

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**C_2 -SİMETRİK BAZI KİRAL TAÇ ETERLERİN SENTEZİ VE
UYGULAMALARI**

Devran AK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DIYARBAKIR

Haziran 2011

T.C

DİCLE UNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

DİYARBAKIR

Devran AK tarafından yapılan “C₂-Simetrik Bazı Kiral Taç Eterlerin Sentezi Ve Uygulamaları” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN

Üye : Doç. Dr. Mehmet KARAKAPLAN (Danışman)

Üye : Doç. Dr. Muzaffer AŞKIN

Yedek Üye : Doç. Dr. Mahmut TOĞRUL

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 21/06/2011

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

.../06/2011

Prof. Dr. Hamdi TEMEL

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu alıŐma Dicle Üniversitesi Fen Fakóltesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın hocam Doç. Dr. Mehmet KARAKAPLAN danıŐmanlıėında yapılmıştır. ÇalıŐmam sırasında gerek laboratuvar gerekse bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemediği için kendilerine sonsuz teŐekkürü bir borç bilirim.

ÇalıŐmalarımın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım aynı laboratuvarı paylaŐtığımız tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma, ayrıca NMR spektrumlarını çekmede yardımcı olan Uzman Mehmet ÇOLAK'a ve çalışma arkadaşım Mehmet KAZAYLEK'e teŐekkürlerimi sunarım.

Bu çalıŐmaya laboratuvar imkânı sağlayan Dicle Üniversitesi Fen Fakóltesi Dekanlığına ve bu teze emeiği geçen tüm Fen Fakóltesi çalıŐanlarına teŐekkürü bir borç bilirim.

Bu alıŐmaya **110 T 468** nolu proje adı altında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a bu desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
ÇİZELGE LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMA ve SİMGELER	X
1.GİRİŞ	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. Kiral Amino Alkoller	5
2.1.1 Kiral-1,2-Diaminosikloheksan Ünitesi İçeren Makrosiklik Sistemler	8
2.2 Taç Eterler	17
2.2.1. Aza Taç Eterler	17
2.2.2. Kiral Taç Eterler ve Uygulama Alanları	20
2.3. Makrosiklik-Primer Amonyum Sistemlerinde Enantiyomerik Tanıma	27
2.3.1. Gelişmiş Kiral Tanıma Çalışmaları	30
2.3.2. Enantiyomerik Tanıma ve Genel Prensipleri	34
2.3.3. Enantiyomerik Tanıma İçin Temel Gereksinimler	34
2.3.4. Kiral Süstitüentlerin Hacimliliği	37
2.3.5. Sınırlı Konformasyonel Esneklik	38
2.3.6. Yapısal Tamamlayıcılar	40
2.3.7. Kiral Makrosiklik Reseptörlerin Simetrisi	41
2.3.8. Hızlı Geri Dönüşümlü Kompleksleşmede NMR Titrasyonu	44
3. MATERYAL ve METOD	49
4. BULGULAR	51
4.1. Rasemik 1,2-Diaminosikloheksan'ın Rezolüsyonu	51
4.2. (R,R)-N,N'-Dibenzil-1-2-diaminosikloheksan	51

4.3. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan	52
4.4. (1R,2R)- N,N'- Dibenzil-bis[(R)-2-hidroksietil]- 1,2-diaminosikloheksan	52
4.5.N,N'-Dibenzil-(2S,9S)-dimetil-(5R,6R)-(5,6)-Sikloheksenil-4,7-diaza- 1,10,13,16 tetraoksaoktadekan	53
4.6.N,N'-Dibenzil-(2R,9R)-2,9-difenil-(5R,6R)-5,6-Sikloheksenil-4,7-diaza- 1,10,13,16-tetraoksaoktadekan	54
4.7. N,N'-Dibenzil-(5R,6R)-5,6-Sikloheksenil-(2R,9R)-2,9 difenil-14,15-Nafto- 4,7-diaza-1,10,13,16-tetraoksadekan	55
5.SONUÇ VE TARTIŞMA	57
5.1.Sentez	57
6.KAYNAKLAR	61
EKLER	73
ÖZGEÇMİŞ	87

ÖZET

C₂-SİMETRİK BAZI KİRAL TAÇ ETERLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Devran AK

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

2011

Kiral makrosiklik bileşikler moleküler tanımda, çeşitli kiral dolgu maddelerinin hazırlanmasında ve katalizör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu nedenle, kiral makrosiklik bileşiklerin sentezi, kimyacılar için ilgi çekici bir konumda yer almaktadır. Özellikle C₂-simetrik makrosikliklerin yapısal mimarileriyle metal ve organik konukçu molekülleriyle kompleks oluşturmalarına ilişkin son yıllarda yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.

Bu çalışmada, üç adet yeni kiral diaza-18-taç-6 eter türevi makrosiklik sentezlenerek; α -amino asit ester tuzlarına karşı moleküler tanıma özellikleri incelenmiştir. Kiralite kaynağı olarak trans-(1*R*,2*R*)-1,2-diaminosikloheksan, (S)-propilen oksit ve (R)-stiren oksit kullanılmıştır. Kiral sikloheksdiamin klasik rezolüsyon yöntemi ile izomerik karışımından izole edilerek; benzillenmesi ile yüksek bir verimle N,N'-dibenzilheksdiamin **2** türevine dönüştürülmüştür. İkincil amin yapılı bu türevin (S)-propilen oksit ve (R)-stiren oksit ile yer seçici epoksit halka açılması tepkimesi neticesinde yüksek verimlerle kiral amino alkoller **2**, **3** sentezlendi. Kiral amino alkoller **2**, **3** seyreltik ortamda trietilen glikol ditosilat ile halka açma tepkimlerinden diaza-18-taç-6 eter türevi makrosiklik bileşikler **4**, **5** sırasıyla % 31.6, 45.5 verimlerle elde edildi. Kiral amino alkol **3** ile nafto ünitesi taşıyan ditosilat ile halka açma tepkimesinden makrosiklik **6** % 32.65 verimle elde edildi. Sentezlenen C₂-simetrik kiral amino alkoller ve diaza-18-taç-6 eter türevi makrosiklik bileşiklerin yapıları spektral verileriyle karakterize edildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen diaza-18-taç-6 eter türevi bileşikler **4-6**; alaninin, fenilalanin ve valin metil esteri hidroklorürlerinin enantiomerlerine karşı moleküler tanıma yetenekleri ¹H NMR titrasyon yöntemi ile araştırıldı. Konukçu makrosiklik **4**'ün konuk L enantiomerleriyle daha kararlı kompleksleştiği; özellikle fenilalanin örneğinde oldukça yüksek bir enantioselektivite ($K_L/K_D= 8.64$) tespit edilmiştir. Makrosiklik **5** ise, konuk moleküllerin D enantiomerleriyle daha kararlı kompleksleştiği tespit edilmiştir. Makrosiklik **5**, alanin ve fenilalanin konukçularının ikisine karşı yüksek bir enantioseçimlilik ($(K_L/K_D) = 0,24, 0,22$) sergilemiştir. Bununla birlikte, konukçu **6** molekülünün ise benzer şekilde fenil alanine karşı daha iyi moleküler tanıma ($K_D/K_L= 6.75$) gösterdiği gözlenmiştir. Kullanılan makrosiklik konukçuların fenil alanine karşı gözlenen yüksek enantioseçimlilik, konuk-konukçunun aromatik sübstituentleri arasındaki etkin π - π etkileşiminin tercihli distereomerik kompleksleşme nedeni olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler : 1,2-diaminosikloheksan, kiral diaza-taç eterler, moleküler tanıma, enantioselektif kompleksleşme, ¹H NMR titrasyon.

ABSTRACT

THE SYNTHESIS OF SOME C₂-SYMMETRIC CHIRAL CROWN ETHERS AND THEIR APPLICATIONS

MSc THESIS

Devran AK

DEPARTMENT OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
UNIVERSITY OF DICLE

2011

Chiral macrocycles have a wide range of applications in enantiomeric recognition, for use in the preparation of chiral stationary phases and in catalysis. As a result, the synthesis of chiral macromolecules has attracted considerable attention of chemists. In particular, C₂- symmetric macrocycles have been extensively studied because of their structural architecture, which is suitable for complex formation both with metals and host molecules.

In this study, three novel diaza-18-crown-6 derivative macrocycles have been synthesized in order to investigate their molecular recognition properties towards α -amino acid ester salts. Trans-(*1R,2R*)-1,2-diaminocyclohexane, (*S*)-propylene oxide and (*R*)-styrene oxide were used as chiral source. N,N'-Dibenzyl-trans-(*1R,2R*)-1,2-diaminocyclohexane **1** was prepared by using chiral diaminocyclohexane isolated by classical resolution method. Chiral amino alcohols **2**, **3** were synthesized by regioselective ring opening reaction of cyclohexanediamine with (*S*)-propylene oxide and (*R*)-styrene oxide in high yields respectively. Diaza-18-crown-6 derivatives **4**, **5** were synthesized under high dilution conditions by cyclization reaction of chiral amino alcohols **2**, **3** and triethylenglycol ditosylate in 31.6, 45.5 % yields respectively. Macroyclic **6** compound was also obtained by chiral amino alcohols **3** and ditosylate bearing naphtho unit as usual manner in a 32,65 % yield. Synthesized chiral amino alcohols precursors and diaza-18-crown-6 derivative were characterized by their spectral data.

Molecular recognition properties of synthesized macrocyclics **4-6** towards alanine, phenylalanine and valine methyl esters hydrochlorides were investigated by ¹H

NMR titration method. Host **4** molecule exhibited more stable complexes towards L enantiomers of investigated guests. The highest enantioselectivity was obtained in the case of phenyl alanine guest by a $K_L/K_D = 8.64$. However, host molecule **5** exhibited more stable complexes towards D enantiomers of guests, in which high enantioselectivity were obtained towards both alanine and phenylalanine by a $K_L/K_D = 0,24, 0,22$ respectively. Additionally, it was also obtained that phenyl alanine enantiomers has the better enantioselectivity by using host **6** by a $K_D/K_L = 6.75$. As a result, the obtained high enantioselectivity of hosts toward phenyl alanine is attributed to the more effective π - π interaction between aromatic residue of hosts and guest leading favourable diastereomeric complexation.

Key Words: 1,2-diaminocyclohexane, chiral crown ethers, molecular recognition, enantioselective complexation, ^1H NMR titration.

ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1 Uç epoksitlerin anilin ile halka açılması yoluyla β-amino alkol sentezi.....	6
Çizelge 2.2 Epoksitlerin Aminolizi.....	6
Çizelge 2.3 ONNO tipi ligandlar	9
Çizelge 2.4 Ba ²⁺ nin template etkili siklokondenzasyon tepkimesi	10
Çizelge 2.5 Modifiye edilmiş poliyazamakrosikliklerin sentezi.....	10
Çizelge 2.6 a) Piridinal, MeOH, sonra NaBH ₄ , MeOH (% 63); b) Tosilaziridin, MeOH, refluks (%91); c)Sezyum karbonat, DMF; d) H ₂ SO ₄ , 100 °C (% 90).....	13
Çizelge 2.7 Sikloheksdiamin içerikli makrosiklik.....	15
Çizelge 2.8 Sentezlenen diaza-taç-eter türevi ve sentez verimleri.....	16
Çizelge 2.9 Kapatma metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanması.....	18
Çizelge 2.10 . Kiral 48 bileşiğin hazırlanması.....	19
Çizelge 2.11 . Crab-like metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanışı.....	19
Çizelge 2.12 Kiral 2,16-disubstitüe Piridino-18-Taç-6 (52) ve 36-Taç-12 (53) yan ürünün hazırlanması.....	22
Çizelge 2.13 . Kiral binaftil makrosiklik bileşikler.....	25
Çizelge 2.14 98–100 nolu kiral moleküler cımbızların hazırlanışları.....	31
Çizelge 2.15 Diaza-18-taç eter sentezi.....	33
Çizelge 2.16 . 2,2'-bipridin esaslı makrosiklik bileşikler.....	34
Çizelge 3.1 Hazırlanan kiral amino alkoller(2 ve 3).....	50
Çizelge 3.2 . Kiral 1,2-diaminosikloheksan ünitesi içeren yeni kiral maksosiklikler. (4-6).....	50

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1 .Biyolojik Önemi olan bazı aminler ve quarterner amonyum tuzları.....	1
Şekil 2.1 α,β -enonların asimetrik epoksidasyonu.....	7
Şekil 2.2 Amino alkol 1-6 katalizörlüğünde benzaldehite dietilçinko katılması.....	8
Şekil 2.3 . Kiral amino alkol katalizli Prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi.....	8
Şekil 2.4 D_3 simetrik yapılı kiral makrosiklikler.....	12
Şekil 2.5 Üç açılı imin ve amin olarak adlandırılan makrosiklik bileşikler.....	14
Şekil 2.6 X-Ray yapısı verilmiş makrosiklik bileşiğin sıcaklığa bağlı ^1H NMR spektrumu.....	16
Şekil 2.7 . Bazı kiral taç eterler.....	21
Şekil 2.8 π - π etkileşimi ve tripodal hidrojen bağı.....	23
Şekil 2.9 Kiralite kaynağı amino asit olan kiral makrosikliklerin sentezi.....	24
Şekil 2.10 Kiral diamido-, ditiyonamido-, diaza- ve azapiridino-18-crown-6 ligandlar.....	26
Şekil 2.11 Kiral makrosiklik ligandlar.....	29
Şekil 2.12 Kiral amonyum katyonlar.....	30
Şekil 2.13 Kiral moleküler cımbız 98 'nun değişik α -aminoasit esterlerine karşı tanıma yeteneği.....	32
Şekil 2.14 . Kiral tanıma çalışmalarında kullanılan bileşikler.....	35
Şekil 2.15. Üç nokta hidrojen bağı.....	37
Şekil 2.16 110–115 nolu bileşiklerin yapıları.....	38
Şekil 2.17 116-Nea1 (A) ve 116-FMA (B) komplekslerinin moleküler yapılarının şematik olarak gösterimi.....	39
Şekil 2.18. 117–120 makrosikliklerinin yapıları.....	42
Şekil 2.19 C_1 -, C_2 - ve D_3 - Simetrik Makrosiklik Reseptörlerle Kiral Substratların Etkileşimlerinin Şematik Olarak Gösterimi (H_3N^+ -CSML'nin Newman Projeksiyonu, S=küçük, M=orta ve L= geniş); makrosiklik düzlemin üstünde; $^{\circ}$ makrosiklik düzlemin altında.....	43
Şekil 2.20. Makrosiklik 121 ve 122 'ün yapıları.....	44
Şekil 4.1 Sabit konsantrasyonda (5.0 mM) konukçu 4 makrosikliğinin artan konsantrasyonlarda D ve L-phealaOMeHCI konuk ilavesiyle gözlenen kimyasal kayması.....	74

KISALTMA ve SİMGELER

(CSPs): Kiral sabit faz

TEGDT: Trietilen glikol ditosilat

18Cr6:18-crown-6

NMR: Nükleer magnetik rezonans

UV-vis: Ultra violet-visible spektroskopisi

IR: İnfraret spektroskopisi

EDC: Enantiyomer distribution constant

GC: Gaz kromatografisi

(ΔH): Reaksiyon ısısı

($\Delta\Delta G^*$):Aktivasyon serbest enerji değerleri

(NapEt): [α -(1-naftil)etil]amonyum perklorat

THF: Tetra hidro furan

NaH: Sodyum hidrür

$CDCl_3$: Döterokloroform

KBr: Potasyum bromür

K_a : Bağlanma sabiti

Host: Konuk molekül

Guest : Konukçu molekül

NEAP: Naftil etil amin

(ΔS): Reaksiyon entalpisi

(K):Denge sabitleri

CPK:(Corey-Paoling-Kulton)

1.GİRİŞ

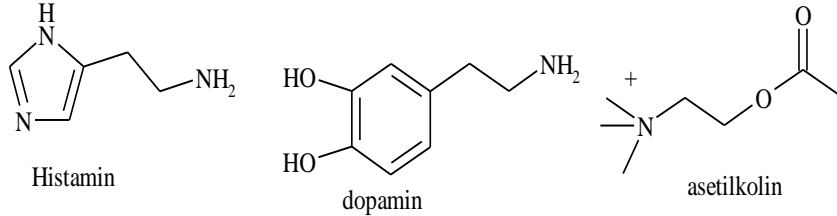
Yeni kiral moleküllerin kiral ligand olarak katalitik asimetric reaksiyonlarda dizaynı ve sentezi modern organik kimyada en önemli amaçtır. Bu ligandlar, kolay bulunur başlangıç maddelerinden basit sentetik yollarla kolayca hazırlanabilir. C_2 -simetrik moleküllerin enantioselektif reaksiyonlarda olası geçiş durumları sayısını azalttığı düşünüldüğü için, bu tür yapıların sentezine ayrı bir önem verilmiştir. Kimyasal ve biyolojik bilimlerde çok az konu, kiralite kadar dikkat çekmektedir. Kiralite; aminoasitler, karbonhidratlar, DNA ve proteinler dahil yaşamın tüm yapı taşlarının özgün bir özelliğidir. Bu yüzden yaşamın temel bir özelliğini oluşturmaktadır.

Kiralite, doğadaki ve bilimdeki en önemli kavramlardan biridir. Biyolojik sistemlerdeki moleküllerin büyük bir çoğunluğu kiraldir. Yani kimyasal yapıları ayna görüntüleriyle çakışmaz. Ayrıca doğa bunların çoğunu enantiyomerik saflıkta üretir. Organik ve farmasötik kimya, istenilen enantiyomerin ana ürün olduğu ve diğer enantiyomerin olabildiğince bastırıldığı, enantioseçici (asimetrik) sentezler için sentetik metotlar bulmak amacıyla son yıllarda önemli gelişmeler kaydetmiştir. Bu işlem, ancak enantiyomerik geçiş hallerini, ilke olarak değişik enerjiye sahip olan diastereomerik geçiş hallerine dönüştüren kiral bir referans ile etkileştirilerek yapılabilir. Düşük enerjili geçiş hali üzerinden yürüyen reaksiyonun daha hızlı gerçekleşmesi nedeniyle, ilgili enantiyomerin ürün karışımındaki oranı daha yüksek olur.

Kiralite çoğu biyolojik moleküllerin temel özelliğidir. Kiral tanıma, yaşamsal sistemlerin çok önemli proseslerinden biri olduğu için yaygın olarak çalışılmaktadır. Kiral tanıma ve optik değişim özellikleri olan, floresan kiral yapay reseptörlerin geliştirilmesi, bu maddelerin yüksek hassasiyetleri, farmasötik analiz, biyolojik katalizlemede potansiyel uygulamaları nedeniyle giderek artan bir dikkat çekmektedir. Birçok kiral maddenin kimyasal ve çok önemli biyolojik aktiviteleri, stereokimyalarına bağlıdır. Enantioselektif reseptörlerin dizaynı, sentezi ve yapısal aktivite ilgileri hala araştırmaların çok önemli bir alanını oluşturmaktadır. Son zamanlarda kiral moleküllerin tanıma yetenekleri ile moleküler reseptörlerin sentezinin geliştirilmesi üzerine çok fazla zaman harcanmıştır.

Kiral tanıma; enzimler, antikorlar ya da genler gibi biyolojik moleküllerin işlevselliğinin temelini teşkil eder. Ayrıca supramoleküler kimyanın temelini oluşturmaktadır. Bu işlemden, moleküler reseptörlerin fonksiyonel grupları; hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşim gibi kovalent olmayan etkileşimler yoluyla bir kiral molekülün enantiyomerlerinden biriyle daha kararlı kompleks oluştururlar. Her ne kadar bu etkileşimler tek başlarına ele alındığında, kovalent bağlara göre zayıf olsa da; bu bağ türlerinin eş zamanlı, birlikte etkisi çok yüksek kararlılıkta komplekslerin oluşmasını sağlar.

Aminler ve sübstitue amonyum bileşikleri, doğal canlı sistemlerde bulunan en önemli moleküller arasındadır. Ayrıca kimyasal, farmasötik ve boya endüstrilerinde, ara ürün ve sentetik ürün olarak kullanılırlar. Bu bileşiklerin yapay reseptörlerle enantiyomerik tanınması, enantiyomerik saflıktaki aminlerin hazırlanması, ayrılması, analizi ve aminlerin biyolojik sistemlerle etkileşim mekanizmasının açıklaması kritik önem taşır. Aminler, aminoasitler ve ilgili bileşikler için sayısız kiral makrosiklik reseptörler geliştirilmiş olsa da kiral aminler ve amonyum türevleri için potansiyel tanıma yeteneğine sahip reseptörlerin rasyonel dizaynı hala ilgi çekmektedir.



Şekil 1.1. Biyolojik Önemi olan bazı aminler ve quarterner amonyum tuzları

Enantiyomerik tanıma, yaşayan organizmalarda enantiyomerin bir formunu diğer kiral konuktan ayırmada temel prostestir. Enantiyomerik ayırt etmeye örnek olarak; enzim-substrat etkileşmesi, immünolojik yanıt, ilaç etki mekanizması ve genetik bilginin depolanıp bilgiyi çıkarma gibi birçok doğal proses verilebilir. Yapay reseptörlerin ilaç kimyasındaki kiral tanıma özelliklerinin geliştirilmesi; kiral analiz, biyolojik kataliz ve kiral algılamadaki potansiyel uygulamaları nedeniyle artan bir öneme sahiptir. Birçok kiral maddenin çok önemli biyolojik aktiviteleri, stereokimyasına bağlıdır. Enantiyoselektif reseptörlerin dizaynı, sentezi ve yapısal aktiviteleri, araştırmaların hala önemli bir konusudur. Son yıllarda kiral moleküllerin

tanınmasına yönelik moleküler reseptörlerin sentezinin geliştirilmesine çok emek harcanmıştır.

Amin ve protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, biyolojik moleküllerin temel yapı taşları olmalarından dolayı önem kazanmıştır. Aminoasitler doğal yaşam sisteminde proteinlerin yapıtaşlarıdır. Cram ve arkadaşlarının enantiyomerik tanımda kiral makrosiklik ligandların kullanımına yönelik araştırmalarda öncülük etmelerinden beri, çok sayıda kiral yapay reseptör sentezlenmiş ve çalışılmıştır (Cram ve ark. 1973). Bunlar arasında kiral siklofanlar, taç eterler ve siklodekstrin gibi makrosiklik bileşikler baskın yapılardır. Diğer taraftan rijit ve C_2 -simetrik makrosiklik yapılar, protonlanmış aminler için rijit ve C_2 -simetrik olmayan yapılardan daha seçicidirler.

Taç eter bileşikleri; metal iyonları ile kompleksleşme, küçük molekülleri ayırabilme, supramoleküler kimya, konukçu-konuk kimyası ve faz transfer katalizörü olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Taç eterlerin kompleksleşme özelliği; halkadaki donör atomun türüne, sayısına ve makrosiklik halkanın stereokimyasını da içeren birçok yapısal etkenlere bağlıdır.

1,2-Diaminosikloheksan ünitesinin kendine has yapısı iyi bir kiral çevre oluştururken; stereojenik merkezindeki metil ve fenil sübstitüentleri ile tanıma potansiyeli artırılmış kiral çevrelerin daha iyi bir düzeye sahip kiral amino alkol sentezini takiben; halkalaşma tepkimelerin sonucu çeşitli diaza-taç eter türevlerinin sentezi öngörülmüştür. Bu amaçla, kiralite kaynağı olarak, 1,2-diaminosikloheksan, propilen oksit ve stirenoksit kullanılarak; kiral diaminosikloheksan ünitesine ilaveten stereojenik merkezinde metil ve fenil sübstitüentleri taşıyan üç adet kiral C_2 -simetrik 18-taç-6 eter türevlerinin sentezi planlanmıştır. Aynı zamanda C_2 -simetrik bu tür makrosikliklerin sentezi, enantioseçici reaksiyonlarda olası geçiş durumunu sayısını azaltma potansiyellerinin yüksekliği bu tür moleküllere ilgiyi arttırmıştır.

İkinci aşamada ise bu kiral makrosikliklerin sırasıyla aromatik ve alifatik grup içeren D-,L-alanin metil esteri; D-,L-fenilalanin metil esteri ve D-,L-valin metil esteri tuzlarının enantiyomerik tanınmasında kullanılabilirliklerinin 1H NMR titrasyon yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Enantiyomerik tanımda kiral merkezlerdeki

sübstitüentler ile konuk konumundaki amonyum katyonlarının alkil grupları arasındaki sterik itmelerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu sayede halkaya yapı bileşikleri olarak kiral siklohegzanın yanında halka üzerindeki stereojenik merkezlere fenil, metil sübstitüentlerinin takılması ve; aromatik yapı bariyeri olarak naftil grubunun sokulmasıyla yapılan diaza-18-Cr-6 makrosikliklerinin enantiyomerik tanıma üzerine etkisi incelenecektir.

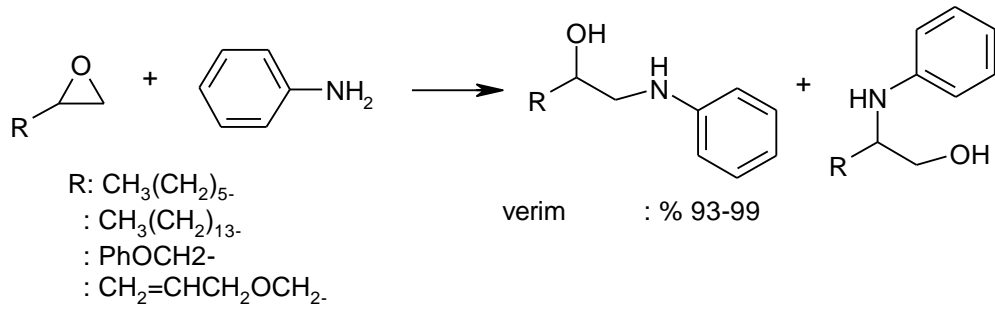
2.KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Kiral Amino Alkoller

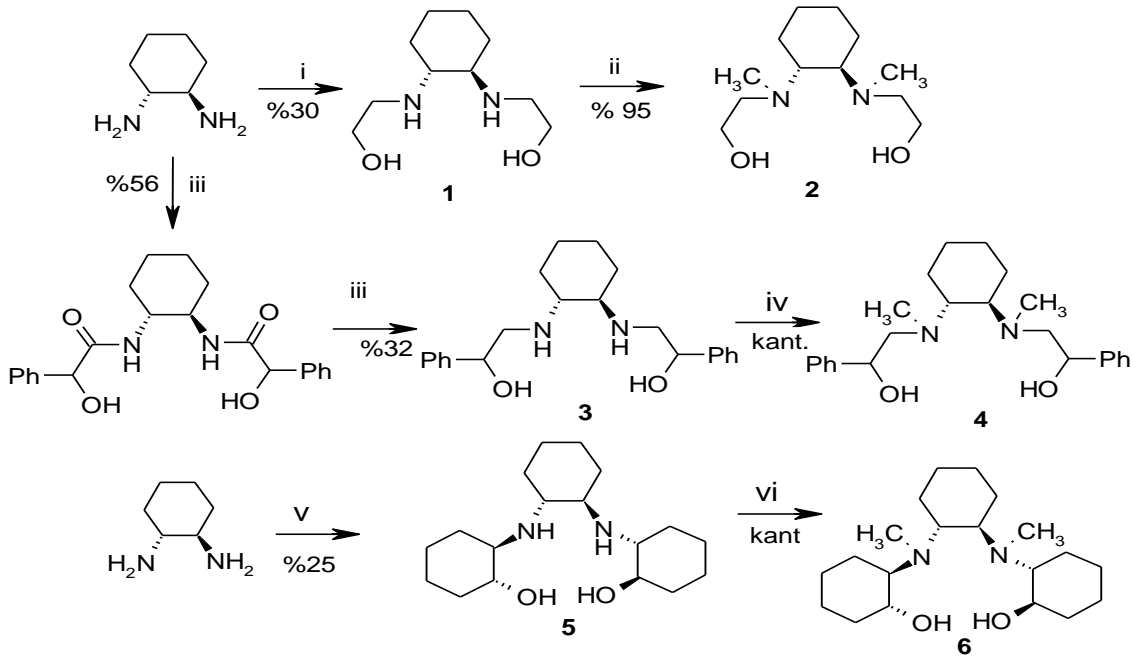
β -Amino alkol işlevselliği; doğal ve sentetik moleküllerin geniş bir skalaya sahip olan önemli bir yapısal bileşenidir. Bu bileşiklerin stereokimyası biyolojik aktiviteleri için son derece önemlidir. Örneğin, HIV proteaz inhibitörlerinde oldukça yüksek biyolojik aktivite gösterirler (Senanayake 1998). Kiral amino alkoller sadece biyolojik aktivite göstermeleri bakımından değil; aynı zamanda geniş sentetik uygulamalara sahip olmaları bakımından da modern sentetik organik kimyada önemleri gittikçe artmaktadır (Corey ve Helal 1998). Bu yüzden bir enantiomerce zenginleştirilmiş amino alkollerin sentezi yaygın bir şekilde çalışılmaktadır (Ruksana ve ark. 2008).

β -Amino alkollerin sentezi için yaygınca kullanılan yöntemlerden biri doğal amino asitlerin NaBH_4 ile indirgenmesidir (Bergmier 2000). Ancak sadece amino asitlere bağlı kalınması, farklı ve daha kompleks amino alkollerin sentezlenememesi bu yöntemi sınırlı kılmaktadır. Bu nedenle kimyacılar farklı sentetik metodlar geliştirdiler.

Amino alkollerin sentezi için en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri epoksitin bir amin ile aminolizidir (Gao ve ark. 2008). Bu reaksiyonun çok çeşitli katalizörlerle gerçekleştirilmesinin yanı sıra, katalizörsüz ortamda da gerçekleştirilmesi ve verimin yüksek olması, bu yöntemi oldukça çekici kılmaktadır. Son yıllarda Azizi ve Saidi çeşitli 1,2-epoksitlerin alifatik aminlerle aminolizini sulu ortamda gerçekleştirerek çok sayıda β -amino alkol bileşimini mükemmel verimlerle sentezlediler (Azizi ve Saidi 2005). Bonollo ve grubu çeşitli mezo ve uç epoksitleri aromatik aminlerle katalizörsüz ve çözücüsüz ortamda etkileştirerek yüksek verimlerle bir seri β -amino alkol bileşimini sentezlediler (Bonollo ve ark. 2006) (Çizelge 2.1). Ayrıca, çeşitli metal katalizörleri kullanılarak oda şartlarında epoksitlerin aminolizi yoluyla amino alkol sentezi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (Keith ve ark. 2001).



Çizelge 2.1: Uç epoksitlerin anilin ile halka açılması yoluyla β-amino alkol sentezi

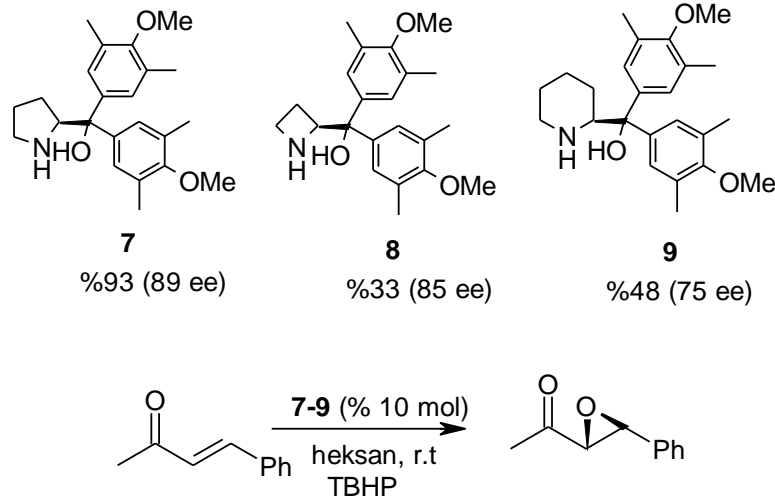


Çizelge 2.2: Epoksitlerin Aminolizi (i) 2-Bromoetanol, riflaks, su. (ii) %37 HCNO (20 mol ekvivalent), %96 HCOOH (53 mol ekvivalent), HCOONa (%10 mol). (iii) (S)-(+)-mandelik asit, DCC, N-hidroksisüksinimid, THF. (iv) Me₂S.BH₃ (6 mol ekvivalent), Et₂O.BF₃ (14 mol ekvivalent), THF. (v) sikloheksenoksit, EtOH, riflaks (vi) %37 HCHO, %96 HCOOH, HCOONa

Amino alkollerin sentezlemenin yaygınca kullanılan başka yöntemleri de mevcuttur. Bir amin ile bir halohidrinin veya hidroksi alkil tosilatın nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu yoluyla veya bir amin ile bir karboksilik asit türevinin amidleşmesini takiben indirgenmesi, amino alkol sentezi için yaygınca kullanılan yöntemlerdir. (Rodriguez ve ark. 1991) Reaksiyon verimlerinin düşük olması, çok sayıda yan ürün oluşma ihtimali ve saflaştırma güçlüğü bu yöntemlere olan ilgiyi azaltmaktadır. Cobb ve Marson, bu iki yöntemi de kullanarak (R,R)-

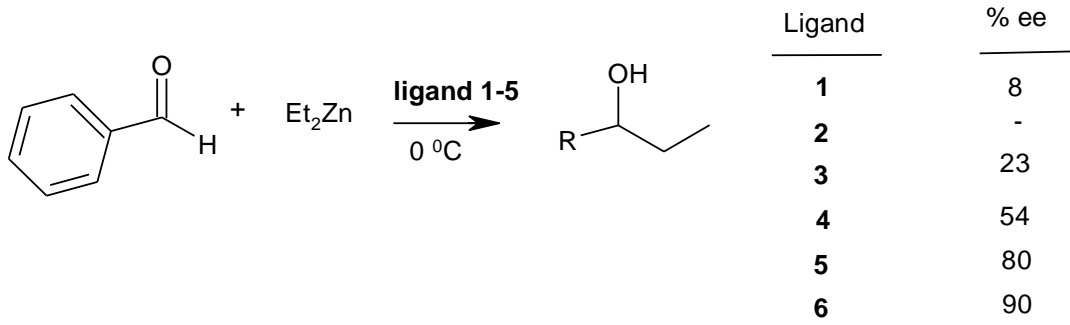
sikloheksdiamin'den başlayarak bir seri C_2 -simetrik kiral amino alkol bileşiklerini % 20-50 arası verimlerle sentezlediler.(Cobb ve Marson 2005) (Çizelge 2.2).

Son zamanlarda özellikle C_2 -simetrik kiral amino alkoller oldukça dikkat çekici hale gelmiş olup; bir çok asimetrik reaksiyonda katalizör olarak kullanılmıştır. Bunlar arasında; epoksidasyon reaksiyonları, Diels-Alder reaksiyonları, prokiral ketonların asimetrik indirgenmesi ve diğerleri sayılabilir (Corey ve ark. 1987). Örneğin, Russo ve Lattanzi, aşağıdaki şekil-2.1'de görüldüğü gibi, çeşitli kiral β -amino alkol bileşiklerini sentezleyip α,β -enonların asimetrik epoksidasyonunda organokatalizör olarak kullanarak % 89 ef'ye varan enantiyoseçicilik tespit ettiler (Russo ve Lattanzi 2008).



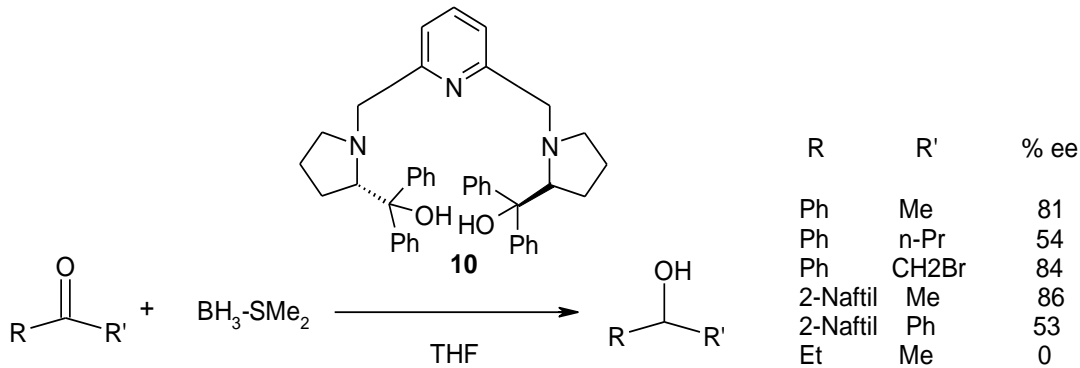
Şekil 2.1: α,β -enonların asimetrik epoksidasyonu

Cobb ve Marson sentezledikleri kiral C_2 -simetrik amino alkollerini **1-6** (Şekil 2.2) aldehitlerin dietilçinko katılmasında organokatalizör olarak kullandılar. Yapılan çalışmada % 8–90 ef oranlarında enantiyoseçicilik gözlenirken, tersiyer amin içeren katalizörlerin sekonder amin içerenlere göre daha yüksek enantiyoseçicilik gösterdiği belirtildi (Cobb ve Marson 2005).



Şekil 2.2. Amino alkol 1-6 katalizörlüğünde benzaldehite dietilçinko katılması

C_2 -simetrik ligandların homotopik çevrelerinden dolayı özellikle geçiş halinde birden çok yarışmalı diastereomerik geçiş hali sayısını daha aza indirdiği ve enantioseçiciliği arttırdığı bilinmektedir. Örneğin, Du ve çalışma grubu, aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi, prolin türevi C_2 -simetrik ligandı sentezleyip prokiral ketonların asimetric indirgenmesinde katalizör olarak kullanarak % 0-86 ef oranlarında enantioseçicilik tespit ettiler (Zhang ve ark. 2004).



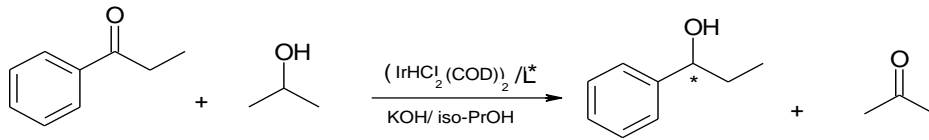
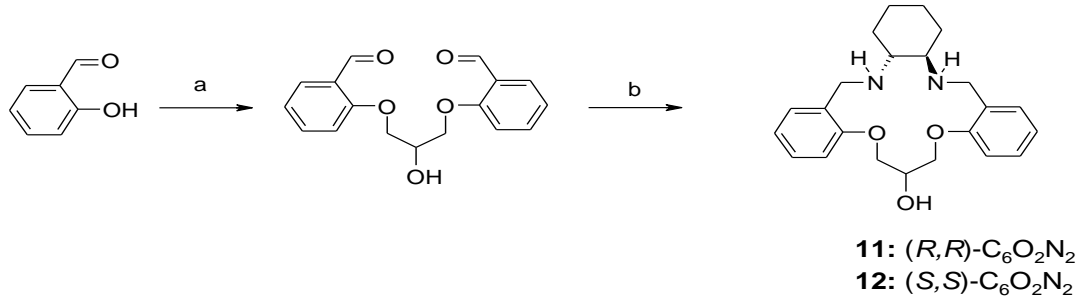
Şekil 2.3. Kiral amino alkol katalizli Prokiral ketonların asimetric indirgenmesi

2.1.1 Kiral-1,2-Diaminosikloheksan Ünitesi İçeren Makrosiklik Sistemler

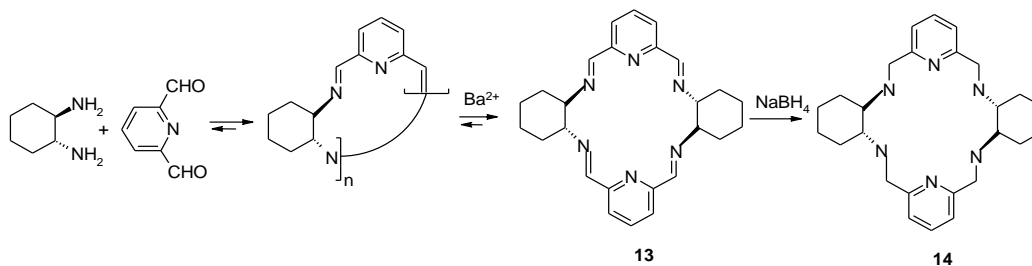
Trans-1,2-diaminosikloheksan modern kimyada en çok kullanılan kiral daimindir. Bu molekülün kullanım alanları; asimetric sentez için kiral katalizör hazırlanması, supramoleküler reseptörlerin sentezi ve ayırma teknolojisinde kiral durağan fazların hazırlanmasına varan değişik uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Halkalı yapıdaki bu diamin, eşsiz yapısal özelliği ile çok faydalı bir kiral çevre oluştururken (kiral ligandlar); aynı zamanda geometrik preorganizasyon avantajı ile yeni sentez stratejilerinin geliştirilmesine katkı sunmaktadır.

Guo ve çalışma arkadaşları (*R,R*) ve (*S,S*) 1,2 diaminosikloheksandan çıkarak iki basamaklı bir sentez ile ONNO tipi iki ligand sentezlediler (Çizelge 2,3). Sentezlenen makrosiklik ligandın iridyum hidrür $[\text{IrHCl}_2(\text{COD})]_2$ kompleksleri çeşitli aromatik ketonları indirgemedi başarıyla kullanılmıştır (Guo ve ark. 2007).

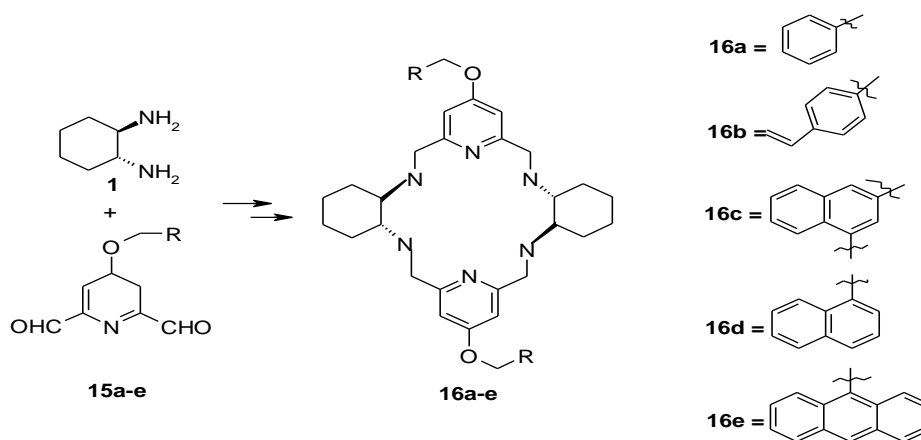
Çizelge 2.3. ONNO tipi iki ligand a) Epiklorhidrin NaOH / H_2O 60 °C, 3 saat, b) (*R,R*)- veya (*S,S*)- 1,2-diaminosikloheksan, MeOH, riflaks, 10 saat sonra NaBH_4



Optikçe aktif poliazamakrosiklikler, organik (Savoia ve Gualandi 2009), supramoleküler (Conn ve Rebek 1997), ilaç (Reid ve ark. 2003) ve biyoorganik (Fernandez ve ark. 2003) kimyada önemli bileşiklerdir. Bu yapıdaki bileşikler katyon (Gonzalez ve ark. 2009) anyon tuzlarının (Kubik 2009) moleküler tanınmasında sıra dışı özellikler sergilerken; aynı zamanda yaygınca kiral solvating reaktifleri (CSAs) olarak NMR spektroskopisi (Yang ve ark. 2009) ile karışımların enantiyomer aşırı değerlerinin hızlı ve doğru bir şekilde tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Alfonso ve grubu tarafından eşmolar trans-(*1R,2R*)-diaminosikloheksan ve piridin-1,6-dikarboksialdehitin metanoldeki karışımından, çok sayıda oligoimin sentezlenmiştir (Alfonzo ve ark. 2004). Reaksiyon ortamında çeşitli metallerin template etkisi incelenmiş bunlardan Ba^{2+} 'nin sadece dimerik yapıdaki halkaya yönlendirdiği gözlenmiştir. (Çizelge 2.4) Elde edilen imin bileşiğinin indirgenmesi neticesinde yüksek saflıkta heksazamakrosiklik elde edilmiştir.

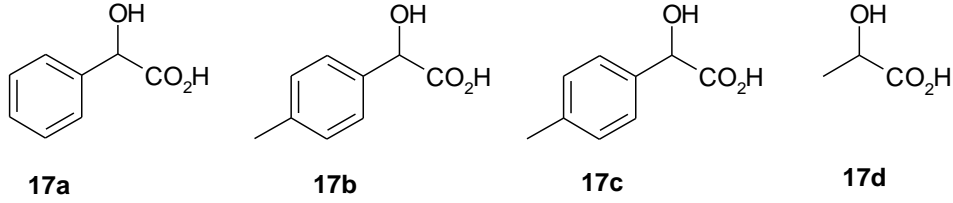
Çizelge 2. 4. Ba²⁺ nin template etkili siklokondenzasyon tepkimesi.

Hazırlanan polyamin **14**, reseptör olarak karboksilli asitler (Gonzalez ve ark. 2006) ve dikarboksilli asitler'in (Gotor ve ark. 2006) sulu çözeltilerinde kiral solvating reaktif olarak yüksek enantioseçicilik göstermiştir. Makrosiklik **14**'ün merkezi yapısı korunarak; çözünürlüğünü, bağlanma kapasitesini ve katalitik etkisini artırmak üzere piridin halkasının 4 yerinde farklı arilmetoksi sübstitüentlerle (benziloksi, (4-etenilbenzil)oksi, 2-naftilmetoksi, 1-naftilmetoksi, 9-antrasenilmetoksi gibi) modifiye etmek suretiyle polyazamakrosiklik **16a-e** hazırlanmıştır (Çizelge 2.5).

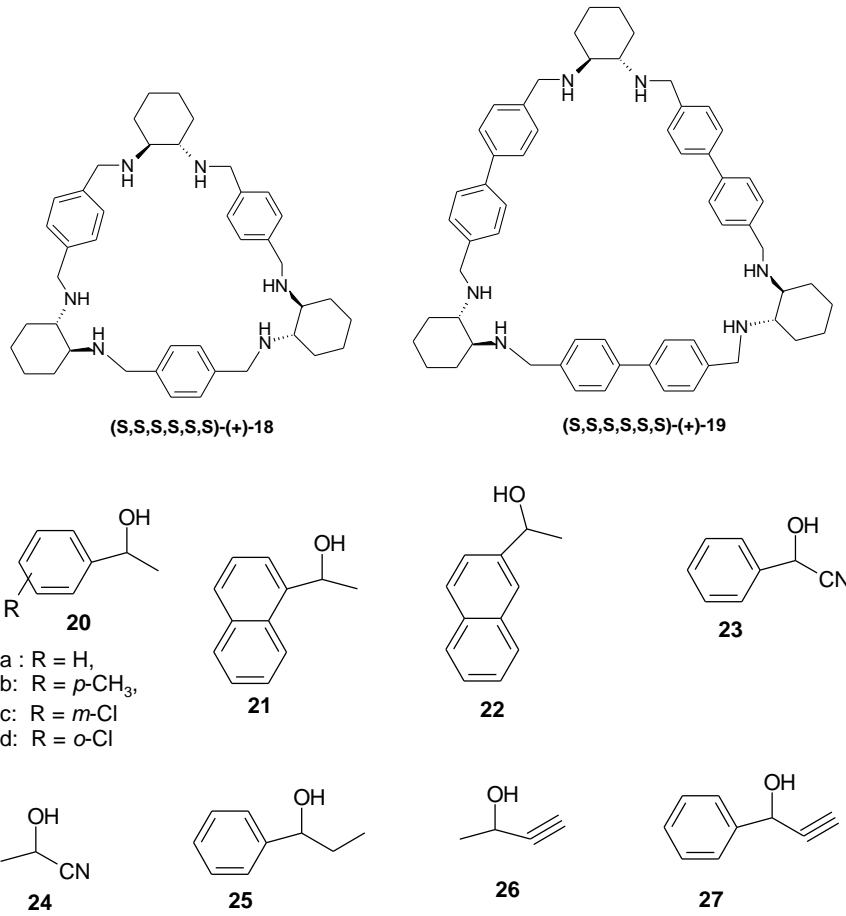
Çizelge 2.5. Modifiye edilmiş polyazamakrosikliklerin sentezi.

Hazırladıkları naftalin türevli makrosiklikleri asimetric sentezde (Koyabashi ve ark. 2003), aminoasitlerin kiral kromatografik ayırmalarında (Zaher ve ark. 2009) ve enantieseçici sensör (Tumambac ve Wolf 2005) olarak kullandılar. Öte yandan, kiral antrasen türevlerini ise siklo katılma tepkimelerinde (Atherton ve Jones 2003) ve template olarak asimetric Diels-Alder reaksiyonlarında (Sanyal ve Snyder 2000) kullandılar. Hazırladıkları bu reseptörleri çeşitli karboksilli asitleri (**17a-d**) için kiral

kaydırma reaktifi olarak başarılı bir şekilde kullandılar. Reseptörün dörtte bir gibi oranıyla, NMR enantiyomer sinyallerinde ($\Delta\Delta\delta = 0.13$ ppm) kayma sağlamıştır.



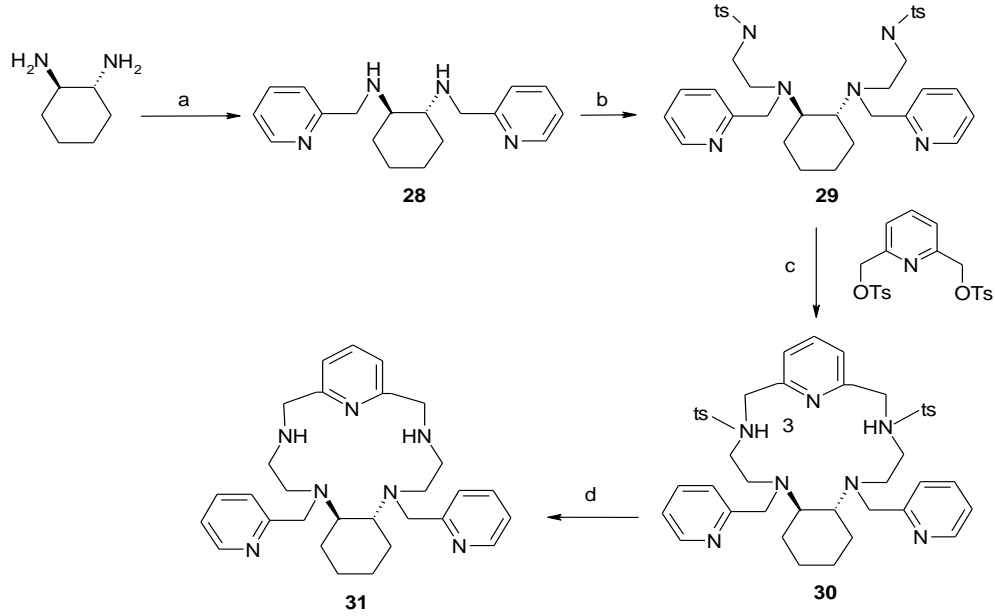
^1H NMR spektroskopisi, kiral solvating agent (kiral kaydırma reaktifi) kullanarak kiral bileşiklerin enantiyomer fazlalık değerlerini tespit etmenin en hızlı ve güvenilir yöntemlerinden biridir. Bu yöntem, analitin herhangi bir türevini hazırlamaksızın sonuçların kolay bir şekilde elde edilmesi avantajına sahiptir. Lantanit kompleksleri (Freaser ve Morrison 1983), taç eterler (Wentzel ve Thurtson 2000), siklodekstrinler (Wentzel ve ark. 2003), porfininler (Simonato ve ark. 2001), makrosiklik ve diğer bileşikler (Webb ve Willcox 1993), (Prikle ve Hoekstra 1976) kiral kaydırma reaktifi olarak geniş bir şekilde kullanılmaktadırlar. Bunlara ilaveten yapısı aşağıda verilen D_3 simetrik makrosiklikamin **18** ve **19** bileşikleri, çeşitli tip alkoller, siyanohidrinler ve propargil alkoller için NMR’da kiral kaydırma reaktifi olarak, enantiyomerik saflık ve mutlak konfigürasyonlarının tespitinde kullanıldılar. Aşağıdaki şemadan da görüleceği gibi D_3 simetrik yapıya sahip kiral makrosiklik **18** ve **19**; CH- π , π - π ve hidrojen bağları gibi çeşitli etkileşimlerle kiral konuk moleküllere oldukça yüksek tanıyıcı bir kiral çevre sağlarlar. Bu tür bileşiklerin konformasyonel ve yapısal analizine yönelik çalışmalar (Kuhnert ve Lopez 2002) mevcut iken; moleküler tanımlarına ait çalışmalar oldukça azdır.



Şekil 2.4. D₃ simetrik yapıli kiral makrosiklikler

Geçiş metalleri kimyasında bile yaygın olmayan yedi üyeli koordine kompleksler, çeşitli yedi koordineli komplekslerin ilgili reaksiyonlarında ara ürün olarak dikkat çekmektedirler (Atword 1997). Bazı metalenzimlerin aktif merkezlerinde yedi koordineli Mn, Cd, ve Mo içerdiği bilinmektedir (Casanova ve ark. 2003). Örneğin, glutamin sintetaz ve inositol monfosfataz (Gill ve Eisenberg 2001) mangan merkezli iken; DMSO redüktaz molibden (Jhonson ve ark. 2000) ve sellobioz dehidrojenasin sitokrom kısmı Cd (Hallberg ve ark. 2000) merkezli komplekslerdir. Böylece, geçiş metallerinin hepta-koordineli komplekslerinin hazırlanması, metabolizmaların anlaşılmasında yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu amaçla, Lim ve çalışma arkadaşları, kiral 1,2-diaminosikloheksan, fenol ve piridil ünitesi içeren yedi dişli iki adet pentamakrosiklik sentezlediler (Lim ve ark.2006). (Şema 2.6). Bunlardan, x-ray kristalografî yöntemi ile yapısı aydınlatılan piridil üniteli ligand **31**'in sentez basamakları aşağıda verilmiştir.

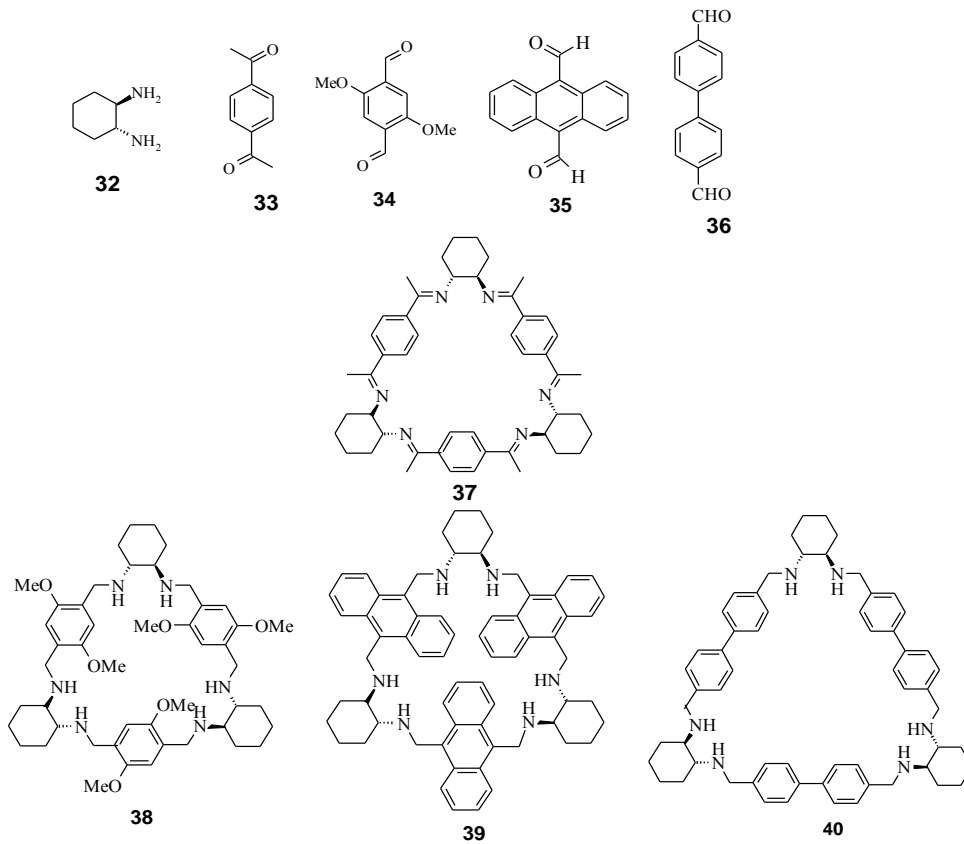
Çizelge 2.6. a) Piridinal, MeOH, sonra NaBH₄, MeOH (% 63); b) Tosilaziridin, MeOH, refluks (%91); c)Sezyum karbonat, DMF; d) H₂SO₄, 100 °C (% 90).



Supramoleküler kimyanın gelişmesini sağlayan başlıca etken uygun makrosiklik reseptörlerin mevcudiyetidir. Belirgin ve eşsiz mimariyle uyumlu fonksiyonel gruplara sahip makrosiklik reseptörlerin sentetik ve doğal kaynaklardan elde edilebilirliği; yeni akılcı reseptörlerin sentezi, moleküler makina ve aygıtlar için supramoleküler makrosiklikler, kimyacının hayalinin ilham kaynağını oluştururlar. Curtis'in polyaza makrosikliklerin (Curtis 1960),(Curtis 1964) sentezi ile başlayan ve Pedersen'in taç eter ve kriptant (Pederson 1967,Inoue ve ark. 1990), siklodekstinler (For cyclodextrins see special edition of Chemical Review,editon 5,1998) ve kaliksarenlerin sentezi ile devam eden, her bir yeni makrosiklik sınıfının bulunuşu; supramoleküler kimyanın gelişmesine yol açmıştır. Bir makrosikliğin supramoleküler kimyada yer bulabilmesi için sahip olması gereken temel özellikler; yeterince çok miktarda ve kolaylıkla sentezlenebilmesi; daha karmaşık yapılara gidebilecek belli molekül mimarisine ve gerekli fonksiyonel gruplara sahip olmasıdır. Bir makrosikliğe katılan kiralite bu makrosikliğin kiral tanımda potansiyel bir reseptör olarak kullanılmasını sağlayan ilgi çekici ek özellikler meydana getirir. Enantiyomerlerin ayrılması için yapılan kiral tanıma çalışmaları; makrosiklik kimyanın ekonomik bakımdan en kazançlı uygulaması olduğu gerçeğine dikkat edilmelidir (Schneider ve Yatsimirski 2000).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

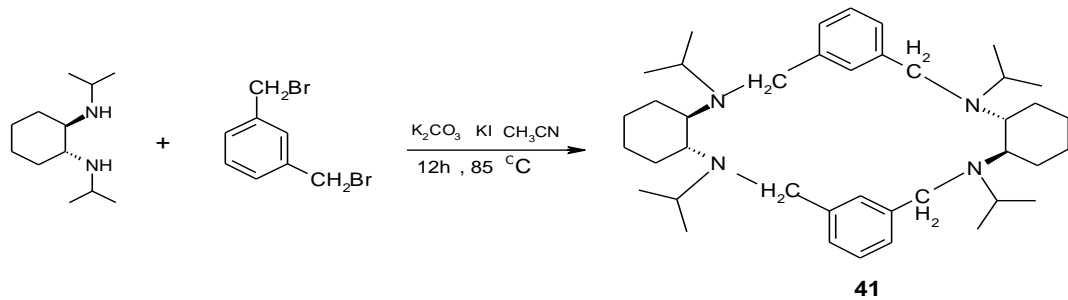
Kuhnert ve çalışma grubu, bir seri aromatik dikarboksialdehit ve kiral 1,2-diaminosikloheksandan yola çıkarak [3+3] siklokondanzasyon stratejisi ile kendilerince üç açılı imin ve amin olarak adlandırdıkları bir seri makrosiklik **37-40** bileşiklerini sentezlediler (Kuhnert ve Lopez. 2002). İlgili makrosikliklerin yapıları aşağıda şekil 2.5’da verilmiştir. Yaptıkları bu çalışmada amin makrosiklik bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarının imin bileşiklerinden belirgin bir şekilde yayvan pikler verdiğini gözlemlədiler. Bu durumu intramoleküler hareketliliğe ve daha yüksek konformasyonel flexibiliteye bağlı olduğunu işaret ettiler. Aynı zamanda söz konusu makrosikliklerin döterokloroformda $-60\text{ }^\circ\text{C}$ ’de bile bu pik yayvanlıklarının devam ettiğini gözlemlədiler.



Şekil 2.5. Üç açılı imin ve amin olarak adlandırılan makrosiklik bileşikler.

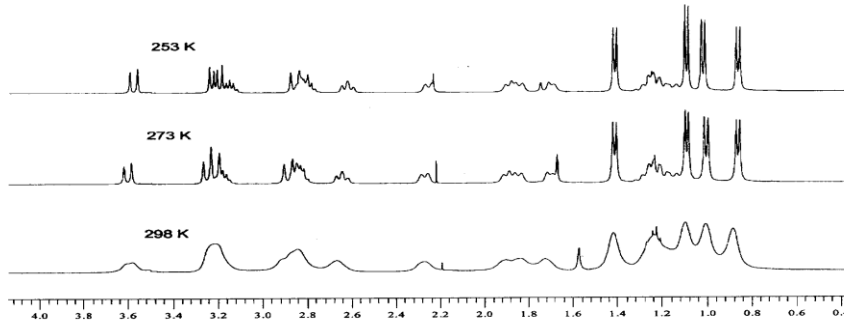
Kiral makrosiklik bileşikler, moleküler tanınmada (Cram ve Cram M. 1987) çeşitli kiral dolgu maddelerinin (Sogah ve Cram 1979) hazırlanmasında ve katalizör olarak (Skog ve Wennerstrom 1994) yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Kiral makrosiklik bileşiklerin bazı metal kompleksleri de kiral kaydırma reaktifi (Wentzel ve Thurston 2000) olarak başarıyla kullanılmaktadır. Bunların bir sonucu olarak; kiral makrosikliklerin sentezi, Organik kimyacılar için ilgi çekici bir konum getirmiştir. Özellikle C_2 -simetrik makrosikliklerin yapısal mimarilerinin gerek metallere gerekse de organik konuk moleküllerle kompleks yapmalarından dolayı son yıllarda yaygın bir şekilde çalışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kiral 1,2-diaminosikloheksan kullanılarak sentezlenen makrosiklik bileşikler; peptitler (Pan ve Stil 1996) için reseptör olarak ve çeşitli amino asitlerin moleküler tanınmasında (Lee ve ark. 2003) kullanılmıştır. Bunlara ilaveten, 1,2-diaminosikloheksan türevleri çeşitli asimetrik tepkimede katalizör (Bennani ve Hanessian 1997) ve kiral ligand olarak kullanılmıştır. Bu nedenle, bu aminin kullanılması ile makrosiklik bileşik sentezinin sistematik araştırılması önemli sonuçlara yönlendireceği düşüncesiyle, (*R,R*)-*N,N'*-diizopropil-1,2-diaminosikloheksan ve izomerik benzil dibromürlerden çeşitli makrosiklik bileşikler (Çizelge 2.7) sentezlendi. (Tetrahedron asymmetry,15,2004)

Çizelge 2.7. Sikloheksadiamin içerikli makrosiklik.



Yukarıdaki şemada sentezlenen sadece bir adet makrosikliğin yapısı verilmiş olup; bu bileşiğin yapısı x-ray ve NMR ile doğrulanmıştır. Bu bileşiğinde 20 °C'de yaygın bir ^1H NMR (400 MHz) spektrum verdiğini, izopropil ve benzilik gruplarının ekivalent olmadığı NMR verilerinden tespit edilmiştir. İlgili bileşiğin düşük sıcaklıklarda alınmış NMR spektrumları şekil 2.6'de verilmiştir.

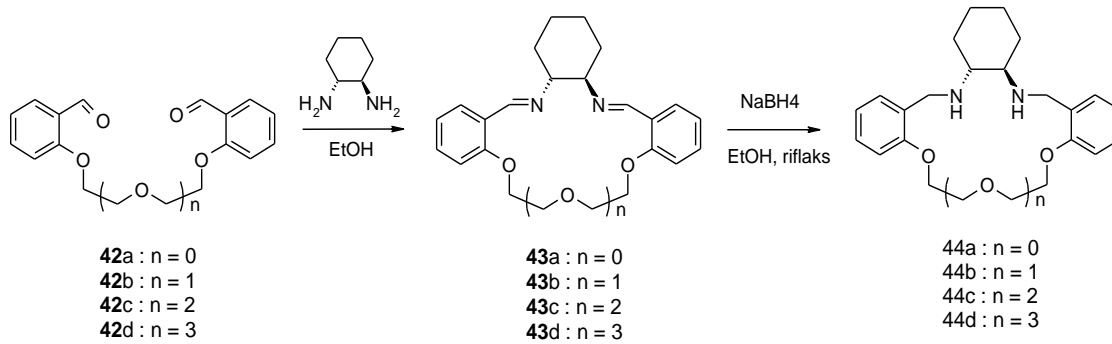
2. KAYNAK ÖZETLERİ



Şekil 2.6. X-Ray yapısı verilmiş makrosiklik bileşiğin sıcaklığa bağlı ¹H NMR spektrum değişimi.

Trans-1,2-diaminosikloheksanın aromatik aminlerle bileşenli kondenzasyonuna ($n+n$, $n>2$) çok sayıda örnek mevcut iken aynı zamanda uygun geometriye sahip dikarbonil bileşikleriyle [1+1] halkalaşması da mümkün olabilmektedir. Corea ve Scott tarafından kiral sikloheksadimanin bir seri dikarbonil bileşiğinin kondensasyonunu izleyen indirgeme tepkimesi ile oldukça yüksek bir verimle çeşitli kiral taç eterler sentezlediler. (Corea ve Scott 2004) (Çizelge 2.8)

Çizelge 2.8. Sentezlenen diaza-taç-eter türevi ve sentez verimleri.



Bileşik	Süre (Dak.)	Verim (%)	Bileşik	Süre (Dak.)	Verim (%)
2a	25	89	3a	4	80
2b	20	95	3b	4,5	91
2c	30	95	3c	5	92
2d	30	95	3d	5	91

2.2 Taç Eterler

1967 yılında Pedersen (Pedersen 1967, Pedersen 1987) tarafından keşfedilen taç eterler, primer amonyum katyonları, alkali metal ve toprak alkali metallere seçici ve kararlı kompleksler oluşturan makrosiklik polieterlerdir. Bu büyüleyici keşfi takiben, kimyacılar bu bileşiklerin kiral türevlerini enzimatik ve diğer reaksiyonlarda kiral tanıma için bir model oluşturduğunu fark ettiler. Daha sonraki yıllarda makrosiklik bileşikler yanında, bisiklik ve polisiklik halkalar sentezlendi. Makrosiklik halkada oksijen yerine/yanında azot ve kükürt içeren bileşikler de sentezlendi ve çalışıldı (Lehn 1978).

2.2.1. AzaTaç Eterler

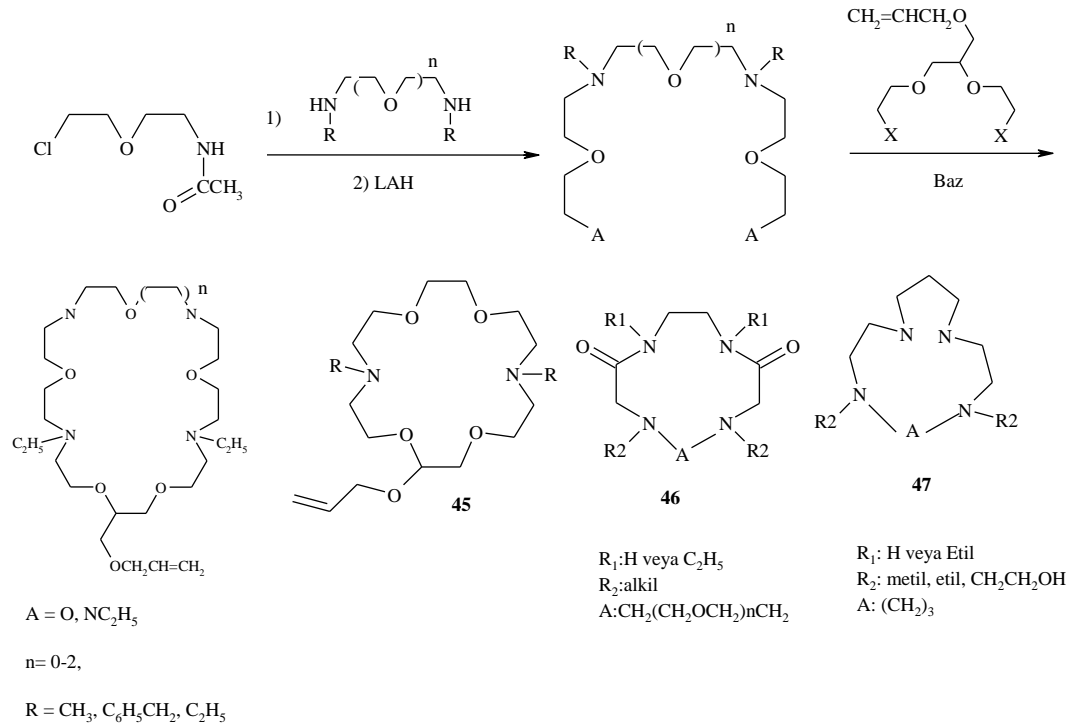
Aza-taç eter bileşikleri alkali ve toprak alkali metal iyonları ile kuvvetli kompleks yapan tümü oksijenli halkalarla, geçiş metalleri ile kompleksleşen tümü azotlu halkalar arasında ara bir kompleksleşme özelliği gösterirler. Bu karışık kompleksleşme özellikleri nedeniyle aza-taç bileşikleri moleküler tanıma işlemlerinde sentetik reseptör olarak önemli bir kullanıma sahiptirler (Sutherland 1986). Bazı durumlarda bitki biyolojik sistemlerine benzer şekilde anyon kompleksleşme özelliği gösterirler (Lehn ve ark. 1987, Lehn 1985, Yohannes ve ark. 1985). Amonyum tuzları (Lehn ve Vierking 1980, Izzat ve ark. 1985) ve geçiş metal iyonlarına karşı tümü oksijenli taç bileşiklerinden daha fazla kompleksleşme yeteneğine sahiptirler. Ayrıca aza-taç eterler, kriptomlar (Dietrich ve ark. 1973, Lehn 1978) azotlu lariat eterleri (Schultz ve ark. 1985) ve halkada azot içeren diğer makro halkaların sentezinde önemli ara maddelerdir (Lhör ve Vögtle 1985, White ve ark. 1987) Aza-taç bileşikler katalizör olarak; nükleofilik süstitüsyon ve oksidasyon reaksiyonlarında (Kuaser 1983, Weber 1983) alkali ve toprak alkali metal katyonlarına karşı hassas olan, homojenik reaktiflerin dizayn edilmesinde önemli bir yer tutarlar (Weber 1984). Belirli aza-taç bileşikler, silika jel veya diğer inert polimerik taşıyıcılara kovalent bağla bağlanabilirler (Bradshaw ve ark. 1995, Gokel ve Korzeniowski 1982). Silika jele bağlı aza-taç bileşikler, metal iyonlarının seçici bir şekilde metal iyon karışımlarında ayrılmasında kullanılmaktadır. Diaza-taç eter türevleri 15 üyeli monoaza halka sistemlerine benzer davranış göstermektedirler. (Leigh ve Sutherland 1975, Reetz 1996) ve sadece *cis*- yapısına sahip olan tek tip kompleks oluştururlar. Beklenenin aksine diaza-18-taç-6 sistemleri

2. KAYNAK ÖZETLERİ

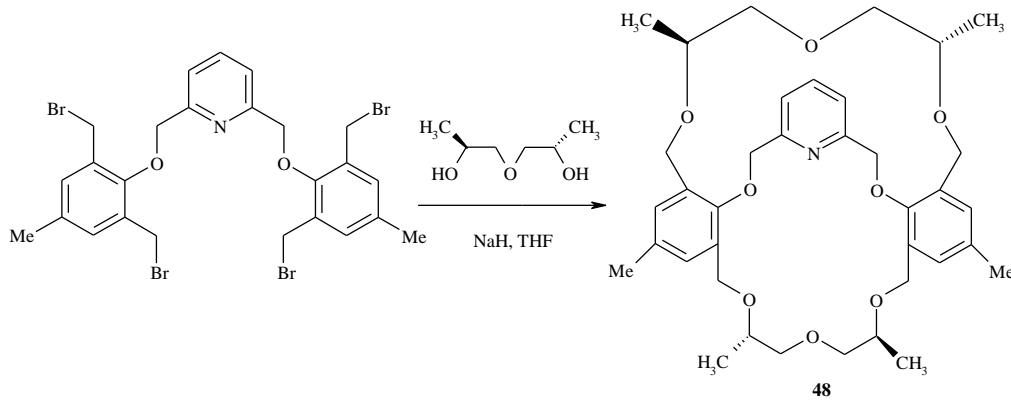
diastereoizomerik kompleks oluşturmaktadır ve bu beklentiyi test etmek için çok sayıda bileşik sentezlenmiştir (Hodgkinson ve ark. 1979).

Sudan ağır metalleri uzaklaştırmak amacıyla Krzysztof Krakowiak tarafından alliloksi ve metil sübstitüentleri içeren diaza-18-taç-6 eter türevleri % 36 verimle hazırlanarak silika jel dolgu maddesine tutturuldu (Krakowiak ve ark. 1988). Ancak sudan ağır metallerin uzaklaştırılmasında kullanılması başarısızlıkla sonuçlandı (Krakowiak ve ark. 1988). Ağır metal iyon tipleriyle güçlü kompleksler oluşturabilen ikiden fazla azot atomu içeren aza taç eter bileşikleri, Krakowiak tarafından sentezlendi (Krakowiak ve ark 1989). (Şema 2.9)

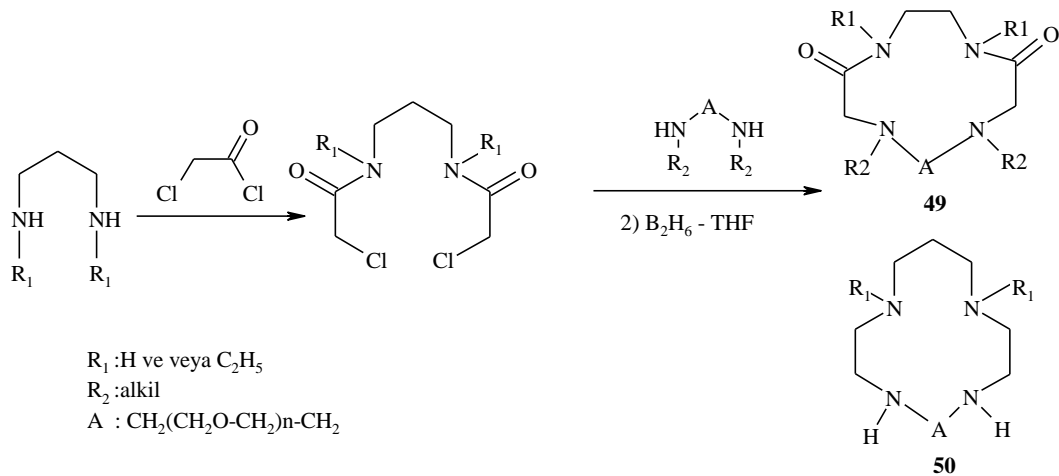
Çizelge 2.9. Kapatma metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanması



Kiral 18-taç-6 tipli ligandlar kiral amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma sergiledikleri için Paul Hellier tarafından yeni kiral **48** bileşiği sentezlendi (Hellier ve ark. 1996). (Çizelge 2.10)

Çizelge 2.10. Kiral **48** bileşiğin hazırlanması

Daha sonra bir veya iki sekonder amin fonksiyonel grubu içeren poliaza taç hazırlamak için Krakowiak tarafından crab-like metodu geliştirdi. Bu metoda göre, bir sekonder amin, vinil sübtitüent gerektirmeden makrosikliğin katı bir desteğe tutturulmasını sağlayabildi. Şema 2.11’de görüldüğü gibi bir “crab – like” bis (α -kloroamid) bir diamin ve kloroasetil klorürden çıkılarak hazırlanabilir. Bis (α -kloroamid)’deki klorür iyonu iyi ayrılan gruptur ve bu prekürsör **49** veya **50**’daki gibi (De Vires ve Kellog 1979),(Prelog 1978) bir makrosiklik diamid elde etmek için herhangi bir sekonder amin ile etkileşebilir. Hazırlanan diamidler diboranla indirgenerek beklenen poliaza taç eter bileşikleri sentezlendi.

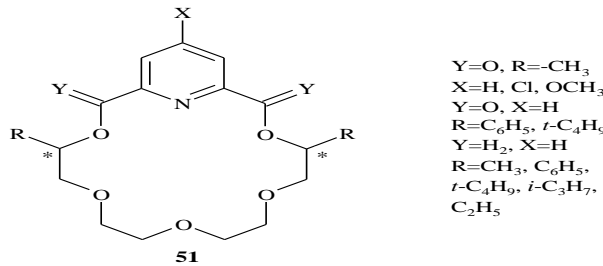
Çizelge 2.11. Crab-like metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanışı

2.2.2. Kiral Taç Eterler ve Uygulama Alanları

Kiral merkez taşıyan taç eterler, asimetric anyonların tanınmasında biyolojik sistemlere benzer davranışa sahip olmaları nedeni ile enantiyomer rezülasyon tekniğinde, selektif transport işlemlerinde, yoğun olarak kullanılmaktadır. Çoğu biyolojik fonksiyonlar, katyon kompleksleşmesini de içerir. Hemin, klorofil, vitamin B-12 ve diğer birçok molekül, metal komplekslerini de içerir. Bu onların işlevlerini görmelerinde gereklidir. Doğada enzimler çarpıcı derecede seçicilik gösterirler. Enzimatik reaksiyonlar öyle seçici bir şekilde katalizlenir ki reaksiyonlar her zaman tek bir enantiyomer verecek şekilde gerçekleşir. Sentetik makrosikliklerin Pedersen'in çalışmalarıyla tanınmasından sonra, kimyacılar enzimatik ve başka reaksiyonların kiral tanıma çalışmaları için model olarak bu moleküllerin kiral olanlarını sentezlediler (Pedersen 1967). Şimdiye kadar dizayn edilmiş ve sentezlenmiş kiral moleküllerin kimyasal değişimlerdeki spesifik etkileri bazı çalışmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Prelog 1978).

Kiral taç eterler, Michael katılması (Aoki ve ark. 1989) indirgeme (De Vires ve Kellog 1979) ve hidrojen siyanür katılmalarını içeren asimetric reaksiyonlarda, kiral katalizör ya da kiral şablon olarak başarıyla kullanılmaktadır. Kiral taç eterler, asimetric yürüyen reaksiyonlarda katalizör ve kiral tanıma çalışmaları için bir model olarak kullanılmaktadır. Faz transfer sistemlerinde kiral tanıma, rasemik amonyum tuzlarının sulu faz ile kiral konukçu molekülünü içeren organik faz arasında dağılma prensibine dayalı bir yöntemdir. Enantiyomer dağılım sabiti (enantiyomer distribution constant: EDC), UV veya NMR kullanılarak ya da organik ve sulu fazdaki konuk molekülünün spesifik çevirme açısı ölçülerek de hesaplanabilir (Pearson ve ark. 1979). Kiral taç eterlerin, aminoasit ve türevlerinin optikçe ayrılması kadar, asimetric sentezlerde kiral katalizör olarak da büyük önemleri vardır (Joley ve ark. 1982). CPK (Corey-Paoling-Kulton) moleküler model araştırmaları göstermiştir ki; bu tip kompleksler, metal iyonları veya amonyum tuzları ile sandiviç tipi kompleks oluşturulabilmekte, "asymmetric induction" (bir enantiyomerin ve bir diastereomerin üstün olarak oluşumu) ve aminoasitlerin kiral tanınmalarında önemli bir yerleri vardır (Bogatsky ve ark. 1984). Bu çabalara rağmen kiral taç eterler ile konuk molekülü arasındaki kompleksleşmeye etki eden intermoleküler etkileşimler tamamen anlaşılammıştır (Schneider 1991).

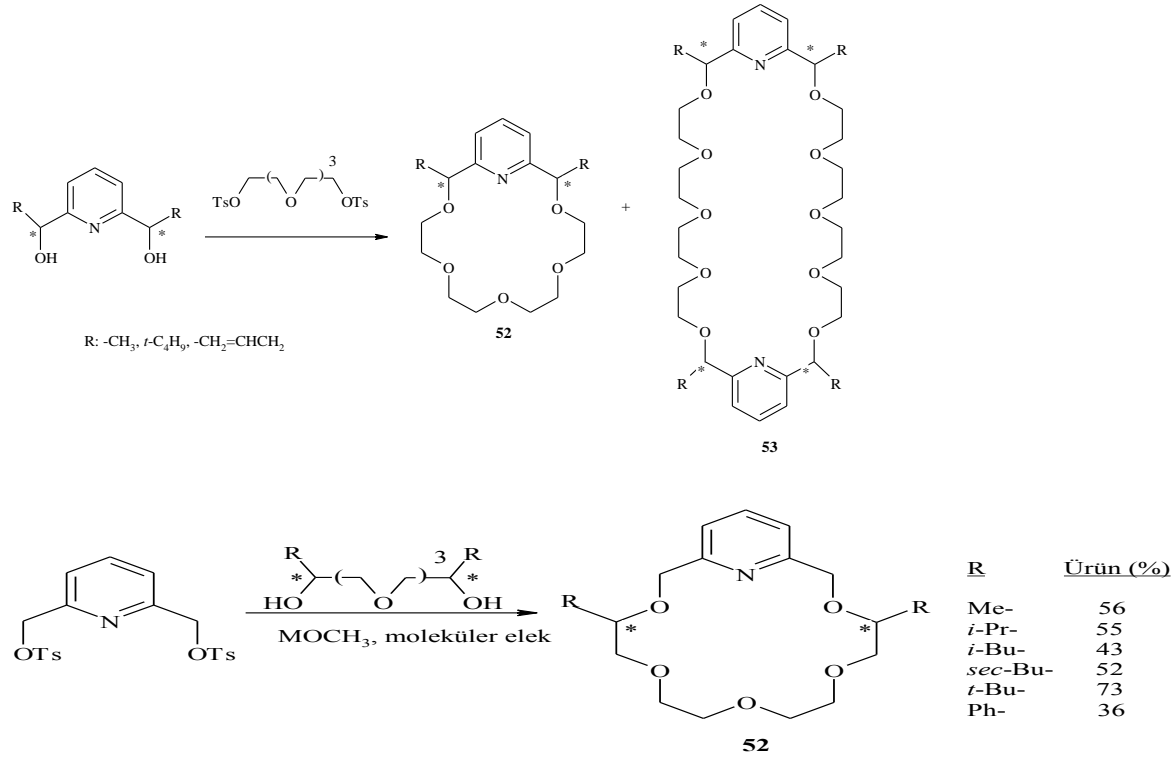
Doğal makrosiklik polişekerler de (siklodekstrin olarak bilinirler) kiral tanıma sergiler ve enzim modeli olarak davranırlar. (Griffiths ve Bender 1973, Breslow 1972). Zengin süstitüe bis-metilendioksi üniteleri içeren karbonhidratlar ve türevleri, farklı kavite içeren bileşiklerin oluşumunda önemli bir potansiyel oluşturur. Bu şekilde 18-taç-6 yapısı içinde yer alan iyonlar yüksek bir kiraliteye sahip olurlar. Konukçu-konuk etkileşmesinde benzer iki yüz sunan C_2 – simetrisinden dolayı, homotopik kiral taç eterlerin özellikle kiral tanıma işlemlerinde önemli bir avantajları vardır (Erik ve ark. 1993). Homotopik yüzeye ve yüksek simetriye sahip konukçu molekülleri, komplekslerin NMR spektrumunu kolaylaştırdığından, kompleksleşmede oluşan konformasyonel değişimler ve etkileşimler, bu reseptörler kullanılarak daha iyi çalışılabilir ve anlaşılabilir (Vicent ve ark. 1989). Makrosiklik moleküllerdeki amin grubu, silika gibi kromatografi malzemesine kimyasal olarak bağlamak için de kullanılabilirler (Izzat ve ark. 1990),(Dudler ve ark. 1987). Silika jele kimyasal olarak bağlanan kiral makrosikliklerin, kiral amonyum tuzlarının enantiyomerik ayırma işlemleri için uygun olduğu gösterilmiştir (Sousa ve ark. 1978). Makro halkada iki stereojenik merkez üzerinde alkil veya fenil süstitüenler içeren bir dizi piridino -18-Taç-6 ligandlar hazırlandı (Şekil 2.7). Pat Thompson (Thompson ve ark. 1984) , Scott Jolley (Jolley ve ark. 1982), Chris McDaniel (McDaniel ve ark. 1990) Peter Huszthy (Huszthy ve ark. 1991), Masatoshi Oue (Oue ve ark. 1992) ve Tingmin Wang (Wang ve ark. 1996) tarafından şekil 2.7' te verilen **51** tipi kiral piridino-18-Taç-6 ligandları hazırlandılar. Konukçunun organik amonyum tuzlarının (*R*)- ve (*S*)- enantiyomerlerine karşı seçiciliği log *K* değerlerindeki farklılıklarla belirtilmiştir. **51** Yapısındaki kiral ligandlar, değişik kiral amonyum tuzlarının enantiyomerlerine karşı önemli tanıma göstermektedir. Bu ligandların enantiyomerik tanıma yetenekleri çok çalışılmıştır (Izatt ve ark. 1992, Zhang ve ark. 1996) .



Şekil.2. 7. Bazı kiral taç eterler

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Çizelge 2.12. Kiral 2,16-disubstitüe Piridino-18-Taç-6 (**52**) ve 36-Taç-12 (**53**) yan ürünün hazırlanması



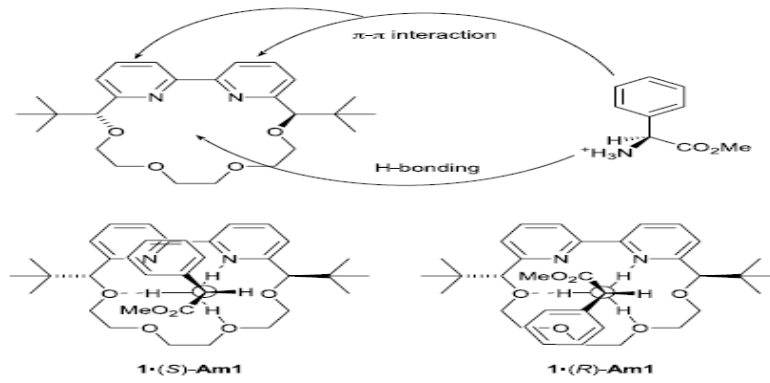
Piridin halkası yanında metil, *ter*-bütil veya allil sübstitüentlerinin kiral konumlarda bulunduğu **52** yapısındaki yeni piridino-18-Taç-6 ligand (Çizelge 2.12)'e göre hazırlandı (Habata ve ark. 1996). Çizelge 2.12'te gösterildiği gibi bu reaksiyonlarda 2+2 makrosiklik katılma ürünü olan, kiral dipiridino-36-Taç-12 ligandı da izole edildi. **52** ve **53** yapısındaki 18-taç-6 ligandlar, kiral organik amonyun tuzları için önemli enantiyomerik tanıma sergilemişlerdir.

Kiral tanıma kavramı ve kiral bileşiklerin rezülasyonu son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Bu durum, kiralitenin ilaç kimyasındaki öneminden ve moleküler tanımanın biyolojik olaylardaki daha genel etkisinden ötürüdür. Şimdiye kadar enantiyomerik saflığı analiz etmenin en güvenilir yolu, kiral sabit fazlar içeren GC ve HPLC kromatografisidir. Enantiyomerler burada, gaz ve sıvı fazda bir immobilize asimetric yapı tarafından tanıma farklarına göre ayrılır.

Seçici işlemin teorik açıklaması, kromatografik işlemin termodinamiği ve kinetiğini açıklayacak şekilde kurulmuştur. Bu çalışmaların esası kiral sabit faz ile analitler

arasında meydana gelen seçici ve seçici olmayan etkileşimler arasındaki ayırmadır. Ölçülen alıkonma faktörü (α)'nın bu katkıların toplamından oluştuğu bulunmuştur.

Literatürde çok sayıda kromatografik seçiciliği açıklayan formülasyonlar ve modeller vardır. Özellikle piridil ünitesi içeren 18-taç-6 eter türevi ligandlar, tripodal hidrojen bağı ve amonyum kationlarındaki aromatik yapı ile daha iyi π - π etkileşimi gösterirler (Kyba ve ark. 1973). Ancak bu model oldukça kalitatiftir, stereoseçici işlemin kantitatif ve enerjistik modeliyle ilgili sınırlı bir bilgi sunmaktadır.



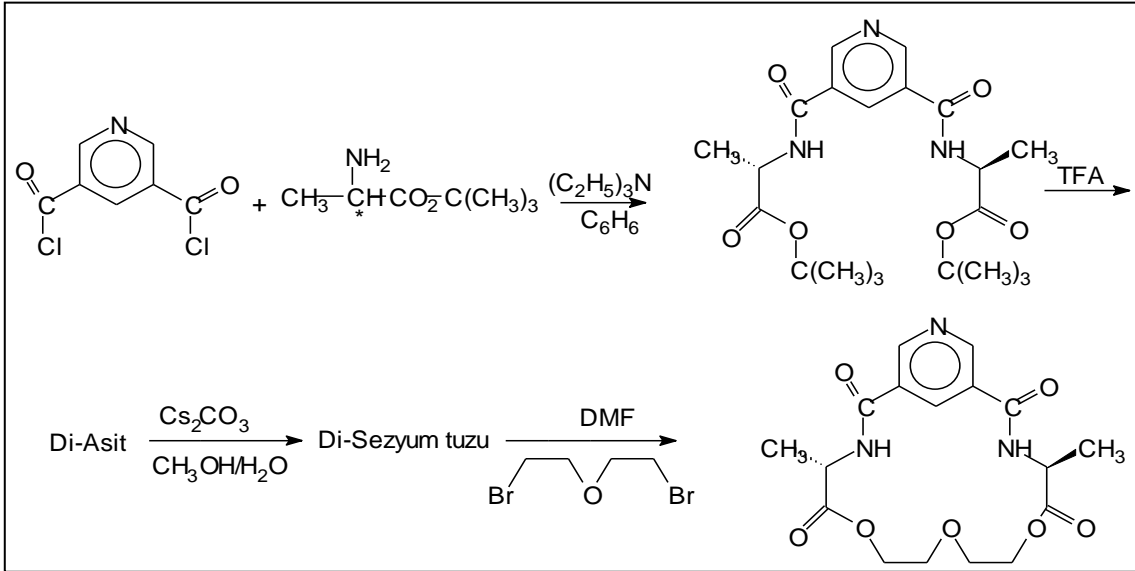
Şekil 2.8. π - π etkileşimi ve tripodal hidrojen bağı

Kiral tanıma reaksiyonları, moleküler tanımanın daha geniş alanına ait bir alt küme olarak düşünülebilir. Bu nedenle kiral tanıma, bir kiral bileşiğin iki enantiyomeri arasındaki bağlanma Gibbs serbest enerjisi farkından ($\Delta\Delta G$) hesaplanır. Kiral tanımanın büyüklüğü, entalpik ($\Delta\Delta H$) ve entropik ($-\Delta\Delta S$) bileşenlerle de tanımlanabilir. Enantiyoseçicilik, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak da gerçekleştirilebilir.

Konuk-konukçu arasındaki moleküler tanıma; kiral saflaştırma, enantiyomerlerin rezülasyonu, asimetrik kataliz reaksiyonları, aminoasitlerin ve şekerlerin tek formunu içeren çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik proseslerde çok önemlidir. Bu nedenle, bu bileşiklerin dizaynı, sentezi ve enantiyomerik tanımda kullanımları, araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Özellikle optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin, enantiyoselektif olarak tanımları çok fazla dikkat çekmiştir. İlk olarak 1973 yılında Cram ve çalışma arkadaşları kiral taç eterler sentezleyip karakterizasyonunu yapmış ve bunları kiral amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik ayırt ediciliklerini incelemiştir. Moleküler tanımadaki bu hızlı gelişmeler sonucunda, 1987 yılında Nobel ödülü, bu alandaki öncü

2. KAYNAK ÖZETLERİ

kişiler olan Pedersen, Lehn ve Cram'a verilmiştir. Bunların öncülüklerinden beri, kiral taş eterlerin kiral organik amonyum tuzlarını enantiyomerik tanıma çalışmaları çok ilgi çekmiştir. Kiralite, α -aminoasitlerin aza ve diaza makrosiklik polieterlere yan gruplar olarak takılmasıyla da sağlanabilir. Kiral makrosiklik aza taş eterler, aminoasitlerdende sentezlenmiştir ve enantiyomerik tanıma yetenekleri çalışılmıştır (Turgut ve ark. 2004).



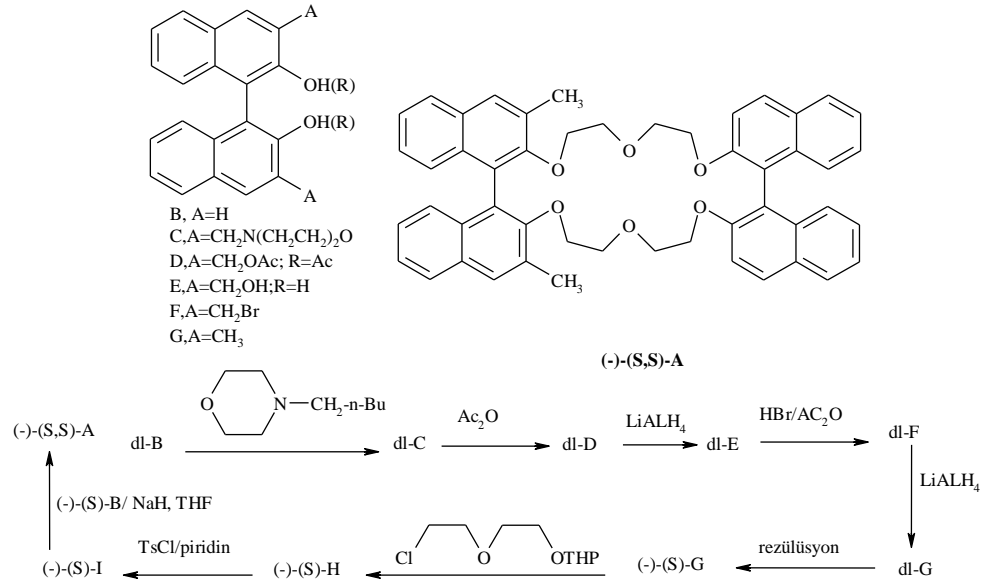
Şekil 2.9. Kiralite kaynağı amino asit olan kiral makrosikliklerin sentezi

Sentetik makrosiklik multidentat ligandların önemli bir özelliği, çok çeşitli metal, amonyum ve diazonyum katyonları ile kompleksleşmeleri; bir diğer önemli özelliği ise birbiri ile yakın özellikli katyonlardan birine karşı gösterdikleri seçiciliktir (Joliey ve ark. 1982). Örneğin 18-taş-6, su veya metanol içinde K^+ iyonu ile, diğer alkali metal katyonlarından herhangi birinden daha kararlı kompleks verir (Lamb ve ark. 1980). Biyolojik fonksiyonların birçoğu, aynı zamanda katyon kompleksleşmesi içerir. Hayati önemi olan Hemin, klorofil, vitamin B-12 ve diğer birçok molekül metal içeren komplekslerdir. Doğada enzimler katalizlemeyi önemli derecede seçici olarak yaparken; katalizledikleri reaksiyonlar her zaman aynı şekilde cereyan eder.

Kimyacılar Pedersen'in (Pedersen 1967) çalışmasından beri, bilinen sentetik makrosiklik bileşiklere ilaveten, enzimatik ve diğer reaksiyonlarda, kiral tanıma çalışmalarında model olabilecek asimetric türevlerini sentezlediler. Bu tarihten beri spesifik kimyasal değişimleri gerçekleştirmek üzere kiral makrosikliklerin tasarımı ve sentezi, birçok araştırmacı tarafından başarılmıştır (Cram ve ark. 1978, Prelog 1978). Siklodekstrinler olarak bilinen doğal makrosiklik polişekerlerde kiral tanıma gösterirler.

Enzim modeli olarak davranırlar.(Griffiths ve Bender 1973),(Bender ve Komiyama 1978) İlk sentetik kiral makrosiklikler, 1972’de Wudl ve Gaeta tarafından rapor edilmiştir (Wudl ve Gaeta 1972). Bu tarihten beri çok sayıda farklı kiral makrosiklik sentezlenmiştir. İlk olarak Cram ve araştırma grubu 1973’te kiral binaftil makrosiklik bileşikler üzerine mükemmel çalışmalarını yayımladılar (Cram ve ark. 1973).

Çizelge 2.13. Kiral binaftil makrosiklik bileşikler

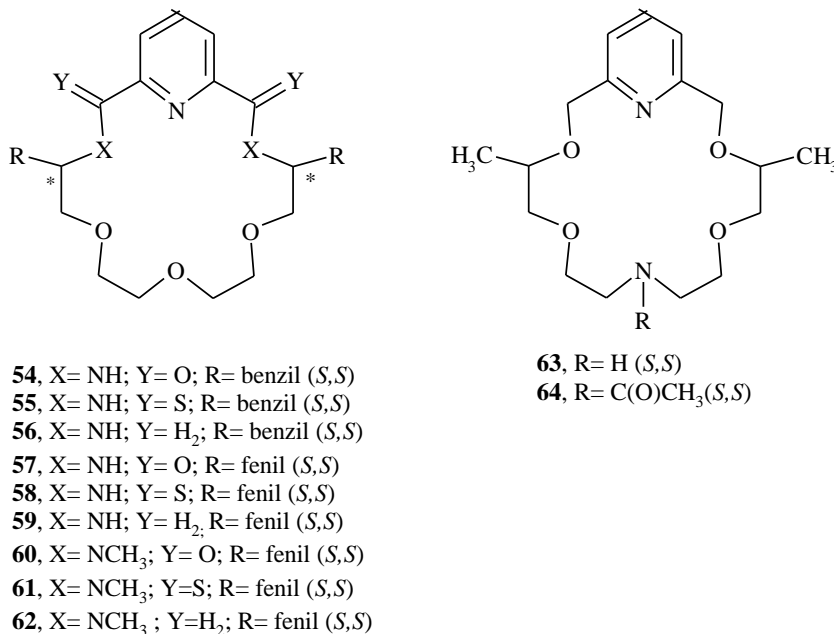


Bundan çok kısa süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri kiral taç eterlerin sentezi üzerine çalışmalarını yayımladılar (Stoddart ve ark. 1977). Jolley, Bradshaw ve Izatt tarafından yayımlanan derlemede (Jolley ve ark. 1982) 1980’in sonuna kadar olan kiral makrosiklik ligandlar üzerine olan sentetik çalışmalar özetlenmiştir. Derlemede, engellenmiş dönmesi sonucu oluşturulan kiralite ile binaftil birimlerinin, karbohidrat birimleri, tartarik asit, aminoasitler diğer kiral asitler ve çeşitli kaynaklardan türetilen kiral makrosiklik ligandların sentezleri ve kullanımları verilmiştir.

Sentetik makrosiklik ligandlar, yaygın kimyasal ve biyokimyasal uygulamalarından ötürü büyük dikkat çekmiştir (Lindoy 1989). Disimetrik ligandların özel önemi, kiral ayırma ve asimetrik sentezlerde daha iyi kiral tanıma yapabilmeleridir (Jolley ve ark. 1982). Genellikle makrosiklik iskelete, Piridin ve bipiridin birimleri, geçiş metal iyonları ile kolayca kompleks vermelerinden ötürü yerleştirilir (Newkome ve ark. 1977).

Huszthy ve çalışma grubu sentezledikleri yeni kiral dibenzil, difenil, süstitüe diamit, ditiyoamit, diaza ve azapiridin-18-taç-6 ligandların amin tuzlarıyla etkileşimlerini ^1H NMR spektral tekniklerle çalıştılar (Huszthy ve ark. 1992).

Bu araştırmacılar piridino-18-taç-6 tipinde 11 yeni makrosiklik **54-64** (Şekil 2.10) hazırladılar.



Şekil 2.10. Kiral diamido-, ditiyonamido-, diaza- ve azapiridino-18-crown-6 ligandlar.

İki amit (**54**, R=Benzil; **57**, R= fenil), N-metilamit (**60**, R=fenil), iki-tiyoamit (**55**, R=benzil; **58**, R=fenil), N-metiltiyoamit (**61**, R=fenil), iki-amin (**56**, R=benzil; **59**, R=fenil), N-metilamin (**62**, R=fenil) grupları içeren dokuz diazapiridino-crown ligandı hazırladılar. Uygun kiral diamin ile dimetil 2,6-piridin dikarboksilat (veya 2,6-piridin dikarbonildiklorür), *O,O'*-dimetil-2,6-piridin dikarbotiyoat veya 2,6-piridin dimetilditosilat ile etkileştirilerek bu makrosiklikleri hazırladılar. Makrosiklik diamitler Lawesson reaktifi kullanılarak makrosiklik ditiyo amitlere çevrilmiş ve bu makrosiklikler diaminlere indirgenmiştir. Yeni simetrik süstitüe dimetil azapiridino-18-Taç-6 ligandı (**63**) ve N-asetil türevi (**64**) de hazırlanmıştır.

Yeni kiral ligandların bazıları ile (*R*)- ve (*S*)-[α -(1-naftil)etil]amonyum perkloratların (NEAP) etkileşimleri, ^1H NMR spektral tekniklerle çalışılmıştır. Enantiyomerik tanımanın büyüklüğü aktivasyon serbest enerji değerleri ($\Delta\Delta G^*$) farkı ve

bu etkileşimler için $\log K$ değerlerindeki fark ile belirlenmiştir. Ditiyon amit ligandların (55, 58 ve 61) X-ışınları analizleri (özellikle 61 bileşiği durumunda) S ve N atomlarının piridin halka düzleminden oldukça uzaklaştığını göstermiştir. 61'ün optik dönmesinin, konformasyonel değişimlerden ötürü zamanla değiştiği tespit edilmiştir. 61'ün ilgili konformasyonları X-ışınları kristalografisi, moleküler mekanik ve ^1H NMR spektroskopisi ile incelenmiştir.

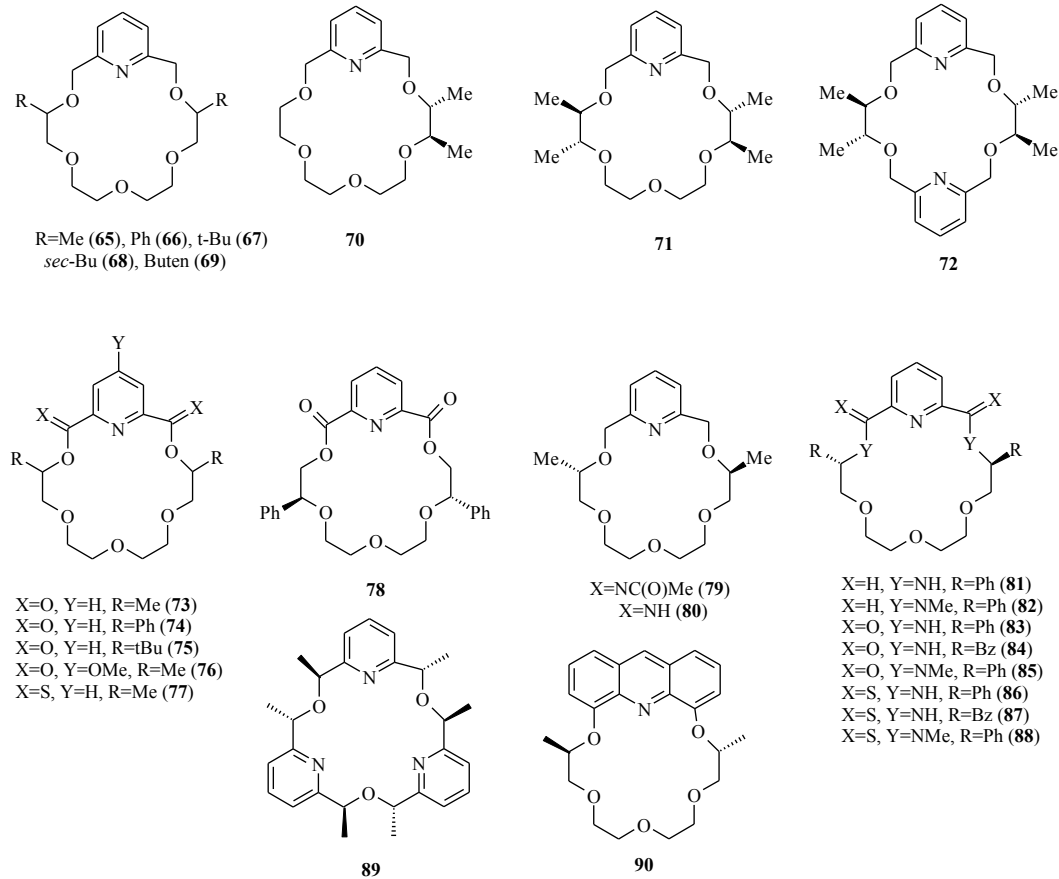
2.3. Makrosiklik-Primer Amonyum Sistemlerinde Enantiyomerik Tanıma

Moleküler tanıma doğada canlı sistemlerde her yerde karşılaşılan bir olaydır. Bunlar arasında antikör-antijen etkileşimleri, biyokimyasal kataliz reaksiyonları, DNA çift sarmalı, amino asit ve şekerlerin tek enantiyomerik formlarının metabolik döngüye dahil olması sayılabilir. Yakın zamana kadar bu biyokimyasal olayların biyolojik makro moleküllerin kendine özgü özellikleri olduğuna inanılmaktaydı. Ancak küçük sentetik moleküller kullanarak bu olayları taklit etmedeki yeni başarılar, biyolojik davranışların basit moleküller de gösterilebileceğini ortaya koydu. Örneğin; taç eterler katyonik konuklara (Lamb ve ark. 1979),(Izatt ve Christensen 1978) seçici olarak bağlanabilir ve enzim model(Stoddart 1984),(Lehn 1985) gibi davranırlar. Bu nedenle biyomoleküler düzeyde olmayan moleküler tanıma, aktif ve genişleyen bir araştırma alanıdır. Bu alandaki aktivitenin büyük bir oranı, bu moleküllerin başka bir molekülle etkileşip; kararlı organize yapılar oluşturabilmesi teşkil etmiştir (Cram 1983). Bu ilgi önceki birçok çalışmada görülmekteydiyse de, Pedersen(Lehn ve ark. 1990),(Pedersen 1967) çok sayıda taç eterin benzer metal katyonlarını birbirinden ayırabilme yeteneğini bulduğu çalışmasından sonra hız kazandı.

Moleküler tanımanın anlaşılması nicel etkileşimlerin bilinmesini gerektirir. Bu nicel bilgi, konuk seçiciliği ve bağlanma kuvvetliliğini değerlendirmede bir temel oluşturur. Konukçu-konuk komplekslerinin nicel özelliklerinin molekül yapıları ile ilişkisi, konukçu-konuk tanımayı anlamaya ve istenilen seçiciliği elde etmede makrosikliklerin rasyonel tasarımına yarar. Katyon-makrosiklik etkileşimlerini ölçmek için yapılan sayısız çalışma yanında; bugün, kiral makrosikliklerle kiral organik katyonların enantiyomerik tanınmasına ilişkin çalışmalar oldukça hız kazanmıştır.

Moleküler tanımanın özel bir durumu olan enantiyomerik tanıma, konuk enantiyomerleri ile kiral bir reseptör veya kiral bir matriks arasındaki etkileşimi kapsar. Diğer molekülleri enantiyomerik tanıyabilen moleküllerin başarılı dizaynı, sentezi ve kullanımı; asimetric sentez, enantiyomerik ayırma, enzim fonksiyonları, sentetik enzim dizaynı ve kiral tanıma içeren diğer alanlardaki çalışılan araştırmalar için oldukça önemlidir. Kiral tanıma gösteren bu sentetik sistemlerin dikkatli karakterizasyonu, doğal sistemlerin işleyişinin daha iyi anlaşılabilmesine yardım eder. Bugünlerde ilgi gören bir alan da kiral makrosiklik ligandlar tarafından kiral organik konukların enantiyomerik tanınmasıdır. Bu konukçu-konuk sistemlerini içeren çalışmalarla ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Cram ve çalışma arkadaşları 1973 (Cram ve ark. 1973) yılında primer amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma gösteren birçok kiral taç eterin sentezini ve karakterizasyonunu yaptılar. Bu taç eterlerde binafil grubundaki naftil gruplarının engellenmiş dönmesi, hem ligandın kiralitesini oluşturmada hem de primer amonyum katyonlarının enantiyomerleri arasında ayırım yapmada büyük rol oynamaktaydı. Bu kiral taç eterler daha sonra çözücü ekstraksiyon tekniğinde (Kyba ve ark. 1973),(Gokel ve ark.1975),enantiyomerik konukların sıvı membranlar(Peacock ve Cram 1976),(Sogah ve Cram 1976) tarafından taşınmasında ve değişik aminoasitlerin enantiyomerlerinin bir silikajel ya da polistren bağlı kiral konukçu (Newcomb ve ark. 1974) madde üzerinde kromatografik rezülasyonunda kullanılarak daha fazla uygulama alanı buldu. Lehn ve çalışma arkadaşları, tartarik asit (Lehn ve ark. 1982) ve α -aminoasit (Behr ve ark. 1981) türevleri içeren birçok kiral 18-taç-6 türevi hazırladılar. Bazı p-nitrofenil esterler tiyollenirken, kiral makrosiklik konukçu molekülleri ile kompleks oluşturmadaki reaktivite farklarını incelediler. Still ve çalışma arkadaşlarının sentezledikleri C_2 - veya C_3 - simetrik (Stil ve ark. 1990) makrobisiklik ve makrotrisiklik moleküller, belirli enantiyomerik amitlere karşı önemli kiral tanıma gösterdi. Haberhaver ve Schnopp oldukça selektif tanıma gösteren C_3 -simetrik peptit reseptör sentezlediler (Haberhauer ve Schnopp 2009). Diğer araştırma gurupları, basit şeker moleküllerinden (Curtis ve ark. 1977) türeyen kiral taç eterler, kiral diaza taç eterler (Stoddart 1981) piridin ve tiriazol alt siklik birimleri (Chadwick ve ark. 1981, Davidson ve ark. 1984) içeren kiral taç eterlerle primer amonyum tuzlarının enantiyomerik tanınmasını yaptılar. Bir çok kiral piridino 18-taç-6 türü ligandın, primer amonyum katyonlarıyla kararlı kompleks oluşturduğunu ve bu konukların enantiyomerlerine karşı

iyi bir kiral tanıma gösterdiği bulunmuştur (Bradshaw ve ark. 1985). Örneğin; kiral ligand (*S,S*) -**55** (Şekil 2.10) α - (1-naftil) etilamonyum perklorat'ın (NEAP) enantiyomerlerinden (*R*) formuna karşı kiral tanıma gösterdi. Bu sonuç, (*S*) formunun metanolde oluşturduğu bağlanma sabitinden 2.6 kat daha iyiydi. Metanolde NEAP'in (*R*) ve (*S*) enantiyomerleriyle (*S,S*)-**55** kompleksleri için bağlanma sabitleri sırasıyla $10^{2.47}$ ve $10^{2.06}$ olarak bulunmuştur (Chadwick ve ark. 1981).Kiral taç eterler ve onların organik amonyum tuzlarıyla bir etkileşimini ele alan mükemmel çalışmalar yayımlanmıştır (Bradshaw ve ark. 1990). Kiral taç eter içeren çalışmalara ek olarak; birçok açık zincirli ligand kullanılarak çeşitli kromatografik tekniklerle enantiyomerik tanıma da yapılmıştır (Okamoto ve Hatada 1989). Pirkle'nin HPLC de kiral ayırmada kullanmak üzere aminoasit türevlerinden hazırladıkları kiral sabit fazlar (CSPs) ile, rasemik karışımları başarıyla ayırması önemli bir örnektir (Shibata ve ark. 1989, Pirkle ve ark. 1987).

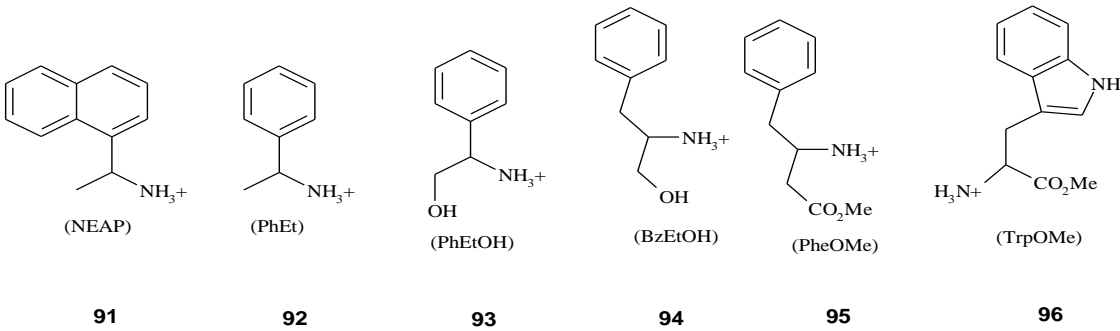


Şekil 2.11. Kiral makrosiklik ligandlar

Özet olarak kiral tanıma alanındaki araştırmalar, sentez açısından gcl iken karakterizasyon alanında zayıftır. Sentetik kiral konukuların birçoğunun, enantiyomerik konuklarla etkileşimi ya termodinamik ya da kinetik açıdan yeterince karakterize edilememiştir. Denge sabitleri (K), reaksiyon ısısı (ΔH) ve reaksiyon entalpisi (ΔS) gibi iyi tanımlanan primer parametrelerin ollebilmesi, kiral konukçu-konuk etkileşimlerinin karakterizasyonu, sistemin kiral tanımadaki performansını tam olarak değerlendirmek açısından önemlidir. Sistemin yapısal özellikleri hakkındaki bilgilerle birlikte böyle bir tam değerlendirme, şüphesiz o sistemin kiral tanımadaki i yüzünün daha iyi anlaşılmasına yol açacaktır.

2.3.1. Gelişmiş Kiral Tanıma alışmaları

Kiral tanımanın geliştirilmesinin araştırılmasında geçmiş birkaç yıl boyunca geliştirilen teknikleri tanımlar. Moleküler mekanik hesaplama, NMR spektroskopisi, X-ray kristallografisi kullanarak yeni kiral konukçu-konuk komplekslerinin yapısal analizi, ^1H NMR spektroskopisi, kalorimetri kullanarak kiral etkileşimlerin kantitatif ollmesi, yeni kiral konukçu moleküllerinin dizaynı ve sentezini içeren koordine çalışmalar yanında, bu amaçla kullanılan konuk molekülleri içermektedir.

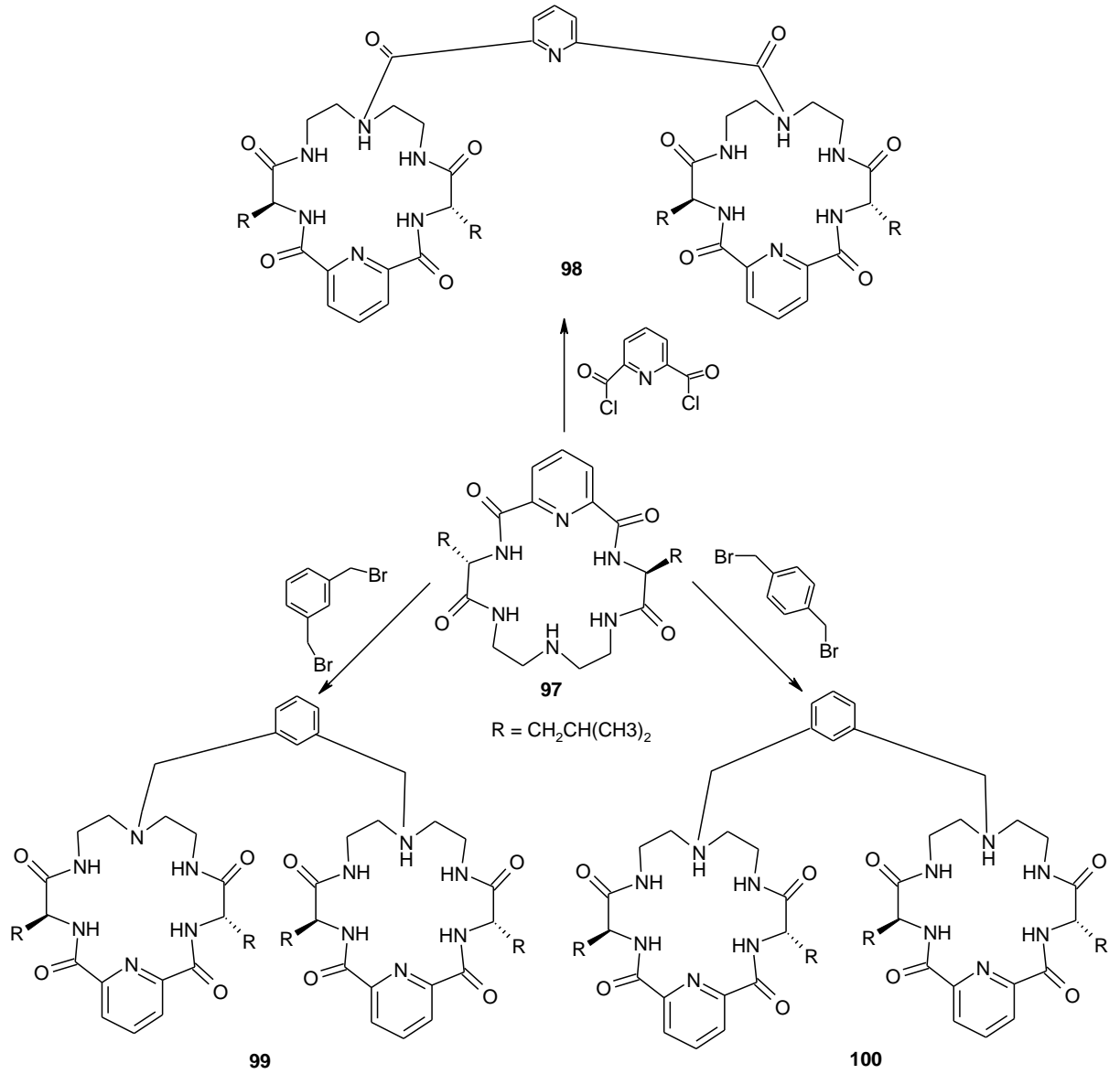


şekil 2.12. Kiral amonyum katyonlar

Son zamanlarda oligopeptit ve poliamin makrosikliklerinin dual yapılarından ötürü, oksopoliaminler ile ilgili dikkat çekici çalışmalar yapılmıştır (Maletic ve ark. 1996). Ne var ki kiral makrosiklik oksopoliaminlerin sentezlerine ve moleküler tanıma özelliklerinin araştırılmasına yönelik çalışma örnekleri çok az sayıdadır. Yakın zamanda anti tarzda yönelmiş, iki fonksiyonel yan kol ve piridin halkası içeren yeni kiral makrosiklik tetraoksopoliaminler bu grup tarafından sentezlenmiştir (Kimura 1986). Ne

var ki bu reseptörler *D*- ve *L*- aminoasit esterlerine karşı zayıf bir enantiyotanıma gösterdiler. Histidin köprülü esterden çıkarak, kiral imidazol siklofan reseptörü sentezlenmiştir. Bu reseptör *D*- ve *L*-aminoasit türevlerine karşı çok iyi bir kiral tanıma göstermiştir ($K_D/K_L=3.52$),(You ve ark. 1999). Doğal oluşan reseptörlerin genel özelliği, bir moleküler tweezer (cımbız) gibi davranmalarındır. Moleküler cımbızların moleküler tanıma işlevini yerine getirirken, büyüklük, biçim ve fonksiyonel grupların tamamlayıcılığı gibi yapısal özellikleri etkili olmaktadır. Asimetrik moleküllerle bu mikro çevrelerin tamamlayıcılığının avantajını paylaşırlar (Rebek 1987).

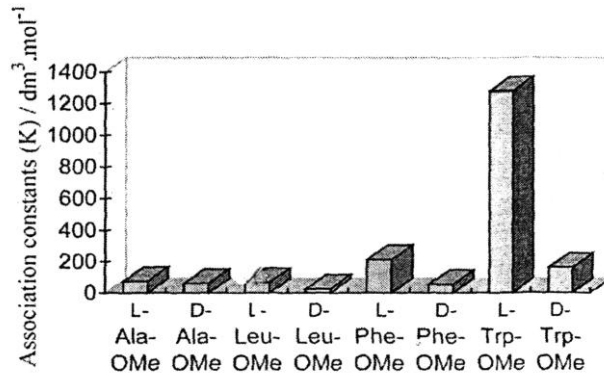
Çizelge 2.14. 98–100 nolu kiral moleküler cımbızların hazırlanışları.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

Araştırmacılar kiral makrosiklik oksopoliamin halkalarını ksilen, diaçil piridin gibi rijit parçalarla birbirine bağlayarak, yeni kiral moleküler cımbızların geliştirilmesini tasarladılar. (Çizelge 2.14) Bu kiral yapay reseptörlerin aminoasit türevlerine karşı mükemmel tanıma gösterdikleri saptanmıştır. Araştırmacılar, kiral bis-makrosiklik okso-poliamin tipi moleküler cımbızların mükemmel kiral tanıma konukçuları olarak kullanılmasına dair daha önce bir örnek olmadığını belirtmişlerdir.

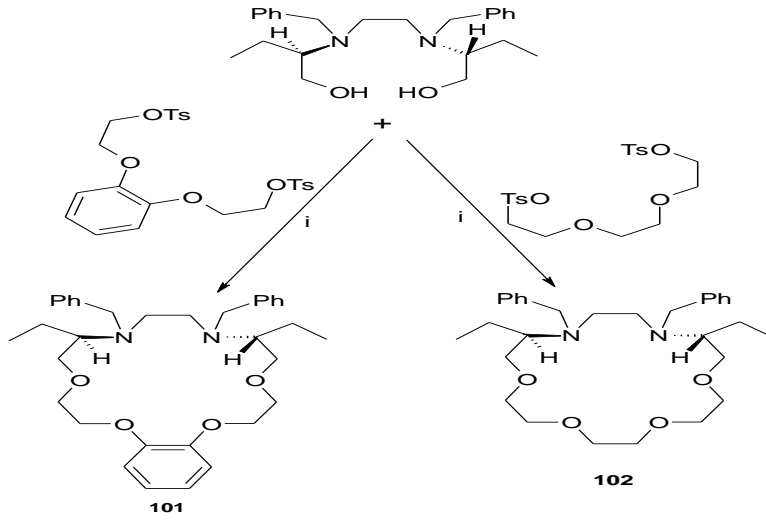
Yukarıda belirtilen cımbız yapılı reseptörlerin aminoasit esterleri ile inclusion komplekslerinin K_a bağlanma sabitleri, $CHCl_3$ içerisinde diferansiyel UV-spektrometri temeline göre tayin edilmiştir.(Bonar-Law ve Sanders 1995),(Pirkle ve ark. 1986)



Şekil 2.13. Kiral moleküler cımbız 98'nun değişik α -aminoasit esterlerine karşı tanıma yeteneği.

İki yeni C_2 -simetrik kiral diaza-18-taş-6 bileşiği sentezlenerek alanin, phenilalanin ve triptofan metil esterleri hidrklorürleri ile uv-titrasyon yöntemi ile moleküler tanıma deneyleri gerçekleştirilmiştir. Turgut ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada özellikle 101 nolu makrosiklik ile yüksek enantiyosecılık (triptofan $K_L/K_D = 12.5$) elde ettiler. Bu seçici bağlanmayı triptofandaki indol ünitesinin sterik etkisine bağlı olarak açıkladılar (Turgut ve ark. 2004).

Çizelge 2.15. Diaza-18-taç eter sentezi



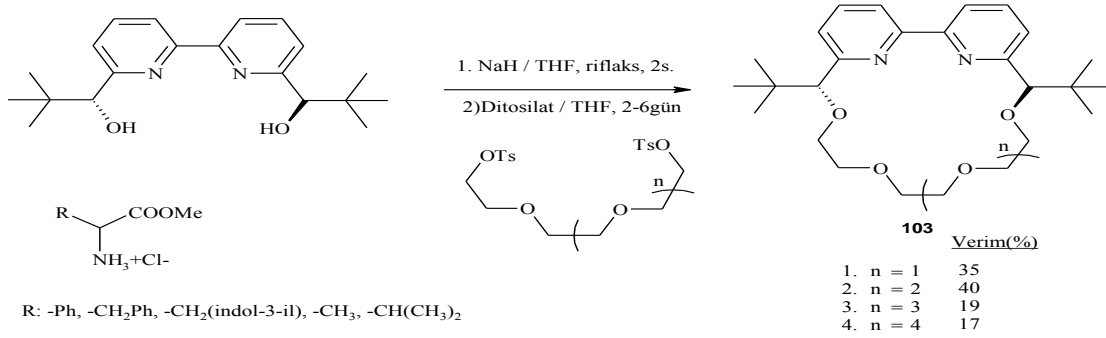
Enzimler gibi birçok biyomolekülün özelliklerinden biri biyolojik reaksiyonlardaki enantiyomerleri seçebilme yeteneklerinin olmasıdır. Bir çok önemli biyolojik molekülün temel yapı taşı olan amino asitler ve amino asit türevlerinin çoğu kiral özellik gösterirler. Böylesi ilgi çekici bileşikler için yapay reseptörlerin geliştirilmesi önemli bir araştırma konusu konumundadır. Bu sayede doğadaki moleküller arası etkileşimlerin anlaşılmasında önemli bilgilerin elde edilmesi olanaklı olacaktır. Bundan başka tanıma mekanizmasını araştırma çalışmaları; aynı zamanda katalizör, ayırma işlemleri (Pirkle ve Pochapsky 1989), farmasötik çalışmalar (Choi ve ark. 2003), biyolojik materyaller (Sanders 1998), algılayıcı (Kubo ve ark. 1996) ve moleküler aygıtların gelişmesine de yol açabilirler (Peczuh ve Hamilton 2000).

Son yıllarda, kiral pridin içeren makrosikliklerin sentezi, amonyum tuzları ve amino asit türevlerine karşı enantiyomerik tanıma göstermelerinden dolayı ilgi çekici araştırma alanı haline gelmiştir. Bu makrosikliklerin primer amonyum tuzlarıyla hidrojen bağı oluşturduğu gibi; aynı zamanda konukçu yapısındaki aromatik gruplarla π - π etkileşimine girmeleri bakımından önemli olduğu ifade edilmektedir (Zhang ve ark. 1997).

Bu sebeple Kwong ve çalışma grubu, bipiridin ünitesi içeren çeşitli ligandları asimetrik kataliz (Kwong ve ark. 1993) için sentezlediler. Aynı zamanda 2,2'-bipiridin esaslı dört adet makrosiklik sentezleyerek bunları, amino asit türevlerinin enantiyo seçici moleküler tanıma çalışmalarında kullandılar. Fenilglisin ile yaptıkları ön titrasyon

deneysinde bu dört molekülden en iyi moleküler tanımayı ($K_S/K_R = 2.1$) pseudo 18-taş-6 **103** makrosiklik ile elde ettiler. Bu makrosiklik kullanılarak aşağıdaki çizelge'den görüleceği gibi çeşitli amino asit türevleriyle çalışma detaylandırılmıştır.

Çizelge 2.16. 2,2'-bipridin esaslı makrosiklik bileşikler.



2.3.2. Enantiyomerik Tanıma ve Genel Prensipleri

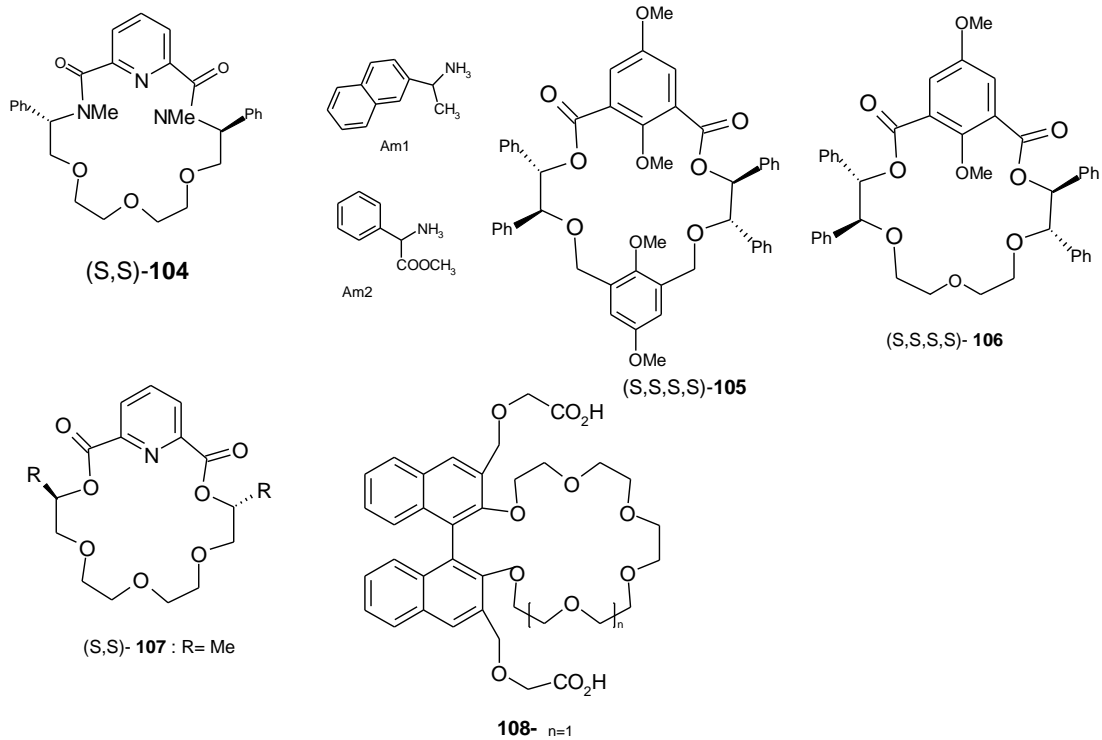
Enantiyomerik tanımda, kullanılan kiral makrosiklik reseptörlerin tanıma gücü, makrohalkaların özelliklerine bağlıdır. Bu makrohalkalar bazı enantiyomerik substratlarla etkileşerek, kararlı kompleks oluşturur. Bu kiral makrosikliklerde var olan kiral bariyerler, konukçu-konuk komplekslerinden bir tanesinin kararlılığını diğerine göre azaltabilir. Oksijen ve azot içeren makrosiklik halkalar, amonyum katyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturduklarından dolayı, bu güne kadar çalışılan enantiyomerik substratlardan çoğu amin bileşikleridir (Goldberg ve ark. 1984, Nagana ve ark. 1978). Enantiyomerik tanıma özelliklerinden dolayı bir çok kiral makrosiklikler sentezlenmiştir. Bunlarla enantiyomerik tanıma yönelik uygulamalar yapılmıştır. Herhangi bir kiral makrosiklik konukçu, enantiyomerlerle kompleks oluşturduğu sürece, potansiyel olarak bir enantiyoseçiciliğe sahiptir. Bununla beraber, enantiyomerik tanımanın büyüklüğü, büyük olasılıkla değişik etkenlere bağlıdır. Enantiyomerik tanımayı etkileyen bazı genel kurallar aşağıda özetlenmiştir.

2.3.3. Enantiyomerik Tanıma İçin Temel Gereksinimler

Enantiyomerik tanıma, kiral bir reseptör ya da kiral bir matriks ile konuk enantiyomerler arasındaki seçiciliği içeren, moleküler tanımanın özel bir durumudur. Konukçu molekül olarak kullanılan kiral makrosikliklerin enantiyomerik tanıma

yapabilmesi için birincil gereksinim; konukçuyla konuğun kararlı bir kompleks oluşturmasıdır. Eğer kompleksleşme yoksa, herhangi bir tanıma da gözlenmez. Enantiyomerik bir tanımın olmaması, her iki enantiyomer ile kiral makrosiklik bileşik arasındaki bağlanma enerjilerinin eşit düzeyde olmasından kaynaklanmaktadır. Kromatografik deneylerde, iki enantiyomer kromatografi kolonunda eş zamanlı olarak geçer. Çünkü kiral makrosiklik ile enantiyomerlerden birinin önemli bir etkileşimi yoktur. (Gasparrini ve ark. 1995, Walbroehl ve Wagner 1994, Kuhn ve ark. 1992)

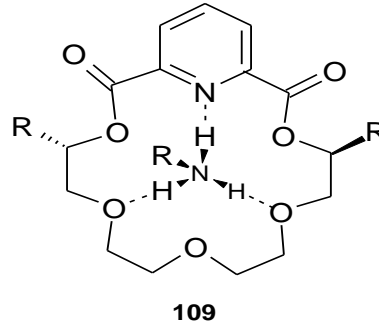
^1H NMR titrasyonu ile tespit edilen $\log K$ değerleri, kiral makrosiklik (*S,S*)-**104**'ün 5:5 (v:v) $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ çözücü sisteminde, α -(1-naftil)etil amonyum iyonu ile (NEAP) çok zayıf etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Bu durumda herhangi bir tanıma gözlenmemiştir (Huszthy ve ark. 1992). Bu sonuç CD_2Cl_2 'deki serbest aktivasyon enerjisinin (ΔG) ölçümüyle desteklenmiştir. Ligand (*S,S*)-**104**'ün, *R* ve *S* NEAP (sırasıyla 11.3 ve 11.2 kcal/mol) ile hemen hemen aynı ΔG değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir.



Şekil 2.14. Kiral tanıma çalışmalarında kullanılan bileşikler.

Konukçu ve konuk türler arasındaki etkileşim, diastereomerik kompleks oluşurken, konukçunun uygun bir konformasyonu ile gerçekleşir. Bu da konuk türüne karşı enantiyomerik tanımayı sağlamada, konukçu makrosiklikte konuğa karşı tanıyıcı bir çevre yaratır. İleri derecede kiral tanımayla sonuçlanan kararlı komplekslerin oluşumu, enantiyomerlerin serbest dönmesini ve diğer hareketlerini sınırlar. Enantiyomerik tanıma, prensip olarak konukçu makrosiklik ile konuk enantiyomerlerinin asimetric kısımlarındaki süstitüentler arasındaki sterik engelden kaynaklanır. Konukçu ile konuğun iki enantiyomeri arasındaki farklı sterik engelleme, konukçunun enantiyomerlerden birini farklı derecede tanımasıyla sonuçlanır. Enantiyomerik tanıma ve ayırmada, kiral makrosiklik bileşiklerin etkinliği, bu makrohalkaların konuk enantiyomerlerle etkileşim sırasında sundukları koordinasyon yüzüyle yakından ilişkilidir. Etkili bir tanıma ve ayırma yapmak için, makro halkaya değişik yapıları kiral elemanların sokulmasıyla, farklı enantiyomerler için farklılık yaratılmaktadır. Örneğin; Cram ve çalışma grubu, dizayn ettikleri binaftil içeren makrosiklikle, aminoasitlerin rezolüsyonunu başardılar (Cram ve ark. 1975),(Helgeson ve ark. 1973). Konukçunun halka kısmı, amonyum iyonunu bağlama yeteneği göstermektedir. Pendant kollardaki iki karboksil grubu, sırasıyla taç halkanın altında ve üstünde yer almaktadır. Bunlardan biri, hidrojen bağıyla amino asidin karboksil grubunu bağlarken; diğeri bağı aminoasidin amonyum iyonu ile bir iyon çifti vermek üzere bir anyon görevi yapar. Binaftil birimleri, kompleksleşmiş aminoasidin asimetric merkezine bağı hidrojenlerin kavite içerisine sokulmasına karşı kiral bir bariyer oluşturur. Hem kromatografik, hem de çözücü ekstraksiyon deneyleri **108**'in valin için iyi bir rezolüsyon kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (Cram ve Cram 1974). Kiral konukçu-konuk sistemlerde kompleks oluşumunda zıt etkiye sahip iki tür etkileşim vardır. Bunlar; makrosiklik reseptörler ile konuk enantiyomerler arasında bağlanma sırasındaki etkileşimler ve konuğun sterojenik merkezindeki gruplarla makrosiklik ligand arasındaki sterik itmelerdir. İlki kompleks kararlılığını artırırken, diğeri azaltmaktadır. Örneğin, **NEAP** enantiyomerleri ile (S,S)- **107** makrosikliği arasındaki temel bağlanma etkileşimi, piridin azotu ve makrosikliğin iki oksijeni ile amonyum katyonunun üç hidrojenini içeren tripod hidrojen bağıdır (Şekil 2.15). (Izatt ve ark. 1992),(Davidson ve ark. 1985) Kiral gruplar arasındaki sterik itmelerin farklı derecesi, iki enantiyomer arasındaki kompleksleşme kararlılığında, farklı derecede azalmaya neden

olur. Böylece enantiyomerler arasında bir ayırtedicilik (discrimination) meydana gelir. Bağlanma sırasındaki etkileşimler önemlidir. Çünkü kararlı komplekslere neden olur. Diastereomerik kompleksler oluşurken, sterik etkileşimin rolü sonucunda konukçunun konformasyonundaki farklı düzenlemelerle tanıma (recognition) sağlanır.



Şekil 2.15. Üç nokta hidrojen bağı

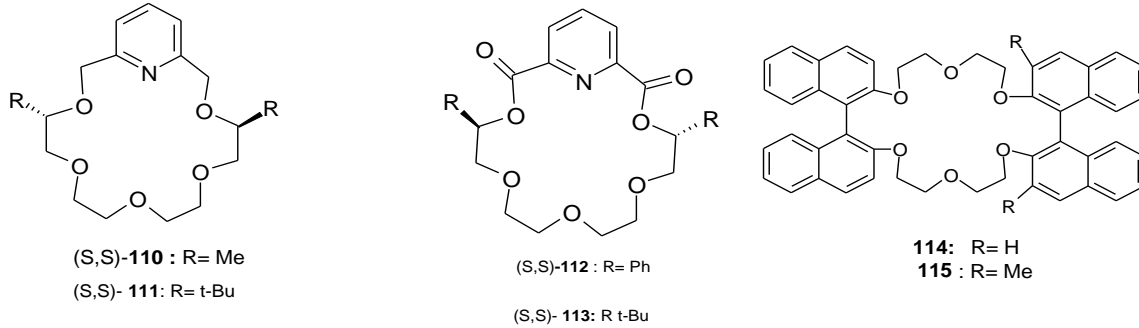
Özet olarak; etkili bir enantiyomerik tanıma elde etmede gerekli olan ilk şey; kiral makrosiklik reseptörlerin itici etkileşimleri, etkili bir şekilde bir enantiyomerin kompleksleşme kararlılığını azaltıp; diğer konukun konukçuyla kayda değer kararlı kompleks oluşturmasına fırsat vermesidir. Bir diğer durumda enantiyomerlerden biri makrosiklik reseptörle kompleks oluştururken, diğerinin reseptörle etkileşmemesi ile sonuçlanır.

2.3.4. Kiral Sübstitüentlerin Hacimliliği

Sterojenik merkez veya merkezlerdeki sübstitüentlerin büyüklüğündeki bir artış, geniş kiral bariyerlere, makrosiklik moleküllerde aşırı sterik itmelere neden olacağından, sonuç olarak bu oluşum enantioselektivitede bir artış yaratır.

Ligand **110**'deki metil grubu, **111**'teki gibi *t*- bütülle yer değiştirdiğinde, sübstitüentün büyüklüğü arttığından konuk NEAP için çok büyük enantioseçicilik elde edilmektedir. Ligand **111**, 1:9 CD₃OD/CDCl₃ çözücü sisteminde, Nea**1** enantiyomeri için 0.71' lik bir $\Delta(\log K)$ değeri elde edilirken; **110** için elde edilenden çok daha yüksektir. [$\Delta(\log K)(\text{MeOH})= 0.24$] Farklı çözücü kullanıldığından dolayı, **111** NEAP sistemi için elde edilen $\Delta(\log K)$ değerleri, **110** NEAP sistemi için olanlarla doğrudan karşılaştırılmamasına rağmen, çözücünün enantiyomerik tanıma üzerine olan

etkisinden beklenilmeyecek kadar $\Delta(\log K)$ artışı nedeniyle, 0.24'ten 0.71 artan $\Delta(\log K)$, sübstitüentin artan hacimliliğinin etkisine bağlanabilir. (Izatt ve ark. 1994).



Şekil 2.16. **110–115** nolu bileşiklerin yapıları.

Kiral yapıda hacimli gruplar içeren tüm kiral makrosiklikler yüksek enantioselektivite göstermez. Eğer bir sübstitüent, makrosiklik ligandın enantiyomerlerle kararlı bir kompleks oluşturmasını engelleyecek kadar büyük ise, enantiyomerik tanıma gözlenmez. İki *t*-bütil grubu içeren **113** nolu ligand büyük sübstitüentli kiral makrosikliğe örnek olarak gösterilebilir. Nea1 enantiyomer çiftinden her biri ile **113** arasındaki etkileşim CD₃OD/CDCl₃ 1:9'luk çözücü sisteminde çok zayıf olarak gözlenmiştir. (Huszthy ve ark. 1991) Bu yüzden, kiral konukçu ve konuk moleküllerdeki itici etkileşimler, sübstitüentlerin büyüklüğü, kompleksleşmeyi engellemeyecek bir büyüklükte olmalıdır.

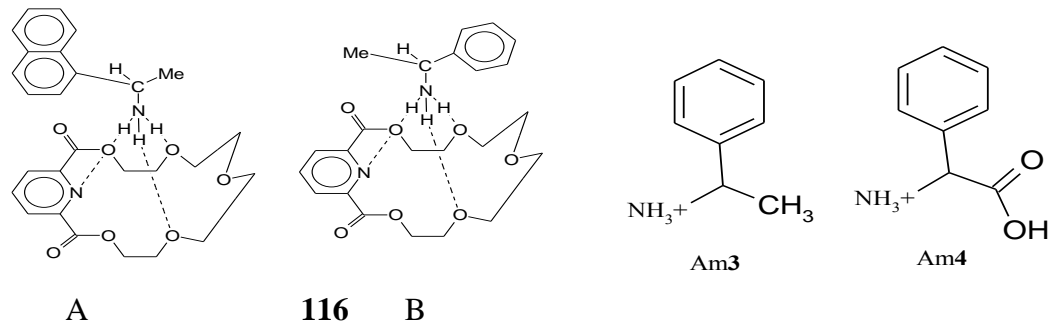
Makrosiklik reseptörlerle enantiyomerik tanımanın ikinci kuralı: bir makrosiklikte artan kiral bariyer veya bariyerler, genellikle ileri derecede bir enantiyomerik tanımayla sonuçlanır.

2.3.5. Sınırlı Konformasyonel Esneklik

Etkili bir etkileşimle konukçu-konuk komplekslerinin konformasyonlarının tam olarak uyuşması, konuk enantiyomerlerine karşı optimum tanımayla sonuçlanır. Bu da kiral konukçu moleküllerinin ayırtedicilik (discrimination) işlemlerinde kullanılmasına olanak verir. Diğer taraftan konukçunun konformasyonu fleksibil ise, hem enantiyomerler makrosiklik ligandla uygun bir pozisyonda etkileşebilirler; hem de sterojenik merkezler tarafından oluşturulan büyük sterik engeller ortadan kalkmış olur. Tanımanın derecesi bu yüzden azalır. Böylece etkili enantiyomerik tanımanın diğer bir kuralı; daha az fleksibil konukçu moleküller daha iyi enantiyomerik tanıma sağlar.

Genel olarak, diastereomerik komplekslerin tam sabitlenmiş konformasyonel yapıları iki faktöre bağlıdır: Birincisi, makrosiklikler oldukça rijid olmalıdır. Rijid bir makrosiklik, konformasyonunu kompleksleşme süresince kolaylıkla değiştiremez, rijid kompleksleşmeyle sonuçlanır. İkinci olarak, çok noktalı bağlanmanın getirdiği bir etkileşim de kompleks yapısının rijit olmasını sağlar.

(*S,S*)- **107**, NEAP'e karşı [$\Delta(\log K)(\text{MeOH})=0.41$] (*S,S*)- **110** [$\Delta(\log K)(\text{MeOH})=0.24$]’ dan daha yüksek derecede kiral tanıma göstermektedir. (*S,S*)- **107**’nin, (*S,S*)- **110** ligandından farklı olarak iki karbonil oksijen atomu bulundurmaktadır. İlave iki karbonil oksijenin moleküler rijiditeyi arttırmasından dolayı, (*S,S*)- **107** daha ileri derecede bir tanıma göstermektedir (Izatt ve ark.1994). Daha az fleksibil **107** tarafından enantiyomerik konukların kompleksleşmesindeki entalpi ve entropi değişimleri, daha fleksibil **110**’dekenden daha farklıdır. Esnek (flexible) (*S,S*)- **110** ile (*R*)-NEAP’in güçlü etkileşimi, (*S*)-NEAP’le karşılaştırıldığında, makrosiklik ligandın esnekliğinden dolayı, büyük bir konformasyonel entropi kaybıyla sonuçlandığından, enantiyoseçicilikte azalmaya neden olmaktadır. Kimyasal kaymanın farklı yöndeki değişimi sonucu, NEAP ile FMA’nın diketopiridino–18-taç–6 (**116**) ile diastereomerik kompleksinin konformasyonu Şekil 2.17 A ve B’de gösterildiği gibi önerilmiştir (Zhu ve ark. 1992).



Şekil 2.17. **117**-NEAP (A) ve **116**-FMA (B) komplekslerinin moleküler yapılarının şematik olarak gösterimi.

Makrosiklik bileşiklerle enantiyomerik tanımanın üçüncü kuralı şöyle tanımlanabilir: Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonel esnekliği, yüksek derecede enantiyomerik tanımayla sonuçlanır. Bu şekildeki sınırlı konformasyonel esneklik, genelde makrosikliklerin büyüklüğünden ve konukçu-konuk moleküller

arasındaki çok noktali çekim etkileşimleri olasılığından kaynaklanır. Bazı durumlarda konuğa göre yüksek orandaki ligand büyüklüğü, konukla bağlanma enerjilerini azaltabileceği ve bunun da düşük enantiyoseçiciliğe; ya da seçiciliğin tamamıyla ortadan kalkmasıyla sonuçlanır. Bundan dolayı düşük konformasyonel esneklik, makrosiklik reseptörün aşağıda tartışıldığı gibi, sadece konuk moleküllerin uygun tamamlayıcı ve elektrostatik yüzeye sahip olduğu zaman tercih edilir.

2.3.6. Yapısal Tamamlayıcılar

Enantiyomerik tanımda, yapısal tamamlayıcılar konukçu ve konuk molekülleri arasında, elektrostatik etkileşimler olduğunda diastereomerik kompleksler farklı kompleksleşme enerjilerine sahip olur. Bunun olabilmesi için, konukçu ve konuk moleküllerinin kiral grupları arasında sterik etkileşimlerin olması gerekir. Bununla birlikte diastereomerik kompleksler, eğer aşağıdaki durumlardan biri oluşursa yapısal tamamlayıcılara sahip değildirler.

(1) İki enantiyomer arasında her hangi bir bağlanma enerjisi farkı yaratmayacak kadar konukçu ve konuğun kiral grupların birbiriyle etkileşmemesi veya itme etkileşimlerinin çok zayıf olması durumunda;

(2) Makrosiklik konukçuda çok fazla sayıda sübstitüentin mevcut olması veya sterojenik merkez ya da merkezlerde çok geniş sübstitüentlerin olması, makrosikliklerin konuk enantiyomerlerle kararlı kompleks oluşturamaması durumunda.

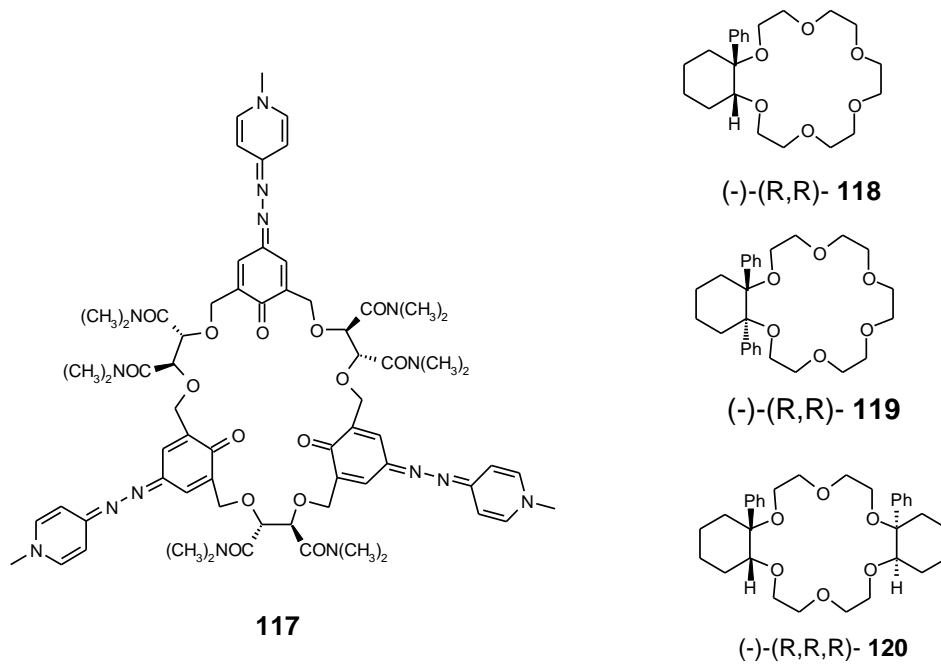
Örneğin, **113** reseptöründe de görüldüğü gibi kiral yapıda sübstitüent çok büyüktür. (*S,S*)-**113**'in büyük *t*-bütil grupları, NEAP enantiyomeri ile oldukça zayıf bir etkileşime neden olur. Herhangi bir enantiyomerik tanımayla sonuçlanmaz.^{214,215} Bu yüzden yapısal tamamlayıcı olmayan etkileşimler, herhangi bir enantiyomerik tanımanın olmamasına neden olur. Bir kiral makrosiklik reseptörün konuk enantiyomerlerinden biriyle kararlı bir kompleks ve diğeriyle daha az kararlı kompleks oluşturabilmesi, stereokimyasal yapısal bir tamamlayıcıya sahip olmasıyla mümkündür.

Bu yüzden enantiyomerik tanıma için dördüncü kuralı şu şekilde ifade etmek mümkündür: Yüksek derecede enantiyomerik bir tanıma elde etmek için, kiral makrosiklik bileşik konuk enantiyomerlere karşı stereokimyasal bir yapısal tamamlayıcıya sahip olmalıdır.

2.3.7. Kiral Makrosiklik Reseptörlerin Simetrisi

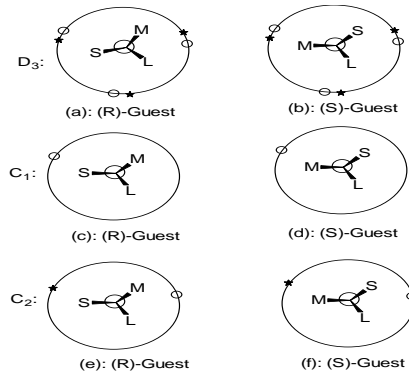
Makrosiklik reseptörlerin simetrisinin kiral tanıma üzerine etkisi, ilk kez Löhr ve Vögtle tarafından incelenmiştir (Löhr ve Vögtle 1985). Kiral azamerocyanin içeren makrosiklik **117** sentezlenerek (Hollmann ve Vögtle 1984), enantiyomerler arasında atıyedicilik özelliği incelenmiştir. Reseptör **117** ile konuk enantiyomerlere karşı gözle görülür bir kiral ayırtedicilik elde edilememiştir. Kiral tanıma eksikliğinin, **117**'un D_3 -simetrisinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Löhr ve Vögtle 1985). Makrosikliklerin D_3 -simetrisi, her bir tarafın üzerindeki üç eşit sterik bariyerle sağlanır. Şekil 20'deki (a ve b)deki konukçu-konuk karşılaşmalarında, ortaboy büyüklükte süstitüent (M) ve küçükboy (S), D_3 konukçuyla sterik itmelerde bir fark yaratılmadan konumları değiştirilebilir. Bu yüzden D_3 -simetrik bir ligand, substratların R ve S formları arasında ayırtedici farklı steriksel bir çevre oluşturamamaktadır. D_3 -simetrik makrosikliklerle, enantiyomerik konukların etkileşmesi, R ve S konfigürasyonlu konuk molekülleri ile makrosiklik arasında bağlanma enerjileri bakımından çok az fark vardır.

C_1 -simetrik kiral makrosiklik reseptörler enantiyomerik tanıma için yetersiz sterik itme sağlar. Naemura ve çalışma grubu C_1 -simetrisine sahip kiral makrosikliklerin "sideness" problemlerinden dolayı düşük enantiyoseçicilik gösterdiğini bildirdiler. (Stoddart 1988) C_1 -simetrisine sahip olan ligand **118**, C_2 -simetrik ligandlar **119** ve **120**'den önemli derecede daha düşük enantiyoseçicilik sergilemiştir. (Stoddart 1988) C_1 -simetrik ligand **121**, NEAP'e karşı hiç bir enantiyomerik tanıma göstermemektedir. Diğer taraftan **121**'un C_2 -simetrik bir yapısal izomeri **122**, NEAP'e karşı enantiyoselektivite gösterir. Şekil 2.20 (c ve d)'da C_1 -simetrik bir makrosiklikle, bir enantiyomer çiftinin sterik etkileşimleri gösterilmiştir. Şekil 2.20 (c ve d)'da görüldüğü gibi substratlar kararlı kompleks oluşturmak için makrosiklik reseptörün süstitüent çıkıntısı olmayan tarafından etkileşir, diğer taraftan C_1 -simetrik ligandla R ve S substratı arasındaki kiral bariyer etkileşimleri, yine de sterik itmede bir farklılık yaratır. Bununla birlikte, konukçu makrosiklik ile konuk moleküllerinin etkileşimi, kiral bariyerlerin rolünün minimize edildiği taraftan, yani düşük derecede kiral tanımayla sonuçlanan, kiral bariyerlerin çıkıntı yaptığı, makrosikliğin farklı yüzeyinde meydana gelir.

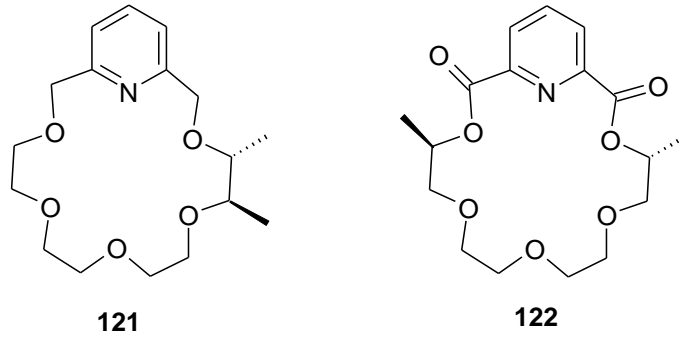


Şekil 2.18. 117–120 makrosikliklerinin yapıları.

C_2 -simetrik makrosiklik reseptörler genellikle iyi bir enantioselektivite gösterir. Şekil 2.20’de gösterildiği gibi, daha az bir sterik itmeyle C_2 -simetrik bir kiral makrosiklikle konuk enantiyomerlerden biri ile etkileşirken (şekil 2.20e, 20f; küçük s ve orta m süstitüenti, kiral bariyerlere yakındır) enantiyomerlerden biri kiral bariyerler ile daha güçlü bir itme etkileşimi ile yüz yüze kalmaktadır. Şekil 2.20’de kiral makrosikliklerde kiral bariyer kendi rolünü oynarken substratlarla etkileşiminde bir tamamlayıcı olduğu sanılmaktadır. D_2 -simetrik makrosiklikler, C_2 -simetrik makrosiklikler gibi enantiyomer substratlarına karşı, aynı sterik etki etkileşimlerine sahip olduğuna inanılmaktadır. (Löhr ve Vögtle 1985) D_2 -simetrik makrosiklik reseptörlerin iyi kiral tanıma sergilediği, Nakamura ve çalışma grubu tarafından gösterilmiştir. Still ve grubu tarafından C_3 -simetrik makrosikliklerin de iyi bir enantioseçicilik sergilediğini göstermişlerdir. (Stil ve ark. 1992),(Stil ve McDonald 1996)



Şekil 2.19. C_1 -, C_2 - ve D_3 - Simetrik Makrosiklik Reseptörlerle Kiral Substratların Etkileşimlerinin Şematik Olarak Gösterimi (H_3N^+ -CSML'nin Newman Projeksiyonu, S=küçük, M=orta ve L= geniş); * makrosiklik düzlemin üstünde; O makrosiklik düzlemin altında.



Şekil 2.20. Makrosiklik **121** ve **122**'ün yapıları.

Kiral makrosiklerle etkili enantiyomerik tanıma için genel kuralları kısaca özetlersek:

1. Temel olarak, kiral makrosikliklerin konuk enantiyomerlerle kararlı kompleks oluşturması şarttır. Öyle ki, itici etkileşimler, enantiyomerlerden birinin kompleksleşme kararlılığını etkili bir şekilde azaltabilsin.
2. Yeterince büyük kiral bariyer veya bariyerler, genellikle yüksek derecede bir enantiyomerik tanıma sağlar.
3. Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonel esnekliği, iyi bir enantiyomerik tanıma ile sonuçlanır. Rijid makrosiklik yapı ve çok noktalı etkileşim, kompleksin konformasyonunu uyumlu bir yapıya sahip olmasını sağlayan önemli diğer faktörlerdir.

4. Enantiyomerik tanıma için, sterik itmeleri tam olarak kullandıran makrosikliklerin kiral engelleri, kiral makrosiklikler ve enantiyomerler arasında yapısal tamamlayıcılık sağlar.
5. C_2 -, C_3 - ve D_2 - simetrisine sahip makrosiklik reseptörler, genellikle C_1 - ve D_3 - simetrisine sahip olanlardan daha yüksek enantiyoseçicilik gösterirler.

Bu temel kurallar sayesinde verilen herhangi bir makrosiklik reseptörün, kiral tanıma yeteneği hakkında bir tahmin yapılabilir. Bu genel kurallar, yeni kiral makrosikliklerin tasarımında temel yol gösterici kurallar olarak kullanılabilir.

3.8. Hızlı Geri Dönüşümlü Kompleksleşmede Nmr Titrazyonu

Kimyacıların dinamik moleküler proseslerin araştırılmasında mevcut en faydalı tekniklerden biri nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisidir. NMR en temel işlemleri NMR spektrumlarının görünümü üzerine en azından bir değişim etkisinin yani tersinir dinamik süreçlerinin etkisini içerir.

Hızlı ve Yavaş Değişim: Konuya basitçe ve sıklıkla iki taraflı değişim sistemlerinin tartışması ile başlanır. Örneğin; dimetilformamid’de metil gruplarını ele alırsak;



Yavaş değişim koşullarında spektrum iki ayrı sinyalden oluşur: bunlardan biri A türüne ait ve kimyasal kayması δ_a , öteki ise B türüne ait olan δ_b olan sinyallerdir. Bunu tersi olarak; hızlı değişim koşullarında bunların ortalama kimyasal kayması olan sadece bir sinyal verecektir.

$$\delta = \delta_a n_a + n_b \delta_b \quad (\text{hızlı değişim})$$

Burada n , mol kesridir. Yavaş değişimin anlamı A ile B arasındaki kimyasal kayma farkı ($\Delta\delta = \delta_a - \delta_b$) Hz olarak geri dönüşümlü hız sabitinden Hz olarak daha büyüktür ($k = k_1 + k_{-1}$). Ters durumda, hızlı değişim koşulları ise $k \gg \Delta\delta$ anlamına gelmektedir. Yavaş değişim koşullarında (örn. yeterince düşük sıcaklıkta) spektrum ölçümü alınarak doğrudan δ_a ve δ_b tayin etmemiz mümkündür. Ayrıca, Denge sabiti K iki sinyalin integral alanlarının oranıyla hesaplanabilir.

$$K = [B] / [A] = I_b / I_a$$

Değişirme hızı (örn. sıcaklığın yükseltilmesi ile) artırıldığında k_1 ve k_{-1} değerlerini çıkarmak için tam “complete lineshape analysis” olarak bilinen oldukça kapsamlı bir teknik gereklidir. Neyse ki, hızlı değişim bölgesinde K değerinin tespiti biraz daha basittir. Bu da bilinen δ_a ve δ_b değerlerinden ve $n_b = (n - n_a)$ kullanılarak eşitlik (1) tekrar yazılırsa;

$$\delta = n_a \delta_a + (1 - n_a) \delta_b = n_a (\Delta \delta) + \delta_b \quad (2)$$

$$\text{Böylece; } n_a = \delta - \delta_b / \delta_a - \delta_b = \delta - \delta_b / \Delta \delta \quad (3)$$

$$n_b = \delta_a - \delta / \delta_a - \delta_b = \delta_a - \delta / \Delta \delta \quad (4)$$

$$K = n_b / n_a = \delta_a - \delta / \delta - \delta_b \quad (\text{hızlı değişim}) \quad (5)$$

Geçmiş literatür kısmı NMR’ın bu tür çalışmalarıyla doludur. Bunların en ilgi çekici olan, denge sabiti K olarak ölçülen kompleksleşme gücüdür.



$$K = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[C]}{[H][G]} = \frac{n_c}{n_h [G]} = \frac{n_c}{1 - n_c [G]} \quad (7)$$

Burada, n_h konukçu’nun kompleksleşmeyen mol kesri, n_c ise konukçunun kompleksleşen mol kesridir.

NMR spektroskopisi ile böylesi bir kompleksleşmeyi çalışmak için; kompleksleşmeyen konuk veya konukçu moleküllerin en azından birinin bir tarafındaki (bir çekirdeğe ait), bir sinyalin kimyasal kayması (δ_h), kompleksleşmiş haldeki konuk veya konukçu (δ_c), aynı sinyalinden belirgin bir şekilde farklı olması gerekir. Farkın büyüklüğü $\Delta \delta = \delta_h - \delta_c$ kompleksin yapısı hakkında bilgi verir ki bu değer birkaç ppm’dir. Bu bilgi ile, K denge sabitini yavaş-değişim koşullarında denklik (7)’yi tekrar yazarak tespit edebiliriz.

$$K = [C] / ([H]_0 - [C]) ([G]_0 - [C]) \quad (8)$$

Burada; $[H]_0$ ve $[G]_0$ konuk ve konukçunun başlangıç konsantrasyonlarıdır. Bu durumda $[C]_0=0$ ' dir. Konuk (veya konukçu) uç kompleksleşmiş sinyallerin integrasyonu ile;

$$n_C = I_C / (I_C + I_H) \quad (9)$$

$$\text{Buradan ; } [C] = n_C \cdot [H]_0 \quad (10)$$

Buradan, denklik (8) tekrar yazılırsa;

$$K = [n_C / [H]_0] / [(1 - n_C) (R - n_C)] \quad (11)$$

$R = [G]_0 / [H]_0$ oranıdır.

Hızlı değişim koşullarında Denge Sabitinin Tespiti: Hızlı değişim

koşullarında K değerini nasıl tespit edeceğiz? Biz a için h, b için c değişikliği yapmak suretiyle denklik 1-4'ü tekrar yazacak olursak;

$$n_C = (\delta_h - \delta) / (\delta_h - \delta_c) \text{ olacaktır.} \quad (12)$$

Biz gözlenen kimyasal kayma (δ) değerini kullanarak ve $[H]_0$ ve $[G]_0$ başlangıç derişimlerini kullanarak, eşitlik 11' den K denge sabiti değerini hesaplayabiliriz. Hızlı değişim koşullarında gözlenen kimyasal kayma $[H]_0$, $[G]_0$, δ_h , δ_c , ve K 'nın bir kompleks fonksiyonudur.

$$\delta = n_h \cdot \delta_h + n_C \delta_c \quad (13)$$

$$\delta = (1 - n_C) \cdot \delta_h + n_C \delta_c \quad (14)$$

$$\delta = \delta_h + n_C (\delta_c - \delta_h); \quad (\delta_h - \delta_c = \Delta \delta)$$

$\delta = \delta_h - n_C (\Delta \delta)$ ifadesi denklik 11'de yazılıp düzenlendiğinde;

$$n_C / K [H]_0 = (1 - n_C) (R - n_C) = R - (R+1)n_C + (n_C)^2 \text{ veya}$$

$$(n_C)^2 - [1 + R + (1 / K [H]_0)] n_C + R = 0 \text{ olacaktır.} \quad (15)$$

$$\text{Bu kuadratik denkleğin gerçek kökü; } n_C = (b - (b^2 - 4R))^{1/2} \quad (16)$$

$$b = 1 + R + (1 / K [H]_0)$$

Denklik (16) ifadesini denklik (14)'de yerine yazıldığında denklik 17 elde edilir.

$$\delta = \delta_h - (\Delta\delta/2) \cdot [b - (b^2 - 4R)^{1/2}] \quad (\text{hızlı değişim}) \quad (17)$$

Değişen R oranlarıyla birlikte gözlenen çeşitli kimyasal kayma değerleri; K değerlerini tespit etmek için kullanılan NMR titrasyon tekniğinin temelini oluşturur (Macomber 1992).

3. MATERYAL VE METOD

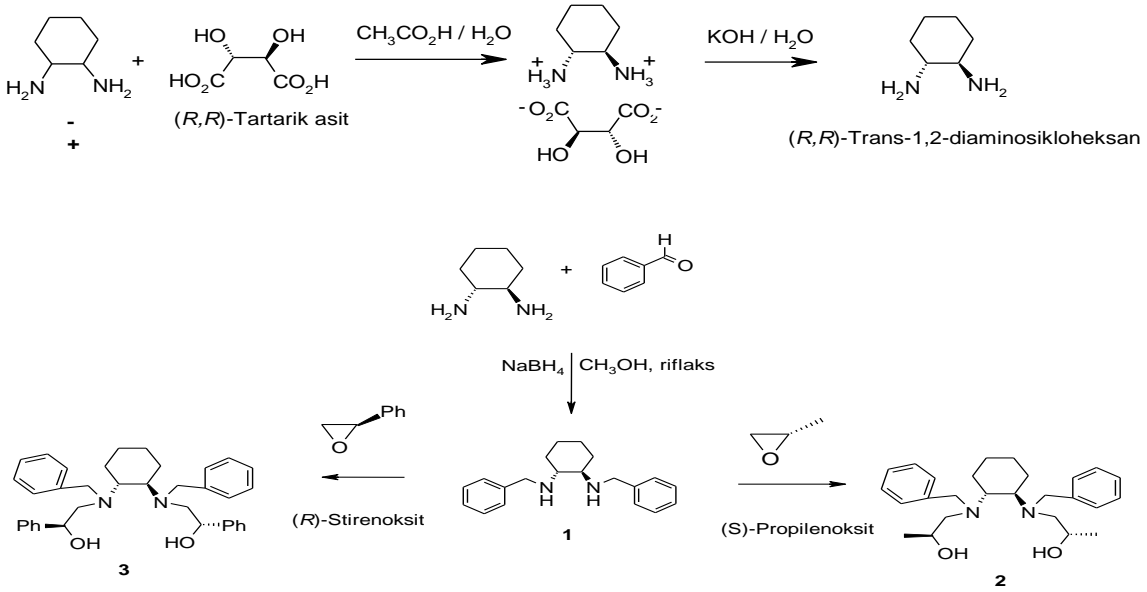
Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka, Merck ya da Aldrich olup, ayrıca saflaştırılmaksızın kullanılmıştır. Kolon kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi için Silika jel 60 (Merck, 0.040-0.063 mm) ve silika jel / TLC kart (F₂₅₄) kullanıldı. Kimyasal kayma (δ) ve kapling sabitleri (J) sırasıyla ppm (parts per million) ve Hertz olarak hesaplandı. Tüm çözücüler kullanılmadan önce standart prosedürler takip edilerek kurutulmuştur. Tüm reaksiyonlar Argon atmosferi altında gerçekleştirilmiştir.

Element analizleri CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MATTSON 1000 FTIR Model spektrometreyle, ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz), ¹H NMR titrasyon ve iki boyutlu NMR (DEPT, COSY, HETCOR) spektrumları BRUKER DPX-400 High Performance Digital FT-NMR spektrometreyle, Spesifik çevirme açıları ($[\alpha]_D^t$) PERKİN ELMER 341 model polarimetre cihazı ve erime noktaları GALLENKAMP model cihaz ile ölçülmüştür.

Sentezlenen tüm bileşiklerin IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları ve element analizleri ile yapıları aydınlatıldı. Bu bileşiklere ait IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları, element analiz sonuçları, spesifik çevirme açıları ve erime noktalarına ait veriler, bulgular kısmında verilmiştir.

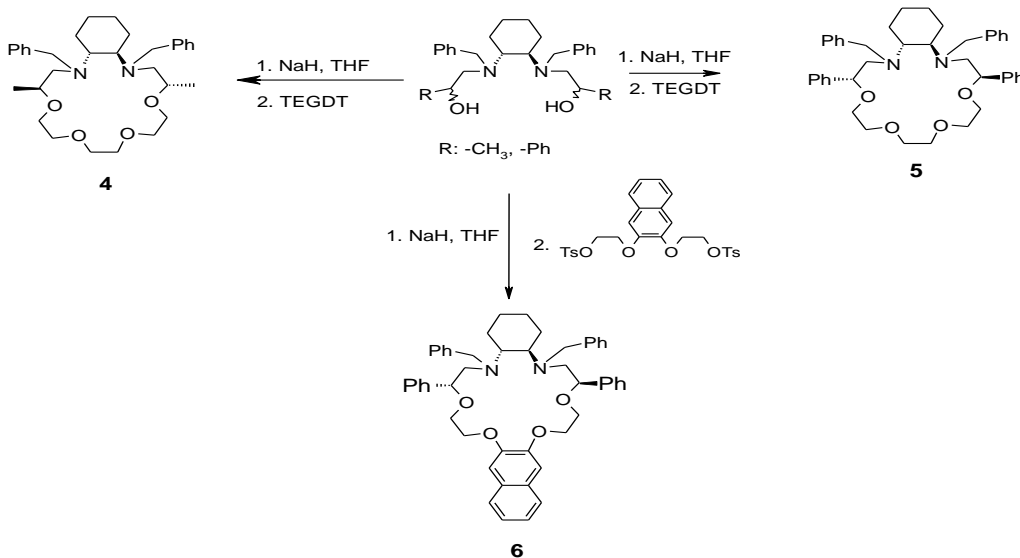
Bu çalışmada, kiral sikloheksadiamin ünitesi içeren kiral amino alkollerden C2-simetrik yapıda üç adet diaza-18-taç-6 türevinin sentezi planlanmıştır. Bu nedenle öncelikle planlanan kiral amino alkollerden **2** ve **3** sentezlendi (Çizelge 3.1). Bu amaçla öncelikle rasemik 1,2-diaminosikloheksan literatür yöntemine (Mucha ve ark. 2008) göre, klasik rezolüsyon tekniği ile ayrıştırılarak (1*R*,2*R*)-trans-1,2-diaminosikloheksan elde edildi. Bu bileşikten yola çıkılarak benzaldehit ile imin oluşumunu izleyen indirgeme tepkimesinden N,N'-dibenzil-(1*R*,2*R*)-1,2-diaminosikloheksan **1** yüksek bir verimle sentezlendi (Tye ve ark. 2001). Kiral amino alkoller, **2** ve **3** N,N'-dibenzil-(1*R*,2*R*)-1,2-diaminosikloheksan'ın sırasıyla (*S*)-propil oksiran (propilen oksit) ve (*R*)-fenil oksiran (stiren oksit) ile tepkimelerinden regioselektif olarak yüksek verimlerle sentezlenmiştir.

Çizelge 3.1. Hazırlanan kiral amino alkoller(2 ve 3)



İkinci aşamada sentezlenen kiral amino alkollerden çıkılarak kiral 1,2-diaminosikloheksan ünitesi içeren yeni kiral maksosiklik diaza-taş-eter türevi (4-6) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu makrosiklik reseptörler, çeşitli aminoasit esterlerinin (D-, L- AlaOMe.HCl, D-, L- PheOMe.HCl, ve D-,L-ValOMe.HCl) kullanılarak moleküler tanıma özellikleri ^1H NMR titrasyon yöntemi ile araştırılmıştır. ^1H NMR titrasyon verilerinden non linear curve fitting yöntemi kullanılarak bağlanma sabitleriyle (K) birlikte serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) hesaplandı (Malcolm 1992).

Çizelge 3.2. Kiral 1,2-diaminosikloheksan ünitesi içeren yeni kiral maksosiklikler. (4-6)



4-BULGULAR

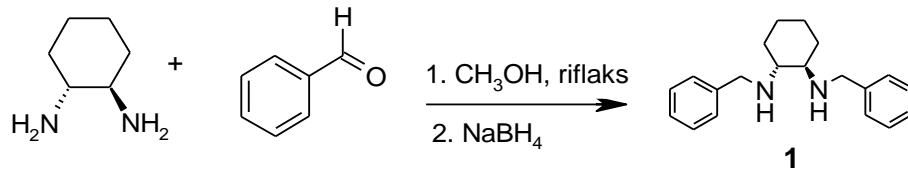
4.1. Rasemik 1,2-Diaminosikloheksan'ın Rezolüsyonu

(*R,R*)-(+)-tartarikasitin (6 g, 40 mmol) üzerine 17 ml su ilave edilerek magnetik karıştırıcıda karıştırılarak üzerine (10 ml, 72 mmol) rasemik sikloheksdiamin ve (4.6 ml, 80 mmol) buzlu asetikasit eklendi. Oluşan süspansiyon oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan oluşan (*R,R*)-1,2-sikloheksdiamin-(*R,R*)-tartarat tuzu vakum'da süzüldü. Sırasıyla su ve metanol ile iyice yıkandıktan sonra vakum altında kurutuldu.(Mucha ve ark. 2008) Beyaz kristal halindeki ürün 7.5 g olup verim % 39'dur. $[\alpha]_D^{20}$: +11.6 (c 1, H₂O) [. +11.6, (c 1, H₂O)].

Nötralizasyon

(*R,R*)-1,2-sikloheksdiamin-(*R,R*)-tartarat tuzuna (5.0 g, 19 mmol), tamamı çözünceye kadar minimum miktarda doygun KOH çözeltisi eklenerek karıştırıldı. Kloroform (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulduktan sonra çözücü vakum altında uçurulur. (Mucha ve ark.2008) Beyaz kristal halindeki ürün 2.0 g olup verim % 95'dir. $[\alpha]_D^{20}$: -19.8 (c 1, 1 M HCl), [. -20, (c 1, 1 M HCl)].

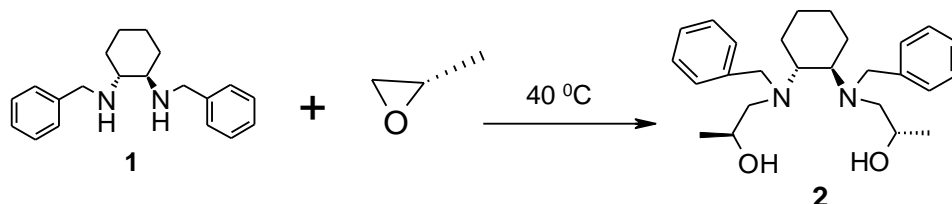
4.2. (*R,R*)-N,N'-Dibenzil-1-2-diaminosikloheksan



(*R,R*)-1,2-sikloheksdiamin (1.0 g, 8.77 mmol), metanolde (5.0 ml) çözülerek geri soğutucu altında reflaks edildi. Benzaldehit (1.78 ml, 17.54 mmol) 2 dakika içerisinde bitecek şekilde damla damla ilave edildi. Karışım 3 saat reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve (700 mg, 18.4 mmol) NaBH₄ azar azar ilave edildi. 2 saat oda sıcaklığında, 15 dakika reflaks edilerek karıştırıldı. Daha sonra 5 ml su eklenerek, (3x10) ml DCM ile ekstrakte edildi. Organik faza MgSO₄ üzerinde kurutulduktan sonra süzüldü. Çözücü uçuruldu (Tye ve ark. 2001) Viskoz sıvı halindeki ürün 2.60 g olup verim % 99'dur. $[\alpha]_D^{20}$: -79.7 (c 2.5, CHCl₃) [. -80 (c 2.5, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) -1.10-1.15 (m, 2H), 1.30-1.36 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.15(bs, 2H), 2.24(d, 2H, *J*=13.2 Hz), 2.36(m, 2H, *J*=3.6), 3.75(d, 2H, *J*=13.2 Hz),

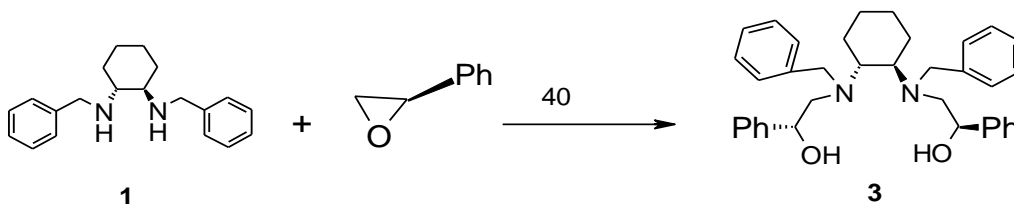
3.98(d, 2H, $J=13.2$ Hz), 7.20-7.50(m, 10H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 25.08, 31.56, 50.89, 60.90, 128.19, 126.79, 128.38, 141.01,

4.3. *N,N'*-Dibenzil-*N,N'*-di[(*S*)-2-hidroksipropil]-(*1R,2R*)-diaminosikloheksan(2)



(*R,R*)-*N,N'*-dibenzil-1-2-sikloheksadiamin(1) (1000 mg, 3,28 mmol), metanolde (10 ml) çözüldü. Üzerine (*S*)-1,2-epoksipropan (472 mg, 8.0 mmol) eklenerek 40 °C'de 1 gün karıştırıldı. 1,2-Epoksipropan'ın fazlası kugelrohr destilasyon cihazında vakum altında destillendi. Viskoz sıvı halindeki ürün 1.36 g olup verim % 99'dur. IR : ν (cm^{-1}) 3384, 3031, 2923, 2858, 1953, 1882, 1812, 1745, 1600, 1452, 1296, 1388, 1336, 1253, 1132, 1060, 964, 746. ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 0.9-1.20(m, 10H), 1.60-1.80(m, 2H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.34-2.40(m, 2H), 2.60-2.70(m, 4H), 3.40-3.49(m, 4H), 3.74(d, 2H, $J=12.8$ Hz), 5.92(bs, 2H), 7.15-7.36 (m, 10H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 21.78, 25.03, 25.97, 56.92, 59.83, 64.31, 65.89, 127.21, 128.23, 129.61, 139.78. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2$ için hesaplanan: C: 76.47, H: 8.82, N: 6.68 Bulunan: C: 76.22, H: 8.64, N: 6.60

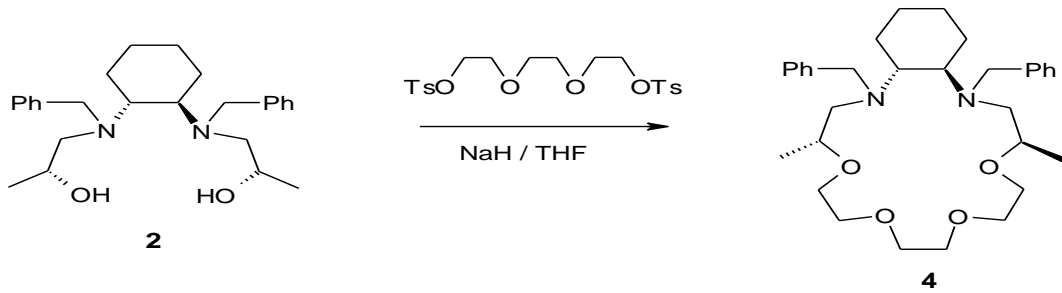
4.4. (*1R,2R*)- *N,N'*- Dibenzil-bis[(*R*)-2-hidroksi-2-feniletıl]- 1,2-diaminosikloheksan(3)



(*R,R*)-*N,N'*-dibenzil-1-2-diaminosikloheksan (2 g, 6,8 mmol), metanolde (10 ml) çözüldü. Üzerine (*R*)-stirenoksit (1,63 g, 13.6 mmol) eklenerek 40, 50 ve 60 °C'de birer gün karıştırıldı. (*R*)-stirenoksit'in fazlası kugelrohr destilasyon cihazında vakum

altında destillendi. Ham ürün n-heksan da kristallendirildi. Ele geçen beyaz katı ürün 3.15 g olup verim % 86.7'dir. E.n. 202-203 °C. $[\alpha]_D^{20}$: -147.6° (c 1 CHCl₃). IR (v: cm⁻¹): 3429, 3242, 3063, 3030, 2928, 2851, 1490, 1458, 1336, 1240, 1195, 1105, 1066, 1022, 758, 714. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.71-7.07(m, 20H); 5.78(bs, 2H-OH); 5.02(bs, 1H); 4.73(bs, 1H); 4.0-3.50(m, 4H); 3.19-2.55(m, 6H); 2.23-1.69(m, 4H); 1.28-1.23(m, 4H). ¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 143.23, 138.39, 130.55, 130.08, 128.43, 127.27, 126.01, 76.80, 72.27, 69.02, 58.43, 25.69, 24.27. C₃₆H₄₂O₂N₂ için hesaplanan: C: 80.89, H: 7.86, N: 5.24. Bulunan: C: 80.25, H: 7.46, N: 5.30.

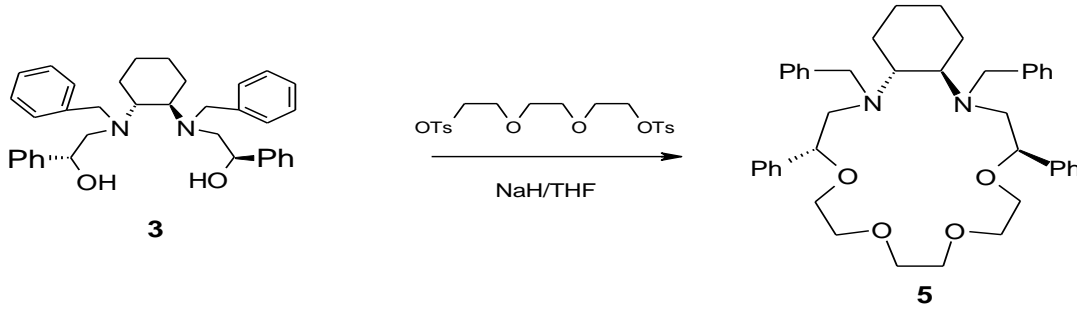
4.5-N,N'-Dibenzil-(2S,9S)-dimetil-(5R,6R)-(5,6)-Sikloheksenil-4,7-diaza-1,10,13,16-tetraoksaoktadekan (4)



0°C'ye soğutulmuş NaH'ün (299mg, 12,2 mmol) 50 mL THF'deki (benzofenon ve sodyum üzerinden kurutulmuş) karışımına, 75 mL THF'de çözülmüş N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropil]-(*1R,2R*)-diaminosikloheksan **2** (1g, 2,44mmol) 1 saat süre ile damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra, oda sıcaklığında yarım saat, 65°C'de 3 saat riflaks edildi. Karışım tekrar 0°C ye soğutularak üzerine 50 mL THF'de çözülmüş trietilenglykolditosilat (1,12 g, 2,44 mmol) bir saatte damla damla ilave edildi. Karışım 96 saat riflaks edildikten sonra süzldü ve THF düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı süzülür çözücüsü uçurulduktan sonra saf su eklendi sonra diklorometan (3/25ml) ile ekstrakte edilerek organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden petrol eteri:etilasetat:triethylamin (85:10:5) üçlü karışımı ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün 0.670 g olup verim % 31,6'dır. $[\alpha]_D^{20}$ -40,2 (c = 1, CHCl₃). IR : v (cm⁻¹) 3060, 3024, 2901, 2241, 1950, 1739, 1704, 1618, 1493, 1452, 1371, 1279, 1107, 960, 828, 737, 700, 647, 470, ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.33-7.18(m, 5H); 3.77-3.43(m, 9H); 2.87(dd, j=8.4, 5.2Hz, 1H); 2.774(m, 1H); 2.51(m, 1H); 2.04(d, 11.2Hz, 1H); 1.71(d, 7.6Hz, 1H);

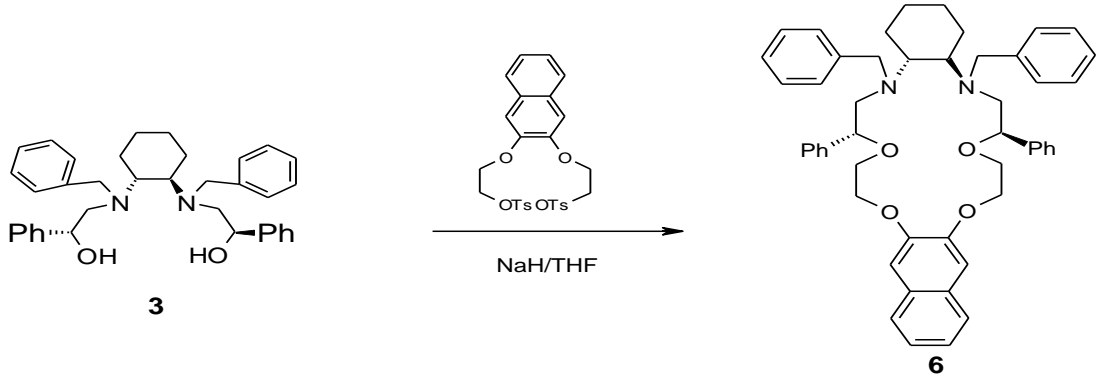
1.289-1.064(m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 141.52, 128.96, 127.88, 126.40, 76.14, 71.14, 70.95, 67.67, 27.26, 26.18, 18.69. $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{N}_2$ için hesaplanan: C: 54.40, H: 8.81, N: 5.36. Bulunan: C: 54.20, H: 8.72, N: 5.31.

4.6)N,N'-Dibenzil-(2R,9R)-2,9-difenil-(5R,6R)-5,6-Sikloheksenil-4,7-diaza-1,10,13,16-tetraoksaoktadekan (5)



0°C 'ye soğutulmuş NaH'ün (336 mg 14 mmol) 50 mL THF'deki (benzofenon ve sodyum üzerinden kurutulmuş) karışımına, 75 mL THF'de çözülmüş (1R,2R)- N,N'-Dibenzil-bis[(R)-2-hidroksietil]- 1,2-diaminosikloheksan **3** (1,5g, 2,8mmol), 1 saat süre ile damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra, oda sıcaklığında yarım saat, 65°C 'de 3 saat riflaks edildi. Karışım tekrar 0°C ye soğutulularak üzerine 50 mL THF'de çözülmüş trietilenglikolditosilat (1,29 g, 2,8 mmol] bir saatte damla damla ilave edildi. Karışım 96 saat riflaks edildikten sonra süzüldü ve THF düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı süzülür çözücüsü uçurulduktan sonra saf su eklenidi sonra diklorometan (3/25ml) ile ekstrakte edilerek organik faz MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden petrol eteri:etilasetat:triethylamin (85:10:5) üçlü karışımı ile saflaştırıldı. . Yağımsı ürün 1.270 g olup verim % 45,5'tir. $[\alpha]_D^{20} -39$ (c = 1, CHCl_3). IR : ν (cm^{-1}) 3082, 3025, 2930, 2859, 2363, 1738, 1616, 1493, 1451, 1372, 1243, 1109, 734, 700, ^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 7.36-7.24(m, 20H); 4.633(bs, 2H); 4.04-3.38(m, 18H); 2.75-2.66(m, 4H); 1.554(m, 4H); 0.94-0.92(m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 142.27, 141.57, 128.52, 128.26, 128.04, 127.53, 127.40, 126.20, 81.47, 71.15, 70.97, 68.26, 60.88, 56.77, 28.72, 26.09, 25.56. $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{N}_2$ için hesaplanan: C: 77.46, H: 8.02, N: 4.32. Bulunan: C:77.32, H: 7.89, N: 4.15

4.7) **N,N'-Dibenzil-(5R,6R)-5,6-Sikloheksenil-(2R,9R)-2,9 difenil-14,15-Nafto-4,7-diaza-1,10,13,16-tetraoksadekan (6)**



0°C'ye soğutulmuş NaH'ün (161,28 mg 6,74 mmol) 40 mL THF'deki (benzofenon ve sodyum üzerinden kurutulmuş) karışımına, 65 mL THF'de çözülmüş (1R,2R)- N,N'- Dibenzil-bis[(R)-2-hidroksietil]- 1,2-diaminosikloheksan (0,6g, 1,12mmol) 1 saat süre ile damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra, oda sıcaklığında yarım saat, 65°C'de 3 saat riflaks edildi. Karışım tekrar 0°C ye soğutulularak üzerine 40 mL THF'de çözülmüş 2,3-bis[2-(p-tolilsülfonil)etoksi]naftalin (625 mg, 1,12 mmol] bir saatte damla damla ilave edildi. Karışım 96 saat riflaks edildikten sonra süzülde ve THF evaporatörde uçuruldu. Kalıntı süzülür çözücüsü uçurulduktan sonra saf su eklendi; diklorometan (3/25ml) ile ekstrakte edilerek organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden petrol eteri:etilasetat:triethylamin (85:10:5) üçlü karışımı ile saflaştırıldı. . Yağımsı ürün 0.400 g olup verim % 32,65'tür. $[\alpha]_D^{20}$: -22,6° (c = 1, CHCl₃). . IR : ν (cm⁻¹) 3388, 3061, 3015, 2931, 2856, 1627, 1601, 1508, 1486, 1452, 1362, 1259, 1216, 1175, 1116, 1053, 1026, 950, 851, 757, 702, 667, 469. ¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7,77-7,25 (m, 13H); 4,70 (s, 1H); 4,54-4,34 (bd, 2H); 3,86-3,80 (bd, 3H); 3,48(bs, 1H); 2,83-2,71(m, 2H); 1,75-1,68(m, 2H); 1,387(m, 1H); 1,00-0,98(m, 2H) ¹³CNMR (CDCl₃) : δ (ppm) 149.76, 142.12, 141.65, 129.62, 129.26, 128.34, 128.06, 127.93, 127.44, 127.23, 127.10, 126.77, 126.51, 80.70, 68.23, 66.83, 65.44, 64.45, 56.65, 27.38, 26.07. C₅₀H₅₆O₄N₂ için hesaplanan: C: 80.21, H: 7.46, N: 3.74 Bulunan: C: 80.05, H: 7.12, N: 3.60

5.SONUÇ VE TARTIŞMA

5.1.Sentez

Literatürde kiralite kaynağı farklı çıkış maddelerinden makrosiklik taç eterler sentezlenmekte ve bunlarla ilgili baş döndürücü uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalar arasında enantiyomerik tanıma büyük bir önem verilmektedir. Bu çalışmada kiral sikloheksdiamin ünitesi ve sterojenik merkezlerde farklı alkil grupları içeren makrosiklik sentezi ve bu sentetik reseptörlerin enantiyomerik tanıma üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflenmiştir

Kiral trans-1,2-diaminosikloheksan, modern kimyada en çok kullanılan amindir. Bu molekül, asimetrik sentez amaçlı kiral katalizör hazırlanması, supramoleküler reseptörlerin sentezi ve ayırma teknolojisinde kiral durağan fazlara değin değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Ancak bu kiral bileşiği içeren makrosikliklerin moleküler tanınmasına yönelik çalışmaların sayısının çok sınırlı (bir adet) oluşu bizi bu çalışmayı yapmaya yönlendirmiştir. 1,2-diaminosikloheksan ünitesinin kendine has yapısı iyi bir kiral çevre oluştururken; kiral amino alkollerin sterojenik merkezinde metil ve fenil substituentleri ile hosttaki kiral çevre enantiyomerik tanıma açısından daha iyi bir düzeye getirilmiştir.

Bir makrosikliğin konuk- konukçu kimyada etki yapabilmesi için sahip olması gereken temel özellikler; daha karmaşık yapılara gidebilecek belli bir molekül mimarisine ve gerekli fonksiyonel gruplara sahip olmasını gerektirir. Kiral trans-1,2-diaminosikloheksan, izomerik sikoheksdiaminlerden klasik rezölüsyon yöntemi ile kolaylıkla ayrıştırılması ve daha karmaşık yapılara dönüştürülebilirliği açısından, bu molekülün çıkış maddesi olarak kullanımı ayrıca avantaj sağlamaktadır. Bu çalışmada , kiralite kaynağı olarak trans-1,2-diaminosikloheksan ile sırasıyla (*S*)-propilen oksit ve (*R*)-stiren oksit halkasının regioselektif halka açılması ile C_2 -simetrik yapıda, kiral 1,2-diaminosikloheksan ünitesi içeren iki adet kiral amino alkolden **2,3** ve üç adet kiral diaza-18-taç-eter türevi **4-6** hazırlanmıştır.

Rasemik karışımdan kiral trans-1,2- diaminosikloheksan izole edildikten sonra literatür yöntemine(Mucha ve ark. 2008) göre benzaldehit ile imin oluşumu ve bu iminin indirgenmesi neticesinde yüksek verimle kiral amino alkollerin çıkış maddesi **1**

5.SONUÇ VE TARTIŞMA

bileşiği sentezlendi. Bu bileşiğin (S)-propilen oksit ve (R)- stiren oksit ile regioselektif halka açılması neticesinde sırasıyla % 99 ve % 86.7 verimlerle C₂-simetrik kiral amino alkoller **2** ve **3** sentezlendi. Kiral diaza-18-taç-eter türevleri **4,5 ve 6** bileşikleri NaH ile kuru THF ortamında oldukça seyreltik ortam kullanılarak sırasıyla trietilenglikol ditosilat ve 2,3-bis[2-(p-tolilsülfonil)etoksi]naftalin halkalaştırma işlemine tabi tutulmuşlardır. İlgili çıkış maddelerinin bitişi TLC ile takip edilerek reaksiyonlar sonlandırılmıştır. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra ele geçen kiral makrosiklik ligandlar **4-6** sırasıyla % 31.6, 45.5 ve 32.65 verimlerle elde edildi.

Hazırlanan tüm bileşikler uygun metotlarla saflaştırılmış olup, spektroskopik (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve gerek duyulduğunda ¹H-¹³C NMR) olarak yapıları aydınlatıldıktan sonra bir sonraki aşamada kullanılmaya başlanmıştır. Kiral amino alkoller 2,3 ve makrosiklik halkalar 4-6 bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarının çok yavan sinyaller verdiği gözlenmiştir. Benzer spektral veriler literatürde sikloheksadiamin ünitesi içeren makrosiklik yapılarda gözlendiği bilinmektedir. Sentezlenen kiral amino alkollerin ¹H NMR sinyallerindeki bu durum, ¹³C NMR spektrumlarında da gözlenmiştir. Örneğin; kiral amino alkol **2** bileşiğinin 56.92, 59.83, 64.31 ppm'deki sinyallerin oldukça yayvan bir görünüme sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu amino alkolülün HETCOR spektrumu alınarak; ilgili karbon-proton eşleşmesi ile yapı karakterizasyonu teyit edilmiştir. Kiral amino alkolün IR spektrumunda hidroksil fonksiyonel grubuna ait soğurma bandının, beklenen genişlikte olmadığı, önemli ölçüde keskinleşmiş bir görünüme sahip olduğu görülmektedir. İlk etapta şaşırtıcı olan bu durum, bileşiğin X-ray kristalografisi ile yapısı aydınlığa kavuşturulmuştur. Yapı incelendiğinde moleküliçi hidrojen bağlarının N-benzil sübstitüentinin iki hidroksil grubu arasına girmesi neticesinde engellendiği görülmüştür. X-Ray ile yapının aydınlatılması sonucu anlaşılmıştır.

Bu çalışmada, sentezlenen konukçu diaza-18-taç eter türevleri **4-6** konuk olarak alanin, fenilalanin ve valin metil ester hidroklorür enantiomerlerine karşı moleküler tanıma özellikleri ¹H NMR titrasyon yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmamızda ele alınan konuk-konukçu kompleksleşmelerine ilişkin bağlanma sabitleri Tablo-1'de görülmektedir. Titrasyon deneylerinden elde edilen spektrumların incelenmesi neticesinde, konukçu olarak kullanılan molekül sinyallerine ait herhangi bir kimyasal

kayma değişikliği gözlenmemiştir. Buna karşın, konuk moleküllerin stereojenik protonuna ait sinyalin ise düşük manyetik alana kaydığı gözlenmiştir. Bu nedenle kompleksleşme sırasında konukçu moleküllerinde konformasyonel önemli bir değişikliğin olmadığını; konukçunun stereojenik protonların düşük alana kayması; bu protonların makrosiklin halkadaki N-Benzil sübstituentindeki fenil halkasının anti perdeleme bölgesinde yer almalarından kaynaklandığını göstermektedir. Tablo-5.1’de verilen bütün bağlanma sabitleri, konuk moleküllerindeki stereojenik proton sinyal değişimleri baz alınarak, non-linear curve fitting yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır (Malcolm 1992).

Tablo 5.1 incelendiğinde konukçu olarak kullanılan makrosiklik halkaların konuk moleküllerinin enantiomerleri ile yüksek bir enantioseçimlilikle kompleksleştiği görülmektedir. Bununla birlikte, kiral sikloheksdiamin ünitesine ilaveten stereojenik merkezinde metil sübstitüenti taşıyan makrosiklik **4** molekülü ile konuk moleküllerinin L enantiomerleriyle daha kararlı kompleksleştiği anlaşılmaktadır. Özellikle fenilalanin örneğinde oldukça yüksek bir enantioselektivite elde edilmiştir ($K_L/K_D= 8.64$). Bu seçimliliği; konukçu-konuk moleküllerindeki aromatik sübstitüentler arasındaki tercihen daha etkin $\pi-\pi$ etkileşimlerinin bir sonucu olduğu izlenimi vermektedir.

Makrosiklik **5**’in ise konuk moleküllerin D enantiomerleriyle daha kararlı kompleks verdiği tespit edilmiştir. Makrosiklik **5**’in, alanin, fenilalanin ve valin konukçu moleküllerine karşı gözlenen enantioseçiciliği K_L/K_D sırasıyla 0.24, 0.22 ve 0.78 olarak hesaplanmıştır. Bu verilerden makrosiklik **4** ve **5**’in enantioseçiciliğinin, her bir halkadaki sübstitüentin konfigürasyonu ile seçicilik arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir.

Konformasyonel olarak daha rijit olacağı düşüncesiyle hazırlanan diaza-18-taç-6 türevi **6** da ; naftil ünitesinin girişi, **4** ve **5** makrosikliklerinin konuklara karşı davranışlarında değişikliğe neden olmuştur. Makrosiklik **6**; alanin ve valin metil esterlerinin L enantiomerleri ile daha seçici kompleksleşirken; fenil alaninin ise D enantiomeri ile daha seçici kompleksleştiği görülmektedir. Bununla birlikte, **6** nolu konukçunun en iyi moleküler tanımayı fenil alanine karşı ($K_D/K_L= 6.75$) gösterdiği; bu durumda makrosiklik **4**’ün fenilalanin için sergilediği seçiciliğe dayandırmak yüksek bir olasılıkta görünmektedir. Sonuç olarak, kullanılan üç makrosiklik, fenil alanin ile

5.SONUÇ VE TARTIŞMA

daha yüksek bir seçimlilikle kompleksleştiği; bu durumun meydana gelen tercihli diastereomerik komplekslerde etkin π - π etkileşimlerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Sentezlenen üç adet yeni diaza-18-taç-6 tipindeki makrosikliklerin tasarımında, sinton olarak 1,2- diamnosikloheksan ünitesinin bulunuşu, bu makrosikliklerin iyi bir moleküler tanıma göstermelerini; yine sterojenik merkeze metil, fenil gruplarının takılması ve halkaya naftil grubu girişiyle, tanımaya ince ayarlar verilebileceği gösterilmiştir . Bu bakımdan bu moleküllerin sentezi yanında moleküller tanıma özellikleri bakımından da büyük bir önem arz etmektedirler.

Öneriler

Sentezlenen bu konukçu moleküllerin debenzilasyonlarından simetrik yapıda, sekonder amin fonksiyonalitesi taşıyan ligandlara dönüştürebilir ve bu ligandlar katı bir destek maddesine veya kiral karboksilli asitlere karşı benzer örneklerine literatürde yaygınca rastlanılan kiral solvating agent(CSA's) olarak kullanımlarını mümkün kılmaktadır.

6.KAYNAKLAR

- Alfonzo, I ;Gonzalez-Alvarez, A; Lopez-Ortiz, F; Agyirre,.; Garcia-Granda, S.; 2004 V.Eur. J. Org. Chem., 1117-1127.
- Aoki, S., Sasaki, S., Koga, K., 1989 *Tetrahedron Lett.*, 30, 7229
- Atherton, J. C. C.; Jones, S. 2003 *Tetrahedron*, 59, 9039-9057
- Atwood, J.R. 1997 *Inorganik organometalik Reaction Mechanisms*;Wiley-VCH: New York,.
- Azizi, M.; Saidi, 2005 M. R. *Organic Letters*, 7, 3649-3651
- Behr, J.P.; Lehn, J.M.; Vierling, P., 1982 *Helv. Chim.Acta*, 65, 1853.
- Behr, J.-P.; Lehn, J.-M.; Moras, D.; Thierry, 1981 *J. C. J. Am. Chem. Soc.*,103. 701.
- Bender, M.L.; Komiyama, M. 1978 "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin,.
- Bennani, Y. L.;Hanessian, S. *Chem. Rev.* 1997, 97, 3161
- Bergmeier, S.C. 2000 *Tetrahedron*, 56, 2561-2576. (a) Rodriguez, M.; Llinares, M.; Doulut, S.; Heitz, A. and Martinez, J. 1991 *Tetrahedron Lett.*, 32, 923-926
- a) Bergmeier, S.C. 2000,*Tetrahedron* 56, 256. (b) Rodriguez, M.; Llinares, M.; Doulut, S.; Heitz, A. And Martinez, J. 1991,*Tetrahedron Lett.* 32, 923-926. c) Paulina, J.; Regina, K.; Aleksandra, S. K. 2003,*Letters in Peptide Science* 10, 79-82
- Bogatsky, A.V., Lukyenenko, N.G., Lobach, A.V., Nazarova, Y.N., Karpenko, L.P. 1984,*Synth. Commun.*, 139.
- (a) Bonar-Law, R.P.; Sanders, J.K.M., 1995,*J. Am. Chem. Soc.*, 117, 259. (b) Kuroda, Y.; Kato, Y.; Higashioji, T.; Hasegawa, J.; Kawanami, S.; Takahashi, M.; Shiraishi, N.; Tanabe, K.; Ogoshi, H., 1995,*J. Am. Chem. Soc.* **117**, 10950. (c) Liu, Y.; Zhang, Y.; Sun, S.; Li, Y.; Chen, R., 1997,*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1609. (d) Zheng, Q.; Chen, C.; Huang, Z., *Tetrahedron* 1997, 53, 10345. (e) Naemura, K.; Nishioka, K.; Ogasahara, K.; Nishikawa, Y.; Hirose, K.; Tobe, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 563
- Bonollo, S.; Friguelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. 2006,*Gren Chemistry* 8, 960-964
- Bradshaw, J.S. Hui, J.Y. Haymore, B.L. Christensen, J.J and Izatt, R.M: 1973,*J. Heterocyclic Chem.* 10, 1-4.

- Bradshaw, J.S. Hui, J.Y. Chan, Y. Haymore, B.L. Christensen, J.J and Izatt, R.M: 1974, *J. Heterocyclic Chem.* 11, 45-49.
- Bradshaw, J.S. Reeder, R.A. Thompson, M.D. Flanders, E.D. Carruth, R.L. Izatt, R.M and Christensen, J.J: 1976, *J. Org. Chem.* 41, 134-136.
- Bradshaw, J.S., Krakowiak, K.E., Taibet, B.J., Bruening, R.J., Biarnet, J.F., Bochenska, M., Izatt, R.M., Christensen, J. 1995, *J.Pure Appl. Chem.*, 67, 691
- Bradshaw, J.S. Bruening, R.L. Krakowiak, K.E. Taibet, B.J. Bruening, M.L. Izatt, R.M and Christensen, J.J: 1988, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 812-814
- Bradshaw, J.S. Krakowiak, K.E. Izatt, R.M and Zamecka-Krakowiak, D.J: 1990, *Tetrahedron Lett.* 31,1077-1080
- Bradshaw, J. S.; Thompson, P. K.; Izatt, R. M.; Morin, F G.; Grant, D. M. 1984, *J.Heterocyclic Chem.* 21, 897.
- Bradshaw, J. S.; Chamberlin, D. A; Harrison, P. E; Wilson, B. E; Arena, G.; Dalley, N. K.; Lamb, J. D.; Izatt, R. M; Morin, F. G.; Grant, D. M. 1985, *J. Org. Chem.* 50, 3065.
- Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Oue, M.; Zhu, C .Y.; Izatt, R. M. *J. Coordination Chem.* Section B, in press.
- Bradshaw, J.S. Krakowiak, K.E and .Izatt, R.M: 1990, *J. Heterocyclic Chem.* 26, 1431-1435.
- Breslow, R., 1972, *Chem. Soc. Rev.*, 533
- Casanova, D.; Alemany, p.; Bofill, J. M; Alvarez, S. 2003, *Chem. –Eur. J.* 9, 1281-1295.
- Chadwick, D. J.; Cliffe, I. A.; Sutherland, I. O. J. 1981 *Chem. Soc. Chem. Commun.*,
- Choi, S. H.; Huh, K. M.; Ooya, T.; Yui, N. 2003, *J. Am. Chem. Soc.* 125, 6350-6351.
- a) Cobb, A. J.; Marson, C. M. 2005, *Tetrahedron* 61, 1269- b) Zhang, Y-X.; Du, D-M.; Chen X.; Lü, S-F.; Hua, W-T. 2004, *Tetrahedron:Asymmetry* 15,177-182
- Conn, M.M; Rebek, J. 1997, Jr, *Chem.Rev.* 123, 2456-2457.
- Correa, W. H.; Scott, J. L.; 2004, *Molecules*, 9, 513-519.
- a) Corey, E.J.; Shibata, S.; Bakshi, R.K.; 1987, *J. Am. Chem. Soc.* 109, 7925-7926. b) Kagan, H.B.; Riant. O.; 1992, *Chem. Rev.* 92, 1007-1019

-
- Corey E. H.; Helal, C. J. 1998, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 37, 1986-2102
 - Cram, D.J.; Helgeson, R.C.; Peacock, S.C.; Kaplan, L.J.; Domeier, L.A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J.M.; Chao, Y.M.; Siegel, G.; Hoffman, D.H.; Sogah, G.D.Y., 1978, *J. Org. Chem.*, 43, 1930.
 - a) Cram, D. J.; Cram, J. M. 1978, *Acc. Chem. Res.* 11, 8-14; (b) Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. 1997, *Chem. Rev.* 97, 3313-3361.
 - Cram, D.J; Kyba, E.P.,Siege, M.G., Sausa, L.R., Sogah, G.D.Y.,, 1973, *J. Am. Chem . Soc.*, 95, 2691.
 - Cram, D. J. 1983, *Science* 219, 1177
 - Cram, D. J. J. 1988, *Indusion Phenom.* 6. 397
 - Cram, D.J.; Helgeson, R.C.; Sousa, L.R.; Timko, J.M.; Newcomb, M.; Moreu
 - Cram, D.J.; Cram, J.M. 1974, *Science*, 183, 803
 - Curtis, W.D.; Laidler, D.A.; Stoddart, J.F.; Jones, G.H., 1977, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1756.
 - Curtis, N. F. J. 1960, *Chem. Soc.* 4409.
 - Curtis, N. F. J. 1964, *Chem. Soc.* 2645
 - Curtis, W. D.; Laidler, D. A; Stoddart, J. F.; Jones, G. H. 1977, *J Chem. Soc, Perkin Trans. I.* 1756
 - Davidson, R.B.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Campana, C.F., 1985, *Isr. J. Chem.* 25,33.
 - Davidson, R.B.; Bradshaw, J.S.; Jones, B.A.; Wang, T.; Dalley, N.K.; Christensen, J.;Izatt, R.M., 1984, *J. Org. Chem.*, 49, 353.
 - Davidson, R B.; Bradshaw, J. S.; Jones, B. A; Dalley, N. K.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M.; Morin, F. G.; Grant, D. M. 1984, *J. Org. Chem.* 49, 353.
 - a)Dehmlow, E.V., Knufinke, V.L., *Ann. Chem.*, 1992, 283; b) Dehmlow, E.V., Saverbier, C.L.; 1989,*Ann. Chem.*, 181.

- Dietrich, B., Lehn J.M., Sauvage, J.P., Blanzat, J. 1973, *Tetrahedron*, 29, 1629,
- Dudler, V., Lindoy, L.F., Sallin, D., Schlaepfer, C.W., 1987, *Aus. J. Chem.*, 40, 1557.
- Erik, F.J.V., Steenwinkel, P., Brussee, J., Chris, G.K., Van der Gen, A., 1993, *J. Org. Chem.*, 58, 4315.
- Fernandez-Lopez, S; Kim, H. S.; Choi, E. C.; Delgado, M.; Granja, J. R.; Khasanov, A.; Kraehenbuehl, K.; Long, G.; Weinberger, D.A.; Wilcoxon, K. M.; Ghadiri, M. 2003, *R.J. Am.Chem.Soc.* 125. 9372-9376
- For cyclodextrins see special edition of Chemical Review, edition 5, 1998
- Freaser, R. R1983. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York,; Vol. 1.
- a) Gao, B.; Wen, Y.; Yang, Z.; Huang, X; Liu, X.; Feng, X. 2008, *Adv. Synth. Catal* 350, 385-390. b) Asit, K. C.; Santosh, R.; Atul, K. 2004, *Eur. J. Org. Chem.* 3597-3599. c) Fu, L. X.; Wu, H. S. 1997, *Synthetic Commun.* 27, 1677-1683 d) Rosario, T.; Isidro, M. P.; Miguel, Y. 2006, *Tetrahedron* 1-5,
- Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C.; Borchardt, A.; Burger, M.T.; Still, W.C., 1995, *J.Org.Chem.*, 60, 4314.
- Gill. H. S.; Eisenberg, D. 2001, *Biochemistry* 40, 1903-1912.
- Girodeau, J.-M.; Lehn, J.-M; Sauvage. J.-P. 1975, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* 14, 764.
- Gokel, G. W.; Timko, J. M; Cram, D. J 1975, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 444.
- Gokel G. W.; Timko, J. M; Cram, D. J. 1975, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 394.
- Gokel, G. W., Korzeniowski, S.H., '1982,' *Macrocyclic Polyether Synthesis*' Springer, vikeg : Berkin, Hiedelberg, New York, pp 156.
- Goldberg, I.; Inclusion Compounds; Atwood, J.L.; Davies, J.E,D.; MacNicol, D.D. 1984, Eds. Academic Press: London, Vol.2, Chapter 9.
- Gonzalez-Alvarez, A.; Alfonso, I.; Cano, J.; Diaz, P.; Gotor, V.; Gotor-Fernandez, V.; Garcia-Espana, E.; Garcia-Granda, S.; Jimenez, H. J.; Lloret, F. 2009, *Angew.Chem., Int. Ed.* 48, 6055-6058.

-
- Gonzalez-Alvarez, A.; Alfonzo, I; Gotor, V. 2006, *Tetrahedron Lett.* 47, 6397-6400.
- Gotor, V ;Gonzalez-Alvarez, A; Alfonzo, I.;Diaz, P.; Garcia-Espana, E.; 2006,. *Chem. Commun.* 1227-1229.
- Griffiths, D.W., Bender, M.L. 1973, *Advan. Catal*, 23,209.
- Habata, Y. Bradshaw, J.S. Young, J.J., Castle, S.L. Huszthy, P. Pyo, T. Lee, M.L and Izatt, R.M: 1996,. *Org. Chem* 61, 8391-8396
- Haberhauer G.; Schnopp M; 2009,*Eu. J. Org. Chem.* 4458-67.
- Hallberg, B. M. Bergfors, T; Backbro, K; Petterson, G.; Henrikson, G.; Divne, C. 2000 , *Structure* 8, 79-88
- Helgeson, R.C.; Koga, K.; Timko, J.M.; Cram, D.J. 1973, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 3021.
- Hellier, P.C; Bradshaw, J.S; X.X. Zhang; J. J. Young and Izatt, R.M. 1996,*J.Org.Chem.* 61, 7270-7275
- Hong, J. I.; Namgoong, S.K.; Bernardi, A; Still, W.C 1991, *J. Am. Chem. Soc* 113. 5111.
- Hosseini, M.W., Lehn, J.M., Dwff, S.R., Ga, K., Mertes, M.P., 1987, *J. Org. Chem.*, 52, 1662.
- Hodgkinson, C., Martin, R., M.R., Leigh, S.J., By Leslie Sutherland, I.O., 1979, *J. Chem. Soc.Perkin Trans I*, 2193, 2202.
- Hollmann, G.; Vögtle, F. 1984, *Chem, Ber.* 117, 1355
- Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., 1991, *J. Org. Chem.*, 56, 3330.
- Huszthy, P.; Oue, M.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Wang, T.; Dalley, N.K.; Curtis, J.C.; Izatt, R.M., 1992, *J. Org. Chem.*, 57, 5383. P.; de Jong, F.; Gokel, G.W.; Hoffman, D.H.; Domeier, L.A.; Peacock, S.G.; Madan, K.; Kaplan, L. 1975, *Pure Appl. Chem.*, 43, 327.
- Huszthy, P. Bradshaw, J.S. Zhu, C.-Y. Izatt, R.M and Lifson, S: 1991, *J. Org. Chem.* 56, 3330-3336.
- Huszthy, P. Oue, M. Bradshaw, J.S. Zhu, C.-Y. Wang, T.-M. Dalley, N.K. Curtis, J.C and Izatt, R.M: 1992, *J. Org. Chem.* 57, 5383-5394

- Huszthy, P.; Oue, M.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Wang, T.; Dalley, N.K.; Curtis, J.C.; Izatt, R.M., 1992, *J. Org. Chem.* 57, 5383-5394.
- Inoue, I.; Gokel, G. W., 1990 Eds.; Marcel Dekker Cation Binding by Macrocycles-Complexation of Cationic Species by Crown Ethers;: Basel, New York,
- Izatt, R.M.; Zhu, C.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S. 1992, "Crown Compounds: Toward Future Applications", Cooper, S.R., Ed., VCH Publishers: New York, Chapter 12.
- Izatt, R.M.; Zhang, X.X.; Huszthy, P.; Thu, C.Y.; Hathaway, J.K.; Wang, T.M.; Bradshaw, J.S., 1994, *J. inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 18, 353.
- Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., 1991, *Chem. Rev.*, 91, 1721.
- Izatt, R.M. Zhu, C.-Y. Dalley, N.K. Curtis, J.C. Kou, X.L and Bradshaw, J.S: 1992, *J. Phys. Org. Chem.* 5, 656-662.
- Izatt, R.M.; Wang, T.M.; Hathaway, J.K.; Zhang, X.X.; Curtis, J.C.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y., 1994, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 17, 157
- Izatt, R.M. Wang, T.M. Huszthy, P. Hathaway, J.K. Zhang, X.X. Curtis, J.C.;Bradshaw, J.S and Zhu, C.Y: 1994, *J. Incl. Phenom.* 17,157-175.
- Izatt, R.M., Bruening, R.L., Taibet, B.I., Griffin, L.D., Bruening, M.L., Krakowiak, K.E., Bradshaw, J.S., 1990, *Pure Appl. Chem.*, 62, 1115
- Izzat, R.M., Bradshaw, J.S., Nielsen, S.A., Lamb, J.D., Christensen, J.J. 1985, Sen, D., *Chem. Rev.*, 85,271.
- Jhonson, K. A Chon, L.; Yang, H.;Roberts, M. F. 2000; Stec, B. *Biochemistry.* 39, 1258-1269
- Jolley, S.T., Bradshaw, J.S., Izatt, R.M., 1982, *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 3.
- Jolley, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Heterocycl. Chem.* 1982, 1, 3-19.
- *Journal of Mol. Catal. A: Chemical* 2007 273, 284-288,
- Kauser, A.R., 1983, *J.Chem. Soc.* 5, 27.
- Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. 2001, *Adv. Synth. Catal* 343, 5-26

- (a) Kimura, E., *J. Coord. Chem.* 1986, 15, 1. (b) Kodama, M.; Koike, T.; Kimura, E., *Bull. 1995, Chem. Soc. Jpn.* 68, 1627. (c) Steenland, M.W.A.; Dierck, I.; Herman, G.G.; Devreese, B.; Lippens, W., Van Beeumen, J.; Goeminne A.M., 1997, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* p. 3637. (d) Arnaud, N.; Picard, C.; Cazaux, L.; Tisnès, P., 1997, *Tetrahedron* 53, p. 13757. (e) Gryko, D.T.; Piatek, P.; Pecak, A.; Palys, M.; Jurczak, J., 1998, *Tetrahedron* 54, p. 7505.
- Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. J. 2003, *Am. Chem. Soc.* 125, 2507-2509.
- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S., Bruening, R.L.; Tarbet, B.J. Savage P.B and Izatt, R.M: 1988, *J. Org. Chem.* 53, 3190-3195
- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S. Izatt, R.M and Zamecka-Krakowiak, DJ: 1989, *J. Org. Chem.* 54, 4061-4067.
- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: 1990, *J. Org. Chem* 55, 3364-3368.
- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S. Jiang, V. Dalley, N.K. Wu, G and Izatt, R.M: 1991, *J. Org. Chem.* 56, 2675-2680.
- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: 1993, *SynLett.* 611-620.
- Kubic, S. 2009, *Chem. Soc. Rev.* 2, 585-605.
- Kubo, Y.; Maeda, S.; Tokita, S.; Kubo, M. 1996, *Nature* 382 522-524.
- Kuhn, R.; Erni, F.; Bereuter, T.; Hausler, J., 1992, *Anal. Chem.*, 64, 2815.
- Kuhnert, N.; Lopez-Periago, A.M. 2002, *Tetrahedron Lett.* 43, 3329
- Kwong, H.-L.; Lee, W.-S.; Ng, H.-F.; Chui, W.-H.; Wong, W.-T 1998, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 6, 1043-1046.
- Kyba, E.B. Koga, K. Sousa, L.R. Siegel, M.G. Cram, D.J 1973, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2692.
- Kyba, E.P.; Siegel, M.G.; Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Cram, D.J., 1973, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2691
- Lamb, J. D.; Izatt, R. M.; Christensen, J. J.; Eatough, D. J. In *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Melson, G. A, 1979. Ed.; Plenum Press; New York,
- Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Swain, C.S.; Christensen, J.J., 1980, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 475.

- Lee, K. H.; Lee, D. H.; Hwang, S.; Lee, O. S.; Chung, D. S.; Hong, J. I. 2003, *Org. Lett.* 5, 1431-1433
- Lehn, J.-M; Dietrich, B; Simon, J. 1974 *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 406.
- Lehn, J.M.; Sirlin, C. 1978, *J.Chem. Soc., Chem. Commun* 949.
- Lehn, J.-M. J . 1988, *Indusion Phenom.* 6, 351.
- Lehn, J.-M.; Mascal, M.; DeCian, A; Fischer, J. 1990, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 479.
- Lehn, J.M.; Sirlin, C. 1978, *J., Chem. Soc., Chem. Comun.*, 949
- Lehn, J.M., 1978, *Acc. Chem. Res.*, 11, 49.
- Lehn, J.M., Vierking, P., 1980, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1323.
- Lehn, J.M., 1985, *Science*, 227, 849.
- Lehn, J.M., 1978, *Acc. Chem. Res.*, 11, 49.
- Lehn, J.M., 1985, *Science*, 227, 846
- a) Leigh, S.J., Sutherland, I.O., 1975, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 414 b) Hodgkinson, L.C., Leigh, S.J., Sutherland, I.O. 1976, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 639, 640.
- Lindoy, L.F., 1989, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*; Cambridge University Pres: Cambridge,.
- Löhr, H.G.; Vögtle, F. 1985, *Acc. Chem. Res.* 18, 65.
- Löhr, H.G., Vögtle, F. 1985, *Chem. Res.*, 118, 905.
- Macomber. R.S, 1992, *University of Cincinnati, OH 45221-0172, 69, 5,*
- (a)Maletic, M.; Wennemers, H.; McDonald, D. Q., 1996, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 35, 1490;
- McDaniel, C.W; Bradshaw, J.S. Huszthy, P.. Zhu, C.-Y. Dalley, N.K. Izatt, R.M and Lifson, S: 1990, *J. Org. Chem.* 55, 3129-3137.
- Mcdonald, Q.D.; Still, W.C., 1996, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 2073.

-
- Mucha, P.; Mlostron, G.; Jasinski, M.; Linden, A.; Heimgartner, H. 2008, *Tetrahedron: Asymm.* 19, 1600-07
 - Nagana, O.; Kobayashi, A.; Sasaki, Y., 1978, *Bull Chem. Soc. Jpn.*, 51, 790.
 - Newkome, G.R.; Sauer, J.D.; Roper, J.M.; Hager, D.C., 1977, *Chem. Rev.* 77, 513
 - Newcomb, M. ; Helgeson, R.C. ; Cram, D. J. 1974, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 7367.
 - Okamoto, Y.; Hatada, K. 1989, In *Chiral Separations by HPLC*; Krystulovic, A. M., Ed.; Ellis Horwood Limited; Chichester,
 - (a) Pan, Z.; Stil, W. C. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8699-8702; (b) Stil, W. C. 1996, *Acc. Chem. Res.* 29, 155-163.
 - Peacock, S. C; Cram, D. J. 1976, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 282
 - Peczuh, M. W.; Hamilton, A. D. 2000, *Chem.Rev.* 100 2479
 - Pederson , C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 7017.
 - Pedersen, C.J., 1988, Nobel Lecture, December 8, 1987, Reprinted in *J. Incl. Phenom.*, 6,337
 - Pedersen, G J. In *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*; Izatt, R. M., and J. J. 1978, Christensen, Eds.; Academic Press; New York,
 - Pedersen, C. J. . 1967, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2495.
 - Pedersen, C J. . 1988, *J. Inclusion Phenom* 6, 337.
 - Pirkle, W. H.; Hoekstra, M. S. 1976, *J. Am. Soc. Chem.* 98, 1832
 - Pirkle, W. H.; Mahle, G. S.; Pochapsky, T. C; Hyun, M. H. 1987, *J. Chromatogr.* 388, 307.
 - Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C; Mahler, G. S.; Corey, D. E; Reno, D. S.; Alessi, D. M. 1986, *J, Org. Chem.* 51, 4991.
 - Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. 1989, *Chem. Rev.* 89, 347-362.
 - Prelog, V., 1978, *Pure Appl. Chem.*, 50, 893.
 - Pearson, D.P., Stephen, J.L., and Sutherland, I.O., 1979, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 3113.
 - Prelog, V., 1978, *Pure App. Chem.*, 50, 893.

- Reetz, M.T., 1996, *Pure Appl. Chem.*, 68, 1279
- (a) Rebek, J., 1987, Jr. *Science* 235, 1478. (b) Tsukube, H.; Sohmiya, H., *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7027. (c) Galán, A.; Andreu, D.; Echavarren, A.M.; Pradas P.; de Mendoza, J., *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 1511. (d) Davis, A.P.; Perry, J.J.; Williams, R.P., *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 1793. (e) Toneiro, M.; Stil, W.C., *Tetrahedron* 1997, 53, 8739. (f) Huang, X.; Borhan, B.; Rickman, B.H.; Nakanishi, K.; Berova, N., 2000, *Chem. Eur. J.* 6, 216.
- Reid, R.C; Abbenante, G.; Taylor, S. M.; Fairlie, D. P. 2003, *J. Org. Chem.* 68, 4464-4471.
- a) Ruksana, I. K.; Jeya, K. P.; Santosh, A.; Noor-ul, H. K.; Sayed, H. A.; Raksh, V. J. 2008, *European Journal of organic Chemistry* 18, 3118. b) Martin, M.; Lafollee, B. S.; Gil, R.; Collin, 2007, *J. Tetrahedron: Asymm* 18, 2598-2605
- Russo, A.; Lattanzi, A. 2008, *Eu. J. Org. Chem.* 2767.
- Sanders, J. K. M. 1998, *Chem. Eur. J.* 4, 1378
- Sanyal, A.; Snyder, J. K. 2000, *Org. Lett.* 2, 2527-2535
- Savoia, D.; Gualandi, A. 2009, *Curr. Org. Synth.* 6, 102-118.
- Senanayake, C. H. 1998, *Aldrichemica Acta* 31, 3-15
- Schneider, H.-J.; Yatsimirski, A. , 2000, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim
- Schultz, R.A., White, B.D., Dishang, D.M., Arnold, K.A., Gokel, G.W., 1985, *J. Am. Chem. Soc.* 107, 6659.
- Schneider, H.J., 1991, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30, 1417.
- Shibukawa, A; Nakagawa, T. In *Chiral Separations by HPLC*, Krystulovic, A M, Ed.; 1989 Ellis Horwood Limited; Chichester,
- Shibata, T.; Mori, K. 1989, In *Chiral Separations by HPLC*; Krystulovic, A. M., Ed.; Ellis Horwood Limited; Chichester,
- Simonato, J.-P.; Chappellet, S.; Pecaut, J.; Baret, P.; Marchon, J.-C. 2001, *New J. Chem.* 25, 714.

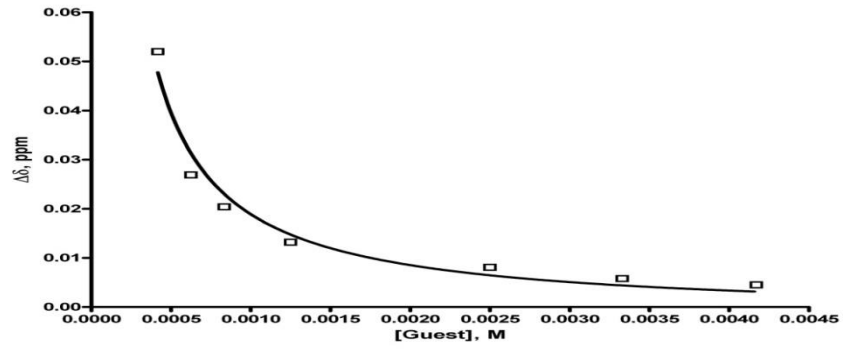
-
- (a) Sogah, G.D.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 3035-3042; (b) Gasparri, F.; Misiti, D.; Villani, C. 1995, *J. Org. Chem.* 60, 4314-4315.
 - Skog, K.; Wennerstrom, O. 1994, *Tetrahedron* 50, 8227
 - Sousa, L.R., Sogah, G.D.Y., Hoffman, D.H., Cram, D.J., 1978, *J. Am. Chem. Soc.*, 100,4569.
 - Sogah, G. D. Y. ; Cram, D. J. 1975, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1259.
 - Sogah, G. D. Y. ; Cram, D. J. 1976, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 3038
 - Still, W.C.; Liu, R.; Sanderson, P.E.J.; . 1990, *J/Org. Chem*, 55, 5184
 - Still, W.C.; Kilburn, J.D.; Sanderson, P.E.J.; Liu, R.; Wiley, M.R.; Hollinger, F.P.; Hawley, R.C.; Nakajima, M.; Bernardi, A.; Hong, J.I.; Namgoong, S.K., *Isr. 1992, J. Chem.*, 32, 41.
 - Stoddart, J. F, 1984, In *The Chemistry of Enzyme Action*, Page, M. E, Ed.; Elsevier Science Publishers; Amsterdam,
 - Stoddart, J.F ;Curtis, W.D., Laidler, D.A., and Jones, G.H., 1977,*J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* , 1756
 - Stoddart, J. F. In *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Izatt, R. M., and J. J. Christensen, Eds.; 1981 Wiley-Interscience; New York,; Vol. 2. 19, 992-994.
 - Stoddart, J. F. 1988, *Topics in Stereochemistry*, Eliel, E. L, and S. H. "Wilens, "Eds.;" Wiley Inter-science, New York,; Vol. 17.
 - Sutherland, I.O., 1986, *Chem. Soc. Rev.*, 15, 63.
 - Thompson, P.K; Bradshaw, J.S.. Izatt, R.M. Morin, F.G and Grant, D.M: 1984, *J. Heterocyclic Chem.* 21, 897-901.
 - Tumambac, G. E.; Wolf, C. . 2005, *Org. Lett* 7, 4045-4048.
 - *Tetrahedron Asymmetry* 15(2004) 2437-2441
 - Turgut, Y.; Şahin, E.; Toğrul, M.; Hoşgören, H. 2004, *Tetrahedron:Asymmetry*,.
 - Tye, H.; Eldred, C. And Wills M. 2001,*Tetrahedron Letters*. 43, 155-159
 - de Vries, J.G., and Kellogg, R.M., 1979, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2759.

- deVires, J.G.; Kellogg, R.M., 1978, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2759.
- Vicent, C., Lomas, M., Penades, S. 1989, *Tetrahedron*, 45, 3605.
- Walbroehl, Y.; Wagner, J. 1994, *J. Chromatogr. A*, 680, 253; 685, 321,
- Wang, T.M. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: 1996, *Gazz. Chim. Ital*, 126, 159-164
- Webb, T. H.; Wilcox, C, 1993 *S.Chem.Rev.* 22, 383.
- Weber, E., 1983, Kontakte Merck, 38.
- Weber, E., 1984, Kontakte Merck, 26.
- Wentzel, T. J.; Thurston, J. E. 2000, *J. Org. Chem.* 65, 1243-1248.
- Wentzel, T. J.; Thurston, J. E. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1243; Wentzel, T. J.; Thurston, J. E.; Sek, D. C.; Joly, J. –P. 2001, *Tetrahedron: Asymmetry* 12, 1125.
- Wentzel, T. J.; Amonoo, E. P.; Shariff, S. S.; Aniagyei, S. E. 2003, *Tetrahedron: Asymmetry* 14, 3099.
- White, B.D., Arnold, K.A., Gokel, G.W., 1987, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1749.
- Wudl, F., Gaeta, F., 1972, *J. Chem. Soc., Chem., Commun.*, 107.
- Yang, D.; Li, X.; Fan, Y. –F.; Zhang, D. –W.J. 2009, *Am. Chem. Soc.Rev.* 38, 506-519.
- You, J.-S.; Yu, X.-Q.; Liu, C.-L.; Xie, R.-G. 1999, *Synth. Commun.* 14, p. 2447.- You, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhang, G.-L.; Xiang, Q.-X.; Lan, J.-B.; Xie, R.- 2001, *G., Chem. Commun.* p. 1816.
- Yohannes, P.G., Mertes, M.P., Mertes, K.B., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 8228.
- Zaher, M.; Ravelet, C.; Baussanne, I.; Ravel, A.; Grosset, C.; Decout, J.-L.; Peyrin, E. 2009, *Anal. Bioanal. Chem.* 393, 655-660
- Zhang, X.X. Izatt, R.M. Bradshaw, J.S and Huszthy, P: 1996, *Anal. Quim.* , 92, 64-69.
- Zhang, X.X.; Izatt, R.M.; Huszthy, P and Bradshaw, J.S.; *Chem. Rev. submitted*
- Zhang, X. –X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. 1997, *Chem.Rev.* 97, 3313-3361
- Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, J.L.; Izatt, R.M., 1992, *Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 12, 275.

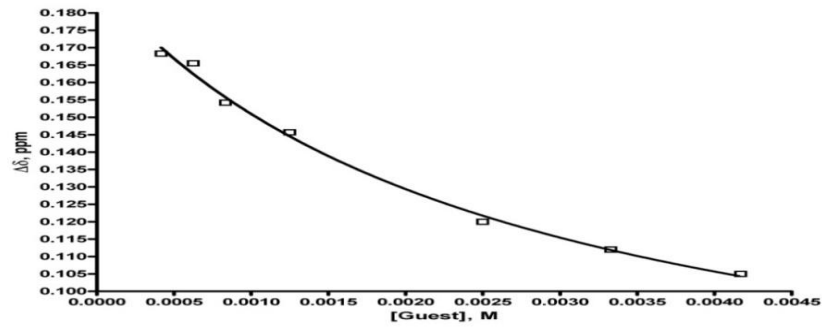
EKLER

Ek 1 Grafik ve Şekiller

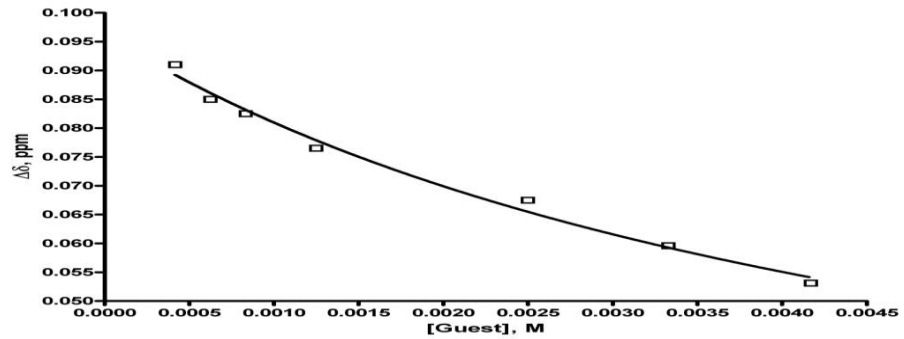
Grafik 5.1. Makrosiklik 4-6'nın L-Fenil alanin metil esteri HCl konuk-konukçu kompleksleşmesine ait ^1H NMR titrasyon eğrileri.



Makrosiklik 4'ün L-Fenil alanin metil esteri HCl konuk-konukçu kompleksleşmesine ait ^1H NMR titrasyon eğrisi.

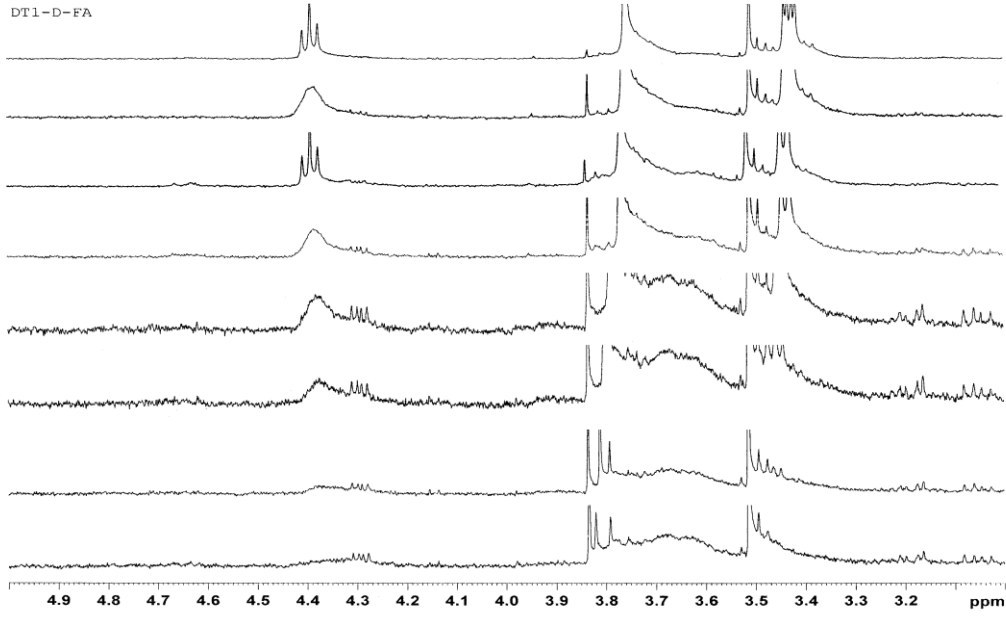


Makrosiklik 5'in L-Fenil alanin metil esteri HCl konuk-konukçu kompleksleşmesine ait ^1H NMR titrasyon eğrisi.

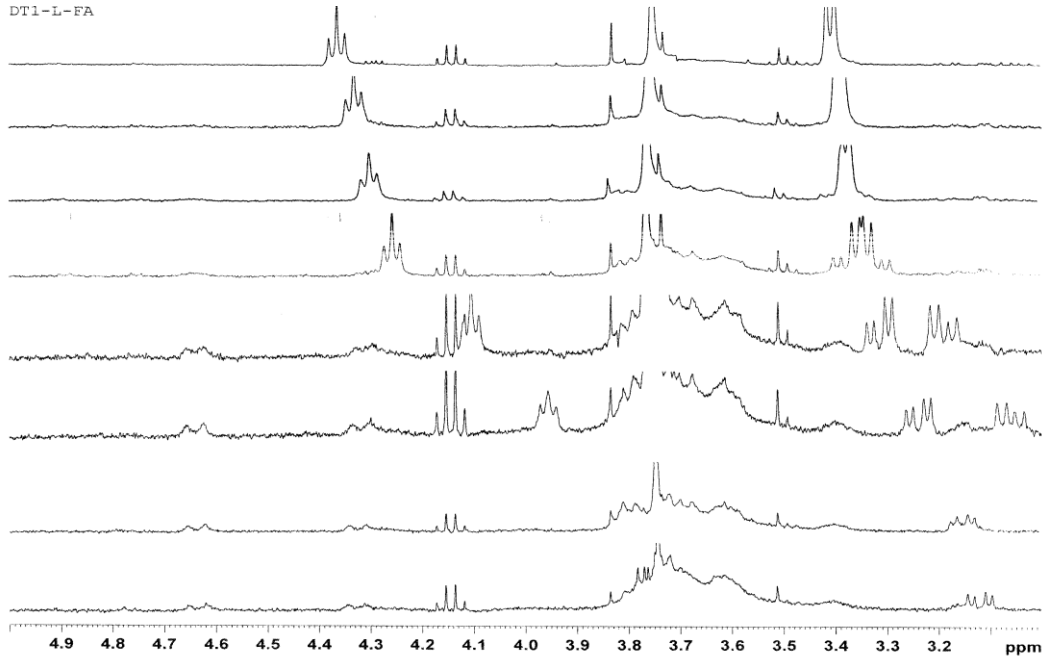


Makrosiklik 6'nın L-Fenil alanin metil esteri HCl konuk-konukçu kompleksleşmesine ait ^1H NMR titrasyon eğrisi.

ŞEKİL.4.1 Sabit konsantrasyonda (5.0 mM) konukçu 4 makrosikliğinin artan konsantrasyonlarda D ve L-phealaOMeHCl konuk ilavesiyle gözlenen kimyasal kayması



Sabit konsantrasyonda (5.0 mM) konukçu 4 makrosikliğinin artan konsantrasyonlarda D-phealaOMeHCl konuk ilavesiyle gözlenen kimyasal kayması



Sabit konsantrasyonda (5.0 mM) konukçu 4 makrosikliğinin artan konsantrasyonlarda L-phealaOMeHCl konuk ilavesiyle gözlenen kimyasal kayması

Ek 2 NMR ve IR SPEKTRUMLARI

Bileşik 1'in spektrumları

Bileşik 2'nin spektrumları

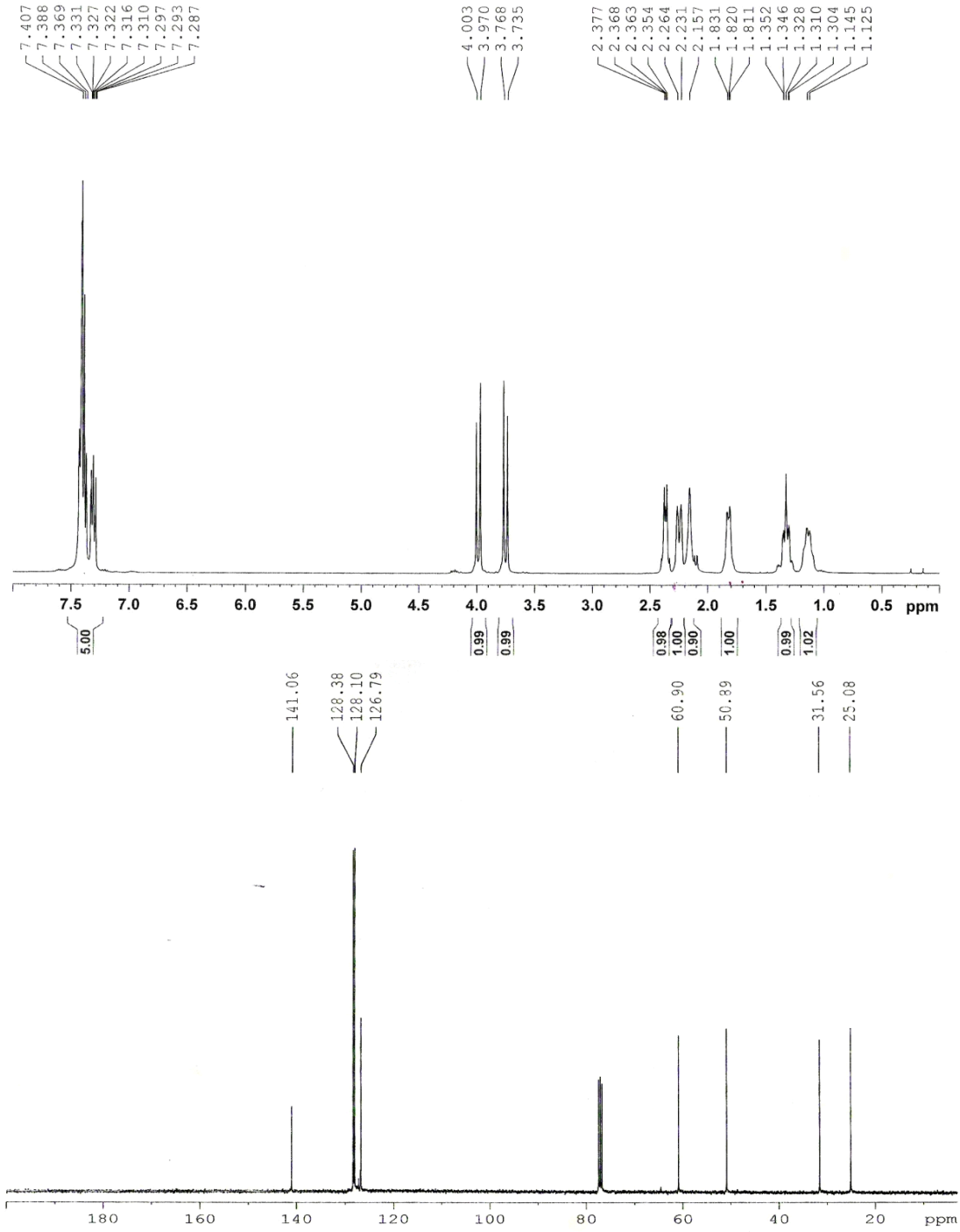
Bileşik 3'ün spektrumları

Bileşik 4'ün spektrumları

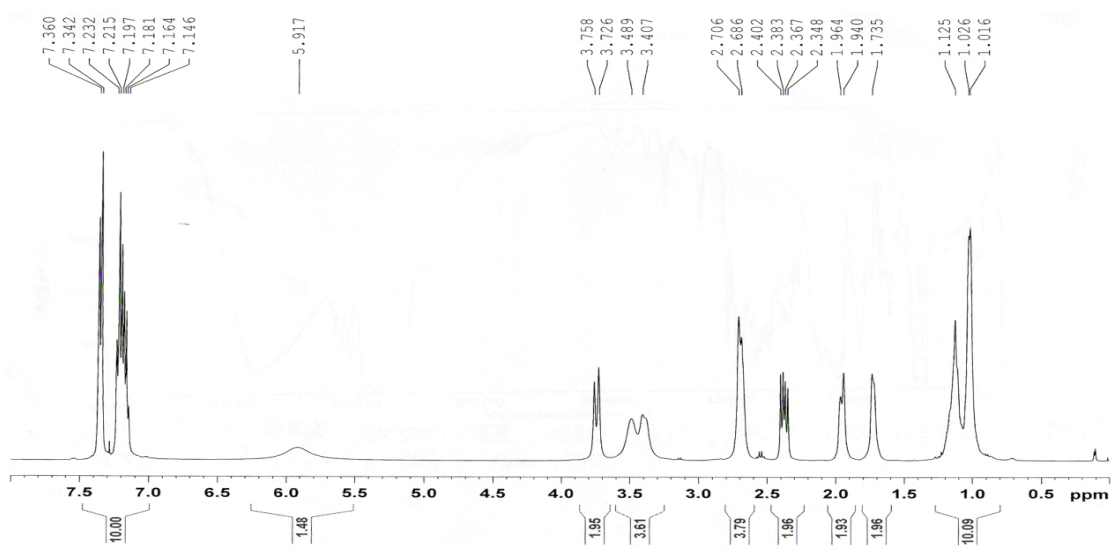
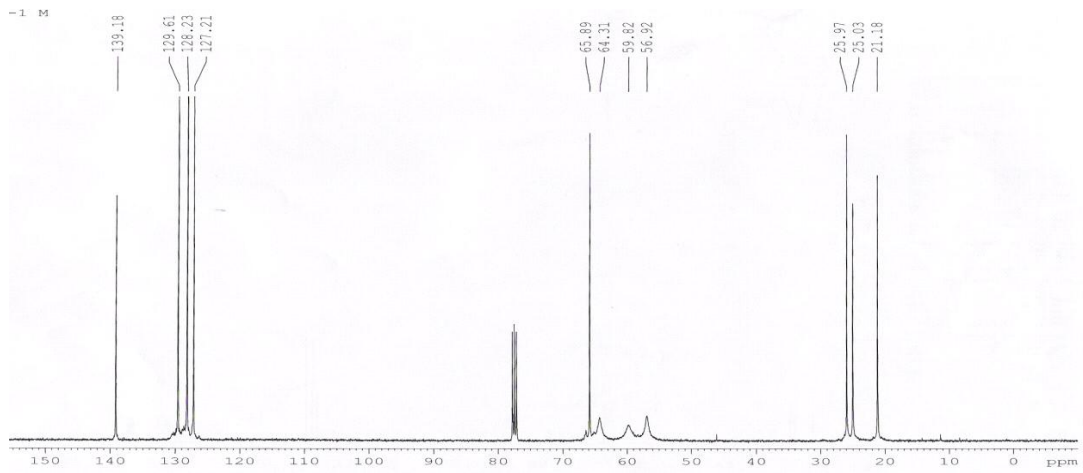
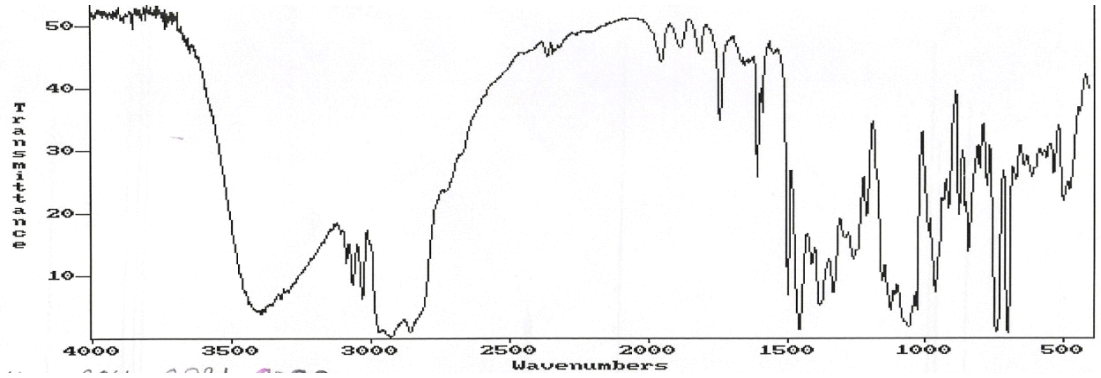
Bileşik 5'in spektrumları

Bileşik 6'nin spektrumları

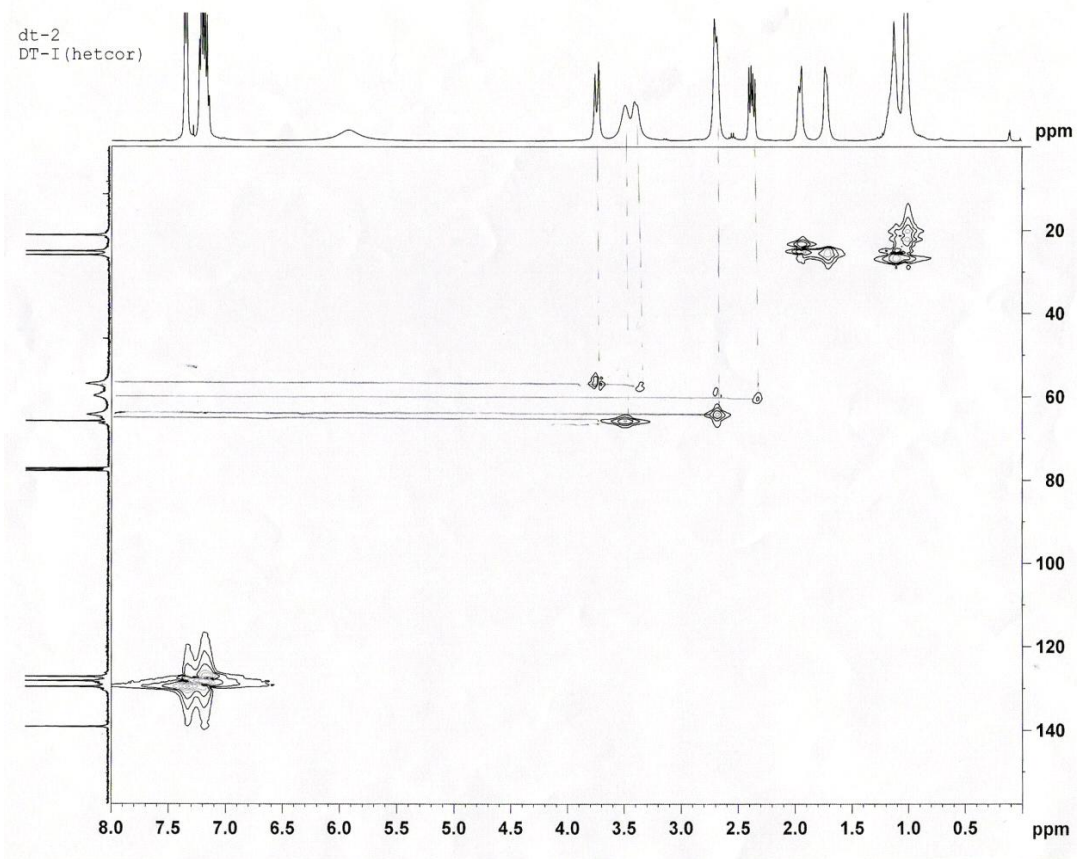
4.2. (R,R)-N,N'-Dibenzil-1-2-diaminosikloheksan 'ın ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları(1)



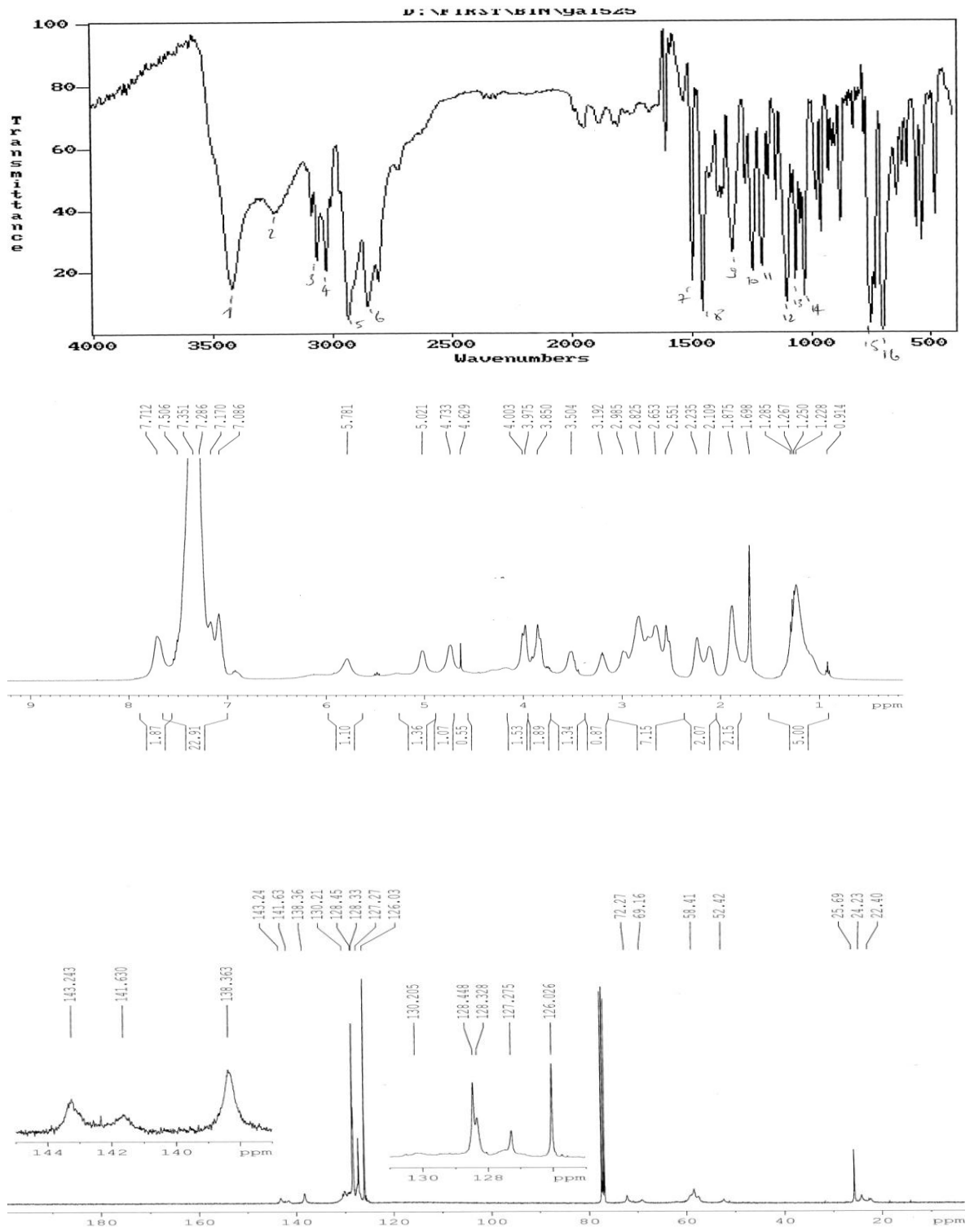
4.3. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan
(2)'nin IR, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları



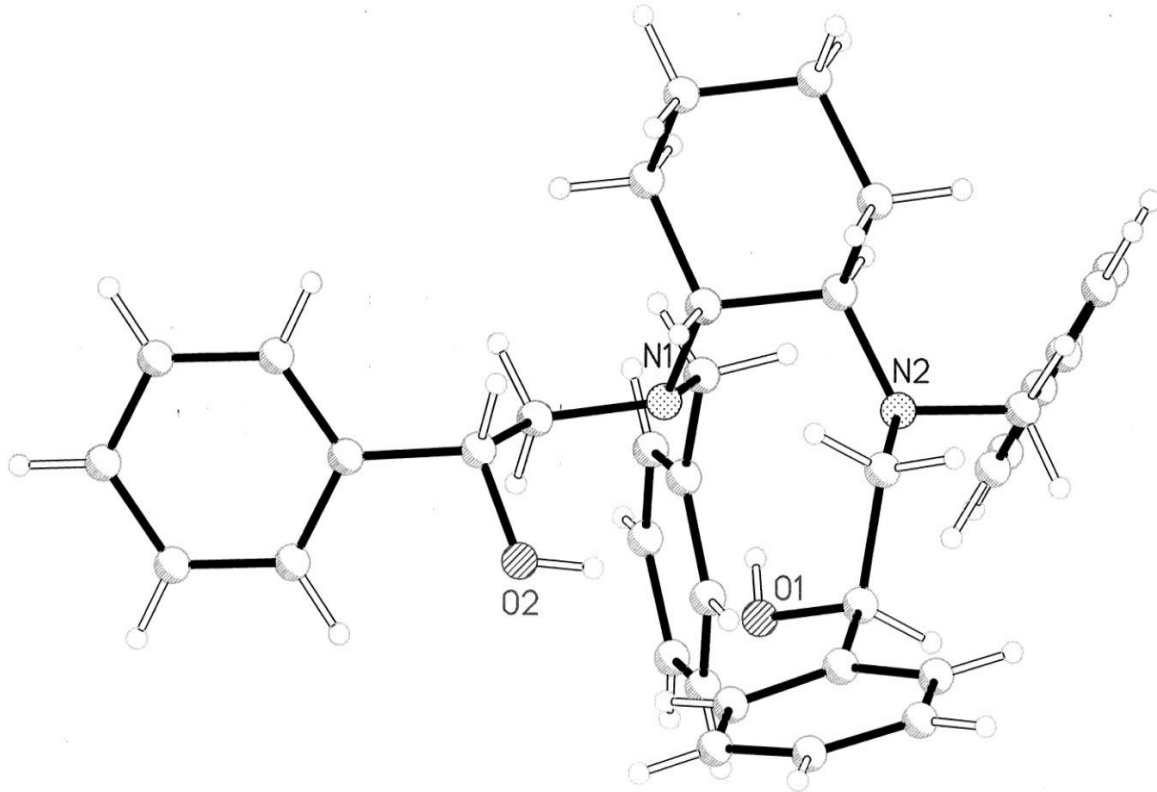
4.3. N,N'-Dibenzil-N,N'-di[(S)-2-hidroksipropil]-(1R-2R)-diaminosikloheksan
(2)'nin HMQC spektrumu



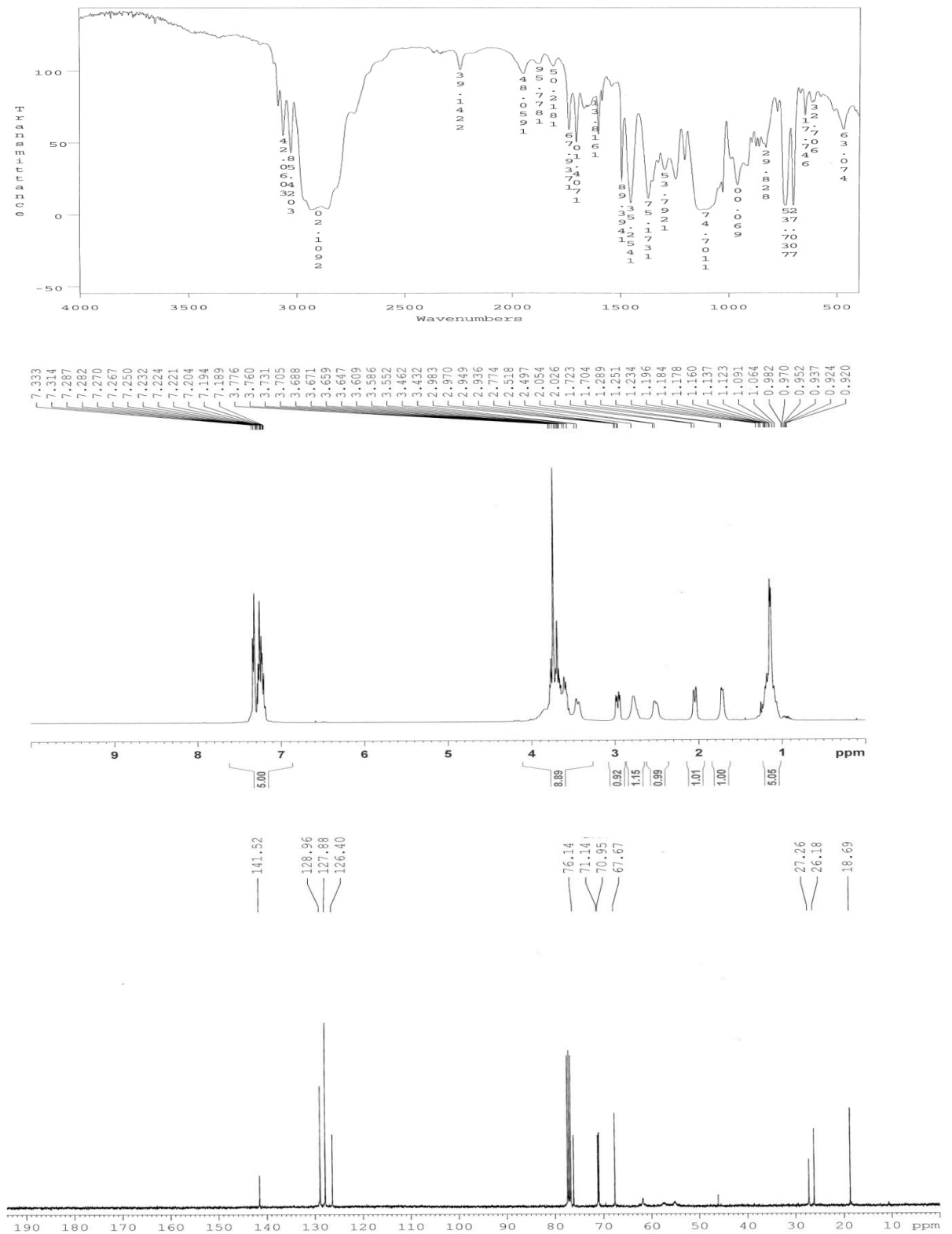
4.4. (1R,2R)- N,N'- Dibenzil-bis[(R)-2-hidroksietil]- 1,2-diaminosikloheksan'ın IR, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları(3)



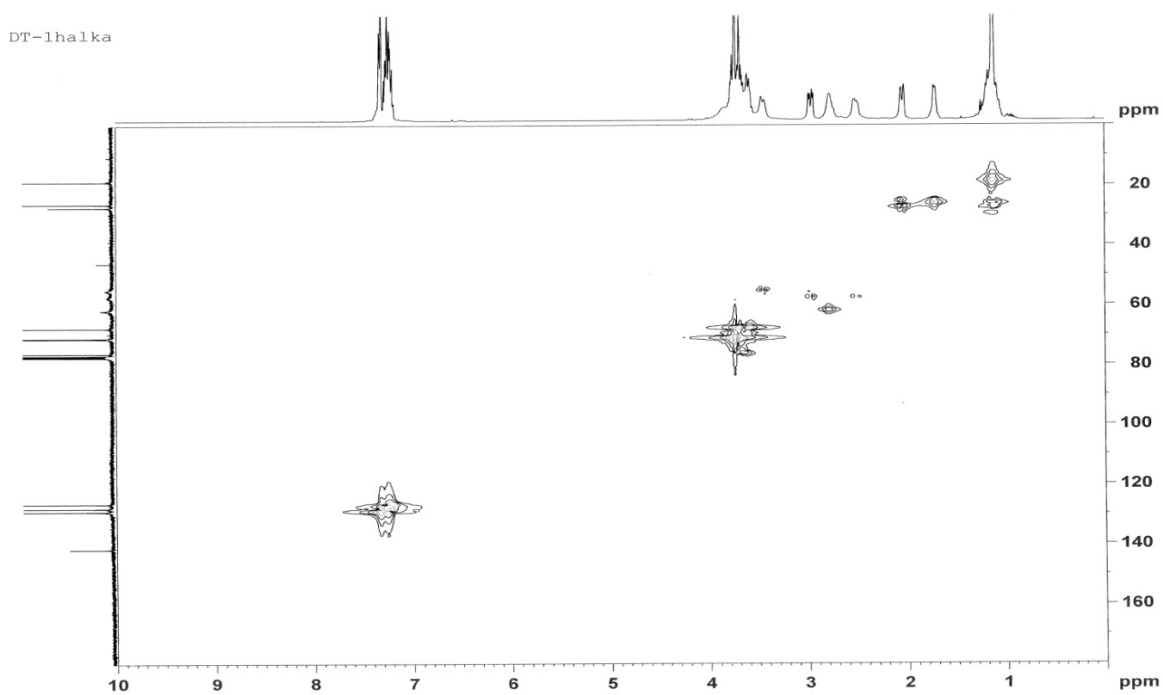
4.4. (1R,2R)- N,N'- Dibenzil-bis[(R)-2-hidroksietil]- 1,2-diaminosikloheksanın ORTEP diagramı



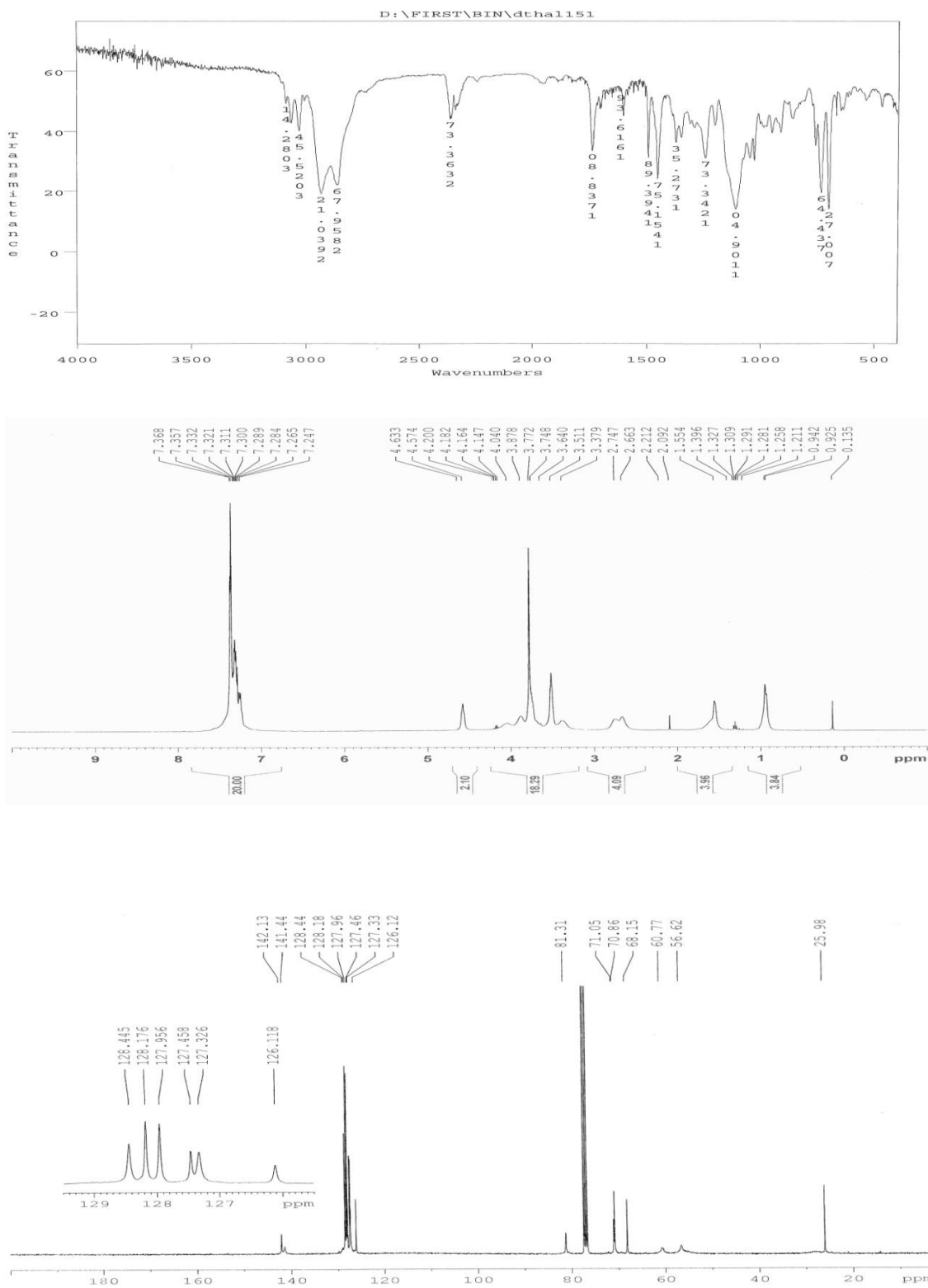
4.5. N,N'-Dibenzil – (2S,9S)- dimetil-(5R,6R)-(5,6)-Sikloheksenil-4,7-diaza-1,10,13,16-tetraoksaoktadekan ın IR, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları(4)



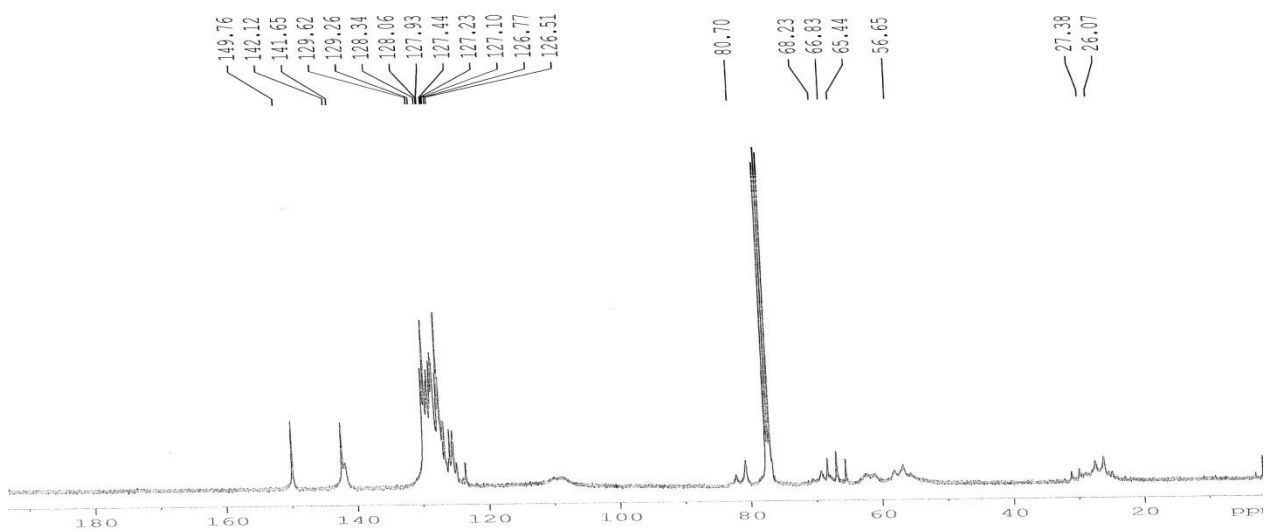
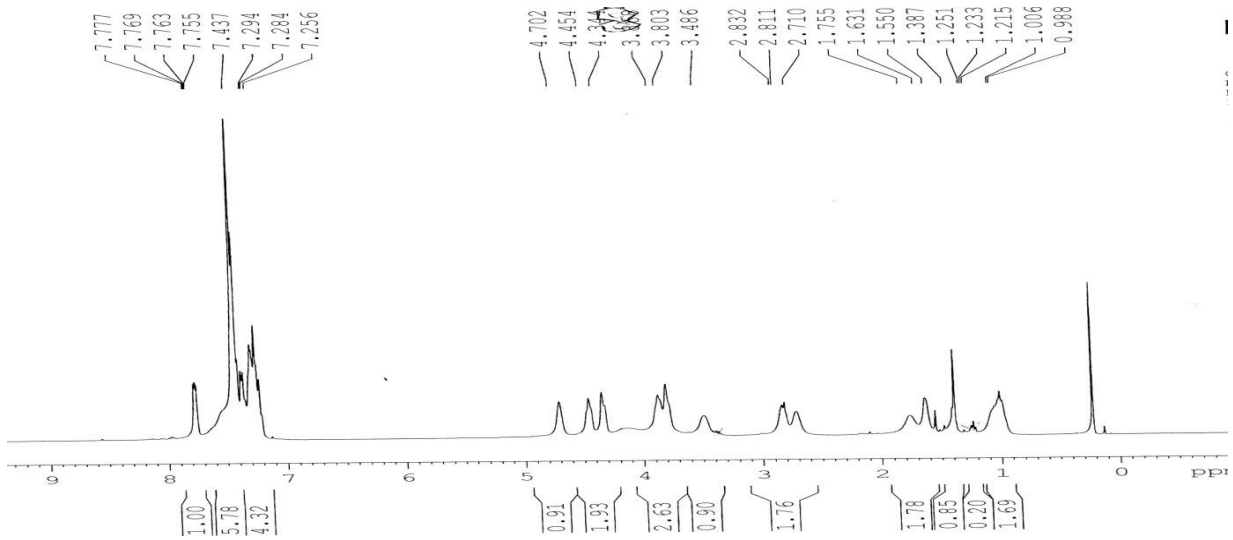
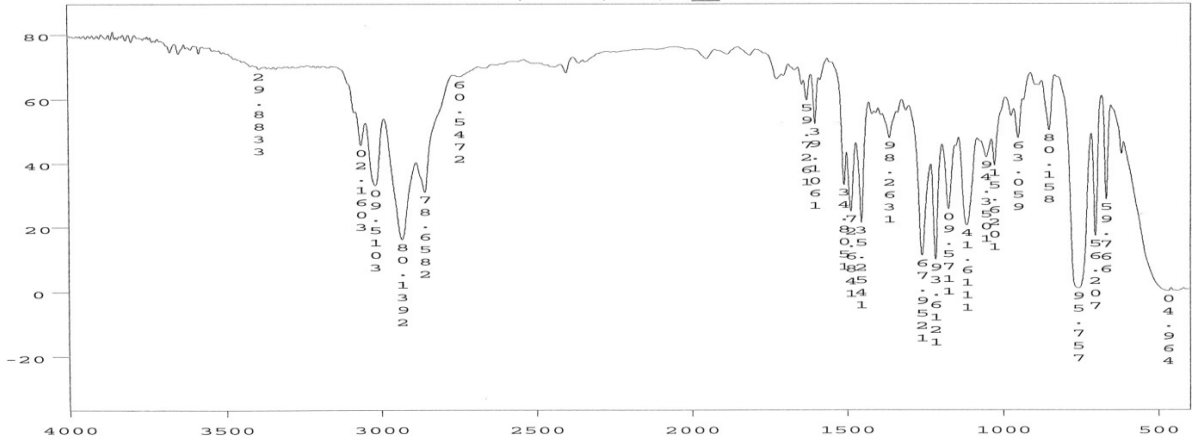
4.5. N,N'-Dibenzil – (2S,9S)- dimetil-(5R,6R)-(5,6)-Sikloheksenil-4,7-diaza-1,10,13,16-tetraoksaoktadekan in HMQC spektrumu(4)



4.6. N,N'-Dibenzil-(2R,9R)-2,9-difenil-(5R,6R)-5,6-Sikloheksenil-4,7-diaza-1,10,13,16-tetraoksaoktadekan ın IR, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları(5)



4.7. N,N'-Dibenzil-(5R,6R)-5,6-Sikloheksenil-(2R,9R)-2,9 difenil-14,15-Nafto-4,7-diaza-1,10,13,16-tetraoksidekan ın IR, ¹H ve ¹³C NMR spektrumları(6)



EK3 TABLOLAR

Tablo 5.1. Kiral konukçu **4**, **5**, **6** ve makrosiklikleri ile D- / L- konuk komplekslerinin 25 °C de $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ (100:0.25) içindeki bağlanma sabitleri (K_a), Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^\circ$) ve enantiyoseçicilikleri (K_D/K_L).

Host	Guest	K ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$)	K_L / K_D	$-\Delta G_o$ (kJ mol^{-1})
4	L-Ala-0Me.HCl	2059,73	1,92	18,92
	D-Ala-0Me.HCl	1074,11		17,30
	L-Phe-0Me.HCl	18832,39	8,64	24,40
	D-Phe-0Me.HCl	2178,65		19,05
	L-Val-0Me.HCl	196,07	2,39	13,08
	D-Val-0Me.HCl	82,10		10,92
5	L-Ala-0Me.HCl	327,11	0,24	14,35
	D-Ala-0Me.HCl	1354,64		17,87
	L-Phe-0Me.HCl	377,64	0,22	14,71
	D-Phe-0Me.HCl	1694,05		17,43
	L-Val-0Me.HCl	539,66	0,78	15,60
	D-Val-0Me.HCl	688,23		16,20
6	L-Ala-0Me.HCl	833,00	1,43	16,67
	D-Ala-0Me.HCl	580,00		15,77
	L-Phe-0Me.HCl	193,90	0,148	13,05
	D-Phe-0Me.HCl	1301,90		17,77
	L-Val-0Me.HCl	1994,40	2,09	18,83
	D-Val-0Me.HCl	952,00		17,00

Tablo 5.2.. Makrosiklik 5'ün sırasıyla L-,D-PheOMe.HCl tuzu ile ^1H NMR titrasyon deney verileri
(çözücü: CDCl_3)

L-PheAlaOMeHCl,		V[H] μL)	V[G] μL)	Vtop. μL)	[H]	[G]	δ	$\Delta\delta$	1/[G]	1/ $\Delta\delta$
							4.395			
	1	100	50	600	8.33E-04	4.17E-04	4.2267	0.1683	2.40E+03	5.94
	2	100	75	600	8.33E-04	6.25E-04	4.2295	0.1655	1.60E+03	6.04
	3	100	100	600	8.33E-04	8.33E-04	4.2408	0.1542	1.20E+03	6.49
	4	100	150	600	8.33E-04	1.25E-03	4.2493	0.1457	8.00E+02	6.86
	5	100	300	600	8.33E-04	2.50E-03	4.275	0.12	4.00E+02	8.33
	6	100	400	600	8.33E-04	3.33E-03	4.283	0.112	3.00E+02	8.93
	7	100	500	600	8.33E-04	4.17E-03	4.3151	0.0799	2.40E+02	12.52
	8	0	500	600	8.33E-04	0	4.395			

D-PheAlaOMeHCl,		V[H] μL)	V[G] μL)	Vtop. μL)	[H]	[G]	δ	$\Delta\delta$	1/[G]	1/ $\Delta\delta$
							4.395			
	1	100	50	600	8.33E-04	4.17E-04	4.36	0.035	2.40E+03	28.57
	2	100	75	600	8.33E-04	6.25E-04	4.3661	0.0289	1.60E+03	34.60
	3	100	100	600	8.33E-04	8.33E-04	4.3703	0.0247	1.20E+03	40.49
	4	100	150	600	8.33E-04	1.25E-03	4.3791	0.0159	8.00E+02	62.89
	5	100	300	600	8.33E-04	2.50E-03	4.385	0.01	4.00E+02	100.00
	6	100	400	600	8.33E-04	3.33E-03	4.39	0.005	3.00E+02	200.00
	7	100	500	600	8.33E-04	4.17E-03	4.3905	0.0045	2.40E+02	222.22
	8	0	500	600	8.33E-04	0	4.395			

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Devran AK

Doğum Yeri : Diyarbakır

Doğum Tarihi : 03.01.1985

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Fatih Lisesi / Diyarbakır – 2001

Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü/- 2007

Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D.- 2011