

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİRİDİN VE AMİNOALKOL ÜNİTELERİ İÇEREN ÇEŞİTLİ  
MAKROSİKLLİKLERİN SENTEZİ VE ENANTİYOMERİK TANIMA  
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Hayriye ÖZER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

( KİMYA ANABİLİM DALI)

DİYARBAKIR

( TEMMUZ - 2007

## TEŐEKKÜR

Bu alıŐma Dicle Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakóltesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Anabilim Dalı'ndan sayın hocam Doç. Dr. Mahmut TOĞRUL danıŐmanlıĐında yapılmıştır. ÇalıŐmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ihtiyaç duyduğum her konuda yardım ve desteğini esirgemediğinden dolayı kendilerine sonsuz teŐekkür ederim.

ÇalıŐmalarım sırasında bana laboratuvar imkânı sağlayan D. Ü. Fen- Edebiyat Fakóltesi Dekanlığı'na, Kimya Bölüm Başkanlığı'na ve bu çalışmada emeği geçen herkese teŐekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>1. AMAÇ</b> .....	<b>i</b>
<b>2.ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>2.SUMMARY</b> .....	<b>iii</b>
<b>3.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
3.1. Makrosiklik Bileşikler .....	1
3.2. Makrosiklik Bileşikler Üzerine Yapılan Çalışmalar .....	2
<b>4.MOLEKÜLER TANIMA</b> .....	<b>9</b>
4.1.Enantiyomerik Tanıma.....	9
4.2.Enantiyomerik Tanıma İçin Gerekli Koşullar.....	10
Kiral Sübstütüentlerin Hacimliliği .....	13
Sınırlı Konformasyonel Flexibilite.....	14
Yapısal Tamamlayıcılar .....	15
Makrosiklik Reseptörlerin Simetrisi.....	17
<b>5.MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>20</b>
<b>6.BULGULAR</b> .....	<b>23</b>
6.1. 2,6-Bis(hidroksimetil)piridinditosilat (2,6-Piridindimetanoditosilat).....	23
6.2. 2,6- Bis [ [2',6'-bis( hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]- metil ] piridin .....	23
6.3. 2,6- Bis [ [2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin .....	24
1. Fenilalaninol Aminoalkolü içeren Makrohalkamın Sentezi .....	25
2.Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkamın Sentezi.....	26
3.Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkamın Sentezi .....	27
Enantiyomerik Tanıma Bulguları .....	27
Stokiyometrinin Belirlenmesi (Job Plots).....	28
Bağlanma Sabitlerinin Hesaplanması.....	29
<b>8. SONUÇ VE TARTIŞMA</b> .....	<b>38</b>
<b>9. SPEKTRUMLAR</b> .....	<b>40</b>
<b>10.KAYNAKLAR</b> .....	<b>54</b>
<b>11.ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>58</b>

## 1. AMAÇ

Çok dişli sentetik makrosiklik ligandların en önemli karakteristik özelliği, birbirine yakın katyon serisi içinden birine seçicilik göstermesidir. Çoğu biyolojik fonksiyonlar katyon kompleksleşmesini ihtiva eder. Hemin, klorofil, vitamin B<sub>12</sub> ve çok sayıda başka moleküllerin metal içeren kompleksleri, sistemlerin kendi görevlerini idame etmesi için hayati önem taşır. Son otuz yılda makrosiklik bileşiklerin kimyasına olan ilgi hızla artış göstermiştir. Çünkü bu bileşikler doğal enzimler gibi kiral tanıma ve katalitik aktivite gösterirler.

Bu çalışmada 4-metil-2,6-dihidroksimetilfenol'den başlayarak piridin ve aminoalkol üniteleri içeren yeni makrosikliklerin sentezi ve bu makrosikliklerin çeşitli protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanınmasında kullanılabilirliklerinin UV titrasyon metoduyla araştırılması amaçlanmıştır.



## 2.ÖZET

Bu çalışmada, önce makrosikliklere başlangıç maddesi olarak iki madde seçildi. Bunlardan 4-metil-2,6-dihidroksi-metilfenol ticari olarak temin edildi. İkinci başlangıç maddesi olan 2,6-Bis-(hidroksimetil)-piridin Tosil klorür(TsCl) ile etkileştirilerek 2,6-Bis(hidroksimetil)piridinditosilat (2,6-Piridindimetanoditosilat) elde edildi. Bu iki başlangıç maddesi 2,6- Bis [2',6'-bis( hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin bileşiğini vermek üzere etkileştirildi. Elde edilen ürün 1M PBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile reaksiyona sokuldu ve -OH ile Br 'nin nükleofilik yerdeğiştirmesi sonucu 2,6- Bis [[2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin bileşiğı elde edildi. Daha sonra bu bileşik( 2,6- Bis [[2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin) (*R*)-glisinol, (*R*)-leucinol ve (*R*)-fenilalanilol aminoalkollerini ile halkalaşma reaksiyonu sonucu üç stereojenik merkez içeren makrosiklikler elde edildi. Sentezlenen makrosikliklerin yapıları <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR ve iki boyutlu <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C corelasyonu ve DEPT spektrumları ile doğrulandı. Son aşamada hazırlanan makrosiklikler çeşitli protonlanmış amin bileşiklerinin UV titrasyon yöntemi ile enantiyomerik tanınmasında kullanılmıştır.

## 2.SUMMARY

In this study, at first, two substances were choosed as starting material for preparing of makrocyclic rings. 4-methyl-2,6-dihydroxymethylphenol was bought commercialy. 2,6-Bis-(hydroxymethyl)pyridyn was reacted with p-toluensulfonylclorid to obtain 2,6-Bis(hydroximethyl)pyridynditosilate. Two starting substances were treated to obtain 2,6- Bis [2',6'-bis( hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin. This product was reacted wiht 1M PBr<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and, 2,6- Bis [[2',6'-bis(bromomethyl)-4'-methylphenoxi]-methyl] pyridyn was obtained as a result of the nucleophilic substitution reaction of -OH and Br . Then the macrocycles, which contain three stereojenic center, were obtained the result of the cyclisation reaction of the 2,6- Bis [[2',6'-bis(bromomethyl)-4'-methylphenoxi]-methyl] pyridyn with (R)-Glysinol, (R)-Leucinol, (R)-phenilalanilol aminoalchools. All compounds synthezed were identified by chemical analysis, IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR , <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C correlation and DEPT. Finally these macrocycles were used for enantiomeric recognition of the various amin salts by UV titration.

### 3.GİRİŞ

İlk defa Pedersen tarafından taç eterlerin bulunmasından bu yana bu kompleksleştirici reaktiflerin kimyasında hızlı bir gelişme sağlandı.<sup>1,2</sup> Daha sonraki yıllarda monosiklik bileşikler yanında bisiklik ve polisiklik bileşikler sentezlendi ve çalışıldı.<sup>3</sup>

Taç eterler, alkali ve toprak alkali metallerin sıvı-sıvı ekstraksiyonunda, moleküler tanıma proseslerinde sentetik alıcılar olarak, organik kimyada esterleşme, yükseltgenme, indirgenme, nükleofilik yer değiştirme ve elektrofilik yer değiştirme gibi reaksiyonlarda faz transfer katalizörü olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu moleküllerin kiral modellerinin biyolojik yapıda cereyan eden reaksiyonlarda görev yapan enzimler gibi asimetric kataliz reaksiyonlarında enantiyoseçicilik göstermeleri, supramoleküler kimyanın gelişmesinde önemli bir temel oluştururlar. Özellikle son yirmi yılda taç eterlerin kimyasına olan ilgi hızla artış göstermiştir. Bunun en büyük nedeni, doğal enzimlere benzer katalitik aktivite ve kiral tanıma davranışları göstermeleridir.

#### 3.1. Makrosiklik Bileşikler

En fazla dokuz üyeli ve en az üç hetero atomlu halkalı bileşikler **makrosiklik bileşik** olarak kabul edilmektedir. Makrosiklik bileşiklerle ilgili en büyük atılım, **1967**'de C. J. Pedersen'in taç eterlerle ilgili yaptığı bir çalışmadır. Bu çalışmadan sonra supramoleküler kimya alanında baş döndürücü bir gelişme sağlandı. C. J Pedersen, Jean-Marie Lehn ve Donal J. Cram bu konudaki çalışmalarıyla supramoleküler kimyanın gelişmesine büyük katkılarından dolayı **1987** yılında Nobel Kimya Ödülüne layık görülmüşlerdir.

Çok dişli sentetik makrosiklik ligandların en önemli karakteristik özelliği, birbirine yakın katyon serisi içinden birine seçicilik göstermeleridir. Örneğin, 18-taç-6 su veya metanol gibi çözücülerde  $K^+$  ile diğer alkali metal katyonlarından daha kararlı kompleks vermektedir.<sup>4</sup> Sentetik makrosiklik bileşiklerin Pedersen'in çalışmalarıyla tanınmasından sonra, kimyacılar enzimatik ve başka reaksiyonlara, kiral tanıma çalışmaları için, model olarak bu moleküllerin asimetric türevlerini sentezlediler.<sup>5</sup> Kiral taç eterler, Michael katılması<sup>6</sup>, indirgeme<sup>7</sup> ve hidrojen siyanür katılmalarını<sup>8</sup> içeren asimetric reaksiyonlarda, kiral katalizör olarak başarıyla kullanılmaktadırlar. Kiral taç eterler, ayrıca kiral tanıma çalışmaları için bir model olarak kullanılmaktadır. **Kiral tanıma**, faz transfer sistemlerinde rasemik amonyum tuzlarının sulu faz ile kiral host molekülünü içeren organik faz arasında dağılma prensibine dayalı bir

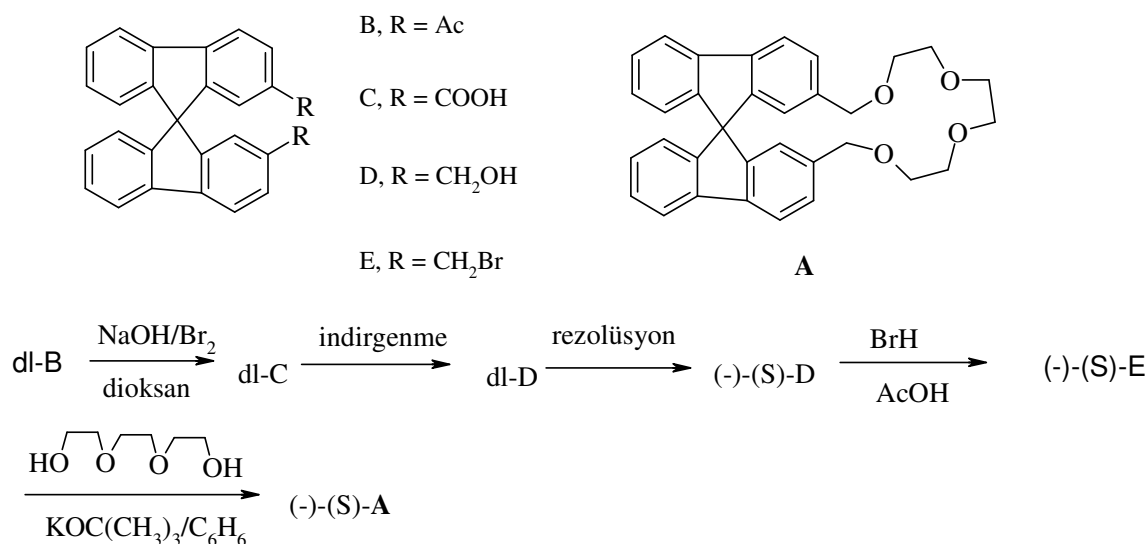
yöntemdir. Enantiyomer dağılım sabiti ( enantiomer distribution constant: EDC ), UV, NMR kullanılarak ya da organik ve sulu fazdaki guest molekülünün spesifik rotasyonundan faydalanarak hesaplanabilir.<sup>9</sup> Kiral taç eterlerin, aminoasit ve türevlerinin optikçe ayrılması kadar, asimetrik sentezlerde kiral katalizör olarak da büyük önemleri vardır.<sup>10</sup> CPK ( Corey-Paoling-Kulton ) moleküler model araştırmaları göstermiştir ki; bu tip moleküller, metal iyonları veya amonyum tuzları ile sandiviç tipi kompleks oluşturabilmekte, “ asymmetric induction” (bir enantiyomerin veya bir diastreomerin üstün olarak oluşumu ) ve aminoasitlerin kiral tanınmalarında önemli bir yerleri vardır.<sup>11</sup> Bu çabalara rağmen kiral taç eterler ile guest molekülü arasındaki kompleksleşmeye etki eden moleküller arası etkileşimler tamamen anlaşılammıştır.<sup>12</sup>

İlk sentetik kiral makrosiklik bileşik **1972** yılında Wudl ve Geata tarafından sentezlenmiş<sup>13</sup> ve daha sonra host görevi gören farklı makrosiklikler de sentezlenmiştir. Cram ve çalışma grubu, ilk olarak kiral binaftil ünitelerini kullanmak suretiyle kiral taç eterler dizayn ederek moleküler tanıma üzerine mükemmel çalışmalar yapmışlardır.<sup>14</sup> Kısa bir süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri tartarik asit, monosakkarit ve farklı kiral bileşikler kullanarak çeşitli kiral taç eterler sentezlemişlerdir.<sup>15,16</sup> Doğal makrosiklik polişekerler de (siklodekstrin olarak bilinirler) kiral tanıma sergiler ve model enzim olarak davranırlar.<sup>17,18</sup> Zengin süstitüie bis-metilendioksi üniteleri içeren karbohidratlar ve türevleri farklı kavite içeren bileşiklerin oluşumu için önemli bir potansiyel oluşturur ve bu şekilde 18-taç-6 yapısı içinde yer alan iyonlar yüksek bir kiraliteye sahip olurlar. Host-guest etkileşmesinde benzer iki yüz sunan C<sub>2</sub> – simetrisinden dolayı homotopik kiral taç eterlerin, özellikle kiral tanıma işlemlerinde önemli avantajları vardır. Homotopik yüzeye ve yüksek simetriye sahip host molekülleri, komplekslerin NMR spektrumunu kolaylaştırdığından, kompleksleşmede oluşan konformasyonel değişimler ve etkileşimler bu reseptörler kullanılarak daha iyi çalışılabilir ve anlaşılabilir.

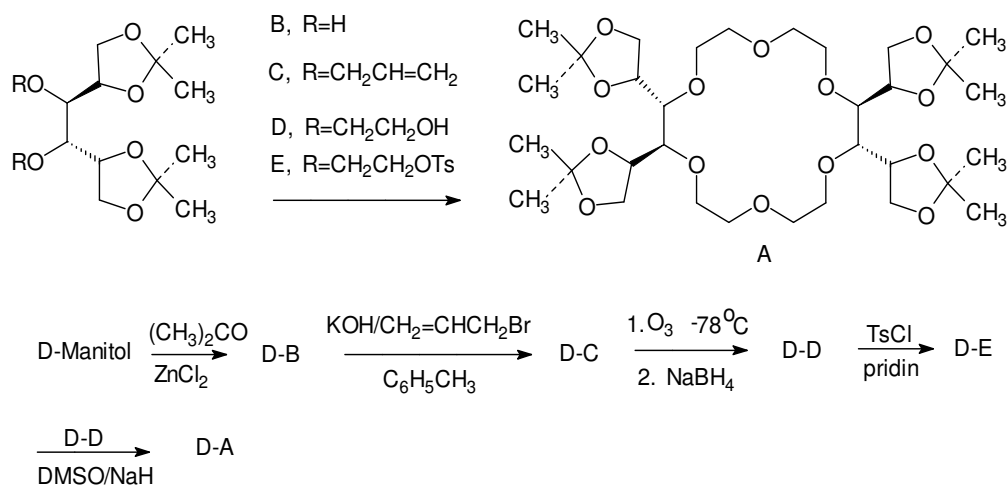
### **3.2. Makrosiklik Bileşikler Üzerine Yapılan Çalışmalar**

Yapısal seçiciliğin nedenlerini anlamak ve yapısal seçiciliği arttırmayı sağlamak için çok sayıda kiral taç eter sentezlendi. Cram ve çalışma grubu binaftil bileşikleri kullanarak çok sayıda kiral makrosiklik polieter ligandları sentezlediler ve kiral tanıma çalışmalarında, kataliz reaksiyonlarında,<sup>19,20</sup> asimetrik sentezlerde, Michael katılmalarında, Gabriel sentezinde ve karbanyonun alkilasyonunda da başarı ile kullandılar.<sup>21</sup>

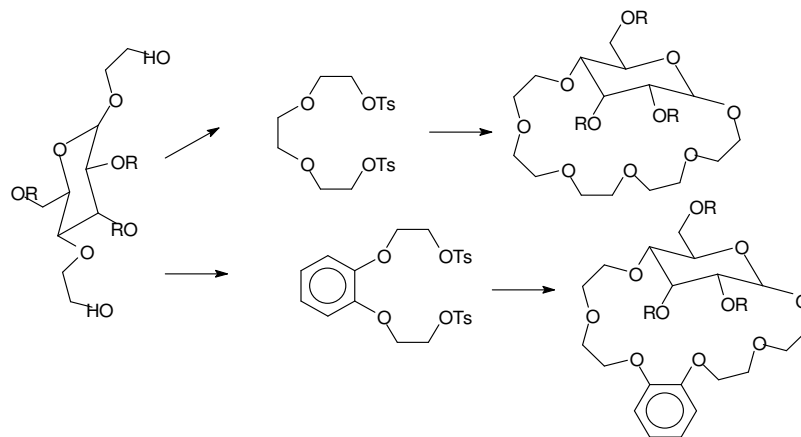
Prelog ve çalışma arkadaşları 9,9'-spirobiflorenden çok sayıda kiral makrosiklik sentezlediler.<sup>22</sup>



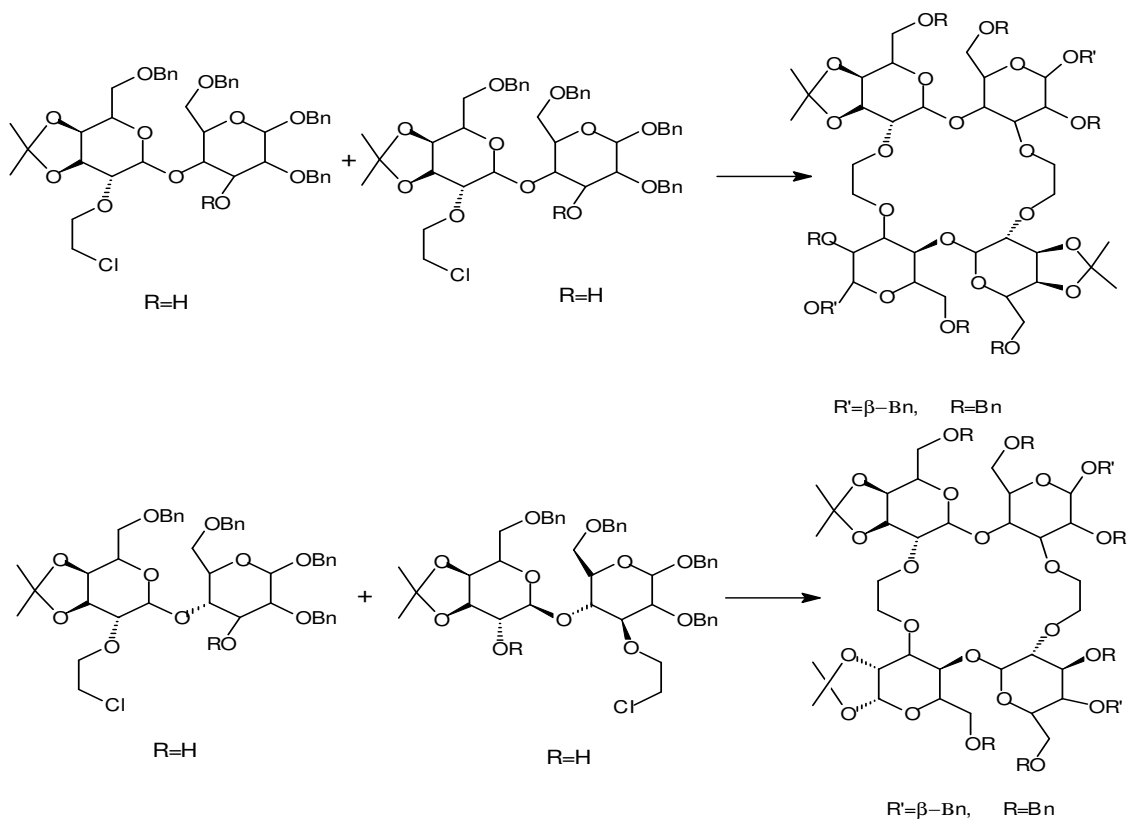
Stoddart ve çalışma grubu diğer kiral ligandlar kadar seçici, çok sayıda kiral ligandları karbohidrat moleküllerinden çıkararak sentezlediler. Karbohidratlar birden çok kiral merkez içerdiklerinden, eğer birden fazla karbohidrat birimi makrosiklik halkaya sokulmak istenirse sadece  $C_2$ -simetrisine sahip olanlar kullanılabilir. *D*-Manitol, *D*-glikoz, *D*-galaktoz, *D*-altroz ve *L*-iditollerin hepsi bu amaçla kullanılmıştır. Genel olarak merkez iki karbon üzerindeki hidroksil grupları hariç, karbohidratların tüm fonksiyonel grupları bloke edilerek makrosiklikler hazırlanır. Örneğin, *D,D*-1,2:1'2':5,6:5',6'-tetra-*o*-izopropildien-3,3:4,4'-bis-*o*-oksidietilendi-*D*-manitol sentezi verilebilir.<sup>23,24</sup>



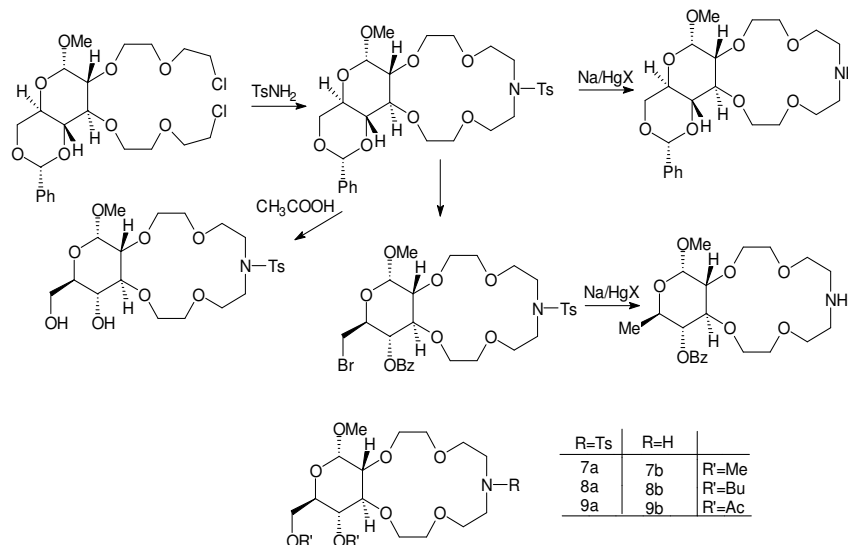
Neelakandha S. Mori ve grubu *D*-glikozdan iki yeni taç eter sentezlemiştir.<sup>25</sup>



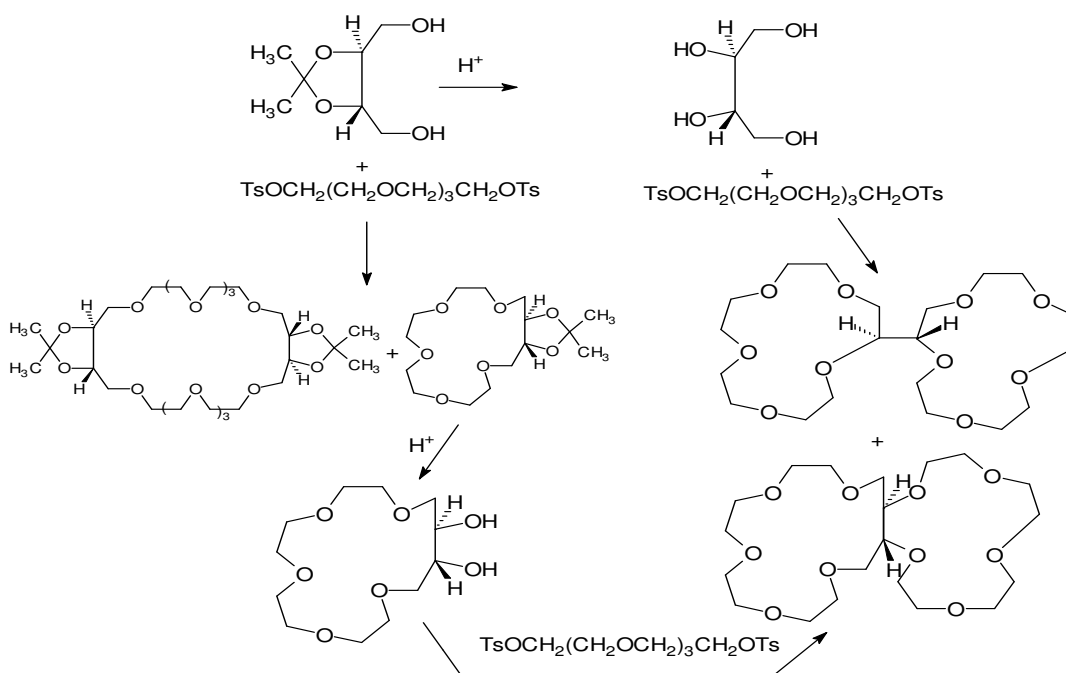
Manuel Alonso-Lopez ve grubu tarafından daha önce sentezlenen asimetrik kiral makrosiklik mono-lakto türevlerinden<sup>26,27</sup> daha fazla rijidite, kiralite ve  $C_2$ -simetrisine sahip iki bislakto-18-taç-6 bileşiğini kolay bir yolla sentezlenmiştir.<sup>28</sup>



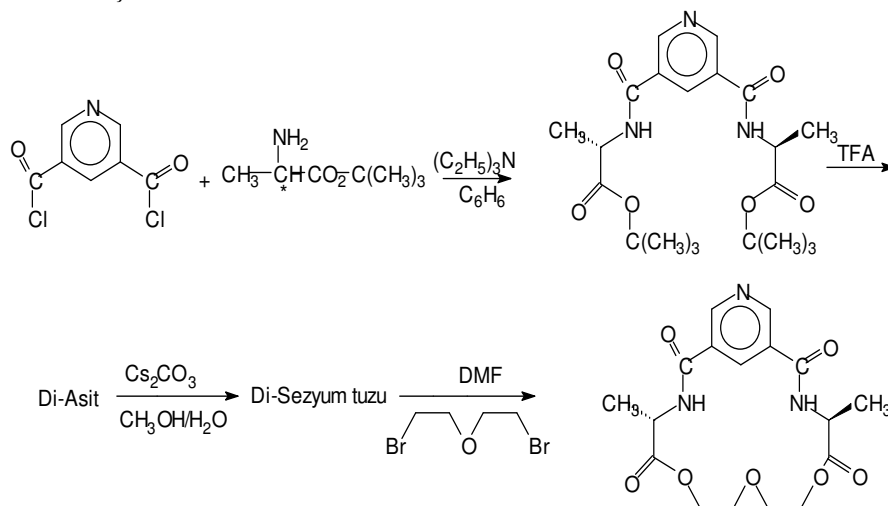
Aynı şekilde Lazslo Töke ve grubu *D*-glikoz ünitesi içeren bazı yeni kiral mono aza-  
taç eterleri sentezlediler ve bu makrosikliklerin asimetrik Michael katılmasında katalizör  
olarak etkisini incelediler.<sup>29</sup>



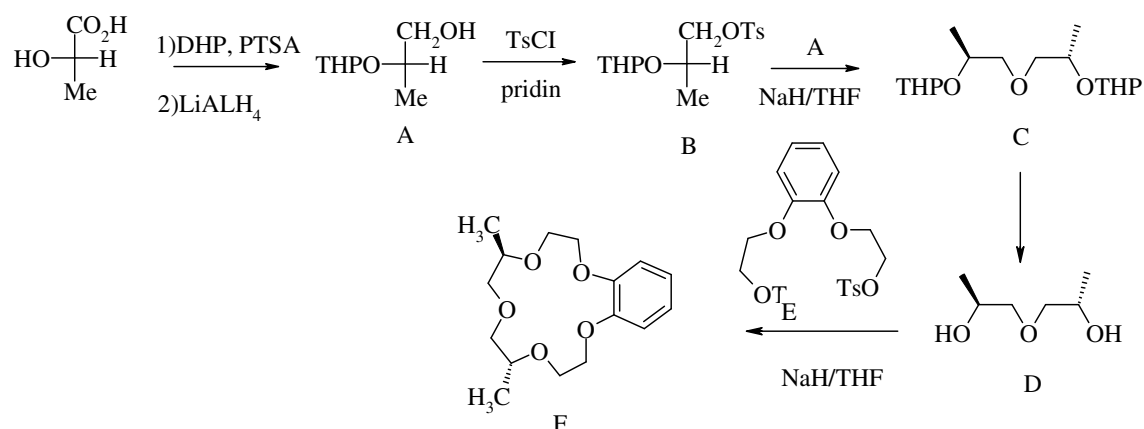
A. V. Bogatsky *L*-tartarik asitten çıkararak bir seri kiral taç eter sentezledi.<sup>30</sup> Tartarik  
asitten elde edilen makrosiklerin, asimetrik indirgeme<sup>31,32</sup> membran elektrot tekniğiyle  
enantiyomer seçiciliği<sup>33</sup> ve fotofiziksel tekniklerle kiral tanıma özellikleri incelendi.<sup>34</sup>



Aminoasitler kullanılarak da çok sayıda optikçe aktif makrosiklik ligand hazırlandı. *L*-alanin,<sup>7,35</sup> *L*-aspartik anhidrit,<sup>36</sup> *L*-fenilalanin,<sup>35</sup> *D*- $\alpha$ -feniletilamin<sup>35</sup> *L*-prolin,<sup>36</sup> *L*-valin<sup>3</sup> ve  $\alpha$ -fenilglisin<sup>14</sup> kullanılarak çeşitli makrosiklik bileşikler sentezlendi. Örnek olarak 4,14-dimetil-6,9,12-triokza-3,15,19-triaza-bisiklo[15.3.1]heneicosa-1(21),17,19-trien-2,5,13,16-tetraon'un sentezi verilmiştir.<sup>7</sup>



Optikçe aktif makrosiklik ligandlar, *L*-tartarik asit, *D* ve *L*-laktik asit ve di- $\alpha$ '-dimetilglutarik asit gibi bazı kiral asitler kullanılarak da hazırlanmıştır. Örnek olarak (8*S*,12*S*)-8,12-dimetil-5,6,8,9,11,12,14,15-oktahidro[b]benzo-4,7,10,13-pentaoksasiklo pentadesin sentezi aşağıda verilmiştir.<sup>37</sup>

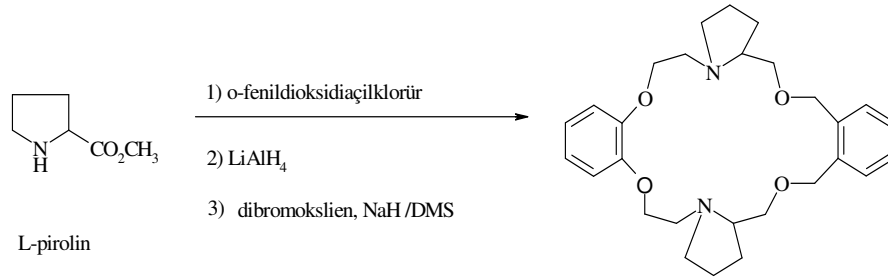


Sentezlenen bu bileşik (F) CD (circular dichroizm) çalışmalarında kullanılırken<sup>37</sup>, Bradshaw ve çalışma grubu laktik asit ve mandelik asit kullanarak sentezledikleri bileşiklerle, düşük sıcaklıkta proton NMR çalışmaları yapmışlardır.<sup>38,39</sup>

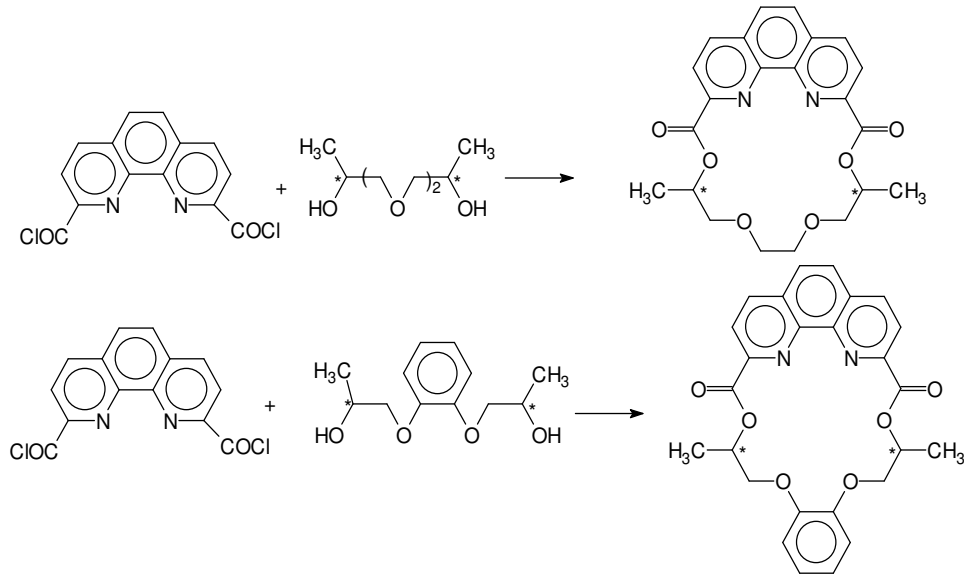


Çok sayıda başka kiral materyaller kullanılarak optikçe aktif makrosiklikler hazırlanabilir. Örneğin, (+)-1,2-sikloheksandiol<sup>40</sup> (+) ve (-)-camphan-2,3-diol<sup>41</sup> kullanılarak kiral makrosiklikler sentezlendi. Camphandiol'den sentezlenen makrosiklikler tiyoliz reaksiyonlarında kullanıldı ve *p*-nitrofenil aminoester tuzlarının tiyolizinde önemli etkinlik artışına neden olduğu kanıtlandı.<sup>41</sup>

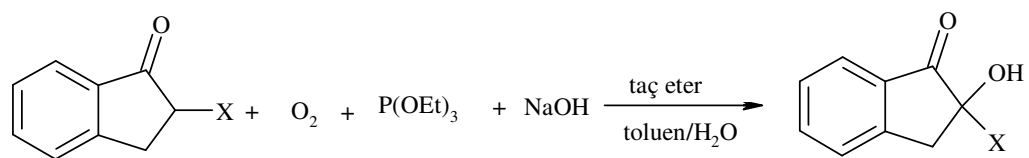
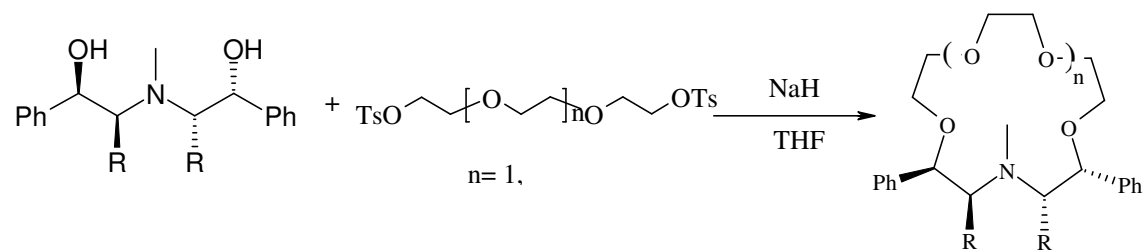
Fred Wudl ve Federico Gaeta, *L*-prolin ve *D*- $\gamma$ -efedrinden çıkarak kiral makrosiklik aminoesterleri iyi bir verimle sentezleyerek nötral ortamda alkali ve toprak alkali metallerle komplekslerini hazırladılar. Bu kiral makrosiklik aminoesterler aynı zamanda halojen asitleri ile tuz oluşturabilmektedir.<sup>36</sup> Bu bileşikler ilk sentezlenen kiral makrosiklikler olması açısından önemlidirler.



Bradshaw ve grubu, enantiyomerik tanıma ve kompleksleşmede  $\pi$ - sisteminin etkisinin büyüklüğünü araştırmak için 1,10 fenantrolin içeren iki yeni kiral makrosiklik sentezlediler.<sup>42</sup>



E. F. J. de Vries ve çalışma arkadaşları, kiral dietanolaminlerden yola çıkarak optikçe aktif monoaza 15-taç-5 ve 18-taç-6 eter türevlerini sentezleyerek aromatik ketonların asimetrik yükseltgenmesinde başarıyla kullandılar.<sup>43</sup>



## 4.MOLEKÜLER TANIMA

Biyokimyasal sistemlerde temel olaylardan biri olan moleküler tanıma, supramoleküler kimyanın odak noktasıdır. Genetik bilgiyi geri kazanma ve depolama, enzim substrat etkileşimleri, selektif kompleksleşme ve iyonofor antibiyotiklerle hücre membranına metal iyonlarının taşınması ya da biyokimyasal yolla şekerlerin ve aminoasitlerin tek enantiyomerik formlarının metabolizması gibi örnekler moleküler tanımayı teşkil eder. Bu yüzden, farklı türdeki sentetik makrosikliklerin sentezi, tasarımı ve moleküler tanıma yetenekleri üzerindeki çalışmalar hızla artış göstermiştir. Özellikle optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin sentezi ve bunların kiral bileşiklerle enantiyoselektif tanınmaları oldukça dikkat çekici hale gelmiştir.

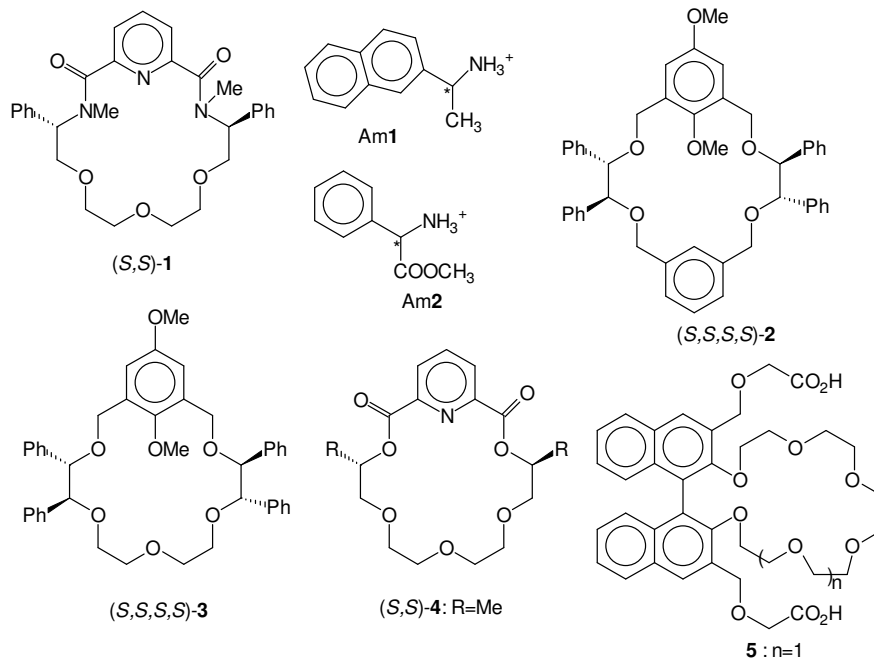
### 4.1. Enantiyomerik Tanıma

Enantiyomerik tanıma biyolojik moleküllerin temel bir özelliği olup kiral bir reseptör ile enantiyomerler arasındaki seçiciliği içeren, moleküler tanımanın özel bir çeşididir. Amin ve protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları (building blocks) olmalarından dolayı önemlidir. Aminoasitler, doğal canlı sistemlerinde proteinlerin önemli bileşenidirler ve bunların değişik tip moleküller arası etkileşimlerin varlığında çeşitli moleküllerle olağanüstü kompleksleşme yetenekleri vardır. Enantiyomerik tanıma biyolojik moleküllerin temel özelliğidir. Örneğin, çoğu enzim sistemleri için karakteristiktir. Enzimlerin aktif yerleri asimetriktir ve bir substratın enantiyomer çiftinin üyeleri, enzimle farklı hız ve farklı serbest enerjiyle reaksiyona girer. Aminoasitler veya aminoasitlerin türevleri, siklodekstrinler, proteinler ve düz veya dallanmış karbohidrat türevleri (örneğin, selüloz veya amilaz) gibi çalışılmış bileşik tipleri arasında kiral taç eterler primer amin içeren bileşiklerin rezolüsyonu için LC' de kiral durağan (stationary) fazda kullanılan en başarılı selektörler olarak tanımlanmaktadır.<sup>44</sup> Kiral makrosiklik bileşiklerin gelecekte enantiyomerik ayırmalarda önemli bir rol oynayacağı tahmin edilmektedir.<sup>45</sup> Kiral makrosiklik bileşiklerin sentezleri ve onların enantiyomerleri tanıma yetenekleri üzerine bir çok makale yayınlanmıştır.<sup>46-62</sup> Cram ve çalışma grubu binaftil üniteleri içeren makrosikliklerle aminoasitlerin kiral tanınmaları üzerine çalışmalarını çeşitli makalelerinde yayınlanmıştır.<sup>46-48</sup> Stoddart'da derlemesinde karbohidrat bağlı kiral makrosikliklerin sentezleri ve onların amin bileşiklerinin enantiyomerleri arasında kiral farklılaştırma yetenekleri üzerinde durmuştur.<sup>49-51</sup> Bradshaw, Izatt ve çalışma grubu ise pridin

üniteleri içeren kiral makrosikliklerin sentezleri ve özellikleri üzerine yoğunlaşmışlardır.<sup>52-55</sup> Kaneda ise hazırladığı derlemede makrosiklik bileşiklerin enantiyoselektivite-korelasyonuna dikkat çekmiştir<sup>56</sup>

#### 4.2. Enantiyomerik Tanıma İçin Gerekli Koşullar

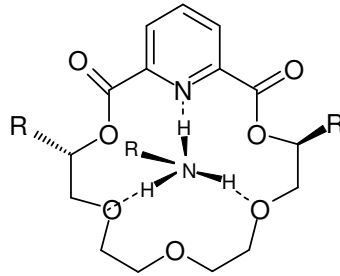
Host molekül olarak kullanılan kiral makrosiklik bileşiklerin enantiyomerik tanınması için birincil gereksinim; host'lar ile guest'lerin kararlı kompleks oluşturmasıdır. Eğer kompleksleşme olmazsa, herhangi bir tanıma gözlenmez. Enantiyomerik bir tanınmanın olmaması, her iki enantiyomer ile kiral makrosiklik bileşik arasındaki bağlanma enerjilerinin eşit düzeyde olmasından kaynaklanmaktadır. <sup>1</sup>H NMR titrasyonu ile tespit edilen logK değerleri kiral makrosiklik (*S,S*)-**1**'in 5:5 ( v:v ) CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD çözücü sisteminde α-(1-naftil)etil amonyum iyonu ile (Am1) çok zayıf etkileşim içinde olduğunu göstermiştir. Bu durumda herhangi bir tanıma gözlenmemiştir.<sup>63</sup> Bu sonuç CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'deki serbest aktivasyon enerjisinin (Δ*G*) ölçümüyle desteklenmiştir. Ligand (*S,S*)-**1**'in, *R* ve *S* Am**1** (sırasıyla 11.3 ve 11.2 kcal/mol) ile hemen hemen aynı Δ*G*c değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Fenilglisin metil esterinin (Am**2**) 'nin ( *S,S,S,S* )-**2** ile kompleksleşmesi üzerinde Savada ve grubu tarafından gerçekleştirilen FAB/MS çalışması, küçük kompleks iyon pikleri gösterdi. Bu da host-guest molekülleri arasında zayıf etkileşim olduğunu gösterir.<sup>64</sup> Tipik güçlü etkileşimdeki bu eksiklik makrohalkadaki eksik bir -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- ünitesinin bir sonucudur ki; bu da enantiyomerik tanımayla sonuçlanmıyor. Diğer taraftan (*S,S,S,S*)-**2**'nin bir analogu olan kiral makrosiklik (*S,S,S,S*)-**3** FAB/MS spektrumunda güçlü kompleks iyon pikleri gösterir ve yüksek derecede (*S*)-enantiyoselektivite gösterir.<sup>64</sup>



Host ve guest türleri arasındaki etkileşim diastereomerik komplekslerin uygun bir konformasyonu ile sonuçlanır ki; bu da guest türüne karşı enantiyomerik tanımayı sağlamada, host makrosiklikler için uygun bir çevre yaratır. Ayrıca kararlı komplekslerin oluşumu, ileri derecede kiral tanımayla sonuçlanan, enantiyomerlerin serbest dönmesini ve diğer hareketlerini önler. Enantiyomerik tanıma host makrosiklik ve guest moleküllerinin asimetrik kısımlarındaki süstitüentler arasında, prensip olarak sterik engelden kaynaklanır. Host ve guest'in iki enantiyomeri arasındaki farklı sterik engelleme, host'un enantiyomerlerden birini farklı derecede tanımasıyla sonuçlanır. Bu farklı tanıma, sistemde değişik tekniklerle ölçüm yapılarak tespit edilebilir.

Kalorimetre<sup>53, 63, 65 - 67</sup>, <sup>1</sup>H NMR<sup>67, 68</sup> ve FTICR/MS<sup>69</sup> (fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry) ile tespit edilen termodinamik ölçümler (S,S)-4 ve (R,R)-4 makrosikliklerin (R)- ve (S)-Am1 guestleriyle kararlı kompleksler oluşturduklarını gösterdi ve büyük  $\Delta(\log K)$  değerlerinden de (0.41-0.60) anlaşılacağı gibi bu hostlar yüksek derecede enantiyomerik tanıma göstermektedir. Hem entalpi hem de entropi değişiklikleri (S,S)-4'ün Am1 enantiyomerini daha iyi tanımasına katkıda bulunmaktadır. Ligand (S,S)-4 hem metanol hem de 1:1 MeOH/1,2-diklorethan (DCE) çözücülerinde (S)-Am1'i daha iyi tanımaktadır. (S,S)-4'ün (R)-Am1 ile etkileşimine ait entalpi değişimi daha negatif iken, (R)-Am1 ile etkileşimine ait entropi değişimi, (S)-Am1 ile olanından daha az negatiftir. Daha negatif  $\Delta H$  değeri daima daha güçlü bir etkileşimi ve daha az negatif  $\Delta S$  değeri daha az

konformasyonel değişiklik ifade eder. Bundan dolayı termodinamik veriler (*R*)-Am1'in (*S,S*)-4 ile kompleks oluşturduğu zaman (*S*)-Am1'den daha küçük sterik itme ve daha az konformasyonel değişiklikle karşılaştığını göstermektedir. Kiral host-guest sistemlerde kompleks oluşumunda zıt etkiye sahip iki tür etkileşim vardır. Bunlar; makrosiklik reseptörler ve guest enantiyomerler arasındaki bağlanma sırasındaki etkileşimler; ve guestin kirale merkezindeki gruplarla makrosiklik ligand arasındaki sterik itmelerdir. İlki kompleks kararlılığını artırırken, diğeri azaltmaktadır. Örneğin, Am1 enantiyomerleri ile (*S,S*)-4 makrosikliği arasındaki temel bağlanma etkileşimi, piridin azotu ve makrosikliğin iki oksijeni ile amonyum katyonunun üç hidrojenini içeren hidrojen bağıdır (şekil1).<sup>53, 65-70</sup> Kiral gruplar arasındaki sterik itmenin farklı derecesi, iki enantiyomer arasındaki kompleksleşme kararlılığında farklı derecede azalmaya neden olur. Böylece enantiyomerler arasında bir farklılaştırma meydana gelir. Bağlanma sırasındaki etkileşimler önemlidir. Çünkü kararlı komplekslere neden olur. Sterik etkileşimin rolü sonucunda diastereomerik kompleksler oluşurken host'un konformasyonundaki farklı düzenlemelerle tanıma sağlanır. Pirle ve Armstrong ve çalışmaları arkadaşları bu iki tür etkileşimi çekici ve itici etkileşimler olarak tanımladılar.<sup>71,72</sup>

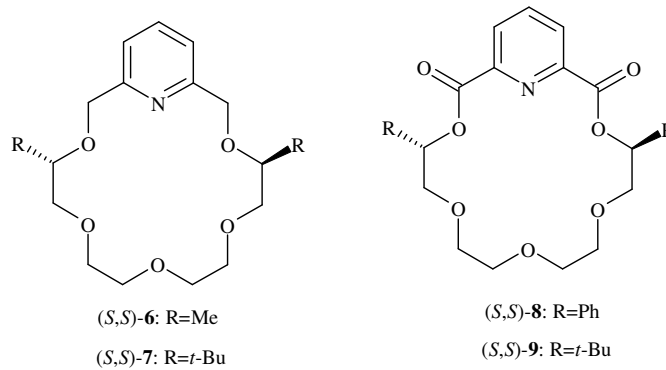


**Şekil 1.Üç nokta hidrojen bağı**

Özet olarak; etkili bir enantiyomerik tanıma elde etmede gerekli olan ilk şey; kirale makrosiklik reseptörlerin itici etkileşimleri, etkili bir şekilde bir enantiyomerin kompleksleşme kararlılığını azaltıp; diğer enantiyomerin hostla kayda değer kararlı kompleks oluşturmasına fırsat vermesidir. Bir son durum olarak enantiyomerlerden biri makrosiklik reseptörle kompleks oluştururken diğerinin reseptörle hiç etkileşmemesi gerekir.

## Kiral Sübstütientlerin Hacimliliği

Eğer kiral makrosiklikler enantiyomerik guest ile kararlı diastereomerik kompleks verirse, büyük sterik itmeler iyi bir enantiyomerik tanımayla sonuçlanır. Kiral merkez veya merkezlerdeki sübstütientlerin büyüklüğündeki bir artış, geniş kiral bariyerlere, makrosiklikin moleküllerde aşırı sterik itmelere neden olacağından, sonuç olarak bu oluşum enantiyoselektivitede bir artış yaratır. Ligand **6**'daki metil grubu **7**'deki gibi tert-bütülle yer değiştirdiğinde, sübstütientin büyüklüğü arttığından guest Am1 için çok büyük enantiyoselektivite elde edilmektedir. Ligand **7**, 1:9 CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub> çözücü karışımında Am1 enantiyomeri için 0.71'lik bir  $\Delta(\log K)$  değerinde elde edilirken, **6** için elde edilenden çok daha yüksektir. [ $\Delta(\log K)(\text{MeOH})=0.24$ ]. Farklı çözücü kullanıldığından dolayı **7** Am1 sistemi için olan  $\Delta(\log K)$  değerleri **6** Am1 sistemi için olanlarla doğrudan karşılaştırılmamasına rağmen, çözücünün enantiyomerik tanıma üzerine olan etkisinden beklenilmeyecek kadar  $\Delta(\log K)$  artışı nedeniyle 0.24'ten 0.71 artan  $\Delta(\log K)$  sübstütientin artan hacimliliğinin etkisine bağlanabilir.<sup>67</sup> Ligand **4**'teki kiral kısımlardaki metil sübstütientlerin **8**'deki gibi fenille değiştirilmesi Am1'e karşı büyük derecede artan enantiyomerik tanımayla sonuçlanmaktadır. Ligand (*S,S*)-**8**, 7:3 CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub> Am1 enantiyomerleri için 0.85'ten daha büyük  $\Delta(\log K)$  değerleri sergilerken; (*S,S*)-**4** MeOH'da 0.41 logK değerleriyle (*S*)-formundan ziyade (*R*)-Am1 lehinedir.



Kiral kısımlarında hacimli gruplar içeren tüm kiral makrosiklikler yüksek enantiyoselektivite göstermez. Eğer bir sübstütient makrosiklik ligandın enantiyomerlerle kararlı bir kompleks oluşturmasını engelleyecek kadar büyük ise enantiyomerik tanıma gözlenmez. Kiral sübstütient olarak iki tert-bütül grubu içeren **9** nolu kiral makrosiklik ligand örnek olarak

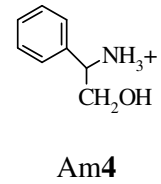
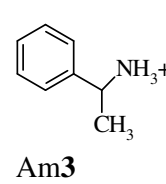
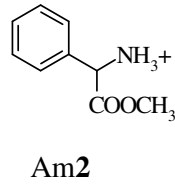
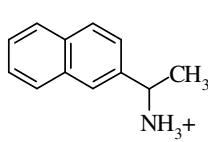
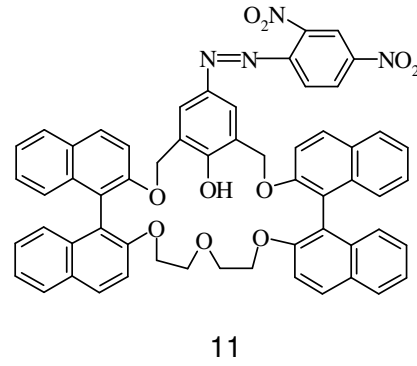
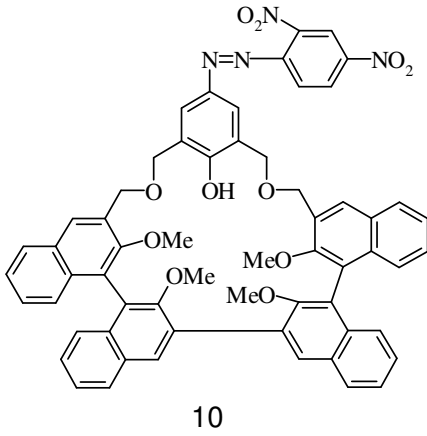
gösterilebilir. Am1 enantiyomer çiftlerinden her biri ile **9** arasındaki etkileşim  $CD_3OD/CDCl_3$  1:9 karışımında çok zayıf olarak gözlenmiştir.<sup>67,68</sup> Bu yüzden, kiral sübstitüentlerin büyüklüğü, host ve guest moleküllerin kiral grupları arasındaki itici etkileşimler kompleksleşmeyi engellemeyecek bir büyüklükte olmalıdır.

### **Sınırlı Konformasyonel Flexibilite**

Etkili bir etkileşmeyle host-guest komplekslerinin konformasyonlarının tam olarak uyuşması, guest enantiyomerlerine karşı kiral merkezlerinin optimum tanıma göstermesi, kiral host moleküllerinin (discrimination işlemlerinde) kullanılmasına imkan verir. Diğer taraftan komplekslerin konformasyonu fleksibil ise, hem enantiyomerler makrosiklik ligandla uygun bir pozisyonda etkileşebilirler; hem de kiral merkezler tarafından oluşturulan büyük sterik engeller ortadan kalkmış olur. Tanımanın derecesi bu yüzden azalır. Böylece enantiyomerik tanımanın diğer bir kuralı; daha az fleksibil host moleküller daha iyi enantiyomerik tanıma sağlar. Genel olarak, diastereomerik komplekslerin tam fix olmuş (sabit) konformasyonel yapıları iki faktöre bağlıdır: Birincisi, makrosiklikler oldukça rijid olmalıdır. Rijid bir makrosiklik, konformasyonunu kompleksleşme süresince kolaylıkla değiştiremez, rijid kompleksleşmeyle sonuçlanır. İkinci olarak, çok noktalı bağlanmanın getirdiği bir etkileşim de kompleks yapısının rijit olmasını sağlar.

Kiral azofenol içeren makrosiklik **10**; **11**'den farklı olarak, makrohalkanın bir parçasını oluşturan büyük ve ard arda gelen rijit tetra-naftil grubuna sahiptir. Fakat **11** ise birbirinden ayrık iki binaftil grubuna sahiptir. Bu yüzden **10** yapısı **11**'den çok daha rijittir.<sup>73</sup> Görünür bölge spektral analiz sonuçları **10**'un üç organik primer aminle (guest) **11**'den daha yüksek derecede bir enantiyoselektivite sergilediğini göstermiştir.<sup>73</sup>





## Yapısal Tamamlayıcılar

Kararlı kompleks oluşturmak ve kiral süstitüentler arasındaki itici etkileşimlerin tam kullanımı açısından host ve guest moleküller arasındaki yapısal tamamlayıcılar önemlidir. Enantiyomerik tanımda, yapısal tamamlayıcılar host ve guest molekülleri arasında elektrostatik etkileşimler olduğunda, diastereomerik kompleksler farklı kompleksleşme enerjilerine sahip olur. Bunun olabilmesi için host ve guest moleküllerinin kiral grupları arasında sterik etkileşimlerin olması gerekir. Bununla birlikte diastereomerik kompleksler, eğer aşağıdaki durumlardan biri olursa yapısal tamamlayıcı değildirler.

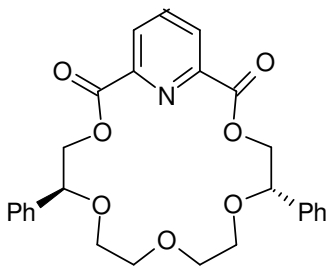
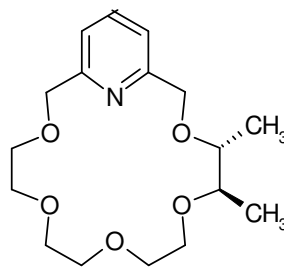
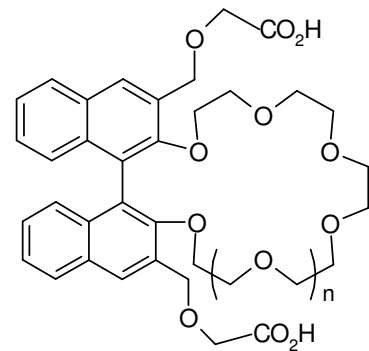
(1) İki enantiyomeri arasında herhangi bir bağlanma enerjisi farkı yaratmayacak kadar host ve guestin kiral gruplarının birbiriyle etkileşmemesi veya itme etkileşimlerinin çok zayıf olması durumunda;

(2) Makrosiklik hostta çok fazla sayıda süstitüentün mevcut olması veya kiral merkez ya da merkezlerde çok geniş süstitüentlerin olması, makrosikliklerin guest enantiyomerlerle kararlı kompleks oluşturmaması durumunda.

Örneğin, **9** reseptöründe görüldüğü gibi kiral süstitüent çok büyüktür. (S,S)-**9**'un Büyük tert-bütül grupları, Am1 enantiyomeri ile oldukça zayıf bir etkileşime neden olur. Bir kiral makrosiklik reseptörün guest enantiyomerlerinden biriyle kararlı bir kompleks ve diğerleriyle daha az kararlı kompleks oluşturabilmesi, stereokimyasal bir tamamlayıcıya sahip olmasıyla mümkündür.

(*S,S*)-**8**, Am**1** ve Am**3**'ün (*S*)-formlarına nazaran (*R*)-formlarına karşı sırasıyla  $\Delta(\log K)$  değerleri 0.85 ve 0.56'lık değerlerle mükemmel bir tanıma göstermektedir. Bununla birlikte (*S,S*)-**8**'in izomeri (*S,S*)-**12**, hem Am**1** hem de Am**3** enantiyomer çiftine karşı sırasıyla  $\Delta(\log K)$  0.22 ve 0.14'lük değerlerle, (*S,S*)-**8**'den çok daha küçük derecede bir enantioselektivite sergilemektedir. **12**'deki iki kiral merkez karbonlarından her biri, piridin halkasına, **8**'dekinden daha uzak pozisyonadadır. Makrosiklik yapıdaki bu değişiklikten dolayı, (*S,S*)-**12**, amonyum enantiyomerlerine karşı steriksel kaynaklı tamamlayıcılığı daha azdır ve daha düşük derecede kiral tanıma gösterir. Makrosiklik **13**'ün sahip olduğu iki kiral merkez, piridin halkasının aynı tarafına yerleşmiştir ve Am**1**'e karşı hiç enantiyomerik tanıma göstermemektedir. (*R,R*)-**13**'ün sahip olduğu iki kiral merkez, piridin halkasının aynı tarafına yerleşmiştir ve Am**1**'e karşı hiç enantiyomerik tanıma göstermemektedir. (*R,R*)-**13**'ün (*R*)-Am**1** ve (*S*)-Am**1** ile etkileşimine ait  $[\log K(\text{MeOH})]$  değerleri sırasıyla 3.00 ve 2.94'tür.<sup>68</sup>] Her iki Am**1** enantiyomerinin hacimli grubu, ligand ile sterik kontakta sakınabilmek için, metil sübstitüentlerin olmadığı, piridin halkasının diğer yüzündeki açık taraftan bağlanabilir.

Binaftil içeren **5**, valine karşı yüksek derecede bir kiral tanıma sergiler<sup>74</sup> Bununla beraber crown halkası bir fazla veya bir az etilenoksi ünitesine sahip olacak şekilde makrosiklik **14** ve **15**'de olduğu gibi modifiye edildiğinde, valine karşı hiçbir enantiyomerik tanıma göstermez. Moleküler modeller **14** nolu crown halkasının bir amonyum grubu yerleştiremeyecek kadar küçük olduğunu ve **15**'in amonyum katyonu ile hidrogen bağı yapabileceği alternatif üç oksijen atomunun kiral bariyerlerden çok uzak olduğu şeklinde açıklanmıştır<sup>47,74</sup>.

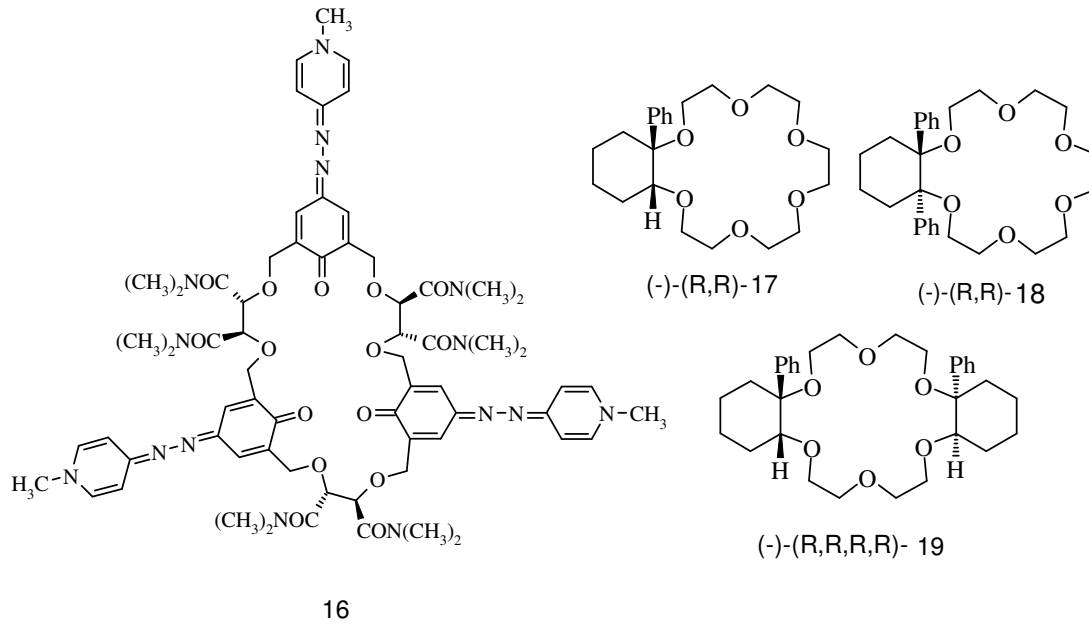
(*S,S*)-**12**(*R,R*)-**13****14**: n=0**15**: n=2

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

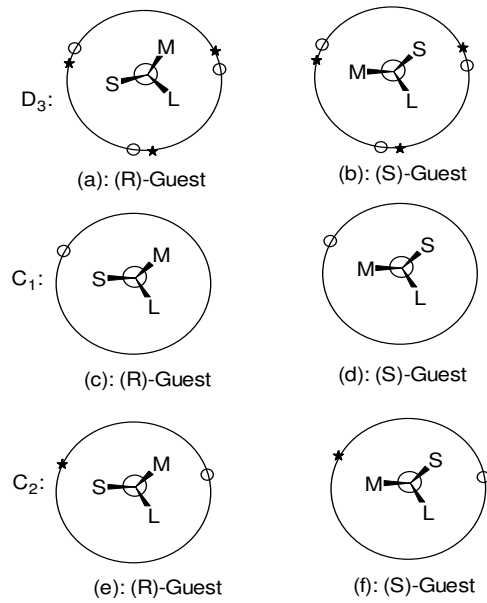
### **Makrosiklik Reseptörlerin Simetrisi**

Makrosiklik reseptörlerin simetrisinin kiral tanıma üzerine etkisi, ilk kez Löhr ve Vögtle tarafından incelenmiştir.<sup>75</sup> Kiral azamerocyanin içeren makrosiklik **4** sentezlenerek<sup>76</sup> enantiyomerler arasında farklandırma özelliği incelenmiştir. Reseptör **16** ile guest enantiyomerlere karşı gözle görülür bir kiral discriminasyon elde edilememiştir. Kiral tanıma eksikliğinin, **16**'nın  $D_3$ -simetrisi, her bir tarafın üzerindeki üç sterik bariyerle sağlanır. Şekil 2'deki (a ve b) düzenlenme, ortaboy büyüklükte bir süstitüent (M) ve küçükboy (S),  $D_3$  hostla sterik itmelerde bir fark yaratılmadan konumları değiştirilebilir. Bu yüzden  $D_3$  – simetrik ligand substratların *R* ve *S* formları arasında discriminasyonda steriksel bir farklı çevre oluşturamamaktadır ve  $D_3$ -simetrik makrosiklikle, enantiyomerik guestlerin etkileşmesi, guest moleküllerin *R* ve *S* formları arasında küçük farklı bağlanma enerjileriyle sonuçlanır.

$C_1$ -simetrik kiral makrosiklik reseptörler enantiyomerik tanıma için yetersiz bir sterik itme sağlar. Naemura ve çalışma arkadaşları  $C_1$ -simetrisine sahip kiral makrosikliklerin “sideness” problemlerinden dolayı düşük enantiyoselektivite gösterdiğini bildirdiler.<sup>51</sup>  $C_1$ -simetrik bir ligand olan **17**,  $C_2$ -simetrik ligandlar **18** ve **19**'dan önemli derecede daha düşük enantiyoselektivite sergilemiştir.<sup>51</sup>  $C_1$ -simetrik ligand **13** Am1'e karşı hiçbir enantiyomerik tanıma göstermemektedir. Diğer taraftan **13**'ün  $C_2$ -simetrik bir yapısal izomeri **4**, Am1'e karşı enantiyoselektivite gösterir. Şekil 2 (c ve d)  $C_1$ -simetrik bir makrosiklikle, bir enantiyomer çiftinin sterik etkileşimleri gösterilmiştir. Şekil 2 (c ve d)'de görüldüğü gibi substratlar kararlı kompleks oluşturmak için çıkıntı yaparken bir taraftan makrosiklik reseptörle etkileşirler, kiral bariyerler diğer taraftan  $C_1$ -simetrik ligandla *R* ve *S* substratı arasındaki etkileşimler, sterik itmede bir farklılık içerirler. Bununla birlikte, host makrosiklik ile guest moleküllerinin etkileşimi, kiral bariyerlerin rolünün minimize edildiği taraftan, yani düşük derecede kiral tanımayla sonuçlanan kiral bariyerlerin çıkıntı yaptığı makrosikliğin farklı yüzeyinde meydana gelir.



$C_2$ -simetrik makrosiklik reseptörler genellikle iyi bir enantioselektivite gösterir. Şekil 2'de gösterildiği gibi, daha az sterik itmeyle  $C_2$ -simetrik bir kiral makrosiklikle guest enantiyomerlerden biri etkileşirse (Şekil 2e; küçük süstitüent s, kiral bariyereye yakındır), kendi enantiyomeri kiral bariyer ile daha güçlü bir etkileşimi ile yüzyüze kalmaktadır. (Şekil 2f; m süstitüenti, kiral bariyereye yakındır). Şekil 2'de kiral bariyer kendi rolünü oynamak için kiral makrosikliklerin substratların etkileşimlerinin bir tamamlayıcısı olduğu sanılmaktadır.  $D_2$ -simetrik makrosiklikler,  $C_2$ -simetrik makrosiklikler gibi enantiyomer substratlarına karşı aynı sterik etki etkileşimlerine sahip olduğuna inanılmaktadır.<sup>75</sup>  $D_2$ -simetrik makrosiklik reseptörlerin iyi tanıma sergilediği Naemura ve çalışma grubu tarafından gösterilmiştir. Still ve grubu da  $C_3$ -simetrik makrosikliklerin de iyi bir enantioselektivite sergilediğini göstermişlerdir.<sup>57,76</sup> Bu yüzden, şimdiye kadar bildirilen enantiyomerik verilere göre, enantiyomerik tanıma için beşinci kural:  $C_2$ -,  $C_3$ - ve  $D_2$ -simetrisine sahip makrosiklik reseptörler,  $C_1$ - ve  $D_3$ -simetrik olanlardan daha yüksek bir enantioselektivite gösterebilmeleridir.



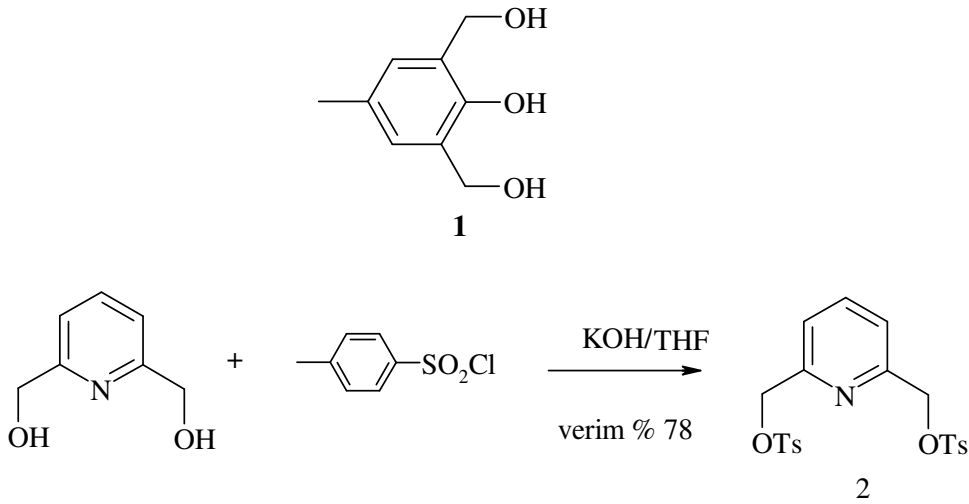
**Şekil 2.**  $C_1$ -,  $C_2$ - ve  $D_3$ - Simetrik Makrosiklik reseptörlerle Substratın Kiral Tanımalarının Şematik olarak Gösterimi (  $H_3N^+$ -CSML'nin Newman Projeksiyonu, S=küçük, M=orta ve L=geniş); \* Makrosiklik düzlemin üstünde;  $^o$  Makrosiklik düzlemin altında.

Kiral makrosikliklerle etkili enantiyomerik tanıma için kuralları kısaca şu şekilde özetleyebiliriz:

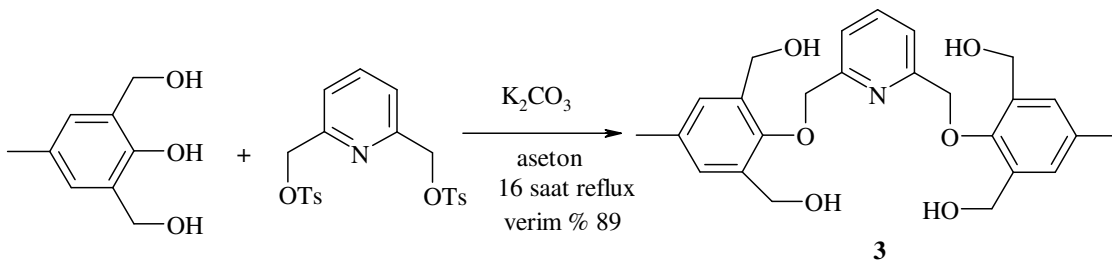
1. Temel olarak, kiral makrosikliklerin guest enantiyomerlerle kararlı kompleks oluşturması şarttır. Öyle ki itici etkileşimler bir enantiyomerin kompleksleşme kararlılığını etkili bir şekilde azaltabilsin.
2. Büyük kiral bariyer veya bariyerler, genellikle yüksek derecede bir enantiyomerik tanıma sağlar.
3. Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonel fleksibilitesi iyi bir enantiyomerik tanımda önemli rol oynar. Rijid makrosiklik yapı ve çok noktalı etkileşim komplekslerin konformasyonunu fiks bir yapıya sahip olmasını sağlayan önemli diğer faktörlerdir.
4. Enantiyomerik tanıma için, sterik itmeleri tam olarak kullandıran makrosikliklerin kiral engelleri, kiral makrosiklikler ve enantiyomerler arasında yapısal tamamlayıcılık sağlar.
5.  $C_2$ -,  $C_3$ - ve  $D_2$ -simetrisine sahip makrosiklik reseptörler, genellikle  $C_1$ - ve  $D_3$ -simetrisine sahip olanlardan daha yüksek enantiyoselektivite gösterir. Bu temel kurallar sayesinde verilen herhangi bir makrosiklik reseptörün kiral tanıma yeteneği için bir tahmin yapılabilir. Böylece, bu kurallar yeni makrosikliklerin dizaynı için temel yol gösterici olarak kullanılabilir.

## 5.MATERYAL VE METOD

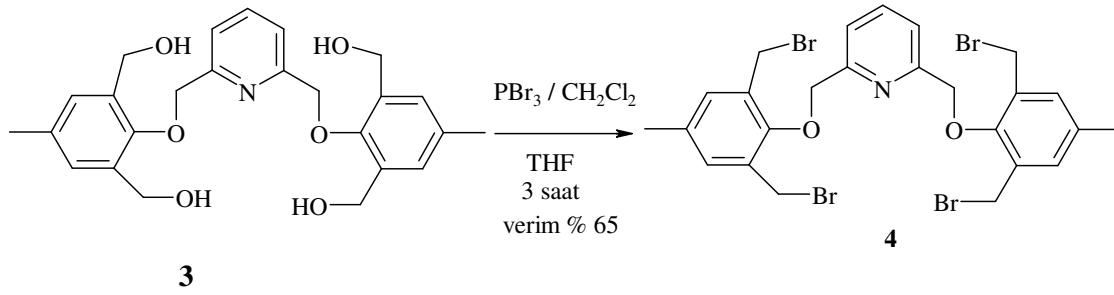
Bu çalışmada makrosiklere başlangıç maddesi olarak iki çıkış maddesi kullanıldı. Bunlardan 4-metil-2,6-dihidroksimetilfenol (**1**) ticari olarak temin edildi. İkinci başlangıç maddesi olarak 2,6-bis(hidroksimetil)piridinden tosil klorür ( TsCl ) ile ditosilatı hazırlandı.



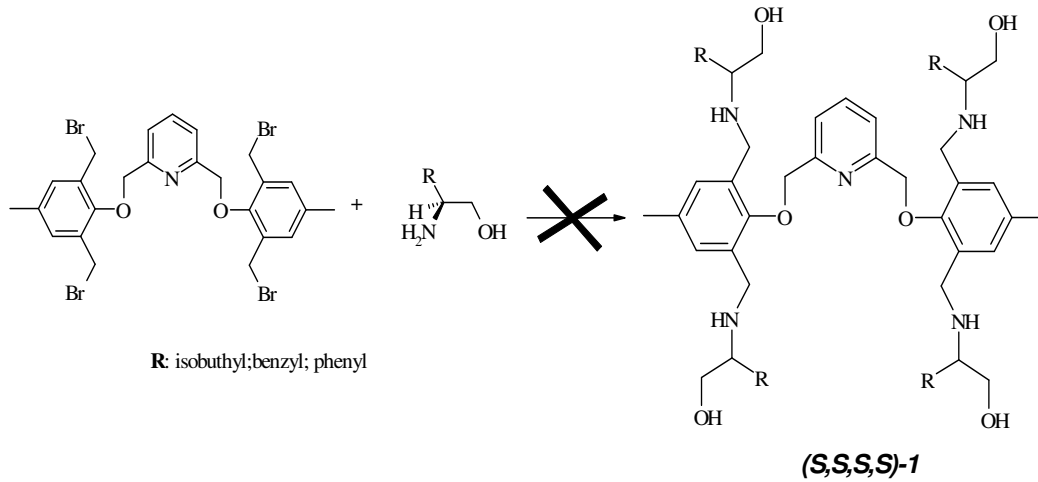
Daha sonra bu ditosilat, 4-metil-2,6-dihidroksimetilfenol ile baz varlığında etkileştirilerek fenoksi grubu üzerinden kenetlenme ile **3** no'lu tetraol'ün (2,6- Bis [[2',6'-bis(hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]-metil]piridin) sentezi gerçekleştirildi.

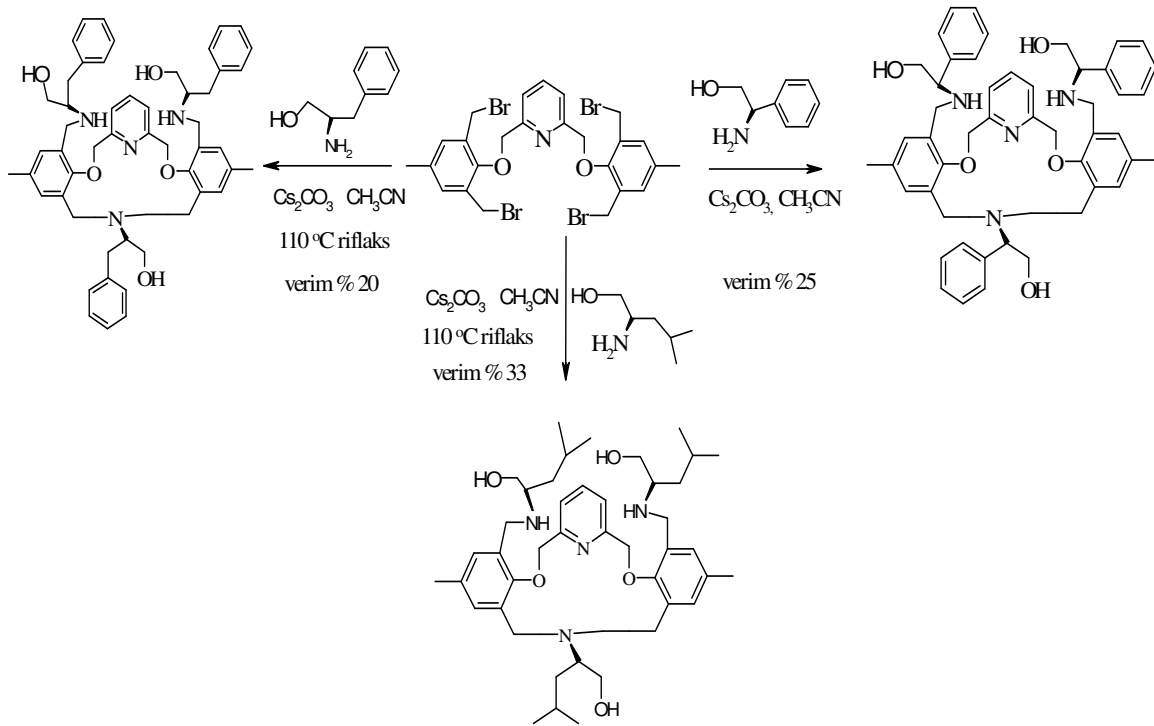


Elde edilen tetraol  $PBr_3$  ile etkileştirilerek nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesiyle  $-OH$  grupları Bromla yer değiştirmesi sağlanarak bir tetrabromür bileşiği olan **4** nolu bileşiğin 2,6-bis [ [2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin sentezi gerçekleştirildi.

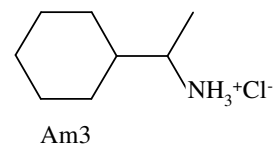
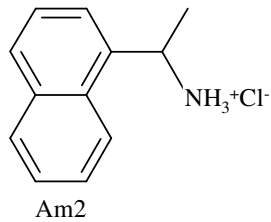
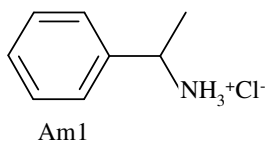


Elde edilen tetrabromür bileşiği aşağıdaki şemada gösterildiği gibi 3 farklı aminoalkol ile etkileştirildiğinde beklenen (S,S,S,S)-1 yerine; bir taraftan halkalaşan, diğer taraftaki aminoalkol gruplarının halkalaşmadan kaldığı üç adet makrosiklik halkanın sentezi gerçekleştirildi. Bu halkalaşma gerek aminoalkol ekivalent alındığında gerekse aşırısı alındığında daima aynı sonucu verdiği gözlenmiştir.





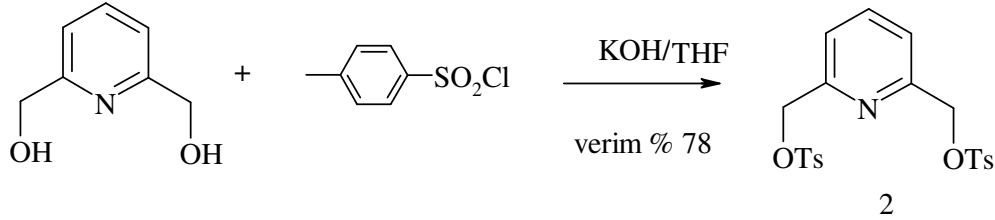
Son aşamada, elde edilen bu makrosikliklerin aşağıda verilen amin tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma özellikleri UV-titrasyon metoduyla incelenmiştir.





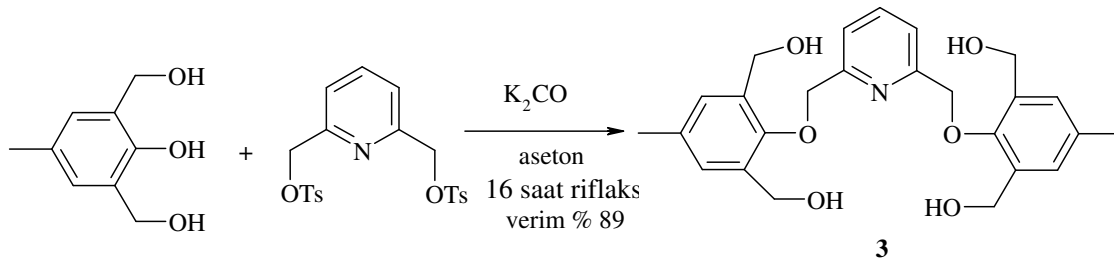
## 6.BULGULAR

### 6.1. 2,6-Bis(hidroksimetil)piridinditosilat (2,6-Piridindimetanoditosilat)



500 ml lik iki boyunlu bir balona 8.48 gr (0.061 mol) 2,6-Bis- hidroksimetil piridin, 15.3 gr (0.27 mol) KOH ve 200 ml kuru THF ilave edildi. Karışım tuz+buz banyosunda -5 °C'de yarım saat karıştırıldı. Diğer taraftan 31 gr tosilklörür (TsCl) 120-150 ml kuru THF de çözüldü ve damlatma hunisiyle 1.5 saat boyunca damla damla karışıma ilave edildi. Bu ilaveden sonra karışım bu sıcaklıkta 3-4 saat daha karıştırıldı. Bu süre sonunda bir gece de oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Daha sonra katı ve sıvı faz süzülerek ayrıldı ve sıvı faz evapore edildi. Oluşan madde DCM-MeOH' da kristallendirildi. Verim 20 gr olup, % 72 dir. E.n:121-123 °C. IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3070, 3031, 3001, 2962, 2893, 1601, 1361, 1196, 1117, 964, 880, 607, 551. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.46 (s, 6H), 5.07 (s, 4H), 7.34-7.83 (m, 11H).

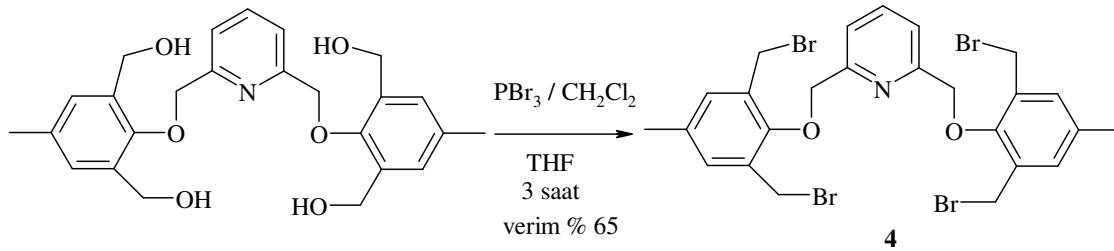
### 6.2. 2,6- Bis [ [2',6'-bis( hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]- metil ] piridin



500 ml'lik iki boyunlu bir reaksiyon balonuna 7gr, 4-metil-2,6dihidroksifenol, 5.52gr. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve 175-180 ml aseton konuldu ve 30 dakika boyunca yağ bonyosunda riflaks edildi. 6.9 gr, tosilat 60 ml asetonunda çözüldü ve bu karışıma ilave edildi. Karışım etkin bir geri soğutucu altında 16 saat riflaks edildi. Bu sürenin sonunda karışıma 70 ml su eklendi ve karışımın hacmi yarıya düşene kadar evapore edildi. 4°C' de bekletildi ve oluşan ürün süzülerek desikatörde kurutuldu. Verim 7.6 gr olup, % 87 dir. E.N:118-120 °C. IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3411, 3141, 2960, 2914, 1601, 1486, 1374, 1239, 1158, 1024, 873, 804, 619. <sup>1</sup>H NMR

(DMSO<sub>d6</sub>) :  $\delta$  2.51 (s, 6H), 4.58 (s, 8H), 4.97 (s, 4H), 5.29 (bs, 4H), 7.19 (s, 4H), 7.67 (d, 2H, J=8 Hz), 8.00 (t, 1H, J=8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (DMSO<sub>d6</sub>) : 25.94, 35.88, 63.34, 81.32, 125.87, 133.21, 137.98, 139.90, 143.24, 156.45, 161.98.

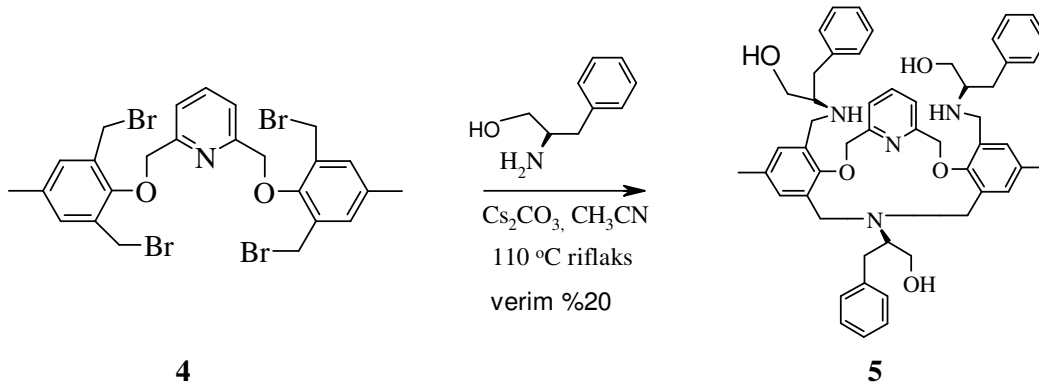
### 6.3. 2,6- Bis [ [2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil ] piridin



500 ml'lik iki boyunlu bir reaksiyon balonuna 3.8 gr, A maddesi (Bis [ [2',6'-bis(hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]-metil ] piridin) ve 270 ml kuru THF konuldu ve azot atmosferi altında 0 °C'de 10 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine 1 M PBr<sub>3</sub>'ün 33 ml kuru DCM'deki çözeltisi denge basınçlı huni yardımıyla yarım saatte ilave edildi. Bu işlemlerden sonra karışım 3 saat 0 °C'de karıştırılmaya devam edildi. Karışımın çözücüsü evapore edildi. Kalan madde 130 gr buz + su üzerine döküldü ve iyice karıştırıldı. 200-250 ml DCM ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz doymun NaHSO<sub>4</sub> ile yıkandı ve organik faz tekrar ayrıldı ve evapore edildi. Kalan madde dikloroetan/metanol'de kristallendirildi. Verim 8.7 gr olup, % 65 tir. E.N: 157-159 °C'dir. IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3058, 3024, 2969, 1601, 1485, 1226, 1200, 983, 887, 617, 563. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.35 (s, 6H), 4.63 (s, 8H), 5.31 (s, 4H), 7.24 (s, 4H), 7.72 (d, 2H, J=8 Hz), 7.93 (t, 1H, J=8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (DMSO<sub>d6</sub>) : 20.68, 27.97, 77.01, 120.89, 131.79, 132.91, 135.10, 137.90, 153.05, 156.55.

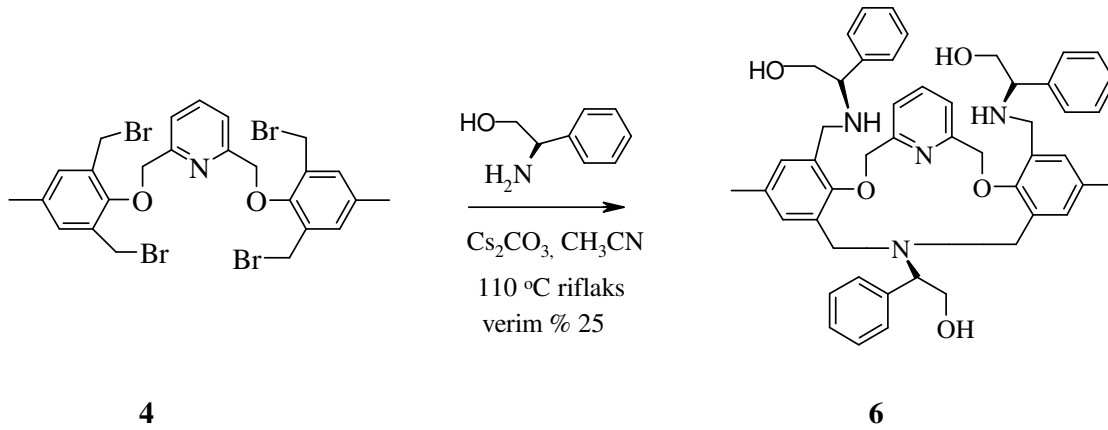
## HALKALAŞMA REAKSİYONLARI

### 1. Fenilalaninol Aminoalkolü içeren Makrohalkamın Sentezi



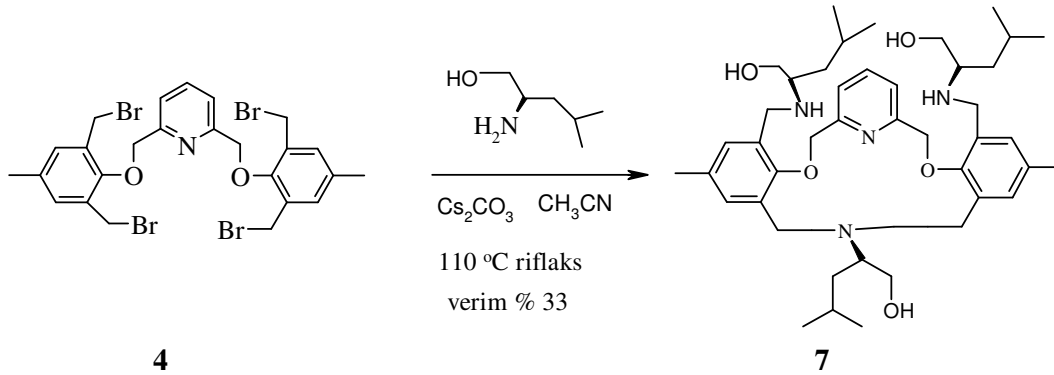
100 ml'lik bir reaksiyon balonuna 2gr (0.003 mol) Bis [ [2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil]piridin (**4**), 3.62 gr.(0.024 mol) (*R*)-fenilalaninol, 2.04 gr.(0.012 mol)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ve 140 ml asetonitril kondu. Karışımdan yarım saat boyunca azot geçirildi. Etkin bir geri soğutucu altında bir gece yağ banyosunda riflaks edildi. Karışım sıcak sıcak süzüldü ve evapore edildi. Zamanla çöken  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  fazlası  $\text{CHCl}_3$  ile alındı. Tekrar evapore edildi. Aminoalkol fazlası vakumda destillendi. Ayrıca ürün bir kaç kez sıcak eter ile yıkanarak aminoalkol kalıntıları uzaklaştırıldı. Ele geçen ürün 0.74 gr olup verim %20'dir.  $[\alpha_D^{35}] = +23.9$  ( $c=0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 3066, 3027, 2924, 2866, 1601, 1458, 1199, 1130, 1034, 752, 706.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.24 (s, 6H), 1.93-4.95 (m, 31H), 6.75-7.97 (m, 22H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 10.47, 11.72, 13.23, 18.75, 24.33, 31.46, 34.30, 35.53, 47.54, 49.94, 54.16, 60.02, 61.13, 61.88, 62.94, 63.56, 78.12, 123.14, 125.91, 126.28, 126.43, 127.25, 128.34, 129.06, 131.95, 132.09, 137.59, 146.67, 155.48, 156.78.

## 2. Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın Sentezi



100 ml'lik bir reaksiyon balonuna 2.65gr (0.0038mol) Bis [ [2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil]piridin (4), 2gr (0.015mol), D-fenilglisinol, 2.55 gr.(0.015 mol )  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ve 80 ml asetonitril kondu. Karışımdan yarım saat boyunca azot geçirildi. Etkin bir geri soğutucu altında bir gece reflaks edildi. Karışım sıcak sıcak süzöldü ve evapore edildi. Zamanla çöken  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  fazlası  $\text{CHCl}_3$  ile alındı. Tekrar evapore edildi. Aminoalkol fazlası vakumda destillendi. Ayrıca ürün bir kaç kez sıcak eter ile yıkanarak aminoalkol kalıntıları uzaklaştırıldı. Ele geçen ürün 0.74gr olup verim %25'dir.  $[\alpha_D^{35}]=-23.7$  ( $c=0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3338, 3084, 3064, 3030, 2922, 2856, 1601, 1459, 1355, 1201, 1028, 985, 758, 708.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.23 (s, 6H), 2.81-4.85 (m, 23H), 6.93-7.42 (m, 22H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 20.77, 20.98, 47.04, 47.61, 49.53, 57.38, 60.74, 63.46, 63.86, 64.37, 65.52, 66.86, 67.90, 78.37, 120.97, 123.37, 126.54, 127.46, 127.61, 128.14, 128.53, 128.59, 128.92, 129.11, 129.45, 129.95, 130.78, 131.93, 132.33, 132.93, 133.41, 133.99, 136.05, 137.36, 138.09, 140.53, 140.78, 142.51.

### 3. Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın Sentezi



100 ml'lik bir reaksiyon balonuna 2gr (0.003 mol) Bis [ [2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil]piridin (**4**), 1.4gr (0.012 mol) (*R*)-Leucinol, 2.04 gr (0.012 mol)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ve 80 ml asetonitril kondu. Karışımdan yarım saat boyunca azot geçirildi. Etkin bir geri soğutucu altında bir gece riflaks edildi. Karışım sıcak sıcak süzöldü ve evapore edildi. Zamanla çöken  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  fazlası  $\text{CHCl}_3$  ile alındı. Tekrar evapore edildi. Aminoalkol fazlası vakumda destillendi. Ele geçen ürün 0.68 gr olup verim % 33 'dür.  $[\alpha_D^{35}] = +6.8$  ( $c=0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3405, 3084, 2954, 2931, 2873, 1601, 1469, 1369, 1199, 1141, 1034, 983, 872.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.76-0.94 (m, 18H), 1.20-1.22 (m, 4H), 1.24-1.26 (m, 2H), 1.27-1.29 (m, 1H), 1.39-1.45 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 3.32-5.13 (m, 21H), 7.01 (s, 4H), 7.4-7.8 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 20.91, 21.03, 22.03, 22.13, 22.17, 22.90, 23.32, 23.64, 23.71, 23.78, 23.95, 24.91, 25.42, 25.47, 25.56, 30.32, 34.61, 41.21, 47.09, 47.18, 49.12, 56.44, 57.80, 61.71, 63.45, 78.30, 12.44, 130.88, 131.01, 131.06, 132.06, 132.35, 132.99, 133.04, 133.39, 137.50, 137.54, 155.26, 155.32, 155.82, 156.61, 156.74, 156.99.

#### Enantiyomerik Tanıma Bulguları

Bu çalışmanın amacı, yeni bazı makrosikliklerin sentezi ve enantiyomerik tanıma etkisi eden etmenlerin incelenmesidir. Enantiyomerik tanıma UV-vis, IR, NMR ve floresans gibi çeşitli spektroskopik yöntemlerle çalışılabilir. UV-vis spektroskopisi bağlanma olayının çalışılmasında yaygın olarak kullanılan spektroskopik bir yöntemdir.<sup>77</sup> Bu çalışmada sentezlenen makrosiklik bileşiklerin enantiyomerik tanıma özellikleri UV titrasyon yöntemi ile çalışıldı. Bir reseptör farklı dalga boylarında ışığı absorpladığında serbest ve kompleks

durumunun UV-vis spektrumları arasındaki farklılık moleküler tanıma termodinamiklerinin tahmin edilmesinde kullanılabilir. UV-titrasyon deneylerinde, host ile guest kompleksleşmekte ise, sabit konsantrasyondaki host'a değişik artan konsantrasyonlarda guest ilave edildiğinde hostsun karakteristik UV absorpsiyon spektrumunda ya düzenli bir artış ve ya azalmayla sonuçlanır. Host ile guest arasındaki bağlanma sabiti aşağıda verilen modifiye edilmiş Benesi-Hildebrand denklemi ile ifade edilebilir.



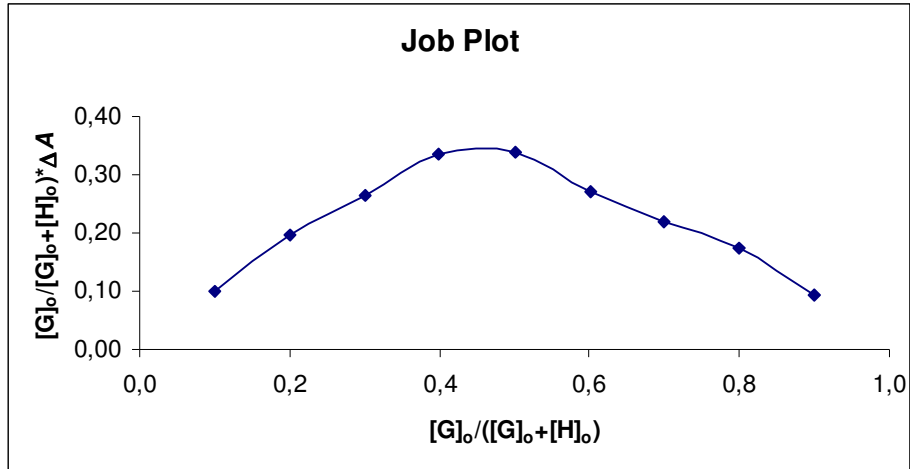
$$[H]_o.[G]_o/\Delta A = 1/K_a.\Delta\epsilon + [G]_o/\Delta\epsilon \quad (2)$$

$$\Delta A = (A_H - A_{obs}), \text{ ve } \Delta\epsilon = (\epsilon_H - \epsilon_{H.G})$$

Bu denklemden  $[H]_o.[G]_o/\Delta A$  ifadesi  $[G]_o$ 'a karşı grafiğe geçirildiğinde bir doğru verecektir. Bu doğrunun eğimi ve kayması kullanılarak  $K_a$  bağlanma sabitleri (association constant) hesaplanabilir. Bu çalışma Shimadzu 160 Model UV-vis Spektroskopisi cihazında 25 °C sabit sıcaklıkta yapılmıştır. Çözücü olarak kloroform ( $CHCl_3$ ) kullanılmıştır.

### Stokiyometrinin Belirlenmesi (Job Plots)

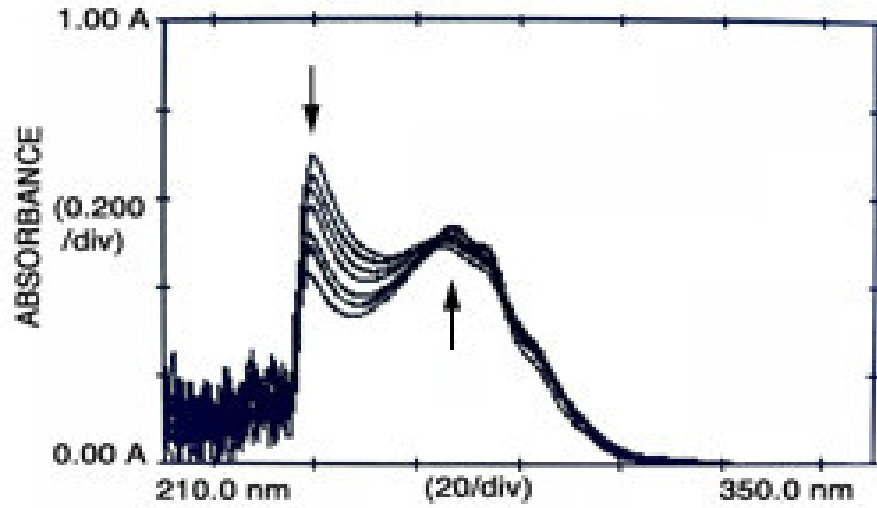
Bir tanıma deneyi yapmadan önce mutlaka host ile guest arasındaki stokiyometrinin belirlenmesi gerekir. Bu amaçla guest'in mol kesri ve titrasyonda elde edilen  $\Delta A$  (absorbans farkı) çarpımı guestin mol kesrine karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen eğrinin maksimumunun X-ekseninden 0.5'e karşılık gelmesi kompleksleşmenin 1:1 olduğunu, 0.33'e karşılık gelmesi ise kompleksleşmenin 1:2 olduğunu gösterecektir. Bu çalışmada yapılan stokiyometri çalışmasında kompleksleşmenin 1:1 olduğu tespit edilmiştir. Aşağıda Fenilalanilol Aminoalkolü içeren Makrosiklik ile (R)-AM1 tuzunun stokiyometrik çalışmasında elde edilen grafik örnek olarak verilmiştir.



**Şekil 3.** Fenilalanilol aminoalkolü içeren makrosiklik ile (R)-AM1 tuzunun oluşturduğu kompleks için Job plot.

### Bağlanma Sabitlerinin Hesaplanması

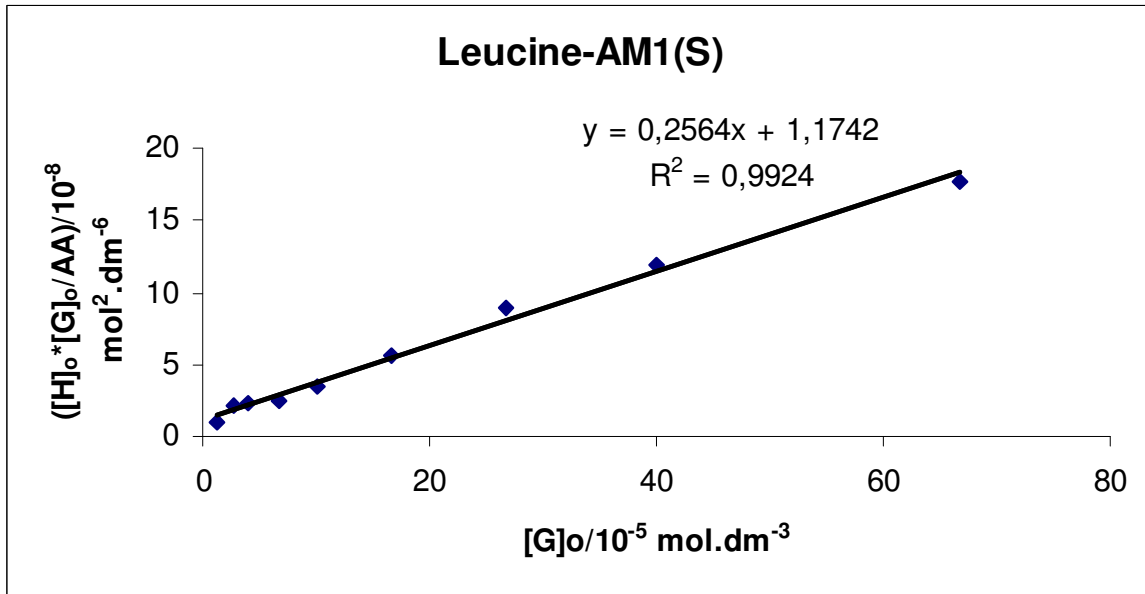
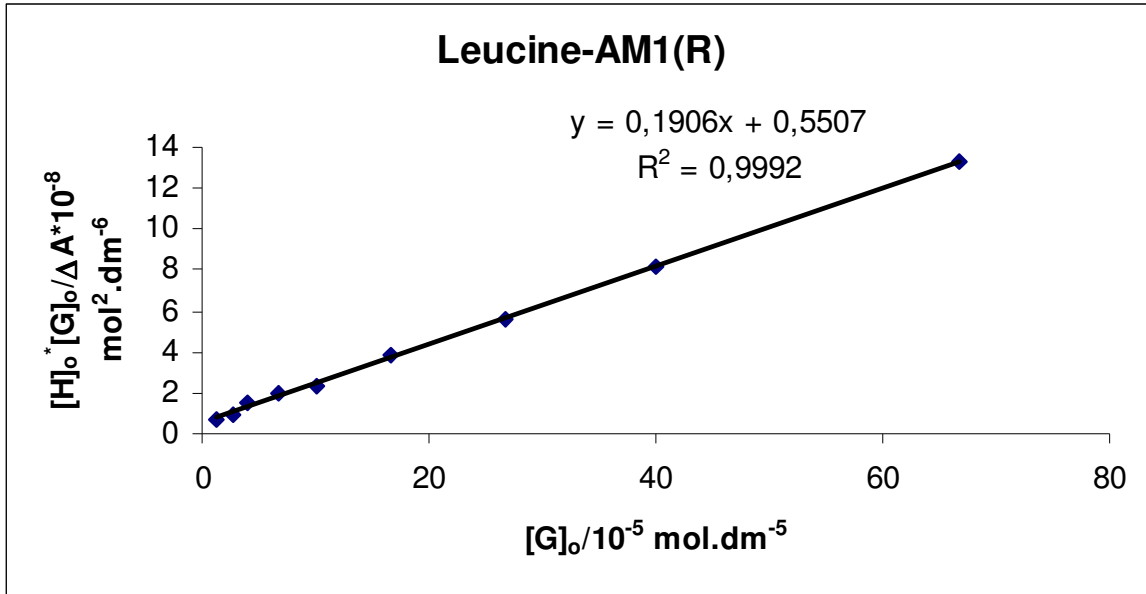
UV-titrasyon deneylerinde, host ile guest kompleksleşmekte ise, sabit konsantrasyondaki host'a değişik artan konsantrasyonlarda guest ilave edildiğinde hostsun karakteristik UV absorpsiyon spektrumunda ya düzenli bir artış ve ya azalmayla sonuçlanır. Bu çalışmada sentezlenen makrosiklikler 239 nm ve 272 nm absorpsiyon bandlarına sahiptir. Titrasyon deneyleri  $2 \times 10^{-5} M$  sabit derişimdeki Host çözeltilisine  $1.33 \times 10^{-5} - 6.67 \times 10^{-4}$  arasında değişen ve gittikçe artan guest ilave edilmesiyle elde edilen absorpsiyon bandlarındaki değişime örnek olarak fenilalanilol üniteleri içeren makrosiklik için aşağıda verilmiştir. Grafikten görüleceği gibi 239 nm absorpsiyon bandı guest ilavesiyle düzenli olarak azalırken 272 nm'deki band çok düzenli olmasa da bir artış olmaktadır.



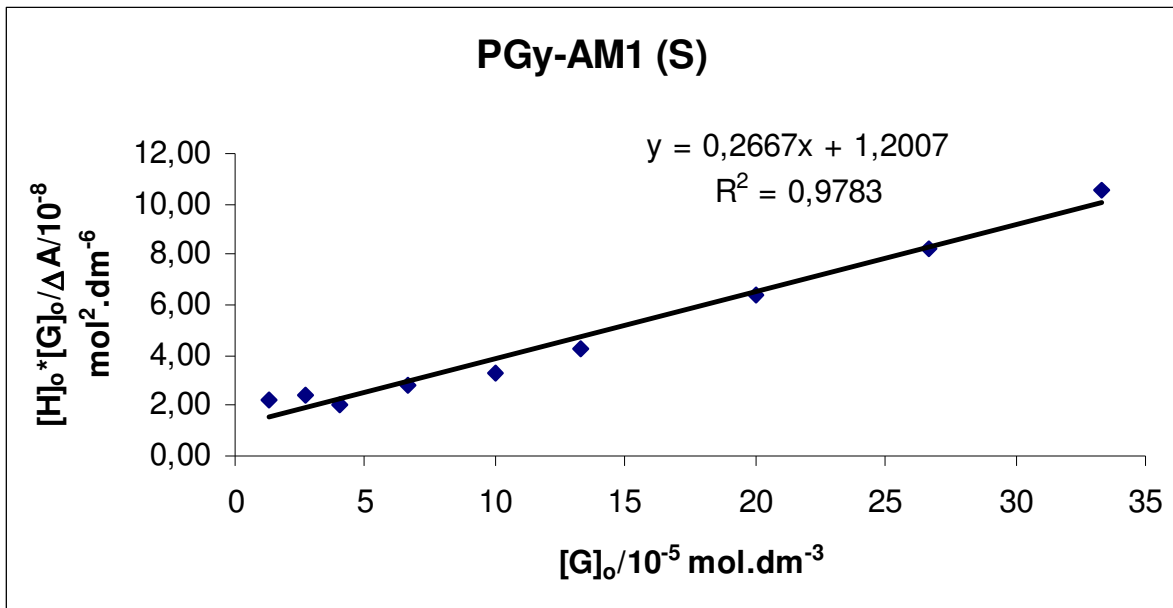
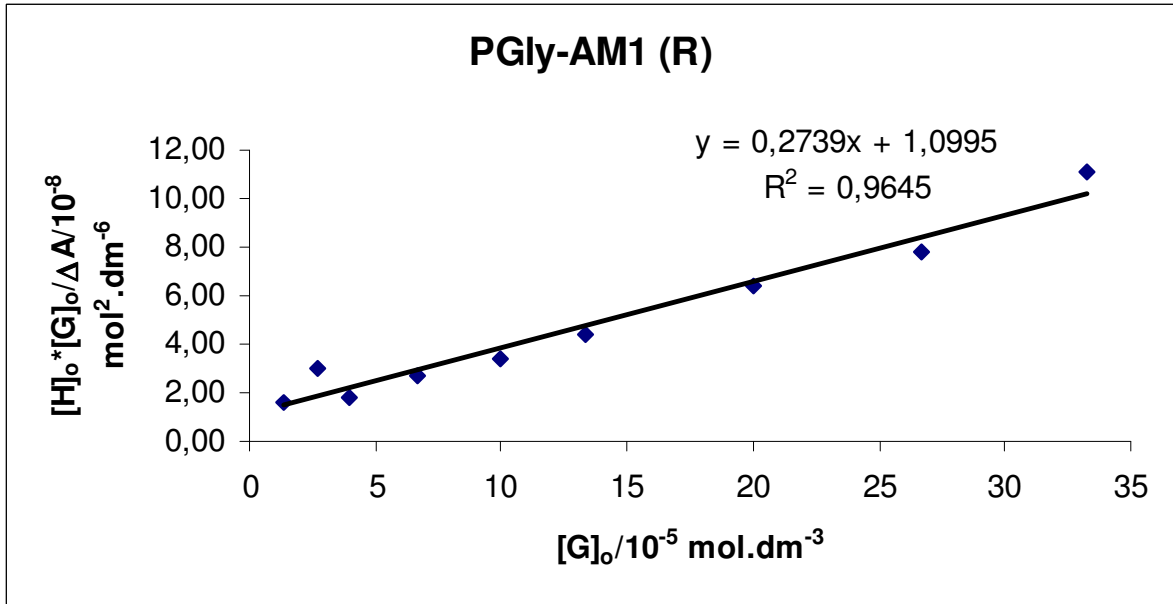
**Şekil 4.**  $1.33 \times 10^{-5}$ - $6.67 \times 10^{-4}$  M (R)-AM1(  $\alpha$ -feniletilaminhidroklorür tuzu ) varlığında  $2 \times 10^{-5}$  M Fenilalaninol Aminoalkolü İçeren Makrohalka'nın UV-vis spektrumu.

Sentezlenen makrosikliklerin bu çalışmada guest olarak kullanılan (AM1, AM2, AM3) amin tuzlarına karşı bağlanma sabitleri'nin  $[G]_0$ 'ye karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen lineer doğrulardan hesaplanmıştır. Ancak Sentezlenen her üç makrosiklik Am2 ile her hangi bir kompleksleşme yapmadığı sonucuna varılmıştır. Makrosikliklerin diğer guestlerle elde edilen lineer doğruları aşağıda verilmiştir. Bu doğrulardan hesaplanan  $K_a$  bağlanma sabitleri tabloda verilmiştir.

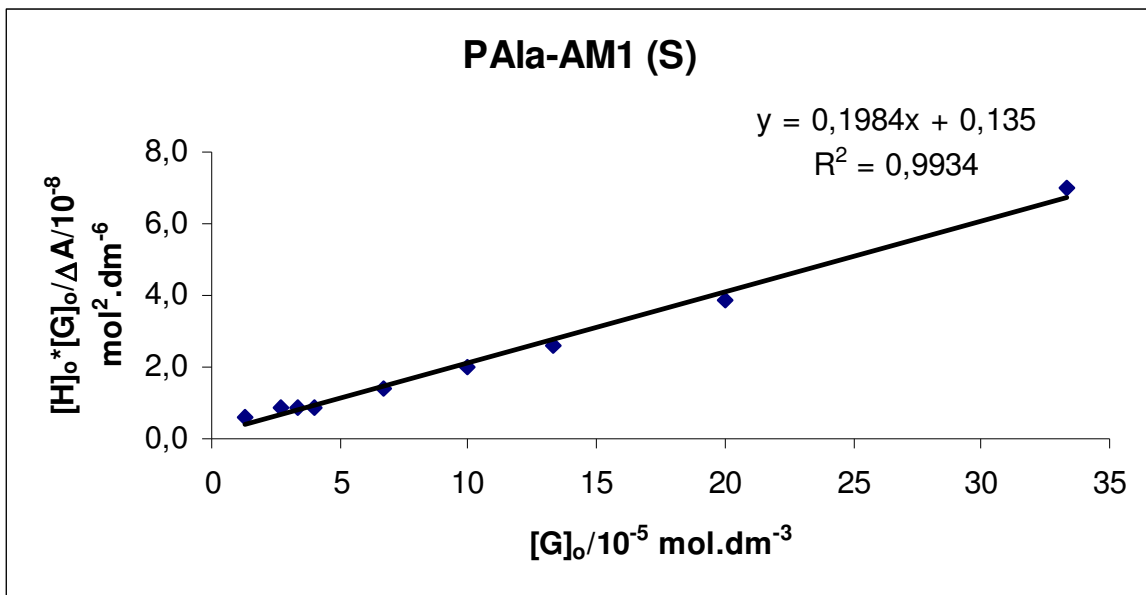
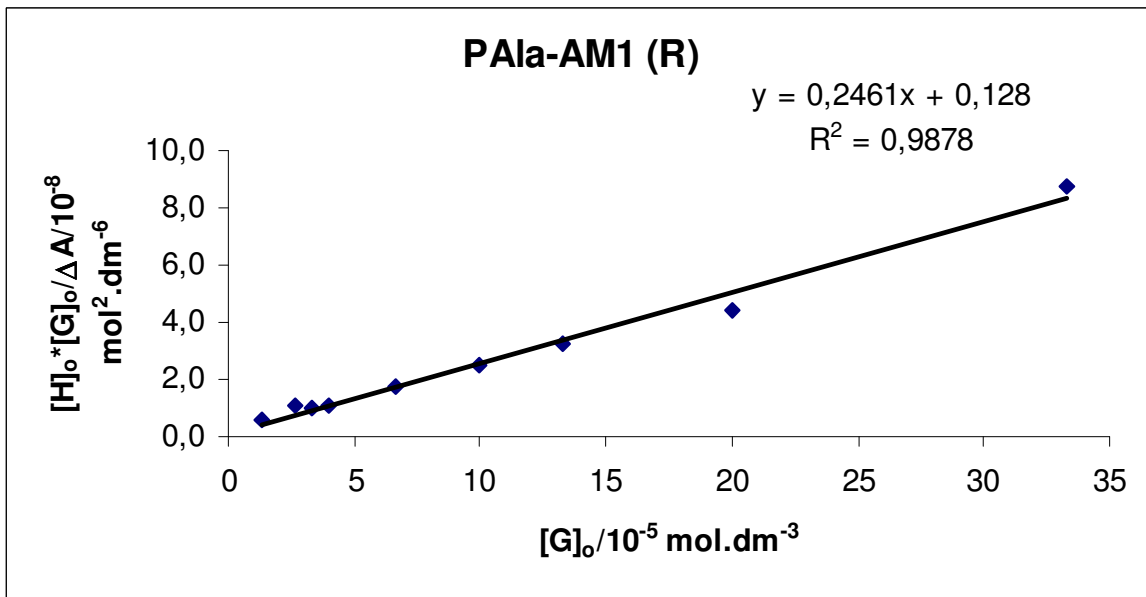




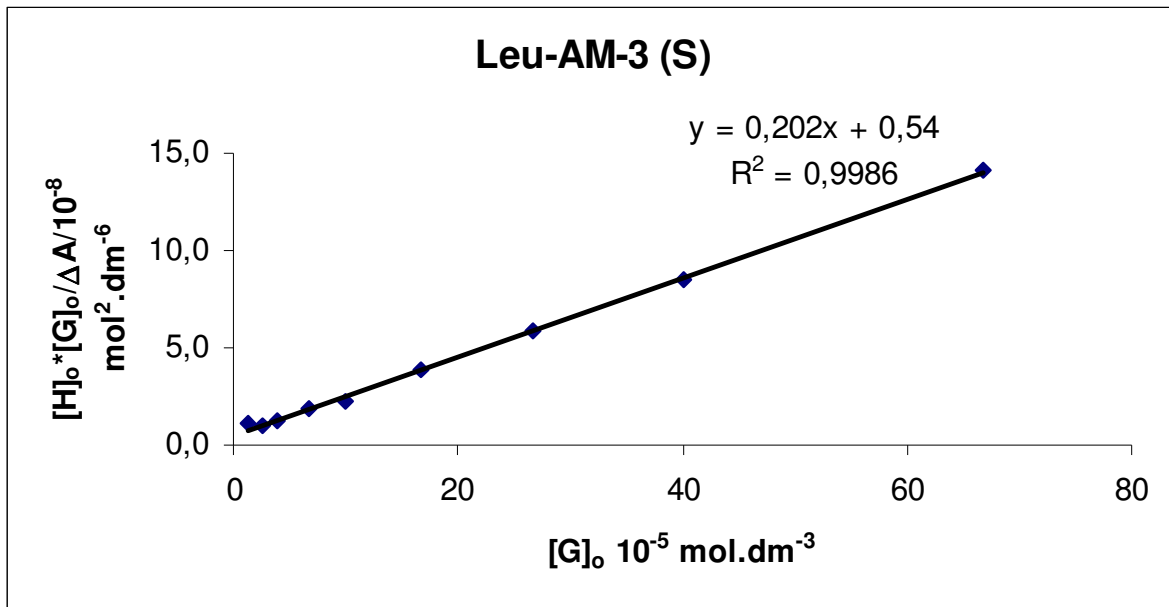
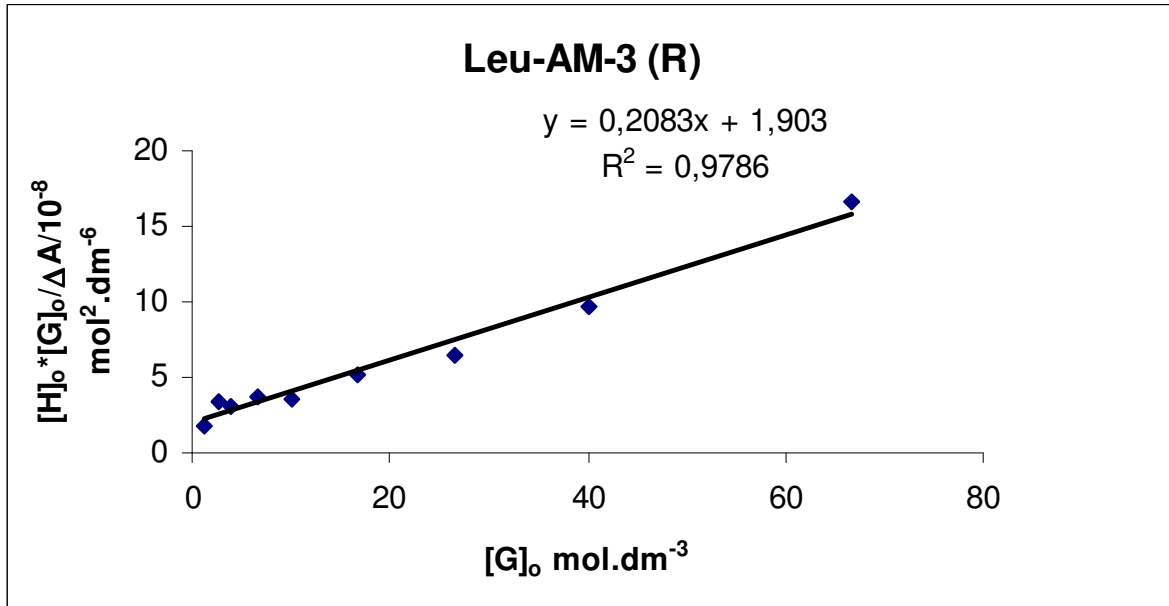
**Şekil 5.** (R)-Am1 ve (S)-Am1 tuzu ile Leucinol Aminoalkolü içeren makrosiklinin host-guest kompleksi için  $[G]_0$  değerine karşılık  $[H]_0 \cdot [G]_0 / \Delta A$  değerinin grafiği.



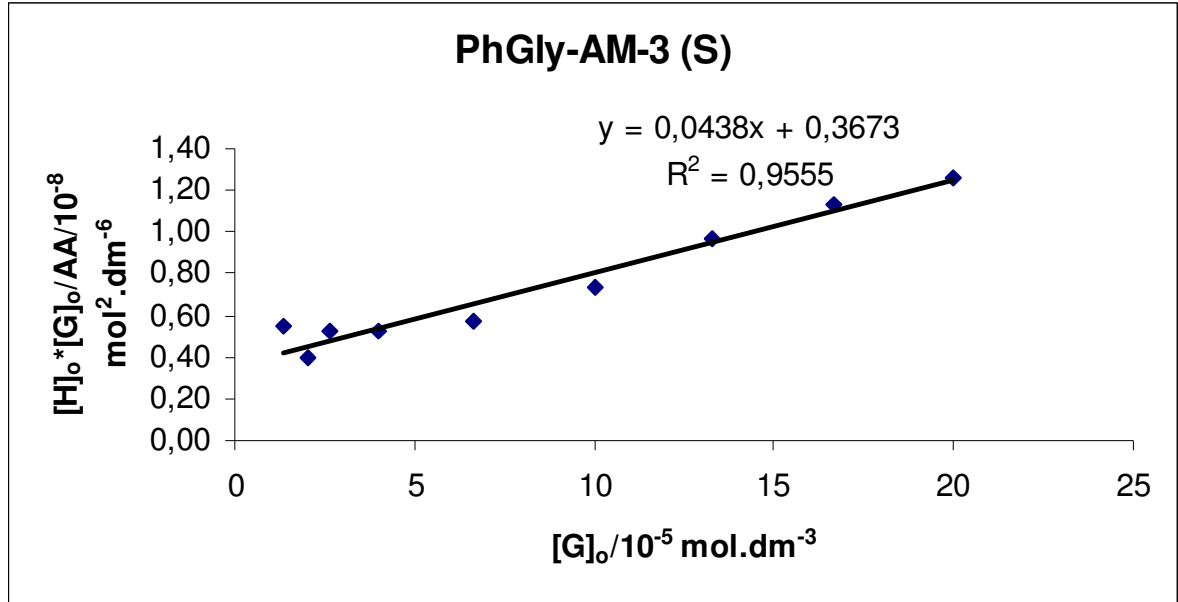
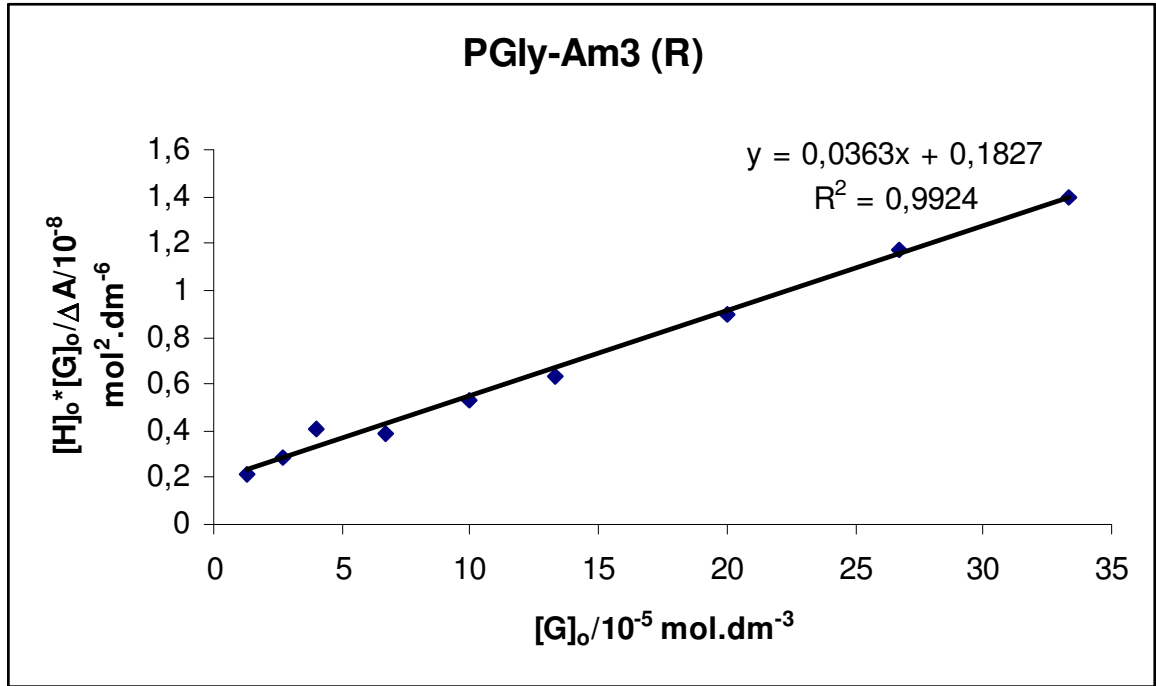
**Şekil 6.** (R)-Am1 ve (S)-Am1 tuzu ile Fenilglisinol Aminoalkolü içeren makrosikliğın host-guest kompleksi için  $[G]_0$  değerine karşılık  $[H]_0 \cdot [G]_0 / \Delta A$  değerinin grafiği.



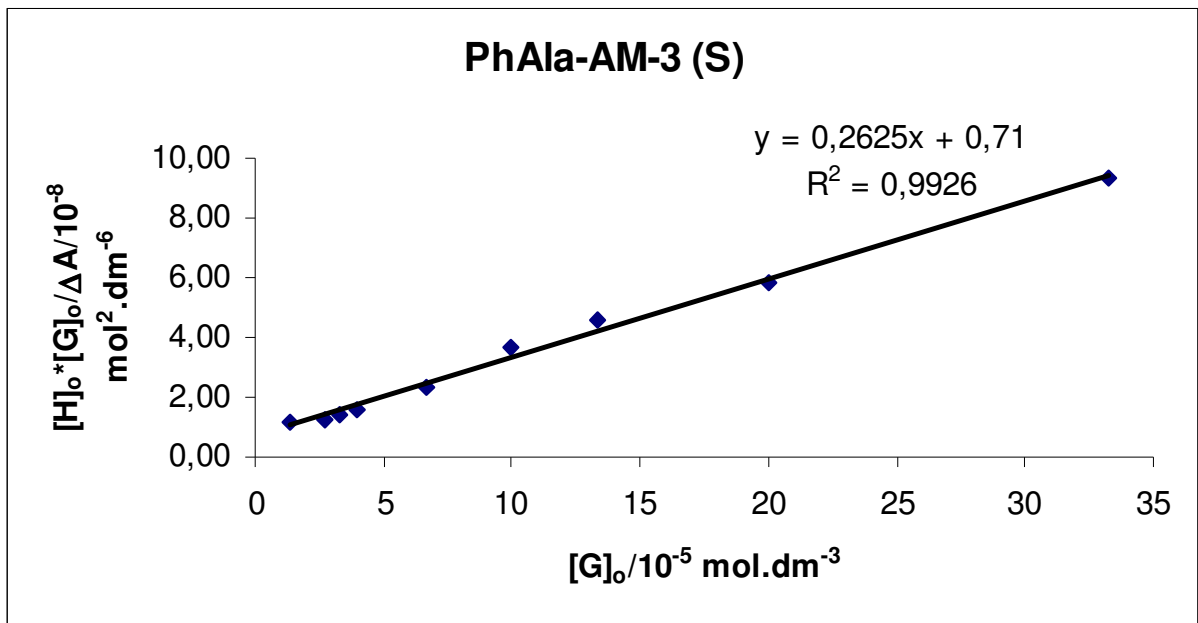
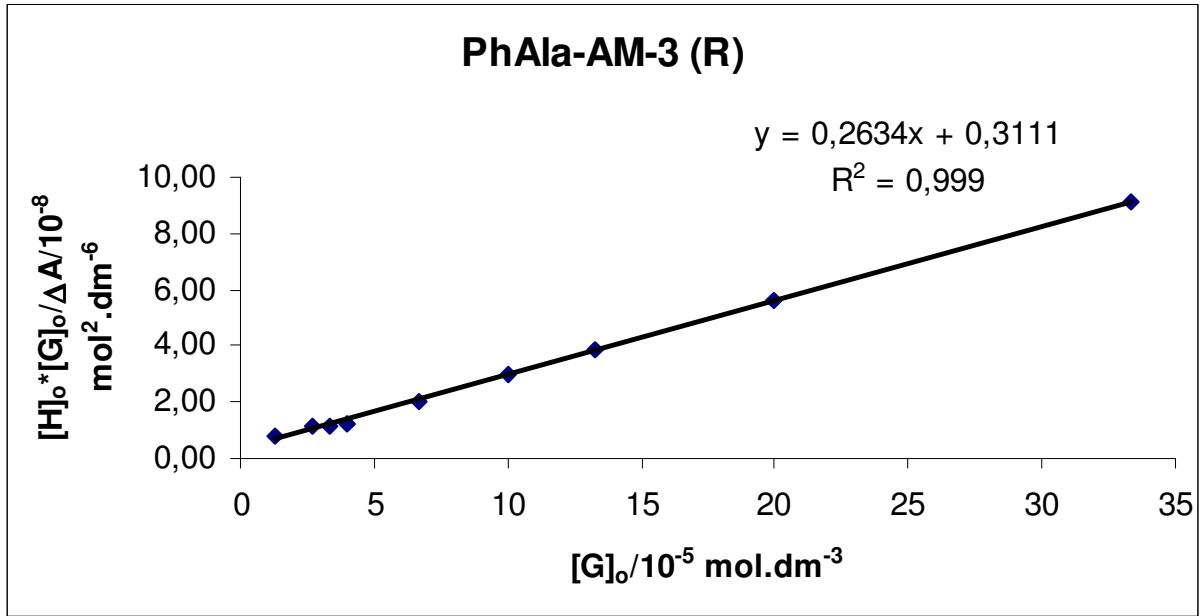
**Şekil 7.** (R)-Am1 ve (S)-Am1 tuzu ile Fenilalanilol Aminoalkolü içeren makrosikliğin host-guest kompleksi için  $[G]_0$  değerine karşılık  $[H]_0.[G]_0/\Delta A$  değerinin grafiği.



**Şekil 8.** (R)-Am3 ve (S)-Am3 tuzu ile Leucinol Aminoalkolü içeren makrosiklinin host-guest kompleksi için  $[G]_0$  değerine karşılık  $[H]_0 \cdot [G]_0 / \Delta A$  değerinin grafiği.



**Şekil 9.** (R)-Am3 ve (S)-Am3 tuzu ile Fenilglisinol Aminoalkolü içeren makrosiklinin host-guest kompleksi için  $[G]_0$  değerine karşılık  $[H]_0 \cdot [G]_0 / \Delta A$  değerinin grafiği.



**Şekil 10.** (R)-Am1 ve (S)-Am1 tuzu ile Fenilalaninol Aminoalkolü içeren makrosiklinin host-guest kompleksi için  $[G]_0$  değerine karşılık  $[H]_0 \cdot [G]_0 / \Delta A$  değerinin grafiği.

Tablo1. Makrosikliklerin  $\text{CHCl}_3$ 'de ve  $25^\circ\text{C}$ 'de Guest'lerle kompleksleşmesindeki Bağlanma sabitleri ( $K_a$ ), Gibbs serbest-enerji değişimleri ( $-\Delta G_o$ ), enantiyoseçicilik  $K_S/K_R$  ve ( $-\Delta\Delta G_o$ )'den hasaplanan ( $-\Delta\Delta G_o$ ) Değerleri

Host	Guest <sup>a</sup>	$K_a$ ( $\text{M}^{-1}$ )	$K_S/K_R$	$-\Delta G_o$ ( $\text{kJmol}^{-1}$ )	<sup>b</sup> $\Delta\Delta G_o$ ( $\text{kJmol}^{-1}$ )
<b>İzobütil Üniteli</b>					
	(R)-AM1	$(2.0\pm 0.2) \times 10^4$	2.0	2.45	0.18
	(S)-AM1	$(4.0\pm 0.3) \times 10^4$		2.63	
	(R)-AM3	$1.0 \pm 0.4) \times 10^4$	5.0	2.28	0.40
	(S)-AM3	$(5.0\pm 0.4) \times 10^4$		2.68	
<b>Benzil Üniteli</b>					
	(R)-AM1	$(2.0\pm 0.3) \times 10^5$	0.9	3.03	0.22
	(S)-AM1	$(1.8\pm 0.4) \times 10^5$		3.25	
	(R)-AM3	$4.0\pm 0.4) \times 10^4$	0.42	2.63	-0.22
	(S)-AM3	$(1.67\pm 0.2) \times 10^4$		2.41	
<b>Fenil Üniteli</b>					
	(R)-AM1	$(3.1\pm 0.2) \times 10^4$	0.49	2.56	- 0.18
	(S)-AM1	$(1.5\pm 0.3) \times 10^4$		2.38	
	(R)-AM3	$(1.0\pm 0.4) \times 10^4$	5.0	2.28	0.40
	(S)-AM3	$(5.0\pm 0.5) \times 10^4$		2.68	

<sup>a</sup>AM1:  $\alpha$ -feniletilaminhidroklorür tuzu; AM2:  $\alpha$ -(-1-naftil) etilaminhidroklorür; AM3:  $\alpha$ -sikloheksilaminhidroklorür

<sup>b</sup> $\Delta\Delta G_o = \Delta G_o(S) - \Delta G_o(R)$

## 8. SONUÇ VE TARTIŞMA

Biyokimyasal sistemlerde temel olaylardan biri olan moleküler tanıma, supramoleküler kimyanın odak noktasıdır. Genetik bilgiyi geri kazanma ve depolama, enzim substrat etkileşimleri, selektif kompleksleşme ve iyonofor antibiyotiklerle hücre membranına metal iyonlarının taşınması ya da biyokimyasal yolla şekerlerin ve aminoasitlerin tek enantiyomerik formlarının metabolizması gibi örnekler moleküler tanımayı teşkil eder. Bu yüzden, farklı türdeki sentetik makrosikliklerin sentezi, tasarımı ve moleküler tanıma yetenekleri üzerindeki çalışmalar hızla artış göstermiştir. Özellikle optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin sentezi ve bunların kiral bileşiklerle enantioselektif tanınmaları oldukça dikkat çekici hale gelmiştir. Amin ve protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları (building blocks) olmalarından dolayı önemlidir. Aminoasitler, doğal canlı sistemlerinde proteinlerin önemli bileşenidirler ve bunların değişik tip moleküller arası etkileşimlerin varlığında çeşitli moleküllerle olağanüstü kompleksleşme yetenekleri vardır. Enantiyomerik tanıma biyolojik moleküllerin temel özelliğidir. Örneğin, çoğu enzim sistemleri için karakteristiktir. Enzimlerin aktif yerleri asimetriktir ve bir substratın enantiyomer çiftinin üyeleri, enzimle farklı hız ve farklı serbest enerjiyle reaksiyona girer. Aminoasitler veya aminoasitlerin türevleri, siklodekstrinler, proteinler ve düz veya dallanmış karbohidrat türevleri (örneğin, selüloz veya amilaz) gibi çalışılmış bileşik tipleri arasında kiral taç eterler primer amin içeren bileşiklerin rezolüsyonu için LC' de kiral durağan (stationary) fazda kullanılan en başarılı selektörler olarak tanımlanmaktadır. Kiral makrosiklik bileşiklerin gelecekte enantiyomerik ayırmalarda önemli bir rol oynayacağı tahmin edilmektedir.

Bu çalışmada, p-metil fenolden çıkılarak oldukça fonksiyonel üç adet makrosiklikğin sentezi başarılmıştır. Aslında bu çalışmada başlangıçta amacımız tetrabomür (2,6- Bis [[2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin) bileşiğini kiral aminoalkoller ile etkileştirerek meteryal metot kısmında verilen (S,S,S,S)-1 bileşiğini elde etmek ve daha sonra bu bileşiği dietilen glikol ve trietilenglikol ditosilat ile amin gurubu üzerinde halkalaştırarak bisiklik makrosiklikler sentezlemektir. Ancak tetrabomür (2,6- Bis [[2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin) bileşiği kiral aminoalkoller ile etkileştirildiğinde, bir taraftan doğrudan halkalaşma olurken diğer iki aminoalkol grubunun halkalaşmadan açık yan kollar olarak kaldığı bu makrosiklikler elde edilmiştir. Bu durum gerek aminoalkol ekivalent gerekse de aşırı olarak alındığında aynı sonucu vermiştir. Bu bir tarafta kapanmada pridin ünitesinin bir template etki olarak davrandığı düşünülmektedir.

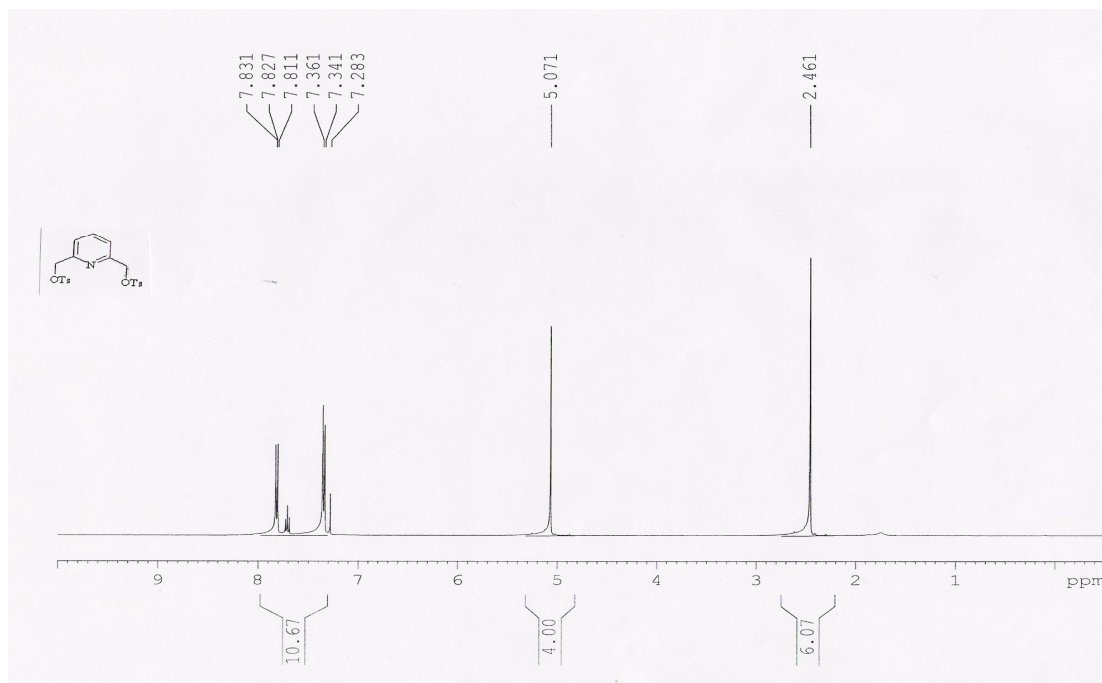


Çalışmanın ikinci aşamasında, sentezlenen makrosiklikler çeşitli protonlanmış amin amin bileşiklerinin enantiyomerik tanınmasında kullanılmıştır. Enantiyomerik tanıma çalışmalarında UV-vis, NMR, IR gibi spektroskopik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada enantiyomerik tanıma çalışmaları UV-titrasyon metoduyla yapılmıştır.

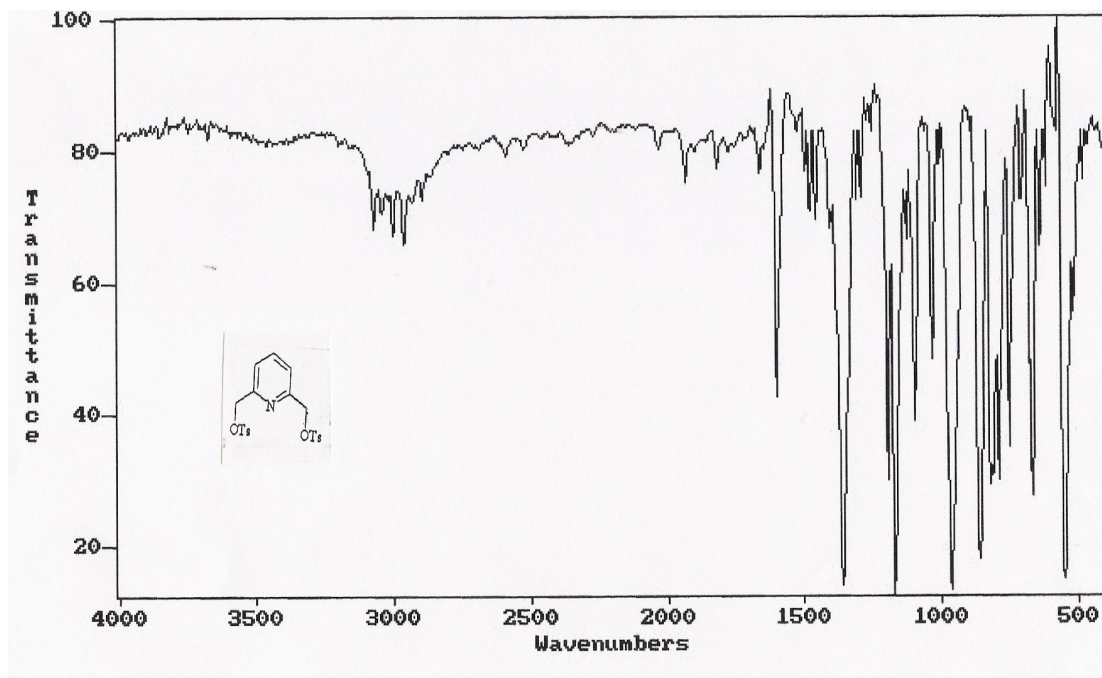
Enantiyomerik tanıma çalışmalarında İzobütil Üniteli (leusinol yan grublu) makrosikliğin (R)-AM1, (S)-AM1, (R)-AM3, (S)-AM3 tuzlarıyla bağlanma sabitleri sırasıyla  $2.0 \times 10^4$ ,  $4.0 \times 10^4$ ,  $1.0 \times 10^4$ ,  $5.0 \times 10^4$ ; Benzil Üniteli (fenilalaninol yan grublu) makrosiklik için (R)-AM1, (S)-AM1, (R)-AM3, (S)-AM3 tuzlarıyla bağlanma sabitleri sırasıyla  $2.0 \times 10^5$ ,  $1.8 \times 10^5$ ,  $4.0 \times 10^4$ ,  $1.67 \times 10^4$  ve Fenil Üniteli (fenil glisinol yan grublu) makrosiklik için (R)-AM1, (S)-AM1, (R)-AM3, (S)-AM3 tuzlarıyla bağlanma sabitleri sırasıyla  $3.1 \times 10^4$ ,  $1.5 \times 10^4$ ,  $1.0 \times 10^4$ ,  $5.0 \times 10^4$  M<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. Bu sonuçlardan; genel olarak makrosiklerin fenil etilamin ve sikloheksil etilamin hidroklorür guestleriyle (AM1 ve AM3) çok güçlü kompleksler verdiği görülmektedir. İzobütil Üniteli makrosikliğin AM1 için enantiyomerik tanıma faktörü ( $K_S / K_R$ ) 2.0 iken, AM3 için bu değer 5.0 olarak gözlenmiştir. Benzil Üniteli (fenilalaninol yan grublu) makrosikliğin AM1 için enantiyomerik tanıma faktörü ( $K_R / K_S$ ) 1.1 iken, AM3 için bu değer 2.4 olarak gözlenmiştir. Fenil üniteli (fenil glisinol yan grublu) makrosikliğin AM1 için enantiyomerik tanıma faktörü ( $K_S / K_R$ ) 0.49 iken, Am3 için bu değer 5.0 olarak gözlenmiştir. Makrosikliklerin AM1 ve AM3'e karşı enantiyoseçicilikleri karşılaştırıldığında her üç makrosikliğin AM3'ün enantiyomerleri arasında daha iyi bir enantiyoselektivite gösterdikleri görülmüştür. Bu durum AM2 tuzlarındaki sikloheksil grubu ile makrosiklik üzerindeki grupların sterik itmelerine bağlanabilir. Ancak AM2 için her üç makrosiklik ile enantiyomerik çalışmalarında bir sonuç alınamamıştır. Çünkü titrasyon deneyleri sırasında absorbansta ne düzenli bir artış ne de düzenli bir azalma tespit edilememiştir. Bazen azalma olurken bazen de artış gözlenmiştir. Bunun nedeni, ya makrosiklikler ile AM2 guestleri arasında bir kompleksleşme olmamakta ya da AM2 guestlerindeki naftil grupları ile makrosikliğin karakteristik UV spektrumlarının aynı dalga boylarına yakın yerde absorbans vermelerine bağlanabilir. Her ne kadar kör çözeltilisine AM2 tuzu eklenerek bu neden giderilmeye çalışıldıysa da absorbansataki düzensiz değişim giderilememiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada yeni ve fonksiyonel üç adet makrosiklik sentezlenmiş ve bu makrosikliklerin AM1 ve AM2 guestlerine karşı enantiyomerik tanıma kullanışlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

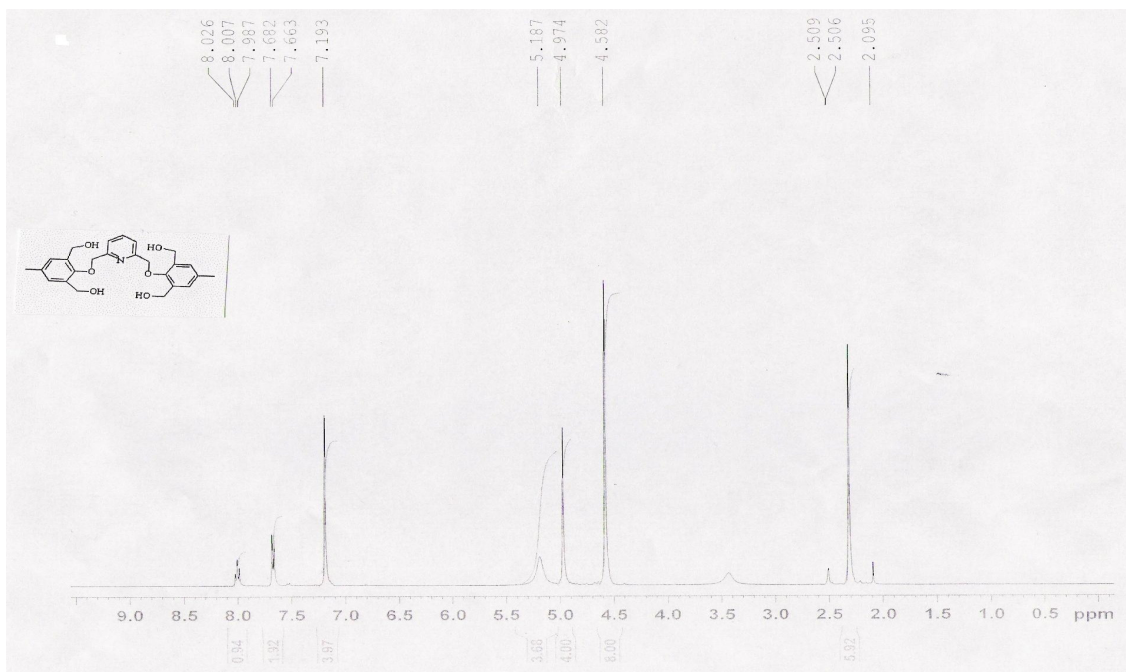
## 9. SPEKTRUMLAR



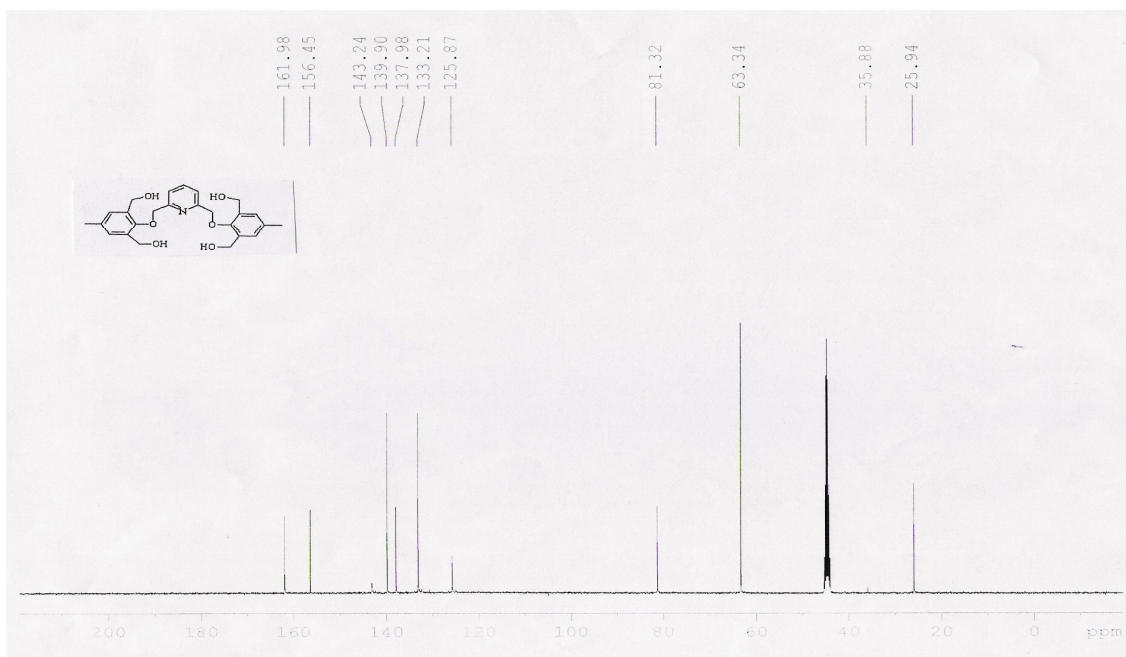
Spektrum 1. 2,6-Bis(hidroksimetil)piridinditosilat (2,6-Piridindimetanoditosilat)'ın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



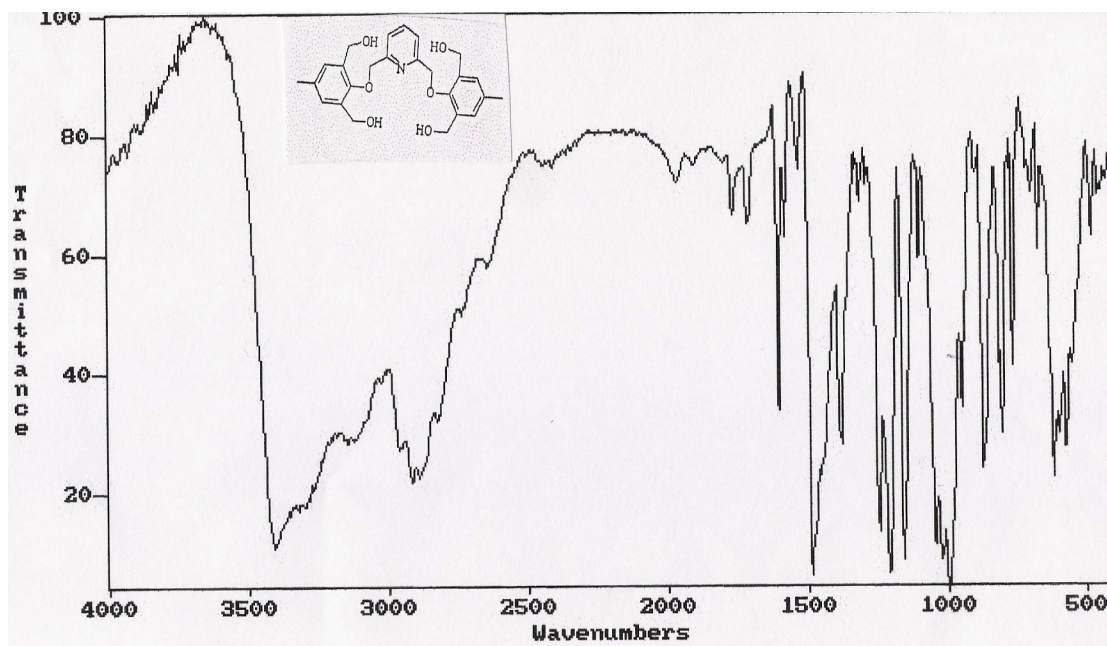
Spektrum 2. 2,6-Bis(hidroksimetil)piridinditosilat (2,6-Piridindimetanoditosilat)'ın IR spektrumu.



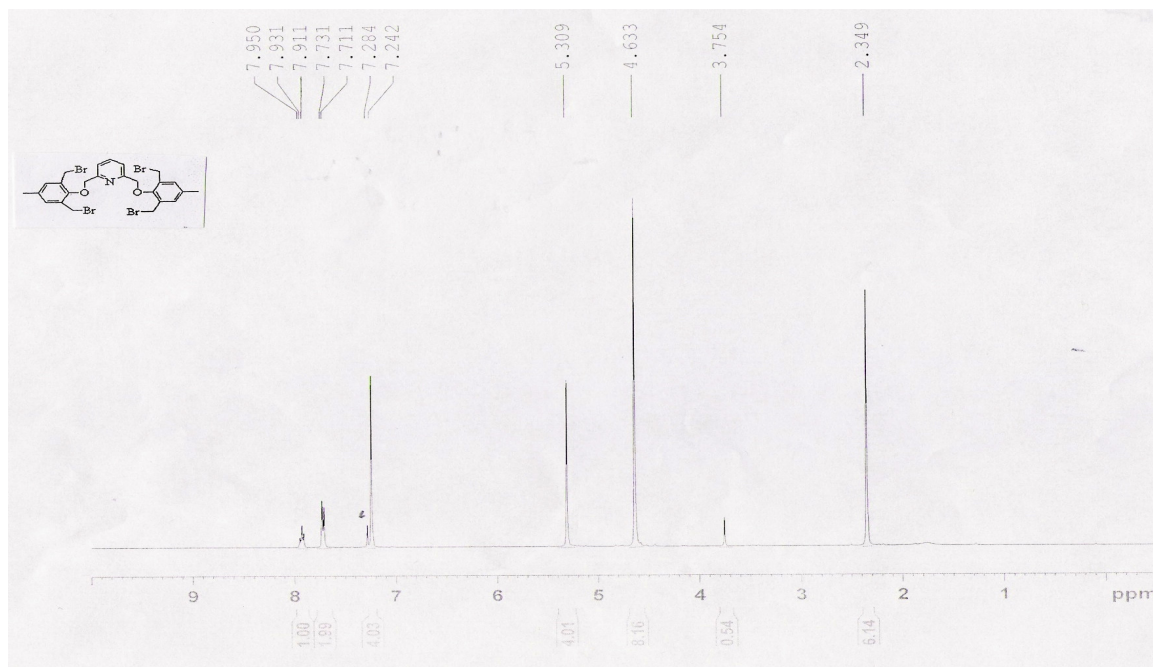
Spektrum 3. 2,6- Bis [ [2',6'-bis( hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]- metil ] piridin'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Spektrum 4. 2,6- Bis [ [2',6'-bis( hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]- metil ] piridin'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

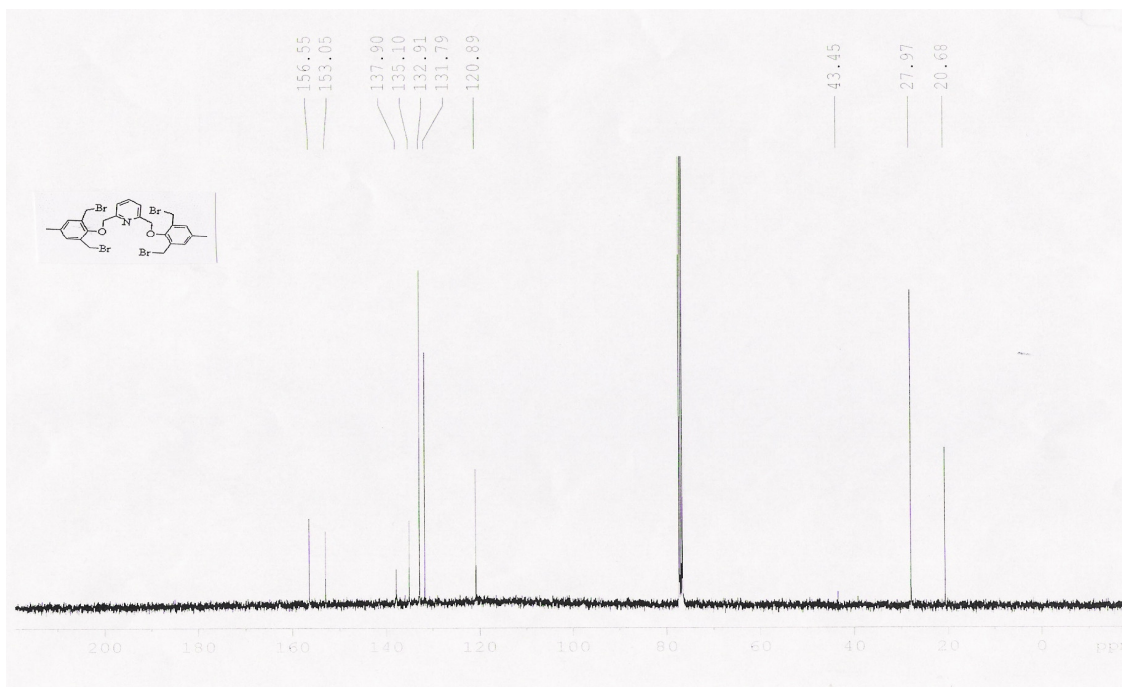


Spektrum 5. 2,6- Bis [ [2',6'-bis( hidroksimetil)-4'-metilfenoksi]- metil ] piridin'in IR spektrumu

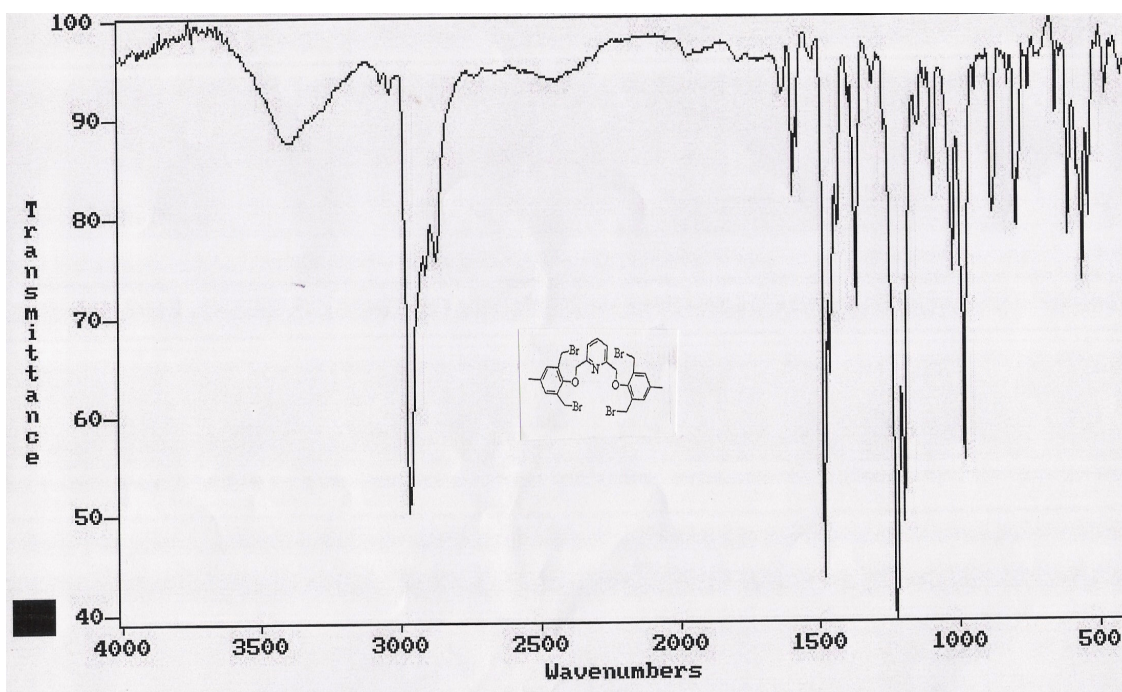


Spektrum 6. 2,6- Bis [ [2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil ] piridin'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

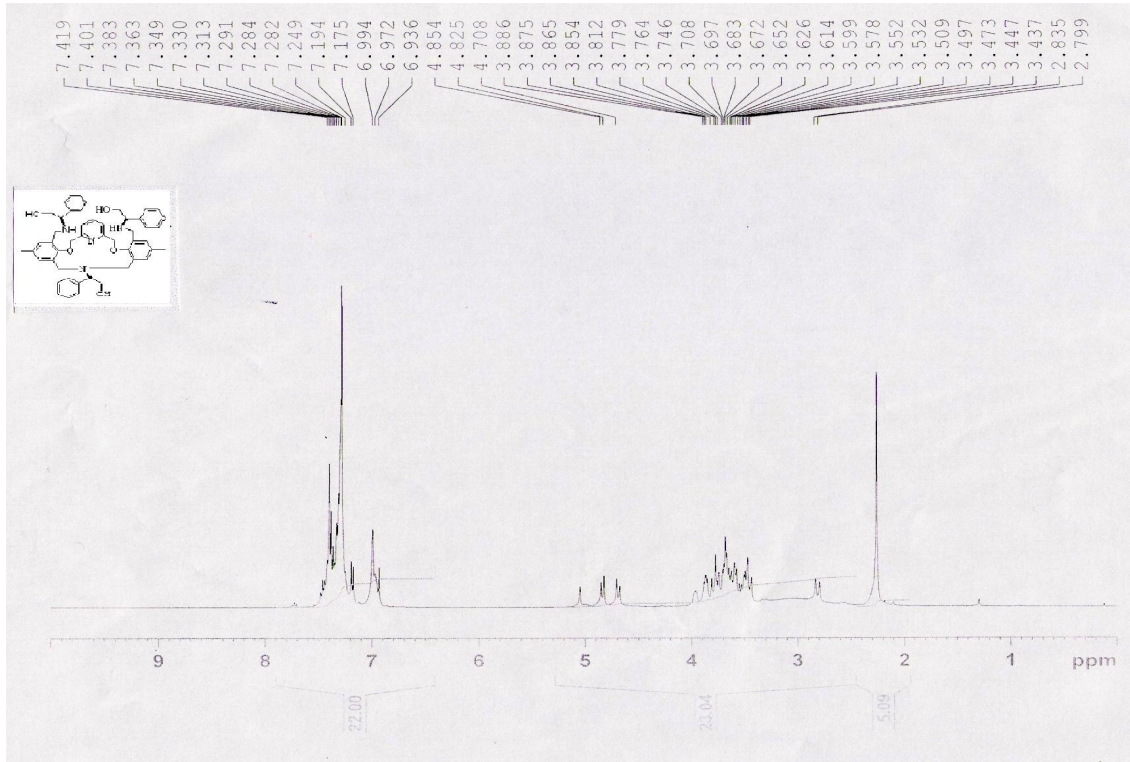




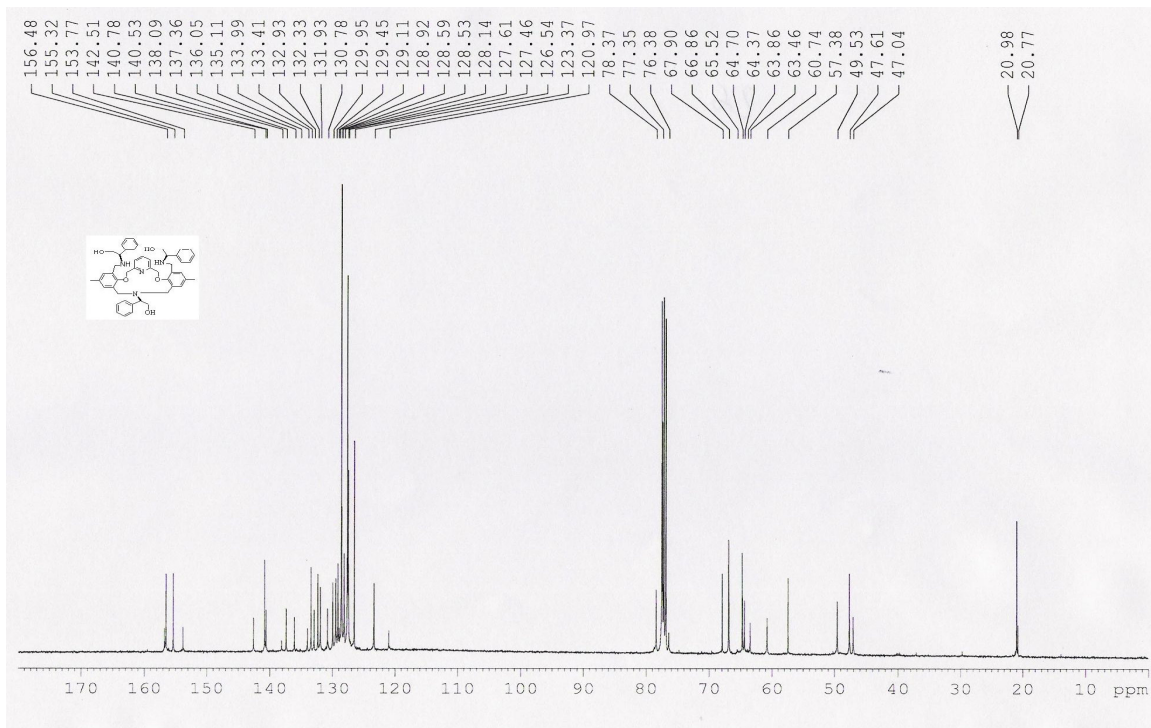
Spektrum 7. 2,6- Bis [ 2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Spektrum 8. 2,6- Bis [ 2',6'-bis(bromometil)-4'-metilfenoksi]-metil] piridin'in IR spektrumu

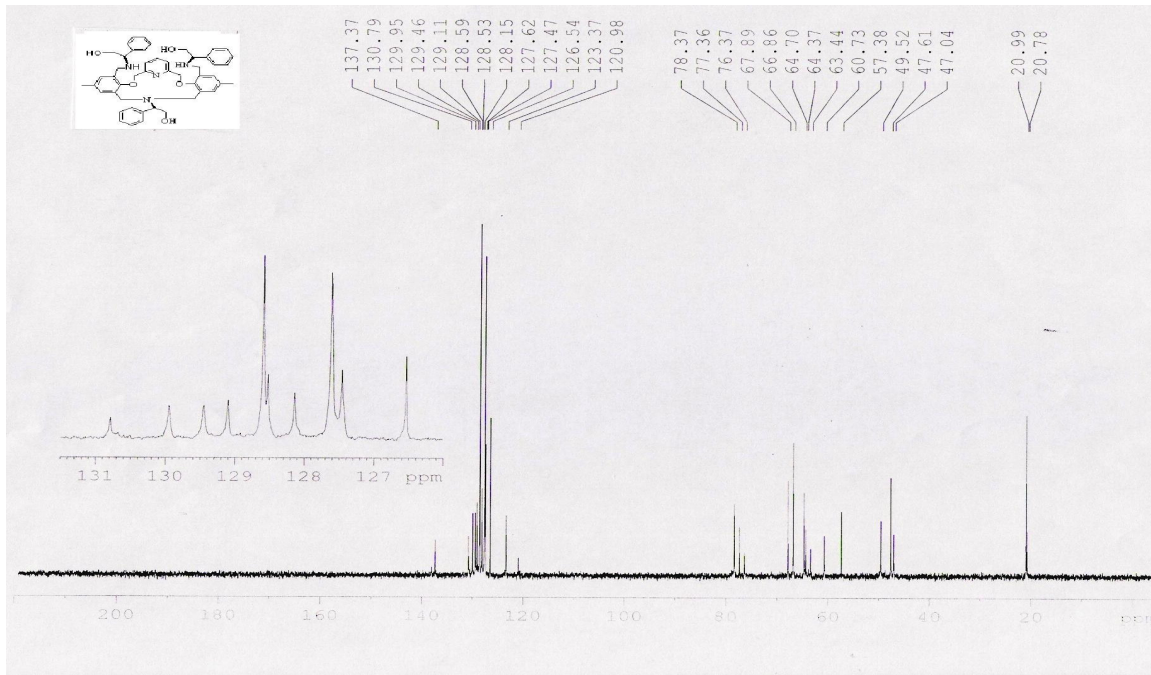


Spektrum 9. Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

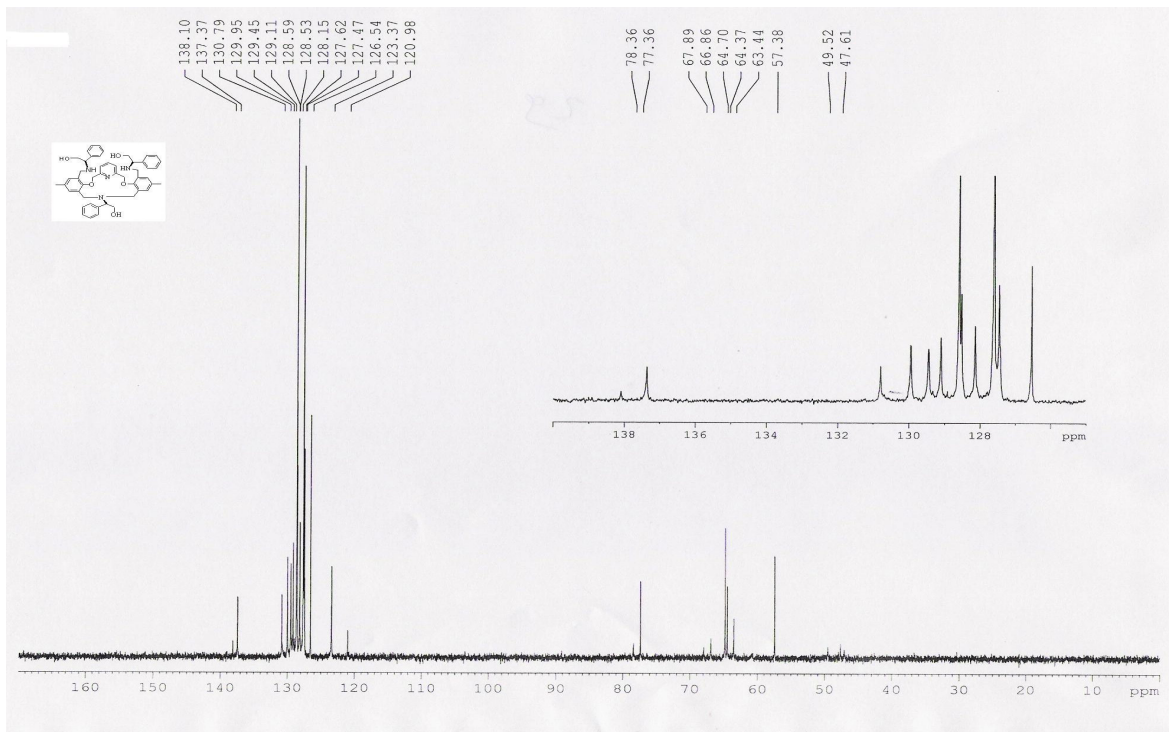


Spektrum 10. Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum



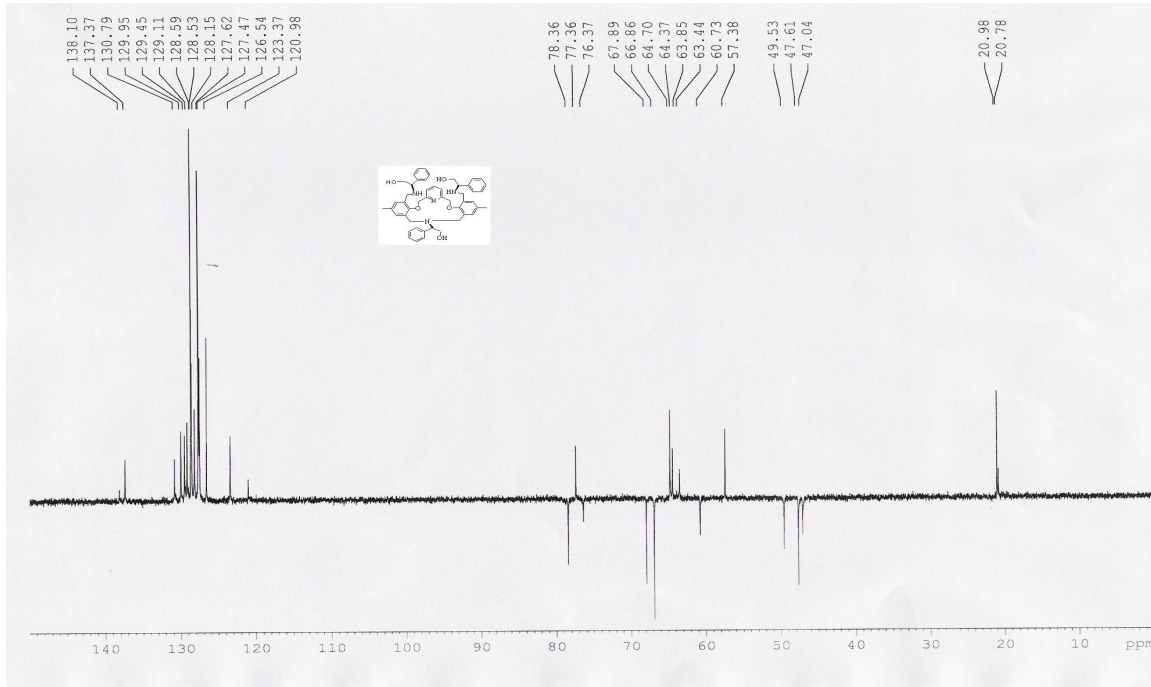


Spektrum 11. Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın DEPT 45 spektrumu

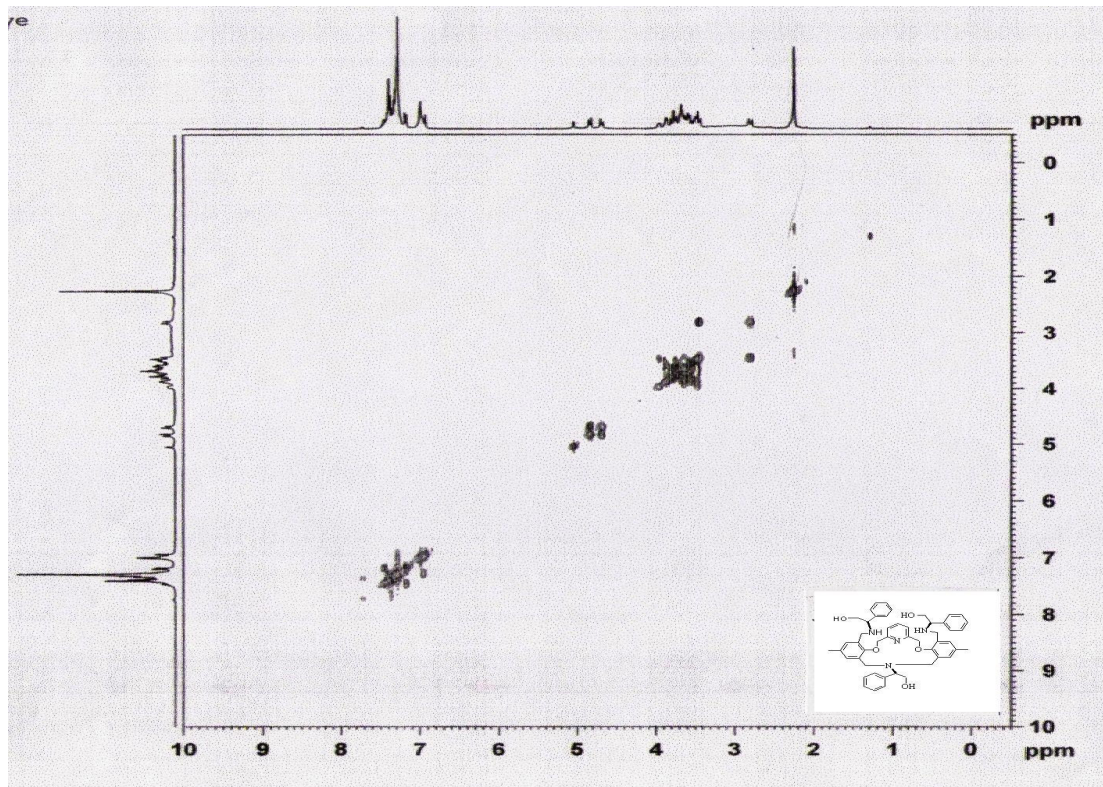


Spektrum 12. Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın DEPT 90 spektrum

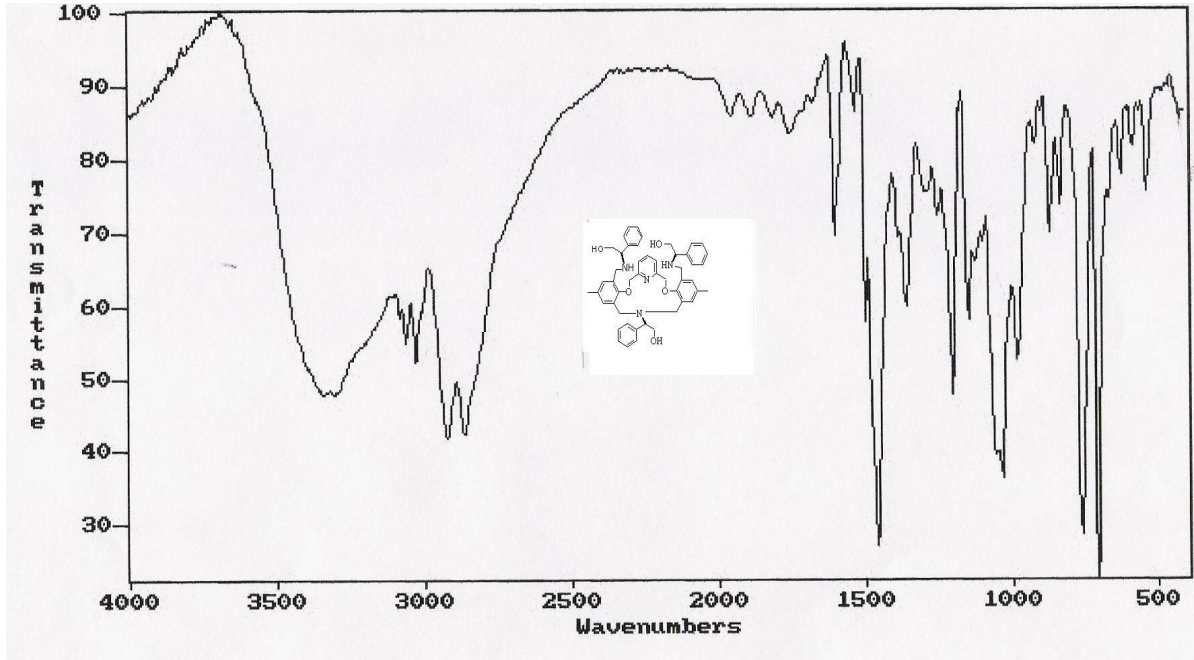




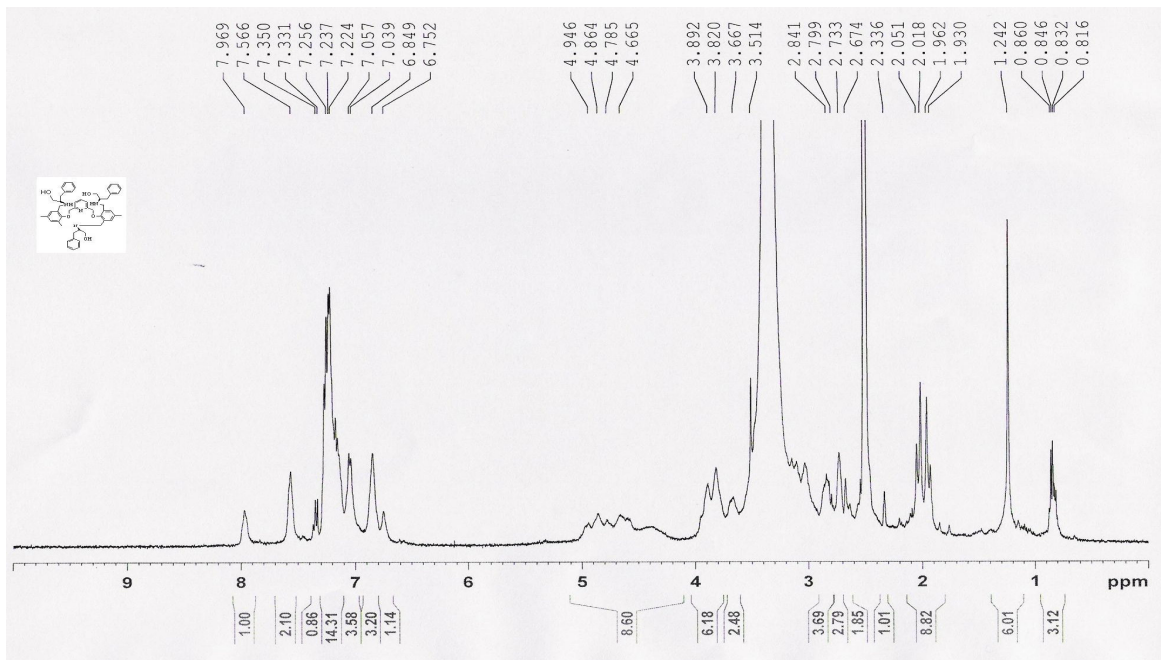
Spektrum 13. Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın DEPT 135 spektrumu



Spektrum 14. Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın COSY spektrumu

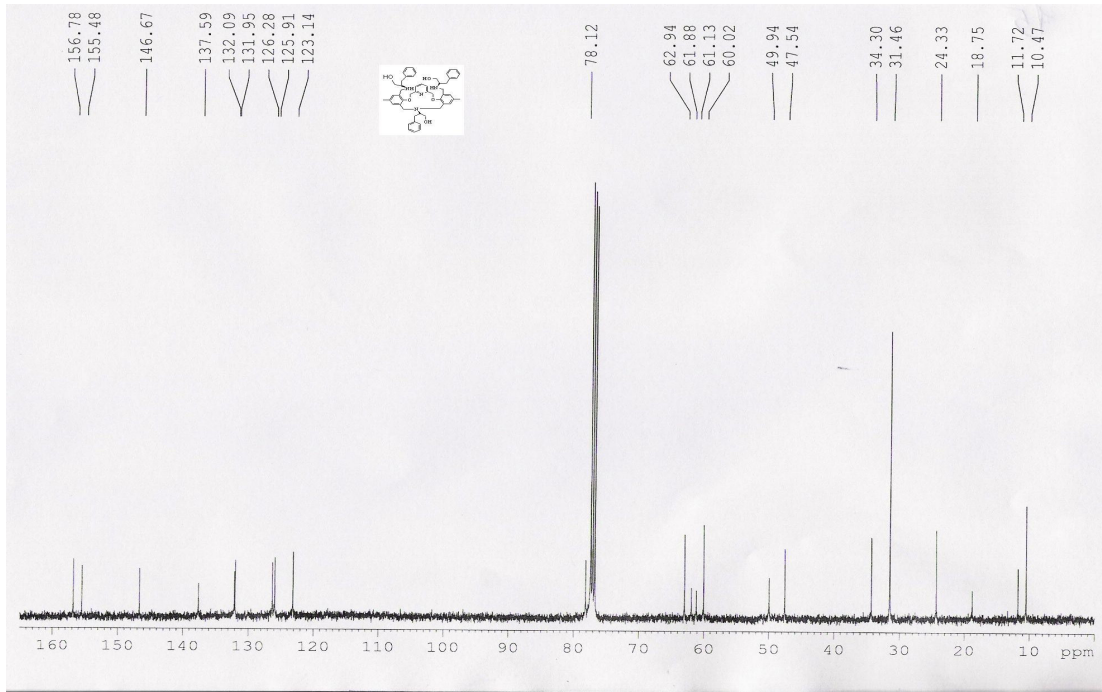


Spektrum 14. Fenilglisinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın IR spektrumu

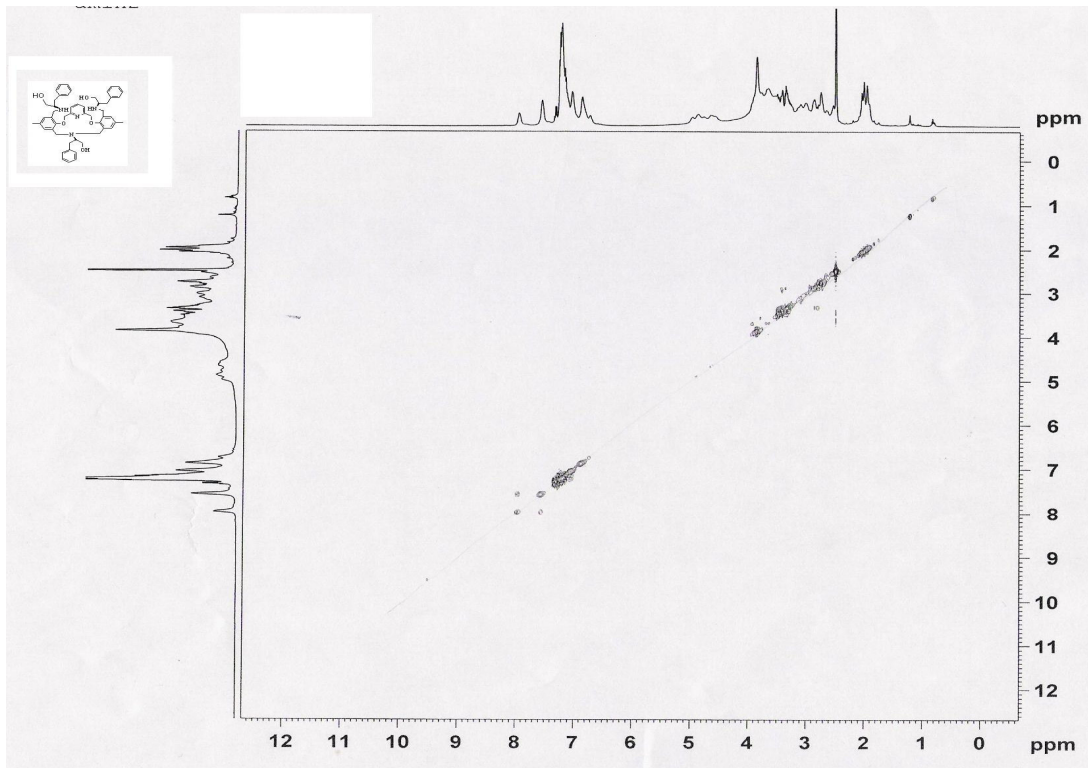


Spektrum 14. Fenilalaninol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

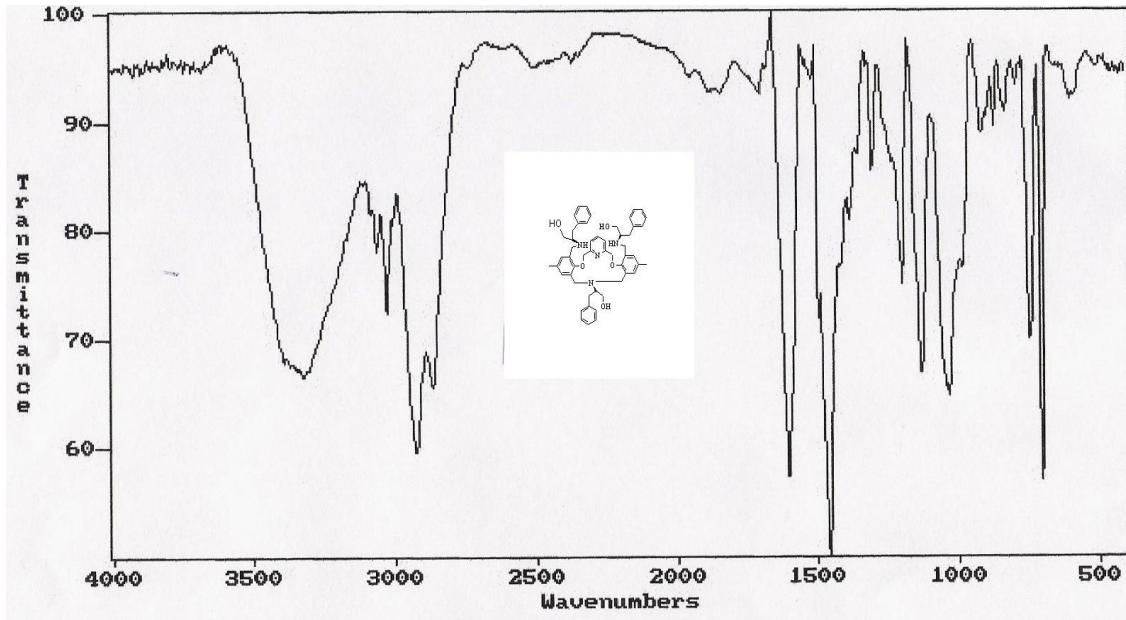




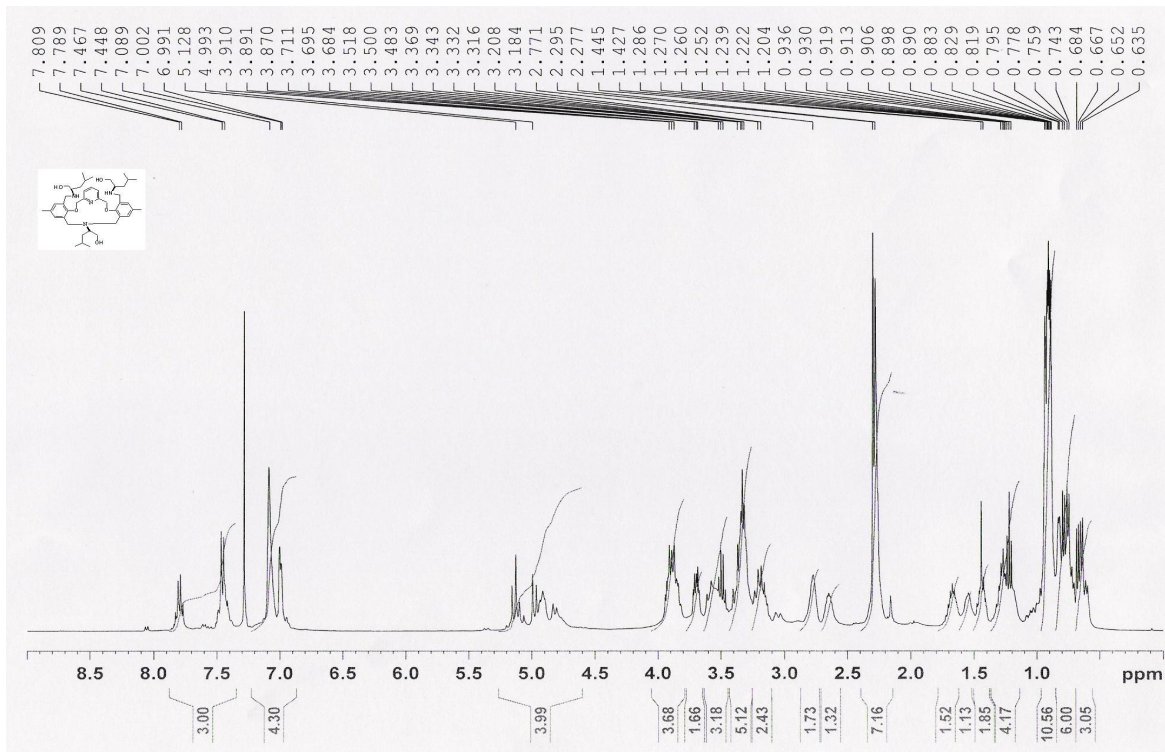
Spektrum 15. Fenilalaninol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



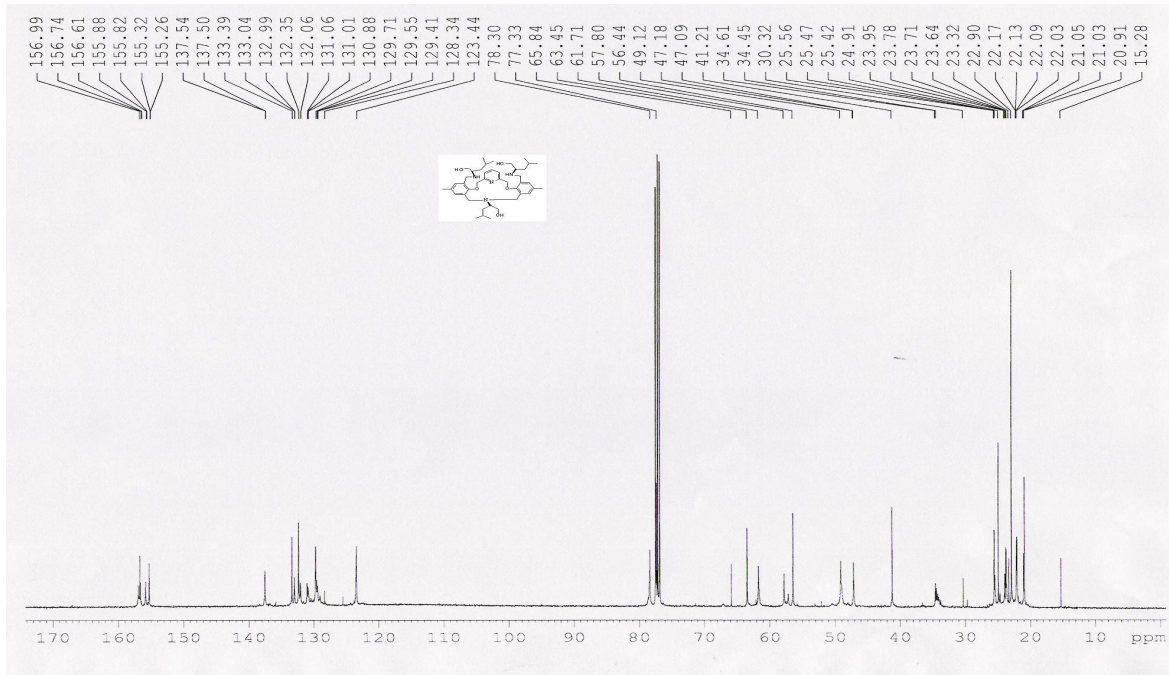
Spektrum 16. Fenilalaninol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın COSY spektrumu



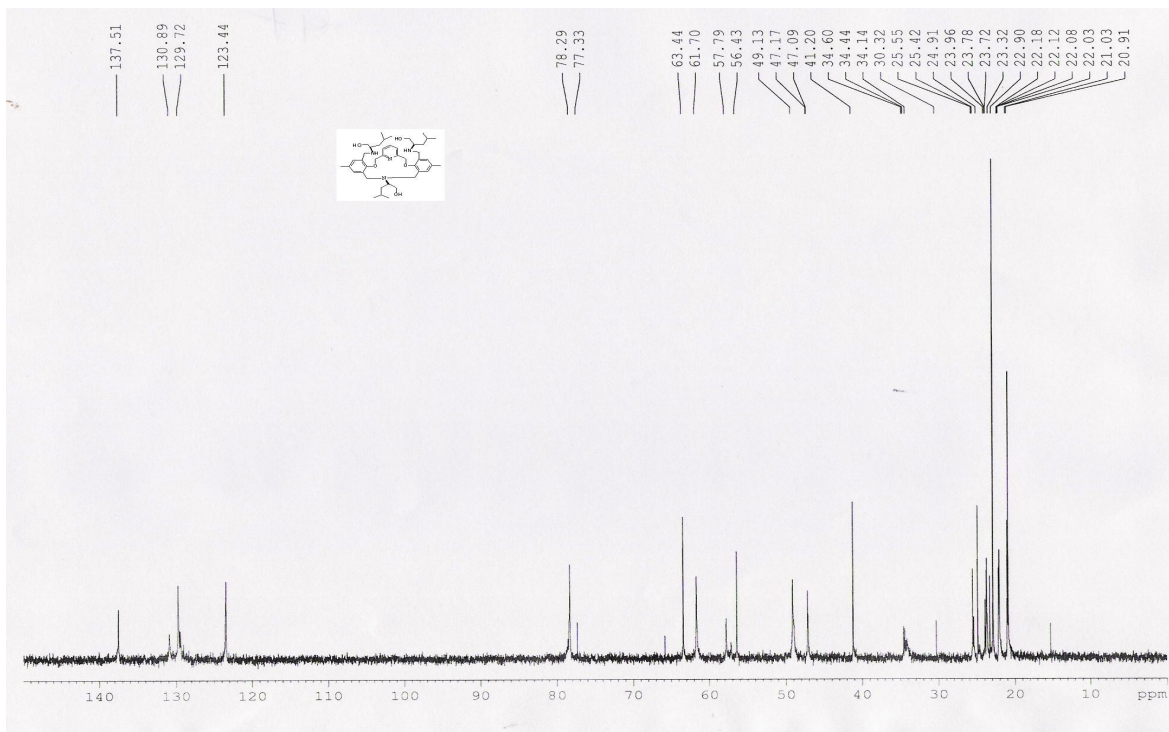
Spektrum 17. Fenilalaninol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın IR spektrumu



Spektrum 18. Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın <sup>1</sup>H NMR spektrumu

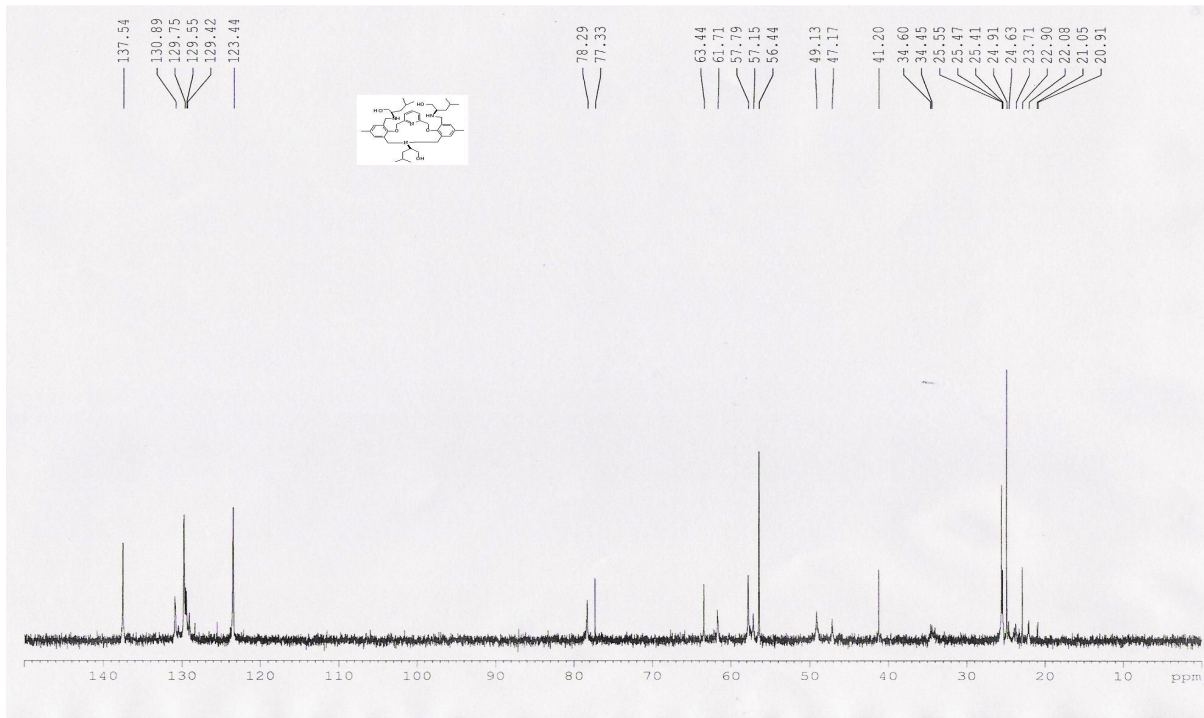


Spektrum 19. Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkannın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

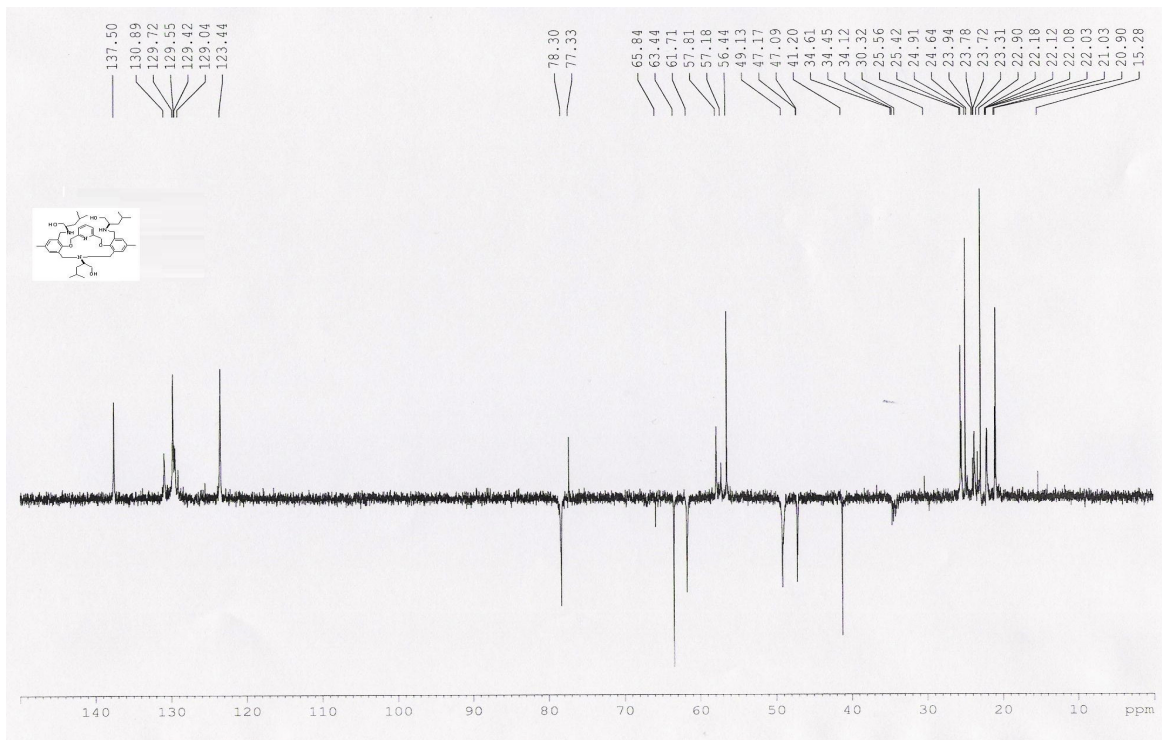


Spektrum 20. Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkannın DEPT 45 spektrumu

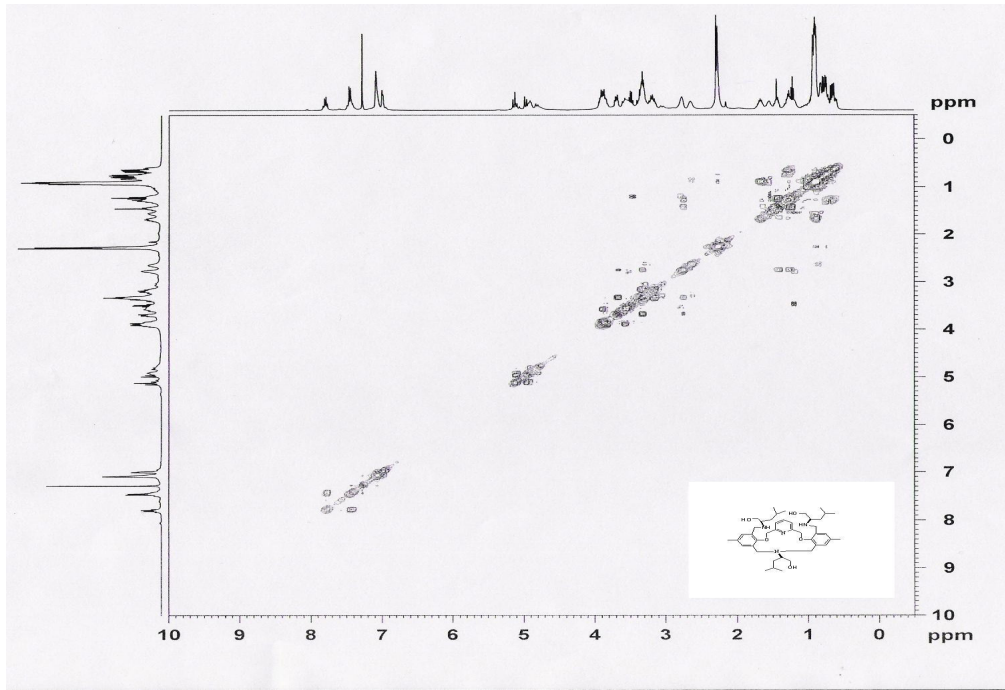




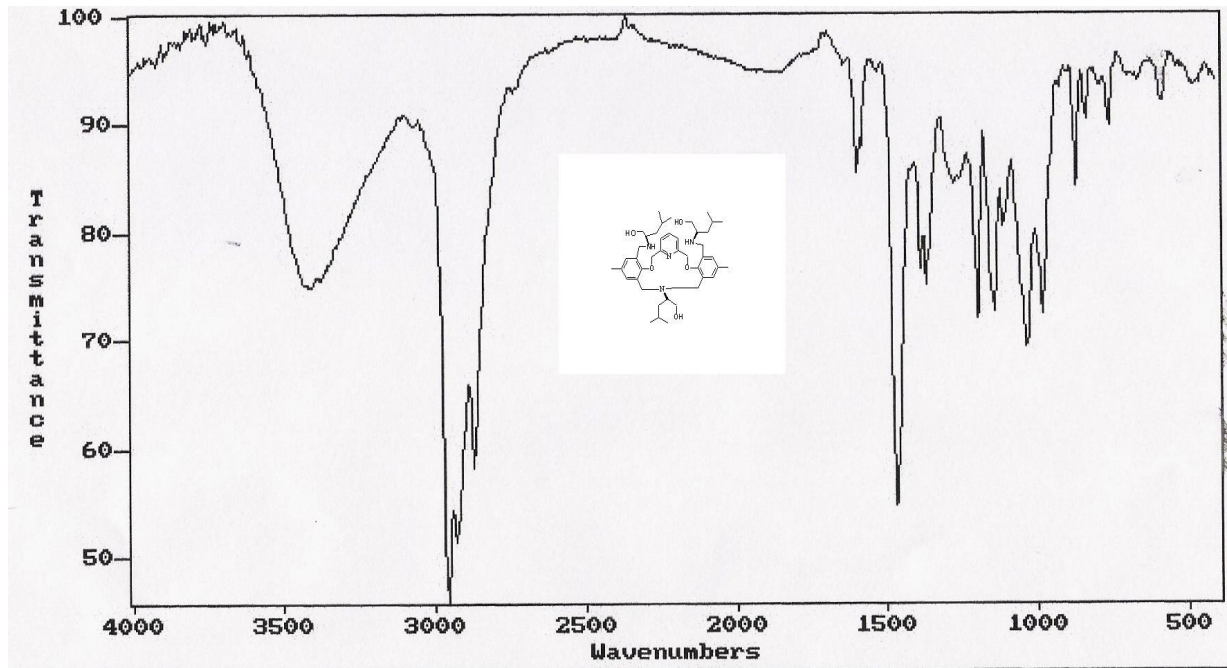
Spektrum 20. Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın DEPT 90 spektrumu



Spektrum 21. Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın DEPT 135 spektrumu



Spektrum 22. Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın COSY spektrumu



Spektrum 23. Leucinol Aminoalkolü içeren Makrohalkanın IR spektrumu

## 10.KAYNAKLAR

- 1- Pedersen, C. J., **1967**, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7017
- 2- Pedersen, C. J., **1987**, Nobel Lecture, December 8; **1988**, *Reprinted in J. Incl. Phenom.*, 6, 337
- 3- Lehn, J. M.; *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49
- 4-Lamb,J.D.,Izatt,R.M.,Swain,C.S.,Christensen,J.J.,*J. Am. Chem. Soc.*,**1980**,102,475
- 5- Pedersen, C. J., **1967**, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7017
- 6- Aoki, S., Sasaki, S., Koga, K., **1989**, *Tetrahedron Lett.*, 30, 7229.
- 7- de Vries, J. G., Kellogg, R. M., ., **1979**, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2759.
- 8- a) Dehmlow, E.V., Knufinke, V.L., **1992**, *Ann. Chem.*, 283; b) Dehmlow, E.V., Saverbier, C.L., **1989**, *Ann. Chem.*, 181.
- 9- Pearson, D. P., Stephen, J. L., Sutherland, I. O., **1979**, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 3113
- 10- Jolley, S. T., Bradshaw, J. S., Izatt, R. M., **1982**, *J Heterocyclic Chem.*, 19, 3.
- 11- Bogatsky, A. V., Lukyennko, N. G., Lobach, A.V., Nazarova, Y.N., Karpenko, L. P., **1984**, *Synth. Commun.*, 139.
- 12- Schneider, H. J., **1991**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30, 1417
- 13- Wudl, F., Gaeta, F., **1972**, *J. Chem. Soc., Chem., Commun.*, 107
- 14- Kyba, E. P., Siegel, M. G., Sausa, L.R., Sogah, G. D. Y., Cram, D. J., **1973**, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2691.
- 15-Prelog, V., **1978**, *Pure Appl. Chem.*, 50, 893.
- 16-Curtis, W.D., Laidler, D.A., Stoddart, J.F., Jones, G.H., **1977**, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1756.
- 17- Griffiths, D. W., Bender, M. L., **1973**, *Advan. Catal.*, 23, 209.
- 18- Bender, M. L., Komiyama, M., Berlin, **1978**, *"Cyclodextrin Chemistry"*
- 19- Chao, Y., Cram, D. J., **1976**, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1015.
- 20- Peacock, S. C., Walba, D. M., Gaeta, F. C. A., Helgeson, R. C., Cram, D. J., **1980**, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2043.
- 21- Sogah G. D. Y., Dieker, I. B., Lauer, M., Cram, D. J., **1981**, *"Abstracts of 181st National Meeting of Am. Chem. Soc.*, ORGN. 107.
- 22-Prelog, V., Bedeković, D., **1979**, *Helv. Chim. Acta.*, 62, 2285
- 23-Curtis, W.D., Laidler, D.A., Stoddart, J.F., Jones, G.H., **1977**, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1756.
- 24-Curtis,W.D., Laidler, D.A, Stoddart, J.F., Jones, G.H., **1975**, *J. Chem. Soc., Chem.*



Commun., 833

25-Kyba, E.P., Siegel, M.G., Sausa, L.R., Sagah, G.D.Y., Cram, D.J., **1973**, *J.Am.Chem. Soc.*, 95, 2691

26- Alanso-Lopez, M., Bernabe, M., Femandez-Mayorales, A., Gelas, J., HortoD.; D.,Martin-Lomas, M., Penades, S., **1986**, *Carbohydr. Res.*, 150, 103.

27- Alanso-Lopez, M., Biabe, M., Femandez-Mayorales, A., Gelas, J., Horton, D., Martin-Lomas, M., Penades, S., **1987**, *Tetrahedron*, 43, 1169.

28-Alanso-Lopez, M, Jimenez-Barbero, J.,Martin-Lomas, M., Penades, S.; **1988**, *Tetrahedron*, 44, 1535

29- Bako, P., Kiss, T., Töke, L., **1997**, *Tetrahedron Lett.*, 38, 7259.

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

31- Shida, Y., Ando, N., Yamamoto, Y., Oda, I., Inouye, Y., **1979**, *Agric. Biol. Chem.*, 43, 1797.

32- Homer, L., Brich, W., **1978**, *Chem. Ber.*, 111, 574.

33- Matsui, T., Koga, K., **1978**, *Tetrahedron Lett.*, 1115

34-Tundo, P., Fendier, J.H., **1980**, *J.Am.Chem.Soc.*,102,1760

35- Kaneko, O., Mat~uura, N., Kimur, K., Shono, T., **1979**, *Chem. Letters*, 396.

36-Wudl, F., Gaeta, F., **1972**, *J.Chem.Soc., Chem., Commun.*, 107

37- Mack, M. P., Hendrixson, R. R, Palmer, R. A., Ghirardelli, RG., **1976**, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 7830.

38- Yamamoto, K., Harada, T., Nakazaki, M., **1983**, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7171.

39- Bradshaw, J.S, Chamberlin, D.A., Harrison, P.E., Wilson, RE., Arena, G., Dalley, N.K., Lamb, J.D., Izatt, RM., **1985**, *J. Org. Chem.*, 50, 3065.

40- Stoddart, J.F., *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, 885

41- Sasaki, S., Koga, K., **1979**, *Heterocycles*, 12,1305.

42- Tingmin, W., Bradshaw, J.S., Huzsthy, P., Xiaolan, K., Dalley, N. K., Izatt, R. M., **1994**, *J. Heterocyclic*, 31, 1.

43- de Vries, Erik F. J., Plogg, L., Colao, M., Brussee, J., van der Gen, A., **1995**, *Tetrahedron:Asymm.*, 6, 5, 1123

44- Armstrong, D.W., Tang, Y., Chen, S., Zhou, Y.W.,Bagwill, C., Chen, J.R., *Anal. Chem.*, **1994**, 66, 1473.

45-Armstrong, D.W., Zhou, Y., *J. Liq. Chromatogr.*, **1994**, 17, 1695.

46- Cram, D.J., *Science*, **1988**, 240, 760

- 47- Cram, D.J., Helgeson, R.C., Sausa, L.R., Timko, J.M., Newcomb, M., Moreu, P., de Jong., F., Gokel, G.W., Hoffman, D.H., Domeier., L.A., Peacock, S.G., Madan, K., Kaplan, L., *Pure Appl. Chem.*, **1975**,43,327
- 48- a) Cram, D.J., *Angew. Chem. Int.Ed. Engl.* 1988, 27, 1009; b) Cram, D.J., *J. Inclusion Phenom.*, **1988**, 6, 397.
- 49- Stoddart, J.F., *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 85.
- 50- Stoddart, J.F., “ Progress in Macrocyclic Chemistry “, Vol. 2, Izatt, R.M., Christensen, J.J.; eds., Wiley & Sons: New York, Chapter 4, **1981**
- 51- Stoddart, J.F., “*Topics in Stereochemistry*”, Vol. 17, Eliel, E.L., Wilen, S.H; Eds., John Wiley & Sons: New York, **1987**, pp. 207.
- 52- Jolley, S.T., Bradshaw, J.S., Izatt, R.M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**,19, 3.
- 53- Izatt, R.M., Zhu, C., Huszthy, P., Bradshaw, J.S., “*Crown Compounds: Toward Future Applications*”, Cooper, S.R., Ed., VCH Publishers: New York, Chapter 12, **1992**.
- 54- Bradshaw, J.S., Huszthy, P., McDaniel, C.W., Oue, M.,Zhu, C.Y., Izatt, R.M., *J.Coord. Chem.*, **1972**, 27, 105
- 55- Wang, T., Bradshaw, J.S., Izatt, R.M., *J. Heterocyclic Chem.*,**1994**, 31, 1097.
- 56- Kaneda, T., “ Crown Ethers and Analogous Compounds “, Hiraoka, M., Ed., Elsevier: Amsterdam, Chapter 6, **1992**
- 57- Still, W.C., Kilburn, J.D.,Sanderson, P.E.J., Liu, R., Wiley, M.R., Hollinger, F.P., Hawley, R.C., Nakajima, M., Bernardi, A., Hong, J.I.,Namgoong, S.K., *Isr.J.Chem.*, **1992**, 32, 41.
- 58- Still, W.C., *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 29, 155
- 59- Webb, T.H., Wilcox, C.S., *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, 22, 383.
- 60- Yokota, K., Haba, O., Satoh, T., *Macromol. Chem. Phys.*, **1995**, 196, 2383.
- 61- Naemura, K., Tobe, Y., Kaneda, T., *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 148, 199.
- 62- Sawada, M., *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.* **1997**, 45, 439.
- 63- 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.
- 64- Sawada, M., Takai, Y., Yamada, H., Kaneda, T., Kamada, K., Mizooku, T., Hirose, K., Tobe, Y., Naemura, K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2497.
- 65- Davidson, R.B., Brdshaw, J.S., Jones, B.A., T., Dalley, N.K., Christensen, J., Izatt, R.M., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 353.
- 66- Izatt, R.M., Zhang, X.X., Huszthy, P., Zhu, C.Y., Hathaway, J.K., Wang, T.M., Bradshaw, J.S., *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 18, 353.

- 67- Izatt, R.M., Wang, T.M., Hathaway, J.K., Zhang, X.X., Curtis, J.C., Bradshaw, J.S., Zhu, C.Y., *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 17, 157.
- 68- Huszthy, P., Bradshaw, J.S., Zhu, C.Y., Izatt, R.M., Lifson, S., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3330.
- 69- Chu, I.H., Dearden, D.V., Bradshaw, J.S., Huszthy, P., Izatt, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4318.
- 70- Davidson, R.B., Dalley, N.K., Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Campana, C.F., *Isr. J. Chem.* **1995**, 25, 33.
- 71- Pirkle, W.H., Pochapsky, T.C., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 347.
- 72- Han, S.M., Armstrong, D.W., *Chiral Separations by HPLC*, Krstulovic, A.M., Ed., Ellis Horwood Limited : Chichester, Chapter 10, **1989**.
- 73- Yamamoto, K., Isoue, K., Sakata, Y., Kaneda, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 791.
- 74- Helgeson, R.C., Timko, J.M., Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3021
- 75- Löhr, H.G., Vögtle, F., *Chem. Res.* **1985**, 18, 65.
- 76- Hollmann, G., Vögtle, F., *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1355.
- 77- Turgut Y., Şahin E., Toğrul M., Hoşgören H., *Tetrahedron: Asymmetry* 15 ( **2004**) 1583-1588

## 11.ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Hayriye Özer  
 Doğum Tarihi: 05.05.1982  
 Uyuşu : T.C.  
 Doğum Yeri : İslâhiye/Gaziantep  
 Medeni Hali : Bekâr  
 Adres : Dicle Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü  
 21280-Diyarbakır  
 E-Mail : [hayriye@dicle.edu.tr](mailto:hayriye@dicle.edu.tr)

### Eğitim ve Akademik Kariyer

#### Lise

Başlama tarihi : 1996  
 Bitirme tarihi : 1999  
 Okul : Antakya Lisesi/Hatay

#### Lisans öğrenimi

Başlama tarihi : Eylül 2001  
 Bitirme tarihi : Haziran 2005  
 Üniversite : Dicle Üniversitesi  
 Fakülte : Fen Edebiyat Fakültesi  
 Bölüm : Kimya  
**Yüksek Lisans**  
 Başlama tarihi : Eylül 2005 (Devam Ediyor)  
 Bölüm :Organik Kimya

**Bilgisayar bilgisi** : Word, Excel, Power Point, Isis Draw, İnternet

**Yabancı dil** : İngilizce (up-per intermediate)

