

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİRAL LARİAT TAÇ ETERLERİN SENTEZİ VE MOLEKÜLER
TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Mehmet KAZAYLEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

Haziran 2011

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

DİYARBAKIR

Mehmet KAZAYLEK tarafından yapılan “Kiral Lariat Taç Eterlerin Sentezi ve Moleküler Tanıma Özelliklerinin İncelenmesi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN

Üye : Doç. Dr. Mehmet KARAKAPLAN (Danışman)

Üye : Yrd. Doç. Dr. M. Zafer KÖYLÜ

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 17 / 06 / 2011

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

/ 06 / 2011

Prof. Dr. Hamdi TEMEL

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, sayın hocam Doç. Dr. Mehmet KARAKAPLAN danışmanlığında yapılmıştır. Çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemediğinden dolayı kendilerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN olmak üzere aynı laboratuvarı paylaştığım tüm değerli hocalarıma ve sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

NMR spektrumlarını çekmede yardımcı olan Dr. Cezmi KAYAN ve Uzm. Mehmet ÇOLAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya laboratuvar imkânı sağlayan Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Dekanlığına ve bu teze emeği geçen tüm Fen Edebiyat Fakültesi çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca çalışmalarım esnasında her zaman beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen aileme ve sözlüm Elçim'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
ÇİZELGE LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
EK LİSTESİ.....	VIII
KISALTMA ve SİMGELER.....	IX
1.GİRİŞ.....	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
2.1.Taç Eterler.....	7
2.1.1. Benzo Birimi İçeren Taç Eterler.....	9
2.1.2. Kriptantlar.....	9
2.1.3.Lariat Taç Eterler.....	10
2.1.3.1. C-pivot Lariat Eterler.....	11
2.1.3.2. N- pivot Lariat Eterler.....	12
2.1.3.3. BİBLE Lariat Eterler.....	12
2.1.4.Aza Taç Eterler.....	13
2.1.5. Kiral Taç Eterler ve Uygulama Alanları.....	16
2.1.5.1. Gelişmiş Kiral Tanıma Çalışmaları.....	25
2.2.Moleküler Tanıma.....	25
2.3.Enantiyomerik Tanıma.....	38
2.3.1. Enantiyomerik Tanıma İçin Temel Gereksinimler.....	38
2.4. Bağlanma Sabiti Ka'nın Uv Verilerinden Hesaplanması.....	41
2.4.1.Stokiyometrinin Hesaplanması.....	42
3.MATERYAL ve METOT.....	43
4.BULGULAR ve TARTIŞMA.....	45
4.1.Amino alkollerin Sentezi.....	45
4.1.1. N-[(S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butyl]-3-aza-1,5-difenil-(1R,5R)-1,5-pentandiol (1a).....	45
4.1.2. N-[(S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butyl]-4-aza-1,7-difenoksi-(2S, 6S)-2,6-heptandiol (2a).....	45

4.1.3. N-(2-Feniletıl)-3-aza-1,5-difenil-(1R,5R)-1,5-dihidroksipentan (3a).....	46
4.1.4. N-(2-Feniletıl)-4-aza-1,7-difenoksi-(2S,6S)-2,6-dihidroksiheptan (4a).....	46
4.2. Trietilen Glikol Ditosilat Sentezi (TEGDT).....	47
4.3. Makromolekül Sentezleri.....	48
4.3.1. N-[(S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butıl]-13-aza- (11R, 18R)-11,18-difenil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan (1b).....	48
4.3.2. N-[(S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butıl]-13-aza- (11S, 18S)-11,18-difenoksimetil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan (2b).....	49
4.3.3. N-[(2-fenil)etil]-13-aza- (11R, 18R)-11,18-difenil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan (3b).....	50
4.3.4. N-[(2-fenil)etil]-13-aza- (11S, 18S)-11,18-difenoksimetil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan (4b).....	51
4.4. UV Ölçümleri.....	52
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	53
6. KAYNAKLAR.....	57
EKLER.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	87

ÖZET

KİRAL LARİAT TAÇ ETERLERİN SENTEZİ VE MOLEKÜLER TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet KAZAYLEK

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

2011

Konuk-Konukçu kimyasının temel konuları arasında, biyolojik moleküllerin temel yapı taşı olan amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma ve ayrıştırılmaları yer almaktadır. Kiral taç eterlerin protonlanmış aminlerin moleküller tanımada kullanılabilirliklerinin bulunmasından beri kiral taç eterlerin ve protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanımalarına yönelik yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Enantioseçici tanıma işlemi sırasında her bir diastereomerik yüzdeki kiral mikroçevre değişimini değerlendirmek üzere hala bu türde yeni konukçu moleküllere güçlü bir gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmada, dört adet yeni kiral monoaza-15-taç-5 eter türevi makrosiklik (**1b-4b**) sentezlenerek; α -amino asit ester ve primer alkilamonyum tuzlarına karşı moleküler tanıma özellikleri incelenmiştir. Bunun için; temini kolay ve nispeten ucuz primer amin (*R*)-3,3-dimetil-2-bütülaminin (*R*)-stiren oksit ve (*S*)-glisidil fenil eter ile yerel seçici halka açılması tepkimelerinden yüksek bir verimle sırasıyla **1a** ve **2a** amino alkollerini sentezlendi. Benzer şekilde 2-feniletil amininin (*R*)-stiren oksit ve (*S*)-glisidil fenil eter ile tepkimelerinden sırasıyla **3a** ve **4a** amino alkollerini sentezlendi. Sentezlenen yeni monoaza taç eterlere başlangıç maddesi olacak kiral amino alkoller **1a-4a** seyreltik ortamda trietilen glikol ditosilat ile haklaşma tepkimelerinden kiral monoaza-15-taç-5 eter türevi makrosiklik bileşikler **1b-4b** % 30-48 arasında değişen verimlerle elde edildi. Sentezlenen kiral amino alkoller ve monoaza-15-taç-5 eter türevi makrosiklik bileşiklerin yapıları spektral verileriyle karakterize edildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen monoaza-15-taç-5 lariat eterler **1b-4b**; alaninin, fenilalanin ve valin metil esteri hidroklorürlerinin ve α -(1-naftil)etilamonyum perklorat enantiyomerlerine karşı moleküler tanıma özellikleri Uv-vis titrasyon yöntemi kullanılarak incelendi. Konukçu moleküller **1b-4b**'nin konuk moleküllerden amino asit esterlerine karşı kompleksleşme potansiyellerinin oldukça yüksek bir düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Bunlara ilişkin bağlanma sabitleri $7306-12969 \text{ M}^{-1}$ arasında değişirken; alkil amonyum tuzlarına karşı nispeten daha zayıf bağlandığı ($5364-6423 \text{ M}^{-1}$) belirlendi. Bununla birlikte, konukçu moleküller **1b-4b**'nin, kullanılan primer amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik seçiciliklerinin oldukça zayıf olduğu belirlenmiştir. Bunlardan **2b** ve **4b** konukçuları, fenilalanin metil esteri hidroklorürüne karşı en iyi tanımayı ($K_L/K_D = 1.3$) sergilemiştir. Halka üzerindeki stereomerkezlere ilaveten halka dışında da bir stereojenik merkez taşıyan **1b** ve **2b** konukçularının, halka dışında stereojenik merkezi olmayan **3b** ve **4b** ile kıyaslandığında aralarında enantiyomerik tanıma açısından bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir. Bu konukçu moleküllerin zayıf enantiyoseçici davranışları, yüksek konformasyonel esnekliklerine bağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kiral monoaza lariat eterler, moleküler tanıma, enantiyoseçici kompleksleşme, amino asit esterleri, UV titrasyonu.

ABSTRACT

THE SYNTHESIS OF SOME CHIRAL LARIAT CROWN ETHERS AND INVESTIGATION OF THEIR MOLECULAR RECOGNITION PROPERTIES

MSc THESIS

Mehmet KAZAYLEK

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

UNIVERSITY OF DICLE

2011

The enantiomeric recognition and the separation of amino compounds are amongst the main topics of Host-Guest chemistry because these compounds are basic building blocks of biological molecules. Extensive research has been carried out towards the synthesis of chiral crown ethers and the enantiomeric recognition of protonated primary amines. There is still a strong requirement for novel types of such host molecules in order to allow a proper evaluation of the chiral microenvironment of changes in each of the diastereomeric faces during the enantioselective recognition process.

In this study, three novel monoaza-15-crown-5 lariat ether (**1b-4b**) have been synthesized in order to investigate their molecular recognition properties towards α -amino acid ester and alkyl ammonium salts. Therefore, chiral amino alcohols **1a** and **2a** were synthesized by regioselective ring opening of (*R*)-styrene oxide and (*S*)-glycidyl phenyl ether with readily available (*R*)-3,3-dimethyl-2-butylamine in high yields. Chiral amino alcohols **3a** and **4a** were also synthesized with (*R*)-styrene oxide, (*S*)-glycidyl phenyl ether and 2-phenylamine in similar manner. The cyclization reaction of chiral amino alcohols **1a-4a** with triethylenglycol ditosylate under high dilution closure conditions gave macrocycles **1b-4b** in 30 to 48 % yields. The structures of synthesized amino alcohols and macrocycles were identified by their spectral data.

Molecular recognition properties of synthesized macrocyclics **1b-4b** towards alanine, phenylalanine and valine methyl ester hydrochlorides and α -(1-naphthyl)ethylammonium perchlorates were investigated by Uv-vis titration method. It was observed that macrocycles **1b-4b** formed complexes of appreciable binding constant towards all guests. Whereas the binding constants towards amino acid ester salts were 7306 – 12969 dm³ mol⁻¹, the lower values were obtained towards alkyl ammonium salts (5364-6423 dm³ mol⁻¹). However, macrocycles **1b-4b** exhibited low enantioselectivity towards all of protonated ammonium salts. Hosts **1b** and **2b** exhibited the highest enantioselectivity towards phenyl alanine salts by a $K_L/K_D = 1.3$. Hosts **1b** and **2b** which are bearing additionally one stereogenic center outside of macroring were not exhibited any different molecular recognition properties than **3b** and **4b**. It can be stated that the unexpected enantioselectivity behavior of the hosts was due to their high conformational flexibility.

Key Words: Chiral monoaza lariat ethers, molecular recognition, enantioselective complexation, amino acid esters, Uv-vis titration.

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 1.1. Sentezlenen kiral amino alkoller ve monoaza-15-taç-5 lariat eterlerin yapıları ve adlandırılmaları.....	3
Çizelge 2.1. 18-crown-6 bileşiklerinin adlandırılması.....	8
Çizelge 2.2. Bazı kriptantların adlandırılması.....	10
Çizelge 2.3. Hidroksietil kollu bazı lariat eterlerin adlandırılması.....	11
Çizelge 2.4. 29a, 29b, 30a ve 30b kiral konuklar için titrasyon verileri.....	30
Çizelge 2.5. 33-34 makrohalkalar için UV titrasyon verileri.....	32
Çizelge 2.6. 36 a-c için titrasyon verileri.....	34
Çizelge 2.7. 37a-c makrohalkaları için titrasyon verileri.....	35
Çizelge 2.8. 38 ve 39 halkaları için titrasyon verileri.....	36
Çizelge 5.1. Makrohalka-guest etkileşmesinde bağlanma sabiti (K_a), Gibbs serbest enerji değişimi (ΔG_o) ve enantioseçicilik K_L/K_D	56

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Etilenoksitin halkalı oligomerleri.....	7
Şekil 2.2. Taç eterin metal katyonu ile kompleksleşmesi.....	8
Şekil 2.3. İç-dış bisiklik aminler: (a) dış-dış, (b) iç-iç konformasyonu.....	9
Şekil 2.4 Sübstitüe etilen glikol ile C-pivot lariat eterlerin hazırlanması.....	11
Şekil 2.5. Sübstitüe etilen glikol ile C-pivot lariat eterlerin hazırlanması-2.....	12
Şekil 2.6. N-pivot lariat eter sentezi.....	12
Şekil 2.7. BİBLE lariat eter sentezi.....	13
Şekil 2.8. Kapatma metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanması.....	14
Şekil 2.9. Kiral 9 bileşiğin hazırlanması.....	15
Şekil 2.10. Crab-like metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanışı.....	15
Şekil 2.11. Bazı kiral taç eterler.....	19
Şekil 2.12. Kiral 2,16-disubstitüe Piridino-18-Taç-6 ve 36-Taç-12 yan ürünün hazırlanması.....	19
Şekil 2.13. π - π etkileşimi ve tripodal hidrojen bağı.....	20
Şekil 2.14. Kiralite kaynağı amino asit olan kiral makrosikliklerin sentezi.....	21
Şekil 2.15. Kiral binaftil makrosiklik bileşik sentezi.....	23
Şekil 2.16. Kiral diamido-, ditiyonamido-, diaza- ve azapiridino-18-crown-6 ligandlar.....	24
Şekil 2.17. Kiral amonyum katyonlar.....	25
Şekil 2.19. Ditosilat ile amino alkol halkalaşması.....	31
Şekil 2.21. Kiral BODİPY bağlı aza taç eter (S,S)-36a, (S,S)-36b ve kiral analogu 36c sentezi.....	33
Şekil 2.22. Kiral monoaza taç eterler (S,S)-35a ve (S,S)-35b sentezi.....	33
Şekil 2.23. Akridin ünitesi içeren taç eterler.....	35
Şekil 2.24. Kiral amino alkol ve kiral piridin ünitesi içeren makrosiklik sentezi.....	36
Şekil 2.26. Üç nokta hidrojen bağı.....	40
Şekil 2.27. Stokiyometrinin belirlenmesi için Job Plot örneği.....	42
Şekil 3.1. Diol ve halkaların sentezi.....	43
Şekil 4.1. Moleküler tanımda kullanılan konukçular.....	52

EK LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek 1. NMR ve IR Spektrumları.....	73
Ek 2. UV Spektrumları.....	82
Ek 3. Tablolar ve Grafikler.....	83

KISALTMA ve SİMGELER

RNA	: Ribonükleik asit
TEGDT	: Trietilen glikol ditosilat
18C6	: 18-crown-6
NMR	: Nükleer magnetik rezonans
PGME	: Fenil glisin metil ester
EDC	: Enantiyomer distribution constant
$V_{[H]}$: Host hacmi
$V_{[G]}$: Guest hacmi
KMnO ₄	: Potasyum permanganat
MgSO ₄	: Magnezyum sülfat
HPLC	: Yüksek performans sıvı kromatografisi
PAME	: Fenilalanin metil ester
THF	: Tetra hidro furan
NaH	: Sodyum hidrür
CDCl ₃	: Döterokloroform
KBr	: Potasyum bromür
LCE	: Lariat crown eter
Host	: Konukçu molekül
Guest	: Konuk molekül
PEA	: Feniletıl amin
NEA	: Naftiletıl amin
IR	: İnfraret spektroskopisi
K_a	: Bağlanma sabiti
UV-vis	: Ultra violet-visible spektroskopisi

1.GİRİŞ

Bu çalışmada stereojenik merkezinde farklı sübstitüentler içeren monoaza-15-taç-5 türevi makrosikliklerin sentezi ve kiral merkezdeki sübstitüentlerin enantiyomerik tanıma üzerindeki etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Literatürde kiralite kaynağı farklı çıkış maddelerinden makrosiklik taç eterler sentezlenmekte ve bunlarla ilgili değişik uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalar arasında enantiyomerik tanımaya büyük bir önem verilmektedir.

Lariat eterler yan kolları sayesinde taç eterlerden daha hızlı kompleks verme ve kriptantların üç boyutlu yapısına sahip olma özelliklerinden dolayı taç eter ve kriptant arasında bileşikler olarak tanımlanırlar. Bir katyon ile kompleks verirken, yan kol veya kollarla, makrohalka ile aynı ya da zıt yönde koordinasyona katkıda bulunabilirler. Bu sebeple çalışmamızda temini kolay ve nispeten ucuz çıkış maddelerinden yola çıkılarak iki adımda dört adet yeni kiral monoaza-15-taç-5 türevi lariat eterlerin sentezi planlanmıştır. Bunun için, ilk aşamada biri kiral olmak üzere iki adet primer amin bileşiği, iki eşdeğer mol kiral epoksit ile etkileştirmek suretiyle dört adet kiral amino alkol sentezlenmiştir. Kiral amin olarak (*R*)-3,3-dimetil-2-bütil aminin çıkış maddesi olarak seçilmesinin nedeni, bu bileşiğin *t*-bütil- sübstitüentin öngörülen moleküler tanıma üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Bununla birlikte, ikinci amin bileşiği (2-feniletilamin) ise aromatik ünitenin katyonla koordine olabilecek potansiyeli dolayısıyla kompleksleşme karakterini artıracaklığı düşüncesiyle seçilmiştir.

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, stereokimyasılarına bağlıdır. Enantiyoselektif reseptörlerin dizaynı, sentezi ve yapısal aktiviteleri, hala araştırmaların 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 tanıma 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.

Bu çalışmada, kiralite kaynağı olarak, (*R*)-stirenoksit, (*S*)-glisidilfenil eter ve (*R*)-3,3-Dimetil-2-bütülin kullanılarak; stereojenik merkezinde fenil ve fenoksimetil sübstitüentleri taşıyan dört adet yeni kiral monoaza 15-taç-5 eter türevinin sentezi planlanmıştır (Çizelge 1.1). Bu tür makrosikliklerin sentezi, enantioseçici reaksiyonlarda olası geçiş durumu sayısını azalttığından, bu tür moleküllere özel bir ilgi gösterilmektedir. İkinci aşamada ise bu kiral makrosikliklerin aromatik ve alifatik grup içeren D-,L-alanin, fenilalanin, valin metil esterleri ve α -(1-naftil)etil amin tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma özellikleri, Uv-vis. titrasyon yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Enantiyomerik tanıma kiral merkezlerdeki sübstitüentler ile konuk konumundaki amonyum katyonlarının alkil grupları arasındaki sterik itmelerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu sayede, kiral merkezdeki alkil gruplarının yapısının enantiyomerik tanıma üzerindeki etkisi yanında; sentezlenen konukçu moleküllerin konuk moleküllerle kompleksleşme kabiliyetleri de incelenecektir.

Çizelge 1.1. Sentezlenen kiral amino alkoller ve monoaza-15-taç-5 lariat eterlerin yapıları ve adlandırılmaları

Bileşiğin yapısı	Bileşiğin adı	Bileşiğin nosu
	N-[(<i>S</i>)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butyl]-3-aza-1,5-difenil-(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1,5-pentandiol	1a
	N-[(<i>S</i>)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butyl]-4-aza-1,7-difenoksi-(2 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-2,6-heptandiol	2a
	N-(2-Feniletıl)-3-aza-1,5-difenil-(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1,5-dihidroksipentan	3a
	N-(2-Feniletıl)-4-aza-1,7-difenoksi-(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dihidroksiheptan	4a
	N-[(<i>S</i>)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butyl]-13-aza-(11 <i>R</i> ,18 <i>R</i>)-11,18-difenil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan	1b
	N-[(<i>S</i>)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butyl]-13-aza-(11 <i>S</i> , 18 <i>S</i>)-11,18-difenoksimetil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan	2b
	N-[(2-fenil)etil]-13-aza- (11 <i>R</i> , 18 <i>R</i>)-11,18-difenil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan	3b
	N-[(2-fenil)etil]-13-aza- (11 <i>S</i> , 18 <i>S</i>)-11,18-difenoksimetil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan	4b

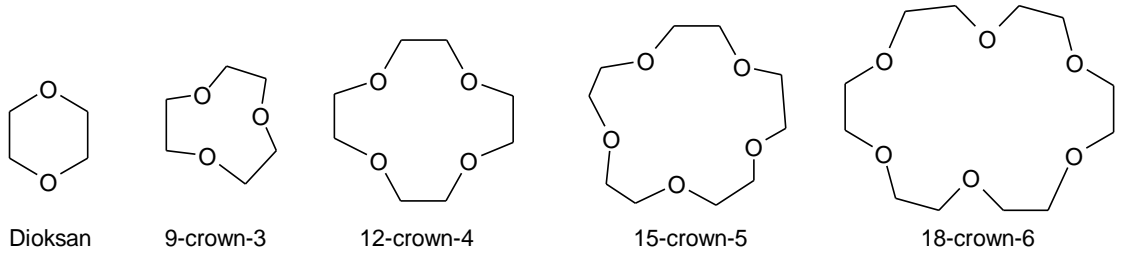
2. KAYNAK ÖZETLERİ

Makrosiklik eterler, etilen (ve/veya propilen, vd.) köprüleri ile üçten yirmiye kadar heteroatomun (Donör atomun) birbirine bağlandığı halkalı bileşiklerdir. O, N, P ve S gibi heteroatomlardan yalnızca birini ihtiva eden makrohalkaların (Makrosiklik polieterler, poliaminler, polifosfinler ve politiyoeterler) yanında birkaç heteroatomu bir arada içeren makrohalkalar da mevcuttur. Sadece O içerenler taç (Crown) eter, O ve N içerenler aza-taç eter, O, N ve S içerenler tiya-aza-taç eter olarak bilinmektedir. Makrosiklik eterler katyon, anyon veya nötral molekülleri bağlayabilecek ve hapsedebilecek bir boşluğa sahip olduklarından dolayı oldukça önemli bir bileşik sınıfıdır ve içerdikleri heteroatom türüne bağlı olarak farklı kompleksleşme davranışları gösterir. Heteroatom olarak sadece O içeren makrohalkalar alkali ve toprak alkali metal katyonları ile kararlı kompleksler verirken (Pedersen 1970, Lindoy ve ark. 1976), N ve/veya S donörlerini içeren makrohalkalar geçiş metali katyonlarına karşı duyarlıdır. Bununla birlikte aza taç eterler alkali ve toprak alkali metal katyonlarının yanında geçiş metali katyonları ile (Pedersen ve Frensdorff 1972) ve O ve/veya S donör atomlarını N donörleri ile birarada içeren karışık donörlü makrohalkalar geçiş metali katyonları ile (Davis ve ark. 1998, elshani ve ark 1999) kompleks vermektedir. Etilenoksi ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$) birimlerinin tekrarlandığı ve dioksanın halkalı oligomerleri olan taç eterlerin 1967 yılında Pedersen tarafından sentezlenmesi ve alkali ve toprak alkali metal katyonlarına karşı gösterdikleri reaksiyon yatkınlıklarının (Pedersen 1967, 1970) anlaşılmasından sonra tek halkalı (koronand), iki halkalı (kriptand) ve üç halkalı (seferand) çok dişli ligandların yanı sıra, makrohalkadaki C-atomuna (C-pivot), N-atomuna (N-pivot) ve iki N-atomuna (BİBLE) fonksiyonel grupların bağlı olduğu lariat (lasso- rope-and-tie) eter ligandları hazırlanmıştır (Weber ve Vögtle 1980, Gokel 1991). Bu bileşikler kısa sürede uygulama ve araştırma alanı bulmuştur (Vögtle ve Weber 1984, Lindoy 1987, Weber 1992 Winefordner 1997): i) alkil amonyum tuzları ve nötral organik moleküller ile H-bağına dayanan moleküller (inclusion) kompleksler verdiklerinden (Kado ve Kimura 2003) optikçe aktif aminoasitlerin rezolüsyonunda (Cram ve ark. 1978), ii) metal katyonları ile seçimli kompleksler verdiklerinden iyon seçici elektrot yapımında (Ryba ve Petranek 1973) ve iii) reaksiyon hızını ve verimini artırdıklarından faz-transfer reaksiyonlarında katalizör olarak (Cook ve ark 1974, Bartsch ve Yand 1984) kullanılmışlardır. Bunların dışında trapeutik, sentetik iyonofor, antibiyotik ve protein-

metal bağlayıcı bileşikler olarak biyolojik aktiviteye sahip oldukları (Armstrong ve Lindoy 1975, Redd ve ark 1998), doğal ve sentetik membranlardan metal katyonlarının taşınmasında önemli bir rol oynadıkları (Lindoy ve Baldwin 1988) ve alkali metalleri ile elektrid ve alkalid olarak adlandırılan kristal yapıli kompleksler oluşturdukları (Wagner ve Dye 1996, Dye 1997) da belirlenmiştir. Ayrıca piridin içeren makrohalkaların redoks katalizörü, floresan redoks açma-kapama ve antibakteriyel bileşikler olarak görev yaptığı da ifade edilmiştir (Herrera ve ark 2003). Taç eter (Wang ve Gokel 1996), aza- taç eter (Wang ve ark. 1995a-b, Farrugia ve ark. 1997) ve tiya-aza-taç eter (Groth ve ark. 1996) gibi makro halkalara bağlı olan kollu ligantların (Lariat eterlerin) yük transferi için model bileşikler olduğu bulunmuştur. Bu bileşiklerin membranlar ve biyopolimerler ile kendine özgü ve ilginç supramoleküler bileşimler ve supramoleküler kompleksler oluşturduğu ve bu bileşimlerin ve komplekslerin, hem lariat eterlerin hem de membran-biyopolimerlerin orijinal fonksiyonlarını değiştirerek supramoleküler özellikler ortaya koyduğu ifade edilmiştir (Tsukube 1996). Aza-taç eter halkasına bağlanan fonksiyonlu gruplar değıştikçe, oluşan lariat eterler farklı özellik göstermiştir. Örneğin nükleotit bazlarını içeren lariat eterlerin reseptör sistemi oluşturduğu (Schall ve Gokel 1994), ferrosen içeren lariat eterlerin redoks aktif iyon yakalayıcı (iyonofor) olduğu (Beer ve ark. 1994) ve antrakinin sübstitue lariat eterlerin elektrokimyasal açma-kapama işlemlerinde kullanıldığı (Echegoyen ve ark. 1994, Mendoza ve ark. 1994) belirlenmiştir. Bununla birlikte makrosiklik eter komplekslerinin ilaç sanayinden hidrometalurjiye kadar birçok uygulama alanına sahip olduğu bulunmuştur (Bertolo ve ark. 2001a-b). Floresan problemler, magnetik rezonans görüntüleme bileşikleri ve RNA'nın katalitik bölünmesini sağlayan sentetik nükleazlar olarak birçok uygulama alanı belirlenmiştir (Hancock ve ark 1988, 1996, Radecka-Paryzek ve ark. 1998, Voss ve ark. 2001). Yapısında iki taç eter halkası bulunduran bileşikler ise bis(taç) eterler veya kompleks oluşturabilecek iki aktif bölgeye sahip olduklarından ditopik ligantlar olarak adlandırılmıştır (Shinkai ve ark. 1988, Beer ve ark. 1990). Bis(taç) eterlerin en önemli özelliği çapı taç eter halkasının boşluğundan daha büyük olan alkali ve toprak alkali katyonlarını iki taç eter halkası arasında sandviç tipi kompleks vererek koordine etmesidir. Bu tür komplekslerin, koronand komplekslerinden daha kararlı olduğu belirlenmiştir (Bourgoin ve ark. 1975, Handyside ve ark. 1982, Beer 1986).

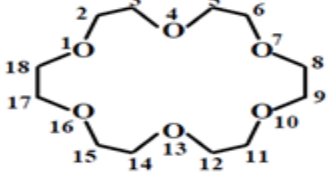
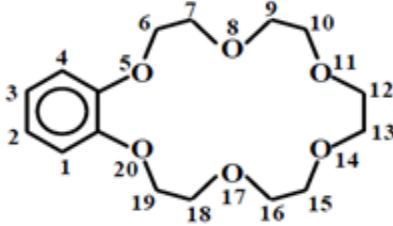
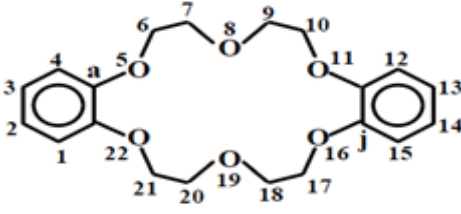
2.1. Taç Eterler

Pedersen tarafından ilk olarak 1967 yılında sentezlenen taç (crown) eterler (Pedersen 1967), dioksanın halkalı oligomerleri olup etilenoksi (-CH₂CH₂O-) birimlerinin tekrarlandığı bileşiklerdir (Şekil 2.1). Bu bileşiklere verilen taç eter notasyonu; (CH₂CH₂O)_n tipi makrosiklik halkaların, karmaşık olan organik adlandırılmalarından (Çizelge 2.1) ve taç şeklindeki görünümünden dolayı ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, etilenoksi birimlerinin üçlü, dördü, beşli ve altılı tekrarları sırası ile 9-crown-3, 12-crown-4, 15-crown-5 ve 18-crown-6 şeklinde kısaltılmıştır.



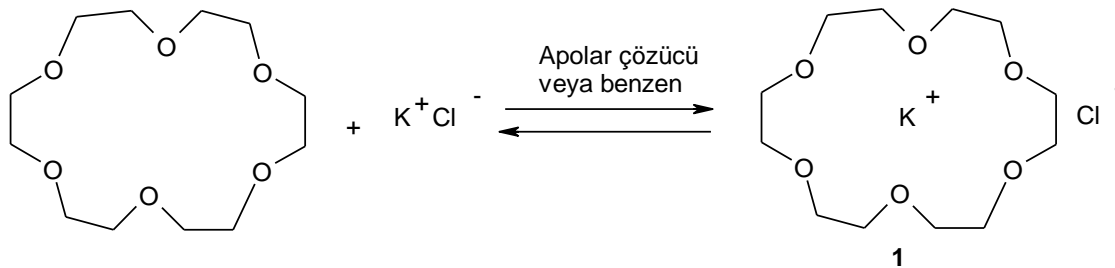
Şekil 2.1. Etilenoksitin halkalı oligomerleri

Çizelge 2.1. 18-Taç-6 bileşiklerinin adlandırılması

Bileşik	IUPAC adlandırılması	Pedersen adlandırılması
	2,3,5,6,8,9,11,12,14,15,17,18-Dodekahidro-1,4,7,10,13,16-hekzaoksasiklooktadeekan	18-Crown-6 (18C6)
	6,7,9,10,12,13,15,16,18,19-dekahidro-5,8,11,16,19,22-Hekzaoksa-benzosiklooktadekan	Benzo-18-crown-6 (B18C6)
	6,7,9,10,17,18,20,21-oktahidro-5,8,11,16,19,22-heksaoksa-dibenzo[a,j]siklooktadekan	Dibenzo-18-crown-6 (DB18C6)

Taç eterler, primer amonyum katyonları, alkali metal ve toprak alkali metallerle seçici ve kararlı kompleksler oluşturan makrosiklik polieterlerdir. Kimyacılar bu bileşiklerin kiral türevlerinin enzimatik ve diğer reaksiyonlarda kiral tanıma için bir model oluşturduğunu fark ettiler. Daha sonraki yıllarda makrosiklik bileşikler yanında, bisiklik ve polisiklik halkalar sentezlendi ve makrosiklik halkada oksijen yerine/yanında azot ve kükürt içeren bileşikler de sentezlendi ve çalışıldı (Lehn 1978).

Taç eterlerin en önemli özelliği olan metal katyonları ile kompleks oluşturma özelliği, 1987 yılında Nobel ödülünü paylaşan Pedersen, Lehn ve Cram tarafından keşfedilmiştir. Tipik bir kompleksleşme şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Taç eterin metal katyonu ile kompleksleşmesi

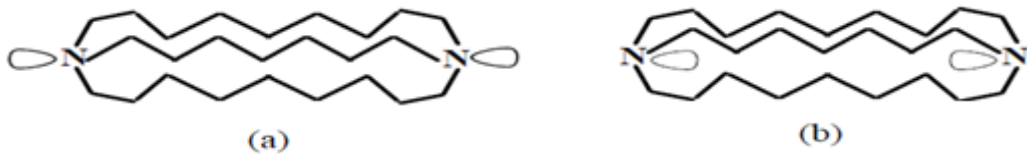
2.1.1. Benzo Birimi İçeren Taç Eterler

Taç eterlerin benzo türevlerinin primer alkilamonyum tuzları ile kompleks oluşturma özelliklerinin aza-taç eterlerinkine benzediği görülmüştür (Timko ve ark. 1974, De Jong ve ark. 1976, 1977). Aza taç eterlerde, benzo takısının avantajı, potansiyel olarak sentezi kolaylaştırması, host bileşiğinin organik çözücüdeki çözünürlüğünü arttırması, host makrosiklik ve komplekslerinin NMR spektrumlarını basitleştirmesidir (Leslie ve ark. 1979).

Makrosiklik yapıda kaynaşmış halkalar ve karboksilik çekirdek aromatik ya da doymuş olabilir. Genel olarak, doymuş taç bieşikleri ile oluşan komplekslerin alifatik çözücülerdeki kararlılığı ve çözünürlüğünden daha iyidir. Fakat aromatik birimden dolayı, bu bileşiklerle kompleks oluşumunun ticari UV-spektrometreleriyle takip edilebilme gibi belirli avantajları vardır (Pedersen ve Bromels 1974).

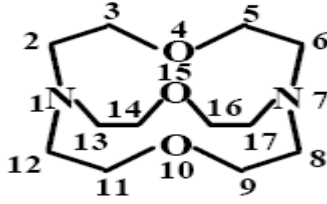
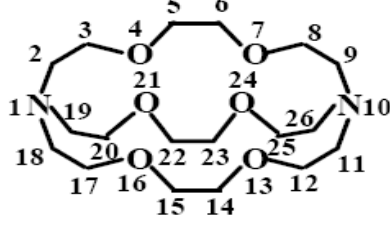
2.1.2. Kriptantlar

Park Simmons (1968), üç hidrokarbon zinciri için bağlantı noktası olarak iki azot atomunu kullanarak oluşturdukları yapıları, iç-dış bisiklik aminler olarak tanımlamıştır. İç-dış kelimesi, iki bağlantı noktasında bulunan azot atomları üzerindeki elektron çiftinin, halkanın içine veya dışına doğru yönelmesine göre ifade edilmiştir (Şekil 2.3). Park ve Simmons'un sentezlediği bileşiklere çok benzeyen fakat hidrokarbon zinciri yerine etilenoksi birimlerini içeren ve kriptant olarak isimlendirilen bileşikler, ilk olarak Lehn ve Sauvage (1969) tarafından sentezlenmiştir. (Dietrich ve ark. 1969) (Çizelge 2.2). Adlandırılmalarının oldukça uzun olmasından dolayı, Lehn kriptantları adlandırırken Pedersen gibi kısaltma yapmış; fakat Pedersen'in tersine, halkadaki atom sayısını vurgulamaktan ziyade donör atomlarının sayısını dikkate almıştır. Örneğin Çizelge 2.2'de IUPAC ve Lehn adlandırması verilen ilk kriptant, azota bağlı olan üç etilenoksi zincirinde bir oksijen atomuna sahip olduğu için kriptant [1.1.1] olarak kısaltılmıştır.



Şekil 2.3. İç-dış bisiklik aminler: (a) dış-dış, (b) iç-iç konformasyonu

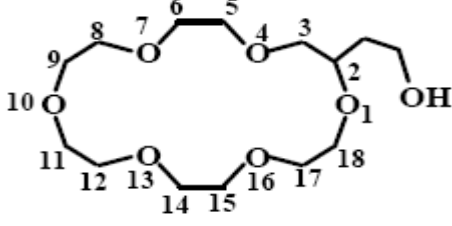
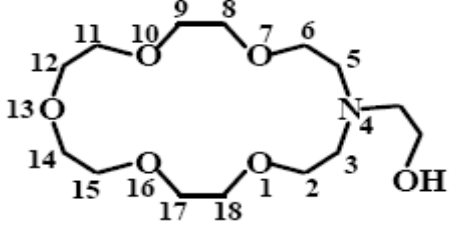
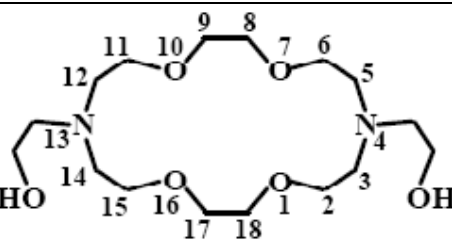
Çizelge 2.2. Bazı kriptantların adlandırılması

Bileşik	IUPAC adlandırılması	Pedersen adlandırılması
	4,10,15-trioksa-1,7-diazabisiklo[5.5.5]trioksan	Kriptant [1.1.1]
	4,7,13,16,21,24-hekzaoksa-1,10-diazabisiklo[8.8.8]heksaoksan	Kriptant [2.2.2]

2.1.3. Lariat Taç Eterler

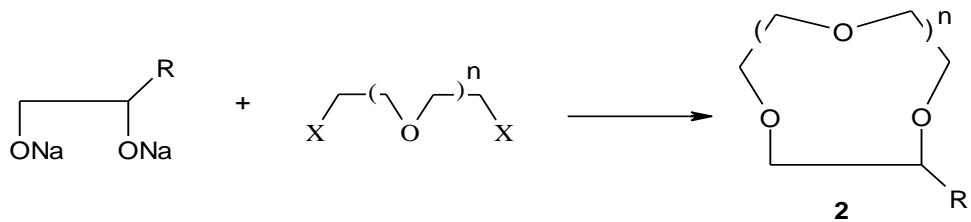
Lariat eterler, makrosiklik halkadaki karbon atomu ve/veya atomlarına veya azot atomu ve/veya atomlarına fonksiyonel grupların bağlı olduğu kollu tek halkalı polieter bileşikleridir (Gokel 1991). Yan kolları sayesinde taç eterlerden daha hızlı kompleks verme ve kriptantların üç boyutlu yapısına sahip olma özelliklerinden; dolayı taç eter ve kriptant arasında bileşikler olarak adlandırılırlar. Bir metal katyonu ile kompleks verirken, yan kol veya kollar, makrohalka ile aynı ya da zıt yönde koordinasyona katkıda bulunabilir. Bir taç eter molekülüne fonksiyonel kol veya kollar birçok amaç için bağlanabilir. Örneğin taç eter halkasına bağlanan bir sikloheksan grubu, makrohalkanın organik çözücülerdeki çözünürlüğünü arttırmıştır. Taç eter halkasına bağlanacak olan kolun seçiminde, makrohalka metal katyonuna koordine olurken koordinasyona katkıda bulunabilecek olan kollar (eterik veya karbonil grupları) daha çok tercih edilmiştir.

Çizelge 2.3. Hidroksietil kollu bazı lariat eterlerin adlandırılması

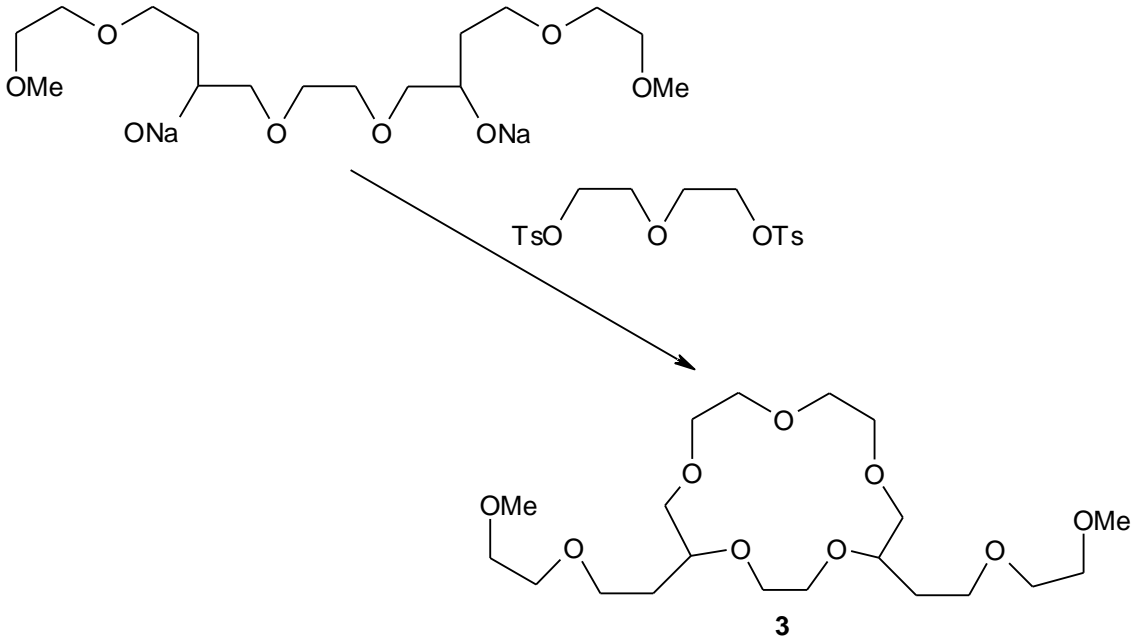
Bileşik	IUPAC adlandırılması	Pedersen adlandırılması
	2-(2-hidroksietil)- 1,4,7,10,13,16- hekzaoksasikloheptadekan	2-(2-hidroksietil)- 18-crown-6
	N-(2-hidroksietil)- 1,7,10,13,16-pentaoksa- 4-azasikloheptadekan	N-(2- hidroksietil)- monoaza-18- crown-6
	N,N'-bis(2-hidroksietil)- 1,7,10,16-tetraoksa-4,13- diazasikloheptadekan	N,N'-bis(2- hidroksietil)-4,13- diaza-18-crown-6

2.1.3.1. C-Pivot Lariat Eterler

C-Pivot lariat eterler, genel olarak taç eterlerin hazırlanmasında kullanılan yöntemlere benzer şekilde hazırlanmıştır. Örneğin süstitüe edilen glikoller, C-Pivot lariat eterlerin hazırlanmasında kullanılmıştır (Şekil.2.4 ve Şekil 2.5) (Maeda ve ark 1982, Bowsher ve ark 1984).



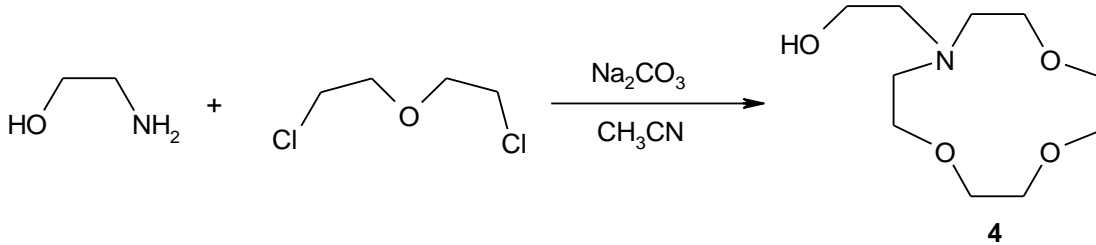
Şekil 2.4. Süstitüe edilen glikol ile C-Pivot lariat eterlerin hazırlanması



Şekil 2.5. Süstitüe etilen glikol ile C-Pivot lariat eterlerin hazırlanması-2

2.1.3.2. N-Pivot Lariat Eterler

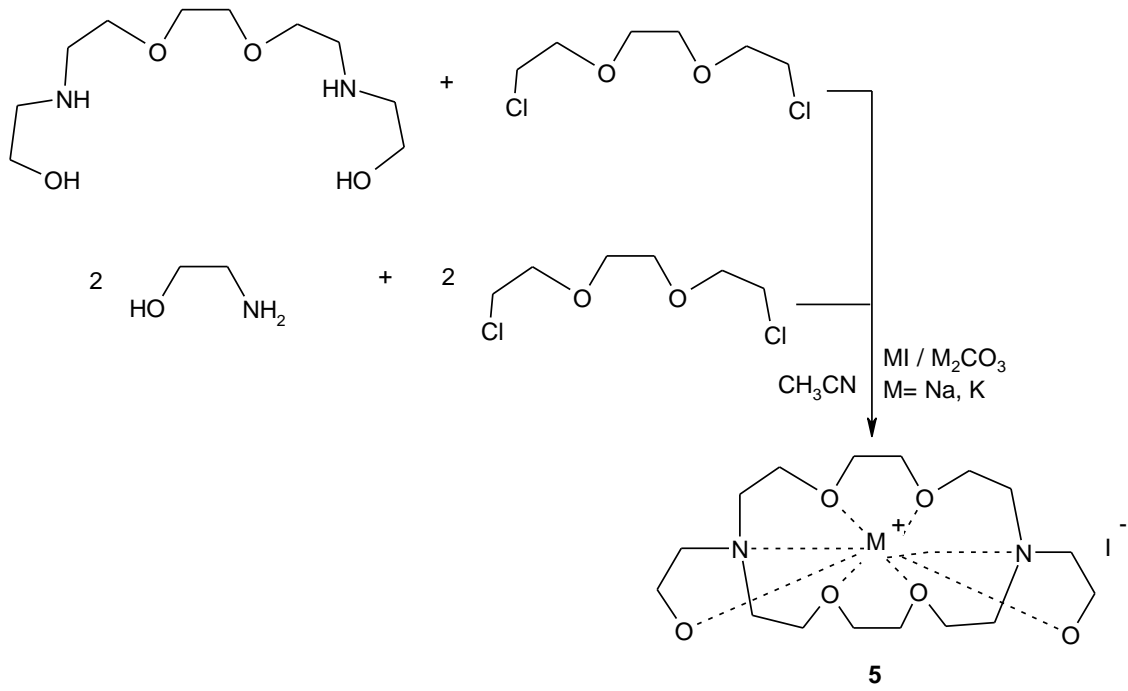
N-Pivot lariat eterler, kuru CH_3CN ortamında ve baz olarak Na_2CO_3 kullanılarak hidroksialkil aminlerin oligo(etilen)glikol diklorürler ile reaksiyonundan hazırlanmıştır (Şekil 2.6) (Calverley ve Dale 1982).



Şekil 2.6. N-pivot lariat eter sentezi

2.1.3.3. BİBLE Lariat Eterler

Hidroksialkil aminlerin Na^+ ve K^+ iyonlarının kalıplaştırma etkisi ile oligo(etilen)glikol diklorürlerin reaksiyonundan BİBLE lariat eter kompleksleri sentezlenmiş ve komplekslerin ekstraksiyonu veya destilasyonu ile serbest BİBLE lariat eterler elde edilmiştir (Şekil 2.7) (Gato ve ark 1986, Krakowiak ve ark 1990).



Şekil 2.7. BİBLE lariat eter sentezi

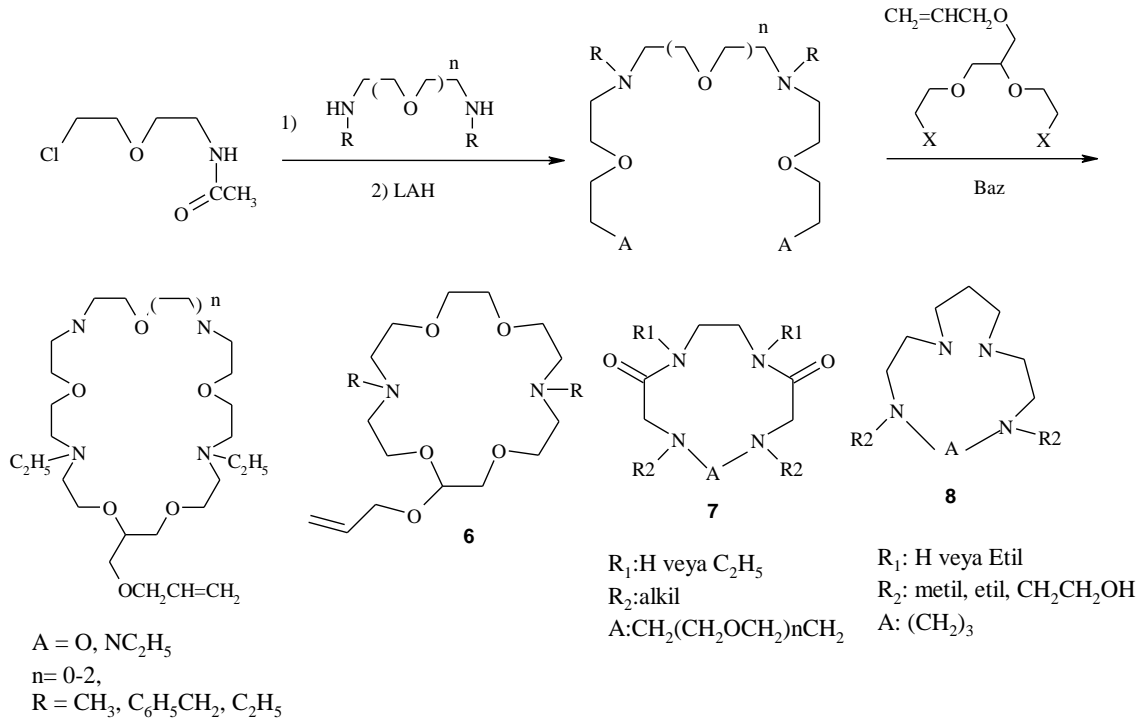
2.1.4. Aza Taç Eterler

Aza-taç eter bileşikleri, alkali ve toprak alkali metal iyonları ile kuvvetli kompleks yapan tümü oksijenli halkalarla tümü azotlu halkalar arasında ara bir kompleksleşme özelliği gösterirler. Bu karışık kompleksleşme özellikleri, aza-taç bileşikleri moleküler tanıma işlemlerinde, sentetik reseptör olarak önemli bir kullanım avantajına sahiptirler (Sutherland 1986). Bazı durumlarda bitki biyolojik sistemlerine benzer anyon kompleksleşme özelliği gösterirler (Hosseini 1987, Lehn 1985, Yohannes 1985). Amonyum tuzları ve geçiş metal iyonlarına karşı tümü oksijenli taç bileşiklerinden daha fazla kompleksleşme yeteneğine sahiptirler (Lehn ve Vierking 1980, Izzat ve ark. 1985). Ayrıca aza-taç eterler, kriptantlar (Dietrich ve ark. 1973, Lehn 1978) azotlu lariat eterleri (Schultz ve ark. 1985) ve halkada azot içeren diğer makro halkaların sentezinde önemli ara maddelerdir (Löhr ve Vögtle 1985, White ve ark. 1987). Aza-taç bileşikler katalizör olarak; nükleofilik süstitüsyon ve oksidasyon reaksiyonlarında (Kausser 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. Silika jele bağlı aza-taç bileşikler, metal iyonlarının

2.KAYNAK ÖZETLERİ

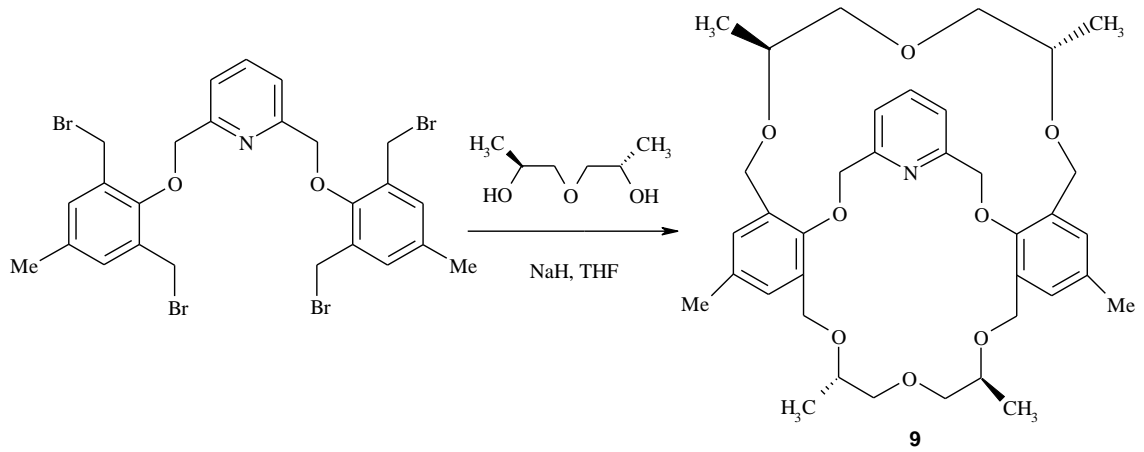
seçici bir şekilde metal iyon karışımlarından ayrılmasında kullanılmaktadır (Bradshaw ve ark. 1995, Gokel ve ark. 1982). Diaza-taç eter türevleri, 15 üyeli monoaza halka sistemlerine benzer davranış göstermektedirler (Leigh ve Sutherland 1975, Hodgkinson ve ark. 1976, Reetz 1996) ve sadece *cis* yapısına sahip olan tek tip kompleks oluşturmurlar. Beklenenin aksine, diaza-18-taç-6 sistemleri diastereoizomerik kompleks oluşturmaktadır ve bu beklentiyi test etmek için çok sayıda bileşik sentezlenmiştir (Leslie ve ark. 1979).

Sudan ağır metalleri uzaklaştırmak amacıyla, Bradshaw tarafından metil alliloksi ve sübstitüentleri içeren diaza-18-taç-6 eter türevleri, % 36 verimle hazırlanarak silika jel dolgu maddesine tutturuldu. Ancak sudan ağır metallerin uzaklaştırılmasında kullanılması başarısızlıkla sonuçlandı (Bradshaw ve ark. 1988).

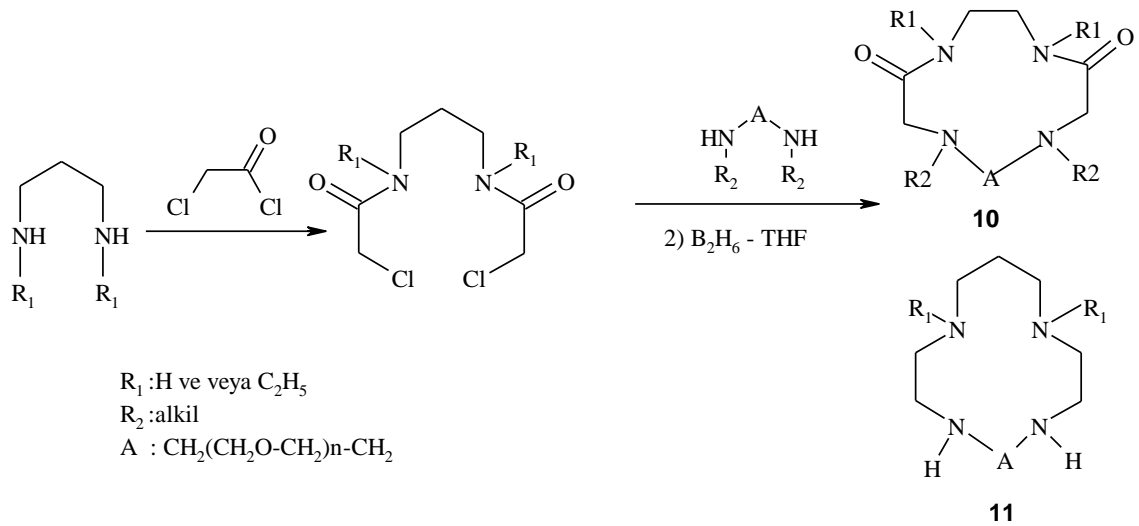


Şekil 2.8. Kapatma metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanması

Ağır metal iyonlarla güçlü kompleksler oluşturabilen ikiden fazla azot atomu içeren aza taç eter bileşikleri Krakowiak tarafından sentezlendi (Krakowiak ve ark. 1989) (Şekil 2.8). Kiral amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma sergiledikleri için Paul Hellier tarafından yeni kirial 18-taç-6 **9** bileşiği sentezlendi (Şekil 2.9) (Hellier ve ark. 1996).

Şekil 2.9. Kiral **9** 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 süstitüente gerek olmaksızın makrosikliğin katı bir desteğe tutturulmasını sağlayabildi. Şekil 2.10'da 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 **10** veya **11**'deki gibi (Bradshaw ve ark. 1990a-c, Krakowiak ve ark. 1991, 1993) bir makrosiklik diamit elde etmek için herhangi bir sekonder amin ile etkileşebilir. Hazırlanan diamitler diboranla indirgenerek beklenen poliaza taç eter bileşikleri sentezlendi.



Şekil 2.10. Crab-like metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanışı

2.1.5. Kiral Taç Eterler ve Uygulama Alanları

Kiralite, doğadaki ve bilimdeki en önemli kavramlardan biridir. Biyolojik sistemlerdeki moleküllerin ezici bir çoğunluğu kiraldır. Yani sterkimyasal 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, enantiyoseçici (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 yüksek hassasiyetleri nedeniyle farmasötik analiz, biyolojik katalizlemede potansiyel uygulamaları dikkat çekmektedir. Birçok kiral maddenin kimyasal ve çok önemli biyolojik aktiviteleri, stereokimyasalarına bağlıdır. Enantiyoselektif reseptörlerin dizaynı, sentezi ve yapı-biyolojik aktivite ilişkisi hala araştırmaların çok önemli bir alanını oluşturmaktadır. Son zamanlarda kiral moleküllerin tanıma yetenekleri ile sentezlerinin geliştirilmesine yönelik önemli çalışmalara rastlanmaktadır.

İlk sentetik kiral makrosiklik bileşik 1972 yılında Wudl ve Geata tarafından sentezlenmiş ve daha sonra konukçu görevi gören farklı makrosiklikler yapılar sentezlenmiştir. Cram ve çalışma grubu, ilk olarak kiral binaftil ünitelerini kullanmak sureti ile kiral taş eterler dizayn ederek moleküler tanıma üzerine mükemmel çalışmalar yapmışlardır (Kyba ve ark. 1973). Kısa bir süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri, tartarik asit, monosakkarit ve farklı kiral bileşikler kullanarak çeşitli kiral taş eterler sentezlemişlerdir (Stoddart ve ark. 1977).

Yeni kiral moleküllerin ligand olarak katalitik asimetrik reaksiyonlar için dizaynı ve sentezi modern organik kimyada en önemli amaçtır. Bu ligandlar, kolay bulunur kiral başlangıç maddelerinden basit sentetik yollarla kolayca hazırlanabilir. C₂-

simetrik moleküllerin enantiyoselektif reaksiyonlarda olası geçiş durumları sayısını azalttığı düşünüldüğünden, bu tür yapıların sentezine ayrı bir önem verilmiştir. Kimyasal ve biyoloji alanında 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.

Kiral tanıma; enzimler, antikolar ya da genler gibi biyolojik moleküllerin işlevselliğinin temelini teşkil eder. Ayrıca supramoleküler kimyanın temelini oluşturmaktadır. Bu işlemde, 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. Bu etkileşimler tek başlarına ele alındığında, kovalent bağlara göre zayıf olsa da bu bağ türlerinin eş zamanlı, birlikte etkisi, çok yüksek kararlılıkta olan komplekslerin oluşmasını sağlar.

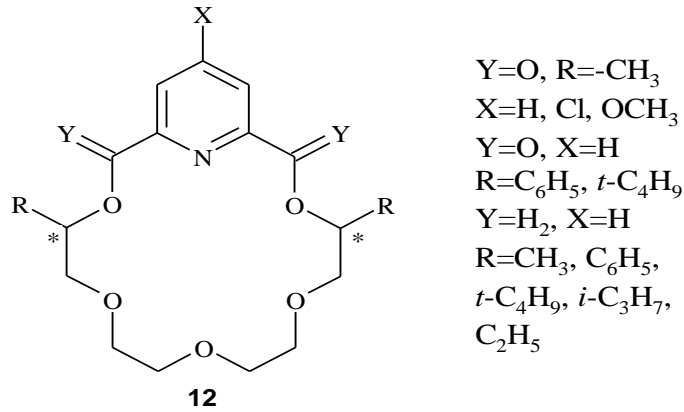
Stereojenik merkez taşıyan taç eterler, asimetric anyonların tanınmasında, biyolojik sistemlere benzer davranışa sahip olmaları nedeni ile enantiyomer rezüasyon tekniğinde, selektif transport işlemlerinde, yoğun olarak kullanılmaktadır. Çoğu biyolojik fonksiyonlar, katyon kompleksleşmesini de içerir. Hemin, klorofil, vitamin B-12 ve diğer birçok molekül, metal komplekslerini de içerir. Bu onların işlevlerini görmelerinde hayati önemdedir. Doğada, enzimler çarpıcı derecede seçicilik gösterirler. Enzimatik reaksiyonlar öyle seçici bir şekilde katalizlenir ki reaksiyonlar her zaman tek bir enantiyomer verecek şekilde gerçekleşir. Sentetik makrosiklik bileşiklerin Pedersen'in çalışmalarıyla tanınmasından sonra, kimyacılar enzimatik ve başka reaksiyonların kiral tanıma çalışmaları için model olarak bu moleküllerin kiral olanlarını sentezlediler. Şimdiye kadar dizayn edilmiş ve sentezlenmiş kiral moleküllerin kimyasal değişimlerdeki spesifik etkileri bazı çalışmacılar tarafından ortaya konulmuştur (De Vries ve Kellog 1979, Prelog 1978).

Kiral taç eterler, Michael katılması (Aoki ve ark. 1989), indirgeme ve hidrojen siyanür katılmalarını (Dehmlow ve Knufimke 1992, Dehmlow ve Saverbier 1989) 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

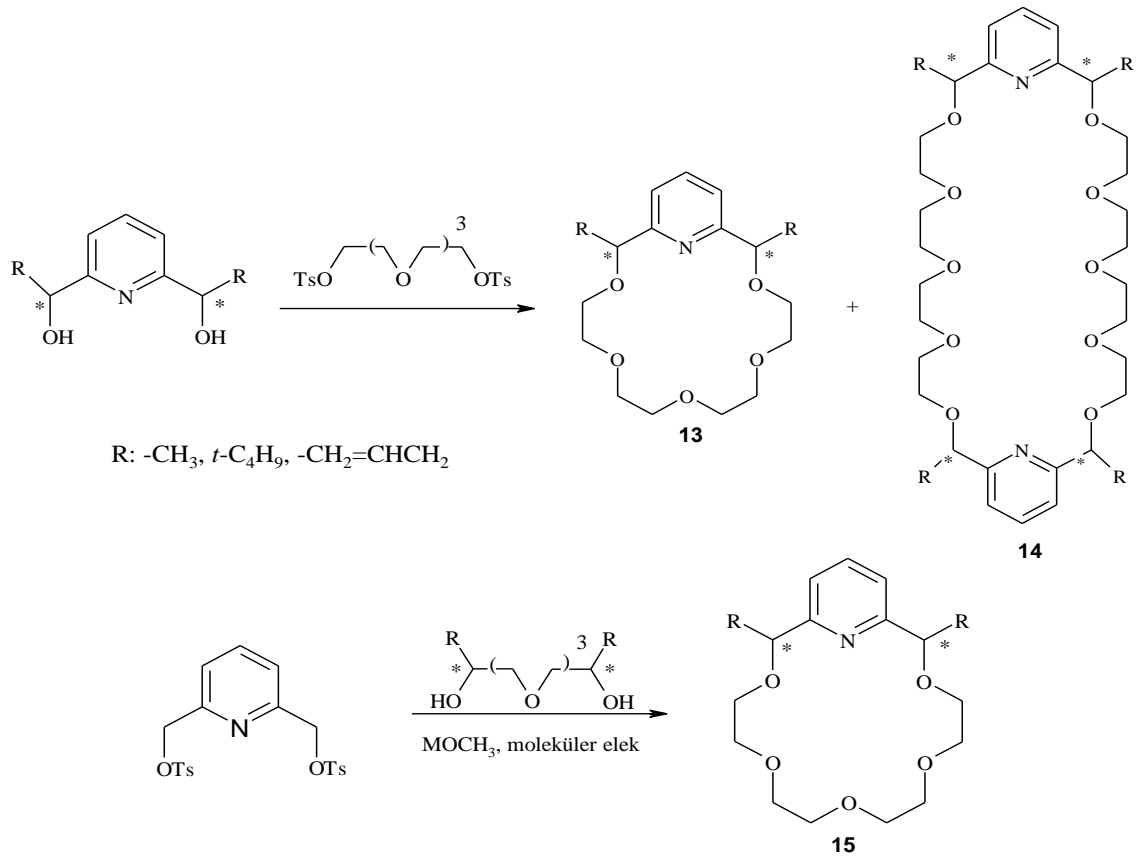
kiral tanıma, rasemik amonyum tuzlarının sulu faz ile kiral konukçu molekülünü içeren organik faz arasında dağılma prensibine dayalı bir yöntemdir. Enantiyomer dağılım sabiti (enantiyomer distribution constant: EDC), UV veya NMR kullanılarak ya da organik ve sulu fazdaki konuk molekülünün spesifik çevirme açısı ölçülerek de hesaplanabilir (Pearson ve ark. 1979). Kiral taç eterlerin, aminoasit ve türevlerinin optikçe ayrılması kadar, asimetrik sentezlerde kiral katalizör olarak da büyük önemleri vardır (Jolley ve ark. 1982). CPK (Corey-Paoling-Kulton) moleküler model araştırmaları göstermiştir ki; bu tip kompleksler, metal iyonları veya amonyum tuzları ile sandivich tipi kompleks oluşturulabilmekte, “asymmetrik 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 model olarak davranırlar. Zengin süstitüe bis-metilendioksi üniteleri içeren karbonhidratlar ve türevleri, farklı kavite içeren bileşiklerin oluşumu için 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 (Izatt ve ark. 1990). Silika jele kimyasal olarak bağlanan kiral makrosiklik moleküllerin, 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 2.11) (Thompson ve ark. 1984, Jolley ve ark. 1982, McDaniel ve ark. 1990, Huszthy ve ark. 1991, 1992, Wang ve ark. 1996).

Konukçunun organik amonyum tuzlarının (*R*)- ve (*S*)- enantiyomerlerine karşı seçiciliği log *K* değerlerindeki farklılıklarla belirlenmiştir. **12** Yapısındaki kiral ligandlar, değişik kiral amonyum tuzlarının enantiyomerlerine karşı önemli tanıma göstermektedir (Şekil 2.11). Bu ligandların enantiyomerik tanıma yetenekleri geniş ölçüde çalışılmıştır (Izot ve ark. 1992, 1994, Zhang ve ark. 1996)



Şekil 2.11. Bazı kiral taç eterler



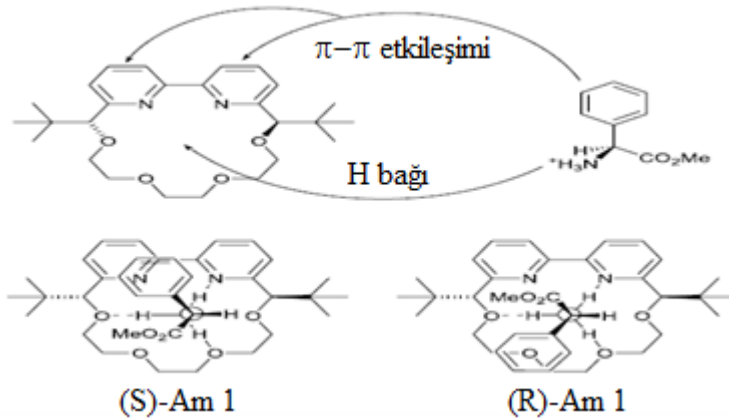
Şekil 2.12. Kiral 2,16-disubstitüe Piridino-18-Taç-6 (**13**) ve 36-Taç-12 (**14**) yan ürünün hazırlanması

Piridin halkası yanında metil, *ter*-bütil veya allil sübstituentlerinin kiral konumlarda bulunduğu ligand **13** yapısındaki yeni piridino-18-taç-6 Şekil 2.12'ye göre hazırlandı (Habata ve ark. 1996). Şekil 2.12'de gösterildiği gibi bu reaksiyonlarda 2:2 makrosiklik katılma ürünleri yanında, kiral dipiridino-36-taç-12 ligandı da izole edildi. **13** ve **14** yapısındaki 18-taç-6 ligandlar, kiral organik amonyun tuzları için etkili enantiyomerik tanıma sergilemişlerdir.

Kiral tanıma kavramı ve kiral bileşiklerin rezolüsyonu 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 uygulanabilir yolu, kiral sabit fazlar içeren GC ve HPLC kromatografisidir. Enantiyomerler burada, gaz ve sıvı fazda bir immobilize asimetric yapı tarafından tanımadaki farklılıklarına göre ayrılır.

Seçiciliğin teorik açıklaması, kromatografik işlemin termodinamiği ve kinetiğini açıklayacak şekilde kurulmuştur. Bu çalışmaların esası, kiral sabit faz ile analizler arasında meydana gelen seçici ve seçici olmayan etkileşimler arasındaki ayırmadır. Ölçülen alıkonma faktörü (α)'nın bu katkıların toplamından oluştuğu bulunmuştur.

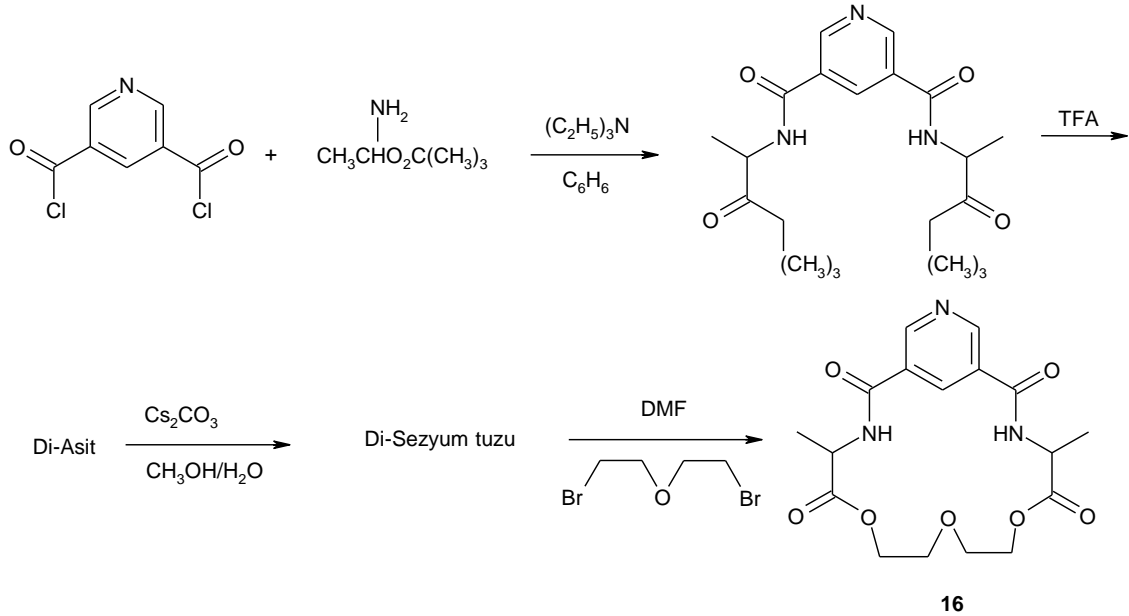
Literatürde çok sayıda kromatografik seçiciliği açıklayan formülasyonlar ve modeller vardır. Özellikle piridil ünitesi içeren 18-taç-6 eter türevi ligandlar, tripodal hidrojen bağı ve amonyum katyonlarındaki aromatik yapı ile daha iyi π - π etkileşimi gösterirler (Hoi-Lun Kwong 2005). Ancak bu model oldukça kalitatifdir, stereoseçici işlemin kantitatif ve enerjistik modeliyle ilgili sınırlı bir bilgi sunmaktadır.



Şekil 2.13. 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 enantiyomerleri arasındaki bağlanma, Gibbs serbest enerjisinin farkından ($\Delta\Delta G$) hesaplanır. Kiral tanımanın büyüklüğü, entalpik ($\Delta\Delta H$) ve entropik ($-T\Delta\Delta S$) bileşenlerle de tanımlanabilir. Enantiyoseçicilik, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak da gerçekleşebilir (Hoi-Lun Kwong 2005).

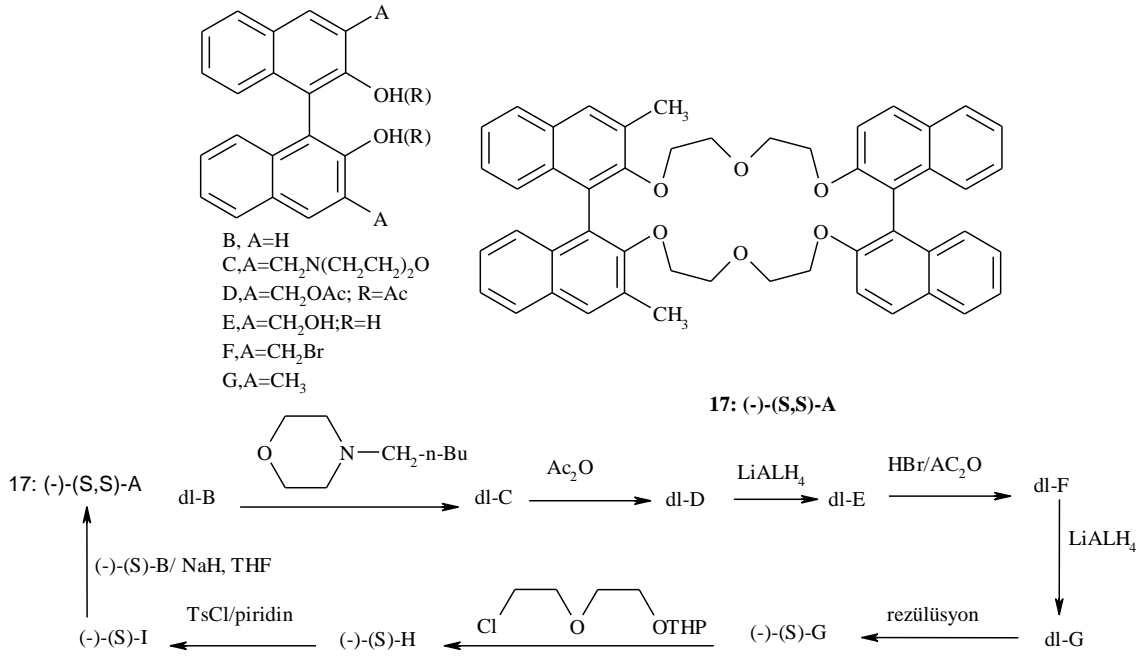
Konuk-konukçu arasındaki moleküler tanıma; kiral saflaştırma, enantiyomerlerin rezülasyonu, asimetrik kataliz reaksiyonları, aminoasitlerin ve şekerlerin tek formunu içeren çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik proseslerde çok önemlidir. Bu nedenle, bu bileşiklerin dizaynı, sentezi ve enantiyomerik tanımda kullanımları, araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Özellikle optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin, kiral bileşikleri enantiyoselektif olarak tanımları çok fazla dikkat çekmiştir. Pedersen ve Lehn'in çalışmalarından beri, kiral taç eterlerin kiral organik amonyum tuzlarını enantiyomerik tanıma çalışmaları çok ilgi çekmiştir. Kiralite, α -aminoasitlerin aza ve diaza makrosiklik polieterlere, yan gruplar olarak takılmasıyla da hazırlanabilir. Kiral makrosiklik taç eterler arasında çeşitli aza taç eterler, aminoasitlerden sentezlenmiştir ve enantiyomerik tanıma özellikleri çalışılmıştır (Şekil 2.14) (Turgut ve ark. 2004).



Şekil 2.14. 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 (Jolley ve ark. 1982). Örneğin 18-taç-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. Hemin, klorofil, vitamin B-12 ve diğer birçok molekül, hayati önemi olan metal içeren komplekslerdir. Doğada enzimler katalizlemeyi önemli derecede seçici olarak yaparken; katalizledikleri reaksiyonlar her zaman aynı şekilde cereyan eder.

Kimyacılar, Pedersen'in çalışmasından beri (Pedersen 1967), bilinen sentetik makrosiklik bileşiklere ilaveten, enzimatik ve diğer reaksiyonlarda kiral tanıma çalışmalarında model olabilecek asimetric türevlerini sentezlediler. Bu tarihten beri kiral makrosikliklerin tasarımı ve sentezi, kimyasal değişimleri spesifik gerçekleştirmek üzere birçok araştırmacı tarafından başarılmıştır (Cram ve ark. 1978, Curtis ve ark. 1977, Lehn ve Sirlin 1978, De Vires ve Kellog 1978, Prelog 1978). Siklodekstrinler olarak bilinen doğal makrosiklik polisekerler kiral tanıma gösterirler. Enzim modeli olarak davranırlar (Griffiths ve ark. 1973, Breslow 1972, Bender ve ark. 1978). İlk sentetik kiral makrosiklik bileşikler, 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 (Şekil 2.15) (Kyba ve ark. 1978).



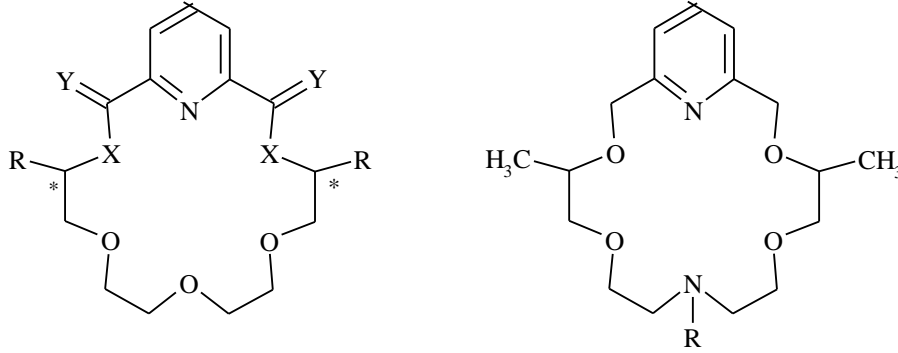
Şekil 2.15. Kiral binafil üniteli makrosiklik bileşiklerin sentezi

Bundan çok kısa süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri kirale taş eterlerin sentezi üzerine çalışmalarını yayımladılar (Curtis ve ark. 1977, Lehn ve Sirlin 1978, De Vires ve Kellog 1978, Prelog 1978). Joliey, Bradshaw ve Izatt tarafından yayımlanan derlemede (Joliey ve ark. 1982), 1980'in sonuna kadar olan kirale makrosiklik ligandlar üzerine olan sentetik çalışmalar özetlenmiştir. Derlemede, binafil birimleri içeren engellenmiş dönme sonucu oluşturulan kirale makrosiklik ligandlar, karbohidrat birimleri, tartarik asit, aminoasitler diğer kirale asitler ve çeşitli kaynaklardan türetilen kirale makrosiklik ligandların sentezleri ve kullanımları verilmiştir.

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

Huszthy ve diğerleri sentezledikleri yeni simetrik kirale dibenzil, difenil, süstitüe diamit, ditiyoamit, diaza ve azapiridin-18-taş-6 ligandların amin tuzlarıyla etkileşimlerini ¹H NMR spektral tekniklerle çalışmışlardır (Huszthy ve ark. 1992).

Bu araştırmacılar piridino-18-taç-6 tipinde 11 yeni makrosiklik **18-28** (Şekil 2.16) hazırlamışlardır.



18, X= NH; Y= O; R= benzil (*S,S*)

19, X= NH; Y= S; R= benzil (*S,S*)

20, X= NH; Y= H₂; R= benzil (*S,S*)

21, X= NH; Y= O; R= fenil (*S,S*)

22, X= NH; Y= S; R= fenil (*S,S*)

23, X= NH; Y= H₂; R= fenil (*S,S*)

24, X= NCH₃; Y= O; R= fenil (*S,S*)

25, X= NCH₃; Y= S; R= fenil (*S,S*)

26, X= NCH₃; Y= H₂; R= fenil (*S,S*)

27, R= H (*S,S*)

28, R= C(O)CH₃(*S,S*)

Şekil 2.16. Kiral diamido-, ditiyonamido-, diaza- ve azapiridino-18-crown-6 ligandlar.

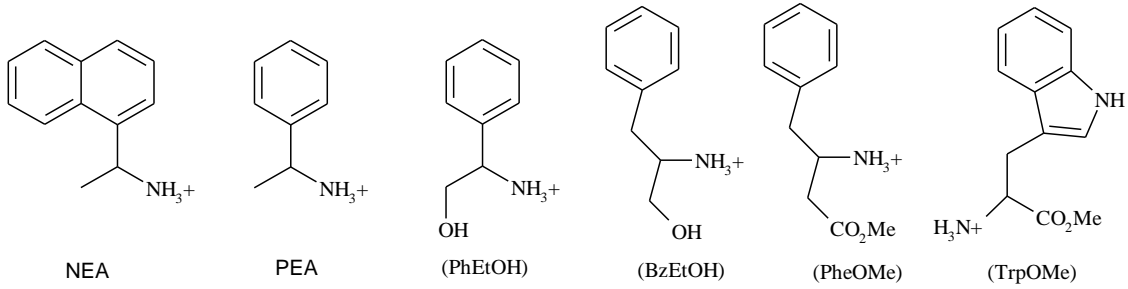
İki amit (**18**, R=Benzil; **21**, R= fenil), N-metilamit (**24**, R=fenil), iki-tiyoamit (**19**, R=benzil; **22**, R=fenil), N-metiltiyoamit (**25**, R=fenil), iki-amin (**20**, R=benzil; **23**, R=fenil), N-metilamin (**26**, R=fenil) grupları içeren dokuz diazapiridino-crown ligandı hazırlanmıştır. Uygun kiraleli 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 makrosiklikler hazırlanmıştır. Makrosiklik diamitler Lawesson reaktifi kullanılarak makrosiklik ditiyo amitlere çevrilmiş ve bu makrosiklikler diaminlere indirgenmiştir. Yeni simetrik süstitüe dimetil azapiridino-18-Taç-6 ligandı (**27**) ve N-asetil türevi (**28**) de hazırlanmıştır.

Yeni kiraleli ligandların bazıları ile (*R*)- ve (*S*)-[α -(1-naftil)etil]amonyum perkloratların (NapEt) 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 (**19**, **22** ve **25**) X-ışınları analizleri (özellikle **25** bileşiği durumunda) S ve N

atomlarının piridin halka düzleminden oldukça uzaklaştığını göstermiştir. **25'**in optik dönmesinin konformasyonel değişimlerden ötürü zamanla değiştiği tespit edilmiştir. **25'**in ilgili konformasyonları X-ışınları kristalografisi, moleküler mekanik ve ^1H NMR spektrumları ışığında tartışılmıştır.

2.1.5.1. Gelişmiş Kiral Tanıma Çalışmaları

Kiral tanımanın araştırılmasında, geçmiş birkaç yıl boyunca yapılan tekniklerin geliştirilmesini tanımlar. Moleküler mekanik hesaplama, NMR spektroskopisi, X-ray kristalografisi, diferansiyel kiral konukçu-konuk komplekslerinin iç yüzünün açıklaması yapılmıştır. Kiral etkileşimlerin kantitatif ölçümü, yeni kiral konukçu moleküllerinin dizaynı ve sentezini içeren koordine çalışmalar yanında, bu amaçla kullanılan konuk moleküller içermektedir.



Şekil 2.17. Kiral amonyum katyonlar

2.2. Moleküler Tanıma

Moleküler tanıma, doğadaki canlı sistemlerde her yerde karşılaşılan bir olaydır. Bunlar arasında antikor-antijen etkileşimleri, biyokimyasal kataliz reaksiyonları, DNA çift sarmalı, amino asit ve şekerlerin tek enantiyomerik formlarının metabolik döngüye dahil olması sayılabilir. Yakın bir geçmişte 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 moleküllerde de gösterilebileceğini ortaya koydu. Örneğin; taç eterler katyonik konuklara (Pedersen ve ark. 1978, Lamb 1979) seçici olarak bağlanabilir ve enzim modelleri (Stoddart ve ark. 1984, Lehn 1985, Cram 1983) olarak oldukça popülerlik kazanmıştır. Bu yüzden 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 oluşturabilme konusu büyük bir ilgi alanı olmuştur (Lehn ve ark. 1990). Bu ilgi önceki birçok çalışmada görülmekteydiyse de, Pedersen (Pedersen 1967) çok sayıda taç eterin benzer metal katyonlarını birbirinden ayırabilme yeteneğini bulduğu çalışmasından sonra hız kazandı. Makrosikliklere uygulanan moleküler tanımanın hızlı gelişmesi; Pedersen, Cram, ve Lehn adlı üç öncü bilim adamına 1987'de Nobel ödülü kazandırmıştır (Pedersen, Cram, Lehn 1988).

Moleküler tanıma, doğada genel bir olay olup aktif bir araştırma alanıdır. Biyokimyasal sistemlerde temel olaylardan biri olan moleküler tanıma, supramoleküler kimyanın odak noktasıdır (Lehn 1990). Genetik bilgiyi geri kazanma ve depolama, enzim substrat etkileşimleri, selektif kompleksleşme ve iyonofor antibiyotiklerle hücre membranlarından metal iyonlarının taşınması, ya da biyokimyasal yolla şekerlerin ve aminoasitlerin tek enantiyomerik formlarının metabolizması gibi örnekler, moleküler tanımayı teşkil eder. Bu yüzden, farklı türdeki sentetik makrosikliklerin sentezi, tasarımı ve moleküler tanıma yetenekleri üzerindeki çalışmalar, yaşam ve materyal biliminin yoğunlaştığı alanlardan biridir. Özellikle, optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin kiral bileşiklerle enantiyoselektif etkileşimi oldukça dikkat çekici hale gelmiştir.

Makrosiklikler moleküler tanımda olağanüstü fırsatlar sunarlar. Cram ve Lehn'in çalışması birçok örnek sunmaktadır. Makrosiklik kimya alanına ilginin hızla artması; biri (Izatt ve ark. 1985) 1985'te yayımlanan ve 1984'lere kadar olan çalışmaları kapsayan; diğeri (Izatt ve ark. 1991) 1991'de yayımlanan ve sonraki çalışmaları kapsayan iki Chemical Reviews yayımlanmıştır (Spat ve Konik 2010, Izatt ve ark. 1995).

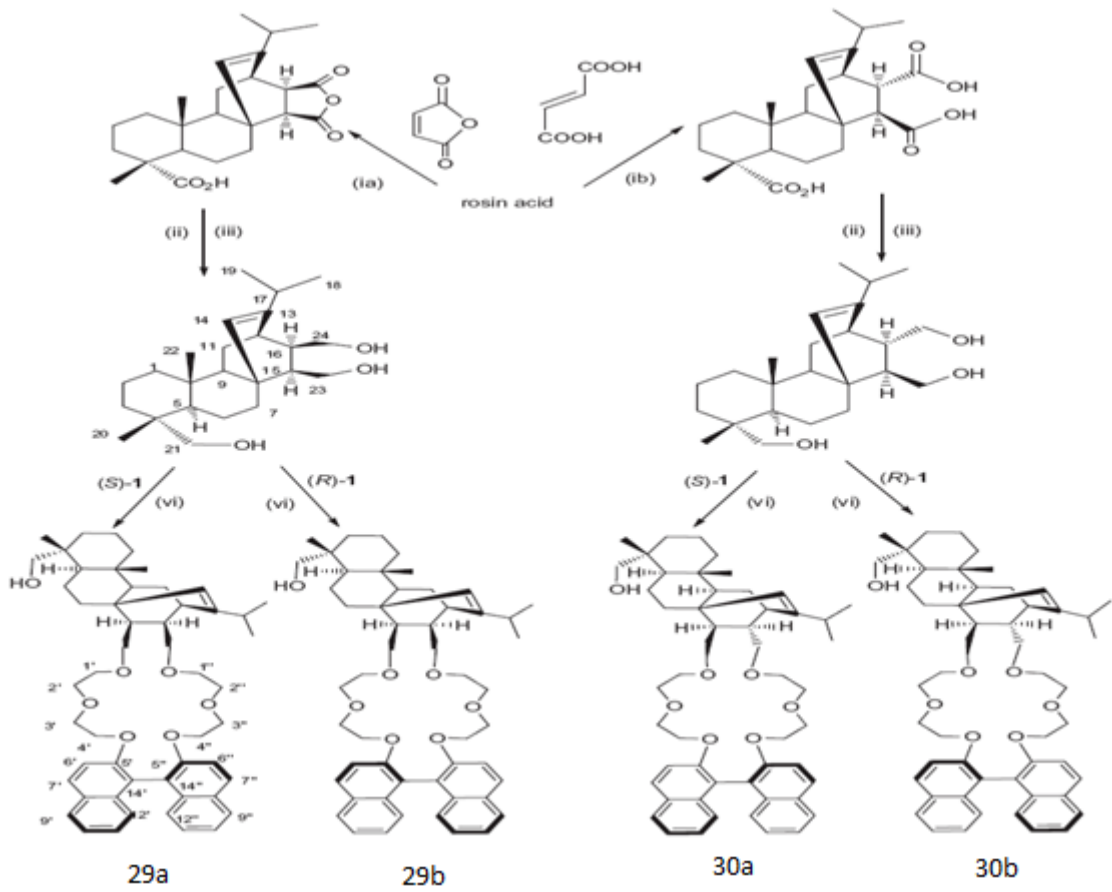
Moleküler tanımanın anlaşılması nicel etkileşimlerin bilinmesini gerektirir. Bu nicel bilgi, konuk seçiciliği ve bağlanma kuvvetliliğini değerlendirmede bir temel oluşturur. Konukçu-konuk komplekslerinin nicel özelliklerinin molekül yapıları ile ilişkisi, konukçu-konuk tanımayı anlamaya ve istenilen 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 matris arasındaki etkileşimi kapsar. Diğer molekülleri enantiyomerik tanıyabilen moleküllerin başarılı dizaynı, sentezi ve kullanımı; asimetrik 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 daha iyi anlaşılabilmesine yol açabilir. 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 (Kyba ve ark. 1973a-b) yılında primer amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma gösteren birçok kiral taç eterin sentezini ve karakterizasyonunu yaptılar. Bu taç eterlerde binaftil grubundaki naftil gruplarının engellenmiş dönmesi, hem ligandın kiralitesini oluşturmada hem de primer amonyum kationlarının enantiyomerleri arasında ayırım yapmada büyük rol oynamaktaydı. Bu kiral taç eterler daha sonra çözücü ekstraksiyon tekniğinde (Cram ve ark. 1975a-b, 1976), enantiyomerik konukların sıvı membranlardan (Cram ve ark. 1974, 1975, 1976) taşınmasında ve değişik aminoasitlerin enantiyomerlerinin bir silika jel ya da polistrene bağlı kiral konukçu (Shibukawa ve ark. 1989) madde üzerinde kromatografik rezülasyonunda kullanılarak daha fazla uygulama alanı buldu. Lehn ve çalışma arkadaşları, tartarik asit (Girodeau ve ark. 1975, Behr ve ark. 1981, 1982) ve α -aminoasit (Dietrich ve ark. 1974) 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 arkadaşları C_2 - veya C_3 - simetrik (Lehn ve Sirlin 1978, Liu ve ark. 1990, Hong ve ark. 1991) 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 (Schnopp ve Haberhauer 2009). Diğer araştırma gurupları basit şeker moleküllerinden (Curtis ve ark. 1977, Stoddart ve ark. 1981) türeyen kiral taç eterler, kiral diaza taç eterler (Chadwick ve ark. 1981), piridin ve triazol alt siklik birimleri (Davidson ve ark. 1984, Bradshaw ve ark. 1984, 1985) içeren kiral taç eterlerle primer amonyum tuzlarının enantiyomerik tanınmasını incelediler. Bir çok kiral piridino 18-taç-6 türü ligandın primer amonyum kationlarıyla kararlı

kompleks oluşturduğunu ve bu konukların enantiyomerlerine karşı iyi bir kiral tanıma gösterdiği bulunmuştur (Bradshaw ve ark.). Örneğin; kiral ligand (*S,S*)-**19** (Şekil 2.16) α - (1-naftil) etilamonyum (NEA) perklorat'ın enantiyomerlerinden (*R*) formuna karşı kiral tanıma gösterdi. Bu sonuç, (*S*) formunun metanolde oluşturduğu bağlanma sabitinden 2.6 kat daha iyiydi. Metanolde NEA'nın (*R*) ve (*S*) enantiyomerleriyle (*S,S*)-**19** kompleksleri için bağlanma sabitleri sırasıyla $10^{2.47}$ ve $10^{2.06}$ olarak bulunmuştur. Kiral taç eterler ve onların organik amonyum tuzlarıyla mükemmel bir etkileşimini ele alan çalışmalar yayımlanmıştır (Stoddart ve ark. 1988). Kiral taç eter içeren çalışmalara ek olarak; birçok açık zincirli ligand kullanılarak çeşitli kromatografik tekniklerle enantiyomerik tanıma da yapılmıştır (Okamoto ve ark. 1989, Allenmark ve ark. 1989, Shibata ve ark. 1989). Pirkle'nin aminoasit türevlerinden elde edilen kiral sabit fazları ile (CSPs) kiral konuk moleküllerini başarıyla ayırması önemli bir örnektir (Pirkle ve ark. 1986, Pirkle ve ark. 1987).

UV Moleküler tanıma çalışmalarında en yaygın ve güvenilir çalışma yöntemidir. Konuk veya reseptörün serbest ve kompleksleşmiş halde farklı dalga boylarında ışık absorplaması sonucu, Uv-vis spektrumlarındaki değişiklik moleküler tanıma termodinamiğini tahmin etmek için yeterlidir. Uv titrasyon deneylerinde artan konuk konsantrasyonu ile birlikte konukçu molekülün absorpsiyon karakteristiğinde dereceli olarak artma veya azalmaya yol açar (Wang ve ark. 2011)

Wang ve çalışma arkadaşları makrosiklik halkada, üzerinde 1,1-binaftil ve rozin asit ünitesi içeren, serbest halde hidroksil yan grubu taşıyan bir seri 22-taç-6 türevlerini sentezlediler (Şekil 2.18). Daha sonra bu moleküllerin protonlu primer amin ve amino asit metil ester tuzlarına karşı enantiyoseçiciliklerini UV-vis titrasyonu metoduyla incelediler. Bu reseptörler çeşitli primer alkil amonyum ve amino asit ester tuzlarının enantiyomerlerine karşı güçlü bir affinite gösterdikleri gibi aynı zamanda mükemmel bir enantiyomerik tanıma sergilediklerini gördüler (Çizelge 2.4) (Wang ve ark. 2011).



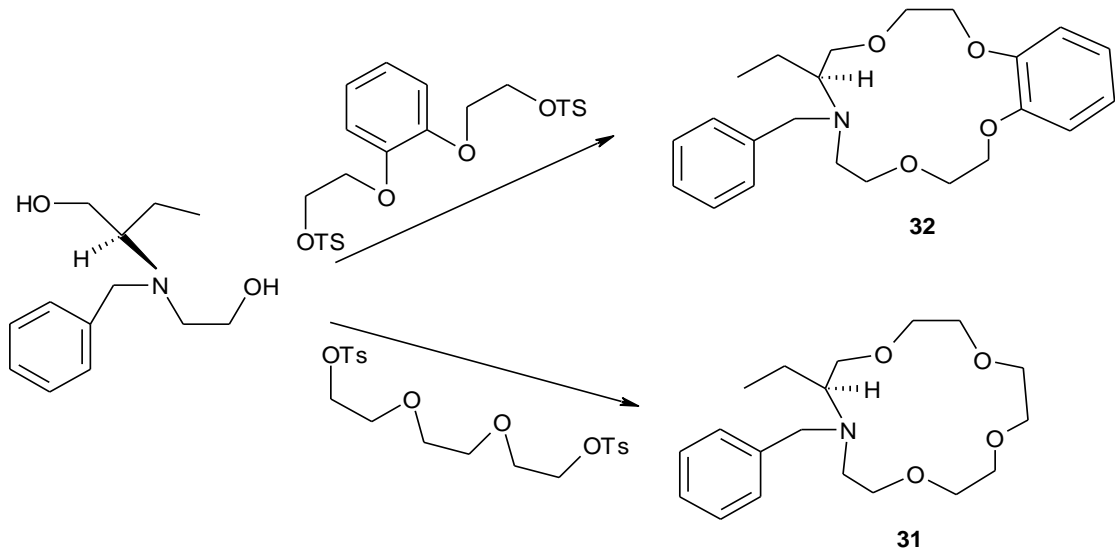
Şekil 2.18. (i) 1a 140°C, 1b 200°C, 3 saat; (ii) PCl₃ sonra MEOH, riflaks, 4 saat; (iii) LiAlH₄, Et₂O, riflaks, 8 saat; (vi) NaH, 1, THF, 50 saat.

2.KAYNAK ÖZETLERİ

Çizelge 2.4. 29a, 29b, 30a ve 30b kiral konuklar için UV titrasyon verileri

Giriş	Konukçu	Konuk	K_a ($Lmol^{-1}$)	K_D/K_L	$-\Delta G(KJmol^{-1})$	$\Delta\Delta G_o(KJmol^{-1})$
1	29a	(R)-PEA-HCl	$(1.10\pm 0.14)\times 10^4$	1.80 ^c	23.07	1.45
2		(S)-PEA-HCl	$(6.13\pm 0.85)\times 10^3$		21.62	
3		(R)-NEA-HCl	$(1.41\pm 0.16)\times 10^4$	6.02 ^c	23.68	4.45
4		(S)-NEA-HCl	$(2.34\pm 0.26)\times 10^3$		19.23	
5		D-PheA-OMe HCl	$(6.44\pm 0.51)\times 10^2$	2.57 ^d	16.03	-2.34
6		L-PheA-OMe HCl	$(1.65\pm 0.21)\times 10^3$		18.37	
7		D-PheG-OMe HCl	$(2.09\pm 0.20)\times 10^3$	3.31 ^d	18.95	-2.97
8		L-PheG-OMe HCl	$(6.90\pm 0.95)\times 10^3$		21.91	
9	29b	(R)-PEA-HCl	$(7.50\pm 0.70)\times 10^3$	2.55 ^c	22.12	2.32
10		(S)-PEA-HCl	$(2.95\pm 0.48)\times 10^3$		19.80	
11		(R)-NEA-HCl	$(2.53\pm 0.29)\times 10^4$	1.47 ^c	25.13	0.96
12		(S)-NEA-HCl	$(1.71\pm 0.33)\times 10^4$		24.17	
13		D-PheA-OMe HCl	$(4.80\pm 0.50)\times 10^3$	1.38 ^d	21.01	-0.79
14		L-PheA-OMe HCl	$(6.61\pm 0.29)\times 10^3$		21.80	
15		D-PheG-OMe HCl	$(9.26\pm 0.64)\times 10^2$	2.83 ^d	16.93	-2.58
16		L-PheG-OMe HCl	$(2.62\pm 0.66)\times 10^3$		19.51	
17	30a	(R)-PEA-HCl	$(4.23\pm 0.45)\times 10^3$	2.03 ^c	20.70	1.75
18		(S)-PEA-HCl	$(2.08\pm 0.58)\times 10^3$		18.94	
19		(R)-NEA-HCl	$(2.50\pm 0.28)\times 10^4$	1.61 ^c	25.10	1.18
20		(S)-NEA-HCl	$(1.55\pm 0.09)\times 10^4$		23.92	
21		D-PheA-OMe HCl	$(3.10\pm 0.43)\times 10^3$	1.14 ^d	19.93	-0.33
22		L-PheA-OMe HCl	$(3.55\pm 0.31)\times 10^3$		20.26	
23		D-PheG-OMe HCl	$(3.32\pm 0.25)\times 10^3$	2.77	20.10	2.53
24		L-PheG-OMe HCl	$(1.20\pm 0.06)\times 10^3$		17.57	
25	30b	(R)-PEA-HCl	$(2.04\pm 0.54)\times 10^3$	5.99	18.88	-4.44
26		(S)-PEA-HCl	$(1.22\pm 0.13)\times 10^4$		23.32	
27		(R)-NEA-HCl	$(1.27\pm 0.17)\times 10^4$	2.01 ^c	23.43	1.73
28		(S)-NEA-HCl	$(6.34\pm 0.63)\times 10^3$		21.70	
29		D-PheA-OMe HCl	$(2.04\pm 0.24)\times 10^3$	1.19	18.89	0.43
30		L-PheA-OMe HCl	$(1.71\pm 0.19)\times 10^3$		18.46	
31		D-PheG-OMe HCl	$(1.34\pm 0.13)\times 10^3$	1.83	17.85	-1.49
32		L-PheG-OMe HCl	$(2.45\pm 0.30)\times 10^3$		19.35	

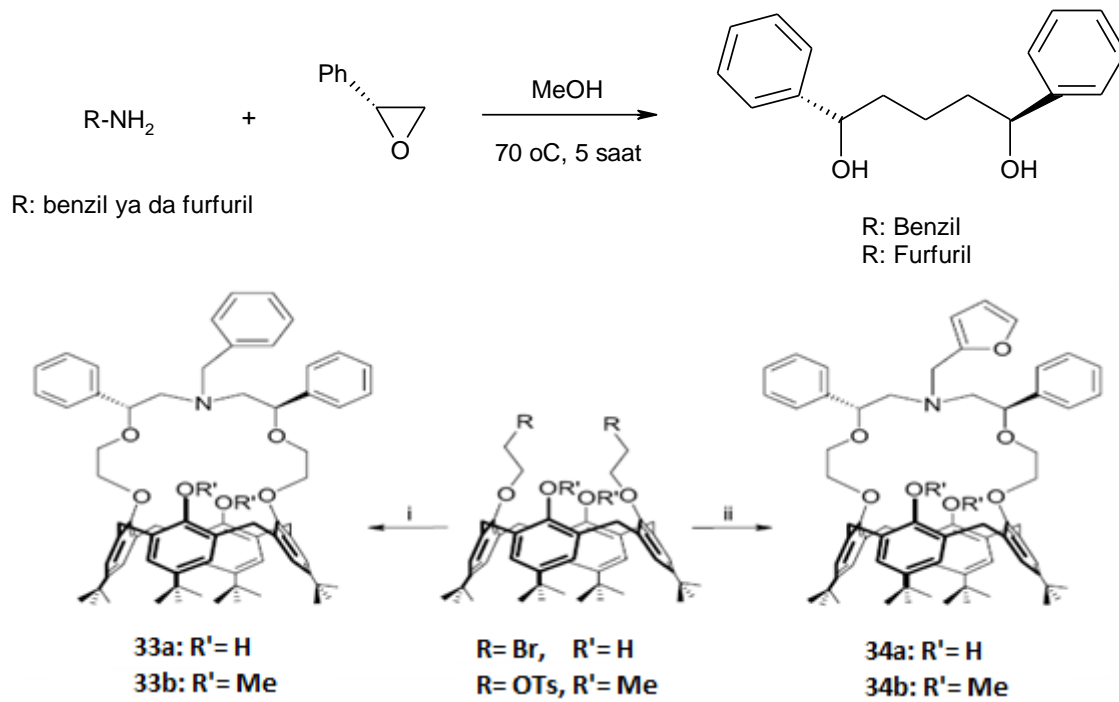
Toğrul ve çalışma arkadaşları (R)-(-)-2-amino-1-bütanolden yüksek verimle kiral monoaza 15-taş-5 eter türevleri (31, 32) sentezlediler (Şekil 2.19). Bu taş eterlerin PEA perklorat ve NEA perklorat enantiyomerlerine karşı moleküler tanıma özelliklerini UV-vis spektroskopisiyle incelediler. Elde edilen sonuçlar; makrosiklik 31'in makrosiklik 32' ye kıyaslandığında her iki konukçu ile daha iyi bir enantioseçicilikle kompleksleştiği görülmüştür. Makrosiklik halka 31'de PEA için $K_R/K_S = 4.46$, NEA için $K_R/K_S = 0.35$ değerleri elde edilmiştir. Makrosiklik kavite ve benzen biriminin sterik etkisinin tanıma için önemli rol oynadığı tespitinde bulundular (Toğrul ve ark. 2004).



Şekil 2.19. Ditosilat ile amino alkol halkalaşması

Demirtaş ve arkadaşları yeni calix[4]aza crown eterleri, *p*-tert-butil calix[4]arenin dibromo ya da ditosil türevlerinin kiral diollerin reaksiyonu yardımıyla sentezlediler (Şekil 2.20). Bunların alanin ve fenilalanin esterlerine karşı moleküler tanıma özelliklerini UV-vis spektroskopisi yardımıyla incelediler. **33a** ve **34a** makrosiklikler fenil alanin ve alanin metil ester hidroklorlerinin enantiyomerleriyle güçlü bağlanma sabitleri verirken, zayıf kiral tanıma kabiliyeti göstermişlerdir (Çizelge 2.5). Çoklu hidrojen bağı, sterik etki, yapısal rijitlik veya esneklik ve aromatik gruplar arasındaki π - π yığılması enantiyomerik tanımayı belirleyen etmenler olarak ifade edildi (Demirtaş ve ark. 2009).

2.KAYNAK ÖZETLERİ



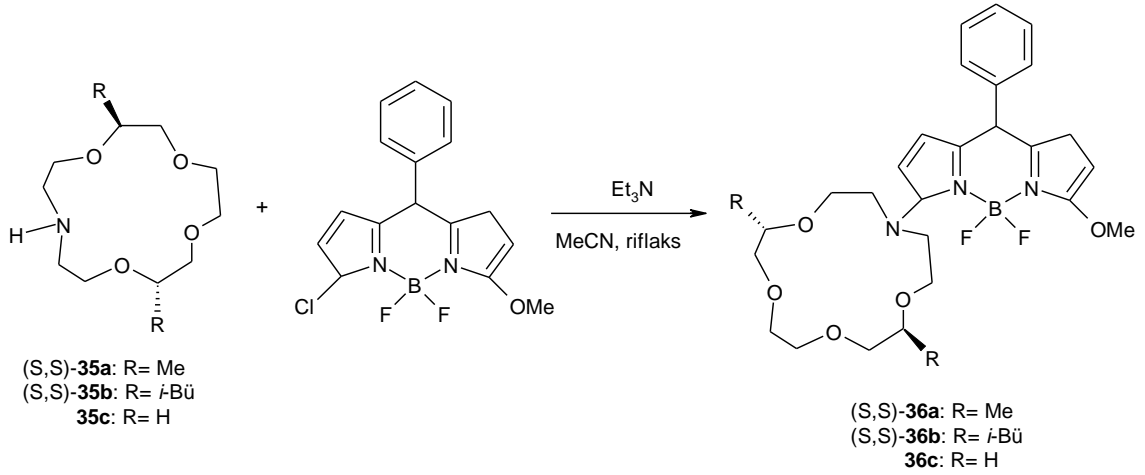
Şekil 2.20. (i) ve (ii) kiral amino diol 1 ya da 2, NaH, DMF, riflaks (5, %42; 6, %54)

Çizelge 2.5. 33-34 makrohalkalar için UV titrasyon verileri

Giriş	Konukçu	Konuk	$K_a \times 10^3 (\text{Lmol}^{-1})$	K_D/K_L	$-\Delta G (\text{Kjmol}^{-1})$	$\Delta \Delta G_o (\text{Kjmol}^{-1})$
1	33a	D-PheA-OMe HCl	0.583±0.026	1.80	15.78±0.15	1.45
2		L-PheA-OMe HCl	1.049±0.090		17.23±0.21	
3		D-Ala-OMe HCl	0.315±0.024	1.13	14.25±0.26	
4		L-Ala-OMe HCl	0.355±0.027		14.55±0.36	
5	33b	D-PheA-OMe HCl	0.310±0.012	1.28	14.21±0.14	0.60
6		L-PheA-OMe HCl	0.395±0.028		14.81±0.12	
7		D-Ala-OMe HCl	0.109±0.008	1.02	11.62±0.20	
8		L-Ala-OMe HCl	0.111±0.021		11.71±1.20	
9	34a	D-PheA-OMe HCl	0.809±0.044	2.08	16.59±0.14	1.82
10		L-PheA-OMe HCl	1.684±0.130		18.41±0.06	
11		D-Ala-OMe HCl	0.419±0.017	1.27	14.96±0.03	
12		L-Ala-OMe HCl	0.532±0.014		15.55±0.04	
13	34b	D-PheA-OMe HCl	0.342±0.007	1.40	14.46±0.07	0.84
14		L-PheA-OMe HCl	0.480±0.020		15.30±0.10	
15		D-Ala-OMe HCl	0.284±0.014	1.09	14.01±0.29	
16		L-Ala-OMe HCl	0.311±0.009		14.22±0.21	

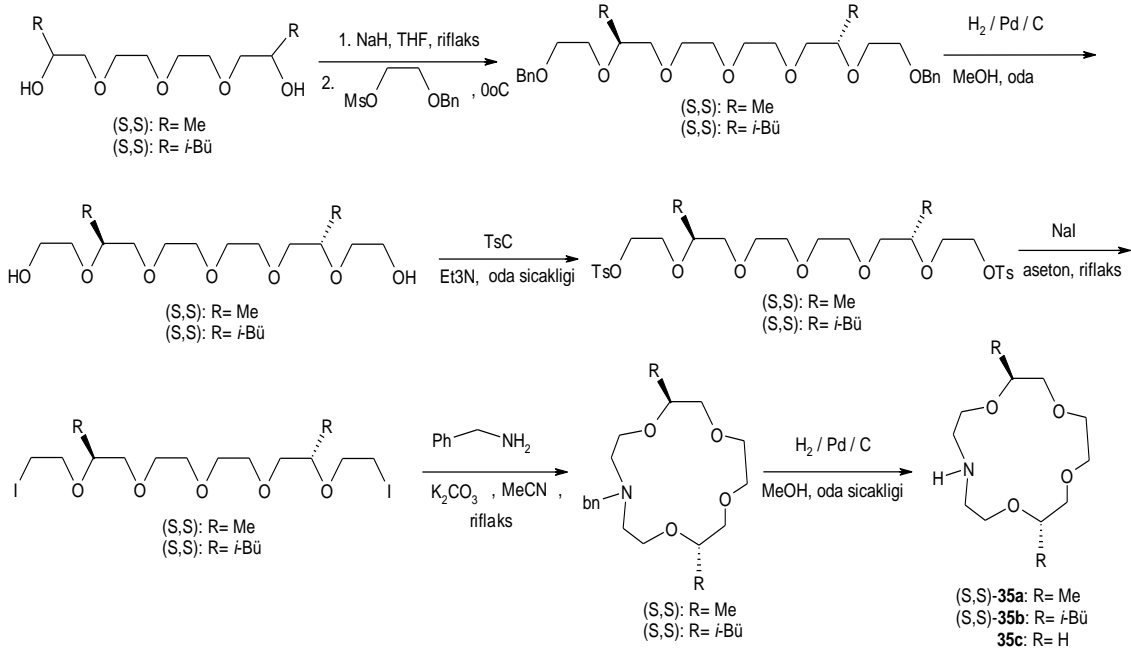
Metal iyonlarının analizi için seçici ve duyarlı floresan sensörlerin tasarımı ve sentezi; çevre kimyası, yiyecek endüstrisi, tıbbi tanı ve yaşam bilimleri gibi birçok uygulamadaki artan talep üzerine büyük ilgi alanı oluşturmaktadır (Czarnik 1997). Birçok floresan katyon sensörü bir modüler yapıya sahip florofor ve kısa bir alkil grubu

ile ayrılmış sensörden oluşur. Moczar ve çalışma arkadaşları, BODİPY (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) bağlı aza taç eter kemosenörleri, BODİPY 3-kloro-5-metoksi ve yeni enantiopure BODİPY mono-aza-18-taç-6-eter ligandlarını kullanarak sentezlediler (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Kiral BODİPY bağlı aza taç eter (S,S)-36a, (S,S)-36b ve kiral analogu 36c sentezi

Sözü edilen (S,S)-5 ve (S,S)-6 bileşikleri optik olarak aktif tetra etilen glikolden altı adımda sentezlendi (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Kiral monoaza taç eterler (S,S)-35a ve (S,S)-35b sentezi

Konukçu moleküller 2, 3 α -feniletilyamonyum perklorat (PEA) ve α (1-naftil)etilamonyum perklorat (NEA) enantiyomerik tuzlarına ilave olarak çeşitli metal

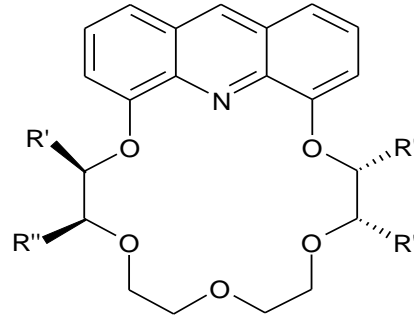
iyonlarına karşı kompleksleşme özelliklerini incelediler. α - feniletilamonyum perklorat (PEA)'ya karşı orta derecede bir enantiyoseçicilik göstermektedir (Çizelge 2.6). Bu durum (S,S)-36b kiral ligandının esnekliğinin yüksek olmasına bağlanmıştır. Floresan sinyali içeren daha rijit sitemler, daha yüksek derecede enantiyomerik tanınma göstermiştir (Moczar ve ark. 2009).

Çizelge 2.6. 36 a-c için titrasyon verileri

Giriş	Konukçu	Konuk	Ka (UV-Vis)	Ka(Floresans)
1	(S,S)-36a	(S)-PEA	4.60±0.04	4.72±0.04
2		(R)-PEA	4.60±0.02	4.71±0.03
3		(S)-NEA	4.17±0.12	4.10±0.03
4		(R)-NEA	4.12±0.13	3.97±0.01
5	(S,S)-36b	(S)-PEA	3.99±0.35	4.09±0.05
6		(R)-PEA	4.15±0.32	4.23±0.09
7		(S)-NEA	3.98±0.28	4.14±0.14
8		(R)-NEA	4.04±0.26	4.06±0.12
9	36c	(S)-PEA	4.67±0.13	4.77±0.10
10		(R)-PEA	4.83±0.13	4.83±0.15
11		(S)-NEA	4.85±0.08	4.82±0.08
12		(R)-NEA	4.77±0.06	4.75±0.06

Floresan spektroskopisi; duyarlı, seçici ve yararlı bir tayin yöntemidir. Son yirmi yılda taç eterlerin de olduğu, çeşitli floresan sensörler, moleküler tanıma amacıyla araştırılmıştır. Pridin alt ünitesi içeren taç eterlerin, protonlanmış amin ve amino asitlere karşı mükemmel bir kompleksleşme gösterdiği bilinmektedir. Bu kompleksleşmelerde bu tür konuk moleküller, uygun tripodal hidrojen bağı, π - π etkileşimi ve sterik etkiye sahiptirler. Kertesz ve arkadaşları π - π etkileşimlerini artırma düşüncesiyle florojenik ve oldukça rijit yapıda üç adet akridin alt üniteli kiral taç eterler sentezlediler (Şekil 2.23)

(R,R)-37a, (R,R)-37b, (S,S)-37c taç eterlerinin α -feniletilamin (PEA), α -(1-naftil)etilamin (NEA), fenilglisin metil ester (PGME) ve fenilalanin metil ester (PAME) hidroklorürlerine karşı enantiyomerik tanınmasını floresans spektroskopisiyle incelediler (Çizelge 2.7). Taç eter halkasındaki alkil gruplarının türü ve konumunun, enantiyomerik tanıma derecesinde önemli bir etkiye sahip olduğu tespit edildi.



(R,R)-**37a**: R' = Me, R'' = H
 (R,R)-**37b**: R' = *i*-Bu, R'' = H
 (S,S)-**37c**: R' = H, R'' = Me

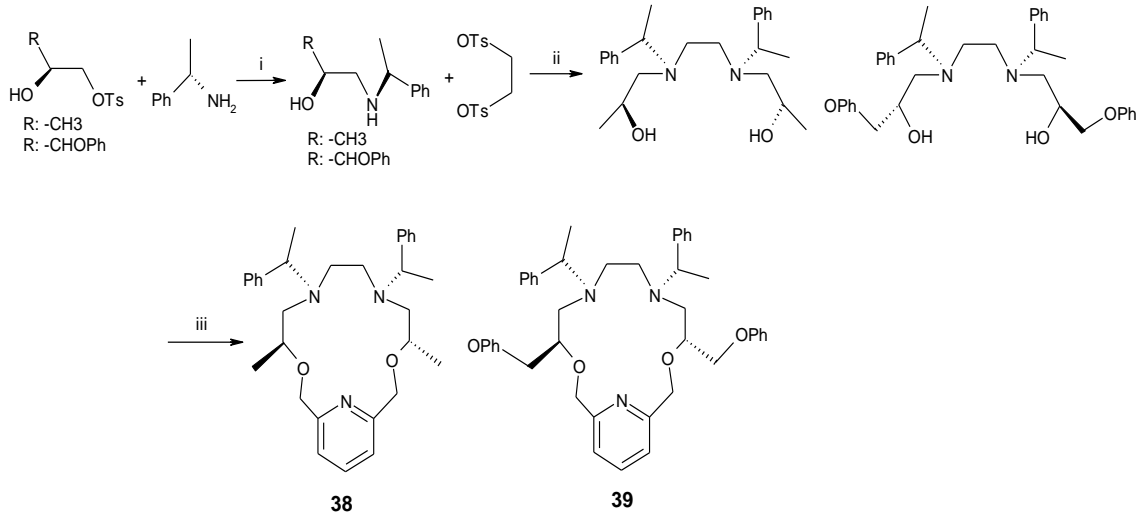
Şekil 2.23. Akridin ünitesi içeren taç eterler

Çizelge 2.7. (R,R)-37a, (R,R)-37b ve (S,S)-37c makrohalkaları için UV titrasyon verileri

	Log K		
	(R,R)-37a	(R,R)-37b	(S,S)-37c
(S)-PEA	5.10	4.93	5.35
(R)-PEA	5.40	5.18	5.29
(S)-NEA	5.11	4.92	5.64
(R)-NEA	5.52	5.28	5.67
(S)-PGME	5.64	5.17	4.61
(R)-PGME	5.56	4.93	4.87
(S)-PAME	4.67	4.95	4.38
(R)-PAME	4.75	5.15	4.35

Turgut ve kocakaya stereojenik merkezlerinde lipofilik zincir içeren iki yeni C_2 -simetrik, optikçe aktif piridin-15-taç-5 tipi 38 ve 39 ligandlarını, (S)-1,2-propandiol ve (S)-3-aryloksi-1,2-propandiol'den hazırladılar (Şekil 2.24). NMR titrasyonu yöntemi kullanılarak, D- ve L-aminoasit metil ester hidroklorürlerine karşı enantiyomerik tanıma özellikleri incelendi. Bu yeni konukçu moleküller, amino asit ester tuzlarına karşı güçlü bir kompleksleşme davranışı göstermiştir ($K = 449 - 1363.5 M^{-1}$) (Çizelge 2.8). Bu makrosiklik konukçular, kullanılan konuk moleküllerin L enantiyomerine karşı enantiyoseçici bağlanma göstermiştir. Aza-taç-**38** makrohalkasının, L-fenil alanin metil ester hidroklorürü ile oldukça yüksek enantiyoseçicikle kompleksleştiği bulunmuştur. Kullanılan konukçu moleküllerin valine fenil alanin'den daha iyi bağlandığı; ancak

alanin konuğu ile daha iyi tanıma gösterdiği tespit edilmiştir (Turgut ve Kocakaya 2010).



Şekil 2.24. Kiral amino alkol ve kirale piridin ünitesi içeren makrosiklik sentezi(i) ve (ii) Na_2CO_3 , 12 saat, 110°C , (iii) (1) NaH/THF , rifikaks (2) 2,6-piridinmetil ditosilat/ THF , 50 saat.

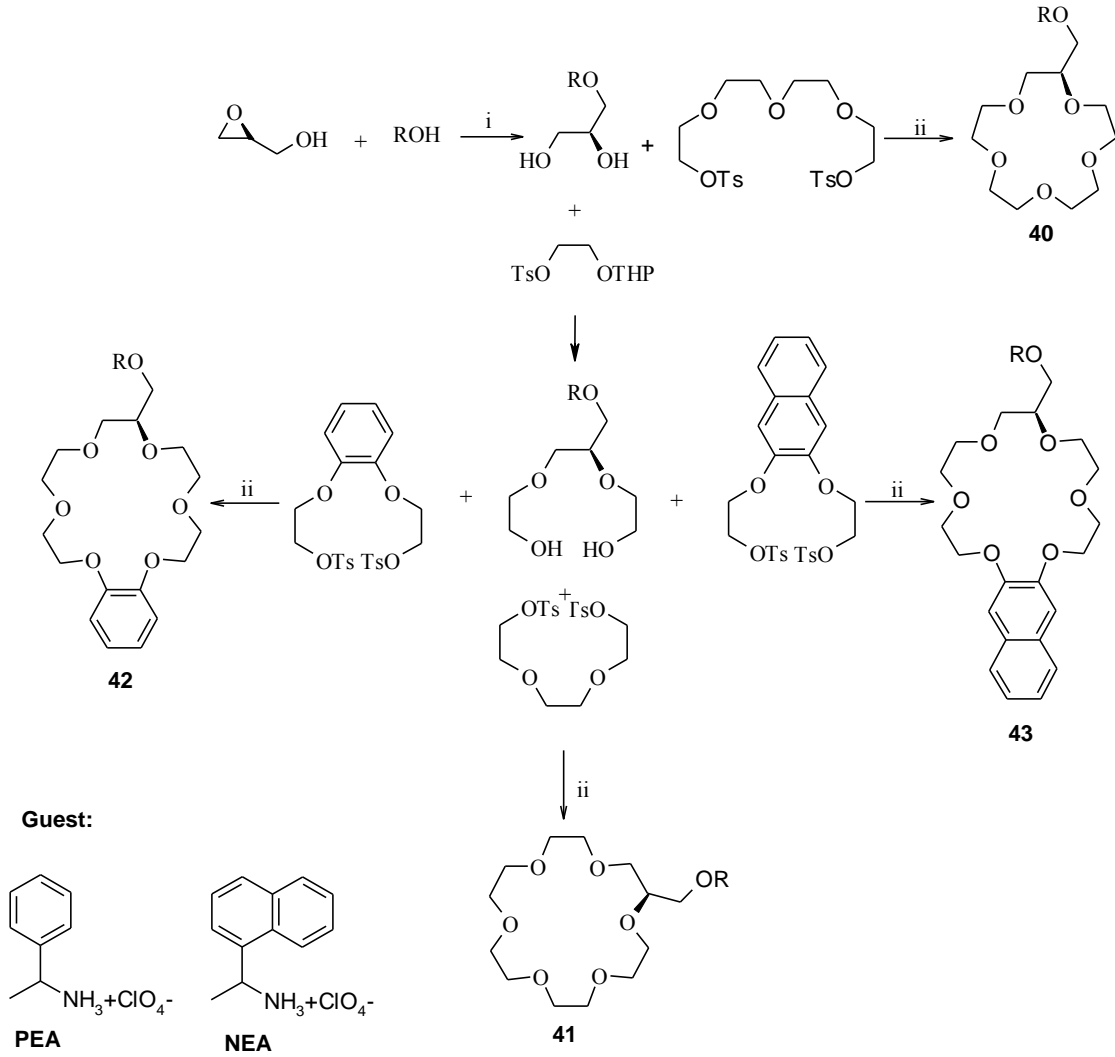
Çizelge 2.8. 38 ve 39 halkaları için titrasyon verileri

Giriş	Konukçu	Konuk	K_a (Lmol^{-1})	K_D/K_L	$-\Delta G$ (Kjmol^{-1})	$\Delta\Delta G_0$ (Kjmol^{-1})
1	38	D-PheA-OMe HCl	44.9 ± 0.016	8.57	9.43 ± 0.014	5.32
2		L-PheA-OMe HCl	385.0 ± 0.021		14.75 ± 0.016	
3		D-Val-OMe HCl	502.4 ± 0.031	1.18	15.41 ± 0.033	
4		L-Val-OMe HCl	593.9 ± 0.018		15.83 ± 0.014	
5	39	D-PheA-OMe HCl	490.8 ± 0.021	1.35	15.35 ± 0.023	0.74
6		L-PheA-OMe HCl	662.9 ± 0.018		16.09 ± 0.057	
7		D-Val-OMe HCl	1164.9 ± 0.034	1.17	17.49 ± 0.032	
8		L-Val-OMe HCl	1363.5 ± 0.028		17.86 ± 0.033	

Köylü ve arkadaşları ^1H NMR titrasyon yöntemi kullanarak iki kirale alkil amonyum (PEA, NEA) perkloratlara karşı enantiyomerik tanıma özelliklerini araştırmak için bir (*p*-metoksifenoksi) metil yan koluna sahip dört lariat taç eter (LCE) 40-43'ü kullandılar (Şekil 2.25). En etkin tanımanın konuk 41 ve 43'ün NEA'ya karşı (sırasıyla K_R/K_S 6.58 ve K_S/K_R 6.63) elde edildiğini buldular. Makrohalkanın büyüklüğü, alt birimi ve yan kollarının, bu alkil amonyum iyonlarını bağlama yetenekleri üzerinde etkili olduğu sonucuna vardılar.

C_1 -simetrik kirale LCE'ler 40-43'ün, primer alkil amonyum perkloratına karşı kompleksleşme affiniteleri yanında, iyi bir enantiyomerik tanıma da gösterirler.

Özellikle küçük kavitesine rağmen LCE-40'ın, LCE-41 gibi enantiyoseçici kompleksler oluşturduğu tespit edilmiştir. LCE-42 düzlem yapısından dolayı nispeten yüksek bağlanma sabiti ve düşük enantiyoseçicilik gösterirken; LCE-43 ise etkin π - π , kation- π etkileşimi ile spesifik bir bağlanma göstererek; kararlı enantiyoseçici kompleksler oluşturur. Yan kolun elektron donor özelliği nedeniyle, alkil amonyum iyonlarına karşı güçlü bağlanma ve enantiyoseçici davrandığı bulunmuştur.



Şekil 2.25. R: *p*-MeOPh-, i) piperidin hidroklorit 70-80 °C, 4 saat, ii) NaH, THF, riflaks, 56 saat

2.3. Enantiyomerik Tanıma

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.

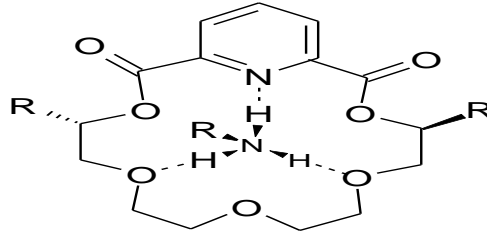
Enantiyomerik tanımda, kullanılan kiral makrosiklik reseptörlerin tanıma gücü, makrohalkaların özelliklerine bağlıdır. Bu makrohalkalar bazı enantiyomerik substratlarla etkileşerek, kararlı kompleks oluşturur. Bu kiral makrosikliklerde var olan kiral bariyerler, konukçu-konuk komplekslerinden bir tanesinin kararlılığını diğerine göre azaltabilir. Oksijen ve azot içeren makrosiklik halkalar, amonyum katyonlarının biyolojik öneminden dolayı, bu güne kadar çalışılan enantiyomerik substratlardan çoğu amin bileşikleridir. Enantiyomerik tanıma amacıyla birçok kiral makrosiklik sentezlenmiştir. Bunlarla enantiyomerik tanıma yönelik uygulamalar yapılmıştır. Herhangi bir kiral makrosiklik, konuk enantiyomerlerle kompleks oluşturabilmesi halinde, potansiyel olarak bir enantiyoseçiciliğe sahiptir. Bununla beraber, enantiyomerik tanımanın büyüklüğü, değişik etkenlere bağlıdır. Enantiyomerik tanımayı etkileyen bazı genel kurallar aşağıda özetlenmiştir.

2.3.1. 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 makrosiklik bileşiklerin, enantiyomerik tanıma yapabilmesi için birincil gereksinim; konukçuyla konunun kararlı bir kompleks oluşturmasıdır. Eğer kompleksleşme yoksa, herhangi bir tanıma da gözlenmez. Enantiyomerik bir tanımanın olmaması, her iki enantiyomer ile kiral makrosiklik bileşik

arasındaki bağlanma enerjilerinin eşit düzeyde olmasından kaynaklanmaktadır. Kromatografik deneylerinde, iki enantiyomerin kromatografi kolonundan eş zamanlı olarak çıkışına neden olur. Çünkü kiral makrosiklik ile enantiyomerlerden birinin önemli bir etkileşimi yoktur (Gasparrini ve ark. 1995, Walbroehl ve Wagner 1994, Kuhn ve ark. 1992).

Konukçu ve konuk türler arasındaki etkileşim, diastereomerik kompleksler oluşurken, konukçunun uygun bir konformasyonu ile gerçekleşir. Bu da konuk türüne karşı enantiyomerik tanıma sağlamada, konukçu makrosiklikte konuğa karşı tanıyıcı bir çevre yaratır. Ayrıca ileri derecede kiral tanımayla sonuçlanan kararlı komplekslerin oluşumu sırasında, enantiyomerlerin serbest dönmesini ve diğer hareketlerini önler. Enantiyomerik tanıma, prensip olarak konukçu makrosiklik ile konuk moleküllerinin 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 tanıma etkinliği, bu makrohalkaların konuk enantiyomerlerle etkileşim sırasında sundukları koordinasyon olanaklarıyla yakından ilişkilidir. Etkili bir tanıma ve ayırma yapmak için, makro halkaya değişik yapıdaki kiral elemanların sokulmasıyla, enantiyomerler için farklılık yaratılmaktadır (Cram ve ark. 1975, Helgeson ve ark. 1973). 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 kiral merkezindeki gruplarla makrosiklik ligand arasındaki sterik itmelerdir. İlki kompleksin kararlılığını artırırken; diğeri azaltmaktadır. Örneğin, NEA enantiyomerleri ile (*S,S*)-**44** makrosikliği arasındaki temel bağlanma etkileşimi, piridin azotu ve makrosikliğin iki oksijeni ile amonyum katyonunun üç hidrojenini içeren tripod hidrojen bağıdır (Şekil 2.26) (İzatt ve ark. 1992, 1994a-b, Davidson ve ark. 1984, 1985, Huszthy ve ark. 1991, Chu ve ark. 1993). 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, farklı sterik itmeler sonucunda, konukçunun konformasyonundaki farklı düzenlemelerle tanıma (discrimination) gerçekleşir.



(S,S)-44

Şekil 2.26. 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 konuğun konukçuyla kayda değer kararlı kompleks oluşturmasına fırsat verilmesidir.** Bir diğer durumda, enantiyomerlerden biri makrosiklik reseptörle kompleks oluştururken; diğerinin reseptörle zayıf etkileşmesi ile sonuçlanır.

Kiral makrosiklerle etkili enantiyomerik tanıma için genel kurallar kısaca aşağıda özetlenmiştir:

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 noktali etkileşim, konukçunun konformasyonunun 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.

2.4. Bağlanma Sabiti K_a 'nın Uv Verilerinden Hesaplanması

Uv-VİS spektroskopisi, bağlanma olayının anlaşılmasında uygun ve yaygın bir yöntemdir. Uv spektroskopik yöntemi kullanılarak taç eterlerin serbest amin ve protonlanmış amin (guest) tuzlarını koordine etme yeteneği incelenebilir. Reseptör (ya da substrat) serbest ve kompleksleşmiş durumda ışığı farklı dalga boyunda absorpladığında, Uv spektrumlardaki farklılıklar, moleküler tanıma tahmin etmede yeterli olabilir. Bağlanma sabitinin Uv ile tespit edilmesinde yoğun olarak kullanılan yöntemlerden biri Benesi-Hildebrand yöntemidir. Orijinal gerçek Benesi-Hildebrand yöntemi, iyodun aromatik hidrokarbonlarla yük transfer kompleksinin spektroskopik ölçümünde kullanılmıştır (Benesi ve Hildebrand 1949). Bu metodun temel özelliği, H bileşeninin aşırısı ile çalışarak, kompleksleşmemiş H'nin başlangıç derişimine eşit değerde $[H]=[H]_0$ tutulmasıdır. Bilinen miktarlar (ilk derişimler) ve deneysel gözlemler arasındaki ilişki, bu koşulda türetilir.

Bu yöntem, makrosikliğin konsantrasyonu guest konsantrasyonundan oldukça küçük olduğu ($[H]_0 \ll [G]_0$); koşullarda uygulanabilir. Bu çalışma aşağıda verilen modifiye edilmiş Benesi-Hildebrand denklemi kullanılarak kompleksleşme sabiti (K_a) ve serbest enerji değışimi (ΔG°) hesaplanır.

$$[H]_0[G]_0/\Delta A = 1/K_a\Delta\epsilon + [G]_0/\Delta\epsilon$$

$[H]_0$: Konukçunun başlangıç derişimi

$[G]_0$: Konuğun başlangıç derişimi

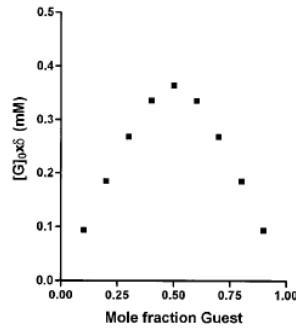
ΔA : Konuğun makrosiklik konukçuya ilavesi üzerine UV-vis absorbans farkı

$\Delta\epsilon$: Molar ekstinsiyon katsayısı

2.4.1. Stokiyometrinin Hesaplanması

K_a 'nın belirlenmesinden önce, konukçu-konuk kompleksinin stokiyometrisinin belirlenmesi her zaman gereklidir (Connors 1987, Tsukube ve ark. 1996). Bu, sürekli değişim metodu vasıtasıyla NMR verilerinden kolayca elde edilir (Job yöntemi) (Job 1928, Sahai ve ark. 1974, Gil ve Oliveira 1990).

Sürekli değişim yöntemi, konukçu-konukçu çeşitli oranlarını içeren bir seri çözeltinin hazırlanmasını gerektirir. Bu sebeple mol oranları aralığı $0 < [H]_0 / ([H]_0 + [G]_0) < 1$ olacak şekilde bir seri örnek hazırlanır. Her bir örneğin $[H]_0 + [G]_0$ toplam konsantrasyonu sabittir. Deneysel olarak gözlenen parametre, konukçu veya konukçu kompleks oluşumuna duyarlı olan kimyasal kaymasıdır. Veriler X_G 'e karşı $X_G \Delta\delta$ biçiminde grafikleştirilmiştir (Şekil 2.27). Mol oran metodu olarak bilinen bir diğer teknik, eğer $K_a > 10^5$ 'ise iyi çalışır. Bu metotta sabit $[G]_0$ ve uygun oranda $[H]_0$ içeren bir seri çözeltiden elde edilen $[H]_0$ 'a karşı $\Delta\delta$ 'in grafiği, kompleksin stokiyometrisine uygun $[H]/[G]$ oranda kesişen iki düz çizgi oluşturur. Stokiyometriyi belirlemek için elde edilen verilerin, bağlanma sabitinin belirlenmesi için en iyi veriler olmadığına dikkat edilmeli; bu yüzden farklı deneyler planlanmalı ve yapılmalıdır.



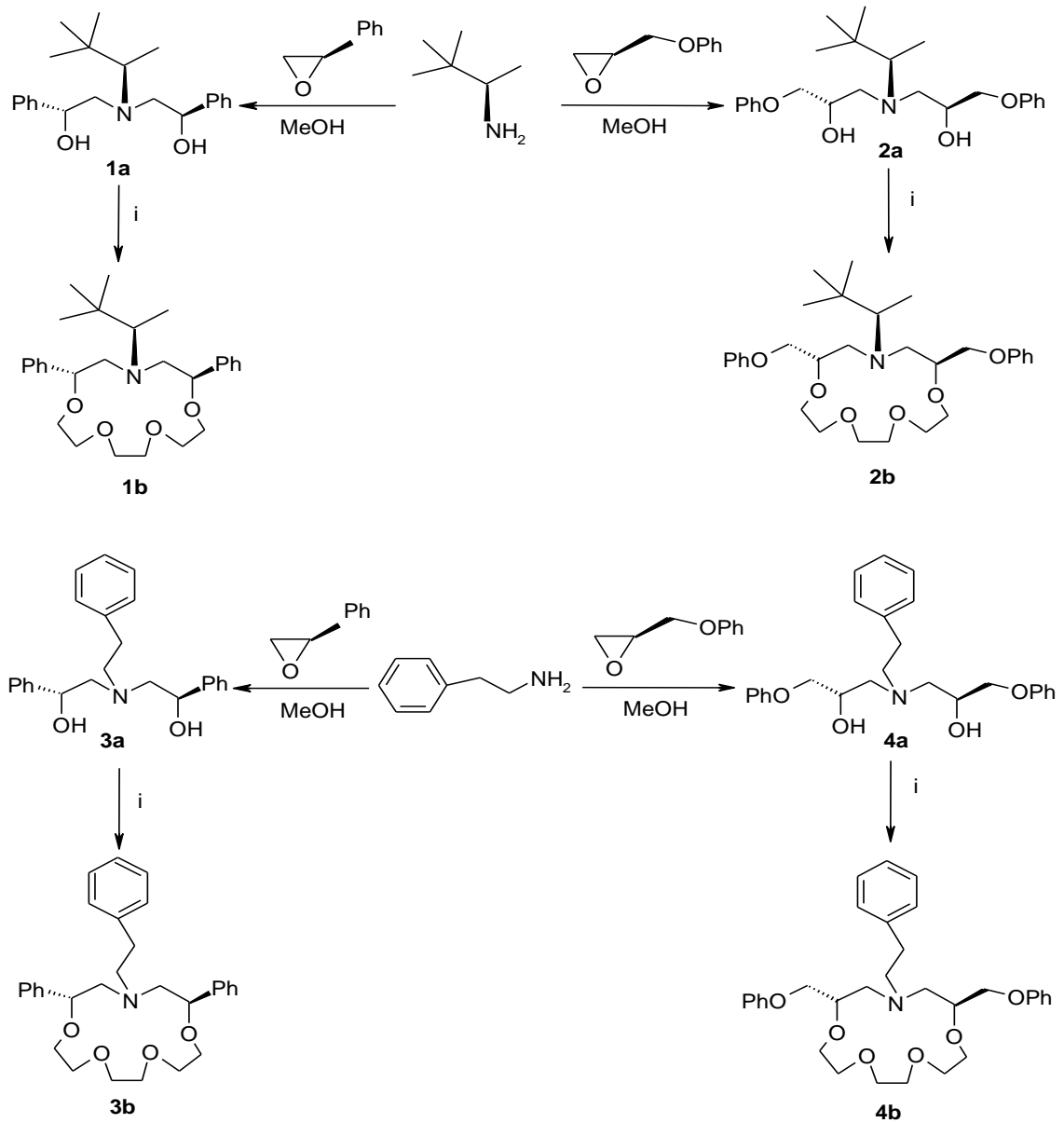
Şekil 2.27. Stokiyometrinin belirlenmesi için Job Plot örneği.

$K_a = 10000 \text{ M}^{-1}$, $\Delta\delta_{\max} = 0.50 \text{ ppm}$ ve $\delta_G = 0.0 \text{ ppm}$ olduğu ve 1:1 kompleks oluşumunda şekil 27'deki grafik elde edilmektedir. $[G]_0 + [H]_0 = 2 \text{ mM}$, ve $[G]_0$, 0.2 mM artışlarla 0.2 mM'dan 1.8 mM'a değiştirildiği koşullar altında ve konukçu/konuk oranının aralığı gerçek deney koşullarına göre yenilenir. Maksimumun yeri kompleksin stokiyometrisini belirtmektedir. Maksimumun 0.5 olması kompleksleşmenin 1:1 olduğunu gösterir.

3.MATERYAL ve METOT

Bu çalışma iki aşamadan meydana gelmektedir.

Çalışmanın ilk aşamasında kiral aza taş eterlere çıkış maddesi olacak olan dört adet yeni kiral amino alkol sentezlendi **1a-4a** (Şekil 3.1). Bunun için (*R*)-3,3-dimetil-2-bütülinin, (*R*)-stirenoksit ve (*S*)-glisidil fenil eter ile yer seçici epoksit halka açılması neticesinde, sırasıyla kiral amino alkoller **1a** ve **2a** sentezlendi. Benzer şekilde 2-feniletülinin (*R*)-stirenoksit ve (*S*)-glisidil fenil eter ile yer seçici epoksit halka açılması neticesinde, sırasıyla kiral amino alkoller **3a** ve **4a** sentezlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Diol ve halkaların sentezi, i: NaH/THF sonra TEGDT

Sentezlenen kiral amino alkoller (**1a-4a**), THF çözücüsü kullanılarak yüksek seyreltik ortam tekniğiyle, NaH ve trietilenglikolditosilat (TEGDT) ile etkileştirilerek yeni kiral monoaza-15-taç-5 türevi makrosiklikler **1b-4b** sentezlendi (Şekil 3.1). Halkalaşma reaksiyonları, bir koluna geri soğutucu, diğer koluna denge basınçlı damlatma hunisi takılmış, üç boyunlu, bir litrelik reaksiyon balonunda, inert gaz altında, magnetik karıştırıcılı ısıtıcı ile yapıldı.

Tezin ikinci aşamasında, sentezlenen monoaza-15-taç-5 türevi makrosiklikler **1b-4b**; alanin, fenil alanin, valin aminoasit metil esterlerin hidroklorürleri ve 1-(α -naftil)etilamin perklorat tuzlarına karşı kompleksleşme özellikleri UV- titrasyon yöntemi uygulanarak incelendi. Konuk-konukçu etkileşmesine ait bağlanma sabitleri (K_a), Benesi-Hildebrand denklemi kullanılarak tespit edildi (Benesi ve Hildebrand 1949).

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ile aydınlatıldı. Bu bileşiklere ait IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ekler kısmında verilmiştir.

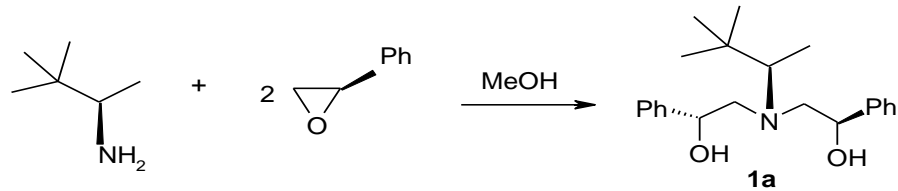
IR spektrumları MATTSON 1000 ATI UNICAM FTIR spektrometreyle, ^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları BRUKER AV-400 High Performance Digital FT-NMR spektrometreyle, UV titrasyonları CARY 100 BİO UV-VİSİBLE spektrometreyle, çevirme açıları PERKİN ELMER 341 model polarimetre cihazı ile ölçülmüştür.

Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka, Merck ya da Aldrich olup ayrıca saflaştırılmaksızın kullanılmıştır. Tüm çözücüler kullanılmadan önce standart yöntem takip edilerek kurutulmuştur. Tüm reaksiyonlar kuru azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

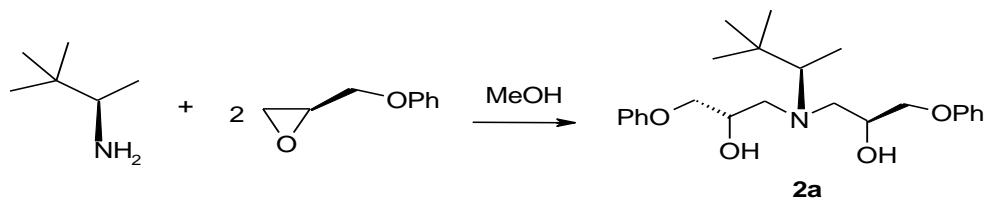
4.1. Amino Alkollerin Sentezi

4.1.1. N-[(S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butil]-3-aza-1,5-difenil-(1R,5R)-1,5-pentandiol: 1a



Tek boyunlu bir reaksiyon balonunda; (*R*)-fenil oksiran (2.0 g, 0.016 mol) ve (*R*)-3,3-dimetil-2-bütül amin (0.8 g, 0.008 mol) 3 mL metanolde çözüldü. Geri soğutucu altında reaksiyon aşamalı olarak 40, 50, 60 °C'lik sıcaklıklarda birer gün magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takibi yapılarak, ortamdaki epoksitin bitişini takiben çözücü uçuruldu. Ham ürün silika jel dolgulu kolonda Hegzan: Etilasetat: Trietilamin (40: 8: 3) çözücü sisteminde saflaştırıldı. Viskoz yağ şeklinde ele geçen ürün 1,38 g olup verim % 50'dir. $[\alpha]_D^{20} = -96,6^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44-7.36 (m, 10H); 4.82-4.79 (m, 2H); 4.37 (bs, 2H); 2.77-2.56 (m, 5H); 1.183 (s, 8H); 1.08-1.04 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 142.88, 128.43, 127.5, 126.14, 66.18, 60.99, 35.56, 28.16, 8.47; IR (KBr, cm^{-1}): 3361, 3062, 3029, 2958, 2900, 2871, 2837, 1603, 1493, 1452, 1399, 1374, 1335, 1202, 1152, 1088, 1062, 1040, 912, 879, 844, 754, 699.

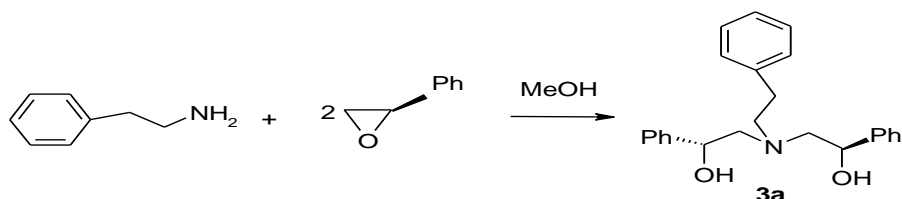
4.1.2. N-[(S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butil]-4-aza-1,7-difenoksi-(2S,6S)-2,6-heptandiol:2a



Tek boyunlu bir reaksiyon balonunda; (*S*)-glisidil fenil eter (1.8 g, 0.012 mol) ve (*R*)-3,3-dimetil-2-bütülamin (0.6 g, 0.006 mol) 3 mL metanolde çözüldü. Geri soğutucu altında reaksiyon 55 °C'de bir gün magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takibi yapılarak ortamdaki epoksitin bitişini takiben çözücü uçuruldu. Ham ürün silika jel dolgulu kolonda Hegzan:Etil asetat (2:1) çözücü sisteminde saflaştırıldı. Ele geçen ürün 2.0 g olup verim % 83'tür. $[\alpha]_D^{20} = -7,1^\circ$ ($c = 1$,

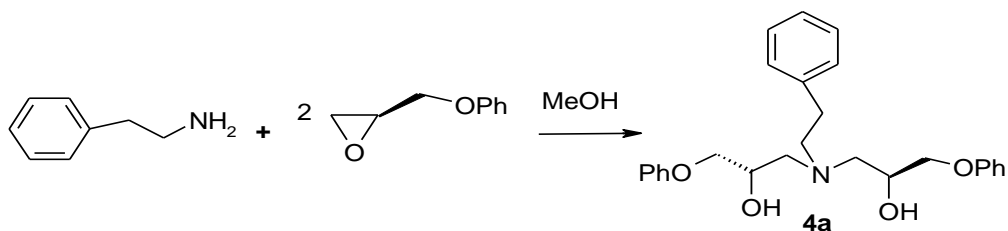
CHCl₃), ¹H NMR (CDCl₃)δ: 7.36-7.32 (m, 4H); 7.04.-6.97 (m, 6H); 4.16-4.11 (m, 4H); 4.09-3.99 (d, 5.2 Hz, 4H, -CH₂OPh); 2.70-2.67 (m, 4H); 2.46-2.41 (q, 6.8 Hz, 1H); 1.12-1.10 (m, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃)δ:158.86, 129.56, 121.04, 114.69, 67.5, 65.83, 55.22, 35.44, 28.06, 8.26; IR (KBr, cm⁻¹): 3396, 3060, 3038, 2951, 2868, 2541, 2478, 1600, 1497, 1468, 1364, 1335, 1291, 1247, 1172, 1078, 1041, 881, 828, 753, 692.

4.1.3. N-(2-Feniletıl)-3-aza-1,5-difenil-(1R, 5R)-1,5-dihidroksipentan: 3a



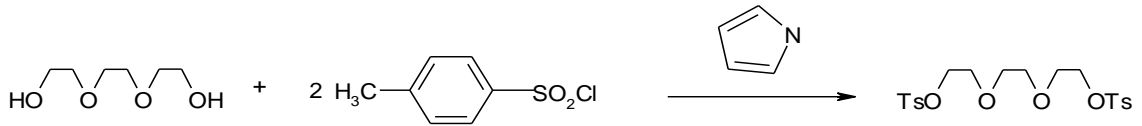
Tek boyunlu bir reaksiyon balonunda; (R)-fenil oksiran (1.44 g, 0.012 mol) ve 2-feniletılamin (0.72 g, 0.006 mol) 3 mL metanolde çözüldü. Geri soğutucu altında reaksiyon 42 °C'de bir gün magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takibi yapılarak, ortamdaki epoksitin bitişini takiben çözücü uçuruldu. Ham ürün silika jel dolgulu kolonda, Heksan: Etilasetat (2:1) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Viskoz yağ şeklinde ele geçen ürün 1.16 g olup verim % 53'dür. $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃)δ: 7,44-7,28(m, 15H); AB sistemi: (A kısmı; 4.78(d, 4.8Hz, 1H); B kısmı; 4.74(d, 4.8Hz, 1H); 3,66(bs, 2H); 3.64-3,03(m, 1H); 3.03—2.78(m, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃)δ:142.31, 140.09, 128.85, 128.71, 128.5, 127.67, 126.41, 126.04, 62.88, 56.79, 33.57; IR (KBr, cm⁻¹): 3403, 3061, 3024, 2937, 2827, 1950, 1881, 1810, 1757, 1668, 1602, 1493, 1451, 1405, 1333, 1244, 1200, 1127, 1061, 894, 834, 750, 698, 637.

4.1.4. N-(2-Feniletıl)-4-aza-1,7-difenoksi-(2S, 6S)-2,6-dihidroksiheptan: 4a



Tek boyunlu bir reaksiyon balonunda; (*S*)-glisidil fenil eter (1.19 mg, 7.92 mmol) ve 2-feniletilamin (480 mg, 3.96 mmol) 4 mL metanolde çözüldü. Geri soğutucu altında reaksiyon 60 °C'lik sıcaklıkta bir gün magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyon takibi yapılarak, ortamdaki epoksinin bitişini takiben çözücü uçurulduktan sonra kogelrohr destilasyon cihazında reaksiyona girmeyen epoksit ve/veya amin uzaklaştırıldı. Elde edilen yağimsı ürün 1.6 g olup, verim % 95.2'dir. $[\alpha]_D^{20} = +35.3^0$ ($c = 1$, EtOH). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41-7.01(m, 10H); 4.20-3.92(m, 5H); 3.06-2.83(m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 158.79, 140.17, 129.67, 128.93, 128.68, 126.34, 121.18, 114.74, 70,10, 67,64, 57,58, 57,51, 33,52. IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 3061, 3028, 2933, 2870, 2827, 1704, 1597, 1494, 1457, 1334, 1296, 1245, 1173, 1118, 1081, 1040, 910, 882, 818, 753, 695, 486.

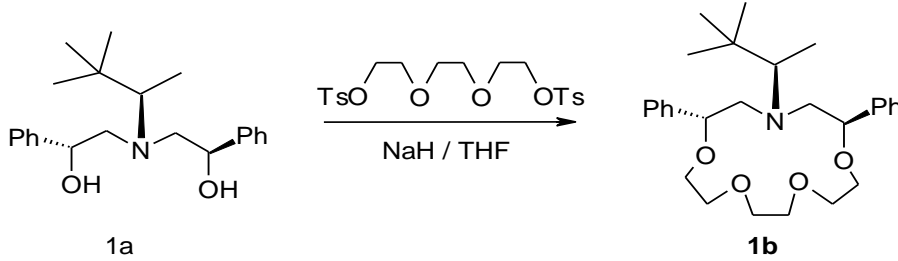
4.2. Trietilen Glikol Ditosilat (TEGDT) Sentezi



Trietilen glikol (8.2 g, 0.05 mol), 40 mL piridin ile 250 mL'lik tek boyunlu bir balona kondu. Tuz-buz karışımına daldırılan balon magnetik karıştırıcı ile karıştırılırken karışıma 1.5 saat süreyle toplamda (19.25 g, 0.1 mol) *p*-toluen sülfoklorür porsiyonlar şeklinde ilave edildi. İlave bittikten sonra, 4 saat daha karıştırıldı ve bir gece boyunca -4 °C'de bekletildi. Sonra 50 g buz ilave edilip 25 mL su ile seyreltildi ve karışım süzüldü. Çökelek 75 mL su ile yıkandı. Havada kurumaya bırakılan karışım 75-100 mL metanolde kristallendirildi. Kristallenen ürün, vakum altında süzülüp metanolden ayrıldı. Çökelek biraz metanolle yıkandı ve kuruması için desikatöre kondu. Kuruyan maddenin proton NMR'ı alındı ve tartıldı, beyaz katı ürün 16.35 g olup verim % 84'tür. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81-7.79(d, 8.2 Hz, 1H); 7.36-7.34 (d, 8.2 Hz 2H); 4.16-4.13(m, 2H); 3.67-3.65 (m, 2H); 3.53 (s, 2H); 2.45 (s, 2H).

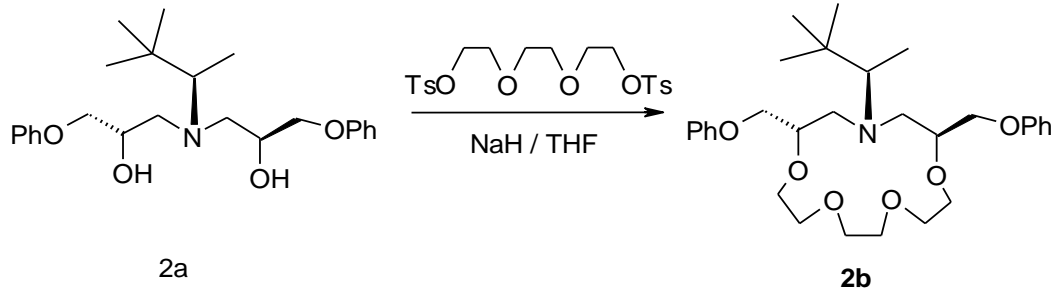
4.3. Makromolekül Sentezleri

4.3.1. N-[(S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butil]-13-aza- (11R, 18R)-11,18-difenil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan: 1b



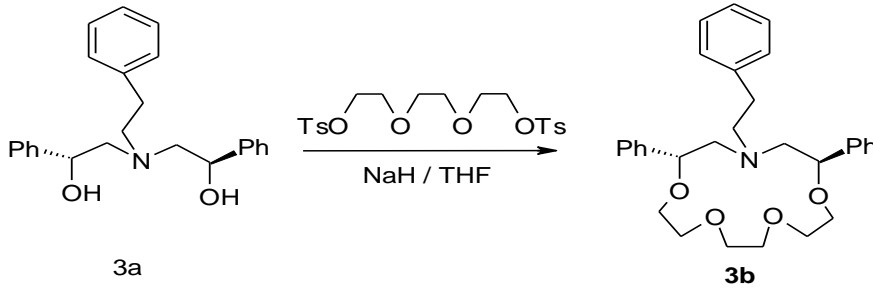
Tepkimenin yapılacağı geri soğutucu, damlatma hunisi ve N₂ gazı geçişini içeren cam malzemeler ayrıca bek aleviyle kurutuldu. Balona (0.397 g, 15.75mmol) %95'lik NaH'ün 50 mL kuru THF'deki çözeltisi kondu. Balon dışarıdan tuz-buz karışımıyla soğutuldu. Damlatma hunisine (1 g, 3.15 mmol) **1a** diolünün 50 mL kuru THF'deki çözeltisi konup bir saat süre ile damlatıldı. Damlatma bittikten sonra karışım yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra reaksiyon 2-3 saat riflaks edildi. Riflaks işlemi bittikten sonra oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon balonu, tuz-buz karışımıyla 0°C'ye getirildi. Damlatma hunisine (0.99 g, 3.15 mmol) trietilenglikolditosilatın 50 mL kuru THF'deki çözeltisi konup 1 saat süreyle damlatıldı. Damlatma bittikten sonra reaksiyon 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonraki gün sıcaklık 65 °C'ye ayarlanıp dört gün boyunca riflaks edildi. Reaksiyon bittikten sonra karışım adi süzgeç kağıdıyla süzüldü. Süzüntünün çözücü su uçuruldu. Kalan madde üzerine 2-3 mL saf su eklenerek diklormetan ile ekstrakte edildi. Organik faz Mg₂SO₄ üzerinde kurutulup süzüldü ve çözücü evapore edildi. Ham ürün silika jel dolgulu kolonda Hegzan:Etil asetat (5:1) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Ele geçen renksiz viskoz madde 0,7 g olup verim % 48'dir. $[\alpha]_D^{20} = -15,5^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.41-7.30(m, 10H); 4.61-4.59(d, 8.4 Hz, 2H); 3.92-3.86 (m, 2H); 3.78-3.58 (m, 10H); 2.91-2.85(m, 2H); 2.45-2.41 (d, 3.9 Hz, 3H); 1.12 (s, 9H); 0.94-0.90 (d, 16 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 142.27, 128.42, 127.37, 126.74, 81.64, 71.10, 68.44, 65.32, 62.03, 35.89, 27.68, 7.23; IR (KBr, cm⁻¹): 3082, 3059, 3025, 2951, 2889, 2819, 2360, 2333, 1601, 1490, 1450, 1360, 1342, 1292, 1253, 1195, 1120, 932, 858, 732, 701, 640.

4.3.2.N-[(S)-(+)-3,3-Dimethyl-2-butyl]-13-aza- (11S, 18S)-11,18-difenoksimetil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan: 2b



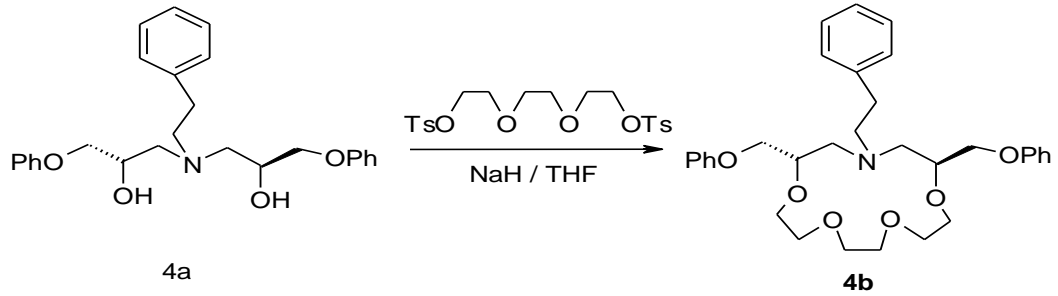
Tepkimenin yapılacağı geri soğutucu, damlatma hunisi ve N₂ gazı geçişini içeren cam malzemeler ayrıca bek aleviyle kurutuldu. Balona (0.330 g, 13.0 mmol) %95'lik NaH'ün 50 mL kuru THF'deki çözeltisi kondu. Balon dışarıdan tuz-buz karışımıyla soğutuldu. Damlatma hunisine (1.0 g, 2.6 mmol) **2a** diol'ünün 50 mL kuru THF'deki çözeltisi konup bir saat süre ile damlatıldı. Damlatma bittikten sonra karışım yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra reaksiyon 2-3 saat riflaks edildi. Riflaks işlemi bittikten sonra oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon balonu, tuz-buz karışımıyla 0°C'ye getirildi. Damlatma hunisine (1.19 g, 2.6 mmol) trietilenglikolditosilatın 50 mL kuru THF'deki çözeltisi konup 1 saat süreyle damlatıldı. Damlatma bittikten sonra reaksiyon 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonraki gün sıcaklık 65 °C'ye ayarlanıp 4 gün boyunca riflaks edildi. Reaksiyon bittikten sonra karışım adi süzgeç kâğıdıyla süzüldü. Süzüntünün çözücüsü uçuruldu. Kalan madde üzerine 2-3 mL saf su eklenerek ve diklormetan ile ekstrakte edildi. Organik faz Mg₂SO₄ üzerinde kurutulup süzüldü ve çözücüsü evapore edildi. Ham ürün silika jel dolgulu kolonda Heksan:Etil asetat:Trietilamin (8:1:1) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Ele geçen renksiz viskoz madde 0,4 g olup verim % 30'dur. $[\alpha]_D^{20} = -5,7^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃)δ: 7.33-7.28 (m, 4H); 6.99-6.93 (m, 6H); 4.04-3.69 (m, 19H); 2.78-2.73 (m, 2H); 2.61-2.58 (d, 12.7 Hz, 2H); 2.35-2.33 (q, 6.8Hz, 1H); 1.01-0.99 (s, 12H). ¹³C NMR (CDCl₃)δ: 158.89, 129.44, 120.81, 114.61, 71.70, 71.14, 69.72, 68.64, 65.38, 56.32, 35.85, 27.75, 7.28; IR (KBr, cm⁻¹): 3063, 3038, 2937, 2870, 1599, 1495, 1465, 1363, 1293, 1245, 1123, 1082, 1041, 948, 881, 814, 754, 693.

4.3.3. N-[(2-fenil)etil]-13-aza- (11R, 18R)-11,18-difenil-1,4,7,10-tetraoksa- oktadekan:
3b



Tepkimenin yapılacağı geri soğutucu, damlatma hunisi ve N₂ gazı geçişini içeren cam malzemeler ayrıca bek aleviyle kurutuldu. Balona (0.340 g, 13.5 mmol) %95'lik NaH'ün 50 mL kuru THF'deki çözeltisi kondu. Balon dışarıdan tuz-buz karışımıyla soğutuldu. Damlatma hunisine (1.0 g, 2.7 mmol) **3a** diolünün 50 mL kuru THF'deki çözeltisi konup bir saat süre ile damlatıldı. Damlatma bittikten sonra karışım yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra reaksiyon 2-3 saat riflaks edildi. Riflaks işlemi bittikten sonra oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon balonu, tuz-buz karışımıyla 0°C'ye getirildi. Damlatma hunisine (1.23 g, 2.7 mmol) trietilenglikolditosilatın 50 mL kuru THF'deki çözeltisi konup 1 saat süreyle damlatıldı. Damlatma bittikten sonra reaksiyon 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonraki gün sıcaklık 65 °C'ye ayarlanıp 4 gün boyunca riflaks edildi. Reaksiyon bittikten sonra karışım adi süzgeç kâğıdıyla süzüldü. Süzüntünün çözücüsü uçuruldu. Kalan madde üzerine 2-3 mL saf su eklenerek ve diklormetan ile ekstrakte edildi. Organik faz Mg₂SO₄ üzerinde kurutulup süzüldü ve çözücüsü evapore edildi. Ham ürün silika jel dolgulu kolonda Heksan:Etil asetat:Trietilamin (8:1:1) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Ele geçen sarımsı viskoz madde 0,45 g olup verim % 34'tür. $[\alpha]_D^{20} = -7,7^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.43-7.03(m, 15H); 4.81-4.79 (m, 2H); 3.83-3.74 (m, 8H); 3.64-3.59 (m, 4H); 3.23-3.18 (m, 2H); 2.76-2.54 (m, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 141.83, 140.79, 128.83, 128.32, 128.18, 127.43, 127.05, 125.68, 80.72, 70.80, 67.98, 62.18, 58.73, 33.69; IR (KBr, cm⁻¹): 3082, 3059, 3025, 2936, 2863, 1601, 1493, 1451, 1348, 1295, 1251, 1111, 1045, 935, 854, 753, 702, 642.

4.3.4. N-[(2-fenil)etil]-13-aza- (11S, 18S)-11,18-difenoksimetil-1,4,7,10-tetraoksa-oktadekan: 4b



Tepkimenin yapılacağı geri soğutucu, damlatma hunisi ve N₂ gazı geçişini içeren cam malzemeler ayrıca bek aleviyle kurutuldu. Balona (0.275 g, 10.87 mmol) %95'lik NaH'ün 50 mL kuru THF'deki çözeltisi kondu. Balon dışarıdan tuz-buz karışımıyla soğutuldu. Damlatma hunisine (0.915 g, 2.174 mmol) **4a** diolünün 50 mL kuru THF'deki çözeltisi konup bir saat süre ile damlatıldı. Damlatma bittikten sonra karışım yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra reaksiyon 2-3 saat riflaks edildi. Riflaks işlemi bittikten sonra oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon balonu, tuz-buz karışımıyla 0°C'ye getirildi. Damlatma hunisine (0.99 g, 2.174 mmol) trietilenglikolditosilatın 50 mL kuru THF'deki çözeltisi konup 1 saat süreyle damlatıldı. Damlatma bittikten sonra reaksiyon 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonraki gün sıcaklık 65 °C'ye ayarlanıp 4 gün boyunca riflaks edildi. Reaksiyon bittikten sonra karışım adi süzgeç kağıdıyla süzülde. Süzüntünün çözücüsü uçuruldu. Kalan madde üzerine 2-3 mL saf su eklenerek ve diklormetan ile ekstrakte edildi. Organik faz Mg₂SO₄ üzerinde kurutulup süzülde ve çözücüsü evapore edildi. Ham ürün silika jel dolgulu kolonda Heksan:Etil asetat:Trietilamin (12:4:1) çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Ele geçen sarımsı viskoz madde 0,5 g olup verim % 39'dur. $[\alpha]_D^{20} = -1.4^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.35-6.95 (m, 15H); 4.13-4.04 (m, 6H); 3.96-3.92 (m, 2H); 3.88-3.82 (m, 2H); 3.76-3.72 (m, 8H); 3.12-3.08 (m, 2H); 2.94-2.78 (m, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 158.99, 140.54, 129.49, 128.84, 128.34, 125.88, 120.79, 114.70, 76.94, 70.85, 69.66, 68.50, 58.58, 55.84, 34.35; IR (KBr, cm⁻¹): 3061, 3027, 2929, 2867, 1599, 1495, 1455, 1350, 1299, 1245, 1124, 1040, 950, 883, 816, 754, 694.

4.4. UV Ölçümleri

Uv-vis spektroskopisi bağlanma olayının anlaşılmasında uygun ve yaygın bir yöntemdir. Uv spektroskopik yöntemi kullanılarak taç eterlerin serbest amin ve protonlanmış amin (guest) tuzlarını koordine etme yeteneği incelendi. Reseptör (ya da substrat) serbest ve kompleksleşmiş durumda ışığı farklı dalga boyunda absorpladığında, Uv spektrumlardaki farklılıklar, moleküler tanımaya tahmin etmede yeterli olabilir. Bağlanma sabitinin Uv ile tespit edilmesinde yoğun olarak kullanılan yöntemlerden biri Benesi-Hildebrand yöntemidir. Bu yöntem, makrosiklik konsantrasyonu guest konsantrasyonundan oldukça küçük olduğu ($[H]_o \ll [G]_o$); koşullarda uygulanabilir. Bu çalışma aşağıda verilen Benesi-Hildebrand denklemi kullanılarak kompleksleşme sabiti (K_a) ve serbest enerji değişimi (ΔG^0) hesaplandı (ek 3).

$$[H]_o[G]_o/\Delta A = 1/K_a\Delta\epsilon + [G]_o/\Delta\epsilon$$

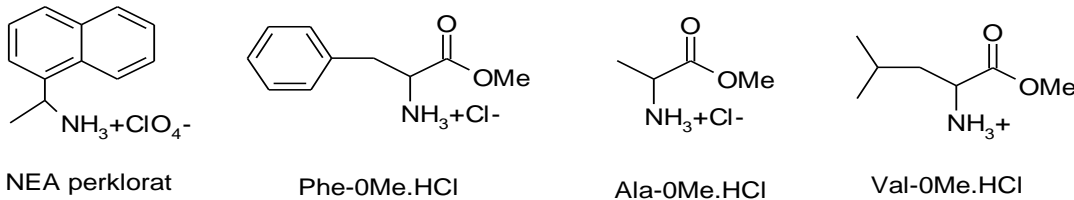
$[H]_o$: Konukçununun başlangıç derişimi

$[G]_o$: Konuğun başlangıç derişimi

ΔA : Konuğun makrosiklik konukçuya ilavesi üzerine UV-vis absorbans farkı

$\Delta\epsilon$: Molar ekstinsiyon katsayısı

Spektroskopik ölçümler 20 ± 0.1 °C'de termostat donanımlı Uv spektrometresiyle, $CHCl_3$ çözücü ortamında alındı. Konukçu **1b-4b** için maksimum dalga boyları 240-250 nm'de çalışıldı. Konukçu konsantrasyonu 5×10^{-4} mol dm^{-3} sabit alınarak, giderek belli oranda artan konuk konsantrasyonu (1.0×10^{-4} - 1.0×10^{-3} mol dm^{-3}) ilavesiyle spektrumlar alındı. Ölçümler aynı oranda konuğun köre ilavesiyle yapılmıştır. Konukçu 2b'nin tüm konuk tuzları ile oluşturduğu örnek Uv-vis spektrumları verilmiştir (Ek 2). Konuk olarak kullanılan kiral amino asitler ve amin tuzları aşağıda verilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Moleküler tanımada kullanılan konukçular

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada kiral merkezinde farklı alkil grupları içeren kiral monoaza-15-taç-5 lariat eter türevlerinin sentezi ve enantiyomerik tanıma üzerindeki etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Kiral amino alkoller **1a** ve **2a** (*R*)-3,3-dimetil-2-bitilamin'in iki eşdeğer mol (*R*)-stiren oksit ve (*S*)-glisidil fenil eter ile regioselektif halka açılması tepkimelerinden yüksek bir verimle sentezlendi. Benzer şekilde 2-feniletıl aminin (*R*)-stiren oksit ve (*S*)-glisidil fenil eter ile tepkimelerinden amino alkoller **3a** ve **4a** sentezlendi. Her iki aminin (*R*)-stiren oksit ile halka açılması verimleri (*S*)-glisidil fenil eter ile olan verimlerinden daha düşük gerçekleşmesinin nedeni, stiren oksitle C₂ karbonunun elektrofilik niteliğinin, glisidil fenil eterdeki epoksit halkasının C₂ karbonundan daha yüksek oluşundan kaynaklanmaktadır.

Kiral monoaza-15-taç-5 eter türevleri **1b-4b** bileşikleri oldukça seyreltik ortam kullanılarak NaH ile kuru THF ortamında alkolatlarına dönüştürülmüş ve sonra trietilenglikol ditosilat ile birebir halkalaştırma işlemine tabi tutulmuşlardır. İlgili çıkış maddeleri bitinceye kadar reaksiyon ortamından alınan örnekler ile çıkış maddeleri, TLC ile takip edilerek reaksiyonlar sonlandırılmıştır. Kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra ele geçen kiral makrosiklik ligandlar **1b-4b** sırasıyla % 48, 30, 34, ve 39 verimlerle elde edildi. Hazırlanan tüm bileşikler uygun metotlarla saflaştırılmış olup, spektroskopik (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR) verilerle yapıları aydınlatıldıktan sonra bir sonraki aşamada kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmanın ikinci aşamasında, sentezlenen konuk monoaza-15-taç-5 eter türevleri **1b-4b** ve konukçu olarak; alanin, fenilalanin ve valin metil ester hidroklorür ve α-(1-naftil)etil amin perklorat enantiomerlerine karşı moleküler tanıma özellikleri Uv-titrasyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Konukçu **2b** molekülünün L-alanin metil esteri hidroklorür ile kompleksleşme oranı Job plot (Job 1928) yöntemine göre incelenmiş olup, Konuğun konukçu ile 1:1 kompleksleştiği belirlenmiştir (Ek 3-grafik 3). Konuk-konukçu etkileşimli kompleksleşmelere ait bağlanma sabitleri Çizelge 5.1'de görülmektedir. Titrasyon deneylerinde sabit konukçu konsantrasyonunda, konuk konsantrasyonları artırılmak ([G]/[H] = 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.6) suretiyle veriler elde edilmiştir. Kullanılan konukçuların tümünde artan konuk miktarı ile birlikte;

Uv-spektrumlarında amino asit esterlerinde konuk molekülünün maksimum absorpsiyon değeri azalırken, alkil amonyum konuğunda ise arttığı gözlenmiştir (Ek 2). Konuk-konukçu kompleksleşme sabitleri Uv-spektrumlarında en çok değişimin gözleendiği dalga boyundaki (≈ 242 nm) absorpsiyonlar baz alınarak belirlenmiştir. Tüm konukçu molekülde 1:1 kompleksleşme oranı farz edilerek; literatürde Benessi-Hildebrand denklemi kullanılarak hesaplanmıştır (Benessi ve Hildebrand 1949).

Kullanılan tüm konuk moleküllerin sentezlenen konukçu moleküller (**1b-4b**) ile yüksek bir kompleksleşme potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 5.1). Amino asit esterlerine karşı bağlanma sabitleri $7306-12969 \text{ M}^{-1}$ arasında değişirken; 1-(α -naftil)etil)amonyum perklorat konuğu durumunda naftil grubunun sterik engelinden kaynaklı olarak daha düşük bağlanma sabitleri ($5364-6423 \text{ M}^{-1}$) elde edilmiştir. Bununla birlikte moleküler tanıma özellikleri, incelenen monoaza-15-taç-5 eterlerin gerek amino asit ester tuzlarına karşı ve gerekse de alkil amonyum tuzlarına karşı enantiomerik tanıma kabiliyetlerinin oldukça zayıf olduğu görülmüştür. Sterojenik merkezinde fenoksimetil sübstitüenti taşıyan konukçu **2b** ve **4b** molekülleri, fenilalanin metil esteri hidroklorürüne karşı zayıf bir enantiomerik tanıma ($K_L/K_D = 1.3$) sergilemişlerdir. Bu durum, oluşan tercihli diastereomerik komplekslerdeki etkin π - π etkileşmesinin bir sonucu olduğunu göstermektedir. Bunlara ilaveten, kullanılan konukçu moleküllerden **1b** ve **2b**'nin amin fonksiyonel grubuna bağlı makrohalka dışındaki stereojenik merkezdeki sterik engelli *ter*-bütil- sübstitüentinin, 2-feniletıl- sübstitüenti taşıyan ve makrohalka dışında stereojenik merkezi olmayan **3b** ve **4b** ile kıyaslandığında aralarında moleküler tanıma bakımından bir farklılık oluşturmadığı görülmektedir. Diğer bir deyişle oluşan kompleksleşmede oldukça sterik engelli *ter*-bütil- grubunun enantiyo seçici kompleksleşme üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı anlaşılmaktadır. Sentezlenen makrosiklik lariat aza taç eterlerin yan kolların, koordinasyona katılabilme potansiyelleri, incelenen konuk moleküllerine karşı kompleksleşme yeteneklerini artırmıştır. Literatürde C_7 -simetrik 15-taç-5 eter yapıllı makrosiklikler, kullanılan konuk moleküllerle önemli ölçüde enantiyoseçici kompleksler verdiği bilinmektedir. Ancak değişik kiral çevreleri ve yan kolları dikkate alındığında monoaza-15-taç-5 türevi lariat eterler **1b-4b**'de beklenmeyen enantiyoseçici değerler, bu moleküllerin yüksek konformasyonel esnekliklerinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Sentezlenen dört adet monoaza lariat eter türevi makrosikliklerin yeni oluşu ve temini kolay ve nispeten ucuz çıkış maddelerinden yüksek verimle iki basamakta hazırlanabilir olmaları ve yüksek kompleksleşme potansiyelleri açısından yeni kiral reseptör tasarımında yol gösterici olacaktır.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çizelge 5.1. Makrokalka-guest etkileşmesinde bağlanma sabiti (K_a), Gibbs serbest enerji değişimi (ΔG_0) ve enantiyoseçicilik K_L/K_D

Host	Guest	K (dm ³ mol ⁻¹)	K_L / K_D	$-\Delta G_0$ (kJ mol ⁻¹)
1b	L-Ala-OMe.HCl	9983	0.99	22.82
	D-Ala-OMe.HCl	10026		22.83
	L-Phe-OMe.HCl	11773	0.90	22.68
	D-Phe-OMe.HCl	12969		22.36
	L-Val-OMe.HCl	10186	1.10	22.87
	D-Val-OMe.HCl	9430		22.67
	S- NEA. HClO ₄	6277	0.97	21.67
	R- NEA. HClO ₄	6423		21.72
2b	L-Ala-OMe.HCl	7334	1.01	22.05
	D-Ala-OMe.HCl	7306		22.04
	L-Phe-OMe.HCl	10053	1.30	22.83
	D-Phe-OMe.HCl	7756		22.19
	L-Val-OMe.HCl	7742	1.03	22.18
	D-Val-OMe.HCl	7504		22.11
	S- NEA. HClO ₄	5420	1.01	21.30
	R- NEA. HClO ₄	5364		21.28
3b	L-Ala-OMe.HCl	8951	1.05	22.55
	D-Ala-OMe.HCl	8520		22.42
	L-Phe-OMe.HCl	9083	0.94	22.58
	D-Phe-OMe.HCl	9680		22.74
	L-Val-OMe.HCl	9149	0.99	22.60
	D-Val-OMe.HCl	9200		22.61
	S-NEA. HClO ₄	5366	0.98	21.28
	R- NEA. HClO ₄	5460		21.32
4b	L-Ala-OMe.HCl	10284	1.11	22.89
	D-Ala-OMe.HCl	9261		22.63
	L-Phe-OMe.HCl	12633	1.30	23.40
	D-Phe-OMe.HCl	9732		22.75
	L-Val-OMe.HCl	9321	0.95	22.65
	D-Val-OMe.HCl	9782		22.76
	S-NEA. HClO ₄	6037	0.99	21.57
	R- NEA. HClO ₄	6052		21.58

$$\Delta G_0 = -2.303RT \log K$$

6. KAYNAKLAR

Adam, K. R., Anderegg, G., Lindoy, L. F., Lip, H. C., McPartlin, M., Rea, J. H., Smith R. J. and Tasker, P. A. 1980. Metal-Ion Recognition by Macrocyclic Ligands Synthetic, Thermodynamic, Kinetic, and Structural Aspects of the Interaction of Copper (II) with 14- to 17-Membered Cyclic Ligands Containing an O₂N₂- Donor Set. *Inorg. Chem.*, 19; 2956- 2964.

Adam, K. R., Anderegg, G., Henrick, Leong, A. J., Lindoy, L. F., Lip, H. C., McPartlin, M., Smith, R. J. and Tasker, P. A. 1981a. Interaction of Cobalt (II), Nickel (II), and Copper (II) with a New Macrocyclic Ligand Incorporating O₄N₄- Heteroatoms. *Synthetic, Solution, and X-ray Diffraction Studies. Inorg. Chem.*, 20; 4048- 4053.

Adam, K. R., Lindoy, L. F., Lip, H. C., Rea, J. H., Skelton, B. W. and White, A. H. 1981b. Studies Involving Nitrogen-Oxygen Donor Macrocyclic Ligands. Interaction of Copper(II) with New O₂N₃-Donor Macrocycles and The X-ray Analysis of Aqua (1,12,16-triaza-3,4:9,10-dibenzo-5,8-dioxacyclooctadecane) Copper(II) Diperchlorate Hydrate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; 74-79.

Adam, K. R., Leong, A. J., Lindoy, L. F., Lip, H. C., Skelton, B. W. and White, A. H. 1983. Ligand Design and Metal-Ion Recognition. Interaction of Ni(II) with 17- to 19- Membered Macrocycles Containing O₂N₃ and O₃N₂ Donor Sets and The X-ray Structure of the Parent 17-Membered Macrocyclic Ligand. *J. Am. Chem Soc.*, 105; 4645- 4651.

Allenmark, A. In *Chiral Separations by HPLC*; Krystulovic, A M., Ed.; EUis Horwood Limited; Chichester, 1989.

Anderegg, G., Ekstrom, A., Lindoy, L. F. and Smith, R. J. 1980. Metal-Ion Recognition by Macrocyclic Ligands. Thermodynamic Stabilities of Nickel Complexes of a Series of O₂N₂- Donor Macrocyclic Ligands. *J. Am. Chem. Soc.*, 102; 2670-2674

Andreas Späth and Burkhard König, Molecular recognition of organic ammonium ions in solution using synthetic receptors, *Beilstein J. Org. Chem.* 2010, 6, No. 32., 1-111.

Aoki, S., Sasaki, S., Koga, K., *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 7229.

Armstrong, L. G., Lindoy, L. F., McPartlin, M., Mockler, G. and Tasker, P. A. 1977. Studies Involving Nitrogen-Oxygen Donor Macrocyclic Ligands. 3. Cobalt(II) Complexes of Cyclic Dimine Ligands Derived from Salicylaldehyde and 5- Chloro-2-hydroxybenzophenone. X-Ray Structure Determination of Co(C₁₉H₁₀N₁O₂)(NCS)₂. *Inorg. Chem.* 16; 1665.1669.

Baldwin, D., Lindoy, L. F. and Gradon, D. P. 1988. Comparative Calorimetric and ¹H N.M.R. Studies of the Interaction of Ag with a Series of Mixed-Donor Macrocycles Incorporating Nitrogen, Oxygen and/or Sulfur Heteroatoms. *Aust. J. Chem.*, 41; 1347-1352.

Bartsch, R. A. and Yand, H. W. 1984. Phase-Transfer Catalyzed Synthesis of Indazoles from o-Alkylbenzenediazonium Tetrafluoroborates. *J. Heterocyclic Chem.*, 21; 1063-1065.

Beer, P. D. 1986. The Synthesis of a Novel Schiff Base Bis(Crown Ether) Ligands Containing Recognition Sites for Alkali and Transition Metal Guest Cations. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*; 1678-1680.

Beer, P. D., Tite, E. L. and Ibbotson, A. 1990. Synthesis and Complexation Properties of a Novel Potassium-Selective Trisanisyl Bis(benzo-crown ether). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; 2691-2696.

Beer, P. D., Chen, Z., Drew, M. G. B. and Pilgrim, A. J. 1994. Electrochemical Recognition of Group 1 and 2 Metal Cations by Redox-Active Ionophores. *Inorg. Chim. Acta.*, 225; 137-144.

Behr, J.-P.; Lehn, J.-M.; Moras, D.; Thierry, J. C. *J. Am. Chem. Soc* 1981,103. 701.

Behr, J.-P.; Lehn, J.-M.; Vierling, P. *Helv. Chim. Acta* 1982, 65. 1853.

Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H., *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 2703-2707.

Bender, M.L.; Komiyama, M., "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin, 1978.

Bertolo, E., Bastida, R., Fenton, D. E., Lodeiro, C., Macias, A. and Rodrigues, A. 2001a. Lanthanide(III) Perchlorate Complexes of Two 24-Membered N₃O₄- Donor Macrocycles. *J. Alloys and Compounds*; 155-158.

Bertolo, E., Bastida, R., Fenton, D. E., Lodeiro, C., Macias, A. and Rodrigues, A. 2001b. Lanthanide(III) Perchlorate Complexes of Two 24-Membered N₃O₄- Donor Macrocycles. *J. Alloys and Compounds*; 323-324

Bilge, S., Kılıç, Z., Hökelek, T. and Erdođan, B. 2004a. Complexes of Ni(II) and Pd(II) Ions with 15- and 17-Membered Macrocycles Containing O₂N₂- and O₂N₃- Donors and The Crystal Structures of Ni (II) and Pd (II) Complexes of 2,5- Dioxo-13,16,19-triazatricyclo[19.4.0.0^{6,11}]-pentacos-6,8,10,21,23,25(1) hexaene. *J. Mol. Struct.*, 691; 85-96.

Bogatsky, A.V., Lukyenenko, N.G., Lobach, A.V., Nazarova, Y.N., Karpenko, L.P., *Synth. Commun.*, 1984, 139.

Bourgoin, M., Wong, K. H., Hui, J. Y. and Smid, J. 1975. Interactions of Macrobicyclic Poly Ethers with Ion Pairs of Picrate Salts. *J. Am. Chem. Soc.*, 97; 3462-3467.

Bowsher, B. R., Rest, A. J. and Main, B. G. 1984. Template Synthesis and Ionophorous Properties of Substituted Crown Ethers towards Alkali-Metal Ions. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 7; 1421-1425.

Böhmer, V., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 713-745.

Bradshaw, J.S. Hui, J.Y. Haymore, B.L. Christensen, J.J and Izatt, R.M: *J. Heterocyclic Chem.* 1973,10, 1-4.

Bradshaw, J.S. Hui, J.Y. Chan, Y. Haymore, B.L. Christensen, J.J and Izatt, R.M: *J. Heterocyclic Chem.* 1974,11, 45-49.

Bradshaw, J.S. Reeder, R.A. Thompson, M.D. Flanders, E.D. Carruth, R.L. Izatt, R.M and Christensen, J.J: *J. Org. Chem.* 1976, 41, 134-136.

Bradshaw, J.S.; Thompson, P.K.; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M., *J. Heterocycl. Chem.* 1984, 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. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3065.

Bradshaw, J.S.; Colter, M.L.; Nakatsuji, Y.; Spencer, N.O.; Brown, M.F.; Izatt, R.M.; Arena, G.; Tse, P.-K.; Wilson, B.E.; Lamb, J.D.; Dalley, N.K.; Morin, F.G.; Grant, D.M., *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4865.

Bradshaw, J.S. Bruening, R.L. Krakowiak, K.E. Taret, B.J. Bruening, M.L. Izatt, R.M and Christensen, J.J: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1988, 812-814

Bradshaw, J.S. Krakowiak, K.E. Bruening, R.L; Taret, B.J. Savage P.B and Izatt, R.M: *J. Org. Chem.* 1988, 53,3190-3195

Bradshaw, J.S.; Krakowiak, K.E.; Taret, B.J.; Bruening, R.L.; Griffin, L.D.; Rasmussen, T.D.; Izatt, R.M., *Solv. Extr. Ion. Exch.* 1989, 7, 855.

Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; McDaniel, C.W.; Zhu, C.Y.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3129.

Bradshaw, J.S. Krakowiak, K.E and .Izatt, R.M: *J. Heterocyclic Chem.* 1990a, 26, 1431-1435.

Bradshaw, J.S. Krakowiak, K.E. Izatt, R.M and Zamecka-Krakowiak, D.J: *Tetrahedron Lett.* 1990b, 31,1077-1080

Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.* 1991. 56. 3330.

Bradshaw, J.S., Krakowiak, K.E., Taibet, B.J., Bruening, R.J., Biarnet, J.F., Bochenska, M., Izatt, R.M., Christensen, J., *J.Pure Appl. Chem.*, 1995, 67, 691.

Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Oue, M.; Zhu, C .Y.; Izatt, R. M. *J. Coordination Chem. Section B*, in press.

Breslow, R., *Chem. Soc. Rev.*, 1972, 1, 533.

By Leslie, Hodgkinson, C., Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1979, 1908.

By Leslie, Hodgkinson, C., Martin, R., M.R., Leigh, S.J., Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1979, 2193, 2202.

Calverley M. J. And Dale, J. 1982. 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane and Some N-Substituted Derivatives; Synthesis and Cation Complexing. *Acta Chem. Scan. B.*, 36; 241-247.

Chadwick, D. J.; Cliffe, I. A.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 19, 992-994.

Chu, I.H.; Dearden, D.V.; Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Izatt, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4318.

Collet, A., *Tetrahedron* 1987, 43, 5725-5759.

Connors, K.A., *Binding Constants*, Wiley: New York, 1987.

Connors, K.A., *Chem. Rev.* 1997, 97, 1325-1357.

Cook, F. C., Bowers, C. W. and Liotta, C. L. 1974. Chemistry of Naked Anions. III. Reactions of The 18-crown-6 Complex of Potassium Cyanide with Organic Substrates in Aprotic Organic Solvents. *J. Org. Chem.*, 39(23); 3416-3418.

Cram, D.J.; Helgeson, R.C.; Sousa, L.R.; Timko, J.M.; Newcomb, M.; Moreu, P.; de Jong, F.; Gokel, G.W.; Hoffman, D.H.; Domeier, L.A.; Peacock, S.G.; Madan, K.; Kaplan, L., *Pure Appl. Chem.*, 1975, 43, 327

Cram, D. J. Newcomb, M .; Helgeson, R.C. ; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 7367.

Cram, D. J. Gokel G. W.; Timko, J. M; *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 1975a, 394.

Cram, D. J. Gokel, G. W.; Timko, J. M; *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 1975b, 444.

Cram, D. J. Sogah, G. D. Y. ; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 1259.

Cram, D. J. Peacock, S. C.; *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 1976, 282

Cram, D. J. Sogah, G. D. Y. ; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 3038.

Cram, D. J., Helgeson, R. C., Koga, K., Kyba, E. P., Madan, K., Sonsen, L. R., Siegel, M. G., Moreau, P., Gokel, G. W., Timko, J. M. and Sogah, G. D. Y. 1978. Host- Guest Complexation. 9. Macrocyclic Polyethers and Sulfides Shaped by one Rigid Dinaphthyl Unit and Attached Arms. Synthesis and Survey of Complexing Abilities¹². *J. Org. Chem.*, 43; 2758-2763.

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., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 1930.

Cram, D. J. *Science* 1983,219, 1177.

Cram, D. J. *J. Indusion Phenom.* 1988, 6. 397.

Curtis, W. D.; Laidler, D. A; Stoddart, J. F.; Jones, G. H. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I.*1977, 1756.

Davidson, R.B.; Bradshaw, J.S.; Jones, B.A.; Dalley, N.K.; Christensen, J.J.; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M., *J. Org. Chem.* 1984, 49, 353.

Davidson, R.B.; Bradshaw, J.S.; Jones, B.A.; Wang, T.; Dalley, N.K.; Christensen, J.; Izatt, R.M., *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 353

Davidson, R.B.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Campana, C.F., *Isr., J. Chem.* 1985,25,33.

Davis, C. A., Duckworth, A., Leong, A. J., Lindoy, L. F., Bashall, A. and McPartlin, A. 1998. Macrocyclic Ligand Design: Structure-Function Relationships Involving The Interaction of Cobalt(II), Nickel(II) and Copper(II) with Mixed Donor Macrocyclic Ligands. *Inorg. Chim. Acta*, 273; 372-378.

Dehmlow, E.V., Saverbier, C.L.; *Ann. Chem.*, 1989, 181.

Dehmlow, E.V., Knufinke, V.L., *Ann. Chem.*, 1992, 283;

De Jong, F., Reinhoudt, D.N., Smitt, C.J., Hors, R., *Tetrahedron lett.*, 1976, 4783;

De Jong, F., Reinhoudt, D.N., Hors, R., *Tetrahedron lett.*, 1977, 398

- Demirtaş, H.N., Bozkurt, S., Durmaz, M., Yılmaz, M., Sirit, A., *Tetrahedron*, 2009, 65, 3014.
- Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* 1969a, 91, 4044-4049.
- Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* 1969b, 91, 4050-4054.
- DeVries, J.G.; Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 101, 2759.
- De Vries, J.G., and Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 2759.
- Dietrich, B., Lehn, J. M. and Sauvage. J. P. 1969. Diaza-polyoxa-macrocycles at Macrobicycles. *Tetrahedron Lett.*, 10; 2885-2888.
- Dietrich, B., Lehn J.M., Sauvage, J.P., Blanzat, J., *Tetrahedron*, 1973, 29, 1629,
- Dietrich, B.; Lehn, J.-M; Simon, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1974, 13, 406
- Dobler, M., Dunitz, J. D. and Seiler, P. 1974. Hydrated Sodium Thiocyanate Complex of 1, 4, 7, 10, 13, 16-Hexaoxacyclooctadecane. *Acta Cryst.*, B30; 2741-2743.
- Dudler, V.; Lindoy, L.F.; Sallin, D.; Schlaepfer, C.W., *Aust. J. Chem. Soc.* 1987, 40, 1557.
- Dye, J. L., Wagner, M. J., Overney, G., Huang, R. H., Nagy, T. F. and Tomanek, D. 1996. Cavities and Channels in Electrides. *J. Am. Chem. Soc.*, 118; 7329-7336.
- Dye, J. L. 1997. Electrides: From 1D Heisenberg Chains to 2D Pseudo-Metals. *Inorg. Chem.*, 36; 3816-3826.
- Ebmeyer, F.; Vögtle, F.; Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D., (Eds.), *Inclusion Compounds*, 1991, vol. 4, Oxford University Press, New York, p. 263.
- Echegoyen, L., Hafez, R. C., Lawson, R. C., Mendoza, J. and Torres, T. 1994. Preparation and Electrochemical Switching of Novel Bis (anthraquinone) Diaza- Crown Ethers. *Tetrahedron Lett.*, 35 (34); 6383- 6386.
- Ekstrom, A., Lindoy, L. F., H. C., Smit, R. J., Goodwin, J. H., McPartlin, M. And Tasker, P. A. 1979. Kinetics and Mechanism of Formation of Nickel(II) Complexes of Nitrogen-oxygen Donor Macrocyclic Ligands in Methanol, and The X-ray Structure Determination of One of The Products, Dichloro (6,7,8,9, 10,11,17,18-octahydro-5H-dibenzo[e,n][1,4]dioxo[8,12]diazacyclopentadecine)- nickel(II). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*; 1027-1031.
- Elshani, S., Wai, C. M., Natale, N. R. and Bartsch, N. R. 1999. Synthesis of New Lipophilic Acyclic Di-ionizable Polyethers, Bis(crown ethers) and Macrocyclic

Diamides. *Tetrahedron*, 55; 9425-9438.

Erik, F.J.V., Steenwinkel, P., Brussee, J., Chris, G.K., Van der Gen, A., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 4315.

Foster, R.; Fyfe, C.A., *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 1969, 4, 1-89.

Fronczek, F. R., Gatto, V. J., Schultz, R. A., Jungk, S. J., Colucci, W. J., Gandour, R. D. and Gokel, G. W. 1983. Unequivocal Evidence for Side-Arm Participation in Crystalline Lariat Ether Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, 105; 6717-6718.

Gandour, R. D., Fronczek, F. R., Gatto, V. J., Minganti, C., Schultz, R. A., White, B. D., Arnold, K. A., Mazzocchi, D., Miller, S. R. and Gokel, G.W. 1986. Solid- State Structural Chemistry of Lariat Ether and BiBLE Cation Complexes: Metal Ion Identity and Coordination Number Determine Cavity Size, *J. Am. Chem. Soc.*, 108; 4078-4088.

Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C.; Borchardt, A.; Burger, M.T.; Still, W.C., *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4314.

Gatto, V. J., Arnold, K. A., Viscariello, A.M., Miller, S.R., Morgan, C.R. and Gokel G.W. 1986. Syntheses and Binding Properties of Bibracchial Lariat Ethers (BiBLEs): Survey of Synthetic Methods and Cation Selectivities. *J. Org. Chem.*, 51; 5375-5384.

Gil, V.M.S.; Oliveira, N.C., *J. Chem. Ed.* 1990, 473-478.

Girodeau, J.-M.; Lehn, J.-M; Sauvage. J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* 1975, 14, 764.

Gokel, G. W., Korzeniowski, S.H., "Macrocyclic Polyether Synthesis" Springer, vikeg : Berkin, Hiedelberg, New York, 1982, pp 156.

Gokel, G. W. 1991. Crown Ethers and Cryptands. *Monographs in Supramolecular Chem.*, Coral Gables, Florida, U. S. A., 1-63.

Goodwin, H. J., Henrick, K., Lindoy, L. F., McPartlin, M. and Tasker, P. A. 1982. Studies of Macrocyclic Ligand Hole Sizes. 1. X-ray Structures of the Nickel Bromide Complexes of the Diimine and Reduced Forms of a 16-Membered Macrocyclic Ring Incorporating O₂N₂-Donors. *Inorg. Chem.*, 21; 3261-3264.

Griffiths, D. W.; Bender, M.L., *Advan. Catal.*, 1973, 23, 209.

Groth, A. M., Lindoy, L. F. and Meehan, G. V. 1996. New Linked Macrocyclic Systems Derived from Selectively protected S₂N₂ Macrocycles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1(13); 1553-1558.

Habata, Y. Bradshaw, J.S. Young, J.J., Castle, S.L. Huszthy, P. Pyo, T. Lee, M.L and Izatt, R.M: . *Org. Chem* 1996, 61, 8391-8396.

Hancock, R. D., Bhavan, R., Wade, P. W., Boeyens, J. C. A. and Dobson, S. M. 1988. Ligand Design for Complexation in Aqueous Solution. I. Neutral Oxygen Donor Bearing Groups as a Means of Controlling Size-Based Selectivity for Metal Ions. *Inorg. Chem.*, 28; 187-194.

Hancock, R. D., Maumela, H. and Sousa, A. S. 1996. Macrocyclic Ligands with Pendant Amide and Alcoholic Oxygen Donor Groups. *Coord. Chem. Rev.*, 148; 315-347.

Handyside, T. M., Lockhart, J. C., McDonnell, B. and Subba Rao, P. V. 1982. Ligands for the Alkali Metals. Part 6. Some Bis(crown) Schiff Bases which Form Pocket Complexes with Alkali-metal Cations of Appropriate Size. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2331-2336.

Hanna, M.W.; Ashbaugh, A.L., *J. Phys. Chem.* 1964, 68, 811-816.

Helgeson, R.C.; Koga, K.; Timko, J.M.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973,95, 3021.

Hellier, P.C; Bradshaw, J.S; X.X. Zhang; J. J. Young and Izatt, R.M. *J.Org.Chem.*1996, 61, 7270-7275

Henrick, K., Tasker, P. A., and Lindoy, L. F. 1985. The Specification of Bonding Cavities in Macrocyclic Ligands. *Prog. in Inorg. Chem.*; 33-58.

Herrera, A. M., Kalayda, G. V., Disch, J. S., Wikstrom, J. P., Karendovych, I. V., Staples, R. J., Campana, C. F., Nazarenko, A.Y., Haas, T. E. and Rybak- Akimovz. 2003. Reactions at The Azomethine C=N Bonds in The Nickel(II) and Copper (II) Complexes of Pyridine-Containing Schiff-Base Macrocyclic Ligands. *Dalton Trans.*; 4482-4492.

Hodgkinson, L.C., Leigh, S.J., Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1976, 639, 640

Hoi-Lun Kwong et al. *Tetrahedron*, 2005,61, 7924-7930

Hong, J. I.; Namgoong, S. K.; Bernardi, A; Still, W.C. *J. Am. Chem. Soc* 1991,113. 5111.

Hosseini, M.W., Lehn, J.M., Dwyer, S.R., Ga, K., Mertes, M.P., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1662.

Huszthy, P. Bradshaw, J.S. Zhu, C.-Y. Izatt, R.M and Lifson, S: *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3330-3336.

Huszthy, P.; Oue, M.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Wang, T.; Dalley, N.K.; Curtis, J.C.; Izatt, R.M., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5383-5394.

Izzat, R.M., Bradshaw, J.S., Nielsen, S.A., Lamb, J.D., Christensen, J.J., Sen, D., *Chem. Rev.*, 1985, 85,271.

Izatt, R.M., Bruening, R.L., Taibet, B.I., Griffin, L.D., Bruening, M.L., Krakowiak, K.E., Bradshaw, J.S., *Pure Appl. Chem.*, 1990, 62, 1115.

Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L. *Chem. Rev.* 1991, 91, 1721.

Izatt, R.M. Zhu, C.-Y. Dalley, N.K. Curtis, J.C. Kou, X.L and Bradshaw, J.S: *J. Phys. Org. Chem.* 1992, 5, 656-662.

Izatt, R.M.; Zhu, C.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S., "Crown Compounds: Toward Future Applications", Cooper, S.R., Ed., VCH Publishers: New York, 1992, Chapter 12.

Izatt, R.M. Wang, T.M. Huszthy, P. Hathaway, J.K. Zhang, X.X. Curtis, J.C Bradshaw, J.S and Zhu, C.Y: *J. Incl. Phenom.* 1994, 17,157-175.

Izatt, R.M.; Zhang, X.X.; Huszthy, P.; Thu, C.Y.; Hathaway, J.K.; Wang, T.M.;Bradshaw, J.S., *J. inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1994a, 18, 353.

Izatt, R.M.; Wang, T.M.; Hathaway, J.K.; Zhang, X.X.; Curtis, J.C.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y., *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1994b, 17, 157

Izatt, R.M.; Pawlak, K. and Bradshaw, J.S; *Thermodynamic and Kinetic data for Macrocyclic Interaction with cations, anions and Neutral Molecules*, *Chem Rev.* 1995, 95, 2529-2586.

Job, P., *Ann. Chim.* 1928, 9, 113-203.

Jolley, S.T. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: *J. Heterocyclic Chem.* 1982, 19, 3-19.

Kado, S. and Kimura, K. 2003. Single Complexation Force of 18-Crown-6 with Ammonium Ion Evaluated by Atomic Force Microscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, 125(15); 4560-4564.

Kauser, A.R., *J.Chem. Soc.* 1983, 5, 27.

Kertesz, J., Moczar, I., Kormos, A., Baranyai, P., Kubiny, M., Toth, K., *Tetrahedron Asymetry*, 2011, xx, xxx.

Khandar, A. A. and Hosseini-Yazdi, S. A. 2003a. Synthesis and Characterization of the Nickel (II) Complex of a Macrocyclic Schiff Base Ligand with Single Pendant Coordinating Hydroxyl Arm. *Aust. J. Chem.*, 56; 1255-1257.

Kılıç, Z., Yıldız, Z., Hökelek, T. and Erdođan, B. 1998. Substituted Diazacrown Ethers. Synthesis, Spectral Characterization and Single-Crystal Structures of $C_{20}H_{42}N_2O_8(NaI)_2 \cdot 2H_2O$

and C₂₀H₄₂N₂O₈(KI)₂.H₂O. J. Chem. Soc., Dalton Trans.; 3635-3639.

Kimura, K., Iketani, S.-I., Sakamoto, H. and Shono, T. 1990. Flow Injection of Lithium Ion Using Chromogenic 14-Crown-4 Derivatives as Extraction- Spectrophotometric Reagents. Analyst, 15; 1251-1256.

Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S. Izatt, R.M and Zamecka-Krakowiak, DJ: J. Org. Chem. 1989,54, 4061-4067.

Krakowiak, K., Bradshaw, J. S. and Izatt, R. M. 1990. One-step Methods to Prepare Cryptands and Crowns Containing Reactive Functional Groups, J. Heterocyclic Chem., 27; 1011-1018.

Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: J. Org. Chem 1990c, 55, 3364-3368.

Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S. Jiang, V. Dalley, N.K. Wu, G and Izatt, R.M: J. Org. Chem. 1991, 56, 2675-2680.

Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: SynLett. 1993, 611-620.

Kuhn, R.; Erni, F.; Bereuter, T.; Hausler, J., Anal. Chem., 1992, 64, 2815.

Kyba, E. P.; Siegel, M. G.; Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y. Cram, D. J. J. Am. Chem. Soc 1973a, 95, 2691.

Kyba, E. P.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Cram, D. J. J. Am. Chem. Soc 1973b, 95, 2692.

Lamb, J. D.; Izatt, R. M.; Christensen, J. J.; Eatough, D. J. In *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Melson, G. A, Ed.; Plenum Press; New York, 1979.

Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Swain, C.S.; Christensen, J.J., J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 475.

Lehn, J.M., Acc. Chem. Res., 1978, 11, 49.

Lehn, J.M.; Sirlin, C. J.Chem. Soc., Chem. Commun 1978. 949.

Lehn, J.M., Vierking, P., Tetrahedron Lett., 1980, 21, 1323.

Lehn, J.M., Science, 1985a, 227, 846

Lehn, J.M., Science, 1985b, 227, 849.

Lehn, J.-M. J. *Indusion Phenom.* 1988, 6, 351.

Lehn, J.M., *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* 1990,29, 1304.

Lehn, J.-M.; Mascal, M.; DeCian, A; Fischer, J. J. *Chem. Soc, Chem. Commun.* 1990, 479.

Leigh, S.J., Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1975, 414;

Lindoy, L. F., Lip, H. C., Power, L. F. and Rea, H. 1976. Studies Involving Nitrogen-Oxygen Donor Macrocyclic. 2. Copper(II), Zn(II) and Cadmium(II) Complexes of Cyclic Tetradentate Ligands Derived from Salicylaldehyde. *Inorg. Chem.*, 15; 1724-1727.

Lindoy, L. F., Lip, H. C., Rea, J. H., Smith, R. J., Henrick, K., McPartlin, M. And Tasker, P. A. 1980. Metal-Ion Recognition. Interaction of O₂N₂- Donor Macrocycles with Cobalt (II), Zinc (II), and Cadmium (II) and Structure of the Zinc Complex of One Such 15-Membered Macrocyclic. *Inorg. Chem.*, 19; 3360-3365.

Lindoy, L. 1987. Heavy Metal Chemistry of Mixed Donor Macrocyclic Ligands: Strategies for Obtaining Metal Ion Recognition. *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Chapter Two, Vol. 3, John Wiley and Sons, New York, 53-97.

Lindoy, L.F., *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*; Cambridge University Pres: Cambridge, 1989.

Lindoy, L. F. and Baldwin, D. S. 1989. Ligand Design for Selective Metal-Ion Transport through Liquid Membranes. *Pure Appl. Chem.*, 61(5); 909-914.

Lindoy, L. F., Skelton, B. W., Smith, S. V. and White, A. H. 1993. New Macrocyclic Ligands. III. Pendant 2-Pyridylmethyl of Dibenzo-Substituted O₂N₂- Donor Rings. The X-Ray Structure of a Pendant 2-Pyridylmethyl Derivative. *Aust. J. Chem.*, 46; 363-375.

Liu, R.; Sanderson, P.E J.; Still, W.C J/*Org. Chem.* 1990, 55, 5184.

Löhr, H.G., Vögtle, F., *Chem. Res.*, 1985, 118, 905

Maeda, H., Kikui, T., Nakatsuji, Y. and Okahara, M. 1982. Synthesis of Aminomethyl Crown Ethers. *J. Org. Chem.*, 47(26); 5167-5171.

McDaniel, C.W. Bradshaw, J.S. Huszthy, P. Zhu, C.-Y. Dalley, N.K. Izatt, R.M and Lifson, S: *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3129-3137.

Mathur, R.; Becker, E.D.; Bradley, R.B.; Li, N.C., *J. Phys. Chem.* 1963, 67, 2190.

Mendoza, J., Hafez, Y. and Torres, T. 1994. Synthesis and Electrochemical Complexation Studies of 1,8-Bis(azacrown ether) Anthraquinones *J. Org. Chem.*, 59; 3814-3821.

Moczar, I., Huszthy, P., Maidics, Z., Kadar, M., Toth, K., *Tetrahedron*, 2009, 65, 8250.

Newkome, G.R.; Sauer, J.D.; Roper, J.M.; Hager, D.C., *Chem. Rev.* 1977, 77, 513.

Okamoto, Y.; Hatada, K. In *Chiral Separations by HPLC*; Krystulovic, A. M., Ed.; Ellis Horwood Limited; Chichester, 1989.

Park, C. H. and Simmons, H. E. 1968a. Macrobicyclic Amines. II. Out-out In-in Prototropy in 1, (k + 2)-Diazabicyclo [k.l.m] alkaneammonium Ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 90(9); 2429-2431.

Park, C. H. and Simmons, H. E. 1968b. Macrobicyclic Amines. III. Encapsulation of Halide Ions by In,in-1, (k + 2)-Diazabicyclo[k.l.m.]alkane Ammonium Ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 90(9); 2431-2432.

Pearson, D.P., Stephen, J.L., and Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1979, 3113.

Pedersen, C. J. 1967. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc.*, 89; 7017-7036.

Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 2495.

Pedersen, C. J. 1970. Crystalline Salt Complexes of Macrocyclic Polyethers. *J. Am. Chem. Soc.*, 92; 386-391.

Pedersen, C. J. and Frensdorff, H. K. 1972. Macrocyclic Polyethers and Their Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 11; 16-25.

Pedersen, C.J., Bromels, M.H., U.S. Patent., 1974, 3847949.

Pedersen, G J. In *Synthetic Multidentate Macrocydic Compounds*; Izatt, R. M., and J. J. Christensen, Eds.; Academic Press; New York, 1978.

Pedersen, C.J., *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Izatt, R.M.; Christensen, J.J., Academic Pres, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl* New York, 1978,21.

Pedersen, C J. J. *Inclusion Phenom.* 1988, 6, 337.

Person, W.B., *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 167-170.

Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C; Mahler, G. S.; Corey, D. E; Reno, D. S.; Alessi, D. M. *J, Org. Chem.* 1986, 51, 4991

Pirkle, W. H.; Mahle, G. S.; Pochapsky, T. C; Hyun, M. H. J. *Chromatogr.* 1987,388, 307.

Prelog, V., *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 893.

Radecka-Paryzek, W., Patroniak-Krzyminiewska, P. and Litkowska, H. 1998. The Template Synthesis and Characterization of the Yttrium and Lanthanide Complexes of New 19-Membered Pentadentate Azaoxa Macrocycles. *Polyhedron*, 17(9); 1477-1480.

Reed, J. J., Bradshaw, J. S., Husathy, P., Izatt, R. M. and Dalley, N. K. 1998. Synthesis and Complexation Properties of Pyrimidine-derived Crown Ether Ligands [1]. *J. Heterocyclic Chem.*, 35; 1-8.

Reetz, M.T., *Pure Appl. Chem.*, 1996, 68, 1279.

Ryba, O. and Petránek, 1973. Potassium Ion-selective Electrode Based on Dimethyl-dibenzo-30-crown-10 in a Poly(vinyl chloride) Matrix. *J. Electroanal. Chem.*, 44; 425-430.

Sahai, R.; Loper, G.L.; Lin, S.H.; Eyring, H., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1974, 71, 1499-1503.

Schall, O. F. and Gokel, G. W. 1994. Molecular Boxes Derived from Crown Ethers and Nucleotide Bases: Probes for Hoogsteen and Watson-Crick H-Bonding and Other Base-base Interactions in Self-Assembly Processes. *J. Am. Chem Soc.*, 116; 6089-6100.

Schneider, H.J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* 1991, 30, 1417- 1436.

Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rudiger, V.; Ikeda, H., *Chem. Rev.* 1998, 98, 1755-1785.

Schnopp M.; Haberhauer G.; *Eu. J. Org. Chem.* 2009, 4458-67.

Schultz, R.A., White, B.D., Dishang, D.M., Arnold, K.A., Gokel, G.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 6659

Seiler, P., Dobler, M. and Dunitz, J. D. 1974. Potassium Thiocyanate Complex of 1, 4, 7, 10, 13, 16-Hexaoxacyclooctadecane. *Acta Cryst.*, B30; 2743-2745.

Shibata, T.; Mori, K. In *Chiral Separations by HPLC*; Krystulovic, A. M., Ed.; Ellis Horwood Limited; Chichester, 1989.

Shibukawa, A; Nakagawa, T. In *Chiral Separations by HPLC*, Krystulovic, A M, Ed.; Ellis Horwood Limited; Chichester, 1989.

Shinkai, J. S., Yoshida, T., Manabe, O. And Fuchita, Y. 1988. Photoresponsive Crown Ethers. Part 20. Reversible Photocontrol of Association–dissociation Equilibria between Azobis(benzo-18-crown-6) and Diammonium Cations. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1(6); 1431–1437.

Sousa, L.R., Sogah, G.D.Y., Hoffman, D.H., Cram, D.J., J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 4569.

Stoddart, J.F., Curtis, W.D., Laidler, D.A., and Jones, G.H., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1977, 1756

Stoddart, J. F. In *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Izatt, R. M., and J. J. Christensen, Eds.; Wiley-Interscience; New York, 1981; Vol. 2.

Stoddart, J. F. In *The Chemistry of Enzyme Action*, Page, M. E, Ed.; Elsevier Science Publishers; Amsterdam, 1984.

Stoddart, J. F. *Topics in Stereochemistry*, Eliel, E. L, and S. H. "Wilens, "Eds.;" Wiley Inter-science, New York, 1988; Vol. 17.

Sutherland, I.O., Chem. Soc. Rev., 1986, 15, 63.

Thompson, P.K. Bradshaw, J.S. Izatt, R.M. Morin, F.G and Grant, D.M: J. Heterocyclic Chem. 1984, 21, 897-901.

Timko, J.M., Helgesom, R.C., Newcomb, M., Gokel, G.W., Cram, D.J., j.Am.Chem. Soc., 1974, 96, 7097.

Toğrul, M., Turgut, Y., Hoşgören, H., Chirality, 2004, 16, 351.

Tsukube, H.; Furuta, H.; Odani, A.; Takeda, Y.; Kudo, Y.; Inoue, Y.; Liu, Y.; Sakamoto, H.; Kimura, K., In *Comprehensive Supramolecular Chemistry. Physical Methods in Supramolecular Chemistry*, Davies, J.E.D., Ripmeester, J.A., Eds.; Elsevier: Oxford, 1996; Vol. 8, 425-483

Tsukube, H. 1996. Armed Crown Ether Complexes in Supramolecular Assembly. *Coord. Chem. Rev.*, 148; 1-17.

Turgut, Y.; Kocakaya, Ş.Ö., *Tetrahedron Asymmetry*, 2010, 21, 990.

Turgut, Y.; Şahin, E.; Toğrul, M.; Hoşgören, H., *Tetrahedron:Asymmetry*, 2004.

Vicent, C., Lomas, M., Penades, S., *Tetrahedron*, 1989, 45, 3605.

Voss, D. A., Buttrey-Thomas, L. A., Janik, T. S., Churchill, M. R. and Morrov, J. R. 2001. Lanthanide(III) Hexaaza Macrocyclic Schiff-Base Complexes and Their Decomposition in Aqueous Solution. *Inorg. Chim. Acta*, 317; 149-156.

- Vögtle, F. and Weber, E. (Ed.). 1984. Host Guest Complex Chemistry III. Topics in Current in Chemistry, Springer, New York, 1-187
- Walbroehl, Y.; Wagner, J., *J. Chromatogr. A*, 1994, 680, 253; 685, 321,
- Wallimann, P.; Marti, T.; Furer, A.; Diederich, F., *Chem. Rev.* 1997, 97, 1567-1608.
- Wagner, M. J. and Dye, J. L. 1996. In *Molecular Recognition: Receptors for Cationic Guests* 1st ed.; Gokel, G. W., Ed.; Pergamon Pres: Oxford, U. K., Vol. 1, 477-510
- Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. J. *Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 1097-1114.
- Wang, K., Han, X., Gross, R. W. and Gokel, G. W. 1995a. Direct Evidence for Arylmethyl Ether Coordination of Sodium and Potassium Cations: An Electrospray Ionization Mass Spectrometry Study. *J. Am. Chem. Soc.*, 117(29); 7680-7686.
- Wang, K., Han, X., Gross, R. W. and Gokel, G. W. 1995b. The First Evidence for Triple Cation Binding by Multi-ring Macrocyclic Polyethers: An Electrospray Ionization Mass Spectral Study. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*; 641-642.
- Wang, T.M. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: *Gazz. Chim. Ital*, 1996, 126, 159-164
- Wang, H., Tian, X., Yang, D., Pan, Y., Wu, Q., He, C., *Tetrahedron Asymetry*, 2011, 22, 381.
- Webb, T. H.; Wilcox, C. S., *Chem. Soc. Rev.* 1993, 22, 383.
- Weber, G.; Anderson, S.R., *Biochemistry*, 1965, 4, 1942-1947.
- Weber, E. and Vögtle, F. 1980. Classification and Nomenclature of Coronands, Cryptands, Podands, and of Their Complexes. *Inorg. Chim. Acta.* 45; 65-67.
- Weber, E., *Kontakte Merck*, 1983, 38.
- Weber, E., *Kontakte Merck*, 1984, 26.
- Weber, E. 1992. *Inclusion Compounds*, Vol. 14, Wiley, New York, 122-154.
- Weber, G., *Molecular Biophysics*; Pullman, B.; Weissbluth, M., Eds., Academic: New York, 1965; pp 369-397.
- White, B.D., Arnold, K.A., Gokel, G.W., *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 1749.
- Wilcox, C.S., *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*; Schneider, H.-J.; Dürr, H., Eds., VCH: Weinheim, 1991; pp 123-143.
- Winefordner, J. D. (Ed.). 1997. *Macrocyclic Compounds in Analytical Chemistry Chemical Analysis*, Vol.143, John Wiley and Sons, New York, 1-424.

Wudl, F., Gaeta, F., J. Chem. Soc., Chem., Commun., 1972, 107.

Yang, Z., Bradshaw, J. S., Zhang, X. X., Savage, P. B., Krakowiak, K. E., Dalley, N. K., Su, N., Bronson, R. T. and Izatt, R. M. 1999. New Tetraazacrown Ethers Containing Two Pyridine, Quinoline, 8-Hydroxyquinoline, or 8-Aminoquinoline Sidearms. J. Org. Chem., 64; 3162-3170.

Yıldız, M. 1996. Bazı Podand ve Coronandların Sentezi, Kompleksleri, Fosfazenler ile Reaksiyonları, Oluşan Ürünlerin Yapılarının Spektroskopik ve Kristallografik Yöntemler ile Aydınlatılması, Ph. D. Thesis, Ankara University, 106 p., Türkiye.

Yohannes, P.G., Mertes, M.P., Mertes, K.B., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 8228

Zhang, X.X. Izatt, R.M. Bradshaw, J.S and Huszthy, P: Anal. Quim. ,1996,92, 64-69.

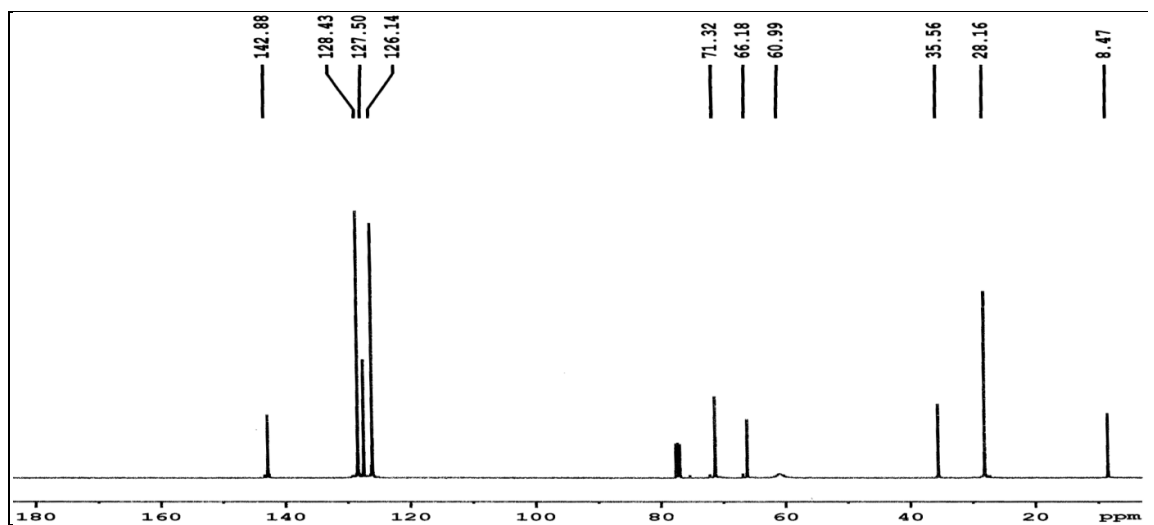
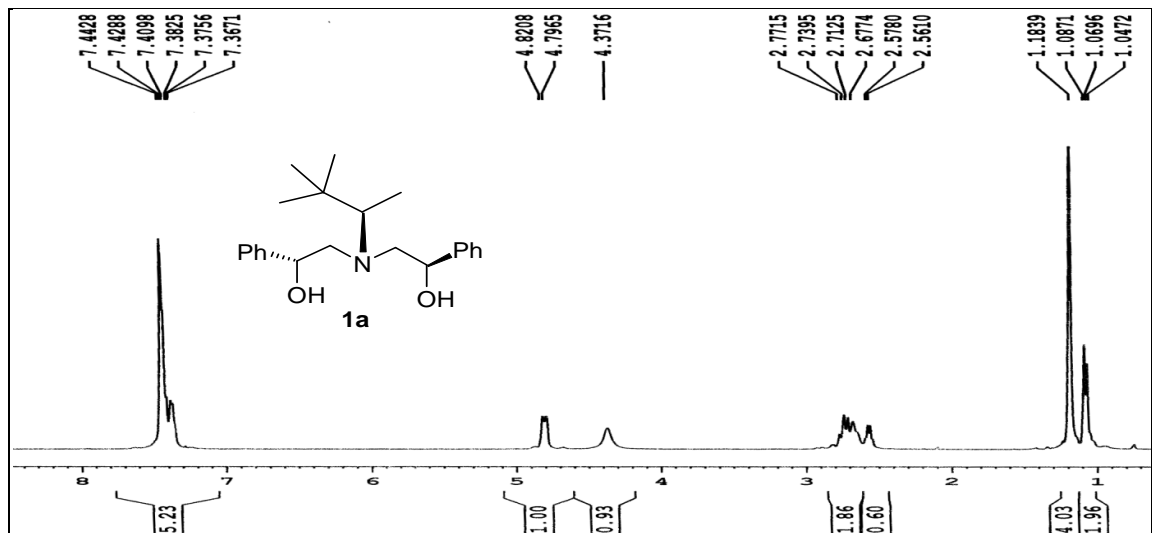
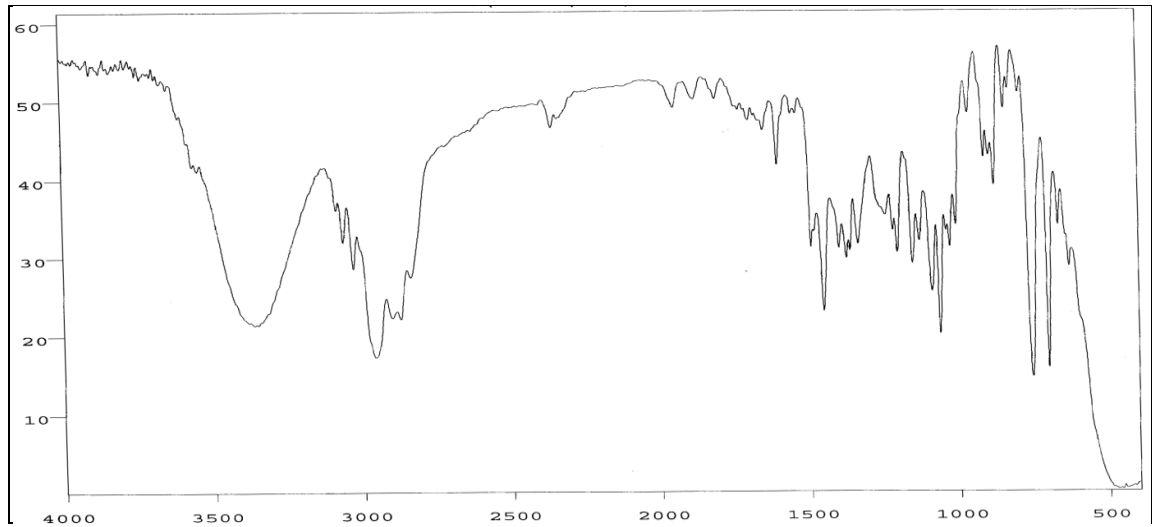
Zhao, B., Wu, Y. J., Tao, J. C., Yuan, H. Z. and Mao, X. A. 1996. Studies on the Syntheses of Hydroxy-Bearing Benzo-azacrown Ethers And Their Complexing Behaviour. Polyhedron, 15(7); 1197-1202.

Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, S.L.; Izatt, R.M., J. Incl. Phenom., 1992, 12, 275.

Zolotov, Y. A. 1997. Macrocyclic Compounds in Analytical Chemistry-Ed. J. D. Winefordner, Wiley, New York. 143; 1-424

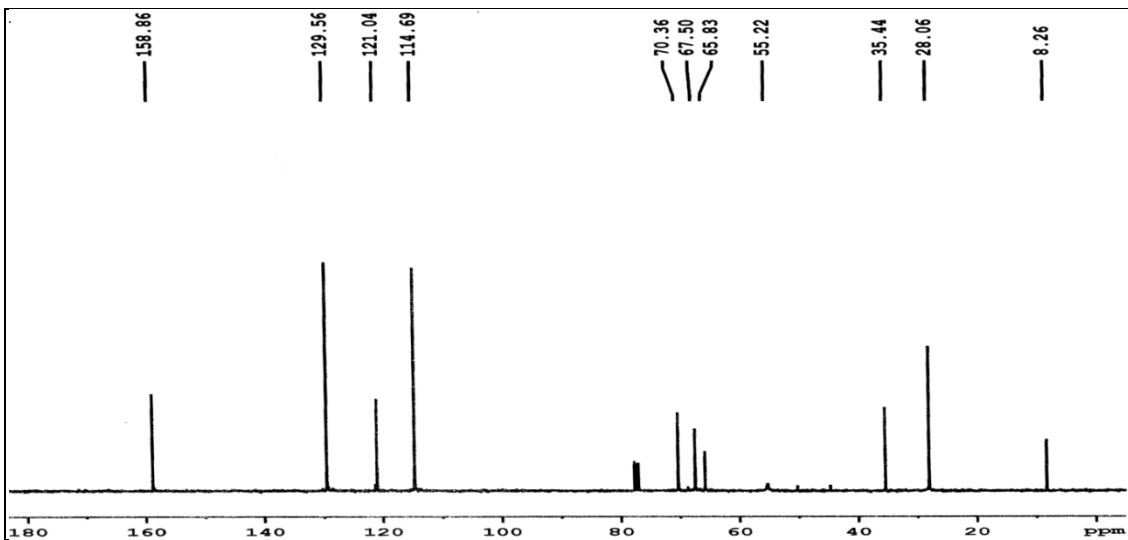
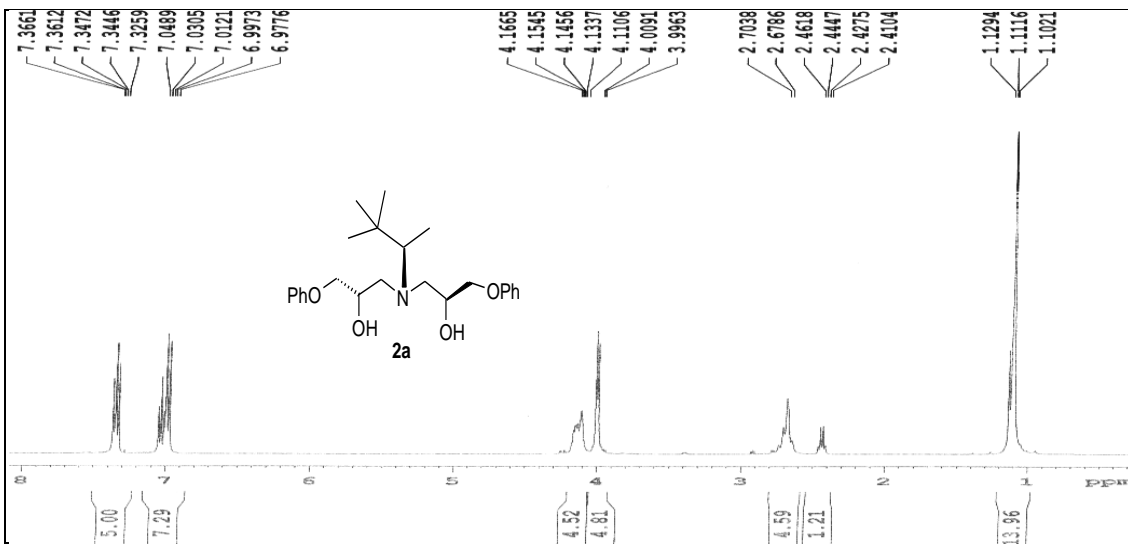
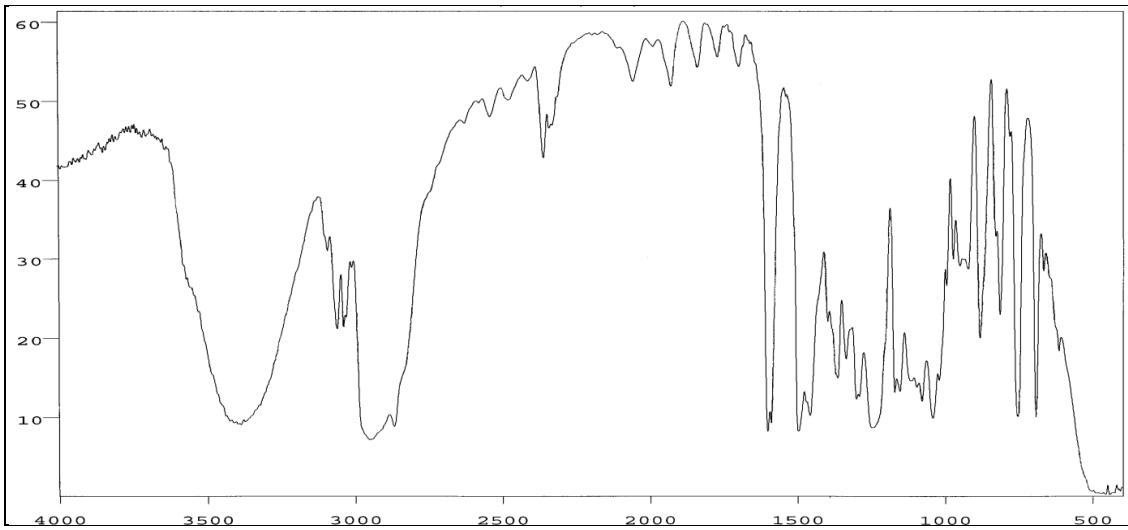
EK 1. NMR ve IR SPEKTRUMLARI

(1a) Bileşiğinin IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

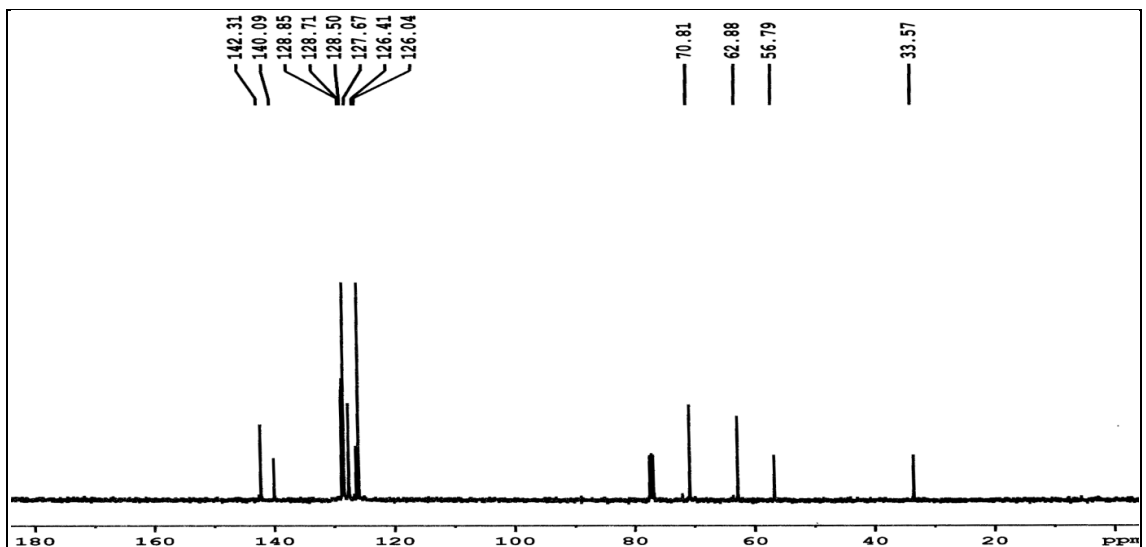
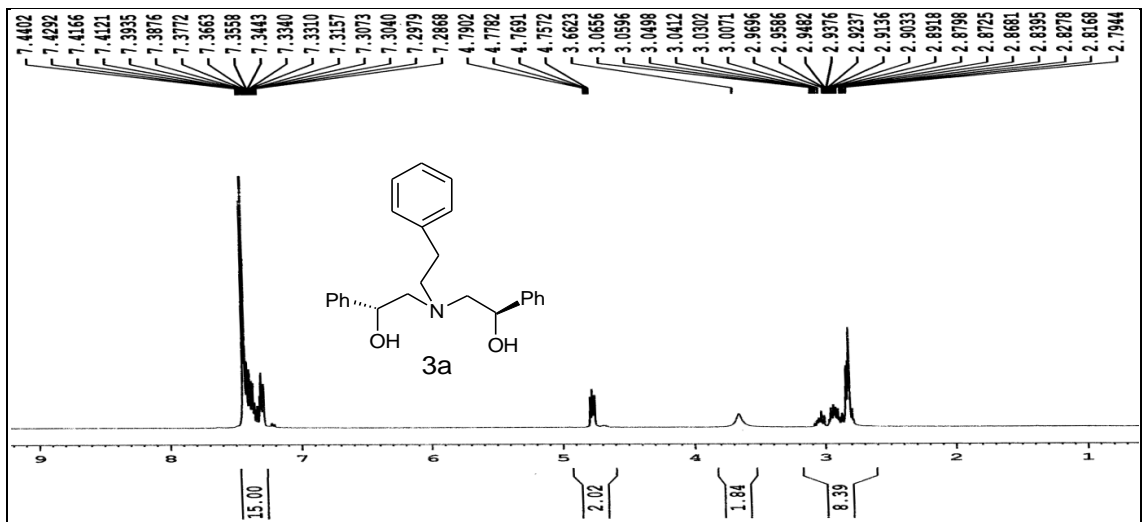
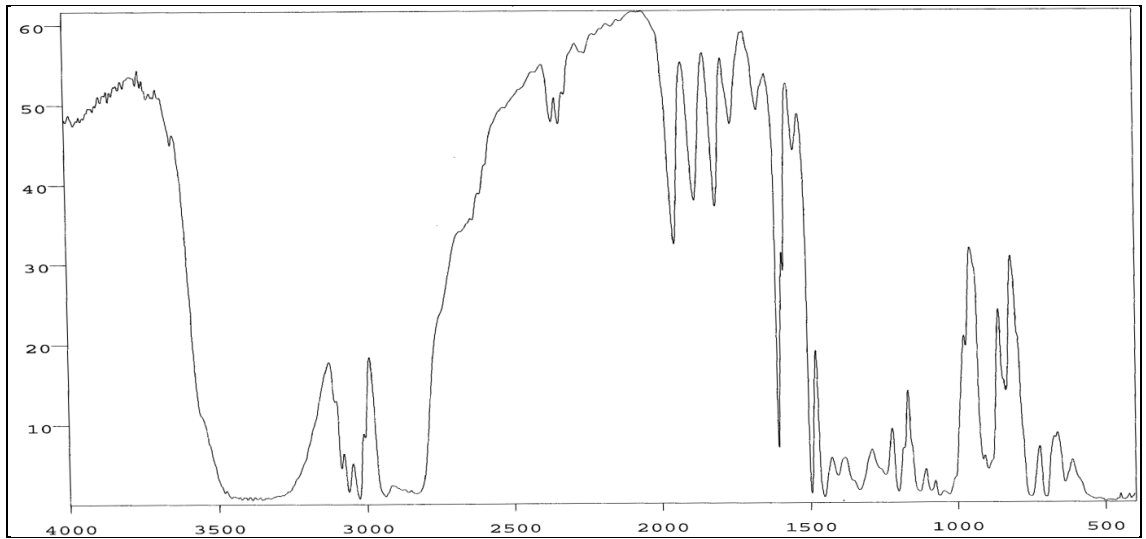


Ek 1 devam

(2a) Bileşiğinin IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

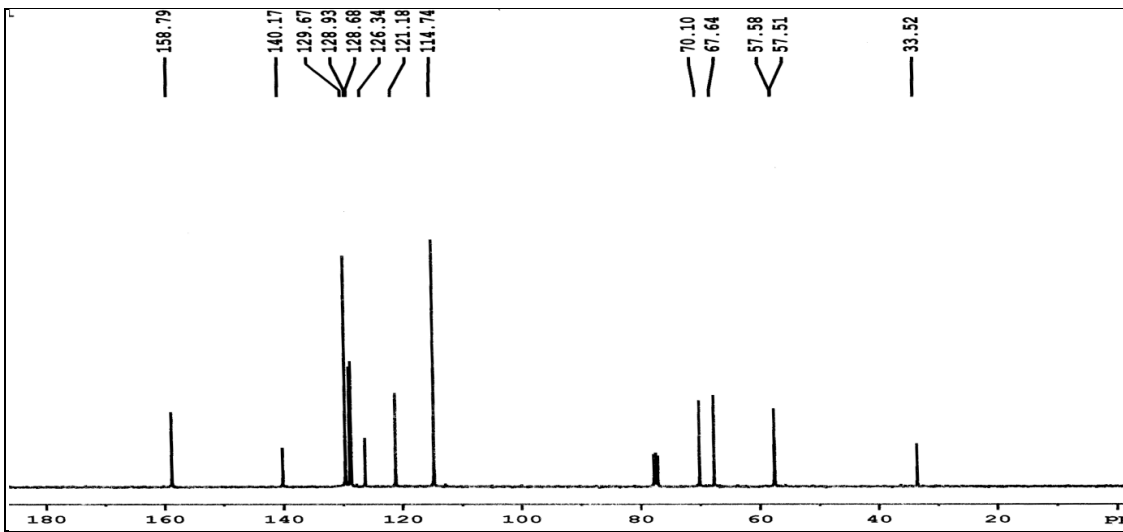
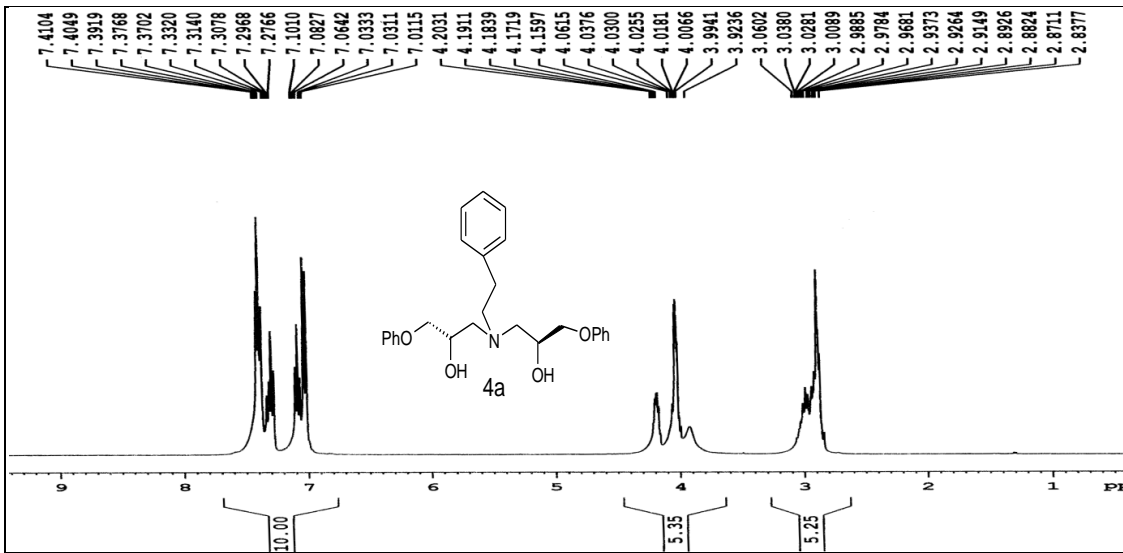
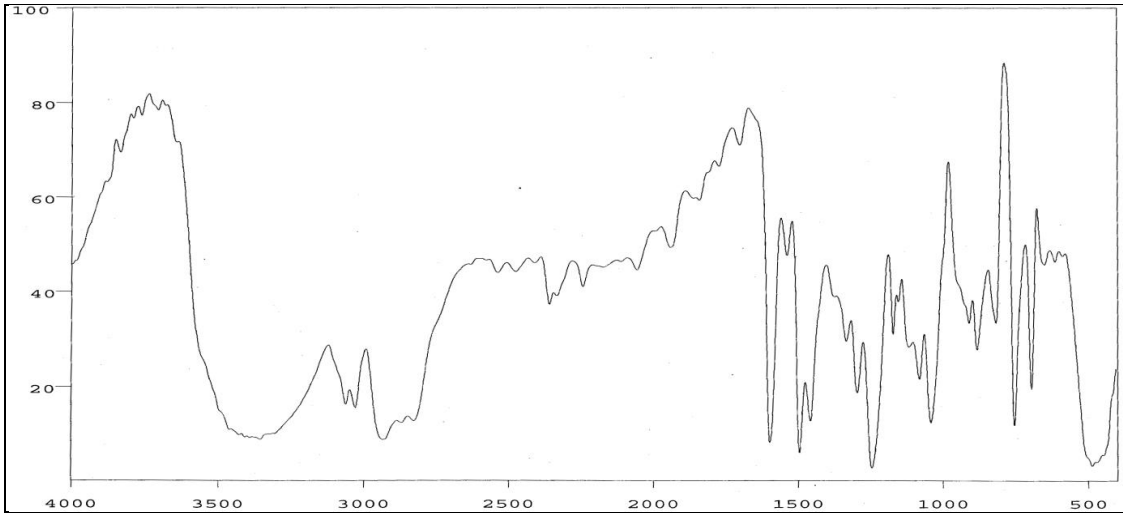


Ek 1 devam

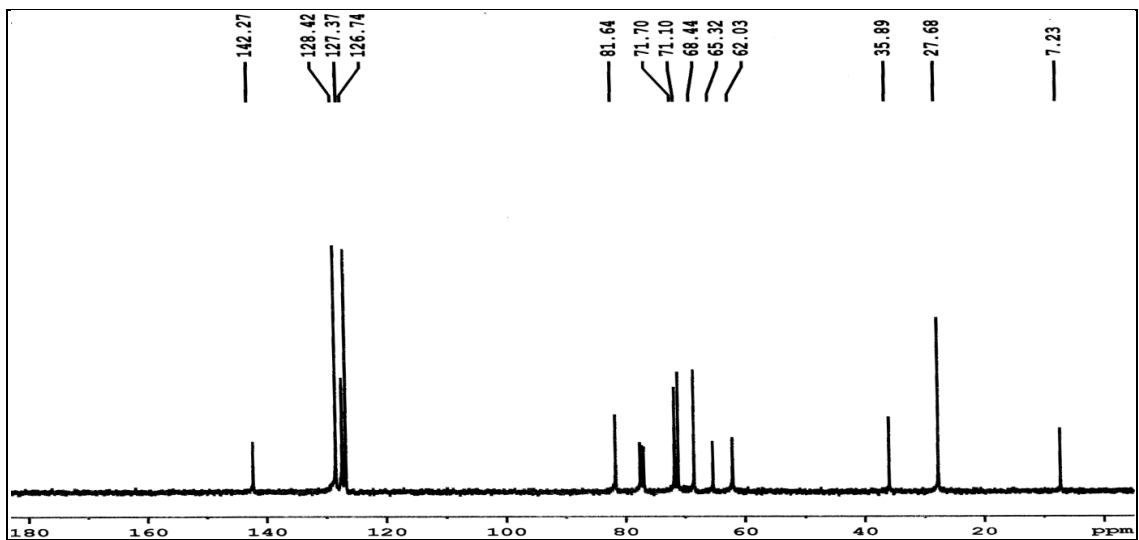
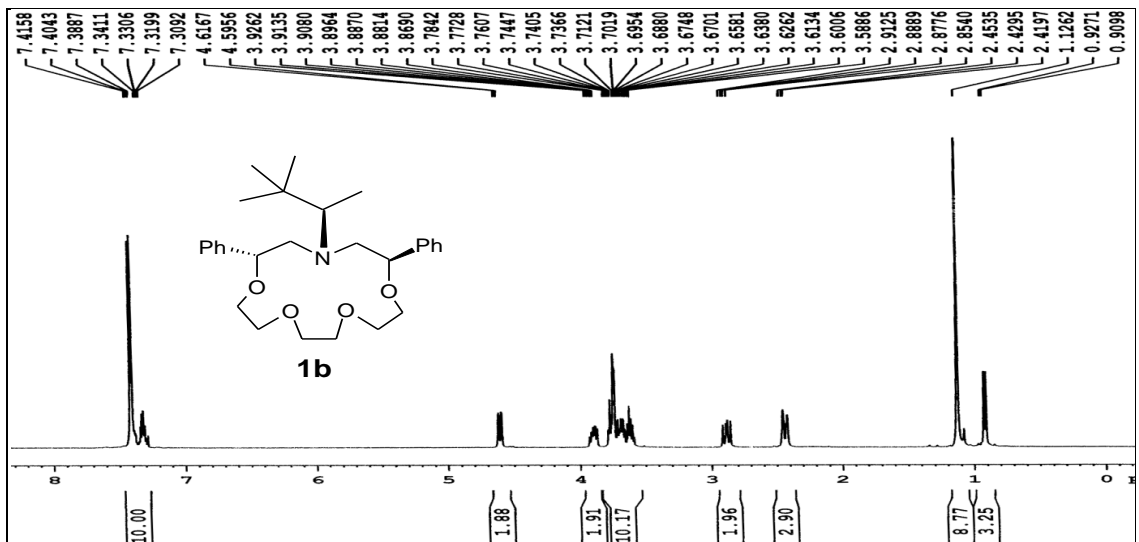
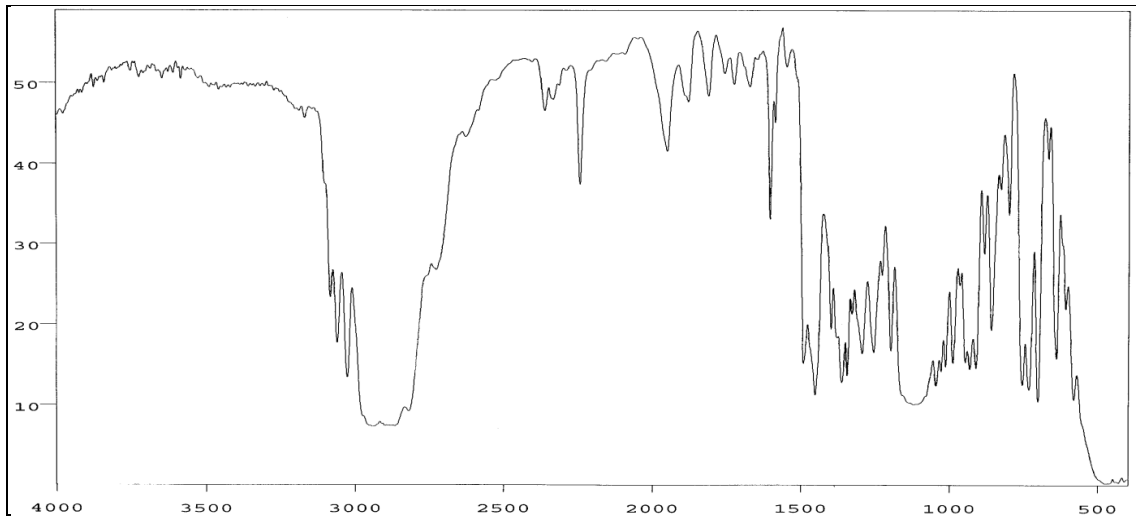
(3a) Bileşiğinin IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

Ek 1 devam

(4a) Bileşiğinin IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları

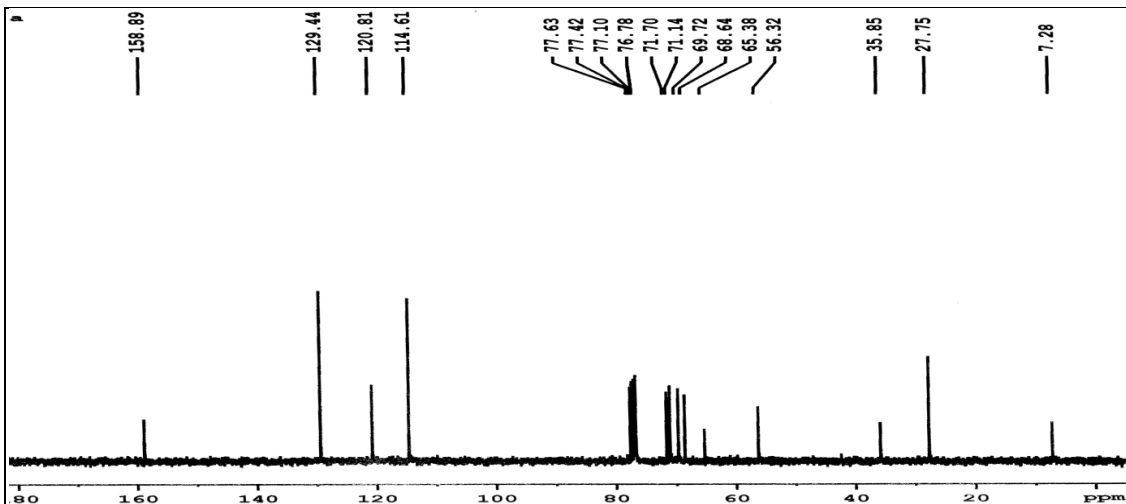
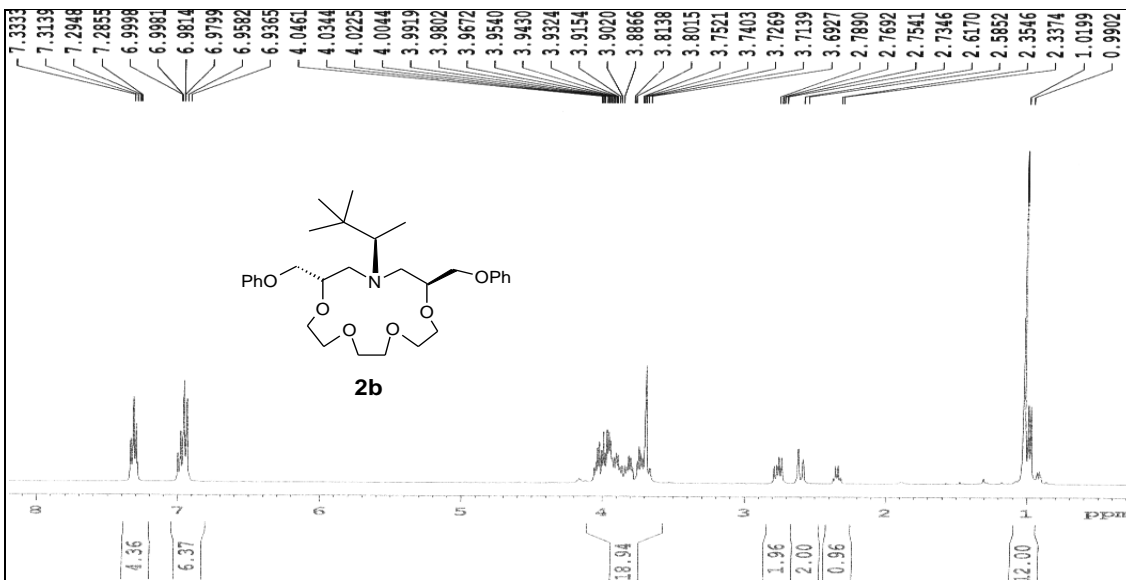
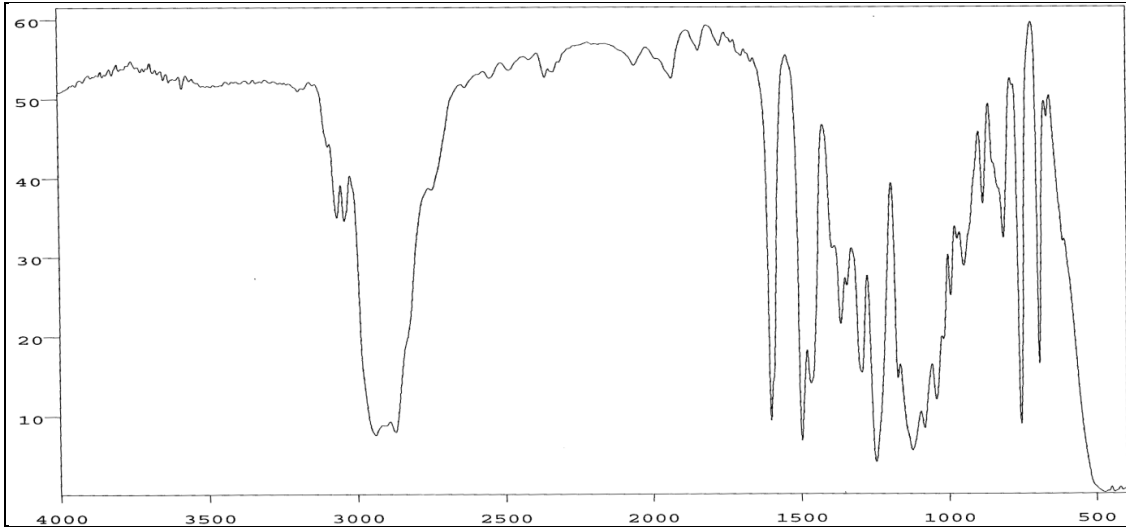


Ek 1 devam

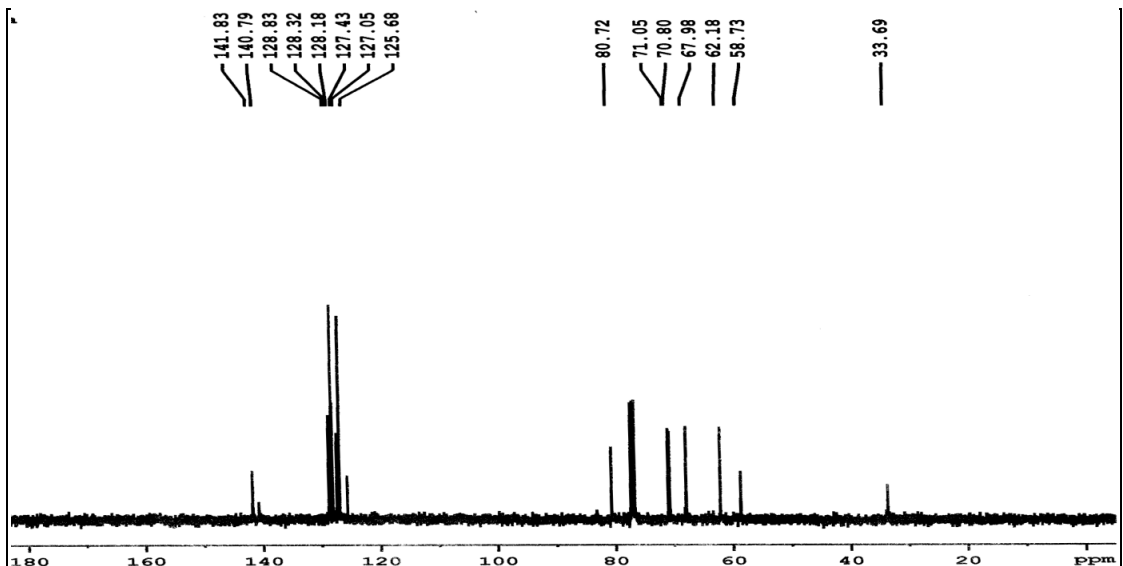
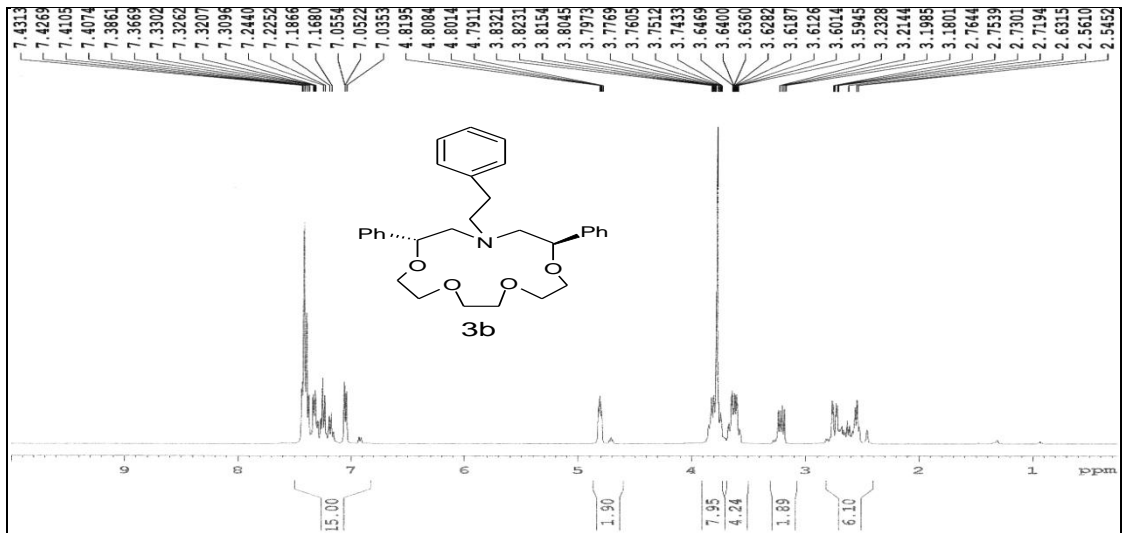
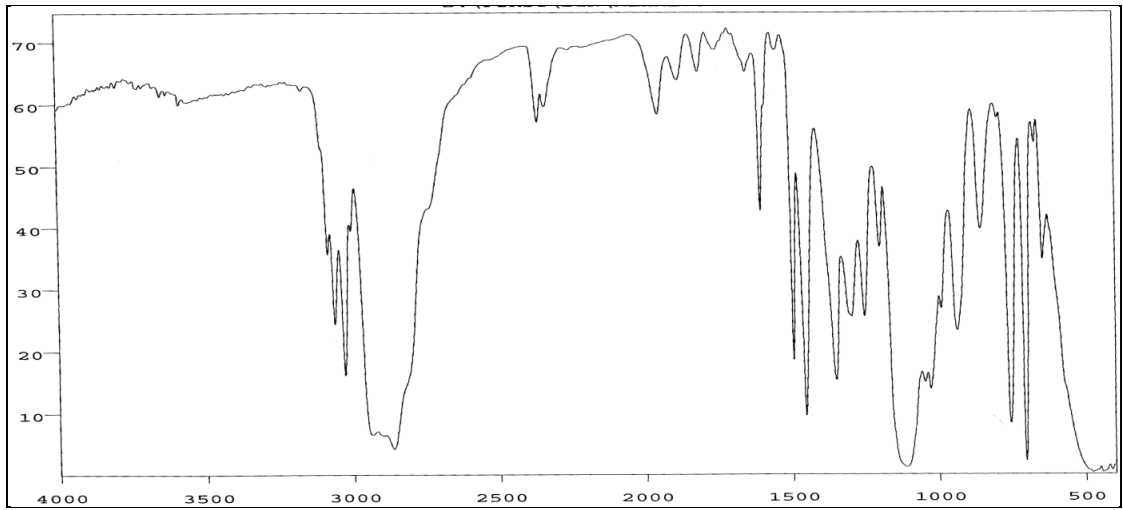
(1b) Bileşinin IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

Ek 1 devam

(2b) Bileşiminin IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları

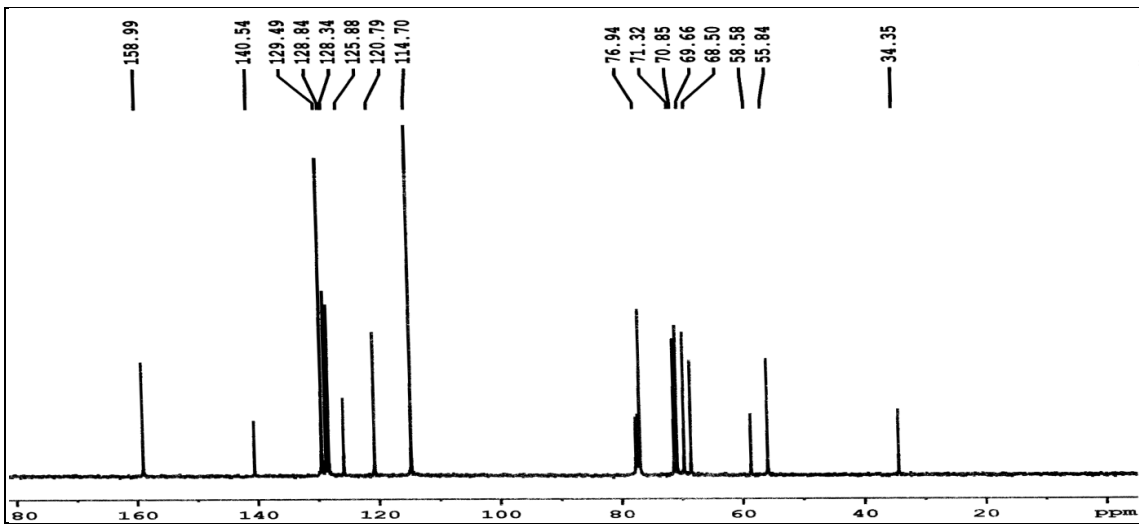
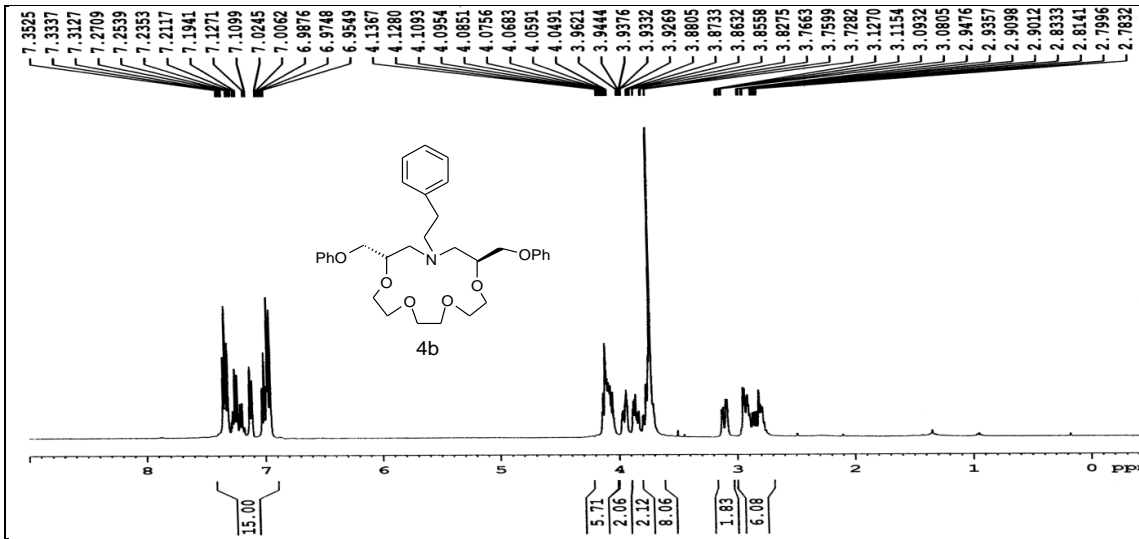
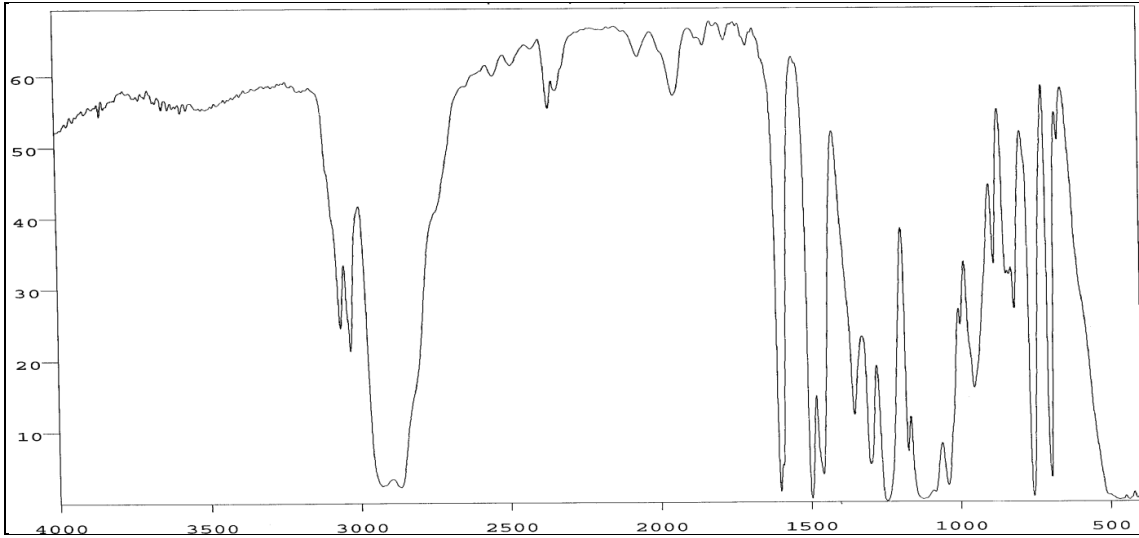


Ek 1 devam

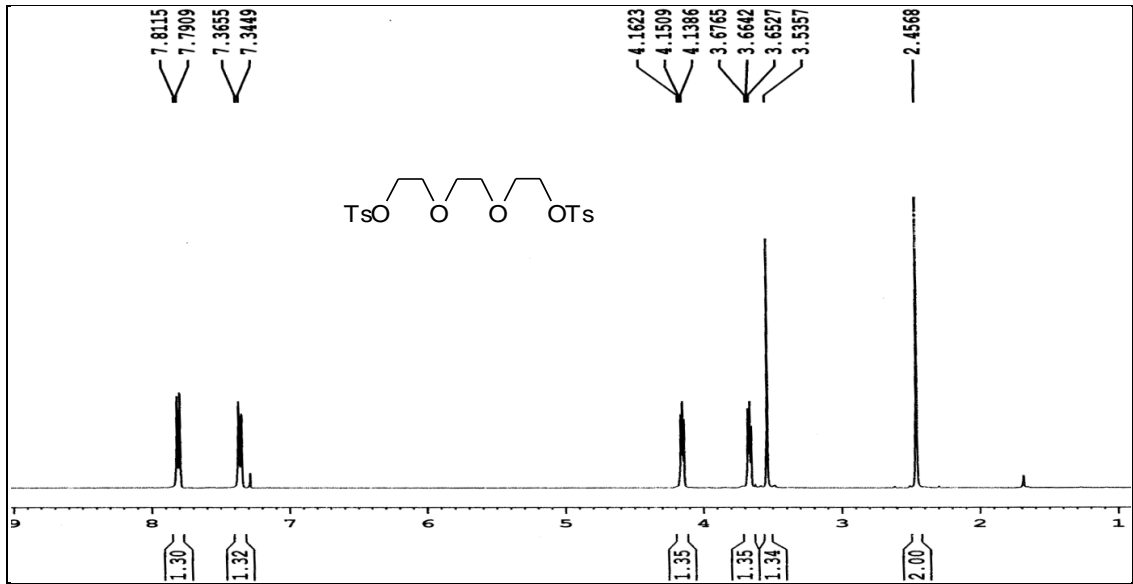
(3b) Bileşiminin IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları

Ek 1 devam

(4b) Bileşiğinin IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları

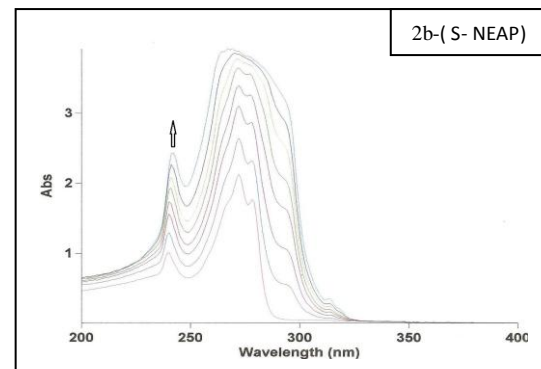
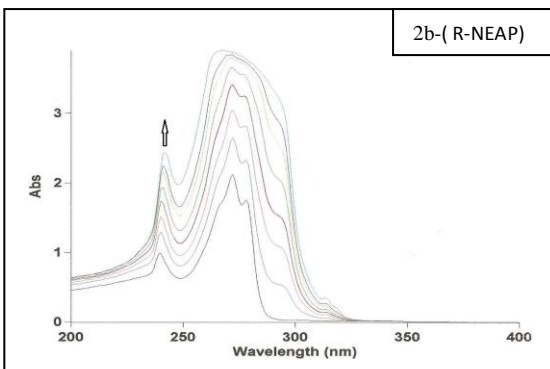
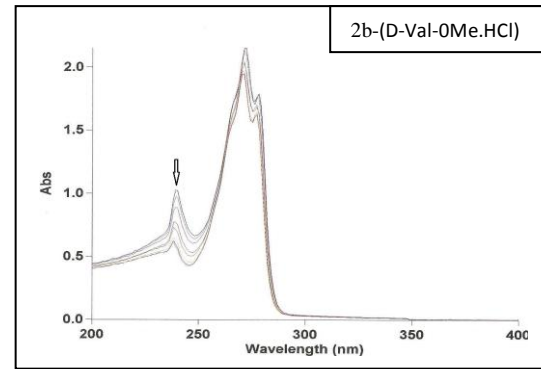
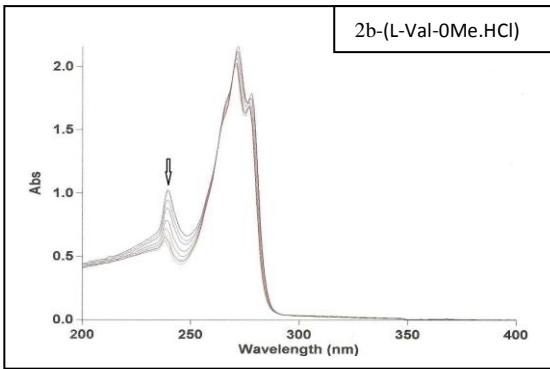
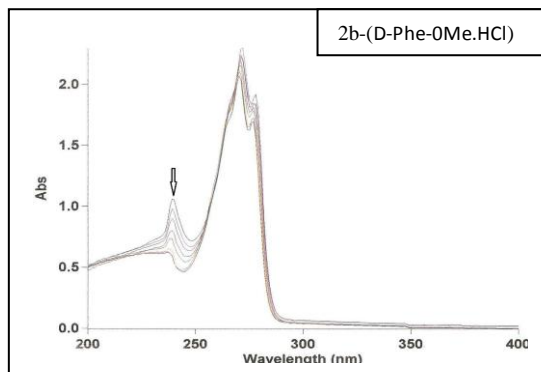
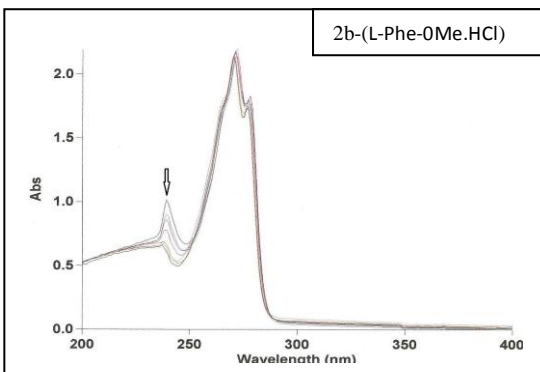
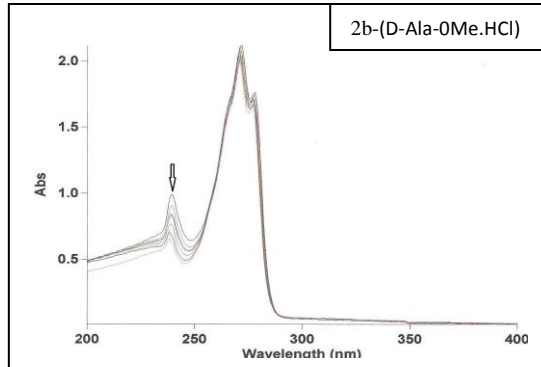
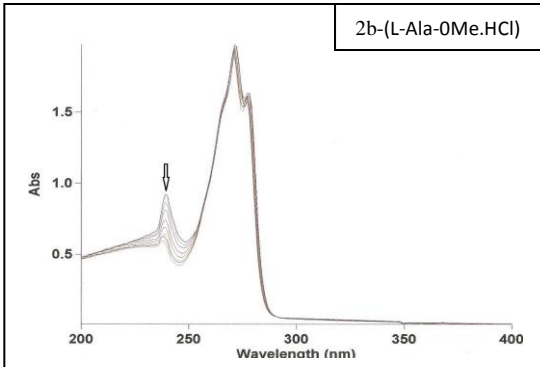


Ek 1 devam

Trietilenglikolditosilat için ^1H NMR spektrumu (TEGDT)

EK 2. UV SPEKTRUMLARI

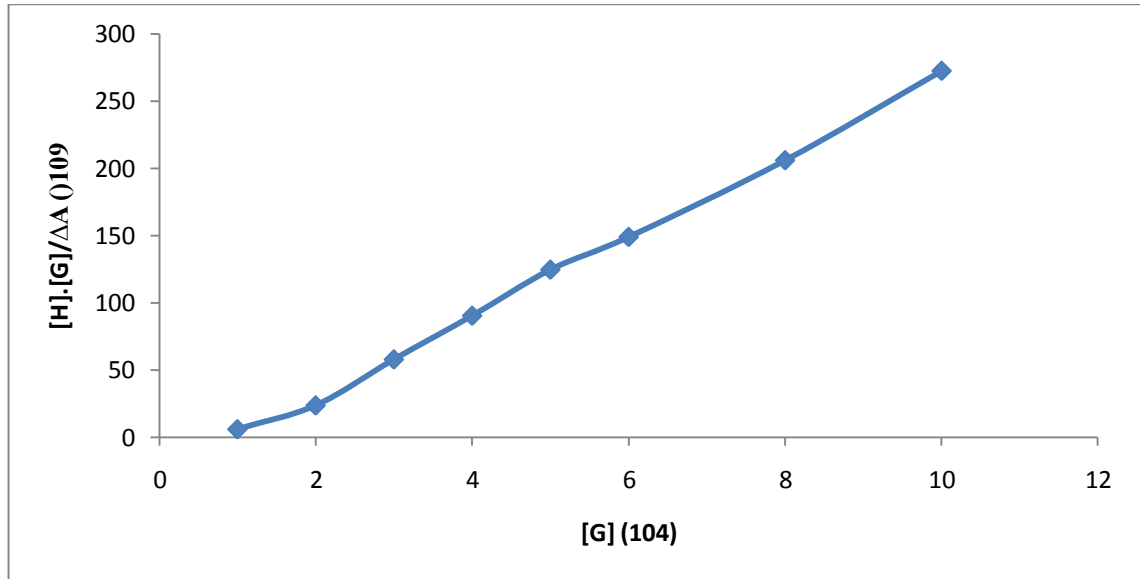
Bileşik 2b'nin kullanılan konuklarla olan spektrumları



EK 3. TABLOLAR ve GRAFİKLER

Grafik 1. (1b)-L-Ala-OMe.HCl için titrasyon verileri ve grafiği

	V[H]	V[G]	Vtop.	[H]	[G]	A	ΔA	[H.G]	[G]	[H.G]/ ΔA
1	80	0				0,7444				
2	80	32	600	5,00E-04	1,00E-04	0,627	0,1174	5,00E-08	0,0001	5,87E-09
3	80	64	600	5,00E-04	2,00E-04	0,5088	0,2356	1,00E-07	0,0002	2,36E-08
4	80	96	600	5,00E-04	3,00E-04	0,3592	0,3852	1,50E-07	0,0003	5,78E-08
5	80	128	600	5,00E-04	4,00E-04	0,2932	0,4512	2,00E-07	0,0004	9,02E-08
6	80	160	600	5,00E-04	5,00E-04	0,2465	0,4979	2,50E-07	0,0005	1,24E-07
7	80	192	600	5,00E-04	6,00E-04	0,2484	0,496	3,00E-07	0,0006	1,49E-07
8	80	256	600	5,00E-04	8,00E-04	0,2299	0,5145	4,00E-07	0,0008	2,06E-07
9	80	320	600	5,00E-04	1,00E-03	0,1999	0,5445	5,00E-07	0,001	2,72E-07



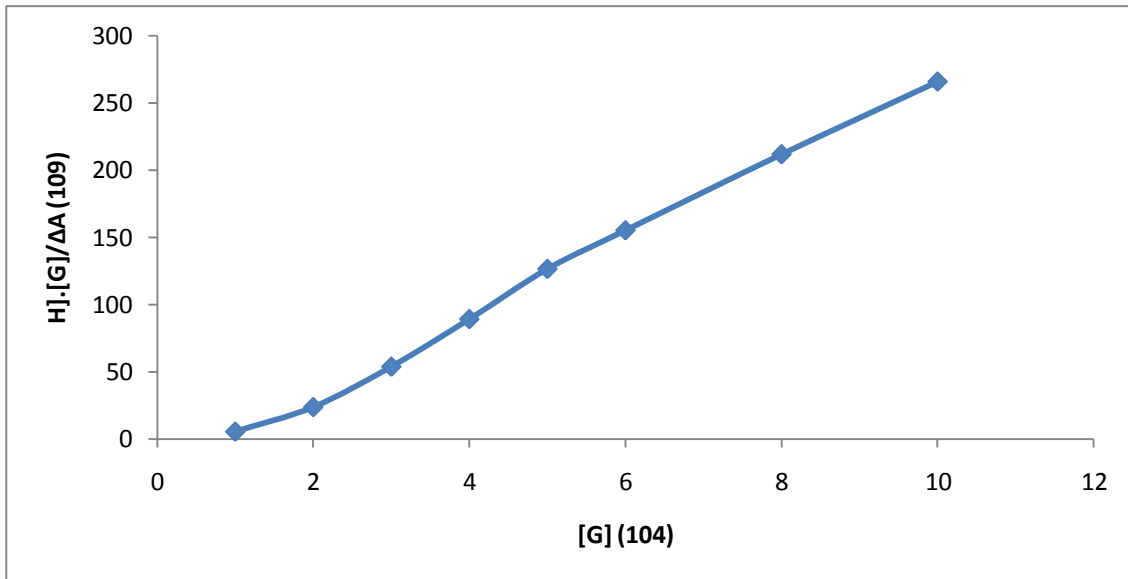
$$K_L = 9933 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$$

$$([H]_0 = 0.025 \text{ M}, [G]_0 = 0.0125 \text{ M})$$

Ek 3 devam

Grafik 2. (1b)-D-Ala-0Me.HCl için titrasyon verileri ve grafiği

	V[H]	V[G]	Vtop.	[H]	[G]	A	ΔA	[H.G]	[G]	[H.G]/ ΔA
1	80	0				0,778				
2	80	32	600	5,00E-04	1,00E-04	0,6702	0,1078	5,00E-08	0,0001	5,39E-09
3	80	64	600	5,00E-04	2,00E-04	0,5416	0,2364	1,00E-07	0,0002	2,36E-08
4	80	96	600	5,00E-04	3,00E-04	0,42	0,358	1,50E-07	0,0003	5,37E-08
5	80	128	600	5,00E-04	4,00E-04	0,3328	0,4452	2,00E-07	0,0004	8,9E-08
6	80	160	600	5,00E-04	5,00E-04	0,2727	0,5053	2,50E-07	0,0005	1,26E-07
7	80	192	600	5,00E-04	6,00E-04	0,2612	0,5168	3,00E-07	0,0006	1,55E-07
8	80	256	600	5,00E-04	8,00E-04	0,2491	0,5289	4,00E-07	0,0008	2,12E-07
9	80	320	600	5,00E-04	1,00E-03	0,2468	0,5312	5,00E-07	0,001	2,66E-07



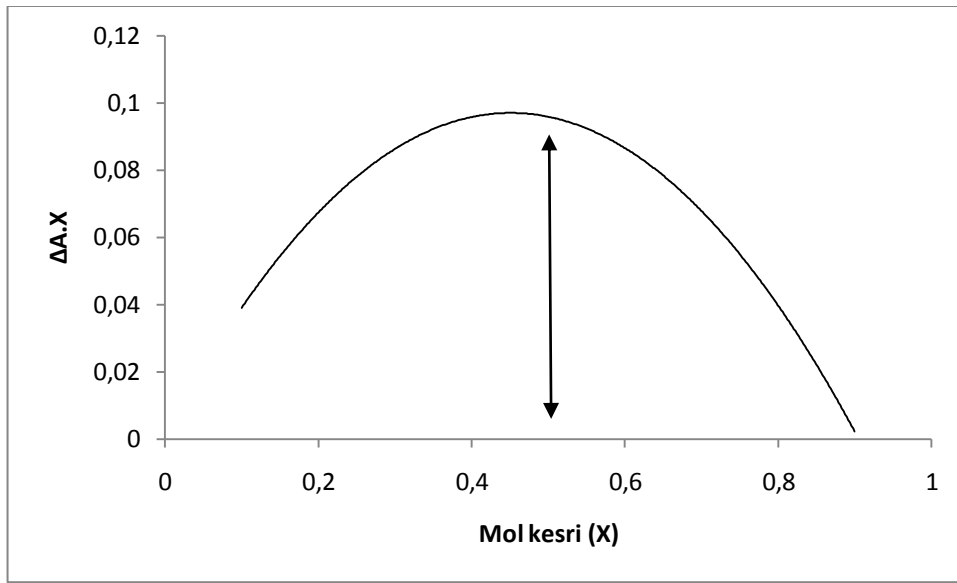
$$K_D = 10026 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$$

$$([H]_0 = 0.025 \text{ M}, [G]_0 = 0.0125 \text{ M})$$

$$K_L / K_D = 0.996$$

Ek 3 devam

Grafik 3. (2b)-L-Ala-OMe.HCl için Job-plot grafiği



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Mehmet KAZAYLEK

Doğum Yeri : Diyarbakır

Doğum Tarihi : 01.01.1986

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Süleyman Demirel Lisesi / Diyarbakır – 2003

Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü/- 2008

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