



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN  
ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DİAZADİOKSOKALİKS[2]AREN[2]TRİAZİN  
VE TETRAAZASİKLOFAN BAZLI YENİ  
KİRAL KATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE  
STEREOSELEKTİF REAKSİYONLARDA  
KULLANIMI**

**Ümmü ÖZGÜN**

**DOKTORA TEZİ**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Ocak-2023  
KONYA  
Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Ümmü ÖZGÜN tarafından hazırlanan  
“DİAZADİOKSOKALİKS[2]AREN[2]TRİAZİN VE TETRAAZASİKLOFAN BAZLI  
YENİ KİRAL KATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE STEREOSELEKTİF  
REAKSİYONLARDA KULLANIMI” adlı tez çalışması 16/01/2023 tarihinde aşağıdaki  
jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

#### Başkan

Prof. Dr. Oktay TALAZ

.....

#### Danışman

Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

.....

#### Üye

Prof. Dr. İbrahim Ender MÜLAZIMOĞLU

.....

#### Üye

Doç. Dr. Fatma Nur ARSLAN

.....

#### Üye

Doç. Dr. Hayriye Nevin GENÇ

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun .../.../20.. gün ve ..... sayılı  
kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim KALAYCI  
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.

Ümmü ÖZGÜN

# ÖZET

## DOKTORA TEZİ

### DİAZADİOKSOKALİKS[2]AREN[2]TRİAZİN VE TETRAAZASİKLOFAN BAZLI YENİ KİRAL KATALİZÖRLERİN SENTEZİ VE STEREOSELEKTİF REAKSİYONLARDA KULLANIMI

Ümmü ÖZGÜN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

2023, 161 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Prof. Dr. İbrahim Ender MÜLAZIMOĞLU

Prof. Dr. Oktay TALAZ

Doç. Dr. Fatma Nur ARSLAN

Doç. Dr. Hayriye Nevin GENÇ

Asimetrik sentez kiral bileşiklerin seçimli olarak oluşmasını sağlayan sentez şeklidir. Organik kimyada oldukça önemli olan asimetrik sentez, ilaç ve gıda sanayisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü organik bir molekülün enantiyomerlerinin veya diastereomerlerinin genellikle farklı biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir.

Bu çalışmada, diazadioksokaliks[2]aren[2]triazin ve tetraazasiklofan bazlı yeni kiral katalizörler tasarlanmış, *R/S*-feniletil aminin diazadioksokaliks[2]aren[2]triazin ve tetraazasiklofan ile reaksiyonundan yeni organokatalizörler sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni diazadioksokaliks[2]aren[2]triazin bazlı organokatalizörler, enantiyoselektif Michael katılması olan asetilasetonun çeşitli aromatik *trans-β*-nitrostirenlere katılmasında kullanılmıştır. Michael ürünleri yüksek verimlerle ve enantiyoseçiciliklerle elde edilmiştir (%96'ya varan verim ve %98 *ee*). Yine benzer şekilde sentezlenen yeni tetraazasiklofan bazlı organokatalizörler, enantiyoselektif Aldol katılması olan asetonun çeşitli aromatik benzaldehitlere katılmasında kullanılmıştır. Aldol ürünleri yüksek verimlerle ve enantiyoseçiciliklerle elde edilmiştir (%95'ya varan verim ve %97 *ee*). Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR, elementel analiz, optik çevirme açısı ölçümü gibi farklı metotlarla aydınlatılmıştır. Elde edilen Michael ve Aldol ürünlerinin enantiyomerik fazlalıkları HPLC yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Asimetrik sentez, diazadioksokaliks[2]aren[2]triazin, enantiyomerik fazlalık, organokatalizör, tetraazasiklofan.

## ABSTRACT

### Ph.D THESIS

# SYNTHESIS OF DIAZADIOXOCALIX[2]AREN[2]TRIAZINE AND TETRAAZACYCLOPHANE BASED NEW CHIRAL CATALYSTS AND THEIR USE IN STEREOSELECTIVE REACTIONS

Ümmü ÖZGÜN

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF  
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY  
DOCTOR OF PHILOSOPHY  
IN DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Supervisor: Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

2023, 161 Pages

### Jury

Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT

Prof. Dr. İbrahim Ender MÜLAZIMOĞLU

Prof. Dr. Oktay TALAZ

Assoc. Prof. Dr. Fatma Nur ARSLAN

Assoc. Prof. Dr. Hayriye Nevin GENÇ

Asymmetric synthesis is a form of synthesis that allows the formation of chiral compounds selectively. Asymmetric synthesis is very important in organic chemistry, and this form of synthesis is widely used in the pharmaceutical and food industries. Because enantiomers or diastereomers of an organic molecule generally show different biological activities.

In this study, novel efficient chiral diazadioxocalix[2]arene[2]triazine and tetraazacyclophane based organocatalysts have been designed and synthesized from the reaction of *R/S*-phenylethylamine with diazadioxocalix[2]arene[2]triazine and tetraazacyclophane. The synthesized novel diazadioxocalix[2]arene[2]triazine-based organocatalysts, were used in the addition to various aromatic *trans*- $\beta$ -nitrostyrenes of acetylacetone, which is the enantioselective Michael reaction. As a result of the reactions, Michael products were obtained with high yields and enantioselectivities (up to 96% yield and 98% *ee*). In similarly, the synthesized novel tetraazacyclophane-based organocatalysts, were used in the addition to various aromatic benzaldehydes of acetone, which is the enantioselective Aldol reaction. As a result of the reactions, Aldol products were obtained with high yields and enantioselectivities (up to 95% yield and 97% *ee*). The structures of the synthesized compounds were identified by methods such as FT-IR, NMR, elemental analysis and optical rotation angle measurements. The enantiomeric excesses of the obtained Michael and Aldol products were determined by HPLC method.

**Keywords:** Asymmetric synthesis, diazadioxocalix[2]arene[2]triazine, enantiomeric excess, organocatalyst, tetraazacyclophane.

## 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 Doktora Tezi olarak sunulmuştur.

Tez çalışmamın her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Abdulkadir SIRIT'a en derin şükranlarımı sunarım.

Hem okul hayatımda hem de normal hayatımda her daim benden yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve önerilerinden faydalandığım, benim için bir hocadan çok daha fazlası olan, ailemden biri olarak gördüğüm canım hocam Doç. Dr. H. Nevin GENÇ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm ömrüm boyunca sadece okul hayatımda değil her anımda hep yanımda olan, aldığım kararları destekleyen, beni hiç yalnız bırakmayan canım ailem, sizler olmadan tüm bunların gerçekleşmesi mümkün değildi. Sizlere minnettarım.

Hayat yolculuğumda bana eşlik eden ve her anımda olduğu gibi tez çalışmamda da benden yardımını esirgemeyen, her daim destek olan, heyecanımı paylaşan, en büyük şansım, hayat arkadaşım İhsan'a sonsuz teşekkürler. İyi ki varsın.

Ve güzel kızım Hande; hayatımdaki en büyük şükür sebebim, varlığıyla anlamlandığım, elimi tutan en güzel eller senin ellerin, gözüme bakan en güzel gözler senin gözlerin güzel yavrum. Seni her zaman seven koruyan ve düşünen bir annen olduğunu bilerek yaşamam ümidiyle. Kalbinin her daim huzurlu, ömrünün hayırlı ve sağlıklı olmasını diliyorum biricik kızım. Seni çok seviyorum.

Ümmü ÖZGÜN  
KONYA-2023

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Optikçe Aktiflik ve Kirallık .....	1
1.2. Seçici Sentez Yöntemi ile Enantiyomer Sentezi.....	6
1.3. Doğal Bileşiklerde Enantiyomerik Saflık .....	8
1.4. Stereojenik Birim .....	8
1.4.1. Merkezi kiral bileşikler.....	9
1.4.2. Aksiyal kiral bileşikler.....	12
1.4.3. Düzlemsel kiral bileşikler .....	13
1.5. Birden Fazla Stereojenik Merkez İçeren Kiral Bileşikler .....	13
1.6. Enantiyomerlerin Ayrılması.....	15
1.6.1. Kristallendirme metodu ile ayırma .....	15
1.6.2. Kromatografi metodu ile ayırma .....	15
1.6.3. Enzim ve bakteri kullanma metodu ile ayırma .....	16
1.6.4. Diastereomer çifti oluşturma metodu ile ayırma .....	17
1.7. Supramoleküler Kimya .....	18
1.7.1. Crown (taç) eterler .....	20
1.7.2. Siklodekstrinler.....	21
1.7.3. Kaliksarenler .....	22
1.7.4. Pillararenler.....	23
1.7.5. Siklofanlar.....	23
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....</b>	<b>24</b>
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>37</b>
3.1. Deneylerde Kullanılan Çözücüler ve Kimyasal Malzemeler .....	37
3.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar.....	37
3.3. Sentez Çalışmaları .....	38
3.3.1. Makromolekül platformların sentezi .....	40
3.3.2. Kiral katalizörlerin sentezi.....	42
3.3.3. Analog sentezi.....	44
<b>4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
4.1. Çalışmanın Önemi .....	45

4.2. Kiral Katalizör Çalışmaları .....	45
4.2.1. 90a/90b nolu maddeler ile yapılan çalışmalar .....	45
4.2.2. 91a/91b nolu maddeler ile yapılan çalışmalar .....	62
<b>5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>79</b>
5.1 Sonuçlar .....	79
5.2 Öneriler .....	79
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>80</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.1.** Ayna görüntüsü ve kiral-akiral görüntüler
- Şekil 1.2.** Kloroamfenikol maddesinin enantiyomerleri
- Şekil 1.3.** Enantiyomerlerin kiral ortamlarda sergilediği davranışlar
- Şekil 1.4.** Propranolol molekülünün enantiyomerleri
- Şekil 1.5.** Thalidomide molekülünün her iki enantiyomeri ve etkileri
- Şekil 1.6.** Limonen bileşiğinin enantiyomerleri
- Şekil 1.7.** Asetofenon'un indirgenmesi
- Şekil 1.8.**  $\alpha$ -pinene molekülünün enantiyomerleri
- Şekil 1.9.** Kiral bileşik tipleri
- Şekil 1.10.** Merkezde kiral C atomu bulunduran yapılar
- Şekil 1.11.** Yapısında izotop atom bulunduran kiral bileşikler
- Şekil 1.12.** Zeytin sineği feromonunun enantiyomerleri
- Şekil 1.13.** Merkezde kiral Si atomu bulunduran yapılar
- Şekil 1.14.** Merkezde kiral N ve P atomu bulunduran yapılar
- Şekil 1.15.** Merkezde kiral S atomu bulunduran yapılar
- Şekil 1.16.** Allenlerin yapısı
- Şekil 1.17.** Biaril bileşiklerin yapısı
- Şekil 1.18.** Stereojenik düzlem içeren bileşikler
- Şekil 1.19.** 2,3,4-trihidroksibütanal molekülünün enantiyomer ve diastereomerleri
- Şekil 1.20.** 2,3,4-trihidroksibütanal
- Şekil 1.21.** Kiral sabit faz kullanılan bir kromatografik ayırma
- Şekil 1.22.** Rasemik nikotinden bakteri yardımıyla saf enantiyomer elde edilmesi
- Şekil 1.23.** Rasemik bir karboksilik asitin kiral bir amin yardımıyla enantiyomerlerine ayrılması
- Şekil 1.24.** Moleküler kimya ve supramoleküler kimyanın şematik gösterimi
- Şekil 1.25.** Supramoleküllerin yapısı (crown eterler, siklodekstrinler, kaliksarenler, pillararenler)
- Şekil 1.26.** Crown (taç) eterlerin yapısı
- Şekil 1.27.** Siklodekstrinlerin genel yapısı
- Şekil 1.28.** *p-ter*-bütilkaliks[n]arenlerin yapıları
- Şekil 1.29.** Pillar[5]arenlerin gösterimi
- Şekil 2.1.** Tiyoüre bazlı kiral kalisarenlerin sentez şeması

**Şekil 2.2.** Tiyoüre bazlı organokatalizörler

**Şekil 2.3.** Skuaramit bazlı kiral kaliksaren

**Şekil 2.4.** Tiyoüre bazlı organokatalizörler

**Şekil 2.5.** Farklı kiral amino alkoller ve **70** nolu bileşiğin reaksiyonundan elde edilen **71-72** nolu kiral bileşikler

**Şekil 2.6.** Rasemik konuk moleküller

**Şekil 2.7.** Kiral aminler ve **70** nolu bileşiğin reaksiyonundan elde edilen **73a/73b** nolu kiral katalizörler

**Şekil 2.8.** Yapısında sekonder amin içeren kiral katalizörler

**Şekil 2.9.** Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin bazlı **78a/78b** ve **79a/79b** nolu kiral katalizörler

**Şekil 3.1.** **90a/90** nolu bileşiklerin sentez şeması

**Şekil 3.2.** **91a/91b** nolu bileşiklerin sentez şeması

**Şekil 3.3.** **83** nolu bileşiğin sentez şeması

**Şekil 3.4.** **85** nolu bileşiğin sentez şeması

**Şekil 3.5.** **87** nolu bileşiğin sentez şeması

**Şekil 3.6.** **88** nolu bileşiğin sentez şeması

**Şekil 3.7.** **90a/90b** nolu bileşiklerin sentez şeması

**Şekil 3.8.** **91a/91b** nolu bileşiklerin sentez şeması

**Şekil 3.9.** **93a/93b** nolu bileşiklerin sentez şeması

## ÇİZELGELER DİZİNİ

- Çizelge 2.1.** Belirlenen optimum şartlarda izobütiraldehitin farklı nitrostiren türevlerine katılması
- Çizelge 2.2.** Belirlenen optimum şartlarda siklopentakarboksilaldehitin farklı nitrostiren türevlerine katılması
- Çizelge 2.3.**  $\alpha,\beta$ -doymamış  $\gamma$ -bütirolaktam ve farklı kalkanların **60** nolu katalizör varlığında reaksiyonu
- Çizelge 2.4.** Optimum şartların belirlenmesi üzere asetilasetonun  $\beta$ -nitrostiren türevlerine **63** nolu katalizör varlığında katılması reaksiyonu
- Çizelge 2.5.** Asetilasetonun  $\beta$ -nitrostiren türevlerine **63** nolu katalizör varlığında katılması reaksiyonu
- Çizelge 2.6.** Maleimid ve aldehitin enantioselektif reaksiyonu için optimum şartlar
- Çizelge 2.7.** Maleimidin optimum şartlarda aldehitlere katılması
- Çizelge 2.8.** Rasemik karboksilik asitlerin **71** ve **72** nolu bileşik varlığında kimyasal kayma değerleri
- Çizelge 2.9.** Optimum şartlarda çeşitli nitroalkenlere izobütiraldehitin katılması
- Çizelge 2.10.** Optimum şartlarda çeşitli nitroalkenlere antron katılması
- Çizelge 2.11.** Optimum şartlarda çeşitli nitroalkenlere antron katılması
- Çizelge 2.12.** Sentezlenen katalizörlerin Aldol reaksiyonunda denenmesi
- Çizelge 2.13.** Sentezlenen katalizörlerin Aldol reaksiyonunda denenmesi
- Çizelge 4.1.** **94a** ve **95** in kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki Michael katılması reaksiyonu
- Çizelge 4.2.** **94a** ve **95** in farklı katkı maddeleri varlığında Michael katılması reaksiyonu
- Çizelge 4.3.** **94a** ve **95** in **90a/90b** veya **93a/93b** varlığında Michael katılması reaksiyonu
- Çizelge 4.4.** Nitrostiren türevleri **94** ve asetilasetonun **95** optimum şartlarda Michael katılması reaksiyonu
- Çizelge 4.5.** **97a** ve **88** in kiral katalizör varlığında farklı çözücülerdeki Aldol katılması reaksiyonu
- Çizelge 4.6.** **97a** ve **98** in farklı katkı maddeleri varlığında Aldol katılması reaksiyonu
- Çizelge 4.7.** **97a** ve **98** in **91a/91b** veya **93a/93b** varlığında Aldol katılması reaksiyonu
- Çizelge 4.8.** Benzaldehit türevleri ve asetonun optimum şartlarda Aldol katılması reaksiyonu

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

$[\alpha]_D$	:	çevirme açısı
$\delta$	:	kimyasal kayma değeri
bs	:	broad singlet
s	:	singlet
d	:	dublet
t	:	triplet
q	:	kuartet
m	:	multiplet
$J$	:	etkileşme sabiti
$\lambda$	:	dalga boyu
g	:	gram
mL	:	mililitre
mmol	:	milimol
ppm	:	parts per million (Milyonda bir birim)

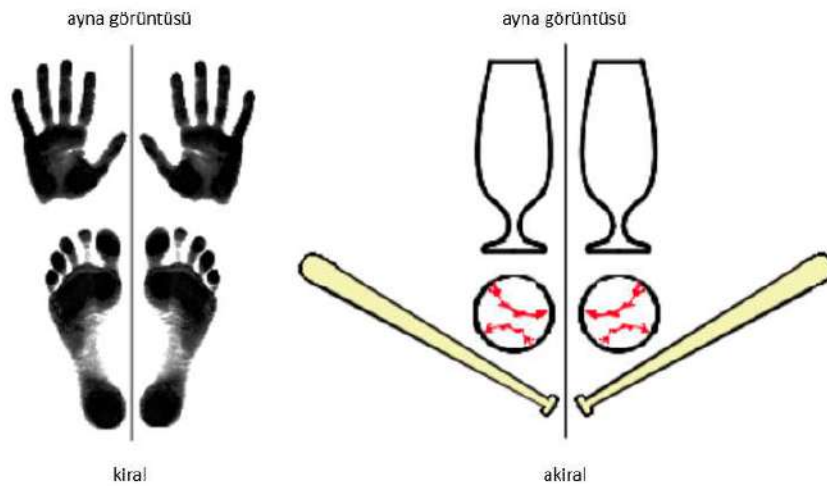
### Kısaltmalar

FT-IR	:	Fourier Transform Kıızıl Ötesi Spektroskopisi
HPLC	:	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
ATR	:	Attenuated Total Reflection Probe
E.N.	:	Erime noktası
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
$\text{CCl}_4$	:	Karbontetraklorür
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	:	Diklormetan
$\text{CHCl}_3$	:	Kloroform
$\text{CH}_3\text{CN}$	:	Asetonitril
MeOH	:	Metil alkol
$\text{Et}_2\text{O}$	:	Dietil eter
THF	:	Tetrahidrofuran
EtOAc	:	Etil asetat
$\text{CDCl}_3$	:	Döterokloroform
DMSO-d6	:	Döterodimetil sülfoksit
$\text{K}_2\text{CO}_3$	:	Potasyum karbonat
$\text{MgSO}_4$	:	Magnezyum sülfat
PhCOOH	:	Benzoik asit
DMAP	:	4-Dimetilaminopiridin
DIPEA	:	N,N-Diizopropiletamin
AcOH	:	Asetik asit
<i>p</i> -TsOH	:	Para toluen sülfonik asit
eq.	:	Eşdeğer
k.m.	:	Katkı maddesi
$t_R$	:	Alıkonma faktörü
<i>ee</i>	:	Enantiomeric excess (Enantiyomerik fazlalık)

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Optikçe Aktiflik ve Kirallık

Birbirinin ayna görüntüsü olan fakat birbiri ile hiçbir şekilde çakışmayan bileşiklere kiral bileşikler denir. Üç boyutlu nesnelere temel simetri özelliği olan kirallık kimyasal maddelerde de uzaydaki yönelimleri birbirinin ayna görüntüsü olacak şekilde olan fakat üst üste çakışması imkânsız olan yapılar için kullanılmaktadır. Dolayısıyla kimyasal manada kirallık moleküllerdeki üç boyutlu yapı ile alakalıdır.  $sp^3$  hibritleşmesi yapan ve tetrahedral yapıda bulunan karbon, silisyum, azot, kükürt, fosfor gibi atomlara bağlı olan dört grubun her birinin birbirinden farklı olmasıyla oluşan bileşikler kiral bileşikler başka bir deyişle asimetric bileşikler olarak adlandırılmaktadır. Molekül içinde herhangi bir simetri düzlemi içermeyen bu nedenle asimetric olarak isimlendirilen bu bileşikler uzayda üç boyutlu olarak birbirinin ayna görüntüsü olacak şekilde bulunurlar fakat hiçbir şekilde üst üste çakışmayan bir konfigürasyona sahiptirler. Bu anlatılan konfigürasyon izomerleri özel olarak enantiyomerler olarak adlandırılırlar (Şekil 1.1.).



Şekil 1.1. Ayna görüntüsü ve kiral-akiral görüntüler

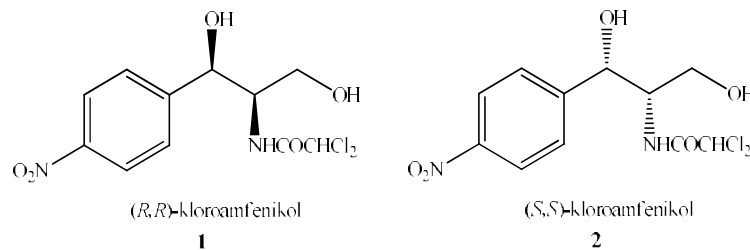
Enantiyomerler, esasen birbirleriyle aynı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptirler. Neredeyse aynı yapıda olan ve birbirinin ayna görüntüsü olan bu iki bileşik, tamamen aynı türde moleküler arası çekime sahiptir, bu nedenle fiziksel özelliklerinin aynı olması çok şaşırtıcı olmayabilir. Fakat bir özellik vardır ki enantiyomerleri

birbirinden ayırır o da düzlem polarize ışığı çevirme dereceleridir. Enantiyomerler ancak böyle bir durumda birbirlerinden farklı tepki verirler ve bu sayede analizleri mümkündür. Enantiyomerlerin adlandırılmasında optikçe aktiflik temel alınmaktadır.

Tek hücreli ya da çok hücreli organizmalarda bulunan kimyasal maddeler hemen hemen enantiyomerin tek bir formudur. Şekerlerin genellikle D- formunda amino asitlerin ise genellikle L- formunda bulunması buna örnektir.

Kiral merkez içeren bir molekül mesela bir ilaç asimetrik olmayan bir ortamda analiz edildiğinde aynı fiziksel ve kimyasal sonuçlar verir. Fakat asimetrik bir ortamda analiz edilirse enantiyomerler tamamen birbirinde farklı sonuçlar verir. Farklı kimyasal ve farklı farmakolojik özellikler gösterirler. Biyolojik sistemler kiral materyallerden oluştuklarından rasemik bir ilaç vücuda alındığında canlı organizma her enantiyomer ile ayrı ayrı etkileşime girecek ve ona göre bir cevap oluşturacaktır. Bu enantiyomerlerin farmakolojik aktiviteleri birbirinden farklı olabilir. Örneğin bazen biri aktif diğeri inaktifken bazen de tam zıt aktifliklerde olup biri tedavi ederken diğeri zararlı tesir edebilir.

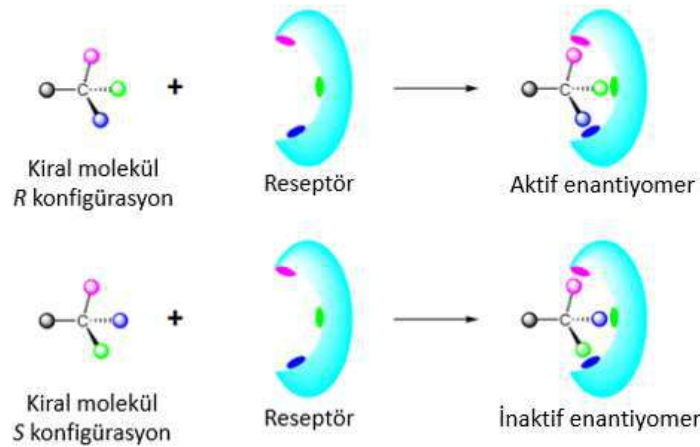
Geçtiğimiz kırk yıllık süreçte tarımsal ilaçlar, beşeri ilaçlar, besinlerde kullanılan katkı maddeleri, malzeme biliminde kullanılan polimerler, sıvı kristaller gibi birçok alanda enantiyomerik olarak saf bileşiklere ihtiyaç oldukça fazladır (Yang vd., 1999). Biyolojik olarak aktif olan maddelerde yapı ve aktivite ilişkisine bakıldığında tek bir izomerin rasematlara göre daha etkili olduğu gözlenmektedir (Schmid, 1998). Tek bir enantiyomerik formdan oluşan ilaçların yan etkilerinin olmaması ya da çok az olması tek enantiyomerce saf olan izomerlerin üretilmesine olan ilgiyi çokça artırmıştır (Sheldon, 1993). Optikçe aktif olan bir ilaç etken maddesinde, enantiyomerlerden birisi vücutta etkili iken diğeri ya etkisiz ya da fizyolojik olarak ciddi zararlara sebebiyet verecek şekilde yan etkilidir (Stamatis, 1993). Bundan dolayıdır ki ilaçlar ile fizyolojik sistemler arasında en önemli şey ilaçların ve sistemin birbiri ile uyuşmasıdır.



Şekil 1.2. Kloroamfenikol maddesinin enantiyomerleri

Örneğin kloroamfenikol kiral bir bileşiktir ve bu bileşiğin (*R,R*)-kloroamfenikol (**1**) olan enantiyomeri iyi bir antibakteriyel olarak davranırken, (*S,S*)-kloroamfenikol (**2**) olan enantiyomeri tamamen inaktif bir özellik göstermektedir (Şekil 1.2.).

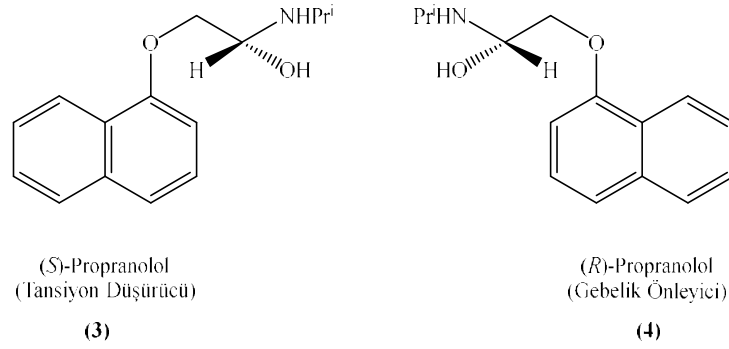
Tek bir enantiyomer rasemik karışımlara göre her zaman daha avantajlıdır. Çünkü ilaçlarda tek enantiyomer kullanıldığında hem daha fazla biyolojik aktivite gösterir hem de daha ekonomiktir. Çünkü ilaç üretiminde saf enantiyomer yerine rasemik karışım kullanıldığında gerekli enantiyomer miktarının iki katı kadar rasemik karışım kullanılması gerekmektedir. Bu da fazladan başlangıç maddesi ve kaynak tüketimi demektir. Ayrıca tek enantiyomerden oluşan ilaçların kullanılmasıyla diğer enantiomerin yan etkisi veya etkisizliği de bertaraf edilmiş olur.



Şekil 1.3. Enantiyomerlerin kiral ortamlarda sergilediği davranışlar

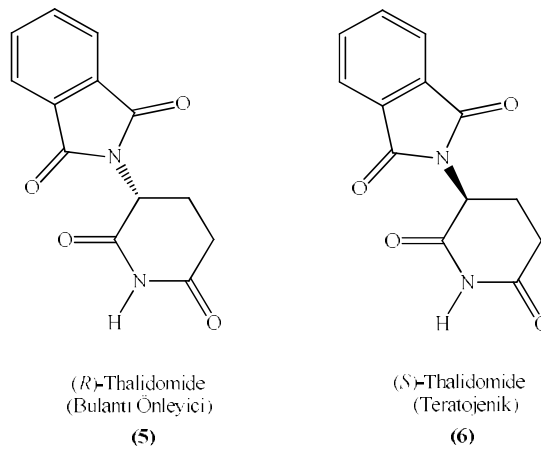
İki enantiyomere sahip herhangi bir ilaç vücutta Şekil 1.3.'de verildiği gibi kiral bağlama reseptörü ile etkileşime girer (Schaller, 2022). Böyle bir durumda şekilde de görüldüğü gibi enantiyomerlerden biri bağlanma gerçekleştirirken diğeri gerçekleştiremez. Çünkü üç boyutlu yapıda kiral merkez taşıyan bu madde reseptörde karşılık gelen uygun yerler ile örtüşür. Eğer uygun yer yoksa örtüşme gerçekleşmez. Bu nedenle ilaçların bu önemli durumu göz önünde bulundurularak tek enantiyomerden oluşturulması büyük önem taşır. Örneğin 1960'lı senelerde geliştirilen propranolol molekülü  $\beta$ -bloker olarak kullanılmıştır.  $\beta$ -blokerlar akut ve kronik kalp krizlerini tedavi etmede kullanılan önemli ilaçlardır.  $\beta$ -bloker propranolol molekülü yüksek tansiyonu tedavi etmede kullanılmıştır. Fakat bu ilacı kullanan bayan hastaların hamile kalmakta

problem yaşadığı belirlenmiştir. Rasemik olarak kullanılan bu ilaç enantiyomerlerine ayrılmış ve son durumda (*S*)-(-)-propranolol  $\beta$ -bloker, (*R*)-(+)-propranolol ise gebelik önleyici olarak kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 1.4.). Klinik olarak kullanılan ilaçlarda enantiyomerik saflık çok önemlidir. İlacın (*S*)-(-)-propranolol enantiyomeri halen ‘*Inderal*’ ticari ismi ile AstraZeneca tarafından üretilmekte ve pazarlanmaktadır.



Şekil 1.4. Propranolol molekülünün enantiyomerleri

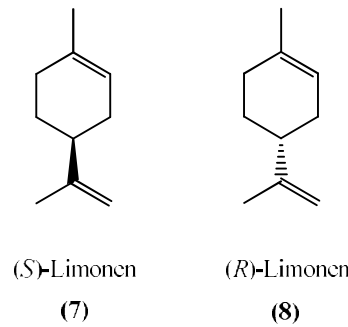
Benzer şekilde ‘*Contergan*’ ve ‘*Thalomid*’ marka isimleriyle satılan ve etken maddesi thalidomide olan ilaçlar 1950’li senelerde hamilelik yaşayan kadınlarda sabah bulantılarını önlemek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 1.5.). Rasemik karışım şeklinde kullanılan thalidomide bileşiğinin bir enantiyomeri sabah bulantılarını önlerken diğer enantiyomeri ise bebekte teratojenik etki yaparak bebeklerin sakat olmasına sebep olmuştur.



Şekil 1.5. Thalidomide molekülünün her iki enantiyomeri ve etkileri

Bileşğin (*R*)-enantiyomeri bulantıyı önlerken (*S*)-enantiyomeri teratojenik etki göstermektedir. ‘*Thalidomide babies*’ olarak bilinen elleri ve kolları kısa olan bebekler dünyaya gelmiş ve halen o şekilde yaşayan insanlar vardır. Saf olarak *R* enantiyomerinin kullanıldığı ilaçlarda bile zaman zaman problemler olduğu bilinmektedir. Çünkü *R* enantiyomeri metabolizmada belli şartlar altında *S* enantiyomerine dönüşebilmektedir. Günümüzde kullanılmayan bu ilacın 10.000 civarında bebeği etkilediği bilinmektedir.

Yine limonen molekülü *R* ve *S* formu olmak üzere iki enantiyomerden oluşur. Her iki enantiyomerin fiziksel özellikleri aynıdır fakat optik çevirme açıları birbirinden farklıdır. Portakala ve limona özgü kokuları veren bu molekül kiral bir sensörle karşılaşmadığı sürece aynı spektrumları verir. Kiral reseptörlerle karşılaştığında ise farklı maddeler olduğu belirlenmiş olur. *R*-limonen portakalda *S*-limonen ise limonda bulunur ve aynı fiziksel özelliklere sahip bu iki madde burnumuzda bulunan kiral nazal reseptörler sayesinde birbirinden ayırt edilebilmektedir (Şekil 1.6.).



Şekil 1.6. Limonen bileşğinin enantiyomerleri

Tüm bunlar göz önüne alındığında rasemik karışımlar yerine saf olarak tek bir enantiyomer içeren ilaçlar kullanıldığında daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Rasemik ilaçlarla alınan her iki enantiyomerin biyolojik aktifliği, organizmada metabolize olması, vücuttan dışarı atılma durumu, vücutta bıraktığı etki birbirinden farklı olabildiği için tek enantiyomerden oluşan ilaçlar her zaman daha avantajlıdır. Tek enantiyomerik form içeren ilaçlar farmakolojik açıdan daha seçici, terapik etki bakımından daha etkin ve olası yan etkileri en aza indirmek açısından da daha önemlidir.

Kiral özellikteki bileşiklerin tanınması, tek hücreli canlılardan kompleks organizmalara kadar tüm biyolojik sistemlerde görülmektedir. Canlı organizmalarda biyolojik tepkimelerin çoğu kiral etkileşimler ve seçicilik üzerine kuruludur. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 1992 yılında ilaç üreticilerine bir sınırlama getirmiştir. Bu

düzenlemeye göre ilaçlar tek bir enantiyomerden oluşacak şekilde piyasaya sunulsa bile yine de üreticilerden ilaç saflığının doğrulanması, toksik özellikleri, farmasötik özellikleri istenmektedir.

## 1.2. Seçici Sentez Yöntemi ile Enantiyomer Sentezi

Kiral sentez olarak da adlandırılan asimetric sentez, modern kimyada çok önemli bir sentez tekniğidir çünkü birçok farmasötik ve diğer biyolojik bileşiklerin sentezlenmesine olanak verir. Stereoizomerler bir molekülde atomların aynı sırayla bağlandığı ancak uzamsal olarak farklı şekillerde düzenlendiği aynı kimyasal formüle sahip moleküllerdir.

Kimyada enantiospesifik reaksiyonlar, yalnızca bir stereoizomer ürün verecek şekilde ilerlerken enantioselektif reaksiyonlar, birden fazla stereoizomer verir fakat bunlardan birini büyük ölçüde tercih eder. Bu nedenle kimyada önemli bir alanı oluşturur. Çünkü birçok biyolojik sistem kiral molekülleri ve kiral reseptörleri içerir. Stereoizomerlerden biri istenen aktif molekül olurken diğeri aktif olmayabilir, hatta tamamen farklı bir etkiye sahip olabilir. Bundan dolayı da bir reaksiyon sonucunda tek enantiyomer elde etmek önemlidir.

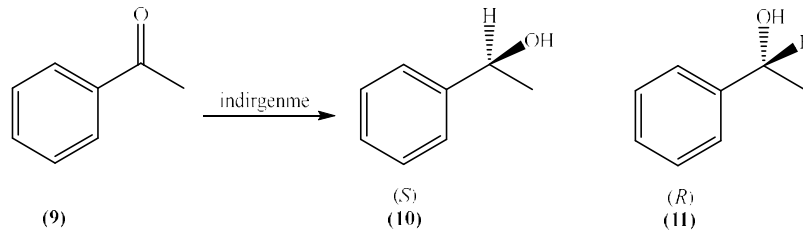
Enantioselektif sentez bir substratın bir veya daha fazla yeni kiral merkez içeren bir molekülle tepkimesinden meydana gelen enantiyomerik ya da diastereoizomerik ürünlerin eşit oranda olmayacak şekilde elde edildiği kimyasal reaksiyon şeklidir. Modern kimya biliminde kilit bir işlem olan bu yöntem enantiyomerler ve diastereomerlerin farklı biyolojik aktiviteye sahip olduğu düşünüldüğünde farmasötik alanında da oldukça önemlidir.

Enantiyomerik fazlalık (*enantiomeric excess*) dediğimiz *ee* olarak ifade edilen enantioselektiflik derecesi kiral maddelerin saflık derecesini belirtmede kullanılır. Yani elimizdeki numunenin, bir enantiyomeri diğer enantiyomerden ne kadar daha fazla içerdiğinin derecesini anlatır. Buna göre rasemik bir örneğin *ee*'si %0 iken saf bir enantiyomerden oluşan örneğin *ee*'si %100 olur.

$$e.e. = \frac{|\% R - \% S|}{\% R + \% S} \times 100$$

Homokiral terimi %100 *ee* değerine sahip yani enantiyomerik olarak saf olan numunelerde kullanılır fakat çok yaygın kullanılan bir terim değildir. %0'lık *ee* ise 1:1 karışımını ifade eder. Bunlara rasemat ya da rasemik karışım denir ve ( $\pm$ ) ile gösterilir. Asimetrik bir bileşikte bir reaksiyonla beraber kiral merkez yok edilir ve sonrasında başka bir reaksiyonla yeni bir kiral merkez oluşturulursa *ee* düşmeye başlar ve en sonunda 0'a ulaşır. Bu rasemleşme olarak bilinir.

Örneğin Şekil 1.7.'de gösterilen reaksiyonda asetofenon (**9**) asimetrik olarak indirgenmekte ve ürün olarak birbirinin enantiyomeri olan **10** ve **11** nolu maddeler elde edilmektedir. Mesela bu örnek için enantiyomerlerin oranının 90:10 olduğunu varsayılırsa %80'lik bir *ee* elde edilir. Yine benzer şekilde bu reaksiyon için *ee*'nin %90 olduğu belirtilirse her iki enantiyomer arasındaki oranın 95:5 olduğu ifade edilir.



Şekil 1.7. Asetofenon'un indirgenmesi

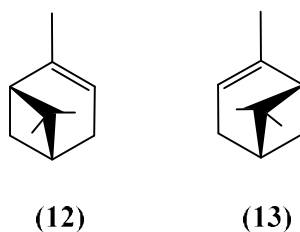
Burada önemli bir nokta da enantiyomerik oran yerine enantiyomerik fazlalık tabirinin kullanılmasıdır. Enantiyomerik fazlalık terimi doğrudan doğruya optikçe saflığı ifade eder. Yukarıdaki örnek üzerinden bunu açıklamak gerekirse **10** nolu enantiyomerin optik çevirme açısı  $-120^\circ$  iken **11** nolu enantiyomerin optik çevirme açısı  $+120^\circ$ 'dir. Reaksiyon *ee*'si %80 olacak şekilde sonuçlandırıldığında %90 **10** nolu enantiyomeri, %10 **11** nolu enantiyomeri verdiği varsayılırsa numunenin net optik çevirme açısı  $[0,1x(+120^\circ)] + [0,9x(-120^\circ)] = -96^\circ$  olur. Elde edilen bu değer %80 saflıkta olan enantiyomerin optik çevirme açısıdır.

Yine değinilmesi gereken bir konu vardır ki o da saf bir enantiyomer ile rasemik karışımın çözünürlüklerinin eşit olmasının gerekli olmadığıdır. Katı haldeki rasemik bir karışım için gerçekleştirilen kristallendirme işleminde yine rasemik bir kristal elde edilebileceği gibi tek bir enantiyomerin kristalide elde edilebilir. Böyle bir durumda ortamda oluşan enantiyomer kristali ortamdan uzaklaştırılarak kalan karışım enantiyomerik olarak zenginleştirilebilir. Bu sayede *ee* oranı artırılabilir. Bu olaya

enantiyomerik zenginleştirme denir ve bu şekilde %70, %75'lik *ee*'ler elde edilebilir. Kristallendirme işlemi birkaç defa daha tekrarlanırsa %95'lik *ee*'lere kadar ulaşılabilir.

### 1.3. Doğal Bileşiklerde Enantiyomerik Saflık

1960'lı yıllarda polarimetrik olarak değil de doğrudan *ee*'nin belirlenmesiyle oluşan metotlara kadar, doğal olarak bulunan birçok kiral bileşiğin enantiyomerik oranı hakkında kullanılan bir belirleme metodu yoktu. Genellikle üst üste gerçekleştirilen enantiyomerik zenginleştirme olayından sonra elde edilen optik çevirme açısının en yüksek olduğuna inanılır ve ona göre diğer işlemler yapılırdı. Farklı yolla elde edilen aynı kiral yapı aynı çevirme açısını verirse maddenin saf enantiyomer olduğu düşünülürdü. Ayrıca doğal kaynaklardan elde edilen tüm kiral bileşiklerin enantiyomerce saf olduğu düşünülürdü. Bu bahsedilenlerden bazıları şu anda da kabul görülen bilgilerdir fakat bunun dışında da bazı önemli noktalar vardır. Örnek olarak oldukça önemli kullanım alanlarına sahip bir terpen verilebilir. Ticari olarak satılan ve doğal olarak çam reçinesinden elde edilen bu yapının içerisinde %96 kadarı (+)- $\alpha$ -pinene (**12**) iken %4 kadarı (-)- $\alpha$ -pinene (**13**) dir. Dolayısıyla *ee* değeri %92'dir (Şekil 1.8.).



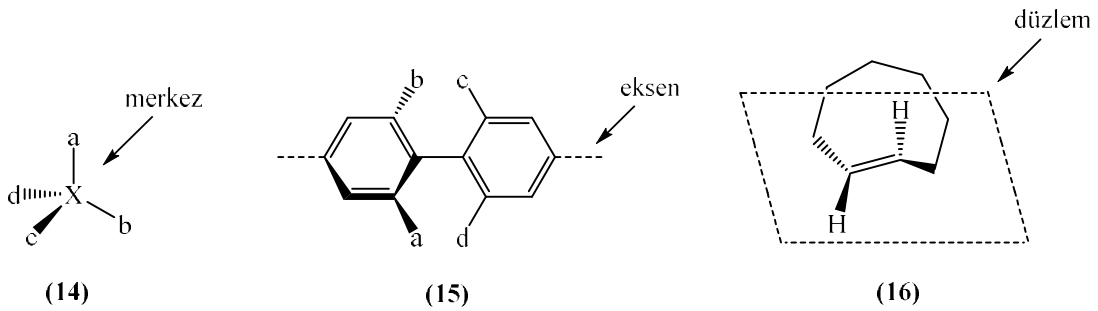
Şekil 1.8.  $\alpha$ -pinene molekülünün enantiyomerleri

Yukarıda verilen bilgilerden de anlaşılmalıdır ki son zamanlarda total sentezle elde edilen pek çok kiral maddenin çevirme açıları enantiyomerce saf olduğu düşünülen doğal materyallerin çevirme açısından farklıdır. Bunun yanında tabiattaki çoğu doğal materyal enantiyomerik formdadır. Bu da asimetrik sentezin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

### 1.4. Stereojenik Birim

Doğada pek çok kiral bileşiğin kiralitik özelliği yapısında bulunan bir ya da daha fazla stereojenik birimin bulunmasından kaynaklanmaktadır. Yani stereojenik birim

bulunduran moleküllerde stereoizomerlerden bahsedilir. Ancak yapıda stereojenik birimin bulunması asimetriklik için her zaman yeterli değildir. Asimetrik bir molekülün ayna görüntüsü olmalı fakat bu yapılar üst üste çakışmamalıdır. Kiral bileşikler stereojenik birimi göz önüne alarak sınıfladığımızda üç gruptan bahsedebiliriz. Bunlar; merkezi kiral bileşikler, aksiyal kiral bileşikler ve düzlemsel kiral bileşiklerdir (Şekil 1.9.).



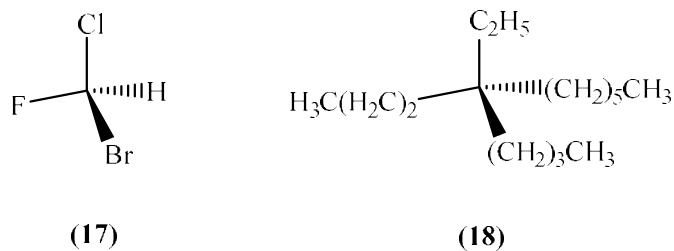
Şekil 1.9. Kiral bileşik tipleri

#### 1.4.1. Merkezi kiral bileşikler

Şekil 1.9.'da gösterilen 14 nolu bileşik bu gruba aittir ve burada bahsedilen asimetriklik atom ya da atom gruplarının stereojenik merkezdeki düzenlenmelerinden kaynaklanır.

##### 1.4.1.1. Karbon ve silisyum merkezli kiral bileşikler

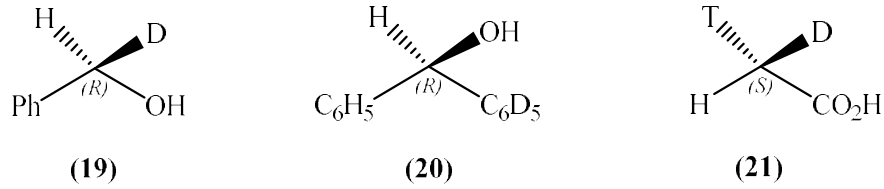
Büyük çoğunluğu kiral merkez taşıyan kiral bileşikler bir ya da daha fazla stereojenik atom taşırlar. Son zamanlarda enantiyomerce saf olarak elde edilen ve optik çevirme açısı  $[\alpha]_D = +1.6^\circ$  olan bilinen en basit kiral bileşik 17 nolu bileşiktir. Çevirmenin büyüklüğü molekülün yapısında bulunan ve ışıkla etkileşen kromoforların varlığına bağlıdır.



Şekil 1.10. Merkezde kiral C atomu bulunduran yapılar

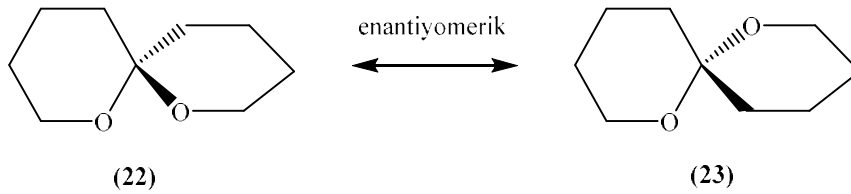
Örneğin doymuş hidrokarbonlar tamamen polarize olmazlar bu nedenle ölçülemeyecek derecede küçük  $[\alpha]$  değeri verirler. 1965’de Wynberg tarafından hazırlanan ve enantiyomerce saf olan **18** nolu bileşiğin çevirme açısı tahmini olarak  $\approx 0.00002$  bulundu fakat polarimetre ile bu değer belirlenemedi (Şekil 1.10.).

Çevirme açısının küçük olduğu değerlere izotop bulunduran kiral yapılar da örnek verilebilir. Her ikisi de saf enantiyomer olan benzil alkol bileşiği (**19**) ve difenil metanol bileşiği (**20**) nin çevirme açıları sırasıyla  $+0.7^\circ$  ve  $-1.0^\circ$ ’ dir. Hidrojenin üç izotopunu içeren asetik asit (**21**) de kiral özellik taşımaktadır. Bu bileşiği Arigoni hazırlanmıştır ve enzimatik stereoselektifliği biyosentetik olarak açıklamayı amaçlamıştır (Şekil 1.11.).



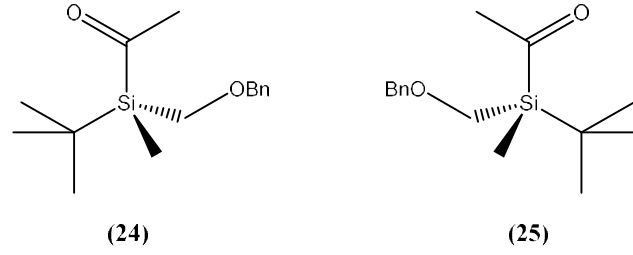
Şekil 1.11. Yapısında izotop atom bulunduran kiral bileşikler

Kimyada iki halkalı yapının birbirine tek noktadan bitişik olduğu yapılara spiro bileşikler denir ve bu bileşikler de kiral yapıdadır. Buna örnek olarak zeytin sineğinin feromonu verilebilir. Şekil 1.12.’de gösterilen **22-23** nolu bileşikler de birbirinin enantiyomeridir.



Şekil 1.12. Zeytin sineği feromonunun enantiyomerleri

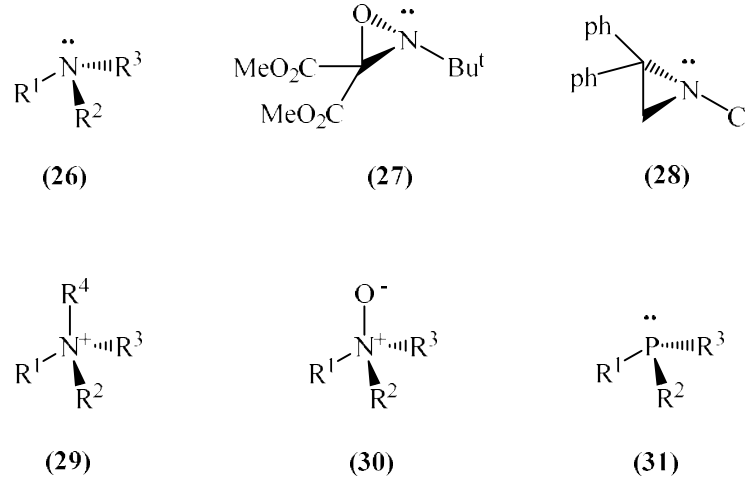
Tetrahedral silisyum içeren bileşiklerde de dört farklı grup bağlandığında kiral bileşikler elde edilir. Aşağıda gösterilen **24** nolu bileşik (*S*) formunda, **25** nolu bileşik ise (*R*) formunda silikon merkez içeren kiral bileşiklerdir (Şekil 1.13.).



Şekil 1.13. Merkezde kiral Si atomu bulunduran yapılar

#### 1.4.1.2. Azot ve fosfor merkezli kiral bileşikler

Aminlere üç farklı grup bağlandığında, ortaklanmamış elektron çifti de göz önüne alındığında yalancı bir tetrahedral yapı ortaya çıkmakta ve bu da kiral bir amin oluşturmaktadır.



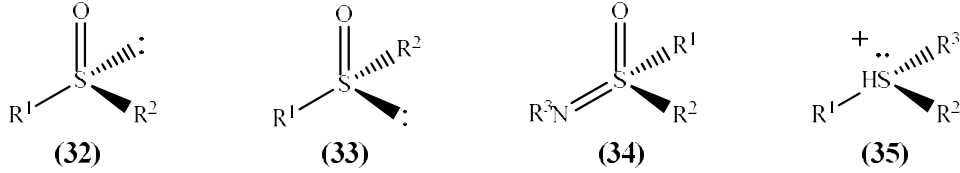
Şekil 1.14. Merkezde kiral N ve P atomu bulunduran yapılar

Bazı bileşiklerde azot merkezli yapıda hızlıca bir dönüşüm meydana gelerek rasemleşme olur ve bundan dolayı enantiyomerlerin ayrılması zorlaşır. Yine elektron çeken gruplar içeren küçük halkalar azot atomuna bağlandığında kiral bileşikler meydana gelir. **27** ve **28** nolu bileşikler  $+75^\circ$  ve  $-284^\circ$  çevirme açılarına sahip kiral bileşikler olarak örnek verilebilir (Şekil 1.14.). Yine kuarterner yapıdaki amonyum tuzları (**29**) ve tersiyer yapıdaki amin oksitler (**30**), kiral yapılardır. Çünkü yapıdaki elektron çifti bir elektrofile bağlanmıştır.

Aminlerde gördüğümüzün aksine fosfinlerde yapı dönüşümü çok fazla değildir. Dolayısıyla fosfinler (**31**) iyi bilinen asimetric bileşiklerdendir (Şekil 1.14.).

### 1.4.1.3. Kükürt merkezli kiral bileşikler

Kükürt merkezli kiral bileşiklere verilebilecek en önemli örnek sülfoksitlerdir. Yapısında bulunan ortaklanmamış elektron çiftinden dolayı kükürt stereokimyası piramidaldır. **32** ve **33** nolu bileşikler birbirinin enantiyomeridir. Asimetrik sentezde büyük önem taşıyan sülfoksitler rezolüsyon ile enantiyomerce saf olarak elde edilirler.

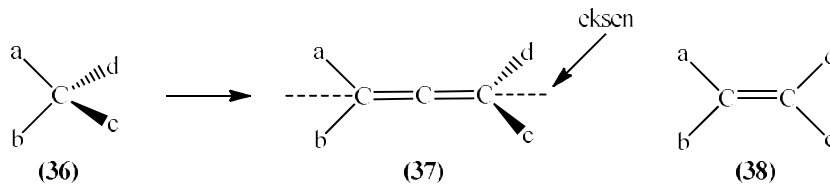


Şekil 1.15. Merkezde kiral S atomu bulunduran yapılar

**32** ve **33** nolu bileşiklerdeki elektron çifti N atomu ile çift bağ oluşturursa farklı bir kükürt bileşiği meydana gelir. **34** nolu bu yapıdaki bileşiklere sülfoksimin denir ve asimetrik sentezlerde kullanılır. Yine sülfonyum tuzları da (**35**) kiral maddelerdir (Şekil 1.15.).

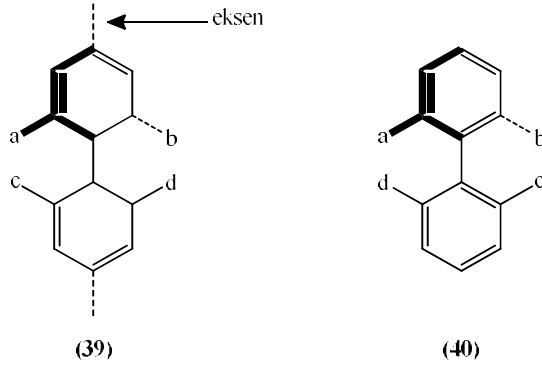
### 1.4.2. Aksiyal kiral bileşikler

Aksiyal kiral moleküllerde asimetriklik stereojenik eksene göre belirlenir. Bu asimetriklik yapıdaki atom ya da grupların stereojenik eksene göre nasıl düzenlendiğiyle alakalıdır. Aksiyal kiral bileşiklere verilebilecek örnekler allenler ve biarillerdir. Şekil 1.16.'da görüldüğü gibi **37** nolu allen ilk bakışta tetrahedral bir bileşik olan **36** gibi görülmekte olabilir. Buradaki durum biraz farklıdır. **36** nolu bileşikteki a-C-b ve c-C-d sıralaması ve açısı; **37** nolu allende de aynıdır. Bu özellikten dolayı allenler aksiyal olarak kiraldır. Fakat bu durum yalnızca allenlere özeldir, alkenlerde (**38**) böyle bir şeyden bahsedilmez (Şekil 1.16.).



Şekil 1.16. Allenlerin yapısı

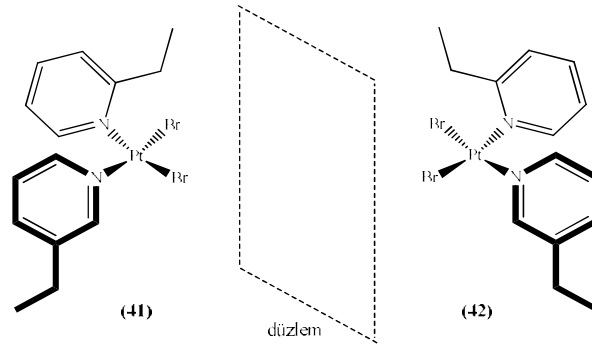
C–C tek bağının etrafında dönebilen biariller de farklı bir asimetriklik örneğidir. **39** nolu bileşikte *o*-süstitüentler oldukça büyüktür birbirleriyle yer değiştiremezler. Bundan dolayı böyle yapılarda **39** ve **40** nolu bileşikler gibi iki enantiyomer vardır ve bu yapılar birbirine dönüşmezler (Şekil 1.17.).



Şekil 1.17. Biaril bileşiklerin yapısı

### 1.4.3. Düzlemsel kiral bileşikler

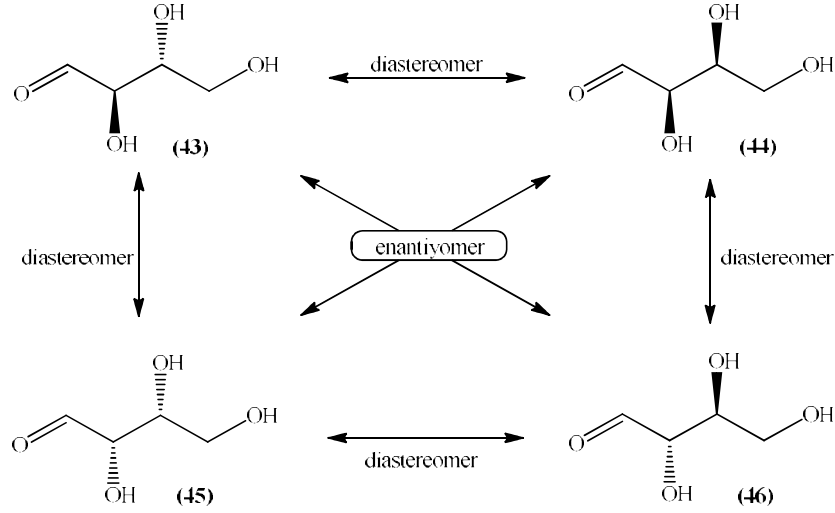
Bu tip kiral bileşiklerde kiralite **41** ve **42** nolu bileşiklerde olduğu gibi stereojenik düzleme göre belirlenmiştir. Bu tip bileşikler nadiren görülür (Şekil 1.18.).



Şekil 1.18. Stereojenik düzlem içeren bileşikler

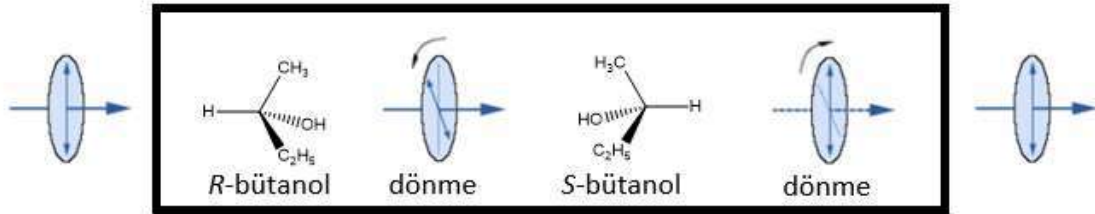
### 1.5. Birden Fazla Stereojenik Merkez İçeren Kiral Bileşikler

Bir molekülde bir asimetrik merkez varsa o molekülün iki tane stereoizomeri vardır ve her birine enantiyomer denir. Çünkü izomer sayısı  $2^n$  formülü kullanılarak hesaplanır. Formülde n kiral merkez sayısıdır. Fakat organik kimyada çoğu bileşik birden fazla kiral merkez içerir.



Şekil 1.19. 2,3,4-trihidroksibütanal molekülünün enantiyomer ve diastereomerleri

Böyle bir durumda örneğin 2 tane kiral karbon içeren bir bileşiğin  $2^2$  formülünden 4 tane izomeri vardır denilir. Bu dört izomerden birbirinin ayna görüntüsü olan bileşikler birbirinin enantiyomeri, birbirinin ayna görüntüsü olmayan bileşikler ise birbirinin diastereomeri olmaktadır. Enantiyomerlerin aksine diastereomerler farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptirler. Bu sayede birbirlerinden kolayca ayrıştırılabilmektedirler.



Şekil 1.20. 2,3,4-trihidroksibütanal

Daha öncede bahsettiğimiz gibi aynı oranda iki enantiyomerden oluşan karışımlara rasemat ya da rasemik karışım denmektedir. Bu tür karışımlarda her iki enantiyomerde polarize ışığı aynı derecede fakat farklı yönlerde çevirdiği için karışımın çevirme açısı 0 olarak gözlenir. Bundan dolayıdır ki rasemik karışımlar optik olarak inaktiftir (Şekil 1.20.).

## 1.6. Enantiyomerlerin Ayrılması

Rasematların farklı metotlar kullanılarak enantiyomerlerine ayrılmasına “*yarılma*” (resolution) denilmektedir. Enantiyomerik moleküllerin akiral materyallere karşı davranışı aynı olurken kiral materyallere karşı davranışı farklıdır. Bu özellik sayesinde rasematlar kendilerini oluşturan enantiyomerlerine ayrılır.

### 1.6.1. Kristallendirme metodu ile ayırma

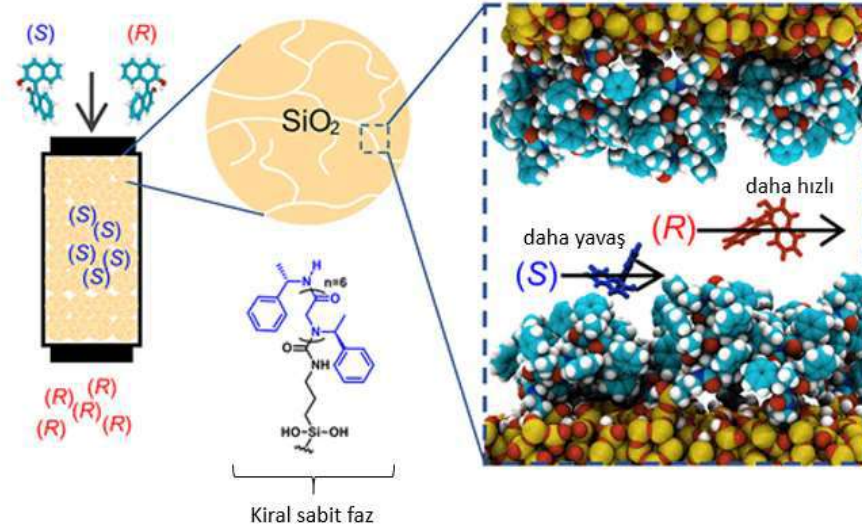
Bir rasemik karışımdaki her iki enantiyomer katı ise kristallendirme yöntemi kullanılarak enantiyomerler birbirinden ayrılabilir. Kullanılabilirliği kısıtlıdır ve her zaman kullanışlı olmayabilir. Kristallendirmeden sonra karışımdaki her iki enantiyomer de farklı bir kristal verir ve bir pens yardımıyla bir enantiyomer diğerinden ayrılır.

### 1.6.2. Kromatografi metodu ile ayırma

Bu teknik ilk olarak William H.Pirkle tarafından geliştirilmiştir. Bir sıvı kromatografi cihazında örneğin bu HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografi) olabilir, kiral bir sabit faz kullanılarak rasemik bir karışımdaki her bir enantiyomer saf olarak ayrılabilir. Yapılan bu kromatografik yöntemle rasemik olan pek çok alkol, amin, aminoasit karışımları enantiyomerlerine ayrılmıştır. Araştırma laboratuvarlarında analiz amaçlı yapılan bu ayırmalar, endüstriyel boyutta üretim amaçlı kullanılmaktadır. Bu iş için preparatif HPLC olarak adlandırılan bir cihaz ya da preparatif İTK (ince tabaka kromatografisi) denilen bir kart kullanılmakta ve enantiyomerler birbirinden saf olarak ayrılmaktadır. Bu teknikte kullanılan kiral sabit fazda yer alan kiral madde enantiyomerlerden birine az diğerine daha çok bağlanır. Bu sayede enantiyomerlerin alıkonma süreleri farklılaşır ve ayrılma kolaylaşır.

Şekil 1.21.’de görüldüğü gibi kiral sabit faz kullanılmış bir kolonda rasemik bir madde ayrılırken, kiral sabit faz hem *R* hem de *S* enantiyomeriyle etkileşime girer (Hoyas vd., 2021). Fakat enantiyomerlerden biri ile güçlü etkileşirken diğeri ile daha zayıf etkileşir. Örneğin Şekil 1.21.’de kiral sabit faz *S* enantiyomerine daha güçlü bağlandığından *S* enantiyomerinin alıkonma süresi artar. Bu durumda kolondan ilk olarak sabit faza zayıf bağlanan dolayısıyla hızlı olan *R* enantiyomeri daha sonra ise sabit faza

güçlü bağlanan dolayısıyla daha yavaş olan *S* enantiyomeri çıkar. Her iki enantiyomer de saf olarak elde edilir.

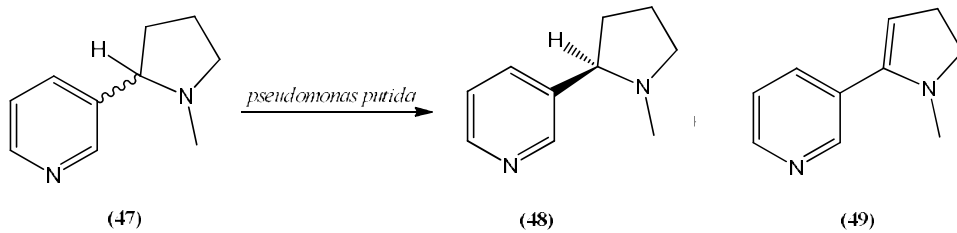


Şekil 1.21. Kiral sabit faz kullanılan bir kromatografik ayırma

### 1.6.3. Enzim ve bakteri kullanma metodu ile ayırma

Enzimler, katalizör görevi gören stereospesifik kiral protein molekülleridir. Kiraliteleri nedeniyle, bu moleküller rasemik bir karışımda yalnızca bir enantiyomer ile reaksiyona girerler. Bir enzime anlık olarak bağlanan enantiyomer reaksiyona girerken, bağlanmayan enantiyomer değişmeden kalır. Reaksiyona girmemiş enantiyomer daha sonra damıtma veya yeniden kristalleştirme gibi sıradan ayırma yöntemleriyle reaksiyon karışımından ayrılabilir.

Bakteri kullanılarak enantiyomerlerin ayrılması yöntemi de enzimlerle benzer şekildedir. Bu yöntemde rasemik karışım bir mikroorganizma ile etkileştirilir. Bu mikroorganizma karışımdaki bir enantiyomeri tüketir ve diğer enantiyomer ortamda saf olarak kalır.

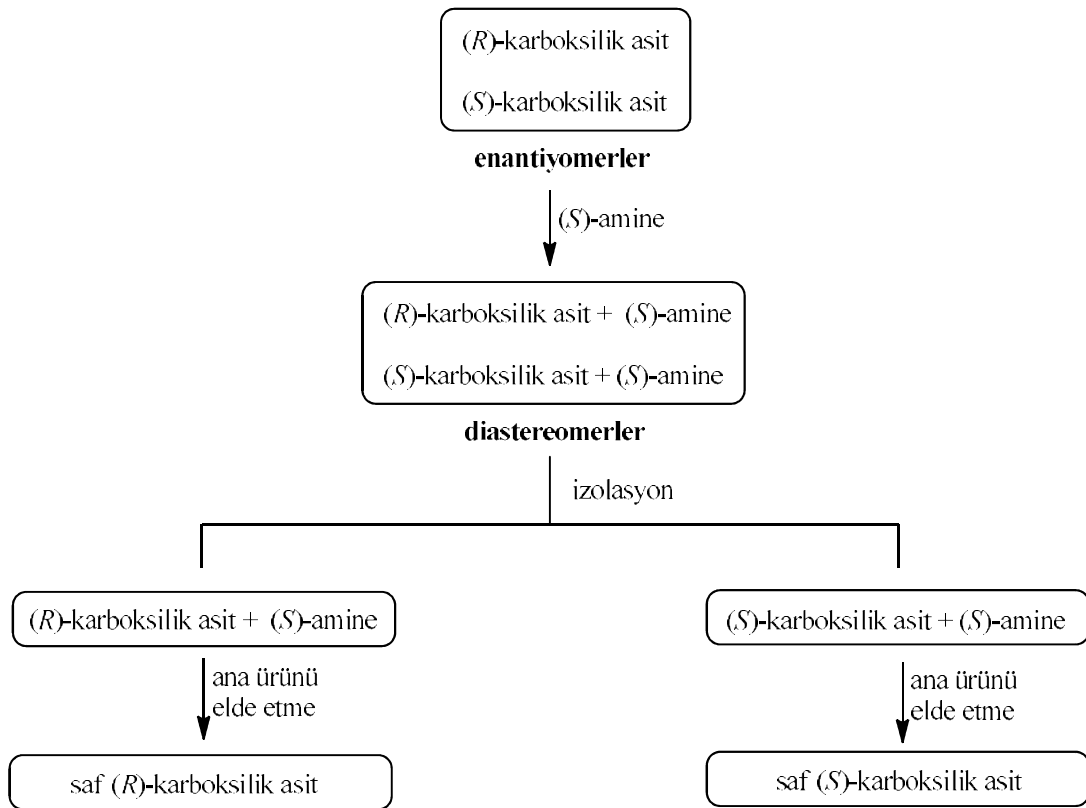


Şekil 1.22. Rasemik nikotinden bakteri yardımıyla saf enantiyomer elde edilmesi

Buna bir örnek vermek gerekirse; rasemik karışım şeklinde bulunan nikotin numunesine (47) uygun sıcaklıkta *pseudomonas putida* bakterisi eklenir ve bir müddet sonra (*R*)-(+)-nikotin (48) enantiyomeri saf olarak elde edilir. Çünkü diğer enantiyomer (49) yükseltgenmiştir (Şekil 1.22.). Buna mikrobiyal bozunma da denilmektedir (Gurusamy, 2013).

#### 1.6.4. Diastereomer çifti oluşturma metodu ile ayırma

Rasemik bir karışımın enantiyomerlerine ayrılmasında en sık tercih edilen ve en kullanışlı olan metottur. Enantiyomerlerine ayrılmak istenen rasemik karışıma kiral bir madde eklenerek reaksiyon vermesi sağlanır ve diastereomer çifti oluşturulur. Oluşan bu diastereomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirinden farklıdır. Bu sayede basit yöntemlerle (destilasyon, kromatografi, kristallendirme gibi) kolaylıkla birbirinden ayrılan bu maddeler daha sonra tekrar ilk hallerine asit baz tepkimeleri ile dönüştürülürler. Enantiyomer çiftlerinin bu şekilde ayrılmasına optik yarıma da denir.

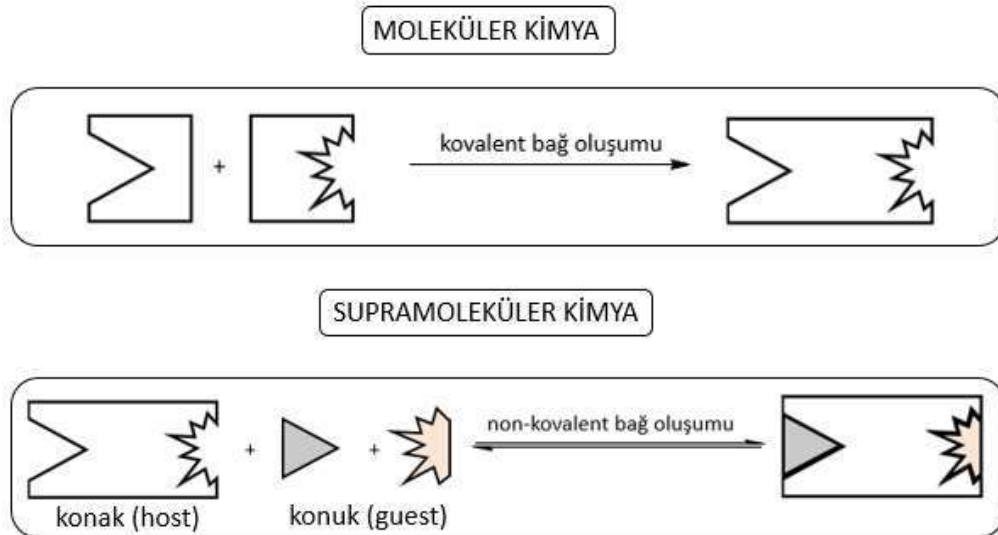


Şekil 1.23. Rasemik bir karboksilik asitin kiral bir amin yardımıyla enantiyomerlerine ayrılması

Yukarıda rasemik bir karboksilik asitin kiral bir amin yardımıyla diastereomerleri oluşturulmuştur. Daha sonra ise diastereomerlerin farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmasından yararlanılarak birbirlerinden ayrılmaları sağlanmıştır. Ayrılan her bir diastereomer uygun tepkime ile saf enantiyomer haline çevrilerek her iki enantiyomer de saf olarak elde edilmiştir (Şekil 1.23.). Organik kimyada sıklıkla bu yöntem kullanılarak pek çok enantiyomer çifti önce diastereomer çiftlerine dönüştürülüp daha sonra da birbirinden ayrılarak saf enantiyomerler elde edilmektedir.

### 1.7. Supramoleküler Kimya

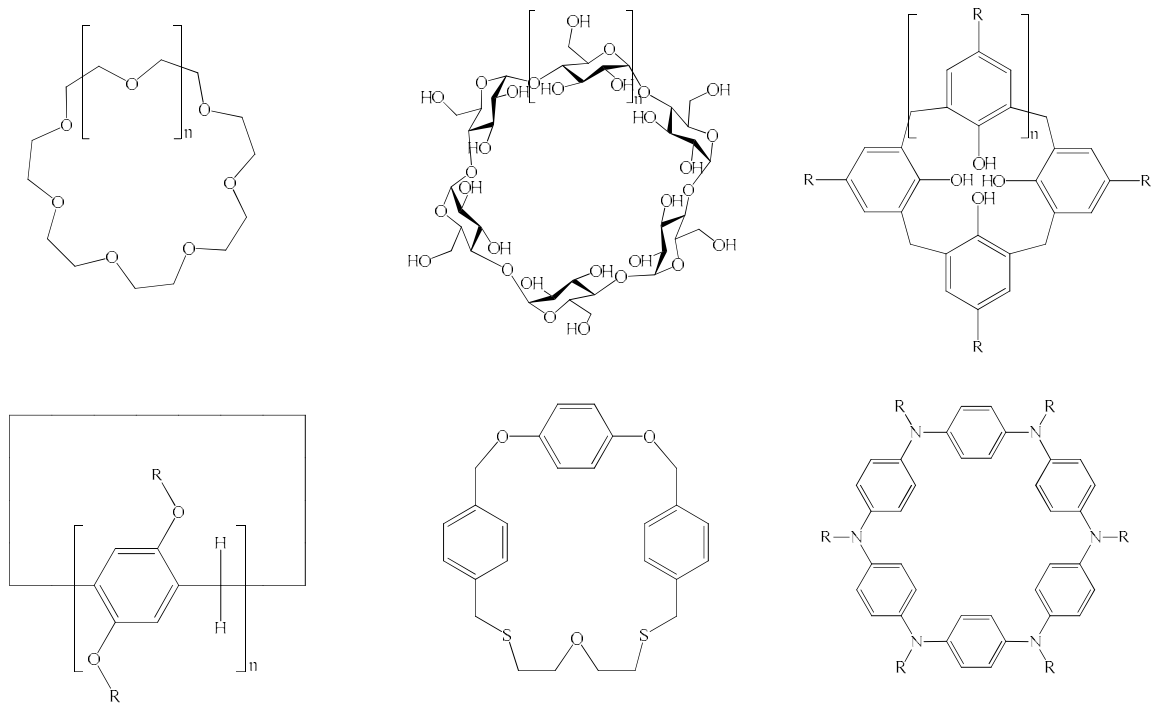
Geleneksel kimya bir moleküldeki kovalent bağlar üzerinde yoğunlaşır. Supramoleküler kimya ise moleküller arasında ve daha zayıf olan kovalent olmayan etkileşimleri inceler (Schneider, H. 2009). Moleküller arasındaki bağların ve moleküler düzeneklerin kimyası veya moleküller arası etkileşimlerin bir arada tuttuğu bir ya da birden çok kimyasal türün bileşiminden oluşan organizasyonlar olarak da tanımlanabilirler. Cram ve Pedersen ile birlikte 1987 Nobel Ödülü'ne ortak olan Jean-Marie Lehn supramoleküler kimyayı “*molekülün ötesindeki kimya*” olarak tanımlar. Tüm bu tanımlar esasen supramoleküler kimyanın moleküller arasındaki etkileşimleri ve moleküler birliktelikleri açıklamaya çalıştığını ifade eder.



Şekil 1.24. Moleküler kimya ve supramoleküler kimyanın şematik gösterimi

Supramoleküler kimyanın, bir kompleksleşme ya da nonkovalent bağlanma olduğu düşünüldüğünde bu bağlanmayı sağlayan birtakım yapısal organizasyonların olduğu gözlenir. Supramoleküler yapılar van der Waals, hidrofobik etkileşimler, iyon-dipol, hidrojen bağları gibi kovalent olmayan etkileşimler sayesinde oluşur. Bir molekül başka bir molekül ile konak-konuk (*host-guest*) ilişkisi çerçevesinde bir supramolekül oluşturur. Konak molekül, genellikle büyük olan ve ortasında boşluk bulunduran büyük bir molekül iken konuk molekül ise bazen bir katyon, inorganik bir anyon gibi küçük ve basit bir yapı bazen de bir nörotransmitter, feromon ya da hormon gibi daha karmaşık bir yapı olabilir (Steed & Atwood, 2000).

Biyolojik yapılarda gerçekleşen tüm reaksiyonlar doğal olarak gerçekleşir. Örneğin enzimler, konak moleküllere güzel bir örnektir. Doğadaki her enzim belli aktif bölgelere sahiptir ve sadece bu bölgelere uygun enerjideki ve boyuttaki konuk maddeyi yani substratı kabul eder (Şekil 1.24.).



**Şekil 1.25.** Supramoleküllerin yapısı (crown eterler, siklodekstrinler, kaliksarenler, pillararenler, siklofanlar)

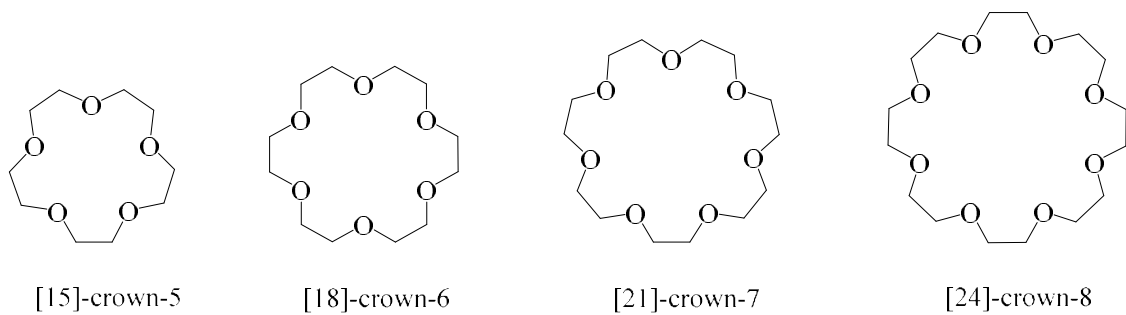
Supramoleküler kimya geçmişte ve günümüzde fiziksel organik kimya ve organik sentez disiplinlerini mükemmel bir biçimde bir araya getirmektedir. Bu alan sadece

enzimleri taklit etmekle kalmaz aynı zamanda yeni cihazlar ve moleküler aletlerin üretimi ile yeni bir alan olan nanoteknolojide de kendine yer bulur (Diederich vd., 2008).

Geçtiğimiz yüz yılda Charles J. Pederson crown eterleri; Lehn vd. bisiklik molekül olan kriptanları; Donald J. Cram kavitandları, siklodekstrinleri, kaliksarenleri içeren pek çok makromolekül türleri geliştirmiştir. Supramoleküler kimya da crown eterler birinci nesil supramolekül, siklodekstrinler ikinci nesil supramolekül, kaliksarenler ise üçüncü nesil supramoleküller olarak adlandırılır (Gutsche, 1989). Ogoshi tarafından 2008 yılında yeni nesil bir supramolekül daha sentezlenmiş ve pillararenler olarak isimlendirilmiştir (Şekil 1.25.). Yine konuk-konak kimyasında önemli bir makromolekül sınıfı olan siklofanlar da fizikokimyasal özellikleri ve özel yapılarından kaynaklanan birçok uygulamaları nedeniyle yoğun bir şekilde araştırılmıştır.

### 1.7.1. Crown (taç) eterler

Eter köprüleri vasıtasıyla oluşan halkalı yapılara crown eter denir. Genel olarak yapılarında oksijen, karbon ve hidrojen atomlarını bulundururlar. Yunancada taç anlamında kullanılan crown kelimesi, her iki karbon atomu arasında bir oksijen atomu olacak şekilde düzenlenen bu halkaya isim olarak verilmiştir (Şekil 1.26.). Oksijen atomu yerine kükürt, azot gibi atomları bulandıran yapılar da crown eter olarak değerlendirilmektedir ve oksijen atomu içeren crown eterler ile benzer özellikleri göstermektedir.



Şekil 1.26. Crown (taç) eterlerin yapısı

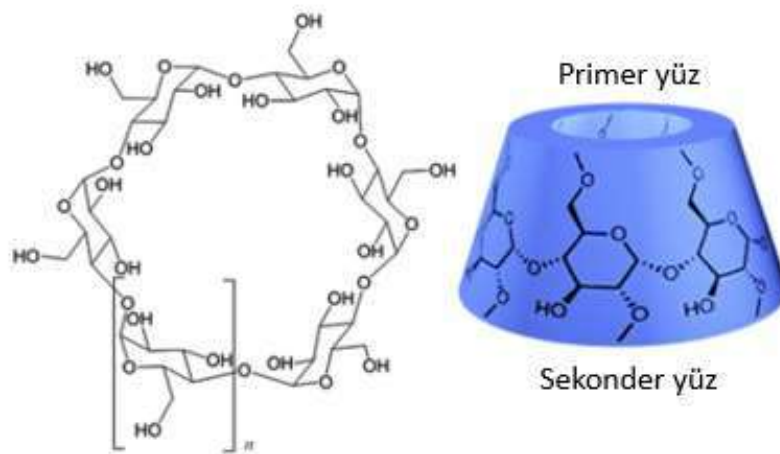
Crown eterler ilk olarak 1967 yılında Pedersen tarafından keşfedilmiştir ve 18-crown-6 bileşiği olarak sentezlenmiştir. Sonrasında crown eter sentezi ve uygulamasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Crown eterler hücre duvarına benzeyen yapısıyla konuk

moleküllerin etraftan girmesine imkân vermezken merkezden geçen konuk moleküllere karşı ise iyi bir konak görevi görmektedir. Örneğin; potasyum, sodyum gibi metalik atomlar crown eterin merkezinden geçerken halkada bulunan oksijen atomları tarafından tutulurlar. Crown bileşiklerinin seçicilik derecesinin yüksek olmasından dolayı çözeltilde bulunan konuk molekülün tanınması ve tutulması kolay olmaktadır.

### 1.7.2. Siklodekstrinler

Genellikle  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  olarak isimlendirilen 6, 7, 8 glikoz birimi içeren halkalı oligoşekerlere siklodekstrin denir (Şekil 1.27.). Hidrofilik bir dış yüzey ve hidrofobik bir boşluk içeren siklodekstrinler, primer ve sekonder yüzeyleri ile *koni* şeklini andırırlar. Çok sayıda organik bileşikle kompleks yapabilen bu bileşiklerde en önemli şey konuk molekülün büyüklüğü ile siklodekstrinin boşluk büyüklüğünün uygun olmasıdır (Easton, 1999).

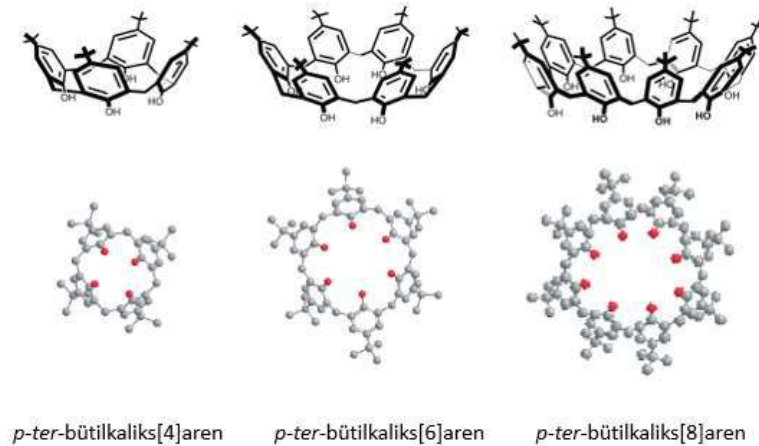
Siklodekstrinlerde hidrofobik boşluk ile hidrofobik moleküller, hidrofilik dış yüzeyle ise hidrofilik moleküller kompleks yapmaktadır. Siklodekstrinler suda çözünebildiğinden ve farmasötik bileşikleri taşıyabildiğinden uygulama alanı geniştir. Konuk- konak, reseptör-substrat sistemlerinde de aktif olan siklodekstrinler, katalizlerde model olarak kullanılabilir. Tüm bunlardan dolayı araştırmacılar için ilgi çekici konular arasındadır. Bunların yanı sıra tekstilde; yıkama ve kurutma işlemlerinde, moleküler sensör alanlarında ise seçici sensör elektrotlarda kullanılmaktadır (Voncina, 2013).



Şekil 1.27. Siklodekstrinlerin genel yapısı

### 1.7.3. Kaliksarenler

Organik moleküllerle kompleks yapabilen siklodekstrinler ile metal iyonları ile kompleks yapabilen crown eterlerin her ikisine de benzeyen ve hem organik moleküllerle hem de metallerle kompleks yapabilen kaliksarenler supramoleküllerin bir sınıfı olarak tanımlanmaktadır (Gutsche, 1989).



Şekil 1.28.  $p$ -ter-bütilkaliks[n]arenlerin yapıları

Bundan dolayı her iki supramolekülden daha fazla ilgi görmüştür. Neredeyse sınırsız türevlendirilebilen kaliksarenler yapı itibariyle önemli makrosiklik bileşiklerdendir (Gutsche, 1998; Vicens, 1991; Vicens, 1994). Konuk-konak kompleks formu için de oldukça uygundur (Gutsche, 1982).

Formaldehit ve  $p$ -süstitüe fenollerin kondenzasyonundan meydana gelen kaliks[n]arenler, metilen köprüleri içerirler ve halkalı bir yapıdadırlar (Gutsche, 1978).

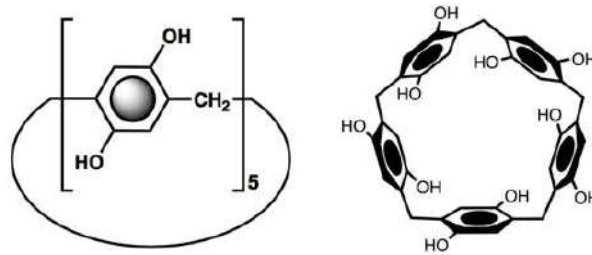
Zinke  $p$ -alkil fenol ve formaldehitin reaksiyonu sonucu elde ettiği siklik tetramerin saf olduğu söylemiş (Zinke, 1944) fakat Gutsche, sentezlenen bu ürünün saf siklik tetramer değil de oktamer, hekzamer, tetramer ve bir miktar da lineer oligomerin karışımı olabileceğini öne sürmüştür (Gutsche 1981; 1983).

Metilen gruplarıyla birbirine bağlanmış fenolik gruplardan oluşan kova şeklindeki silindirik yapıda olan kaliksarenlerin OH grubunun bulunduğu dar olan kısmına *lower rim*, geniş olan kısmına ise *upper rim* denilmektedir (Gutsche, 1990).

En yaygın olarak Şekil 1.28. de gösterilen dördü, altı, sekizli üyeler olmak üzere kararsız üçlü ve daha esnek yapıda beşli, yedili üyeleri de olan kaliksarenlerin 9-20 aralık halkası içerdiği ve yapılarının aydınlatıldığı hacimli üyeleri de vardır (Leverd, 2000).

#### 1.7.4. Pillararenler

Pillararenler, hidrokinon ya da dialkoksibenzenlerin para pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlandığı 5 ila 10 birimden oluşan makromoleküllerdir. Konak-konuk kimyasında önemli bir rol oynayan bu supramoleküllerin ilk üyesi beş birimden oluşan 1,4-Dimetoksipillar[5]aren, 2008 yılında Ogoshi vd. tarafından rapor edilmiştir. Beş üyeden oluşan pillararenin molekül yapısı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 1.29.).



Şekil 1.29. Pillar[5]arenlerin gösterimi

#### 1.7.5. Siklofanlar

Siklofanlar, aromatik birimlerden ve bu aromatik birimlerin ardışık olmayan iki konumu arasında köprü oluşturan alifatik zincirlerden oluşan kafes şeklindeki makrosiklik bileşiklerdir. Yapılarındaki aromatik birimler çoğunlukla benzen halkalarıdır. Olağandışı konformasyonlar ve oldukça şaşırtıcı özelliklere sahip bu yapılar muazzam yapısal çeşitliliğe sahiptirler (Diedrich, 1991; Hopf ve Gleiter, 2006). En yaygın olanları, aromatik halkaların para ve/veya meta konumları arasında alifatik köprülerle birleştirilmiş iki benzen halkasına sahip siklofanlardır.

Siklofanlar ayrıca, büyük bir halkanın alternatif bileşenleri olarak farklı aromatik halkalar ve alifatik zincirlerden oluşan bileşikler olarak da tasarlanabilir. Kompleks türevlerde çok sayıda aromatik birim ve köprü bir araya gelerek kafes benzeri yapılar oluşturur (Liu vd., 2017).

Siklofanların en önemli özellikleri arasında, kovalent olmayan bir boşluk etkileşimine sahip olmaları ve sterik engel oluşturacak yapılar içermeleri bulunmaktadır. Tanımlanmış boşluk boyutundaki makrosiklik siklofanların kovalent olmayan etkileşimler (konak-konuk kompleksi) yoluyla konuk molekülleri bağlama yeteneği, özellikle biyomoleküler tanıma olmak üzere çeşitli uygulama olasılıkları açısından büyük ilgi görmektedir (Hopf, 2008).

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

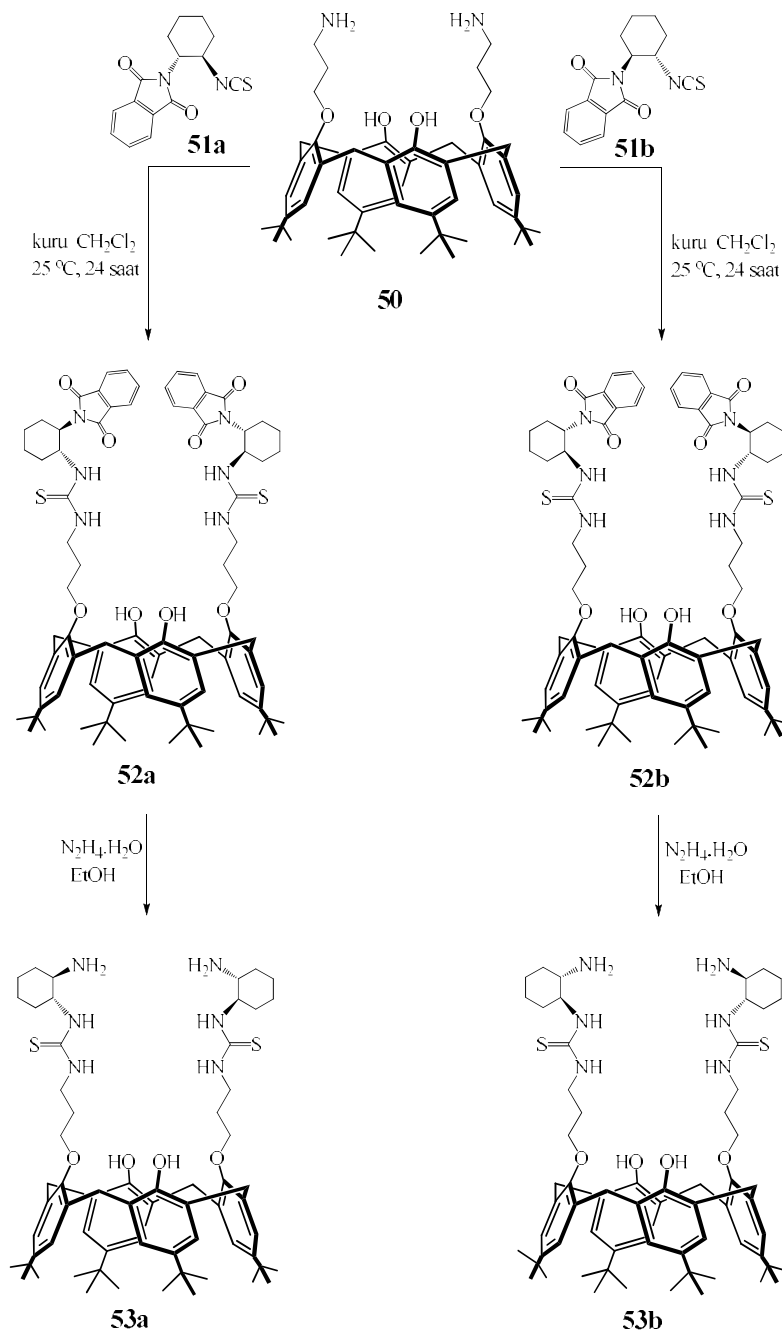
Kimya biliminde temel konulardan olan katalizörler reaksiyonlarda çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Katalizörler kimi zaman bir reaksiyonun aktivasyon enerjisini düşürmek suretiyle reaksiyon hızını etkiler, kimi zaman reaksiyonun oluşmasında aktif rol oynar, kimi zaman ise enantioselektif reaksiyonlarda kullanılarak enantiyomerlerden birinin baskın olarak oluşmasını sağlar.

Kaliksarenler ilaç endüstrisinde sık kullanılan makromoleküllerdendir. Sınırsız türevlendirilebilmelerinden dolayı ve kolaylıkla fonksiyonlandırılabilmelerinden dolayı tercih edilirler. Yapılarında bulunan fenolik hidroksi gruplarından ve yapılarındaki *ter*-bütil gruplarının uzaklaştırılmasıyla oluşan boş *para* pozisyonundan kolaylıkla fonksiyonlandırılırlar. Günümüzde de yine kiral yapılarla türevlendirilerek elde edilen kiral kaliksarenler kimyacıların oldukça dikkatini çekmiş ve asimetric reaksiyonlarda kullanılmak üzere kaliksaren bazlı kiral katalizörlere olan ilgi artmıştır.

Nomura vd. (1988), sentezlediği kaliks[4]areni ilk kez faz transfer reaksiyonunda katalizör olarak denemişlerdir. Shinkai vd. (1993), kaliksarendeki *para* pozisyonuna *ter*-bütil değil de lipofil bir yapıda olan *tersiyer* oktil grubunu bağlamışlar ve böylece yapının çözünürlüğünü artırmışlardır.

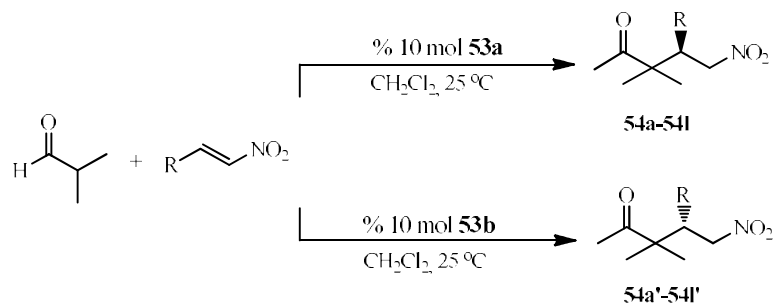
Bako vd. (1997, 2003) çalışmalarında D-glukozdan türettikleri kiral azacrown eter türevini enantioselektif Michael katılması reaksiyonunda faz transfer katalizörü göreviyle kullanmış ve ürünlerin stereokimyasını incelemiştir. Sonrasında ise katalizörün hangi konfigürasyonları desteklediğini tespit etmişlerdir.

Durmaz ve Sırt (2013) tiyoüre bazlı yeni kaliksarenler sentezlemiş (Şekil 2.1.) ve izobütiraldehit ile siklopentankarboksialdehitin nitrostirenlere katılmasında katalizör olarak kullanmışlardır. Optimum şartları belirlemek üzere bir dizi reaksiyon gerçekleştiren ekip farklı çözücü ortamları ile denemeler yapmış ve diklormetan en iyi sonuç vermiştir. Yine diklormetan ortamında reaksiyona çeşitli katkı maddeleri eklenmiş fakat verimde ve *ee* değerinde etki gözlenmemiştir. Optimum şartları belirledikten sonra tüm türevlerin katılma reaksiyonlarını yapmış ve sonuçları kaydetmişlerdir. Diklormetan içinde oda sıcaklığında gerçekleşen reaksiyonlarda %95 verim ve %99 enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir. Sentezlenen bu katalizörlerden bir tanesi (*S*) enantiyomerinin oluşumunu desteklerken diğeri (*R*) enantiyomerinin oluşumunu desteklemiştir (Çizelge 2.1. ve Çizelge 2.2.).



Şekil 2.1. Tiyoüre bazlı kiral kalisarenlerin sentez şeması

Çizelge 2.1. Belirlenen optimum şartlarda izobütiraldehitin farklı nitrostiren türevlerine katılması<sup>a</sup>



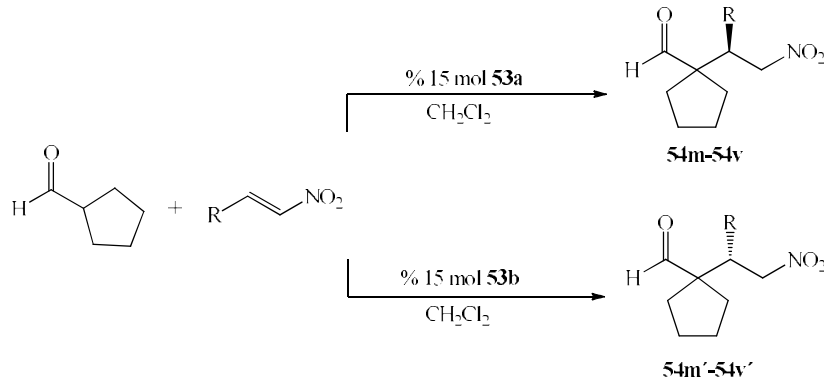
Giriş	R	Ürün	Zaman (saat)	Verim (%) <sup>b</sup> (R/S)	ee (%) <sup>c</sup> (R/S)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>54a/54a'</b>	30/32	89/93	90/98
2	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54b/54b'</b>	24/30	85/81	92/98
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54c/54c'</b>	40/48	89/84	91/98
4	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54d/54d'</b>	48/60	82/78	94/96
5	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54e/54e'</b>	48/48	79/76	90/92
6	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54f/54f'</b>	20/24	91/87	91/97
7	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54g/54g'</b>	36/36	82/80	84/95
8	2-Furil	<b>54h/54h'</b>	36/36	80/76	89/88
9	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54i/54i'</b>	30/36	95/92	90/94
10	2-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54j/54j'</b>	40/48	81/77	90/95
11	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54k/54k'</b>	32/40	82/84	89/97
12	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54l/54l'</b>	30/36	84/79	89/94

<sup>a</sup>Reaksiyonlar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) içinde 3 eq. izobütiraldehit, 1 eq nitroalken ve % 10 mol belirtilen katalizör ile gerçekleştirilmiştir.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

**Çizelge 2.2.** Belirlenen optimum şartlarda siklopentakarboksilaldehitin farklı nitrostiren türevlerine katılması<sup>a</sup>



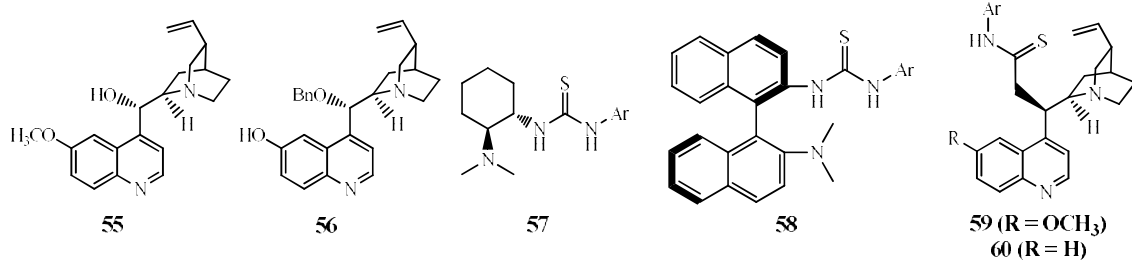
Giriş	R	Ürün	Zaman (gün)	Verim (%) <sup>b</sup> (R/S)	ee (%) <sup>c</sup> (R/S)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>54m/54m'</b>	4/4	71/76	88/93
2	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54n/54n'</b>	4.5/4.5	75/77	90/94
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54o/54o'</b>	5/5	70/71	92/96
4	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54p/54p'</b>	3.5/3	72/79	90/96
5	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54r/54r'</b>	4.5/4	76/84	90/95
6	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54s/54s'</b>	3/2.5	79/81	90/94
7	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54t/54t'</b>	3/3	75/82	90/95
8	2-Furil	<b>54u/54u'</b>	3/3	82/86	87/94
9	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>54v/54v'</b>	2.5/2	84/89	90/99

<sup>a</sup>Reaksiyonlar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) içinde 3 eq. siklopentakarboksilaldehit, 1 eq nitroalken ve % 10 mol belirtilen katalizör ile gerçekleştirilmiştir.

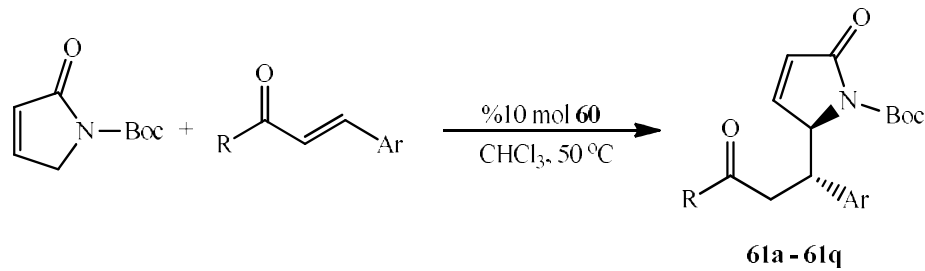
<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

Zhang vd. 2011 yılında yaptıkları çalışmada doymamış  $\gamma$ -bütirolaktam bileşiği ile enonların kiral Michael katılması reaksiyonunda bifonksiyonel tiyoüre bileşiklerini katalizör olarak kullanmışlardır. Bunun sonucunda *syn:anti* oranını 40:1 olarak, *ee* değerlerini ise %94-99 aralığında oldukça iyi bir şekilde elde etmişlerdir (Şekil 2.2. ve Çizelge 2.3.).



Şekil 2.2. Tiyöre bazlı organokatalizörler

Çizelge 2.3.  $\alpha,\beta$ -doymamış  $\gamma$ -bütirolaktam ve farklı kalkonların **60** nolu katalizör varlığında reaksiyonu

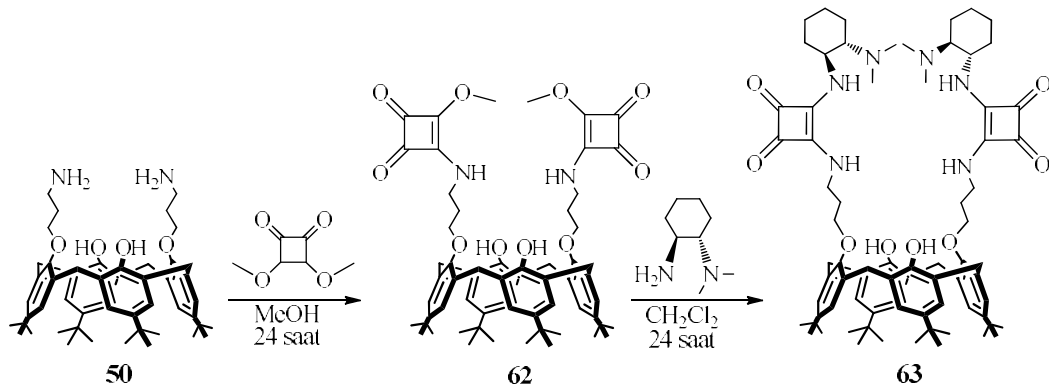
Giriş	R, Ar (kalkon)	Zaman (saat)	Ürün	Verim <sup>a</sup> (%)	<i>syn/anti</i> <sup>b</sup>	<i>ee</i> <sup>c</sup> (%)
1	Fenil, Fenil	72	<b>61a</b>	90	> 30:1	98
2	Fenil, 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>61b</b>	90	25:1	95
3	Fenil, 4-CN <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>61c</b>	92	15:1	98
4	Fenil, 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	<b>61d</b>	86	18:1	97
5	Fenil, 4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>61e</b>	89	20:1	96
6	Fenil, 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	<b>61f</b>	83	> 25:1	97
7	Fenil, 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	<b>61g</b>	93	> 30:1	96
8	Fenil, 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	<b>61h</b>	88	15:1	97
9	Fenil, 2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	48	<b>61i</b>	90	> 40:1	94
10	Fenil, 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	<b>61j</b>	78	16:1	96
11	Fenil, 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	<b>61k</b>	81	> 25:1	96
12	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , fenil	84	<b>61l</b>	73	> 30:1	95
13	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , fenil	60	<b>61m</b>	95	> 25:1	96
14	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	<b>61n</b>	88	15:1	98
15	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	<b>61o</b>	83	10:1	98
16	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>61p</b>	93	> 20:1	98
17	tienil, tienil	84	<b>61q</b>	78	15:1	99
18	CH <sub>3</sub> , Fenil	84	-	-	-	-
19	<i>ter</i> -Bu, Fenil	84	-	-	-	-

<sup>a</sup>Elde edilen verimler kolon kromatografisi ile izole ürünlerin verimleridir.

<sup>b</sup><sup>1</sup>H NMR ile belirlenen sonuçlardır.

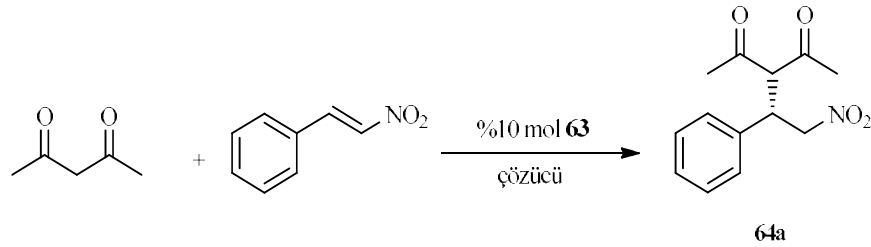
<sup>c</sup>*ee* değerleri HPLC de kiral IC veya OD-H kolonları kullanılarak elde edilmiştir.

2016 da Vural vd. ilk kez skuaramit bazlı bir kiral katalizör sentezlemişler ve sentezledikleri bu kiral katalizörü denemek istedikleri Michael katılmasında kullanabilmek adına uygun çözücü seçimi ve optimum şartları belirlemek için bir dizi reaksiyon gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.3., Çizelge 2.4.).



Şekil 2.3. Skuaramit bazlı kiral kaliksaren

Çizelge 2.4. Optimum şartların belirlenmesi üzere asetilasetonun  $\beta$ -nitrostiren türevlerine **63** nolu katalizör varlığında katılması reaksiyonu<sup>a</sup>



Giriş	Çözücü	Zaman (saat)	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	Toluen	4	84	87
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	91	91
3	CHCl <sub>3</sub>	6	90	83
4	CCl <sub>4</sub>	6	88	81
5	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	6	89	79
6	EtOAc	8	72	58
7	CH <sub>3</sub> CN	8	54	67
8	THF	12	68	74
9	Et <sub>2</sub> O	8	64	61
10	MeOH	24	25	27
11	Brine	4	45	70
12	Hiçbiri	6	79	82
13 <sup>d</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	88	86
14 <sup>e</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	86	84

<sup>a</sup>Reaksiyonlar 0.25 mL çözücü içinde 2 eq. asetilaseton, 1 eq. *trans*- $\beta$ -nitrostiren ve % 10 mol (**63**) katalizör ile oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

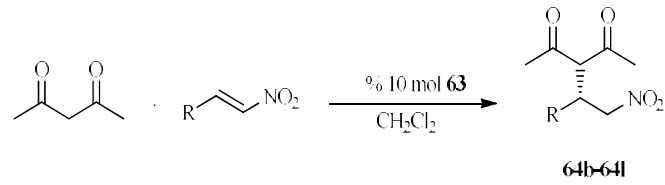
<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

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

<sup>e</sup>Reaksiyon ve % 5 mol katalizör ile gerçekleştirilmiştir.

Optimum şartları belirleyen ekip daha sonra bu şartlarda asetilaseton ve  $\beta$ -nitrostiren türevlerinin Michael reaksiyonlarını gerçekleştirmiş. Tamamlanan reaksiyon karışımlarını kromatografi ile saflaştırdıktan sonra ürünleri analiz etmişler ve sonuçları kaydetmişlerdir (Çizelge 2.5.).

**Çizelge 2.5.** Asetilasetonun  $\beta$ -nitrostiren türevlerine **63** nolu katalizör varlığında katılması reaksiyonu

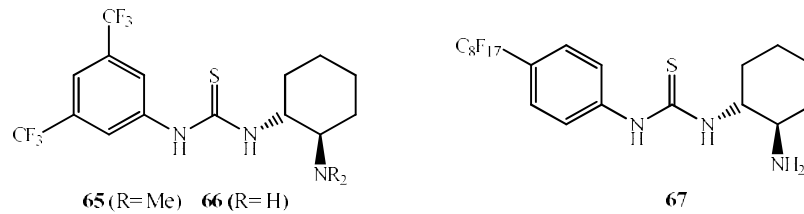
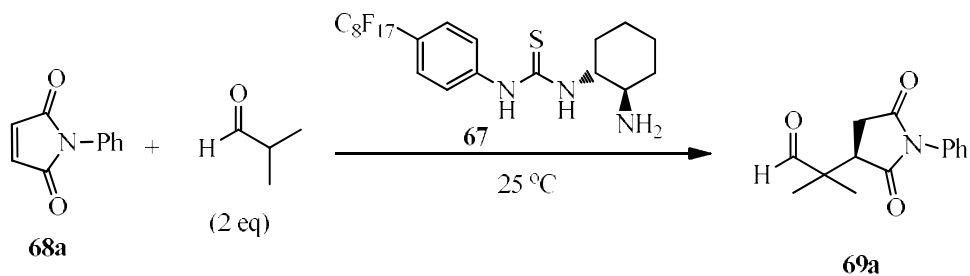
Giriş	R	Ürün	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64b</b>	76	74
2	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64c</b>	50	68
3	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64d</b>	50	70
4	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64e</b>	58	72
5	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64f</b>	80	87
6	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64g</b>	84	85
7	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64h</b>	99	80
8	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64i</b>	60	72
9	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64j</b>	98	81
10	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64k</b>	98	94
11	2,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>64l</b>	87	55

<sup>a</sup>Reaksiyonlar 0.25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içinde 2 eq. asetilaseton, 1 eq. **64b-l** ve % 10 mol (**63**) katalizör ile oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

Miura vd. (2011), aldehit ve maleimidin tiyüere bazlı katalizör varlığında ve ek maddelerle birlikte gerçekleştirilen tepkimesinde %99 değerinde ee etmişlerdir. Ayrıca elde edilen bu katalizör reaksiyon sonrasında deney ortamında katı bir halde çöker ve sonrasında tekrar kullanılabilir haldedir (Şekil 2.4., Çizelge 2.6. ve Çizelge 2.7.).

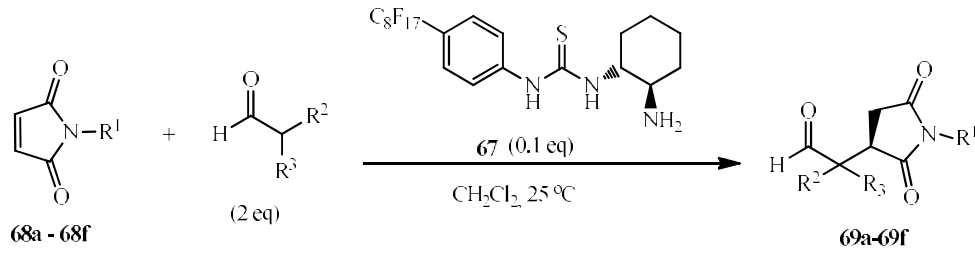
**Şekil 2.4.** Tiyüere bazlı organokatalizörler**Çizelge 2.6.** Maleimid ve aldehitin enantiyoselektif reaksiyonu için optimum şartlar

Giriş	Çözücü	Katalizör <b>67</b> (eq)	Verim <sup>a</sup> (%)	Zaman (saat)	ee <sup>b</sup> (%)
1	THF	0.1	84	80	94
2	EtOAc	0.1	93	48	95
3	Toluen	0.1	82	44	97
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.1	86	24	>99
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.05	90	84	>99
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.01	2	168	98

<sup>a</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>b</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

**Çizelge 2.7.** Maleimidin optimum şartlarda aldehitlere katılması



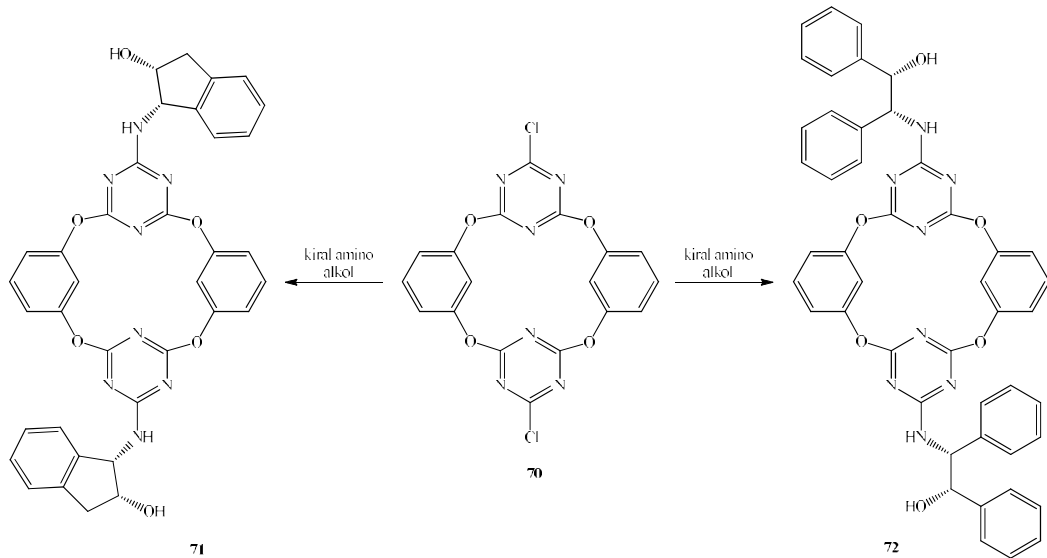
Giriş	Ürün (R <sup>1</sup> )	Zaman (saat)	Verim <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>69a</b> (a:Ph)	24	86	>99
2	<b>69b</b> (b:Bn)	24	85	>99
3	<b>69c</b> (c:4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	68	93	99
4	<b>69d</b> (d:4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	34	78	>99
5	<b>69e</b> (e:4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	48	86	>99
6	<b>69f</b> (f:4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	48	89	99

<sup>a</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>b</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

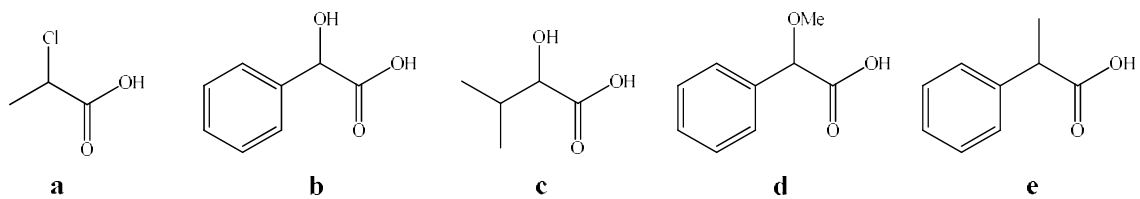
Yakın zamanda kaliksarenlerin heteroaromatik versiyonları yeni nesil makromolekül olarak sentezlenmeye başlanmıştır. Heteroaromatik kaliksarenlerin köprülerinde bulunan atomlardan dolayı bu makromoleküller, eşsiz özelliklere sahiptir.

Heteroaromatik kaliksarenlerin en önemli üyeleri azot ve oksijen köprülü yapılarıdır. Heteroaromatik kaliks[2]arene[2] triazinler farklı konformasyonel yapılar verebilir ve bu yapılar kiral bir molekül ile tepkime vererek konuk-konak kimyası için aranan yapıları oluşturabilirler. *p*-*tert*-bütilfenol ve formaldehitten türetilen geleneksel kaliks[n]arenlerle karşılaştırıldığında, heteroatom köprülü kaliks[2]aren[2]triazinlerin bağlanma yetenekleri, büyük olasılıkla triazin gruplarındaki hidrojen verici ve hidrojen alıcı gruplarından kaynaklanmaktadır. Bozkurt ve Türkmen, (2016) tarafından yapılan bir çalışmada oksijen köprülü kaliks[2]aren[2]triazin bazlı kiral bir molekül sentezlenmiş ve enantiyomerik tanınma yetenekleri gözlenmiştir (Şekil 2.5.).



**Şekil 2.5.** Farklı kiral amino alkoller ve 70 nolu bileşiğin reaksiyonundan elde edilen 71-72 nolu kiral bileşikler

71 ve 72 nolu bileşiklerin kiral tanıma deneyleri  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi ile yapılmıştır. İşlevselleştirilmiş makrosiklik bileşikler (71-72) konak molekül olarak kullanılmıştır. Konuk molekül olarak kullanılan rasemik maddeler ise sırasıyla 2-kloropropionik asit (a), mandelik asit (b), 2-hidroksi-3-metilbütirik asit (c),  $\alpha$ -metoksifenil asetik asit (d), 2-fenil propiyonik asit (e) molekülleridir (Şekil 2.6.). Eşdeğer miktarda (1:1) alınan konuk ve konak bileşiklerinin karışımı sonucu oluşan komplekslerin  $^1\text{H}$  NMR ölçümleri yapılmış ve kimyasal kayma değerleri gösterilmiştir (Çizelge 2.8.).



**Şekil 2.6.** Rasemik konuk moleküller

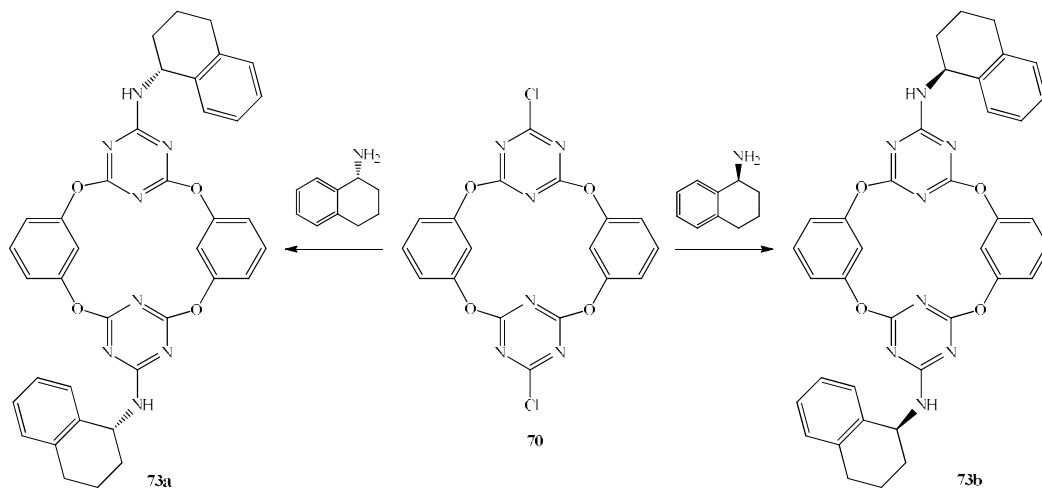
Bu çalışmada  $\alpha$ -rasemik karboksilik asitlerin enantiyomerlerine yönelik enantiyomerik tanıma yetenekleri,  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir.  $\alpha$ -hidroksi asitler, özellikle mandelik asit,  $\alpha$ -metoksifenilasetik asit gibi aromatik grup içerenler, diğer karboksilik asitlere göre daha büyük bir  $\Delta\Delta\delta$  değeri göstermiştir.

**Çizelge 2.8.** Rasemik karboksilik asitlerin **71** ve **72** nolu bileşik varlığında kimyasal kayma değerleri<sup>a</sup>

Konuk karboksilik asit	Kiral reseptör	Proton	$\Delta\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\Delta\delta$ (Hz)
2-kloropropionik asit	<b>71</b>	$\alpha$ -Me	0.013	5.1
		$\alpha$ -H	0.030	11.8
	<b>72</b>	$\alpha$ -Me	0.006	2.2
		$\alpha$ -H	0.020	7.9
$\alpha$ -metoksifenil asetik asit	<b>71</b>	OMe	0.005	2.1
		$\alpha$ -H	0.020	8.1
	<b>72</b>	OMe	0.003	1.3
		$\alpha$ -H	0.018	7.2
2-hidroksi-3-metilbütirik asit	<b>71</b>	Me	0.018	7.3
		Me	0.020	8.1
		$\alpha$ -H	0.024	9.6
	<b>72</b>	Me	0.014	5.7
		Me	0.013	5.1
		$\alpha$ -H	0.020	8.1
2-fenil propiyonik asit	<b>71</b>	$\alpha$ -Me	0.004	1.6
		$\alpha$ -H	0.012	4.6
	<b>72</b>	$\alpha$ -Me	0.002	0.8
		$\alpha$ -H	0.005	2.1
Mandelik asit	<b>71</b>	$\alpha$ -H	0.053	21
	<b>72</b>	$\alpha$ -H	0.043	17

<sup>a</sup>Konuk moleküller ve **71-72** nolu bileşiklerinin konsantrasyonu 10 mM'dir (1:1) ve spektrumlar 25°C'de 400 MHz lik NMR da kaydedilmiştir.

Genç vd. (2019), tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin bazlı yeni organokatalizörler sentezlemiştir. Her iki enantiyomerik formda bulunan (*R*)- ve (*S*)-1-aminotetralinin tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin ile reaksiyonuyla oksijen köprülü heteroaromatik kaliksarenler elde edilmiştir (Şekil 2.7.).

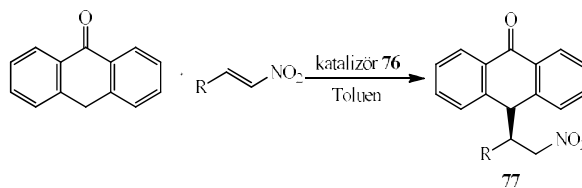


**Şekil 2.7.** Kiral aminler ve **70** nolu bileşiğin reaksiyonundan elde edilen **73a/73b** nolu kiral katalizörler



Sentezlediği bu katalizörün etkinliğini belirlemek için *trans*- $\beta$ -nitrostiren ve antron arasında gerçekleşen Michael katılması reaksiyonunu seçmiştir. Bunun için öncelikle çözücü seçimi yapmak üzere bir dizi reaksiyon gerçekleştirmiş ve uygun çözücünün toluen olduğunu belirlemiştir. Daha sonra bu reaksiyonu farklı sıcaklıklarda ve farklı katalizör miktarları ile tekrar denemiş ve optimum şartları belirledikten sonra katalizörü antron ve nitroalken türevleri arasındaki Michael reaksiyonunda kullanmıştır (Çizelge 2.10., Çizelge 2.11.).

**Çizelge 2.10.** Optimum şartlarda çeşitli nitroalkenlere antron katılması<sup>a</sup>



Giriş	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Zaman (saat)	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	76	-20	72	85	86
2	76	0	72	88	89
3	76	oda sıcaklığı	48	98	98
4 <sup>d</sup>	76	oda sıcaklığı	48	97	97
5 <sup>e</sup>	76	oda sıcaklığı	48	92	91

<sup>a</sup>Reaksiyonlar nitroalken (0.40 mmol), antron (0.48 mmol) ve **76** (%10 mol) kullanılarak toluen (4.0 mL) içinde gerçekleştirilmiştir.

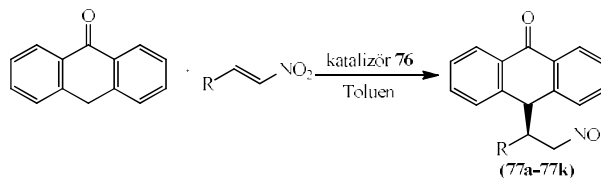
<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

<sup>d</sup>%15 mol katalizör kullanılmıştır.

<sup>e</sup>%5 mol katalizör kullanılmıştır.

**Çizelge 2.11.** Optimum şartlarda çeşitli nitroalkenlere antron katılması<sup>a</sup>



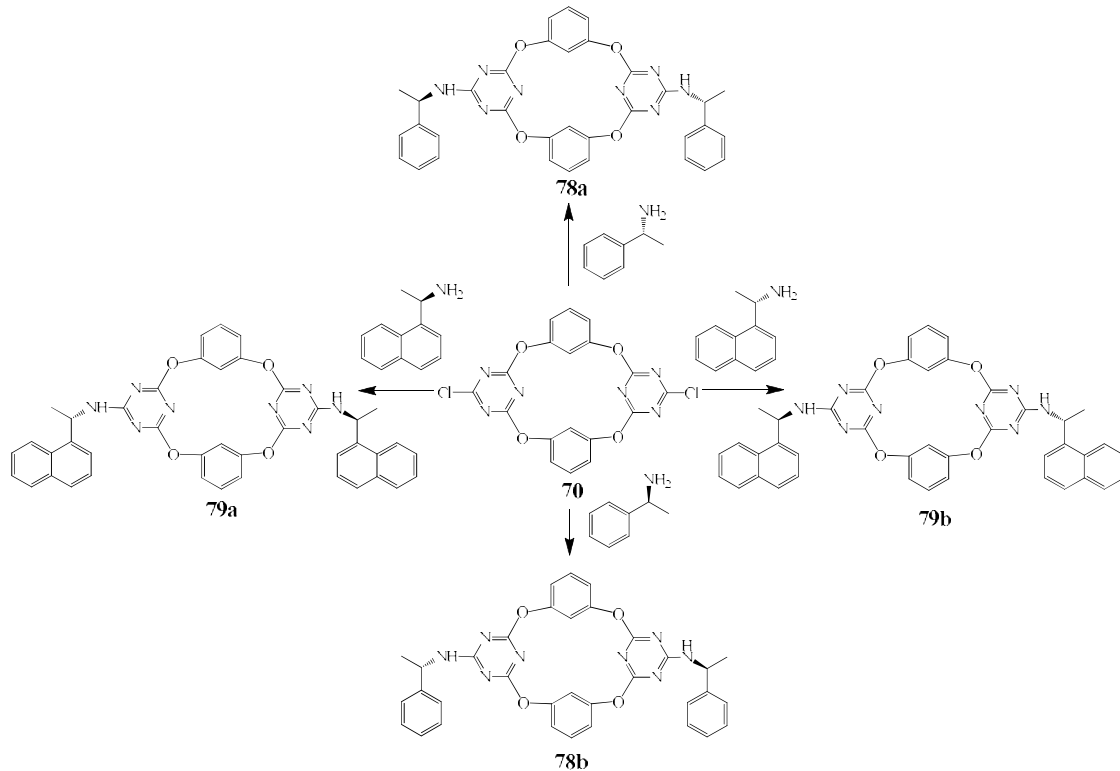
Giriş	R	Zaman (saat)	Ürün	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	48	<b>77a</b>	98	98
2	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	<b>77b</b>	91	93
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	<b>77c</b>	92	80
4	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>77d</b>	94	90
5	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>77e</b>	96	97
6	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	<b>77f</b>	95	96
7	2-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>77g</b>	88	96
8	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>77h</b>	90	90
9	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	<b>77i</b>	93	85
10	2-furil	48	<b>77j</b>	95	90
11	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	36	<b>77k</b>	90	84

<sup>a</sup>Reaksiyonlar nitroalken (0.40 mmol), antron (0.48 mmol) ve **76** (%10 mol) kullanılarak toluen (4.0 mL) içinde gerçekleştirilmiştir.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

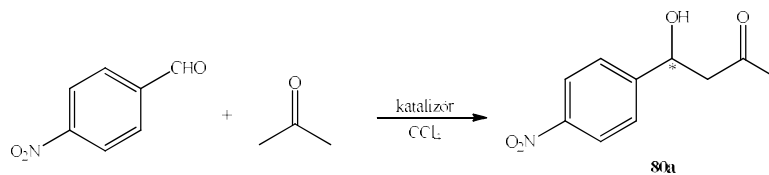
2019’ da Genç vd. tarafından yapılan bir başka çalışmada tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin platformuna *R/S*-feniletilamin ve *R/S*-1-naftiletilamin kiral aminleri bağlanmış ve kiral katalizör olarak aktiviteleri incelenmiştir (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9. Tetraoksokaliks[2]aren[2]triazin bazlı **78a/78b** ve **79a/79b** nolu kiral katalizörler

Sentezlenen dört farklı katalizör  $\text{CCl}_4$  içinde enantiyoselektif Aldol reaksiyonunda denenmiş ve sonuçlar rapor edilmiştir (Çizelge 2.12.).

Çizelge 2.12. Sentezlenen katalizörlerin Aldol reaksiyonunda denenmesi<sup>a</sup>



Giriş	Katalizör	Zaman (gün)	Verim <sup>b</sup> (%)	<i>ee</i> <sup>c</sup> (%)
1	<b>78a</b>	4	93	90 ( <i>S</i> )
2	<b>78b</b>	4	90	87 ( <i>R</i> )
3	<b>79a</b>	5	85	85 ( <i>S</i> )
4	<b>79b</b>	5	86	83 ( <i>R</i> )

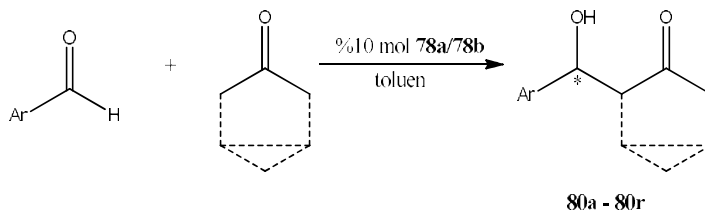
<sup>a</sup>Reaksiyonlar *p*-nitrobenzaldehit (0.07 mmol), aseton (0.7 mmol) ve %10 mol katalizör kullanılarak  $\text{CCl}_4$  içinde oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>*ee* değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

Aldol reaksiyonu için belirlenen optimum şartlar altında ve belirlenen katalizörlerle çeşitli keton ve çeşitli aldehitlerin reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve sonuçlar rapor edilmiştir (Çizelge 2.13.).

Çizelge 2.13. Sentezlenen katalizörlerin Aldol reaksiyonunda denenmesi<sup>a</sup>



Giriş <sup>a</sup>	Keton	Aril	Katalizör	Zaman (gün)	Ürün	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c,d</sup> (%)
1	Aseton	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	4	<b>80a</b>	92	99 ( <i>S</i> )
2	Aseton	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	5	<b>80a</b>	90	97 ( <i>R</i> )
3	Aseton	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	4	<b>80b</b>	91	94 ( <i>S</i> )
4	Aseton	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	5	<b>80b</b>	88	91 ( <i>R</i> )
5	Aseton	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	4	<b>80c</b>	89	95 ( <i>S</i> )
6	Aseton	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	6	<b>80c</b>	87	92 ( <i>R</i> )
7	Aseton	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	4	<b>80d</b>	90	88 ( <i>S</i> )
8	Aseton	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	4	<b>80d</b>	89	88 ( <i>R</i> )
9	Aseton	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	4	<b>80e</b>	89	87 ( <i>S</i> )
10	Aseton	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	4	<b>80e</b>	88	86 ( <i>R</i> )
11	Aseton	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	5	<b>80f</b>	90	80 ( <i>S</i> )
12	Aseton	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	6	<b>80f</b>	87	78 ( <i>R</i> )
13	Aseton	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	5	<b>80g</b>	91	89 ( <i>S</i> )
14	Aseton	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	6	<b>80g</b>	88	86 ( <i>R</i> )
15	Aseton	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	5	<b>80h</b>	90	91 ( <i>S</i> )
16	Aseton	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	5	<b>80h</b>	88	89 ( <i>R</i> )
17	Aseton	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	5	<b>80i</b>	88	99 ( <i>S</i> )
18	Aseton	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	5	<b>80i</b>	86	98 ( <i>R</i> )
19	Aseton	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	5	<b>80j</b>	90	93 ( <i>S</i> )
20	Aseton	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	6	<b>80j</b>	87	90 ( <i>R</i> )
21	Aseton	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	4	<b>80k</b>	88	93 ( <i>S</i> )
22	Aseton	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	5	<b>80k</b>	84	91 ( <i>R</i> )
23	Aseton	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	5	<b>80l</b>	83	89 ( <i>S</i> )
24	Aseton	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	5	<b>80l</b>	82	87 ( <i>R</i> )
25	Aseton	2-Furil	<b>78a</b>	6	<b>80m</b>	75	85 ( <i>S</i> )
26	Aseton	2-Furil	<b>78b</b>	6	<b>80m</b>	71	83 ( <i>R</i> )
27	Aseton	<i>i</i> Pr	<b>78a</b>	6	<b>80n</b>	<6	–
28	Aseton	<i>i</i> Pr	<b>78b</b>	6	<b>80n</b>	<6	–
29	Aseton	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>78a</b>	5	<b>80o</b>	90	85 ( <i>S</i> )
30	Aseton	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>78b</b>	5	<b>80o</b>	87	84 ( <i>R</i> )
31 <sup>e</sup>	Sikloheksanon	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	4	<b>80p</b>	83	85 (2 <i>R</i> ,1 <i>S</i> )
32 <sup>e</sup>	Sikloheksanon	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	4	<b>80p</b>	82	83 (2 <i>R</i> ,1 <i>S</i> )
33 <sup>f</sup>	Sikloheksanon	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78a</b>	3	<b>80r</b>	79	82 (2 <i>R</i> ,1 <i>S</i> )
34 <sup>f</sup>	Sikloheksanon	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>78b</b>	3	<b>80r</b>	75	79 (2 <i>R</i> ,1 <i>S</i> )

<sup>a</sup>Çeşitli aldehitler (0.07 mmol), aseton (0.7 mmol), katalizör (%10 mol) kullanılarak toluen (0.5 mL) içinde oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

<sup>e</sup>dr (anti:syn) **78a** için; 90:10, **78b** için; 88:12.

<sup>f</sup>dr (anti:syn) **78a** için; 71:29, **78b** için; 78:22.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Deneyleerde Kullanılan Çözücüler ve Kimyasal Malzemeler

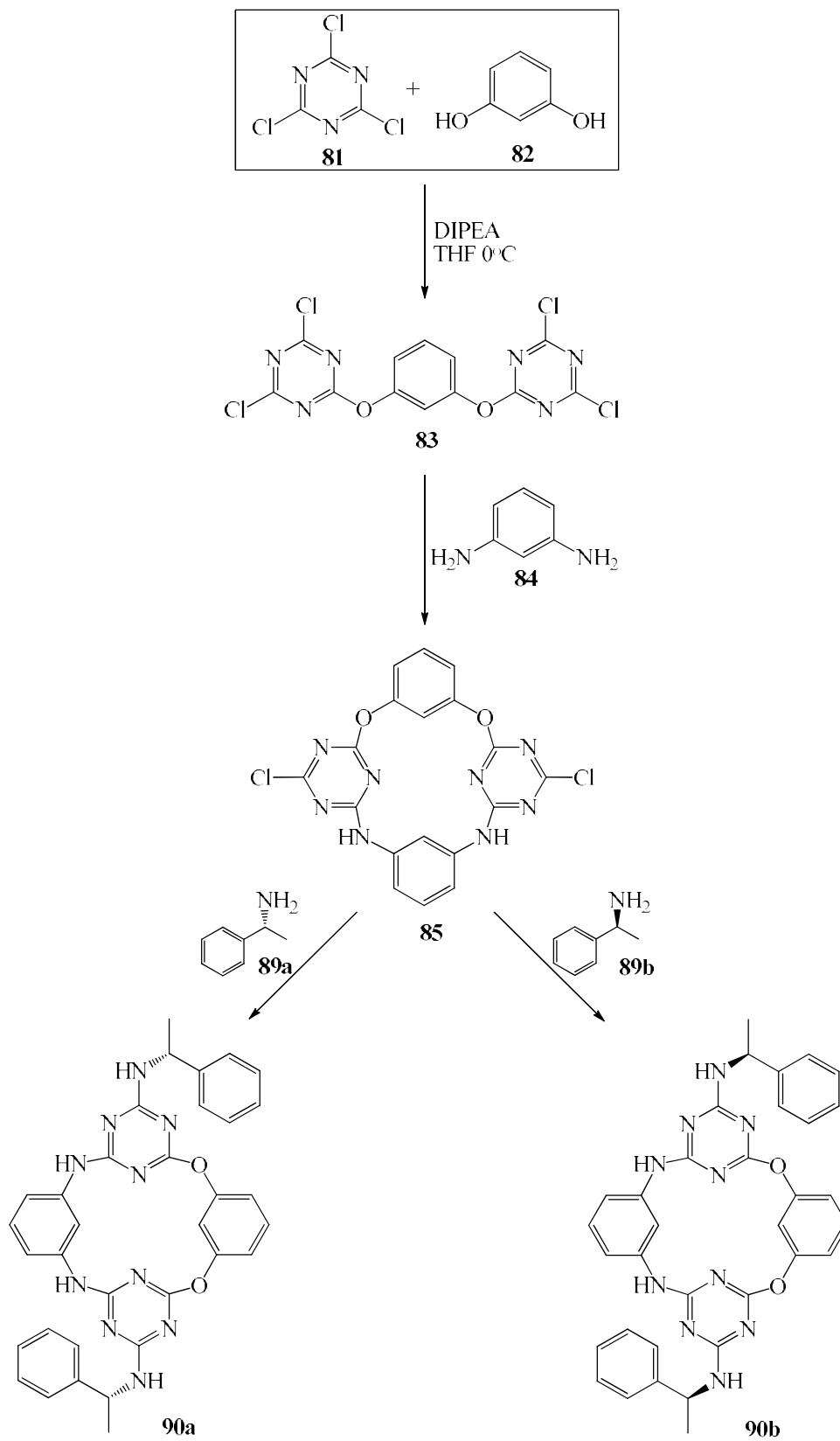
Yapılan bu çalışma esnasında kullanılan kimyasallar Sigma Aldrich, Acros, TCI gibi firmalardan temin edilmiştir. Gerekli olan bir takım başlangıç malzemeleri ise laboratuvar ortamında tarafımızdan sentezlenmiştir. Çalışma sürecinde inert atmosfer gerektiren reaksiyonlarda kullanılacak tüm cam malzemeler etüvde bir gece boyunca 110 °C’de bekletildikten sonra azot atmosferinde soğutularak kullanılmıştır. Reaksiyon ortamına eklenecek olan maddeler kuru cam enjektörler (*Syringe Technique*) kullanılarak eklenmiştir.

Çoğunlukla susuz olarak kullanılan çözücüler uygun yöntemlerle kurutulmuş ve o şekilde kullanılmıştır. Destile edilen CHCl<sub>3</sub>, MeOH, EtOAc ve hekzan gibi çözücüler N<sub>2</sub> atmosferinde 3Å moleküler sieve ile birlikte saklanmıştır. Yine DMF, aseton, toluen ve asetonitril gibi çözücüler N<sub>2</sub> atmosferinde 4Å moleküler sieve ile birlikte saklanmıştır. Reaksiyonlarda kullanılacak katı maddeler 110 °C’deki etüvde birkaç gece bekletildikten sonra kullanılmış veya desikatörlerde korunmuştur. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlenen reaksiyonlar uygun yöntemle bitirildikten sonra ürünlerin çoğu flaş kromatografi kullanılarak silika jel üzerinden saflaştırılmıştır. Ekstraksiyon gerektiren reaksiyonlarda organik faz susuz MgSO<sub>4</sub> ile kurutulmuştur.

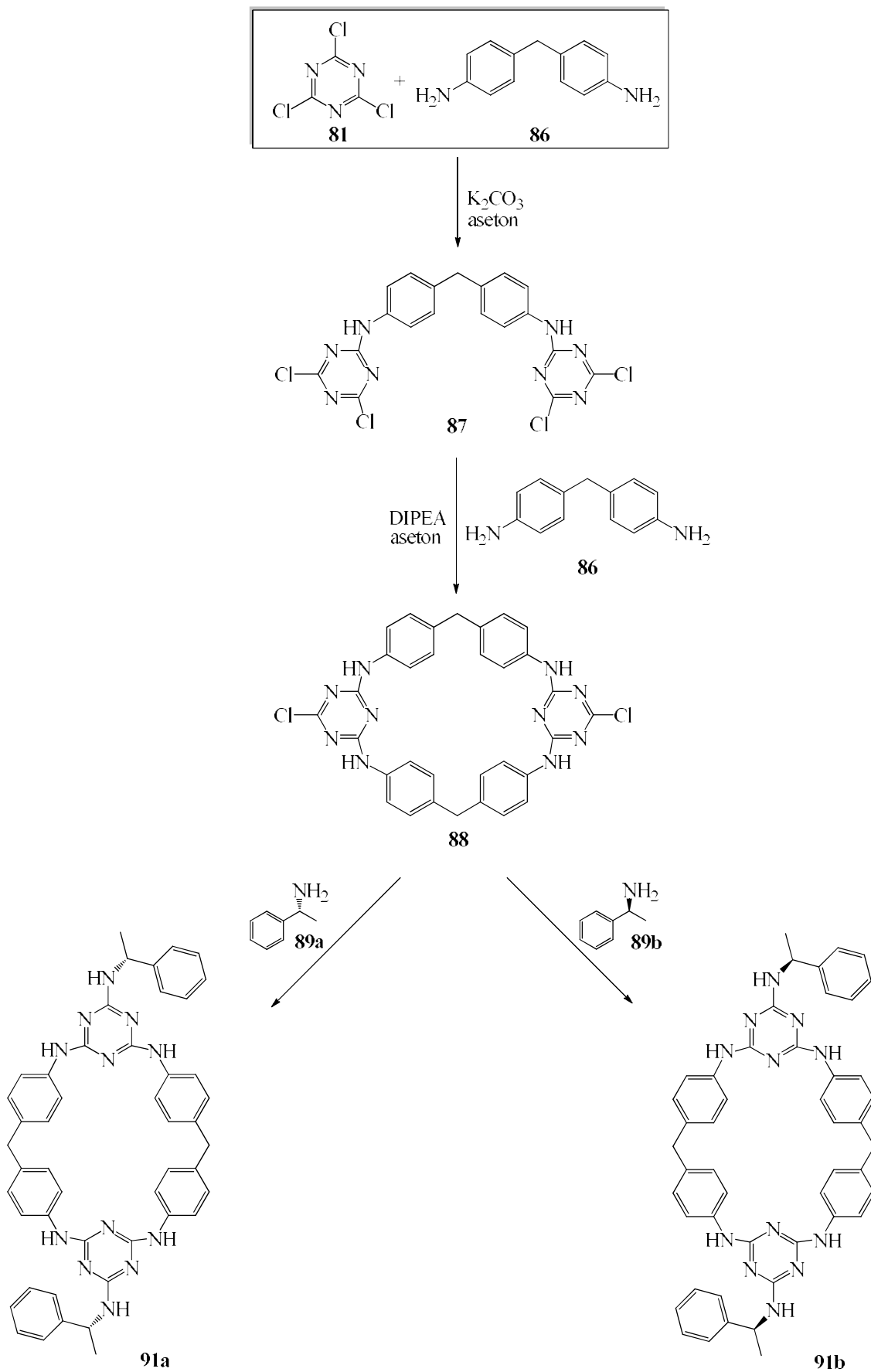
#### 3.2. Deneyleerde Kullanılan Cihazlar

Deneyleerde elde edilen katı ürünler için erime noktalarının belirlenmesinde Electrothermal 9100 marka cihaz kullanılmıştır. Yine ürünlerin IR spektrumları katı halde ya da çözelti halinde ATR probe yardımıyla Thermo Scientific Nicolet iS5 cihazı ile elde edilmiştir. Çalışmadaki kiral maddelerin HPLC analizlerinde Agilent markasının 1100 modeli ve buna uyumlu kiral kolonlar kullanılmıştır. Varian marka 400 MHz lik NMR cihazı yardımıyla maddelerin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları elde edilmiş ve analizlerde çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> ve CDCl<sub>3</sub> kullanılmıştır. Leco CHNS-932 cihazıyla elementel analiz verileri elde edilmiştir. İncert ortamlar için N<sub>2</sub> tüpü kullanılmıştır. Çalışmalarda Brand marka mikro pipetler kullanılmış ve saf su ihtiyacı Millipore Milli-Q Plus cihazından karşılamıştır. Kiral bileşiklerin optikçe aktifliği CHCl<sub>3</sub> içinde hazırlanan çözeltisi ile Atago AP-100 cihazı yardımıyla ölçülmüştür.

## 3.3. Sentez Çalışmaları



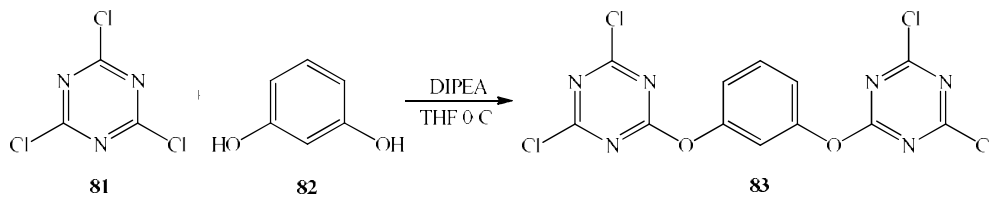
Şekil 3.1. 90a/90 nolu bileşiklerin sentez şeması



Şekil 3.2. **91a/91b** nolu bileşiklerin sentez şeması

### 3.3.1. Makromolekül platformlarının sentezi

Belirlenen sentez şemalarına uygun olarak triazin bazlı kiral heteroaromatik kaliks[4-6]arenler sentezlenmiştir. Çalışmada ilk olarak heteroatom köprülü diazadioksokaliks[2]aren[2]triazin molekülü literatüre göre elde edilmiştir (Wang vd., 2004). Buna göre ilk etapta **83** nolu bileşik elde edilmiş ve saflaştırılmış ardından bir sonraki basamakta kullanılarak hedef molekül sentezlenmiştir (Şekil 3.3., Şekil 3.4.).

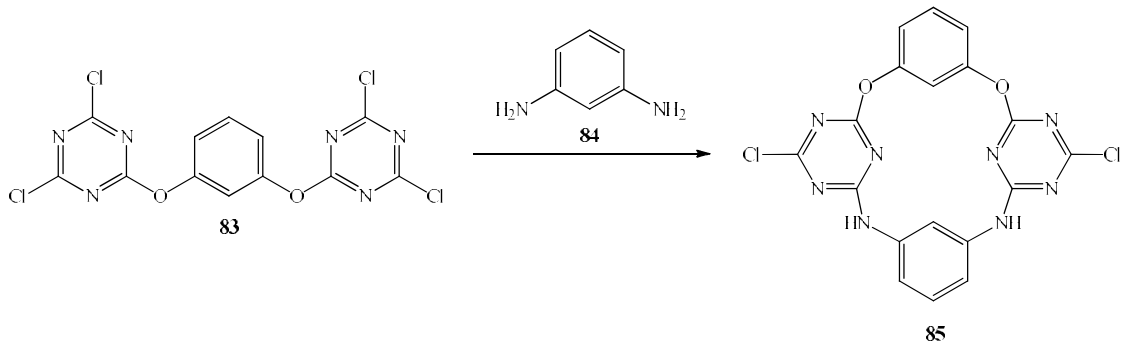


Şekil 3.3. **83** nolu bileşiğin sentez şeması

Rezorsinol (**82**) (1.65 g, 15 mmol) ve DIPEA'nın (4.48 g, 37.5 mmol) 75 mL THF'de hazırlanan çözeltisi, 0 °C'de siyanurik kloridin (**81**) (5.55 g, 30 mmol) 100 mL THF'de hazırlanan çözeltisine damla damla ilave edilmiştir. 2 saat süren ilave işleminin ardından reaksiyon 2.5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında ortamda oluşan tuz süzülerek uzaklaştırılmış ve kalan süzüntü konsantre hale getirilmiştir. EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak flaş kromatografi ile saflaştırılan **83** nolu ürün (4.77 g, %78.3) beyaz katı olarak elde edilmiştir.

(**83**): E.N.: 140-142 °C; FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 1536, 1505, 1406; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.56 (t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.2 Hz, *J*=2.3 Hz, 2H), 7.10 (t, *J*=2.2 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.3, 170.7, 151.4, 130.9, 119.8, 114.9 ppm; Anal. Hesapl. C<sub>12</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (%): C, 35.50; H, 0.99; N, 20.70; Bulunan (%): C, 35.48; H, 1.17; N, 20.59.

DIPEA'nın (0.31 g, 2.4 mmol) 200 mL aseton içinde hazırlanan çözeltisine aynı anda **83** nolu maddenin (1 mmol) 90 mL asetonda hazırlanan çözeltisi ve *m*-fenilen diaminin **84** (1 mmol), 90 mL asetonda hazırlanan çözeltisi oda sıcaklığında damla damla eklenmiştir. 10 saat süren ilave işleminin ardından reaksiyon 12 saat karıştırılmıştır. **85** nolu madde flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.

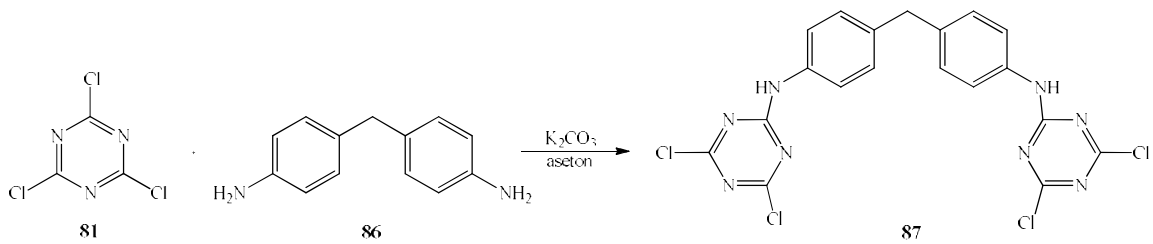


Şekil 3.4. 85 nolu bileşiğin sentez şeması

(85): E.N.: >300 °C; FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3383, 3275, 1569, 1550, 1420; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.47-7.39 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 2H) ppm, NH sinyalleri gözlenmemiştir; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 176.0, 175.3, 170.0, 156.7, 142.3, 135.9, 134.4, 125.4, 124.1, 123.6, 122.6 ppm; Anal. Hesapl. C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (%): C, 49.00; H, 2.28; N, 25.40; Bulunan (%): C, 48.97; H, 1.14; N, 25.38.

Diğer bir platform olan 88 nolu molekülü sentezlemek üzere ilk olarak 7 nolu molekül sentezlenmiş ve saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanılarak hedef moleküle ulaşılmıştır. Elde edilen 88 nolu molekül sonraki basamaklarda kullanılmak üzere kolon kromatografi kullanılarak saflaştırılmıştır (Kusano vd., 2017), (Şekil 3.5., Şekil 3.6.).

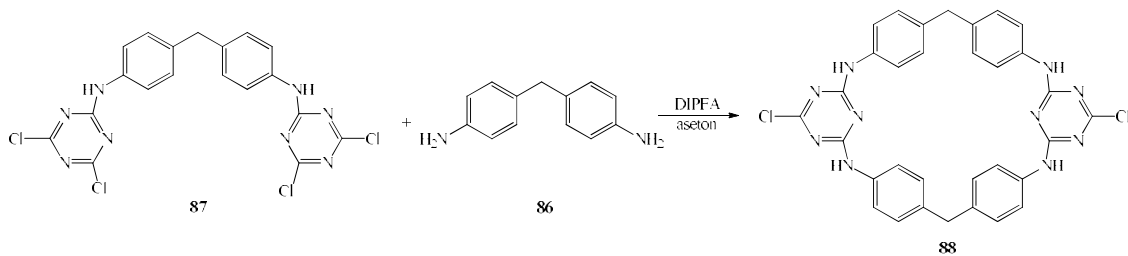
Siyanurik kloridin 81 (1.98 g, 10 mmol), buz banyosunda 120 mL asetonla hazırlanan çözeltisine, 4,4'-diaminodifenilmetanın 86 (3.69 g, 10.0 mmol) 80 mL aseton içinde hazırlanan çözeltisi damla damla olarak 1 saatte ilave edilmiştir. İlave işleminden sonra 0 °C'de 1 saat daha karıştırılan reaksiyon ortamına K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.76 g, 20.0 mmol) ilave edilmiş ve 0 °C'de 1 saat daha karıştırılmıştır. Daha sonra reaksiyon ortamına 100 mL H<sub>2</sub>O eklenmiş ve karıştırılmıştır. Elde edilen karışım süzülmüş ve kalıntı su ve asetonla yıkanarak 87 (3.87 g, %78) nolu beyaz katı elde edilmiştir. Madde saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanılmıştır.



Şekil 3.5. 87 nolu bileşiğin sentez şeması

**(87):**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.21 (s, 2H), 7.53 (d,  $J=8.3$  Hz, 4H), 7.21 (d,  $J=8.3$  Hz, 4H), 3.85 (s, 2H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  170.3, 162.2, 137.2, 134.3, 129.7, 120.1, 41.1 ppm; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_8$  (%): C, 46.18; H, 2.45; N, 22.67; Bulunan (%): C, 46.17; H, 2.47; N, 22.63.

DIPEA'nın (2.4 mL, 13.8 mmol) 106 mL asetonunda hazırlanan çözeltisine aynı anda 4,4'-diaminodifenilmetanın **86** (1.10 g, 5.52 mmol), 168 mL asetonunda hazırlanan çözeltisi ve **87** numaralı bistriazinin (2.73 g, 5.52 mmol) 168 mL asetonunda hazırlanan çözeltisi oda sıcaklığında damla damla eklenmiştir. 4 saat süren ilave işleminin ardından oluşan beyaz katı çökmeye başlamıştır. Reaksiyon karışımı 18 saat daha karıştırıldıktan sonra elde edilen çökelti süzölmüş ve oluşan **88** nolu madde (2.19 g, %64) saflaştırılmaksızın bir sonraki basamakta kullanılmıştır.

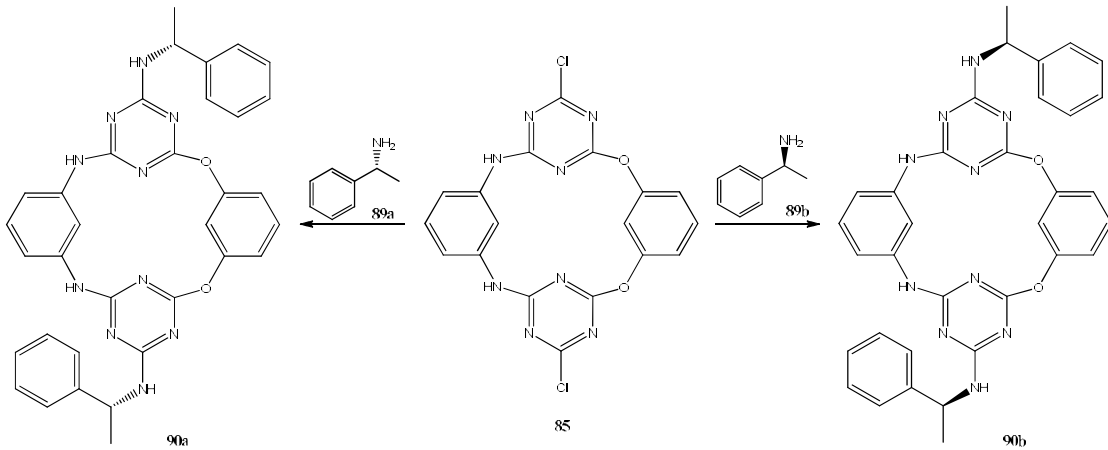


Şekil 3.6. **88** nolu bileşiğin sentez şeması

**(88):** FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1704, 1571, 1501, 1413, 1230, 988;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.20 (s, 4H), 7.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 8H), 7.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 8H), 3.86 (s, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  168.4, 164.1, 137.4, 136.5, 128.9, 121.7, 31.1 ppm; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_{10}$  (%): C, 62.04; H, 3.90; N, 22.61; Bulunan (%): C, 61.97; H, 3.87; N, 22.63.

### 3.3.2. Kiral katalizörlerin sentezi

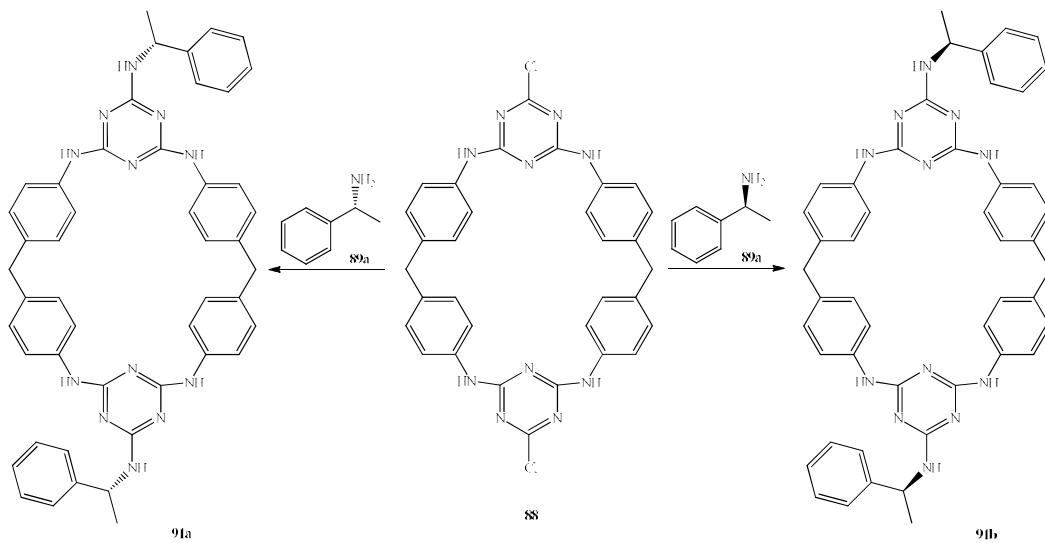
Oda sıcaklığında **85** (0.5 mmol) nolu maddenin 20 mL THF içinde hazırlanan çözeltisine (*R*)-feniletılamin(**89a**)/(*S*)-feniletılamin(**89b**) (1.1 mmol) ve DIPEA'nın (2.2 mmol) 20 mL THF içinde hazırlanan çözeltisi eklenmiştir. 24-26 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon tamamlandıktan sonra düşük basınç altında konsantre hale getirilmiştir. Elde edilen ham ürün, **90a** ve **90b** nolu maddeleri elde etmek üzere flaş kromatografisi (EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır (Şekil 3.7.).



Şekil 3.7. 90a/90b nolu bileşiklerin sentez şeması

(90a): Kristal katı, %72 verim,  $[\alpha]_D^{25} = +11.45$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), E.N.: 219-221 °C;  
 (90b): Kristal katı, %74 verim,  $[\alpha]_D^{25} = -11.57$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), E.N.: 220-222 °C; FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3258, 1572, 1484, 1370;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.30 (m, 6H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.79-6.71 (m, 4H), 6.58-6.52 (m, 4 H), 5.42 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.63 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H) ppm, NH sinyalleri gözlenmemiştir;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.4, 160.4, 152.2, 142.4, 138.3, 132.3, 129.9, 128.7, 127.3, 125.9, 118.7, 116.5, 111.5, 49.8, 22.7 ppm; Anal. Hesapl.  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_2$  (%): C, 66.88; H, 4.95; N, 22.93; Bulunan (%): C, 66.77; H, 4.81; N, 22.87.

Oda sıcaklığında **88** (0.5 mmol) nolu maddenin 20 mL THF içinde hazırlanan çözeltilisine (*R*)-feniletilamin(**89a**)/(*S*)-feniletilamin(**89b**) (1.1 mmol) ve DIPEA'nın (2.2 mmol) 20 mL THF içinde hazırlanan çözeltilisi eklenmiştir.



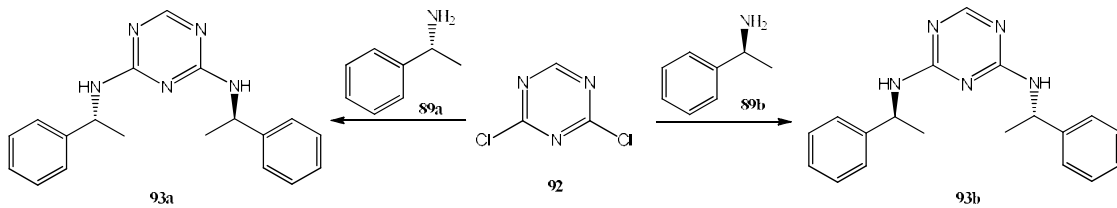
Şekil 3.8. 91a/91b nolu bileşiklerin sentez şeması

30-32 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon tamamlandıktan sonra düşük basınç altında konsantre hale getirilmiştir. Elde edilen ham ürün, **91a** ve **91b** nolu maddeleri elde etmek üzere flaş kromatografi (MeOH/CHCl<sub>3</sub>) ile saflaştırılmıştır (Şekil 3.8.).

(**91a**): Kristal katı, %75 verim,  $[\alpha]_D^{25} = -12.8$  ( $c=0.5$ , CHCl<sub>3</sub>), E.N.: 182-184 °C; (**91b**): Kristal katı, %75 verim,  $[\alpha]_D^{25} = +13.4$  ( $c=0.5$ , CHCl<sub>3</sub>), E.N.: 180-181 °C; FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3227, 1710, 1570, 1413; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.70-6.78 (m, 26H), 4.51 (q,  $J=6.73$ , 2H), 3.48-3.19 (m, 4H), 1.48 (d,  $J=6.72$ , 6H) ppm, NH sinyalleri gözlenmemiştir; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  160.2, 142.9, 137.2, 136.5, 129.9, 128.4, 127.9, 127.1, 117.8, 49.2, 41.8, 21.5 ppm; Anal. Hesapl. C<sub>48</sub>H<sub>44</sub>N<sub>12</sub> (%): C, 73.07; H, 5.62; N, 21.31; Bulunan (%): C, 73.31; H, 5.71; N, 21.37.

### 3.3.3. Analog sentezi

Sentezlenen kiral katalizörlerin analog yapıları literatüre göre sentezlenmiş ve katılmalarda denenmiştir (Genç vd., 2019). Oda sıcaklığında 2,4-dikloro-1,3,5-triazinin (**92**) (0.25 mmol) 10 mL THF içinde hazırlanan çözeltisine (*R*)-feniletilamin(**89a**)/(*S*)-feniletilamin(**89b**) (0.55 mmol) ve DIPEA'nın (1.1 mmol) 10 mL THF içinde hazırlanan çözeltisi eklenmiştir. Elde edilen ham ürün, **93a** ve **93b** nolu maddeleri elde etmek üzere flaş kromatografi (EtOAc/hekzan) ile saflaştırılmıştır (Şekil 3.9.).



Şekil 3.9. **93a/93b** nolu bileşiklerin sentez şeması

(**93a**): Kristal katı, %85 verim,  $[\alpha]_D^{25} = -9.6$  ( $c=1.0$ , CHCl<sub>3</sub>), E.N.: 80-82 °C; (**93b**): Kristal katı, %81 verim,  $[\alpha]_D^{25} = +10.3$  ( $c=1.0$ , CHCl<sub>3</sub>), E.N.: 80-81 °C; FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3237, 2923, 1606, 1527; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.48-7.13 (m, 10H), 4.96 (q,  $J=6.81$ , 2H), 1.28 (d,  $J=6.72$ , 6H) ppm, NH sinyalleri gözlenmemiştir; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  163.1, 154.2, 144.1, 128.5, 127.1, 124.6, 49.7, 21.4 ppm; Anal. Hesapl. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub> (%): C, 71.44; H, 6.63; N, 21.93; Bulunan (%): C, 71.31; H, 6.81; N, 21.84.

## 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Çalışmanın Önemi

Kiral maddeler ilaç endüstrisindeki uygulamalarından dolayı gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Enantiyoseçimli olarak kiral madde üretiminde kiral katalizörün kullanımı oldukça önemli bir metottur ve çok avantajlıdır. Son yıllarda bilim adamları tarafından oldukça ilgilenilen bir alan haline gelmiş olan bu yöntem tepkimeye kiral katalizör yardımıyla etki ederek istenilen enantiyomer ağırlıklı ürün sentezini kolaylaştırmaktadır. Bu konuyla alakalı her geçen gün yeni çalışmalar ortaya konulmaktadır. Kaliksaren bazlı kiral katalizör bu alanda önemli bir yer tutmaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada kaliksarenlerin farklı bir versiyonu olan heteroaromatik kaliks[4-6]aren bazlı kiral katalizörler sentezlenmiştir. Elde edilen bu özgün maddeler ile asimetrik katılma reaksiyonları katalizlenmiş ve reaksiyonların enantiyoseçici olarak ilerlediği gözlemlenmiştir. Bu çalışma bu alanda ilklerden olacak ve bu konuyla alakalı çalışmak isteyen araştırmacılara yeni bilgiler sunacaktır.

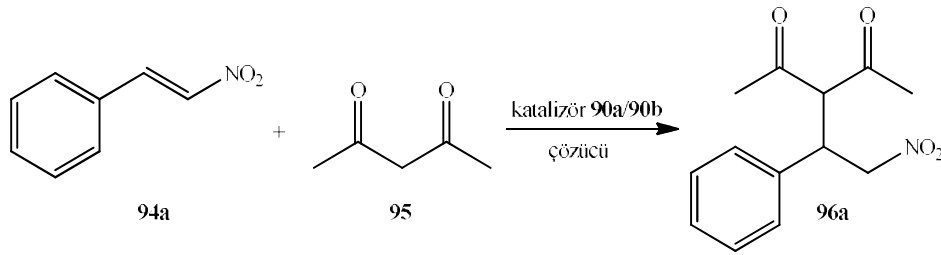
Bu bağlamda çalışmanın başarıya ulaşmasıyla edinilen bilgiler hem ilaç endüstrisine yönelik yeni çalışmalara yol gösterecek hem de dünyadaki kiral katalizör sentezi çalışmalarına ışık tutacaktır.

### 4.2. Kiral Katalizör Çalışmaları

#### 4.2.1. 90a/90b nolu maddeler ile yapılan çalışmalar

Sentezlenen **90a/90b** nolu kiral katalizörler, enantiyoselektif bir reaksiyon olan Michael katılmasında katalizör olarak kullanılmıştır. *trans*- $\beta$ -nitrostiren ve asetilaseton arasındaki reaksiyon Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir. Sentezlenmiş olan katalizörler seçilen bu reaksiyonda denenmiştir ve bunun sonucunda en yüksek verimin ve enantiyomerik fazlalığın belirlenmesi sağlanmıştır. Öncelikle bu katılma reaksiyonu için en uygun çözücünün belirlenmesi amacıyla, Çizelge 4.1.'de verilen çözücüler denenmiştir. En yüksek verim ve enantiyomerik fazlalık çözücünün toluen olduğu ortamda elde edilmiştir (giriş 1, 2). Bundan sonra yapılan tüm Michael katılma reaksiyonları toluen ortamında gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.1. **94a** ve **95** in kiral katalizör varlığında çeşitli çözücülerdeki Michael katılması reaksiyonu



Giriş <sup>a</sup>	Katalizör	Çözücü	Zaman (gün)	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c, d</sup> (%)
1	<b>90a</b>	Toluen	4	94	95 ( <i>R</i> )
2	<b>90b</b>	Toluen	4	96	96 ( <i>S</i> )
3	<b>90a</b>	THF	4	93	87 ( <i>R</i> )
4	<b>90b</b>	THF	4	92	85 ( <i>S</i> )
5	<b>90a</b>	CH <sub>3</sub> CN	4	87	87 ( <i>R</i> )
6	<b>90b</b>	CH <sub>3</sub> CN	4	85	83 ( <i>S</i> )
7	<b>90a</b>	Et <sub>2</sub> O	4	92	94 ( <i>R</i> )
8	<b>90b</b>	Et <sub>2</sub> O	4	93	93 ( <i>S</i> )
9	<b>90a</b>	CCl <sub>4</sub>	2	92	88 ( <i>R</i> )
10	<b>90b</b>	CCl <sub>4</sub>	2	93	91 ( <i>S</i> )
11	<b>90a</b>	1,4-dioksan	2	89	83 ( <i>R</i> )
12	<b>90b</b>	1,4-dioksan	2	82	82 ( <i>S</i> )
13	<b>90a</b>	DMF	4	87	87 ( <i>R</i> )
14	<b>90b</b>	DMF	4	86	86 ( <i>S</i> )
15	<b>90a</b>	CHCl <sub>3</sub>	4	94	83 ( <i>R</i> )
16	<b>90b</b>	CHCl <sub>3</sub>	4	96	86 ( <i>S</i> )
17	<b>90a</b>	Aseton	4	93	87 ( <i>R</i> )
18	<b>90b</b>	Aseton	4	92	88 ( <i>S</i> )
19	<b>90a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	87	93 ( <i>R</i> )
20	<b>90b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	85	93 ( <i>S</i> )
21	<b>90a</b>	<i>i</i> -PrOH	4	92	92 ( <i>R</i> )
22	<b>90b</b>	<i>i</i> -PrOH	4	93	90 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>Şartlar: *trans*-β-nitrostiren (1 eq.), asetilaseton (2 eq.) ve **90a/90b** (%10 mol), 0.25mL çözücü.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

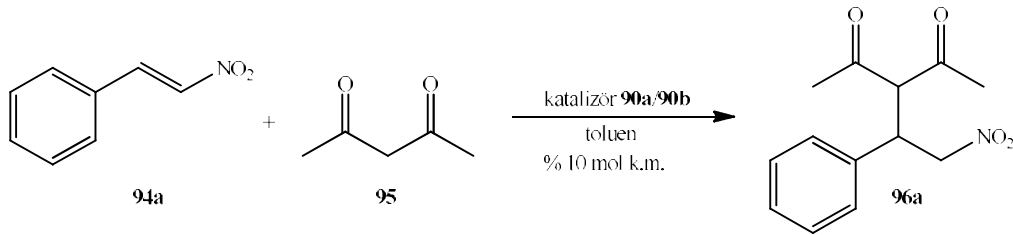
<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

Reaksiyonun verim ve enantiyomerik fazlalığına etkisini araştırmak üzere reaksiyon ortamına %10 mol oranında asit ve baz nitelikli bazı katkı maddeleri eklenmiştir (Çizelge 4.2.). Ancak Çizelge 4.2.'de de görüldüğü üzere ortama eklenen katkı maddelerinin reaksiyonlardaki verime ya da enantiyomerik fazlalığa pozitif bir etki yaptığı gözlenememiştir. Reaksiyona asetik asit, benzoik asit ve para tolüen sülfonik asit gibi asidik maddeler katkı maddesi olarak eklendiğinde Çizelge 4.2.' de enantiyomerik

fazlalıkta ve verimlerde düşüş gözlenmiş fakat çok fazla bir düşüş olmamıştır (giriş 3, 4, 7, 8, 9, 10). Buna karşın ortama katkı maddesi olarak 4-dimetilamino piridin ve piridin gibi bazik maddeler eklendiğinde Çizelge 4.2.' de görüldüğü gibi enantiyomerik fazlalık ve verimlerdeki düşüş oldukça fazla olmuştur (giriş 5, 6, 11, 12)

**Çizelge 4.2.** **94a** ve **95** in farklı katkı maddeleri varlığında Michael katılması reaksiyonu



Giriş <sup>a</sup>	Katalizör	Katkı Maddesi	Zaman (gün)	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c, d</sup> (%)
1	<b>90a</b>	-	4	94	95 ( <i>R</i> )
2	<b>90b</b>	-	4	96	96 ( <i>S</i> )
3	<b>90a</b>	AcOH	4	51	86 ( <i>R</i> )
4	<b>90b</b>	AcOH	4	55	83 ( <i>S</i> )
5	<b>90a</b>	DMAP	5	68	79 ( <i>R</i> )
6	<b>90b</b>	DMAP	5	68	77 ( <i>S</i> )
7	<b>90a</b>	PhCOOH	4	63	83 ( <i>R</i> )
8	<b>90b</b>	PhCOOH	4	68	84 ( <i>S</i> )
9	<b>90a</b>	<i>p</i> -TsOH	4	75	87 ( <i>R</i> )
10	<b>90b</b>	<i>p</i> -TsOH	4	70	85 ( <i>S</i> )
11	<b>90a</b>	Piridin	5	69	76 ( <i>R</i> )
12	<b>90b</b>	Piridin	5	71	75 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>Şartlar: *trans*-β-nitrostiren (1 eq.), asetilaseton (2 eq.) ve **90a/90b** (%10 mol), 0.25mL toluen.

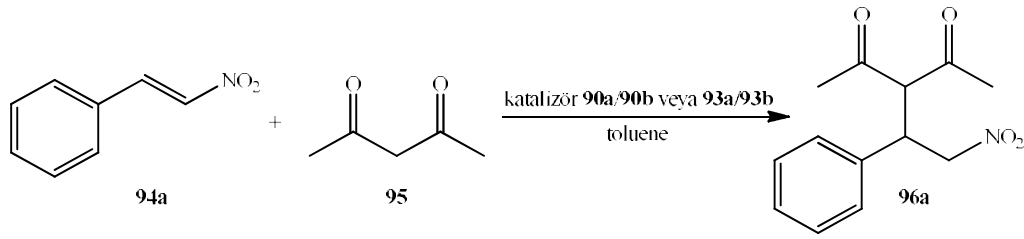
<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.3.'de de görüldüğü üzere aynı reaksiyon toluen ortamında -20 °C ve 0°C'de gerçekleştirilmiştir. Fakat verim ve enantiyomerik fazlalıkta bir düşüş gözlemlenmiştir (giriş 1, 2, 3, 4). Yine aynı reaksiyon ortamına geri dönüştürülmüş katalizör (giriş 7, 8) ve %15 mol katalizör (giriş 9, 10) eklenerek ayrı denemeler yapılmış ama verimde ve enantiyomerik fazlalıkta bir artış gözlenmemiştir. Son olarak reaksiyon ortamında analog katalizör olan **93a/93b** eklenmiş fakat yine verimde ve enantiyomerik fazlalıkta bir artış gözlenmemiştir (giriş 11, 12). Yapılan tüm bu denemeler sonucunda bu reaksiyon için optimum sıcaklığın oda sıcaklığı olduğu, analog yapının etkisinin kaliksaren platformunun etkisine göre daha az olduğu ve katkı maddelerinin enantiyomerik fazlalığı ve verimi artırmadığı görülmüştür.

Çizelge 4.3. 94a ve 95 in 90a/90b veya 93a/93b varlığında Michael katılması reaksiyonu



Giriş <sup>a</sup>	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Zaman (gün)	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c, d</sup> (%)
1	<b>90a</b>	-20	5	85	86 ( <i>R</i> )
2	<b>90b</b>	-20	5	82	84 ( <i>S</i> )
3	<b>90a</b>	0	4	89	88 ( <i>R</i> )
4	<b>90b</b>	0	4	87	89 ( <i>S</i> )
5	<b>90a</b>	Oda sıcaklığı	4	94	95 ( <i>R</i> )
6	<b>90b</b>	Oda sıcaklığı	4	96	96 ( <i>S</i> )
7 <sup>e</sup>	<b>90a</b>	Oda sıcaklığı	4	90	93 ( <i>R</i> )
8 <sup>e</sup>	<b>90b</b>	Oda sıcaklığı	4	88	91 ( <i>S</i> )
9 <sup>f</sup>	<b>90a</b>	Oda sıcaklığı	2	95	94 ( <i>R</i> )
10 <sup>f</sup>	<b>90b</b>	Oda sıcaklığı	2	84	95 ( <i>S</i> )
11	<b>93a</b>	Oda sıcaklığı	4	40	25 ( <i>R</i> )
12	<b>93b</b>	Oda sıcaklığı	4	35	21 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup>Şartlar: *trans*- $\beta$ -nitrostiren (1 eq.), asetilaseton (2 eq.) ve **90a/90b** veya **93a/93b** (%10 mol), 0.25mL toluen.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

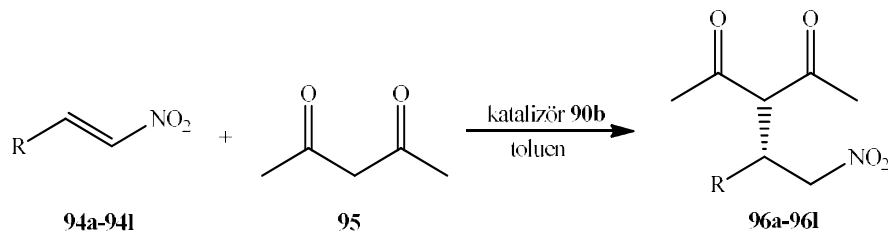
<sup>e</sup> Reaksiyon, geri dönüştürülmüş katalizör ile gerçekleştirilmiştir.

<sup>f</sup>% 15 mol katalizör kullanıldı.

Bu aşamaya kadar yapılan tüm çalışmalar incelenmiş ve deney için optimum şartlar belirlenmiştir. Bu şartlara göre sentezlenen katalizör **90b** varlığında enantioselektif bir Michael reaksiyonu olan, asetilasetonun  $\beta$ -nitrostiren türevlerine katılması gerçekleştirilmiştir. Bunun için ilk olarak yaptığımız asetilasetonun *trans*- $\beta$ -nitrostiren reaksiyonuna ek olarak 11 tane daha nitrostiren türevi kullanılmış ve tüm reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.4.). Reaksiyonların bitiminde tüm reaksiyon karışımları kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve izole ürünler elde edilmiştir. Saflaştırılan ürünlerin yapı tayinleri yapıldıktan sonra HPLC çalışmaları yapılmıştır.

Çizelge 4.4.'de görüldüğü üzere %98 ee'lik bir değerle en yüksek enantiyomerik fazlalık, asetilaseton ve 2-bromo- $\beta$ -nitrostirenin reaksiyonu sonucu oluşan üründe elde edilirken (giriş 3), en yüksek verim %96 ile asetilaseton ve *trans*- $\beta$ -nitrostirenin reaksiyonundan elde edilen üründe gözlenmiştir (giriş 1).

**Çizelge 4.4.** Nitrostiren türevleri **94** ve asetilasetonun **95** optimum şartlarda Michael katılması reaksiyonu



Giriş <sup>a</sup>	R	Zaman (gün)	Ürün	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c, d</sup> (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4	<b>96a</b>	96	96 (S)
2	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	<b>96b</b>	94	92 (S)
3	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>96c</b>	93	98 (S)
4	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>96d</b>	92	92 (S)
5	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	<b>96e</b>	95	94 (S)
6	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>96f</b>	88	92 (S)
7	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>96g</b>	85	89 (S)
8	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>96h</b>	87	92 (S)
9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>96i</b>	82	89 (S)
10	2,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4	<b>96j</b>	85	90 (S)
11	2-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>96k</b>	87	93 (S)
12	4-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>96l</b>	88	96 (S)

<sup>a</sup>Şartlar: *trans*-β-nitrostiren (1 eq.), asetilaseton (2 eq.) ve **90b** (%10 mol), 0.25mL toluen.

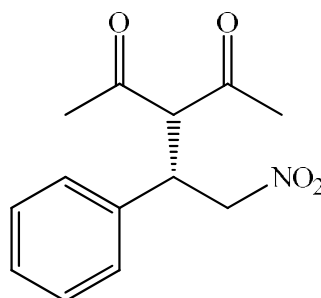
<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

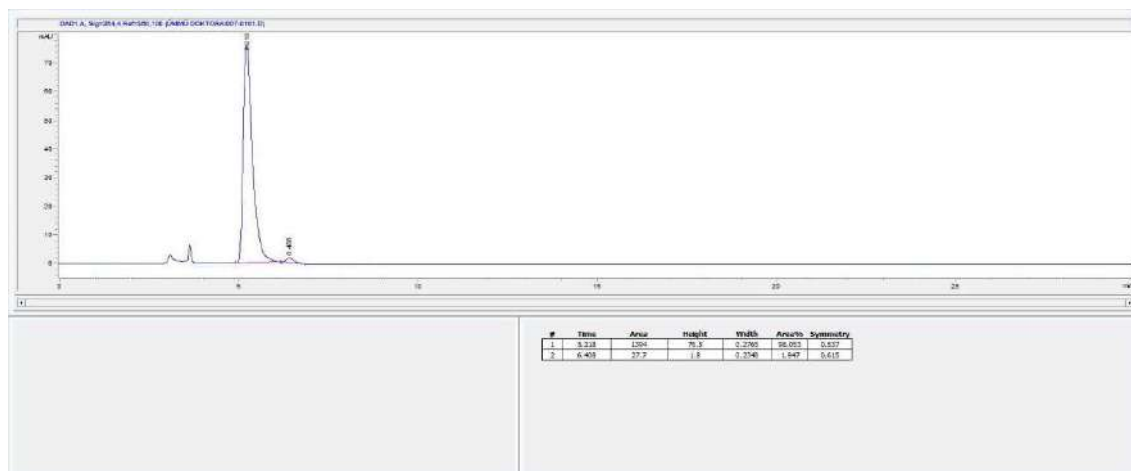
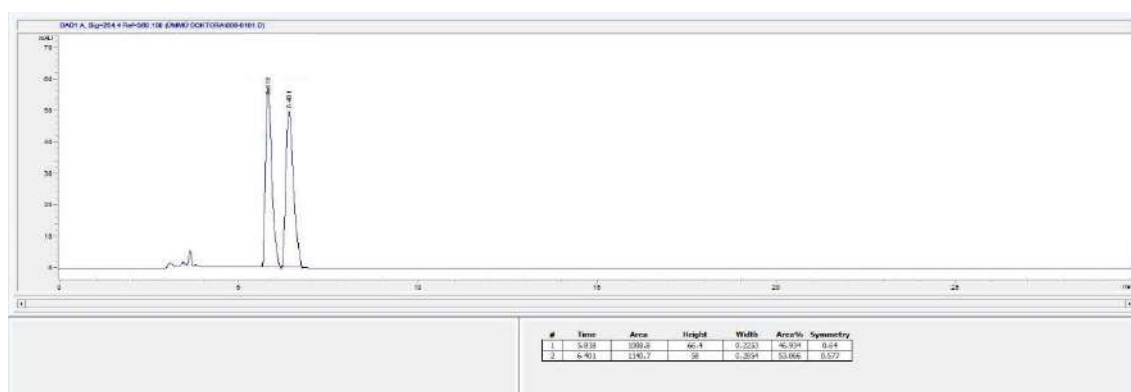
<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

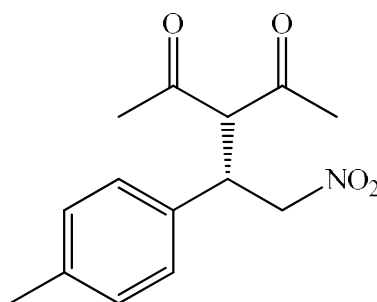
#### 4.2.1.1. Enantioselektif Michael Katılması için genel prosedür

Nitrostiren türevleri (**94a-94l**) (0.1 mmol) ve kiral katalizörün (**90b**, %10mol) 0.25 mL toluen içerisindeki çözeltisine asetilaseton **95** (0.2 mmol) eklenmiş ve reaksiyonlar belli sürelerde oda sıcaklığında karıştırılmıştır. İTK ile takip edilen reaksiyonların tamamlandığı gözlemlendiğinde reaksiyon karışımları konsantre hale getirilmiş ve ham ürünler, saf **96a-96l** verecek şekilde silika jel (EtOAc/hekzan) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Elde edilen saf ürünler analitik ve spektroskopik olarak analiz edilmiş ve literatürle karşılaştırılmıştır (Malerich vd., 2008; Rao vd., 2015; Gao vd., 2008; Wang vd., 2008). Enantiyomerik fazlalıkları, kiral kolonlar kullanılarak HPLC analizleri ile belirlenmiştir. Bu ürünler için Michael katılmasının rasemik örnekleri, rasemik katalizörler kullanılarak hazırlanmıştır.

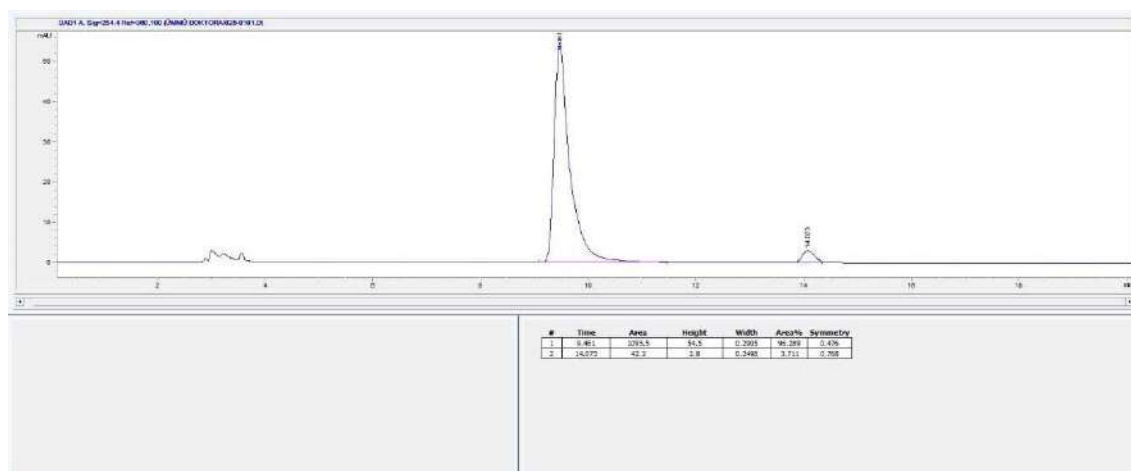
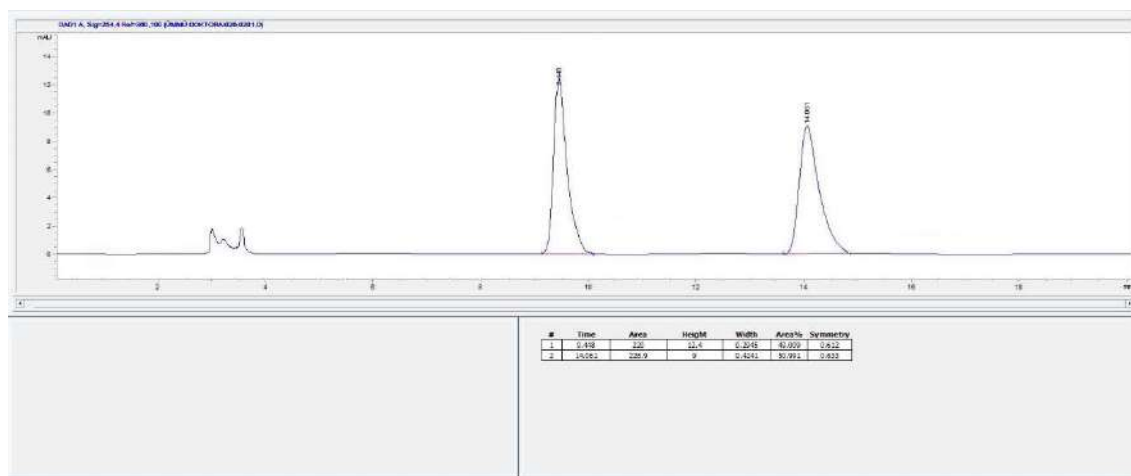
**96a: (S)-3-(2-Nitro-1-feniletıl)-pentan-2,4-dion**

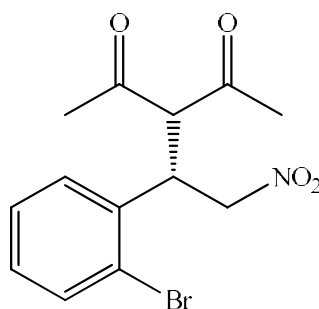
Beyaz katı, verim %96, *ee* %96; EN. 112–113 °C;  $[\alpha]_D^{25} +196.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1733, 1704, 1552, 1495, 1432, 1362, 1271, 1141, 702;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27\text{--}7.21$  (m, 3H), 7.12–7.09 (m, 2H), 4.60–4.53 (m, 2H), 4.32 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.21–4.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.87 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.6, 201.1, 135.7, 129.4, 128.6, 127.8, 78.3, 70.5, 42.8, 30.6, 29.5 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 85 : 15, akış hızı: 1.0 mL min $^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 5.2,  $t_R$  (minor) = 6.4.



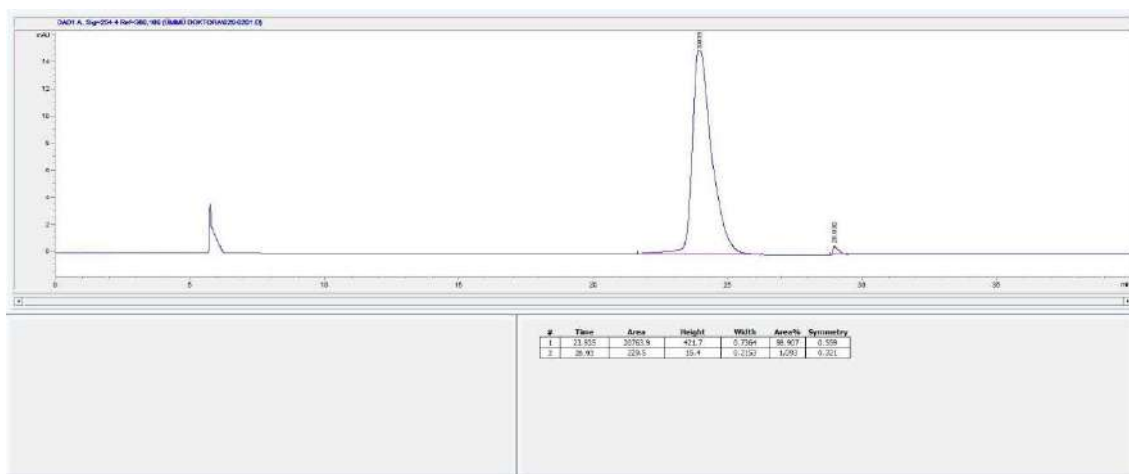
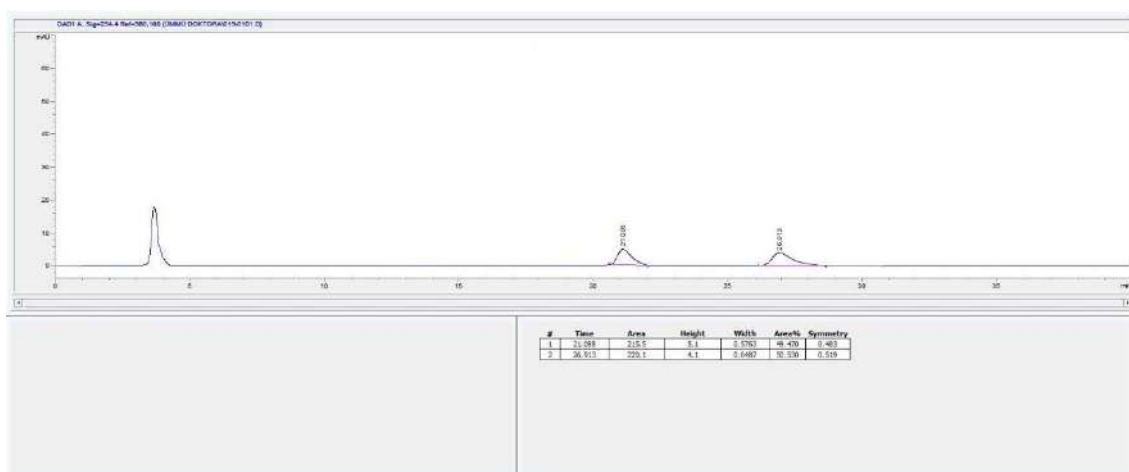
**96b: (S)-3-(1-(4-Metilfenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

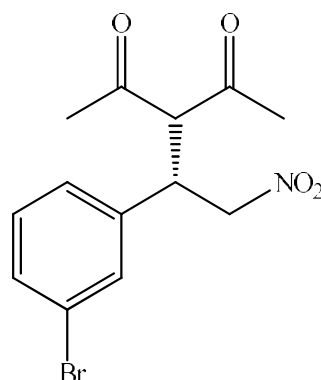
Beyaz katı, verim %94, *ee* %92; EN. 88-90 °C;  $[\alpha]_D^{25} +77.2$  ( $c = 2.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1732, 1703, 1547, 1431, 1363, 1266, 1141, 812;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.13\text{--}7.08$  (m, 4H), 4.60–4.56 (m, 2H), 4.36 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.22–4.18 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.95 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8, 201.1, 138.3, 132.7, 130.2, 127.6, 78.5, 70.7, 42.6, 30.3, 29.2, 21.1 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı: 1.0 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 9.5,  $t_R$  (minor) = 14.1.



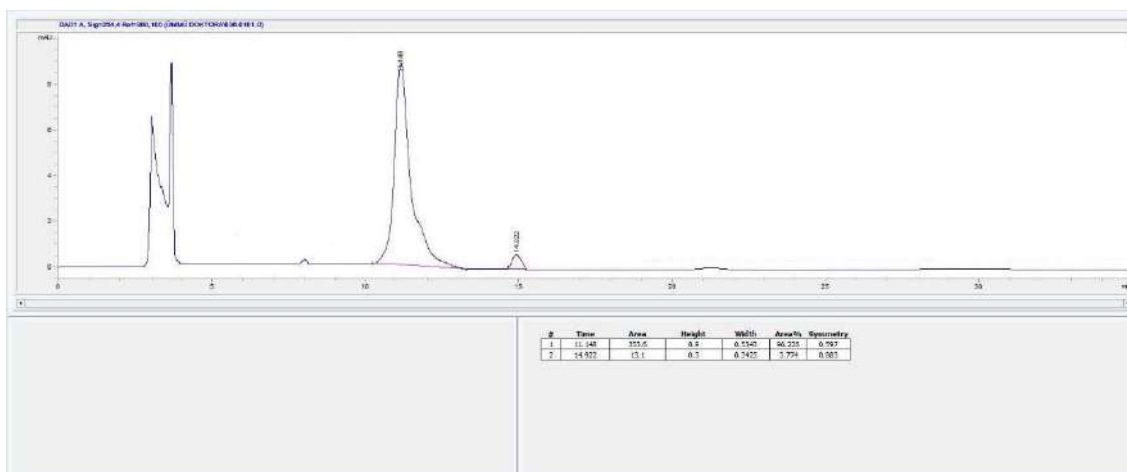
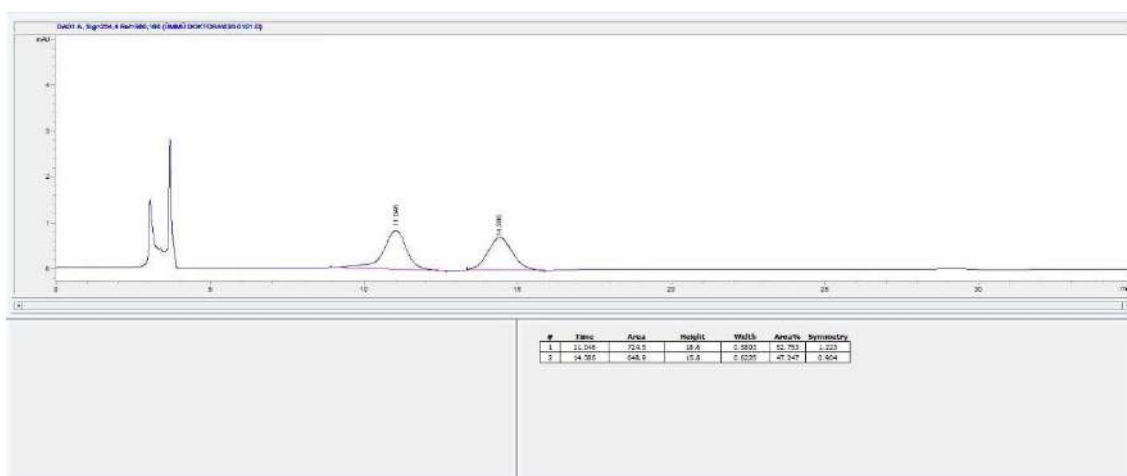
**96c: (S)-3-(1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

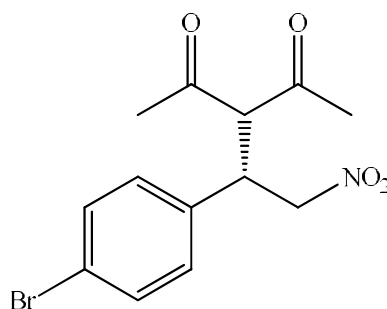
Sarı katı, verim %93, *ee* %98; EN. 87-88 °C;  $[\alpha]_D^{25} +208.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1728, 1702, 1554, 1472, 1434, 1359, 1259, 1153, 761;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.64$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.31–7.24 (m, 1H), 7.18–7.12 (m, 2H), 4.86–4.71 (m, 2H), 4.67–4.63 (m, 1H), 4.61 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8, 200.6, 135.1, 134.2, 130.1, 128.2, 76.4, 69.2, 41.2, 31.0, 28.3 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 97 : 3, akış hızı: 0.5 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 23.9,  $t_R$  (minor) = 28.9.



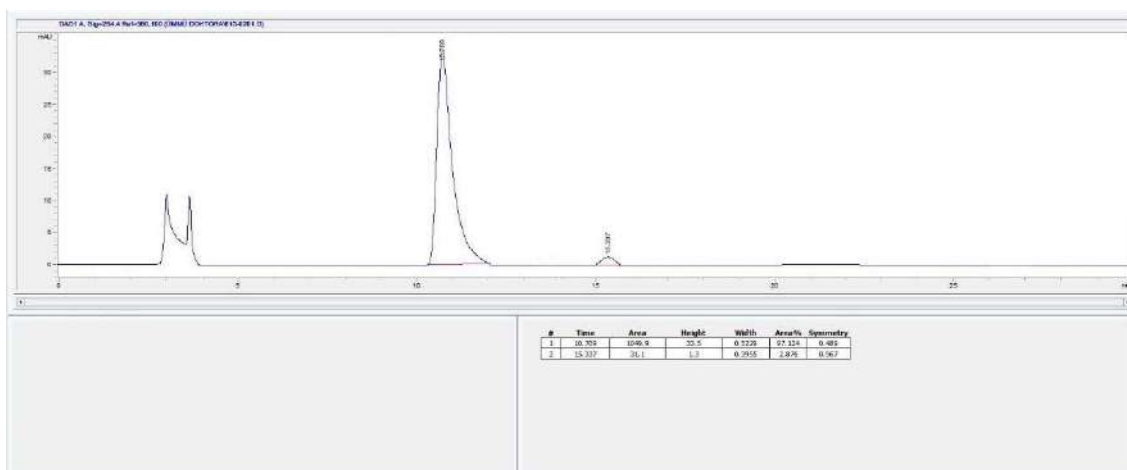
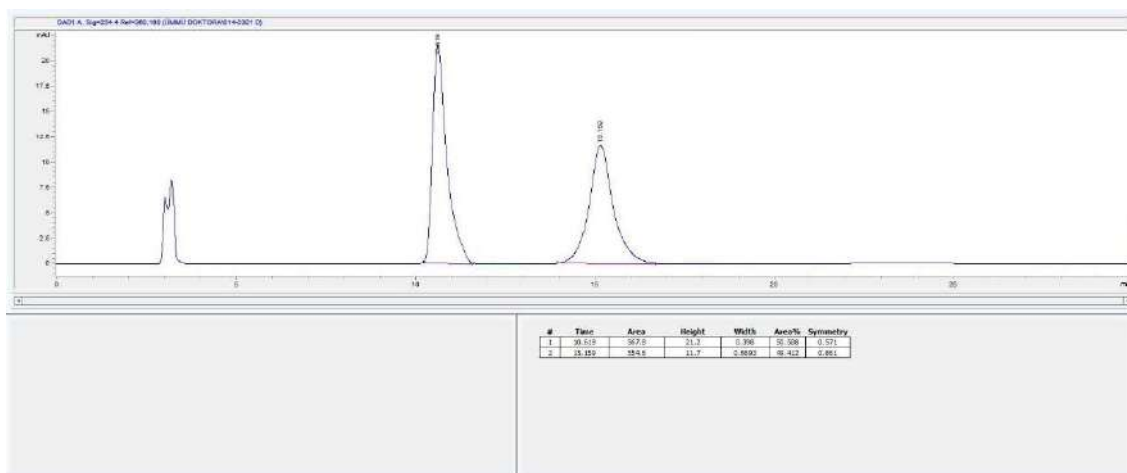
**96d: (S)-3-(1-(3-Bromofenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

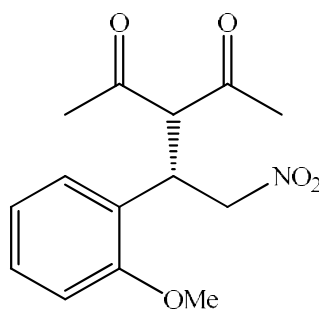
Beyaz katı, verim %92, *ee* %92; EN. 100-102 °C;  $[\alpha]_D^{25} +131.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1728, 1702, 1551, 1478, 1433, 1384, 1367, 1253, 1142, 791, 698;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.42$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25–7.10 (m, 2H), 4.64–4.61 (m, 2H), 4.33 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.22–4.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.4, 200.3, 138.4, 131.7, 131.2, 130.7, 126.6, 123.4, 77.9, 70.1, 42.2, 30.4, 29.6 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 85 : 15, akış hızı: 1.0 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 11.1,  $t_R$  (minor) = 14.9.



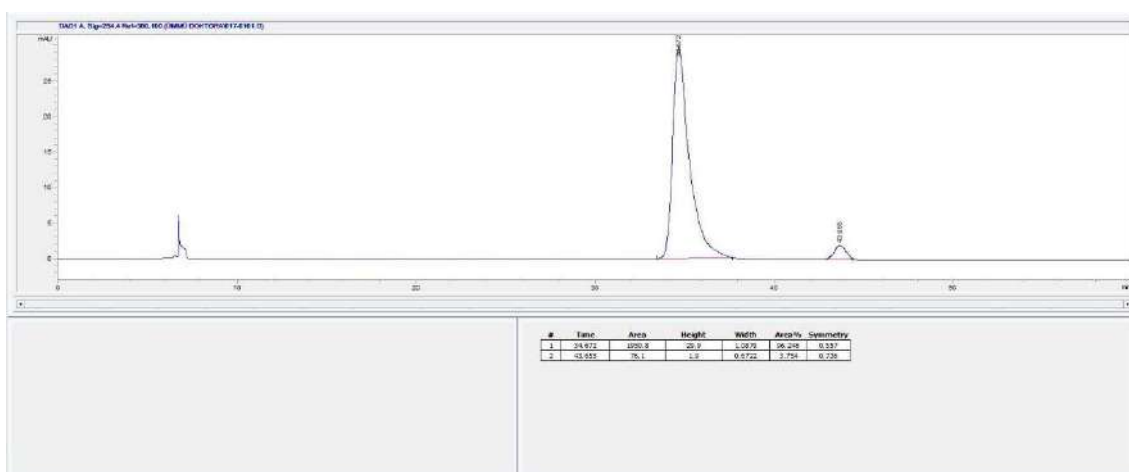
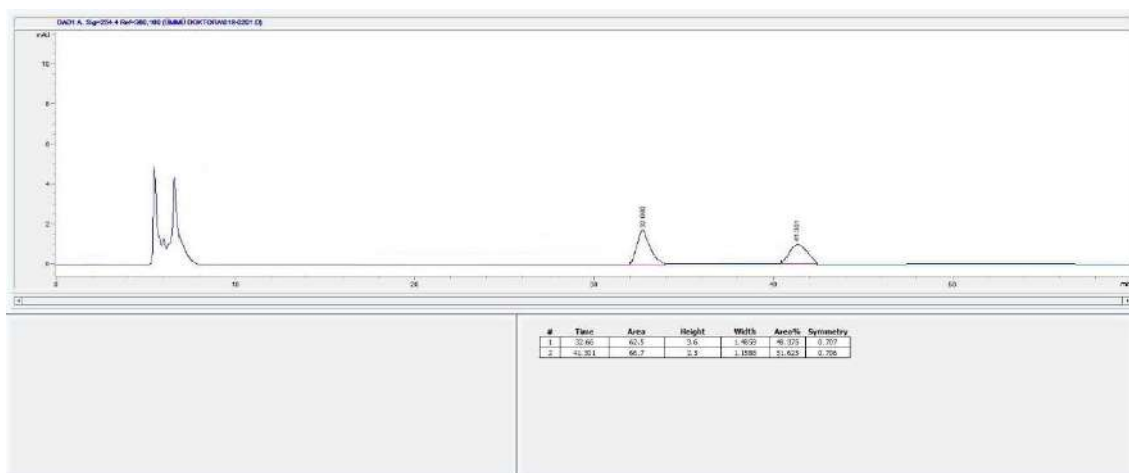
**96e: (S)-3-(1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

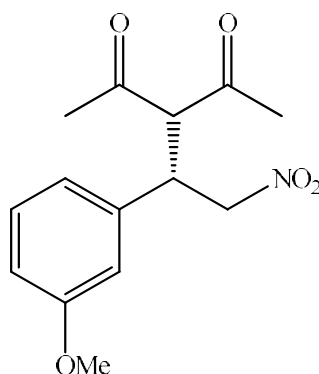
Beyaz katı, verim %95, *ee* %94; EN. 71-72 °C;  $[\alpha]_D^{25} +136.9$  ( $c = 1.0$  CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 1727, 1696, 1547, 1492, 1433, 1364, 1264, 1142, 817; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.48$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.62–4.58 (m, 2H), 4.32 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.22–4.19 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  201.4, 200.2, 138.4, 131.6, 131.2, 130.7, 126.6, 123.4, 77.7, 70.2, 42.3, 30.6, 29.6 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 85 : 15, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 10.7,  $t_R$  (minor) = 15.3.



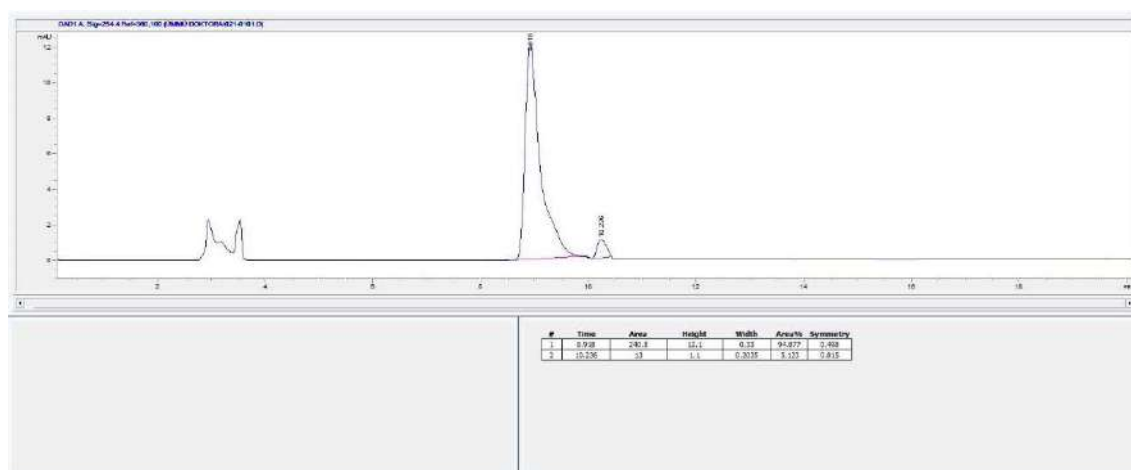
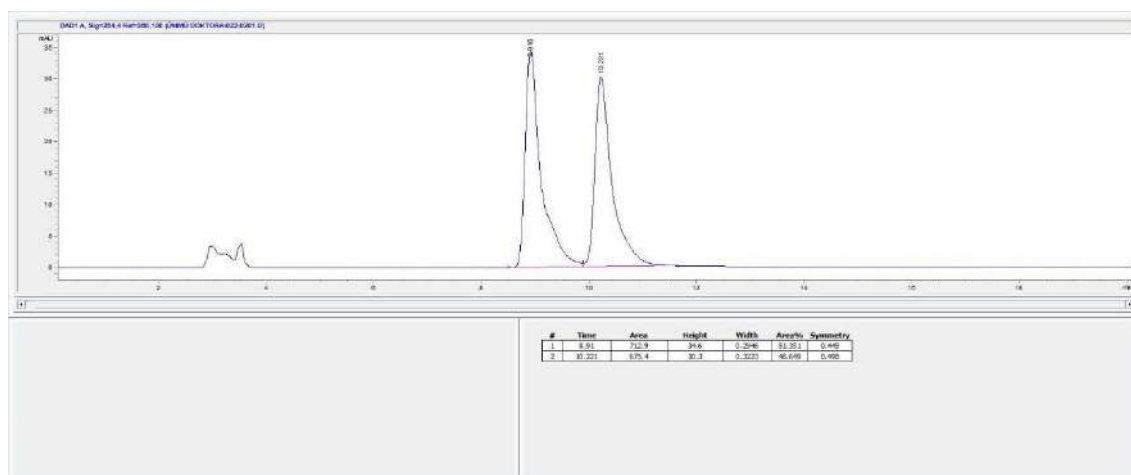
**96f: (S)-3-(1-(2-Metoksifenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

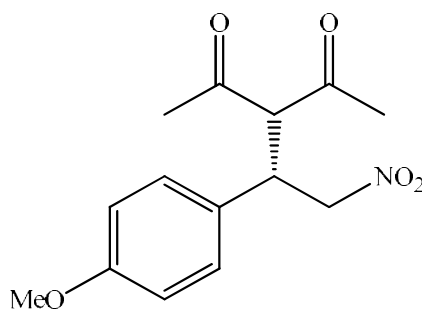
Renksiz viskoz sıvı, verim %88, *ee* %92;  $[\alpha]_D^{25} +186.3$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1703, 1597, 1554, 1493, 1359, 1247, 1157, 1025, 758;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27\text{--}7.22$  (m, 1H), 7.08–7.05 (m, 1H), 6.92–6.89 (m, 2H), 4.86–4.75 (m, 1H), 4.61–4.57 (m, 2H), 4.51–4.46 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.5, 201.4, 130.4, 129.8, 123.4, 121.3, 111.3, 69.2, 55.2, 38.8, 30.3, 29.8, 28.6 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 97 : 3, akış hızı:  $0.5 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ , alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 34.6,  $t_R$  (minor) = 43.6.



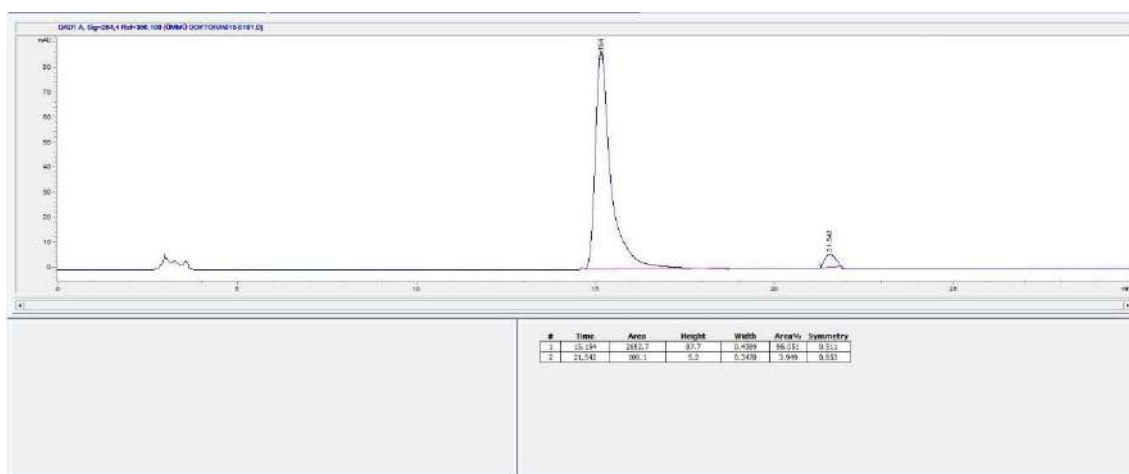
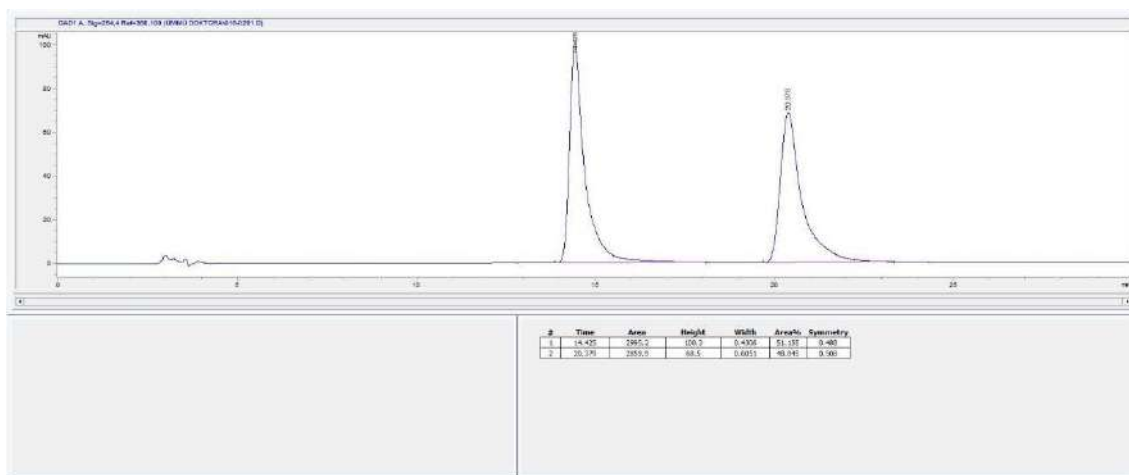
**96g: (S)-3-(1-(3-Metoksifenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

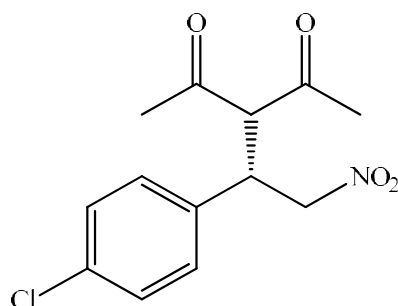
Beyaz katı, verim %85, *ee* %89; EN. 95-96 °C;  $[\alpha]_D^{25} +206.4$  ( $c = 0.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1733, 1702, 1601, 1556, 1543, 1494, 1437, 1362, 1263, 1142, 1041, 795, 704;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27\text{--}7.22$  (m, 1H), 6.82–6.70 (m, 3H), 4.63–4.58 (m, 2H), 4.36 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.24–4.19 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.7, 201.0, 160.1, 137.4, 130.3, 119.7, 114.2, 113.7, 78.3, 70.5, 55.3, 42.6, 30.5, 29.4 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 85 : 15, akış hızı: 1.0 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 8.9,  $t_R$  (minor) = 10.2.



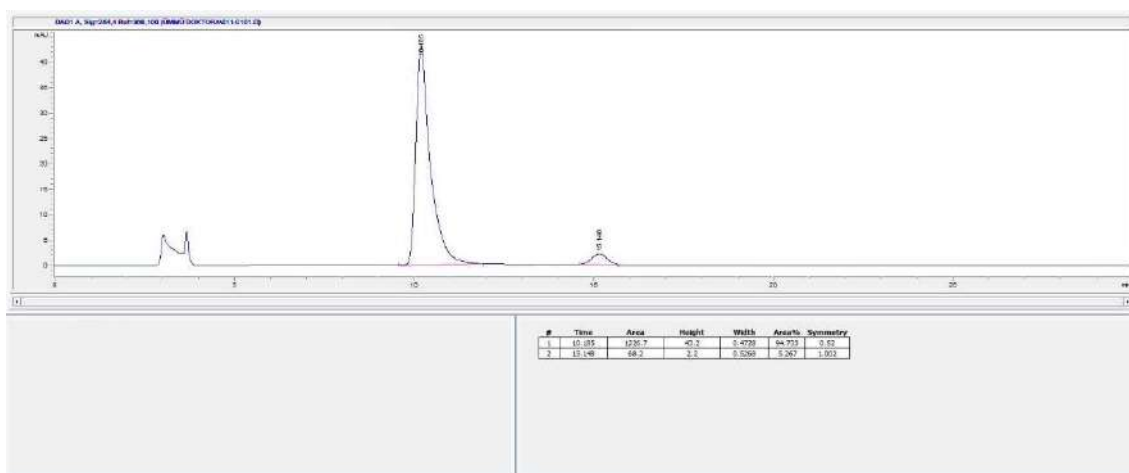
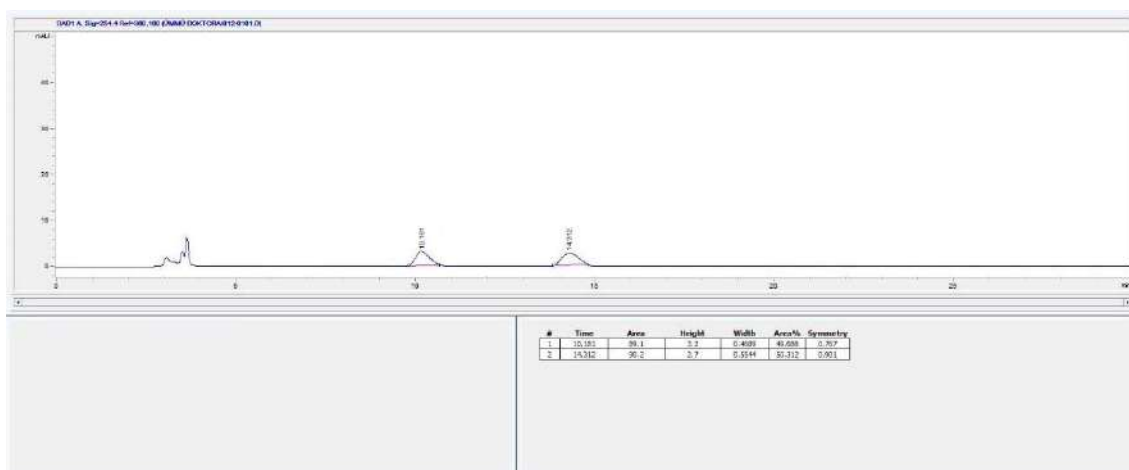
**96h: (S)-3-(1-(4-Metoksifenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

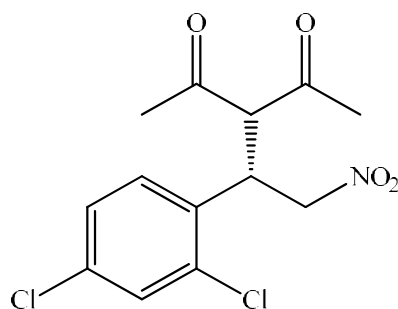
Beyaz katı, verim %87, *ee* %92; EN. 115-116 °C;  $[\alpha]_D^{25} +118.4$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1734, 1704, 1615, 1548, 1514, 1437, 1364, 1261, 1172, 1140, 811;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.08$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.57–4.53 (m, 2H), 4.32 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.21–4.14 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8, 201.3, 159.3, 129.2, 127.6, 114.5, 78.3, 70.7, 55.3, 42.3, 30.3, 29.5 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı: 1.0 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 15.1,  $t_R$  (minor) = 21.5.



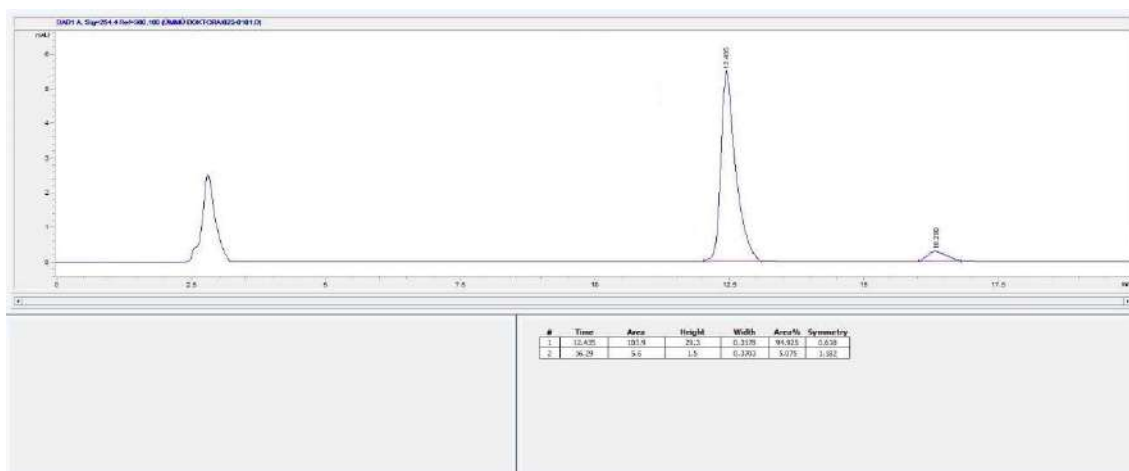
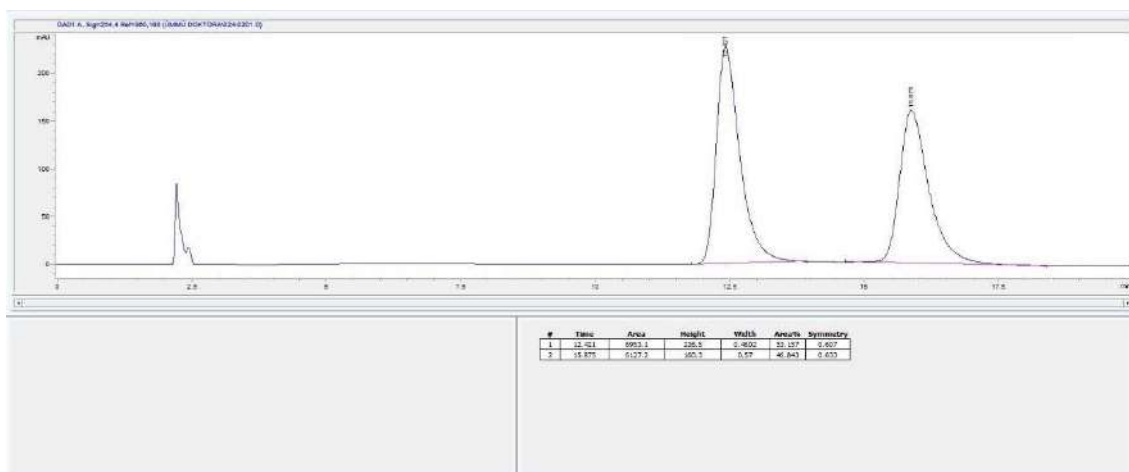
**96i: (S)-3-(1-(4-Klorofenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

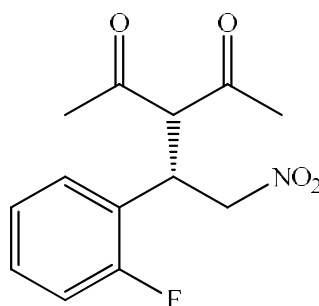
Beyaz katı, verim %82, *ee* %89; EN. 111-113 °C;  $[\alpha]_D^{25} +19.3$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1733, 1700, 1548, 1483, 1362, 1333, 1271, 1140, 822;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25\text{--}7.21$  (m, 2H), 7.07–7.05 (m, 2H), 4.56–4.54 (m, 2H), 4.28 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.18–4.13 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.4, 200.5, 134.4, 134.4, 129.6, 129.4, 77.8, 70.3, 42.2, 30.6, 29.7 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 85 : 15, akış hızı: 1.0 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 10.2,  $t_R$  (minor) = 15.1.



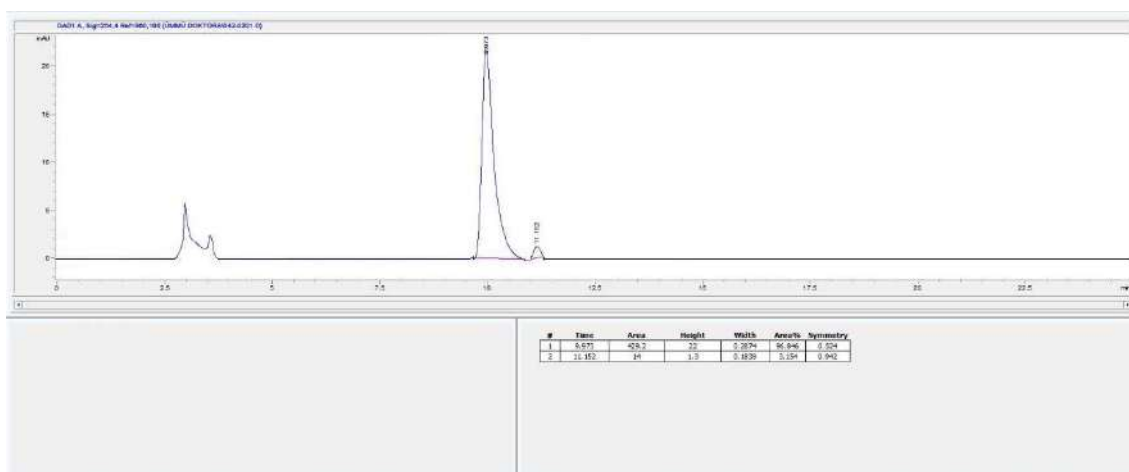
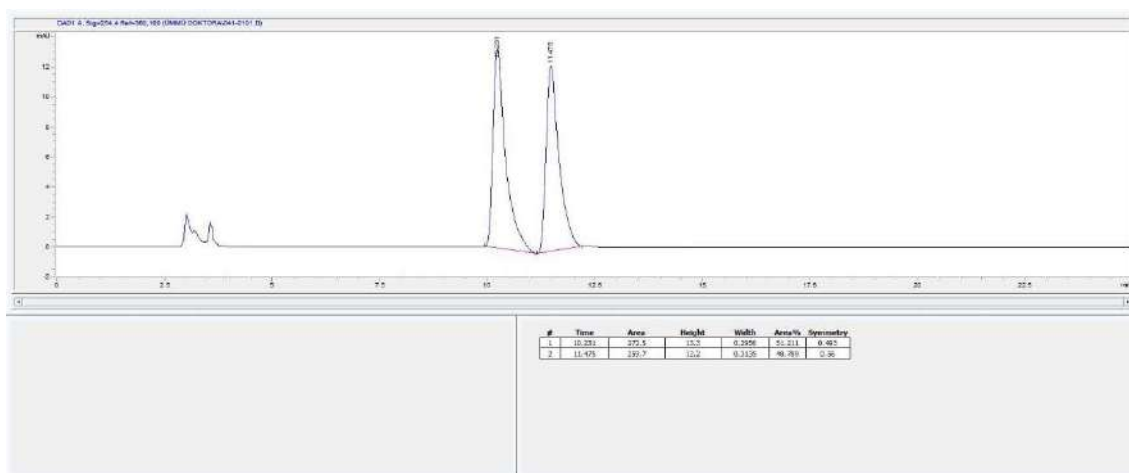
**96j: (S)-3-(1-(2,4-Diklorofenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

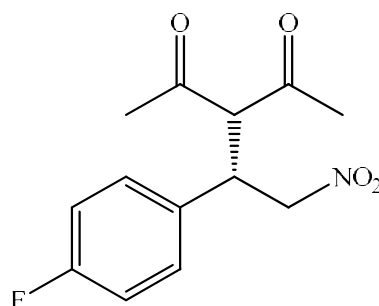
Renksiz viskoz sıvı, verim %85, *ee* %90;  $[\alpha]_D^{25} +59.0$  ( $c = 2.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1731, 1704, 1552, 1474, 1377, 1361;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.85–4.81 (m, 1H), 4.70–4.61 (m, 2H), 4.54 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.4, 200.4, 135.1, 134.4, 132.2, 130.6, 128.2, 75.8, 68.7, 38.3, 30.8, 28.5 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı:  $1.0 \text{ mL min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ , alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 12.4,  $t_R$  (minor) = 16.2.



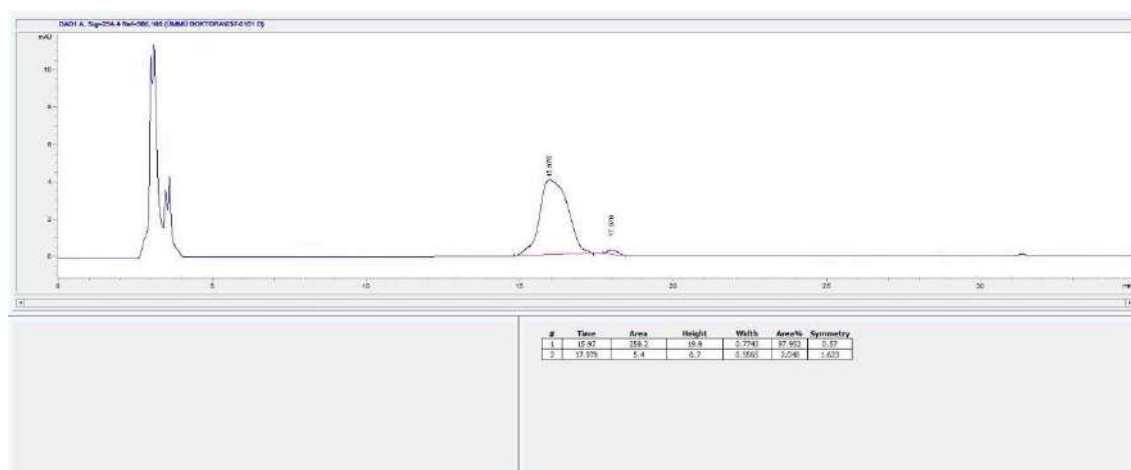
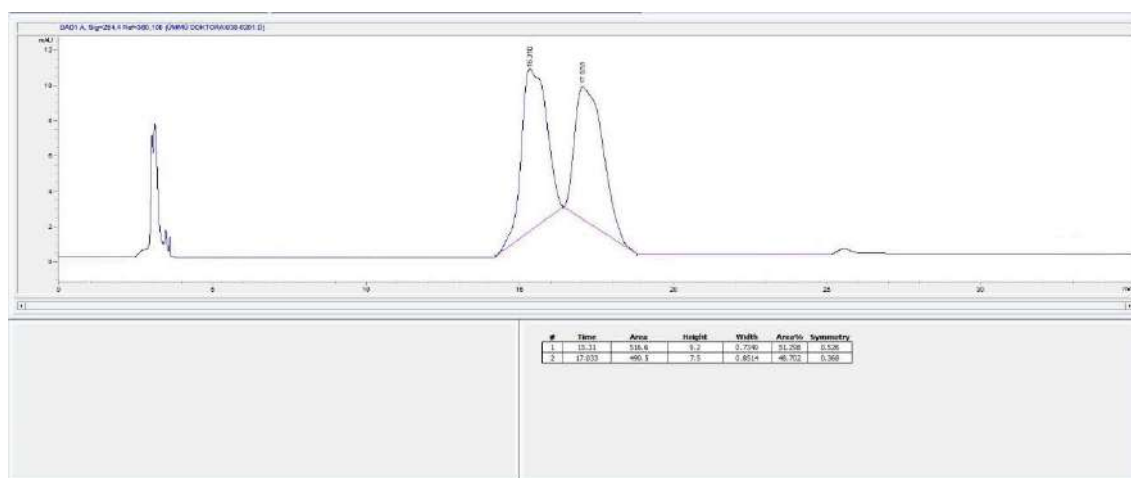
**96k: (S)-3-(1-(2-florofenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

Beyaz katı, verim %87, *ee* %93; EN. 57-58 °C;  $[\alpha]_D^{25} +186.3$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730, 1706, 1553, 1494, 1427, 1361, 1268, 1234, 1178, 1144, 767;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33\text{--}7.28$  (m, 1H), 7.18–7.14 (m, 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 4.76–4.71 (m, 1H), 4.63–4.60 (m, 1H), 4.50–4.46 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.3, 200.6, 161.8, 159.4, 130.4, 130.4, 130.4, 125.1, 125.0, 122.7, 122.8, 116.3, 116.2, 76.6, 76.7, 69.1, 69.1, 37.8, 30.3, 29.3 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı: 1.0 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 9.9,  $t_R$  (minor) = 11.1.



**96l: (S)-3-(1-(4-florofenil)-2-nitroetil)-pentan-2,4-dion**

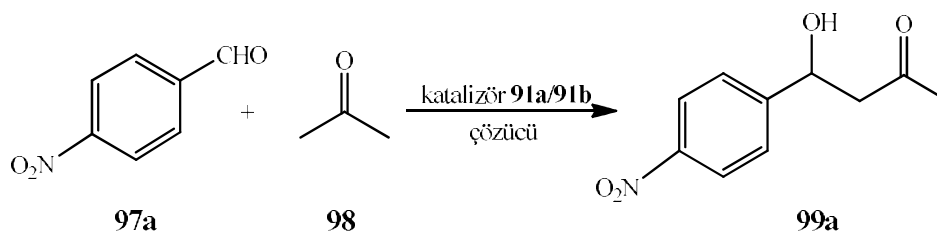
Renksiz viskoz sıvı, verim %88, *ee* %96;  $[\alpha]_D^{25} +12.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1733, 1703, 1550, 1512, 1436, 1364, 1268, 1140, 827;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18–7.13 (m, 2H), 7.04–6.99 (m, 2H), 4.60–4.57 (m, 2H), 4.32 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.27–4.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.4, 200.6, 163.6, 161.4, 131.6, 131.6, 129.6, 129.7, 116.3, 116.2, 78.2, 70.5, 42.2, 30.4, 29.7 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı: 1.0 mL  $\text{min}^{-1}$ ,  $\lambda = 254$  nm, alıkonma zamanları:  $t_R$  (major) = 15.9,  $t_R$  (minor) = 17.9.



#### 4.2.2. 91a/91b nolu maddeler ile yapılan çalışmalar

Sentezlenen **91a/91b** nolu kiral katalizörler, enantiyoselektif bir reaksiyon olan asetonun *p*-nitrobenzaldehite Aldol katılmasında kullanılmıştır. Sentezlenen katalizörler seçilen bu reaksiyonda denenmiştir ve bunun sonucunda en yüksek verimin ve enantiyomerik fazlalığın belirlenmesi sağlanmıştır.

Çizelge 4.5. 97a ve 88 in kiral katalizör varlığında farklı çözücülerdeki Aldol katılması reaksiyonu



Giriş <sup>a</sup>	Katalizör	Çözücü	Zaman (gün)	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c, d</sup> (%)
1	<b>91a</b>	Toluen	4	93	89 ( <i>S</i> )
2	<b>91b</b>	Toluen	4	92	87 ( <i>R</i> )
3	<b>91a</b>	CCl <sub>4</sub>	5	91	82 ( <i>S</i> )
4	<b>91b</b>	CCl <sub>4</sub>	5	88	80 ( <i>R</i> )
5	<b>91a</b>	CH <sub>3</sub> CN	4	87	78 ( <i>S</i> )
6	<b>91b</b>	CH <sub>3</sub> CN	4	85	76 ( <i>R</i> )
7	<b>91a</b>	Et <sub>2</sub> O	6	70	86 ( <i>S</i> )
8	<b>91b</b>	Et <sub>2</sub> O	6	72	87 ( <i>R</i> )
9	<b>91a</b>	CHCl <sub>3</sub>	4	78	78 ( <i>S</i> )
10	<b>91b</b>	CHCl <sub>3</sub>	4	77	78 ( <i>R</i> )
11	<b>91a</b>	THF	5	90	85 ( <i>S</i> )
12	<b>91b</b>	THF	5	89	84 ( <i>R</i> )
13	<b>91a</b>	MeOH	4	72	72 ( <i>S</i> )
14	<b>91b</b>	MeOH	4	78	70 ( <i>R</i> )
15	<b>91a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	82	82 ( <i>S</i> )
16	<b>91b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	85	80 ( <i>R</i> )
17	<b>91a</b>	EtOAc	5	88	78 ( <i>S</i> )
18	<b>91b</b>	EtOAc	5	89	79 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup>Şartlar: aseton (0.7 mmol), *p*-nitrobenzaldehit (0.07 mmol) ve %10 mol (**91a/91b**) 0.5 mL çözücü.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

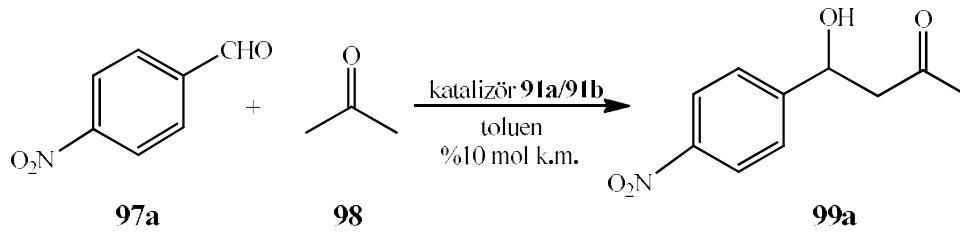
<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

Öncelikle bu katılma reaksiyonu için en ideal çözücüyü belirlemek amacıyla, Çizelge 4.5.'de verilen çözücüler denenmiştir. Çözücünün toluen olduğu ortamda en

yüksek verim ve enantiyomerik fazlalık elde edilmiştir (giriş 1, 2). Bundan sonra yapılan tüm Aldol katılma reaksiyonları toluen ortamında gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyonun verim ve enantiyomerik fazlalığına etkisini araştırmak üzere reaksiyon ortamına %10 mol oranında asit ve baz nitelikli bazı katkı maddeleri eklenmiştir (Çizelge 4.6.). Ancak Çizelge 4.6.'de de görüldüğü üzere ortama eklenen katkı maddelerinin reaksiyonlardaki verime ya da enantiyomerik fazlalığa pozitif bir etki yaptığı gözlenmemiştir.

Çizelge 4.6. **97a** ve **98** in farklı katkı maddeleri varlığında Aldol katılması reaksiyonu



Giriş <sup>a</sup>	Katalizör	Katki Maddesi	Zaman (gün)	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c, d</sup> (%)
1	<b>91a</b>	-	4	93	89 ( <i>S</i> )
2	<b>91b</b>	-	4	92	87 ( <i>R</i> )
3	<b>91a</b>	AcOH	5	88	83 ( <i>S</i> )
4	<b>91b</b>	AcOH	5	82	82 ( <i>R</i> )
5	<b>91a</b>	<i>p</i> -TsOH	4	78	78 ( <i>S</i> )
6	<b>91b</b>	<i>p</i> -TsOH	4	76	77 ( <i>R</i> )
7	<b>91a</b>	PhCOOH	4	81	86 ( <i>S</i> )
8	<b>91b</b>	PhCOOH	4	79	86 ( <i>R</i> )
9	<b>91a</b>	Et <sub>3</sub> N	5	82	79 ( <i>S</i> )
10	<b>91b</b>	Et <sub>3</sub> N	5	85	81 ( <i>R</i> )
11	<b>91a</b>	Piridin	4	87	79 ( <i>S</i> )
12	<b>91b</b>	Piridin	4	84	83 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup>Sartlar: aseton (0.7 mmol), *p*-nitrobenzaldehit (0.07 mmol) ve %10 mol (**91a/91b**) 0.5 mL toluen.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

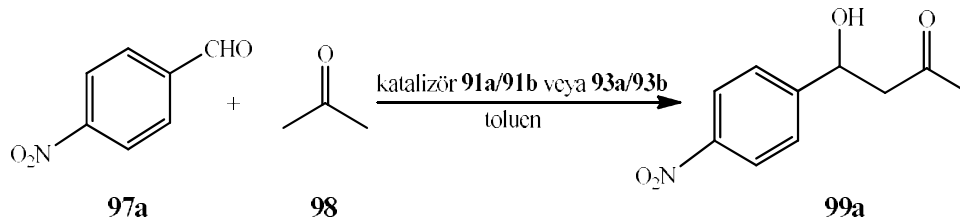
<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.7.'de de görüldüğü üzere aynı reaksiyon toluen ortamında -20 °C ve 0°C'de gerçekleştirilmiştir. Fakat verim ve enantiyomerik fazlalıkta bir düşüş gözlemlenmiştir (giriş 1, 2, 3, 4). Yine aynı reaksiyon ortamına geri dönüştürülmüş katalizör (giriş 7, 8) ve %15 mol katalizör (giriş 9, 10) eklenerek ayrı denemeler yapılmış fakat yine verimde ve enantiyomerik fazlalıkta bir artış gözlenmemiştir (giriş 11, 12). Son olarak reaksiyon ortamında analog katalizör olan **93a/93b** eklenmiş fakat yine verimde ve enantiyomerik fazlalıkta bir artış gözlenmemiştir. Yapılan tüm bu denemeler sonucunda bu reaksiyon için optimum sıcaklığın oda sıcaklığı olduğu, analog yapının

etkisinin kaliksaren platformunun etkisine göre daha az olduğu ve katkı maddelerinin enantiyomerik fazlalığı ve verimi artırmadığı görülmüştür.

**Çizelge 4.7.** 97a ve 98 in 91a/91b veya 93a/93b varlığında Aldol katılması reaksiyonu



Giriş <sup>a</sup>	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Zaman (gün)	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c, d</sup> (%)
1	<b>91a</b>	-20	5	84	86 (S)
2	<b>91b</b>	-20	5	80	84 (R)
3	<b>91a</b>	0	5	87	87 (S)
4	<b>91b</b>	0	5	83	85 (R)
5	<b>91a</b>	Oda sıcaklığı	4	93	89 (S)
6	<b>91b</b>	Oda sıcaklığı	4	92	87 (R)
7 <sup>e</sup>	<b>91a</b>	Oda sıcaklığı	4	88	82 (S)
8 <sup>e</sup>	<b>91b</b>	Oda sıcaklığı	4	83	81 (R)
9 <sup>f</sup>	<b>91a</b>	Oda sıcaklığı	4	91	88 (S)
10 <sup>f</sup>	<b>91b</b>	Oda sıcaklığı	4	90	87 (R)
11	<b>93a</b>	Oda sıcaklığı	4	38	25 (S)
12	<b>93b</b>	Oda sıcaklığı	4	36	21 (R)

<sup>a</sup>Şartlar: aseton (0.7 mmol), *p*-nitrobenzaldehit (0.07 mmol) ve **91a/91b** veya **93a/93b**(%10 mol) 0.5 mL toluen.

<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

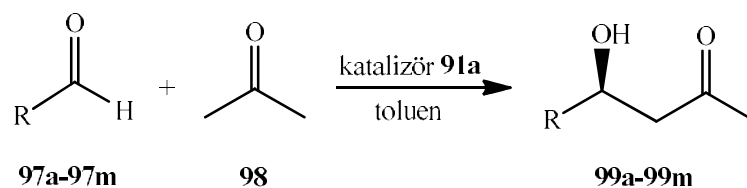
<sup>e</sup> Reaksiyon, geri dönüştürülmüş katalizör ile gerçekleştirilmiştir.

<sup>f</sup>% 15 mol katalizör kullanıldı.

Bu aşamaya kadar yapılan tüm çalışmalar incelenmiş ve Aldol reaksiyonu için optimum şartlar belirlenmiştir. Bu şartlara göre sentezlenen katalizör **91a** varlığında enantiyoselektif bir reaksiyon olan, asetonun benzaldehit türevlerine katılması gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.8.). Reaksiyonların bitiminde tüm reaksiyon karışımları kolon kromatografi ile saflaştırılmış ve izole ürünler elde edilmiştir. Saflaştırılan ürünlerin yapı tayinleri yapıldıktan sonra HPLC çalışmaları yapılmıştır.

Çizelge 4.8.'de görüldüğü üzere %97 ee'lik bir değerle en yüksek enantiyomerik fazlalık, aseton ve 3-bromo benzaldehitin reaksiyonu sonucu oluşan üründe elde edilirken (giriş 8), en yüksek verim %95 ile aseton ve 3-nitro benzaldehitin reaksiyonundan elde edilen üründe gözlenmiştir (giriş 6).

Çizelge 4.8. Benzaldehit türevleri ve asetonun optimum şartlarda Aldol katılması reaksiyonu



Giriş <sup>a</sup>	R	Zaman (gün)	Ürün	Verim <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c, d</sup> (%)
1	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>99a</b>	93	89 (S)
2	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>99b</b>	89	92 (S)
3	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>99c</b>	91	90 (S)
4	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	<b>99d</b>	87	89 (S)
5	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>99e</b>	88	96 (S)
6	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	<b>99f</b>	95	91 (S)
7	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>99g</b>	93	96 (S)
8	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>99h</b>	90	97 (S)
9	3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	<b>99i</b>	90	88 (S)
10	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>99j</b>	89	90 (S)
11	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>99k</b>	93	92 (S)
12	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	<b>99l</b>	91	89 (S)
13	furil	2	<b>99m</b>	86	92 (S)

<sup>a</sup>Şartlar: aseton (0.7 mmol), *p*-nitrobenzaldehit (0.07 mmol) ve %10 mol (**91a**) 0.5 mL toluen.

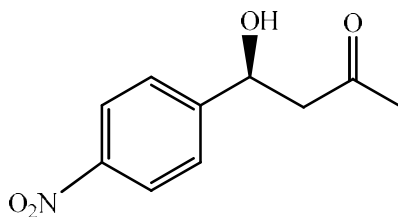
<sup>b</sup>Elde edilen verimler izole ürünlerin verimleridir.

<sup>c</sup>ee değerleri HPLC de kiral kolonlar kullanılarak elde edilmiştir.

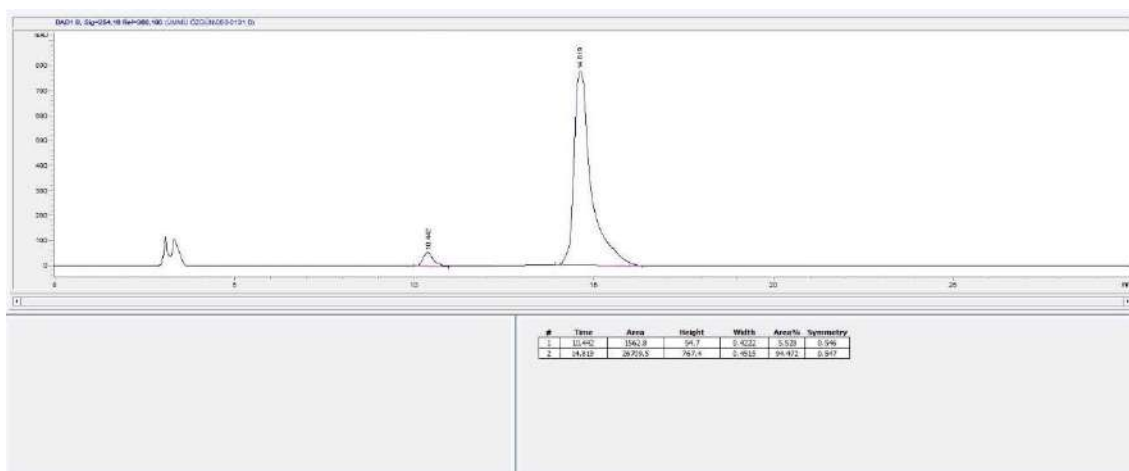
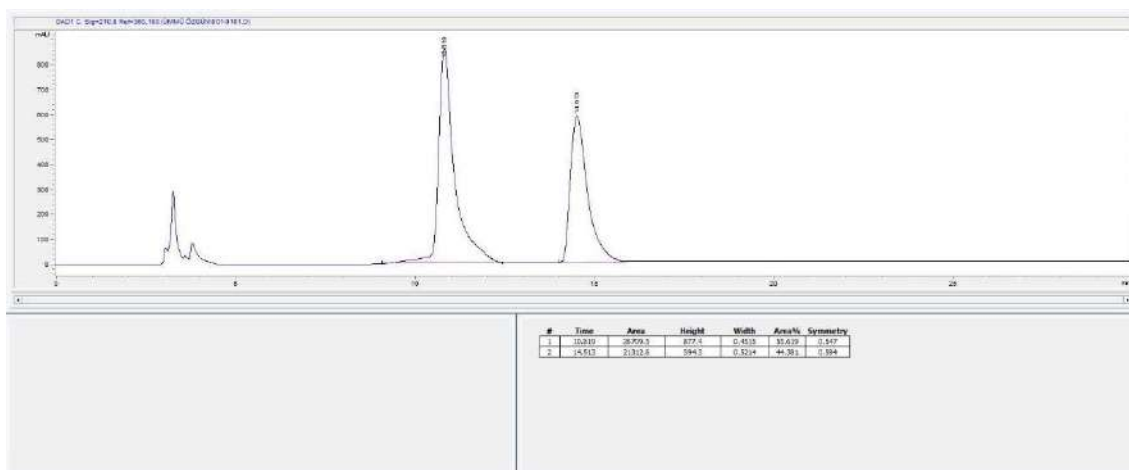
<sup>d</sup>Konfigürasyonlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

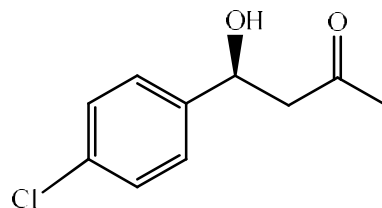
#### 4.2.2.1. Enantioselektif Aldol Katılması için genel prosedür

Benzaldehit türevleri (**97a-97m**) (0.07 mmol) ve kiral katalizörün (**91a**, %10mol) 0.5 mL toluen içerisindeki çözeltisine aseton **98** (0.7 mmol) eklenmiş ve reaksiyonlar belli sürelerde oda sıcaklığında karıştırılmıştır. İTK ile takip edilen reaksiyonların tamamlandığı gözlemlendiğinde reaksiyon karışımı konsantre hale getirilmiş ve ham ürünler, saf **99a-99m** verecek şekilde silika jel (EtOAc/hekzan) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Elde edilen saf ürünler analitik ve spektroskopik olarak analiz edildi ve literatürle karşılaştırılmıştır (Guo vd., 2005; Tang vd., 2004; Tong vd., 2008; Yu vd., 2015; Raj vd., 2006; Shou & Shan, 2006; Kristensen vd., 2010; Barrulas vd., 2014). Enantiyomerik fazlalıkları, kiral kolonlar kullanılarak HPLC analizleri ile belirlenmiştir. Bu ürünler için Aldol katılmasının rasemik örnekleri, rasemik katalizörler kullanılarak hazırlanmıştır.

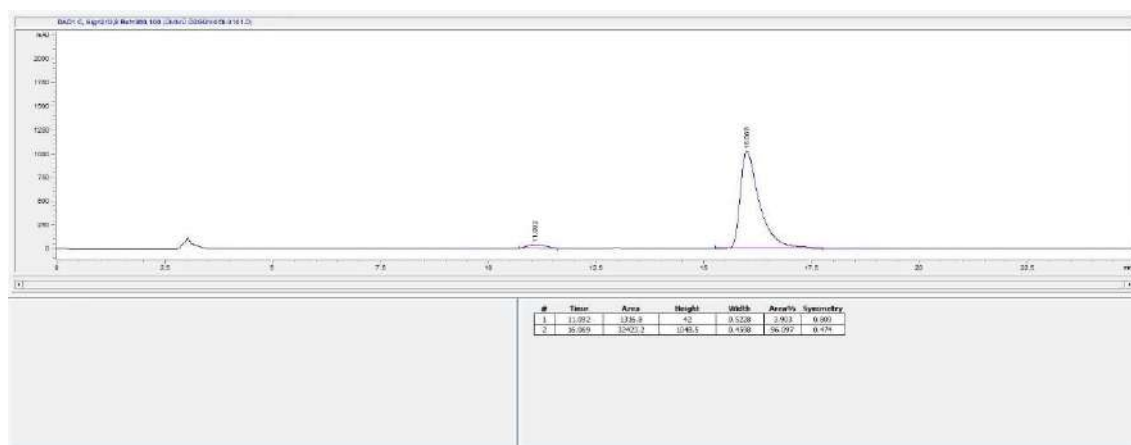
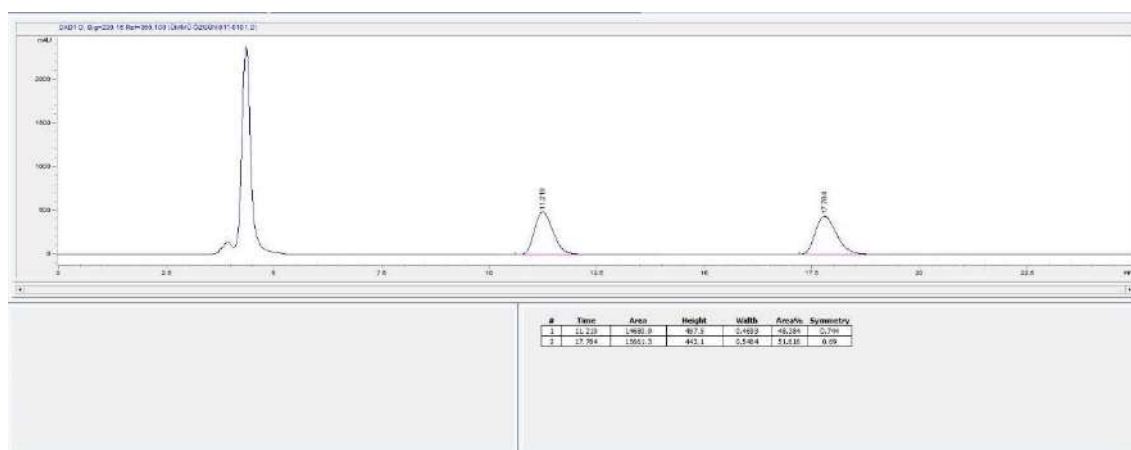
**99a: (S)-4-(4'-nitrofenil)-4-hidroksibütan-2-on**

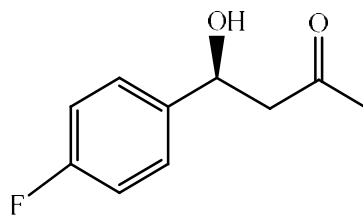
Sarı viskoz sıvı, verim %93, *ee* %89;  $[\alpha]_D^{25} + 60.7$  (*c* 0.03, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3420, 2935, 1718, 1518, 1476, 1371; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.19-5.22 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  207.4, 168.8, 150.0, 125.9, 124.1, 69.0, 52.3, 39.7, 31.8 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 70 : 30, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 10.4, *t*<sub>R</sub> (major) = 14.8.



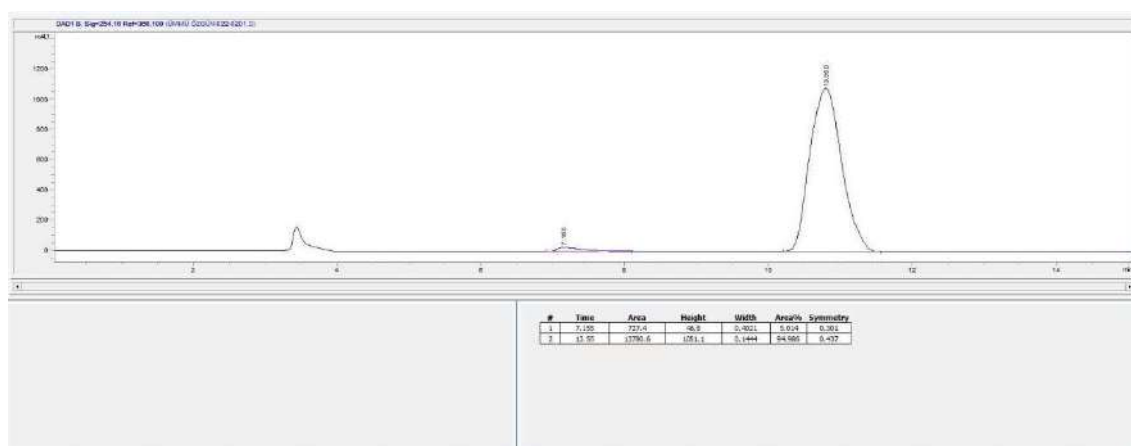
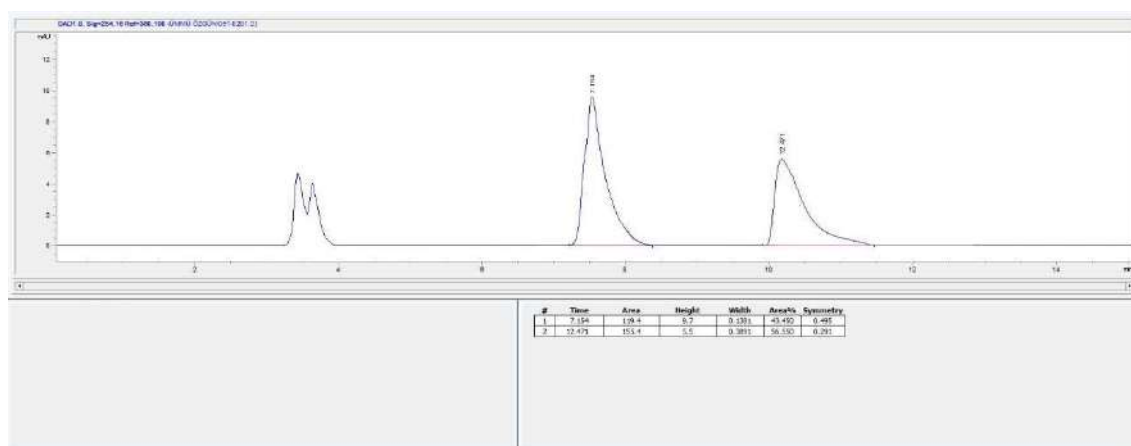
**99b: (S)-4-(4'-klorofenil)-4-hidroksibütan-2-on**

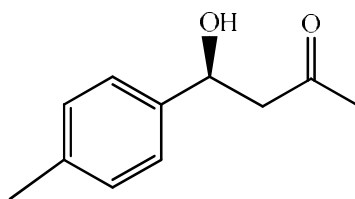
Sarı viskoz sıvı, verim %89, *ee* %92;  $[\alpha]_D^{25} + 56.4$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3428, 3067, 2871, 1705; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.20-7.24 (m, 4H), 5.07 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.16 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  207.9, 139.9, 131.9, 126.9, 126.0, 67.9, 51.0, 30.8 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 210 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 11.1, *t*<sub>R</sub> (major) = 16.1.



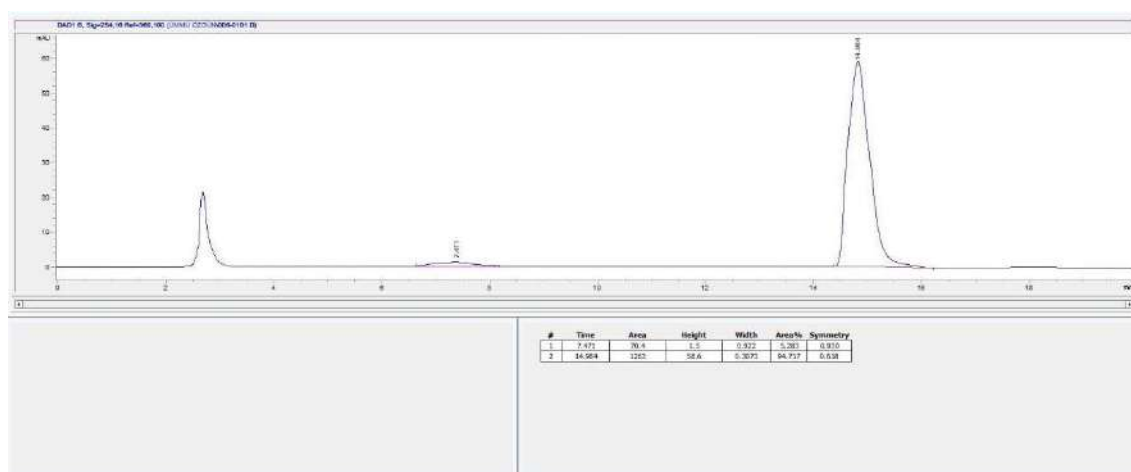
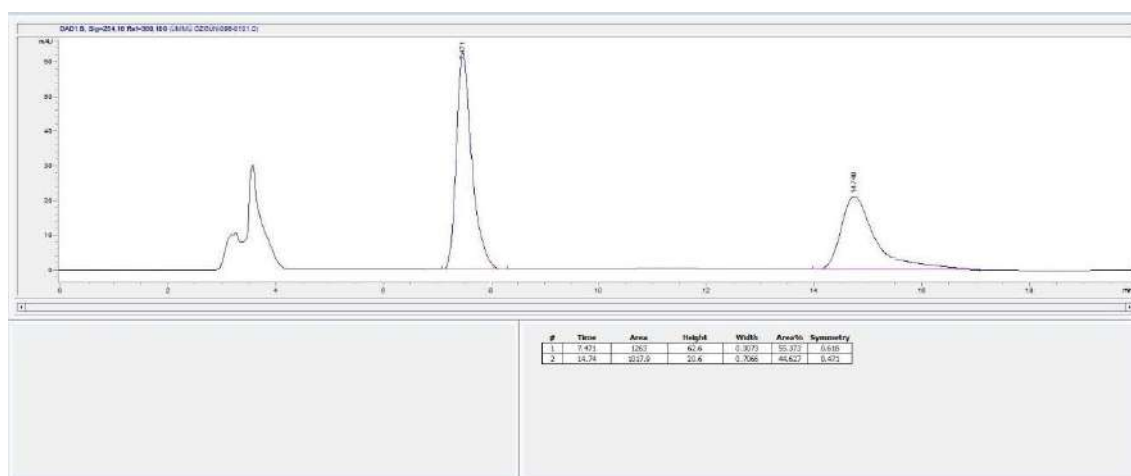
**99c: (S)-4-(4'-florofenil)-4-hidroksibütan-2-on**

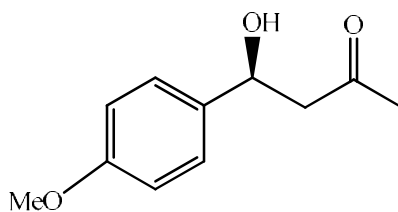
Sarı viskoz sıvı, verim %91, *ee* %90;  $[\alpha]_D^{25}$  - 62.0 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3419, 3036, 2905, 1717; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28-7.35 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 5.15 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.39 (bs, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  209.2, 162.9 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 245.25 Hz), 137.9 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 3.15 Hz), 128.1 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 8.15 Hz), 115.5 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 21.25 Hz), 69.2, 52.0, 29.8 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 80 : 20, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 7.1, *t*<sub>R</sub> (major) = 13.5.



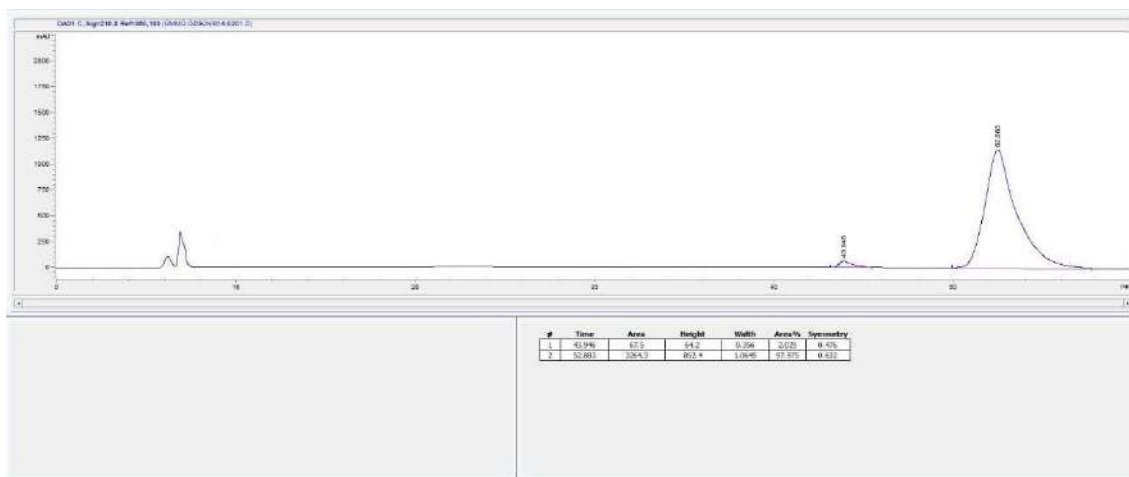
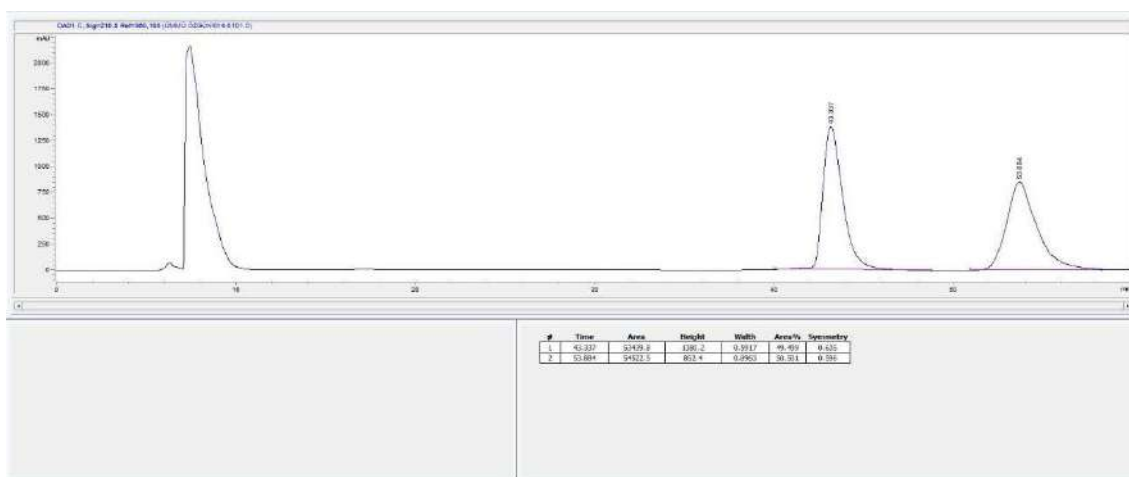
**99d: (S)-4-(4'-metilfenil)-4-hidroksibütan-2-on**

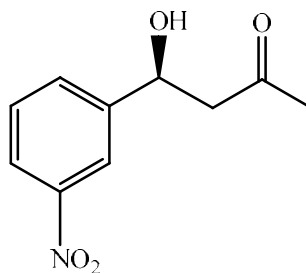
Sarı viskoz sıvı, verim %87, *ee* %89;  $[\alpha]_D^{25}$  - 51.0 (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3427, 3021, 2920, 1705, 1612; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.24 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.38 (bs, 1H), 2.81-2.99 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  209.8, 140.6, 137.4, 128.2, 128.2, 124.1, 70.0, 51.8, 31.6, 21.5 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 7.5, *t*<sub>R</sub> (major) = 14.9.



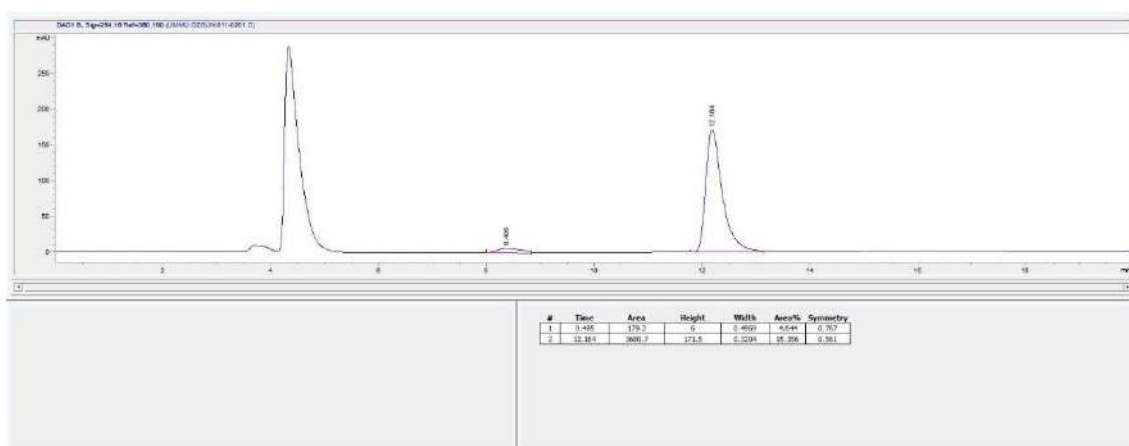
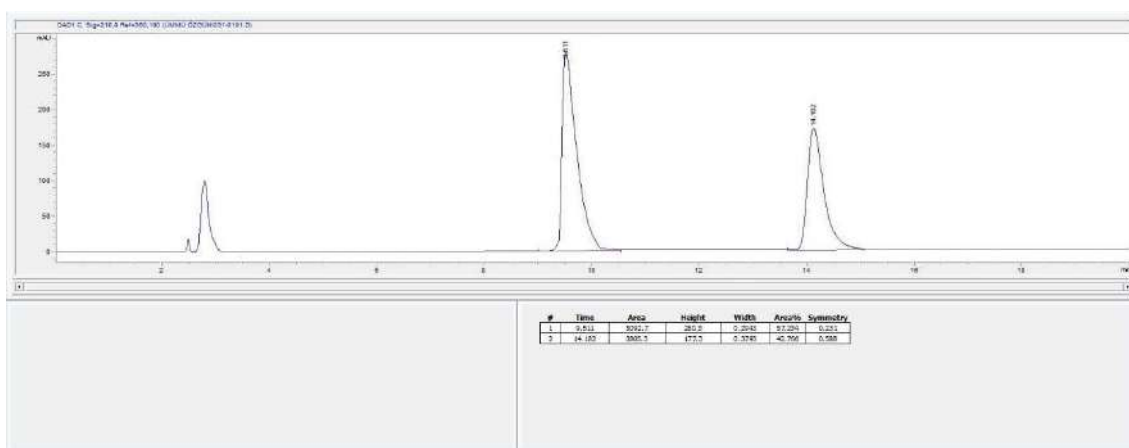
**99e: (S)-4-(4'-metoksifenil)-4-hidroksibütan-2-on**

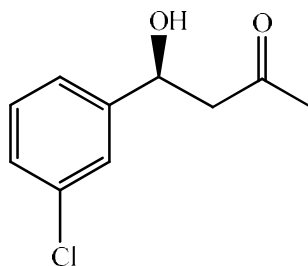
Sarı viskoz sıvı, verim %88, *ee* %96;  $[\alpha]_D^{25} + 31.0$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3422, 2919, 1732, 1449, 1104, 1072; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (bs, 1H), 2.76-2.91 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198.1, 160.9, 141.8, 127.5, 124.3, 60.4, 28.0, 21.6, 14.8 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 95 : 5, akış hızı: 0.5 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 210 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 43.9, *t*<sub>R</sub> (major) = 52.9.



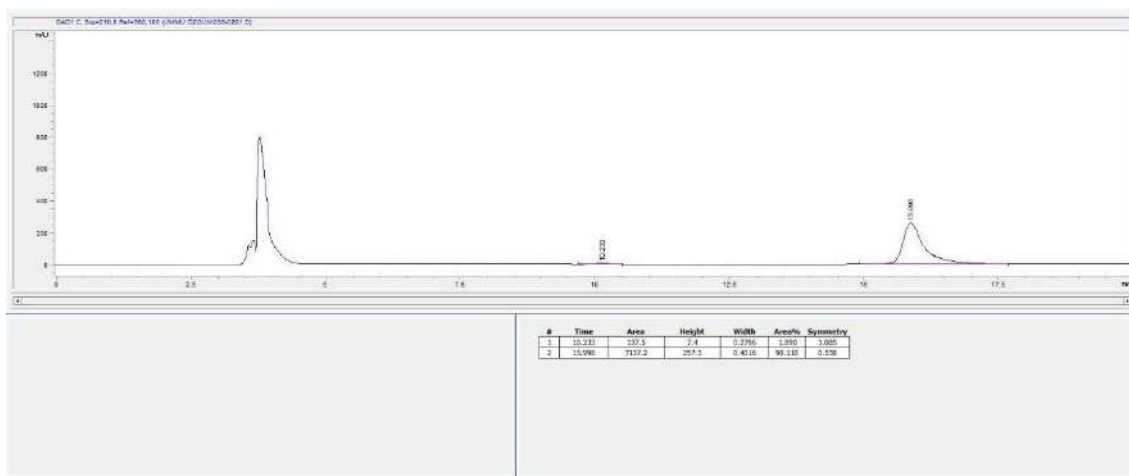
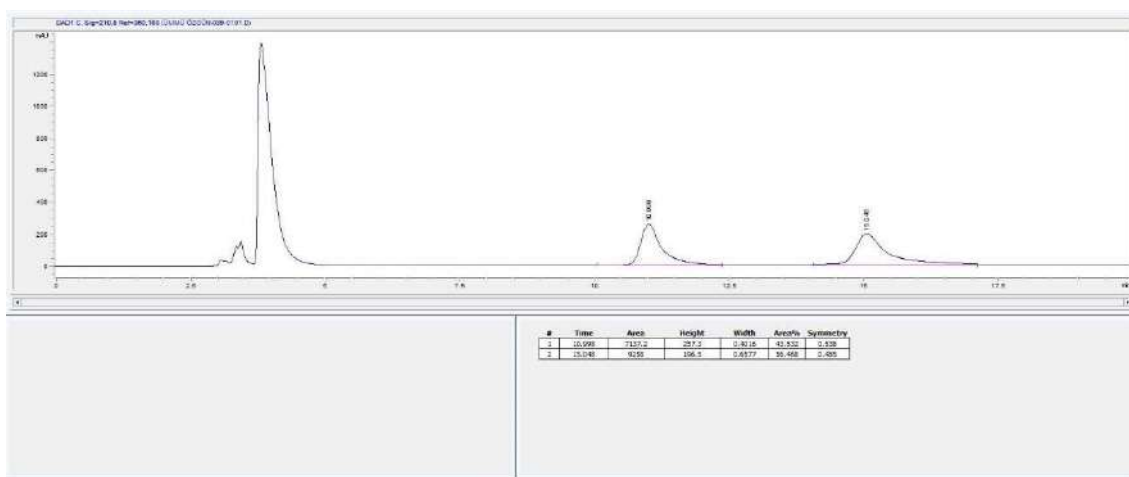
**99f: (S)-4-(3'-nitrofenil)-4-hidroksibütan-2-on**

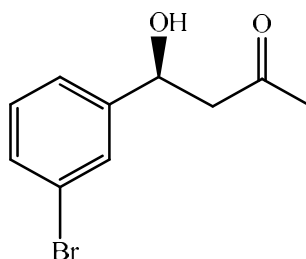
Sarı viskoz sıvı, verim %95, *ee* %91;  $[\alpha]_D^{25}$  - 56.6 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3497, 3091, 2919, 1714; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44-8.24 (m, 4H); 5.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  209.0, 147.9, 143.8, 132.0, 130.0, 123.1, 121.0, 69.0, 51.5, 30.8 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 80 : 20, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm, alıkonna zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 8.5, *t*<sub>R</sub> (major) = 12.2.



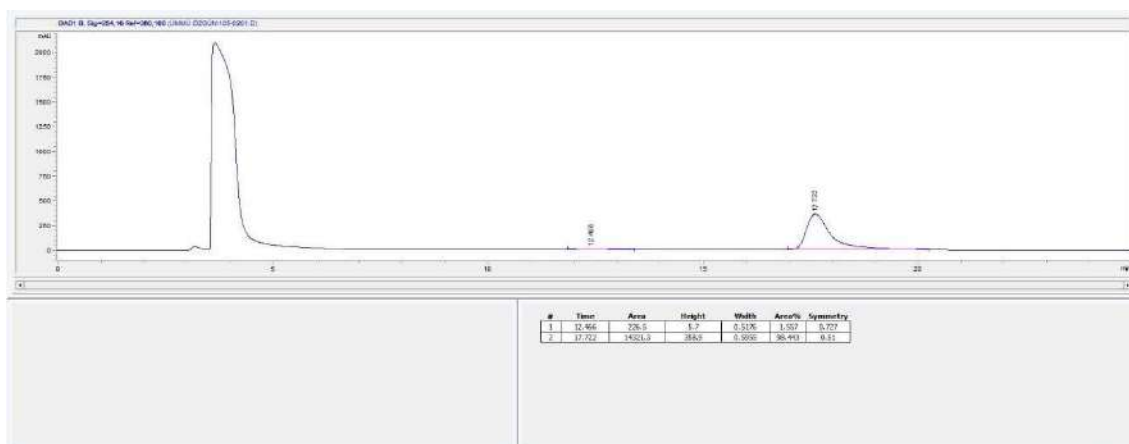
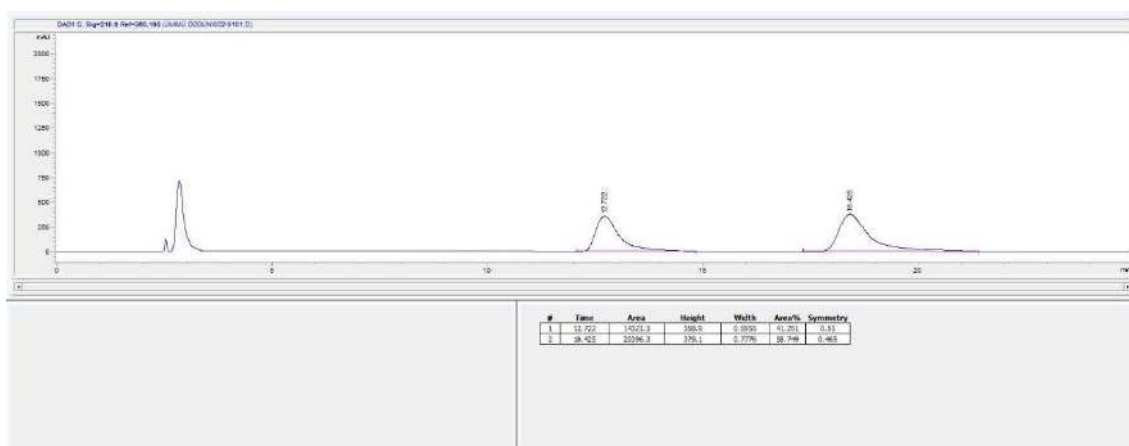
**99g: (S)-4-(3'-klororofenil)-4-hidroksibütan-2-on**

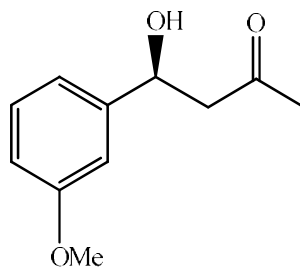
Sarı viskoz sıvı, verim %93, *ee* %96;  $[\alpha]_D^{25}$  - 31.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3427, 3036, 2925, 1710; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.52 (s, 1H), 7.29-7.45 (m, 3H), 5.29-5.34 (m, 1H), 3.89 (bs, 1H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  197.7, 142.0, 136.4, 134.9, 130.2, 128.9, 128.4, 127.9, 126.3, 27.8 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 210 nm, alıkonma zamanları: *t<sub>R</sub>* (minör) = 10.2, *t<sub>R</sub>* (major) = 15.9.



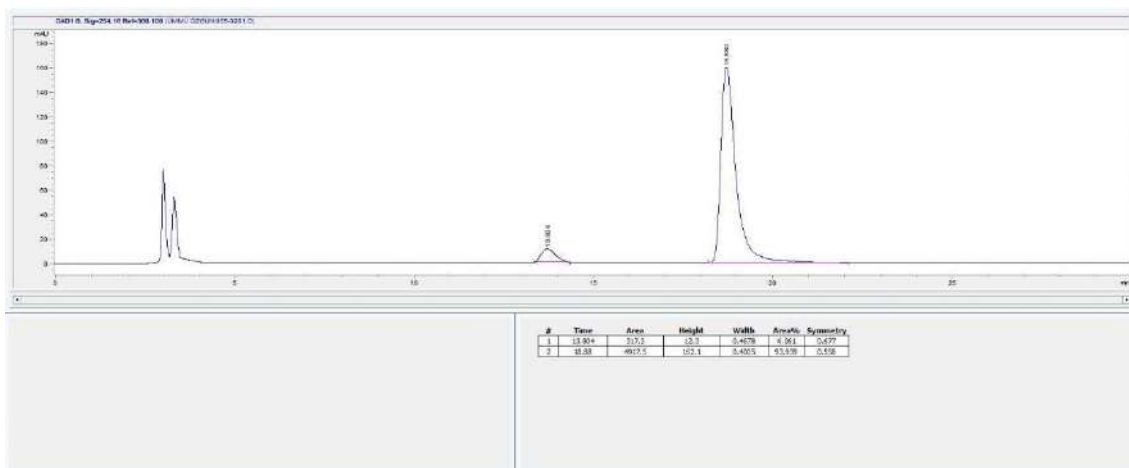
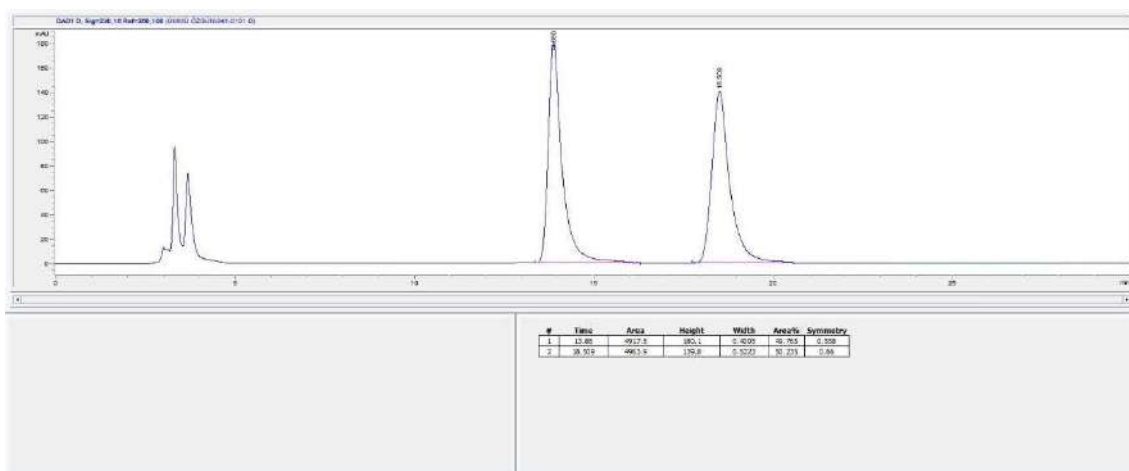
**99h: (S)-4-(3'-bromofenil)-4-hidroksibütan-2-on**

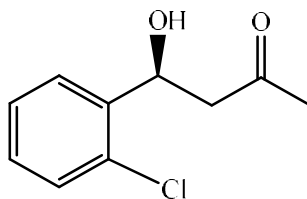
Sarı viskoz sıvı, verim %90, *ee* %97;  $[\alpha]_D^{25}$  - 36.6 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3427, 3060, 2903, 1720; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.12-7.50 (m, 4H), 5.04 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.38 (bs, 1H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.13 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  209.0, 144.9, 130.7, 129.8, 128.7, 124.1, 122.9, 69.1, 52.0, 30.8 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 95 : 5, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 12.5, *t*<sub>R</sub> (major) = 17.7.



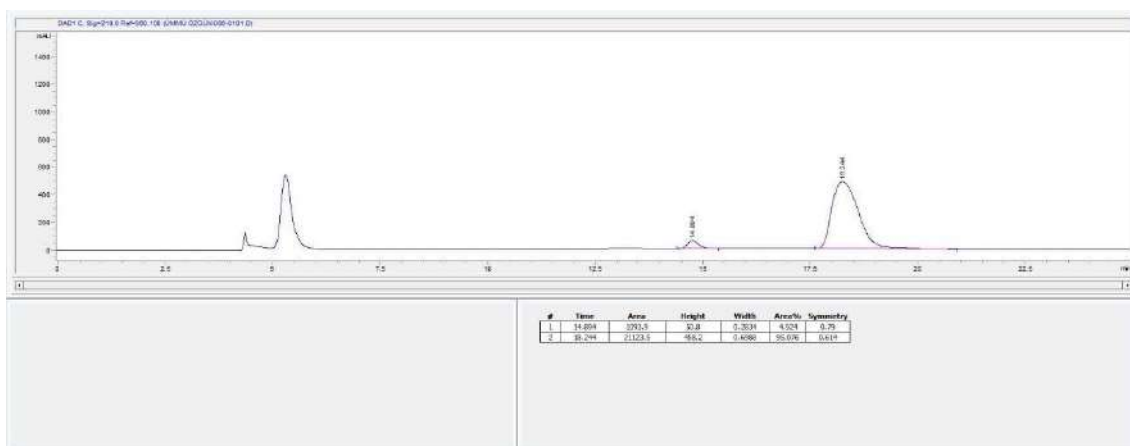
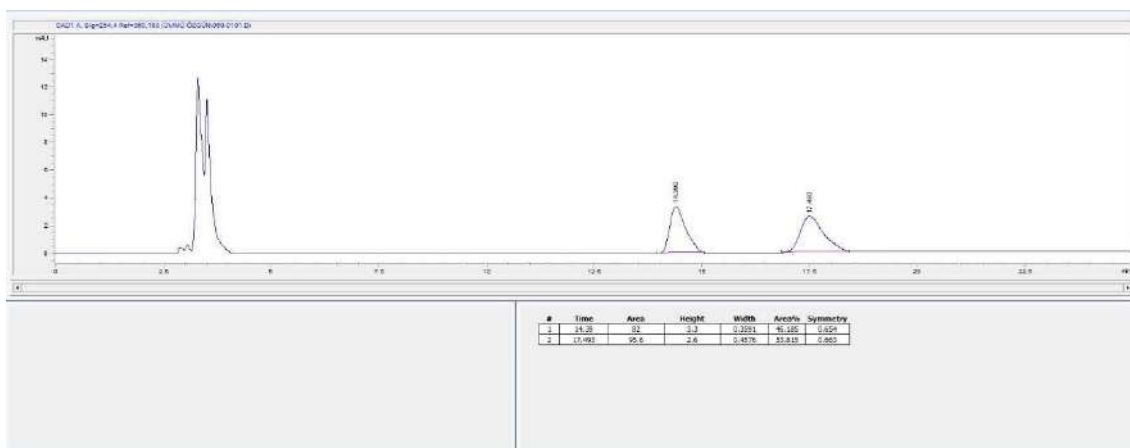
**99i: (S)-4-(3'-metoksifenil)-4-hidroksibütan-2-on**

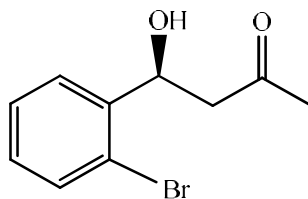
Sarı viskoz sıvı, verim %90, *ee* %88;  $[\alpha]_D^{25}$  - 48.2 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3437, 3006, 2941, 1709; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.87-7.08 (m, 4H), 5.24 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.10-3.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm, -OH sinyalleri gözlenmemiştir; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  204.0, 162.5, 146.9, 139.9, 132.9, 125.0, 119.9, 113.7, 72.9, 59.0, 53.4 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 90 : 10, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 13.8, *t*<sub>R</sub> (major) = 18.9.



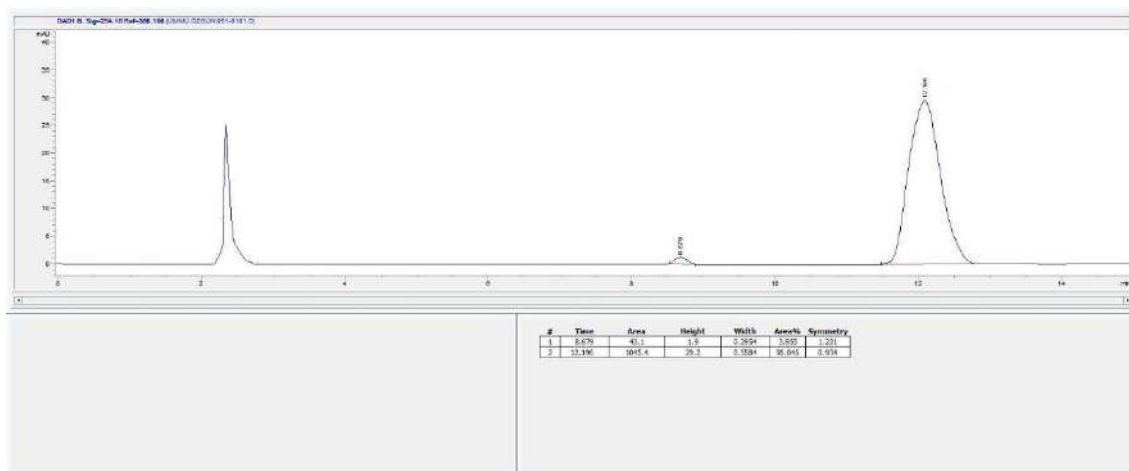
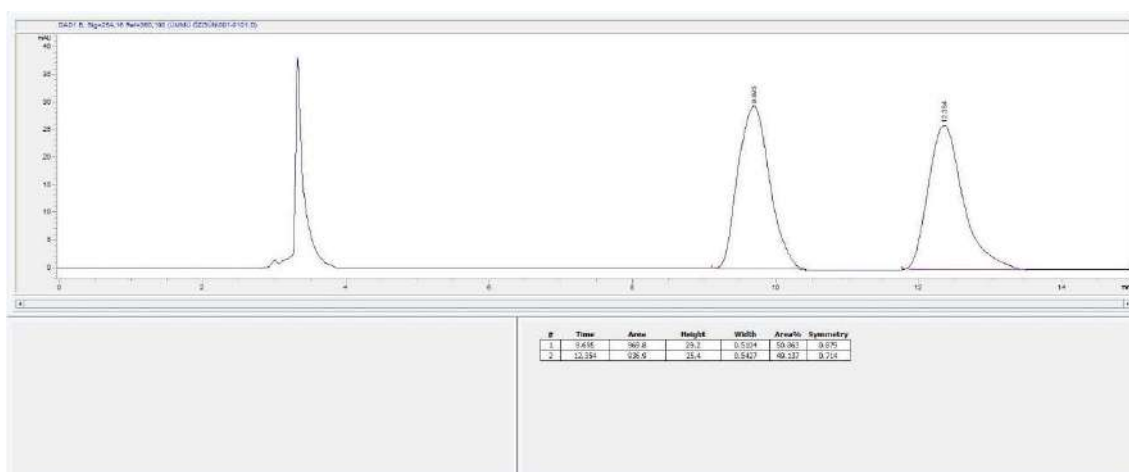
**99j: (S)-4-(2'-klorofenil)-4-hidroksibütan-2-on**

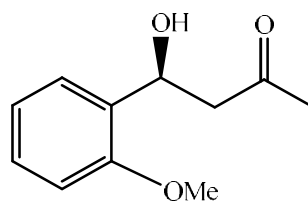
Sarı viskoz sıvı, verim %89, *ee* %90;  $[\alpha]_D^{25} + 76.6$  (*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3435, 3060, 2906, 1701; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.10-7.49 (m, 4H), 5.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.43 (bs, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  210.0, 138.9, 130.9, 129.0, 128.7, 127.9, 127.0, 66.7, 50.0, 31.0 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 92 : 8, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 210 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 14.9, *t*<sub>R</sub> (major) = 18.2.



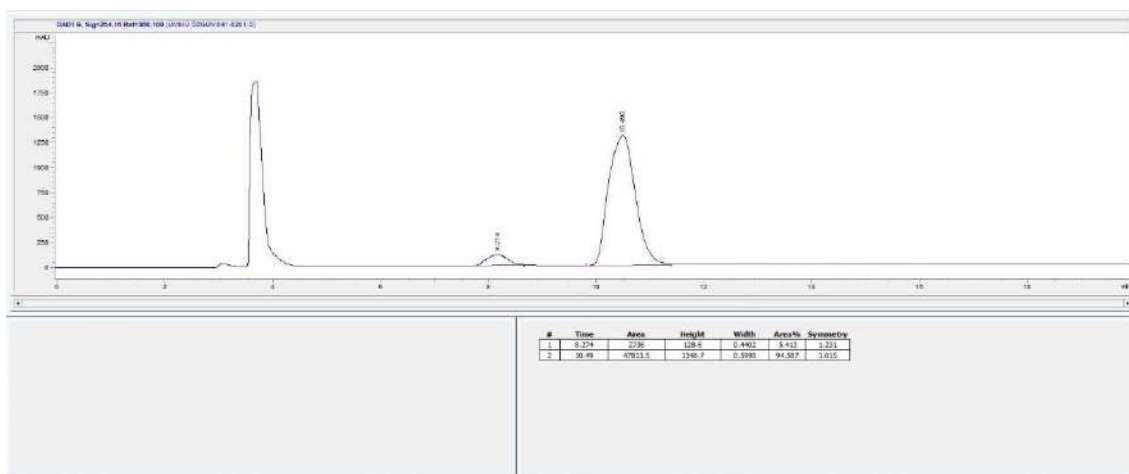
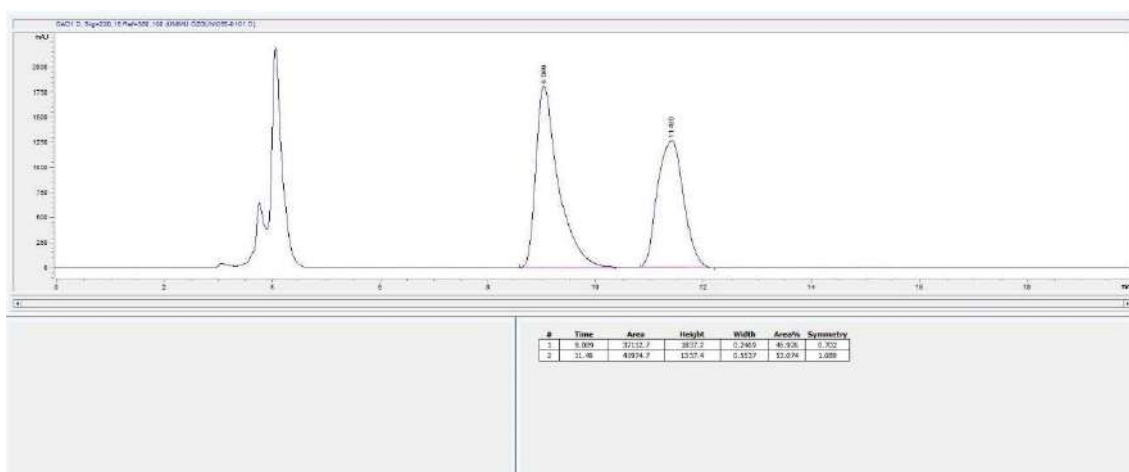
**99k: (S)-4-(2'-bromofenil)-4-hidroksibütan-2-on**

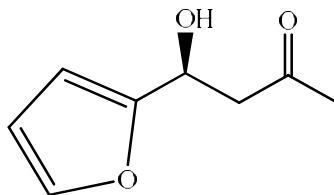
Sarı viskoz sıvı, verim %93, *ee* %92;  $[\alpha]_D^{25}$  - 82.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3429, 3070, 2911, 1711; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.02-7.53 (m, 4H), 5.36 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.76 (bs, 1H), 2.53-2.90 (m, 2H), 2.12 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  208.3, 142.0, 132.0, 130.1, 128.0, 120.9, 68.8, 49.9, 30.7 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 80 : 20, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 8.7, *t*<sub>R</sub> (major) = 12.2.



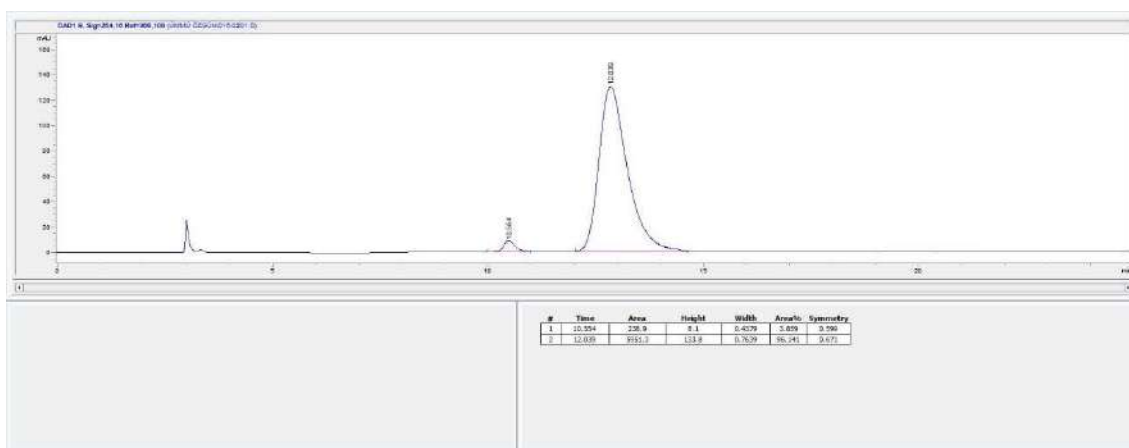
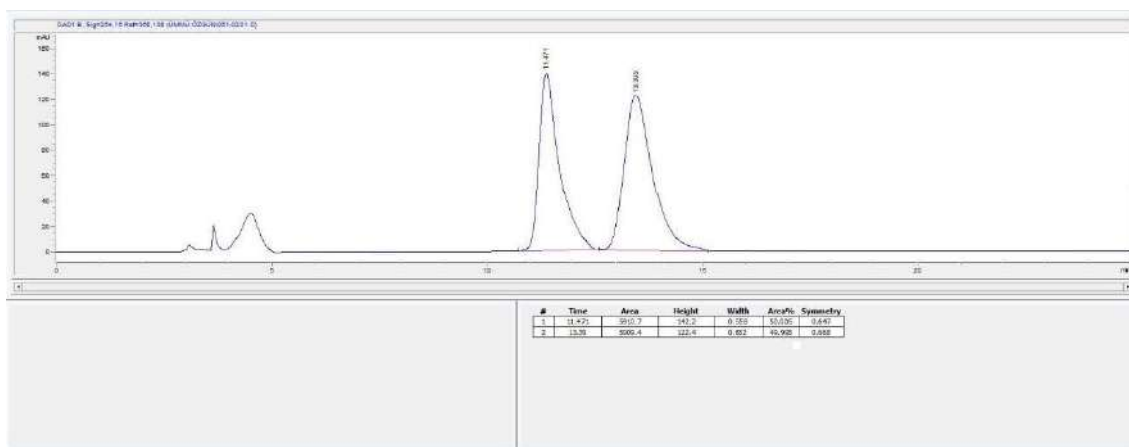
**991: (S)-4-(2'-metoksifenil)-4-hidroksibütan-2-on**

Sarı viskoz sıvı, verim %91, *ee* %89;  $[\alpha]_D^{25}$  - 58.6 (*c* 0.15, CHCl<sub>3</sub>); FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3443, 2940, 1706, 1601, 1242, 1066; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.91-7.18 (m, 4H), 5.31 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.76-2.95 (m, 2H), 2.14 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 208.2, 155.8, 131.0, 126.5, 125.3, 121.6, 110.8, 66.0, 57.5, 51.4, 30.8 ppm; HPLC: Chiralpak, AD-H, hekzan:2-propanol / 85 : 15, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 8.3, *t*<sub>R</sub> (major) = 10.5.



**99m: (S)-4-(2'-furyl)- 4-hidroksibütan-2-on**

Sarı viskoz sıvı, verim %86, *ee* %92; FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3414, 2941, 1714; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.57-7.68 (m, 1H), 6.69-6.78 (m, 1H), 6.51-6.61 (m, 1H), 4.86-4.99 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.09 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  206.2, 155.0, 142.4, 110.3, 106.0, 62.5, 48.2, 31.4 ppm; HPLC: Chiralpak, AS-H, hekzan:2-propanol / 70 : 30, akış hızı: 1.0 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 254 nm, alıkonma zamanları: *t*<sub>R</sub> (minör) = 10.5, *t*<sub>R</sub> (major) = 12.0.



## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 5.1 Sonuçlar

- ✓ Başlangıç maddesi olan **85** ve **88** nolu maddeler literatür bilgisine göre sentezlenmiştir.
- ✓ Sentezlenen başlangıç maddelerinin (*R*)-feniletilamin (**89a**) ve (*S*)-feniletilamin (**89b**) ile ayrı ayrı reaksiyonundan özgün kiral katalizörler sentezlenmiştir.
- ✓ Sentezlenen kiral katalizörler (**90a/90b** ve **91a/91b**) flaş kromatografi ile saflaştırılmıştır.
- ✓ Sentezlenen her bir bileşiğin yapısı E.N. tayini, FT-IR, NMR, çevirme açısı tayini, elementel analiz gibi metotlar kullanılarak aydınlatılmıştır.
- ✓ Elde edilen kiral katalizörlerden **90a/90b** Michael katılmasında, **91a/91b** ise Aldol katılmasında kiral katalizör olarak denenmiştir.
- ✓ Hem Michael katılması reaksiyonu hem de Aldol katılması reaksiyonu için optimum şartlar belirlenmiştir.
- ✓ Türevlendirilen Michael ve Aldol reaksiyonlarında yüksek verim ve yüksek *ee* değerleri elde edilmiştir (Michael katılmasında; %96 verim %98 *ee*, Aldol katılmasında; %95 verim %97 *ee*).
- ✓ Sonuç olarak sentezlenen bu katalizörler enantiyoselektif reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılmış ve başarılı bir şekilde kiral katalitik etki göstermiştir.

### 5.2 Öneriler

- ✓ Yeni sentezlenen bu katalizörlerin gözlenen bu katalitik etkisinden dolayı kiral katalizör olarak enantiyoselektif reaksiyonlarda kullanılabilir.
- ✓ Bu çalışmanın ışığında başlangıç maddelerine farklı kiral gruplar yerleştirilerek yeni kiral katalizörler sentezlenebilir.

## 6. KAYNAKLAR

- Arigoni, D., 1978, Stereochemical studies of enzymic C-methylations, *Ciba Foundation Symposium 60 - Molecular Interactions and Activity in Proteins*, 243.
- Bako, P., Kiss, T. ve Tóke, L., 1997, Chiral azacrown ethers derived from D-glucose as catalysts for enantioselective Michael addition, *Tetrahedron Letters*, 38, 7259-7262.
- Bako, T., Bako, P., Keglevich, G., Báthori, N., Czugler, M., Tatai, J., Novák, T., Parlagh, G. ve Tóke, L., 2003, Enantioselective Michael addition of 2-nitropropane to chalcone analogues catalyzed by chiral azacrown ethers based on  $\alpha$ -d-glucose and d-mannitol, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 1917-1923.
- Barrulas, P., Benaglia, M. ve Burke, A. J., 2014, Synthesis of novel cinchona-amino acid hybrid organocatalysts for asymmetric catalysis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 12, 923-935.
- Bozkurt, S. ve Türkmen, M. B., 2016, New chiral oxo-bridged calix[2]arene[2]triazine for the enantiomeric recognition of *a*-racemic carboxylic acids, *Tetrahedron: Asymmetry*, 27, 443-447.
- Diedrich F., 1991, Cyclophanes, Monographs in Supramolecular Chemistry, 2, *Royal Society of Chemistry*.
- Diederich, F., Stang, P. J. ve Tykwinski, R. R., 2007, Modern supramolecular chemistry: Strategies for macrocycle synthesis, *Zurich, Salt lake city, Edmonton, wiley-vch Weinheim, Almanya*.
- Durmaz, M. ve Sirit, A., 2013, Calixarene-based highly efficient primary amine– thiourea organocatalysts for asymmetric Michael addition of aldehydes to nitrostyrenes, *Supramolecular Chemistry*, 22, 292-301.
- Easton, C. J. ve Lincoln, S. F., 1999, Modified cyclodextrins: scaffolds and templates for supramolecular chemistry, *World Scientific Publishing, London*.
- Gao, P., Wang, C., Wu, Y., Zhou, Z. ve Tang, C, 2008, Sugar-derived bifunctional thiourea organocatalyzed asymmetric Michael addition of acetylacetone to nitroolefins, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 4563-4566.
- Genc, H. N., Ozgun, U. ve Sirit, A., 2019, Design, synthesis and application of chiral tetraoxacalix[2]arene[2]triazine-based organocatalysts in asymmetric Michael addition reactions, *Chirality*, 31, 293–300.
- Genc, H. N., Ozgun, U. ve Sirit, A., 2019, Chiral tetraoxacalix[2]arene[2]triazine-based organocatalysts for enantioselective Aldol reactions, *Tetrahedron Letters*, 60, 1763–1768.

- Genc, H. N., 2019, Effective asymmetric Michael addition of anthrone to nitroalkenes using chiral tetraoxacalix[2]arene[2]triazines as organocatalysts, *Chirality*, 31, 711-718.
- Guo, H. M., Cun, L. F., Gong, L. Z., Mi, A. Q. ve Jiang, Y. Z., 2005, Asymmetric direct Aldol reaction catalyzed by an L-prolinamide derivative: considerable improvement of the catalytic efficiency in the ionic liquid, *Chemical communications*, 11, 1450-1452.
- Gurusamy, R. ve Natarajan, S., 2013, Current status on biochemistry and molecular biology of microbial degradation of nicotine, *The Scientific World Journal*, 1–15.
- Gutsche C. D. ve Muthukrishnan R., 1978, Calixarenes. 1. analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols, *J. Org. Chem.*, 43, 4905-4906.
- Gutsche, C. D., Dhawan, B., No, K. H. ve 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., 1983, Calixarenes, *Acc. Chem. Res.*, 16, 161-170.
- Gutsche, C. D. ve Nam, K. C., 1988, Calixarenes, 22. Synthesis, properties, and metal complexation of aminocalixarenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6153-6162.
- Gutsche, C. D., 1989, Topics in calixarene chemistry, *J. Inclusion Phenom.*, 7, 61-72.
- Gutsche, C. D. ve Iqbal, M., 1990, *p*-tert-Butylcalix[4]arene, *Org. Synt.*, 68, 234-237.
- Hopf, H. ve Gleiter R., 2006, Modern cyclophane chemistry; *John Wiley & Sons*.
- Hopf, H., 2008, [2.2]Paracyclophanes in polymer chemistry and materials science, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47, 9808–9812.
- Hoyas, S., Roscioni, O. M., Tonneaux, C., Gerbaux, P., Cornil, J. ve Muccioli, L., 2021, Peptoids as a chiral stationary phase for liquid chromatography: Insights from molecular dynamics simulations, *Biomacromolecules*, 22, 6, 2573–2581.
- Kristensen, T. E., Vestli, K., Jakobsen, M. G., Hansen, F. K. ve Hansen, T., 2010, A general approach for preparation of polymer-supported chiral organocatalysts via acrylic copolymerization, *The Journal of Organic Chemistry*, 75, 5, 1620-1629.
- Kusano, S., Konishi, S., Ishikawa, R., Sato, N., Kawata, S., Nagatsugi, F. ve Hayashida, O., 2017, Synthesis of water-soluble triazinophanes and evaluation of their molecular recognition properties, *European Journal of Organic Chemistry*, 12, 1618-1623.
- Leverd, P. C. ve Nierlich, M., 2000, Reactions of UCl<sub>4</sub> with *t*-Bu-Calix [4, 5, and 6] arenes: The first “Non-Uranyl” calixarene complexes of uranium, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 8, 1733-1738.

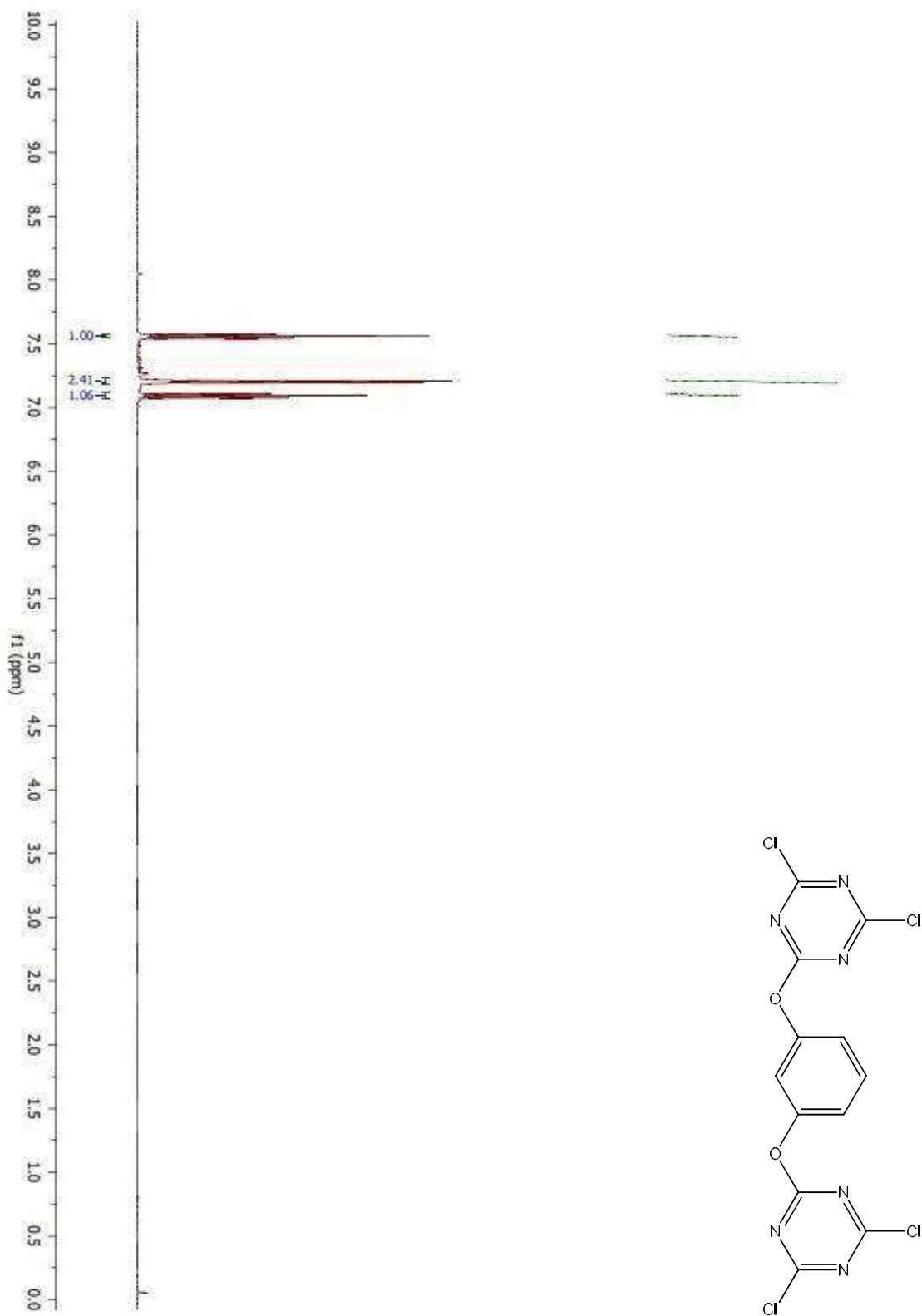
- Leverd, P. C., Huc, V., Palacin, S. ve Nierlich, M., 2000, Octa (*p*-hydroxy) octakis (propyloxy) calix [8] arene: The first crystal structure of a *p*-Hydroxy calixarene, *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, 3, 259-266.
- Liu Z., Nalluri S. K. M. ve Stoddart J. F., 2017, Surveing macrocyclic chemistry: from flexible crown ethers to ridig cyclophanes, *Chem. Soc. Rev.*, 46, 2419–2478.
- Miura, T., Nishida, S., Masuda, A., Tada, N. ve Itoh, A., 2011, Asymmetric Michael additions of aldehydes to maleimides using a recyclable fluorous thiourea organocatalyst, *Tetrahedron Letters*, 52 (32), 4158-4160.
- Malerich, J. P., Hagihara, K. ve Rawal, V. H., 2008, Chiral squaramide derivatives are excellent hydrogen bond donor catalyst, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 14416-14417.
- Nomura, E., Taniguchi, H., Kawaguchi, K. ve Otsuji, Y., 1993, Catalytic ability of a flexible octopus-type calix[6]arene in ester-forming reactions and its structural properties, *J. Org. Chem.*, 58, 4709–4715.
- Ogoshi, T., Kanai, S., Fujinami, S., Yamagishi, T. ve Nakamoto, Y., 2008, Para-bridged symmetrical pillar 5 arenes: Their Lewis acid catalyzed synthesis and host–guest property, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 15, 5022–5023.
- Pedersen, C. J., 1967, Cyclic polyethers and their complexes with metal salts, *Journal of the American Chemical Society*, 89 (26), 7017–7036.
- Raj, M., Vishnumaya, Ginotra, S. K., ve Singh, V. K., 2006, Highly enantioselective direct Aldol reaction catalyzed by organic molecules, *Organic Letters*, 8, 18, 4097-4099.
- Rao, K. S., Trivedi, R. ve Kantam, M. L., 2015, Ferrocene analogues of hydrogen-bond-donor catalysts: An investigative study on asymmetric michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes, *Synlett*, 26(02), 221-227.
- Schaller, C., 2022, Chirality in nature and chiral environments [online], <https://chem.libretexts.org/> [Ziyaret Tarihi: 5 Aralık 2022].
- Schmid, R. D. ve Verger, R., 1998, Lipases: interfacial enzymes with attractive applications, *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 12, 1608-1633.
- Schneider, H. J., 2009, Binding mechanisms in supramolecular complexes, *Angewandte Chemie International Edition*, 48, 22, 3924-3977.
- Sheldon, R. A., 1993, Industrial synthesis of optically active compounds, *Marcel Dekker Inc.*, New York.
- Shinkai, S., 1993, Calixarenes—the third generation of supramolecules, *Tetrahedron*, 49, 40, 8933-8968.

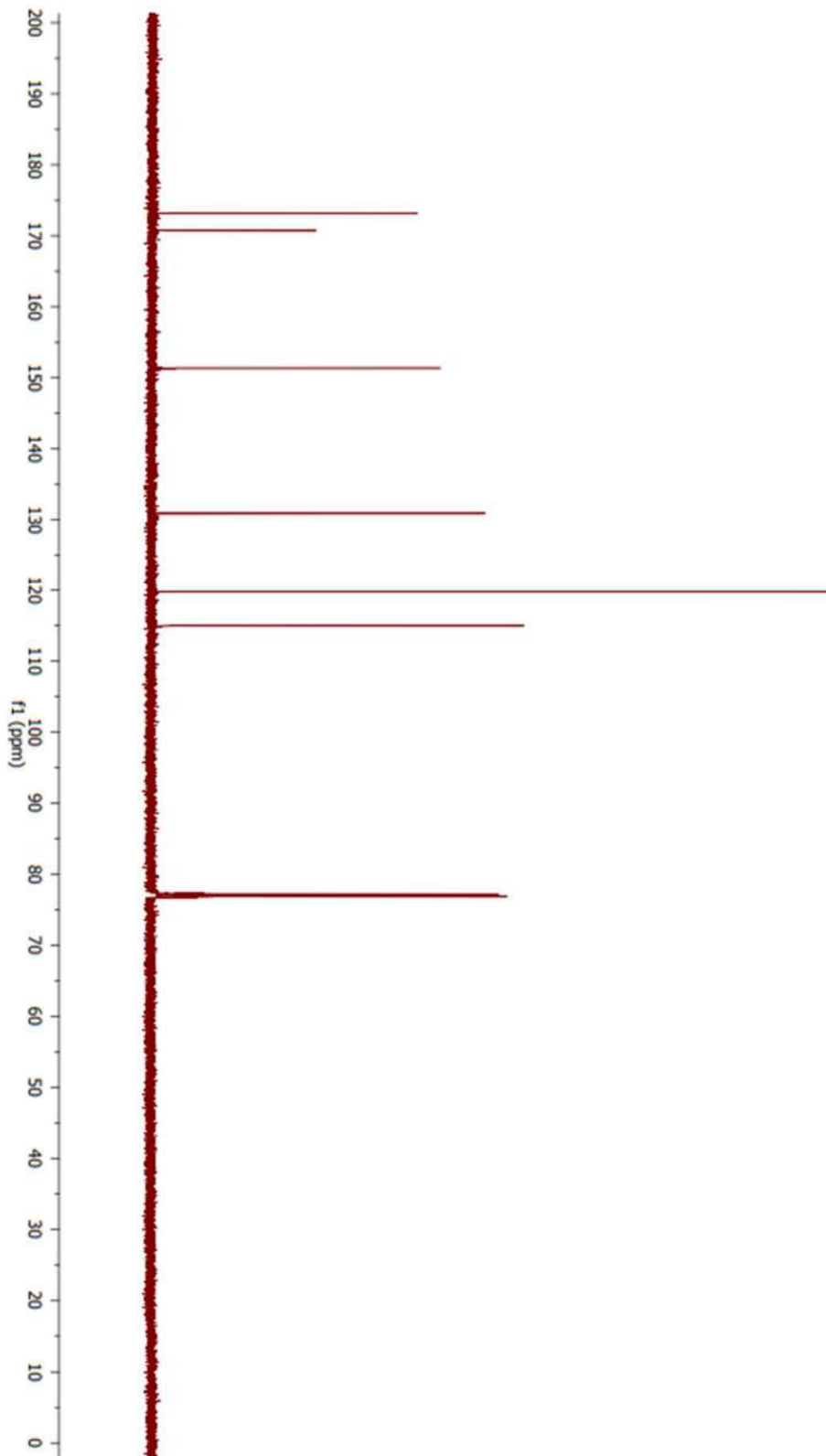
- Stamatis, G., Zerkowski, H. R., Doetsch, N., Greschuchna, D., Konietzko, N. ve Reindemeister, J. C., 1993, Sequential bilateral lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis, *The Annals of Thoracic Surgery*, 56, 4, 972-975.
- Steed, J. W. ve Atwood, J. L., 2000, Supramol Chem, *England: John Wiley & Sons, Ltd.*
- Tang, Z., Jiang, F., Cui, X., Gong, L. Z., Mi, A. Q., Jiang, Y. Z. ve Wu, Y. D., 2004, Enantioselective direct Aldol reactions catalyzed by L-prolinamide derivatives, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 16, 5755-5760.
- Tong, S. T., Harris, P. W., Barker, D. ve Brimble, M. A., 2008, Use of (S)-5-(2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-tetrazole as a novel and enantioselective organocatalyst for the Aldol reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, 164–170.
- Vicens, J. ve Böhmer, V., 1991, Calixarenes: A versatile class of macrocyclic compounds, *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht, Boston, London.
- Vicens, J., Asfari, Z. ve Harrowfield, J. M., 1994, Calixarenes 50 th anniversary: commemorative issue, *Kluwer Academic Publishers*, 213-218.
- Voncina, B. ve Vivod, V., 2013, Cyclodextrins in textile finishing, *In: G M (Ed) Textile dyeing in Tech.*, Chapter 3, 53-75.
- Vural, U., Durmaz, M. ve Sirit, A., 2016, A novel calix [4] arene-based bifunctional squaramide organocatalyst for enantioselective Michael addition of acetylacetone to nitroolefins, *Organic Chemistry Frontiers*, 3, 6, 730-736.
- Wang, M. X. ve Yang, H. B., 2004, A general and high yielding fragment coupling synthesis of heteroatom-bridged calixarenes and the unprecedented examples of calixarene cavity fine-tuned by bridging heteroatoms, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 15412-15422.
- Wang, C. J., Zhang, Z. H., Dong, X. Q. ve Wu, X. J., 2008, Chiral amine-thioureas bearing multiple hydrogen bonding donors: Highly efficient organocatalysts for asymmetric Michael addition of acetylacetone to nitroolefins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 12, 1431-1433.
- Wynberg, H., Hekkert, G. L., Houbiers, J. P. M. ve Bosch, H. W., 1965, The optical activity of butylethylhexylpropylmethane, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 12, 2635–2639.
- Yang, H., Henke E. ve Bornscheuer, U. T., 1999, Highly efficient double enantioselection by lipase-catalyzed transesterification of (R,S)-carboxylic acid vinyl esters with (R/S)-1-phenylethanol, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 957-960.
- Yu, N., Han, S. ve Yu, H., 2015, The 4, 5-methanol-proline as a chiral organocatalysts in direct asymmetric Aldol reactions, *Tetrahedron*, 71, 28, 4665-4669.
- Zhang, Y., Shao, Y., Xu, H. ve Wang, W., 2011, Organocatalytic direct asymmetric vinylogous Michael reaction of an  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -butyrolactam with enones, *J. Org. Chem.*, 76, 1472–1474.

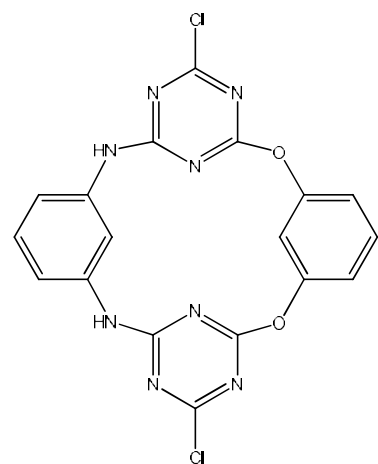
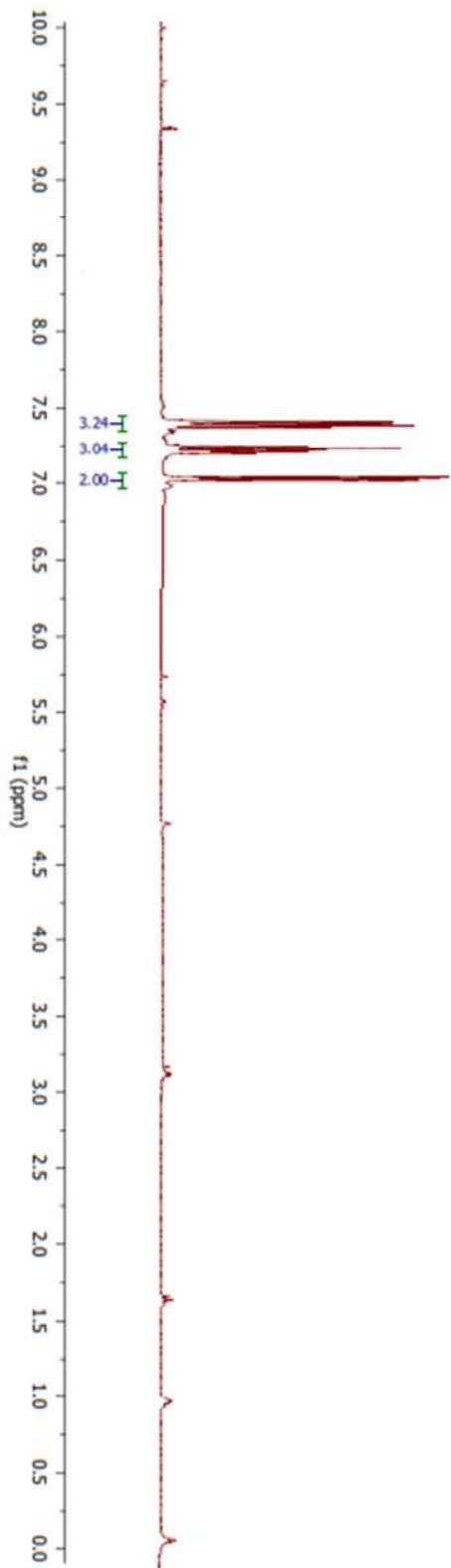
Zhou, Y. ve Shan, Z., 2006, (*R*)-or (*S*)-Bi-2-naphthol assisted, l-proline catalyzed direct Aldol reaction, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 11, 1671-1677.

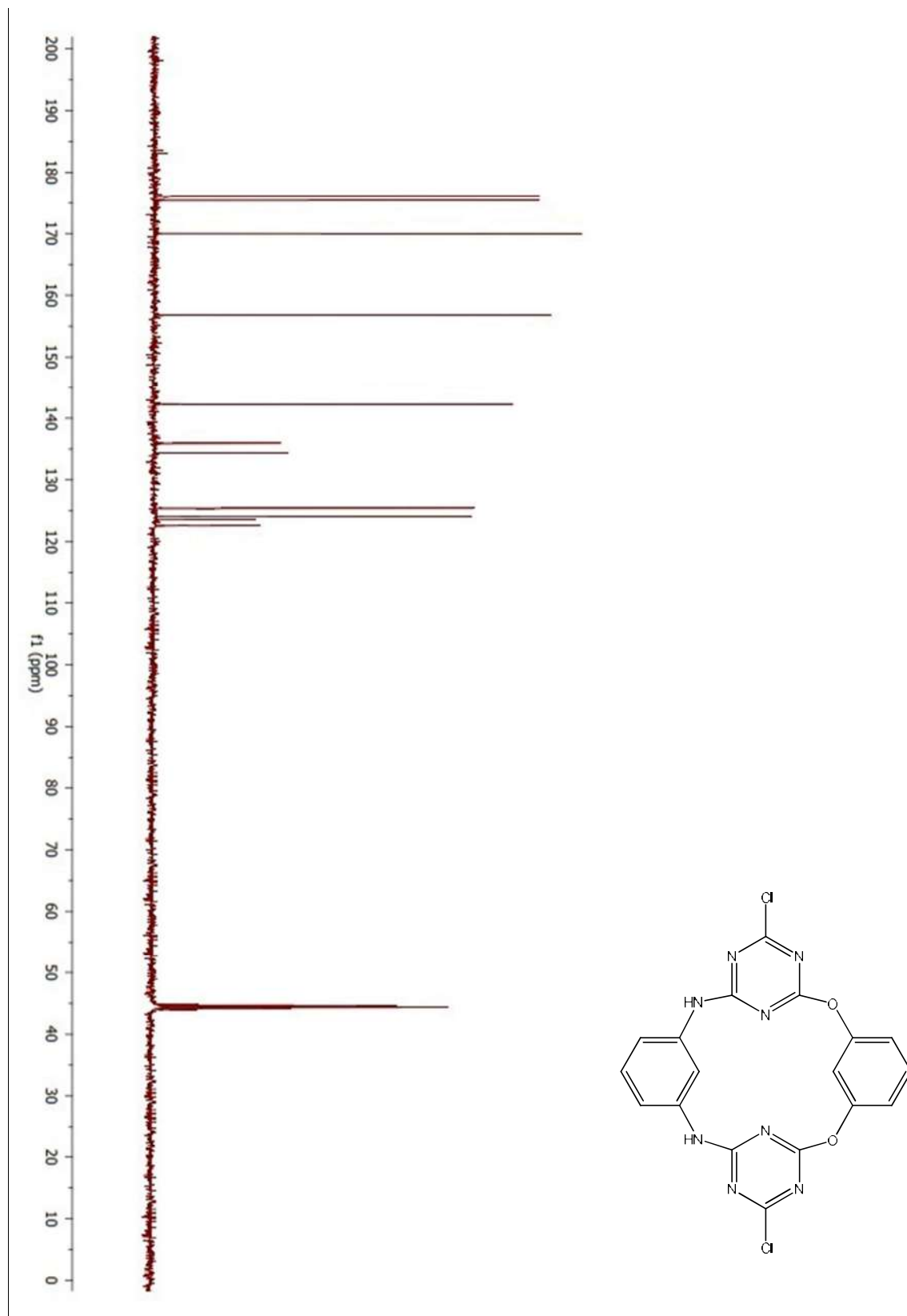
Zinke, A. ve Ziegler, E., 1944, Zur kenntnis des hartungs-prozesses von phenol-formaldehyd-harzen, X. Mitteilung, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 77, 264-272.

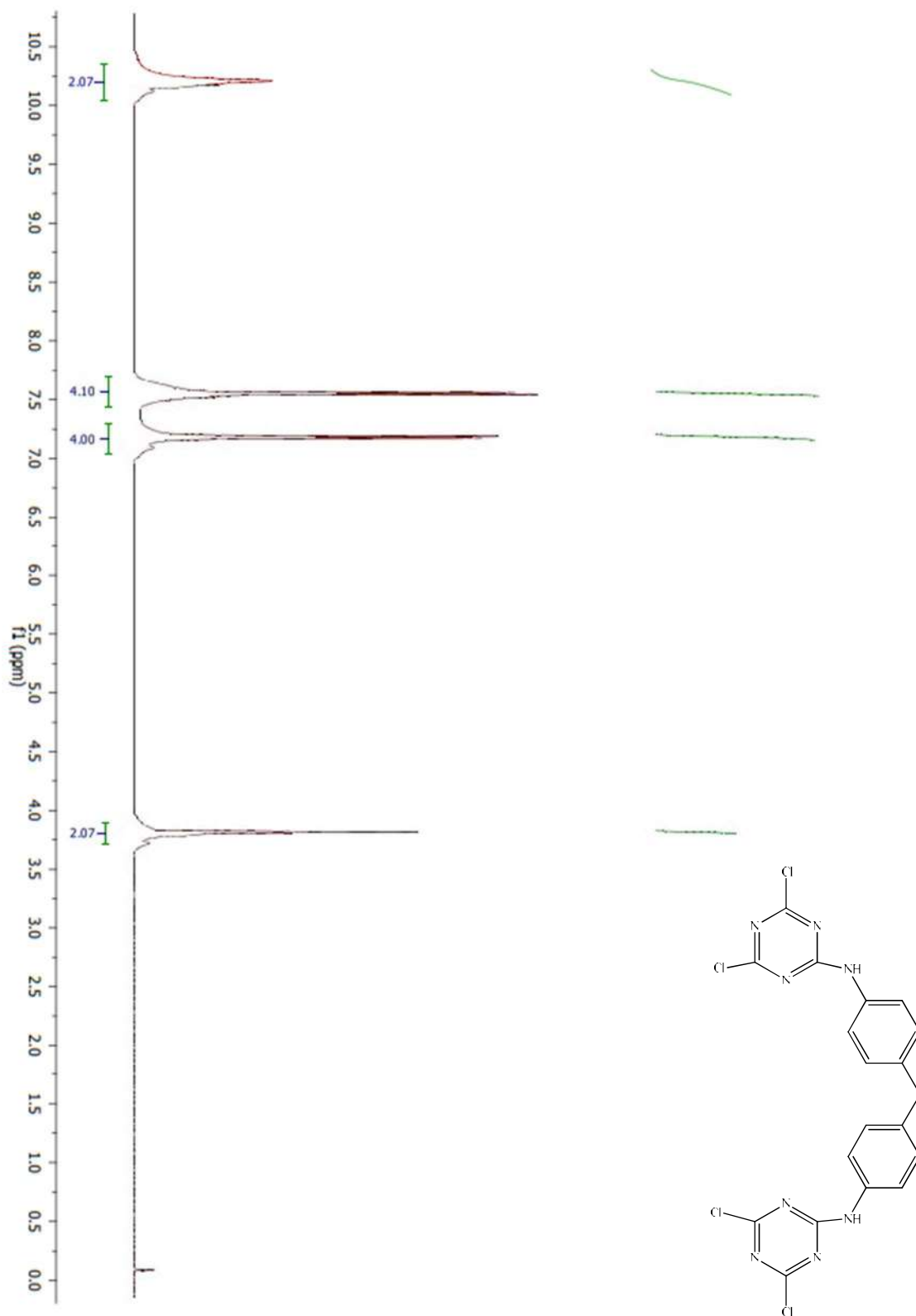
## EKLER

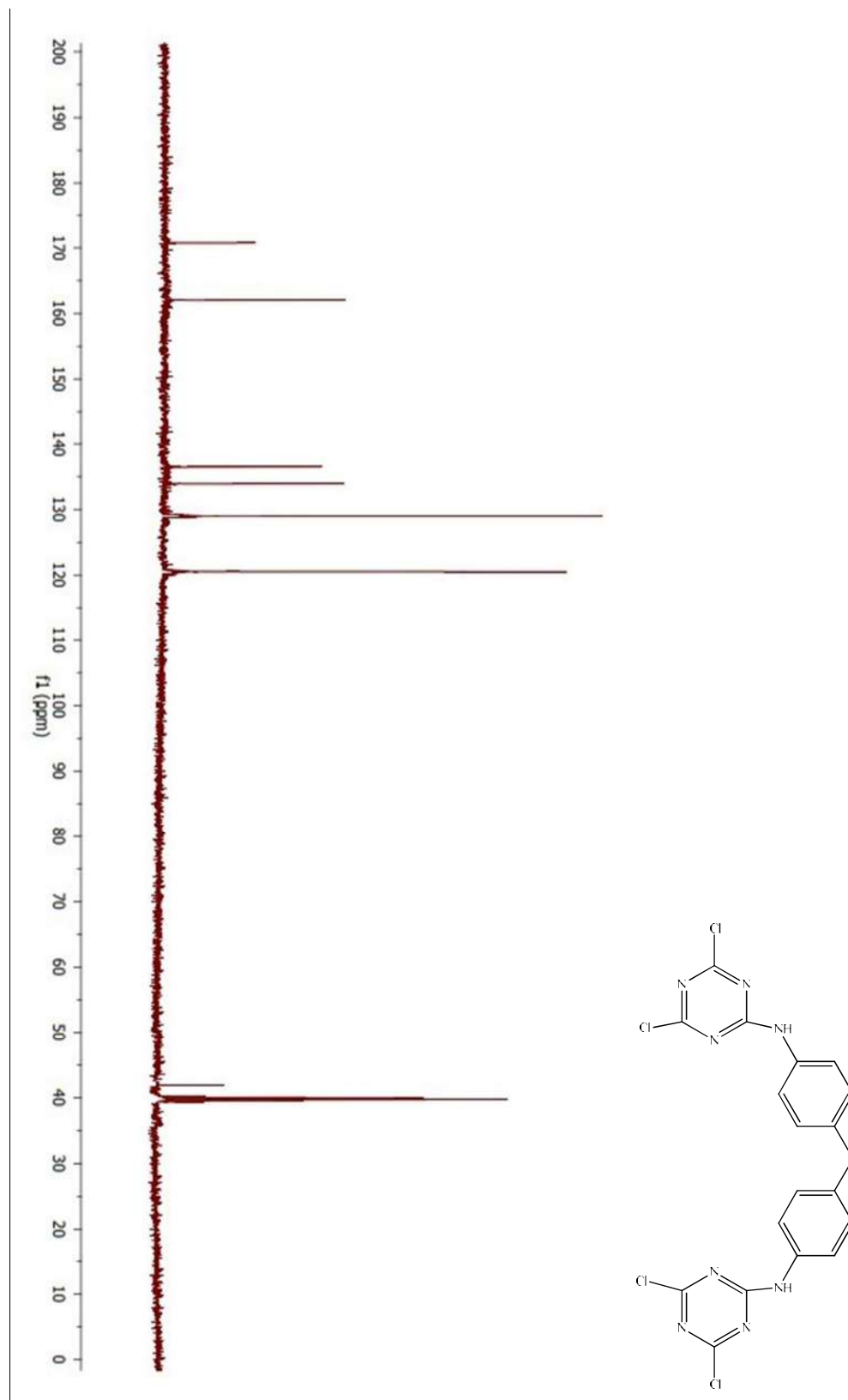
EK-1 Bileşik (83)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

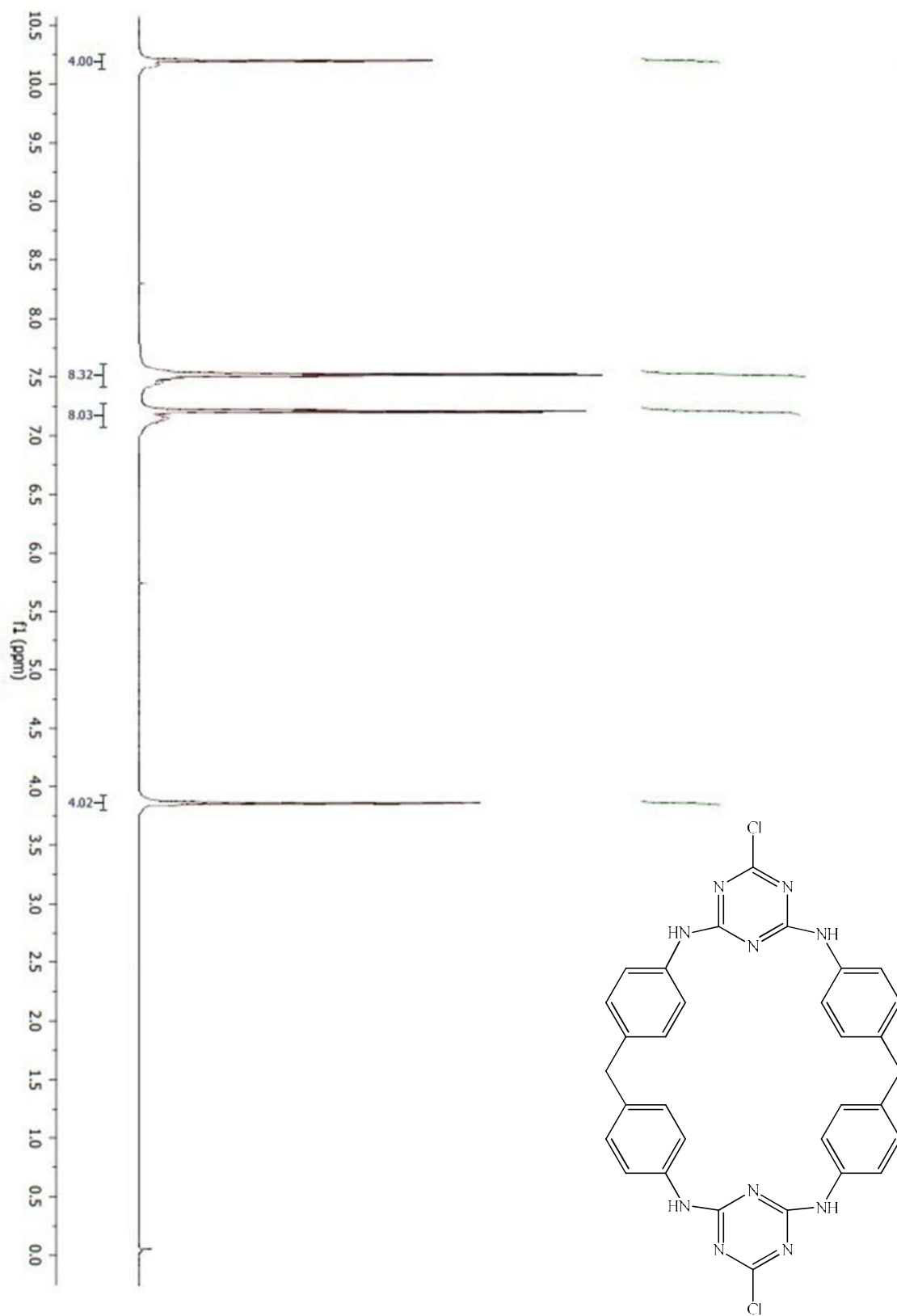
EK-2 Bileşik (83)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

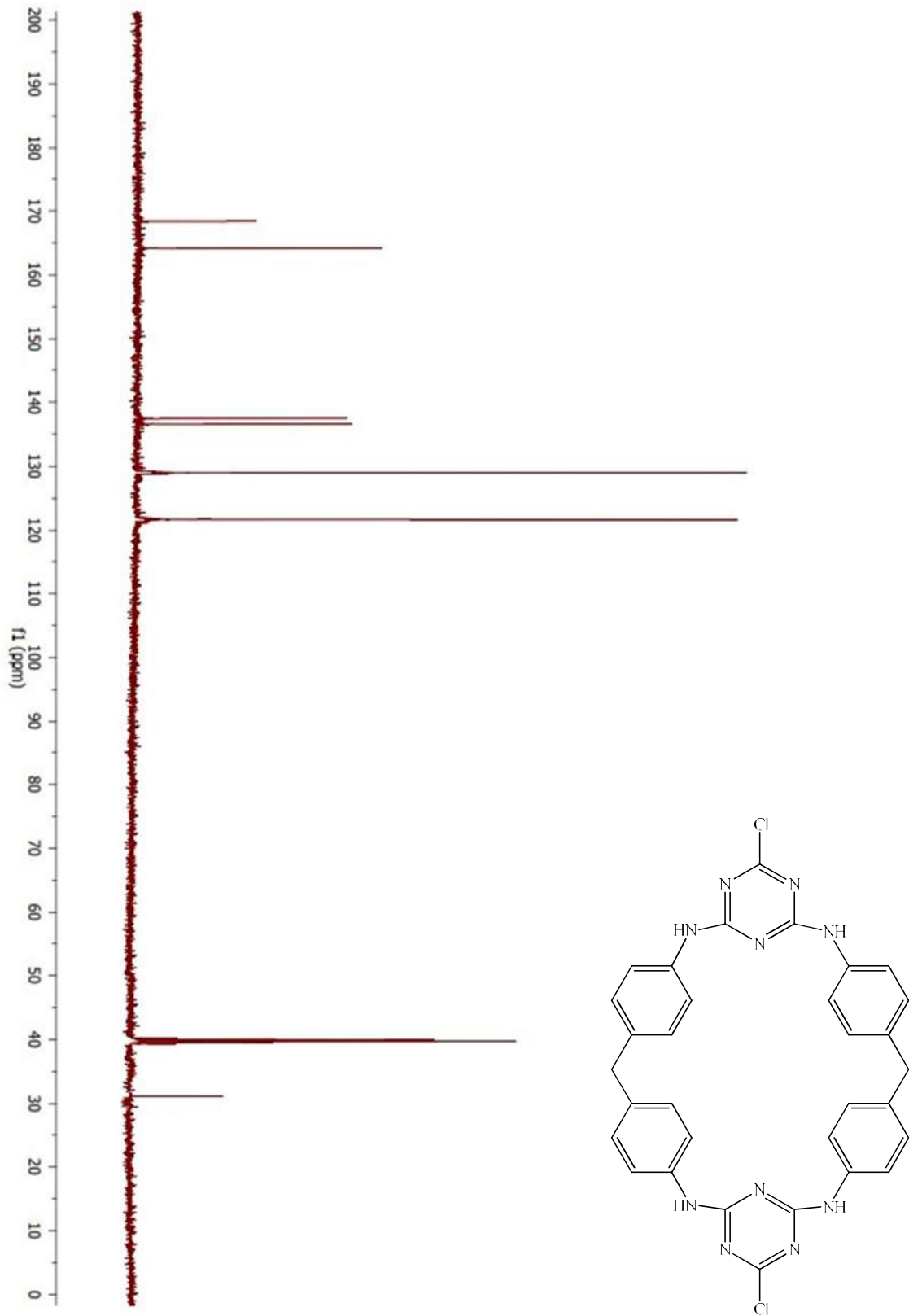
EK-3 Bileşik (85)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

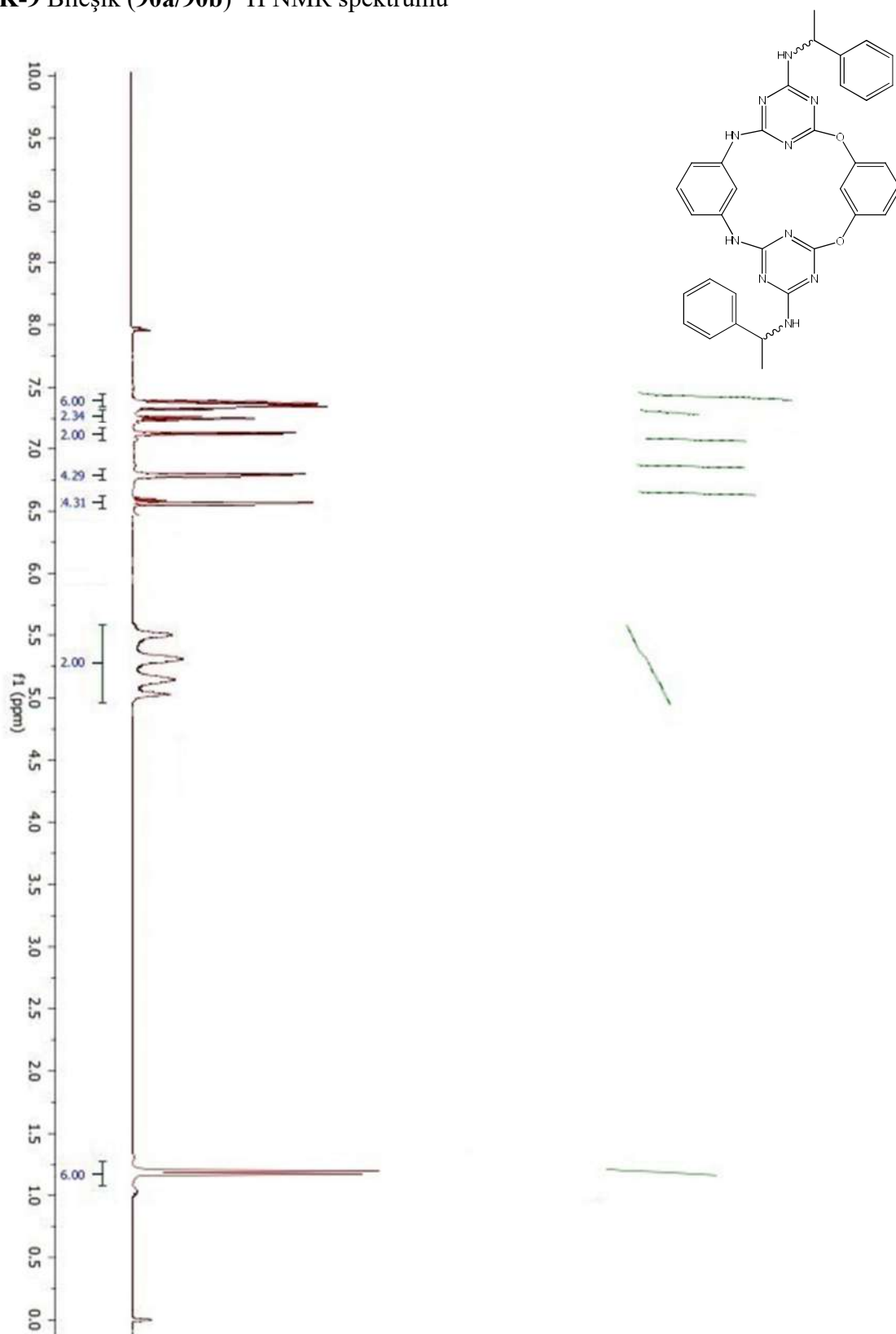
EK-4 Bileşik (85)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

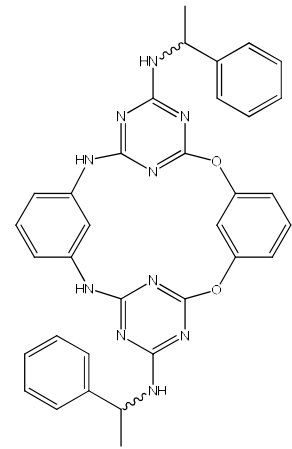
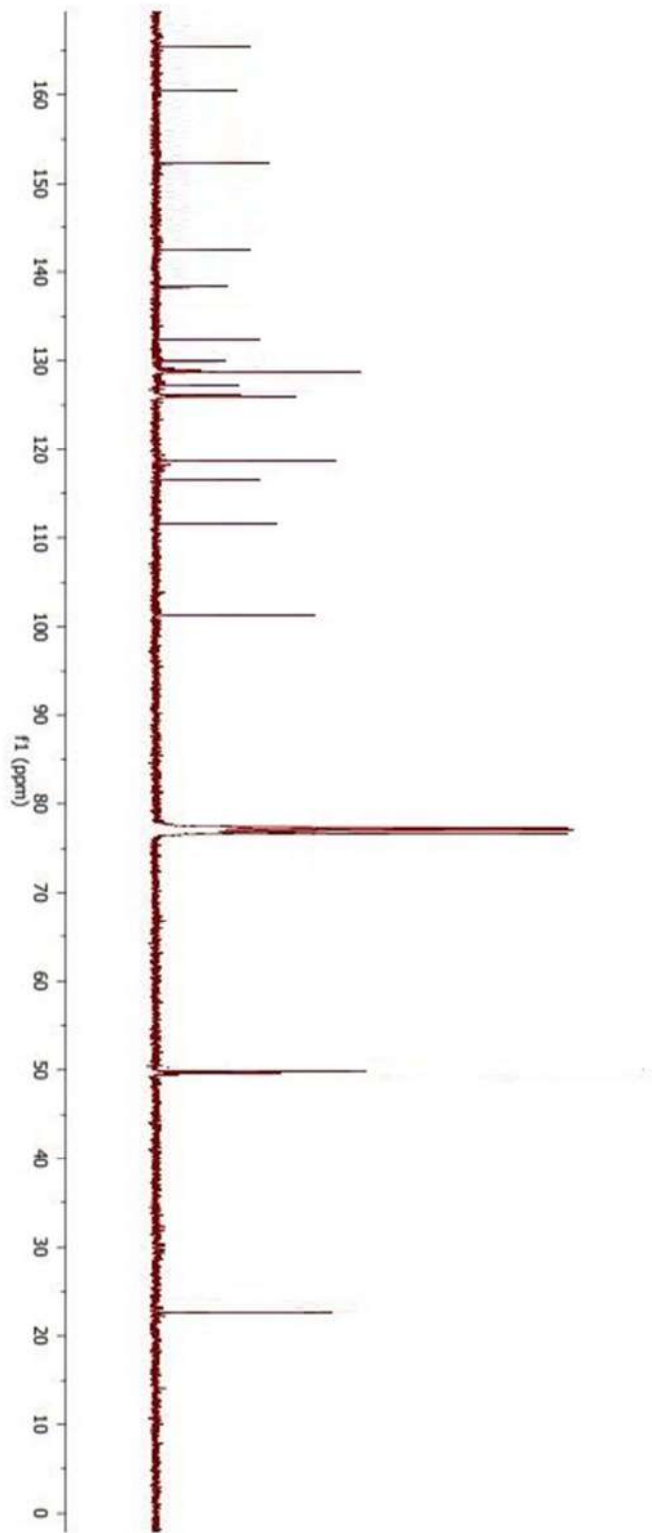
EK-5 Bileşik (87)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

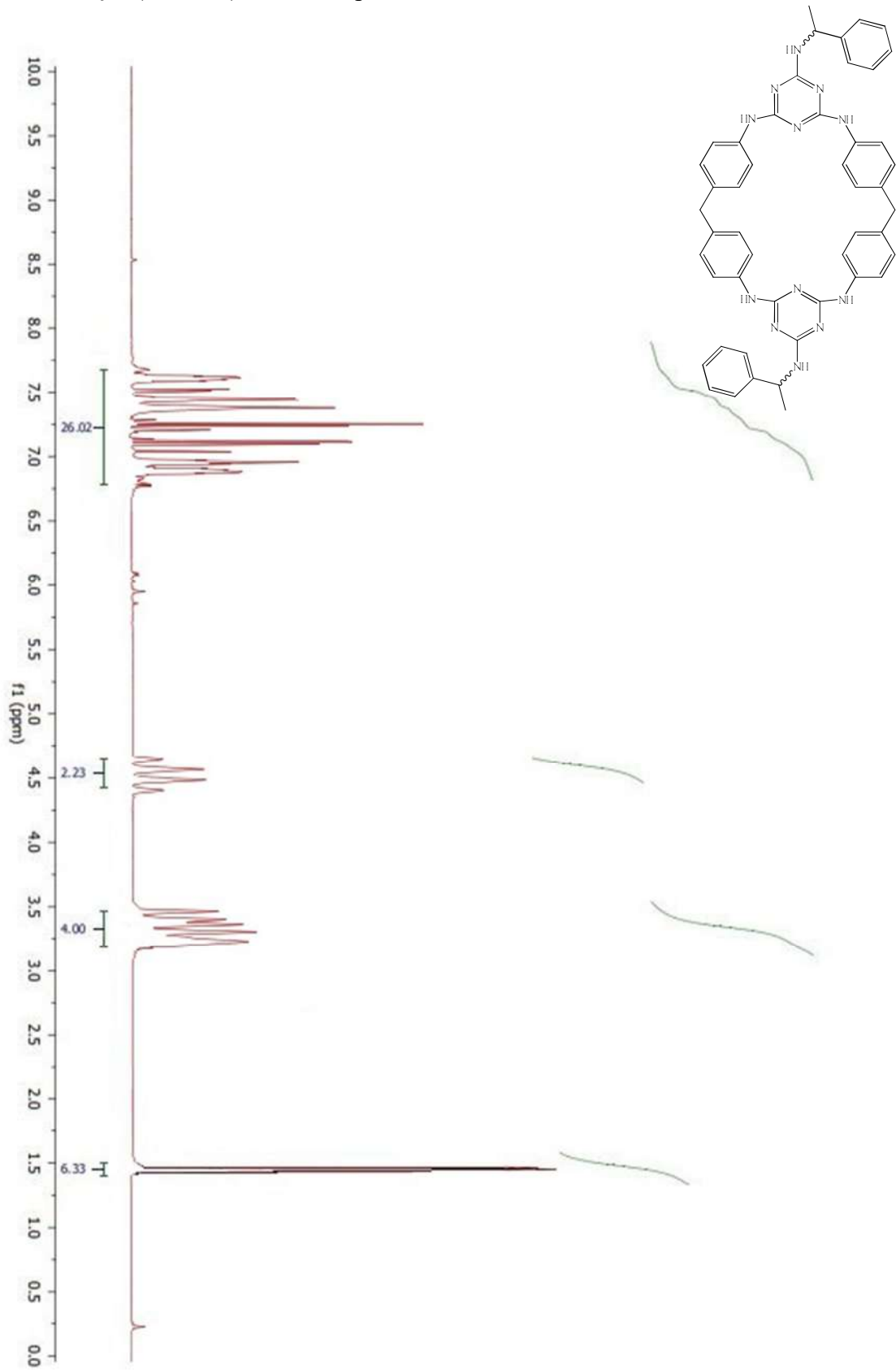
EK-6 Bileşik (87)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

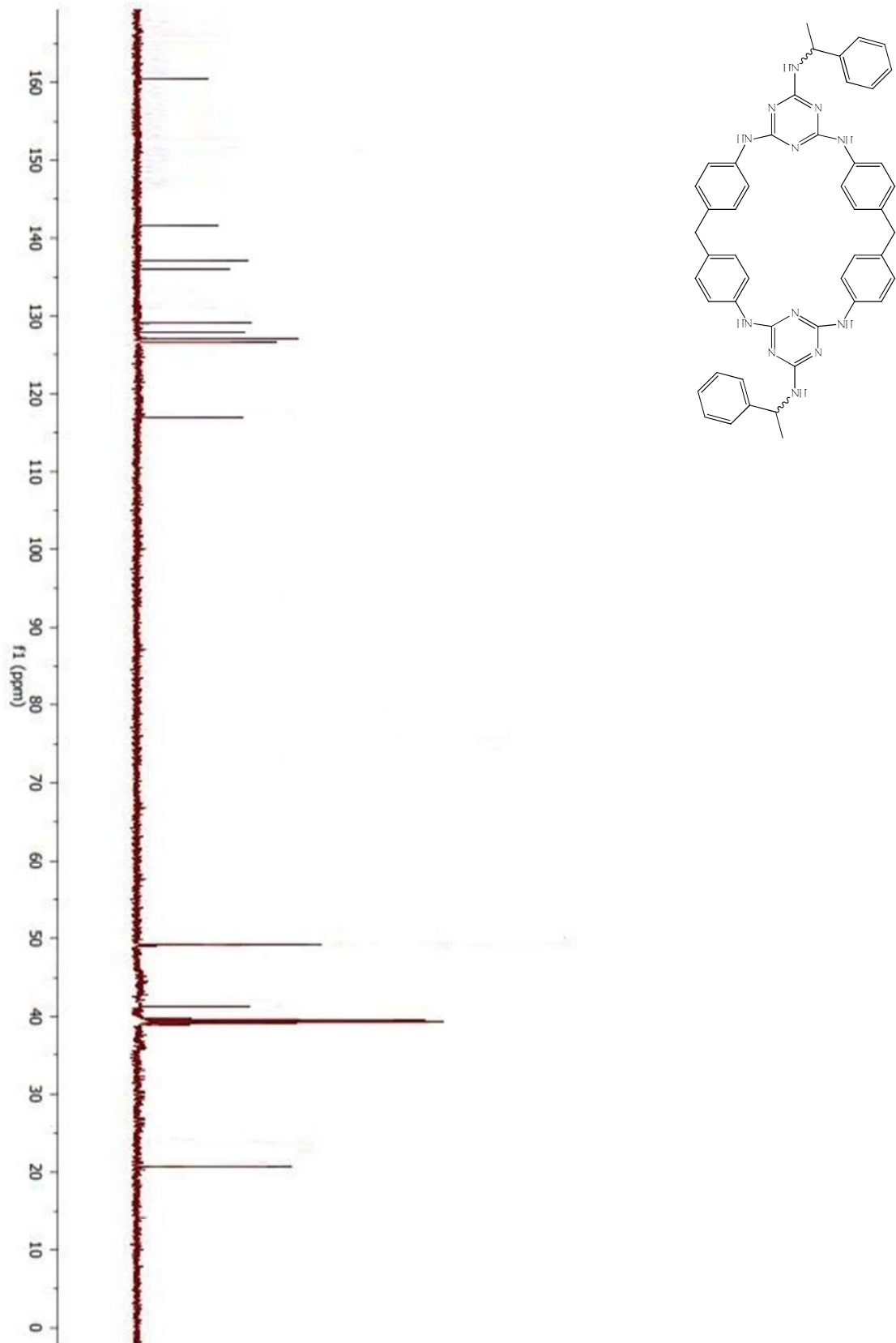
EK-7 Bileşik (88)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

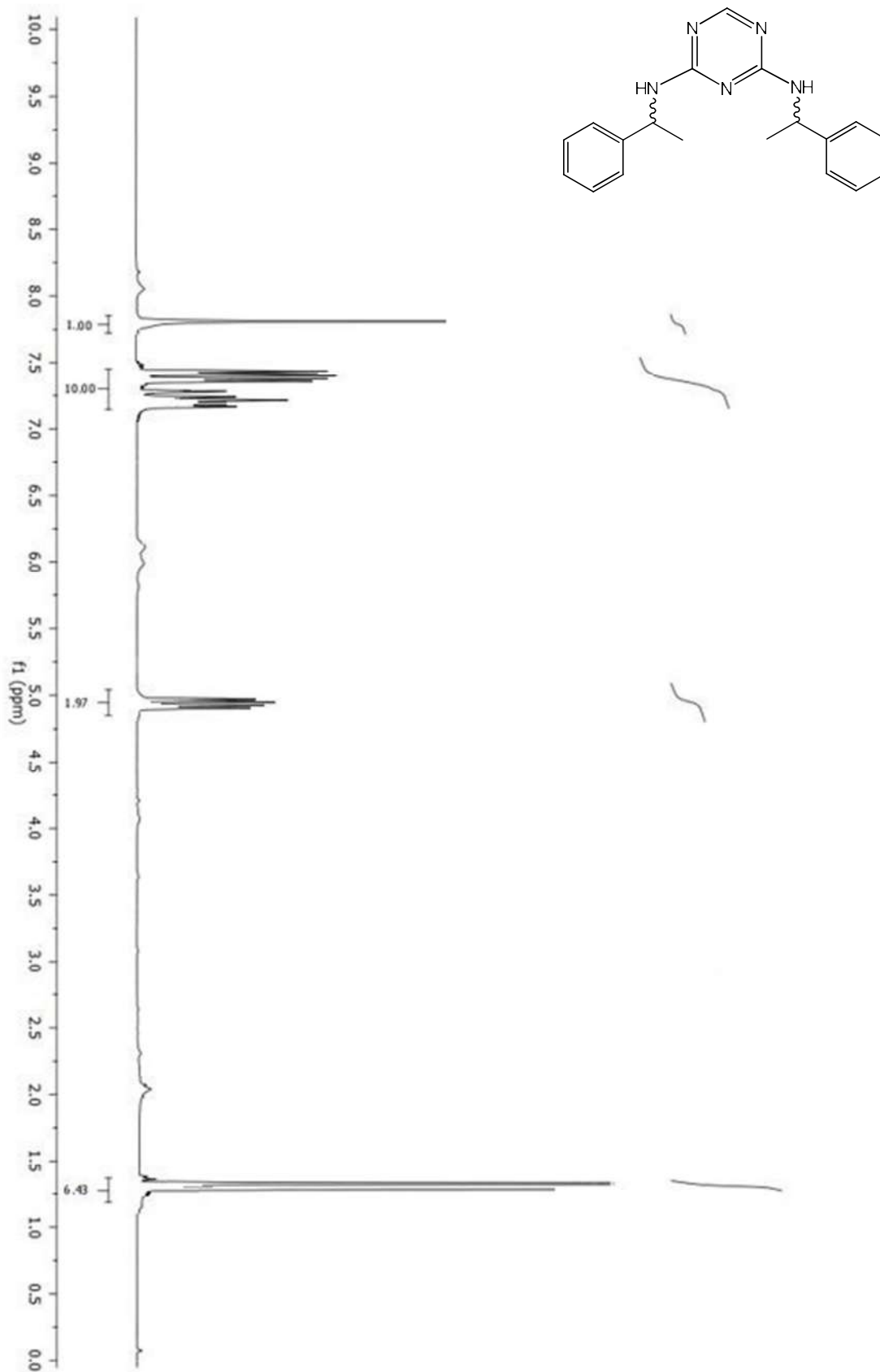
EK-8 Bileşik (88)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

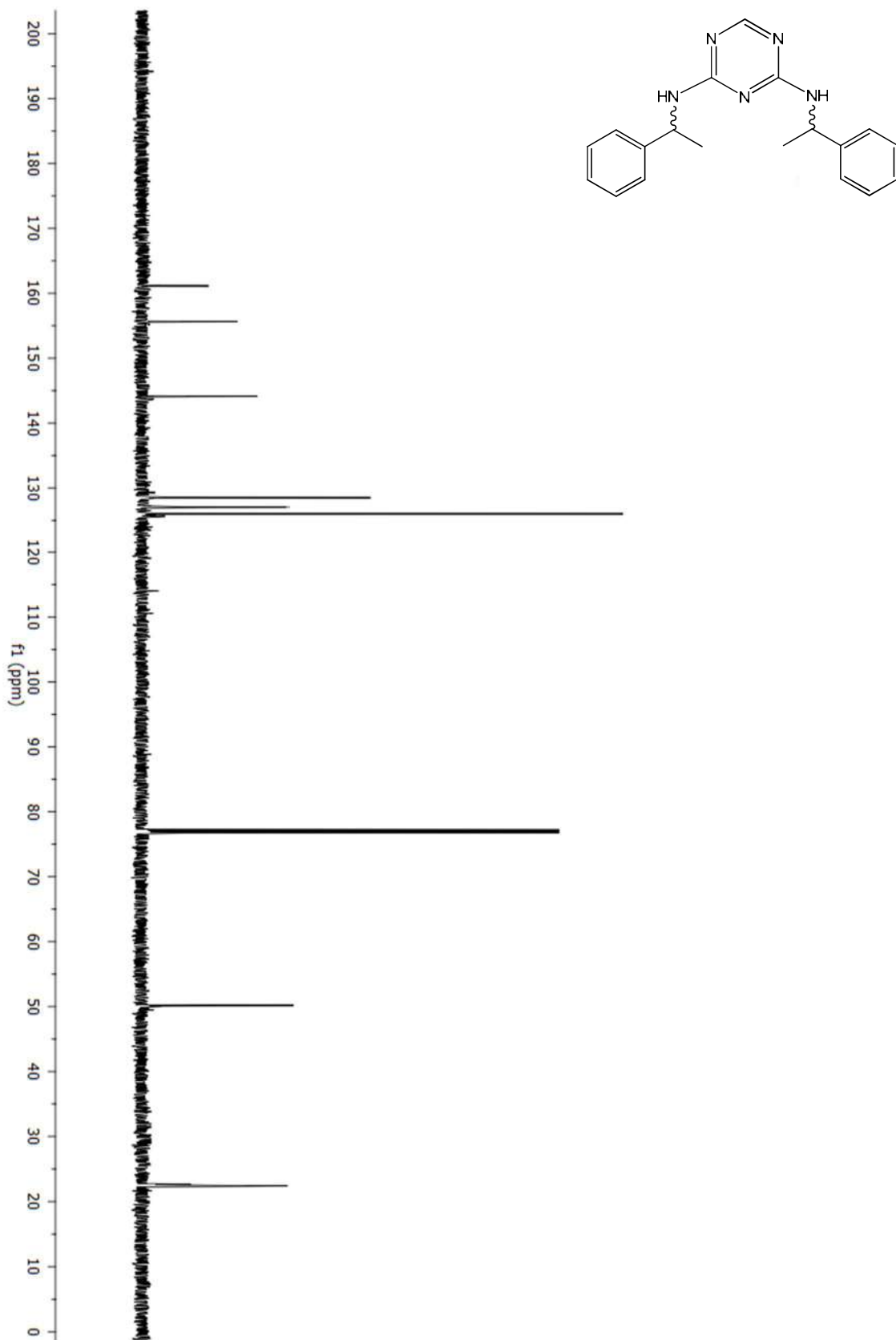
EK-9 Bileşik (90a/90b)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

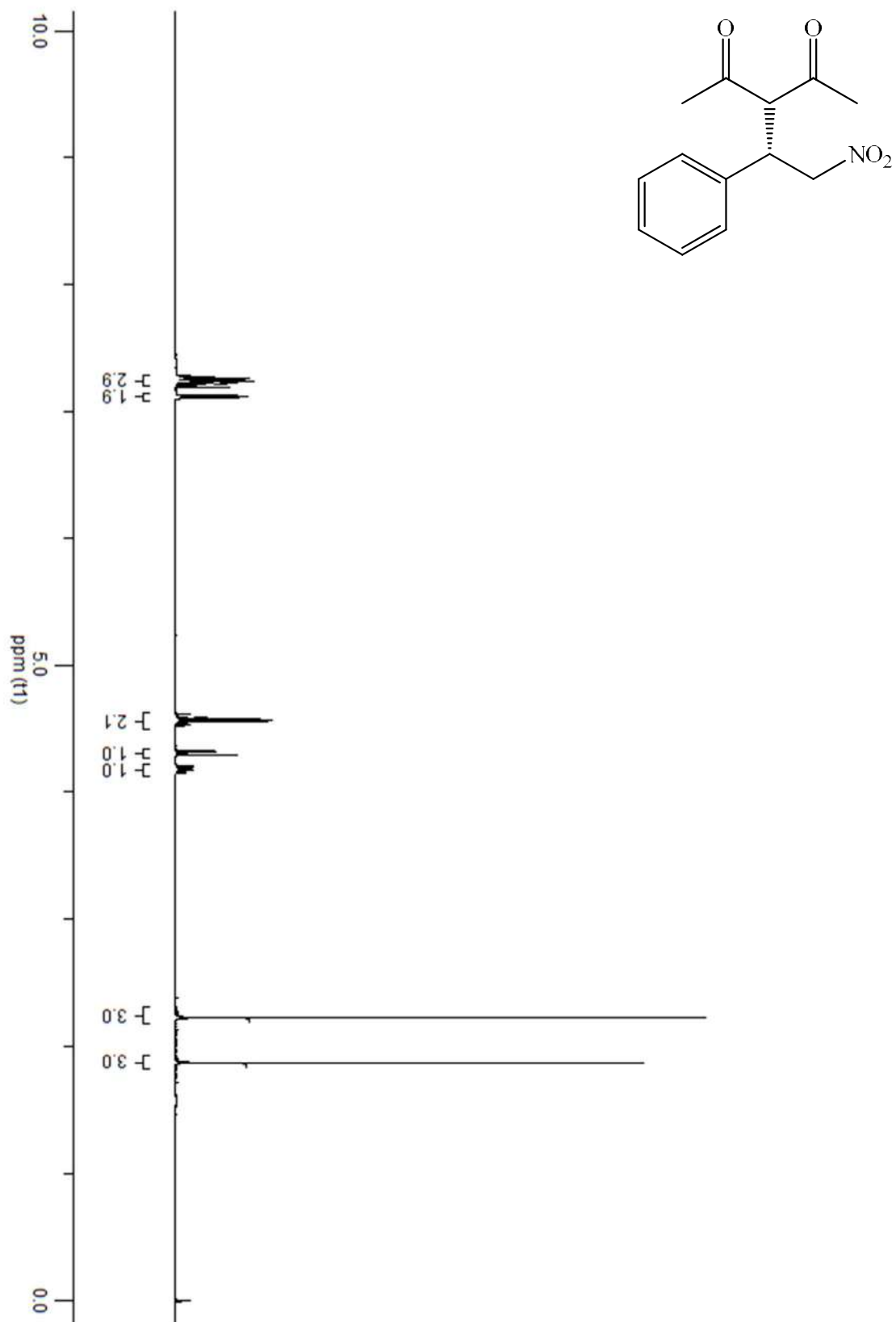
EK-10 Bileşik (90a/90b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

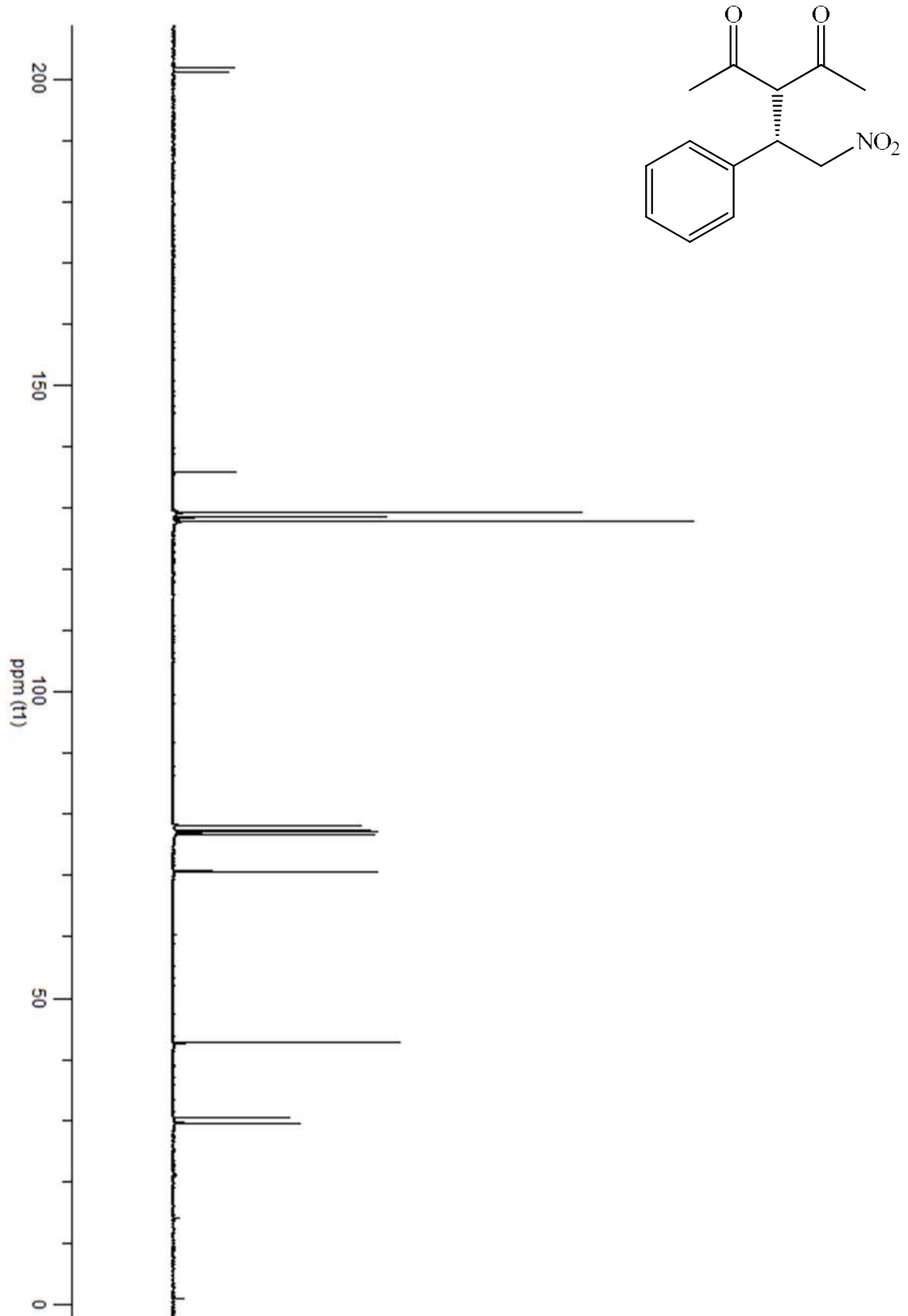
EK-11 Bileşik (91a/91b)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

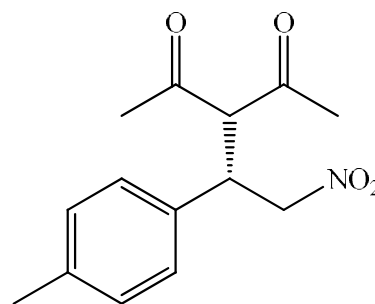
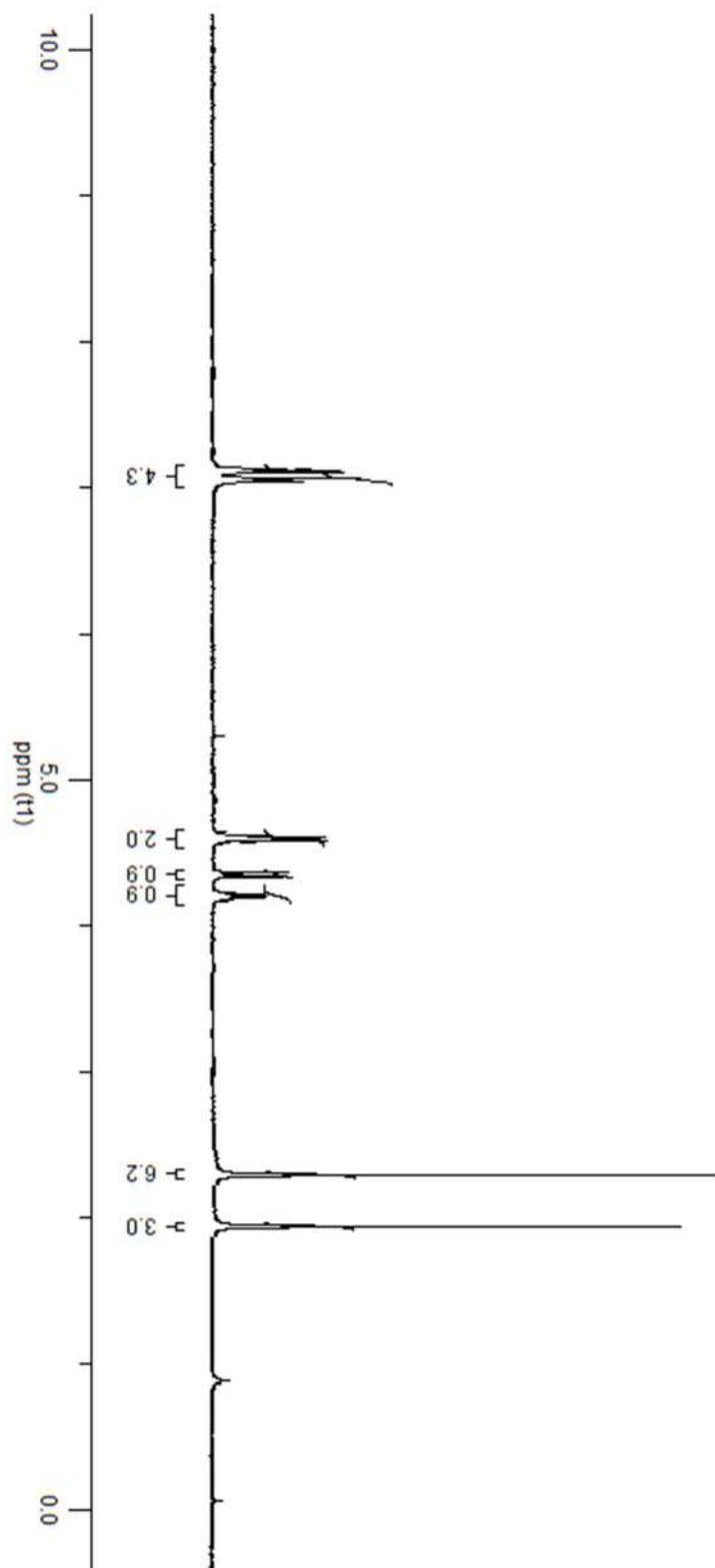
EK-12 Bileşik (91a/91b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

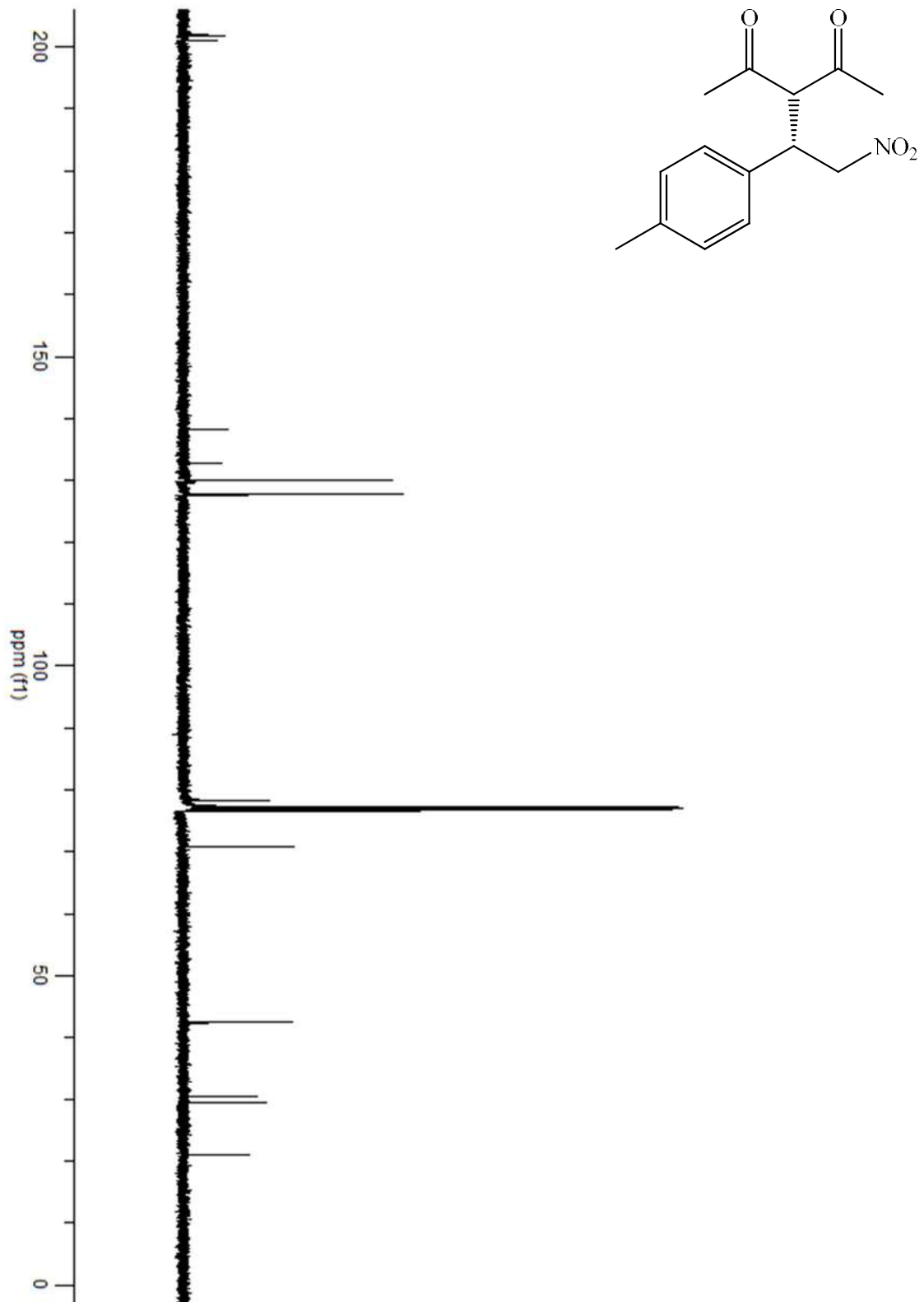
EK-13 Bileşik (93a/93b)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

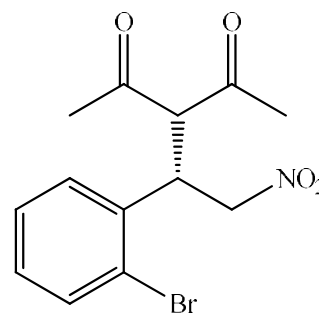
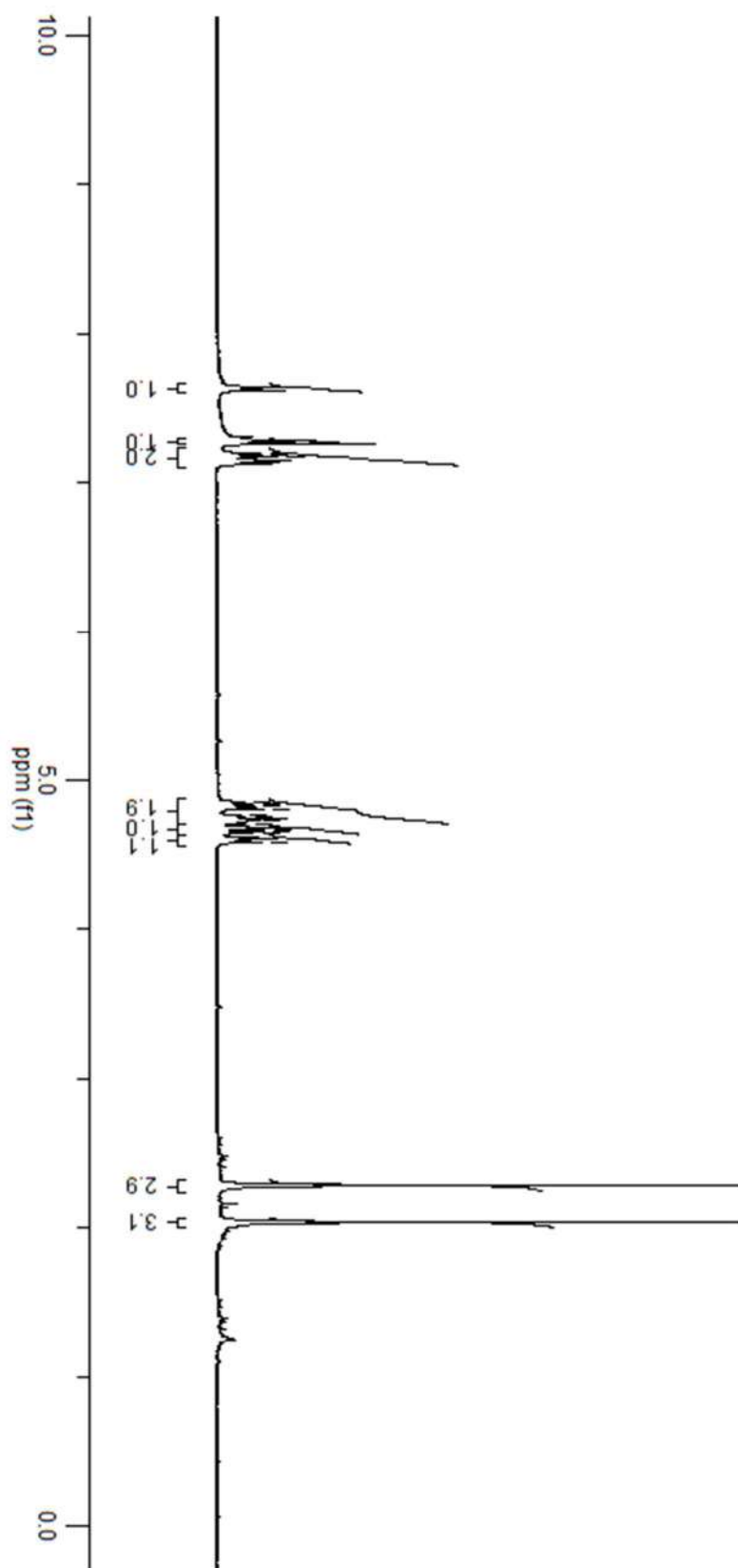
EK-14 Bileşik (93a/93b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

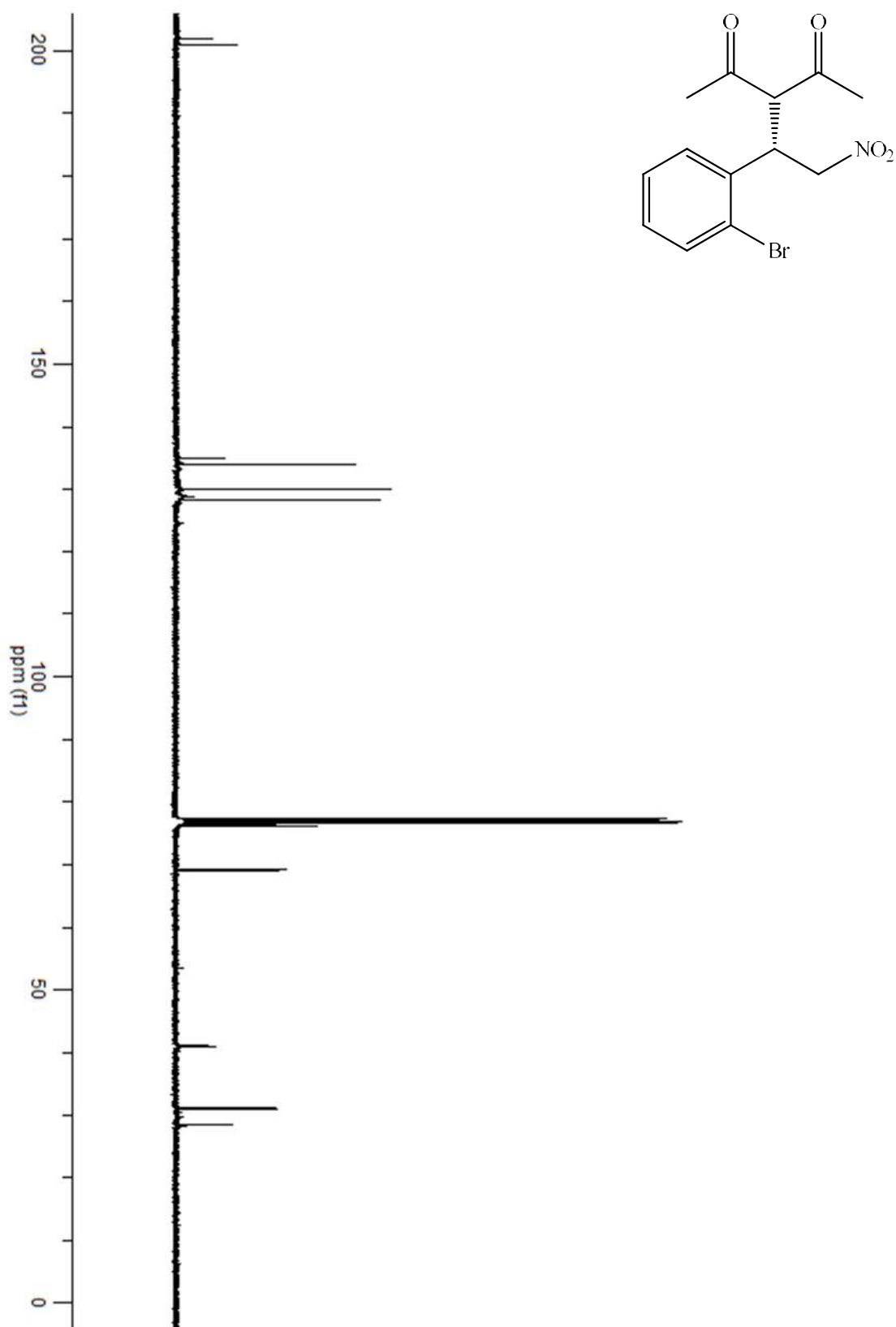
EK-15 Bileşik (96a)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

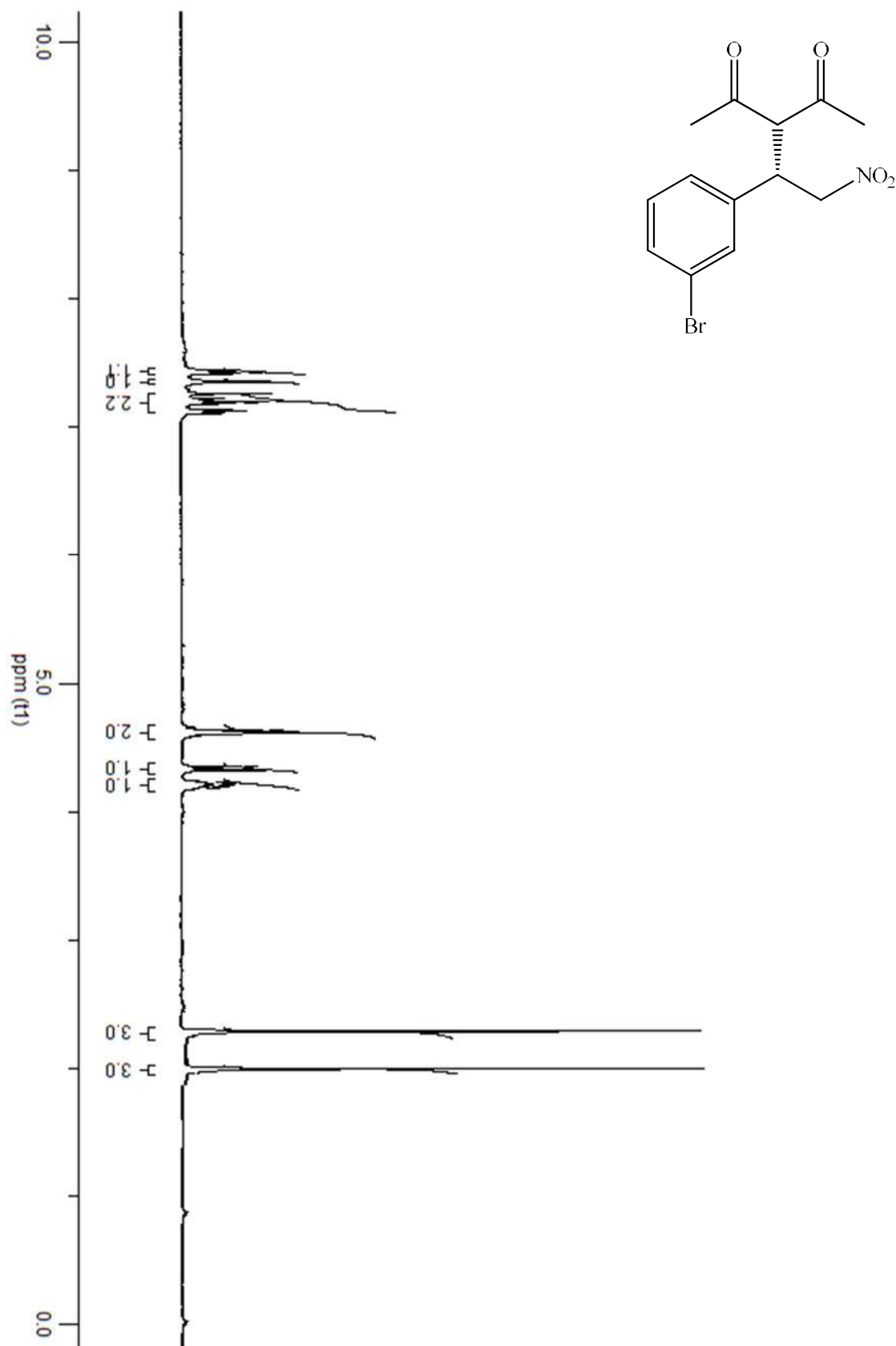
EK-16 Bileşik (96a)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

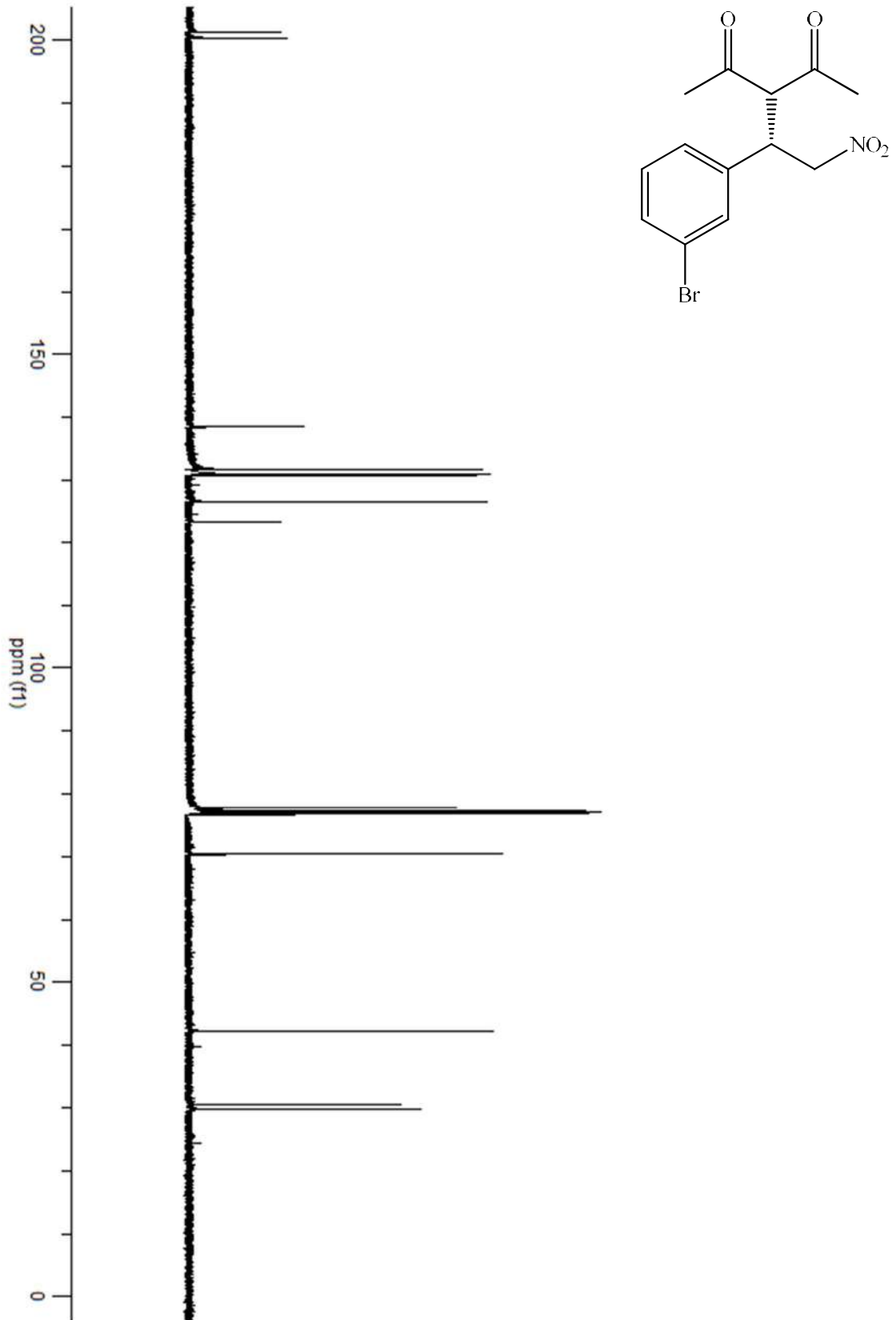
EK-17 Bileşik (96b)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

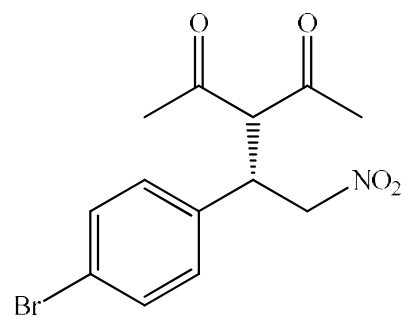
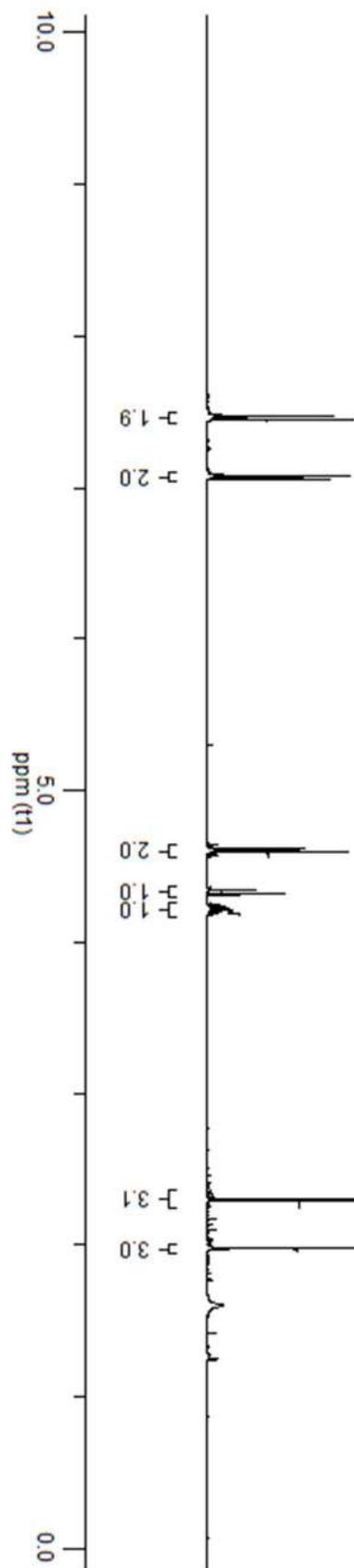
EK-18 Bileşik (96b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

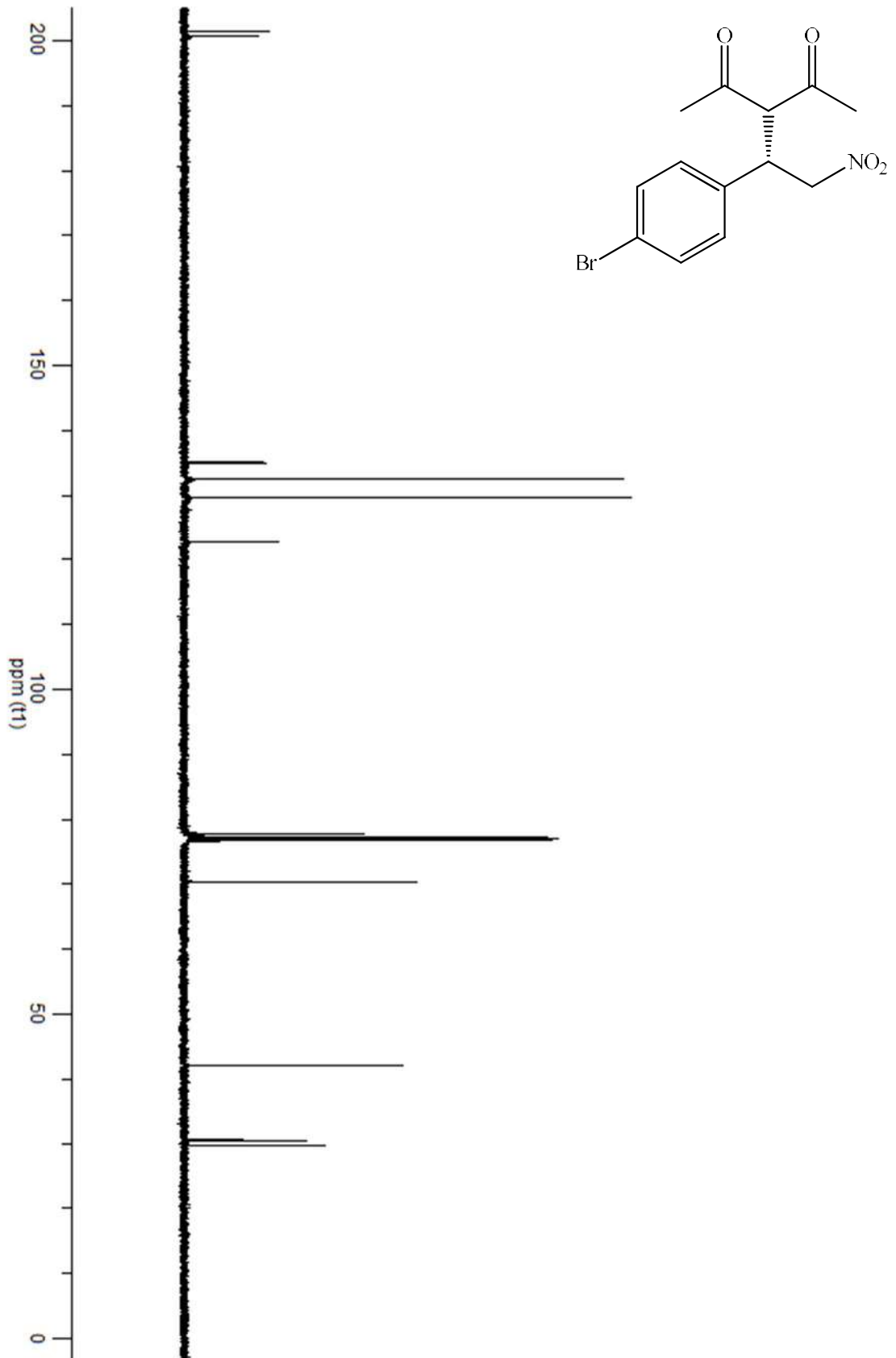
EK-19 Bileşik (96c)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

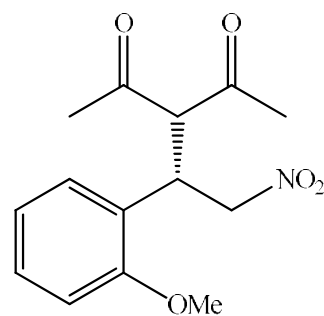
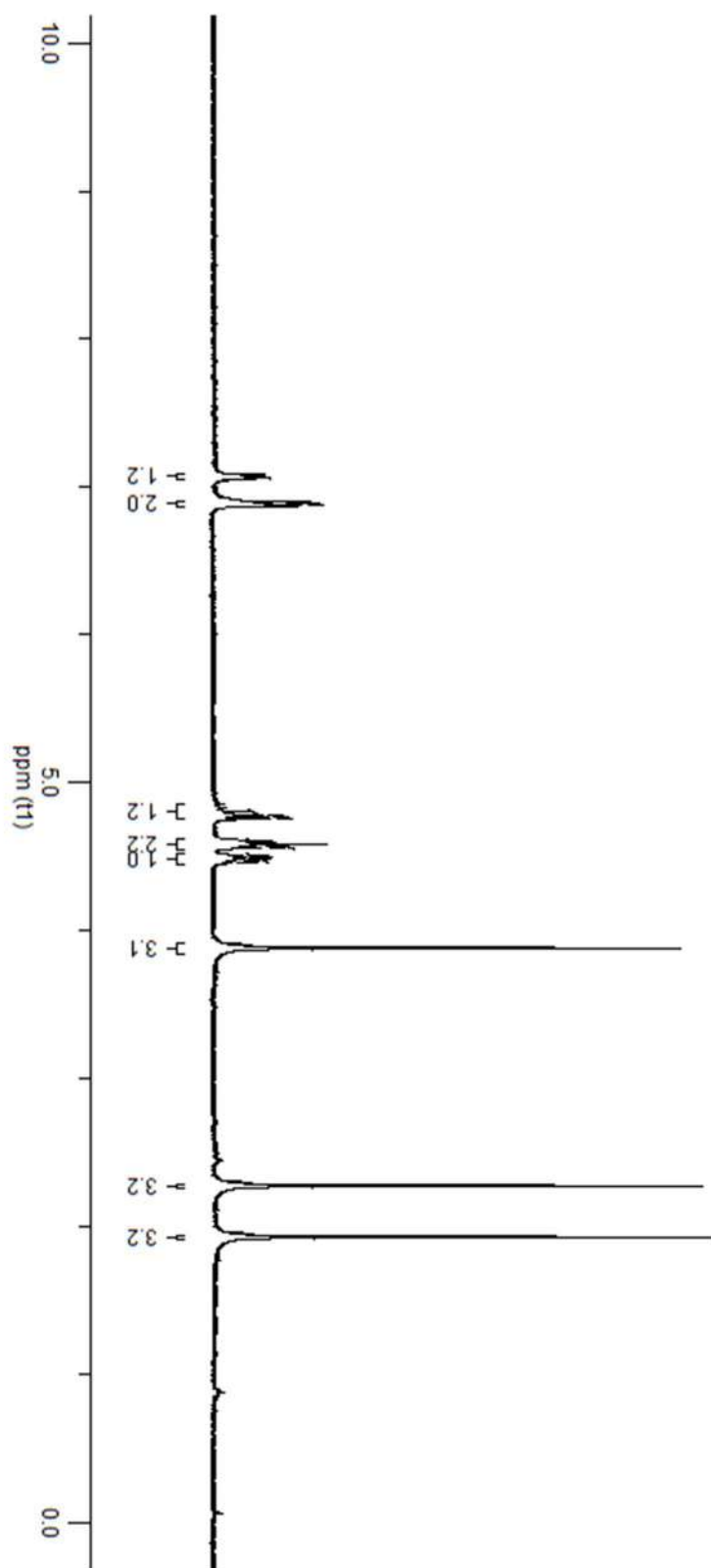
EK-20 Bileşik (96c)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

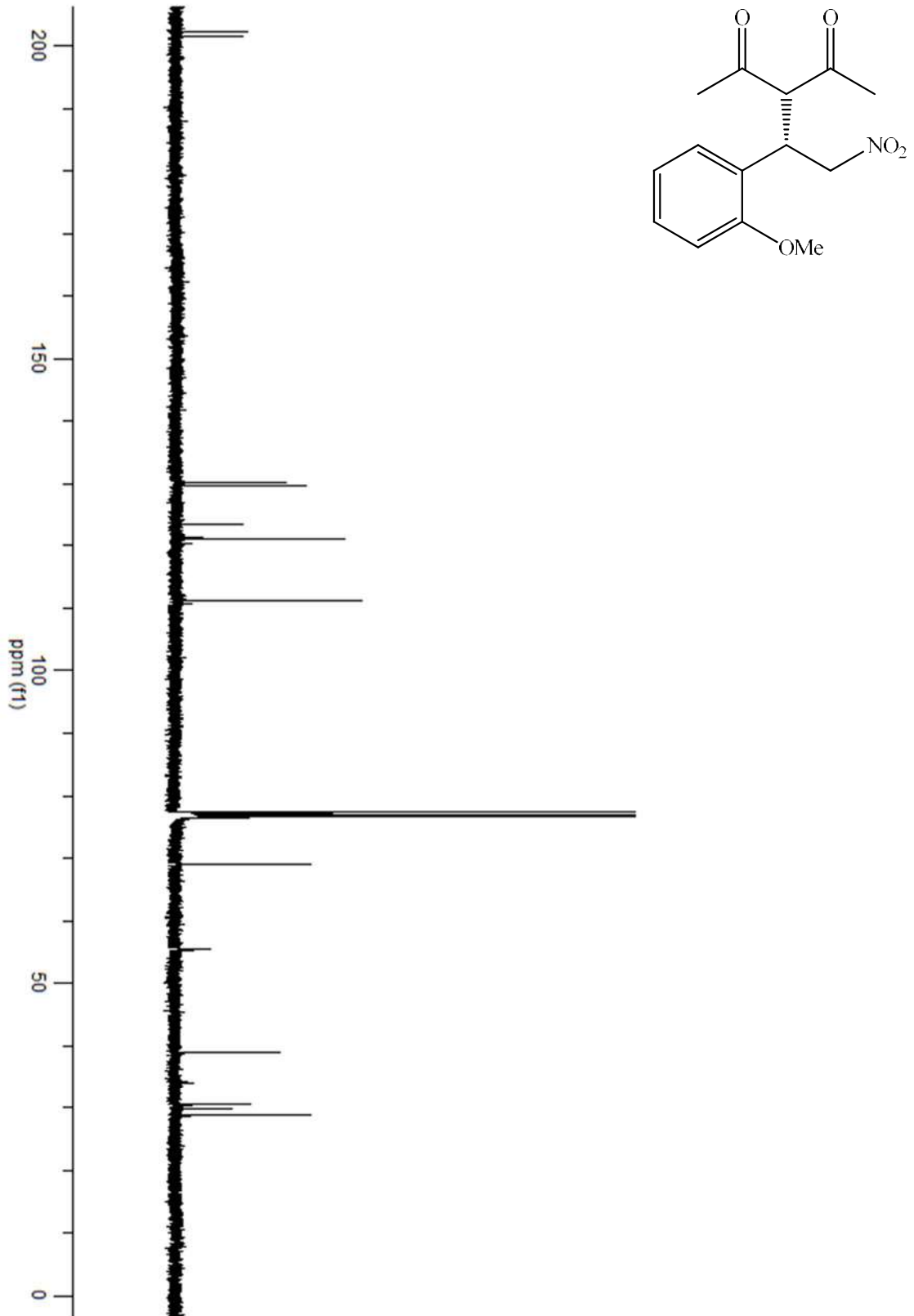
EK-21 Bileşik (96d)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

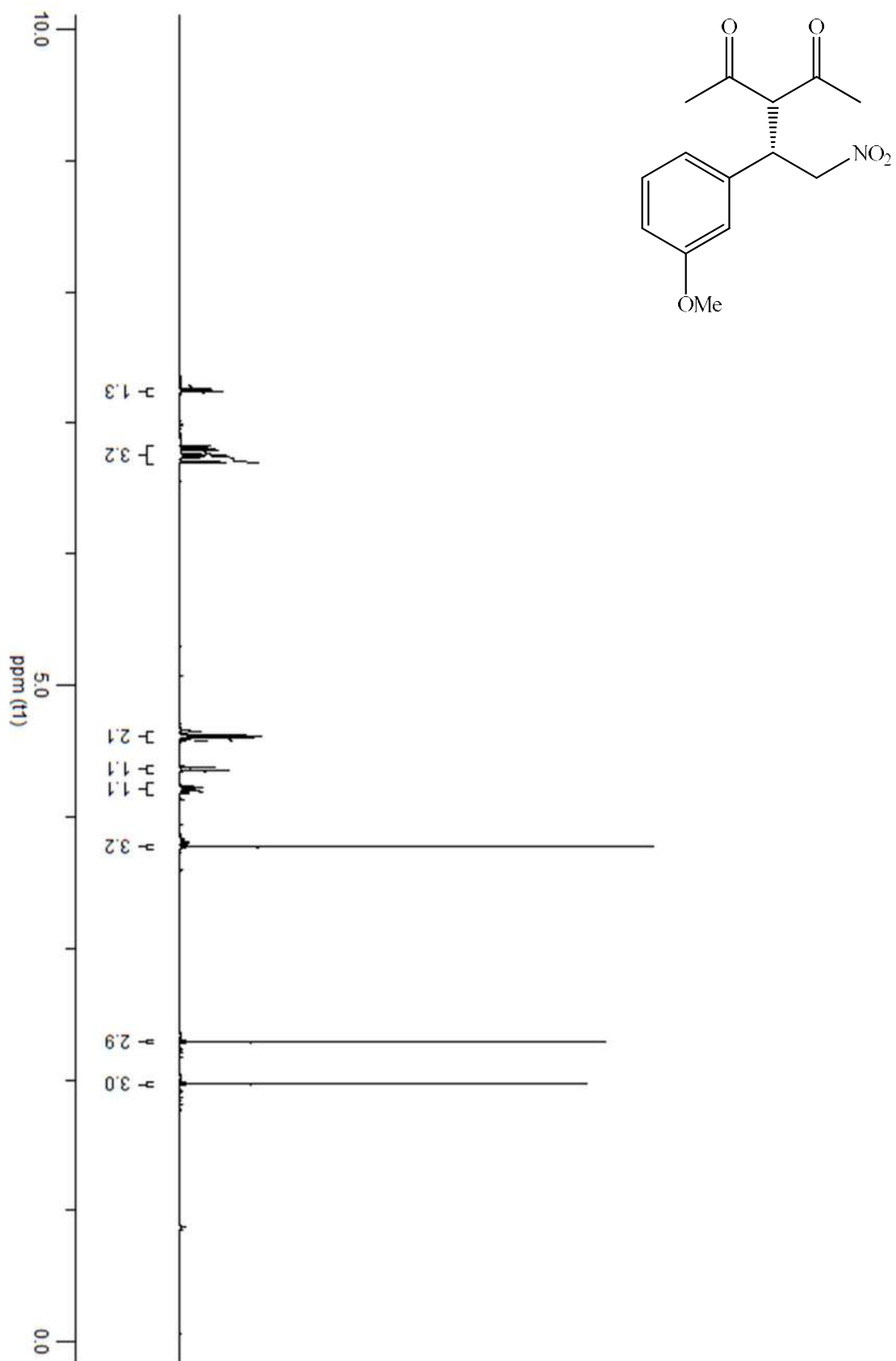
EK-22 Bileşik (96d)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

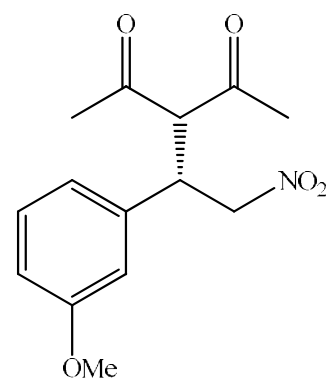
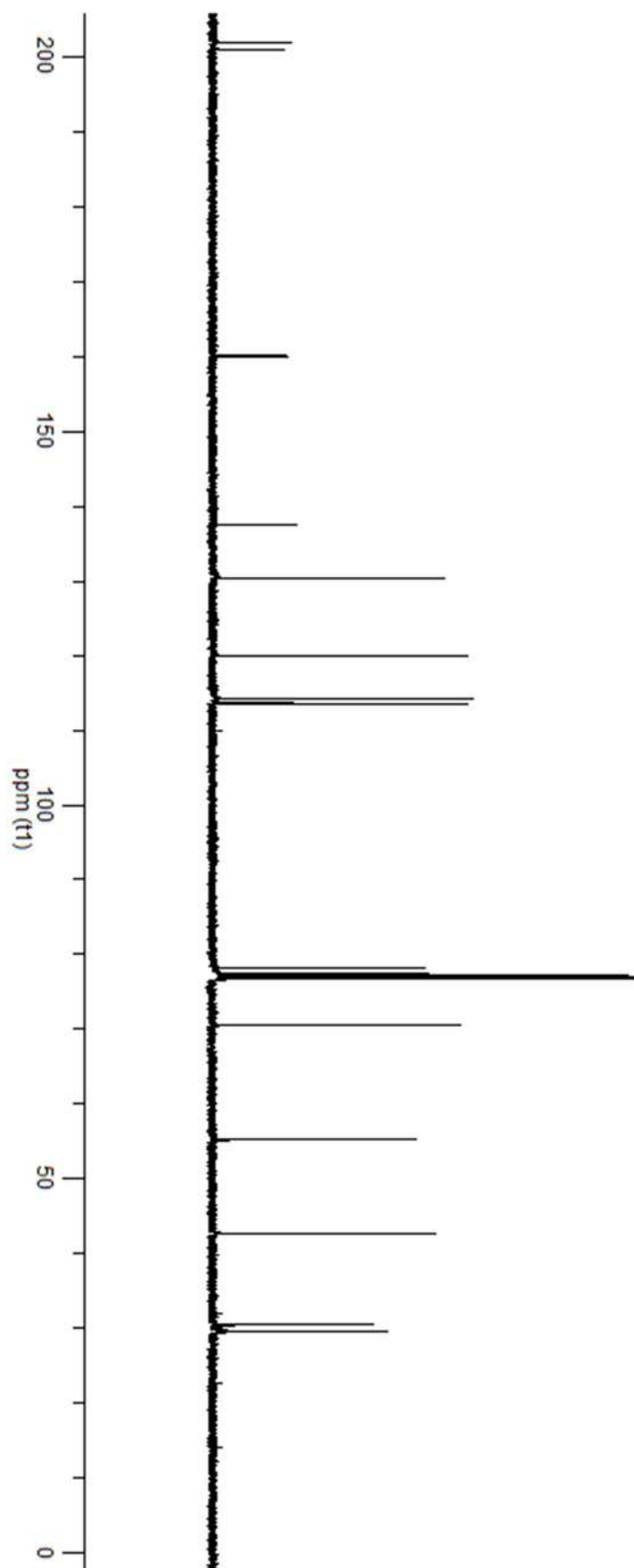
EK-23 Bileşik (96e)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

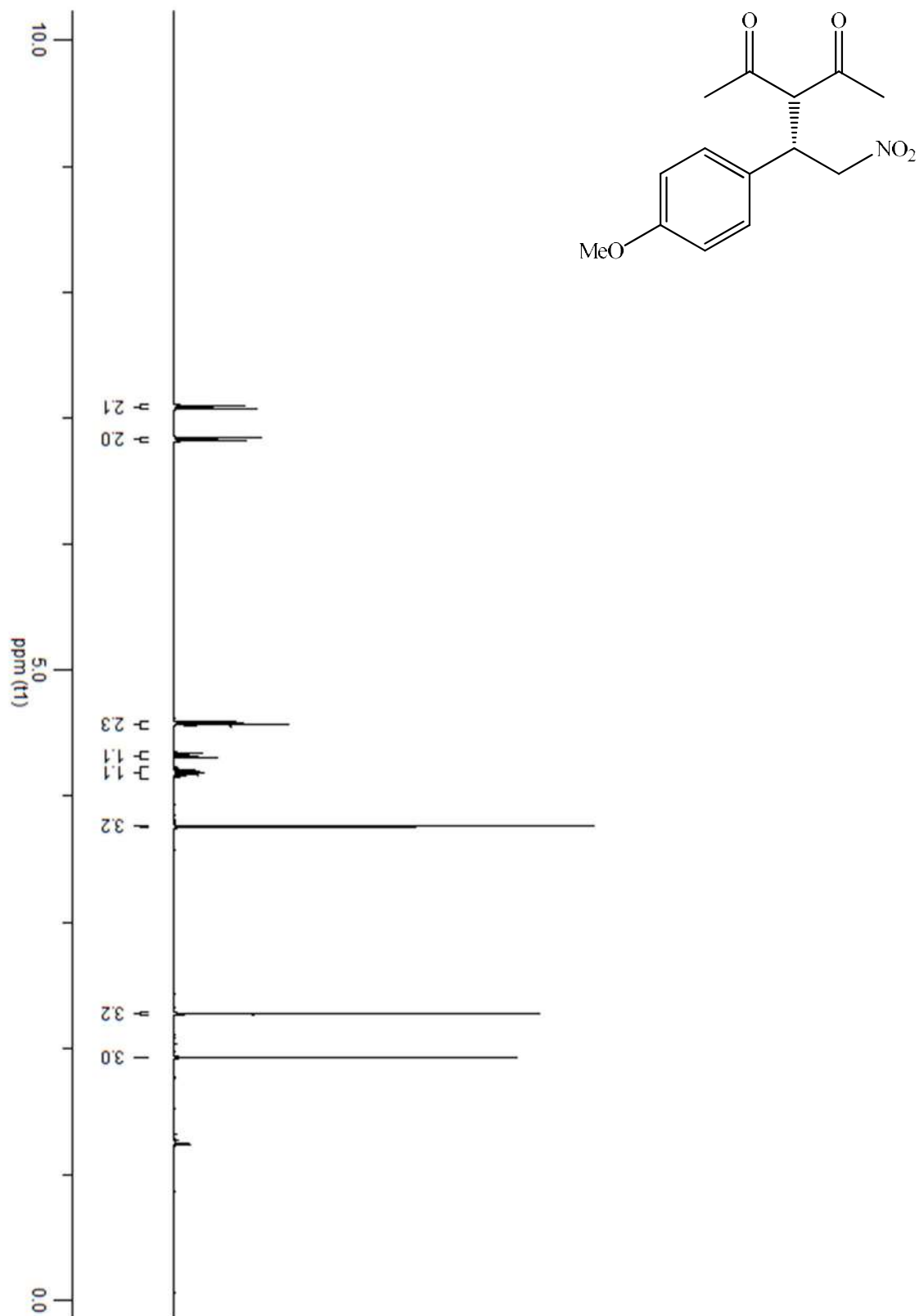
EK-24 Bileşik (96e)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

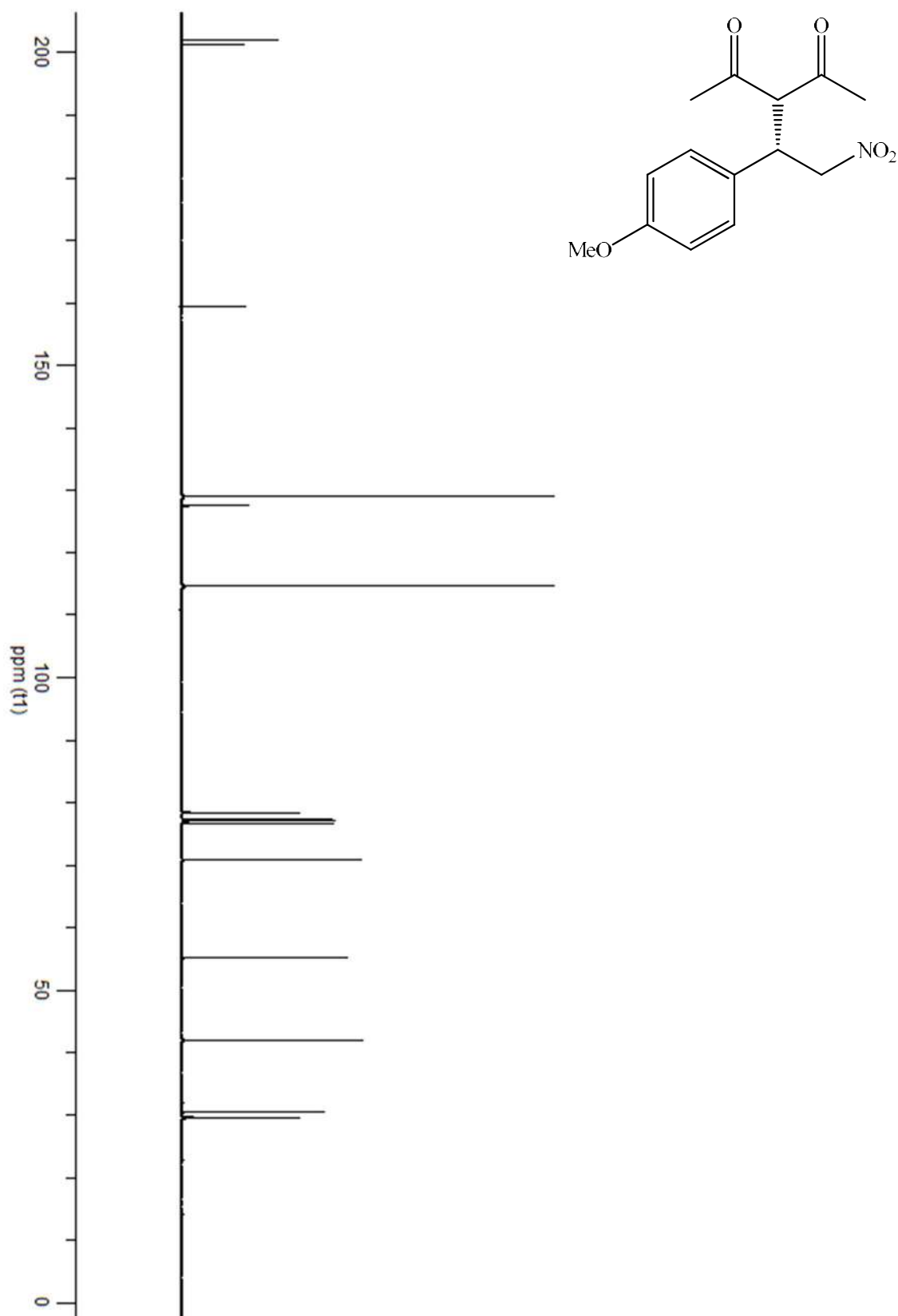
EK-25 Bileşik (96f)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

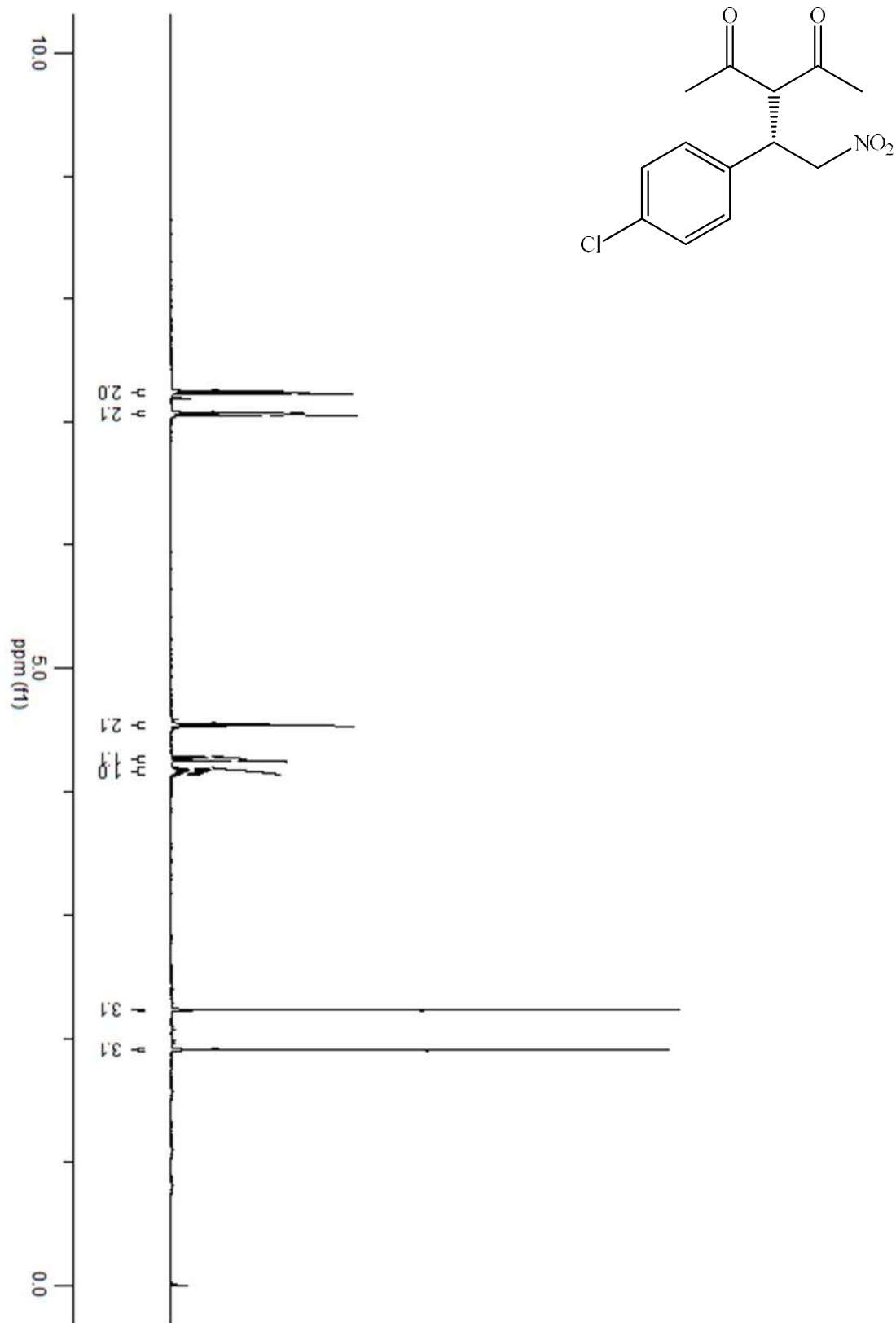
EK-26 Bileşik (96f)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

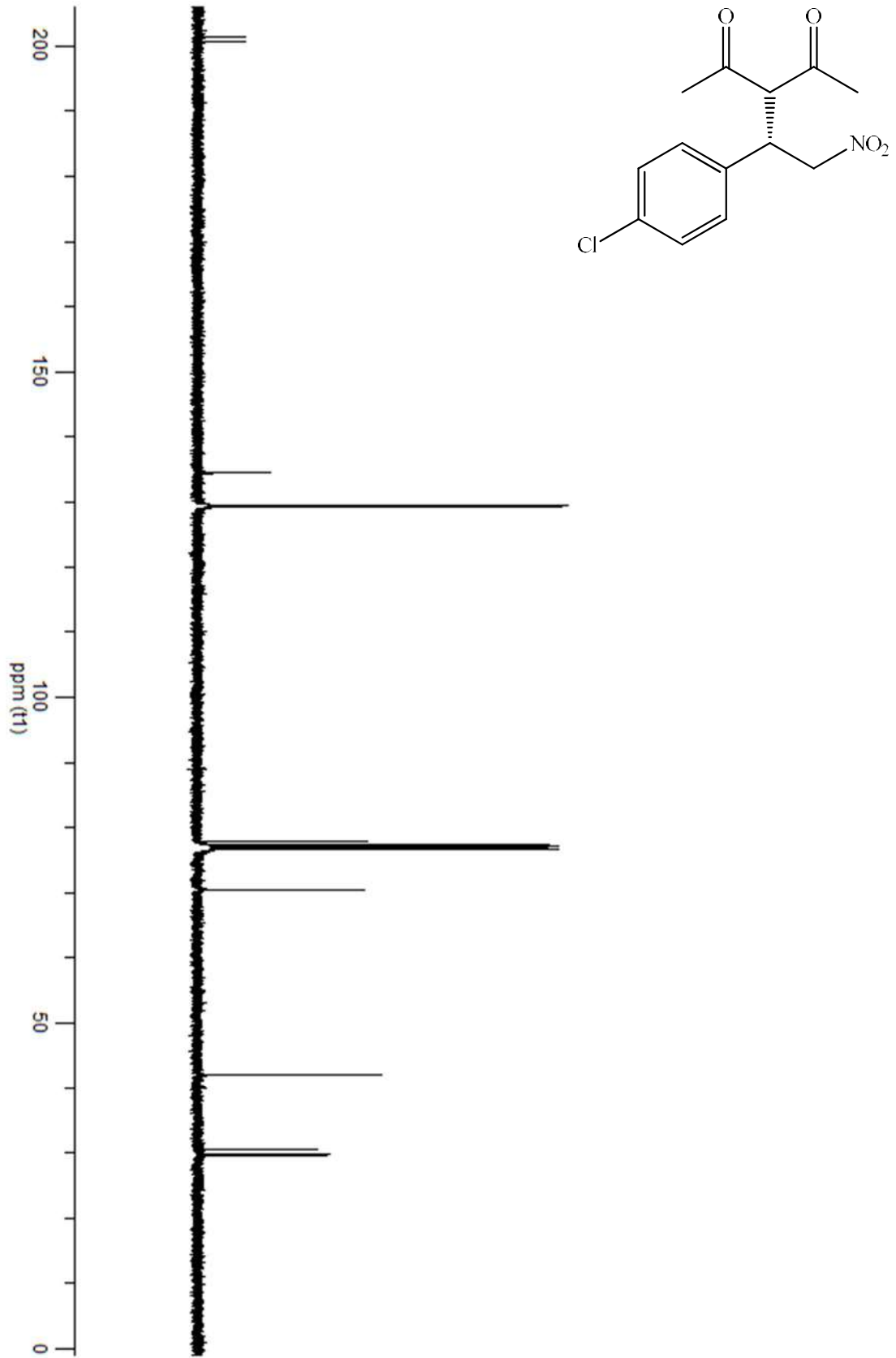
EK-27 Bileşik (96g)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

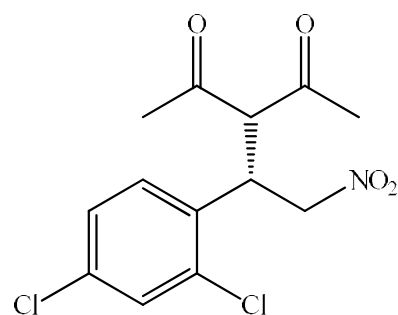
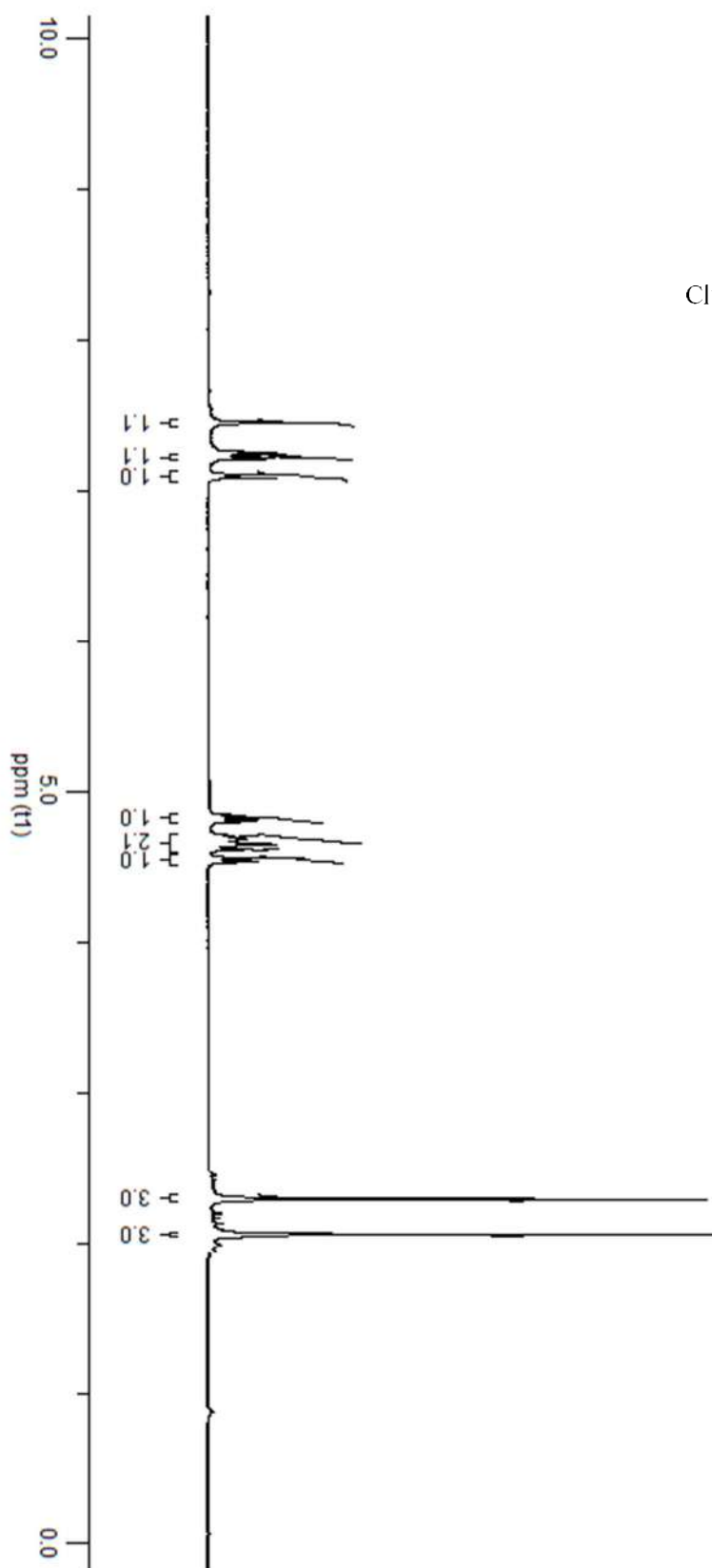
EK-28 Bileşik (96g)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK-29 Bileşik (96h)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

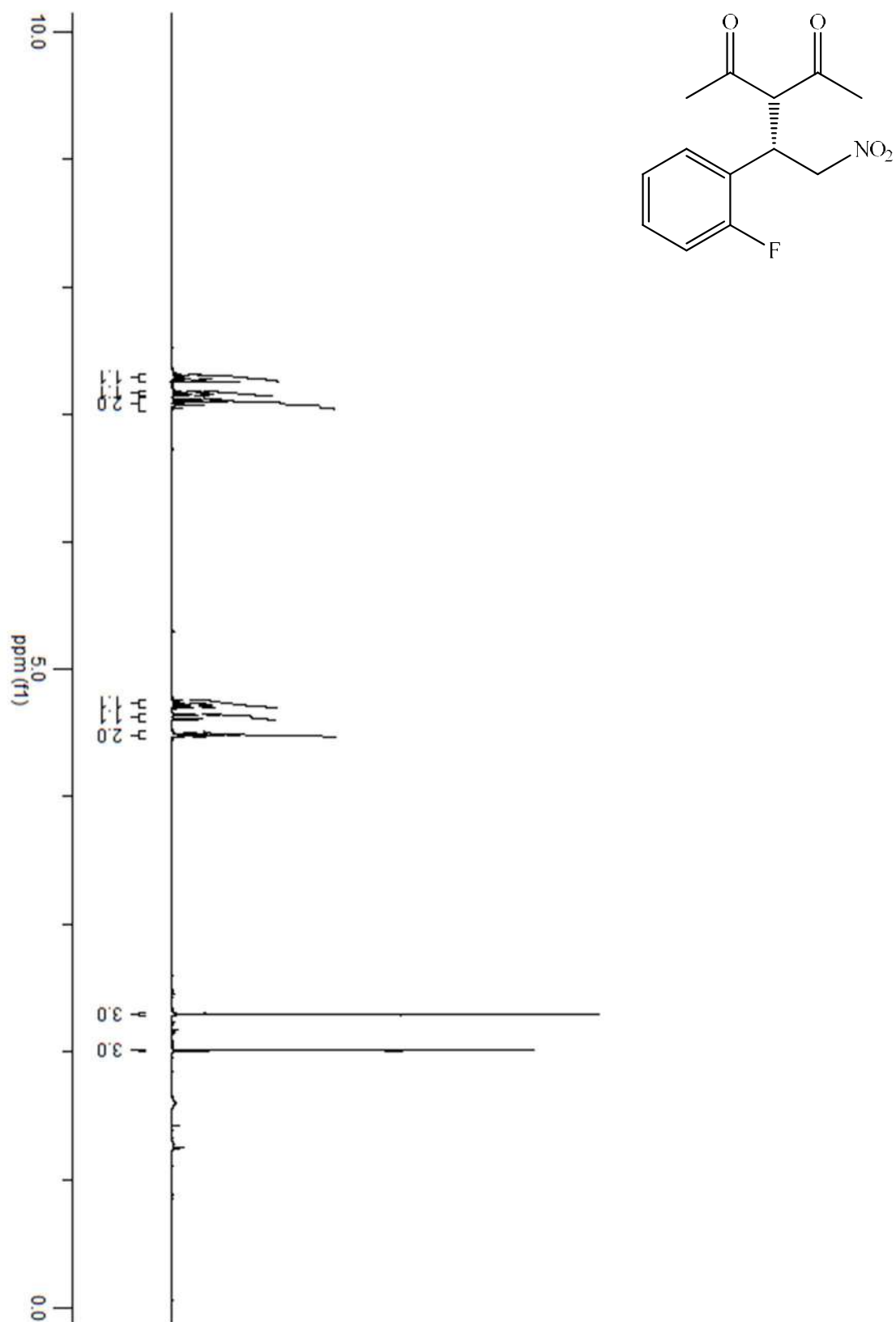
EK-30 Bileşik (96h)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

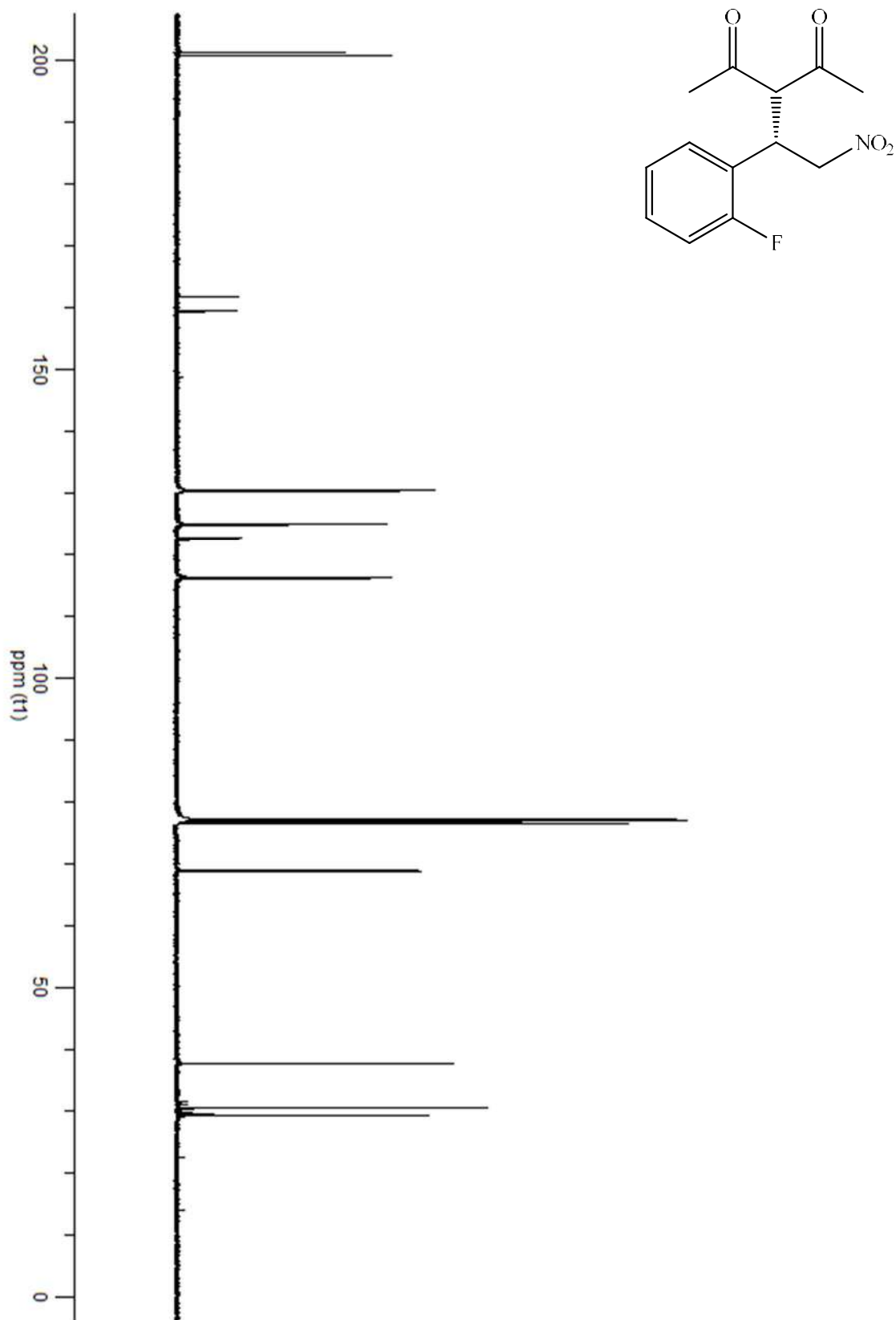
EK-31 Bileşik (96i)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

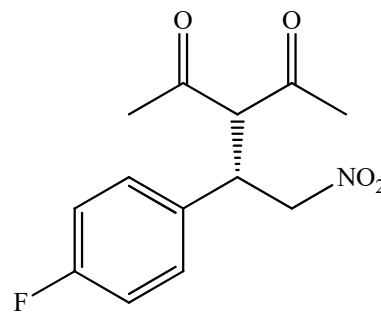
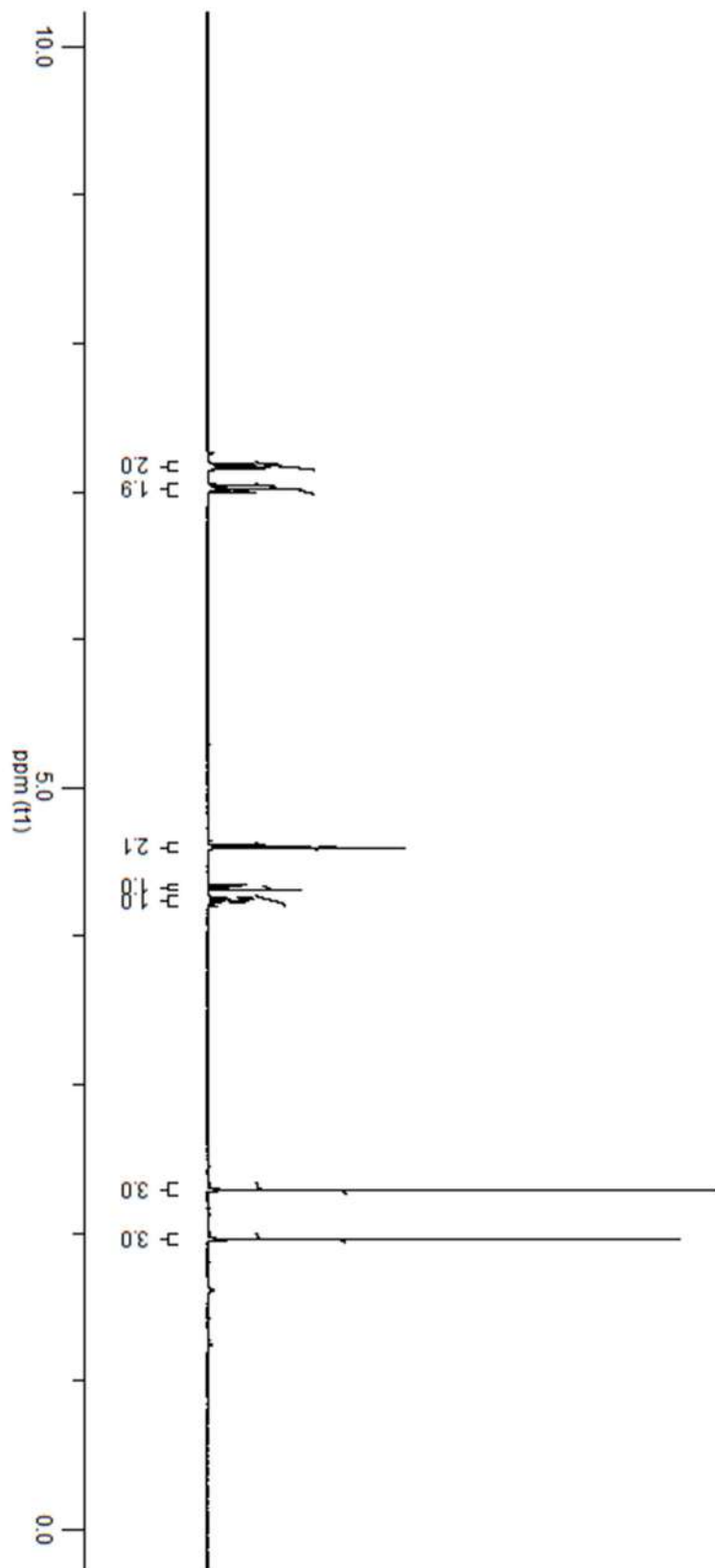
EK-32 Bileşik (96i)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK-33 Bileşik (96j)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

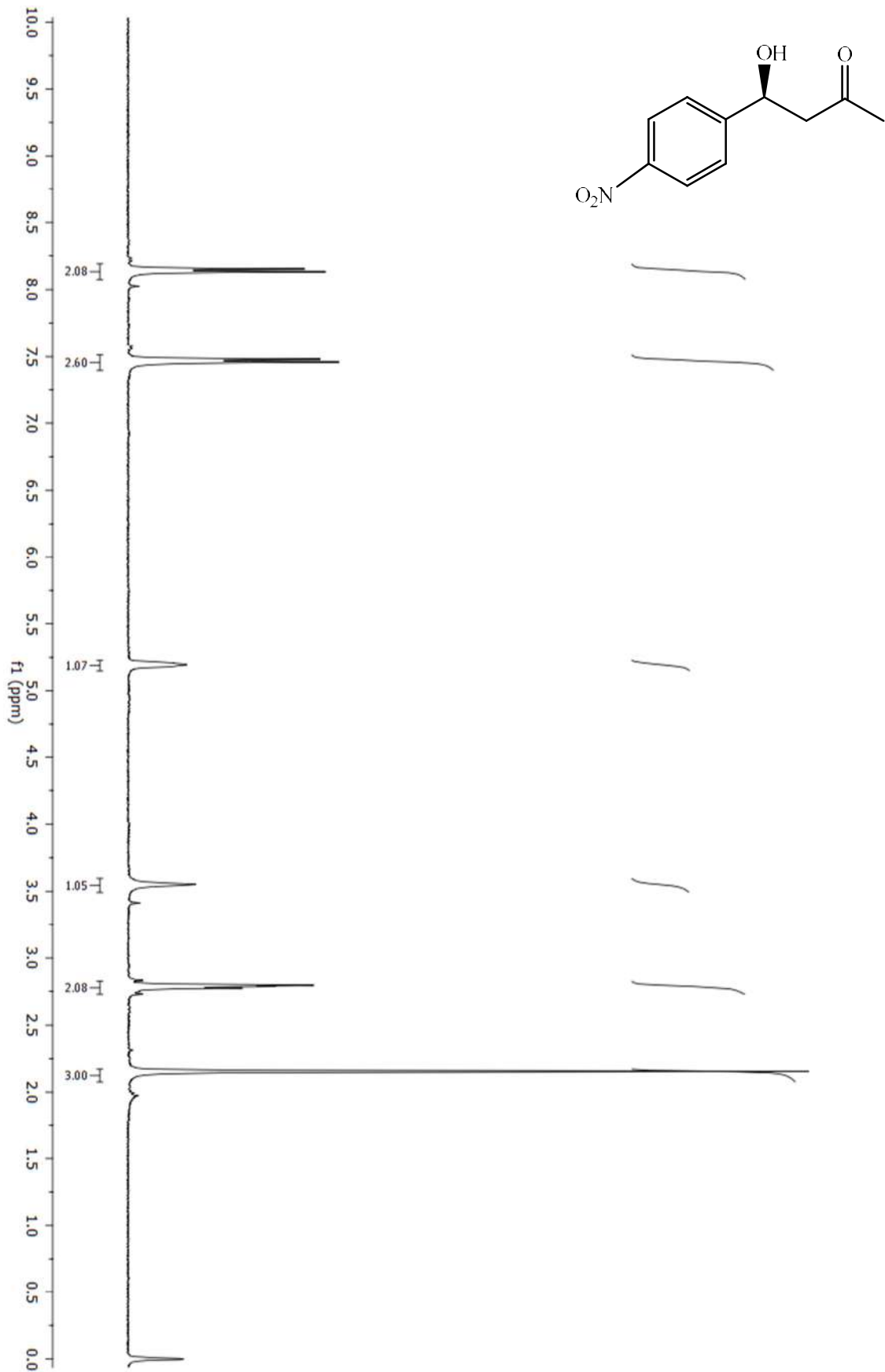
EK-34 Bileşik (96j)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

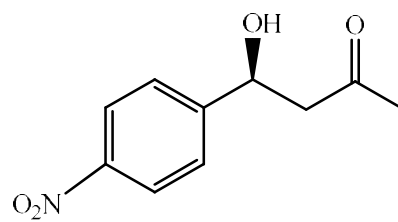
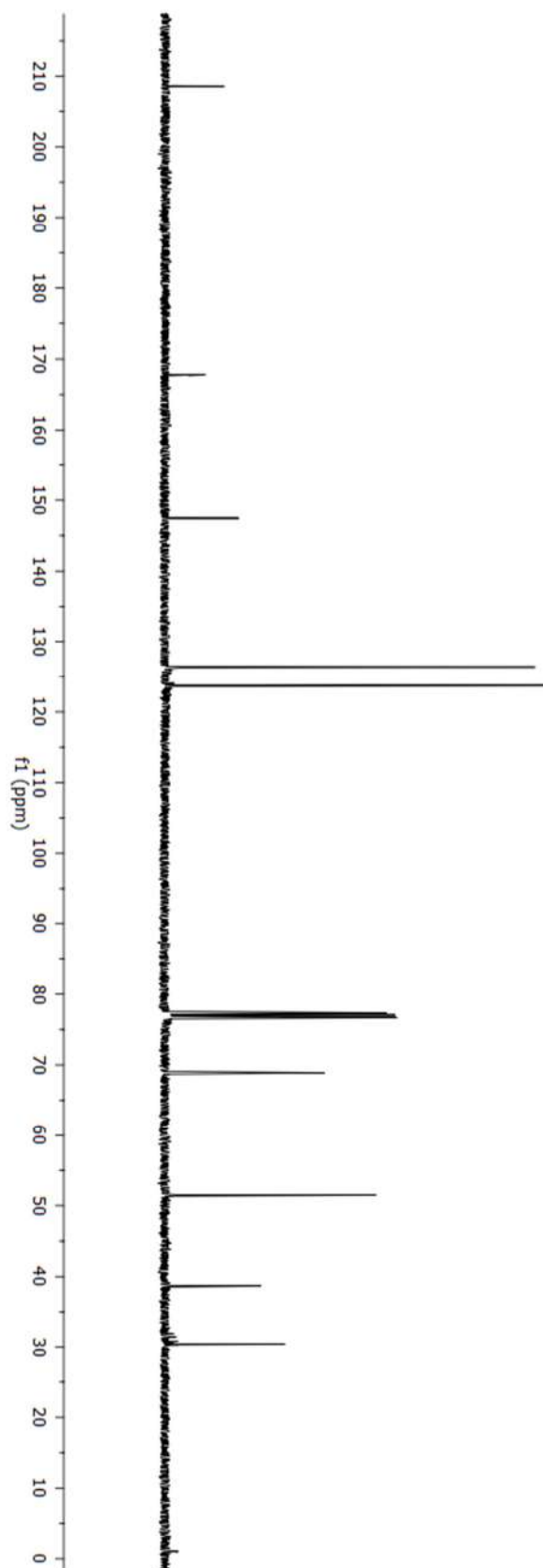
EK-35 Bileşik (96k)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

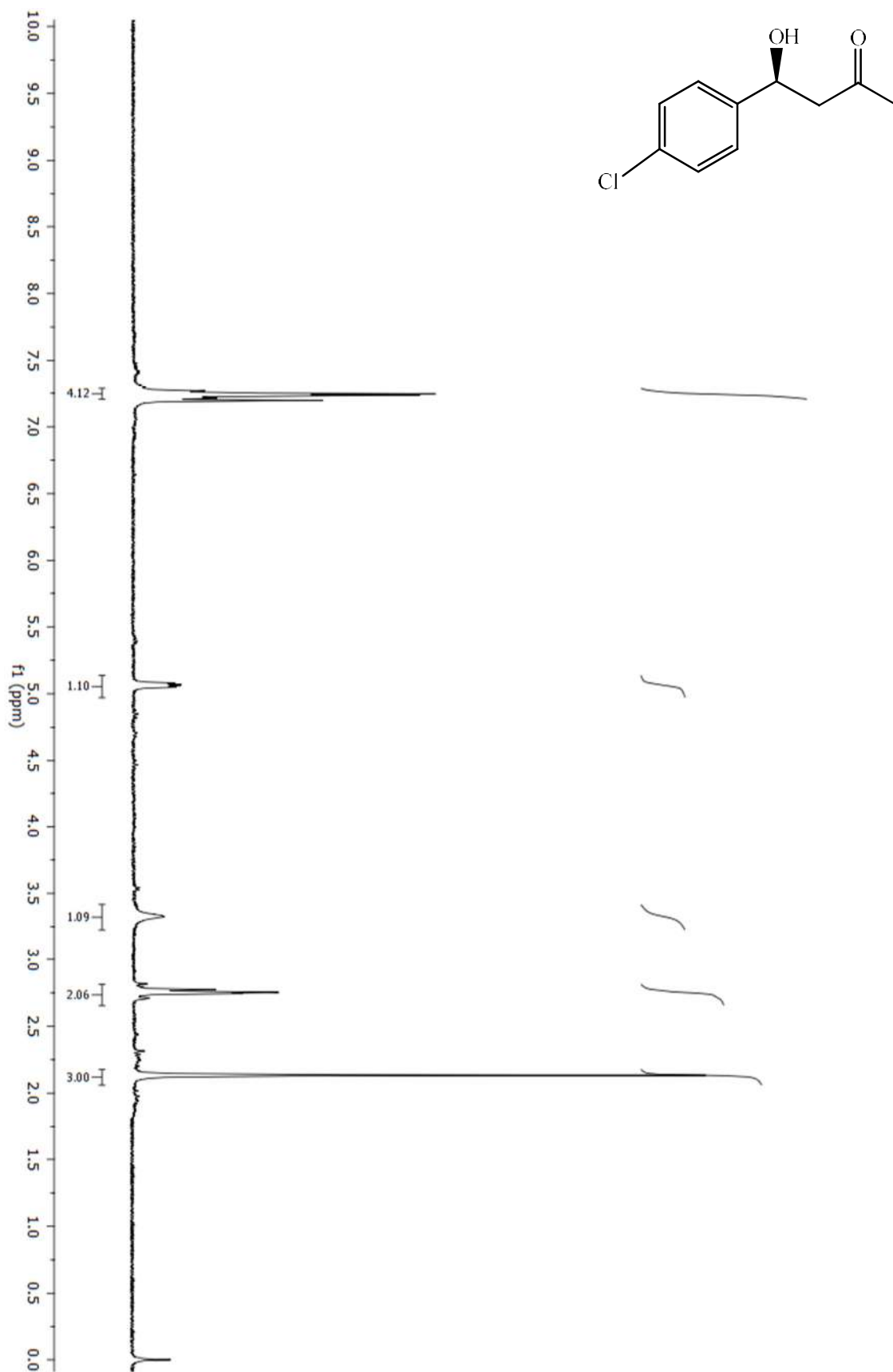
EK-36 Bileşik (96k)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

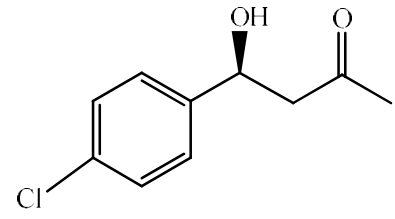
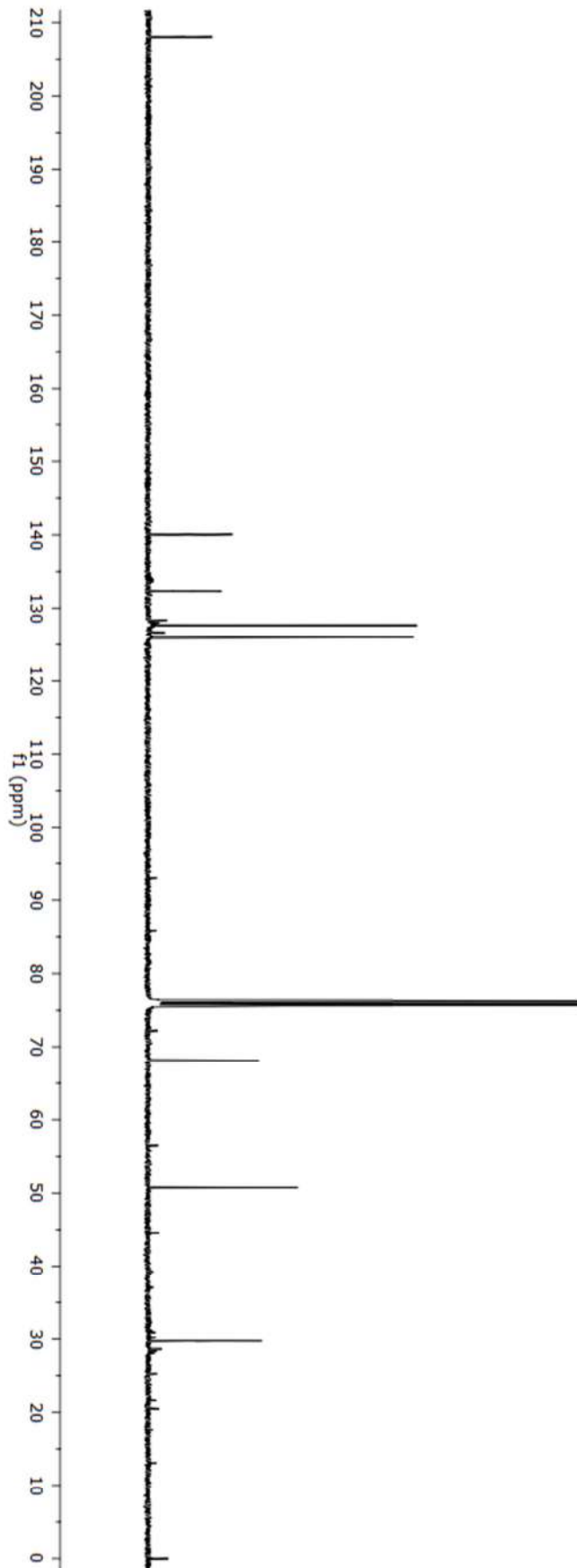
EK-37 Bileşik (96l)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

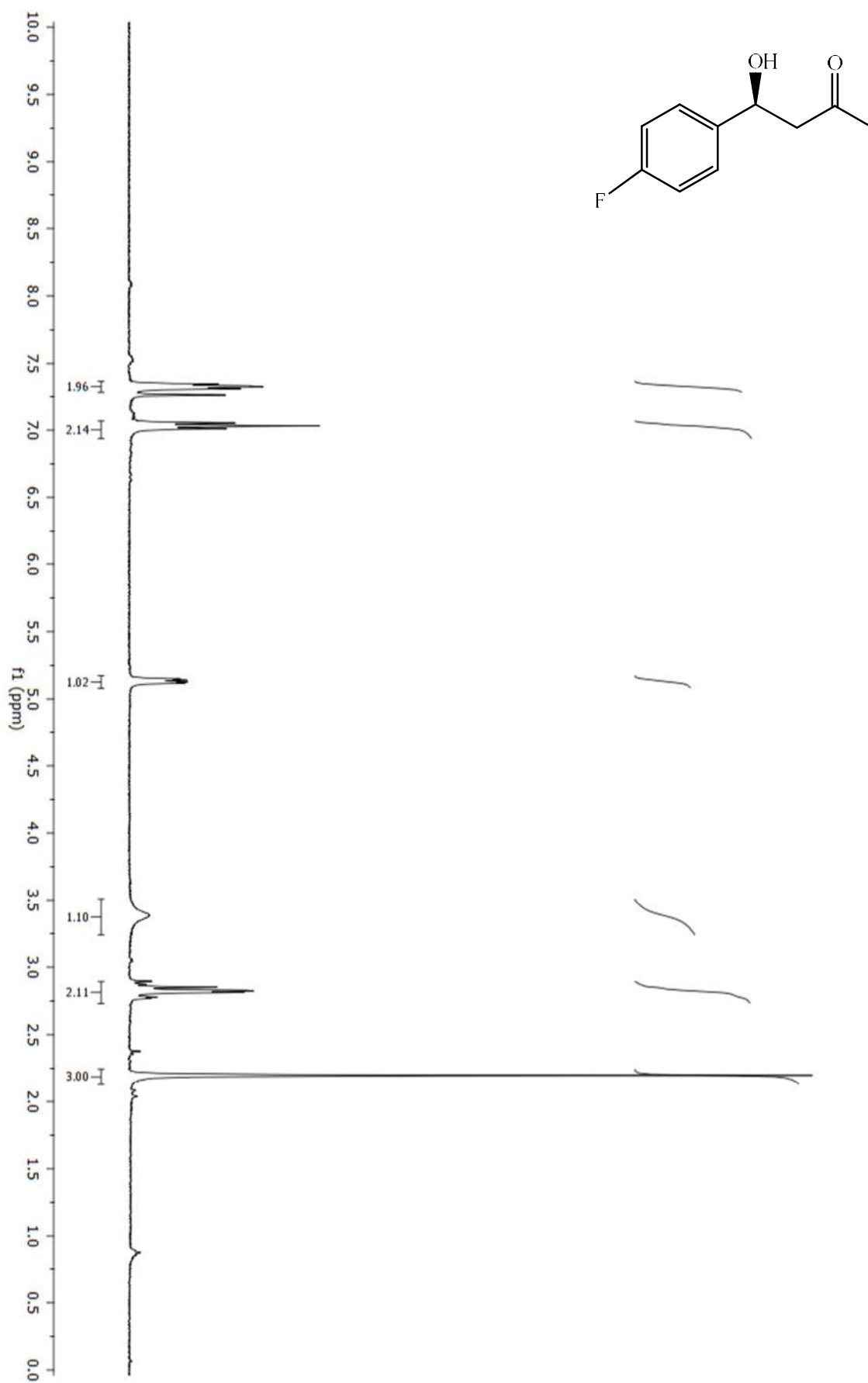


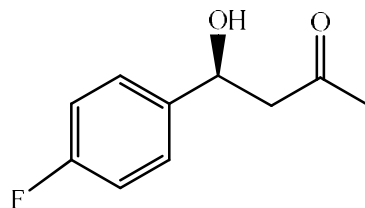
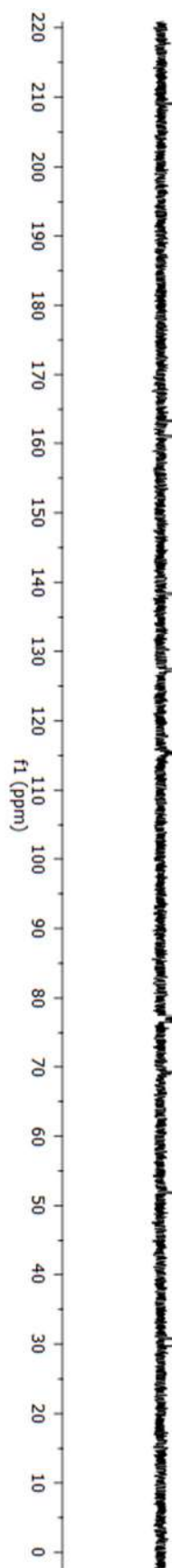
EK-39 Bileşik (99a)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

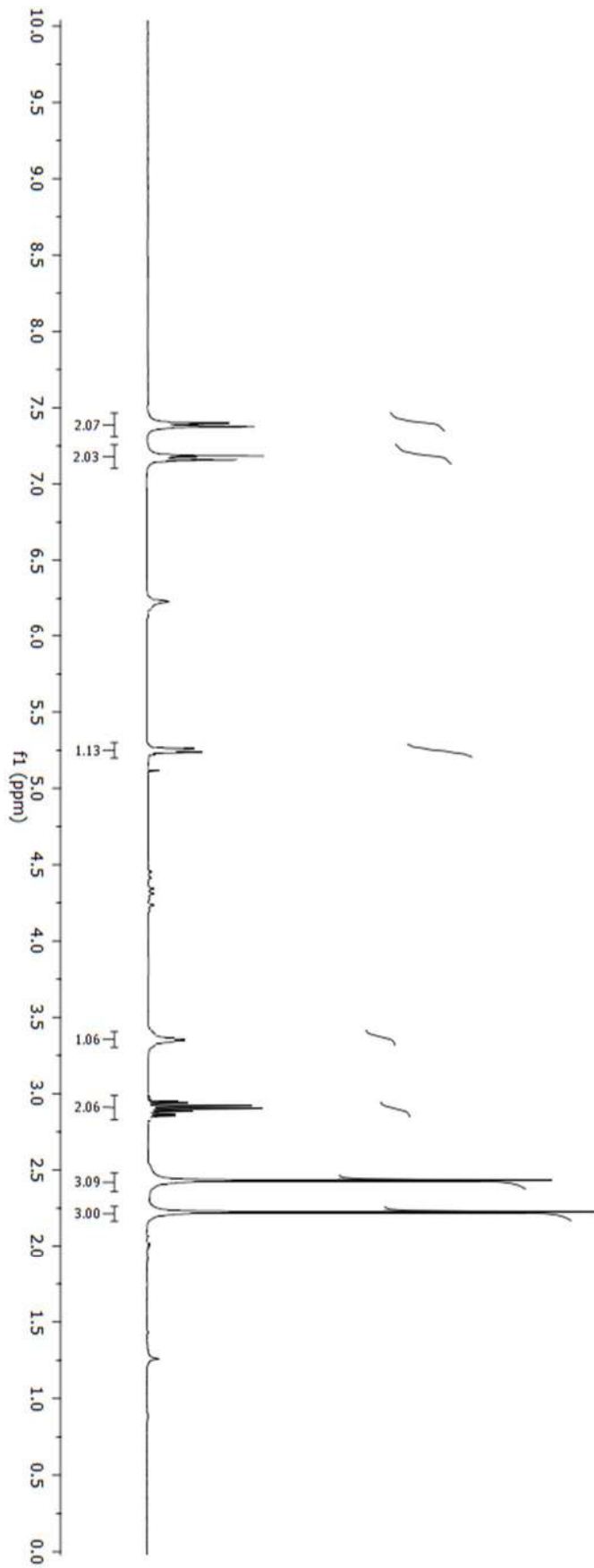
EK-40 Bileşik (99a)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

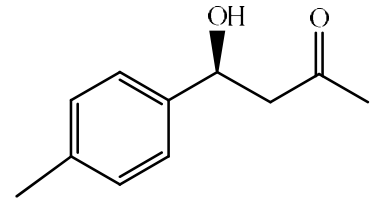
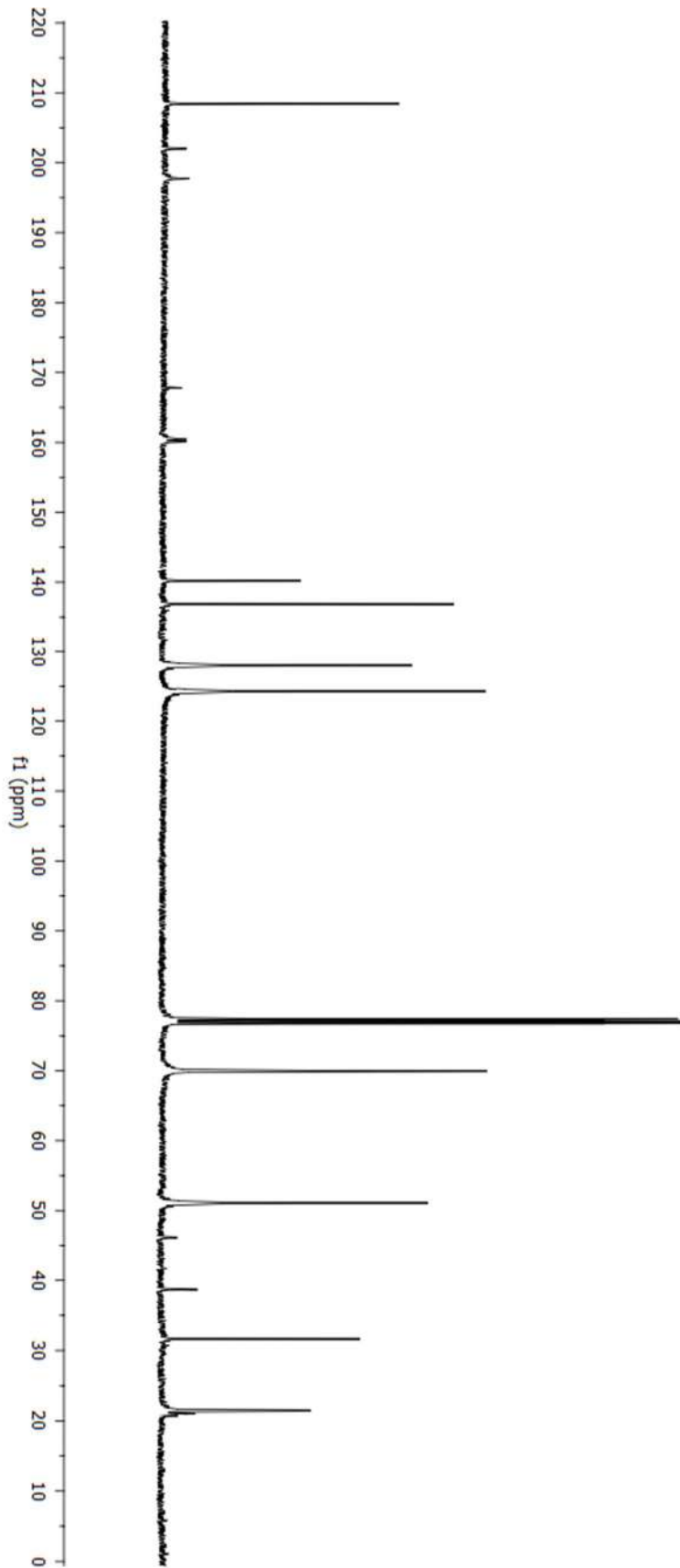
EK-41 Bileşik (99b)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

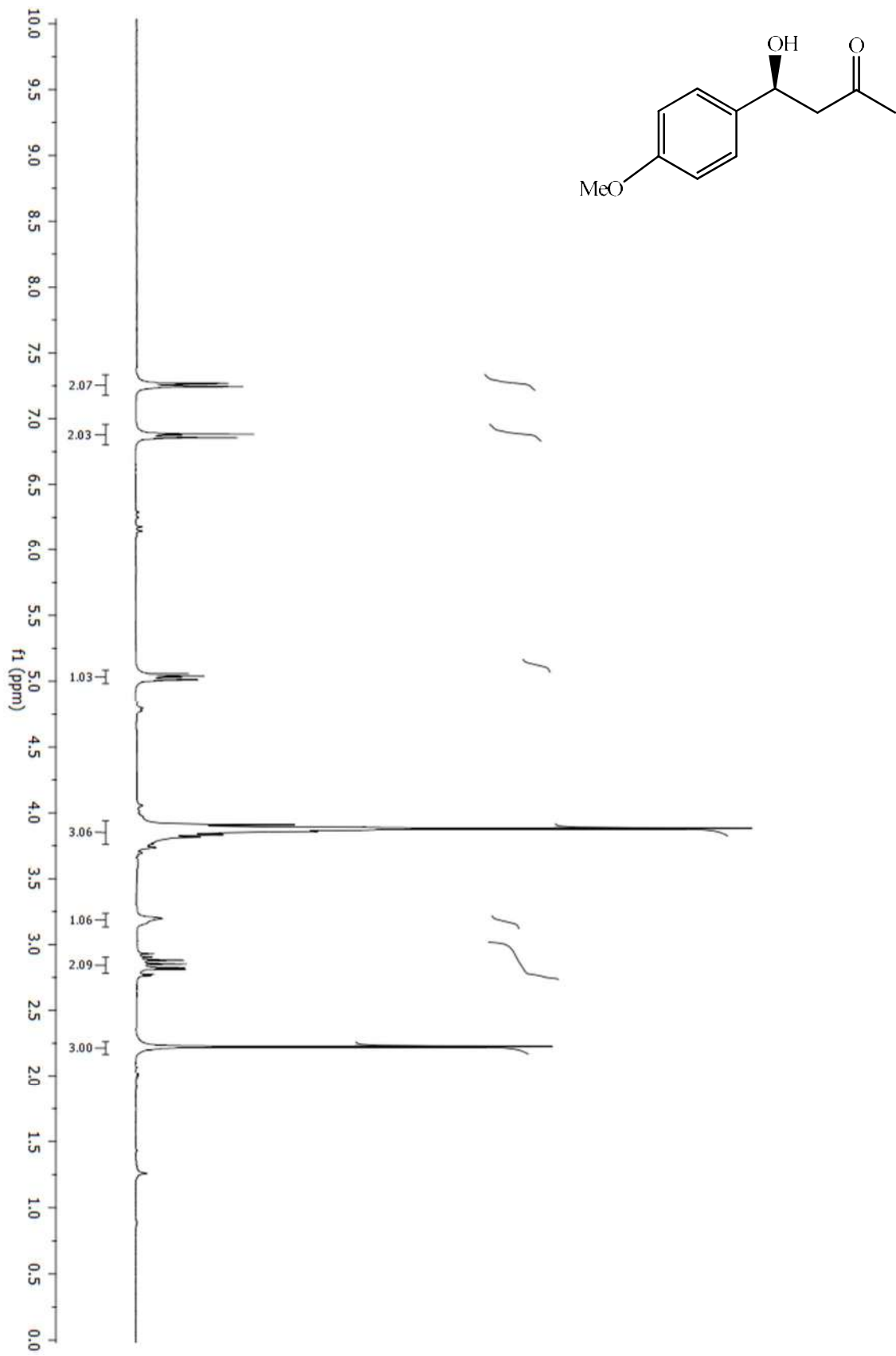
EK-42 Bileşik (99b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

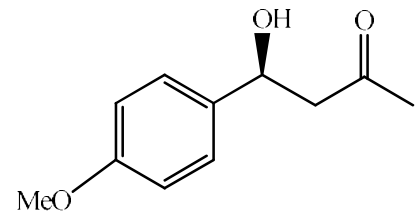
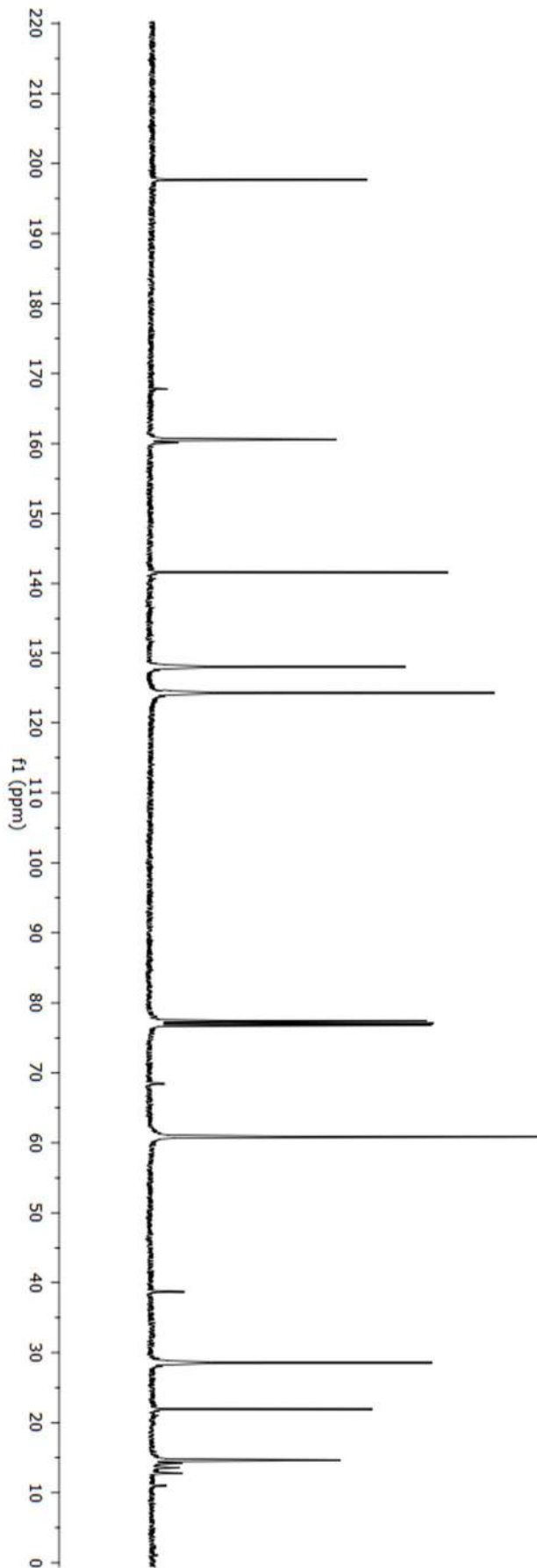
EK-43 Bileşik (99c)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

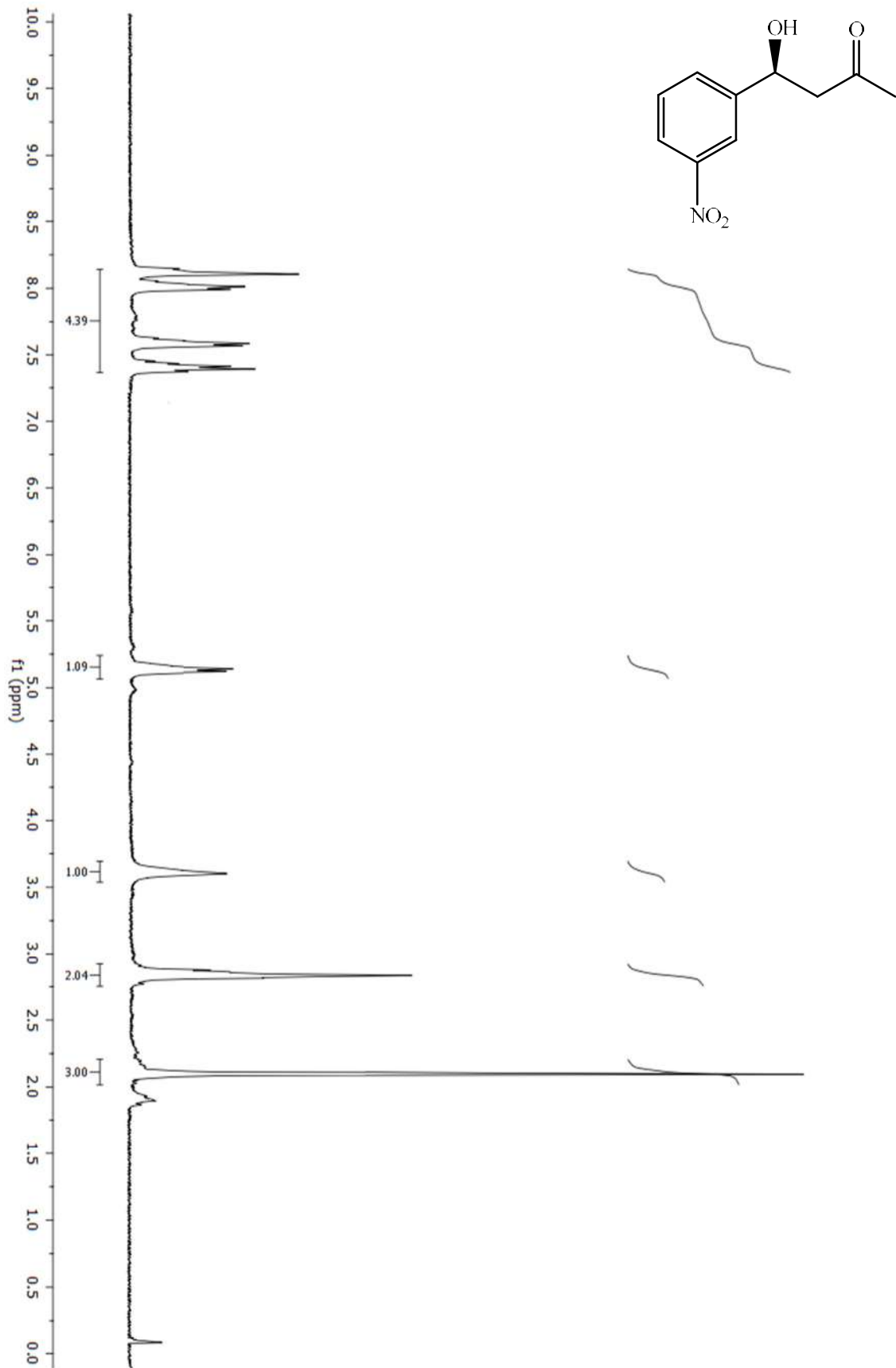
EK-44 Bileşik (99c)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

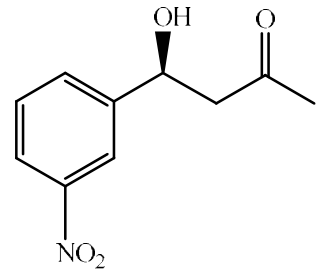
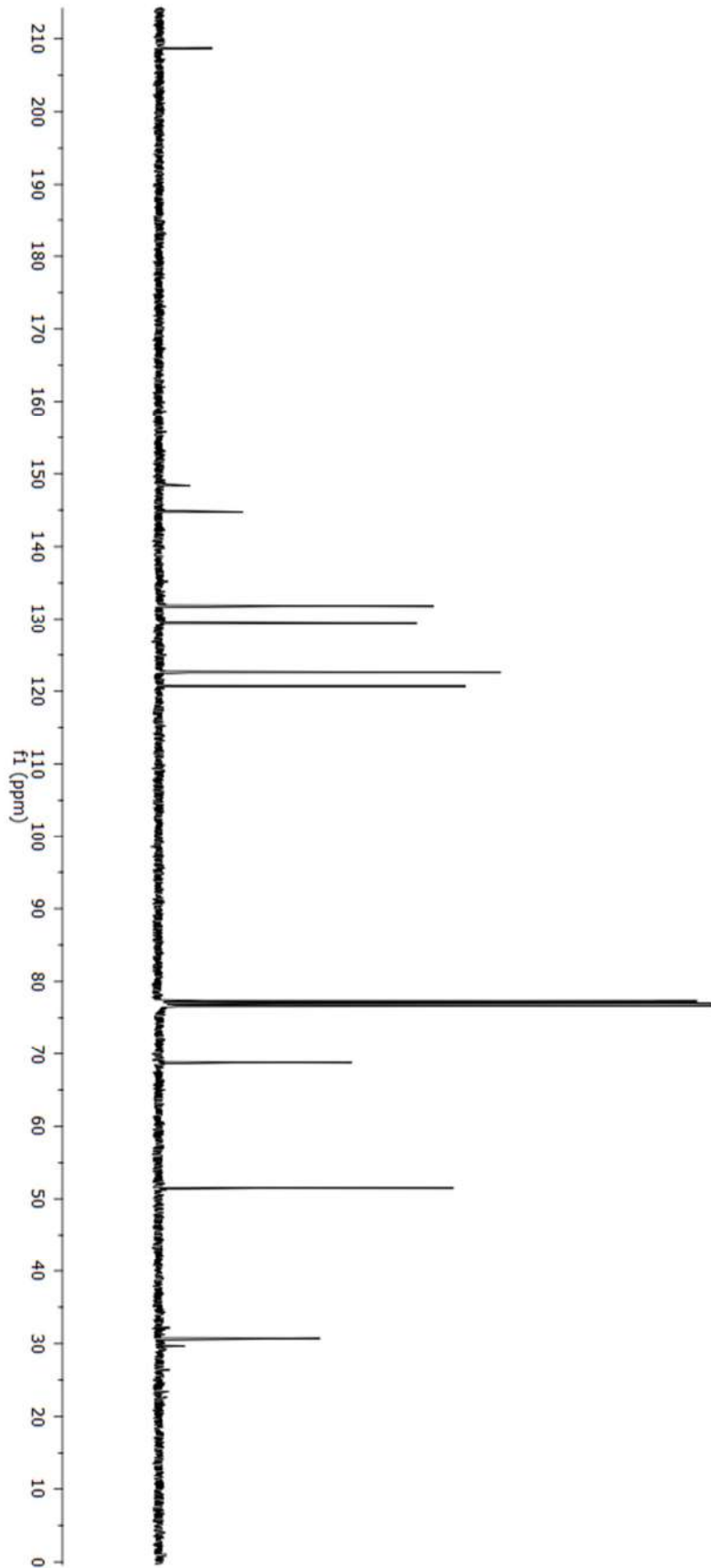
EK-45 Bileşik (99d)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

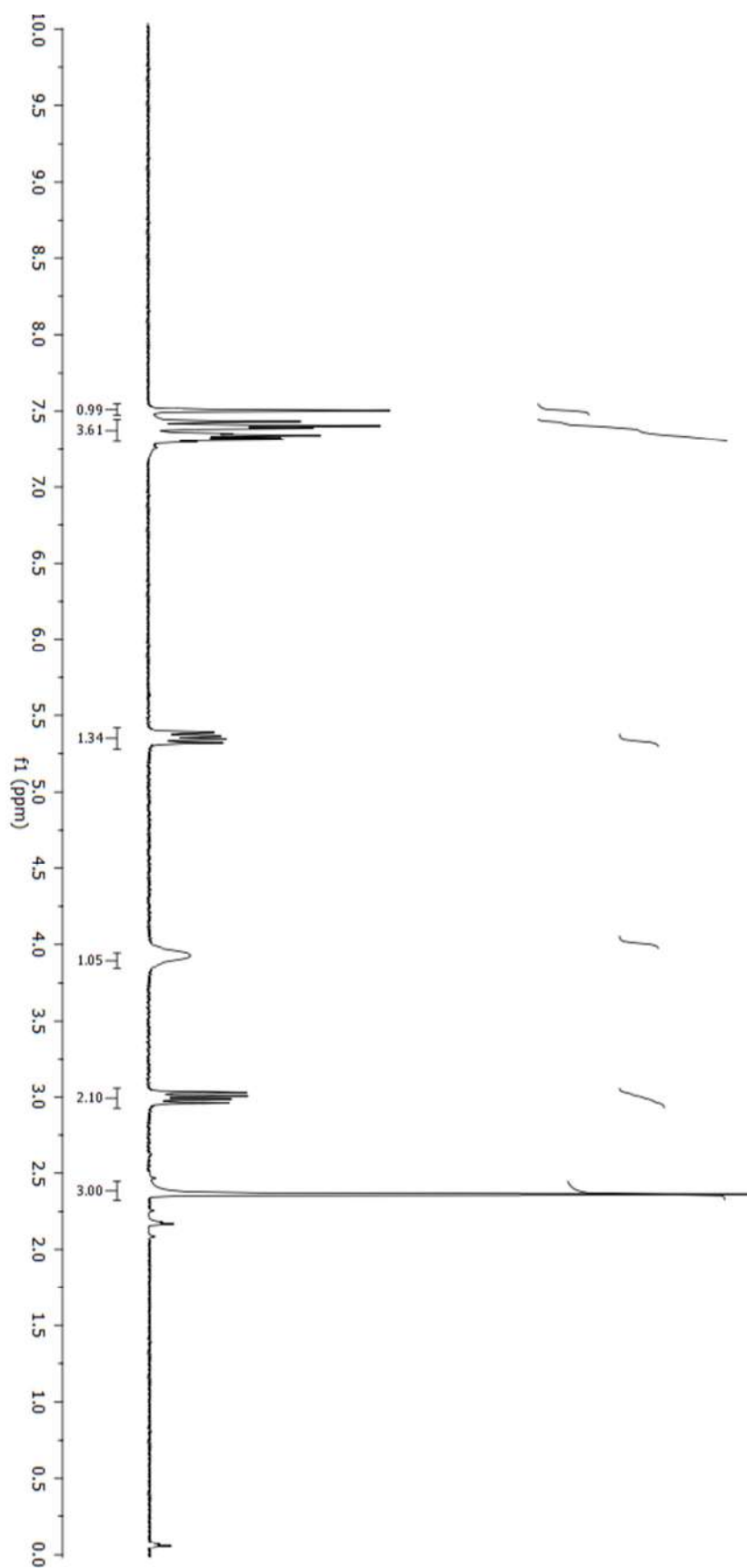
EK-46 Bileşik (99d)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

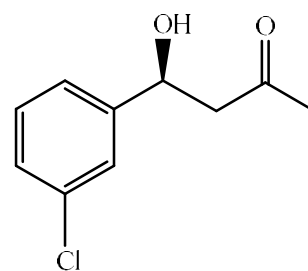
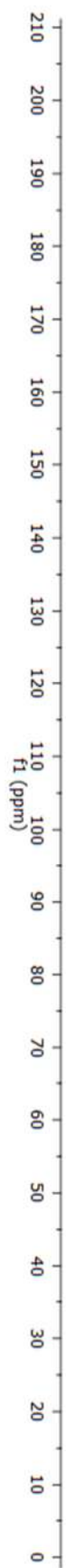
EK-47 Bileşik (99e)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

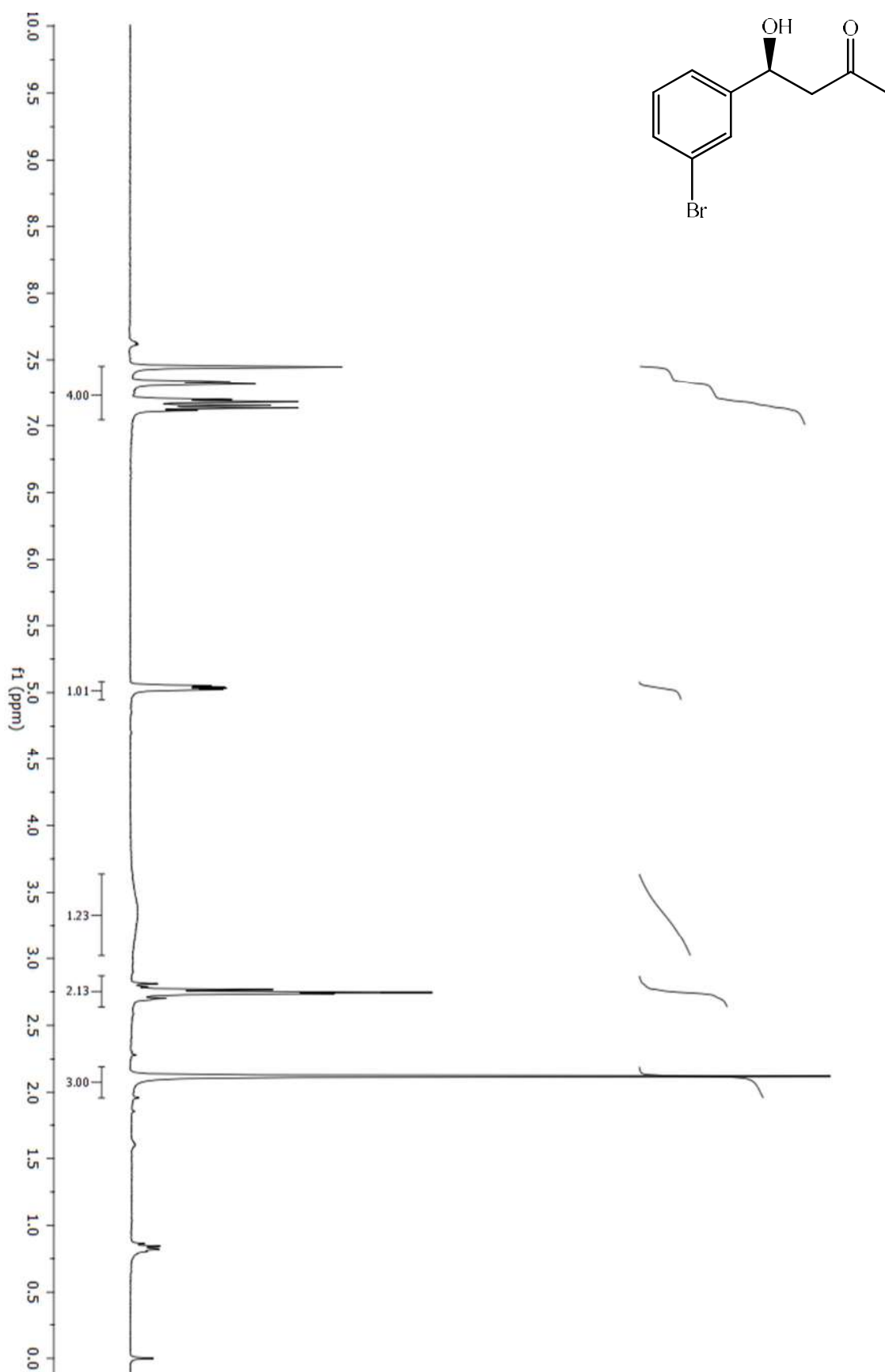
EK-48 Bileşik (99e)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

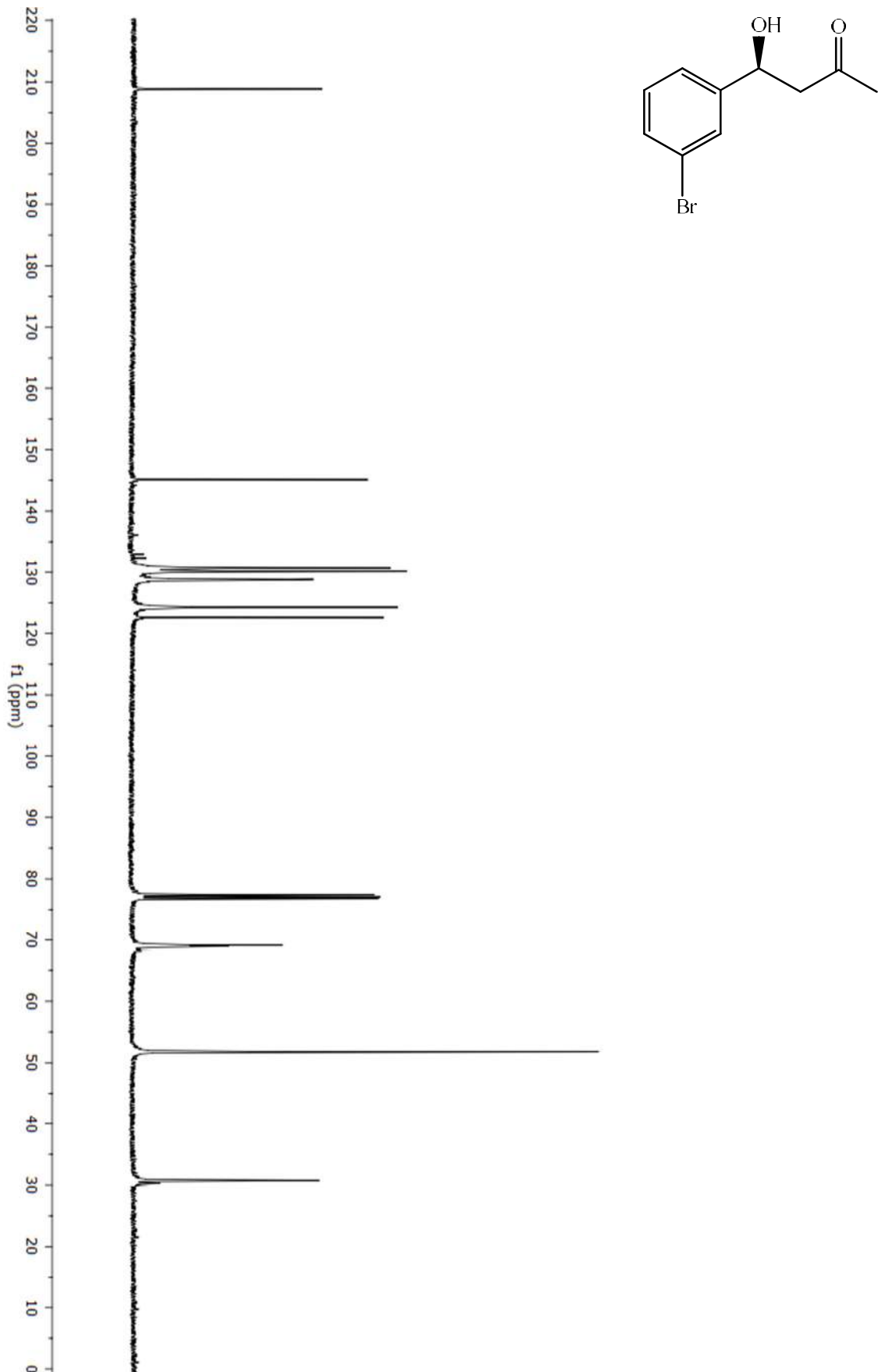
EK-49 Bileşik (99f)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

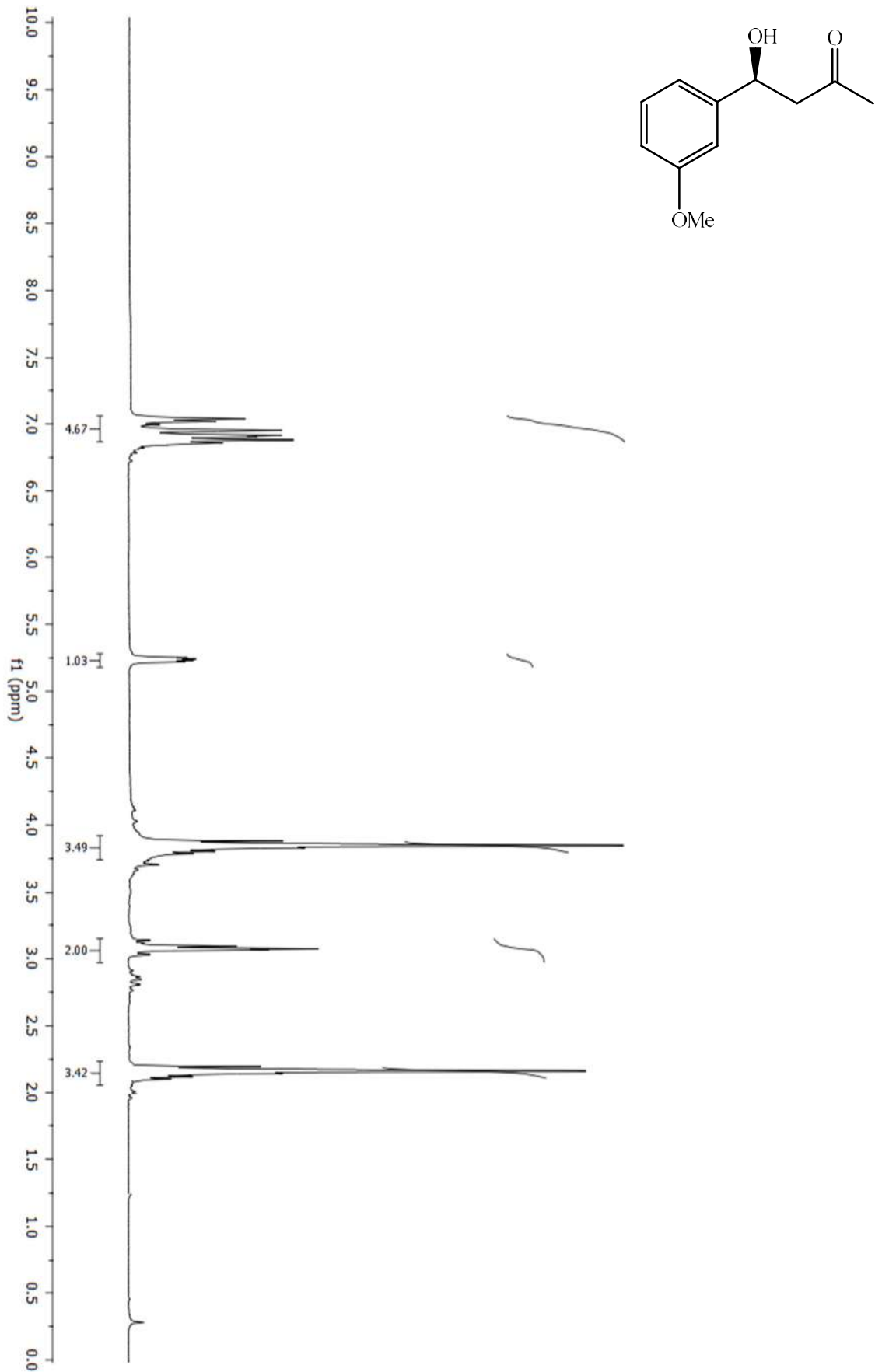
EK-50 Bileşik (99f)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

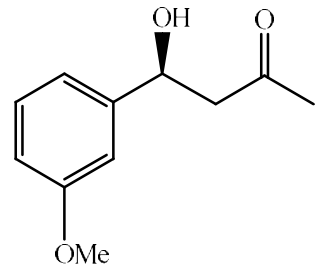
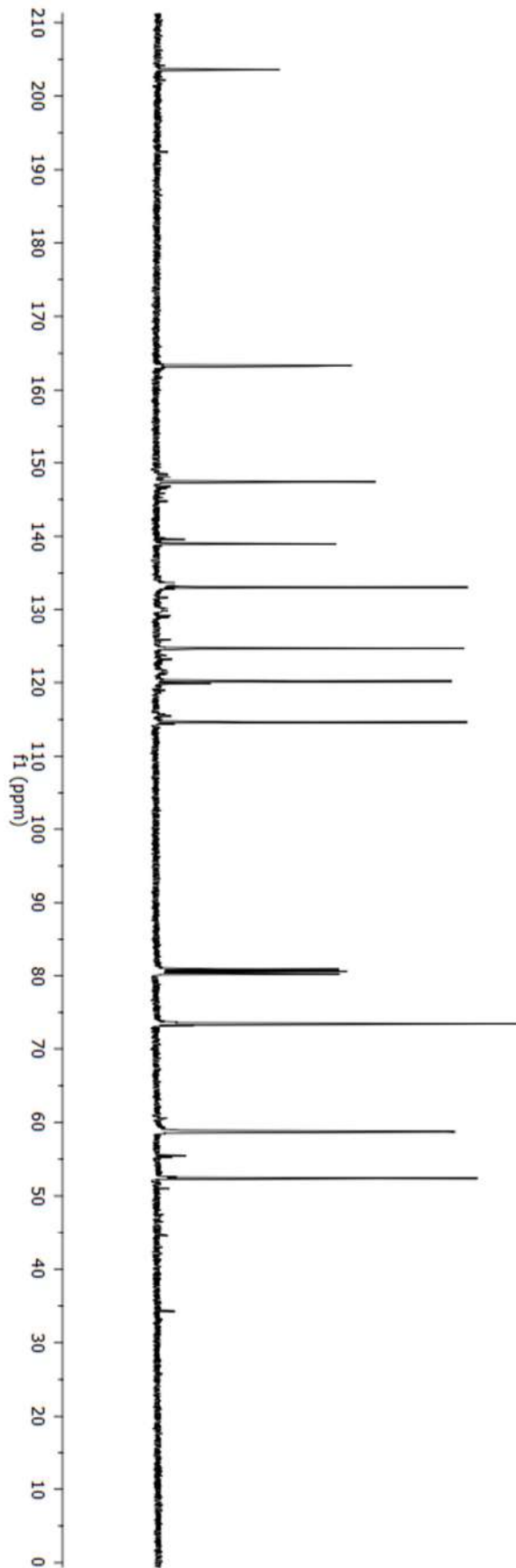
EK-51 Bileşik (99g)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

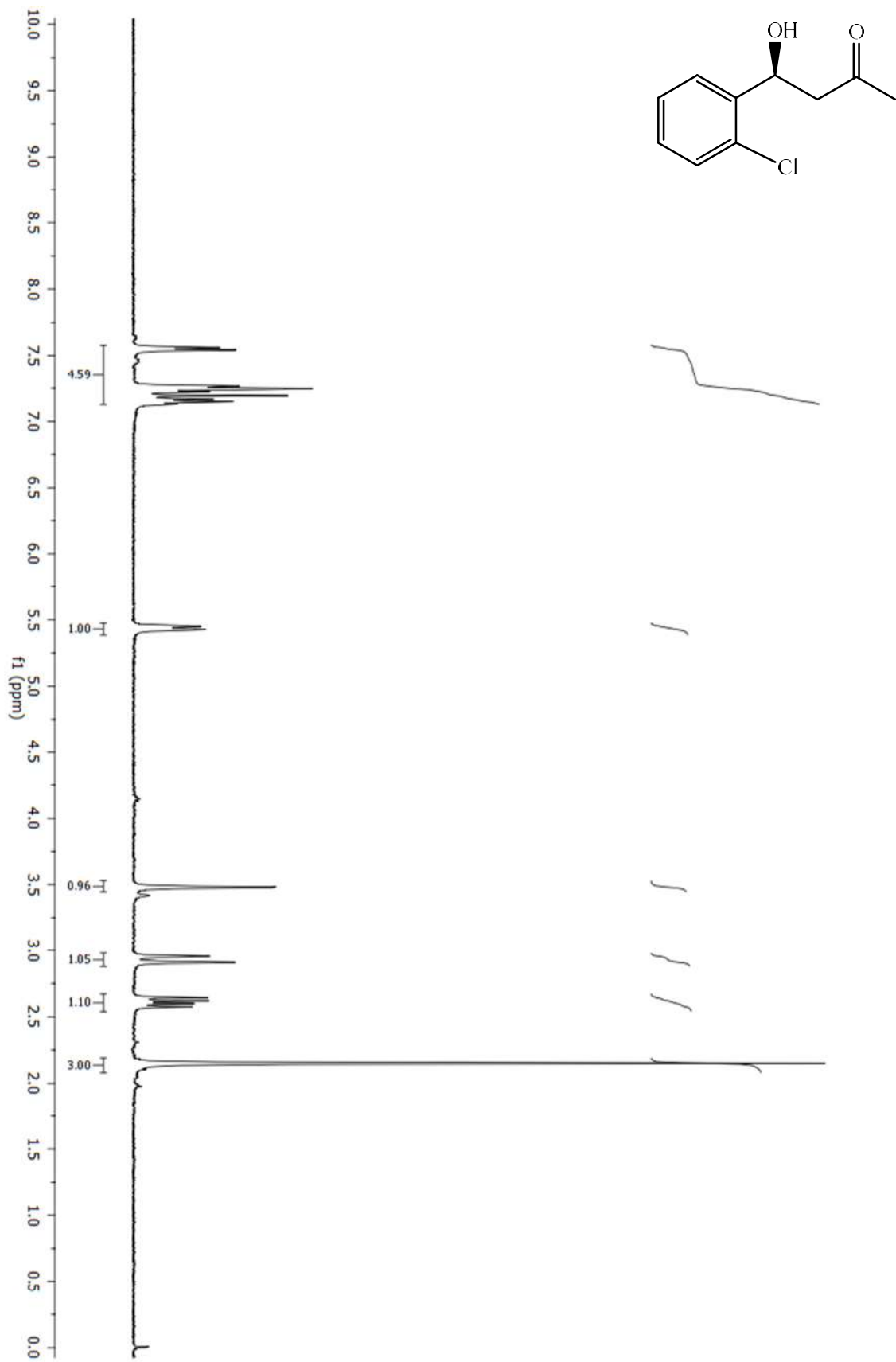
EK-52 Bileşik (99g)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

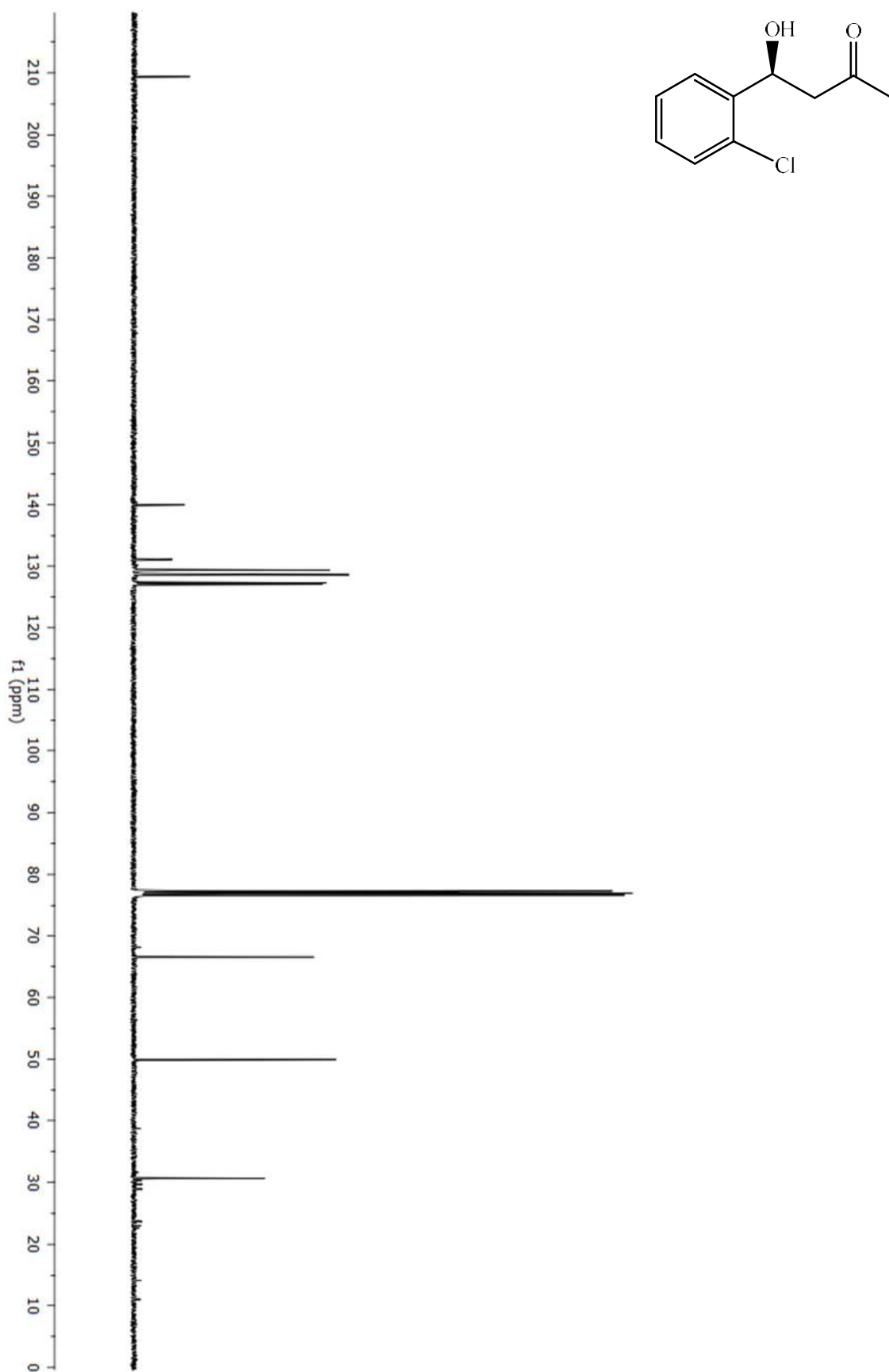
EK-53 Bileşik (99h)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

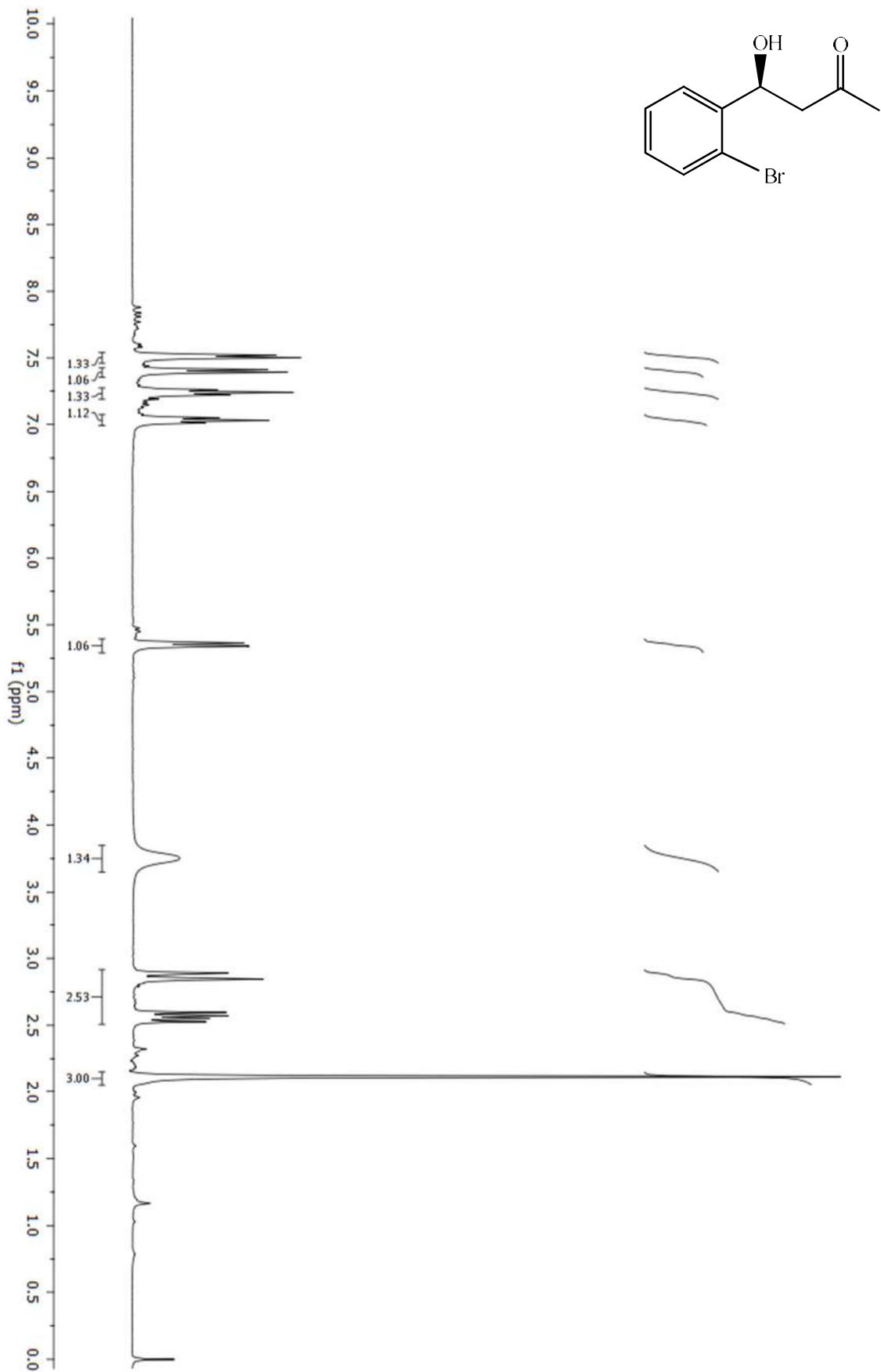
EK-54 Bileşik (99h)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

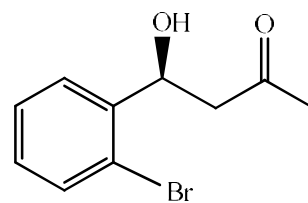
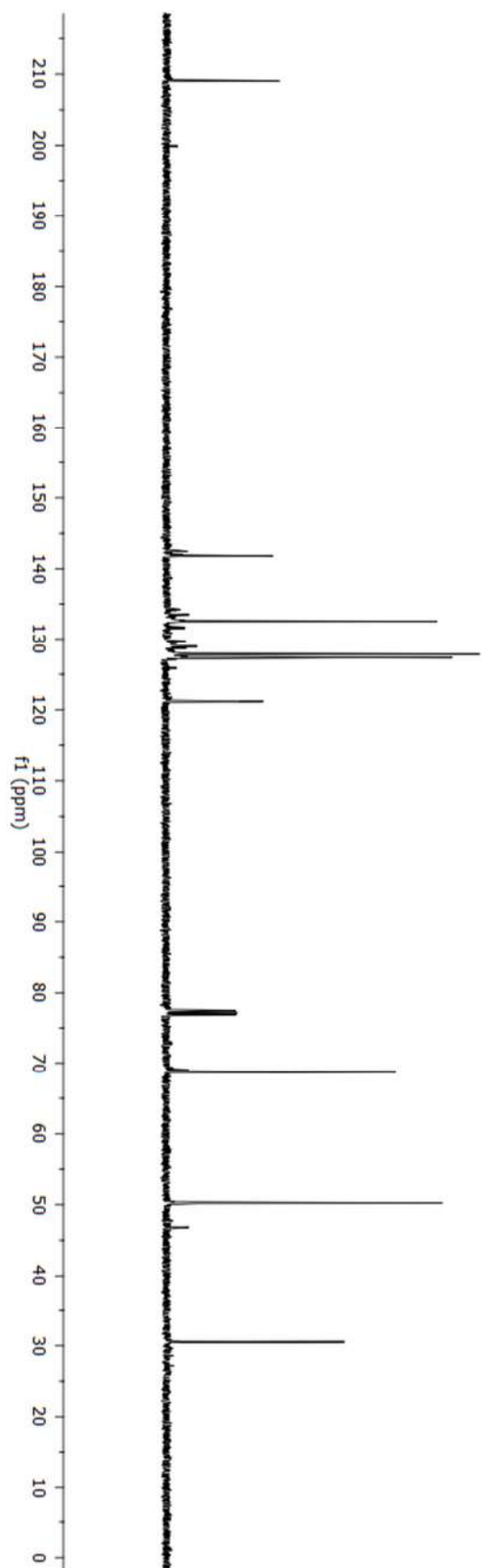
EK-55 Bileşik (99i)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

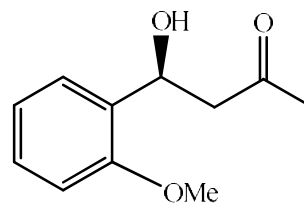
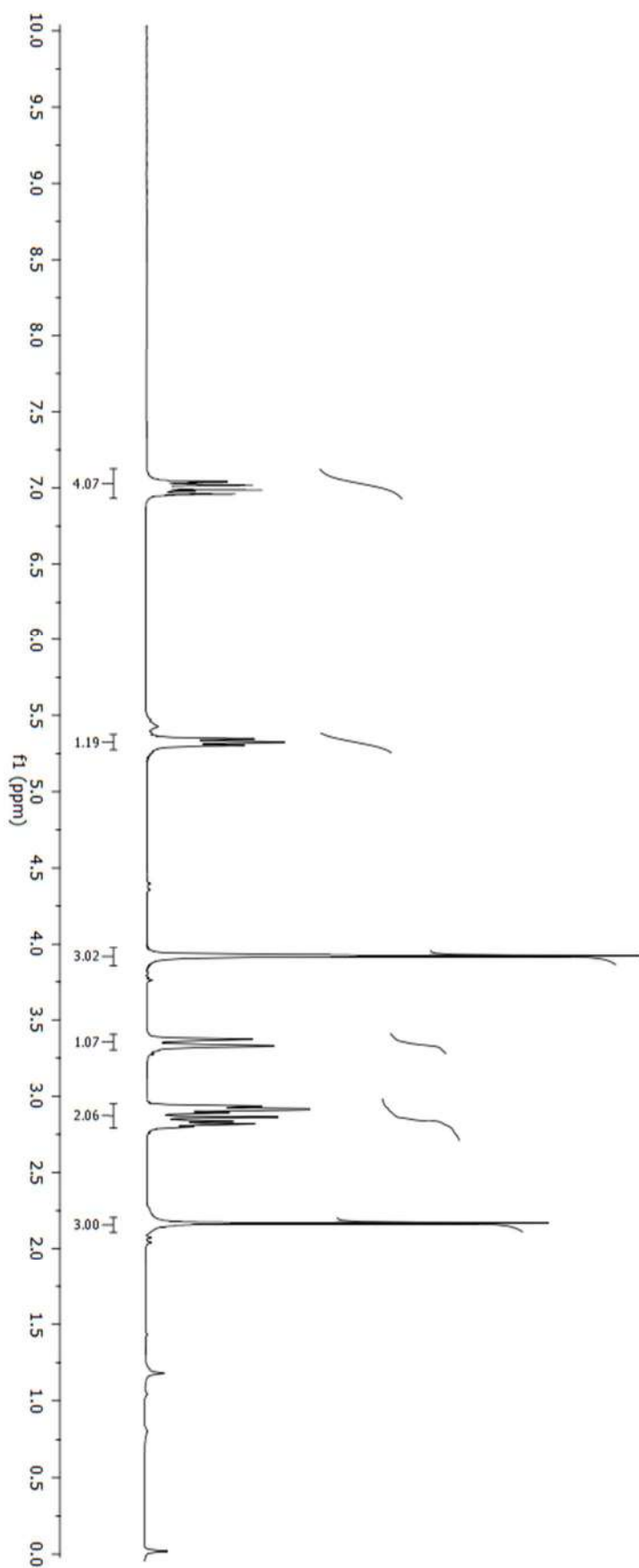
EK-56 Bileşik (99i)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

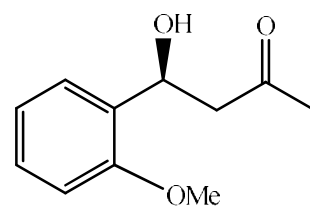
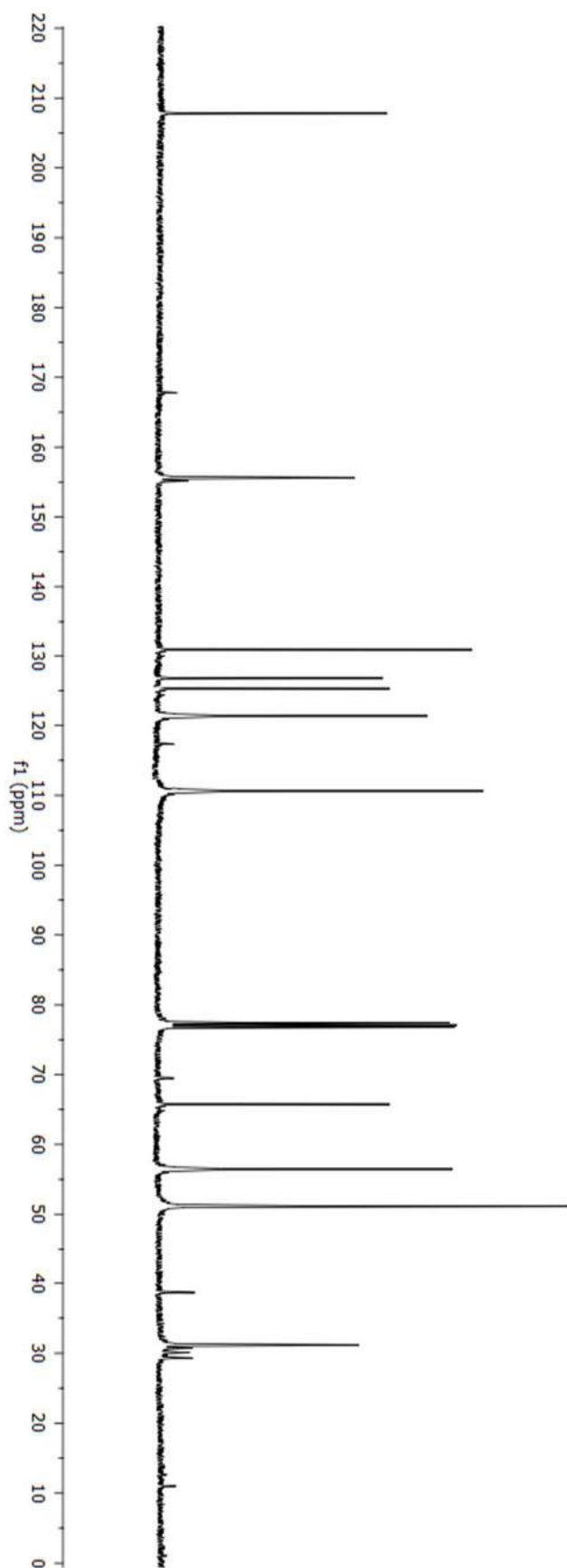
EK-57 Bileşik (99j)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

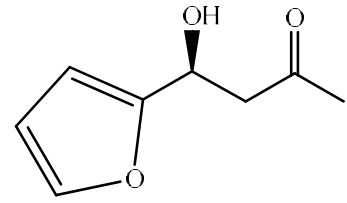
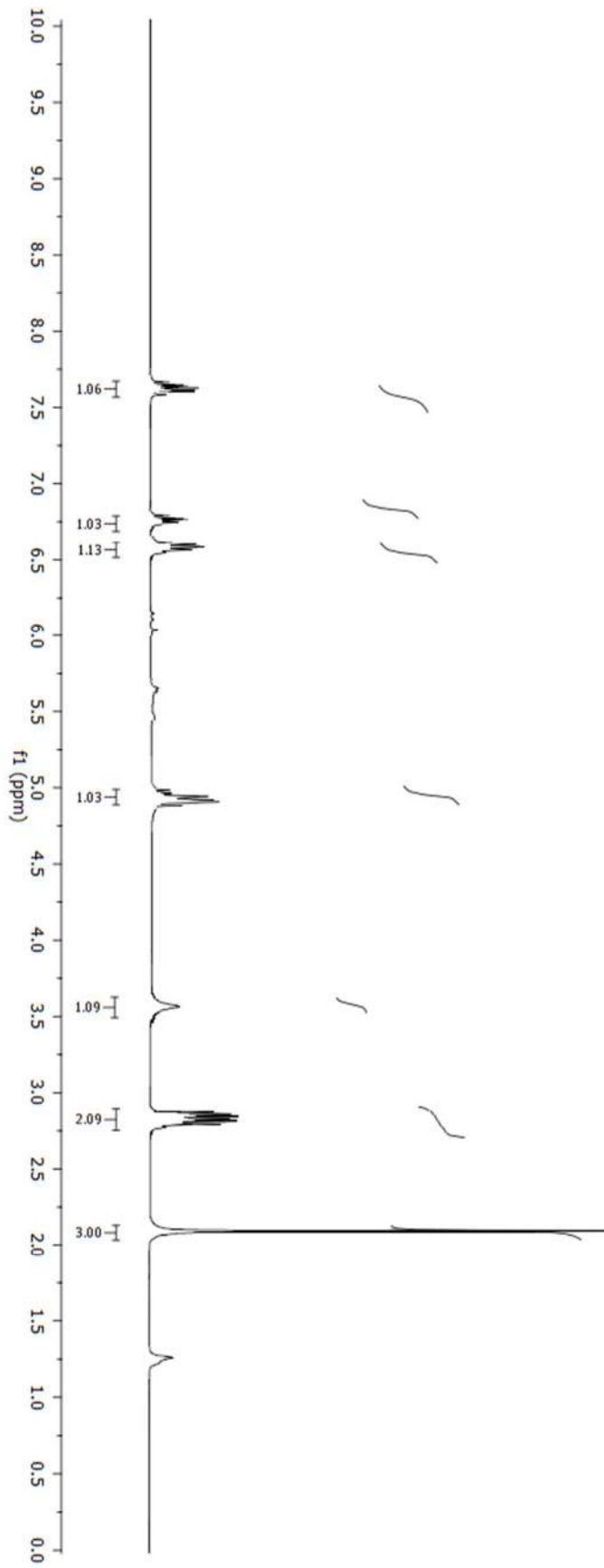
EK-58 Bileşik (99j)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK-59 Bileşik (99k)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

EK-60 Bileşik (99k)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK-61 Bileşik (99I)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

EK-62 Bileşik (99I)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

EK-63 Bileşik (99m)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

EK-64 Bileşik (99m)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu