

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

**YENİ, RİJİT VE C₂-SİMETRİK KİRAL
MAKROSİKLLİKLERİN SENTEZİ VE
ENANTİYOMERİK TANIMA ÖZELLİKLERİNİN ¹H
NMR TİTRASYON YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ**

Deniz BARIŞ

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR
ARALIK-2009**

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

**YENİ, RİJİT VE C₂-SİMETRİK KİRAL
MAKROSİKLLİKLERİN SENTEZİ VE
ENANTİYOMERİK TANIMA ÖZELLİKLERİNİN ¹H
NMR TİTRASYON YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ**

Deniz BARIŞ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR. Halil HOŞGÖREN

KİMYA ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR
ARALIK-2009**

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı, sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN 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 her türlü sorunlarımla ilgilenen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın hocam Doç. Dr. Mahmut TOĞRUL'a ve aynı laboratuvarı paylaştığımız tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma ayrıca NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Dr. Cezmi KAYAN'a teşekkürlerimi sunarım.

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

Bu çalışmaya 106T395 nolu proje adı altında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a bu desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

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

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
I. AMAÇ	iv
II. ÖZET	v
III. SUMMARY	vi
1. GİRİŞ	1
1.1. MAKROSİKLIK AMİTLERİN SENTEZ YOLLARI VE UYGULAMALARI.....	1
1.2. ENANTİYOMERİK TANIMANIN ÖNEMİ	65
1.2.1. MOLEKÜLER TANIMA	65
1.2.2. ENANTİYOMERİK TANIMA VE GENEL PRENSİPLERİ	65
1.2.3. ENANTİYOMERİK TANIMA İÇİN TEMEL GEREKSİNİMLER	65
1.2.4. KİRAL SÜBSTİTÜENTLERİN HACİMLİLİĞİ	68
1.2.5. SINIRLI KONFORMASYONAL ESNEKLİK	69
1.2.6. YAPISAL TAMAMLAYICILAR.....	70
1.2.7. KİRAL MAKROSİKLIK RESEPTÖRLERİN SİMETRİSİ.....	71
1.3. MOLEKÜLER TANIMANIN NİCEL TAYİN YÖNTEMLERİ	76
1.3.1. BAĞLANMA SABİTİ K_{ass} 'NİN NMR VERİLERİNDEN HESAPLANMASI ...	76
1.3.1.1. GİRİŞ.....	76
1.3.1.1.1. Bölümün Konu Alanı.....	78
1.3.1.1.2. Oluşturulmuş Veri Seti	78
1.3.1.1.3. Stokiyometrinin Hesaplanması	80
1.3.1.2. GRAFİKSEL METOTLAR.....	81
1.3.1.2.1. Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) İşlemi	81
1.3.1.3. DENEYSEL HATALAR, GÜVENİLİRLİK VE SINIRLAMALAR	82
1.3.1.3.1. NMR Gözlemi	82
1.3.1.3.2. Çözelti Derişimleri	83
1.3.1.3.3. Özet.....	85
1.3.1.4. ÇOK KÜÇÜK VE ÇOK BÜYÜK K_{ass} 'LARIN ÖLÇÜLMESİ.....	85
1.3.1.4.1. Çok Zayıf Komplekslerin K_{ass} 'sı ($K_{ass} < 10 M^{-1}$)	85
1.3.1.4.2. Güçlü Komplekslerin K_{ass} 'sı ($K_{ass} > 10^5 M^{-1}$)	85
1.3.1.5. ÇEŞİTLİ KONULAR.....	88
1.3.1.6. YAVAŞ DEĞİŞ TOKUŞ SİSTEMLERİ	88
1.3.1.7. SONUÇ.....	88
2. MATERYAL VE METOD	90
3. BULGULAR	92
3.1. AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ	92
3.2. DİMETİL DİGLİKOLAT (DMG) SENTEZİ.....	92
3.3. N,N' -BİS[(1 <i>R</i>)-ETİL-2-HİDROKSİETİL]DİGLİKOLDİAMİD {(<i>R,R</i>)-1 AMİTDİOLÜ}	92

3.4. <i>N,N'</i> -BİS[(1 <i>S</i>)- <i>SEK</i> -BÜTİL(<i>S</i>)-2-HİDROKSİETİL]DİGLİKOLDİAMİD {(<i>S,S</i>)-1 AMİTDİOLÜ}	93
3.5. <i>N,N'</i> -BİS[(1 <i>S</i>)- İZOBÜTİL-2-HİDROKSİETİL]DİGLİKOLDİAMİD {(<i>S,S</i>)-2 AMİTDİOLÜ}	93
3.6. <i>N,N'</i> -BİS[(1 <i>S</i>)-BENZİL-2-HİDROKSİETİL]DİGLİKOLDİAMİD {(<i>S,S</i>)-3 AMİTDİOLÜ}	94
3.7. (9 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)- DİETİL-1,4,7,13-TETRAOKZA-10,16-DİAZASİKLOOKTADEKA-2,6,11,15-TETRAONE {MAKROSİKLIK (<i>R,R</i>)-2}	95
3.8. (9 <i>S</i> ,17 <i>S</i>)-Dİ- <i>SEK</i> -BÜTİL(<i>S</i>)-1,4,7,13-TETRAOKZA-10,16-DİAZA-SİKLOOKTADEKA-2,6,11,15-TETRAONE {MAKROSİKLIK (<i>S,S</i>)-4}	96
3.9. (9 <i>S</i> ,17 <i>S</i>)-DİİZOPROPİL-1,4,7,13-TETRAOKZA-10,16-DİAZA-SİKLOOKTADEKA-2,6,11,15-TETRAONE {MAKROSİKLIK (<i>S,S</i>)-5}	97
3.10. (9 <i>S</i> ,17 <i>S</i>)-DİBENZİL-1,4,7,13-TETRAOKZA-10,16-DİAZA-SİKLOOKTADEKA-2,6,11,15-TETRAONE {MAKROSİKLIK (<i>S,S</i>)-6}	98
3.11. NMR TİTRASYON DENEYLERİ	99
3.11.1. Makrosiklik (<i>R,R</i>)-2 ile (<i>R</i>)-Nea' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi	100
3.11.2. Makrosiklik (<i>R,R</i>)-2 ile (<i>S</i>)-Nea' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi	101
3.11.3. Makrosiklik (<i>S,S</i>)-4 ile (<i>R</i>)-Nea' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi	102
3.11.4. Makrosiklik (<i>S,S</i>)-4 ile (<i>S</i>)-Nea' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi.....	103
3.11.5. Makrosiklik (<i>S,S</i>)-5 ile (<i>R</i>)-Nea' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi	104
3.11.6. Makrosiklik (<i>S,S</i>)-5 ile (<i>S</i>)-Nea' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi.....	105
3.11.7. Makrosiklik (<i>S,S</i>)-6 ile (<i>R</i>)-Nea' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi	106
3.11.8. Makrosiklik (<i>S,S</i>)-6 ile (<i>S</i>)-Nea' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi.....	107
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	109
5.SPEKTRUMLAR.....	115
6. KAYNAKLAR.....	148
7. ÖZGEÇMİŞ.....	169

I. AMAÇ

Bu tez çalışmasında, ester ve amit fonksiyonel gruplarını birlikte bulunduran rijit ve C_2 -simetrik bir seri kiral makrosiklinin sentezi amaçlanmıştır. Enantiyoseçici reaksiyonlardaki olası geçiş hallerinin sayısını azalttığından dolayı genellikle avantajlı kabul edilen C_2 -simetrik moleküllerin sentezine özel önem verilmektedir.

Amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları olmalarından dolayı önemlidir. Enantiyomerik tanıma biyolojik moleküllerin temel bir özelliğidir. Örneğin, enantiyomerler arasındaki seçim yeteneği, çoğu enzim katalizli reaksiyon sistemleri için karakteristik bir özelliktir.

Bu çalışmada, birinci aşamada aminoalkoller sinton olarak kullanılarak oldukça modüler kiral makrosikliklerin sentezlenmesi; ikinci aşamada ise bu kiral makrosikliklerin protonlanmış amonyum tuzlarının enantiyomerik tanınmasında kullanılabilirliklerinin 1H NMR titrasyon tekniğiyle araştırılması amaçlanmıştır. Ester grubunun, taç eterler gibi amonyum tuzlarıyla güçlü kompleksleşme imkanı vereceği ve amit gruplarının makrosikliği rijit yapacağı bilindiği için bu grupların makrosikliğe yerleştirilmesi düşünülmüştür. Bu makrosikliklerin enantiyomerik tanıma faktörünü geliştirmek amacıyla C_2 -simetrisinde ve rijit olarak dizayn edilmesi amaçlanmıştır.

II. ÖZET

Moleküler seviyede kiralite çalışmaları modern kimyanın en temel konusu olmaya devam etmektedir. 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, halen saf kiral bileşiklerin çoğunun hazırlanması için yeterince pratik metotlar bulunamamıştır. Moleküler seviyede kiral tanımaya etki eden faktörleri tamamen anlamak için çok sayıda materyal 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 kiral amin ve protonlanmış kiral amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşı olmalarından dolayı ayrı bir öneme sahiptir. Supramoleküler kimyada bu amaçla kullanılan bileşiklerin başında kiral taç eterler, siklodekstrinler ve siklofanlar gelmektedir.

Bu çalışmada protonlanmış kiral amin bileşiklerinin enantiyomerik tanınmasında kullanılmak üzere amit ve ester fonksiyonel grubunu birlikte bulunduran, bir seri rijit ve C_2 -simetrik kiral makrosiklik sentezlenmiştir. Amit ve ester grupları sadece konuk olarak kullanılan kiral amin tuzlarının farklı modda bağlanması imkanı vermez; aynı zamanda konukçu kiral makrosikliği rijit kılar. Bu kiral makrosikliklerde, sinton olarak kullanılan amino alkollerin kolaylıkla değiştirilebilmesi, makrosikliğe önemli oranda modüler olma imkanı sağlar.

Bu çalışmada, amino alkol sintonlarını değiştirerek yüksek seyreltik ortam tekniği ile dört adet kiral makrosiklik ((*R,R*)-2, (*S,S*)-4, (*S,S*)-5 ve (*S,S*)-6) sentezlenmiştir. Bu kiral makrosikliklerle α -(1-naftil)etil amonyum perklorat tuzunun ((*R*)-Nea ve (*S*)-Nea) enantiyomerik tanınmasında ^1H NMR titrasyon tekniği kullanılmıştır. (*S,S*)-4 ve (*S,S*)-6 konukçuları kullanıldığında (*R*)-Nea ve (*S*)-Nea için enantiyomerik tanıma faktörü (ERF) değerleri ve kompleksleşme serbest enerji farkları sırasıyla $K_R/K_S=10.29$ ($\Delta\Delta G_O = -5.77 \text{ kJ.mol}^{-1}$) ve $K_S/K_R=3.63$ ($\Delta\Delta G_O = +3.19 \text{ kJ.mol}^{-1}$) olmak üzere yüksek tanıma değerleri gözlemlendi. Diğer taraftan (*R*)-Nea ve (*S*)-Nea'e karşı (*S,S*)-5 ve (*R,R*)-2 konukçularının ERF ve $\Delta\Delta G_O$ değerleri sırasıyla $K_S/K_R=1.34$ ($\Delta\Delta G_O = +0.72 \text{ kJ.mol}^{-1}$) ve $K_S/K_R=1.63$ ($\Delta\Delta G_O = +1.22 \text{ kJ.mol}^{-1}$) olmak üzere düşük olduğu görüldü. Bu çalışmada, kiral kavite büyüklüğü, sterik engelleyicilerin varlığı ve stereojenik merkeze yakınlığı ve sterik engelleyicilerin kiral olmasının enantiyomerik tanımayı (ERF: Enantiyomerik tanıma faktörü) artırdığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Konukçu-konuk kimyası, kiral makrosiklikler, enantiyomerik tanıma, NMR titrasyon, diamit-diester fonksiyonallitesi.

III. SUMMARY

Chirality studies at molecular level have started to become the most fundamental subject of modern chemistry. An important reason for wide interest in this field is chiral nature of most biomolecules and interaction of these molecules with the others. Most medicinal drugs and agricultural chemicals contain chiral molecules. While asymmetric synthesis has developed greatly in recent years, this method has not introduced a practical technique for preparing most of pure chiral compounds yet. A great deal of materials have been synthesized to understand completely factors effecting chiral recognition at molecular level. Knowledge gained through studying supramolecular chemistry by this respect has further importance since it enable to understand the factors that have impact on biological recognition events such as enzyme-substrate and antibody-antigen interactions. On the otherhand, enantiomeric recognition studies of chiral amine and protonated chiral amine are also important since these compounds are building blocks of biological molecules. The most widely used compounds for this purpose in supramolecular chemistry are chiral crown eters, cyclodextrins and cyclophanes.

In this study, a series of rigid and C_2 -symmetrical chiral macrocycles having both amide and ester functional groups were synthesized for using in enantiomeric recognition of protonated chiral amines. Amide and ester groups not only enable the chiral amine salts bind in different modes, but also they render host chiral macrocycle rigid. Since the aminoalcohols used as synthons in the chiral macrocycles can be changed easily, the macrocycles exhibit different modes of binding.

Four chiral macrocycles ((*R,R*)-2, (*S,S*)-4, (*S,S*)-5, (*S,S*)-6) were synthesized by changing synthons of the aminoalcohols and using high dilution technique. The chiral macrocycles were studied in enantiomeric recognition of α -(1-naphthyl)ethyl ammonium perchlorate salt ((*R*)-Nea and (*S*)-Nea) using ^1H NMR titration technique. When (*S,S*)-4 and (*S,S*)-6 hosts were used enantiomeric recognition factor (ERF) values and differences of complexation free energy of (*R*)- Nea and (*S*)- Nea were found as $K_R/K_S=10.29$ ($\Delta\Delta G_O = -5.77 \text{ kJ.mol}^{-1}$) and $K_S/K_R=3.63$ ($\Delta\Delta G_O = +3.19 \text{ kJ.mol}^{-1}$), respectively, and high recognition values were observed. On the other hand, ERF and $\Delta\Delta G_O$ values of (*S,S*)-5 and (*R,R*)-2 hosts versus (*R*)- Nea and (*S*)- Nea were $K_S/K_R=1.34$ ($\Delta\Delta G_O = +0.72 \text{ kJ.mol}^{-1}$) and $K_S/K_R=1.63$ ($\Delta\Delta G_O = +1.22 \text{ kJ.mol}^{-1}$), respectively, so recognition values were low. In this study, enantiomeric recognition factor (ERF) was increased by the largeness of the chiral cavity, presence of the bulky side arms and close of sterically hindered side arms to the chiral center.

Key words: Host-guest chemistry, chiral macrocycles, enantiomeric recognition, NMR titration, diamide-diester functionality.

1. GİRİŞ

1.1. MAKROSİKLIK AMİTLERİN SENTEZ YOLLARI VE UYGULAMALARI

Yeni kiral moleküllerin katalitik asimetric reaksiyonlarda kiral ligand olarak dizaynı ve sentezi modern organik kimyada en önemli amaçtır. Bu ligandlar, kolay bulunur başlangıç maddelerinden basit sentetik yollarla kolayca hazırlanabilir. C_2 -simetrik moleküllerin enantioselektif reaksiyonlarda olası geçiş durumları sayısını azalttığı düşünüldüğü için bu tür yapıların sentezine ayrı bir önem verilmiştir. C_2 simetrik moleküllere örnek olarak Taddoller ve Binoller gibi dioller, diaminler, bissülfonamidler ve bisoksazolinler vs. verilebilir. Bununla birlikte bu sınıf 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.¹

Kimyasal ve biyolojik bilimlerde çok az konu, kiralite kadar dikkat çekmektedir. Kiralite, aminoasitler, karbonhidratlar, DNA ve proteinler dahil yaşamın tüm yapı bloklarının özgün bir özelliğidir. Bu yüzden yaşamın temel bir özelliğini oluşturmaktadır.

Kiral analiz veya enantiyomerik fazlanın güvenilir olarak saptanması, asimetric sentezin gelişmesi açısından önemlidir. Farmasötik ve ilgili endüstrilerde enantiyomerik saflık hakkında hızlı ve etkili bilgiler sağlayan güvenilir ve doğru analitik metotlara çok büyük bir ihtiyaç vardır. Klasik olarak kiro-optik metotlarla birlikte NMR, GC, HPLC ya da kapiler elektroforez şimdiye kadar kiral analizde kullanılan en önemli kromatografik ve spektroskopik tekniklerdir. Günümüzde yetkililer, ilaç lisansı alınmadan önce enantiyomerik saflığın en az iki alternatif ve bağımsız ölçümlerinin yapılmış olmasını şart koşmaktadır. Eğer bu iki klasik metot başarısız olursa yasal zorunluluğun yerine getirilemeyeceği açıktır. Bu nedenle yeni alternatif analiz tekniklerinin geliştirilmesine büyük bir ihtiyaç bulunmaktadır. Bu problemler, enantiyomerik saflığın tespit edilmesi için yeni metotların gerekli olduğunu göstermektedir. Yeni bir metot veya teknik (i) klasik tekniklerle ilişkili problemleri hesaba katmak, (ii) hızlı ve etkin olmak, (iii) doğruluk ve hassasiyette klasik metotlarla yarışabilmeli ve (iv) endüstride kolayca bulunabilen analitik ekipmanı kullanmalıdır. Ayrıca kullanımı ekonomik ve basit olmalıdır.²

Kiralite, doğadaki ve bilimdeki en önemli kavramlardan biridir. Biyolojik sistemlerdeki moleküllerin ezici bir çoğunluğu kiraldır. Yani kimyasal yapıları ayna görüntüleriyle çakışmaz. Ayrıca doğa bunların çoğunu enantiyomerik saflıkta üretir. Organik ve farmasötik kimya, istenilen enantiyomerin ana ürün olduğu ve diğer enantiyomerin olabildiğince bastırıldığı enantioseçici (asimetric) sentezler için sentetik metotlar bulmak amacıyla son

yıllarda önemli gelişmeler kaydetmiştir. Bu işlem, ancak enantiyomerik geçiş hallerini ilke olarak değişik enerjiye sahip olan diastereomerik geçiş hallerine dönüştüren kiral bir referans ile etkileştirilerek yapılabilir. Bu yüzden düşük enerjili geçiş hali üzerinden yürüyen reaksiyonun daha hızlı gerçekleşmesi nedeniyle ilgili enantiyomerin ürün karışımındaki oranı daha yüksek olur.

Kimyasal sentez her zaman etkili analitik metotlarla birlikte yürütülmelidir. Asimetrik sentezde kiral tanımda gerekli olan; yani enantiyomerik ve dolayısıyla enerjisi eşit olan formların ayrılması için gerekli teknikler vardır. Bu tekniklerin iki temel amacı vardır:

1. İçinde buldukları karışımda enantiyomerlerin oranının bulunması (enantiyomerik fazlalık, ee).
2. Bir karışımdan izole edilen bir enantiyomerin mutlak konfigürasyonunun saptanması (AC).

Kiral tanıma amacıyla kullanılan en önemli tekniklerden biri analitik ya da preparatif GC ve HPLC kromatografisidir. Kapiler elektroforez de giderek önem kazanmaktadır. Tarihsel olarak en eski metot, optik dönmeyi gözlemlemektir. Bu metot sonradan optik rotatory dispersiyon (ORD), elektronik sirküler dikroizm (ECD) ya da çok daha yakın zamanlarda vibrasyonel sirküler dikroizm (VCD) gibi birçok kiroptik tekniğe dönüşmüştür. Kütle spektroskopisi bu alana katkıda bulunabilir, ancak NMR spektroskopisi daha yaygındır; çünkü cihaz her kimya bölümünde bulunabilen bir cihazdır. Genel olarak NMR tekniği, kolay, hızlı ve nispeten ucuzdur. NMR yardımcı maddeleri, enantiyomerleri aynı orandaki bir diastereomer çiftine dönüştürmek için ilgili substrat molekülleriyle kovalent bağ oluşturan kiral reaktifler olabilir. Diğer deney tekniklerinde yardımcı maddeler, kiral çözücüler, kiral stasyonier faz (örneğin Pirkle'nin kiral stasyonier maddesi, CSA), Ln^{+3} tris- β -dionatlar gibi kiral metal kompleksler (kiral lantanit kaydırma reaktifleri, CLSR; $Ln = Eu, Pr, Yb$ vb.), dirodium tetrakarboksilat kompleksleri ya da diğer organometalik sistemlerdir. Siklodekstrinler, kaliksarenler, kiral stasyonier faz olarak kromatografi tekniklerinde kullanılmaktadır. Birçok teknik arasından hangisinin seçileceği, substrat molekülünün özellikle kiral grupla etkileşime giren bazı fonksiyonel gruplarının varlığı ya da yokluğu durumuna göre büyük oranda yapısına bağlıdır.³

Kiralite çoğu biyolojik moleküllerin temel özelliğidir. Kiral tanıma, yaşamsal sistemlerin çok önemli proseslerinden biri olduğu için yaygın olarak çalışılmaktadır. Kiral tanıma ve optik değiştirme özellikleri olan floresan kiral yapay reseptörlerin geliştirilmesi, bu maddelerin yüksek hassasiyetleri; farmasötik analiz, biyolojik katalizlemede potansiyel uygulamaları nedeniyle giderek artan bir dikkat çekmektedirler. Birçok kiral maddenin

kimyasal ve çok önemli biyolojik aktiviteleri stereokimyelerına bağlıdır. Enantiyoselektif reseptörlerin dizaynı, sentezi ve yapısal aktivite ilgileri hala araştırmaların çok önemli bir alanını oluşturmaktadır. Son zamanlarda kiral moleküllerin tanıma yetenekleri ile moleküler reseptörlerin sentezinin geliştirilmesi için çok fazla zaman harcanmıştır.

Aminoasitler biyolojik özellikleri sebebiyle istenen kiral yapay reseptörlerin yapımında kiral sinton olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Makrosiklik yapılar, asiklik benzerlerine kıyasla yüksek derecede preorganizasyon yeteneklerinden dolayı yapay reseptörler olarak araştırmalarda önemli derecede dikkat çekmektedirler. Çok sayıda yapay kiral reseptör sentezlenmiş ve yaygın bir şekilde çalışılmıştır. Fakat kiral floresan makrosiklik reseptörlerin sentezi ve kiral tanımaları nadiren rapor edilmiştir.⁴

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 oluşturlar. Her ne kadar bu etkileşimler tek başlarına ele alındığında, kovalent bağlara göre zayıf olsa da bu bağ türlerinin eş zamanlı, birlikte etkisi çok yüksek kararlılıkta olan komplekslerin oluşmasını sağlar.

Aminler ve sübtitue amonyum bileşikleri, doğal canlı sistemlerde bulunan en önemli moleküller arasındadır. Ayrıca kimyasal, farmasötik ve boya endüstrilerinde ara ürün ve sentetik ürün olarak kullanılırlar. Bu bileşiklerin yapay reseptörlerle enantiyomerik tanınması, enantiyomerik saflıktaki aminlerin hazırlanması, ayrılması, analizi ve aminlerin biyolojik sistemlerle etkileşim mekanizmasının açıklanması kritik önem taşırlar. Aminler, aminoasitler ve ilgili bileşikler için sayısız kiral makrosiklik reseptörler geliştirilmiş olsa da kiral aminler ve amonyum türevleri için potansiyel tanıma yeteneğine sahip reseptörlerin rasyonel dizaynı hala ilgi çekmektedir.

Kiral tanımda kullanılan birçok sentetik reseptör türleri arasında kaliksarenler, bağlanma etkinliği ve seçicilik yönünden birçok avantaj sağlamaktadırlar. Fenolik oksijenler yoluyla alt kenara kiral sübtitüentlerin takılması ya da kaliksaren içerisine sinton sokulması yoluyla yapay reseptörlerin kiral olması sağlanır. Kaliksaren temelli kiral reseptörler, enantiyomerlerin hazırlanması, ayrılması ve analizinde potansiyel uygulamalara sahiptirler. Bu bağlamda kiral kaliks[4]aren türevlerinin sentezi ve kiral tanıma özellikleri üzerine yapılan çalışmalar oldukça ilgi çekmektedir.

Kiral sübtitüent taşıyan kaliksarenlerin sentezi ilk olarak Shinkai ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır.⁵ Bu sentez, kaliks çıkıntularından birine kiral birimler takılarak

hazırlanmıştır. Kullanılan en popüler kiral yapı blokları arasında aminoasitler, peptitler, aminoalkoller, şekerler, tartarik asit esterleri, binaftil, glisidil, mentol ve guanidinyum grupları, asimetric özelliklere sahip kaliks[4]arenler elde etmede birçok çeşitlilik imkanı sağlarlar. Birçok kiral kaliks[4]aren türevleri, akiral katyonlar ve anyonlara karşı önemli derecede tanıma özellikleri gösterirler. Daha ilginç, bunlardan bazıları; aminler, organik amonyum tuzları, aminoalkoller ve aminoasitler gibi kiral konuklar için önemli derecede kiral tanıma ve ayırt etme özelliği gösterirler.⁵

Enantiyomerik tanıma, yaşayan organizmalarda enantiyomerin bir formunu diğer kiral konukçudan ayırmada temel prosestir. Enantiyomerik ayırt etmeye örnek olarak; enzim-substrat etkileşmesi, immünolojik yanıt, ilaç etki mekanizması ve genetik bilginin depolanıp bilgiyi çıkarma gibi birçok doğal proses verilebilir. Yapay reseptörlerin kiral tanıma özelliklerinin geliştirilmesi, ilaç kimyasında; kiral analiz, biyolojik kataliz ve kiral algılamadaki potansiyel uygulamaları nedeniyle artan bir öneme sahiptir. Birçok kiral maddenin kimyasal ve çok önemli biyolojik aktiviteleri, stereokimyasılarına bağlıdır. Enantiyoselektif reseptörlerin dizaynı, sentezi ve yapısal aktiviteleri, araştırmaların hala önemli bir konusudur. Son yıllarda kiral moleküllerin tanınması ile ilgili olarak moleküler reseptörlerin sentezinin geliştirilmesine çok emek harcanmıştır.

Amin ve protonlanmış amin bileşiklerinin enantiyomerik tanıma çalışmaları, biyolojik moleküllerin temel yapı taşları olmalarından dolayı önem kazanmıştır. Aminoasitler doğal yaşam sisteminde proteinlerin yapıtaşlarıdır. Cram ve arkadaşlarının enantiyomerik tanımda kiral makrosiklik ligandların kullanımına yönelik araştırmalarda öncülük etmelerinden beri çok sayıda kiral yapay reseptör sentezlenmiş ve çalışılmıştır.^{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 yapıli makrosiklikler doğada yaygın olarak bulunmaktadır. 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 bileşik sentezlenmiştir. Fakat bunlarla çok az kiral tanıma çalışmaları yapılmıştır.^{6b}

Kiral tanıma kavramı ve kiral bileşiklerin rezölüsyonu son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Bu durum, kiralitenin ilaç kimyasındaki öneminden ve moleküler tanımanın biyolojik olaylardaki daha genel etkisinden ötürüdür. Şimdiye kadar enantiyomerik saflığı analiz etmenin en uygulanabilir yolu kiral sabit fazlar içeren GC ve HPLC kromatografisidir.

Burada enantiyomerler gaz ve sıvı fazda bir immobilize asimetric yapı tarafından tanıma farklarına göre ayrılır.

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

Kromatografik seçiciliği açıklayan formülasyonlar ve modeller, literatürde çok sayıda vardır. Böyle bir model Ogston'un üç-nokta bağlanma modelidir.⁷ Ancak bu model oldukça kalitatiftir, stereoseçici işlemin kantitatif ve enerjetik modeliyle ilgili sınırlı bir bilgi sunmaktadır.

Kiralite, genellikle moleküllerin kiral ya da akiral olmaları şeklinde ifade ediliyorsa da Avnir ve çalışma arkadaşları yapıların kiral içeriğinin, sürekli kiralite ölçümü (CCM) kavramı ile ölçülebildiği yeni bir yaklaşım başlatmıştır. Sürekli kiralite asimetric merkezden molekülün geometrik sınırına kadar olan uzaklıkların ortalaması alınarak, molekül yapısından hesaplanır. Bu yüzden kimyasal etkilerden bağımsız, tamamen geometrik bir ölçümlemedir. Bu yaklaşımın önemli bir başarısı, kiral bileşiklerin ayrılma büyüklüklerini ve kimyasal özelliklerini tahmin edebilmesidir.

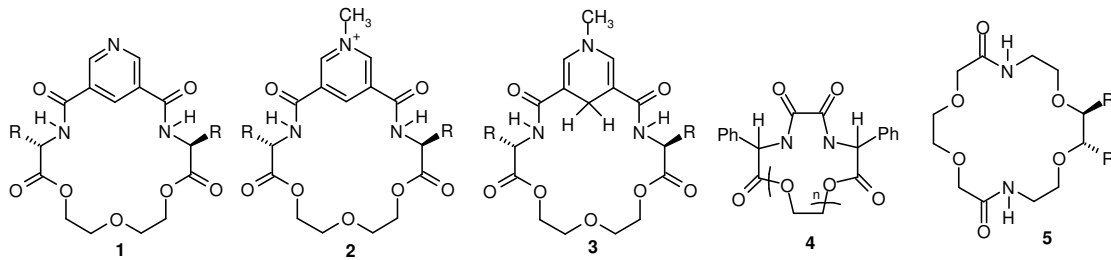
Kiral tanıma reaksiyonları, moleküler tanımanın daha geniş alanına ait bir alt küme olarak düşünülebilir. Bu nedenle kiral tanıma, bir kiral bileşiğin iki enantiyomeri arasındaki bağlanma Gibbs serbest enerjisinin farkından ($\Delta\Delta G$) hesaplanır. Kiral tanımanın büyüklüğü, entalpik ($\Delta\Delta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

Konuk-konukçunun moleküler tanınmasında; kiral saflaştırma, enantiyomerlerin rezülasyonu, asimetric kataliz reaksiyonları, aminoasitlerin ve şekerlerin tek formunu içeren çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik proseslerde çok önemlidir. Bu nedenle, bu bileşiklerin dizaynı, sentezi ve enantiyomerik tanımda kullanımları, araştırmacıların büyük dikkatini çekmiştir. Özellikle optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin kiral bileşikleri enantiyoselektif tanımları 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. Kiralite, α -aminoasitlerin aza ve diaza makrosiklik polietere yan gruplar olarak takılmasıyla da

hazırlanabilir. Kiral makrosiklik taç eterler arasında çeşitli aza taç eterler, aminoasitlerden sentezlenmiştir ve enantiyomerik tanıma özellikleri çalışılmıştır.⁸

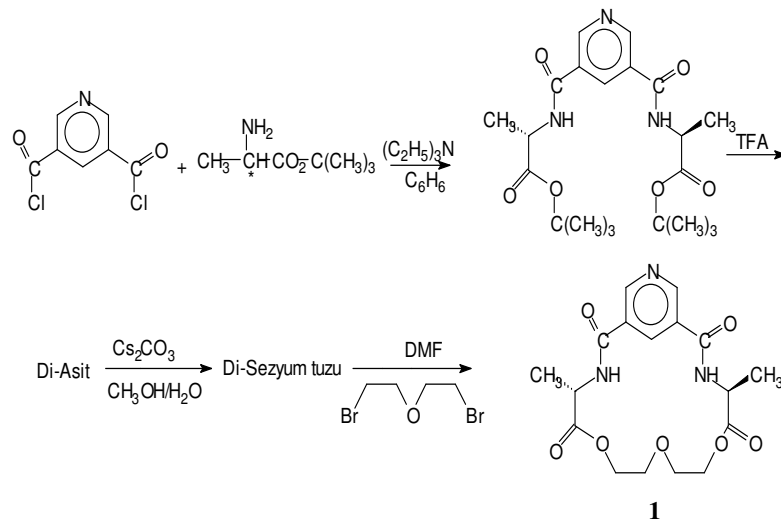
Sentetik makrosiklik multidentat ligandların önemli bir özelliği, çok çeşitli metal, amonyum ve diazonyum katyonları ile kompleksleşmeleri; bir diğer önemli özelliği ise birbiri ile yakın özellikli katyonlardan birine karşı gösterdikleri seçiciliktir.⁹ Örneğin 18-crown-6, su veya metanol içinde K^+ iyonu ile, diğer alkali metal katyonlarından herhangi birinden daha kararlı kompleks verir.¹⁰ Biyolojik fonksiyonların birçoğu, aynı zamanda katyon kompleksleşmesi içerir. Hemin, klorofil, vitamin B-12 ve diğer birçok molekül hayati önemi olan metal içeren komplekslerdir. Doğada enzimler katalizlemeyi önemli derecede seçici olarak yaparken; katalizledikleri reaksiyonlar her zaman aynı şekilde cereyan eder.

Kimyacılar Pedersen'in¹¹ 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.¹²⁻¹⁶ Siklodekstrinler olarak bilinen doğal makrosiklik polişekerler kiral tanıma gösterirler. Enzim modeli olarak davranırlar.¹⁷⁻¹⁹ İlk sentetik kiral makrosiklik bileşikler 1972'de Wudl ve Gaeta tarafından rapor edilmiştir.²⁰ 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.²¹ Bundan çok kısa süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri kiral taç eterlerin sentezi üzerine çalışmalarını yayımladılar.¹³⁻¹⁶ Joliey, Bradshaw ve Izatt tarafından yayımlanan derlemede⁹, 1980'in sonuna kadar olan kiral makrosiklik ligandlar üzerine olan sentetik çalışmalar özetlenmiştir. Derlemede, binaftil birimleri içeren makrosiklik ligandlar, 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. Derlemede verilen kiral makrosiklik amitlerin (1-5) yapıları şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Farklı tasarımı kiral makrosiklik amitler.

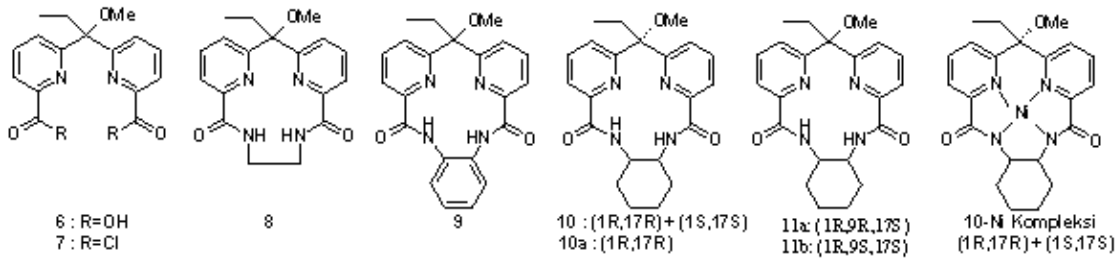
1 nolu bileşik L-alanin *tert*-bütil esteri ve 3,5-piridindikarbonil klorürle benzen içinde, trietil amin varlığında şema 1'e göre sentezlenmiştir. Trifloro asetik asit ile muamele edip *tert*-bütil grupları uzaklaştırılarak optikçe aktif diamit elde edilir. Halka kapanması ise diasitin sezyum tuzunun DMF içinde bis(2-bromoetil) eter ile etkileştirilmesi ile sentezlenir. Optikçe aktif makrosiklik ligandın optik çevirme açısı $[\alpha]_D^{20} = -94^\circ$ ($c=0.95$, DMF) olarak bildirilmiştir. **1** nolu makrosiklik, dihidropiridin türevi **3**'ü vermek üzere indirgenir ve metillenir. Yukarıda sentezlenen dihidropiridin crownları Kellogg tarafından bir çok aromatik ketonun asimetrik indirgenmesinde kullanılmıştır. Bu makrosikliklerle asimetrik indirgemedede optik verim %86'ya kadar ulaşmıştır.¹⁵



Şema 1: **1** nolu makrosiklik amitin sentez şeması.

Moberg ve araştırma grubu, kiral makrosiklik ligandların yeni bir sınıfı olarak 2,2'-dipiridilmetan birimi içeren makrosiklik amitlerin sentezi ve yapılarını çalışmışlardır.²²

Dipiridilmetanamit birimi içeren tetraaza 13 üyeli halkaların yeni bir sınıfı olarak bu bileşikler (**6-11**), 1,2-diaminler ile 1,1-bis[6-(kloroformil)-2-piridil]-1-metoksipropanın kondensasyonu ile sentezlenmişlerdir. Trans-1,2-diaminosikloheksanın kullanımı ile kiral makrosiklik amit elde edilirken, cis izomeri iki diastereomerik psedokiral bileşiği vermiştir. Kiral ligand amit protonlarının kaybıyla Ni^{II} ile kare düzlem kompleks vermiştir. (*R,R*)- ve (*R,S*)-diaminosikloheksandan türetilen iki makrosiklik dipiridil metan amitin sırasıyla **10a** ve **11a** ve 1,1-bis(6-karboksi-2-piridil)-1-metoksipropan **6**'nın yapıları X-ışınları kırınımı ile aydınlatılmıştır.



Şekil 2. **6-11b** bileşikleri ile **10** bileşiğinin Ni^{II} kompleksinin yapıları.

6'nın monohidratının kristal yapısında dipiridilmetan birimine bağlı iki aromatik halkanın birbirine göre hemen hemen dik durumda olmalarıyla, anti konformasyonda buldukları tespit edilmiştir. **10a** ve **11a**'nın kristalleri, sırasıyla kristalografik olarak bağımsız iki ve üç molekül içerdiği bulunmuştur. Bu beş makrosikliğin tamamı kase biçimine oldukça benzerdirler. Fakat çok az konformasyonel farklar gösterirler. ¹H NMR çalışmaları, çözeltilerde benzer konformasyonları sürdürdüklerini göstermiştir.

Sentetik makrosiklik ligandlar, yaygın kimyasal ve biyokimyasal uygulamalarından ötürü büyük dikkat çekmiştir.²³ Disimetrik ligandların özel önemi, kiral ayırma ve asimetric sentezlerde daha iyi kiral tanıma yapabilmeleridir.²⁴ Piridin ve bipiridin birimleri, genellikle makrosiklik iskelete, geçiş metal iyonları ile kolayca kompleks vermelerinden ötürü yerleştirilir.²⁵ Bu heterosiklikleri inşa bloku olarak bulduran makrosiklik ligandların sentezi için çok sık kullanılan yöntem, heterosiklik biskarboksilik asit türevleriyle diamminlerin, makrosiklik piridin²⁶ veya bipiridin diamitleri²⁷ vermek üzere kondensasyonunu içerir. Benzer şekilde aminoasit türevlerinin makrosiklik içine sokulmasıyla kiral amit türevleri elde edilir.²⁸ 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.²⁹ Amit türevleri genel olarak bir metal iyonu ile kompleksleşmeden önce aza-crown eterleri vermek üzere aminlere indirgenirler.³⁰

Moberg ve diğerleri çalışmalarında dipiridil metan³¹ birimi içeren makrosiklik bileşiklerin kristal yapıları yanında 1,1-bis(6-karboksi-2-piridil)-1-metoksipropan **6**'nın kristal yapısını da verdiler. Değişik metal iyonlarıyla 6 üyeli şelat³² 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.^{33,34} Şimdiye kadar yayımlanmış bu tip birkaç makrosiklik

bileşiklerde sp^3 karbonu ya kolayca hidrolize uğrayan bir ketal grubu, ya da oksidasyona karşı kararsız olan bir sekonder alkol grubu içerdiğinden kolayca tekrar hibritleşebilir.

Moberg ve diğerleri ligandları hazırlamak için değişik 1,2-diaminleri, 1,1-bis [6-(kloroformil)-2-piridil]-1-metoksiopropan **7** ile toluen veya CH_2Cl_2 içerisinde, Et_3N varlığında yüksek seyreltiklik koşulları altında kondense etmişlerdir. **6** nolu bileşik asit klorürüne çevrilerek^{33d} **7** nolu bileşik elde edilmiştir. **7** nolu bileşik ile de 1,2-diaminoetan ve 1,2-aminobenzenin kondensasyonu, sırasıyla makrosiklik **8** ve **9** nolu amitleri verir. Bu bileşikler sırasıyla %72 ve %78 ham verimlerle elde edilmiştir. Kiral türevler, bu metodun uygulanmasıyla kirial 1,2-diaminler kullanılarak kolayca elde edilebilir. **10** nolu rasemik amit, **7** nolu bileşik ile trans-1,2-diaminosiklohegzandan %73 verimle; **10a**'nın *R*-enantiyomeri -27°'lik optik çevirme açısıyla (-)-(*R,R*)-diaminosiklohegzandan benzer şekilde elde edilmiştir. Beklenildiği gibi cis-diaminosiklohegzandan iki diastereomer **11a** ve **11b**'nin ¹H NMR spektrumundan 5:1 oranında meydana geldiği bulunmuştur. Fazla olan izomerin X-ışınları kristalografisi, **1R**, **9R**, **17S** konfigürasyonunda olduğunu göstermiştir. Ligandların ve komplekslerinin yapıları IR spektroskopisi, NMR spektroskopisi ve X-ışınları kristalografisi ile aydınlatılmıştır.

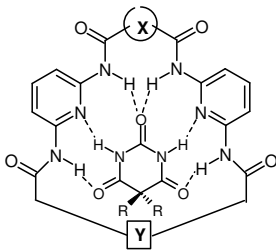
Chang ve araştırma grubu barbitürat sınıfı ilaçlar için kuvvetli selektivite gösteren bir seri sentetik reseptör hazırlamışlardır.³⁵ Bu reseptörlerin dizaynı iki tane 2,6-diaminopiridin grubunun isoftalik asit bağlayıcıları vasıtasıyla bağlanmasına dayandırılmıştır. X-ışınları kristalografik, ¹H NMR spektroskopisi ve substrat bağlanma çalışmaları, reseptör ve substratı arasında 6 hidrojen bağının meydana geldiğini doğrulamıştır. En kuvvetli bağlanmanın ($K_{ass} \approx 10^5 M^{-1}$) 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.³⁶ 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^{37,38}, 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.³⁹ Aynı zamanda bir seri barbitürat ve ilgili substratların kompleksleşme özellikleri, kristal yapı belirlenmeleri ve temsili reseptör ve kompleksi rapor edilmiştir.

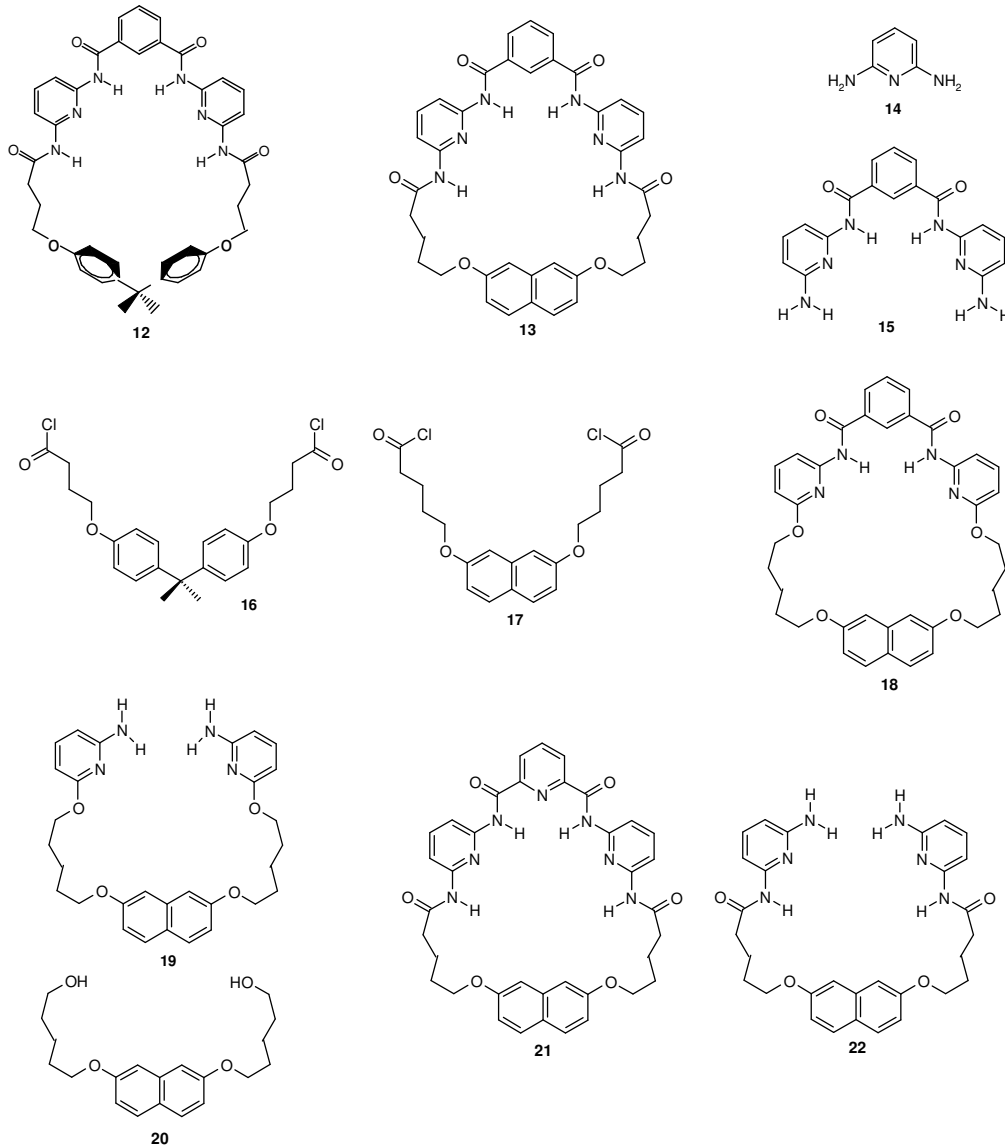
Barbitüratların yatıştırıcı ve antikonvulsan⁴⁰ olarak yaygın kullanımı, onları moleküler çalışmalar için cazip hale getirmiştir. Barbitüratlar, moleküler tanımda hidrojen bağının rolünün sistematik incelenmesine olanak veren; iyi tanımlanmış fonksiyonel gruplar içeren rijit substratlardır.

Hem ilaçların analizi, hem de biyolojik çözeltilerden uzaklaştırılmaları, sentetik reseptörlerin olası uygulamaları açısından da ilgi çekicidir.⁴¹ 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 çalışmaları⁴², makrosiklik bir kavite içerisinde uygun bağlayıcı gruplar (X ve Y) ile kalan altı hidrojen bağlayıcı grubun iki tane 2,6-diaminopiridin birimiyle kompleksleşebileceğini göstermiştir (Şekil 3). 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 bir çok modifikasyonuna olanak sağlayacağından dolayı kritiktir. Bu kriter, **12** ve **13** yapısındaki barbitürat reseptörlerinde, kolayca diasit klorürüne çevrilebilen isohtalik 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 3. Barbitürat bağlanma yerlerinin şematik gösterimi.

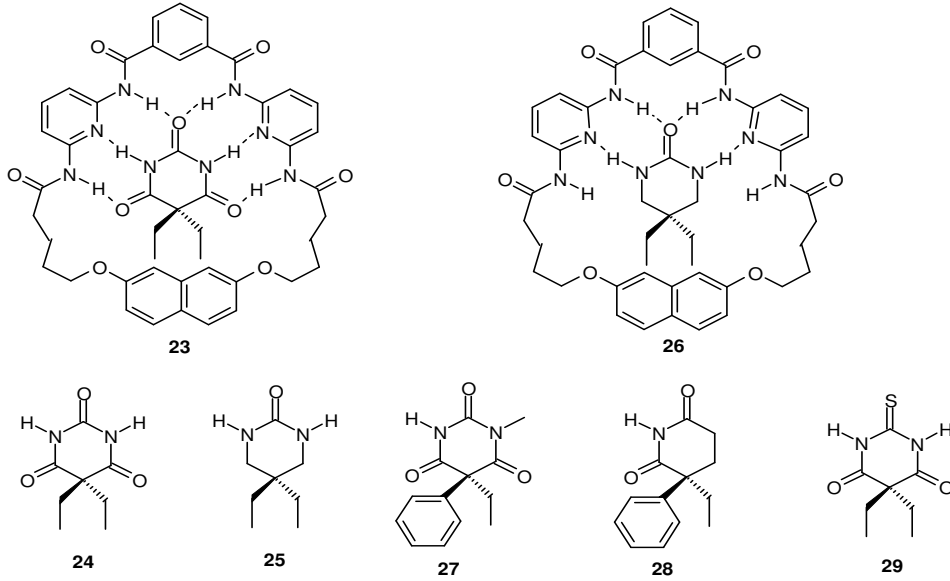
12-22 nolu bileşiklerin yapıları Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. 12-22 nolu bileşiklerin yapıları.

Reseptörlerin kompleksleşme özellikleri ^1H NMR spektrumları ile incelenmiştir. CDCl_3 içindeki reseptör ve tamamlayıcı barbitürat substratlarının arasındaki etkileşim NMR titrasyon deneyleriyle, **23** nolu yapıdaki hekza-hidrojen bağlı kompleksin oluşumuyla uyumlu olarak, ^1H NMR spektrumlarında hem reseptör hem de substratın karakteristik değişimleri gözlenir. Barbital konsantrasyonunun fonksiyonu olarak, amit NH'nin veya izoftaloil 2-H rezonansının kimyasal kaymasının ölçümü konukçuyla konuk arasında titrasyon eğrisinde 1:1 stokiometrisinde keskin bir doyum noktası gösterir. Bu sonuçlar çok kuvvetli bir kompleksin oluşumu ile uyumludur. Fakat bağlanma sabitinin belirlenmesi için ^1H NMR verilerinin kullanımına izin vermez.

Bu nedenle barbital **24** ile **12** ve **13** nolu bileşikler arasındaki bağlanma, fluoresans ya da UV-Görünür spektrometresi ile takip edilmiştir. **24**, **25**, **27**, **28**, **29** substratlarının; **12**, **13**, **18** ve **21** nolu reseptörlerle birleşme sabitleri Tablo 1’de verilmiştir. **26** nolu yapıda ise siklik üre türevinin potansiyel hidrojen bağı gösteren yapısı verilmiştir. Hidrojen bağı yapan grupların substrat ya da reseptörden birinden seçici olarak uzaklaştırılması, **25** nolu siklik üre yapısında olduğu gibi önemli bir stratejidir.⁴³



Şekil 5. 23-29 nolu bileşiklerin yapıları.

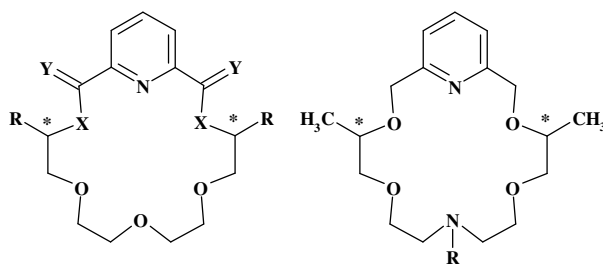
Özet olarak araştırmacılar yarı rijit bir reseptörün içine hidrojen bağı yapan grupların dikkatli yerleştirilmesinin; bu substratların hidrojen bağı yapma karakteristikleri ve tamamlayıcı biçimleriyle, kuvvetli ve seçici kompleksleşmesine neden olduğunu göstermişlerdir. X-ışınları yapısal çözümleri ve sentetik modifikasyonların kombinasyonları moleküler tanıma proseslerindeki bağımsız etkileşimlerin her birinin doğasının iç yüzünü anlamayı sağlayabilir.

Tablo 1. **24, 25, 27, 28, 29** substratlarının **12, 13, 18** ve **21** nolu reseptörlerle bağlanma sabitleri.

Çözücü	reseptör	substrat	$K_{\text{ass}}(\text{M}^{-1})$
CH ₂ Cl ₂	12	barbital 24	$(6.0 \pm 1.4) \times 10^5$
CH ₂ Cl ₂	13	barbital 24	$(2.5 \pm 0.7) \times 10^5$
CH ₂ Cl ₂	21	barbital 24	$(4.1 \pm 0.3) \times 10^4$
CDCl ₃	13	siklik üre 25	$(4.0 \pm 1.1) \times 10^2$
CDCl ₃	18	barbital 24	$(3.1 \pm 0.8) \times 10^2$
CDCl ₃	12	merfobarbitol 27	$(6.8 \pm 1.2) \times 10^2$
CDCl ₃	13	merfobarbitol 27	$(4.9 \pm 1.1) \times 10^2$
CDCl ₃	13	DL-glutetimit 28	$(8.7 \pm 1.8) \times 10^2$
CDCl ₃	13	tiyobarbital 29	$(7.4. \pm 1.5) \times 10^2$

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.⁴⁴

Bu araştırmacılar piridino-18-crown-6 tipinde 11 yeni makrosiklik **30-40** (Şekil 6) hazırlamışlardır.



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

31, X = NH; Y = S; R = benzil (S,S)

32, X = NH; Y = H₂; R = benzil (S,S)

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

34, X = NH; Y = S; R = fenil (S,S)

35, X = NH; Y = H₂; R = fenil (S,S)

36, X = NCH₃; Y = O; R = fenil (S,S)

37, X = NCH₃; Y = S; R = fenil (S,S)

38, X = NCH₃; Y = H₂; R = fenil (S,S)

39, R = H (S,S)

40, R = C(O)CH₃ (S,S)

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

İki amit (**30**, R=Benzil; **33**, R= fenil), N-metilamit (**36**, R=fenil), iki-tiyoamit (**31**, R=benzil; **34**, R=fenil), N-metiltiyoamit (**37**, R=fenil), iki-amin (**32**, R=benzil; **35**, R=fenil), N-metilamin (**38**, R=fenil) grupları içeren dokuz diazapiridino-crown ligandı hazırlanmıştır.

Uygun kiral diamin ile dimetil 2,6-piridin dikarboksilat (veya 2,6-piridin-dikarbonildiklorür), *O,O'*-dimetil-2,6-piridin dikarbotiyoat veya 2,6-piridin dimetilditosilat ile etkileştirilerek bu makrosiklikler hazırlanmıştır. Makrosiklik diamitler Lawesson reaktifi kullanılarak makrosiklik ditiyo amitlere çevrilmiş ve bu makrosiklikler diaminlere indirgenmiştir. Yeni simetrik süstitüe dimetil azapiridino-18-crown-6 ligandı (**39**) ve N-asetil türevi (**40**) 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 (**31**, **34** ve **37**) X-ışınları analizleri (özellikle **37** bileşiği durumunda) S ve N atomlarının piridin halka düzleminden oldukça uzaklaştığını göstermiştir. **37**'nin optik dönmesinin konformasyonel değişimlerden ötürü zamanla değiştiği tespit edilmiştir. **37**'nin ilgili konformasyonları X-ışınları kristalografisi, moleküler mekanik ve ¹H NMR spektrumları ışığında tartışılmıştır.

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.

Araştırmacıların enantiyomerik tanımadaki ilgileri, kiral organik amonyum tuzları ile kiral makrosiklik bileşiklerin etkileşimleri üzerinde yoğunlaşmıştır.⁴⁵⁻⁴⁹ Cram ve araştırma grubunun enantiyomerik tanımda kiral makrosiklik ligandların kullanımı üzerine yaptıkları öncü çalışmalarından beri²¹, bir çok kiral makrosiklik sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu derleme haline getirilmiştir.⁴⁸⁻⁵¹ Huszthy ve araştırma grubu son yıllarda organik amonyum tuzları ile piridin içeren kiral makrosikliklerinin etkileşimleriyle özellikle ilgilenmişlerdir.⁴⁵⁻⁴⁹ Bu tip crown eterler, araştırmacılar tarafından belirli durumlarda belirgin enantiyomerik tanıma gösterdikleri ve aynı zamanda organik amonyum tuzlarıyla kuvvetli kompleksler oluşturdukları için seçilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁹ Bunun için diester^{45,46,49} (X=O, Y=O, R= alkil, fenil), ditiyonester⁴⁵ (X=O, Y=S, R= metil) ve ester olmayan^{45,48,49} (X=O, Y=H₂, R= alkil, alkenil, benzil, fenil) piridino 18-crown-6 ligandlar çalışılmıştır (Şekil 6).⁵¹ Bu araştırmacılar seçilmiş kiral organik amonyum tuzları ile kiral piridin içeren makrosikliklerin enantiyomerik tanınmasından sorumlu faktörleri anlamak, ölçmek ve aydınlatmak etmek için konuk enantiyomerleri tanımda arzu edilen saklı bilgilere sahip olan yeni kiral konukçular sentezlenmişlerdir.⁴⁶⁻⁴⁹ Bu araştırmacılar bu kiral ligandlar için konukçu-konuk etkileşimlerini ¹H NMR spektroskopisi,⁴⁵⁻⁴⁹ kalorimetrik titrasyon,⁴⁵ X-ışınları kristalografisi^{45,47,48} ve

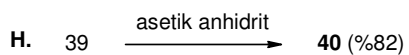
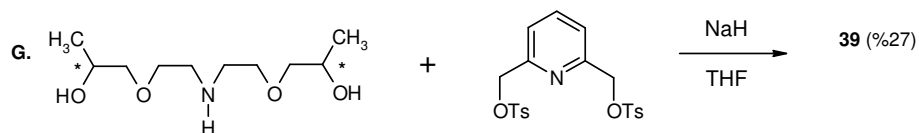
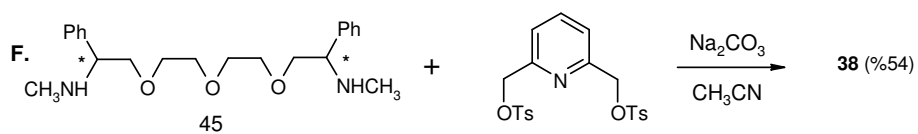
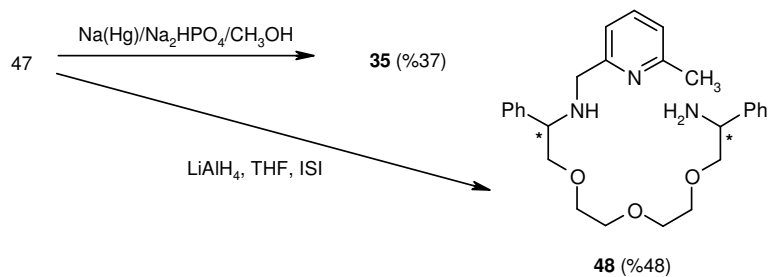
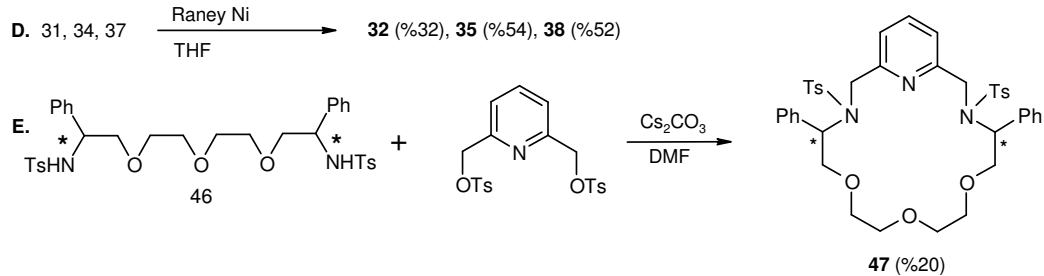
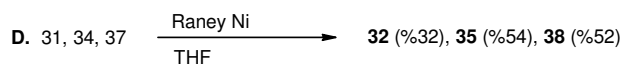
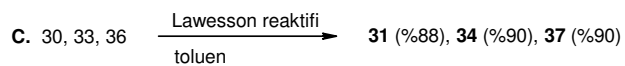
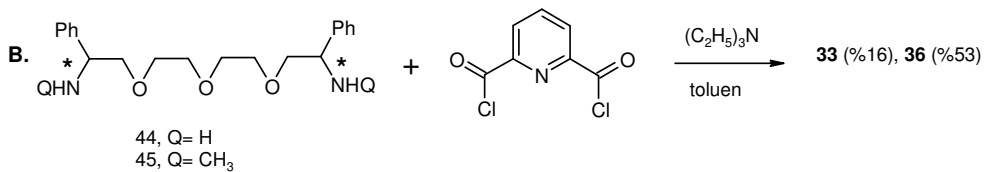
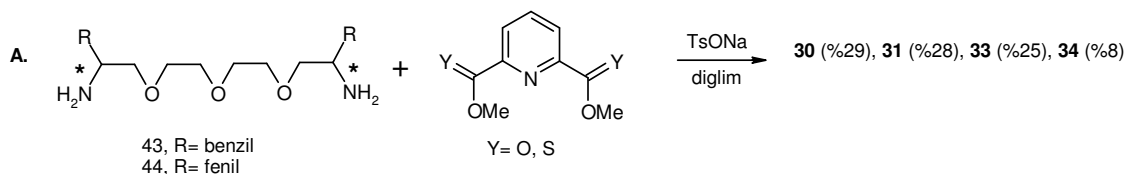
moleküler mekanik (empirical force field)^{48,49} işlemleri ile karakterize etmişlerdir. Bir çok durumda enantiyomerik seçiciliğin empirical force field hesaplamalarının, kiral makrosiklik-kiral organik amonyum tuzu etkileşimleri için sıcaklığa bağlı ¹H NMR tekniği ile hesaplanan ΔG_c^* de gözlenen farklar ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.^{48,49} Doğrudan ¹H NMR titrasyon tekniği⁵² 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 (**30**, **33**, **36**), ditiyonoamido (**31**, **34**, **37**), diaza (**32**, **35**, **38**) ve monoaza (**39**) piridino-18-crown-6 ligandları sentezlemişlerdir. **39** nolu bileşiğin asetil türevi (**40**) de sentezlenmiştir. **39** nolu bileşik, amin grupları üzerinden silika jele kimyasal bağla bağlanabildiği için sentezlenmiştir.⁵³⁻⁵⁵ Silika jele kimyasal olarak bağlı makrosiklikler, kiral amonyum tuzlarının enantiyomerlerinin ayrılması için uygundur.⁵⁶

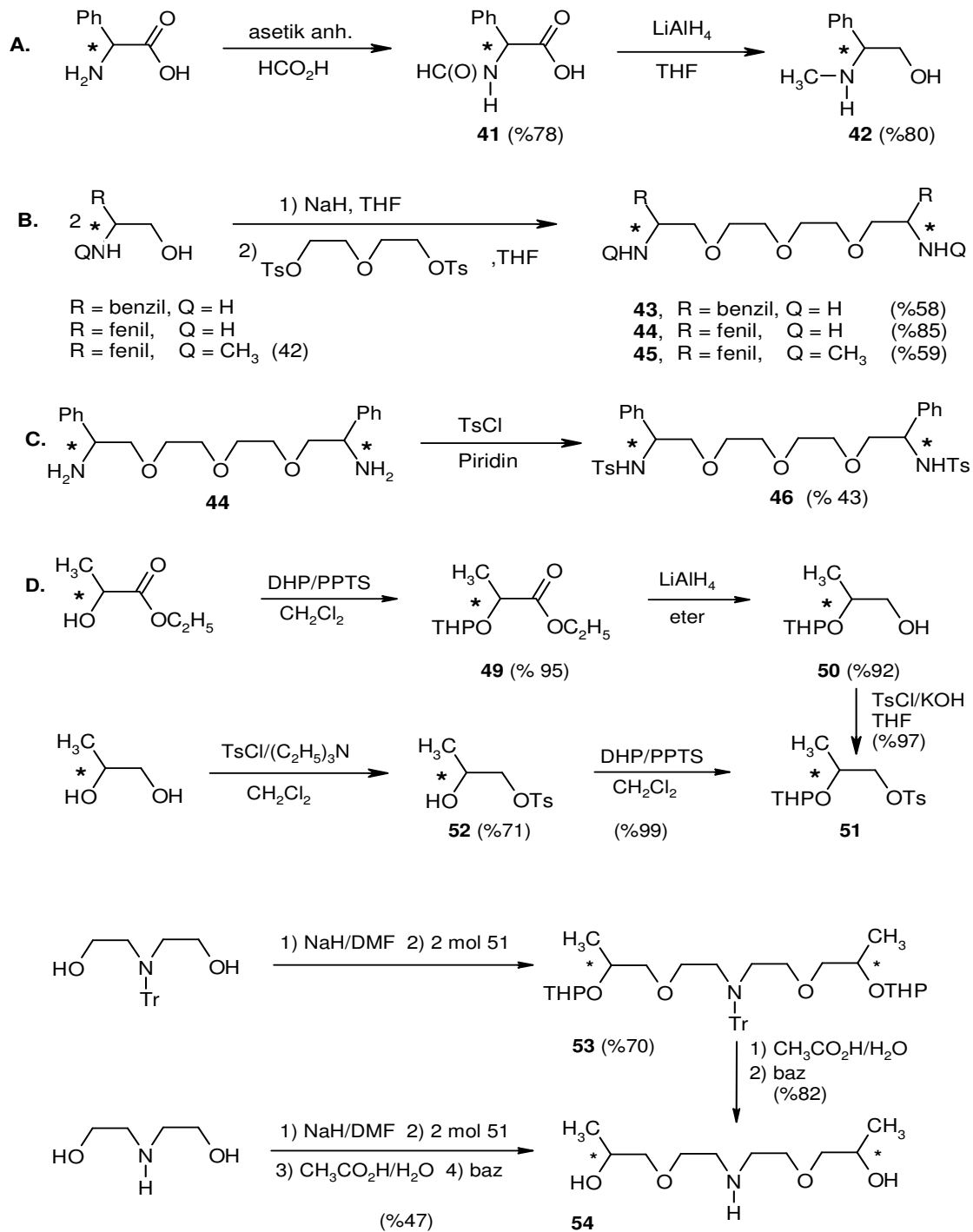
Basit akiral di-*N*-tosildiaza (X=*N*-Tos, Y=H₂, R=H; Şekil 6),⁵⁷ diamido (X=NH, Y=O, R=H)⁵⁷ ve bu bileşiğin dibenzo analogu⁵⁸ sentezlenmiş ve amonyum tuzlarıyla kompleksleşme özellikleri incelenmiştir.

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 enantiyomerlerinin enantiyomerik tanınması yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Belirli durumlarda seçicilik gösterdikleri tespit edilmiştir.⁶²⁻⁶⁴

Şekil 6'daki **30-40** yeni kiral makrosikliklerin sentezi Şema 2 ve Şema 3'te tepkime verimleriyle birlikte verilmiştir. Şema 2'de yeni kiral piridino-18-crown-6 ligandlarının hazırlanması, Şema 3'te ise kiral makrosiklikler **30-40**'ın hazırlanması için gerekli olan başlangıç kiral maddelerin (**41-54**) sentezi verilmiştir.



Şema 2. Yeni kiral piridino-18-crown-6 ligandların hazırlanışı.



Not: Ts= tosil; Tr= tritil; DHP= 3,4-dihidro-2H-piran; PPTS= Piridinyum tosilat; THP= tetrahidropiranil

Şema 3. Kiral başlangıç materyallerinin hazırlanışı.

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.⁴⁹⁻⁵²

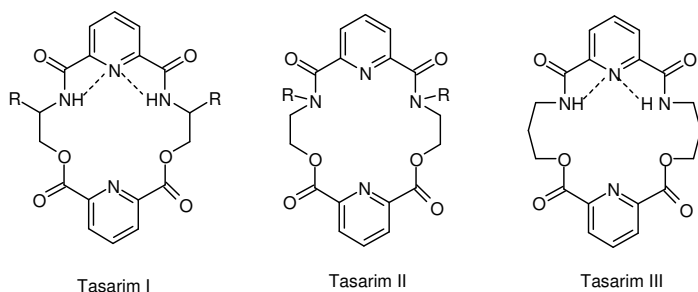
Tablo 2'de NapEt'in enantiyomerlerinin, bu kiral ligandların bazıları ile etkileşmelerine ait aktivasyon serbest enerjisi ΔG_c^* ve $\log K$ değerleri verilmiştir. Bu tablodan da görüleceği gibi genel olarak NapEt'in enantiyomerlerine karşı bu kiral ligandlar ılımlı, orta düzeyde kiral tanıma gösterirler ya da herhangi bir tanıma göstermezler.

Tablo 2. [α -(1-naftil)etil]amonyumperklorat (NapEt)'in enantiyomerlerinin bu kiral ligandların bazıları ile etkileşmelerine ait aktivasyon serbest enerjisi ΔG_c^* ve $\log K$ değerleri.

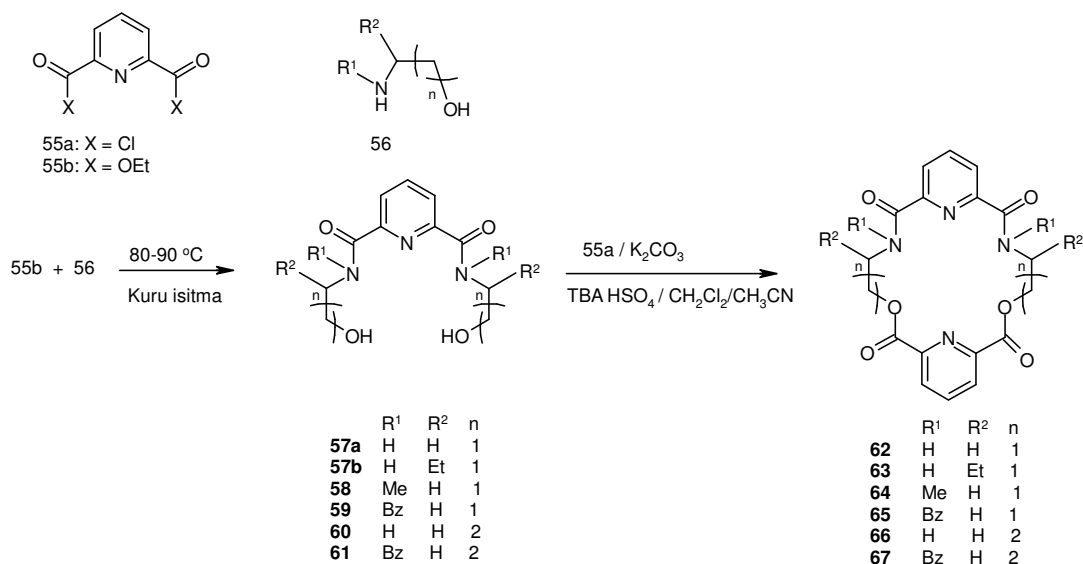
Ligand	ΔG_c^* değerleri (kcal/mol)		20 ^0C 'de $\log K$ değerleri			
	(R)-NapEt	(S)-NapEt	(R)-NapEt	(S)-NapEt	(R)-NapEt	(S)-NapEt
(S,S)- 30			<i>b</i>	<i>b</i>	0.8	1.00
(S,S)- 33	<i>a</i>	<i>a</i>	0.7	<i>b</i>		
(S,S)- 34			1.39	1.02		
(S,S)- 36	11.3	11.2	<i>b</i>	<i>b</i>	2.75	2.55
(S,S)- 37	>14.0	>13.9	0.7	0.5		
(S,S)- 38	12.0	12.1	3.2	3.3	<i>c</i>	<i>c</i>

a: NMR spektrumunda yarımla gözlenmedi. *b*: $\log K$ değerleri çok düşük olduğundan hassas ölçümler yapılamadı. *c*: $\log K$ değerleri çok yüksek olduğundan hassas hesaplamalar yapılamadı.

Kumar ve diğerleri, sentetik iyonoforlar olarak piridin-diamit-diester reseptörlerin moleküler organizasyon ve Ag^+ seçiciliği üzerine amit sübstitüentlerin olağanüstü etkisini çalışmışlardır.⁶⁵



Şekil 7. I-III tasarımlarının yapıları.



Şema 4. **I-III** tasarımlarının sentez yöntemleri.

62, **63** ve **66**'nın $\text{N}_{\text{py}} \cdots \text{HN}_{\text{amit}}$ hidrojen bağı, makrosiklik kaviteleri 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 sübstitüentlerin sterik etkisi sonucu **64** ve **65** yapılarında sübstitüentler kavite dışına çıktığından, amit oksijeninin pozisyonu makrosikliğin kavitesine doğru yönelir (^1H , ^{13}C NMR ve X-ışınları analizleri). Bağlanma yerlerindeki iki amit oksijeninin ve iki piridin azotunun bu düzenlenişi (^{13}C NMR, IR); Pb^{2+} , Tl^{1+} , alkali ve toprak alkali kanyonları varlığında Ag^+ iyonuna karşı selektif bağlanmayı sağlar. **67**'deki 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, çok sayıda bu reseptörlerin 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. Metal kanyonlarının⁶⁹ ve organik moleküllerin⁷⁰ selektif tanınmasında piridin-amit temelli makrosiklikler, amit C-N bağı çevresindeki konfigürasyonel

rijitide ya da hidrojen bağı vasıtasıyla onların bağlayıcı yanlarının preorganizasyonunu kolaylaştırır.

Piridin yapılı 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.

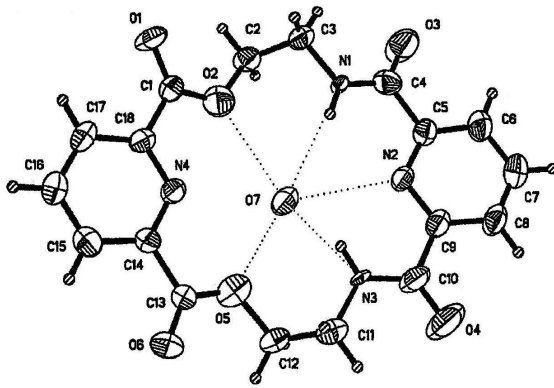
Çoğu konukçudaki amit grubu $N-C=O$ ---metal etkileşimleri vasıtasıyla konukçunun nispeten yumuşak toprak alkali katyonlarına karşı spesifikliğini artırırken; eter-ester makrosiklik iyonoforlar, alkali metal iyonlarıyla kompleks oluşumunda daha yüksek selektivite gösterirler. Piridin-eter-ester makrosikliklerin daha yumuşak Ba^{2+} 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 **I**, **II** ve **III** makrosiklikleri tasarlanmıştır. Bu bileşiklerin (**I**, **II**, **III**) sentez yöntemleri Şema 4’te verilmiştir.

Tasarlanan **I** makrosikliğinin CPK modeli, piridin N’u ve iki amit NH’inin 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 tasarım **II**’de 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 arttırılmış selektivite ve bağlanma gösterirler. **III** nolu tasarımda daha büyük halka, moleküllerin lipofilik özelliği kadar fleksibilitesini de arttırır.

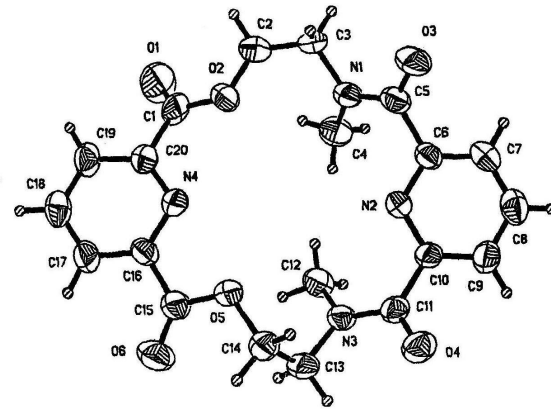
Bu tasarımları temel alarak araştırmacılar altı iyonofor sentezlemişlerdir. İkiisi birbirleriyle ilişkili olan **I-III** nolu tasarımların yapılarının X-ışınları, 1H NMR ve ^{13}C NMR sonuçlarına göre yukarıdaki gözlemlerle büyük oranda örtüştüğü bulunmuştur. Bütün bileşikler, daha yumuşak katyonları tercihen bağlama eğilimi göstermekle birlikte; model **II** tasarımlı bileşikler gümüş katyonuna karşı dikkat çekici bir selektiviteye sahiptir.⁷⁵

62-67 makrosiklik grubunun spektral NMR özellikleri üç farklı kategori gösterir. (i) Düzlemsel, içine su molekülü alan elektron-noksan **62**, **63** ve **66** (ii) üç boyutlu elektron-zengin makrosiklikler **64** ve **65** (iii) iki ve üç karbon taşıyan bağlayıcılarla genişletilmiş halka **67**. **62**, **64** ve **67** makrosikliklerinin yapıları X-ışınları yöntemiyle aydınlatılmıştır.

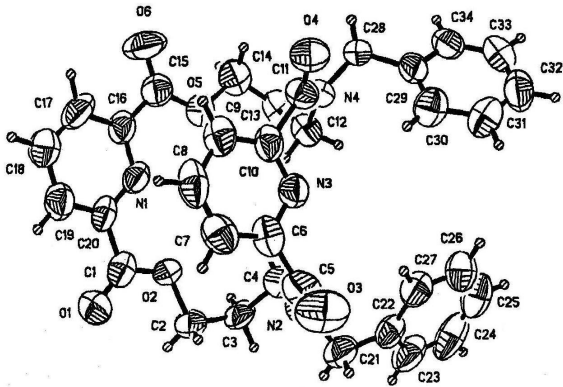
Metal iyonlarının makrosiklik **62-67** ile yüzde ekstraksiyonları Tablo 3'te verilmiştir. **62-67** makrosiklikleri için metal iyon transport hızları Tablo 4'te; **62** ve **64** makrosiklikleri için ^{13}C NMR kimyasal kayma farkları ($\Delta\delta$) Tablo 5'te verilmiştir. **62** nolu makrosikliğin ORTEP' i Şekil 8'de, **64** nolu makrosikliğin ORTEP' i Şekil 9'da, **67** nolu makrosikliğin ORTEP' i Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 8. Makrosiklik **62**'nin ORTEP görünüşü.



Şekil 9. Makrosiklik **64**'ün ORTEP görünüşü.



Şekil 10. Makrosiklik **67**'nin ORTEP görünüşü.

Tablo 3. **62-67^a** makrosikliklerinin metal iyon ekstraksiyon (yüzde ekstraksiyonları) profilleri.

Bileşik no	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Sr ²⁺	Ba ²⁺	Tl ⁺	Pb ²⁺	Ag ⁺	Ag ⁺ /Pb ²⁺	Ag ⁺ /Tl ⁺
62	3.08	3.37	3.34	2.43	3.72	3.84	3.36	3.43	18.65	7.07	0.38	2.06
63	0.26	0.34	0.35	0.08	0.09	0.09	-	0.38	0.78	1.23	1.58	3.24
64	-	-	-	-	-	1.30	-	0.37	0.89	56.20	63.15	151.9
65	0.20	0.20	0.10	0.10	0.10	0.10	-	0.60	0.5	66.40*	132.8	110.6
66	0.50	0.50	0.50	0.30	0.30	0.40	0.30	0.60	3.0	4.40	1.50	7.20
67	0.10	0.10	0.10	0.10	0.20	0.30	-	0.20	3.50	0.67	1.92	33.50

^a - iyon ekstrakte edilemedi. * Katı makrosiklik kompleks ayrıldı.

Tablo 4. **62-67^a** makrosikliklerinin metal iyon transport hız profilleri ($\times 10^7$ Mol/24 saat).

Bileşik no	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Sr ²⁺	Ba ²⁺	Tl ⁺	Pb ²⁺	Ag ⁺	Ag ⁺ /Tl ⁺
62	3.7	4.4	3.1	3.1	4.0	0.0	3.1	5.7	-	7.0	1.2
63	26.2	18.2	43.0	19.4	27.8	0.0	11.6	88.8	-	192.5	2.2
64	1.2	2.7	2.2	3.0	2.0	0.0	1.5	11.5	-	543.0	47.2
65	5.9	6.4	7.2	5.9	8.0	7.3	10.8	24.9	-	372.8*	15.0
66	2.4	2.0	2.2	0.3	0.2	0.1	0.4	4.4	-	234.4	53.0
67	1.3	1.2	7.2	0.9	11.8	10.8	4.8	16.1	-	330.5	20.5

^a - hız profili hesaplanamadı. * Katı gümüş makrosiklik kompleksi ayrıldı.

Tablo 5. **62** ve **64** makrosiklikleri için ¹³C NMR kimyasal kaymaları^a ($\Delta\delta$).

Sinyal	makrosiklik 62				makrosiklik 64			
	Ag ⁺	Pb ²⁺	Tl ⁺	Sr ²⁺	Ag ⁺	Pb ²⁺	Tl ⁺	Sr ²⁺
NCH ₃	-	-	-	-	-*	-0.11	-0.64	-0.01
NCH ₂	+0.07	+0.00	-0.03	0.00	-1.03	-0.07	-0.54	-0.01
OCH ₂	-0.09	+0.11	+0.03	+0.22	-0.80	-0.06	-0.54	-0.02
pyc-3	+0.19	+0.03	-0.01	+0.07	-1.09	-0.01	-0.43	+0.08
pyc-3	+0.23	+0.08	+0.04	+0.15	+1.49	+0.08	-0.12	+0.11
pyc-4	+0.17	+0.01	+0.01	+0.01	+2.01	-0.00	-0.17	+0.14
pyc-4	+0.30	+0.12	+0.05	+0.22	+1.81	+0.12	-*	-*
pyc-2	+0.01	-0.01	-0.04	-0.01	-0.58	-0.05	-0.47	-0.03
pyc-2	+0.28	-0.02	-0.04	-0.05	+3.58	+0.05	-*	+0.01
CO	+0.28	+0.11	+0.02	+0.20	-*	-0.04	-0.28	+0.04
CO	-0.19	-*	-0.02	+0.05	+0.79	-*	-0.04	-*

^a Şartlar: makrosiklik (0.049 mmol); DMF-CDCl₃ (1:1, v:v; 1 mL) içinde metal pikrat (0.049 mmol).

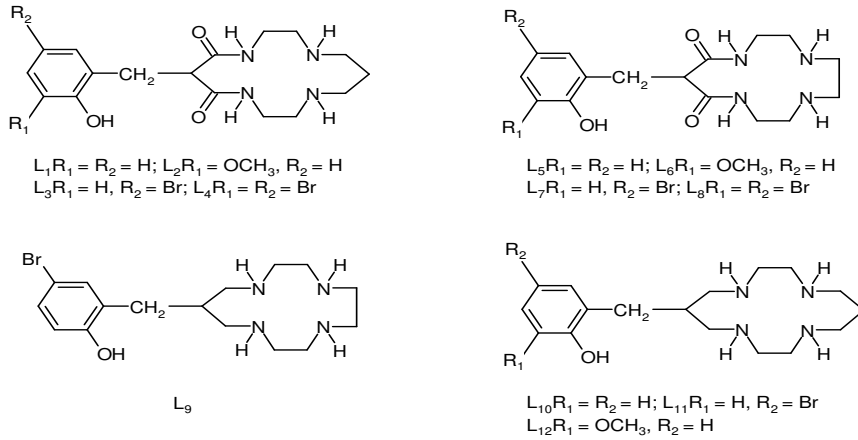
Pozitif işaret aşağı alana kaymayı işaret eder. * Saptanamadı.

Kou ve araştırma grubu, amit grupları içeren makrosiklik ligandlarla Cu^{III} ve Ni^{III} komplekslerinin oluşum ve bozunmalarını 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 sübstitüentli 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 bozunma reaksiyon hızı ölçülmüştür. Aktivasyon parametrelerinin ligand yapılarına bağlı olduğu gösterilmiştir.

Yüksek oksidasyon basamaklı 3d geçiş metal iyonlarının kararlı hale getirilmesi, özellikle Cu^{III} için büyük bir aktüel ilgiye sahiptir. Bu ilgi, böyle bileşiklerin galaktoz oksidaz⁷⁷ gibi bazı enzimler için model olması; ayrıca etkili oksidanlar ve redoks katalizörleri olarak kullanılma potansiyelleri olmasından dolayıdır.⁷⁸ Bununla birlikte yüksek oksidasyon basamağının termodinamik kararlılığı, etkili oksidan olarak kullanılmasını önlediği göz önünde tutulmalıdır. Bu anlamda yüksek redoks potansiyeline sahip bileşikler, yüksek kinetik kontrol sağlamalarından ötürü birlikte daha caziptirler. Cu^{II} 'yi kararlı kılan ligandlar arasında makroskopik tri- ve tetrapeptitler çok yaygın bir şekilde çalışılmıştır.⁷⁸ Elde edilen veriler makrosiklikte protonuz amit gruplarının sayısındaki artışın Cu^{III} 'ün termodinamik kararlılığını arttırdığını göstermiştir. Diğer taraftan sadece sekonder amin donörleri içeren tetraaza makrosikliklerin Cu^{III} 'ü kararlı kılmadığı; fakat Ni^{III} 'ü kararlı kılmada daha uygun oldukları görülmüştür.⁷⁹ Bu açıdan hem sekonder amin hem de amit grupları içeren makrosiklik ligandlar ilgi çekici olmuştur. Yine bu araştırmacılar, C fonksiyonel makrosiklik diokso tetraaminlerin değişik yöntemlerle basit sentez yöntemlerini gerçekleştirmişlerdir.⁸⁰ Sentezlenen bu bileşikler, doğal metal içeren enzimlerin temel redoks fonksiyonlarını üretebilen uygun ligand yapılarına ve sterik çevrelere sahip bileşiklerdir. Kou ve araştırma grubu önceki çalışmalarına dayanarak⁸¹⁻⁸⁵ makrosiklik diokso tetraamin $\text{L}_1\text{-L}_4$ ligandları ile Cu^{III} ve Ni^{III} komplekslerinin oluşum ve bozunma kinetikleriyle ligand yapısının spektral özelliklere etkilerini incelemiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Kou ve araştırma grubunun kullandıkları amit grupları içeren tetraaza ligandlar ve poliaminler.

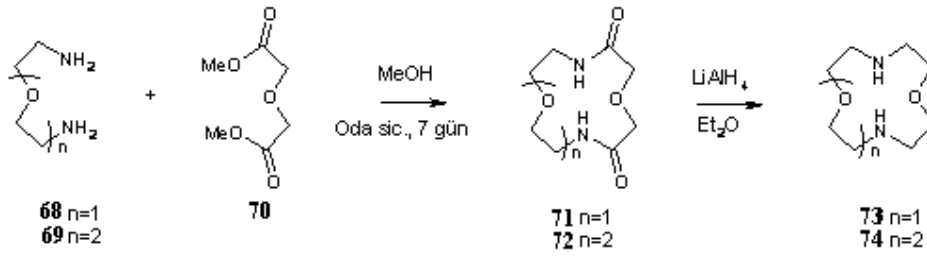
Çalışmalarda kullanılan L_1 - L_4 ligandları bu araştırmacılar tarafından daha önce geliştirilen yeni bir metotla hazırlanmıştır.⁸⁰ Karşılık gelen doymuş poliaminler, diokso tetraamitlerin B_2H_6 ile indirgenmesiyle hazırlanmıştır.⁸⁴

Gryko ve diğerleri de fenol birimleri içeren makrosiklik diamit ve tetraamitlerin sentezlerini çalışmışlardır.⁸⁶

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.

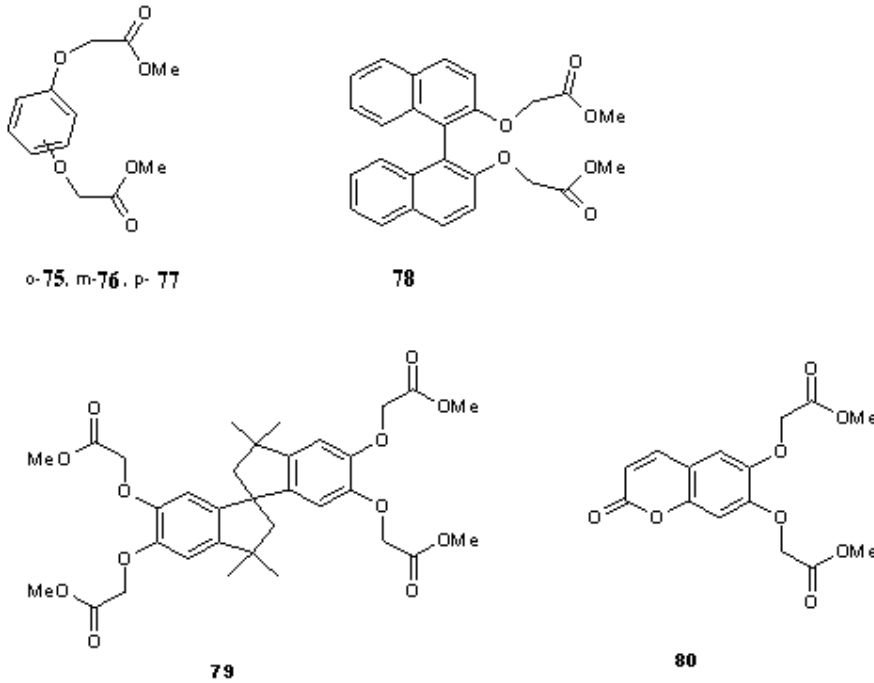
Makrosiklik moleküler reseptörler⁸⁷ olarak önemli kullanıma sahip, aynı şekilde kriptandlar ve ilgili bileşiklerin⁸⁸ sentezinde değerli ara ürünler olan diazacoronandların hazırlanmasına artan bir ilgi vardır. Diazacoronandların oluşum metotları için çok sayıda derleme yayımlanmıştır.⁸⁹⁻⁹¹ Bu metotlar arasında yüksek seyreltik ortam tekniği,⁹² template etkiye dayanan yol⁹³ ve yüksek basınç yaklaşımı⁹⁴ gibi çok çeşitli prosedürler sıklıkla kullanılmıştır.

Bu araştırmacılar tarafından yakın zamanda α,ω -diaminoalifatik eterlerin (**68** ve **69** nolu bileşikler) oda koşullarında, α,ω -dimetildikarbosilatlar (**70** nolu bileşik) ile metanol içinde makrosiklik diamitler (**71** ve **72** nolu bileşik) iyi bir verimle sentezlenmiştir.⁹⁵⁻⁹⁷ İndirgeme ile bu bileşiklerin diazacoronand **73** ve **74** nolu bileşiklere sırasıyla dönüşümüne ait tepkimeler verilmiştir (Şema 5).



Şema 5. Diazacoronand **73** ve **74**'ün sentezi.

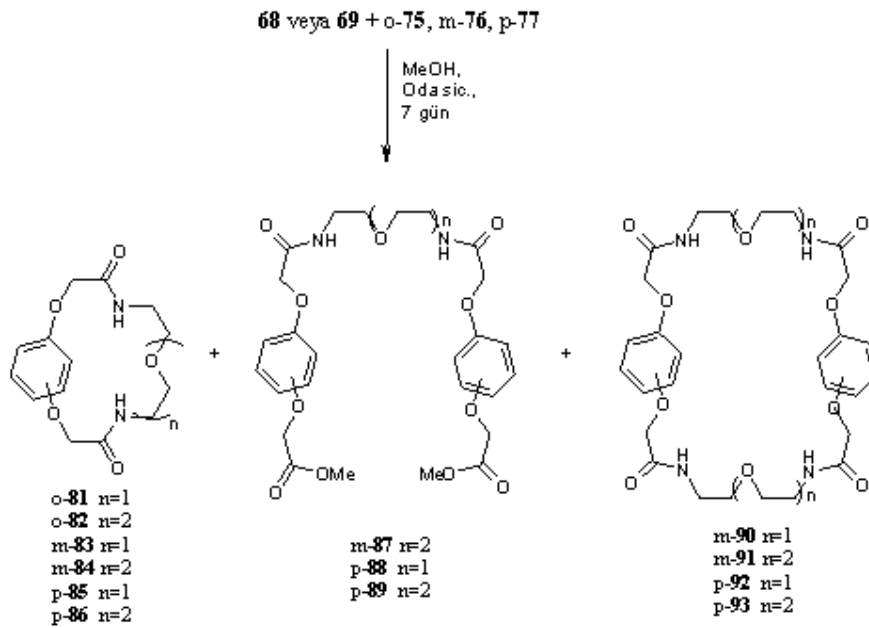
Söz konusu çalışmada ayrıca makrosiklizasyon reaksiyonlarının sonuçlarına kısmen rijit esterlerin yapılarının etkisi incelenmiştir. Anaç aromatik diesterlerin sentezi iki yolla modifiye edilmiştir.⁹⁷ 1- Anaç aromatik diesterlerdeki ester grupları arasındaki mesafeyi değiştirerek (**75**, **76**, **77**, **78** nolu diesterler); 2- Ana yapıya rijit ve sterik olarak hacimli sübstitüentler sokulmasıyla (tetraester **79** ve diester **80**) Şema 6. Çalışmadaki bütün esterler metilbromoasetat kullanılarak bazik koşullar altında, karşılık gelen fenollerin basitçe uzatılmasıyla çok iyi bir verimle elde edilmişlerdir.



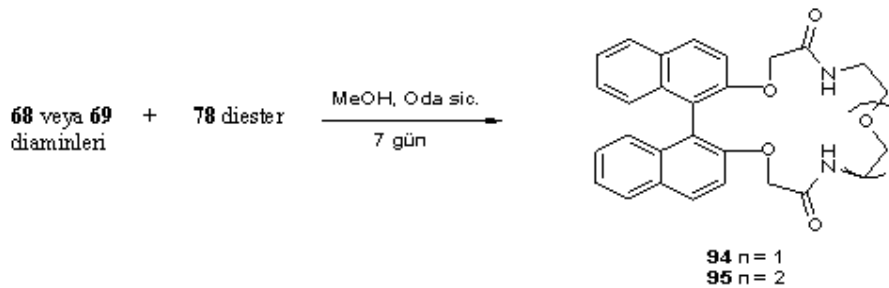
Şema 6. **75-80** nolu diesterlerin yapıları.

Yukarıda belirtilen **68** ve **69** nolu aminlerin, **75-80** nolu esterlerle standart koşullarda (çözücü olarak metanol, oda sıcaklığı, birkaç gün) reaksiyonları Şema 7-10'da verilmiştir. Tablo 6'da görüldüğü gibi diester ve diamin anaçlarının yapılarına bağlı olarak makrosiklik

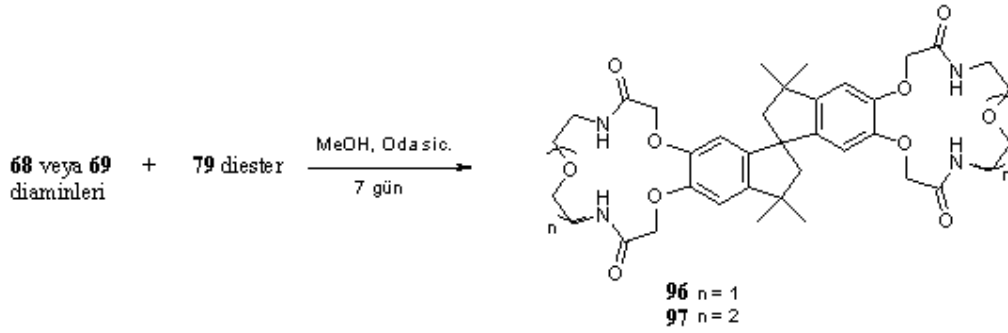
diamit, diamit diester ve tetraamitlerin reaksiyon verimleri verilmiştir. Esterlerdeki eter oksijen atomları arasındaki mesafenin artmasıyla makrosiklik diamitlerin verimlerinin azaldığı anlaşılmıştır. **90, 91, 92, 93** tetraamitler ve **87, 88, 89** diamidoesterler, **76** ve **77** diesterleri kullanılarak elde edilmiştir. Amin uzunluğundan bağımsız olarak tetraamitlerin verimleri, hidrokinon türevleri için her zaman yüksek olmuştur. **75** ile mukayese edildiğinde **76, 77, 78** nolu diesterlerindeki ester grupları arasındaki daha uzun mesafeye karşın, her durumda amin **69** ile reaksiyonda, **68** ile olandan daha yüksek makrosiklik ürün verimi alınmıştır. **83** ile **85** arasındaki büyük ölçüdeki verim farkı, özellikle **85** nolu bileşikteki sterik engelin sonucudur.



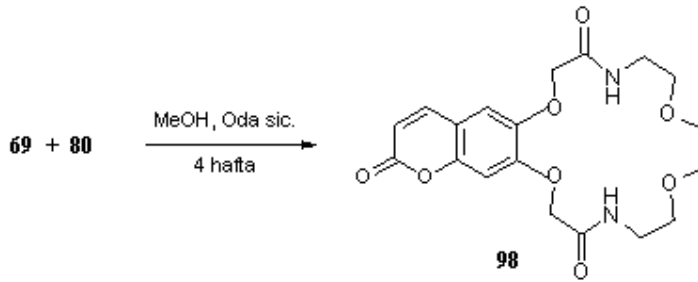
Şema 7. **81-93** nolu bileşiklerin sentezi.



Şema 8. **94-95** nolu bileşiklerin sentezi.



Şema 9. **96-97** nolu bileşiklerin sentezi.



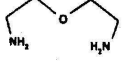
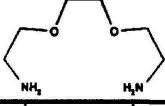
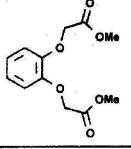
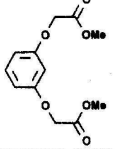
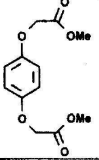
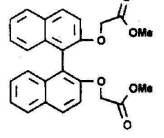
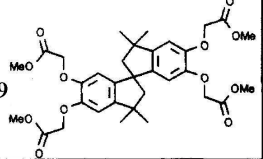
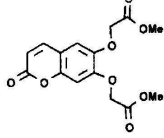
Şema 10. **98** nolu bileşiğin sentezi.

Kiral diester **78**'in diamin **68** ve **69** ile tepkimesi, **94** ve **95** nolu diamitlerin yüksek verimle sentezini sağlamıştır. Araştırmacılar, bu yöntemi kiral optikçe aktif diazacoronandları elde etmede başarıyla uyguladılar.

Çalışmanın diğer kısmında ise ilgi çekici olan spirobindan **79** ve kumarin **80**'in türevleri seçilmiştir. **96** ve **97** nolu bisiklik bileşiklerin verimleri, karşılık gelen **81** ve **82** nolu diamitlerinkinden biraz daha düşük olarak elde edilmiştir.

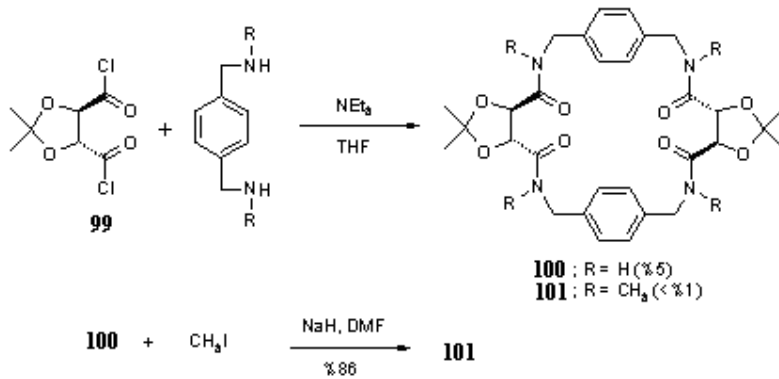
96 ve **97** nolu moleküller spiro karbonun varlığı sayesinde spesifik moleküler mimariye sahiptirler. Araştırmacılar bu bileşiklerin indirgenmesinden sonra, $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3^{98}$ tipindeki dikatyonların kompleksleşmesi açısından uygun olacağını düşünmüşlerdir. Aynı araştırmacılar **80** nolu ester durumunda, beklenmeyen zorluklarla karşılaştıklarını ifade etmişlerdir. Bu diesterin ekivalent miktarda diamin ile tepkimesi sonucu, diamit **98** elde edilememiştir. Birçok deneyden sonra reaksiyon süresinin 4 haftaya, diaminin miktarının 6 ekivalente çıkarılmasının arzu edilen **98** nolu diamidin % 61 verimle elde edilebilmesini sağladığını tespit etmişlerdir. Bu olayın mantıklı teorik bir açıklaması yapılamamıştır. Makrosiklik diamit **98**'in kuvvetli bir fluoresans emisyonuna sahip olduğu ve fluoresans şiddeti ile absorpsiyon bandının diaza crown halkası ile alkali metal katyonlarının kompleksleşmesi ile değişebileceğini beklediklerini⁹⁹ ifade etmişlerdir (Şema 10).

Tablo 6. 68 ve 69 nolu diaminlerle 75-80 diesterlerinin reaksiyonlarındaki ürün dağılımı.

Ester	Amin 68 			Amin 69 		
	Diamit	Diamit diester	Tetraamit	Diamit	Diamit diester	Tetraamit
75 	80% 81 ⁸⁹	—	—	73% 82 ⁸⁹	—	—
76 	16% 83	—	3% 90	24% 84	5% 87	3% 91
77 	3% 85	4% 88	10% 92	19% 86	3% 89	13% 93
78 	36% 94	—	—	45% 95	—	—
79 	72% 96	—	—	65% 97	—	—
80 	—	—	—	61% 98	—	—

Rijit ve reaksiyon merkezlerinden uzak yerleşmiş geniş sübstituentlerin 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.¹⁰⁰



Şema 11. Makrosiklik tetraamit **100** ve **101**'in sentezi.

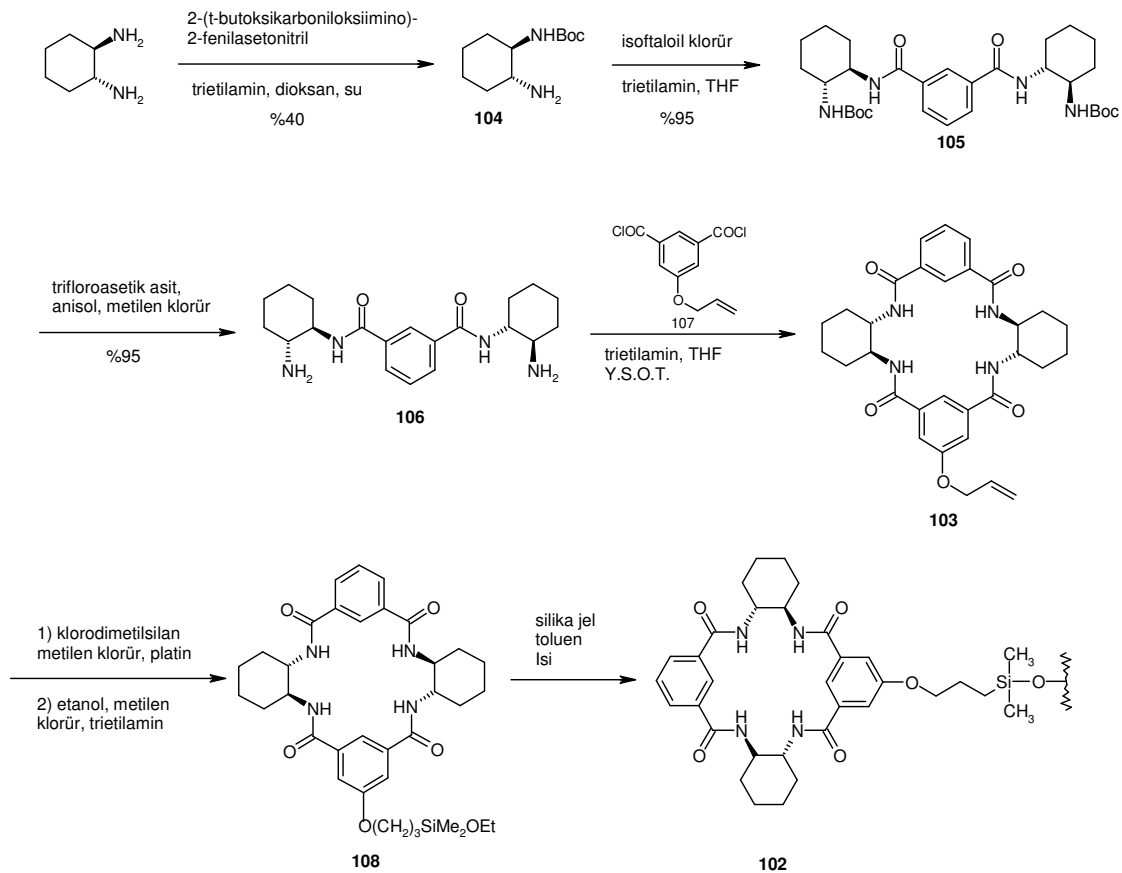
p-ksilendiamin ve 2,3-*O*-izopropiliden-L-tartaril klorürden sentezlenen, alkali metal iyonları ile kompleksleşirken 4-amit oksijen atomunun moleküler kavite içine yönlendirildiği **100** ve **101** nolu kiral tetraamit makrosikliklerin ilk örnekleri, bu araştırmacılar tarafından verilmiştir. Bağlayıcı grup olarak amit fonksiyonel gruplu ligandların, alkali ve toprak alkali metal iyonlarına karşı kuvvetli ve aynı zamanda seçici kompleksleşmeleri literatürde^{101,102} rapor edilmiştir. Tıp ve teknolojideki potansiyel uygulamalarından ötürü lityum ionoforlara karşı büyük ilgi duyulmaktadır. Bu durum, yeni tip lityum ionoforların tasarımına yönelik çalışmaları artırmıştır.^{103,104}

Sodyum ve diğer alkali metal iyonlarına göre lityuma karşı yüksek iyon seçiciliği gösteren siklik olmayan birkaç diamit ligand bilinmektedir.¹⁰¹ Diğer iyonlar yanında, spesifik iyonla 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 donörlülere, S, N gibi yumuşak donörlülere göre tercihen koordine olmaktadır.^{104,105} Dipolar amit ligandları, lityum iyonları ile iyon-dipol etkileşimi tarzında kuvvetlice kompleksleşmektedir.¹⁰⁶ Dipol moment primerden, sekonder, tersiyer amide doğru artmaktadır. Daha selektif lityum katyonu ionoforların dört kat tetrahedral koordinasyon ve beş kat kare piramit koordinasyon gösterdiği elektrostatik açıdan bilinmektedir.

Yukarıdaki gözlemler, gerek öndüzenlenmiş ligand oryantasyonu ve gerekse ligand kavitesinin büyüklüğünden ötürü, iyi seçicilik gösteren tetrahedral olarak yönlendirilmiş makrosiklik tetraamit yapıları lityum katyon iyonoforu olarak tasarlamaya götürmüştür.

Tetraamit makrosiklik **100** ve **101**, plastikleyici olarak *o*-nitrofenil oktil eter, lipofilik anyon olarak tetrakis (p-klorofenil) borat¹⁰¹ kullanılan PVC membranlarda iyonofor olarak test edilmiştir. Li⁺, Na⁺, K⁺ ve NH₄⁺'e karşı iyon seçici elektrodun seçiciliği ise ayrılmış çözelti (separate solution) metodu ile belirlenmiştir. Bu membranların seçicilik eğilimleri K⁺ > NH₄⁺ > Na⁺ > Li⁺ şeklindedir. Takdir edilebilir bir lityum katyon seçiciliği gözlenmemiştir.

Bradshaw'ın çalışma grubu sıvı kromatografisinde durağan faz materyali olarak kiral makrosiklik dibenzodisikloheksantetraamit bileşiğinin sentezini vermişlerdir.¹⁰⁷ Kiral durağan faz **102**'nin sentez yolu Şema 12'de verilmiştir.



Şema 12. Kiral faz **102**'nin alliloksi-sübstitüe kiral makrosiklik tetraamit **103**'ten başlayarak sentezlenmesi.

Mono-Boc-korunmuş kiral 1,2-sikloheksandiamin **104**'ün, isoftaloilklorür ile etkileştirilmesi ve sonradan Boc-grubunun uzaklaştırılması ile bisisoftalamit **106** bileşiği hazırlanmıştır. **106** bileşiğinin alliloksiftaloilklorür **107** ile etkileştirilmesi ile makrosiklik tetraamit **103** bileşiği, %56'lık verimle elde edilmiştir. **103** yapısı etoksidimetilsilan türevine dönüştürülerek **108** bileşiği elde edilmiştir. **108** bileşiğinin toluen içinde silikajel süspansiyonu ile ısıtılmasıyla kiral selektörün silika jele kovalent bağla bağlandığı **102** yapısındaki kiral durağan faz elde edilmiştir. Likit kromatografide kiral durağan faz olarak kullanılarak (\pm)- α -metilbenzilamin ve (\pm)-DL- α -aminobütirikasit metil esterinin enantiyomerlerinin ayrılmasında kullanılmıştır.

Asimetrik sentezlerdeki 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.¹⁰⁸ 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.¹⁰⁹⁻¹¹² 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.

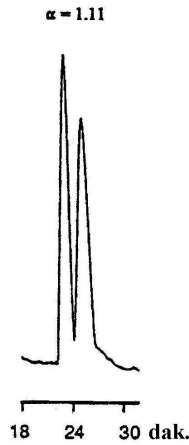
Sentetik kiral moleküllere dayanan kiral durağan fazların geliştirilmesi mantıksal olarak güvenilirdir. Durağan faz üzerinde kiral selektör ile hareketli fazdaki kiral moleküller arasında eş zamanlı ayırt edici ve spesifik etkileşimlerin çok sayıda olması, daha etkili kiral ayırtetme olasılığı ve bu şekilde rasemik karışımın enantiyomerlerine kromatografik olarak ayrılması demektir. Bu kiral selektörler stereojenik merkezlere oldukça yakın, üç tip fonksiyonel gruptan en az birine sahiptir: 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 konfigürasyonel olarak farklı, çok yönlü etkileşim gösterebilen çok sayıda kiral durağan fazlar yayımlanmıştır.

Son birkaç yılda çok sayıda kiral durağan faz rapor edilmiştir.¹¹³ Bunlar arasında amit bağlanması içeren kiral durağan fazların, polar yapıya değişik enantiyomerlerin mükemmel

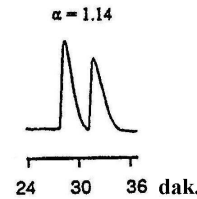
ayrılmalarını sağladıkları görülmüştür.¹¹⁴⁻¹¹⁵ Kiral trans-1,2-sikloheksandiaminden türetilen kiral durağan fazın polar bileşiklerin büyük bir yelpazesini ayırdığı literatürde verilmiştir.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Yoon ve Stil, iki molekül isoftaloil klorür ve iki molekül enantiosaf 1,2-sikloheksandiaminin makrosiklizasyonu ile oluşturulan kafes molekülün kısa peptitlerle kuvvetli bir şekilde etkileştiğini rapor etmişlerdir.¹²⁰ Bu siklik tetraamit, kiral selektör olarak durağan fazda kullanım açısından mükemmel bir örnek olmuştur.¹²⁰ Bradshaw'ın çalışma grubu, çalışmalarında yukarıda belirtilen makrosiklik tetraamit¹¹² birimini silikajele bağlayarak yeni bir kiral durağan faz **102**'yi sentezlediler. (Şema 12) Likit kromatografisinde kullanılan bu durağan faz (\pm)- α -metilbenzilamin ve (\pm)-DL- α -aminobütirikasit metil esterinin enantiyomerlerinin ayrılmasında kullanılmıştır.

Kiral durağan faz **102** ile amino grupları ve hidroksil grupları içeren enantiyomerlerin, enantiyoseçicilikleri test edilmiştir. Sonuçlar kiral durağan faz **102**'nin amino grupları içeren enantiyomerlerinin ayrılmasında yüksek enantiyoseçiciliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu şekildeki enantiyomer çiftinin 1.10 dakikalık yüksek bir rezölüsyonla ayrıldığı Şekil 12 ve 13'te görülmüştür. Bazı piklerdeki kuyruk oluşumlarının bu enantiyomerlerin polaritelerinden dolayı olduğu değerlendirilmiştir. Yüksek polariteli enantiyomerlerin ayrılabilmesi için silika yüzey deaktivasyonunun gerekli olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 12. Kiral durağan faz (CSP) **102** kullanılarak (\pm)-metilbenzilaminin sıvı kromatogramı.

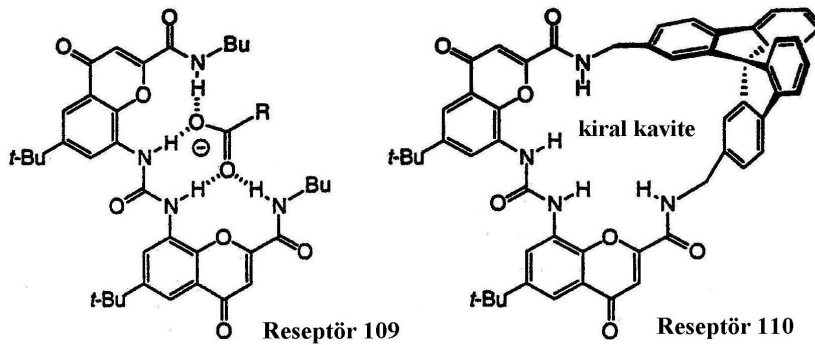


Şekil 13. Kiral durağan faz (CSP) **102** kullanılarak (\pm)-DL- α -aminobütirik asit metil esterinin sıvı kromatogramı.

Tejeda ve araştırma grubu hidroksikarboksilatların kiral tanınmasına yönelik makrosiklik bir reseptör tasarlamışlardır.¹²¹

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. İnce tabaka kromatografisi plakası üzerinde (*R*)-mandelik asit tetrametilamonyum tuzu ile reseptörün kompleksleşme özelliğinden istifade ederek reseptörün rasemik karışımının rezolüsyonunu başarmışlardır.

Karboksillatların kiral tanınması teknik ve biyolojik olarak ilgili bileşiklerin rasemik karışımlarının rezölasyonunda büyük bir öneme sahip olabilmektedir. Bis-chromenylüre iskeleti **109** (Şekil 14) karboksillatların asosiyasyonunda ümit verici özellikler göstermiştir.¹²² Bununla birlikte bis-chromenylüre stereojenik merkezlerden yoksundur ve bu nedenle karboksilat enantiyomerleri arasında enantiyomerik tanımayı sadece kendisi yapamaz, ancak stereojenik merkez taşıyan bir sübstitüent veya grup bağlandığında bu mümkündür.



Şekil 14. Reseptör **109**'un karboksilat anyonuyla, dört lineer hidrojen bağı yapan kompleksi ve reseptör **110**'un kiral kavitesi.

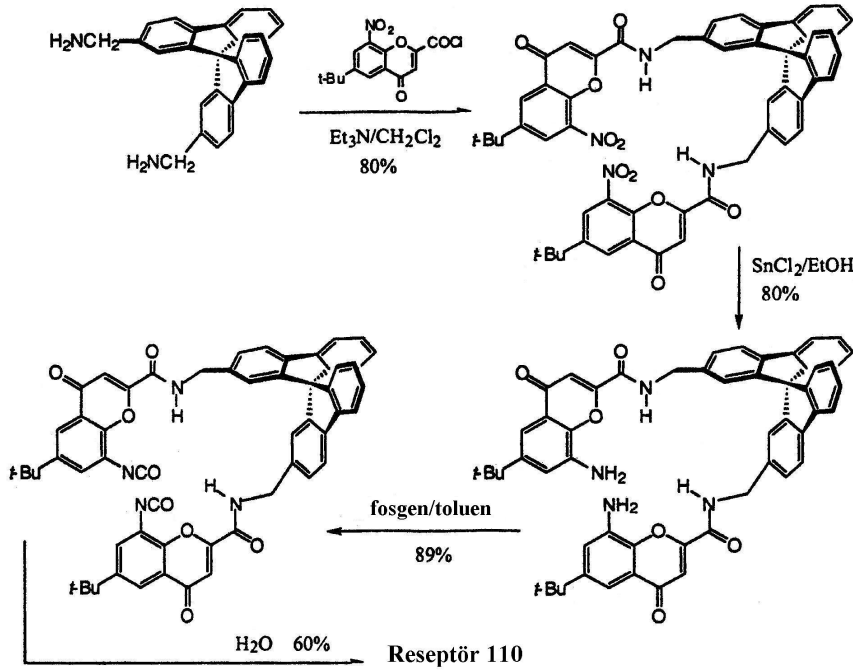
Kiral tanıma yapabilme özelliği olan reseptörleri geliştirmek için bu grup tarafından iki chromenon bağlanma kolu arasındaki açıklığı köprüleyen uygun bir bağlayıcı ile makrosiklik halkayı oluşturmak için araştırmalar yapılmıştır. Spirobifloren kiral tanımda çok başarılı olduğundan,¹²³ bis-aminometilspirobifloren birimi, esasen gerginlik içermeyen makrosiklik hazırlamada bu araştırmacılar tarafından doğru bir fragman olarak görülmüştür (Şekil 14).

Makrosiklik reseptör **110**'un hazırlanması¹²⁴ (Şema 13) nitro chromenon-2-karboksilikasit klorürü ile bis-aminometilspirobiflorenin tepkimesini¹²⁵, izleyen nitro gruplarının indirgenmesi, fosgen ile muamele ve oluşan ara ürün izosiyanatın yavaş hidrolizi ile başarılmıştır. Halka kapanması oldukça yüksek verimle (%60) gerçekleştirilmiştir.

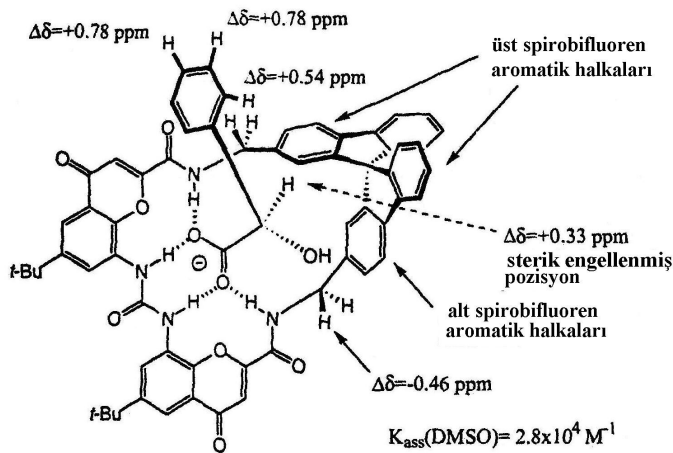
Tepkime dizisinin verimi ise %35 olarak gerçekleştirilmiştir. Öngörüldüğü gibi bu makrosiklik, açısız gerginlikten yoksun yapıda elde edilmiştir.

Reseptör **110**'un kiral tanıma özelliklerini tayin etmek için ^1H NMR kompetitif deneyleri yapılmıştır.¹²⁶ Aseton- d_6 içinde mandelik asit için $K_{\text{rel.}} = 15$ değeri elde edilmiştir.

Reseptör **110**'un supramoleküler özellikleri, reseptörün rasemik karışımının rezülosyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmüştür.¹²⁷ Önceden (*R*)-mandelik asit tetrametilamonyum tuzunun metanoldeki %1'lik çözeltisinin silika üzerine yayılmasıyla elde edilen plate üzerinde reseptör karışımı kloroform/etilasetat, (8/2) çözücü sistemi kullanılarak elüe edildiğinde iki sarı leke halinde enantiyomerlerin kolayca ayrıldığı ($R_f = 0.07$ ile $R_f = 0.16$) gözlenmiştir. Laktik asit tetrametilamonyum tuzu ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kör deneyde daha büyük bir R_f (0.49) değeri gözlenmesi reseptör **110**'un alıkonma elüsyonuna mandelik asit tuzunun etkisini işaret etmektedir. Reseptörün her iki enantiyomerinin preparatif ince tabaka kromatografisi ile karşılık gelen kompleksleri elde edilmiştir. Oluşan kompleks yapılar %4'lük sodyum karbonat ile yıkanarak saf enantiyomerlerden daha polar olanın çevirme açısı $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +187^\circ$ ($c = 0.23$ asetona) ve daha az polar olanın çevirme açısı ise $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -188^\circ$ ($c = 0.24$ asetona) olarak ölçülmüştür. DMSO- d_6 içinde klasik ^1H NMR titrasyon deneyi ile daha polar olan kompleks için $K_{\text{ass}} = 2.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ elde edilirken; daha az polar olan kompleks için $K_{\text{ass}} = 1.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ elde edilmiştir. %20'lik deneysel hata dikkate alındığında bu 16:1'lik oran önceki değer ile uyumaktadır.



Şema 13. Reseptör 110'un hazırlanışı.



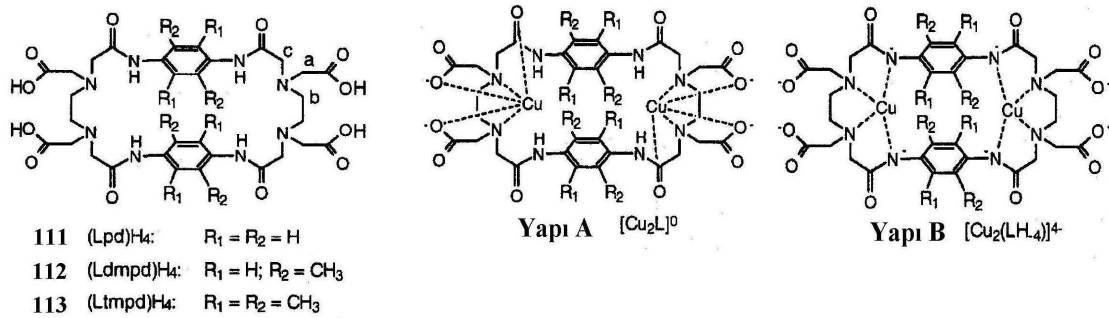
Şekil 15. Reseptör 110 ile mandelik asit tetrametil amonyum tuzunun kuvvetli kompleksi son derece tipik kimyasal kaymalar gösterir.

Reseptör 110'un kiral tanıma için olası sterik kaynağı Şekil 15'te mandelik asit tetrametil amonyum tuzu ile verdiği komplekste konukçuya ait fenil grubundaki kimyasal kayma değerlerindeki farklar ölçülerek gösterilmiştir. Diastereomerik komplekslerde hidrojen ve hidroksil grupları farklı pozisyonlardadır. Mandelik asit, (*S*)-laktik asit, (*R*)-laktik asit, propiyonik asit, formik asit gibi asitlerle yapılan deneylerde, mandelik asitin büyük fenil

grubunun sterik etkideki katkısından ötürü kiral tanımada en büyük etkiyi yaptığı görülmüştür.

Inoue ve araştırma grubu tarafından 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.¹²⁸

Ligand moleküllerinin preorganizasyonu, spesifik metal iyonlarına karşı yüksek moleküler tanıma yeteneğine sahip olan reseptörlerin moleküler tasarımı için ana stratejidir.¹²⁹⁻¹³⁵ 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 kanıtlamışlardır. Etilendiamin tetraasetikasit (EDTA) dianhidrit ile aromatik diamin (parafenilendiamin gibi) arasındaki reaksiyonlarla, Şekil 16'da verilen makrosiklik **111** yapısında, iki EDTA ve iki diamin biriminin birbirbiriyle amit bağıyla bağlandığı bir seri amit yapılı şelatlayıcı parasiklofan sentezlenmiştir.¹³⁶⁻¹³⁸



Şekil 16. Inoue ve grubunun çalıştığı şelatlayıcı parasiklofanlar ve binükleer Cu^{+2} şelatlarının olası yapıları.

Süstitüent gruplar, fenil halkalarına takılarak donör atomların elektron verebilme yeteneği ve halkadaki elektron yoğunluğunun etkilenmemesi sağlanmıştır.

Şekil 16'da görüldüğü gibi amit temelli siklofanın Cu^{2+} kompleksinin pH'ye bağlı olarak A ve B yapıları arasında yapısal dönüşüm göstermesi beklendiğinden, metal kompleksleşmesinde sterik etkinin çalışılması için Cu^{2+} iyonu en iyi merkez metalidir. **113**'ün tetrametil türevinin binükleer Cu^{2+} kompleksinin X-ışınları yapısının çözümü ve elektronik spektrumunun incelenmesi, amit grupları ve tetrametil-p-fenilen arasındaki sterik etkileşmenin bir sonucu olarak, oldukça yüksek gerilmiş metal şelat molekülünün oluştuğunu göstermiştir.

Bu 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.¹³⁹

Çalışmalarında enantiyomerik olarak saf, geçiş metal katyonlarıyla kompleks verebilen 12-, 14-, 16- üyeli tetraaza makrosiklik ligandlar için uygun ve etkili sentez yöntem geliştirmişlerdir. L-Prolinden çıkarak hazırlanan lineer α,ω -aminoesterler, molekül içi aminolize uğratarak karşılık gelen makrosiklik amitleri iyi bir verimle oluşturmuşlardır.

Poliaza makrosikliklere, iyon bağlama,¹⁴⁰ biyomimetik katalizleme,¹⁴¹ biyomedikal kullanımlar¹⁴² gibi geçiş metal koordinasyon proseslerinde etkili kompleksleşme reaktifleri olmalarından ötürü¹⁴³ 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.¹⁴⁰⁻¹⁴⁴ Bundan başka, Ni^{II} ve Fe^{II} 'nin siklamlar ve türevleriyle belirli komplekslerinin alken epoksidasyonu, elektrokimyasal epoksit karboksilasyonu¹⁴⁷ ve molekül içi indirgen halkalaşma¹⁴⁸ gibi organik tepkimeleri katalizledikleri^{141,145,146} gösterilmiştir.

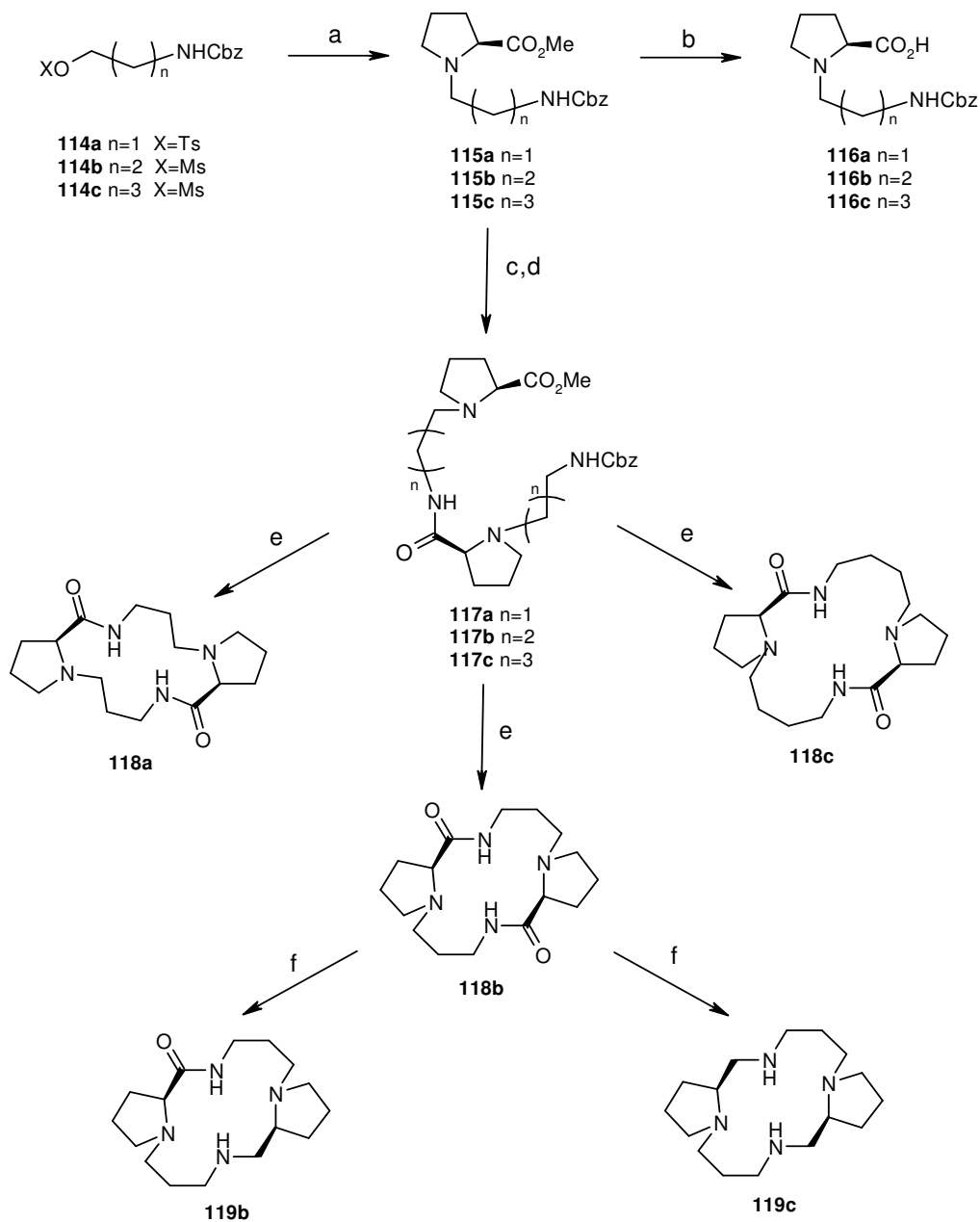
Epoksidasyon gibi alken oksidasyon prosesleri, yeni stereojenik merkezlerin oluşumuyla cereyan ettiğinden, kiral katalizör olarak kullanım potansiyelleri vardır.

Siklam iskeletine fonksiyonlandırılmış yan zincirlerin sokulmasının ligandın koordinasyon özelliklerini modifiye edebildiği kavramından istifade ederek, Burrows ve arkadaşları L-fenilalanin,^{146a} L-valin,^{146b} L-leusin^{146c}, den başlayarak (*S*)-2,4-diaminobütirik asit ile 5,7-diokso siklam kullanarak enantiyomerik saf siklam türevleri sentezlediler.¹⁴⁹ Enantiyomerik saf siklam türevleri rasematların rezolüsyonu¹⁵⁰ ya da ketonlar ile kiral aminlerin çok merkezli template kondensasyonu ile de elde edilebilir.¹⁵¹

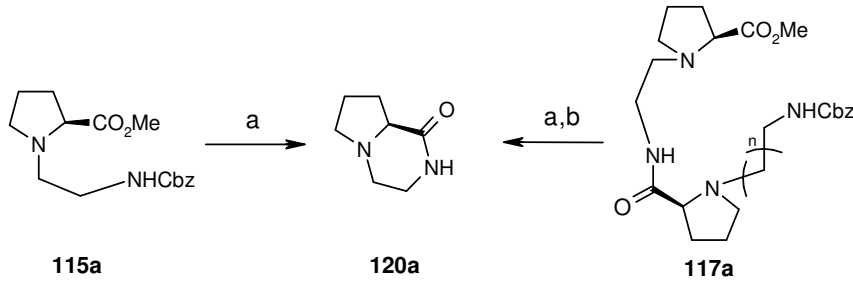
Aynı çalışma grubunun L-prolin türevi siklamlara yönelik¹⁵² ve sübtitüe siklam **118b** ve okso **119b** ve diokso **118b** türevlerinin detaylı hazırlanma metodolojisi verilmiştir. Bu

çalışmalarında ise diğer iki tetraaza makrosiklik: 1,5-dioksosiklen yapılı 12-üyelî halka **118a** ve oldukça nadir olan 16-üyelî analogu **118c** verilmiştir.

Reaksiyon oluşumu Şema 14 ve Şema 15'te verilmiştir.



Şema 14. Siklam türevlerinin sentez şeması. (a) *L*-Pro-OMe, Et₃N, MeCN, oda sıcaklığı sonra geri soğutucu altında kaynatma; (b) H₂O, geri soğutucu altında kaynatma; (c) H₂, Pd/C, HCl/MeOH; (d) **116**, BuOCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -20'den 0 °C'a; (e) H₂, Pd/C, MeOH; sonra NaOMe, MeOH, oda sıcaklığı; ya da NaOH, MeOH, oda sıcaklığı ya da MeOH, 10 kbar, 50 °C; (f) BMS, THF, geri soğutucu altında kaynatma, 4 saat (**119b**) veya 20 saat (**119c**).



Şema 15. (a) H_2 , Pd/C, MeOH; (b) MeOH, 10 kbar, 50 °C.

Tablo 7’de ise değişik makrohalkalaşma koşulları altında bislaktamların verimleri verilmiştir. **118b-119c** siklamlarının Ni^{II} kompleksleri kiral katalizör olarak denenmiştir.¹⁵²

Tablo 7. **118a-118b** bislaktamlarının verimleri.

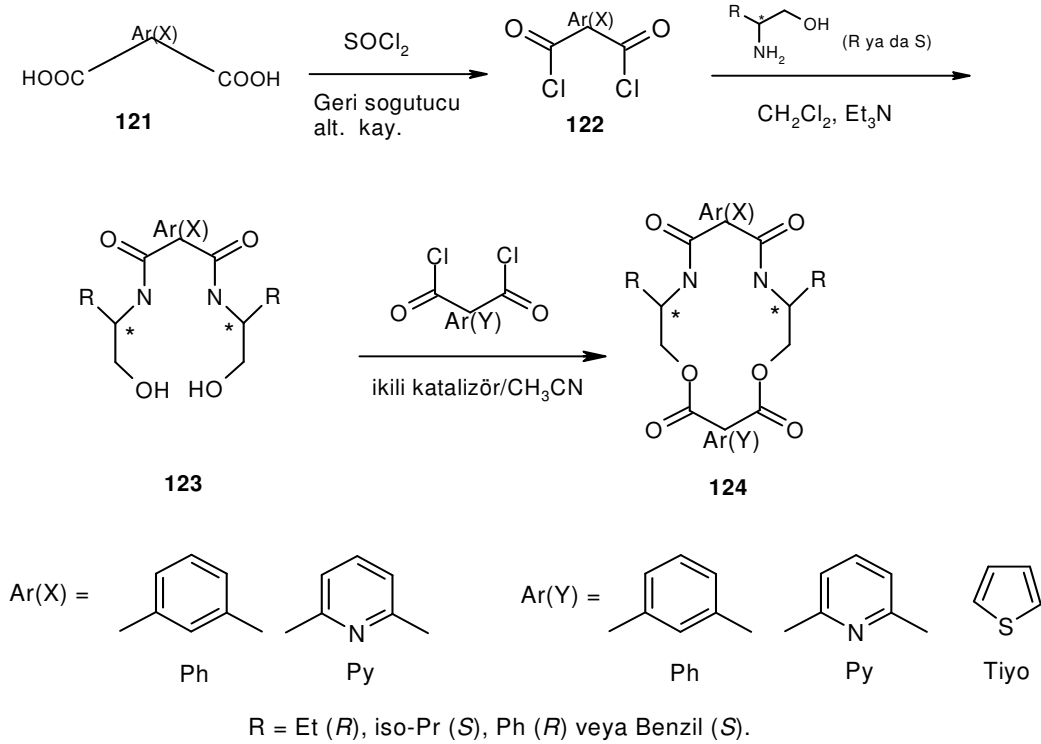
Ürün	Prosedür		
	A(NaOMe/MeOH, oda sıc.)	B(NaOH/MeOH, oda sıc.)	C(MeOH, 10 kbar, 50°C)
118a	%75	%81	%48
118b	%82	%80	%66
118c	%78	%37	%53

Gao ve çalışma grubu on dokuz yeni kiral makrosiklik diamit-diester ligandlarını üç adımlı bir reaksiyonla sentezlediler.¹⁵³ Reaksiyon oluşumu Şema 16’da 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).¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Makrosiklik laktonlar ve makrosikliklerin antibiyotik ve antitümör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ Bütün bu doğal bileşikler, kiral ve aşırı fonksiyonel yapılarından ötürü kompleks yapılardır. Birçok diamit-diester yapılı makrosiklik bileşik sentezlenmiştir.^{159-160a,b} 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. Tablo 8’de **124** nolu makrosikliklerin sentezlerine yönelik yapısal ve fiziksel özellikler, Tablo 9’da da makrosiklik **124a**’nın ürün verimine katalizör etkisi verilmiştir.



Şema 16. 124 nolu makrosikliklerin sentezi.

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. Bu bileşiğin antifungal aktivitesindeki artış, kiral makrosiklikte N ve S’li heterohalkaların birlikte bulunmasına bağlanmıştır.

Tablo 8. Sentezlenen makrosikliklere ait yapısal ve fiziksel özellikler.

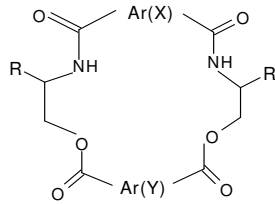
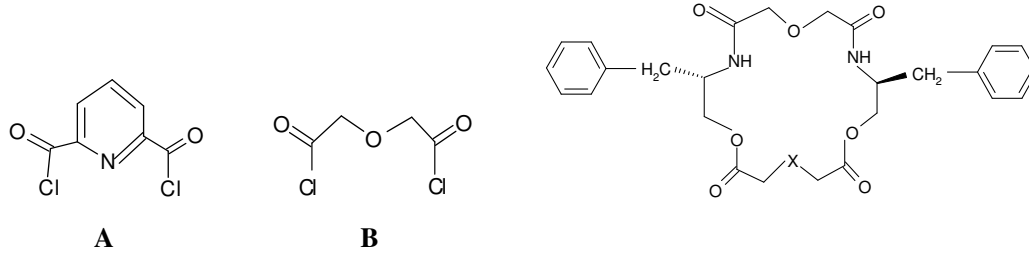
Giriş	Ar(X)	R	Ar(Y)	Ürün %	E.N.(°C)	$[\alpha]_D^{25}$
124a	Ph	Et	Ph	65	272-274	-105.8
124b	Ph	Et	Py	28	239-241	+260.2
124c	Ph	Et	Tiyo	36	233-235	-61.6
124d	Ph	<i>izo</i> -Pr	Ph	50	>300	-272.0
124e	Ph	<i>izo</i> -Pr	Py	22	148-151	-312.4
124f	Ph	<i>izo</i> -Pr	Tiyo	37	>280	-85.9
124g	Ph	Ph	Ph	30	245-247	+161.5
124h	Ph	Ph	Py	26	142-144	+340.9
124i	Ph	Ph	Tiyo	29	195-197	+255.8
124j	Ph	Benzil	Ph	67	>280	-250.1
124k	Py	Et	Ph	47	219-221	+354.6
124l	Py	Et	Py	42	244-246	+260.2
124m	Py	Et	Tiyo	62	215-217	-96.3
124n	Py	<i>izo</i> -Pr	Ph	41	258-260	-278.6
124o	Py	<i>izo</i> -Pr	Py	44	263-265	-342.7
124p	Py	<i>izo</i> -Pr	Tiyo	20	175-178	-82.9
124q	Py	Benzil	Ph	50	239-243	-125.8
124r	Py	Benzil	Py	28	272-275	188.8
124s	Py	Benzil	Tiyo	22	220-222	-94.5

Tablo 9. Makrosiklik **124a**'nın ürün verimine katalizörün etkisi.

Kataliz	K ₂ CO ₃	Et ₃ N	Piridin	DMAP	Et ₃ N+DMAP	Piridin+DMAP
Ürün%	2	10	25	28	58	65

Gao ve çalışma grubu 2004 yılında, daha önce 153 nolu literatürde verilen kiral amid esterlere ilaveten **A** ve **B** yapısında amid esterlerin sentezini ilave ederek, çalışmada **C** ve **D** yapılarının X-ray yapı aydınlatmalarıyla birlikte, değişik metal iyonlarıyla kompleksleşme sabitlerini UV-titrasyon yöntemiyle belirlediler. Bu çalışmada tarafımızdan sentezi verilen **A**'nın sentezi ilk defa verilmiştir. Aynı çalışmada (*S,S*)-3 benzil ve (*S,S*)-2 *izo*-bütil yan kollu amidliollerin sentez yöntemi için Bradshaw ve Izatt^{161a} ile Kataoka ve Katagi^{161b}'nin çalışmaları referans olarak verilerek bu dioller verilmiştir. Diollerin sentez yöntemi, aminoasit

esterlerinden çıkılarak elde edilen amitdiol esterlerinin LiAlH_4 ile indirgeyerek verilmiştir. Düşük sıcaklık ve LiAlH_4 gibi çalışma koşulları zor olan indirgeme reaktifleri kullanılmıştır.
161c



	Ar(X)	Ar(Y)	R
C-	-Ph-	-Py-	Et
D-	-Ph-	-Py-	<i>izo</i> -Pr

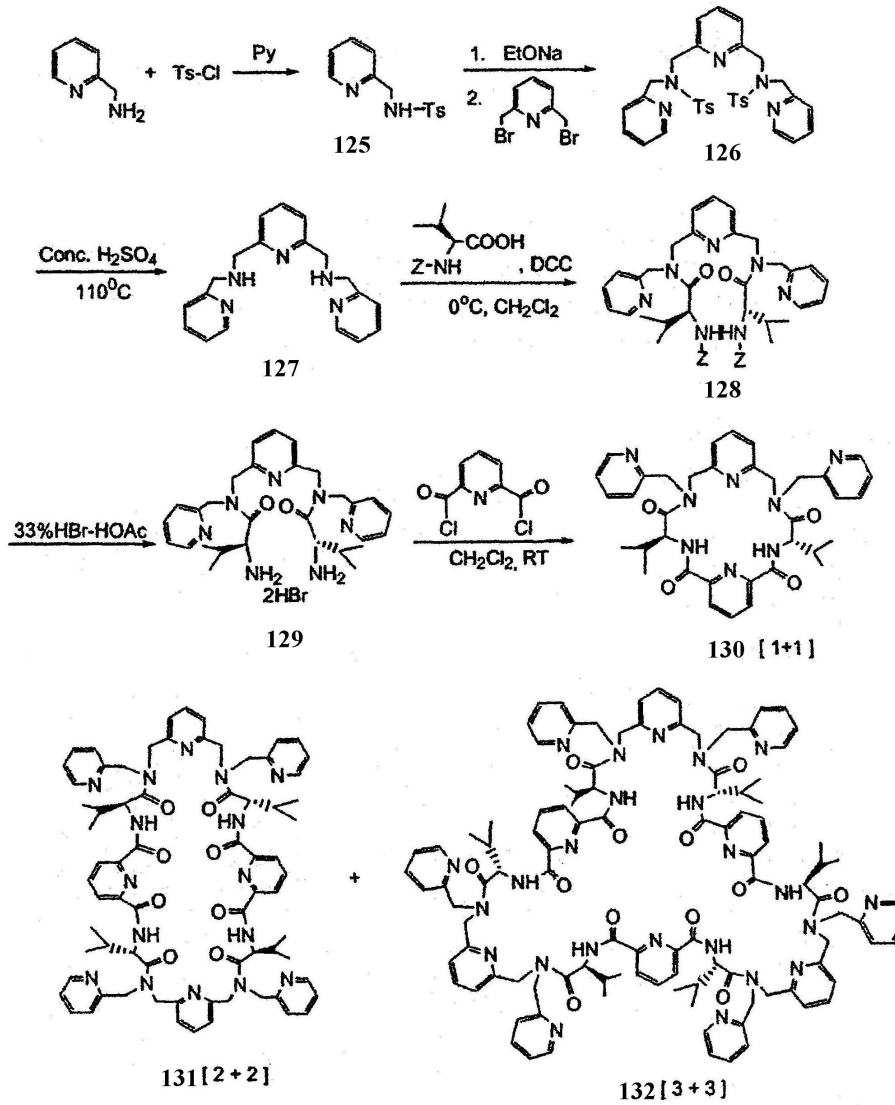
Chen ve çalışma grubu piridil yan kollu yeni kiral poliamit makrosikliklerin sentezini ve moleküler tanıma özelliklerini çalışmışlardır.¹⁶²

Grup, piridil birimleri içeren yedi yeni C_2 -simetrik makrosikliği, homokiral diamit ara ürünlerle, 2,6-piridin dikarbonil diklorürün yüksek seyreltiklik ve oda sıcaklığı koşulları altında kondensasyonu ile sentezlemişlerdir. Bu homokiral makrosikliklerin moleküler tanıma özelliklerini, aminoasit türevleri için IR, FAB-MS, fluoresans ve UV-Görünür gibi değişik spektroskopik metotlarla karakterize etmişlerdir. **135** nolu makrosiklik D- ve L-alanin metil ester hidroklorür enantiyomerlerine karşı önemli kiral tanıma gösterdiği, bağlanma sabiti ölçümleri ile belirlenmiştir. Moleküler modelleme yöntemi kullanılarak da konukçu ve konuk arasındaki etkileşim simüle edilmiştir.

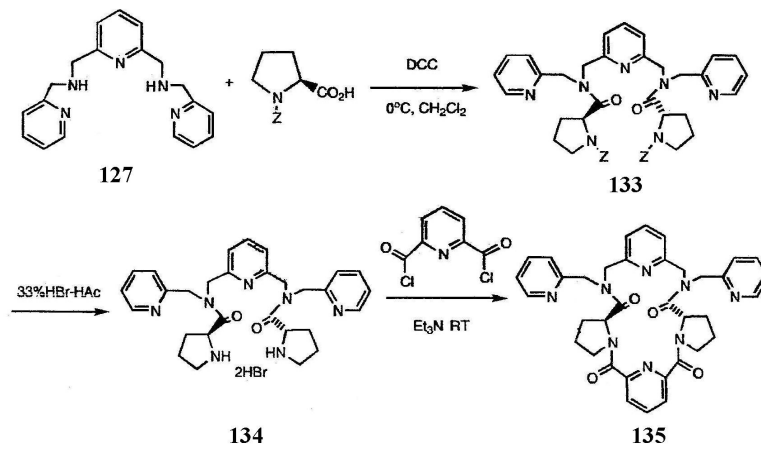
Moleküler tanıma çeşitli doğal sistemlerin ana özelliğidir ve son zamanlarda araştırmacıların büyük dikkatini çekmiştir. Bu tanıma biyosentezde ve proteinlerin işlevselliğinde anahtar rol oynamaktadır. Enantiyomerik tanıma birçok katalitik enzimatik reaksiyonlarında karakteristiktir ve asimetric sentezin temelidir. Kiral aminler, aminoasitler ve ilgili bileşikler biyolojik sistemlerin temel yapı taşları olması sebebiyle bu bileşiklerin enantiyomerik tanıma çalışmaları çok önemlidir.¹⁶³

Moleküler tanıma, biyokimyasal sistemlerde temel proseslerden biri olarak supramoleküler kimyanın odağı olmuştur.¹⁶⁴ Sentetik yapay reseptörleri kullanarak doğal olayları taklit etmedeki işlevsel başarılar, biyolojik davranışların basit moleküllerle planlanabilirliğini göstermiştir.¹⁶⁵ 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 bileşikleri enantiyoseçici tanıma göstermeleri, daha fazla dikkat çekmiştir.¹⁶⁶

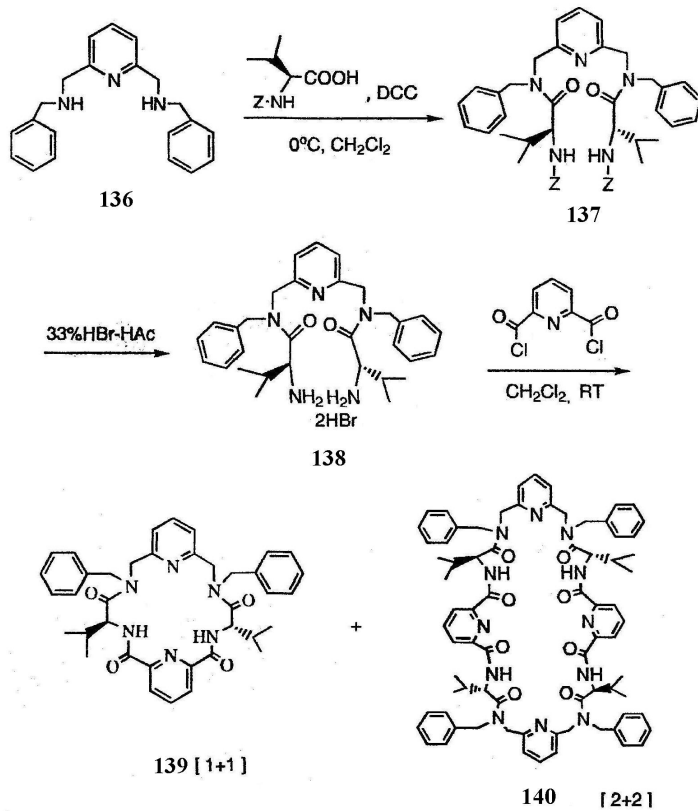
Araştırmacılar bu çalışmalarında, yedi yeni kiral poliamit makrosikliğinin sentezini ve spektroskopik metotlarla aminoasit türevlerine karşı enantiyomerik tanımlarını rapor etmişlerdir. C_2 -simetri eksenine sahip olan bu makrosikliklerin kiraliteleri, L-aminoasit türevlerinin makrosikliğinin yapısında yer almasıyla sağlanmıştır.¹⁶⁷ Bu bileşikler siklopeptitlere benzer amit gruplarına sahip olduklarından, siklofanlar ya da siklopedopeptitler olarak sınıflandırılabilirler.¹⁶⁸ 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.¹⁶⁹ 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. Şema 17'de makrosiklik **130-132**'nin sentezi, Şema 18'de makrosiklik **135**'in sentezi, Şema 19'da makrosiklik **139** ve **140**'ın sentezi, ve Şema 20'de de makrosiklik **143**'ün sentezi verilmiştir.



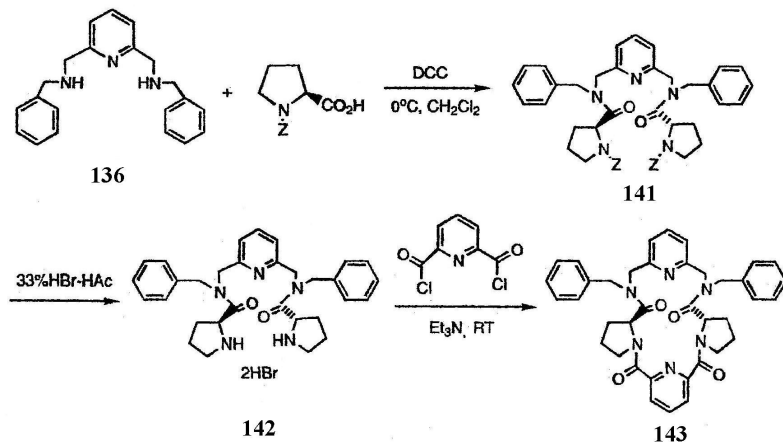
Şema 17. 130-132 makrosikliklerinin sentez şeması.



Şema 18. Makrosiklik 135'in sentez şeması.



Şema 19. Makrosiklik **139** ve **140**'in sentez şeması.



Şema 20. Makrosiklik **143**'ün sentez şeması.

UV-Görünür spektroskopisi yöntemiyle **135** nolu ligandın aminoasit metil ester hidroklorürü için K_{ass} bağlanma sabitleri tayin edilerek $K_D=8.12 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$, $K_L=2.03 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ moleküler tanıma için 2.5 kat seçicilik elde edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen gerçeklerden özetle aşağıdaki sonuçlar çıkarılabilir:

- 1- Bu kiral makrosikliklerin aminoasit metil esteri hidroklorürleri ile açık bir şekilde etkileştikleri görülmektedir. Bu makrosikliklerin bazıları, aminoasit metil esteri hidroklorürlerinin D- ve L- enantiyomerlerini anlamlı bir şekilde tanımaktadırlar.
- 2- Bu sentetik reseptörler ile aminoasit metil esterlerinin D- ve L- enantiyomerlerinin enantiyomerik tanıma yeteneklerini tespit etmek için değişik spektroskopik metotları kullanmak işe yaramaktadır.

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.¹⁷⁰

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.¹⁷¹

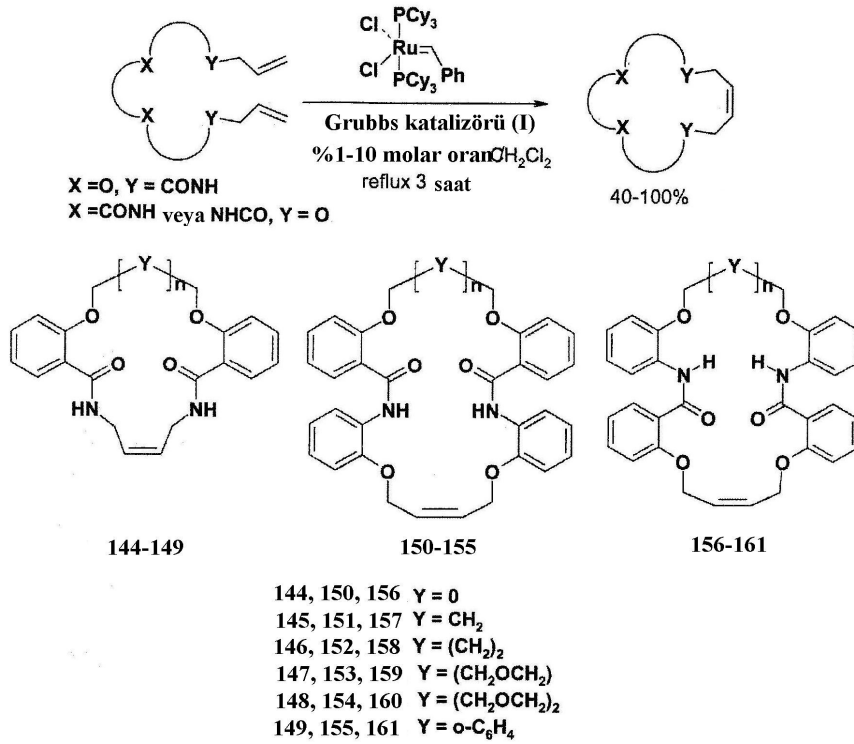
İbrahim ve araştırma grubu 16-28 üyeli makrosiklik taç amitlerin RCM (halka kapama metatesis) yoluyla etkili sentezini gerçekleştirmişlerdir.¹⁷²

Taç eterlerin yüksek lipofilik karaktere sahip olduğu ve makrohalka yan dalıyla tek konuğa seçicilik gösterdiği bilinmektedir. Günümüze kadar kiral tanıma mekanizmasının

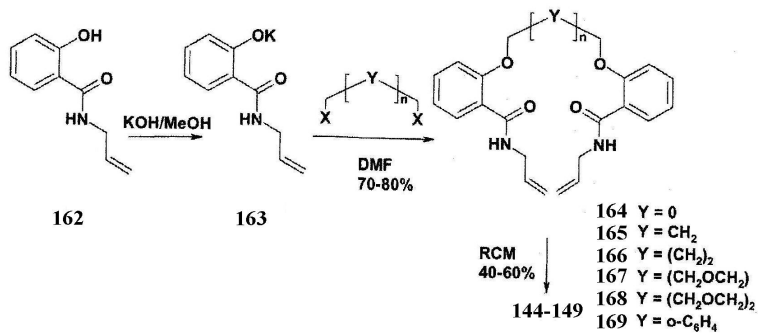
konuk-konukçu iyon-dipol, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, π - π etkileşimleri ve sterik yapı engellemeleri vs. birleşmiş etkisiyle oluştuğu yavaş yavaş açığa çıkmıştır.¹⁷³

Taç eterlere amit gruplarının sokulması, alkali metal iyonlarına karşı bağlama özelliklerini modifiye etmesi nedeniyle özellikle önemlidir.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ Bundan başka eterik oksijenlerin sayısı, amit karbonil grupları, halka büyüklüğü, lipofilik gruplar gibi diğer yapısal özellikler, farklı iyonlara karşı seçiciliği kontrol ederler.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ Bu makrosikliklerin sentezi, genellikle yüksek seyreltiklik koşullarını sağlama ve template etki gibi tedbirlerin gerektirdiği zorluklara ilaveten, halkalaşma adımındaki 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.¹⁷⁶ Bununla birlikte önceki sentetik yaklaşımlarda, halka büyüklüğü artarken polimer oluşumu lehine önemli miktarlarda verim düşüşleri görülmüştür.^{176f} Bu çalışmada 16-28 üyeli geniş halkalı taç amitlerin etkili sentetik yaklaşımında, halkalaştırma adımında 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.¹⁷⁷⁻¹⁸¹ RCM tekniği ile makrosikliklerin sentezlerine bazı örnekler literatürde verilmiştir.¹⁸¹⁻¹⁹⁰ Yakın zamanda RCM ile ilgili geniş uygulamaları gösteren birkaç derleme yayımlanmıştır.¹⁹¹ Molibdenyum alkiliden (Schrock katalizörü)¹⁹² ve rutenyum alkiliden (Grubbs katalizörü)¹⁹⁰⁻¹⁹³ RCM proseslerinde en iyi katalitik aktivite gösteren katalizörlerdir. Grubbs katalizörünün (örnek I) 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 bir çok azataçlar, taç diamitler ve taç formazanların etkili atom ekonomik sentezinde bu tekniğin değişik uygulamaları olarak verilmiştir.¹⁹⁴ 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.¹⁹⁵ Olefin metatesisi için ileri sentez ve katalizine dair özel bir yayın yayımlanmıştır.¹⁹⁶

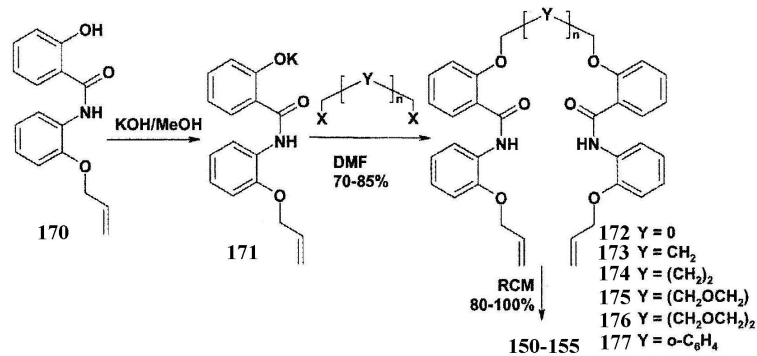
Şema 21, 22, 23 ve 24'te sentez yönteminin adımları verilmiştir.



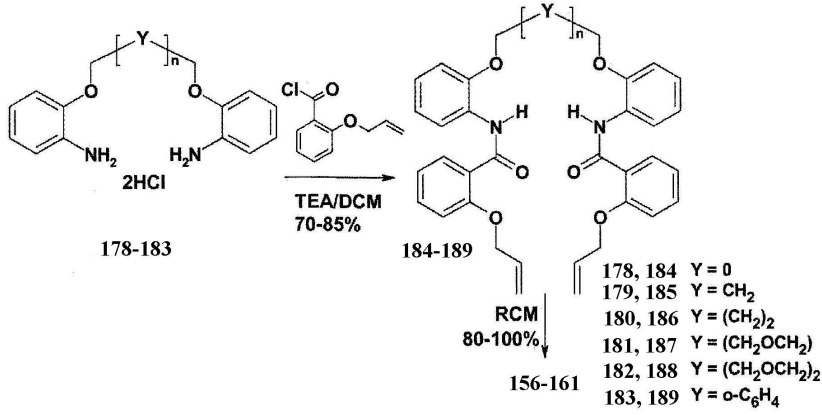
Şema 21. 144-161 bileşiklerinin sentez basamaklarına ait adımlar.



Şema 22. 144-149 bileşiklerinin sentez basamaklarına ait adımlar.



Şema 23. 150-155 bileşiklerinin sentez adımları.

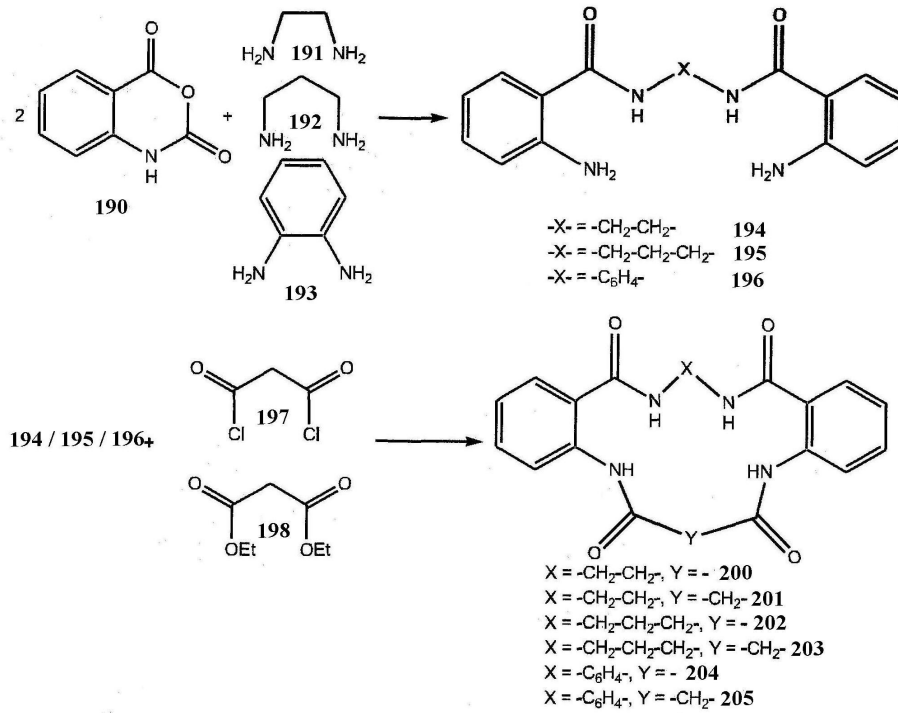


Şema 24. 156-161 bileşiklerinin sentez adımları.

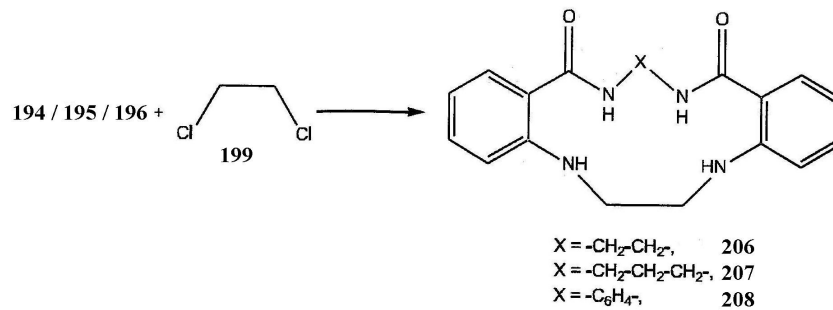
Intraselüler olduğu kadar extraselüler katyonların derişimlerini ölçmede de yararlı olan nötral iyonoforların gelişimi oldukça güncel bir ilgi alanı olmuştur.¹⁷⁴ Genel olarak taç eter ve azataç eter bileşikleri, supramoleküler kimyada önemli makrosiklik sınıfları teşkil ederler. Bu bileşiklerin selektif iyon ayrılmasında ve tayininde, moleküler tanımada, katalizlemede, biyolojik uygulamalarda olduğu kadar; supramoleküler kimyanın farklı alanlarında da önemli birçok uygulamaları gösterilmiştir.¹⁷⁵⁻¹⁷⁶ Taç etere 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.¹⁹⁷

Şema 25 ve 26'da sentez adımları verilmiş olan iki veya dört amit grubu içeren, dokuz yeni makrosiklik ligand, üç farklı diaminin, asit klorürleri (oksalil diklorür veya malonil diklorür), diesterler (dietil oksalat ve dietil malonat) ve 1,2-dikloretan ile halkalaştırılmasıyla sentezlenmiştir. Dört tetraaza 14-taç-4, dört tetraza 15-taç-4 ve bir tetraza 16-taç-4 sentezlenmiştir.¹⁹⁷



Şema 25. Dört amit grubu içeren 200-205 nolu makrosikliklerin sentezi.



Şema 26. İki amit grubu içeren 206-208 nolu makrosikliklerin sentezi.

Makrosiklik ligand hazırlamada benimsenmiş farklı teknikler vardır. Bu teknikler:

- 1- Karbonillerle amin bileşiklerinin Zn^{2+} tuzları varlığında kondensasyonu,¹⁹⁸⁻¹⁹⁹
- 2- Yüksek seyreltik ortam koşullarının kullanılması²⁰⁰
- 3- Uygun bir metal kompleksindeki metal iyonunun yerinden çıkarılmasıyla²⁰¹ halkalaştırma tekniğidir.

Bu 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 prosestir.

- 2- Reaksiyon koşullarında amitin azot atomları reaktif olmadığı için amitdeki azot atomlarının korunmasını ve daha sonra korumanın kaldırılmasını gerektirmez.
- 3- Proses kısadır ve toplamda verim oldukça yüksektir.

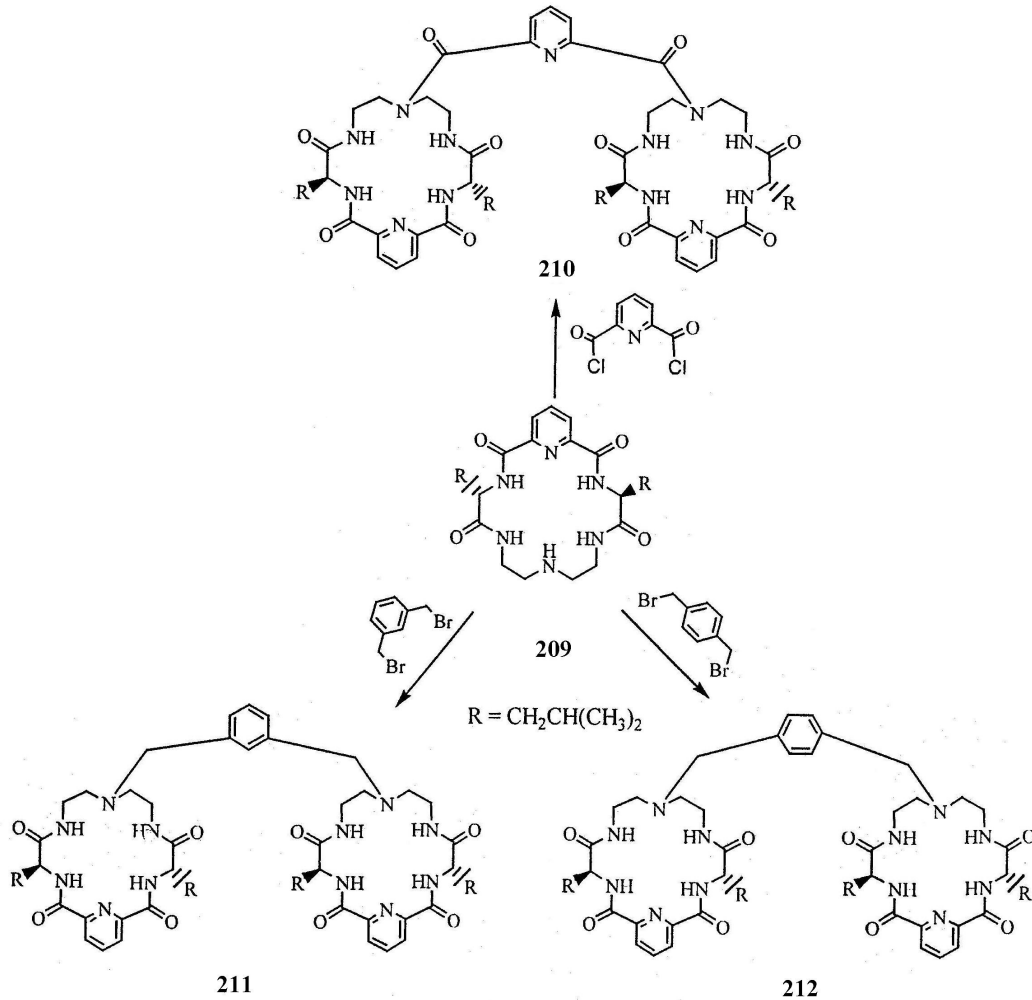
Makrosikliklerin sentezi için gerekli olan ara ürünler, (diamin-diamitler) iki mol 1*H*-benzo[*d*] [1,3] oksazin-2,4-dion (izatoik anhidrit) **190** ile diaminlerin bir molünün (1,2-diaminoetan, **191**, 1,3-diaminopropan **192** ve 1,2-diaminobenzen **194**) halka açılma tepkimesini izleyen kondensasyon reaksiyonu ile hazırlanmıştır. Reaksiyon sonunda sırasıyla 2-amino-*N*-[2-(2-amino-benzoilamino)-etil]-benzamid **194**, 2-amino-*N*-[2-(2-amino-benzoilamino)-propil]-benzamid **195** ve 2-amino-*N*-[2-(2-amino-benzoilamino)-fenil]-benzamid **196**, ürünleri oluşmuştur. Sonra da ara ürün **194**, **195**, **196** ile diasit diklorür **197**, diester **198** ve alkil diklorürün **199** susuz sodyum karbonat varlığında [1+1] kondensasyon reaksiyonu ile saf makrosiklikler **200-208** yüksek verimle izole edilmişlerdir.

Du ve araştırma grubu homokiral moleküler cımbızların (tweezers), aminoasit türevlerinin yüksek enantiyoselektif tanınmasında konukçu olarak kullanılmasını araştırdılar.²⁰²

Moleküler tanıma biyokimyasal sistemlerin temel bir karakteristiğidir. Sentetik model sistemlerin çalışılması, bu proseslerin anlaşılmasına katkıda bulunabileceği gibi aynı zamanda farmasötiklerin, enantiyoselektif sensörlerin, katalizörlerin, selektörlerin ve diğer moleküler araçların geliştirilmesine yeni bir bakış açısı sunmaktadır.²⁰³ Bu alanda yapılan bir iş de özellikle sentetik enantiyoselektif reseptörlerin yaratılmasıdır.²⁰⁴ Cram ve arkadaşlarının öncülük ettiği kiral makrosiklik ligandların kullanımına yönelik çalışmadan beri²¹, çok sayıda kiral yapay reseptör sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Bunlar arasında siklofanlar,²⁰⁵ taç eterler,²⁰⁶ siklodekstrinler²⁰⁷ başlıca kiral makrosiklik bileşik yapılarıdır.

Son zamanlarda oligopeptit ve poliamin makrosiklik dual yapılarından ötürü oksopoliaminler ile ilgili dikkat çekici çalışmalar yapılmıştır.²⁰⁸ 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.²⁰⁹ Ne var ki bu reseptörler D- ve L- aminoasit esterlerine karşı zayıf bir enantiyo tanıma göstermiştir. Histidin köprülü esterden çıkarak, kiral imidazol siklofan reseptörü sentezlenmiştir. Bu reseptör D- ve L-aminoasit türevlerine karşı çok iyi bir kiral tanıma göstermiştir ($K_D/K_L=3.52$).²¹⁰ 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.²¹¹



Şema 27. **210-212** nolu kiral moleküler cımbızların hazırlanışları.

Araştırmacılar kiral makrosiklik oksopoliamin halkalarını ksilen, diaçil piridin gibi rijit parçalarla birbirine bağlayarak yeni kiral moleküler cımbızların geliştirilmesini tasarladılar. (Şema 27) 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.

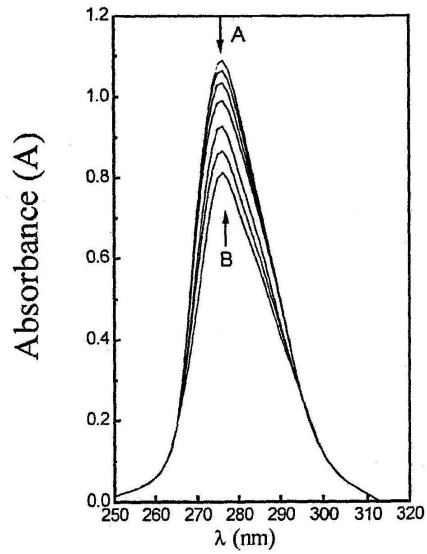
Bir seri yeni, kiral makrosiklik tetraokso poliamin **209** iki fonksiyonel yan kol ve piridin halkası içerecek şekilde sentezlenmiştir.²⁰⁹ **210-212** nolu kiral makrosiklik poliamin moleküler cımbızları, **209**'un karşılık gelen 2,6-bis(klorokarbonil)piridin, α,α' -dibromo-*m*-ksilen ve α,α' -dibromo-*p*-ksilen ile kondensasyonu ile sırasıyla %40, %72.1 ve %71.2

verimleriyle elde edilmiştir. Bu yeni moleküler cımbızlar için önerilen yapılar, element analizi, kütle spektrometrisi ve ^1H NMR verileri ile uyumludur.

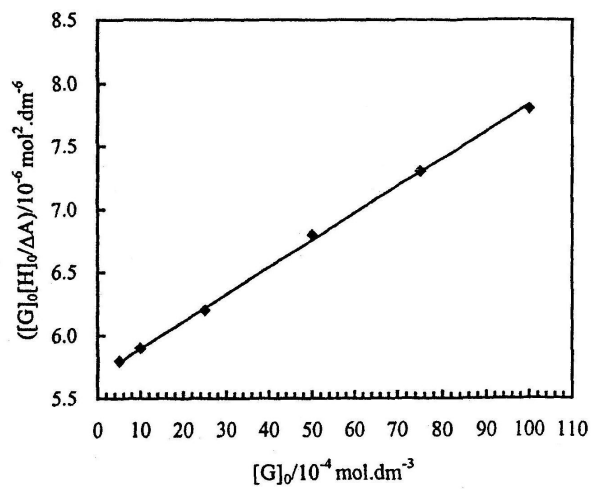
Yukarıda belirtilen cımbız yapılı reseptörlerin aminoasit esterleri ile inclusion komplekslerinin K_{ass} bağlanma sabitleri, CHCl_3 içerisinde diferansiyel UV-spektrometri temelinde göre tayin edilmiştir.²¹²

Tablo 10. Kiral reseptörler 209-212'nin CHCl_3 içerisinde, 25 °C'de L/D-aminoasit esterleriyle kompleksleşme sabitleri (K), Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G_0$), K_L/K_D enantiyoseçicilikleri ve $-\Delta G_0$ den hesaplanan $\Delta\Delta G_0$ değerleri.

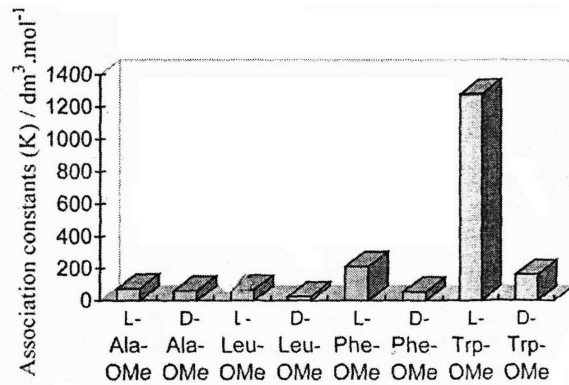
Giriş	Konukçu	Konuk	$K(\text{dm}^3 \text{mol}^{-1})$	K_L/K_D	$-\Delta G_0(\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta\Delta G_0(\text{kJ mol}^{-1})$
1	209	L-Phe-OMe	46.3	0.75	9.50	0.73
2	209	D-Phe-OMe	62.0		10.23	
3	209	L-Trp-OMe	58.0	0.67	10.06	0.98
4	209	D-Trp-OMe	86.1		11.04	
5	210	L-Ala-OMe	74.1	1.21	10.67	-0.48
6	210	D-Ala-OMe	61.2		10.19	
7	210	L-Leu-OMe	68.0	2.70	10.45	-2.46
8	210	D-Leu-OMe	25.2		7.99	
9	210	L-Phe-OMe	213	3.92	13.28	-3.38
10	210	D-Phe-OMe	54.4		9.90	
11	210	L-Trp-OMe	1280	7.90	17.72	-5.12
12	210	D-Trp-OMe	162		12.60	
13	211	L-Leu-OMe	59.9	2.00	10.14	-1.71
14	211	D-Leu-OMe	30.0		8.43	
15	212	L-Leu-OMe	36.8	1.33	8.93	-0.72
16	212	D-Leu-OMe	27.7		8.23	



Şekil 17. **212**'nin 25 ± 0.1 °C'de farklı derişimlerdeki *L*-Leu-OMe ile UV spektrumu.

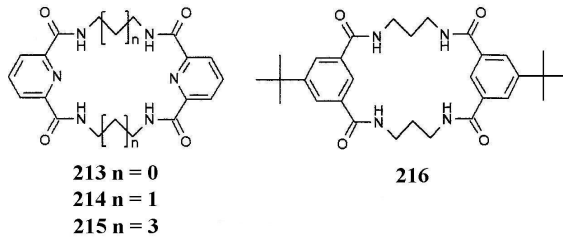


Şekil 18. **212**'nin 25 ± 0.1 °C'de *L*-Leu-OMe ile konukçu-konuk kompleksleşmesi için tipik grafiği.

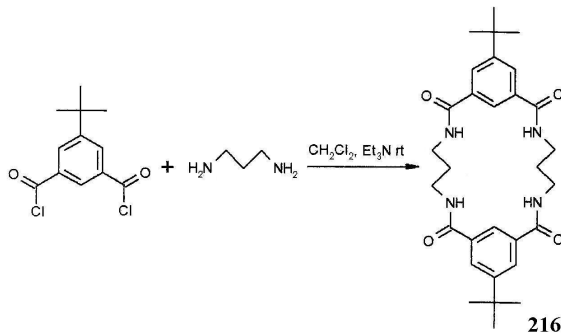


Şekil 19. Kiral moleküler cımbız **210**'nun değişik α -aminoasit esterlerine karşı tanıma yeteneği.

Chmielewski ve araştırma grubu bir makrosiklik amit reseptörünün anyon indüklenmiş konformasyon kilitlenmesi ile ilgili bir çalışma yapmışlardır.²¹³ İsoftalik asit yapılı makrosiklik tetraamit **216**, 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.



Şekil 20. **213-216** nolu tetraamitlerin yapıları.



Şema 28. **216** nolu tetraamitin sentezi.

Araştırmacılar daha önce 2,6-piridin dikarboksilli asitten türetilen bir seri makrosiklik tetraamit **213-215** ligandları ile anyon bağlama çalışmaları yapmışlardır.^{214,215} Bu tip makrosiklik amitler, molekül içi hidrojen bağının mevcudiyetinden ötürü, amit hidrojenlerinin birbirine yakın düzenlenmesi sonucunda, stereoölgün kavimleri sayesinde, anyon bağlamada elverişli bir ön düzenlenmeye sahip oldukları gösterilmiştir.²¹⁶ Bununla birlikte piridin azot atomunun bağ yapmayan elektron çiftlerinin, anyonlar ile elverişsiz etkileşmelere neden olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden anyon bağlayıcı makrosiklik amitlerin yapısının optimizasyonu amaçlı tetraamit **216** yapısı sentezlenmiştir. **213-215** tetraamit yapılarının benzeri isoftalik asit analogu olan **216** yapısı, bu amaçla test edilmiştir. 20 üyeli makrosiklik **214**, klorür, asetat, dihidrojen fosfat gibi basit anyonlar ile **213** ve **215**'e göre daha kararlı

kompleks verdiğiinden, araştırmacılar aynı büyüklükteki makrosiklik ile çalışmaya karar vermişlerdir.²¹⁵ İzofal amitin organik çözücüdeki çözünürlüğünü arttırmak amacıyla yapıya tert-bütıl grubu sokulmuştur. Şema 28'e göre reseptör **216**, isofoalik asit klorürü ile α,ω diaminin etkileştirilmesi yoluyla %32'lik verim ile elde edilmiştir. Reseptör **216**'nın DMSO- d_6 içinde değişik anyonlarla bağlanma sabitleri, ^1H NMR titrasyonu ile önceki piridin yapılı amitlere göre daha düşük bulunmuştur.

Aminoasitler ve peptitler önemli biyolojik aktif maddelerdir. Bu maddelerin enzimler, antikorlar ve DNA ile etkileşme şekilleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Geçen on yıl içerisinde peptit sistemlerinin stereo-spesifik tarzda tanınma amaçlı sayısız makromoleküler sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerden bazıları, aminoasit yapılarına karşı yapay reseptör olacak tarzda spesifikklik 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.

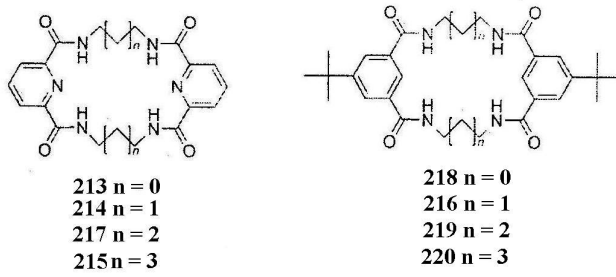
Su-kloroform ekstraksiyonu, HPLC tekniğinde, sıvı ya da desteklenmiş membranlar üzerinden şeker birimlerine bağlı kiral taç eterler kullanılarak aminoasitlerin enantiyomerlerinin rezölasyonu yapılmıştır. Langmuir tek tabakalardaki şeker takılı taç eterler de aminoasitlerin enantiyomerik tanınmasında kullanılmıştır.²¹⁷

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.²¹⁸

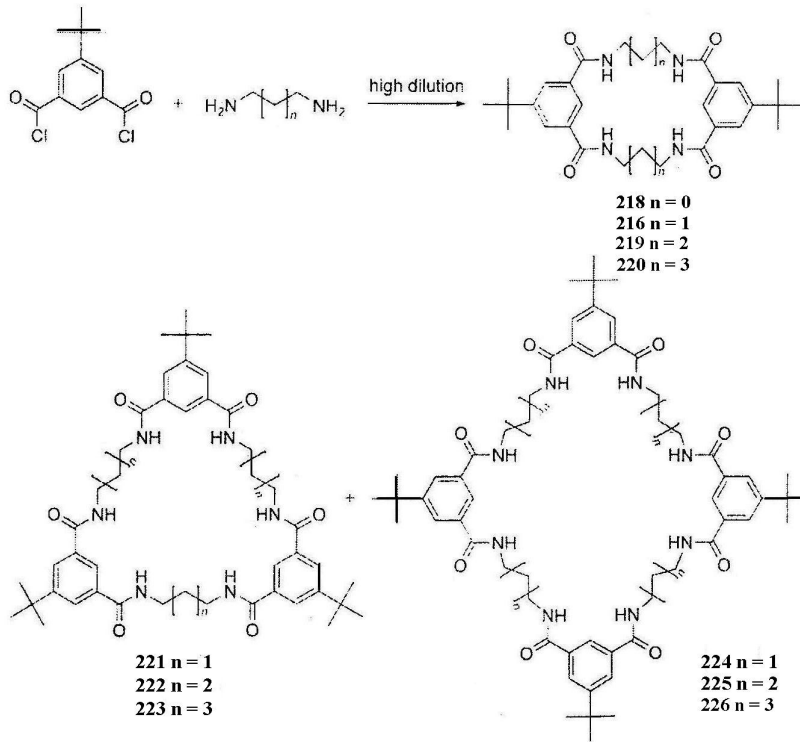
Chmielewski ve araştırma grubu, molekül içi hidrojen bağı yapma yeteneğine karşı, anyon bağlama yeteneğini makrosiklik amit yapısına bağlı olarak çalışmışlardır.²¹⁹

Negatif yüklü türlerle kovalent olmayan etkileşimler, birçok temel kimyasal ve biyolojik proseslerde önemli bir rol oynamaktadır.²²⁰ Anyonlar ve amit grupları arasındaki hidrojen bağı etkileşimi önemli bir örnektir. Proteinler sulu ortamlarda bile anyonlarla seçici ve kuvvetli bir şekilde bağlanabilmektedir.²²¹⁻²²² Bu yüzden amit yapılı anyon reseptörlerin araştırılması oldukça ilgi çeken bir alandır.²²³⁻²²⁶ Makrosiklik anyon reseptörler, lineer olanlardan genellikle daha iyi performans göstermelerine karşın, bu alanda basit asiklik reseptörlerle de birçok çalışma yapılmıştır.²²⁶ 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.^{213,227,228} Öncelikle bir makrosikliğin anyonla kompleksmesine büyüklüğünün etkisi çalışılmıştır.²²⁷ Modern reseptörler olarak **213**, **214**, **215** ve **216** nolu makrosiklik tetraamitler, 2,6-piridin dikarboksilli asit diklorürle, değişik uzunluktaki fleksibil alifatik α,ω diaminlerden sentezlenmiştir.

Araştırmacılar diasit komponentinde değişiklik yaparak çalışmalarına başka bir boyut kazandırmışlardır. Crabtree ve araştırma grubuna göre isoftalamitler, 2,6-piridin diamitlerden daha potansiyel anyon reseptörleridir.²²⁹⁻²³¹ Burada piridin azotunun bağ yapmamış elektron çifti, amit NH grubu ile hidrojen bağı yaparak, anyonla yarışmamaktadır. İzofltalamitin iki pozisyondaki 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, isoftalamitlerin yakın bağlanma için gerekli olan ön organizasyona sahip değildirler. Bu yüzden anyonlara karşı yüksek afinite gösteren makrosiklik reseptörlerin bu özellikleri enteresan görüldüğünden; çalışmalarında **216**, **218**, **219**, **220** nolu isoftalamit makrosiklik reseptörleri sentezlemişlerdir (Şekil 2). Siklik diamitlerin sentez yöntemi olarak Şema 29'da görüldüğü gibi isoftalamit asit klorürü ile α,ω diaminlerin çözücü ortamında yüksek seyreltiklikte halkalaştırılması ile hazırlanmaları verilmiştir.



Şekil 21. 213-220 nolu tetraamitlerin yapıları.



Şema 29. 218-226 makrosikliklerinin sentezi.

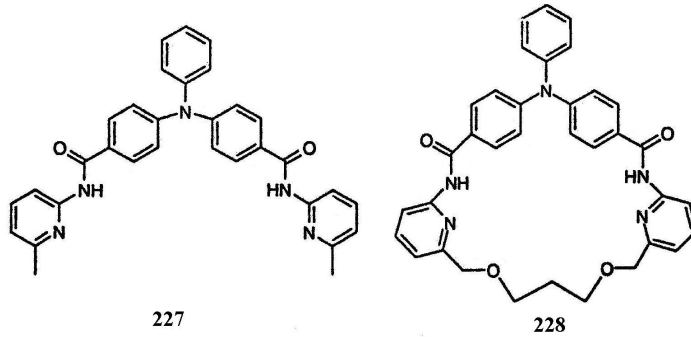
Sonuç olarak yeni hazırlanan bu ligandların ^1H NMR titrasyon yöntemiyle anyona bağlı olmaksızın, halka büyüklüğünün artması ile afinitesinin azaldığı görülmüştür. Bu da geometrik tamamlayıcılığın rolünün çok az olduğunu göstermiştir. İzofthalik asit yapılı makrosikliklerin daha az potansiyel anyon bağlayıcılıklarının, 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.²³²

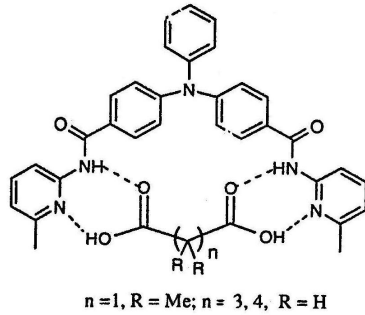
Trifenilamin yapılı **227** ve **228** nolu kemosensörler, amit yapısında tasarlanarak sentezlenmiştir. Bu kemosensörler, dikarboksilli asitlerin selektif tanınması amacıyla ilk kez sentezlenmiştir.

Karboksilli asitlerin bu reseptörlere bağlanmasıyla, trifenilamin bloğunun fluoresans özelliğini yitirmesi birlikte olur. Bağlanma ¹H NMR, fluoresans ve UV-Görünür spektroskopik metotlarıyla incelenmiştir. Reseptör **227**'nin glutarik ve adipik asit için selektif olduğu; makrosiklik **228**'in ise, 2,2-dimetil malonik asit için spesifik olduğu bulunmuştur.

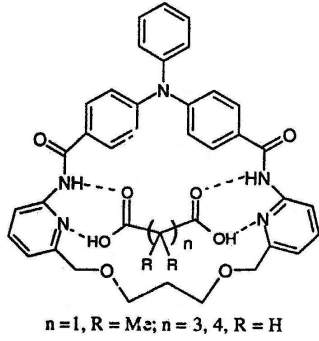
Şekil 23 ve Şekil 24'te **227** ve **228** konukçularının dikarboksilli asitlerle piridil amit fonksiyonallitesi üzerinden bağlantısı gösterilmiştir.



Şekil 22. Makrosiklik **227** ve **228**'in yapıları.



Şekil 23. **227**'nin dikarboksilli asitlerle yapmış olduğu intermoleküler hidrojen bağlı kompleksi.



Şekil 24. **228**'nin dikarboksilli asitlerle yapmış olduğu intermoleküler hidrojen bağlı kompleksi.

Tablo 11 de ise **227** ve **228** nolu sensörler için ^1H NMR ölçümleri ile elde edilen K_{ass} bağlanma sabitleri verilmiştir.

Tablo 11. **227** ve **228** nolu sensörlerin ^1H NMR ölçümleri ile elde edilmiş bağlanma sabitleri (K_{ass}).

Dikarboksilik asit	Sensör 227 (M^{-1})	Sensör 228 (M^{-1})
2,2-Dimetilmalonik	43.9	$> 10^5$
Glutarik	3.31×10^3	1.80×10^2
Adipik	2.19×10^3	a
Suberik	1.18×10^2	a

a: ölçülememiştir

Sonuç olarak PET sensörü olarak açık ve siklik trifenilamin bloklü ligandların amit yapısındaki alifatik dikarboksilli asitlerin büyüklüğüne bağlı seçicilikleri ilk kez incelenmiştir. **228** nolu makrosiklik sensör, 2,2-dimetil malonik asit ile; asiklik yapıdaki **227** nolu sensörün, glutarik asit ile verdiğiinden daha büyük bir sönüm responsu vermiştir.

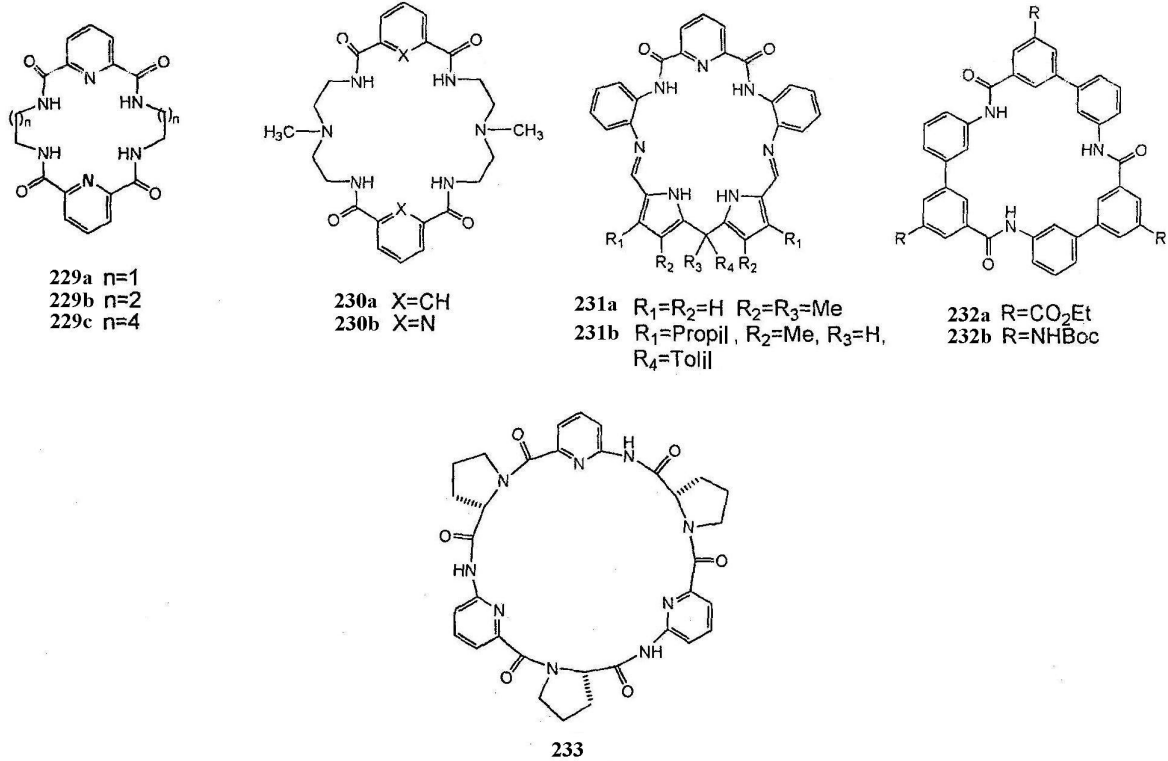
Kang ve araştırma grubu amit temelli makrosiklik reseptörlerin anyon bağlayıcılığına, anyonun boyut ve yükünün etkisini araştırmışlardır.²³³

Anyonların seçici bir şekilde bağlanmasına etki eden faktörlerin temelini anlaşılmasıyla ilgili, son yıllarda çarpıcı bir şekilde artan çalışma vardır.²³⁴⁻²⁴² Örneğin, poliaza makrosikliklerde boyutun önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir.²⁴³⁻²⁴⁵ 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.

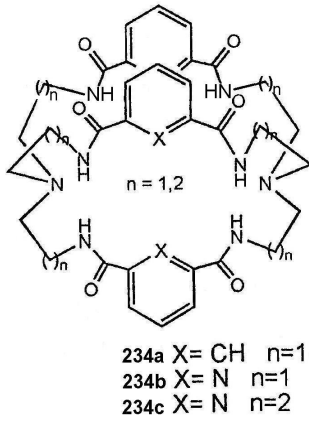
Amit temelli asiklik ve makrosiklik reseptörlerin anyon bağlama yetenekleri arasındaki farkları karşılaştıran bir derleme²⁴⁶ yayımlanmıştır. Sözkonusu derlemede amit temelli basit siklik reseptör sistemlerde, iki anahtar faktör üzerine odaklanılmıştır. a) reseptörün üç boyutlu yapısı ve b) anyonun yükü.

Monosikliklerin anyonlarla etkileşimlerini incelemek üzere, bir seri poliamit makrosiklik **229-233** seçilmiştir. **229**, tetraamit reseptör olarak tasarlanmış, ayrıca 18-20-24 atom olacak şekilde değişik büyüklüklerdeki **229a**, **229b**, **229c** yapıları ele alınmıştır. Tetraamit/diamin yapısındaki **230** nolu bileşik serisi ise, iki tersiyer amin grubu içeren 24 üyeli bir halkaya sahiptir. **231** nolu reseptör 22 üyeli bir halka olup diamin/dipirometan hibrit yapısında olup; potansiyel hidrojen bağı yapabilecek fonksiyonel gruplara sahiptir. **232** nolu triamit konukçu 24 üyeli olup, bifenil grupları, halkaya ilave bir rijidite sağlar. **233** nolu konukçu, 24 üyeli bir kaviteye sahiptir. Üç amit grubunun konuk anyonlarıyla hidrojen bağı yapabilme potansiyeline sahiptir.

Araştırmacılar, hem üç boyutlu yapının hem de yükün, amit temelli reseptörlerin anyon bağlama yeteneklerine etki ettiklerini tespit ettiler. Daha geniş ve esnek konukçuların anyonik hedefi sıkı bir şekilde sarmaması, halka büyüklüğünden kaynaklanmaktadır.

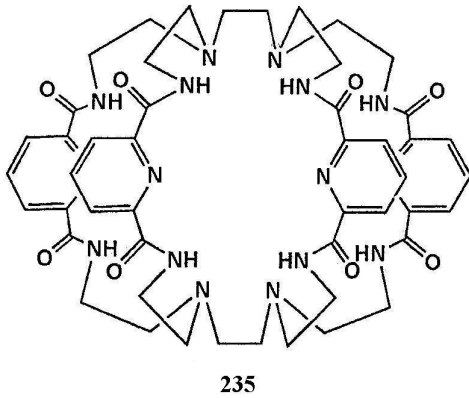


Şekil 25. Amit temelli **229-233** nolu makrosikliklerin yapıları.

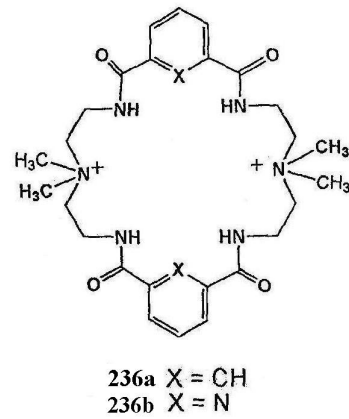


Şekil 26. 234a-234c nolu makrosikliklerin yapıları.

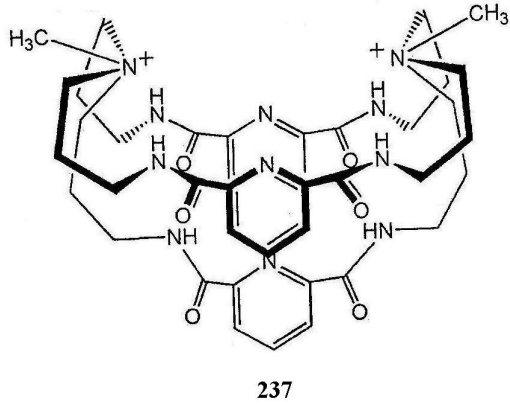
230 nolu amit/amin yapılu makrosikliğine ikinci bir boyut vermek üzere 234 nolu bisiklik yapılar sentezlenmiştir. 234 nolu yapı istisna olarak florür anyonuna karşı yüksek bir afinite göstermiştir. 234a ve 234b'nin kristal yapıları, bir çok hidrojen bağı etkileşmesinin mümkün olabileceğini ve bu durum florüre karşı gözlenen yüksek afinitenin nedenini açıklamaktadır. Her iki yapıda da kavitenin merkezinde bulunan florür iyonu, 234b'nin amit –NH gruplarıyla altı hidrojen bağı; 234a'nın hem amit –NH grubu hem de fenil CH'larıyla dokuz hidrojen bağı yapacak şekilde sarıldığı tespit edilmiştir.



Şekil 27. 235 nolu trisiklik makrosiklik.



Şekil 28. 236 nolu makrosiklik.



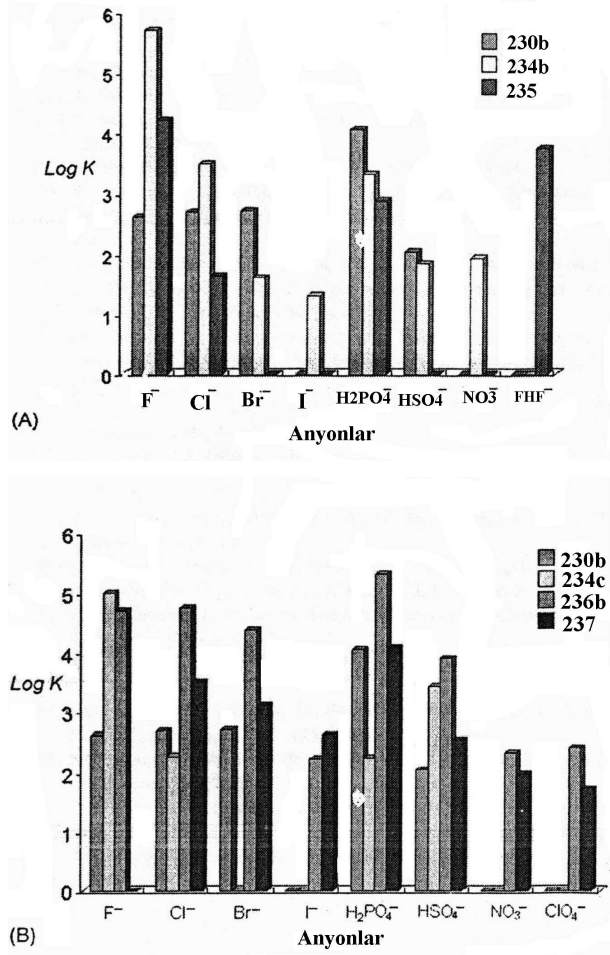
Şekil 29. 237 nolu makrosiklik.

Trisiklikler, daha kompleks ve daha büyük anyonik konukları bir kapsül içine sokacak şekilde daha geniş bir kavite imkanı veren yapılar olarak tasarlanmıştır. Örnek olarak **235** nolu trisiklik amit sentezlenmiştir. Biflorür iyonu için oldukça selektif olduğu, ^1H NMR titrasyon deneyleri ile anlaşılmıştır. Diğer basit anyonlar için afinitesinin az olmasına rağmen; iki makrosiklik bağlanma yeri nedeniyle dikarboksilatlar gibi ditopik anyonlar için potansiyel bir reseptör olabilir.

230b'nin oksoasitleri, **234b**'nin halojenürleri **235**'in ise biflorürleri tercihen bağladıkları görülmüştür. Daha büyük kaviteli **234c**'nin ise, bütün anyonlara karşı daha az bir bağlayıcılık (istisna olarak bisülfat için selektivite) gösterdiği görülmüştür.

Şekil 30A'da nötral **230b**, **234b** ve **235**'in anyonlarla bağlanması Şekil 30B'de ise nötral **230b** ve **234c**'nin yüklü hale getirilmiş **236b** ve **237**'nin anyonları bağlama yetenekleri karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak amit temelli bu reseptörler, potansiyel anyon seçici konukçular olarak sentezlenmiştir. Halka büyüklüğü ve bisiklik, trisiklik gibi yapıya derinlik kazandıran etkenler, monosikliklerle karşılaştırmıştır. Amit/amin yapılı konukçuların amin grubunun kuaternize edilerek yüklü hale getirilmesinin, anyon bağlama yeteneğine etkilerini incelemiştirler.²⁴⁷



Şekil 30. (A) Nötral 230b, 234b ve 235'in ve (B) nötral 230b ve 234c ile kuaternize 236b ve 237'nin anyon bağlayıcılıklarının karşılaştırılması.

1.2. ENANTİYOMERİK TANIMANIN ÖNEMİ²⁴⁸

1.2.1. 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.¹⁶⁴ 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.^{206g}

1.2.2. ENANTİYOMERİK TANIMA VE GENEL PRENSİPLERİ

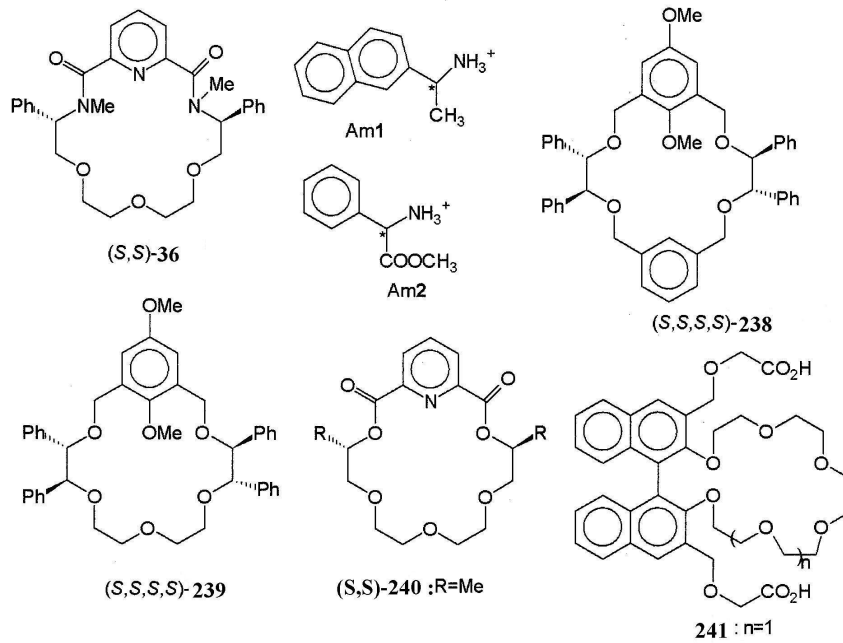
Enantiyomerik tanımda, kullanılan kiral makrosiklik reseptörlerin tanıma gücü, makrohalkaların özelliklerine bağlıdır. Bu makrohalkalar bazı enantiyomerik substratlarla etkileşerek, kararlı kompleks oluşturur. Bu kiral makrosikliklerde var olan kiral bariyerler, konukçu-konuk komplekslerinden bir tanesinin 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.²⁴⁹⁻²⁵⁴ Enantiyomerik tanıma özelliklerinden dolayı birçok kiral makrosiklik sentezlenmiştir (Şekil 31). 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.

1.2.3. 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.²⁵⁵⁻²⁵⁷

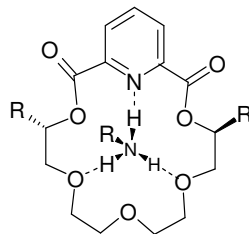
¹H NMR titrasyonu ile tespit edilen log*K* değerleri, kiral makrosiklik (*S,S*)-**36**'nın 5:5 (v:v) CDCl₃/CD₃OD çözücü sisteminde, α-(1-naftil)etil amonyum (Nea) iyonu ile çok zayıf etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Bu durumda herhangi bir tanıma gözlenmemiştir.²⁵⁸ Bu sonuç CD₂Cl₂'deki serbest aktivasyon enerjisinin (Δ*G*) ölçümüyle desteklenmiştir. Ligand (*S,S*)-**36**'nın, *R* ve *S* Nea iyonlarıyla ile hemen hemen aynı Δ*G* değerlerine (sırasıyla 11.3 ve 11.2 kcal/mol) sahip olduğu gözlenmiştir.



Şekil 31. Kiral tanıma çalışmalarında kullanılan bileşikler.

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 süstituentler 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. Örneğin; Cram ve çalışma grubu, dizayn ettikleri binaftil içeren makrosiklikle, aminoasitlerin rezolüsyonunu başardılar.^{259,260} Konukçunun halka kısmı, amonyum iyonunu bağlama yeteneği göstermektedir. Pendant kollardaki iki karboksil grubu, sırasıyla taç halkanın altında ve üstünde yer almaktadır. Bunlardan biri, hidrojen bağıyla amino asidin karboksil grubunu bağlarken; diğeri bağlı aminoasidin amonyum iyonu ile bir iyon çifti vermek üzere bir anyon görevi yapar. Binaftil birimleri, kompleksleşmiş aminoasidin asimetrik merkezine bağlı hidrojenin kavite içerisine girişine karşı kiral bir bariyer oluşturur. Hem kromatografik, hem de çözücü ekstraksiyon deneyleri **241**'in valin için iyi bir rezolüsyon kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir.^{260,261} 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*)-**240** makrosikliği arasındaki temel bağlanma etkileşimi, piridin azotu ve makrosikliğin iki oksijeni ile amonyum katyonunun üç hidrojenini içeren tripod hidrojen bağıdır (Şekil 32).²⁶²⁻²⁶⁸ Kiral gruplar arasındaki sterik itmenin farklı derecesi, iki enantiyomer arasındaki kompleksleşme kararlılığında, farklı derecede azalmaya neden olur. Böylece enantiyomerler arasında bir ayırteçicilik (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 32. Üç nokta hidrojen bağı

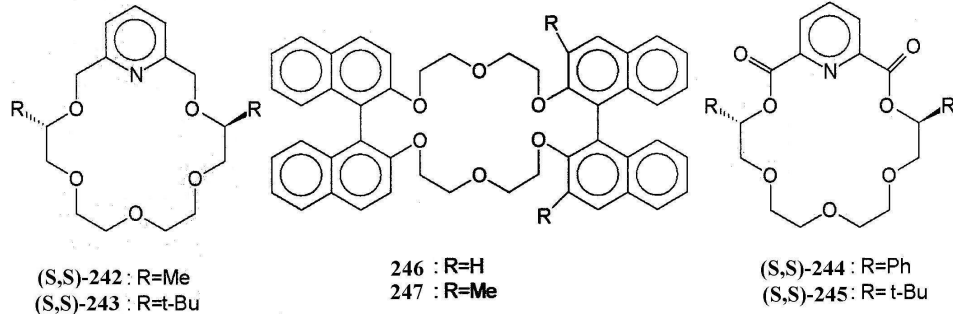
Özet olarak; etkili bir enantiyomerik tanıma elde etmede gerekli olan ilk şey; **kiral makrosiklik reseptörlerin itici etkileşimleri, etkili bir şekilde bir enantiyomerin kompleksleşme kararlılığını azaltıp; diğer konuğun konukçuyla kayda değer kararlı**

kompleks oluşturmaya fırsat vermesidir. Bir diğer durumda enantiyomerlerden biri makrosiklik reseptörle kompleks oluştururken; diğerinin reseptörle etkileşmemesi ile sonuçlanır.

1.2.4. KİRAL SÜBSTİTÜENTLERİN HACİMLİLİĞİ

Kiral merkez veya merkezlerdeki sübstitüentlerin büyüklüğündeki bir artış, geniş kiral bariyerlere, makrosiklik moleküllerde aşırı sterik itmelere neden olacağından, sonuç olarak bu oluşum enantiyoselektivitede bir artış yaratır.

Ligand **242**'deki metil grubu, **243**'teki gibi *t*-bütil ile yer değiştirdiğinde, sübstitüentün büyüklüğü arttığından, konuk Nea için çok büyük enantiyoseçicilik elde edilmektedir. Ligand **243**, 1:9 CD₃OD/CDCl₃ çözücü sisteminde, Nea enantiyomeri için 0.71' lik bir $\Delta(\log K)$ değeri elde edilirken; **242** için elde edilenden çok daha yüksektir. [$\Delta(\log K)(\text{MeOH})= 0.24$] Farklı çözücü kullanıldığından dolayı, **243** Nea sistemi için elde edilen $\Delta(\log K)$ değerleri, **242** Nea sistemi için olanlarla doğrudan karşılaştırılamamasına rağmen, çözücünün enantiyomerik tanıma üzerine olan etkisinden beklenilmeyecek kadar $\Delta(\log K)$ artışı nedeniyle, 0.24'ten 0.71 artan $\Delta(\log K)$, sübstitüentün artan hacimliliğinin etkisine bağlanabilir.²⁶⁵



Şekil 33. **242-247** nolu bileşiklerin yapıları.

Kiral yapıda hacimli gruplar içeren tüm kiral makrosiklikler yüksek enantiyoselektivite göstermez. Eğer bir sübstitüent makrosiklik ligandın enantiyomerlerle kararlı bir kompleks oluşturmalarını engelleyecek kadar büyük ise, enantiyomerik tanıma gözlenmez. İki *t*-bütil grubu içeren **245** nolu ligand, büyük sübstitüentli kiral makrosikliğe örnek olarak gösterilebilir. Nea enantiyomer çiftinden her biri ile **245** arasındaki etkileşim CD₃OD/CDCl₃ 1:9'luk çözücü sisteminde çok zayıf olarak gözlenmiştir.^{265,266} Bu yüzden, kiral konukçu ve konuk moleküllerdeki itici etkileşimlerde, sübstitüentlerin büyüklüğü kompleksleşmeyi engellemeyecek bir büyüklükte olmalıdır.

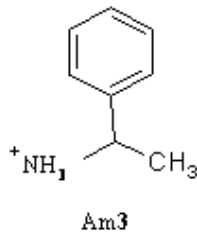
Makrosiklik reseptörlerle enantiyomerik tanımanın ikinci kuralı: ***Bir makrosiklikte artan kiral bariyer veya bariyerler, genellikle ileri derecede bir enantiyomerik tanımayla sonuçlanır.***

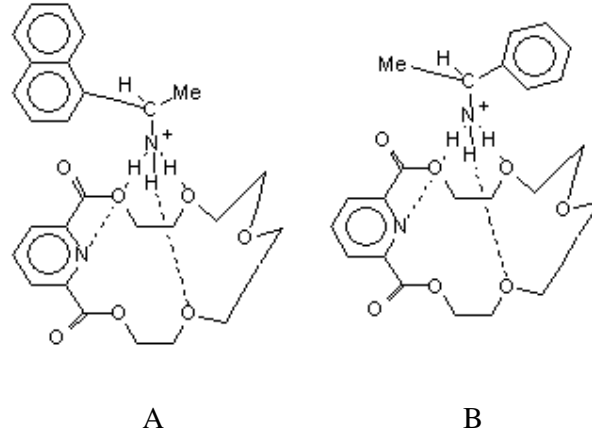
1.2.5. SINIRLI KONFORMASYONAL ESNEKLİK

Etkili bir etkileşmeyle konukçu-konuk komplekslerinin konformasyonlarının tam olarak uyuşması, konuk enantiyomerlerine karşı optimum tanımayla sonuçlanır. Bu da kiral konukçu moleküllerinin ayırteçicilik (discrimination) işlemlerinde kullanılmasına imkan verir. Diğer taraftan konukçunun konformasyonu fleksibil ise, hem enantiyomerler makrosiklik ligandla uygun bir pozisyonda etkileşebilirler; hem de kiral merkezler tarafından oluşturulan büyük sterik engeller ortadan kalkmış olur. Tanımanın derecesi bu yüzden azalır. ***Böylece etkili enantiyomerik tanımanın diğer bir kuralı; daha az fleksibil konukçu moleküller daha iyi enantiyomerik tanıma sağlar.***

Genel olarak, diastereomerik komplekslerin tam fix olmuş (sabit) konformasyonel yapıları iki faktöre bağlıdır: Birincisi, makrosiklikler oldukça rijid olmalıdır. Rijid bir makrosiklik, konformasyonunu kompleksleşme süresince kolaylıkla değiştiremez, rijid kompleksleşmeyle sonuçlanır. İkinci olarak, çok noktalı bağlanmanın getirdiği bir etkileşim de kompleks yapısının rijit olmasını sağlar.

(*S,S*)-**240**, Nea'e karşı [$\Delta(\log K)(\text{MeOH})=0.41$]; (*S,S*)-**242**, [$\Delta(\log K)(\text{MeOH})=0.24$] dan daha yüksek derecede kiral tanıma göstermektedir. (*S,S*)-**240**'ın, (*S,S*)-**242** ligandından farklı olarak iki karbonil oksijen atomu bulundurmaktadır. İlave iki karbonil oksijenin moleküler rijiditeyi arttırmasından dolayı, (*S,S*)-**240**, daha ileri derecede bir tanıma göstermektedir.²⁶⁵ Daha az fleksibil **240**'ın enantiyomerik konuklar ile kompleksleşmesindeki entalpi ve entropi değişimleri, daha çok fleksibil **242**'dekinden daha farklıdır. Fleksibil (*S,S*)-**242** ile (*R*)-Nea'in güçlü etkileşimi, (*S*)-Nea'le karşılaştırıldığında, makrosiklik ligandın esnekliğinden dolayı, büyük bir konformasyonel entropi kaybıyla sonuçlandığından, enantiyoseçicilikte azalmaya neden olmaktadır. Kimyasal kaymanın farklı yöndeki değişimi sonucu, Nea ile FMA'nın diketopiridino-18-taç-6 (**248**) ile diastereomerik komplekslerinin konformasyonu Şekil 34 A ve B'de gösterildiği gibi önerilmiştir.²⁶⁹





Şekil 34. 248-AmI (A) ve 248-Am3 (B) komplekslerinin moleküler yapılarının şematik olarak gösterimi.²⁶⁹

Makrosiklik bileşiklerle enantiyomerik tanımın üçüncü kuralı şöyle tanımlanabilir: Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonel esnekliği, yüksek derecede enantiyomerik tanımla sonuçlanır. Bu şekildeki sınırlı konformasyonel esneklik, genelde makrosikliklerin büyüklüğünden ve konukçu-konuk moleküller arasındaki çok noktali çekim etkileşimleri olasılığından kaynaklanır. Bazı durumlarda konuğa göre yüksek orandaki ligand büyüklüğü, konukla bağlanma enerjilerini azaltabileceği ve bunun da düşük enantiyoseçiciliğe; ya da seçiciliğin tamamıyla ortadan kalkmasıyla sonuçlanır. Bundan dolayı düşük konformasyonel esneklik, makrosiklik reseptörün aşağıda tartışıldığı gibi, sadece konuk moleküllerin uygun tamamlayıcılara ve elektrostatik yüzeye sahip olduğu zaman tercih edilir.

1.2.6. YAPISAL TAMAMLAYICILAR

Enantiyomerik tanımda, yapısal tamamlayıcılar konukçu ve konuk molekülleri arasında elektrostatik etkileşimler olduğunda diastereomerik kompleksler, farklı kompleksleşme enerjilerine sahip olur. Bunun olabilmesi için, konukçu ve konuk moleküllerinin kiral grupları arasında sterik etkileşimlerin olması gerekir. Bununla birlikte diastereomerik kompleksler, eğer aşağıdaki durumlardan biri oluşursa yapısal tamamlayıcılara sahip değildirler.

(1) İki enantiyomer arasında her hangi bir bağlanma enerjisi farkı yaratmayacak kadar konukçu ve konuğun kiral gruplarının birbiriyle etkileşmemesi veya itme etkileşimlerinin çok zayıf olması durumunda;

(2) Makrosiklik konukçuda çok fazla sayıda süstitüentin mevcut olması veya kiral merkez ya da merkezlerde çok geniş süstitüentlerin olması, makrosikliklerin konuk enantiyomerlerle kararlı kompleks oluşturamaması durumunda.

Örneğin, **245** reseptöründe de görüldüğü gibi kiral yapıda süstitüent çok büyüktür. (S,S)-**245**'in büyük *t*-bütil grupları, Nea enantiyomeri ile oldukça zayıf bir etkileşime neden olur. Herhangi bir enantiyomerik tanımayla sonuçlanmaz.^{265,266} Bu yüzden yapısal tamamlayıcıya sahip olmayan etkileşimler, herhangi bir enantiyomerik tanımının olmamasına neden olur. Bir kiral makrosiklik reseptörün konuk enantiyomerlerinden biriyle kararlı bir kompleks ve diğeriyle daha az kararlı kompleks oluşturabilmesi, stereokimyasal yapısal bir tamamlayıcıya sahip olmasıyla mümkündür.

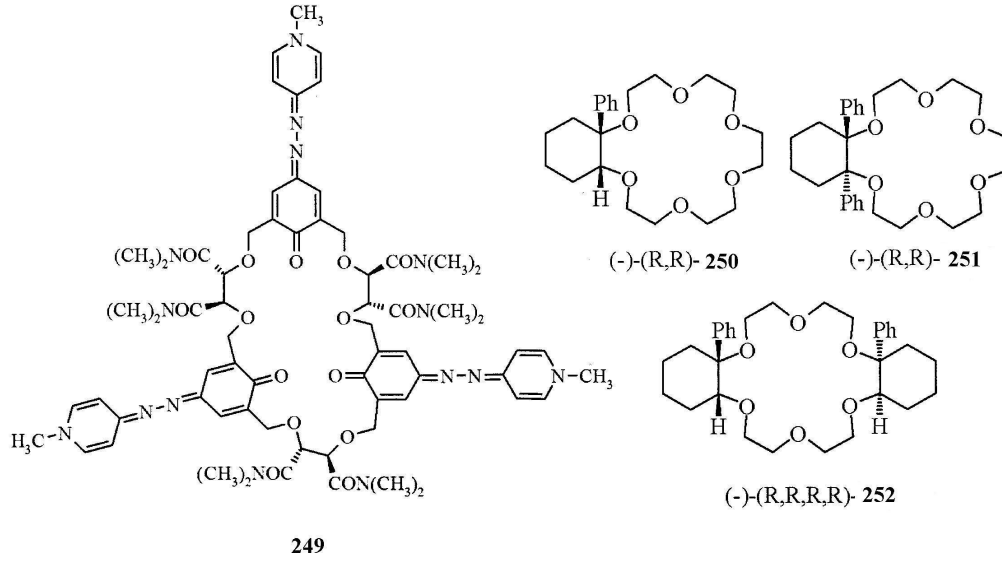
Bu yüzden enantiyomerik tanıma için dördüncü kuralı şu şekilde ifade etmek mümkündür: Yüksek derecede enantiyomerik bir tanıma elde etmek için, kiral makrosiklik bileşik konuk enantiyomerlere karşı stereokimyasal yapısal tamamlayıcılara sahip olmalıdır.

1.2.7. KİRAL MAKROSİKLIK RESEPTÖRLERİN SİMETRİSİ

Makrosiklik reseptörlerin simetrisinin kiral tanıma üzerine etkisi, ilk kez Löhr ve Vögtle tarafından incelenmiştir.²⁷⁰ Kiral azamerocyanin içeren makrosiklik **249** sentezlenerek²⁷¹, enantiyomerler arasında ayırteçicilik özelliği incelenmiştir. Reseptör **249** ile, konuk enantiyomerlere karşı gözle görülür bir kiral ayırteçicilik elde edilememiştir. Kiral tanıma eksikliğinin, **249**'un D_3 -simetrisinden kaynaklandığı düşünülmüştür.²⁷⁰ Makrosikliklerin D_3 -simetrisi, her bir tarafın üzerindeki üç eşit sterik bariyerle sağlanır. Şekil 36'daki (a ve b) konukçu-konuk karşılaşmalarında, ortaboy büyüklükte süstitüent (M) ve küçükboy (S), D_3 konukçuyla sterik itmelerde bir fark yaratılmadan konumları değiştirilebilir. Bu yüzden D_3 -simetrik ligand, substratların *R* ve *S* formları arasında ayırteçici farklı steriksel bir çevre oluşturamamaktadır. D_3 -simetrik makrosiklikler ile *R* ve *S* konfigürasyonlu enantiyomerik konukların etkileşmesi konuk molekülleri ile makrosiklik arasında bağlanma enerjileri bakımından çok az fark yaratır.

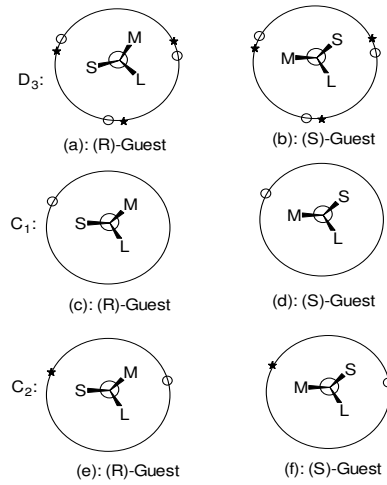
C_1 -simetrik kiral makrosiklik reseptörler enantiyomerik tanıma için yetersiz sterik engel sağlar. Naemura ve çalışma grubu, C_1 -simetrisine sahip kiral makrosikliklerin "sideness" problemlerinden dolayı düşük enantiyoseçicilik gösterdiğini bildirdiler.²⁷² C_1 -simetrisine sahip olan ligand **250**, C_2 -simetrik ligandlar **251** ve **252**'den önemli derecede daha düşük enantiyoseçicilik sergilemiştir.²⁷² C_1 -simetrik ligand **253**, Nea'e karşı hiç bir enantiyomerik tanıma göstermemektedir. Diğer taraftan **253**'un C_2 -simetrik bir yapısal izomeri **254**, Nea'e karşı enantiyoselektivite gösteririr. Şekil 36'da (c ve d) C_1 -simetrik bir makrosiklikle, bir enantiyomer çiftinin sterik etkileşimleri gösterilmiştir. Şekil 36'da (c ve d) görüldüğü gibi substratlar kararlı kompleks oluşturmak için makrosiklik reseptörün süstitüent çıkıntısı olmayan tarafından etkileşir. Diğer taraftan C_1 -simetrik ligandla *R* ve *S*

substratı arasındaki kiral bariyer etkileşimleri, yine de sterik itmede bir farklılık yaratır. Bununla birlikte, konukçu makrosiklik ile konuk moleküllerinin etkileşimi, kiral bariyerlerin rolünün minimize edildiği taraftan, yani düşük derecede kiral tanımayla sonuçlanan, makrosikliğin kiral bariyerlerinin engel yaratmadığı, farklı yüzeyinde meydana gelir.

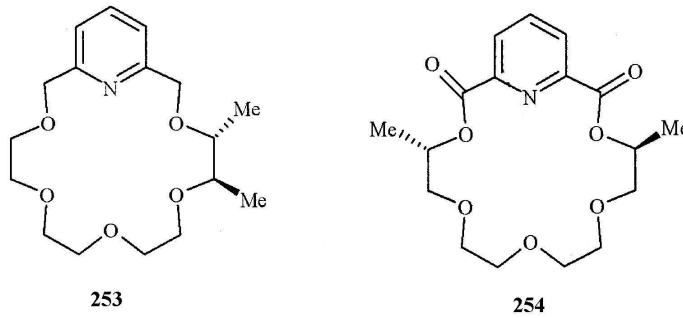


Şekil 35. **249-252** makrosikliklerinin yapıları.

C_2 -simetrik makrosiklik reseptörler genellikle iyi bir enantiyoselektivite gösterir. Şekil 36'da gösterildiği gibi, C_2 -simetrik kiral makrosiklikle konuk enantiyomerlerden biri daha az bir sterik itmeyle etkileşirken (Şekil 36e, 36f; küçük s ve orta m sübstitüenti, kiral bariyerlere yakındır); enantiyomerlerden diğeri kiral bariyerler ile daha güçlü bir itme etkileşimi ile yüzü kalmaktadır. Şekil 36'da kiral makrosikliklerde, kiral bariyer kendi rolünü oynarken, substratlarla etkileşiminde makrosikliğin bir tamamlayıcı olduğu sanılmaktadır. D_2 -simetrik makrosiklikler, C_2 -simetrik makrosiklikler gibi enantiyomer substratlarına karşı, aynı sterik etki etkileşimlerine sahip olduklarına inanılmaktadır.²⁷⁰ D_2 -simetrik makrosiklik reseptörlerin iyi kiral tanıma sergilediği, Naemura ve çalışma grubu tarafından gösterilmiştir. Still ve grubu tarafından C_3 -simetrik makrosikliklerin de iyi bir enantiyoseçicilik sergilediğini göstermişlerdir.²⁷³



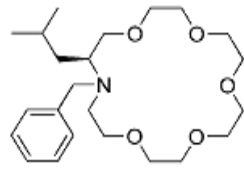
Şekil 36. C_1 -, C_2 - ve D_3 - Simetrik Makrosiklik Reseptörlerle Kiral Substratların Etkileşimlerinin Şematik Olarak Gösterimi (H_3N^+ -CSML'nin Newman Projeksiyonu, S=küçük, M=orta ve L= geniş); * makrosiklik düzlemin üstünde; o makrosiklik düzlemin altında.



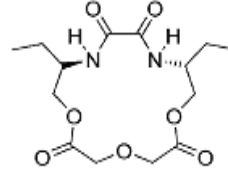
Şekil 37. Makrosiklik 253 ve 254'ün yapıları.

G. Haberhauer'ın 2009 yılındaki çalışmasında²⁷⁴, Hoşgören ve çalışma grubu tarafından sentezlenmiş olan C_1 -simetrik 255 ve C_2 -simetrik 256 yapılı amid esterlerin ERF değerleri verilerek; ERF değerlerini karşılaştırmak üzere C_3 -simetrik 257,258 ve 259 nolu peptid reseptörleri sentezlediler. C_3 -simetrik olarak tasarlanan peptid reseptörlerin enantiyomerik tanıma kapasitelerini NMR titrasyon yöntemiyle incelemiş ve (R) ve (S)- α -fenil etilaminperkloratu konuk olarak kullanarak $CDCl_3$ içinde bağlanma sabiti K_{ass} 'ları tayin ettiler.

Konuk	257	258	259
(R)-PEA	<1	200(\pm 30)	30000(\pm 11000)
(S)-PEA	<1	480(\pm 60)	4500(\pm 590)

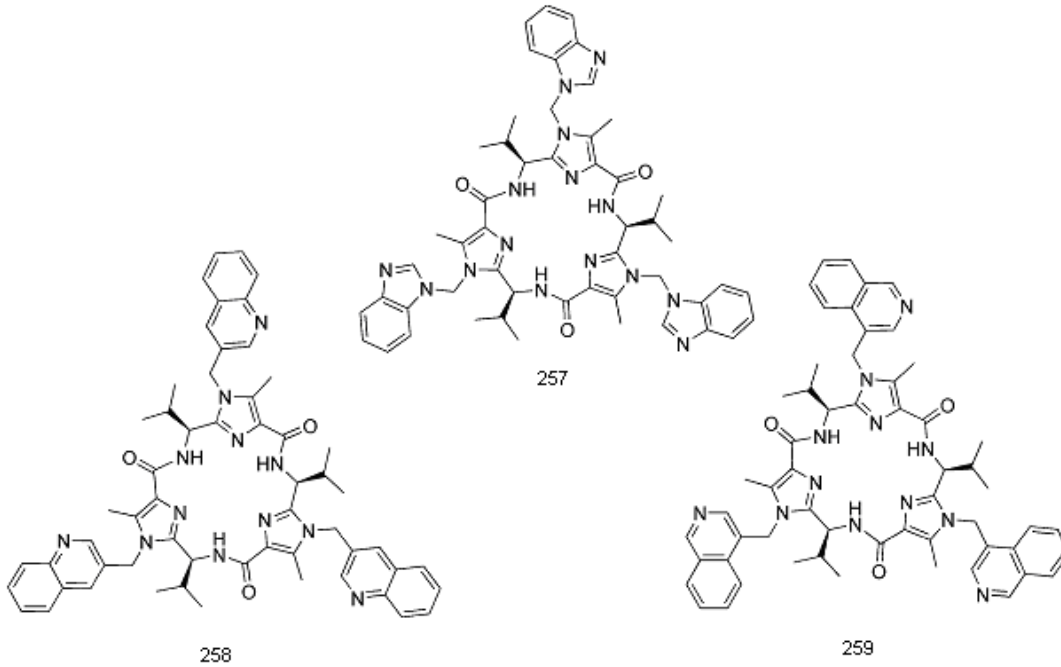


255



256

Reseptör **258** ve **259**'un organoamonyum tuzuna karşı selektivite göstererek kuvvetlice bağlandıklarını; enantiyomerik konukların ayırt etme yeteneklerinin 87:13 oranına ulaşabildiğini göstermişlerdir.²⁷⁴



258

259

Kiral makrosiklerle etkili enantiyomerik tanıma için genel kuralları kısaca özetlersek:

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.

1.3. MOLEKÜLER TANIMANIN NİCEL TAYİN YÖNTEMLERİ

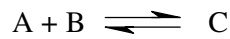
Amin ve protonlanmış amin bileşikleri ile yapılan enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları (building blocks) olmalarından dolayı önemlidir. Kiral organik amonyum tuzlarının, kiral taç eterlerle enantiyomerik tanınması ilk kez Cram ve çalışma grubu tarafından çalışıldı.²⁷⁵ Onların bu öncü çalışmalarından beri optikçe aktif amonyum tuzlarının, kiral taç eterlerle enantiyomerik tanınma olayı oldukça ilgi çekici bir hale gelmiştir.^{206d} Taç eterlerdeki seçiciliği ve kompleksleşme kararlılığını artırmaya yönelik, çeşitli yapısal değişiklikler yapılma yoluna gidildi. Taç eterler, örneğin metal ve organik katyonlara seçici olarak güçlü bir şekilde bağlanma yeteneği gösterirler.²⁷⁶⁻²⁷⁹

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

1.3.1. BAĞLANMA SABİTİ K_{ass} 'NİN NMR VERİLERİNDEN HESAPLANMASI²⁸⁰

1.3.1.1. GİRİŞ

Moleküler tanıma, modern organik kimyanın önemli bir konusudur. Bu alandaki yayınların sonuçlarından bağlanma sabiti K_{ass} 'nın önemine bakarsak, genellikle K_{ass} 'nın ölçümü temel şarttır. Bu bölümde, konukçu-konuk kimyasındaki K_{ass} '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.²⁸¹ 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.

$$K_{ass} = [H \bullet G] / [H] [G] \quad (1)$$

Eşitlik 1'de sunulan karışımın NMR spektrumunun görünümü, K_{ass} 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 gerçek veya başlangıç derişimleri); deney gözlemleri ($\delta_{göz}$ ve δ_G) ve hesaplanacak parametre (K_{ass}) arasındaki ilişkiyi tanımlar. $\delta_{göz}$ ve K_{ass} 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_{ass} 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 metotlarına genellemiştir. Moleküler tanıma^{203a,282} ve konukçu-konuk kimyasındaki²⁸³ çalışmalardan, özellikle küçük konukların siklodekstrinler,^{284,285} crown eterler, kaliksarenler²⁸⁶ ve kriptofanlarla²⁸⁷ oluşturdukları nötral komplekslere^{66c,204} 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 Fyfe²⁸⁸ 1964'e kadar olan literatürleri (lineer yöntemler) ayrıntılı olarak derlemiştir. O zamandan bu yana Connors,²⁸¹ Bradshaw ve araştırma grubu,²⁸⁹ Tsukube ve araştırma grubunun²⁹⁰ derlemeleri NMR metodolojisinin değışik uygulamalarına ait örnekler içermektedir. Bunlar arasında Connors'ın kitabının beşinci bölümünün ve Tsukube ve araştırma grubunun derlemesinin okunması özellikle önerilir. Bu bölümde verilen derlenmiş literatür bilgileri, bu alanda çalışacak araştırmacılar için izlenecek deneysel prosedürlere ilişkin temel bilgi sunmaktadır.

1.3.1.1.1. Bölümün Konu Alanı

Bu bölümde $10\text{-}10^6 \text{ M}^{-1}$ arasındaki birleşme sabitine sahip olan konukçu-konuk etkileşimlerine odaklanılmıştır. Dimerleşme ve yığılma olguları ihmal edilmiştir. Yayınların büyük kısmı, konukçu-konuk kimyasıyla ilgili öğretici olan bazı ilginç durumlar hariç; zayıf kompleksleşmenin ($K_{\text{ass}} < 2 \text{ M}^{-1}$) anlatımını kapsamaz. Bazı literatürlerde kaydırma reaktifleriyle yapılan NMR çalışmalarında, proteinlerle küçük moleküllerin etkileşimleri ele alınmıştır.

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

Kimyasal kayma sembolleri:

δ_{obs} : Deneysel olarak ölçülen kayma

δ_{H} : Konukçu moleküllerindeki seçilmiş bir proton çekirdeğin kimyasal kayması

δ_{G} : Konuk moleküllerindeki seçilmiş bir proton çekirdeğin kimyasal kayması

δ_{HG} : Konukçu-konuk kompleksindeki seçilmiş bir proton çekirdeğin kimyasal kayması

$\Delta\delta$: Kompleksleşmemiş konuğun (konukçunun konuk üzerine eklenmesiyle) kimyasal kaymasındaki ölçülen değişim.

$\Delta\delta_{\text{max}}$: Konuk molekülü ile konukçu-konuk kompleksi arasında gözlenen kimyasal kaymaların farkı

Derişim sembolleri:

X_{G} : Denge karışımındaki konuğun mol kesri

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

$[\text{H}]$: Konukçunun dengedeki derişimi $[\text{G}]$: Konuğun dengedeki derişimi

$[\text{HG}]$: Konukçu-konuk kompleksinin dengedeki derişimi

$[\text{H}]_0$: Konukçunun başlangıç derişimi $[\text{G}]_0$: Konuğun başlangıç derişimi

1.3.1.1.2. Oluşturulmuş Veri Seti

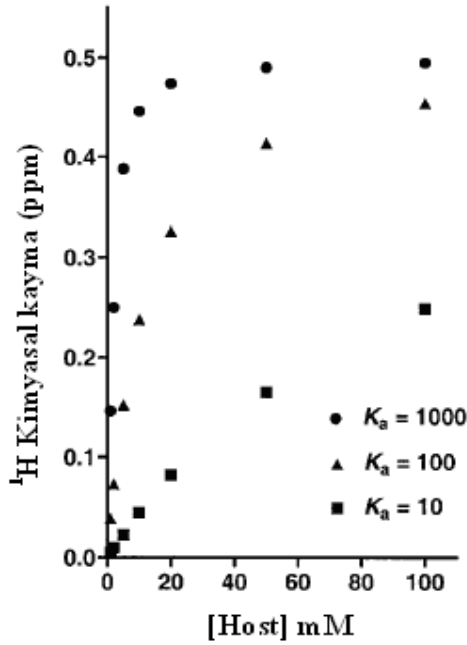
Aşağıdaki tartışmayı açıklamak için biraz veriye sahip olmak gereklidir. Bundan dolayı, bir konukçu-konuk kimyası çalışmasından elde edilebilir temsili verilerden, Tablo 12 oluşturulmuştur. Gerçek NMR deneyinde aktif türleri kapsayan $[\text{G}]$ 'nin 2 mM 'lık ve $[\text{H}]$ 'un da $1\text{-}500 \text{ mM}$ aralığında olacak şekilde bir seri çözeltisi hazırlanır. G molekülü NMR spektrumunda 0.0 ppm pikine sahip olsun. Bu pik $1:1 \text{ HG}$ kompleksi oluştuğunda $+0.50 \text{ ppm}$ de görüldüğü varsayalım. Tablo 12 birleşme sabitinin $10\text{-}10^5 \text{ M}^{-1}$ aralığında artarken; G'nin serbest ve kompleksleşmiş HG türleri arasında nasıl dağıldığını ve gözlenen kimyasal

kaymanın, hem $[H]_0$ 'nın hem de K_{ass} 'nin bir fonksiyonu olarak nasıl değiştiğini gösterir. Bu veriler, Şekil 38'de grafiksel olarak verilmiştir.

Tablo 12. Tipik bir NMR titrasyonu için oluşturulmuş veriler.

K_{ass} (M^{-1})	10		10^2		10^3		10^4		10^5	
$[H]_0$ (mM)	[HG] (mM)	δ (ppm)	[HG] (mM)	δ (ppm)	[HG] (mM)	δ (ppm)	[HG] (mM)	δ (ppm)	[HG] (mM)	δ (ppm)
1	0.0194	0.005	0.1557	0.039	0.5858	0.146	0.9156	0.229	0.9902	0.247
2	0.0385	0.010	0.2918	0.073	1.0000	0.250	1.6000	0.400	1.8635	0.466
5	0.0935	0.023	0.6101	0.152	1.5505	0.388	1.9368	0.484	1.9934	0.498
10	0.1789	0.045	0.9501	0.238	1.7830	0.446	1.9754	0.494	1.9975	0.499
20	0.3288	0.082	1.3031	0.326	1.8953	0.474	1.9890	0.497	1.9989	0.500
50	0.6608	0.165	1.6572	0.414	1.9592	0.490	1.9958	0.499	1.9996	0.500
100	0.9950	0.249	1.8151	0.454	1.9798	0.495	1.9980	0.499	1.9998	0.500
500	1.6657	0.416	1.9606	0.490	1.9960	0.499	1.9996	0.500	2.0000	0.500

Gerçek koşullar aşağıdaki gibidir. $[G]_0 = 2$ mM; $[H]_0 = 1-500$ mM; $K_{ass} = 10, 10^2, 10^3, 10^4, 10^5$ M^{-1} ; $\delta_G = 0.0$ ppm; $\delta_{HG} = 0.5$ ppm. Koyu yazılmış rakamlar Weber kriteri $0.2 \leq p \leq 0.8$ karşılayan çözeltileri belirtmektedir.



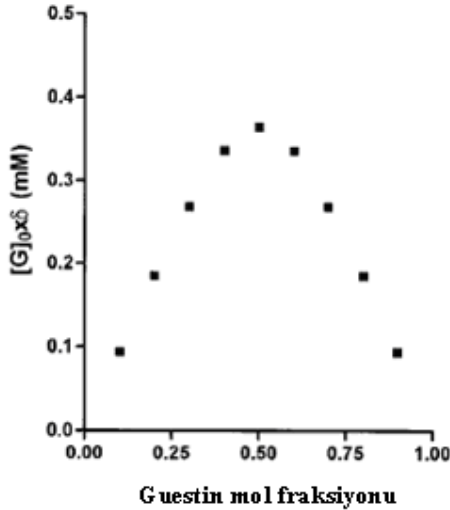
Şekil 38. Gerçek NMR titrasyon verilerinin basit grafiği. ($K_{ass} = 10, 10^2, 10^3$ M^{-1} için) Tablo 12'deki veriler, konukçunun eklenen miktarı ve indüklenmiş kimyasal kayma arasındaki ilişkiyi göstermek için basit tarzda grafikleştirilmesidir. ($[G]_0 = 2$ mM) iken konuk molekülü üzerindeki hayali bir protonun NMR çizgisidir. Eğri, $[H]_0$ ve $\Delta\delta$ arasındaki doğrusal olmayan ilişkiyi göstermektedir. Küçük K_{ass} verileri $\Delta\delta_{max}$ kimyasal kayma sınır değerine ulaşmamaktadır. Daha büyük K_{ass} verileri ile $\Delta\delta_{max}$ lineer olarak yükselmekte ve sonra bunun dışına çıkmaktadır.

1.3.1.1.3. Stokiyometrinin Hesaplanması

K_{ass} 'nin belirlenmesinden önce, konukçu-konuk kompleksinin stokiyometrisinin belirlenmesi her zaman gereklidir.^{281,290} Bu, sürekli değişim metodu vasıtasıyla NMR verilerinden kolayca elde edilir (Job's yöntemi).²⁹¹⁻²⁹³

Sürekli değişim yöntemi, konukçu-konuşun 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 konuşun kompleks oluşumuna duyarlı olan kimyasal kaymasıdır. Veriler X_G 'e karşı $X_G \Delta\delta$ biçiminde grafikleştirilmiştir (Şekil 39). Mol oran metodu olarak bilinen bir diğer teknik, eğer $K_{ass} > 10^5$ 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 39. Stokiyometrinin belirlenmesi için Job Plots örneği. $K_{ass} = 10000 M^{-1}$, $\Delta\delta_{max} = 0.50 ppm$ ve $\delta_G = 0.0 ppm$ olduğu ve 1:1 kompleks oluşumunda şekil 39'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.

Elde edilen eğrinin maksimum noktası 0.50'ye karşılık gelirse kompleksin stokiyometrisinin 1:1, 2:2, 3:3 vb. oranında olduğu, 0.66 veya 0.33'e karşılık gelirse 2:1 oranında olduğu söylenir.

1.3.1.2. GRAFİKSEL METOTLAR

Grafiksel (ya da doğrusal) metotlar, δ_{obs} ve K_{ass} arasında doğrusal bir ilişki üretmek üzerine tasarlanırlar. Öyle ki NMR verileri grafiksel olarak ele alınabilsin. 1:1 bağlanma izotermini tanımlayan eşitlikler, onların dik açılı hiperbolleridir. Bunların çözümleri için farklı grafiksel yöntemler vardır.²⁸¹

1.3.1.2.1. Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) İşlemi

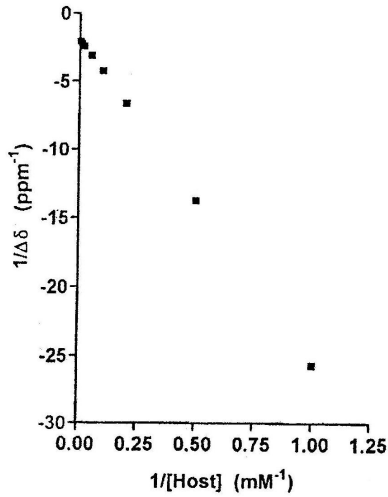
Yaygın yaklaşım, genellikle (ve biraz üstünkörü) Benesi-Hildebrand işlemi olarak adlandırılır. Orijinal gerçek Benesi-Hildebrand işlemi, iyodun aromatik hidrokarbonlarla yük transfer kompleksinin spektroskopik ölçümünde kullanılmıştır.²⁹⁴ Bu metodun temel özelliği, H bileşeninin aşırısı ile çalışarak, kompleksleşmemiş H'nin başlangıç derişimine eşit değerde $[H]=[H]_0$ tutulmasıdır. Bilinen miktarlar (ilk derişimler) ve deneysel gözlemler arasındaki ilişki, bu koşulda türetilebilir.

Mathur ve çalışma grubu²⁹⁵ ve Hannah ve Ashbaugh,²⁹⁶ Benesi-Hildebrand eşitliğinin NMR versiyonunu birbirlerinden bağımsız türetmişlerdir.

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

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

$1/[H]_0$ 'a karşı $1/\Delta\delta$ grafiği (genelde çift evrik grafik olarak bilinir), $1/K_{\text{ass}} \Delta\delta_{\text{maks}}$ eğimiyle ve $1/\Delta\delta_{\text{max}}$ kaymasıyla doğrusal olmalıdır. Prosedür Şekil 40'da, Tablo 12'den alınan $K_{\text{ass}}=100 \text{ M}^{-1}$ verileri ile grafikleştirilmiştir. 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. K_{ass} 'nın küçük olduğu sistemlerde bu metot $\Delta\delta_{\text{max}}$ 'ta büyük hatalara ve sonuç olarak K_{ass} '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.



Şekil 40. Benesi-Hildebrand ile veri işlemesine bir örnek grafik olarak verilmiştir. Tablo 12'deki ($K_{ass}=100 M^{-1}$) verileri, çift evrik grafik olarak grafiğe geçirilmiştir. Bu veriler en küçük kareler uyumlaması ağırlıklandırılmaksızın, $1/\Delta\delta_{max} = -1.909 ppm^{-1}$ değeri apsise ekstrapolasyondan ve $1/\Delta\delta_{max}K_{ass} = -23.685 mM ppm^{-1}$ eğimden elde edilir. Bu şekilde Benesi-Hildebrand işlemi sonucunda $\Delta\delta_{max} = 0.524 ppm$ ve $K_{ass} = 80.6 M^{-1}$ elde edilmiştir.

1.3.1.3. DENEYSEL HATALAR, GÜVENİLİRLİK VE SINIRLAMALAR

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

1.3.1.3.1. 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 $\Delta\delta_{maks}$, 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 $\Delta\delta_{maks}$ 0.1 ppm'e dayanmaktadır. 1H frekansı 400 MHz olan tipik bir spektrometrede pik genişliği 0.2 Hz olan keskin bir singletin kimyasal kayması $\pm 0.0005 ppm$ 'lik bir doğrulukla ölçülebilir. Bu nedenle NMR sinyalinin frekansını ölçmek çoğu kez verinin en doğru ölçüm şeklidir.

1.3.1.3.2. Çözeltiler 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 çözeltiler bulmaktır. Yani Şekil 38'dekine benzer eğriler elde etmek için hangi konukçu ve konuk derişimleri gereklidir? Bu konu üzerinde çok şey yazılmıştır. 1960'larda Weber,^{297,298} Person²⁹⁹ ve Deranleau^{300,301} 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.³⁰²

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 (Şekil 38'deki hızla yükselen çizgi) kompleksin derişimi eklenen konukçunun derişimi ile sınırlıdır.
2. K_{ass} 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_{ass} '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 doyumluk 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_{ass} ölçümü için gereken koşullara zıt olduğundan, bu işe iki deney ayrılmalıdır.

5. Grafiksel veri işlenmesinde Scatchard metodu, Benesi-Hildebrand ya da Scott yöntemlerine tercih edilir.
6. Weber ayrıca kompleksleşme sabiti K_{ass} 'nın ölçülmesinde optimum başarı, (kompleksün 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 metot, verilerin bilgisayarlı analizine gayet uygun gözükmektedir. Ama yaygın kullanılmamaktadır.

Doygunluk fraksiyonu ile ilgili yukarıdaki yorumlar, Şekil 38'in ve Tablo 12'deki oluşturulan veri setinin referanslığında verilmiştir. Sadece $K_{ass}=10^2$ ve $K_{ass}=10^3$ 'ün verileri $0.2 \leq p \leq 0.8$ kriterine (doğru aralıkta üç nokta) yeterince uymakta olduğu görülebilmektedir. $K_{ass}=10^4$ için sadece bir veri noktası, ölçülen denge sabitine uygun olan derişimdedir. $K_{ass}=10^5$ için veri noktalarından hiç biri K_{ass} 'yı tanımlamak için yeterli değildir.

Yukarıdaki konular, optimum deney koşulları sağlamada, dikkat edilmesi gereken hususları kapsar. Weber, Person ve Deranleau'nun düşüncelerinin daha ileri götürülmesi (daha çok zayıf 1:1 kompleksleri için ve grafiksel veri işlenmesi bağlamında) K_{ass} belirlenmesinde deneysel koşulların optimize edilmesi için daha fazla tavsiye ile sonuçlanmıştır.³⁰³⁻³⁰⁶

Değişik grafiksel veri işleyişleri arasında kantitatif karşılaştırmalar yapılmıştır. Tüm durumlarda, metodun sınırlılıkları (yani doyunluk fraksiyonunun uygun aralığı) göz önüne alındığında, sonuçların pek farklı olmadığı sonucuna varılmıştır.³⁰⁷⁻³⁰⁹ Christian ve çalışma grubu, birleşme sabitlerinden oluşturulan grafik metodunun, en küçük kareler yöntemiyle doğru olarak katkılanmış verilerden oluşturulan eğri uyumlama metodu ile gerçekten aynı değerleri verdiğini ispat ettiler.³¹⁰ Bu sonuçlar deneysel olarak doğrulanmıştır.³¹¹

Hızlı değiş-tokuş koşullarından sapmadan dolayı, kararlılık sabitlerinde meydana gelen hatalar, Feeney ve araştırma grubu tarafından tartışılmıştır.³¹² Bağlı ve serbest konuk arasındaki kimyasal değişim hızının, yaklaşık olarak bağlanma sabitiyle ilişkili olduğunu ve $K_{ass}>10^7$ için, birçok sistemin yavaş değişim içinde olması beklenir. Büyük bağlanma sabitlerinin, yavaş ligand değişimi ile; zayıfça bağlı komplekslerin ise hızlı değişimi ile ilişkili olduğu sezgisel olarak doğru gözükmektedir. Ancak bu genelleme her zaman doğru değildir. K_{ass} 'ları $10-10^4 M^{-1}$ aralığında olup da kimyasal değiş tokuşun, NMR zaman ölçeğine göre yavaş kalan, konukçu-konuk kompleks örnekleri de vardır.

Kimyasal kayma ölçülürken, referans materyali de dikkate alınmalıdır.³¹³ Normalde araştırmacılar trimetilsilil türevi ya da bir çözücü pikini referans alır. Referans materyalin

kendisinin konukçu molekülüyle kompleksleşmediği kanıtlanmalıdır. Siklodekstrinlerle yapılan çalışmalarda tetrametil amonyum iyonu ve metanol memnun edici iç referanslardır.³¹⁴

Dikkate alınması gereken diğer deneysel özellikler, titrasyon sırasında (asit-baz kimyası ile bağlanma olayının birbirine karıştırma olasılığı) pH ve iyonik şiddetin kontrol edilmesidir. Çok bileşenli dengeye uyan (Dört parametre uyar) verilerin sonuçlarına biraz dikkatle bakılmalıdır.

1.3.1.3.3. Özet

K_{ass} , ölçülebilmesine olanaklı eğri veren ve kayma sınırına yaklaşan titrasyon verileriyle iyi tanımlanır. Küçük K_{ass} 'ları ($<10 M^{-1}$) ölçmede sorun, $\Delta\delta_{maks}$ 'a ekstrapolasyon sırasında ilgili büyük hatanın oluşmasıdır. Büyük K_{ass} 'ları ($>10^5 M^{-1}$) ölçmedeki sorun ise, gerçek reaktif derişimlerinde, $[H]_0/[G]_0$ 'a karşı $\Delta\delta$ grafiğinin eğriliğinin olmamasıdır. Konuk herhangi elverişli bir konukçu ile etkili bir biçimde kompleksleşir. Böylece grafik, $[H]_0$ 'ın artmasıyla $\Delta\delta_{max}$ 1:1 kompleks stokiyometrisine ulaşıncaya kadar doğrusal olarak yükselir. Hesaplanan kararlılık sabiti, verilerdeki deneysel saçılmadan dolayı sonsuzdan sapar. Bu NMR metodunda temel bir sınırlamadır. $[H]_0/[G]_0$ karşı $\Delta\delta$ grafiğinde eğrilik gözlemek için, çözeltiler birkaç kat (mmol aralığına) seyreltilmelidir. Bununla beraber NMR, doğası gereği duyarlı olmayan bir tekniktir ve deneyler rutin olarak mmol aralığında yapılır.

1.3.1.4. ÇOK KÜÇÜK VE ÇOK BÜYÜK K_{ass} 'LARIN ÖLÇÜLMESİ

1.3.1.4.1. Çok Zayıf Komplekslerin K_{ass} 'sı ($K_{ass}<10 M^{-1}$)

Zayıf kompleksleşme ($K_{ass}<10 M^{-1}$) modern konukçu-konuk kimyasında çok rastlanılan bir durum olmadığı için, bu altbölümde yalnızca kısa bir özet yapılacaktır. Küçük moleküllerin birleşmeleri üzerine dikkatin arttığı 1970'lerde, K_{ass} ölçümlerinin güvenilirliği ve hatalarını tartışan birçok makale yayımlandı. K_{ass} değerleri çoğu kez $1-2 M^{-1}$ ya da daha azdır. Bu durumlarda çözünme,^{315,316} kimyasal kayma referansı,^{317,318} ideallikten sapma^{319,320} ve spesifik olmayan perdeleme³²¹⁻³²³ gibi faktörler, ya basit veri işlemlerinin varsayımlarını reddeder ya da önemli perturbe edici etkileri vardır ve ihmal edilemez. Değiştirilmiş bazı grafiksel³²⁴ ve eğri uyumlandırma³²⁵ yöntemleri de önerilmiştir.

1.3.1.4.2. Güçlü Komplekslerin K_{ass} 'sı ($K_{ass}>10^5 M^{-1}$)

Yarışma metodları, NMR tekniklerinin çalışma aralığını $K_{ass}=10^5 M^{-1}$ 'in üzerine çekme aracı olarak birkaç kez kullanılmıştır. Deneysel, iki konukçu molekülünün bir konuğa

bağlanmak üzere yarışacakları; ya da iki konuk molekülünün bir konukçuya bağlanmak için yarışacağı biçimde düzenlenmiştir. Bağlanma sabitlerinden biri bilinmektedir ve deney, bilinen ve bilinmeyen bağlanma sabitlerinin oranını verir.

Reinhoudt ve araştırma grubu alkilamonyum tuzlarının crown eterlere bağlanması^{326,327} üzerinde çalıştılar. *t*-Butilamonyum perkloratın 1,3-ksilil-18-taç-5 **260**'a 1:1 bağlanma sabiti, *t*-Bu sinyalinin yukarı alana kaymasının bir fonksiyonu olarak gözlenmesi ve eğri uyumlama yöntemi ile belirlenir.³²⁷ Bununla beraber 18-taç-6 **261**'i kullanarak yapılan benzer deneylerde, *t*-Bu sinyali sadece az bir miktarda aşağı alana kaydı ve doyumluk bağlanması, **261**'in *t*-BuNH₃ClO₄'a düşük mol oranlarında meydana geldi (güçlü bağlanmayı gösterir). K_{ass} , verilerden güvenilir bir şekilde belirlenemedi. Yarışma deneyinde *t*-BuNH₃ClO₄ ile kompleksleşmek üzere **260** (H1), **261** (H2) ile yarıştırdı. Serbest *t*-BuNH₃ClO₄ derişimini ihmal edilebilir seviyede tutmak için, toplam taç eter derişimi her zaman tuz derişiminden yüksek tutulur. Yarışan iki konukçu durumunda aşağıdaki bağıntılar yazılabilir:

$$\delta_{göz} = X_{H1.G} \delta_{H1.G} + X_{H2.G} \delta_{H2.G} \quad (6)$$

$$X_{H2.G} = (\delta_{göz} - \delta_{H1.G}) / (\delta_{H2.G} - \delta_{H1.G}) \text{ ve} \quad (7)$$

$$K_{bağ1} = K_2 / K_1 = [H2.G] [H1] / [H2] [H1.G] \quad (8)$$

Zayıf taç eter kompleksinin sınırlanan kimyasal kayması ($\delta_{H1.G}$), titrasyon deneyinden bulunur. Güçlü taç eter kompleksinin sınırlanan kimyasal kayması ($\delta_{H1.G}$), doğrudan ölçülebilir. Böylece *t*-Bu **260** ve *t*-Bu **261** komplekslerinin derişimleri, gözlenen kimyasal kayma değerlerinden hesaplanır. Bu derişimler kullanılarak serbest taç eter derişimleri ve eşitlik 8 ile tanımlanan bağıl bağlanma sabiti hesaplanabilir. Bağıl bağlanma sabiti ve *t*BuNH₃⁺ ile **260**'ın bilinen bağlanma sabitinden, **261** *t*BuNH₃⁺ kompleksinin bağlanma sabiti bulunabilir. Bu deney için önceden gerekli olan şey, referans kompleksinin K_{ass} 'sı ve her iki kompleksin $\Delta\delta_{max}$ 'ının bilinmesi ve $\Delta\delta_{max}$ değerlerinin birbirinden belirgin bir biçimde farklı olmasıdır.

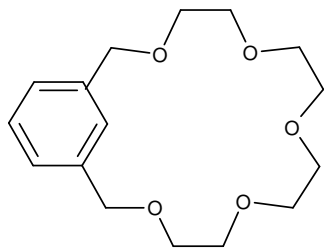
Whitlock ve Whitlock iki değişik siklofan konukçusu **262a** ve **262b**'nin bir konuğun sınırlı bir miktarıyla yarıştırdığı bir deney açıkladılar.³²⁸ Konukçu H1 ve konukçu H2'nin bir karışımına değişik miktarlarda konuk (*p*-nitrofenol) eklendi ve konukçu spektrumlarının proton sinyalleri izlendi. Aşağıdaki bağıntılar ortaya çıktı:

$$X_{H1.G} = (\delta_{H1} - \delta_{göz}) / (\delta_{H1} - \delta_{H1.G}) \text{ ve}$$

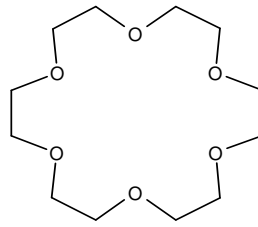
$$X_{H2.G} = (\delta_{H2} - \delta_{göz}) / (\delta_{H2} - \delta_{H2.G}) \quad (9)$$

$$K_{rel} = (1 / X_{H1.G} - 1) / (1 / X_{H2.G} - 1) \quad (10)$$

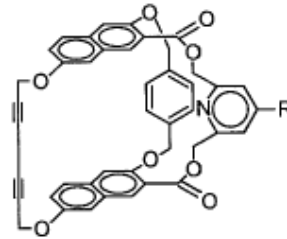
$\delta_{H1,G}$ ve $\delta_{H2,G}$, konuk/konukçu oranı yüksek olduğunda gözlenen değerler olarak kabul edilir ve yine $[G]$ sıfır olarak düşünülür. Böylece NMR deneyi, bağlı olan her bir konukçunun mol fraksiyonunu ve bundan da $K_{bağlı}$ 'ı verir. Yukarıdaki örnekte p-nitro-fenolün siklofan konukçusuna bağlanma K_{ass} 'sı, titrasyon verilerinin eğri uyumlandırımlarıyla $24,000 M^{-1}$ olarak hesaplandı. ($K_{ass}= 6000 M^{-1}$ olan ve siklofanın referans alındığı) yarışma deneyinden belirlenen daha doğru değer $96,000 M^{-1}$ oldu. Bu metodun ek bir avantajı, $[H1]_0$, $[H2]_0$ ve $[G]_0$ 'ın kesin ölçümlerinin gerekli olmamasıdır.



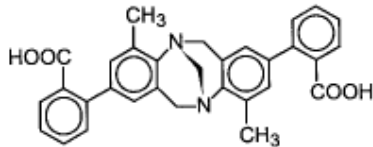
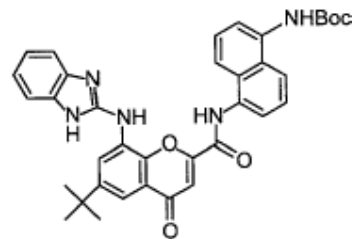
1',3'-ksilil-18-crown-5

260

18-Crown-6

261**262a** R= N(CH₃)₂**262b** R= H

Boss ve Popov³²⁹ 18-taç-6'nın iki metal katyonu ile yarışmalı bağlanmasını, bu iki metal iyonlarından birini NMR prob çekirdeği (¹³³Cs ya da ²³Na) olarak kullanarak çalıştılar. Deney, konukçunun değişik miktarlarının, iki konuk katyonun tuzlarının bir çözeltisiyle (her biri 10 mM) titre edilmesini gerektirir. Bu durumda türlerin polinom ifadesi, iki bağlanma sabitli bir üç-bileşenli sistemin kütle dengesi ve denge sabiti ifadelerinden türetilir. Veriler, iki K_{ass} 'nın ve bağlı metalin sınırlanan kimyasal kaymasının ayarlanmasıyla uyarlanır. Hem 1:1 hem de 2:1 kompleksler ele alınır. Metodun bir testi olarak Cs⁺ 18C6'ya karşı yarışmalı bir deneyde, K⁺ 18C6 kompleksinin bağlanma sabiti $1.51 \times 10^6 M^{-1}$ olarak belirlendi.

**263****264**

Wilcox ve araştırma grubu,³³⁰ üç bileşenli karışımdan (bir makrosiklik konukçu **263** ve iki küçük konuk molekülü) sürekli titrasyon yarışma verilerinin kantitatif analizi için bir metod açıkladılar. Bu metod, moleküller arası olası tüm dengelerin (dimer oluşumu dahil) ve

bu dengelerin tüm terimlerinin dikkatli ve tam bir şekilde göz önüne alınmasıyla ilgilidir. K_{ass} 505.000 M^{-1} 'yi ölçmek mümkün oldu. Çoklu denge sistemlerinden elde edilen NMR verilerinin diğer işlemleri de bulunabilir.^{331,332} $Cl_2CHCOOH$ 'un konukçu **264**³³⁴ ile kompleksleşmesine ait $K_{ass}= 5.5 \times 10^7 M^{-1}$ ölçümü dahil olmak üzere, yarışmalı ölçümlerin³³³⁻³³⁵ yapılmasına ilişkin başka birkaç çalışma daha vardır.

1.3.1.5. ÇEŞİTLİ KONULAR

Bu incelemede homomoleküler etkileşimler (oligomerleşme) özellikle dışarıda bırakılmış, ancak dimerleşmeye ait veriler elde edilebilir.³³⁶⁻³³⁹ Lantanit kaydırma reaktifleri üzerine yayımlanan geniş bilgi yığını, bu derlemede kaynak olarak alınmamıştır. Yine de, NMR verilerinden bağlanma sabitleri elde etme yöntemleri, burada bahsedilenlerle sınırlıdır. Türlerin belirlenmesi, veri analizi için zorunludur.^{340,341} 1:1:1 ve 1:2:1 stokiyometrilere heteroligand kompleksler için K_{ass} ve $\Delta\delta_{max}$ 'ın belirlenmesine olanak sağlayan, matematiksel bir modelde önerilmiştir.³⁴² Anslyn ve araştırma grubu, konukçu-konuk etkileşimiyle birlikte, konukçu-konukçu ve konuk-konuk etkileşimleri meydana geldiğinde, NMR verilerinde ortaya çıkan karmaşıklık tartışılır.³⁴³ $\Delta\delta_{max}$ bilindiğinde, ya da değişmediği varsayıldığında “tek nokta” kompleksleşme deneyleri yapılabilir.³⁴⁴⁻³⁴⁶ Kompleksleşme deneyleri, genellikle K_{ass} hakkında bilgi edinmek için yapılır. $\Delta\delta_{max}$ verileri tartışılmaz. Kompleksleşmeyle birlikte kimyasal kaymada²⁸⁵ meydana gelen değişiklik, yorumlanmayı bekleyen yararlı yapısal bilgiler içerir.³⁴⁷⁻³⁵⁰

1.3.1.6. YAVAŞ DEĞİŞ TOKUŞ SİSTEMLERİ

Bu bölümün vurgusu, NMR zaman ölçeğinden hızlı değişim içinde olan sistemlerin incelenmesi üzerinedir. Çünkü konukçu-konuk sistemlerin çoğu bu türdendir. Bununla beraber, yavaş değiş-tokuş yapan konukçu-konuk sistemleri de bulunmaktadır.³⁵¹⁻³⁶⁰ Bağlanmış ve serbest moleküller, [G] ve [HG]'yi doğrudan belirlemek için entegre edilebilen farklı NMR sinyalleri verirler ve buradan K_{ass} belirlenir. Sadece biraz sıkı bağlı konukçu-konuk sistemlerinde ($K_{ass} 10^3$) yavaş kimyasal değiş tokuşun bazen gözlenmesi, ligandın değiş tokuş hızının bağlanma sabitiyle ilişkili olması gerektiğini gösterir.^{351,352,356,358,360}

1.3.1.7. SONUÇ

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

NMR titrasyon metotları, en çok $10\text{-}10^4\text{M}^{-1}$ aralığındaki bağlanma sabitlerini çalışmada yararlıdır. Sonuçların güvenilirliğini artırmak için deney, bağlanma eğrisinin geniş bir aralığını kapsayacak şekilde düzenlenmelidir. K_{ass} $1\text{-}5\text{ M}^{-1}$ 'den az ise, $\Delta\delta_{\text{max}}$ doğru bir şekilde ölçülemez. $K_{\text{ass}}\approx 10^5\text{ M}^{-1}$ 'in üzerindeyse, $[\text{H}]_0/[\text{G}]_0$ 'a karşı $\Delta\delta$ grafikleri, uygun ölçme süreleri içinde belirleme yapmak için çok dik olur. Daha duyarlı NMR problemleri, ölçülebilen bağlanma sabitleri aralığını genişletir.

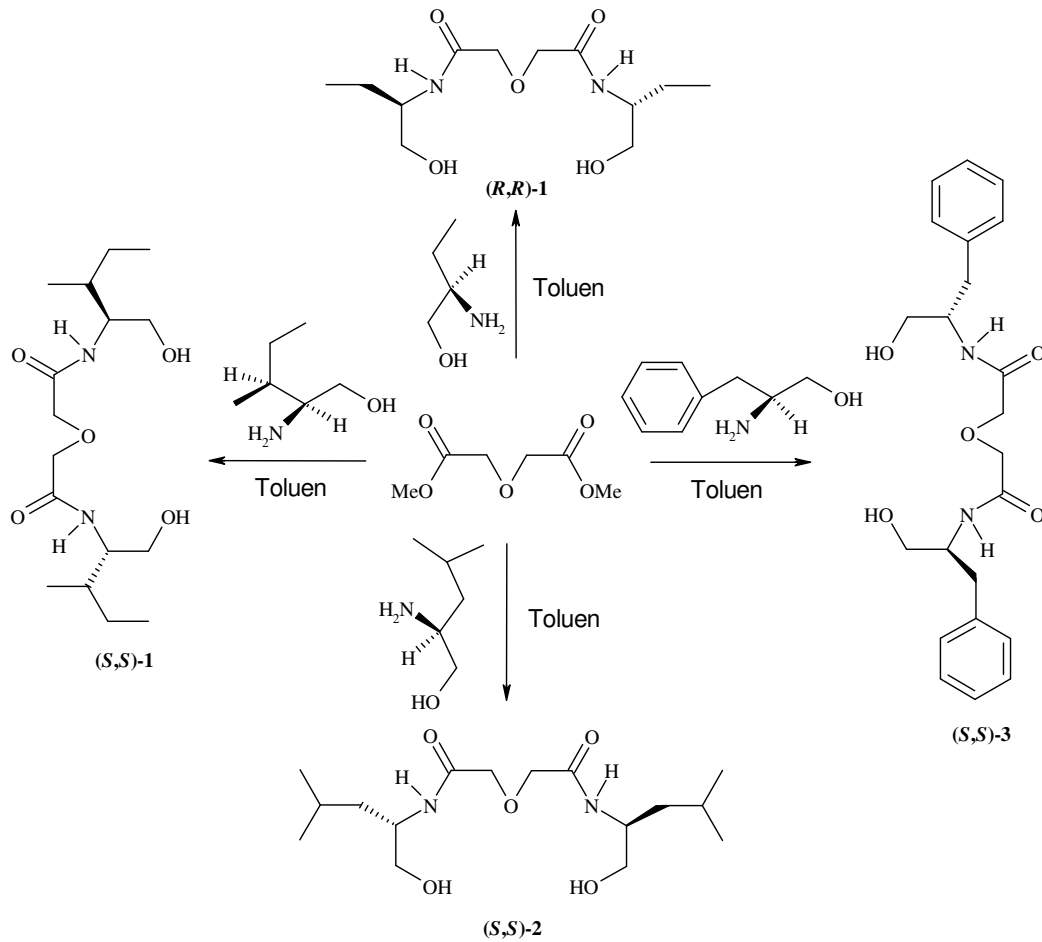
Bilgisayarlar, ucuz ve güçlü olmadan önce grafiksel (doğrusallaştırma) yöntemler geliştirildi. Basit olduklarından ve başka bir kaynağa gerek olmadan yürütülebildiklerinden, grafiksel yöntemler kullanılmaya devam etmektedir. Eğri uyumlandırma yaklaşımları yaygın olarak kullanılmaktadır. Eğri uyumlandırma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

Difüzyon deneyleri, değişik büyüklükteki moleküler arasındaki K_{ass} 'ı ölçmek için çok çekici bir yöntemdir. Bu teknik oldukça rutin olabilir ve bu yüzden gelecekte daha çok kullanılabilir.

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmanın birinci aşamasında, kiral amit diollerden çıkarak, kiral, diamit-diester gruplar içeren dört yeni makrosiklik sentezlendi. İkinci aşamada ise, sentezlenen bu makrosikliklerin kiral amin tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma özellikleri ^1H NMR titrasyon yöntemiyle araştırıldı.

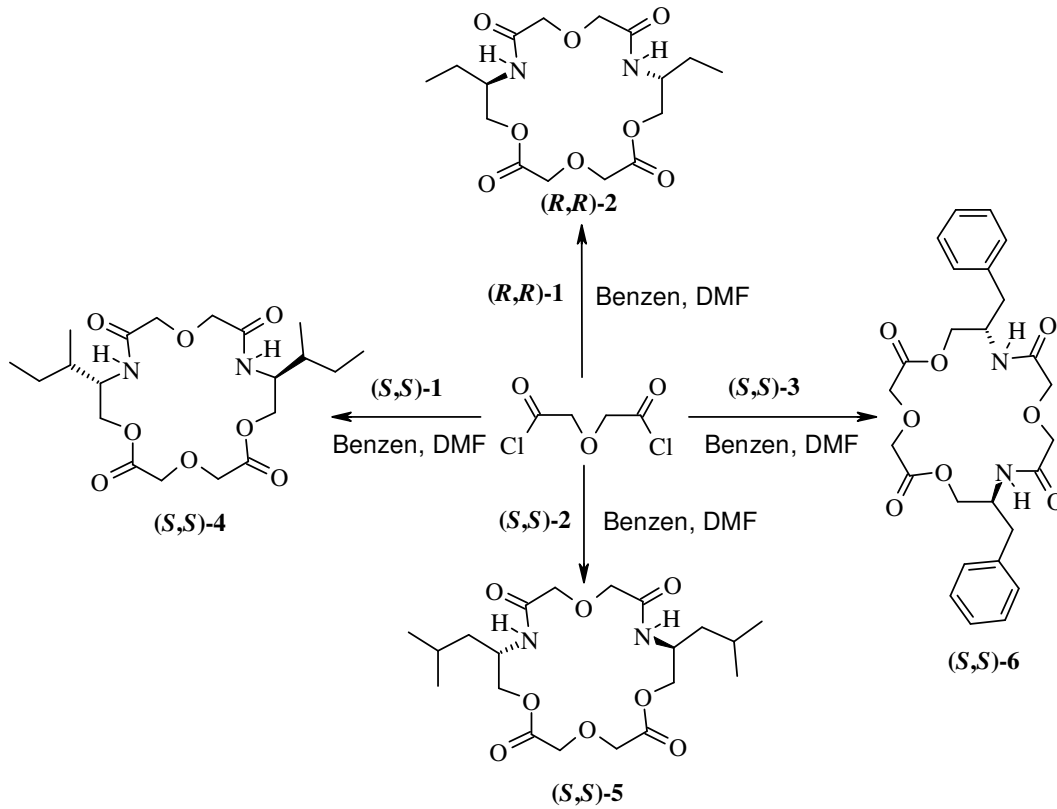
Çıkış maddeleri olarak kullandığımız amit dioller, dimetil diglikolat ve ilgili amino alkollerin toluen içerisinde geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentezlendi.



Şema 30. Çıkış maddesi olarak kullanılan amit diollerin sentez şeması.

Daha sonra, yüksek seyreltik ortam tekniğiyle amit dioller, benzen ve DMF karışımı içerisinde, diglikolik asit diklorürü ile etkileştirilerek kiral makrosiklikler sentezlendi.

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



Şema 31. Makrosikliklerin sentez şeması.

Çalışmanın ikinci aşamasında, sentezlenen kiral makrosiklikler konukçu olarak kullanılarak, α -(1-naftil)etilamin perklorat tuzu (konuk) ile ^1H NMR titrasyon deneyleri yapıldı.

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, spesifik çevirme açıları ve erime noktalarına ait veriler, bulgular kısmında verilmiştir.

Element analizleri CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MATTSON 1000 FTIR Model spektrometreyle, ^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz), ^1H NMR titrasyon ve iki boyutlu NMR (DEPT, COSY, HETCOR) 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.

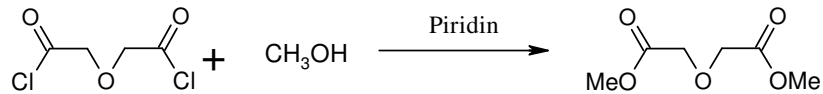
Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka ya da Aldrich olup, ayrıca saflaştırılmaksızın kullanılmıştır. Tüm çözücüler kullanılmadan önce standart prosedürler takip edilerek kurutulmuştur. Tüm reaksiyonlar kuru azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ

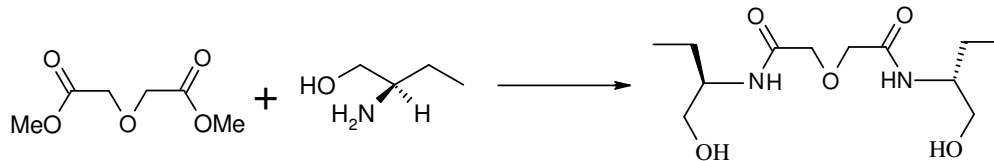
(*R*)-(-)-2-amino-1-bütanol Fluka'dan satın alınıp başka bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın kullanılmıştır. L-fenilalaninol, L-Leusinol ve L-İzoleusinol sentezi literatürdeki prosedüre göre L-fenilalanin, L-Leusin ve L-İzoleusin'in indirgenmesiyle, tek adımda sentezlenmiştir.³⁶¹

3.2. DİMETİL DİGLİKOLAT (DMG) SENTEZİ



Metanol (12.8 g, 0.4 mol) ve (15.82 g, 0.2 mol) piridin karışımı, benzen (150 mL) içerisindeki diglikolik asit diklorüre (17.1 g, 0.1 mol) kuru azot atmosferi altında 3 saat süreyle ilave edildi. Karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı ve 1 gün oda sıcaklığında bekletildikten sonra çözücü evapore edildi. Kalan katı (ester + piridinyum HCl tuzu) soğuk eterle ekstrakte edildi. Eter uzaklaştırıldıktan sonra beyaz renkli katı ürün ele geçti. Verim 13 g (% 80), E.N 36-37.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.74 (6H, s), 4.22 (4H, s).

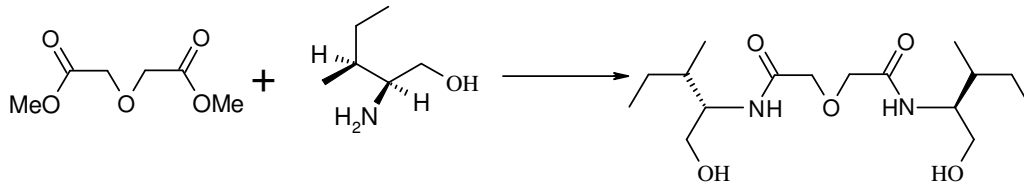
3.3. *N,N'*-BİS[(1*R*)-ETİL-2-HİDROKSİETİL]DİGLİKOLDİAMİD {(*R,R*)-1 AMİTDİOLÜ}



(2.00 g 12.3 mmol) ester 50 ml toluende çözülerek iki boyunlu bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, yine toluende çözülmüş (2.198 g, 24.6 mmol) *R*-(-)-2-amino-1-bütanol denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla kaynama sıcaklığında ilave edildi. İlave bittikten sonra bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatma devam ettirildi. Daha sonra çözücü uzaklaştırılarak, yağmsı ürün kugelrohr destilasyon düzeneğine takıldı ve reaksiyon girdileri olan diester ve aminoalkollerin fazlasının uzaklaştırılması sağlandı. Spektroskopik veriler (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR) ürünün yeterince saf olduğunu gösterdiğinden ayrıca ilave bir saflaştırmaya gerek duyulmamıştır. Ele geçen ürün 2.32 g olup verim % 68'dir. [α]_D³⁹ = -22.7 ° (*c*=1, MeOH); IR ν , 3333, 3089, 2967, 2935, 2877, 1766,

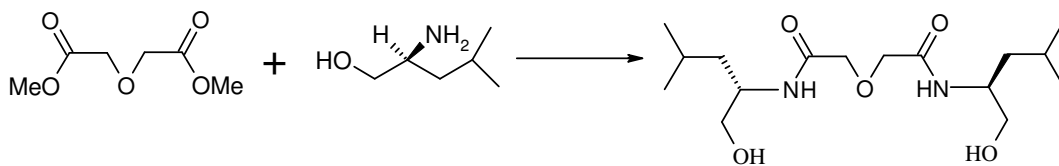
1657, 1542, 1464, 1131, 1047, cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 1.47-1.61 (4H, m), 3.52-3.69 (4H, m), 3.88-3.90 (2H, m), 4.11 (4H, s), 4.59 (2H, bs), 7.25 (2H, d, $J=8.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 10.53, 24.14, 52.82, 63.89, 70.99, 169.73; elemental analiz: $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (276.3) için hesaplanan (%): C 52.16, H 8.75, N 10.14; bulunan: C 52.15, H 8.79, N 10.09.

3.4. *N,N'*-BİS[(1*S*)-SEK-BÜTİL(*S*)-2-HİDROKSİETİL]DİGLİKOLDİAMİD {(*S,S*)-1 AMİTDİOLÜ}



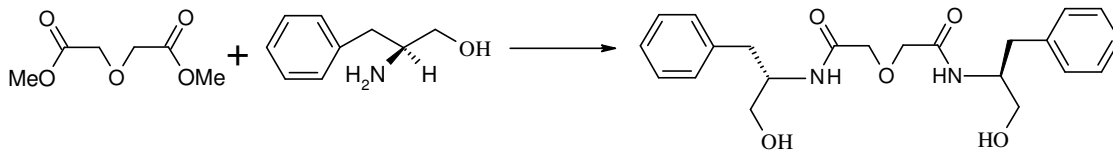
(2.00 g 12.3 mmol) ester 50 mL toluende çözülerek iki boyunlu bir balona alındı. Üzerine toluende çözülmüş (2.89 g 24.6 mmol) L-izoleucinol kaynama sıcaklığında ilave edildi. İlave bittikten sonra bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatma devam ettirildi. Daha sonra çözücü uzaklaştırılarak, yağmsı ürün kugelrohr destilasyon düzeneğine takıldı ve reaksiyon girdileri olan diester ve aminoalkollerin fazlasının uzaklaştırılması sağlandı. Spektroskopik veriler (IR, $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$) ürünün yeterince saf olduğunu gösterdiğinden ayrıca ilave bir saflaştırmaya gerek duyulmamıştır. Ele geçen ürün 3.07 g olup verim % 75'dir. $[\alpha]_D^{41} = -21.3^\circ$ ($c=1$, MeOH); IR ν , 3306, 3086, 2972, 2931, 2880, 1759, 1668, 1562, 1462, 1139, 1034 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.90 (6H, t, $J=4.2$ Hz), 0.95 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 1.15-1.20 (2H, m), 1.48-1.53 (2H, m), 1.64-1.66 (2H, m), 3.14 (2H, bs), 3.64-3.68 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 3.87-3.89 (2H, m), 4.11 (4H, s), 7.08 (2H, d, $J=8.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 11.31, 15.45, 25.63, 35.79, 55.47, 62.58, 71.15, 169.80; elemental analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (332.4) için hesaplanan (%): C 57.81, H 9.70, N, 8.43; bulunan: C 57.83, H 9.72, N 8.41.

3.5. *N,N'*-BİS[(1*S*)- İZOBÜTİL-2-HİDROKSİETİL]DİGLİKOLDİAMİD {(*S,S*)-2 AMİTDİOLÜ}



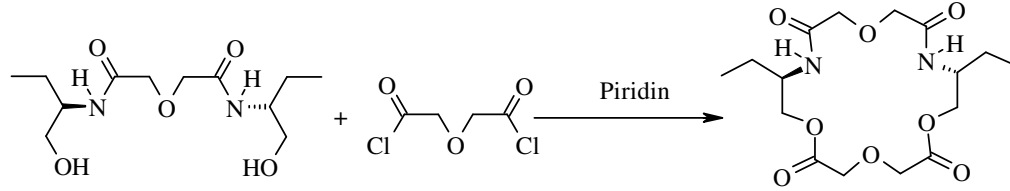
(2.00 g 12.3 mmol) ester 50 ml toluende çözülerek iki boyunlu bir balona alındı. Üzerine toluende çözülmüş (2.89 g 24.6 mmol) L-leucinol kaynama sıcaklığında ilave edildi. İlave bittikten sonra bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatma devam ettirildi. Daha sonra çözücü uzaklaştırılarak, yağimsı ürün kugelrohr destilasyon düzeneğine takıldı ve reaksiyon girdileri olan diester ve aminoalkollerin fazlasının uzaklaştırılması sağlandı. Spektroskopik veriler (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) ürünün yeterince saf olduğunu gösterdiğinden ayrıca ilave bir saflaştırmaya gerek duyulmamıştır. Ele geçen ürün 2.71 g olup verim % 66'dır. $[\alpha]_{\text{D}}^{39.5} = -40.3^\circ$ ($c=1$, MeOH); IR ν , 3352, 3089, 2967, 2877, 1754, 1670, 1561, 1137, 1073 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.90 (6H, d, $J=4.0$ Hz), 0.92 (6H, d, $J=4.0$ Hz), 1.29-1.36 (2H, m), 1.40-1.48 (2H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 2.45 (2H, bs), 3.49-3.53 (2H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 4.04-4.06 (2H, m), 4.08 (4H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3): 22.20, 23.02, 24.88, 40.09, 49.49, 64.91, 71.02, 169.71; elemental analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ (332.4) için hesaplanan (%): C 57.81, H 9.70, N, 8.43; bulunan: C 57.85, H 9.69, N 8.39.

3.6. *N,N'*-BİS[(1*S*)-BENZİL-2-HİDROKSİETİL]DİGLİKOLDİAMİD {(S,S)-3 AMİTDİOLÜ}



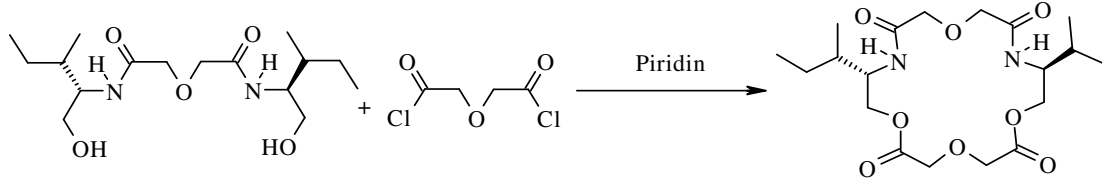
(2.00 g 12.3 mmol) ester 50 mL toluende çözülerek geri soğutucu takılmış iki boyunlu bir balona konuldu. Karışım magnetik karıştırıcıda karıştırılırken, toluende çözülmüş (3.73 g 24.6 mmol) L-fenilalaninol denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla kaynama sıcaklığında ilave edildi. İlave bittikten sonra bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatma devam ettirildi. Toluenin fazlası uçurularak, deriştirildiğinde çöken ürün süzülerek, 1:1 etanol-eter karışımıyla yıkanarak saf elde edildi. Ele geçen ürün 3.56 g olup verim % 72'dir. E.N: 128-130°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{34} = -39.2^\circ$ ($c=0.03$, MeOH); IR (KBr) ν , 3413, 3316, 3243, 3070, 3031, 2931, 2873, 1643, 1546, 1110, 1045 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 2.70 (2H, dd, $J=16$, $J=8.4$ Hz), 2.90(2H, dd, $J=8.4$, $J=7.4$ Hz), 3.39-3.46 (4H, m), 3.78-3.88 (4H, m), 3.92-4.05 (2H, m), 4.91 (2H, bs), 7.16-7.28 (10H, m), 7.90 (2H, d, $J=8.4$); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 37.00, 52.71, 62.90, 70.85, 126.45, 128.61, 129.54, 139.49, 169.00; elemental analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ (400.5) için hesaplanan (%): C 65.98, H 7.05, N, 7.00; bulunan: C 65.97, H 7.09; N 6.97.

3.7. (9R,17R)-DİETİL-1,4,7,13-TETRAOKZA-10,16-DİAZASİKLOOKTADEKA-2,6,11,15-TETRAONE {MAKROSİKLIK (R,R)-2}:



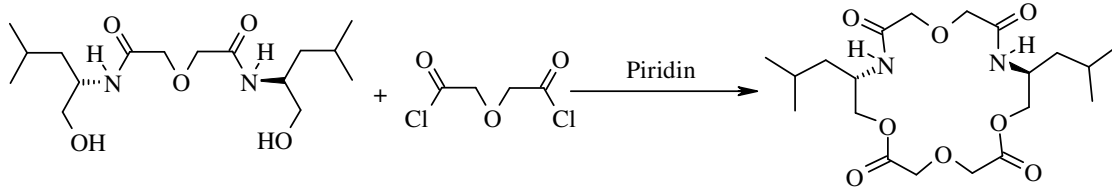
Bu deney yüksek seyreltik ortam koşullarında yapılmıştır. Bu amaçla mekanik karıştırıcı ve geri soğutucu takılmış, iki litrelik dört boyunlu bir balona 1 litre kuru benzen ve reaksiyonda oluşacak HCl'e ekivalent oranda piridin birlikte konulur. Geri soğutucu altında kaynatılan ve hızla karıştırılan bu çözeltiye *N,N'*-Bis[(1*R*)-Etil-2-Hidroksietil]Diglikoldiamid'in (1.82g, 6.7 mmol) 100 ml kuru THF-DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve dietilenglikol diasitdiklorür'ün (1.38g, 8.0 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. Süzüntüden çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.79 g olup, verim %32'dir. E.N.:138-141 °C; $[\alpha]_D^{34} = +51^\circ$ ($c=0.01$, THF); IR (KBr): ν 3300 (N-H), 1760 (C=O, ester), 1735 (C=O, ester), 1665 (C=O, birinci amid bandı), 1554 (C=O, ikinci amid bandı), 1227(O=C-O-C), 1157 (C-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO $_d_6$): $\delta=0.84$ (t, $J=7.4$ Hz, 6H, CH $_3$), 1.39–1.58 (m, 4H, CHCH $_2$ CH $_3$), 3.74–3.78 (m, 2H, CH-N), 3.98-4.51 (m, 12H, CH $_2$ O ve O-CH $_2$ -C=O), 8.33 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, NH); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO $_d_6$): $\delta=10.44$ (q, CH $_3$), 23.25 (t, CH $_2$ CH $_3$), 48.84 (d, CH-N), 65.30 (t, CH-CH $_2$ -O), 66.46 (t, O-CH $_2$ -C=O), 71.15 (t, O-CH $_2$ -C=O), 169.71 (s, amid C=O), 169.78 (s, ester C=O); elemental analiz: C $_{16}$ H $_{26}$ N $_2$ O $_8$ (374.4) için hesaplanan (%): C 51.33, H 7.00, N, 7.48; bulunan: C 51.35, H 7.02, N 7.45.

3.8. (9S,17S)-Dİ-SEK-BÜTİL-(S)-1,4,7,13-TETRAOKZA-10,16-DİAZA-SİKLOOKTADEKA-2,6,11,15-TETRAONE {MAKROSİKLIK (S,S)-4}:



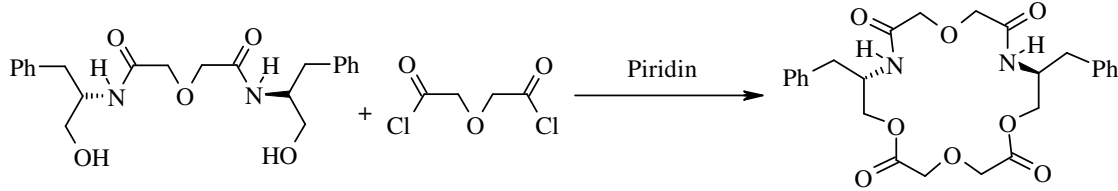
Bu deney yüksek seyreltik ortam koşullarında yapılmıştır. Bu amaçla mekanik karıştırıcı ve geri soğutucu takılmış, iki litrelik dört boyunlu bir balona 1 litre kuru benzen ve reaksiyonda oluşacak HCl'e ekivalent oranda piridin birlikte konulur. Geri soğutucu altında kaynatılan ve hızla karıştırılan bu çözeltiliye *N,N'*-Bis[(1*S*)-*Sek*-Bütıl(*S*)-2-hidroksietıl]Dıglıkoldıamıd'ın (1.54g, 4.6 mmol) 100 ml kuru THF-DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve dietilenglıkol dıasıtdıklorür'ün (1.18g, 6.9 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. Süzüntüden çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.52 g olup, verim %26'dır. E.N.:178-180 °C; $[\alpha]_D^{31} = -30^\circ$ ($c=0.01$, THF); IR (KBr): ν 3281 (N-H), 1754 (C=O, ester), 1744 (C=O, ester), 1670 (C=O, birinci amid bandı), 1555 (C=O, ikinci amid bandı), 1235 (O=C-O-C), 1158 (C-O-C) cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO $_d_6$): $\delta=0.84$ (t, $J=6.8$ Hz, 6H, CH $_2$ CH $_3$), 0.87 (d, $J=7.6$ Hz, 6H, CHCH $_3$), 1.06–1.13 (m, 2H, CH $_2$ CH $_3$ (a)), 1.39–1.42 (m, 2H, CH $_2$ CH $_3$ (b)), 1.43–1.56 (m, 2H, CHCH $_3$), 3.88–4.24 (m, 14H, CH-N, NCHCH $_2$ O, OCH $_2$ C=ON ve OCH $_2$ C=O), 7.69 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, NH); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO $_d_6$): $\delta=10.76$ (q, CH $_2$ CH $_3$), 15.27 (q, CHCH $_3$), 25.03 (t, CHCH $_2$ CH $_3$), 35.33 (d, CHCH $_3$), 50.95 (d, N-CH-), 64.34 (t, CH $_2$ O), 67.38 (t, OCH $_2$ C=O), 69.67 (t, OCH $_2$ C=ON), 168.67 (s, amid C=O), 169.88 (s, ester C=O). Elemental analiz C $_{20}$ H $_{34}$ N $_2$ O $_8$ (430,5) için hesaplanan (%): C 55.80, H 7.96, N 6.51; bulunan: C 55.78, H 7.99, N 6.56.

3.9.(9S,17S)-DİİZOPROPİL-1,4,7,13-TETRAOKZA-10,16-DİAZA-SİKLOOKTADEKA-2,6,11,15-TETRAONE {MAKROSİKLIK (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 karıştırılan bu çözeltiye *N,N'*-Bis(1*S*)-İzobütil-2-Hidroksietil]Diglikoldiamid'in (1.16g, 3.5 mmol) 100 ml kuru THF-DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve dietilenglikol diasitdiklorür'ün (0.72g, 4.2 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. Süzüntüden çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.48 g olup, verim %32'dir. E.N.:186-190 °C; $[\alpha]_D^{31} = -32^\circ$ ($c=0.01$, THF); IR (KBr): ν 3288 (N-H), 1760 (C=O, ester), 1747 (C=O, ester), 1670 (C=O, birinci amid bandı), 1555 (C=O, ikinci amid bandı), 1235 (O=C-O-C), 1158 (C-O-C) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=0.86$ (d, $J=8.8$ Hz, 6H, CH_3 (a)), 0.88 (d, $J=7.2$ Hz, 6H, CH_3 (b)), 1.16–1.21 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22–1.56 (m, 4H, NCHCH_2CH), 3.88–4.22 (m, 14H, CHN , CHCH_2O , $\text{N C=O-CH}_2\text{-O}$ ve $\text{O-CH}_2\text{-C=O}$), 7.65 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta=22.14$ (q, CH_3 (a)), 23.49 (q, CH_3 (b)), 24.59 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 38.94 (t, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 45.67 (d, CH-N), 66.65 (t, $\text{CH-CH}_2\text{-O}$), 67.72 (t, $\text{O-CH}_2\text{-C=O}$), 69.98 (t, $\text{O-CH}_2\text{-C=ON}$), 169.11 (s amid C=O), 170.22 (s, ester C=O); elemental analiz $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$ (430.5) için hesaplanan (%): C 55.80, H 7.96, N 6.51; bulunan: C 55.83, H 7.99, N 6.47.

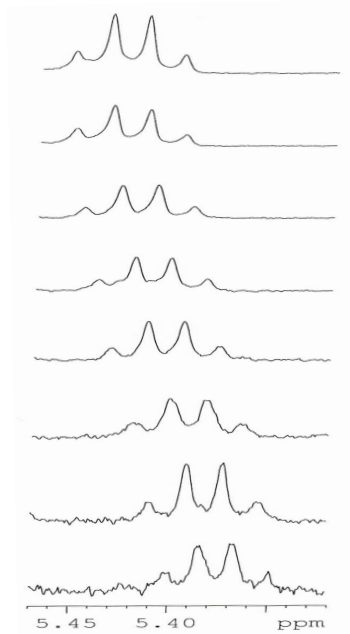
3.10.(9S,17S)-DİBENZİL-1,4,7,13-TETRAOKZA-10,16-DİAZA-SİKLOOKTADEKA-2,6,11,15-TETRAONE {MAKROSİKLIK (S,S)-6}:



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 çözeltiliye *N,N'*-Bis[(1*S*)-Benzil-2-Hidroksietil]Diglikoldiamid'in (1.6g, 4.0 mmol) 100 ml kuru THF-DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve dietilenglikol diasitdiklorür'ün (0.83g, 4.8 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 çözeltili süzülür. Süzüntüden çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.9 g olup, verim %45'tir. E.N.:218-221 °C; $[\alpha]_D^{31} = -109^\circ$ ($c=0.01$, THF); IR (KBr): ν 3268 (N-H), 3102 (Ar-H), 3063 (Ar-H), 3031 (Ar-H), 1754 (C=O, ester), 1728 (C=O, ester), 1670 (C=O, birinci amid bandı), 1561 (C=O, ikinci amid bandı), 1151 (C-O-C), 1048 (C-O-C), cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO $_d_6$): $\delta=2.69$ -2.86 (m, 4H, CH $_2$ Ar), 3.75-3.88 (m, 6H, CH $_2$ O ve CH-N), 4.25-4.57 (m, 8H, O-CH $_2$ -C=O), 7.18-7.26 (m, 10H, ArH), 8.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, DMSO $_d_6$): $\delta=36.47$ (t, CH $_2$ Ar), 49.41 (d, CH-N), 65.63 (t, CH-CH $_2$ O), 66.91 (t, OCH $_2$ C=O), 71.55 (t, OCH $_2$ C=O), 126.78, 128.72, 129.42 (d, aromatik CH), 138.42 (s, kuaterner aromatik), 170.05 (s, C=O amid), 170.22 (s, C=O ester); elemental analiz: C $_{26}$ H $_{30}$ N $_2$ O $_8$ (498.5) için hesaplanan (%): C 62.64, H 6.07, N, 5.62; bulunan: C 62.61, H 6.10; N 5.58.

3.11. NMR TİTRASYON DENEYLERİ

Titrasyon deneyleri için öncelikle konukçu (*S,S*)-4, (*S,S*)-5, (*S,S*)-6, (*R,R*)-2 ve konukların (α -(1-naftil)etil amonyum perklorat enantiyomerleri) CD_3CN içinde stok çözeltileri hazırlandı. Her bir seride, konukçu konsantrasyonu sabit tutularak, değişen konsantrasyonlarda konuk ilavesiyle çözeltiler hazırlandı. Konuk-konukçu kompleksindeki en fazla kayma konuktaki CH (metin) protonunda olduğundan kompleksleşme sabitlerinin tümünün belirlenmesinde buradaki kayma farkı ölçüldü. Konuğun CH'ı için, 1H NMR sinyali (kuartet) seri boyunca aşağı alana kaydı.



Şekil 41. Sabit konsantrasyonda ($1 \times 10^{-3} M$) (*S,S*)-5 molekülüne, değişik konsantrasyonlarda ($0-6 \times 10^{-3} M$) (*S*)-Nea molekülü eklenmesi ile konuğun CH (metin) protonunun değişen tipik NMR spektrumu.

3.11.1. Makrosiklik (R,R)-2 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

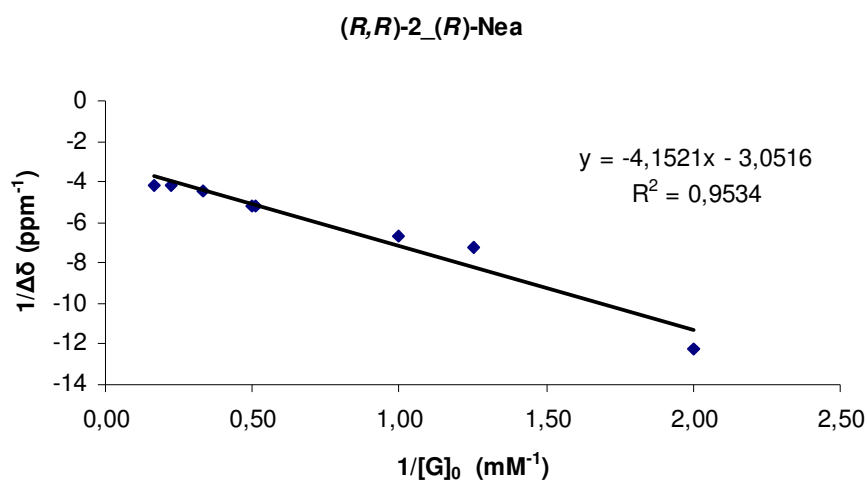
Konukçu Konsantrasyonu: 1×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6×10^{-3} M

K_{ass} : 734.9 M^{-1}

Tablo 13. Makrosiklik (R,R)-2 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

G_0 (M) (10^{-4})	$1/G_0$ (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	$1/\Delta\delta$
0				
2	5	5.223	0	0
5	2	5.305	-8.2	-12.2
8	1.25	5.362	-13.9	-7.19
10	1	5.373	-15	-6.67
15	0.67	5.416	-19.3	-5.18
20	0.5	5.414	-19.1	-5.24
30	0.33	5.450	-22.7	-4.41
45	0.22	5.461	-23.8	-4.20
60	0.17	5.462	-23.9	-4.18



Şekil 42. Makrosiklik (R,R)-2 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.2. Makrosiklik (R,R)-2 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

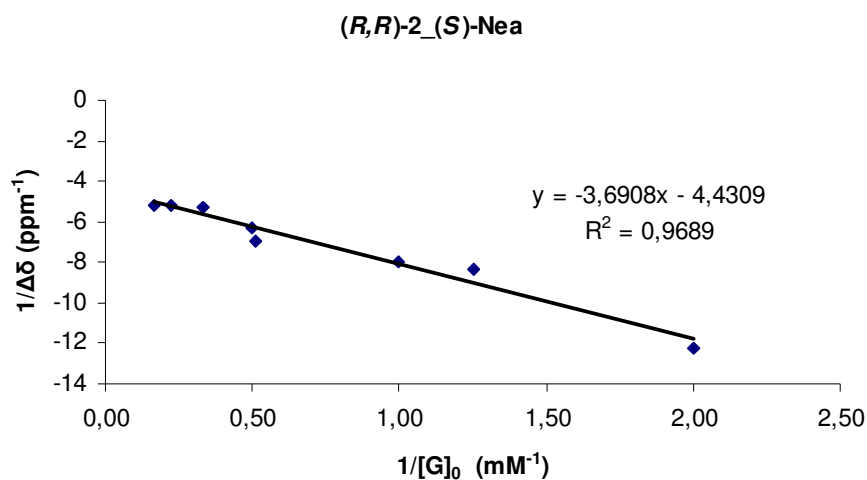
Konukçu Konsantrasyonu: 1×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6×10^{-3} M

K_{ass} : 1200.5 M^{-1}

Tablo 14. Makrosiklik (R,R)-2 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
2	5	5.256	0	0
5	2	5.338	-8.2	-12.2
8	1.25	5.376	-13.9	-7.19
10	1	5.381	-15	-6.67
15	0.67	5.400	-19.3	-5.18
20	0.5	5.414	-19.1	-5.24
30	0.33	5.445	-22.7	-4.41
45	0.22	5.447	-23.8	-4.20
60	0.17	5.448	-23.9	-4.18



Şekil 43. Makrosiklik (R,R)-2 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.3. Makrosiklik (S,S)-4 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

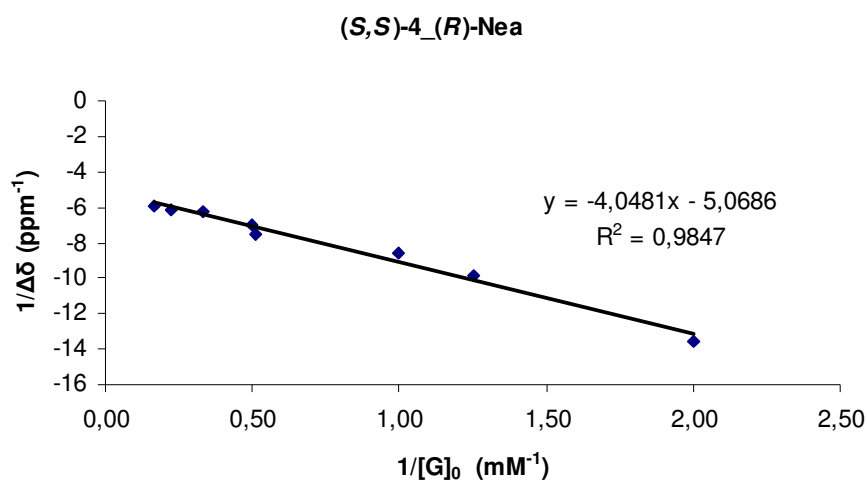
Konukçu Konsantrasyonu: 1×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6×10^{-3} M

K_{ass} : 1252.1 M^{-1}

Tablo 15. Makrosiklik (S,S)-4 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

G_0 (M) (10^{-4})	$1/G_0$ (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	$1/\Delta\delta$
0				
2	5	5.293	0	0
5	2	5.367	-7.4	-13.5
8	1.25	5.394	-10.1	-9.90
10	1	5.410	-11.7	-8.55
15	0.67	5.426	-13.3	-7.52
20	0.5	5.436	-14.3	-6.99
30	0.33	5.452	-15.9	-6.29
45	0.22	5.457	-16.4	-6.10
60	0.17	5.462	-16.9	-5.92



Şekil 44. Makrosiklik (S,S)-4 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.4. Makrosiklik (S,S)-4 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

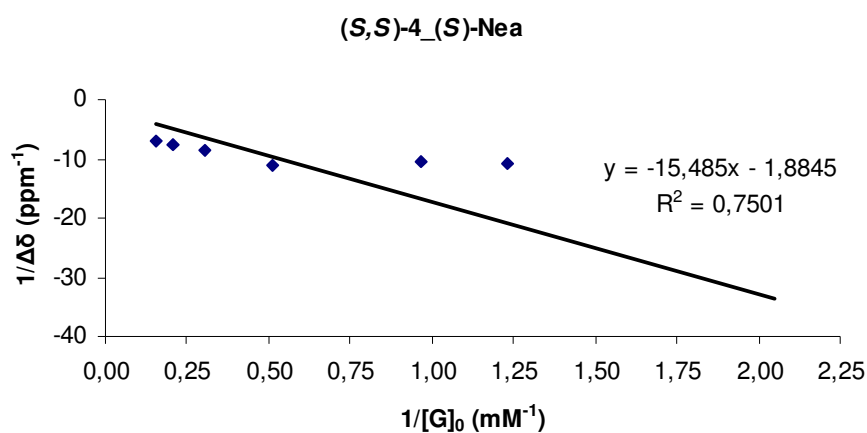
Konuk Konsantrasyonu: 1×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6×10^{-3} M

K_{ass} : 121.7 M^{-1}

Tablo 16. Makrosiklik (S,S)-4 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
5	2	5.305	0	0
8	1.25	5.329	-2.4	-41.7
10	1	5.398	-9.3	-10.8
15	0.67	5.401	-9.6	-10.4
20	0.5	5.395	-9.0	-11.1
30	0.33	5.420	-11.5	-8.70
45	0.22	5.437	-13.2	-7.58
60	0.17	5.449	-14.4	-6.94



Şekil 45. Makrosiklik (S,S)-4 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.5. Makrosiklik (S,S)-5 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

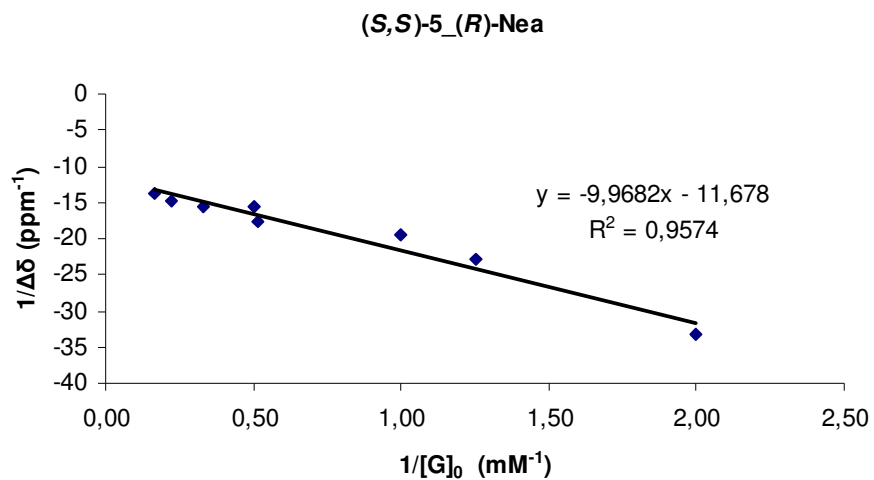
Konuk Konsantrasyonu: 1×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6×10^{-3} M

K_{ass} : 1171.5 M^{-1}

Tablo 17. Makrosiklik (S,S)-5 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
2	5	5.368	0	0
5	2	5.398	-3.0	-33.3
8	1.25	5.412	-4.4	-22.7
10	1	5.419	-5.1	-19.6
15	0.67	5.425	-5.7	-17.5
20	0.5	5.432	-6.4	-15.6
30	0.33	5.432	-6.4	-15.6
45	0.22	5.435	-6.7	-14.9
60	0.17	5.441	-7.3	-13.7



Şekil 46. Makrosiklik (S,S)-5 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.6. Makrosiklik (S,S)-5 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

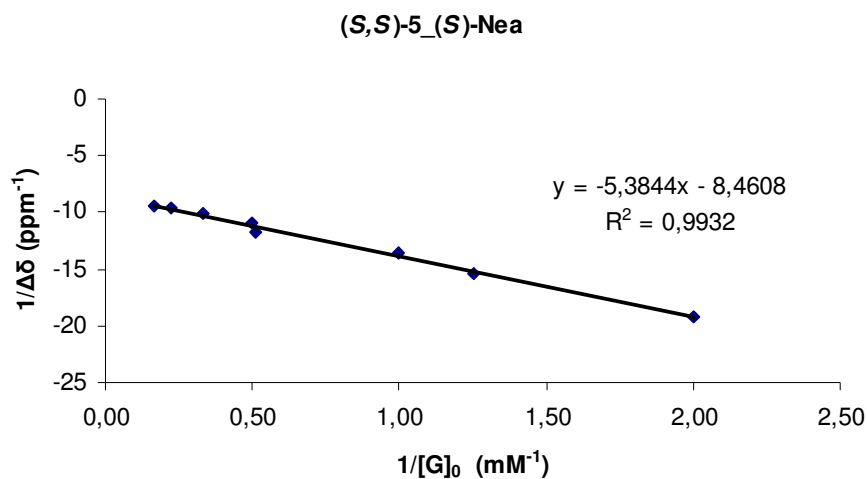
Konukçu Konsantrasyonu: 1×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları 0 – 6×10^{-3} M

K_{ass} : 1571.4 M^{-1}

Tablo 18. Makrosiklik (S,S)-5 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
2	5	5.332	0	0
5	2	5.384	-5.2	-19.2
8	1.25	5.397	-6.5	-15.4
10	1	5.406	-7.4	-13.5
15	0.67	5.417	-8.5	-11.8
20	0.5	5.424	-9.2	-10.9
30	0.33	5.431	-9.9	-10.1
45	0.22	5.436	-10.4	-9.62
60	0.17	5.438	-10.6	-9.43



Şekil 47. Makrosiklik (S,S)-5 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.7. Makrosiklik (S,S)-6 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

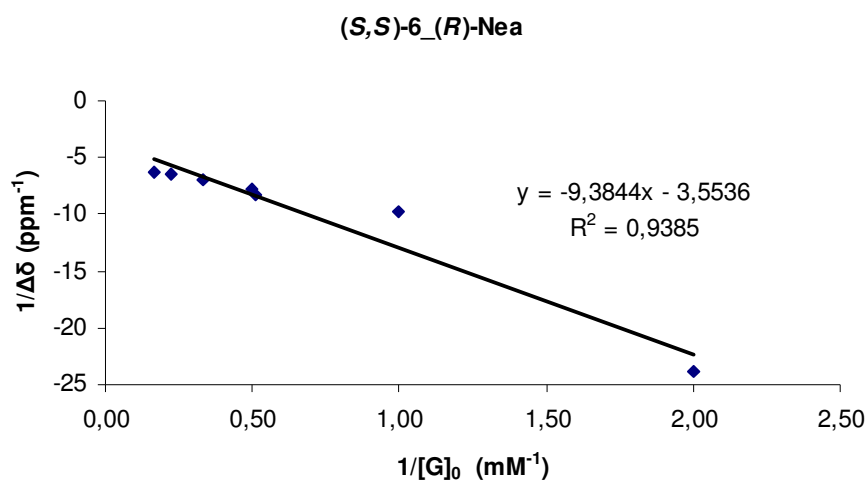
Konukçu Konsantrasyonu: 1×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6×10^{-3} M

K_{ass} : 378.7 M^{-1}

Tablo 19. Makrosiklik (S,S)-6 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
2	5	5.153	0	0
5	2	5.195	-4.2	-23.8
8	1.25	5.295	-14.2	-7.04
10	1	5.255	-10.2	-9.80
15	0.67	5.274	-12.1	-8.27
20	0.5	5.282	-12.9	-7.75
30	0.33	5.298	-14.5	-6.90
45	0.22	5.306	-15.3	-6.54
60	0.17	5.313	-16.0	-6.25



Şekil 48. Makrosiklik (S,S)-6 ile (R)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.8. Makrosiklik (S,S)-6 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

Konuk Konsantrasyonu: 1×10^{-3} M (sabit)

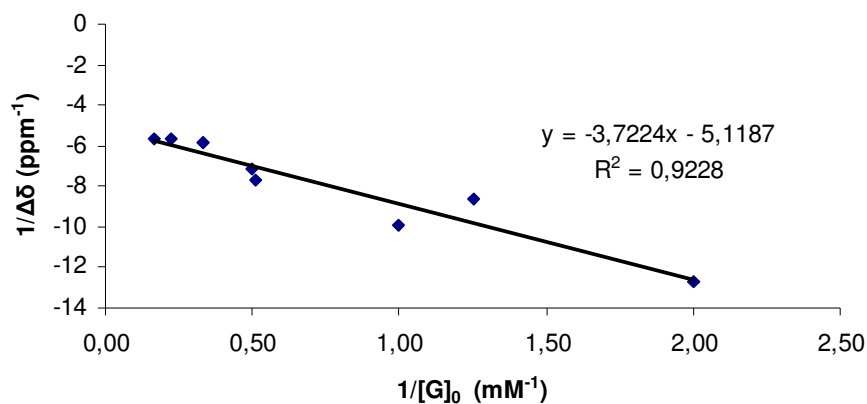
Konuk Konsantrasyonları: $0 - 6 \times 10^{-3}$ M

K_{ass} : 1375.1 M^{-1}

Tablo 20. Makrosiklik (S,S)-6 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
2	5	5.125	0	0
5	2	5.204	-7.9	-12.7
8	1.25	5.241	-11.6	-8.62
10	1	5.226	-10.1	-9.90
15	0.67	5.255	-13.0	-7.69
20	0.5	5.265	-14.0	-7.14
30	0.33	5.295	-17.0	-5.88
45	0.22	5.301	-17.6	-5.68
60	0.17	5.302	-17.7	-5.65

(S,S)-6_(S)-Nea



Şekil 49. Makrosiklik (S,S)-6 ile (S)-Nea' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

Çalışılan tüm makrosikliklerin α -(1-naftil)etil amonyum perklorat tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma çalışmalarında elde edilen bağlanma sabitleri (K_{ass}), Gibbs serbest

enerji değişimleri ($-\Delta G_o$), ve enantiyoseçicilikleri (K_S/K_R ve $\Delta\Delta G_o$) toplu olarak Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Kiral konukçu makrosiklikleri ile S/R konuk komplekslerinin 25 °C’de CD_3CN içindeki bağlanma sabitleri (K_{ass}), Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G_o$) ve enantiyoseçicilikleri (K_S/K_R ve $\Delta\Delta G_o$).

Konukçu	Konuk ^a	$K_{ass}(M^{-1})$	K_S/K_R	$-\Delta G_o(kJ.mol^{-1})$	^b $\Delta\Delta G_o(kJ.mol^{-1})$
(R,R)-2	(R)-Nea	735.0	1.63	16.35	+1.22
	(S)-Nea	1200.5		17.57	
(S,S)-4	(R)-Nea	1252.1	0.1 ($K_R/K_S=10.29$)	17.67	-5.77
	(S)-Nea	121.7		11.90	
(S,S)-5	(R)-Nea	1171.5	1.34	17.51	+0.72
	(S)-Nea	1571.4		18.23	
(S,S)-6	(R)-Nea	378.7	3.63	14.71	+3.19
	(S)-Nea	1375.1		17.90	

^a $NapEtHClO_4$: α -(1-naftil)etil amonyum perklorat tuzları (Nea)

^b $\Delta\Delta G_o = -(\Delta G_o(R) - \Delta G_o(S))$

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Taç eterlerin amonyum tuzlarıyla hidrojen bağı, dipol-dipol ve iyon-dipol etkileşimi ile oldukça kararlı kompleksler verdiği ve bu yolla bir çok uygulamada kullanım imkanı sağladığı iyi bilinmektedir. Özellikle taç eter kavitesinin kiral olarak dizayn edilerek, stereoseçici uygulamalarda kullanımlarına ilgi artmıştır. Bu çalışmada sentezlenen makrosiklikler, taç eterlerle karşılaştırıldıklarında, eter fonksiyonelitesi yanında ester grupları, taç eterler gibi amonyum tuzlarıyla kompleksleşme imkanı sağlarken, amit gruplarının halkayı daha rijit yapması yanında; amit N-H'nin hidrojen bağı yapma yeteneği, anyon tanıma işlemlerinde ve hidrojen aktivasyonu ile ilerleyen asimetrik tepkimelerde kullanım potansiyeli sağlamaktadır. Dolayısıyla sentezlenen makrosikliklerin, daha fleksibil taç eterlerle kıyaslandığında, hem katyon hem de anyonların enantiyomerik tanıma gibi stereoseçici uygulamalarında ve asimetrik tepkimelerde organokat olarak kullanılacakları düşünülmüştür.

Bu nedenlerle kiral, rijit ve C_2 -simetrik 4 adet makrosiklik ((*S,S*)-4, (*S,S*)-5, (*S,S*)-6, (*R,R*)-2) sırasıyla (*S,S*)-1, (*S,S*)-2, (*S,S*)-3, (*R,R*)-1'den Şema 30 ve Şema 31'de gösterildiği gibi sentezlenmiştir. Şema 30'daki kiral diamitdioller sırasıyla (L)-izoleusinol, (L)-leusinol, (L)-fenilalaninol ve (*R*)-2-amino-1-bütanol'ün dimetildiglikolat ile aminoliz yapılarak yüksek verimlerle oldukça basit ve kolay tepkime koşullarıyla hazırlanma prosedürü geliştirilmiştir. Yaklaşık %70 verimlerle bu kiral diamitdioller sentezlenmiştir. Yüksek seyreltik ortam tekniğiyle diglikolikasitdiklorür ile halkalaştırılmasıyla toplam 2 reaksiyon basamağında hazırlanmıştır. Amitdiol yapısındaki amino alkol gruplarının kolaylıkla değiştirilmesiyle, oldukça modüler makrosiklikleri sentezleme olanağı elde edilmiştir.

Bu tez çalışmasında sentezlenen tüm yapılar ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, elemental analiz ve iki boyutlu NMR (DEPT, COSY, HETCOR) teknikleriyle aydınlatılmıştır.

Bu makrosikliklerin sentezlenmesinin ana amacı, kiral α -(1-naftil)etilamonyum katyonunun enantiyomerik tanınmasında kullanımlarının araştırılmasıdır. Enantiyomerik tanımanın nitel olarak ölçümünde, ^1H NMR titrasyon tekniği, çalışma kolaylığı ve hızlı oluşu yanında, son yıllarda supramoleküler kimyada konukçu-konuk çalışmalarında rutin bir teknik olmaya başlamış olması nedeniyle seçilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarını iki ana başlık altında ele alabiliriz; birincisi sentetik açıdan, dizayn edilen makrosikliklerin, çıkış maddeleri de dahil sentez prosedürleri; tepkimelerin verimleri, çalışma kolaylığı, tepkime basamak sayısı açılarından benzer bileşiklerin sentezinde verilen literatür yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. İkinci olarak ise makrosikliklerin enantiyomerik tanıma yetenekleri makrosikliklerin yapılarına göre irdelenmiştir.

Tablo 22. Kiral konukçu makrosikliklerin kapalı formülleri, hesaplanan ve bulunan element analizi sonuçları, spesifik çevirme açıları ve verimleri.

Bileşik	Kapalı Formülü	Yan Koldaki Sübstitüent	Hesaplanan Element Analizi (%)	Bulunan Element Analizi (%)	Spesifik Çevirme açısı	% Verim
(R,R)-1*	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₅	Etil	C:52.16, H:8.75, N:10.14	C:52.15, H:8.79, N:10.09	-22.7 °	68
(R,R)-2	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₈	Etil	C:51.33, H:7.00, N:7.48	C:51.35, H:7.02, N:7.45	+51 °	32
(S,S)-1*	C ₁₆ H ₃₂ N ₂ O ₅	<i>sec</i> -Bütil	C:57.81, H:9.70, N:8.43	C:57.83, H:9.72, N:8.41	-21.3 °	75
(S,S)-4	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₈	<i>sec</i> -Bütil	C:55.80, H:7.96, N:6.51	C:55.78, H:7.99, N:6.56	-30 °	26
(S,S)-2*	C ₁₆ H ₃₂ N ₂ O ₅	<i>izo</i> -Bütil	C:57.81, H:9.70, N:8.43	C:57.85, H:9.69, N:8.39	-40.3 °	66
(S,S)-5	C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₈	<i>izo</i> -Bütil	C:55.80, H:7.96, N:6.51	C:55.83, H:7.99, N:6.47	-32 °	32
(S,S)-3*	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₅	Benzil	C:65.98, H:7.05, N:7.00	C:65.97, H:7.09; N:6.97	-39.2 °	72
(S,S)-6	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₈	Benzil	C:62.64, H:6.07, N:5.62	C:62.61, H:6.10; N:5.58	-109 °	45

*Sünkür, M., Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E., 2008.

I) Sentetik açıdan elde edilen sonuçlar:

1) Daha önceden grubumuzca hazırlanmış olan 5 üyeli halkaların halkalaşma verimleri, 6 üyeli yeni hazırladığımız halkalara göre %18-25 daha yüksek olarak gerçekleşmiştir.

2) Genel olarak 5 üyeli halkaların erime noktalarının 6 üyeli halkalara nazaran daha yüksek olması, yapılarının daha rijit olduğunu göstermektedir. Molekül içi nonkovalent etkileşimlerinin daha fazla olduğunun, makrosikliklerin tanıma işlemleri öncesinde preorganizasyonunun daha yüksek derecede gerçekleştiği düşüncesindeyiz.

3) Çalışmamızda sentezlemiş olduğumuz (*S,S*)-3 benzil ve (*S,S*)-2 *izo*-bütil yan kollu amitdiollerin sentezleri Bradshaw^{161a} ve Katagi'nin^{161b} çalışma grupları tarafından aminoasit esterlerinden çıkılarak elde edilen amitdiol esterlerinin, LiAlH₄ ile indirgemeyi içeren sentez yönteminin, düşük sıcaklık (-40 °C) ve çalışma koşulları zor olan indirgeme reaktiflerinin kullanımına dayanmaktadır. Çalışmamızda ise bu bileşikler ve diğer yeni kiral amitdioller, aminoasitlerin NaBH₄ ile indirgemesiyle elde edilen aminoalkollerin, dimetildiglikolat ile toluen içerisinde aminolizi ile gerçekleştirilmiştir. Tepkime koşullarının basitliği, tepkime verimleri ve çalışma kolaylığı açılarından literatür yöntemlerine göre avantajlıdır. Amitdiollerini hazırlama yöntemlerimiz literatür prosedürlerine göre daha ılımlı koşullarla ikisi yeni olmak üzere 4 diamitdiol sentezlenmiştir.

4) Gao^{161c} ve grubunun sentezlediği benzen, piridin ve tiyofen halkaları içeren diamit diester makrosikliklerinin yanında, çalışmamızda elde etmiş olduğumuz benzil yan kollu (*S,S*)-6 makrosikliğinin sentezi benzer halkalaşma yöntemiyle verilmiştir. Ancak bu grup, amitdiol sentezlerinde farklı olarak Bradshaw ve Katagi'nin prosedürünü kullanmıştır. Gerek spektroskopik veriler gerekse bileşiğin fiziksel özellikleri bakımından (*S,S*)-6 makrosikliğinin yapısı uyusmaktadır. Gao ve grubu hazırlamış oldukları ligandların değişik metal iyonlarına karşı kompleksleşme sabitini belirlemede UV titrasyon yöntemini kullanmıştır. Yine bu ligandların biyolojik aktivitelerini araştırmışlardır. Halkalaşma tepkimelerinde (K₂CO₃, Et₃N, piridin, DMAP, Et₃N+DMAP, piridin+DMAP) bazlarının etkisi incelenerek, halkalaşma verimi %2 den 65'e çıkarılmıştır. Çalışmamızda piridin baz olarak kullanılarak halkalaşma verimleri % 26-45 elde edilmiştir. Gao ve grubunun geliştirmiş olduğu piridin+DMAP baz ikilisi, bu tip halkalaşma tepkimelerinde daha iyi sonuç verdiği açıkça görülmektedir. Çalışmamızın halkalaşma verimini artırmaya yönelik bir amacı olmamakla beraber; ancak bu grubun geliştirmiş olduğu bu baz çifti ile hazırlamış olduğumuz halkaların da verimlerinin artırılabilceği sonucuna varılmıştır.

Tablo 23. Kiral konukçu makrosiklikleri ile S/R konuk komplekslerinin 25 °C'de CD₃CN içindeki bağlanma sabitleri (K_{ass}), Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G_o$), enantiyoseçicilikleri (K_S/K_R ve $\Delta\Delta G_o$), $\Delta\delta_{max}$ ve E.N. değerleri.

Konukçu	Konuk ^a	Yan Koldaki Sübstitüent	$K_{ass}(M^{-1})$	K_S/K_R	$-\Delta G_o(kJ.mol^{-1})$	^b $\Delta\Delta G_o(kJ.mol^{-1})$	$\Delta\delta_{max}$	E.N (°C)
(R,R)-2	(R)-Nea	Etil	735.0	1.63	16.35	+1.22	0.33	138-141
	(S)-Nea	Etil	1200.5		17.57		0.23	
(R,R)-1^C	(R)-Nea	Etil	7752.9	3.65 (K_R/K_S)	22.19	-3.21	0.06	266.5-268
	(S)-Nea	Etil	2122.9		18.98		0.02	
(S,S)-4	(R)-Nea	<i>sec</i> -Bütil	1252.1	0.1 ($K_R/K_S=10.29$)	17.67	-5.77	0.20	178-180
	(S)-Nea	<i>sec</i> -Bütil	121.7		11.90		0.53	
(S,S)-3^C	(R)-Nea	<i>sec</i> -Bütil	1211.2	1.23 (K_R/K_S)	17.59	-0.50	0.08	280-282
	(S)-Nea	<i>sec</i> -Bütil	988.6		17.09		0.05	
(S,S)-5	(R)-Nea	<i>izo</i> -Bütil	1171.5	1.34	17.51	+0.72	0.09	186-190
	(S)-Nea	<i>izo</i> -Bütil	1571.4		18.23		0.19	
(S,S)-2^C	(R)-Nea	<i>izo</i> -Bütil	2507.4	1.07	19.39	+0.16	0.16	278-279
	(S)-Nea	<i>izo</i> -Bütil	2669.4		19.55		0.20	
(S,S)-6	(R)-Nea	Benzil	378.7	3.63	14.71	+3.19	0.28	218-221
	(S)-Nea	Benzil	1375.1		17.90		0.20	
(S,S)-1^C	(R)-Nea	Benzil	1230.7	5.55	17.63	+4.25	0.06	289-290
	(S)-Nea	Benzil	6835.7		21.88		0.15	

^a NapEtHClO₄: α -(1-naftil)etil amonyum perklorat tuzları (Nea)

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

^c Sünkür, M., Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E., 2008.

II) Hazırlanan ligandların enantiyomerik tanıma yeteneklerinin sonuçları:

Sentezlenen bileşikler ^1H NMR titrasyon tekniği kullanılarak α -(1-naftil)etil amonyum perklorat enantiyomerleri için elde edilen bağlanma sabitleri K_{ass} , Gibbs serbest enerji değişimleri ve enantiyoseçicilik oranları K_S/K_R Tablo 23’de verilmiştir. Bağlanma sabitlerinin mukayesesi için K_{ass} ’nın hesaplanmasında, sadece konuğun stereojenik merkezindeki metin protonundaki kimyasal kayması kullanılmıştır. Hemen hemen bütün konuk-konukçu etkileşimlerinde maksimum kimyasal kayma bu metin protununda gözlenmiştir.

1) Enantiyomerik tanımda hem sübstitüentin hem de kavite büyüklüğünün enantiyomer seçiciliğini değiştirebildiği; bu da makrosikliklerin istenen izomerin seçiciliğine bağlı olarak dizayn edilebileceğini göstermektedir. Beşli ve altılı halkalarda R:benzil; altılı halkalarda R:etil olması durumunda *S* izomerine karşı seçicilik gözlenirken; beşli halkalarda R:etil; beş ve altılı halkalarda R:*sek*-bütil olduğu durumlarda *R* izomerine karşı seçicilik gözlenmiştir.

2) Hem 5 ve hem de 6 donörlü izobütil yan kollu makrosikliğin hem bağlanma kararlılığı hem de ERF açısından iyi bir reseptör dizaynı olmadığı; *izo*-bütildeki gibi yan koldaki dallanmanın stereojenik merkezden uzak olması durumunda herhangi bir seçicilik gözlenmezken; *sek*-bütildeki gibi yan koldaki dallanmanın stereojenik merkeze yakın olduğu durumda daha iyi enantiyomerik tanınmanın sağlandığı sonucu çıkmıştır.

3) Beşli halkalarda R:etil, benzil durumunda daha iyi ERF değerleri elde edilirken, daha hacimli ve sterik engelli *sek*-bütil durumunda ise daha geniş altılı halkada ERF değeri yüksek çıkmaktadır. *Sek*-bütil sübstitüent iken 5’li halkada çok zayıf bir seçicilik gözlenirken; altılı halkada ligandlar içerisinde en yüksek ERF değeri elde edilmiştir. Bu durum, enantiyomerik tanımda halka büyüklüğünün de önemli olduğunu açıkça göstermektedir.

4) En iyi enantiyomerik tanımanın, yapısal tamamlayıcı durumunda bulunan *sek*-bütil de olduğu gibi kiral olması durumunda sağlandığı açıkça görülmektedir. Sonuç olarak yapısal tamamlayıcıda sterik engelle birlikte uygun konfigürasyon, yani kiral kavite yanında, kiral sterik engelleyicilerin olması daha iyi enantiyomerik tanıma neden olmaktadır.

5) Benzil sübstitüenti durumunda hem 5’li hem de 6’lı halkalarda iyi enantiyomerik tanıma gözlenmesi, konuğun naftil grubunun neden olduğu ilave π - π etkileşimiyle açıklanabilir. Dolayısıyla konukçu dizayn edilirken, konuğun yapısının da dikkate alınması gerektiğini; bu nedenle çalışma ileriye dönük olarak benzil sübstitüenti yerine, kiral yapı (1-naftil)etil gibi kiral sübstitüentler denenebileceği gibi; tersine *sek*-bütil içeren (*S,S*)-3 ve (*S,S*)-4 reseptörleriyle, aromatik yapı içermeyen kiral amonyum konuklar da denenmelidir.

6) Gerek 5 donörlü ve gerekse 6 donörlü halkalarda sterik engelleyicilerin küçük olması (R:Et); *izo*-bütil ve *sek*-bütil gibi daha hacimli gruplara nazaran daha yüksek kompleksleşme sabitleri elde edilmektedir. R: Et, $K_{\text{ass}}: 7752.9 \text{ M}^{-1}$, $(R,R-1)_{\text{H-RG}}$.

Tablo 24. 5 ve 6 donörlü halkaların ERF değerleri.

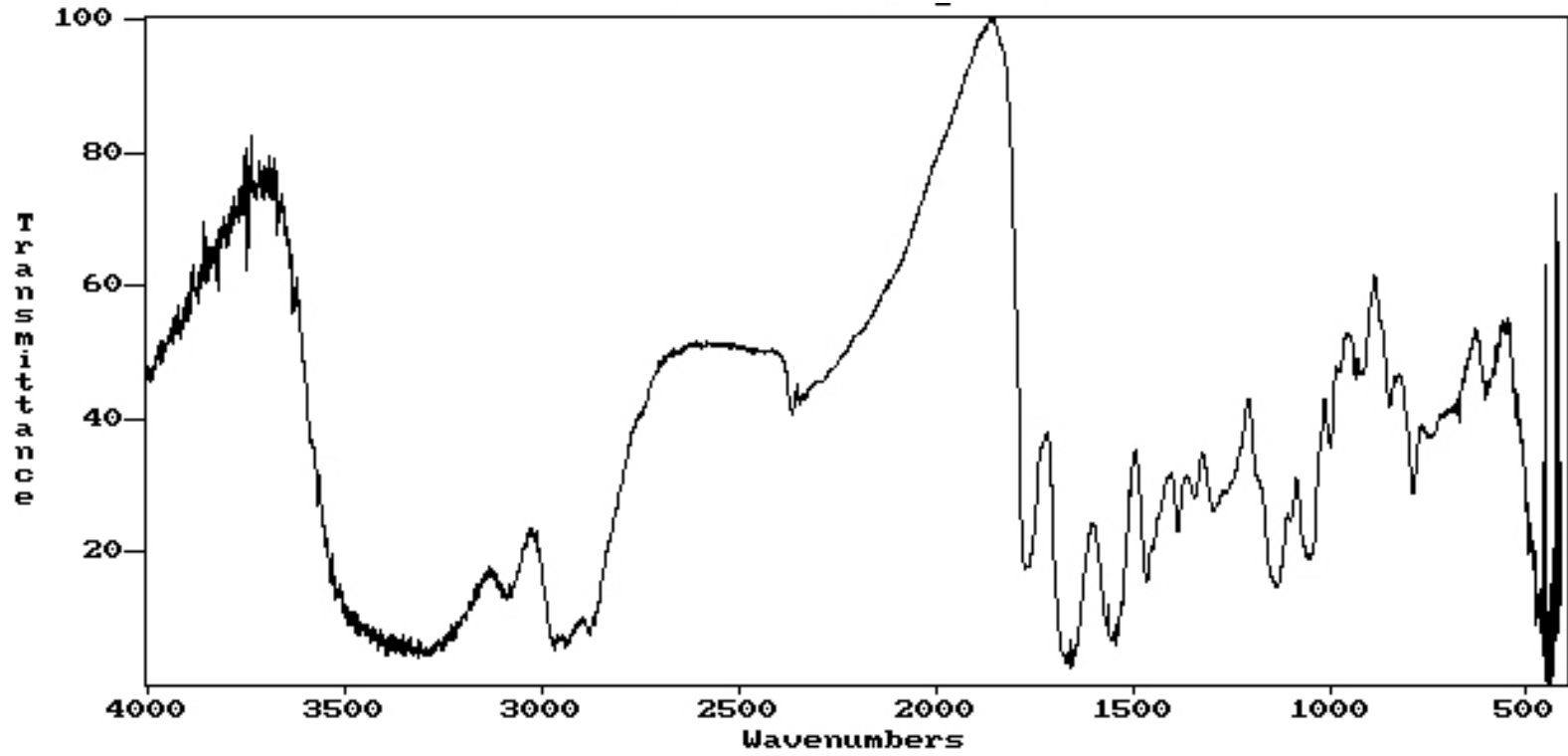
Halka Büyüklüğü (Donör sayısına göre ligandlar)	Tanım Faktörü (ERF)	Süstitüent	Enantiyomerik Tanım (R:S oranı olarak)
(S,S)-1* 5 Donör	5.55	Benzil	15:85
(S,S)-6 6 Donör	3.63	Benzil	22:78
(R,R)-1* 5 Donör	3.65	Etil	78.5:21.5
(R,R)-2 6 Donör	1.63	Etil	38:62
(S,S)-3* 5 Donör	1.23	<i>sek</i> -Bütil	55:45
(S,S)-4 6 Donör	10.29	<i>sek</i> -Bütil	91:9
(S,S)-2* 5 Donör	1.07	<i>izo</i> -Bütil	48.3:51.7
(S,S)-5 6 Donör	1.34	<i>izo</i> -Bütil	42.7:57.3

*Sünkür, M., Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E., 2008.

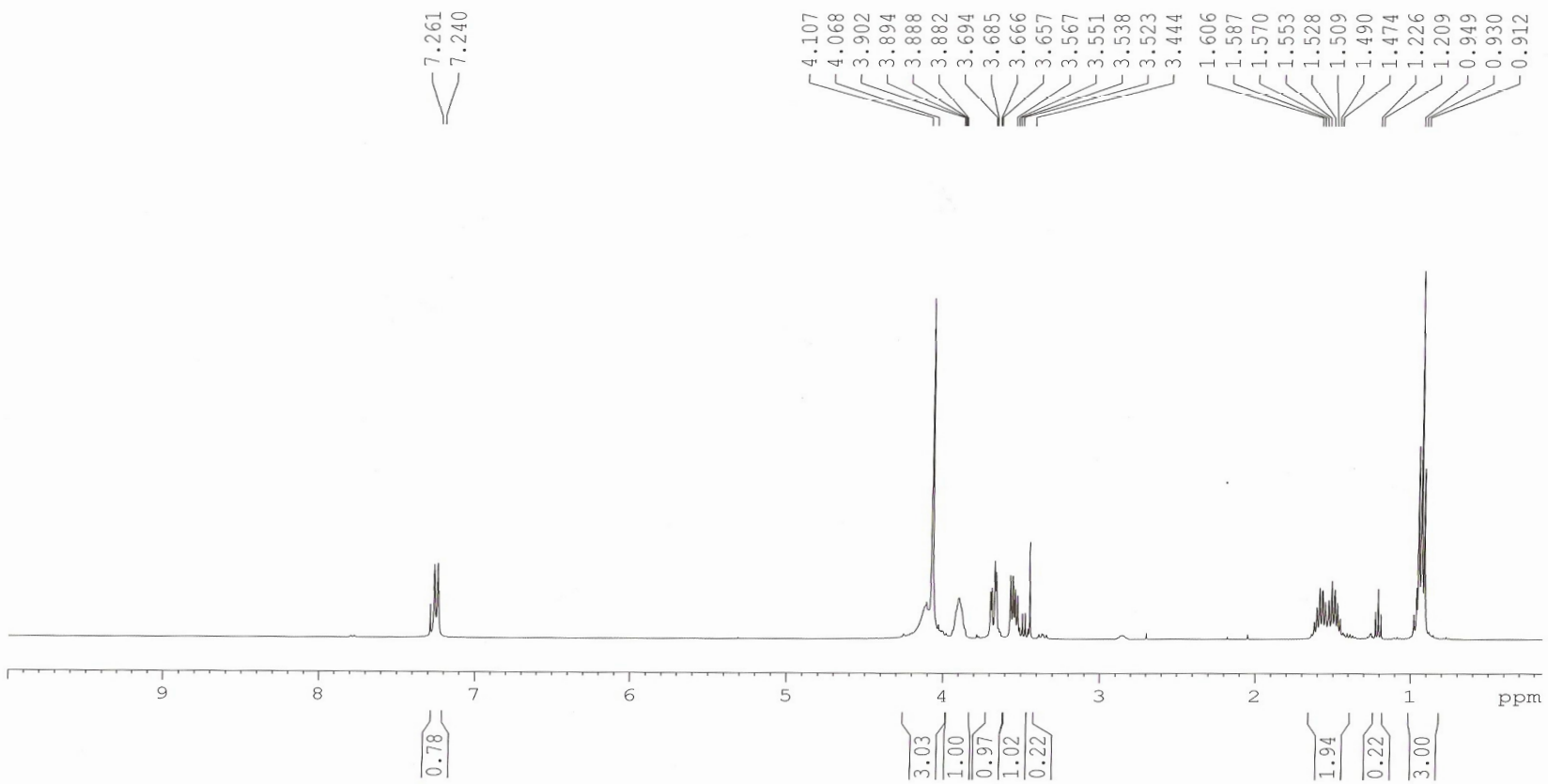
Bu çalışmada yüksek seyreltik ortam tekniğiyle diglikolikasitdiklorür ve kiral diamitdiollerden çıkarak diamit-diester grupları içeren üçü yeni olmak üzere toplam dört makrosiklik ((S,S)-4, (S,S)-5, (S,S)-6, (R,R)-2) sentezlenmiştir. Literatürdeki mevcut hazırlama prosedürlerine göre, kiral amitdiollerin hazırlama prosedürleri basitleştirilip, sentetik açıdan avantaj sağlanmıştır. Bu makrosikliklerin primer alkil amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma özellikleri ^1H NMR titrasyon tekniğiyle incelenmiştir. Bu makrosiklikler kısa sentetik bir düzende kolayca hazırlanmış ve amino alkol kısmındaki basit değişikliklerle yüksek modülerlik sağlanmıştır. Sentezlenen bu makrosikliklerde amit ve ester gruplarının bir arada oluşu, yapıya yalnız bağlanma işlevselliği kazandırmakla kalmayıp; aynı zamanda tanıma için gerekli olan kiral çevre de sağlar.

Sonuç olarak, sentezlenen bu yeni amit ester işlevselli makrosikliklerin, yüksek bağlanma eğilimleri yanında, kiral amin tuzlarına karşı enantiyomerik ayırteçilik gösterdikleri saptanmıştır. Çalışmamızda enantiyomerik tanımanın; kiral kavitenin büyüklüğü yanında, sterik engelleyici yan kollarda dallanmanın stereojenik merkeze yakın ve yan kolda da kiralitenin olması tanıma faktörü olan ERF'yi artırdığı; (S,S)-4 makrosiklik amidi ile konunun R izomerine karşı 91:9'luk iyi bir enantiyomerik tanıma elde edilmiştir.

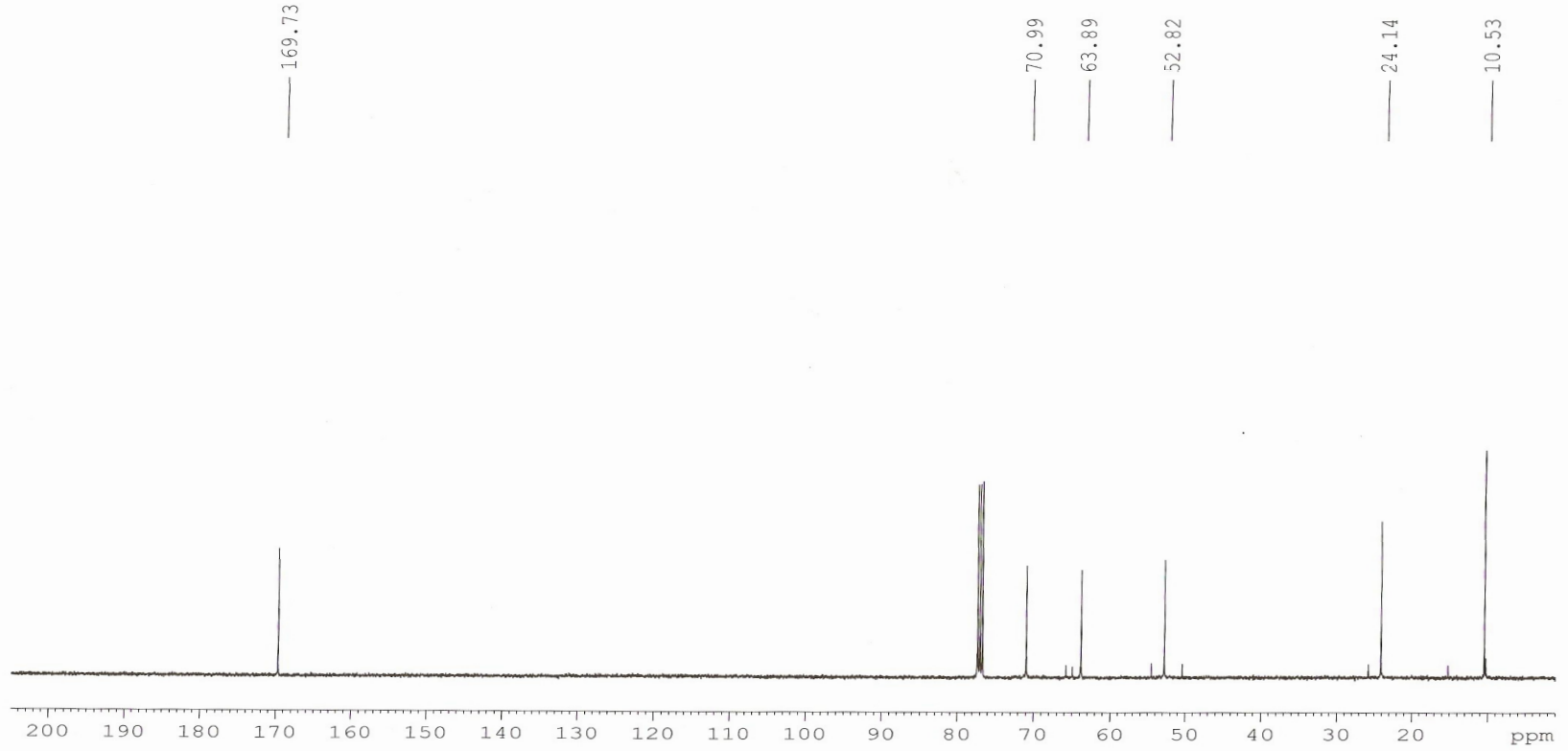
5. SPEKTRUMLAR



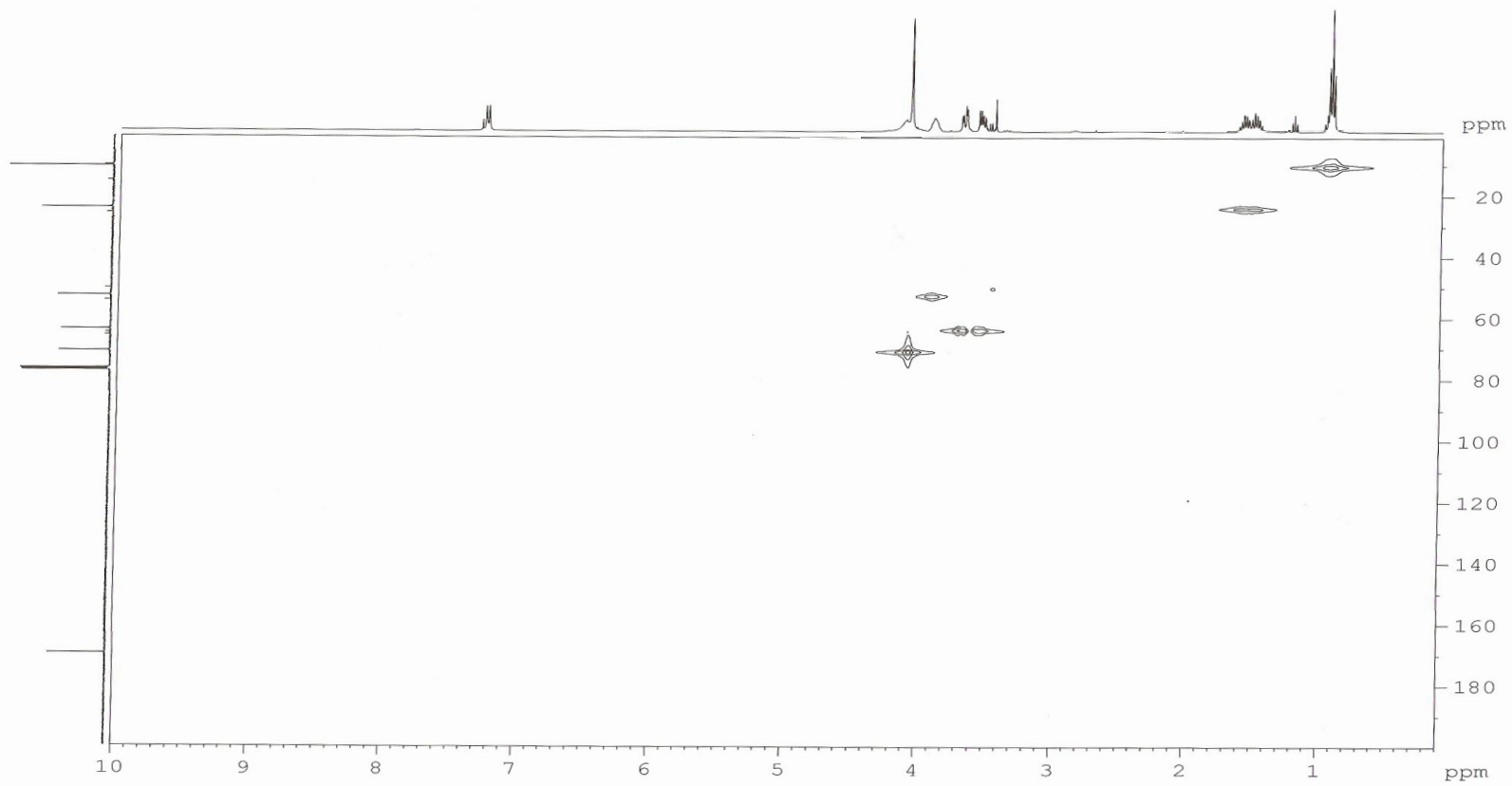
(*R,R*)-1 amitdiolünün KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



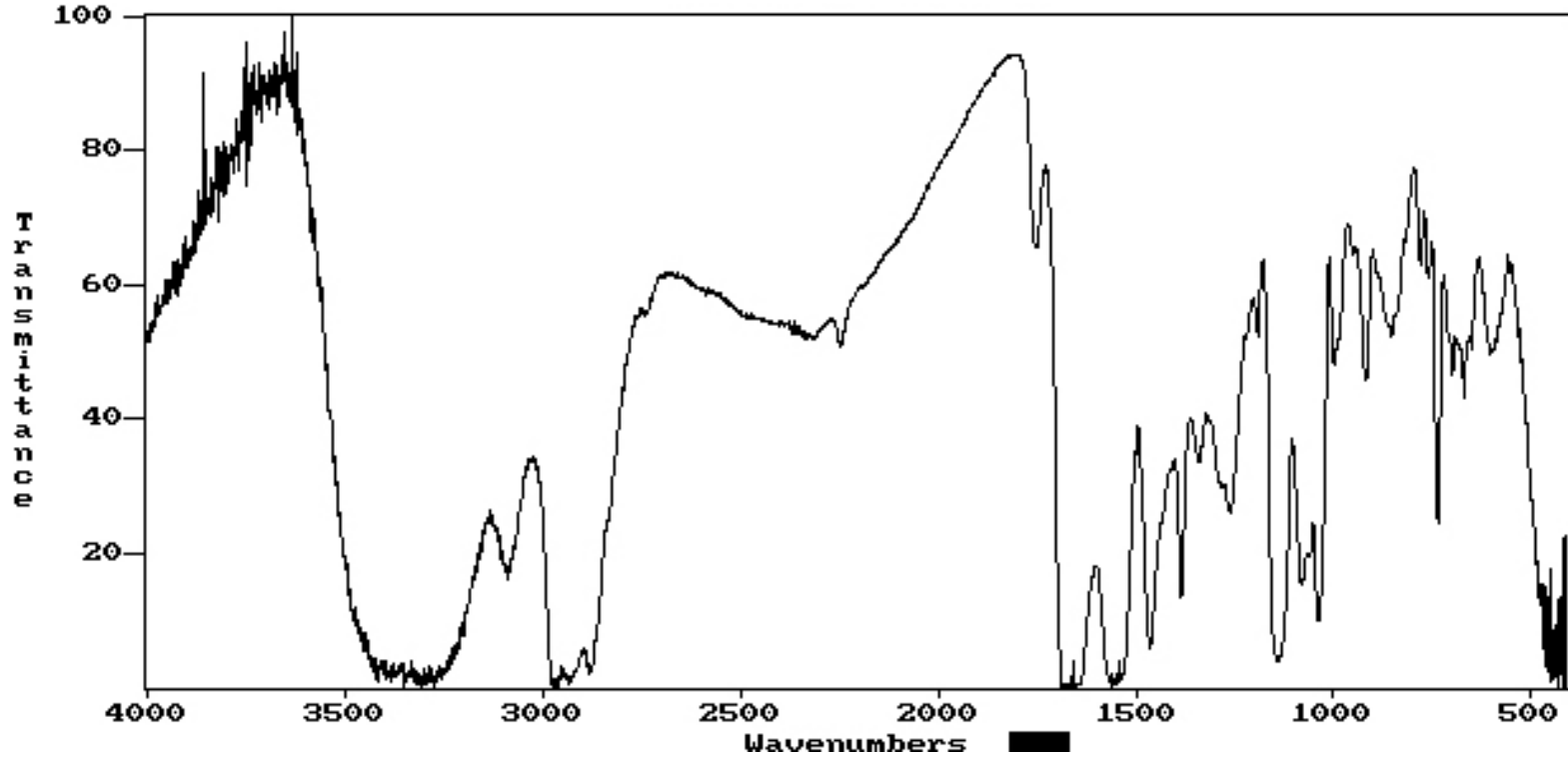
(*R,R*)-1 amitdiolünün CDCl₃ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



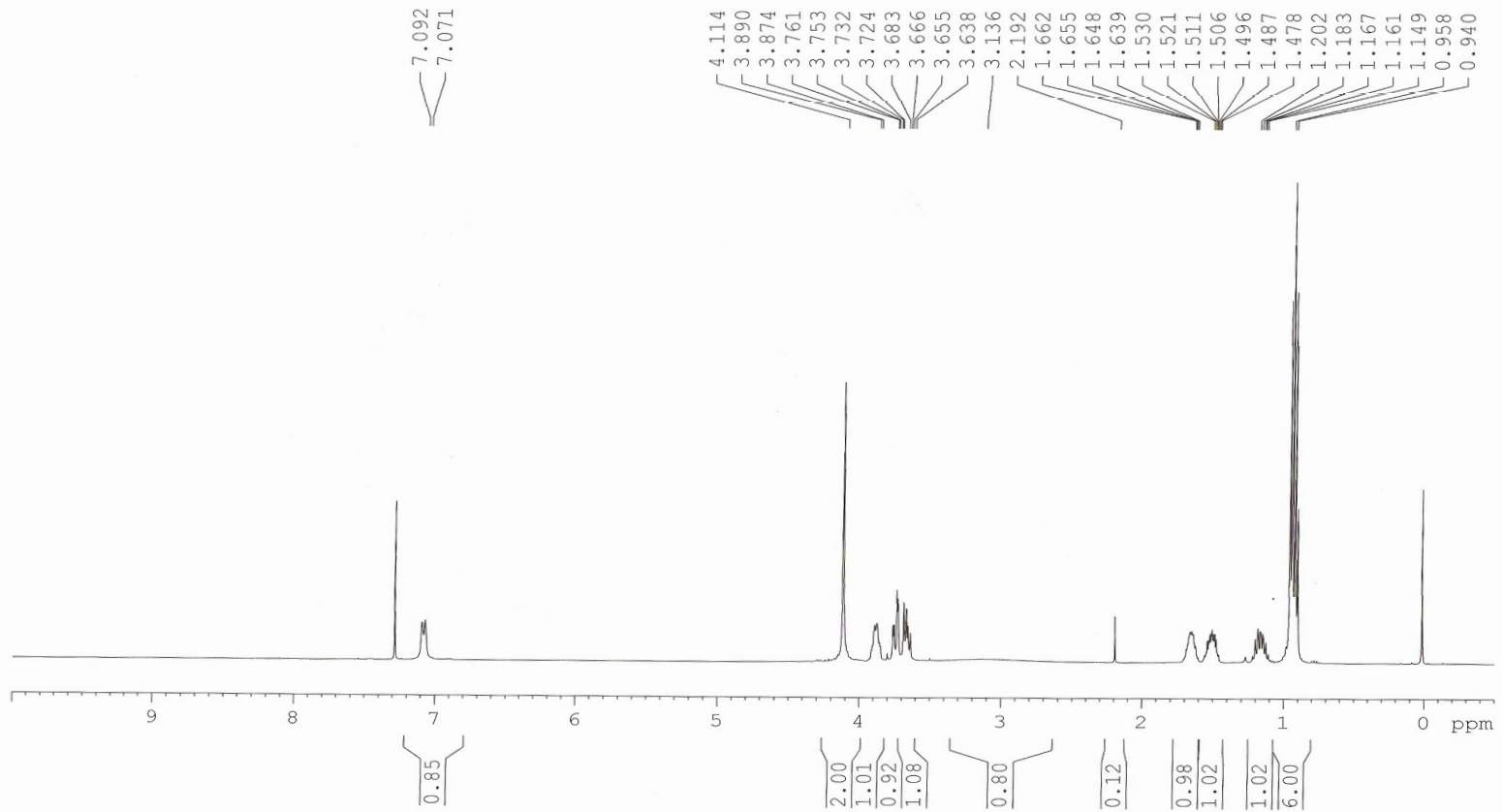
(R,R) -1-amitdiolünün CDCl_3 içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



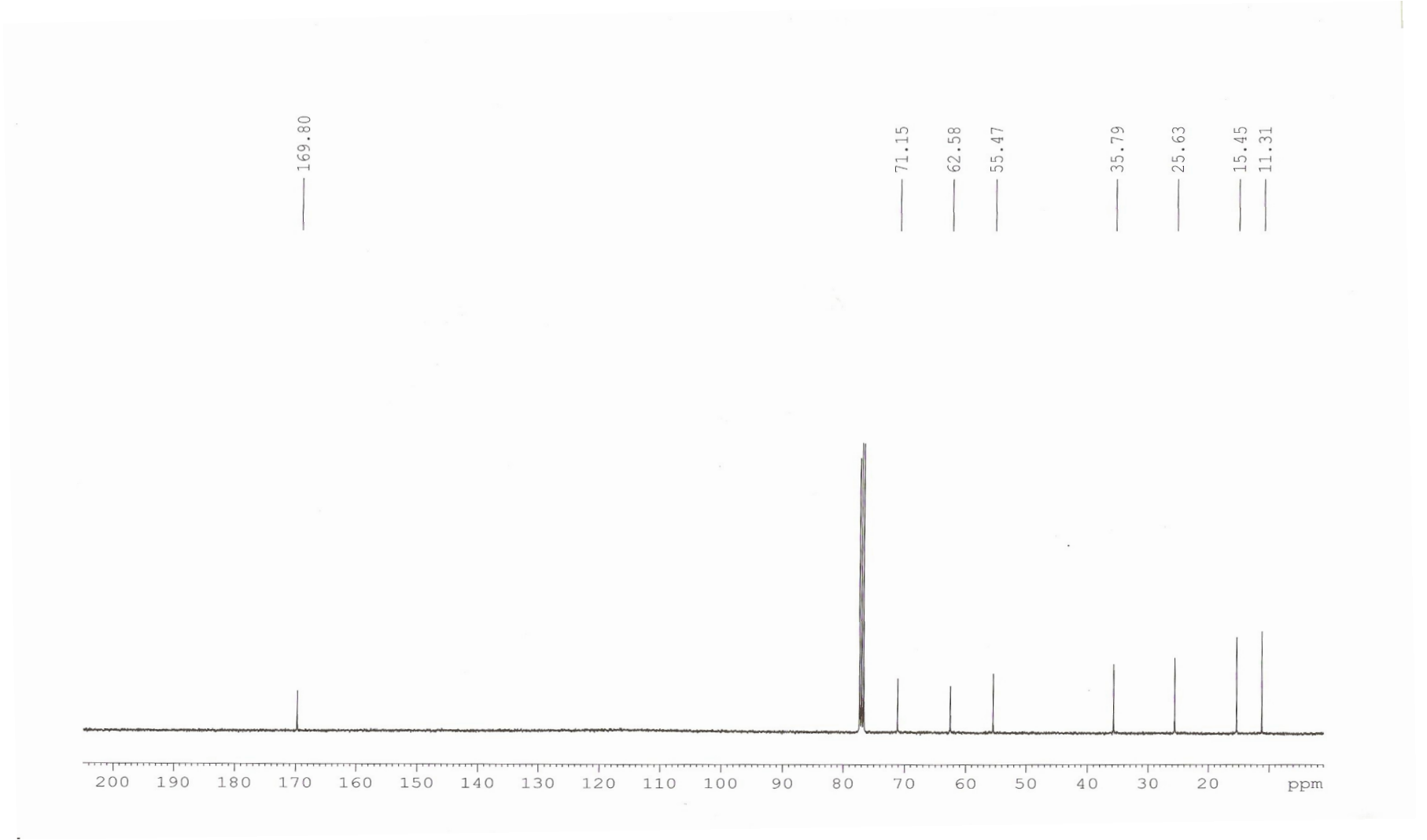
(*R,R*)-1 amitdiolünün ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



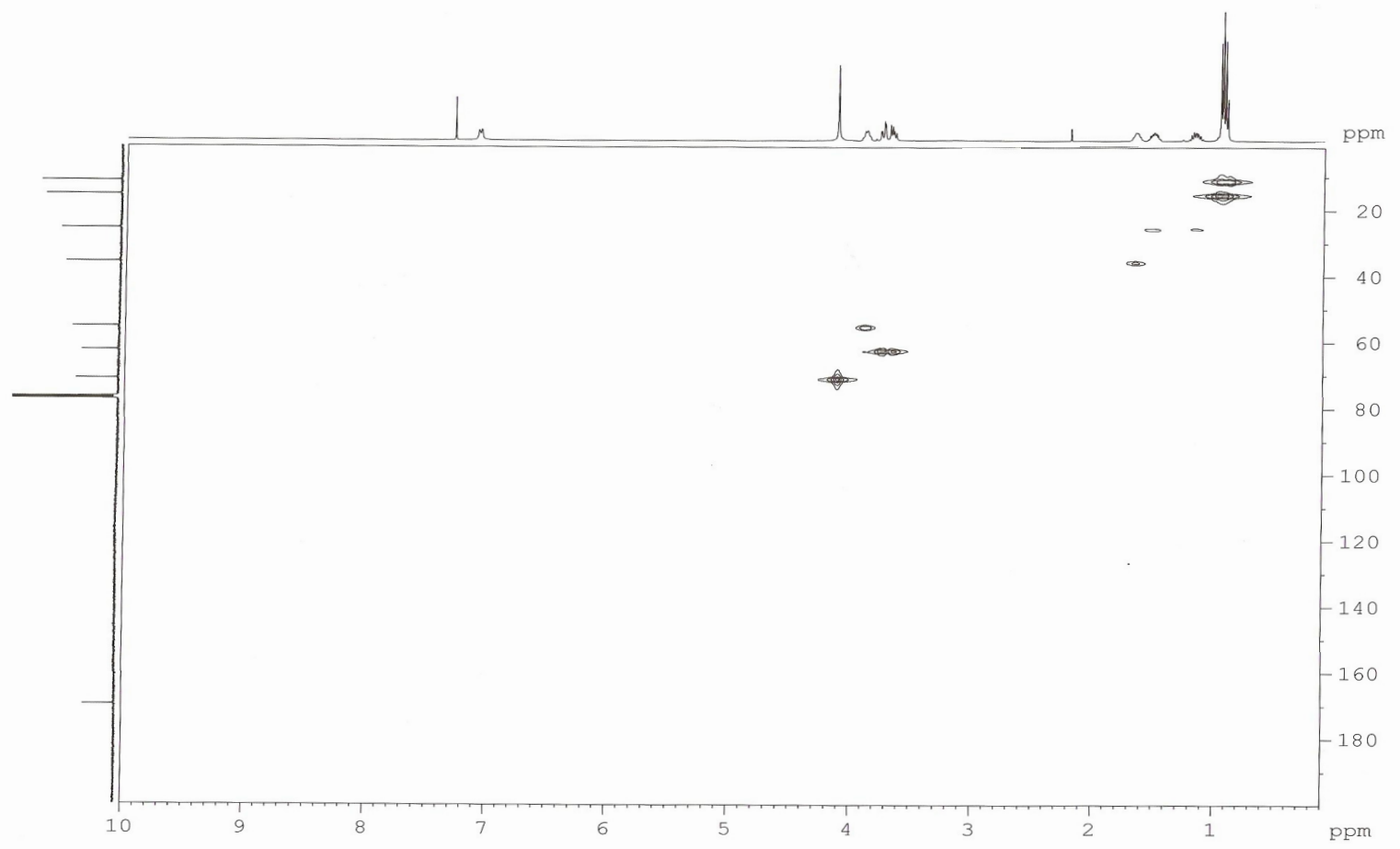
(*S,S*)-1 amitdiolünün KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



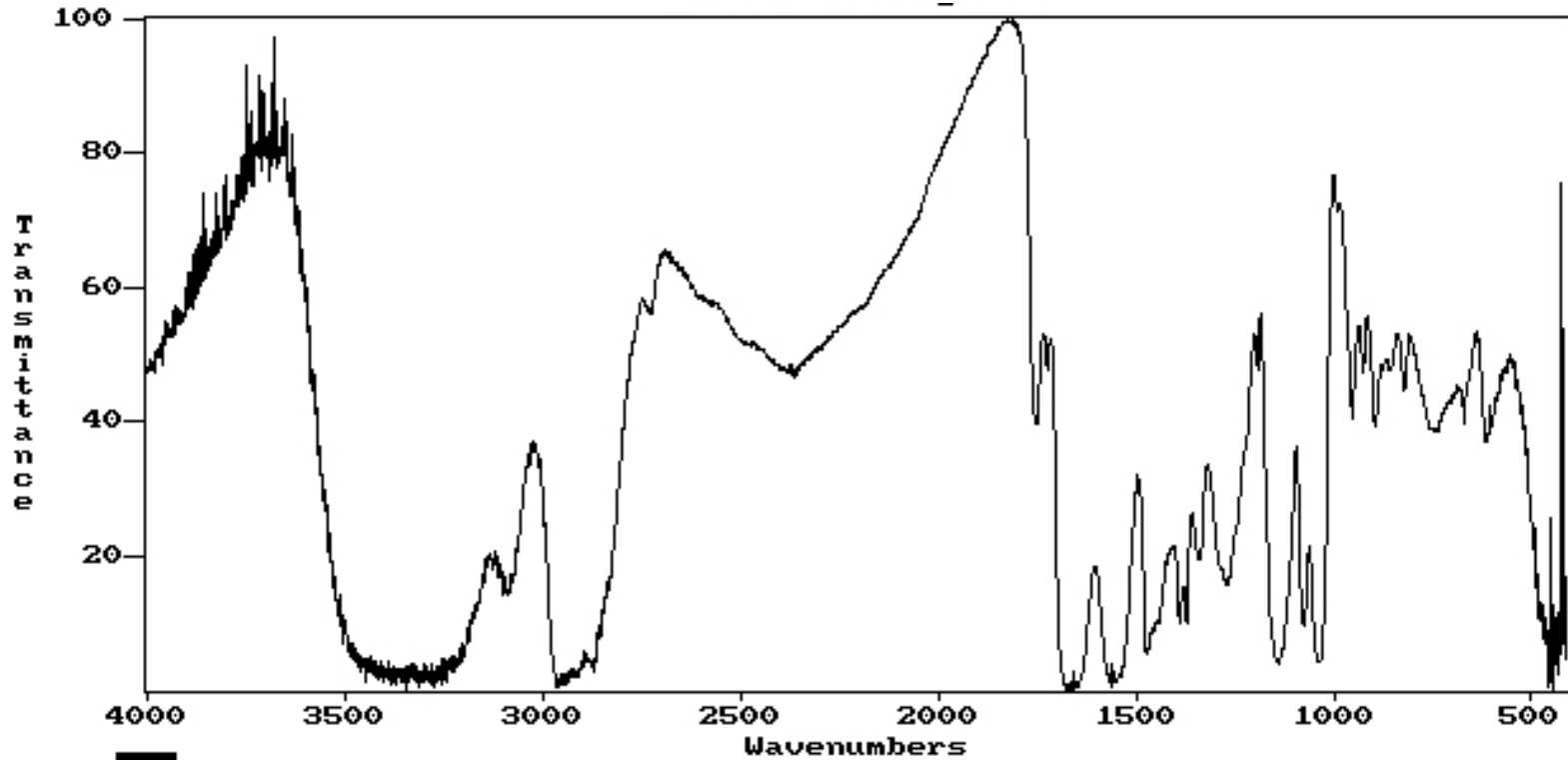
(*S,S*)-1-amitdiolünün CDCl_3 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^1H NMR spektrumu



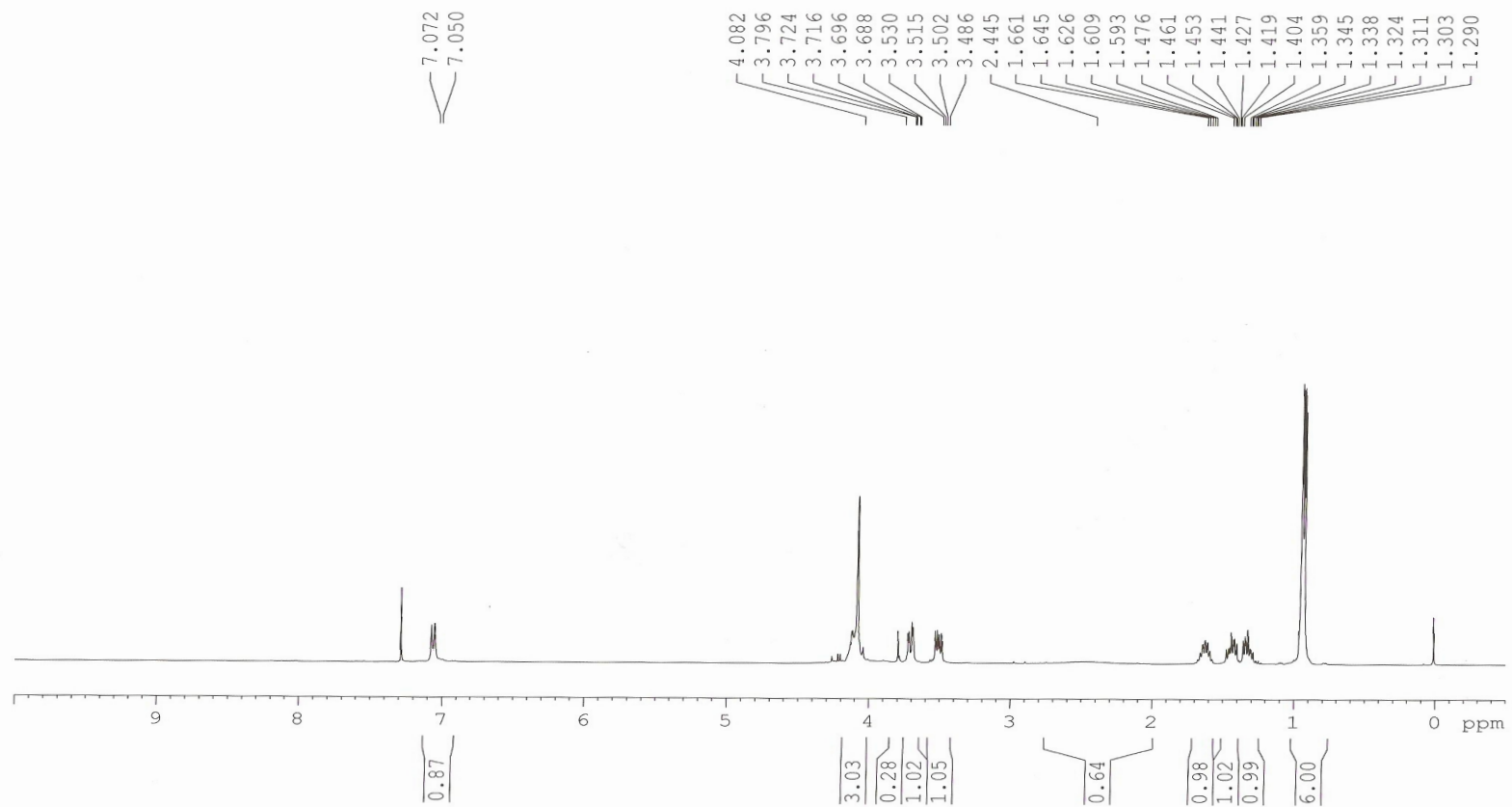
(S,S)-1-amitdiolünün CDCl_3 içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



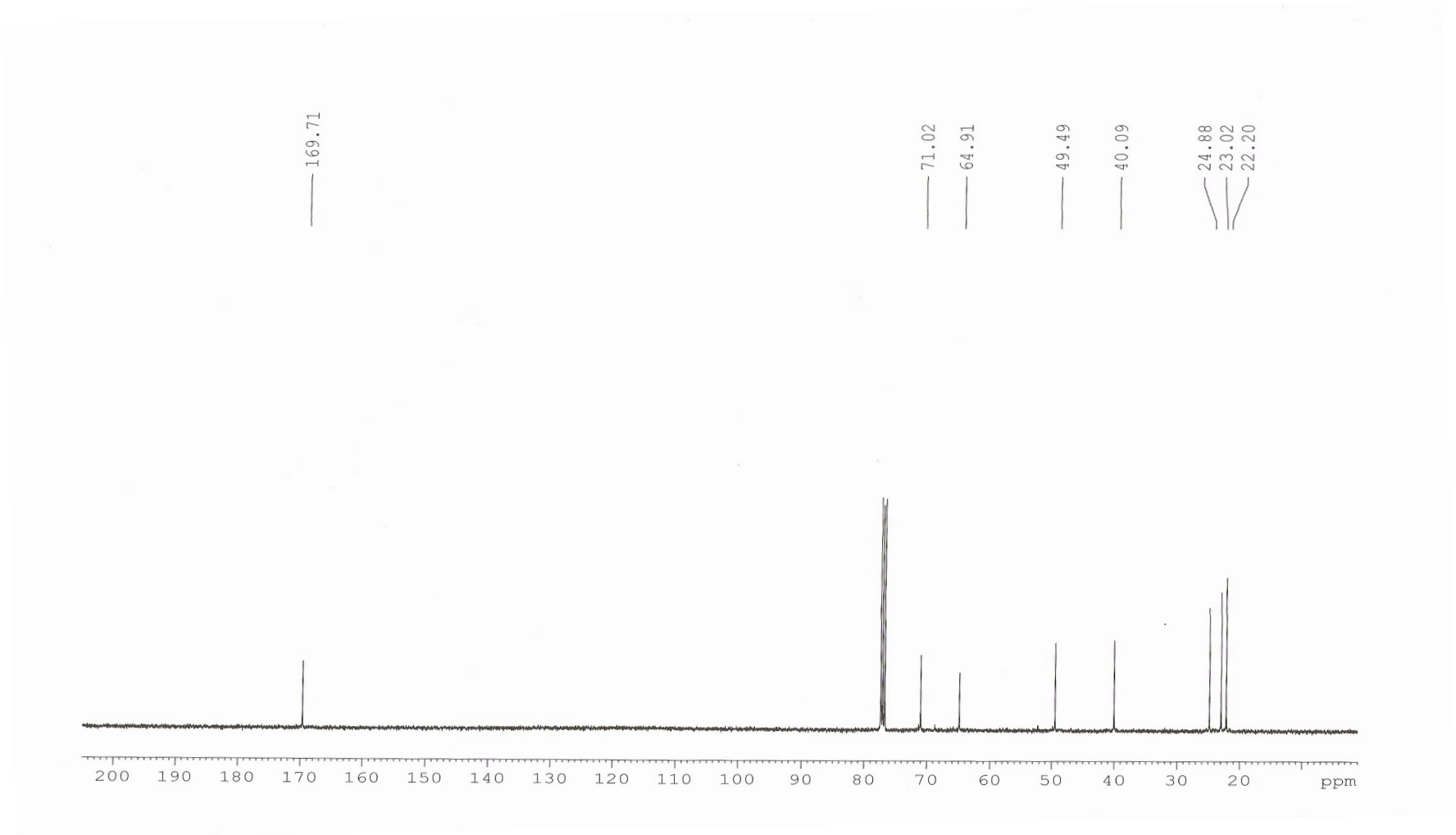
(*S,S*)-1 amitdiolünün ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



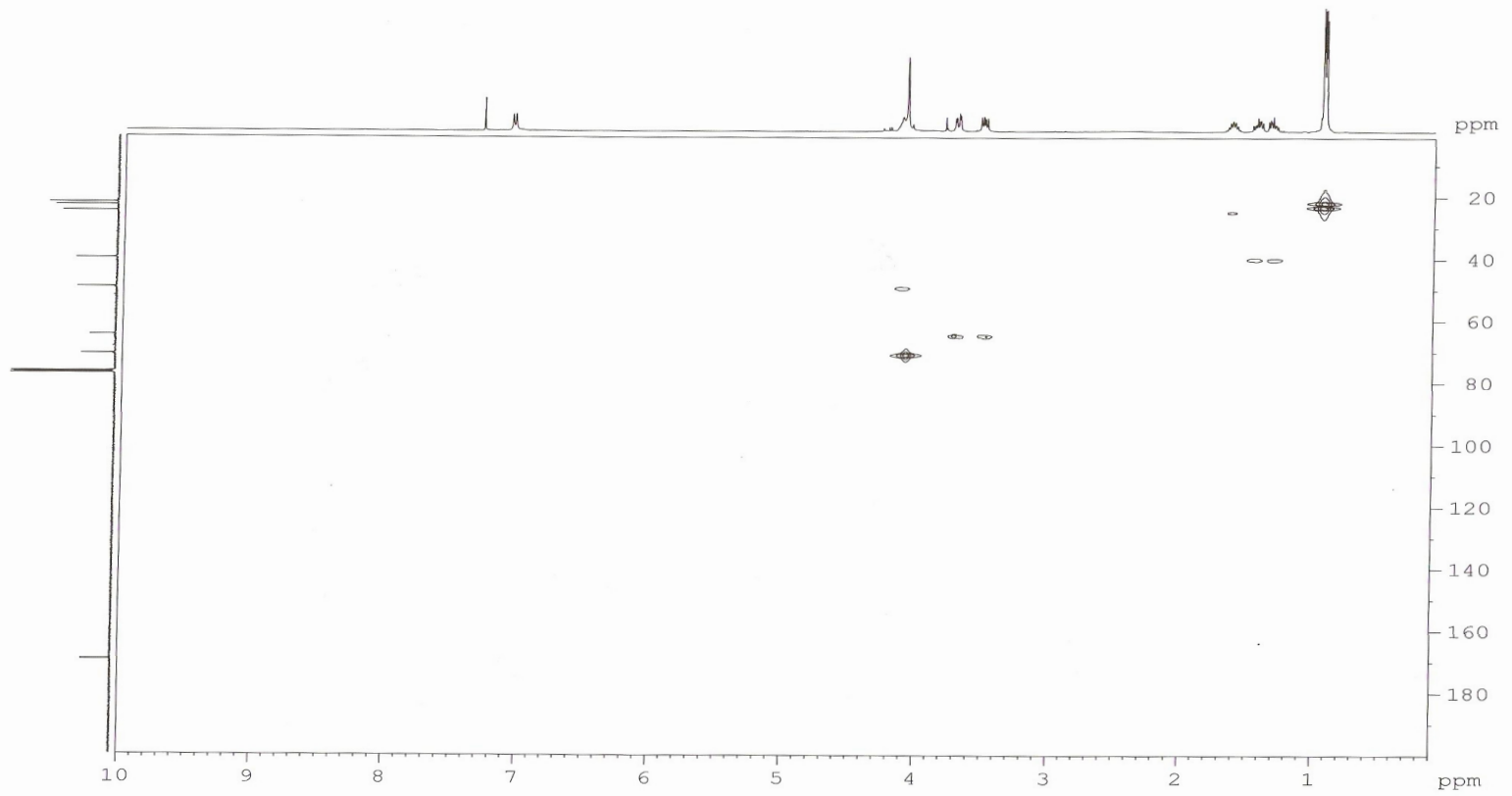
(*S,S*)-2 amitdiolünün KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



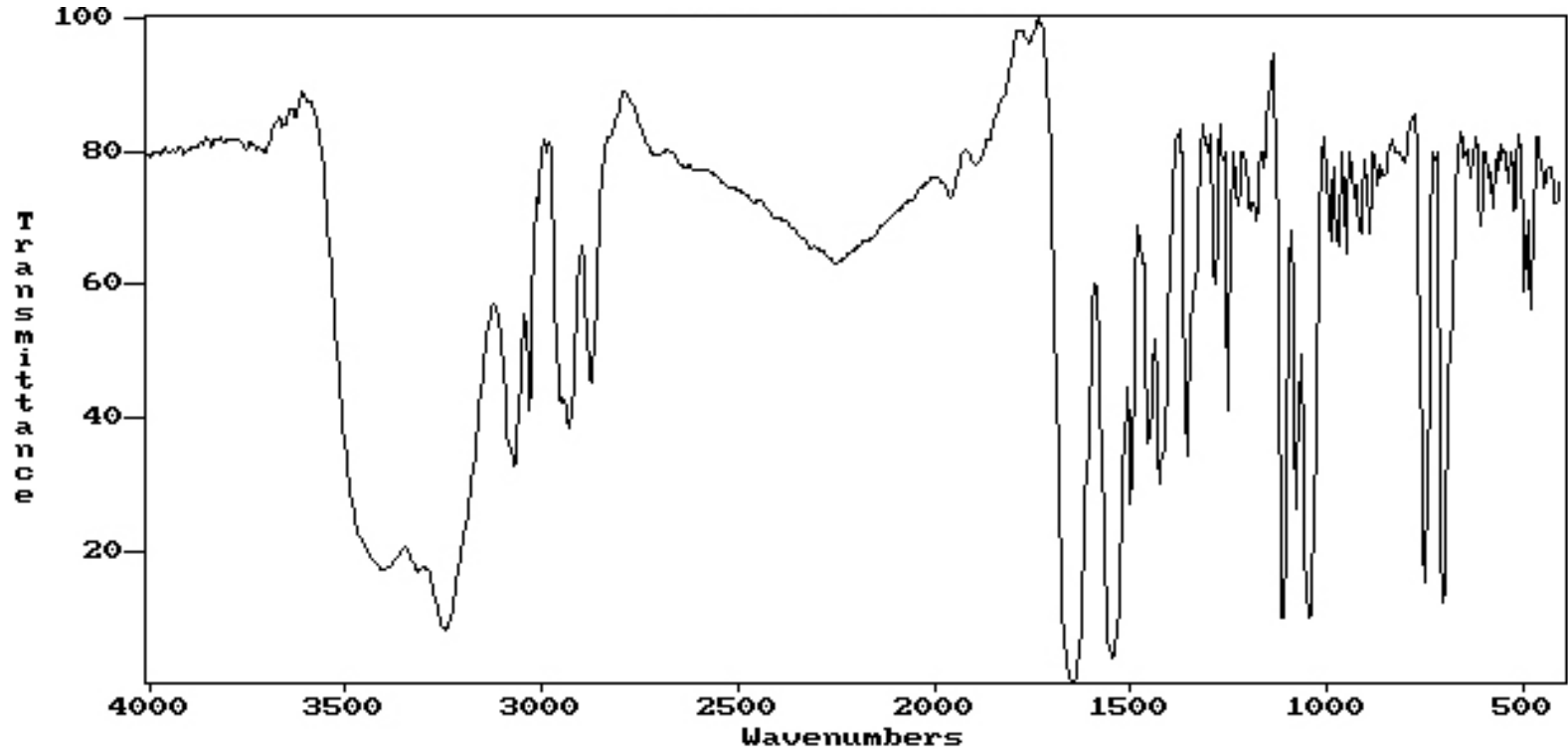
(*S,S*)-2-amitdiolünün CDCl_3 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^1H NMR spektrumu



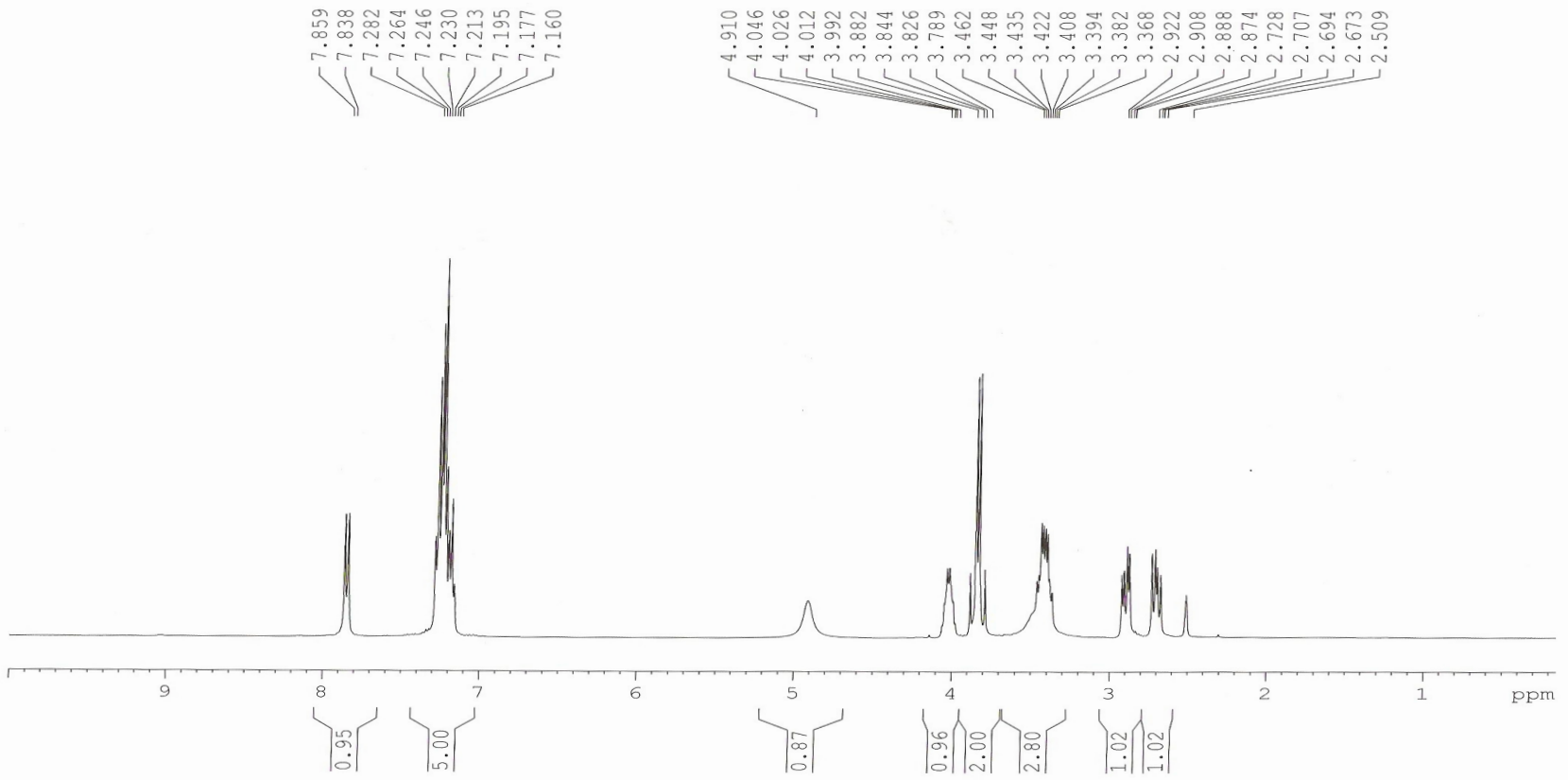
(*S,S*)-2-amitdiolünün CDCl_3 içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



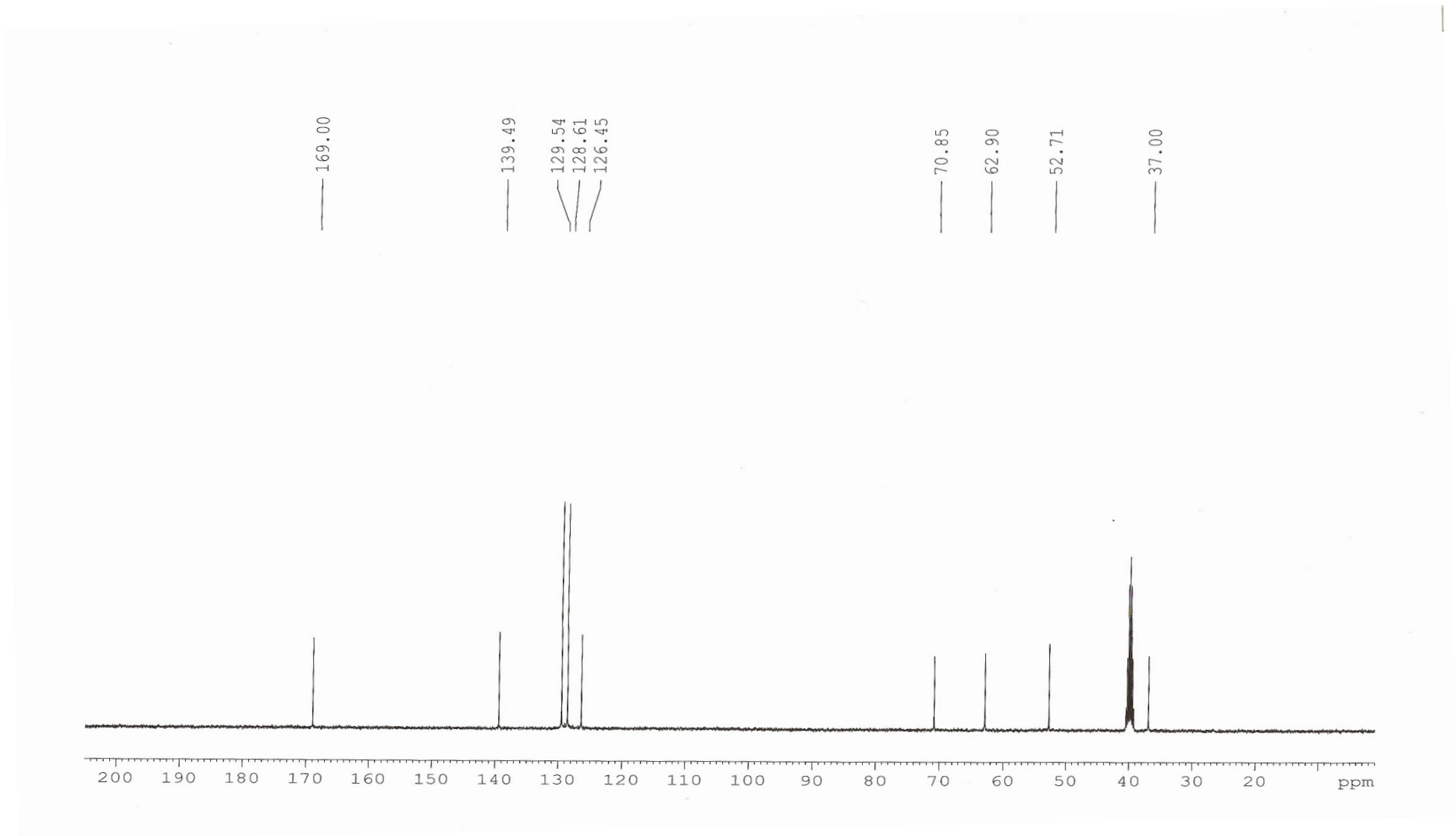
(*S,S*)-2 amitdiolünün ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



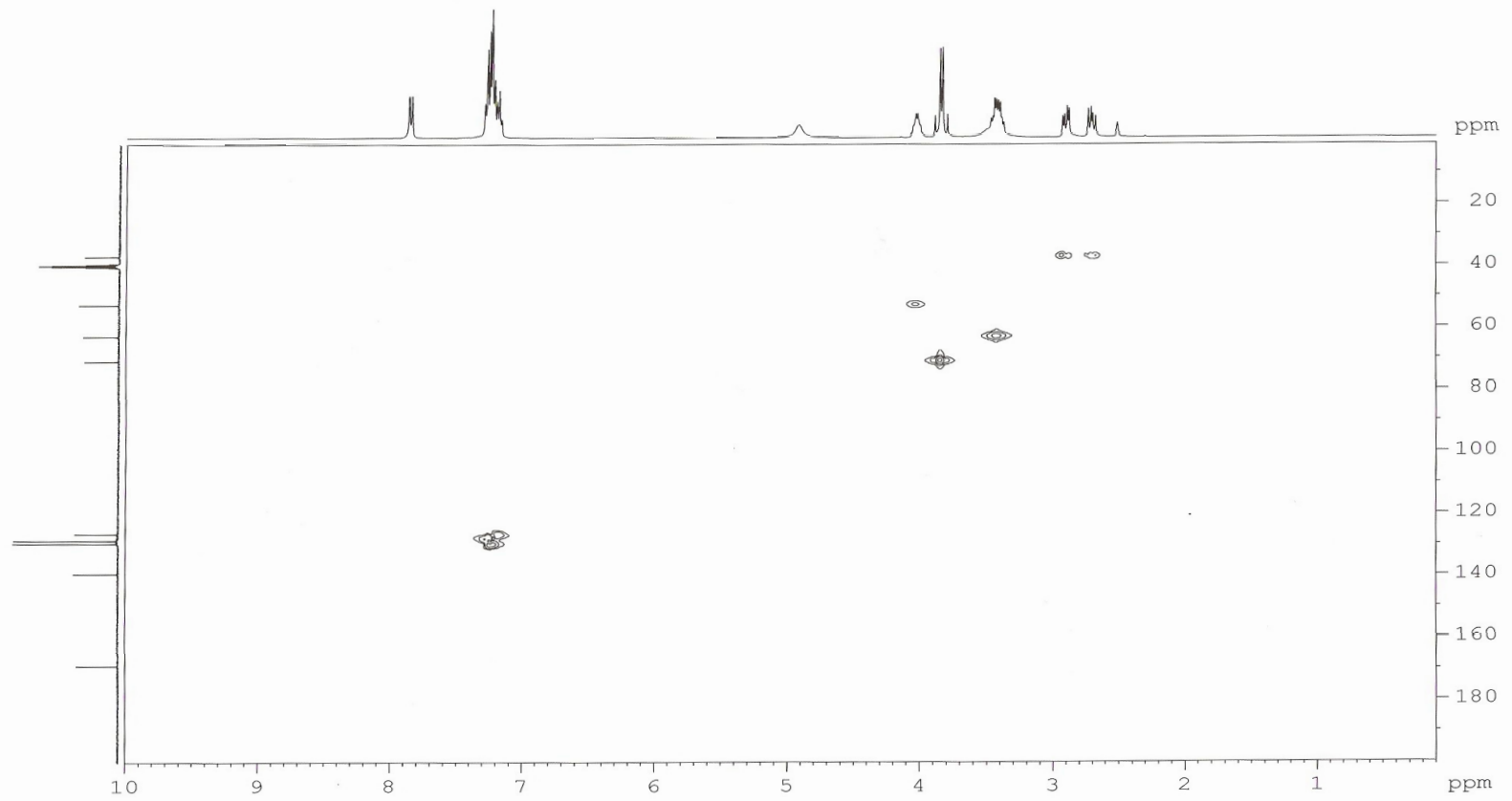
(*S,S*)-3-amitdiolünün KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



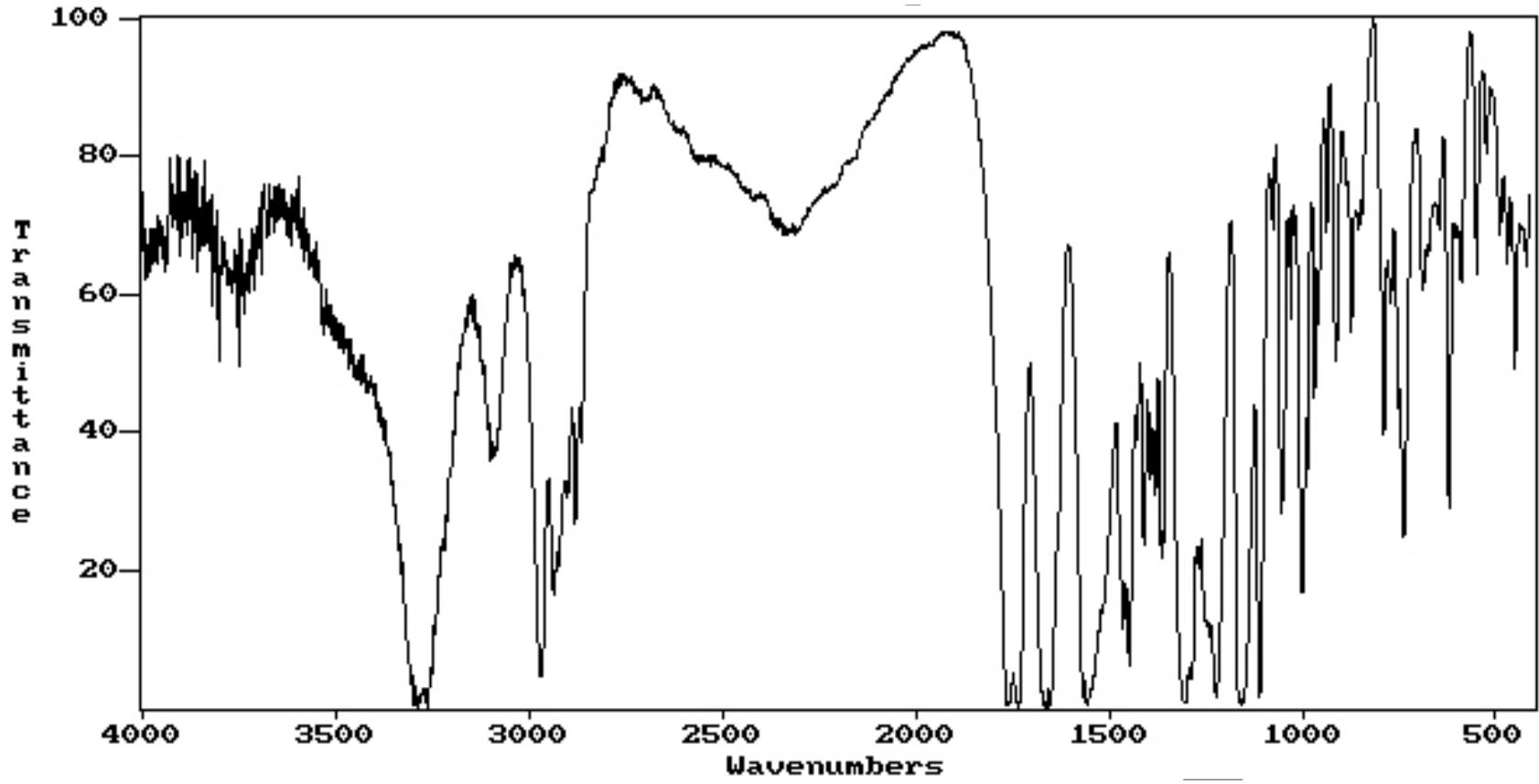
(*S,S*)-3 amitdiolünün DMSO₆ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



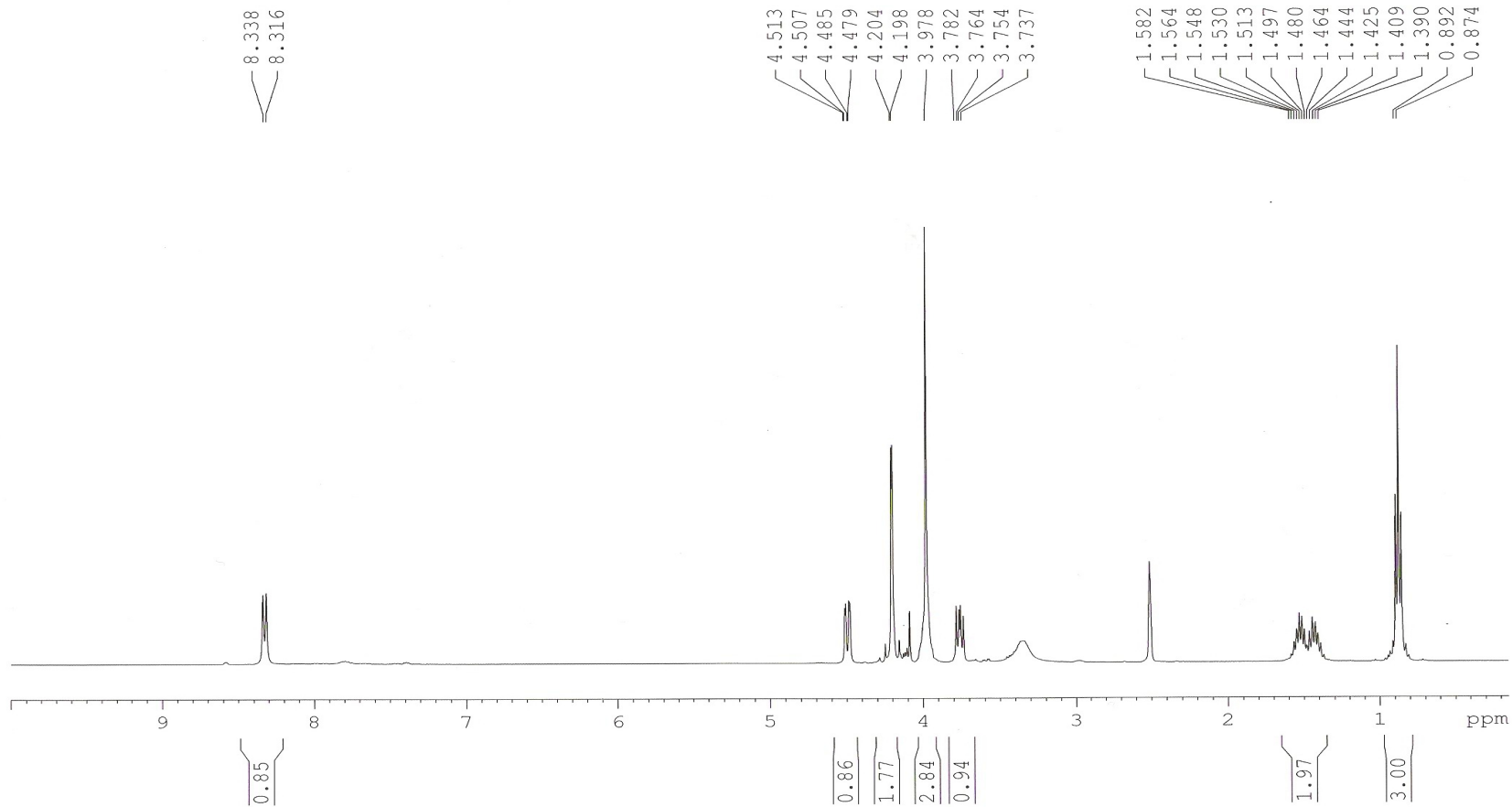
(*S,S*)-3 amitdiolünün DMSO-d_6 içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



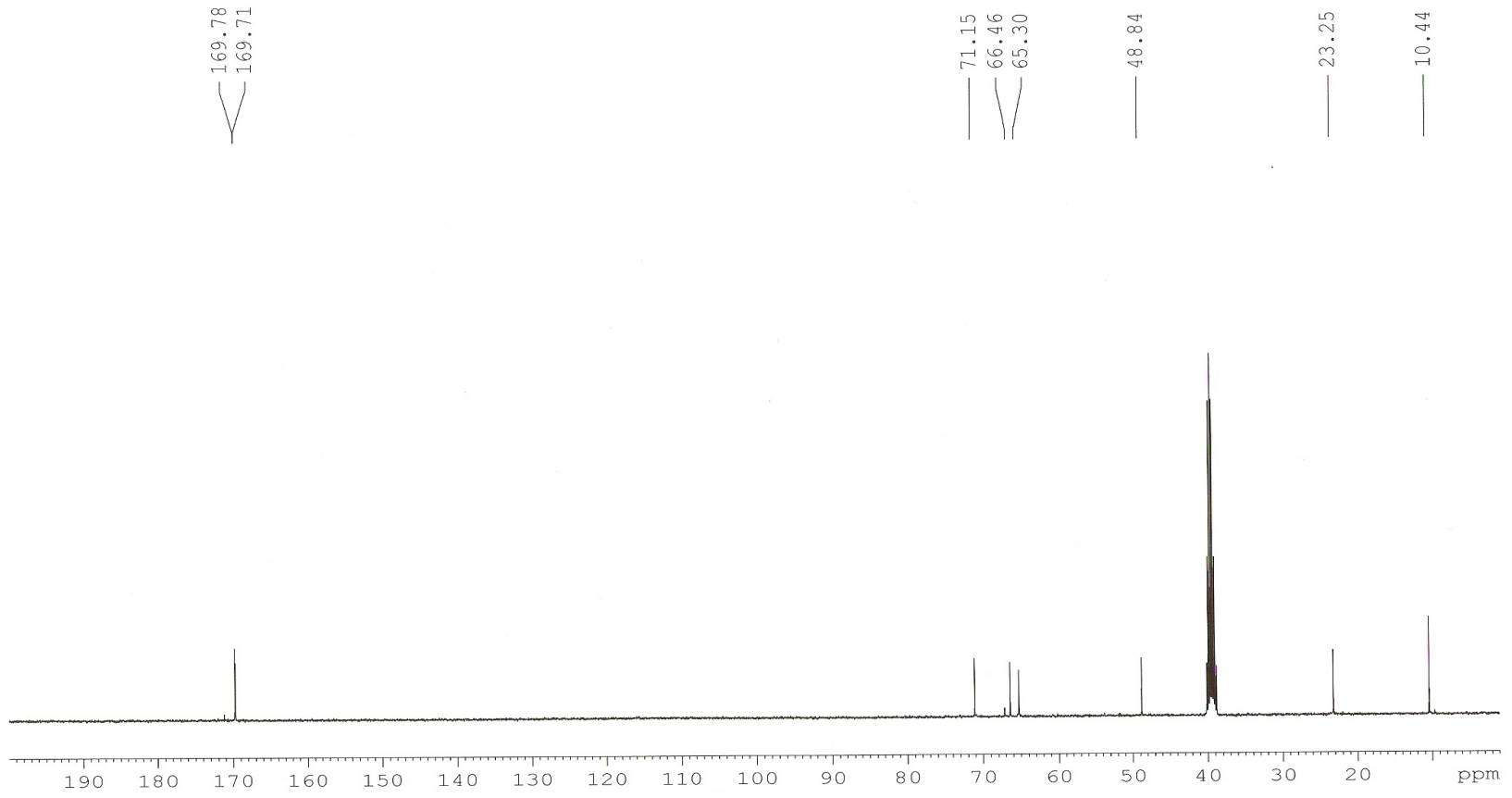
(*S,S*)-3 amitdiolünün ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



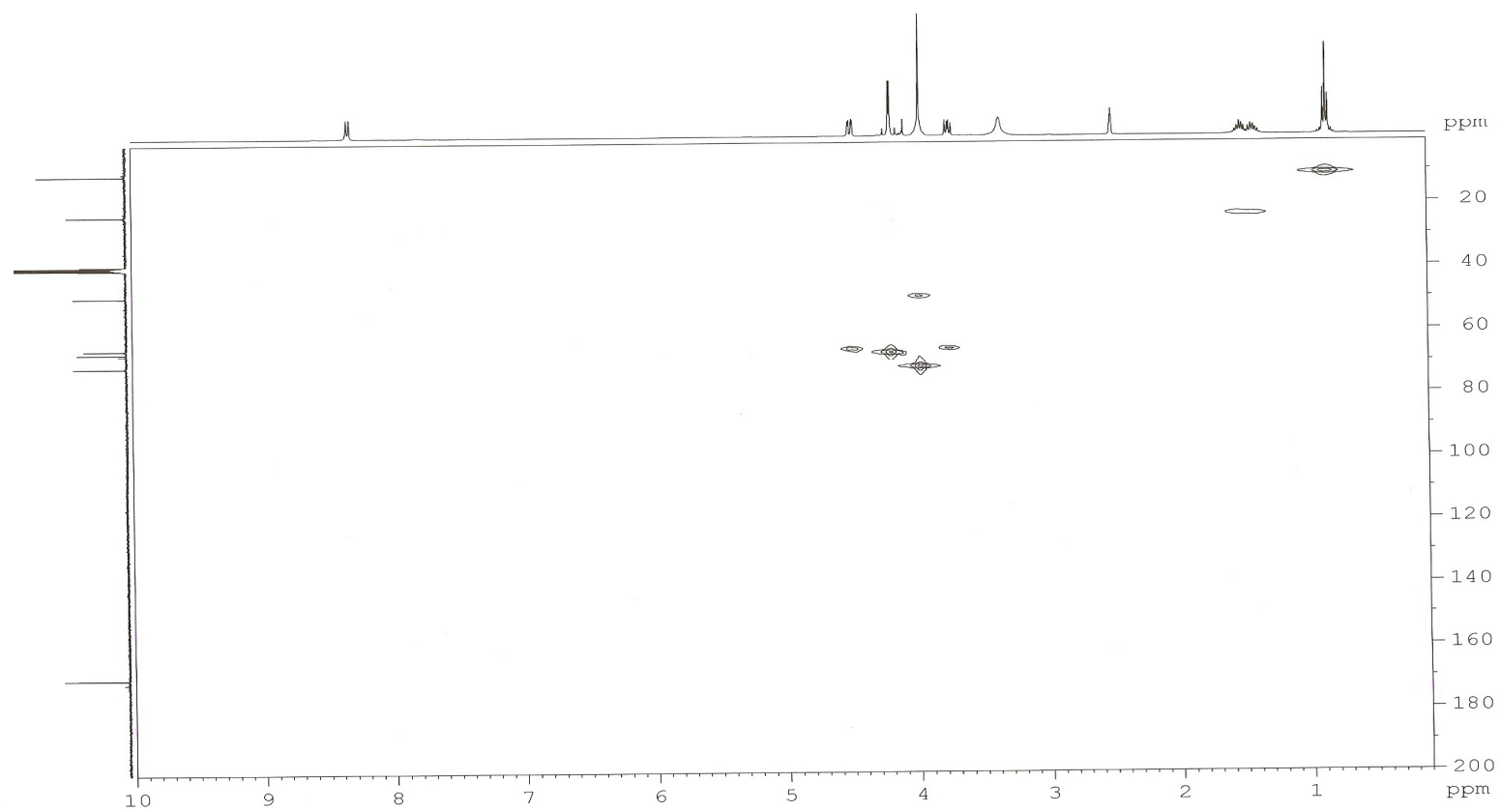
(*R,R*)-2 makrosikliğinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



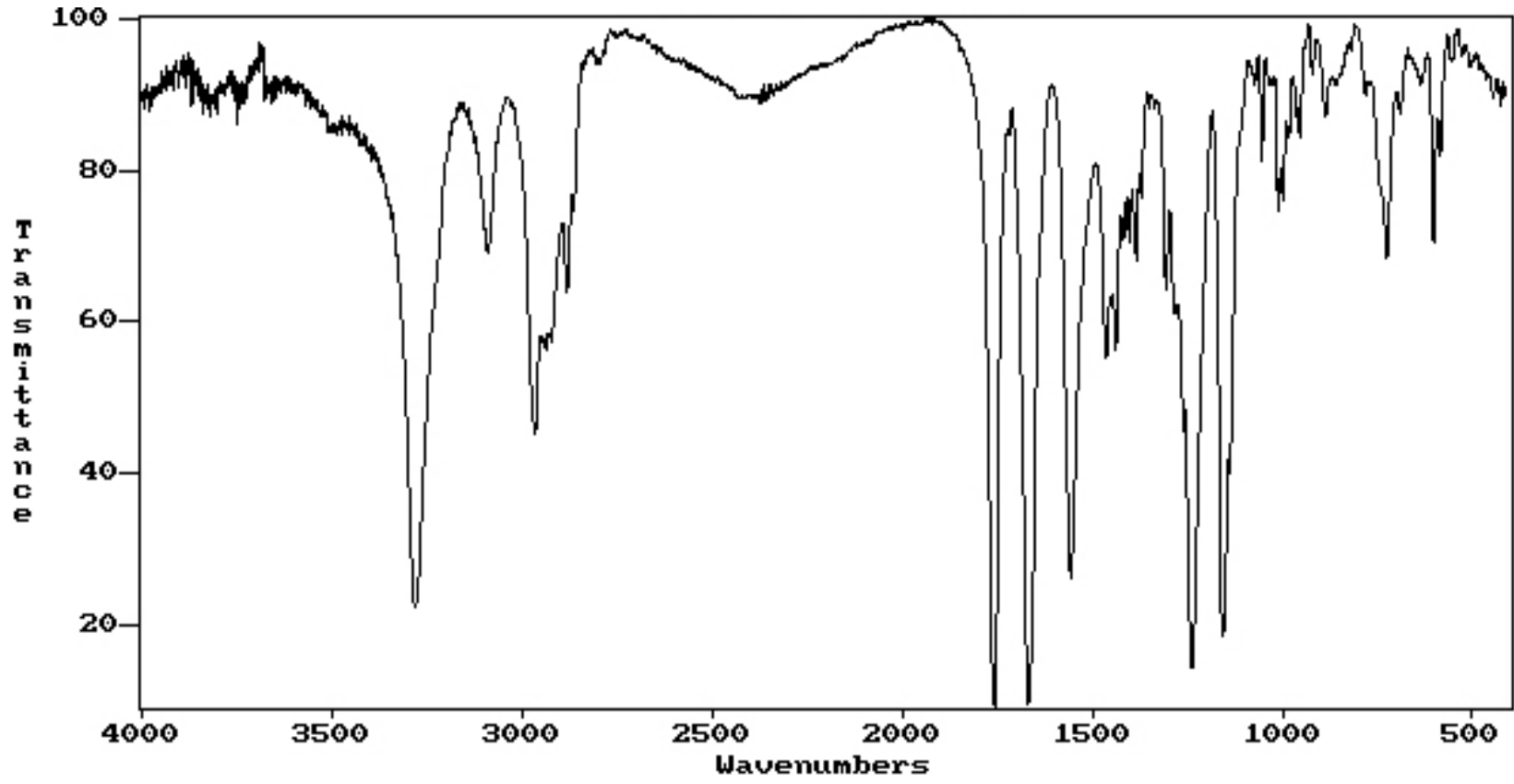
(*R,R*)-2 makrosikliğinin DMSO d_6 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ^1H NMR spektrumu



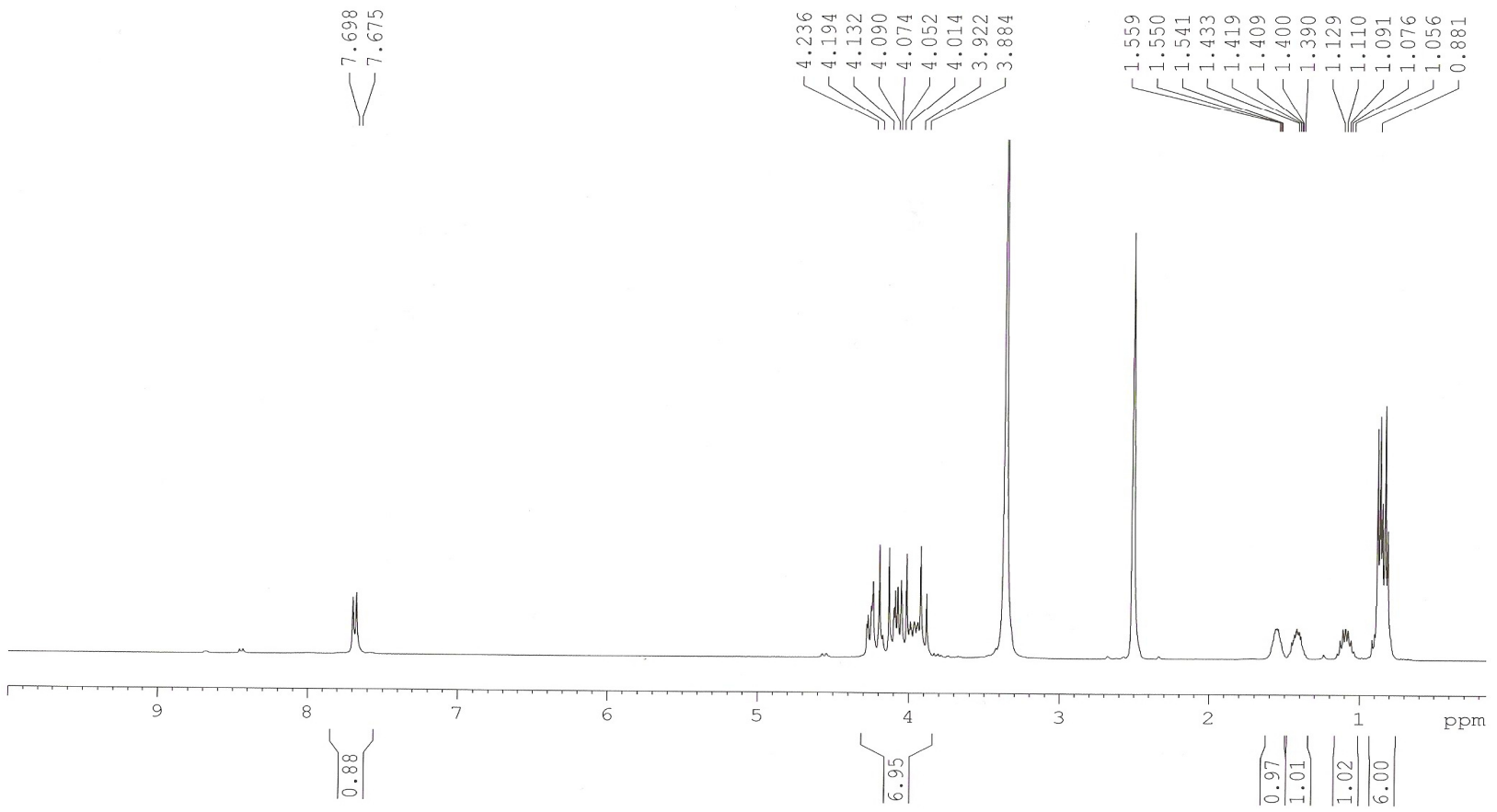
(R,R) -2 makrosikliğinin $\text{DMSO } d_6$ içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



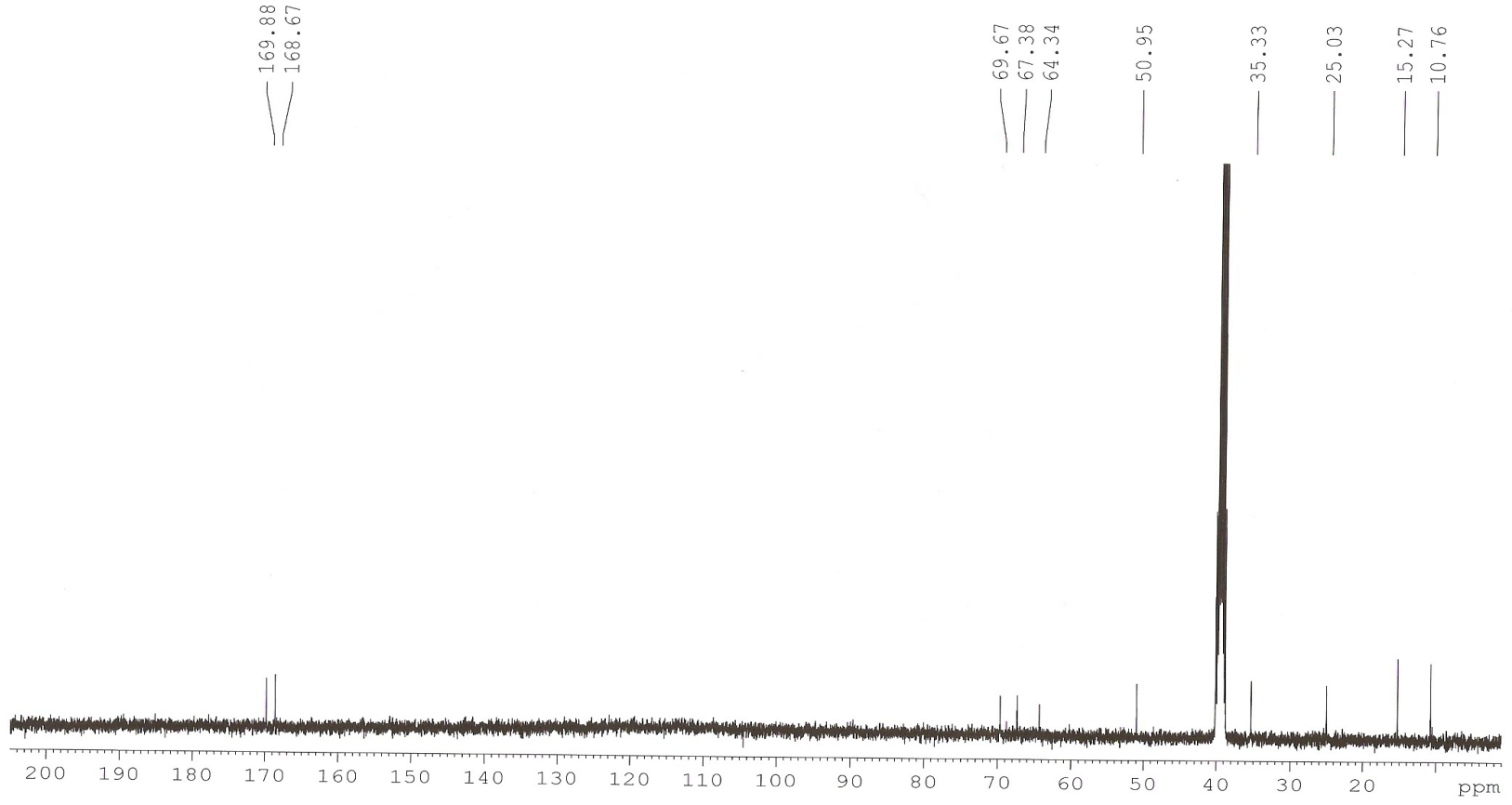
(*R,R*)-2 makrosikliĝinin ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



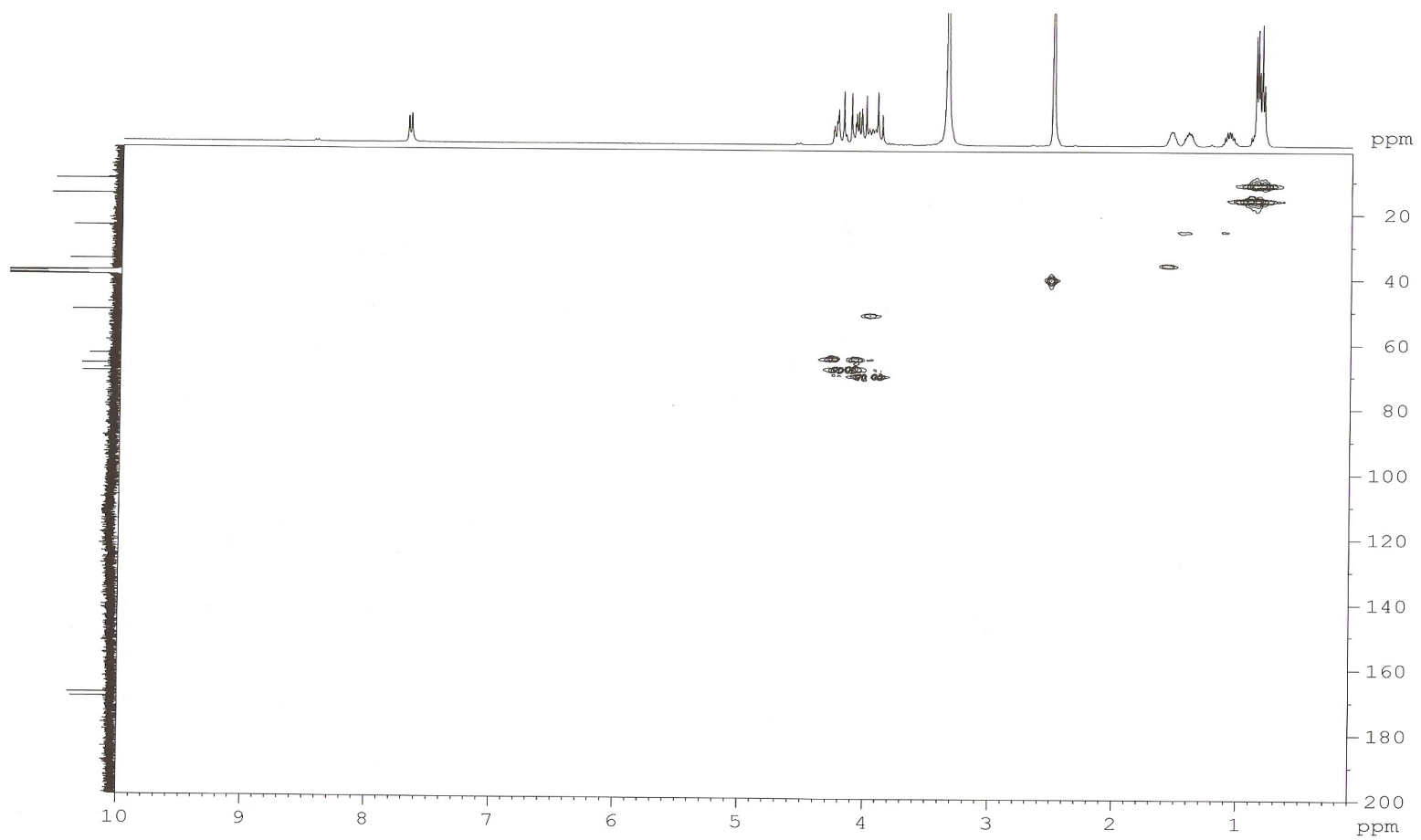
(*S,S*)-4 makrosiklinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



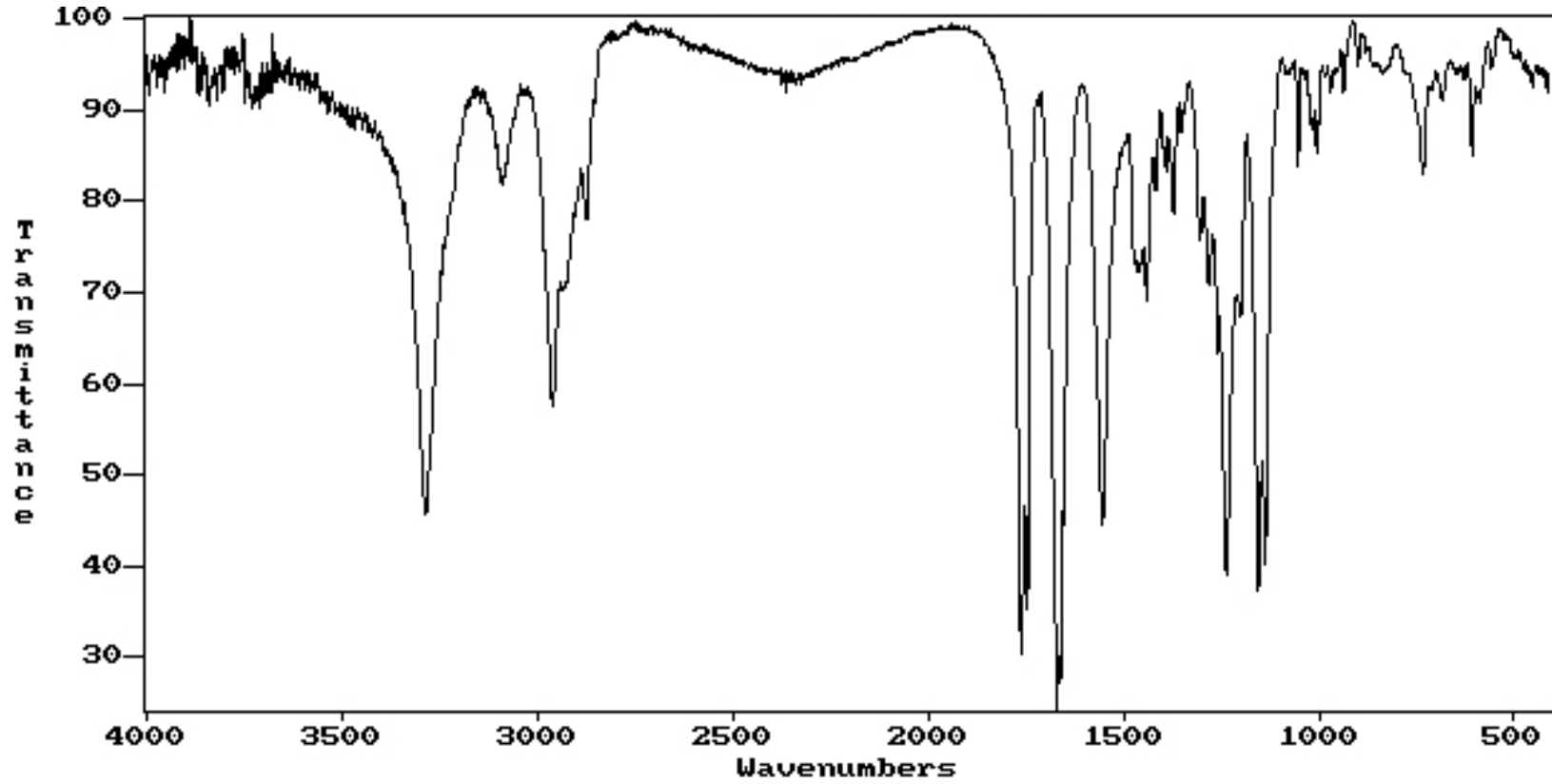
(S,S)-4 makrosikliğinin DMSO₆ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



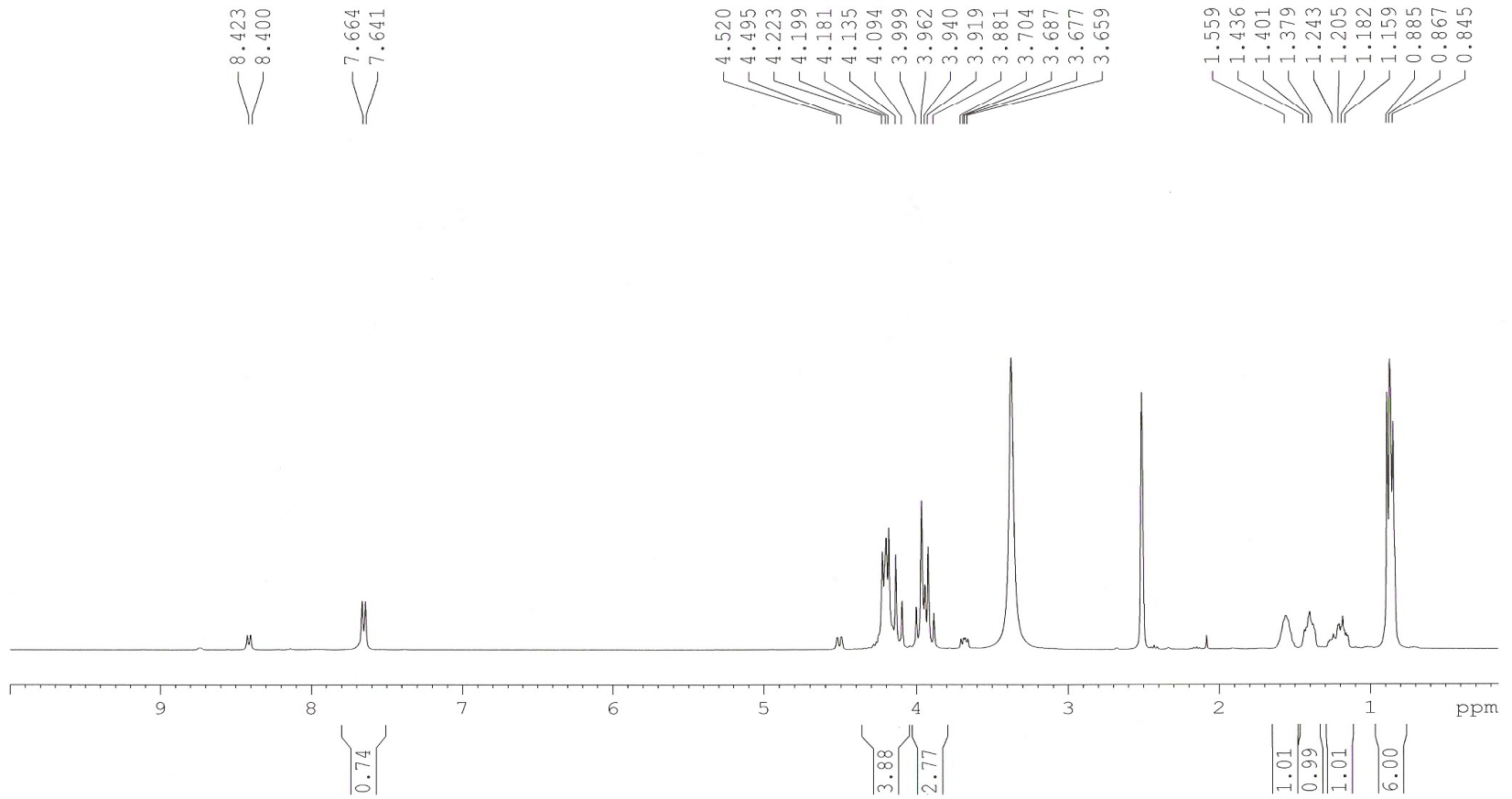
(*S,S*)-4 makrosikliğinin DMSO₆ içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ¹³C NMR spektrumu



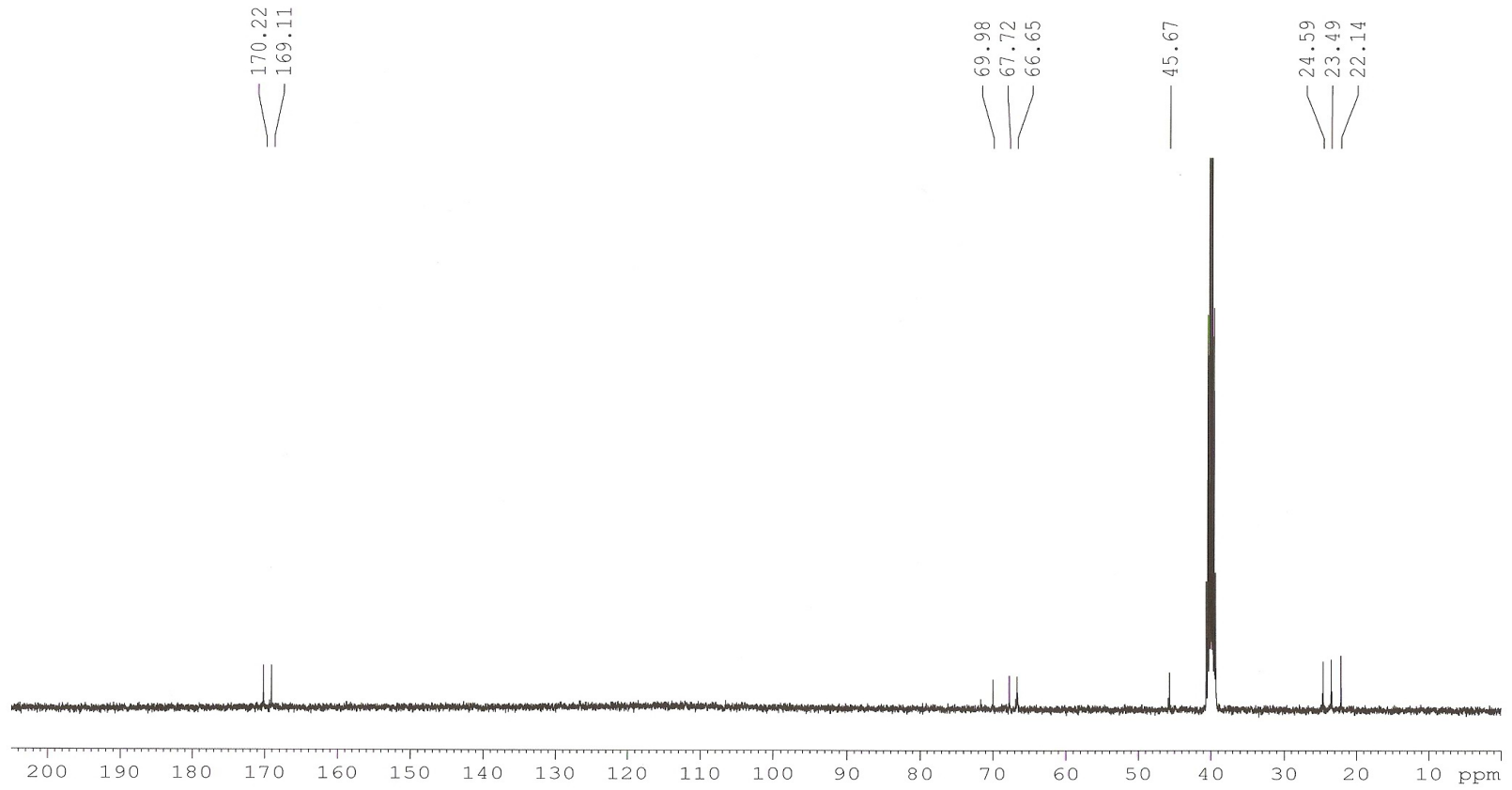
(*S,S*)-4 makrosikliĝinin ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



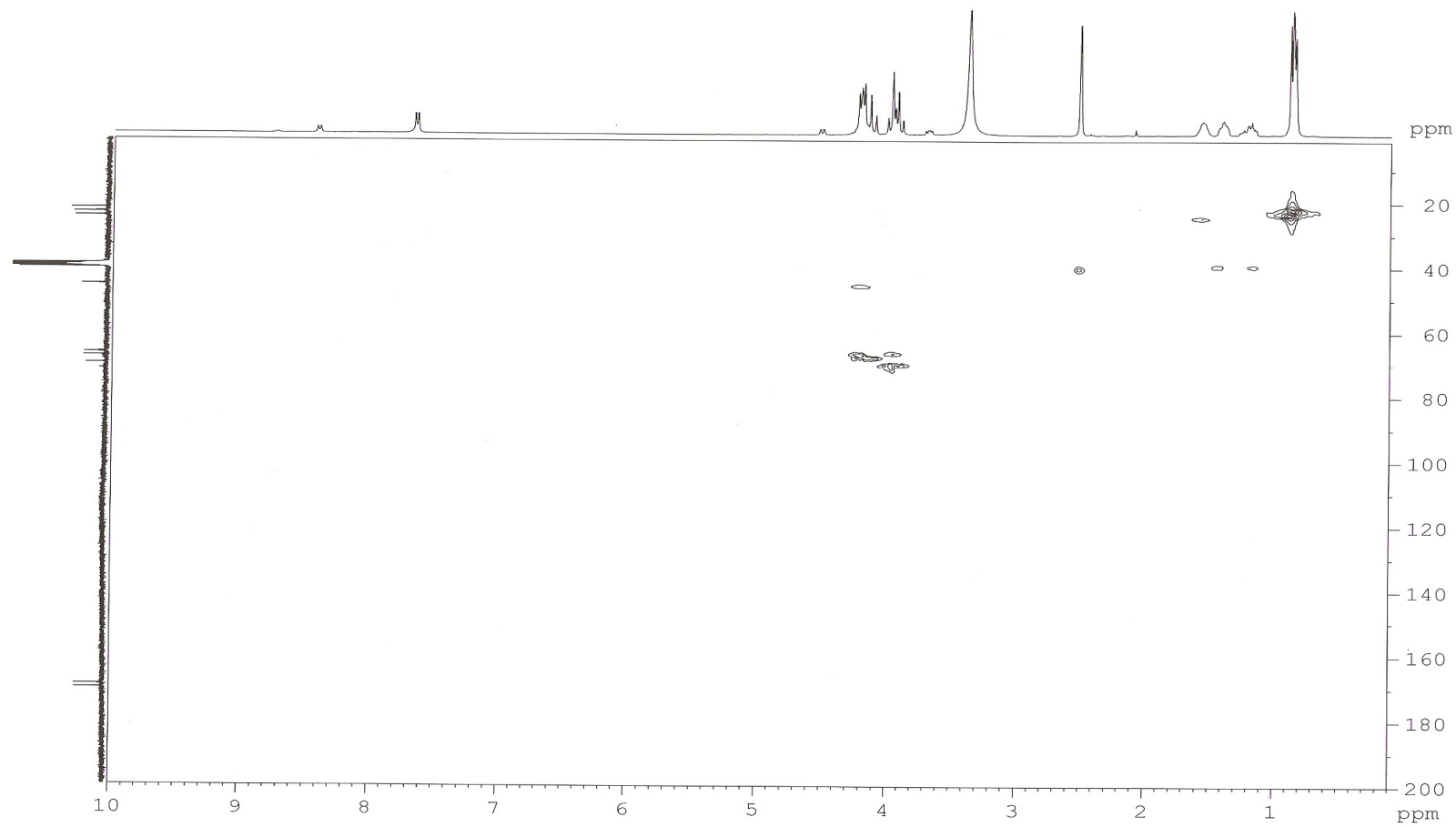
(*S,S*)-5 makrosikliğinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



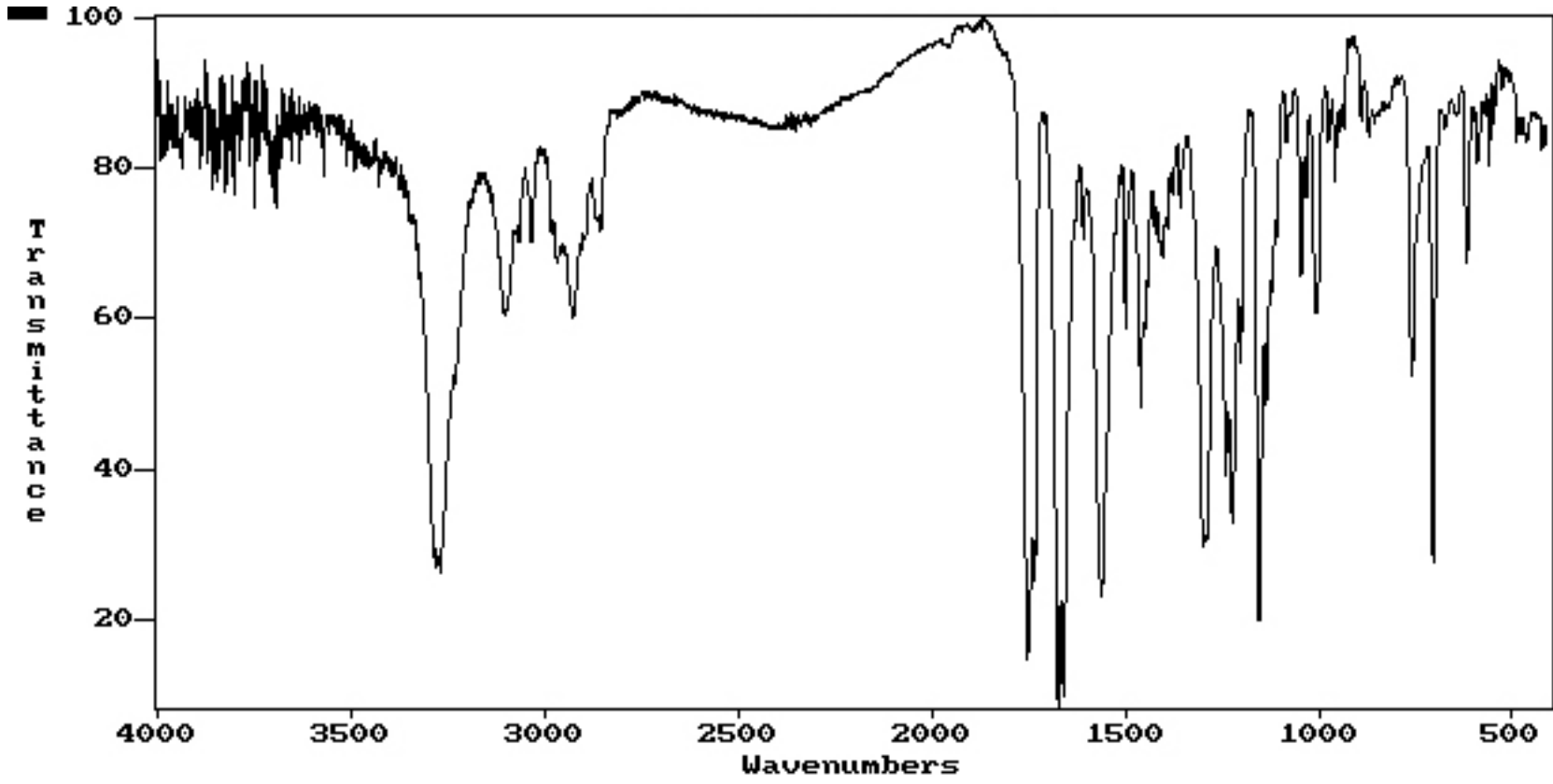
(*S,S*)-5 makrosiklinin DMSO₆ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



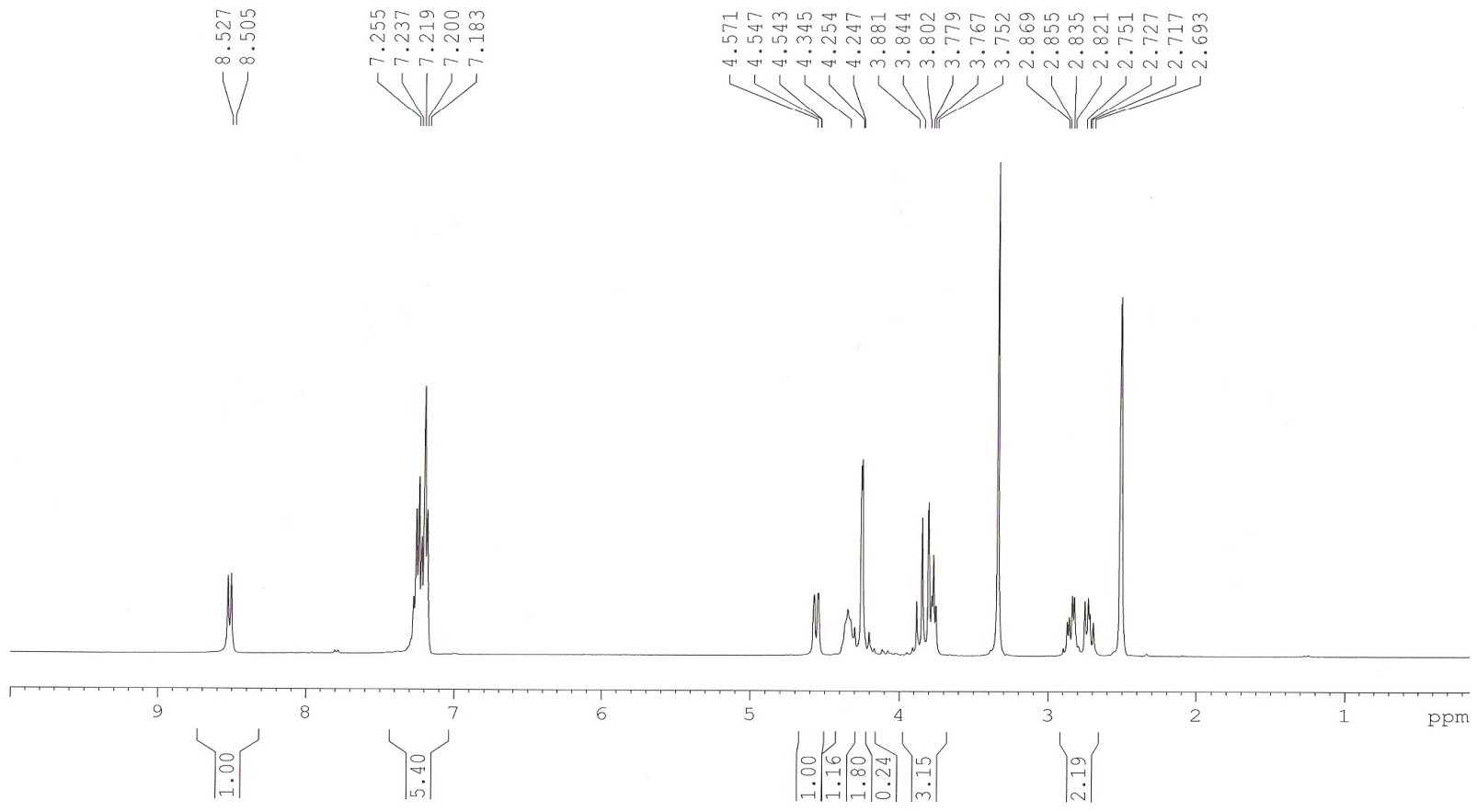
(S,S)-5 makrosikliğinin DMSO-d_6 içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



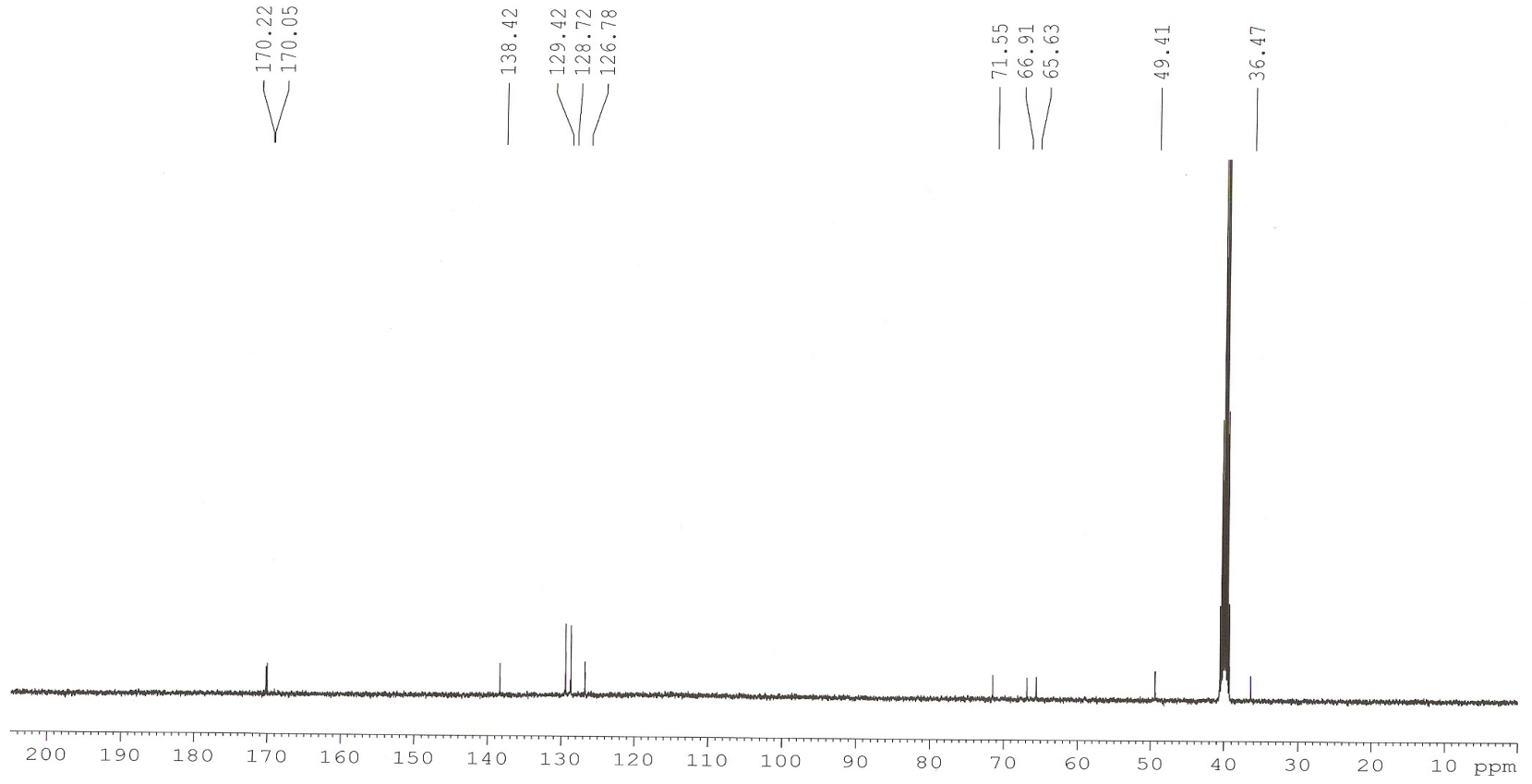
(*S,S*)-5 makrosikliĝinin ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



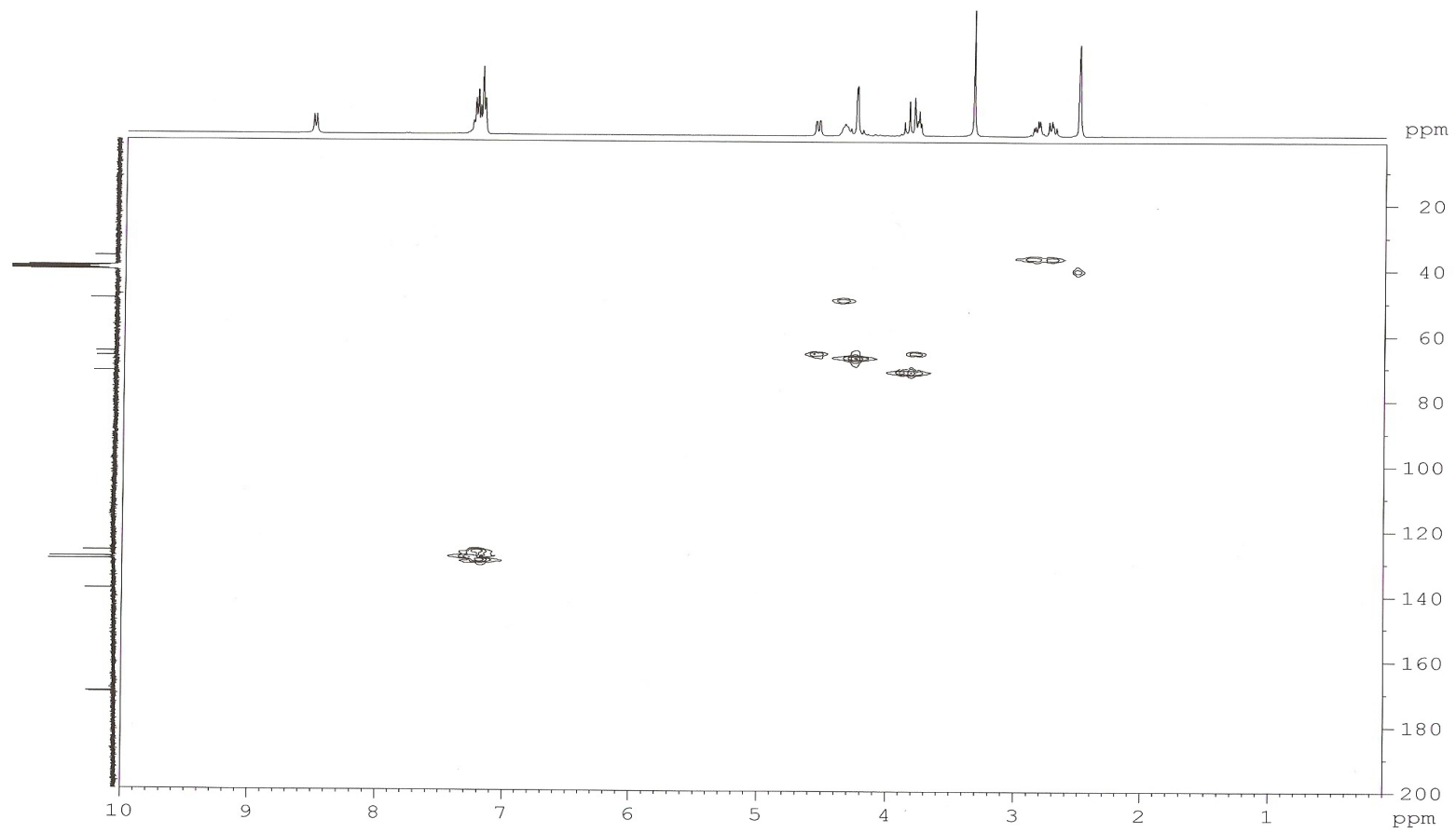
(*S,S*)-6 makrosiklinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



(S,S)-6 makrosikliğinin DMSO₆ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



(*S,S*)-6 makrosiklinin DMSO₆ içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ¹³C NMR spektrumu



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

6. KAYNAKLAR

- 1- Blay, G.; Fernandez, I.; Marco-Aleixandre, A., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2005**, 16, 1207-1213.
- 2- Kuhnert N.; Marsh D.; Nicolau D.C., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2007**, 18, 1648-1654.
- 3- Duddeck, H.; Gomez, E.D., *Chirality*, **2008**.
- 4- Qin, H.; He, Y.; Qing, G.; Hu, C.; Yang, X., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2006**, 17, 2143-2148.
- 5- Kocabas, E.; Durmaz, M.; Alpaydın, S.; Sırtı, A.; Yılmaz, M., *Chirality*, **2008**, 20, 26-34.
- 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.; Hosgören, H.; Toğrul, M., *The Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73(7), 2570-2575.
- 7- Kafri, R.; Lancet, D., *Chirality*, **2004**, 16, 369-378.
- 8- Turgut, Y.; Şahin, E.; Toğrul, M.; Hoşgören, H., *Tetrahedron:Asymmetry*, **2004**.
- 9- Joliey, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 3.
- 10- Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Swain, C.S.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 475.
- 11- Pedersen, C. J., 89, 7017 81967.
- 12- 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.
- 13- Curtis, W.D.; Laidler, D.A.; Stoddart, J.F.; Jones, G.H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 1756.
- 14- Lehn, J.M.; Sirlin, C. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 949.
- 15- deVires, J.G.; Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 101, 2759.
- 16- Prelog, V., *Pure App. Chem.*, **1978**, 50, 893.
- 17- Griffiths, D. W.; Bender, M.L., *Advan. Catal.*, **1973**, 23, 209.
- 18- Breslow, R., *Chem. Soc. Rev.*, 1972, 1, 533.
- 19- Bender, M.L.; Komiyama, M., "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin, **1978**.
- 20- Wudl, F.; Gaeta, F., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1972, 107.
- 21- Kyba, E.P.; Siegel, M.G.; Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2691.
- 22- Moberg, C.; Warnmark, K., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3339-3344.

- 23- Lindoy, L.F., *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*; Cambridge University Pres: Cambridge, **1989**.
- 24- Jolley, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19.
- 25- Newkome, G.R.; Sauer, J.D.; Roper, J.M.; Hager, D.C., *Chem. Rev.* **1977**, 77, 513.
- 26- Vögtle, F.; Muller, W. M., *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 712.
- 27- Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F., *Chem. Ber.* **1978**, 111, 200.
- 28- (a) deVires, J.G.; Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2759. (b) Hopkins, R.B.; Hamilton, A.D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 171.
- 29- Sigel, H.; Martin, R.B., *Chem. Rev.* **1982**, 82, 385.
- 30- Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Zamecka-Krakiowiak, D.J., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 929.
- 31- Presented in part at the XIII International Conference on Organometallic Chemistry, Torino, **1988**.
- 32- (a) Bühler, H.; Anderegg, G., *Chimia*, **1970**, 24, 433. (b) Marx, D.E.; Lees, A.J., *Organometallics* **1986**, 5, 2072. (c) Newkome, G.R.; Taylor, H.C.R.; Fronczek, F.R.; Gupta, V.K., *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 1149. (d) 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.
- 33- (a) Elman, B.; Moberg, C.J., *Organomet. Chem.* **1985**, 294, 117. (b) Elman, B.; Moberg, C., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 223. (c) Elman, B.; Moberg, C.; Rakos, L., *React. Polym., Ion Exch., Sorbents* **1988**, 8, 41. (d) Csöreg, L.; Elman, B.; Högberg, K.; Moberg, C.; Nygren, M. *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 235.
- 34- Wright, M.E.; Svejda, S.A.; Jin, M.-J.; Peterson, M.A., *Organometallics* **1990**, 9, 136.
- 35- Chang, S.K.; van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7640-7645.
- 36- Cram, D.J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009. Lehn, J.M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
- 37- (a) Hamilton, A.D.; Van Engen, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5035. (b) Chang, S.K.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6561. (c) Muehldorf, A.V.; Van Engen, D.; Warner, J.C.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6561. (d) Goswami, S.; Hamilton, A.D.; Van Engen, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3425. (e) Garcia-Tellado, F.; Goswami, S.K.; Geib, S.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7393.
- 38- (a) Kelly, T.R.; Maguire, M.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6549. (b) Aarts, V.M.L.J.; van Staveren, C.J.; Grootenhuis, P.D.J.; van Eerden, J.; Kruijse, L.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5035. (c) Feibush, B.; Saha, M.; Onan, K.; Kagar, B.; Geise, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7531. (d) Kilburn, J.D.; Mackenzie, A.R.; Stil, W.C.,

J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 1307. (e) Rebek, J.Jr.; Askew, B.; Ballester, P.; Buhr, C.; Jones, S.; Nemeth, D.; Williams, K., J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 5033. (f) Adrian, J.C.Jr.; Wilcox, C.S., J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 8055. (g) Chapman, K.T.; Stil, W.C., J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 3075. (h) Zimmerman, S.C.; Wu, W., J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 8054. (i) Whitlock, B.J.; Whitlock, H.W., J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 3910. (j) 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.

39- Chang, S.K.; Hamilton, A.D., J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 6561.

40- 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.

41- Beer, P.D., Chemical Sensors; Edmons, T.E., Ed.; Blackie: London, **1988**; p 17.

42- Using Macromodel version 2. We thank Professor W. C. Stil, Columbia University, for providing a copy of this program.

43- (a) Fersht, A.R., Trends Biochem. Sci. **1987**, 12, 301. (b) Fersht, A.R.; Shi, J.P.; Knill-Jones, J.; Lowe, D.M.; Wilkinson, D.J.; Blow, D.M.; Brick, P.; Carter, P.; Waye, M.M.Y.; Winter, G., Nature (London) **1985**, 314, 235. (c) Freier, S.M.; Sugimoto, N.; Sincilair, A.; Alkema, D.; Neilson, T.; Kierzek, R.; Caruthers, M.H.; Turner, D.H. Biochemistry **1986**, 25, 3214. (d) Turner, D.H.; Sugimoto, N.; Kierzek, R.; Dreiker, S.D., J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 3783. (e) Barlett, P.A.; Marlowe, C.K., Science (Washington, DC) **1987**, 235, 569.

44- 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.

45- 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.

46- Bradshaw, J.S.; Thompson, P.K.; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M., J. Heterocycl. Chem. **1984**, 21, 897.

47- 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.

48- 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.

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

- 50-** Li, Y.; Echegoyen, L.; Martinez-Diaz, M.V.; Mendozaa, J.; Torres, T., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4193.
- 51-** 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.
- 52-** Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, S.L.; Izatt, R.M., *J. Incl. Phenom.*, **1992**, 12, 275.
- 53-** 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.
- 54-** 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.
- 55-** Dudler, V.; Lindoy, L.F.; Sallin, D.; Schlaepfer, C.W., *Aust. J. Chem. Soc.* **1987**, 40, 1557.
- 56-** Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Hoffman, D.H.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4569.
- 57-** Weber, E.; Vögtle, F., *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1803.
- 58-** Mihura, I.V.; Formanovskii, A.A., *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1989**, 1559.
- 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-** (a) An, H.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M.; Yan, Z., *Chem. Rev.* **1994**, 94, 939. (b) Gokel, G., *W. Chem. Soc. Rev.* **1992**, 39. (c) Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Pawlak, K.; Bruening, R.L.; Tarbet, B. *J. Chem. Rev.* **1992**, 92, 1261. (d) An, H.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Chem. Rev.* **1992**, 92, 543. (e) Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1721. (f) Mcdaniel, C.W.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Heterocycles* **1990**, 30, 665. (g) Krokowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Krokowiak, D.J.Z., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 929. (h) Cram, D., *J. Angew.*

Chem., Int. Ed. Engl. **1988**, 27, 1009. (i) Lehn, J., Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1988**, 27, 89. (j) Cram, D.J., Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1986**, 25, 1039. (k) 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 Reactivity, VCH Publishers: New York, **1996**; p 66.

69- (a) Cathala, B.; Picard, C.; Cazaux, C.; Tisnes, P.; Momtchev, M., Tetrahedron **1995**, 51, 1245. (b) Pigot, T.; Duriez, M.C.; Cazaux, L., Picard, C.; Tisnes, P., J. Chem Soc., Perkin Trans. 2 **1993**, 221. (c) Bell, T.W.; Choi, H.; Heil, G. Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 971. (d) Xh, X.; Stack, T.D.P.; Raymond, K.N., Inorg. Chem. **1992**, 31, 4903. (e) Pierre, J.L.; Baret, P.; Gellon, G., Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1991**, 30, 85.

70- (a) Konig, B.; Moller, O.; Bubenitschek, P.; Jones, P.G., J. Org. Chem. **1995**, 60, 4291. (b) Pernia, G.J.; Kilburn, J.D.; Rowley, M., J. Chem. Soc. Chem. Commun, **1995**, 305. (c) Waymark, C.P.; Kilburn J.D.; Giller, I., Tetrahedron Letters. **1995**, 36, 17, 3051. (d) Mitchell, M.C.; Cawley, A.; Kee, T.P., Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 287. (e) Hamura, Y.; Geib, S.J.; Hamilton, A.D., Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1994**, 33, 446. (f) Hunter, C.A., Chem. Soc. Rev. **1994**, 23, 101. (g) 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- (a) Bryant, L.H.; Lachgar, A.; Jackels, S.C., Inorg. Chem. **1995**, 34, 4230; (b) Kim, W.D.; Hrcir, D.C.; Kiefer, G.E.; Sherry, A.D., Inorg. Chem. **1995**, 34, 2225; (c) J. Chem. Soc. Dalton Trans. **1994**, 485.

72- (a) 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. (b) Newcomb, M.; Gokell, G.W.; Cram, D.J., J. Am. Chem. Soc. **1974**, 96, 6810. (c) 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. (b) Bradshaw, J.S.; Mass, G.E.; Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Christensen, J.J., J. Am. Chem. Soc. **1980**, 102, 467. (c) Bradshaw, J.S.; Spencer, N.O.; Hemen, G.R.; Izatt, R.M.; Christensen, J.J., J. Heterocycl. Chem. Soc. **1983**, 20, 2, 353. (d) 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. (e) Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Swain, C.S.; Bradshaw,

- J.S.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2, 479. (f) 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: (a) Kumar, S.; Singh, R.; Singh, H., *Bioorg. Med. Chem. Letts.* **1993**, 3, 363. (b) 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-** Hathaway, B.J., *Comprehensive Coordination Chemistry* (Edited by G. Wilkinson), **1987**, Vol. 5, p. 533. Pergamon Press, Oxford.
- 78-** Margerum, D.W.; Owens, G.D., *Metal Ions in Biological Systems* (Edited by H. Sigel), **1981**, Vol. 12, p. 75. Marcel Dekker Inc., New York.
- 79-** Rosokha, S.V.; Lampeka, Y.D., *Tero. Eksp. Khim. (Russ. Ed)* **1988**, 24, 577.
- 80-** (a) Zhu, S.R.; Lin, H.K.; Lin, C.C.; Kon, F.P.; Chen, Y.T., *Inor. Chim. Acta* **1995**, 228, 225 : (b) Zhu, S.R.; Kou, F.P.; Lin, H.K.; Chen, Y.T., *Inor. Chem.* 1996, 35.
- 81-** Kou, F.P.; Zhu, S.R.; Lin, H.K.; Chen, Y.T.; Wang, H.G.; Yao, X.K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 59.
- 82-** Luo, Q.H.; Zhu, S.R.; Shen, M.C.; Dai, A.R.; Liu, A.D.; Gu, H.C.; Li, F.M.; Di, S.J., *Kexue Tongbao* **1992**, 1288.
- 83-** Luo, Q.H.; Zhu, S.R.; Shen, M.C.; Yu, S.Y.; Zhang, Z.; Huang, X.Y.; Wu, Q.J., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 1873.
- 84-** Lin, H.K.; Zhu, S.R.; Gu, Z.X.; Chen, Y.T., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 1879
- 85-** Luo, Q.H.; Zhu, S.R.; Shen, M.C., *Huaxue Xuebao* **1994**, 52, 699.
- 86-** Gryko, D.T.; Piatek, P.; Jurczak, J., *Tetrahedron* **1997**, Vol. 53, No. 23, pp. 7957-7966.
- 87-** Sutherland, J.O., *ChemSocRev.* **1986**, 15, 63-91.
- 88-** 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 Akademisher Verlag: New York, Heidelberg, **1997**; pp. 163-188.
- 89-** Gokel G.W.; Korzeniowski, S.H., *Macrocyclic Polyether Synthesis* Springer, Berlin, **1982**.
- 90-** Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Zamecka-Krakowiak, D.J., *Chem Rev.* **1989**, 89, 929-972.
- 91-** Jurczak, J.; Ostaszewski, R.J., *Coord Chem.* **1992**, 27, 201-214.

- 92-** Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2885-2888.
- 93-** Kulstad, S.; Malmsten, L.A., *Acta Chim Scand* **1970**, B33,469-474.
- 94-** Jurczak, J.; Pietraszkiewicz, M., *Topics Curt. Chem.* **1985**, 130, 183-204.
- 95-** Jurczak J.; Kasprzyk, S.; Salafiski, P.; Stankiewicz, T., *Z. Chem. Soc.. Chem. Commun.* **1991**, 956-957.
- 96-** Jurczak, J.; Kasprzyk, S.; Salafiski, P.; Stankiewicz, T., *High Press. Res.* **1992**, 11, 139-143.
- 97-** Jurczak, J.; Stankiewicz, T.; Salafiski, P.; Kasprzyk, S.; Lipkowski, P., *Tetrahedron* **1993**, 49, 1478-1488.
- 98-** Helgeson, R.C.; Tarnowski, T.L.; Timko, J.M.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6411-6418.
- 99-** Nakashima, K.; Nagaoka, Y.; Nakatsuji, S.; Kaneda, T.; Tanigawa, I.; Hirose, K.; Misume, S.; Akiyama, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3219-3223.
- 100-** Choi, H.J.; Kwak, M.O.; Kim, J.M., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 35, 6217-6220.
- 101-** (a) Metzger, E.; Amman, D.; Schefer, U.; Pretsch, E.; Simon, W., *Chimia* **1984**, 38, 440. (b) Metzger, E.; Amman, D.; Asper, R.; Simon, W., *Anal. Chem.* **1986**, 58, 132. (c) Katakya, R.; Nicholson, P.E.; Paeker, D., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4554. (d) Katakya, R.; Nicholson, P.E.; Paeker, D., *J. Chem., Perkin Trans II* **1990**, 321. (e) Katakya, R.; Nicholson, P.E.; Paeker, D.; Covington, A.K., *The Analyst* **1991**, 116, 135.
- 102-** 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.
- 103-** 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.
- 104-** Olsher, U.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 137.
- 105-** 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.
- 106-** (a) Lehn, J.-M., *Struct. Bond* **1973**, 16, 1. (b) Simon, W.; Morf, W.E.; Meier, P.C., *Struct. Bond* **1973**, 16, 113.
- 107-** Hu, K.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K.; Krakowiak, K.E.; Wu, N.; Lee, M.L., *J. Heterocyclic Chem.*, 36, 381 (199).

- 108-** Schreier, P.; Bernreuther A.; Huffer, M., Analysis of Chiral Organic Molecules, Walter de Gruyter, New York, **1995**.
- 109-** Ahuja, S., Chiral Separations: Applications and Technology, American Chemical Society, Washington, D. C., **1997**.
- 110-** Lough, W.J., Chiral Liquid Chromatography, Chapman and Hall, Inc., New York, **1989**.
- 111-** Stevenson, D.; Wilson, I.D., Recent Advances in Chiral Separations. Plenum Pres, New York, **1989**.
- 112-** 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**.
- 113-** Pirkle W.H., Pochapsky, T.C., Chem. Rev., **1989**, 89, 347.
- 114-** (a) Pirkle, W.H.; Gouse D.W.; Finn, J.M., J. Chromatogr., **1980**, 192, 143,. (b) Pirkle, W.H.; Welch, C.J., J. Org. Chem., **1987**, 49, 5022.
- 115-** (a) Hyun, M.H.; Pirkle, W.H., J. Chromatogr., **1987**, 393, 357; (b) Tambute, A.; Siret, L.; Caude, M.; Begos, A.; Rosset, R., Chirality, **1990**, 2, 106; (c) Oi, N.; Kitahara, H.; Matsumoto, Y.; Nakajima, H.; Horikawa, Y., J. Chromatogr., **1989**, 462, 382.
- 116-** Gargaro, G.; Gasparrini, F.; Misiti, D.; Palmieri, G.; Pierini M.; Villani, C., Chromatographia, **1987**, 24, 505.
- 117-** Gasparrini, F.; Misiti, D., Villani, C., Chirality, **1992**, 4, 447.
- 118-** Bettoni, G.; Ferorelli, S.; Loiodice, F.; Tangari, N.; Tortorella, V.; Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C., Chirality, 1992, 4, 193.
- 119-** Gasparrini, F.; Misiti, D., Villani, C.; La Torre, F., J. Chromatogr., **1991**, 539, 25.
- 120-** Yoon S.S.; Stil, W.C., J. Am. Chem. Soc., **1993**, 115, 823.
- 121-** Tejada, A.; Olivia, A.I.; Simon, L.; Grande, M.; Caballero, M.C.; Moran, J.R., Tetrahedron Lett. **2000**, 41, 4563-4566.
- 122-** (a) Raposo, C.; Crego, M.; Mussons, M.L.; Caballero, M.C.; Moran, J.R., Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 3409-3410. (b) de la Torre, M.F.; Gonzalez, S.; Campos, E.G.; Mussons, M.L.; Moran, J.R.; Caballero, M.C., Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 8591-8594.
- 123-** (a) Wu, F.; Riesgo, E.C.; Thummel, R.P.; Juris, A.; Hissler, M.; El-Ghayoury, A.; Ziessel, R., Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 7311-7314. (b) Haas, G.; Prelog, V., Helv. Chim. Acta **1969**, 52, 1202. (c) Prelog, V., Pure Appl. Chem. **1978**, 50, 893. (d) Prelog, V.; Mutak, S., Helv. Chim. Acta **1983**, 66, 2274. (e) Tellado, F.; Albert, J.; Hamilton, A.D., J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 1761. (g) Das, G.; Hamilton, A.D., Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 3675. (h) Alcazar, V.; Tomlinson, L.; Houk, K.N.; Diederich, F. Tetrahedron Lett. **1991**, 32,

5309. (i) Alcazar, V.; Diederich, F., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1521. (j) Cuntze, J.; Owens, L.; Alcazar, V.; Seiler, P.; Diederich, F., *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 367.

124- Physical data of receptor 2: mp=305 °C; HRMS (FAB, MH⁺), 887.334 (C₅₆H₄₇O₇N₄, 887.344); ¹H NMR (400 MHz, acetone d₆): 8.73 (d, 2H, J=2 Hz), 7.98 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.95 (d, 2H, J=7.95 Hz), 7.75 (d, 2H, J=2 Hz), 7.50 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.40 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.14 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.01 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.64 (d, 2H, J=7.5 Hz), 4.66 (dd, 2H, J=13.3 and 5 Hz), 4.39 (dd, 2H, J=13.3 and 5 Hz), 1.39 (s, 18H); ¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl₃^{MeOD}): 178.9 (2C), 160.4 (2C), 154.0 (2C), 152.0 (1C), 149.9 (2C), 148.8 (2C), 148.6 (2C), 143.7 (2C), 141.3 (2C), 141.1 (2C), 137.5 (2C), 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 126.9 (2C), 123.9 (2C), 123.2 (2C), 123.1 (2C), 120.3 (2C), 120.0 (2C), 114.4 (2C), 111.7 (2C), 65.7 (1C), 44.2 (2C), 35.2 (2C), 31.1 (6C).

125- Raposo, C.; Perez, N.; Almaraz, M.; Mussons, M.L.; Caballero, M.C.; Moran, J.R., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3255-3258.

126- Whitlock, B.J.; Whitlock, H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3910.

127- (a) Yoon, J.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11796-11806. (b) Martin, M.; Raposo, C.; Almaraz, M.; Crego, M.; Caballero, C.; Grande, M.; Moran, J.R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2386. (c) Almaraz, M.; Raposo, C.; Martin, M.; Caballero, M.C.; Moran, J.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3516-3517. (d) Hernandez, J.V.; Almaraz, M.; Raposo, C.; Martin, M.; Lithgow, A.; Crego, M.; Caballero, C.; Moran, J.R., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7401-7404.

128- Inoue, M.B.; Inoue, M.; Sugich-Miranda, R.; Machi, L.; Velazquez, E.F.; Fernando, Q., *Inorganica Chimica Acta* **2001**, 317, 181-189.

129- 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.

130- 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.

131- 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.

132- Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Breuning, R.L., *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2529.

133- Gokel, G.W.; (Ed.), *Molecular Recognition: Receptor for Cationic Guests (Comprehensive Supramolecular Chemistry)*, **1996**, vol. 1, Pergamon/Elsevier Science, New York,.

- 134-** 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.
- 135-** Nelson, J.; McKee, V.; Morgan, G., in: Karlin, K.D. (Ed.), *Progress in Inorganic Chemistry*, **1998**, vol. 47, Interscience/Wiley, New York, p. 167.
- 136-** Inoue, M.B.; Velazquez, E.F.; Inoue, M.; Fernando, Q., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 2, 2113.
- 137-** Inoue, M.B.; Medrano, F.; Inoue, M.; Raitsimring, A.; Fernando, Q., *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2335.
- 138-** Inoue, M.B.; Velazquez, E.F.; Medrano, F.; Ochoa, K.L.; Galvez, J.C.; Inoue, M.; Fernando, Q., *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 4070.
- 139-** Achmatowicz, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 111-119.
- 140-** Busch, D. H. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 392-400.
- 141-** (a) Kinneary, J. F.; Wagler, T. R.; Burrows, C. J., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 877-880; (b) Burrows, C. J.; Muller, J. G.; Poulter, G. T.; Rokita, S. E., *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 337-344.
- 142-** 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.; Wheelerby, D. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 156-158.
- 143-** Reviews: (a) *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*; Melson, G. A., Ed.; Plenum: New York, **1979**; (b) *Hiraoka, M. Crown Compounds: Their Characteristics and Applications*; Elsevier: New York, **1982**; pp.41-49.
- 144-** Reviews: (a) Ito, T.; Kato, M.; Yamashita, M.; Ito, H. *J. Coord. Chem.* **1986**, 15, 29-52; (b) Bhappacharya, S.; Mukhrjee, R.; Chakravorty, A. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3448-3452.
- 145-** (a) Nam, W.; Ho, R.; Valentine, J.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7052-7054; (b) Nam, W.; Valentine, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1772-1778; (c) Nam, W.; Kim, H. J.; Kim, S. H.; Ho, R.; Valentine, J. S., *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1045-1049; (d) 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.
- 146-** (a) Wagler, T. R.; Burrows, C. J., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5091-5094; (b) Kinneary, J. F.; Albert, J. S.; Burrows, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6124-6129; (c) Wagler, T. R.; Fang, Y.; Burrows, C. J., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1584-1589; (d) Yoon, H.; Wagler, T. R.; O'Connor, K. J.; Burrows, C. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4568-4570.
- 147-** Tascadda, P.; Dunach, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 43-44.

- 148-** Olivero, S.; Clinet, J. C.; Dunach, E., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4429–4432.
- 149-** Wagler, T. R.; Burrows, C. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 277–278.
- 150-** Ito, H.; Fujita, J.; Torumi, K.; Ito, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2988–2994.
- 151-** Miyamura, K.; Hata, K.; Makimo, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 1127–1132.
- 152-** Achmatowicz, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5967–5970.
- 153-** Gao, M.Z.; Gao, J.; Xu, Z.L.; Zingaro, R.A., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5001–5003.
- 154-** Roxburgh, C. J., *Tetrahedron* **1995**, 51, 9767.
- 155-** Frensch, V. K.; Vogtle, F., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 2573.
- 156-** Kuroda, T.; Imashiro, R.; Seki, M., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4213.
- 157-** Nicolaou, K. C., *Tetrahedron* **1977**, 33, 683.
- 158-** Mansuri, M. M.; Paterson, I., *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569.
- 159-** Kumar, S.; Singh, R.; Singh, H., *Bioorg. Medicinal Chem. Lett.* **1993**, 3, 363.
- 160-**(a) Kumar, S.; Hundal, M. S.; Kaur, N.; Singh, R.; Singh, H., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9543. (b) Kumar, S.; Hundal, M. S.; Hundal, G.; Kaur, N.; Singh, H., *Tetrahedron* **1997**, 53, 10841.
- 161-**(a) Tingmin, W.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1996**, EN. 126, 159. (b) Kataoka, H.; Katagi, T.; *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4519. (c) Gao, M. Z.; Reibenspies, J. H.; Wang, B.; Xu, Z. L.; Zingaro, R. A., *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 899–908.
- 162-** Chen, X.; Du, D.M.; Hua, W.T., *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 999–1007.
- 163-** Liu, T. J.; Chen, Y. J.; Ke, S. Z.; Dong, W.; Da, W.G.; Xiao, Z. Y., *Enantiomeric Recognition of Chiral 3,3-Bridged-1,1'-binaphthol Dimer Toward α -Phenylethylamine and α -Amino Acid Ester*, *Chirality*, **2001**, 13, 595–600.
- 164-** Lehn, J.M., *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304.
- 165-** (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.
- 166-** Zhao, H. W.; Hua, W. T., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2933–2938.
- 167.** Bhattacharyya, T.; Nilsson, U. J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2873–2875.
- 168-** (a) Bailey, P. D.; Everitt, S. R. L.; Morgan, K. M.; Brewster, A. G., *Tetrahedron* **2001**, 57, 1379–1386; (b) Wendelstorf, C.; Kramer, R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2791–2793.
- 169-** Ranganathan, D.; Haridas, V.; Gilardi, R.; Karle, I. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10793–10800.

- 170-** Zhang, X. X.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., Enantiomeric Recognition of Amine Compounds by Chiral Macrocyclic Receptors, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 3313-3361.
- 171-** 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.
- 172-** Ibrahim, Y. A.; Behbehani, H.; Ibrahim, M. R. ; Mahlas, R. N., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7273-7282.
- 173-** 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**.
- 174-** Goodall, M.; Kelly, P. M.; Parker, D.; Gloe, K.; Stephan, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 59–69.
- 175-** (a) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Gokel, G. W., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1996**; Vol. 1. (b) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Vogtle, F., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1996**; Vol. 2. (c) Weber, E. *Kontakte (Merck)* **1983**, 38. **1984**, 26. (d) Sutherland, I. O. *Chem. Soc. Rev.* **1986**, *15*, 63. (e) Fujita, T.; Lehn, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1709–1712. (f) Lehn, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89–112. (g) Hamilton, A. D. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: New York, **1984**; Vol. 7, pp 731–761. (h) 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. (i) Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S.; Zamecka-Krakowiak, D. J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 929–972.
- 176-** (a) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M. *Synthesis* **1993**, 503–508. (b) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M. *J. Chem. Res. (S)* **1993**, 252. (c) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M. *J. Chem. Res. (M)* **1993**, 1684–1695. (d) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Elkareish, G. M. M. *J. Chem. Res. (S)* **1994**, 414–415. (e) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Elkareish, G. M. M. *J. Chem. Res. (M)* **1994**, 2321–2331. (f) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Elkareish, G. M. M. *Heteroat. Chem.* **1995**, *6*, 183–187. (g) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A.; Kassab, R. M. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 522–523. (h) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A.; Kassab, R. M. *J. Chem. Res. (M)* **1999**, 2201–2217. (i) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 548–549. (j) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A. *J. Chem. Res. (M)* **1998**, 2501–2531. (k) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11489–11498. (l) Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.; Barsoum, B. N.; Abbas, A. A.; Khella, S. K. *Talanta* **1998**, *47*, 1199–1213. (m) Barsoum, B.

- N.; Khella, S. K.; Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A.; Ibrahim, Y. A. *Talanta* **1998**, 47, 1215–1222. (n) Ibrahim, Y. A.; Barsoum, B. N.; Elwahy, A. H. M.; Khella, S. K. *Supramol. Chem.* **1998**, 9, 5–12. (o) Attiyat, A. S.; Kadry, A. M.; Hanna, H. R.; Ibrahim, Y. A.; Christian, G. D. *Anal. Sci.* **1990**, 6, 233–237. (p) Attiyat, A. S.; Ibrahim, Y. A.; Kadry, A. M.; Xie, R. Y.; Christian, G. D. *Z. Anal. Chem.* **1987**, 329, 12–17. (q) Sharghi, H.; Eshghi, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 913–922.
- 177-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426–5427.
- 178-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324–7325.
- 179-** Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856–9857.
- 180-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3800–3801.
- 181-** Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C., *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446–552.
- 182-** Xu, Z.; Johannes, C. W.; Salman, S. S.; Hoyveda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10926–10927.
- 183-** Clark, J. S.; Kettle, J. G., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 123–126. 11. Furstner, A.; Langemann, K., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943.
- 184-** Furstner, A.; Langemann, K., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943.
- 185-** König, B.; Horn, C. *Synlett* **1996**, 1013–1014. 13.
- 186-** Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606–9614.
- 187-** 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.
- 188-** Nicolau, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Yang, Z., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 2399–2401.
- 189-** Furstner, A.; Langemann, K., *Synthesis* **1997**, 792–803. 17.
- 190-** Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- 191-** (a) Grubbs, R. H.; Chang, S., *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413–4450. (b) Furstner, A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043. (c) Armstrong, S. K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 371–388. (d) Yet, L., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2963–3007. (e) Ivin, K., *J. Mol. Catal. A* **1998**, 133, 1–16. (f) Randall, M. L.; Snapper, M. L., *J. Mol. Catal. A* **1998**, 133, 29–40.
- 192-** Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875–3886.
- 193-** Schwab, P. E.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100–110.
- 194-** (a) Ibrahim, Y. A.; Behbehani, H.; Ibrahim, M. R., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4207–4210. (b) Behbehani, H.; Ibrahim, M. R.; Ibrahim, Y. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6421–

6426. (c) Ibrahim, Y. A.; Behbehani, H.; Ibrahim, M. R.; Abrar, N. M., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6971–6974.
- 195-** Kidd, T. J.; Leigh, D. A.; Wilson, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1599–1600.
- 196-** Olefin Metathesis Issue. *Advanced Synthesis & Catalysis*; Furstner, A., Grubbs, R. H., Schrock, R. R., Eds.; **2002**; pp 1615–4150.
- 197-** Swamy, S. J.; Veerapratap, B.; Nagaraju, D.; Suresh, K.; Someshwar, P., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10093-10096.
- 198-** Black, D. St. C.; Bos Vanderzalm, C. H.; Wong, L. C. H., *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2303–2311.
- 199-** Green, M.; Smith, J.; Taskar, P. A., *Inorg. Chim. Acta* **1971**, 5, 17.
- 200-** Black, D. St. C.; Hartshorn, E. B., *Aust. J. Chem.* **1977**, 30, 2493–2514.
- 201-** Taskar, P. A.; Fleischer, E. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7072–7077.
- 202-** Du, C.P.; You, J.S.; Yu, X.Q., Liu, C.L., Lan, J.B., Xie, R.G., *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, 14, 3651-3656.
- 203-** (a) Lehn, J.-M., *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*; VCH: Weinheim, **1995**; (b) Rebek, J., Jr. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 255; (c) Philip, D. ; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154; (d) Murakami, Y.; Kikuchi, J.; Hisaeda, Y. ; Hayashida, O. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 721; (e) Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2529.
- 204-** Webb, T. H.; Wilcox, C. S., *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 383.
- 205-** (a) Kearney, P. C.; Mizoue, L. S.; Kumpy, R. A.; Forman, J. E.; McCurdy, A.; Dougherty, D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9907; (b) Pernia, J.; Kilburn, J. D.; Rowley, M. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 305; (c) Pieters, R. J.; Cuntze, J.; Bonnet, M.; Diederich, F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1891; (d) Ngola, S. M.; Kearney, P. C.; Mecozzi, S.; Russell, K.; Dougherty, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1192.
- 206-** (a) 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; (b) Echevoyan, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4193; (c) Bridson, B. J.; England, R.; Mahom, M. F.; Reza, K.; Sainsbury, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1909; (d) Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.* **1997**, 95 3313; (e) Samu, E.; Huszthy, P.; Somogyi, L.; Hollosi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2775; (f) Samu, E.; Huszthy, P.; Horvath, G.; Szöllosy, A; Neszmelyi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3615; (g) Zhao, H., Hua, W. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2933.

- 207-** Maletic, M.; Wennemers, H.; McDonald, D. Q., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1490.
- 208-** (a) Kimura, E., *J. Coord. Chem.* **1986**, *15*, 1. (b) Kodama, M.; Koike, T.; Kimura, E., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1627. (c) 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. (d) Arnaud, N.; Picard, C.; Cazaux, L.; Tisnès, P., *Tetrahedron* **1997**, *53*, p. 13757. (e) Gryko, D.T.; Piatek, P.; Pecak, A.; Palys, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron* **1998**, *54*, p. 7505.
- 209-** You, J.-S.; Yu, X.-Q.; Liu, C.-L.; Xie, R.-G., *Synth. Commun.* **1999**, *14*, p. 2447.
- 210-** You, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhang, G.-L.; Xiang, Q.-X.; Lan, J.-B.; Xie, R.-G., *Chem. Commun.* **2001**, p. 1816.
- 211-** (a) Rebek, J., Jr. *Science* **1987**, *235*, 1478. (b) Tsukube, H.; Sohmiya, H., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7027. (c) Galán, A.; Andreu, D.; Echavarren, A.M.; Pradas P.; de Mendoza, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511. (d) Davis, A.P.; Perry, J.J.; Williams, R.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1793. (e) Toneiro, M.; Stil, W.C., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8739. (f) Huang, X.; Borhan, B.; Rickman, B.H.; Nakanishi, K.; Berova, N., *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 216.
- 212-** (a) Bonar-Law, R.P.; Sanders, J.K.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 259. (b) Kuroda, Y.; Kato, Y.; Higashioji, T.; Hasegawa, J.; Kawanami, S.; Takahashi, M.; Shiraishi, N.; Tanabe, K.; Ogoshi, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10950. (c) Liu, Y.; Zhang, Y.; Sun, S.; Li, Y.; Chen, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1609. (d) Zheng, Q.; Chen, C.; Huang, Z., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10345. (e) Naemura, K.; Nishioka, K.; Ogasahara, K.; Nishikawa, Y.; Hirose, K.; Tobe, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 563.
- 213-** Chmielewski, M.; Szumna, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8699-8703.
- 214-** Szumna, A.; Jurczak, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 4031-4040.
- 215-** Chmielewski, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6007-6010.
- 216-** Szumna, A.; Gryko, D. T.; Jurczak, J., *Heterocycles* **2002**, *56*, 361-368.
- 217-** Kozbial, M.; Poznanski, J., Experimental evidence of chiral crown ether complexation with aromatic amino acids, *J. Phys. Org. Chem.*, **2007**, *20*, 506-513.
- 218-** Zielinski, T.; Kedziorek, M.; Jurczak, J., Bisamides Derived from Azulene-1,3-and-5,7-dicarboxylic Acids as New Building Blocks for Anion Receptors, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 838-846.
- 219-** Chmielewski, M.; Jurczak, J., *Chemistry a European Journal* , **2006**, *12*, 7652-7667.
- 220-** Bianchi, A.; Bowman-James, K.; Garcia-Espana, E., *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.

- 221-** Bianchi, A.; Bowman-James, K.; Garcia-Espana, E., *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, Chap. 3.
- 222-** Watson, J. D.; Milner-White, J., *J. Mol. Biol.* **2001**, 315, 171-182
- 223-** Bondy, C. R.; Loeb, S. J., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 77-99.
- 224-** Gale, P. A., *Chem. Commun.* **2005**, 3761-3772
- 225-** Bowman-James, K., *Acc. Chem. Res* **2005**, 38, 671-678
- 226-** Choi, K.; Hamilton, A. D., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 101-110.
- 227-** Chmielewski, M. J.; Jurczak, J., *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6080-6094.
- 228-** Chmielewski, M. J.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3085-3088.
- 229-** Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1675-1683.
- 230-** Chang, S.-K.; Van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7640-7645.
- 231-** Bryantsev, V. S.; Hay, B. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8282-8283.
- 232-** Ghosh, K.; Masanta, G., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2365-2369.
- 233-** Kang, S.O.; Hossain, M.A.; Bowman-James, K.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2006**, 250, 23-24, 3038-3052.
- 234-** Bianchi, A.; Bowman-James, K.; Garcia-Espana, E.; (Eds.), *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- 235-** Beer, P.D.; Gale, P.A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 486.
- 236-** Schmidtchen, F.P.; Berger, M.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1600.
- 237-** Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mangano, C.; Pallavicini, P.; Poggi, A.; Taglietti, A., *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 219-221, 821.
- 238-** Kubik, S.; Reyheller, C.; Stüwe, S., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2005**, 52, 137.
- 239-** Gale, P.A., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 191.
- 240-** Fitzmaurice, R.J.; Kyne, G.M.; Douthet, D.; Kilburn, J.D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 841.
- 241-** Llinares, J.M.; Powell, D.; Bowman-James, K., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 57.
- 242-** McKee, V.; Nelson, J.; Town, R.M., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 309
- 243-** Dietrich, B.; Hosseini, M.W.; Lehn, J.M.; Sessions, R.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1282.
- 244-** 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.

- 245-** Aguilar, J.A.; Clifford, T.; Danby, A.; Llinares, J.M.; Mason, S.; Garcia-Espana, E.; Bowman-James, K., **2001**, 12, 405.
- 246-** Bondy, C.R.; Loeb, S.J., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 77.
- 247-** Sünkür, M., Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E., **2008**.
- 248-** Toğrul, M., Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E., **2001**.
- 249-** Goldberg, I.; *Inclusion Compounds*; Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D., Eds. Academic Press:London, **1984**, Vol.2, Chapter 9.
- 250-** Izatt, R.M.; Lamb, J.D.; Izatt, N.E.; Rossiter, Jr., B.E.; Christensen, J.J., *J Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6273.
- 251-** Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1721.
- 252-** Behr, J.P.; Lehn, J.M.; Vierling, P., *Helv. Chim.Acta*, **1982**, 65, 1853.
- 253-** Timko, J.M.; Moore, S.S.; Walba, D.M.; Hiberty, P.C.; Cram, D.J., *J Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4207.
- 254-** Nagana, O.; Kobayashi, A.; Sasaki, Y., *Bull Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 51, 790.
- 255-** Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C.; Borchardt, A.; Burger, M.T.; Still, W.C., *J.Org.Chem.*, **1995**, 60, 4314.
- 256-** Walbroehl, Y.; Wagner, J., *J. Chromatogr. A*, **1994**, 680, 253; 685, 321,
- 257-** Kuhn, R.; Erni, F.; Bereuter, T.; Hausler, J., *Anal. Chem.*, **1992**, 64, 2815.
- 258-** 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.
- 259-** 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.
- 260-** Helgeson, R.C.; Koga, K.; Timko, J.M.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3021.
- 261-** Cram, D.J.; Cram, J.M., *Science*, **1974**, 183, 803.
- 262-** 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.
- 263-** 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.
- 264-** 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.
- 265-** 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.

- 266-** Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3330.
- 267-** Chu, I.H.; Dearden, D.V.; Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Izatt, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4318.
- 268-** Davidson, R.B.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Campana, C.F., *Isr. J. Chem.* **1985**,25,33.
- 269-** Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, J.L.; Izatt, R.M., *Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1992**, 12, 275.
- 270-** Löhr, H.G.; Vögtle, F., *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 65.
- 271-** Hollmann, G.; Vögtle, F., *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1355.
- 272-** Stoddart, J.F., "Topics in Stereochemistry", **1988**, Vol. 17
- 273-** Still, W.C.; Kilburn, J.D.; Sanderson, P.E.J.; Liu, R.; Wiley, M.R.; Hollinger, F.P.; Hawley, R.C.; Nakajima, M.; Bernardi, A.; Hong, J.I.; Namgoong, S.K., *Isr. J. Chem.*, **1992**, 32, 41.
- 274-** Haberhauer, G.; Schnopp, M.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4458-4447.
- 275-** Cram, D.J., *Science* **1988**, 240, 760.
- 276-** 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.
- 277-** Pedersen, C.J., *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Izatt, R.M.; Christensen, J.J., Academic Press, New York, **1978**,21.
- 278-** Izatt, K.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Nielsen, S.A.; Lamb, S.D.; Christensen, J.J.; Sen, P., *Chem. Rev.* **1985**, 85, 271.
- 279-** Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1721.
- 280-** Fielding, L., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6151-6170.
- 281-** Connors, K.A., *Binding Constants*, Wiley: New York, **1987**.
- 282-** Wallimann, P.; Marti, T.; Furer, A.; Diederich, F., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1567-1608.
- 283-** Schneider, H.-J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1417- 1436.
- 284-** Connors, K.A., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325-1357.
- 285-** Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rudiger, V.; Ikeda, H., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1755-1785.
- 286-** Böhmer, V., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 713-745.
- 287-** Collet, A., *Tetrahedron* **1987**, 43, 5725-5759.
- 288-** Foster, R.; Fyfe, C.A., *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1969**, 4, 1-89.
- 289-** Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1097-1114.

- 290-** 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.
- 291-** Job, P., *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113-203.
- 292-** Sahai, R.; Loper, G.L.; Lin, S.H.; Eyring, H., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**, 71, 1499-1503.
- 293-** Gil, V.M.S.; Oliveira, N.C., *J. Chem. Ed.* **1990**, 473-478.
- 294-** Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2703-2707.
- 295-** Mathur, R.; Becker, E.D.; Bradley, R.B.; Li, N.C., *J. Phys. Chem.* **1963**, 67, 2190.
- 296-** Hanna, M.W.; Ashbaugh, A.L., *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 811-816.
- 297-** Weber, G., *Molecular Biophysics*; Pullman, B.; Weissbluth, M., Eds., Academic: New York, **1965**; pp 369-397.
- 298-** Weber, G.; Anderson, S.R., *Biochemistry*, **1965**, 4, 1942-1947.
- 299-** Person, W.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 167-170.
- 300-** Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4044-4049.
- 301-** Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4050-4054.
- 302-** Wilcox, C.S., *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*; Schneider, H.-J.; Dürr, H., Eds., VCH: Weinheim, **1991**; pp 123-143.
- 303-** Norheim, G., *Acta. Chem. Scand.* **1969**, 23, 2808-2814.
- 304-** Carta, G.; Crisponi, G.; Lai, A., *J. Magn. Reson.* **1982**, 48, 341-345.
- 305-** Carta, G.; Crisponi, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 53-58.
- 306-** Granot, J., *J. Magn. Reson.* **1983**, 55, 216-224.
- 307-** Wong, K.F.; Ng, S., *Spectrochim. Acta A*, **1976**, 32, 455-456.
- 308-** Stamm, H.; Lamberty, W.; Stafe, J., *Tetrahedron* **1976**, 32, 2045-2050.
- 309-** Takayama, K.; Nambu, N.; Nagai, T., *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 715-720.
- 310-** Christian, S.D.; Lane, E.H.; Garland, F., *J. Phys. Chem.* **1974**, 78, 557-558.
- 311-** Dodziuk, H.; Ejchart, A.; Lukin, O.; Vysotsky, M.O., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1503-1507.
- 312-** Feeney, J.; Batchelor, J.G.; Albrand, J.P.; Roberts, G.C.K., *J. Magn. Reson.* **1979**, 33, 519-529.
- 313-** Li, Z.-Z.; Guo, Q.-X.; Ren, T.; Zhu, X.-Q.; Liu, Y.-C., *J. Inclusion Phenom.* **1993**, 15, 37-42.
- 314-** Matsui, Y.; Tokunaga, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1996**, 69, 2477-2480.

- 315-** Kuntz, I.D.; Johnston, M.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6008-6017.
- 316-** Martire, D.E., *Anal. Chem.* **1974**, 46, 1712-1719.
- 317-** Homer, J.; Hartland, E.J.; Jackson, C.J., *J. Chem. Soc. (A)*, **1970**, 931-935.
- 318-** Homer, J., *J. Magn. Reson.* **1979**, 34, 31-35.
- 319-** Hanna, M.W.; Rose, D.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2601-2605.
- 320-** Slejko, F.L.; Drago, R.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6546-6548.
- 321-** Stamm, H.; Lamberty, W.; Stafe, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1529-1531.
- 322-** Lamberty, W.; Stamm, H.; Stafe, J., *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 1589-1596.
- 323-** Jackel, H.; Stamm, H., *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 3495-3498.
- 324-** Seal, B.K.; Mukherjee, A.K.; Mukherjee, D.C.; Farrell, P.G.; Westwood, J.V., *J. Magn. Reson.* **1983**, 51, 318-322.
- 325-** Erb, H.-P.; Bluhm, T., *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 4158-4162.
- 326-** deJong, F.; Reinhoudt, D.N.; Smit, C., *J. Tetrahedron Lett.* **1976**, 1375-1378.
- 327-** deBoer, J.A.A.; Reinhoudt, D.N., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5347-5351.
- 328-** Whitlock, B.J.; Whitlock, H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3910-3915.
- 329-** Boss, R.D.; Popov, A.I., *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 3660-3664.
- 330-** Wilcox, C.S.; Adrian, J.C.; Webb, T.H.; Zawacki, F.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10189-10197.
- 331-** Davis, J.P.; Schuster, I.I., *J. Solution Chem.* **1984**, 13, 167-178.
- 332-** Alper, J.S.; Gelb, R.I.; Laufer, D.A.; Schwartz, L.M., *Anal. Chim. Acta*, **1989**, 220, 171-185.
- 333-** Almaraz, M.; Martin, M.; Hernandez, J.V.; Caballero, C.; Moran, J.R., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1811-1814.
- 334-** Martin, M.; Raposo, C.; Almaraz, M.; Crego, M.; Caballero, C.; Grande, M.; Moran, J.R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2386-2388.
- 335-** Kubik, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5846-5855.
- 336-** Purcell, J.M.; Sus, H.; Cavanaugh, R., *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 3655-3660.
- 337-** Chen, J.-S.; Shirts, R.B., *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 1643-1646.
- 338-** Chen, J.-S.; Rosenberger, F., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3975-3978.
- 339-** Tan, H.K.S., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1994**, 90, 3521-3525.
- 340-** Raber, D.J.; Hardee, L.E., *Org. Magn. Reson.* **1982**, 20, 125-132.
- 341-** Huskens, J.; Lammers, H.; van Bekkum, H.; Peters, J.A., *Magn. Reson. Chem.* **1994**, 32, 691-698.

- 342-** Khachatryan, A.S.; Vashchuk, A.V.; Mironov, V.L.; Panyushkin, V.T.; Russ J., *Coord. Chem.* **1996**, 22, 218-221.
- 343-** Chu, F.; Flatt, S.; Anslyn, E.V., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4194-4204.
- 344-** Diederich, F.; Griebel, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8037-8046.
- 345-** Diederich, F.; Dick, K.; Griebel, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2273-2286.
- 346-** Stauffer, D.A.; Barrans, R.E.; Dougherty, D.A., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2762-2767.
- 347-** Inoue, Y.; Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Sakuri, M.; Chujo, R., *J. Incl. Phenom.* **1987**, 5, 55-58.
- 348-** Schneider, H.-J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, 112, 412-419.
- 349-** Rekharsky, M.V.; Goldberg, R.N.; Schwarz, F.P.; Tewari, Y.B.; Ross, P.D.; Yamashoji, Y.; Inoue, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8830-8840.
- 350-** Hunter, C.; Packer, M.J., *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1891-1897.
- 351-** Canceill, J.; Lacombe, L.; Collet, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4230-4232.
- 352-** Vögtle, F.; Müller, W.M.; Werner, U.; Losensky, H.-W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 901-903.
- 353-** Tanaka, Y.; Kato, Y.; Aoyama, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2807-2808.
- 354-** Van Doorn, A.R.; Schaafstra, R.; Bos, M.; Harkema, S.; van Eerden, J.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6083-6094.
- 355-** Zimmerman, S.C.; Wu, W.; Zeng, Z., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 196-201.
- 356-** Kikuchi, Y.; Kato, Y.; Tanaka, Y.; Toi, H.; Aoyama, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1349-1354.
- 357-** Hartzell, C.J.; Mente, S.R.; Eastman, N.L.; Beckett, J.L., *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 4887-4890.
- 358-** Botsi, A.; Perly, B.; Hadjoudis, E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 89-94.
- 359-** Ashton, P.R.; Bartsch, R.A.; Cantrill, S.J.; Hanes, R.E.; Hickingbottom, S.K.; Lowe, J.N.; Preece, J.A.; Stoddart, J.F.; Talanov, V.S.; Wang, Z.-H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3661-3664.
- 360-** Haino, T.; Rudkevich, D.M.; Rebek, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11253-11254.
- 361-** Marc, J.; McKennon, A.; Meyers, I., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3568-3571.

7. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Diyarbakır'da dünyaya geldi.

İlk ve orta öğrenimini Diyarbakır'da tamamladı.

2001 yılında Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünden mezun oldu.

2004 yılında Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya anabilim dalında yüksek lisans eğitimini tamamladı.

2006 yılından itibaren Batman Üniversitesi MYO Rafineri ve Petrokimya programında öğretim görevlisi olarak görev yapmaya başladı.