

**T.C**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**PİRİDİN ÜNİTESİ İÇEREN C<sub>2</sub>-SİMETRİK KİRAL TAÇ ETER TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI  
VE ENANTİYOMERİK TANIMA ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Pınar DENİZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**(KİMYA ANABİLİM DALI)**

**DİYARBAKIR**

**TEMMUZ 2010**

T.C  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
Fen Bilimleri Enstitüsü

PIRIDİN ÜNİTESİ İÇEREN C<sub>2</sub>-SİMETRİK KİRAL TAÇ ETER TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI  
VE ENANTİYOMERİK TANIMA ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Pınar DENİZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

(KİMYA ANABİLİM DALI)

Danışman

Doç. Dr. Yılmaz TURGUT

DİYARBAKIR


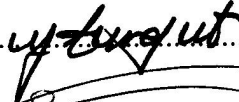

TEMMUZ 2010

T.C  
DİCLE UNIVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ  
DIYARBAKIR

Pınar DENİZ tarafından yapılan “Piridin Ünitesi İçeren C<sub>2</sub>-Simetrik Kiral Taç Eter Türevlerinin Hazırlanması Ve Enantiyomerik Tanıma Özelliklerinin Araştırılması” 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. Yılmaz TURGUT.....  
Üye : Doç. Dr. Fikret UYAR.....

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 12/07/2010

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

.../...../2010

Prof. Dr. Hamdi TEMEL

ENSTİTÜ MÜDÜRÜ

( MÜHÜR )

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
I. AMAÇ.....	ii
II. ÖZET.....	iii
II. ABSTRACT.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Taç Eterler.....	1
1.2. Aza Taç Eterler.....	1
1.3. Tiya Taç Eterler.....	4
1.4. Kiral Taç Eterler.....	4
2. MAKROSİKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE UYGULAMA ALANLARI .....	7
2.1. Makrosiklik-Primer Amonyum Sistemlerinde Enantiyomerik Tanıma .....	16
2.2. Gelişmiş Kiral Tanıma Çalışmaları.....	19
2.3. Kiral Konukçu-Konuk Sistemlerinin Seçimi .....	19
2.4. Enantiyomerik Tanıma Çalışmalarında Kullanılan Teknikler .....	20
2.5. Araştırmanın Mevcut Durumu .....	23
3. BAĞLANMA SABİTİ $K_a$ 'NIN HESAPLANMASI.....	23
4. MATERYAL VE METOD .....	27
5. BULGULAR .....	29
5.1. (2R)-2-(benzilamino)bütan-1-ol ( <b>2a</b> ) .....	29
5.2. (2R)-2-(benzilamino)-3-metilbütan-1-ol ( <b>2b</b> ).....	29
5.3. (2R)-2-(Benzilamino)-2-feniletan-1-ol ( <b>2c</b> ).....	29
5.4. (2R)-2-(Benzilamino)-3-Fenilpropan-1-ol ( <b>2d</b> ) .....	30
5.5. 2-{benzil[(6-{[benzil(1-hidroksibütan-2-yl)amino]metil]piridin-2-yl)metil]amino}- bütan-1-ol ( <b>3a</b> ).....	30
5.6. 2-{benzil[(6-{[benzil(1-hidroksi-3-metilbütan-2-yl)amino]metil]piridin-2-yl). metil]amino}-3-metilbütan-1-ol ( <b>3b</b> ).....	31
5.7. 2-{benzil[(6-{[benzil(2-hidroksi-1-feniletanil)amino]metil]piridin-2-yl)metil]amino}-2- feniletan-1-ol ( <b>3c</b> ).....	31
5.8. 2-{benzil[(6-{[benzil(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl)amino]metil]piridin-2- yl)metil]amino}-3-fenilpropan-1-ol ( <b>3d</b> ) .....	32
5.9. (5R,15R)-6,14-dibenzil-5,15-dietil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraaza .....	33
trisiklo[17.3.1.1 <sup>8,12</sup> ]tetrakosa-1(23),8,10,12(24)19,21-heksa-ene ( <b>4</b> ) .....	33
5.10. (5R,15R)-6,14-dibenzil-5,15-bis(propan-2-yl)-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraaza .....	33
trisiklo[17.3.1.1 <sup>8,12</sup> ]tetrakosa-1(23),8,10,12(24)19,21-heksa-ene ( <b>5</b> ) .....	33
5.11. (5R,15R)-6,14-dibenzil-5,15-difenil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraaza .....	34
trisiklo[17.3.1.1 <sup>8,12</sup> ]tetrakosa-1(23),8,10,12(24)19,21-heksa-ene ( <b>6</b> ) .....	34
5.12. (5R,15R)-5,6,14,15-tetrabenzil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraazatrisiklo[17.3.1.1 <sup>8,12</sup> ] ... tetrakosa-1(23),8,10,12(24)19,21-heksa-ene ( <b>7</b> ).....	35
6. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	37
6.1. Sentez .....	37
6.2. Enantiyomerik Tanıma .....	38
7. 1. TABLOLAR .....	42
7.2. ŞEKİLLER .....	45
7.3. SPEKTRUMLAR.....	42
8. KAYNAKLAR.....	55
9. ÖZGEÇMİŞ.....	63

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın hocam Doç. Dr. Yılmaz TURGUT danışmanlığında yapılmıştır. Çalışmam sırasında gerek laboratuvar gerekse bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemediği için kendilerine sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım aynı laboratuvarı paylaştığımız tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma, ayrıca NMR spektrumlarını çekmede yardımcı olan Dr. Cezmi KAYAN ve Uzman Mehmet ÇOLAK'a teşekkürlerimi sunarım.

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

Bu çalışmaya **110 T 004** nolu proje adı altında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a **09-FF-72** nolu proje ile destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne bu desteklerinden dolayı her bir kuruma ayrı ayrı teşekkür ederim.

## I. AMAÇ

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

Birçok kiral piridino-18-Taç-6 türü ligandın amonyum katyonlarıyla kararlı kompleks oluşturduğu ve bu konukların enantiyomerlerine karşı iyi bir kiral tanıma gösterdiği bilinmektedir.

Güçlü non-kovalent etkileşim ya da iyi kiral tanıma gösteren makrosiklik sistemler arasında piridin alt üniteleri içeren ligandlar olması nedeniyle bu çalışmada kiralite kaynağı olarak, D-amino asitlerden çıkılarak kiral merkez üzerinde süstitüe grupları farklı ve dipiridin ünitesi içeren toplam dört adet  $C_2$ -simetrik kiral 18-Taç-6 Eter türevinin sentezi amaçlanmıştır.

İkinci aşamada ise bu kiral makrosikliklerin sırasıyla aromatik ve alifatik grup içeren D-,L-Fenilalanin metil esteri ve D-,L-Valin metil esteri HCl tuzlarının enantiyomerik tanınmasında kullanılabilirliklerinin  $^1H$  NMR titrasyon yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Enantiyomerik tanımda kiral merkezlerdeki süstitüentler ile konuk konumundaki amonyum katyonlarının alkil grupları arasındaki sterik itmelerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu amaçla, kiral merkezdeki alkil grupların yapısının enantiyomerik tanıma üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

## II. ÖZET

İlk sentetik kiral makrosiklik bileşiğin 1972 yılında Wudl ve Geata tarafından sentezlenmesi ve bu sentetik kiral makrosikliklerin enzim-substrat ilişkisine benzer davranış sergilemeleri, supramoleküler kimya alanındaki enantiyomerik tanıma olayı oldukça ilgi çekici hale geldi.

Konukçu-konuk etkileşmesinde benzer iki yüz sunan  $C_2$ -simetrisinden dolayı homotopik kiral taç eterlerin, özellikle kiral tanıma işlemlerinde önemli bir avantajları vardır. Homotopik yüzeye ve yüksek simetriye sahip konukçu molekülleri, komplekslerin NMR spektrumunun yorumunu kolaylaştırdığından, kompleksleşmede oluşan konformasyonel değişimler ve etkileşimler bu reseptörler kullanılarak daha iyi çalışılabilir ve anlaşılabilir.

Diğer taç eterlerle karşılaştırıldığında, makrosiklik halkada ilave bir azot atomunun varlığı katyon bağlanmayı artırır. Özellikle piridin ünitesi içeren 18-Taç-6 eter türevi ligandlar, tripodal hidrojen bağı ve amonyum katyonlarındaki aromatik yapı ile daha iyi  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi gösterirler.

Bu çalışmada, amino asit ester tuzlarının enantiyomerik tanınmalarında kullanılmak üzere dipiridin ünitesi içeren ve stereojenik merkezde sırasıyla; *etil*-(4), *isopropil*-(5), *fenil*-(6) ve *benzil*-(7) süstitüe grupları içeren  $C_2$ -simetrik 18-Taç-6 eter türevleri sentezlendi. Stereomerkezdeki grupların enantiyomerik tanımda önemli bir faktör olması nedeniyle, *etil*-, *isopropil*-, *fenil*- ve *benzil*- süstitüe grupların enantiyomerik tanıma üzerindeki etkisi araştırıldı.

**Anahtar kelimeler:** Kiral amino alkoller,  $C_2$ -simetrik, Pridino crown eter,  $^1\text{H}$  NMR titrasyon

## II. ABSTRACT

Synthesis of first synthetic chiral macrocyclic compound by Wudl and Geata n 1972 and behaving of these synthetic chiral macrocycles similar to enzyme-substrate make enantiomeric recognition in supramolecular chemistry an interesting area.

Homotopic chiral crown ethers have an important advantage especially in chiral recognition processes due to their  $C_2$ - symmetry giving two same faces similar to host-guest interaction. Since guest molecules having homotopic surface and high symmetry facilitate NMR spectra of complexes, conformational changes and interactions formed in the complexation can be studied and understood beter by using these receptors.

When compared to other crown ethers, existence of one more nitrogen atom in the macrocycle enhances cation binding. Especially 18-Crown-6 ether derivative ligands including pyridine substituent exhibit better  $\pi$ - $\pi$  interaction with tripodal hydrogen bond and the aromatic structure in the ammonium cations.

In the present study,  $C_2$ - symmetric 18-Crown-6 ether derivatives including dipyridine substituent and having *ethyl*-(**4**), *isopropyl*-(**5**), *phenyl*-(**6**) and *benzyl*-(**7**) substituents in the stereogenic center respectively, have been synthesized. Because influence of substituent in stereo centers is an important factor in enantiomeric recognition, effect of *ethyl*-, *isopropyl*-, *phenyl*- and *benzyl*- substituents on enantiomeric recognition was investigated as well.

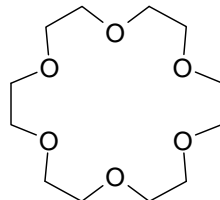
**KeyWords:** Chiral amino alcohols,  $C_2$ -symmetric, Pyridino crown ether,  $^1\text{H}$  NMR titration



## 1.GİRİŞ

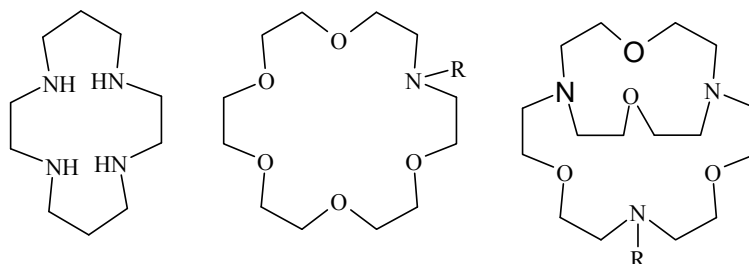
### 1.1. Taç Eterler

1967 yılında Pedersen<sup>1,2</sup> tarafından keşfedilen taç eterler, primer amonyum katyonları, alkali metal ve toprak alkali metallere seçici ve kararlı kompleksler oluşturan makrosiklik polimerlerdir.



Şekil 1.18-Taç-6 Eter

Bu büyüleyici keşfi takiben, 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.<sup>3</sup>



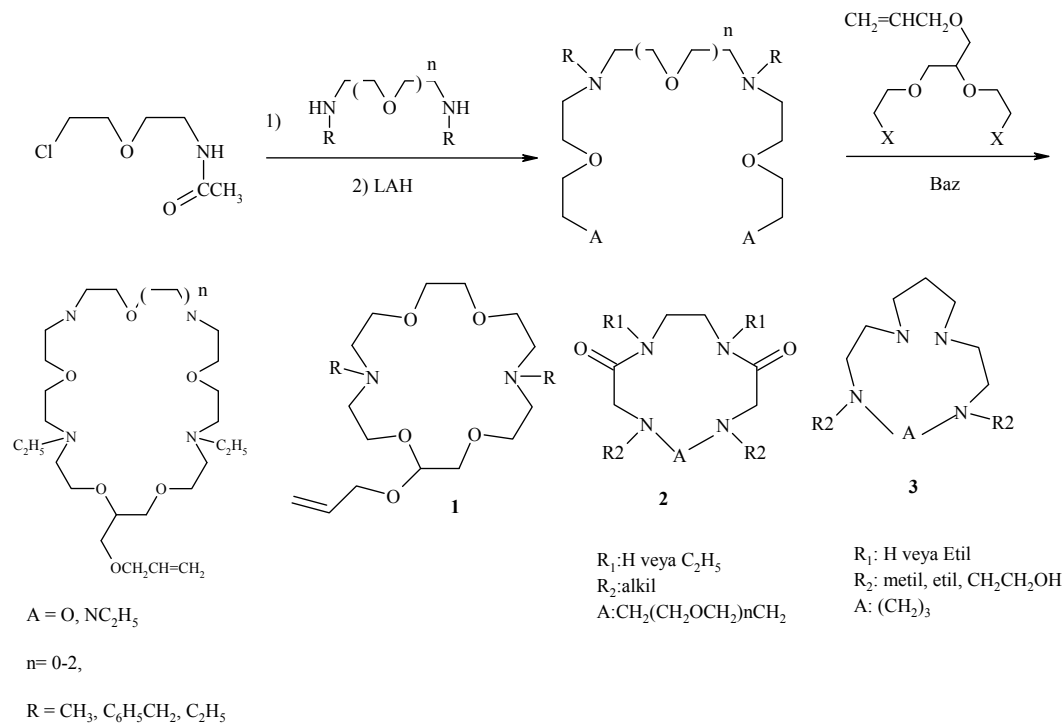
Şekil 2. Tipik aza taç eterler ve kriptantlar

### 1.2. Aza Taç Eterler

Aza-taç eter bileşikleri alkali ve toprak alkali metal iyonları ile kuvvetli kompleks yapan tümü oksijenli halkalarla, geçiş metalleri ile kompleksleşen tümü azotlu halkalar arasında ara bir kompleksleşme özelliği gösterirler. Bu karışık kompleksleşme özellikleri, aza-taç bileşikleri moleküler tanıma işlemlerinde sentetik reseptör olarak önemli bir kullanıma sahiptirler.<sup>4</sup> Bazı durumlarda bitki biyolojik sistemlerine benzer anyon kompleksleşme özelliği gösterirler.<sup>5-7</sup> Amonyum tuzları<sup>8,9</sup> ve geçiş metal iyonlarına karşı tümü oksijenli taç bileşiklerinden daha fazla kompleksleşme yeteneğine sahiptir. Ayrıca aza-taç eterler, kriptantlar<sup>10,11</sup> azotlu lariat eterleri<sup>12</sup> ve halkada azot içeren diğer makro halkaların sentezinde

önemli ara maddelerdir.<sup>13,14</sup> Aza-taç bileşikler katalizör olarak; nükleofilik süstitüsyon ve oksidasyon reaksiyonlarında,<sup>15,16</sup> alkali ve toprak alkali metal katyonlarına karşı hassas olan homojenik reaktiflerin dizayn edilmesinde önemli bir yer tutarlar.<sup>17</sup> Belirli aza-taç bileşikler silika jel veya diğer inert polimerik taşıyıcılara kovalent bağla bağlanabilirler.<sup>18,19</sup> Silika jele bağlı aza-taç bileşikler, metal iyonlarının seçici bir şekilde metal iyon karışımlarında ayrılımlarında kullanılmaktadır.<sup>18</sup> Diaza-taç eter türevleri 15 üyeli monoaza halka sistemlerine benzer davranış göstermektedirler<sup>20-21</sup> ve sadece *cis* yapısına sahip olan tek tip kompleks oluştururlar. Beklenenin aksine diaza-18-Taç-6 sistemleri diastereoizomerik kompleks oluşturmaktadır ve bu beklentiyi test etmek için çok sayıda bileşik sentezlenmiştir.<sup>22</sup>

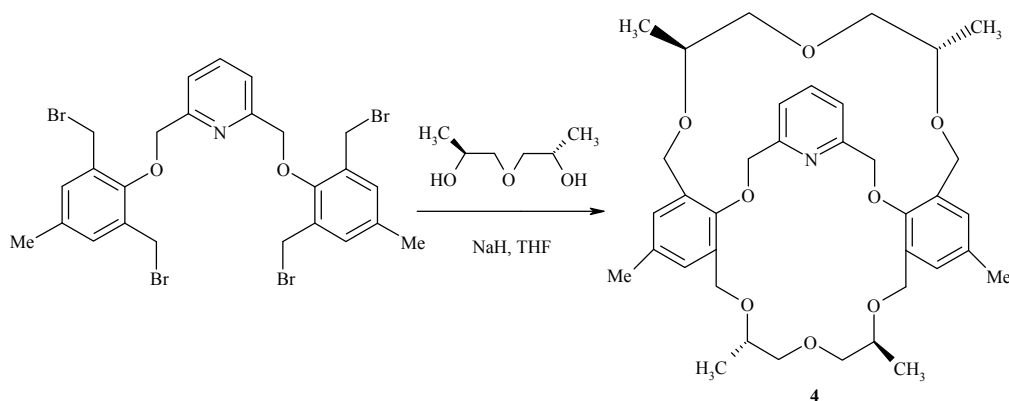
Sudan ağır metalleri uzaklaştırmak amacıyla Krzysztof Krakowiak tarafından alliloksi ve metil süstitüentleri içeren diaza-18-Taç-6 eter türevleri %36 verimle hazırlanarak silika jel dolgu maddesine tutturuldu.<sup>23</sup> Ancak sudan ağır metallerin uzaklaştırılmasında kullanılması başarısızlıkla sonuçlandı.<sup>24</sup>



Şema 1. Kapatma metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanması

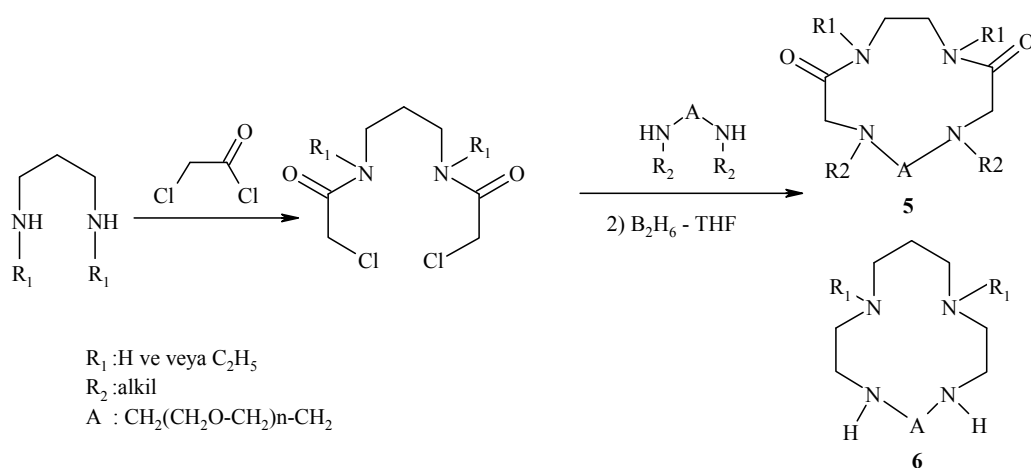
Ağır metal iyon tipleriyle güçlü kompleksler oluşturabilen ikiden fazla azot atomu içeren aza taç eter bileşikler Krakowiak tarafından sentezlendi.<sup>25</sup> (Şema 1)

18-Taç-6 ligand kiral amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma sergiledikleri için Paul Hellier tarafından yeni kiral 4 bileşiği sentezlendi.<sup>26</sup> (Şema 2)



Şema 2. Kiral 4 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 sübstitüente gerek olmaksızın makrosikliğin katı bir desteğe tutturulmasını sağlayabildi. Şema 3'te görüldüğü gibi bir "crab – like" bis ( $\alpha$ -kloroamid) bir diamin ve kloroasetil klorürden çıkılarak hazırlanabilir. Bis ( $\alpha$  – kloroamid) deki klorür iyonu iyi ayrılan gruptur ve bu prekürsör 5 veya 6'daki gibi<sup>27-31</sup> bir makrosiklik diamid elde etmek için herhangi bir sekonder amin ile etkileşebilir. Hazırlanan diamidler diboranla indirgenerek beklenen poliaza taç eter bileşikleri sentezlendi.

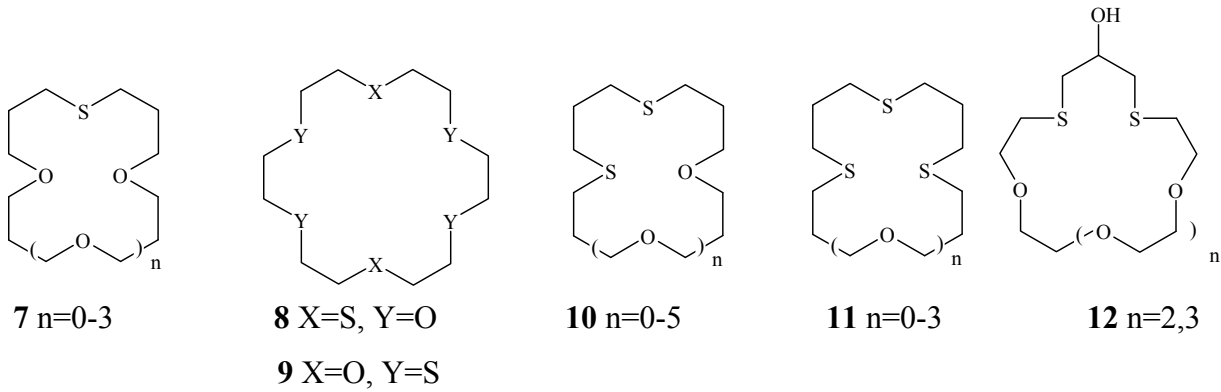


Şema 3. Crab-like metodu kullanılarak aza taç eterlerin hazırlanışı

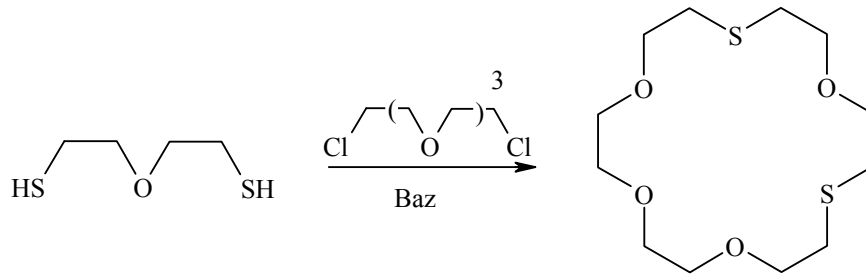
### 1.3. Tiya Taç Eterler

Bir ya da daha fazla polieter oksijen atomlarının yerine kükürt atomlarının donör olarak girmesi sonucu meydana gelirler (Şekil 3).<sup>32-34</sup>

Şema 4’te görüldüğü gibi, 1-oligoetilen glikol diklorür’ün uygun bir dimerkaptanla etkileştirilmesiyle tiya taç eterler hazırlandı. Sülfür reaktantı bir monotia taç eter oluşturan sodyum sülfitten hazırlanabilir.<sup>32</sup> 2-Hidroksi-1,3-propandiol, hidroksi sübstütie ditiya taç eter 7-12’yı vermek üzere uygun bir diklorür ve baz ile etkileştirildi.<sup>34</sup>



Şekil 3. Bazı tiya taç eterler



Şema 4. Tiya taç eterlerin hazırlanışı

### 1.4. Kiral Taç Eterler

Kiral merkez taşıyan taç eterler, asimetric anyonların tanınmasında biyolojik sistemlere benzer davranışa sahip olmaları nedeni ile enantiyomer rezülasyon tekniğinde, selektif transport işlemlerinde, yoğun olarak kullanılmaktadır. Çoğu biyolojik fonksiyonlar, katyon kompleksleşmesini de içerir. Hemin, klorofil, vitamin B-12 ve diğer birçok molekül, metal komplekslerini de içerir. Bu onların işlevlerini görmeleri için hayati bir sistemdir. 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.<sup>1</sup> Şimdiye kadar dizayn edilmiş ve sentezlenmiş kiral moleküllerin kimyasal değişimlerdeki spesifik etkileri bazı çalışmacılar tarafından ortaya konulmuştur.<sup>35,36</sup>

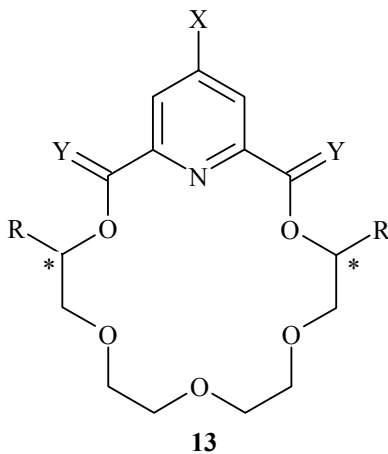
Kiral taç eterler, Michael katılması,<sup>37</sup> indirgeme<sup>35</sup> ve hidrojen siyanür katılmalarını<sup>38</sup> içeren asimetric reaksiyonlarda, kiral katalizör ya da kiral şablon olarak başarıyla kullanılmaktadır. Kiral taç eterler, asimetric yürüyen reaksiyonlarda katalizör ve kiral tanıma 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.<sup>39</sup> Kiral taç eterlerin, aminoasit ve türevlerinin optikçe ayrılması kadar, asimetric sentezlerde kiral katalizör olarak da büyük önemleri vardır.<sup>40</sup> CPK (Corey-Paoling-Kulton) moleküler model araştırmaları göstermiştir ki; bu tip kompleksler, metal iyonları veya amonyum tuzları ile sandiviç tipi kompleks oluşturulabilmekte, "asymmetric induction" (bir enantiyomerin ve bir diastereomerin üstün olarak oluşumu) ve aminoasitlerin kiral tanınmalarında önemli bir yerleri vardır.<sup>41</sup> Bu çabalara rağmen kiral taç eterler ile konuk molekülü arasındaki kompleksleşmeye etki eden intermoleküler etkileşimler tamamen anlaşılmamıştır.<sup>42</sup>

İlk sentetik kiral makrosiklik bileşik 1972 yılında Wudl ve Geata tarafından sentezlenmiş<sup>43</sup> ve daha sonra konukçu görevi gören farklı makrosiklikler de sentezlenmiştir. Cram ve çalışma grubu, ilk olarak kiral binaftil ünitelerini kullanmak sureti ile kiral taç eterler dizayn ederek moleküler tanıma üzerine mükemmel çalışmalar yapmışlardır.<sup>44</sup> Hemen kısa bir süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri tartarik asit, monosakkarit ve farklı kiral bileşikler kullanarak çeşitli kiral taç eterler sentezlemişlerdir.<sup>45,36</sup>

Doğal makrosiklik polişekerler de (siklodekstrin olarak bilinirler) kiral tanıma sergiler ve model enzim olarak davranırlar.<sup>46-48</sup> 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.<sup>49</sup> Homotopik yüzeye ve yüksek simetriye sahip konukçu molekülleri, komplekslerin NMR spektrumunu kolaylaştırdığından, kompleksleşmede oluşan konformasyonel değişimler ve

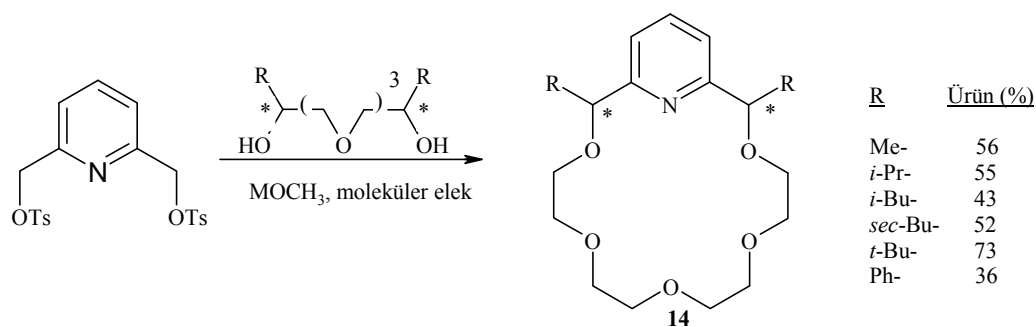
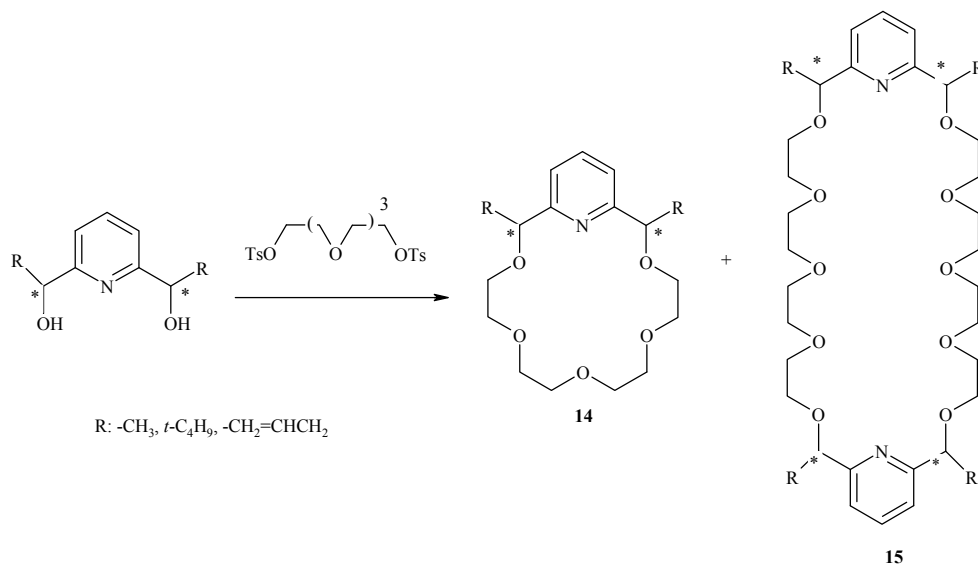
etkileşimler, bu reseptörler kullanılarak daha iyi çalışılabilir ve anlaşılabilir.<sup>50</sup> Makrosiklik moleküllerdeki amin grubu silika gibi kromatografi malzemesine kimyasal olarak bağlamak için de kullanılabilirler.<sup>51,52</sup> Silika jele kimyasal olarak bağlanan kiral makrosiklik moleküllerin, kiral amonyum tuzlarının enantiyomerik ayırma işlemleri için uygun olduğu gösterilmiştir.<sup>53</sup> Makro halkada iki stereojenik merkez üzerinde alkil veya fenil sübstitüenler içeren bir dizi piridino-18-Taç-6 ligandlar hazırlandı (Şekil 4). Pat Thompson<sup>54</sup>, Scott Jolley<sup>55</sup>, Chris McDaniel<sup>56</sup> Peter Huszthy<sup>56-58</sup>, Masatoshi Oue<sup>58</sup> ve Tingmin Wang<sup>59</sup> tarafından şekil 4' te verilen **13** tipi kiral piridino-18-Taç-6 ligandları hazırlandılar.

Konukçunun organik amonyum tuzlarının (*R*)- ve (*S*)- enantiyomerlerine karşı seçiciliği log *K* değerlerindeki farklılıklarla belirlenmiştir. **13** Yapısındaki kiral ligandlar, değişik kiral amonyum tuzlarının enantiyomerlerine karşı önemli tanıma göstermektedir. Bu ligandların enantiyomerik tanıma yetenekleri geniş ölçüde çalışılmıştır.<sup>60-63</sup>



Y=O, R=-CH<sub>3</sub>  
 X=H, Cl, OCH<sub>3</sub>  
 Y=O, X=H  
 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
 Y=H<sub>2</sub>, X=H  
 R=CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Şekil 4. Bazı kiral taç eterler



Şema 5. Kiral 2,16-disubstitüe Piridino-18-Taç-6 (**14**) ve 36-Taç-12 (**15**) yan ürünün hazırlanması

Piridin halkası yanında metil, *ter*-bütil veya allil sübstitüentlerinin kiral konumlarda bulunduğu ligand **14** yapısındaki yeni piridino-18-Taç-6 (şekil 4 ve Şema 5)'ya göre hazırlandı.<sup>64</sup> Şema 5'te gösterildiği gibi bu reaksiyonlarda 2:2 makrosiklik katılma ürünleri yanında, kiral dipiridino-36-Taç-12 ligandı da izole edildi. **14** ve **15** yapısındaki 18-Taç-6 ligandlar, kiral organik amonyun tuzları için önemli enantiyomerik tanıma sergilemişlerdir.

## 2. MAKROSİKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE UYGULAMA ALANLARI

Yeni kiral moleküllerin kiral ligand olarak katalitik asimetrik reaksiyonlarda dizaynı ve sentezi modern organik kimyada en önemli amaçtır. Bu ligandlar, kolay bulunur başlangıç maddelerinden basit sentetik yollarla kolayca hazırlanabilir. C<sub>2</sub>-simetrik moleküllerin enantioselektif reaksiyonlarda olası geçiş durumları sayısını azalttığı düşünüldüğü için, bu tür yapıların sentezine ayrı bir önem verilmiştir. Kimyasal ve biyolojik bilimlerde çok az

konu, kiralite kadar dikkat çekmektedir. Kiralite; aminoasitler, karbonhidratlar, DNA ve proteinler dahil yaşamın tüm yapı taşlarının özgün bir özelliğidir. Bu yüzden yaşamın temel bir özelliğini oluşturmaktadır.

Kiralite, doğadaki ve bilimdeki en önemli kavramlardan biridir. Biyolojik sistemlerdeki moleküllerin ezici bir çoğunluğu kiraldır. Yani kimyasal yapıları ayna görüntüleriyle çakışmaz. Ayrıca doğa bunların çoğunu enantiyomerik saflıkta üretir. Organik ve farmasötik kimya, istenilen enantiyomerin ana ürün olduğu ve diğer enantiyomerin olabildiğince bastırıldığı, 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.

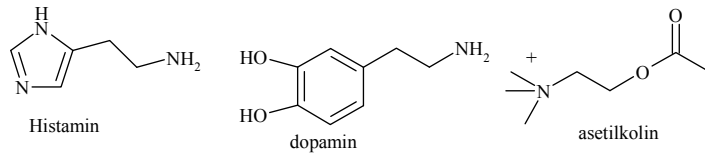
Kiralite çoğu biyolojik moleküllerin temel özelliğidir. Kiral tanıma, yaşamsal sistemlerin çok önemli proseslerinden biri olduğu için yaygın olarak çalışılmaktadır. Kiral tanıma ve optik değişim özellikleri olan, floresan kiral yapay reseptörlerin geliştirilmesi, bu maddelerin yüksek hassasiyetleri,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

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

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



amonyum türevleri için potansiyel tanıma yeteneğine sahip reseptörlerin rasyonel dizaynı hala ilgi çekmektedir.



Şekil 5. Biyolojik Önemi olan bazı aminler ve quarterner amonyum tuzları

Enantiyomerik tanıma, yaşayan organizmalarda enantiyomerin bir formunu diğer kiral konuktan ayırmada temel prosestir. 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 kimyasal çok önemli biyolojik aktiviteleri, stereokimyasına bağlıdır. Enantiyoselektif reseptörlerin dizaynı, sentezi ve yapısal aktiviteleri, araştırmaların hala önemli bir konusudur. Son yıllarda kiral moleküllerin tanınmasına yönelik moleküler reseptörlerin sentezinin geliştirilmesine çok emek harcanmıştır.

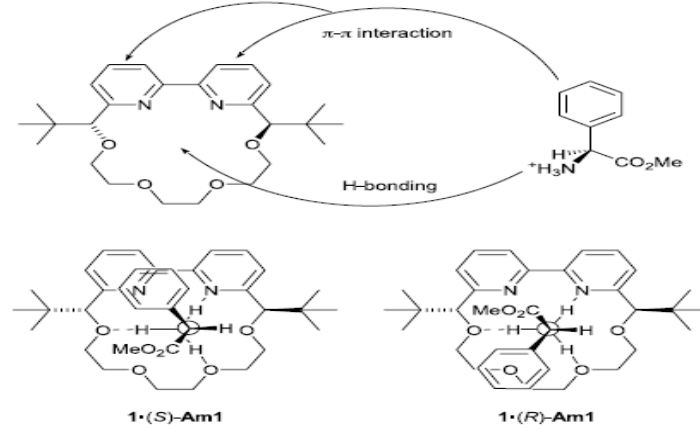
Amin ve protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, biyolojik moleküllerin temel yapı taşları olmalarından dolayı önem kazanmıştır. Aminoasitler doğal yaşam sisteminde proteinlerin yapıtaşlarıdır. Cram ve arkadaşlarının enantiyomerik tanımda kiral makrosiklik ligandların kullanımına yönelik araştırmalarda öncülük etmelerinden beri, çok sayıda kiral yapay reseptör sentezlenmiş ve çalışılmıştır.<sup>65</sup> Bunlar arasında kiral siklofanlar, taç eterler ve siklodekstrin gibi makrosiklik bileşikler baskın yapılardır. Diğer taraftan rijit ve  $C_2$ -simetrik makrosiklik yapılar, protonlanmış aminler için rijit ve  $C_2$ -simetrik olmayan yapılardan daha seçicidirler.

Kiral tanıma kavramı ve kiral bileşiklerin rezölüsyonu son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Bu durum, kiralitenin ilaç kimyasındaki öneminden ve moleküler tanımının 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 tanıma farklarına göre ayrılır.

Seçici işlemin 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 ayrımdır. Ölçülen alıkonma faktörü ( $\alpha$ )'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  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi gösterirler.<sup>66</sup> Ancak bu model oldukça kalitatiftir, stereoseçici işlemin kantitatif ve enerjistik modeliyle ilgili sınırlı bir bilgi sunmaktadır.

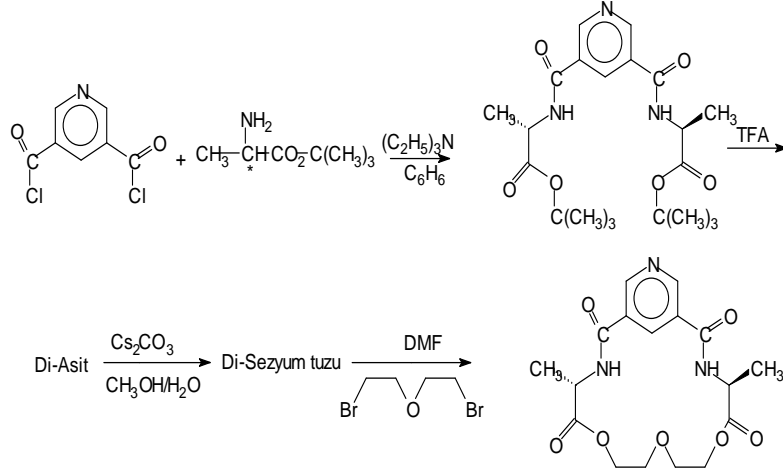


Şekil 6.  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi ve tripodal hidrojen bağı

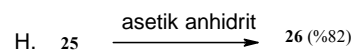
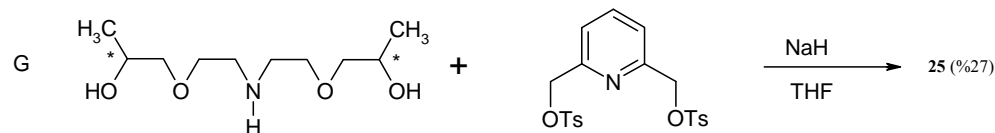
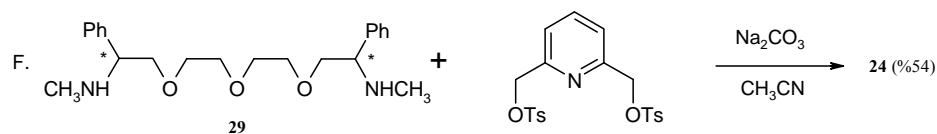
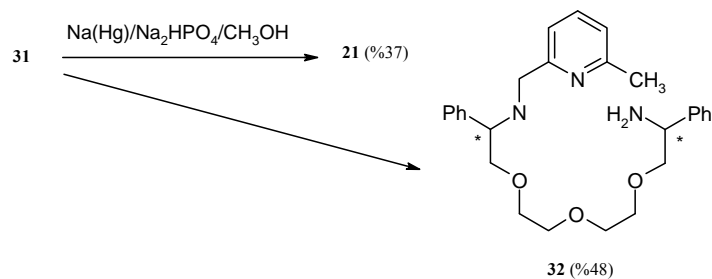
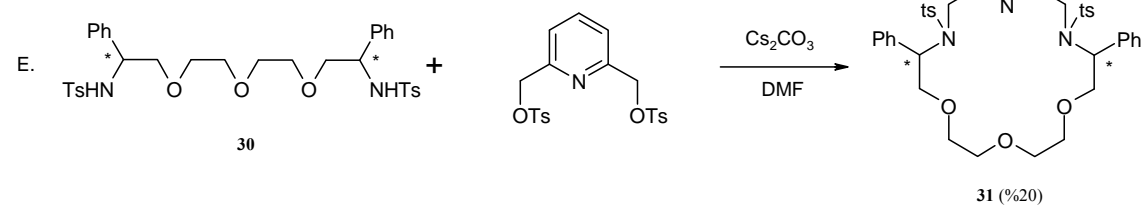
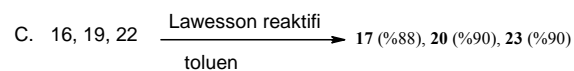
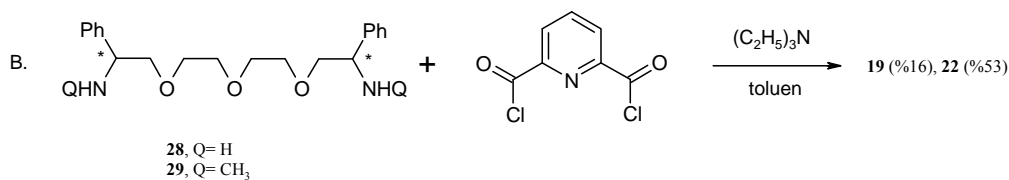
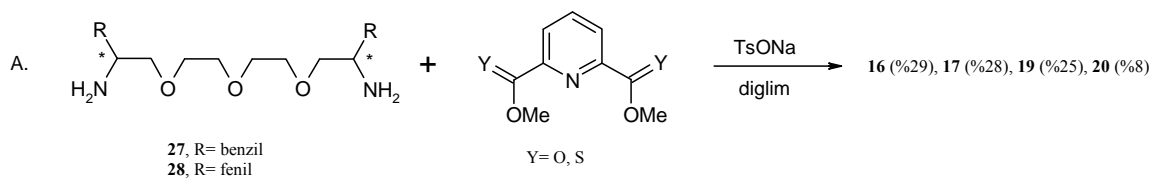
Kiral tanıma reaksiyonları, moleküler tanımanın daha geniş alanına ait bir alt küme olarak düşünülebilir. Bu nedenle kiral tanıma, bir kiral bileşiğin iki enantiyomeri arasındaki bağlanma, Gibbs serbest enerjisinin farkından ( $\Delta\Delta G$ ) hesaplanır. Kiral tanımanın büyüklüğü, entalpik ( $\Delta\Delta H$ ) ve entropik ( $-\Delta\Delta S$ ) bileşenlerle de tanımlanabilir. Enantioseçicilik, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak da gerçekleşebilir.<sup>66</sup>

Konuk-konukçu arasındaki moleküler tanıma; kiral saflaştırma, enantiyomerlerin rezölüsyonu, asimetric 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 bileşiklerini enantioselektif olarak tanımları çok fazla dikkat çekmiştir. İlk olarak 1973 yılında Cram ve çalışma arkadaşları kiral taç eterler sentezleyip karakterizasyonunu yapmış ve bunları kiral amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik ayırt ediciliklerini gerçekleştirmişlerdir. Moleküler tanımadaki bu hızlı gelişmeler sonucunda, 1987 yılında Nobel ödülü, bu alandaki öncü kişiler olan Pedersen, Lehn ve Cram'a verilmiştir. Bunların öncülüklerinden beri, kiral taç eterlerin kiral organik amonyum tuzlarını enantiyomerik tanıma çalışmaları çok ilgi çekmiştir.

Kiralite,  $\alpha$ -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.<sup>67</sup>



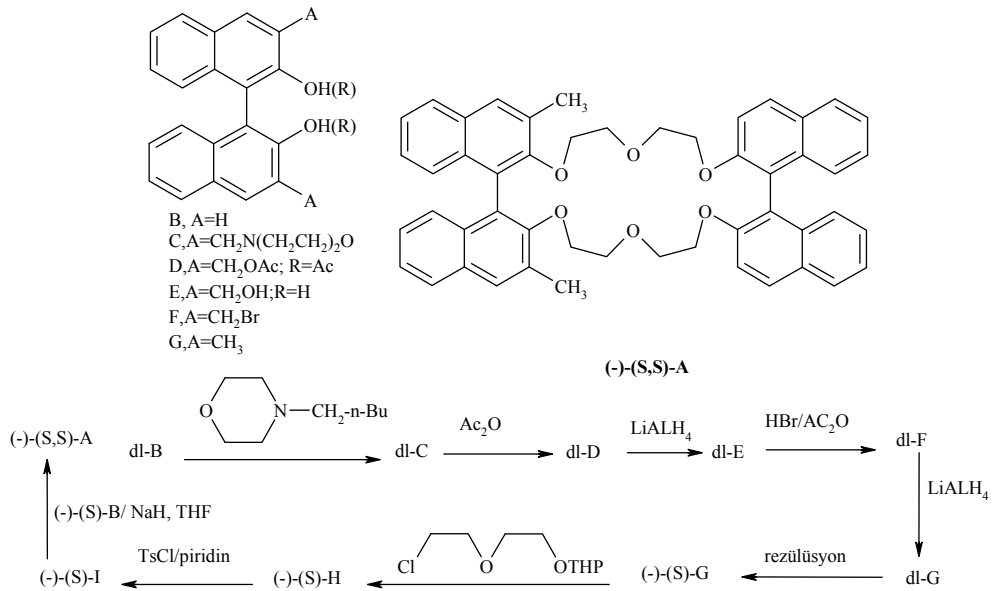
Şekil 7. Kiralite kaynağı amino asit olan kiral makrosikliklerin sentezi



Şema 6. Kiral Piridino 18-Taç-6 eter türevlerinin hazırlanması

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.<sup>68</sup> Örneğin 18-Taç-6, su veya metanol içinde  $K^+$  iyonu ile, diğer alkali metal katyonlarından herhangi birinden daha kararlı kompleks verir.<sup>69</sup> 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<sup>1</sup> çalışmasından beri, bilinen sentetik makrosiklik bileşiklere ilaveten, enzimatik ve diğer reaksiyonlarda kiral tanıma çalışmalarında model olabilecek asimetrik türevlerini sentezlediler. Bu tarihten beri kiral makrosikliklerin sentezi ve tasarımı, spesifik kimyasal değişimleri gerçekleştirmek üzere birçok araştırmacı tarafından başarılmıştır.<sup>70-74</sup> Siklodekstrinler olarak bilinen doğal makrosiklik polişekerler kiral tanıma gösterirler. Enzim modeli olarak davranırlar.<sup>75-77</sup> İlk sentetik kiral makrosiklik bileşikler 1972'de Wudl ve Gaeta tarafından rapor edilmiştir.<sup>78</sup> 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.<sup>79</sup>



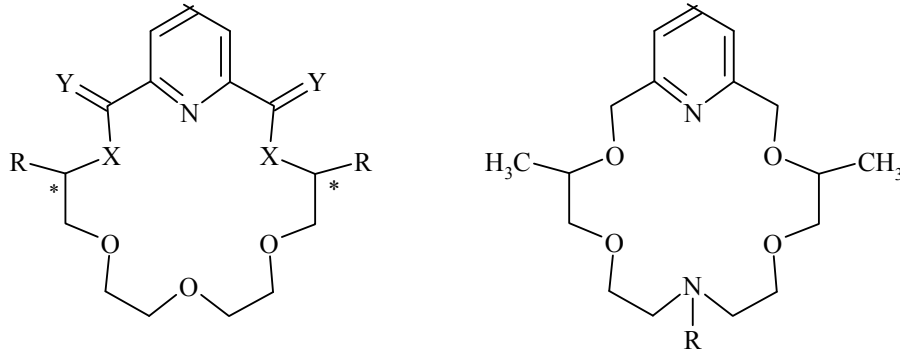
Bundan çok kısa süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri kiral taç eterlerin sentezi üzerine çalışmalarını yayımladılar.<sup>71-74</sup> Joliey, Bradshaw ve Izatt tarafından yayımlanan derlemede<sup>68</sup>, 1980'in sonuna kadar olan kiral makrosiklik ligandlar üzerine olan sentetik çalışmalar özetlenmiştir. Derlemede, binaftil birimleri içeren engellenmiş dönme sonucu oluşturulan kiral makrosiklik ligandlar, karbohidrat birimleri, tartarik asit, aminoasitler diğer

kiral asitler ve çeşitli kaynaklardan türetilen kiral makrosiklik ligandların sentezleri ve kullanımları verilmiştir.

Sentetik makrosiklik ligandlar, yaygın kimyasal ve biyokimyasal uygulamalarından ötürü büyük dikkat çekmiştir.<sup>80</sup> Disimetrik ligandların özel önemi, kiral ayırma ve asimetric sentezlerde daha iyi kiral tanıma yapabilmeleridir.<sup>81</sup> Piridin ve bipyridin birimleri, genellikle makrosiklik iskelete, geçiş metal iyonları ile kolayca kompleks vermelerinden ötürü yerleştirilir.<sup>82</sup>

Huszthy ve diğerleri sentezledikleri yeni simetrik kiral dibenzil, difenil, süstitüe diamit, ditiyoamit, diaza ve azapiridin-18-Taç-6 ligandların amin tuzlarıyla etkileşimlerini <sup>1</sup>H NMR spektral tekniklerle çalışmışlardır.<sup>83</sup>

Bu araştırmacılar piridino-18-Taç-6 tipinde 11 yeni makrosiklik **16-26** (Şekil 8) hazırlamışlardır.



- 16**, X=NH; Y=O; R= benzil (*S,S*)  
**17**, X=NH; Y= S; R= benzil (*S,S*)  
**18**, X=NH; Y= H<sub>2</sub>; R= benzil (*S,S*)  
**19**, X=NH; Y= O; R= fenil (*S,S*)  
**20**, X=NH; Y= S; R= fenil (*S,S*)  
**21**, X=NH; Y= H<sub>2</sub>; R= fenil (*S,S*)  
**22**, X= NCH<sub>3</sub>; Y= O; R= fenil (*S,S*)  
**23**, X= NCH<sub>3</sub>; Y=S; R= fenil (*S,S*)  
**24**, X= NCH<sub>3</sub> ; Y=H<sub>2</sub>; R= fenil (*S,S*)

- 25**, R= H (*S,S*)  
**26**, R= C(O)CH<sub>3</sub>(*S,S*)

Şekil 8. Kiral diamido-, ditiyonamido-, diaza- ve azapiridino-18-crown-6 ligandlar.

İki amit (**16**, R=Benzil; **19**, R= fenil), N-metilamit (**22**, R=fenil), iki-tiyoamit (**17**, R=benzil; **20**, R=fenil), N-metiltiyoamit (**23**, R=fenil), iki-amin (**18**, R=benzil; **21**, R=fenil), N-metilamin (**24**, R=fenil) grupları içeren dokuz diazapiridino-crown ligandı hazırlanmıştır. Uygun kiral diamin ile dimetil 2,6-piridin dikarboksilat (veya 2,6-piridin-dikarbonildiklorür), *O,O'*-dimetil-2,6-piridin dikarbotiyoat veya 2,6-piridin dimetilditosilat ile etkileştirilerek bu makrosiklikler hazırlanmıştır. Makrosiklik diamitler Lawesson reaktifi kullanılarak

makrosiklik ditiyo amittlere çevrilmiş ve bu makrosiklikler diaminlere indirgenmiştir. Yeni simetrik süstitüe dimetil azapiridino-18-Taç-6 ligandı (**25**) ve N-asetil türevi (**26**) de hazırlanmıştır.

Yeni kiral ligandların bazıları ile (*R*)- ve (*S*)-[ $\alpha$ -(1-naftil)etil]amonyum perkloratların (NapEt) etkileşimleri,  $^1\text{H}$  NMR spektral tekniklerle çalışılmıştır. Enantiyomerik tanımının büyüklüğü aktivasyon serbest enerji değerleri ( $\Delta\Delta G^*$ ) farkı ve bu etkileşimler için  $\log K$  değerlerindeki fark ile belirlenmiştir. Ditiyon amit ligandların (**17**, **20** ve **23**) X-ışınları analizleri (özellikle **23** bileşiği durumunda) S ve N atomlarının piridin halka düzleminden oldukça uzaklaştığını göstermiştir. **23**'ün optik dönmesinin konformasyonel değişimlerden ötürü zamanla değiştiği tespit edilmiştir. **23**'ün ilgili konformasyonları X-ışınları kristalografisi, moleküler mekanik ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumları ışığında tartışılmıştır.

Araştırmacıların enantiyomerik tanıma karşı ilgileri, kiral organik amonyum tuzları ile kiral makrosiklik bileşiklerin etkileşimleri üzerinde yoğunlaşmıştır.<sup>84-88</sup> Cram ve araştırma grubunun enantiyomerik tanıma kiral makrosiklik ligandların kullanımı üzerine yaptıkları öncü çalışmalarından beri<sup>79</sup>, bir çok kiral makrosiklik sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu derleme haline getirilmiştir.<sup>87-90</sup> Huszthy ve araştırma grubu son yıllarda organik amonyum tuzları ile piridin içeren kiral makrosikliklerinin etkileşimleriyle özellikle ilgilenmişlerdir.<sup>84-79</sup> Bu tip crown eterler, araştırmacılar tarafından belirli durumlarda belirgin enantiyomerik tanıma gösterdikleri ve aynı zamanda organik amonyum tuzlarıyla kuvvetli kompleksler oluşturdukları için seçilmiştir.<sup>84-88</sup> Bunun için diester<sup>84,85,79</sup> (X=O, Y=O, R= alkil, fenil), ditiyonester<sup>85</sup> (X=O, Y=S, R= metil) ve ester olmayan<sup>84,87,88</sup> (X=O, Y=H<sub>2</sub>, R= alkil, alkenil, benzil, fenil) piridino 18-Taç-6 ligandlar çalışılmıştır (şekil 10).<sup>90</sup> Bu araştırmacılar seçilmiş kiral organik amonyum tuzları ile kiral piridin içeren makrosikliklerin enantiyomerik tanımından sorumlu faktörleri anlamak, ölçmek ve tanımlamak üzere konuk enantiyomerleri tanıma arzu edilen saklı bilgilere sahip olan yeni kiral konukçular sentezlenmişlerdir.<sup>85-88</sup> Bu araştırmacılar bu kiral ligandlar için konukçu-konuk etkileşimlerini  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi,<sup>84-88</sup> kalorimetrik titrasyon,<sup>84</sup> X-ışınları kristalografisi<sup>84,86,87</sup> ve moleküler mekanik EFF(empirical force field)<sup>87,88</sup> işlemleri ile karakterize etmişlerdir. Bir çok durumda enantiyomerik seçiciliğin EFF (empirical force field) hesaplamalarının, kiral makrosiklik-kiral organik amonyum tuzu etkileşimleri için sıcaklığa bağlı  $^1\text{H}$  NMR tekniği ile hesaplanan  $\Delta G_c^*$  de gözlenen farklar ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.<sup>87,88</sup> Doğrudan  $^1\text{H}$  NMR titrasyon tekniği<sup>89</sup> ile bulunan sonuçlar ile kalorimetrik titrasyon tekniğiyle bulunan  $\log K$  (yukarıda söz edilen konukçu-konuk etkileşimi için denge sabiti) değerleri arasında iyi bir uyum gözlemlenmiştir.

Araştırmacılar uğraşlarının devamında bu konukçu-konuk etkileşimlerinden sorumlu etkenleri belirlemek, anlamak ve ölçmek için yeni diaza (**18**, **21**, **24**) ve monoaza (**25**) piridino-18-Taç-6 ligandları sentezlemişlerdir. **25** nolu bileşiğin asetil türevi (**26**) de sentezlenmiştir. **25** nolu bileşik, amin grupları üzerinden silika jele kimyasal bağla bağlanabildiği için sentezlenmiştir.<sup>90-92</sup> Silika jele kimyasal olarak bağlı makrosiklikler, kiral amonyum tuzlarının enantiyomerlerinin ayrılması için uygundur.<sup>93</sup>

## 2.1. Makrosiklik-Primer Amonyum Sistemlerinde Enantiyomerik Tanıma

Moleküler tanıma doğada 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. Uzak olmayan 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<sup>94,95</sup> seçici olarak bağlanabilir ve enzim modelleri<sup>96-98</sup> olarak oldukça popülerlik kazanmıştır. Bu yüzden biyomoleküler olmayan düzeydeki moleküler tanıma, aktif ve genişleyen bir araştırma alanıdır. Bu alandaki aktivitenin büyük bir oranı, bu moleküllerin başka bir moleküle etkileşip; kararlı organize yapılar oluşturabilme konusu büyük bir ilgi alanı olmuştur.<sup>99</sup> Bu ilgi önceki birçok çalışmada görülmekteydiyse de, Pedersen<sup>100,1</sup> çok sayıda taç eterin benzer metal katyonlarını birbirinden ayırabilme yeteneğini bulduğu çalışmasından sonra hız kazandı. Makrosikliklere uygulanan moleküler tanımanın hızlı gelişmesi; Pedersen,<sup>101</sup> Cram<sup>102</sup> ve Lehn<sup>103</sup> adlı üç öncü bilim adamına 1987'de Nobel ödülü kazandırmıştır.

Makrosiklikler moleküler tanıma olağanüstü fırsatlar sunarlar. Cram ve Lehn'in çalışması birçok örnek sunmaktadır. Makrosiklik kimya alanına ilginin hızla artması; biri 1985<sup>104</sup>,te yayımlanan ve 1984'lere kadar olan çalışmaları kapsayan, diğeri 1991<sup>105</sup>,de yayımlanan ve sonraki çalışmaları kapsayan iki Chemical Reviews yayımlanmıştır.<sup>106,107</sup>

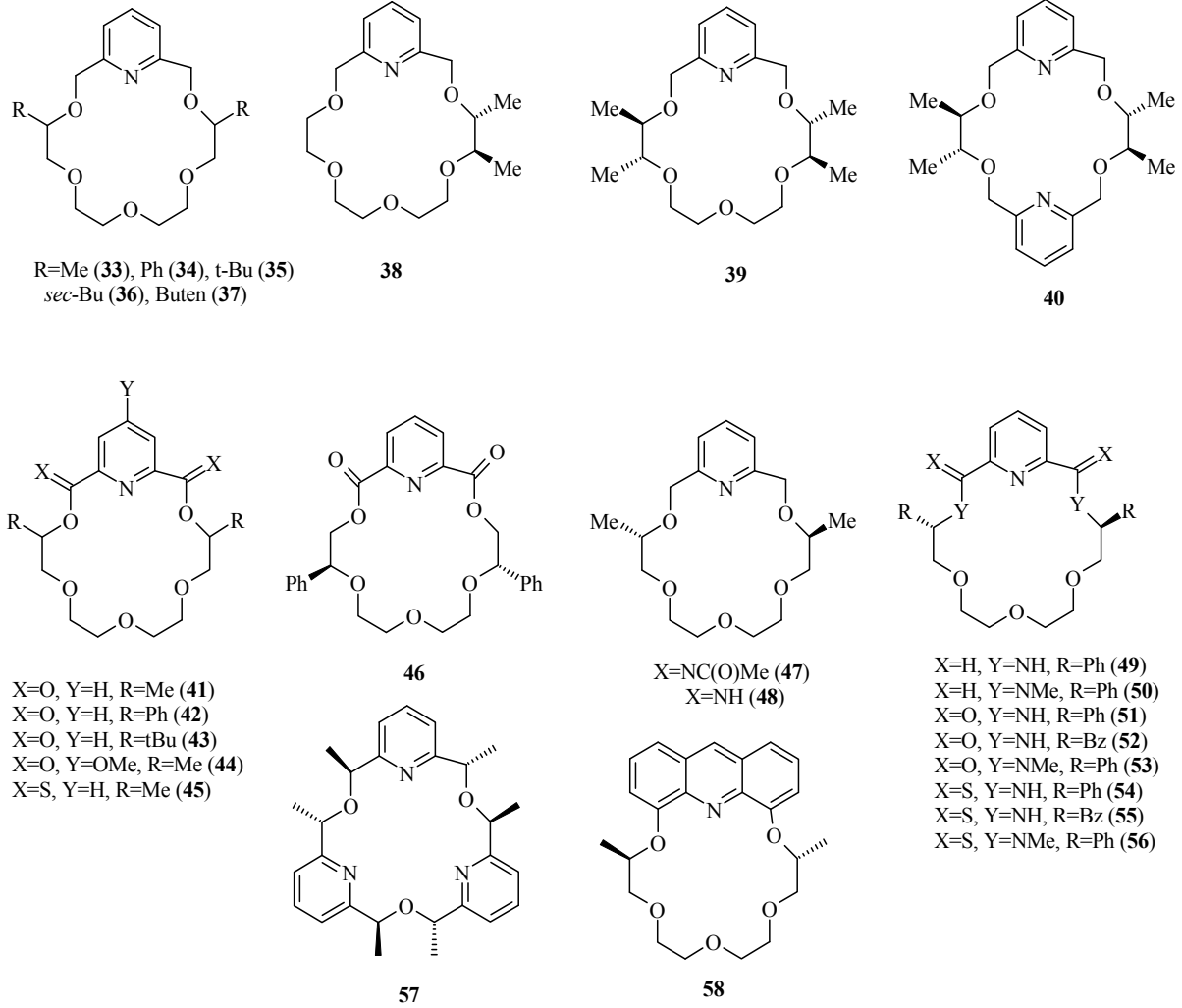
Moleküler tanımanın anlaşılması nicel etkileşimlerin bilinmesini gerektirir. Bu nicel bilgi konuk seçiciliği ve bağlanma kuvvetliliğini değerlendirmede bir temel oluşturur. Konukçu-konuk komplekslerinin nicel özelliklerinin molekül yapıları ile ilişkisi konukçu-konuk tanımayı anlamaya ve istenilen seçiciliği elde etmede makrosikliklerin rasyonel tasarımına yarar. Katyon-makrosiklik etkileşimlerini ölçmek için yapılan sayısız çalışma



yanında, bugün kiral makrosikliklerle kiral organik katyonların enantiyomerik tanınmasına ilişkin çalışmalar oldukça hız kazanmıştır.

Moleküler tanımanın özel bir durumu olan enantiyomerik tanıma, konuk enantiyomerleri ile kiral bir reseptör veya kiral bir matriks arasındaki etkileşimi kapsar. Diğer molekülleri enantiyomerik tanıyabilen moleküllerin başarılı dizaynı, sentezi ve kullanımı; 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<sup>108,109</sup> 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 katyonlarının enantiyomerleri arasında ayırım yapmada büyük rol oynamaktaydı. Daha sonra çözücü ekstraksiyon tekniğinde<sup>110-112</sup> enantiyomerik konukların sıvı membranlar<sup>113-115</sup> tarafından taşınmasında ve değişik aminoasitlerin enantiyomerlerinin bir silikajel ya da polistren bağlı kiral konukçu<sup>116</sup> madde üzerinde kromatografik rezülasyonunda kullanılarak bu kiral taç eterler daha fazla uygulama alanı buldu. Lehn ve çalışma arkadaşları, tartarik asit<sup>117-119</sup> ve  $\alpha$ -aminoasit<sup>120</sup> 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<sup>121-123</sup> makrobisiklik ve makrotrisiklik moleküller, belirli enantiyomerik amitlere karşı önemli kiral tanıma gösterdi. Haberhaver ve Schnopp tarafından oldukça selektif tanıma gösteren  $C_3$ -simetrik peptid reseptör sentezlediler<sup>124</sup>. Diğer araştırma gurupları basit şeker moleküllerinden<sup>125-126</sup> türeyen kiral taç eterler, kiral diaza taç eterler<sup>127</sup>, piridin ve tiriazol alt siklik birimleri<sup>128-130</sup> içeren kiral taç eterlerle primer amonyum tuzlarının enantiyomerik tanınmasını yaptılar. Bir çok kiral piridino 18-Taç-6 türü ligandın primer amonyum katyonlarıyla kararlı kompleks oluşturduğunu ve bu konukların enantiyomerlerine karşı iyi bir kiral tanıma gösterdiği bulunmuştur<sup>131</sup>. Örneğin; kiral ligand (*S,S*)-**17** (Şekil 8)  $\alpha$ -(1-naftil) etilamonyum (NapEt) perklorat'ın enantiyomerlerinden (*R*) formuna karşı kiral tanıma gösterdi. Bu sonuç, (*S*) formunun metanolde oluşturduğu bağlanma sabitinden 2.6 kat daha iyiydi. Metanolde NapEt'in (*R*) ve (*S*) enantiyomerleriyle (*S,S*)-**17** kompleksleri için bağlanma sabitleri sırasıyla  $10^{2.47}$  ve  $10^{2.06}$  olarak bulunmuştur.<sup>128</sup> Kiral taç eterler ve onların

organik amonyum tuzlarıyla mükemmel bir etkileşimini ele alan çalışmalar yayımlanmıştır.<sup>132</sup> Kiral taç eter içeren çalışmalara ek olarak birçok açık zincirli ligand kullanılarak çeşitli kromatografik tekniklerle enantiyomerik tanıma da yapılmıştır.<sup>133-135</sup> Pirkle'nin aminoasit türevlerinden elde edilen kiral sabit fazları ile (CSPs) kiral konuk moleküllerini başarıyla ayırması önemli bir örnektir.<sup>136,137</sup>

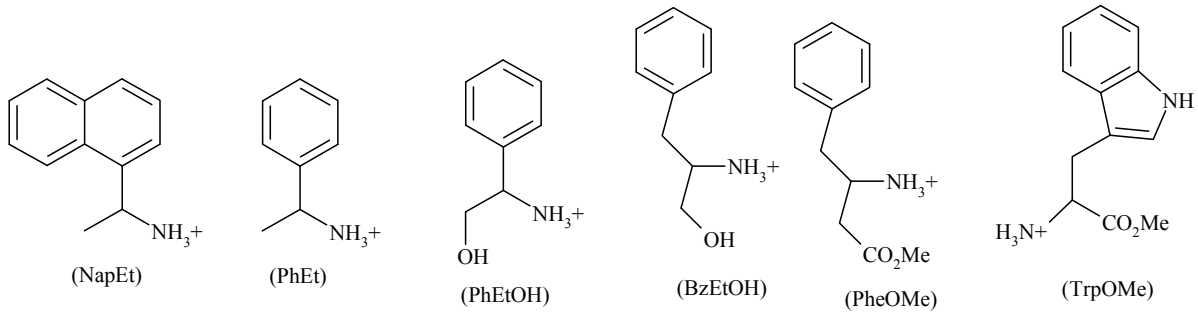


Şekil 9. Kiral makrosiklik ligandlar

Özet olarak kiral tanıma alanındaki araştırmalar, sentez açısından güçlü iken karakterizasyon alanında zayıftır. Sentetik kiral konukçuların birçoğunun, enantiyomerik konuklarla etkileşimi ya termodinamik ya da kinetik açıdan yeterince karakterize edilememiştir. Denge sabitleri ( $K$ ), reaksiyon ısısı ( $\Delta H$ ) ve reaksiyon entalpisi ( $\Delta S$ ) gibi iyi tanımlanan primer parametrelerin ölçülebilmesi, kiral konukçu-konuk etkileşimlerinin karakterizasyonu, sistemin kiral tanımadaki performansını tam olarak değerlendirmek açısından önemlidir. Böyle bir tam değerlendirme sistemin yapısal özellikleri hakkındaki bilgilerle birlikte o sistemin kiral tanımadaki iç yüzünün daha iyi anlaşılmasına yol açacaktır.

## 2.2. Gelişmiş Kiral Tanıma Çalışmaları

Kiral tanımanın geliştirilmesinin araştırılmasında geçmiş birkaç yıl boyunca yapılan teknikleri tanımlar. Moleküler mekanik hesaplama, NMR spektroskopisi, X-ray kristalografisi kullanarak yeni kiral konukçu-konuk komplekslerinin yapısal açıklaması,  $^1\text{H}$  NMR spektroskopisi, kalorimetri kullanarak kiral etkileşimlerin kantitatif etkileşimi, yeni kiral konukçu moleküllerinin sentezi ve dizaynını içeren koordine çalışmalar yanında, bu amaçla kullanılan konuk moleküller içermektedir.



Şekil 10. Kiral amonyum katyonlar

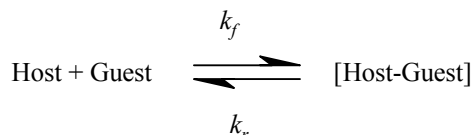
## 2.3. Kiral Konukçu-Konuk Sistemlerinin Seçimi

Enantiyomerik tanımayı oluşturan kiral konukçu-konuk sistemleri arasındaki ideal adaylar, nispeten güçlü etkileşim gösteren, ancak sentetik açıdan modifikasyonları kolaylıkla yapılabilen moleküller olmalıdır. Böyle sistemlerin seçimi, bize  $K$ ,  $\Delta H$  ve  $\Delta S$  gibi primer parametrelerin nicel olarak tam doğru bir şekilde ölçülebilmesine olanak sağlamalıdır. Konukçu-konuk sistemlerinin uygun olarak seçimi bize çevresel faktörleri ve çeşitli yapısal özellikleri değiştirmeksizin enantiyomerik tanımanın etkisini sistematik bir şekilde incelememize olanak sağlar. Üç nokta (tripod), hidrojen bağ etkileşimi aracılığıyla primer amonyum katyonları ve amonyum tuzlarıyla 18-Taç-6 tipi ligandların sabit kompleks oluşturdukları iyi bilinmektedir. Kiral primer amonyum katyonları ve kiral 18-taç-6-türü ligandlarını içeren kiral tanımanın örnekleri birçok araştırmacı<sup>131,132</sup> tarafından gösterilmiştir. Örneğin (*S,S*)- dimetilpiridino-18-Taç-6 (Şekil 9, **33**), piridin alt halkası içeren kiral 18-Taç-6-türü, TrpOMe (Şekil 10) ve NapEt'e karşı iyi bir enantiyomerik tanıma göstermiştir.<sup>128</sup> İki ek karbonil oksijen atomu içeren (*S,S*)-dimetildiesterpiridino-18-Taç-6'ya (Şekil 9, **41**) benzer bir ligand, AlaOMe (Şekil 10) ve NapEt iyonlarına karşı çok iyi kiral tanıma göstermiştir. Seçilen kiral primer amonyum katyonların enantiyomer tanınmasında yeni kiral ligandların

uygun modifikasyonlarla denenmesi ilgi çekici hale gelmiştir. Bu nedenle sentetik çabalar, çeşitli yapısal parametreleri değişmiş kiral makrosiklik ligandların hazırlanmasına odaklanmıştır. Bu kiral ligandların bazıları şekil 9’da gösterilmiştir.

#### 2.4. Enantiyomerik Tanıma Çalışmalarında Kullanılan Teknikler

Konukçu – konuk etkileşimini tanımlayan termodinamik ve kinetik değerler aşağıdaki eşitliklerde tanımlanan  $K$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ,  $k_f$ ,  $k_r$ ,  $\Delta G_f^\pm$  ve  $\Delta G_r^\pm$ ’dir.



$$K = \frac{[\text{Host.Guest}]}{[\text{Host}] [\text{Guest}]}$$

$$-2.303RT \log K = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G_f^\pm = RT \ln k_f / K T$$

$$\Delta G_r^\pm = RT \ln k_r / K T$$

Bazen bir etkileşim veya işlemi tanımlayan başka parametreden; ekstraksiyon sabiti, sıvı membran geçişi ve kromatografik ayırma faktörü gibi kiral konukçu – kiral konuk etkileşimini tanımlamada kullanılır. Bu nedenle ölçülen parametreler ve yapıcı etkileşimler arasındaki bağıntılar kurulmazsa kiral tanımanın nedenleri ile ilgili sonuçlar, bu bilgilerden çıkarılamaz.

Kalorimetrik titrasyon; ısının önemli bir miktarını absorplayan ya da üreten reaksiyon ve yanlış log  $K$  değeri veren tekniklerden çok, tek bir deneyden doğru bir şekilde  $\Delta H$  ve log  $K$  değerlerini tanımlamak için güvenilir bir araçtır.<sup>138-140</sup> Kalorimetrimin dezavantajı tek deney için gerekli olan ve genellikle miligramın 10 da ya da yüzde değerleri olan numunenin büyük oranlarda kullanılmasıdır. Bu nedenle kalorimetrik titrasyon pahalı kiral taç eterler içeren konukçu-konuk etkileşiminin ölçümünde pratik bir araç değildir. Diğer metodların çoğu log  $K$ ’yı belirlemek için çok küçük numune miktarları gerektirir. Böyle metodlar UV/VIS spektroskopisi<sup>141</sup>, potansiyometri<sup>142</sup>, polarografi<sup>143</sup> ve <sup>1</sup>H NMR spektroskopisini<sup>144,145</sup> içerir. <sup>1</sup>H NMR metodunun konukçu ve konuk moleküllerinin özellikle aromatik gruplar içerdiği kiral primer amonyum katyonu-kiral taç eter etkileşiminin log  $K$  değerini belirlemede etkili olduğu ispatlanmıştır. <sup>1</sup>H NMR metodunun avantajları sık sık elde edilebilen yararlı yapısal bilgiler ve çeşitli çözücülerde gerçekleştirilebilen deneylerdir. Çoğu kiral sistemler için log  $K$  değerlerini<sup>146</sup> belirlemede başarılı bir şekilde kullanılan <sup>1</sup>H NMR metodu ve log  $K$  değerlerini

tam doğru bir şekilde belirlemek için kalorimetrik metoda karşı test edilen bu metod başarılı bir şekilde sonuçlanmıştır.

Kiral tanımanın başlangıcını daha iyi anlamada önemli olabilecek kavramlar kiral etkileşimler ile ilgili  $k_f$ ,  $k_r$ ,  $\Delta G^{\ddagger}_f$ ,  $\Delta G^{\ddagger}_r$  kinetik değerleri ve mekanizmalarının bilgileridir. Ayrıntılı kinetik analizler, kiral tanıma için önemli katkılar sunan adımlar bulundurulur ve kiral tanımanın mekanizmasını açığa çıkarır. Metal iyonları ve makrosiklik ligandlar içeren kompleksleşme çalışmalarının büyük bir çoğunluğu yayımlanmıştır<sup>104,105</sup> ve bu çalışmalar hakkında eleştiriler yapılmıştır. Kiral taç eter – kiral primer amonyum katyon etkileşimlerinin ayrıntılı olmayan kinetik çalışmaları bildirilmiştir. Kiral olmayan taç eter - amonyum katyon etkileşimlerini içeren birkaç kinetik çalışma yayımlanmıştır.<sup>147</sup>

<sup>1</sup>H NMR ile serbest enerji aktivasyonu  $\Delta G^{\ddagger}_c$  'nin ölçümü<sup>148,149</sup> değişken sıcaklıklar kullanılarak yapılmıştır. Çoğu taç eter – amonyum katyon kompleksleri için disosiyasyon oranı NMR tekniği kullanılarak  $\Delta G^{\ddagger}_c$  'nin uygun olan ölçümü NMR ölçüm zaman aralığının içindedir. Bu metod avantajlıdır. Çünkü 3-5 mg numune miktarları gerektirir. Ancak  $\Delta G^{\ddagger}_c$  taç eter – amonyum katyon etkileşimlerinin miktar belirlemesi yapılamaz. Farklı taç eter – amonyum katyon komplekslerinin farklı sıcaklıkları birleştirildiğinde ilgili  $\Delta G^{\ddagger}_c$  değerleri birbirleri ile karşılaştırılmaz. Ayrıca, komplekslerin asosiyasyon oranlarının değeri olmadan benzer sistemlerin termo dinamik  $\Delta G$  değerleri ile  $\Delta G^{\ddagger}_c$  bağ değerleri uyumsuzdur. Ayrıca  $\Delta G^{\ddagger}_c$  değerlerinin ölçümü konukçu-konuk etkileşimlerinin mekanizmaları hakkında bilgi vermez. Bu sınırlamalara rağmen  $\Delta G^{\ddagger}_c$  değerleri, konukçu-konuk çiftlerinde kiral tanımanın olup olmadığını belirlemede önemlidir.

Kiral konukçu-konuk etkileşimi için  $K$  değerlerinin belirlenmesi; koşulların ayarlanmasını sağlayan kiral konuk'un enantiyomer tanınması için kiral konukçu'un yeteneği hakkında bilgi verir. Konukçu-konuk komplekslerinin yapısal özellikleri ile tanımanın bağlanma derecesi, kiral tanımanın temelini kavramada gereklidir. Moleküler yapısal özellikler; konfigürasyonel ve konformasyonel yönleri içerir. Konfigürasyonel yapısal özellikler moleküler yapının uygun iki boyutlu (2D) temsili ile tanımlanabilir. Oysa konformasyonel yapısal özellikler üç boyutlu (3D) temsili gerektirir. 2D Çizimi moleküldeki sterik ilişkileri ve kimyasal bağ etkileşimleri belirlemede önemlidir. Fakat 2D çiziminin tek başına kullanımı molekülün yapısal özelliklerini tartışmada yeterli değildir ve yanlış sonuçlar çıkarılabilir. İki molekül arasında "uygun sterik" komplikasyonu içeren kiral konukçu – konuk etkileşimi olduğunda, kiral tanımayı anlamak için kompleksleşen konukçu ve konuk molekülleri ve serbest üç boyutlu yapısal özelliklerinin bilgisi gereklidir. Kristal yapıda 3D yapıları gözlemlenmek için standart teknikler, X-ray kristalografisi ve nötron kırınım

kristallografisidir. Bu iki teknikte proton pozisyonlarını belirlemede eksiklik olmasına rağmen genellikle ayrıntılı yapı sağlamada kullanışlıdır. Ancak kristal yapıların çözeltilerinde bulunmalarına gerek yoktur. Aslında kristal ve çözücü yapılar farklı değerlerde olabilirler<sup>150</sup>. 1991 yılında nobel ödülü alan modern NMR'ın babası Dr. R.R. Ernst'in modern NMR spektroskopik teknikleri geliştirmesi (bazen birkaç kombinasyon bulunduran) NMR deneyleri ile uygun çözücüde moleküllerin uygun yapısal özelliklerini gözlemlemeye olanak sağladı. Örneğin; 1D ve 2D NOE deneyleri gözlem<sup>151</sup> için uygun olmayan moleküllerin hareketi süresince molekülde iki atom arasında uzaysal yakınlık bilgisi sağlayabilir. Tam ve ayrıntılı atomik koordinat olmaksızın NMR spektroskopisinden elde edilen yapısal bilgi, moleküler tanıma sistemlerini geliştirmede tahminde bulunmak, daha iyi dizaynlar yapmak ve çözeltilerde moleküler etkileşimi anlamak için oldukça yararlı bilgiler sağlamıştır. NMR'a ek olarak IR/Raman ve UV/VIS gibi diğer spektroskopik teknikler, bu sistemler için yapısal bilgi sağlayabilir. Spektroskopik sonuçlardan elde edilebilen çözücü yapıları hakkında bilgi, moleküler mekanik hesaplamaların<sup>152-153</sup> yardımıyla geliştirilebilir. Başarılı moleküler mekanik hesaplamalar, araştırılan molekül için en düşük toplam enerjide çoğu olası konformasyonlarından bir kaçının belirlenmesini sağlayabilir. Genellikle çözeltide ya da katı halde moleküler mekanik hesaplamayla benimsenen gerçek konformasyon bulunabilir. Spektroskopik sonuçlardan elde edilen bilgi bu konformasyon havuzundan birini doğrular ve sonra bu konformasyon kullanılır. Böylece spektroskopik ve moleküler mekanik hesaplama sonuçlarının birleştirilmesi ile çözücüde molekülün 3D fotoğrafı elde edilebilir. Moleküler mekanik hesaplamalar sentez için ön görülen konukçu-konuk sistemlerinin önizlemesi ve dizaynı için model teknik olarak kullanılabilir. Aksine CPK model hesaplama yaparken, kimyasal etkileşimlere ait fonksiyonlar ve parametreler belirlenmelidir. Birkaç literatür<sup>154-156</sup> makrosiklik – konuk etkileşimi için ilgili konsepti ve moleküler mekanik hesaplamalarında başvurulan prosedürleri ayrıntılı olarak belirtmiştir. Moleküler mekanik hesaplamalar, bazen moleküler etkileşimler için deneysel ölçümleri bile öngörebilir. Örneğin; kiral konuk<sup>157</sup> moleküllerin (*R*) ve (*S*) enantiyomerleri ile kiral konukçu moleküllerin kompleksleşmesinin disosiyasyonu için  $\Delta\Delta G^\ddagger$  aktivasyon enerjileri arasındaki fark hesaplanabilir. Deneysel kuvvet alanı (EFF: Empirical Force Field)'nin kullanımını içeren hesaplama, atomlar arası Coulombic ve Lennard-Jones etkileşimleri-torsiyonal açılar, bağ açıları ve bağ uzunluklarını tanımlamak için Lifson ve çalışma arkadaşları<sup>158</sup> tarafından geliştirilen deneysel fonksiyon ayarlama yöntemidir. Çoğu durumlarda değişik sıcaklıklarda <sup>1</sup>H NMR deneylerinden<sup>159,160</sup> belirlenen  $\Delta\Delta G_c^\ddagger$  değerleri ve hesaplanan  $\Delta\Delta G^\ddagger$  değerleri arasında gözlenen uyum ve kiral taç eter-kiral primer amonyum katyon etkileşimlerinin araştırılmasında EFF yaklaşımı

kullanılarak moleküler mekanik hesaplamalara giriş yapılmıştır. Kiral sistemlerin çalışılmasında EFF hesaplamaları, kiral tanımayı önemli ölçüde gösteren kiral çifti tahmin etmeyi başarılı bir şekilde gerçekleştirir.

## 2.5. Araştırmanın Mevcut Durumu

Güçlü etkileşimleri gösteren ya da iyi kiral tanımayı gösteren sistemler yapısal özelliklerin daha fazla araştırılmasını sağlar. Laboratuvarlarda çalışılan kiral ligandlar 18-üyeli makrosiklik halkalar ve piridin alt üniteleri içerir. 18 üyeli makrosiklik halkalı seçimi, genel olarak çözücülerde primer amonyum katyonlar ve amonyum ile farklı halka boyutunda diğer taç eterlerden daha sağlam 18-Taç-6 formunun oluşmasına dayanır<sup>104,105</sup>. Halkaya piridin alt ünitelerinin sokulmasının iki olumlu etki sağladığı kabul edilir. Birincisi; piridin azot atomunu da içeren üç noktada hidrojen bağı etkileşimi boyunca primer amonyum katyonun ligandla kompleks yapmak için donör atomlarından birinin piridin azotu olmasıdır. Piridin azotuyla etkileşimde;  $N^+ - H \dots N$  hidrojen bağı genel olarak  $N^+ - H \dots O$  bağından<sup>161</sup> daha kuvvetli olduğu görülür. İkincisi; piridin halkası, eğer amonyum katyonu aromatik grup içeriyorsa  $\pi-\pi$  etkileşimi boyunca katyon ve ligand arasında ikinci bir bağlanmanın oluşmasına olanak sağlar. İyi bir kiral tanımanın olması için kiral konukçu molekülü sınırlı olan kiral konuk molekülü için mevcut şartlarda etkileşimin olabileceği koşullar dizayn edilmelidir. Tercihen, seçenekler etkileşimlerin “karşılaştırılabilir” ya da “karşılaştırılmaz” olarak sınırlandırılması gerekir. Piridin halkasının varlığı konuk primer amonyum katyonları için etkileşim seçeneklerinin sınırlandırılmasında faydalıdır.

Güçlü etkileşimleri gösteren ya da iyi kiral tanımayı gösteren makrosiklik sistemlerin çoğunda piridin alt üniteleri olması nedeniyle, bu çalışmada  $C_2$ -simetrik, piridin alt birimleri içeren kiral makrosiklikler sentezlendi.

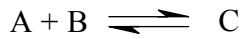
## 3. BAĞLANMA SABİTİ $K_a$ 'NIN HESAPLANMASI

Amin ve protonlanmış amin bileşikleri ile yapılan enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları (building blocks) olmalarından dolayı önemlidir.

Kiral reseptör moleküllerin sentezinin asıl amacı, konuk molekülleri için moleküler tanıma çalışmalarıdır. Yeni kiral makrosikliklerin moleküler tanıma yeteneğini ölçmede, İnfrared (IR) spektroskopisi, FAB-MS, floresans spektroskopisi, ultraviolet-visible (UV-

Görünür), moleküler modelleme ve NMR titrasyon gibi çeşitli spektroskopik metotlar kullanışlı araçlardır. Moleküler tanımanın derecesi, bu metotlarla nicel olarak ölçülebilir

Moleküler tanıma, modern organik kimyanın önemli bir konusudur. Bu alandaki yayınların sonuçlarından bağlanma sabiti  $K_a$ 'nın önemine bakarsak, genellikle  $K_a$ 'nın ölçümü temel şarttır. Bu bölümde, konukçu-konuk kimyasındaki  $K_a$ 'nın ölçümünde en çok kullanılan tekniklerden biri olan NMR spektroskopisinin metodolojisi tartışılacaktır.



şeklindeki basit bir reaksiyon için denge sabitinin hesaplanabilmesi A, B ve C türlerinin denge derişimlerinin (doğrusu termodinamik aktivite) bilinmesini gerektirir.<sup>162</sup> Tepkimede verilen A ve B, konukçu (H) ve konuk (G) kompleks oluşturan türleri, birbirlerini hidrojen bağı veya van der Waals kuvvetleri gibi zayıf moleküller arası etkileşimlerle bir arada tutan bir kompleks oluştururlar. Bu durumda denge sabiti, genellikle bağlanma sabiti veya birleşme sabiti olarak adlandırılırken; C türü, ürünün kimyasal özelliklerinin serbest moleküllerinkine çok benzediğini ifade edecek şekilde H•G olarak yazılabilir.

$$K_a = \frac{[H \cdot G]}{[H][G]} \quad (1)$$

Eşitlik 1'de sunulan karışımın NMR spektrumunun görünümü,  $K_a$  ve reaksiyon hızına bağlı olacaktır. Konuk spektrumunun sadece anlık bir NMR zaman ölçeğindeki konukçu-konuk kompleksinin gözlenen ortalama reaksiyon hızı ile ilgilidir. Burada gözlenen tür konukçu olsaydı; formüldeki konuk yerine, konukçu yazılırdı. Bu durumda gözlenen her kimyasal kayma, serbest ve kompleksleşmiş moleküllerde gözlenen kaymaların mol kesirlerinin ağırlıklı ortalamasıdır.

$$\delta_{göz} = X_G \delta_G + X_{HG} \delta_{HG} \quad (2)$$

ve 1:1 kompleks oluşumu için

$$[G] + [HG] = [G]_0 \quad (3)$$

$$[H] + [HG] = [H]_0 \quad (4)$$

(1)-(4) eşitlikleri tanımlanmış parametreler (G ve H türlerinin gerçek veya başlangıç derişimleri); deney gözlemleri ( $\delta_{göz}$  ve  $\delta_G$ ) ve hesaplanacak parametre ( $K_a$ ) arasındaki ilişkiyi tanımlar.  $\delta_{göz}$  ve  $K_a$  arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığına dikkat edilirse, bir başka parametre ( $\delta_{HG}$ ) genellikle doğrudan hesaplanamaz. Aynı zamanda H ve G türlerinin denge derişimleri (çözültedeki gerçek derişim) başlangıç veya make-up işlemi sonucu oluşan derişimlerle aynı değildir. Bilinmeyen parametrelerin ( $K_a$  ve  $\delta_{HG}$ ) hesaplanabilmesi için,  $[G]_0$  ve  $[H]_0$ 'ın bir dizi farklı derişimlerdeki kimyasal kaymaların ölçümüyle ve sonra verilerin



işlenip; ardından bazı doğrusallaştırma yöntemleriyle, ya da doğrusal olmayan eğri uyumlandırma işlemleriyle başılır.

NMR, supramoleküler kimyada konukçu-konuk etkileşimlerinin ölçümünde kullanışlı bir araç haline gelmiştir. Moleküller arası birleşmenin nitel olarak ölçümünde NMR titrasyon yönteminin kullanıldığı yüzlerce çalışma vardır.<sup>163</sup>

İlk olarak yapılan en yaygın NMR deneyleri, kimyasal kayma değişimlerinin ölçümüdür. Aşağıda, NMR deneyleri sırasında yaygın olarak kullanılan semboller tanımlanmıştır.

Kimyasal kayma sembolleri:

$\delta_{\text{obs}}$ : Deneysel olarak ölçülen kayma

$\delta_{\text{H}}$ : Konukçu moleküllerindeki seçilmiş bir proton çekirdeğin kimyasal kayması

$\delta_{\text{G}}$ : Konuk moleküllerindeki seçilmiş bir proton çekirdeğin kimyasal kayması

$\delta_{\text{HG}}$ : Konukçu-konuk kompleksindeki seçilmiş bir proton çekirdeğin kimyasal kayması

$\Delta\delta$ : Konuk veya konukçuda seçilen pikin (konukçu veya konuğun ilave edilmesiyle) kimyasal kaymada meydana gelen değişim farkı.

$\Delta\delta_{\text{max}}$ : Konuk molekülü ile konukçu-konuk kompleksi arasında ulaşılan en yüksek kimyasal kayma farkı

Değişim sembolleri:

$X_{\text{G}}$ : Denge karışımındaki konuğun mol kesri

$X_{\text{HG}}$ : Denge karışımındaki konukçu-konuk kompleksinin mol kesri

[H]: Konukçunun dengedeki derişimi      [G]: Konuğun dengedeki derişimi

[HG]: Konukçu-konuk kompleksinin dengedeki derişimi

[H]<sub>0</sub>: Konukçunun başlangıç derişimi      [G]<sub>0</sub>: Konuğun başlangıç derişimi

$K_a$ 'nın belirlenmesinden önce, konukçu-konuk kompleksinin stokiyometrisinin belirlenmesi her zaman gereklidir.<sup>162,164</sup> Bu, sürekli değişim metodu vasıtasıyla NMR verilerinden kolayca elde edilir (Job yöntemi).<sup>165-167</sup>

Yaygın yaklaşım, genellikle Benesi-Hildebrand işlemi olarak adlandırılır. Orijinal Benesi-Hildebrand işlemi, iyodun aromatik hidrokarbonlarla yük transfer kompleksinin spektroskopik ölçümünde kullanılmıştır.<sup>168</sup> Bu metodun temel özelliği, H bileşeninin aşırısı ile çalışarak, kompleksleşmemiş H'nin başlangıç derişimine eşit değerinde [H]=[H]<sub>0</sub> tutulmasıdır. Bilinen miktarlar (ilk derişimler) ve deneysel gözlemler arasındaki ilişki, bu koşulda türetilebilir.

Mathur ve çalışma grubu<sup>169</sup> ve Hannah ve Ashbaugh,<sup>170</sup> Benesi-Hildebrand eşitliğinin NMR versiyonunu birbirlerinden bağımsız türetmişlerdir.

$$1/\Delta\delta = 1/(Ka \Delta\delta_{\max}[H]_0) + 1/\Delta\delta_{\max} \quad (5)$$

burada  $\Delta\delta = (\delta_G - \delta_{\text{göz}})$  ve  $\Delta\delta_{\max} = (\delta_G - \delta_{\text{HG}})$ .

$1/[H]_0$ 'a karşı  $1/\Delta\delta$  grafiği,  $1/Ka \Delta\delta_{\max}$  eğimiyle ve  $1/\Delta\delta_{\max}$  kaymasıyla doğrusal olmalıdır. Bu metot, 1:1 kompleks oluştuğunda H türlerinin gözlenen G türlerinden aşırı miktarlarda (en az 10 kat) fazla olduğu durumlarda geçerli olduğuna dikkat edilmelidir.  $Ka$ 'nın küçük olduğu sistemlerde bu metot  $\Delta\delta_{\max}$ 'ta büyük hatalara ve sonuç olarak  $Ka$ 'nın yanlış değerlerine yol açabilir. Güncel yayınlarda çift evrik grafik terimi, Benesi-Hildebrand yaklaşımı ve Hannah ve Ashbaugh yaklaşımı, bu veri işleme yönteminde birbirinin yerine kullanılmaktadır.

NMR metodunun diğer tekniklere göre temel avantajı, sonuçların az miktardaki safsızlıklardan pek etkilenmemesi ve değerli yapısal bilgilerin elde edilebilmesidir.

$Ka$ 'nın NMR'a bağlı olarak belirlenmesi, genellikle  $10^{-10}$   $M^{-1}$  aralığındaki bağlanma sabitleri için güvenilirdir. Bir  $Ka$  ölçümünden elde edilen deneysel veriler, derişimler ve kimyasal kaymalardır (ya da NMR'da gözlenebilen bir diğer özellik). Sonuçların güvenilirliğini artırmak için deney, bağlanma eğrisinin geniş bir aralığını kapsayacak şekilde düzenlenmelidir.  $Ka$   $1-5 M^{-1}$ 'den az ise,  $\Delta\delta_{\max}$  doğru bir şekilde ölçülemez.  $Ka \approx 10^5 M^{-1}$ 'in üzerindeyse,  $[H]_0/[G]_0$ 'a karşı  $\Delta\delta$  grafikleri, uygun ölçme süreleri içinde belirleme yapmak için çok dik olur. Daha duyarlı NMR problemleri, ölçülebilen bağlanma sabitleri aralığını genişletir.

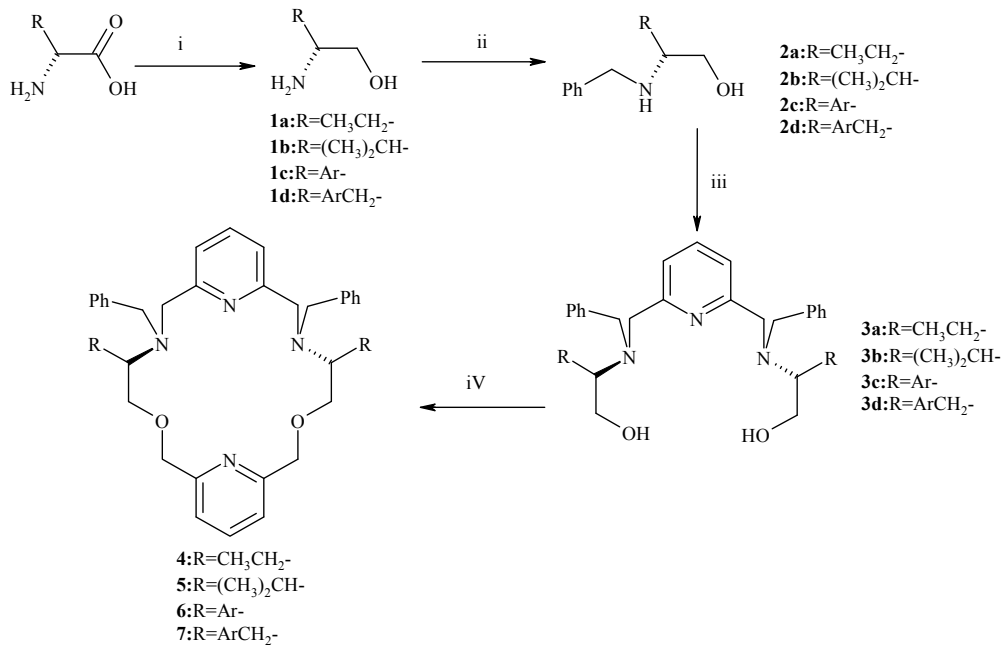
#### 4. MATERYAL VE METOD

Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka, Merck ya da Aldrich olup, ayrıca saflaştırılmaksızın kullanılmıştır. Kolon kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi için Silika jel 60 (Merck, 0.040-0.063 mm) ve silika jel / TLC kart (F<sub>254</sub>) kullanıldı. Kimyasal kayma ( $\delta$ ) ve kapling sabitleri ( $J$ ) sırasıyla ppm (parts per million) ve Hertz olarak hesaplandı. Tüm çözücüler kullanılmadan önce standart prosedürler takip edilerek kurutulmuştur. Tüm reaksiyonlar Argon atmosferi altında gerçekleştirilmiştir

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

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

Çalışmanın bu aşamasında kiralite kaynağı olarak D-Valin, D-Glisin ve D-Fenilalanin literatürdeki prosedüre göre (2*R*)-2-(benzilamino)-3-metilbütan-1-ol (**2b**), (2*R*)-2-amino-2-feniletan-1-ol (**2c**) ve (2*R*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**2d**) bileşiklerine indirgendi. (*R*)-(-)-2-amino-1-bütanol (% 98) (**2a**) ise ticari olarak satın alınarak ayrıca saflaştırılmadan kullanılmıştır.



*Şema 7. Makrosikliklerin sentez şeması i) NaBH<sub>4</sub>-I<sub>2</sub>/THF ii) 1. Benzaldehit, 2. NaBH<sub>4</sub> iii) 2,6-bis(bromometil)piridin, 110<sup>0</sup>C riflaks iv) 1. NaH, THF 2. 2,6-bis(bromometil)piridin, 0<sup>0</sup>C.*

**1a** ve indirgenme ürünleri olan **1b**, **1c**, **1d** metanol ortamında benzaldehit ile imin oluşturulduktan sonra NaBH<sub>4</sub> ile indirgenerek sırasıyla, (2*R*)-2-(benzilamino)bütan-1-ol **2a**, (2*R*)-2-(benzilamino)-3-metilbütan-1-ol **2b**, (2*R*)-2-(Benzilamino)-2-feniletan-1-ol **2c** ve (2*R*)-2-(benzilamino)-3-Fenilpropan-1-ol **2d** hazırlandı.

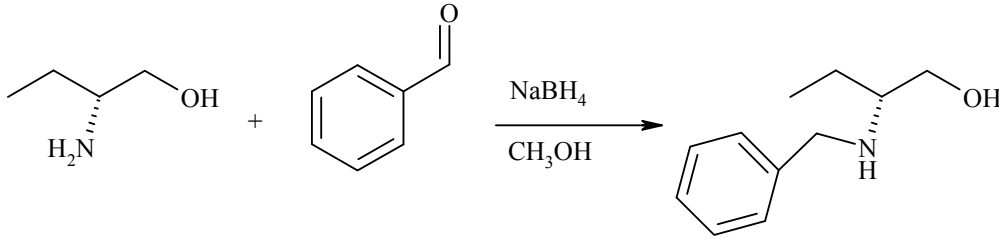
**2a**, **2b**, **2c** ve **2d** bileşikleri 2,6-bis(bromometil)piridin ile 100<sup>0</sup>C de riflaks edilerek taç eter türevlerini hazırlamada kullanılacak piridin içeren uygun C<sub>2</sub>-simetrik kiral dioller **3a**, **3b**, **3c** ve **3d** hazırlandı.

Piridin ünitesi içeren C<sub>2</sub>-Simetrik **3a**, **3b**, **3c** ve **3d** kuru THF içinde ve Argon atmosferi altında 2,6-bis(bromometil)piridin ile aşırı seyreltik ortam kullanılarak **4,5,6** ve **7** nolu makrosiklikler sentezlendi.

Çalışmanın ikinci aşamasında hazırlanan makrosiklikler konukçu olarak kullanılarak D-, L-PheOMe.HCl ve D-,L-ValOMe.HCl tuzları (konuk) ile <sup>1</sup>H NMR titrasyon deneyleri yapıldı. <sup>1</sup>H NMR titrasyon verilerinden Benesi Hildebrand denklemi kullanılarak bağlanma sabitleriyle ( *K* ) birlikte serbest enerji değişimleri(-Δ*G*<sup>0</sup> ) hesaplandı.

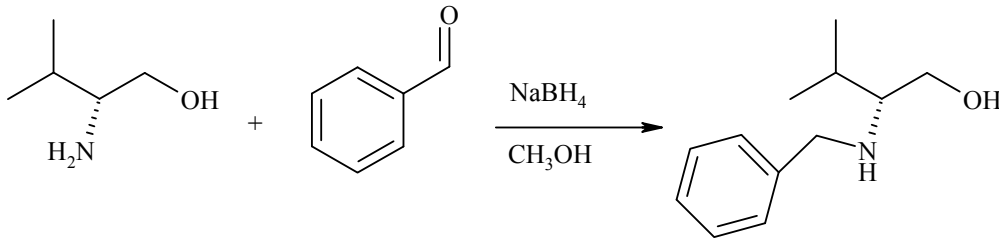
## 5. BULGULAR

### 5. 1. (2*R*)-2-(benzilamino)bütan-1-ol (**2a**)<sup>171</sup>



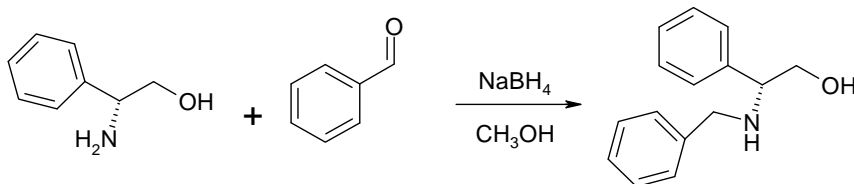
(*R*)-(-)-2-Amino-1-bütanol'ün (10 gr, 112.3 mmol) 25 mL metanol'deki çözeltisine N<sub>2</sub> atmosferi riflaks sıcaklığında benzaldehit (12 gr, 12 mL, 112.3 mmol,) damla damla ilave edildi. Karışım 60 °C' de 2 saat riflaks edildikten sonra, 0 °C ye soğutularak üzerine NaBH<sub>4</sub> (4.67 gr, 123.5 mmol ) azar azar ilave edildi. Reaksiyon tekrar 3 saat boyunca 60 °C de riflaks edildi. Metanol uçurulup, kalıntı kloroform ve doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile muamele edildikten sonra organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçuruldu. Ayrıca saflaştırılmaya gerek duyulmadan elde edilen sarımsı viskoz (*2R*)-2-(benzilamino)bütan-1-ol, 18.25 g olup verim % 91'dir.

### 5.2. (2*R*)-2-(benzilamino)-3-metilbütan-1-ol (**2b**)<sup>171</sup>



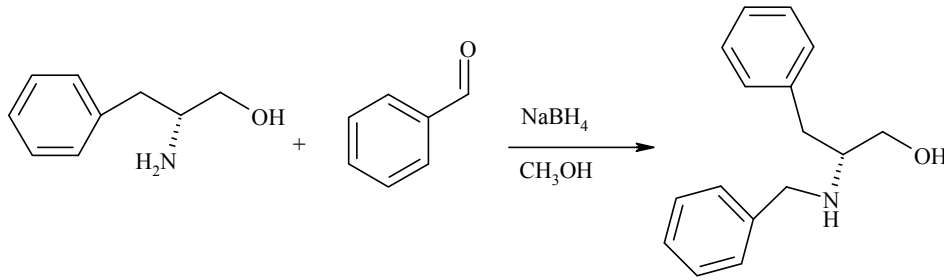
2a'da ki metot uygulanarak benzillendi: D-Valinol (5.0 g, 48.5 mmol), benzaldehit (5.14 g, 4.9 mL, 48.5 mmol) ve NaBH<sub>4</sub> (1.83 gr,53.35 mmol). Sarımsı viskoz (*2R*)-2-(benzilamino)-3-metilbütan-1-ol, 8.78 g olup verim % 94'tür.

### 5.3. (2*R*)-2-(Benzilamino)-2-feniletan-1-ol (**2c**)<sup>171</sup>



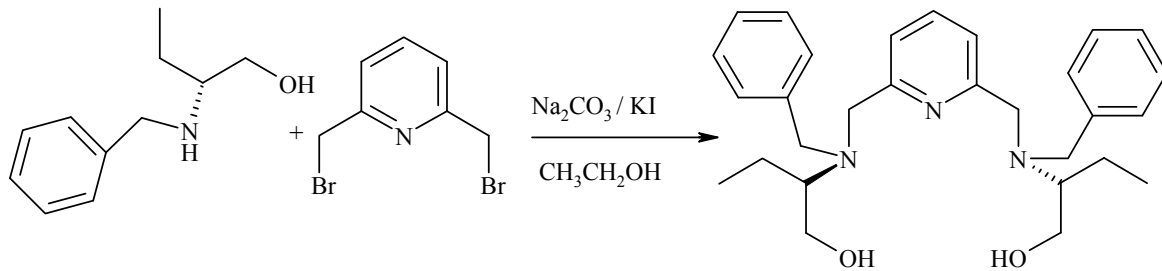
2a'da ki metot uygulanarak benzillendi: D-Fenilglisinol (4.5 g, 32.8 mmol), benzaldehit (3.48 g, 3.4 mL, 32.8 mmol) ve NaBH<sub>4</sub> ( 1.4 g, 36.08 mmol). Sarımsı viskoz (*2R*)-2-(benzilamino)-2-feniletan-1-ol, 7.15 g olup verim % 96'dır.

5.4. (2*R*)-2-(Benzilamino)-3-Fenilpropan-1-ol (**2d**)<sup>171</sup>



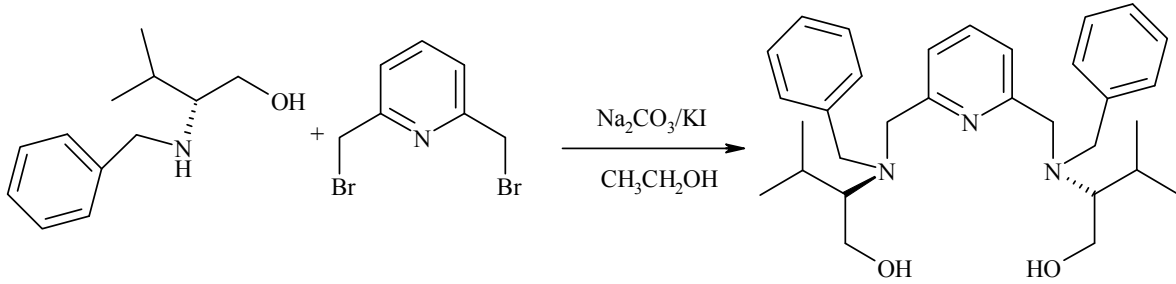
2a'da ki metot uygulanarak benzillendi: D-Fenilalaninol (5.0 g, 33 mmol), Benzaldehit (3.5 gr, 3.33 mL, 33 mmol) ve NaBH<sub>4</sub> (1.37 gr, 363 mmol). Heksan-Etilasetat (2:1) karışımında kristallendirilen beyaz katı haldeki (2*R*)-2-(Benzilamino)-3-Fenilpropan-1-ol, 7.41 g olup verim %93'tür.

5.5.(2*R*)-2-{benzil[(6-{[benzil(2*R*)-(1-hidroksibütan-2-yl)amino]metil]piridin-2-yl)metil]amino}-bütan-1-ol (**3a**)



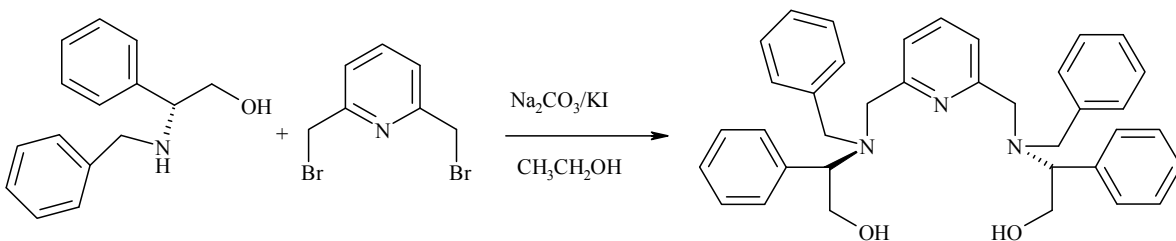
(2*R*)-2-(benzilamino)bütan-1-ol'ün (6 gr, 33.5 mmol) 50 mL etanoldeki karışımına, 25 mL etanolde çözülmüş 2,6-bis-(bromometil)piridin (4.5 gr,16.75 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.33 gr,50 mmol) ve KI (50 mg) ilave edilerek N<sub>2</sub> atmosferi altında 100°C de 12 h riflaks edildi. Etanol uçurulduktan sonra kalıntı kloroformda çözüldü ve doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile muamele edildikten sonra organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçuruldu. Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Toluen:Etilasetat:Trietil amin (30:3.1) üçlü karışımı ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün 5.65 g olup verim % 73'tür.  $[\alpha]_D^{27} -10.8$  (*c* 1, EtOH); IR :  $\nu$  3288, 3072, 3031, 2978, 2935, 1606, 1496, 1458, 1162, 1079, 912, 737 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 0.95 (t, 6H, *J*= 8.0 Hz), 1.28-1.35 (m, 2H), 1.74-1.81(m, 2H), 2.80-2.86(m, 2H), 3.53-3.74(m, 8H), AB sisteminin quarteti  $\delta_A$  : 3.86 ve  $\delta_B$ : 3.97 (4H, *J*=12.0 Hz), 5.07 (bs, 2H), 6.98 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz) 7.16-7.32 (m , 10H), 7.46(t, 1H, *J*= 8.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 11.85, 19.34, 54.48, 54.91, 61.64, 63.26, 121.21, 126.93, 128.20, 128.92, 136.89, 139.62, 159.61. C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> için hesaplanan: C: 75.48, H: 8.46, N: 9.11. Bulunan: C: 75.60, H: 8.58, N: 9.12.

5.6. (2*R*)-2-{benzil[(6-{[benzil(2*R*)-(1-hidroksi-3-metilbütan-2-yl)amino]metil}piridin-2-yl)metil]amino}-3-metilbütan-1-ol (**3b**)



(2*R*)-2-(benzilamino)-3-metilbütan-1-ol'ün (5 gr, 25.9 mmol) 50 mL etanoldeki karışımına, 25 mL etanolde çözülmüş 2,6-bis-(bromometil)pidrin (3.43 gr,12.95 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.12 gr, 38.85 mmol) ve KI (50 mg) ilave edilerek N<sub>2</sub> atmosferi altında 100°C de 12 h riflaks edildi. Etanol uçurulduktan sonra kalıntı kloroformda çözüldü ve doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile muamele edildikten sonra organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçuruldu. Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Hekzan:Etilasetat:Trietil amin (6:2:0.5) üçlü karışımı ile saflaştırıldı.Yağimsı ürün 4.2 g olup verim % 66'dır. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup> +3.5 (c:1, CHCl<sub>3</sub>); IR :  $\nu$  3391, 3069, 3030, 2928, 1592, 1458, 1369, 1267, 1157, 1113, 1074, 1016, 912, 797 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 0.95 (d, 6H, *J*= 8.0 Hz), 1.08 (d, 6H, *J*=8.0 Hz), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.62-2.67(m, 2H), 3.68-4.08 (m, 12H), 5.72 (bs,2H), 6.91 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.15-7.30 (m, 10H), 7.41 (t, 1H, *J*=8.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 20.35, 21.96, 28.97, 55.51, 55.62, 60.97, 68.45, 121.45, 126.83, 128.12, 129.04, 136.94, 140.06, 159.51.

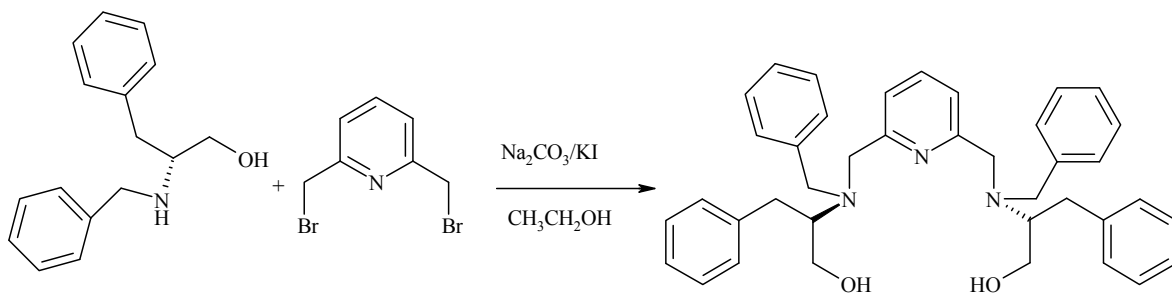
5.7.(2*R*)-2-{benzil[(6-{[benzil(2*R*)-(2-hidroksi-1-feniletıl)amino]metil}piridin-2-yl)metil]amino}-2-feniletan-1-ol (**3c**)



(2*R*)-2-(benzilamino)-2-feniletan-1-ol'ün (7.15 gr, 31.5 mmol) 50 mL etanoldeki karışımına, 25 mL etanolde çözülmüş 2,6-bis-(bromometil)pidrin (4.17 gr,15.75 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 gr,47.2 mmol) ve KI (50 mg) ilave edilerek N<sub>2</sub> atmosferi altında 100°C de 12 h riflaks edildi. Etanol uçurulduktan sonra kalıntı kloroformda çözüldü ve doygun sodyum bikarbonat

çözeltisi ile muamele edildikten sonra organik faz  $MgSO_4$  üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçuruldu. Ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Toluen:Etilasetat (5:3) ikili karışımı ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün 6 g olup verim % 68'dir.  $[\alpha]_D^{31} -93.2$  ( $c$ : 4.1,  $CHCl_3$ ); IR :  $\nu$  3338, 3063, 3030, 2928, 2876, 2837, 1600, 1496, 1452, 1361, 1215, 1132, 1066, 1028, 758  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 3.48-3.54 (m, 4H), 3.80-3.89 (m, 4H), 4.12 (q, 2H,  $J=4.0$  Hz), 4.23-4.33 (m, 4H), 5.62 (bs, 2H), 7.01 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz), 7.20-7.45 (m, 20H), 7.50 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz)..  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 54.64, 55.63, 61.77, 65.43, 121.77, 127.04, 127.71, 128.29, 128.42, 128.49, 128.73, 128.99, 137.24, 139.12, 159.47.

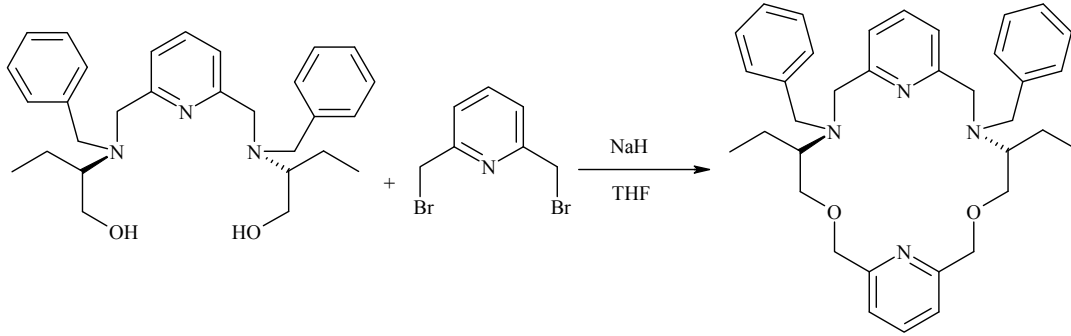
5.8.(2R)-2-{benzil[(6-{[benzil(2R)-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl)amino]metil]piridin-2-yl)metil]amino}-3-fenilpropan-1-ol (**3d**)



(2R)-2-(benzilamino)-3-fenilpropan-1-ol'ün (7.41 gr, 30.7 mmol) 50 mL etanoldeki karışımına, 25 mL etanolde çözülmüş 2,6-bis-(bromometil)pidin (4.06 gr, 15.35 mmol),  $Na_2CO_3$  (4.87 gr, 46 mmol) ve KI (50 mg) ilave edilerek  $N_2$  atmosferi altında  $100^\circ C$  de 12 h reflaks edildi. Etanol uçurulduktan sonra kalıntı kloroformda çözüldü ve doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile muamele edildikten sonra organik faz  $MgSO_4$  üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçuruldu. Heksan-Etilasetat (2:1) karışımında kristallendirilen beyaz katı haldeki ürün 6.2 g olup verim % 69'dur. E.N:  $126.5-128^\circ C$   $[\alpha]_D^{31} -28.5$  ( $c$ :1,  $CH_3CN$ ); IR :  $\nu$  3402, 3063, 3024, 2922, 2864, 1587, 1496, 1452, 1361, 1132, 1074, 1016, 746, 700  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ ) :  $\delta$  (ppm) 2.55-2.60 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 4H), 3.34-3.36 (m, 2H), 3.62-3.85 (m, 8H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.75 (bs, 2H), 7.07 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz), 7.18-7.29 (m, 20H), 7.51 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz).  $^{13}C$  NMR ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  (ppm) 32.63, 54.14, 54.78, 60.84, 63.51, 121.39, 125.86, 126.75, 128.03, 128.33, 128.88, 129.17, 137.02, 139.97, 140.46, 159.77.

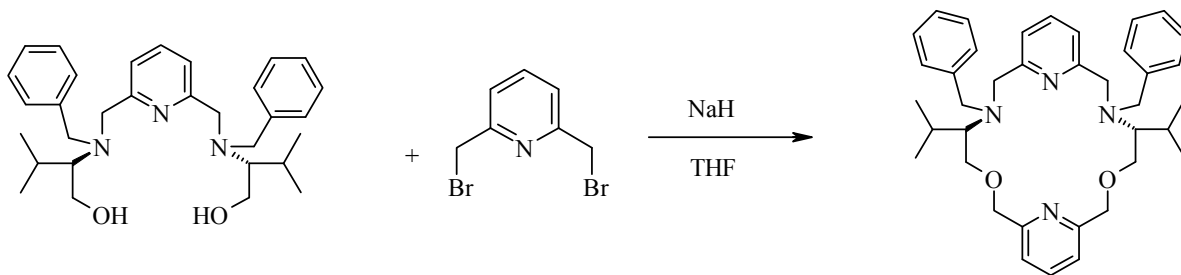


5.9. (5*R*,15*R*)-6,14-dibenzil-5,15-dietil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraaza trisiklo[17.3.1.1<sup>8,12</sup>]tetrakosa-1(23),8,10,12(24)19,21-heksa-ene (4)



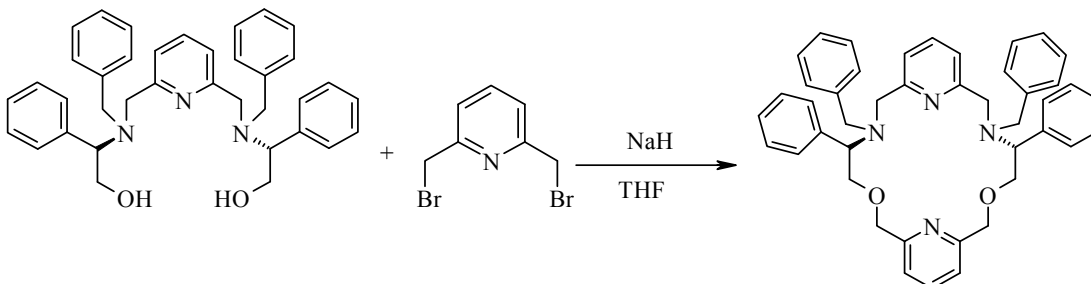
0°C Soğutulmuş NaH'ün (0.176 gr,7.35 mmol) 50 mL THF'deki (benzofenon ve sodyum üzerinden kurutulmuş) karışımına, 75 mL THF'de çözülmüş (2*R*)-2-{benzil[(6-{[benzil(2*R*)-(1-hidroksibütan-2-yl)amino]metil]piridin-2-yl)metil]amino}-bütan-1-ol (1.0 gr, 2.1 mmol) 1 saat süre ile damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra, oda sıcaklığında yarım saat, 60°C'de 2 saat riflaks edildi. Karışım tekrar 0°C ye soğutularak üzerine 50 mL THF'de çözülmüş 2,6-bis-(bromometil)pidrin (0.556 gr, 2.1 mmol) bir saatte damla damla ilave edildi. Karışım 58 h riflaks edildikten sonra süzüldü ve THF düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kloroformda çözüldü ve doymun sodyum bikarbonat çözeltisi ile (3x25 mL) ekstrakte edilerek organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Petrol eteri:Etilasetat:Trietilamin (85:10:5) üçlü karışımı ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün 0.515 g olup verim % 43'tür.  $[\alpha]_D^{30} +34.7$  (c:1.75, CHCl<sub>3</sub>); IR :  $\nu$  3070, 3025, 2962, 2929, 2871, 1600, 1504, 1452, 1361, 1162, 1105, 914, 738 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 0.93 (t, 6H, *J*= 7.2 Hz), 1.51-1.57 (m, 4H), 2.84-2.86 (m, 2H), 3.58-3.86(m, 12H), 4.77 (s, 4H), 7.13 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.19-7.46 (m, 13H), 7.73 (t, 1H, *J*=8.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 11.69, 22.24, 54.75, 55.94, 59.97, 70.52, 73.78, 120.70, 120.95, 126.59, 128.06, 128.78, 136.05, 136.85, 140.82, 158.30, 159.69.

5.10. (5*R*,15*R*)-6,14-dibenzil-5,15-bis(propan-2-yl)-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraaza trisiklo[17.3.1.1<sup>8,12</sup>]tetrakosa-1(23),8,10,12(24)19,21-heksa-ene (5)



0°C Soğutulmuş NaH'ün (0.172 gr,7.14 mmol) 50 mL THF'deki (benzofenon ve sodyum üzerinden kurutulmuş) karışımına, 75 mL THF'de çözülmüş (2*R*)-2-{benzil[(6-{[benzil(2*R*)-(1-hidroksi-3-metilbütan-2-yl)amino]metil]piridin-2-yl)metil]amino}-3-metilbütan-1-ol (1.0 gr, 2.04 mmol) 1 saat süre ile damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra, oda sıcaklığında yarım saat, 60°C'de 2 saat riflaks edildi. Karışım tekrar 0°C ye soğutularak üzerine 50 mL THF'de çözülmüş 2,6-bis-(bromometil)pidrin (0.540 gr, 2.04 mmol) bir saatte damla damla ilave edildi. Karışım 58 h riflaks edildikten sonra süzüldü ve THF düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kloroformda çözüldü ve doymun sodyum bikarbonat çözeltisi ile (3x25 mL) ekstrakte edilerek organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurulduktan sonra ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Petrol eteri:Etilasetat:Trietilamin (85:10:5) üçlü karışımı ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün 0.450 g olup verim % 37'dir.  $[\alpha]_D^{26.5} +36.8$  (*c* 3.8, CHCl<sub>3</sub>); IR :  $\nu$  3063, 2961, 2876, 1600, 1458, 1355, 1259, 1151, 1099, 752 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 0.91 (d, 6H, *J*= 8.0 Hz), 0.96 (d, 6H, *J*=8.0 Hz), 1.86-1.92 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 3.62-3.93(m, 12H), AB sisteminin quarteti  $\delta_A$  : 4.76 ve  $\delta_B$ : 4.92 (4H, *J*=12.0 Hz), 7.19-7.39 (m, 14H), 7.52 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz) 7.72 (t, 1H, *J*=8.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 20.38, 21.18, 28.69, 55.05, 56.83, 63.55, 68.43, 73.59, 120.92, 120.96, 126.61, 128.06, 128.94, 136.13, 136.83, 140.69, 158.19, 159.52.

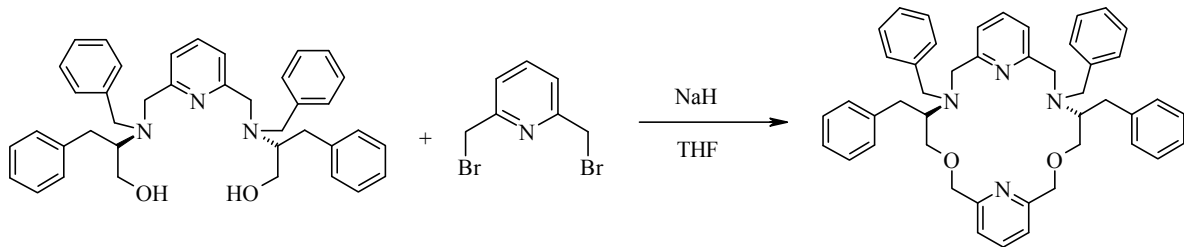
5.11. (5*R*,15*R*)-6,14-dibenzil-5,15-difenil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraaza trisiklo[17.3.1.1<sup>8,12</sup>]tetrakosa-1(23),8,10,12(24)19,21-heksa-ene (**6**)



0°C Soğutulmuş NaH'ün (0.151 gr,6.2 mmol) 50 mL THF'deki (benzofenon ve sodyum üzerinden kurutulmuş) karışımına, 75 mL THF'de çözülmüş (2*R*)-2-{benzil[(6-{[benzil(2*R*)-

(2-hidroksi-1-feniletıl)amino]metil]piridin-2-yl)metil]amino}-2-feniletan-1-ol (1 gr, 1.79 mmol) 1 saat süre ile damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra, oda sıcaklığında yarım saat, 60°C'de 2 saat riflaks edildi. Karışım tekrar 0°C ye soğutulurak üzerine 50 mL THF'de çözülmüş 2,6-bis-(bromometil)pidrin (0.475 gr, 1.79 mmol) bir saatte damla damla ilave edildi. Karışım 58 h riflaks edildikten sonra süzöldü ve THF düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kloroformda çözüldü ve doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile (3x25 mL) ekstrakte edilerek organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurıldıktan sonra ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Petrol eteri:Etilasetat:Trietilamin (85:10:5) üçlü karışımı ile saflaştırıldı. Yağımsı ürün 0.450 g olup verim % 38'dir.  $[\alpha]_D^{27} - 58.15$  (*c* 6, CHCl<sub>3</sub>); IR :  $\nu$  3057, 3024, 2934, 1587, 1456, 1458, 1369, 1215, 1099, 752 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 3.50-3.54 (m, 2H), AB sisteminin quarteti  $\delta_A$  : 3.64 ve  $\delta_B$ : 3.80 (4H, *J*=16.0 Hz), 3.91-3.98 (m, 8H), AB sisteminin quarteti  $\delta_A$  : 4.51 ve  $\delta_B$ : 4.68 (4H, *J*=12.0 Hz), 7.20-7.50 (m, 24H), 7.64 (t, 1H, *J*=8.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 55.75, 56.32, 63.77, 70.91, 73.72, 120.12, 120.93, 126.82, 127.19, 128.20, 128.73, 128.80, 136.25, 136.79, 139.92, 139.96, 157.98, 159.89.

5.12. (5*R*,15*R*)-5,6,14,15-tetrabenzil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraazatrisiklo[17.3.1.1<sup>8,12</sup>] tetrakosa-1(23),8,10,12(24)19,21-heksa-ene (7)



0°C Soğutulmuş NaH'ün (0.144 gr,6 mmol) 50 mL THF'deki (benzofenon ve sodyum üzerinden kurutulmuş) karışımına, 75 mL THF'de çözülmüş (2*R*)-2-{benzil[(6-{[benzil(2*R*)-(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl)amino]metil]piridin-2-yl)metil]amino}-3-fenilpropan-1-ol (1.0 gr, 1.71 mmol) 1 saat süre ile damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra, oda sıcaklığında yarım saat, 60°C'de 2 saat riflaks edildi. Karışım tekrar 0°C ye soğutulurak üzerine 50 mL THF'de çözülmüş 2,6-bis-(bromometil)pidrin (0.453 gr, 1.71 mmol) bir saatte damla damla ilave edildi. Karışım 58 h riflaks edildikten sonra süzöldü ve THF düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı kloroformda çözüldü ve doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile (3x25 mL) ekstrakte edilerek organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurıldıktan sonra ham ürün silika jel kolon dolgu maddesi üzerinden Petrol

eteri:Etilasetat:Trietilamin (85:10:5) üçlü karışımı ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün 0.540 g olup verim % 46'dır.  $[\alpha]_D^{26.5} +48.30$  (*c* 6.3, CHCl<sub>3</sub>); IR :  $\nu$  3057, 3024, 2928, 2857, 1600, 1496, 1452, 1220, 1113, 758 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  (ppm) AB sistemi (A kısmı: 2.81 ve 2.83, dd, 2H, *J*=7.6 Hz), (B kısmı: 2.92 ve 2.95, dd, 2H, *J*=7.6 Hz), 3.28-3.35 (m, 2H), 3.64-3.96 (m, 12H) AB sisteminin quarteti  $\delta_A$  : 4.73 ve  $\delta_B$ : 4.80 (4H, *J*=12.0 Hz), 6.90 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.11 (t, 4H, *J*=4.0 Hz), 7.21-7.30 (m, 20H), 7.71 (t, 1H, *J*=8.0). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 35.10, 54.75, 55.82, 60.07, 69.77, 73.72, 120.67, 120.90, 125.76, 126.61, 128.06, 128.10, 128.64, 129.44, 136.12, 136.86, 140.30, 140.38, 158.22, 159.37.

## 6. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 6.1.Sentez

Bu çalışmada hedef kiral merkezde farklı alkil grupları bulunduran dipiridin ünitesi içeren makrosiklik sentezi ve kiral merkezdeki alkil grupların enantiyomerik tanıma üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Literatürde kiralite kaynağı farklı çıkış maddelerinden makrosiklik taç eterler sentezlenmekte ve bunlarla ilgili baş döndürücü uygulamalar yapılmaktadır. Bu uygulamalar arasında enantiyomerik tanıma oldukça ön planda yer almaktadır.

Bu çalışma çerçevesinde kiralite kaynağı olarak kullanılan kiral amino alkoller piyasada pahalı olduğu için direkt kullanılmayıp bunların yerine daha ucuz amino asit formları satın alınarak uygun prosedürlerle<sup>172</sup> ve yüksek verimlerle indirgenerek ilgili amino alkoller hazırlanmıştır.

Kiralite kaynağı olarak, farklı alkil grupları içeren D-Valin, D-Glisin ve D-Fenilalanin  $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$  ile indirgenerek sırasıyla D-Valinol **1b** (% 91, lit.<sup>172</sup> % 94), D-Glisinol **1c** (% 90 lit.<sup>172</sup> % 91) ve D-fenilalaninol **1d** (% 77 lit.<sup>172</sup> % 72). (R)-2-Amino-1-bütanol ise ticari olarak satın alınmış olup ayrıca saflaştırılmamıştır (% 98).

İndirgenme ürünleri olan **1b-d** ve **1a** literatürdeki prosedüre<sup>171</sup> göre metanol ortamında Ar atmosferi altında riflaks sıcaklığında benzaldehit ile önce imin oluşturulmuş sonra aynı reaksiyon ortamında  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenerek N-benzil türevleri olan **2a** (% 91), **2b** (% 94), **2c**(% 96) ve **2d** (% 93) sentezlendi(Şema 7). N-benzilleme türevleri literatürde mevcut olduğu için bulgular kısmında bu bileşiklerle ilgili ayrıca spektroskopik data verilmemiş olup sadece sentez ve % verimler verilmiştir.

Kiralite kaynağı olarak kullanılan **2a-d** bileşikleri Argon atmosferi altında (katalitik miktarda KI kullanılarak)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ortamında 2,6-bis-(bromometil)piridin ile etkileştirilerek  $100^\circ\text{C}$  'de 12 h riflaks edilerek, taç eterlere öncü olacak dört adet  $C_2$ -simetrik piridin üniteli **3a-d** bileşikleri sırasıyla % 73, % 66, % 68 ve % 69 verimlerle sentezlendi. Sentezlenen bu bileşikler, ilgili çıkış maddeleri bitinceye kadar reaksiyon ortamından alınan örnekler ile çıkış maddeleri birebir TLC ile takip edilerek reaksiyonlar sonlandırılmıştır.

Yan kollarda, *etil*, *isopropil*, *fenil* ve *benzil* bulunan piridino  $C_2$ -simetrik **3a-d** bileşikleri oldukça seyreltik ortam kullanılarak  $\text{NaH}$  ile kuru THF ortamında alkolatlarına dönüştürülmüş ve sonra 2,6-bis-(bromometil)piridin ile birebir halkalaştırma işlemine tabi tutulmuşlardır. İlgili çıkış maddeleri bitinceye kadar reaksiyon ortamından alınan örnekler ile çıkış maddeleri birebir TLC ile takip edilerek reaksiyonlar sonlandırılmıştır. Kolon

kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra ele geçen dipirin üniteli kiral makrosiklik ligandlar **5** (% 43), **6** (% 37), **7** (% 38) ve **8** (% 46) Şema 7’de verilmiştir.

Hazırlanan tüm bileşikler uygun metotlarla saflaştırılmış olup, spektroskopik (IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve gerek duyulduğunda  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NMR,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR) olarak yapıları aydınlatıldıktan sonra bir sonraki aşamada kullanılmaya başlanmıştır.

## 6.2.Enantiyomerik Tanıma

Sentetik makrosiklik ligandlar yaygın kimyasal ve biyokimyasal uygulamalarından ötürü büyük ilgi çekmiştir. Enantiyomerik tanımayı oluşturan kiral konukçu-konuk sistemler arasındaki ideal adaylar nispeten güçlü non-kovalent etkileşim gösteren ancak sentetik açıdan modifikasyonları kolay yapılabilen makrosiklikler olmalıdır.

Güçlü etkileşim ya da iyi kiral tanıma gösteren sistemler, yapısal özelliklerin daha fazla araştırılmasına olanak verir. Laboratuvarlarda çalışılan kiral ligandlar 18-üyeli makrosiklik halkalar ve piridin alt üniteleri içerir. 18-üyeli makrosiklik halka seçimi, genel olarak çözücülerde primer amonyum ve amonyum katyonlarıyla farklı halka boyutundaki diğer taç eterlerden daha sağlam kompleks oluşturmaya dayanır<sup>107,108</sup>. Piridin alt ünitelerinin halka yapısına sokulmasının iki olumlu etki sağladığı kabul edilir. Piridin azotuyla etkileşimin verdiği  $\text{N}^+ - \text{H} \dots \text{N}$  hidrojen bağı, genel olarak  $\text{N}^+ - \text{H} \dots \text{O}$  bağından<sup>164</sup> daha kuvvetli olduğu görülür. İkincisi, piridin halkası eğer amonyum katyonu aromatik grup içeriyorsa  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi sonucu katyon ve ligand arasında ilave etkileşime olanak sağlar.

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı bu çalışmada  $C_2$ -simetrik ve  $\pi$ - $\pi$  etkileşimine ve yapısal modifikasyonlara olanak veren piridin alt birimleri içeren, 18 üyeli altı dönörlü (N4O2) makrosiklik ligandlar sentezlendi.

Enantiyomerik tanıma açısından, hazırlanan konukçu **4**, **5**, **6** ve **7** makrosiklikler  $^1\text{H}$  NMR titrasyon tekniği kullanılarak D-,L-Valin(ValOMe) ve fenil alanin (PheOMe) metil esteri hidroklorür tuzlarıyla oluşturdukları bağlanma sabitleri  $K_{\text{ass}}$ , Gibbs serbest enerji değişimleri ve enantiyoseçicilik oranları ( $K_D/K_L$ ) hesaplandı ( Tablo 7.1.1). Enantiyomerik tanıma çalışmalarında amino asit ester tuzları genelde üç nedenden ötürü kullanılır: 1. Serbest aminlere göre amonyum tuzları daha iyi hidrojen bağı yapar ve bu da enantiyoseçiciliği artırır. 2. Aromatik yapı içeren amonyum tuzları hidrojen bağı yanında, non-kovalent etkileşim olan katyon- $\pi$  etkileşimine de olanak verir. 3. Amino asit ester tuzlarındaki ester grubu akseptör özelliği nedeniyle hidrojen bağının kuvvetine katkı yanında; makrosiklik halkada protonun olması durumunda bununla hidrojen bağı yaparak enantiyomerik tanıma katkıda bulunur.

Bağlanma sabitlerinin karşılaştırılmaları için  $K_{ass}$ 'in hesaplanmasında makrosiklikteki 7.725 ppm civarında kimyasal kayma gösteren piridin triplet piki dikkate alınmıştır.

$^1\text{H}$  NMR titrasyonda konukçu (Host) konumundaki makrosiklik ligandların derişimleri 8.18 mM sabit tutularak artan derişimlerde (0-18.2 mM) guest ilave edilerek elde edilen sonuçlar makrosiklik **4** için Tablo 7.1.2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Artan guest derişimlerine karşı hostun 7.725 ppm civarında çıkan pikteki kimyasal kayma değışiklik örneği makrosiklik **7** 'nin L-ValOMe.HCl tuzları için Şekil 7.2.3'te verilmiştir. Aynı zamanda host ile guest arasındaki kompleksleşme oranı da bu pikteki kimyasal kayma dikkate alınarak hesaplanmıştır. Yapılan Jobs Plot hesaplama sonucunda host ile guest arasındaki kompleksin stokiometrik olarak 1:1 oranında olduğu tespit edilmiştir. (Şekil 7.2.1)

Tablo 7.1.1'deki değerler dikkate alındığında, Etil-grubu içeren makrosiklik **4** hem fenilalanin metil ester hidroklorür hem de Valin metil esteri hidroklorür'ün D-formlarıyla daha iyi kompleksleştiği, amino asit ester tuzlarının enantiyoseçiciliği açısından D-ValOMe daha iyi olduğu görölmektedir. (D-,L-PheOMe enantiyoseçicilik oranı  $K_D/K_L=2.04$  ; D-,L-ValOMe için enantiyoseçicilik oranı  $K_D/K_L=2.62$ ). D-PheOMe ile D-ValOMe bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında, sırasıyla  $1786\text{ M}^{-1}$  ve  $2326\text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmış olup bu sonuç  $\pi$ - $\pi$  etkileşiminin olmadığı aromatik grup içermeyen guest'lerin sterik etkisinin iyi bir enantiyoselektivite için önemli bir faktör olduğu göstermektedir. Bu sonuç enantiyomerik tanıma için temel gereksinim olan “*Kiral makrosiklik reseptörlerin itici etkileşimleri, etkili bir şekilde bir enantiyomerin kompleksleşme kararlılığını azaltıp; diğer konunun konukçuyula kayda değer kararlı kompleks oluşturmasına fırsat vermesi*” tanımıyla uyumludur.

Stereojenik merkezde isopropil grubu bulunan makrosiklik **5** durumunda; D-PheOMe ve L-PheOMe ile bağlanma sabitleri sırasıyla  $2582.2\text{ M}^{-1}$  ve  $2104.9\text{ M}^{-1}$ ; D-ValOMe ve L-ValOMe ile oluşturduğu bağlanma sabitleri ise sırasıyla  $13593.7\text{ M}^{-1}$  ve  $2674.3\text{ M}^{-1}$ 'dir. Makrosiklik **5**'in hem D- hem de L- PheOMe ile çok iyi kompleksleşme gösterdiği ancak bu iki guest arasında iyi bir enantiyoseçicilik göstermediği görölmektedir ( $K_D/K_L=1.22$ ). Diğer taraftan aynı makrosikliğin D-ValOMe formuna karşı gösterdiği enantiyoseçiciliğin, L-formundan 5 kat daha fazla olduğu görölmektedir ( $K_D/K_L= 5.08$ ). Bu da şunu göstermektedir, stereojenik merkezdeki isopropil grubuyla konuk molekülün isopropil grubu arasında sterik bir itmenin yanında, hostun amino asidin D-formunun uzaydaki yönelimiyle daha iyi etkileştiği söylenebilir.

Sırasıyla etil ve isopropil grubu içeren **4** ve **5** makrosikliklerin stereomerkezlerindeki gruplar açısından değerlendirildiğinde;  $\pi$ - $\pi$  etkileşiminin olmadığı aromatik grup içermeyen

guestlerle daha iyi bir kompleksleşme ve enantiyoselektivite gösterdiği görülmektedir.( Tablo 7.1.1 No: 3,4,7,8).

**4** ve **5** ile karşılaştırıldığında stereojenik merkezde fenil grubu içeren **6**, hem fenil alanin hem de valin metil esteri tuzlarıyla iyi bir kompleksleşme ve enantiyomerler arasında kayda değer bir enantiyoseçicilik yapmadığı görülmektedir. Makrosiklik **6**'nın guestlerle oluşturduğu bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında; alifatik grup içeren ValOMe tuzlarından ziyade aromatik grup içeren PheOMe tuzlarıyla daha büyük bir bağlanma sabiti ve zayıf bir seçicilik gösterdiği görülmektedir ( PheOMe için  $K_D/K_L=0.77$ , ValOMe için  $K_D/K_L= 0.33$ )( Tablo 7.1.1 No: 9,10,11,12). Bu durum, makrosiklikteki stereojenik merkezlerde bulunan fenil grubuyla aromatik grup içeren amino asit ester tuzları arasında diğer non-kovalent etkileşimleri yanında  $\pi$ - $\pi$  etkileşiminin de olabileceğini göstermektedir.

Stereojenik merkezde benzil grubu içeren makrosiklik **7** de ise; D-PheOMe ile L-PheOMe arasında 1.21 kadar bir enantiyoseçicilik olduğu; D-ValOMe ile L-ValOMe arasında fazla bir enantiyoseçiciliğin olmadığı hatta L-formu D-formuna göre daha iyi enantiyoseçicilik gösterdiği ( $K_D/K_L= 0.72$ ,  $K_L/K_D= 1.37$ ) tespit edilmiştir.

Sırasıyla fenil ve benzil grubu içeren **6** ve **7** kendi aralarında karşılaştırıldığında; benzil grubu içeren **7** hem PheOMe hem de ValOMe tuzlarıyla daha iyi bir kompleksleşme gösterdiği, ancak enantiyoseçicilik açısından değerlendirildiğinde makrosiklik **6**'dan çok farklı olmadığı tespit edilmiştir. **4** ve **5** nolu makrosiklikler hem fenil alanin metil esteri hem de valin metil esteri hidroklorür tuzlarının L- formundan çok D- tuzlarına karşı enantiyoseçicilik gösterdikleri, makrosiklik **6** her iki amino asidin L-formuyla, makrosiklik **7**'nin ise D-PheOMe ve L-ValOMe tuzlarıyla daha iyi kompleksleştiği görülmektedir.

Sonuç olarak;

1. Bağlanma sabiti ve enantiyoseçicilik açısından değerlendirildiğinde **5** nolu makrosiklik, D-, L- ValOMe konuğuna karşı oldukça önemli bir kompleksleşme ile birlikte, en iyi enantiyoseçicilik göstermiştir. Bu durum, makrosiklik halkadaki azot atomuyla guest konumundaki amonyum katyonlarının  $-NH_3$  grubuyla daha iyi üç nokta hidrojen bağı yaptığı ve bağlanma kuvvetini arttırdığı<sup>173</sup> tezini güçlendirmektedir.
2. Piridin ünitesinin halkada olması üç nokta hidrojen bağına katkı sağlar, azot atomunun olması primer amonyum katyonları ile makrosiklik arasında termodinamikçe kararlı kompleksleşmeye neden olur.
3. Makrosiklik **4** ve **5** makrosiklik **6** ve **7** ile karşılaştırıldığında sırasıyla stereojenik merkezde etil ve isopropil grubu bulunduran **4** ve **5**'in hem daha iyi kompleksleşme



sağladığı hem de daha iyi selektivite gösterdiği görülmektedir(Tablo 7.1.1, No:1-8). Sırasıyla stereomerkezde fenil ve benzil grubu bulunduran **6** ve **7**'nin düşük ve orta düzeyde bağlanma ve enantiyoseçicilik göstermesi, muhtemelen hostlardaki fenil ve benzil gruplarının guestteki katyon yaklaşımını engellemelerinden kaynaklanabilir.

4. Stereojenik merkezde sırasıyla fenil ve benzil grubu içeren reseptör **6** ve **7** özellikle aromatik grup içeren amino asit metil ester tuzlarıyla daha iyi kompleksleşme göstermesi hostsun kavitesi, host-guest arasındaki hidrojen bağı yanında bir  $\pi$ - $\pi$  etkileşiminin sonucu olduğu söylenebilir.

**7. 1.TABLolar**

**7.2. ŞEKİLLER**

**7.3. SPEKTRUMLAR**

**Tablo 7.1.1.** Kiral konukçu **4, 5, 6** ve **7** makrosiklikleri ile D- / L- konuk komplekslerinin 25 °C de CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD (100:0.25) içindeki bağlanma sabitleri ( $K_a$ ), Gibbs serbest enerji değişimleri ( $-\Delta G^\circ$ ) ve enantioseçicilikleri ( $K_D/K_L$  ve  $-\Delta\Delta G^\circ$ ).

No	Konukçu	Konuk	$K(M^{-1})$	$K_D/K_L$	$-\Delta G^\circ(kJmol^{-1})^*$	$-\Delta\Delta G^\circ(kJmol^{-1})^{**}$
1	4	D-PheOMe.HCl	1786.0	2.04	18.5	1.77
2	4	L-PheOMe.HCl	874.8		16.7	
3	4	D-ValOMe.HCl	2326.0	2.62	19.2	2.39
4	4	L-ValOMe.HCl	884.8		16.8	
5	5	D-PheOMe.HCl	2582.2	1.22	19.5	0.5
6	5	L-PheOMe.HCl	2104.9		18.9	
7	5	D-ValOMe.HCl	13593.7	5.08	23.6	4.03
8	5	L-ValOMe.HCl	2674.3		19.5	
9	6	D-PheOMe.HCl	395.0	0.77( $K_I/K_D=1.29$ )	14.8	0.63
10	6	L-PheOMe.HCl	509.7		15.4	
11	6	D-ValOMe.HCl	32.2	0.33( $K_I/K_D=2.96$ )	8.6	2.69
12	6	L-ValOMe.HCl	95.8		11.3	
13	7	D-PheOMe.HCl	1191.6	1.21	17.6	0.48
14	7	L-PheOMe.HCl	982.7		17.1	
15	7	D-ValOMe.HCl	662.6	0.72( $K_I/K_D=1.37$ )	16.1	0.8
16	7	L-ValOMe.HCl	913.9		16.9	

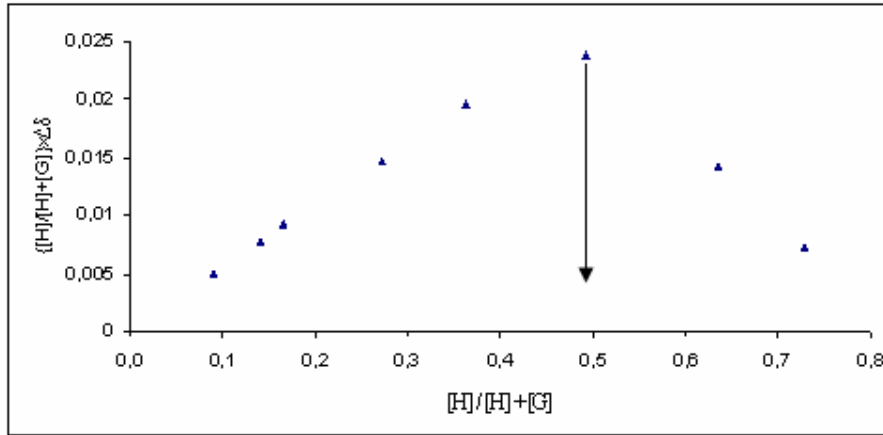
\* $\Delta G^\circ = -2.303RT\log K$

\*\* $\Delta\Delta G^\circ = -(\Delta G^\circ_D - \Delta G^\circ_L)$

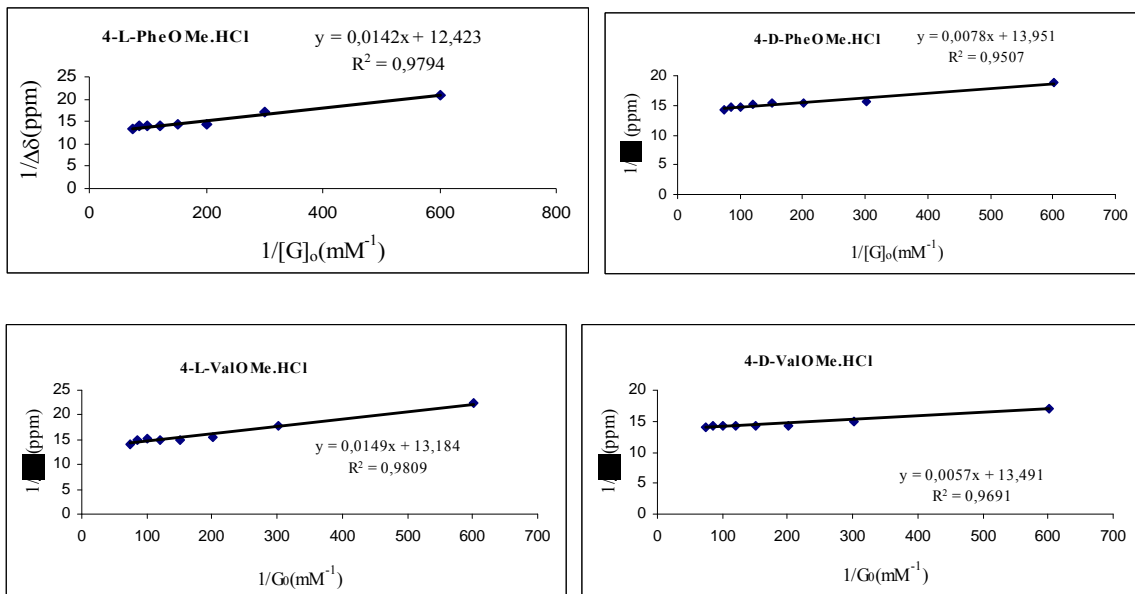
**Tablo 7.1.2.** Makrosiklik **4**'ün sırasıyla L-,D-PheOMe.HCl ve L-,D-ValOMe.HCl tuzlarının <sup>1</sup>H NMR titrasyon deney verileri ( çözücü:CDCl<sub>3</sub> )

*Derişimler: Konukçu [H]= 0.981 M Konuk [G]= 0.0199 M*

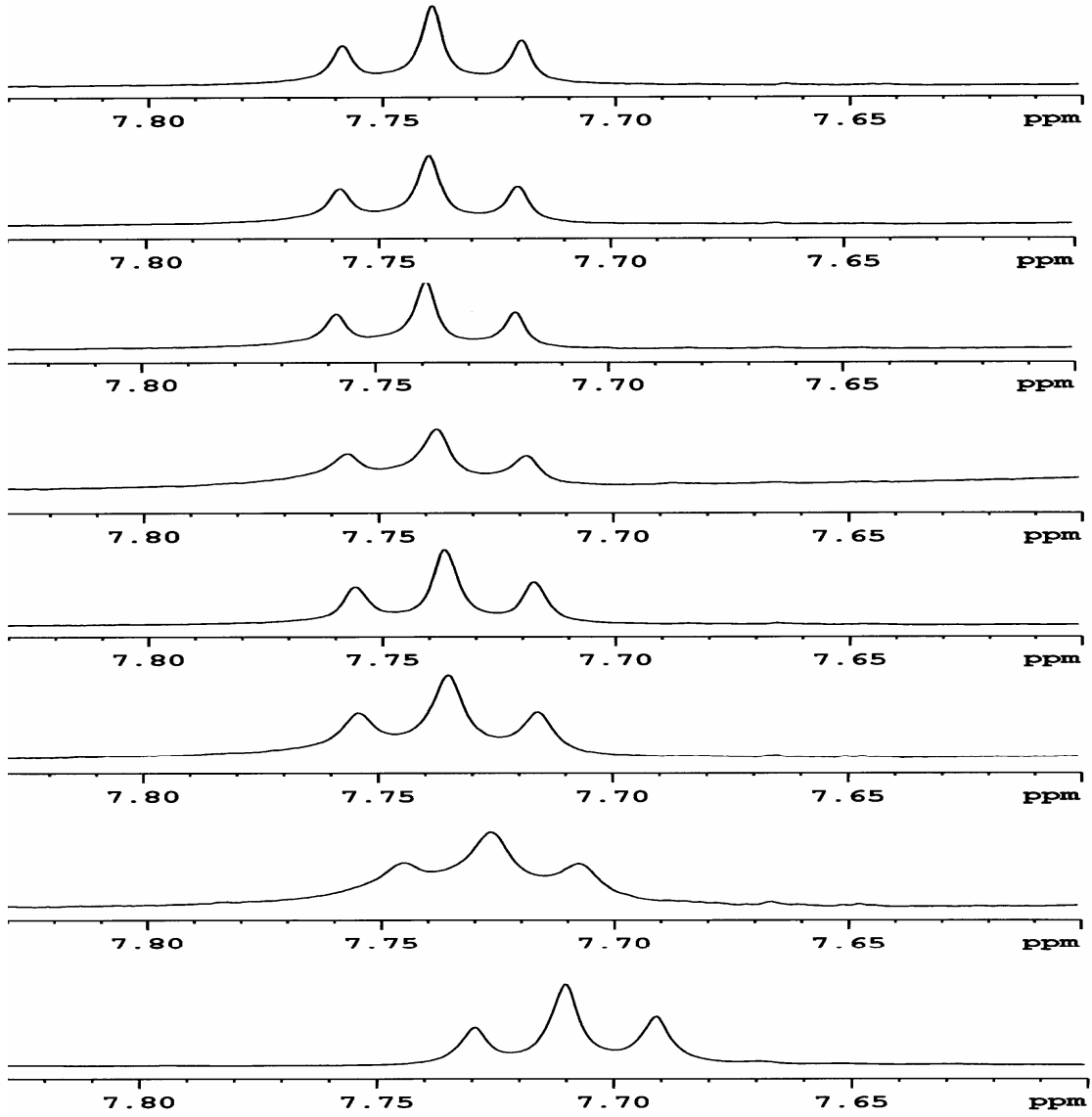
	V[H] $\mu$ L)	V[G] $\mu$ L)	V <sub>top.</sub> $\mu$ L)	[H]	[Go]	$\delta$	$\Delta\delta$	1/[Go]	1/ $\Delta\delta$
L-PheAlaOMeHCl,	0		600	8,18E-03	1,66E-03	7,725	0,0477	602,4096	20,964361
	50	100	600	8,18E-03	3,32E-03	7,7727	0,0585	301,2048	17,094017
	50	150	600	8,18E-03	4,98E-03	7,7835	0,0688	200,8032	14,534884
	50	200	600	8,18E-03	6,63E-03	7,7938	0,0697	150,8296	14,347202
	50	250	600	8,18E-03	8,29E-03	7,7947	0,0704	120,6273	14,204545
	50	300	600	8,18E-03	9,95E-03	7,7954	0,0711	100,5025	14,064698
	50	350	600	8,18E-03	1,16E-02	7,7961	0,0715	86,2069	13,986014
	50	400	600	8,18E-03	1,33E-02	7,7965	0,0747	75,18797	13,386881
	50	550	600	8,18E-03	1,82E-02	7,7997			
D-PheAlaOMeHCl,	0		600	8,18E-03	1,66E-03	7,725	0,053	602,4096	18,867925
	50	100	600	8,18E-03	3,32E-03	7,778	0,064	301,2048	15,625
	50	150	600	8,18E-03	4,98E-03	7,789	0,0647	200,8032	15,455951
	50	200	600	8,18E-03	6,63E-03	7,7897	0,0653	150,8296	15,313936
	50	250	600	8,18E-03	8,29E-03	7,7903	0,0657	120,6273	15,2207
	50	300	600	8,18E-03	9,95E-03	7,7907	0,0675	100,5025	14,814815
	50	350	600	8,18E-03	1,16E-02	7,7925	0,0682	86,2069	14,662757
	50	400	600	8,18E-03	1,33E-02	7,7932	0,0696	75,18797	14,367816
	50	550	600	8,18E-03	1,82E-02	7,7946			
L-ValOMeHCl,	0		600	8,18E-03	1,66E-03	7,725	0,0448	602,4096	22,321429
	50	100	600	8,18E-03	3,32E-03	7,7698	0,0564	301,2048	17,730496
	50	150	600	8,18E-03	4,98E-03	7,7814	0,064	200,8032	15,625
	50	200	600	8,18E-03	6,63E-03	7,789	0,0664	150,8296	15,060241
	50	250	600	8,18E-03	8,29E-03	7,7914	0,0664	120,6273	15,060241
	50	300	600	8,18E-03	9,95E-03	7,7914	0,066	100,5025	15,151515
	50	350	600	8,18E-03	1,16E-02	7,791	0,067	86,2069	14,925373
	50	400	600	8,18E-03	1,33E-02	7,792	0,071	75,18797	14,084507
	50	550	600	8,18E-03	1,82E-02	7,796			
D-ValOMeHCl	0		600	8,18E-03	1,66E-03	7,725	0,0585	602,4096	17,094017
	50	100	600	8,18E-03	3,32E-03	7,7835	0,0665	301,2048	15,037594
	50	150	600	8,18E-03	4,98E-03	7,7915	0,0698	200,8032	14,326648
	50	200	600	8,18E-03	6,63E-03	7,7948	0,0702	150,8296	14,245014
	50	250	600	8,18E-03	8,29E-03	7,7952	0,0704	120,6273	14,204545
	50	300	600	8,18E-03	9,95E-03	7,7954	0,0706	100,5025	14,164306
	50	350	600	8,18E-03	1,16E-02	7,7956	0,0706	86,2069	14,164306
	50	400	600	8,18E-03	1,33E-02	7,7956	0,0711	75,18797	14,064698
	50	550	600	8,18E-03	1,82E-02	7,7961			



Şekil.7.2.1 Makrosiklik 7'nin L-PheOMe.HCl Tuzunun Jobs Plot Örneği

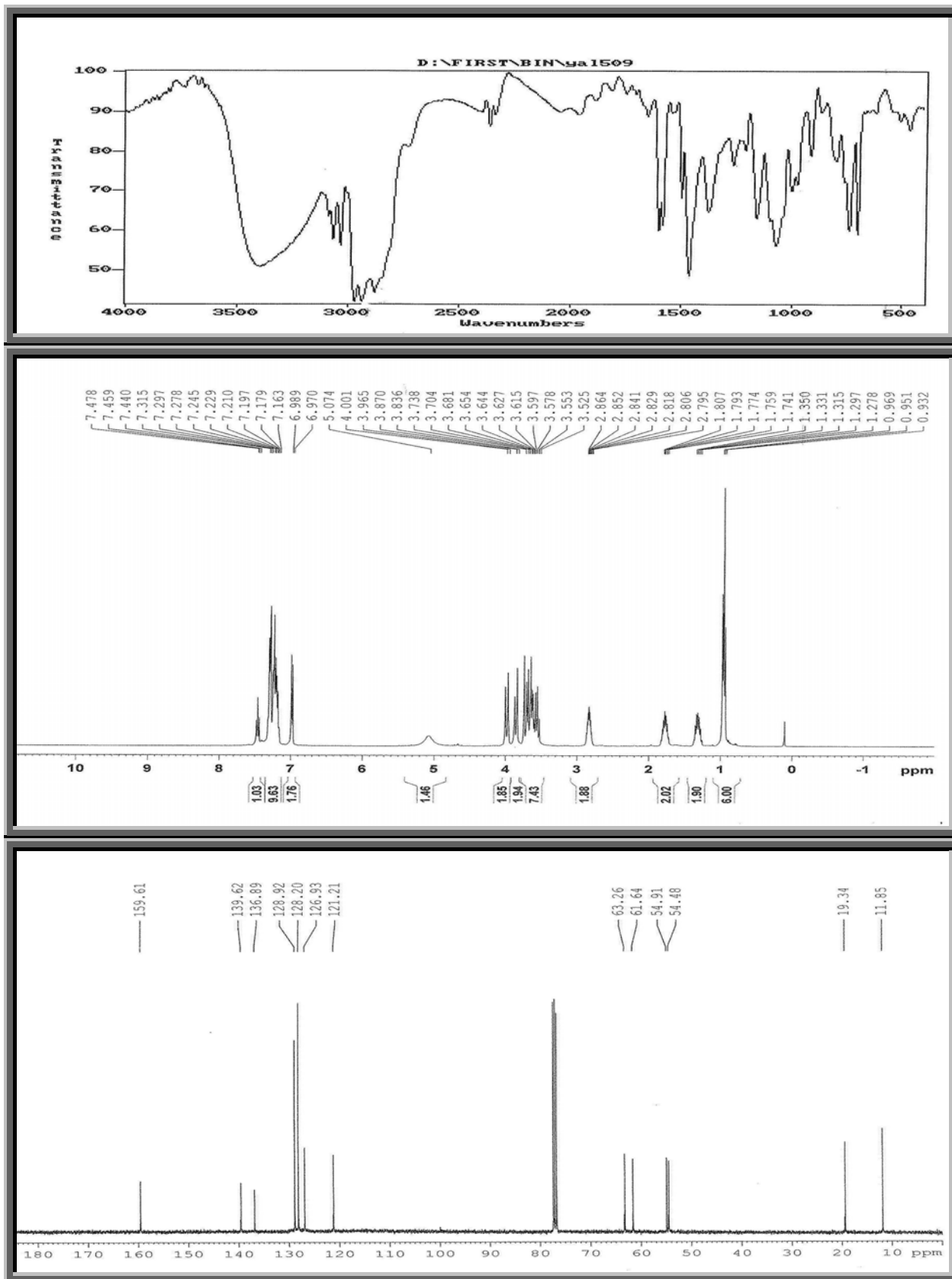


Şekil 7.2.2. Makrosiklik 4'ün sırasıyla L-,D-PheOMe.HCl ve L-,D-ValOMe.HCl tuzlarının  $1/\Delta\delta$ 'a karşı  $1/[G]_0$  titrasyon eğrileri

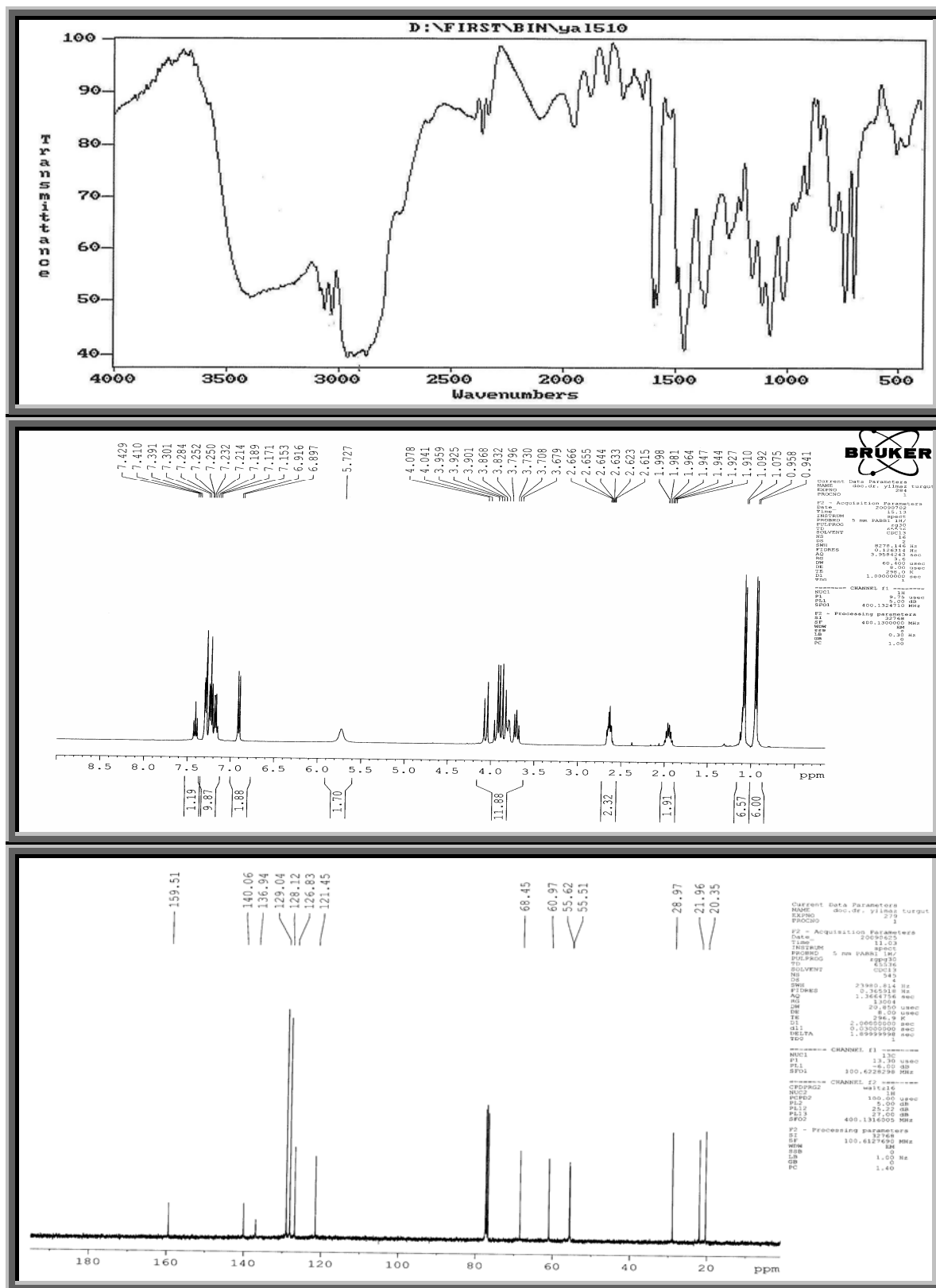


Şekil 7.2.3. Sabit konsantrasyonda (8.18 mM) konukçu 7'nin artan konsantrasyonlarda ( 0-18.2 ) L-ValOMe.HCl tuzunun eklenmesi ile konuğun 7.725 ppm civarında çıkan triplet pikin kimyasal kayması

7.3.1. 2- $\{$ benzil $\{$ (6- $\{$ benzil(1-hidroksibütan-2-yl)amino)metil}piridin-2-yl)metil}amino}-  
bütan-1-ol'ün IR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (**3a**)

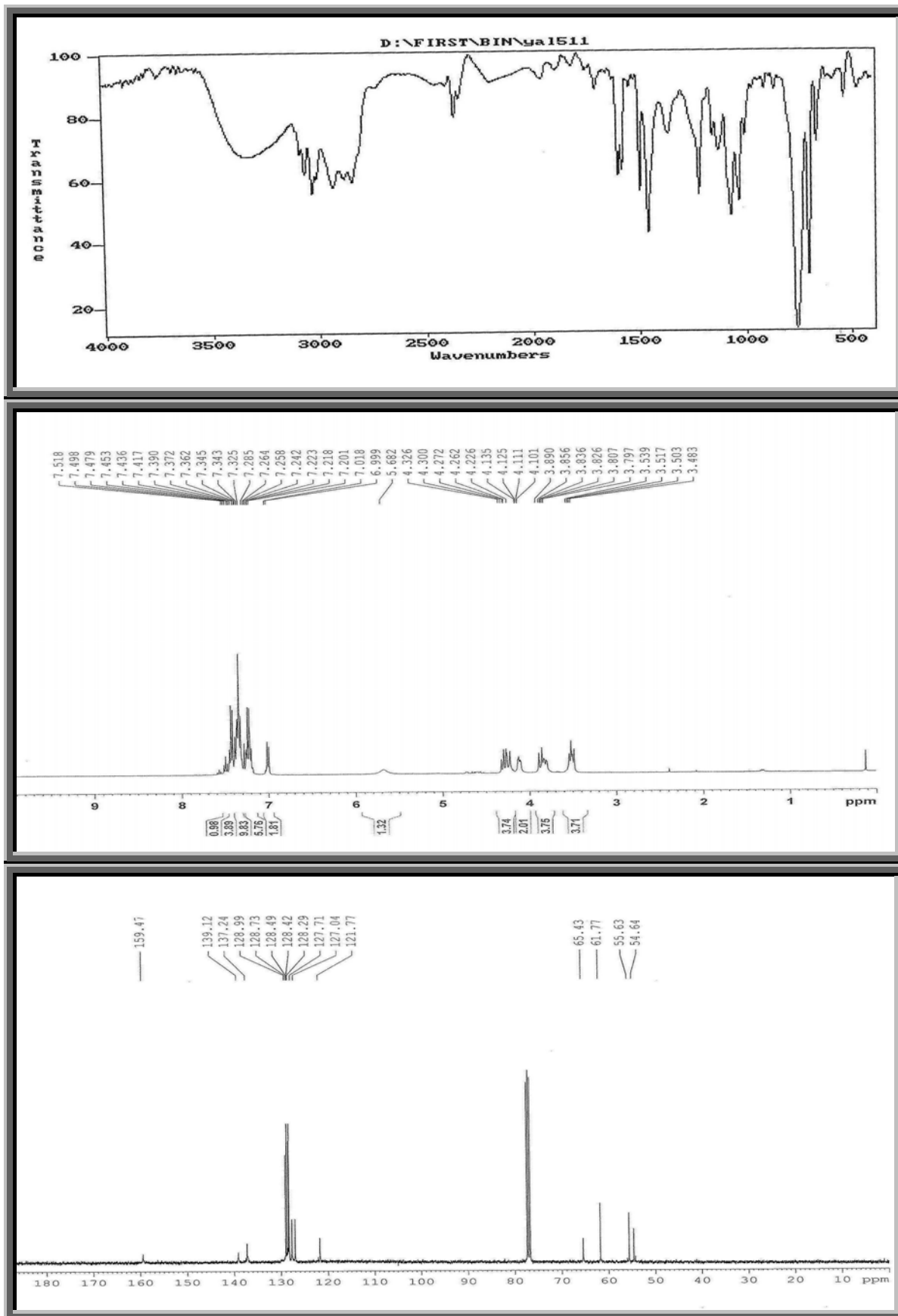


7.3.2. 2-{benzil[(6-{[benzil(1-hidroksi-3-metilbütan-2-yl)amino]metil}piridin-2-yl)metil]amino}-3-metilbütan-1-ol'ün IR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (**3b**)

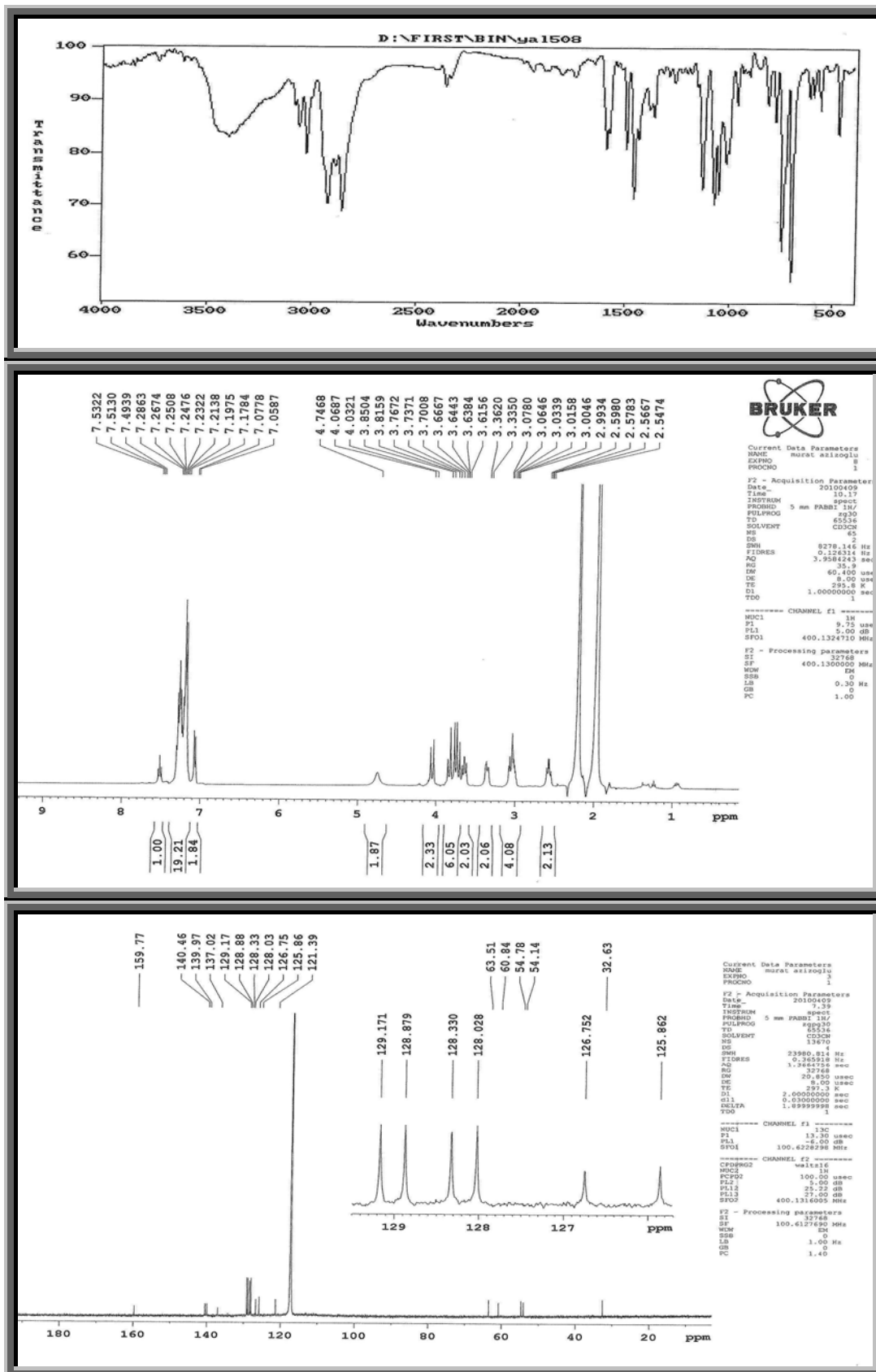




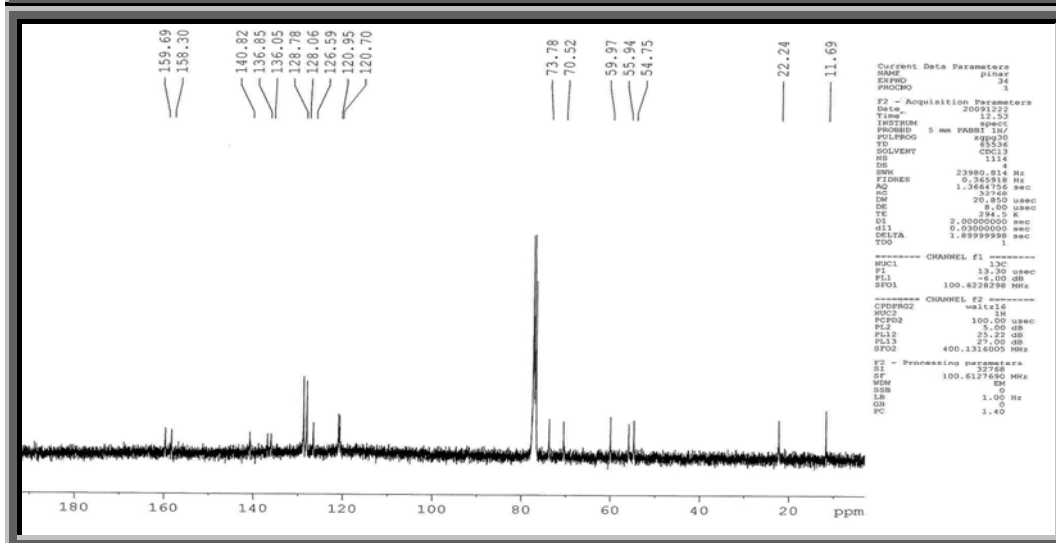
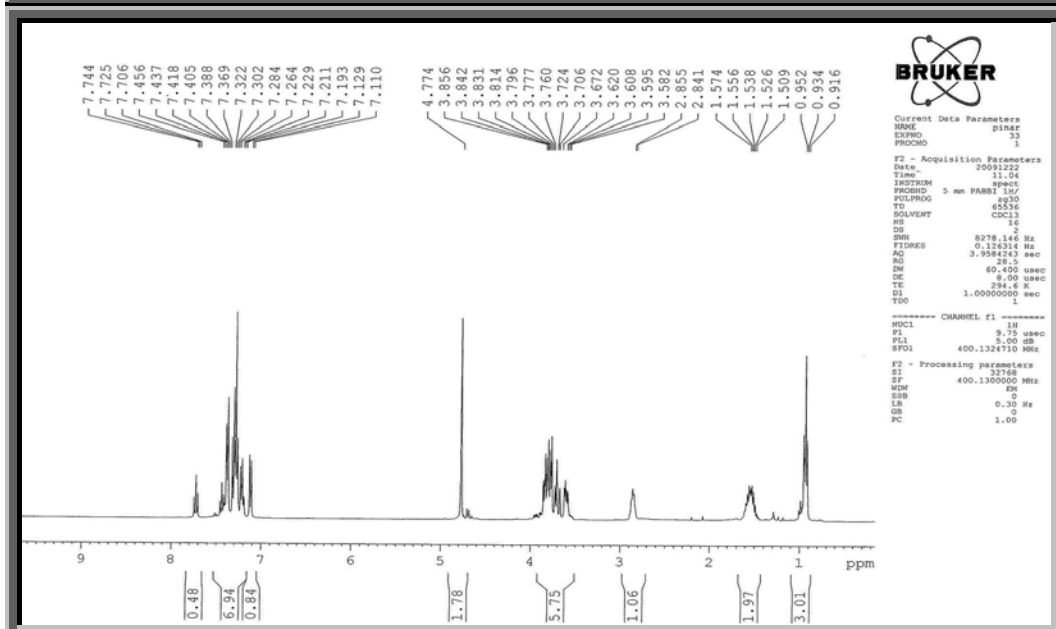
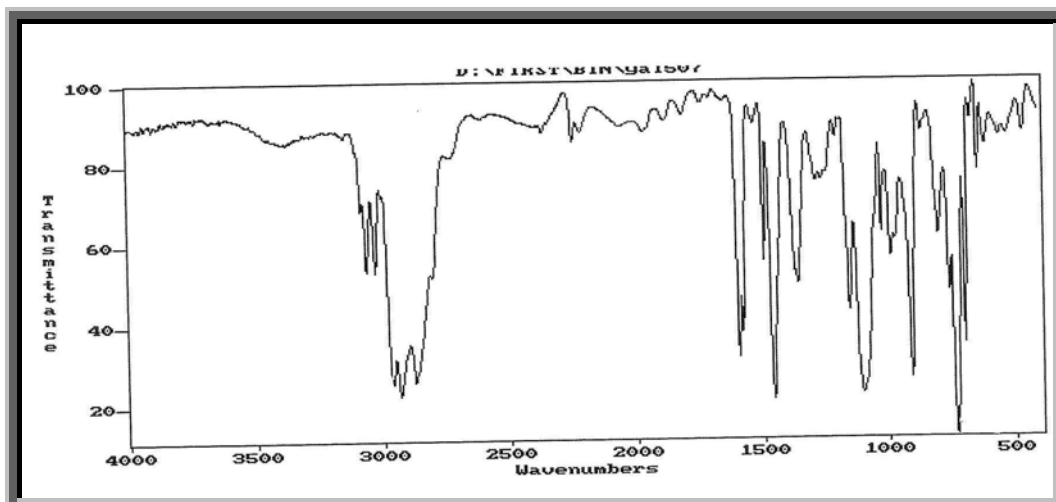
7.3.3. 2- $\{$ benzil $\{$ (6- $\{$ benzil(2-hidroksi-1-feniletil)amino)metil}piridin-2-yl)metil}amino $\}$ -2-feniletan-1-ol'ün IR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (**3c**)



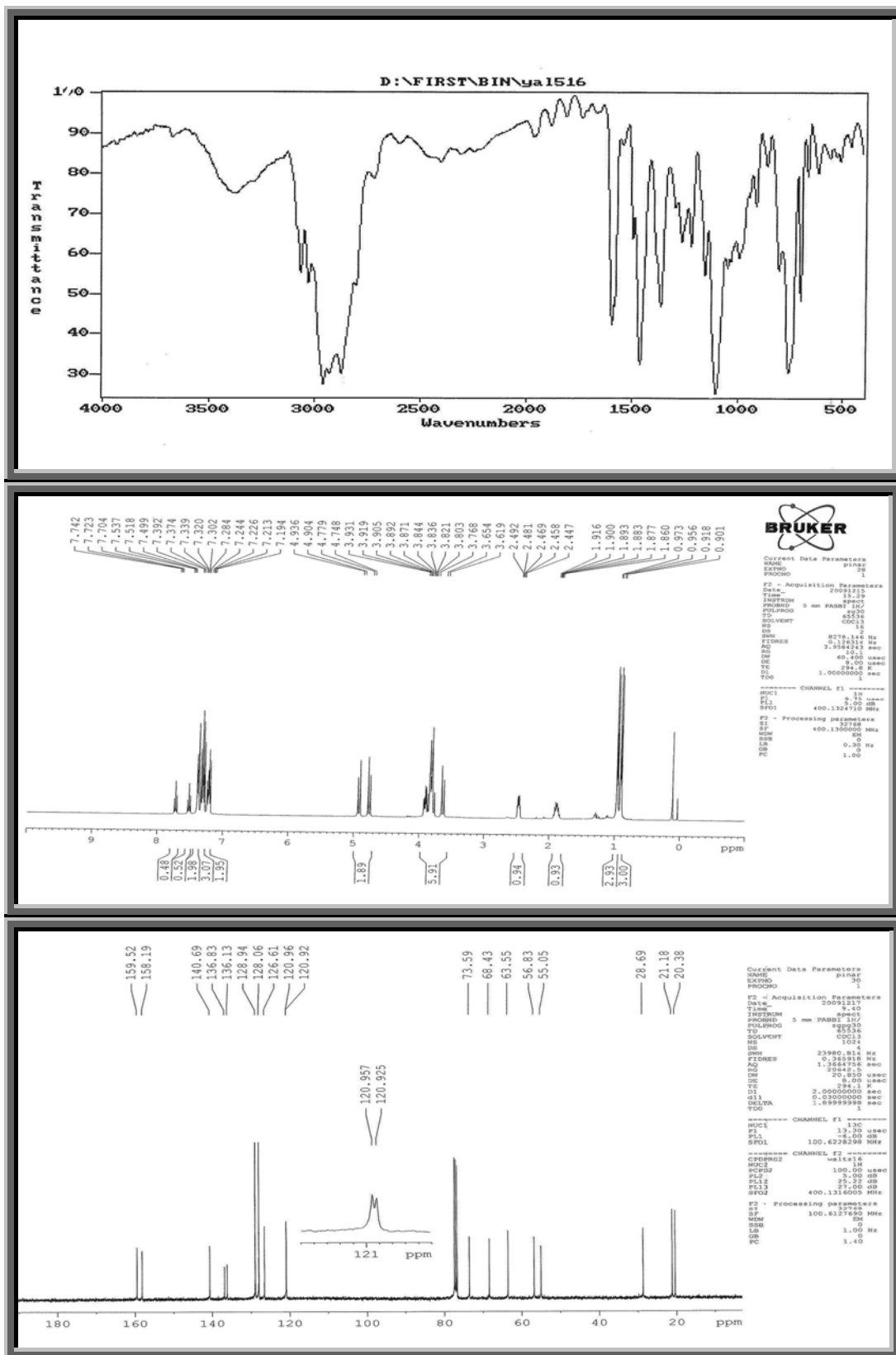
7.3.4. 2-{benzil[(6-{benzil(1-hidroksi-3-fenilpropan-2-yl)amino)metil]piridin-2-yl)metil]amino}-3-fenilpropan-1-ol'ün IR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları (**3d**)



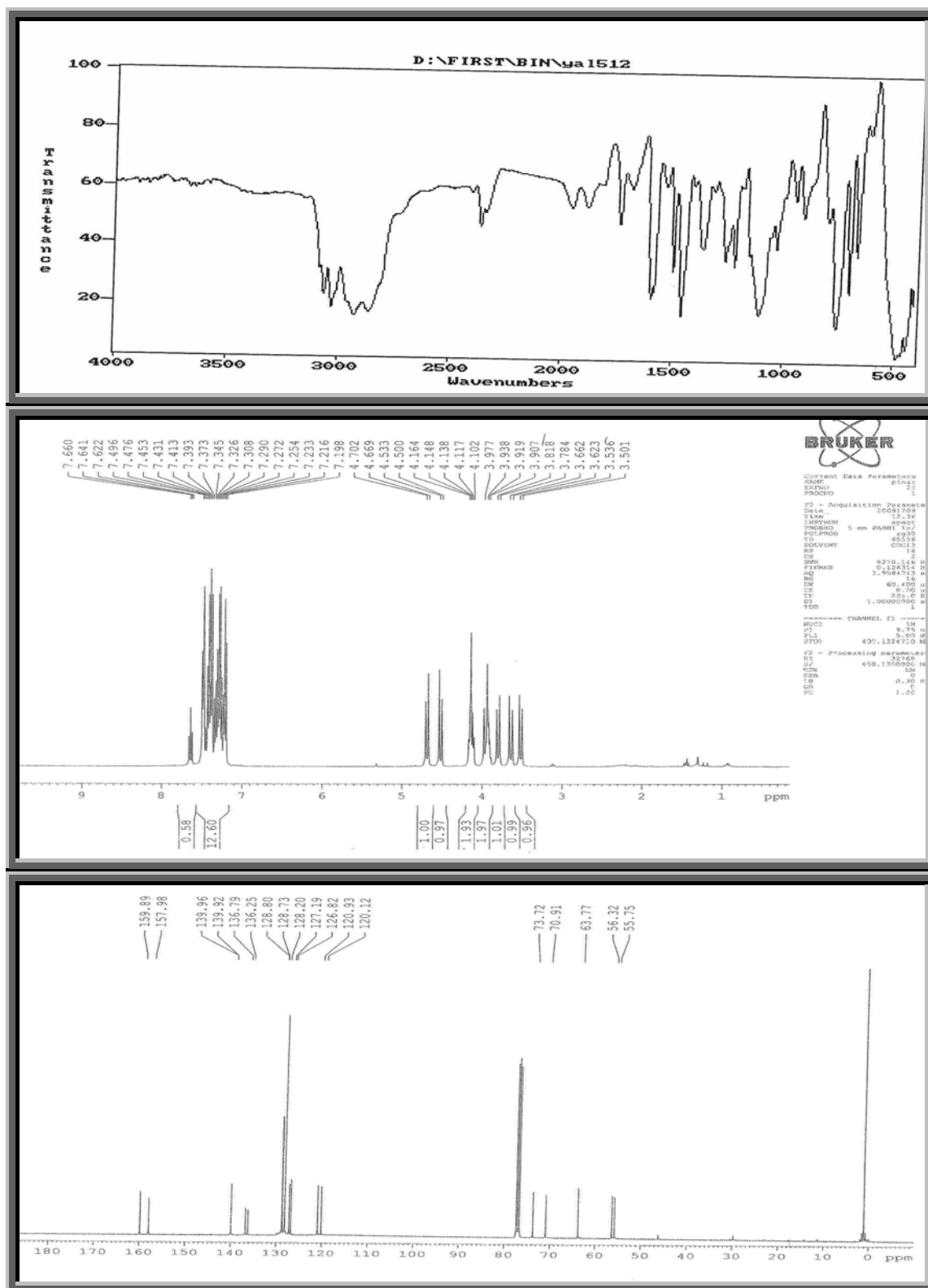
7.3.5. (5*R*,15*R*)-6,14-dibenzil-5,15-dietil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraazatrisiklo[17.3.1.1<sup>8,12</sup>] tetrakosa-1(23),8(24),9,11,19,21-heksa-ene makrosiklinin IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (4)



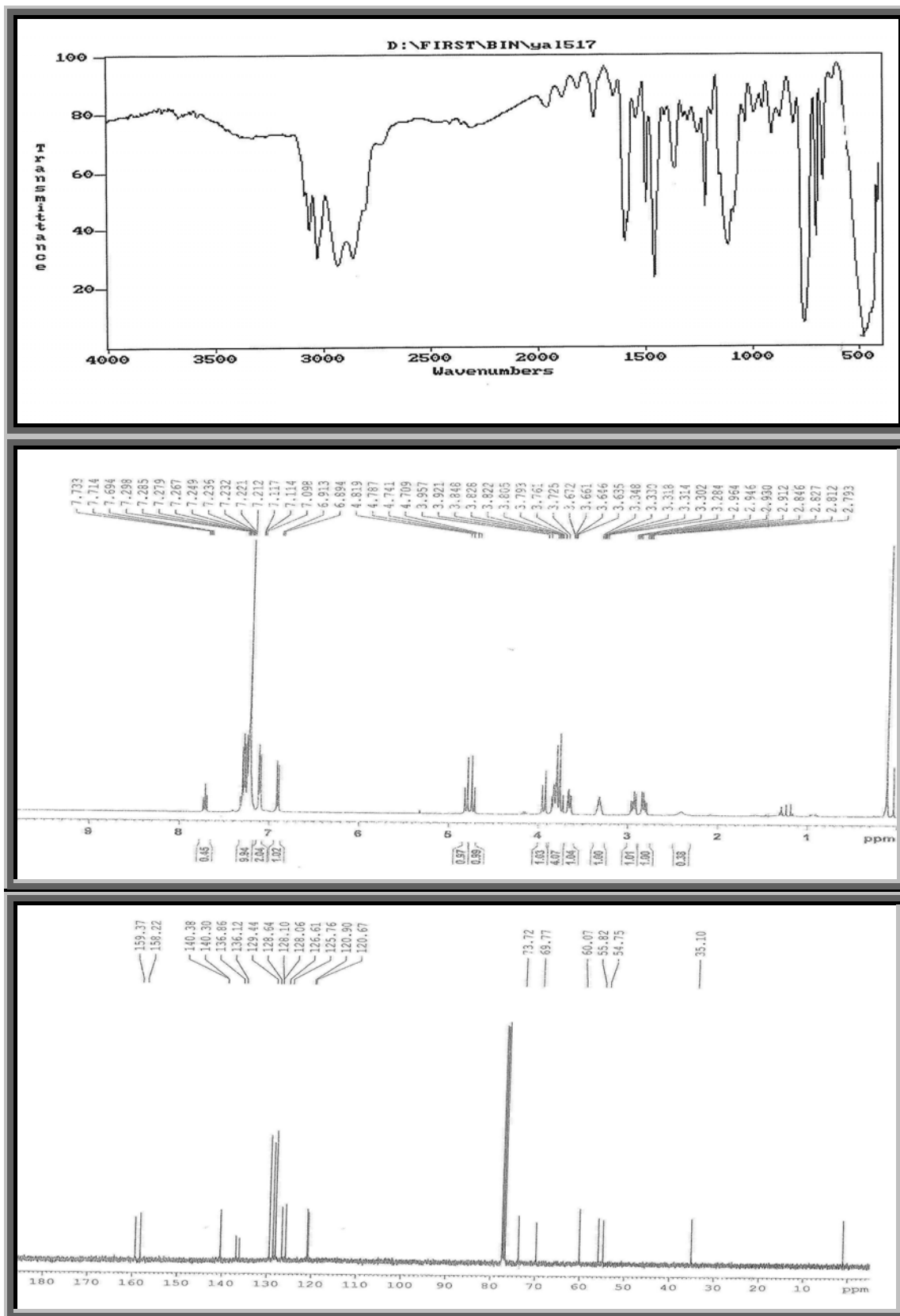
7.3.6. (5*R*,15*R*)-6,14-dibenzil-5,15-bis(propan-2-yl)-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraaza trisiklo [17.3.1.1<sup>8,12</sup>]tetrakosa-1(23),8(24),9,11,19,21-heksa-ene makrosiklinin IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (5)



7.3.7.(5*R*,15*R*)-6,14-dibenzil-5,15-difenil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraazatrisiklo [17.3.1.1<sup>8,12</sup>]tetrakosa-1(23),8(24),9,11,19,21-heksa-ene makrosiklinin IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (6)



7.3.8. (5R,15R)-5,6,14,15-tetrabenzil-3,17-dioksa-6,14,23,24-tetraazatrisiklo[17.3.1.1<sup>8,12</sup>]tetrakosa-1(23),8(24),9,11,19,21-heksa-ene makrosiklinin IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları (7)



## 8. KAYNAKLAR

- 1-Pedersen, C.J., *J. Am. Chem. Soc.*: **1967**, 89, 7017-7036.
- 2-Pedersen, C.J., Nobel Lecture, December 8, 1987, Reprinted in *J. Incl. Phenom.*, **1988**, 6,337
- 3-Lehn, J.M., *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 49.
- 4-Sutherland, I.O., *Chem. Soc. Rev.*, **1986**, 15, 63.
- 5-Hosseini, M.W., Lehn, J.M., Dwff, S.R., Ga, K., Mertes, M.P., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1662.
- 6-Lehn, J.M., *Science*, **1985**, 227, 849.
- 7-Yohannes, P.G., Mertes, M.P., Mertes, K.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 8228.
- 8-Lehn, J.M., Vierking, P., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1323.
- 9-Izzat, R.M., Bradshaw, J.S., Nielsen, S.A., Lamb, J.D., Christensen, J.J., Sen, D., *Chem. Rev.*, **1985**, 85,271.
- 10- Dietrich, B., Lehn J.M., Sauvage, J.P., Blanzat, J., *Tetrahedron*, **1973**, 29,1629,
- 11-Lehn, J.M., *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 49.
- 12-Schultz, R.A., White, B.D., Dishang, D.M., Arnold, K.A., Gokel, G.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107,6659.
- 13- Löhr, H.G., Vögthle, F., *Chem. Res.*, **1985**, 118, 905.
- 14- White, B.D., Arnold, K.A., Gokel, G.W., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1749.
- 15- Kauser, A.R., *J. Chem. Soc.* **1983**, 5, 27.
- 16- Weber, E., Kontakte Merck, **1983**, 38.
- 17- Weber, E., Kontakte Merck, **1984**, 26.
- 18- 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.
- 19- Gokel, G. W., Korzeniowski, S.H., ‘‘ Macrocyclic Polyether Synthesis’’ Springer, vikeg : Berkin, Hiedelberg, New York, **1982**, pp 156.
- 20- a) Leigh, S.J., Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1975**, 414;  
b) Hodgkinson, L.C., Leigh, S.J., Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1976**, 639, 640.
- 21- Reetz, M.T., *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 68, 1279.
- 22- By Leslie, Hodgkinson, C., Martin, R., M.R., Leigh, S.J., Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1979**, 2193, 2202.
- 23- Bradshaw, J.S. Krakowiak, K.E. Bruening, R.L; Tarbet, B.J. Savage P.B and Izatt, R.M: *J. Org. Chem.* **1988**, 53,3190-3195

- 24- Bradshaw, J.S. Bruening, R.L. Krakowiak, K.E. Tarbet, B.J. Brucniug, M.L. Izatt, R.M and Christensen, J.J: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 812-814
- 25- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S. Izatt, R.M and Zamecka-Krakowiak, DJ: *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4061-4067.
- 26- Hellier, P.C; Bradshaw, J.S; X.X. Zhang; J. J. Young and Izatt, R.M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7270-7275
- 27- Bradshaw, J.S. Krakowiak, K.E and Izatt, R.M: *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 26, 1431-1435.
- 28- Bradshaw, J.S. Krakowiak, K.E. Izatt, R.M and Zamecka-Krakowiak, D.J: *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1077-1080
- 29- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: *J. Org. Chem* **1990**, 55, 3364-3368.
- 30- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S. Jiang, V. Dalley, N.K. Wu, G and Izatt, R.M: *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2675-2680.
- 31- Krakowiak, K.E. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: *SynLett.* **1993**, 611-620.
- 32- Bradshaw, J.S. Hui, J.Y. Haymore, B.L. Christensen, J.J and Izatt, R.M: *J. Heterocyclic Chem.* **1973**, 10, 1-4.
- 33- 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.
- 34- 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.
- 35- de Vries, J.G., and Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 2759.
- 36- Prelog, V., *Pure Appl. Chem.*, **1978**, 50, 893.
- 37- Aoki, S., Sasaki, S., Koga, K., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7229.
- 38- a) Dehmlow, E.V., Knufinke, V.L., *Ann. Chem.*, **1992**, 283; b) Dehmlow, E.V., Saverbier, C.L.; *Ann. Chem.*, **1989**, 181.
- 39- Pearson, D.P., Stephen, J.L., and Sutherland, I.O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1979**, 3113.
- 40- Jolley, S.T., Bradshaw, J.S., Izatt, R.M., *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 3.
- 41- Bogatsky, A.V., Lukyenenko, N.G., Lobach, A.V., Nazarova, Y.N., Karpenko, L.P., *Synth. Commun.*, **1984**, 139.
- 42- Schneider, H.J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1417.
- 43- Wudl, F., Gaeta, F., *J. Chem. Soc., Chem., Commun.*, **1972**, 107.
- 44- Kyba, E.P., Siegel, M.G., Sausa, L.R., Sogah, G.D.Y., Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2691.



- 45- Curtis, W.D., Laidler, D.A., Stoddart, J.F., and Jones, G.H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1977**, 1756.
- 46- Griffiths, D.W., Bender, M.L., *Advan. Catal.*, **1973**, 23,209.
- 47- Breslow, R., *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, 533.
- 48- Bender, M.L., Komiyama, M.; ‘*Cyclodextrin Chemistry*’, Springer-Verlog, Berlin, **1978**.
- 49- Erik, F.J.V., Steenwinkel, P., Brussee, J., Chris, G.K., Van der Gen, A., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4315.
- 50- Vicent, C., Lomas, M., Penades, S., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3605.
- 51- 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.
- 52- Dudler, V., Lindoy, L.F., Sallin, D., Schlaepfer, C.W., *Aus. J. Chem.*, **1987**, 40, 1557.
- 53- Sousa, L.R., Sogah, G.D.Y., Hoffman, D.H., Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4569.
- 54- Bradshaw, J.S. Thompson, P.K. Izatt, R.M. Morin, F.G and Grant, D.M: *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 897-901.
- 55- Jolley, S.T. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 3-19.
- 56- Bradshaw, J.S. Huszthy, P. McDaniel, C.W. Zhu, C.-Y. Dalley, N.K. Izatt, R.M and Lifson, S: *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3129-3137.
- 57- Huszthy, P. Bradshaw, J.S. Zhu, C.-Y. Izatt, R.M and Lifson, S: *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3330-3336.
- 58- Huszthy, P. Oue, M. Bradshaw, J.S. Zhu, C.-Y. Wang, T.-M. Dalley, N.K. Curtis, J.C and Izatt, R.M: *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5383-5394.
- 59- Wang, T.M. Bradshaw, J.S and Izatt, R.M: *Gazz. Chim. Ital*, **1996**, 126, 159-164.
- 60- 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.
- 61- 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.
- 62- Zhang, X.X. Izatt, R.M. Bradshaw, J.S and Huszthy, P: *Anal. Quim.* ,**1996**,92, 64-69.
- 63- Zhang, X.X.; Izatt, R.M.; Huszthy, P and Bradshaw, J.S,: *Chem. Rev. submitted*.
- 64- 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.
- 65- Kyba, E.B. Koga, K. Sousa, L.R. Siegel, M.G. Cram, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2692.

- 66- Hoi-Lun Kwong et al. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7924-7930
- 67- Turgut, Y.; Şahin, E.; Toğrul, M.; Hoşgören, H., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2004**.
- 68- Joliet, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 3.
- 69- Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Swain, C.S.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 475.
- 70- 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.
- 71- Curtis, W.D.; Laidler, D.A.; Stoddart, J.F.; Jones, G.H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 1756.
- 72- Lehn, J.M.; Sirlin, C. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 949.
- 73- deVires, J.G.; Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 101, 2759.
- 74- Prelog, V., *Pure App. Chem.*, **1978**, 50, 893.
- 75- Griffiths, D. W.; Bender, M.L., *Advan. Catal.*, **1973**, 23, 209.
- 76- Breslow, R., *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, 1, 533.
- 77- Bender, M.L.; Komiyama, M., "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin, **1978**.
- 78- Wudl, F.; Gaeta, F., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1972, 107.
- 79- Kyba, E.P.; Siegel, M.G.; Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2691.
- 80- Lindoy, L.F., *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*; Cambridge University Press: Cambridge, **1989**.
- 81- Jolley, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 1, 3-19.
- 82- Newkome, G.R.; Sauer, J.D.; Roper, J.M.; Hager, D.C., *Chem. Rev.* **1977**, 77, 513.
- 83- 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.
- 84- 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.
- 85- Bradshaw, J.S.; Thompson, P.K.; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 897.
- 86- 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.
- 87- 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.

- 88- Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3330.
- 89- Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, S.L.; Izatt, R.M., *J. Incl. Phenom.*, **1992**, 12, 275.
- 90- Izatt, R.M.; Bruening, R.L.; Tarbet, B.J.; Griffin, L.D.; Bruening, M.L.; Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S., *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1115.
- 91- Bradshaw, J.S.; Krakowiak, K.E.; Tarbet, B.J.; Bruening, R.L.; Griffin, L.D.; Rasmussen, T.D.; Izatt, R.M., *Solv. Extr. Ion. Exch.* **1989**, 7, 855.
- 92- Dudler, V.; Lindoy, L.F.; Sallin, D.; Schlaepfer, C.W., *Aust. J. Chem. Soc.* **1987**, 40, 1557.
- 93- Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Hoffman, D.H.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4569.
- 94- Pedersen, G J. In *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*; Izatt, R. M., and J. J. Christensen, Eds.; Academic Press; New York, **1978**.
- 95- 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**.
- 96- Stoddart, J. F. In *The Chemistry of Enzyme Action*, Page, M. E, Ed.; Elsevier Science Publishers; Amsterdam, **1984**.
- 97- Lehn, J.M., *Science*, **1985**, 227, 846
- 98- Cram, D. J. *Science* **1983**, 219, 1177.
- 99- Lehn, J.-M.; Mascal, M.; DeCian, A; Fischer, J. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1990**, 479.
- 100- Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495.
- 101- Pedersen, C J. *J. Inclusion Phenom.* **1988**, 6, 337.
- 102- Cram, D. J. *J. Indusion Phenom.* **1988**, 6, 397.
- 103- Lehn, J.-M. *J. Indusion Phenom.* **1988**, 6, 351.
- 104- Izatt, R. M; Bradshaw, J. S.; Nielsen, S. A; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Sen, D. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 271.
- 105- Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1721.
- 106- Izatt, R.M.; Pawlak, K. and Bradshaw, J.S; Thermodynamic and Kinetic data for Macrocycle Interaction with cations, anions and Neutral Molecules, *Chem Rev.* **1995**, 95, 2529-2586.
- 107- 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

- 108- Kyba, E. P.; Siegel, M. G.; Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y. Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc* **1973**, 95, 2691.
- 109- Kyba, E. P.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc* **1973**, 95, 2692.
- 110- Gokel G. W.; Timko, J. M; Cram, D. J. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1975**, 394.
- 111- Gokel, G. W.; Timko, J. M; Cram, D. J. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1975**, 444.
- 112- Peacock, S. C; Cram, D. J. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1976**, 282
- 113- Sogah, G. D. Y. ; Cram, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 1259.
- 114- Sogah, G. D. Y. ; Cram, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 3038.
- 115- Newcomb, M. ; Helgeson, R.C. ; Cram, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 7367.
- 116- Shibukawa, A; Nakagawa, T. In *Chirai Separations by HPLC*, Krystulovic, A M, Ed.; Ellis Horwood Limited; Chicester, **1989**.
- 117- Girodeau, J.-M.; Lehn, J.-M; Sauvage. J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1975**,14, 764.
- 118- Behr, J.-P.; Lehn. J.-M.; Vierling, P. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65. 1853.
- 119- Behr, J.-P.; Lehn, J.-M.; Moras, D.; Thierry, J. C. *J. Am. Chem. Soc* **1981**,103. 701.
- 120- Dietrich, B.; Lehn, J.-M; Simon, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 406.
- 121- Lehn, J.M.; Sirlin, C. *J.Chem. Soc., Chem. Commun* **1978**. 949.
- 122- Liu, R.; Sanderson, P. E J.; Still, W. C. *J/Org. Chem.* **1990**, 55, 5184.
- 123- Hong, J. I.; Namgoong, S.K.; Bernardi, A; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc* **1991**,113. 5111.
- 124- Schnopp M.; Haberhauer G.; *Eu. J. Org. Chem.* **2009**, 4458-67.
- 125- Curtis, W. D.; Laidler, D. A; Stoddart, J. F.; Jones, G. H. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I.* **1977**, 1756.
- 126- Stoddart, J. F. In *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Izatt, R. M., and J. J. Christensen, Eds.; Wiley-Interscience; New York, **1981**; Vol. 2.
- 127- Chadwick, D. J.; Cliffe, I. A.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 19, 992-994.
- 128- 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.
- 129- Bradshaw, J. S.; Thompson, P. K.; Izatt, R. M.; Morin, F G.; Grant, D. M. *J.Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 897.
- 130- 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.

- 131- Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Oue, M.; Zhu, C. Y.; Izatt, R. M. *J. Coordination Chem.* Section B, in press.
- 132- Stoddart, J. F. *Topics in Stereochemistry*, Eliel, E. L, and S. H. "Wilens, "Eds.;" Wiley Inter-science, New York, **1988**; Vol. 17.
- 133- Okamoto, Y.; Hatada, K. In *Chiral Separations by HPLC*; Krystulovic, A. M., Ed.; Ellis Horwood Limited; Chichester, **1989**.
- 134- Allenmark, A. In *Chiral Separations by HPLC*; Krystulovic, A. M., Ed.; Ellis Horwood Limited; Chichester, **1989**.
- 135- Shibata, T.; Mori, K. In *Chiral Separations by HPLC*; Krystulovic, A. M., Ed.; Ellis Horwood Limited; Chichester, **1989**.
- 136- Pirkle, W. H.; Mahle, G. S.; Pochapsky, T. C; Hyun, M. H. *J. Chromatogr.* **1987**,388, 307.
- 137- Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C; Mahler, G. S.; Corey, D. E; Reno, D. S.; Alessi, D. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4991.
- 138- Christensen, J. J.; Ruckman, J.; Eatough, D. J.; Izatt, R. M. *Thermochim. Acta* **1972**, 3, 203.
- 139- Eatough, D. J.; Christensen, J. J; Izatt, R. M. *Thermochim. Acta* **1972**, 3, 219. .
- 140- Christensen, J. J.; Wrathall, D. P.; Oscarson, J. L; Izatt, R. M. *Anal Chem.* **1968**,40,1713.
- 141- Yamabe, T.; Hori, K.; Akag, K.; Fukui, K. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1065.
- 142- Frensdorf; H. K. *J. Am. Chem. Soc* **1971**, 93, 606.
- 143- Kodama, M.; Kimura, E. *J. Chem. Soc, Dalton Trans.* **1978**, 1081.
- 144- de Jong, F.; Reinhoudt, D. N.; Smit, C. J.; Huis, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4783.
- 145- de Boer J. A. A; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc* **1985**, 107, 5347.
- 146- Zhu, C. Y.; Bradshaw, J. S.; Oscarson, J. J.; Izatt, R. M. *J. Incl. Phenom.*, **1992**, 12, 275.
- 147- Reinhoudt, D. N.; de Jong, F. In *Progress in Macrocyclic Chemistry*; Izatt, R. M, and J. Christensen, Eds.; Wiley-Interscience; New York, **1979**; Vol. 1.
- 148- Sutherland, I. O. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **1971**, 4, 71.
- 149- Baxter, S. L; Bradshaw, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 233.
- 150- Izatt, R. M.; Zhu, C. Y.; Dalley, N. K.; Curtis, J. C; Kou, X. Bradshaw, J. S., *J. Phys. Org. Chem.*, **1992**, 5, 656-662
- 151- Sanders, J. K. M.; Hunter, B. K. *Modern NMR Spectroscopy*, Oxford University; Oxford, **1987**.
- 152- Kollman, P. A. *Annu. Rep. Phys. Chem.* **1987**,38, 303.
- 153- Uiterwijk, Jos W. H. M; Harkema, S.; Feil, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1987**, 721.

- 154- Hancock, R D. *Acc Chem. Res.* **1991**, 23, 253.
- 155- Cremer, D.; Kraka. E. *Mol. Struct. Energ.* **1988**, 7, 65.
- 156- Alder, R .W. *Chem. Rev.* **1989**,89. 1215.
- 157- Lifson, S.; Felder, C. E; Shanzer, A. *J. Am. Chem. Soc* **1983**, 105, 3866.
- 158- Lifson, S.; Felder, C. E.; Shanzer, A.; Libman, J. In *Progress in Macrocyclic Chemistry*, Izatt, R. M., and J. J. Christensen, Eds.; Wiley-Interscience, New York, **1987**; Vol. 3.
- 159- 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.
- 160- Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y; Izatt, R. M.; Lifson, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3330.
- 161- Vinogradov, S. N.; Linnell, K. H. *Hydrogen Bonding*; Van Nostrand Reinhold; New York, **1971**; Chapter 5.
- 162- Connors, K.A., *Binding Constants*, Wiley: New York, **1987**.
- 163- a) Sunkur, M.; Baris, D.; Hosgören, H.; Togrul, M., *The Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73(7), 2570-2575.b)Kocabas, E.; Durmaz, M.; Alpaydın, S.; Sırit, A.; Yılmaz, M., *Chirality*, **2008**, 20, 26-34.c) Sünkür, M., Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E., **2008**.  
d) Barış, D. Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E., **2009**.e) Turgut, Y, Kocakaya, S.O., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2010**, 21, 990-996.
- 164- 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.
- 165- Job, P., *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113-203.
- 166- Sahai, R.; Loper, G.L.; Lin, S.H.; Eyring, H., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 1499-1503.
- 167- Gil, V.M.S.; Oliveira, N.C., *J. Chem. Ed.* **1990**, 473-478.
- 168- Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703-2707.
- 169- Mathur, R.; Becker, E.D.; Bradley, R.B.; Li, N.C., *J. Phys. Chem.* **1963**, 67, 2190.
- 170- Hanna, M.W.; Ashbaugh, A.L., *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 811-816.
- 171- Heather Tye, Colin Eldred, anol Martin Wills, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 155-158.
- 172- Marc, J.; McKennon, A.; Meyers, I., *J. Org. Chem.*, **1993**,58, 3568-3571.
- 173- Lu, G.; Liu, F.; Song, W.; He, W.; Prados, P.; Mendoza, J.; *Materials Science and Engineering C*, **1999**, 10, 29-32.

**ÖZGEÇMİŞ**

Adı Soyadı: Pınar DENİZ

Doğum Yeri: TUNCELİ

Doğum Tarihi: 10.05.1984

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise :Balakgazi (Y.D.A) Lisesi / 1998-2002

Lisans :Dicle Üniversitesi / 2003-2007

Yüksek Lisans :Dicle Üniversitesi / 2008-2010