

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

**PRİDİN İÇEREN C_2 -SİMETRİK
MAKROSİKLLİKLERİN
SENTEZİ VE MOLEKÜLER
TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Sevil ŞEKER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

HAZİRAN 2010

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

**PRİDİN İÇEREN C_2 -SİMETRİK
MAKROSİKLLİKLERİN
SENTEZİ VE MOLEKÜLER
TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Sevil ŞEKER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN: Doç.Dr.Mahmut TOĞRUL

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

HAZİRAN 2010

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DIYARBAKIR

Sevil ŞEKER tarafından yapılan bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN

Üye : Doç. Dr. Mahmut TOĞRUL (Danışman)

Üye : Yrd.Doç.Dr.M. Zafer KÖYLÜ

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

...../...../.....

Prof.Dr.Hamdi TEMEL
ENSTİTÜ MÜDÜRÜ

(MÜHÜR)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
1. AMAÇ	ii
2. ÖZET	iii
2. ABSTRACT	iv
3. GİRİŞ	1
3.1. PRİDİN İÇEREN MAKROSİKLİK AMİTLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI	1
3.2. ENANTİYOMERİK TANIMANIN ÖNEMİ	22
3.2.1. MOLEKÜLER TANIMA	22
3.2.2. ENANTİYOMERİK TANIMA VE GENEL PRENSİPLERİ	22
3.2.3. ENANTİYOMERİK TANIMA İÇİN TEMEL GEREKSİNİMLER.....	23
3.3. MOLEKÜLER TANIMANIN NİCEL TAYİN YÖNTEMLERİ	25
3.3.1. BAĞLANMA SABİTİ K_a 'NİN NMR VERİLERİNDEN HESAPLANMASI.....	25
3.3.1.1. GİRİŞ	25
3.3.1.2. Stokiyometrinin Hesaplanması.....	27
3.3.1.3. GRAFİKSEL METOTLAR	28
3.3.1.4. Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) İşlemi	28
3.3.1.5. DENEYSEL HATALAR, GÜVENİLİRLİK VE SINIRLAMALAR.....	29
3.3.1.6. NMR Gözlemi	29
3.3.1.7. Çözelti Derişimleri	29
3.3.1.8. SONUÇ	31
4. MATERYAL VE METOD	32
5. BULGULAR	36
5A. SENTEZLERE AİT BULGULAR	36
5A1. AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ	36
5A2. DİMETİL OKZALAT SENTEZİ.....	36
5A3. DİAMİTDİOLLERİN SENTEZİ	36
5A3.4. N,N'-BİS[(1S)-1-FENİL-2-HİDROKSİJETANDİAMİD ((S,S)-1)	36
5A3.1. N,N'-BİS[(1S)-1-BENZİL-2-HİDROKSİETİL]JETANDİAMİD ((S,S)-2).....	37
5A3.3. N,N'-BİS[(1S)-2-HİDROKSİ-1-İZOBÜTİLETİL]JETANDİAMİD ((S,S)-3)	37
5A3.2. N,N'-BİS[(1R)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİL]JETANDİAMİD ((R,R)-1).....	38
5A4. DİAMİTDİESTER PRİDİL MAKROSİKLİKLERİN SENTEZİ.....	38
5A4.4. (5S,10S)-5,10-DİFENİL -3,12-DİOKZA-6,9,18-TRİAZABİSİKLO[12.3.1] OCTADEKA-1(18),14,16-TRİENE-2,7,8,13-TETRONE ((S,S)-4).....	38

5A4.2.(5S,10S)-5,10-DİBENZİL-3,12-DİOKZA-6.9.18-TRİAZABİSİKLO[12.3.1] OCTADEKA-1(18),14,16-TRİENE-2.7.8.13-TETRONE ((S,S)-5)	39
5A4.3.(5S,10S)-5,10-BİS(2-METİLPROPİL)-3,12-DİOKZA-6,9,18-TRİAZA BİSİKLO [12.3.1] OCTADEKA-1(18),14,16-TRİENE-2,7,8,13-TETRONE ((S,S)-6).....	40
5A4.1.(5R,10R)-5,10-DİETİL-3,12-DİOKZA-6.9.18-TRİAZABİSİKLO[12.3.1]OCTADEKA- 1(18),14,16-TRİENE-2,7,8,13-TETRONE ((R,R)-2)	40
5B. ENANTİYOMERİK TANIMA ÇALIŞMALARI.....	41
5B1. 1H NMR TİTRASONU İLE ENANTİYOMERİK TANIMA ÇALIŞMALARI	41
5B2. STOKİYOMETRİNİN BELİRLENMESİ	41
5B3. BAĞLANMA SABİTLERİNİN BELİRLENMESİ	42
SONUÇ VE TARTIŞMA.....	44
SPEKTRUMLAR.....	47
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	71

TEŞEKKÜR

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

Çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN'e, çalışmalarım esnasında desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen Dr. Deniz BARIŞ'a, aynı laboratuvarı paylaştığımız tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma ayrıca NMR spektrumlarını çekmede yardımcı olan Dr. Cezmi KAYAN ve Uzm. Mehmet ÇOLAK'a teşekkürlerimi sunarım.

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

Bu çalışmaya 106T395 nolu proje adı altında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a ve 10-FF-11 nolu proje olarak destek sunan DÜBAP'a bu desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım esnasında her zaman beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

1. AMAÇ

Enantiyomerik tanıma olayı, bir enantiyomerin derişiminin belirlenmesi, enantiyomerlerin ayrılması, kataliz reaksiyonları ve biyokimyasal yolla şeker ve amino asitlerin tek enantiyomerik formunun belirlenmesi, seçici anyon veya katyon duyarlılığı gibi çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçlerde önemli bir role sahiptir. Amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları olmalarından dolayı önemlidir. Bu amaçla sıklıkla sentetik makrosiklik bileşikler (crown eterler, siklodekstrinler vb.) kiral selektör olarak kullanılmaktadır. Pridin içeren makrosiklikler organik amonyum tuzlarıyla güçlü kompleksler verdiklerinden, dahası önemli derecede enantiyomerik seçiciliğe sahip olmalarından dolayı enantiyomerik tanıma amacıyla en çok tercih edilen makrosiklik ligandlar grubunu oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında, ilk etapta, C_2 -simetrisine sahip, ester ve amit fonksiyonel grupları yanında pridin ünitesi içeren kiral, yeni bir seri makrosiklik ligandın sentezini; ikinci aşamada ise bu makrosiklik ligandların organik amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma özelliklerinin 1H NMR titrasyon yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Enantiyoseçici reaksiyonlardaki olası geçiş hallerinin sayısını azalttığından dolayı genellikle avantajlı kabul edilen C_2 -simetrik moleküllerin sentezine özel önem verilmektedir. Ester grubunun, taç eterler gibi amonyum tuzlarıyla güçlü kompleksleşme imkânı vereceği ve amit gruplarının makrosikliği rijit yapacağı bilindiği için bu grupların makrosikliğe yerleştirilmesi düşünülmüştür.

2. ÖZET

Moleküler seviyede kiralite çalışmaları modern kimyanın en temel konusu olmaya başlamıştır. Bu konuya ilgi duyulmasının önemli sebebi çoğu biyomoleküllerin kiral doğasından ve bu moleküllerin diğer moleküllerle etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Kullanılan tıbbi ilaçlar ve zirai ilaçların çoğunda kiral moleküller bulunmaktadır. Asimetrik sentez konusu son yıllarda hızla çok büyük gelişme kaydederken, bu yöntem halen saf homokiral bileşiklerin çoğunun hazırlanması için pratik bir metot sağlayamamıştır. Moleküler seviyede kiral tanıma etki eden faktörleri tamamen anlamak için çok sayıda materyal tasarlanıp sentezlenmektedir. Supramoleküler kimyanın bu yönlü çalışılmasıyla kazanılan bilgi, enzim-substrat ve antikör-antijen etkileşimleri gibi biyolojik tanıma olaylarında etkili olan etmenlerin anlaşılmasını sağlayacağından dolayı da ayrı bir öneme sahiptir. Bu proje kapsamında, C_2 -simetrisine sahip ester ve amit fonksiyonel grup taşıyan ve pridin ünitesi içeren bir seri, yeni kiral makrosiklik sentezlenecek ve bunların moleküler tanıma özellikleri 1H NMR yöntemiyle araştırılacaktır. Böylelikle kiral merkez üzerindeki süstitüentlerin ve pridin ünitesinin enantiyomerik tanıma etkisi karşılaştırmalı olarak incelenebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Moleküler Tanıma, Kiral ligandlar, Pridil Makrosiklikler, Kiral Taç Makrosiklikler, 1H NMR Titrasyonu

2. ABSTRACT

The study of chirality at the molecular level has emerged as a central theme in contemporary chemistry. Much of the stimulus for this interest originated from the chiral nature of many biomolecules and their interaction with other molecules. Chiral molecules find use in pharmaceuticals and agrochemicals. While the field of asymmetric synthesis has progressed at a tremendous rate in recent years, there are still many instances where these methods do not provide a practical means of the preparation of pure homochiral compounds. Fundamental to the development of such materials is a thorough understanding of the factors affecting chiral recognition at the molecular level. The knowledge gained through the study of this aspect of supramolecular chemistry is also of importance because of the insight it may give us into the forces driving biological recognition phenomena such as enzyme-substrate and antibody-antigen interactions. In this project, we will be synthesis a number of novel C₂-symmetric chiral macrocycles bearing ester and amides functional groups and contains pyridil units and investigation of their molecular recognition properties by ¹H NMR titration methods. Thus, the effect of pyridine unit and substituent on the chiral center to enantiomeric recognition will be comparatively investigated.

Keywords: Molecular Recognition, Chiral ligands, Pyridil Macrocycles, Chiral Crown Macrocycles, ¹H NMR Titration

3. GİRİŞ

3.1. PRİDİN İÇEREN MAKROSİKLİK AMİTLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Kiralite, doğadaki ve bilimdeki en önemli kavramlardan biridir. Biyolojik sistemlerdeki moleküllerin ezici bir çoğunluğu kiraldır. Ayrıca doğa bunların çoğunu enantiyomerik saflıkta üretir. Organik ve farmasötik kimya, istenilen enantiyomerin ana ürün olduğu ve diğer enantiyomerin olabildiğince bastırıldığı enantiyoseçici (asimetrik) sentezler için sentetik metotlar bulmak amacıyla son yıllarda önemli gelişmeler kaydetmiştir. Birçok kiral maddenin kimyasal ve çok önemli biyolojik aktiviteleri stereokimyasalarına bağlıdır. Enantiyoselektif reseptörlerin dizaynı, sentezi ve yapısal aktivite ilgileri hala araştırmaların çok önemli alanını oluşturmaktadır. Son zamanlarda kiral moleküllerin tanıma yetenekleri ile moleküler reseptörlerin sentezinin geliştirilmesi için çok fazla emek harcanmıştır.¹

Yeni kiral moleküllerin katalitik asimetrik reaksiyonlarda kiral ligand olarak dizaynı ve sentezi modern organik kimyada en önemli amaçtır. C_2 -simetrik moleküllerin enantiyoselektif reaksiyonlarda olası geçiş durumları sayısını azalttığı düşünüldüğü için bu tür yapıların sentezine ayrı bir önem verilmiştir. Tadoller ve Binoller gibi dioller, diaminler, bissülfonamidler ve bisoksazolinler vs. C_2 simetrik moleküllere örnek olarak verilebilir. Bununla birlikte C_2 simetrik enantiyosaf bileşiklerin hazırlanması kolay bir iş değildir. Dikkatli bir sentez stratejisi gerektirir. Okzalik ya da malonik asit gibi diasitler, C_2 -simetrik çok dişli ligandların sentezi için oldukça elverişlidir.²

Konuk-konukçunun moleküler tanınmasında; kiral saflaştırma, enantiyomerlerin rezülasyonu, asimetrik kataliz reaksiyonları, aminoasitlerin ve şekerlerin tek formunu içeren çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik proseslerde çok önemlidir. Bu nedenle, bu bileşiklerin dizaynı, sentezi ve enantiyomerik tanımadaki kullanımları, araştırmacıların büyük dikkatini çekmiştir. Özellikle optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin, kiral bileşikleri enantiyoselektif tanımaları çok fazla dikkat çekmiştir. İlk olarak 1973 yılında Cram ve çalışma arkadaşları kiral taç eterler sentezleyip karakterizasyonunu yapmış ve bunların başlıca amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik ayırt ediciliklerini gerçekleştirmişlerdir. Moleküler tanımadaki hızlı gelişmeler sonucunda 1987 yılında Nobel ödülü, bu alandaki öncü kişiler olan Pedersen, Lehn ve Cram'a verilmiştir. Bunların öncülüklerinden beri kiral taç eterlerin kiral organik amonyum tuzlarını enantiyomerik tanıma çalışmaları çok ilgi çekmiştir. Kiral makrosiklik taç

eterler arasında çeşitli aza taç eterler, aminoasitlerden sentezlenmiş ve enantiyomerik tanıma özellikleri çalışılmıştır.³

Sentetik makrosiklik multidentat ligandların önemli bir özelliği, çok çeşitli metal, amonyum ve diazonyum katyonları ile kompleksleşmeleri; bir diğer önemli özelliği ise birbiri ile yakın özellikli katyonlardan birine karşı gösterdikleri seçiciliktir.⁴ Örneğin 18-crown-6, su veya metanol içinde K^+ iyonu ile, diğer alkali metal katyonlarından herhangi birinden daha kararlı kompleks verir.⁵ Biyolojik fonksiyonların birçoğu, aynı zamanda katyon kompleksleşmesi içerir. Hemin, klorofil, vitamin B-12 ve diğer birçok molekül hayati önemi olan metal içeren komplekslerdir. Doğada enzimler katalizlemeyi önemli derecede seçici olarak yaparken; katalizledikleri reaksiyonlar her zaman aynı şekilde cereyan eder.

Kiral tanıma; enzimler, antikorlar ya da genler gibi biyolojik moleküllerin işlevselliğinin temelini teşkil eder. Ayrıca supramoleküler kimyanın temelini oluşturmaktadır. Bu işlemde, moleküler reseptörlerin fonksiyonel grupları; hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim ve hidrofobik etkileşim gibi kovalent olmayan etkileşimler yoluyla bir kiral molekülün enantiyomerlerinden biriyle daha kararlı kompleks oluştururlar. Her ne kadar bu etkileşimler tek başlarına ele alındığında, kovalent bağlara göre zayıf olsa da, bu bağ türlerinin eş zamanlı, birlikte etkisi çok yüksek kararlılıkta olan komplekslerin oluşmasını sağlar.⁵

Enantiyomerik tanıma, yaşayan organizmalarda enantiyomerin bir formunu diğer kiral konukçudan ayırmada temel prostestir. Enantiyomerik ayırt etmeye örnek olarak; enzim-substrat etkileşmesi, immünolojik yanıt, ilaç etki mekanizması ve genetik bilginin depolanıp bilgiyi çıkarma gibi birçok doğal proses verilebilir.

Amin ve protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, biyolojik moleküllerin temel yapı taşları olmalarından dolayı önem kazanmıştır. Aminoasitler doğal yaşam sisteminde proteinlerin yapıtaşlarıdır. Cram ve arkadaşlarının enantiyomerik tanımda kiral makrosiklik ligandların kullanımına yönelik araştırmalarda öncülük etmelerinden beri çok sayıda kiral yapay reseptör sentezlenmiş ve çalışılmıştır.^{6a} Bunlar arasında kiral siklofanlar, taç eterler ve siklodekstrin gibi makrosiklik bileşikler baskın yapılardır. Diğer taraftan rijit ve C_2 -simetrik makrosiklik yapılar, protonlanmış aminler için, rijit ve C_2 -simetrik olmayan yapılardan daha seçicidirler.

Diester ve diamit yapılı makrosiklikler doğada yaygın olarak bulunmaktadırlar. Farklı biyolojik aktiviteleri ile doğal ürünlerin kapsamlı bir alanını oluştururlar. Bu doğal bileşikler,

kiralitelerinden ve multifonksiyonel grup içermelerinden dolayı kompleks yapılardır. Diamit-diester grup içeren çok sayıda makrosiklik sentezlenmiştir. Fakat bunlarla çok az kiral tanıma çalışmaları yapılmıştır.^{6b}

Kiral tanıma işlemleri, moleküler tanımanın daha geniş alanına ait bir alt küme olarak düşünülebilir. Bu nedenle kiral tanıma, bir kiral bileşiğin iki enantiyomeri arasındaki bağlanma Gibbs serbest enerjisinin farkından($\Delta\Delta G$) hesaplanır. Kiral tanımanın büyüklüğü, entalpik ($\Delta\Delta H$) ve entropik ($-T \Delta\Delta S$) bileşenlerle de ölçülebilir. Enantiyoseçicilik, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak da gerçekleştirilir.⁷

Kimyacılar Pedersen'in⁸ çalışmasından beri, bilinen sentetik makrosiklik bileşiklere ilaveten, enzimatik ve diğer reaksiyonlarda kiral tanıma çalışmalarında model olabilecek asimetric türevlerini sentezlediler. Bu tarihten beri kiral makrosikliklerin sentezi ve tasarımı, spesifik kimyasal değişimleri gerçekleştirmek üzere birçok araştırmacı tarafından başarılmıştır.⁹⁻¹³ Siklodekstrinler olarak bilinen doğal makrosiklik polişekerler kiral tanıma gösterirler. Enzim modeli olarak davranırlar.¹⁴⁻¹⁶ İlk sentetik kiral makrosiklik bileşikler 1972'de Wudl ve Gaeta tarafından rapor edilmiştir.¹⁷ Bu tarihten beri çok sayıda farklı kiral makrosiklik sentezlenmiştir. İlk olarak Cram ve araştırma grubu 1973'te kiral binaftil makrosiklik bileşikler üzerine mükemmel çalışmalarını yayımladılar.¹⁸ Bundan çok kısa süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri kiral taç eterlerin sentezi üzerine çalışmalarını yayımladılar.¹⁰⁻¹³ Joliet, Bradshaw ve Izatt tarafından yayımlanan derlemede⁴, 1980'in sonuna kadar olan kiral makrosiklik ligandlar üzerine olan sentetik çalışmalar özetlenmiştir. Derlemede, binaftil birimleri içeren engellenmiş dönme sonucu oluşturulan kiral makrosiklik ligandlar, karbohidrat birimleri, tartarik asit, aminoasitler diğer kiral asitler ve çeşitli kaynaklardan türetilen kiral makrosiklik ligandların sentezleri ve kullanımları verilmiştir. Bu çalışmada sentezlenen dihidropiridin crownları Kellogg tarafından bir çok aromatik ketonun asimetric indirgenmesinde kullanılmıştır. Bu makrosikliklerle asimetric indirgemede optik verim %86'ya kadar ulaşmıştır.¹²

Pridin tabanlı makrosiklik sistemler özellikle metal şelatlama ve ekstraksiyonunda, konuk-konukçu sistemler ve enzim mimiclerde, antibiyotik ve marin alkoloid gibi doğal bileşiklerde pridin grubunun enzim-mimic özelliğinin katalitik anahtarı olarak kullanıldığı iddia edilmektedir. Bu nedenle pridin makrosikliklere atfedilen ilgi son dönemlerde çarpıcı bir şekilde artmıştır.¹⁹

Moberg ve araştırma grubu, kiral makrosiklik ligandların yeni bir sınıfı olarak 2,2'-dipiridilmetan birimi içeren makrosiklik amitlerin sentezi ve yapılarını çalışmışlardır²⁰ Çalışmalarında sentezledikleri bu bileşiklerin kâse biçiminde oldukları ve çok az konformasyonel farklar gösterdiklerini; hatta çözeltide benzer konformasyonları sürdürdüklerini ¹H NMR ve kristalografik çalışmalarıyla ortaya koymuşlardır.

Moberg ve diğerleri çalışmalarında dipiridil metan²¹ birimi içeren makrosiklik bileşiklerin kristal yapıları yanında 1,1-bis(6-karboksi-2-piridil)-1-metoksipropan'ın kristal yapısını da verdiler. Değişik metal iyonlarıyla, 6 üyeli şelat²² verdikleri bilinen dipiridil metana benzer tarzda, bu makrosiklik bileşikler de kolayca metal kompleksleri verirler. Ligandlar ve kompleksleri bipiridin analoglarıyla karşılaştırıldıklarında birçok cazip özelliğe sahiptirler. İki piridin çekirdeğini birleştiren sp³ karbonunun varlığı, sisteme büyük bir esneklik verir. İlâveten farklı alkil ve alkoksi grupları, geniş yapısal modifikasyonlara olanak veren pozisyona sokulabilir^{23,24}. Şimdiye kadar yayımlanmış bu tip birkaç makrosiklik bileşikte sp³ karbonu ya kolayca hidrolize uğrayan bir ketal grubu, ya da oksidasyona karşı kararsız olan bir sekonder alkol grubu içerdiğinden kolayca tekrar hibritleşebilir. Bu çalışmacılar söz konusu ligandları hazırlamak için değişik 1,2-diaminleri, 1,1-bis [6-(kloroformil)-2-piridil]-1-metoksipropan ile toluen veya CH₂Cl₂ içerisinde, Et₃N varlığında yüksek seyreltiklik koşulları altında kondense etmişlerdir.²³

Enantiyomerik tanıma olayı; fiziksel, kimyasal ve biyolojik proseslerin birçoğunda önemli bir rol oynar. Örnekler, derişimlerin belirlenmesi ve enantiyomerlerin ayrılmasını, tepkimelerin katalizlenmesini; biyokimyasal işlemlerde, şekerler ve aminoasitlerin tek enantiyomerik formlarının elde edilmesi işlemlerini kapsar. Sentetik makrosiklik ligandlar, yaygın kimyasal ve biyokimyasal uygulamalarından ötürü büyük dikkat çekmiştir.²⁵ Disimetrik ligandların özel önemi, kiral ayırma ve asimetric sentezlerde daha iyi kiral tanıma yapabilmeleridir.²⁶ Piridin ve bipiridin birimleri, genellikle makrosiklik iskelete, geçiş metal iyonları ile kolayca kompleks vermelerinden ötürü yerleştirilir.²⁷ Bu heterosiklikleri inşa bloku olarak bulunduran makrosiklik ligandların sentezi için çok sık kullanılan yöntem, heterosiklik biskarboksilik asit türevleriyle diaminlerin, makrosiklik piridin²⁸ veya bipiridin diaminleri²⁹ vermek üzere kondensasyonunu içerir. Benzer şekilde aminoasit türevlerinin makrosiklik içine sokulmasıyla kiral amit türevleri elde edilir.³⁰ Amitler, hem amit hidrojeninin metal iyonu ile yer değiştirmesiyle kuvvetli kompleksler; hem de metal iyonunun karbonil oksijeni veya nötral N atomu ile etkileşimi sonucunda zayıf kompleksler

verebilirler.³¹ Amit türevleri genel olarak bir metal iyonu ile kompleksleşmeden önce azacrown eterleri vermek üzere aminlere indirgenirler.³²

Araştırmacıların enantiyomerik tanımadaki ilgileri, kiral organik amonyum tuzları ile kiral makrosiklik bileşiklerin etkileşimleri üzerinde yoğunlaşmıştır.³³⁻³⁷ Cram ve araştırma grubunun enantiyomerik tanımda kiral makrosiklik ligandların kullanımı üzerine yaptıkları öncü çalışmalarından beri¹⁸, birçok kiral makrosiklik sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu derleme haline getirilmiştir.³⁶⁻³⁹ Huszthy ve araştırma grubu son yıllarda organik amonyum tuzları ile piridin içeren kiral makrosikliklerinin etkileşimleriyle özellikle ilgilenmişlerdir.³³⁻³⁷

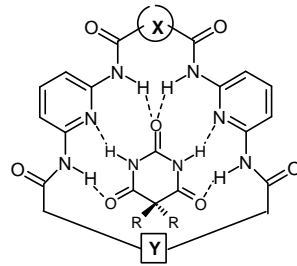
Tejeda ve araştırma grubu hidroksikarboksilatların kiral tanınmasına yönelik makrosiklik bir reseptör tasarlamışlardır.³⁴ Kolayca temin edilebilen bis-chromenylüre ve spirobifluorenden elde edilen makrosiklik reseptörün, laktik ve mandelik asit gibi hidroksikarboksillatlara karşı iyi bir kiral tanıma gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Chang ve araştırma grubu barbitürat sınıfı ilaçlar için kuvvetli selektivite gösteren bir seri sentetik reseptör hazırlamışlardır.³⁵ Bu reseptörlerin dizaynı iki tane 2,6-diaminopiridin grubunun isoftalik asit bağlayıcıları vasıtasıyla bağlanmasına dayandırılmıştır. X-ışınları kristalografik, ¹H NMR spektroskopisi ve substrat bağlanma çalışmaları, reseptör ve substratı arasında 6 hidrojen bağının meydana geldiğini doğrulamıştır. En kuvvetli bağlanmanın ($K_a \approx 10^5 \text{ M}^{-1}$) barbitürik asit tamamlayıcı koru içeren substratlarla gerçekleştiği görülmüştür. Kompleksleşmeye her bir bağlanma tarafının katkısı, substrat ve reseptörde hidrojen bağı yapan tarafların sistematik eliminasyonu ile hesaplanmıştır.

Nötral moleküller için sentetik reseptörlerin geliştirilmesi, modern biyoorganik kimyada önemli bir iddiadır.³⁸ Büyüklük ve biçimin uygunluğuna ilaveten, substrat üzerindeki tamamlayıcı bölgeler ile reseptörler üzerindeki bağlayıcı grupların hassas bir şekilde ayarlanması, etkili bir moleküler tanıma için gereklidir. Birçok yeni çalışmada^{40,41}, hem substratın seçici kompleksleşmesi; hem de oryantasyonunu sağlamak üzere bir ya da birden fazla hidrojen bağı yapabilen gruplar sentetik reseptörlere sokulmuştur. Bununla birlikte moleküler tanıma proseslerinde hidrojen bağının kesin rolünün karakterizasyonu ve anlaşılması, bu alanda daha fazla çalışma yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu araştırmacılar barbitürat türevleri için yeni bir seri reseptörün sentez ve tasarımında, yeni bir yaklaşım getirmişlerdir.⁴²

Barbitüratların yatıştırıcı ve antikonvulsan⁴³ olarak yaygın kullanımı, onları moleküler çalışmalar için cazip hale getirmiştir. Barbitüratlar, moleküler tanımda hidrojen bağının rolünün sistematik incelenmesine olanak veren; iyi tanımlanmış fonksiyonel gruplar içeren rijit substratlardır.

Hem ilaçların analizi, hem de biyolojik çözeltilerden uzaklaştırılmaları, sentetik reseptörlerin olası uygulamaları açısından da ilgi çekicidir.⁴⁴ Barbitürik asit iskeleti, potansiyel olarak 6 hidrojen bağı yapma olanağı verir: Bunlar iki imit NH'ı ve 6 karbonil oksijenin çiftleşmemiş elektronudur. Klinik açıdan önemli barbitüratların çoğu 5,5' pozisyonundaki alkil ve aril sübstitüentlerine sahip olduğunda, 4 ve 6 pozisyonundaki CO grupları üzerindeki daha zayıf elektron çiftleri, hidrojen bağı yapmada sterik olarak bu gruplar tarafından engellenir. CPK moleküler modelleme çalışmaları⁴⁵, makrosiklik bir kavite içerisinde uygun bağlayıcı gruplar (X ve Y) ile kalan altı hidrojen bağlayıcı grubun iki tane 2,6-diaminopiridin birimiyle kompleksleşebileceğini göstermiştir. Bağlayıcı X'in seçimi, barbitüratın doğru biçimde sarılmasına olanak veren bir kavite büyüklüğüne ve molekül içi hidrojen bağı oluşumunu önleyerek yeterli rijiditeyi sağlaması ve temel reseptörün birçok modifikasyonuna olanak sağlayacağından dolayı kritiktir. Bu kriter, barbitürat reseptörlerinde, kolayca diasit klorürüne çevrilebilen isoftalik asit grupları ile yerine getirilmiştir. Barbitürat substratlarının 5-5' dialkil sübstitüentlerinin sekonder tanımayı bu bölgede başaracağı beklenmekle birlikte, tasarımda daha küçük Y bağlayıcısı daha fazla değişkendir.



Şekil 1. Barbiturat bağlanma yerlerinin şematik gösterimi.

Reseptörlerin kompleksleşme özellikleri ¹H NMR spektrumları ile incelenmiştir. CDCl₃ içindeki reseptör ve tamamlayıcı barbitürat substratlarının arasındaki etkileşim NMR titrasyon deneyleriyle, hekza-hidrojen bağı kompleksin oluşumuyla uyumlu olarak, ¹H NMR spektrumlarında hem reseptör hem de substratın karakteristik değişimleri gözlenir. Barbital konsantrasyonunun fonksiyonu olarak, amit NH'nın veya izoftaloil 2-H rezonansının kimyasal kaymasının ölçümü, konukçuyla konuk arasında titrasyon eğrisinde 1:1

stokiyometrisinde keskin bir doyum noktası gösterir. Bu sonuçlar çok kuvvetli bir kompleksin oluşumu ile uyumludur. Fakat assosiyasyon sabitinin belirlenmesi için ^1H NMR verilerinin kullanımına izin vermez. Floresans ya da UV-Görünür spektrometresi ile takip edilmiştir.⁴⁵ Özet olarak araştırmacılar yarı rijit bir reseptörün içine hidrojen bağı yapan grupların dikkatli yerleştirilmesinin; bu substratların hidrojen bağı yapma karakteristikleri ve tamamlayıcı biçimleriyle, kuvvetli ve seçici kompleksleşmesine neden olduğunu göstermişlerdir. X-ışınları yapısal çözümleri ve sentetik modifikasyonların kombinasyonları, moleküler tanıma proseslerindeki bağımsız etkileşimlerin her birinin doğasının iç yüzünü anlamayı sağlayabilir.

Huszthy ve diğerleri sentezledikleri yeni simetrik kiral dibenzil- difenil- süstitüe diamit-, ditiyonamit-, diaza- ve azapiridin-18-crown-6 ligandların amin tuzlarıyla etkileşimlerini ^1H NMR spektral tekniklerle çalışmışlardır.⁴⁶ Bu araştırmacılar piridino-18-crown-6 tipinde 11 yeni makrosiklik hazırlamışlardır. Makrosiklik diamitler Lawesson reaktifi kullanılarak makrosiklik ditiyo amitlere çevrilmiş ve bu makrosiklikler diaminlere indirgenmiştir. Yeni simetrik süstitüe dimetil azapiridino-18-crown-6 ligandı ve N-asetil türevi de hazırlanmıştır. Yeni kiral ligandların bazıları ile (*R*)- ve (*S*)-[α -(1-naftil)etil]amonyum perkloratların (NapEt) etkileşimleri, ^1H NMR spektral tekniklerle çalışılmıştır. Enantiyomerik tanımanın büyüklüğü, aktivasyon serbest enerji değerleri ($\Delta\Delta G^*$) farkı ve bu etkileşimler için $\log K$ değerlerindeki fark ile belirlenmiştir. Ditiyon amit ligandların X-ışınları analizleri S ve N atomlarının piridin halka düzleminden oldukça uzaklaştığını göstermiştir.

Enantiyomerik tanıma olayı; fiziksel, kimyasal ve biyolojik proseslerin birçoğunda önemli bir rol oynar. Örnekler, derişimlerin belirlenmesi ve enantiyomerlerin ayrılmasını, tepkimelerin katalizlenmesini; biyokimyasal işlemlerde, şekerler ve aminoasitlerin tek enantiyomerik formlarının elde edilmesi işlemlerini kapsar.

Araştırmacılar enantiyomerik tanıma için, kiral organik amonyum tuzları ile kiral makrosiklik bileşiklerin etkileşimleri üzerinde yoğunlaşmıştır.⁴⁷⁻⁵¹ Cram ve araştırma grubunun enantiyomerik tanımada kiral makrosiklik ligandların kullanımı üzerine yaptıkları öncü çalışmalarından beri¹⁸, bir çok kiral makrosiklik sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu derleme haline getirilmiştir.⁵⁰⁻⁵³ Huszthy ve araştırma grubu son yıllarda organik amonyum tuzları ile piridin içeren kiral makrosikliklerinin etkileşimleriyle özellikle ilgilenmişlerdir.⁴⁷⁻⁵¹ Bu tip crown eterler, araştırmacılar tarafından belirli durumlarda belirgin enantiyomerik tanıma gösterdikleri ve aynı zamanda organik amonyum tuzlarıyla kuvvetli

kompleksler oluşturdıkları için seçilmiştir.⁴⁷⁻⁵¹ Bunun için diester^{47,48,51} (X=O, Y=O, R= alkil, fenil), ditiyonester⁴⁷ (X=O, Y=S, R= metil) ve ester olmayan^{47,50,51} (X=O, Y=H₂, R= alkil, alkenil, benzil, fenil) piridino 18-crown-6 ligandlar çalışılmıştır.⁵³ Bu araştırmacılar seçilmiş kiral organik amonyum tuzları ile kiral, piridin içeren makrosikliklerin enantiyomerik tanınmasından sorumlu faktörleri anlamak, ölçmek ve tanımlamak için konuk enantiyomerleri tanımda arzu edilen saklı bilgilere sahip olan, yeni kiral konukçular sentezlenmişlerdir.⁴⁸⁻⁵¹ Bu araştırmacılar bu kiral ligandlar için konukçu-konuk etkileşimlerini ¹H NMR spektroskopisi,⁴⁷⁻⁵¹ kalorimetrik titrasyon,⁴⁷ X-ışınları kristalografisi^{47,49,50} ve moleküler mekanik (empirical force field)^{50,51} işlemleri ile karakterize etmişlerdir. Birçok durumda enantiyomerik seçiciliğin empirical force field hesaplamalarının, kiral makrosiklik-kiral organik amonyum tuzu etkileşimleri için sıcaklığa bağlı ¹H NMR tekniği ile hesaplanan ΔG_c^* de gözlenen farklar ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.^{50,51} Doğrudan ¹H NMR titrasyon tekniği⁵⁴ ile bulunan sonuçlar ile kalorimetrik titrasyon tekniğiyle bulunan log*K* (yukarıda söz edilen konukçu-konuk etkileşimi için denge sabiti) değerleri arasında iyi bir uyum gözlemlenmiştir.

Araştırmacılar uğraşlarının devamında, bu konukçu-konuk etkileşimlerinden sorumlu etkenleri belirlemek, anlamak ve ölçmek için yeni diamido, ditiyonoamido, diaza ve monoaza piridino-18-crown-6 ligandları sentezlemişlerdir. monoaza piridino-18-crown-6 bileşiği, amin grupları üzerinden silika jele kimyasal bağla bağlanabildiği için sentezlenmiştir.⁵⁵⁻⁵⁷ Silika jele kimyasal olarak bağlı makrosiklikler, kiral amonyum tuzlarının enantiyomerlerinin ayrılması için uygundur.⁵⁸

Piridino-18-crown-6'nın kiral diamido-diesterleri⁵⁹ ve kiral ditiyonoamidodiesterleri⁶⁰ de sentezlenmiş; fakat bu makrosikliklerin amonyum tuzlarıyla kompleksleşme özellikleri çalışılmamıştır. Diğer yandan piridin birimi içermeyen kiral diaza 18-crown-6 makrosiklikleriyle, kiral organik amonyum tuzlarının enantiyomerik tanınması yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Belirli durumlarda seçicilik gösterdikleri tespit edilmiştir.⁶²⁻⁶⁴ NapEt'in enantiyomerik formlarının bu yeni ligandların bazılarıyla kompleksleşmesi, sıcaklığa bağlı ¹H NMR tekniğiyle çalışılmıştır. Enantiyomer tuzu ve kiral ligandın asosiyasyonuna ait log*K* değerleri doğrudan ¹H NMR tekniğiyle belirlenmiştir.⁵¹⁻⁵⁴ NapEt'in enantiyomerlerinin, bu kiral ligandların bazıları ile etkileşmelerine ait aktivasyon serbest enerjisi ΔG_c^* ve log*K* değerleri verilmiştir. Genel olarak NapEt'in enantiyomerlerine karşı bu kiral ligandlar ılımlı, orta düzeyde kiral tanıma gösterirler ya da herhangi bir tanıma göstermezler.

Kumar ve diğeri, sentetik iyonoforlar olarak piridin-diamit-diester reseptörlerin moleküler organizasyonu ve Ag^+ seçiciliği üzerine amit süstitüentlerin olağanüstü etkisini çalışmışlardır.⁶⁵

Sentezledikleri bazı yapılar, $N_{py} \cdots HN_{amit}$ hidrojen bağı, makrosiklik kavileri içinde simetrik elektron noksan yapılar (1H NMR) ister ve sonuç olarak su molekülü bağlar. Bu da makrosikliğe zayıf iyonofor karakteri verir. Amit azotu üzerindeki metil/benzil süstitüentlerin sterik etkisi sonucu süstitüentler kavite dışına çıktığından, amit oksijeninin pozisyonu makrosikliğin kavitesine doğru yönelir (1H , ^{13}C NMR ve X-ışınları analizleri). Bağlanma yerlerindeki iki amit oksijeni ve iki piridin azotunun bu düzenlenişi (^{13}C NMR, IR); Pb^{2+} , Tl^{1+} , alkali ve toprak alkali katyonları varlığında Ag^+ iyonuna karşı selektif bağlanmayı sağlar. Etilen köprülerindeki artış piridin halkasını yan tarafa doğru bükülmüş hale getirir (X-ışınları). Yukarıdaki düzenlemeyi bozar, bu da halkayı zayıf bağlanma karakterine götürür.

Makromoleküler reseptörlerin rasyonel tasarımı, birçok faktör tarafından yönetilir (değişik ligandlayıcı birimlerin özel yerleşimi, relatif yapısı, sayısı ve doğası vs.). Bu faktörlerin kombinasyonu, kovalent olmayan bağlanma kuvvetlerini etkin kılar. Bunun sonucunda da spesifik konukçu-konuk tanınmasını optimize eder.⁶⁶ Antibiyotik iyonoforlar⁶⁷ ve benzerlerinin bir çoğunda, bu reseptörlerin çok sayıda amit grubu bulundurması, tasarımlarına özel bir önem verilmesine neden olmuştur. Amit grupları, makrosikliklere ikili (O veya N ve NH) ligandlayıcı karakter; eter ve esterlere nazaran daha yüksek negatif yük ve geometrik rijidite⁶⁸ kazandırır. Piridin-amit temelli makrosikliklerin metal katyonlarının⁶⁹ ve organik moleküllerin⁷⁰ selektif tanınmasında, amit C-N bağı çevresindeki konfigürasyonel rijidite ya da hidrojen bağı, bağlayıcı yanlarının preorganizasyonunu kolaylaştırır.

Piridin yapılu makrosiklikler arasında piridin-aminlerin,⁷¹ piridin-eterler/piridin-amit/tiyoamit-eterlerin,⁷² piridin-eter-esterlerin,⁷³ sırasıyla geçiş metal iyonları, aminler/amonyum katyonları, alkali ve toprak alkali katyonlarına karşı bağlanma eğilimleri çalışılmıştır. 18 üyeli piridin-eter-ester makrosiklikler, alkali metal katyonlarına karşı bile Ag^+ için biraz daha iyi bağlanma göstermiştir. Bu tercih piridin-tiyoeter-eter makrosiklikte biraz daha artmıştır.⁷⁴ Bu çalışmada, piridin-amit makrosikliklerin Ag^+ katyonu bağlama karakterlerine yardım eden bağlayıcı tarafların organizasyonu üzerine yapısal değişikliklerin rolü ile ilgili elde ettikleri bulguları vermişlerdir.

Çoğu konukçudaki amit grubu N--C=O---metal etkileşimleri vasıtasıyla konukçunun nispeten yumuşak toprak alkali katyonlarına karşı spesifikliğini artırırken; eter-ester makrosiklik iyonoforlar, alkali metal iyonlarıyla kompleks oluşumunda daha yüksek selektivite gösterirler. Piridin-eter-ester makrosikliklerin daha yumuşak Ba²⁺ ve Tl⁺ katyonları için⁷³ önemli seçicilik gösterdikleri Kumar ve araştırma grubu tarafından tespit edilmiştir. Bu nedenle yumuşak katyonlar için bağlanma seçiciliğini artırmak üzere iki piridin, iki amit ve iki ester birimi içeren makrosiklikler tasarlanmıştır.

Tasarlanan makrosikliğinin CPK modeli, piridin N'u ve iki amit NH'nin hidrojen bağı yapması nedeniyle kaviteye doğru yönelmiş, oldukça düzlemsel bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. R süstitüenti kavitenin topolojisini etkilemez. Fakat her bir amit azotu üzerindeki alkil süstitüenti sterik nedenlerden ötürü alkil gruplarını kavitenin dışına yöneltir. Böylece amit birimlerinin oksijenleri kaviteye doğru bir şekilde yönelirler. Burada eğer iki alkil grubu molekülün aynı tarafında kalırsa, iki piridin azotu ve iki amit oksijeni iyi tanımlanmış özel bir bağlanma alanı meydana getirir. Alkil grupları molekülün zıt tarafında olduğu zaman, bu özel bağlanma alanı gözlenmez. Bu şekilde amit oksijenleri nispeten daha yüksek elektron yoğunluklarından ötürü tercihen daha yumuşak katyonlara karşı artan bir selektivite ve bağlayıcılık gösterirler. Daha büyük halka, moleküllerin lipofilik özelliği kadar fleksibilitesini de artırır. Bütün bileşikler, daha yumuşak katyonları tercihen bağlama eğilimi göstermekle birlikte; alkil süstitüenti bulunduran bileşikler gümüş katyonuna karşı dikkat çekici bir selektiviteye sahiptir.⁷⁵

Kou ve araştırma grubu, amit grupları içeren makrosiklik ligandlarla Cu^{III} ve Ni^{III} komplekslerinin oluşum ve dekompozisyonlarını çalışmışlardır.⁷⁶ 13 ve 14 üyeli C-fonksiyonel makrosiklik diokso tetraaminlerin ve karşılık gelen doymuş poliaminlerin Cu^{II}, Cu^{III} ve Ni^{III} komplekslerinin spektral karakteristikleri incelenmiştir. C-fonksiyonel süstitüentli makrosikliklerin metal iyonu koordine etmemelerine rağmen, M^{III} komplekslerinin spektral özelliklerine önemli etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Peroksidisülfat ile Cu^{II} komplekslerinin oksidasyonuna ait aktivasyon parametreleri, hız sabitleri ve sulu çözeltide Cu^{III} çözeltilerinin dekompozisyon reaksiyon hızı ölçülmüştür. Aktivasyon parametrelerinin ligand yapılarına bağlı olduğu gösterilmiştir.

Gryko ve diğerleri de fenol birimleri içeren makrosiklik diamit ve tetraamitlerin sentezlerini çalışmışlardır.⁷⁷ 13 yeni makrosiklik diamit ve tetraamit, değişik fenollerden kolayca elde edilebilen metilfenoksiasetatlar ile α,ω -diaminlerin, çözücü olarak metanol içinde tepkimeye

sokulmasıyla sentezlenmiştir. Esterlerin yapısı ve diamitlerin tetraamitlere oranı arasındaki ilişki incelenmiştir. Makrosiklik moleküler reseptörler⁷⁸ olarak önemli kullanıma sahip, aynı şekilde kriptandlar ve ilgili bileşiklerin⁷⁹ sentezinde değerli ara ürünler olan diazacoronandların hazırlanmasına artan bir ilgi vardır. Diazacoronandların oluşum metotları için çok sayıda derleme yayımlanmıştır.⁸⁰⁻⁸² Bu metotlar arasında yüksek seyreltik ortam tekniği,⁸³ template etkiye dayanan yol⁸⁴ ve yüksek basınç yaklaşımı⁸⁵ gibi çok çeşitli prosedürler sıklıkla kullanılmıştır. Rijit ve reaksiyon merkezlerinden uzak yerleşmiş geniş sübstütentlerin bile, belirtilen makrosikliklerin oluşumunda esterlerin ön organizasyonuna etki etmediği belirtilmiştir. Sonuç olarak bu basit metotla değişik makrosiklik bileşiklerin elde edilebilmesinin mümkün olduğu ifade edilmiştir. Çalışmadaki substratların çoğunun minimal maliyetle ticari olarak temin edilebilir veya bulunabilir olmasından dolayı araştırmacılar, bunların yapılarını birçok yolla amaçlarına uygun modifiye edebildiklerini ifade etmişlerdir.

Choi ve araştırma grubu tetrahedral olarak düzenlenmiş *L*-tartarik asit yapılı makrosiklik tetraamidin sentezini ve özelliklerini çalışmışlardır.⁸⁶ Bağlayıcı grup olarak amit fonksiyonel gruplu ligandların, alkali ve toprak alkali metal iyonlarına karşı kuvvetli ve aynı zamanda seçici kompleksleşmeleri literatürde^{87,88} rapor edilmiştir. Tıp ve teknolojideki potansiyel uygulamalarından ötürü Li iyonoforlara karşı büyük ilgi duyulmaktadır. Bu durum, yeni tip Li iyonoforların tasarımına yönelik çalışmaları artırmıştır.^{89,90} Sodyum ve diğer alkali metal iyonlarına göre lityuma karşı yüksek iyon seçiciliği gösteren siklik olmayan birkaç diamit ligand bilinmektedir.⁸⁷ Diğer iyonlar yanında, spesifik iyona karşı, iyon selektivitesi bir çok faktör tarafından etkilenmektedir. Bununla birlikte ligandın donör atomunun tipi, fonksiyonallitesi ve ligand çapı gibi iyon seçiciliğine etki eden faktörler, konukçu makrosikliklerin yeni türlerinin geliştirilmesinde kontrol edilebilen parametrelerdir. Küçük çaplı ve sert olan lityum iyonu, 4, 5 ve 6 sert oksijen donörlüleriyle, S, N gibi yumuşak donörlülere göre tercihen koordine olmaktadır.^{90,91} Dipolar amit ligandları, Li iyonları ile iyon-dipol etkileşimi tarzında kuvvetlice kompleksleşmektedir.⁹² Dipol moment primerden, sekonder, tersiyer amide doğru artmaktadır.

Bradshaw'ın çalışma grubu sıvı kromatografisinde durağan faz materyali olarak kiral makrosiklik dibenzodisikloheksantetraamit bileşiğinin sentezini vermişlerdir.⁹³ Likit kromatografide kiral durağan faz olarak kullanılarak (\pm)- α -metilbenzilamin ve (\pm)-*DL*- α -aminobütirikasit metil esterinin enantiyomerlerinin ayrılmasında kullanılmıştır.

Asimetrik sentezdeki hızlı gelişmeler, kiral organik bileşiklerin artan sayıda sentezlenmesine neden olmuştur. Bu durum, kiral bileşiklerin enantiyomerik saflığının analizi için de analitik metotların geliştirilmesini teşvik etmiştir. Optikçe aktif bileşiklerin enantiyomerik saflığının belirlenmesi için birçok metot mevcuttur.⁹⁴ Bunlar arasında kiral durağan faz üzerinde sıvı kromatografisi, etkili ve güvenilir bir metot olarak yaygın bir şekilde kabul görmüştür. Kiral durağan faz olarak günümüzde uygulanan teknolojilerle ilgili birkaç derleme yayımlanmıştır.⁹⁵⁻⁹⁸ Kiral durağan fazlar kullanılarak bir çözeltideki rasemik karışımın enantiyomerlerine ayrıştırılması, kiral durağan fazdaki kiral selektör ile çözeltideki rasemik karışımın enantiyomerleri arasında geçici diastereomerik komplekslerin oluşumuna dayanır. Geçici diastereomerik kompleksler arasındaki kararlılık farkı, kromatografideki alıkonma zamanında fark yaratır. Daha az kararlı kompleks veren enantiyomer, ilk olarak elüe olur; tersine daha çok kararlı kompleks veren enantiyomer daha geç elüe olur. Kiral selektör doğal olarak mevcut olan protein gibi bir makromolekül (büyükbaş hayvan serum albumini, enzim vs.), siklodekstrin, selüloz türevleri veya tamamen sentetik küçük bir molekül olabilir.

Sentetik kiral moleküllere dayanan kiral durağan fazların geliştirilmesi mantıksal olarak güvenilirdir. Durağan faz üzerinde kiral selektör ile hareketli fazdaki kiral moleküller arasında eş zamanlı ayırt edici ve spesifik etkileşimlerin çok sayıda olması, daha etkili kiral ayırtetme olasılığı ve bu şekilde rasemik karışımın enantiyomerlerine kromatografik olarak ayrılması demektir. Bu kiral selektörler stereojenik merkezlere oldukça yakın, üç tip fonksiyonel gruptan en az birine sahiptirler: 1-Elektronca zengin ya da noksan donör akseptör etkileşmesi yapabilen aromatik gruplar, 2-polar hidrojen bağı ya da dipol istiflenmesi 3-sterik itme sağlayan büyük hacimli polar olmayan gruplar. Yapısal ve konfigürasyonal olarak farklı, çok yönlü etkileşim gösterebilen çok sayıda kiral durağan fazlar yayımlanmıştır. Son birkaç yılda çok sayıda kiral durağan faz rapor edilmiştir.⁹⁹ Bunlar arasında amit bağlanması içeren kiral durağan fazların, polar yapılı değişik enantiyomerlerin mükemmel ayrılmalarını sağladıkları görülmüştür.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Kiral trans-1,2-sikloheksandiaminden türetilen kiral durağan fazın polar bileşiklerin büyük bir yelpazesini ayırdığı literatürde verilmiştir.¹⁰²⁻¹⁰⁵

Inoue ve araştırma grubu metil süstitüe amit yapılı parasiklofanların binükleer Cu^{2+} komplekslerinde moleküler bükülme ve yüksek sterik sınırlamalar için çalışma yapılmış, bu çalışmalarını X-ışınları, NMR ve absorpsiyon spektrumlarıyla desteklemişlerdir.¹⁰⁶ Ligand moleküllerinin preorganizasyonu, spesifik metal iyonlarına karşı yüksek moleküler tanıma yeteneğine sahip olan reseptörlerin moleküler tasarımı için ana stratejidir.¹⁰⁷⁻¹¹³ Bir makrosiklik ligand protonlandığı veya bir metal iyonu ile koordine olduğu zaman, ligand

molekülünün koordinasyonu değişir. Böyle bir konformasyonel değişim, makrosiklik liganda hacimli grupların sokulmasıyla engellendiğinde, makrosiklik donör atomlardaki elektron yoğunlukları, sokulan gruplardan etkilenmediği zaman bile, ana makrosiklikten farklı kompleksleşme özellikleri gösterecektir. Bu makrosikliklerin preorganizasyonunu saptamada bir yaklaşım yöntemidir. Bu araştırmacılar aynı halka büyüklüğüne ve eşdeğer donör atom düzenlenmesine sahip olan makrosikliklerin, oluşturulan sterik etki farkından dolayı farklı asidite, spektroskopik özellikler ve koordinasyon özellikleri gösterdiklerini kanıtlanmışlardır. Yukarıdaki çalışma, makrosiklik ligandların koordinasyon özellikleri, donör atomlarındaki elektron yoğunlukları değiştirilmeksizin sterik etkiyle preorganizasyona iyi bir örnektir.

Achmatowicz ve Jurczak C_2 -simetrik *L*-Prolin türevi tetraaza makrosiklik ligandların molekül içi ester aminolizi yoluyla sentezini gerçekleştirmişlerdir.¹¹⁴ Çalışmalarında enantiyomerik olarak saf, geçiş metal katyonlarıyla kompleks verebilen 12-, 14-, 16- üyeli tetraaza makrosiklik ligandlar için uygun ve etkili sentez yöntem geliştirmişlerdir.

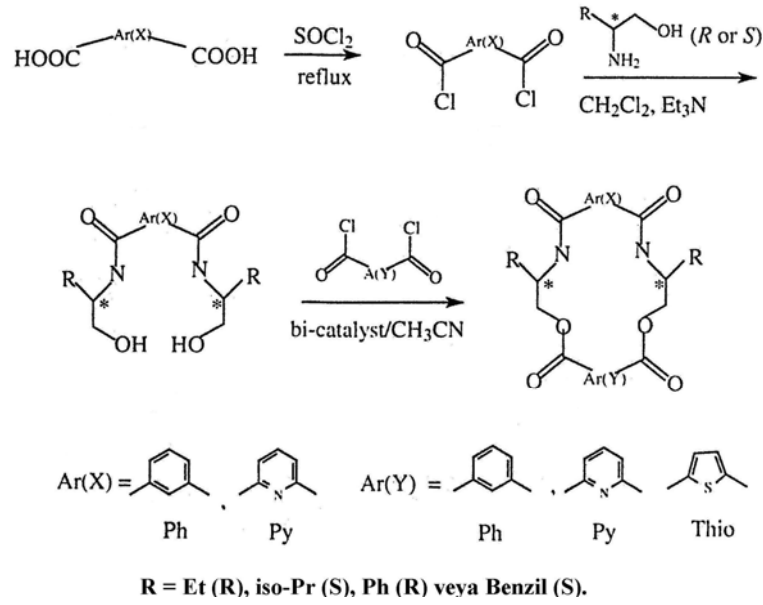
Poliaza makrosikliklere, iyon bağlama,¹¹⁵ biyomimetik katalizleme,¹¹⁶ biyomedikal kullanım¹¹⁷ gibi geçiş metal koordinasyon proseslerinde etkili kompleksleşme reaktifleri olmalarından ötürü¹¹⁸ artan bir ilgi vardır. Poliaza makrosiklikler arasında 14-üyeli siklam halka sistemi (1,4,8,11-tetraaza siklotetradekan) ve 12-üyeli siklen halka sistemi (1,4,7,10-tetraaza siklododekan) ve bu bileşiklerin diokso türevleri, Fe^{II} , Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} ve Pt^{II} iyonları ile kinetik ve termodinamik olarak kararlı kompleksler oluşturabilme yeteneklerinden dolayı önemlidirler.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Bundan başka, Ni^{II} ve Fe^{II} 'nin siklamalar ve türevleriyle belirli komplekslerinin alken epoksidasyonu, elektrokimyasal epoksit karboksilasyonu¹²² ve molekül içi indirgen halkalaşma¹²³ gibi organik tepkimeleri katalizledikleri^{116,120,121} gösterilmiştir. Epoksidasyon gibi alken oksidasyon prosesleri, yeni stereojenik merkezlerin oluşumuyla cereyan ettiğinden, kiral katalizör olarak kullanım potansiyelleri vardır.

Gao ve çalışma grubu on dokuz yeni kiral makrosiklik diamit-diester ligandlarını üç adımlı bir reaksiyonla sentezlediler.¹²⁴ Reaksiyon şeması Şekil 2'de verilmiştir.

Sentez diasit diklorürleri ile 2-aminoetanol türevlerinin kondensasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon ikili katalizör sistemiyle katalizlenmiştir. Bu bileşiklerin bazılarının antifungal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

Makrosiklik lakton ve diamitler doğada yaygın bir şekilde bulunurlar ve çoğu değişik biyolojik aktiviteli doğal ürünler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (erythromycin ve

cytochalasin).¹²⁵⁻¹²⁷ Makrosiklik laktonlar ve makrolitlerin antibiyotik ve antitümör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.¹²⁸⁻¹²⁹ Bütün bu doğal bileşikler, kiral ve aşırı fonksiyonel yapılarından ötürü kompleks yapılardır. Birçok diamit-diester yapılı makrosiklik bileşik sentezlenmiştir.¹³⁰⁻¹³¹ Bununla birlikte kiral makrosiklik diamit-diester ligandlara gelince nispeten az örnek bulunmaktadır. Araştırmacılar bu çalışmalarında yeni kiral makrosiklik laktam-laktonların bir serisinin sentezini yaptılar. Antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini test ettiler.



Şekil 2. Gao ve çalışma grubunun sentezledikleri makrolitleri

İkili katalizör sistemi kullanıldığında verim %65'e kadar çıkarılmıştır. Özellikle piridin ve DMAP (N,N'-dimetil-4-aminopiridin) ikili katalizörü ile yüksek bir halkalaşma verimi elde edilmiştir. Bu tip halkalaşmalarda verimin %65'e çıkarılması en yüksek verime ulaşıldığını göstermektedir. İkili katalizör kullanımının sadece ürün verimini artırmadığı aynı zamanda reaksiyon hızını da 3 kat artırdığı bulunmuştur. Araştırmanın amaçlarından biri de yeni kiral makrosikliklerin biyolojik aktivitelerini belirlemektir. Halka içerisine (piridin ya da tiyofen halkası içeren) heterosiklik yapıların sokulması, biyolojik aktivite üzerine heterosiklik yapı etkisini inceleme olanağı vermiştir. Makrosiklik yapıda piridin ve tiyofen halkası olduğu durumda en yüksek antifungal aktivite elde edilmiştir. Yapıların antifungal aktivitesindeki artış, kiral makrolitte N ve S'lü heterohalkaların birlikte bulunmasına bağlanmıştır.

Chen ve çalışma grubu piridil yan kollu yeni kiral poliamit makrosikliklerin sentezini ve moleküler tanıma özelliklerini çalışmışlardır.¹³² Grup, piridil birimleri içeren yedi yeni C₂-

simetrik makrosikliği, homokiral diamit intermediatlarla, 2,6-piridin dikarbonil diklorürün yüksek seyreltiklik ve oda sıcaklığı koşulları altında kondensasyonu ile sentezlenmişlerdir. Bu homokiral makrosikliklerin moleküler tanıma özelliklerini, aminoasit türevleri için IR, FAB-MS, floresans ve UV-Görünür gibi değişik spektroskopik metotlarla karakterize etmişlerdir. Bu makrosikliklerden biri D- ve L-alanin metil ester hidroklorür enantiyomerlerine karşı önemli kiral tanıma gösterdiği, asosiyasyon sabiti ölçümleri ile belirlenmiştir. Moleküler modelleme yöntemi kullanılarak da konukçu ve konuk arasındaki etkileşim simule edilmiştir.

Moleküler tanıma, biyokimyasal sistemlerde temel proseslerden biri olarak supramoleküler kimyanın odağı olmuştur.¹³³ Sentetik yapay reseptörleri kullanarak doğal olayları taklit etmedeki işlevsel başarılar, biyolojik davranışların basit moleküllerle planlanabilirliğini göstermiştir.¹³⁴ Bu yüzden sentetik makrosikliklerin farklı çeşitlerinin sentezi ve tasarımı, moleküler tanıma yetenekleri üzerine çalışmalar yapma, malzeme bilimi ve yaşam bilimi araştırma alanlarının odağı olmuştur. Özellikle optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin kiral bileşikler enantiyoseçici tanıma göstermeleri, daha fazla dikkat çekmiştir.¹³⁵ Araştırmacılar bu çalışmalarında, yedi yeni kiral poliamit makrosikliğinin sentezini ve spektroskopik metotlarla aminoasit türevlerine karşı enantiyomerik tanımlarını rapor etmişlerdir. C_2 -simetri eksenine sahip olan bu makrosikliklerin kiraliteleri, L-aminoasit türevlerinin makrosikliğinin yapısında yer almasıyla sağlanmıştır.¹³⁶ Bu bileşikler siklopeptitlere benzer amit gruplarına sahip olduklarından, siklofanlar ya da siklopedopeptitler olarak sınıflandırılabilirler.¹³⁷ Ayrıca halka içine ve yan kola inşa blokları olarak piridin birimleri sokulmuştur. Bu da sadece piridil azotlarının proton alıcısı olarak davranmasını sağlamamakta; aynı zamanda halkaya rijidite de sağlamaktadır.¹³⁸ Makrosikliklerin yapısal karakteristiklerinin tümü, hidrojen bağı ve π - π etkileşimleri gibi zayıf kuvvetler yoluyla onları belirli bir konformasyon formuna sokmakta ve böylece de kiral bir çevre sunmaktadır. Enantiyomerik tanıma biyolojik moleküllerin önemli özelliğidir. Enantiyomerleri ayırt etmek çoğu enzim katalizli tepkime sisteminin karakteristik bir özelliğidir. Enzimin aktif yanı asimetriktir ve substratın her enantiyomeri enzim ile farklı oranda ve farklı serbest enerjide etkileşimde bulunur. Kiral tanımda etkileşimin nasıl olduğunu daha iyi anlama çabası, asimetrik sentezde ve enantiyomerlerin kromatografik ayrılmasında yeni yöntemler geliştirilmesini sağlamıştır.¹³⁹

Oksaaza makrohalkalar, supramoleküler kimya ve kataliz alanındaki değişik uygulamalardan dolayı ilgi çeken moleküllerdir. Makrosiklik halkada azot ve oksijen heteroatomlarının birlikte bulunması, bu yapıların aza taçlar ile taç eterler arasında hibrit

özellik göstermelerine neden olur. Bu nedenle halka büyüklüğü ya da heteroatomlarının sayısı ve yeri gibi yapısal özelliklere bağlı olarak, bu sistemler değişik metallere kinetik ve termodinamik olarak karalı kompleksler oluşturabilirler. Ayrıca protonlandıklarında çok iyi anyon bağlayıcı olurlar. Örneğin bu bileşiklerden bazıları nükleotitler ve nükleik asitler gibi biyolojik önemi olan anyonlar için reseptördürler. Kompleksleşmenin anyonun reaktifliğini etkilemesi, supramoleküler kataliz alanında ilginç uygulamalara olanak sağlar. Bu nedenle 24- ile 36- üyeli halka şeklindeki oksaazamakrosiklik bileşikler ATPaz, fosforilaz ve enolaz aktivitelerinden dolayı yaygın olarak çalışılmıştır.

Ancak optikçe aktif polianyonlar için seçici reseptörlerin dizaynı ve sentezi hala zor bir işlemdir. Sarmallığın tanınması için siklodekstrinlerin mükemmel ligandlar olduğu kanıtlanmışsa da; kiral merkez taşıyan bileşiklerle kullanıldığında düşük seçicilikler gözlenmiştir. Yakın zamanda sapirin temelli reseptörler, aspartat ve glutamat türevlerinin tanınması ve taşınmasında başarıyla kullanılmıştır. Bu bileşikler kiral merkezli dianyonik dikarboksilatların seçici tanınmasını sağlayabilen ilk reseptörlerdir.¹⁴⁰

Ibrahim ve araştırma grubu 16-28 üyeli makrosiklik taç amitlerin RCM (halka kapama metatesis) yoluyla etkili sentezini gerçekleştirmişlerdir.¹⁴¹

Taç eterlerin yüksek lipofilik karaktere sahip olduğu ve makrohalka yan dalıyla tek konuğa seçicilik gösterdiği bilinmektedir. Günümüzde kiral tanıma mekanizmasının konuk-konukçu arasındaki iyon-dipol, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, π - π etkileşimleri ve sterik yapı engellemeleri vs. birleşmiş etkisiyle oluştuğu yavaş yavaş açığa çıkmıştır.¹⁴²

Taç eterlere amit gruplarının sokulması, alkali metal iyonlarına karşı bağlama özelliklerini modifiye etmesi nedeniyle özellikle önemlidir.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Bundan başka eterik oksijenlerin sayısı, amit karbonil grupları, halka büyüklüğü, lipofilik gruplar gibi diğer yapısal özellikler, farklı iyonlara karşı seçiciliği kontrol ederler.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Bu makrosikliklerin sentezi, genellikle yüksek seyreltiklik koşullarını sağlama ve template etki gibi tedbirlerin gerektirdiği zorluklara ilaveten, halkalaşma adımıdaki polimerleşmeden ötürü önemli miktarda başlangıç prekürsörlerin kaybına ve düşük verimlere katlanmayı gerektirir. Bu araştırmacılar, iyon seçici elektrotlarda yararlı uygulama alanı bulan makrosiklik taç amitlerin orta-iyi verimli sentez yöntemlerini daha önceki çalışmalarında verdiler.¹⁴⁵ Bununla birlikte önceki sentetik yaklaşımlarda, halka büyüklüğü artarken polimer oluşumu lehine önemli miktarlarda verim düşüşleri görülmüştür.^{145f} Yukarıdaki çalışmada 16-28 üyeli geniş halkalı taç amitlerin etkili sentetik yaklaşımında, halkalaştırma adımı anahtar olarak halka kapama metatesis

prosesini vermişlerdir. Son zamanlarda halka kapama metatesisi (RCM), siklik olefinlerin oluşumu için çok yönlü bir teknik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem, beş ile yedi üyeli karbosikliklerin ve heterosikliklerin sentezinde kullanılmıştır.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰ RCM tekniği ile makrosikliklerin sentezlerine bazı örnekler literatürde verilmiştir.¹⁵⁰⁻¹⁵⁹ Yakın zamanda RCM ile ilgili geniş uygulamaları gösteren birkaç derleme yayımlanmıştır.¹⁶⁰ Molibdenyum alkiliden (Schrock katalizörü)¹⁶¹ ve rutenyum alkiliden (Grubbs katalizörü)¹⁵⁹⁻¹⁶² RCM proseslerinde en iyi katalitik aktivite gösteren katalizörlerdir. Grubbs katalizörünün normal reaksiyon koşullarına ve değişik fonksiyonel gruplara karşı gösterdiği toleransa ilaveten; ticari temin edilebilme ve el altında bulundurma kolaylıkları nedeniyle taç ve azataç makrosikliklerin sentezinde potansiyel kullanımları, araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Yakın zamandaki bir çalışmada, değişik halka büyüklüğüne sahip ve siklik olefinik fonksiyonlu birçok azataçlar, taç diamitler ve taç formazanların etkili atom ekonomik sentezinde bu tekniğin değişik uygulamaları olarak verilmiştir.¹⁶³ Yakın zamanda molekül içi olefin içeren izoftaloil benzilik amit makrosiklikler hazırlanmış ve kendi kendine kenetlenme yoluyla [2] katenanları %95'ten yüksek bir verimle verdiği gösterilmiştir.¹⁶⁴ Olefin metatesisi için ileri sentez ve katalizine dair özel bir yayın yayımlanmıştır.¹⁶⁵

Intraselüler olduğu kadar extraselüler katyonların derişimlerini ölçmede de yararlı olan nötral iyonoforların gelişimi oldukça güncel bir ilgi alanı olmuştur.¹⁴³ Genel olarak taç eter ve azataç eter bileşikleri, supramoleküler kimyada önemli makrosiklik sınıfları teşkil ederler. Bu bileşiklerin selektif iyon ayrılmasında ve tayininde, moleküler tanımda, katalizlemede, biyolojik uygulamalarda olduğu kadar; supramoleküler kimyanın farklı alanlarında da önemli birçok uygulamaları gösterilmiştir.¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ Taç eterlere amit grupları sokulması, alkali metal iyonlarına karşı bağlanma özelliklerini modifiye ettiğinden dolayı büyük ilgi çekmiştir.

Swamy ve araştırma grubu template etki olmadan, değişik halka büyüklüğüne sahip N₄ di- ve tetraamit makrosiklik ligandları sentezlemişlerdir.¹⁶⁶

Makrosiklik ligand hazırlamada benimsenmiş farklı teknikler vardır. Bu teknikler:

- 1- Karbonillerle amin bileşiklerinin Zn²⁺ tuzları varlığında kondensasyonu¹⁶⁷⁻¹⁶⁸
- 2- Yüksek seyreltik ortam koşullarının kullanılması¹⁶⁹
- 3- Uygun bir metal kompleksindeki metal iyonunun yerinden çıkarılmasıyla¹⁷⁰ halkalaştırma tekniğidir.

Yukarıdaki çalışmada ise dokuz yeni tetraaza makrosiklik bileşik template etki olmadan sentezlenmiştir. Bu şekildeki halkalaştırma prosesinin avantajları şunlardır:

- 1- Proses iki adımda pahalı olmayan başlangıç maddeleriyle yapılan basit bir prostestir.
- 2- Reaksiyon koşullarında amit N atomları reaktif olmadığı için amit N atomlarının korunmasını ve daha sonra korumanın kaldırılmasını gerektirmez.
- 3- Proses kısadır ve toplamda verim oldukça yüksektir.

Du ve araştırma grubu Homokiral moleküler cımbızların (tweezers), aminoasit türevlerinin yüksek enantioselektif tanınmasında konukçu olarak kullanılmasını araştırdılar.¹⁷¹

Moleküler tanıma, biyokimyasal sistemlerin temel bir karakteristiğidir. Sentetik model sistemlerin çalışılması, bu proseslerin anlaşılmasına katkıda bulunabileceği gibi aynı zamanda farmasötiklerin, enantioselektif sensörlerin, katalizörlerin, selektörlerin ve diğer moleküler araçların geliştirilmesine yeni bir bakış açısı sunmaktadır.¹⁷² Bu alanda yapılan bir iş de özellikle sentetik enantioselektif reseptörlerin yaratılmasıdır.¹⁷³ Cram ve arkadaşlarının öncülük ettiği kiral makrosiklik ligandların kullanımına yönelik çalışmadan beri¹⁸, çok sayıda kiral yapay reseptör sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Bunlar arasında siklofanlar,¹⁷⁴ taç eterler,¹⁷⁵ siklodekstrinler¹⁷⁶ başlıca kiral makrosiklik bileşik yapılarıdır.

Son zamanlarda oligopeptit ve poliamin makrosiklik, dual yapılarından ötürü oksopoliaminler ile ilgili dikkat çekici çalışmalar yapılmıştır.¹⁷⁷ Ne var ki kiral makrosiklik oksopoliaminlerin sentezlerine ve moleküler tanıma özelliklerinin araştırılmasına yönelik çalışma örnekleri çok az sayıdadır. Yakın zamanda anti tarzda yönelmiş, iki fonksiyonel yan kol ve piridin halkası içeren yeni kiral makrosiklik tetraoksopoliaminler bu grup tarafından sentezlenmiştir.¹⁷⁸ Ne var ki bu reseptörler *D*- ve *L*- aminoasit esterlerine karşı zayıf bir enantiyo seçicilik göstermiştir. Histidin köprülü esterden çıkarak, kiral imidazol siklofan reseptörü sentezlenmiştir. Bu reseptör *D*- ve *L*-aminoasit türevlerine karşı çok iyi bir kiral tanıma göstermiştir ($K_D/K_L=3.52$).¹⁷⁹ Doğal oluşan reseptörlerin genel özelliği, bir moleküler tweezer (cımbız) gibi davranmalarıdır. Moleküler cımbızların moleküler tanıma işlevini yerine getirirken, büyüklük, biçim ve fonksiyonel grupların tamamlayıcılığı gibi yapısal özellikleri etkili olmaktadır. Asimetrik moleküllerle bu mikro çevrelerin tamamlayıcılığının avantajını paylaşırlar.¹⁸⁰ Araştırmacılar kiral makrosiklik oksopoliamin halkalarını ksilen, diaçil piridin gibi rijit parçalarla birbirine bağlayarak yeni kiral moleküler cımbızların geliştirilmesini tasarladılar. Bu kiral yapay reseptörlerin aminoasit türevlerine karşı mükemmel tanıma gösterdikleri saptanmıştır. Araştırmacılar, kiral bis-makrosiklik okso-

poliamin tipi moleküler cımbızların mükemmel kiral tanıma konukçuları olarak kullanılmasına dair daha önce bir örnek olmadığını belirtmişlerdir.

Bir seri yeni, kiral makrosiklik tetraokso poliamin iki fonksiyonel yan kol ve piridin halkası içerecek şekilde sentezlenmiştir.¹⁷⁸ Yukarıda belirtilen cımbız yapılı reseptörlerin aminoasit esterleri ile inclusion komplekslerinin K_a bağlanma sabitleri, $CHCl_3$ içerisinde diferansiyel UV-spektrometri temeline göre tayin edilmiştir.¹⁸¹

Chmielewski ve araştırma grubu bir makrosiklik amit reseptörünün anyon indüklenmiş konformasyon kilitlenmesi ile ilgili bir çalışma yapmışlardır.¹⁸² İsoftalik asit yapılı makrosiklik tetraamit, anyon bağlanması sırasında önemli derecede konformasyonel değişime uğrar. Serbest reseptör, çözelti ve katı halde iken molekül içi iki hidrojen bağı ile konformasyonunu kararlı hale getirir. Reseptör, anyon kompleksleşmesi ile birlikte hidrojen bağı vericilerinin birbirine yakın düzenlenmesi ile sonuçlanan bir konformasyona kilitlenir. Serbest ligand ve onun klorür kompleksinin X-ışınları ve 2D NMR analizi ile konformasyonel kilitlenmenin varlığı gösterilmiştir.

Araştırmacılar, daha önce 2,6-piridin dikarboksilli asitten türetilen bir seri makrosiklik tetraamit ligandları ile anyon bağlama çalışmaları yapmışlardır.^{183,184} Bu tip makrosiklik amitler, molekül içi hidrojen bağının mevcudiyetinden ötürü, amit hidrojenlerinin birbirine yakın düzenlenmesi sonucunda, stereoözümlü kavimleri sayesinde, anyon bağlamada elverişli bir ön düzenlenmeye sahip oldukları gösterilmiştir.¹⁸⁵ Bununla birlikte piridinin azot atomunun bağ yapmayan elektron çiftlerinin, anyonlar ile elverişsiz etkileşmelere neden olduğu gösterilmiştir.

Aminoasitler ve peptitler önemli biyolojik aktif maddelerdir. Bu maddelerin enzimler, antikolar ve DNA ile etkileşme şekilleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Geçen on yıl içerisinde peptit sistemlerinin stereo-spesifik tarzda tanıma amaçlı sayısız makromoleküler sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerden bazıları, aminoasit yapılarına karşı yapay reseptör olacak tarzda spesiflik gösterirler. Siklodekstrin, kaliksaren ya da porfirin içeren host molekülleri, spesifik aminoasit dizi saptanmasında başarıyla uygulanmaktayken; taç makrosikliklerde N-terminal amino gruplarının bağlayıcısı olarak yaygın olarak kullanılır. Taç eterler makrosiklik halkanın oksijen atomları ile protonlu- NH_3^+ grupları arasında hidrojen bağı oluşturarak; aminler, aminoasitler ve peptitler ile kompleksler oluştururlar. Taç eterlerin protonlu aminlere bağlanma yeteneğinden ötürü sıvı kromatografi ve kapiler elektroforezde ya sabit ya da hareketli fazın modifikasyonunda kullanılır.

Su-kloroform ekstraksiyonu, HPLC tekniğinde, sıvı ya da desteklenmiş membranlar üzerinden şeker birimlerine bağlı kiral taç eterler kullanılarak aminoasitlerin enantiyomerlerinin rezülasyonu yapılmıştır. Langmuir tek tabakalardaki şeker takılı taç eterler de aminoasitlerin enantiyomerik tanınmasında kullanılmıştır.¹⁸⁶

Son yirmi yılda anyon koordinasyon kimyasında önemli gelişmeler olmuştur. Anyonların biyolojik sistemler, çevre ve tıp alanındaki önemi, supramoleküler kimyanın bu alanındaki araştırmaların temel itici gücü olmuştur. Doğal sistemlere benzerliği ve seçiciliklerinin, yüklü ligandlardan daha iyi olmasından dolayı çalışmaların hedefi haline gelmiştir. Nötral konuklarda anyon bağlanması, genellikle hidrojen bağları üzerinden gerçekleşir. Tek bir hidrojen bağı genellikle zayıf olduğundan güçlü bir bağlanmanın meydana gelebilmesi, bu türden çoklu etkileşimlerin mevcut olmasını gerektirir. Hedef konuk ile mükemmel bir tamamlamanın oluşabilmesi, hidrojen bağı donörlerinin çok uygun bir şekilde host yapısı içinde düzenlenmesini gerektirir. Ancak ligandın yapısındaki küçük değişiklikler bağlanma özelliklerini önemli ölçüde değiştirir. Bu nedenle konuk-konukçu etkileşimlerinin hassas bir şekilde ayarlanabilmesine katkı yapan yapısal alt birimlerin sayısının çok olmasını gerektirir.¹⁸⁷

Chmielewski ve araştırma grubu, molekül içi hidrojen bağı yapma yeteneğine karşı, anyon bağlama yeteneğini makrosiklik amit yapısına bağlı olarak çalışmışlardır.¹⁸⁸

Negatif yüklü türlerle kovalent olmayan etkileşimler, birçok temel kimyasal ve biyolojik proseslerde önemli bir rol oynamaktadır.¹⁸⁹ Anyonlar ve amit grupları arasındaki hidrojen bağı etkileşimi önemli bir örnektir. Proteinler sulu ortamlarda bile anyonlarla seçici ve kuvvetli bir şekilde bağlanabilmektedir.¹⁹⁰⁻¹⁹¹ Bu yüzden amit yapılı anyon reseptörlerin araştırılması oldukça ilgi çeken bir alandır.¹⁹²⁻¹⁹⁵ Makrosiklik anyon reseptörler, lineer olanlardan genellikle daha iyi performans göstermelerine karşın, bu alanda basit asiklik reseptörlerle de birçok çalışma yapılmıştır.¹⁹⁵ Sonuç olarak amit yapılı makrosiklik reseptörlere anyon bağlama yeteneği üzerine; makrosikliğin büyüklük, biçim ve rijiditesi gibi değişik faktörlerin relatif etkileri; inşa bloklarının tasarımı ve tipleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu yüzden bu sınıf reseptörlerin anyon tanıma yetenekleri üzerine sistematik çalışmalar, bu araştırmacılar tarafından ele alınmıştır.^{182.196.197} Öncelikle bir makrosikliğin anyonla komplekşmesine büyüklüğünün etkisi çalışılmıştır.¹⁹⁶ Araştırmacılar diasit komponentinde değişiklik yaparak çalışmalarına başka bir boyut kazandırmışlardır. Crabtree ve araştırma grubuna göre isoftalamitler, 2,6-piridin diamitlerden daha potansiyel anyon

reseptörleridir.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Burada piridin azotunun bağ yapmamış elektron çifti, amit NH grubu ile hidrojen bağı yaparak, anyonla yarışmamaktadır. İzofalaminin iki pozisyonundaki aromatik CH protonları ile daha yüksek bir anyon afinitesi gösterdiği Bryantsev ve Hay'ın teorik çalışmaları ile açıklanmıştır. Bu nedenle bu grup, çalışmalarını isoftalik asit yapılı makrosiklik amitelere yönlendirmiştir. Piridin diamitlerin tersine, isoftalaminin yakın bağlanma için gerekli olan ön organizasyona sahip değildirler.

Sonuç olarak bu ligandların ¹H NMR titrasyon yöntemiyle anyona bağlı olmaksızın, halka büyüklüğünün artması ile afinitesinin azaldığı görülmüştür. Bu da geometrik tamamlayıcılığın rolünün çok az olduğunu göstermiştir. İzofalaminin asit yapılı makrosikliklerin daha az potansiyel anyon bağlayıcılıklarının, isoftalik bis(amit)in self-complementary yapısından kaynaklandığını; özellikle ön organizasyon sonucunda oluşan konformasyonun, anyon bağlama yeteneği üzerine etkili olduğu; molekül içi hidrojen bağlanma ile anyon bağlamanın yarışmada olduğu; X-ışınları çalışmaları, çözelti NMR deneyleri ile gösterilmiştir.

Ghosh ve Masanta dikarboksilli asitlerin selektif tanınmasında kullanılmak üzere trifenilamin temelli, PET sensörü olarak tasarlanmış, amit yapılı makrosiklikleri sentezlemişlerdir.²⁰¹ Karboksilli asitlerin bu reseptörlere bağlanmasıyla, trifenilamin bloğunun floresans özelliğini yitirmesi birlikte olur. Bağlanma ¹H NMR, floresans ve UV-Görünür spektroskopik metotlarıyla incelenmiştir. Sonuç olarak PET sensörü olarak açık ve siklik trifenilamin bloklu ligandların amit yapısındaki alifatik dikarboksilli asitlerin büyüklüğüne bağlı seçicilikleri ilk kez incelenmiştir.

Kang ve araştırma grubu amit temelli makrosiklik reseptörlerin anyon bağlayıcılığına, anyonun boyut ve yükünün etkisini araştırmışlardır.²⁰²

Anyonların seçici bir şekilde bağlanmasına etki eden faktörlerin temelini anlaşılmasıyla ilgili, son yıllarda çarpıcı bir şekilde artan çalışma vardır.²⁰³⁻²¹¹ Örneğin, poliaza makrosikliklerde boyutun önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir.²¹²⁻²¹⁴ Tek yüklü anyonların bağlanmasında, monosikliklerin daha az etkili oldukları; bisiklik ve trisikliklerin ise tersine daha etkili oldukları görülmüştür. Bu fark kısmen bisiklik ve trisikliklerin, tek yüklü anyonları kapsül şeklinde sarmalarından ileri gelmektedir.

Amit temelli asiklik ve makrosiklik reseptörlerin anyon bağlama yetenekleri arasındaki farkları karşılaştıran bir derleme²¹⁵ yayımlanmıştır. Söz konusu derlemede amit temelli basit

siklik reseptör sistemlerde, iki anahtar faktör üzerine odaklanılmıştır. a) reseptörün üç boyutlu yapısı ve b) anyonun yükü.

Yoon ve Still,iki molekül isoftaloil klorür ve iki molekül enantiyosaf 1,2-sikloheksandiaminin makrosiklizasyonu ile oluşturulan kafes molekülün kısa peptitlerle kuvvetli bir şekilde etkileştiğini rapor etmiştir.Bu siklik tetraamit,kiral selektör olarak durağan fazda kullanım açısından mükemmel bir örnek olmuştur.

3.2. ENANTİYOMERİK TANIMANIN ÖNEMİ²¹⁷

3.2.1. MOLEKÜLER TANIMA

Moleküler tanıma doğada genel bir olay olup aktif bir araştırma alanıdır. Biyokimyasal sistemlerde temel olaylardan biri olan moleküler tanıma, supramoleküler kimyanın odak noktasıdır.¹³³ Genetik bilgiyi geri kazanma ve depolama, enzim substrat etkileşimleri, selektif kompleksleşme ve iyonofor antibiyotiklerle hücre membranlarından metal iyonlarının taşınması, ya da biyokimyasal yolla şekerlerin ve aminoasitlerin tek enantiyomerik formlarının metabolizması gibi örnekler, moleküler tanımayı teşkil eder. Bu yüzden, farklı türdeki sentetik makrosikliklerin sentezi, tasarımı ve moleküler tanıma yetenekleri üzerindeki çalışmalar, yaşam ve materyal biliminin yoğunlaştığı alanlardan biridir. Özellikle, optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin kiral bileşiklerle enantiyoselektif etkileşimi, oldukça dikkat çekici hale gelmiştir.¹⁷⁵

3.2.2. ENANTİYOMERİK TANIMA VE GENEL PRENSİPLERİ

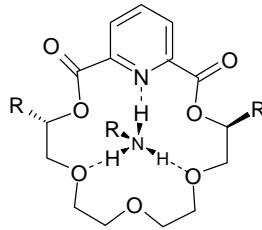
Enantiyomerik tanımda, kullanılan kiral makrosiklik reseptörlerin tanıma gücü, makrohalkaların özelliklerine bağlıdır. Bu makrohalkalar bazı enantiyomerik substratlarla etkileşerek, kararlı kompleks oluşturur. Bu kiral makrosikliklerde var olan kiral bariyerler, konukçu-konuk komplekslerinden bir tanesinin kararlılığını diğerine göre azaltabilir. Oksijen ve azot içeren makrosiklik halkalar, amonyum katyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturduklarından dolayı, bu güne kadar çalışılan enantiyomerik substratlardan çoğu amin bileşikleridir.²¹⁸⁻²²³ Enantiyomerik tanıma özelliklerinden dolayı birçok kiral makrosiklik sentezlenmiştir. Bunlarla enantiyomerik tanıma yönelik uygulamalar yapılmıştır. Herhangi bir kiral makrosiklik, konuk enantiyomerlerle kompleks oluşturabilmesi halinde, potansiyel olarak bir enantiyoseçiciliğe sahiptir. Bununla beraber, enantiyomerik tanımanın büyüklüğü, büyük olasılıkla değişik etkenlere bağlıdır. Enantiyomerik tanımayı etkileyen bazı genel kurallar aşağıda özetlenmiştir.

3.2.3. ENANTİYOMERİK TANIMA İÇİN TEMEL GEREKSİNİMLER

Enantiyomerik tanıma, kiral bir reseptör ya da kiral bir matriks ile konuk enantiyomerler arasındaki seçiciliği içeren moleküler tanımanın özel bir durumudur. Konukçu molekül olarak kullanılan kiral makrosiklik bileşiklerin, enantiyomerik tanıma yapabilmesi için birincil gereksinim; konukçuyla konuğun kararlı bir kompleks oluşturmasıdır. Eğer kompleksleşme yoksa, herhangi bir tanıma gözlenmez. Enantiyomerik bir tanımanın olmaması, her iki enantiyomer ile kiral makrosiklik bileşik arasındaki bağlanma enerjilerinin eşit düzeyde olmasından kaynaklanmaktadır. Kromatografik deneylerde, iki enantiyomer kromatografi kolonundan eş zamanlı olarak geçer. Çünkü kiral makrosiklik ile enantiyomerlerden birinin önemli bir etkileşimi yoktur.²²⁴⁻²²⁶

Konukçu ve konuk türler arasındaki etkileşim, diastereomerik kompleksler oluşurken, konukçunun uygun bir konformasyonu ile sonuçlanır. Bu da konuk türüne karşı enantiyomerik tanımayı sağlamada, konukçu makrosiklikte konuğa karşı tanıyıcı bir çevre yaratır. Ayrıca ileri derecede kiral tanımayla sonuçlanan kararlı komplekslerin oluşumu, enantiyomerlerin serbest dönmesini ve diğer hareketlerini önler. Enantiyomerik tanıma, prensip olarak konukçu makrosiklik ile konuk moleküllerinin asimetric kısımlarındaki süstitüentler arasındaki sterik engelden kaynaklanır. Konukçu ile konuğun iki enantiyomeri arasındaki farklı sterik engelleme, konukçunun enantiyomerlerden birini farklı derecede tanımasıyla sonuçlanır. Enantiyomerik tanıma ve ayırmada, kiral makrosiklik bileşiklerin etkinliği, bu makrohalkaların konuk enantiyomerlerle etkileşim sırasında sundukları koordinasyon olanaklarıyla yakından ilişkilidir. Etkili bir tanıma ve ayırma yapmak için, makro halkaya değişik yapıya kiral elemanların sokulmasıyla enantiyomerler için farklılık yaratılmaktadır.²²⁷⁻²²⁸ Kiral konukçu-konuk sistemlerde, kompleks oluşumunda zıt etkiye sahip iki tür etkileşim vardır. Bunlar; makrosiklik reseptörler ile konuk enantiyomerler arasında bağlanma sırasındaki etkileşimler; ve konuğun kiral merkezindeki gruplarla makrosiklik ligand arasındaki sterik itmelerdir. İlki kompleks kararlılığını artırırken, diğeri azaltmaktadır. Örneğin, Nea enantiyomerleri ile (S,S)-1 makrosikliği arasındaki temel bağlanma etkileşimi, piridin azotu ve makrosikliğin iki oksijeni ile amonyum kationunun üç hidrojenini içeren tripod hidrojen bağıdır (Şekil 3).²²⁹⁻²³⁵ Kiral gruplar arasındaki sterik itmenin farklı derecesi, iki enantiyomer arasındaki kompleksleşme kararlılığında, farklı derecede azalmaya neden olur. Böylece enantiyomerler arasında bir ayırtedicilik (discrimination) meydana gelir. Bağlanma sırasındaki etkileşimler önemlidir. Çünkü kararlı komplekslere neden olur. Diastereomerik kompleksler oluşurken, sterik etkileşimin rolü

sonucunda konukçunun konformasyonundaki farklı düzenlemelerle tanıma (discrimination) sağlanır.



Şekil 3. (S,S)-1 makrosikliği ile Nea kompleksleşmesinde üç nokta hidrojen bağı

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

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

1. Temel olarak, kiral makrosikliklerin konuk enantiyomerlerle kararlı kompleks oluşturması şarttır. Öyle ki, itici etkileşimler, enantiyomerlerden birinin kompleksleşme kararlılığını etkili bir şekilde azaltabilsin.
2. Yeterince büyük kiral bariyer veya bariyerler, genellikle yüksek derecede bir enantiyomerik tanıma sağlar .
3. Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonel esnekliği, iyi bir enantiyomerik tanıma ile sonuçlanır. Rijid makrosiklik yapı ve çok noktalı etkileşim, konukçunun konformasyonunun uyumlu bir yapıya sahip olmasını sağlayan önemli diğer faktörlerdir.
4. Enantiyomerik tanıma için, sterik itmeleri tam olarak kullandıran makrosikliklerin kiral engelleri, kiral makrosiklikler ve enantiyomerler arasında yapısal tamamlayıcılık sağlar.
5. C_2 -, C_3 - ve D_2 - simetrisine sahip makrosiklik reseptörler, genellikle C_1 - ve D_3 - simetrisine sahip olanlardan daha yüksek enantiyoseçicilik gösterirler.

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

3.3. MOLEKÜLER TANIMANIN NİCEL TAYİN YÖNTEMLERİ

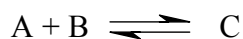
Amin ve protonlanmış amin bileşikleri ile yapılan enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları (building blocks) olmalarından dolayı önemlidir. Kiral organik amonyum tuzlarının, kiral taç eterlerle enantiyomerik tanınması ilk kez Cram ve çalışma grubu tarafından çalışıldı.²³⁶ Onların bu öncü çalışmalarından beri optikçe aktif amonyum tuzlarının, kiral taç eterlerle enantiyomerik tanınma olayı oldukça ilgi çekici bir hale gelmiştir.^{175d} Taç eterlerdeki seçiciliği ve kompleksleşme kararlılığını artırmaya yönelik, çeşitli yapısal değişiklikler yapıma yoluna gidildi. Taç eterler, örneğin metal ve organik katyonlara seçici olarak güçlü bir şekilde bağlanma yeteneği gösterirler.²³⁷⁻²⁴⁰

Kiral reseptör moleküllerin sentezinin asıl amacı, konuk molekülleri için moleküler tanıma çalışmalarıdır. Yeni kiral makrosikliklerin moleküler tanıma yeteneğini ölçmede, İnfrared (IR) spektroskopisi, FAB-MS, fluoresans spektroskopisi, ultraviolet-visible (UV-Görünür), moleküler modelleme ve NMR titrasyon gibi çeşitli spektroskopik metotlar kullanışlı araçlardır. Moleküler tanımanın derecesi, bu metotlarla nicel olarak ölçülebilir.

3.3.1. BAĞLANMA SABİTİ K_a 'NIN NMR VERİLERİNDEN HESAPLANMASI²⁴¹

3.3.1.1. GİRİŞ

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



şeklindeki basit bir reaksiyon için denge sabitinin hesaplanabilmesi A, B ve C türlerinin denge derişimlerinin (doğrusu termodinamik aktivite) bilinmesini gerektirir.²⁴² Tepkimede verilen A ve B, konukçu (H) ve konuk (G) kompleks oluşturan türleri, birbirlerini hidrojen

bağı veya Van der Waals kuvvetleri gibi zayıf moleküller arası etkileşimlerle bir arada tutan bir kompleks oluştururlar. Bu durumda denge sabiti, genellikle bağlanma sabiti veya birleşme sabiti olarak adlandırılırken; C türü, ürünün kimyasal özelliklerinin serbest moleküllerinkine çok benzediğini ifade edecek şekilde H•G olarak yazılabilir.

$$K_a = [H•G] / [H] [G] \quad (1)$$

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

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

ve 1:1 kompleks oluşumu için

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

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

(1)-(4) eşitlikleri tanımlanmış parametreler (G ve H türlerinin denge veya başlangıç derişimleri); deney gözlemleri ($\delta_{göz}$ ve δ_G) ve hesaplanacak parametre (K_a) arasındaki ilişkiyi tanımlar. $\delta_{göz}$ ve K_a arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığına dikkat edilirse, bir başka parametre (δ_{HG}) genellikle doğrudan hesaplanamaz. Aynı zamanda H ve G türlerinin denge derişimleri (çözeltideki gerçek derişim) başlangıç veya make-up işlemi sonucu oluşan derişimlerle aynı değildir. Bilinmeyen parametrelerin (K_a ve δ_{HG}) hesaplanması için, $[G]_0$ ve $[H]_0$ ’ın bir dizi farklı derişimlerinin ölçümüyle ve sonra verilerin işlenip; ardından bazı doğrusallaştırma yöntemleriyle, ya da doğrusal olmayan eğri uyumlandırma işlemleriyle başarılıdır.

Bu yöntem, 1960’ların başlarında hidrojen bağı ve yük transfer komplekslerinin denge sabitlerinin çalışılmasında başarıyla uygulandı. Geliştirilen bu tekniklerle (fast exchange: hızlı değış-tokuş) 1:1 ikili kompleksleri için bağlanma denklemi çözüldü. Daha sonraki çalışmalar, denklemleri üçlü sistemler için bilgisayar temelli uyumlandırma metotları geliştirilmiştir. Moleküler tanıma^{172a,243} ve konukçu-konuk kimyasındaki²⁴⁴ çalışmalardan, özellikle küçük konukçuların (siklodekstrinler,^{245,246} crown eterler, kaliksarenler²⁴⁷ ve kriptofanlarla²⁴⁸)

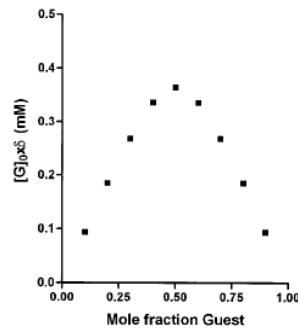
oluşturdukları nötral komplekslere^{66,173} ait literatürlerden elde edilen yakın örnekler burada özetlenmiştir.

NMR, supramoleküler kimyada konukçu-konuk etkileşimlerinin ölçümünde kullanışlı bir araç haline gelmiştir. Moleküller arası birleşmenin nitel olarak ölçümünde NMR titrasyon yönteminin kullanıldığı yüzlerce çalışma vardır. Foster ve Fyfe²⁴⁹ 1964'e kadar olan literatürleri (lineer yöntemler) ayrıntılı olarak derlemişlerdir. O zamandan bu yana Connors,²⁴² Bradshaw ve araştırma grubu,²⁵⁰ Tsukube ve araştırma grubunun²⁵¹ derlemeleri NMR metodolojisinin değişik uygulamalarına ait örnekler içermektedir. Bunlar arasında Connors'ın kitabının beşinci bölümünün ve Tsukube ve araştırma grubunun derlemesinin okunulması özellikle önerilir. Bu bölümde verilen derlenmiş literatür bilgileri, bu alanda çalışacak araştırmacılar için izlenecek deneysel prosedürlere ilişkin temel bilgi sunmaktadır.

3.3.1.2. Stokiyometrinin Hesaplanması

K_a 'nın belirlenmesinden önce, konukçu-konuk kompleksinin stokiyometrisinin belirlenmesi her zaman gereklidir.^{242,251} Bu, sürekli değişim metodu vasıtasıyla NMR verilerinden kolayca elde edilir (Job yöntemi).²⁵²⁻²⁵⁴

Sürekli değişim yöntemi, konukçu-konuğun çeşitli oranlarını içeren bir seri çözeltinin hazırlanmasını gerektirir. Bu sebeple mol oranları aralığı $0 < [H]_0 / ([H]_0 + [G]_0) < 1$ olacak şekilde bir seri örnek hazırlanır. Her bir örneğin $[H]_0 + [G]_0$ toplam konsantrasyonu sabittir. Deneysel olarak gözlenen parametre, konukçu veya konuğun kompleks oluşumuna duyarlı olan kimyasal kaymasıdır. Veriler X_G 'e karşı $X_G \Delta\delta$ biçiminde grafikleştirilmiştir (Şekil 4). Mol oran metodu olarak bilinen bir diğer teknik, eğer $K_a > 10^5$ ise iyi çalışır. Bu metotta sabit $[G]_0$ ve uygun oranda $[H]_0$ içeren bir seri çözeltiden elde edilen $[H]_0$ 'a karşı $\Delta\delta$ 'in grafiği, kompleksin stokiyometrisine uygun $[H]/[G]$ oranda kesişen iki düz çizgi oluşturur. Stokiyometriyi belirlemek için elde edilen verilerin, bağlanma sabitinin belirlenmesi için en iyi veriler olmadığına dikkat edilmeli; bu yüzden farklı deneyler planlanmalı ve yapılmalıdır.



Şekil 4. Stokiyometrinin belirlenmesi için Job Plot örneği. $K_a=10000 M^{-1}$, $\Delta\delta_{max}= 0.50 ppm$ ve $\delta_G= 0.0 ppm$ olduğu ve 1:1 kompleks oluşumunda şekil 4'deki grafik elde edilmektedir. $[G]_0+[H]_0= 2 mM$, ve $[G]_0$, 0.2 mM artışlarla 0.2 mM'dan 1.8 mM'a değiştirildiği koşullar altında ve konukçu/konuk oranının aralığı gerçek deney koşullarına göre yenilenir. Maksimumun yeri kompleksin stokiyometrisini belirtmektedir. Maksimumun 0.5 olması kompleksleşmenin 1:1 olduğunu gösterir.

3.3.1.3. GRAFİKSEL METOTLAR

Grafiksel (ya da doğrusal) metotlar, δ_{obs} ve K_a arasında doğrusal bir ilişki üretmek üzerine tasarlanırlar. Öyle ki NMR verileri grafiksel olarak ele alınabilsin. 1:1 bağlanma izotermi tanımlayan eşitlikler, onların dik açılı hiperbolleridir. Bunların çözümleri için farklı grafiksel yöntemler vardır.²⁴²

3.3.1.4 Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) İşlemi

Yaygın yaklaşım, genellikle (ve biraz üstünkörü) Benesi-Hildebrand işlemi olarak adlandırılır. Orijinal gerçek Benesi-Hildebrand işlemi, iyodun aromatik hidrokarbonlarla yük transfer kompleksinin spektroskopik ölçümünde kullanılmıştır.²⁵⁵ Bu metodun temel özelliği, H bileşeninin aşırısı ile çalışarak, kompleksleşmemiş H'nin başlangıç derişimine eşit değerde $[H]=[H]_0$ tutulmasıdır. Bilinen miktarlar (ilk derişimler) ve deneysel gözlemler arasındaki ilişki, bu koşulda türetilir.

Mathur ve çalışma grubu²⁵⁶ ve Hannah ve Ashbaugh,²⁵⁷ Benesi-Hildebrand eşitliğinin NMR versiyonunu birbirlerinden bağımsız türetmişlerdir.

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

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

$1/[H]_0$ 'a karşı $1/\Delta\delta$ grafiği (genelde çift evrik grafik olarak bilinir), $1/K_a \Delta\delta_{maks}$ eğimiyle ve $1/\Delta\delta_{max}$ kaymasıyla doğrusal olmalıdır. Bu ifadenin, 1:1 kompleks oluştuğunda H türlerinin gözlenen G türlerinden aşırı miktarlarda (en az 10 kat) fazla olduğu durumlarda geçerli olduğuna dikkat edilmelidir. Eşitlik 5'in ilave sınırlaması, H'nin yüksek derişiminde ekstrapolasyon yapılmasıdır. Bu metot K_a 'nın küçük olduğu sistemlerde, $\Delta\delta_{max}$ 'ta büyük hatalara ve sonuç olarak K_a 'nın yanlış değerlerine yol açabilir. Güncel yayınlarda çift evrik

grafik terimi, Benesi-Hildebrand yaklaşımı ve Hannah ve Ashbaugh yaklaşımı, bu veri işleme yönteminde birbirinin yerine kullanılmaktadır.

3.3.1.5. DENEYSSEL HATALAR, GÜVENİLİRLİK VE SINIRLAMALAR

K_a 'nın NMR yöntemiyle belirlenmesi, genellikle $10\text{-}10^4\text{ M}^{-1}$ aralığındaki bağlanma sabitleri için güvenilirdir. Elbette bu ifade geniş bir genellemedir ve biraz açıklama gerektirir. Bir K_a ölçümünden elde edilen deneysel veriler, derişimler ve kimyasal kaymalardır (ya da NMR'da gözlenebilen bir diğer özellik). Bu değer kesin ve hassas olarak ölçülmesi gerekir. Ancak elde edilen verilerin doğruluğunu ne belirler? Anahtar faktör bağlanma izotermindeki $\Delta\delta$ 'da K_a ve $\Delta\delta_{\text{maks}}$ 'ın birleşik katkılarını ayırmaktır.

3.3.1.6 NMR Gözlemi

Konuğun serbest ve bağlı halleri arasındaki kimyasal kayma farkı, olabildiğince büyük olmalıdır. Bu her zaman daha büyük olanın daha iyi olması durumudur. Konukçu-konuk kompleksleşmesinde gözlenen ^1H 'ı için $\Delta\delta_{\text{maks}}$, 0.5 ppm ya da daha büyük olabilir. İdeal durum, kompleksteki gözlenen protonun oldukça anizotropik gruba (karbonil ya da aromatik halka) yakın olduğu durumdur. Gözlenen maksimum kayma bu değer yarısı kadar olabilir ve bazı raporlarda $\Delta\delta_{\text{maks}}$ 0.1 ppm'e dayanmaktadır. ^1H frekansı 400 MHz olan tipik bir spektrometrede pik genişliği 0.2 Hz olan keskin bir singletin kimyasal kayması ± 0.0005 ppm'lik bir doğrulukla ölçülebilir. Bu nedenle NMR sinyalinin frekansını ölçmek çoğu kez verinin en doğru ölçüm şeklidir.

3.3.1.7 Çözelti Derişimleri

Kompleksi oluşturan türlerin derişimi kritik önemdedir ve ilk bakışta görüldüğü kadar basit değildir. Sorun, sadece çözeltilerin hazırlanma ve kullanılmaları sırasında dikkatli olmak değil; bağlanma eğrisini doğru bir şekilde temsil eden bir dizi çözelti bulmaktır. Bu konu üzerinde çok şey yazılmıştır. 1960'larda Weber,^{258,259} Person²⁶⁰ ve Deranleau^{261,262} bağlanma ölçümleri teorisini anlatan bir dizi makale yayımladılar. Bu ilk makaleler, spektroskopik verilerin grafiksel işlemlerini anlatır, ancak sonuçlar geneldir. Wilcox bu konuları daha çok NMR eğri uyumlandırma bağlamında tartışmıştır.²⁶³

Başlıca Bulgular Şöyledir;

1. "Bağlanma olasılığı" (p), kompleksin derişiminin, kompleksin erişilebilecek en yüksek derişimine oranı olarak tanımlanır. Bu tanımlama hem güçlü hem de zayıf kompleksler için iyidir. Çünkü titrasyon eğrileri çoğu kez $[G_0]=[HG]$ olduğu noktadan geçer. Bu formülasyon, kompleksin erişilebilecek en yüksek derişiminin her zaman

küçük oranlı bileşenin başlangıç derişimine eşit olduğu anlamına gelir. “Doyma fraksiyonu” da kompleksin gerçek derişiminin, kimyasal kayması ölçülen bileşenin başlangıç derişimine oranı olarak tanımlanır. Bu terim güçlü bağlanma durumunu ifade etme açısından daha az yararlıdır, çünkü bağlanma eğrisinin başlangıcında kompleksin derişimi eklenen konukçunun derişimi ile sınırlıdır.

2. K_a ölçümlerinde en az hata $p=0.5$ 'te meydana gelir ve “en iyi” veriler $0.2 \leq p \leq 0.8$ aralığında elde edilir. Başka bir deyişle, K_a 'nın en doğru değerleri, kompleksin denge derişimi, en seyreltik bileşenin serbest derişimiyle yaklaşık olarak aynı olduğunda elde edilir.
3. Sistemde maksimum bilgi, p 'nin olası en geniş aralığında çalışarak elde edilir. Modelin eşitliği ile eşitliğe uyan veriler arasındaki uygunluğu göstermek (yani, bağlanma modelinin doğru stokiyometriye dayandığını kanıtlamak) için doygunluk eğrisinin en az %75'ine ulaşmak gereklidir. Başka bir deyişle herhangi bir bağlanma verisi, p 'nin uygun bir dar aralığı boyunca düz bir çizgiye uyacaktır. Deneysel veriler sınırlıysa, yüksek dereceli komplekslerin oluşmadığı kanıtlanmalıdır.
4. Bir kompleksin stokiyometrisini belirlemek için $p=1$ 'de (yani belirlenmeyen konukçu ya da konuk derişimlerinde) ölçüm almak gereklidir. Bu koşullar doğru bir K_a ölçümü için gereken koşullara zıt olduğundan, bu işe iki deney ayrılmalıdır.
5. Grafikselleştirme işlenmesinde Scatchard metodu, Benesi-Hildebrand ya da Scott yöntemlerine tercih edilir.
6. Weber ayrıca kompleksleşme sabiti K_a 'nın ölçülmesinde optimum başarı, (kompleksin stokiyometrisine bağlı olarak), konukçu ve konuk karışımının yaklaşık eşit mol oranıyla başlamak ve deneyin gözlenebilme limitine ulaşınca kadar bu çözeltiyi birbiri ardından seyreltmek olduğunu önermiştir. Bu metod, verilerin bilgisayarlı analizine gayet uygun gözükmektedir. Ama yaygın kullanılmamaktadır.

3.3.1.8. SONUÇ

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

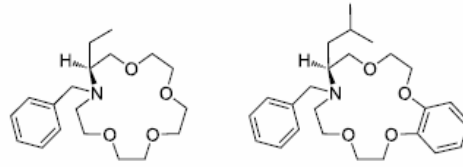
NMR titrasyon metodu, en çok 10^{-10} M⁻¹ aralığındaki bağlanma sabitlerini çalışmada yararlıdır. Sonuçların güvenilirliğini artırmak için ölçüm deneyleri, bağlanma eğrisinin geniş bir aralığını kapsayacak şekilde düzenlenmelidir. K_a 1-5 M⁻¹'den az ise, $\Delta\delta_{\max}$ doğru bir şekilde ölçülemez. $K_a \approx 10^5$ M⁻¹'in üzerindeyse, $[H]_0/[G]_0$ 'a karşı $\Delta\delta$ grafikleri, uygun ölçme süreleri içinde belirleme yapmak için çok dik olur. Daha duyarlı NMR problemleri, ölçülebilen bağlanma sabitleri aralığını genişletir.

Bilgisayarlar, ucuz ve güçlü olmadan önce grafiksel (doğrusallaştırma) yöntemler geliştirildi. Basit olduklarından ve başka bir kaynağa gerek olmadan yürütülebildiklerinden, grafiksel yöntemler kullanılmaya devam etmektedir. Eğri uyumlandırma yaklaşımları yaygın olarak kullanılmaktadır. Eğri uyumlandırma işlemlerinin açık avantajları, deneysel koşulların daha az zorlayıcı olduğu ve daha karmaşık bağlanma modellerine (1:1 olmayan stokiometrilere) uygun hale getirilebildiği durumlardır.

Difüzyon deneyleri, değişik büyüklükteki moleküller arasındaki K_a 'yı ölçmek için çok çekici bir yöntemdir. Bu teknik oldukça rutin olabilir ve bu yüzden gelecekte daha çok kullanılabilir.

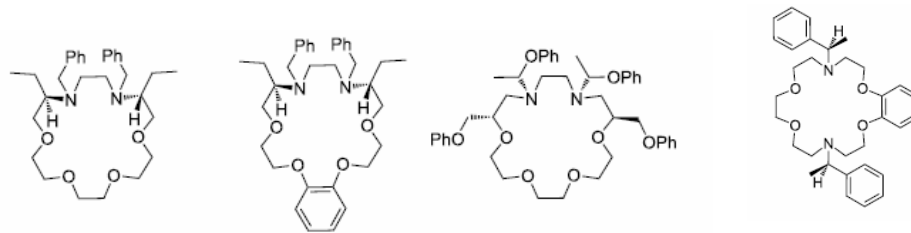
4. MATERYAL VE METOD

Laboratuvarımızda ilk sentezlenen kiral taç eterler aşağıda verilen tipte C_1 -simetrik monoaza-15-taç-5 türevleridir (Şekil 5).²⁶⁴⁻²⁶⁷



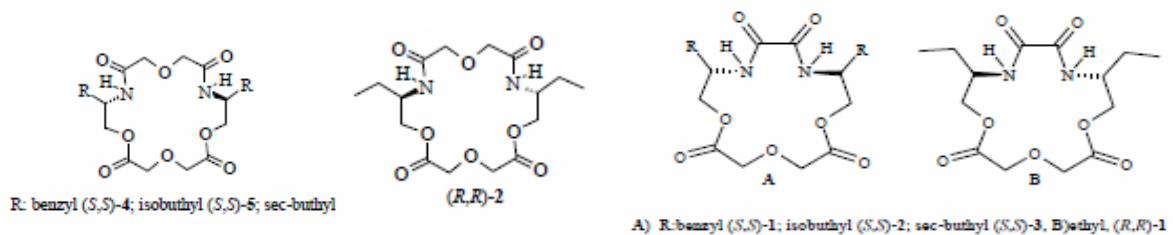
Şekil 5. C_1 -simetrik monoaza-15-taç-5 türevleri

Enantiyoseçici reaksiyonlardaki olası geçiş hallerinin sayısını azalttığından dolayı genellikle avantajlı kabul edilen C_2 -simetrik moleküllerin sentezine özel önem verilmektedir. Literatürde C_2 -Simetrik makrosiklik bileşiklerin, protonlanmış amin tuzlarının enantiyomerik tanınmasında çok daha başarılı olduğu bilindiğinden dolayı ilerleyen yıllarda laboratuvarımızda aşağıda verilen tipte C_2 -simetrik taç eter türevler sentezlenmiş, amonyum türevlerinin enantiyomerik tanınmasında kullanmıştır (Şekil 6).²⁶⁸⁻²⁷⁰



Şekil 6. C_2 -simetrik taç eter türevleri

Bu makrosiklikler oldukça fleksibildir. Daha sonraki çalışmalarımızda makrosiklikleri rijit kılmak için aşağıda verildiği gibi amit ve ester grupları makrosikliklere yerleştirilmiştir (Şekil 7). Amit ve ester fonksiyonlitesi halkaya sadece bağlanma için uygunluk sağlamaz aynı zamanda makrosikliğe yüksek rijidite kazandırmıştır. Ester grubunun amonyum tuzlarıyla, taç eterlere benzer şekilde kompleksleştiği literatürde bilinmektedir. Bu makrosiklikler Amonyum türevlerinin enantiyomeriktanınmasında başarıyla kullanmıştır.²⁷¹⁻²⁷³

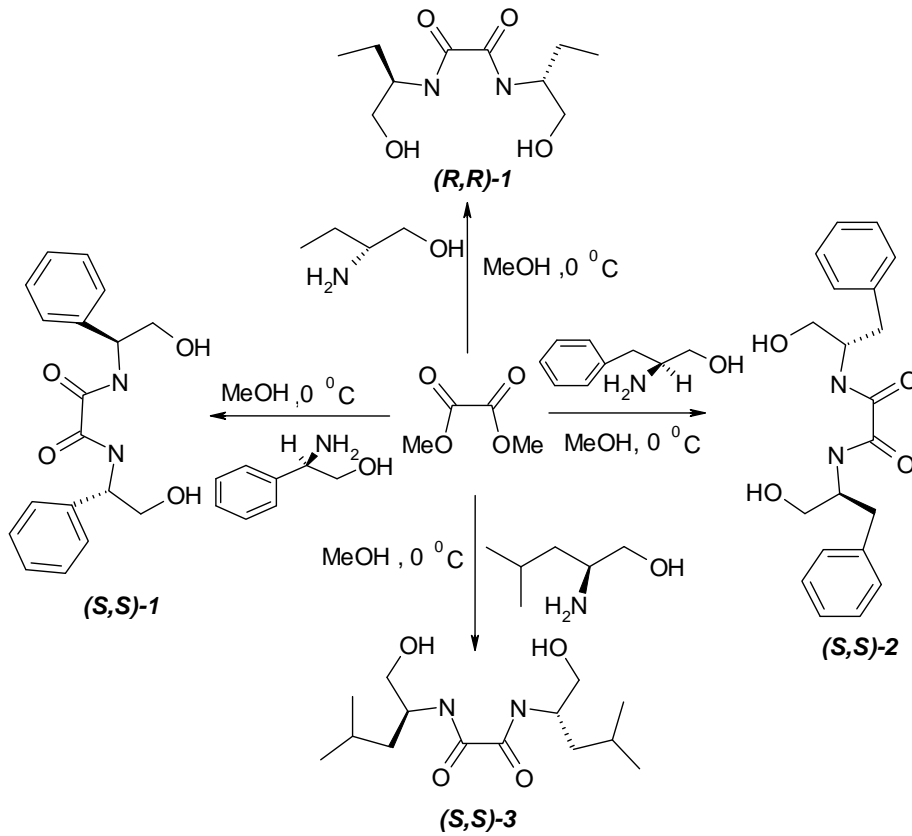


7. Amit ve Ester gruplarını bir arada bulunduran makrosiklikler

Piridil makrosiklikler organik amonyum tuzlarıyla güçlü kompleksler verdiklerinden, dahası önemli derecede enantiyomerik seçiciliğe sahip olmalarından dolayı enantiyomerik tanıma amacıyla en çok tercih edilen makrosiklik ligand grubunu oluşturmaktadır.²⁷⁴⁻²⁷⁵

Bu tez çalışmasında, yukarıda sayılan nedenlerden dolayı ilk etapta, C_2 -simetrisine sahip, ester ve amit fonksiyonel grupları yanında pridino ünitesi içeren kiral, C_2 -simetrik yeni bir seri makrosiklik ligandın sentezini; ikinci aşamada ise bu makrosiklik ligandların organik amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma özelliklerinin ^1H NMR titrasyon yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Burada en önemli hedef, tüm bu enantiyomerik tanımaya etki eden grupların aynı anda bulundurulduğu makrosikliklerin sentezidir.

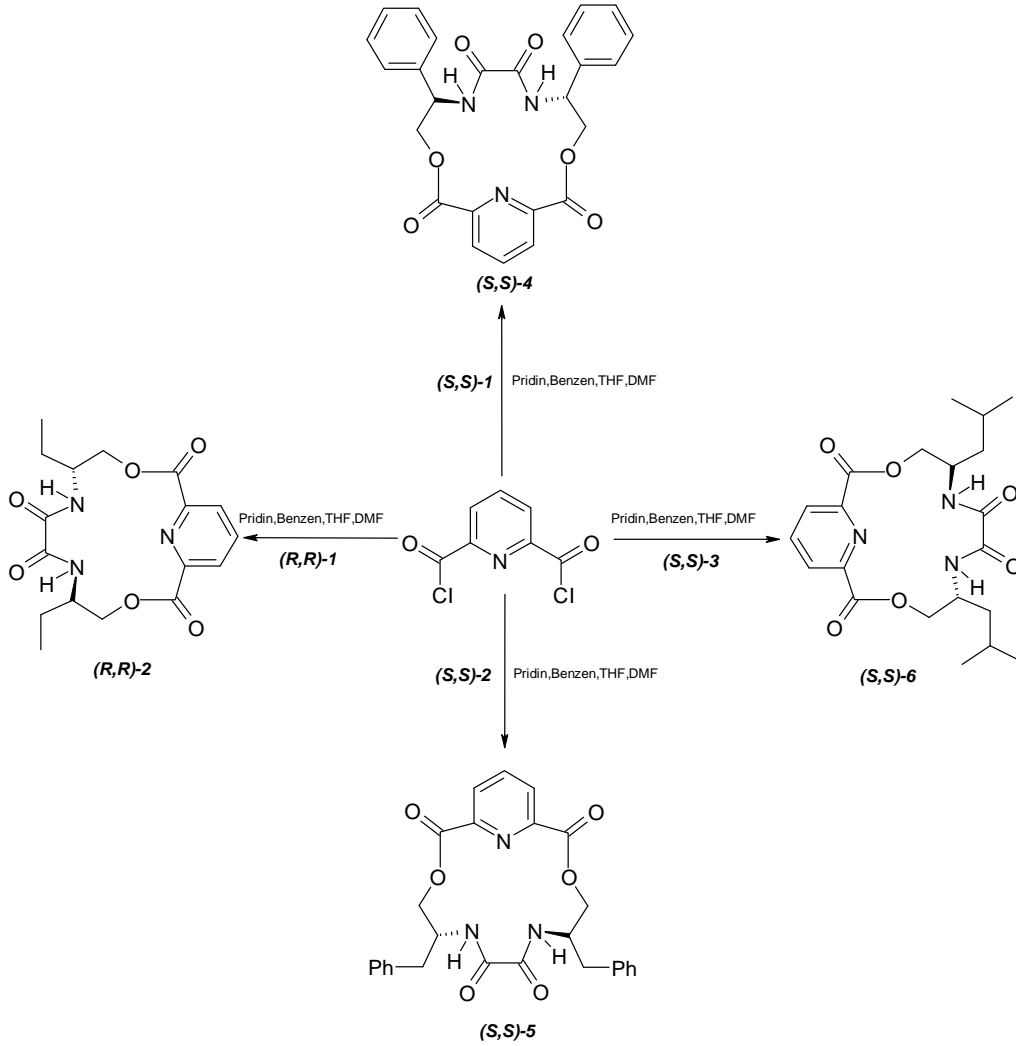
Çıkış maddeleri olarak kullandığımız diamit dioller, literatüre uygun olarak dimetil oksalatın ilgili amino alkollerle metanol içerisinde etkileştirilmesiyle sentezlendi (Şekil 8).²⁷⁶



Şekil 8. Çıkış maddesi olarak kullanılan diamit diollerin sentez şeması

Daha sonra, yüksek seyreltik ortam tekniğiyle diamit dioller, benzen ve DMF içerisinde, 2,6-pridin dikarbonil diklorür ile etkileştirilerek kiral makrosiklikler sentezlendi (Şekil 9).

Halkalaştırma reaksiyonları, mekanik karıştırıcı takılmış ve sistemden azot gazı geçecek şekilde tasarlanmış dört boyunlu bir balonda, bu balonun iki boynuna denge basınçlı damlatma hunileri, diğer iki boynuna çift yüzölçümlü soğutucu ve mekanik karıştırıcı yatağı takılarak yapılmıştır.



Şekil 9. Makrosikliklerin sentez şeması.

Tezin ikinci aşamasında, sentezlenen kiral makrosiklikler konukçu olarak kullanılarak α -(1-naftil)etilamin perklorat tuzları ve α -feniletilamin perklorat tuzları (konuk) ile ^1H NMR titrasyon deneyleri yapılarak konuk-konukçu bağlanma sabitleri K_a belirlendi.

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

Element analizleri CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MATTSON 1000 ATI UNICAM FTIR spektrometreyle, ^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz), ^1H NMR titrasyon ve iki boyutlu NMR (DEPT, COSY, HETCOR, HMQC, HMBC) spektrumları BRUKER DPX-400 High Performance Digital FT-NMR spektrometreyle, çevirme açıları PERKİN ELMER 341 model polarimetre cihazı ve erime noktaları GALLENKAMP model cihaz ile ölçülmüştür.

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

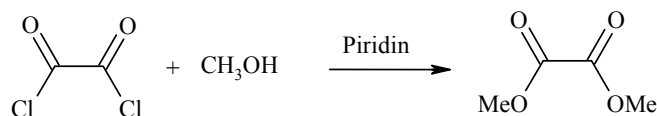
5. BULGULAR

5A. SENTEZLERE AİT BULGULAR

5A1. AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ

(*R*)-(-)-2-amino-1-butanol, *L*-Fenilglisinol Fluka'dan satın alınıp başka bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın kullanılmıştır. *L*-fenilalaninol ve *L*-Leusinol sentezi literatürdeki prosedüre göre *L*-fenilalanin ve *L*-Leusin'in indirgenmesiyle, tek adımda sentezlenmiştir.²⁷⁶

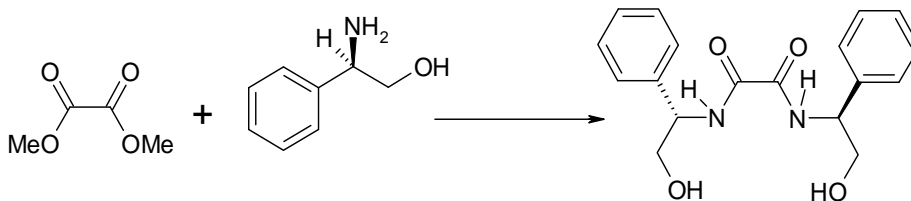
5A2. DİMETİL OKZALAT SENTEZİ



(38,4 g, 1.2 mol) metanol ve (47.4 g, 0.6 mol) piridin içeren karışıma, 250mL benzen içerisindeki (38 g, 0.3 mol) okzalil klorür damla damla, 3 saat süreyle kuru azot atmosferi altında mekanik karıştırıcıyla karıştırılarak eklenir. Karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatılır ve bir gün oda sıcaklığında bekletildikten sonra çözücü evapore edilir. Oluşan beyaz katı, eterle ekstrakte edilerek Na₂SO₄ üzerinden kurutulur. Ürün eterde tekrar kristallendirilir. Verim 32 g (% 92), E.N 54–54.5 °C. **Kimyasal analiz:** (hesaplanan: C, 40.69; H, 5.12; bulunan: C, 40.68; H, 5.13). ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.58 (6H, s).

5A3. DİAMİTDİOLLERİN SENTEZİ

5A3.4. N,N'-BİS[(1*S*)-1-FENİL-2-HİDROKSİ]ETANDİAMİD ((*S,S*)-1)



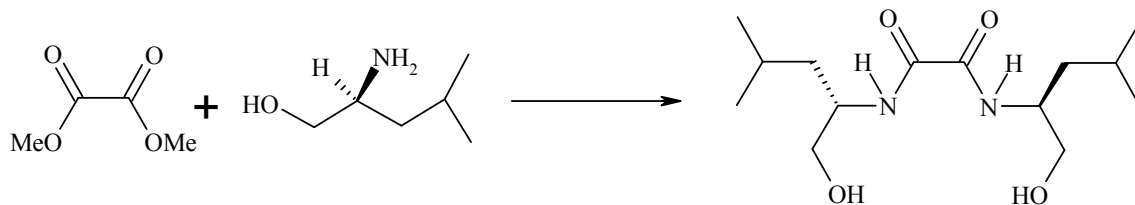
(1.07 g, 9 mmol) ester, 30 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona alınır. Üzerine yine 30 mL metanolde çözülmüş (2,5 g, 18.2 mmol) *L*-Fenilglisinol, soğukta damla damla ilave edilir. Hemen amitdiol oluşur. Ele geçen ürün 1.07 g olup verim % 55,5'dir. E.N: 226-228 °C; $[\alpha]_D^{25} = -35.2$ (c 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3420, 3296, 3070, 3043, 1654, 1515, 1042 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.49-3.75 (6H, m), 4.85-4.90 (2H, m), 7.21-7.42 (10H, m), 9.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 56.21, 64.42, 127.48, 127.53, 128.64, 128.73, 160.22.

5A3.1. N,N'-BİS[(1S)-1-BENZİL-2-HİDROKSİETİL]ETANDİAMİD ((S,S)-2)



(2 g, 16 mmol) ester, 50 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona konulur. Karışım magnetik karıştırıcıyla karıştırılırken, yine metanolde çözülmüş (4,832 g, 32 mmol) fenilalaninol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla soğukta damla damla ilave edilir. Hemen oluşan ürün, eter ile yıkanarak süzülüp, kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 5.67 g olup verim % 99'dur. E.N: 252-253 °C; $[\alpha]_D^{25} = -43.8$ (c 0.03, MeOH), IR (KBr) ν , 3416, 3300, 3063, 3037, 3247, 1658, 1523, 1047 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.77 (2H, dd, $J = 13.5, J = 5.4$ Hz), 2.91 (2H, dd, 13.5, 5.4 Hz), 3.43 (4H, m), 3.95 (2H, m), 4.93 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.3-7.1 (10 H, m), 8.4 (2H, d, $J = 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 36.6 (t), 53.4 (d), 62.7 (t), 126.4 (d), 128.6 (d), 129.4 (d), 139.3 (s), 159.9 (s).

5A3.3. N,N'-BİS[(1S)-2-HİDROKSİ-1-İZOBÜTİLETİL]ETANDİAMİD ((S,S)-3)



(2 g, 16 mmol) ester, 50 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona alınır. Üzerine yine metanolde çözülmüş (3,744 g, 32 mmol) izoleusinol, soğukta damla damla ilave edilir. Hemen amitdiol oluşur. Ele geçen ürün 4.57 g olup verim % 99'dur. E.N: 174-176 °C; $[\alpha]_D^{25} = -30.5$ (c 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3453, 3288, 2960, 2935, 1657, 1535, 1099 cm^{-1} ; ^1H

NMR (DMSO- d_6): δ 0.88 (6H, d, $J= 6.4$ Hz), 0.90 (6H, d, $J= 6.4$ Hz), 1.3 (2H, m), 1,45 (4H, m), 3.4 (4H, m), 3.85 (2H, m), 4.81 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 8.3 (2H, d, $J= 9.3$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 22.3 (q), 23.6 (q), 24.8 (d), 40.0 (t), 50.1 (d), 63.8 (t), 160.2 (s).

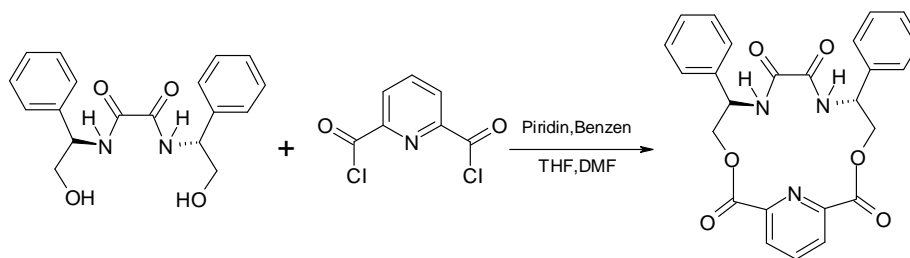
5A3.2. N,N'-BİS[(1R)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİL]ETANDİAMİD ((R,R)-1)



(2 g, 16 mmol) ester, 50 mL metanolda çözülerek iki boyunlu bir balona konulur. Üzerine yine metanolde çözülmüş (2,848 g, 32 mmol) R-(-)-2-amino-1-bütanol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla soğukta damla damla ilave edilir. Hemen amitdiol oluşur. Eter ile yıkanarak süzülüp kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 3.68 g olup verim % 99'dur. E.N: 210–212 °C; $[\alpha]_D^{39} = +25.3$ (c, 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3365, 3280, 2967, 2935, 2854, 1665, 1530, 1048 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.85 (6H, t, $J= 7.4$ Hz), 1.42 (2H, m), 1.55 (2H, m), 3.3 (4H, m), 3.7 (2H, m), 4.7 (2H, bs), 8.2 (2H, d, $J= 9.2$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 11.4 (q), 24.4 (t), 54.2 (t), 63.7 (d), 161.7 (s).

5A4. DİAMİDİESTER PRİDİL MAKROSİKLIKLERİN SENTEZİ

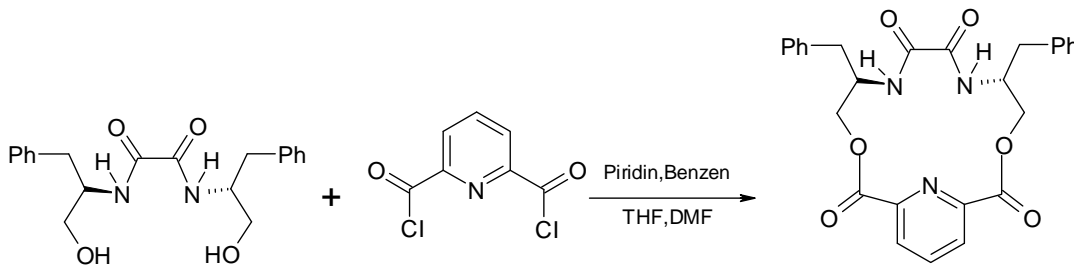
5A4.4.(5S,10S)-5,10-DİFENİL -3,12-DİOKZA-6,9,18-TRİAZABİSİKLO[12.3.1] OCTADEKA-1(18),14,16-TRİENE-2,7,8,13-TETRONA ((S,S)-4)



Bu deney yüksek seyreltik ortam koşullarında yapılmıştır. Bu amaçla mekanik karıştırıcı ve geri soğutucu takılmış, iki litrelik dört boyunlu bir balona 1 litre kuru benzen ve reaksiyonda oluşacak HCl'e ekivalent oranda piridin birlikte konulur. Geri soğutucu altında kaynatılan ve hızla karıştırılan bu çözeltiye N,N'-Bis[(1R)-1-Fenil-2-Hidroksietil]Etandiamid' in (1.08g,0.0032 mol) 100 ml kuru THF-DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve 2,6-

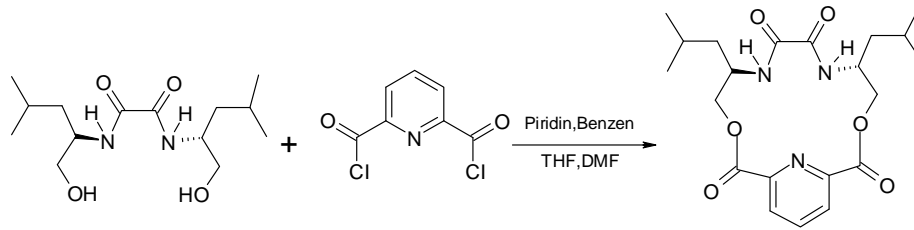
pidrin dikarbonil diklorür'ün (0.66 g,0.0032 mol) 100 mL kuru benzendeki çözeltileri eşit hızda senkronize bir şekilde 3 saat içerisinde damla damla ilave edilir. İlave bittikten sonra reaksiyon karışımı 1 gün daha geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra oda koşullarına soğutulan çözelti süzülür.Çözücü süzüntüden döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.26 g olup, verim %17'dir. E.N.:277°C de bozundu. $[\alpha]_D^{25} = -3.6$ (c 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3271, 3060, 3040, 1727, 1666, 1513, 11159 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.45-4.60 (4H, m), 5.45-5.60 (2H, m), 7.36-7.58 (10H, m), 8.23-8.29 (3H, m), 9.48 (2H, d, $J = 9.6$ Hz).

5A4.2.(5S,10S)-5,10-DİBENZİL-3,12-DİOKZA-6.9.18-TRİAZABİSİKLO[12.3.1] OCTADEKA-1(18),14,16-TRİENE-2.7.8.13-TETRONE ((S,S)-5)



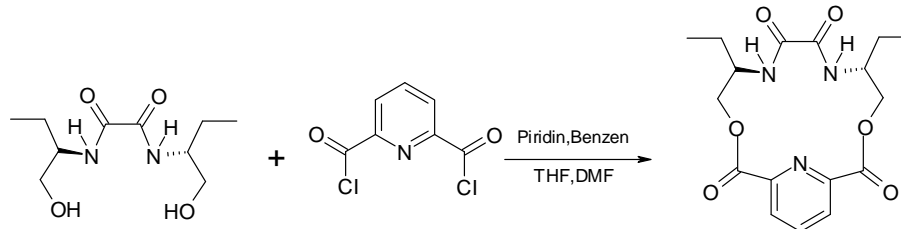
Bu deney yüksek seyreltik ortam koşullarında yapılmıştır. Bu amaçla mekanik karıştırıcı ve geri soğutucu takılmış, iki litrelik dört boyunlu bir balona 1 litre kuru benzen ve reaksiyonda oluşacak HCl'e ekivalent oranda piridin birlikte konulur. Geri soğutucu altında kaynatılan ve hızla kartırılan bu çözeltiliye *N,N'*-Bis[(1*S*)-1-Benzil-2-Hidroksietil]Etandiamid' in (1.25g,0.0035 mol) 100 ml kuru THF-DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve 2,6-pyridin dikarbonil diklorür'ün (0.75g,0.00365 mol)100 mL kuru benzendeki çözeltileri eşit hızda senkronize bir şekilde 3 saat içerisinde damla damla ilave edilir. İlave bittikten sonra reaksiyon karışımı 1 gün daha geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra oda koşullarına soğutulan çözelti süzülür.Çözücü süzüntüden döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.50 g olup, verim %29'dur. E.N.:302°C de bozundu.; $[\alpha]_D^{25} = -11.8$ (c 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3292, 3080, 3041, 1722, 1660, 1519, 1172 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.80-2.92 (4H, m), 4.13-4.63 (6H, m), 7.20-7.30 (10H, m), 8.10-8.23 (3H, m), 8.69 (2H, d, $J = 10.4$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 35.91, 48.78, 66.56, 126.27, 127.63, 128.10, 128.29, 128.83, 137.86, 147.58, 160.73, 164.65.

**5A4.3.(5S,10S)-5,10-BİS(2-METİLPROPİL)-3,12-DİOKZA-6,9,18-TRİAZA BİSİKLO
[12.3.1] OCTADEKA-1(18),14,16-TRİENE-2,7,8,13-TETRONE ((S,S)-6)**



Bu deney yüksek seyreltik ortam koşullarında yapılmıştır. Bu amaçla mekanik karıştırıcı ve geri soğutucu takılmış, iki litrelik dört boyunlu bir balona 1 litre kuru benzen ve reaksiyonda oluşacak HCl'e ekivalent oranda piridin birlikte konulur. Geri soğutucu altında kaynatılan ve hızla karıştırılan bu çözeltiye *N,N'*-Bis[(1*R*)-1-Hidroksi-2-İzobütiletil]Etandiamid' in (1.44g,0.005 mol) 100 ml kuru THF-DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve 2,6-piridin dikarbonil diklorür'ün (1.22 g, 0.006 mol) 100 mL kuru benzendeki çözeltileri eşit hızda senkronize bir şekilde 3 saat içerisinde damla damla ilave edilir. İlave bittikten sonra reaksiyon karışımı 1 gün daha geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra oda koşullarına soğutulan çözelti süzülür.Çözücü süzüntüden döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.83 g olup, verim %42'dir. E.N.:300°C de bozundu. $[\alpha]_D^{25} = -13.3$ (c 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3296, 2951, 2924, 1723, 1660,, 1523, 1180 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.92 (6H, d, J=6.8), 0.94 (6H, d, J=6.8), 1.24-1.30 (2H, m), 1.36-1.55 (2H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 4.06-4.44 (6H, m), 7.89-8.42 (3H, m), 49-3.75 (6H, m),8.61 (2H, d, J= 10.0 Hz); 21.58, 23.22, 24.33, 34.15, 46.17, 66.92, 127.50, 139.05, 147.73, 161.09, 164.69.

5A4.1.(5R,10R)-5,10-DİETİL-3,12-DİOKZA-6,9,18-TRİAZABİSİKLO[12.3.1]OCTADEKA-1(18),14,16-TRİENE-2,7,8,13-TETRONE ((R,R)-2)



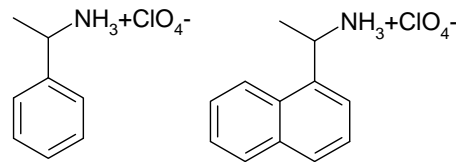
Bu deney yüksek seyreltik ortam koşullarında yapılmıştır. Bu amaçla mekanik karıştırıcı ve geri soğutucu takılmış, iki litrelik dört boyunlu bir balona 1 litre kuru benzen ve reaksiyonda oluşacak HCl'e ekivalent oranda piridin birlikte konulur. Geri soğutucu altında

kaynatılan ve hızla karıştırılan bu çözeltiye *N,N'*-Bis[(1*R*)-1-Etil-2-Hidroksietil]Etandiamid' in (1.16g, 5 mmol) 100 ml kuru THF-DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve 2,6-bridin dikarbonil diklorür'ün (1.22 g, 6 mmol) 100 mL kuru benzendeki çözeltileri eşit hızda senkronize bir şekilde 3 saat içerisinde damla damla ilave edilir. İlave bittikten sonra reaksiyon karışımı 1 gün daha geri soğutucu altında kaynatılır. Daha sonra oda koşullarına soğutulan çözelti süzülür.Çözücü süzüntüden döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.54 g olup, verim %30 'dir. E.N.:300-303 °C de bozundu. $[\alpha]_D^{25} = 23.3$ (c 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3281, 2967, 1722, 1660, 1523, 1157 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.93 (6H, t, J= 7.3 Hz), 1.45-1.62 (4H, m), 4.08-4.32 (6H, m), 7.97-8.22(3H, m), 8.59 (2H, d, J= 9.9 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.33, 23.05, 49.45, 66.57, 127.51, 139.05, 147.71, 161.43, 164.69.

5B. ENANTİYOMERİK TANIMA ÇALIŞMALARI

5B1. $^1\text{H NMR}$ TİTRASONU İLE ENANTİYOMERİK TANIMA ÇALIŞMALARI

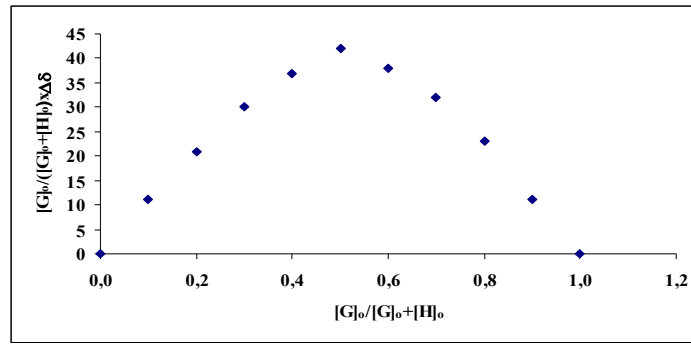
Söz konusu makrosiklikler sentezlendikten sonra organoamonyum perklorat tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma çalışmaları yapılmıştır. Burada α -feniletilamonyum ve α -(1-naftil)-etilamonyum perklorat tuzları guest olarak seçilmiştir.



Enantiyomerik çalışmalarda ilk önce yapılması gereken işlem moleküllerin(Konuk-Konukçu) kompleksleşmesindeki stokiyometrinin belirlenmesidir.

5B2. STOKİYOMETRİNİN BELİRLENMESİ

Kompleksleşme için, stokiyometrinin belirlenmesi Job Plots yöntemiyle yapılmıştır. Tüm halkaların ve Konukçu olarak kullanılan tuzların eşit konsantrasyonda stok çözeltileri hazırlandı (1×10^{-2} M). Her bir durum için $^1\text{H NMR}$ spektrumu alınarak mol kesrine karşı mol kesri $\times \Delta\delta$ grafiğe geçirildi. Eğri 0.5 noktasında max gösterdi.Bu durum kompleksleşmenin 1:1 olduğunu gösterir. Örnek olarak (*S,S*)-5 makrosikliğinin R-(1-naftil)etilamin perklorat (konukçu) ile vermiş olduğu grafik, şekil 10.'da verilmiştir.



Şekil 10. (S,S)-5makrosiklinin(konukçu) R-(1-naftil)etilamin perklorat (konuk) ile vermiş olduğu grafik

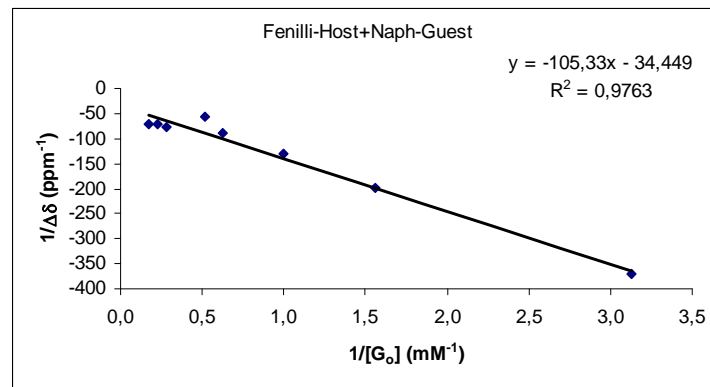
5B3. BAĞLANMA SABİTLERİNİN BELİRLENMESİ

Bağlanma sabitlerinin hesaplanmasında ^1H NMR titrasyon yöntemi kullanıldı. ^1H NMR titrasyon yönteminde konuk konsantrasyonu 1×10^{-3} M olacak şekilde sabit tutulurken artan konsantrasyonda ($0-6 \times 10^{-3}$ M) konuk ilavesiyle her seferinde NH (bazı durumlarda konuktaki CH_3) sinyalinin kimyasal kaymasındaki değişiklik kaydedildi. Sonuçlar aşağıda verilen modifiye edilmiş Benesi-Hildebrand denklemine göre $1/\Delta\delta$ 'e karşı $1/[G]_0$ grafiği çizilerek bağlanma sabitleri elde edildi.

$$1/\Delta\delta = 1/(K_a \Delta\delta_{\max}[G]_0) + 1/\Delta\delta_{\max}$$

$$\text{Burada; } \Delta\delta = (\delta_g - \delta_{g\text{öz}}) \text{ ve } \Delta\delta_{\max} = (\delta_g - \delta_{\text{HG}})$$

Örnek olarak (S,S)-5 makrosiklinin R-(1-naftil)- etilamin perklorat konuğu ile $1/\Delta\delta$ 'e karşı $1/[G]_0$ vermiş olduğu grafik aşağıda verilmiştir (Şekil 11). Diğer makrosikliklerde çalışılan tüm konuklarla doğrusal olarak azalan benzer grafikler vermiştir. Tüm durumlar için $R^2 \geq 0,9688$ 'dir.



Şekil 11. Makrosiklik (S,S)-5'in R-(1-naftil)- etilamin perklorat konuğu ile $1/\Delta\delta$ 'e karşı $1/[G]_0$ vermiş olduğu grafik.

Tüm makrosikliklerin kullanılan tüm konuklarla DMSO_{d6} içinde 25°C’de bağlanma sabitleri, hesaplanan serbest bağlanma enerjileri (ΔG_o) ve enantiyomerik tanıma faktörler K_S/K_R değerleri Tablo 1.’de verilmiştir.

Tablo.1. 25°C’ de DMSO_{d6} içinde kiral konukçu makrosiklikler ile konuk’un R/S etkileşimleri için bağlanma sabiti (K_a), Gibbs serbest enerji değişimi (ΔG_o), ve enantiyoseçicilik K_R/K_S veya $\Delta\Delta G_o$

Giriş	Konukçu	Konuk	$K_a(M^{-1})$	K_S/K_R	$-\Delta G^0(kj mol^{-1})$	$\Delta\Delta G_o^b(kj mol^{-1})$	ee
1	(S,S)-4	(R)-Am1	33.6	3.86	8.71	3.34	59S
2	(S,S)-4	(S)-Am1	129.6		12.05		
3	(S,S)-4	(R)-Am2	372.1	31.00	14.35	8.50	94S
4	(S,S)-4	(S)-Am2	10138.3		22.85		
5	(S,S)-5	(R)-Am1	1851.9	1.44	18.64	0.91	18S
6	(S,S)-5	(S)-Am1	2668.3		19.55		
7	(S,S)-5	(S)-Am1	721.4	036($K_R/K_S=2.75$)	16.31	-2.51	47R
8	(S,S)-5	(S)-Am1	262.6		13.80		
9	(S,S)-6	(S)-Am1	2558.9	1.05	19.44	0.20	2S
10	(S,S)-6	(S)-Am1	2681.1		19.56		
11	(S,S)-6	(S)-Am1	1126.4	1.34	17.41	0.73	30S
12	(S,S)-6	(S)-Am1	1510.5		18.14		
13	(R,R)-2	(S)-Am1	5412.1		21.30		
14	(R,R)-2	(S)-Am1	ND				
15	(R,R)-2	(S)-Am1	4718.5	064($K_R/K_S=1.66$)	20.96	-1.27	25R
16	(R,R)-2	(S)-Am1	2833.0		19.69		

^a Am1: α -feniletilyumonyum perklorat tuzları; Am2: α -(1-naftil)etilyumonyum perklorat tuzları

^b $\Delta\Delta G_o = -(\Delta G_{o(R)} - \Delta G_{o(S)})$.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Moleküler seviyede kiralite çalışmaları, modern kimyanın en temel konusudur. Bu konuya ilgi duyulmasının önemli sebebi, çoğu biyomoleküllerin kiral doğasından ve bu moleküllerin diğer moleküllerle etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Kullanılan tıbbi ve zirai ilaçların çoğunda kiral moleküller bulunmaktadır. Moleküler seviyede kiral tanımaya etki eden faktörleri tamamen anlamak için; çok sayıda materyal tasarlanıp sentezlenmektedir. Supramoleküler kimyanın bu yönlü çalışılmasıyla kazanılan bilgi, enzim-substrat ve antikor-antijen etkileşimleri gibi biyolojik tanıma olaylarında, etkili olan etmenlerin anlaşılmasını sağlayacağından dolayı da ayrı bir öneme sahiptir. Diğer taraftan amin ve protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanınması, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşı olmalarından dolayı önemlidir.

Amit fonksiyonlitesi halkaya sadece bağlanma için uygunluk sağlamaz aynı zamanda makrosikliğe yüksek rijidite kazandırır. Ester grubunun amonyum tuzlarıyla, taç eterlere benzer şekilde kompleksleştigi literatürde bilinmektedir. Yine, piridin içeren makrosiklikler organik amonyum tuzlarıyla güçlü kompleksler verdiklerinden, dahası önemli derecede enantiyomerik seçiciliğe sahip olmalarından dolayı enantiyomerik tanıma amacıyla en çok tercih edilen makrosiklik ligand grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada, sayılan nedenlerden dolayı ilk etapta, C_2 -simetrisine sahip, ester ve amit fonksiyonel grupları yanında pridin ünitesi içeren kiral, yeni bir seri makrosiklik ligandın sentezini; ikinci aşamada ise bu makrosiklik ligandların organik amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma özelliklerinin 1H NMR titrasyon yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Burada en önemli hedef, tüm bu enantiyomerik tanımaya etki eden grupların aynı anda bulundurulduğu makrosikliklerin sentezidir.

Bu nedenle, çalışmada ester ve amit grupları yanında pridino grupları içeren, kiral, rijit ve C_2 -simetrik 4 adet makrosikliğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu makrosiklikler ((*S,S*)-4, (*S,S*)-5, (*S,S*)-6, (*R,R*)-2) sırasıyla bis(aminoalkol)oksalomit (*S,S*)-1, (*S,S*)-2, (*S,S*)-3, (*R,R*)-1'den Şekil 9 ve Şema 10'da gösterildiği gibi sentezlenmiştir. Kiral bis(aminoalkol)oksalomitler sırasıyla, (*L*)-fenilglisinol, (*L*)-fenilalaninol, (*L*)-leusinol, ve (*R*)-2-amino-1-butanol'ün dimetiloksalat ile oda sıcaklığında ve metanol içerisinde etkileştirilmesiyle oldukça yüksek verimle sentezlenmiştir. Amit ve ester grupları yanında pridino grupları içeren, kiral, rijit ve C_2 -simetrik makrosiklikler, ilgili kiral bis(aminoalkol)oksalomitlerin yüksek seyreltik ortam tekniğiyle benzen ve DMF içerisinde, 2,6-pridin dikarbonil diklorürü ile halkalaştırılmasıyla toplam 3 reaksiyon basamağında

sentezlenmiştir. Amino alkol gruplarının kolaylıkla değiştirilebilmesi nedeniyle, bu yöntem oldukça modüler şekilde makrosikliklerin sentezlenmesi imkanını sağlamıştır.

Bu makrosikliklerin sentezlenmesinin ana amacı, α -feniletilamin perklorat ve α -(1-naftil)etilamin perklorat tuzları üzerinde (protonlanmış amin tuzları) test ederek enantiyomerik tanıma kapasitelerinin araştırılmasıdır. Enantiyomerik tanımanın nitel olarak ölçümü, NMR, UV, IR, fluoresans, FAB-MS ve moleküler modelleme teknikleriyle yapılabilmektedir. Özellikle son yıllarda NMR titrasyonu, supramoleküler kimyada konukçukonuk çalışılmalarında rutin bir teknik olmaya başlamıştır. Bu çalışmada da enantiyomerik tanıma çalışmalarında NMR titrasyon tekniği kullanılmıştır.

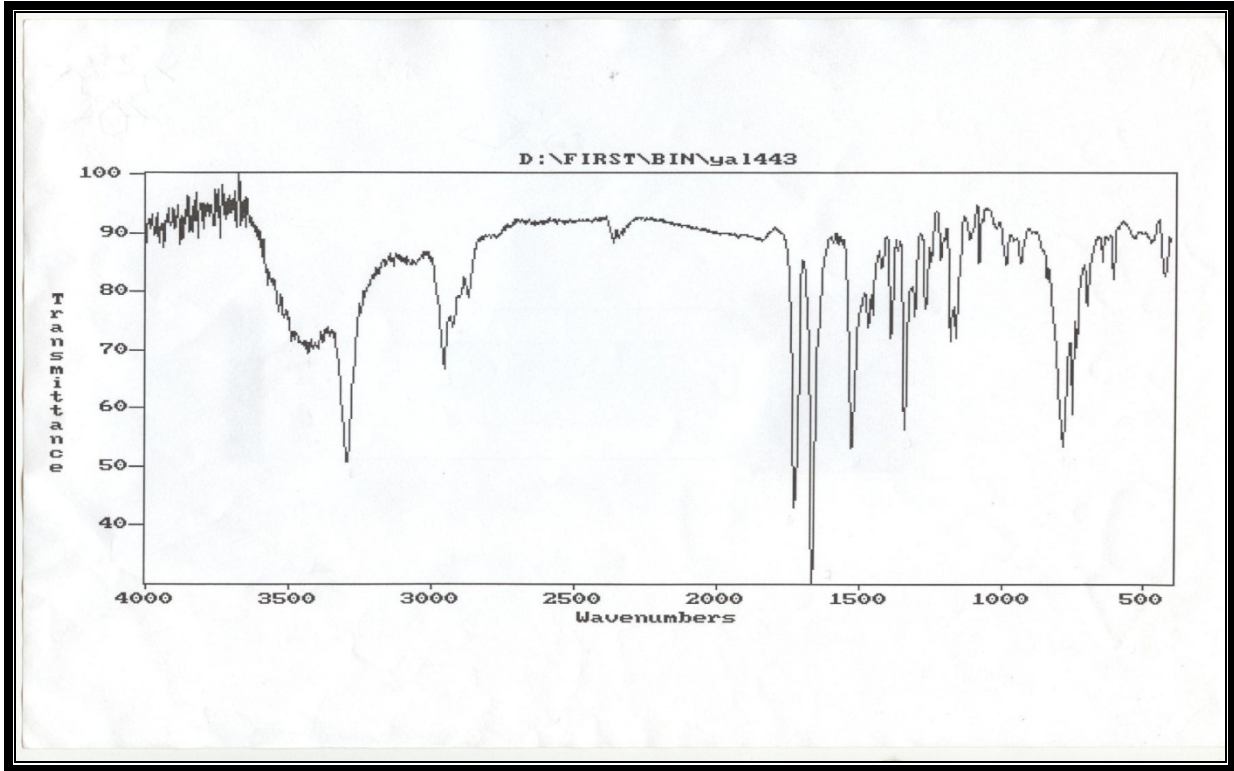
Sentezlenen dört makrosiklik bileşikle ^1H NMR titrasyon tekniği kullanılarak α -feniletilamin perklorat ve α -(1-naftil)etilamin perklorat tuzlarının enantiyomerleri için elde edilen bağlanma sabitleri K_a , Gibbs serbest enerji değişimleri ve enantiyoseçicilik oranları K_R/K_S Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1.'de verilen değerler daha önceki çalışmalarımızda sentezlenen makrosikliklerin (pridino grubu içermeyen diamitdiester 15-Taç-5 tipi makrosiklikler) kompleksleşme sabitleri K_a ile karşılaştırıldığında bu çalışmada elde edilen bağlanma sabitlerinin genel olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum halkada bulunan amit protonlarının pridin ünitesinin azotuyla molekül içi hidrojen bağı yapması ve dolayısıyla konuk ile hidrojen bağı yapmasının engellenmesiyle açıklanabilir. Ancak kompleksleşme sabitlerinin düşük olmasına karşın enantiyoseçiciliğin son derece iyileştiği görülmektedir. Fenil yan kollu makrosiklik için hem α -fenil etilamonyum hem de α -(1-naftil)etilamonyum perklorat tuzlarının enantiyomerleri arasında son derece iyi bir seçiciliğin (sırasıyla $K_S/K_R=3.86$ ve 31.00) olduğu görülmektedir. Özellikle α -(1-naftil)etilamonyum perklorat tuzunun enantiyomerleri ile elde edilen seçicilik ($K_S/K_R=31.00$) literatürde nadir rastlanan bir sonuçtur. Fenilli makrosiklik için elde edilen bu önemli sonuçta host ile guest arasında artan π - π etkileşiminin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Tablo'da diğer önemli bir sonuçta etil yan kollu makrosiklite gözlenmektedir. Etil yan kollu makrosiklik α -fenil etilamonyum tuzunun (*R*)- enantiyomeriyle önemli bir kompleksleşme gösterirken (*S*)- enantiyomeri ile izlenebilir bir tanıma göstermemiştir. Bu durum α -fenil etilamonyum tuzunun (*R*)- enantiyomeriyle makrosikliğin tam olarak fit olduğuna işaret etmektedir. Aynı makrosiklik α -(1-naftil)etilamonyum perklorat tuzununun (*R*)-enantiyomerini daha iyi tanımaktadır ($K_R/K_S=1.66$). Benzil yan kollu makrosiklik α -fenil etilamonyumun (*R*)-

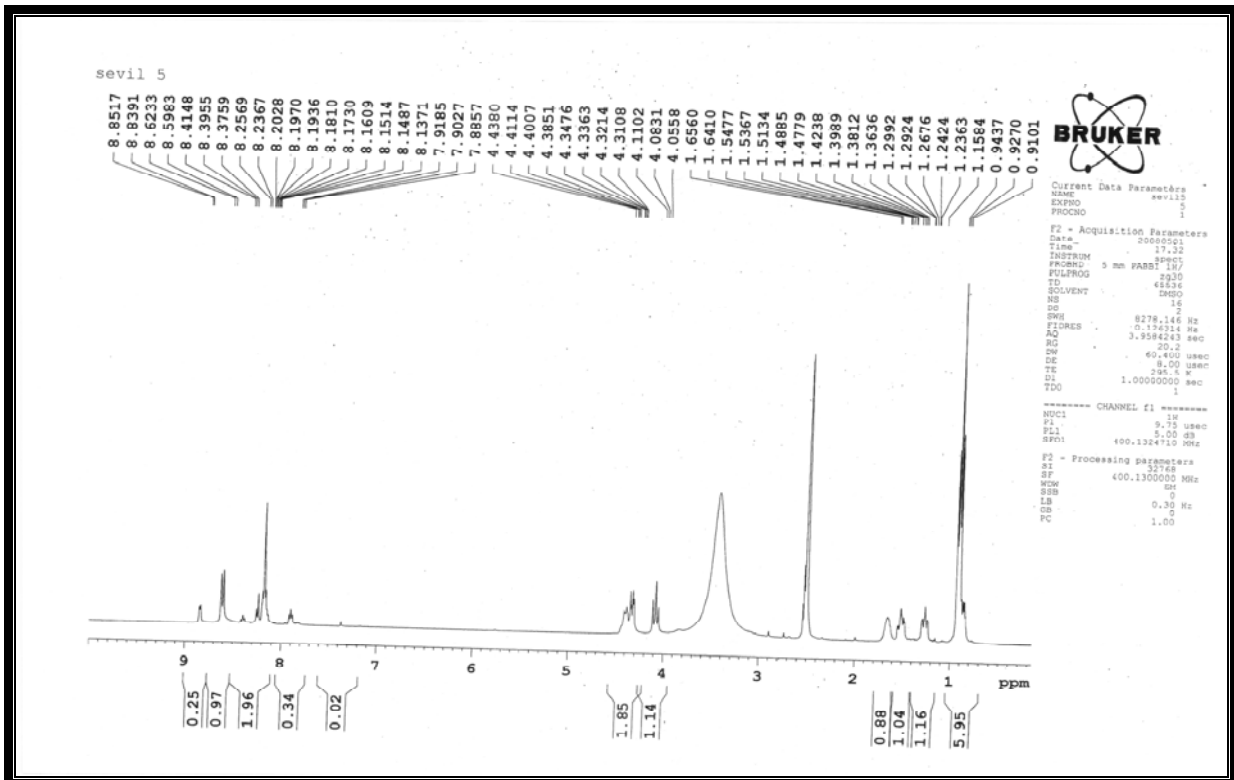
enantiyomerini daha iyi ($K_R/K_S=2.75$) tanımaya karşın, α -(1-naftil)etilamonyum perklorat tuzunun (*S*)-enantiyomerini daha iyi tanımaktadır ($K_S/K_R=1.44$). İzobutil yan kollu makrosiklik hem α -fenil etilamonyum hem de α -(1-naftil)etilamonyum perklorat tuzlarının (*R*)- ve (*S*)- enantiyomerleri arasında ciddi bir seçicilik göstermektedir (sırasıyla $K_S/K_R=1.05$ ve 1.34). Bu durum hacimli izobutil grubu ile konuktaki fenil ve naftil grupları arasındaki olumsuz hidrofobik etkileşimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, sentezlenen bu yeni diamit-diester grubu yanında pridino grubu işlevsellik sahip makrosikliklerin, bağlanma eğilimlerinin çok yüksek olmamasına karşın kiral amin tuzlarına karşı iyi bir enantiyomerik ayırt edicilik gösterdikleri tespit edilmiştir.

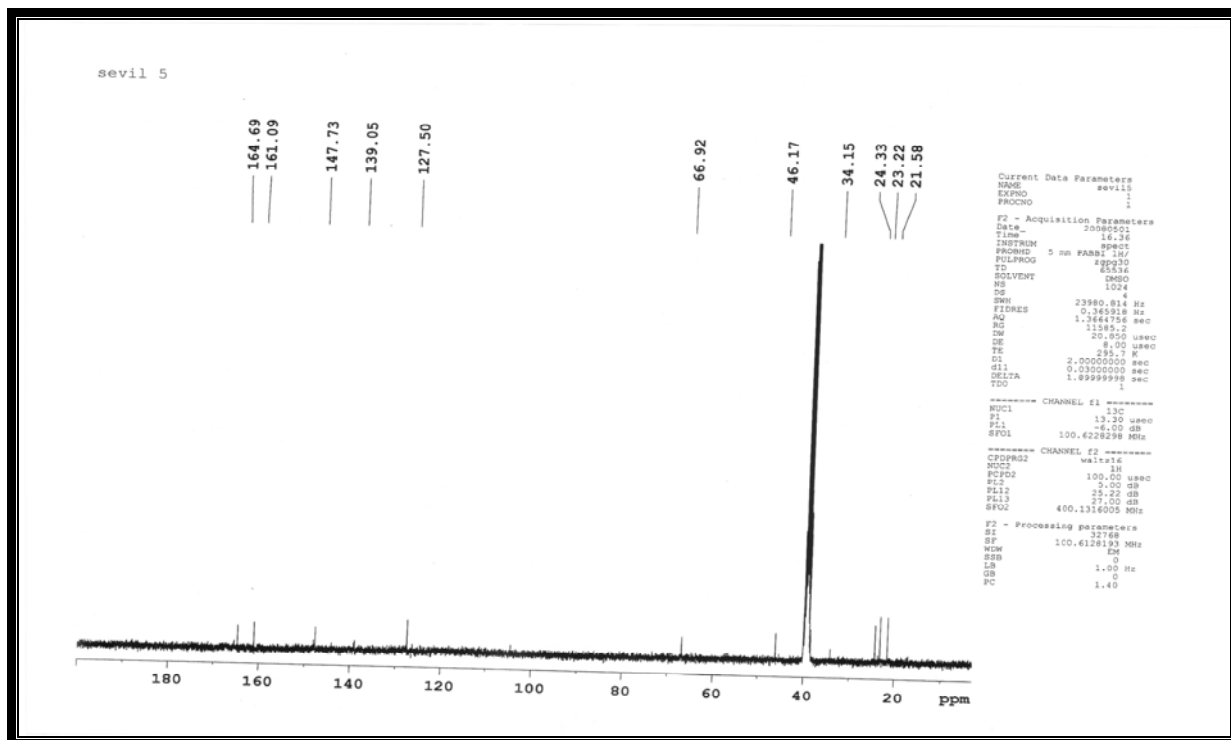
SPEKTRUMLAR



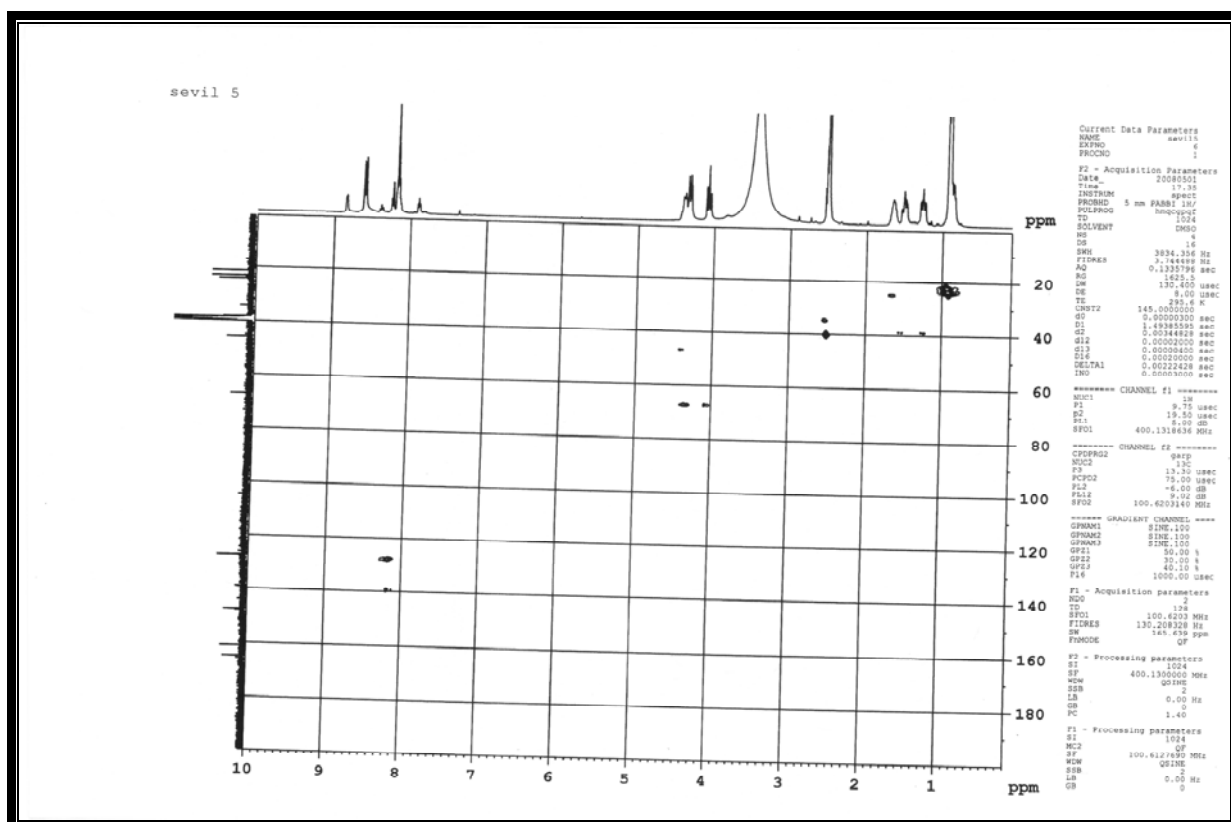
(*S,S*)-6 makrosiklinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



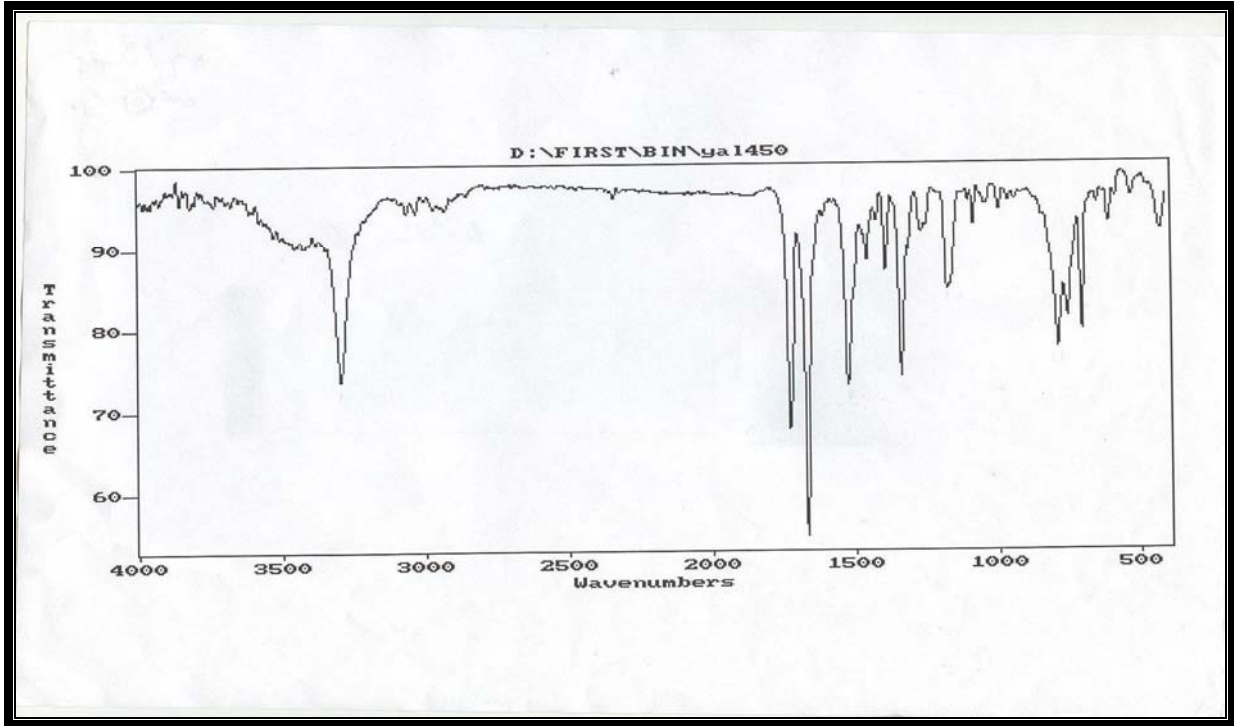
(*S,S*)-6 makrosiklininin DMSO d_6 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^1H NMR spektrumu



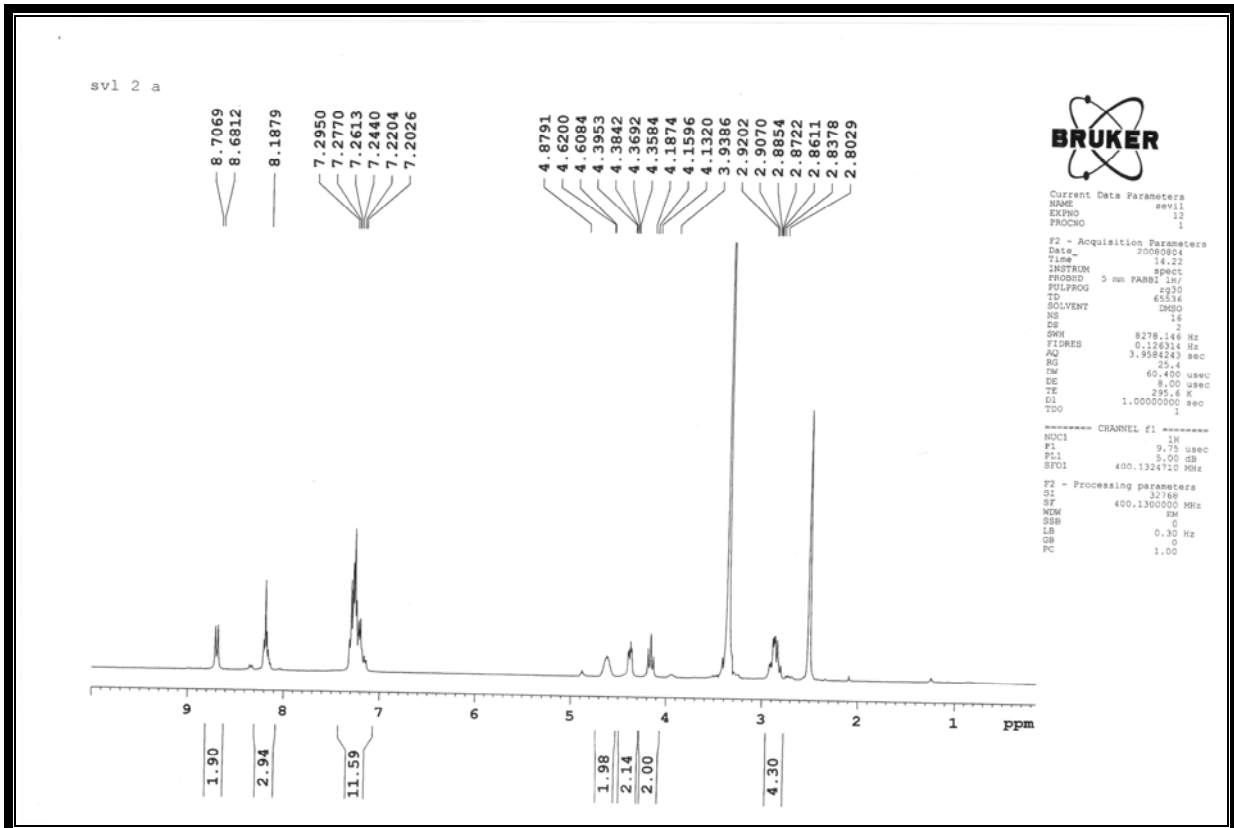
(*S,S*)-6 makrosikliğinin DMSO d_6 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



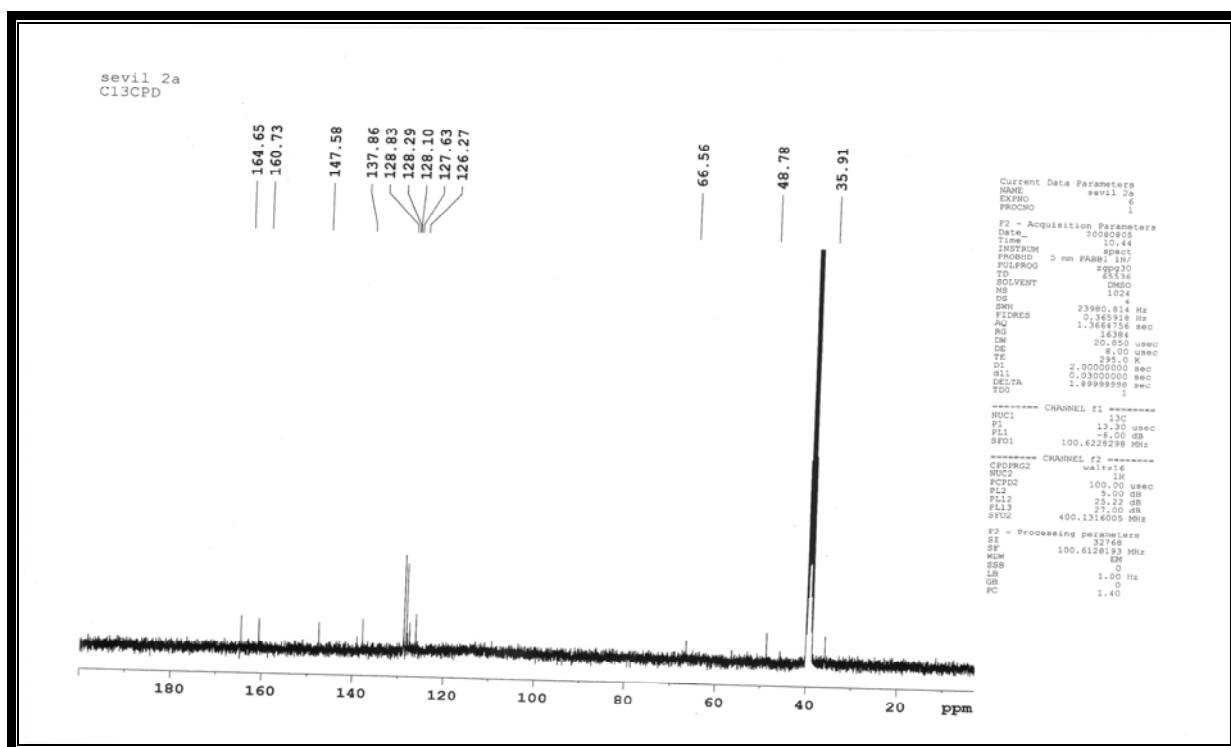
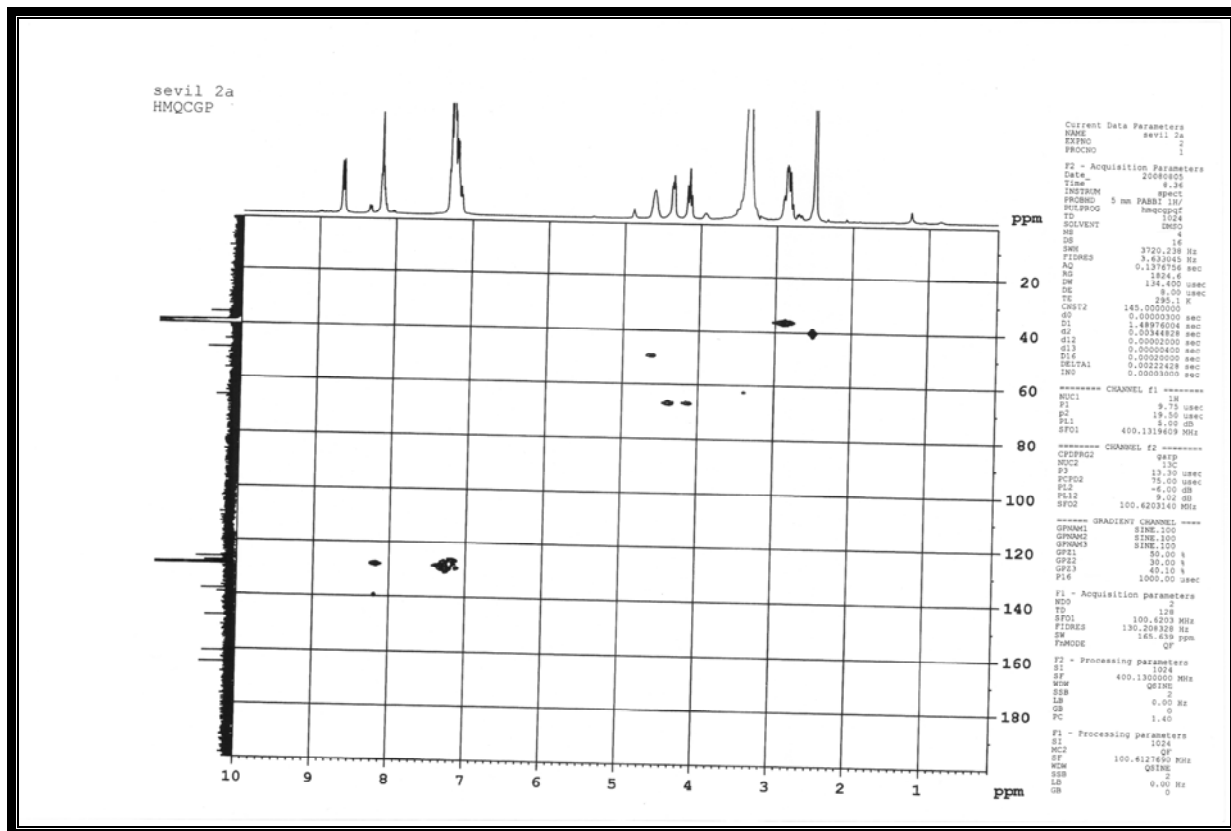
(*S,S*)-6 makrosikliğinin ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



(*S,S*)-5 makrosiklinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu

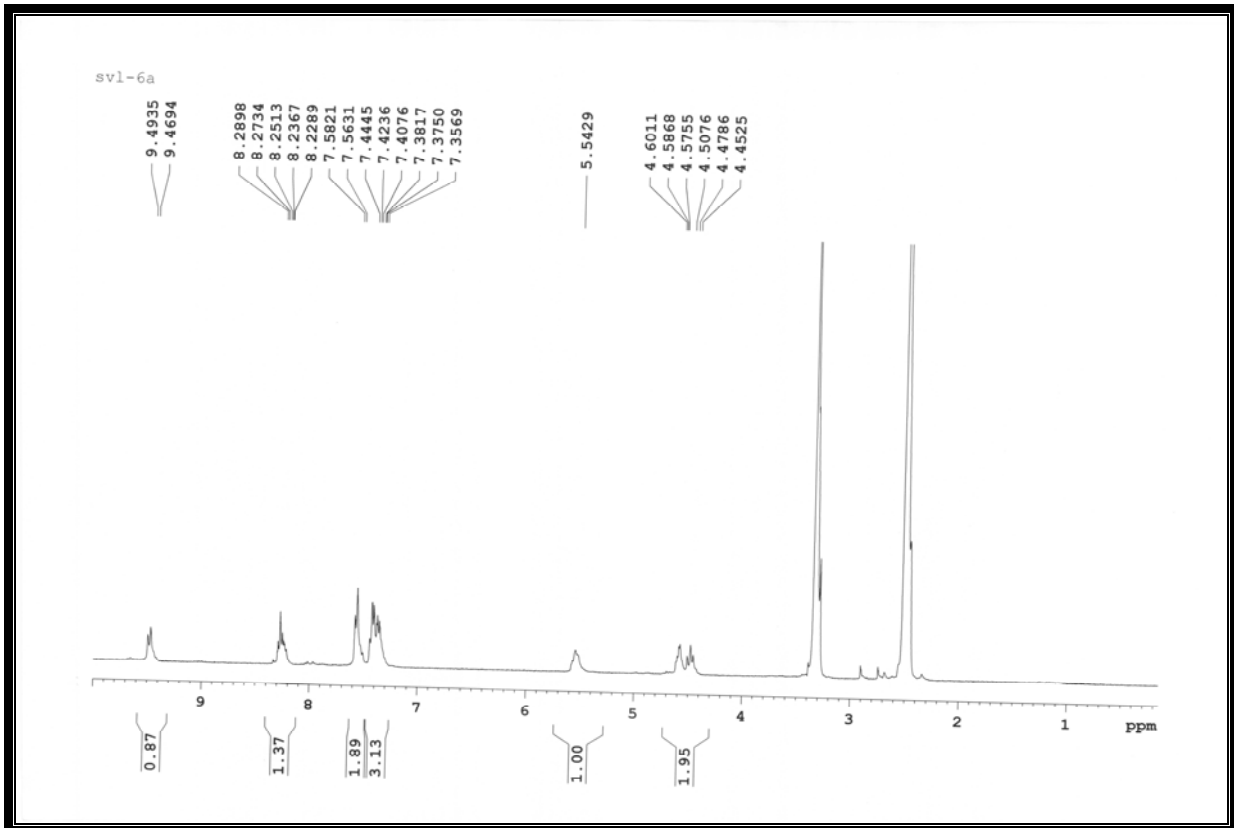


(*S,S*)-5 makrosiklininin DMSO d_6 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^1H NMR spektrum

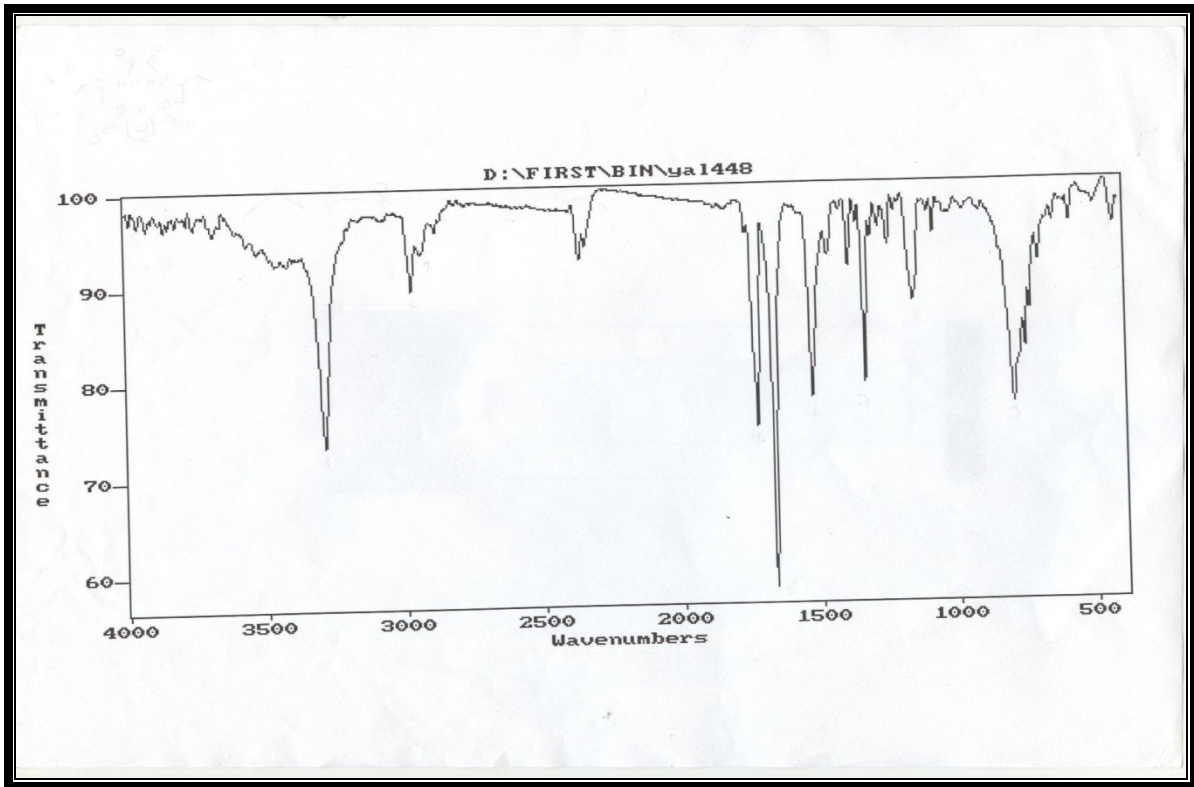
(S,S)-5 makrosikliğinin DMSO d₆ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹³C NMR spektrumu(S,S)-5 makrosikliğinin ¹H-¹³C HETCOR spektrumu



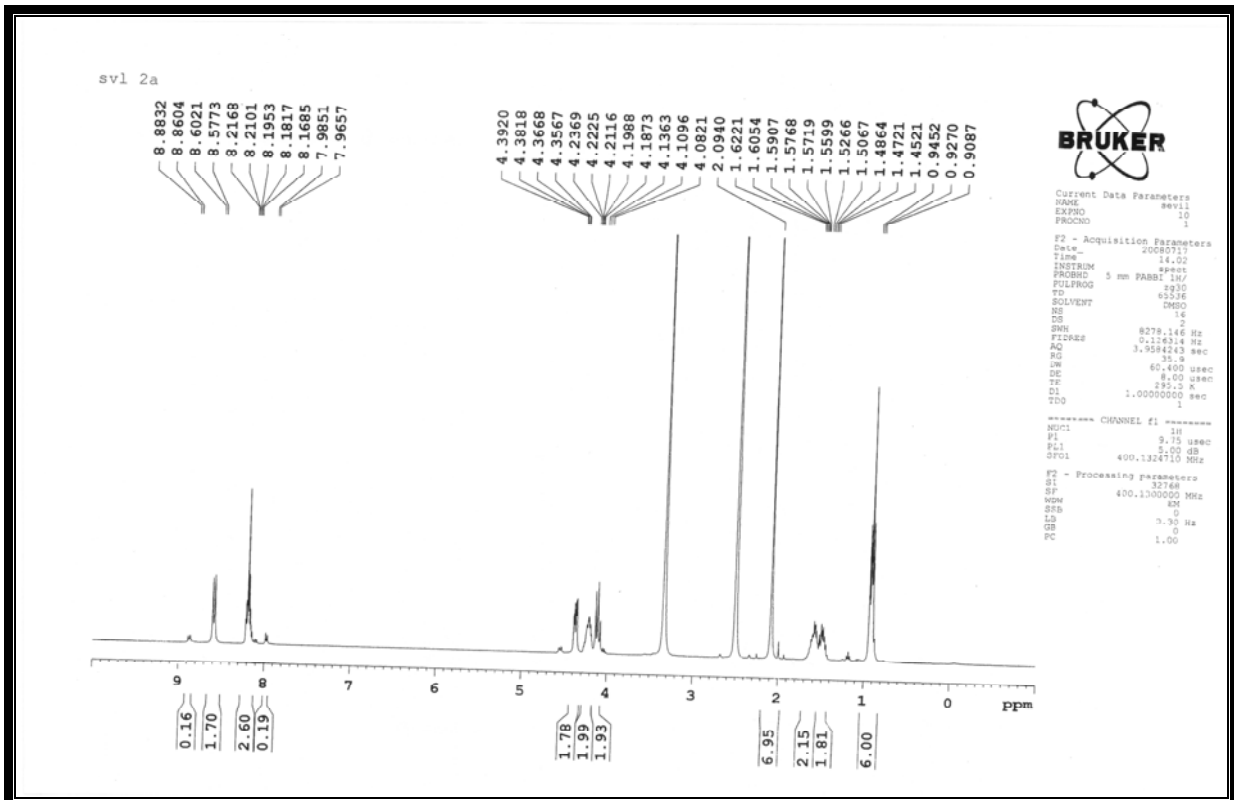
(*S,S*)-4 makrosiklinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



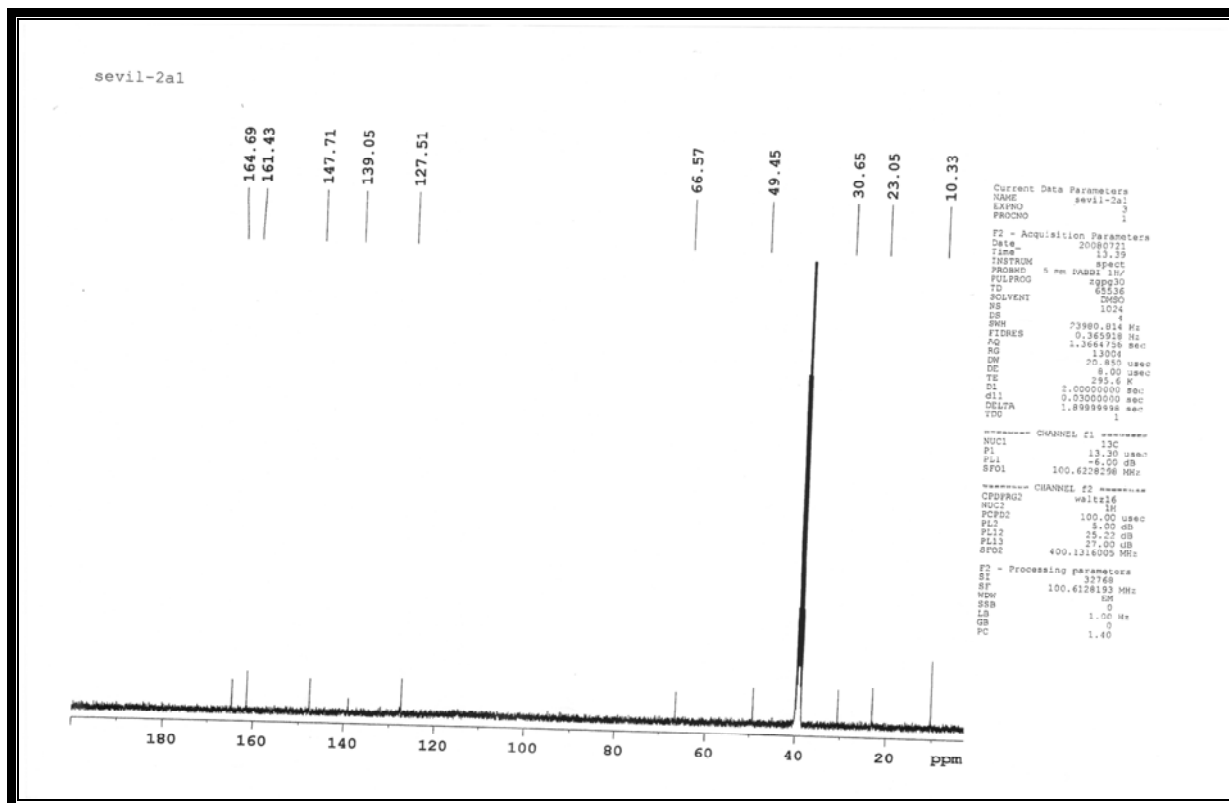
(*S,S*)-4 makrosiklininin DMSO d_6 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^1H NMR spektrum



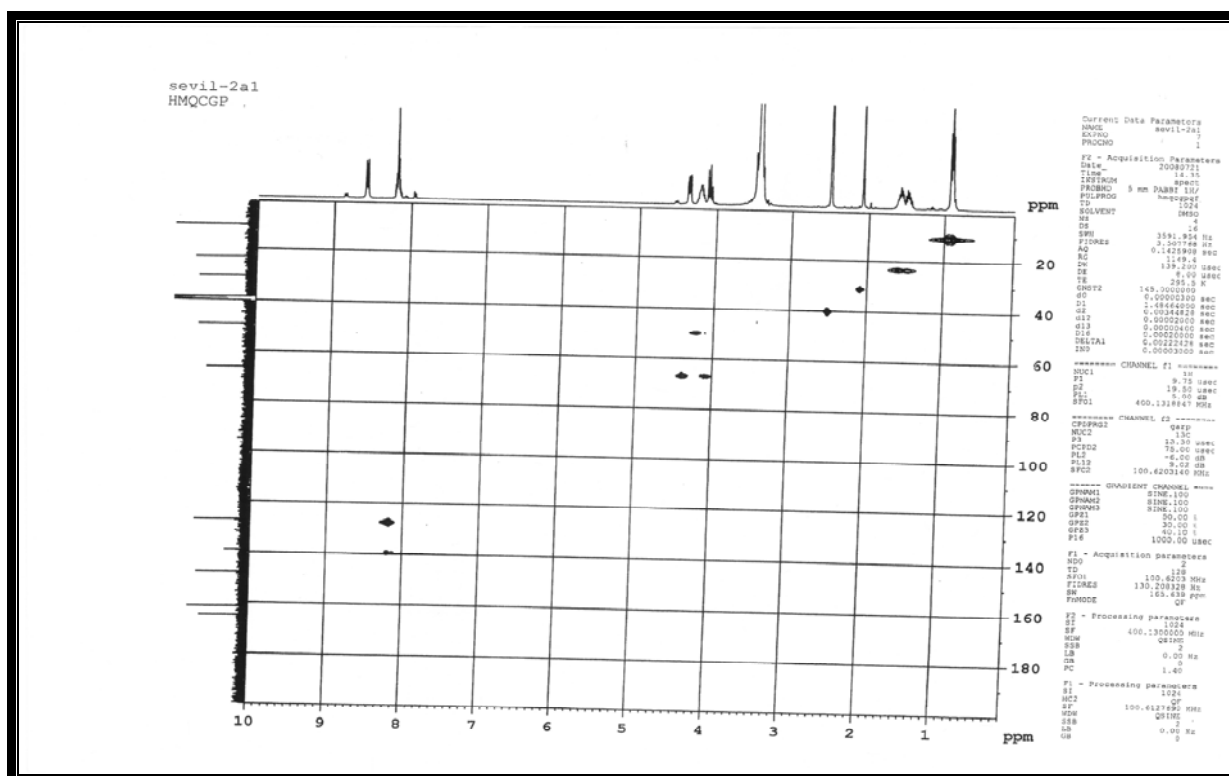
(*R,R*)-2 makrosiklinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



(*R,R*)-2 makrosiklinin DMSO d_6 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^1H NMR spektrumu



(*R,R*)-2 makrosikliğinin DMSO d_6 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



(*R,R*)-2 makrosikliğinin ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu

KAYNAKLAR

- 1- Qin, H.; He, Y.; Qing, G.; Hu, C.; Yang, X., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2006**, 17, 2143-2148.
- 2- Blay, G.; Fernandez, I.; Marco-Aleixandre, A., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**, 16, 1207-1213.
- 3- Turgut, Y.; Şahin, E.; Toğrul, M.; Hoşgören, H., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2004**.
- 4- Joliey, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 3.
- 5- Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Swain, C.S.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 475.
- 6- (a) E. B. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2692. (b) Sunkur, M.; Baris, D.; Hoşgören, H.; Toğrul, M., *The Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73(7), 2570-2575.
- 7- Kafri, R.; Lancet, D., *Chirality*, **2004**, 16, 369-378.
- 8- Pedersen, C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 7017.
- 9- Cram, D.J.; Helgeson, R.C.; Peacock, S.C.; Kaplan, L.J.; Domeier, L.A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J.M.; Chao, Y.M.; Siegel, G.; Hoffman, D.H.; Sogah, G.D.Y., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1930.
- 10- Curtis, W.D.; Laidler, D.A.; Stoddart, J.F.; Jones, G.H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 1756.
- 11- Lehn, J.M.; Sirlin, C. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 949.
- 12- deVires, J.G.; Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 101, 2759.
- 13- Prelog, V., *Pure App. Chem.*, **1978**, 50, 893.
- 14- Griffiths, D. W.; Bender, M.L., *Advan. Catal.*, **1973**, 23, 209.
- 15- Breslow, R., *Chem. Soc. Rev.*, 1972, 1, 533.
- 16- Bender, M.L.; Komiyama, M., "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin, **1978**.
- 17- Wudl, F.; Gaeta, F., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1972, 107.
- 18- Kyba, E.P.; Siegel, M.G.; Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2691.
- 19- Bailey, P.D.; Everitt, S.R.L.; Morgan, K.M.; Brewster, A.G., *Tetrahedron*, 2001, 57, 1379.
- 20- Moberg, C.; Warnmark, K., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3339-3344.
- 21- Presented in part at the XIII International Conference on Organometallic Chemistry, Torino, **1988**.
- 22- Bühler, H.; Anderegg, G., *Chimia*, **1970**, 24, 433. ;Marx, D.E.; Lees, A.J., *Organometallics* **1986**, 5, 2072. ;Newkome, G.R.; Taylor, H.C.R.; Fronczek, F.R.; Gupta, V.K., *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 1149. ;Manzur, J., *Transition Metal Chem.* **1986**, 11, 220. (e) Basu, A.; Bhaduri, S.; Sapre, N.Y.; Jones, P.G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1987**, 1724.

- 23- Elman, B.; Moberg, C.J., *Organomet. Chem.* **1985**, 294, 117. Elman, B.; Moberg, C., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 223. Elman, B.; Moberg, C.; Rakos, L., *React. Polym., Ion Exch., Sorbents* **1988**, 8, 41. Csöreg, L.; Elman, B.; Högborg, K.; Moberg, C.; Nygren, M., *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 235.
- 24- Wright, M.E.; Svejda, S.A.; Jin, M.-J.; Peterson, M.A., *Organometallics* **1990**, 9, 136.
- 25- Lindoy, L.F., *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*; Cambridge University Press: Cambridge, **1989**.
- 26- Jolley, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19.
- 27- Newkome, G.R.; Sauer, J.D.; Roper, J.M.; Hager, D.C., *Chem. Rev.* **1977**, 77, 513.
- 28- Vögtle, F.; Müller, W. M., *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 712.
- 29- Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F., *Chem. Ber.* **1978**, 111, 200.
- 30- deVries, J.G.; Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2759. ;Hopkins, R.B.; Hamilton, A.D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 171.
- 31- Sigel, H.; Martin, R.B., *Chem. Rev.* **1982**, 82, 385.
- 32- Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Zamecka-Krakowiak, D.J., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 929.
- 33- Davidson, R.B.; Bradshaw, J.S.; Jones, B.A.; Dalley, N.K.; Christensen, J.J.; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 353.
- 34- Tejada, A.; Olivia, A.I.; Simon, L.; Grande, M.; Caballero, M.C.; Moran, J.R., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4563-4566.
- 35- Chang, S.K.; van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7640-7645.
- 36- Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; McDaniel, C.W.; Zhu, C.Y.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3129.
- 37- Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3330.
- 38- Cram, D.J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009. Lehn, J.M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
- 39- Izatt, R.M.; Zhu, C.Y.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S. *Enantiomeric Recognition in Macrocyclic-Primary Ammonium Cation System in Crown Ethers: Toward Future Application*; Cooper, S.R., Ed.; VCH Press: New York.
- 40- Hamilton, A.D.; Van Engen, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5035. ; Chang, S.K.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6561. ; Muehldorf, A.V.; Van Engen, D.; Warner, J.C.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6561. ; Goswami, S.; Hamilton, A.D.; Van Engen, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3425.; Garcia-Tellado, F.; Goswami, S.K.; Geib, S.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7393.

- 41- Kelly, T.R.; Maguire, M.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6549. ; Aarts, V.M.L.J.; van Staveren, C.J.; Grootenhuis, P.D.J.; van Eerden, J.; Kruise, L.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5035. ; Feibush, B.; Saha, M.; Onan, K.; Kagar, B.; Geise, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7531. ; Kilburn, J.D.; Mackenzie, A.R.; Stil, W.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1307. ; Rebek, J.Jr.; Askew, B.; Ballester, P.; Buhr, C.; Jones, S.; Nemeth, D.; Williams, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5033.; Adrian, J.C.Jr.; Wilcox, C.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8055. ;Chapman, K.T.; Stil, W.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3075. ;Zimmerman, S.C.; Wu, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8054. ; Whitlock, B.J.; Whitlock, H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3910.
- 42- Chang, S.K.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6561.
- 43- Vida, J.A., In Burger's Medicinal Chemistry; Wolff, M.E., Ed.; Wiley-Interscience: New York, **87**; Part III, p787, Isaacson, E.I.; Delgado, J.N. In Burger's Medicinal Chemistry; Wolff, M.E., Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1981**; Part III 829.
- 44- Beer, P.D., *Chemical Sensors*; Edmons, T.E., Ed.; Blackie: London, **1988**; 17.
- 45- Rebek, J.Jr., *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 399. (k) Hegde, V.; Madhukar, P.; Madwa, J.D.; Thumme, R.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4549.
- 46- Huszthy, P.; Oue, M.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Wang, T.; Dalley, N.K.; Curtis, J.C.; Izatt, R.M., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5383-5394.
- 47- Davidson, R.B.; Bradshaw, J.S.; Jones, B.A.; Dalley, N.K.; Christensen, J.J.; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 353.
- 48- Bradshaw, J.S.; Thompson, P.K.; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 897.
- 49- Bradshaw, J.S.; Colter, M.L.; Nakatsuji, Y.; Spencer, N.O.; Brown, M.F.; Izatt, R.M.; Arena, G.; Tse, P.-K.; Wilson, B.E.; Lamb, J.D.; Dalley, N.K.; Morin, F.G.; Grant, D.M., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4865.
- 50- Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; McDaniel, C.W.; Zhu, C.Y.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3129.
- 51- Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3330.
- 52- Li, Y.; Echeleyen, L.; Martinez-Diaz, M.V.; Mendozaa, J.; Torres, T., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4193.
- 53- Izatt, R.M.; Zhu, C.Y.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S. Enantiomeric Recognition in Macrocyclic-Primary Ammonium Cation System in Crown Ethers: Toward Future Application; Cooper, S.R., Ed.; VCH Pres: New York.
- 54- Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, S.L.; Izatt, R.M., *J. Incl. Phenom.*, **1992**, 12, 275.
- 55- Izatt, R.M.; Bruening, R.L.; Tarbet, B.J.; Griffin, L.D.; Bruening, M.L.; Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S., *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1115.

- 56- Bradshaw, J.S.; Krakowiak, K.E.; Tarbet, B.J.; Bruening, R.L.; Griffin, L.D.; Rasmussen, T.D.; Izatt, R.M., *Solv. Extr. Ion. Exch.* **1989**, 7, 855.
- 57- Dudler, V.; Lindoy, L.F.; Sallin, D.; Schlaepfer, C.W., *Aust. J. Chem. Soc.* **1987**, 40, 1557.
- 58- Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Hoffman, D.H.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4569.
- 59- Tamla, A.G.; Jouin, P.; de Vries, J.G.; Troostwijk, C.B.; Bunning, G.H.W.; Waninge, J.K.; Visscher, J.; Kellogg, R.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3081.
- 60- Speelman, J.C.; Tamla, A.G.; Kellogg, R.M.; Meetama, A.; deBoer, J.L.; Bearskens, P.T.; Bosman, W.P., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1055.
- 61- Luning, U., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 949.
- 62- Chadwick, D.J.; Cliffe, I.A.; Sutherland, I.O.; Newton, R.F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 992.
- 63- Chadwick, D.J.; Cliffe, I.A.; Sutherland, I.O.; Newton, R.F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1984**, 1707.
- 64- Pietraszkiewicz, H.; Stoddard, J.F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* **1985**, 1559.
- 65- Kumar, S.; Hundal, M.S.; Kaur, N.; Singh, R.; Singh, H., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7819-7825.
- 66- An, H.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M.; Yan, Z., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 939. ;Gokel, G., W. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 39. ;Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Pawlak, K.; Bruening, R.L.; Tarbet, B. *J. Chem. Rev.* **1992**, 92, 1261. ;An, H.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 543. ;Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1721. ;Mcdaniel, C.W.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Heterocycles* **1990**, 30, 665. ;Krokowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Krokowiak, D.J.Z., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 929. ;Cram, D., *J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009. ;Lehn, J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89. ;Cram, D.J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1039. ;Bradshaw, J.S.; Christensen, J.J.; Sen, D., *Chem. Rev.* **1985**, 272.
- 67- (a) Hilgendorf, R.; Seanger, W., *Topics in Current Chemistry Boschke, F, L.*, **1982**, 101, 1-82. (b) Burger, H.M.; Seebach, D., *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 442. (c) Wipf, P.; Venkataraman S.; Miller, C.P.; Gelib, S.J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1516.
- 68- Constable, E. C. In *Metals and Ligand Reativity*, VCH Publishers: New York, **1996**; 66.
- 69- Cathala, B.; Picard, C.; Cazaux, C.; Tisnes, P.; Momtchev, M., *Tetrahedron* **1995**, 51, 1245. ;Pigot, T.; Duriez, M.C.; Cazaux, L.; Picard, C.; Tisnes, P., *J. Chem Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 221. ;Bell, T.W.; Choi, H.; Heil, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 971. ;Xh, X.; Stack, T.D.P.; Raymond, K.N., *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 4903. ;Pierre, J.L.; Baret, P.; Gellon, G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 85.
- 70- Konig, B.; Moller, O.; Bubenitschek, P.; Jones, P.G., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4291. ;Pernia, G.J.; Kilburn, J.D.; Rowley, M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 305. ;Waymark, C.P.; Kilburn J.D.; Giller, I., *Tetrahedron Letters.* **1995**, 36, 17, 3051. ;Mitchell, M.C.; Cawley, A.; Kee, T.P., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 287. ;Hamura, Y.; Geib, S.J.; Hamilton, A.D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 446. ;Hunter, C.A., *Chem.*

Soc. Rev. **1994**, 23, 101. ;Brooksby, P.A.; Hunter, C.A.; Mcquillan, A.T.; Purvis, D.H.; Rowan, A.F.; Shannan, R.J.; Walsh, R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2489.

71- Bryant, L.H.; Lachgar, A.; Jackels, S.C., *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 4230; Kim, W.D.; Hrcncir, D.C.; Kiefer, G.E.; Sherry, A.D., *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 2225; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 485.

72- Huszty, P.; Oue, M.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Wang, T.; Dalley, N.K.; Curtis, J.C.; Izatt, R.M., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5383. ;Newcomb, M.; Gokell, G.W.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6810. ;Kaplan, L.J.; Weisman, G.R.; Cram, D.J., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2226.

73- Izatt, R.M.; Lamb, J.D.; Asay, R.E.; Mass, G.E.; Bradshaw, J.S.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6134. ;Bradshaw, J.S.; Mass, G.E.; Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 467. ;Bradshaw, J.S.; Spencer, N.O.; Hemen, G.R.; Izatt, R.M.; Christensen, J.J., *J. Heterocycl. Chem. Soc.* **1983**, 20, 2, 353. ;Izatt, R.M.; Lindh, G.C.; Clark, G.A.; Nakatsuzi, Y.; Bradshaw, J.S.; Lamb, J.D.; Christensen, J.J., *J. Membrane Sci.* **1987**, 31, 1-13. ;Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Swain, C.S.; Bradshaw, J.S.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2, 479. ;Singh, H.; Kumar, S.; Jain, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1990, 965.

74- Wu, G.; Jiang, W.; Lamb, J.D.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6358.

75- Preliminary communications: Kumar, S.; Singh, R.; Singh, H., *Bioorg. Med. Chem. Letts.* **1993**, 3, 363. ;Kumar, S.; Hundal, M.S.; Kaur, N.; Singh, R.; Hundal, G.; Ripoll, M.M.; Aparicio, J.S., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9543.

76- Kou, F.P.; Zhu, S.R.; Lin, H.K.; Ma, K.; Chen, Y.T., *Polyhedron* Vol. 16, No. 4 pp. 741-747.

77- Gryko, D.T.; Piatek, P.; Jurczak, J., *Tetrahedron* **1997**, Vol. 53, No. 23, pp. 7957-7966.

78- Sutherland, J.O., *Chem Soc Rev.* **1986**, 15, 63-91.

79- Jurczak J.; Gryko, D.T., *Organic Synthesis at High Pressure. In Chemistry under Extreme or Non Classical Conditions*; van Eldik, R.; Hubbard, C.D., Eds.; John Wiley & Sons, Inc. and Spektrum Akademischer Verlag: New York, Heidelberg, **1997**; pp. 163-188.

80- Gokel G.W.; Korzeniowski, S.H., *Macrocyclic Polyether Synthesis* Springer, Berlin, **1982**.

81- Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Zamecka-Krakoviak, D.J., *Chem Rev.* **1989**, 89, 929-972.

82- Jurczak, J.; Ostaszewski, R.J., *Coord Chem.* **1992**, 27, 201-214.

83- Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2885-2888.

84- Kulstad, S.; Malmsten, L.A., *Acta Chim Scand* **1970**, B33,469-474.

85- Jurczak, J.; Pietraszkiewicz, M., *Topics Curt. Chem.* **1985**, 130, 183-204.

86- Choi, H.J.; Kwak, M.O.; Kim, J.M., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 35, 6217-6220.

- 87-** Metzger, E.; Amman, D.; Schefer, U.; Pretsch, E.; Simon, W., *Chimia* **1984**, 38, 440. ;Metzger, E.; Amman, D.; Asper, R.; Simon, W., *Anal. Chem.* **1986**, 58, 132. ;Kataky, R.; Nicholson, P.E.; Paeker, D., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4554. ;Kataky, R.; Nicholson, P.E.; Paeker, D., *J. Chem., Perkin Trans II* **1990**, 321. ;Kataky, R.; Nicholson, P.E.; Paeker, D.; Covington, A.K., *The Analyst* **1991**, 116, 135.
- 88-** Schefer, U.; Amman, D.; Pretsch, E.; Oesch, U.; Simon, W., *Anal. Chem.* **1986**, 58, 2282. (b) Erne, D.; Stojanac, N.; Amman, D.; Hofstetter, P.; Pretsch, E.; Simon, W., *Helv., Chim. Acta* **1980**, 63, 2271. (c) Maruizumi, T.; Wegmann, D.; Suter, G.; Amman, D.; Simon, W. *Mikrochim. Acta* **1986**, I, 331.
- 89-** Parker, D.; Tailoring Macrocycles for Medical Applications. In *Crown Compounds toward Future Application*; Cooper, S.R., Ed.; VCH Publishers, Inc.; New York, **1992**; pp 51-67.
- 90-** Olsher, U.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 137.
- 91-** Vögtle, F.; Weber, E., Crown ethers-complexes and selectivity in The chemistry of ethers, crown ethers, hydroxyl groups and their sulphur analogue; Patai, S., Ed; John Wiley & Sons: Chichester, New York, Brisbane, Toronto, **1980**; pp 59-156.
- 92-** Lehn, J.-M., *Struct. Bond* **1973**, 16, 1. ;Simon, W.; Morf, W.E.; Meier, P.C., *Struct. Bond* **1973**, 16, 113.
- 93-** Hu, K.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K.; Krakowiak, K.E.; Wu, N.; Lee, M.L., *J. Heterocyclic Chem.*, 36, 381 (199).
- 94-** Schreier, P.; Bernreuther A.; Huffer, M., *Analysis of Chiral Organic Molecules*, Walter de Gruyter, New York, **1995**.
- 95-** Ahuja, S., *Chiral Separations: Applications and Technology*, American Chemical Society, Washington, D. C., **1997**.
- 96-** Lough, W.J., *Chiral Liquid Chromatography*, Chapman and Hall, Inc., New York, **1989**.
- 97-** Stevenson, D.; Wilson, I.D., *Recent Advances in Chiral Separations*. Plenum Press, New York, **1989**.
- 98-** Johnson, D.F., *Synthesis of Novel Polar and Chiral Polysiloxane Stationary Phases for Gas and Supercritical Fluid Chromatography*, Ph. D. Dissertation, Brigham Young University, **1991**.
- 99-** Pirkle W.H., Pochapsky, T.C., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 347.
- 100-** Pirkle, W.H.; Gouse D.W.; Finn, J.M., *J. Chromatogr.*, **1980**, 192, 143. ;Pirkle, W.H.; Welch, C.J., *J. Org. Chem.*, **1987**, 49, 5022.
- 101-** Hyun, M.H.; Pirkle, W.H., *J. Chromatogr.*, **1987**, 393, 357; Tambute, A.; Siret, L.; Caude, M.; Begos, A.; Rosset, R., *Chirality*, **1990**, 2, 106; Oi, N.; Kitahara, H.; Matsumoto, Y.; Nakajima, H.; Horikawa, Y., *J. Chromatogr.*, **1989**, 462, 382.
- 102-** Gargaro, G.; Gasparrini, F.; Misiti, D.; Palmieri, G.; Pierini M.; Villani, C., *Chromatographia*, **1987**, 24, 505.

- 103-** Gasparini, F.; Misiti, D., Villani, C., *Chirality*, **1992**, 4, 447.
- 104-** Bettoni, G.; Ferorelli, S.; Loiodice, F.; Tangari, N.; Tortorella, V.; Gasparini, F.; Misiti, D.; Villani, C., *Chirality*, 1992, 4, 193.
- 105-** Gasparini, F.; Misiti, D., Villani, C.; La Torre, F., *J. Chromatogr.*, **1991**, 539, 25.
- 106-** Inoue, M.B.; Inoue, M.; Sugich-Miranda, R.; Machi, L.; Velazquez, E.F.; Fernando, Q., *Inorganica Chimica Acta* **2001**, 317, 181-189.
- 107-** Weber, E.; Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D., (Eds.), *Inclusion Compounds*, **1991**, vol. 4, Oxford University Press, New York, p. 188.
- 108-** Ebmeyer, F.; Vögtle, F.; Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D., (Eds.), *Inclusion Compounds*, **1991**, vol. 4, Oxford University Press, New York, p. 263.
- 109-** Bell, T.W.; Sahni, S.K.; Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D., (Eds.), *Inclusion Compounds*, **1991**, vol. 4, Oxford University Press, New York, p. 325.
- 110-** Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Breuning, R.L., *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2529.
- 111-** Gokel, G.W.; (Ed.), *Molecular Recognition: Receptor for Cationic Guests (Comprehensive Supramolecular Chemistry)*, **1996**, vol. 1, Pergamon/Elsevier Science, New York,.
- 112-** Pecoraro, V.L.; Stemmler, A.J.; Gibney, B.R.; Bodwin, J.J.; Wang, H.; Kampf, J.W.; Barwinski, A., in: Karlin, K.D. (Ed.), *Progress in Inorganic Chemistry*, **1997**, vol. 45, Interscience/Wiley, New York, p. 83.
- 113-** Nelson, J.; McKee, V.; Morgan, G., in: Karlin, K.D. (Ed.), *Progress in Inorganic Chemistry*, **1998**, vol. 47, Interscience/Wiley, New York, p. 167.
- 114-** Achmatowicz, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 111-119.
- 115-** Busch, D. H. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 392-400.
- 116-** Kinneary, J. F.; Wagler, T. R.; Burrows, C. J., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 877-880; Burrows, C. J.; Muller, J. G.; Poulter, G. T.; Rokita, S. E., *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 337-344.
- 117-** Morphy, J. R.; Parker, D.; Alexander, T.; Bains, A.; Carne, A. F.; Eaton, M. A. W.; Harrison, A.; Millican, A.; Phipps, A.; Rhind, S. K.; Titmas, R.; Wheaterby, D. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 156-158.
- 118-** *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*; Melson, G. A., Ed.; *Plenum*: New York, **1979**; Hiraoka, M. *Crown Compounds: Their Characteristics and Applications*; *Elsevier*: New York, **1982**; pp.41-49.
- 119-** Ito, T.; Kato, M.; Yamashita, M.; Ito, H. *J. Coord. Chem.* **1986**, 15, 29-52; Bhappacharya, S.; Mukhrjee, R.; Chakravorty, A., *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3448-3452.
- 120-** Nam, W.; Ho, R.; Valentine, J.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7052-7054; Nam, W.; Valentine, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1772-1778; Nam, W.; Kim, H. J.; Kim, S. H.; Ho, R.; Valentine, J. S., *Inorg. Chem.*

- 1996**, 35, 1045–1049; Nam, W.; Baek, S. J.; Lee, K. A.; Ahn, B. T.; Muller, J. G.; Burrows, C. J.; Valentine, J. S., *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 6632–6633.
- 121-** Wagler, T. R.; Burrows, C. J., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5091–5094; Kinneary, J. F.; Albert, J. S.; Burrows, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6124–6129; Wagler, T. R.; Fang, Y.; Burrows, C. J., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1584–1589; Yoon, H.; Wagler, T. R.; O'Connor, K. J.; Burrows, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4568–4570.
- 122-** Tascadda, P.; Dunach, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 43–44.
- 123-** Olivero, S.; Clinet, J. C.; Dunach, E., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4429–4432.
- 124-** Gao, M.Z.; Gao, J.; Xu, Z.L.; Zingaro, R.A., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5001–5003.
- 125-** Roxburgh, C. J., *Tetrahedron* **1995**, 51, 9767.
- 126-** Frensch, V. K.; Vogtle, F., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 2573.
- 127-** Kuroda, T.; Imashiro, R.; Seki, M., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4213.
- 128-** Nicolaou, K. C., *Tetrahedron* **1977**, 33, 683.
- 129-** Mansuri, M. M.; Paterson, I., *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569.
- 130-** Kumar, S.; Singh, R.; Singh, H., *Bioorg. Medicinal Chem. Lett.* **1993**, 3, 363.
- 131-** Kumar, S.; Hundal, M. S.; Kaur, N.; Singh, R.; Singh, H., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9543.
- 132-** Chen, X.; Du, D.M.; Hua, W.T., *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 999–1007.
- 133-** Lehn, J.M., *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304.
- 134-** (a) Hartley, J. H.; James, T. D.; Ward, C. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3155–3184; (b) Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3313–3361.
- 135-** Zhao, H. W.; Hua, W. T., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2933–2938.
- 136.** Bhattacharyya, T.; Nilsson, U. J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2873–2875.
- 137-** Bailey, P. D.; Everitt, S. R. L.; Morgan, K. M.; Brewster, A. G., *Tetrahedron* **2001**, 57, 1379–1386; Wendelstorf, C.; Kramer, R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2791–2793.
- 138-** Ranganathan, D.; Haridas, V.; Gilardi, R.; Karle, I. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10793–10800.
- 139-** Zhang, X. X.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., Enantiomeric Recognition of Amine Compounds by Chiral Macrocyclic Receptors, **1997**, *Chem. Rev.*, 97, 3313–3361.
- 140-** Alfonso, I.; Rebolledo, F.; Gotor, V., Optically Active Dioxatetraazamacrocycles: Chemoenzymatic Syntheses and Applications in Chiral Anion Recognition, *J. Phys. Org. Chem.*, **2007**, 20, 506–513.

- 141-** Ibrahim, Y. A.; Behbehani, H.; Ibrahim, M. R.; Mahlas, R. N., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7273-7282.
- 142-** Toğrul, M.; Aksin, M.; Hosgören, H., Synthesis of chiral monoaza-15-crown-5 ethers from a chiral amino alcohol and enantiomeric recognition of potassium and sodium salts of amino acids, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**.
- 143-** Goodall, M.; Kelly, P. M.; Parker, D.; Gloe, K.; Stephan, H. J. Chem. Soc., *Perkin Trans. II*, **1997**, 59-69.
- 144-** Comprehensive Supramolecular Chemistry; Gokel, G. W., Ed.; *Elsevier*: Amsterdam, **1996**; Vol. 1. ;Comprehensive Supramolecular Chemistry; Vogtle, F., Ed.; *Elsevier*: Amsterdam, **1996**; Vol. 2. ;Weber, E. Kontakte (Merck) **1983**, 38. **1984**, 26. ;Sutherland, I. O., *Chem. Soc. Rev.* **1986**, 15, 63. ;Fujita, T.; Lehn, J. M., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1709-1712. ;Lehn, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89-112. ;Hamilton, A. D. Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; *Pergamon*: New York, **1984**; Vol. 7, pp 731-761. ; Gokel, G. W.; Freder, M. F Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; *Pergamon*: New York, **1996**; Vol. 9, pp 863-892. ;Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S.; Zamecka-Krakowiak, D. J., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 929-972.
- 145-** Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M., *Synthesis* **1993**, 503-508.;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M. *J. Chem. Res. (S)* **1993**, 252. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M. *J. Chem. Res. (M)* **1993**, 1684-1695. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Elkareish, G. M. M. *J. Chem. Res. (S)* **1994**, 414-415. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Elkareish, G. M. M. *J. Chem. Res. (M)* **1994**, 2321-2331. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Elkareish, G. M. M. *Heteroat. Chem.* **1995**, 6, 183-187. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A.; Kassab, R. M. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 522-523. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A.; Kassab, R. M. *J. Chem. Res. (M)* **1999**, 2201-2217. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 548-549. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A. *J. Chem. Res. (M)* **1998**, 2501-2531. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11489-11498. ;Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Barsoum, B. N.; Abbas, A. A.; Khella, S. K. *Talanta* **1998**, 47, 1199-1213. ;Barsoum, B. N.; Khella, S. K.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A.; Ibrahim, Y. A. *Talanta* **1998**, 47, 1215-1222. ;Ibrahim, Y. A.; Barsoum, B. N.; Elwahy, A. H. M.; Khella, S. K. *Supramol. Chem.* **1998**, 9, 5-12. ;Attiyat, A. S.; Kadry, A. M.; Hanna, H. R.; Ibrahim, Y. A.; Christian, G. D. *Anal. Sci.* **1990**, 6, 233-237.;Attiyat, A. S.; Ibrahim, Y. A.; Kadry, A. M.; Xie, R. Y.; Christian, G. D. *Z. Anal. Chem.* **1987**, 329, 12-17. ;Sharghi, H.; Eshghi, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 913-922.
- 146-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426-5427.
- 147-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324-7325.
- 148-** Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856-9857.
- 149-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3800-3801.
- 150-** Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C., *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446-552.
- 151-** Xu, Z.; Johannes, C. W.; Salman, S. S.; Hoyveda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10926-10927.

- 152-** Clark, J. S.; Kettle, J. G., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 123–126. 11. Furstner, A.; Langemann, K., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943.
- 153-** Furstner, A.; Langemann, K., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943.
- 154-** König, B.; Horn, C. *Synlett* **1996**, 1013–1014. 13.
- 155-** Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606–9614.
- 156-** Meng, D. S.; Su, D.-S.; Balog, A.; Bertinato, P.; Sorenson, E. J.; Danishefsky, S. J.; Zheng, Y.-H.; Chou, T.-C.; He, L.; Horwitz, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2733–2734.
- 157-** Nicolau, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Yang, Z., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 2399–2401.
- 158-** Furstner, A.; Langemann, K., *Synthesis* **1997**, 792–803. 17.
- 159-** Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- 160-** Grubbs, R. H.; Chang, S., *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413–4450. ;Furstner, A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043. ;Armstrong, S. K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1998**, 371–388. ;Yet, L., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2963–3007. ;Ivin, K., *J. Mol. Catal. A* **1998**, 133, 1–16. ;Randall, M. L.; Snapper, M. L., *J. Mol. Catal. A* **1998**, 133, 29–40.
- 161-** Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875–3886.
- 162-** Schwab, P. E.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100–110.
- 163-** Ibrahim, Y. A.; Behbehani, H.; Ibrahim, M. R., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4207–4210. ;Behbehani, H.; Ibrahim, M. R.;Ibrahim, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6421–6426. ;Ibrahim, Y. A.; Behbehani, H.; Ibrahim, M. R.; Abrar, N. M., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6971–6974.
- 164-** Kidd, T. J.; Leigh, D. A.; Wilson, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1599–1600.
- 165-** Olefin Metathesis Issue. *Advanced Synthesis & Catalysis*; Furstner, A., Grubbs, R. H., Schrock, R. R., Eds.; **2002**; pp 1615–4150.
- 166-** Swamy, S. J.; Veerapratap, B.; Nagaraju, D.; Suresh, K.; Someshwar, P., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10093-10096.
- 167-** Black, D. St. C.; Bos Vanderzalm, C. H.; Wong, L. C. H., *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2303–2311.
- 168-** Green, M.; Smith, J.; Taskar, P. A., *Inorg. Chim. Acta* **1971**, 5, 17.
- 169-** Black, D. St. C.; Hartshorn, E. B., *Aust. J. Chem.* **1977**, 30, 2493–2514.
- 170-** Taskar, P. A.; Fleischer, E. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7072–7077.

- 171-** Du, C.P.; You, J.S.; Yu, X.Q., Liu, C.L., Lan, J.B., Xie, R.G., *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, 14, 3651-3656.
- 172-** Lehn, J.-M., *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*; VCH: Weinheim, **1995**; Rebek, J., Jr. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 255; Philip, D. ; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154; Murakami, Y.; Kikuchi, J.; Hisaeda, Y. ; Hayashida, O. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 721; Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2529.
- 173-** Webb, T. H.; Wilcox, C. S., *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 383.
- 174-** Kearney, P. C.; Mizoue, L. S.; Kumpy, R. A.; Forman, J. E.; McCurdy, A.; Dougherty, D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9907; Pernia, J.; Kilburn, J. D.; Rowley, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 305; Pieters, R. J.; Cuntze, J.; Bonnet, M.; Diederich, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1891; Ngola, S. M.; Kearney, P. C.; Mecozzi, S.; Russell, K.; Dougherty, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1192.
- 175-** Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Zhu, C. Y.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3129; Echegoyan, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4193; Bridson, B. J.; England, R.; Mahom, M. F.; Reza, K.; Sainsbury, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1909; Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.* **1997**, 95 3313; Samu, E.; Huszthy, P.; Somogyi, L.; Hollosi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2775; Samu, E.; Huszthy, P.; Horvath, G.; Szöllosy, A.; Neszmelyi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3615; Zhao, H., Hua, W. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2933.
- 176-** Maletic, M.; Wennemers, H.; McDonald, D. Q., *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1490.
- 177-** Kimura, E., *J. Coord. Chem.* **1986**, 15, 1. ; Kodama, M.; Koike, T.; Kimura, E., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1627. ; Steenland, M.W.A.; Dierck, I.; Herman, G.G.; Devreese, B.; Lippens, W., Van Beeumen, J.; Goeminne A.M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, p. 3637. ; Arnaud, N.; Picard, C.; Cazaux, L.; Tisnès, P., *Tetrahedron* **1997**, 53, p. 13757. ; Gryko, D.T.; Piatek, P.; Pecak, A.; Palys, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron* **1998**, 54, 7505.
- 178-** You, J.-S.; Yu, X.-Q.; Liu, C.-L.; Xie, R.-G., *Synth. Commun.* **1999**, 14, 2447.
- 179-** You, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhang, G.-L.; Xiang, Q.-X.; Lan, J.-B.; Xie, R.-G., *Chem. Commun.* **2001**, 1816.
- 180-** Rebek, J., Jr. *Science* **1987**, 235, 1478. ;Tsukube, H.; Sohmiya, H., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7027. ;Galán, A.; Andreu, D.; Echavarren, A.M.; Pradas P.; de Mendoza, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1511. ;Davis, A.P.; Perry, J.J.; Williams, R.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1793. ;Toneiro, M.; Stil, W.C., *Tetrahedron* **1997**, 53, 8739. ; Huang, X.; Borhan, B.; Rickman, B.H.; Nakanishi, K.; Berova, N., *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 216.
- 181-** Bonar-Law, R.P.; Sanders, J.K.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 259. ; Kuroda, Y.; Kato, Y.; Higashioji, T.; Hasegawa, J.; Kawanami, S.; Takahashi, M.; Shiraiishi, N.; Tanabe, K.; Ogoshi, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10950. ; Liu, Y.; Zhang, Y.; Sun, S.; Li, Y.; Chen, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1609. ;Zheng, Q.; Chen, C.; Huang, Z., *Tetrahedron* **1997**, 53, 10345. ; Naemura, K.; Nishioka, K.; Ogasahara, K.; Nishikawa, Y.; Hirose, K.; Tobe, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 563.

- 182- Chmielewski, M.; Szumna, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8699-8703.
- 183- Szumna, A.; Jurczak, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 21, 4031-4040.
- 184- Chmielewski, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6007-6010.
- 185- Szumna, A.; Gryko, D. T.; Jurczak, J., *Heterocycles* **2002**, 56, 361-368.
- 186- Kozbial, M.; Poznanski, J., *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, 20, 506-513.
- 187- Zielinski, T.; Kedziorek, M.; Jurczak, J., *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 838-846.
- 188- Chmielewski, M.; Jurczak, J., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7652-7667.
- 189- Bianchi, A.; Bowman-James, K.; Garcia-Espana, E., *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- 190- Bianchi, A.; Bowman-James, K.; Garcia-Espana, E., *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, Chap. 3.
- 191- Watson, J. D.; Milner-White, J., *J. Mol. Biol.* **2001**, 315, 171-182
- 192- Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 77-99.
- 193- Gale, P. A., *Chem. Commun.* **2005**, 3761-3772
- 194- Bowman-James, K., *Acc. Chem. Res* **2005**, 38, 671-678
- 195- Choi, K.; Hamilton, A. D., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 101-110.
- 196- Chmielewski, M. J.; Jurczak, J., *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6080-6094.
- 197- Chmielewski, M. J.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3085-3088.
- 198- Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1675-1683.
- 199- Chang, S.-K.; Van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7640-7645.
- 200- Bryantsev, V. S.; Hay, B. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8282-8283.
- 201- Ghosh, K.; Masanta, G., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2365-2369.
- 202- Kang, S.O.; Hossain, M.A.; Bowman-James, K.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 23-24, 3038-3052.
- 203- Bianchi, A.; Bowman-James, K.; Garcia-Espana, E.; (Eds.), *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- 204- Beer, P.D.; Gale, P.A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 486.
- 205- Schmidtchen, F.P.; Berger, M.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1600.

- 206-** Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mangano, C.; Pallavicini, P.; Poggi, A.; Taglietti, A., *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 219-221, 821.
- 207-** Kubik, S.; Reyheller, C.; Stüwe, S., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2005**, 52 137.
- 208-** Gale, P.A., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 191.
- 209-** Fitzmaurice, R.J.; Kyne, G.M.; Doutheret, D.; Kilburn, J.D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 841.
- 210-** Llinares, J.M.; Powell, D.; Bowman-James, K., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 57.
- 211-** McKee, V.; Nelson, J.; Town, R.M., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 309
- 212-** Dietrich, B.; Hosseini, M.W.; Lehn, J.M.; Sessions, R.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1282.
- 213-** Clifford, T.; Danby, A.; Llinares, J.M.; Mason, S.; Alcock, N.W.; Powell, D.; Aguilar, J.A.; Garcia-Espana, E.; Bowman-James, K., *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 4710.
- 214-** Aguilar, J.A.; Clifford, T.; Danby, A.; Llinares, J.M.; Mason, S.; Garcia-Espana, E.; Bowman-James, K., **2001**, 12, 405.
- 215-** Bondy, C.R.; Loeb, S.J., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 77.
- 216-** Yoon S.S.; Still, W.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 823.
- 217-** Toğrul, M., Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E., **2001**.
- 218-** Goldberg, I.; Inclusion Compounds; Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D., Eds. Academic Press: London, **1984**, Vol.2, Chapter 9.
- 219-** Izatt, R.M.; Lamb, J.D.; Izatt, N.E.; Rossiter, Jr., B.E.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6273.
- 220-** Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1721.
- 221-** Behr, J.P.; Lehn, J.M.; Vierling, P., *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 1853.
- 222-** Timko, J.M.; Moore, S.S.; Walba, D.M.; Hiberty, P.C.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4207.
- 223-** Nagana, O.; Kobayashi, A.; Sasaki, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 51, 790.
- 224-** Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C.; Borchardt, A.; Burger, M.T.; Still, W.C., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4314.
- 225-** Walbroehl, Y.; Wagner, J., *J. Chromatogr. A*, **1994**, 680, 253; 685, 321,
- 226-** Kuhn, R.; Erni, F.; Bereuter, T.; Hausler, J., *Anal. Chem.*, **1992**, 64, 2815.
- 227-** Cram, D.J.; Helgeson, R.C.; Sousa, L.R.; Timko, J.M.; Newcomb, M.; Moreu, P.; de Jong, F.; Gokel, G.W.; Hoffman, D.H.; Domeier, L.A.; Peacock, S.G.; Madan, K.; Kaplan, L., *Pure Appl. Chem.*, **1975**, 43, 327.

- 228- Helgeson, R.C.; Koga, K.; Timko, J.M.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**,95, 3021.
- 229- Izatt, R.M.; Zhu, C.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S., "Crown Compounds: Toward Future Applications", Cooper, S.R., Ed., VCH Publishers: New York, **1992**, Chapter 12.
- 230- Davidson, R.B.; Bradshaw, J.S.; Jones, B.A.; Wang, T.; Dalley, N.K.; Christensen, J.; Izatt, R.M., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 353.
- 231- Izatt, R.M.; Zhang, X.X.; Huszthy, P.; Thu, C.Y.; Hathaway, J.K.; Wang, T.M.; Bradshaw, J.S., *J. inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 18, 353.
- 232- Izatt, R.M.; Wang, T.M.; Hathaway, J.K.; Zhang, X.X.; Curtis, J.C.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y., *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 17, 157.
- 233- Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3330.
- 234- Chu, I.H.; Dearden, D.V.; Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Izatt, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4318.
- 235- Davidson, R.B.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Campana, C.F., *J. Chem.* **1985**,25,33.
- 236- Cram, D.J., *Science* **1988**, 240, 760.
- 237- Ebmeyer, F.; Vögtle, F.; Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D., (Eds.), *Inclusion Compounds*, **1991**, vol. 4, Oxford University Press, New York, p. 263.
- 238- Pedersen, C.J., *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Izatt, R.M.; Christensen, J.J., Academic Pres, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl* New York, **1978**,21.
- 239- Izatt, K.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Nielsen, S.A.; Lamb, S.D.; Christensen, J.J.; Sen, P., *Chem. Rev.* **1985**, 85, 271.
- 240- Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1721.
- 241- Fielding, L., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6151-6170.
- 242- Connors, K.A., *Binding Constants*, Wiley: New York, **1987**.
- 243- Wallimann, P.; Marti, T.; Furer, A.; Diederich, F., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1567-1608.
- 244- Schneider, H.J., *Angrew.Chem. Int .Ed. Engl* **1991**, 30, 1417- 1436.
- 245- Connors, K.A., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325-1357.
- 246- Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rudiger, V.; Ikeda, H., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1755-1785.
- 247- Böhmer, V., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 713-745.
- 248- Collet, A., *Tetrahedron* **1987**, 43, 5725-5759.

- 249- Foster, R.; Fyfe, C.A., *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1969**, 4, 1-89.
- 250- Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1097-1114.
- 251- Tsukube, H.; Furuta, H.; Odani, A.; Takeda, Y.; Kudo, Y.; Inoue, Y.; Liu, Y.; Sakamoto, H.; Kimura, K., In *Comprehensive Supramolecular Chemistry. Physical Methods in Supramolecular Chemistry*, Davies, J.E.D., Ripmeester, J.A., Eds.; Elsevier: Oxford, **1996**; Vol. 8, 425-483.
- 252- Job, P., *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113-203.
- 253- Sahai, R.; Loper, G.L.; Lin, S.H.; Eyring, H., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 1499-1503.
- 254- Gil, V.M.S.; Oliveira, N.C., *J. Chem. Ed.* **1990**, 473-478.
- 255- Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703-2707.
- 256- Mathur, R.; Becker, E.D.; Bradley, R.B.; Li, N.C., *J. Phys. Chem.* **1963**, 67, 2190.
- 257- Hanna, M.W.; Ashbaugh, A.L., *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 811-816.
- 258- Weber, G., *Molecular Biophysics*; Pullman, B.; Weissbluth, M., Eds., Academic: New York, **1965**; pp 369-397.
- 259- Weber, G.; Anderson, S.R., *Biochemistry*, **1965**, 4, 1942-1947.
- 260- Person, W.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 167-170.
- 261- Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4044-4049.
- 262- Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4050-4054.
- 263- Wilcox, C.S., *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*; Schneider, H.-J.; Dürr, H., Eds., VCH: Weinheim, **1991**; pp 123-143.
- 264-S. Özbey, F.B. Kaynak, M. Togrul, N. Demirel, H. Hosgoren, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, 45,123
- 265-S. Özbey, F.B. Kaynak, M. Togrul, N. Demirel, H. Hosgoren, *Z. Kristallogr.* **2003**, 218, 381.
- 266-Y. Turgut, E. Sahin, M. Togrul, H. Hosgoren *Tetrahedron:Asymmetry*, **2004**, 15, 1583-1588.
- 267-M. Togrul, Y. Turgut, H. Hosgoren, *Chirality* **2004**, 16, 351; M. Togrul, M. Askin, H. Hosgoren, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2771 .
- 268-Turgut, Y.; Demirel, N.; Hosgören, H.J. *Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2006**, 5., 29–33;
- 269- Turgut, Y.; Aral, T.; Hosgören, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20,2293–2298.
- 270-Demirel, N.; Bulut, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2633–2637.

- 271-Zhang, X. X., Bradshaw, J. S., Izatt, R. M. *Chem. Rev.* 1997, 95, 3313.
- 272-Sunkur, M.; Baris, D.; Hosgoren, H.; Togrul, M. *J. Org. Chem.* 2008,73, 2570–2575
- 273-Deniz Barış, Sevil Şeker, Halil Hoşgören, Mahmut Toğrul, *Tetrahedron Asymmetry*, 2010,in press.
- 274-Zhang, X. X., Bradshaw, J. S., Izatt, R. M. *Chem. Rev.* 1997, 95, 3313.
- 275-Andreas Späth and Burkhard König, *Beilstein J. Org. Chem.* 2010, 6, No. 32, 1-111.
- 276-Çetin A.,Yüksek Lisans Tezi,Dicle Üniversitesi F.B.E. **2007**, Diyarbakır.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Sevil ŞEKER

Doğum Yeri:DIYARBAKIR

Doğum Tarihi:05.01.1985

Medeni Hali:Bekar

Yabancı Dili:İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise :Ziya Gökalp Lisesi /2000-2002

Lisans :Dicle Üniversitesi/2003-2007

Yüksek Lisans :Dicle Üniversitesi/2008-2010