yirmi yıldır, bu konuda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (Ma, 2001; Lu, 2002[a,b]; Yılmaz, 2003). Yapılan bu çalışmalar, kaliksarenlerin farklı uygulama alanlarının oluşmasına zemin oluşturmuştur. Bu bağlamda kaliksarenlerin uygulama alanları;

- Enzim immobilizasyonunda
- Molekül veya iyon taşıma çalışmalarında
- Sensör (iyon seçici elektrot) çalışmalarında
- Kolon dolgu maddesi olarak kromotografi çalışmalarında
- Kiral ve Akiral katalizör olarak kullanılmaktadır.

Kullanılan bu uygulama alanlarıyla ilgili bazı örnekler aşağıda örneklendirilerek gösterilmektedir;

1.1.10.1 Enzim İmmobilizasyonunda Kullanılan Kaliksarenler

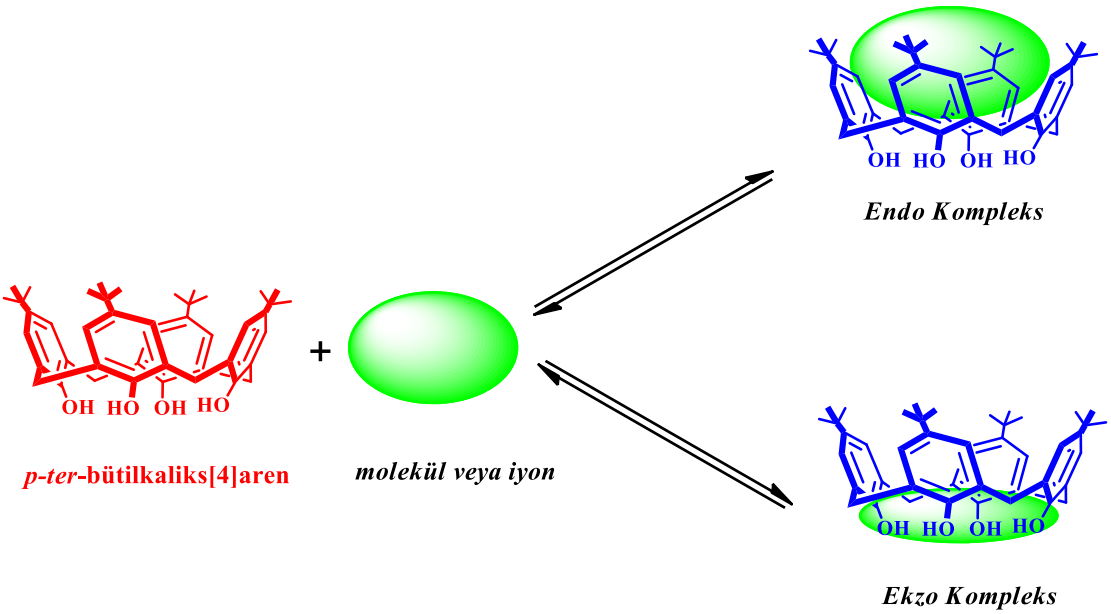
Akoz ve ark. (2014), farklı kaliks[4]aren karboksilik asit türevlerini hem manyetik Fe_3O_4 nanopartüküllere kovalent yoldan bağlayarak hem de katkı maddesi olarak sol-gel metoduyla lipaz enziminin immobilizasyonunda kullanarak rasemik naproksen metil esterinin enantiyoseçimliliğini araştırmışlardır. Sonuç olarak immobilize lipazın (E=224) serbest enzime (E=137) daha yüksek enantiyoseçimliliğe sahip olduğu görülmüştür (**Şekil 1.23**).



Şekil. 1.23. Kaliks[n]aren karboksilik asit ve manyetik nanopartiküllerinin lipaz immobilizasyonu

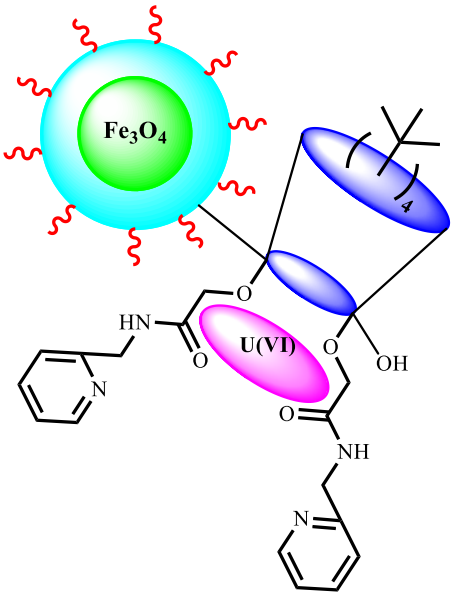
1.1.10.2 Molekül veya İyon Taşıma Çalışmalarında Kullanılması

Kaliksarenler farklı konformasyonlarda ve taç eterlerde olduğu gibi halkalı yapıda ve fenolik birimlerinin sayısına göre boşluk çapları değişiklik göstermektedir. Özellikle sepet gibi boşluklara sahip olduklarından bir çok organik bileşiklerle veya iyonlarla kompleks yapabilme özelliğine sahiptirler. Bu bileşiklerin kompleksleri endo- ve ekzo- kompleksleri şeklindedir (**Şekil 1.24**). Bu kompleksleşmeler sayesinde kaliksarenler; anyon, katyon ve molekül taşıyıcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Asfari ve ark., 2001).



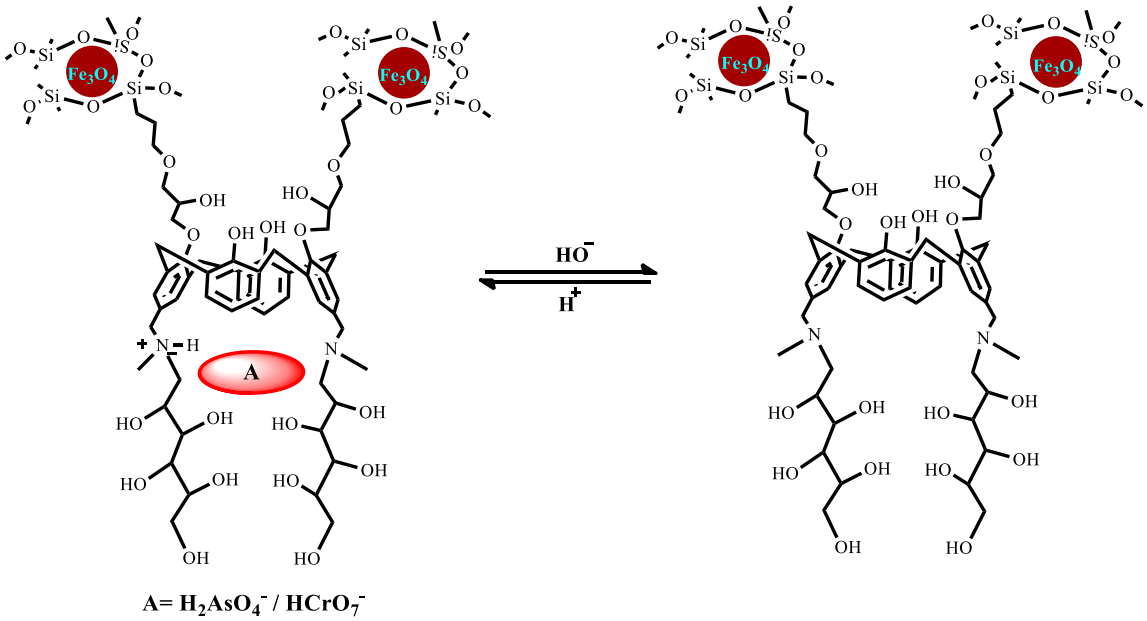
Şekil. 1.24. Kaliks[4]arenlerin kompleks oluşum mekanizması

Katyon taşıyıcı olarak, kaliksarenlerin alkali metal iyonlarıyla kompleks oluşturduğu bilinmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmaların amacı, kaliksarenleri fenolik O-üzerinden (lower rim) karbonil ve eter gibi fonksiyonel gruplarla türevlendirmektir. Böylece oluşturulan bu yapılar iyon taşıyıcı moleküller olarak kullanılabilir. Bu doğrultuda Sayin ve ark. (2011), *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin diamit türevlerini sentezleyerek Fe_3O_4 manyetik nanopartiküllerine immobilize etmişlerdir. İmmobilizasyon sonrasında sıvı-sıvı ekstraksiyon ve katı-sıvı ekstraksiyon ile sulu çözeltilerden uranil katyonlarının uzaklaştırmasını incelemişlerdir. Uranil katyonlarını uzaklaştırmada manyetik Fe_3O_4 nanopartiküllerin, kaliks[4]aren türevlerinden daha iyi olduğunu gözlemlemişlerdir (**Şekil 1.25**).



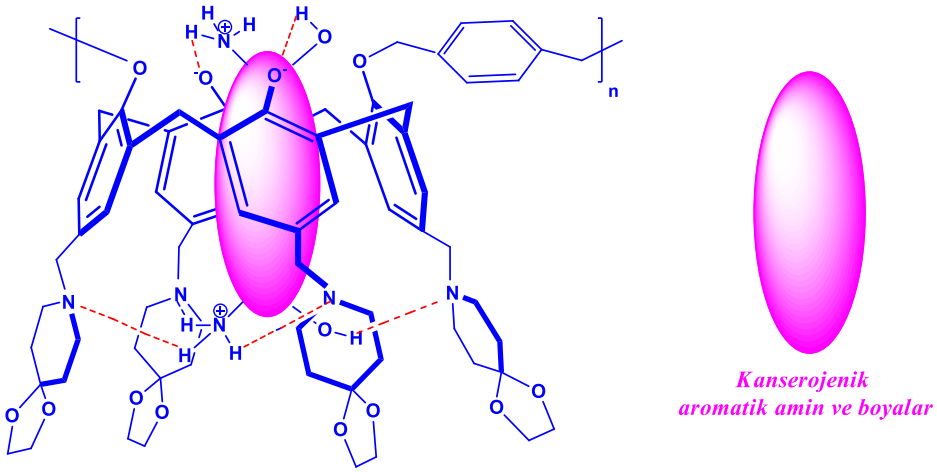
Şekil. 1.25. Uranil (VI) ekstraksiyonunda kullanılan manyetik nanopartiküle bağlı kaliks[4]aren bileşiği

Anyon taşıyıcı olarak bakıldığında, katyon kompleksleşmesi ile karşılaştırıldığında kaliksarenlerle az sayıda anyon çalışmaları yapılmıştır (Yordanov 1999). Az sayıda yapılan bu çalışmalar içerisinden kaliks[4]arenin alkilamonyum türevinin protonlanmış formunu kromat ve dikromat anyonlarının sulu fazdan kloroform fazına taşınmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu doğrultuda Sayin ve ark. (2010), kaliks[4]aren bileşiğini *para* pozisyonundan Mannich reaksiyonuyla *N*-glukamin ile fonksiyonlandırılıp silika ile modifye edilmiş manyetik nanopartiküllere immobilize ederek sulu çözeltilerden arsenat anyonunun uzaklaştırılmasında kullanmıştır (**Şekil 1.26).**



Şekil. 1.26. N-Glukamin gruplarıyla fonksiyonlu kaliksaren-immobilize demir oksit manyetik nanopartiküller

Molekül taşıyıcı olarak da kaliksarenler, sulu çözeltideki toksik ve kanserojen moleküllerin uzaklaştırılmasında oldukça sık kullanılmaktadır. Yılmaz ve grubu (2009) kanserojen azo boyar madde ve aromatik aminlerle sorpsiyon özelliklerini incelemek amacıyla kaliks[4]arenin alkilamin türevi ve bunun polimerini sentezlediler (**Şekil 1.27**).

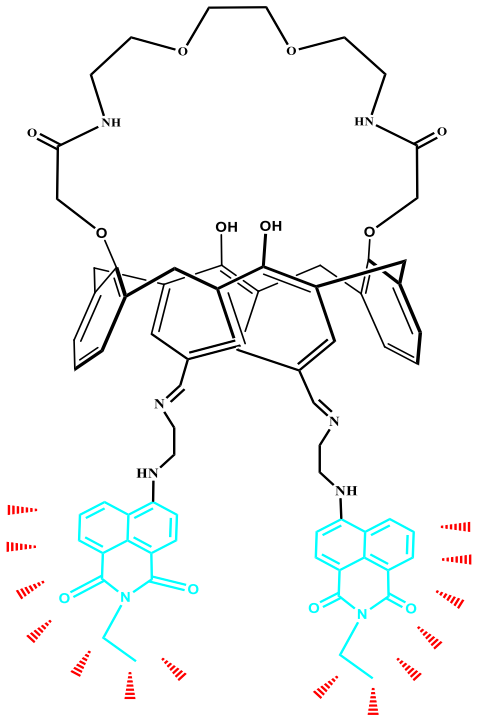


Şekil. 1.27. Kaliksarenin polimerik alkilamin türevinin, kanserojen aromatik amin ve boyalarla kompleksleşmesi

1.1.10.3 Sensör Çalışmalarında Kullanılması

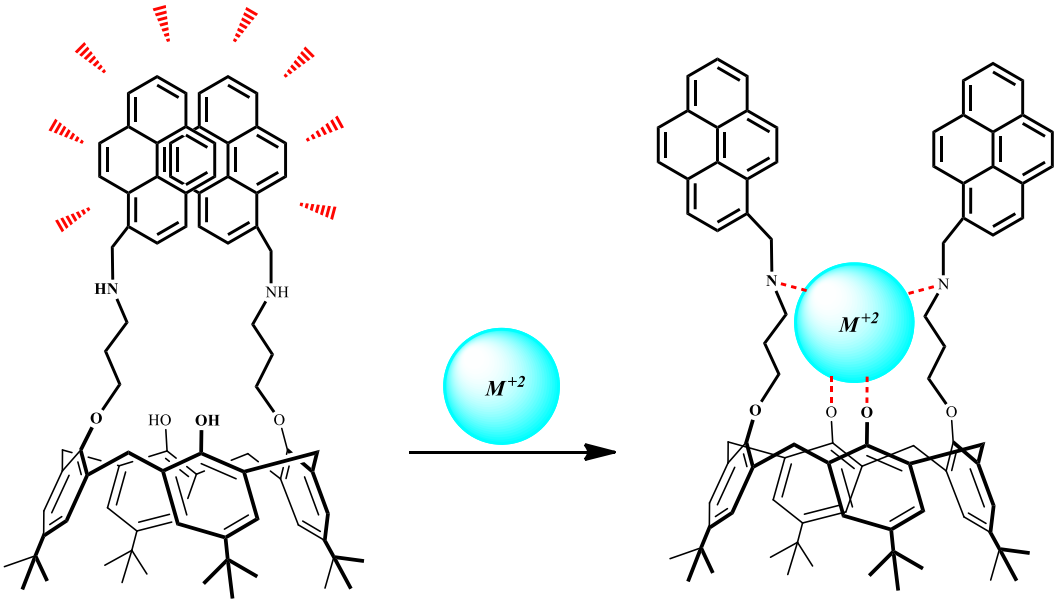
Şahin ve Yilmaz (2012), bir dizi seçilmiş metal iyonları arasından Cu^{+2} iyonu için oldukça yüksek seçiciliğe sahip yeni bir kaliks[4]aren naftilamit türevi sentezledi. Elde edilen

bu bileşiğin floresans özelliği UV, NMR ve floresans spektroskopi teknikleri kullanılarak farklı metal iyonlar (Na^{+}, Li^{+}, Mg^{+2}, Ni^{+2}, Ba^{+2}, Cu^{+2}, Pb^{+2}, Zn^{+2} ve Cu^{+2}) ve bazı anyonlar (F^{-}, Cl^{-}, Br^{-}, I^{-}, CH_3COO^{-}, NO_3^{-}, $H_2SO_4^{-}$, $H_2PO_4^{-}$) arasında incelendi. Elde edilen sonuçlara göre bileşiğin Cu^{+2} iyonuna karşı oldukça yüksek seçicilik gösterdiği bildirilmiştir (**Şekil 1.28).**



Şekil. 1.28. Cu^{+2} iyonuna karşı duyarlı naftilamit türevli kaliks[4]aren bileşiği

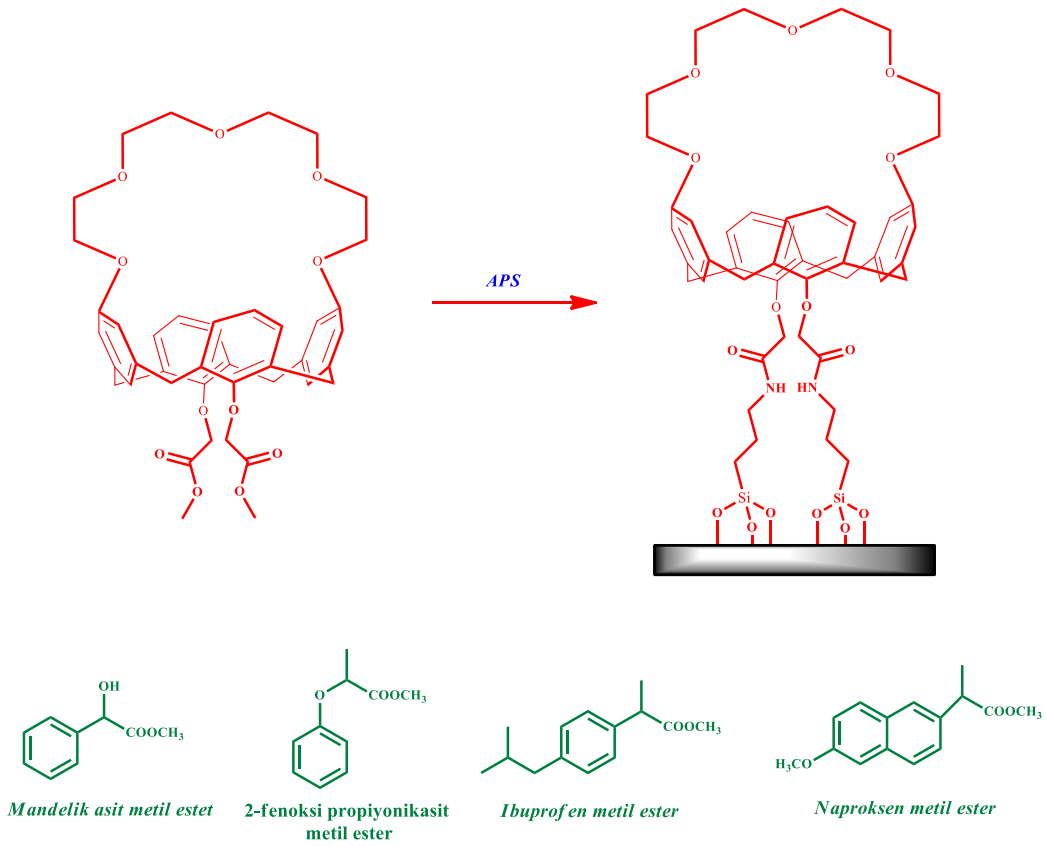
Başka bir çalışmalarında Sahin ve Yilmaz (2011), fenolik-O'nin 1,3 pozisyonunda piren grubu taşıyan florojenik *p-ter*-bütilkaliks[4]aren bileşiğini sentezlemişlerdir. Kaliks[4]arenin piren amin türevlerinin, sırasıyla Pb^{+2} ve Cu^{+2} iyonları için seçimli bir sensör olarak rol oynadığını bulmuşlardır (**Şekil 1.29**).



Şekil. 1.29. Pb^{+2} ve Cu^{+2} iyonu için sensör özellikteki kaliks[4]aren bileşiği

1.1.10.4 Kolon Dolgu Maddesi Olarak Kromotografi Çalışmalarında Kullanılması

Erdemir ve Yilmaz (2011), kaliks[4]crown-5 bileşiği bağlı silika sabit fazını hazırlamışlardır. Daha sonra hazırlanan bu fazı aromatik aminler, fenoller ve bazı ilaçların ayrımı için kromotografik bir yöntem geliştirmede kullanmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda bazı aromatik aminler, fenoller ve ilaçların hazırlanan kaliksaren bazlı sabit faz ile verimli bir şekilde ayrıldığı tespit edilmiştir (**Şekil 1.30**).

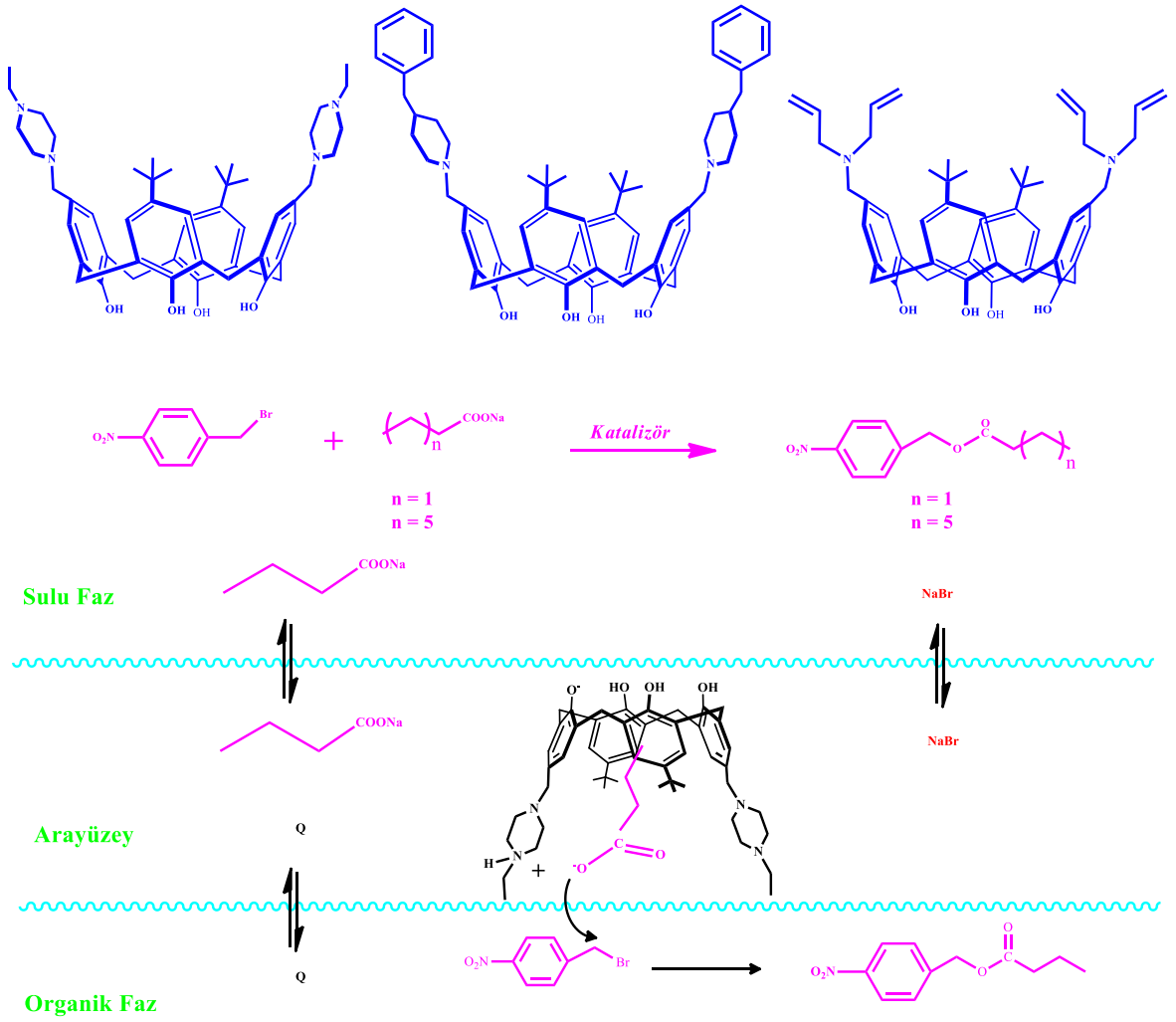


Şekil. 1.30. Kaliks[4]crown-5 bileşiği ile bağlanmış silika sabit fazı ve ayırmada kullanılan ilaçlar

1.1.10.5 Katalizör Olarak Kullanılması

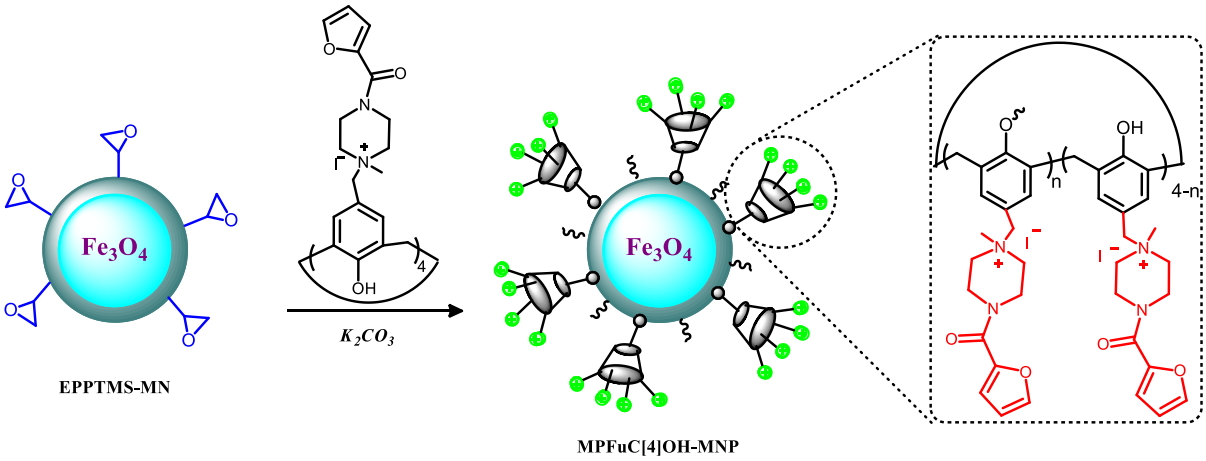
1.1.10.5.1 Akiral Katalizör Olarak Kullanılması

Akceylan ve Yılmaz (2011), yaptıkları çalışmada amin türevli 3 farklı kaliksaren bileşiği sentezlemişler ve bunları akiral faz transfer katalizörü olarak kullanmışlardır. Faz transfer reaksiyonu olarak da *p*-nitrobenzilbromür ile sodyum metil bütirat ve sodyum kaprolat arasındaki esterleşme reaksiyonunu kullanmışlardır (**Şekil 1.31**).



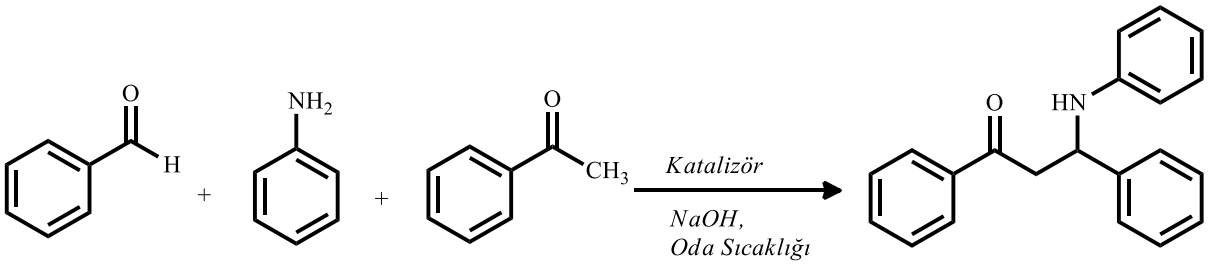
Şekil. 1.31. Akiral faz transfer katalizörü olarak kullanılan kaliksaren türevleri ve katalizledikleri reaksiyon ile reaksiyon mekanizması

Sayın ve Yılmaz (Sayın, 2014), son yıllarda yapmış oldukları bir çalışmada kaliks[4]arenin fenolik kısımların *para* pozisyonundan Mannich tepkime koşullarında 1-(2-furoil) piperazin ve formaldehit ile reaksiyona sokarak tetra kuaterner amonyum gruplarıyla fonksiyonlu kaliks[4]aren türevlerini elde edip, bu bileşiği demiroksit manyetik nanopartiküllerle (Fe_3O_4) etkileştirdi ve elde ettiği materyali üç bileşenli Mannich türü reaksiyonda katalizör olarak kullandıklarında oda sıcaklığında %99.9 verimle beta-amino karbonil bileşiğinin oluşuğunu gözlemlediler (**Şekil 1.32**).



Şekil. 1.32. Mannich tip reaksiyonlarda kullanılan Lewis-tipi akiral kaliksaren katalizörü (**MPFuC[4]OH-MNP**)

Tablo 1.4. Mannich tip reaksiyonlarda Lewis-tipi kaliksaren katalizörünün (**MPFuC[4]OH-MNP**) kullanımı ve elde edilen deneysel sonuçlar

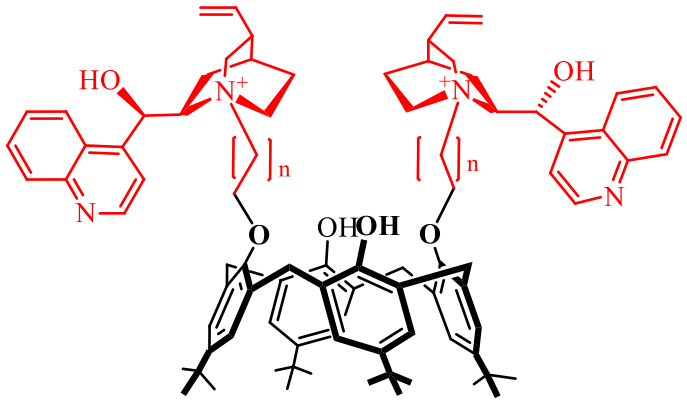


Deney	Katalizör	Katalizör Miktarı	H_2O (mL)	Süre (saat)	İzole edilen verim (%)
1	**MPFuC[4]OH-MNP**	10	1	6	67.6
2	**MPFuC[4]OH-MNP**	5	1	6	**92.6**, 92.5[a], 92.1[b]
3	**MPFuC[4]OH-MNP**	5	1	72	**99.9**
4	**MPFuC[4]OH-MNP**	5	1	3	68.9
5	**MPFuC[4]OH-MNP**	5	0.5	6	61.5
6	**MPFuC[4]OH-MNP**	5	2	6	44

[a]İkinci kullanım. [b]Üçüncü kullanım

1.1.10.5.2 Kiral Katalizör Olarak Enantiyomerlerin Ayrılmasında Kullanılması

Bozkurt ve arkadaşları (2008), cinchona alkaloitlerden türetilen kaliksaren bazlı kiral faz-transfer katalizörü sentezlemişler ve bu kiral kaliks[4]aren'in katalitik özelliğini, *N*-(difenilmetilen)glisin etil ester ile benzilbromür arasındaki kiral alkilasyon reaksiyonunda kullanmışlardır. (**Şekil 1.33**).



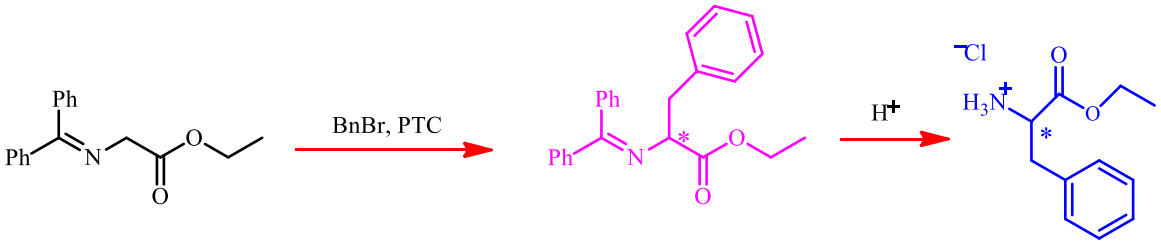
3a ***n = 1***

3b ***n = 2***

3c ***n = 3***

Şekil. 1.33. Kaliksaren bazlı kiral faz transfer katalizörü

Tablo 1.5. Enantiyoseçici faz-transfer benzilasyon için kullanılan katalizörün uygulama sonuçları



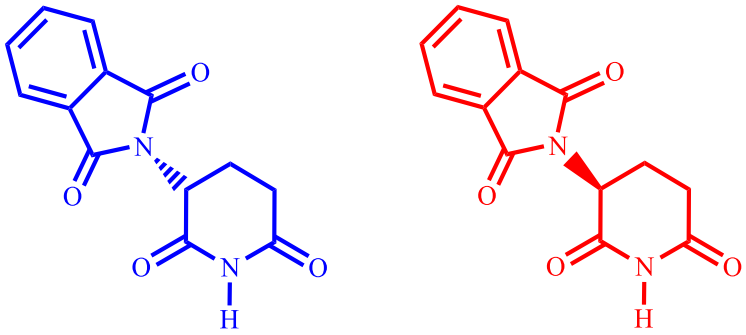
Deney	Katalizör (PTC)	Çözücü	T (°C)	Baz	*Verim*[a] *(%)*	*ee*[b] (%)
1	3a	Toluene/CHCl3 - 7:3	-20	KOH	87	25 (S)
2	3a	Toluene/CHCl3 - 7:3	-20	NaOH	89	46 (S)
3	3a	Toluene/CHCl3 - 7:3	0	NaOH	95	57 (S)
4	3a	Toluene/CHCl3 - 7:3	Oda Sıcaklığı	NaOH	92	15 (S)
5	3b	Toluene/CHCl3 - 7:3	Oda Sıcaklığı	KOH	93	10 (S)
6	3b	Toluene/CHCl3 - 7:3	-20	KOH	90	12 (S)
7	3c	Toluene/CHCl3 - 7:3	-20	KOH	91	17 (S)
8	3c	Toluene/CHCl3 - 7:3	-20	NaOH	95	28 (S)
9	3c	Toluene/CHCl3 - 7:3	0	NaOH	96	22 (S)
10	3c	Toluene/CHCl3 - 7:3	0	KOH	97	18 (S)
11	3c	Toluene/CHCl3 - 7:3	Oda Sıcaklığı	KOH	98	24 (S)
12	3c	Toluene/CHCl3 - 7:3	Oda Sıcaklığı	NaOH	97	9 (S)

[a] İzole edilmiş ürün.

[b] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir (Çözücü karışımı: heksan/izopropanol – 99:1).

2 KAYNAK ARAŞTIRMASI

Günümüzde enantiyomerikçe saf bileşiklerin elde edilmesi oldukça önemli hale gelmiştir. Optikçe aktif ürünlere ilginin başlıca nedeni enantiyomerlerin farklı biyolojik aktiviteler sergilemesidir. Bu nedenle ilaçlarda, enantiyomerlerden biri istenen aktiviteye sahipken diğer enantiyomer farklı ve çoğu zaman zararlı farmakolojik özelliklere sahiptir (Ong *ve ark.* 2006). Farklı biyolojik etkilerinden dolayı genellikle enantiyomerlerden yalnız bir tanesi istenen aktiviteyi sağlar ve farmakolojik açıdan ilgi görür (Williams ve ark.1998). İstenmeyen enantiyomer ise bir biyolojik aktivite göstermez ve safsızlık olarak nitelendirilir, yan ve toksik etki gösterebilir ya da diğer enantiyomerin etkisini azaltacak yönde çalışabilir (Maier ve ark. 2001). Buna en iyi örnek olarak; 1950'li yıllarda hamile bayanlara verilen sakinleştirici ve mide bulantısı giderici olarak kullanılan talidomit isimli ilaç (**Şekil 2.1**) rasemik karışım halinde verildi ve bu ilacın yalnızca (R) enantiyomeri istenilen aktiviteyi gösterirken (S) enantiyomeri ise yapılan araştırmalar sonucunda doğum sonrası çocukların kemik gelişimlerinde bozukluklara neden olduğu görülmüştür (Blaschke, 1979). Bu nedenle bu enantiyomerlerin ayrılması ilaç endüstrisi için büyük önem taşır (Kordikowski ve ark. 1999).

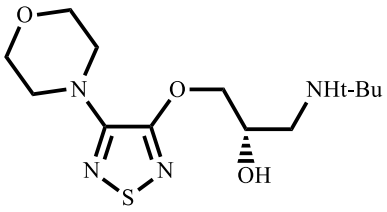


(R)-Talidomit
(Bulanti önleyici)

(S)-Talidomit
(Teratojenik)

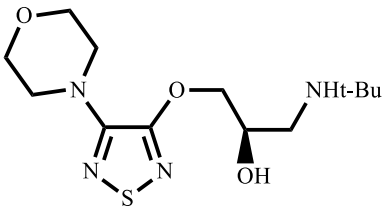
Şekil. 2.1. Talidomit (R) enantiyomeri ve (S) enantiyomeri

Talidomit örneğine benzer sonuçlar doğurabilecek olan birçok bileşik sıralanabilir. Bu bileşikler içerisinden birkaç tanesi aşağıda örnek olarak gösterilmiştir. Bu bileşiklerden Timolol'ün (S) izomeri anti-adrenerjik olmasına karşın (R) izomeri ise etkisizdir. Penisilamin'de ise (S) izomeri Pb, Au, Hg için antitod özellik gösterirken (R) izomeri körelmeye neden olabilir (**Şekil 2.2**). Bu yüzen optikçe aktif enantiyomerler hedefe spesifiktirler ve rasemik karışımlardan daha az yan etkiye sahiptirler (Mustaranta *ve ark.* 2001, Tüzün 1996).



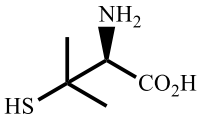
S-Timolol

Anti-adrenerjik



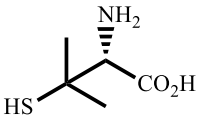
R-Timolol

Etkisiz



S-Penisilamin

Pb, Au, Hg için antitod



R-Penisilamin

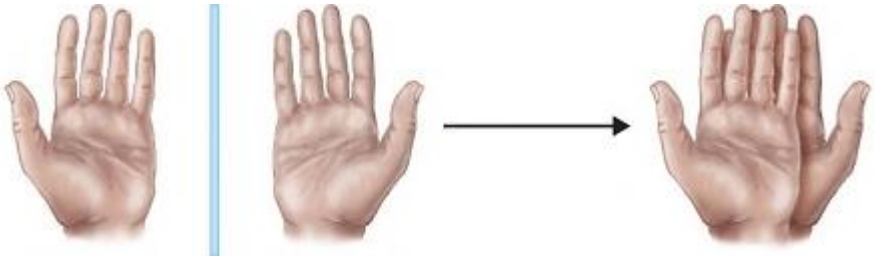
Optik atropiye (körelme) sebep olabilir

Şekil. 2.2. Bazı enantiyomer (timolol ve penisilamin) örnekleri

Son zamanlara kadar böyle bileşikler, birkaç istisna dışında uygun terapi aktivitesinin enantiyomerlerden yalnız birinde mevcut olmasına rağmen, rasemik karışımlar halinde elde edilir, satılır ve uygulanırdı. Bu yöntem kiral sentetik ilaçların enantiyomerik olarak saf halde daha fazla elde edilmesi şeklinde hızlı bir değişikliğe uğramıştır. Sonuç olarak, ilaçların üretiminde optik olarak saf enantiyomerlerin kullanımı giderek artan bir eğilim göstermeye başlanmıştır. Bu nedenle enantiyosaflıkta bileşiklerin elde edilmesi son zamanlarda oldukça dikkat çekici bir konu olmuştur.

2.1 Ayna Görüntüsü ve Kirallik

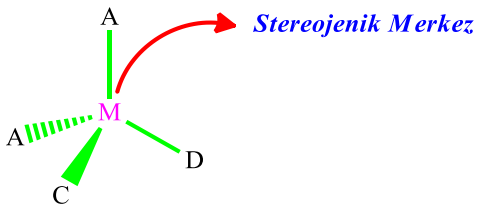
Kiral sözcüğü Yunanca'da el anlamındaki "*cheiros"* kelimesinden gelmektedir. Ayna görüntüsü ile üst üste çakışmayan nesne ya da moleküller kiral olarak tanımlanır. Örneğin, Sol elimizi aynanın önüne tuttuğumuzda ayna görüntüsü sağ elimizdir ve sağ ile sol elimizi üst üste getirdiğimizde çakışmazlar (**Şekil 2.3**). Eğer molekül içinde bir simetri öğesi bulunursa yani ayna görüntüsü birbiri üzerine çakışıyorsa bu durumda molekül disimetrik olmaktan çıkar, yani simetrik olur ve optikçe aktifliğini yitirir. (Tüzün 1996). Kiralite ayrıca canlı sistemlerde de yaygındır. Örneğin; aminoasitler, nükleik asitler, lipitler, karbonhidratlar kiral özellik gösterirler (Nejem 2004).



Şekil. 2.3. Sol el ve onun ayna görüntüsü sağ elin üst üste çakışması

2.2 Stereojenik Merkez

Kiral moleküller, üzerlerinde dört farklı atom ya da grubun bağlı olduğu, stereojenik merkez olarak adlandırılan en az bir karbon atomu içerirler. Stereojenik merkez ayrıca kiral merkez, asimetrik merkez ve stereomerkez olarak da adlandırılır (Tüzün 1996) (**Şekil 2.4**).



Şekil. 2.4. Kiral molekülde stereojenik merkez

2.3 Optikçe Aktiflik

Bir organik molekülün optikçe aktif olabilmesi için molekülün disimetrik olması gereklidir. Bir molekülde disimetri meydana gelmesi için de molekülde bulunan bir karbon atomuna dört farklı atom veya grup bağlı olması gerekir. Moleküldeki bazı engellenmiş dönmelerle de disimetri meydana gelebilir ve sonuç olarak böyle bileşikler de optikçe aktiflik gösterebilir (Tüzün 1996).

Düzlem-polarize ışığın bir demeti enantiyomer içerisinden geçirilirse polarizasyon düzlemi döner. Enantiyomerler düzlem-polarize ışık düzlemini eşit miktarlarda fakat farklı yönlerde çevirirler. Bu yüzden enantiyomerlere optikçe aktif bileşikler denir ve bir maddenin optikçe aktifliği özgül çevirme olarak ifade edilir ve [α] sembolü ile gösterilir. Örneğin bir kiral maddenin bir enantiyomeri [α] = +37^{o} lik bir çevirme gösteriyor ise diğer enantiyomer [α] = -37^{o} lik özgül çevirme gösterir. Ayrıca ışık kaynağına doğru bakıldığında sağa çevrilme (saat yönünde) (+), sola çevrilme ise (-) olarak ifade edilir (Tüzün 1996).

Optikçe aktif bileşikler organik veya inorganik olabilir. Örneğin; 33 kuvars, kalsit, aragonit gibi mineraller ile doğal laktik asit, malik asit gibi birçok organik bileşik bu özelliği gösterir. Ancak bu özellik bakımından iki tür bileşik arasında temel bir fark vardır: İnorganik bileşiklerin bu özellikleri sadece kristal yapıları ile ilgilidir, örneğin eritilerek veya bir çözücüde çözülerek kristal yapısı değiştiğinde madde özelliğini yitirir. Oysa organik bileşiklerin optikçe aktiflik özellikleri, kristal yapılarına bağlı olmayıp molekül yapılarıyla ilgili bir özelliktir. Optikçe aktif organik bir bileşik eritilse, bir çözücüde çözülse veya buhar haline getirilse bu özelliğini yitirmez (Tüzün 1996).

2.4 Optik Çevirme

Enantiyomerik saflığın belirlenmesi için klasik metot, polarimetre kullanılarak optik çevirme açısının ölçülmesidir. Spesifik optik çevirme açısı aşağıdaki eşitlik ile belirlenir.

$$\%\ \text{Optik Saflık} = \frac{[\alpha]}{[\beta]}\ \text{x}100$$

[α] enantiyomer karışımının spesifik optik çevirmesidir ve $[\alpha]_0$ saf enantiyomerin optik çevirmesidir. Ancak, pratikte karışıklığa yol açtığından dolayı optik saflığın belirlenmesinde bu metodun kullanımı tercih edilmemektedir. Bu sebeple enantiyomerik saflık, enantiyomerik aşırılık **(*ee*)** denen kesin bir terimle ifade edilmesi daha uygun bulunmuştur. R>S ise:

$$\%\ \text{Enantiyomerik Aşırılık } (\boldsymbol{ee}) = \frac{\%(R-S)}{\%(R+S)}\ \text{x}\ 100$$

Ayrıca diastereoseçicilik de birden fazla stereojenik merkez barındıran moleküllerin izomerleri arasında birbirinin ayna görüntüsü olmayan moleküllerin ağırlıklı olarak sentezlendiği reaksiyonlarda görülür ve "**d.e.**" "*diastereomerik çokluk" (diastereomeric excess)* şeklinde ifade edilir.

$$\boldsymbol{\%\ d.e} = \frac{\%(D1-D2)}{\%(D1+D2)}\ \text{x}100$$

Asimetrik sentezlerde seçicilik kadar önemli bir diğer parametre de kullanılan katalizörün verimliliği ve gösterdiği aktivitedir. Katalizörün verimliliği genelde ürüne

dönüştürebildiği substrat sayısı olarak bilinen "*çevrim sayısı*" *(turn over number)* ***(ton)*** derecesiyle tanımlanır. Katalizörün aktifliğini ise *''çevrim frekansı'' (turn over frequency)* ***(tof)*** derecesi belirler. Katalizlenen bir tepkimenin tof değeri; bir mol katalizörün birim zamanda dönüştürebildiği ürünün mol sayısıdır (Blaser, 2000)

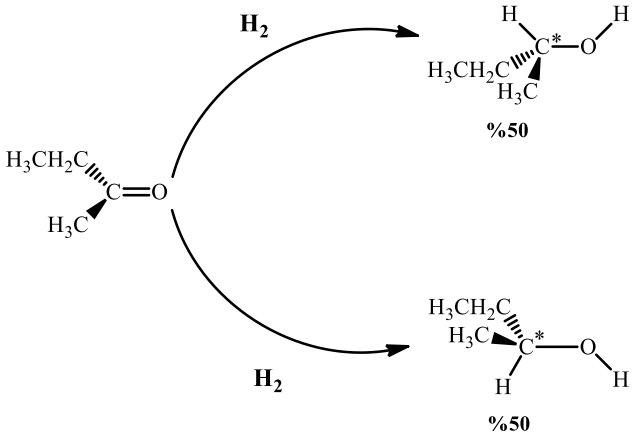
$$\textbf{\textit{ton}} = \frac{\text{Ürün } mol\ sayısı}{Katalizör\ mol\ sayısı}$$

$$\textbf{\textit{tof}} = \frac{\text{Ürün } mol\ sayısı}{(Katalizör\ mol\ sayısı\ x\ Zaman)}$$

2.5 Rasemik Karışım

Enantiomerlerin eşit orandaki (50:50) karışımına *rasemik karışım* adı verilir (**Şekil 2.5**) ve bunlar herhangi bir optik çevirme göstermez. Çünkü her bir enantiyomerin polarize ışık düzlemini pozitif ve negatif yönde çevirmeleri birbirini yok eder. Adlandırmada ise rasemik karışımlar, (R,S) veya (±) işareti ile belirtilirler ve bu simgeler çevirme yönünü belirtir (Tüzün 1996).

Rasemik bir bileşik basit bir karışım değildir. Çünkü enantiyomerlerin polarize ışığa karsı davranışları dışında diğer özellikleri aynıdır. Bu nedenle moleküller arasında daha farklı bir etkileşme vardır ve rasemik bir bileşiğin enantiyomerlerine ayrılması basit karışımların ayrılmasından daha güçtür. Sıvı veya gaz halinde rasemik sekli ile optikçe aktif şekiller arasında fark yoktur. Yoğunluk, kaynama noktası, ışık kırılma indisi, UV, NMR, IR gibi spektroskopik özellikler birbirinin aynıdır. Bir kimyasal reaksiyonda asimetrik bir karbon atomu oluşuyorsa pek çok durumda oluşan ürün rasemik seklidir (Tüzün 1996).



Şekil. 2.5. 2-Bütanol izomerlerinin rasemik karışımı

2.6 Enantiyomerlik ve Diastereoizomerlik

Enantiyomer sözcüğü Yunanca karşı-zıt anlamındaki *enantios* ve parça anlamına gelen *meros* kelimelerinden oluşur (Burke and Henderson 2002). Bir nesne ya da molekül ile onun ayna görüntüsü olan ve üst üste çakışmayan stereoizomerlere enantiyomerler denir. Stereoizomer terimi, aynı yapıya sahip ancak atomların uzaydaki düzenlenmeleri farklı molekülleri ifade eder. Yoğunluk, kaynama noktası, erime noktası, çözünürlük gibi fiziksel özellikler bir kiral bileşiğin her iki enantiyomeri için aynıdır. Enantiyomerlerin polarize ışık düzlemini çevirme yönleri, uzaydaki üç boyutlu düzenlenmeleri ve başka kiral moleküller varlığında davranışları farklıdır. Buna bağlı olarak biyolojik aktiviteleri de farklılık göstermektedir.

Birbirlerinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerlere diastereomerler denir. Diastereoizomerlerin E.N ve K.N gibi fiziksel özellikleri farklıdır. Birbirinden kolaylıkla ayrışabilirler (Tüzün 1996).

2.7 Enantiyomerikçe Saf Bileşiklerin Sentezi (Asimetrik Sentez)

Enantiyosaflıkta bileşiklerin sentezi genel olarak asimetrik sentez olarak bilinir (Noyori ve ark., 1980). Asimetrik sentez kolay bir yöntem değildir. Her zaman daha iyisi (%100 optikçe saflık), daha verimlisi (%100 kimyasal verim), daha ucuzu, daha temizi, daha çevre dostu olanı aranmaktadır. Bu da, bu konudaki araştırmaların durmak bilmemesi ve her geçen gün yeni asimetrik sentezlerin bulunması anlamına gelmektedir. Bundan dolayıdır ki bizim istediğimiz; moleküllerin, mümkün olduğunca enantiyosaflıkta, yüksek bir verimde, ucuza asimetrik

sentezidir. Bu amaçla optik saflıkta enantiyomerler başlıca üç kaynaktan elde edilir (Sheldon 1993). Birinci kaynak, saf enantiyomer şeklinde doğal olarak var olan karbonhidrat, terpen, alkoloid türevi kiral moleküllerin bitki ve hayvan materyallerinden ekstraksiyon yoluyla elde edilmesidir. İkinci kaynak, Kiral yardımcı maddeler kullanılarak sentezlenmesidir. Bu işlem rasematların rezolüsyonu olarak bilinmektedir. Yani ürünü rasemik karışım halde elde edip sonradan ayırmaktır. Bu da kiral bir maddenin tek bir enantiyomeriyle muamele edip diastereoizomer çifti elde etmek ve bunları ayırmayı amaçlar. Üçüncü kaynak ise, sentezleri sırasında kiral katalizörlerin kullanılmasıdır. Bu bir enzim olabileceği gibi katalizör olarak kullanılabilen herhangi bir optikçe aktif molekül de (organokatalizör vb.) olabilir. Hatta bunun için kiral bir çözücü de kullanılabilir.

2.7.1 Doğal Yollardan Eldesi

Doğal olarak meydana gelen kiral bileşikler (kiral havuz bileşikleri) enantiyomerik saflıkta bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak ya da organik sentezde enantiyoseçimli ajan (katalizör ya da ligant) olarak kullanılır (Jacques *ve ark.* 1992). Doğal bileşiklerin çoğunun iki enantiyomerinin de mevcut olmaması ise kısıtlayıcı faktördür.

2.7.2 Rasematların Resolüsyonu

Asimetrik sentez yöntemi ile enantiyomerlerin saf olarak üretimi ile ilgili büyük gelişmeler olmasına rağmen endüstriyel sentezlerde yaygın olarak kullanılan yöntem rasematların rezolüsyonudur (Ghanem and Aboul-Enein, 2004). Rezolüsyon, bir rasem bileşiğin enantiyomerlerine ayrılma işlemidir. Rezolüsyonun birçok uygulama alanı vardır. Örneğin ilaç olarak kullanılacak bileşik disimetrik bir molekül ise bunun sadece bir enantiyomeri etkindir, diğer enantiyomerin ilaç etkinliği yoktur veya çok azdır. Böyle bir bileşik kimyasal yöntemlerle sentezlendiğinde çoğunlukla rasem seklinde elde edilir, sonrasında ise rasemik bileşiğin rezolüsyonu yapılarak etkin enantiyomer elde edilir. Enantiyomerlerin rezolüsyonu için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir ve bu yöntemler tercihli kristalizasyon, diastereomerik tuzların kristalizasyonu, kromotografi ve kinetik rezolüsyon yöntemleri olmak üzere dörde ayrılabilir. Bu yöntemler arasında kinetik rezolüsyon en çok tercih edilenidir.

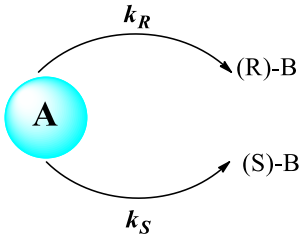
2.7.3 Kinetik Rezolüsyon

Kinetik rezolüsyon, bir kiral ajan varlığında enantiyomerlerin farklı hızlarda tepkime vermesine dayanır. Bu kiral ajan bir biyokatalizör (enzim yada mikroorganizma) veya bir kemokatalizör (kiral asit/baz veya bir kiral metal kompleksi) olabilir ve ortamda katalitik miktarda bulunmalıdır. Rasemik bileşiklerin kinetik rezolüsyonunda en çok kullanılan enzim lipaz enzimidir (Ghanem and Aboul-Enein, 2004). Saf enzim fiyatlarının pahalı oluşu, enzim saflaştırma işlemlerinin uzun zaman alması ve maliyet gerektiren bir işlem olması, ve bazı enzimlerin koenzime ihtiyaç duyması ve enzimlerin kullanıldıkça denatüre olması da enzimlerin dezavantajlarını oluşturur. Ayrıca bu yöntemde rasemik karışım halinde bulunan enantiyomerlerden, istenilen enantiyomerin ancak mezo izomeri hariç % 50 'si elde edilebilir (Jacques *ve ark.* 1981).

2.7.4 Stereoseçimli Sentez

Stereoseçimli sentez, enantiyomerikçe saf bileşiklerin sentezleri sırasında kiral katalizörlerin kullanılmasıdır (Ojima 2000). Bu bir enzim olabileceği gibi katalizör olarak kullanılabilen herhangi bir optikçe aktif molekül de (organokatalizör vb.) olabilir. Hatta bunun için kiral bir çözücü de kullanılabilir. Enantiyomerler eş enerjili oldukları için diğer iki yoldan elde edilen miktarlar en fazla % 50: 50 oranında olacaktır. Fakat kiral bir katalizör yardımıyla enantiyomerler daha büyük oranlarda elde edilebilmektedir (**Şekil 2.6**).

Stereoseçimli sentez için en umut verici ve en cazip yöntem asimetrik katalizdir (Dong, 2004). Bu amaçla geçmişten günümüze birçok kiral molekül sentezlenmiş ve endüstriyel uygulamalarda kullanılmıştır. Noyori ve ark. (1980) sentezledikleri BINAP ligandı ile birçok asimetrik katalitik reaksiyon gerçekleştirmiştir ve bu yüzden 2001 yılında Nobel Kimya Ödülüne layık görülmüşlerdir. Bu durum da asimetrik sentez çalışmalarının ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca kiral bileşiklerin tam seçici ve tepkime kontrollü olarak kullanıldığı asimetrik katalitik reaksiyonlar, saf enantiyomerik bileşiklerin sentezlenmesinde verimli, etkili ve kullanışlı bir yöntemdir. Bu reaksiyonlarda katalizör miktarının ayarlanması ile kirallik arttırılabilmekte ve tam seçicilik daha yüksek oranlarda sağlanabilmektedir (Dong, 2004).



Şekil. 2.6. Stereoseçimli sentez

2.8 Kiral Katalizörler

Kiral katalizörler stereoseçimli sentez reaksiyonlarından elde edilen ürünlerde stereoseçimliliği arttırmak için kullanılır ve kimyasal ya da biyolojik olabilir. Ayrıca stokiyometrik miktarlarda reaksiyon ortamında bulunur ve kiral kısmı kovalent olarak kiral olmayan substrata bağlanır. Tepkimeden sonra kiral katalizör ortamdan uzaklaştırıldığında optik olarak aktif ürünler elde edilir ve başarılı bir tepkimede kiral bileşikler yaklaşık olarak % 100 optik saflıkta elde edilebilir.

Küçük organik moleküllerin kiral katalizör olarak kullanılması ancak yakın zamanlarda asimetrik sentezde önemli bir yöntem olarak görülmeye başlandı. Organokataliz, hem ayırt edici bilimsel ilgi hem de bu yeni alanın muazzam potansiyelinin bilinmesinden dolayı pratik sentez çalışmalarına doğru gelişim göstermiştir (Berkessel ve Gröger 2005), (Dalko ve Moisan 2005), (List ve Bolm 2004). Burada sorulması gereken soru kimyacıların küçük organik moleküllerden kiral katalizör olarak yararlanmakta neden bu kadar geç kaldıklarıdır.

Aslında asimetrik organokataliz reaksiyonları uzun zamandan beri elverişsiz ve kısıtlı bir alana sahip olduğu düşünüldü. Buna paralel olarak organometalik katalizörler bütün reaksiyon türleri için esnek bir alan oluşturdu ve bu yüzden dengesiz bir ilgi gördü. Her ne kadar günümüzde asimetrik katalizdeki reaksiyonların çoğu organometalik komplekslere bağlı kalmaya devam etse de bu durum değişmektedir ve organokataliz, organik kimyanın gittikçe daha önemli bir bölümünü oluşturmakta ve metale dayalı ve biyoorganik metotlara göre çok fazla avantaj sağlamaktadır.

Geçmişten günümüze asimetrik organokataliz reaksiyonları için başta metaller, enzimler, organometalik bileşikler, organokatalizörler olmak üzere birçok kiral katalizör keşfedilmiştir. Fakat bunlar içerisinde enantiyoseçimli tepkimelerde kullanılan ve araştırmacılar için oldukça ilgi çekici olan ise kiral katalizörlerdir. Bunlar da kendi içerisinde üç kısma ayrılır.

2.8.1 Organometalik Bileşikler

Organometalik bileşikler, metal merkezli ligantlardan oluşan ve bu metal ligant arasında metal-karbon bağı olan kompleks bileşiklerdir. Fakat bu organometalik bileşiklerden asimetrik sentezde kullanılanlar ise kiral ligantlardan oluşmuş kompleks yapılardır. Bu amaç doğrultusunda metal merkezli kiral ligantlardan oluşan kompleks bileşikler, asimetrik sentez reaksiyonlarında kullanılır ve bu reaksiyonlarda kiral ürün elde etmek için kiral ligant ve metalin koordinasyonu gerçekleşir. Bu koordinasyonda ya elektronik ya da sterik etki, kiraliteyi liganttan substrata aktarır. Bu alandaki ileriye dönük çalışmalarından dolayı 2001 Nobel Kimya Ödülü Knowles, Noyori, and Shapless'e verilmiştir. Fakat her ne kadar geçiş metalleri çeşitli uygulamalarda kullanılsa da zehirli ve pahalı olması ve daha az uygunluk gibi potansiyel dezavantajlarından dolayı kimyacıların biyokatalizörlere yönelmesini sağlamıştır.

2.8.2 Biyokatalizörler (Enzim Katalizörler)

Biyokatalizörler (enzimatik katalizörler) doğal katalizörlerdir ki bunlar, yaşamın sürdürülebilirliğini ve gelişimini sağlamak için gerekli kimyasal reaksiyonların çoğunu koordine eden ve bu reaksiyonları hızlandıran doğadaki moleküllerdir. Bu katalizörler son yıllarda oldukça gelişmelerine rağmen, moleküler karışıklık ve enzimlerin istikrarsızlığından dolayı uygulama alanları genellikle sınırlı kalmıştır.

2.8.3 Organokatalizörler

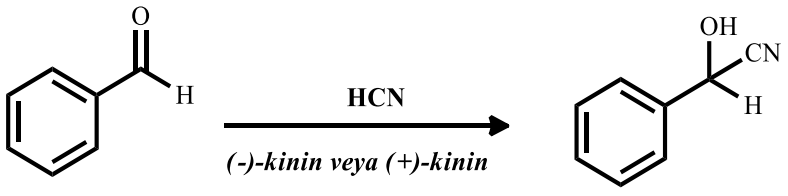
Metal kompleksler ve enzimler gibi küçük organik moleküllerin de kimyasal dönüşümleri katalizleyebildikleri bilinmekle beraber organokatalizör olarak adlandırılan bu bileşikler, metal atomu içermeyen organik bileşiklerdir ve az miktarda kullanılarak organik reaksiyonların dönüşümlerini hızlandırırlar. Ayrıca, molekül içindeki uzaysal düzenlenmelerin gittikçe öneminden dolayı, maddelerin temel özelliklerinin anlaşılması için, kimyacıların enantiyoselektif sentezlere ilgisi artmaktadır. Çevre dostu organik reaksiyonların gelişmesiyle ve organokatalizörlerin büyük avantajlarından dolayı organik sentezde yeni bir alan olarak asimetrik organokatalizörler ortaya çıkmıştır. Organokatalizörlerin avantajları ise, neme ve oksijene duyarlılık içermemesi, kolaylıkla hazırlanması (ya da bulunabilmesi), düşük maliyeti ve düşük toksititesidir. Bu düşük toksitite, metal katalizörler ile kıyaslandığında, onları

farmasotik ara ürünlerin üretiminde daha cazip kılmaktadır (Bernard ve Bulow, 2004). Molekül içindeki uzaysal yönlenmelerle birlikte yapı ve özelliklerde de değişim olmaktadır. Bu temel özelliklerin değişiminin incelenmesi için organokatalizörler kullanılarak uygun enantiyoseçici sentezler gerçekleştirilmektedir. Katalitik miktarda kullanılan bu katalizörler son derece yüksek enantiyoseçicilik sağlamaktadır. Özellikle, aldol kondenzasyonu ve Michael reaksiyonu, sentetik organik kimyada yeni bir C-C bağ oluşumunu sağlayan önemli bir katalizördür.

2.9 Organokatalizörlerin Tarihçesi

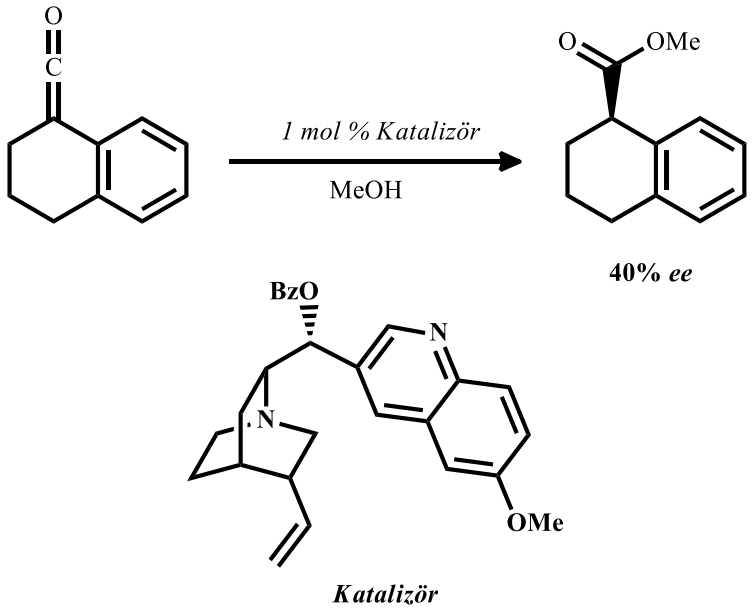
Organokatalizörün tarihçesi, 1859 yılında Alman kimyacı Justus von Liebig tarafından asetaldehit'in varlığında su ve disiyan'dan oksamit sentezinin keşfiyle başlamıştır. Bundan yaklaşık olarak altı yıl sonra "organik katalizör" terimi Langenbeck tarafından türetildi ve Langenbeck, katalizör olarak küçük organik molekülleri kullanarak birçok yayın yaptı. Bu çalışmalar, kovalent kataliz ve kovalent olmayan kataliz olmak üzere iki ana kategoride başlamış olmasına rağmen, kiral bileşikler elde etmek için kullanılmıyordu.

Asimetrik organokatalizör reaksiyonlarının (asimetrik C-C bağı oluşum reaksiyonu) ilk örneği 1912'de Bredig ve Fiske tarafından gerçekleştirilerek sinkona alkoloitlerinin (kinin ve kinidin) benzaldehid'e siyanür katılma reaksiyonunda reaksiyon hızını arttırdığını incelediler (**Şekil 2.7**). Fakat bu reaksiyondaki enantiyomerik çokluk değerleri %10'dan düşük çıktı. Bu önemli başarıda Bredig ve Fiske, izole bir enzim olan emulsin varlığında benzaldehide HCN katılmasıyla mandelonitril hazırlayan Rosenthaler'in çalışmasıyla bağlantılıdır.



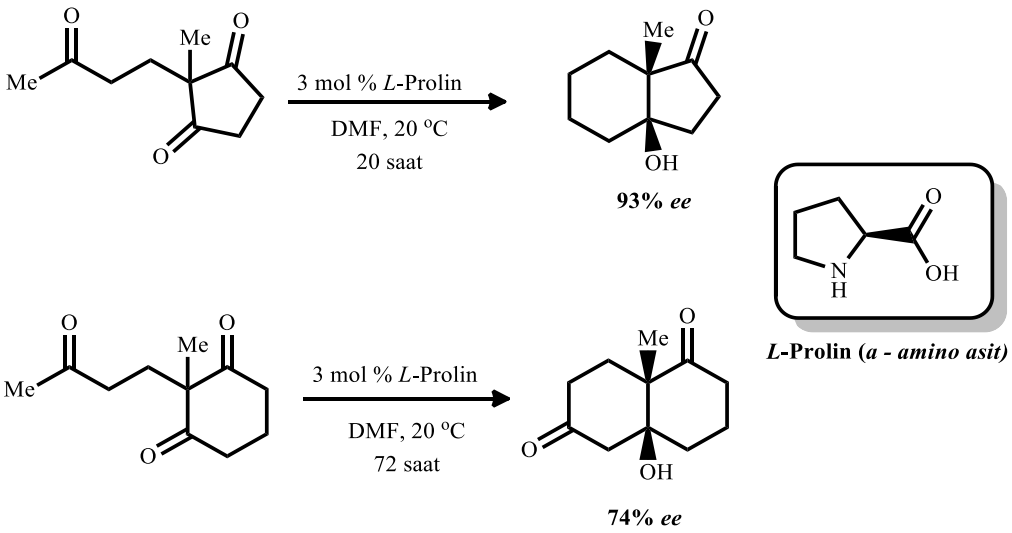
Şekil. 2.7. Sinkona alkoloitlerinin katalizör olarak kullanılması

1960 yılının başlarında ise, Pracejus quinin katalizli asimetrik keten metanolleşme reaksiyonunu gerçekleştirdi (**Şekil 2.8**). Grafikte de gösterildiği gibi katalizörün %1 molü %40 enantiyomerik fazlalıkta metil ester elde etmek için ketenin metanolleşme reaksiyonunu katalizledi.



Şekil. 2.8. Ketenin metanoliz reaksiyonu

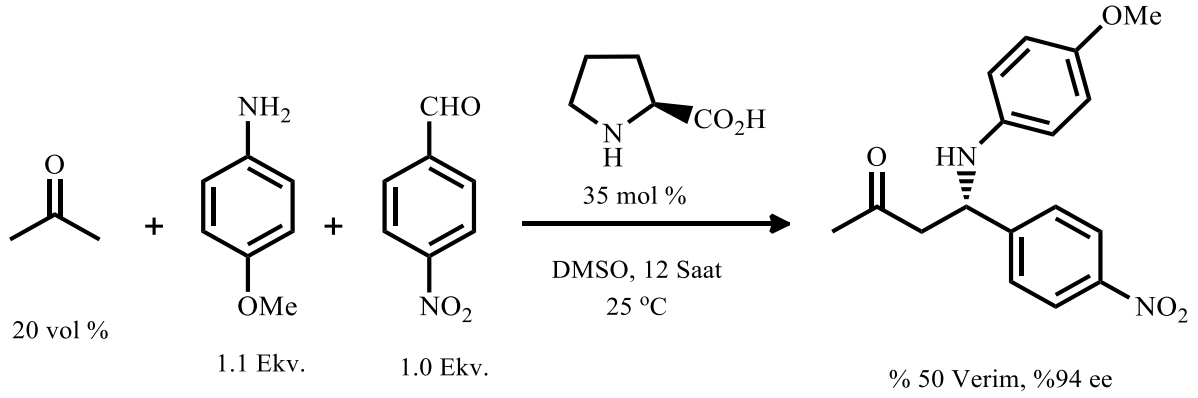
Organokatalitik reaksiyonların tarihinde diğer önemli bir olay 1970'lerin başlarında etkin *L*-prolin katalizli asimetrik Robinson annulasyonun keşfidir. Hajos at Roche® and Wiechert at Schering® tarafından yürütülen iki endüstriyel grubun, yüksek seviyede enantiyoseçicilikte biyohalkalı bileşik elde etmek için L-Prolin katalizli moleküller arası aldol reaksiyonunu keşfetmesiyle organokataliz alanında bir buluş gerçekleştirilmiş oldu. Daha sonra Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu olarak kabul edilen bu reaksiyon asimetrik organokatalizör alanında bir dönüm noktası olarak görüldü (**Şekil 2.9**). Bu çalışmaların kökeni Langenbeck'in önceki çalışmalarına ve Stork ile çalışma arkadaşlarının enamin kimyası üzerindeki yoğun araştırmalarına dayanmaktadır. Fakat milenyumun başlarına kadar organokataliz bakımından bu reaksiyonun önemine hiç ilgi duyulmadı.



Şekil. 2.9. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaksiyonu

1970'lerin sonu ve 1980'lerin başında hem daha etkin asimetrik organokatalizörler hem de organokatalitik reaksiyonların geliştirilmesi yönünden açık bir dönüm noktası olmuştur. Fakat 1990'ların sonlarında List ve Barbas tarafından Hajos-Parrish-Eder-Wiechert reaksiyonunun tekrar incelenmesiyle enantiyoseçici çapraz aldol reaksiyonları, Mannich, Michael ve Diels-Alder türü dönüşümler gerçekleştirilmeye başlandı (Dalko 2007).

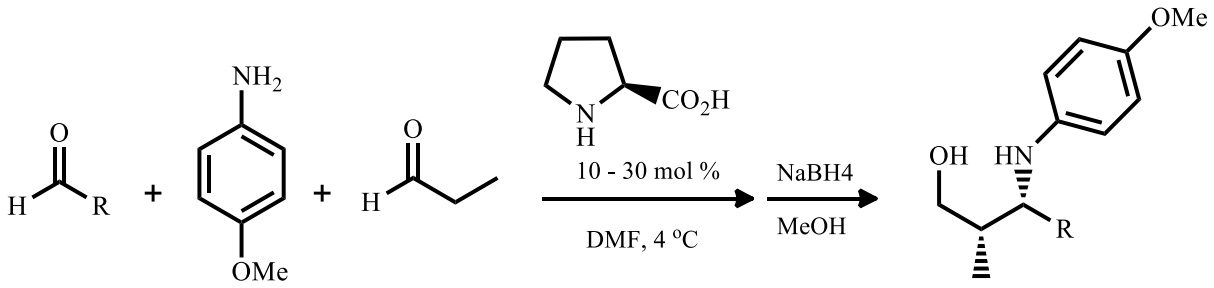
2000 yıllında List ve çalışma arkadaşları bir organokataliz olarak *L*-pirolin kullanarak asimetrik Mannich reaksiyonunun ilk örneğini bildirdiler (List 2000). Örneğin *L*-Pirolin (35 mol%) varlığında *p*-anisidine ve *p*-nitrobenzaldehit, asetonun (aşırı) reaksiyonunu %94 *ee* ve %50 verim ile istenilene yaklaşılmıştır (**Şekil 2.10**).



Şekil. 2.10. L-prolin katalizli asimetrik Mannich reaksiyonu

Barbas III (Cordova ve ark. 2002), Cardova (Cordova 2003), ve Hayashi (Hayashi ve ark. 2003) bağımsız olarak kurdukları prolin-katalizli reaksiyonlarla aminler ile iki farklı aldehit

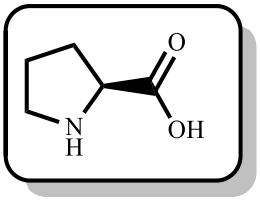
çeşidi kullanarak çapraz Mannich reaksiyonunun oluşumu için oldukça önemli gelişmeler kat ettiler (**Şekil 2.11**) ve azot heterohalkalı bileşiklerin kısa sentezi için bu uygulamalara başvurdular.



Şekil. 2.11. *L*-Prolin katalizli asimetrik çapraz Mannich reaksiyonları

2.9.1 L-PROLİN

Milenyum yılına kadar farmakolojik açıdan önemli olan aldol reaksiyonların gerçekleşmesi için katalizör olarak aldolaz enzimi kullanılıyordu. Bu arada bazı araştırmacılar aldolaz enziminin uç kısımlarında L-Prolin gruplarının varlığını tespit etti ve buradan hareketle 2000 yılında, List ve arkadaşları aldol reaksiyonlarında kullanılan aldolaz enzimin işlevini L-Prolinin yaptıklarını düşündüler ve bu reaksiyonun sadece L-Prolin varlığında gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini denemek için harekete geçtiler. Bu doğrultuda 1971 yılında yapılan L-Prolin varlığında moleküller içi asimetrik Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert aldol reaksiyonundan ilham alarak, buradaki L-Prolini moleküller arası asimetrik aldol reaksiyonlarına uygulamaya çalışmış ve gerçekleştirdiği bu reaksiyondan da son derece iyi sonuçlar almıştır. L-Prolin hakkında 2000 yılında başlayan bu süreç zamanla önem kazandı ve artık L-Prolin asimetrik organokataliz reaksiyonlarında vazgeçilmez bir katalizör haline geldi (**Şekil 2.12**).



L*-Prolin (*a - amino asit)

Şekil. 2.12. L-Prolinin Yapısı

Prolin gerçekten sekonder amin fonksiyonalitesi gösteren tek doğal amino asit olup azot atomunun pKa'sı diğer amino asitlerden yüksek olduğundan nükleofilliği de diğer amino asitlerinkinden daha yüksektir (Sukumaran ve Hanefeld 2005). Bu nedenle pirolin özellikle karbonil bileşikleri veya Michael akseptörlerine karşı nükleofil olarak davranabilir ve iminyum iyonu ya da enamin oluşturabilir. Bu reaksiyonlarda aminoasidin karboksilik fonksiyonu bir Brönsted asidi olarak davrandığından prolinin bifonksiyonel bir katalizör olmasını sağlar.

Prolin katalizli reaksiyonların yüksek ve genellikle istisnai enantiyoseçicilikleri prolin molekülünün geniş bir hidrojen bağı ağıyla oldukça organize olmuş geçiş hallerini yönetme kapasitesiyle açıklanabilir. Prolin katalizli reaksiyonların hepsinde geçiş halindeki (Bahmanyar ve ark. 2003) yük dengesini sağlamak ve C-C bağı oluşmasını kolaylaştırmak için prolinin amin yada karboksilik grubundan alkoksit yada imide proton aktarılması gereklidir. Aminokataliz reaksiyonlarındaki basamakların çoğu denge halindeyken katalizörün nükleofilliğinin artması ortamda bulunan elektrofiller ile birçok yeni reaksiyonun oluşmasına neden olduğundan turnover sayısını düşürür. Ancak bu dezavantaj dengeye daha fazla katalizör eklenerek aşılır.

L-Prolin'in bu şekilde vazgeçilmez bir organokatalizör olarak tercih edilmesinin en önemli sebeplerini şu şekilde sıralayabiliriz:

- Enantiyoselektif reaksiyonlarda oldukça verimli sonuçların elde edilmesini sağlar.
- Zehirsiz ve ucuzdur.
- Her iki enantiyomerine saf halde ulaşılabilir.
- Su kullanılarak reaksiyon karışımından kolaylıkla uzaklaştırılabilir.
- Prolin ile gerçekleşen reaksiyonlar inert ortam şartları gerektirmez ve bu reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleşir.
- Ön modifikasyon gerektirmez.
- Suda çözünür.
- Ayrıca reaksiyonlar endüstriyel ölçekte gerçekleştirilebilir.

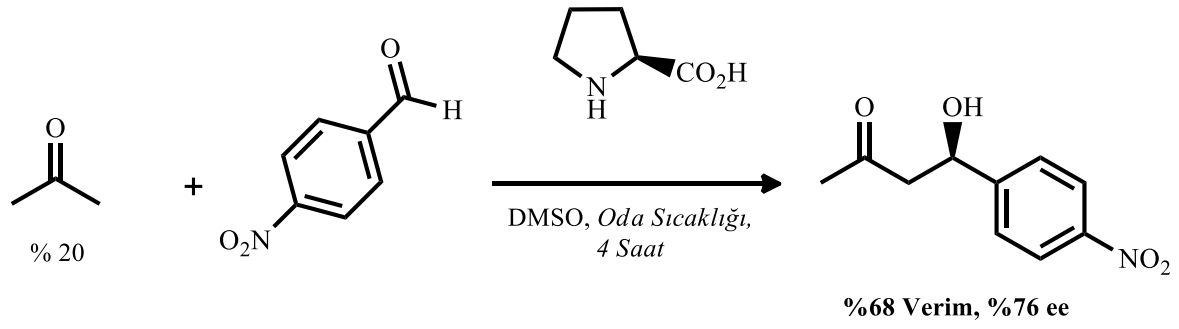
2.9.1.1 Prolin Temelli Organokataliz Reaksiyonları

Organokatalitik asimetrik sentez konusu araştırmacılar tarafından kapsamlı olarak çalışılmakta olup bu alanda araştırma faaliyetleri son on yılda hızla ilerlemiştir. Bu araştırma faaliyetleri içerisinden prolin temelli organokataliz reaksiyonlar:

1) Aldol Reaksiyonları
2) Mannich reaksiyonları
3) Michael Katılma reaksiyonları
4) α-oxidasyonu
5) α-aminasyonu
6) α–sülfenilasyonu
7) α –halojenasyonu
8) Siklokatılma reaksiyonları
9) C-C bağ oluşumu, epoksidasyon, oksidasyon ve indirgeme gibi çeşitli reaksiyonlardır.

Bu reaksiyonların hepsi kendi içerisinde araştırmacılar açısından ayrı ayrı öneme sahip olmakla beraber içlerinde L-Prolin'in en çok kullanıldığı ve dikkat çekici olanı aldol reaksiyonlarıdır.

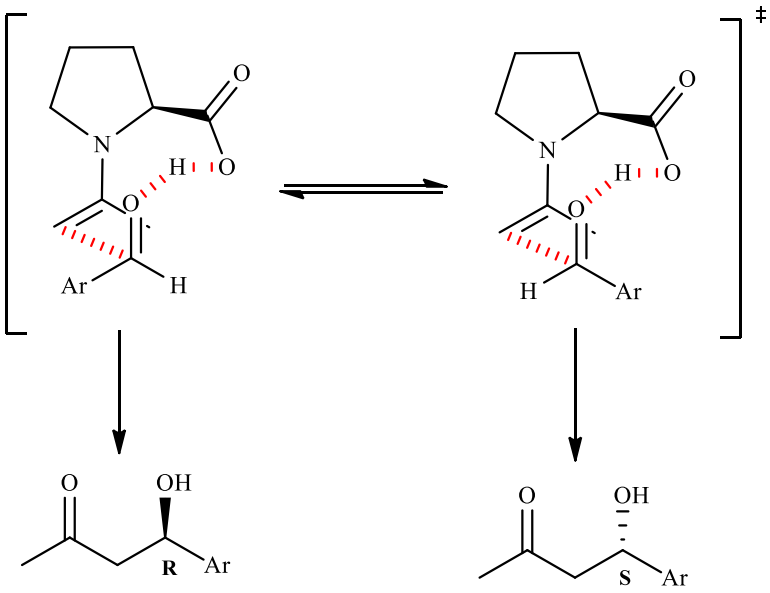
Bu bağlamda ilk kez 2000 yılında List, Lerner ve Barbas III, organokatalizör olarak *L*-prolin kullanarak doğrudan moleküllerarası asimetrik aldol reaksiyonunu gerçekleştirdi (List ve ark. 2000), (Sakthivel 2001). Örneğin, *L*-prolin varlığında *p*-nitrobenzaldehit ile asetonun (aşırı) reaksiyonun %76 *ee* ve % 68 verim ile istenilen aldol ürününü verdiği bildirildi (**Şekil 2.13**). Ayrıca ticari olarak literatürde mevcut olan farklı α- amino asit türleri tarandı ve bunlar içerisinde *L*-prolin veya *trans*–4-hidroksi–*L*-prolin'in bu tip asimetrik aldol reaksiyonlarında en umut verici katalizör olduğu anlaşıldı.



Şekil. 2.13. L-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu

Bu asimetrik aldol reaksiyonun mekanizması ve teorisi üzerine çalışmalar Houk ve ark. tarafından (Bahmanyar ve Houk 2001), (Arnó 2002) yoğun bir şekilde çalışılmış ve *L*-prolin katalizli aldol reaksiyonu için genel bir geçiş hali modeli önerilmiştir (**Şekil 2.14**). Bu modelde prolin katalizörü ikili etki ile aktivasyonu sağlar: Pirolidin amini bir nükleofilik enamin

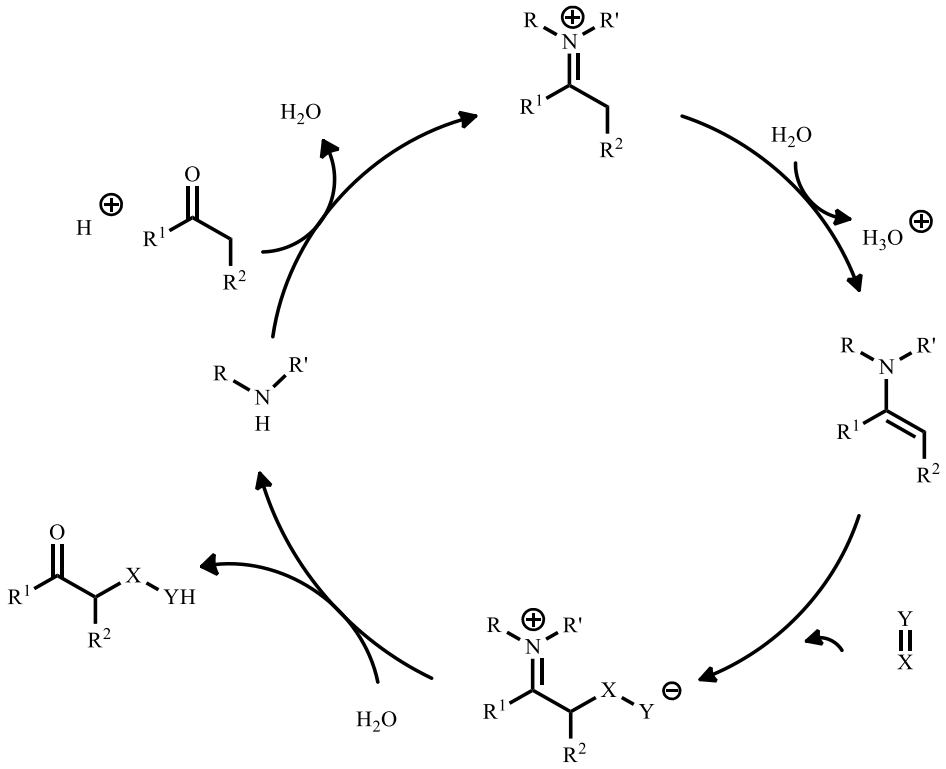
araürünü oluşturmak üzere keton ile etkileşir ve karboksilik grubu bir internal hidrojen bağı oluşturma yoluyla hem aldehitin elektrofilitesini artırır hem de amin saldırısı sırasında aldehitteki karbonil oksijeni üzerine gelişen negatif yükü azaltır. Büyük aromatik gruplarının geçiş halindeki tercihi *re*–yüzün seçiciliğine yol açar ve enamin sübstitüentinden uzak bir pozisyonda kalmayı tercih eder.



Şekil. 2.14. *L*-Prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonları için önerilen geçiş hali

2.9.1.2 Enamin Katalizli Genel Reaksiyon Mekanizması

Katalizörler olarak birincil ve ikincil aminleri kullanarak enamin ara basamağı üzerinden gerçekleşen kataliz reaksiyonları enamin katalizli reaksiyonlar olarak bilinir. Bu tür reaksiyonların genel olarak bilinen mekanizması ise aşağıda gösterilmiştir (**Şekil 2.15**).



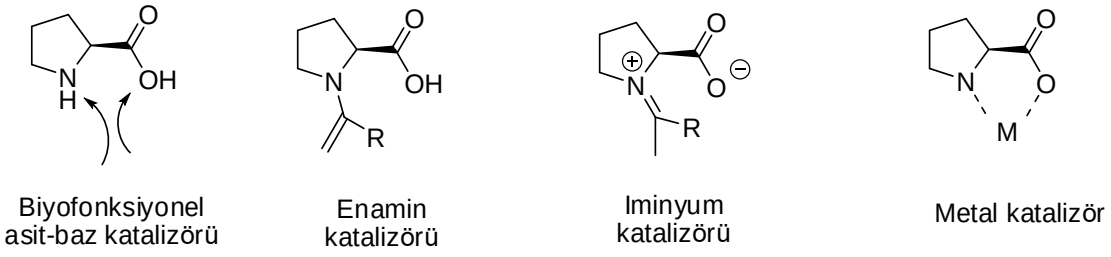
Şekil. 2.15. Enamin katalizli reaksiyonun genel mekanizması

Grafikte gösterildiği gibi, böyle bir katalitik döngüde, karbonil bileşiği öncelikle dehidratasyon reaksiyonuyla enamin oluşturmak için amin ile reaksiyona girer. Katalitik olarak elde edilen enamin bu halde farklı elektrofillerle iminyum iyonu oluşturmak için (X=Y) katılma reaksiyonu verir ve daha sonra oluşan iminyum iyonunun hidroliziyle α-substitute karbonil ürünü oluşur.

Enamin kataliz reaksiyonlarında enamin yapısı oluşturulabilen aldehit ve ketonlar, enamin formuna dönüştüğünde HOMO'su arttığı için kuvvetli bir nükleofil haline gelir ki bu halde elektrofil ile çok kolay reaksiyona girer. Zaten organokatalizörler bu nedenle bu reaksiyonlarda çok önemlidir; normalde gerçekleşen bir aldol reaksiyonunda kullanılan baz sadece α-hidrojenini koparark, organokataliz reaksiyonlarında oluşan enamin basamağından daha düşük nükleofilik güce sahip bir nükleofil oluşurken bunun yanında bu baz katalizörü kiral bir ürün elde etmezken organokatalizörler bu baz katalizörünün yapamadığı bu iki işlevi de oldukça verimli bir şekilde yapar.

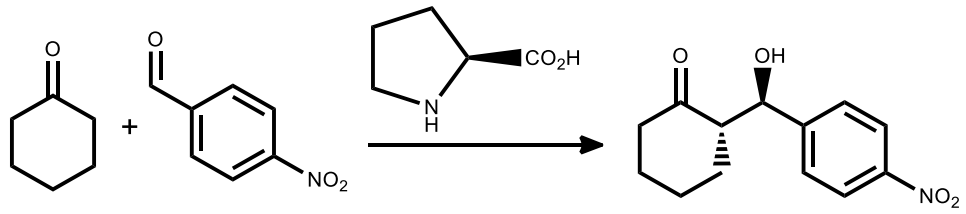
2.9.1.3 L-Prolin'in Asimetrik Aldol Reaksiyonlarındaki Etkinliği

Prolin'in organokataliz reaksiyonlarda gösterdiği etkinliğin birkaç nedeni var bunlardan birincisi, hem ucuz hem de her iki enantiyomer formu da mümkündür. İkincisi, genel asit-baz enzimatik katalizine benzerdir bu yüzden prolin biyofonksiyonel katalizör olarak davranır. Aşağıdaki şekil, prolinin fonksiyonel olarak reaksiyonlarda nasıl etki ettiğini gösterir (**Şekil 2.16**).



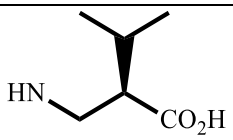
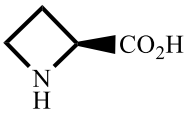
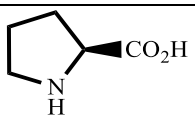
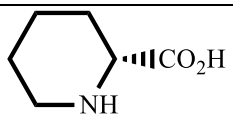
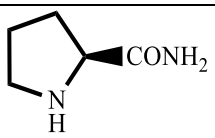
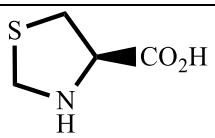
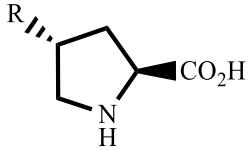
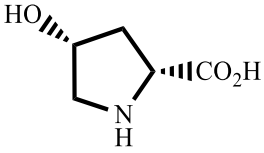
Şekil. 2.16. Prolin kataliz reaksiyonlarında prolinin davranış modelleri

List ve çalışma arkadaşları, çeşitli aldehitlerle ve aseton arasında moleküller arası direkt aldol reaksiyonu için katalizör olarak basit bir molekül olarak L-Prolin kullanmanın mümkün olduğunu buldu ve reaksiyonda farklı prolin türevlerinin etkinliğini inceledi. Bunun için genel reaksiyon aşağıda gösterilmiştir (**Şekil 2.17**). Bu reaksiyonda birçok aminoasit test edilmesine rağmen, L-Prolinin maksimum enantiyoselektivitede ürün elde etmek için en etkili katalizör olduğu keşfedildi. Başlıca L- Histidin, L- Valin ve halkalı olmayan ikincil aminoasitler gibi aminoasitler istenilen tatmin edici sonuçları vermedi. Bu yüzden onlar, hem prolidin halkası hem de karboksilat biriminin katalizör etkisindeki en önemli kısımlar olduğunu ve bir katalizör için bu birimlerin olması gerektiğini önermiştir.



Şekil. 2.17. Moleküller arası asimetrik aldol reaksiyonu

Tablo 2.1. Asimetrik aldol reaksiyonlarında kullanılan farklı prolin türevleriin deneysel verileri

	Bileşik	Verim	*ee*
1	**(L)-His, (L)-Val (L)-Tyr, (L)-PHe**	< %10	-
2		< %10	-
3		%55	%40
4		%68	%76
5		< %10	-
6		< %10	-
7		%67	%73
8a: R = OH 8b:R=O*t*Bü 8c:R=O-Ac		%85 > %50 %70	%78 %62 %74
9		>%50	%62

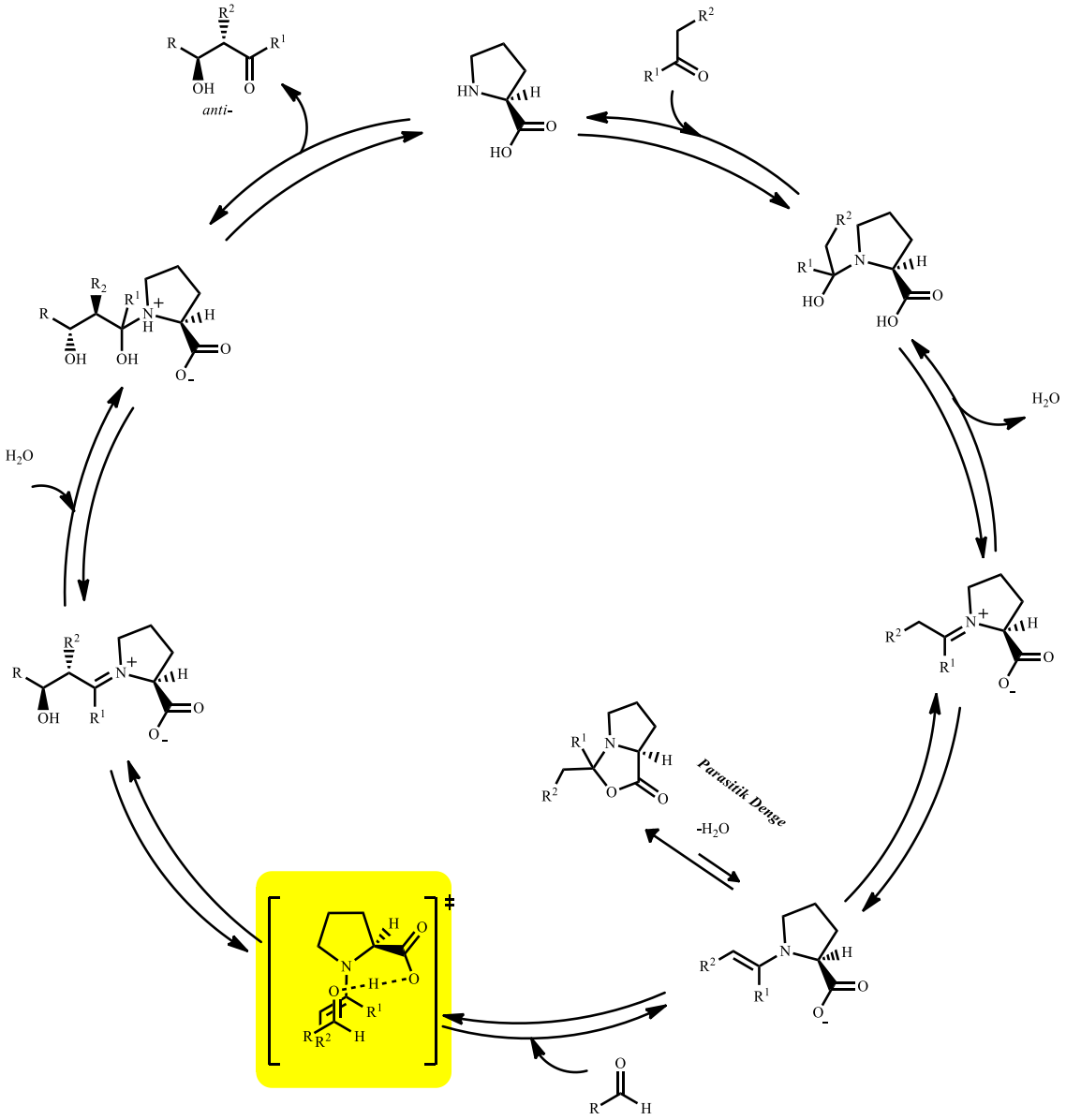
Yukarıdaki grafikte görüldüğü gibi fenilalanin moleküller arası aldolizasyon için iyi bir katalizör olmasına rağmen, basit yapılı aminoasitler ise bunun aksine etkili olamamıştır. Yine grafikte görüldüğü gibi, farklı türdeki halkalı amino asitlerin aldol reaksiyonundaki etkileri incelenmiş ve bunların içinde en iyi sonuçları veren L-Prolin olmuştur. Oysaki altılı halka yapısında olan pipekolik asit etkisiz kalmıştır. Buna benzer şekilde N-metilprolinin de moleküller arası aldolizasyonda etkisiz kaldığı gözlemlenmiştir.

Moleküller arası enantiyoselektif aldolizasyonda karboksilat biriminin ne kadar önemli bir rolünün olduğunu şekilde gösterildiği gibi prolinamit ile anlaşılabilir. Buna göre burada karboksilat biriminin yaptığı hidrojen bağının çok önemli bir rol oynadığı tekrar tekrar anlaşılmıştır.

2.9.1.4 Prolin Katalizli Asimetrik Aldol Reaksiyonu İçin Önerilen Mekanizma

İlginç bir şekilde, List ve çalışma arkadaşları, önceki önerilerin aksine prolin katalizli aldol reaksiyonlarında doğrusal etkilerin olduğunu yayınladılar. Bu gözleme ek olarak, izotop etiketleme çalışmaları da enamin mekanizması ve Houk'un moleküller arası aldol reaksiyonlarının benzer DFT geçiş durumu modeline destek sağlamaktadır.

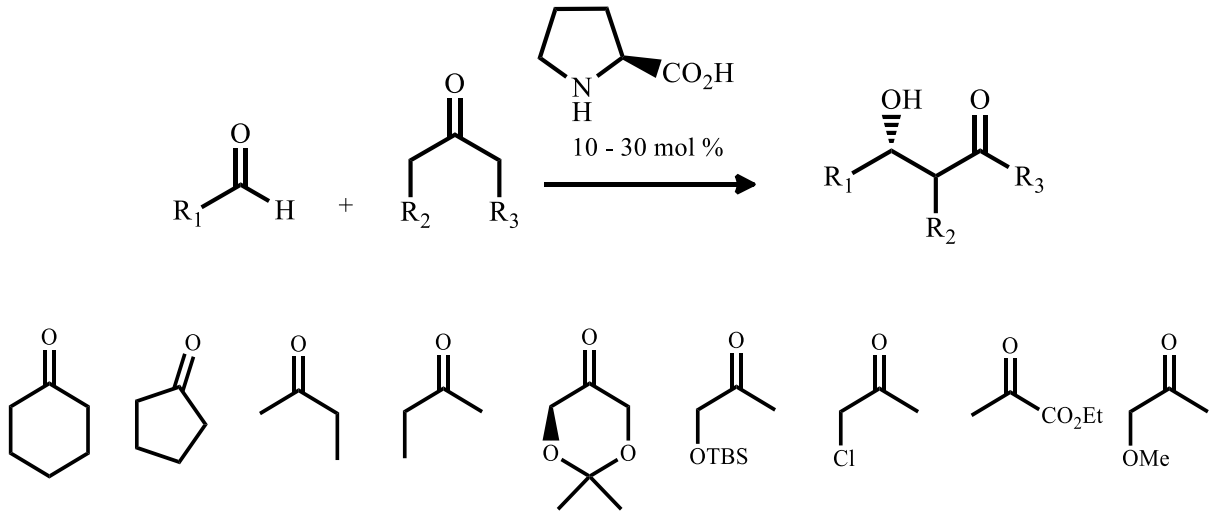
Yapılan çalışmalarda, List ve arkadaşları aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi enamin katalizli mekanizma önerdi. Bu mekanizma karbonilamin, iminyum iyonu ve enamin ara basamağını içerir. Bu döngünün en önemli ara basamağı iminyum iyonu ve enamin'dir. Buradaki iminyum iyonunun oluşmasıyla LUMO enerjisi düşer, böylece α-deprotonlama yoluyla enamin oluşumu çok daha kolay olur. Bu haldeki enamin de, geçiş durumu sayesinde enantiyomerik olarak zengin aldol ürünü vermek için aldehitle reaksiyona girer ve hidrolizle oluşan aldol ürünü döngüden ayrılır. Buna benzer bir geçiş durumu da Houk ve çalışma arkadaşlar tarafından önerilmiştir (**Şekil 2.18**).



Şekil. 2.18. Prolin katalizli moleküller arası aldol reaksiyonu için önerilen mekanizma

2.9.1.5 L-Prolin Katalizli Direkt Aldol Reaksiyonunda Kullanılan Farklı Keton Türevleri

L-Prolin katalizli direkt aldol reaksiyonu asetondan başka aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi diğer ketonlarla da gerçekleştirildi (**Şekil 2.19**).



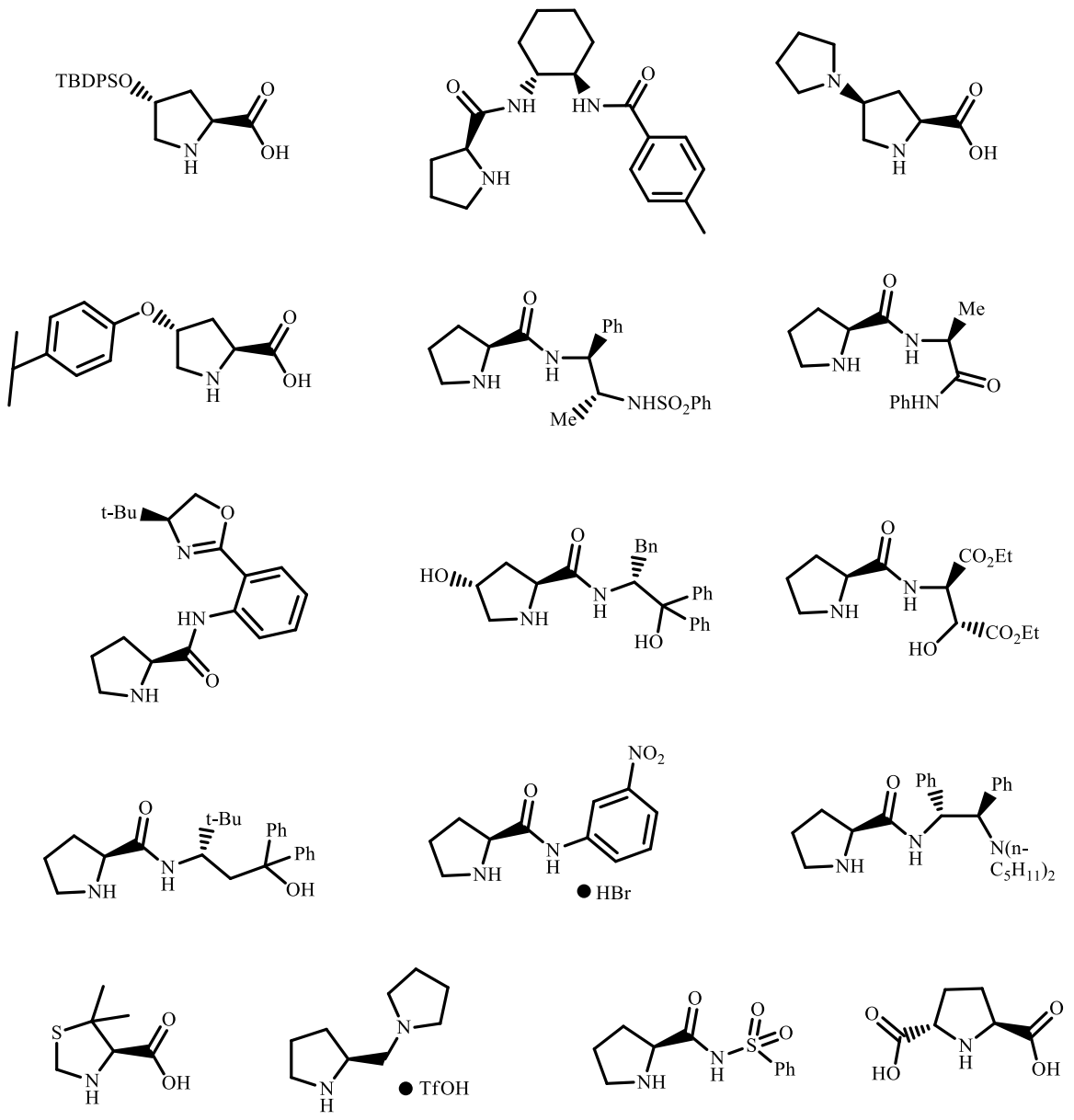
Şekil. 2.19 L-Prolin katalizli direkt aldol reaksiyonlarında kullanılan keton türevleri

Genel olarak direkt aldol reaksiyonunda bu ketonların yüksek konsantrasyonlarda kullanılmasına gerek duyuldu. Bu yüzden pratik sentez için kullanılan ketonlar sikloheksanon ve siklopentanon gibi basit ketonlarla sınırlandırıldı. Birçok durumda ürün olarak syn aldol ürünlerine karşılık anti aldol ürünleri daha fazla oluştu.

Donör ve akseptör moleküllerin çeşitliliği arasındaki L-Prolin katalizli enantiyoselektif aldol reaksiyonlarının alanı, dikkate değer bir ilerlemeyle asimetrik organokatalizörün yeni bir çağına tanıklık etti. L-Prolin temelli sayısız yeni katalizörün geliştirilmesi ve tasarlanması son yıllarda ciddi ölçüde ilgi çekti.

2.9.1.6 L-Prolin Katalizli Direkt Aldol Reaksiyonunda Kullanılan Farklı Prolin Türevleri

Enamin katalizli direkt aldol reaksiyonlarında kullanılan bazı önemli prolin türevleri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (**Şekil 2.20**). Bu türevler arasında ucuzluğu ve ticari olarak uygun olması göz önüne alındığında L-Prolin, enantiyoselektif aldol reaksiyonlarında ilk tercih olarak seçilir. Buna ilaveten, proline göre çok daha seçici olarak reaksiyonları katalizleyen yeni katalizörlerin sentezlenmesi ve tasarlanması için çok çaba harcandı. Bu amaçla aşağıdaki şekilde sentezlenen yeni katalizörlerin bazıları kusursuz sonuç elde etmesine rağmen bu modifikasyon proseslerinin zaman israfı onların uygulanabilirliğini önemli ölçüde azaltmıştır.



Şekil. 2.20. L-Prolin katalizli direkt aldol reaksiyonunda kullanılan farklı prolin türevleri

Barbas ve List tarafından yürütülen çalışmada L-Prolin moleküller arası asimetrik aldol reaksiyonlarında iyi bir katalizör olarak davranabildiği için stereoselektivite gelişimi için sayısız çalışma yapıldı. Prolin'in organik çözücülerdeki zayıf çözünürlüğünden dolayı araştırmacılar prolin ile ve hatta polimer destekli hidrofilik ve lipofilik pirolin kullanarak suda ve iyonik ortamda reaksiyon yapılmaya çalışıldı. Bu yöndeki çalışmaların çoğu farklı pirolin türevlerinin tasarlanmasına ya da yeni potansiyel katalizler geliştirmek için pirolin yapısının türevlerini yapmada harcandı. Bu amaç doğrultusunda da farklı yayınlar çıkarıldı. Çıkan bu yayınlarda prolin grupları fonksiyonlandırılarak sudaki çözünürlüğü arttırılmaya çalışıldı.

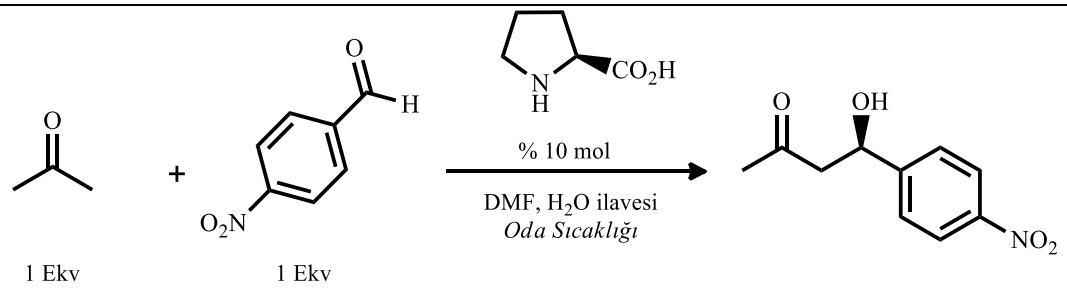
Ayrıca reaksiyon sistemine ilaveler katılarak reaksiyon hızlandırılmaya ya da enantiyoselektivite geliştirilmeye çalışıldı. Bu iki doğrultuda çıkan yayınların sayısı oldukça fazla olmasına rağmen L-Prolin ile ilgili çok sayıda makale yazılmaya devam ediyor.

2.9.1.7 L-Prolin'in Su İçerisinde Gerçekleştirdiği Aldol Realsiyonları

Asimetrik katalizde çözücü önemli bir rol oynar. Bu anlamda suyun bir çözücü olarak kullanılmasına yönelik yoğun bir ilgi vardır. Sulu ortamdaki (Brogan ve Dickerson 2006) organokatalizle ilgili bazı sorunlar varsa da sulu ortamlardaki asimetrik reaksiyonlar muhtemelen çevre dost sistemlerin giderek artan öneminden dolayı oldukça yararlıdırlar.

2002 yılında, Barbas III ve çalışma arkadaşları *L*-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonunun sulu ortamda oldukça düzgün bir şekilde yürüdüğünü gösterdiler (Córdova ve ark. 2002). Daha sonra diğer gruplarla seçiciliğin ve reaksiyon hızının sulu ortamda organik çözücülere göre daha iyi olduğunu gösterdiler (Peng ve ark. 2003). Örneğin asetonun *p*-nitrobenzaldehit ile aldol reaksiyonunda su katılması aşırı keton kullanılmasına gerek kalmaksızın verimi önemli ölçüde artırmaktadır (**Tablo 2.2**), (Nyberg ve ark. 2004). En iyi sonuç % 66 *ee* ve % 41 verim ile % 500 mol su ile elde edildi.

Tablo 2.2. L-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarında suyun etkisi

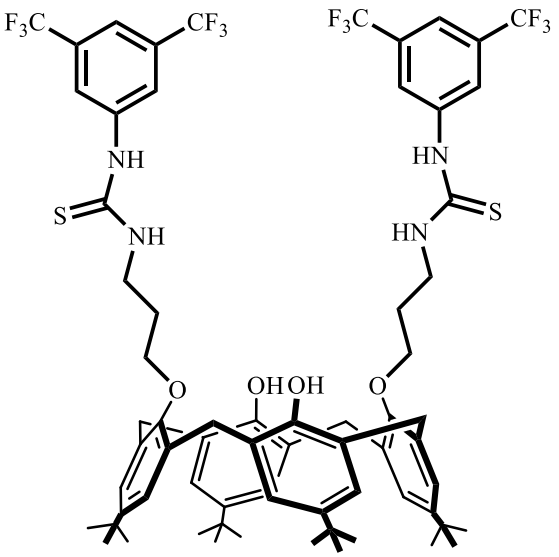


Deney	H_2O (% mol)	Süre (Gün)	*Verim*	*ee* (%)
1	0	6	10	58
2	50	3	20	65
3	100	3	24	69
4	200	3	27	68
5	300	3	32	69
6	500	3	41	66
7	1000	3	78	49

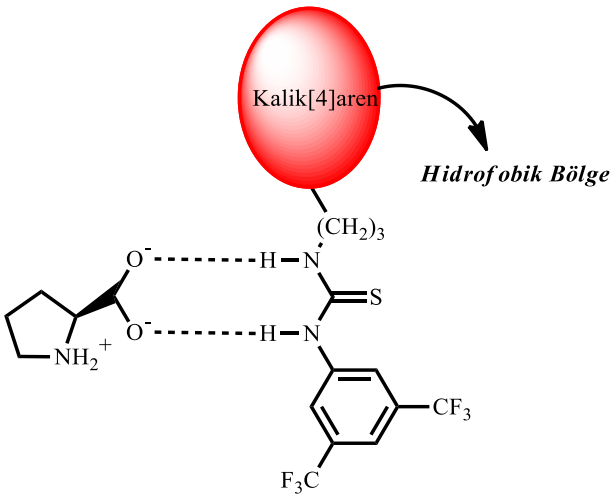
2.10 L-Prolin Türevli Kaliks[4]arenlerin Sentezi ve Kataliz Çalışmaları

Supramoleküler kimyada oldukça çok sayıda araştırmanın yapıldığı kaliksarenler, halkalı yapıda, kolaylıkla sınırsız olarak fonksiyonlandırılabilen ve geniş kullanım alanına sahip makrohalkalı bileşiklerdir. Bu bileşikler halkalı yapıda olmaları ve kolay sentezlenebilmelerinden dolayı yaygın uygulama alanı bulmuşlardır. Bunlar: iyon seçimli elektrot yapımında, kolon dolgu materyali olarak, sensör olarak, membran çalışmalarında, enzim-mimik ve anyon/katyon molekül taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda kaliksarenlerin kiral veya akiral katalizör olarak kullanılabilirliği araştırılmaktadır kaliksarenlerin bu uygulama alanlarından biri olan molekül ve iyon taşıyıcı özelliğinden faydalanılarak son yıllarda aminoasitlerin geri kazanımı ya da ayrılması ve farklı kiral bileşiklerin ayrılması amacıyla değişik çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla birçok kiral kaliksaren türevi sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir.

Demir ve grubu aromatik aldehit ve ketonlar arasındaki moleküller arası aldol reaksiyonunu katalizlemek için prolin türevleriyle konuk-konak kompleksi oluşturan kaliks[4]aren tiyoüre bileşiğini sentezlemişlerdir (**Şekil 2.21**). Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek verim ve enantiyoseçicilikte anti-konfigürasyonlu ürünler elde edilmiştir (**Tablo 2.3**). Ayrıca prolin ile kaliks[4]aren birimindeki tiyoüre arasında gerçekleşen moleküller arası etkileşim de **Şekil 2.22**'de gösterilmiştir.

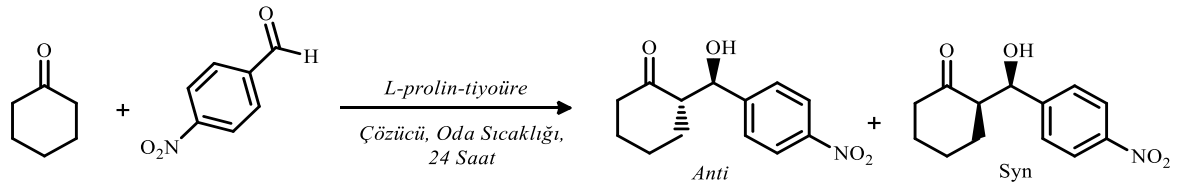


Şekil. 2.21. Enantiyoseçici direkt aldol reaksiyonlarında kullanılan konuk-konak kaliks[4]aren-tiyoüre katalizörü



Şekil. 2.22. Prolin ile kaliks[4]aren birimindeki tiyoüre arasında gerçekleşen moleküller arası etkileşim

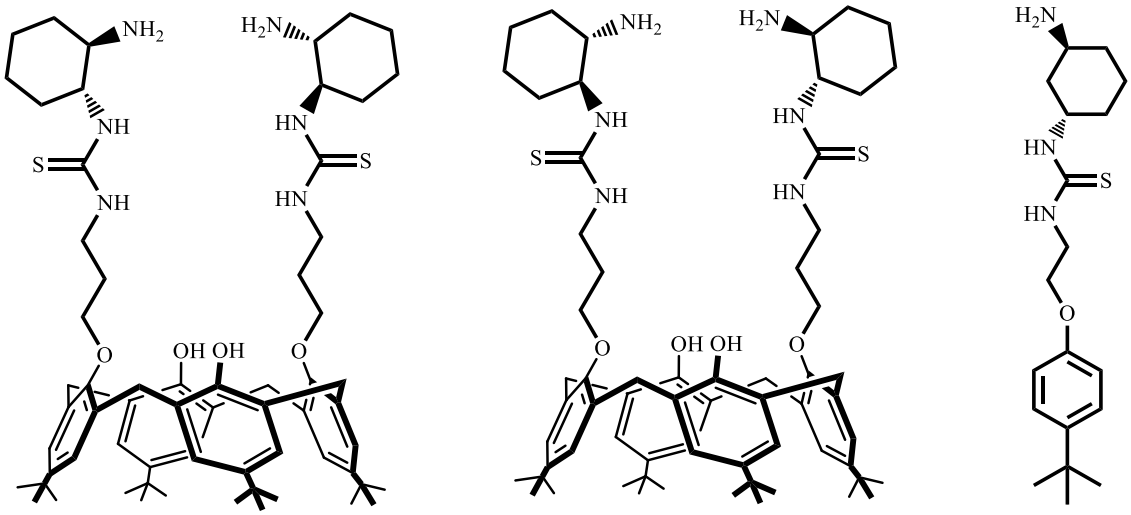
Tablo 2.3. L-Prolin/tiyoüre tarafından katalizlenen siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi



Deney	Çözücü	Verim[a] (%)	*Anti/syn*[b]	*ee*[c] (%)
1	CH_2Cl_2	87	77:23	89
2	MeCN	32	68:32	90
3	Toluen	95	87:13	90
4	H_2O	54	54:46	88
4	**H_2O**	**60**	**65:35**	**92**

[a] Ürün flaş kromotografisi yardımıyla izole edilir.
[b] Ham karışım ^1H NMR yardımıyla belirlenir.
[c] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir.

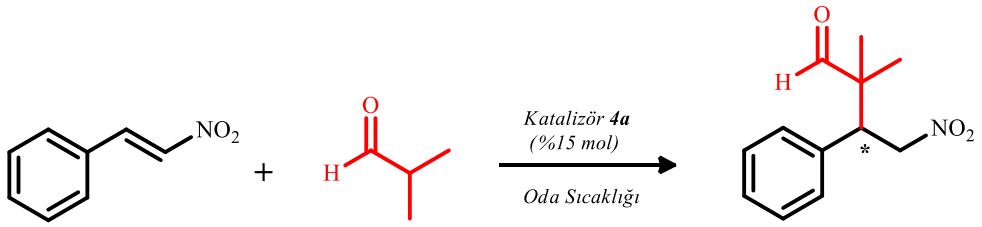
Durmaz ve Sirit (2013) kiral kaliks[4]aren-bazlı primer amin-tiyoüre grubu taşıyan katalizörleri **(a ve b)** ve bunların monomerini **(c)** sentezledi (**Şekil 2.23**). Kaliks[4]aren-bazlı bu katalizörleri nitroalkenler ile aldehitlerin Micheal katılma tepkimesinde kullanılarak % 98 oranında yüksek bir enantiyoseçimlilik ve % 93 oranında yüksek bir verim elde etmişlerdir (**Tablo 2.4**).



a **b** **c**

Şekil. 2.23. Kaliks[4]aren-bazlı kiral primer amin-tiyoüre katalizörü **(a ve b)** ve monomeri **(c)**

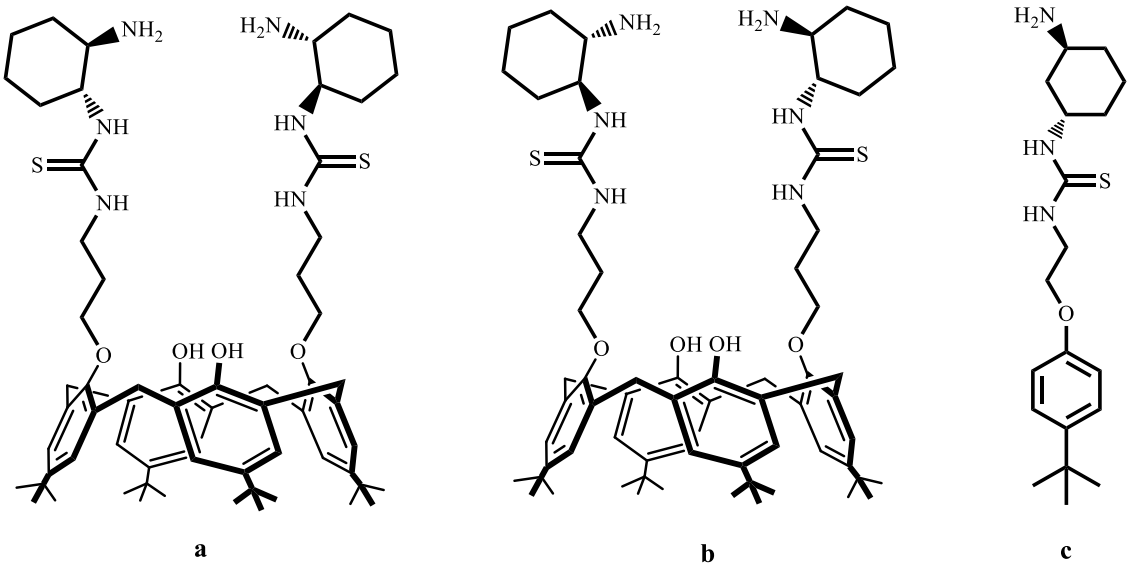
Tablo 2.4. Kaliks[4]aren-bazlı kiral primer amin-tiyoüre katalizörlerinin **(a ve b[a])** Micheal katılma tepkimesinde kullanılması



Deney	Katalizör	Çözücü	Verim[b] (%)	*ee*[c,d] (%)
1	a	CH_2Cl_2	89	90 (R)
2	**b**	**CH_2Cl_2**	**93**	**98 (S)**
3	a	Toluen	85	88 (R)
4	b	Toluen	88	97 (S)
5	a	DMSO	<5	-
6	b	DMSO	<5	-
7[e]	b	CH_2Cl_2	91	98 (S)
8[f]	b	CH_2Cl_2	45	95 (S)
9[g]	b	CH_2Cl_2	20	70 (S)

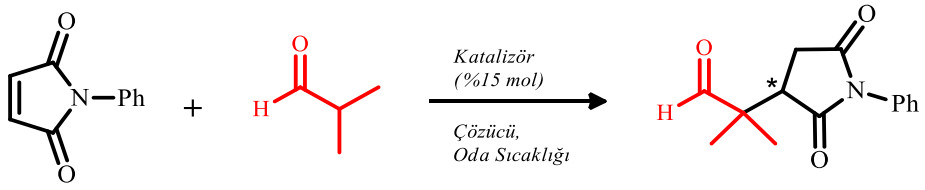
[a] Reaksiyon şartları: İzobütiraldehit (3ekv.), *trans*-β-nitrostiren (1 ekv.), katalizör (15 % mol) ve çözücü (1 mL).
[b] İzole edilmiş ürün.
[c] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir.
[d] Literatür verileriyle karşılaştırılarak gerçek konfigürasyon belirlenir.
[e] 10 % mol katalizör.
[f] 5 % mol katalizör.
[g] 2 % mol katalizör.

Durmaz ve Sirit (2013) kiral kaliks[4]aren-bazlı primer amin-tiyoüre grubu taşıyan katalizörleri **(a ve b)** ve bunların monomerini **(c)** sentezledi (**Şekil 2.24**). Kaliks[4]aren-bazlı bu katalizörleri ilk defa aldehitler ile maleimidler arasındaki Micheal katılma tepkimesinde kullanılarak % 95'e varan yüksek bir enantiyoseçimlilik ve % 99'a varan yüksek bir verim elde etmişlerdir (**Tablo 2.5**).



Şekil. 2.24. Kaliks[4]aren-bazlı kiral primer amin-tiyoüre katalizörü (a ve b) ve monomeri (c)

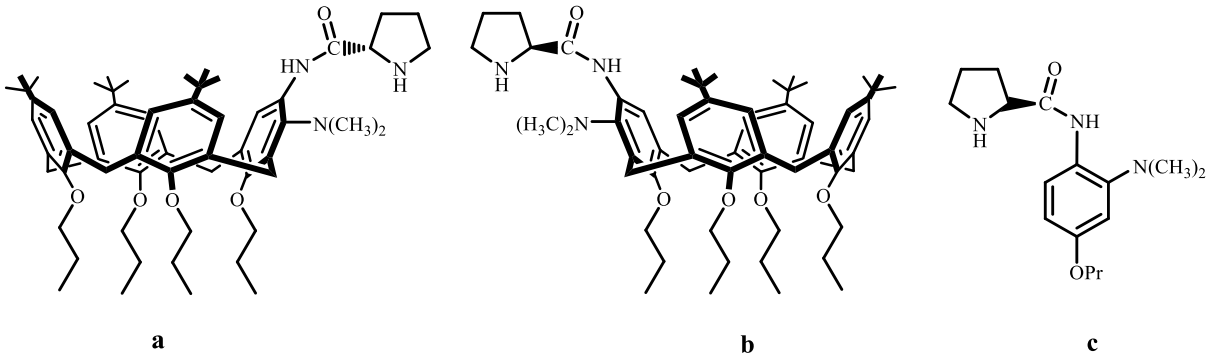
Tablo 2.5. Kaliks[4]aren-bazlı kiral primer amin-tiyoüre katalizörlerinin **(a ve b[a])** ve monomerinin **c** izobütiraldehit ile N-fenilmaleimit arasındaki Micheal katılma tepkimesinde kullanılması



Deney	Katalizör	Çözücü	Süre (Saat)	Verim[b] (%)	*ee*[c,d] (%)
1	a	CH_2Cl_2	0.5	99	92 (R)
2	**b**	**CH_2Cl_2**	**0.5**	**99**	**95 (S)**
3	c	CH_2Cl_2	2.5	76	83 (S)
4	b	CCl_4	0.5	99	91 (S)
5	b	Toluen	0.5	99	90 (S)
6	b	$CHCl_3$	0.5	98	85 (S)
7[e]	b	Et_2O	0.5	94	84 (S)
8[f]	b	EtOAc	1.5	96	78 (S)
9[g]	b	THF	3	85	81 (S)

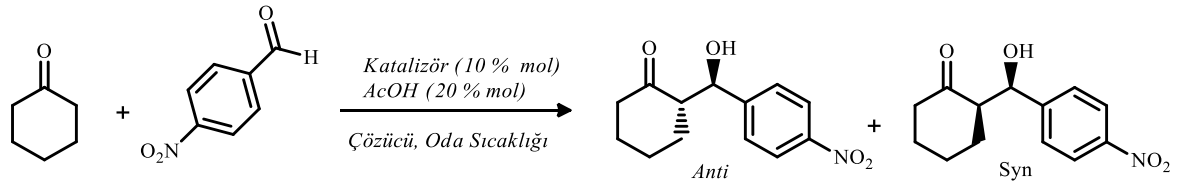
[a] Reaksiyon şartları: İzobütiraldehit (0.4 mmol), N-fenilmaleimit (0.2 mmol), katalizör (0.03 mmol) ve çözücü (0.5 mL).
[b] İzole edilmiş ürün.
[c] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir.
[d] Literatür verileriyle karşılaştırılarak gerçek konfigürasyon belirlenir.

Xu ve grubu, L-prolinamit grubu içeren kaliks[4]aren türevlerini (a,b) ve monomerini (c) sentezleyerek (**Şekil 2.25**), aromatik aldehit ve ketonların aldol tepkimelerinde organokatalizör olarak kullanmışlardır. Suyun varlığında katalizör olarak kiral kaliksaren (**a)** kullanıldığında, %99' varan yüksek bir verim, %49'e varan iyi bir enantiyoseçicilik ve 85:15 gibi bir oranla yüksek bir diastereoseçicilik elde edilmiştir (**Tablo 2.6**).



Şekil. 2.25. L-prolinamit grubu içeren kaliks[4]aren türevleri

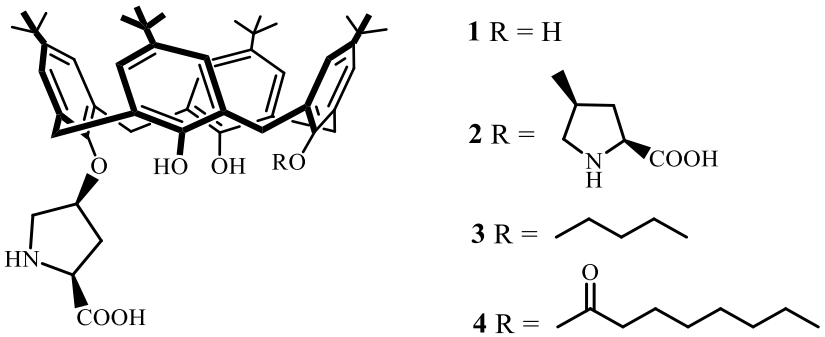
Tablo 2.6. Kaliks[4]aren bazlı kiral L-prolin organokatalizörünün (**A** ve **B**[a]) siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi



Deney	Katalizör	Çözücü	Verim[b] (%)	*Anti/syn*[c]	*ee*[d] (%)
1	a	DMSO	80	72:28	72
2	b	DMSO	81	69:31	77
3	a	DMSO/H_2O[e]	99	82:18	64
4	b	DMSO/H_2O[e]	99	81:19	51
5	**a**	**H_2O[f]**	**99**	**85:15**	**49**
6	b	H_2O[f]	99	85:15	48

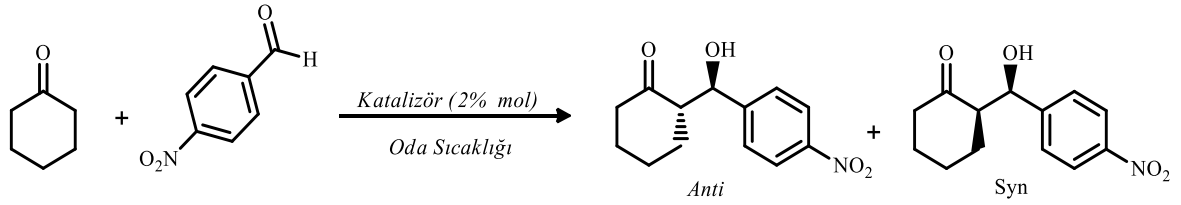
[a] Reaksiyon şartları: **a** yada **b** (10% mol), asetik asit (20% mol), aldehit (0.25 mmol), keton (0.2 mL), çözücü (0.2 mL)
[b] İzole edilmiş ürün.
[c] Ham karışım ^{1}H NMR yardımıyla belirlenir.
[d] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir.
[e] 1:1 (v/v).
[f] 10 ekv.

Li ve grubu (2009), sulu ortamdaki aldol reaksiyonlarını katalizlemek için prolinle türevlendirilmiş kaliks[4]aren bazlı bir dizi organokatalizör geliştirmişlerdir (**Şekil 2.26**). Optimum koşullar altında ve su içerisinde yaptıkları çalışmada %68' varan bir verim, %793e varan yüksek bir enantiyoseçicilik ve 60:40 gibi bir oranla yüksek bir diastereoseçicilik elde edilmiştir (**Tablo 2.7**).



Şekil. 2.26. Su varlığında aldol reaksiyonları için kullanılan L-prolin türevli kaliks[4]aren türevleri

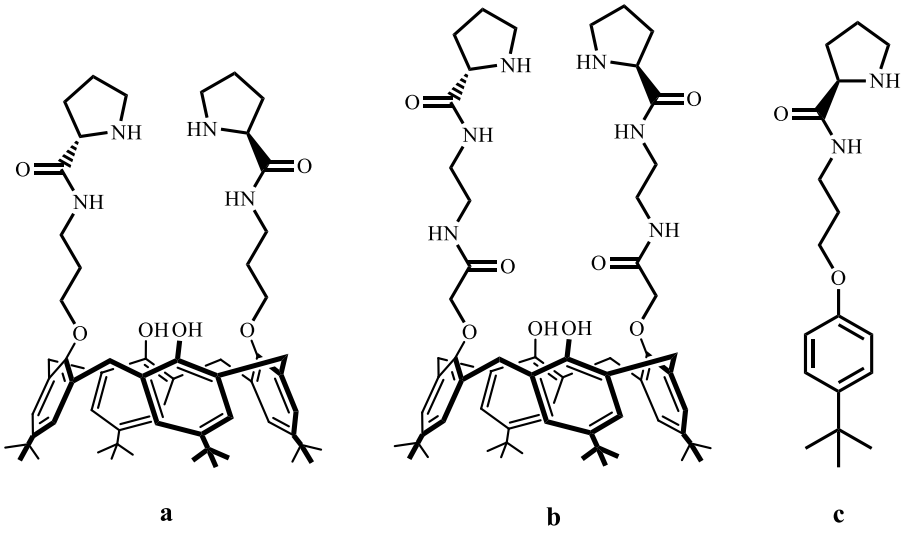
Tablo 2.7. Siklohekzanon ile *p*-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesinin reaksiyon şartları[a]



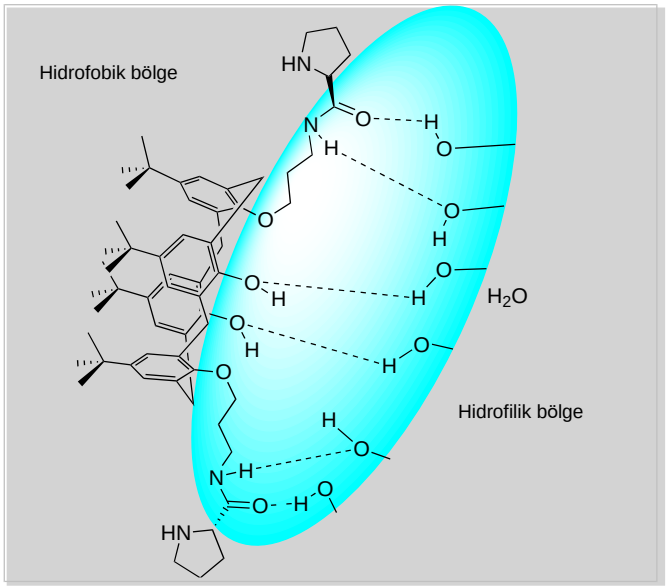
Deney	Katalizör	Siklohekzanon (Ekv.)	Su (Ekv.)	Verim[b] (%)	*Anti/syn*[c]	*ee*[c] (%)
1	**1**	**1**	**28**	**68**	**60:40**	**93**
2	2	1	28	48	59:41	85
3	3	1	28	70	50:50	65
4	4	1	28	94	50:50	69
5[d]	1	1	-	40	60:40	56
6[e]	1	-	-	32	57:43	38
7	1	1	18	48	76:24	90

[a] Reaksiyon şartları: Katalizör (2 % mol), *p*-nitrobenzaldehit (1 mmol), siklohekzanon (1 ya da 3 mmol), su, oda sıcaklığı, 48 saat.
[b] İzole edilmiş ürün.
[c] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir.
[d] Reaksiyon DMSO (0.5 mL) içerisinde gerçekleşir.
[e] Reaksiyon saf siklohekzanon (0.5 mL) içerisinde gerçekleşir.

Yilmaz ve grubu, su içerisinde aromatik aldehitlerle sikloheksanon arasında gerçekleşen direkt aldol reaksiyonlarını katalizlemek amacıyla kiral bir organokatalizör olan ve L-Prolin grubu taşıyan p-ter-bütilkaliks[4]aren türevlerini (**a,b**) ve monomerini (**c**) sentezledi (**Şekil 2.27**). Suyun varlığında ve normal koşullar altında yapılan çalışmaların sonucunda, katalizör olarak kiral kaliksaren **(a)** kullanıldığında, %90' varan yüksek bir verim, %46'e varan iyi bir enantiyoseçicilik ve 65:35 gibi bir oranla yüksek bir diastereoseçicilik elde edilmiştir (**Tablo 2.8**). Ayrıca Katalizör **a** varlığında suda gerçekleştirilen aldol reaksiyon için bir geçiş hali modeli önerilmiştir.

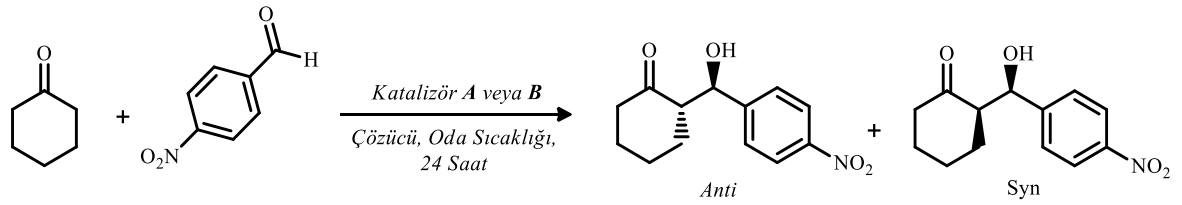


Şekil. 2.27. L-Prolin bazlı kiral kaliks[4]aren ve monomeri



Şekil. 2.28. Katalizör **a** varlığında suda gerçekleştirilen aldol reaksiyon için önerilen geçiş hali modeli

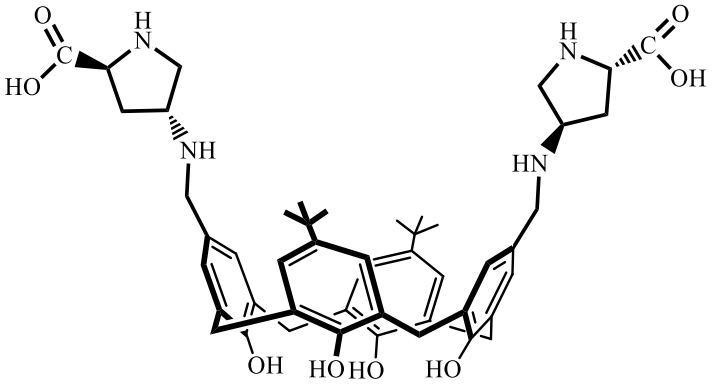
Tablo 2.8. Kaliks[4]aren bazlı kiral L-prolin organokatalizörünün (A ve B[a]) siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi



Deney	Katalizör	Çözücü	Verim[b] (%)	*Anti/syn*[b]	*ee*[c] (%)
1	a	$CHCl_3$	41	60:40	8
2	b	$CHCl_3$	39	56:44	6
3	a	DMSO	50	64:36	13
4	b	DMSO	51	60:40	10
5	**a**	**H_2O**	**90**	**65:35**	**46**
6	b	H_2O	70	58:42	38

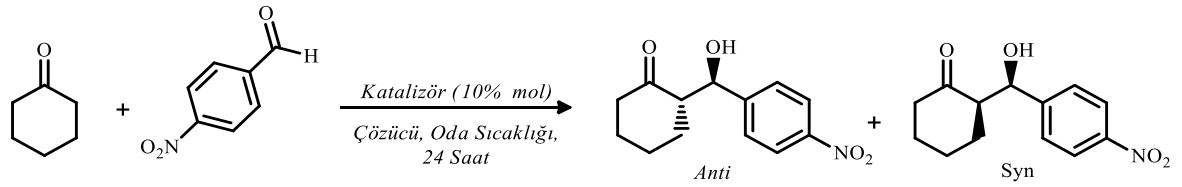
[a] Reaksiyon şartları: siklohekzanon (200 µL, 2.0 mmol), aldehit (17.0 mg, 0.125 mmol), katalizör ve su (1.0 mL).
[b] Ham karışım ^{1}H NMR yardımıyla belirlenir.
[c] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir.

Yilmaz ve grubu kaliks[4]areni, fenolik birimin *para* konumundan L-prolin ile fonksiyonlandırarak kaliks[4]aren bazlı L-prolin türevini sentezlemiş (**Şekil 2.29**), su ve organik çözücü içerisindeki enantiyoseçici aldol reaksiyonlarını katalizlemek için organokatalizör olarak katalitik etkinliğini incelemişlerdir (**Tablo 2.9**). Su içerisinde gerçekleştirilen bir deneyde, %99' varan yüksek bir verim, %76'e varan iyi bir enantiyoseçicilik ve 94:6 gibi bir oranla yüksek bir diastereoseçicilik elde edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlara göre kaliksarenlerin hidrofobik boşluğunun yapısı su içerisindeki katalitik aktivitede önemli derecede rol oynamaktadır.



Şekil. 2.29. Su varlığında aldol reaksiyonları için kullanılan ve upper rim kısmından fonksiyonlandırılan L-prolin türevli kaliks[4]arenin yapısı

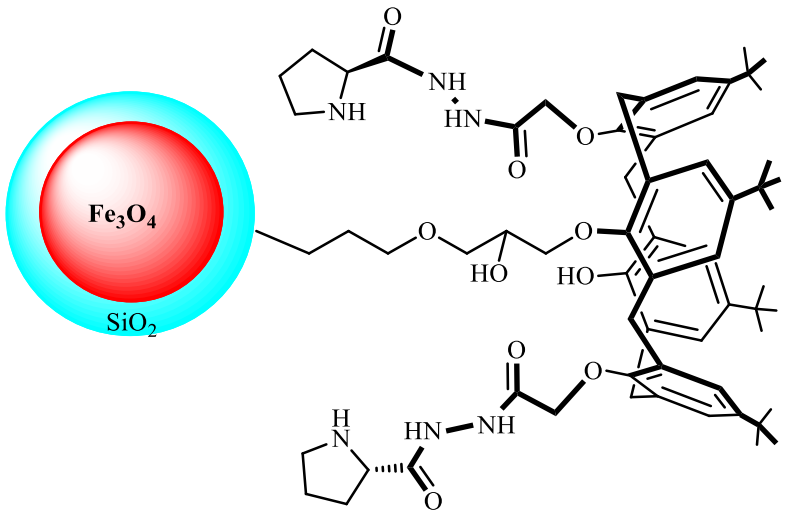
Tablo 2.9. Kaliks[4]aren bazlı L-prolin tarafından katalizlenen siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi



Deney	Çözücü	Verim[a] (%)	*Anti/syn*[b]	*ee*[c] (%)
1	DMSO	73	78:22	64
2	$CHCl_3$	88	87:13	81
3	DMF	97	86:14	84
4	H_2O[d]	90	91:9	71
4	**H_2O**[e]	**99**	**94:6**	**76**

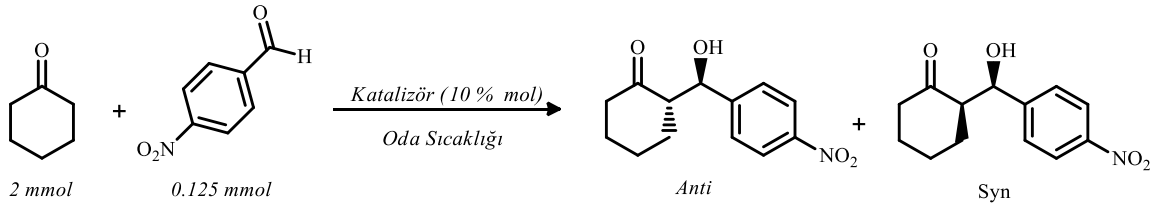
[a] Ürün flaş kromotografisi yardımıyla izole edilir.
[b] Ham karışım ^1H NMR yardımıyla belirlenir.
[c] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir.
[d] 1 mL.
[e] 0.125 mL

Yilmaz ve grubu manyetik Fe_3O_4 nanopartikül ile desteklenmiş kiral bir organokatalizör olan kaliks[4]aren bazlı L-prolin türevini sentezlemişlerdir (**Şekil 2.30**). Elde edilen bu bileşiği organik çözücüye gerek kalmadan su içerisinde gerçekleştirilen asimetrik aldol reaksiyonlarında kullanmışlardır. Bileşiğin en önemli özelliği ise yüksek aktiviteye sahip olmasının yanında geri kazanılabilir ve yeniden kullanılabilir olmasıdır. Elde edilen sonuçlara göre bileşik, %92'e varan yüksek aktivite, %96'e varan Enantiyoseçicilik ve 78:22 gibi yüksek bir ayrılma oranına sahip diastereoseçicilik göstermektedir (**Tablo 2.10**).



Şekil. 2.30. Manyetik Fe_3O_4 nanopartikül ile desteklenmiş kaliks[4]aren bazlı L-prolin bileşiği

Tablo 2.10. Fe_3O_4 manyetik nanopartikül bağlı kaliks[4]aren bazlı kiral L-prolin organokatalizörünün siklohekzanon ile p-nitrobenzaldehit arasındaki enantiyoseçici aldol tepkimesine çözücü etkisi



2 mmol *0.125 mmol* *Anti* Syn

Deney	Çözücü	Dönüşüm[a] (%)	*Anti/syn*[a]	*ee*[b] (%)
1	DMF	28	77:23	84
2	$CHCl_3$	61	75:25	62
3	THF	76	82:18	51
4	H_2O	97	97:3	93
5	**H_2O**	**96**	**78:22**	**92**
6	H_2O	70	88:12	92
7[c]	H_2O	66	84:16	90
8[d]	H_2O	38	82:18	37
9[e]	H_2O	90	91:9	89

[a] Ham karışım ^1H NMR yardımıyla belirlenir.
[b] İzomerlerin *ee* değeri kiral HPLC analizi ile belirlenir
[c] 5 % mol katalizör.
[d] 2.5 % mol katalizör.
[e] 5 % mol katalizör.

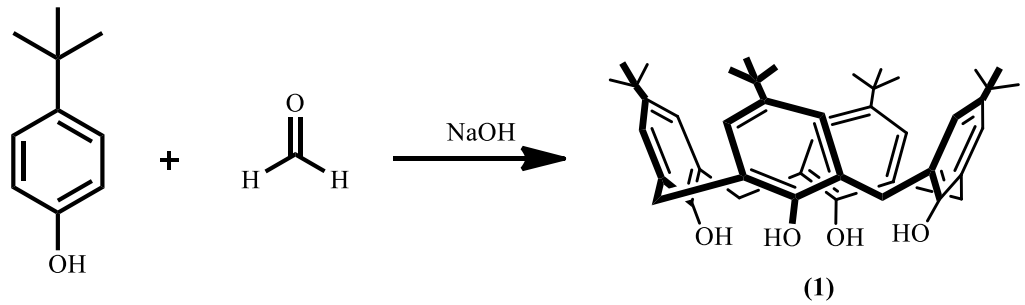
3 DENEYSEL KISIM

3.1 Enstrümental Teknikler

^{1}H-NMR $CDCl_3$ içinde spektrumları Varian 400 MHz spektrometre ile alındı ve ve spektrumlardaki kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. FT-IR spektrumları, KBr diskleri halinde veya ATR problu Perkin Elmer 1605 FT-IR System Spectrum spektrofotometresinden alındı. UV-vis. ölçümlerinde Shimadzu 160A UV-Visible spektrofotometresi kullanıldı. TGA analizleri argon atmosferinde Seteram Evaluation-1750 markalı cihaz ile yapıldı. Erime noktası tayinleri, EZ-Melt marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. HPLC ölçümleri Chiralcel OD-H (25 cm, 4.6 mm) kiral kolonu kullanılarak Agilent 1200 HPLC modeli ile gerçekleştirildi. HPLC de kullanılan çözücüler ve analitler HPLC saflıkta olup Merck' ten temin edildi. Elementel analizler (C, H, N, S) CHNS-932 (LECO) elementel analiz cihazı ile yüksek sıcaklıkta (1000-1100 ^oC) yakma yoluyla bileşiklerdeki element yüzdeleri tayin edildi. Analitik TLC analizleri DC Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck) ile yapıldı. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su arıtma cihazıyla saflaştırılan saf su ile hazırlandı. THF sodyum üzerinden, CH_2Cl_2 $CaCl_2$ üzerinden ve MeOH Mg üzerinden kurutularak reaksiyonlarda kullanıldı. Bütün başlangıç materyalleri ve reaktifleri analitik saflıkta Merck, Aldrich veya Across firmalarından temin edildi.

3.2 Kimyasal Sentezler

3.2.1 *p-ter*-Butilkaliks[4]aren (1) ' in sentezi (Gutsche 1990)

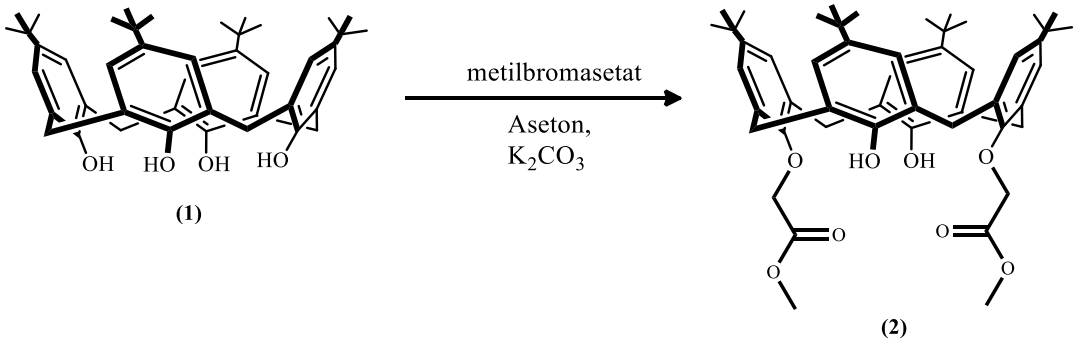


(1)

Şekil. 3.1. *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**1**)

1’lik bir balona, 100 g (0.665 mol) *p*-*t*-bütilfenol, 62.3 ml (0.83 mol) %37’lik formaldehit ve 1.2 g (0.03 mol) NaOH alınır. Reaksiyon karışımı banyonun (yağ banyosu) sıcaklığı 110-120 ^{o}C da sabit tutularak ksilol cihazı takılı bir geri soğutucu sisteminde azot gazı altında 1.5 - 2 saat ısıtılır. Bu esnada reaksiyon karışımı viskoz bir halden önce turuncu renge daha sonra katı sarı bir kütleye dönüşür. Bu noktada karışım oda sıcaklığına kadar soğutulur ve 800-1000 ml difenil eter ile süspanse edilip 1 saat oda sıcaklığında karıştırılır, azot girişi ve bir ksilol cihazı takılır, balon ısıtılarak suyun ortamdan uzaklaştırılması ve karışımın berraklaşması sağlanır. Su çıkışı tamamlandığında karışım bir geri soğutucu takılarak 1.5 - 2 saat kaynatılır. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulur, 1 l etil asetat ile muamele edilerek 1 saat karıştırılır ve sonra da çökmenin tamamlanması beklenir. Oluşan beyazımsı çökelek süzülüp iki kez 100 mL etil asetatla, bir kez 200 ml asetik asitle ve en son su ile yıkanır. Kurutulan 66.6 g (%62) ham ürün toluenden yeniden kristallendirilerek 61.6 g parlak, beyaz kristal yapıda bileşik elde edilir. E.n. : 342-344 ^{o}C (lit., 344-346 ^{o}C) (Gutsche 1990). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (s, 36H, Bu^t), 3.45 (d, 4H, Ar-CH_2-Ar), 4.25 (d, 4H, Ar-CH_2-Ar), 7.05 (s, 8H, ArH), 10.35 (s, 4H, -OH).

3.2.2 5,11,17,23-Tetra-*ter*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren’in sentezi (2) (Unob, 1998)

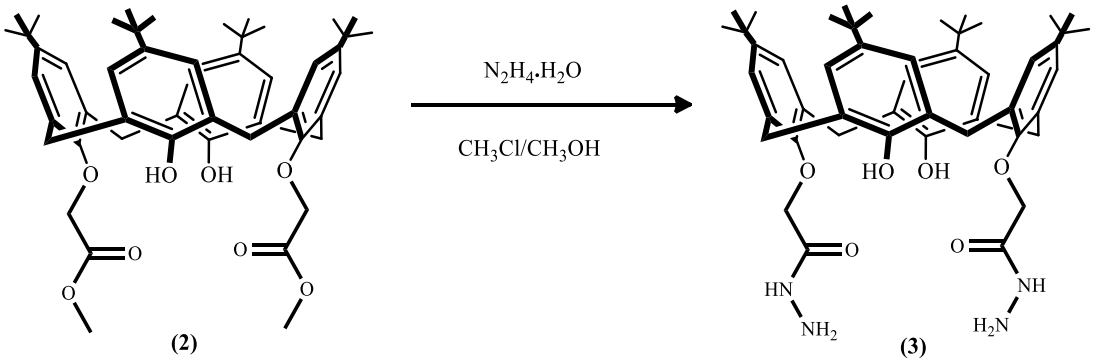


Şekil. 3.2. 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren ***(2)***

5g (7.71) mmol *p*-*ter*-bütilkaliks[4]aren ve 1.29 g (9.4 mmol) potasyum karbonat 250 mL aseton içerisinde 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı daha sonra 1.48 mL (16.19 mmol) metil bromasetat bir miktar çözücü içerisinde ilave edildi ve 24 saat kaynatılarak karıştırıldı. Soğutulan karışım süzüldü, süzüntü distillendi. Elde edilen katı madde etanol içerisinde kristallendirildi. Verim: %65, E.n: 202-207^{o}C. FT-IR: ν_{max} (ATR): 1750 cm^{-1}(C=O). ^{1}H NMR

($CDCl_3$): δ 1.00 (s, 18H, Bu^t), 1.29 (s, 18H, Bu^t), 3.35 (d, 4H, *J*= 12.6 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.85(s, 6H, OCH_3), 4.45 (d, 4H, *J*= 12.6 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.76 (s, 4H, OCH_2CO), 6.85 (s, 4H, ArH), 7.05 (s, 4H, ArH), 7.68 (s, 2H, OH).

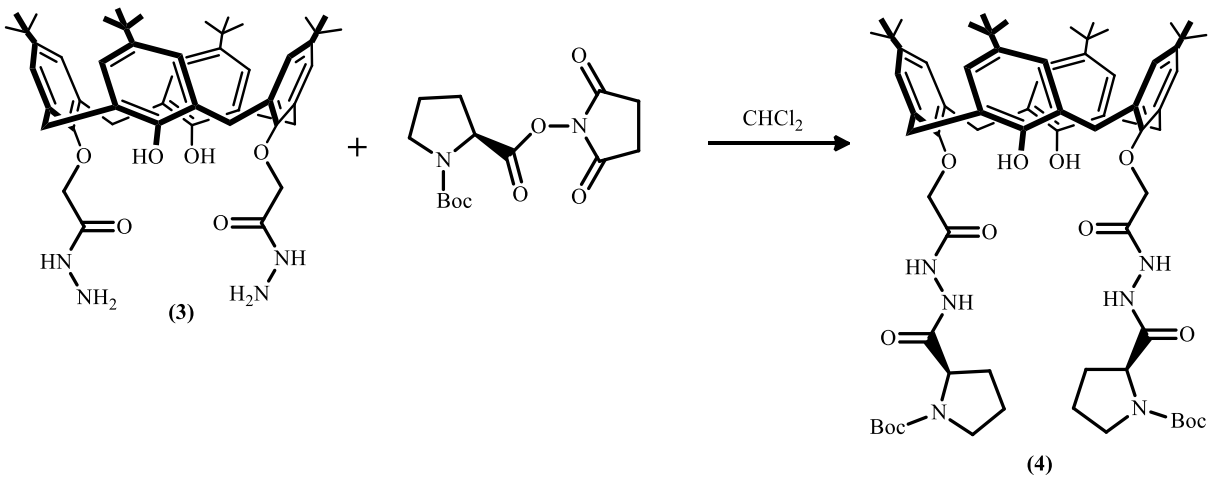
3.2.3 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren'in sentezi (3) (Alekseeva 2000)



***Ş*ekil. 3.3.** 5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dihidrazinamitkarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren **(3)**

5,11,17,23-Tetra-ter-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28-dihidroksi-kaliks[4]aren (0.8 g, 1.0 mmol) ve 2 mL %80'lik hidrazin mono hidrat 'ın ($N_2H_4.H_2O$) kloroform/metanol (3:1) içerisindeki karışımı 12 saat süreyle kaynatılarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi hem İTK dan (EtOAc/heksan, 2 /1) hemde FT-IR spektroskopisi (1750 cm^{-1} deki ester karbonil bandının 1684 cm^{-1} deki amit karbonil bandına dönüşümü) ile takip edilerek başlangıç maddelerinin ürüne dönüşümü gözlendi. Reaksiyon karışımının çözücüleri evaporasyon ile uzaklaştırıldı, geriye kalan katı ham ürün saf su ile nötral pH a kadar yıkandı ve vakumlu etüvde kurutuldu. Ham ürün CH_3OH den kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim; 1.6 g (% 89). E.N.; 330-333 ºC. FT-IR: ν_{max} (ATR): 3389, 3342, 3048, 2954, 2872, 1684 cm^{-1}. ^1H NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 0.97 (s, 18H, *t*-Bu), 1.20 (s, 18H, *t*-Bu), 3.36 (d, 4H, *J*=13.3 Hz, $ArCH_2Ar$), 3.66 (d, 4H, *J*= 1.6 Hz, NH_2), 4.04 (d, 4H, *J*=13.2 Hz, $ArCH_2Ar$), 4.58 (s, 4H, OCH_2), 6.86 (s, 4H, ArH), 7.01 (s, 4H, ArH), 7.69 (s, 2H, OH), 9.62 (brs, 2H, NH). $C_{48}H_{64}N_4O_6$ için analitik hesaplanan: C; 72.70, H; 8.13, N; 7.06. Bulunan: C; 71.58, H; 8.27, N; 7.01.

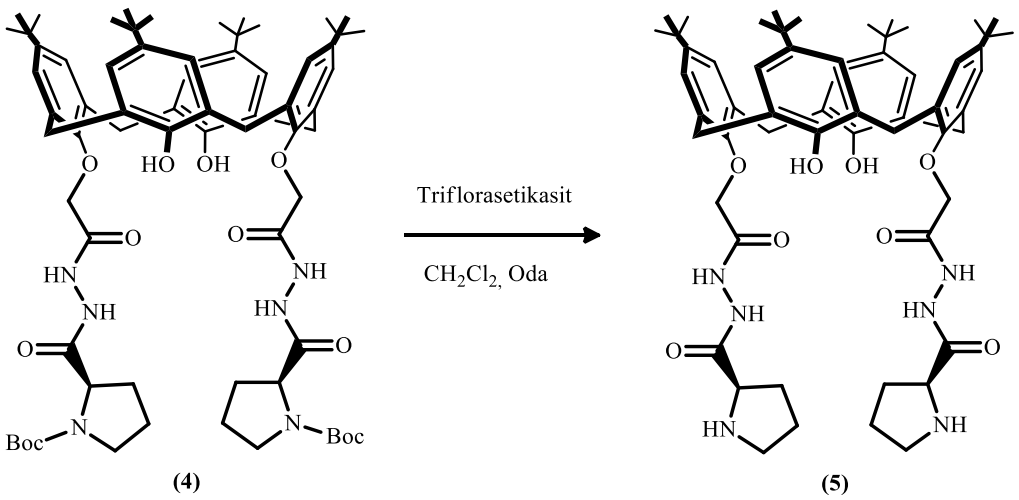
3.2.4 Bileşik 4'ün Sentezi



Şekil. 3.4. Bileşik 4'ün Sentezi

1.0 g (1.26 mmol) bileşik **3**'ün 40 mL $CHCl_3$'daki çözeltisine 0.83 g (2.65 mmol) Boc-Pro-Osu ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Çözelti bir ayırma hunisine aktarılarak seyreltik HCl ve su ile (3 x 50 mL) yıkanır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulup, çözücüsü uzaklaştırılır. Verim 0.84 (%84). E.n: 130-132^oC. IR: 1665, 1698 cm^{-1} (C=O). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 1.07 (s, 18H, Bu^t), 1.25 (s, 18H, Bu^t), 1.47 (s, 18H, Bu^t), 1.98 (m, 4H, CH_2), 2.20-2.40 (m, 4H, CH_2), 3.35-3.60 (m, 8H, $ArCH_2Ar$, CH_2N), 4.13-4.35 (bs, 4H, $ArCH_2Ar$), 4.55, (bs, 2H, N*CH*CO), 4.70 (s, 4H, OCH_2), 6.96 (s, 4H, ArH), 7.05 (s, 4H, ArH), 8.10 (s, 2H, NHCO), 9.62-9.82 (bs, 2H, NHCO), 11.05-11.35 (bs, 2H, OH).

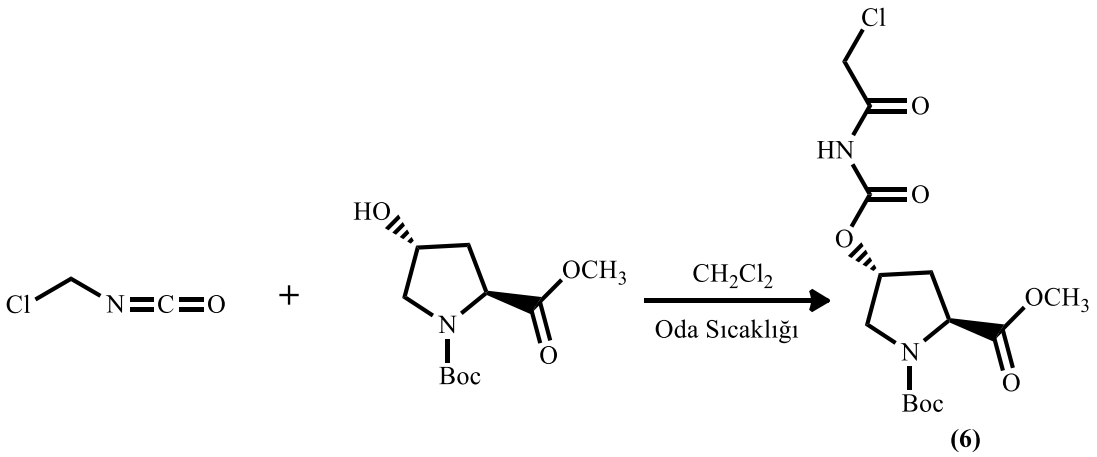
3.2.5 Bileşik 5'in Sentezi



Şekil. 3.5. Bileşik 5'in Sentezi

0.5 g bileşik **4**'ün 25mL CH_2Cl_2'daki çözeltisine 1 mL TFA ilave edilip oda sıcaklığında 20 saat karıştırılır. Çözücü buharlaştırılır, geriye kalan katı 25 mL $CHCl_3$ 'da çözülür ve ardından bir ayırma hunisine aktarılarak seyreltik HCl, Doygun $NaHCO_3$ çözeltisi ile (3 x 50 mL) yıkanır. Daha sonra pH nötr oluncaya kadar saf su ile yıkanır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulup, çözücüsü uzaklaştırılır. Bileşik **5** %72 verimle elde edildi. E.n: 174-176°C. $[\alpha]_D^{22}$ = +6.8° (*c* 1.0, $CHCl_3$). IR: 1712, 1654 cm^{-1}($C{=}O_{amit}$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.12 (s, 18H, Bu^t), 1.25 (s, 18H, Bu^t), 1.72-2.20 (m, 8H, CH_2CH_2), 3.04 (t, 4H, *J*=6.8 Hz, CH_2N), 3.45 (d, 4H, *J*=12.5, $ArCH_2Ar$), 4.25 (dd, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.96, (m, 2H, N*CH*CO), 4.69 (s, 4H, OCH_2), 7.00 (s, 4H, ArH), 7.07 (s, 4H, ArH), 8.33 (s, 2H, NHCO).

3.2.6 (2S,4R)-1-ter-bütil 2-metil 4-(((2kloroasetil)karboksil)oksi)prolidin-1,2-dikarboksilat'ın sentezi (6)

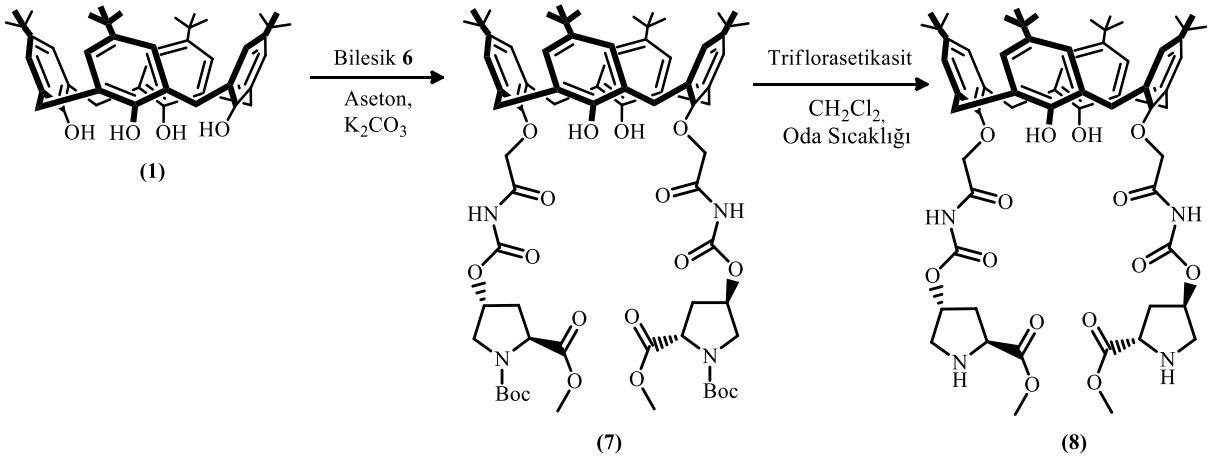


(6)

Şekil. 3.6. (2S,4R)-1-ter-bütil 2-metil 4-(2kloroasetil)karboksil)oksi)prolidin-1,2-dikarboksilat'ın sentezi (6)

0.365 ml kloroasetilizosiyanat (4.48 mmol) ve 1g N-boc-4-trans hidroksiprolin metilester (4.077 mmol) 20 ml diklormetan içerisinde 9 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınarak önce 1M HCl çözeltisi ile üç kez ekstraksiyon yapılır. Daha sonra destile su ile organik faz yıkanır. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutulur, süzülür ve çözücü uçurulur. Katı sarı renkte ürün elde edilir (Verim % 94). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.32 (s, 9H, O-But), 2.06-2.43 (m, 2H, CH_2), 3.65 (m, 5H, OCH_3, CH_2), 4.25 (t, 1H, CH-$COOCH_3$), 4.36 (s, 2H, Cl-CH_2), 5,22 (s, 1H, O-CH), 8,62 (s, 1H, NHCO), ^{13}CNMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.70, 166.80, 154.10, 150.72, 80.70, 77.78, 74.78, 57.54, 52.57, 43.78, 35.25, 28.10.

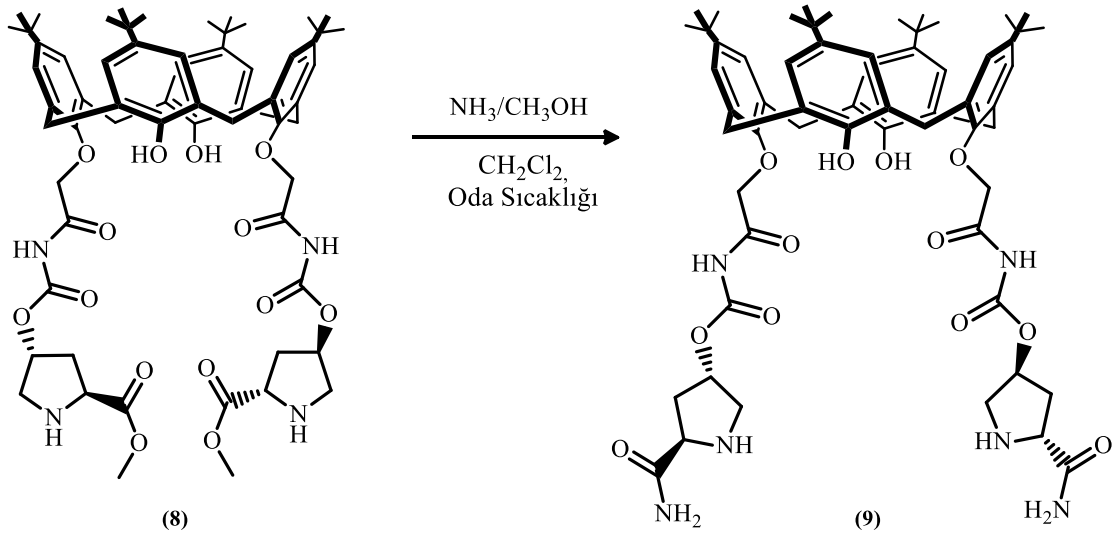
3.2.7 Bileşik 8'in Sentezi



Şekil. 3.7. Bileşik 8'in Sentezi

0.95 g (1.464 mmol) p-terbutilkaliks[4]aren ve 0.235 g (1.464 mmol) susuz K_2CO_3 bir balon içerisine konur, üzerine 50 ml susuz aseton ilave edilerek çözelti 30 dk boyunca bir geri sogutucu altında kaynatılır. Daha sonra üzerine 0.51 g (3.074 mmol) KI ilave edilir 15 dk bu halde karıştırılır. 1.121 g (3.074 mmol) bileşik **6** ilave edilerek kaynatma işlemine devam edilir. Reaksiyon İTK ile kontrol edilir (DCM/Hekzan-2:1). 48 saat sonunda ortamda bir miktar kaliksaren bileşiği olduğu gözlendi ve bu süre sonunda reaksiyon karışımı süzülerek K_2CO_3 giderildi. Elde edilen süzüntünün çözücüsü kuruluğa kadar giderilir. Elde edilen katı ürün karışımından fazla kaliksareni gidermek için eter ilave edilerek ayrılır (ürün eterde çözünür). Daha sonra eter evapore edilir ve ortamda kalan **8** den çok az miktardaki tepkimeye girmeyen **7**'yi ayırmak için Boc grubu giderme işlemine geçilir. Karışım 20 ml DCM içerisinde çözülür. Üzerine 1.2 ml TFA ilave edilerek bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınarak önce saf su ile ekstraksiyon yapılarak **7** reaktifi ortamdan alınır ve daha sonra doygun $NaHCO_3$ ile (3 kez) ekstraksiyon yapılır. Ekstraksiyon sonunda organik faz alınır, $MgSO_4$ ile kurutulur, süzülür ve çözücü uzaklaştırılarak saf halde bileşik **8** elde edilir. (Verim % 78). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04 (s, 18H, But), 1.26 (s, 18H, But), 2.72-2.3.00 (m, 2H, CH_2), 3.46-3.85 (m, 8H, $ArCH_2Ar$, $2CH_2$), 4.00 (bs, 6H, O-CH_3), 4,26-4.62 (m, 8H, $ArCH_2Ar$, CH_2, 2CHCOO), 4,90-5.20 (bs, 4H, $2OCH_2$), 5,65-5.80 (m, 2H, OCH), 6,75-7.20 (m, 8H, ArH), 9,50-9.70 (bs, 2H, NHCO).

3.2.8 Bileşik 9'un Sentezi



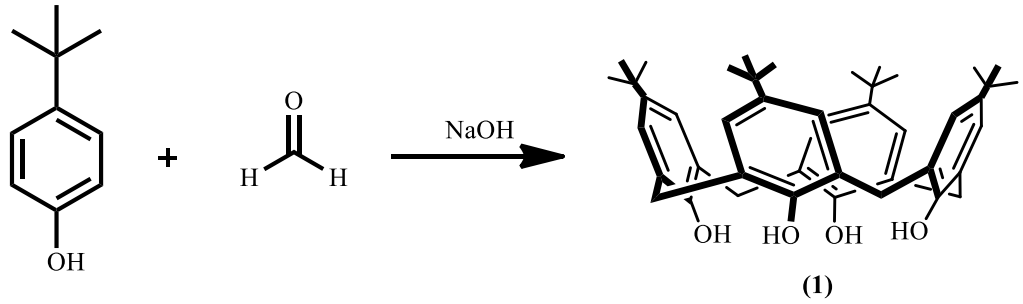
Şekil. 3.8. Bileşik 9'un Sentezi

8 numaralı bileşik (0.4 g, 2.32 mmol) bir balon içerisine konur ve üzerine metanol (20 mL) ilave edilerek çözünmesi sağlandıktan sonra 50°C'de geri soğutucu altında karıştırılır. 15 dk sonra çözeltinin üzerine 10 ml sulu amonyak çözeltisi ilave edilerek 48 saat karıştırılır. Bu süre sonunda oluşan çökelek süzülür. kalan katı destile suyla nötr oluncaya kadar yıkanır. Daha sonra vakumlu etüvde kurutularak **9** numaralı bileşik elde edilir. Verim % 82. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ (ppm) 0.99 (s, 18H, But), 1.20 (s, 18H, But), 2.53 (s, 2H, CH_2), 3.24-3.42 (m, 4H, CH_2), 3.50 (d, 4H, J=13.4 Hz, $ArCH_2Ar$), 4,20- (d, 4H, J=13.4 Hz, $ArCH_2Ar$,), 4,23-4.38 (m, 4H, CH_2), 4,62 (s, 4H, OCH_2), 6,65 (s, 2H, OCH), 7,07 (s, 4H, Ar-H), 7.08-7.18(m, 4H, Ar-H), 8.14 (s, 4H, $CONH_2$), 8.69 (s,2H, OCNHCO).

4 SONUÇ ve TARTIŞMA

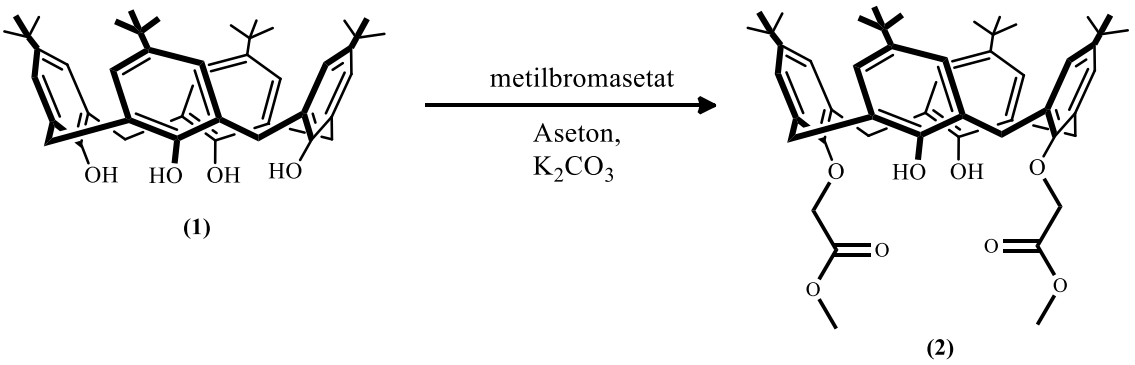
Supramoleküler kimyada halkalı bileşiklerin, yaygın kullanım alanlarının olması sebebiyle, önemi her geçen gün artmaktadır. Bu bileşikler içerisinden de son yıllarda en çok kullanılanı kaliksarenlerdir. Çünkü bu bileşikler diğerlerine göre daha kolay ve daha yüksek verimle sentezlenebilmekte, ayrıca daha kolay ve yaygın modifiye edilebilmektedir. Özellikle son yıllarda kaliksarenlerin kiral veya akiral katalizör olarak kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Bu çalışmada amaç literatürde oldukça yaygın olarak kullanılan kiral bir katalizör olan prolin türevleri kaliksarene seçimli olarak bağlanarak (fenolik –O'den ya da fenolik yapıların *p*-pozisyonundan) yeni prolin türevli kaliksaren bileşiklerini sentezlemek ve kiral katalizör özelliğini denemektir.

Bu amaçla başlangıç maddesi olan *p-ter*-bütilkaliks[4]aren (**1)** literatüre (Gutsche 1990) göre sentezlenerek yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. ^{1}H-NMR spektrumunda δ: 3.45 ppm'de ve δ: 4.25 ppm'de görülen dublet 4 protonun ArC**H**$_2$Ar grubuna ait olduğu gözlendi. Bu sonuçlar *p-ter*-bütilkaliks[4]aren'in oluştuğunu doğrulamaktadır.

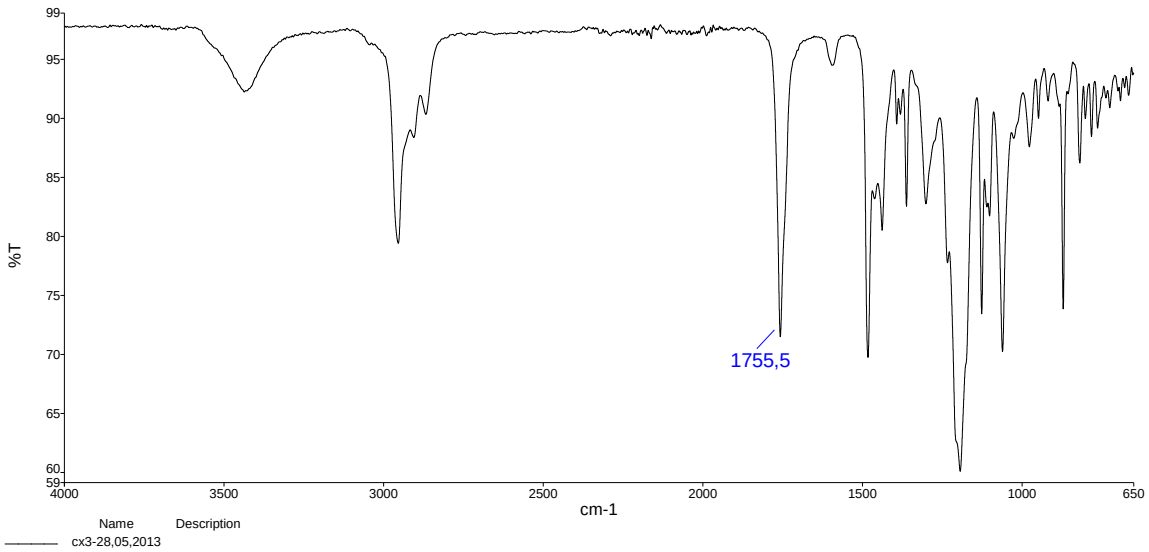


(1)

Sentezlenen *p-tert*-bütilkaliks[4]aren, brom alkil ester türevi ile K_2CO_3 varlığında kuru aseton içerisinde literatüre göre (Collins 1991) etkileştirilerek *p-tert*-bütilkaliks[4]aren diester türevlerine dönüştürüldü.

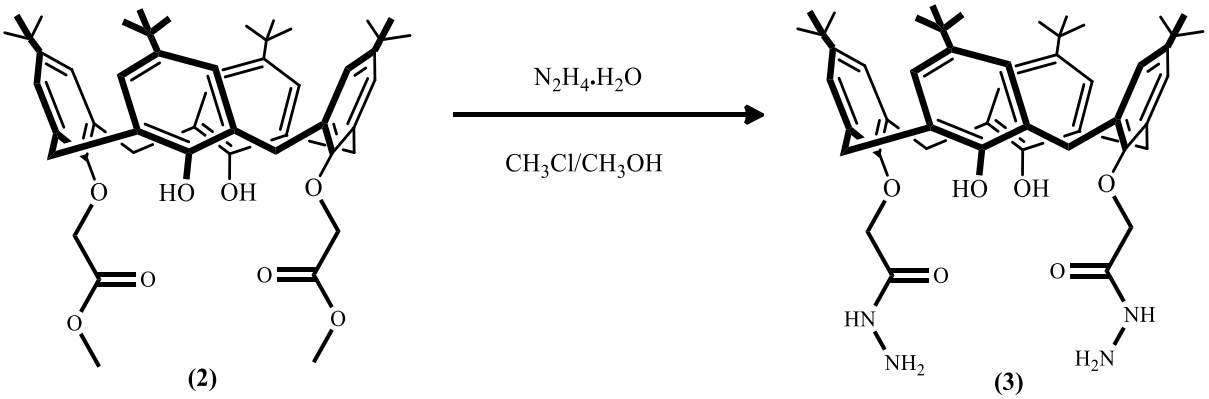


Bileşik **2**'nin; IR spektrumunda görülen 1755 cm^{-1}'deki ester karbonil bandına ait titreşim bağlanmanın gerçekleştiğini göstermektedir (**Şekil 4.1**). Ayrıca bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda δ: 3.85 ppm'de görülen singlet 6 protonun O**CH₃** grubuna, δ: 4.75 ppm'de görülen singlet 4 protonun O**CH₂**CO grubuna ait olduğu gözlendi. Bu sonuçlar diester türevinin oluştuğu doğrulamaktadır **(Ek: 1)**.

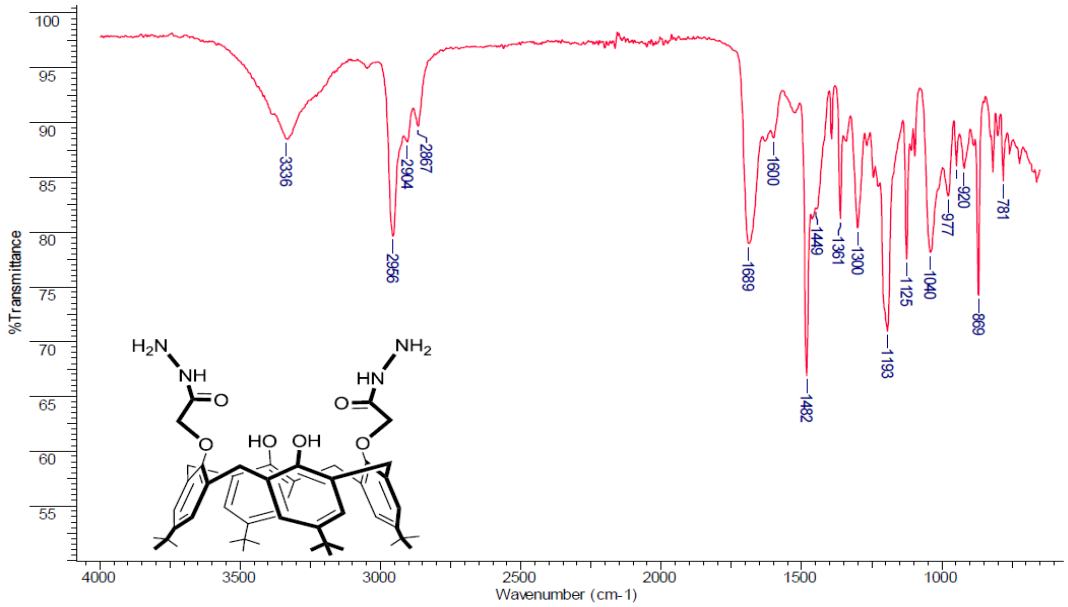


Şekil. 4.1. 5,11,17,23-Tetra-*tert*-bütil-25,27-dimetoksikarbonilmetoksi-26,28- dihidroksikaliks[4]aren bileşiğinin IR spektrumu

Bileşik **2**, hidrazin mono hidrat ($N_2H_4.H_2O$) ile kloroform/metanol (3:1) içerisinde geri soğutucu altında 12 saat kaynatılarak %89 verimle *p-tert*-bütilkaliks[4]arenin diamit (**3)** (Alekseeva 2000) türevine dönüştürüldü.

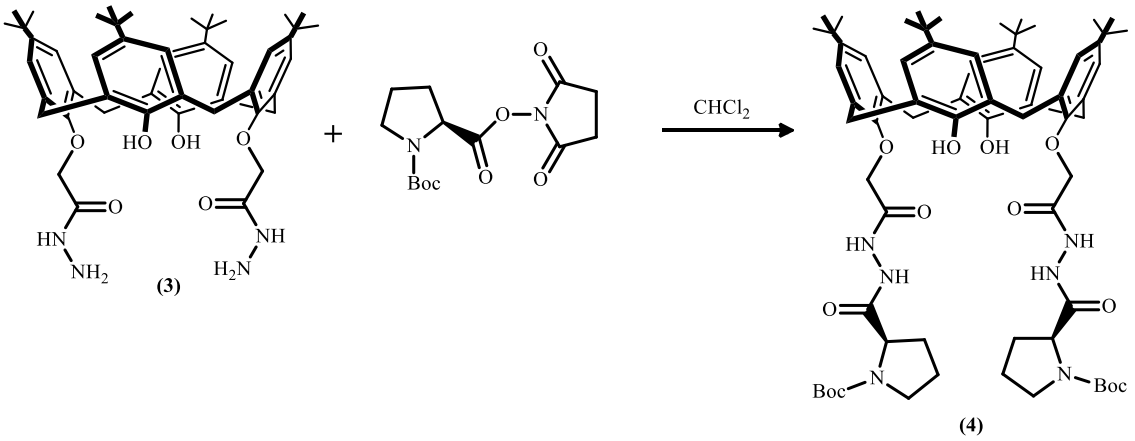


^{1}H-NMR spektrumunda 3.85 ppm'de görülen 2 adet OCH_3 singlet pikin kaybolduğu, 3.66 ppm'de görülen (N-NH_2) amin ve 9.6 ppm'de görülen (-NH-N) amit grubuna ait piklerin oluşumundan anlıyabiliriz **(Ek: 2)**. Ayrıca bu bileşiğin FT-IR spektrumunda 1750 cm^{-1} deki ester karbonil bandının 1684 cm^{-1} deki amit karbonile ait gerilme bandına dönüşümü ile takip edilerek başlangıç maddelerinin ürüne dönüşümü gözlendi (**Şekil 4.2**).

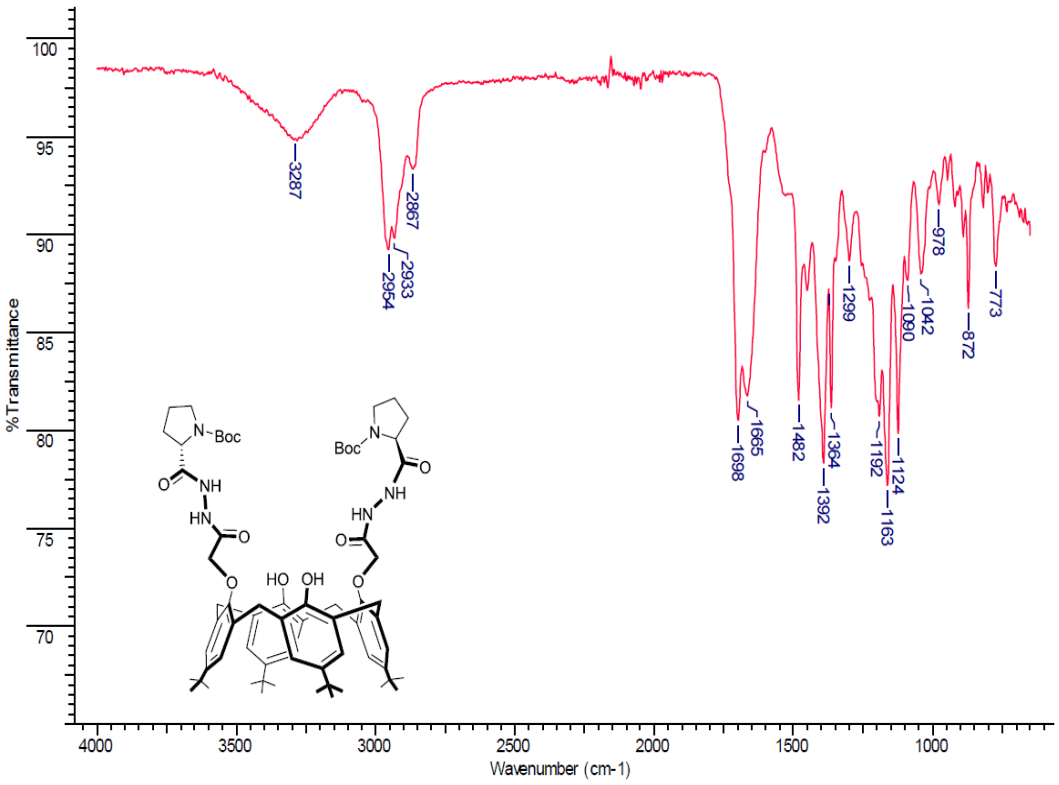


Şekil. 4.2. Bileşik **3**'ün FT-IR spektrumu

Kloroform içerisinde bileşik **3** ile Boc-Pro-Osu bileşiği oda sıcaklığında reaksiyona sokularak **4** numaralı bileşik elde edildi.

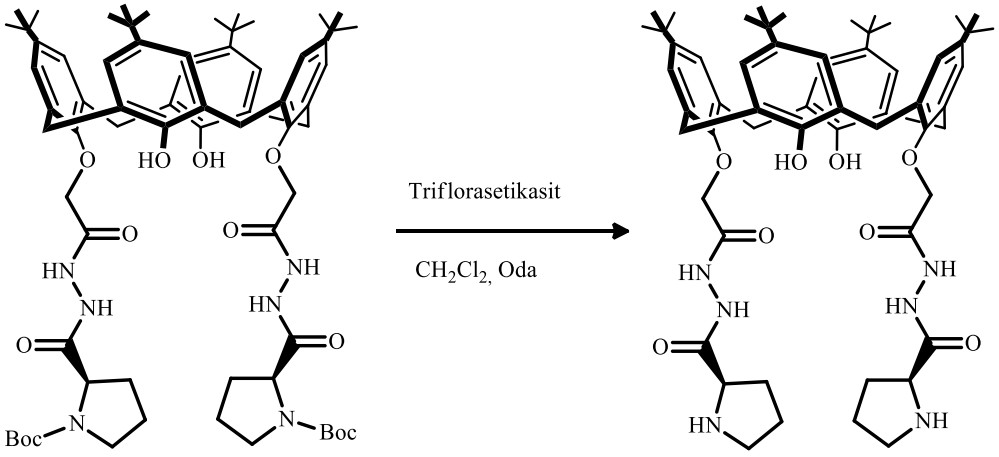


Ayrıca bileşik **4**, spektroskopik yöntemler ile karakterize edildi. ^{1}H-NMR spektrumunda Boc grubuna ait (–OC(CH_3)$_3$) protonların δ 1.47 ppm deki (18 H) singlet pik, 1.80-2.50 ppm arasındaki multiplet ve 4.50 ppm deki prolin grubuna ait piklerin görülmesi bileşiği doğrulamaktadır. ^{13}C-NMR'da 28 ppm de Boc grubundaki metil karbonlarına ait pik ve ayrıca 171, 166 ve 157 ppm de karbonil karbonlarına ait pikler görülmektedir **(Ek: 3)**. Bileşiğin FT-IR spektrumunda da 3300 cm^{-1} bölgesinde fenolik birimlere ait OH, 1665 ve 1698 cm^{-1} civarında amit karbonillerine (C=O) ait bant görülmektedir (**Şekil 4.3**).



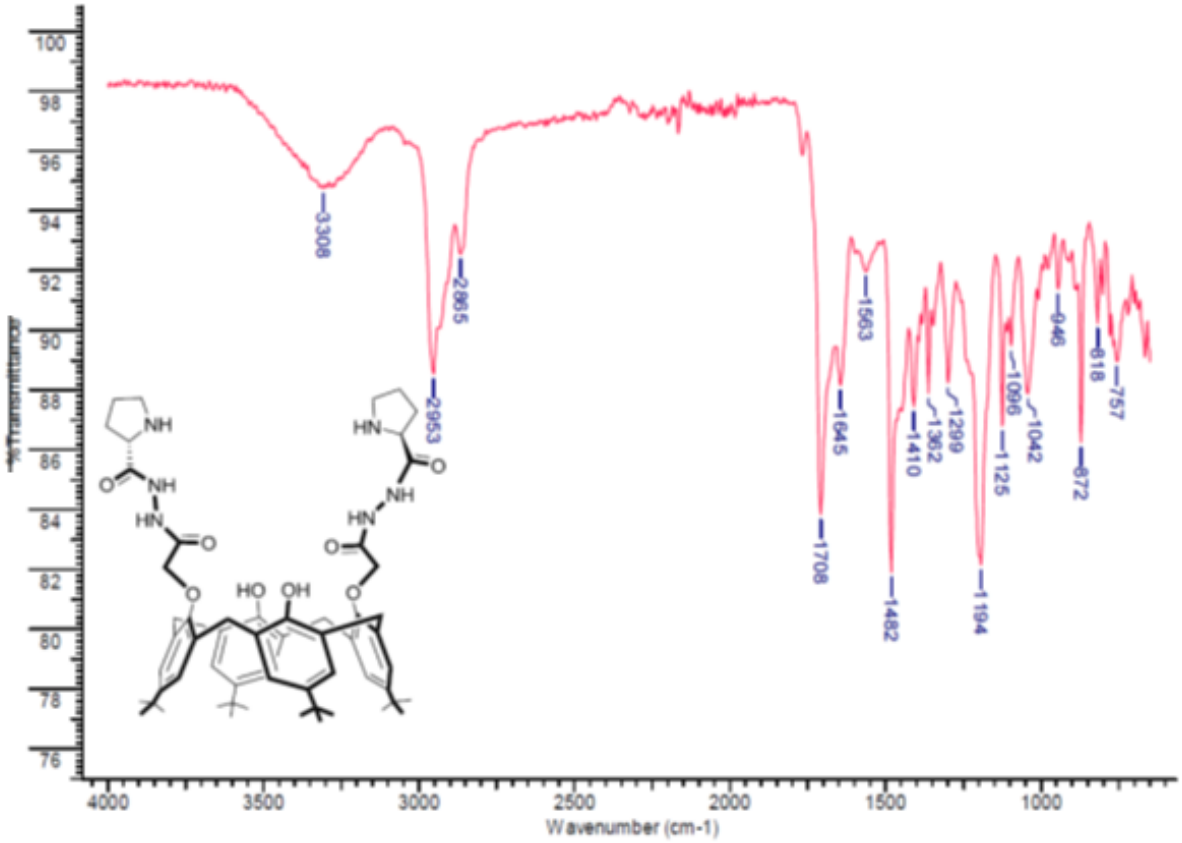
Şekil. 4.3. Bileşik **4'**ün FT-IR spektrumu

Bileşik **4**'teki koruyucu Boc grubunu gidermek için, TFA/CH_2Cl_2 çözücü ortamında uygun koşullarda reaksiyona sokuldu.



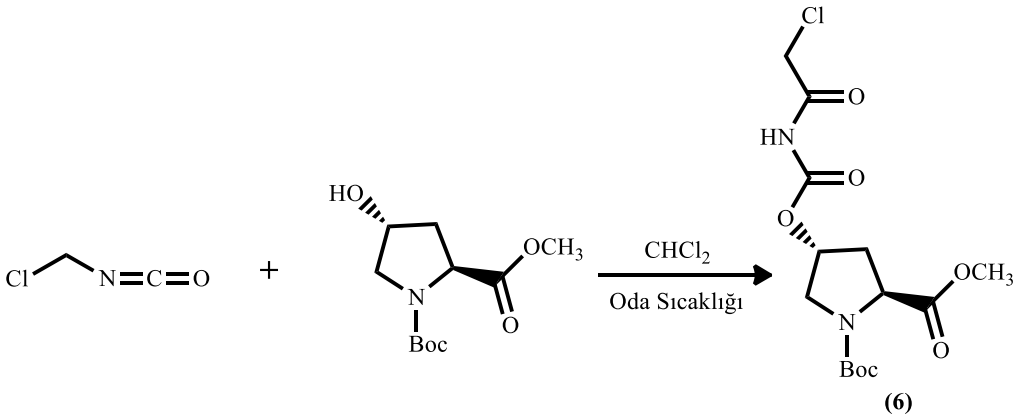
(4) **(5)**

Elde edilen bileşiğin yapısı (**5**) spektroskopik tekniklerle aydınlatıldı. ^{1}H-NMR spektrumuna bakıldığında, δ 1.47 ppm deki *N*-Boc koruma grubundaki *t*-bütil gruplarına ait pikin kaybolması bu grubun hidroliz olduğunu göstermektedir **(Ek: 4)**. Bileşiğin FT-IR spektrumunda, 3308 cm^{-1} bölgesinde fenolik birimlere ait OH ve 1645 cm^{-1} de amit karboniline (C=O) ait bant görülmektedir (**Şekil 4.4**).



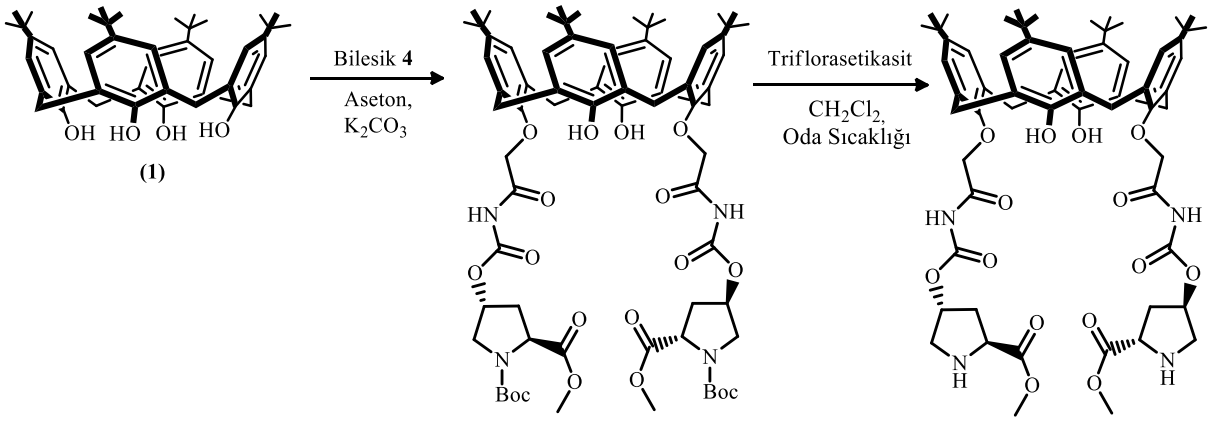
Şekil. 4.4. Bileşik **5**'in FT-IR spektrumu

Kloroasetilizosiyanat ve N-boc-4-trans hidroksiprolin metilester diklormetan içerisinde oda sıcaklığında etkileştirilerek %94 verimle (2S,4R)-1-ter-bütil 2-metil 4-(((2kloroasetil)karboksil)oksi)prolidin-1,2-dikarboksilat **(6)** sentezlendi. Bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda Boc grubuna ait (–OC(CH_3)$_3$) protonların δ 1.50 ppm deki (9 H) singlet, 3.84 ppm de OCH_3 grubuna ait singlet, 9.00 ppm de OC-NH-CO grubuna ait gözlenen singlet piklerin görülmesi bileşiği doğrulamaktadır. Ayrıca ^{13}C-NMR'da 28 ppm de Boc grubundaki metil karbonlarına ait pik ve ayrıca 177, 172, 158 ve 155 ppm de karbonil karbonlarına ait pikler görülmektedir **(Ek: 5 ve 6)**.

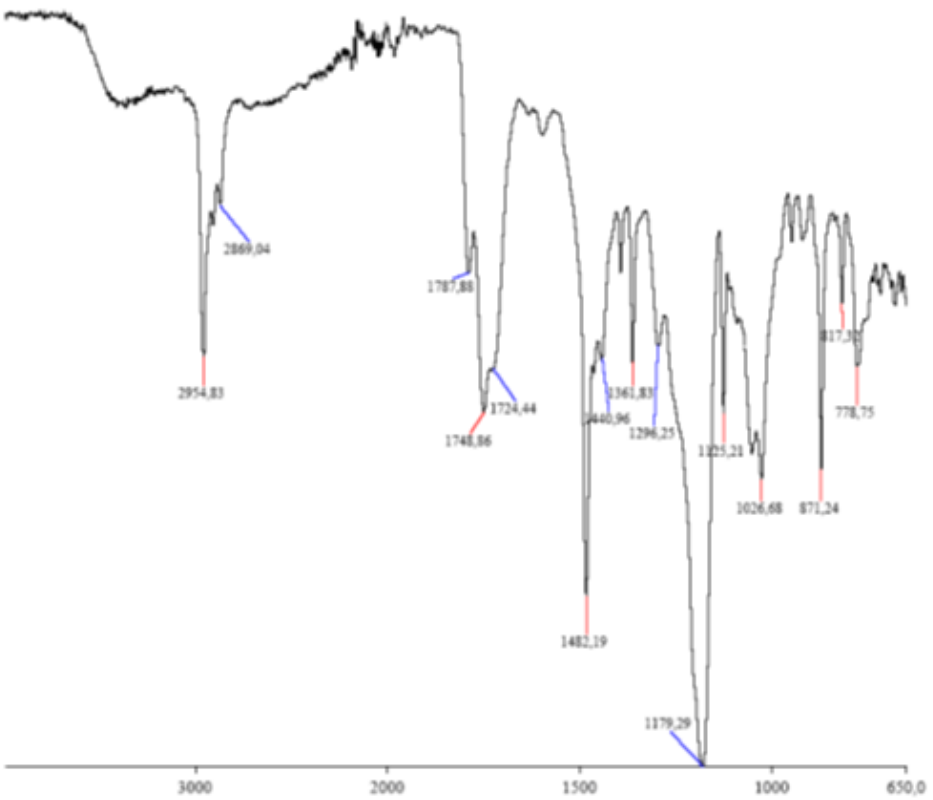


(6)

Sentezlenen **6** numaralı bileşik, K_2CO_3 varlığında kuru aseton içerisinde *p*-ter-bütilkaliks[4]aren ile reaksiyona sokuldu ve elde edilen ürün TFA/CH_2Cl_2 ortamında etkileştirilerek Boc grupları giderildi. Önce bileşik **7** sonra ürün olarak bileşik **8** %78 verimle elde edildi. Bileşiğin yapısı spektroskopik tekniklerle aydınlatıldı.

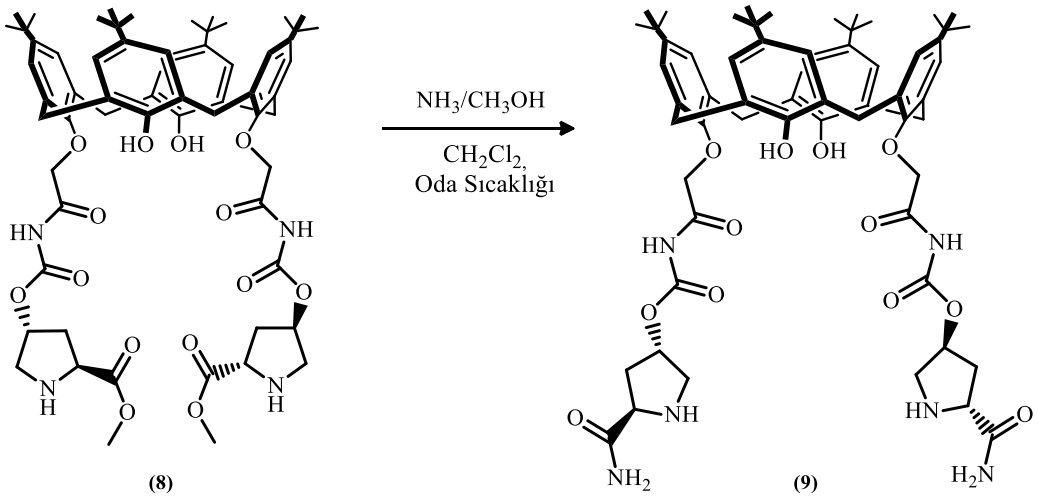


Bileşiğin ^{1}H-NMR spektrumunda *ter*-butil grubuna ait protonlar δ 1.04 ppm deki (18 H), ve 1.46 ppm de (18 H) singlet pikler, 4.00 ppm de OCH_3 grubuna ait singlet, 3.66 ve 4.48 de $ArCH_2Ar$ grubuna ait piklerin görülmesi bileşiği doğrulamaktadır **(Ek: 7)**. Bileşiğin FT-IR spektrumunda ester karboniline ait 1787 ve 1745 cm^{-1} civarında bantlar görülmektedir (**Şekil 4.5**).



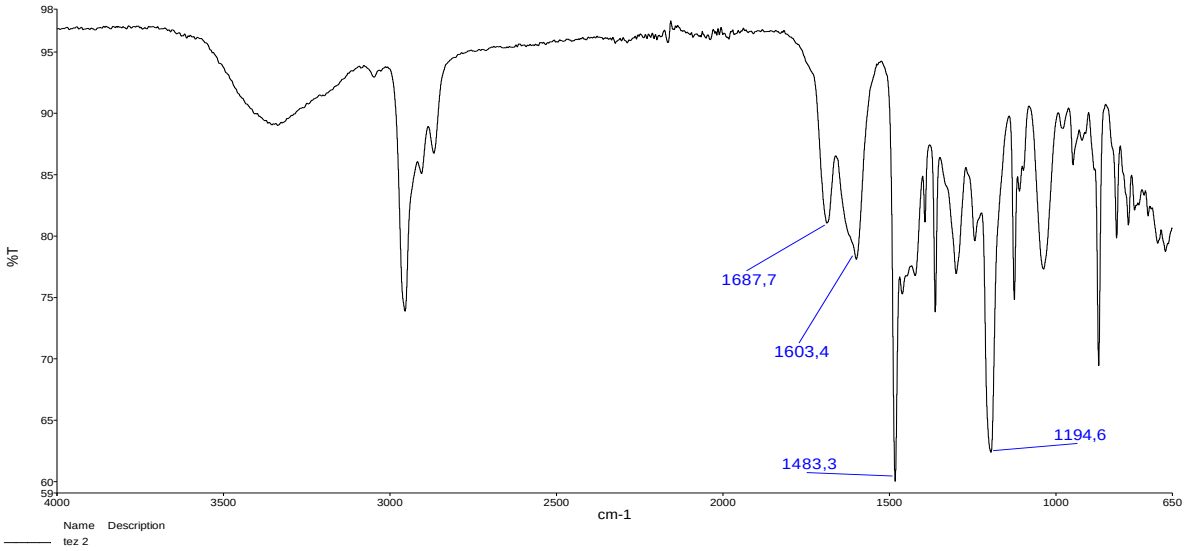
Şekil. 4.5. Bileşik **8**'in FT-IR spektrumu

8 numaralı bileşik metanol içerisinde sulu amonyak çözeltisiyle reaksiyona sokularak bileşiğin prolin halkalarındaki metil ester grupları amit türevine dönüştürüldü.



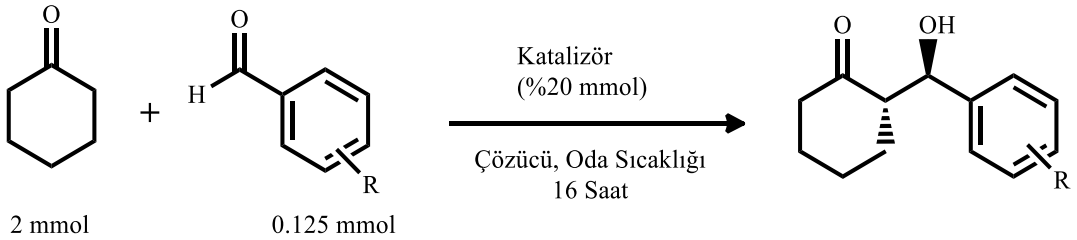
(8) **(9)**

Bileşiğin ^{1}H-NMR 4.00 ppm de OCH_3 grubuna ait singlet piklerin kaybolması bileşiğin oluştuğunu göstermektedir **(Ek: 8)**. Ayrıca bileşiğin FT-IR spektrumunda ester karboniline ait olan 1787 ve 1745 cm^{-1} civarındaki bantların kaybolup yerine 1687 ve 1603 cm^{-1}'de görülen amit bantlarının ortaya çıkması metil ester gruplarının amit türevine dönüştürüldüğü kanıtlamaktadır (**Şekil 4.6**).



Şekil. 4.6. Bileşik **9**'un FT-IR spektrumu

4.1 Asimetrik aldol reaksiyonları için genel prosedür

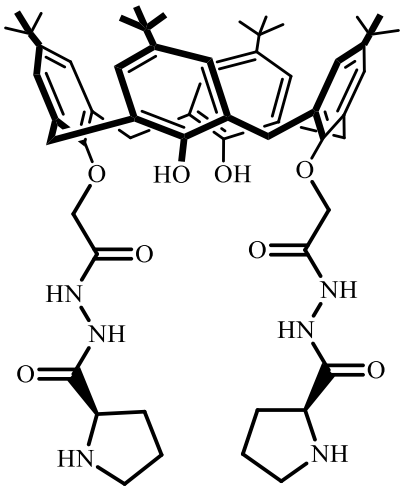


Sentezlenen katalizörlerin (**5,8 ve 9**) (0.0125 mmol, %20) içerisine siklohekzanon (2 mmol) ilave edilerek karıştırıldı ve karışıma oda sıcaklığında 0.25 mL su eklendi. Bir süre karıştırdıktan sonra bu karışıma benzaldehit türevleri (0.125 mmol) eklendi. Karışım 16 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra (başlangıç maddesinin tükendiği İTK yardımı ile izlendi) doymuş NH_4Cl çözeltisi ile reaksiyon sonlandırıldı, ardından etil asetetat ile ekstraksiyon yapıldı (3x 10 mL) ve organik fazlar birleştirildi. Daha sonra organik faz doygun $NaHCO_3$ ile yıkanıp üzerinden Hegzan:Etilasetat (3:1) ile saflaştırıldı. Susuz $MgSO_4$ üzerinden

kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. Diastereomerik ürün karışımı uygun çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Oluşan Aldol ürünlerinin HPLC'deki yerlerini saptayabilmek için Benzaldehit türevlerinin sikloheksanon ile verdiği rasem Aldol bileşikleri literatür bilgilerine göre sentezlenmiştir (Daniela ve ark. 2010).

4.2 5 Numaralı bileşik ile yapılan katalizör çalışmaları



(5)

Katalizör **5**'in genel yapısı, kaliksarenin fenolik oksijenlerinden prolin ile fonksiyonlandırılmış olduğu için daha önce sentezlenen prolin grubu taşıyan kaliks[4]arenler ile yapısal benzerlik göstermektedir. Bu bağlamda sentezlenen diğer katalizörler sulu çözeltide oldukça etkili olduğu için bileşik **5**'in katalizör çalışmaları da su içerisinde gerçekleştirilmiştir.

Yapılan deneylerde çözücü olarak 0.5 mL su kullanıldığında %70 *ee* değeri ve %55 dönüşüm gözlendi ve su miktarının seçiciliğe etkisini görmek için 0.25 mL su kullanıldı. Suyun etkisiyle de enantiyoseçicilikte dikkate değer bir artış (%87), diastereoseçicilik 70:30, ve dönüşüm de %60 a kadar yükseldi.(**Tablo 4.1**, **Sıra 6**).

Tablo 4.1. Katalizör **5** varlığında gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için sonuçlar

Sıra	Katalizör % mmol	Su (µl)[a]	*ee* (%)[a]	dr (*anti:syn*)[b]	Dönüşüm (%)[b]
1	10	500	70	63:37	55
2	10	250	80	60:40	50
3	10	125	80	68:32	54
4	20	125	78	62:38	50
5	5	125	80	60:40	35
6	**10**	**125**	**87**	**70:30**	**60**

[a]. Kiral AD-H kolonu kullanılarak HPLC yardımı ile hesaplanmıştır.
[b]. Ham ^{1}H-NMR yardımı ile hesaplanmıştır.

Ayrıca katalizör **5**'in katalitik etkinliği farklı çözücüler içerisinde incelendi. Bu denemelerin sonuçları **Tablo 4.2**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2'de görüldüğü gibi çözücü olarak etanol seçildiğinde düşük dönüşüm, diastereoseçicilik, ve enantiyoseçicilik gözlendi (**Sıra 5**). Benzer şekilde çözücü olarak DMF ve DMSO kullanıldığında da düşük dönüşüm gözlenirken, diastereoseçicilik (dr) ve enantiyoseçimlilik (*ee*) değerlerinin etanoldekinden daha yüksek olduğu gözlendi. THF in çözücü olduğu ortamda ise yüksek dönüşüm ve diastereoseçicilik gözlenirken, enantiyoseçimliliği (*ee*) düşük olarak gözlendi. Çözücü olarak suyun kullanıldığı organik reaksiyonların (ve/veya dönüşümlerin) yeşil kimya açısından önemi göz önüne alınırsa katalizör **5**'in su içerisinde gerçekleşen direkt aldol reaksiyonunda yüksek dönüşüm (%97), yüksek diastereoseçicilik (89:11) ve yüksek enantiyoseçicilik (%93) göstermesi oldukça önemlidir.

Tablo 4.2. Katalizör **5** varlığında organik çözücüler içinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için bulunan sonuçlar

Sıra	Çözücü	Çözücü miktarı	Katkı maddesi	Dönüşüm(%)[a]	*anti:syn*[a]	*ee* (%)[b]
1	DMF	0.50	-	28	77:23	84
2	DMSO	0.50	-	33	76:24	71
3	$CHCl_3$	0.50	-	61	75:25	62
4	THF	0.50	-	76	82:18	51
5	EtOH	0.50	-	28	57:43	37
6	**Su**	**0.50**	-	**97**	**89:11**	**93**

[a] Ham ürün ^{1}H-NMR yardımı ile hesaplandı.

[b] Kiral AD-H kolunu kullanılarak (80:20 hekzan:izopropanol, 0.5 akış hızı) HPLC yardımı ile hesaplandı.

Yine bu şartlar altında katalizör miktarının arttırılma çalışmaları yapıldı ve çok iyi olmasa da dikkate değer sonuçlar elde edildi (**Tablo 4.3 Sıra 1**). Katalizör miktarının azaltıldığında ise dönüşüm miktarında ciddi bir düşüş gözlendi (**Tablo 4.2**, **Sıra 5**).

Tablo 4.3. Katalizör **5** varlığında ve su içinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için sonuçlar

Sıra	Su (mL)	Katalizör (% mol)	Katkı maddesi	Dönüşüm(%)[a]	*anti:syn*[a]	*ee* (%)[b]
1	**0.50**	**10%**	**-**	**97**	**89:11**	**93**
2	0.25	10%	-	69	78:22	92
3	0.125	10%	-	96	88:12	92
4	0.50	5%	-	66	84:16	90
5	0.50	2,5%	-	38	82:18	37
6	0.25	10%	$ClCH_2COOH$	94	88:12	84
7	0.25	10%	CH_3COOH	93	86:14	81
8	0.25	10%	PhCOOH	97	79:21	86
10	0.25	10%	PTSA	42	79:21	80

[a] Ham ürün ^{1}H-NMR yardımı ile hesaplandı.

[b] Kiral AD-H kolunu kullanılarak (80:20 hekzan:izopropanol, 0.5 akış hızı) HPLC yardımı ile hesaplandı.

Bu sonuçlar doğrultusunda suda gerçekleşen genel asimetrik aldol reaksiyonu için değişik parametrelerin enantiyoseçiciliğe ve diastereoseçiciliğe olan etkileri sırası ile araştırıldı (**Tablo 4.3**). Öncelikle su miktarı, katalizör miktarı ve katkı maddesinin etkisi incelendi ve bu sonuçlar **Tablo 4.3**'te özetlendi. Katalizör **5**'in kullanıldığı aldol reaksiyonunda su miktarı 0.5 ml'den 0.25 mL'ye düşürüldüğünde dönüşüm %97'den %69'a düştüğü görüldü (**Tablo 4.3**,

Sıra 1 ve 2). Buna paralel olarak katalizör miktarını %10 mol'den % 5'e düşürdüğümüzde (**Tablo 4.3**, **Sıra 4**) hem dönüşüm hem de *ee* oranı azalmaktadır.

Ayrıca bileşik **5**'in katalizlediği yüksek enantiyoseçiciliğe sahip bir aldol reaksiyonu elde etmek için değişik katkı maddelerinin (asetik asit, trikloroasetik asit, benzoik asit, ve kloroasetik asit) etkileri araştırılmıştır ve bu sonuçların başlıcaları **Tablo 4.3**'te özetlenmiştir. Klorasetik asit kullanıldığında %84 *ee*, asetik asit kullanıldığında % 81 *ee*, benzoik asit kullanıldığında %86 *ee*, *p*-toluensülfonik asit kullanıldığında ise %80 *ee* değerleri elde edildi. Bu sonuçlara göre seçilen bu model tepkimesinde suyun çözücü olarak kullanıldığı bir ortamda kullanılan katkı maddelerinin enantiyoseçiciliği ve diastereoseçiciliği çok fazla artırmadığı anlaşılmaktadır (**Tablo 4.3, Sıra 6-10**).

Tablo 4.4'te ise aldol reaksiyonunun substrat kapsamının genişletilmesine (ve/veya belirlenmesine) yönelik çalışmaların sonuçları görülmektedir.

Tablo 4.4. Katalizör **5** varlığında değişik benzaldehit türevleri ve siklohekzanon arasında gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için sonuçlar

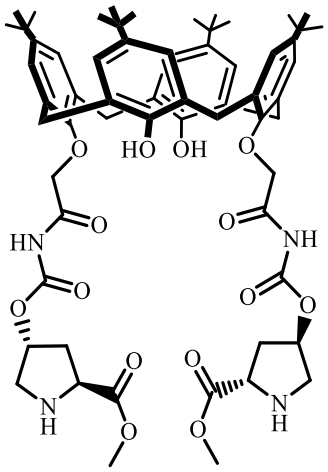
Sıra	Aldehit (R)	Verim (%)[a]	*anti:syn*[a]	ee (%)[b]
1	4-NO_2Ph	95	89:11	93
2	3-NO_2Ph	74	84:16	91
3	2-NO_2Ph	55	68:32	92
4	4-ClPh	86	90:10	93
5	3-ClPh	86	79:21	90
6	2-ClPh	97	90:10	86
7	4-BrPh	75	91:9	92
8	4-FPh	91	94:6	90
9	4-CNPh	94	84:16	84
10	4-CF_3Ph	97	87:13	82

[a] Ham ürün ^{1}H-NMR yardımı ile hesaplandı.
[b] Kiral AD-H kolunu kullanılarak (80:20 hekzan:izopropanol, 0.5 akış hızı) HPLC yardımı ile hesaplandı.

Bu kapsamda dönor olarak siklohekzanonun kullanıldığı aldol reaksiyonunda çeşitli elektron çekici gruplara sahip benzaldehit türevleri akseptör olarak kullanıldı. **Tablo 4.4**'te özetlendiği gibi aldol reaksiyonu sonucunda ürünler yüksek verimlerle, yüksek diastereoseçicilik ve yüksek enantiyoseçicilik değerleri elde edildi. Bunun sebebi olarak da elektron çekici grupların benzen halkalarındaki elektron yoğunluğunu azaltmakta ve aynı zamanda rezonans etkiyle aldehit grubundaki karbonil karbonunu daha fazla kısmi pozitif hale

getirmektedir. Bundan dolayı da prolin halkasındaki azot atomu aldehit grubuna daha kolay saldırır ve böylece daha kolay enamin ara basamağına geçiş oluşur.

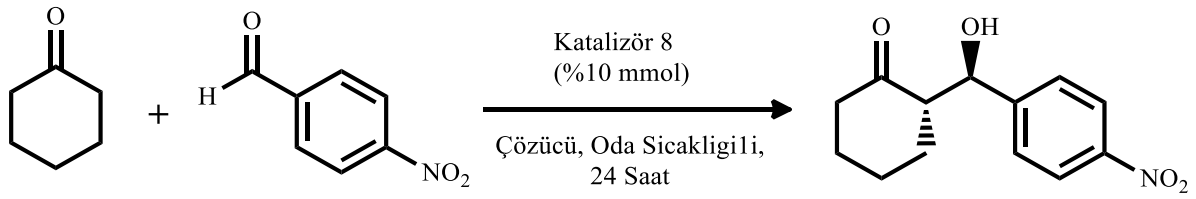
4.3 8 Numaralı bileşik ile yapılan katalizör çalışmaları



(8)

Elde edilen **8** ve **9** numaralı kaliks[4]aren bazlı kiral katalizörler, sikloheksanon ile 4-nitrobenzaldehit (1:8 oranında) arasında gerçekleşen asimetrik organokataliz reaksiyonunda kullanıldı. Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında yapılan deneylere bakılarak bu tez çalışmasındaki reaksiyonlar, genellikle suyun da bulunduğu reaksiyon ortamında katalizörden %10 oranında alınarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

Uygulama sonuçlarına bakıldığında farklı reaksiyon koşullarında katalizör **8**'in katalizör **9**'dan daha verimli sonuçlar ortaya çıkarmıştır (**Tablo 4.5**).



2 mmol 0.125 mmol

Tablo 4.5. Katalizör **8**'in varlığında su içerisinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonu ve bulunan deneysel sonuçlar

Sıra	Katalizör	Su (mL)	Katkı Maddesi	Dönüşüm (%)[a]	*anti:syn*[a]	*ee*[b] (%)
1	8	0.25	-	27	61:39	45
2	8	0.125	-	12	66:34	60
3	8	0.125	$ClCH_2COOH$	30	60:40	73
4	9	0.50	-	96	82:18	37
5	9	0.25	-	95	87:13	48
6	9	0.125	-	94	88:12	62

[a] Ham ürün ^{1}H-NMR yardımı ile hesaplandı.
[b] Kiral AD-H kolunu kullanılarak (80:20 hekzan:izopropanol, 0.5 akış hızı) HPLC yardımı ile hesaplandı.

Tabloya bakıldığında **8** numaralı katalizörün, kloroasetik asit varlığında en yüksek katalitik aktivite sonuçları verdiği gözlenmiştir (**Tablo 4.5, Sıra 3**) (%30 dönüşüm ve %73 *ee*). Yukarıdaki tabloya baktığımızda en yüksek katalitik aktiviteyi **8** numaralı bileşikten elde ettiğimiz için, farklı reaksiyon şartlarındaki çalışmalarımızı da **8** numaralı bileşiği kullanarak sürdürdük. Buna göre katalizör **8**'in katalitik etkinliği reaksiyon ortamında farklı çözücüler, değişik oranlarda su ve kloroasetik asit gibi katkı maddeleri kullanılarak incelendi **(Tablo 4.6)**.

Tablo 4.6. Katalizör **8**'in varlığında farklı organik çözücüler içinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonu için bulunan sonuçlar

Sıra	Katalizör	Çözücü	Çözücü miktarı	Katkı maddesi	Dönüşüm (%)[a]	*anti:syn*[a]	*ee* (%)[b]
1	8	DMSO	0.50	-	12	60:40	39
2	8	DMF	0.50	-	13	76:24	10
3	8	$CHCl_3$	0.50	-	21	68:32	10
4	8	H_2O	0.25	-	96	82:18	48
5	8	H_2O	0.125	$ClCH_2COOH$	96	86:14	73

[a] Ham ürün ^{1}H-NMR yardımı ile hesaplandı.
[b] Kiral AD-H kolunu kullanılarak (80:20 hekzan:izopropanol, 0.5 akış hızı) HPLC yardımı ile hesaplandı.
[c] Katalizör % 10 alındı.

Tablo 4.6'da görüldüğü gibi çözücü olarak su seçildiğinde diğer organik çözücülerden yüksek dönüşüm (%96), diastereoseçicilik (82:18) ve enantiyoseçicilik (%48) gözlendi. Organik çözücülerde çok düşük dönüşüm, diastereoseçicilik (dr) ve enantiyoseçimlilik (*ee*) değerleri gözlendi. Sulu çözeltide yapılan katalitik tepkimede katkı maddesi olarak klorasetik asit kullanıldığında ise dönüşüm ve diastereoseçicilik (dr) değişmezken, enantiyoseçimliliğin (%73 *ee*) önemli oranda arttığı gözlendi.

Ayrıca katalizör **8**'in katalitik etkinliği, siklohekzanon ve farklı benzaldehit türevleri arasında su ortamında gerçekleşen aldol reaksiyonunda incelendi **(Tablo 4.7)**

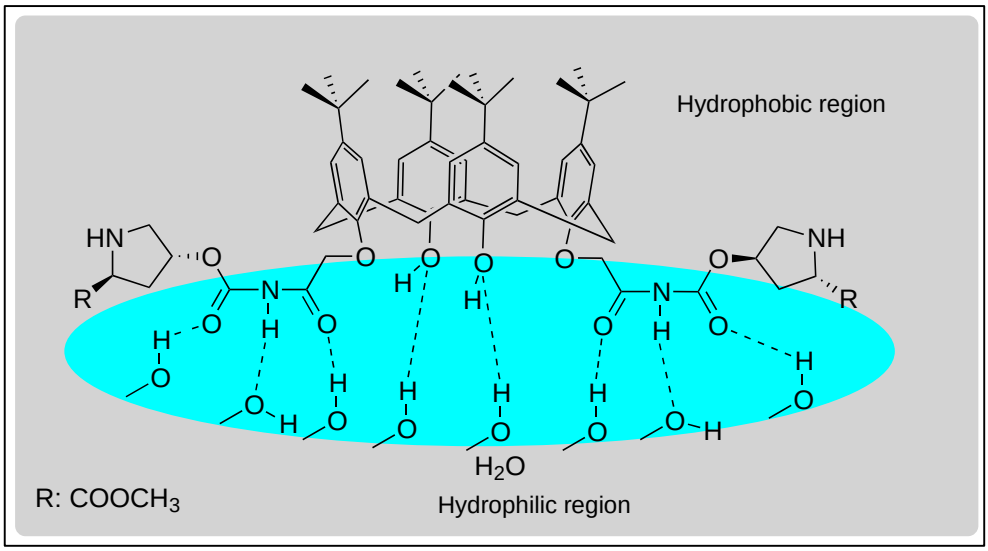
Tablo 4.7. Katalizör **8** varlığında çeşitli aldehitlerle su içinde gerçekleştirilen aldol reaksiyonunun incelenmesi

Sıra	Aldehit (R)[a]	Verim (%)[b]	anti:syn[c]	*ee* (%)[d]
1	4-NO_2Ph	94	86:14	73
2	3-NO_2Ph	91	84:16	81
3	2-NO_2Ph	73	90:10	85
4	4-ClPh	81	88:12	83
5	3-ClPh	95	58:42	81
6	2-ClPh	94	88:12	81
7	4-BrPh	77	91:9	71
8	4-CNPh	91	89:11	79
9	4-CF_3Ph	89	87:13	71

[a] Ham ürün ^{1}H-NMR yardımı ile hesaplandı.
[b] Kiral AD-H kolunu kullanılarak (80:20 hekzan:izopropanol, 0.5 akış hızı) HPLC yardımı ile hesaplandı.

Tablo 4.7'de de özetlendiği gibi aldol reaksiyonu sonucunda ürünler yüksek verimlerle, yüksek diastereoseçicilik ve yüksek enantiyoseçicilik değerleri elde edilmiştir. *2*-nitrobenzaldehit kullanıldığında tepkimeden yüksek diastereoseçicilik (90:10) ve yüksek enantiyoseçicilik (% 85) değerleri elde edildi.

Yukarıda elde edilen sonuçlara göre **8** numaralı katalizörün su varlığında gerçekleştirdiği aldol reaksiyonları için aşağıdaki mekanizmayı düşündük. Kaliks[4]aren birimindeki OH, NH ve CO grupları ile yüzeydeki su moleküllerinde bulunan serbest OH grupları arasında meydana gelen hidrojen bağı, ortamda bir hidrofobik ve hidrofilik bölge oluşturmaktadır. Bu sayede de su içerisindeki organik katalizörün aktivitesi artmaktadır **(Şekil 4.7)**.



Şekil. 4.7. Bileşik **8**'in su içerisindeki önerilen mekanizması

5 SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada kaliks[4]aren hem fenolik-O den hem de fenolik birimlerin p-konumundan L-prolin ile uygun koşullarda foksiyonlandı.
2. Sentezlenen bileşiklerin yapısı spektroskopik teknikler (FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR) kullanılarak aydınlatıldı.
3. Sentezlenen kiral yapıdaki bu kaliksarenlerin organokatalizör olarak etkinliği model bileşikler olarak seçilen substitüe benzaldehit türevleri ile siklohekzanon arasında gerçekleşen aldol tepkimesi ile takip edildi.
4. Yapılan tepkimeler sonucunda kaliks[4]arenlere fenolik-O üzerinden L-prolin türevlerinin direkt aldol tepkimelerinde sulu çözeltilerde etkin birer katalizör oldukları gözlendi.
5. Çözücü olarak suyun kullanıldığı organik reaksiyonların yeşil kimya açısından önemi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında suda yürüyen enantiyoseçici reaksiyonların önemi her geçen gün artmaktadır. Bu tez çalışmasında sentezlenen L-prolin türevli kaliks[4]arenlerin suda çalışan birer katalizör olmaları çalışmanın diğer önemli bir sonucudur.
6. Ayrıca sentezlenen L-Prolin türevli kaliks[4]arenlerde, prolin halkası hedeflendiği gibi daha rijit bir konumda kalmış ve hidrojen bağı yapabilecek bir ortama sahip olduğu için katalitik aktivitesi bakımından beklenen sonuçlar elde edilmiştir.

6 KAYNAKLAR

Akceylan E., Yilmaz M., 2011, Synthesis of calix[4]arene alkylamine derivatives as new phase-transfer catalysts for esterification reaction, *Tetrahedron*, 67, 6240-6245.

Akceylan, E., Yilmaz, M., 2011, Synthesis of calix[4]arene alkylamine derivatives as new phase-transfer catalysts for esterification reaction, *Tetrahedron*, 67 (34), 6240–6245.

Alekseeva, E.A., Bacherikov, V.A. and Gren, A.I. 2000. Synthesis of *p-tert*-butyl calix [4]arene derivatives containing amino acid residues. *Russ. J. Gen. Chem*. 70, 490-492.

Aleksiuk, O., Cohen, S. And Biali, E., 1995, "Selective Hydroxyl Replacement in Calixarenes: Amino-, Azo-, and Xanthenocakixarene Derivatives". J. Am. Chem Soc., 117, 9645-9652.

Almi, M., Arduini, A., Casnati, A., Pochini, A. and Ungaro, R., 1989, Chloromethylation of calixarenes and synthesis of new water soluble macrocyclic hosts. *Tetrahedron Lett*., 45, 2117-2182.

Anonim Google Chrome Web sitesi, http://www.jinavie.tumblr.com, erişim tarihi: 10.08.2015.

Arduini, A., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A.R. and Ungaro, R., 1991, Selective formylation of calix[4]arenes at the 'upper rim' and synthesis of new cavitands. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 14, 936.

Arduini, A., Manfredi, G., Pochini, A., Sicuri, A.R., Ungaro, R., 1991, Selective formylation of calix[4]arenes at the 'upper rim' and synthesis of new cavitands, *J. Chem. Soc. Chem.Commun*., 14, 936–937.

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.

Arena, G., Cali, R., Lombardo, G.G., Rizzarelli, E., Sciotto, D., Ungaro, R. and Casnati, A., 1992, Water soluble calix[4]arenes. A thermodynamic investigation of proton complex. *Supramol. Chem*., 1, 19-24.

Arena, G., Casnati, A., Contino, A., Mirone, L., Sciotto, D. and Ungaro, R., 1996, Synthesis of new calixcrowns and their anchoring to silica gel for the slective separation of Cs+ and K+. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 19, 2277-2278.

Arena, G., Casnati, A., Mirone, L., Sciotto, D. and Ungaro, R., 1997, A new water-soluble calix[4]arene ditopic receptor rigidified by microsolvation: acid-base and inclusion properties. *Tetrahedron Lett*., 38, 1999-2002.

5. Protonation Constants for Calixarene Carboxylates and Stability Constants of Their Alkali and Alkaline-earth Complexes", Inorg. Chem., 32, 2644- 2650.

Arnó, M., Domingo, L. R. 2002. Density functional theory study of the mechanism of the proline-catalyzed intermolecular aldol reaction. Theor. Chem. Acc., 108 (4): 232-239. b) Rankin, K. N., Gauld, J. W., Boyd, R. J. 2002. Density Functional Study of the Proline-Catalyzed Direct Aldol Reaction. J. Phys. Chem. A., 106 (20): 5155-5159.

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

Baekeland, L.H., 1908, "Method of making insoluble products of phenol and formaldehyde" U.S. Patent Number(s) 942, 699.

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

Bahmanyar, S and. Houk, K. N. 2003. Origins of opposite absolute stereoselectivities in proline-catalyzed direct Mannich and aldol reactions. Org. Lett., 5 (8): 1249-1251.

Bahmanyar, S., Houk, K. N. 2001. The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions. J. Am. Chem. Soc., 123 (51): 12911-12912.

Bahmanyar, S., Houk, K. N. 2001. Transition States of Amine-Catalyzed Aldol Reactions.

Bahmanyar, S., Houk, K.N. 2003.Origins of Opposite Absolute Stereoselectivities in Proline-Catalyzed Direct Mannich and Aldol Reactions. Org. Lett., 5 (8): 1249–1251; (b) Bahmanyar, S., Houk, K.N., Martin, H.J., List, B. 2003. Quantum Mechanical Predictions of the Stereoselectivities of Proline-Catalyzed Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions. J. Am. Chem. Soc., 125 (9): 2475–2479.

Baldini, L., Bracchini, C., Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L. and Ungaro, R., 2000, Catalysis of acyl group transfer by a double-displacement mechanismn: The cleavage of aryl esters catalyzed by calixcrown-Ba2+ complexes. *Chem. Eur. J.*, 6, 1322-1330.

Bell, F., Gibson, J. A., Wilson, R.D. 1956. Stereochemical Aspects of Aromatic Substitution. Part I. Peri-Derivatives of Naphthalene. Journal of the Chemical Society 2335-2340.

Bender, M. L.; Komiyama, M., 1978, Cyclodextrin Chemistry; *Springer Verlag: Berlin.*

Berkessel, A.and.Gröger, H. 2005.'Asymmetric Organocatalysis,' Wiley-VCH, NewYork, b) 'New Development of Organocatalyst,' ed. by M. Shibasaki, CMC-Shuppan,Tokyo, 2006.

Bernard, H., Bulow, G., Lange, U.E.W., Mack, H., Pfeiffer, T., Schafer, B., Seitz, W., Zierke, T. 2004.Technical Scale Synthesis of a New and Highly Potent Thrombin Inhibitor. Synthesis, 2004(14):2367–2375; (b) Breuer, M.,Ditrich, K., Habicher, T., Hauer, B., Kesseler, M., Sturmer, R., Zelinski,T.2004. Industrial methods for the production of optically active intermediates.Angew. Chem. Int. Ed., 43(7):788–824.

Blaschke, G., Kraft, H.P., Fıckentscher, K., Kohler, F. 1979. Arzneim- Forsch/Drug Res., 29 (II), 1640.

Blaser, H., Indolese, A. and Schnyder, A., 2000. Applied homogeneous catalysis by organometallic complexes. Organometallic Chemistry, 78:1336- 1344.

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

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

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

Brenner, D. W. 1990. Empirical potential for hydrocarbons for use in simulating the chemical vapor deposition of diamond films. .Phys.Rev.B. 2 (15), 9458.10.1103 / Phys Rev B., 42.9458.Brogan, A. P., Dickerson, T. J., Janda, K. D. 2006. Enamine-Based Aldol Organocatalysis in Water: Are They Really "All Wet"?. Angew. Chem. Int. Ed., 45 (48): 8100-8102.

Buckingham, A.D., Legon, A.C., Roberts, S.M., (eds). 1993. Principles of Molecular Recognition. Blackie Academic and Professional, London.

Burke, D. and Henderson, D. J. 2002. Chirality: a blueprint for the future. British Journal of Anaesthesia 88(44); 563-576.

Cameron, B.R. and Loeb, S.J., 1997, "Bisamidocalix[4]arenes in The Pinched Cone Conformation as Tuneable Hydrogen-Bonding Anion Receptors", Chem. Comm., 573.

Chawla, H.M., Pant,N. Srivastava B., Upreti, S., 2006, Convenient Direct Synthesis of Bisformylated Calix[4]arenes via IpsoSubstitution, *Organic Letters*,Vol 8, No:11, 2237-2240.

Choi, I.S., Bowden, N., Whitesides, G.M. 1999. Shape-Selective Recognition and Self-Assembly of MM-Scale Components. Journal of the American Chemical Society 121: 1754-1755.

Collins, E. M., McKervey, M. A., Madigan, E., Moran, M.B., Owens, M., Ferguson, G., J. Harris, G.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. Soc. Perkın Trans. I,*3137-3142.

Córdova, A., Notz, W., Barbas III, C. F. 2002. Direct organocatalytic aldol reactions in buffered aqueous media. Chem. Commun., 2002 24): 3024-3025.

Córdova, A., Nozt, W., Zhong, G., Betancort, J. M., Barbas III, C. F. 2002. A Highly Enantioselective Amino Acid-Catalyzed Route to Functionalized α-Amino Acids. J. Am. Chem. Soc., 124 (9): 1842-1843.

Cornforth, J.W., Hart, P.D., Nicholls, G.A., Rees, R.J.W. and Stock, J.A., 1955, Antituberculous effects of certain surface-active polyoxyethylene ethers. *Brit. J. Pharmacol*., 10, 73-86.

Cornforth, J.W., Morgan, E.D., Potts, K.T. and Rees, R.J.W., 1973, Preparation of antituberculous polyoxyethylene ethers of homogeneous structure. *Tetrahedron*, 29, 1659-1667.

Çiğdem ABAARSLAN, *Biyokatalitik Olarak Enantiyoseçimli α-Hidroksi Keton Üretim Proseslerinin Geliştirilmesi, Doktora Tezi,* 2008.

Dalbavie, J.-O., Regnouf-de-Vains, J.-B., Lamartine, R., Lecocq, S. and Perrin, M., 2000, Complexation of cobalt(II) at the upper rim of two new calix[4]arene/bipyridine-based podands, *J. Inorg. Chem*., 2000 (4), 683–691.

Dalko, P. I. 2007. Asymmetric Organocatalysis: A New Stream in Organic Synthesis.,WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Dalko, P. I. 2007. Asymmetric Organocatalysis: A New Stream in Organic Synthesis.,WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Dalko, P.I.,Moisan, L. 2005. Angew. Chem. SonderausgabeA147–A184; (b) Hayashi,Y.J. Synth. Org. Chem. Jpn. 63,464–477.

Dalko, P.I.,Moisan, L. 2005. Angew. Chem. SonderausgabeA147–A184; (b) Hayashi,Y.J. Synth. Org. Chem. Jpn. 63,464–477.

Deligöz, H., Ercan, N., 2002, "The Synthesis of Some New Derivatives of Calix[4]arene Containing Azo Groups", Tetrahedron, 58, 2881.

Dhawan, B., Chen, S-I. and Gutsche, C.D., 1987, Calixarenes, 19(th) studies of the formation of calixarenes via condensation of p-alkylphenols and formaldehyde. *Makromol. Chem*., 188, 921-950.

Dong, X., 2004. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 211 :73–81.

Duhart, A., Dozol, J.F., Rouquette, H., Deratani, A., 2001, "Selective Removal of Cesium from Model Nuclear Waste Solutions Using a Solid Membrane Composed of an Unsymmetrical Calix[4]arenebiscrown-6 Bonded to an Immobilized Polysiloxane Backbone", J. Membr. Sci., 185, 145–155.

Durmaz, M. and Sirit, A., 2013, Calixarene-based highly efficient primary amine-thiourea organocatalysts for asymmetric Micheal addition of aldehydes to nitrostyrenes. *Supramol. Chem*., 25, 292-301.

Durmaz, M., Alpaydin, S., Sırıt, A., Yılmaz, M., 2007, Enant iomeric recognition of amino acid derivatives by chiral schiff bases of calix[4]arene, *Tetrahedron: Asymmetry* 18,900–905.

Erdemir, S., 2006, Kiral kaliks[4]aren amit türevlerinin sentezi ve aminoasitlerin seçimli ekstraksiyonunda kullanılması, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.

Erdemir, S., Yilmaz, M., 2011, Preparation and chromatographic performance of calix[4]crown-5 macrocyclebonded silica stationary phase, *J. Sep. Sci.*, 34, 393-401.

For Nobel Lectures, see: (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 2004.

Ghanem, A. and Aboul-Enein, H.Y. 2004. Lipase-mediated chiral resolution of racemates in organic solvents. Tetrahedron: Asymmetry, 15; 3331-3351.

Gibbs, C.G., Sujeeth, P.K., Rogers, J.S., Stanley, G.C., Krawiec, M., Watson, W.H. and Gutsche, C.D., 1995, Syntheses and conformations of the p-tert-butylcalix[4]arenethiols. *J. Org. Chem.*, 60, 8394-8402.

Gibbs, C.G., Wang, J.-S. and Gutsche, C.D., 2000, "Calixarenes for separations", ACS Symposium series 757; Lunetta, G.J., Rogers, R.D. and Gopalan, A.S. eds., 313.

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

Grote Gansey, M.H.B., Steemers, F.J., Verboom, W., Reinhoudt, D.N., 1997, "Synthesis of Neutral, Water-soluble Calix[4]arenes", *Synthesis*, 643-648.

Gutsche, C. D. and Alam, I., 1988, Calixarenes. 23. the complexation and catalytic properties of water soluble calixarenes. *Tetrahedron*, 44, 4689-4694.

Gutsche, C. D., 1989, Calixarenes, monographs in supramolecular chemistry; Stoddart, J.F., Ed.; *The Royal Society of Chemistry: Cambridge*, Vol. 1.

Gutsche, C.D. and Bauer, L.J., 1985, Calixarenes. 14. The conformational properties of the ethers and esters of the calix[6]arene and calix[8]arene. *J. Am. Chem. Soc*., 107, 6059-6063.

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

Gutsche, C.D. and Lin, L.-G., 1986, Calixarenes. 12. The synthesis of functionalized calixarenes. *Tetrahedron*, 42, 1633-1640.

Gutsche, C.D. and Mukhukrishnan, R., 1978, "Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produce by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with p-substituted phenols". *J. Org. Chem*., 43, 4905-6.

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., 1990, Single step synthesis and properties of calixarenes. Eds., Vicens, J., Böhmer, V., Calixarenes: a versatile class of macrocyclic compounds. *Topics in Inclusion Science*, 3, 3-37.

Gutsche, C.D., Dhawan, B., Leonis, M. and Stewart, D., 1989, p-tert-Butylcalix[6]arene. *Org. Syn*., 68, 238-242.

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

Gutsche, C.D., Dhawan, B., No, K.H. and Muthukrishnan, R., 1981, "Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of calixarenes from p-tert-butylphenol". *J. Am. Chem. Soc*., 103, 3782-3792.

Gutsche, C.D., Iqbal, M. and Stewart, D., 1986, Calixarenes. 18. synthesis procedures for p-tert-butylcalix[4]arene. *J. Org. Chem.*, 51, 742-745.

Gutsche, C.D., Kung, T.C. and Hsu, M-I., 1975, Abstracts of 11th Midwest Regional Meeting of the American Chemical Society, Carbondale, IL-USA, No. 517.

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.

Hamada, F., Bott, S.G., Orr, G.W., Coleman, A.W., Zhang, H. and Atwood, J.L., 1990, "Thiocalix[4]arenes .1. Synthesis and Structure of Ethylthiocalix[4]arene Methyl-Ether and The Related Structure of Bromocalix[4]arene Methyl-Ether", J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem., 9, 195-206.

Högberg, A.G.S., 1980, Cyclooligomeric phenol-aldehyde condensation products. 2. Stereoselective synthesis and DNMR study of two 1,8,15,22-tetraphenyl[14]metacyclophan-3,5,10,12,17,19,24,26-octols. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6046-6050.

Högberg, A.G.S., 1980, The stereoisomeric macrocyclic resorcinol-acetaldehyde condensation products. *J. Org. Chem*., 45, 4498-4500.

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

Iwamoto, K., Ikeda, A., Araki, K., Harada, T. and Shinkai, S., 1993, "Cone"-"Partial-cone" isomerism in tetramethoxycalix[4]arenes. Influence of solvent polarity and metal ions. *Tetrahedron Lett.*, 49, 9937-9946.

Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Pawlak, K., Bruening, R. I., Tarbet, B. J., 1992, Thermodynamic And Kinetic Data For Macrocycle Interaction With Neutral Molecules, *Chem. Rev*. 92 (6) 1261–1354.

Izatt, S.R., Hawkins, R.T., Christensen, J.J. and Izatt, R.M., 1985, Cation transport from multiple alkali cation mixtures using a liquid membrane system containing a series of calixarene carriers. *J. Am. Chem. Soc*., 107, 63-66.

Jaime, C., Mendoza, J. de, Prados, P., Nieto, P.M. and Sanchez, C., 1991, Carbon-13 NMR chemical shifts. A single rule to determine the conformation of calix[4]arenes. *J. Org. Chem*., 56, 3372-3376.

Jin, C., Zhang, M., Deng, C., Guan, Y., Gong, J., Zhu, D. and Jiang, J., 2013, Novel calix[4]arene-based receptors with bis-squaramide moieties for colorimetric sensing of anions via two different interaction modes. *Tetrahedron Lett*., 54, 796-801.

Joseph. R., Rao. C. P., 2011, "Ion and Molecular Recognition by Lower Rim 1,3-Diconjugates of Calix[4]arene as Receptors", Chem. Rev.

Kämmerer, H., Happel, G. and Caesar, F., 1972, Die spektroskopische untersuchung einer cyclischen, tetrameren verbindung aus p-kresol und formaldehyd. *Makromol. Chem.*, 162, 179-197.

Karaküçük, A., 2002. Yeni Bir Kiral Kaliks[4]azacrown Eter Türevinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 80s.

Kordikowski, A.,York, P. and Latham, D. 1999. Resolution of ephedrine insupercritical CO_2: a novel technique for seperation of chiral drugs, Journal of Pharmaceutical Sciences, 88, 786-791.

Lehn, J. M., 1995, Supramolecular Chemistry, *VCH, Weinheim.*

Lehn, J.M., 1988a, Supramolecular Chemistry Scope And Perspectives Molecules Supermolecules Molecular Devices, *J. Incl. Phenom*., 6 (4): 351-396. 131.

Lehn, J.M., 1988b, Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, And Molecular Devices, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.,* 27, 89-112.

Leverd, P.C. and Nierlich, M., 2000, Reactions of UCl4 with t-Bu-calix[4,5 and 6]arenes: The first "Non-Uranyl" calixarene complexes of uranium. *Eu. J. Inor. Chem.*, 2000, 1733-1738.

LI Z-Y., Chen J-W., Wang L., PanY., 2009, Highly enantioselective direct Aldol reaction catalyzed by proline based on calix[4]arene scaffold in the presence of water, Synlett., 14, 2356-2360.

List, B. 2000. The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction. J. Am. Chem. Soc., 122(38):9336-9337. b) List, B., Pojarliev, P., Biller, W. T., Martin, H. J. 2002. The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: Scope, Optimization, and Application to the Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohols. J. Am. Chem. Soc.,124(5): 827-833. c) Pojarliev, P., Biller, W. T., Martin, H. J., List, B. 2003. Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohol Derivatives via Proline-Catalyzed Mannich ReactionSynlett, 2003(12): 1903-1905. d) Yang, J. W., Stadler, M., List, B. 2007. Proline-Catalyzed Mannich Reaction of Aldehydes with N-Boc-Imines. Angew. Chem. Int. Ed.,46(4): 609-611.

List, B. 2001. Asymmetric aminocatalysis. Synlett, 11: 1675–1686.

List, B. 2002. Direct Catalytic Asymmetric α-Amination of Aldehydes. J. Am. Chem. Soc.,124 (20): 5656-5657.

List, B. 2002.Proline-catalyzed asymmetric reactions. Tetrahedron, 58 (28): 5573-5590.

List, B. Bolm, C. 2004. Special issues on asymmetricorganocatalysis. Adv. Synth. Catal., 346: 1007–1249;(b) Houk, K.N., List, B. 2004. Acc. Chem. Res., 37 (8): 487-487.

List, B., Pojarliev, P., Castello, C. 2001. Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions.

List, B., Pojarliev, P., Martin, H. J. 2001. Efficient Proline-Catalyzed Michael Additions of Unmodified Ketones to Nitro Olefins. Org. Lett., 3 (16): 2423-2435.

List, B.,Lerner, R. A., Barbas III, C. F. 2000. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. J. Am. Chem. Soc.,122 (10): 2395-2396.

Liu, H., Peng, L., Zhang, T., Li, Y. 2003. L-Proline catalyzed asymmetric aldol reactions of protected hydroxyacetone. New. J. Chem.,27(8):1159-1160.

Lu, J., Chen, R., 2002b. A Lead Ion-Selective Electrode Based on a Calixarene Carboxyphenyl Azo Derivative, Journal of Electroanalytical Chemistry, 528, 33- 38.

Lu, J., Tong, X., 2002a. A Mercury Ion-Selective Electrode Based on a Calixarene Derivative Containing the Thiazole Azo Group, Journal of Electroanalytica Chemistry, 00,1-7.

Luo, J., Zheng, Q.-Y., Chen, C.-F. and Huang, Z.-T., 2005, Facile synthesis and optical resulation of inherently chiral fluorescent calix[4]crowns: enantioselective recognition towards chiral leucinol. *Tetrahedron*, 61, 8517-8528.

Ma, Q., Su, M., Wang, Z., 2001. Determination of Nickel by a New Chromogenic Azocalix[4]arene, Analytica Chimica Acta, 439, 73-79.

Maier, M.N., Franco,P., Lindner, W. 2001. Journal of Chromotography A, 906:3-33.

Mc Kervey, M.A., Schweing-Weill, M-J., Arnaut-Nue, F., 1997, in Comprehensive Supramolecular Chemistry Gokel GW, Ed Pergamon 1:537.

Mckervey, M.A., Schwing-Will, M.J., Arnaud-Neu, F. 1997. Comprehensive Supramolecular Chemistry. 1: 537.Gokel G.W. (ed), Pergamon.

Memon, S. and Yilmaz, M., 2000, "Sythesis and Complexation Studies of 1,3- Dialkilated p-tert-Butylcalix[4]arene Telomers", React. Funct. Polym. 44, 227.

Miao, F., Zhou, J., Tian, D. and Li, H., 2012, Enantioselective recognition of mandelik acid with (R)-1,1-bis-2-naphthol-linked calix[4]arene via fluorescence and dynamic light scattering. *Org. Lett.*, 14, 3572-3575.

Morzherin, Y., Rudkevich, D.M., Verboom, W. and Reinhoudt, D.N., 1993, Chlorosulfonylated calix[4]arenes-precursors for neutral anion receptors with a selective for hydrogen sulfate. *J. Org. Chem*., 58, 7602-7605.

Munch, J.H. and Gutsche, C.D., 1989, p-tert-Butylcalix[8]arene. *Org. Syn*., 68, 243-246.

Mustafa Kemal YILMAZ, *Yeni Bınap Tütevli Ligand ve Rutenyum Komplekslerinin Sentezi, Katalitik Etkinliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi,* 2009.

Mustaranta, A. 1992. Use of lipases in the resolution of racemic ibuprofen, Appl. Microbiol Biotechnol, 38, 61-66.

Nagasaki, T., Tajiri, Y. and Shinkai, S., 1993, "New Water-Soluble Calixarenes Modified with Amino Acids at The Upper Rim" Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 112, 407.

Nakadai, M., Saito, S., Yamamoto, H. 2002.Diversity-based strategy for discovery of environmentally benign organocatalyst: diamine–protonic acid catalysts for asymmetric direct aldol reaction. Tetrahedron, 58 (41): 8167–8177; (b)Tang, Z., Jiang, F., Yu, L.-T., Cui, X., Gong, L.-Z., Mi, A.-Q., Jiang, Y.-Z., Wu, Y.-D. 2003. Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction. J. Am. Chem. Soc. 125 (18): 5262–5263.

Nejem, R.M. 2004. Doctor Thesis: Enantioselective sensors and biosensors for clinical analysis. University of Pretoria, Faculty of Natural and Agricultural Sciences, Pretoria.

Newkome, G.R., Hu, Y.,Saunders, M.J., Fronczek, F.R., 1991, "Silvanols-Water-Soluble Calixarenes", *Tetrahedron Lett*., 32:1133-1136.

Niederl, J.B. and Vogel, H.J., 1940, Aldehyde-resorcinol condensations. *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 2512-2514.

Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994. (b) Jacobsen, E. N. ; Pfaltz, A. ; Yamamoto, H., Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, 1999. (c) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: New York, 2000. (d) Beller, M. ; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

Nyberg, A. I., Usano, A., Pihko, P. M. 2004. Proline-Catalyzed Ketone-Aldehyde Aldol Reactions are Accelerated by Water. Synlett, 2004 (11): 1891-1896.

Ohseto, F., Murakami, H., Araki, K., Shinkai, S., 1992, "Substitution of OH with NH_2'nin Calix[4]arenes, An Approach to The Sythesis of Amino calixarenes", Tetrahedron Lett., 33, 9, 1217.

Ojima, I., 2000. Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed, Wiley-Vch. Inc.: New York.

Ong, A.L., Kamaruddin, A.H., Bhatia, S., Long, W.S., Lim, S.T., Kumari, R. 2006. Performance of free Candida antarctica lipase B in the enantioselective esterification of (R)-ketoprofen. Enzyme and Microbial Technology, in press.

Pedersen, C. J., 1967, Cyclic Polyethers And Their Complexes With Metal Salts, *J. Am. Chem. Soc*., 89, 2495.

Pedersen, C. J., 1988a, The Discovery of Crown Ether, *Chem. Scripta*, 28 (3): 229– 235.

Pedersen, C. J., 1988b, The Discovery of Crown Ethers, *J. Incl. Phenom*., 6, 337- 350.

Peterson, B.R., Wallimann, P., Carcanague, D.R., Diederich, F. 1995. Steroid Complexation by Cyclophane Receptors in Aqueous-Solution-Substrate Selectivity, Enthalpic Driving-Force for Cavity Inclusion, and Enthalpy- Entropy Compensation. Tetrahedron 51: 401-421.

Pihko, P. M. 2006. Enantioselective α-Fluorination of Carbonyl Compounds: Organocatalysis or Metal Catalysis?(Reviews) Angew. Chem. Int. Ed.,45 (4): 544-547.

Pihko, P. M., Laurikainen, K. M., Usano, A., Nyberg, A. I., Kaavi, J. A. 2006. Effect of additives on the proline-catalyzed ketone–aldehyde aldol reactions. Tetrahedron, 62 (2-3): 317-328.

Sahin, O. and Yilmaz, M., 2012, Synthesis and fluorescence sensing properties of a new naphthalimide derivative of calix[4]arene. *Tetrahedron Lett*., 53, 2319-2324.

Sahin, O., Erdemir, S., Uyanik, A. and Yilmaz, M., 2009, Enantioselective hydrolysis of (R/S)-naproxen methyl ester with sol-gel encapsulated lipase in presence of calix[n]arene derivatives. *Appl. Catal. A-Gen.,* 369, 36-41.

Sakthivel, K.,Notz, W., Bui, T., Barbas III, C. F. 2001.Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon−Carbon Bond-Forming Reactions. J. Am. Chem. Soc.,123(22):5260-5267.
Samanta, S., Zhao, C.-G. 2006.

Sayin, M., Yilmaz, M., 2014. "The synthesis of new calix[n]arene quaternary ammonium salts and investigation of their catalytic affinities for three component Mannich-type reactions in water", RSC Advances, 4, 2219-2225.

Scharff, J.-P., Mahjoubi, M. and Perrin, R., 1991, Synthesis and acid-base properties of calix[4], calix[6] and calix[8]arene p-sulfonic acids. *New J. Chem*., 15, 883-887.

Shinkai, S., Araki, K., Grootenhuis, P.D.J. and Reinhoudt, D.N., 1991, pKa determination of water-soluble calix[4]arenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1883-1886.

Shinkai, S., Araki, K., Shibata, J., Tsugawa, D. and Manabe, O., 1989, Diazo-coupling reactions with calix[4]arene-pKa determination with chromophoric azocalix[4]arenes. *Chem. Lett*., 6, 931-934.

Shinkai, S., Araki, K., Tsubaki, T., Arimura, T. and Manabe, O., 1987, New syntheses of calixarene-p-sulphonates and p-nitrocalixarenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2297-2299.

Shinkai, S., Araki, K., Tsubaki, T., Arimura, T. and Manabe, O., 1987, New syntheses of calixarene-p-sulphonates and p-nitrocalixarenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2297-2299.

Shinkai, S., Arimura, T., Araki, K. and Kawabata, H., 1989, Syntheses and aggregation properties of new water-soluble calixarenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2039-2045.

Shinkai, S., Arimura, T., Araki, K. and Kawabata, H., 1989, Syntheses and aggregation properties of new water-soluble calixarenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2039-2045.

Shinkai, S., Kawabata, H., Matsuda, T., Kawaguchi, H. and Manabe, O., 1990, Synthesis and inclusion properties of neutral water-soluble calixarenes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, 1272-1274.

Shinkai, S., Koreishi, H., Ueda, K., Arimura, T. and Manabe, O., 1987, Molecular design of calixarene-based uranophiles which exhibit remarkably high stability and selectivity. *J. Am. Chem. Soc*., 109, 6371-6376.

Shinkai, S., Mori, S., Koreishi, H., Tusubaki, 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., Mori, S., Tsubaki, T., Sone, T. and Manabe, O., 1984, New water-soluble host molecules derived from calix[6]arene. *Tetrahedron Lett.*, 24, 5315-5318.

Steed, J.W., Johnson, C.P., Barnes, C.L., Juneja, R.K., Atwood, J.L., Reilly, S., Hollis, R.L., Smith, P.H., Clark, D.L., 1995, "Supramolecular Chemistry of p-Sulfonatocalix[5] arene-A Water-Soluble, Bowl-Shaped Host with A Large Molecular Cavity", *J. Am. Chem. Soc*. 117: 11426-11433.

Sukumaran, J., Hanefeld, U. 2005. Enantioselective C–C bond synthesis catalysed by enzymes . Chem. Soc. Rev. 34(6):530–542.

Tabakcı, M., Memon, S., Yılmaz, M., 2003. Synthesis and Extraction Studies of a Versatile Calix[4]arene-Based 'Proton-Switchable Extractant' for Toxic Metals and Dichromate Anions, Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 45, 265-270.

Ting, Y., Verboom, W., Groenen, L.C. van Loon, J.D. and Reinhoudt, D.N., 1990, "Selective Dehydroxylated Calix[4]arenes and 1,3-Dithiocalix[4]arenes – Novel Classes of Calix[4]arenes", J. Chem. Soc. Chem. Commun., (20): 1432-1433.

Tucci, F.C., Rudkevich, D.M., Rebek Jr., J. 1999. Deeper Cavitands. Journal of Organic Chemistry 64: 4555-4559.

Unob, F., Asfari, Z. and Vicens, J. 1998. An Anthracene-Based Fluorescent Sensor for Transition Metal Ions Derived From Calix[4]arene. *Tetrahedron Lett*., 39, 2951–2954.

Van Gelder, J.M., Aleksiuk, O. and Biali, E., 1996, "Preparation and Conformation of Monohalotetrahydroxycalix[5]arenes", J. Org. Chem., 61, 8419-8424.

Van Gelder, J.M., Bren, J.,Thondorf, I. and Biali, E., 1997, "Partial OH->Me Replacement in the Calixarene Scaffold: Preparation, Conformation and Streodynamics of Tetra-tert-butyl-25,27-dihydroxy-26,28-dimethylcalix[4]-arene and Its Dimethyl Ether Derivative.", J. Org. Chem., 62, 3511-3519.

Van Loon, J.-D., Verboom, W. and Reinhoudt, D.N., 1992, Selective functionalization and conformational properties of calix[4]arenes, a review. *Org. Prep. Proc. Int*., 24, 437-462.

Verboom, W., Durie, A., Egberink, R.J.M., Asfari, Z., Reinhoudt, D.N., 1992, Ipso Nitration of *p-tert*-Butylcalix[4]arenes, *J. Org. Chem*., 57, 1313-1316.

Vögtle, F., 1993, Supramolecular Chemistry: An Introduction, *J. Wiley and Sons, New York,*
Wallimann, P., Marti, T., Fürer, A., Diederich, F. 1997. Steroids in Molecular Recognition. Chemical Reviews 97: 1567-1608.

Williams, R.C., Riley, C.M., Sigvardson, K.W., Fortunak, J., Ma, P., Nicolas, E.C., Unger, S.E., Krahn, D.F. and Bremmer, S.L. 1998. Pharmaceutical development and specification of stereoisomers, Journal of pharmaceutical and biomedical analysis,17, 917-924.

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

Yilmaz, A., Memon, S. And Yilmaz, M.,1999, "Sythesis and Binding Propeties of Calix[4]arene Telomers", J. Polym. Sci.: Part A:Polym. Chem., 37, 1351-55.

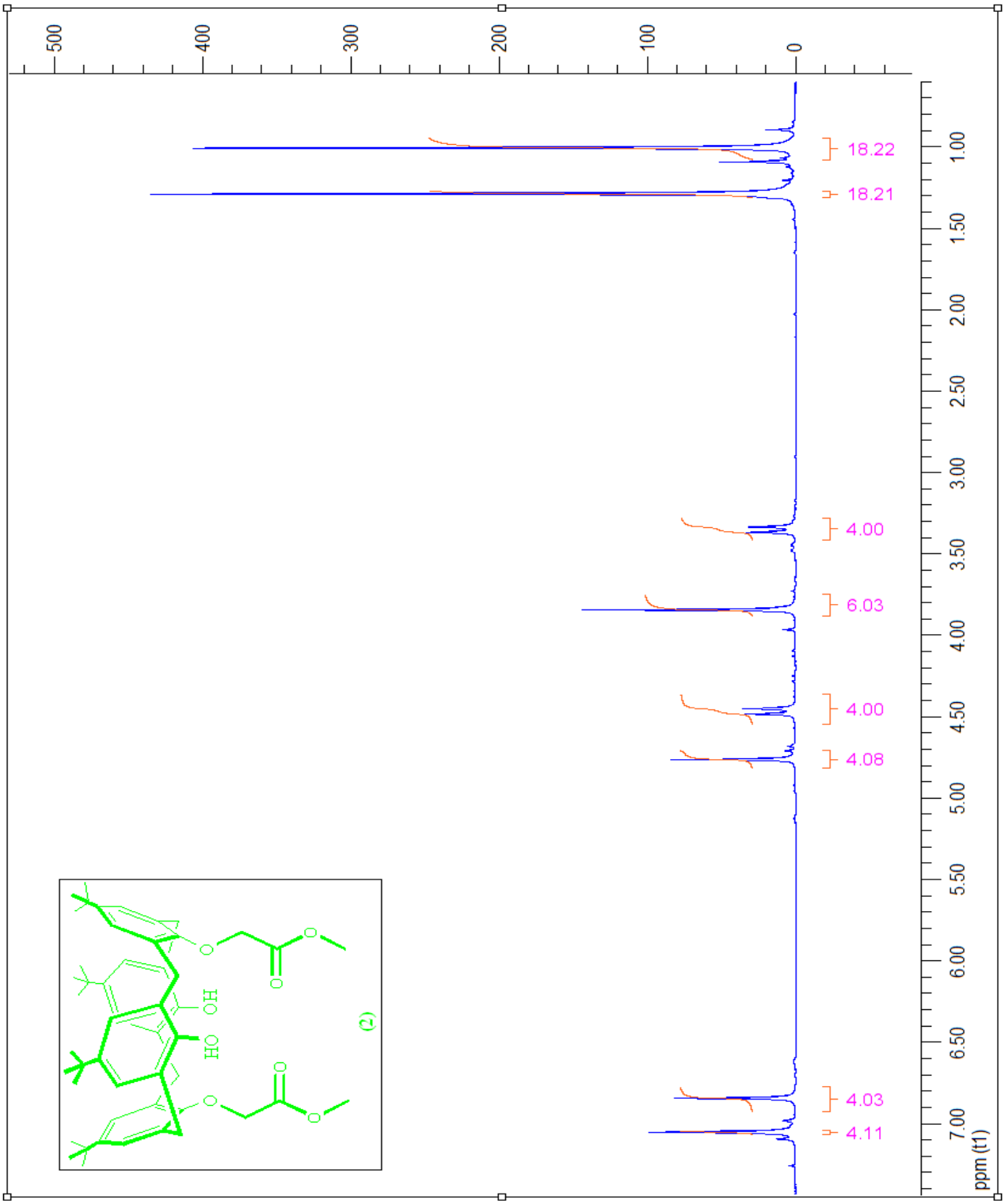
Yoshida, I., Yamamoto, N., Sagara, F., Ishii, D., Ueno, K. and Shinkai, S., 1992, Re-evaluation of the acid dissocition constants of the hydroxyl groups in tetrasodium 25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arene-5,11,17,23-tetrasulfonate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 65, 1012-1015.

Zinke, A. and Ziegler, E., 1944, "Zur kenntnis des hartungs-prozesses von phenol-formaldehyd-harzen, X. Mitteilung". *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 77, 264.

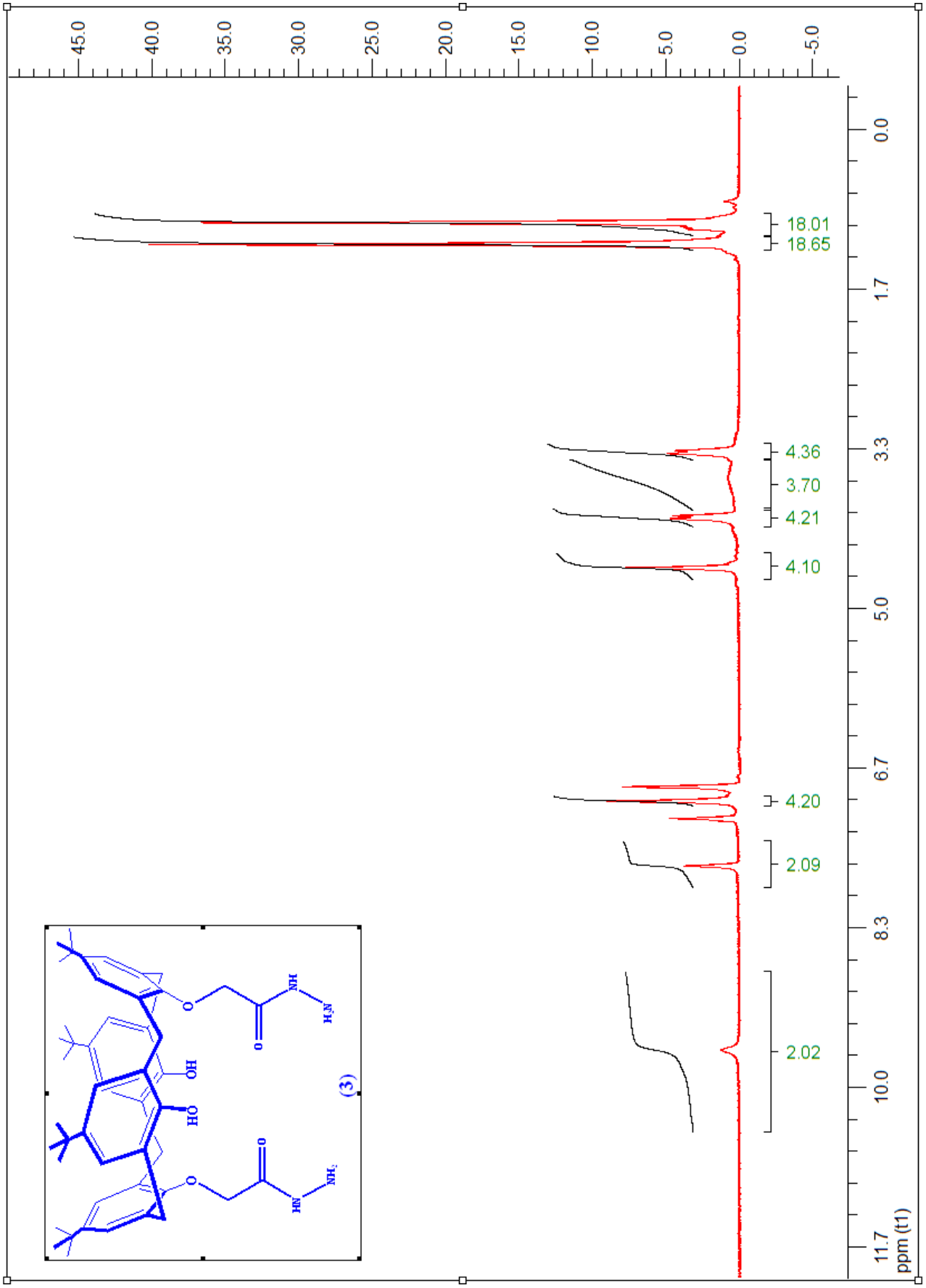
7 EKLER

7.1 Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumları

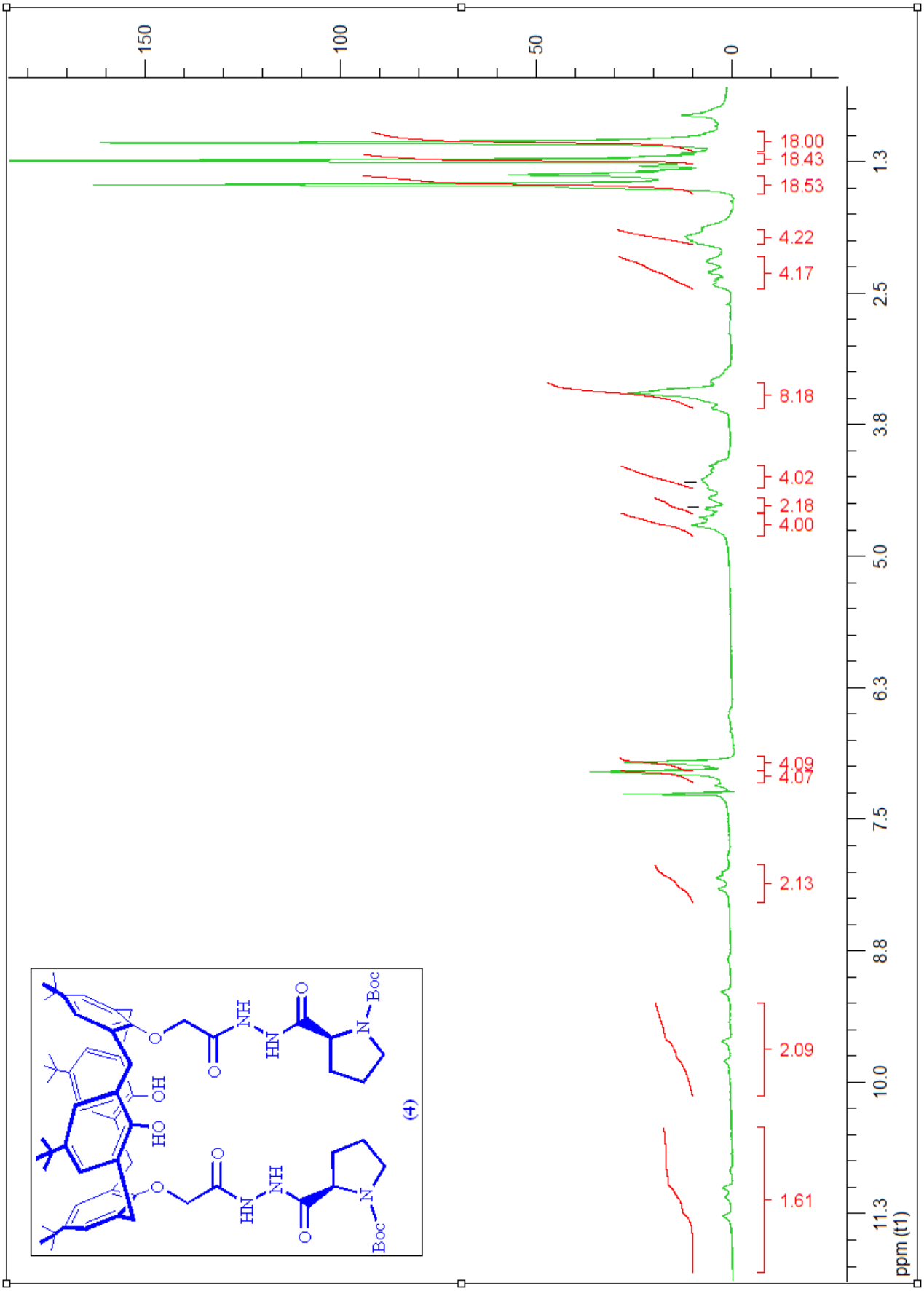
EK-1:



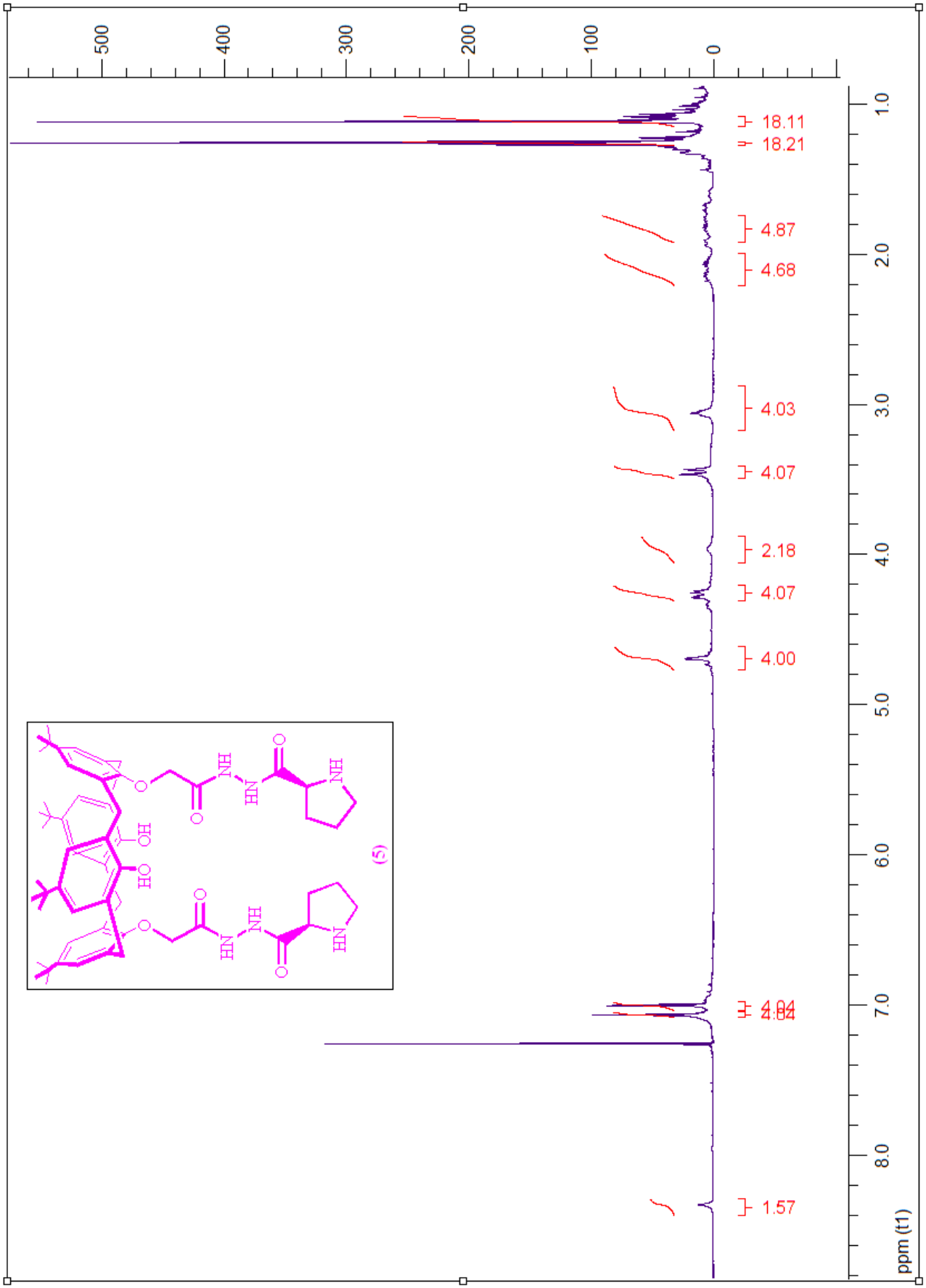
EK-2:


45.0
40.0
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
-5.0
18.01
18.65
4.36
3.70
4.21
4.10
4.20
2.09
2.02
0.0
1.7
3.3
5.0
6.7
8.3
10.0
11.7
ppm (t1)
(3)

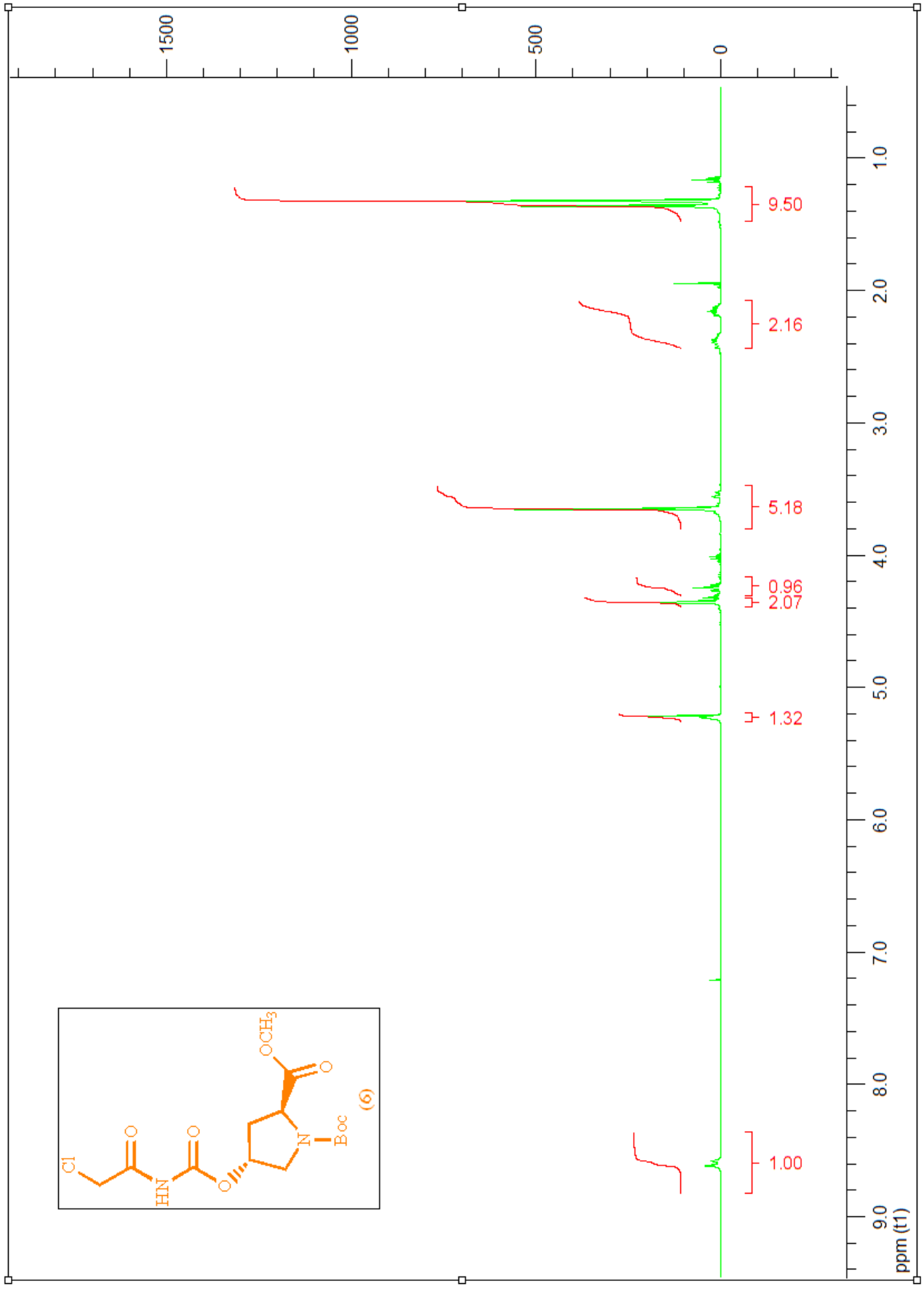
EK-3:


150
100
50
0
18.00
18.43
18.53
4.22
4.17
8.18
4.02
2.18
4.00
4.09
4.07
2.13
2.09
1.61
1.3
2.5
3.8
5.0
6.3
7.5
8.8
10.0
11.3
ppm (t1)
OH
HO
NH
HN
N
Boc
(+)

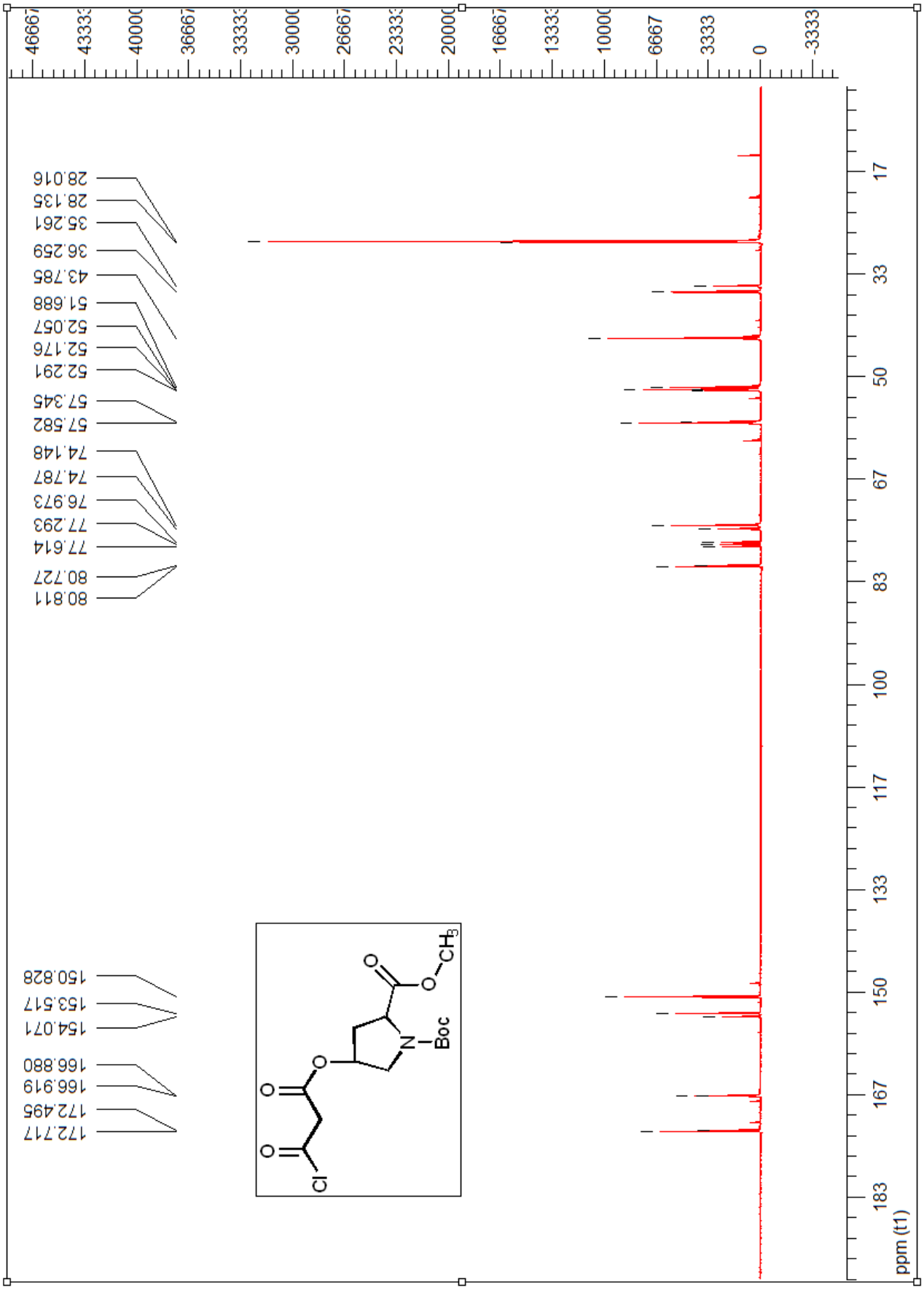
EK-4:


500
400
300
200
100
0
18.11
18.21
4.87
4.68
4.03
4.07
2.18
4.07
4.00
7.04
7.02
1.57
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
ppm (t1)
(5)

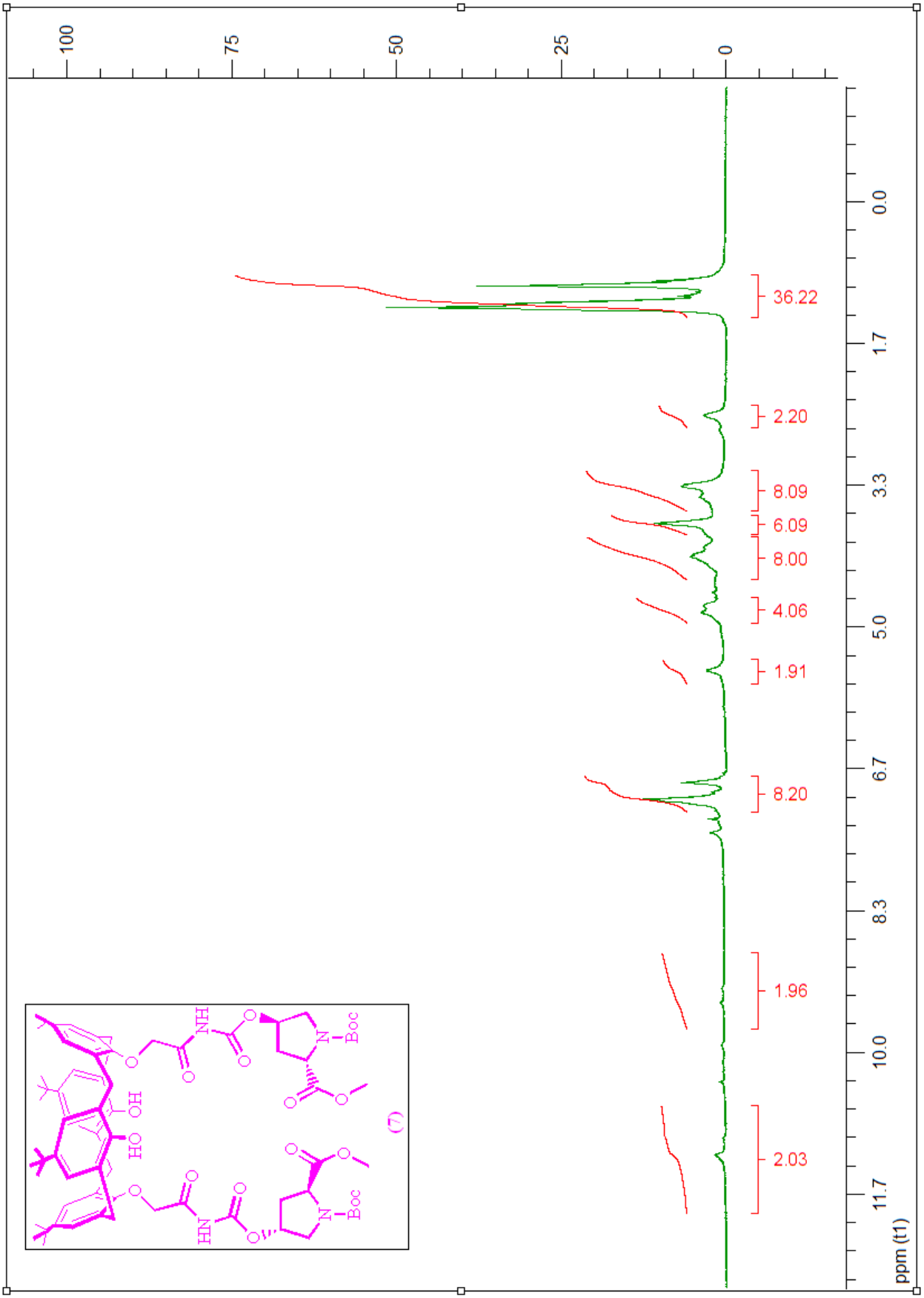
EK-5:


1500
1000
500
0
9.50
2.16
5.18
0.96
2.07
1.32
1.00
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
ppm (t1)
Cl
HN
OCH3
N
Boc
(6)

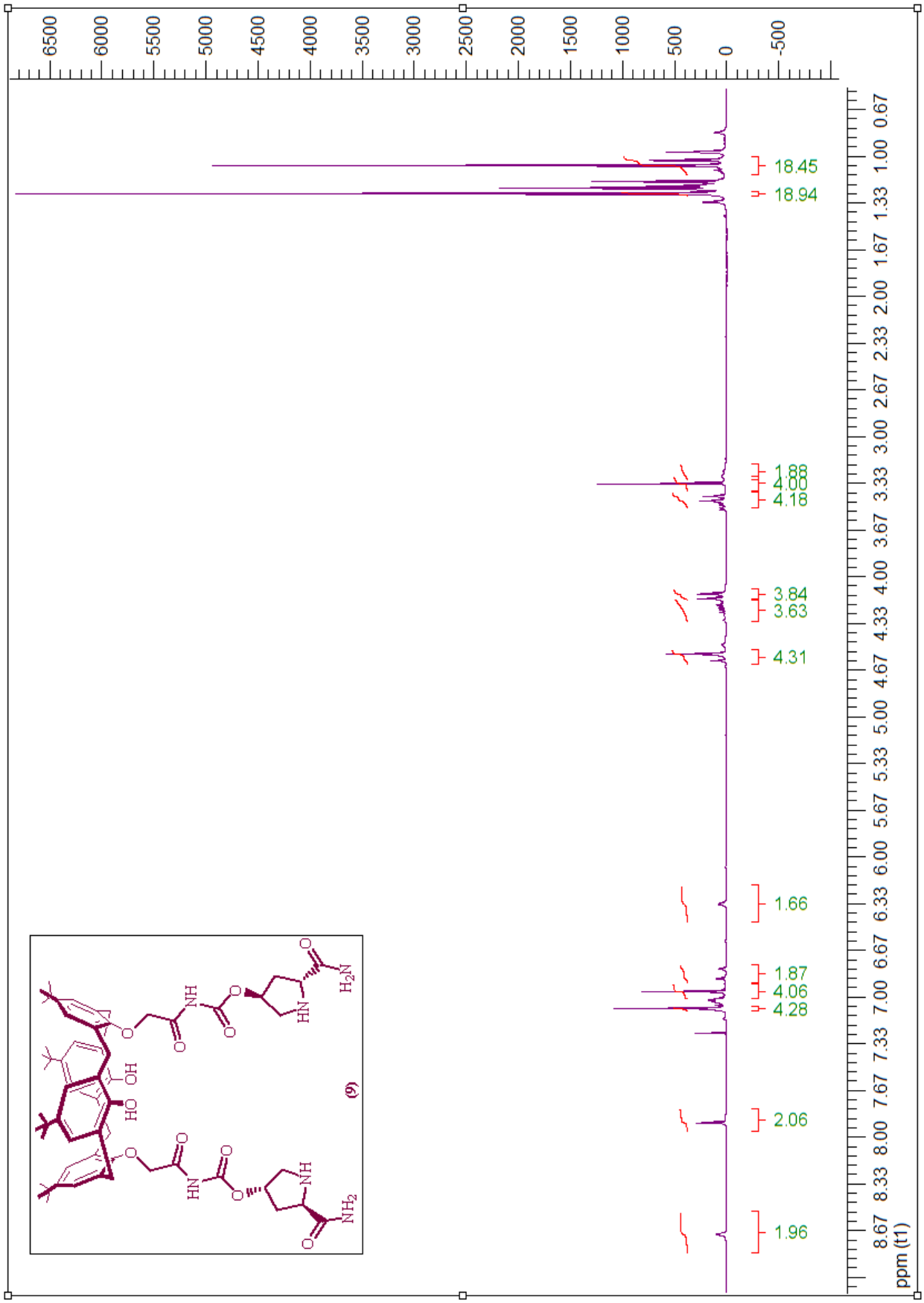
EK-6:


28.016
28.135
35.261
36.259
43.785
51.688
52.057
52.176
52.291
57.345
57.582
74.148
74.787
76.973
77.293
77.614
80.727
80.811
150.828
153.517
154.071
166.880
166.919
172.495
172.717
Boc
CH3
Cl
ppm (t1)

EK-7:


100
75
50
25
0
36.22
2.20
8.09
6.09
8.00
4.06
1.91
8.20
1.96
2.03
0.0
1.7
3.3
5.0
6.7
8.3
10.0
11.7
ppm (t1)
NH
N–Boc
HO
OH
HN
(7)

Ek-8:


18.45
18.94
1.88
4.00
4.18
3.84
3.63
4.31
1.66
1.87
4.06
4.28
2.06
1.96
ppm (t1)
(9)

8 ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Mehmet AKTAŞ
Uyruğu	**:**	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	AYDIN / 26.08.1989
Telefon	**:**	0-506 882 94 45 / 0-542 382 05 59
Faks	**:**	
e-mail	**:**	aktas599@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	Çok Programlı Lisesi Köşk/AYDIN	2006
Üniversite	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Selçuklu/KONYA	2012
Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsünde Halen Öğrenci Bulunmaktadır.	
Doktora	-	-

YABANCI DİLLER

İngilizce