



T.C.  
NECETTİN ERBAKAN  
ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**TETRAOKSOKALİKS[2]AREN[2]  
TRİAZİN-BAZLI KİRAL BİLEŞİKLERİNİN  
SENTEZİ VE ENANTİYOSELEKTİF  
REAKSİYONLARDA KATALİZÖR OLARAK  
KULLANIMI**

**Vlore DEMELEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİMYA Anabilim Dalı**

**Nisan-2018  
KONYA  
Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Vlore DEMELEZİ tarafından hazırlanan “TETRAOKSOKALİKS[2]AREN[2] TRIAZİN-BAZLI KİRAL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ENANTİYOSELEKTİF REAKSİYONLARDA KATALİZÖR OLARAK KULLANIMI” adlı tez çalışması 24/04/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

#### Başkan

Doç. Dr. Şeref ERTUL

.....

#### Danışman

Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

.....

#### Üye

Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Nevin GENÇ

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet KARALI  
FBE Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

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

## DECLARATION PAGE

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

İmza

Vlore DEMELEZİ

Tarih:

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

# TETRAOKSOKALİKS[2]AREN[2]TRİAZİN-BAZLI KİRAL BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ENANTİYOSELEKTİF REAKSİYONLARDA KATALİZÖR OLARAK KULANIMI

Vlore DEMELEZİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

2018, 70 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Diğer Üyenin Unvanı Adı SOYADI

Diğer Üyenin Unvanı Adı SOYADI

Geçen 30 yıllık süreçte ilaçlar, tarımsal ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi yararlı kimyasal maddelere ve sıvı kristaller ile polimerler gibi materyal bilimi için gerekli enantiyomerik olarak saf bileşiklere olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır. Biyolojik etken maddelerin yapı ve aktivite ilişkileri incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından dolayı rasemik karışımlara göre çok daha etkin oldukları görülmektedir. Ayrıca tek enantiyomerden oluşan ilaçların ya çok az ya da hiç yan etkilerinin bulunmaması da etken maddelerin tek izomerlerinin elde edilmesine olan ilgiyi artırmaktadır.

Kiral bileşikler genel olarak dört farklı strateji ile elde edilebilirler. Kiral yarımla ve kiral katalizör kullanımı bunlar arasında önemli yer tutmaktadır. Kiral yarımla; rasemik bir bileşiğin, ya mikroorganizmalar tarafından sadece bir enantiyomerinin tüketilmesi ya da tek bir enantiyomer içeren bir kimyasal ile etkileştirilerek diastereomerik tuz haline dönüştürülmesiyle gerçekleştirilir. Kiral katalizör kullanımı ise, son yıllarda araştırmacılar tarafından tercih edilen etkili yöntemlerden birisi olup; normal şartlarda rasemik karışım şeklinde ürün veren bir tepkimeye etki ederek, ağırlıklı olarak bir stereoizomeri elde etmeye yönelik bir stratejidir.

Bu tez kapsamında öncelikle rezorsinol ve siyanürik klorür kullanılarak literatüre göre Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin sentezlenecek ve daha sonra bu başlangıç maddesi primer amin türevi ligantlarla türevlendirilerek Tetraoksokaliks [2]aren[2]triazin bazlı kiral bileşikler elde edilecektir. Elde edilecek ürünlerin yapıları FTIR, NMR, elementel analiz, polarize ışığı çevirme açısı ölçümü gibi tekniklerle aydınlatılmış. Bu şekilde elde edilen maddeler kiral katalizör olarak enantiyoselektif reaksiyonlarda kullanılmış. Aynı zamanda reaksiyonlar HPLC kullanılarak izlenecek, elde edilecek ürünlerin enantiyomerik kompozisyonu (enantiyomerik fazlalıklar) sıvı kromatografisinde (HPLC) kiral kolonlar kullanılarak belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kiral Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin, kiral katalizör, sentez.

**ABSTRACT**

**MS THESIS**

**SYNTHESIS OF TETRAOXOCALIX[2]ARENE[2]TRIAZINE-BASED CHIRAL COMPOUNDS  
AND THEIR USE AS CATALYSTS IN ENANTIOSELECTIVE REACTIONS**

**Vlore DEMELEZİ**

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL and APPLIED SCIENCE OF NECMETTİN  
ERBAKAN UNIVERSITY  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN CHEMISTRY**

**Advisor: Prof. Dr. Abdulkadir SİRİT**

**2018, 70 Pages**

**Jury**

**Prof. Dr. Abdulkadir SİRİT**

**Diğer Üyenin Unvanı Adı SOYADI**

**Diğer Üyenin Unvanı Adı SOYADI**

Over the past 30 years, there has been a growing need for beneficial chemical substances such as medicines, agricultural drugs and nutritional additives, and enantiomerically pure compounds required for material science such as liquid crystals and polymers. When the structure and activity relationships of biological agents are examined, it is seen that single isomers are more effective than racemic mixtures because they are target selectors. In addition, the absence of very little or no side effects of the single enantiomeric drugs also increases the interest in obtaining the single isomers of the active agents.

Optically active compounds can be obtained by four different strategies. Both optical resolution and use of chiral catalyts are the most important of these techniques. Chiral resolution is achieved by two different ways, first, consuming of one of the enantiomers by microorganisms and the second; reaction with an enantiomerically pure compound then separation of the resulting diastereomeric compounds. Use of catalysts is one of the most effective methods preferred by the researchers in recent years. It causes to the preferential formation of a stereoisomer rather than a constitutional isomer.

Tetraoxocalix[2]arene[2]triazines will be synthesized first by using resorcinol and cyanuric chloride in the context of this study and then this starting material will be derivatized with primary amine derivative ligands to obtain Tetraoxocalix[2]arene[2]triazine based chiral compounds. The structures of the synthesized compounds were identified by FTIR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and optical rotation measurements were also included. The chiral receptors that were synthesized will be used as chiral catalyst in various asymmetric reactions order to obtain the best enantiomeric excesses, various factors will be examined and the reactions will be optimized. The catalytic efficiency of the chiral catalysts will be analyzed by HPLC using chiral columns.

**Keywords:** Chiral Tetraoxocalix[2]arene[2]triazine, chiral catalyst, synthesis

## ÖNSÖZ

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT danışmanlığında hazırlanarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Tez konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT' a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin tüm aşamalarında yardım ve desteğini gördüğüm, beni bilgi ve önerileriyle yönlendiren değerli hocam Dr. Öğr. Üy. Hayriye Nevin GENÇ'e; her konuda yanımda olarak yardımını esirgemeyen kıymetli çalışma arkadaşım doktora öğrencisi Ümmü ÖZGÜN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak varlıklarını her daim yanımda hissettiğim, hayatımdaki en değerli varlığım sevgili aileme sonsuz sevgi, sabır ve destekleri için teşekkür ederim.

Vlore DEMELEZİ  
KONYA-2018

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik .....	1
1.2. Supramoleküler Kimya .....	6
1.3. Siklodekstrinler .....	8
1.4. Crown Eterler .....	9
1.5. Kaliksarenler .....	10
1.5.1. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması .....	13
1.5.2. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler .....	15
1.5.3. Faz Transfer Katalizörü Olarak Kaliksarenler .....	17
1.6. Heteroaromatikkaliksler .....	18
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI</b> .....	<b>20</b>
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>30</b>
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler .....	30
3.2. Kullanılan Aletler .....	30
3.3. Sentez Çalışmaları .....	31
3.3.1. Başlangıç maddelerinin sentezi .....	31
3.3.2. Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin başlangıç maddesinin sentezi .....	32
3.3.3. Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin bazlı kirale katalizörlerin sentezi .....	32
4.1. Çalışmanın Önemi .....	34
4.2. Sentezlenen Kirale Katalizörlerin Enantioseçici Reaksiyonlarda Kullanımı .....	34
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>41</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>45</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>62</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

### Simgeler

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

### Kısaltmalar

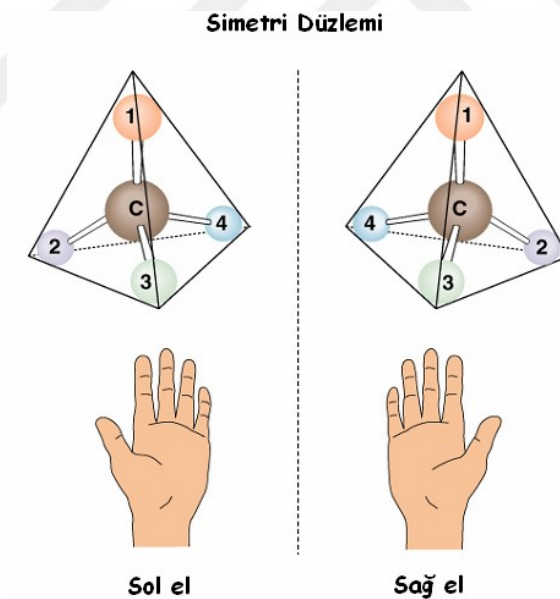
ATR	:	Attenuated Total Reflection Probe
<i>ee</i>	:	Enantiomeric excess (Enantiyomerik fazlalık)
CaCl <sub>2</sub>	:	Kalsiyum klorür
CDCl <sub>3</sub>	:	Döterokloroform
CCl <sub>4</sub>	:	Karbontetraklorür
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	:	Diklormetan
CHCl <sub>3</sub>	:	Kloroform
CH <sub>3</sub> CN	:	Asetonitril
DMF	:	Dimetilformamid
E.N.	:	Erime noktası
EtOAc	:	Etil asetat
EtOH	:	Etil alkol
FTIR	:	Fourier Transform Kıızıl Ötesi Spektroskopisi
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi)
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	:	Potasyum karbonat
MeOH	:	Metil alkol
MgSO <sub>4</sub>	:	Magnezyum sülfat
NaCl	:	Sodyumklorür
NaHCO <sub>3</sub>	:	Sodyum bikarbonat
NaOH	:	Sodyum hidroksit
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
UV-Vis	:	Ultraviyole Visible Spektroskopisi
THF	:	Tetrahidrofur
DIPEA	:	Diizo propil etil amin

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kirallık ve Optikçe Aktiflik

Üç boyutlu nesnelerin temel simetri özelliğine kirallık denir. Bir nesnenin kiral olduğunu söyleyebilmek için, o nesnenin ayna görüntüsü ile çakışmaması gerekir. Kirallık kimyasal anlamda moleküllerin üç boyutlu yapısına uygulanır. Bir bileşikte yer alan  $sp^3$  hibritleşmesi yapmış olan herhangi bir karbon atomu ya da tetrahedral yapıda olan Si, N, P, S atomlarına farklı dört grubun bağlı olduğu bileşikte de kiral olarak adlandırılır.

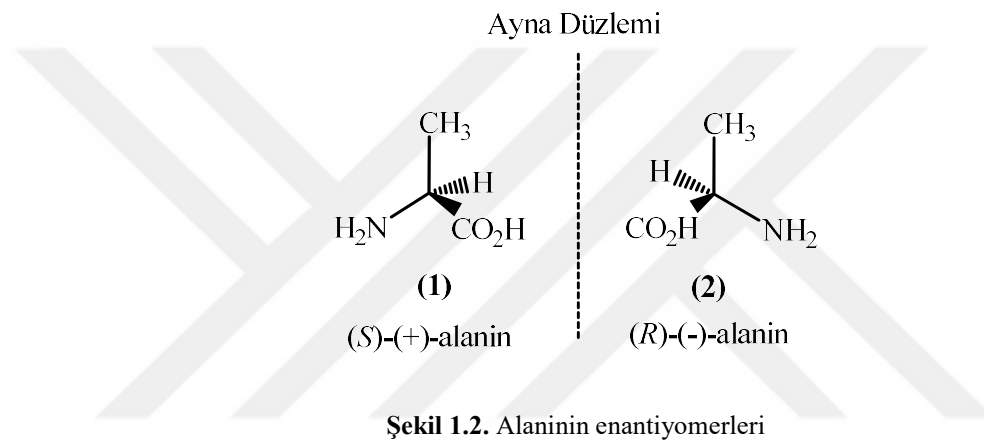
Kiral bileşikler iki konfigürasyon izomerine sahiptir; bunun nedeni kiral bileşiklerin molekül içi simetri düzlemi içermemesi, asimetrik moleküller olması ve kendisiyle ayna görüntüsünün üst üste çakışmamasıdır. Ortaya çıkan bu izomerler enantiyomerler olarak isimlendirilir ve karşılıklı enantiyomerik oldukları ifade edilir. (Şekil 1.1.)



Şekil 1.1. Kirallık ve ayna görüntüsü

Enantiyomerlerin birbirine dönüşmesi mümkün değildir. Bunun sebebi kovalent bağların kırılıp atomların yer değiştirmesi için çok büyük bir enerji girdisine ihtiyaç duyulmasıdır. Dışardan asimetrik bir etki olmadığı sürece enantiyomerler kimyasal ve fiziksel olarak aynı özelliklere sahiptir.

Örnek olarak bir amino asit olan alaninin iki enantiyomerini (1 ve 2) inceleyebiliriz (Şekil 1.2.). Bunların çözünürlük, erime noktası, kromatografik alıkonma zamanı ve spektroskopik özellikleri aynıdır. (*S*) ve (*R*) enantiyomerinin karıştırılması durumunda ortaya çıkan ürünün fiziksel özellikleri farklılaşacak; ancak kimyasal temelli özellikleri (kromatografik ve spektroskopik karakterleri) değişmeyecektir. Bir karışımdaki iki enantiyomerin oranını belirlemeye çalışırsak önemli bir sonuca ulaşabiliriz. Dışardan asimetric etkinin tanıtılmasıyla normal kromatografik ve spektroskopik analiz metotları değişir. Bu yöntem enantiyomerlerin birbirinden farklı olarak hareket etmesini ve analizlerini mümkün kılar.

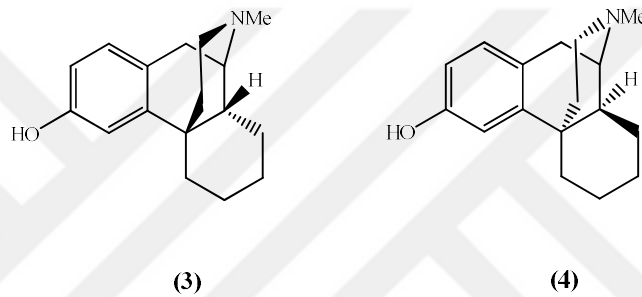


İlaç endüstrisindeki uygulamalar neticesinde kiral maddelerin sentezi ve önemi gün geçtikçe artmaktadır. Çünkü insan anatomisi kiraldir. Asimetric moleküllerin birçoğu vücudumuzda gerçekleşen biyokimyasal olaylarda rol oynar. Asimetric sentez (enantiyoseçici veya stereoseçici sentez) veya daha çok stereojenik merkez içeren kiral bileşiklerin meydana gelmesini sağlayan organik senteze kiral sentez denir.

Asimetric sentez hem organik kimyada hem de ilaç endüstrisinde önemli bir yere sahiptir. Herhangi bir molekülün farklı enantiyomerleri veya diastereomerleri genel olarak değişik biyolojik aktiviteye sahiptir. Biyolojik etken, maddelerin yapı ve aktivite bağları incelendiğinde tek izomerlerin hedef seçici olmalarından kaynaklı rasemik karışımlara göre daha etkili oldukları görülmektedir (Otto, 1998). Ayrıca tek enantiyomerden meydana gelen ilaçların çok az ya da hiç yan etkilerinin oluşmaması da etken maddelerin tek izomerlerinin elde edilmesine olan ilgiyi artırmaktadır (Sheldon, 1993).

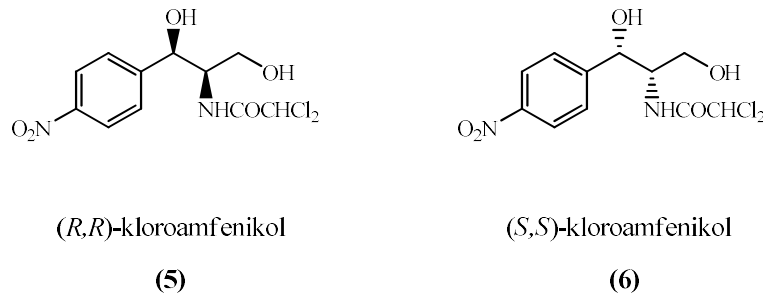
Etken maddesi kiral bir bileşik olan ilacın enantiyomerlerinden herhangi biri vücutta fizyolojik olarak değişiklik yaparken diğer enantiyomeri etkili olmaz veya ciddi fizyolojik zararlar ortaya çıkarabilir (Stamatis, 1993). Bu da biyolojik sistemlerle ilaçlar arasındaki kiral tanınmanın önemli olduğunu göstermektedir. İlaç ham maddesinde istenmeyen enantiyomerlerin yer alması ilaç endüstrisinin karşılaştığı en büyük problemlerden biridir. Bu problemin sebebi canlı organizmalarda yer alan kimyasal yapıların çoğunlukla tek bir enantiyomerik şekilde olmasıdır. (Şekil 1.3.)

Biyolojik olarak etkin kiral bir bileşik, yine kiral olan bir bileşiğin reseptör yanı ile etkileşir. Bir ilacı örnek veririrsek; rasemik yapı kullanıldığında ilacın enantiyomerleri farklı şekilde etkileşerek ve farklı etkiler gösterirler.



Şekil 1.3. Levorfanol'ün enantiyomerleri

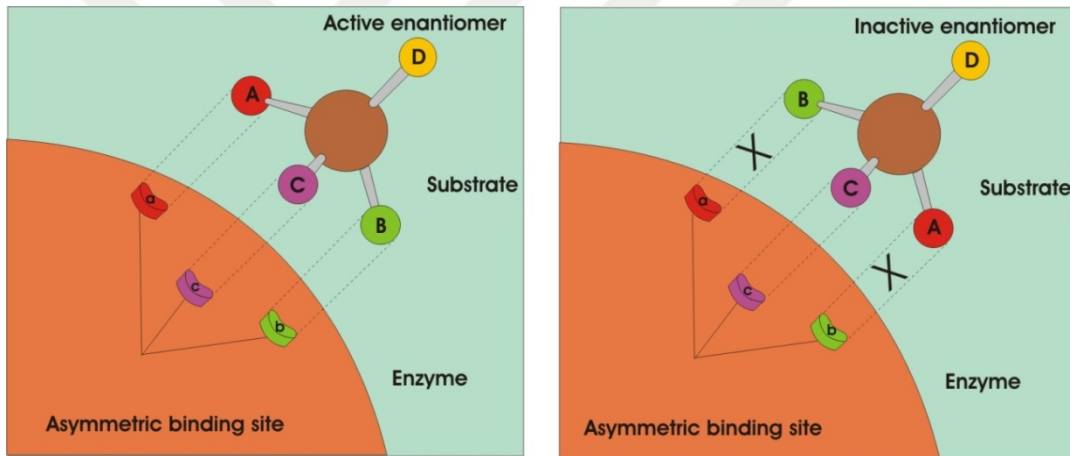
Kiral bileşiklere farklı bir örnek olarak kloroamfenikol de verilebilir. (*S,S*)-kloroamfenikol (6) inaktif özellik gösterirken, (*R,R*)-kloroamfenikol (5) antibakteriyel özellik gösterir (Şekil 1.4.). Vücuda buna benzer ilaçların rasemik bir şekilde alınması için lazım olan birim miktardaki etken maddeyi karşılamak için iki kat rasemik karışımdan faydalanmak gereklidir. Bu tür ilaçlarda gereken başlangıç maddeleri ve iki kat kaynak harcanması iktisadi bakımdan istenilmeyen bir durumdur. Böylece tek enantiyomerli bir yapı, daima rasemik karışıma göre daha çok biyolojik aktivite gösterir.



Şekil 1.4. Kloroamfenikol'ün enantiyomerleri

Canlı organizmalarda yer alan kimyasal yapılar genelde tek enantiyomerik formda olurlar. Örneğin: şekerler D formunda, amino asitler L formunda olurlar. Kiral olmayan bir ortamda, kiral bir molekülün enantiyomerleri aynı kimyasal ve fiziksel özellikleri ortaya koyar. Kiral bir ortamdaysa, enantiyomerler farklı farmakolojik ve kimyasal özellikler gösterirler.

Doğal sistemler kiral biyolojik maddelerden oluşurlar. Bu sebeple dışarıdan alınan rasemik ilaç veya besin maddelerinin her bir stereoizomeri, farklı parçalarla etkileşirler ve değişik farmakolojik aktiviteler ortaya çıkarırlar. Özetle, canlının almış olduğu kiral maddenin *S*-enantiyomeri, *R*-enantiyomeri ile aynı davranmak durumunda değildir. Bu nedenle stereoizomerlerden biri gereken terapik aktiviteyi ortaya koyarken diğeri ianaktif etki edebilir ya da tahribe neden olabilir.



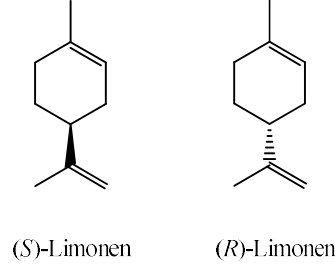
Şekil 1.5. Asimetrik bir ortamda enantiyomerlerin davranışının gösterimi

Bir ilacın iki enantiyomeri arasındaki davranış farkını, kiral ilaçların bağlanma bölgesi ile olan etkileşimiyle açıklayabiliriz. Bu etkileşimde enantiyomerlerden bir tanesi biyolojik şekilde etkin iken diğeri pasiftir.

İlacın A, B ve C ile gösterilmekte olan bölümleri bağlanma kısmındaki a, b ve c bölümleri ile etkileşmelidir. Yukarıdaki örnekten de görüldüğü gibi ilacın aktif enantiyomeri 3 boyutlu olarak öyle düzenlenmiş ki ilacın A, B ve C bölümleri reseptörün a, b ve c bölümleriyle etkileşir. (Şekil 1.5.)

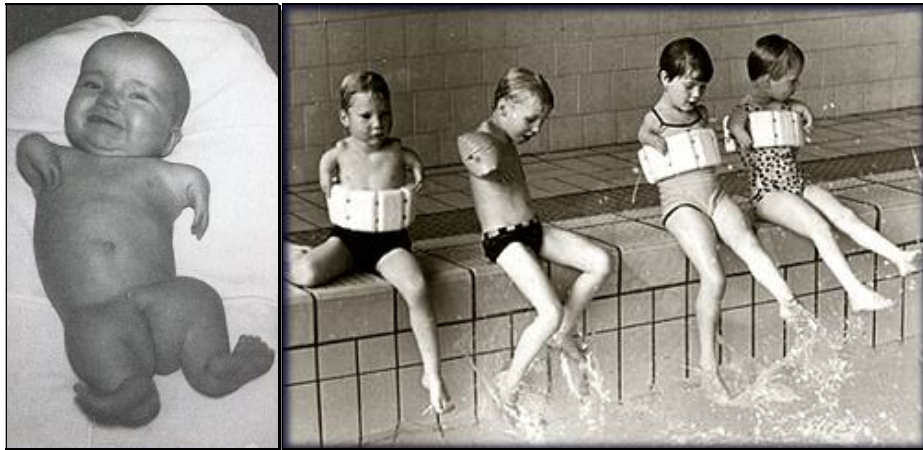
Buna karşılık aktif olmayan enantiyomerin benzer kısımları hiçbir şekilde reseptörle aynı şekilde etkileşmez. Örneğin limonen molekülü göz önüne alındığında; *R*-limonen portakala, *S*-limonen ise limona kokusunu veren ana bileşenlerdir (Şekil

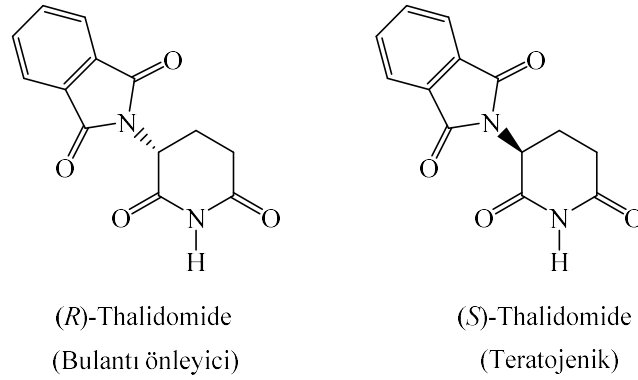
1.6.). Bu iki kokuyu birbirinden ayırabilme yeteneğimiz nazal reseptörlerin kiral moleküllerden oluşması ve her iki enantiyomer ile farklı şekilde etkileşmesi sayesinde.



Şekil 1.6. Limonen bileşiğinin enantiyomerleri

Farklı bir örnek vermemiz gerekirse; 1950'li yıllarda hamile kadınlarda sabahları oluşan bulantıyı önlemek amacıyla geliştirilen Thalidomide isimli bir ilaçtır ve her iki enantiyomeri de farklı sedatif etki göstermektedir. Rasemik karışım şeklinde kullanılan bu ilaç, bulantıyı önlerken, çocukların sakat doğmasına neden olmuştur. Sakat doğuma sebep olmasının nedeni; (*R*)-enantiyomeri bulantı önleyici etki gösterirken, (*S*)-enantiyomerinin teratojenik etki göstermesidir. Bu ilaç klinik olarak iki enantiyomer eşit olacak şekilde hazırlanmıştı. Hatta saf (+) enantiyomer kullanıldığında bile problemler ortaya çıkabilmektedir. Çünkü metabolik şartlar altında iki enantiyomer birbirine dönüşebilmektedir. (Şekil 1.7.)

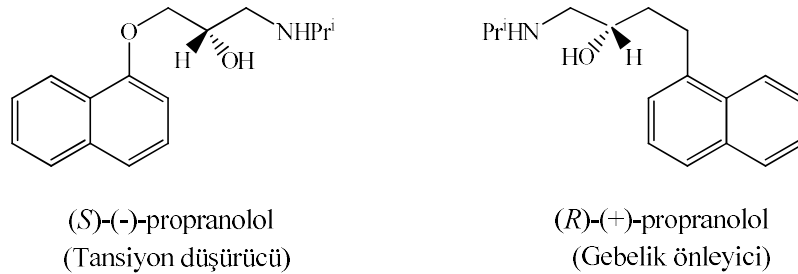




**Şekil 1.7.** Thalidomide bileşiğinin enantiyomerleri ve canlı vücudundaki etkisi

Diğer bir örnek Propranolol molekülüdür. 1960 yıllarda yüksek tansiyon tedavisinde kullanılmak üzere ilk başarılı bloker'dır. Başarılı olduğu düşünülmesine karşın ilacı kullanan kadınların hamile kalamadıkları ortaya çıkmıştır.

Enantiyomerlerin birbirinden ayrılarak (*R*)-(+)-propranololun gebelik önleyici olarak, (*S*)-(-)-propranololun ise bloker olarak etki ettiği belirlenmiştir. Bu nedenle klinik kullanımlarda bu tür bileşiğin enantiyomerik saflığı çok önem arz etmektedir. (Şekil 1.8.)



**Şekil 1.8.** Propranolol bileşiğinin enantiyomerleri ve ilaç olarak etkinlikleri

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

## 1.2. Supramoleküler Kimya

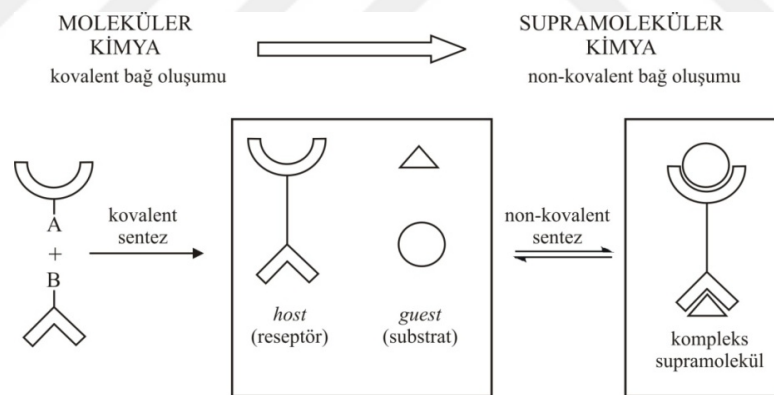
Supramoleküler kimya'nın tanımı 1987 nobel ödülünü alan Crami Peterson ve Jean-Marie Lehn tarafından "molekülün ötesindeki kimya" olarak tanımlanmıştır.

Bunun dışındaki tanımlarda da “nonkovalent bağ kimyası” “moleküler olmayan kimya” diye geçmektedir.

Tanımlardaki ortak nokta; Supramoleküler kimyanın, moleküller arası etkileşimler ve moleküler birliktelikleridir. Temel konsepti “organizasyon” dur. Moleküler birlikteliklerin spesifik fonksiyonları başarıyla yerine getirebilmelerinin nedeni uygun konumda düzenlenmiş olmalarıdır. Bu durum birçok kimyacının ilgisini bu alana çekmiştir (Durmaz, 2007).

Eğer supramoleküler kimya, nonkovalent bağlanma ve kompleksleşme olayı ise bu bağlanmayı neyin sağladığını belirtmek gerekir. Bu bağlanmanın çoğunlukla bir molekülün (host), başka bir moleküle (guest) bir “konak–konuk” (host-guest) kompleksi ya da “supramolekül” oluşturmak üzere bağladığını söyleyebiliriz (Durmaz, 2011) (Şekil 1.9.).

Konak (host) türü büyük, ortasında boşluk bulunduran bir moleküldür. Konuk (guest) türü ise monoatomik bir katyon, basit bir inorganik anyon ya da bir hormon, feromon ya da nörotransmitter gibi daha karmaşık bir molekül olabilir (Steed ve Atwood, 2000).



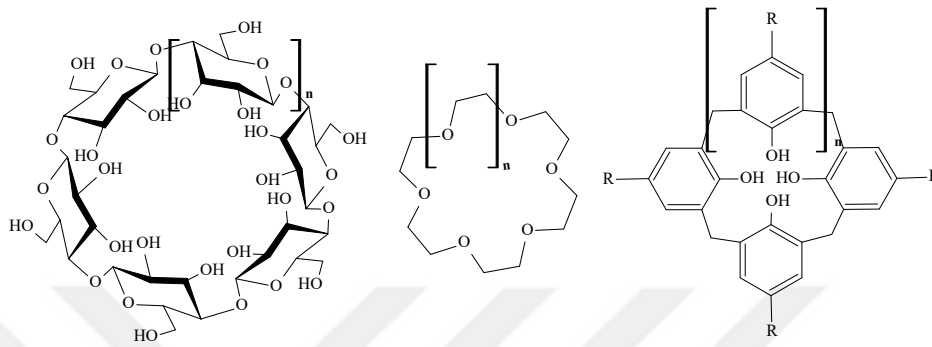
Şekil 1.9. Supramoleküler kimya

Organik sentez ve fiziksel organik kimya; supramoleküler kimyanın en çok gerçekleştirdiği iki bilimsel disiplindir (Diederich ve ark., 2008). Modern supramoleküler kimya, moleküler aletler ve makineler, moleküler tanıma ve nanoteknolojiyi kuşatmıştır.

Supramoleküler kimya'nın gelişimi içerisinde: 1960'lı yıllarda Charles J. Pedersen tarafından geliştirilen crown eterler; Lehn ve arkadaşları tarafından sentezlenen kafes biçiminde bisiklik moleküller olan cryptandlar; Donald J. Cram tarafından geliştirilen konformasyonel olarak rijit yapıda sepetler olan spherandlar ve

cavitandlar; siklodekstrinler, kaliksarenleri de kapsayan çok sayıda makrosiklik host türleridir.

Crown eterler ve siklodekstrinler, birinci ve ikinci kuşak supramoleküller olarak tanımlanırken; bunlara benzer özellik göstermesinden dolayı “kaliksarenler” üçüncü kuşak supramoleküller olarak tanımlanmaktadır (Gutsche, 1989) (Şekil 1.10.).

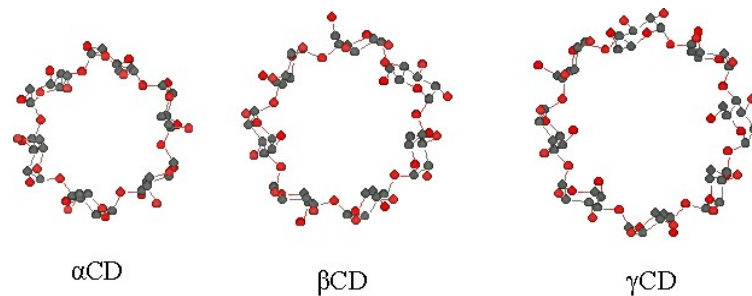


Şekil 1.10. Supramoleküllerin yapısı (Siklodekstrinler, crown eterler, kaliksarenler)

### 1.3. Siklodekstrinler

Halkalı oligoşekerler genel olarak 6, 7 veya 8 glikoz biriminden oluşan siklodekstrinlerdir (Şekil 1.11.). Siklodekstrinler, hidrofobik bir dış yüzeye ve hidrofilik bir boşluğa sahip, çok fonksiyonlu primer ve sekonder yüzülü koni şeklini andıran bir yapıdadır.

Bu moleküller, çok sayıda organik moleküllerle kompleks oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Siklodekstrin boşluklarına konuk (guest) molekülün yerleşebilmesi için, yani host-guest tipi kompleks yapabilmeleri için öncelikle, konuk molekülün büyüklüğünün siklodekstrinin boşluk büyüklüğüne uyması gerekmektedir (Easton, 1999).



Şekil 1.11. Siklodekstrinlerin yapısı

Hidrofobik moleküller, siklodekstrinlerin hidrofobik boşluğunda tutulurken (endo komp.); hidrofilik moleküller ise, siklodekstrinlerin hidrofilik dış yüzeyi ile kompleks yapabilmektedir (ekzo komp.). Suda çözünebilen doğal şekerlerden olan siklodekstrinler, özellikle farmasötik bileşikleri taşıyabilme özelliğinden dolayı pek çok uygulama alanına sahiptir.

Siklodekstrin *host-guest* sistemleri, reseptör-substrat sistemlerinin birçok özelliğine sahiptir ve bu bileşikler kataliz için model (enzim-mimik) olarak kullanılır. Bu yapılar genellikle su molekülleriyle H- bağı ve bağ dışı etkileşimler için bir model olarak da kullanılır.

Sonuç olarak siklodekstrinlerin ve oluşturdukları komplekslerin, supramoleküler sistemleri düzenleme yetenekleri vardır. Bu sistemin çok yönlülüğü araştırmacılara siklodekstrinler hakkında çeşitli araştırma olanakları sağlar.

Siklodekstrinlerin bu özellikleri, tekstil alanında kullanılmasına olanak sağlar. Siklodekstrinler yıkama ve kurutma işlemlerinde yardımcı olarak kullanılır (Voncina, 2000). Bu uygulamalar dışında siklodekstrinler; moleküler sensör olarak kullanılabilmesi için, iyon ya da molekül seçici sensör olarak elektrotların yapımı üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır.

#### 1.4. Crown Eterler

Eter köprüleri ile halkalı yapı oluşturan kimyasal yapılara crown eter denir. Genel olarak crown eterlerin yapısında karbon, hidrojen ve oksijen atomları bulunur. Crown eterlerde; her bir oksijen atomu iki karbon atomu arasında olacak şekilde düzenlenmiş olup sonuçta bir halka oluşur (Şekil 1.12.). Böylelikle Yunanca da “taç” manasına gelen bir crown hali oluşmuş olacaktır. Ancak buradaki oksijen atomları yerine azot, kükürt gibi atomların bulunmasıyla oluşan yapılar da crown eterler arasında değerlendirilmekte ve oksijen ihtiva eden crown eterler de benzer özellikler taşımaktadırlar.

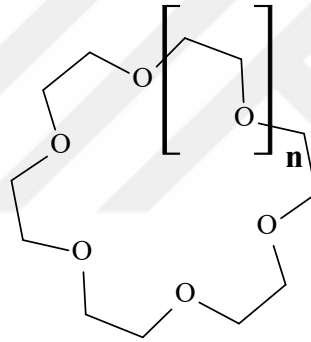
Crown eterler Pedersen tarafından keşfedilmiş ve ilk olarak 18-crown-6 bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra crown eterlerin sentezi ve uygulamasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

Crown bileşikleri, başka bir yerden geçişine imkan vermeyecek şekilde (hücre duvarındaki membran gibi) *guest* moleküllere karşı *host* olarak rol oynarlar. Sodyum ve potasyum gibi bazı metalik atomlar halkanın merkezinden geçerken, bunlar kilitteki

anahtara benzer bir şekilde halkadaki oksijen atomlarına bağlanırlar. Seçicilik derecesinin yüksek olması, crown bileşiklerine çözültideki *guest* atomunu tanımasını ve etrafını sarmasını sağlar (Template etki).

Biyolojik model bileşikler gibi, crown eterler, nötral organik molekülleri ve inorganik iyonları kapsayan birçok *guest* ile etkileşme yapabilirler (Yi, 1997). Crown eterler, supramolekül kimyasındaki büyük öneminden (Lehn, 1988), fotokimya ile olan yakın ilişkisinden (Krzysztof, 2002), kataliz ve yeni bilimsel alanlarındaki uygulamalarından (Lu, 1994; Li, 2004; Jensen, 2002) dolayı sürekli gelişen bir ilgi alanına sahiptir.

Crown eterler, kandaki sodyum konsantrasyonunu ayarlamak ve çevredeki stronsiyum gibi radyoaktif elementleri uzaklaştırmak için “temizleyici” olarak da kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar, gelecekte deniz suyundan altın veya uranyumun ekstraksiyonu için crown eterlerin kullanılabileceğini iddia etmişlerdir (Dupont, 2004).



Şekil 1.12. Crown eterlerin yapısı

### 1.5. Kaliksarenler

Supramoleküler kimyada kullanılan bileşik gruplarından crown eterler ve siklodekstrinler, birinci ve ikinci kuşak supramoleküller olarak tanımlanırken; bunlara benzer özellik göstermesinden dolayı kaliksarenler de, üçüncü kuşak supramoleküler bileşik sınıfı olarak tanımlanmaktadır (Gutsche, 1989). Siklodekstrinler; organik moleküller ile kompleks yapar ve suda çözünürken, crown eterler; metal iyonları ile güçlü kompleks oluştururlar. Kaliksaren türevleri ise; crown eter ve siklodekstrinlere benzer özellik göstermekle kalmayıp her ikisine ait özellikleri de kendi başına üzerinde barındırmaktadır. Bu bakımdan kaliksaren türevleri supramoleküler kimyada birinci ve

ikinci kuşak supramoleküler bileşiklerden daha fazla ilgi görmüştür. Kaliksarenler; geçen yirmi yıl boyunca iyon ya da nötral moleküller için reseptör olmaları sebebiyle, blokların inşasında ya da moleküler yapı iskeletinde çok sık olarak kullanılan bileşiklerdendir (Shinkai, 1993; Böhmer, 1995; Lhotak, 1995).

Kaliksarenler hemen hemen sınırsız türevlendirilebilme potansiyeline sahip, benzersiz üç boyutlu yapısıyla iyi bilinen makrosiklik bileşiklerdir (Vicens, 1991; Vicens, 1994; Gutsche, 1998). Molekül ağırlığı olarak organik kimyada, küçük organik bileşik gruplarının üyelerinden olan kaliksarenler, tek bir *host* (ev sahibi) molekülün bulundurduğu *guest* (konuk) için uygun bir boşluğa sahip olduğundan *host-guest* kompleks formu biçimine çok uygundur (Gutsche, 1982).

Kaliks[n]arenler, formaldehit ile *p*-süstitüe fenoller arasındaki kondensasyon reaksiyonu ile meydana getirilen, hidroksil gruplarına göre *orto* pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlanmış, halkalı esnek yapıdaki oligomer bileşiklerdir (Gutsche, 1978). Bu türden bileşiklerin ilk ciddi sentezini Adolf von Bayer yapmış, daha sonra Leo Bäckeland bu işi ticari anlamda oldukça geliştirmiş ve kendi adına “Bakalit” adı verilen reçineyi bulmuştur.

Bakalit ve benzeri maddeler kuvvetli plastik ve yalıtkan özelliği olduğundan elektrikli cihazlarda 1970’li yıllara kadar ihtiyacı başarıyla karşılamıştır. Bu araştırmalardan en önemlisi Avusturya Graz Üniversitesindeki Alois Zinke ve grubu tarafından ileri sürülmüştür. Zinke sentezlediği ürünün *p*-alkil fenolle formaldehitin reaksiyonu sonucunda oluşan lineer tetramerin halkalaşmasıyla elde edilen ürünün siklik tetramer yapıda ve saf olduğunu savunmuş (Zinke, 1944), fakat daha sonraki yıllarda Gutsche, elde edilen bu ürünün gerçekte bir tetramer değil, tetramer, heksamer ve oktamer ve bir miktarda lineer oligomer karışımı olduğunu ileri sürmüştür. (Gutsche 1981, 1983).

1970’lerin sonunda Zinke ’nin metoduna benzer bir yöntem, Webster Groves adında Missouri’deki petrol şirketi tarafından patentlenmiştir (Gutsche, 1989).

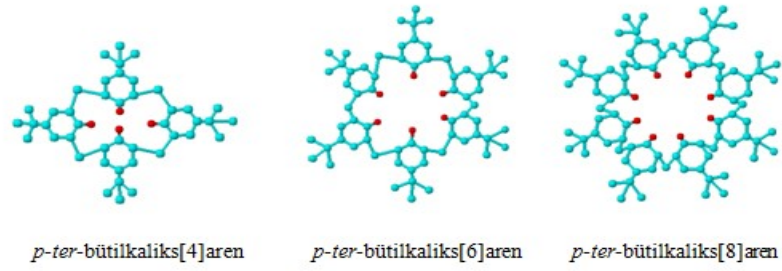
Bu alandaki en önemli çalışmalar C. David Gutsche tarafından gerçekleştirilmiştir. Gutsche, çalışmalarını siklik oligomerik bileşikler üzerine yoğunlaştırmış ve bu türden siklik tetramerleri, biyoorganik reaksiyonlar için sentetik enzim mimikler olarak kullanmayı tasarlamıştır (Gutsche, 1989).

Bu düşüncenin ilk pratik uygulamaları 1972’den beri Washington Üniversitesi’nde yapılmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda ise kaliksarenler, metal iyonlarının ve anyonların ekstraksiyonunda kullanılmıştır. Bu anyon ve katyonların faz-

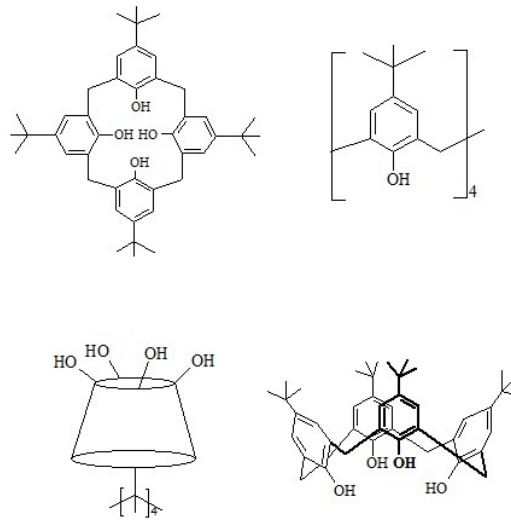
transfer katalizörlüğünde konuk molekülleri olarak kullanılmasıyla kaliksarenler supramoleküler kimyanın en ilgi çeken konularından biri olmuştur.

Kaliksarenlerin temel yapısı, metilen gruplarıyla bağlanarak belirli bir silindirik şekilli boşluk oluşturmak üzere tekrar eden fenolik birimlerden oluşur. Boşluğun dar olan hidroksil kısmı *lower rim* geniş olan kısmı ise *upper rim*, olarak tanımlanmıştır (Gutsche, 1999). Kolaylıkla fonksiyonlandırılabilirdikleri için, bu bileşikler birçok fonksiyonel grup ve kimyasal özellikte sentezleyebilecek çok sayıda reaksiyon şeması türetilmiştir.

Kaliksarenlerin kararsız üçlü ve nispeten kararlı tetramerik kaliks[4]arenden daha büyük hacimli ve daha esnek beşli, altılı, yedili ve sekizli bilinen üyeleri de mevcuttur. Kaliksarenlerin en yaygın olanı tetramer, hegzamer ve oktamer olanlardır (Şekil 1.13., Şekil 1.14.). Aynı zamanda 9-20 aralık halkası içeren çok daha büyük hacimli kaliksarenler izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Steward, 1999; Leverd, 2000).



Şekil 1.13 . Kaliks[n]arenlerin yapısı (n = 4,6,8)

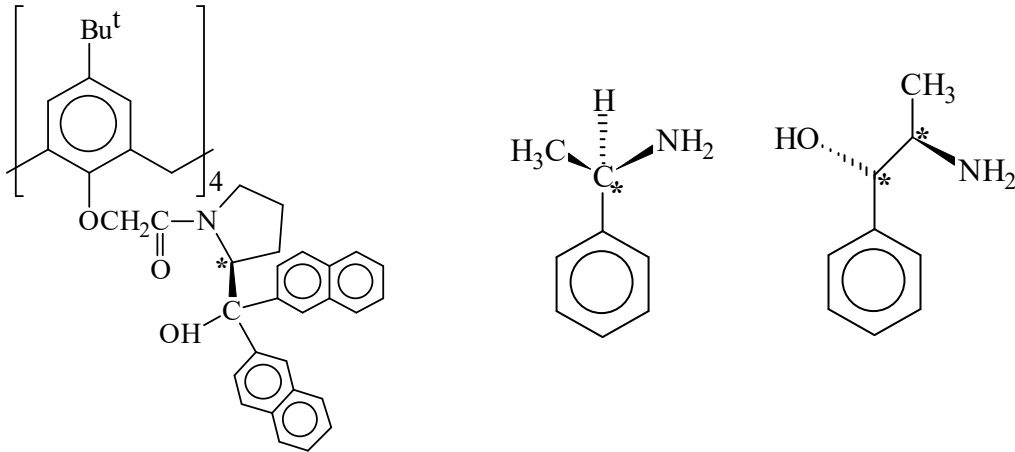


Şekil 1.14. *p-ter*-bütilkaliks[4]arenin farklı gösterilişleri

### 1.5.1. Enantiyomerlerin Tanınmasında Kaliksarenlerin Kullanılması

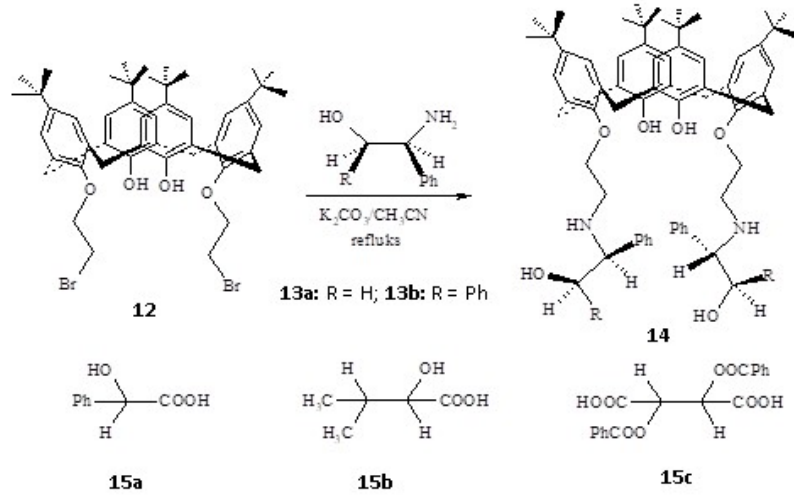
Kirallık moleküllerin aktivitesi ve davranışını belirleyen özelliklerden biridir. Ayrıca biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynar. Doğada bulunan biyomoleküller çoğunlukla enantiyomerik formlardan sadece birini içerir. Örneğin, doğal olarak bulunan tüm amino asitler sadece L-formuna sahipken şekerler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

Özellikle kiral kaliksaren türevlerinin kiral seçicilik ve enantiyomerlerin tanınması ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri, rasemik karışımdaki kiral bileşiklerin enantiyomerik bileşiminin belirlenmesinde kullanılmasıdır. Grady ve ark. (1996) kaliksarenin floresans özellik gösteren kiral kaliksaren türevlerini sentezleyerek kiral amin türevleri olan rasemik yapıdaki 1-feniletilamin (PEA) ve norefedrin bileşiklerinin enantiyomerlerinin toplam konsantrasyondaki yüzdelerini kaliksarenin floresansının söndürülmesinden faydalanarak belirlemiştir (Şekil 1.15.).

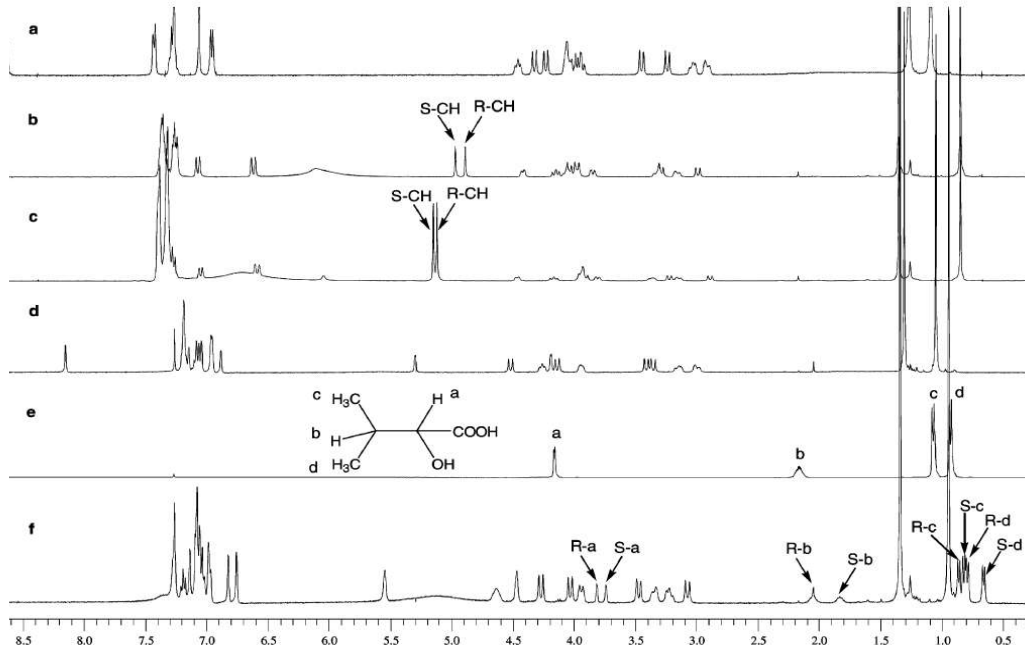


Şekil 1.15. Tetra-(S)-di-2-naftilprolinol kaliks[4]aren türevi, PEA ve norefedrin

Zheng ve ark. (2004) lower riminde optikçe aktif  $\alpha$ ,  $\beta$ -amino alkol grupları taşıyan kaliksaren türevleri sentezlemişler ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisini kullanarak bu molekülleri rasemik mandelik asit, 2,3-dibenzoiltartarik asit ve 2-hidroksi-3-metilbütirik asitin kiral tanınmasında kullanmışlardır (Şekil 1.16. ve Şekil 1.17.).



Şekil 1.16. Optikçe aktif  $\alpha$ ,  $\beta$ -amino alkol grupları taşıyan kiral kaliksarenler



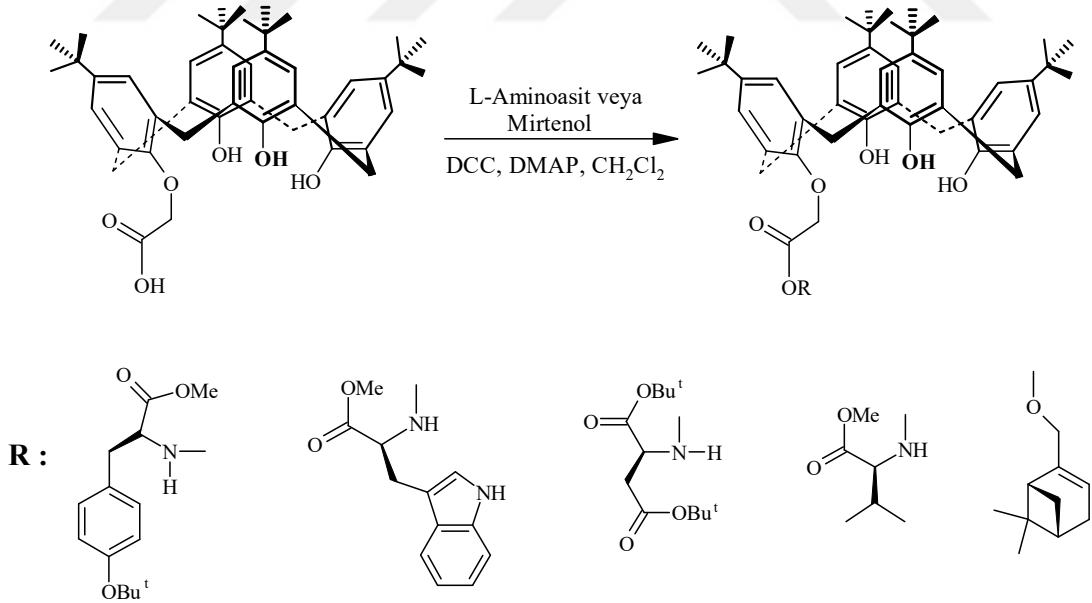
Şekil 1.17. NMR spektrumları (a) 13a (5mM); (b) 13a (5mM)ve 14a (20mM) kompleksi; (c) 14a (5mM) ve 14a (92mM) kompleksi; (d) 13b (5mM); (e) 14b (5mM); (f) 13b (5mM) ve14b (5mM) kompleksi

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

### 1.5.2. Kiral Katalizör Olarak Kaliksarenler

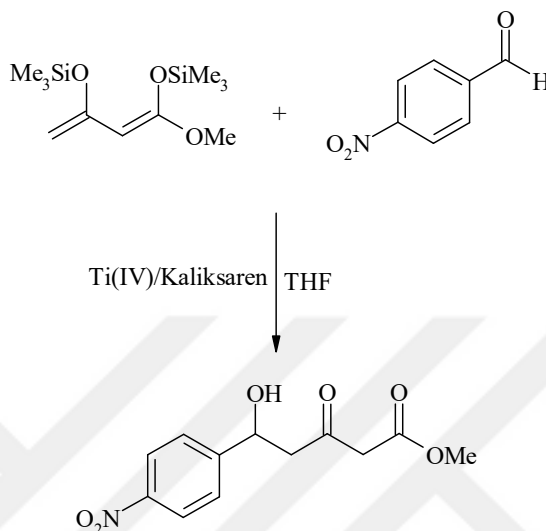
Kaliksarenlerin katalizör olarak kullanılması yeni ancak o kadar da etkili olmasına rağmen asimetrik sentez teknikleri için kaliksaren bazlı kiral katalizörlerin sayısı hemen hemen yok denilecek kadar azdır. Kaliksarenlerin kiral faz transfer katalizörü olarak ilk defa kullanılması grubumuzun bir çalışması olup, bu çalışmada kaliksarenlere alkaloid bazlı reaktiflerle etkileştirilerek bu türevler benzofenon glisinimin etil esterinin benzillenmesi reaksiyonunda kullanılmıştır.

Gaeta ve ark. (2005) kiral pendant grupları içeren kaliks[4]aren türevlerini sentezlemişler kaliks[4]arenin lower rimi üzerine amino asit (L-tirosin, L-aspartik asit, L-valin ve L-triptofan), pinene benzeyen gruplar (mirtenil ve homomirtenil) ve binaftil amin birimlerini bağlamışlardır (Şekil 1.18.).



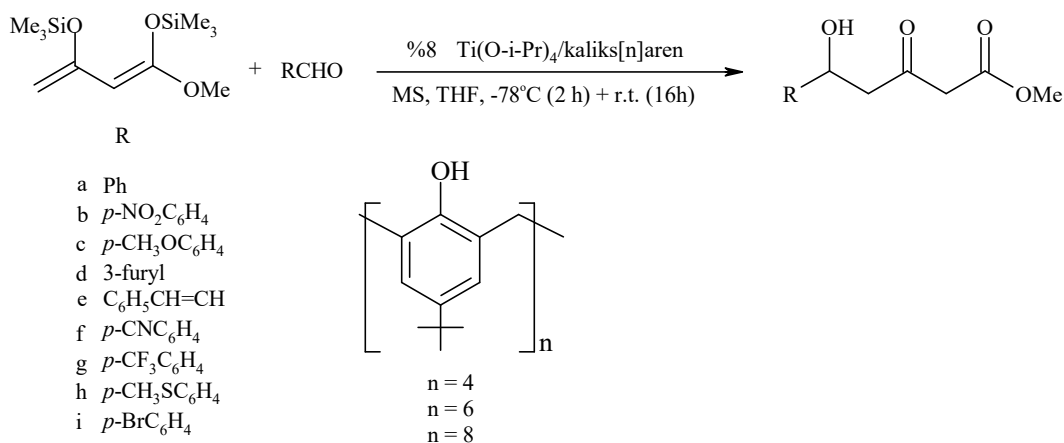
Şekil 1.18. Pendant grupları içeren kiralkaliks[4]aren türevleri

Elde ettikleri bu bileşiklerin Ti(IV) komplekslerini oluşturarak Chan's siloksidienin *p*-nitrobenzaldehit ile asimetrik aldol reaksiyonlarında enantiyoseçimli kataliz için ligand olarak kullanmışlardır (Şekil 1.19.). Oluşan ürünlerin *ee* sini (%) HPLC' de kiral kolon olarak Chiralpak AD kullanarak belirlemişlerdir. Fakat sınırlı ölçüde enantiyoseçicilik gözlemişlerdir.



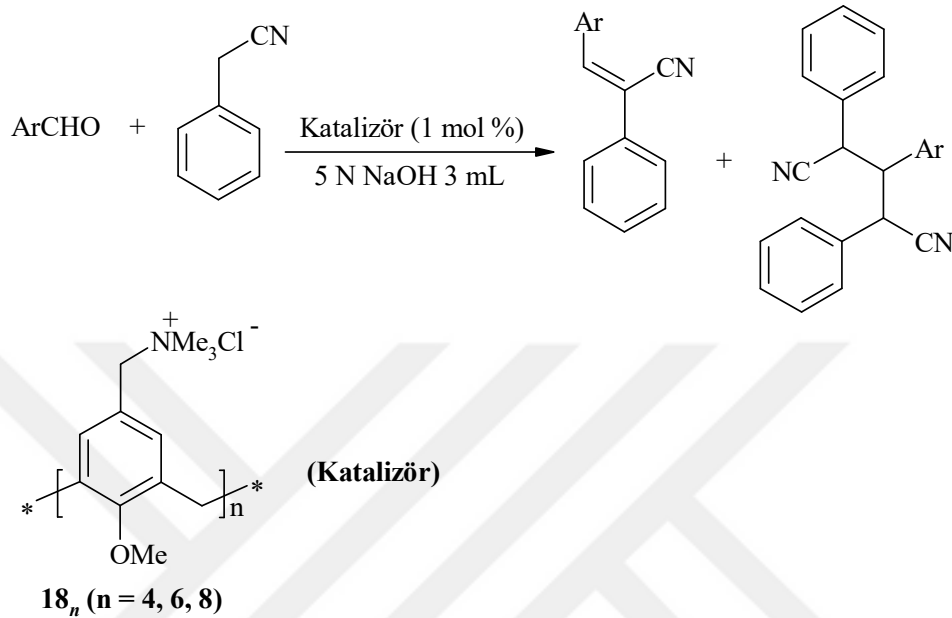
Şekil 1.19. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı asimetrik aldol kondenzasyonu

Soriente ve ark. (2003), Chan's siloksidienin aktive ya da deaktive edici gruplar taşıyan bazı aldehytlerin aldol kondenzasyonunda Ti(IV)/kaliksaren komplekslerinin etkili katalizörler olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (Şekil 1.20.).



Şekil 1.20. Ti(IV)/kaliksaren kompleksinin katalizör olarak kullanıldığı aldol kondenzasyonu

Başka bir çalışmada ise Shimizu ve ark. (2001) suda çözünebilir kaliksaren türevlerini sentezlemişler ve sulu NaOH çözeltisi içerisinde aktiflenmiş metil ve metilen bileşiklerinin Aldol-tipi kondenzasyon ve Michael katılma reaksiyonlarını herhangi bir organik çözücü kullanmadan yüksek verimlerde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.21.).



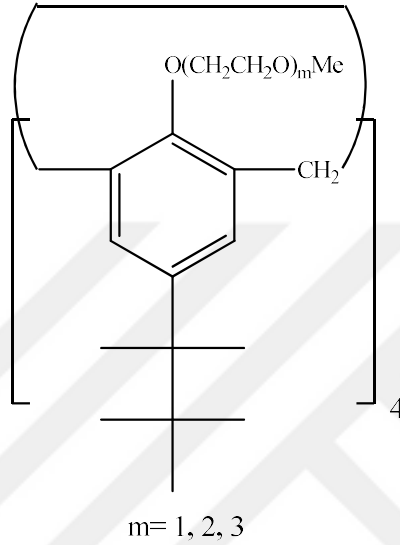
Şekil 1.21. Katalizör olarak kullanılan kaliks[n]aren türevleri ve katalizlediği Michael katılma reaksiyonu

### 1.5.3. Faz Transfer Katalizörü Olarak Kaliksarenler

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

Taniguchi ve ark. (1988) kaliks[4]arenin heksamerik analogunu sentezleyerek ilk defa faz transfer reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlardır. Daha sonra Shinkai ve ark. (1993) kaliksarenin para pozisyonuna tersiyer bütül grubundan daha lipofilik ve uzun zincirli yapıda olan tersiyer oktil gruplarını bağlamışlardır. Böylece

kaliksaren türevlerinin çözünürlüğünü artırmışlardır (Şekil 1.22.). Shinkai, çeşitli konformasyonlarda sentezlediği kaliksaren türevlerini faz transfer reaksiyonlarında kullanmış ve eter zinciri kısa olan ve koni konformasyonunda bulunan analogun yüksek katalitik aktiflik gösterdiğini bulmuştur. Analogun reaksiyonu katalizlemesi şöyle olur: Metal katyonunun tuzu suda çözülür ve metal katyonu kaliksaren türeviyle kompleks yaparak organik faza geçerken beraberindeki anyonunu da organik faza çeker ve burada reaksiyon gerçekleşir.



Şekil 1.22. Faz transfer reaksiyonu katalizörü olan kaliksaren türevleri

## 1.6. Heteroaromatikkaliksler

Supramoleküler kimyanın ilerlemesi yeni ve fonksiyonel makrosiklik moleküllerin tasarımı ve sentezi ile mümkündür. Heteroaromatikkaliksler, heteroatom köprülü kaliks(hetero)arenler, son zamanlarda supramoleküler kimyasında yeni nesil makrosiklik molekülleri barındıran moleküller olarak ortaya çıkmaktadır. Aromatik halkaların metilen birimleri ile bağlandığı kaliksarenlerden farklı olarak, heteroaromatikkaliksler farklı atomlardan oluşmuş çeşitli aromatik halkalardan oluşurlar. Heteroatomların farklı elektronik konfigürasyonlarından dolayı geleneksel kaliksarene göre sergiledikleri eşsiz yapısal özellikler ve çok yönlü tanıma özellikleri bu grup supramolekülleri son dönemde ilgi odağı haline getirmiştir.

İyi bilinen supramoleküler örneklere taç eterler, siklodekstrinler, kaliksarenler verilebilir. Kolay kullanılabilirlikleri ve eşsiz konformasyonları, çok yönlü moleküler tanıma özelliklerinden dolayı kaliksarenler büyük ilgi görmüş ve kaliksaren kimyası,

supramoleküler bilimin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Kaliks[n]arenler, çok gramlı bir ölçekte geleneksel olarak bir *p*-süstitüe fenol ve formaldehitin siklooligomerizasyonu kolaylıkla sentezlenen ve hem alt hem de üst kısmından fonksiyonlandırılabilen moleküllerdir.

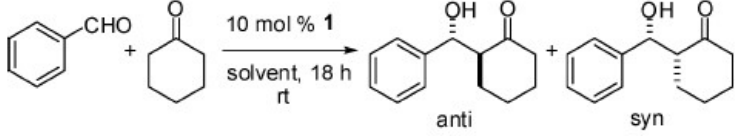
İlk azot köprülü (NH)-kalix[4]-aren ve oksijen köprülü kaliks[4]aren 1960'lı tarihlere dayanmaktadır. 40 yıllık süre zarfında sentez kısmındaki zorluklardan dolayı organik kimya alanında ilgi çekememiştir. Örneğin, ilk oksokalik[4]aren, 1,3-dikloro-4,6-dinitrobenzen ve rezorsinol arasındaki reaksiyondan sadece %13'lük bir verim ile elde edildi. Azakaliks[4]arenler ise 1,3-dibromobenzen ve 1,3-diaminobenzen arasındaki reaksiyon ile neredeyse hiç izole edilememiştir. 1997'de Miyano ve arkadaşları tiyokaliks[4]arenin katalizör olarak sodyum hidroksit varlığında %54 verimle uygun ve pratik sentezini rapor etmişler. İlk olarak 2004'te son derece verimli, oksijen veya azot köprülü aromatik kalikslerin sentezi başarılmıştır. 2005'te Katz ve arkadaşlarının raporuna göre oksokaliksaromatiklerin tek basamakta yüksek verimde sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile supramoleküler kimya da heteroaromatik temelli yeni çalışmalar başlamıştır.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Kimyanın ana konularından biri de hiç şüphesiz katalizörlerdir. Bir reaksiyonda katalizörler, çeşitli nedenlerle kullanılırlar. Bunlardan bazıları şöyledir. Reaksiyonun aktivasyon enerjisini düşürerek reaksiyonun hızına etkimek (alkenlerden asit katalizörlüğünde alkol eldesi gibi), reaksiyonun oluşmasında aktif rol oynamak (faz transfer katalizörleri gibi), reaksiyon sonucunda oluşabilecek bileşiğin enantioseçici olarak (aldol katılmalarında enantiyomerin birinin baskın olması gibi) oluşmasında rol oynamak olarak sıralanabilir.

Siva ve ark. (2005) dimerik cinchona kuarterner amonyum tuzlarını sentezlemişler ve N-(difenilmetilen)glisin tersiyer bütilesterin enantioseçici alkilasyonu reaksiyonu için kiral faz transfer katalizörü olarak kullanmışlardır. Sonuç olarak çok iyi bir verimde ürünü elde etmişler ve enantiyomerik fazlalık değerinin ise %99 dan fazla olduğunu bulmuşlardır. HPLC' de kiral kolon kullanarak alıkonma faktörlerini tespit etmişler ve önceden rapor edilen numunelerin alıkonma faktörleriyle karşılaştırarak ürünlerin kesin konfigürasyonlarını belirlemişlerdir. Font ve ark, proline türevini katalizör olarak kullanarak, benzaldehit ile sikloheksanonun aldol katılması reaksiyonunda enantioseçicilik gösterdiğini ispatlamıştır (Şekil 2.1.)

**Table 1.** Solvent Effects on the Aldol Reaction of Cyclohexanone with Benzaldehyde Catalyzed by Resin 1



entry	solvent	yield <sup>a</sup> (%)	anti/syn <sup>b</sup>	ee anti <sup>c</sup> (%)	ee syn <sup>c</sup> (%)
1	water	26	95:5	96	61
2	DMF <sup>d</sup>	90	50:50	44	87
3	DMF/water 94:6	30	84:16	92	90
4	DMF/water 71:29	48	93:7	96	84
5	DMF/water 50:50	28	95:5	96	85
6	DMSO <sup>d</sup>	95	50:50	84	89
7	DMSO/water 94:6	90	82:18	91	90
8	DMSO/water 71:29	73	91:9	95	95
9	DMSO/water 50:50	55	93:7	96	87
10	neat	<5	nd	nd	nd

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude product. <sup>c</sup> Determined by HPLC using a chiral stationary phase. <sup>d</sup> Synthesis grade.

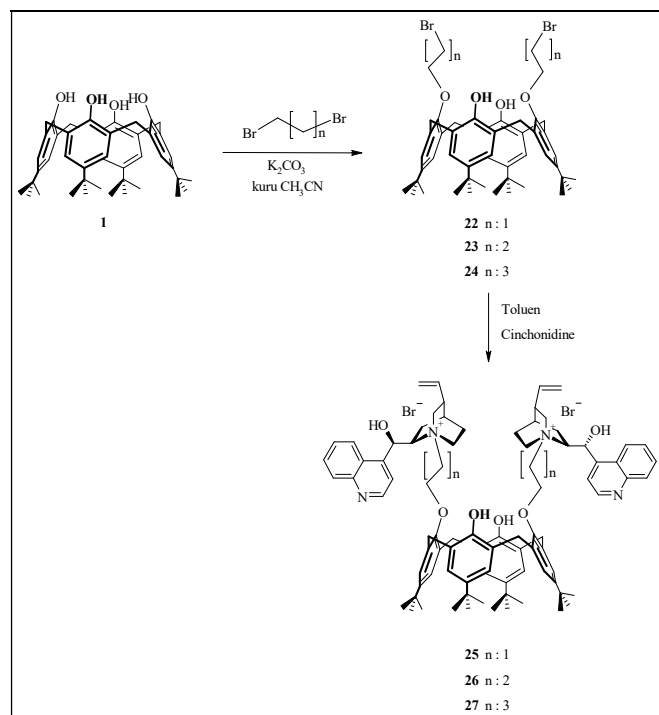
Şekil 2.1. Benzaldehit ile sikloheksanonun kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki aldol tepkimesi.



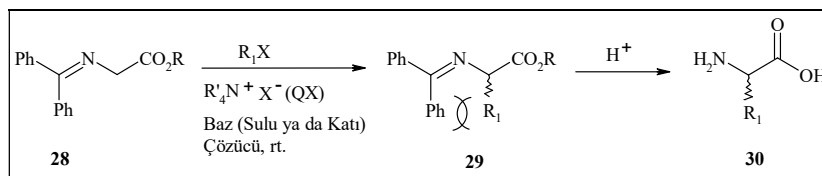
Bako ve ark. ise 1997, 1999 ve 2003 yıllarında yaptıkları çalışmalarda D-glukozdan türetilen kiral azacrown eter türevlerini enantioseçici Michael katılma reaksiyonlarında faz transfer katalizörü olarak kullanmışlar ve oluşan ürünlerin stereokimyasını inceleyerek katalizörün hangi konfigürasyonu desteklediğini tespit etmişlerdir. Elde ettikleri ürünlerin enantiyomerik fazlalık değerlerini kiral kaydırma reaktifi olarak (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub> kullanarak <sup>1</sup>H NMR spektroskopisi ile belirlemişlerdir.

Giacalone ve ark 2007, polistiren destekli prolin ve prolinamit türevleri sentezleyerek bunları asimetrik aldol reaksiyonlarında kullanmışlardır. Siklik yapıdaki bir dipeptit bileşiğini benzaldehitin hidrojen siyanürle olan tepkimesinde katalizör olarak kullanmış ve % 97 gibi bir enantio fazlalık ile bileşiğin *S* formunu elde etmeyi başarmıştır. Huang ve ark. 2003, bir taddol türevinin diels alder reaksiyonunda katalizör olarak etkisini incelemiş ve %98 gibi bir *ee* ile *S* formunda  $\alpha$ - $\beta$  doymamış karbonil grubu içeren bir bileşik elde etmiştir.

Kaliksarenlerin kiral faz transfer katalizörü olarak ilk defa kullanılması grubumuzun bir çalışması olup, bu çalışmada kaliksarenler alkaloid bazlı reaktiflerle etkileştirilerek elde edilen türevler benzofenon glisin imin etil esterin benzillenmesi reaksiyonunda kullanılmıştır (Şekil 2.4. ve Şekil 2.5.)



Şekil 2.4. Kaliksaren bazlı kiral faz transfer katalizörünün sentezi



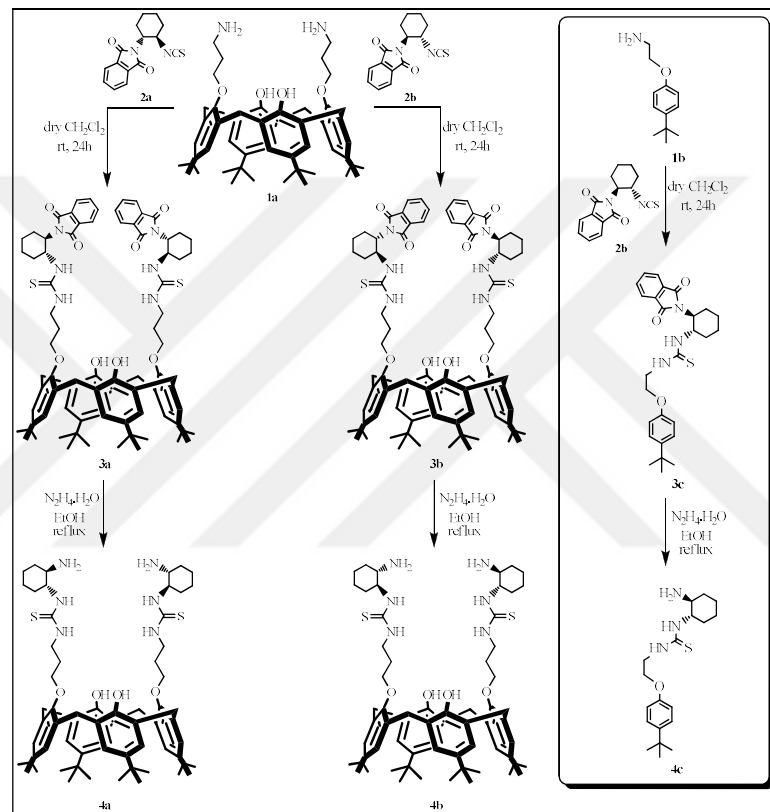
**Şekil 2.5.** Kaliksaren bileşiğinin O-Donnell schiff bazına benzil bromür bağlanmasında kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılması.

**Tablo 2.1.** Kaliksarenin kiral faz transfer katalizörü olarak kullanılmasındaki enantiyo seçiciliği

N-(difenilmetilen)glisin etil esterinin kiral kaliks[4]aren türevleri <b>25–27</b> katalizörlüğünde enantiyoseçici benzilasyonu						
Giriş	Kat.	Çözücü	T (°C)	Baz	Verim <sup>a</sup> (%)	% ee <sup>b</sup> (config <sup>c</sup> )
1	25	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	KOH	87	25 (S)
2	25	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	NaOH	89	46 (S)
3	25	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	0	NaOH	95	57 (S)
4	25	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	rt	NaOH	92	52 (S)
5	26	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	KOH	91	13 (S)
6	27	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	KOH	91	12 (S)
7	27	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	-20	NaOH	95	17 (S)
8	27	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	0	NaOH	96	28 (S)
9	27	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	0	KOH	97	22 (S)
10	27	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	rt	KOH	98	18 (S)
11	27	PhMe/CHCl <sub>3</sub>	rt	NaOH	97	24 (S)
12	27	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	KOH	89	9 (S)
13	27	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	KOH	93	15 (S)
14	27	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	KOH	93	12 (S)
15	27	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	NaOH	85	7 (S)
16	27	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	NaOH	88	14 (S)
17	27	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	NaOH	91	13 (S)

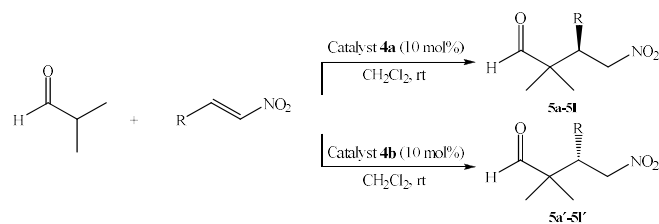
<sup>a</sup> İzole edilmiş verimler. <sup>b</sup> Enantiyosaflik benzillenmiş imin 31'in bir kiral kolon (Chiralcel OD-H) ile hekzan/2-propanol (99:1) elüent olarak kullanılarak HPLC analizi ile belirlenmiştir. <sup>c</sup> Kesin konformasyon orjinal numunenin daha önce bağımsız olarak sentezlenerek rapor edilen prosedürlerdeki HPLC alıkonma zamanı ile doğrulanmıştır.

Sırt ve ark. (2013) tiyoüre bazlı kaliksarenler sentezleyerek izobütiraldehit ve siklopentankarboksialdehitin nitrostirenlere katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. Öncelikle optimum şartları belirlemek için çözücü, additive ve sıcaklık denemesi yapılmıştır. Reaksiyon diklormetan içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde verim 95%'e enantiyomerik fazlalık ise 99%'a kadar çıkmaktadır. Sentezlenen katalizörlerden biri (*S*) enantiyomerinin daha fazla oluşmasını sağlarken diğer katalizör ise (*R*) enantiyomerinin daha fazla oluşmasını sağlamıştır (Şekil 2.6.).



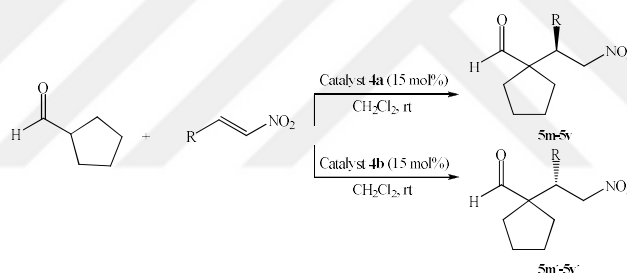
Şekil 2.6. Kiral kaliksaren-tiyoüre katalizörlerinin sentez şeması

Tablo 2.2. Optimum koşullarda izobütiraldehite farklı nitrostiren türevlerinin katılması



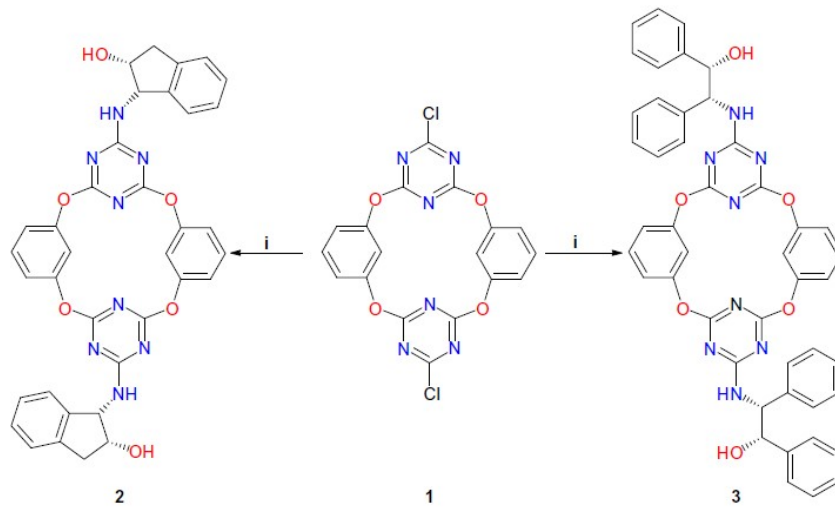
Entry	R	Adduct	Time (h)	Yield (%) ( <i>R/S</i> )	ee (%) ( <i>R/S</i> )
1	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5b/5b'</b>	24/30	85/81	92/98
2	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5c/5c'</b>	40/48	89/84	91/98
3	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5d/5d'</b>	48/60	82/78	94/96
4	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5e/5e'</b>	48/48	79/76	90/92
5	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5f/5f'</b>	20/24	91/87	91/97
6	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5g/5g'</b>	36/36	82/80	84/95
7	2-furyl	<b>5h/5h'</b>	36/36	80/76	89/88
8	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5i/5i'</b>	30/36	95/92	90/94
9	2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5j/5j'</b>	40/48	81/77	90/95
10	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5k/5k'</b>	32/40	82/84	89/97
11	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5l/5l'</b>	30/36	84/79	89/94

**Tablo 2.3.** Optimum koşullarda siklopentakarboksilaldehide farklı nitrostiren türevlerinin katılması



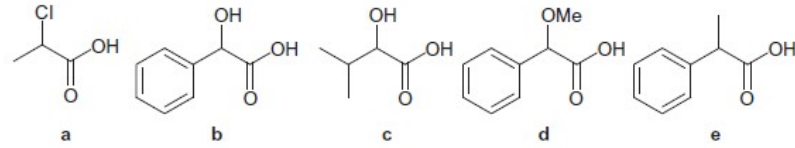
Entry	R	Adduct	Time (d)	Yield (%) ( <i>R/S</i> )	ee (%) ( <i>R/S</i> )
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>5m/5m'</b>	4/4	71/76	88/93
2	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5n/5n'</b>	4.5/4.5	75/77	90/94
3	2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5o/5o'</b>	5/5	70/71	92/96
4	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5p/5p'</b>	3.5/3	72/79	90/96
5	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5r/5r'</b>	4.5/4	76/84	90/95
6	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5s/5s'</b>	3/2.5	79/81	90/94
7	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5t/5t'</b>	3/3	75/82	90/95
8	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5u/5u'</b>	3/3	82/86	87/94
9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5v/5v'</b>	2.5/2	84/89	90/99

Heteroaromatik kaliksarenler olarak bilinen heteroatom köprülü kaliksaromatikler, supramoleküler kimyada yeni nesil makrosiklik ana moleküllerdir. Heteroaromatik kaliksarenler, heteroatom köprülerinin benzersiz yapı ve bağlayıcı özelliklere sahip olmasına rağmen, daha az yaygındır. Oksijen ve azot-köprülü kaliks[2]aren[2]triazinler heteroaromatik kaliksarenlerin önemli üyeleridir. Köprü birimlerindeki heteroatomlara bağlı olarak, kaliks[2]arene[2] triazinler çok yönlü konformasyonel yapılar verebilirler. Ayrıca bu bileşiklerin aromatik halkaları  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleri sergileyebilir ve triazin azotu üzerindeki hidrojen bağlanma etkileşimleri ile konakçı bir kiral molekül olarak kullanılırlar. Bu çalışma Bozkurt ve arkadaşları tarafından yapılan (2016) karboksilik asitlerin enantiyomerik olarak tanınması için kaliks[2]aren[2]triazinlerin ilk uygulamasıdır. Burada yeni kiral oksijen köprülü kaliks[2]aren[2]triazin türevleri sentezlenmiş ve farklı optikçe aktif karboksilik asitlerin enantiyomerlerine karşı enantiyomerik tanıma yeteneklerini gözlemlenmiştir.



Şekil 2.7. Kiral aminoalkol türevlerinin sentez şeması

2 ve 3 nolu ligandların kiral tanıma deneyleri  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Rasemik guest mandelik asit, 2-kloropropionik asit,  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit,  $\alpha$ -metoksifenil asetik asit, 2-fenil propiyonik asit ve kiral reseptörler 2 ve 3 nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları alınmıştır ve elde edilen kimyasal kayma değerleri tabloda gösterilmiştir.

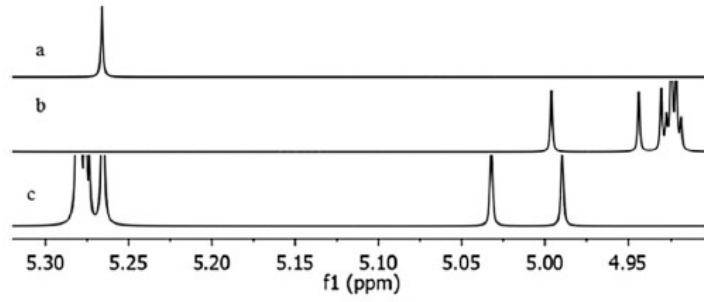


Şekil 2.8. Rasemik karboksilik asit türevleri

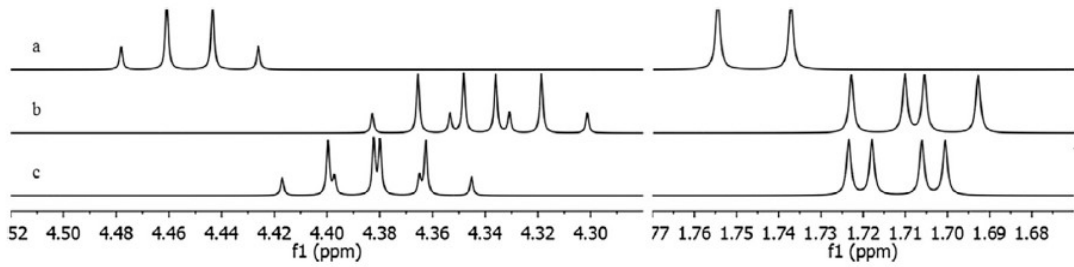
Guest carboxylic acids	Chiral receptor	Proton	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\Delta\delta$ (Hz)
2-Chloropropionic acid	2	$\alpha$ -Me	0.013	5.1
		$\alpha$ -H	0.030	11.8
	3	$\alpha$ -Me	0.006	2.2
		$\alpha$ -H	0.020	7.9
$\alpha$ -Methoxyphenylacetic acid	2	OMe	0.005	2.1
		$\alpha$ -H	0.020	8.1
	3	OMe	0.003	1.3
		$\alpha$ -H	0.018	7.2
2-Hydroxy-3-methylbutyric acid	2	Me	0.018	7.3
		Me	0.020	8.1
		$\alpha$ -H	0.024	9.6
	3	Me	0.014	5.7
		Me	0.013	5.1
		$\alpha$ -H	0.020	8.1
2-Phenylpropionic acid	2	$\alpha$ -Me	0.004	1.6
		$\alpha$ -H	0.012	4.6
	3	$\alpha$ -Me	0.002	0.8
		$\alpha$ -H	0.005	2.1
Mandelic acid	2	$\alpha$ -H	0.053	21
	3	$\alpha$ -H	0.043	17

Şekil 2.9. 2 ve 3 numaralı bileşik varlığında kiral karboksilik asitlerin kimyasal kayma değerleri

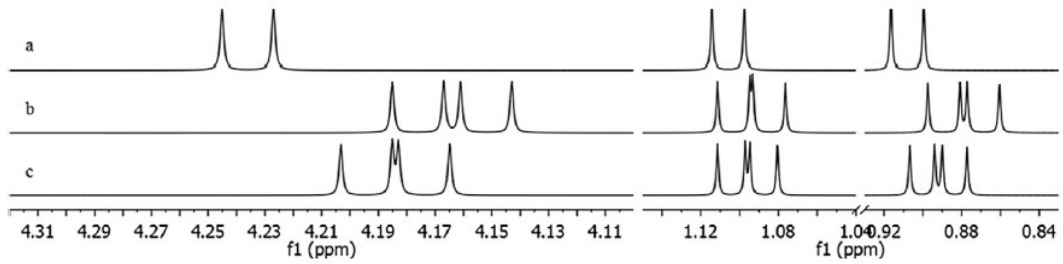
Rasemik guest mandelik asit, 2-kloropropionik asit,  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit,  $\alpha$ -metoksifenil asetik asit, 2-fenil propiyonik asit ve kiral reseptörler 2 ve 3 nolu bileşiklerin eşdeğer miktarda (1:1) karışımından oluşan komplekslerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarından enantiyomerik yarılmamanın gözlemlendiği bölgeler ise mandelik asit için Şekil 2.10. de; 2-kloropropionik asit için Şekil 2.11. de;  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit için Şekil 2.12. de;  $\alpha$ -metoksifenil asetik asit için Şekil 2.13. de; 2-fenil propiyonik asit için Şekil 2.14. de gösterilmiştir.



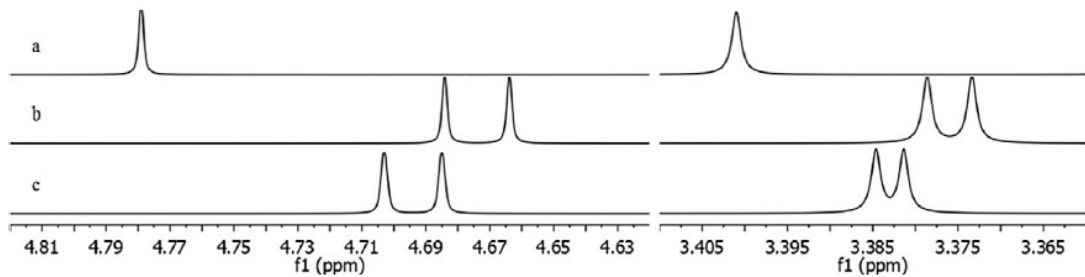
**Şekil 2.10.** (a) Rasemik mandelik asit bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ; (b) host 2; (c) host 3 ile rasemik mandelik asit arasındaki kompleksleşme  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $25^\circ\text{C}$ 'de.



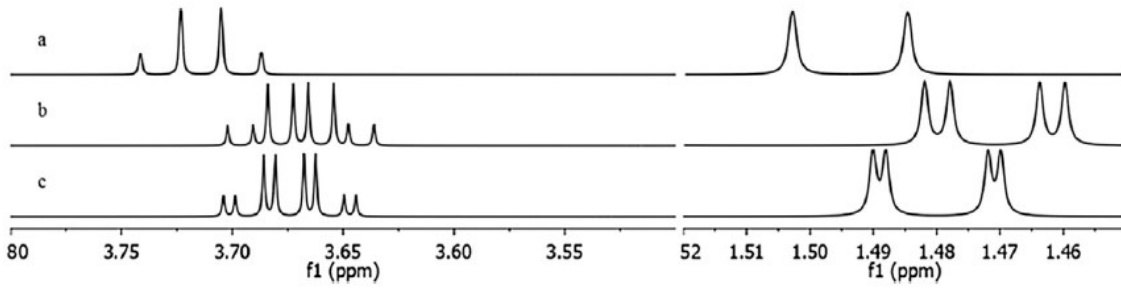
**Şekil 2.11.** (a) Rasemik 2-kloropropionik asit bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ; (b) host 2; (c) host 3 ile rasemik 2-kloropropionik asit arasındaki kompleksleşme  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $25^\circ\text{C}$ 'de.



**Şekil 2.12.** (a) Rasemik  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ; (b) host 2; (c) host 3 ile rasemik  $\alpha$ -hidroksi izovalerik asit arasındaki kompleksleşme  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $25^\circ\text{C}$ 'de.

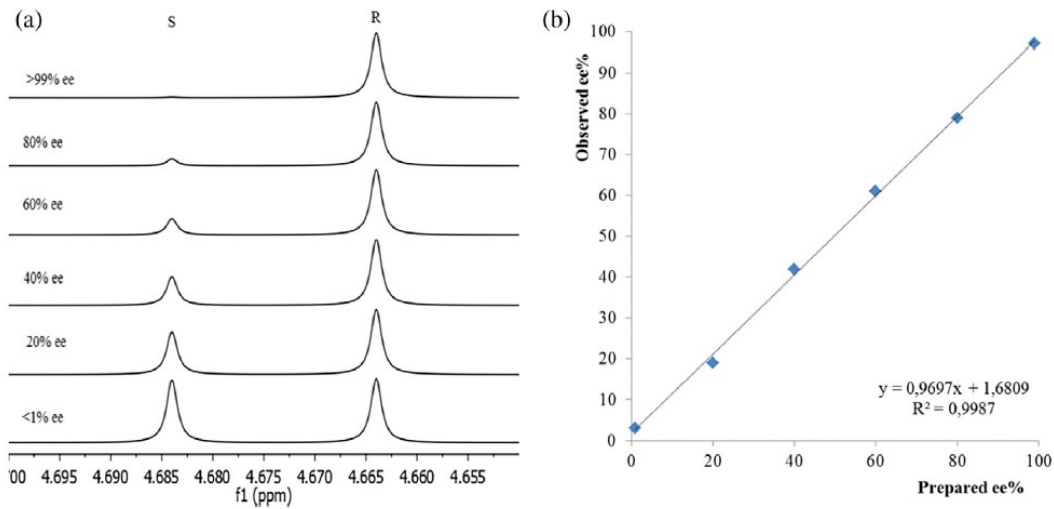


**Şekil 2.13.** (a) Rasemik  $\alpha$ -metoksifenil asetik asit bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ; (b) host 2; (c) host 3 ile rasemik  $\alpha$ -metoksifenil asetik asit arasındaki kompleksleşme  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $25^\circ\text{C}$ 'de.



**Şekil 2.14.** (a) Rasemik 2-fenil propiyonik asit bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ; (b) host 2; (c) host 3 ile rasemik 2-fenil propiyonik asit arasındaki kompleksleşme  $\text{CDCl}_3$  içerisinde  $25^\circ\text{C}$ 'de.

Enantiyomerik fazlalığın doğruluğunu değerlendirmek için  $\alpha$ -metoksifenilasetikasit bileşiğinin kiral bileşik 2 ile  $< 99\%$ ,  $80\%$ ,  $60\%$ ,  $40\%$ ,  $20\%$  ve  $< 1\%$  eşdeğer miktarda karıştırarak  $^1\text{H}$  NMR spektrumları alınmıştır. Farklı oranlardaki  $^1\text{H}$  NMR spektrumları Şekil 2.15. de verilmiştir. NMR sinyallerinin integrasyonu temel alınarak hesaplanan sonuçlar ile hesaplanan *ee* değerlerinin grafiğe geçirilmesi sonucu düzgün bir doğru elde edilmesinden yöntemin doğruluğu hakkında kesin bilgi edinilmiştir.



**Şekil 2.15.** (a)  $\alpha$ -metoksifenil asetik asit bileşiğinin 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR spektrumundan seçilen bölge; (b) bileşik 2 ile  $\alpha$ -metoksifenil asetik asit bileşiğinin karışımının 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR titrasyonundan hazırlanan ve gözlenen *ee* değerlerinin korelasyon grafiği

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

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

Çözücülerin çoğu kuru olarak kullanılmıştır. Kloroform, metanol, etilasetat ve hekzan gibi ekstra saf özellikteki çözücüler destile edildikten sonra 3Å moleküler *sieve* (elek) üzerinde saklanmıştır. Toluen, asetonitril ve DMF ise CaH<sub>2</sub> üzerinden destile edilip kurutulduktan sonra Azot atmosferi altında 4Å moleküler *sieve* (elek) veya sodyum parçacıkları üzerinde muhafaza edilmiştir. Aseton susuz CaCl<sub>2</sub> üzerinden destile edilip 4Å moleküler *sieve* içerisinde saklanmıştır.

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

Reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenerek ürünlerin pek çoğu kolon ve flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır. İTK da Merck 60 F<sub>254</sub> silika jel kartlar kullanılırken kolon ve flaş kromatografide adsorban olarak silika jel 60 (230–400 Mesh) kullanılmıştır. Reaksiyon sonrası ekstraksiyon işlemlerinde organik fazı kurutmak için susuz MgSO<sub>4</sub> kullanılmıştır.

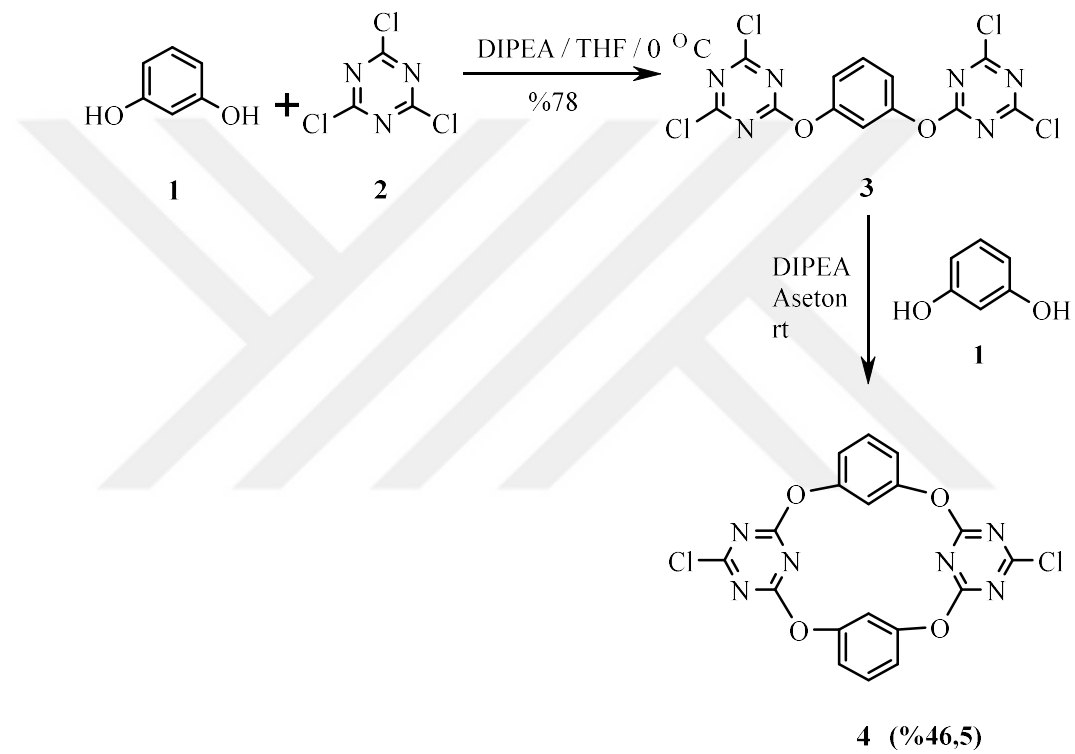
#### 3.2. Kullanılan Aletler

Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 marka cihaz ile yapıldı ve literatür değerleriyle karşılaştırıldı. IR spektrumları ATR probe ile katı ya da çözelti içerisinde Thermo Scientific Nicolet iS5 spektrometresinden alındı. HPLC analizleri Agilent 1100 ile uygun kiral ya da akiral kolonlar kullanılarak gerçekleştirildi. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları çözücü olarak CDCl<sub>3</sub> ya da CDCl<sub>3</sub>-CCl<sub>4</sub> kullanılarak Varian 400 MHz spektrometre ile alındı. NMR spektrumunda kayma değerleri ( $\delta$ ) ppm cinsinden belirlendi. Elemental analiz verileri Leco CHNS-932 cihazından elde edildi.

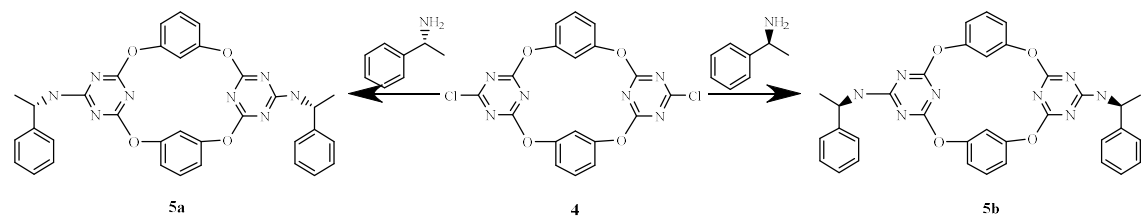
İnert atmosfer sağlamak için kullanılan azot tüpü OTOJEN firmasından sağlanmıştır. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları kloroformda çözülerek Atago AP-100 polarimetre ile ölçüldü. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazından elde edilen saf su ile hazırlandı. Brand marka mikro pipetler kullanıldı.

### 3.3. Sentez Çalışmaları

#### 3.3.1. Başlangıç maddelerinin sentezi



Şekil 3.1. Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin başlangıç maddesinin sentezi



Şekil 3.2. Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin bazlı kiral katalizör sentezi

### 3.3.2. Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin başlangıç maddesinin sentezi

Siyanurik kloridin **2** (5.55 g, 30 mmol), buz banyosunda 100 mL THF de hazırlanan çözeltisine rezorsinol **1** (1.65 g, 15 mmol) ve diizo propil etil amin (DIPEA) in (4.48 g, 37.5 mmol) 75 mL THF de hazırlanan çözeltisi 2 saat içerisinde damla damla ilave edilir. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 2,5 saat daha karıştırılır ve reaksiyon tamamlandıktan sonra ortamda oluşan tuz süzme işlemi ayrılır. Süzütünün çözücüsü buharlaştırılarak konsantre hale getirilir ve flaş kromatografi ile hekzan/EtOAc çözücü sistemi kullanılarak silica jel üzerinden saflaştırılır. Bir sonraki reaksiyonda kullanılacak olan **3** (4.77 g, 78.3%) numaralı bileşik beyaz katı olarak elde edilir.

Oda sıcaklığında rezorsinolün **1** (1 mmol), 90 mL aseton içinde hazırlanan çözeltisi ve **3** numaralı trimerin (1 mmol) yine 90 mL aseton içinde hazırlanan çözeltisinin her ikisi aynı anda ve aynı oranda DIPEA nın (0.31 g, 2.4 mmol) 200 mL aseton içinde hazırlanan çözeltisine damla damla ilave edilir. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon 8 saat karıştırıldı ve **4** numaralı ürün kolon kromatografi ile silika jel üzerinden saflaştırıldı.

### 3.3.3. Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin bazlı kiral katalizörlerin sentezi

THF (20 mL) içinde iyi karıştırılmış bir Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin **4** (0.5 mmol) çözeltisine, (*R*)-feniletilamin, (*S*)-feniletilamin ve diizopropil (etil) amin (DIPEA (2.2 mmol)) nin yine THF (20 mL) de hazırlanan çözeltisi oda sıcaklığında eklendi. Karışım 24-26 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürün ile silika jel üzerinden flaş kromatografi (hekzan/EtOAc; 1/10) ile saflaştırıldı ve saf kristal elde edildi.

**3.3.2. 5a/5b** (**5a**) Kristal katı; Verim 75%;  $[\alpha]_D^{20} + 113.10$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>); E.N: 335-337°C; (**5b**) Kristal katı; Verim 73%;  $[\alpha]_D^{20} - 112.70$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>); E.N: 333-335°C; IR (cm<sup>-1</sup>): 1369, 1482, 1574, 3265; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39-7.37$  (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.79-6.70 (m, 4 H), 6.59-6.52

(m, 4H), 5.41 (q, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 1.61 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz), NH-sinyalleri gözlenemedi;  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.46, 171.80, 168.25, 152.13, 151.97, 143.01,$   
129.51, 128.63, 127.30, 126.04, 118.88, 116.99, 50.33, 29.66, 22.22; Anal. Hesapl.  
 $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_4$  (612.64): C, 66,64; H, 4.61; N, 18.29%. Bulunan: C, 66,32; H, 4.78; N,  
18.21%.



## 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Çalışmanın Önemi

İlaç endüstrisindeki uygulamaları nedeniyle kiral maddelerin stereoseçici sentezi her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. Kiral olmayan bileşiklerden çıkarak kiral bir bileşik elde etme yöntemleri arasında kiral katalizör kullanımı diğer yöntemlere göre bir takım avantajlara sahiptir. Kiral katalizör kullanımı, son yıllarda araştırmacılar tarafından tercih edilen en etkili yöntemlerden biri olup normal şartlarda rasemik karışım şeklinde ürün veren bir tepkimeye etki ederek, ağırlıklı olarak bir stereoisomeri elde etmeye yönelik bir stratejidir.

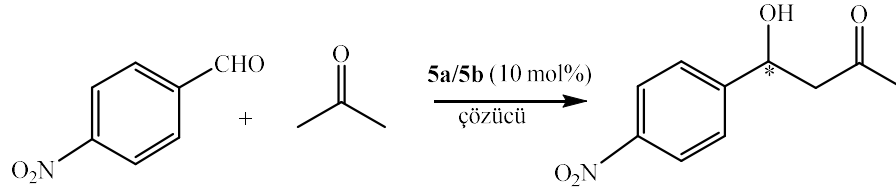
Kiral katalizörlerin sentezi ve tepkimelerdeki kullanımı ile ilgili çalışmaların sayısı her geçen gün artmasına rağmen, kaliksaren kökenli kiral katalizörlerin sayısı bir elin parmakları kadardır. Ülkemizde kiral katalizörlerin sentezi ve uygulamalarına yönelik çalışma sayısı oldukça azdır. Özellikle kiral kaliksaren türevlerinin kiral katalizör olarak kullanımı üzerine ancak birkaç tane çalışma vardır.

Dünya literatürüne yeni kiral katalizörler kazandırmak ve bu katalizörlerin 1,4 katılmasında enantioseçici etkinliğini belirlemek çalışmanın başlıca amacı olmuştur. Bu çalışmada, kiral katalizör varlığında enantioseçici olarak tepkimenin ilerlediği gözlenmiştir. Böyle bir çalışma dünya çapında kaliksaren bazlı kiral katalizör çalışmalarının ilklerinden biri olacak, kiral katalizör ile ilgili çalışmak isteyen araştırmacılara yeni ufuklar açacaktır.

Çalışmanın başarıya ulaşması ile gerek ilaç sanayiye yönelik gerekse doğal bileşiklerin total sentezine yönelik yeni çalışmalar oluşturulabilecektir.

### 4.2. Sentezlenen Kiral Katalizörlerin Enantioseçici Reaksiyonlarda Kullanımı

Sentezlenen kiral katalizörler enantioselektif reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmıştır. Aldol katılma reaksiyonlarına örnek bir reaksiyon olan *p*-nitrobenzaldehit ile aseton reaksiyonu Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir. Öncelikle bu reaksiyon için uygun çözücünün belirlenmesi amacıyla Çizelge 4.1.'de verilen çözücüler denenmiş olup en iyi verim ve enantiyomerik fazlalığın, toluen ortamında olduğu gözlenmiştir (Giriş 1,2).

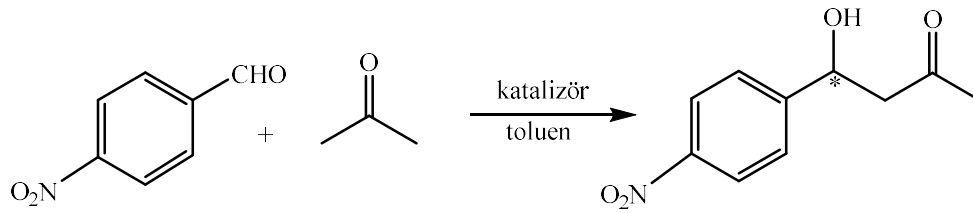
**Çizelge 4.1.** *p*-nitrobenzalhit ile asetonun kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki aldol tepkimesi

Giriş	Katalizör	Çözücü	Zaman (gün)	Verim (%)	ee (%)
1	5a	Toluen	4	92	99 ( <i>S</i> )
2	5b	Toluen	4	90	98 ( <i>R</i> )
3	5a	EtOAc	5	85	85 ( <i>S</i> )
4	5b	EtOAc	5	82	83 ( <i>R</i> )
5	5a	CH <sub>3</sub> CN	6	75	85 ( <i>S</i> )
6	5b	CH <sub>3</sub> CN	7	76	84 ( <i>R</i> )
7	5a	DMF	6	70	84 ( <i>S</i> )
8	5b	DMF	6	70	80 ( <i>R</i> )
9	5a	MeOH	5	82	85 ( <i>S</i> )
10	5b	MeOH	5	83	84 ( <i>R</i> )
11	5a	Et <sub>2</sub> O	4	91	90 ( <i>S</i> )
12	5b	Et <sub>2</sub> O	5	90	90 ( <i>R</i> )
13	5a	THF	5	90	87 ( <i>S</i> )
14	5b	THF	5	88	85 ( <i>R</i> )
15	5a	CCl <sub>4</sub>	4	93	90 ( <i>S</i> )
16	5b	CCl <sub>4</sub>	4	90	87 ( <i>R</i> )
17	5a	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	91	89 ( <i>S</i> )
18	5b	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	88	87 ( <i>R</i> )
19	5a	CHCl <sub>3</sub>	5	85	87 ( <i>S</i> )
20	5b	CHCl <sub>3</sub>	6	84	85 ( <i>R</i> )
21	5a	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	5	90	89 ( <i>S</i> )
22	5b	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	5	89	89 ( <i>R</i> )
23 <sup>a</sup>	5a	Toluen	5	90	98 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Katalizör %15 mol kullanılmıştır.

Sentezlenen katalizörler bu reaksiyonda denenmiş, en yüksek verim ve enantiyomerik fazlalık elde edilmeye çalışılmıştır. Toluen kullanılarak aynı reaksiyon 0 °C'de gerçekleştirilmiş, verimin ve enantiyomerik fazlalığın düştüğü gözlenmiştir (Çizelge 4.2, Giriş 3). Bu durumda reaksiyon için oda sıcaklığının daha uygun bir sıcaklık olduğu kanısına varılmıştır.

**Çizelge 4.2.** *p*-nitrobenzaldehit ile asetonun kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki asimetrik aldol katılması



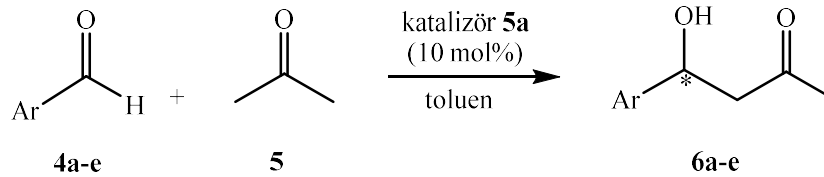
Giriş	Katalizör	Zaman (gün)	Verim (%)	ee (%)
1	<b>5a</b>	4	92	99 ( <i>S</i> )
2	<b>5b</b>	4	90	98 ( <i>R</i> )
3 <sup>a</sup>	<b>5a</b>	5	85	97 ( <i>S</i> )
4 <sup>b</sup>	<b>5a</b>	8	72	85 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Reaksiyon 0 °C de gerçekleştirilmiştir.

<sup>b</sup> Reaksiyon rejenere katalizör ile gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyon için uygun ortam ve şartların belirlenmesinin ardından, farklı başlangıç maddeleri kullanılarak reaksiyon türevlendirilmiştir (Çizelge 4.3). En yüksek enantiyomerik fazlalığı, % 99 ve en yüksek verimi % 92 ile 4-nitro benzaldehit türevi (giriş 1) sağlamıştır.

**Çizelge 4.3.** Farklı aldehit türevlerinin optimum şartlarda asetona katılması



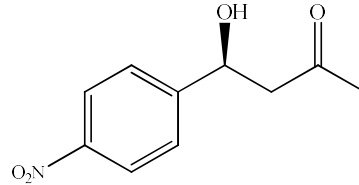
Giriş	Ar	Zaman (gün)	Ürün	Verim (%)	ee (%)
1	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>6a</b>	92	99 ( <i>S</i> )
2	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>6b</b>	91	94 ( <i>S</i> )
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>6c</b>	89	95 ( <i>S</i> )
4	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	<b>6d</b>	90	80 ( <i>S</i> )
5	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	<b>6e</b>	90	91 ( <i>S</i> )

#### 4.3. 6 Nolu Bileşiklerin Sentezi

Aldehit türevi (0.07 mmol), katalizör (0.007 mmol), (rasemik ürünler için NaOH katalizör olarak kullanıldı) ile birlikte 0.5 mL çözücüde çözüldü. Üzerine aseton (0.7

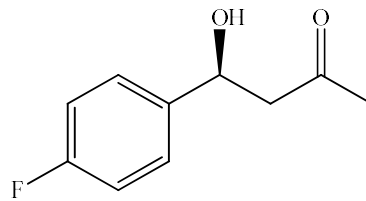
mmol) eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile izlendi ve reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Çözücü uzaklaştırıldı. Flaş kromatografi ile saflaştırıldı.

#### 4.3.1. 1. 4-Hidroksi-4-(4'-nitrofenil)-bütan-2-on (6a)



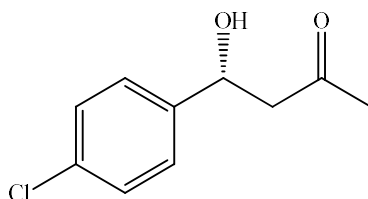
Verim: %92; E.N.: 52-54°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : - 60.5 (c= 0.02, CHCl<sub>3</sub>); IR: 1363, 1478, 1517, 1718, 2932, 3420 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 2.15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.77-2.81 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH), 3.56 (s, 1H, CHOH), 5.18-5.21 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHC), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH-Ar), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH-Ar). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 30.7, 38.6, 51.5, 68.8, 123.7, 126.4, 149.9, 167.7, 208.5; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 70:30, akış hızı: 1.0 mL/dk,  $\lambda$  = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları:  $t_{\text{majör}}$  = 17.05,  $t_{\text{minör}}$  = 14.06; *ee* %99.

#### 4.3.2. 4-Hidroksi-4-(4'-florofenil)-bütan-2-on (6b)



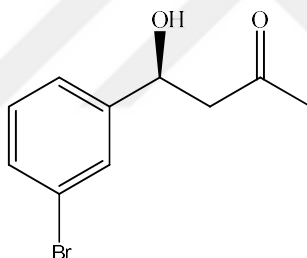
Verim: % 91;  $[\alpha]_D^{20}$ : - 61.7 (c = 0.5 CHCl<sub>3</sub>); IR: 1715, 2902, 3032, 3417 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 2.19 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.77-2.89 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH), 3.38 (bs, 1H, CHOH), 5.13 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHC), 7.01-7.07 (m, 2H, CH-Ar), 7.27-7.34 (m, 2H, CH-Ar); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 30.7, 51.9, 69.1, 115.2, 127.2, 127.3, 138.2, 138.3, 160.9, 163.4, 209.1; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 80:20, akış hızı: 1.0 mL/dk,  $\lambda$  = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları:  $t_{\text{majör}}$  = 13.03,  $t_{\text{minör}}$  = 8.90, *ee* %94.

#### 4.3.3. 4-Hidroksi-4-(4'-klorofenil)-bütan-2-on (6c)



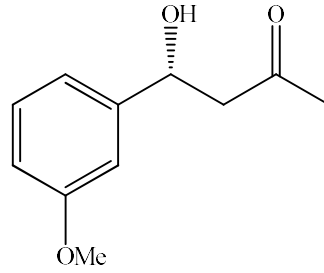
Verim: % 89;  $[\alpha]_D^{20}$ : + 55.3 (c = 1 CHCl<sub>3</sub>); IR: 1703, 2868, 3065, 3428 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 2.13 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.70-2.81(m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH), 3.33 (s, 1H, CHOH), 5.06 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHC), 7.19-7.26 (m, 4H, CH-Ar), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 29.7, 50.7, 68.1, 125.9, 127.6, 132.2, 140.0, 208.0; HPLC: CHIRALPAK AS-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk,  $\lambda$  = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları:  $t_{\text{majör}}$  = 16.44,  $t_{\text{minör}}$  = 11.93; *ee* %95.

#### 4.3.4. 4-Hidroksi-4-(3'-bromofenil)-bütan-2-on (6d)



Verim: %90;  $[\alpha]_D^{20}$ : - 37.7 (c = 1.2 CHCl<sub>3</sub>); IR: 1712, 2905, 3058, 3426 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 2.12 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.69-2.81 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH), 3.37 (bs, 1H, CHOH), 5.03 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHC), 7.11-7.47 (m, 4H, CH-Ar). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 30.7, 51.7, 69.0, 122.6, 124.2, 128.7, 130.1, 130.6, 145.1, 208.8; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 95:5, akış hızı: 1.0 mL/dk,  $\lambda$  = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları:  $t_{\text{majör}}$  = 17.93,  $t_{\text{minör}}$  = 13.44; *ee* %80.

#### 4.3.5. 4-Hidroksi-4-(3'-metoksifenil)-bütan-2-on (6e)



Verim: % 90;  $[\alpha]_D^{20}$ : - 48.1 (c = 0.7 CHCl<sub>3</sub>); IR: 1708, 2936, 3005, 3435 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 2.18 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.09-3.11 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.23 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHC), 6.68-7.53 (m, 4H, CH-Ar), -OH piki belirlenemedi. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 52.3, 58.7, 73.4, 114.6, 120.1, 124.6, 133.0, 138.9, 147.4, 163.3, 203.6; HPLC: CHIRALPAK AD-H, Hekzan/2-propanol = 90:10, akış hızı: 1.0 mL/dk,  $\lambda$  = 254 nm; Enantiyomerlerin alıkonma zamanları:  $t_{\text{majör}}$  = 16.42,  $t_{\text{minör}}$  = 13.49; *ee* %91.

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Başlangıç maddesi olan Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin literatürdeki prosedüre göre sentezlendi.
- Sentezlenen Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin (*R*) ve (*S*) feniletilamin ile etkileştirilerek kiral katalizörler sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve elementel analiz gibi metotlarla aydınlatıldı.
- Elde edilen feniletilamin bazlı kiral katalizörler enantiyoseçici reaksiyonda denendi.
- Reaksiyon için en uygun ortam ve koşullar belirlendi.
- **(5a)** nolu bileşiğin, **(5b)** nolu bileşiğe göre çok daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlendi.
- Belirlenen koşullar ve ortama göre türevlendirilmiş başlangıç maddeleri kullanılarak farklı ürünlerin %*ee* değerleri karşılaştırıldı, en iyi sonucun **(6a)** nolu üründe olduğu belirlendi.
- Sonuç olarak sentezlenen kiral katalizörlerin farklı enantiyoseçici reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılabileceği ve aktif etki göstereceği düşünülmektedir.

**KAYNAKLAR**

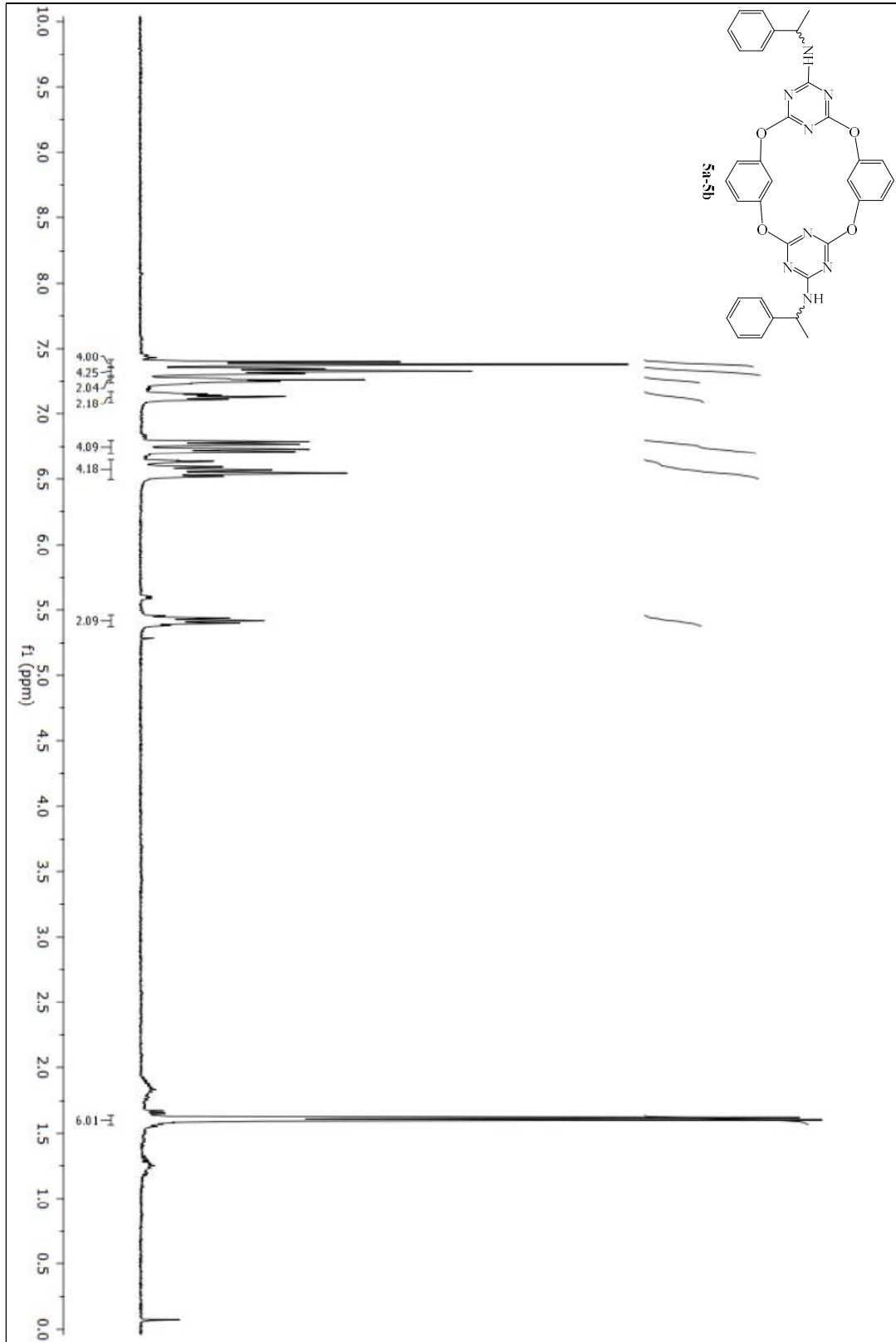
- Bozkurt, S., Türkmen, M. A., 2016, New chiral oxo-bridged calix[2]arene[2]triazine for the enantiomeric recognition of a-racemic carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 27, 443–447.
- Böhmer, V., 1995, Calixarenes, Macrocycles with Unlimited possibilities, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 713.
- Diederich, F., Stang, P.J., Tykwinski, R.R. ve Eds., 2008, *Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocycle Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Dupont, 2004, [http://ca.dupont.com/NASApp/dupontglobal/corp/index.jsp?page=/content/US/en\\_US/science/crownether.html](http://ca.dupont.com/NASApp/dupontglobal/corp/index.jsp?page=/content/US/en_US/science/crownether.html) [Ziyaret Tarihi: 2017]
- Durmaz, M., Alpaydin, S., Sirit, A., Yilmaz, M., 2007, Enantiomeric recognition of amino acid derivatives by chiral Schiff bases of calix[4]arene, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18, 900–905.
- Durmaz, M., 2011, Aminonaftol birimleri taşıyan kiral kaliks[4]aren türevlerinin sentezi ve enantiyomerlerin tanınmasında kullanılması, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 11-35.
- Easton, C. J., Lincoln, S.F., 1999, *Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry*, Imperial College Press.
- Gaeta, C., De Rosa, M., Fruilo, M., Soriente, A. ve NeriSoriente, P., 2005. Synthesis of calix[4]arene derivatives bearing chiral pendant groups as ligands for enantioselective catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry*, 16, 2333–2340.
- Giacalone, F., Gruttadauria, M., Marculescu, A.M., Noto, R., 2007, Polystyrene-supported proline and prolinamide. Versatile heterogeneous organocatalysts both for asymmetric aldol reaction in water and  $\alpha$ -selenenylation of aldehydes, *Tetrahedron Letters*, 48, 255–259.
- Grady, T., Joyce, T., Smyth, M.R., Haris, S.J. ve Diamond, D., 1998. Chiral resolution of the enantiomers of phenylglycinol using (S)-di-naphthylprolinol calix[4]arene by capillary electrophoresis and fluorescence spectroscopy. *Anal. Commun.*, 35, 123–125.
- Gutsche C. D., Muthukrishnan R., 1978, The resemblance of p-tert-butylcalix[4]arene to a Greek vase called a “calix crater” (variously spelled; e.g. kalyx

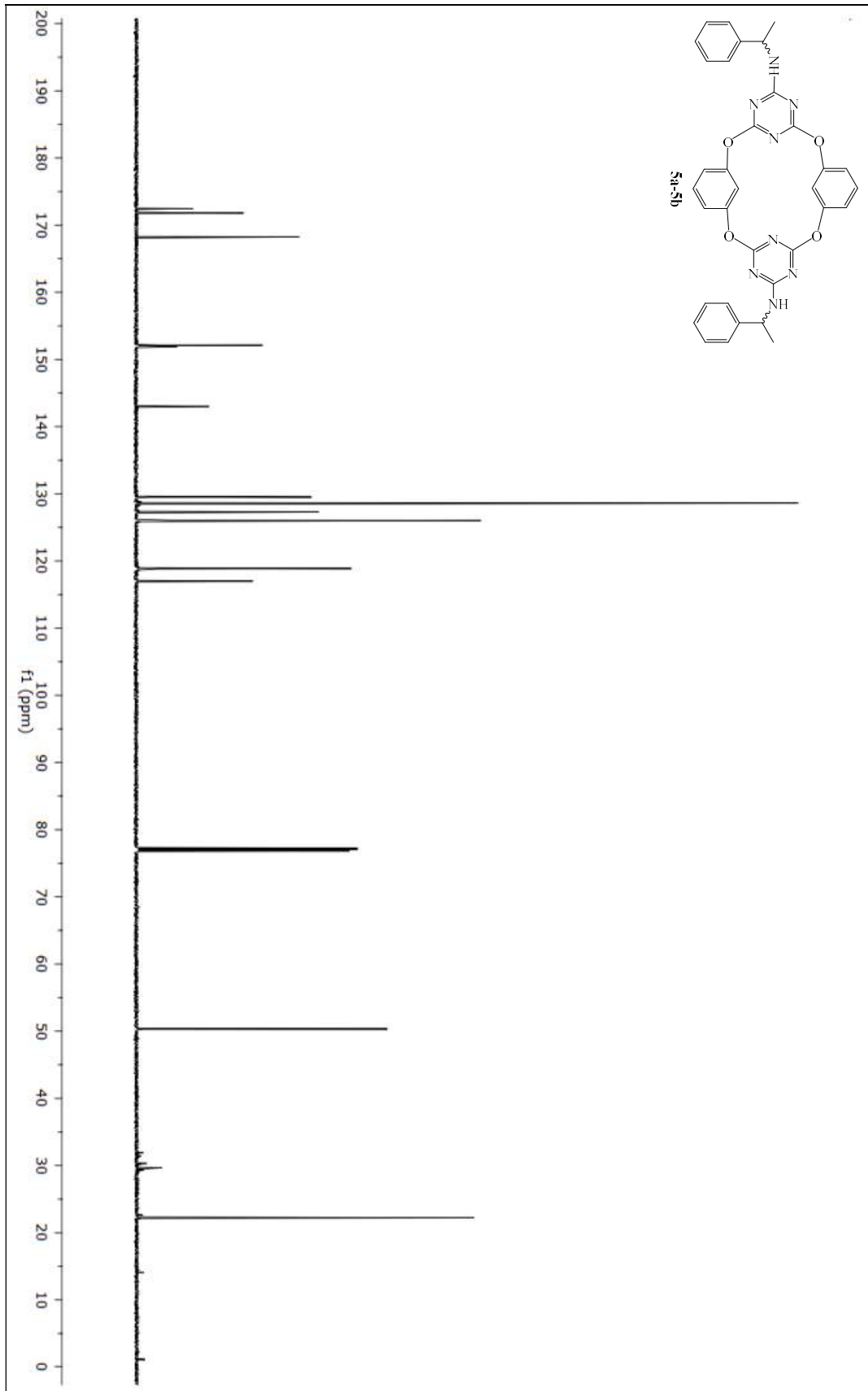
- krator) inspired the use of “calix” as a prefix attached to “arene” as a suffix to yield to word “calixarene”, *J. Org. Chem.*, 43, 4905-4906.
- Gutsche, C. D., Bauer, I. J., 1981, Calixarenes, 5. Dynamic NMR Characteristics of p-tert-Butyl Calix[4]arene and p-tert-Butyl Calix[8]arene, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4763-4766.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H., Muthukrishnan, R., 1981, The Synthesis, Characterization and Properties of the Calixarenes from p-tert-butylphenol, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3782-3792.
- Gutsche, C. D., No, K. H., 1982, Calixarenes, 8. Short, Stepwise Synthesis of p-Phenylcalix[4]arene, p-Phenyl-p-tert-butylcalix[4]arene, and Derived Products, *J. Org. Chem.*, 47, 2713-2719.
- Gutsche, C. D., Levine, J. A., 1982, Calixarenes, 6. Synthesis of a functionalizable calix[4]arene in a conformationally rigid cone conformation, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 2652–2653.
- Gutsche, C. D., 1983, Calixarenes, *Acc. Chem. Res.*, 16, 161-170.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., Levine J. A., No, K. H., Bauer, L. J., 1983, Calixarenes 9: Conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes, *Tetrahedron*, 39, 409-426.
- Gutsche, C. D., 1989, Calixarenes in Monographs in Supramolecular Chemistry Stoddart, J. F., Ed., Royal Society of Chemistry: Cambridge.
- Gutsche, C. D., 1989, Topics in Calixarene Chemistry, *J. Inclusion Phenom.*, 7, 61-72.
- Gutsche, C. D., 1989, Monograph in Supramolecular Chemistry: Calixarenes, Royal Society, London.
- Gutsche, C.D., 1998, Calixarenes Revisited, The Royal Society of Chemistry.
- Huang, Y.A., Unni, K., Thadani, A.N., Rawal, V.H., 2003, Hydrogen bonding: Single Enantiomers From a Chiral-Alcohol Catalyst, *Nature*, 424, 146.
- Jensen, M.P., Dzielawa, J.A., Rickert, P., Dietz, M, 2002, Exafs investigations of the mechanism of facilitated ion transfer into a room temperature ionic liquid, *Journal of The American Chemical Society*, 124, 10664-10668.
- Lhoták, P., Shinkai, S., 1995, *Journal Synthesis Organic Chemistry Japan.*, 53, 963-974.
- Li, L. S., Da, S. L, Feng, Y., Q., Liu, M., 2004, Preparation and characterization of a p-tert-butylcalix[6]-1,4-benzocrown-4 bonded silica gel stationary phase for liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1040, 53-61.

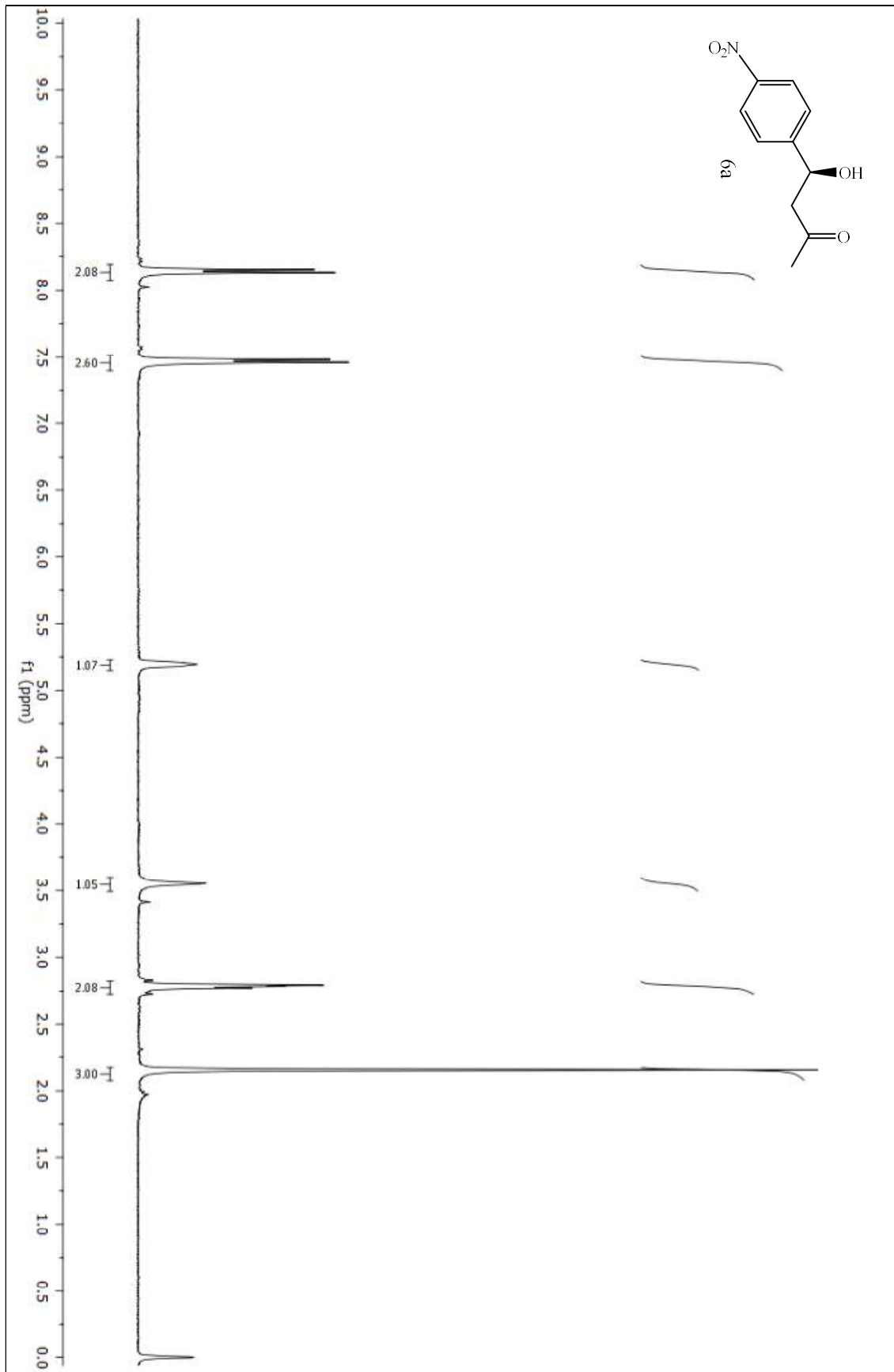
- Lu, X.R., Zhang, L., Zhou, X.C., 1994, Polysioxane with pendant benzo crown ether via a spacer of undecyloxymethyl stationary of capillary chromatography, *Chemical Research in Chinese Universities*, 10, 163-166.
- Shimizu, S., Shirakawa, S., Suzuki, T., Sasaki, Y., 2001, Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Their application to aldol-type condensation and Michael addition reactions in water, *Tetrahedron*, 57, 6169–6173.
- Shinkai, S., 1993, Calixarenes – The Third Generation of Supramolecules, *Tetrahedron*, 49, 8933-8968.
- Sirit, A., Durmaz, M., 2013, Calixarene-based highly efficient primary amine–thiourea organocatalysts for asymmetric Michael addition of aldehydes to nitrostyrenes, *Supramolecular Chemistry*, 25, 292–301.
- Siva, A., Murugan, E., 2005, Syntheses of new dimeric-Cinchona alkaloid as a chiral phase transfer catalysts for the alkylation of Schiff base, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 241, 111-117.
- Steed, J.W., Atwood, J.L., 2000, *Supramolecular Chemistry*, 1.
- Stewart, D.R., Gutsche, C.D., 1999, Isolation, Characterization and Conformational Characteristics of p-tert-Butylcalix[9-20]arenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 4136-4146.
- Watanabe, M., Ikagawa, A., Wang, H., Murata, K., Ikariya, T., 2004, Catalytic Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Well-Defined Chiral Ru Amido Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 11148-11149.
- Vicens, J., Böhmer, V., 1991, *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds Topics in Inclusion Science*, Kluwer.
- Vicens, J., Asfari, Z., Harrowfield, J.M., 1994, *Calixarenes 50 th Anniversary: Commemorative Issue*, Kluwer, 213-218.
- Vončina, 2000, <http://optlab.ijs.si/slonano2/abstracts/boncina.doc> [Ziyaret Tarihi: 2018].
- Yi, P., Yu, Q., Lin, R., Zong, H., 1997, Coordination reactions of 18-crown-6 with the alkali ions in alcohol solvents, *Acta Physico Chimica*, 13, 569-572.
- Zheng, Y.S., Zhang, C., 2004, Exceptional chiral recognition of racemic carboxylic acids by calix[4]arenes bearing optically pure amino alcohol groups, *Org. Lett.*, 6, 1189–1192.

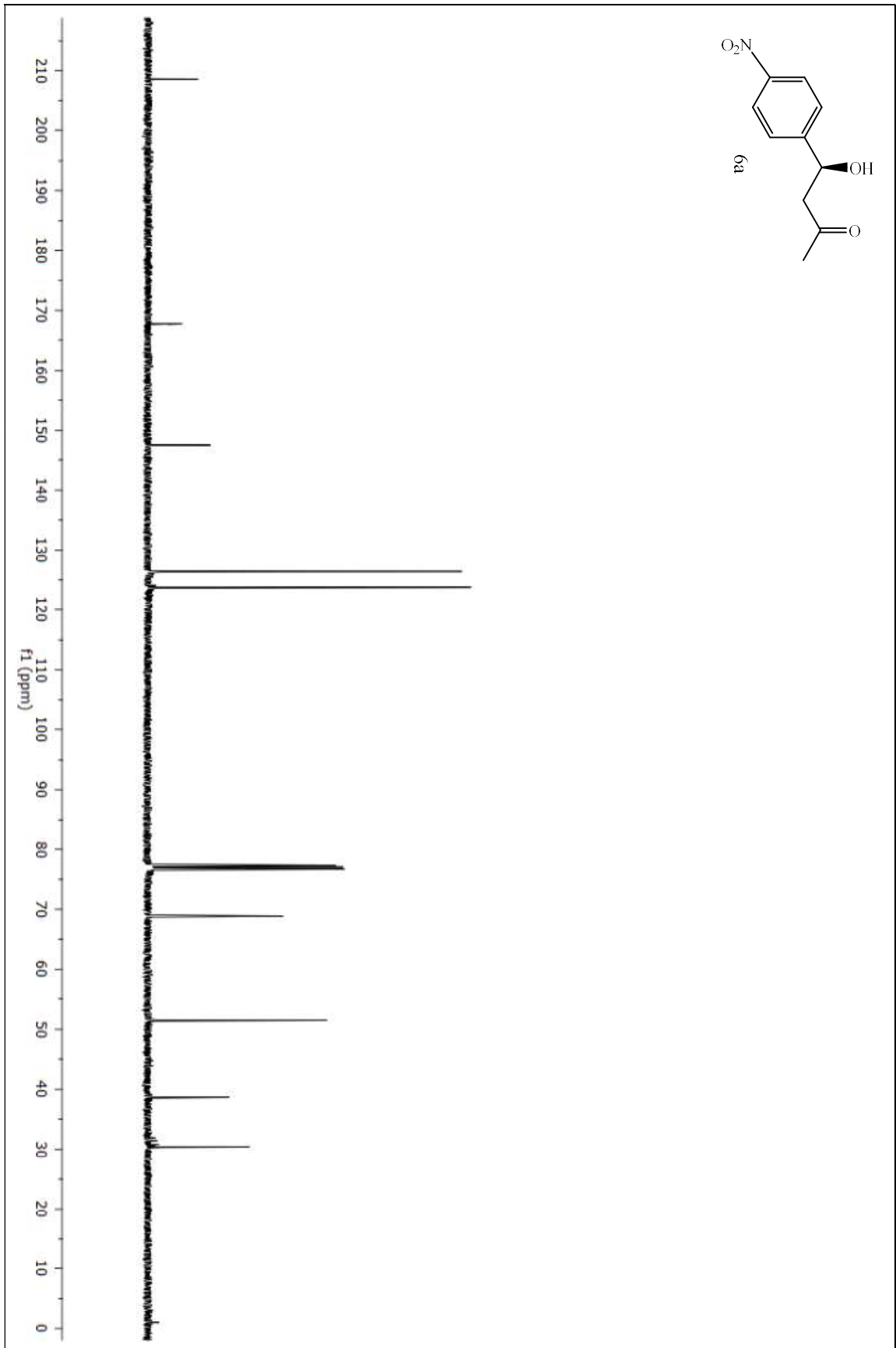
Zinke, A., Ziegler, E., 1944, Zur Kenntnis des Hartungs-Prozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 77, 264–272.

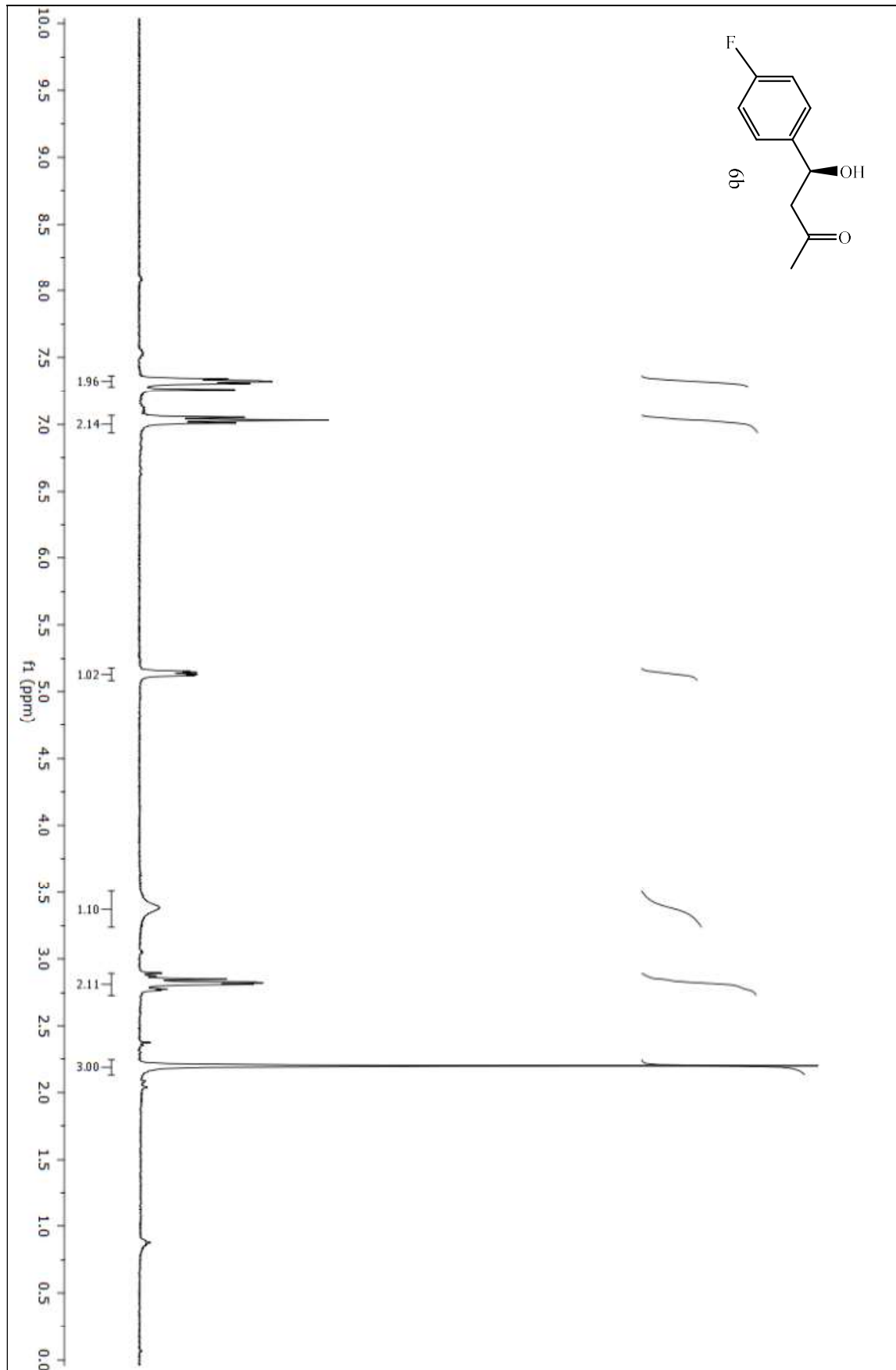


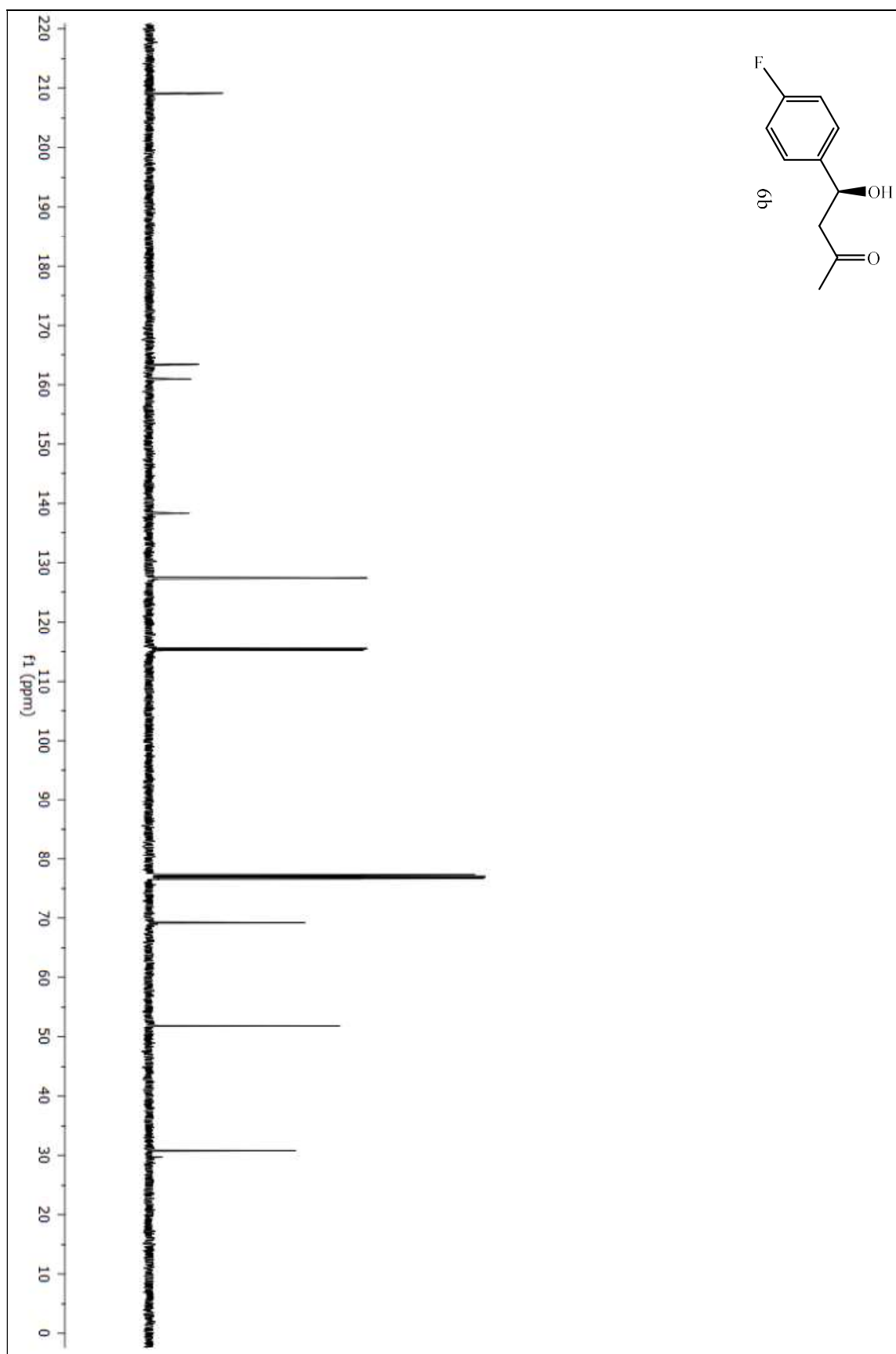
**EKLER****EK-1 Bileşik (5a-5b)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu**

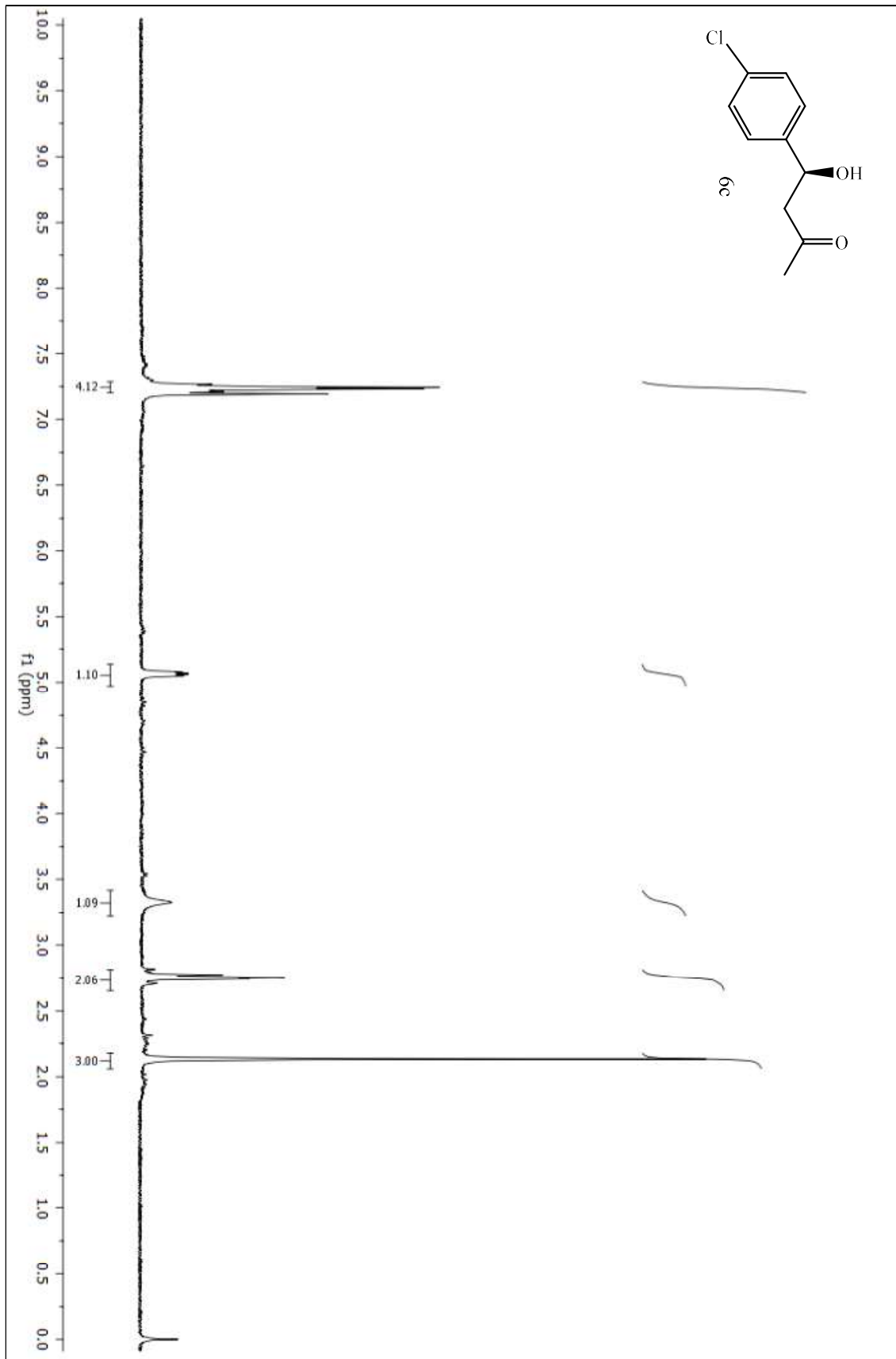
EK-2 Bileşik (5a-5b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

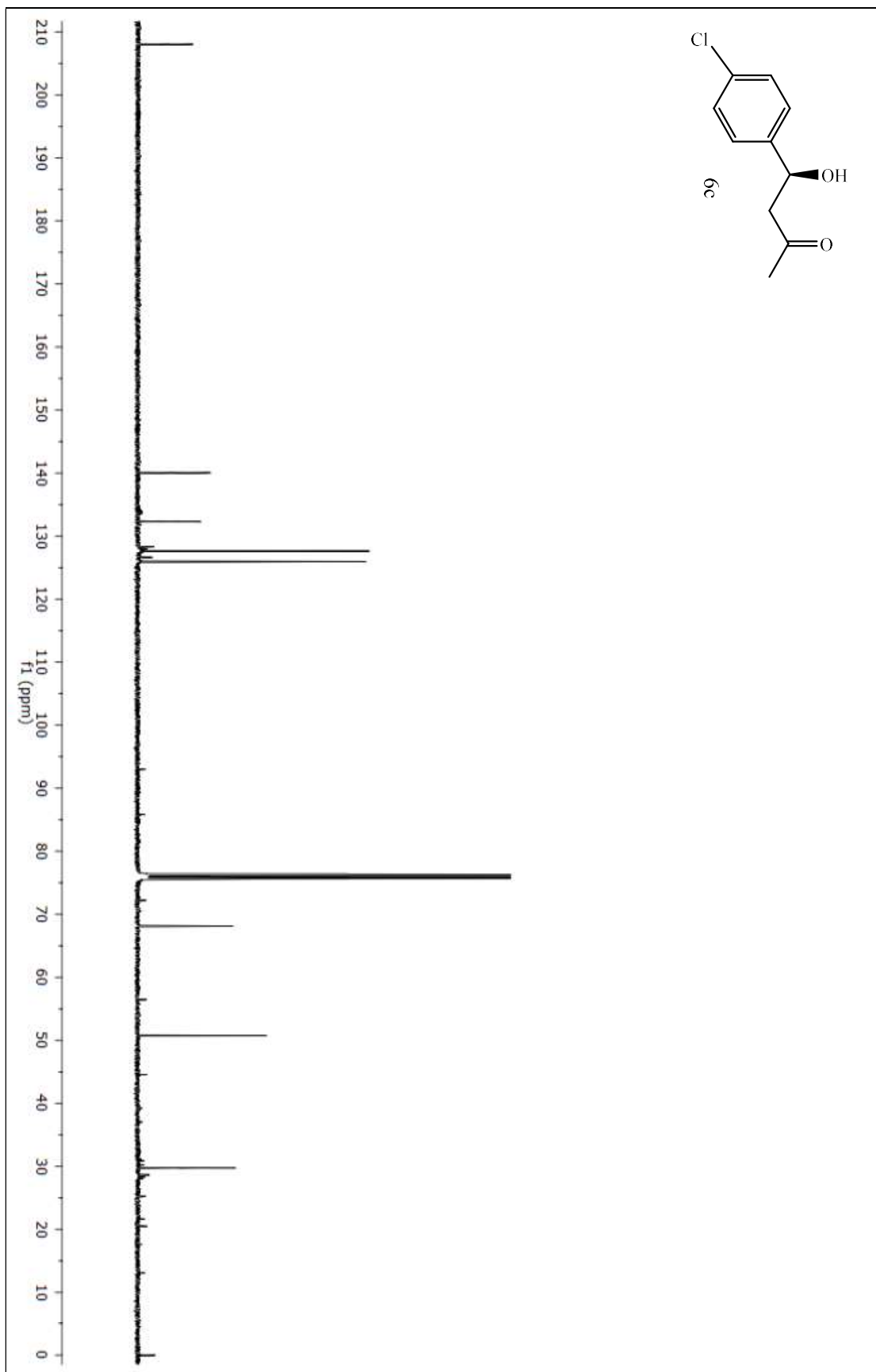
EK-3 Bileşik (6a)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

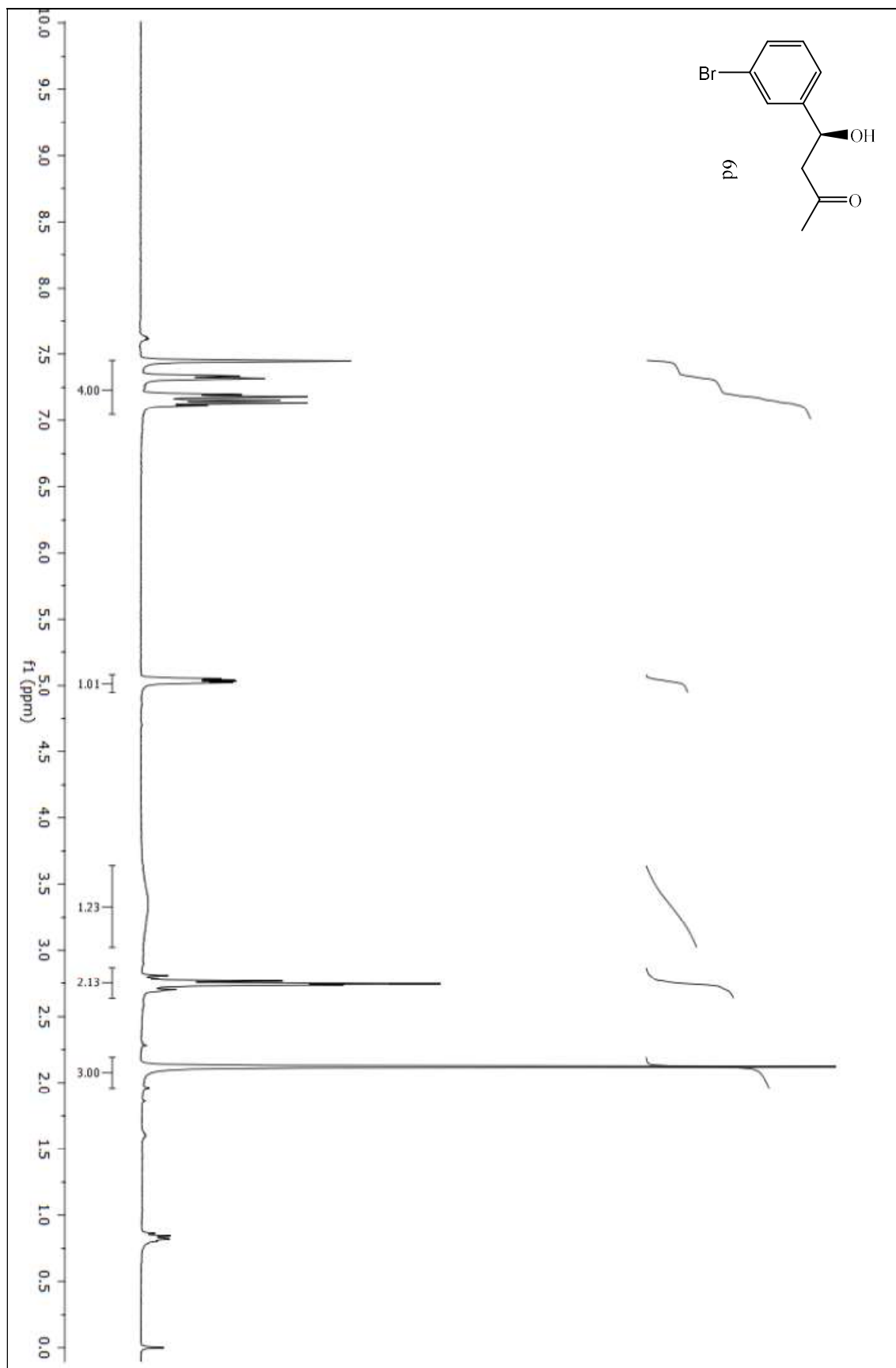
EK-4 Bileşik (6a)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

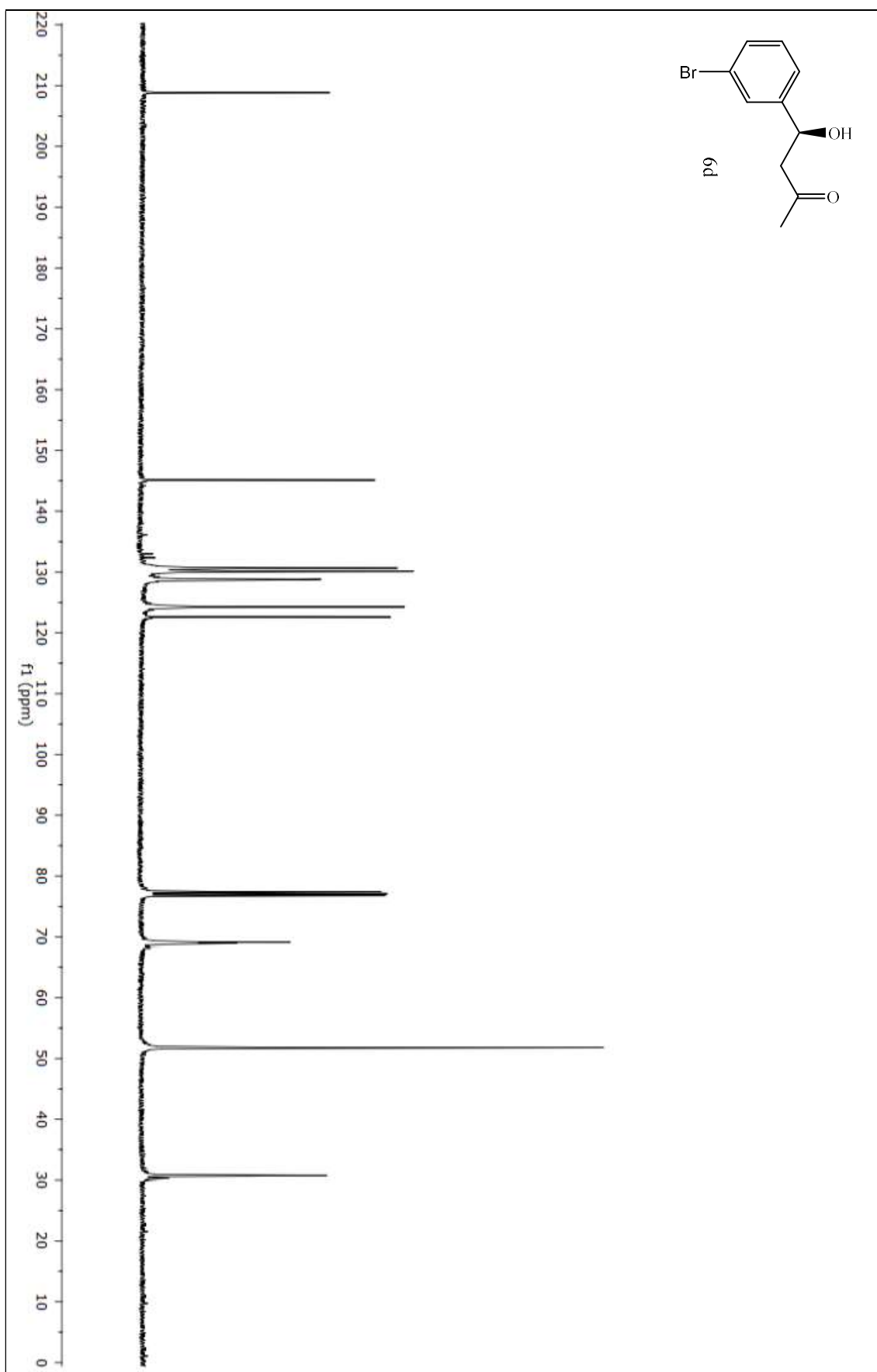
EK-5 Bileşik (6b)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

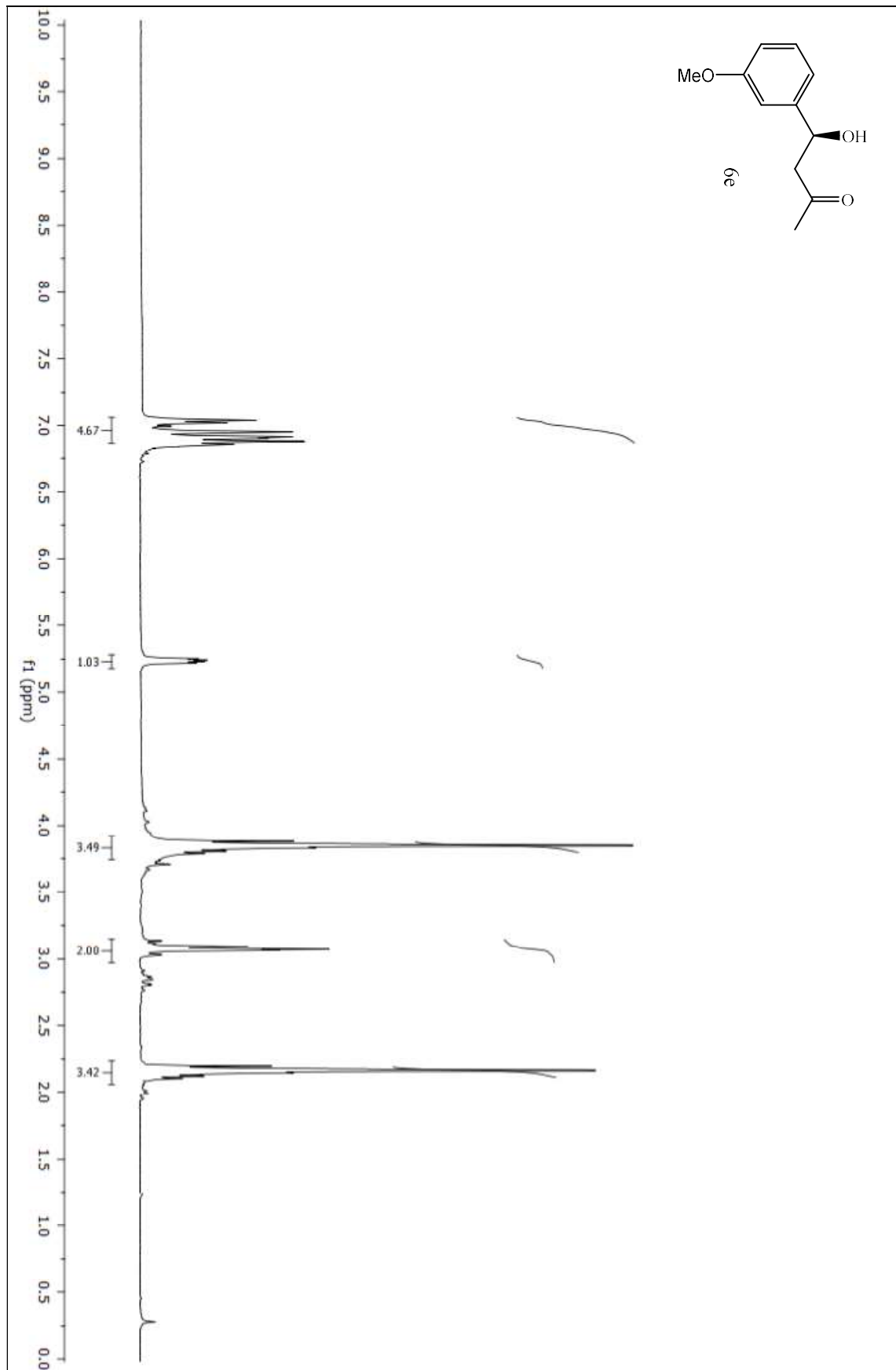
EK-6 Bileşik (6b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

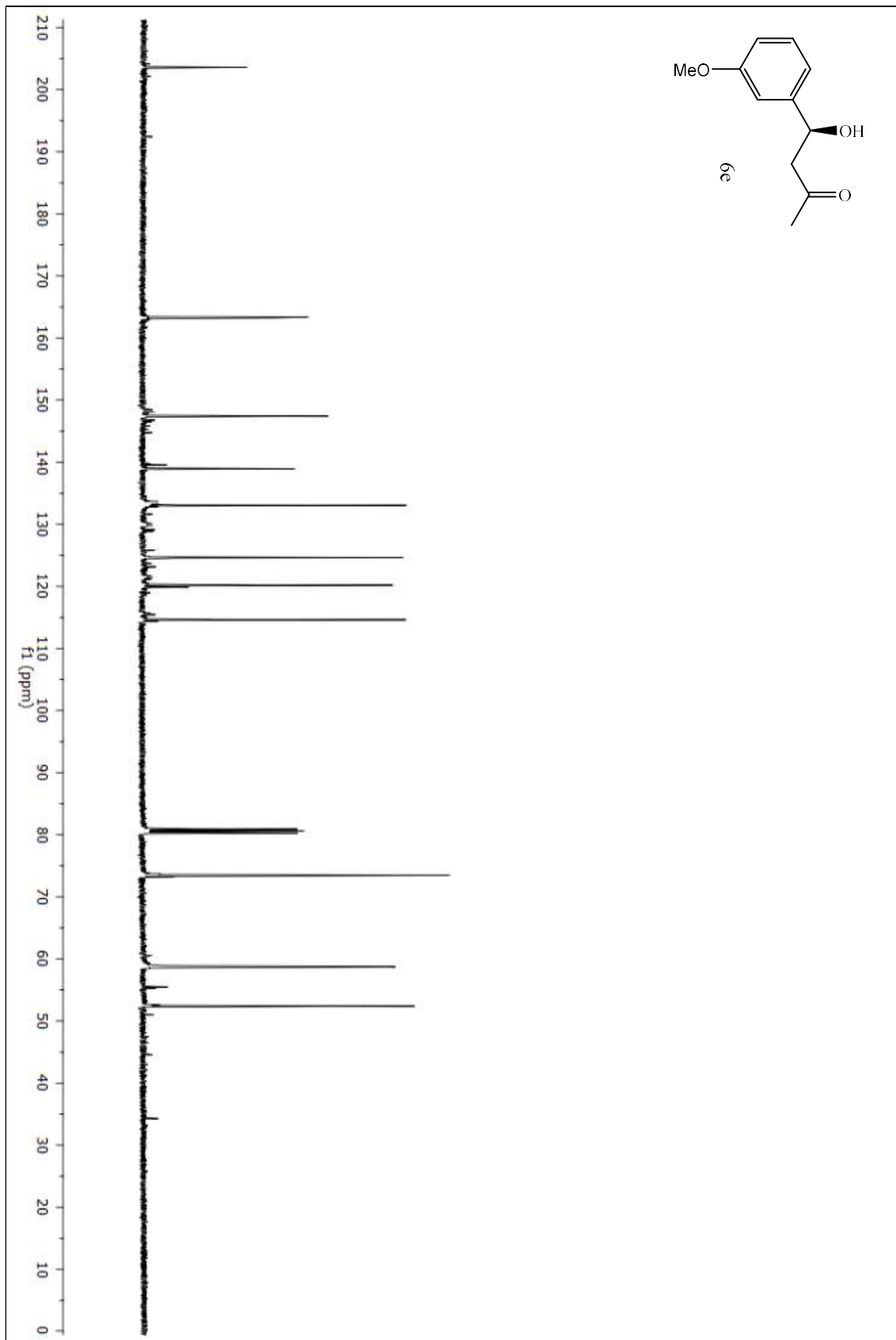
EK-7 Bileşik (6c)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

EK-8 Bileşik (6c)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

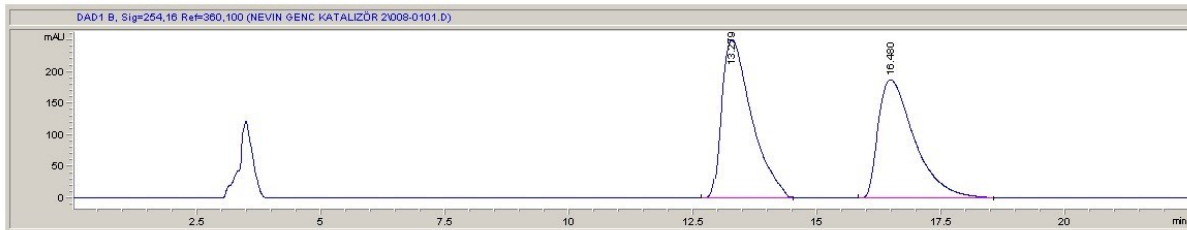
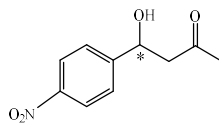
EK-9 Bileşik (6d)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

EK-10 Bileşik (6d)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

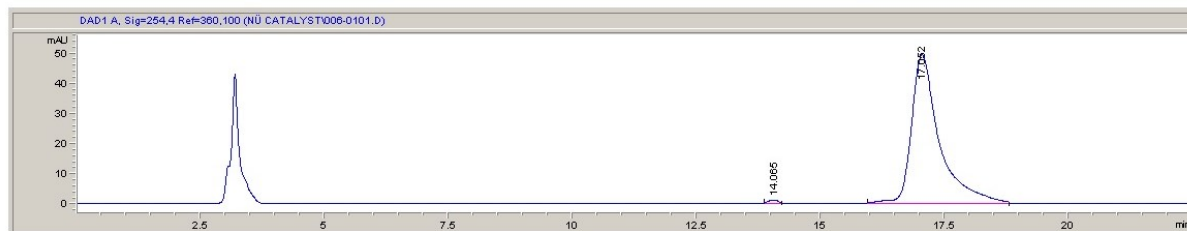
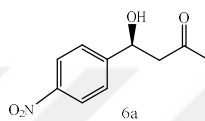
EK-11 Bileşik (6e)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

EK-12 Bileşik (6e)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## EK-13 Bileşik (6a) HPLC Kromatogramları

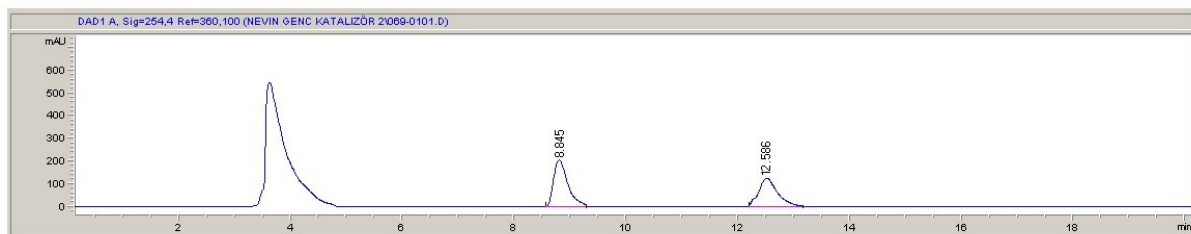
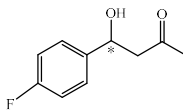


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	13.273	3716	242	0.6664	50.367	0.483
2	16.48	9574.3	188.3	0.7773	49.633	0.48

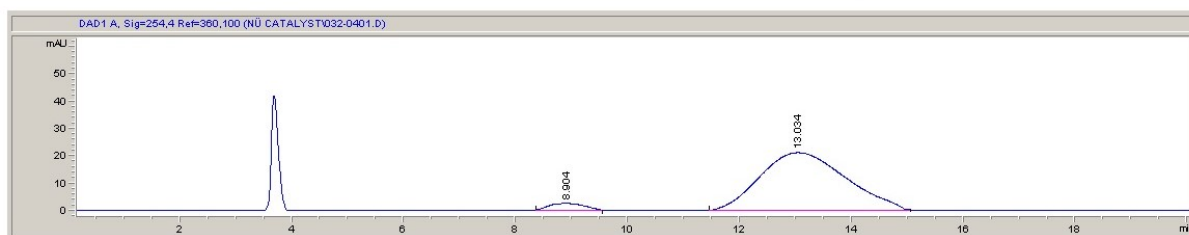
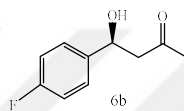


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	14.065	14.6	3.7	0.2523	0.761	0.754
2	17.052	1907.3	49	0.6487	99.239	0.6

## EK-14 Bileşik (6b) HPLC Kromatogramları

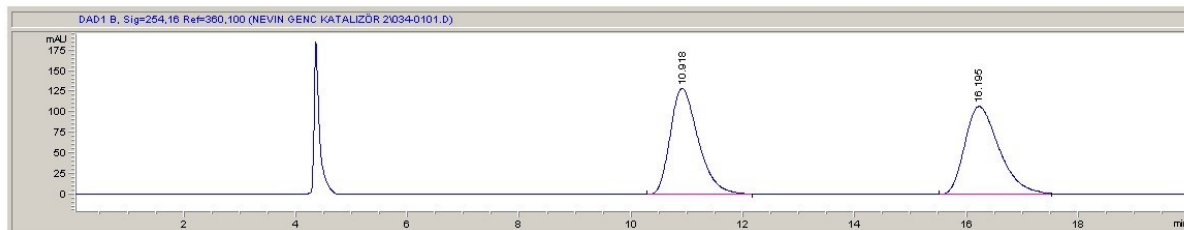
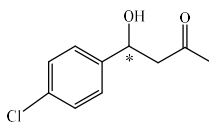


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	8.845	3834.6	210.3	0.3039	49.021	0.604
2	12.586	3987.8	138.1	0.4089	50.979	0.524

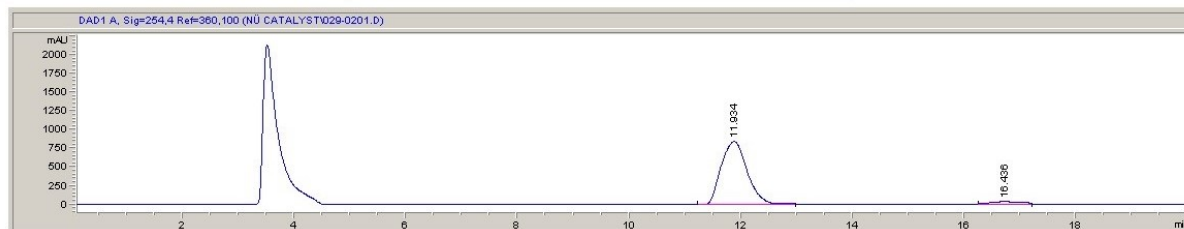
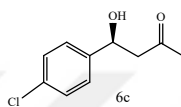


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	8.904	116.1	2.6	0.7502	4.811	0.948
2	13.034	2296.6	21.3	1.3806	95.189	0.766

## EK-15 Bileşik (6c) HPLC Kromatogramları

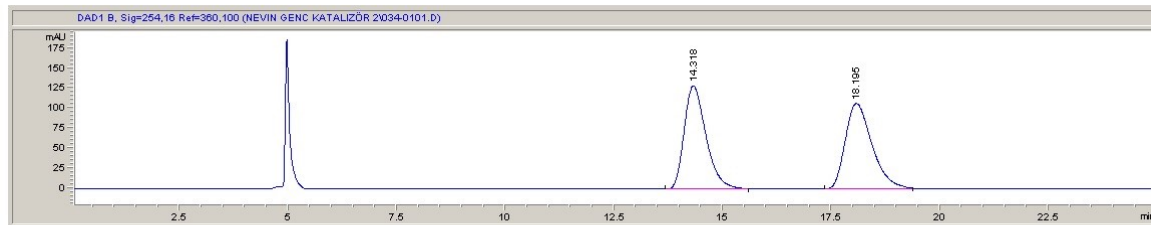
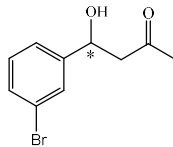


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	10.918	4570.8	130	0.5343	50.222	0.679
2	16.195	4530.4	106.7	0.6513	49.778	0.676

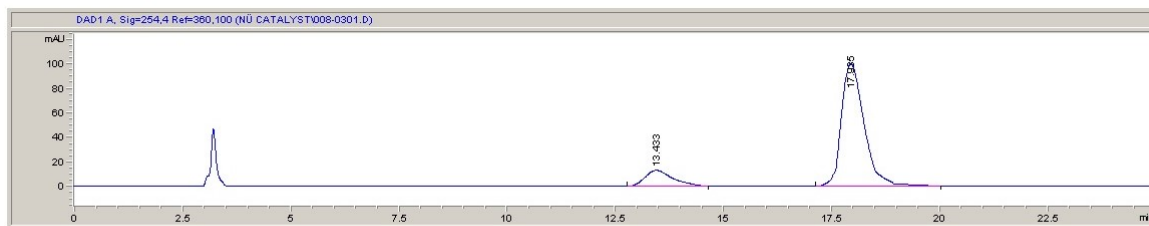
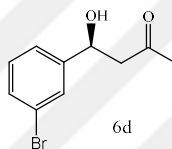


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	11.934	28195.4	853.9	0.5292	95.970	0.918
2	16.436	1184.1	47.1	0.4194	4.030	0.674

## EK-16 Bileşik (6d) HPLC Kromatogramları

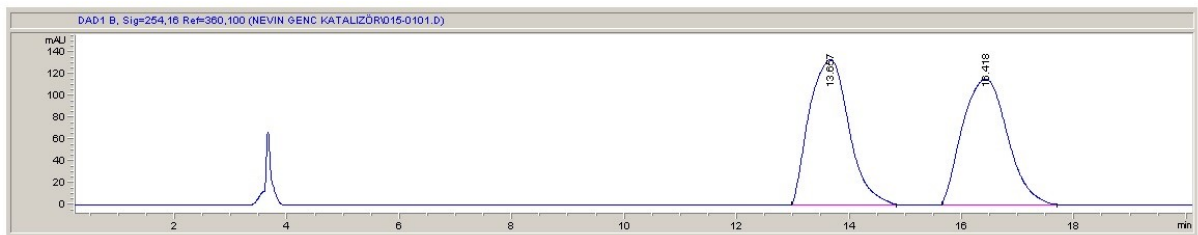
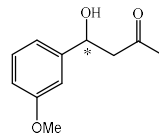


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	14.318	4570.8	130	0.5343	50.222	0.679
2	18.195	4530.4	106.7	0.6513	49.778	0.676

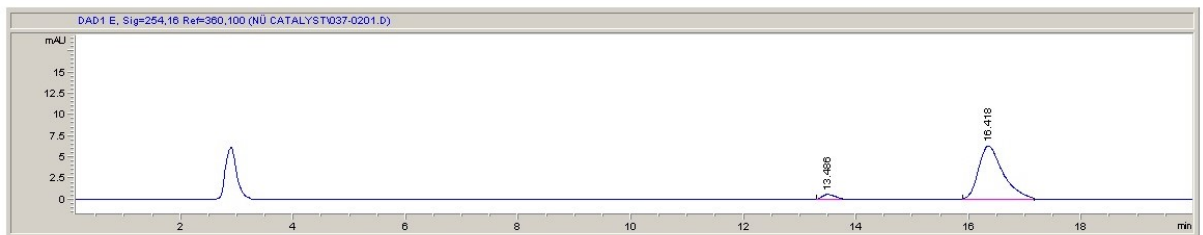
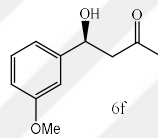


#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	13.433	628.8	13.3	0.6708	9.336	0.609
2	17.935	6106.4	127.1	0.7085	90.664	0.531

## EK-17 Bileşik (6e) HPLC Kromatogramları



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	13.657	8644.8	148.8	0.9079	50.251	0.843
2	16.418	8558.4	128.9	1.0366	49.749	0.841



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	13.486	8.2	15	0.2478	4.182	0.834
2	16.418	188	6.3	0.439	95.818	0.651

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Vlore DEMELEZİ  
**Uyruğu** : Kosova  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Gjilan, 1990  
**Telefon** : (553) 720 99 69  
**Faks** :  
**e-mail** : [vlorademelezi@hotmail.com](mailto:vlorademelezi@hotmail.com)

### EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Kuvendi I lezhes, Vıtı, Kosova	2009
Üniversite	: Hasan Prishtina Üniversitesi, Prishtina, Kosova	2013
Yüksek Lisans	: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya	2018
Doktora	:	

### UZMANLIK ALANI

Organik Kimya, Kimya Mühendisliği, Kiral Tanınma

### YABANCI DİLLER

İngilizce, Türkçe