

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZEN BİRİMLERİ İÇEREN KİRAL
N,N'-DİSUBSTİTUE 18-CROWN-6 ETER
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

121 414

Nadir DEMİREL



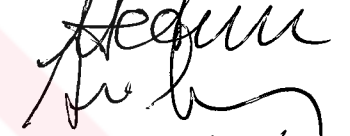

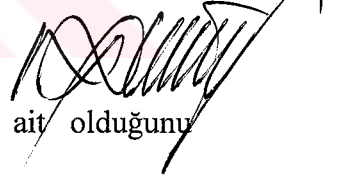
**DOKTORA TEZİ
(KİMYA ANABİLİM DALI)**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**ARALIK - 2002
DİYARBAKIR**

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
DIYARBAKIR

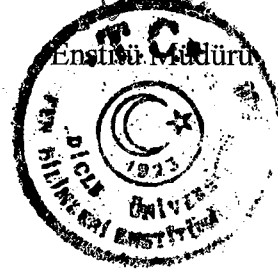
Bu çalışma jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda DOKTORA
tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin	Ünvanı	Adı Soyadı	İmza
Başkan	Prof.Dr.	Misir Ahmedzade	
Üye(Danışman)	Prof.Dr.	Halil HOŞGÖREN	
Üye	Doç.Dr.	Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU	
Üye	Doç.Dr.	Mehmet BAŞHAN	
Üye	Doç.Dr.	Giray TOPAL	

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu
onaylarım.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Prof. Dr. Çetin AYTEKİN



TEŐEKKÜR

Bu alışma Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Hocam Prof.Dr. Halil Hoşgören'in danışmanlığında yapılmıştır. Çalışma sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ayrıca önermiş olduğum fikirlere olumlu yaklaşımlarından dolayı kendilerine teőekkürlerimi sunarım.

Laboratuar alışmaları süresinde beraber çalıştığımız arkadaşlarım Yrd.Doç.Dr. Mehmet Karakaplan, Arş.Gör.Dr. Mahmut Toğrul ve Arş. Gör. Yılmaz Turgut'a , Tez'in yazılımları esnasında yardım eden Arş.Gör Mehmet Doğru'ya ayrıca Laboratuar dışında değerli her konudaki görüşlerini ve düşüncelerini benimle paylaşan Doç.Dr. Necmettin Pirinioęlu'na ve laboratuar imkanı sağlayan D.Ü. Fen Edebiyat Fakóltesi Dekanlığına teőekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı destekleyen TÜBİTAK' a desteklerinden dolayı teőekkür ederim.

Nadir DEMİREL

İÇİNDEKİLER

AMAÇ.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	III
1.Giriş.....	1
1.1. Supramoleküler Kimya.....	1
1.2. Suda Çözünen Reseptörler.....	3
1.3. Organik Çözücülerde Çözünen reseptörler.....	4
1.4. Kovalant Olmayan Etkileşimler.....	4
1.4.1 Elektrostatik Etkileşimler.....	4
1.4.2. Hidrojen Bağı Etkileşimleri.....	5
1.4.3. Hidrojen Bağının Önemi.....	6
1.4.4. π - π etkileşimleri.....	7
1.5. Organik Guest Molekülleri ile Oluşan Komplekslerdeki Bağlanma Kuvvetleri.....	7
2. Crown Eterler.....	9
2.1. Karbon-Karbon Tekli Bağının Dönmesinin Yeterince Kısıtlanmasıyla Ortaya Çıkan Kiralite.....	10
2.2. Hareket Kısıtlılığında Kaynaklanan Optikçe Aktif Makrosiklik Ligandlar.....	11
2.3. Karbohidrat Üniteleri İçeren Kiral Makrosiklikler.....	12
2.4. Tartarik Asitten Sentezlenen Kiral Makrosiklik Ligandlar.....	14

2.5. Amino asitlerden Elde Edilen Kiral Makrosiklik Ligandlar.....	15
2.6. Diğer Kiral Asitlerden Elde Edilen Makrosiklikler.....	16
2.7. Muhtelif Kaynaklardan Sentezlenen Kiral Makrosiklik Ligandlar.....	17
3. Moleküler Tanıma.....	18
3.1. Moleküler Tanımda Çözücü Etkisi.....	20
3.2. Enantiyomerik Tanıma İçin Temel Gereksinimler.....	22
3.3. Kiral Sübstitüentlerin Hacimliliği.....	22
3.4. Sınırlı Konformasyonel Flexibilite.....	22
3.5. Yapısal Tamamlayıcılar.....	23
3.6. Makrosiklik Reseptörlerin Simetrisi.....	24
4. Aktif ve Pasif Taşıma.....	27
5. Materyal ve Metot.....	29
6. Deneysel Bölüm.....	32
6.1. 1,10- <i>diR</i> (+)-1-feniletil-4,7-dioksa-1,10-diazadekan.....	32
6.2. 1,10- <i>diR</i> (-)-1-siklohegziletil-4,7-dioksa-1,10-diazadekan.....	32
6.3. 1,2-Bis-[2-(<i>N</i> -(<i>R</i> (+)-1-feniletilamino)etoksi] benzen.....	33
6.4. <i>N,N'</i> - <i>di R</i> (+)-1-feniletil-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoksa-2,3,11,12-dibenzo- siklooktadeka-2,11-dien.....	34
6.5. <i>N,N'</i> - <i>di R</i> (+)-1-feniletil-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoksa-2,3-benzo- siklooktadek-2-ene.....	34
6.6. <i>N,N'</i> - <i>di R</i> (+)-1-feniletil-4,13-diaza- 1,7,10,16-tetraoksa –siklooktadekan.....	35
6.7. <i>N,N'</i> - <i>di R</i> (+)-1- fenil etil-1,7,10,16-tetraoksa-4,13-diaza-siklooktadekan'ın NaClO ₄ kompleksi.....	36

6.8	<i>N,N'</i> -di <i>R</i> (-)-1-siklohegziletil-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoksa-2,3-benzo-siklooktadek-2-ene.....	37
6.9	<i>N,N'</i> -di <i>R</i> (-)-1-siklohegziletil-4,13-diaza-1,7,10,16-tetraoksa-siklooktadekan.....	37
6.10.	<i>R</i> -(1-Siklohegzil-1-metil-tilamino)etanol.....	38
7.	Sonuç ve Tartışma.....	39
8.	Spektrumlar.....	42
9.	Referanslar.....	70



ÖZET

Crown eterlerin en önemli özellikleri, değişik bir çok metal, ammonyum ve diazonyum katyonları ile kompleks oluşturabilmeleridir. İlk makrosiklik bileşik Pedersen tarafından sentezlenmiş ve o günden sonra kimyacılar bu bileşiklerin kiral türevlerinin enzimatik ve diğer reaksiyonlarda kiral tanıma için bir model oluşturduğunu farkettiler. İlk sentetik kiral makrosiklik bileşik 1972 yılında Wudl ve Gaeta tarafından *L*-prolin kullanılarak sentezlenmiştir. Sentezlenen kiral crown eterler protonlanmış amin ve amin bileşiklerinin moleküler tanınmasında ve ayrıca değişik reaksiyonlarda kiral katalizör olarak kullanılmıştır. Kiral amin bileşiklerini ayırmak için kullanılan aminoasit veya türevleri, siklodekstrinler, karbonhidratlar içinde kiral crown eterler durağan faz olarak en etkili bileşiklerdir. Crown eterlerde kiral merkez yan kollar üzerinde bulunduğu Z-amino asitleri, amino asit K^+ tuzlarını ve dipeptit K^+ karboksilatları kloroform membranından seçici bir şekilde taşıdıkları gösterilmiştir.

SUMMARY

Almost as soon as the synthetic macrocyclic compounds became known through the work of Pedersen, chemist realized that asymmetric derivatives of these molecules could serve as models for the study of chiral recognition in enzymatic and other processes. The first synthetic chiral molecule was synthesized by Wudl and Gaeta in 1972. The study of enantiomeric recognition of amine and protonated amine compounds is of significance since these compounds are basic building blocks of biological molecules. In nature, transport of amino acids through cell membrane is highly specific process owing to the chiral recognition properties of natural carriers. When chiral centers are located on pendant arms, chiral crown ethers show enantioselective transport of Z-aminoacids, amino acids K^+, Na^+, Li^+ salts and dipeptide K^+ carboxylates through a bulky chloroform membrane

1. Giriş

1.1. Supramoleküler Kimya

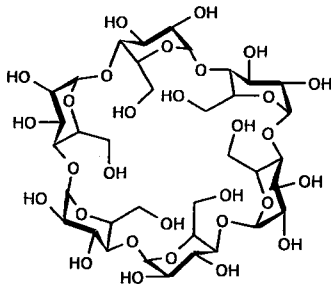
1967 yılında Charles Pedersen^{1,2} tarafından crown eterlerin keşfi, Donald Cram^{3,4} Jean-Marie Lehn⁵⁻⁷ ve çalışma grubu tarafından izleyen araştırmalar, kimyada Supramoleküler Kimya olarak adlandırılan ve 1987 Nobel ödülü ile ödüllendirildikleri yeni bir alanı kurmuştur.

Supramoleküler kimya, adlandırıldığı gibi, polimolekül türleri ve oluşumlarının elektrostatik, hidrojen bağı, van der Waals ve π - π gibi kovalent olmayan intermoleküler etkileşimlerle kompleksleri oluşturan moleküler tanıma çalışmalarıdır. Hücre sel tanıma, nöron iletilicileri tarafından sinyal indiksiyonu, genetik kodların intermoleküler okunması, protein komplekslerinin düzenlenmesi ve substrat'ın enzim veya reseptöre bağlanması gibi biyolojide yer alan çok özelleşmiş işlemlerin temelini moleküler etkileşme oluşturur. Belirli bir moleküler yapı içinde kovalent olmayan intermoleküler kuvvetlerin (elektrostatik, hidrojen bağı, van der Waals) enerjetik ve stereokimyasal özelliklerinin doğru kullanımı, substrat türlerine güçlü ve seçici olarak bağlanabilen yapay reseptörlerin tasarımına olanak verir. Reseptörün potansiyel bir substratı tanıması ve bağlanması için hem bağlanma yüzeyi (enerji) hem boyut ve şekil olarak birbirini tamamlaması gerekmektedir. Bağlanma yüzeyine ilaveten reseptörler, reseptörleri, moleküler reaktif, katalizör yapan ve bağlanan substrata dönüştüren aktif yüzey taşımalıdır. Reseptörler bir membranda çözünmelerine olanak sağlayacak lipofilik gruplarla donatılmış ise, moleküler taşıyıcı olarak davranabilirler. Böylece, Süpermolekülün fonksiyonel özellikleri, moleküler tanıma, kataliz (dönüşüm) ve taşıma işlemlerini

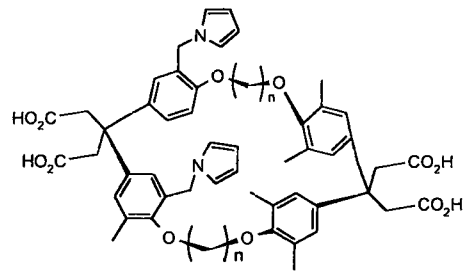
kapsamaktadır. Enzimler ve antikorlar gibi bir çok biyolojik makro moleküller, substrat ile kovalent olmayan kompleksler oluşturarak yüksek ya da kesin seçicilikle reaksiyonları etkilemektedirler.⁸ Bu tür komplekslerde substrat, substratın yüzeyi ile enzim kavitesi arasındaki teması çoklu, uygun yerleşmiş ve yönelmiş bağlanma yüzeyi yolu ile maksimum yapmak için enzim kavitesi içinde yer alır. Her iki tarafta bağlanma enerjisi tipik olarak sadece bir kaç kcal/mol (kovalent bağdan daha az) olmasına rağmen, toplam etki, enzimin aktif yüzeyine kuvvetlice ve sıkıca bağlanan substratta olağanüstü etki yapmaktadır. Böylece yapısal tanıma⁹ için temel gereksinim, uyumluluktur. Bir host, bağlanmanın yer almadığı güçlü bir itmeye meydan vermeksizin guest'in bağlanma yerini çekmeli ve ortaklaşa temas eden bağlanma yüzeyine sahip olmalıdır.¹⁰ Birleşme kuvveti, dolayısıyla guest seçiciliği, kompleksleşmeden önce reseptörün önceden düzenlenme miktarına bağlıdır. Eğer bağlanma yüzeyinde yeniden düzenlenme oluşması zorunlu ise, bu işlem serbest bağlanma enerjisinin bir kısmını harcar ve bu nedenle oluşan kompleksin kararlılığı azalır.⁵ Supramoleküler kimya alanında çalışan kimyacıların amacı, oldukça seçici reaksiyonların başarılması için biyolojik reseptörleri taklit eden basit yapay host bileşiklerini sentezlemek ve aynı zamanda host-guest komplekslerinin özelliği olan kovalent olmayan etkileşimleri de çalışmaktır. Model reseptörler için gerekli optimal esnememezliği tahmin etmek zor olmasına rağmen, yüksek esnememezlik çoğu zaman kompleks oluşumunu engeller. Bu nedenle, bir çok sentetik host bileşiklerinin sentezinde, guest ile kompleksleşmesi esnasında bazı konformasyonel ayarlamaya izin verecek belirli miktarda esneklik bulunması göz önünde tutulur.

1.2.Suda Çözünen Reseptörler

Suda çözünen reseptörler örneğinde, nötral guest'in kompleksleşmesi için dinamik güç, çözücü(su) ile guest arasındaki teması kaldırmaktır. Bu durum doğal reseptörler siklodekstrinler ve onların sentetik karşılıkları siklofanlar¹¹ için bir örnektir. Siklodekstrinler¹², kova şeklinde yapı oluşturan, 6-12 şeker ünitesinden oluşan siklik oligosakkaridlerdir. Bunların en küçüğü α -siklodekstrinler I_3^- gibi anorganik substratlar ve *p*-substitüe fenoller gibi organik substratlarla kompleks oluşturdıkları ve reaksiyonları katalizledikleri bilinmektedir.¹³⁻¹⁴ Sınırlı kavite boyutu ve asidik çözeltide bozunmaları siklodekstrinlerin dezavantajıdır. Bu problemin üstesinden gelmek için hidrofobik kaviteli suda çözünen siklofanlar sentezlenmiştir.



α -Siklodekstrin



Siklofan

1.3. Organik Çözücülerde Çözünen Reseptörler

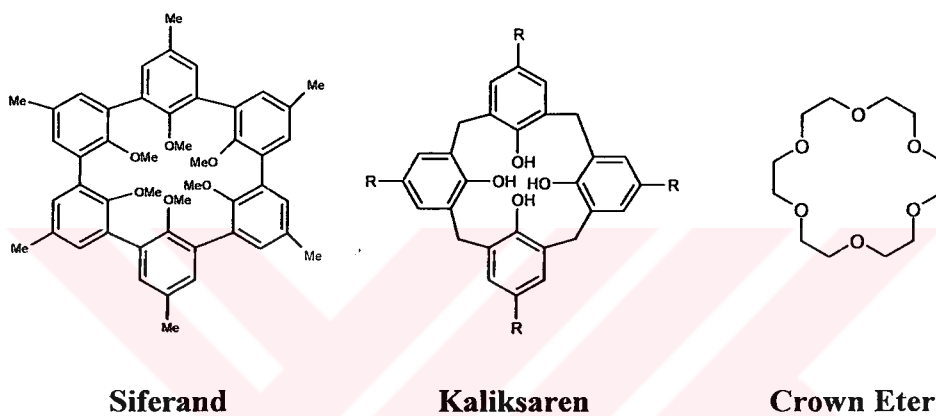
Organik bir çözücüdeki reseptörlerin kavitesi içinde guest'in kompleksleşmesi için gerekli dinamik güç hidrofobik etkileşmeden ziyade daha ince etkileşimlere bağlıdır.

1.3.Kovalent Olmayan Etkileşimler

1.3.1. Elektrostatik Etkileşimler

Pedersen tarafından geliştirilen crown eterler "Koronandlar" olarak bilinen basit makrosiklik ligandların genel sınıfına girer. Bunlar etilen köprüsü ile bağlanmış heteroatomların siklik dizilişlerinden oluşur. Crown eterler, temelinde elektrostatik etkileşimleri kullanarak alkali metal iyonları ve diğer metallerle güçlü, geçiş metallerle zayıf kompleks oluştururlar.¹⁵⁻¹⁷ Crown eterler hem hidrofilik oksijen atomu hem de lipofilik etilen grupları içerdiklerinden birçoğu hem hidrofilik ortamda (su/metanol) hem de lipofilik çözücülerde (kloroform ve toluen) çözünürlükleri oldukça iyidir. Makrosikliklerin konformasyonları, yani, kompleks oluşturma kabiliyetleri çözücünün lipofilik karakterine bağlıdır ve bu yüzden polar olmayan çözücülerde oluşan kompleksler polar çözücüde oluşan komplekslere göre daha kararlıdır. Kriptandların sentezi ile crown eterlerin yapısı 3 ncü bir boyuta taşınmıştır. Kafes yapısına benzer bir yapıya sahip ligand olan kriptatlar alkali ve toprak alkali metalleri, ilgili crown eterlerden daha fazla kararlılıkta çevrelemektedir. Metal iyonlarının kompleksleşmesi polieter zincirlerinden oluşmuş host bileşikleri ile sınırlı değildir. Benzer kompleksleşme davranışları sergileyen diğer bir sınıf bileşikler ise kavitandlardır. Bu organik hostlar, basit molekülleri ya da iyonlara yer sağlayacak yeterli genişlikte güçlendirilmiş

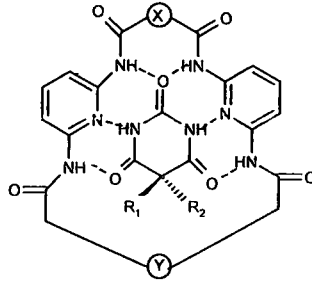
kavite içeren bileşiklerdir. Kaliksarenler, hemispherandlar ve spherandlar kavitede bileşiklere örnek bileşiklerdir.¹⁸ Bağlanma gücü veya guest türlerine karşı seçicilikte, kimyasal ve fiziksel olarak (pH da ki değişim, elektrokimyasal girdi, fotokimyasal veya termal enerji) etkilenen crown eter yapısına dayalı makrosikliklerin gelişimi, biyolojik işlemlerin büyük ölçüde anlaşılmasına olanak sağlamak üzere iyon taşıma sistemlerinde kullanılmıştır¹⁹.



1.3.2. Hidrojen Bağı Etkileşimleri

Doğada, biyolojik tanımda, anahtar işlemlerden biri hidrojen bağı oluşumunu gerektirmektedir. Bu durumlarda, protein uygun substratlarla hidrojen bağı oluşturmaya yetenekli moleküllerdir. Bu durum, guanin-sitosin ve timin-adenin baz çiftlerinin arasındaki hidrojen bağı ile duran iki tamamlayıcı ipteki DNA'nın çift heliks yapısında aşıkardır²⁰. Kovalent olmayan etkileşimler, amaçları biyolojik önemi olan bileşiklere bağlanma yeteneği olan reseptörler geliştirmek olan sentetik kimyacıların ilgisini çekmektedir. Anticonvulsantlar olarak ve anesteziye önemli yeri olan barbituratlar ile kompleks oluşturabilen genel reseptörler Şekil-1 de gösterilmiştir.²¹ Bu

reseptörler sadece uygun bir kavite büyüklüğüne değil aynı zamanda barbiturat molekülleri ile ideal hidrojen bağı yapacak özelliklere de sahiptirler.



Şekil-1. Hidrojen Bağı ile Kompleks Oluşturan Resöptör

1.3.3. Hidrojen Bağının Önemi

Hidrojen bağının günlük hayatımıza derin ve önemli bir etkisi bulunmaktadır. Karbonhidratlar, amino asitler ve nükleik asitler gibi çoğu doğal yapı taşları zengin bir hidrojen bağı verici ve alıcı kaynağıdır. Bu nedenle hidrojen bağının varlığı, DNA baz çiftleri arasındaki tanıma, ligandların reseptör yüzeyine bağlanması, enzim katalizi ve α -heliks yada β -tabaka oluşumları gibi bir çok biyolojik işlemlerde önemli bir rol oynamaktadır. Genel olarak, bu işlemlerde hidrojen bağına ilaveten iyon-iyon, dipol-dipol, hidrofobik ve sterik etkileşimleri de içerdiğine inanılmasına rağmen, bu etkileşimlerin katkısı henüz tam anlaşılammıştır. Hidrojen bağı, gerçekte yapının seçiciliği için çok önemli olmasına rağmen toplam termodinamik kararlılığa katkısı yoktur. Hidrojen bağı oluşumu, suda gerçekleşen bağlanma işlemlerinde temel itici güç değildir. Genel olarak hidrojen bağı biyolojik makro moleküllerin yapısını

kontrol etmekte kesinlikle yeterli değildir. Fakat hidrojen bağı seçicilikle sonuçlanan bağlanma işlemlerine önemli bir katkı sağlamaktadır.

1.3.4. π - π Etkileşimleri:

DNA'nın çift sarmal yapısındaki aromatik birimler arasındaki π - π etkileşmesi sarmal yapının kararlılığını arttıran bir etken olduğu düşünülmektedir. Ayrıca düz aromatik substratların baz çiftleri arasında buna benzer etkileşimlerin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bu etkileşimler, sadece biyolojik sistemlerdeki önemini değerlendirmek için değil aynı zamanda etkisini daha iyi anlayabilmek için ilgi çekmektedir.

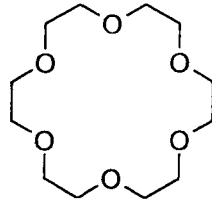
1.4. Organik Guest Molekülleri ile oluşan Komplekslerdeki Bağlanma Kuvvetleri

Organik guest moleküllerinin kompleksleşmesinde bağlanmaya yol açan intermoleküler etkileşimler, metal iyonlarının kompleksleşmesindeki intermoleküler etkileşimlerden önemli ölçüde daha zayıftır. Host bileşiklerinin uzaysal pre-organizasyonu, sterik ve fonksiyonel olarak hazır olması için gerekli gereksinimler daha fazladır. Polar ya da protik fonksiyonel grupta organik moleküllerin tanıma işlemlerinde, kompleks oluşumunun dinamik gücü, host ile guest arasında hidrojen bağının oluşumunu içerir. Host bileşiklerinin polar olmayan bağlanma yüzeyi ile polar olmayan organik molekülün kompleksleşmesinde, van der Waals, (London Dispersion Forces) aren yığılması, (arene-stacking) katyon- π , dipol-yapay dipol ve elektron-donor-akseptör etkileşimlerini içeren kovalent olmayan etkileşimler zayıftır. Hunter

ve Sanders, aromatik sistemler arasındaki etkileşimler için gerekli tam geometriyi açıklamak için basit bir model geliştirmişlerdir.²² Bu modelde σ ve π elektronları ayrı düşünülmemekte ve molekülün yük dağılımı belirli bir noktadaki yükler olarak tanımlanmaktadır. Pozitif σ iskeleti iki negatif π elektron bulutları arasında yer almaktadır. Örneğin, iki π sistemi arasındaki bir elektronik çekimde aren-aren etkileşimlerinin yer almadığı bildirilirken pozitif polarize hidrojen atomları ile elektron bulutları arasındaki $\pi - \sigma$ etkileşimlerinin çekimi, uygun olmayan $\pi - \pi$ itmesinin fazlasıyla üstesinden gelmektedir. Van der Waals etkileşimlerinin aren çiftleşmesinin gücüne önemli bir katkısı bulunmaktadır. Çünkü bu durum üst üste binmiş π elektronlarının alanı ile orantılıdır, fakat bu etki baskın bir etki değildir. Elektron-donör-akseptör etkileşimleri biyolojik sistemlerdeki seçici host-guest bağlanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Örneğin, Diederich ve Ferguson elektron yönünden zengin host molekülü (donör) ile elektron yönünden zayıf guest bileşiklerinin (akseptör) kararlı kompleksler oluşturduklarını bulmuşlar, fakat bu bağlamda yük transferi gözlemlememişlerdir.²³ Elektron-donör-akseptör etkileşimleri, "cyclo bisinter calands"²⁴ moleküllerinin kompleks oluşturmasında hidrojen bağına ilaveten tweezer moleküllerinin kompleks oluşumunda dinamik güçtür.^{25,26} Dougherty ve arkadaşları siklofan reseptörü ile kuaterner amonyum tuzlarının kompleksleşmesindeki dinamik gücün iyon-dipol etkileşimleri olduğunu göstermişlerdir.²⁷ Guest moleküllerinin pozitif yükü aromatik halkanın elektron bakımından zengin yüzeyi tarafından sarılmaktadır.

2. Crown Eterler

1967 yılında Pedersen^{1,2} tarafından keşfedilen crown eterler, primer ammonyum katyonları, alkali metal ve toprak alkali metallere seçici ve kararlı kompleksler oluşturan makrosiklik polieterlerdir.



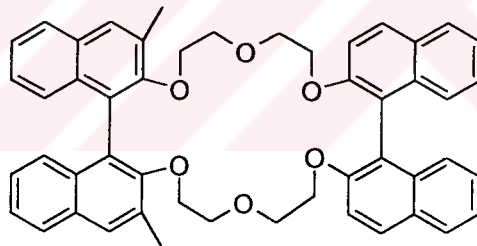
18-Crown-6

Bu büyüleyici keşfi takiben, kimyacılar bu bileşiklerin kiral türevlerinin enzimatik ve diğer reaksiyonlarda kiral tanıma için bir model oluşturduğunu fark ettiler. İlk sentetik kiral makrosiklik bileşik 1972 yılında Wudl ve Geata tarafından sentezlenmiş²⁸ ve daha sonra host görevi gören farklı makrosiklikler de sentezlenmiştir. Cram ve çalışma grubu, ilk olarak kiral binaftil ünitelerini kullanarak kiral taç eterler dizayn ederek moleküler tanıma üzerine mükemmel çalışmalar yapmışlardır.²⁹ Hemen kısa bir süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri tartarik asit, mono sakkarit ve farklı kiral bileşikler kullanarak çeşitli kiral taç eterler sentezlemişlerdir.³⁰⁻³³ Doğal makrosiklik poli şekerler (siklodekstrin olarak bilinirler) de kiral tanıma sergiler ve model enzimler olarak davranırlar.³⁴⁻³⁶ Zengin süstitüe bis-metilendioksi üniteleri içeren karbonhidratlar ve türevleri farklı kavite içeren bileşiklerin oluşumu için önemli bir potansiyel oluşturur ve bu şekilde 18-crown-6 yapısı içinde yer alan iyonlar yüksek bir kiraliteye sahip olurlar. Host-guest etkileşmesinde benzer iki yüz sunan C₂-simetrisinden dolayı homotopik kiral taç eterlerin, özellikle kiral tanıma işlemlerinde önemli avantajları vardır.³⁷ Homotopik yüzeye ve yüksek simetriye sahip host molekülleri, komplekslerin NMR spektrumunu kolaylaştırır ve kompleksleşmede oluşan konformasyonel değişimler ve etkileşimler bu reseptörler kullanılarak daha iyi çalışılabilir ve anlaşılabilir.³⁸ Makrosiklik moleküllerdeki amin grubu silika gibi kromatografi malzemesine

kimyasal olarak bağlamak için kullanılabilirler.^{39,40} Silikaya kimyasal olarak bağlanan kiral makrosiklik moleküllerin, kiral amonyum tuzlarının enantiyomerik ayırma işlemleri için uygun olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Yapısal seçiciliğin nedenlerini anlamak ve yapısal seçiciliği arttırmayı sağlamak için çok sayıda sentezlenen kiral crown eterler, kiralite kaynaklarına göre altı grupta ele alınabilir.⁴² Bu gruplar, örneklerle ayrıntılı bir şekilde aşağıda verilmiştir:

2.1. Karbon-Karbon Tekli Bağının Dönmesinin Yeterince Kısıtlanmasıyla Ortaya Çıkan Kiralite

Cram ve çalışma grubu binaftil bileşikler kullanarak çok sayıda kiral makrosiklik poli eter ligandları sentezlediler. Genel olarak bu kiral binaftil taçlar, 1:3 ekivalent optikçe saf 2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftil (veya türevlerinin) gerekli oligoetilenglikol ditosilatın THF/ $K^+O^-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ veya KH ile reaksiyonuyla hazırlandılar.^{43,29,44-49} Örnek olarak 1 no'lu bileşiğin sentezi verilmiştir.⁴³



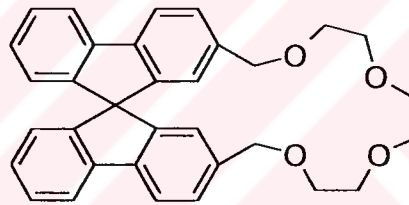
1

Binaftil içeren kiral makrosiklik ligandlar; kiral tanıma çalışmalarında, kataliz reaksiyonlarında,^{50,51} asimetrik sentezlerde, Michael katılmalarında, Gabriel sentezinde ve karbanyonun alkilasyonunda da başarı ile uygulanmıştır.⁵² Yine rasemik α -feniletilamonyum hekzaflorofosfatla komplekslerinin ^1H NMR spektroskopisi ile enantiyomer tanıma faktörlerini hesaplamışlardır.⁵³ Cram ve grubu ekstraksiyon prosesi kullanılarak bazı komplekslerin metil fenil glisinat tuzlarıyla elde edilen enantiyomer dağılım sabitlerini karşılaştırdılar.⁵⁴ Çeşitli yapısal parametrelerle, basit ekstraksiyon tekniğini kullanılarak oldukça yüksek EDC (Enantiyomer Dağılım Sabiti) değerlerini elde ettiler. Örneğin, $\text{CD}_3\text{CN}-\text{CDCl}_3$ çözücü karışım sistemi kullanılarak 52'nin üzerinde oldukça yüksek

EDC değerleri elde ettiler. Farklı çözücü sistemleri ve farklı makro siklik ligandlarla amino asit tuzlarını ayırmayı başardılar.^{51,54-57} Silika jel ve polistiren reçinesine bağlı binaftil üniteli optikçe aktif makrosiklik ligandlarla, amino asit ve amino ester tuzlarını ayırdılar ve polistiren bağlı hostların daha etkili ayırma reaktifleri olduklarını kanıtladılar.⁵⁸⁻⁶³ Cram ve çalışma grubu tarafından binaftilli makrosiklik bileşiklerle host-guest kimyası alanında kapsamlı çalışmalar yayınlanmıştır.⁶³⁻⁶⁵

2.2. Hareket Kısıtlılığından Kaynaklanan Optikçe Aktif Makrosiklik Ligandlar

Prelog ve çalışma arkadaşları 9,9'-spirobiflorenden çok sayıda kiral makrosiklik sentezlediler.⁶⁶



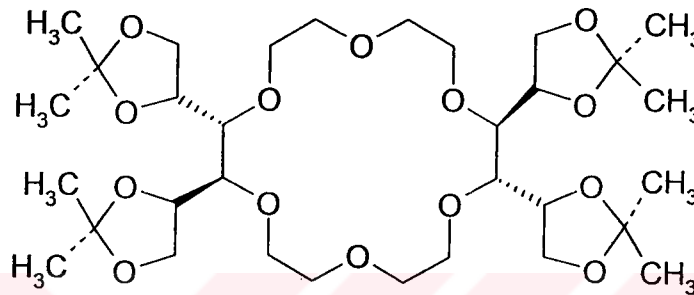
2

Spiro makrosiklik ligandlar; α -feniletilamonyum tuzlarıyla, alkali metal katyonlarından daha iyi kompleks oluştururlar. Fakat daha düşük derecede enantiyomer tanıma seçiciliği gösterirler.⁶⁷ Bu bileşiklerin enantiyomer seçicilikleri elektrokimyasal yöntemlerle değerlendirilmiş ve bunlarla çok sayıda CD (circular dichroizm) ölçümleri yapılmıştır.^{33,68}

Hains ve çalışma grubu out,in-in,out izomerlerin dönme kısıtlanmasından dolayı sergiledikleri kiraliteyle ilgili çok sayıda ilginç makrosiklik ligand sentezlemişlerdir.^{69,70}

2.3. Karbohidrat Üniteleri İçeren Kiral Makrosiklikler

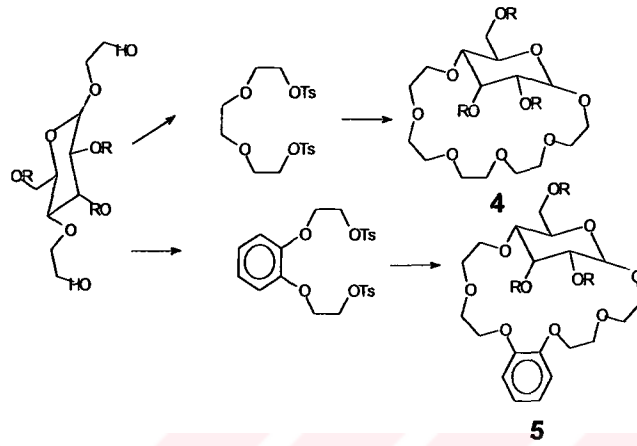
Bazı karbohidrat bileşikleri, makrosiklik bileşikler için ideal kiral çıkış maddeleridir. Bunlar çok sayıda etilenoksi üniteleri içeren, yüksek derecede fonksiyonellik gösteren ve çok önemli, pahalı olmayan kiral kaynaklardır.



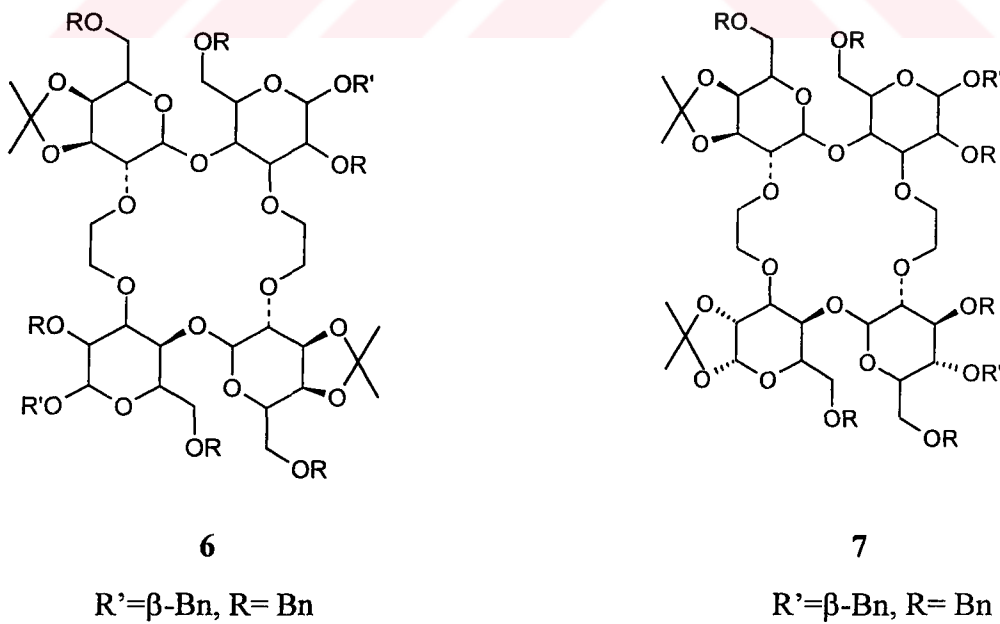
3

Stoddart ve çalışma arkadaşları diğer kiral ligandlar kadar seçici çok sayıda kiral ligandları karbohidrat moleküllerinden çıkarak sentezlediler. Karbohidratlar birkaç 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 korunarak 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.^{30,71}

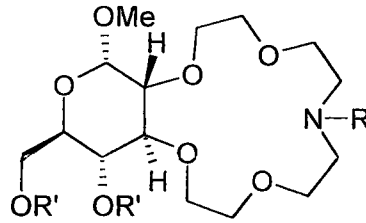
Neelakandha S. Mori ve grubu *D*-glikozdan iki yeni crown eter sentezlemişlerdir.⁷²



Manuel Alonso-Lopez ve grubu daha önce sentezlenen asimetrik kiral makrosiklik mono-lakto türevlerinden^{72,73} daha fazla rijidite, kiralite ve C_2 -simetrisine sahip iki bislakto-18-crown-6 bileşiğini kolay bir yolla sentezlemişlerdir.⁷⁴



Aynı şekilde Lazslo Töke ve grubu *D*-glukoz ünitesi içeren bazı yeni kiral mono aza-crown eterleri sentezlediler ve bu makrosikliklerin asimetrik Michael katılmasında katalizör olarak etkisini incelediler.⁷⁵



R=Ts, R'=Me,Bu,Ac

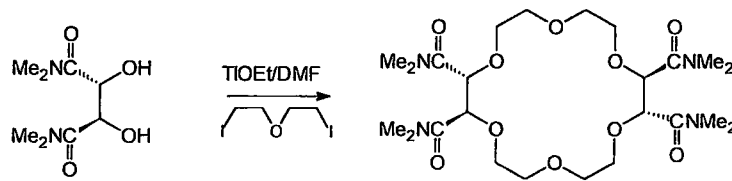
R=H, R'= Me, Bu, Ac

8

Karbohidrat anaçlarından elde edilen kiral makrosik ligandlar yüksek derecede enantiyomer seçiciliği göstermemektedir.^{76,77,78} Stoddart ve çalışma grubu kiral karbohidrat türevi makrosiklik ligandların alkil amonyum tuzları ile komplekslerini, sıcaklığa bağlı olarak ¹H NMR spektroskopisi ile incelemişlerdir. Makrosiklik, diastereotopik yüze sahip olduğu zaman düşük sıcaklıkta ¹H NMR tekniği ile 97:3 gibi yüksek derecede enantiyomerik tanıma gösterdiğini kanıtlamışlardır.⁷⁹⁻⁸⁵ Stoddart ve çalışma grubu bu çalışmalarlarıyla ilgili bazı derlemeler yayınlamışlardır.⁸⁶⁻⁸⁸

2.4. Tartarik Asitten Sentezlenen Kiral Makrosiklik Ligandlar

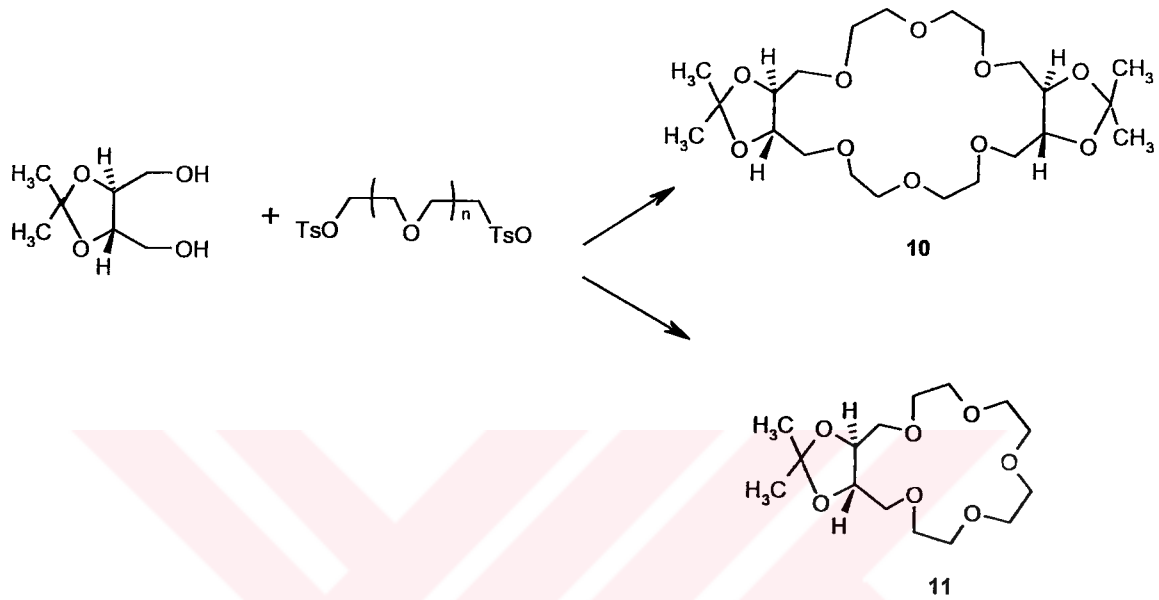
Tartarik asit, kiral makrosiklik ligandların hazırlanması için, hem (*L*) hem de (*D*) izomerinin kolay elde edilebilir olması ve çok sayıda fonksiyonel grup içermesinden dolayı mükemmel bir başlangıç maddesidir.



9

Tartarat içeren makrosikliklerin hazırlanma prosedürü karbohidrat ünitesi içeren crown eterlerinki ile hemen hemen aynıdır. 9 nolu bileşiğin sentezi yukarıda verilmiştir.^{89,90}

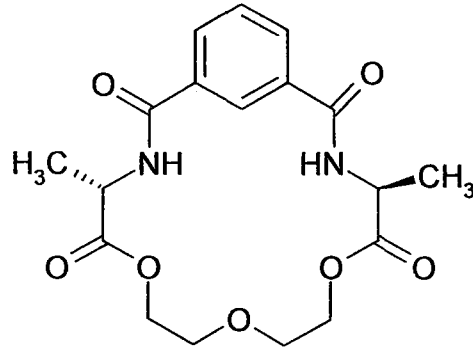
Yine A.V. Bogatsky *L*-tartarik asitten çıkarak bir seri kiral taç eter sentezledi.⁹¹



Tartarik asitten çıkarak çok sayıda kiral makrosiklik ligand sentezlenmiştir. Sentezlenen makrosiklik ligandları, Lehn ve Sirlin enzimatik yürüyen reaksiyonlarda katalizör olarak kullanmışlardır.^{32,92-95} Bu çalışmalarında *L*-amino asitlerin veya peptitlerin tuzlarının seçici olarak tiyolizlendiğini ortaya koydular. Tartarik asitten elde edilen makrosiklerin asimetrik indirgeme^{96,97} membran elektrot tekniğiyle enantiyomer seçicilikleri⁹⁸ ve fotofiziksel tekniklerle kiral tanıma özellikleri incelendi.⁹⁹

2.5. Aminoasitlerden Elde Edilen Kiral makrosiklik Ligandlar

Kiralite kaynağı olarak aminoasitler kullanılarak çok sayıda optikçe aktif makrosiklik ligand hazırlandı. *L*-alanin,^{32,100} *L*-aspartik anhidrit,¹⁰¹ *L*-fenilalanin,¹⁰⁰ *D*- α -feniletilamin¹⁰⁰ *L*-prolin,²⁸ *L*-valin¹⁰² ve α -fenilglisin¹⁰³ kullanılarak çeşitli makrosiklik bileşikler sentezlendi. Örnek olarak 12 nolu bileşiğin sentezi verilmiştir.³²

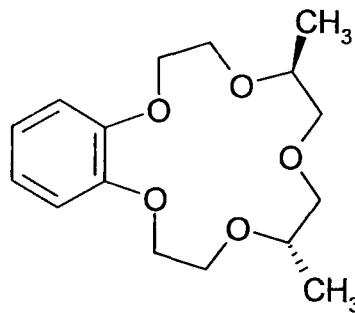


12

Aminoasitlerden elde edilen kiral crown eterlerin çoğunun kiral tanıma yetenekleri ve kiral katalizör olarak rolleri pek çalışılmamıştır. Kellog, sentezlediği dihidropridin crown eterin asimetrik indirgeme etkisini araştırmak için bir seri asimetrik ketonu indirgeyerek % 86 ee gibi yüksek bir verim elde etmeyi başarmıştır.³² Bazı CD (circular dichroizm) çalışmaları amino asit birimleri içeren makrosiklik ligandlarla yapılmıştır.¹⁰⁰

2.6. Kiral Asitlerden Elde Edilen Makrosiklikler

Optikçe aktif makrosiklik ligandlar, *L*-tartarik asit, *D* ve *L*-mandelik asit ve di- α - α' -dimetilglutarik asit gibi bazı kiral asitler kullanılarak da hazırlanmıştır. Örnek olarak 13 nolu bileşiğin sentezi aşağıda verilmiştir.¹⁰⁴



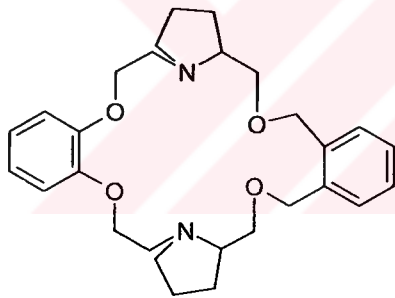
13

Sentezlenen bu bileşik (13) CD (circular dichroizm) çalışmalarında kullanılırken,¹⁰⁴ Bradshaw ve çalışma grubu laktik asit ve mandelik asit kullanarak sentezledikleri bileşiklerle, düşük sıcaklıkta proton NMR çalışmaları yapmışlardır.^{105,106}

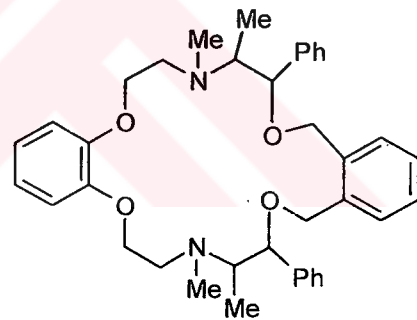
2.7. Diğer Kaynaklardan Sentezlenen Kiral Makrosiklik Ligandlar

Çok sayıda başka ilginç kiral materyaller kullanılarak optikçe aktif makrosiklikler hazırlanabilir. Örneğin, (+)-1,2-sikloheksandiol⁸⁶ (+)- ve (-)-kamfanan-2,3-diol kullanılarak kiral makrosiklikler sentezlendi.¹⁰⁷ kamfandiol'den sentezlenen makrosiklikler tiyoliz reaksiyonlarında kullanıldı ve *p*-nitrofenil aminoester tuzlarının tiyolizinde önemli etkinlik artışına neden olduğu kanıtlandı.¹⁰⁷

Fred Wudl ve Federico Gaeta, *L*-prolin ve *D*- γ -efedrinden çıkarak kiral makrosiklik amino eterleri iyi bir verimle sentezleyerek nötral ortamda alkali ve toprak alkali metallere komplekslerini hazırladılar. Bu kiral makrosiklik amino eterler aynı zamanda halojen asitleri ile tuz oluşturabilmektedir.²⁸ Bu bileşikler ilk sentezlenen kiral makrosiklikler olması açısından önemlidirler.

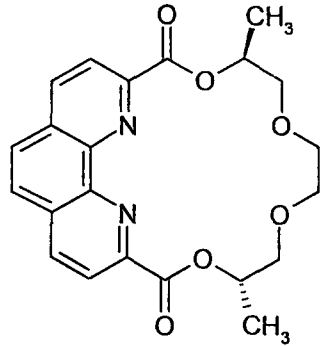


14

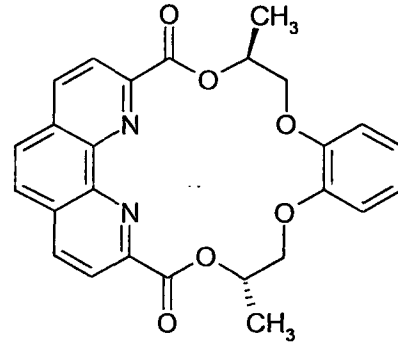


15

Bradshaw ve grubu, enantiyomerik tanıma ve kompleksleşmede π - sisteminin etkisini araştırmak için 1-10-fenantrolin içeren iki yeni kiral makrosiklik bileşikler sentezlediler.¹⁰⁸



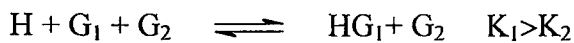
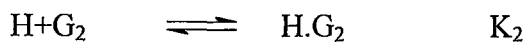
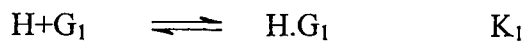
16



17

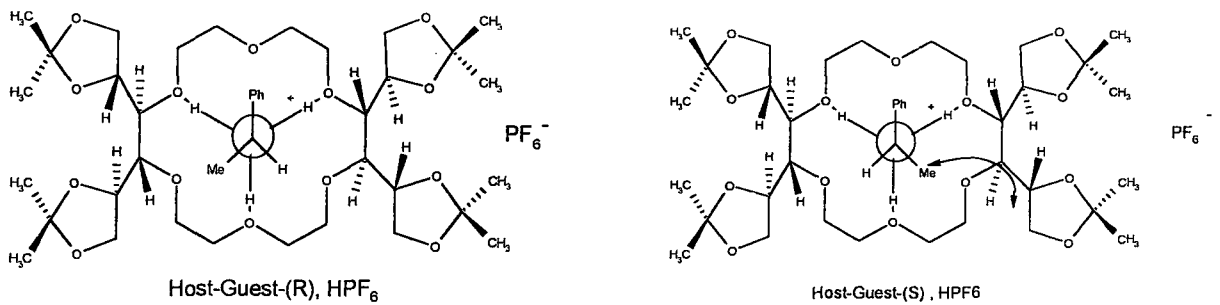
3. Moleküler Tanıma

Moleküler tanıma, bir çok biyokimyasal işlemlerin temeli olmasına rağmen sadece son yıllarda organik kimyacıların dikkati diğer molekülleri tanıyacak moleküllerin sentezine ve dizaynına yöneltmiştir. Bu tür tanıma, büyük bir organik molekül(host) ile küçük bir kimyasal tür(guest) arasında geri dönüşümlü kompleks oluşmasıyla başlar. Host moleküllerinin, guest molekül çiftleri arasındaki ayırma yeteneği kompleksleşme için farklı bağlanma sabitlerine dayanmaktadır.



Özellikle ristocetin gibi vancomycin üyesi antibiyotikler ve iyonoforik antibiyotikler seçici host molekülleri olarak davranırlar. Sentetik host molekülleri temel bazı kriterleri sağlamalıdır. Bunlar basit çıkış maddelerinden basit ve kısa bir yolla sentezlenmeli, guest moleküllerini sadece

ya da moleküler grubun(host) özellikle bir stereoizomeri (guest) tanıdığı, canlı sistemlerde gerçekleşen önemli bir işlemdir. Bu nedenle, canlı organizmalarda maddelerin kimyasal yada biyolojik aktivitesi genellikle maddenin stereokimyasına bağlıdır. Birçok sayıda sentetik model bileşik, kiral tanıma ve host-guest kompleksleşme mekanizmasının temelini anlaşılması için sentezlenmiş ve dizayn edilmiştir. Kompleksleşme ve kiral tanıma, sadece sentetik supramoleküler komplekslerde değil aynı zamanda biomimetik ve biyolojik moleküllerde de bulunan kiral host ve guest molekülleri arasındaki kovalent olmayan etkileşimlerden kaynaklanmaktadır.¹⁰⁹ Sentetik host molekülleri sınıfından olan crown eterler, sadece alkali kationları bağlama özelliklerinden değil aynı zamanda protonlanmış amin bileşiklerini yüksek seçicilik ve affinite ile bağlamasından dolayı büyük ilgi çekmektedir. Crown eterin iki enantiyomeri birbirinden nasıl ayırdığını gösteren güzel bir örnek Şekil-2'de verilmiştir. Sağda yer alan şekilde guest molekülü üzerinde yer alan metil grubu ile halka üzerinde yer alan kiral bariyer arasındaki sterik etkileşmeden dolayı crown eter iki enantiyomer arasından sterik etkileşmenin daha zayıf olduğu enantiyomere daha sıkı bağlanmakta ve böylece tanıma gerçekleşmektedir.



Şekil-2. Kiral bir crown eterin iki enantiyomer ile yapmış olduğu kompleks.

3.1. Moleküler Tanımda Çözücü Etkisi

Kararlı bir kompleks oluşumu, host moleküllerinin pre-organizasyonu ile birlikte guest molekülü ile elektronik ve sterik bir uyumluluk gerektirmektedir. Örneğin, apolar kompleksleşme suda daha güçlü iken kararlı sentetik reseptörleri bir arada tutan dinamik gücün hidrojen bağı olduğu durumlarda, sulu çözeltilerde henüz kompleksleşme daha zayıftır veya oluşmaz. Bu durum, çözeltilerde bir kompleksleşme olayının dizaynı için host pre-organizasyonu ve stereo elektronik host-guest uyumunun önemli olduğu kadar çözücü etkisinin de aynı oranda etkili olduğunu göstermektedir. Hidrofobik etki konusu altında yer alan çözücü, kompleksleşmede önemli bir yer tutmaktadır. Biyolojik sistemlerdeki substrat bağlanmasını hidrofobik etkileşimler kesin olarak etkilemektedir. Diederich ve çalışma grubu hidrofobik kaviteli, suda çözünen siklofan moleküllerinin yer aldığı çalışmalarında aromatik guest moleküllerinin kompleksleşmesinde bağlanma gücüne çözücü etkisini incelemişlerdir.¹¹⁰ Perylen ya da pyren gibi aromatik guest moleküllerinin benzen gibi aromatik çözücülerde, aynı zamanda karbondisülfid gibi polar olmayan çözücülerde bile kompleksleştiğini göstermişlerdir. Kompleksleşme sabiti suda olduğu kadar, özellikle etilen glikol ve trifloraetanolda de yüksektir. Kompleksleşme sabiti, karbondisülfid gibi polar olmayan çözücülerde en zayıf, polar protik çözücülerden dipolar aprotik çözücülere geçildiğinde azalmaktadır. Çözücü polaritesinin deneysel parametreleri, polarize olabilme, kohezyon, dipol moment ve dielektrik sabiti gibi makroskobik özelliklerle orantılıdır. Gerçekte solvoliz ile ilgili olan bağlanma gücü, çözücü değiştiğinde kompleksin şekli değişmediği için¹¹¹

ortaklar arasındaki değişken van der Waals etkileşimlerine atfedilemez. Eğer bir çözücü host yada guest moleküllerinin polar olmayan yüzeyini saracak yeterli enerjiye sahip ise bağlanan host ve guest moleküllerinin birleşmesi çok az ya da hiç gerçekleşmez. Bu etkileri belirleyen çözücünün en önemli özelliği kohezyon etkileşimleri ve polarize olabilmesidir.¹¹² Eğer çözücü moleküllerinin (protik çözücüler, özellikle su) güçlü kohezyon etkileşimleri varsa, kavite ve polar olmayan moleküler yüzey entalpi yönünden elverişsizdir. Yüzeyde bulunan çözücü moleküllerinden daha az hidrojen bağına katılır ve sonuçta enerjik olarak daha yüksek bir oluşumdur. Örneğin, moleküler kaviteleredeki aromatik guest moleküllerinin kompleks oluşumunda polar olmayan iki yüzeyin birleşmesi esnasında yüzeydeki çözücü molekülleri bulk içine tahliye olur ve enerji içeriği azalacağından kompleks oluşumu ilerlemektedir (entalpik hidrofobik etki). Aynı zamanda kuvvetli pozitif entropi kavramı önemli bir rol oynamaktadır. Host ve guest moleküllerini kafes şeklinde saran düzenlenmiş çözücü molekülleri bağlanma yüzeyinde yıkılır ve açığa çıkan moleküller az düzenli ortama transfer olurlar (entropik hidrofobik etki). Polarize olabilme, interatomik mesafeye ilaveten, London dispersion etkileşimlerinin potansiyel çekme gücünü belirlemektedir. Alkol ve su gibi zayıf polarize olabilen çözücülerde (oksijen atomları ve hidroksil grupları alifatik ve aromatik hidrokarbon gruplarından daha az polarize olurlar) polar olmayan host ve guest moleküllerinin yüzeyi ile çözücü molekülleri arasındaki dispersion kuvveti, kompleks oluşumunda yer alan birimlerin bağlanma yüzeyindeki dispersion kuvvetinden daha zayıftır. Kolay polarize olabilen çözücülerde durum farklıdır. Bu durumda host ve guest arasındaki dağılan

etkileşimler önemli oranda büyüktür ve çözücü tarafından kompleks oluşumu için kullanılan dinamik güç sadece zayıf ya da tamamıyla yoktur. Su, polar olmayan moleküllerin kompleksleşmesi için en elverişli ortamı sağlamasına rağmen, güçlü kohezyon ve düşük polarize olabilme özelliğinden dolayı, kompleksleşmeyi beklenildiği ölçüde ilerletmemektedir.¹¹³

3.2. Enantiyomerik Tanıma İçin Temel Gereksinimler

Host olarak kullanılan kiral makrosiklik bileşiklerin enantiyomerik tanımda etkili olabilmesi için birincil gereksinim; host'lar ile guest'lerin kararlı kompleks oluşturmasıdır. Eğer kompleksleşme olmazsa, herhangi bir tanıma gözlenmez. Enantiyomerik bir tanımın olmaması, her iki enantiyomer ile kiral makrosiklik bileşik arasındaki bağlanma enerjilerinin eşit düzeyde olmasından kaynaklanmaktadır. Kromatografik deneylerde iki enantiyomer kromatografi kolonunda eş zamanlı olarak geçer. Çünkü, kiral makrosiklik ile enantiyomerlerden birinin önemli bir etkileşimi yoktur.^{114,115,116}

3.3. Kiral Sübstitüentlerin Hacimliliği

Eğer kiral makrosiklikler enantiyomerik guest ile kararlı diastereomerik kompleks verirse, büyük sterik itmeler iyi bir enantiyomerik tanımla sonuçlanır. Kiral merkez veya merkezlerdeki sübstitüentlerin büyüklüğündeki bir artış, geniş kiral bariyerlere, makrosiklik moleküllerde aşırı sterik itmelere neden olacağından, sonuç olarak bu oluşum enantiyoselektivitede bir artış yaratır.

3.4. Sınırlı Konformasyonel Esneklik

Diastereomerik komplekslerin sınırlı konformasyonel esnekliği, iyi bir enantiyomerik tanıma sağlamak için önemli bir faktördür. Still ve çalışma grubu, makrosiklik bileşiklerin sınırlı konformasyonel esnekliklerinin, enantiyoseçiciliğin temelini oluşturduğunu belirtmişlerdir.¹¹⁷ Etkili bir etkileşimle host-guest komplekslerinin konformasyonlarının tam olarak

uyuşması, guest enantiyomerlerine karşı kiral merkezlerinin optimum tanıma göstermesi, kiral host moleküllerinin (ayırma işlemlerinde) kullanılmasına imkan verir. Diğer taraftan komplekslerin konformasyonu belirli bir esnekliğe sahip ise, hem enantiyomerler makrosiklik ligandla uygun bir pozisyonda etkileşebilirler; hem de kiral merkezler tarafından oluşturulan büyük sterik engeller ortadan kalkmış olur. Tanımının derecesi bu yüzden azalır. Böylece etkili enantiyomerik tanımının diğer bir kuralı; daha az esnek moleküller daha iyi enantiyomerik tanıma sağlar. Genel olarak, diastereomerik komplekslerin sabit olmuş konformasyonel yapıları iki faktöre bağlıdır: Birincisi, makrosiklikler oldukça esnemez olmalıdır. Esnemeyen bir makrosiklik, konformasyonunu kompleksleşme süresince kolaylıkla değiştiremez ve sonuçta kompleksleşmeyle sonuçlanır. İkinci olarak, çok noktalı bağlanmanın getirdiği bir etkileşim de kompleks yapısının esnemez olmasını sağlar. Makrosiklik bileşiklerle enantiyomerik tanımının üçüncü kuralı şöyle tanımlanabilir: Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonel esnekliği yüksek derecede enantiyomerik tanımla sonuçlanır. Bu şekildeki sınırlı konformasyonel esneklik, genelde makrosikliklerin esnekliklerinden ve host-guest moleküller arasındaki çok noktalı çekim etkileşimleri olasılığından kaynaklanır. Bazı durumlarda yüksek orandaki esnek olmayan ligandların, guest ile bağlanma enerjilerini azaltabileceği ve bunun da düşük enantiyoseçiciliğe, ya da yokluğuyla sonuçlanacağı söylenebilir. Bundan dolayı düşük konformasyonel esneklik, makrosiklik reseptörün aşağıda tartışıldığı gibi sadece guest moleküllerle uygun bir şekilde tamamlayıcı ve elektrostatik yüzeye sahip olduğu zaman favoridir.

3.5. Yapısal Tamamlayıcılar

Kararlı kompleksler oluşturmak ve kiral sübstitüentler arasındaki itici etkileşimlerin tam kullanımı açısından host ve guest moleküller arasındaki yapısal tamamlayıcılar önemlidir. Enantiyomerik tanımada, 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 oluşursa yapısal tamamlayıcı değildirler.

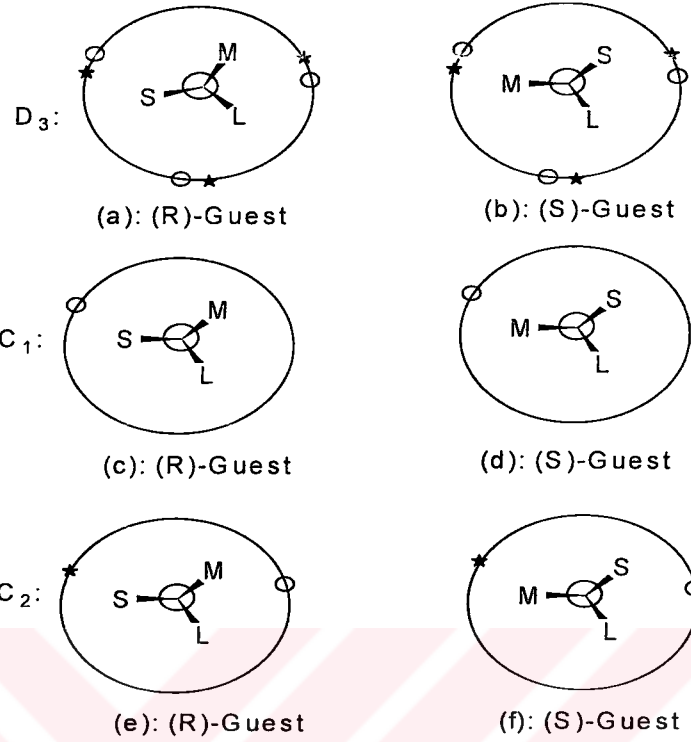
- (1) İki enantiyomer arasında her hangi bir bağlanma enerjisi farkı yaratmayacak kadar host ve guest molekülünün kiral gruplarının birbiriyle etkileşmemesi veya itme etkileşimlerinin çok zayıf olması durumunda;
- (2) Makrosiklik host molekülünde çok fazla sayıda sübstitüentin mevcut olması veya kiral merkez ya da merkezlerde çok geniş sübstitüentlerin olması, makrosikliklerin guest moleküllerinin enantiyomerleriyle kararlı kompleks oluşturamaması durumunda.

3.6. Makrosiklik Reseptörlerin Simetrisi

Makrosiklik reseptörlerin simetrisinin kiral tanıma üzerine etkisi, ilk kez Löhr ve Vögtle tarafından incelenmiştir.¹¹⁸ Kiral azamerocyanin içeren makrosiklik sentezlenerek¹¹⁹ enantiyomerler arasında farklandırma özelliği incelenmiştir. Reseptör ile, guest enantiyomerleri arasında gözle görülür bir kiral ayırma elde edilememiştir. Kiral tanıma eksikliğinin, kiral makrosiklik bileşiğin D_3 -simetrisinden kaynaklandığı düşünülmüştür.¹¹⁸ Makrosikliklerin D_3 -simetrisi, her bir tarafın üzerindeki üç eşit sterik bariyerle sağlanır. Şekil-3'deki (a ve b) düzenlenme, orta boy büyüklükte bir sübstitüent (M) ve küçük boy (S), D_3 simetrisine sahip bir host molekülünde sterik itmelerde bir fark yaratılmadan konumları değiştirilebilir. Bu yüzden D_3 -simetrik ligandlar, substratların R ve S formlarının ayırmada steriksel farklı bir çevre oluşturamamaktadır ve D_3 -simetrik makrosiklikle, enantiyomerik guestlerin etkileşmesi, guest moleküllerin R ve S formları arasında küçük farklı bağlanma enerjileriyle sonuçlanır. C_1 -simetrisine sahip kiral makrosiklik reseptörler enantiyomerik tanıma için yetersiz bir sterik itme sağlar. Naemura ve çalışma arkadaşları C_1 -simetrisine sahip kiral makrosikliklerin sadece bir kiral bariyer bulundurmaları ve bu nedenle guest molekülünün host molekülüne farklı yönden yaklaştığında herhangi bir kiral bariyer ile karşılaşmaması yüzünden enantiyoseçicilik gösterdiklerini bildirdiler.¹²⁰ C_1 -simetrisine sahip kiral makrosiklik bir bileşiğin, C_2 -simetrisine sahip ligandlar'dan önemli derecede

daha düşük enantioseçicilik gösterdikleri bildirilmiştir.¹²⁰ Şekil-3 (c ve d) C_1 -simetrik bir makrosiklikle, bir enantiyomer çiftinin sterik etkileşimleri gösterilmiştir. Şekil- 3 (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 arasında oluşturulan 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-3'de gösterildiği gibi, daha az bir sterik itmeyle C_2 - simetrik bir kiral makrosiklikle guest enantiyomerlerden biri etkileşirse (Şekil- 2(e); küçük sübstitüent *s*, kiral bariyere yakındır); kendi enantiyomeri kiral bariyer ile daha güçlü bir itme etkileşimi ile yüzyüze kalmaktadır. (Şekil-3(f); *m* sübstitüenti , kiral bariyere yakındır). Şekil-3'de kiral bariyer kendi rolünü oynamak için kiral makrosikliklerin substratlarının etkileşimlerinin bir tamamlayıcı olduğu sanılmaktadır. D_2 -simetrik makrosiklikler, C_2 -simetrik makrosiklikler gibi enantiyomer substratlarına karşı aynı sterik etki etkileşimlerine sahip olduğuna inanılmaktadır.¹¹⁸ D_2 - simetrik makrosiklik reseptörlerin iyi kiral tanıma sergilediği Naemura ve çalışma grubu tarafından gösterilmiştir. Still ve grubu da C_3 -simetrik makrosikliklerin de iyi bir enantioseçicilik sergilediklerini göstermişlerdir.^{117,121} 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 -simetrisine sahip moleküllerden daha yüksek bir enantioseçicilik göstermektedirler.



Şekil-3 . C_1 -, C_2 - ve D_3 - Simetrik Makrosiklik reseptörlerle Substratın Kiral Tanımasının Şematik olarak Gösterimi (H_3N^+ -CSML'nin Newman Formülü, S=küçük, M=orta ve L= geniş); * Makrosiklik düzlemin üstünde; O Makrosiklik düzlemin altında.

Kiral makrosiklerle etkili enantiyomerik tanıma için kuralları tekrar kısaca özetlersek:

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 esneklikleri iyi bir enantiyomerik tanımda önemli bir rol oynar. Esnemez makrosiklik yapı ve çok yönlü etkileşim kompleksin konformasyonunu sabit bir yapıda olmasını sağlayan önemli diğer faktörlerdir.

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

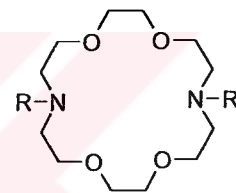
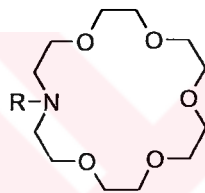
Bu temel kurallar sayesinde verilen herhangi bir makrosiklik reseptörün kiral tanıma yeteneği için bir tahmin yapılabilir. Böylece, bu kurallar yeni makrosikliklerin dizaynı için temel yol gösterici olarak kullanılabilir.

Crown eterlerde kiral merkez halka üzerinde değil de yan kollarda bulunduğu daha zayıf kiral tanıma özelliği gösterdiği fakat kiral tanıma özelliği yerine Z-amino asitleri (Z= benziloksi karbonil), amino asit K^+ tuzlarını ve dipeptit K^+ karboksilatları kloroform membranından etkili bir şekilde taşıdıkları bildirilmiştir. Çalışmalar göstermiştir ki, yan kollarda bulunan kiral merkezler sadece taşınan substratlarla etkileşmeye katılmamakta aynı zamanda enantiyomerik tanımaya da neden olmaktadır.

4. Aktif ve Pasif Taşıma

Amino asit, Oligopeptit ve ilgili substratların hücrel taşınması bir çok biyolojik sistemler¹²² için önemli olduğundan, model sistemlerin oluşturulması sadece biyokimyasal sistemlerin uyarılmasında değil aynı zamanda yeni bilimsel ayırma metodolojilerinin geliştirilmesinde de önemli bir olgudur. Daha önce geliştirilen suni taşıyıcılar arasında makrosiklik polieterler ve crown eterler, katyonların¹²³ taşınması için potansiyel taşıyıcılar olarak çok iyi bir şekilde algılanmış makrosiklik bileşiklerdir. Bu tür sistemlerde katyon taşıma hızı, katyon-makrosiklik polieter kompleksine eşlik eden anyonik türün doğasından etkilenir. Bu tür ligandların taşıma kabiliyeti makrosiklik kavitenin geometrisine, boyutuna ve doğasına oldukça bağlıdır. Crown eterlerde elektron donör yüzeyi ve esnek yan kolların bulunması bu ilave donör grubun kompleksleşmeye katılmasıyla ligandın bağlanma kabiliyetini arttırmakta ve 3 boyutlu bir kavite sağlamaktadır. Tsukube farklı iki yapıda crown eter kullanarak amino asitlerin potasyum tuzlarını aktif taşınmasında etkili

olduğunu göstermiştir.¹²⁴ Bazı biyolojik taşıma sistemlerinde, K^+ , Na^+ gibi iyonların “Mitchell’s Symporter”¹²² mekanizması ile amino asitlerin taşınmasını düzenlediklerine inanılmaktadır. Doğada, amino asitlerin hücre zarı içine taşınması, doğal taşıyıcıların kiral tanıma özelliklerinden dolayı oldukça spesifik işlemlerdir. Belirli memeli hücreleri için amino asitlerin taşınması hücre dışı Na^+ iyonu derişimine bağlıdır. Bu durum Na^+ iyonu ile amino asitin ortak taşıyıcıyı kullandığını belirten “Symporter”¹²² hipotezini akla getirmektedir. Gokel ve çalışma grubu Z-aminoasit ve dipeptit K^+ karboksilatları daha önce bilinen symporter modellerinden daha etkili taşıyabilen modelleri sentezlediler ve Z-amino asitleri ve dipeptit K^+ karboksilatların seçici taşınmasında kullandılar.¹²⁵



R

18	$PhCH_2OCONHCH_2CO$ (Z-Gly)	21
19	$PhCH_2OCONHCHPhCONHCH_2CO$ (Z-PhgGly)	22
20	$MeOCOCHPhNHCOCH_2$ (MeOPhgGly)	23

24

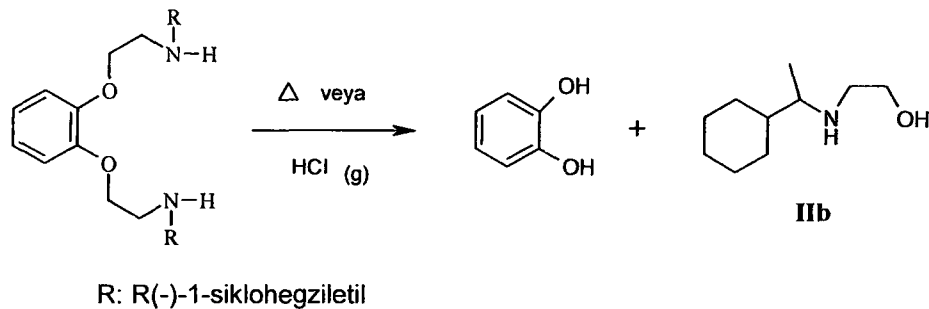
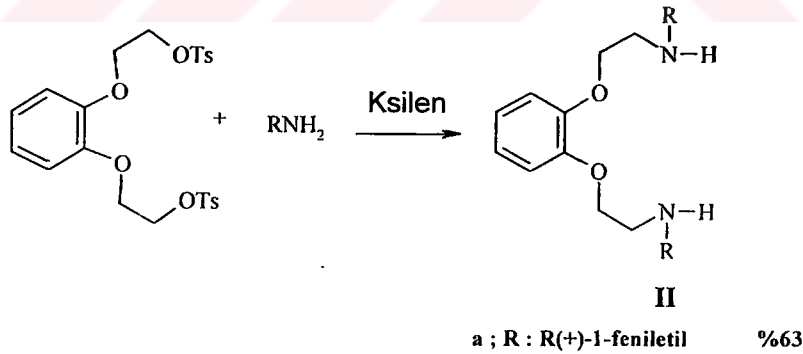
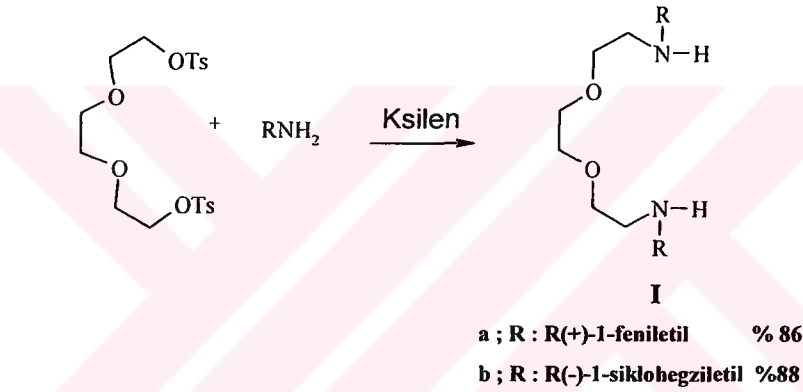
H

25

Reseptörler ve amino asitler kararlı kompleks oluşturmak için 4 yolla etkileşirler. Nötral çözeltilerde, amino asitler nötral formları şeklinde kompleksleşirler (Amino grubunun koordinasyonu ve asit kısmının hidrojen bağı oluşturması) veya genel olarak zwitteriyonik formunda, fakat termodinamik çalışmalar göstermiştir ki bu şekilde oluşan kompleksleşme zayıf kalmaktadır. Asidik ortamda, amino asitler ammonyum iyonu üzerinden bağlanmakta, bazik ortamda ise karboksilat üzerinden bağlanmaktadır.¹²⁶ Genel olarak, crown eterlerin taşıma davranışları, iyonoforun yapısına ve taşımaya eşlik edecek katyonun doğasına bağlıdır. Özel olarak taşımada kullanılacak iyonoforun seçimi, verimliliği, seçiciliği ve taşıma yönünün belirlenmesindeki en önemli faktördür.

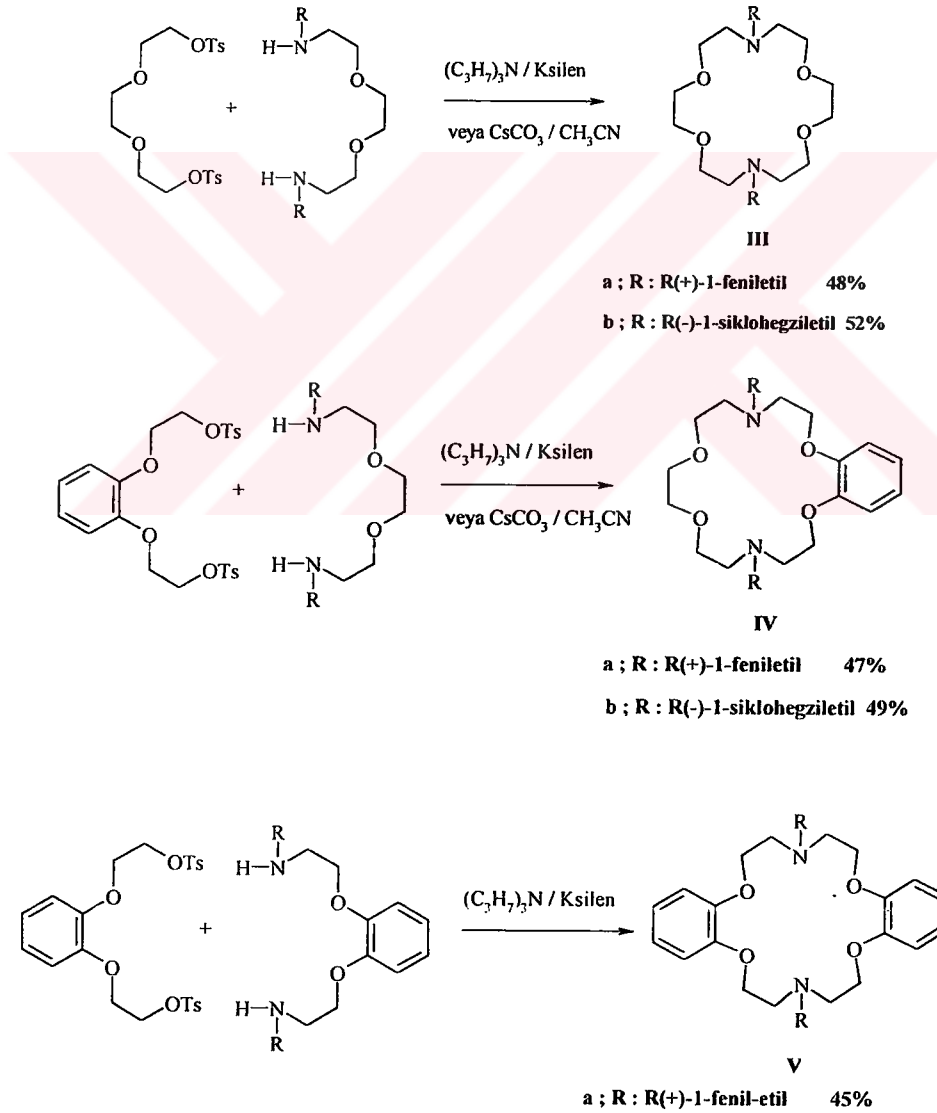
5. Materyal ve Metot

Çalışmanın birinci basamağında kiral bir substitüsyon yaparak halkalaştırmada kullanılacak kiral prekürsörler hazırlandı. Bu amaçla ticari olarak satılan farklı iki amin bileşiği, *R*(+)-1-feniletıl amin ve *R*(-)-1-siklohegziletıl amin kullanılmıştır. Halkalaştırma reaksiyonunda kullanılmak üzere hazırlanan bu prekürsörlerde yapısal farklılıklar yaratmak için farklı yapıda ditosilat bileşikleri kullanılmıştır. 1,2-Bis-(2-*p*-toluensulfoniletoksi) benzen, katekol ve etilen oksit'ten daha önce sentezlenen yöntem kullanılarak hazırlanmıştır.¹²⁷⁻¹²⁸



1,2-Bis-[2-(*N*-(*R*(-)-1-siklohegziletilamino)etoksi] benzen bileşimini saflaştırmak için kullanılan her iki yöntem ile de (destilasyon ya da HCl tuzunu hazırlamak) amin bileşiği yukarıda gösterilen reaksiyon ile aromatik eter bağlarının kırılmasından dolayı katekol ve yeni bir kiral bileşiğe parçalanmaktadır.

Çalışmanın ikinci basamağında halkalaştırma reaksiyonları farklı iki yöntem kullanılarak yürütülmüştür.



Halkalaştırma reaksiyonlarında aminin *R(-)*-1-siklohegziletıl amin olduğu durumlarda Cs₂CO₃/CH₃CN sistemi kullanılmış, aminin *R(-)*-1-feniletıl amin olduğu durumda ise Ksilen/tripropil amin sistemi kullanılmıştır.

Sentezlenen tım bileşiklerin IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları ve element analizi ile yapılarının öngörülen yapılar olduğu belirlenmiştir.

Element analizleri CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MIDAC-FTIR 1700 marka cihazla, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla 400 ve 100 MHz BRUKER marka NMR spektrometreyle, Spesifik evirme açıları ATAGO DR 21949 marka polarimetre cihazı ile llmştir.

Kullanılan kimyasallar ve zcler Fluka ve Merck olup, gerekli basamaklarda uygun yöntemlerle saflaştırılmıştır.

6. Deneysel Bölüm

6.1. 1,10-di*R*(+)-1-feniletıl-4,7-dioksa-1,10-diazadekan (Ia). Trietilen gılikol ditosilat (11,45 g, 25 mmol) ve *R*(+)-1-feniletılamin (30,25 g, 250 mmol) azot atmosferinde 120 °C de ksilen (200 ml) içinde 16 saat karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra oluşan beyaz tuz süzıldı ve sonra ksilen vakumda uçuruldu. Karışım %10 NaOH (50ml) ile iki defa yıkandıktan sonra ürün vakumda destillendi. 7.65 g (%86) kn. 176-178 °C / 0.2 mm-Hg, $[\alpha]_D^{20} = +25.5 \pm 2$ (c = 1, EtOH); ir: ν 3330, 3084, 3061, 3023, 2953, 2865, 1600, 1492, 1446, 1372, 1349, 1303, 1123, 1029, 757, 702, 589; ^1H nmr(CDCl₃): δ 1.34(d, J 6.60, 6H, CH₃) ; 1.67 (bs, 2H, NH); 2.56-2.69 (m, 4H, OCH₂CH₂N); 3.50-3.56(m, 8H, OCH₂CH₂O, OCH₂CH₂N); 3.74-376 (q, J 6.57, 2H, NCH); 7.18-7.33 (m , 10H, Ar-H) ; ^{13}C nmr (CDCl₃): δ 24.94, 47.61, 58.69, 70.62, 71.09, 127.05, 127.27,128.81,146.03.

Kimyasal Analiz: C₂₂H₃₂N₂O₂ için; **Hesaplanan:** : C, 74.12; H, 9.05; N, 7.86.

Bulunan: C, 74.23; H, 9.12; N, 7.76.

6.2. 1,10-di*R*(-)-1-siklohegziletıl-4,7-dioksa-1,10-diazadekan(Ib). Trietilen gılikol ditosilat (13.40 g, 29.25 mmol) ve *R*(-)-1-siklohegziletılamin (37.22 g, 292.5 mmol) azot atmosferinde 120 °C de ksilen (200 ml) içinde 16 saat karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra oluşan beyaz tuz süzıldı ve sonra ksilen vakumda uçuruldu. Karışım %10 NaOH (50ml) ile iki defa yıkandıktan sonra ürün vakumda destillendi. 9.47 g (%88) kn. 170-173°C/ 0.2 mm-Hg, $[\alpha]_D^{20} = -13.8 \pm 2$ (c = 1, EtOH); ir: ν 3327, 2923, 2854, 1450, 1370, 1346, 1323, 1290, 1262, 1231, 1192, 1116, 882, 788, 741 ; ^1H nmr

(CDCl₃): δ 0.73-1.10(m, 30H, NH, CH₃, Siklohegzil) ; 2.18-2.21(m, 2H,CHN);
 2.45-2.59 (m, 4H, OCH₂CH₂N); 3.33-3.38 (m, 8H,OCH₂CH₂O, OCH₂CH₂N);
¹³Cnmr (CDCl₃): δ 16.88, 26.69, 26.85, 26.96, 28.04, 30.10, 43.03, 47.15,
 57.88, 70.42, 70.99.

Kimyasal Analiz: C₂₂H₄₄N₂O₂ için; **Hesaplanan:** : C, 71.73; H, 11.96; N, 7.60.

Bulunan: C, 71.61; H, 12.01; N, 7.73.

6.3. 1,2-Bis-[2-(N-(R(+)-1-feniletilamino)etoksi] benzen(IIa). 1,2-Bis-(2-*p*-toluensulfoniletoksi) benzen (12.65 g, 25 mmol) ve R(+)-1-feniletilamin (30,25 g, 250 mmol) azot atmosferinde 120 °C de ksilen (200 ml) içinde 16 saat karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra oluşan beyaz tuz süzüldü ve sonra ksilen vakumda uçuruldu. Karışım %10 NaOH (50ml) ile iki defa yıkandıktan sonra ürün vakumda destillendi. 6.36 g (%63) kn. 191-193 °C/ 0.2 mm-Hg, [α]_D²⁰ = +42.6 ± 2 (c = 1, EtOH); ir: ν 3328, 3066, 3027, 2963, 2933, 2871, 2831, 1591, 1499, 1452, 1398, 1367, 1252, 1221, 1120, 1042, 759, 744, 704 ; ¹H nmr (CDCl₃): δ 1.14-1.16(d, J 6.59, 6H, CH₃) ; 2.2 (bs, 2H, NH); 2.6-2.67 (m, 4H, OCH₂CH₂N); 3.61-3.62 (m, 2H,CHN) ; 3.82-3.86 (m, 4H, OCH₂CH₂N); 6.66-6.67 (m, 4H, ArH); 6.99-7.14 (m , 10H, ArH) ; ¹³C nmr (CDCl₃): δ 25.00, 47.16, 58.52, 69.32, 115.03, 122.09, 127.18, 127.50, 128.99, 145.76, 149.45.

Kimyasal Analiz: C₂₆H₃₂N₂O₂ için; **Hesaplanan:** : C, 77.19; H, 7.92; N, 6.93.

Bulunan: C, 77.06; H, 7.86; N,6.95.

6.4. *N,N'*-di*R*(+)-1-feni-etil-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoksa-2,3,11,12-dibenzo-siklooktadeka-2,11-dien(Va). Ksilen (500 ml) içindeki tripropil amin (14.3 g,100mmol) karışımına 1,2-Bis-(2-*p*-toluensulfoniletoksi) benzen (5.06 g , 10 mmol) ve 1,2-Bis-[2-(*N*-(*R*(+)-1-feniletilamino)etoksi] benzen (4.04 g, 10mmol) aynı anda ilave edildi. Karışım 120 °C de 2 gün süre ile karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra ksilen vakumda uçuruldu. Karışım iki defa sıcak su (100 ml) ile yıkandı ve ürün CHCl₃ (3x50 ml) ile ekstrakte edildikten sonra kurutuldu (Na₂SO₄). Kloroform uçurulduktan sonra ürün etil asetatta kristallendirildi, 2.71 g (%48), en. 137-138 °C, $[\alpha]_D^{20} = +23.2 \pm 2$ (c =0.05, MeOH); ir; ν 3066, 3058, 3035, 2963, 2925, 2863, 1585, 1500, 1453, 1351, 1249, 1225, 1210, 1171, 1117, 1017, 921, 810, 779, 748, 701, 663, 547; ¹H nmr (CDCl₃): δ 1.40-1.42 (d, *J* 6.65, 6H,CH₃); 3.18-3.25(m, 10H, OCH₂CH₂N, NCH) ; 3.91-3.96 (m,8H,OCH₂CH₂N); 6.67-6.79 (m, 8H, Ar-H); 7.23-7.41 (m, 10H, Ar-H); ¹³C nmr (CDCl₃): δ 17.14, 50.69, 61.82, 68.91, 112.12, 120.75, 127.26, 128.07, 128.64, 145.00, 148.85.

Kimyasal Analiz : C₃₆H₄₂N₂O₄ için; **Hesaplanan:** : C, 75.76; H, 7.95; N, 3.68.

Bulunan: C, 75.43; H, 7.81; N,3.72

6.5. *N,N'*-di *R*(+)-1-feniletıl-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoksa-2,3-benzo-siklooktadek-2-ene(IVa). Ksilen (500 ml) içindeki tripropil amin (14.3 g , 100mmol) karışımına 1,2-Bis-(2-*p*-toluensulfoniletoksi) benzen (5.06 g, 10 mmol) ve 1,10-di*R*(+)-1-feniletıl-4,7-dioksa-1,10-diazadekan (3.56 g, 10mmol) aynı anda ilave edildi. Karışım 120 °C de 2 gün süre ile karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra ksilen vakumda uçuruldu. Karışım iki

defa sıcak su (100 ml) ile yıkandıktan sonra ürün CHCl_3 (3x50 ml) ile ekstrakte edildi ve kurutuldu (Na_2SO_4). Kloroform uçurulduktan sonra ham ürün basık (Al_2O_3) üzerinden kolon yapılarak saflaştırıldı. Etil asetat : petrol eteri: trietil amin (17: 80 : 3) 2.80 g (%54), $[\alpha]_D^{20} = +27.4 \pm 2$ (c =0.05, MeOH), ir ; ν 3068, 3029, 2974, 2926, 2872, 1597, 1496, 1441, 1371, 1348, 1325, 1261, 1215, 1122, 1053, 1029, 776, 745, 699 ; ^1H nmr (CDCl_3): δ 1.17-1.19 (d, J 6.70, 6H, CH_3) ; 2.68-2.72 (m, 4H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.84-2.87(t, J 6.28, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.31-3.37 (m, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.66-3.68 (q, J 6.69, 2H, CHN); 3.76-3.81 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.54-6.65 (m, 4H, ArH) ; 7.00-7.19 (m, 10H, ArH); ^{13}C nmr (CDCl_3): δ 17.69, 50.35, 51.37, 61.70, 69.03, 71.06, 71.62, 113.63, 121.23, 127.21, 128.11, 128.61, 145.05, 149.35.

Kimyasal Analiz: $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ için; **Hesaplanan:** : C,74.14; H, 8.10; N, 5.40.

Bulunan: C, 74.26; H, 8.24; N,5.32

6.6.*N,N'*-diR(+)-1-feniletıl-4,13-diaza-1,7,10,16-tetraoksa-

siklooktadekan(IIIa). Ksilen (500 ml) içindeki tripropil amin (14.3 g , 100mmol) karışımına trietilen glikol ditosilat (4.58g, 10 mmol) ve 1,10-diR(+)-1-feniletıl-4,7-dioksa-1,10-diazadekan (3.56 g, 10mmol) aynı anda ilave edildi. Karışım 120 °C de 2 gün süre ile karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra ksilen uçuruldu. Karışım iki defa sıcak su (100 ml) ile yıkandıktan sonra ürün CHCl_3 (3x50 ml) ile ekstrakte edildi ve kurutuldu (Na_2SO_4). Kloroform uçurulduktan sonra ham ürün basık (Al_2O_3) üzerinden kolon yapılarak saflaştırıldı. Etil asetat : petrol eteri: trietil amin (17: 80 : 3) , 2.44 g (%52); $[\alpha]_D^{20} = +19.2 \pm 2$ (c =0.05, MeOH), ir ; ν 3091, 3053, 3029,

2972, 2931, 2869, 1605, 1478, 1455, 1376, 1352, 1298, 1201, 1121, 1067, 1034, 980, 911, 833, 770, 731, 708 ; ^1H nmr (CDCl_3): δ 1.38-1.40(d, J 6.76, 6H, CH_3) ; 2.78-2.86(m, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.56-3.61 (m, 16H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.86-3.88 (q, J 6.72, 2H, CHN); 7.23-7.40 (m, 10H, ArH); ^{13}C nmr (CDCl_3): δ 17.65, 51.24, 61.48, 71.15, 71.38, 127.09, 128.10, 128.48, 144.81.

Kimyasal Analiz: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ için; **Hesaplanan:** : C, 72.12; H, 8.14; N, 6.00.

Bulunan: C, 72.41; H, 8.26; N,5.97

6.7.N,N'-diR(+)-1-feniletil-1,7,10,16-tetraoksa-4,13-diaza-

siklooktadekan'ın NaClO_4 kompleksi. Etil asetat (5ml) içindeki $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.014 g,1mmol) çözeltisine etil asetat (5 ml) içinde N,N'-diR (+)-1-feniletil-1,7,10,16-tetraoksa-4,13-diaza-siklooktadekan (0.047 g, 1 mmol) ilave edildi. Çökelti süzüldükten sonra yeniden etil asetatta kristallendirildi. en. 147-148 °C, $[\alpha]_D^{20} = +24.2 \pm 2$ (c =0.05, MeOH)jir ; ν 3086, 3068, 3023, 2990, 2987, 2929, 2882, 2859, 1483, 1464, 1449, 1386, 1356, 1302, 1141, 1095, 1064, 1041, 940, 917, 808, 761, 699, 644, 621, 565 ; ^1H δ (CDCl_3) 1.43(s,6H, CH_3) ; 2.53(s, 4H); 2.92(s, 4H); 3.61-4.12 (m, 18H); 7.28-7.35 (m, 10H); ^{13}C δ (CDCl_3) 16.57, 48.85, 58.54, 68.01, 68.93, 127.83, 128.78, 128.83, 140.87.

Kimyasal Analiz: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{NaCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ için ; **Hesaplanan:** C, 55.42; H, 6.59;

N, 4.61 **Bulunan:** C, 55.22 ; H, 6.64 ; N,4.56

6.8. *N,N'*-di*R*(-)-1-siklohegziletil-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoksa-2,3-benzosiklooktadek-2-ene(IVb). CH₃CN (500 ml) içindeki Cs₂CO₃ (32.5 g , 100mmol) karışımına 1,2-Bis-(2-*p*-toluensulfoniletoksi) benzen (5.06 g, 10 mmol) ve 1,10-di*R*(-)-1-siklohegziletil-4,7-dioksa-1,10-diazadekan (3.66 g, 10mmol) aynı anda ilave edildi. Karışım 120 °C de 2 gün süre ile karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra CH₃CN içinde çözünmeyen beyaz tuz süzüldü ve CH₃CN uçuruldu. Ürün bazik (Al₂O₃) üzerinden kolon yapılarak saflaştırıldı. Etil asetat : petrol eteri: trietil amin (17: 80 : 3) 3.18 g (%60), $[\alpha]_D^{20} = -29.4 \pm 2$ (c =0.04, MeOH), ir; ν 3080, 3040, 3020, 2932, 2850, 1454,1348, 1290, 1202, 1096, 986, 950, 890, 842, 745, 708 ; ¹H nmr (CDCl₃): δ 0.80-2.26 (m, 30 H, CHN, CH₃, Siklohegzil), 2.68-3.07(m, 8H, OCH₂CH₂N), 3.48-3.58 (m, 8H, OCH₂CH₂N), 3.99-4.02(m 4H, OCH₂CH₂O), 6.81-6.89 (m, 4H, Ar-H); ¹³C nmr (CDCl₃): δ 12.35, 13.58, 26.84, 27.46 28.10, 31.58, 42.66, 49.37, 64.16, 69.90, 70.89, 72.39

Kimyasal Analiz: C₃₂H₅₄N₂O₄ için; **Hesaplanan:** C, 72.47; H, 10.18; N, 5.28.

Bulunan: C, 72.41; H, 10.24; N,5.33.

6.9. *N,N'*-di*R*(-)-1-siklohegziletil-4,13-diaza-1,7,10,16-tetraoksa-siklooktadekan(IIIb). CH₃CN(500 ml) içindeki Cs₂CO₃ (32.5 g , 100mmol) karışımına trietilen glikol ditosilat (4.58g, 10 mmol) ve 1,10-di*R*(-)-1-siklohegziletil-4,7-dioksa-1,10-diazadekan (3.66 g, 10mmol) aynı anda ilave edildi. Karışım 120 °C de 2 gün süre ile karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra CH₃CN içinde çözünmeyen beyaz tuz süzüldü ve CH₃CN uçuruldu. Ürün bazik (Al₂O₃) üzerinden kolon yapılarak saflaştırıldı.

Etil asetat : petrol eteri: trietil amin (17: 80 : 3) , 2.70 g (%56) $[\alpha]_D^{20} = -32.6 \pm 2$
 (c =0.04, EtOH), ir ; ν 2925, 2848, 1451, 1350, 1293, 1259, 1095, 985, 946,
 892, 838, 815, 745, 623 ; ^1H nmr (CDCl_3): δ 0.56-1.02(m, 28H, Siklohegzil,
 CH_3) ;1.43-1.51(m, 2H, CHN); 2.34-2.59 (m, 8H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.25-3.47 (m,
 16H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ; ^{13}C nmr (CDCl_3): δ 10.95, 26.76, 26.81,
 30.90, 31.43, 40.79, 49.03, 69.23, 69.56.

Kimyasal Analiz: $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4$ için; **Hesaplanan:** : C, 69.70; H, 11.20; N, 5.80.

Bulunan: C, 69.73; H, 11.24; N,5.76

6.10. *R*(-)-(1-Siklohegzil-1-metil-etilamino)etanol(IIb). *R*(-)-(1-Siklohegzil-
 1-metil-etilamino)etanol, 1,2-Bis-[2-(*N*-(*R*(-)-1-siklohegziletilamino)etoksi]
 benzen bileşiminin sentezinde yan ürün olarak elde edilmiştir.en.98-100 °C,
 $[\alpha]_D^{20} = -46.24$ (c=1 EtOH), ir ; ν 2925, 2848, 1451, 1350, 1293, 1259, 1095,
 985, 946, 892, 838, 815, 745, 623; ^1H nmr (CDCl_3): δ 0.87-1.74 (m, 15H,
 Siklohegzil, NH, CH_3), 1.94-1.97(bs,1H, OH), 2.14-2.18(m, 1H, CHN),
 2.36(m, 2H, NCH_2), 2.56-2.57(m, 2H, OCH_2) ; ^{13}C nmr (CDCl_3): δ 10.67,
 26.95, 27.01, 27.25, 30.35, 31.52, 40.93, 64.42

Kimyasal Analiz: $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}$ için; **Hesaplanan:** C, 70.19; H, 12.27; N, 8.18.

Bulunan: C, 70.22; H, 12.24; N,8.15.

7. Sonuç ve Tartışma

Crown eterlerin en önemli özellikleri, değişik bir çok metal, ammonyum ve diazonyum katyonları ile kompleks oluşturabilmeleridir. Crown eterlerde kiral merkez yan kollar üzerinde bulunduğu Z-amino asitleri amino asit K^+ tuzlarını ve dipeptit K^+ karboksilatları seçici bir şekilde taşıdıkları bilinmektedir. Bu amaçla yapıda kiralite oluşturmak için farklı iki kiral amin bileşiği, değişik yapıdaki ditosilat bileşikleri ile reaksiyona sokularak oldukça yüksek bir verimle halkalaştırma reaksiyonunda kullanılacak prekürsörler hazırlandı. Reaksiyon ksilen içerisinde aşırı amin (10 kat) alınarak ve ksilenin kaynama noktasından daha düşük bir sıcaklık olan 110 °C de en yüksek verimle gerçekleşmektedir. Reaksiyon sıcaklığı arttığında verim düşmektedir. Halkalaştırmada kullanılmak üzere hazırlanan prekürsörlerin sentezinde farklı iki amin bileşiği kullanılmıştır. Bu aminlerden bir tanesi aromatik yapıda diğeri ise alifatik yapıdadır. İki temel yapılu amin seçilmesinin sebebi crown eterlerde taşıma kabiliyetinin yan kollardaki kiral merkezlerin esnekliği ile orantılı olduğundan esnekliği farklı iki amin bileşiği kullanılarak taşıma işlemindeki etkileri gözlenebilecektir. Amin bileşikleri halkalaştırma reaksiyonundan önce destillenmiş ve gereken durumlarda HCl tuzlarına dönüştürülerek saflaştırılmıştır. 1,2-Bis-[2-(N-(R(-)-1-siklohegzilettilamino) etoksi] benzen yüksek kaynama noktasında destillenirken ve ayrıca destileme işlemi sonucu daha fazla saflaştırmak için HCl tuzu hazırlanırken aromatik eter bağları kırılarak yeni bir kiral bileşik olan R(-)-(1-Siklohegzil-1-metil-etilamino) etanol de yan ürün olarak oluşmaktadır. Ayrıca kiral amin prekürsörler hazırlanırken aromatik ditosilat bileşiği kullanıldığında verim,

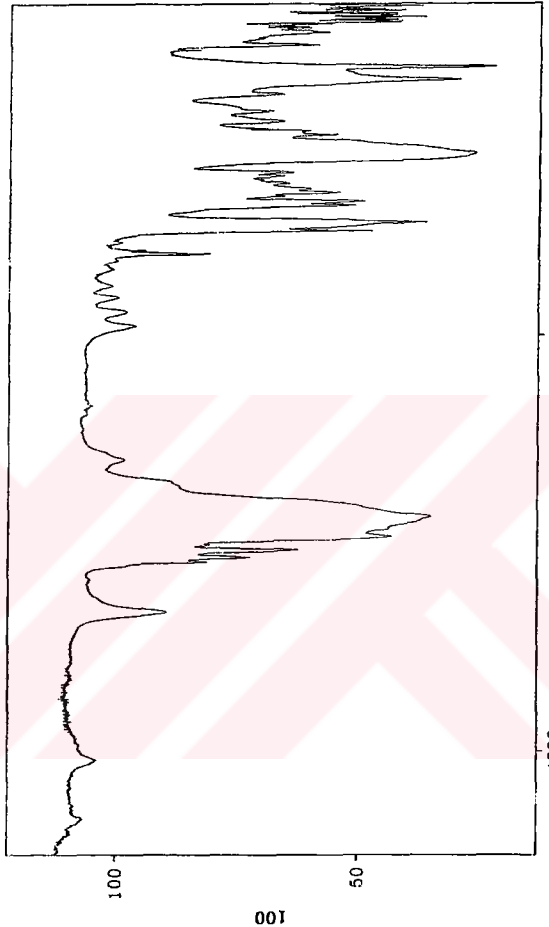
aromatik eter bağlarının yüksek sıcaklık ve HCl tuzlarının hazırlanması aşamasında kırılması nedeniyle, düşmektedir. Aminin *R(-)*-1-siklohegziletil amin olduğu durumlarda $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ sistemi kullanılmış, aminin *R(-)*-1-feniletil amin olduğu durumlarda ise tripropil amin/ksilen sistemi kullanılmıştır. *R(-)*-1-siklohegziletil amin durumunda tripropil amin/ksilen sistemi kullanıldığında reaksiyona giren *R(-)*-1-siklohegziletil aminin bazlık gücü tripropil aminden daha kuvvetli olduğundan reaksiyonda açığa çıkan sülfonik asit tripropil amin yerine reaksiyona katılan sekonder bir amin olan prekürsörle etkileşmekte ve böylece reaksiyona ket vurmaktadır, sonuçta reaksiyon verimini düşürmektedir. Bu nedenle *R(-)*-1-siklohegziletil amin durumunda $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ sistemi kullanılarak verim %52 'ye çıkarılmıştır. Aminin *R(-)*-1-feniletil amin olduğu durumda tripropilamin/ksilen sistemi kullanılmış halkalaştırma reaksiyonlarında iyi sayılacak bir verim elde edilmiştir. Diğer ilginç sonuç sentezlenen makrosiklik bileşiklerin Na^+ iyonu ile kompleksleşmelerinde gözlenmiştir. İki benzen birimi içeren makrosiklik halkalar Na^+ ile kompleksleşmemekte, bir benzen birimi ve benzen birimi içermeyen makrosiklik bileşikler kompleksleşmektedirler. Sentezlenen bileşiklerin kiral merkezlerinin esnek yan kollarda olması bu bileşiklerle taşıma özelliği kazandırmaktadır. Yapısal farklılıklar içeren bu bileşikler Z-amino asit karboksilatları, amino asit K^+ , Li^+ , Na^+ tuzlarını ve dipeptit K^+ iyonlarının enantiyoseçici taşınmasında potansiyel olarak kullanılacak yapıdadırlar. Her iki çalışmada elde edilen sonuçlar göstermektedir ki makrosiklik halkalara benzen substitüsyonu kompleksleşmede farklılık yaratmakta olup bu bileşiklerin kiral türevlerinde de benzen substitüsyonunun aktif ve pasif taşıma

işlemlerinde farklılık göstereceğinin bir işaretidir. Aynı şekilde yan kollarda bulunan kiral merkezlerin taşımaya katkıda buldukları gibi, enantiyoseçiciliğe de katkıda buldukları bilinmektedir. Sentezlenen halkaların hem yapısal farklılıklar içermesi hem de yan kollarda bulunan kiral merkezlerin yapısal olarak farklılık içermesi, bu bileşiklerin moleküler tanımda ve taşıma işlemlerinde farklı özellik sergileyecek potansiyel yapılar olduğunu düşünmekteyiz.

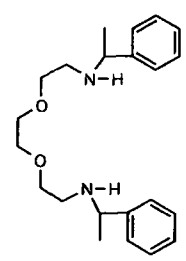
Sonuç olarak Z-aminoasit, amino asit K^+ tuzları ve dipeptit K^+ karbosilatların taşınması amacıyla yan kollarda kiral merkez taşıyan makrosiklik bileşiklerin sentezi önem kazanmış olup, bu amaçla hem makrosiklik halka üzerinde yapısal değişiklikler yapılarak hem de yan kollarda bulunan kiral merkezler üzerinde değişiklik yapılarak kiral makrosiklik halkalar sentezlenmiştir. Sentezlenen bu kiral halkaların pahalı ve zaman kaybına neden olan saflaştırma işlemlerinden kaçınmak için Na^+ kompleksleri hazırlanmış fakat bunlardan sadece bir tanesi katı halde izole edilebilmiştir. Bu bileşikler aktif ve pasif taşıma işlemlerinde test edilecektir.



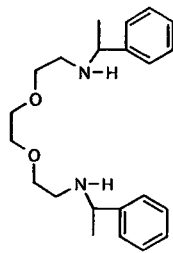
SPEKTRUMLAR



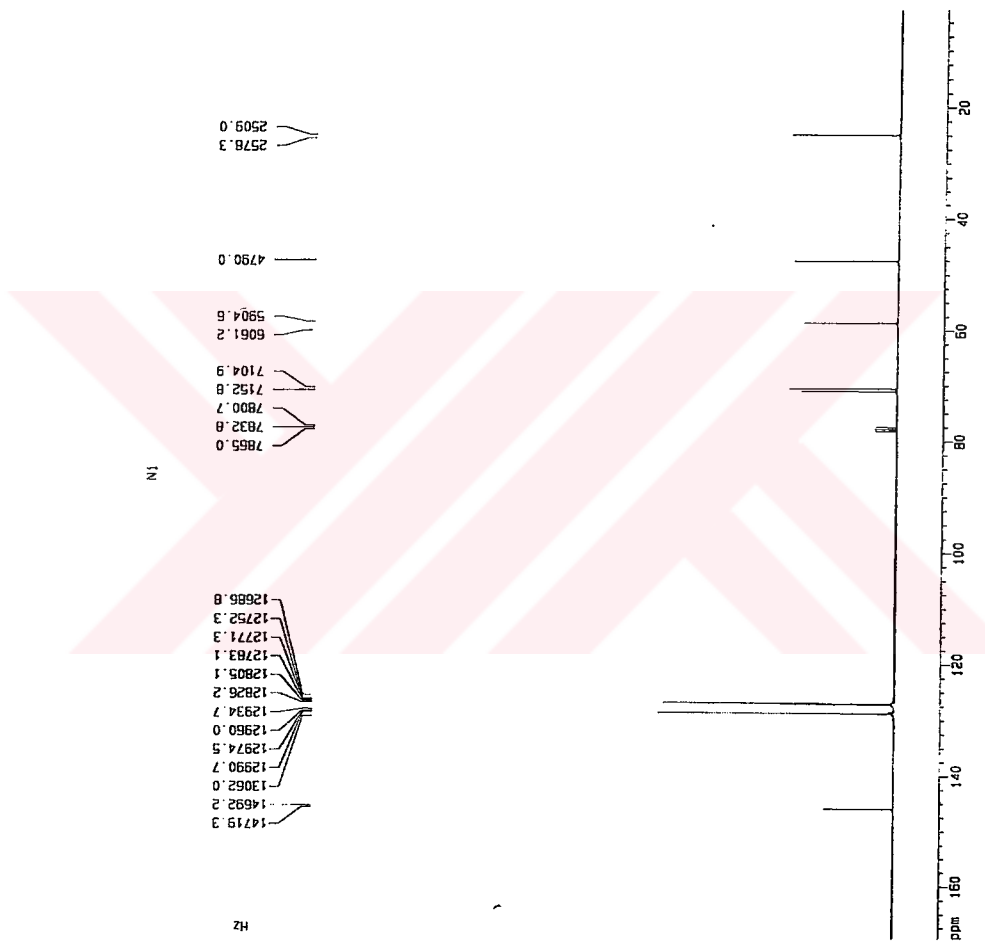
CHALITMA1
Res= 2cm-1
01/01/80 03:32



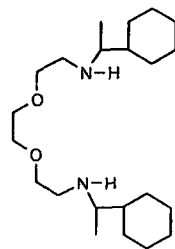
1,10-di*R*(+)-1-feniletil-4,7-dioksa-1,10-diazadekan(1a)'m IR spektrumu



1,10-diR(+)-1-feniletil-4,7-dioksa-1,10-diazadekan(Ia)'ın ¹³C NMR Spektrumu

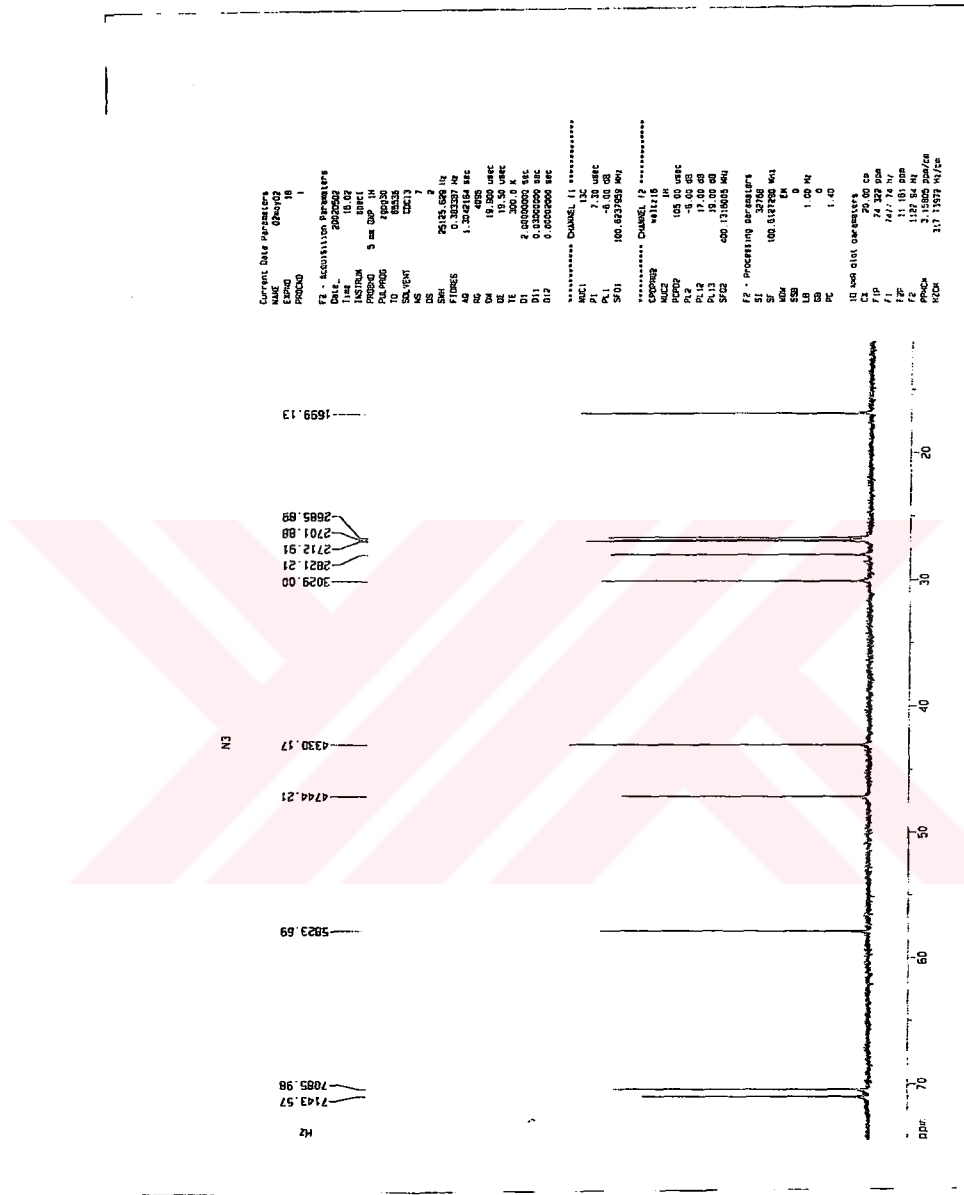


Current Data Parameters
 NAME 17n1
 EXPNO 14
 PROCNO 1
 Date_ 20010417
 Time 15 40
 INSTRUM spect
 PROBO 5 mm Dcp 1H
 TD 65536
 SFO1 100.627890 MHz
 SOLVENT CDCl3
 NS 200
 DS 2
 SFO1 25185.624 MHz
 FIDRES 0.383387 MHz
 AQ 1.3042816 sec
 RG 409.6
 DM 19.800 usec
 DE 19.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D12 0.00020000 sec
 ***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 7.30 usec
 PL1 -5.00 dB
 SFO1 100.627890 MHz
 ***** CHANNEL f2 *****
 CDP002 M1118
 NUC2 1H
 P2 105.00 usec
 PL2 -5.00 dB
 PL12 17.00 dB
 PL13 15.00 dB
 SFO2 400.131800 MHz
 F2 - Processing parameters
 S1 100.6127890 MHz
 SF 100.6127890 MHz
 KW 0
 KX 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40
 ID NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1 189.540 ppm
 F2 170.216 MHz
 F3 263.28 MHz
 PRICK 8.34620 ppm/Co
 MZCM 839.71370 Hz/Co



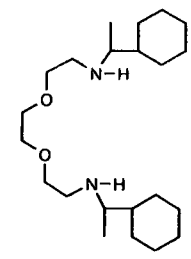
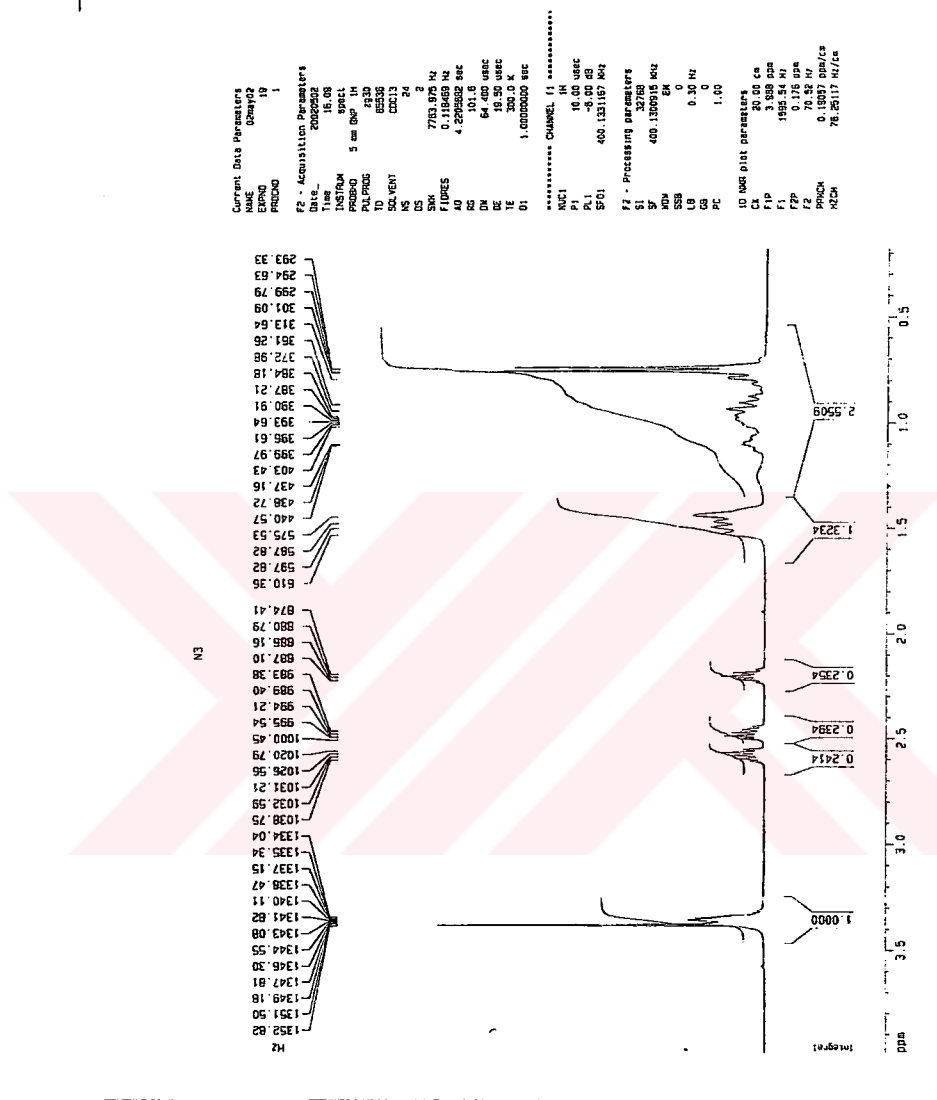
1,10-diR(-)-1-siklohegziletıl-4,7-dioksa-1,10-diazadekan(Ib)'ın IR

Spektrumu

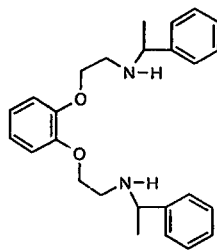
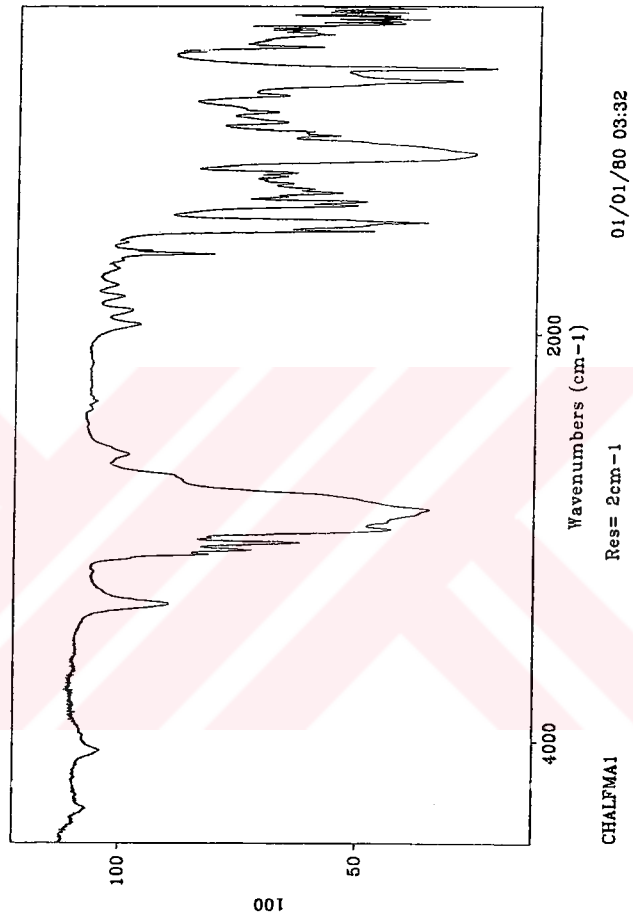


1,10-diR(-)-1-siklohegzil-etil-4,7-dioksa-1,10-diazadekan(Ib)'m ¹³C NMR

Spektrumu

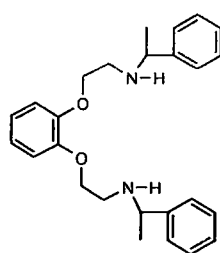
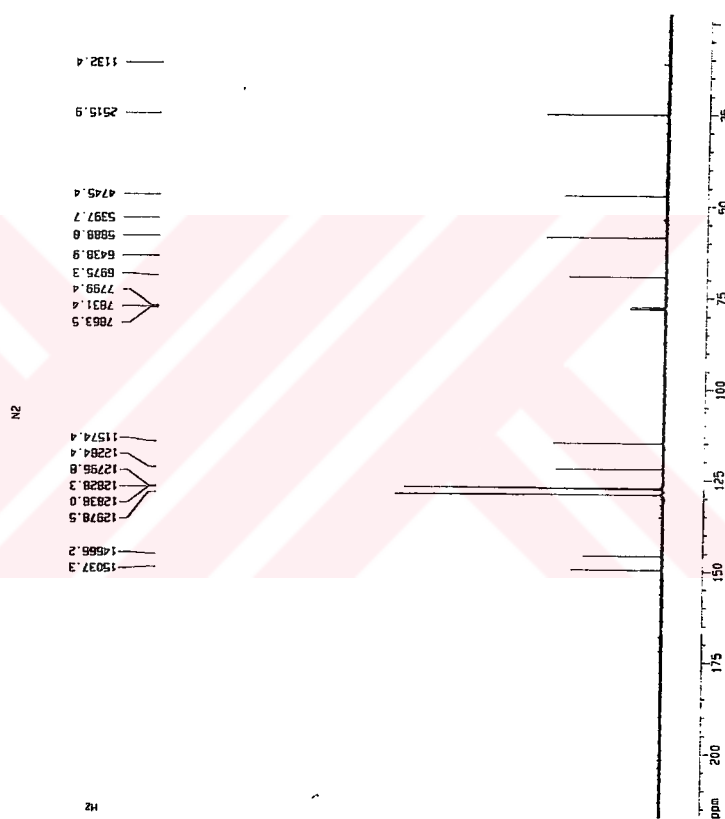


1,10-diR(-)-1-siklohegziletıl-4,7-dioksa-1,10-diazadekan(Ib)'ın ¹H NMR Spektrumu



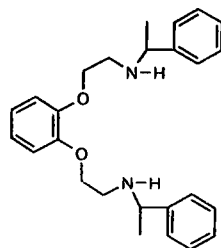
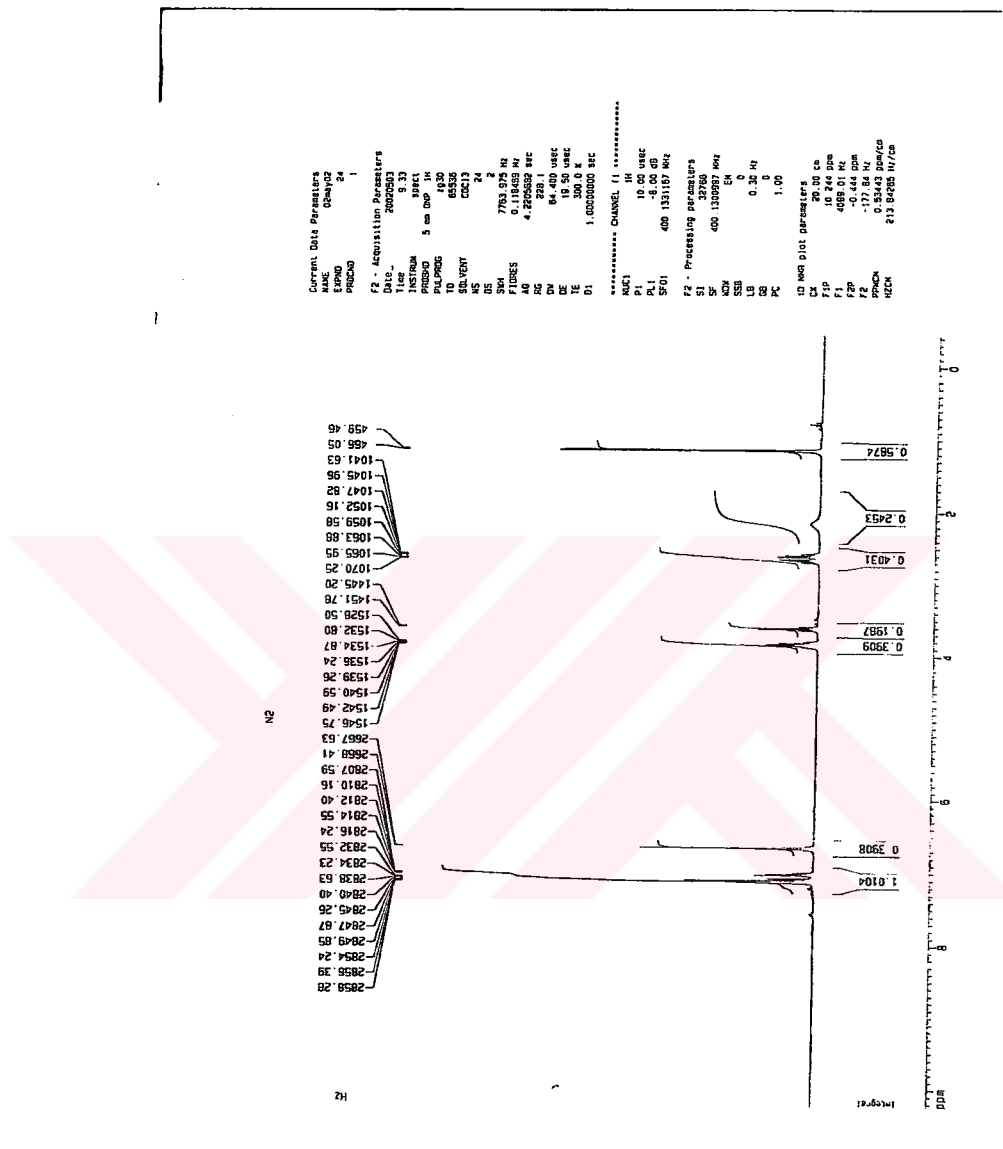
1,2-Bis-[2-(*N*-(*R*(+)-1-feniletilamino)etoksi] benzen(IIa)'in IR Spektrumu

Current Data Parameters
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 18.12
 Time 13:42
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 SFO 500
 AQ 5.00
 TO 1.30
 FIDRES 0.000133
 AQ 1.30
 SOLVENT CDCl3
 NS 19
 DS 4
 SWH 20125.620 Hz
 FIDRES 0.302827 Hz
 AQ 1.3042154 sec
 RG 655
 DQ 18.50
 DE 18.50
 BE 300.0 K
 D11 0.05000000 sec
 D12 0.00000000 sec
 ***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 7.30 usec
 PL1 -8.00 dB
 SFO 100.625000 MHz
 ***** CHANNEL f2 *****
 NUC2 1H
 P2 105.00 usec
 PL2 -6.00 dB
 SFO 400.131500000 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6177200 MHz
 EQ 4
 GB 0
 BR 1.00 Hz
 PC 1.40
 F0 10.000000000 MHz
 F2 - Acquisition Parameters
 C1 20.00 cm
 FIP 211.374 ppm
 F2P 210.000 Hz
 F2 367.83 Hz
 PRGCP 11.00181 ppm/Hz
 SFO 1105.82163 MHz



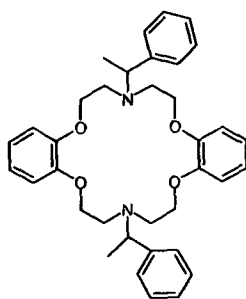
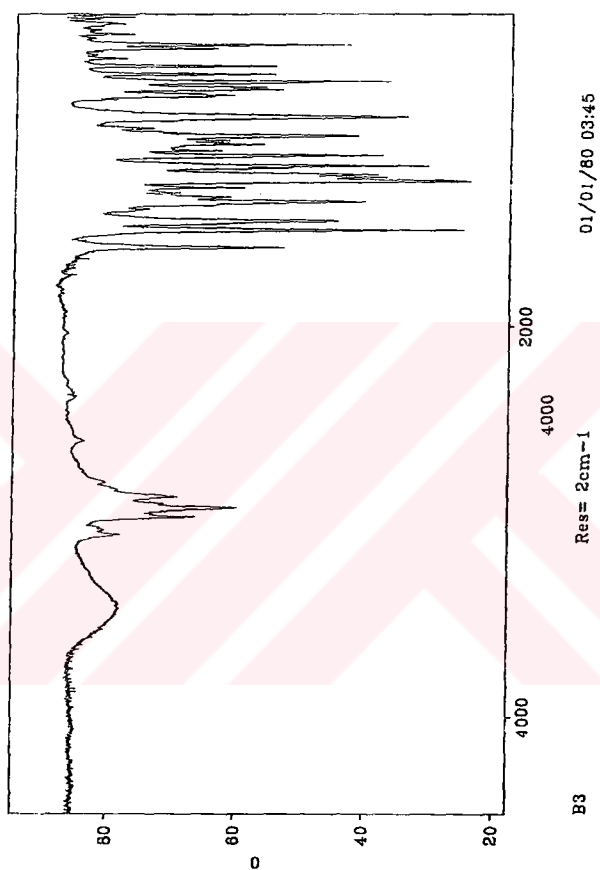
1,2-Bis-[2-(*N*-(*R*(+)-1-phenylethylamino)etoksi] benzen(IIa)'in ^{13}C NMR

Spektrumu

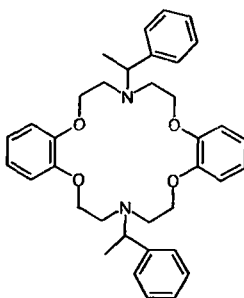
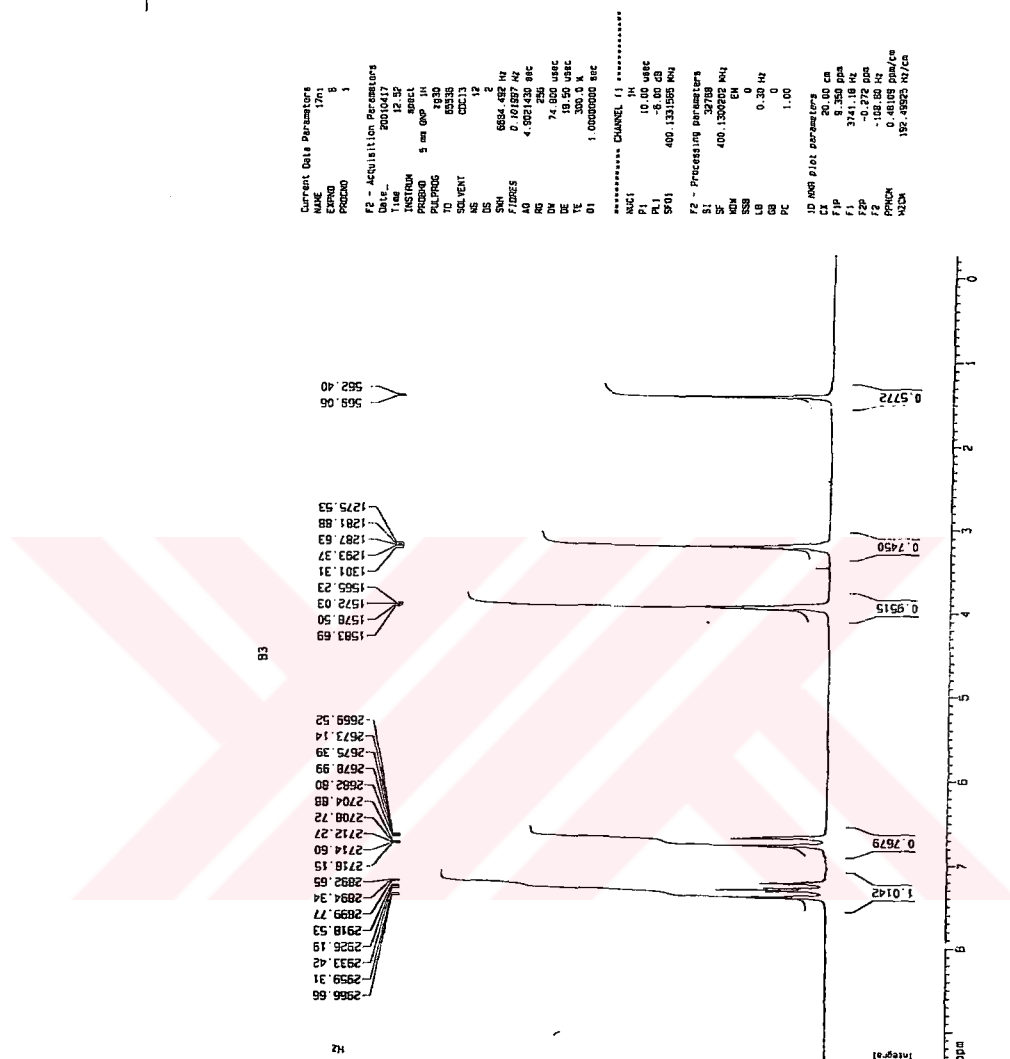


1,2-Bis-[2-(*N*-(*R*(+)-1-feniletilamino)etoksi] benzen(IIa)'in ^1H NMR

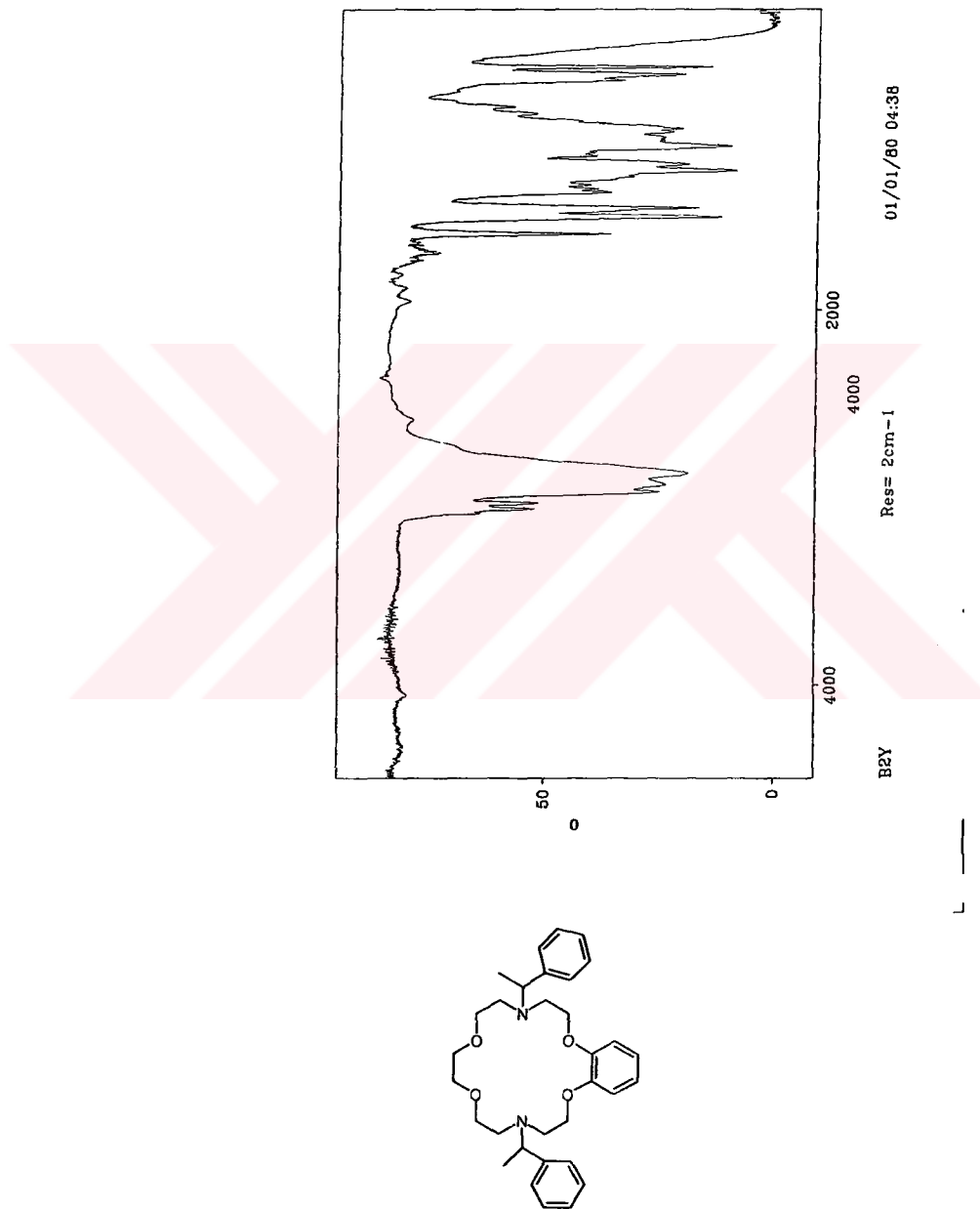
Spektrumu



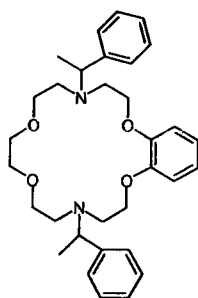
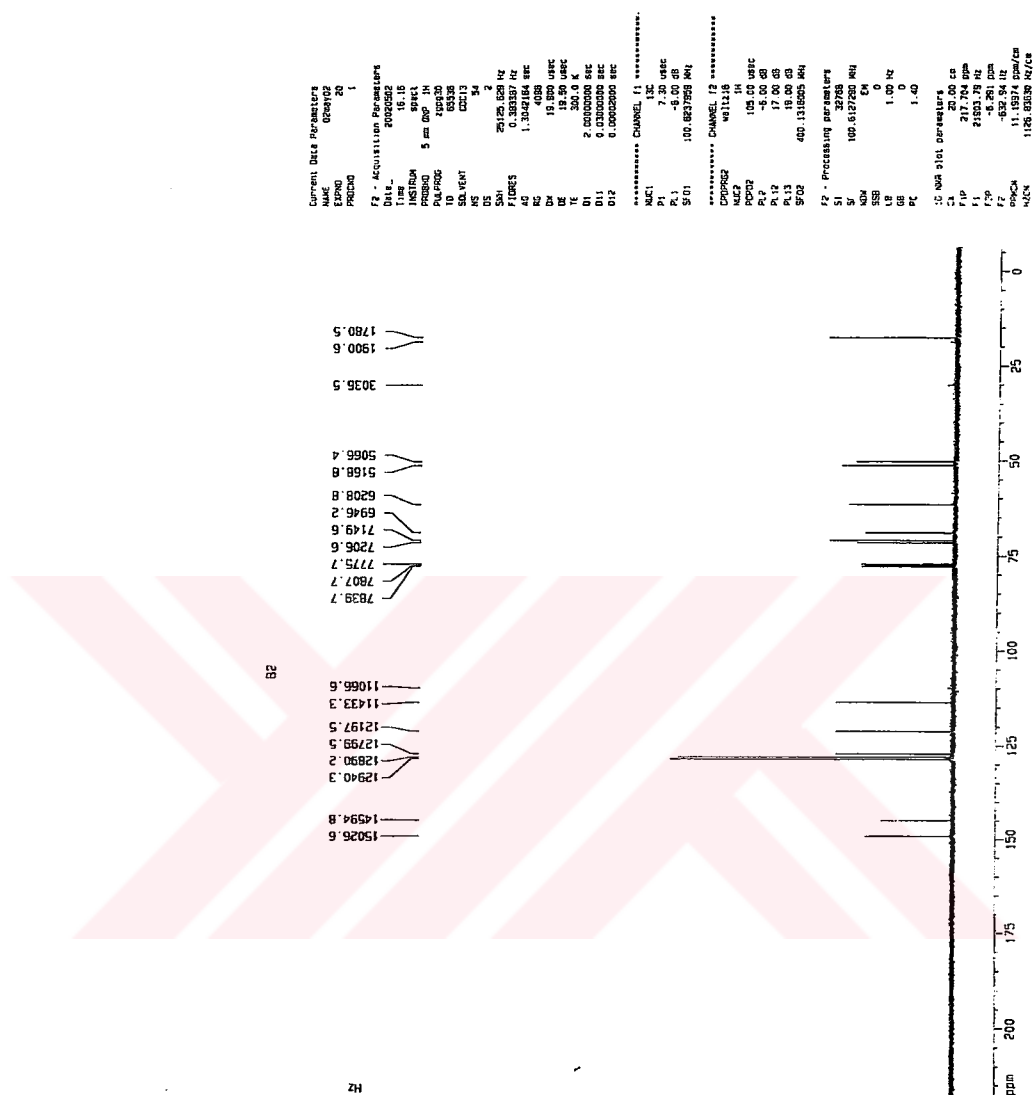
***N,N'*-di *R*(+)-1-feniletil-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoksa-2,3,11,12-dibenzo-siklootadeka-2,11-dien(Va)'in IR Spektrumu**



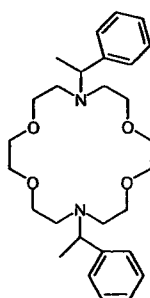
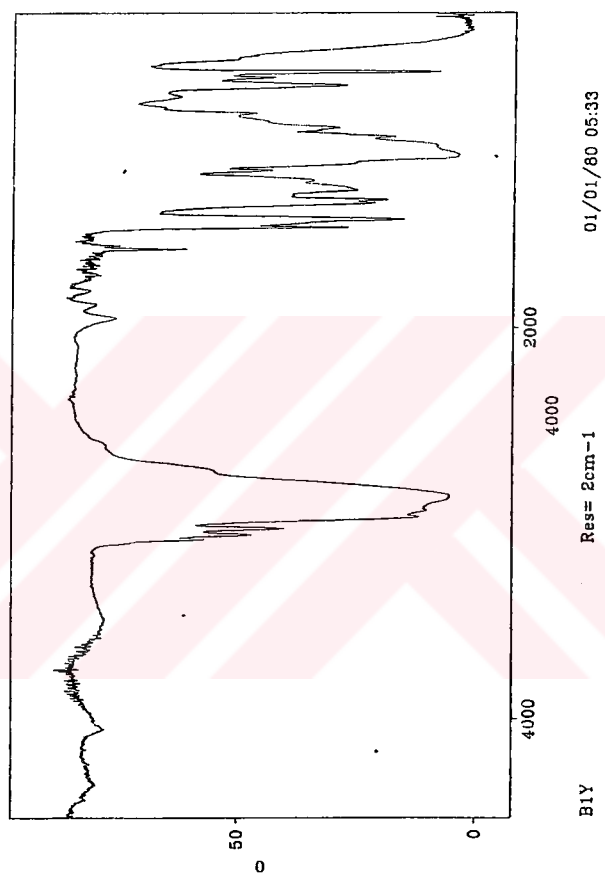
***N,N'*-di *R*(+)-1-phenylethyl-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoxa-2,3,11,12-dibenzo-siklootadeca-2,11-dien(Va)'in ^1H NMR Spektrumu**



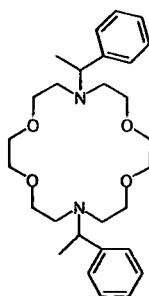
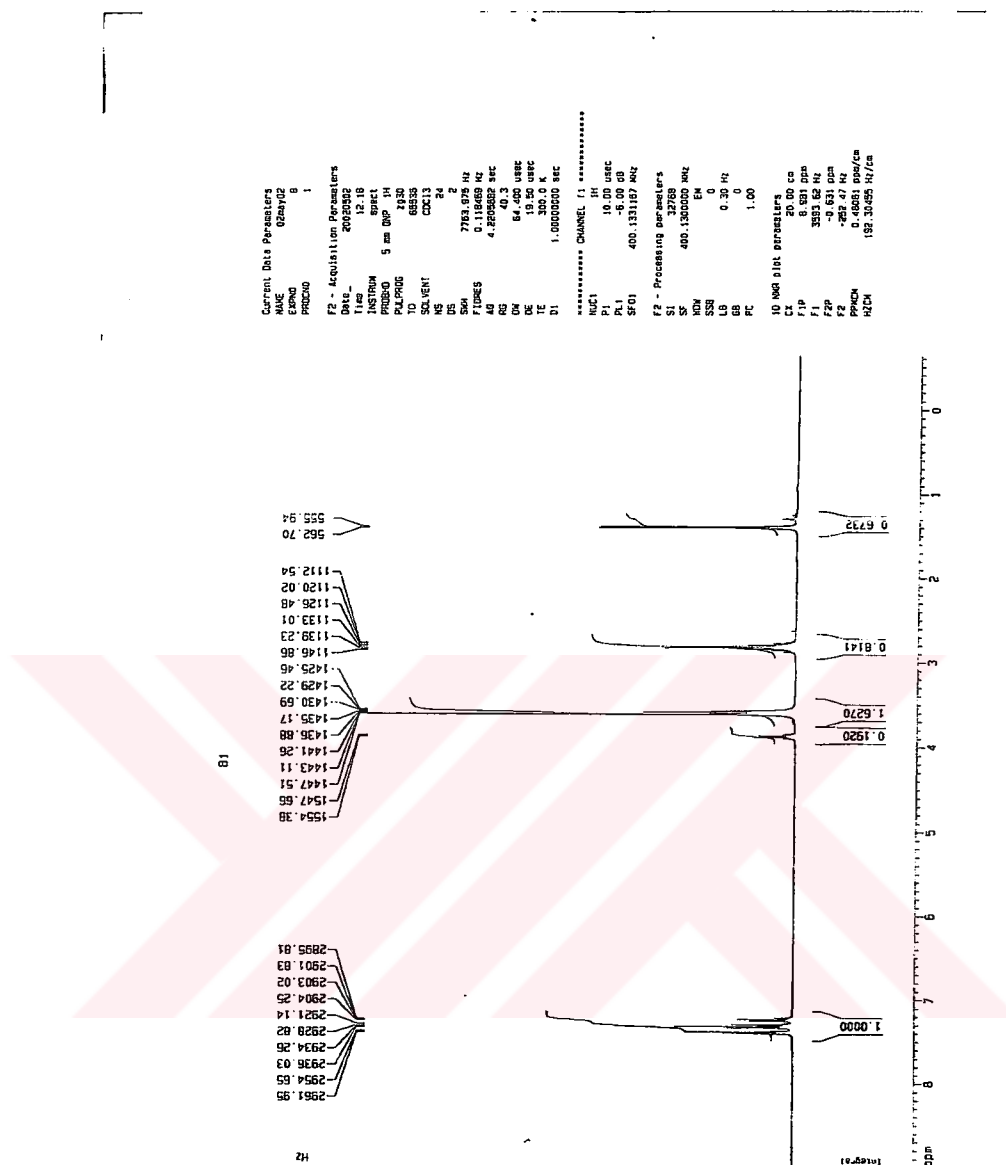
***N,N'*-di *R*(+)-1-phenylethyl-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoxa-2,3-benzociklootadek-2-ene(IVa)'nin IR Spektrumu**



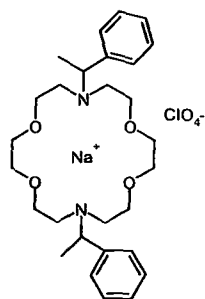
N,N'-di *R*(+)-1-feniletil-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoksa-2,3-benzosiklootdek-2-ene(IVa)'nin ^{13}C NMR Spektrumu



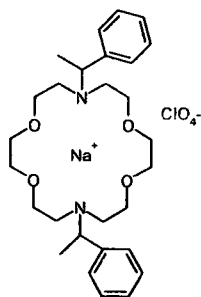
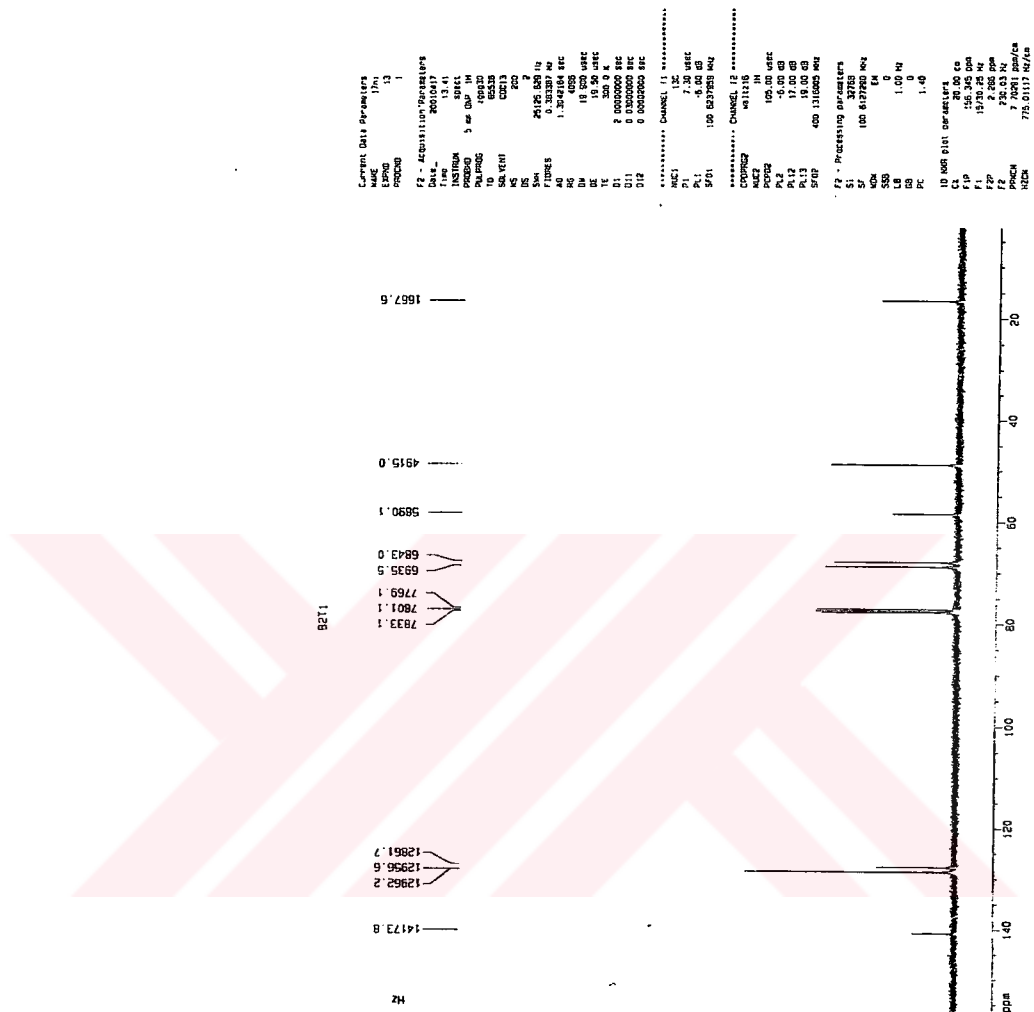
N,N'-di R(+)-1-fenil-etil-4,13-diaza-1,7,10,16-tetraoksa –siklooktadekan (IIIa)'ın IR Spektrumu



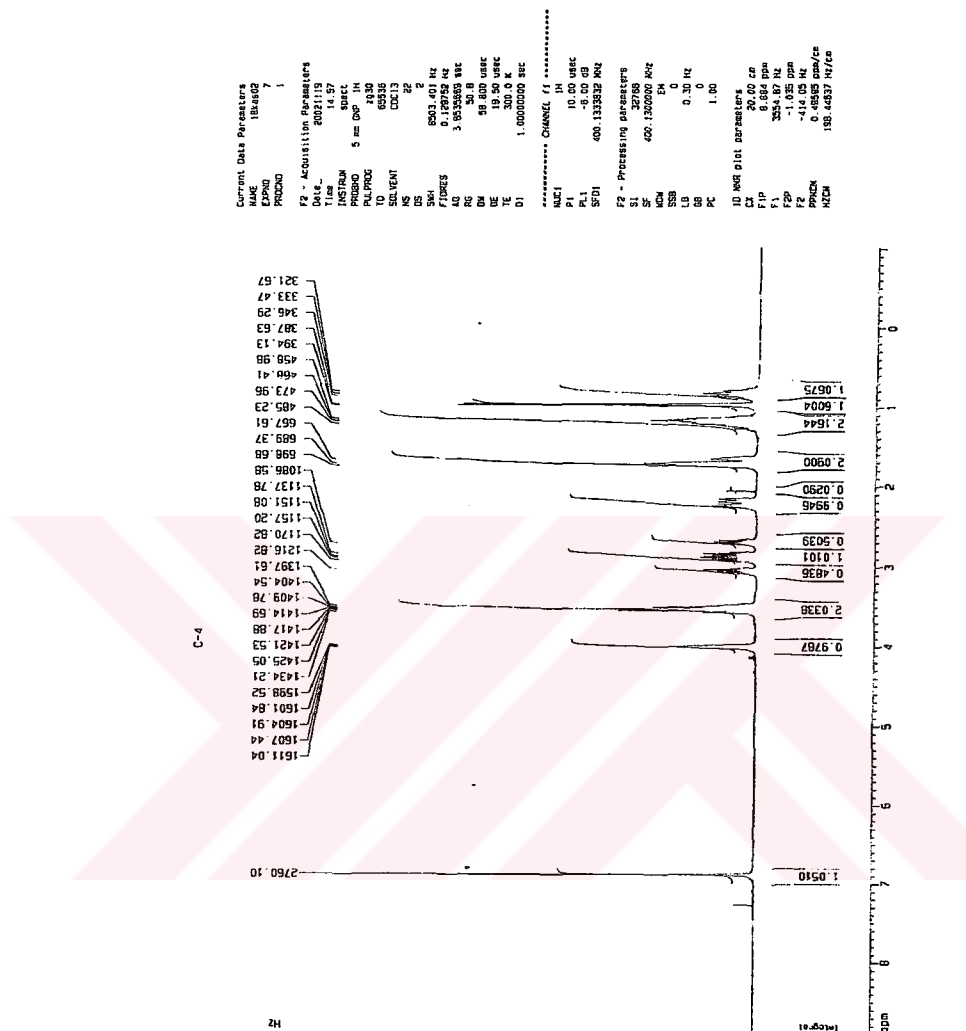
N,N'-di *R*(+)-1-feniletil-4,13-diaza-1,7,10,16-tetraoksa-siklootadekan (IIIa)'m ^1H NMR Spektrumu

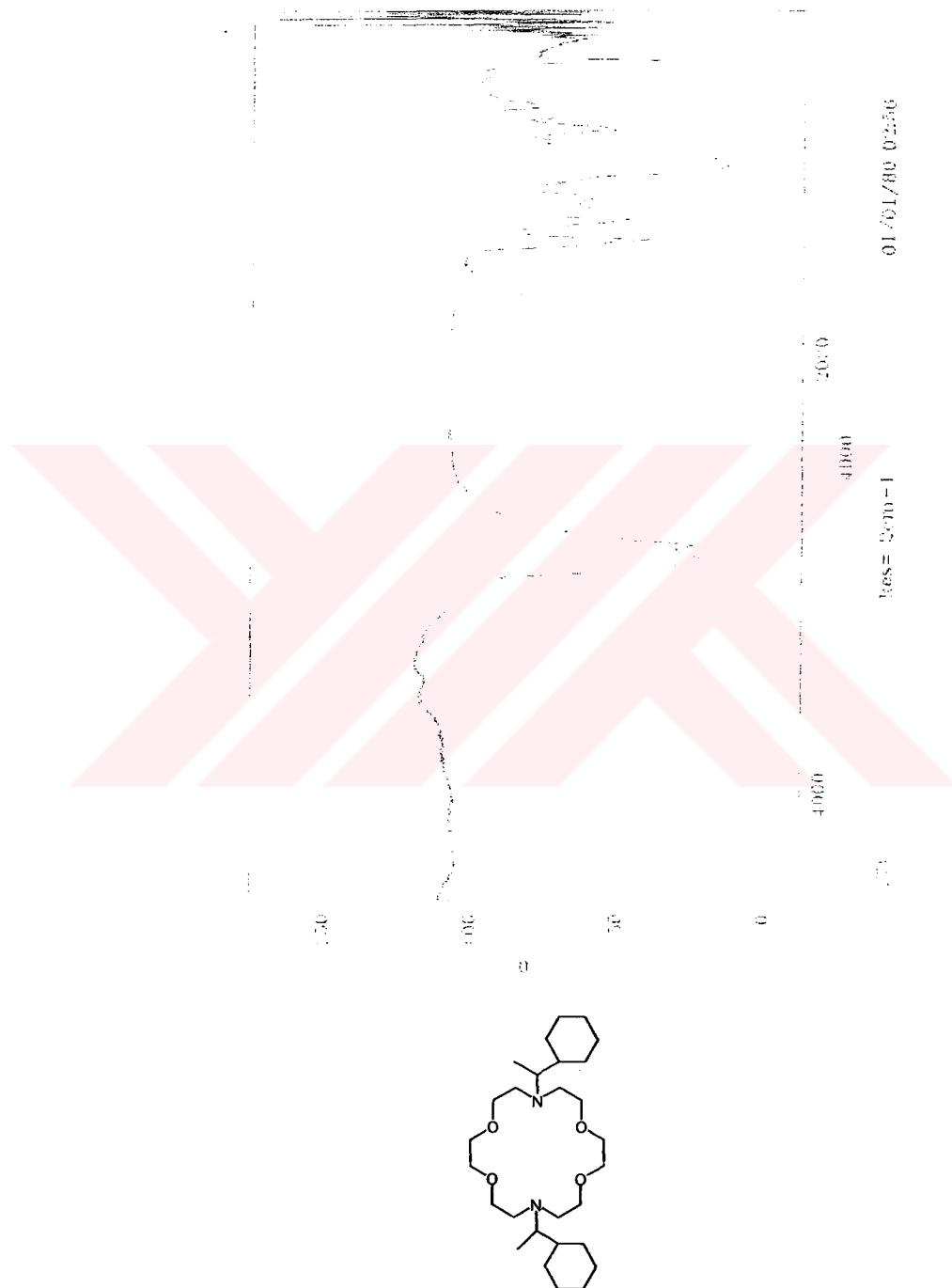


***N,N'*-di *R* (+) – 1 - feniletil-1,7,10,16-tetraoksa-4,13-diaza-siklooktadekan'ın NaClO₄ kompleksi'nin IR Spektrumu**

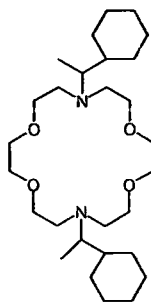
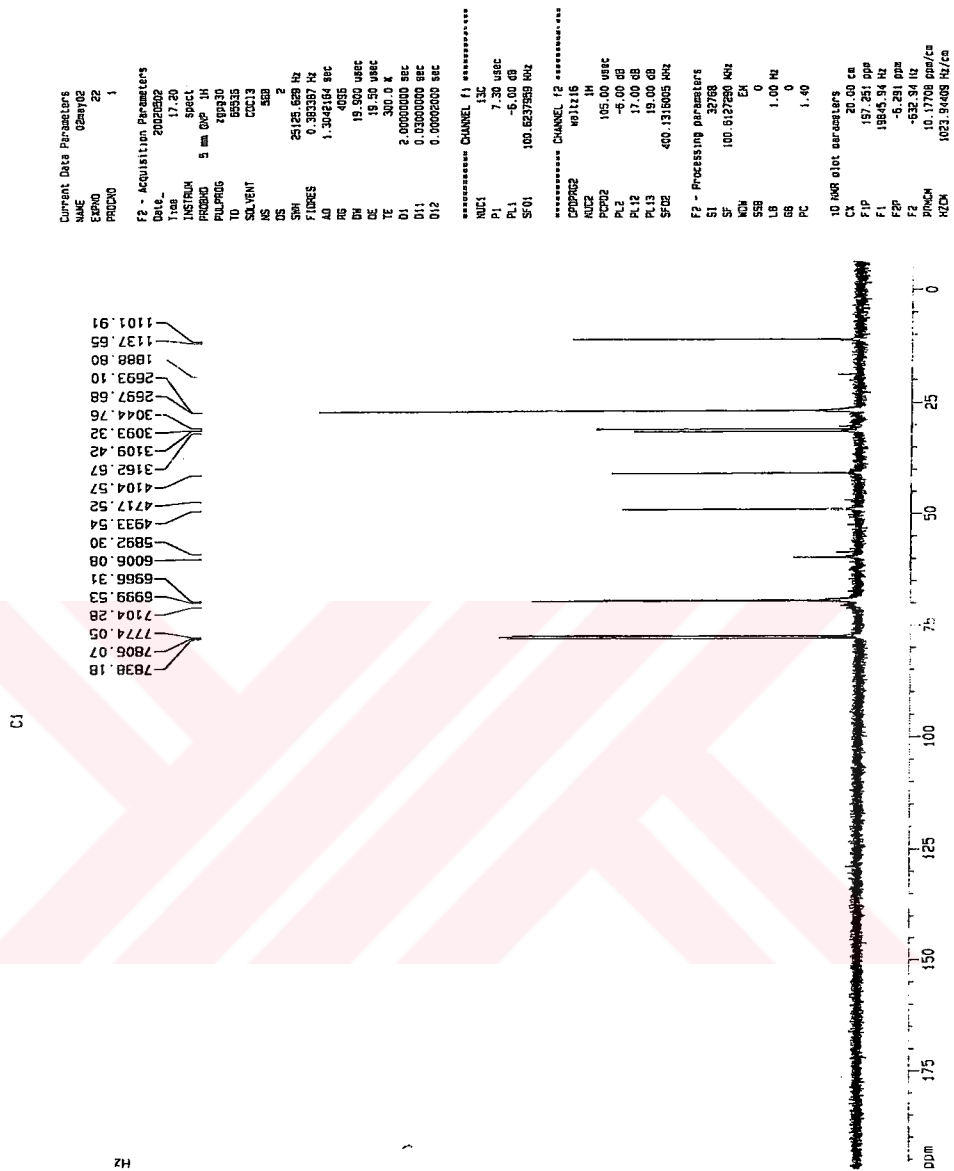


***N,N'*-di *R* (+) - 1 - feniletil-1,7,10,16-tetraoksa-4,13-diazasiklooktadekan'in NaClO₄ kompleksi'nin ¹³C NMR Spektrumu**

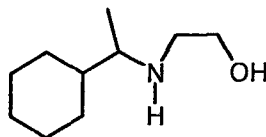
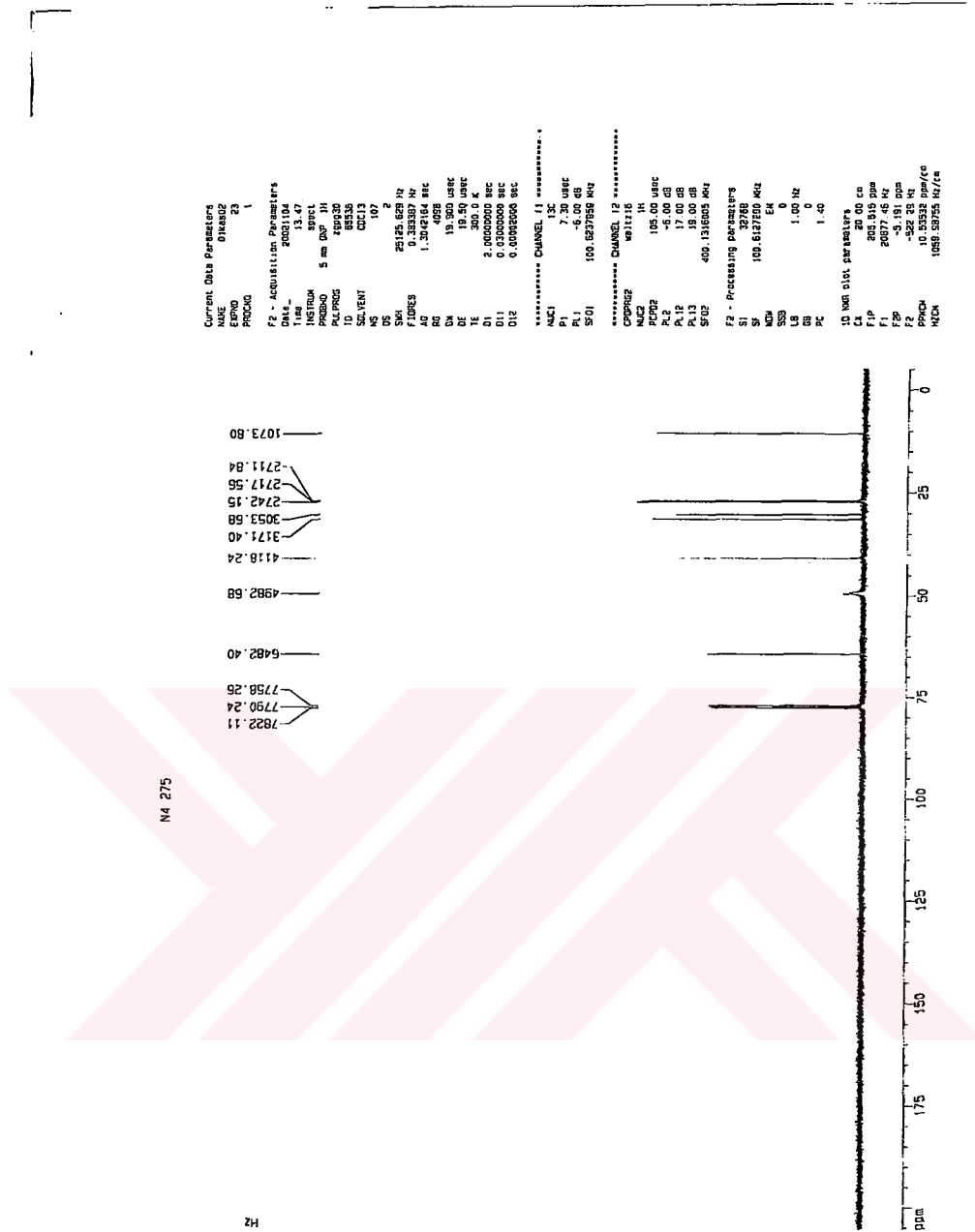




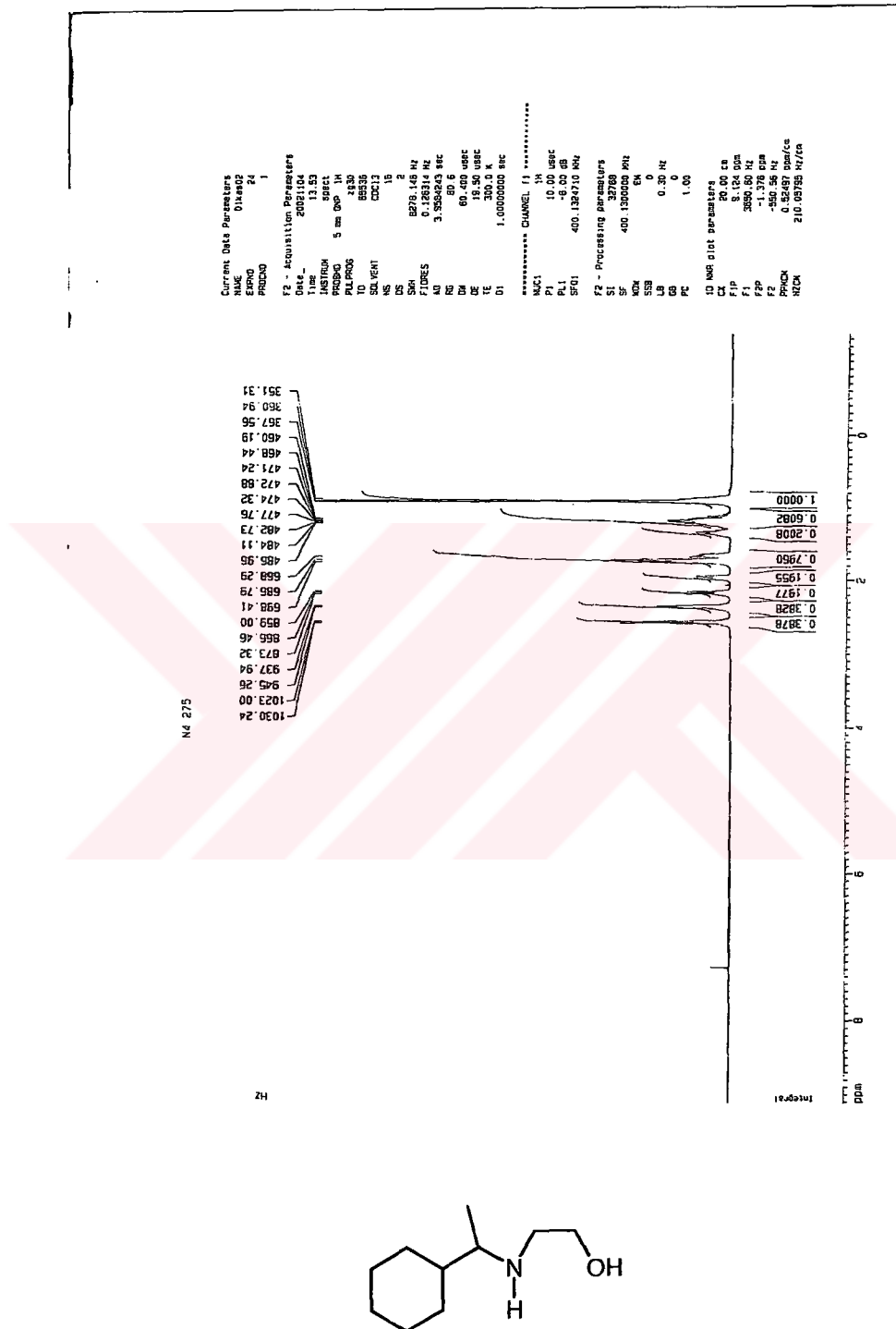
***N,N'*-di *R*(-)-1-siklohegziletıl-4,13-diaza-1,7,10,16-tetraoksa-siklootadekan(IIIb)'ın IR Spektrumu**



N,N'-di *R*(-)-1-siklohegziletill-4,13-diaza-1,7,10,16-tetraoksa-siklootadekan (IIIb)'in ^{13}C NMR Spektrumu



R-(1-Siklohegzil-1-metil-etilamino)etanol(IIb) ' ün ^{13}C NMR Spektrumu



R-(1-Siklohegzil-1-metil-etilamino)etanol(IIb) ' ün ^1H NMR Spektrumu

Referanslar

- 1- C.J. Pedersen., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 29, 2495.
- 2- C.J. Pedersen., *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **1988**, 27, 7027.
- 3- D.J. Cram., *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **1986**, 25, 1039.
- 4- D.J. Cram., *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **1988**, 27, 1009.
- 5- B. Dietrich, J.M.Lehn, and J.P. Sauvage., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885.
- 6- B. Dietrich, J.M.Lehn, and J.P. Sauvage., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2889.
- 7- J.-M. Lehn., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 89
- 8- A. Fersht., “*Structure and Mechanism*” 2nd Edition, New York. Freeman, **1985**.
- 9- D.J. Cram, and G.M. Lein., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3657.
- 10- D.J. Cram., *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 8.
- 11- F. Dietrich., “*Cyclophanes*” in “*Monographs in Supramolecular Chemistry*” (Ed. J.F. Stoddart), Cambridge: Royal Socieity of Chemistry, **1989**
- 12- M.L. Bender, and M. Komiyama., “*Cyclodextrin Chemistry*” Berlin: Springer, **1978**
- 13- R. Breslow., *Acc. Chem. Res.*, **1991**, 24, 317.
- 14- R. Breslow., *Science*, **1982**, 218, 532.
- 15- G.W. Gokel., “*Crown Ethers*” in “*Monographs in Supramolecular Chemistry*” (Ed. J.F. Stoddart), Cambridge: Royal Socieity of Chemistry, **1989**
- 16- L.F. Linday., “*The Chemistry of macrocyclic ligand complex*”, Cambridge: Cambridge University Press, **1989**.
- 17- F. Vogtle., “*Supramolecular Chemistry*”, Chichester, Wiley, **1991**
- 18- C.D. Gutsche., “*Calixarenes*” in “*Monographs in Supramolecular Chemistry*” (Ed. J.F. Stoddart), Cambridge: Royal Socieity of Chemistry, **1989**.
- 19- P.D. Beer., *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, 18, 409.
- 20- E.C. Barton, J.K. Barton., *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 271.
- 21- A.D. Hamilton., *J. Chem. Ed.*, **1990**, 67, 821.
- 22- C.A. Hunter, J.K.M. Sanders., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5525- 5534.
C.A. Hunter., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 749-751.
- 23- S. B. Ferguson, F. Dietrich., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 1127-1129.

- 24- J. Jazwinski, A.J. Blacker, J.M. Lehn, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6057-6060.
- 25- S.C. Zimmerman, W. Wu., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8054-8055.
- 26- M. Harmata, C.L. Barnes., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5655-5658.
- 27- D.A. Stauffer, R.E. Barrans, D.A. Dougherty., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 915-918.
- 28- F. Wudl, F. Gaeta, *J. Chem. Soc., Chem., Commun.*, **1972**, 107.
- 29- E.P. Kyba, M.G. Siegel, L.R. Sausa, G.D.Y. Sogah, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2691.
- 30- W.D. Curtis, D.A. Laidler, J.F. Stoddart, G.H. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, 1756.
- 31- J.M. Lehn, C. Sirlin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 949.
- 32- J.G. de Vries, R.M. Kellog, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 2759.
- 33- V. Prelog, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, 50, 893.
- 34- D.W. Griffiths, M.L. Bender., *Advan. Catal.*, **1973**, 23, 209.
- 35- R. Breslow., *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, 533.
- 36- M.L. Bender, M. Komiyama., "Cyclodextrin Chemistry", *Springer-Verlag, Berlin*, **1978**.
- 37- F.J.V. Erik, P. Steenwinkel, J. Brussee, G.K. Chris, A. Van der Gen., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4315.
- 38- C. Vicent, M. Lomas, S. Penades., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3605.
- 39- R.M. Izatt, R.L. Bruening, B.I. Taibet, L.D. Griffin, M.L. Bruening, K.E. Krakowiak, J.S. Bradshaw., *Pure Appl. Chem.*, **1990**, 62, 1115.
- 40- V.Dudler, L.F. Lindoy, D. Sallin, C.W. Schlaepfer, *Aus. J. Chem.*, **1987**, 40, 1557.
- 41- L.R. Sousa, G.D.Y. Sogah, D.H. Hoffman, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4569.
- 42- T.J. Scott, J.S. Bradshaw, and R.M. Izatt., *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 3.
- 43- D.J. Cram, R.C. Helgeson, S.C. Peacock, L.J. Kaplan, L.A. Domeier, P. Moreau, K. Koga, J.M. Meyer, Y. Chao, M.G. Siegel, D.H. Hoffman, G.D.Y. Sogah, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1930.

- 44- E.P. Kyba, G.W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, L.R. Sousa, M.G. Siegel, L. Kaplan, G.D.Y. Sogah, D.J. Cram., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 4173.
- 45- D.J.Cram, R.C. Helgeson, K. Koga, E.P. Kyba, K. Madan, L.R. Sousa, M.G. Siegel, P. Moreu, G.W. Gokel, J.M. Timko, and G.D.Y. Sogah., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2758.
- 46- M. Newcomb, G.W. Gokel, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 6810.
- 47- F. de Jong, M.G. Siegel, D.J. Cram., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 551.
- 48- R.C. Helgeson, G.R. Weisman, J.L. Toner, Y. Chao, J.M. Meyer, and D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4928.
- 49- Y. Chao, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 1015.
- 50- S.C. Peacock, D.M. Walba, F.C.A. Gaeta, R.C. Helgeson, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2043.
- 51- G.D.Y. Sogah, I.B. Dicker, M. Lauer, D.J. Cram., "Abstracts of 181st National Meeting of Am. Chem. Soc.", ORGN **1981**, 107.
- 52- E.P. Kyba, K. Koga, L.R. Sousa, M.G. Siegel, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2692.
- 53- G.W. Gokel, J.M. Timko, D.J. Cram., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 444.
- 54- S.C. Peacock, D.J. Cram., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 282.
- 55- E.P. Kyba, J.M. Timko, L.J. Kaplan, F. de Jong, G.W. Gokel, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 8190.
- 56- S.C. Peacock, L.A. Domeier, F.C.A. Gaeta, R.C. Helgeson, J.M. Timko, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 8190.
- 57- G.D.Y. Sogah, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1259.
- 58- G.D.Y. Sogah, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3038.
- 59- L.R. Sausa, D.H. Hoffman, L. Kaplan, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7100.
- 60- L.R. Sausa, G.D.Y. Sogah, D.H. Hoffman, D.J. Cram., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4569.
- 61- Sogah, G.D.Y., Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7367.

- 62- D.J Cram, J.M. Cram., *Science*, **1974**, 183, 803.
- 63- D.J Cram, J.M. Cram., *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 8.
- 64- D.J.Cram, R.C. Helgeson, L.R. Sousa, J.M. Timko, M. Newcomb, P. Moreu, F. de Jong, G.W. Gokel, D.H. Hoffman, L.A. Domeier, S.G. Peacock, K. Madan, L. Kaplan., *Pure Appl. Chem.*, **1976**, 43, 327.
- 65- V. Prelog, D. Bedekovic., *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, 62, 2285.
- 66- A.P. Thomas, A. Viviani-Nauer, K.H. Schellenberg, D. Bedekovic, E. Pretsch, V. Prelog, W. Simon., *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, 62, 2303.
- 67- B.J. Gregory, A.H. Haines, P. Korntiang., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 918.
- 68- A.H. Haines, P. Korntiang., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 2577.
- 69- W.D. Curtis, D.A. Laidler, J.F. Stoddart, G.H. Jones., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 833.
- 70- M. Alanso-Lopez, M. Bernabe, A. Fernandez-Mayorales, J. Gelas, D. Horton, M. Martin-Lomas, S.Penades., *Carbohydr. Res.*, **1986**, 150, 103.
- 71- Alanso-Lopez, M., Bernabe, M., Fernandez-Mayorales, A., Gelas, J., Horton, D., Martin-Lomas, M., Penades, S., *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1169.
- 72- M. Alanso-Lopez, J. Jimenez-Barbero, M. Martin-Lomas, S. Penades., *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1535.
- 73- P. Bako, T. Kiss, L. Töke., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7259.
- 74- W.D. Curtis, D.A. Laidler, J.F. Stoddart, J.B. Wolstenholme, G.H. Jones., *Carbohydrate Res.*, **1977**, 57, C17.
- 75- W.D. Curtis, D.A. Laidler, J.F. Stoddart, G.H. Jones., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 835.
- 76- R.B. Pettman, J.F. Stoddart., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 457.
- 77- R.B. Pettman, J.F. Stoddart, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 461.
- 78- D.A. Laidler, J.F. Stoddart., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 453.
- 79- D.A. Laidler, J.F. Stoddart., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 979.
- 80- D.G. Andrews, P.R. Ashton, D.A. Laidler, J.F. Stoddart, J.B. Wolstenholme., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2629.
- 81- D.A. Laidler, J.F. Stoddart, J.B. Wolstenholme., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 465.

- 82- D.A. Laidler, J.F. Stoddart., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 481.
- 83- J.F. Stoddart., *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, 8, 85.
- 84- A.C. Coxon, W.D. Curtis, D.A. Laidler, J.F. Stoddart., *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides*, **1979**, 6, 167.
- 85- J.F. Stoddart., "Synthetic Chiral Receptor Molecules from Natural Products" in "Progress in Macrocyclic Chemistry", Vol. 2, Izatt, R.M., Christensen, J.J., eds., Wiley-Interscience, New York, **1981**, pp.173.
- 86- J.M. Girondeau, J.-M. Lehn, J.P. Sauvage., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14, 764.
- 87- J.P. Behr, J.M. Girondeau, R.C. Hayward, J.-M. Lehn, J.P. Sauvage., *Helv. Chim. Acta.*, **1980**, 63, 2096.
- 88- J.-M. Lehn, P. Vierling, R.C. Hayward., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 296.
- 89- J.P. Behr, J.-M. Lehn, P. Vierling., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 621.
- 90- J.P. Behr, J.-M. Lehn., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 143.
- 91- A.V. Bogatsky, N.G. Lukyenenko, A.V. Lobach, Y.N. Nazarova, L.P. Karpenko, *Synth. Commun.*, **1984**, 139.
- 92- J.P. Behr, J.-M. Lehn., *Helv. Chim. Acta.*, **1980**, 63, 2112.
- 93- Y. Shida, N. Ando, Y. Yamamoto, J. Oda, Y. Inouye., *Agric. Biol. Chem.*, **1979**, 43, 1797.
- 94- L. Horner, W. Brich, *Chem. Ber.*, **1978**, 111, 574.
- 95- T. Matsui, K. Koga., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1115.
- 96- P. Tundo, J.H. Fendler., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1760.
- 97- O. Kaneko, N. Matsuura, K. Kimur, T. Shono., *Chem. Letters*, **1979**, 396.
- 98- A. Shanzer, E. Berman., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 259.
- 99- M. Zinic, B. Bosnic-Kasnar, D. Kolbah., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1365.
- 100- M.P. Mack, R.R. Hendrixson, R.A. Palmer, R.G. Ghirardelli., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 7830.
- 101- K. Yamamoto, T. Harada, M. Nakazaki., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7171.
- 102- J.M. Lehn, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 49.

- 103- J.S. Bradshaw, D.A. Chamberlin, P.E. Harrison, B.E. Wilson, G. Arena, N.K. Dalley, J.D. Lamb, R.M. Izatt., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3065.
- 104- R.C. Hayward, C.H. Overton, G.H. Whitham., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1976**, 2413.
- 105- S. Sasaki, K. Koga., *Heterocycles*, **1979**, 12, 1305.
- 106- W. Tingmin, J.S. Bradshaw, P. Huzsthy, K. Xiaolan, N.K. Dalley, R.M. Izatt., *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31,1.
- 107- A. Shibukawa., *Chiral Separations by HPLC; Krstulovic, A.M., Ed., Ellis Harwood Limited: Chichester*, **1989**. Chapter 16.
- 108- S. Lin, N.J. Maddox., *J. Liq. Chromatogr.*, **1995**, 18, 1947.
- 109- H.-J. Scheneider, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1417
- 110- F. Dietrich., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 100, 372-396. F. Dietrich., *J. Chem. Educ.*, **1990**, 67, 813-820. S.B. Ferguson, E.M. Sanford, E.M. Sewand, F. Dietrich., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5410-5419. D.B. Simuthrud, T.B. Wyman, F. Dietrich., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5420-5426.
- 111- F. Dietrich, K. Dick, D. Griebel., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2273-2286.
- 112- S.B. Ferguson, E.M. Sewand, F. Dietrich, E.M. Sanford, A. Chou, P. Inocencio-Szweda, C.B. Knobler., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5593-5595.
- 113- D.B. Simuthrud, F. Dietrich., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 339-343.
- 114- F. Gasparrini, D. Misiti, C. Villani, A. Borchardt, M.T. Burger, W.C. Still., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4314.
- 115- Y. Walbroehl, J. Wagner., *J. Chromatogr. A*, **1994**, 680, 253; 685, 321,
- 116- R. Kuhn, F. Erni, T. Bereuter, J. Hausler., *Anal. Chem.*, **1992**, 64, 2815.
- 117- W.C. Still, J.D. Kilburn, P.E.J. Sanderson, R. Liu, M.R. Wiley, F.P. Hollinger, R.C. Hawley, M Nakajima, A. Bernardi, J.I. Hong, S.K Namgoong., *Isr. J. Chem.*, **1992**, 32, 41.
- 118- H.G. Löhr, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 65.
- 119- G. Hollman, F. Vögtle, *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 1355.
- 120- J.F. Stoddart., "Topics in Stereochemistry", Vol. 17, E.L. Eliel, S.H. Wilen; Eds., John Wiley & Sons: New York, **1987**, pp. 207.

- 121- Q.D. McDonald, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2073.
- 122- K. Ring., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, 9, 345.
- 123- C.F. Reusch, E.L. Cussler., *AIChE J.*, **1973**, 19, 736. M.Kirch, J.-M. Lehn., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14, 555.
- 124- H. Tsukube., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3981.
- 125- M.Zinic, L. Frkanec, V. Skaric, J. Trafton, G.W. Gokel., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1726-1728.
- 126- S. Boudouche, L. Jacquet, M.A. Lobo-Recio, C. Marzin, G. Tarrago., *J.Inc. Phenom and Molecular Recognition in Chemistry.*, **1993**, 16, 81-89.
- 127- G.Topal, N.Demirel, M.Toğrul, Y.Turgut, H. Hoşgören., *J.Hetereocyclic Chem.*, **2001** ,38, 281-284.
- 128- N.Demirel, MSc Thesis, Diyarbakır, **1999**.



NADİR DEMİREL (BSc, MSc)

Adı : Nadir
Soyadı : Demirel
Doğum Yeri : Kırşehir
Doğum Tarihi : 04.04.1970
Uyruğu : T.C.

Adres
Dicle Üniversitesi, Fen Edebiyat Fak.
Kimya Bölümü
21280 Diyarbakır, Türkiye
Tel: +90 412 2488550(Ex.3184)
E-Mail: demireln@dicle.edu.tr

1970 yılında Kırşehir de doğdum. İlk ve Orta Öğretimimi Kırşehir de tamamladıktan sonra 1987 yılında ODTÜ Eğitim Fakültesi Kimya Bölümüne girdim. 1992 yılında mezun oldum. 1992-1996 yılları arasında M.E.B. bağılı okullarda öğretmen olarak çalıştım. 1996 yılında D.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne Arş.Gör. olarak atandım. 1999 yılında D.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tamamladım. Şu an D.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalında Arş.Gör. olarak çalışmaktayım.