

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

**DİAMİT-DİESTER KİRAL MAKROSİKLLİKLERİN
SENTEZİ VE ENANTİYOMERİK TANIMA
ÖZELLİKLERİNİN ¹H NMR TİTRASYON
YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ**

MURAT SÜNKÜR

**DOKTORA TEZİ
(KİMYA ANABİLİM DALI)**

**KASIM-2008
DİYARBAKIR**

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat 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.

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp, deneysel aşamada da yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Mahmut TOĞRUL'a ve aynı laboratuvarı paylaştığımız tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

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

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

Değerli eşim Arş. Grv. Meral ÖNER SÜNKÜR'e tezin yazımı sırasındaki yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
I. AMAÇ	v
II. ÖZET.....	vi
III. SUMMARY	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. MAKROSİKLİK AMİTLERİN SENTEZ YOLLARI VE UYGULAMALARI.....	1
1.2. ENANTİYOMERİK TANIMANIN ÖNEMİ	57
1.2.1. MOLEKÜLER TANIMA	57
1.2.2. ENANTİYOMERİK TANIMA VE GENEL PRENSİPLERİ	57
1.2.3. ENANTİYOMERİK TANIMA İÇİN TEMEL GEREKSİNİMLER	57
1.2.4. KİRAL SÜBSTİTÜENTLERİN HACİMLİLİĞİ.....	60
1.2.5. SINIRLI KONFORMASYONAL ESNEKLİK.....	61
1.2.6. YAPISAL TAMAMLAYICILAR.....	62
1.2.7. KİRAL MAKROSİKLİK RESEPTÖRLERİN SİMETRİSİ.....	63
1.3. MOLEKÜLER TANIMANIN NİCEL TAYİN YÖNTEMLERİ	66
1.3.1. IR SPEKTROSKOPİSİ	66
1.3.2. FAB-MS	67
1.3.3. FLUORESANS SPEKTROSKOPİSİ	68
1.3.4. UV-VİSİBLE SPEKTROSKOPİSİ	70
1.3.5. MOLEKÜLER MODELLEME.....	71
1.3.6. BAĞLANMA SABİTİ K_a 'NIN NMR VERİLERİNDEN HESAPLANMASI.....	74
1.3.6.1. GİRİŞ.....	74
1.3.6.1.1. Bölümün Konu Alanı.....	75
1.3.6.1.2. Oluşturulmuş Veri Seti	76
1.3.6.1.3. Stokiyometrinin Hesaplanması.....	77
1.3.6.2. GRAFİKSEL METOTLAR.....	78
1.3.6.2.1. Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) İşlemi	78
1.3.6.2.2. Scatchard (Foster-Fyfe) Metodu.....	79
1.3.6.2.3. Scott Grafiği	80
1.3.6.2.4. Rose-Drago Metodu.....	80
1.3.6.2.5. Benesi-Hildebrand ve Scatchard Metodlarına Örnekler	80

1.3.6.3. EĞRİ UYUMLANDIRMA METOTLARI	83
1.3.6.3.1. İlk Yinelemeli Yaklaşımlar	83
1.3.6.3.2 Modern Eğri Uyumlendirme Prosedürleri	84
1.3.6.4. DİFÜZYON DENEYLERİ.....	88
1.3.6.4.1. D 'nin doğrudan ölçülmesi.....	89
1.3.6.4.2. DOSY, Afinite NMR ve DECODES deneyleri.....	91
1.3.6.5. DURULMA ZAMANI (T_1) ÖLÇÜMLERİ.....	92
1.3.6.6. DENEYSEL HATALAR, GÜVENİLİRLİK VE SINIRLAMALAR	94
1.3.6.6.1. NMR Gözlemi	94
1.3.6.6.2. Çözelti Derişimleri	95
1.3.6.6.3. Özet.....	97
1.3.6.7. ÇOK KÜÇÜK VE ÇOK BÜYÜK K_a 'LARIN ÖLÇÜLMESİ	97
1.3.6.7.1. Çok Zayıf Komplekslerin K_a 'sı ($K_a < 10 \text{ M}^{-1}$)	97
1.3.6.7.2. Güçlü Komplekslerin K_a 'sı ($K_a > 10^5 \text{ M}^{-1}$)	98
1.3.6.8. ÇEŞİTLİ KONULAR.....	100
1.3.6.9. YAVAŞ DEĞİŞ TOKUŞ SİSTEMLERİ	100
1.3.6.10. SONUÇ.....	100
2. MATERYAL VE METOD.....	102
3. BULGULAR.....	104
3.1. AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ	104
3.2. DİMETİL OKZALAT SENTEZİ.....	104
3.3. N,N'-BİS[(1 <i>S</i>)-1-BENZİL-2-HİDROKSİETİL]JETANDİAMİD	105
3.4. N,N'-BİS[(1 <i>R</i>)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİL]JETANDİAMİD	105
3.5. N,N'-BİS[(1 <i>S</i>)-2-HİDROKSİ-1-İZOBÜTİLETİL]JETANDİAMİD	106
3.6. N,N'-BİS[(1 <i>S</i>)-2-HİDROKSİ-(1 <i>S</i>)- <i>SEC</i> -BÜTİLETİL]JETANDİAMİD	106
3.7. MAKROSİKLİK (<i>S,S</i>)-1:.....	107
3.8. MAKROSİKLİK (<i>R,R</i>)-1:.....	108
3.9. MAKROSİKLİK (<i>S,S</i>)-2:.....	109
3.10. MAKROSİKLİK (<i>S,S</i>)-3:.....	110
3.11. NMR TİTRASYON DENEYLERİ	111
3.11.1. Makrosiklik (<i>S,S</i>)-1 ile (<i>R</i>)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi	113
3.11.2. Makrosiklik (<i>S,S</i>)-1 ile (<i>S</i>)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi.....	114
3.11.3. Makrosiklik (<i>R,R</i>)-1 ile (<i>R</i>)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi.....	115
3.11.4. Makrosiklik (<i>R,R</i>)-1 ile (<i>S</i>)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi.....	116

3.11.5. Makrosiklik (S,S)-2 ile (R)-Nea1' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi	117
3.11.6. Makrosiklik (S,S)-2 ile (S)-Nea1' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi.....	118
3.11.7. Makrosiklik (S,S)-3 ile (R)-Nea1' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi	119
3.11.8. Makrosiklik (S,S)-3 ile (S)-Nea1' in ¹ H NMR Titrasyon Deneyi.....	120
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	122
5.SPEKTRUMLAR.....	125
6. KAYNAKLAR.....	144
7. ÖZGEÇMİŞ	169

I. AMAÇ

Bu tez çalışmasında, ester ve amit fonksiyonel gruplarını beraberce bulunduran rijit ve C_2 -simetrik bir seri kiral makrosiklinin sentezi amaçlanmıştır. Rijit ve C_2 -simetrik bu tür kiral makrosikliklerin sentezine, enantiyoseçici reaksiyonlarda olası geçiş durumu sayısını azaltmalarından ve bu tür simetrinin avantajlarından dolayı, özel bir ilgi gösterilmektedir.

Bu çalışmada, ilk etapta aminoalkol grubunun kolaylıkla değiştirilmesiyle oldukça modüler kiral makrosikliklerin iyi bir verimle sentezlenmesi; ikinci aşamada 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 moleküllerin rijit ve C_2 -simetrisine sahip olmasının enantiyomerik tanımda ciddi avantaj sağlayacağı literatürde de iyi bilinmektedir.

II. ÖZET

Moleküler seviyede kiralite çalışmaları modern kimyanın en temel konusu olmaya başlamıştır. Bu konuya ilgi duyulmasının önemli sebebi, çoğu biyomoleküllerin kiral doğasından ve bu moleküllerin diğer moleküllerle etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Kullanılan tıbbi ilaçlar ve zirai ilaçların çoğunda, kiral moleküler bulunmaktadır. Asimetrik sentez konusu, son yıllarda hızla çok büyük gelişme kaydederken, halen saf kiral bileşiklerinin çoğunun hazırlanması için yeterince pratik metotlar bulunamamıştır. Moleküler seviyede kiral tanıma etki eden faktörleri tamamen anlamak için çok sayıda materyal sentezlenmektedir. Supramoleküler kimyanın bu yönlü çalışılmasıyla kazanılan bilgi, enzim-substrat ve antikör-antijen etkileşimleri gibi biyolojik tanıma olaylarında etkili olan etmenlerin anlaşılmasını sağlayacağından dolayı da ayrı bir öneme sahiptir. 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 ester fonksiyonel grubunu beraberce bulunduran, bir seri rijit ve C₂-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 makrosikliklerin, amino alkol gruplarının kolaylıkla değiştirilmesi, makrosikliğe önemli oranda modüler olma imkanı sağlar.

Bu çalışmada, amino alkol kısımlarının değişikliği ile yüksek seyreltik ortam tekniği ile dört adet kiral makrosiklik ((*R,R*)-**1**, (*S,S*)-**1**, (*S,S*)-**2** ve (*S,S*)-**3**) iyi bir verimle sentezlenmiştir. Bu kiral makrosikliklerle enantiyomerik α -naftil-etil amin perklorat tuzlarının ((*R*)-Nea1 ve (*S*)-Nea1) enantiyomerik tanınmasında ¹H NMR titrasyon tekniği kullanılmıştır. (*R,R*)-**1** ve (*S,S*)-**1** konukçuları kullanıldığında (*R*)-Nea1 ve (*S*)-Nea1 için *K_a* değerleri için sırasıyla *K_R/K_S*=3.65 ve *K_S/K_R*=5.55; $\Delta\Delta G_0 = -0.32$ ve $+0.43$ kJ.mol⁻¹ olmak üzere yüksek değerler gözlemlendi. Diğer taraftan (*R*)-Nea1 ve (*S*)-Nea1'e karşı (*S,S*)-**2** ve (*S,S*)-**3** konukçularının *K_a* değerlerinin sırasıyla *K_R/K_S*=0.94 ve 1.23 ; $\Delta\Delta G_0 = +0.02$ ve -0.05 kJ.mol⁻¹ olmak üzere zayıf olduğu görüldü.

Genel olarak makrosikliğin mutlak konfigürasyonu ile tanıma gösterdiği konunun mutlak konfigürasyonu arasında aynı yönde bir eğilim olduğu görülmüştür.

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 other hand, 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 ethers, 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 aminoalcohol groups of the chiral macrocycles can be changed easily, the macrocycles exhibit different modes of binding.

Four chiral macrocycles ((*R,R*)-**1**, (*S,S*)-**1**, (*S,S*)-**2**, (*S,S*)-**3**) were synthesized in good yields by changing aminoalcohol moieties and using high dilution technique. The chiral macrocycles were studied in enantiomeric recognition of enantiomeric α -naphthyl-ethyl amine perchlorate salts ((*R*)-Nea1 and (*S*)-Nea1) using ^1H NMR titration technique. When (*R,R*)-**1** and (*S,S*)-**1** hosts were used K_a values of (*R*)- Nea1 and (*S*)- Nea1 were found as $K_R/K_S=3.65$ ($\Delta\Delta G_o = -0.32 \text{ kJ.mol}^{-1}$) and $K_S/K_R=5.55$ ($\Delta\Delta G_o = +0.43 \text{ kJ.mol}^{-1}$), respectively, and high K_a values are observed. On the other hand, K_a values of (*S,S*)-**2** and (*S,S*)-**3** hosts versus (*R*)- Nea1 and (*S*)- Nea1 were $K_R/K_S=0.94$ ($\Delta\Delta G_o = +0.02 \text{ kJ.mol}^{-1}$) and 1.23 ; ($\Delta\Delta G_o = -0.05 \text{ kJ.mol}^{-1}$), respectively, so K_a values were low.

There seems a general tendency for the host to include the guests with the same absolute configuration.

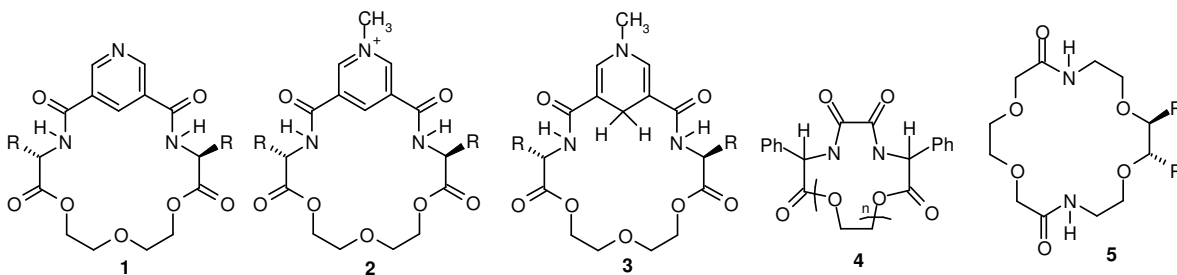
Key words: Host-guest chemistry, chiral macrocycles, enantiomeric recognition, NMR titration, diamide-diester functionality.

1. GİRİŞ

1.1. MAKROSİKLIK AMİTLERİN SENTEZ YOLLARI VE UYGULAMALARI

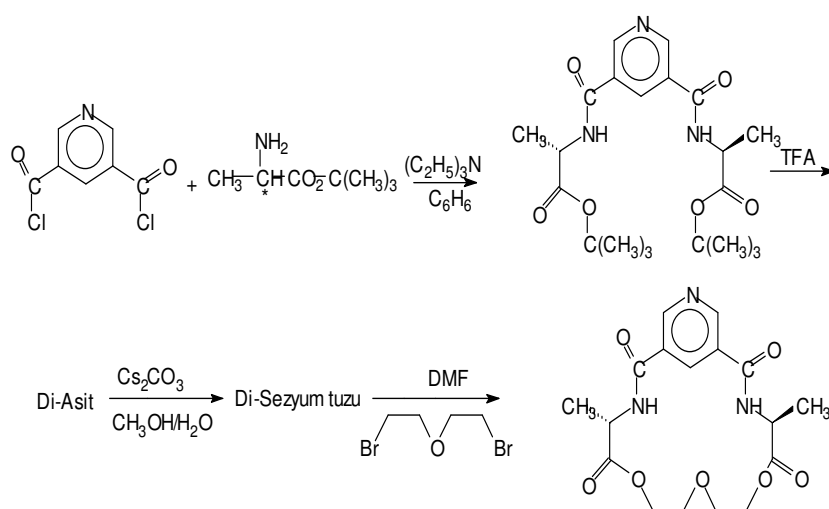
Sentetik makrosiklik multidentat ligandların önemli bir özelliği çok çeşitli metal, amonyum ve diazonyum katyonları ile kompleksleşmeleri, bir diğer önemli özelliği ise birbiri ile yakın özellikli katyonlardan birine karşı gösterdikleri seçiciliktir.¹ Örneğin 18-crown-6, su veya metanol içinde K^+ iyonu ile, diğer alkali metal katyonlarından herhangi birinden daha kararlı kompleks verir.² Biyolojik fonksiyonların birçoğu aynı zamanda katyon kompleksleşmesi içerir. Hemin, klorofil, vitamin B-12 ve diğer bir çok 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'in³ 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.⁴⁻⁸ Siklodekstrinler olarak bilinen doğal makrosiklik polişekerler kiral tanıma gösterirler ve enzim modeli olarak davranırlar.⁹⁻¹¹ İlk sentetik kiral makrosiklik bileşikler 1972'de Wudl ve Gaeta tarafından rapor edilmiştir.¹² 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.¹³ Bundan çok kısa süre sonra Lehn, Stoddart ve diğerleri kiral crownların sentezi üzerine çalışmalarını yayımladılar.⁵⁻ Joliet, Bradshaw ve Izatt tarafından yayımlanan derlemede¹, 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 içeren, tartarik asitten türetilen, aminoasitlerden türetilen, diğer kiral asitlerden türetilen ve çeşitli kaynaklardan türetilen kiral makrosiklik ligandlar başlıkları altında sentezleri ve kullanımları verilmiştir. Derlemede verilen kiral makrosiklik amitlerin (1-5) yapıları şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Farklı tasarımlı kiral makrosiklik amitler.

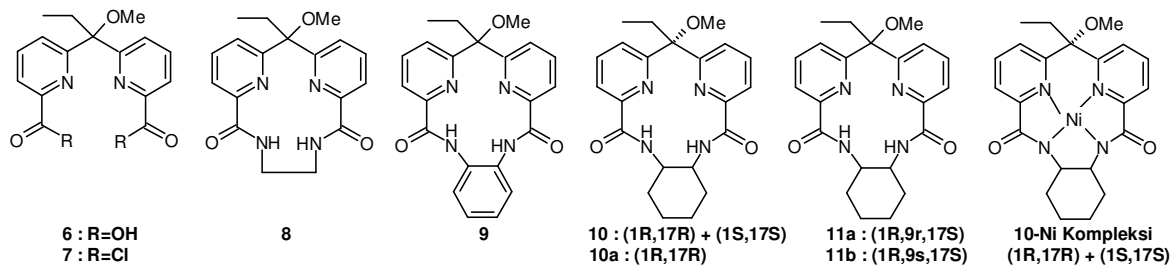
1 nolu bileşik L-alanin *tert*-bütül esteri ve 3,5-piridindikarbonil klorürle benzen içinde, trietil amin varlığında şema 1'e göre sentezlenmiştir. Trifloro asetik asit ile muamele edip *tert*-bütül grupları uzaklaştırılarak optikçe aktif diamit elde edilir. Halka kapanması ise diasitin sezyum tuzunun DMF içinde bis(2-bromoetil) eter ile etkileştirilmesi ile sentezlenir. Optikçe aktif makrosiklik ligandın optik çevirme açısı $[\alpha]_D^{20} = -94^0$ (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 indirgemede optik verim %86'ya kadar ulaşmıştır.⁷



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.¹⁴

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** bileşikleriyle **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 bulunduğu 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, çözeltide benzer konformasyonları sürdürdüklerini göstermiştir.

Sentetik makrosiklik ligandlar, yaygın kimyasal ve biyokimyasal uygulamalarından ötürü büyük dikkat çekmiştir.¹⁵ Disimetrik ligandların özel önemi kiral ayırmalarda ve asimetric sentezlerde daha iyi kiral tanıma yapabilmeleridir.¹⁶ Piridin ve bipiridin birimleri, genellikle makrosiklik iskelete, geçiş metal iyonları ile kolayca kompleks vermelerinden ötürü katılır.¹⁷ Bu heterosiklikleri inşa bloku olarak bulduran makrosiklik ligandların inşası için çok sık kullanılan yöntem, heterosiklik biskarboksilik asit türevleriyle diaminlerin, makrosiklik piridin¹⁸ veya bipiridin diaminleri¹⁹ vermek üzere kondensasyonunu içerir. Benzer şekilde aminoasit türevlerinin makrosiklik içine sokulmasıyla kiral amit türevleri elde edilir.²⁰ 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.²¹ Amit türevleri genel olarak bir metal iyonu ile kompleksleşmeden önce aza-crown eterleri vermek üzere aminlere indirgenirler.²²

Moberg ve diğerleri çalışmalarında dipiridil metan²³ 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 şelat²⁴ 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. İlaveten farklı alkil ve alkoksi grupları, geniş yapısal modifikasyonlara olanak veren pozisyona sokulabilir.^{25,26} Şimdiye kadar yayımlanmış bu tip birkaç makrosiklik

bileşikte 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-metoksipropan **7** ile toluen veya CH_2Cl_2 içerisinde, Et_3N varlığında yüksek seyreltilik koşulları altında kondense etmişlerdir. **6** nolu bileşik asit klorürüne çevrilerek^{25d} **7** nolu bileşik elde edilmiştir. **7** nolu bileşikle 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 bileşikle 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 diastereomerik optikçe inaktif mezo şekiller **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.

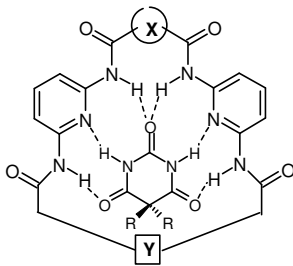
Chang ve araştırma grubu barbitürat sınıfı ilaçlar için kuvvetli selektivite gösteren bir seri sentetik reseptör hazırlamışlardır.²⁷ Bu reseptörlerin dizaynı iki tane 2,6-diaminopiridin grubunun isohtalik asit bağlayıcıları vasıtasıyla bağlanmasına dayandırılmıştır. X-ışınları kristalografik, 1H NMR spektroskopisi ve substrat bağlanma çalışmaları, reseptör ve substratı arasında 6 hidrojen bağının meydana geldiğini doğrulamıştır. En kuvvetli bağlanmanın ($Ka \approx 10^5 M^{-1}$) barbitürik asit tamamlayıcı koru içeren substratlarla olduğu görülmüştür. Kompleksleşmeye her bir bağlanma tarafının katkısının belirlenmesi, substrat ve reseptör hidrojen bağı yapma taraflarının sistematik eliminasyonu ile hesaplanmıştır.

Nötral moleküller için sentetik reseptörlerin geliştirilmesi, modern biyoorganik kimyada önemli bir iddiadır.²⁸ 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^{29,30}, 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 alandaki daha fazla gelişme için hayati önem taşımaktadır. Bu araştırmacılar barbitürat türevleri için yeni bir seri reseptörün sentez ve tasarımında, yeni bir yaklaşımı

vermişlerdir.³¹ Aynı zamanda bir seri barbitürat ve ilgili substratların kompleksleşme özellikleri, kristal yapı belirlenmeleri ve temsili reseptör ve kompleksi rapor edilmiştir.

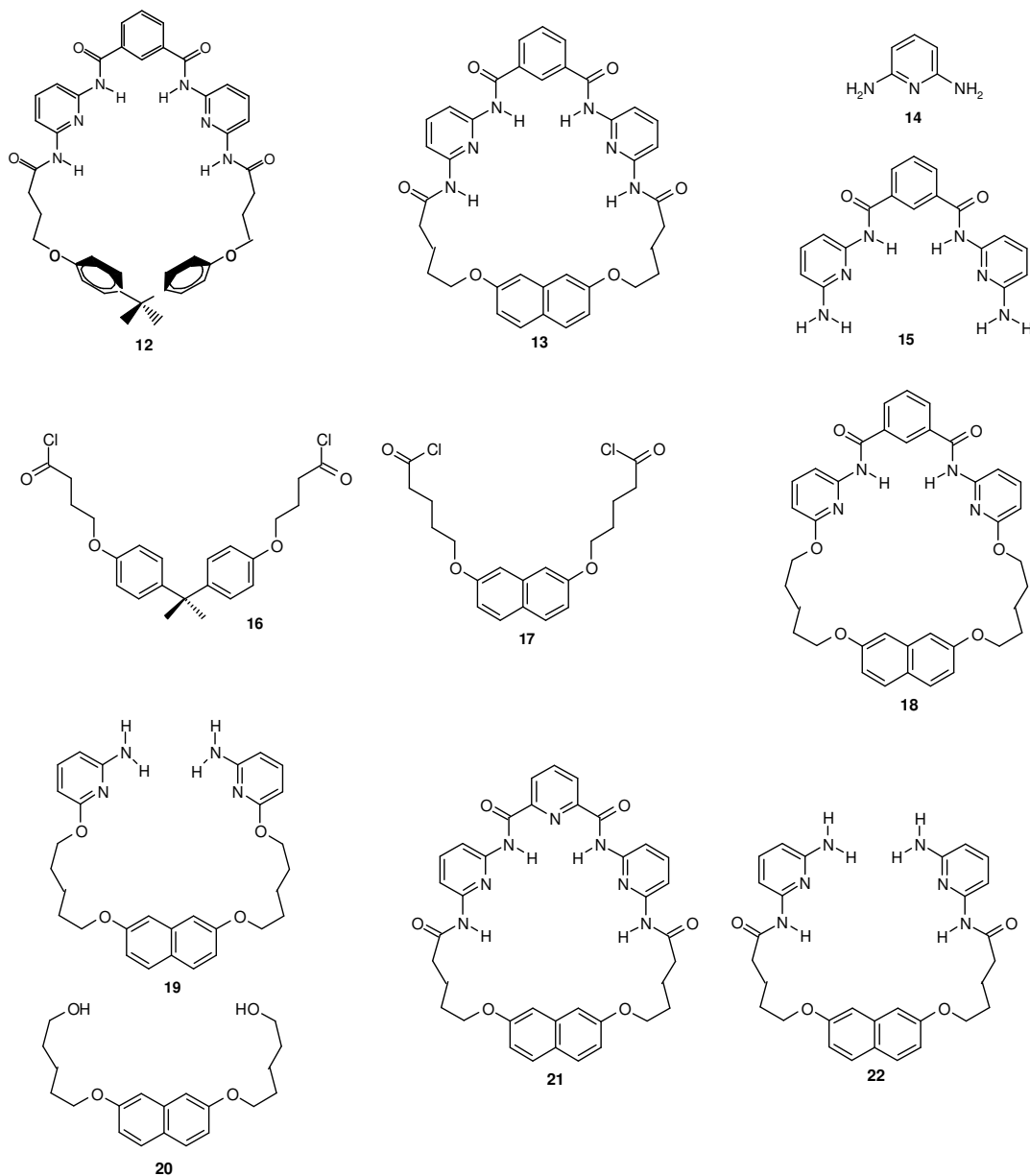
Barbitüratların yatıştırıcı ve antikonvulsan⁵ olarak yaygın kullanımı, onları moleküler çalışmalar için cazip hale getirmiştir. Barbitüratlar, moleküler tanımda hidrojen bağının rolünün sistematik incelenmesine izin veren; iyi tanımlanmış fonksiyonel gruplar içeren rijit substratlardır.

Hem ilaçların analizi, hem de biyolojik çözeltilerden uzaklaştırılmaları sentetik reseptörlerin olası uygulamaları açısından da ilgi çekicidir.³³ Barbitürik asit iskeleti, potansiyel olarak 8 hidrojen bağı yapma imkanı 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 modellemenin incelenmesi³⁴ 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 sarılması için doğru biçim ve büyüklükteki bir kaviteye karşı molekül içi hidrojen bağı oluşumunu önlemek için yeterli rijiditeyi sağlaması ve temel reseptörün bir çok modifikasyonu için sentetik plandaki basitliğinden dolayı kritiktir. Bu kriter **12** ve **13** gibi barbitürat reseptörlerinde kolayca diasit klorürüne çevrilebilen isoftalik asit grupları ile yerine getirilmiştir. Barbitürat substratlarının 5-5' dialkil sübstitüentlerinin sekonder tanımayı bu bölgede başaracağı beklenmekle birlikte tasarımda daha küçük Y bağlayıcısı daha fazla değişkendir.



Şekil 3. Barbitürat bağlanma yerlerinin şematik gösterimi.

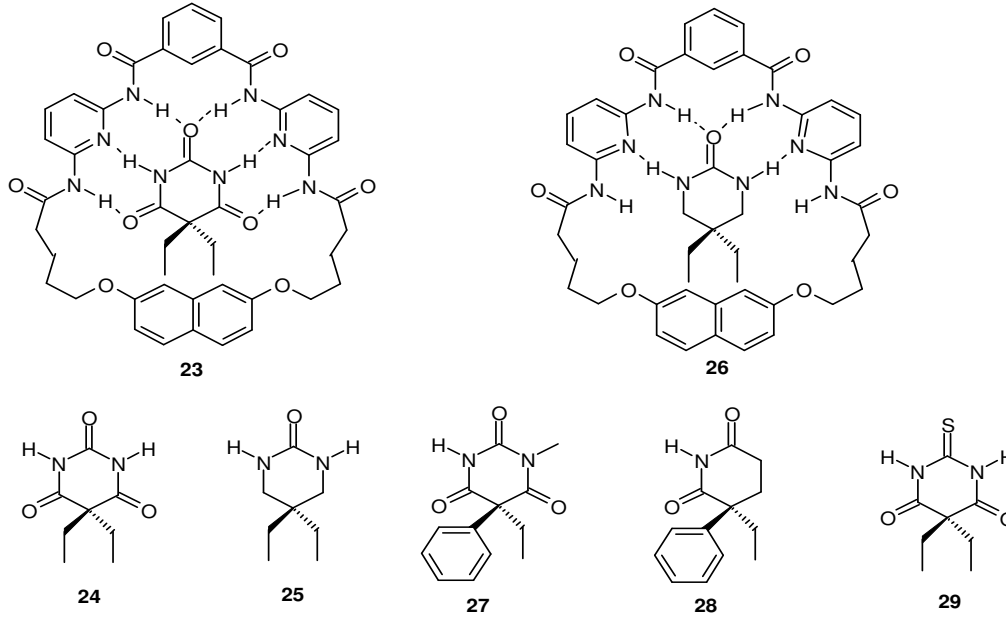
12-22 nolu bileşiklerin yapıları Şekil 4'te verilmiştir.



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 deneyleri, **23** nolu yapıdaki hekza-hidrojen bağlı kompleksin oluşumuyla uyumlu olarak, hem reseptör hem de substratın ^1H NMR spektrumlarındaki karakteristik değişimleri verir. Barbitürat 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 asosiyasyon 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 asosiyasyon 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.³⁵



Şekil 5. **23-29** nolu bileşiklerin yapıları.

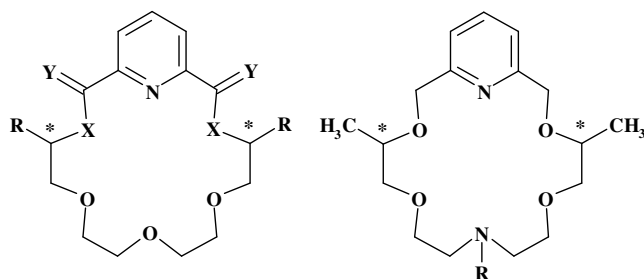
Özet olarak araştırmacılar yarı rijit bir reseptörün içine hidrojen bağı yapan grupların dikkatli yerleştirilmesinin; bu substratların hidrojen bağı yapma karakteristikleri ve tamamlayıcı biçimleriyle, kuvvetli ve seçici kompleksleşmesine neden olduğunu göstermişlerdir. X-ışınları yapısal çözümleri ve 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 asosiyasyon sabitleri

Çözücü	reseptör	substrat	$K_a(M^{-1})$
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	<i>DL</i> -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.³⁶

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), iki N-metilamit (**36**, R=fenil), iki-tiyoamit (**31**, R=benzil; **34**, R=fenil), iki N-metiltiyoamit (**37**, R=fenil), iki-amin (**32**, R=benzil; **35**, R=fenil), iki 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.³⁷⁻⁴¹ Cram ve araştırma grubunun enantiyomerik tanımada kiral makrosiklik ligandların kullanımı üzerine yaptıkları öncü çalışmalarından beri¹³ bir çok kiral makrosiklik sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğu derleme haline getirilmiştir.⁴⁰⁻⁴³ Huszthy ve araştırma grubu son yıllarda organik amonyum tuzları ile piridin içeren kiral makrosikliklerinin etkileşimleriyle özellikle ilgilenmişlerdir.³⁷⁻⁴¹ Bu tip crown eterler, araştırmacılar tarafından belirli durumlarda belirgin enantiyomerik tanıma gösterdikleri ve aynı zamanda organik amonyum tuzlarıyla kuvvetli kompleksler oluşturdukları için seçilmiştir.³⁷⁻⁴¹ Bunun için diester^{37,38,41} (X=O, Y=O, R=alkil, fenil), ditiyonester³⁷ (X=O, Y=S, R=metil) ve ester olmayan^{37,40,41} (X=O, Y=H₂, R=alkil, alkenil, benzil, fenil) piridino 18-crown-6 ligandlar çalışılmıştır (şekil 6).⁴³ Bu araştırmacılar seçilmiş kiral organik amonyum tuzları ile kiral piridin içeren makrosikliklerin enantiyomerik tanımasından sorumlu faktörleri anlamak, ölçmek ve identifiye etmek için konuk enantiyomerleri tanımada arzu edilen saklı bilgilere sahip olan yeni kiral konukçular sentezlenmişlerdir.³⁸⁻⁴¹ Bu araştırmacılar bu kiral ligandlar için konukçu-konuk etkileşimlerini ¹H NMR spektroskopisi,³⁷⁻⁴¹ kalorimetrik titrasyon,³⁷ X-ışınları kristalografik^{37,39,40} ve

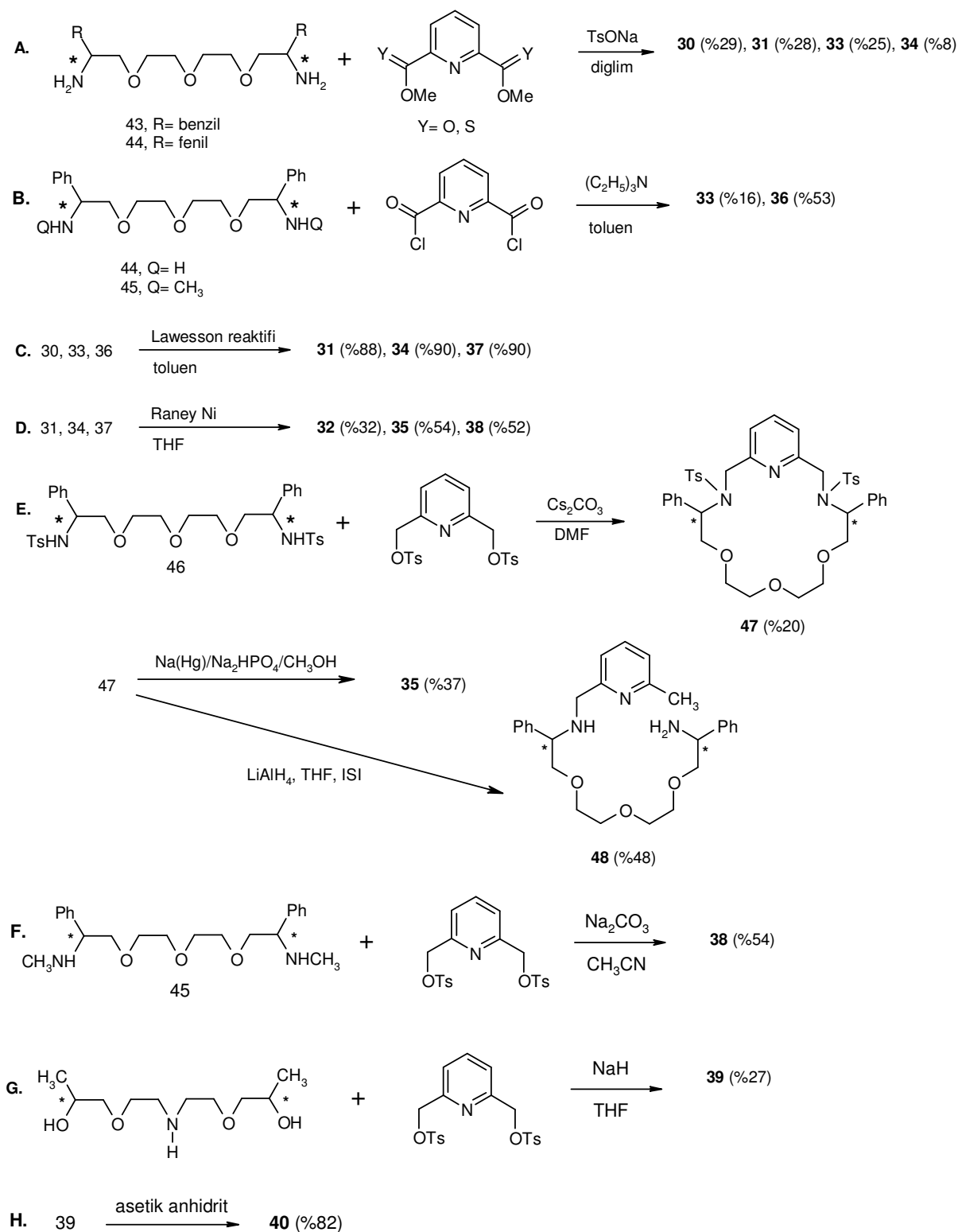
moleküler mekanik (empirical force field)^{40,41} işlemleri ile karakterize etmişlerdir. Bir çok durumda enantiyomerik seçiciliğin empirical force field hesaplamalarının kiral makrosiklik-kiral organik amonyum tuzu etkileşimleri için sıcaklığa bağlı ¹H NMR tekniği ile hesaplanan ΔG_c^* de gözlenen farklar ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.^{40,41} Doğrudan ¹H NMR titrasyon tekniği⁴⁴ 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.⁴⁵⁻⁴⁷ Silika jele kimyasal olarak bağlı makrosiklikler, kiral amonyum tuzlarının enantiyomerlerinin ayrılması için uygundur.⁴⁸

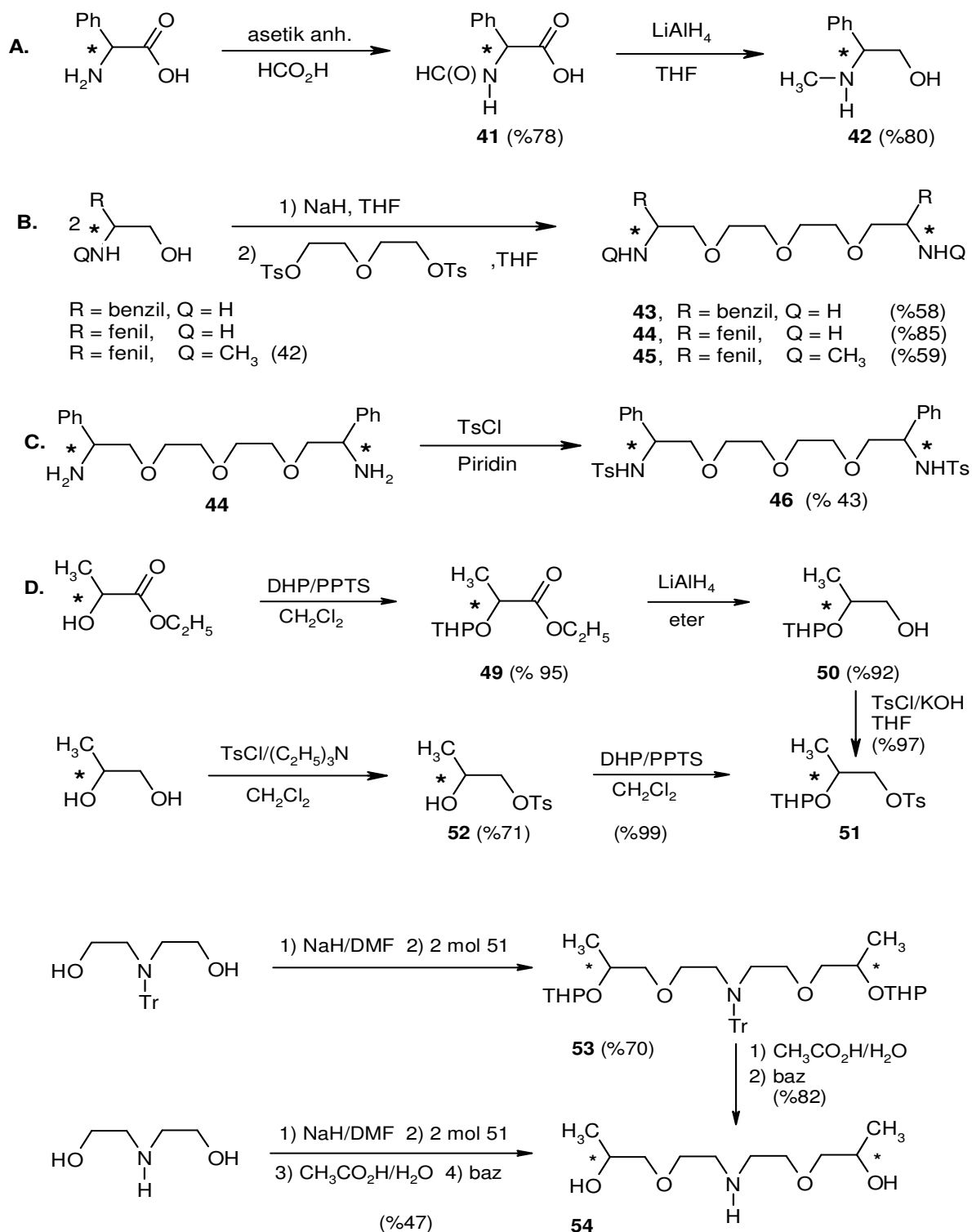
Basit akiral di-*N*-tosildiaza (X=*N*-Tos, Y=H₂, R=H; Şekil 6),⁴⁹ diamido (X=NH, Y=O, R=H)⁴⁹ ve bu bileşiğin dibenzo analogu⁵⁰ sentezlenmiş ve amonyum tuzlarıyla kompleksleşme özellikleri incelenmiştir.

Piridino-18-crown-6'nın kiral diamido-diesterleri⁵¹ ve kiral ditiyonoamidodiesterleri⁵² de sentezlenmiş; fakat bu makrosikliklerin amonyum tuzlarıyla kompleksleşme özellikleri çalışılmamıştır. **32**, **35** ve **38** gibi diazapidino-18-crown-6 ligandları rapor edilmemekle birlikte⁵³ basit akiral diazapidino-15-crown-5 bilinir. Diğer yandan piridin birimi içermeyen kiral diaza 18-crown-6 makrosiklikleriyle, kiral organik amonyum tuzlarının enantiyomerlerinin enantiyomerik tanınması yoğun bir şekilde çalışılmıştır ve belirli durumlarda seçicilik gösterdikleri tespit edilmiştir.⁵⁴⁻⁵⁶

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.⁴¹⁻⁴⁴

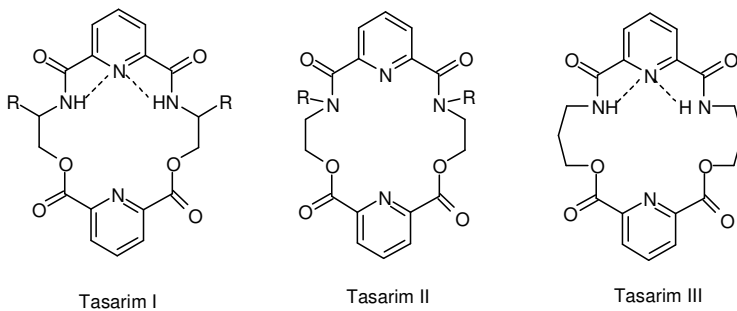
Tablo 2'de NapEt'in enantiyomerlerinin, bu kiral ligandların bazıları ile etkileşmelerine ait aktivasyon serbest enerjisi ΔG_c^* ve $\log K$ değerleri verilmiştir. Bu tablodan da görüleceği gibi genel olarak NapEt'in enantiyomerlerine karşı bu kiral ligandlar ılımlı, orta düzeyde kiral tanıma gösterirler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

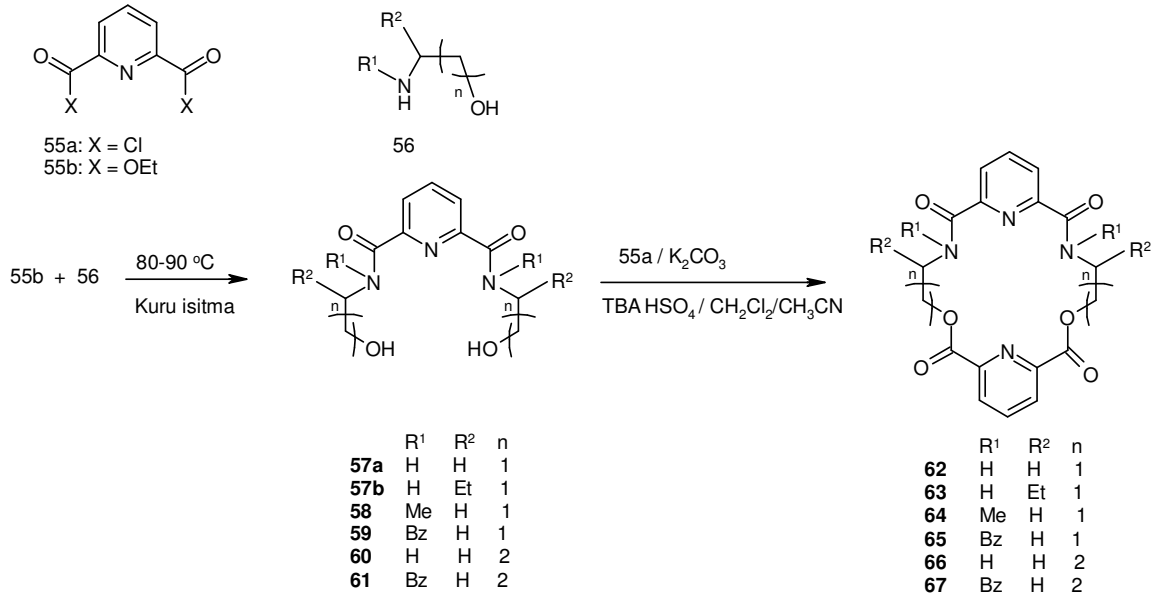
Ligand	ΔG_c^* değerleri (kcal/mol)		20 ^0C 'de $\log K$ değerleri			
	(R)-NapEt	(S)-NapEt	(R)-NapEt	(S)-NapEt	(R)-NapEt	(S)-NapEt
(S,S)-30			b	b	0.8	1.00
(S,S)-33	<i>a</i>	<i>a</i>	0.7	b		
(S,S)-34			1.39	1.02		
(S,S)-36	11.3	11.2	b	b	2.75	2.55
(S,S)-37	>14.0	>13.9	0.7	0.5		
(S,S)-38	12.0	12.1	3.2	3.3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

a: NMR spektrumunda yarıлма 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 süstitüentlerin olağanüstü etkisini çalışmışlardır.⁵⁷



Şekil 7. I-III tasarımlarının yapıları.



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

62, **63** ve **66**'nın $N_{py} \cdots HN_{amit}$ hidrojen bağı, makrosiklik kaviteyi 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 makrosikliğın 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 katyonları varlığında Ag^+ iyonuna karşı selektif bağlanmayı sağlar. **67**'deki etilen köprülerindeki artış piridin halkasını yan tarafa doğru bükülmüş hale getirir (X-ışınları) ve yukarıdaki düzenlemeyi bozar, bu da halkayı zayıf bağlanma karakterine götürür.

Makromoleküler reseptörlerin rasyonel tasarımı, bir çok faktör tarafından yönetilir (değişik ligandlayıcı birimlerin özel yerleşimi, relatif yapısı, sayısı ve doğası v.s.) ve bu faktörlerin kombinasyonu kovalent olmayan bağlanma kuvvetlerini etkin kılar. Bunun sonucunda da spesifik konukçu-konuk tanınmasını optimize eder.⁵⁸ Antibiyotik iyonoforlar⁵⁹ ve benzerlerinin bir çoğunda çok sayıda amit grubu bulunduran bu reseptörlerin tasarımına 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 rijidite⁶⁰ kazandırır. Metal katyonlarının⁶¹ ve organik moleküllerin⁶² selektif tanınmasında piridin-amit temelli makrosiklikler, amit C-N bağı çevresindeki konfigürasyonel rijidite ya da hidrojen bağı vasıtasıyla onların bağlayıcı yanlarının preorganizasyonunu kolaylaştırır.

Piridin yapılı makrosiklikler arasında piridin-aminlerin,⁶³ piridin-eterler/piridin-amit/tiyoamit-eterlerin,⁶⁴ piridin-eter-esterlerin,⁶⁵ 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.⁶⁶ 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. Kumar ve araştırma grubu tarafından piridin-eter-ester makrosikliklerin daha yumuşak Ba^{2+} ve Tl^+ katyonları için⁶⁵ önemli seçicilik gösterdikleri 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.

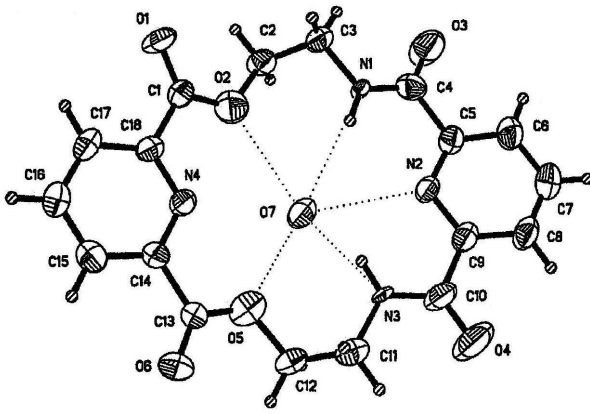
Tasarlanan **I** makrosikliğinin CPK modeli, iki piridin N'u ve amit NH'nin hidrojen bağı yapması nedeniyle kaviteye doğru yönelmiş, oldukça düzlemsel bir yapıya sahip olduğunu göstermiştir. R süstitüenti kavitenin topolojisini etkilemez. Fakat her bir amit azotu üzerindeki alkil süstitüenti tasarım **II**'de sterik nedenlerden ötürü alkil gruplarını kavitenin dışına yöneltir. Böylece amit birimleri oksijenlerin kaviteye doğru yönlendirildiği 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 birbiriyle 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.⁶⁷

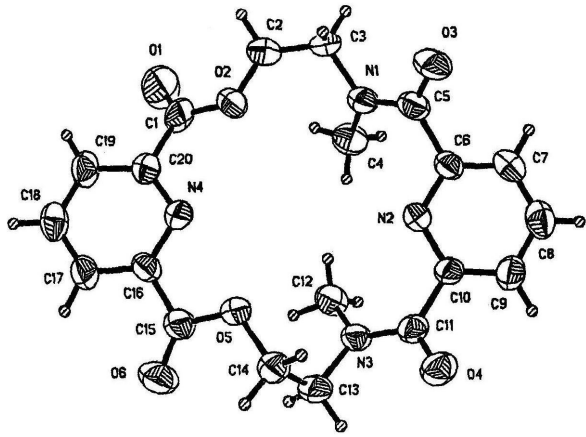
62-67 makrosiklik grubunun spektral NMR özellikleri üç farklı kategori gösterir. (i) Düzlemsel, içine su molekülü alan elektron-noksan **62**, **63** ve **66** (ii) üç boyutlu elektron-

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.

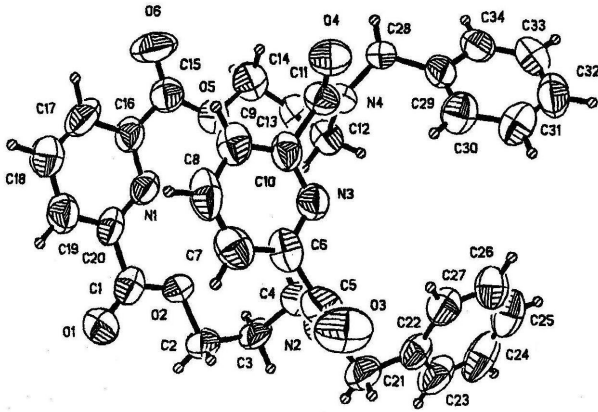
Metal iyonlarının makrosiklik **62-67** ile yüzde ekstraksiyonları Tablo 3'te verilmiştir. **62-67** makrosiklikleri için metal iyon transport hızları Tablo 4'te, **62** ve **64** makrosiklikleri için ^{13}C NMR kimyasal kayma farkları ($\Delta\delta$) Tablo 5'te verilmiştir. **62** nolu makrosikliğin 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 (x 10⁷ 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 (Δδ).

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).

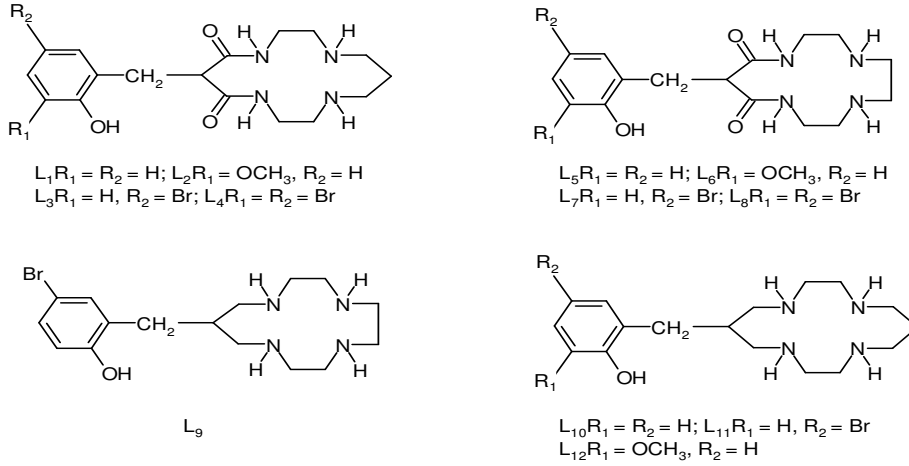
Pozitif işaret aşağı alana kaymayı işaret eder. * Saptanamadı.

Kou ve araştırma grubu, amit grupları içeren makrosiklik ligandlarla Cu^{III} ve Ni^{III} komplekslerinin oluşum ve dekompozisyonlarını çalışmışlardır.⁶⁸

13 ve 14 üyeli C-fonksiyonel makrosiklik diokso tetraaminlerin ve karşılık gelen doymuş poliamin Cu^{II} , Cu^{III} ve Ni^{III} komplekslerinin spektral karakteristikleri incelenmiştir. C-fonksiyonel sübstitüentlerin metal iyonu koordine etmemelerine rağmen, M^{III} komplekslerinin spektral özelliklerine önemli etkiye sahip oldukları gösterilmiştir.

Peroksidisülfat ile Cu^{II} komplekslerinin oksidasyonuna ait aktivasyon parametreleri, hız sabitleri ve sulu çözeltide Cu^{III} çözeltilerinin dekompozisyon reaksiyon hızı ölçülmüştür. Aktivasyon parametrelerinin ligand yapılarına bağlı olduğu gösterilmiştir.

Yüksek oksidasyon basamaklı 3d geçiş metal iyonlarının kararlı hale getirilmesi, özellikle Cu^{III} için büyük bir aktüel ilgiye sahiptir. Bu ilgi, böyle bileşiklerin galaktoz oksidaz⁶⁹ gibi bazı enzimler için model olarak; ayrıca etkili oksidanlar ve redoks katalizörleri olarak kullanılma potansiyelleri olmasından dolayıdır.⁷⁰ Bununla birlikte yüksek oksidasyon basamağının termodinamik kararlılığı, etkili oksidan olarak kullanılmasını önlediği göz önünde tutulmalıdır. Bu anlamda yüksek redoks potansiyeline sahip bileşikler, yüksek kinetik kararlılıkla birlikte daha caziptirler. Cu^{II} 'yi kararlı kılan ligandlar arasında makroskopik tri- ve tetrapeptitler çok yaygın bir şekilde çalışılmıştır.⁷⁰ Elde edilen veriler makrosiklikte protosuz 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 kılan ligand olarak daha uygun oldukları görülmüştür.⁷¹ 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.⁷² Sentezlenen bu bileşikler doğal metal içeren enzimlerde olan temel redoks fonksiyonları üretebilen uygun ligand alanlarına ve sterik çevrelere sahip bileşiklerdir. Kou ve araştırma grubu önceki çalışmalarına dayanarak⁷³⁻⁷⁷ makrosiklik diokso tetraamin $\text{L}_1\text{-L}_4$ ligandları ile Cu^{III} ve Ni^{III} komplekslerinin oluşum ve dekompozisyon kinetikleriyle ligand yapısının spektral özelliklere etkilerini incelemişlerdir (Şekil 11).



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

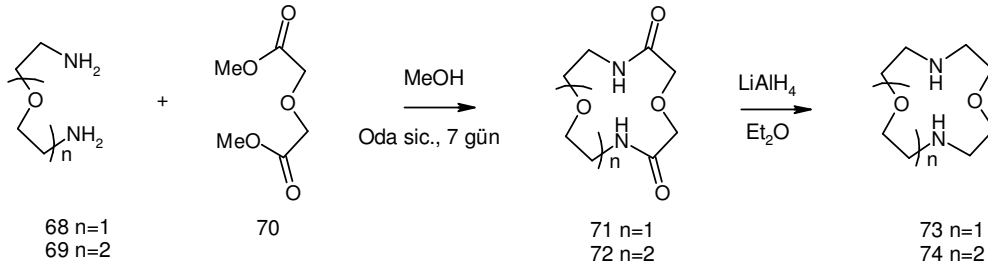
Çalışmalarda kullanılan L_1 - L_4 ligandları bu araştırmacılar tarafından daha önce geliştirilen yeni bir metotla hazırlanmıştır.⁷² Karşılık gelen doymuş poliaminler, diokso tetraamitlerin B_2H_6 ile indirgenmesiyle hazırlanmıştır.⁷⁶

Gryko ve diğerleri de fenol birimleri içeren makrosiklik diamit ve tetraamitlerin sentezlerini çalışmışlardır.⁷⁸

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.

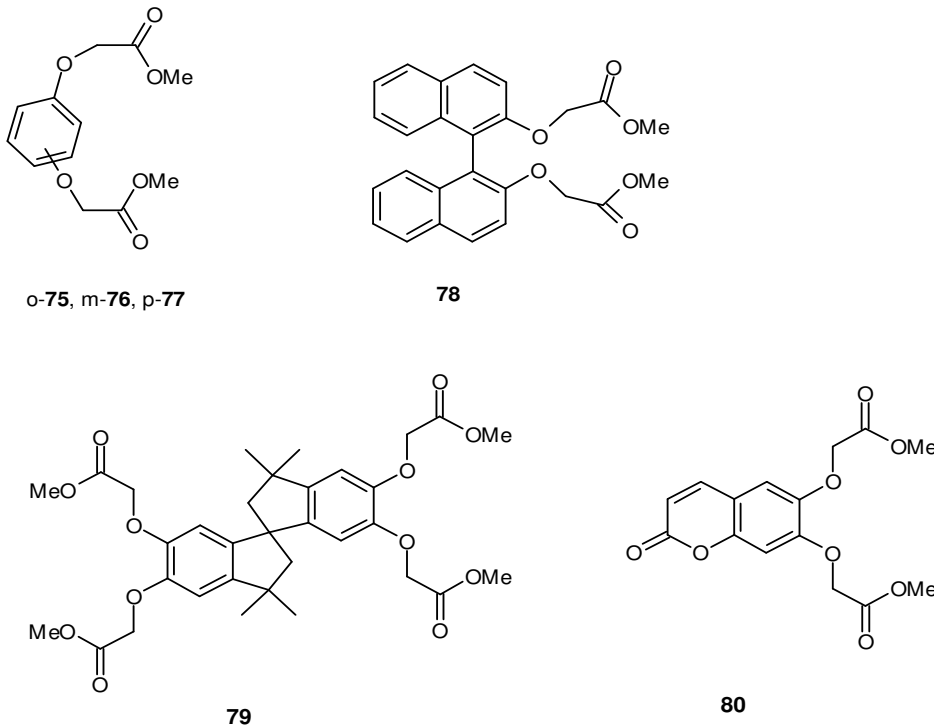
Makrosiklik moleküler reseptörler⁷⁹ olarak önemli kullanıma sahip olan, aynı şekilde kriptandlar ve ilgili bileşiklerin⁸⁰ sentezinde değerli ara ürünler olan diazaronandların hazırlanmasına sürekli bir ilgi vardır. Diazaronandların oluşum metotları için çok sayıda derleme yayımlanmıştır.⁸¹⁻⁸³ Bu metotlar arasında yüksek seyreltik ortam tekniği,⁸⁴ template etkiye dayanan yol⁸⁵ ve yüksek basınç yaklaşımı⁸⁶ gibi çok çeşitli prosedürler olarak sıklıkla kullanılmıştır.

Bu araştırmacılar tarafından yakın zamanda α,ω -diaminoalifatik eterlerin (**68** ve **69** nolu bileşikler) oda koşullarında, α,ω -dikarbosilatlar (**70** nolu bileşik) ile metanol içinde makrosiklik diamitler (**71** ve **72** nolu bileşik) iyi bir verimle sentezlenmiş⁸⁷⁻⁸⁹ ve indirgeme ile bu bileşiklerin diazaronand **73** ve **74** nolu bileşiklere sırasıyla dönüşümüne ait tepkimeler verilmiştir (Şema 5).



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

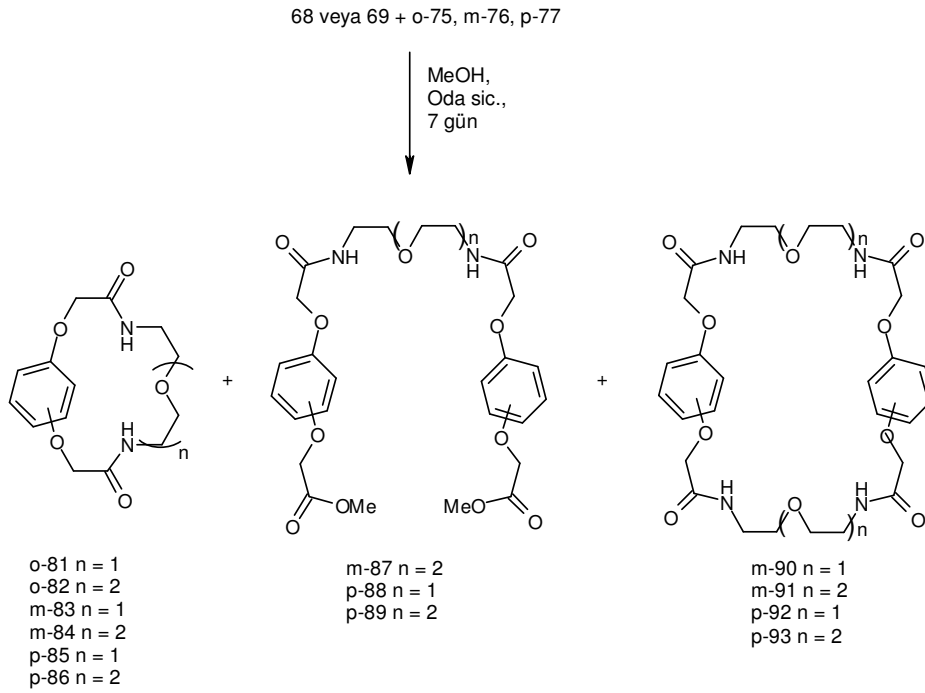
Söz konusu çalışmada ayrıca makrosiklizasyon reaksiyonlarının sonuçlarına kısmen rijit esterlerin yapılarının etkisi incelenmiştir. Aromatik diesterlerin sentezi iki yolla modifiye edilmiştir.⁸⁹ 1- Aromatik diesterlerdeki ester grupları arasındaki mesafeyi değiştirerek (**75**, **76**, **77**, **78** nolu diesterler); 2- Ana yapıya rijit ve sterik olarak hacimli süstitüentler 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.



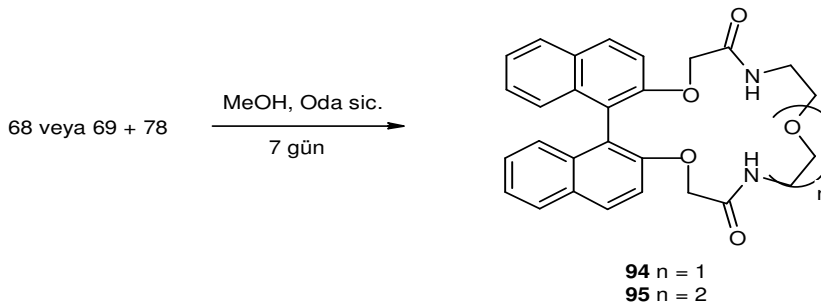
Şema 6. **75-80** nolu diesterlerin yapıları.

Yukarıda belirtilen **68** ve **69** nolu aminlerin **75-80** nolu esterlerle standart koşullarda (çözücü olarak metanol, oda sıcaklığı, birkaç gün) reaksiyonları şema 7-10 ve tablo 6'da görüldüğü gibi bütün durumlarda beklenen makrosiklik diamitleri vermek üzere başarılmıştır. Esterlerdeki eter oksijen atomları arasındaki mesafenin artmasıyla makrosiklik diamitlerin

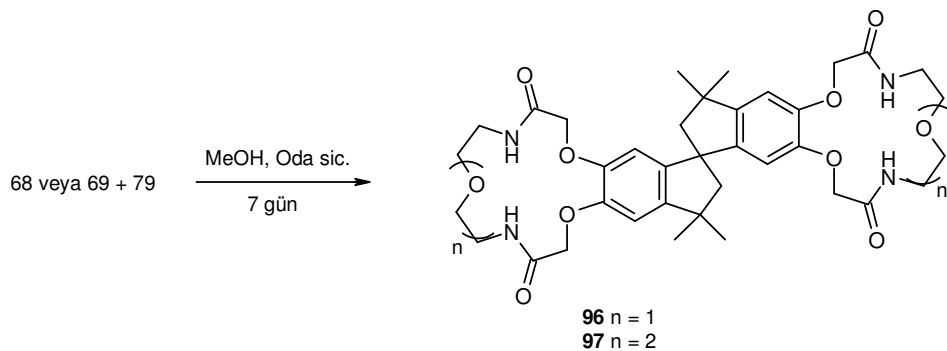
verimlerinin azaldığı anlaşılmıştır. **87, 88, 89** diaminoesterler ve **90, 91, 92, 93** tetraamitler, diester **76** ve **77** kullanılarak elde edilmiştir. Amin uzunluğundan bağımsız olarak tetraamitlerin verimleri, hidrokinon türevleri için her zaman yüksek olmuştur. **75** ile mukayese edildiğinde **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 düşüşü, özellikle **85** nolu bileşikteki sterik engelin sonucudur.



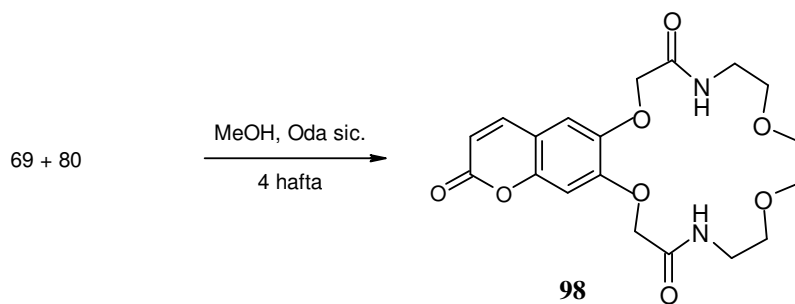
Şema 7. **81-93** nolu bileşiklerin sentezi.



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



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



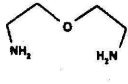
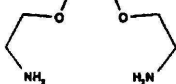
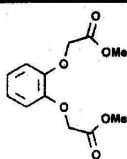
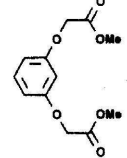
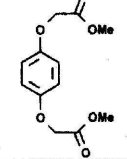
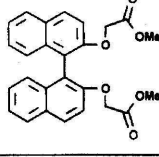
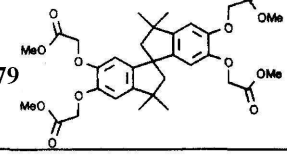
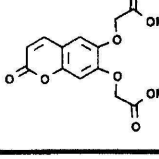
Şema 10. **98** nolu bileşiğin sentezi.

Kiral diester **78**'in diamin **68** ve **69** ile tepkimesi, **94** ve **95** nolu diamidlerin 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 diamidlerinkinden biraz daha düşük olarak elde edilmiştir.

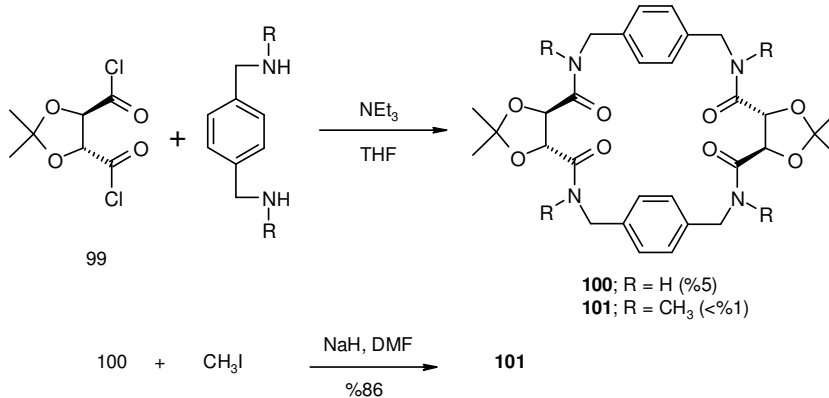
96 ve **97** nolu moleküller spiro karbonun varlığı sayesinde spesifik moleküler mimariye sahiptirler. Araştırmacılar bu bileşiklerin indirgenmesinden sonra, $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3^{90}$ tipindeki dikatyonların kompleksleşmesi açısından uygun olacağını düşünmüşlerdir. Aynı araştırmacılar **80** nolu ester durumunda, beklenmeyen zorluklarla karşılaştıklarını ifade etmişlerdir. Bu diesterin ekivalent miktarda diamin ile tepkimesi sonucu, diamid **98** meydana gelmemiştir. Bir çok 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 diamid **98**'in kuvvetli bir fluoresans emisyonuna sahip olduğu ve fluoresans şiddeti ile absorpsiyon bandının diaza crown halkası ile alkali metal katyonlarının kompleksleşmesi ile değişebileceğini beklediklerini⁹¹ ifade etmişlerdir (Şema 10).

Tablo 6. 68 ve 69 nolu aminlerle 75-80 esterlerinin 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 bir çok yolla amaçlarına uygun modifiye edebildiklerini ifade etmişlerdir.

Choi ve araştırma grubu tetrahedral olarak düzenlenmiş *L*-tartarik asit yapılı makrosiklik tetraamidin sentezini ve özelliklerini çalışmışlardır.⁹²



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

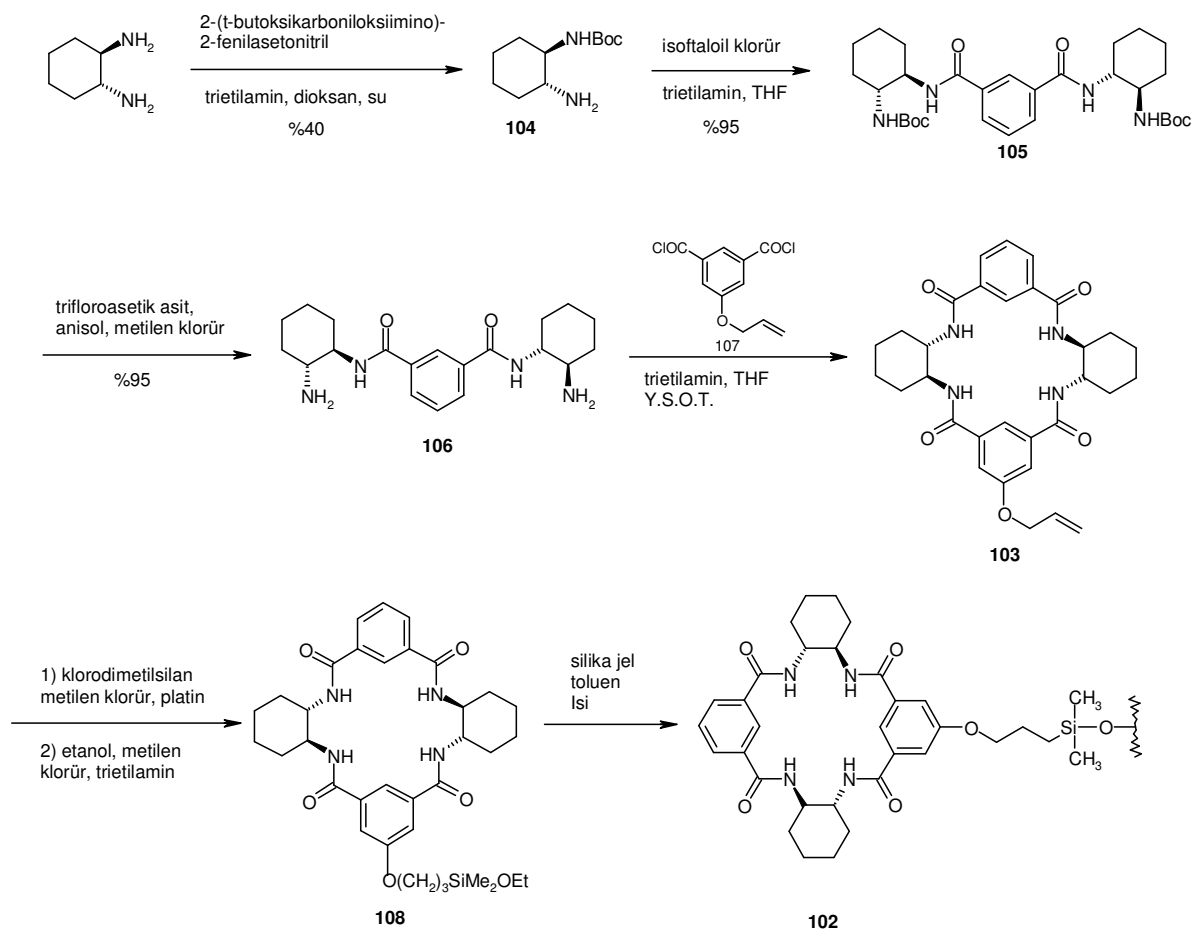
p-ksilendiamin ve 2,3-*O*-izopropiliden-*L*-tartarik klorürden sentezlenen, alkali metal iyonları ile kompleksleşirken 4-amit oksijen atomunun moleküler kavite içine yönlendirildiği **100** ve **101** nolu kiral tetraamid makrosikliklerin ilk örneği, bu araştırmacılar tarafından verilmiştir. Bağlayıcı grup olarak amit fonksiyonel gruplu ligandların alkali ve toprak alkali metal iyonlarına karşı kuvvetli ve aynı zamanda seçici kompleksleşmeleri, literatürde^{93,94} rapor edilmiştir. Li iyonoforlara karşı tıp ve teknolojiadaki potansiyel uygulamalarından ötürü büyük ilgi duyulmaktadır. Bu durum, yeni tip Li iyonoforların tasarımına yönelik çalışmaları artırmıştır.^{95,96}

Sodyum ve diğer alkali metal iyonlarına göre lityuma karşı yüksek iyon seçiciliği gösteren siklik olmayan birkaç diamin ligand bilinmektedir.⁹³ Diğer iyonlar yanında, spesifik iyonla karşı, iyon selektivitesi bir çok faktör tarafından etkilenmektedir. Bununla birlikte ligand atomunun tipi, fonksiyonallitesi ve ligand çapı gibi iyon seçiciliğine etki eden faktörler, konukçu makrosikliklerin yeni türlerinin geliştirilmesinde kontrol edilebilen parametrelerdir. Küçük çaplı ve sert olan lityum iyonu, 4, 5 ve 6 sert oksijen donörlüleriyle, S, N gibi yumuşak donörlülere göre tercihen koordine olmaktadır.^{96,97} Dipolar amit ligandları, Li iyonları ile iyon-dipol etkileşimi tarzında kuvvetlice kompleksleşmektedir.⁹⁸ Dipol moment primerden, sekonder, tersiyer amide doğru artmaktadır. Daha selektif Li iyonoforların 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 tetraamid yapıları Li iyonoforu olarak tasarlamaya götürmüştür.

Tetraamit makrosiklik **100** ve **101**, plastikleyici olarak *o*-nitrofenil oktil eter, lipofilik anyon olarak tetrakis (p-klorofenil) borat⁹³ kullanılan PVC membranlarda iyonofor olarak test edilmiştir. Li^+ , Na^+ , K^+ ve NH_4^+ 'e karşı iyon seçici elektrodun seçiciliği ise ayrılmış çözelti (separate solution) metodu ile belirlenmiştir. Bu membranların seçicilik eğilimleri $\text{K}^+ > \text{NH}_4^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$ şeklindedir. Takdir edilebilir bir Li seçiciliği gözlenmemiştir.

Bradshaw'ın çalışma grubu sıvı kromatografisinde durağan faz materyali olarak kiral makrosiklik dibenzodisikloheksantetraamit bileşiğinin sentezini vermişlerdir.⁹⁹ Kiral durağan faz **102**'nin sentez yolu Şema 12'de verilmiştir.



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

Mono-Boc-korunmuş kiral 1,2-sikloheksandiamin **104**'ün, isofталoil klorür ile etkileştirilmesi ve sonradan Boc-grubunun uzaklaştırılması ile bisisofталamit **106** bileşiği hazırlanmıştır. **106** bileşiğinin alliloksifталoil klorür **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. Bu kiral durağan faz olarak likit kromatografide (\pm)- α -metilbenzilamin ve (\pm)-*DL*- α -aminobütirikasit metil esterinin enantiyomerlerinin ayrılmasında kullanılmıştır.

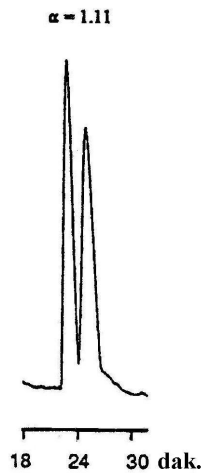
Asimetrik sentezlerdeki hızlı değişmeler, kiral organik bileşiklerin artan sayıda sentezlenmesine neden olmuştur. Bu durum, kiral bileşiklerin enantiyomerik saflığının analizi için de analitik metotların geliştirilmesini teşvik etmiştir. Optikçe aktif bileşiklerin enantiyomerik saflığının belirlenmesi için bir çok metot mevcuttur.¹⁰⁰ Bunlar arasında kiral durağan faz üzerinde kromatografi etkili ve güvenilir bir metot olarak yaygın bir şekilde kabul görmüştür. Kiral durağan faz olarak günümüzde uygulanan teknolojilerle ilgili birkaç derleme yayımlanmıştır.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ 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 ve çözeltideki kiral moleküller arasında eş zamanlı ayırt edici ve spesifik etkileşimlerin çok sayıda olması, daha etkili kiral ayırt etme olasılığı ve bu şekilde rasemik karışımın enantiyomerlerine kromatografik ayrılması demektir. Bu kiral selektörler stereojenik merkezlere oldukça yakın, üç tip fonksiyonel gruptan en az birine sahiptirler: 1-Elektronca zengin ya da noksan donör akseptör etkileşmesi yapabilen aromatik gruplar, 2-polar hidrojen bağı ya da dipol istiflenmesi ve 3-sterik itme sağlayan büyük hacimli polar olmayan gruplar. Yapısal ve konfigürasyonel olarak farklı çok yönlü etkileşim gösteren çok sayıda kiral durağan fazlar yayımlanmıştır.

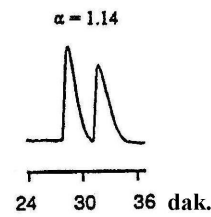
Son birkaç yılda çok sayıda kiral durağan faz geliştirilmiştir.¹⁰⁵ Bunlar arasında amit bağlanması içeren kiral durağan fazların, polar yapıları değişik enantiyomerlerin mükemmel ayrılmalarını sağladıkları görülmüştür.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ Kiral trans-1,2-sikloheksandiaminden türetilen kiral durağan fazın polar bileşiklerin büyük bir yelpazesini ayırdığı literatürde verilmiştir.¹⁰⁸⁻

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.¹¹² Bu siklik tetraamit, kiral selektör olarak durağan fazda kullanım açısından mükemmel bir örnek olmuştur.¹¹² Bradshaw'ın çalışma grubu çalışmalarında yukarıda belirtilen makrosiklik tetraamit¹⁰⁴ 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, enantiyoselektiviteyi test edilmiştir. Sonuçlar kiral durağan faz **102**'nin amino grupları içeren enantiyomerlerinin ayrılmasında yüksek enantiyoselektiviteye 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 faz **102** kullanılarak (\pm)-metilbenzilaminin sıvı kromatogramı



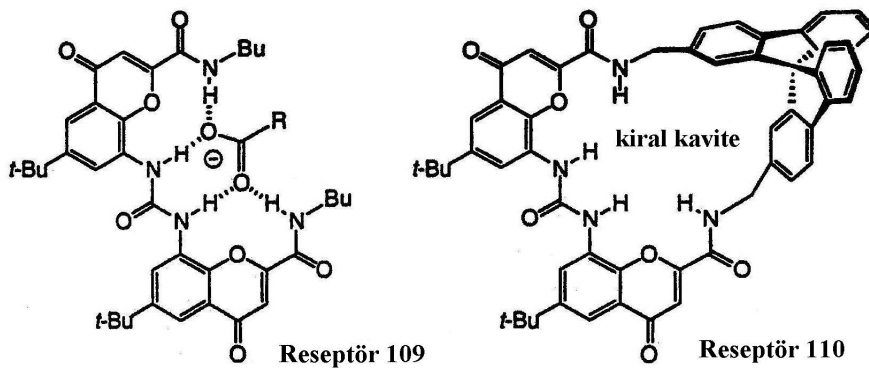
Şekil 13. Kiral faz **102** kullanılarak (\pm)-DL- α -aminobütirik asit metil esterinin sıvı kromatogramı

Tejeda ve araştırma grubu hidroksikarboksilatların kiral tanınmasına yönelik makrosiklik bir reseptör tasarlamışlardır.¹¹³

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.

Karboksilatların kiral tanınması teknik ve biyolojik olarak ilgili bileşiklerin rasemik karışımlarının rezolüsyonunda büyük bir öneme sahip olabilmektedir. Bis-chromenylüre iskeleti **109** (Şekil 14) karboksilatların asosiyasyonunda ümit verici özellikler göstermiştir.¹¹⁴ 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.



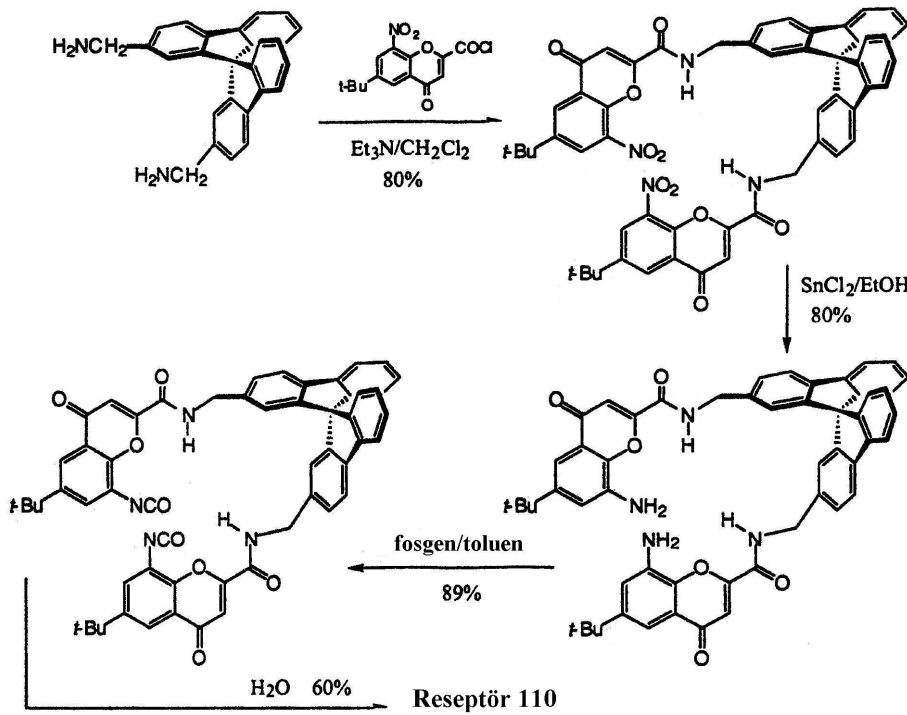
Şekil 14. Reseptör **109**'un karboksilat anyonuyla, dört liner hidrojen bağı yapan kompleksi ve reseptör **110**'un kiral kavitesi.

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,¹¹⁵ bis-aminometilspirobifloren birimi, esasen gerginlik içermeyen makrosiklik hazırlamada bu araştırmacılar tarafından doğru bir fragmant olarak görülmüştür (Şekil 14).

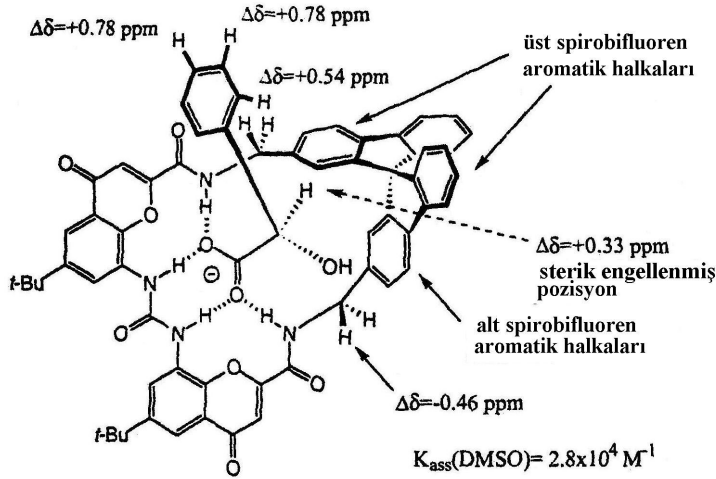
Makrosiklik reseptör **110**'un hazırlanması¹¹⁶ (Şema 13) nitro chromenon-2-karboksilikasit klorürü ile bis-aminometilspirobiflorenin tepkimesini¹¹⁷, izleyen nitro gruplarının indirgenmesi, fosgen ile muamele ve oluşan intermediat izosiyanatın yavaş hidrolizi ile başarılmıştır. Halka kapanması oldukça yüksek verimle (%60) gerçekleştirilmiştir. Tepkime dizisinin verimi ise %35 olarak gerçekleştirilmiştir. Öngörüldüğü gibi bu makrosiklik, açılabilir gerginlikten yoksun yapıda elde edilmiştir.

Reseptör **110**'un kiral tanıma özelliklerini tayin etmek için ¹H NMR kompetitif denemeleri yapılmıştır.¹¹⁸ Aseton-*d*₆ içinde mandelik asit için $K_{rel.} = 15$ değeri elde edilmiştir.

Reseptör **110**'un supramoleküler özellikleri reseptörün rasemik karışımının rezülosyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmüştür.¹¹⁹ 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 $[\alpha]_{D=20}^{20} = +187$ ($c = 0,23$ aseton) ve daha az polar olanın çevirme açısı ise $[\alpha]_{D=20}^{20} = -188$ ($c = 0,24$ aseton) olarak ölçülmüştür. DMSO- d_6 içinde klasik 1H NMR titrasyon deneyi ile daha polar olan kompleks için $K_{ass} = 2.8 \times 10^4 M^{-1}$ elde edilirken; daha az polar olan kompleks için $K_{ass} = 1.7 \times 10^3 M^{-1}$ elde edilmiştir. %20'lik deneysel hata dikkate alındığında bu 16:1'lik oran önceki değer ile uyusmaktadır.



Şema 13. Reseptör **110**'un hazırlanışı.



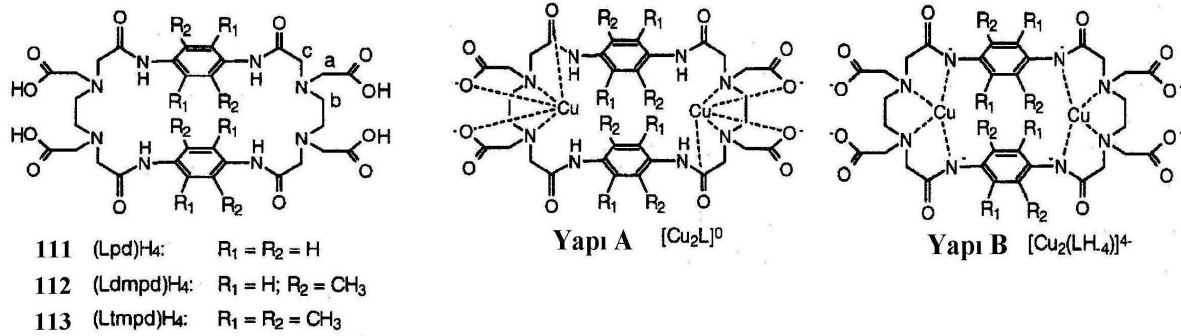
Şekil 15. Reseptör **110** ile mandelik asit tetrametil amonyum tuzunun kuvvetli kompleksi son derece tipik kimyasal kaymalar gösterir.

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 tanımda en büyük etkiyi yaptığı görülmüştür.

Inoue ve araştırma grubu metil süstitüe amit yapılı parasiklofanların binükleer Cu^{2+} komplekslerinde moleküler bükülme ve yüksek sterik sınırlamalar için çalışma yapılmış, bu çalışmalarını X-ışınları, NMR ve absorpsiyon spektrumlarıyla desteklemişlerdir.¹²⁰

Ligand moleküllerinin preorganizasyonu, spesifik metal iyonlarına karşı yüksek moleküler tanıma yeteneğine sahip olan reseptörlerin moleküler tasarımı için ana stratejidir.¹²¹⁻¹²⁷ Bir makrosiklik ligand protonlandığı veya bir metal iyonu ile koordine olduğu zaman, ligand molekülünün koordinasyonu değişir. Böyle bir konformasyonel değişim, makrosiklik liganda hacimli grupların sokulmasıyla engellendiğinde, makrosiklik donör atomlardaki elektron yoğunlukları, sokulan gruplardan etkilenmediği zaman bile, ana makrosiklikten farklı kompleksleşme özellikleri gösterecektir. Bu makrosikliklerin preorganizasyonunu saptamada bir yaklaşım yöntemidir. Bu araştırmacılar aynı halka büyüklüğüne ve eşdeğer donör atom düzenlenmesine sahip olan makrosikliklerin, oluşturulan sterik etki farkından dolayı farklı asidite, spektroskopik özellikler ve koordinasyon özellikleri

gösterdiklerini kanıtlanmışlardır. 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.¹²⁸⁻¹³⁰



Şekil 16. Inoue ve grubunun çalıştığı şelatlayıcı parasiklofanlar ve binükler Cu²⁺ 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 Cu²⁺ kompleksinin pH’ye bağlı olarak A ve B yapıları arasında yapısal dönüşüm göstermesi beklendiğinden, metal kompleksleşmesinde sterik etkinin çalışılması için Cu²⁺ iyonu en iyi merkez metalidir. **113**’ün tetrametil türevinin binükler Cu²⁺ 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 preorganizasyon için iyi bir örnektir.

Achmatowicz ve Jurczak C₂-simetrik L-Prolin türevi tetraaza makrosiklik ligandların molekül içi ester aminolizi yoluyla sentezini gerçekleştirmişlerdir.¹³¹

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

Poliaza makrosikliklere, iyon bağlama,¹³² biyomimetik katalizleme,¹³³ biyomedikal kullanımlar¹³⁴ gibi geçiş metal koordinasyon proseslerinde etkili kompleksleşme reaktifleri olmalarından ötürü¹³⁵ artan bir ilgi vardır. Poliaza makrosiklikler arasında 14-üyeli siklam

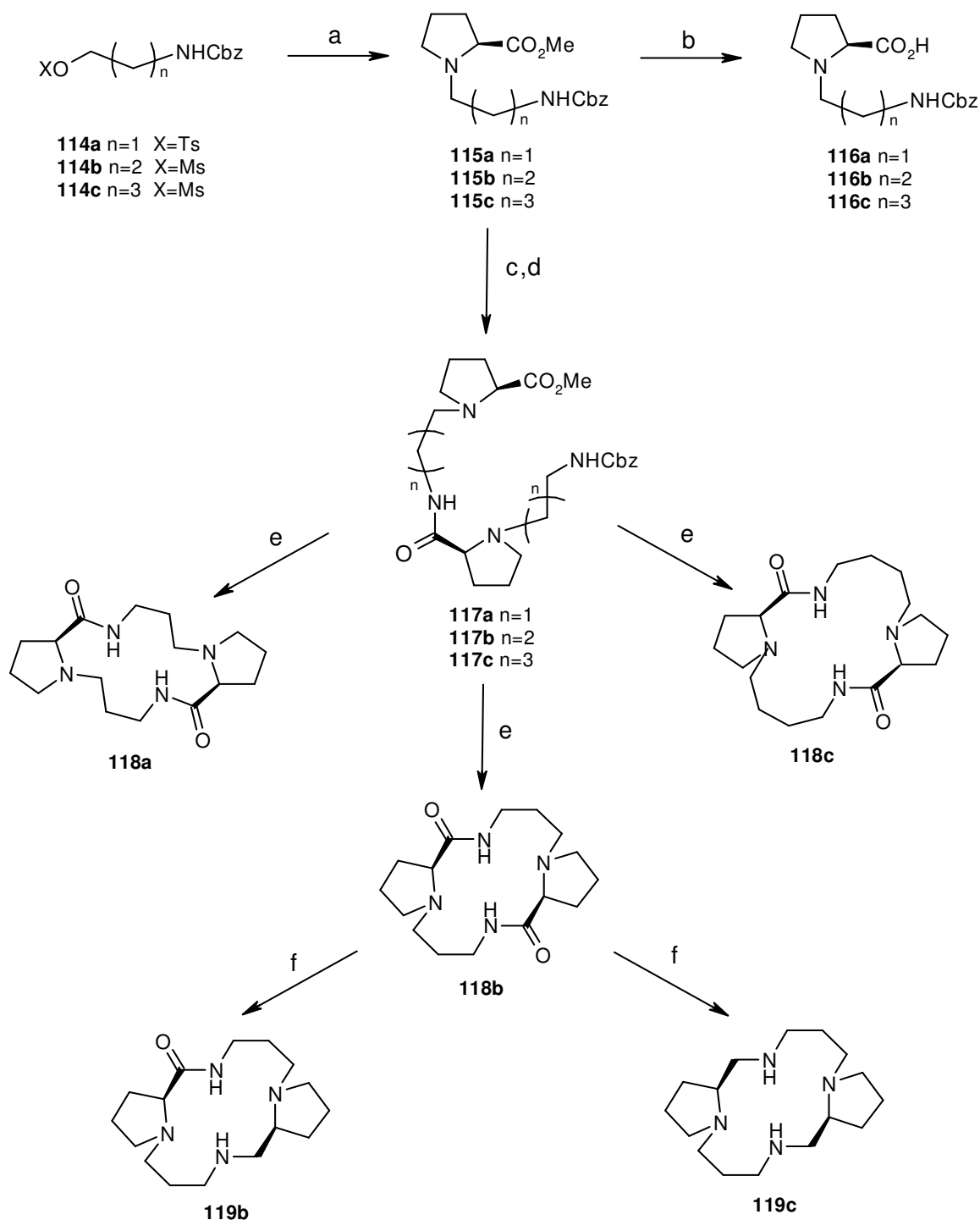
halka sistemi (1,4,8,11-tetraaza siklotetradekan) ve 12-üyelik siklen halka sistemi (1,4,7,10-tetraaza siklododekan) ve bu bileşiklerin diokso türevleri, Fe^{II}, Co^{II}, Ni^{II}, Cu^{II} ve Pt^{II} iyonları ile kinetik ve termodinamik olarak kararlı kompleksler oluşturabilme yeteneklerinden dolayı önemlidirler.¹³²⁻¹³⁶ Bundan başka, Ni^{II} ve Fe^{II}'nin siklamlar ve türevleriyle belirli komplekslerinin alken epoksidasyonu, elektrokimyasal epoksit karboksilasyonu¹³⁹ ve molekül içi indirgen halkalaşma¹⁴⁰ gibi organik tepkimeleri katalizledikleri^{133,137,138} gösterilmiştir.

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

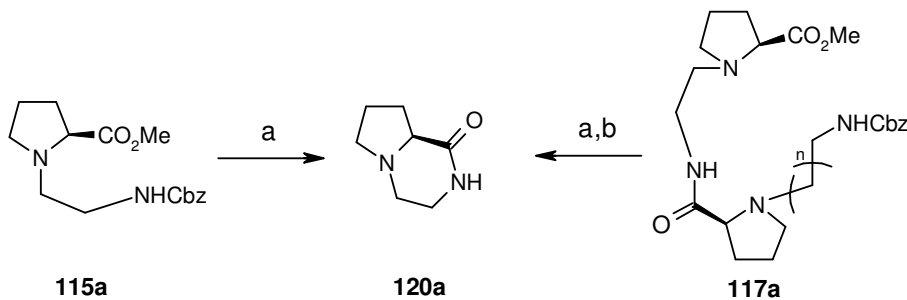
Siklam iskeletine fonksiyonlandırılmış yan zincirlerin sokulmasının ligandın koordinasyon özelliklerini modifiye edebildiği kavramından istifade ederek, Burrows ve arkadaşları L-fenilalanin,^{138a} L-valin,^{138b} L-leusin^{138c}, den başlayarak (*S*)-2,4-diaminobütirik asit ile 5,7-diokso siklam kullanarak enantiyomerik saf siklam türevleri sentezlediler.¹⁴¹ Enantiyomerik saf siklam türevleri rasematların rezolüsyonu¹⁴² ya da ketonlar ile kiral aminlerin çok merkezli template kondensasyonu ile de elde edilebilir.¹⁴³

Aynı çalışma grubunun L-prolin türevi siklamlara yönelik¹⁴⁴ ve süstitüe siklam **118b** ve okso **119b** ve diokso **119c** türevlerinin detaylı hazırlanma metodolojisi verilmiştir. Bu çalışmalarında ise diğer iki tetraaza makrosiklik: 1,5-diokso siklen yapılı 12-üyelik halka **118a** ve oldukça nadir olan 16-üyelik analogu **118c** verilmiştir.

Reaksiyon şeması Şema14 ve Şema 15'te verilmiştir.



Şema 14. Siklam türevlerinin sentez şeması. (a) L-Pro-OMe, Et_3N , MeCN, oda sıcaklığı sonra geri soğutucu altında kaynatma; (b) H_2O , geri soğutucu altında kaynatma; (c) H_2 , Pd/C, HCl/MeOH; (d) **116**, BuOCOC1, Et_3N , CH_2Cl_2 , -20°C 'den 0°C 'a; (e) H_2 , 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.¹⁴⁴

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

<u>Ürün</u>	<u>Prosedür</u>		
	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

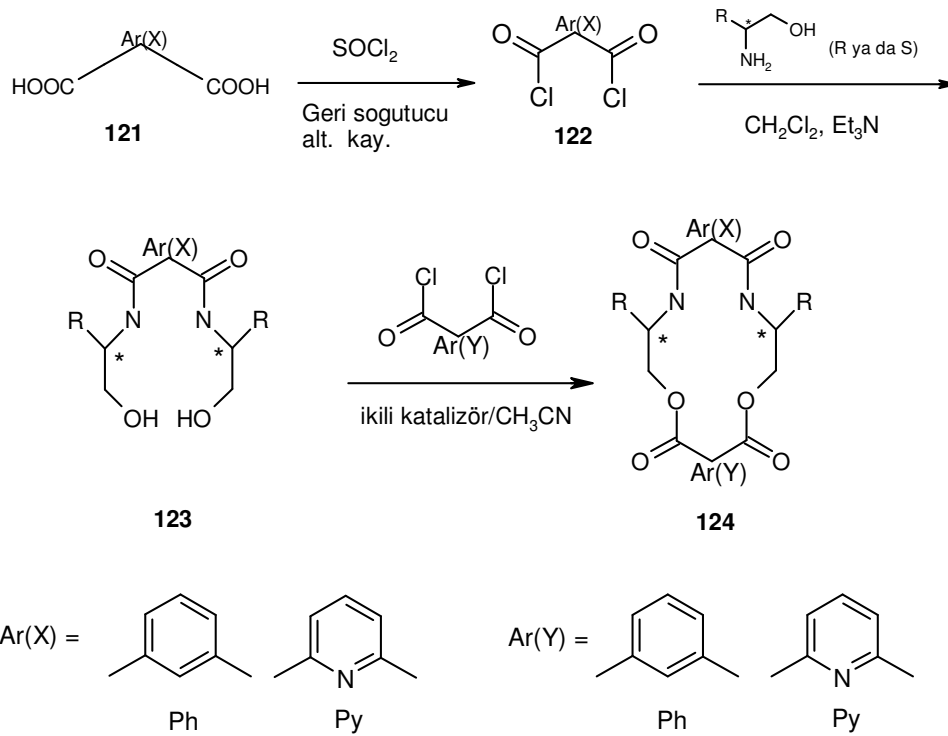
Gao ve çalışma grubu on dokuz yeni kiral makrosiklik diamit-diester ligandını üç adımlı bir reaksiyonla sentezlediler.¹⁴⁵ Reaksiyon şeması Şema 16’da verilmiştir.

Sentez dikarbonil 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).¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Makrosiklik laktonlar ve makrolitlerin antibiyotik ve antitümör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁴⁹⁻¹⁵⁰ Bütün bu doğal bileşikler, kiral ve aşırı fonksiyonel yapı gruplarının varlığından ötürü kompleks yapılardır. Birçok diamit-diester yapı makrosiklik bileşik sentezlenmiştir.¹⁵¹⁻¹⁵³ Bununla birlikte kiral makrosiklik diamit-diester ligandlara gelince nispeten az örnek yapılmıştır.

Araştırmacılar bu çalışmalarında yeni kiral makrosiklik laktam-laktonların bir serisinin sentezini yaptılar. Antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini test ettiler. Tablo 8’de

124 nolu makrolitlerin sentezlerine yönelik verim ve fiziksel özellikler, Tablo 9’da da makrolit **124a**’nın ürün verimine katalizör etkisi verilmiştir.



R = Et (*R*), iso-Pr (*S*), Ph (*R*) veya Benzil (*S*).

Şema 16. **124** nolu makrolitlerin 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 arttırdığı 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 makrolitte N ve S’lü heterohalkaların eş zamanda bulunmasına bağlanmıştır.

Tablo.8. Sentezlenen makrolitlere 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>iso</i> -Pr	Ph	50	>300	-272.0
124e	Ph	<i>iso</i> -Pr	Py	22	148-151	-312.4
124f	Ph	<i>iso</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>iso</i> -Pr	Ph	41	258-260	-278.6
124o	Py	<i>iso</i> -Pr	Py	44	263-265	-342.7
124p	Py	<i>iso</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. Makrolit **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

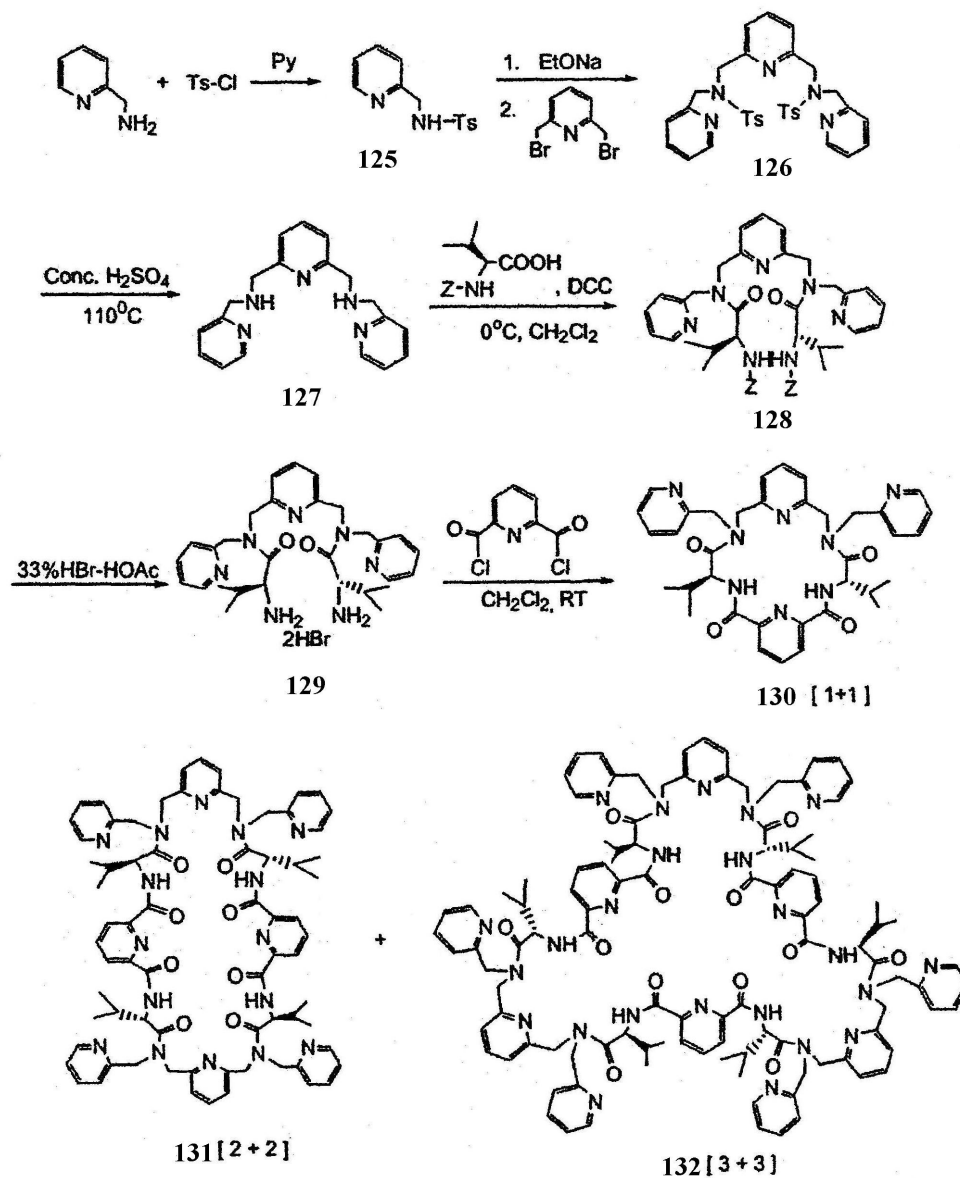
Chen ve çalışma grubu piridil yan kollu yeni kiral poliamit makrosikliklerin sentezini ve moleküler tanıma özelliklerini çalışmışlardır.¹⁵⁴

Grup, piridil birimleri içeren yedi yeni C₂-simetrik makrosikliği, homokiral diamit intermediatlarla, 2,6-piridin dikarbonil diklorürün yüksek seyreltiklik ve oda sıcaklığı koşulları altında kondensasyonu ile sentezlemişlerdir. Bu homokiral makrosikliklerin moleküler tanıma özelliklerini, aminoasit türevleri için IR, FAB-MS, floresans ve UV-Görünür gibi değişik spektroskopik metotlarla karakterize etmişlerdir. **135** nolu makrosiklik

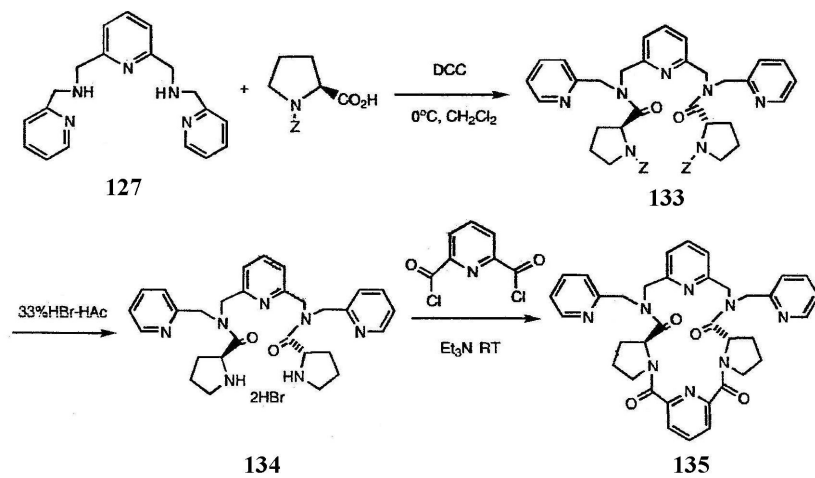
D- ve L-alanin metil ester hidroklorür enantiyomerlerine karşı önemli kiral tanıma gösterdiği, asosiyasyon sabiti ölçümleri ile belirlenmiştir. Moleküler modelleme yöntemi kullanılarak da konukçu ve konuk arasındaki etkileşim simule edilmiştir.

Moleküler tanıma biyokimyasal sistemlerde temel proseslerden biri olarak supramoleküler kimyanın odağı olmuştur.¹⁵⁵ Sentetik yapay reseptörleri kullanarak doğal olayları taklit etmedeki yakın başarılar, biyolojik davranışların basit moleküllerle planlanabildiğini göstermiştir.¹⁵⁶ Bu yüzden sentetik makrosikliklerin farklı çeşitlerinin sentezi ve tasarlanması onların moleküler tanıma yetenekleri üzerine çalışmalar yapma, malzeme bilimi ve yaşam bilimi alanlarının odaklarından biri olmuştur. Özellikle optikçe aktif makrosiklik reseptörler ve kiral bileşiklerin enantiyoseçici tanıma göstermeleri daha fazla dikkat çekmiştir.¹⁵⁷

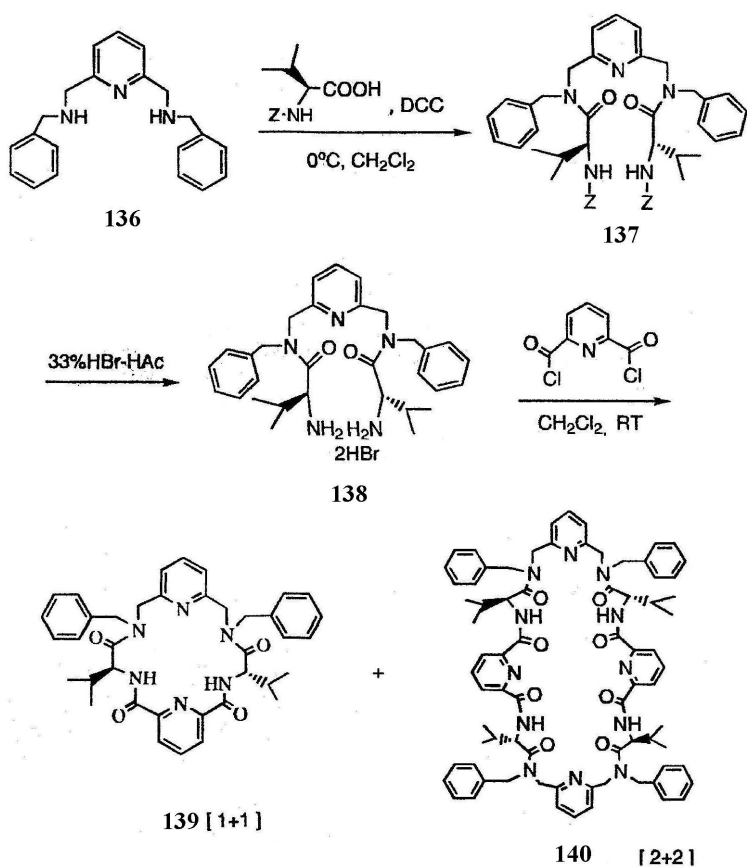
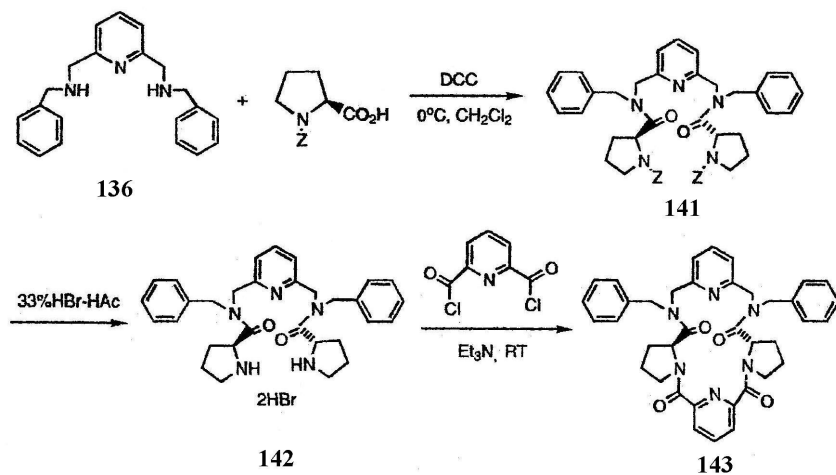
Araştırmacılar bu çalışmalarında, yedi yeni kiral poliamit makrosikliğinin sentezini ve spektroskopik metotlarla aminoasit türevlerine karşı enantiyomerik tanımlarını rapor etmişlerdir. C_2 -simetri eksenine sahip olan bu makrosikliklerin kiraliteleri, *L*-aminoasit türevlerinin makrosikliğinin yapısında yer almasıyla sağlanmıştır.¹⁵⁸ Bu bileşikler siklopeptitlere benzer amit gruplarına sahip olduklarından, siklofanlar ya da siklopedopeptitler olarak sınıflandırılabilirler.¹⁵⁹ 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.¹⁶⁰ 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**'in 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**'ın sentez şeması.Şema 20. Makrosiklik **143**'ün sentez şeması.

UV-Görünür yöntemiyle **135** nolu ligandın aminoasit metil ester hidroklorürü için K asosiyasyon 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 zikredilen gerçeklerden özetle aşağıdaki sonuçlar çıkarılabilir:

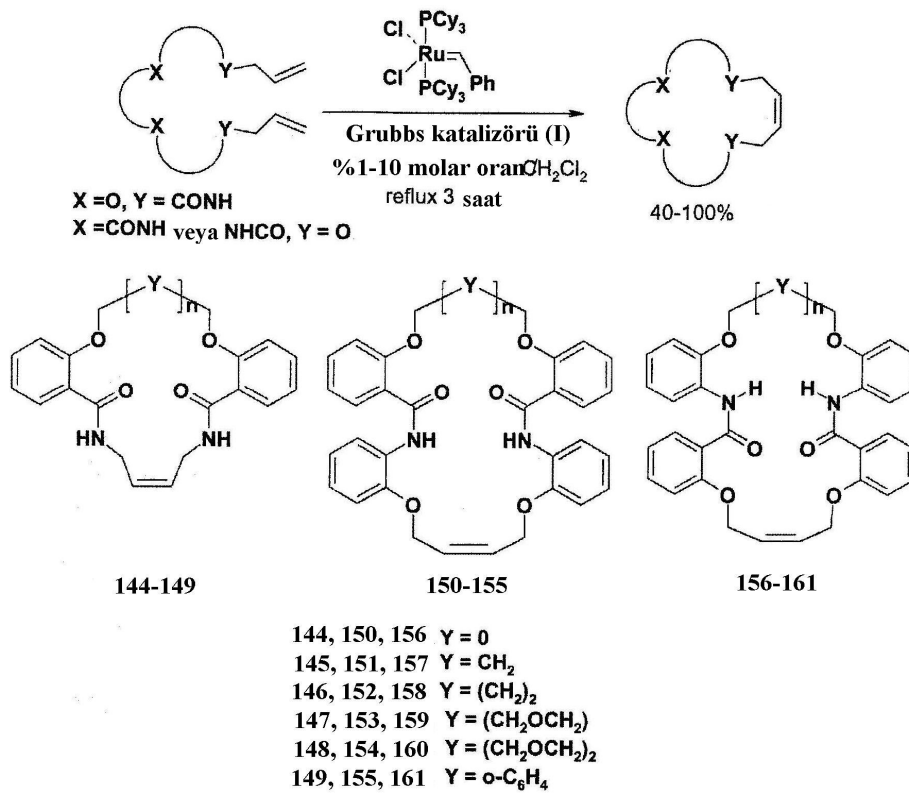
- 1- Bu kiral makrosikliklerin aminoasit metil esteri hidroklorürleri ile açık bir şekilde etkileştikleri görülmektedir. Bu makrosikliklerin bazıları, aminoasit metil esteri hidroklorürlerinin *D*- ve *L*- enantiyomerlerini anlamlı bir şekilde tanımaktadırlar.
- 2- Bu sentetik reseptörler ile aminoasit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

Ibrahim ve araştırma grubu 16-28 üyeli makrosiklik taç amitlerin RCM (halka kapama metatesis) yoluyla etkili sentezini gerçekleştirmişlerdir.¹⁶¹

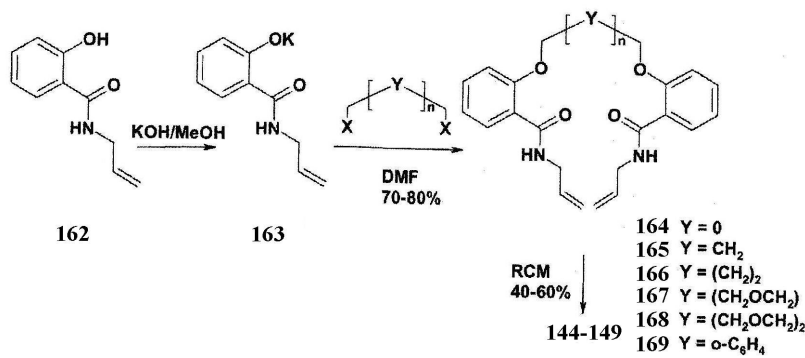
Taç eterlere amit gruplarının sokulması, taç bileşiklerin alkali metal iyonlarına karşı bağlanma özelliklerini modifiye etmesi nedeniyle özellikle önemlidir.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Bundan başka eterik oksijenlerin sayısı, amit karbonil grupları, halka büyüklüğü, lipofilik gruplar gibi diğer yapısal özellikler, farklı iyonlara karşı seçiciliği kontrol ederler.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Bu makrosikliklerin sentetik yaklaşımı, genellikle yüksek seyreltiklik koşullarına ve template etki gibi zorluklara ilaveten halkalaşma adımıyla 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.¹⁶⁴ Bununla birlikte önceki sentetik yaklaşımlarda halka büyüklüğü artarken polimer oluşumu lehine önemli miktarlarda verim düşüşleri görülmüştür.^{164f} Bu çalışmada 16-28 üyeli geniş halkalı taç amitlerin etkili sentetik yaklaşımında, halkalaştırma adımıyla 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.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ RCM tekniği ile makrosikliklerin sentezlerine bazı örnekler literatürde¹⁶⁹⁻¹⁷⁸ verilmiştir. Yakın zamanda RCM ile ilgili geniş uygulamaları gösteren birkaç derleme yayımlanmıştır.¹⁷⁹ Molibdenyum alkiliden (Schrock katalizörü)¹⁸⁰ ve rutenyum alkiliden (Grubbs katalizörü)¹⁷⁸⁻¹⁸¹ 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.¹⁸² 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.¹⁸³ Olefin metatesisi için ileri sentez ve katalizine dair özel bir yayın yayımlanmıştır.¹⁸⁴

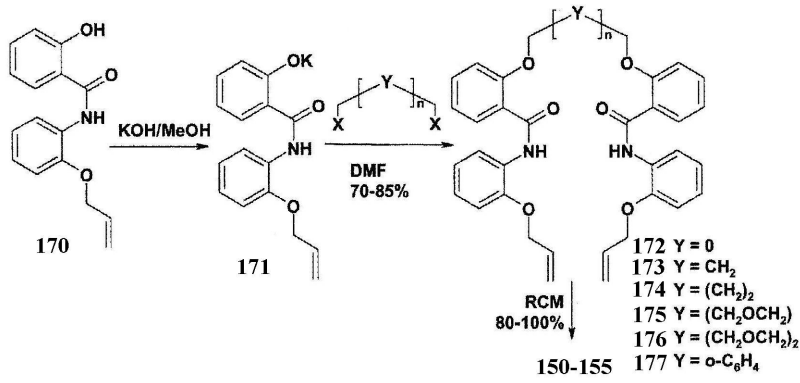
Şema 21, 22, 23 ve 24'te sentez yönteminin adımları verilmiştir.



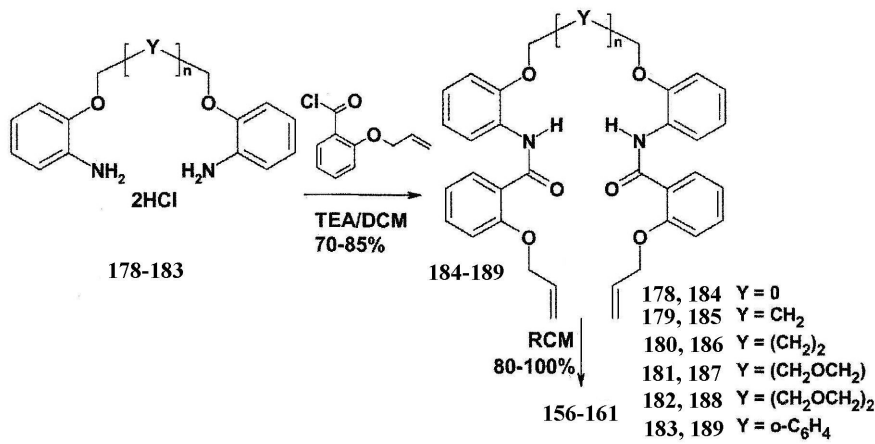
Şema 21. 144-161 bileşiklerinin sentez basamaklarına ait adımlar.



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



Şema 23. **150-155** bileşiklerinin sentez adımları.



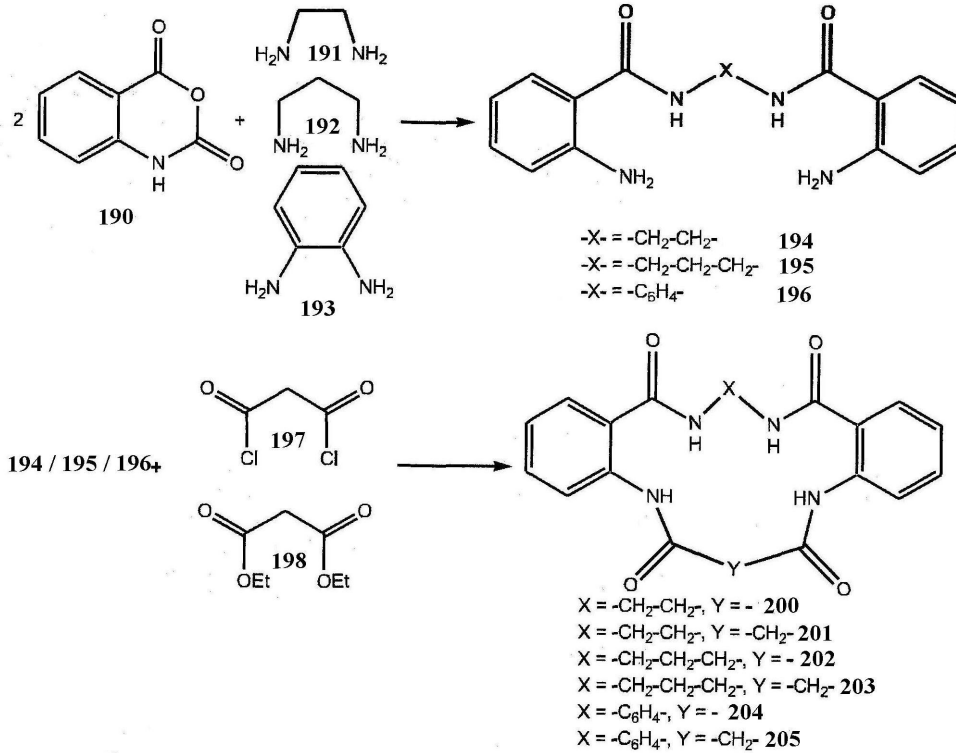
Şema 24. **156-161** bileşiklerinin sentez adımları.

İntraselüler olduğu kadar extraselüler katyonların derişimlerini ölçmede de yararlı olan nötrül iyonoforların gelişimi oldukça güncel bir ilgi alanı olmuştur.¹⁶² Genel olarak taç eter ve azataç eter bileşikleri, supramoleküler kimyada önemli makrosiklik sınıfları teşkil ederler. Bu bileşiklerin selektif iyon ayrılmasında ve tayininde, moleküler tanımda, katalizlemede, biyolojik uygulamalarda olduğu kadar; supramoleküler kimyanın farklı alanlarında da önemli bir çok uygulaması gösterilmiştir.¹⁶³⁻¹⁶⁴ Taç eterlere amit grupları sokulması, bu gruplar alkali metal iyonlarına karşı taç bileşiklerinin bağlanma özelliklerini modifiye ettiğinden dolayı büyük ilgi çekmiştir.

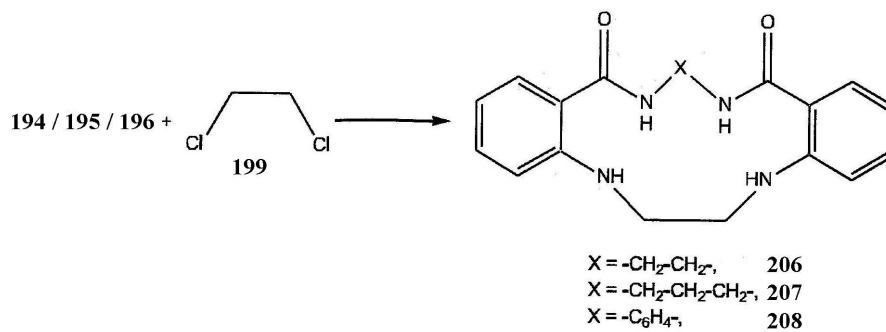
Swamy ve araştırma grubu template etki olmadan, değişik halka büyüklüğüne sahip N₄ di- ve tetraamit makrosiklik ligandları sentezlemişlerdir.¹⁸⁵

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 (dietyl oksalat ve dietyl malonat) ve 1,2-dikloretan ile halkalaştırılmasıyla sentezlenmiştir. Dört tetraaza 14-taç-4, dört tetraaza 15-taç-4 ve bir tetraaza 16-taç-4 sentezlenmiştir.¹⁸⁵



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 Zn²⁺ tuzları varlığında kondensasyonu,¹⁸⁶⁻¹⁸⁷
- 2- Yüksek seyreltik ortam koşullarının kullanılması¹⁸⁸
- 3- Uygun bir metal kompleksindeki metal iyonunun yerinden çıkarılmasıyla¹⁸⁹ 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 prostestir.
- 2- Reaksiyon koşullarında amit N atomları reaktif olmadığı için amit N atomlarının korunmasını ve daha sonra korumanın kaldırılmasını gerektirmez.
- 3- Proses kısadır ve toplamda verim oldukça yüksektir.

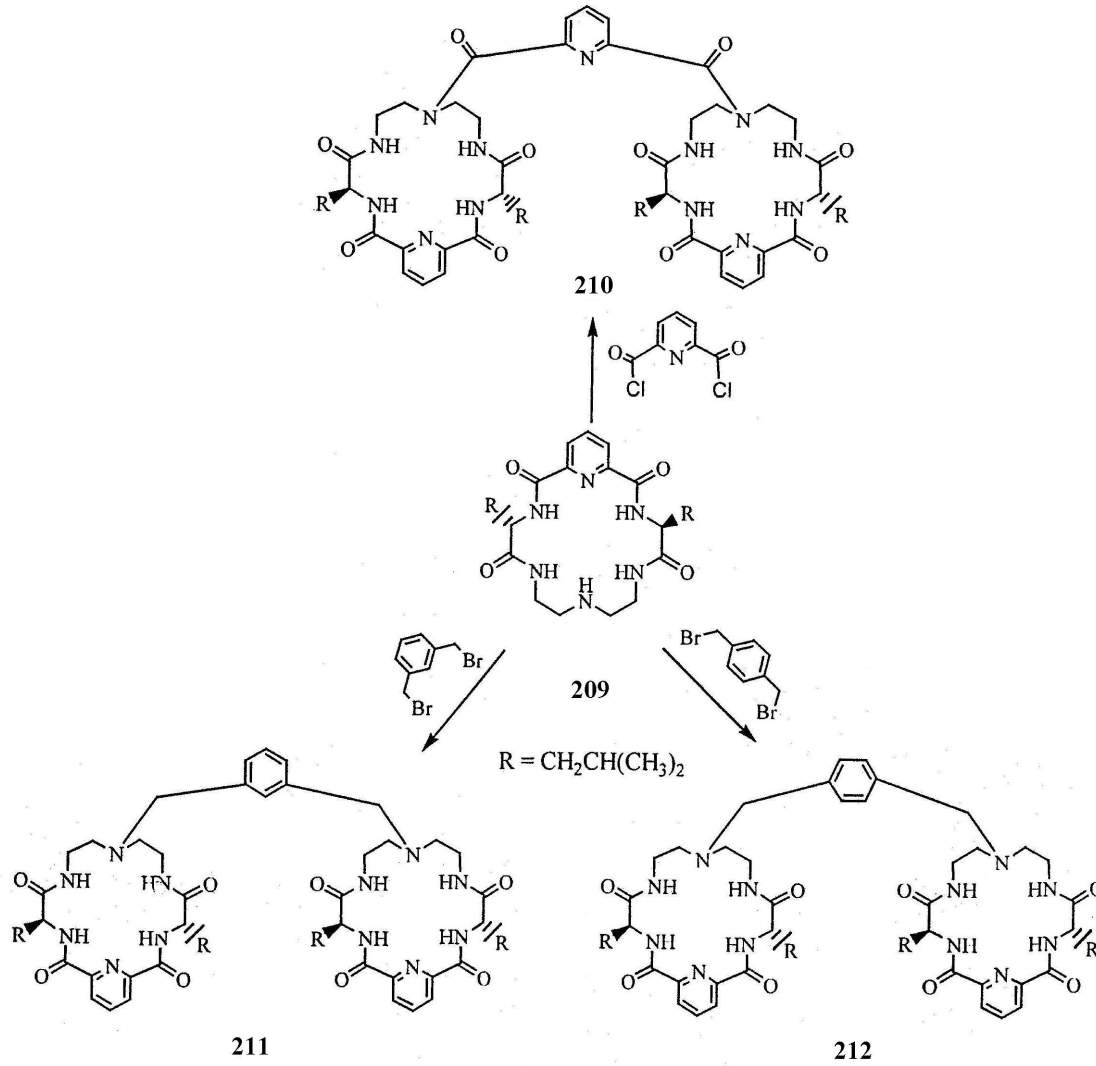
Makrosikliklerin sentezi için gerekli olan intermediatlar, (diamin-diamitler) iki mol 1*H*-benzo[*d*] [1,3] oksazin-2,4-dion (izatoik anhidrit) **190** ile diaminlerin bir molünün (1,2-diaminoetan, **191**, 1,3-diaminopropan **192** ve 1,2-diaminobenzen **194**) halka açılma tepkimesini izleyen kondensasyon 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 intermediat **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 enantioselektif tanınmasında konukçu olarak kullanılmasını araştırdılar.¹⁹¹

Moleküler tanıma biyokimyasal sistemlerin temel bir karakteristiğidir. Sentetik model sistemlerin çalışılması, bu proseslerin anlaşılmasına katkıda bulunabileceği gibi aynı zamanda farmasotiklerin, enantioselektif sensörlerin, katalizörlerin, selektörlerin ve diğer moleküler araçların geliştirilmesine yeni bir bakış açısı sunmaktadır.¹⁹² Bu alanda yapılan bir iş de özellikle sentetik enantioselektif reseptörlerin yaratılmasıdır.¹⁹³ Cram ve arkadaşlarının kiral makrosiklik ligandların kullanımına yönelik öncülük ettiği çalışmadan beri¹³ çok sayıda kiral yapay reseptör sentezlenmiş ve çalışılmıştır. Bunlar arasında siklofanlar,¹⁹⁴ taç eterler,¹⁹⁵ siklodekstrinler¹⁹⁶ dominant kiral makrosiklik bileşik yapılarıdır.

Son zamanlarda oligopeptit ve poliamin makrosiklik dual yapılarından ötürü oksopoliaminler ile ilgili dikkat çekici çalışmalar olmuştur.¹⁹⁷ 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.¹⁹⁸ Ne var ki bu reseptörler *D*- ve *L*- aminoasit esterlerine karşı zayıf bir enantiyotanıma gösterdiler. Histidin köprülü esterden çıkarak, kiral imidazol siklofan reseptörü sentezlenmiştir. Bu reseptör *D*- ve *L*-aminoasit türevlerine karşı çok iyi bir kiral

tanıma göstermiştir ($K_D/K_L=3.52$).¹⁹⁹ 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.²⁰⁰



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

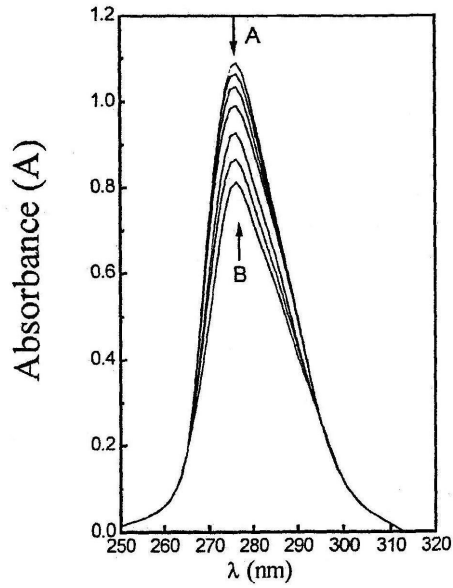
Araştırmacılar kiral makrosiklik oksopoliamin halkalarını ksilen, diaçil piridin gibi rijit parçalarla birbirine bağlayarak yeni kiral moleküler cımbızların geliştirilmesini tasarladılar. (Şema 27) Bu kiral yapay reseptörlerin aminoasit türevlerine karşı mükemmel tanıma gösterdikleri saptanmıştır. Araştırmacılar, 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.¹⁹⁸ **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.

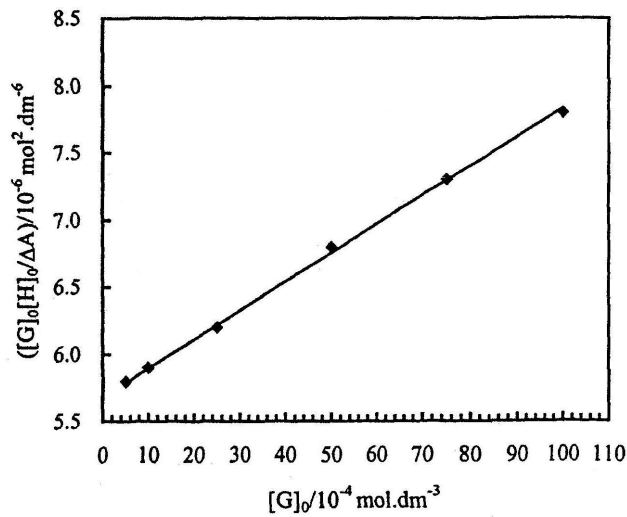
Yukarıda belirtilen cımbız yapıları reseptörlerin aminoasit esterleri ile inclusion komplekslerinin K_a bağlanma sabitleri, CHCl₃ içerisinde diferansiyel UV-spektrometri temeline göre tayin edilmiştir.^{196b,201}

Tablo 10. Kiral reseptörler **209-212**'nin CHCl₃ içerisinde, 25 °C'ta *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.

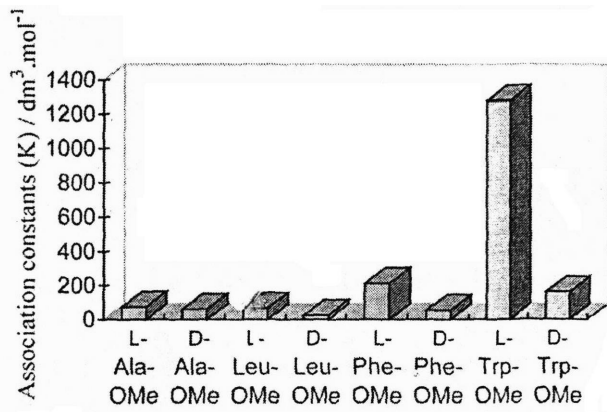
Giriş	Konukçu	Konuk	$K(\text{dm}^3 \text{mol}^{-1})$	K_L/K_D	$-\Delta G_0(\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta\Delta G_0(\text{kJ mol}^{-1})$
1	209	<i>L</i> -Phe-OMe	46.3	0.75	9.50	0.73
2	209	<i>D</i> -Phe-OMe	62.0		10.23	
3	209	<i>L</i> -Trp-OMe	58.0	0.67	10.06	0.98
4	209	<i>D</i> -Trp-OMe	86.1		11.04	
5	210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



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



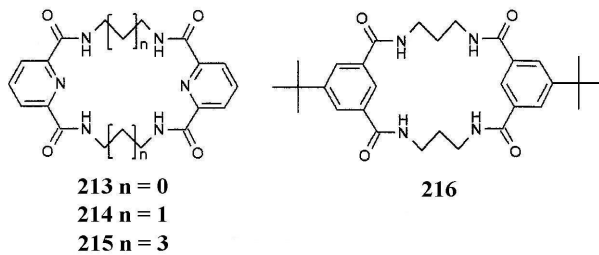
Şekil 18. **212**'nin 25 ± 0.1 °C'de *L*-Leu-OMe ile konukçu-konuk kompleksleşmesi için tipik grafiği.



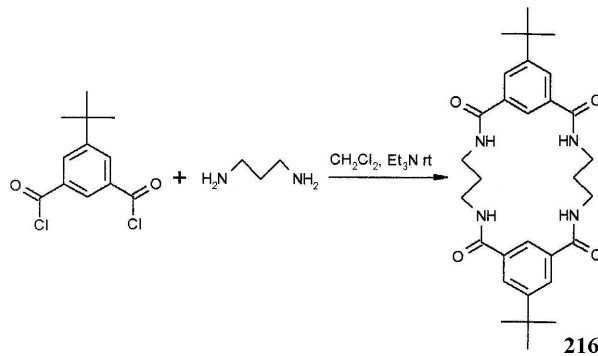
Şekil 19. Kiral moleküler cımbız **210**'nun değişik α -aminoasit esterlerine karşı tanıma yeteneği.

Chmielewski ve araştırma grubu bir makrosiklik amit reseptörünün anyon indüklenmiş konformasyon kilitlenmesi ile ilgili bir çalışma yapmışlardır.²⁰²

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-bipiridin dikarboksilli asitten türetilen bir seri makrosiklik tetraamit **213-215** ligandları ile anyon bağlama çalışmaları yapmışlardır.^{203,204} Bu tip makrosiklik amitler, molekül içi hidrojen bağının mevcudiyetinden ötürü, amit hidrojenlerinin birbirine yakın düzenlenmesi sonucunda, iyi tanımlanmış kaviteyi, anyon bağlamada elverişli bir ön düzenlenmeye sahip oldukları gösterilmiştir.²⁰⁵ Bununla birlikte piridinin 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

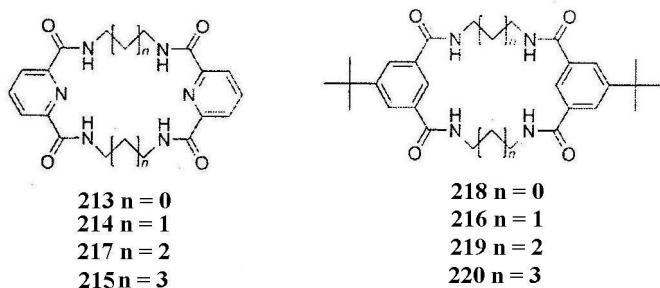
daha kararlı kompleks verdiğiinden, araştırmacılar aynı büyüklükteki makrosiklik ile çalışmaya karar vermişlerdir.²⁰⁴ İzofital amitin organik çözücüdeki çözünürlüğünü arttırmak amacıyla yapıya tert-bütül grubu sokulmuştur. Şema 28'e göre reseptör **216**, isoftalik asit klorürü ile α,ω diaminin etkileştirilmesi yoluyla %32'lik verim ile elde edilmiştir. Reseptör **216**'nın DMSO- d_6 içinde değişik anyonlarla bağlanma sabitleri ¹H NMR titrasyonu ile, önceki piridin yapıları amittlere göre daha düşük bulunmuştur.

Chmielewski ve araştırma grubu nötral makrosiklik amittelerde molekül içi hidrojen bağı yapma yeteneğine karşı, anyon bağlama yeteneğini makrosiklik amitin yapısına bağı olarak çalışmışlardır.²⁰⁶

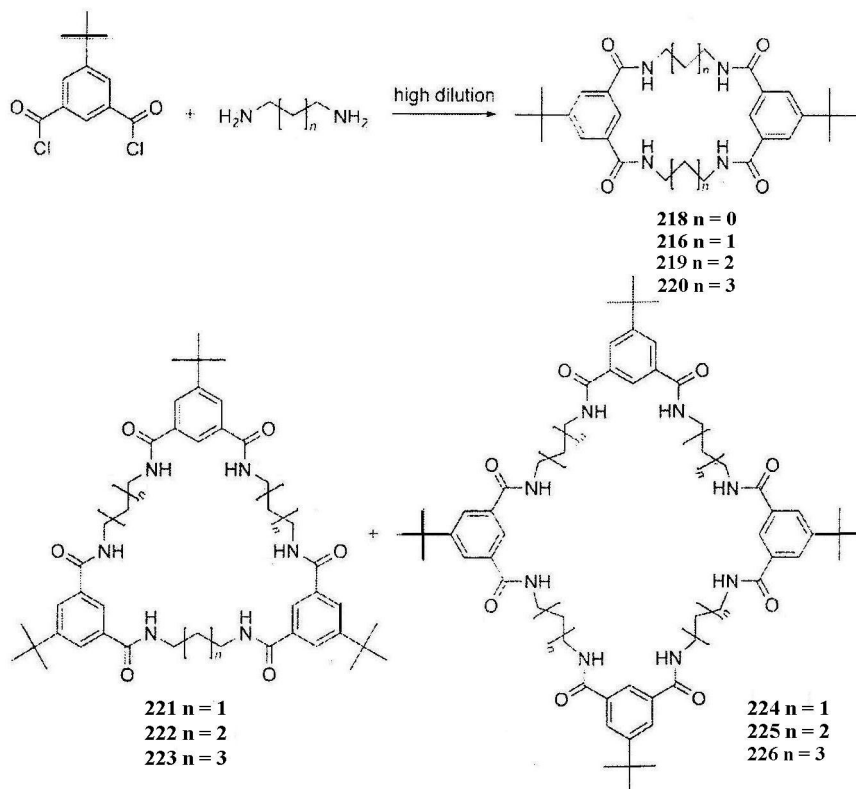
Negatif yüklü türlerle kovalent olmayan etkileşimler, bir çok temel kimyasal ve biyolojik proseslerde²⁰⁷ önemli bir rol oynamaktadır. Anyonlar ve amit grupları arasındaki hidrojen bağı etkileşimi önemli bir örnektir. Proteinler sulu ortamlarda bile anyonlarla seçici ve kuvvetli bir şekilde bağlanabilmektedir.²⁰⁸⁻²⁰⁹ Bu yüzden amit yapıları anyon reseptörlerinin araştırılması oldukça ilgi çeken bir alandır.²¹⁰⁻²¹³ Makrosiklik anyon reseptörleri, lineer olanlardan genellikle daha iyi performans göstermelerine karşın, bu alanda basit asiklik reseptörlerle bir çok çalışma yapılmıştır.²¹³ Sonuç olarak makrosiklik amit yapıları reseptörlere anyon bağlamada makrosikliğin büyüklük, biçim ve rijiditesi gibi değişik faktörlerin relatif etkileri; inşa bloklarının tasarımı ve tipleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu yüzden bu sınıf reseptörlerle anyon tanıma üzerine sistematik çalışmalar, bu araştırmacılar tarafından ele alınmıştır.^{202,214,215} Öncelikle bir makrosikliğin büyüklüğünün onun anyonla kompleksleşmesine etkisi çalışılmıştır.²¹⁴ 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.²¹⁶⁻²¹⁸ Burada piridin azotunun bağı yapmamış elektron çifti, amit NH grubu ile hidrojen bağı yapmada anyonla yarışmaktadır. İzofitalamitin iki pozisyonundaki aromatik CH protonları ile daha yüksek bir anyon afinitesi gösterdiği Bryantsev ve Hay'ın teorik çalışmaları ile açıklanmıştır. Bu nedenle bu grup, çalışmalarını isoftalik asit yapıları makrosiklik amittlere yönlendirmiştir. Piridin diamitlerin tersine, isoftalamitlerin yakın bağlanma için gerekli olan ön organizasyona sahip olmadıkları; bu yüzden anyonlara karşı yüksek afinite gösteren makrosiklik reseptörlerin bu özellikleri enteresan görüldüğünden; çalışmalarında **216**, **218**, **219**, **220** nolu isoftalamit makrosiklik reseptörleri sentezlemişlerdir.

Sentez yöntemi olarak Şema 29’da görüldüğü gibi isoftalamit asit klorürü ile α,ω diaminlerin çözücü ortamında yüksek seyreltiklikte halkalaştırılması ile siklik diamitlerin hazırlanmaları seçilmiştir.



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 yapıli makrosikliklerin daha az potansiyel anyon bağlayıcılıklarının, isoftalik bis(amit)in self-complementary yapısından kaynaklandığını; özellikle ön organizasyon sonucunda oluşan

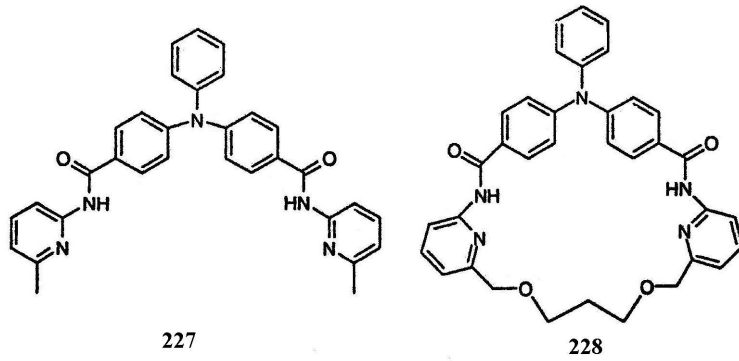
konformasyonun, anyon bağlamada etkili olduğu; molekül içi hidrojen bağlama ile anyon bağlamanın yarışmada olduğu X-ışınları çalışmaları, çözelti NMR deneyleri ile incelenmiştir.

Ghosh ve Masanta dikarboksilli asitlerin selektif tanınmasında kullanılmak üzere trifenilamin temelli, PET sensörü olarak tasarlanmış, amit yapılı makrosiklikleri sentezlemişlerdir.²¹⁹

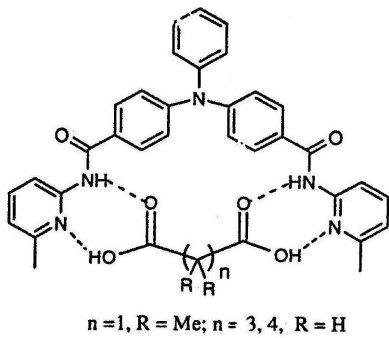
Trifenilamin yapılı **227** ve **228** nolu kemosensörler, amit yapısında tasarlanarak sentezlenmiştir. Bu kemosensörler, dikarboksilli asitlerin selektif tanınması amacıyla ilk kez sentezlenmiştir.

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.

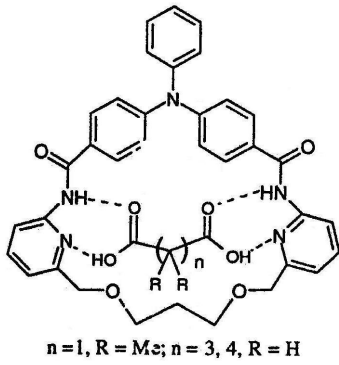
Şekil 23 ve Şekil 24'te **227** ve **228** konukçularının dikarboksilli asitlerle piridil amit fonksiyonallitesi üzerinden bağlanışı gösterilmiştir.



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



Şekil 23. **227**'nin dikarboksilli asitlerle yaptığı 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_a bağlanma sabitleri verilmiştir.

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

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: ölçülemedi

Sonuç olarak PET sensörü olarak açık ve siklik amit yapısındaki trifenilaminlerin kavite içindeki 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 verdiği daha büyük bir sönüm responsu vermiştir.

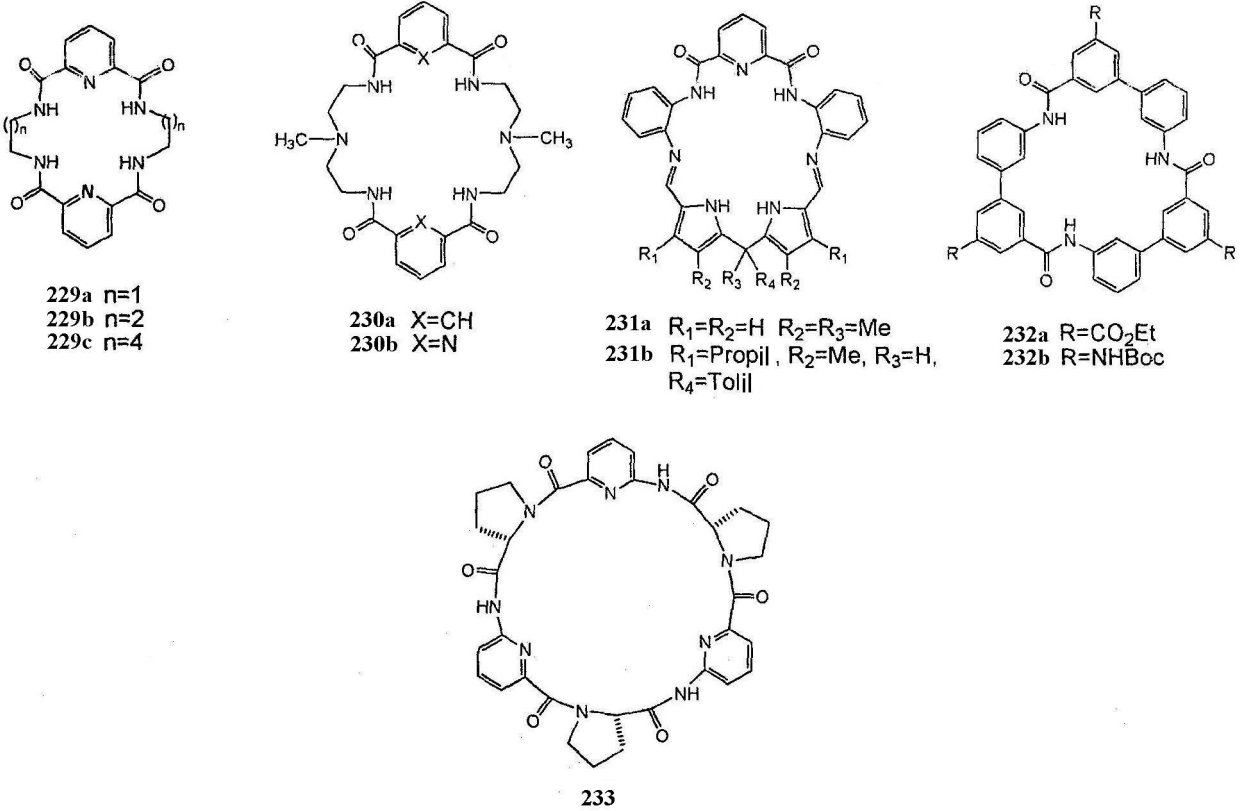
Kang ve araştırma grubu amit temelli makrosiklik reseptörlerin anyon bağlayıcılığına, anyonun boyut ve yükünün etkisini araştırmışlardır.²²⁰

Anyonların seçici bir şekilde bağlanmasına etki eden faktörlerin temelini anlaşılmasıyla ilgili, son yıllarda çarpıcı bir şekilde artan çalışma vardır.²²¹⁻²²⁹ Örneğin, poliaza makrosikliklerde boyutun önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir.²³⁰⁻²³² Tek yüklü anyonların bağlanmasında, monosikliklerin daha az etkili oldukları; bisiklik ve trisikliklerin tersine ise daha etkili oldukları görülmüştür. Bu fark kısmen bisiklik ve trisikliklerin, tek yüklü anyonları kapsül şeklinde sarmalarından ileri gelmektedir.

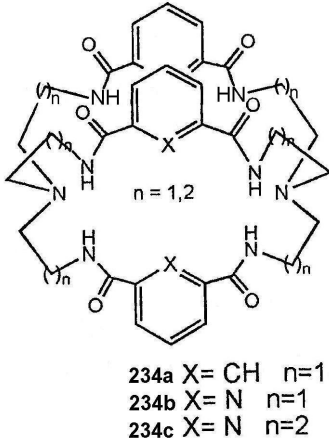
Amit temelli asiklik ve makrosiklik reseptörlerin anyon bağlama yetenekleri arasındaki farkları karşılaştırılan bir derleme²³³ yayımlanmıştır. Söz konusu derlemede basit amit temelli siklik reseptör sistemlerde, iki anahtar faktör üzerine odaklanılmıştır. a) reseptörün üç boyutlu yapısı ve b) anyonun 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 miksed yapısındaki **230** nolu bileşik serisi ise, iki tersiyer amin grubu içeren 24 üyeli bir halkaya sahiptir. **231** nolu reseptör 22 üyeli bir halka olup diamit/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 ve üç amit grubunun konuk anyonlarıyla hidrojen bağı yapabilme potansiyeli vardır.

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.

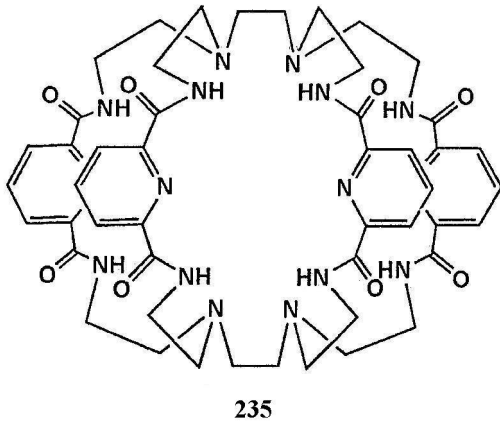


Şekil 25. Amit temelli **229-233** nolu makrosikliklerin yapıları.

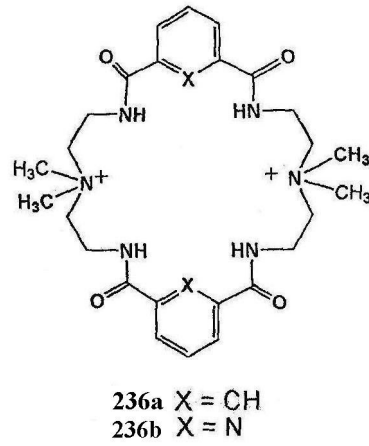


Şekil 26. **234a-234c** nolu makrosikliklerin yapıları.

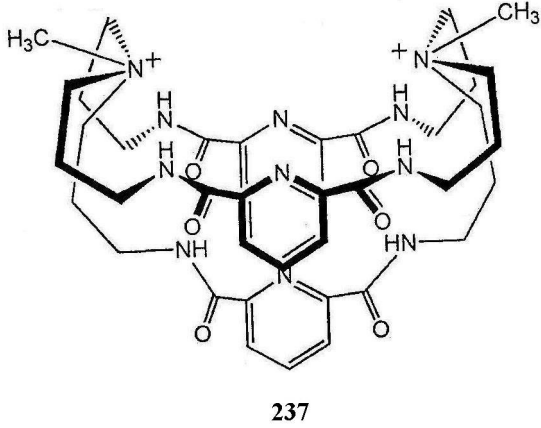
230 nolu amit/amin miksedi yapılmış makrosikliğine ikinci bir boyut vermek üzere **234** nolu bisiklik yapılar sentezlenmiştir. **234** nolu yapı istisna olarak florür anyonuna karşı yüksek bir afinite göstermiştir. **234a** ve **234b**'nin kristal yapıları, bir çok hidrojen bağı etkileşmesinin mümkün olabileceğini ve bu durum florüre karşı gözlenen yüksek afinitenin nedenlerini 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.



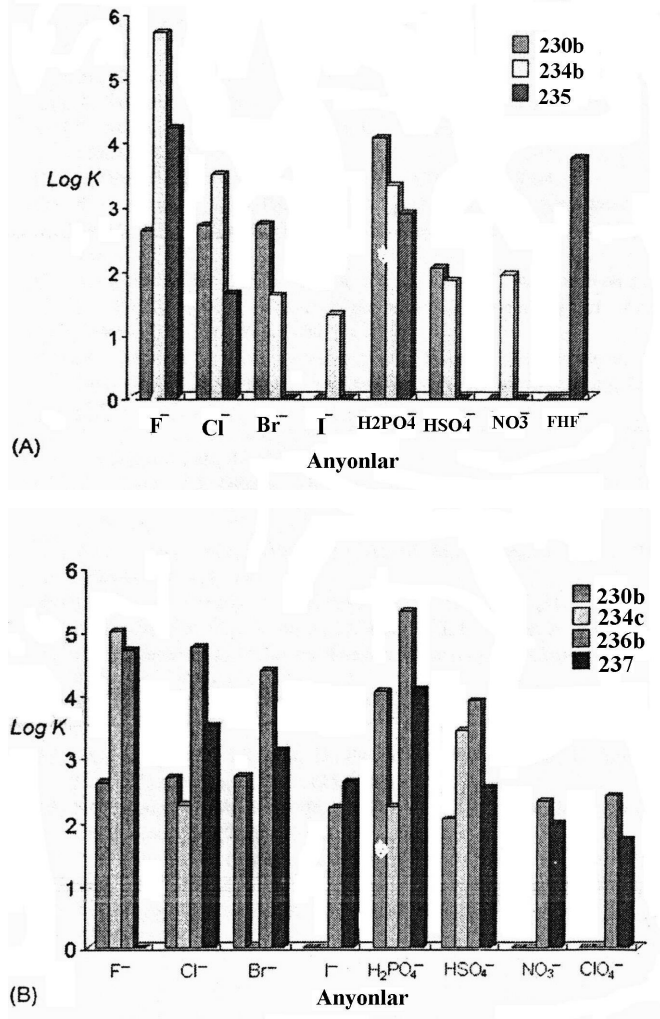
Şekil 29. **237** nolu makrosiklik.

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 miksed yapıları konukçuların amin grubunun kuarternize edilerek yüklü hale getirilmesinin anyon bağlama yeteneğine etkilerini incelemişlerdir.



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 ÖNEMİ²³⁴

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.¹⁵⁵ 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 bilimin yoğunlaştığı alanlardan birisidir. Özellikle, optikçe aktif makrosiklik reseptörlerin kiral bileşiklerle enantiyoselektif etkileşimi, oldukça dikkat çekici hale gelmiştir.^{195g}

1.2.2. ENANTİYOMERİK TANIMA VE GENEL PRENSİPLERİ

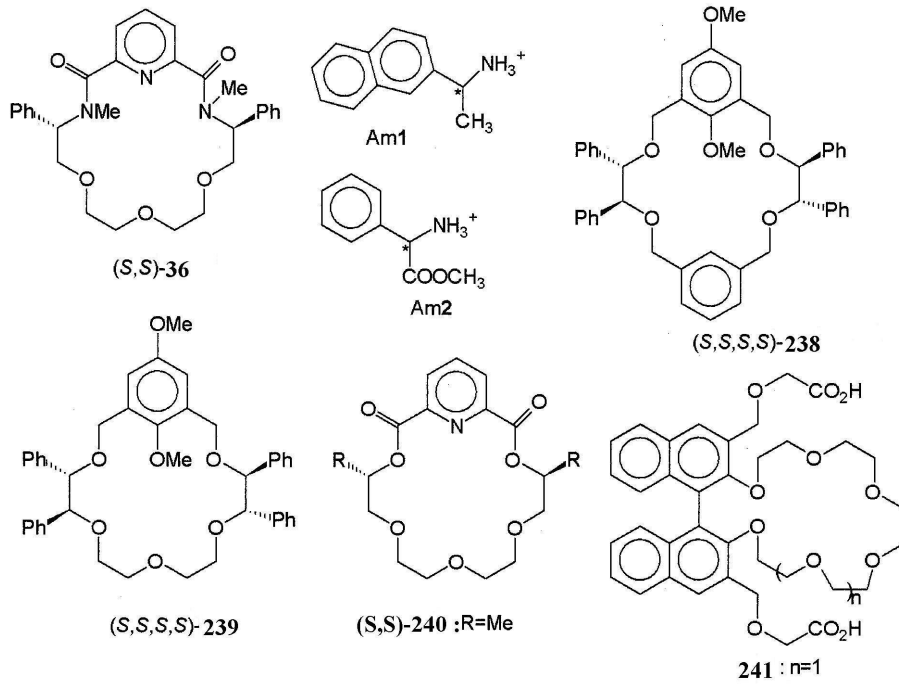
Enantiyomerik tanımda, kullanılan kiral makrosiklik reseptörlerin tanıma gücü, makrohalkaların özelliklerine bağlıdır. Bu makrohalkalar bazı enantiyomerik substratlarla etkileşerek, kararlı kompleks oluşturur. Bu kiral makrosikliklerde var olan kiral bariyerler, konukçu-konuk komplekslerinden bir tanesinin 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.²³⁵⁻²⁴⁰ Enantiyomerik tanıma özelliklerinden dolayı bir çok kiral makrosiklikler sentezlenmiştir. Bunlarla enantiyomerik tanıma yönelik uygulamalar yapılmıştır. Herhangi bir kiral makrosiklik konukçu, enantiyomerlerle kompleks oluşturduğu sürece, 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 konunun 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 kolonunda eş zamanlı olarak geçer. Çünkü, kiral makrosiklik ile enantiyomerlerden birinin önemli bir etkileşimi yoktur.²⁴¹⁻²⁴³

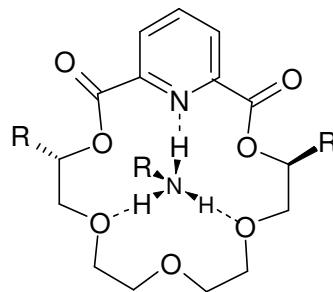
¹H NMR titrasyonu ile tespit edilen log*K* değerleri, kiral makrosiklik (*S,S*)-**36**'nın 5:5 (v:v) CDCl₃/CD₃OD çözücü sisteminde, α-(1-naftil)etil amonyum iyonu ile (Nea1) çok zayıf etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Bu durumda herhangi bir tanıma gözlenmemiştir.²⁴⁴ Bu sonuç CD₂Cl₂'deki serbest aktivasyon enerjisinin (Δ*G*) ölçümüyle desteklenmiştir. Ligand (*S,S*)-**36**'nın, *R* ve *S* Nea1 (sırasıyla 11.3 ve 11.2 kcal/mol) ile hemen hemen aynı Δ*G* değerlerine 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 ki; bu da konuk türüne karşı enantiyomerik tanımayı sağlamada, konukçu makrosiklikte konuğa karşı tanıyıcı bir çevre yaratır. Ayrıca ileri derecede kiral tanımayla sonuçlanan, kararlı komplekslerin oluşumu, enantiyomerlerin serbest dönmesini ve diğer hareketlerini önler. Enantiyomerik tanıma, prensip olarak konukçu makrosiklik ile konuk moleküllerinin asimetric kısımlarındaki süstitüentler arasındaki, sterik engelden kaynaklanır. Konukçu ile konuğun iki enantiyomeri arasındaki farklı sterik engelleme, konukçunun enantiyomerlerden birini farklı derecede tanımasıyla sonuçlanır. Enantiyomerik tanıma ve ayırmada, kiral makrosiklik bileşiklerin etkinliği, bu makrohalkaların konuk enantiyomerlerle etkileşim sırasında sundukları

koordinasyon yüzüyle yakından ilişkilidir. Etkili bir tanıma ve ayırma yapmak için, makro halkaya değişik yapılı kiral elemanların girişiyle, farklı enantiyomerler için farklılık yaratılmaktadır. Örneğin; Cram ve çalışma grubu, dizayn ettikleri binaftil içeren makrosiklikle, aminoasitlerin rezolüsyonunu başardılar.^{245,246} 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 hidrojenlerin kavite içerisine sokulmasına karşı kiral bir bariyer oluşturur. Hem kromatografik, hem de çözücü ekstraksiyon deneyleri **241**'in valin için iyi bir rezolüsyon kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir.^{246,247} 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 arttırırken, diğeri azaltmaktadır. Örneğin, Nea1 enantiyomerleri ile (*S,S*)-**240** makrosikliği arasındaki temel bağlanma etkileşimi, piridin azotu ve makrosiklinin iki oksijeni ile amonyum katyonunun üç hidrojenini içeren tripod hidrojen bağıdır (Şekil 32).²⁴⁸⁻²⁵⁴ Kiral gruplar arasındaki sterik itmenin farklı derecesi, iki enantiyomer arasındaki kompleksleşme kararlılığında, farklı derecede azalmaya neden olur. Böylece enantiyomerler arasında bir ayırtedicilik (discrimination) meydana gelir. Bağlanma sırasındaki etkileşimler önemlidir. Çünkü kararlı komplekslere neden olur. Diastereomerik kompleksler oluşurken, sterik etkileşimin rolü sonucunda konukçunun konformasyonundaki farklı düzenlemelerle tanıma (discrimination) sağlanır.



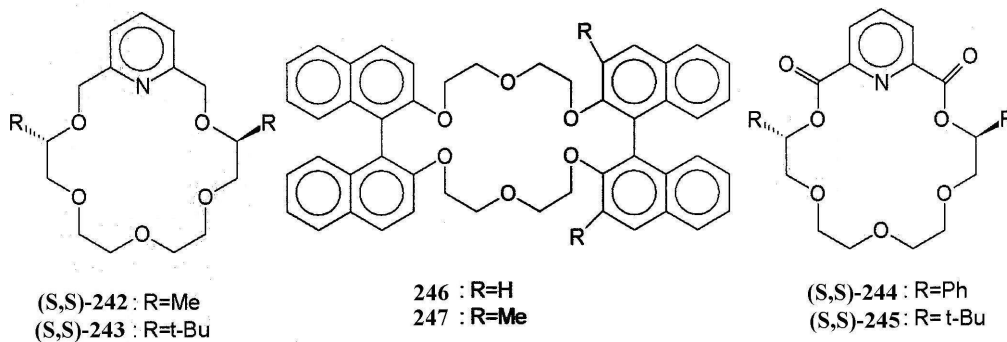
Şekil 32. Üç nokta hidrojen bağı

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 oluşturmasına 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*-bütülle yer değiştirdiğinde, sübstitüentnin büyüklüğü arttığından konuk Nea1 için çok büyük enantiyoseçicilik elde edilmektedir. Ligand **243**, 1:9 CD₃OD/CDCl₃ çözücü sisteminde, Nea1 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** Nea1 sistemi için elde edilen $\Delta(\log K)$ değerleri, **242** Nea1 sistemi için olanlarla doğrudan karşılaştırılmamasına rağmen, çözücünün enantiyomerik tanıma üzerine olan etkisinden beklenilmeyecek kadar $\Delta(\log K)$ artışı nedeniyle, 0.24'ten 0.71 artan $\Delta(\log K)$, sübstitüentnin artan hacimliliğinin etkisine bağlanabilir.²⁵¹



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 oluşturmasını engelleyecek kadar büyük ise, enantiyomerik tanıma gözlenmez. İki *t*-bütül grubu içeren **245** nolu ligand büyük sübstitüentli kiral makrosikliğe örnek olarak gösterilebilir. Nea1 enantiyomer çiftinden her biri ile **245** arasındaki etkileşim

CD₃OD/CDCl₃ 1:9'luk çözücü sisteminde çok zayıf olarak gözlenmiştir.^{251,252} Bu yüzden, kiral konukçu ve konuk moleküllerdeki itici etkileşimler, süstitüentlerin büyüklüğü, kompleksleşmeyi engellemeyecek bir büyüklükte olmalıdır.

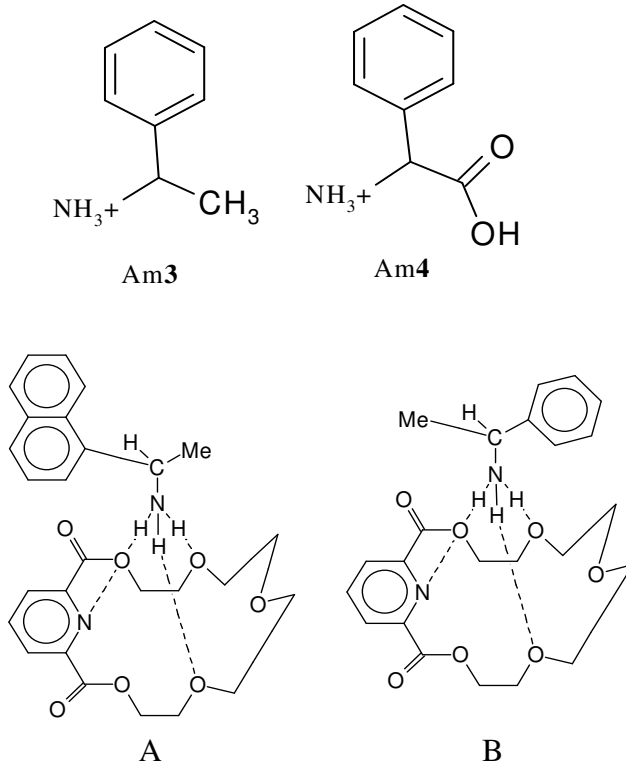
Makrosiklik reseptörlerle enantiyomerik tanımının ikinci kuralı: *bir makrosiklikte artan kiral bariyer veya bariyerler, genellikle ileri derecede bir enantiyomerik tanımayla sonuçlanır.*

1.2.5. SINIRLI KONFORMASYONAL ESNEKLİK

Etkili bir etkileşimle 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. Tanımının derecesi bu yüzden azalır. *Böylece etkili enantiyomerik tanımının 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**1**'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.²⁵¹ Daha az fleksibil **240** tarafından enantiyomerik konukların kompleksleşmesindeki entalpi ve entropi değişimleri, daha çok fleksibil **242**’dekenden daha farklıdır. Fleksibil (*S,S*)-**242** ile (*R*)-Nea**1**’in güçlü etkileşimi, (*S*)-Nea**1**’le karşılaştırıldığında, makrosiklik ligandın esnekliğinden dolayı, büyük bir konformasyonel entropi kaybıyla sonuçlandığından, enantiyoseçicilikte azalmaya neden olmaktadır. Kimyasal kaymanın farklı yöndeki değişimi sonucu, Nea**1** ile FMA’nın diketopiridino-18-taç-6 (**248**) ile diastereomerik komplekslerinin konformasyonu Şekil 34 A ve B’de gösterildiği gibi önerilmiştir.²⁵⁵



Şekil 34. **248-Nea1** (A) ve **248-FMA** (B) komplekslerinin moleküler yapılarının şematik olarak gösterimi.²⁵⁵

Makrosiklik bileşiklerle enantiyomerik tanımının üçüncü kuralı şöyle tanımlanabilir: Diastereomerik komplekslerin düşük konformasyonel esnekliği, yüksek derecede enantiyomerik tanımayla sonuçlanır. Bu şekildeki sınırlı konformasyonel esneklik, genelde makrosikliklerin büyüklüğünden ve konukçu-konuk moleküller arasındaki çok noktalı çekim etkileşimleri olasılığından kaynaklanır. Bazı durumlarda konuğa göre yüksek orandaki ligand büyüklüğü, konukla bağlanma enerjilerini azaltabileceği ve bunun da düşük enantiyoseçiciliğe; yada seçiciliğin tamamıyla ortadan kalkmasıyla sonuçlanır. Bundan dolayı düşük konformasyonel esneklik, makrosiklik reseptörün aşağıda tartışıldığı gibi, sadece konuk moleküllerin uygun tamamlayıcı 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 oluşturmaması durumunda.

Örneğin, **245** reseptöründe de görüldüğü gibi kiral yapıda süstitüent çok büyüktür. (S,S)-**245**'in büyük *t*-bütil grupları, Nea**1** enantiyomeri ile oldukça zayıf bir etkileşime neden olur. Herhangi bir enantiyomerik tanımla sonuçlanmaz.^{251,252} Bu yüzden yapısal tamamlayıcı olmayan etkileşimler, herhangi bir enantiyomerik tanımlanın 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.

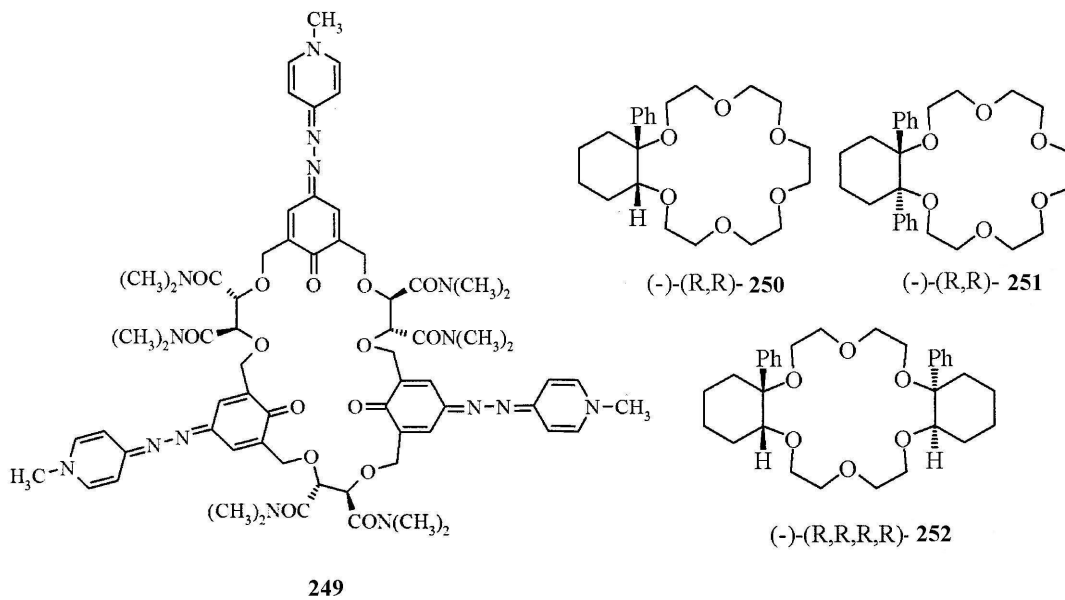
Bu yüzden enantiyomerik tanıma için dördüncü kuralı şu şekilde ifade etmek mümkündür: Yüksek derecede enantiyomerik bir tanıma elde etmek için, kiral makrosiklik bileşik konuk enantiyomerlere karşı stereokimyasal bir yapısal tamamlayıcıya sahip olmalıdır.

1.2.7. KİRAL MAKROSİKLIK RESEPTÖRLERİN SİMETRİSİ

Makrosiklik reseptörlerin simetrisinin kiral tanıma üzerine etkisi, ilk kez Löhr ve Vögtle tarafından incelenmiştir.²⁵⁶ Kiral azamerocyanin içeren makrosiklik **249** sentezlenerek²⁵⁷, enantiyomerler arasında atırdedicilik özelliği incelenmiştir. Reseptör **249** ile, konuk enantiyomerlere karşı gözle görülür bir kiral ayırdedicilik elde edilememiştir. Kiral tanıma eksikliğinin, **249**'un D_3 -simetrisinden kaynaklandığı düşünülmüştür.²⁵⁶ Makrosikliklerin D_3 -simetrisi, her bir tarafın üzerindeki üç eşit sterik bariyerle sağlanır. Şekil 36'daki (a ve b)deki 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 ayırdedici farklı steriksel bir çevre oluşturmamaktadır. D_3 -simetrik makrosikliklerle, enantiyomerik konukların etkileşmesi, R ve S konfigürasyonlu konuk molekülleri ile makrosiklik arasında bağlanma enerjileri bakımından çok az fark vardır.

C_1 -simetrik kiral makrosiklik reseptörler enantiyomerik tanıma için yetersiz sterik itme sağlar. Naemura ve çalışma grubu C_1 -simetrisine sahip kiral makrosikliklerin "sideness" problemlerinden dolayı düşük enantiyoseçicilik gösterdiğini bildirdiler.²⁵⁸ C_1 -simetrisine sahip olan ligand **250**, C_2 -simetrik ligandlar **251** ve **252**'den önemli derecede daha düşük

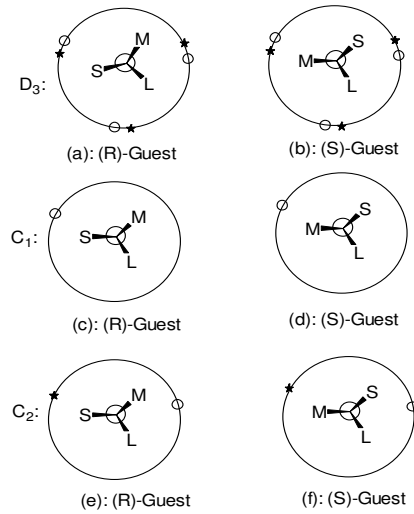
enantiyoseçicilik sergilemiştir.²⁵⁸ C_1 -simetrik ligand **253**, Nea1'e karşı hiç bir enantiyomerik tanıma göstermemektedir. Diğer taraftan **253**'ün C_2 -simetrik bir yapısal izomeri **254**, Nea1'e karşı enantiyoselektivite gösterir. Şekil 36 (c ve d)'da C_1 -simetrik bir makrosiklikle, bir enantiyomer çiftinin sterik etkileşimleri gösterilmiştir. Şekil 36 (c ve d)'da görüldüğü gibi substratlar kararlı kompleks oluşturmak için makrosiklik reseptörün sübstitüent 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, kiral bariyerlerin çıkıntı yaptığı, makrosikliğin farklı yüzeyinde meydana gelir.



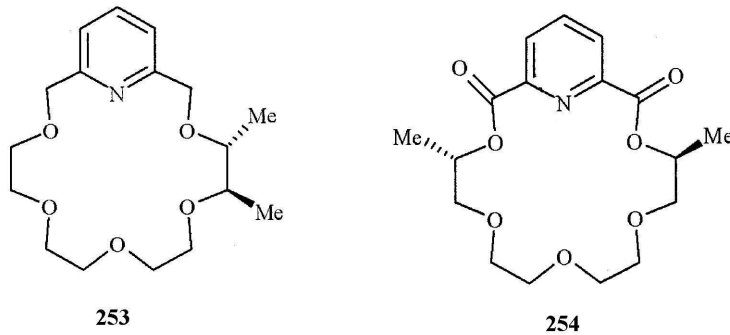
Şekil 35. **249-252** makrosikliklerinin yapıları.

C_2 -simetrik makrosiklik reseptörler genellikle iyi bir enantiyoselektivite gösterir. Şekil 36'da gösterildiği gibi, daha az bir sterik itmeyle C_2 -simetrik bir kiral makrosiklikle konuk enantiyomerlerden biri ile etkileşirken (şekil 36e, 36f; küçük s ve orta m sübstitüenti, kiral bariyerlere yakındır) enantiyomerlerden biri kiral bariyerler ile daha güçlü bir itme etkileşimi ile yüz yüze kalmaktadır. Şekil 36'da kiral makrosikliklerde kiral bariyer kendi rolünü oynarken substratlarla etkileşiminde bir tamamlayıcı olduğu sanılmaktadır. D_2 -simetrik makrosiklikler, C_2 -simetrik makrosiklikler gibi enantiyomer substratlarına karşı, aynı sterik etki etkileşimlerine sahip olduğuna inanılmaktadır.²⁵⁶ 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.^{259,260}



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.

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, bir 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, kompleksin konformasyonunu 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 bileşikleriyle 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.²⁶¹ Onların öncü çalışmalarından beri optikçe aktif amonyum tuzlarının, kiral taç eterlerle enantiyomerik tanıma olayı oldukça ilgi çekici bir hale geldi.^{195d} 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.^{122,262-264}

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. IR SPEKTROSKOPİSİ

Moleküler tanıma çalışmalarında IR Spektroskopisi yaygın olarak kullanılan bir metottur.²⁶⁵ Poliamit makrosiklikler durumunda, C=O çift bağı 1650 cm^{-1} de karakteristik bir pike sahiptir. Hidrojen bağı oluşması, konukçuyla konuk arasındaki etkileşime işaret eden pik pozisyonunun daha düşük frekansa kaymasına neden olur. Tablo 12'de konuk molekülleriyle makrosikliklerin belirtilen C=O ve N-H bandlarının konuğun ve kompleksinin titreşim frekansları ve bunlar arasındaki Δ_{VCO} ve Δ_{VNH} farkları değişik konukçularla konukların etkileşimine örnek olarak verilmiştir.

Tablo 12. Makrosiklikler ile konuk moleküllerinin IR verileri(ν/cm^{-1}).

Konukçu-konuk	$\nu_{\text{C=O}}$	$\Delta\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{N-H}}$	$\Delta\nu_{\text{N-H}}$
130	1669		3426	
130+L-Ala-OMe·HCl	1658	11	3422	4
130+D-Ala-OMe·HCl	1651	18	3420	6
130+L-Phe-OMe·HCl	1659	10	3420	6
130+D-Phe-OMe·HCl	1650	19	3390	36
130+L-Val-Obz·HCl	1655	14	3420	6
130+BPHME	1659	10	3392	34
130+CPH	1657	12	3443	-17
143	1648		-	
143+L-Phe-OMe·HCl	1644	4	-	-
143+D-Phe-OMe·HCl	1642	6	-	-

Katı haldeki 1:1 mol oranındaki konukçu-konuk karışımında ölçüm alınmıştır. Ala-OMe: alanin metil ester; Phe-OMe: fenilalanin metil ester; Val-OBz: valin benzil ester; BPHME: Z-Phe-His-OMe doğrusal dipeptit. CPH: siklodipeptit Phe-His.

Tablo 12'deki IR verileri, hazırlanan 1:1 mol oranındaki konukçu-konuk karışımlarından elde edilmiş olan bu değerler, C=O ve N-H esneme titreşimlerinin konukçuyla konuk arasında oluşan H bağından ötürü, düşük frekansa kaydığını açıkça göstermektedir.

Makrosiklik **130**'un *D*- ve *L*-fenilalanin metil ester hidroklorürü için **143** ligandına göre daha iyi kiral tanıma gösterdiğini, bu tabloda örnek olarak alınan makrosikliklerin genellikle aminoasit metil ester hidroklorürlerinin *D*- ve *L*- izomerleri arasında enantiyomerik ayırım yapabilme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir.

1.3.2. FAB-MS

Hızlı atom bombardıman kütle spektrometresi (FAB-MS), yumuşak bir iyonizasyon tekniği olarak supramoleküler komplekslerin bir çeşidi için etkilidir.²⁶⁶ Tablo 13'teki FAB kütle spektrumlarından bazı konukçu-konuk sistemlerinde konukçu-konukun 1+1 moleküler iyon pikinin ortaya çıktığı görülmektedir. Hem makrosiklik **130** hem de makrosiklik **143**'ün aminoasit metil ester hidroklorürlerini bağlayabildiklerini görebiliyoruz. Bir benzen halkası içeren hidroklorürler makrosikliklerle iyi bağlanırlar. Çünkü konuktaki benzen halkası,

makrosiklikteki piridinle π - π stacking'e sahip olabilmektedir. Benzen halkasının büyüklüğü de makrosikliğin kavitesine çok uymaktadır. Konuğun aminoasit metilester hidroklorür olduğu durumda moleküler iyon piki gözlenmemiştir. Aynı şekilde CPH (Siklodipeptit Phe-His) makrosiklik **130** arasındaki kompleksin moleküler iyon piki de, CPH'nin makrosikliğe göre hacimsel büyüklüğünün fazla olması nedeniyle gözlenmemiştir. Ayrıca bir makrosiklik molekülün iki konuğu bağladığına dair kanıtın olmadığı; buradan da bağlanma sitokiyometrisinin 1:1 olduğu sonucu çıkarılabilir.

Tablo.13. Makrosiklikler ile aminoasit türevlerinin FAB-MS verileri^a.

Konukçu-konuk	M + 1 Piki	Bağıl Şiddet
130 + <i>L</i> -Ala-OMe·HCl	649 (H)	G
130 + <i>D</i> -Ala-OMe·HCl	649 (H)	G
130 + <i>L</i> -Phe-OMe·HCl	828 (H + G)	Z
130 + <i>D</i> -Phe-OMe·HCl	828 (H + G)	Z
130 + <i>L</i> -Val-Obz·HCl	856 (H + G)	Z
130 + BPHME	1099 (H + G)	Z
130 + CPH	649 (H)	G
143 + <i>L</i> -Phe-OMe·HCl	822 (H + G)	Z
143 + <i>D</i> -Phe-OMe·HCl	822 (H + G)	Z

^a 1:1 mol oranındaki konukçu-konuk karışımında ölçüm alınmıştır. ^b G=Güçlü; Z=Zayıf.

1.3.3. FLUORESANS SPEKTROSKOPİSİ

Fluoresans spektroskopinin, diğer spektroskopik metotlara göre daha yüksek bir hassasiyete sahip olduğu bilinmektedir.²⁶⁷ Bu nedenle *D*- ve *L*- aminoasit türevlerinin bu homokiral makrosiklik reseptörlerle enantiyomerik tanınması, fluoresans spektroskopisi ile karakterize edilebilir. Bu kiral ligandların kiral tanıma gösterdiği, fluoresans şiddetinden ve fluoresans maksimumundaki farklardan anlaşılır. Aminoasit metil ester hidroklorürlerin enantiyomerleri ile makrosikliklerin fluoresans verileri Tablo 14'te görülmektedir.

Tabloda konukçu-konuk etkileşimleri sırasındaki serbest ligandın ve kompleksin $\lambda_{\max(\text{nm})}$ 'ları, $\Delta\delta_{(\text{nm})}$ ve I/I_0 (relatif intansite) değerleri verilmiştir. Tablo 14'te görüldüğü gibi hem fluoresans şiddeti hem de fluoresans maksimumu bir miktar fark göstermektedir. Fluoresansın şiddeti, fluoresans moleküllerin çevresine bağlı olarak artar ya da azalır. Konuk

ile karıştırıldığı zaman **130** ve **135** nolu makrosikliklerin floresans şiddeti artarken; **139** ve **143** nolu makrosikliklerin floresans şiddeti azalır. Bu olayın nedeni şöyle açıklanabilir; piridin halkasındaki azot bağlayıcı uç olarak proton ile statik kuvvetle etkileşir. Fakat benzen halkasında böyle bir etkileşim yoktur.

Tablo 14. Aminoasit metil ester hidroklorürlerin enantiyomerleri ile makrosikliklerin floresans verileri.

Konukçu ^a -Konuk ^a	$\lambda_{\max}(\text{nm})^b$	$\Delta \lambda_{\max}(\text{nm})$	I/I_0 (bağıl şiddet)
130	361.2		
130+L-Ala-OMe ·HCl	362.5	1.3	1.07
130+D-Ala-OMe ·HCl	362.0	0.8	1.24
130+L-Phe-OMe ·HCl	361.6	0.4	1.12
130+D-Phe-OMe ·HCl	363.0	1.8	1.23
135	382.1		
135+L-Ala-OMe ·HCl	374.0	-8.1	1.18
135+D-Ala-OMe ·HCl	380.1	-2.0	1.26
135+L-Phe-OMe ·HCl	368.4	-13.7	1.89
135+D-Phe-OMe ·HCl	372.9	-9.2	1.52
139	371.1		
139+L-Ala-OMe ·HCl	376.4	5.3	0.56
139+D-Ala-OMe ·HCl	378.7	7.6	1.11
139+L-Phe-OMe ·HCl	362.4	-8.7	0.77
139+D-Phe-OMe ·HCl	372.0	0.9	0.71
143	377.4		
143+L-Ala-OMe ·HCl	379.8	2.4	0.49
143+D-Ala-OMe ·HCl	380.4	3.0	0.49
143+L-Phe-OMe ·HCl	381.2	3.8	0.65
143+D-Phe-OMe ·HCl	378.2	0.8	0.52

^a Makrosikliklerin ve tuzların eşmolar (2×10^{-5} M) miktarları çözücü karışımında (CH₃OH/CH₃CN=1:30) çözüldü. ^b $\lambda_{\text{ex}}=300$ nm.

1.3.4. UV-VİSİBLE SPEKTROSKOPİSİ

UV-Görünür spektroskopisi iyonik olmayan bağlanma ile sonuçlanan etkileşimlerin incelenmesinde yaygın olarak kullanılan uygun bir yöntemdir.²⁶⁸

Reseptörle ya da substrat serbest ya da kompleksleşmiş durumda, farklı dalga boyunda ışık absorpsiyonu yaptığı zaman ultraviyole spektrumunda λ_{\max} 'taki absorpsiyon şiddetindeki farklar moleküler tanımanın hesaplanmasına yeterli olabilir. UV titrasyon metodu, birleşme sabitinin elde edilmesinde kullanılabilir. Makrosikliğin (konukçu) derişimi, konuğunkinden çok küçük olduğu zaman ($[H]_0 \ll [G]_0$) modifiye edilmiş Hildebrand-Benesi denklemi, bu koşullar altında kullanılabilir.²⁶⁹ Bu şekilde oluşan supramoleküler sistemin kararlılık sabiti, aşağıda verilen modifiye edilmiş Hildebrand-Benesi denklemine göre hesaplanabilir.

$$[G]_0[H]_0 / \Delta A = 1 / K\Delta\epsilon + [G]_0 / \Delta\epsilon$$

$[H]_0$ = Makrosikliğin başlangıç derişimi

$[G]_0$ = Konuğun başlangıç derişimi

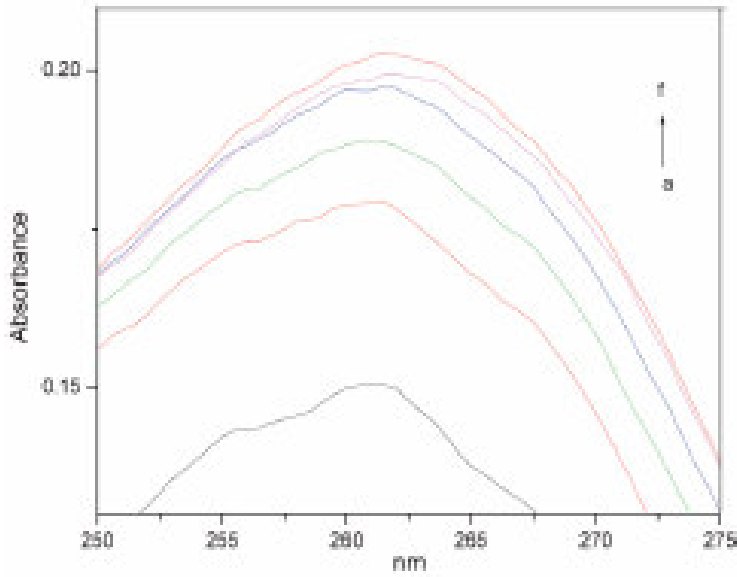
ΔA = Konuğun ilavesi üzerine makrosikliğin UV-Görünür şiddetinin değışimi

K = Birleşme sabiti

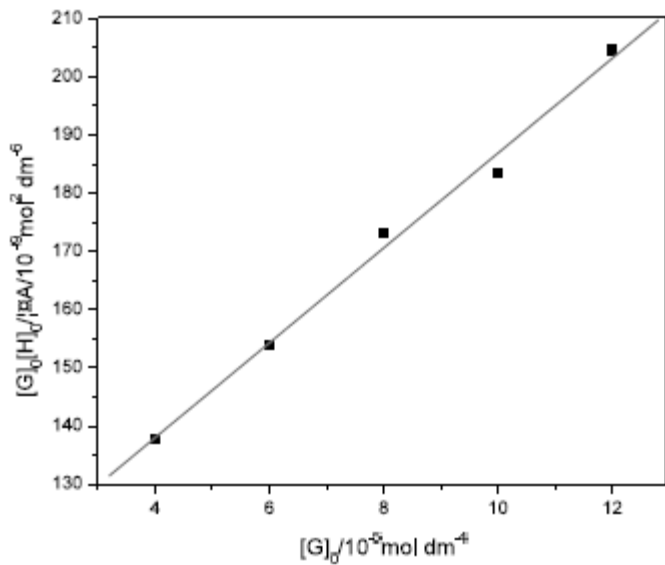
$\Delta\epsilon$ = Molar ekstinsiyon katsayısı

Metot uygulanırken ilk olarak konukçunun belli bir derişimine karşı (genelde $1,10^{-5}$ Mol.dm³), değışik derişimlerdeki konuğun ($[H]_0 \ll [G]_0$ olacak şekilde) ilave edilerek dalga boyuna karşı absorpsiyon grafiğı çizilir.

Şekil 38'de görüleceğı gibi değışik derişimlerde konuğun ilavesi üzerine, makrosikliğin maksimum absorpsiyonunda buna paralel olarak düşme gözlenir. Daha sonra $[G]_0[H]_0 / \Delta A$ oranı, $[G]_0$ 'ın fonksiyonu olarak grafiğı geçilir. Buradan düzgün bir doğru elde edildiğı taktirde (Şekil 39), doğrusal grafiğın eğiminden, birleşme sabiti hesaplanır. Farklı konuklar için bu şekilde hesaplanan kararlılık sabitlerinden enantiyomerik tanıma oranı ya da seçicilik oranı hesaplanır.



Şekil 38. Değişik derişimlerde konuğun ilavesiyle makrosikliğin maksimum absorpsiyonundaki değişimler.



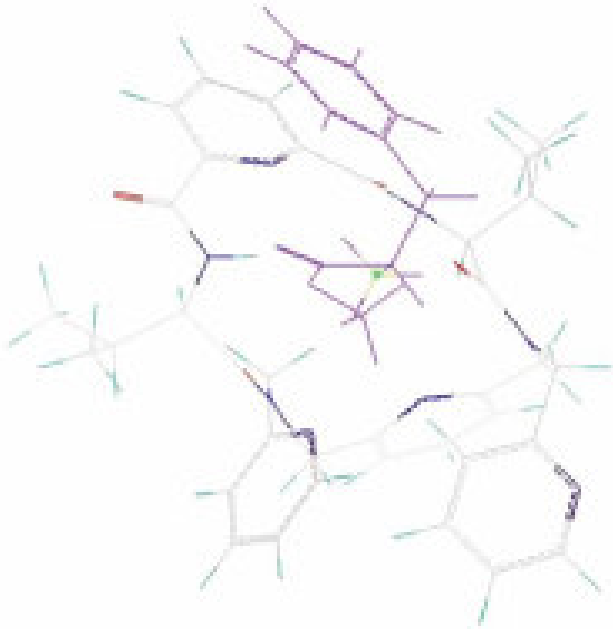
Şekil 39. Konukçu-konuk kompleksleşmesinde $[G]_0[H]_0/\Delta A$ 'ya karşılık $[G]_0$ 'ın grafiği.

1.3.5. MOLEKÜLER MODELLEME

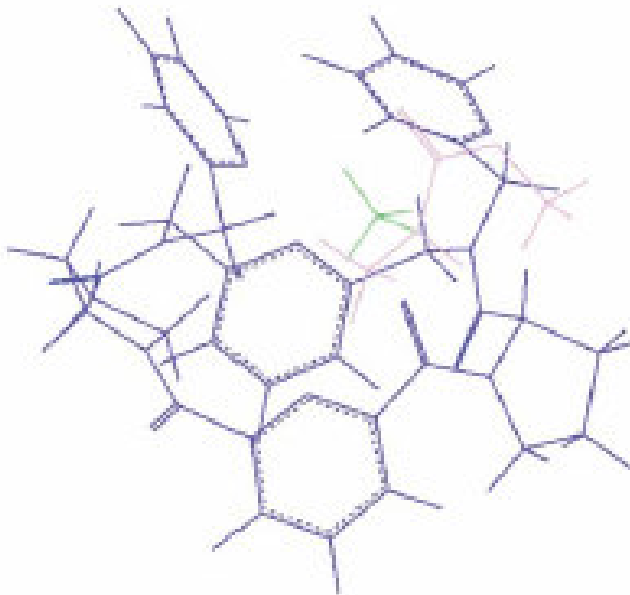
Konukçu ve konuk arasındaki etkileşim modu ve yapı çalışmalarına ilave olarak bağlanmayı taklit etmek üzere bilgisayar modellemesi kullanılabilir. IR verilerinden konukçu ve konuğun, proton ve amit grupları arasındaki hidrojen bağlarıyla birbirleriyle etkileştiklerini görebiliyoruz.

Önceki araştırmalara dayanarak¹⁵⁷, bu etkileşimlerin makrosikliklerle konuk arasındaki tripod hidrojen bağlanmasından ortaya çıktığı düşünülmektedir. Burada **130** ve **135** nolu makrosiklikler, konformasyonel araştırmalar için örnek olarak seçilmiştir. Araştırmada

Syby16.4 silikon grafik O2 (R5000) çalışma istasyonu üzerinden araştırma yürütülmüştür. Şekil 40 makrosiklik **130**'un L-fenilalanin metilester hidroklorür ile birleşmesinin; Şekil 41 ise *D*-Fenilalanin metil ester hidroklorürün ile **135** nolu makrosiklik ile etkileşiminin hesaplama sonucu elde edilen konformasyonunu göstermektedir.



Şekil 40. Makrosiklik **130**'un L-fenilalanin metilester hidroklorür ile moleküler modelleme ile elde edilen konformasyonu.



Şekil 41. **135** nolu makrosiklikle *D*-Fenilalanin metil ester hidroklorürün etkileşiminin moleküler modelleme sonucu elde edilen konformasyonu.

Tablo 15'teki moleküler modelleme sonucu elde edilen enerji verilerinden, makrosiklikler konuk ile birleştiği zaman toplam enerji değerlerinin daha düşük olduğu görülebilmektedir.

Tablo 15. Makrosikliklerle aminoasit metil ester hidroklorürlerin enantiyomerlerinin optimize edilmiş konformasyonlarının enerji verileri.

Konukçu-konuk	Enerji kcal/(mol Å)	ΔE
130	38.535	
130 + <i>L</i> -Phe-OMe·HCl	10.785	-27.750
130 + <i>D</i> -Phe-OMe·HCl	3.279	-34.256
135	18.130	
135 + <i>L</i> -Ala-OMe·HCl	-6.305	-24.435
135 + <i>D</i> -Ala-OMe·HCl	-14.070	-32.200

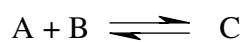
Hem makrosiklik **130** hem de makrosiklik **135**'in daha iyi enantiyomerik tanımayı *L*-izomerlerden ziyade *D*-izomerlere karşı gösterdikleri görülebilmektedir. Çünkü *D*-izomerlerin makrosikliklerle kompleksleşme enerjisi *L*-izomerlerinininkinden daha düşüktür.

Moleküler modelleme tekniği ile deneysel sonuçların birbiriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

1.3.6. BAĞLANMA SABİTİ K_a 'NIN NMR VERİLERİNDEN HESAPLANMASI²⁷⁰

1.3.6.1. GİRİŞ

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



şeklindeki basit bir reaksiyon için denge sabitinin hesaplanabilmesi A, B ve C türlerinin denge derişimlerinin (doğrusu termodinamik aktivite) bilinmesini gerektirir.²⁷¹ Tepkimede verilen A ve B, konukçu (H) ve konuk (G) kompleks oluşturan türleri, birbirlerini hidrojen bağı veya van der Waals kuvvetleri gibi zayıf moleküller arası etkileşimlerle bir arada tutan bir kompleks oluştururlar. Bu durumda denge sabiti, genellikle bağlanma sabiti veya birleşme sabiti olarak adlandırılırken; C türü, ürünün kimyasal özelliklerinin serbest moleküllerinkine çok benzediğini ifade edecek şekilde H•G olarak yazılabilir.

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

Eşitlik 1'de sunulan karışımın NMR spektrumunun görünümü, K_a ve reaksiyon hızına bağlı olacaktır. 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_a) arasındaki ilişkiyi tanımlar. $\delta_{göz}$ ve K_a arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığına dikkat edilirse, bir başka parametre (δ_{HG}) genellikle doğrudan hesaplanamaz. Aynı zamanda H ve G türlerinin denge derişimleri (çözeltideki gerçek derişim) başlangıç veya make-up işlemi sonucu uydurulmuş derişimlerle aynı değildir. Bilinmeyen parametrelerin (K_a ve δ_{HG}) teşhisi, $[G]_0$ ve $[H]_0$ 'ın bir dizi farklı derişimlerinin ölçümüyle ve sonra verilerin işlenip; ardından bazı doğrusallaştırma yöntemleriyle, ya da doğrusal olmayan eğri uydurma işlemleriyle başarılır.

Temel yöntemler, 1960'ların başlarında hidrojen bağı ve yük transfer komplekslerinin çalışılmasında başarıya ulaştı. Bu zamanlarda (fast exchange: hızlı değiş-tokuş) deki 1:1 ikili kompleksleri için bağlanma denklemi çözüldü. Daha sonraki çalışmalar, denklemleri üçlü sistemler ve bilgisayar temelli uydurma metotlarına genellemiştir. Moleküler tanıma^{192a,272} ve konukçu-konuk kimyasındaki²⁷³ çalışmalardan özellikle küçük konukların siklodekstrinler,^{274,275} crown eterler, kaliksarenler²⁷⁶ ve kriptofanlarla²⁷⁷ oluşturdukları nötral komplekslere^{58c,193} ait literatürlerinden 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 Fyfe²⁷⁸ 1964'e kadar olan literatürleri (lineer yöntemler) ayrıntılı olarak derlemişlerdir. O zamandan bu yana Connors,²⁷¹ Bradshaw ve araştırma grubu,²⁷⁹ Tsukube ve araştırma grubunun²⁸⁰ derlemeleri NMR metodolojisinin değişik uygulamalarına ait örnekler içermektedir. Bunlar arasında Connors'ın kitabının beşinci bölümünün ve Tsukube ve araştırma grubunun derlemesinin okunulması özellikle önerilir. Bu bölümde verilen derlenmiş literatür bilgileri, bu alanda çalışacak araştırmacılar için izlenecek deneysel prosedürlere ilişkin temel bilgi sunmaktadır.

1.3.6.1.1. Bölümün Konu Alanı

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

İlk olarak yapılan en yaygın NMR deneyleri kimyasal kayma değişimlerinin ölçümüdür. İki ana veri işleme tipi (grafiksel yöntemler ve bilgisayar uydurma) altbölüm 2 ve 3'te verilmiştir. Bu altbölümlerde başından sonuna kadar vurgulanan kimyasal kayma verileridir. Bazı kimyasal kayma temelli olmayan deney tipleri altbölüm 4 ve 5'te tartışılacaktır. Altbölüm 6 ve 7'de NMR deneylerinin güvenilirlik ve sınırlılıkları ve deneylerin nasıl NMR metodunun ölçeğine indirgenebileceğinin planlanabileceği tartışılacaktır. Aşağıda bölüm içinde yaygın olarak kullanılan semboller tanımlanmıştır.

Kimyasal kayma sembolleri:

δ_{obs} : Deneysel olarak ölçülen kayma

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

δ_{G} : Konuk moleküllerindeki seçilmiş bir proton çekirdeğinin 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.

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

Değişim sembolleri:

X_G : Denge karışımındaki konuğun mol kesri

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

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

[HG]: Konukçu-konuk kompleksinin dengedeki derişimi

[H]₀: Konukçunun bilinen toplam derişimi [G]₀: Konuğun bilinen toplam derişimi

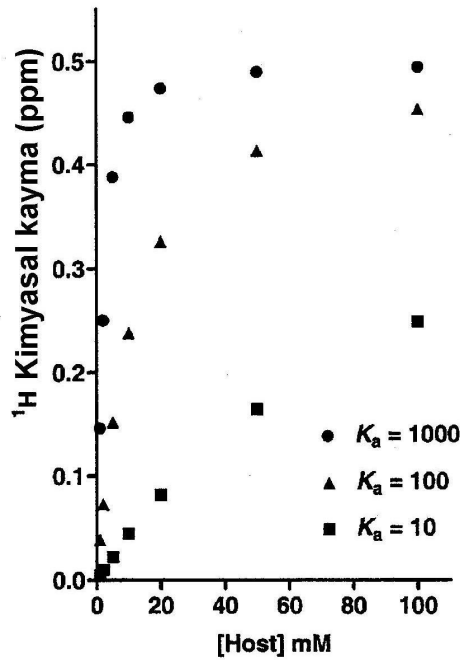
1.3.6.1.2. Oluşturulmuş Veri Seti

Aşağıdaki tartışmayı açıklamak için biraz veriye sahip olmak gereklidir. Bundan dolayı, bir konukçu-konuk kimyası çalışmasından elde edilebilir temsili verilerden Tablo 16 oluşturulmuştur. Gerçek deneyde NMR'da aktif türleri kapsayan (gözlenen türler-G) 2 mM'lık ve [H]'un da 1-500 mM aralığında olacak şekilde bir seri çözelti hazırlandı. G molekülü NMR spektrumunda 0.0 ppm pikine sahiptir ve bu pik 1:1 HG kompleksi oluştuğunda +0.50 ppm de görülür. Tablo 16 birleşme sabitinin 10^{-10} - 10^5 M⁻¹ aralığında artarken G'nin serbest ve kompleksleşmiş HG türleri arasında nasıl dağıldığını ve gözlenen kimyasal kaymanın hem [H]₀'nın hem de Ka'nın bir fonksiyonu olarak nasıl değiştiğini gösterir. Bu veriler, Şekil 42'de grafiksel olarak verilmiştir.

Tablo 16. Tipik bir NMR titrasyonu için oluşturulmuş veriler.

K_a (M ⁻¹)	10		10 ²		10 ³		10 ⁴		10 ⁵	
	[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; Ka= 10^{-10} , 10^{-3} , 10^3 , 10^4 , 10^5 M⁻¹; δ_G = 0.0 ppm; δ_{HG} = 0.5 ppm. Koyu yazılmış rakamlar Weber kriteri $0.2 \leq p \leq 0.8$ karşılayan çözeltileri belirtmektedir.



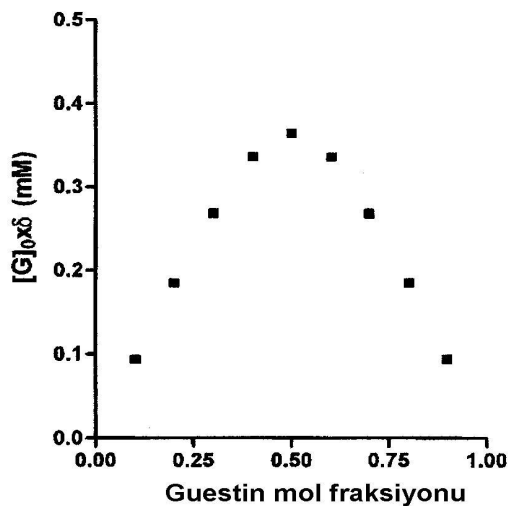
Şekil 42. Gerçek NMR titrasyon verilerinin basit grafiği. ($K_a = 10, 10^2, 10^3 \text{ M}^{-1}$ için) tablo 16'daki veriler, konukçunun eklenen miktarı ve indüklenmiş kimyasal kayma arasındaki ilişkiyi göstermek için basit tarzda grafikleştirilmektedir. ($[G]_0 = 2 \text{ mM}$) iken konuk molekülü üzerindeki hayali bir protonun NMR çizgisidir. Eğri, $[H]_0$ ve $\Delta\delta$ arasındaki doğrusal olmayan ilişkiyi göstermektedir. Küçük K_a verileri $\Delta\delta_{\text{max}}$ kimyasal kayma sınır değerine ulaşmamaktadır. Daha büyük K_a verileri ile $\Delta\delta_{\text{max}}$ lineer olarak yükselmekte ve sonra bunun dışına çıkmaktadır.

1.3.6.1.3. Stokiyometrinin Hesaplanması

K_a 'nın herhangi bir belirlenmesinden önce, konukçu-konuk kompleksinin stokiyometrisinin belirlenmesi her zaman gereklidir.^{271,280} Bu, sürekli değişim metodu vasıtasıyla NMR verisinden kolayca elde edilir (Job yöntemi).²⁸¹⁻²⁸³

Sürekli değişim yöntemi konukçu-konukçu çeşitli oranlarını içeren bir seri çözeltinin hazırlanmasını gerektirir. Bu sebeple mol oranları tam aralığı $0 < [H]_0 / ([H]_0 + [G]_0) < 1$ şeklinde örneklendirilmiştir ve her çözelti için toplam konsantrasyon $[H]_0 + [G]_0$ sabittir. Deneysel olarak gözlenen parametre, konukçu veya konukçu kompleks oluşumuna hassas olan kimyasal kaymasıdır. Veriler X_H 'a karşı $X_G \Delta\delta$ biçiminde grafikleştirilmiştir (Şekil 43). Mol oran metodu olarak bilinen bir diğer teknik, eğer $K_a > 10^5$ ise iyi çalışır. Bu metotta sabit $[G]_0$ ve uygun oranda $[H]_0$ içeren bir seri çözeltiden elde edilen $[H]_0$ 'a karşı $\Delta\delta$ 'in grafiği, kompleksin stokiyometrisine uygun $[H]/[G]$ oranda kesişen iki düz çizgi oluşturur.

Stokiyometriyi belirlemek için elde edilen verilerin, bağlanma sabitinin belirlenmesi için en iyi veriler olmadığına dikkat edilmeli; bu yüzden farklı deneyler planlanmalı ve yapılmalıdır. (Altbölüm 6'ya bakınız.)



Şekil 43. Stokiyometrinin belirlenmesi için Job Plot örneği. $K_a=10000 \text{ M}^{-1}$, $\Delta\delta_{\max}= 0.50 \text{ ppm}$ ve $\delta_G= 0.0 \text{ ppm}$ olduğu ve 1:1 kompleks oluşumunda şekil 43'teki grafik elde edilmektedir. $[G]_0+[H]_0= 2 \text{ mM}$, 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 yenilendi. Maksimumun yeri kompleksin stokiyometrisini belirtmektedir.

1.3.6.2. GRAFİKSEL METOTLAR

Grafiksel (ya da doğrusal) metotlar, δ_{obs} ve K_a arasında doğrusal bir ilişki üretmek için tasarlanırlar, öyle ki NMR verileri grafiksel olarak ele alınabilsin. 1:1 bağlanma izotermini tanımlayan eşitlikler onların dikaçılı hiperbolleridir ve bunların çözümleri için üç grafiksel yöntem vardır.²⁷¹

1.3.6.2.1. Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) İşlemi

Yaygın yaklaşım genellikle (ve biraz üstünkörü) Benesi-Hildebrand işlemi olarak adlandırılır. Orijinalde gerçek Benesi-Hildebrand deneyi iyodun aromatik hidrokarbonlarla birleşiminin optik spektroskopi çalışmasıydı.²⁸⁴ 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 şimdi türetilebilir.

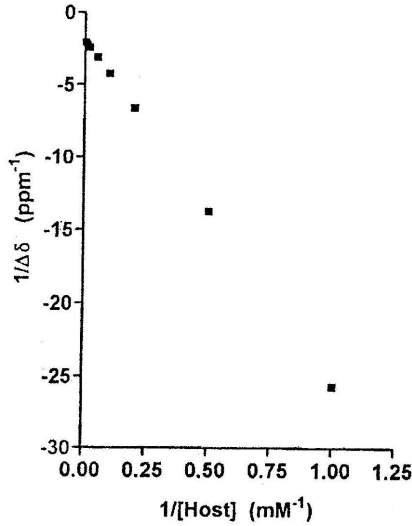
Mathur ve çalışma grubu²⁸⁵ ve Hannah ve Ashbaugh,²⁸⁶ Benesi-Hildebrand eşitliğinin NMR versiyonunu birbirlerinden bağımsız türetmişlerdir.

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

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

$1/[H]_0$ 'a karşı $1/\Delta\delta$ grafiği (genelde çift evrik grafik olarak bilinir), $1/K_a \Delta\delta_{\max}$ eğimiyle ve $1/\Delta\delta_{\max}$ kaymasıyla doğrusal olmalıdır. Prosedür şekil 44'te, Tablo 16'dan alınan $K_a=100\text{M}^{-1}$ 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 derişimindeki ekstrapolasyonunun yapılmasıdır. Ka 'nın küçük olduğu sistemlerde bu metot $\Delta\delta_{\max}$ 'ta büyük hatalara ve sonuç olarak Ka 'nın yanlış değerlerine yol açabilir. Güncel yayınlarda çift evrik grafik terimi, Benesi-Hildebrand yaklaşımı ve Hannah ve Ashbaugh yaklaşımı, bu veri işleme metodunu tanımlamak için, birbirinin yerine kullanılmaktadır.



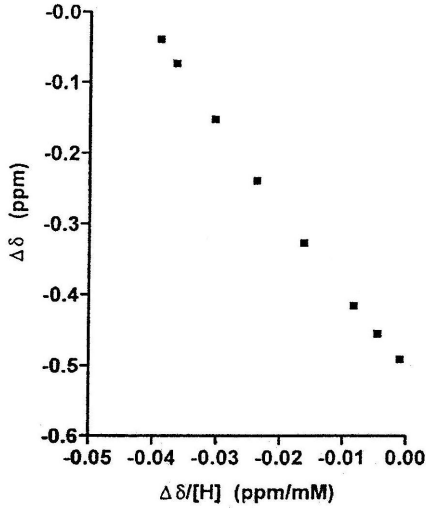
Şekil 44. Benesi-Hildebrand ile veri işleme grafiği olarak verilmiştir. Tablo 16'daki ($Ka=100 \text{ M}^{-1}$) verileri, çift evrik grafik olarak grafiğe geçirilmiştir. Bu veriler en küçük kareler uyumlaması ağırlıklandırılmaksızın, $1/\Delta\delta_{\max} = -1.909 \text{ ppm}^{-1}$ değeri apsise ekstrapolasyondan ve $1/\Delta\delta_{\max}Ka = -23.685 \text{ mM ppm}^{-1}$ eğimden elde edilir. Bu şekilde Benesi-Hildebrand işlemi sonucunda $\Delta\delta_{\max} = 0.524 \text{ ppm}$ ve $Ka = 80.6 \text{ M}^{-1}$ elde edilmiştir.

1.3.6.2.2. Scatchard (Foster-Fyfe) Metodu

Foster ve Fyfe tarafından alternatif bir çözüm ileri sürülmüştür.^{287,288}

$$\Delta\delta/[H]_0 = -Ka \Delta\delta + Ka \Delta\delta_{\max} \quad (6)$$

Bu, genel Scatchard grafiğinin özel bir formudur.²⁸⁹ Foster-Fyfe prosedüründe $\Delta\delta$ 'e (x -evrik grafik olarak bilinir) karşı $\Delta\delta/[H]_0$ grafiği doğrusal olmalıdır, eğim $-Ka$ 'ya eşittir ve kayma $\Delta\delta_{\max}$ 'ı verir. Bu prosedür yine tablo 16'dan alınan $Ka=100 \text{ M}^{-1}$ verileri ile Şekil 45'te verilmiştir. Eşitlik 5'in aksine bu, sonsuz seyreltik çözeltilerde bir ekstrapolasyonu gerektirir ve Ka ekstrapolasyona bağlı değildir. Bu daha iyi bir metot gibi görünür ancak Benesi-Hildebrand metodu kadar yaygın kullanılmamaktadır.



Şekil 45. Scatchard veri işlemlerine bir örnek grafik olarak verilmiştir. Tablo 16'da ($K_a=100 \text{ M}^{-1}$) verileri, x-evrik grafik olarak grafiğe geçirilmiştir. Bu veriler en küçük kareler uyumlaması ağırlıklandırılmaksızın, ekstrapolasyondan $\Delta\delta_{\max} = -0.511 \text{ ppm}$ ve $-K_a = -0.08403 \text{ mM}^{-1}$ eğimden elde edilir. Bu nedenle Scatchard metodu $K_a = 84 \text{ M}^{-1}$ değeri elde edilmiştir.

1.3.6.2.3. Scott Grafiği

Üçüncü doğrusal yaklaşım $[H]_0/\Delta\delta$ 'nin $[H]_0$ 'a karşı grafiğe geçirildiği y-evrik grafiği ya da Scott grafiğidir.²⁹⁰ Bu teknik, NMR verilerinin analizi için çok yaygın olarak kullanılmamaktadır.

1.3.6.2.4. Rose-Drago Metodu

K_a 'nın ölçümü için bu altbölümü bitirmeden önce açıklamaya değer başka bir grafiksel yaklaşım vardır. Rose-Drago metodu²⁹¹ K_a 'nın $\Delta\delta$ 'a ilgili eş zamanlı eşitlikleri için grafiksel bir çözümdür ve $[H] \approx [H]_0$ koşulu da gerektirmez. Benesi-Hildebrand deneyi²⁸⁴ gibi, orijinal Rose-Drago metodu da UV-görünür spektroskopisi verileri ile ilgili olarak tasarlanmıştır. Wachter ve Fried 1:1 kompleksler için NMR versiyonunu yayımlamışlar ve aşağıdaki bağıntıyı türetmişlerdir.²⁹²

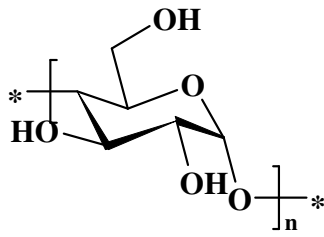
$$(\Delta\delta_{\max} - \Delta\delta)K_a = \Delta\delta \Delta\delta_{\max}/(\Delta\delta_{\max}[H]_0 - \Delta\delta [G]_0) \quad (7)$$

K_a değerleri; her bir deneysel konukçu derişimi için varsayılan $\Delta\delta_{\max}$ değerlerinin bir dizisi için hesaplanır. Her bir $[H]_0$ için bir eğri içeren bir K_a^{-1} 'e karşı $\Delta\delta_{\max}$ grafiği çizilir. Bu eğrilerin kaymaları $1/K_a$ ve $\Delta\delta_{\max}$ 'ı verir. Bu metot artık kullanılmamaktadır çünkü aşağıdaki altbölümlerde tanımlanan eğri uyumlandırma metotları, bu metodun modasını geçirmişlerdir, fakat hala ustaca oluşturulmuş bir çözüm yolu olarak durmaktadır.

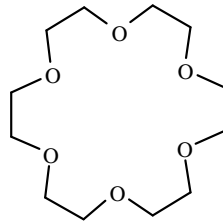
1.3.6.2.5. Benesi-Hildebrand ve Scatchard Metodlarına Örnekler

Geleneksel doğrusallaştırma metotları reaktiflerden bir tanesinin fazlalığı durumunda ölçüm gerektirir. Bu koşullar, özellikle NMR'la yapılan deneylerde devam etmeyi güçleştirir

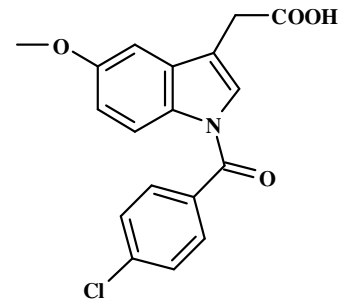
hatta imkansızlaştırır. Sınırlamalarına rağmen doğrusallaştırma metodu, genellikle NMR titrasyon bilgilerinden K_a 'yı tespit etmek için kullanılır. Tablo 17'de bu metodun bazı kullanımları derlenmiştir. Tablo 17'de verilen makaleler, yapılmış çalışmalarını örneklemek için yayımlanmış bir çok çalışmadan seçilmiştir. Tablodaki veriler için tek kriter; makalenin K_a 'yı saptamakta kullanılan veri işleme üzerine detaylı bir tartışma içerebilmesi, ya da konuyla ilgili diğer çalışmalara yararlı bir kaynak olabilmesidir.



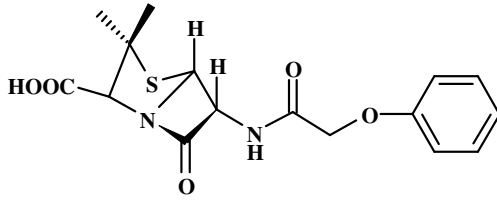
255 n=6 siklodekstrin
256 n=7 siklodekstrin



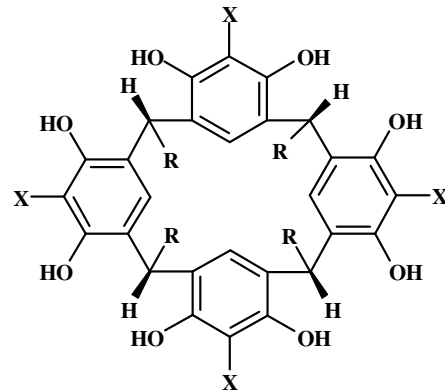
257 18-crown-6



258 indometasin

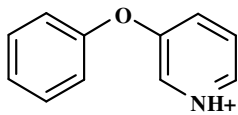


259 fenoksimetil penisilin

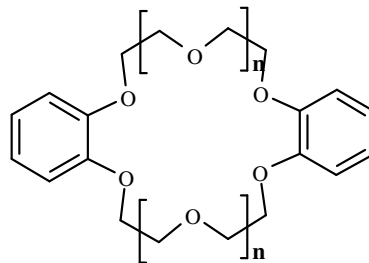


R = $(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{Na}$

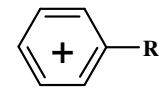
- 260a X = H
260b X = CH_3
260c X = OH



261 3-fenoksipiridinsülfat



262a n=1
262b n=2



263a R = H
263b R = OH
263c R = NH_2

Tablo 17. NMR kimyasal kayma verileriyle doğrusal metotların tipik uygulamaları.(Tümü 1:1 kompleksler için)

Çalışma	Sistem	Çözücü	NMR çekirdeği	Metot	[G] ₀ (mM)	[H] ₀ (mM)	K _a (M ⁻¹)
Carper ²⁹³ 1970	Trinitrobenzen π -kompleksi	Çeşitli çözücüler	¹ H 60	S	5-10	100-1600	0-5
Roberts ²⁹⁴ 1975	Yük transfer kompleksi	(CHCl ₂) ₂ CHCl ₃	¹³ C 15.1	Ters HAFF	167-333	2333'ün üstü	0.2-1.6
Bergeron ²⁹⁵ 1977	α -siklodekstrin 255 inclusion kompleksleri	D ₂ O	¹ H 100	BH	5	5-50, 2-75	10 ³
Bergeron ²⁹⁶ 1979	α -siklodekstrin 255 inclusion kompleksleri	D ₂ O	¹ H 220	BH	6,5	10-70, 1-100	
Gold ²⁹⁷ 1982	18-Crown-6 257 asetonitril kompleksi	CCl ₄	¹ H 250	FF	5	800	2.1
Haake ²⁹⁸ 1984	Fosfat anyon-kasyon kompleksi	D ₂ O/H ₂ O	³¹ P 80.9	BH	10	20-200	<0.1-40
Cram ²⁹⁹ 1989	CD ³ CN'nin Cavitand kompleksleri	CCl ₄	¹ H 200	BH	>10 ²	~3	45-89
Djedaini ³⁰⁰ 1990	β -siklodekstrin 256 'in 258 ile inclusion kompleksi	D ₂ O	¹ H 500,600	FF	0.2	5-10	760
Chang ³⁰¹ 1991	α -siklodekstrinin 259 ile inclusion kompleksleri	D ₂ O	¹ H 500	BH	10	4-70	53
Aoyama ³⁰² 1992	Şeker/Rezorsinol kompleksi	D ₂ O	¹ H 270	BH	200-1600	0.5-2	1-100
Aoyama ³⁰³ 1994	Tip 260 kaliksarenler	D ₂ O	¹ H 400	BH	1.5	10-55	33-70
Pappalardo ³⁰⁴ 1998	Siklodekstrinin 261 ile inclusion kompleksleri	D ₂ O	¹ H 500	BH	<10	<10	740, 930
Fish ³⁰⁵ 1998	Konukçu-konuk kimyası	D ₂ O	¹ H 270, 500	FF		10x[G] ₀ -30x[G] ₀	456-1040
Lamsa ³⁰⁶ 1998	262 Crown eterleri ile 263 tropilyum kationları	CD ₃ CN	¹ H 200	BH	0.4-1	20-100	3-32

Tablo 17'den aşağıdaki sonuçlar çıkarılabilir:

Benesi-Hildebrand tekniği, 10^2 - 10^3 M⁻¹ aralığındaki Ka 'larda rutin olarak kullanılabilir ve deneyler gözlenen türlerin yaklaşık olarak 1-10 mM'ını gerektirir.

Mümkün olan en yüksek magnetik alanda (frekans kaymasını en yükseğe çıkarmak için) çalışılması gerektiği kabul edilmiştir.

H türünün en az on kat aşırı olması gerekirken bu genellikle ihlal edilir ve bu yüzden Benesi-Hildebrand yaklaşımı bazen uygun olmayarak kullanılır.

Araştırmacılar yararlı metodolojik yayınları her zaman doğru bir şekilde refere etmezler ve bu muhtemelen konukçu-konuk kimyasında NMR'ın rutin bir araç olarak görülmesi gerçeğinin bir yansımasıdır. Sadece orijinal Benesi-Hildebrand raporunun referans verilmesi faydalı değildir. (Benesi-Hildebrand makalesi büyük ihtimalle çok sık okunmadan referans gösterilmektedir. Benesi ve Hildebrand makalesini refere eden çalışmacıların çoğundan veri işleme yöntemiyle ilgili daha fazla detay vermeleri beklenir, fakat verilmemektedir. Muhtemelen Hannah-Ashbaugh veya Foster-Fyfe işlemini kullanmaktadırlar.) Tablo 17'de gösterilen bir çok deney ¹H'in gözlemleri ile ilgilidir. Çünkü metodun başarısı, çevresine duyarlı olan raportör bir çekirdek gerektirir, ¹³C kimyasal kaymaları çevresel değişiklere karşı çok hassas değildir.

Benesi-Hildebrand ve Scatchard temelli metotlar kolay uygulanabilir ve evrensel kabul görmüş olmalarından ötürü kullanılmaya devam edecek gibi görünmektedirler.

1.3.6.3. EĞRİ UYUMLANDIRMA METOTLARI

Eğri uyumlandırma metotlarının prensibi, kompleks stokiyometrisi bilgisinin bağlanma izotermi ile hesaplanabildiği ve deneysel verilerle karşılaştırılabilmesidir. $\Delta\delta_{\max}$ ve Ka ayrı değişkenlerdir ve $\Delta\delta_{\max}$ ve Ka 'nın düzeltilmiş değerleri, hesaplanan değerlerin gözlenen verilere en iyi uyduğu değerlerdir.

1.3.6.3.1. İlk Yinelemeli Yaklaşımlar

1960'ların sonlarında geliştirilen bazı yaklaşımlar, daha önce açıklanan Rose-Drago metodu ile tümüyle kompüterize edilmiş eğri uyumlandırma arasındaki metodolojik orta bir yol oluşturur.

Creswell ve Allred sikloheksan içinde kloroformun benzen ile birleşmesi üzerinde çalıştılar.³⁰⁷ Kendi verilerinde Ka 'nın bir dizi varsayılan değerleri için X_{HG} 'yi hesapladılar. Yalnızca doğru Ka 'ya dayalı diziler X_{HG} 'ye karşı δ_{obs} 'nin doğrusal bir eğrisini verir. Higuchi ve araştırma grubu $[G]_0 \approx [H]_0$ olduğu durumlara uygulanabilen bir yinelemeli yaklaşımı açıkladılar.³⁰⁸ Veri işlenmesindeki ilk basamak $1/\Delta\delta_{\max}$ 'nın yaklaşık bir değerini verir ve bu değer daha sonra $[HG]$ 'nin yaklaşık bir değerini elde etmek için kullanılır. $1/\Delta\delta_{\max}$ 'ın yeni bir

değeri hesaplanır ve ardı ardına döngüler birbirine yaklaşan değerler verene kadar yineleme devam eder.

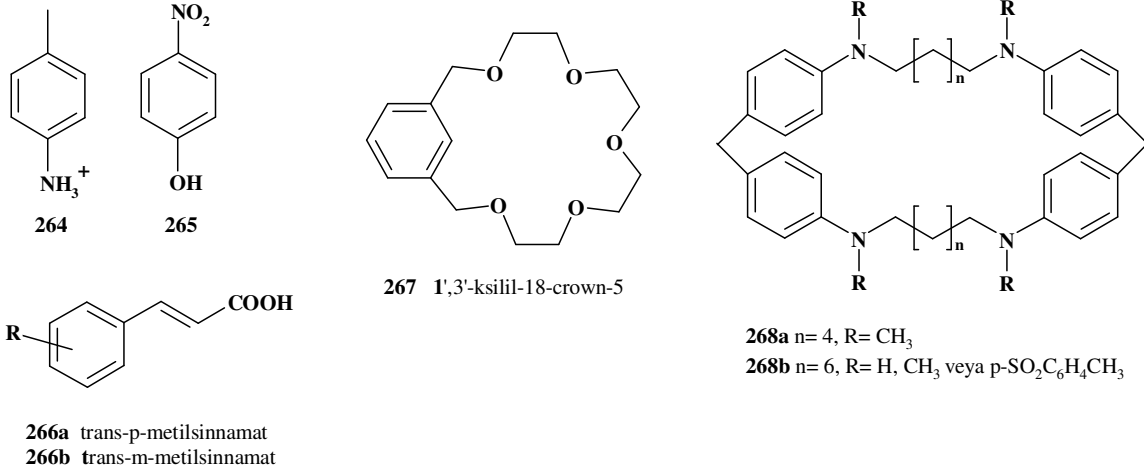
Lang metodu³⁰⁹ NMR verilerinden Ka 'nın hesaplanmasını açıklayan makalelerde, deneysel kısımda referans olarak verilmiştir.³¹⁰⁻³¹² Lang'ın orijinal makalesinde büyük Ka 'lar için Benesi-Hildebrand işlemi modifiye edilerek verilmiştir.³⁰⁹ ($1/\Delta\delta_{\max}$ 'a ekivalent) ϵ 'un ve Ka 'nın deneme değerleri elde edilir ve bir grafiksel metot üzerinden tekrarlanan döngü ile ilk hesap artırılır. $[H]_0 \gg [G]_0$ sınırlaması bu işleme uygulanamaz.

1.3.6.3.2 Modern Eğri Uyumlandırma Prosedürleri

Eğri uyumlandırma metotları, yaklaşık değer kullanımına gerek duymaz ve deneysel noktaların (derişimlerin) neredeyse sınırlı olmayan bir dağılımına izin verir. Bu metotlar gerçek veri işlenmesidir ve en güvenilir ve en doğru Ka ölçümleri verir. Eğri uyumlandırma metotlarıyla ilgili küçük bir sorun, işleyen bir prosedür oluşturmak için gerekli çabanın maliyetidir. Bu alandaki literatürün bir değerlendirilmesi çalışanların çoğunun bağımsız olarak lokal çözümler (örn. yazılı bilgisayar programları ya da uyarlanmış ticari paketler) ürettiğini bu yüzden işi yapmak için kullanışlı programların üretilmesi gerekir.

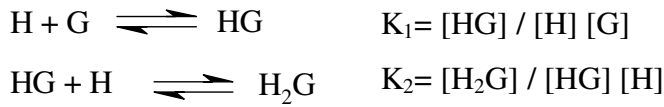
Ka 'yı potansiyometri ve spektrofotometri ile belirleme üzerine olan monograflar, bilgisayar programının derlemesi içerir, ancak bunlar NMR verilerine doğrudan uygulanabilir değildir.^{313,314} Legget ve araştırma grubu³¹⁵ ve Tsukube ve araştırma grubunun²⁸⁰ önceki derlemeleri bazı NMR spesifik programlarından bahseder. Bu raporun tetkiki NMR verilerini işlemek için yedi tane tam belgelenmiş bilgisayar metodu ya da programı –KINFIT,³¹⁶ MICMAC,³¹⁷ Unnamed,³¹⁸ Unnamed,³¹⁹ EQNMR,³²⁰ EMUL/MULTIFIT,³²¹ HYPNMR,³²² CALCK³²³ ve ilk altbölümlerde ayrıntısıyla anlatılan HOSTEST ve NMRTIT dahil olmak üzere diğer bir çok programı tanımlamaktadır.

Tablo 18 bu alandaki en seçkin çalışmanın bir özetidir ve eğri uyumlandırma prosedürlerinin kullanılmasının örneklerini göstermektedir. Tablo 18'de alıntılanan raporların bir çoğu, veri işleminin bazı açıklamalarını vermektedir. Koyu yazıyla vurgulanan tarihler metodun tam bir açıklamasını ve/veya bağlanma eşitliklerinin tam türevlerini veren makaleleri göstermektedir. En sık alıntılanan bilgisayar programları koyu yazıyla vurgulanmıştır.



Tablo 18'i tartışırken terminoloji orijinal çalışmada da (yani küçük molekül yük-transfer kompleksleri, donör-akseptör kompleksleri ve kaydırma reaktifleri üzerine yapılan önceki çalışma) uygun olmasa bile konukçu ve konuk terimlerini kullanmak uygundur. Bu "uygun olmayan" durumlarda konuk terimi NMR ile gözlenen molekülü göstermek için kullanılır.

Eğri uyumlandırma yaklaşımının açık bir avantajı, 1:1 olmayan stokiyo-metrilere uygulanabilmesidir. Üçlü kompleksler oluştuğunda sistemi iki denge sabiti açıklar.



δ_1 ve δ_2 terimleri sırasıyla HG ve H₂G kompleksindeki ölçülen çekirdeklerin kimyasal kaymalarını ayırt etmek için kullanılır (iki $\Delta\delta_{\text{mak}}$ değeri vardır). H₂G kompleksi 2:1 bir kompleks olarak tanımlanabilir. Bir 1:2 kompleksi iki konuk molekülünün bir konukçuya bağlandığı [HG₂] anlamına gelir.

Üçlü sistemler için Ka'nın belirlenmesi, belirleme uzmanlığının temel bir sorunudur. Programların tümü 1:1 kompleksler için genel ifadelili Eşitlik 8'in çözümleri (2 parametre uyar) ve 1:2 ve 2:1 kompleksler için (4 parametre uyar) daha karmaşık (kubik) eşitlikler etrafında şekillenir.

$$[\text{HG}] = \frac{(K_a[\text{H}]_o + K_a[\text{G}]_o + 1) - \sqrt{\{(K_a[\text{H}]_o - K_a[\text{G}]_o)^2 + 2K_a[\text{H}]_o + 2K_a[\text{G}]_o + 1\}}}{2K_a} \quad (8)$$

Tablo18. Ka'nın NMR verilerinden eğri uyumlandırma yöntemiyle elde edilmesinde kullanılan prosedürler.

Çalışma	Sistem	NMR çekirdeği	H:G oranı	Bilgisayar Programı
Foster ³²⁴ 1971	Küçük molekül yük transfer kompleksleri	¹ H ve ¹⁹ F	1:1, 2:1	İsimsiz
Wilson ³²⁵ 1972	DDT ile küçük moleküller ve çözücüler	¹ H	1:1, 2:1	BMDX85
Popov ³²⁶ 1973, 1977	Alkali metal çözünmesi ve crown eterler	⁷ Li, ¹³³ Cs, ¹³³ Cs	1:1 1:1 1:1 2:1	KINFIT
Reuben ³²⁷ 1973, 1978	Kaydırma reaktifleri ile DMSO	¹ H	1:1, 1:2	İsimsiz
Shapiro ³²⁸ 1975	Kaydırma reaktifleri ile ketonlar ve alkoller	¹ H	1:1, 1:2	LISA2
Foster ³²⁹ 1976, 1985	Küçük molekül donör/akseptör kompleksleri	¹ H, ¹³ C	1:1, 2:1	MINDS
Hruska ³³⁰ 1976	264 ve 265 'in α-siklodekstrin ile kompleksleri	¹ H	1:1	Hesaplanmamış
Laufer ³³¹ 1978	266a ile siklodekstrin kompleksi	¹³ C	1:1, 2:1	İsimsiz
Fujiwara ³³² 1979	Sn(CH ₃) ₂ Cl ₂ ve piridin	¹ H { ¹¹⁹ Sn}	1:1, 1:2	DAVID
Reinhoudt ³³³ 1982	Crown eterler 257 ve 267 'nin kompleksleri	¹ H	1:1, 1:2	Verilmemiş
Horman ³³⁴ 1983, 1984	Küçük molekül kompleksleri ve kafein dimerleri	¹ H	1:1	İsimsiz
Lincoln ³³⁵ 1984	α-siklodekstrin inclusion kompleksleri	¹⁹ F	1:1, 2:1	DATAFIT
Wilcox ³³⁶ 1986, 1988	Siklofan inclusion kompleksleri	¹ H	1:1	HOSTEST
Shinkai ³³⁷ 1988	Kaliksaren kompleksleri	¹ H	1:1, 1:2	Tanımlanmamış
Schneider ³³⁸ 1988, 1989	Siklofan 268a ve 268b	¹ H	1:1	Ev yazımı PASCAL programları

Dougherty ³³⁹ 1988 , 1993	Makrosiklik konukçu-konuk kimyası	¹ H	1:1	MULTIFIT ve EMUL
Koga ³⁴⁰ 1989	Siklofan	¹ H	1:1	DELTA
Whitlock ³⁴¹ 1990	Siklofan makrosiklikler	¹ H ve ³¹ P	1:1, 1:2	NLSQ
Djedaini ³⁴² 1991	β -siklodekstrin steroid kompleksleri	¹ H	1:1	COMPLX
Izatt ³⁴³ 1992	Crown eterler ve NR ₄ ⁺ kasyonu	¹ H	1:1	EQDD
Yannakopoulou ³⁴⁴ 1993, 1995	Siklodekstrin feromon kompleksleri	¹ H	1:1	COMPLEX
Anslyn ³⁴⁵ 1993	Bisguanidinyum/fosfodiester kompleksleri	³¹ P ve ¹ H	1:1, 2:1 ve 1:2	İsimsiz
Brown ³⁴⁶ 1994	Siklodekstrin safra tuzu anyon kompleksleri	¹ H	1:1	Tanımlanmamış
Diederich ³⁴⁷ 1990, 1995	Siklofan steroid kompleksi	¹ H	1:1	ASSOCIATE
Jaime ³⁴⁸ 1996	β -siklodekstrin benzoik asit kompleksi	¹ H	1:1	CALCK
Loukas ³⁴⁹ 1997	β -siklodekstrin haloperidol kompleksi	¹ H	1:1	Detaylandırılmamış
Hunter ³⁵⁰ 1998	Amit oligomer ve nitrofenol üçlü kompleksi	¹ H	1:1, 1:2 ve 2:1	NMRTIT
Dodziuk ³⁵¹ 1999	α -siklodekstrin kamfor kompleksi	¹ H	1:1	NMRTIT

Bağımsız olarak geliştirilen ve uyarlanan, bilgisayarlı eğri uyumlandırma programları rutin olarak uygulanır. Geçtiğimiz yıllarda EQNMR,³⁵² AGENMR-L,³⁵³ GRAFIT³⁵⁴ ve GRAPHPAD PRISM³⁵⁵ programları da küçük moleküller ile makromoleküller arasındaki kompleks oluşumundan ortaya çıkan NMR verilerini uyumlandırmak için kullanıldı.

Bilgisayarlı eğri uyumlama metotları grafiksel metotlardan daha üstün müdür? Deneysel sınırlamalara uyulduğunda ve lineer uyumlandırma için doğru ağırlık kullanıldığında grafiksel metotlar doğru sonuç verir. Direkt veri uyumlamasının yararı, deneylerin bir maddenin aşırısında yapılması zorunluluğunu ortadan kaldırması üçlü kompleks oluşumunun izlenebilir olmasıdır.

1.3.6.4. DİFÜZYON DENEYLERİ

Pulsu alan farkı (field gradient) (PFG) NMR tekniği, bazen moleküler özdiffüzyon katsayısının (D) direk bir ölçüsü olarak kullanıldı. Stejskal-Tanner eşitliği³⁵⁶

$$\ln A_g/A_0 = -\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) D \quad (9)$$

bir PGF spin eko deneyinde (PFGSE) kaydedilen sinyalin şiddetiyle, manyetik alan farkı pulsunun nükleer jromanyetik oranı (γ , rad s⁻¹), şiddeti (g , gauss cm⁻¹) ve manyetik alan farkı pulsu arasındaki süre (δ , s) ve alan fark pulsları arasındaki zaman (Δ , s) ve difüzyon katsayısı (D , cm²s⁻¹) ile ilgilidir. Temel dizide bir 90° RF pulsu magnetizasyonun defaz olduğu xy düzlemine aktarır. Bir 180° yeniden odaklanma pulsu uygun bir aralıktan sonra bir spin eko oluşturur. Δ aralığı süresince sadece net yer değiştirmeye uğramayan spinler yeniden odaklanır ve bu yüzden eko büyüklüğü D ile ilişkilidir. Veriler $\delta^2 g^2 (\Delta - \delta/3)$ sinyal şiddetinin logaritmasına karşı çizilerek işlenir ve bu lineer çizginin eğimi dağılma katsayısını verir.

Pulsu alan gradient NMR teknikleri, kimyasal sistemlerdeki D ölçümlerine yaygın olarak uygulanır. Ayrıca stimule edilmiş eko deneyi (STE)'de vardır³⁵⁷ ve temel puls dizilerinin bir çok çeşidi bulunmaktadır.³⁵⁸⁻³⁶¹ En yaygın olarak benimsenen ve rutin olarak kullanılan iki modifikasyon uzunlamasına eddy current alıkoyma serisi (LED)³⁶² ve bipolar puls çifti-LED serisidir (BPPLD).³⁶³

PFG deneylerini yapmak için gereken donanım (aktif perdelenmiş) z-gradient probu ve bir gradient sürücüsü) şimdi NMR spektrometre üreticilerinin standart aksesuarıdır. Donanımlar, düzenli 2D deneylerinin gradient versiyonlarının (gradient artırma spektroskopisi)^{361,364-367} yapılması için gerekli olanlarla aynıdır ve bu yüzden bu deneyler modern makinelerde kolayca yürütülebilir. Difüzyon katsayısının erişilebilirlik aralığı 20 ile 0,01x10⁻⁶ cm²s⁻¹ aralığındadır. Normalde 10-20 gradient puls artışını (Δ ya da δ) ölçmek için deney, yaklaşık olarak 15-20 dakikalık spektrometre zamanı gerektirir.

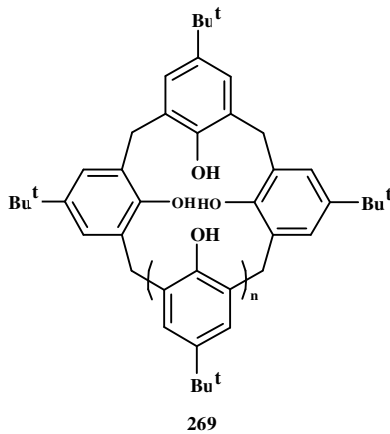
1.3.6.4.1. *D*'nin doğrudan ölçülmesi

D'nin K_a ölçümleriyle ilişkisi, *D*'nin moleküler birleşme (asosiyasyon) ve bir araya toplanma (agregasyon) gibi olayların doğrudan bildircisi olmasıdır. Moleküler öz difüzyon katsayısı molekül büyüklüğü ile ilişkilidir. Küçük moleküller, büyük moleküllerden daha hızlı difüzenir. Bu nedenle, konukçu-konuk kimyasında, konuk moleküllerinin (küçük) konukçu moleküllerinden (büyük) daha hızlı difüzenmesinin beklenmesi doğaldır. Ayrıca konukçu-konuk kompleksinin hızlı değiş tokuşu sırasında, örneğin konuk molekülünün ölçülen difüzyon katsayısı, bağlı ve serbest moleküllerin difüzyon katsayılarının mol fraksiyon ortalamasıdır. Bu durum diğer gözlenebilen herhangi NMR parametreleri ile, örneğin kimyasal kayma ya da durulma zamanıyla tamamen aynıdır.

$$D_{göz} = X_G D_G + X_{HG} D_{HG} \quad (10)$$

Bununla beraber δ yerine *D*'yi ölçmenin bir avantajı vardır. Yani konukçu-konuk kompleksinin difüzyon katsayısı bir bilinmeyen olarak işlem görmek zorunda değildir. Küçük bir konuk molekülünün büyük bir konukçu moleküle bağlanmasında, konukçunun difüzyon katsayısının çok fazla perturbe olmadığı kabul edilir. Konukçu-konuk kompleksinin difüzyon katsayısının kompleks yapmamış konukçu molekülün difüzyon katsayısıyla aynı olduğu varsayılır. Böylece Eşitlik 10'daki bilinmeyen bir parametre gider ve sistem prensip olarak tek bir deneyle tanımlanır; artık titrasyonlara gerek yoktur.

Tablo 19, NMR PFG teknikleriyle çalışılan değişik sistemlerin bir özetini sunar ve tipik olarak ölçülen difüzyon katsayıları aralığını gösterir. Bu deneylerden bazıları klasik olarak kullanılan terimin gösterdiği gibi konukçu-konuk kompleksler değildir. Bu durumlarda konukçu ve konuk terimleri sırasıyla büyük ve küçük türleri tanımlamak için kullanılır. Biyolojik sistemlerdeki makromoleküler etkileşimleri karakterize etmek için PFG-NMR metodunun kullanılması incelenmiştir.³⁷⁹



Tablo 19. PFGSE difüzyon deneylerinin K_a 'nın hesaplanmasına uygulamaları

Çalışma	Sistem	D_{konuk} (cm^2s^{-1}) ($\times 10^6$)	$D_{konukçu}$ (cm^2s^{-1}) ($\times 10^6$)	K_a (M^{-1})
Stilbs ³⁶⁸ 1983	α - ve β -siklodekstrinler içinde alkoller	6.8	2.7	13-2100
Kuchel ³⁶⁹ 1994	Hemoglobin ile 2,3-bifosfogliserat	1.8-2.4	0.1	500-2500
Cohen ³⁷⁰ 1994	18-crown-6 içinde metilamonyum klorür ve [2,2,2]kriptand	13.8	4.5	34
Larive ³⁷¹ 1995	β -siklodekstrin ile <i>cis</i> ve <i>trans</i> fenilalanilprolin	5.7	3.2	(<i>cis</i>) 95
Cohen ³⁷² 1995	<i>p-tert</i> -bütilkaliks[n]arenler 269 içinde toluen, MeCN ve $CHCl_3$	20-23	5.6-7.8	Hesaplanmamış
Cohen ³⁷³ 1997	γ -siklodekstrin ile değişik makrosiklikler	5-6	3.0	10-187
Chang ³⁷⁴ 1998	SDS misellerine bağlanmış 16-rezidülü peptit	2.5	0.92	12,500
Cohen ³⁷⁵ 1998	Alkillenmiş α - ve β -siklodekstrinler ile arilamonyum iyonları	5.9	2.8-3.3	(+)222 (-)67
Larive ³⁷⁶ 1998	SDS miselleri ile iki basit tripeptit	GHG 5.6 FHF 5.1	0.86	GHG 17 FHF 8
Larive ³⁷⁷ 1999	17-rezidülü bir peptite bağlanmış TSP	7.9	1.8	
Cohen ³⁷⁸ 1999	C_6H_6 'nın tetraüre kaliks4aren dimeriyle sarılması	21	3.2-4.7	8

SDS: Sodyum dodesil sülfonat

TSP: (Trimetilsilil)propiyonik asit

GHG: Glicil-histidil-glisin, FHF: Fenilanilin-histidil-fenilanilin

Aynı iş için değişik puls programların çokluğu uzman olmayanları şaşırtabilir. NMR gradient difüzyon deneylerinde bir eko (gözlenen sinyal) elde etmek için kullanılan iki temel puls dizisi olduğu tekrarlamaya değerdir. Bunlar $90^0 - \tau - 180^0$ spin eko dizisi³⁵⁶ ve $90^0 - \tau - 90^0 - T - 90^0$ stimule spin eko dizisidir.³⁵⁷ Bu puls dizilerin her ikisi de bir deney ailesi olarak bulunur. Her biri bazı özel gelişmelere erişmek için tasarlanan değişik ekstra özellikler içerirler. Tablo 19’da verilen çalışmaların özeti şöyledir: Stilbs’in raporu³⁶⁸ ve Cohen’in beş raporunun^{370,372,373,375,378} hepsi basit PFGSE³⁵⁶ deneyine dayalıdır, Larive³⁷¹ ve Chang³⁷⁴ PFGLED^{357,361} dizisinden gelen verileri rapor etmişlerdir ve Larive^{376,377} BPPLIED³⁶³ dizisi kullanmıştır. Kuchel³⁶⁹ tarafından rapor edilen veriler hem PFGSE³⁵⁶ deneyleri hem de modifiye PFGLED^{357,361} deneylerinden gelmektedir. Ayrıca bu puls programlar protein oligomerleşmesi³⁸⁰ çalışması için de popüler olmuştur.

Shapiro ve araştırma grubu PFGSE difüzyon ölçümleri üzerinde kimyasal değiş tokuşun etkisi³⁸¹ ve nükleer Overhauser etkileri³⁸² incelediler. Her iki olayın D ölçümlerine interfer olabildiğini ve konukçu-konuk sistem çalışmaları sırasında dikkate alınması gerektiğini gösterdiler. Kimyasal değiş-tokuş modülasyonuna³⁸¹ karşı dayanıklı olduğu için BPPLIED deneyini önerdiler ve moleküler arası NOE’lere dahil olmayan protonları gözlemeyi tavsiye ettiler.³⁸²

1.3.6.4.2. DOSY, Afinite NMR ve DECODES deneyleri

Difüzyon ve pulslu field gradientler 1990’larda sıcak konulardı ve agregasyon ve bağlanma ölçümleriyle ilgili olan diğer bir çok ilginç kavramlar ortaya çıkmıştır.

DOSY (difüzyona göre düzenlenmiş spektroskopi) NMR difüzyon deneylerinin sonuçlarını, bir boyutunda klasik bir kimyasal kayma spektrumu; diğer boyutunda difüzyon katsayılarının bir spektrumunun olduğu bir tablo üzerinde gösterme çabasıdır.^{383,384} Bu yüzden yapılan, NMR difüzyon deneylerinin farklı bir yolu olmaktan çok, verileri manipule etmek ve göstermek için yeni ve sofistike bir yol olarak görülmelidir. DOSY spektroskopisinin ilkeleri ve uygulamaları literatürde tam olarak derlenmiştir.³⁸⁵

DOSY’nin, PFGSE ve PFGSTE deneylerine temel üstünlüğü, çok bileşenli karışımları tam olarak çözebilmesidir.³⁸⁶ Bu nedenle DOSY kompleks sistemlerdeki bağlanma dengesi çalışmaları için güçlü bir araç olmuştur. Ancak bu güç, basit iki bileşenli sistem çalışmaları için oldukça gereksizdir ve bu yüzden DOSY’nin konukçu-konuk sistem çalışmalarında yaygın olarak kullanılması pek mümkün değildir. Şimdiye kadar bildirilen örnekler sadece Tablo 19’da verilen iki çalışmadır.

Sonuç olarak yeni ilaç bileşiklerini hızla taramak ve tanımlamak için bir yardımcı olarak pulslu alan gradient difüzyon spektroskopisinin en yeni uygulamalarına dikkat çekmek

uygun olacaktır. “Afinite NMR” ligandları çok bileşenli karışımlarda tanımlayarak belki de kombinatoriyal senteze neden olur. Küçük bir molekülün difüzyon katsayısı bir reseptörle kompleksleştirilerek değiştirilir ve kompleksleşmemiş küçük moleküllerden oldukça farklı olur. Difüzyon şifrelenmiş spektroskopi (DECODES), değişik difüzyon katsayılarını bir spektral düzeltme süzgeci olarak kullanarak, sadece bağlanan bileşiğin spektrumunun görülmesini ve tanımlanmasını sağlar. Bu teknikler sadece son birkaç yılda geliştirildi ve şimdiye kadar tamamen kalitatif bir şekilde kullanıldı. Soru sadece “molekül bağlanıyor mu bağlanmıyor mu?”dur. Bu alandaki yeni bir derleme yol gösterici en önemli kaynaktır.³⁸⁷

1.3.6.5. DURULMA ZAMANI (T_1) ÖLÇÜMLERİ

Boyuna (longitudinal) ya da spin-örgü durulma hızı ($1/T_1$) ve enine (transverse) ya da spin-spin durulma hızı ($1/T_2$), bağlanmayı ölçmek için kullanılabilen ilave parametrelerdir. Pratikte, yayımlanan çalışmaların çoğu T_1 ölçümleri ile ilgilidir. Durulma zamanı yöntemi konukçu konuk kimyası alanında az sayıda kullanımı vardır. Muhtemelen bu, T_1 ölçümünün δ ölçümünden daha sıkıcı ve daha zaman alıcı olmasındandır. T_1 ölçümleri, kompleksleşmeyle meydana gelen kimyasal kaymalar büyüklük olarak çok az olduğunda, çok uygun olur.

Bir çekirdeğin durulma zamanı, çekirdeğin RF pulsuyla absorbe ettiği enerjiyi dağıtması sırasında geçen süredir.³⁸⁸ Durulma teorisinin ayrıntılarına girmeden, nükleer uyarılmış halin biraz kararlı olduğu ve durulması için dış bir uyarıcıya gerek duyduğunu belirtmek yeterlidir. $I=1/2$ olan çekirdekler (örneğin ^1H ve ^{13}C) için bu uyarıcının temel kaynağı diğer çekirdekler tarafından üretilen salınım manyetik dipol alanıdır ve bu etkileşim moleküler hareketler tarafından module edilir. Düzensiz olarak değişen manyetik alan, gözlenen çekirdeğin yalpa (presesyon) frekansına (Larmor frekansı) denk geldiğinde durulma meydana gelir.

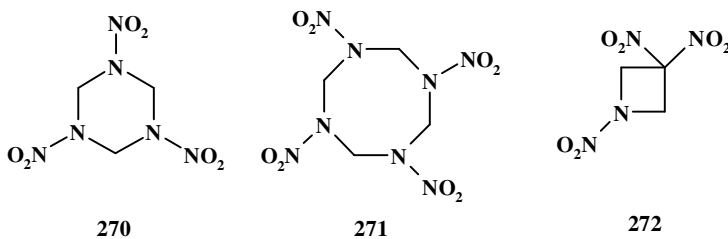
Durulma olayının moleküler belirleyici etkenleri iyi anlaşılmıştır (Manyetik etkileşiminin temel türleri tanımlanmıştır) ve bu nedenle işlemin karmaşıklığına rağmen bir konukçu-konuk kompleksi oluştuğunda, durulma zamanı ile ilgili olan genel ifadeler kurmak mümkündür. Ayrıntılar hangi çekirdeğin gözlendiğine, baskın olan durulma mekanizmasına ve Larmor frekansı ile molekülün hareketi arasındaki ilişkiye bağlıdır. Genellikle viskoz olmayan çözücüler içindeki küçük organik moleküller için Larmor frekansına en iyi uyan hareket, moleküler hareketlerdir. Genel olarak dönme korelasyon zamanı (τ_c), Larmor frekansından hızlıdır ve bu yüzden korelasyon zamanının yavaşlaması, T_1 'in kısalmasına yol açar (büyük moleküllerin Larmor frekansından daha düşük hızda takla atmaları mümkündür ve sonra korelasyon zamanının yavaşlaması, durulma işlemini daha da yavaşlatarak T_1 'i arttırır.) Böylelikle basit bir ifadeyle bağlanma, küçük molekülün dönme korelasyon zamanını

arttıracak genel olarak durulma zamanını azaltacaktır. Küçük konuk molekülleri her zaman durulma çalışmalarında gözlenecektir.

T_1 ölçümleriyle önceki altbölümde anlatılan difüzyona dayalı ölçümler arasında bir benzerlik vardır. Her iki teknik de Ka 'yı molekülün büyüklüğüyle ilişkili bir parametreyle (D ya da τ_c) ifade eder. Acaba D ile olan benzerlik daha ileri gidiyor mu? Küçük bir molekül büyük bir moleküle bağlandığında, küçük molekül büyüğün difüzyon özelliğini alır ve değişime ait hareket ölçülür.³⁷⁸ Bu ifade, dönme hareketinin ölçüldüğü τ_c modüle verileri için geçerli değildir. Bir konuk, konukçu molekülü tarafından tamamen çevrelenebilir, ancak konukçu molekülüyle aynı τ_c 'ye sahip olması gerekli değildir.

Behr ve Lehn³⁸⁹ m- ve p-metilsinnamatların **266a**, **266b**, α -siklodekstrin **255** ile sarılması etkisini, ^2H ve ^{13}C durulma zamanlarında incelediler ve çevrelenmiş konuk moleküllerinin moleküler hareketlerinin konukçu-konuk kompleksindeki konukçularınkiyle sadece zayıf dinamik eşleştiğini; yani konukçu-konuk kompleksinde, konukçu ve konuğun farklı hareketlere sahip olduğunu buldular. Konukçu ve konuğun komplekslerindeki dinamik eşleşme ile ilgili diğer çalışmalarda da aynı sonuca ulaştılar.³⁹⁰⁻³⁹²

Ka 'yı durulma verileriyle belirlemenin pratikliği, diğer NMR verilerinden farklı değildir. Eğer konuk ve konukçu-konuk kompleksi hızlı değiş-tokuş yapıyorsa, olağan iki parametre uyumu uygulanır. Ka 'nın durulma ölçümleri sırasındaki işlemsel olarak hızlı değiş-tokuş, şu durumlarda tanımlanır:³⁹³ (a) rezonansın çizgi şekli Lorentz çizgisi şeklindeyse, (b) T_1 durulması tek üslüysen ve (c) ligand eklendiğinde ölçülen T_1 sürekli değişiyorsa. Spin-örgü durulma zamanı (T_1) genellikle bir 180° - τ - 90° puls dizisiyle ölçülür. Bununla birlikte spektroskopistler genellikle durulma zamanlarına göre konuşuyor olsa da, kimyasal değişikliklerle doğrudan ilişkili olanın durulma hızı olduğu belirtilmelidir ($1/T_1$). Bu nedenle grafiksel metotlar kullanıldığında T_1 (hızın tersi), x ekseninde gösterilir ve grafiksel ters eğriler kadar açık değildir. Eğer sistem yavaş bir değiş-tokuş içindeyse, verileri bi-üssel fonksiyonlara uyumlandırmak mümkün olacaktır. Normalde bu durum tek bir uyumlama elde etmek için bağ yapmış ile serbest durulma zamanları arasındaki iki farkın en azından bir çarpanını gerektirir.



Bir konukçu-konuk kompleksi için K_a 'nın belirlenmesine durulma ölçümü uygulanmasının iyi bir örneği, patlayıcı nitraminler RDX **270**, HMX **271** ve TNAZ **272**'nin siklodekstrinlere bağlanması üzerinde çalışan Cahill ve Bulusu³⁹⁴ tarafından rapor edildi. Kompleksleşme nedeniyle meydana gelen kaymalar ihmal edilebilir, ancak nitramin metilen protonlarının T_1 'leri kompleks oluşurken azalır. 1:1 bağlanma ile basit bir iki taraflı değişim modeli varsayıldı.

$$R_{göz} = X_H R_H + X_{HG} R_{HG} \quad (11)$$

Burada R durulma hızıdır ve alt indisler kendi normal anlamlarına sahiptir. Veriler aşırı miktarda konukçunun varlığında elde edildi ve veriler çift evrik eğri (Benesi-Hildebrand) yöntemiyle analiz edildi. Benzer bir metod ve veri işlenmesi piridin ile $[Co(CD_3OD)_6]^{2+}$ arasındaki dış küre kompleksinin K_a 'sını belirlemek için kullanıldı.³⁹⁵

Çözücü olan suyun 1H durulma zamanı (T_1), paramanyetik Gd(III) makrohalkalı komplekslerinin β -siklodekstrin ile bağlanmasında dolaylı bir ölçüm yöntemi olarak kullanıldı. Siklodekstrinin dahil olması, Gd kompleksinin korelasyon süresini azaltır ve bu da çözücü protonlarının T_1 durulmasını azaltır. Veriler Scatchard metoduyla analiz edildi.³⁹⁶ Yine siklodekstrinlerle ^{81}Br NMR sinyal genişlikleri (bir T_2 gözlemi), Br^- 'e karşı değişik anyonların yarışmalı kompleksleşmeleri üzerine çalışmak için kullanılmıştır.³⁹⁷

James ve Noggle'ın ^{23}Na NMR bağlanma çalışmaları,^{393,398} ayrı bir ilgiye sahiptir. Konukçu-konuk kimyası konusuna uygun olmasa da bu çalışmalar K_a 'nın grafiksel metotlar³⁹⁸ ve iki parametrelili bilgisayar uyumlama³⁹³ ile belirlenmesinde, durulma zamanı verilerinin kullanılmasını çok kolaylaştırır. Laszlo'nun derlemesi, bağlanma sabitleri ölçmek için ^{23}Na NMR'ın kullanılması üzerine daha fazla bilgi sağlar.³⁹⁹

1.3.6.6. DENEYSEL HATALAR, GÜVENİLİRLİK VE SINIRLAMALAR

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

1.3.6.6.1. 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 değerin yarısı kadar olabilir ve bazı raporlarda $\Delta\delta_{\text{maks}}$ 0.1 ppm'e dayanmaktadır. ^1H frekansı 400 MHz olan tipik bir spektrometrede pik genişliği 0.2 Hz olan keskin bir singletin kimyasal kayması ± 0.0005 ppm'lik bir doğrulukla ölçülebilir. Bu nedenle NMR sinyal frekansı çoğu kez deneyin en doğru ölçümüdür.

1.3.6.6.2. Çözelti Derişimleri

Türlerin derişimi kritik önemdedir ve ilk bakışta görüldüğü kadar basit değildir. Sorun, sadece çözeltilerin hazırlanma ve kullanılmaları sırasında dikkatli olmak değil, bağlanma eğrisini doğru bir şekilde temsil eden bir dizi çözelti bulmaktır; yani şekil 42'dekine benzer eğriler elde etmek için hangi konukçu ve konuk derişimleri gereklidir? Bu konu üzerinde çok şey yazılmıştır. 1960'larda Weber,^{400,401} Person⁴⁰² ve Deranleau^{403,404} 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.⁴⁰⁵

Başlıca Bulgular Şöyledir;

1. Bir "bağlanma olasılığı" (p), kompleksin derişiminin, kompleksin olabilecek en yüksek derişimine oranı olarak tanımlanır. Bu tanımlama hem güçlü hem de zayıf kompleksler için iyidir, çünkü titrasyon eğrileri çoğu kez $[G_0]=[H_0]$ olduğu noktadan geçer. Bu formülasyon, kompleksin olabilecek en yüksek derişiminin her zaman küçük oranlı bileşenin başlangıç derişimine eşit olduğu anlamına gelir. "Doyma fraksiyonu" da kompleksin gerçek derişiminin, kimyasal kayması ölçülen reaktifin başlangıç derişimine oranı olarak tanımlanır. Bu terim güçlü bağlanma durumunu ifade etme açısından daha az yararlıdır, çünkü bağlanma eğrisinin başlangıcında (Şekil 42'deki hızla yükselen çizgi) kompleksin derişimi eklenen konukçunun derişimi ile sınırlıdır.
2. K_a ölçümlerinde en az hata $p=0.5$ 'te meydana gelir ve "en iyi" veriler $0.2 \leq p \leq 0.8$ aralığında elde edilir. Başka bir deyişle, K_a 'nın en doğru değerleri, kompleksin denge derişimi, en seyreltik bileşenin serbest derişimiyle yaklaşık olarak aynı olduğunda elde edilir.
3. Sistemde maksimum bilgi, p 'nin olası en geniş aralığında çalışarak elde edilir. Modelin eşitliği ile eşitliğe uyan veriler arasındaki uygunluğu göstermek (yani, bağlanma modelinin doğru stokiyometriye dayandığını kanıtlamak) için doygunluk eğrisinin en az %75'ine ulaşmak gereklidir. Başka bir deyişle herhangi bir bağlanma

verisi, p 'nin uygun bir dar aralığı boyunca düz bir çizgiye uyacaktır. Deneysel veriler sınırlıysa, yüksek dereceli komplekslerin oluşmadığı kanıtlanmalıdır.

4. Bir kompleksin stokiyometrisini belirlemek için $p=1$ 'de (yani belirlenmeyen konukçu ya da konuk derişimlerinde) ölçüm almak gereklidir. Bu koşullar doğru bir K_a ölçümü için gereken koşullara zıt olduğundan iki deney ayrılmalıdır.
5. Grafikselle veri işlenmesi kullanılırsa Scatchard metodu, Benesi-Hildebrand ya da Scott yöntemlerine tercih edilir.
6. Weber ayrıca bir bağlanma deneyini optimum başarıma metodunun (kompleksin stokiyometrisine bağlı olarak), konukçu ve konuk karışımının yaklaşık eşit mol oranıyla başlamak ve deneyin gözlenebilme limitine ulaşınca kadar bu çözeltiyi birbiri ardından seyreltmek olduğunu önermiştir. Bu metod, verilerin bilgisayarlı analizine gayet uygun gözükmektedir, ama yaygın kullanılmamaktadır.

Doygunluk fraksiyonu ile ilgili yukarıdaki yorumlar, Şekil 42'nin ve Tablo 16'daki oluşturulan veri setinin referanslığında verilmiştir. Sadece $K_a=10^2$ ve $K_a=10^3$ 'ün verileri $0.2 \leq p \leq 0.8$ kriterine (doğru aralıkta üç nokta) yeterince uymakta olduğu görülebilmektedir. $K_a=10^4$ için sadece bir veri noktası, ölçülen denge sabitine uygun olan derişimdedir ve $K_a=10^5$ için veri noktalarından hiç biri K_a 'yı tanımlamak için yeterli değildir.

Yukarıdaki konular, deney oluşturma açısından, dikkat edilmesi gereken hususları kapsar. Weber, Person ve Deranleau'nun düşüncelerinin daha ileri götürülmesi (daha çok zayıf 1:1 kompleksleri için ve grafikselle veri işlenmesi bağlamında) K_a belirlenmesinde deneysel koşulların optimize edilmesi için daha fazla tavsiye ile sonuçlanmıştır.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁹

Değişik grafikselle veri işleyişleri arasında kantitatif karşılaştırmalar yapılmıştır. Tüm durumlarda, metodun sınırlılıkları (yani doygunluk fraksiyonunun uygun aralığı) göz önüne alındığında, sonuçların pek farklı olmadığı sonucuna varılmıştır.⁴¹⁰⁻⁴¹² 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.⁴¹³ Bu sonuçlar deneysel olarak doğrulanmıştır.³⁵¹

Hızlı değiş-tokuş koşullarından sapmadan dolayı, kararlılık sabitlerinde meydana gelen hatalar, Feeney ve araştırma grubu tarafından tartışılmıştır.⁴¹⁴ Bağlı ve serbest konuk arasındaki kimyasal değişim hızının, yaklaşık olarak bağlanma sabitiyle ilişkili olduğunu ve $K_a > 10^7$ için, bir çok sistemin yavaş değişim içinde olması beklenir. Büyük bağlanma sabitlerinin, yavaş ligand değişimi ile ve zayıfça bağlı komplekslerin hızlı değişimi ile ilişkili olduğu sezgisel olarak doğru gözükmektedir. Ancak bu genelleme her zaman doğru değildir

ve K_a 'ları 10^{-10} - 10^{-4} M^{-1} aralığında olup da kimyasal değiş tokuşun, NMR zaman ölçeğine göre yavaş kalan, konukçu-konuk kompleks örnekleri de vardır (altbölüm 9'a bakınız).

Kimyasal kayma referans materyaline de bakılmalıdır.⁴¹⁵ 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.⁴¹⁶

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

1.3.6.6.3. Özet

K_a ölçülebilir eğri veren ve sınırlı kaymaya yaklaşan titrasyon datalarıyla iyi tanımlanır. Küçük K_a 'ları (<10 M^{-1}) ölçmede sorun $\Delta\delta_{maks}$ 'a ekstrapolasyonla ilgili büyük hatanın oluşmasıdır. Büyük K_a '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 ve böylece grafik, $[H]_0$ 'ın artmasıyla $\Delta\delta_{maks}$ 1:1 kompleks stokiyometrisine ulaşınca kadar doğrusal olarak yükselir. Hesaplanan kararlılık sabiti, verilerdeki deneysel saçılmadan dolayı sonsuzdan sapar. Bu sınırlama, NMR metodunda temel bir sınırlamadır. $[H]_0/[G]_0$ karşı $\Delta\delta$ grafiğinde eğrilik gözlemek için, çözeltiler birkaç kat (μ mol aralığına) seyreltilmelidir. Bununla beraber NMR, doğası gereği duyarlı olmayan bir tekniktir ve deneyler rutin olarak mmol aralığında yapılır.

1.3.6.7. ÇOK KÜÇÜK VE ÇOK BÜYÜK K_a 'LARIN ÖLÇÜLMESİ

1.3.6.7.1. Çok Zayıf Komplekslerin K_a 'sı ($K_a < 10$ M^{-1})

Zayıf kompleksleşme ($K_a < 10$ M^{-1}) modern konukçu-konuk kimyasında çok rastlanılan bir durum olmadığı için, bu altbölümde yalnızca kısa bir özet yapılacaktır. Bu konu, 6. altbölümde anlatılan konuyla yakından ilgili olduğundan kısa bir özet yapılacaktır. Küçük moleküllerin birleşmeleri üzerine dikkatin arttığı 1970'lerde, K_a ölçümlerinin güvenilirliği ve hatalarını tartışan birçok yayımlanmış makale görüldü. K_a değerleri çoğu kez $1-2$ M^{-1} ya da daha azdır. Bu durumlarda çözünme,^{417,418} kimyasal kayma referansı,^{419,420} ideallikten sapma^{421,422} ve spesifik olmayan perdeleme⁴²³⁻⁴²⁵ gibi faktörler, ya basit veri işlemlerinin varsayımlarını reddeder ya da önemli perturbe edici etkileri vardır ve ihmal edilemez. Değiştirilmiş bazı grafiksel⁴²⁶ ve eğri uyumlandırma⁴²⁷ yöntemleri de önerilmiştir.

1.3.6.7.2. Güçlü Komplekslerin K_a 'sı ($K_a > 10^5 \text{ M}^{-1}$)

Yarışma metotları, NMR tekniklerinin çalışma aralığını $K_a = 10^5 \text{ M}^{-1}$ 'in üzerine çekme aracı olarak birkaç kez kullanılmıştır. Deney, 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^{428,429} üzerinde çalıştılar. *t*-butilamonyum perkloratın 1,3-ksilil-18-taç-5 **267**'ye 1:1 bağlanma sabiti, [**267**]'nin bir fonksiyonu olarak *t*-Bu sinyalinin yukarı alan kaymasının gözlenmesi ve eğri uyumlama yöntemi ile belirlenir.⁴²⁹ Bununla beraber 18-taç-6 **257**'yi kullanarak yapılan benzer deneylerde, *t*-Bu sinyali sadece az bir miktarda aşağı alana kaydı ve doyumluk bağlanması, **257**'nin *t*-BuNH₃ClO₄'a düşük mol oranlarında meydana geldi (güçlü bağlanmayı gösterir). K_a , verilerden güvenilir bir şekilde belirlenemedi. Yarışma deneyinde *t*-BuNH₃ClO₄ ile kompleksleşmek üzere **267** (H1), **257** (H2) ile yarıştı. Serbest *t*-BuNH₃ClO₄ derişimini ihmal edilebilir seviyede tutmak için, toplam taç eter derişimi her zaman tuz derişiminden yüksek tutulur. Aşağıdaki bağıntılar meydana gelir:

$$\delta_{\text{göz}} = X_{\text{H1.G}} \delta_{\text{H1.G}} + X_{\text{H2.G}} \delta \quad (12)$$

$$X_{\text{H2.G}} = (\delta_{\text{göz}} - \delta_{\text{H1.G}}) / (\delta_{\text{H2.G}} - \delta_{\text{H1.G}}) \text{ ve} \quad (13)$$

$$K_{\text{bağıl}} = K_2 / K_1 = [\text{H2.G}] [\text{H1}] / [\text{H2}] [\text{H1.G}] \quad (14)$$

Zayıf taç eter kompleksinin sınırlanan kimyasal kayması ($\delta_{\text{H1.G}}$), titrasyon deneyinden bulunur. Güçlü taç eter kompleksinin sınırlanan kimyasal kayması ($\delta_{\text{H1.G}}$), doğrudan ölçülebilir. Böylece *t*-Bu **267** ve *t*-Bu **257** komplekslerinin derişimleri, gözlenen kimyasal kayma değerlerinden hesaplanır. Bu derişimler kullanılarak serbest taç eter derişimleri ve eşitlik 14 ile tanımlanan bağıl bağlanma sabiti hesaplanabilir. Bağıl bağlanma sabiti ve *t*BuNH₃⁺ ile **267**'nin bilinen bağlanma sabitinden, **257** *t*BuNH₃⁺ kompleksinin bağlanma sabiti bulunabilir. Bu deney için önceden gerekli olan şey, referans kompleksinin K_a 'sı ve her iki kompleksin $\Delta\delta_{\text{max}}$ 'ının bilinmesi ve $\Delta\delta_{\text{max}}$ değerlerinin birbirinden belirgin bir biçimde farklı olmasıdır.

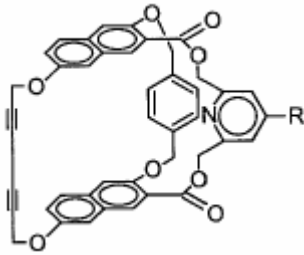
Whitlock ve Whitlock iki değişik siklofan konukçusu **273a** ve **273b**'nin bir konuğun sınırlı bir miktarıyla yarıştırdığı bir deney açıkladılar.⁴³⁰ Konukçu H1 ve konukçu H2'nin bir karışımına değişik miktarlarda konuk (*p*-nitrofenol) eklendi ve konukçu spektrumlarının proton sinyalleri izlendi. Aşağıdaki bağıntılar ortaya çıktı:

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

$$X_{H2,G} = (\delta_{H2} - \delta_{göz}) / (\delta_{H2} - \delta_{H2,G}) \quad (15)$$

$$K_{rel} = (1/X_{H1,G} - 1) / (1/X_{H2,G} - 1) \quad (16)$$

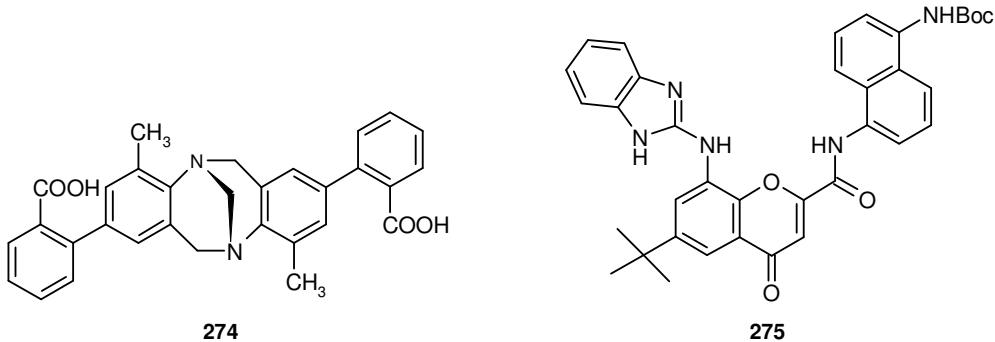
$\delta_{H1,G}$ ve $\delta_{H2,G}$, konuk/konukçu oranı yüksek olduğunda gözlenen değerler olarak kabul edilir ve yine [G] sıfır olarak düşünülür. Böylece NMR deneyi, bağlı olan her bir konukçunun mol fraksiyonunu ve bundan da $K_{bağlı}$ 'ı verir. Yukarıdaki örnekte p-nitro-fenolün siklofan konukçusuna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



273a R= N(CH₃)₂

273b R= H

Boss ve Popov⁴³¹ 18-taç-6'nın iki metal kasyonu ile yarışmalı bağlanmasını, bu iki metal iyonlarından birini NMR prob çekirdeği (¹³³Cs ya da ²³Na) olarak kullanarak çalıştılar. Deneysel konukçunun değişik miktarlarının iki konuk kationunun tuzlarının bir çözeltisiyle (her biri 10 mM) titre edilmesini gerektirir. Veri işleme, altbölüm 3'te açıklanan iki parametre uyumlanmasına tamamen benzer şekilde, deneysel verilerden hesaplanan eğrinin en küçük kareler yöntemi ile uyumlanmasını gerektirir. Bu durumda, türlerin polinom ifadesi iki bağlanma sabitli bir üç-bileşenli sistemin kütle dengesi ve denge sabiti ifadelerinden türetilir. Veriler, iki K_a '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 $1.51 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ olarak belirlendi.



Wilcox ve araştırma grubu,⁴³² üç bileşenli karışımdan (bir makrosiklik konukçu **274** ve iki küçük konuk molekülü) sürekli titrasyon yarışma verilerinin kantitatif analizi için bir metot açıkladılar. Bu metot, moleküller arası olası tüm dengelerin (dimer oluşumu dahil) ve bu dengelerin tüm terimlerinin dikkatli ve tam bir şekilde göz önüne alınmasıyla ilgilidir. K_a 505.000 M^{-1} 'yi ölçmek mümkün oldu. Çoklu denge sistemlerinden elde edilen NMR verilerinin diğer işlemleri de bulunabilir^{433,434} ve Cl_2CHCOOH 'un konukçu **275**⁴³⁶ ile kompleksleşmesine ait $K_a = 5.5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ölçümü dahil olmak üzere, yarışmalı ölçeklerin⁴³⁵⁻⁴³⁷ kullanılmasına ilişkin birkaç başka çalışma daha vardır.

1.3.6.8. ÇEŞİTLİ KONULAR

Bu incelemede homomoleküler etkileşimler (oligomerleşme) özellikle dışarıda bırakılmış, ancak dimerleşmeye ait veriler elde edilebilir.⁴³⁸⁻⁴⁴¹ Lantanit kaydırma reaktifleri üzerine yayımlanan geniş bilgi yığını, bu derlemede kaynak olarak alınmamıştır. Yine de, NMR verilerinden bağlanma sabitleri elde etme yöntemleri, burada bahsedilenlerle aynıdır. Türlerin belirlenmesi veri analizi için zorunludur.^{442,443} 1:1:1 ve 1:2:1 stokiometrilere heteroligand kompleksler için K_a ve $\Delta\delta_{\text{max}}$ 'ın belirlenmesine olanak sağlayan, matematiksel bir model önerildi.⁴⁴⁴ Anslyn ve araştırma grubu konukçu-konuk etkileşimiyle birlikte, konukçu-konukçu ve konuk-konuk etkileşimleri meydana geldiğinde, NMR verilerinde ortaya çıkan karmaşıklığı tartıştılar.⁴⁴⁵ $\Delta\delta_{\text{max}}$ bilindiğinde, ya da değişmediği varsayıldığında “tek nokta” bağlanma deneyleri yapılabilir.⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ Bağlanma deneyleri, genellikle K_a hakkında bilgi edinmek için yapılır. $\Delta\delta_{\text{max}}$ verileri tartışılmaz. Kompleksleşmeyle birlikte kimyasal kaymada²⁷⁵ meydana gelen değişiklik, yorumlanmayı bekleyen yararlı yapısal bilgiler içerir.⁴⁴⁹⁻⁴⁵²

1.3.6.9. YAVAŞ DEĞİŞ TOKUŞ SİSTEMLERİ

Bu derlemenin 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.⁴⁵³⁻⁴⁶² Bağlanmış ve serbest moleküller, $[G]$ ve $[HG]$ 'yi doğrudan belirlemek için entegre edilebilen farklı NMR sinyalleri verirler ve buradan K_a belirlenir. Sadece biraz sıkı bağlı konukçu-konuk sistemlerinde ($K_a 10^3$) yavaş kimyasal değiş tokuşun bazen gözlenmesi, ligandın değiş tokuş hızının bağlanma sabitiyle ilişkili olması gerekmediğini gösterir.^{453,454,458,460,462}

1.3.6.10. 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^{-10} - 10^4 M⁻¹ aralığındaki bağlanma sabitlerini çalışmada yararlıdır. Sonuçların güvenilirliğini artırmak için deney, bağlanma eğrisinin geniş bir aralığı kaplayacağı şekilde düzenlenmelidir. K_a 1-5 M⁻¹'den az ise, $\Delta\delta_{\max}$ doğru bir şekilde ölçülemez. $K_a \approx 10^5$ M⁻¹'in üzerindeyse, $[H]_0/[G]_0$ 'a karşı $\Delta\delta$ grafikleri, uygun ölçme süreleri içinde belirleme yapmak için çok dik olur. Daha duyarlı NMR problemleri, ölçülebilen bağlanma sabitleri aralığını genişletir.

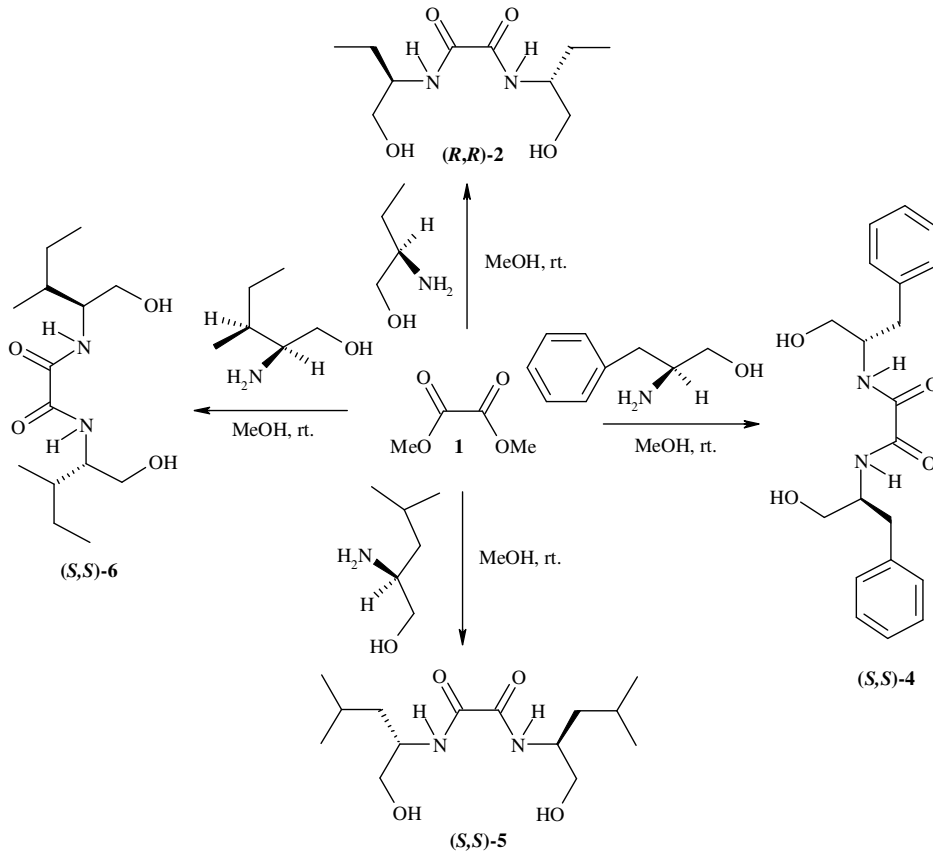
Bilgisayarlar, ucuz ve güçlü olmadan önce grafiksel (doğrusallaştırma) yöntemler geliştirildi. Basit olduklarından ve başka bir kaynağa gerek olmadan yürütülebildiklerinden, grafiksel yöntemler kullanılmaya devam etmektedir. Eğri uyumlandırma yaklaşımları yaygın olarak kullanılmaktadır. Eğri uyumlandırma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

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

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmanın birinci aşamasında, optikçe aktif amit diollerden çıkararak, yeni bir yöntemle, kiral diamin-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.

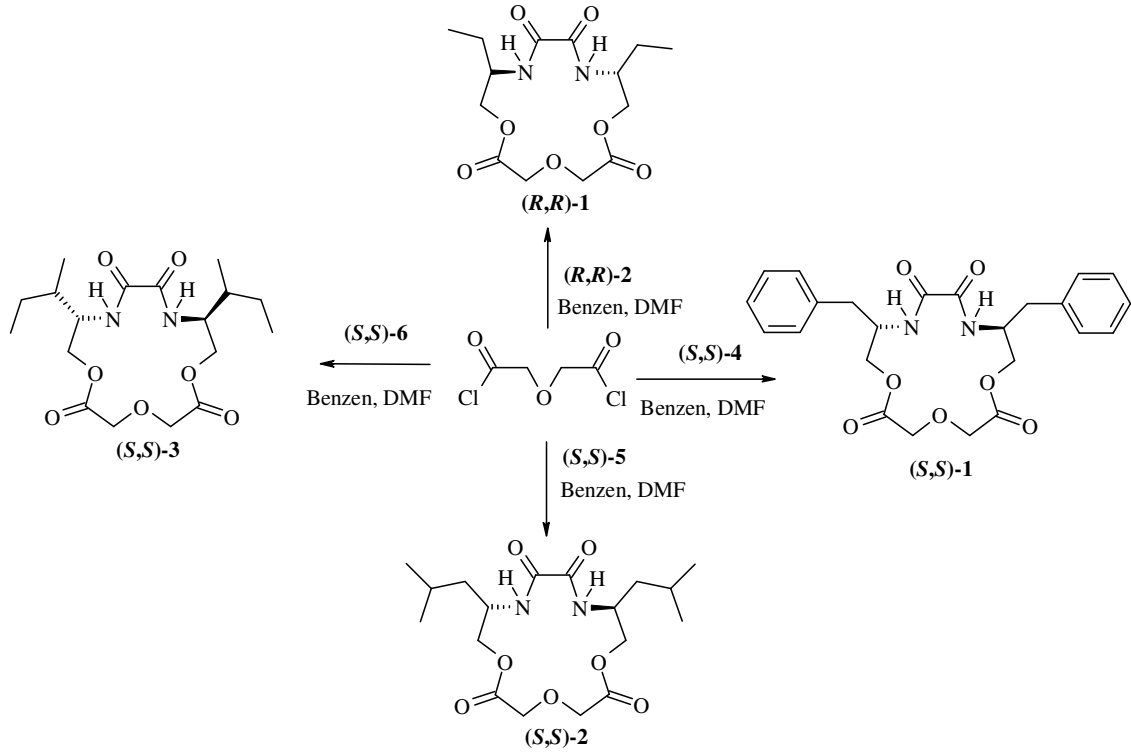
Çıkış maddeleri olarak kullandığımız amit dioller, dimetil oksalat ve ilgili amino alkollerin oda sıcaklığında metanol içerisinde etkileştirilmesiyle sentezlendi.⁴⁶³



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

Daha sonra, yüksek seyreltik ortam tekniğiyle amit dioller, benzen ve DMF 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 yüzüzlü 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 tuzları (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, optik çevirme açıları ve erime noktalarına ait veriler, bulgular kısmında verilmiştir.

Element analizleri CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MIDAC-FTIR 1700 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.

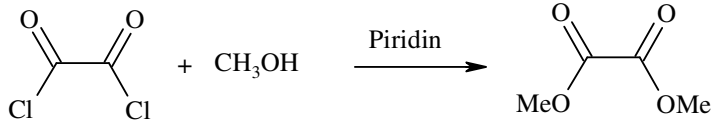
Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka ya da Aldrich olup ayrıca saflaştırılmaksızın kullanılmıştır. Tüm çözücüler kullanılmadan önce standart prosedürler takip edilerek kurutulmuştur. Tüm reaksiyonlar kuru azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

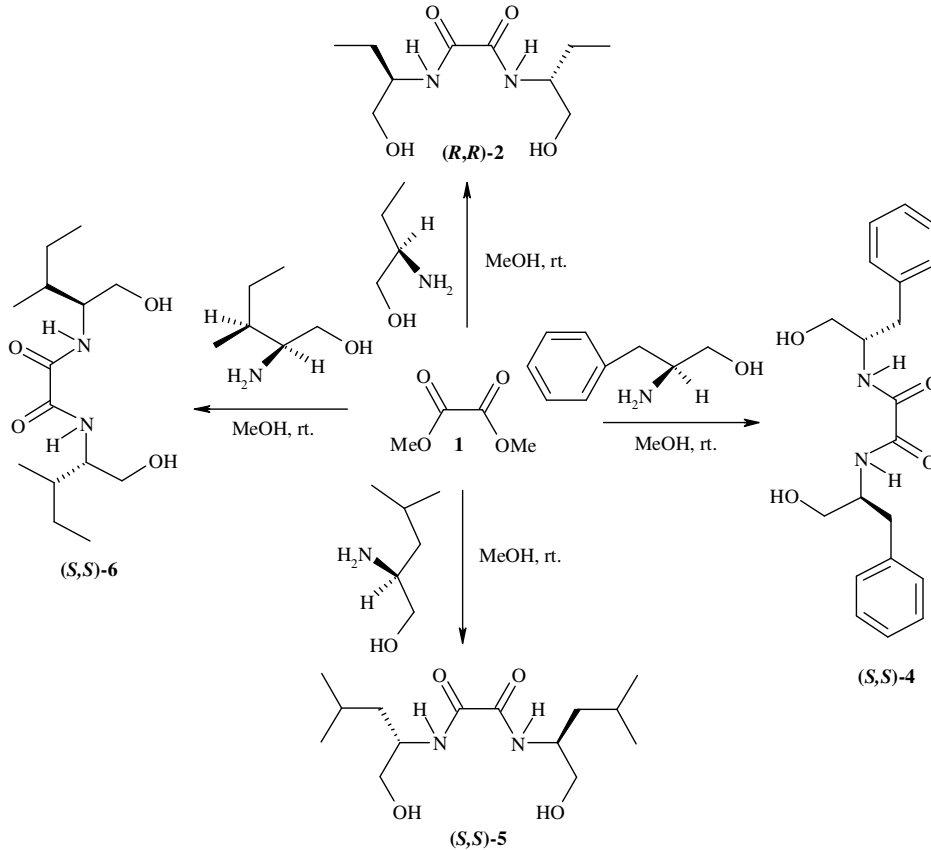
3.1. AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ

(*R*)-(-)-2-amino-1-butanol 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.⁴⁶⁴

3.2. DİMETİL OKZALAT SENTEZİ



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

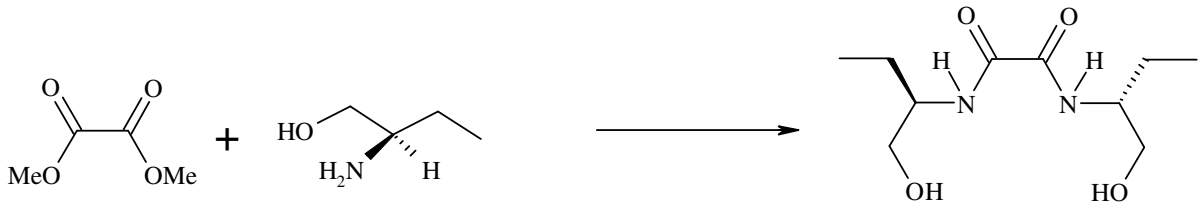


3.3. N,N'-BİS[(1S)-1-BENZİL-2-HİDROKSİETİL]ETANDİAMİD⁴⁶³



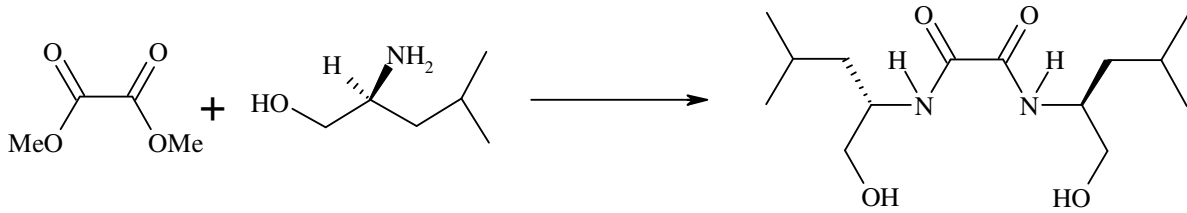
(2 g, 0,016 mol) ester, 50 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona konulur. Karışım magnetik karıştırıcıyla karıştırılırken, yine metanolde çözülmüş (4,832 g, 0,032 mol) fenilalaninol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla soğukta damla damla ilave edilir. Hemen oluşan ürün, eter ile yıkanarak süzülüp, kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 5.67 g olup verim % 99'dur. E.N: 252-253 °C; $[\alpha]_D^{25} = -43.8$ (c 0.03, MeOH), IR (KBr) ν , 3416, 3300, 3063, 3037, 3247,1658, 1523, 1047 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.77 (2H, dd, J=13.5, J= 5.4 Hz), 2.91 (2H, dd, 13.5, 5.4 Hz), 3.43 (4H, m), 3.95 (2H, m), 4.93 (2H, t, J=5.6 Hz), 7.3-7.1 (10 H, m), 8.4 (2H, d, J= 9.2 Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 36.6 (t), 53.4 (d), 62.7 (t), 126.4 (d), 128.6 (d), 129.4 (d), 139.3 (s), 159.9 (s).

3.4. N,N'-BİS[(1R)-1-ETİL-2-HİDROKSİETİL]ETANDİAMİD⁴⁶³



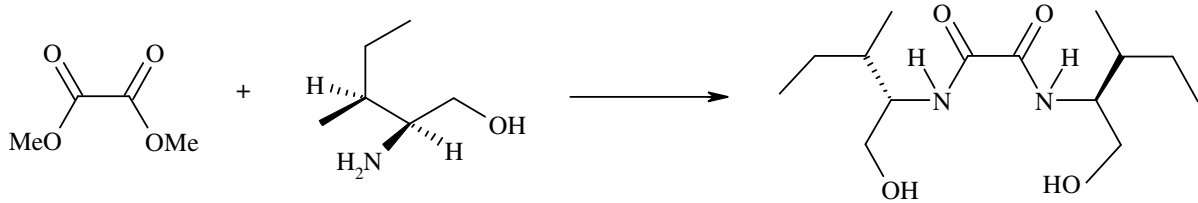
(2 g, 0,016 mol) ester, 50 mL metanolda çözülerek iki boyunlu bir balona konulur. Üzerine yine metanolde çözülmüş (2,848 g, 0,032 mol) R-(-)-2-amino-1-bütanol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla soğukta damla damla ilave edilir. Hemen amitdiol oluşur. Eter ile yıkanarak süzülüp kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 3.68 g olup verim % 99'dur. E.N: 210-212 °C; $[\alpha]_D^{39} = +25.3$ (c, 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3365, 3280, 2967, 2935, 2854, 1665, 1530, 1048 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.85 (6H, t, J= 7.4 Hz), 1.42 (2H, m), 1.55 (2H, m), 3.3 (4H, m), 3.7 (2H, m), 4.7 (2H, bs), 8.2 (2H, d, J= 9.2 Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 11.4 (q), 24.4 (t), 54.2 (t), 63.7 (d), 161.7 (s).

3.5. N,N'-BİS[(1S)-2-HİDROKSİ-1-İZOBÜTİLETİL]ETANDİAMİD⁴⁶³

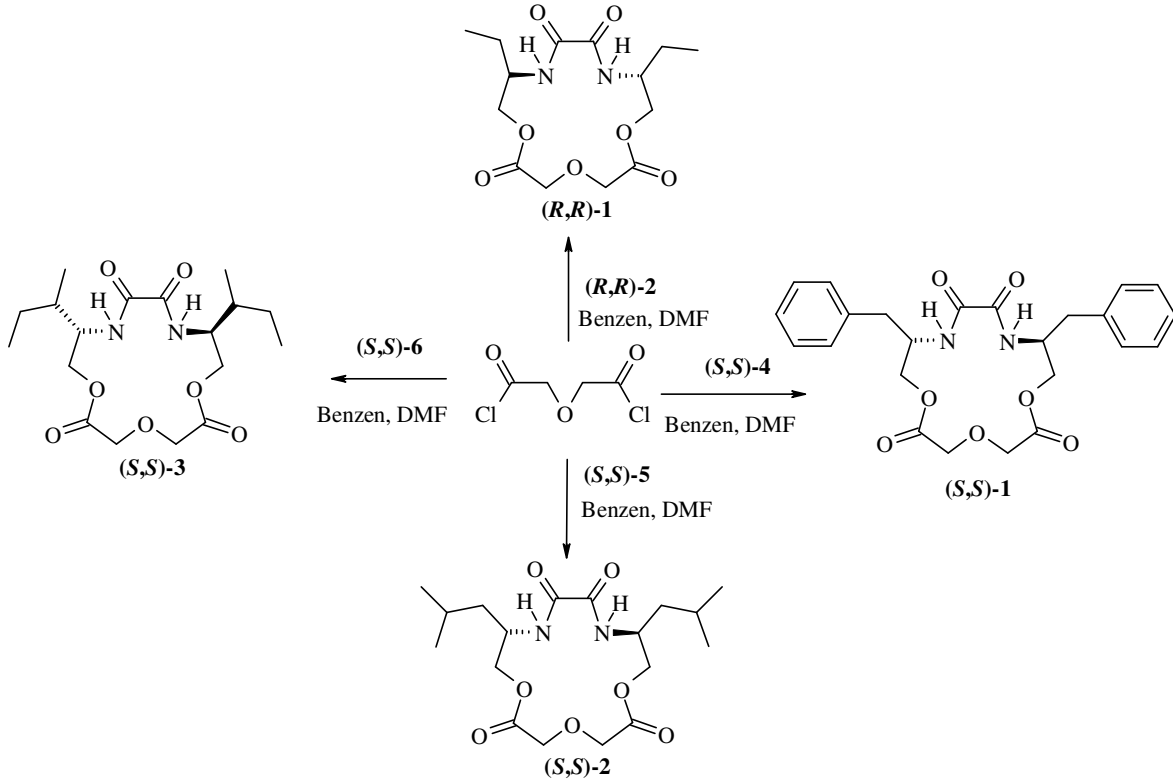


(2 g, 0,016 mol) ester, 50 mL metanolde çözümlenerek iki boyunlu bir balona alınır. Üzerine yine metanolde çözülmüş (3,744 g, 0,032 mol) izoleusinol, soğukta damla damla ilave edilir. Hemen amitdiol oluşur. Ele geçen ürün 4.57 g olup verim % 99'dur. E.N: 174-176 °C; $[\alpha]_D^{25} = -30.5$ (c 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3453, 3288, 2960, 2935, 1657, 1535, 1099 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.88 (6H, d, J= 6.4 Hz), 0.90 (6H, d, J= 6.4 Hz), 1.3 (2H, m), 1,45 (4H, m), 3.4 (4H, m), 3.85 (2H, m), 4.81 (2H, t, J=5.6 Hz), 8.3 (2H, d, J= 9.3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 22.3 (q), 23.6 (q), 24.8 (d), 40.0 (t), 50.1 (d), 63.8 (t), 160.2 (s).

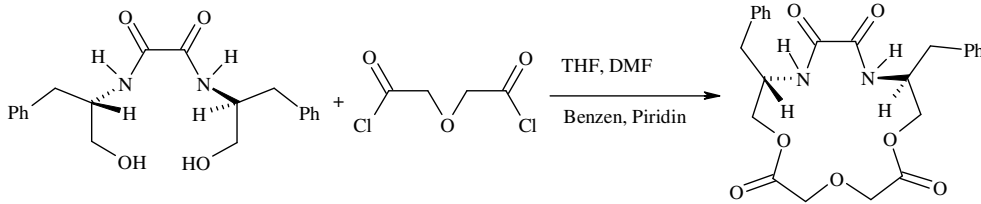
3.6. N,N'-BİS[(1S)-2-HİDROKSİ-(1S)-SEC-BÜTİLETİL]ETANDİAMİD⁴⁶³



(2 g, 0,016 mol) ester, 50 mL metanolde çözülür. Sonra üzerine denge basınçlı damlatma hunisinden (4,07 g, 0,034 mol) L-leusinol, 50 mL metanolde çözülerek damla damla ilave edilir. Soğukta hemen amitdiol oluşur. Ham ürün, eter ile yıkanarak, süzülüp, kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 4.53 g olup verim % 98'dir. E.N: 190-192 °C, $[\alpha]_D^{39} = +25.8$; (c, 1.0 DMSO); IR (KBr) ν 3435, 3288, 2967, 2935, 2877, 1651, 1529, 1080 cm^{-1} ; ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 0.90 (6H, t, J=6.5 Hz), 0.95 (6H, d, J= 6.4 Hz), 1.38 (2H, m), 1.4 (2H, dd, J= 8.6, J=4.4 Hz), 1.65 (2H, dd; J= 8.6, J=4.4 Hz), 3.5 (4H, m), 3.8 (2H, m), 8.2 (2H, d, J= 9.2 Hz); ^{13}C NMR(DMSO- d_6): δ 11.6 (q), 15.9 (q), 25.5 (d), 35.4 (t), 56.0 (t) 61.3 (d), 160.3 (s).



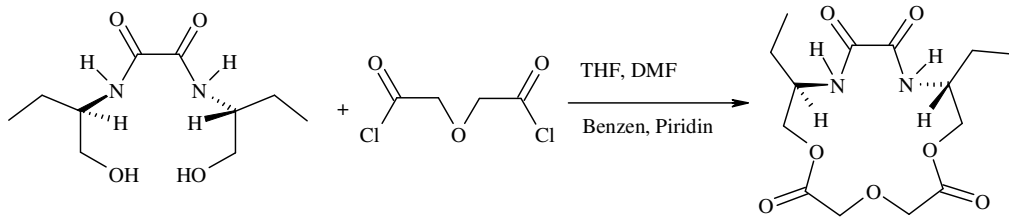
3.7. MAKROSİKLIK (S,S)-1:



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*)-1-Benzil-2-Hidroksietil]Etandiamid'in (1.5g, 4.2 mmol) 100 ml kuru THF ve DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve dietilenglikol diasitdiklorür'ün (0.86g, 5 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 1.26 g olup, verim %63'tür. E.N.:289-290 °C; IR (KBr): ν 3298 (N-H), 3086 (Ar-H), 3059 (Ar-H), 3028(Ar-H), 1759 (C=O, ester), 1731 (C=O, ester), 1659 (C=O, birinci amid bandı), 1516 (C=O, ikinci amid bandı), 1130 (C-O-C, 1053 (C-O-C), cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{34} = -58$ (c 0.04, CH_3CN); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ =2.75-2.87 (m, 4H, CH_2Ar), 3.75-3.88 (m,

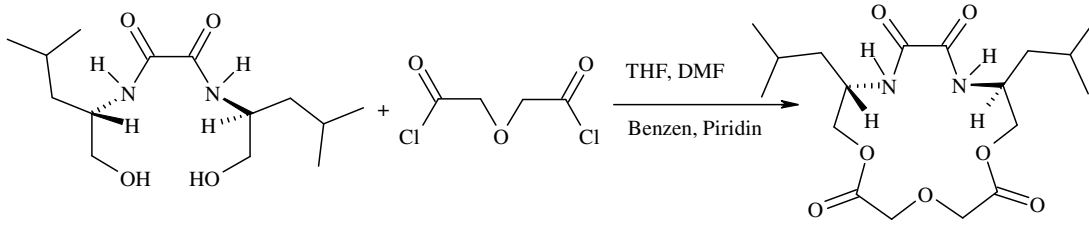
6H, CH₂O ve CH-N), 4.25-4.57 (m, 4H, O-CH₂-C=O), 7.17-7.26 (m, 10H, ArH), 8.60 (d, J=10Hz, 2H, NH); ¹³C NMR (100MHz, DMSOd₆): δ=35.04 (t, CH₂Ar), 50.70 (d, CH-N), 65.77 (t, CH-CH₂O), 65.82 (t, OCH₂C=O), 126.71, 128.69, 129.33 (d, aromatik CH), 138.42 (s, kuaterner aromatik), 160.12 (s, C=O amid), 169.56 (s, C=O ester); elemental analiz: C₂₄H₂₆N₂O₇ (454.5) için hesaplanan (%): C 63.42, H 5.77, N, 6.16; bulunan: C 63.41, H 5.78; N 6.15.

3.8. MAKROSİKLIK (R,R)-1:



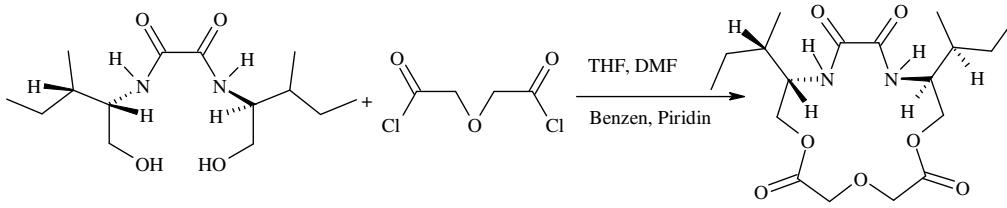
Bu deney yüksek seyreltik ortam koşullarında yapılmıştır. Bu amaçla mekanik karıştırıcı ve geri soğutucu takılmış iki litrelik dört boyunlu bir balona, 1 litre kuru benzen ve reaksiyonda oluşacak HCl'e ekivalent oranda piridin birlikte konulur. Geri soğutucu altında kaynatılan, düzenli ve hızla karıştırılan bu çözeltiye *N,N'*-Bis[(1*R*)-1-Etil-2-Hidroksietil]Etandiamid'in (1.4 g, 6.06 mmol) 100 ml kuru THF ve DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve dietilenglikol diasitdiklorür'ün (1.11 g, 6.5 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 ve süzüntüden çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı, etanol-asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 1.14 g olup verim %57'dir. E.N. 266.5-268 °C. IR (KBr): ν 3282 (N-H), 1767 (C=O, ester), 1735 (C=O, ester), 1659 (C=O, birinci amid bandı), 1520 (C=O, ikinci amid bandı), 1296 (O=C-O-C), 1149 (C-O-C) cm⁻¹; [α]_D³⁴ = +96 (c 0.2, CH₃CN); ¹H NMR (400 MHz, DMSOd₆): δ=0.84 (t, J=7.4 Hz, 6H, CH₃), 1.46-1.52 (m, 4H, CHCH₂CH₃), 3.82-4.66 (m, 10H, CH-N, CH₂O ve O-CH₂-C=O), 8.45 (d, J=10 Hz, 2H, NH); ¹³C NMR (100MHz, DMSOd₆): δ=10.99 (q, CH₃), 22.39 (t, CH₂CH₃), 51.15 (d, CH-N), 65.87 (t, CH-CH₂-O), 65.97 (t, O-CH₂-C=O), 160.73 (s, amid C=O), 169.56 (s, ester C=O); elemental analiz: C₁₄H₂₂N₂O₇ (330.3) için hesaplanan (%): C 50.91, H 6.71, N, 8.48; bulunan: C 50.88, H 6.72, N 8.46.

3.9. MAKROSİKLIK (S,S)-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, düzenli ve hızla karıştırılan bu çözeltiliye, *N,N'*-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-1-izobütiletil]Etandiamid'in (1.5 g, 5.2 mmol) 100 ml kuru THF ve DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve dietilenglikol diasitdiklorür'ün (1.1 g, 6.3 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 ve süzüntüden çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı etanol–asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.98 g olup verim %49'dur. E.N. 278-279 °C; IR (KBr): ν 3297 (N-H), 1751 (C=O, ester), 1728 (C=O, ester), 1659 (C=O, birinci amid bandı), 1520 (C=O, ikinci amid bandı), 1277 (O=C-O-C), 1130 (C-O-C) cm^{-1} . $[\alpha]_D^{33} = -62$ (c 0.1, CH₃CN); ¹H NMR (400 MHz, DMSO_{d6}): δ =0.84 (d, J=7.2 Hz, 6H, CH₃ (a)), 0.86 (d, J=7.2 Hz, 6H, CH₃ (b)), 1.12-1.20 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 1.49-1.60 (m, 4H, NCHCH₂CH), 3.79-4.66 (m, 10H, CHN, CHN-CH₂-C=O ve O-CH₂-C=O), 8.50 (d, J=10 Hz, 2H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO_{d6}): δ =21.91 (q, CH₃ (a)), 23.54 (q, CH₃ (b)), 24.76 (d, CH(CH₃)₂), 37.77 (t, CH₂CH(CH₃)₂), 47.75 (d, CH-N), 65.81 (t, CH-CH₂-O), 66.31 (t, O-CH₂-C=O), 160.43 (s amid C=O), 169.52 (s, ester C=O); elemental analiz C₁₈H₃₀N₂O₇ (386) için hesaplanan (%): C 55.95, H 7.83, N 7.25; bulunan: C 55.93, H 7.81, N 7.24.

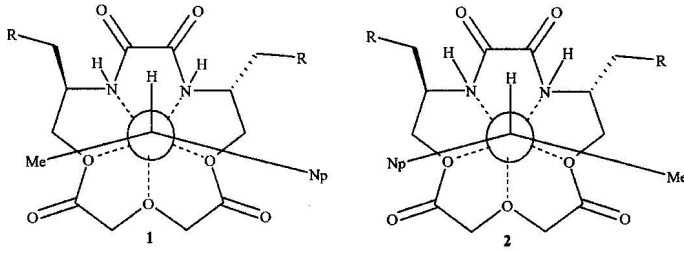
3.10. MAKROSİKLIK (S,S)-3:



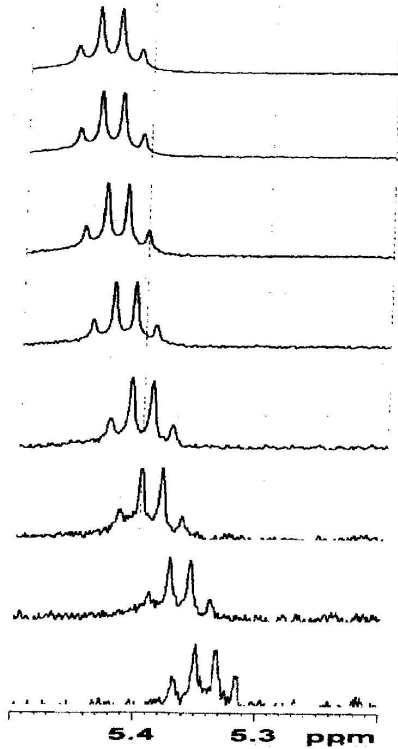
Bu deney yüksek seyreltik ortam koşullarında yapılmıştır. Bu amaçla mekanik karıştırıcı ve geri soğutucu takılmış iki litrelik dört boyunlu bir balona, 1 litre kuru benzen ve reaksiyonda oluşacak HCl'e ekivalent oranda piridin birlikte konulur. Geri soğutucu altında kaynatılan, düzenli ve hızla karıştırılan bu çözeltiye, *N,N'*-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-1-(*S*)-*Sec*-bütletil]Etandiamid'in (1.5 g, 5.2 mmol) 100 ml kuru THF ve DMF'deki çözeltisi (v:v, 70/30=100 mL) ve dietilenglikol diasitdiklorür'ün (1.1 g, 6.3 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 ve süzüntüden çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Ele geçen beyaz katı etanol–asetonitril karışımında kristallendirilir. Ele geçen ürün 0.88 g olup verim %44'tür. E.N. 280-282 °C. IR (KBr): ν 3282 (N-H), 1763 (C=O, ester), 1736 (C=O, ester), 1659 (C=O, birinci amid bandı), 1524 (C=O, ikinci amid bandı), 1284 (O=C-O-C), 1149 (C-O-C) cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{34} = +153$ (c 0.03, CH₃CN); ¹H NMR (400 MHz, DMSO_{d6}): δ =0.85 (t, J=3.8 Hz, 6H, CH₂CH₃), 0.89 (d, J=4.0 Hz, 6H, CHCH₃), 1.04-1.11 (m, 2H, CH₂CH₃ (a)), 1.38-1.40 (m, 2H, CH₂CH₃ (b)), 1.68-1.70 (m, 2H, CHCH₃), 3.81-3.93 (m, 2H, CH-N), 3.97-4.65 (m, 8H, NCHCH₂O ve OCH₂C=O), 8.44 (d, J=12 Hz, 2H, NH); ¹³C NMR (100MHz, DMSO_{d6}): δ =10.76 (q, CH₂CH₃), 15.84 (q, CHCH₃), 25.78 (t, CHCH₂CH₃), 34.66 (d, CHCH₃), 53.42 (d, N-CH-), 64.95 (t, CH₂O), 66.22 (t, OCH₂C=O), 160.72 (s, amid C=O), 169.61 (s, ester C=O). Elemental analiz C₁₈H₃₀N₂O₇ (386.4) için hesaplanan (%): C 55.95, H 7.83, N 7.25; bulunan: C 55.94, H 7.84, N 7.23.

3.11. NMR TİTRASYON DENEYLERİ

Titrasyon deneyleri için öncelikle konukçu ((*S,S*)-**1**, (*S,S*)-**2**, (*S,S*)-**3**, (*R,R*)-**1**) ve konukların (α -(1-naftil)etil amonyum perklorat enantiyomerleri) CD₃CN içinde stok çözeltileri hazırlandı. Her bir seride, konukçu konsantrasyonu sabit tutularak, değişen konsantrasyonlarda konuk ilavesiyle çözeltiler hazırlandı. Böylece konuktaki CH (metin) protonunun NMR spektrumu izlendi. Konuğun CH'ı için, ¹H NMR sinyali (kuartet) seri boyunca aşağı alana kaydı.



Şekil 46. Konukçularla amin tuzlarının enantiyomerik tanıma biçimlerinin şematik diyagramı.



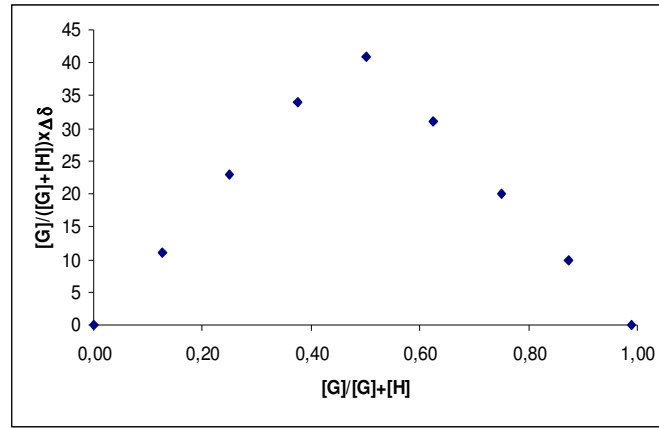
Şekil 47. Konuğun CH (metin) protonunun, sabit konsantrasyonda ($1.33 \times 10^{-3} \text{M}$) konukçu (*S,S*)-**3** molekülüne değişik konsantrasyonlarda ($0-6.55 \times 10^{-3} \text{M}$) konuk ((*R*)-Nea1) molekülü eklenmesi ile değişen tipik NMR spektrumu.

Elde edilen veriler modifiye edilmiş Benesi-Hildebrand denklemine

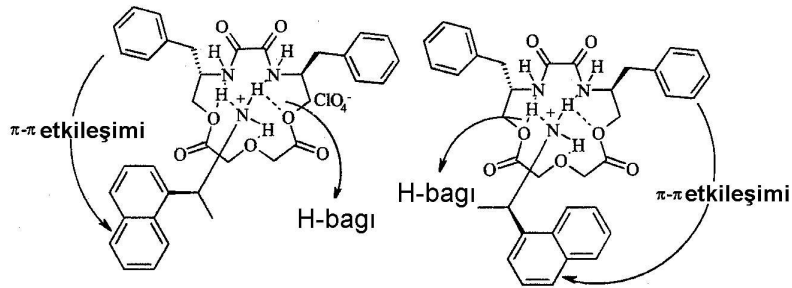
$$1/\Delta\delta = 1/(K_a \Delta\delta_{\max}[G]_0) + 1/\Delta\delta_{\max}$$

göre işlenerek grafiğe geçirildi.

$\Delta\delta$, kimyasal kayma farkı; $[G]_0$, konuğun bilinen toplam konsantrasyonu olmak üzere $1/[G]_0$ 'a karşı $1/\Delta\delta$ 'nın grafiği çizildi. Elde edilen doğruların eğim ve kaymalarının oranlanmasıyla da, her bir seri için K_a değerleri bulundu. Kimyasal kayma değişimlerine dayanan Job's plot grafiği de konukçu-konuk komplekslerinin 1:1 sitokiyometrisini destekledi (Şekil 48). Konukçu-konuk etkileşimine örnek olarak, (S,S)-1 konukçusu ile kiral amin tuzları arasındaki etkileşimin şematize edilmiş diyagramı Şekil 49'da verilmiştir.



Şekil 48: (S,S)-3 ile (R)-Neal'ın tipik Job Plot grafiği.



Şekil 49. (S,S)-1 konukçusu ile amin tuzları arasındaki bağlanma etkileşiminin şematik diyagramı.

3.11.1. Makrosiklik (S,S)-1 ile (R)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

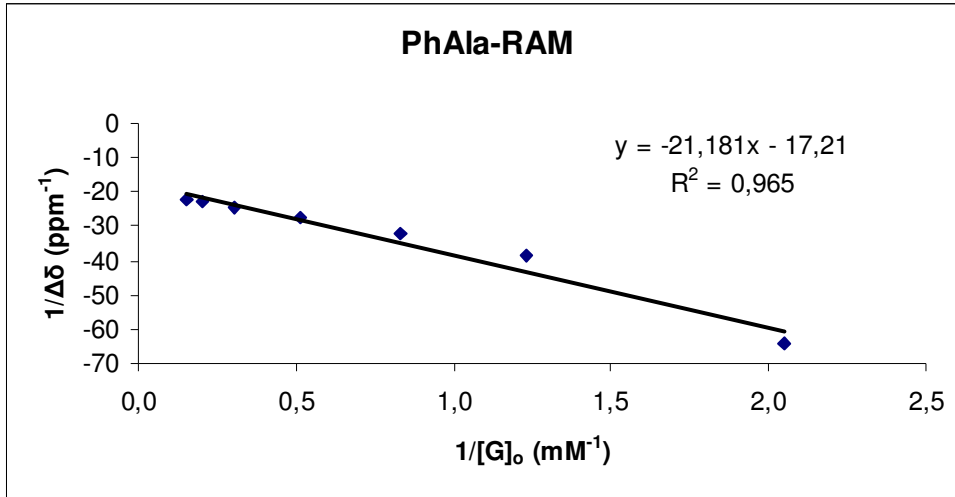
Konukçu Konsantrasyonu: 1.2×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6.55×10^{-3} M

K_a : 1230.7 M^{-1}

Tablo 20. Makrosiklik (S,S)-1 ile (R)-Nea1' 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				
3.25	3.08	5.3912	0	0
4.88	2.05	5.4068	-1.56	-64.1
8.13	1.23	5.417	-2.58	-38.8
12	0.83	5.4221	-3.09	-32.4
19.5	0.51	5.4279	-3.67	-27.2
32.5	0.31	5.4316	-4.04	-24.8
48.8	0.20	5.4346	-4.34	-23.0
65.5	0.15	5.4361	-4.49	-22.3



Şekil 50. Makrosiklik (S,S)-1 ile (R)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.2. Makrosiklik (S,S)-1 ile (S)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

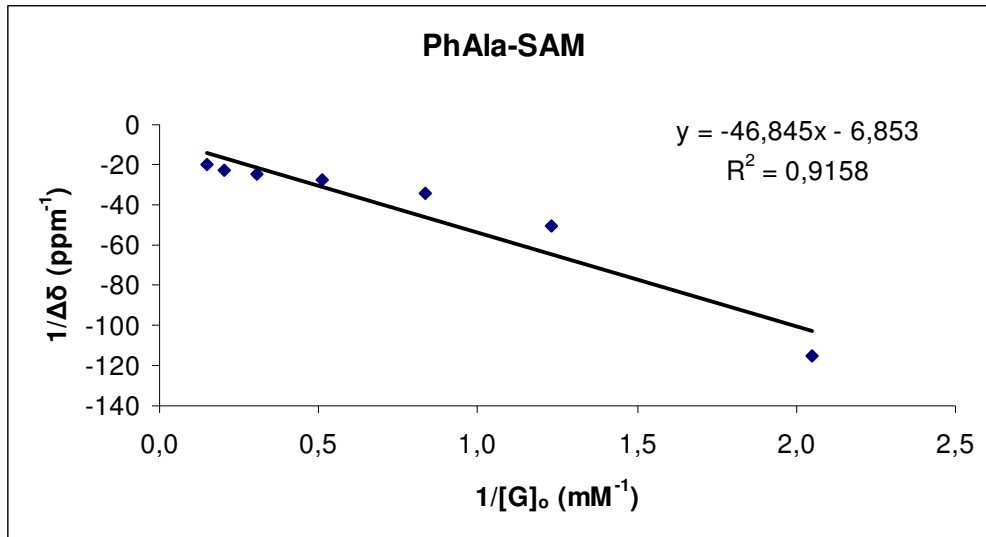
Konukçu Konsantrasyonu: 1.2×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları 0 – 6.55×10^{-3} M

K_a : 6835.7 M^{-1}

Tablo 21. Makrosiklik (S,S)-1 ile (S)-Nea1' 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				
3.25	3.08	5.3875	0	0
4.88	2.05	5.3962	-0.87	-114.9
8.13	1.23	5.4073	-1.98	-50.5
12	0.83	5.4164	-2.89	-34.6
19.5	0.51	5.4234	-3.59	-27.8
32.5	0.31	5.4279	-4.04	-24.7
48.8	0.20	5.4309	-4.34	-23.0
65.5	0.15	5.4372	-4.97	-20.1



Şekil 51. Makrosiklik (S,S)-1 ile (S)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.3. Makrosiklik (R,R)-1 ile (R)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Deneyi

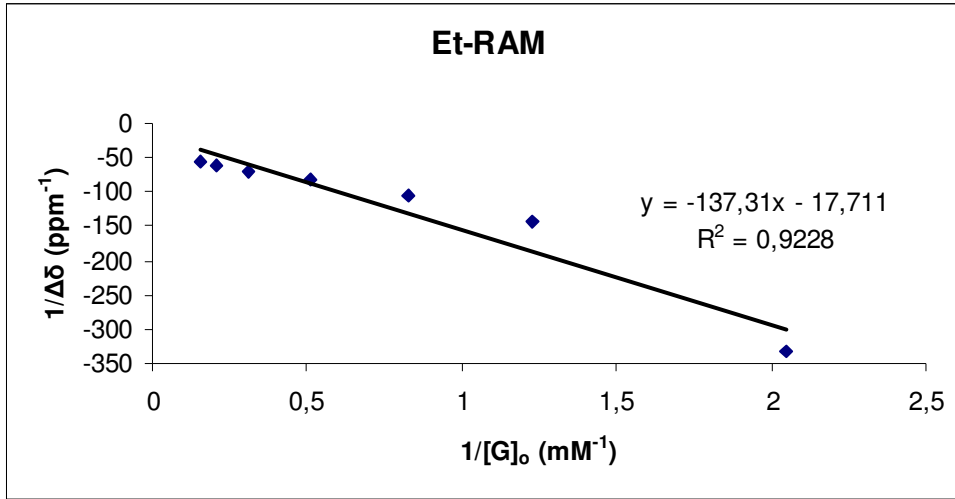
Konukçu Konsantrasyonu: 1.21×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları 0 – 6.55×10^{-3} M

K_a : 7752.9 M^{-1}

Tablo 22. Makrosiklik (R,R)-1 ile (R)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
3.25	3.08	5.4193	0	0
4.88	2.05	5.4223	-0.3	-333.3
8.13	1.23	5.4263	-0.7	-142.9
12.1	0.83	5.4288	-0.95	-105.3
19.5	0.51	5.4317	-1.24	-80.6
32.5	0.31	5.4336	-1.43	-69.9
48.8	0.20	5.4357	-1.64	-61
65.5	0.15	5.437	-1.77	-56.5



Şekil 52. Makrosiklik (R,R)-1 ile (R)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.4. Makrosiklik (*R,R*)-1 ile (*S*)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

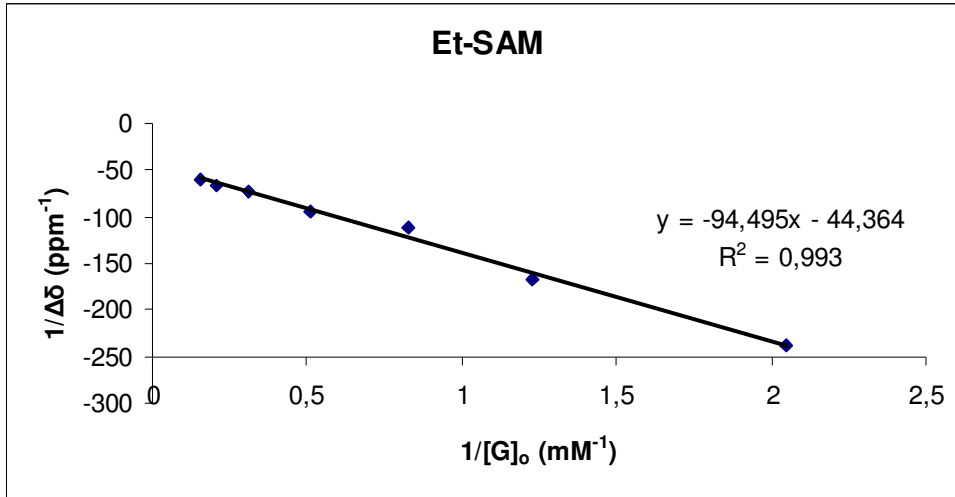
Konukçu Konsantrasyonu: 1.21×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları 0 – 6.55×10^{-3} M

K_a : 2122.9 M^{-1}

Tablo 23. Makrosiklik (*R,R*)-1 ile (*S*)-Nea1' 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				
3.25	3.08	5.4207	0	0
4.88	2.05	5.4249	-0.42	-238.1
8.13	1.23	5.4267	-0.6	-166.7
12.1	0.83	5.4297	-0.9	-111.1
19.5	0.51	5.4312	-1.05	-95.2
32.5	0.31	5.4344	-1.37	-73
48.8	0.20	5.4358	-1.51	-66.2
65.5	0.15	5.4375	-1.68	-59.5



Şekil 53. Makrosiklik (*R,R*)-1 ile (*S*)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.5. Makrosiklik (S,S)-2 ile (R)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

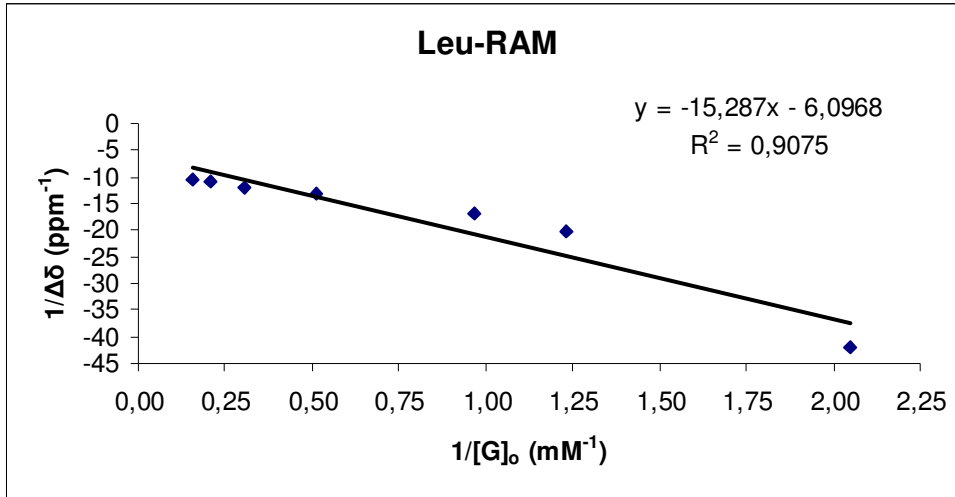
Konukçu Konsantrasyonu: 1.036×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6.55×10^{-3} M

K_a : 2507.4 M^{-1}

Tablo 24. Makrosiklik (S,S)-2 ile (R)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
3.25	3.08	5.3419	0	0
4.88	2.05	5.3658	-2.39	-41.8
8.13	1.23	5.3913	-4.94	-20.2
10.36	0.97	5.4017	-5.98	-16.7
19.5	0.51	5.4177	-7.58	-13.2
32.5	0.31	5.4262	-8.43	-11.9
48.8	0.20	5.4324	-9.05	-11.0
65.5	0.15	5.4357	-9.38	-10.7



Şekil 54. Makrosiklik (S,S)-2 ile (R)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.6. Makrosiklik (S,S)-2 ile (S)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Deneyi

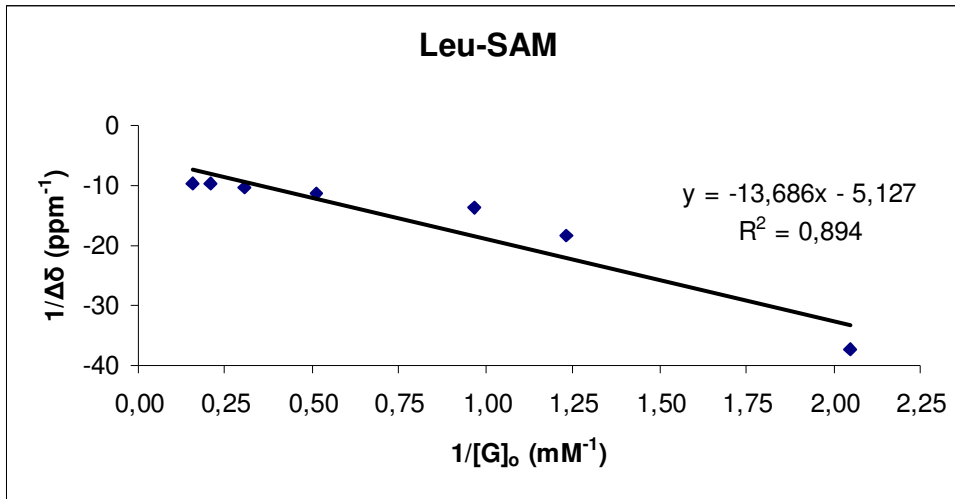
Konukçu Konsantrasyonu: 1.036×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6.55×10^{-3} M

K_a : 2669.4 M^{-1}

Tablo 25. Makrosiklik (S,S)-2 ile (S)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
3.25	3.08	5.3302	0	0
4.88	2.05	5.357	-2.68	-37.3
8.13	1.23	5.3847	-5.45	-18.3
10.36	0.97	5.4038	-7.36	-13.6
19.5	0.51	5.4195	-8.93	-11.2
32.5	0.31	5.4276	-9.74	-10.3
48.8	0.20	5.4325	-10.23	-9.8
65.5	0.15	5.4342	-10.4	-9.6



Şekil 55. Makrosiklik (S,S)-2 ile (S)-Nea1' in ^1H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.7. Makrosiklik (S,S)-3 ile (R)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Deneyi

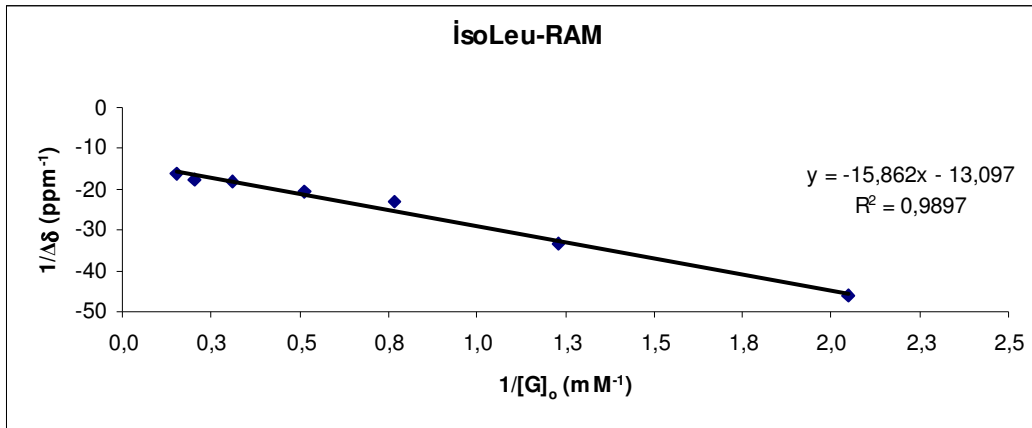
Konukçu Konsantrasyonu: 1.296×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6.55×10^{-3} M

K_a : 1211.2 M^{-1}

Tablo 26. Makrosiklik (S,S)-3 ile (R)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
3.25	3.08	5.3764	0	0
4.88	2.05	5.3981	-2.17	-46.1
8.13	1.23	5.4067	-3.03	-33
13	0.77	5.4195	-4.31	-23.2
19.5	0.51	5.4255	-4.91	-20.4
32.5	0.31	5.4315	-5.51	-18.1
48.8	0.20	5.4335	-5.71	-17.1
65.5	0.15	5.4385	-6.21	-16.1



Şekil 56. Makrosiklik (S,S)-3 ile (R)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Grafiği.

3.11.8. Makrosiklik (S,S)-3 ile (S)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Deneyi

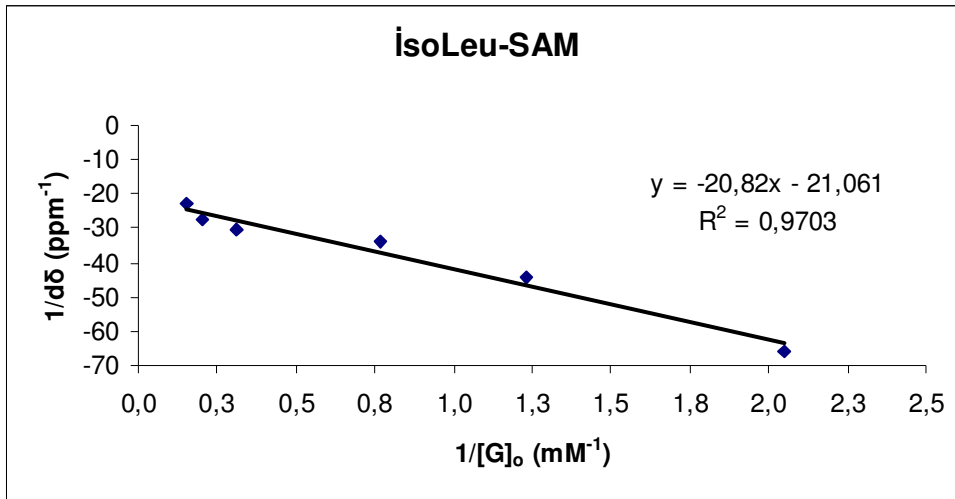
Konukçu Konsantrasyonu: 1.296×10^{-3} M (sabit)

Konuk Konsantrasyonları: 0 – 6.55×10^{-3} M

K_a : 988.6 M^{-1}

Tablo 27. Makrosiklik (S,S)-3 ile (S)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Verileri.

Go (M) (10^{-4})	1/Go (10^3)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (10^{-2})	1/ $\Delta\delta$
0				
3.25	3.08	5.3923	0	0
4.88	2.05	5.40745	-1.515	-66.0
8.13	1.23	5.415	-2.27	-44.1
13	0.77	5.4219	-2.96	-33.8
19.5	0.51	5.3914	0.9	-
32.5	0.31	5.4253	-3.3	-30.3
48.8	0.20	5.4288	-3.65	-27.4
65.5	0.15	5.4358	-4.35	-23



Şekil 57. Makrosiklik (S,S)-3 ile (S)-Nea1' in ¹H NMR Titrasyon Grafiği.

Çalışılan tüm makrosikliklerin α -(1-naftil)etil amonyum perklorat tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma çalışmalarında elde edilen bağlanma sabitleri (K_a), Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G_0$), ve enantiyoseçicilikleri (K_R/K_S ve $\Delta\Delta G_0$) toplu olarak tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. Kiral konukçu makrosiklikleri ile *R/S* konuk komplekslerinin 25 °C’de CD₃CN içindeki bağlanma sabitleri (K_a), Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G_o$) ve enantioseçicilikleri (K_R/K_S ve $\Delta\Delta G_o$).

Konukçu	Konuk ^a	$K_a(M^{-1})$	K_R/K_S	$-\Delta G_o(kJ.mol^{-1})$	^b $\Delta\Delta G_o(kJ.mol^{-1})$
(R,R)-1	(R)-Nea1	7752.9±0.019	3.65	2.22	-0.32
(R,R)-1	(S)-Nea1	2122.9±0.028		1.90	
(S,S)-1	(R)-Nea1	1230.7±0.011	0.18 ($K_S/K_R=5.55$)	1.76	+0.43
(S,S)-1	(S)-Nea1	6835.7±0.021		2.19	
(S,S)-2	(R)-Nea1	2507.4±0.036	0.94 ($K_S/K_R=1.07$)	1.94	+0.02
(S,S)-2	(S)-Nea1	2669.4±0.026		1.96	
(S,S)-3	(R)-Nea1	1211.2±0.029	1.23	1.76	-0.05
(S,S)-3	(S)-Nea1	988.6±0.041		1.71	

^a NapEtHClO₄: α -(1-naftil)etil amonyum perklorat tuzları (Nea1)

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

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

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

Bu çalışmada kiral, rijit ve C_2 -simetrik 4 adet makrosiklik ((*S,S*)-**1**, (*S,S*)-**2**, (*S,S*)-**3**, (*R,R*)-**1**) sırasıyla bis(aminoalkol)oksalamit (*S,S*)-**4**, (*S,S*)-**5**, (*S,S*)-**6**, (*R,R*)-**2**'den Şema 30 ve Şema 31'de gösterildiği gibi sentezlenmiştir. Kiral bis(aminoalkol)oksalamitler sırasıyla (*R*)-2-amino-1-butanol, (*L*)-leusinol, (*L*)-fenilalaninol ve (*L*)-izoleusinol'ün dimetiloksalat ile oda sıcaklığında ve metanol içerisinde etkileştirilmesiyle oldukça yüksek verimle ($\geq 97\%$) sentezlenmiştir. Makrosiklikler, ilgili kiral bis(aminoalkol)oksalamitlerin yüksek seyreltik ortam tekniğiyle diglikolikasitdiklorür ile halkalaştırılmasıyla toplam 3 reaksiyon basamağında iyi bir verimle hazırlanmıştır. Amino alkol gruplarının kolaylıkla değiştirilmesiyle, oldukça modüler makrosiklikler sentezlenmesi imkanı elde edilmiştir.

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

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

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 halkasında kiral merkez taşımaları, bunların stereoseçici uygulamalarda kullanımlarına ilgiyi arttırmıştır. Bu çalışmada sentezlenen makrosiklikler taç eterlerle karşılaştırıldıklarında, siklik ester grupları taç eterler gibi amonyum tuzlarıyla kompleksleşme imkanı sağlarken, amit grupları halkayı daha rijit

yapmaktadır. Dolayısıyla sentezlenen makrosikliklerin, taç eterlerle kıyaslandığında, enantiyomerik tanıma gibi stereoseçici uygulamalarda çok daha kullanışlı olacakları düşünülmüştür.

Sentezlenen bileşikler ^1H NMR titrasyon tekniği kullanılarak α -(1-naftil)etil amonyum perklorat enantiyomerleri için elde edilen bağlanma sabitleri K_a , Gibbs serbest enerji değişimleri ve enantiyoseçicilik oranları K_R/K_S Tablo 28’de verilmiştir.

Tablo 28’de verilen değerler incelendiğinde, özellikle (S,S)-1 ve (R,R)-1 makrosikliklerinin (R) ve (S) konuklarla etkileşimleri sonucu elde edilen K_a değerleri arasında önemli farklar gözlenmiştir. Bu makrosiklikler için enantiyoseçicilik faktörleri için sırasıyla $K_S/K_R=5.55$ ve $K_R/K_S=3.65$ değerleri elde edilmiştir. Diğer iki makrosiklik (S,S)-2 ve (S,S)-3 için ise orta büyüklükte K_a değerleri ve daha küçük enantiyoseçicilik faktörleri, sırasıyla $K_R/K_S= 0.94$ ve 1.23 bulunmuştur.

Sonuçlar kıyaslandığında, makrosikliğin mutlak konfigürasyonu ile seçicilik gösterdiği enantiyomerin mutlak konfigürasyonu arasında genel olarak aynı yönde bir eğilim olduğu sonucu elde edilmiştir. Benzil grubu taşıyan ve (S)-konfigürasyonuna sahip makrosiklik, konukun (S)-enantiyomeriyle çok daha güçlü kompleks vermiştir. Bu elde edilen ERF (enantiomer recognition factor) $K_S/K_R= 5.5$ yaklaşık olarak %70 ee sonucunu doğurmaktadır. Bu, şekil 46’da şematik olarak verilen, konukçunun R ve S enantiyomerle kompleksleşmesinde görülebilir. Şekilde ilk gösterilen 1, ikinci gösterilen 2’den daha karardır. Çünkü ilkinde, hacimli naftil grubu, makrosiklik halkanın benzil yan zinciriyle karşılıklı yerleşmişken; ikincisinde bu iki grup istenmeyen sterik toplasmaya neden olacak biçimde aynı tarafta yerleşmişlerdir. Bundan dolayı (S)-konfigürasyonlu enantiyomerin (R)-konfigürasyonlu olandan daha uygun olduğu tamamen açıktır. İlk modelde, iki aromatik halka sisteminin karşılıklı yerleşmesi ile olumlu π - π etkileşimlerinin doğması (şekil 49) kompleksin bağıl kararlılığını açıklayıcı etkenlerden biridir.

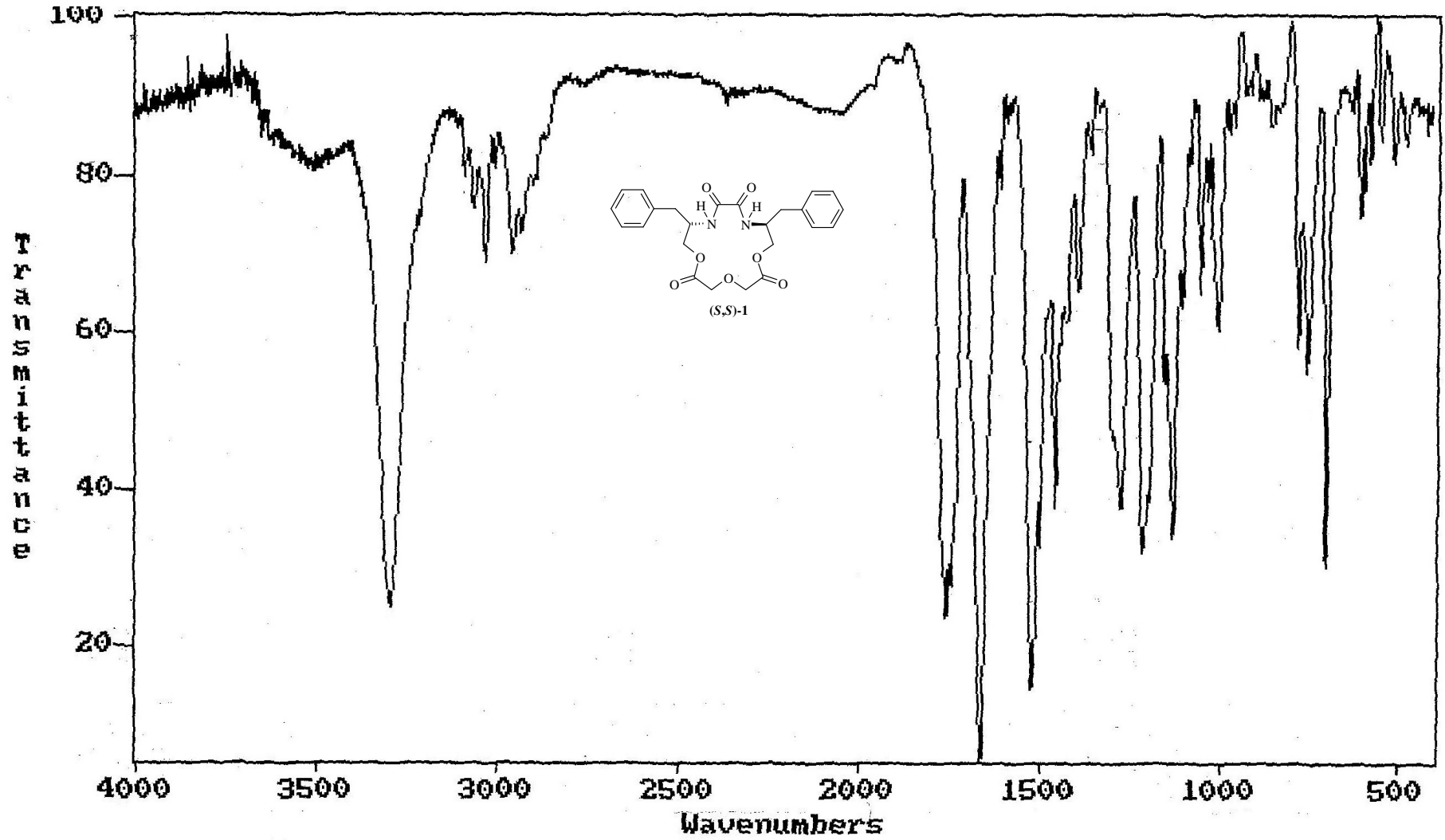
Konukçular arasında en yüksek bağlanma eğilimine sahip olduğu gözlenen (R)-konfigürasyonlu, etil yan zincirlere sahip konukçunun bağlanma kabiliyeti ile ilgili olarak, yaklaşık %57 ee’ye karşılık gelen 3.65 ERF ile (R)-konfigürasyonlu enantiyomer tercihen uygundur. Benzil yan zincirli konukçuyla kıyaslandığında, daha yüksek bağlanma eğilimi ve daha düşük ERF, metil-etil etkileşiminin metil-benzil etkileşiminden beklenene göre daha az güçlü olması gerçeğine yorumlanabilir. Bu sonuçla etil taşıyan konukçunun kompleksi, benzil taşıyandan daha kuvvetli olur. ERF’deki fark için de benzer biçimde bir açıklama yapılabilir. Bu, naftil halkası ile etil grubu arasındaki olumlu hidrofobik etkileşimlere yorumlanabilir. Bununla birlikte en kararlı kompleks için etil grubundaki NMR kaymaları bunun nedenini

açıklamada (*R*) konunun konsantrasyon değişimleriyle uyumluluk göstermemiştir. *iso*- ve *sec*-bütül grupları taşıyan konukçuların konuklara karşı nispeten düşük bağlanma yeteneği ve daha düşük ERF'sinin bu grupların yeterinden fazla hacimli gruplar olması gerçeğiyle açıklanabilir. Bu gruplarla konuktaki naftil grubu arasında elverişsiz bir sterik etkileşimin olması muhtemeldir.

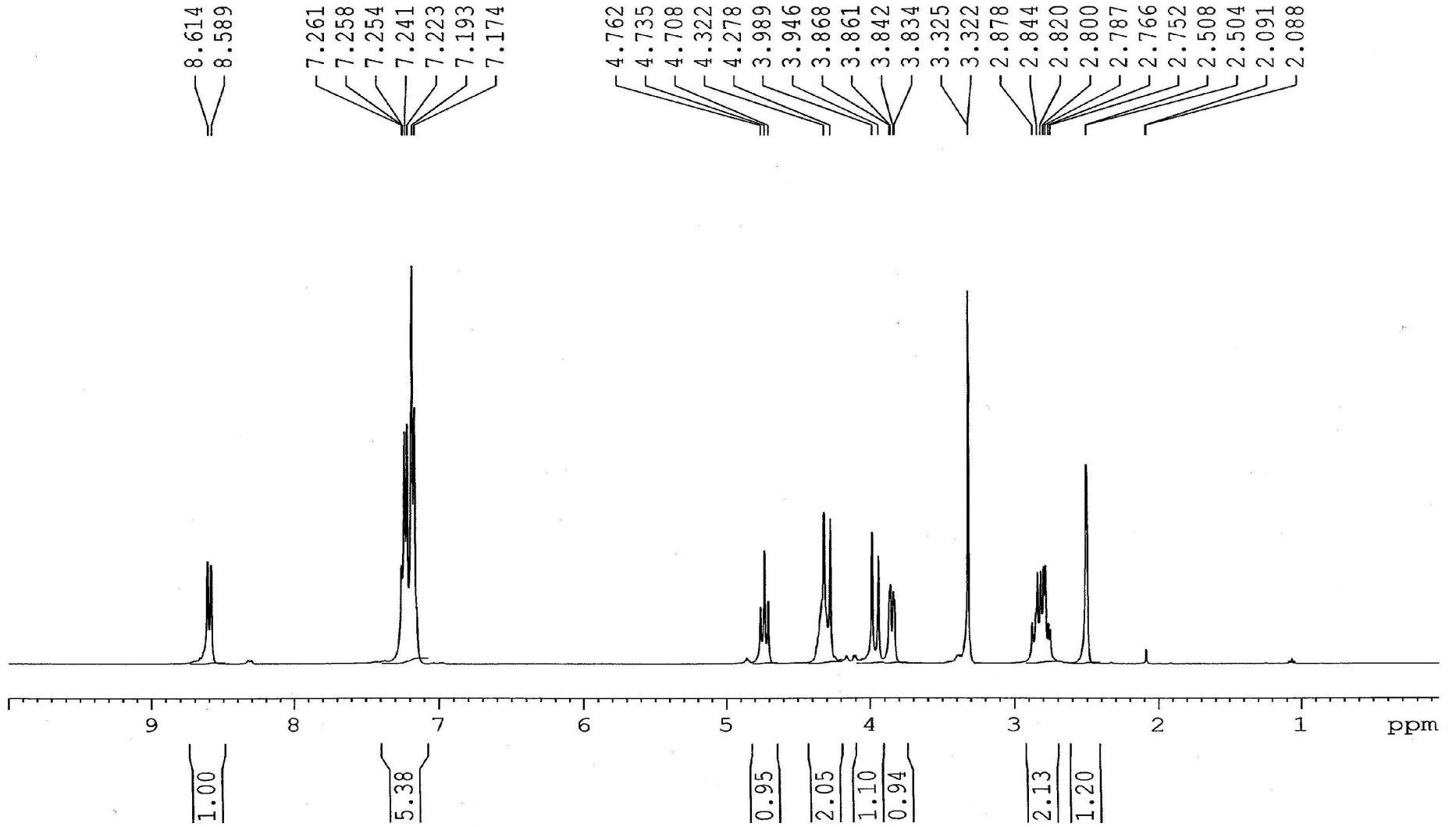
Bu çalışmada yüksek seyreltik ortam tekniğiyle diglikolikasitdiklorür ve kiral bis(aminoalkol)oksalanitlerden çıkılarak diamin-diester grupları içeren bir seri yeni makrosiklik ((*S,S*)-**1**, (*S,S*)-**2**, (*S,S*)-**3**, (*R,R*)-**1**) sentezlenmiştir. Bu makrosikliklerin primer alkil amonyum tuzlarına karşı enantiyomerik tanıma özellikleri ¹H NMR titrasyon tekniğiyle araştırılmıştır. 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 kiral tanıma için gerekli olan yüksek rijidite de sağlar.

Sonuç olarak, sentezlenen bu yeni amit ester işlevselli makrosikliklerin, yüksek bağlanma eğilimleri yanında, kiral amin tuzlarına karşı enantiyomerik ayırtedicilik gösterdikleri saptanmıştır.

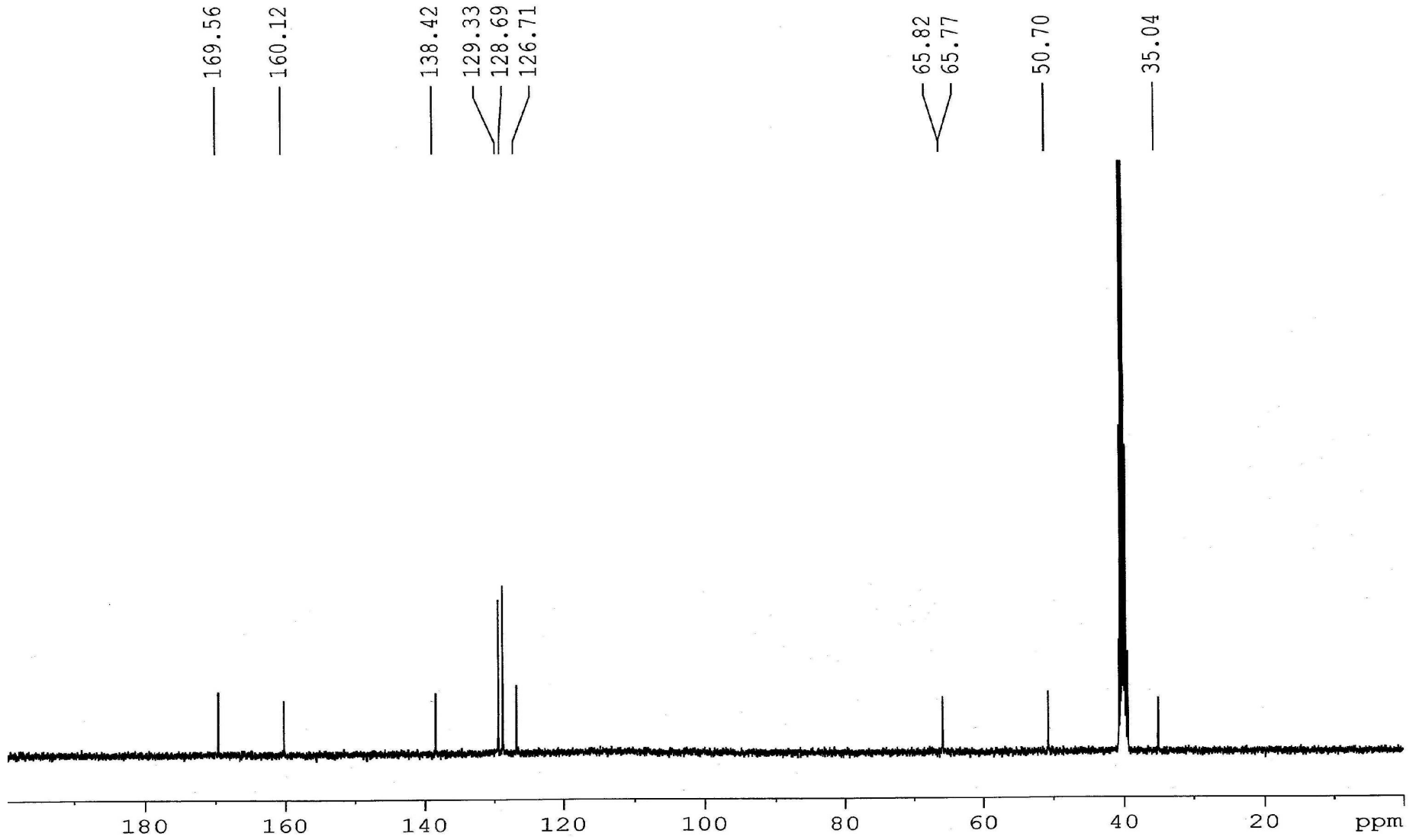
5.SPEKTRUMLAR



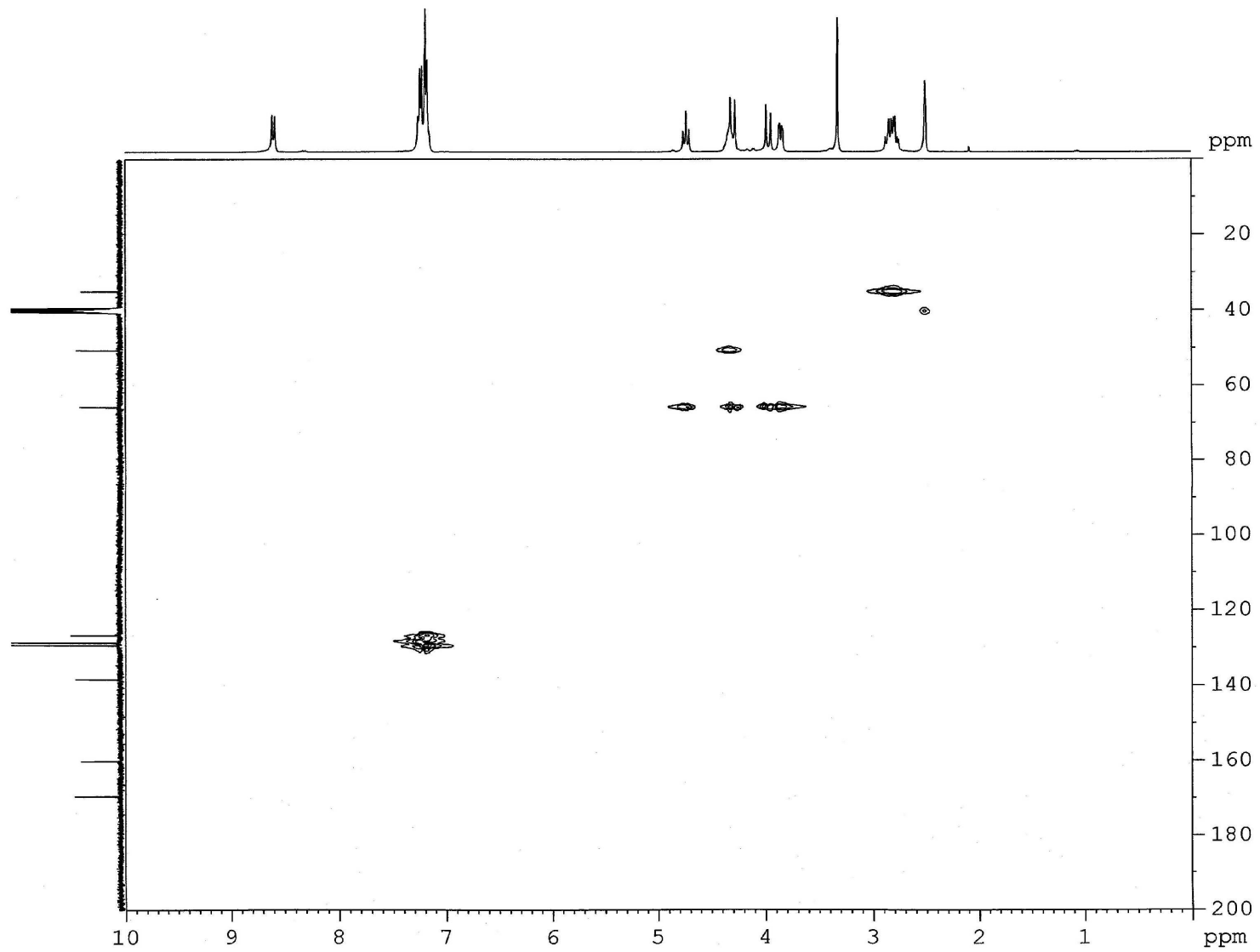
(S,S)-1 makrosikliğinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



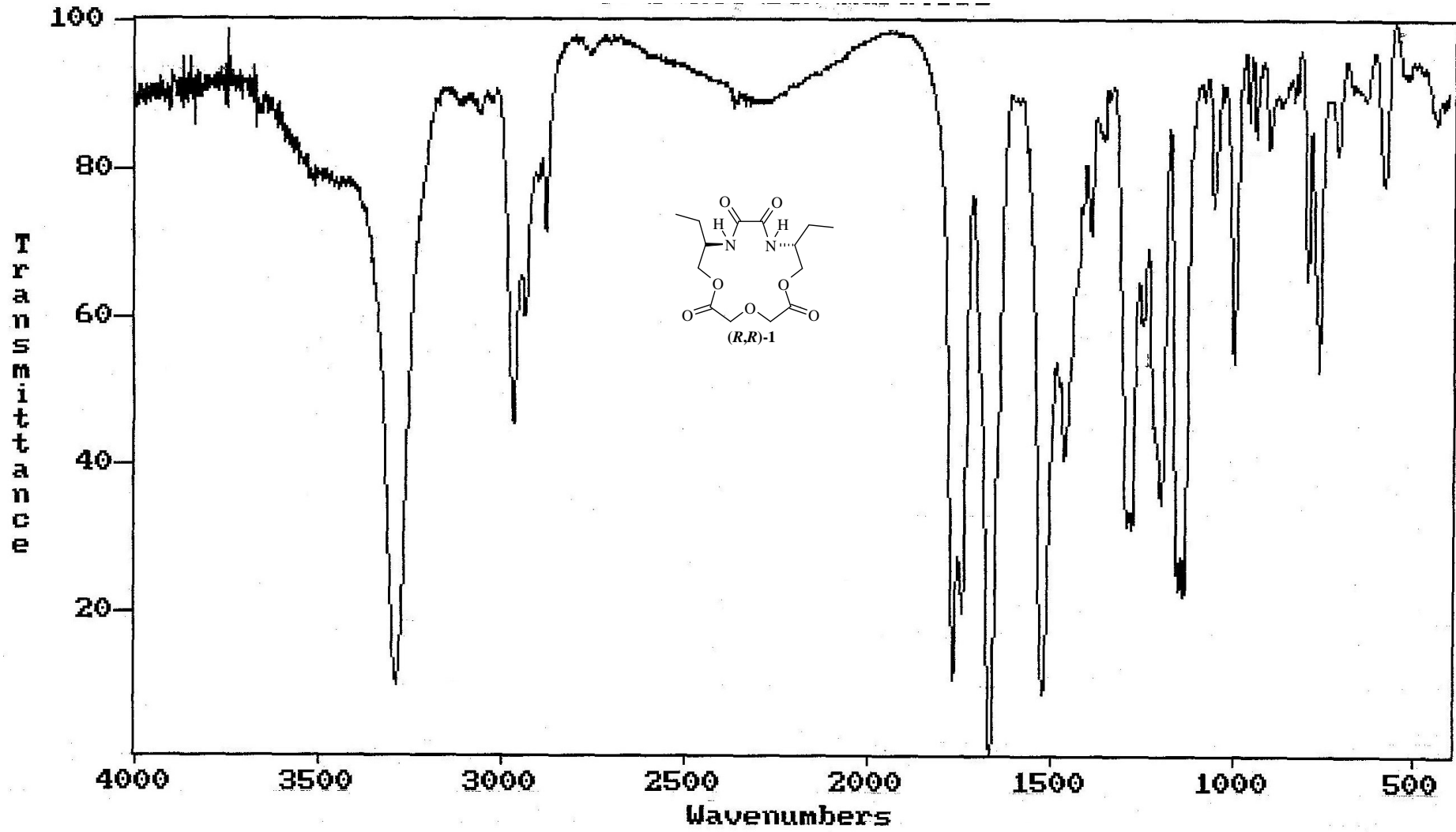
(S,S)-1 makrosikliğinin DMSO₆ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



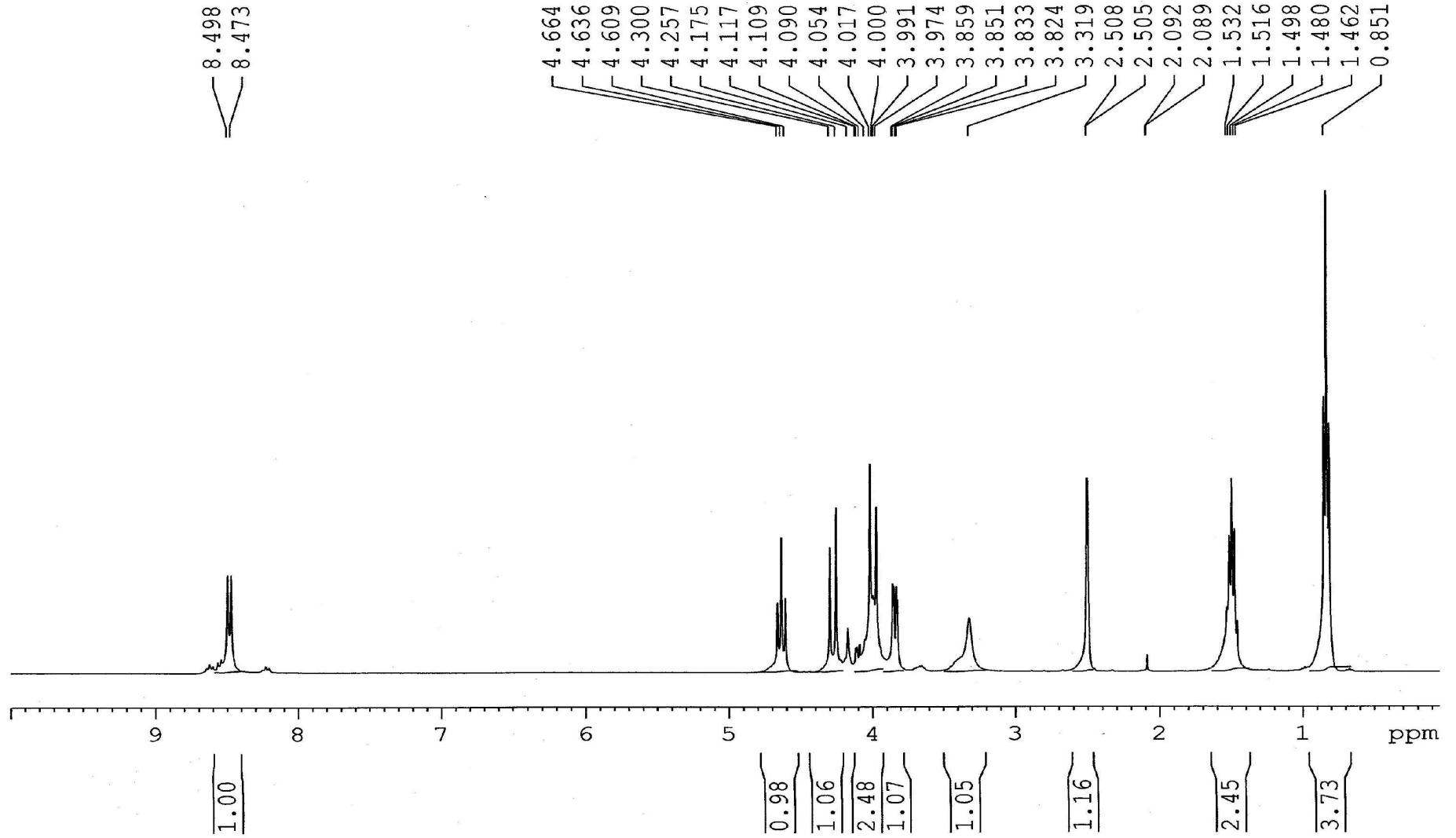
(S,S)-1 makrosikliğinin DMSO-d_6 içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



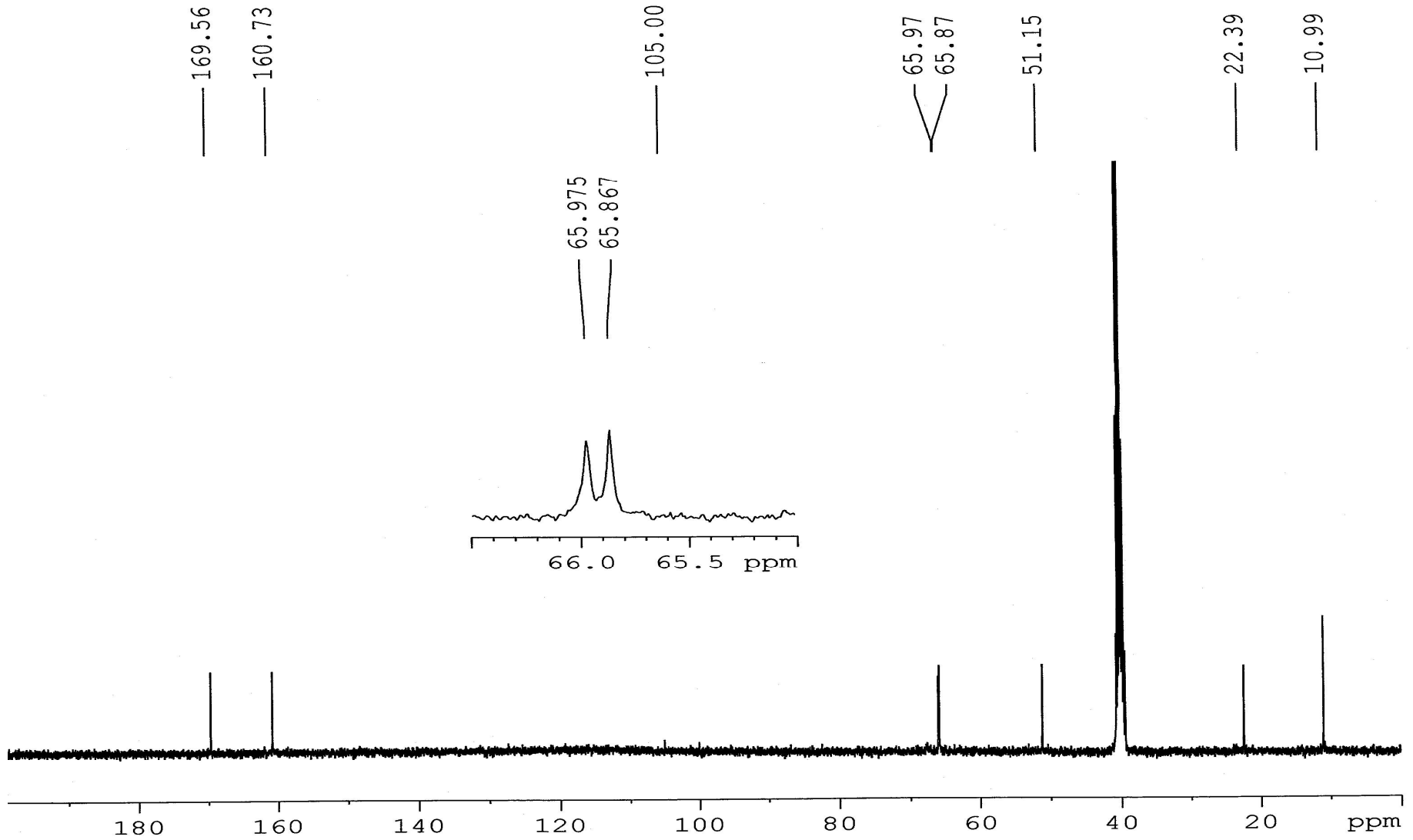
(S,S)-1 makrosikliĝinin ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



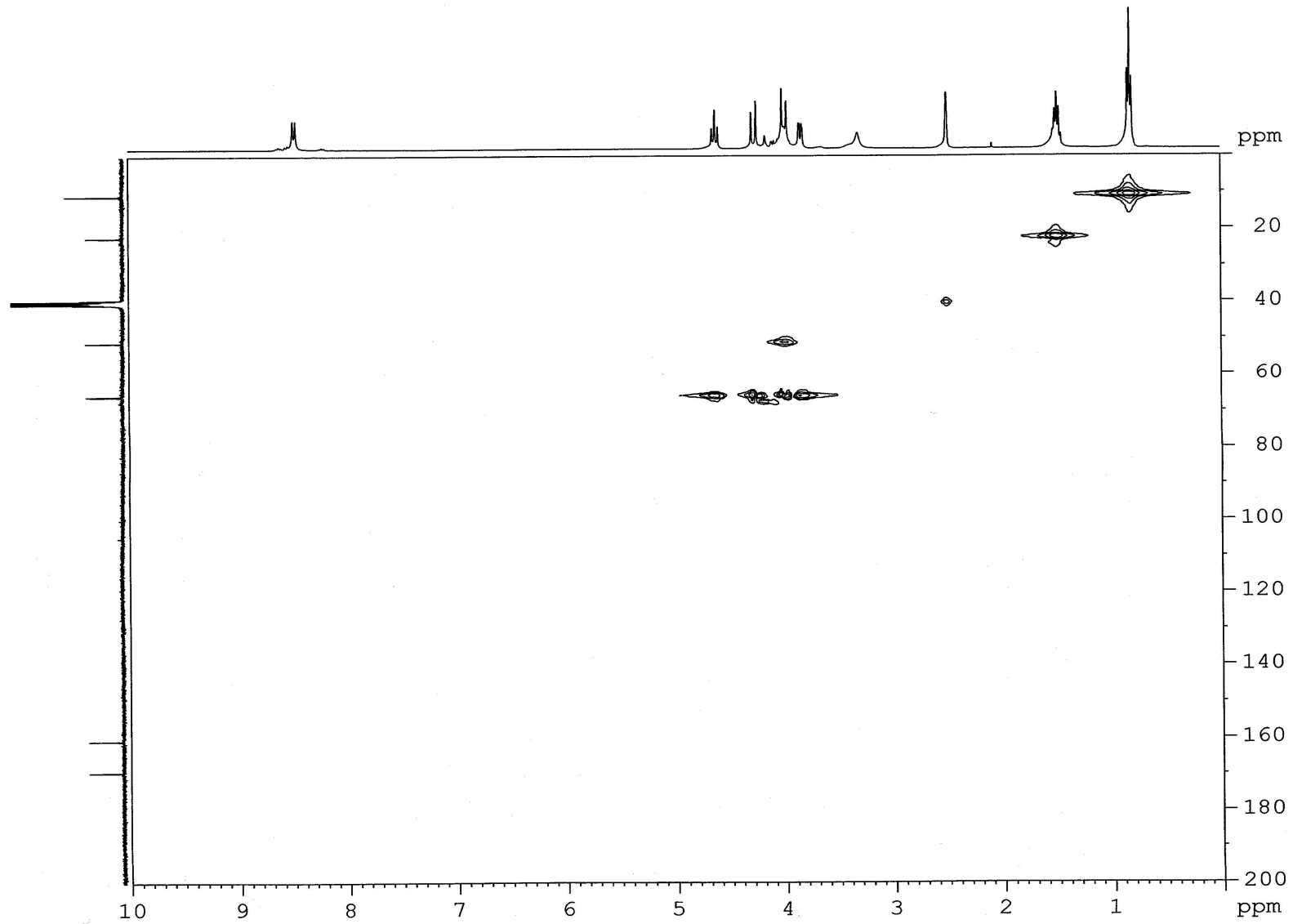
(R,R)-1 makrosikliğinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



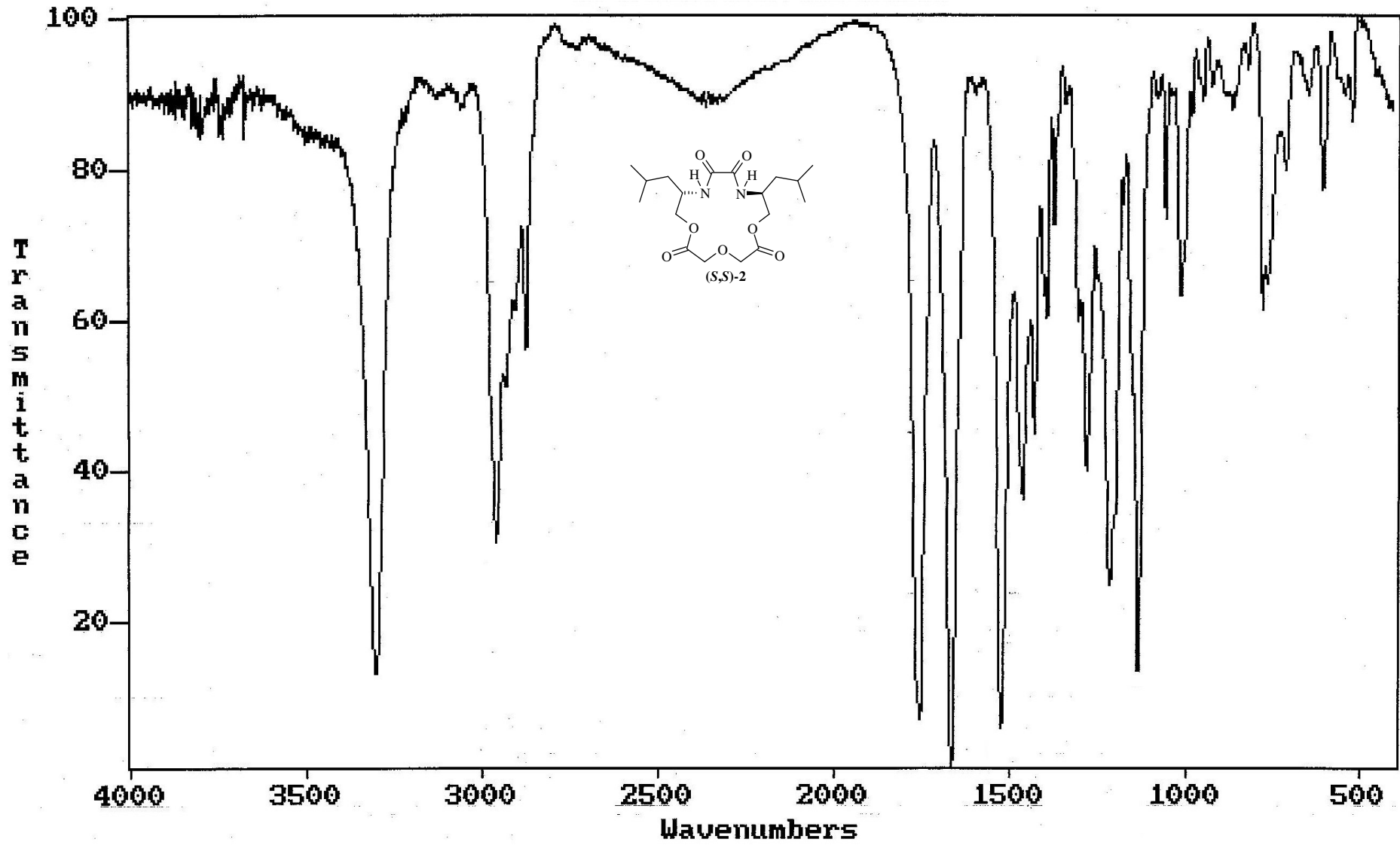
(R,R)-1 makrosikliğinin DMSO₆ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



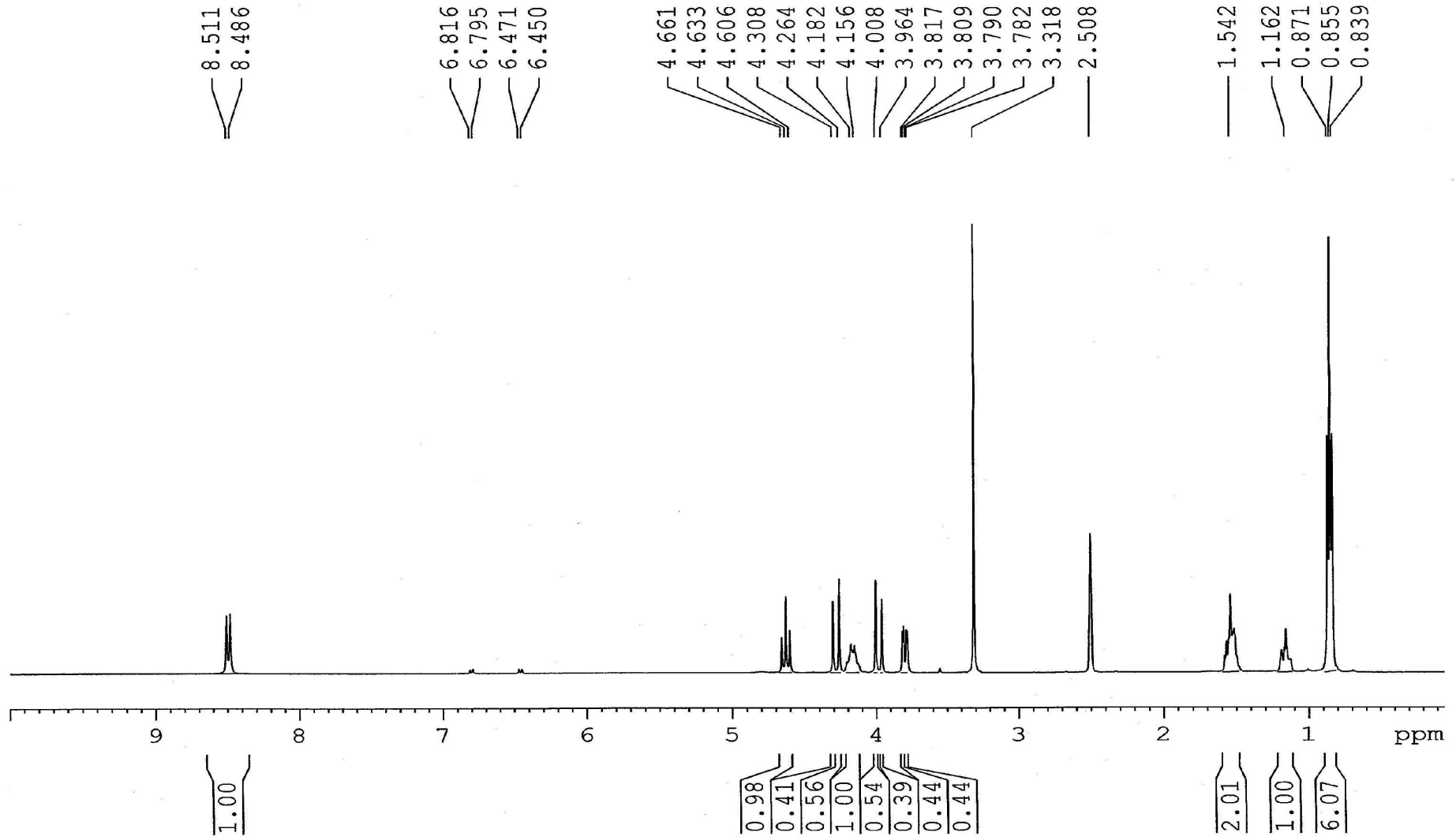
(R,R)-1 makrosikliğinin DMSO-d_6 içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



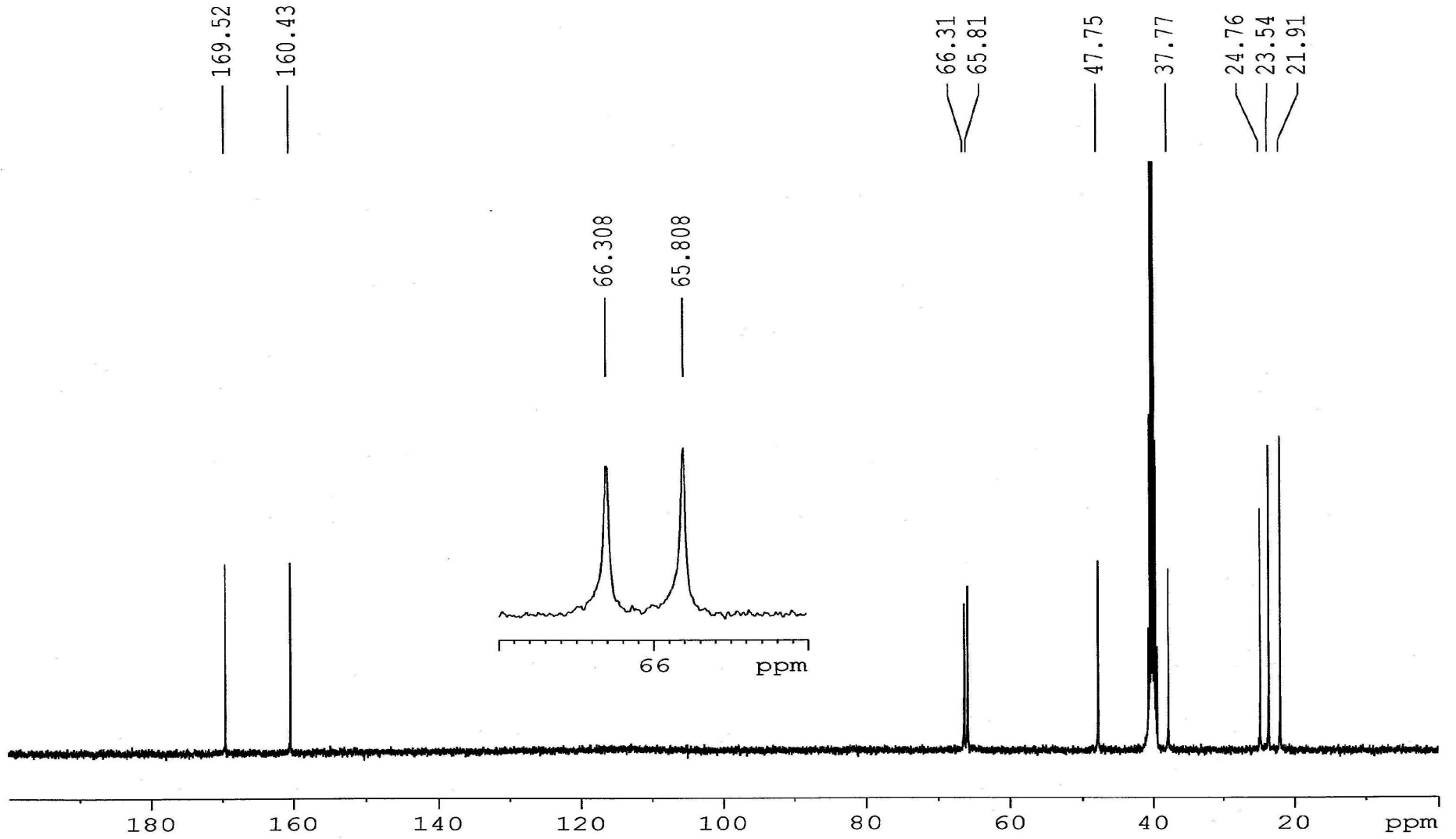
(R,R)-1 makrosiklignin ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



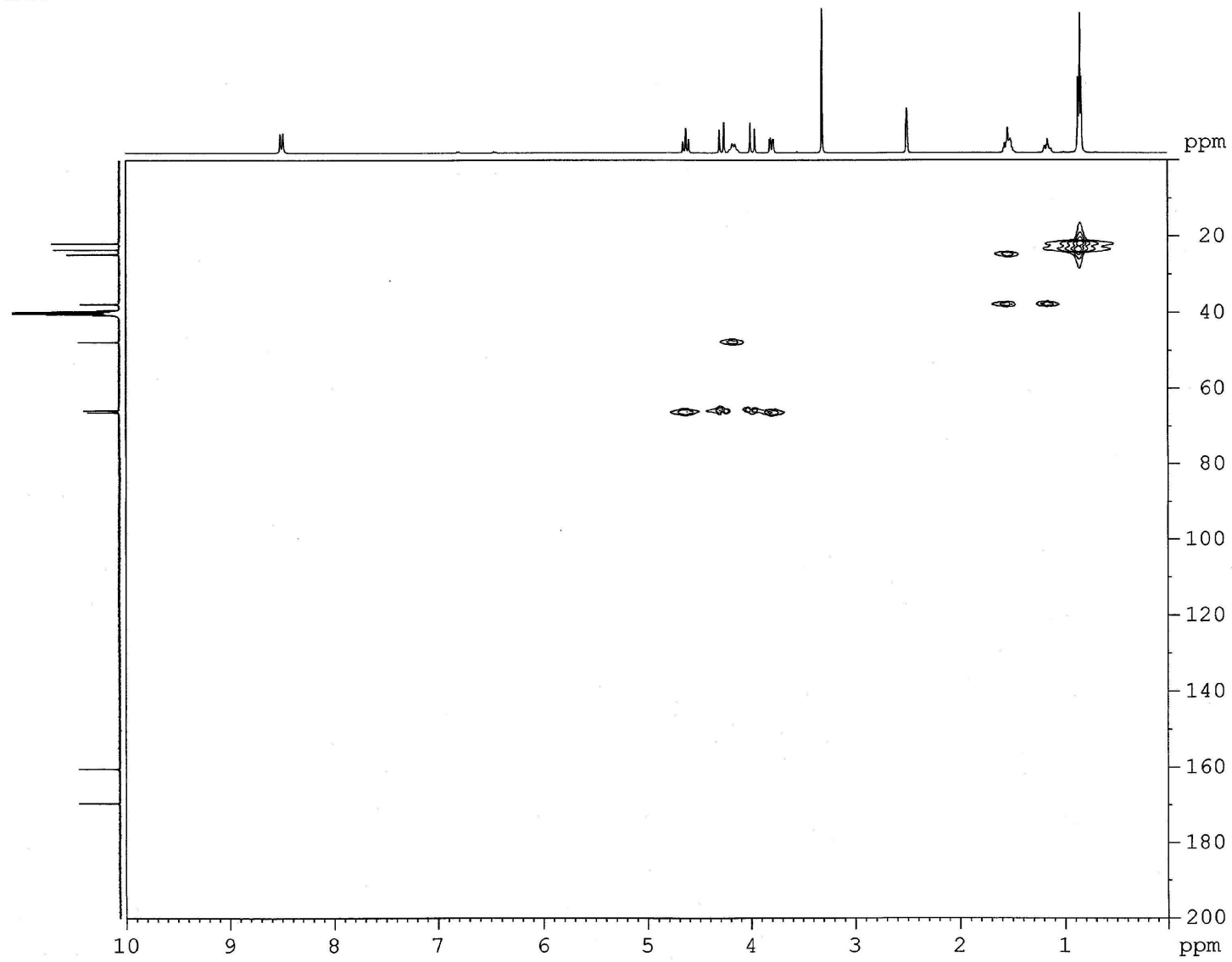
(S,S)-2 makrosikliğinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



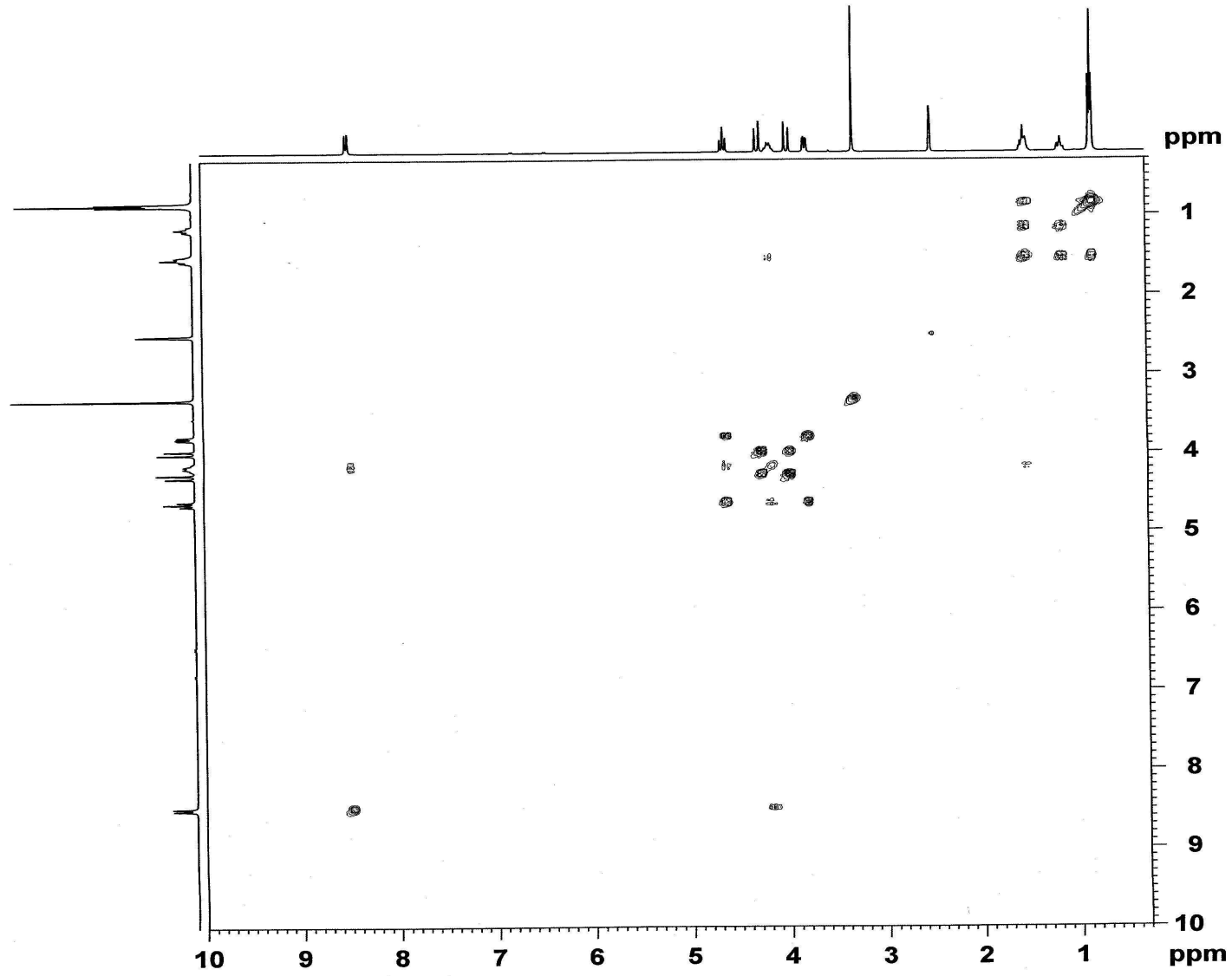
(S,S)-2 makrosikliğinin DMSO_d6 içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



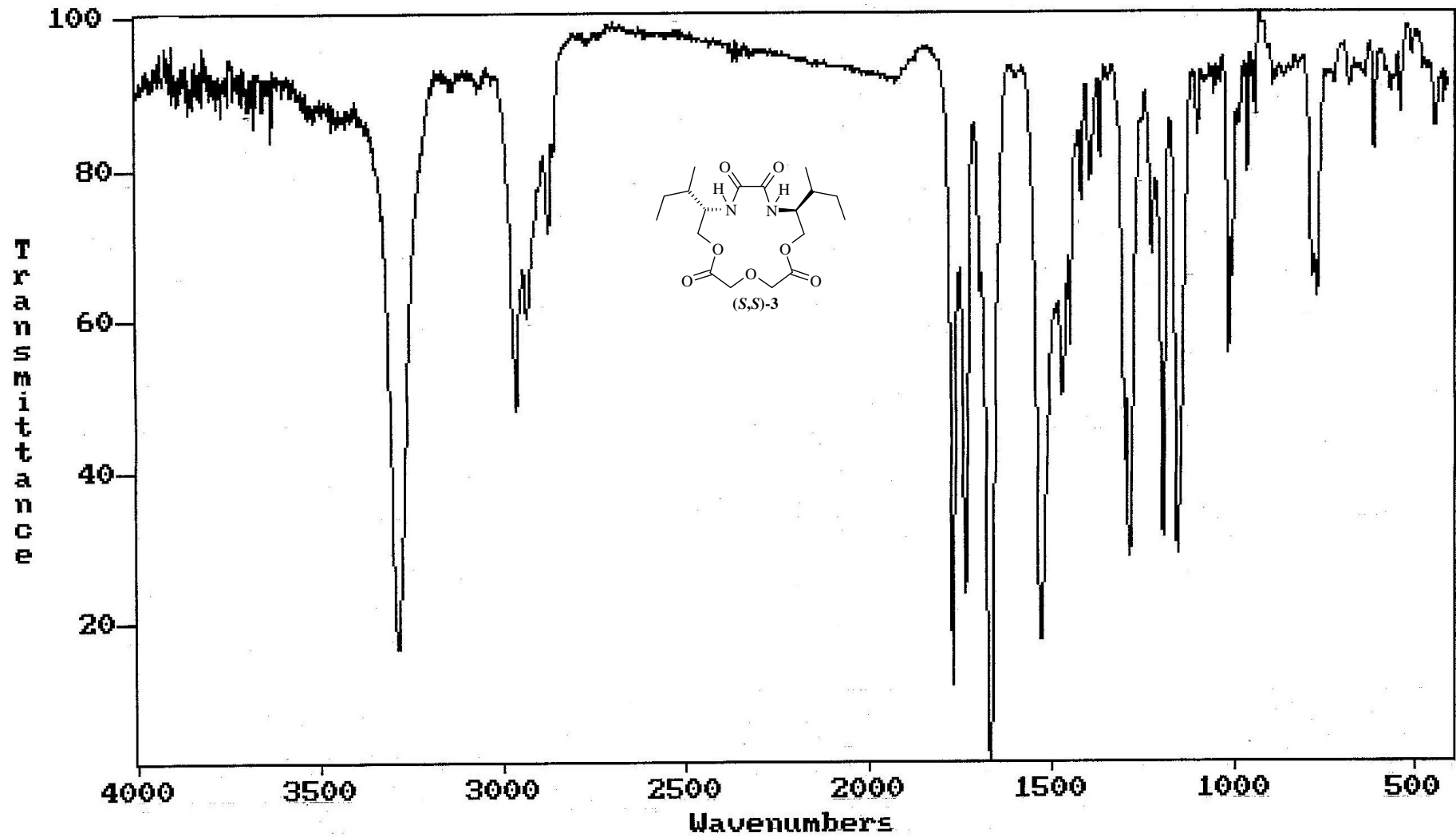
(S,S)-2 makrosikliğinin DMSO-d_6 içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ^{13}C NMR spektrumu



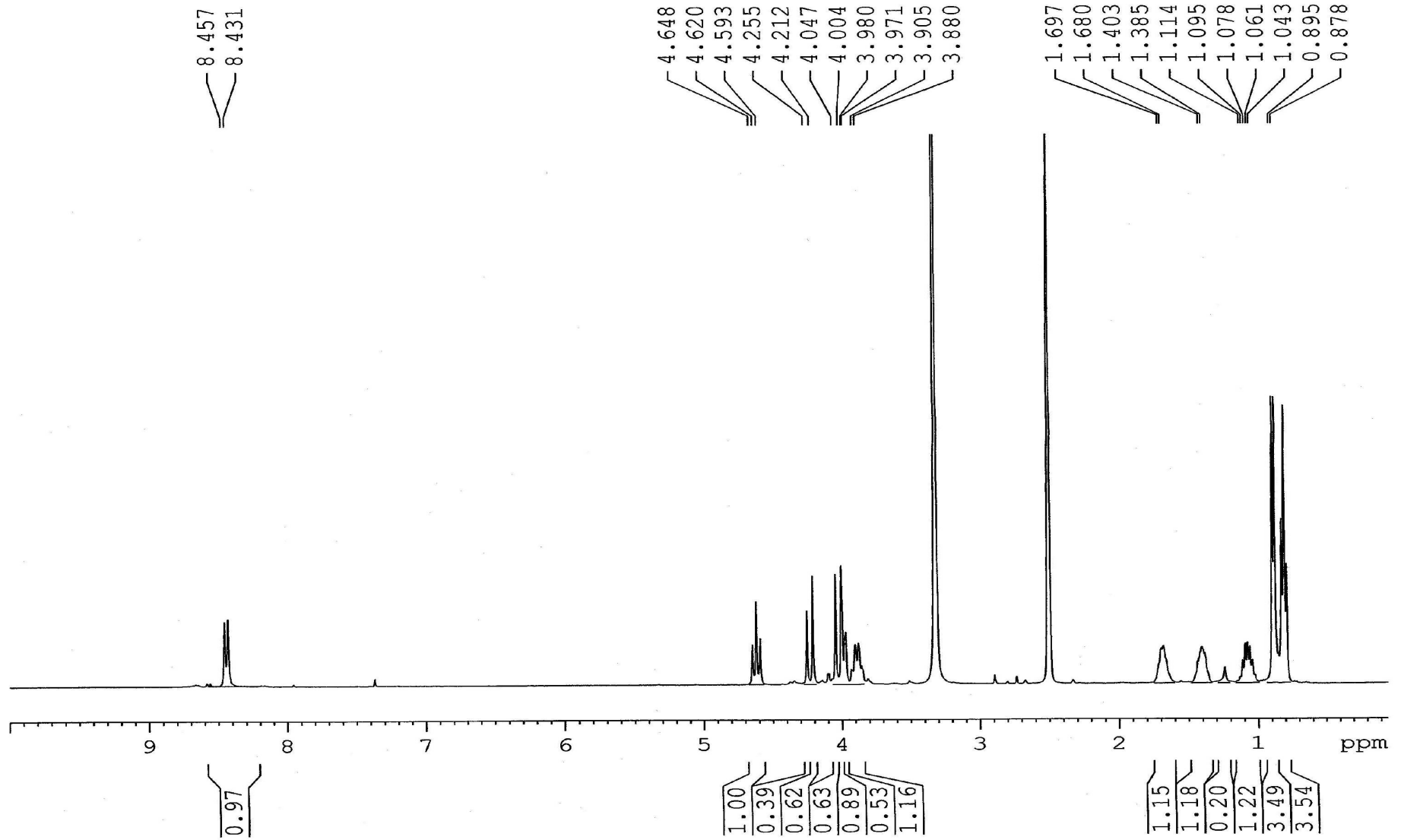
(S,S)-2 makrosikliğinin ^1H - ^{13}C HETCOR spektrumu



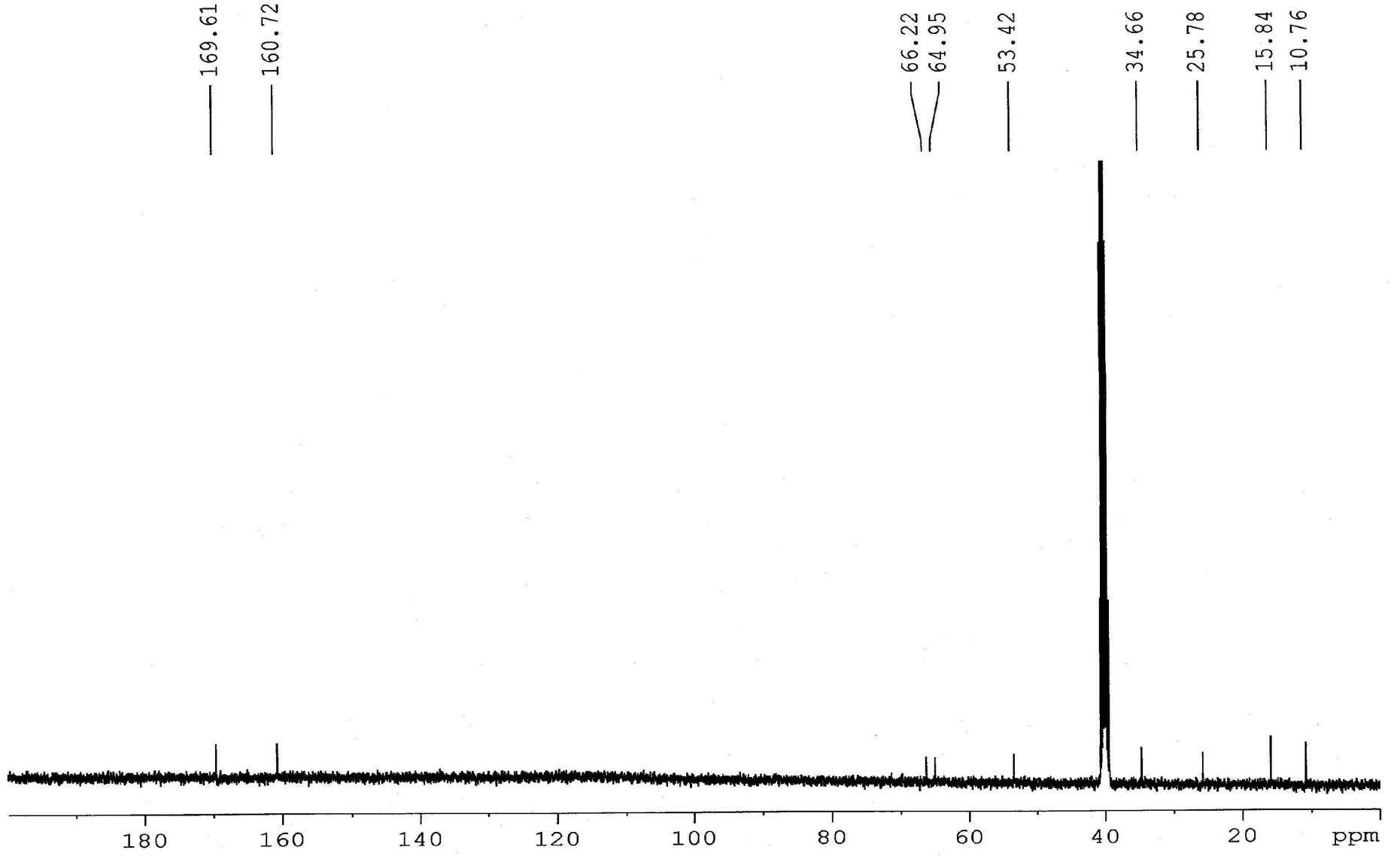
(S,S)-2 makrosikliğin ^1H - ^1H COSY spektrumu



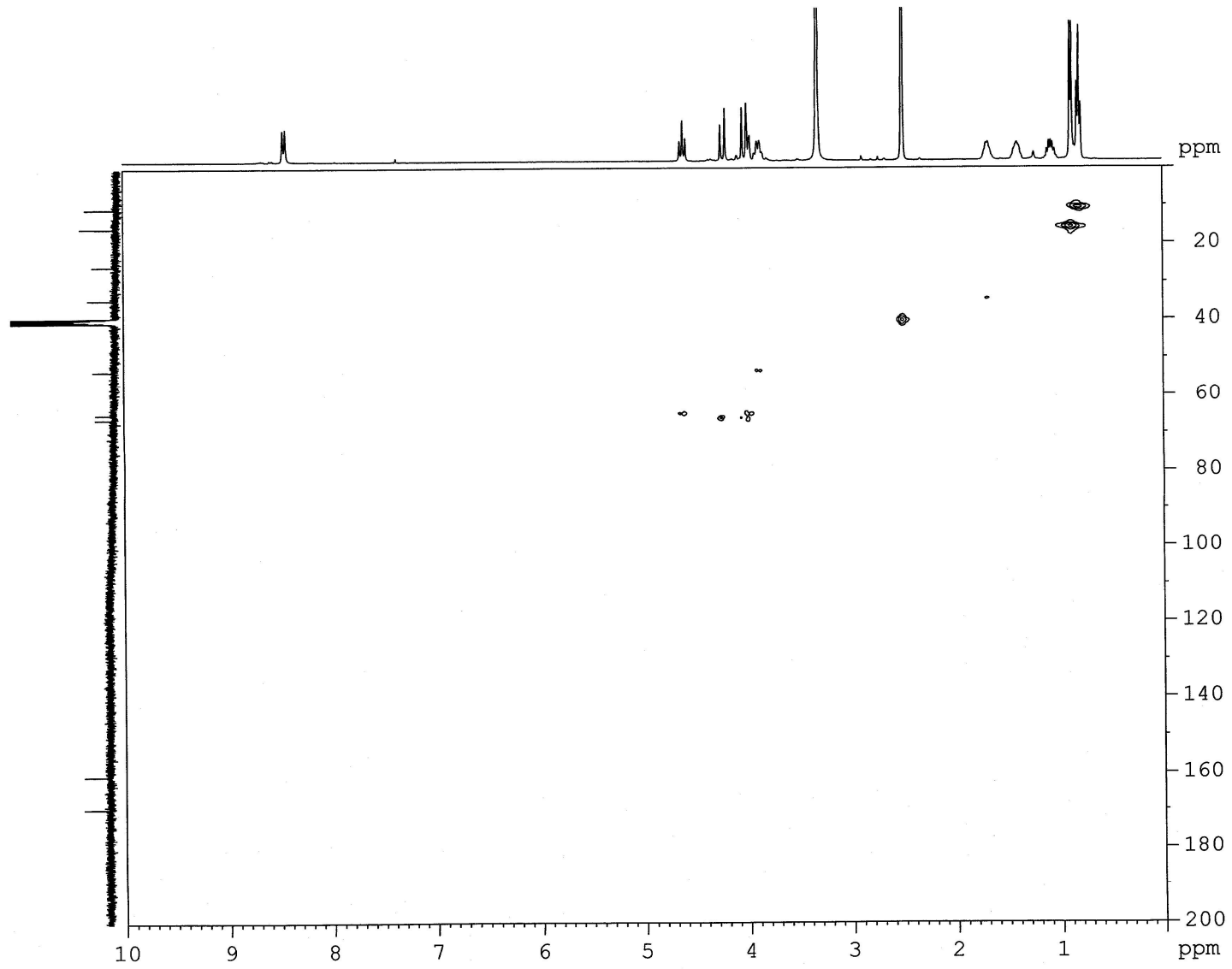
(S,S)-3 makrosikliğinin KBr pellet tekniği ile alınmış IR spektrumu



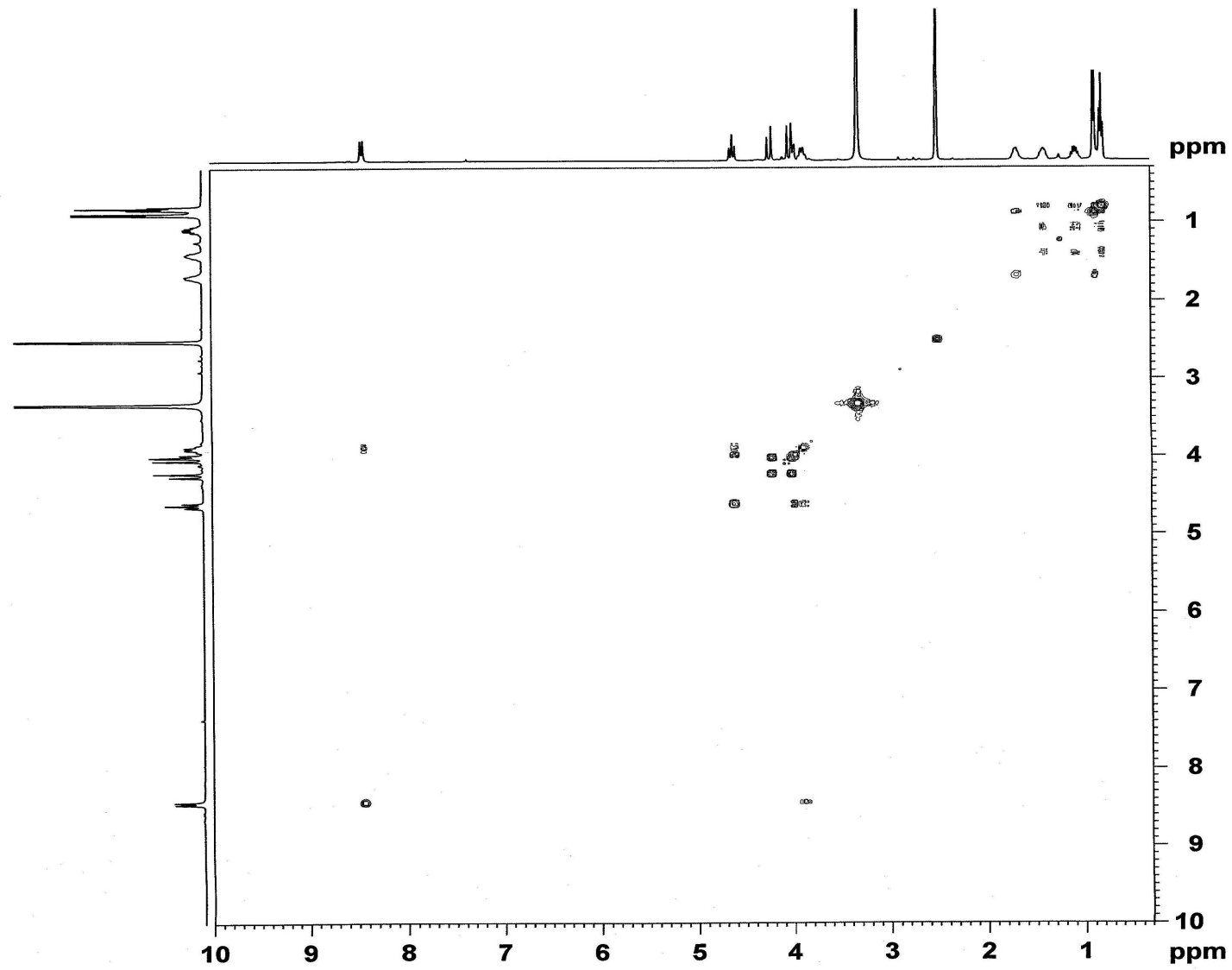
(S,S)-3 makrosikliğinin DMSO_d₆ içinde Bruker marka 400 MHz cihazla alınmış ¹H NMR spektrumu



(S,S)-3 makrosikliğinin DMSO₆ içinde Bruker marka 100 MHz cihazla alınmış ¹³C NMR spektrumu



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



(S,S)-3 makrosikliğinin ¹H-¹H COSY spektrumu

6. KAYNAKLAR

- 1- Joliey, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 3.
- 2- Lamb, J.D.; Izatt, R.M.; Swain, C.S.; Christensen, J.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 475.
- 3- Pedersen, C. J., 89, 7017 81967.
- 4- 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.
- 5- Curtis, W.D.; Laidler, D.A.; Stoddart, J.F.; Jones, G.H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 1756.
- 6- Lehn, J.M.; Sirlin, C. J., *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 949.
- 7- deVires, J.G.; Kellogg, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 101, 2759.
- 8- Prelog, V., *Pure App. Chem.*, **1978**, 50, 893.
- 9- Griffiths, D. W.; Bender, M.L., *Advan. Catal.*, **1973**, 23, 209.
- 10- Breslow, R., *Chem. Soc. Rev.*, 1972, 1, 533.
- 11- Bender, M.L.; Komiyama, M., "Cyclodextrin Chemistry," Springer-Verlag, Berlin, **1978**.
- 12- Wudl, F.; Gaeta, F., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1972, 107.
- 13- Kyba, E.P.; Siegel, M.G.; Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2691.
- 14- Moberg, C.; Warnmark, K., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3339-3344.
- 15- Lindoy, L.F., *The Chemistry of Macrocylic Ligand Complexes*; Cambridge University Pres: Cambridge, **1989**.
- 16- Jolley, S.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19.
- 17- Newkome, G.R.; Sauer, J.D.; Roper, J.M.; Hager, D.C., *Chem. Rev.* **1977**, 77, 513.
- 18- Vögtle, F.; Muller, W. M., *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 712.
- 19- Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F., *Chem. Ber.* **1978**, 111, 200.
- 20- (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.
- 21- Sigel, H.; Martin, R.B., *Chem. Rev.* **1982**, 82, 385.
- 22- Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Zamecka-Krakowiak, D.J., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 929.
- 23- Presented in part at the XIII International Conference on Organometallic Chemistry, Torino, **1988**.
- 24- (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.
- 25-** (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.
- 26-** Wright, M.E.; Svejda, S.A.; Jin, M.-J.; Peterson, M.A., *Organometallics* **1990**, 9, 136.
- 27-** Chang, S.K.; van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7640-7645.
- 28-** Cram, D.J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009. Lehn, J.M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
- 29-** (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.
- 30-** (a) Kelly, T.R.; Maguire, M.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6549. (b) Aarts, V.M.L.J.; van Staveren, C.J.; Grootenhuys, P.D.J.; van Eerden, J.; Kruise, 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.
- 31-** Chang, S.K.; Hamilton, A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6561.
- 32-** 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.
- 33-** Beer, P.D., *Chemical Sensors*; Edmons, T.E., Ed.; Blackie: London, **1988**; p 17.
- 34-** Using MacroModel version 2. We thank Professor W. C. Stil, Columbia University, for providing a copy of this program.

- 35-** (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.
- 36-** 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.
- 37-** 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.
- 38-** Bradshaw, J.S.; Thompson, P.K.; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M., J. Heterocycl. Chem. **1984**, 21, 897.
- 39-** 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.
- 40-** 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.
- 41-** Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., J. Org. Chem. **1991**, 56, 3330.
- 42-** Li, Y.; Echegoyen, L.; Martinez-Diaz, M.V.; Mendozaa, J.; Torres, T., J. Org. Chem. **1991**, 56, 4193.
- 43-** 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.
- 44-** Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, S.L.; Izatt, R.M., J. Incl. Phenom., **1992**, 12, 275.
- 45-** 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.
- 46-** 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.
- 47-** Dudler, V.; Lindoy, L.F.; Sallin, D.; Schlaepfer, C.W., Aust. J. Chem. Soc. **1987**, 40, 1557.
- 48-** Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Hoffman, D.H.; Cram, D.J., J. Am. Chem. Soc. **1978**, 100, 4569.
- 49-** Weber, E.; Vögtle, F., Chem. Ber. **1976**, 109, 1803.

- 50-** Mihura, I.V.; Formanovskii, A.A., *Khim. Geterosikl. Soedin.* **1989**, 1559.
- 51-** 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.
- 52-** 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.
- 53-** Luning, U., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 949.
- 54-** Chadwick, D.J.; Cliffe, I.A.; Sutherland, I.O.; Newton, R.F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 992.
- 55-** Chadwick, D.J.; Cliffe, I.A.; Sutherland, I.O.; Newton, R.F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1984**, 1707.
- 56-** Pietraszkiewicz, H.; Stoddard, J.F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* **1985**, 1559.
- 57-** Kumar, S.; Hundal, M.S.; Kaur, N.; Singh, R.; Singh, H., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7819-7825.
- 58-** (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.; Taret, 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.
- 59-** (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.
- 60-** Constable, E. C. In *Metals and Ligand Reativity*, VCH Publishers: New York, **1996**; p 66.
- 61-** 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.
- 62-** (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.
- 63-** (a) Bryant, L.H.; Lachgar, A.; Jackels, S.C., *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 4230; (b) Kim, W.D.; Hrnecir, D.C.; Kiefer, G.E.; Sherry, A.D., *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 2225; (c) *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 485.
- 64-** (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.
- 65-** 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. Heterocyclic 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.
- 66-** Wu, G.; Jiang, W.; Lamb, J.D.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6358.
- 67-** 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.
- 68-** Kou, F.P.; Zhu, S.R.; Lin, H.K.; Ma, K.; Chen, Y.T., *Polyhedron* Vol. 16, No. 4 pp. 741-747.
- 69-** Hathaway, B.J., *Comprehensive Coordination Chemistry* (Edited by G. Wilkinson), **1987**, Vol. 5, p. 533. Pergamon Press, Oxford.
- 70-** 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.
- 71-** Rosokha, S.V.; Lampeka, Y.D., *Tero. Eksp. Khim. (Russ. Ed)* **1988**, 24, 577.
- 72-** (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.

- 73- 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.
- 74- 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.
- 75- 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.
- 76- Lin, H.K.; Zhu, S.R.; Gu, Z.X.; Chen, Y.T., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 1879
- 77- Luo, Q.H.; Zhu, S.R.; Shen, M.C., *Huaxue Xuebao* **1994**, 52, 699.
- 78- Gryko, D.T.; Piatek, P.; Jurczak, J., *Tetrahedron* **1997**, Vol. 53, No. 23, pp. 7957-7966.
- 79- Sutherland, J.O., *ChemSocRev.* **1986**, 15, 63-91.
- 80- Jurczak J.; Gryko, D.T., *Organic Synthesis at High Pressure. In Chemistry under Extreme or Non Classical Conditions; van Eldik, R.; Hubbard, C.D., Eds.; John Wiley & Sons, Inc. and Spektrum Akademischer Verlag: New York, Heidelberg, 1997; pp. 163-188.*
- 81- Gokel G.W.; Korzeniowski, S.H., *Macrocyclic Polyether Synthesis* Springer, Berlin, **1982**.
- 82- Krakowiak, K.E.; Bradshaw, J.S.; Zamecka-Krakowiak, D.J., *Chem Rev.* **1989**, 89, 929-972.
- 83- Jurczak, J.; Ostaszewski, R.J., *Coord Chem.* **1992**, 27, 201-214.
- 84- Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2885-2888.
- 85- Kulstad, S.; Malmsten, L.A., *Acta Chim Scand* **1970**, B33,469-474.
- 86- Jurczak, J.; Pietraszkiewicz, M., *Topics Curt. Chem.* **1985**, 130, 183-204.
- 87- Jurczak J.; Kasprzyk, S.; Salafiski, P.; Stankiewicz, T., *Z. Chem. Soc.. Chem. Commun.* **1991**, 956-957.
- 88- Jurczak, J.; Kasprzyk, S.; Salafiski, P.; Stankiewicz, T., *High Press. Res.* **1992**, 11, 139-143.
- 89- Jurczak, J.; Stankiewicz, T.; Salafiski, P.; Kasprzyk, S.; Lipkowski, P., *Tetrahedron* **1993**, 49, 1478-1488.
- 90- Helgeson, R.C.; Tarnowski, T.L.; Timko, J.M.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6411-6418.
- 91- Nakashima, K.; Nagaoka, Y.; Nakatsuji, S.; Kaneda, T.; Tanigawa, I.; Hirose, K.; Misume, S.; Akiyama, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3219-3223.
- 92- Choi, H.J.; Kwak, M.O.; Kim, J.M., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 35, 6217-6220.
- 93- (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.
- 94-** 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.
- 95-** 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.
- 96-** Olsher, U.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 137.
- 97-** 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.
- 98-** (a) Lehn, J.-M., *Struct. Bond* **1973**, 16, 1. (b) Simon, W.; Morf, W.E.; Meier, P.C., *Struct. Bond* **1973**, 16, 113.
- 99-** Hu, K.; Bradshaw, J.S.; Dalley, N.K.; Krakowiak, K.E.; Wu, N.; Lee, M.L., *J. Heterocyclic Chem.*, 36, 381 (199).
- 100-** Schreier, P.; Bernreuther A.; Huffer, M., *Analysis of Chiral Organic Molecules*, Walter de Gruyter, New York, **1995**.
- 101-** Ahuja, S., *Chiral Separations: Applications and Technology*, American Chemical Society, Washington, D. C., **1997**.
- 102-** Lough, W.J., *Chiral Liquid Chromatography*, Chapman and Hall, Inc., New York, **1989**.
- 103-** Stevenson, D.; Wilson, I.D., *Recent Advances in Chiral Separations*. Plenum Press, New York, **1989**.
- 104-** 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**.
- 105-** Pirkle W.H., Pochapsky, T.C., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 347.
- 106-** (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.
- 107-** (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.

- 108-** Gargaro, G.; Gasparrini, F.; Misiti, D.; Palmieri, G.; Pierini M.; Villani, C., *Chromatographia*, **1987**, 24, 505.
- 109-** Gasparrini, F.; Misiti, D., Villani, C., *Chirality*, **1992**, 4, 447.
- 110-** Bettoni, G.; Ferorelli, S.; Loiodice, F.; Tangari, N.; Tortorella, V.; Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C., *Chirality*, 1992, 4, 193.
- 111-** Gasparrini, F.; Misiti, D., Villani, C.; La Torre, F., *J. Chromatogr.*, **1991**, 539, 25.
- 112-** Yoon S.S.; Stil, W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 823.
- 113-** Tejada, A.; Olivia, A.I.; Simon, L.; Grande, M.; Caballero, M.C.; Moran, J.R., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4563-4566.
- 114-** (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.
- 115-** (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.
- 116-** 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).
- 117-** Raposo, C.; Perez, N.; Almaraz, M.; Mussons, M.L.; Caballero, M.C.; Moran, J.R., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3255-3258.
- 118-** Whitlock, B.J.; Whitlock, H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3910.
- 119-** (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.

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

121- 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.

122- 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.

123- 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.

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

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

126- 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.

127- Nelson, J.; McKee, V.; Morgan, G., in: Karlin, K.D. (Ed.), *Progress in Inorganic Chemistry*, **1998**, vol. 47, Interscience/Wiley, New York, p. 167.

128- Inoue, M.B.; Velazquez, E.F.; Inoue, M.; Fernando, Q., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 2, 2113.

129- Inoue, M.B.; Medrano, F.; Inoue, M.; Raitsimring, A.; Fernando, Q., *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2335.

130- Inoue, M.B.; Velazquez, E.F.; Medrano, F.; Ochoa, K.L.; Galvez, J.C.; Inoue, M.; Fernando, Q., *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 4070.

131- Achmatowicz, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 111-119.

132- Busch, D. H. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 392-400.

133- (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.

- 134-** 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.
- 135-** 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.
- 136-** 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.
- 137-** (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.
- 138-** (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.
- 139-** Tascadda, P.; Dunach, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 43–44.
- 140-** Olivero, S.; Clinet, J. C.; Dunach, E., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4429–4432.
- 141-** Wagler, T. R.; Burrows, C. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 277–278.
- 142-** Ito, H.; Fujita, J.; Torumi, K.; Ito, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2988–2994.
- 143-** Miyamura, K.; Hata, K.; Makimo, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 1127–1132.
- 144-** Achmatowicz, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5967–5970.
- 145-** Gao, M.Z.; Gao, J.; Xu, Z.L.; Zingaro, R.A., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5001–5003.
- 146-** Roxburgh, C. J., *Tetrahedron* **1995**, 51, 9767.
- 147-** Frensch, V. K.; Vogtle, F., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 2573.
- 148-** Kuroda, T.; Imashiro, R.; Seki, M., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4213.
- 149-** Nicolaou, K. C., *Tetrahedron* **1977**, 33, 683.
- 150-** Mansuri, M. M.; Paterson, I., *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569.
- 151-** Kumar, S.; Singh, R.; Singh, H., *Bioorg. Medicinal Chem. Lett.* **1993**, 3, 363.
- 152-** Kumar, S.; Hundal, M. S.; Kaur, N.; Singh, R.; Singh, H., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9543.

- 153-** Kumar, S.; Hundal, M. S.; Hundal, G.; Kaur, N.; Singh, H., *Tetrahedron* **1997**, 53, 10841.
- 154-** Chen, X.; Du, D.M.; Hua, W.T., *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 999-1007.
- 155-** Lehn, J.M., *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1990**,29, 1304.
- 156-** (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.
- 157-** Zhao, H. W.; Hua, W. T., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2933–2938.
- 158.** Bhattacharyya, T.; Nilsson, U. J., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2873–2875.
- 159-** (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.
- 160-** Ranganathan, D.; Haridas, V.; Gilardi, R.; Karle, I. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10793–10800.
- 161-** Ibrahim, Y. A.; Behbehani, H.; Ibrahim, M. R. ; Mahlas, R. N., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7273-7282.
- 162-** Goodall, M.; Kelly, P. M.; Parker, D.; Gloe, K.; Stephan, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 59–69.
- 163-** (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.
- 164-** (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.
- 165-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426–5427.
- 166-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324–7325.
- 167-** Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856–9857.
- 168-** Fu, G. C.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3800–3801.
- 169-** Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C., *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446–552.
- 170-** Xu, Z.; Johannes, C. W.; Salman, S. S.; Hoyveda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10926–10927.
- 171-** Clark, J. S.; Kettle, J. G., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 123–126. 11. Furstner, A.; Langemann, K., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943.
- 172-** Furstner, A.; Langemann, K., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943.
- 173-** König, B.; Horn, C. *Synlett* **1996**, 1013–1014. 13.
- 174-** Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606–9614.
- 175-** 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.
- 176-** Nicolau, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Yang, Z., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 2399–2401.
- 177-** Furstner, A.; Langemann, K., *Synthesis* **1997**, 792–803. 17.
- 178-** Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- 179-** (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.

- 180-** Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M., J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 3875–3886.
- 181-** Schwab, P. E.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W., J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 100–110.
- 182-** (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.
- 183-** Kidd, T. J.; Leigh, D. A.; Wilson, A. J., J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 1599–1600.
- 184-** Olefin Metathesis Issue. Advanced Synthesis & Catalysis; Furstner, A., Grubbs, R. H., Schrock, R. R., Eds.; **2002**; pp 1615–4150.
- 185-** Swamy, S. J.; Veerapratap, B.; Nagaraju, D.; Suresh, K.; Someshwar, P., Tetrahedron, **2003**, 59, 10093-10096.
- 186-** Black, D. St. C.; Bos Vanderzalm, C. H.; Wong, L. C. H., Aust. J. Chem. **1979**, 32, 2303–2311.
- 187-** Green, M.; Smith, J.; Taskar, P. A., Inorg. Chim. Acta **1971**, 5, 17.
- 188-** Black, D. St. C.; Hartshorn, E. B., Aust. J. Chem. **1977**, 30, 2493–2514.
- 189-** Taskar, P. A.; Fleischer, E. B., J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 7072–7077.
- 190-** Swamy, S. J.; Suresh, K.; Someshwar, P.; Nagaraju, D. Synth. Commun. **2003**, Communicated, No. 10-0400.
- 191-** Du, C.P.; You, J.S.; Yu, X.Q., Liu, C.L., Lan, J.B., Xie, R.G., Tetrahedron Asymmetry, **2003**, 14, 3651-3656.
- 192-** (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.
- 193-** Webb, T. H.; Wilcox, C. S., Chem. Soc. Rev. **1993**, 22, 383.
- 194-** (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.
- 195-** (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.

196- (a) Maletic, M.; Wennemers, H.; McDonald, D. Q., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1490;

197- (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.

198- You, J.-S.; Yu, X.-Q.; Liu, C.-L.; Xie, R.-G., *Synth. Commun.* **1999**, 14, p. 2447.

199- You, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhang, G.-L.; Xiang, Q.-X.; Lan, J.-B.; Xie, R.-G., *Chem. Commun.* **2001**, p. 1816.

200- (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.

201- (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.

202- Chmielewski, M.; Szumna, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8699-8703.

203- Szumna, A.; Jurczak, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 21, 4031-4040.

204- Chmielewski, M.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6007-6010.

205- Szumna, A.; Gryko, D. T.; Jurczak, J., *Heterocycles* **2002**, 56, 361-368.

206- Chmielewski, M.; Jurczak, J., *Chemistry a European Journal*, **2006**, 12, 7652-7667.

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

- 231-** 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.
- 232-** Aguilar, J.A.; Clifford, T.; Danby, A.; Llinares, J.M.; Mason, S.; Garcia-Espana, E.; Bowman-James, K., **2001**, 12, 405.
- 233-** Bondy, C.R.; Loeb, S.J., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 77.
- 234-** Toğrul, M., *Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E.*, **2001**.
- 235-** Goldberg, I.; *Inclusion Compounds*; Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D., Eds. Academic Press:London, **1984**, Vol.2, Chapter 9.
- 236-** Izatt, R.M.; Lamb, J.D.; Izatt, N.E.; Rossiter, Jr., B.E.; Christensen, J.J., *J Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6273.
- 237-** Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1721.
- 238-** Behr, J.P.; Lehn, J.M.; Vierling, P., *Helv. Chim.Acta*, **1982**, 65, 1853.
- 239-** Timko, J.M.; Moore, S.S.; Walba, D.M.; Hiberty, P.C.; Cram, D.J., *J Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4207.
- 240-** Nagana, O.; Kobayashi, A.; Sasaki, Y., *Bull Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 51, 790.
- 241-** Gasparini, F.; Misiti, D.; Villani, C.; Borchardt, A.; Burger, M.T.; Still, W.C., *J.Org.Chem.*, **1995**, 60, 4314.
- 242-** Walbroehl, Y.; Wagner, J., *J. Chromatogr. A*, **1994**, 680, 253; 685, 321,
- 243-** Kuhn, R.; Erni, F.; Bereuter, T.; Hausler, J., *Anal. Chem.*, **1992**, 64, 2815.
- 244-** 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.
- 245-** 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.
- 246-** Helgeson, R.C.; Koga, K.; Timko, J.M.; Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3021.
- 247-** Cram, D.J.; Cram, J.M., *Science*, **1974**, 183, 803.
- 248-** 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.
- 249-** 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.
- 250-** 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.
- 251-** 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.
- 252-** Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.Y.; Izatt, R.M.; Lifson, S., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3330.
- 253-** Chu, I.H.; Dearden, D.V.; Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Izatt, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4318.
- 254-** Davidson, R.B.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Bradshaw, J.S.; Campana, C.F., *Isr. J. Chem.* **1985**, 25, 33.
- 255-** Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, J.L.; Izatt, R.M., *Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1992**, 12, 275.
- 256-** Löhr, H.G.; Vögtle, F., *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 65.
- 257-** Hollmann, G.; Vögtle, F., *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1355.
- 258-** Stoddart, J.F., "Topics in Stereochemistry", **1988**, Vol. 17
- 259-** 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.
- 260-** McDonald, Q.D.; Still, W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2073.
- 261-** Cram, D.J., *Science* **1988**, 240, 760.
- 262-** Pedersen, C.J., *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Izatt, R.M.; Christensen, J.J., Academic Press, New York, **1978**, 21.
- 263-** Izatt, K.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Nielsen, S.A.; Lamb, S.D.; Christensen, J.J.; Sen, P., *Chem. Rev.* **1985**, 85, 271.
- 264-** Izatt, R.M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J.S.; Bruening, R.L., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1721.
- 265-** Williams, D.H.; Fleming, I., *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*; 5th ed., McGraw-Hill, **1995**.
- 266-** Breitenbach, J.; Boosfeld, J.; Vogtle, F., In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Vogtle, F., Ed.; Elsevier, **1996**, Vol. 8, 476–479.
- 267-** Hamada, F.; Narita, M.; Makabe, A.; Itoh, H., *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, 40, 83–88.
- 268-** You, J.S.; Yu, X.Q.; Zhang, G.L., *Chem. Commun.* **2001**, 1816–1817.
- 269-** Liu, Y.; Han, B.H.; Sun, S.X., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1487–1493.
- 270-** Fielding, L., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6151–6170.
- 271-** Connors, K.A., *Binding Constants*, Wiley: New York, **1987**.
- 272-** Wallimann, P.; Marti, T.; Furer, A.; Diederich, F., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1567–1608.
- 273-** Schneider, H.-J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1417–1436.

- 274-** Connors, K.A., Chem. Rev. **1997**, 97, 1325-1357.
- 275-** Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rudiger, V.; Ikeda, H., Chem. Rev. **1998**, 98, 1755-1785.
- 276-** Böhmer, V., Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 713-745.
- 277-** Collet, A., Tetrahedron **1987**, 43, 5725-5759.
- 278-** Foster, R.; Fyfe, C.A., Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. **1969**, 4, 1-89.
- 279-** Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. J. Heterocycl. Chem. **1994**, 31, 1097-1114.
- 280-** 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.
- 281-** Job, P., Ann. Chim. **1928**, 9, 113-203.
- 282-** Sahai, R.; Loper, G.L.; Lin, S.H.; Eyring, H., Proc. Nat. Acad. Sci. USA **1974**, 71, 1499-1503.
- 283-** Gil, V.M.S.; Oliveira, N.C., J. Chem. Ed. **1990**, 473-478.
- 284-** Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H., J. Am. Chem. Soc. **1949**, 71, 2703-2707.
- 285-** Mathur, R.; Becker, E.D.; Bradley, R.B.; Li, N.C., J. Phys. Chem. **1963**, 67, 2190.
- 286-** Hanna, M.W.; Ashbaugh, A.L., J. Phys. Chem. **1964**, 68, 811-816.
- 287-** Foster, R.; Fyfe, C.A., Trans. Faraday Soc. **1965**, 61, 1626-1631.
- 288-** Foster, R.; Fyfe, C.A., J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1965**, 642.
- 289-** Scatchard, G.; Ann. N.Y., Acad. Sci. **1949**, 51, 660-672.
- 290-** Scott, R.L., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. **1956**, 75, 787-789.
- 291-** Rose, N.J.; Drago, R.S., J. Am. Chem. Soc. **1959**, 81, 6138-6141.
- 292-** Wachter, H.N.; Fried, V., J. Chem. Ed. **1974**, 51, 798-799.
- 293-** Carper, W.R.; Buess, C.M.; Hipp, G.R., J. Phys. Chem. **1970**, 74, 4229-4234.
- 294-** Griffith, R.C.; Grant, D.M.; Roberts, J.D., J. Org. Chem. **1975**, 40, 3726-3729.
- 295-** Bergeron, R.J.; Channing, M.A.; Gibeily, G.J.; Pillor, D.M., J. Am. Chem. Soc. **1977**, 99, 5146-5151.
- 296-** Bergeron, R.J.; Channing, M.A.; McGovern, K.A.; Roberts, W.P., Bioorg. Chem. **1979**, 8, 263-281.
- 297-** Gold, H.S.; Rice, M.R., Talanta **1982**, 29, 637-640.
- 298-** Haake, P.; Prigodich, R.V., Inorg. Chem. **1984**, 23, 457-462.
- 299-** Tucker, J.A.; Knobler, C.B.; Trueblood, K.N.; Cram, D.J., J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 3688-3699.
- 300-** Djedaini, F.; Lin, S.Z.; Perly, B.; Wouessidjewe, D., J. Pharm.Sci. **1990**, 79, 643-648.

- 301-** Qi, Z.H.; Mak, V.; Diaz, L.; Grant, D.M.; Chang, C., *J. Org.Chem.* **1991**, 56, 1537-1542.
- 302-** Kobayashi, K.; Asakawa, Y.; Kato, Y.; Aoyama, Y., *J. Am.Chem. Soc.* **1992**, 114, 10307-10313.
- 303-** Yanagihara, R.; Tominaga, M.; Aoyama, Y., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6865-6867.
- 304-** Amato, M.E.; Lipkowitz, K.B.; Lombardo, G.M.;Pappalardo, G.C., *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 693-705.
- 305-** Ogo, S.; Nakamura, S.; Chen, H.; Isobe, K.; Watanabe, Y.; Fish, R.H., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7151-7156.
- 306-** Lamsa, M.; Pursiainen, J.; Rissanen, K.; Huuskonen, J., *Acta. Chem. Scand.* **1998**, 52, 563-570.
- 307-** Creswell, C.J.; Allred, A.L., *J. Phys. Chem.* **1962**, 66,1469-1472.
- 308-** Nakano, M.; Nakano, N.I.; Higuchi, T., *J. Phys. Chem.* **1967**,71, 3954-3959.
- 309-** Lang, R.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1185-1188.
- 310-** Aoyama, Y.; Asakawa, M.; Matsui, Y.; Ogoshi, H., *J. Am.Chem. Soc.* **1991**, 113, 6233-6240.
- 311-** Inoue, M.B.; Velazquez, E.F.; Inoue, M.; Fernando, Q., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 2113-2118.
- 312-** Iki, N.; Narumi, F.; Fujimoto, T.; Morohashi, N.; Miyano, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 2745-2750.
- 313-** Leggett, D.J., *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*, Plenum: New York, **1985**.
- 314-** Martell, A.E.; Motekaitis, R.J., *Determination and Use of Stability Constants*, VCH: New York, **1992**.
- 315-** Leggett, D.J.; Wu, G.G., In *Handbk. Met.-Ligand Interact.Biol. Fluids: Bioinorg. Chem.*, Berthon, G., Ed.; Dekker: New York, **1995**; Vol. 1, pp 533-543.
- 316-** Dye, J.L.; Nicely, V.A., *J. Chem. Ed.* **1971**, 48, 443-448.
- 317-** Laouenan, A.; Suet, E., *Talanta* **1985**, 32, 245-255.
- 318-** Seal, B.K.; Mukherjee, A.K., *Indian J. Chem. A* **1986**, 25, 413-415.
- 319-** Macomber, R.S., *J. Chem. Ed.* **1992**, 69, 375-378.
- 320-** Hynes, M.J., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311-312.
- 321-** Barrans, R.E.; Dougherty, D.A., *Supramol. Chem.* **1994**, 4, 121-130.
- 322-** Frassinetti, C.; Ghelli, S.; Gans, P.; Sabatini, A.; Moruzzi, M.S.; Vacca, A., *Anal. Biochem.* **1995**, 231, 374-382; Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A., *Talanta* **1996**, 43, 1739-1753.

- 323-** Salvatierra, D.; Diez, C.; Jaime, C., *J. Incl. Phenom.* **1997**, 27, 215-231.
- 324-** Dodson, B.; Foster, R.; Bright, A.A.S., *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1283-1293.
- 325-** Wilson, N.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2431-2436.
- 326-** Roach, E.T.; Handy, P.R.; Popov, A.I., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1973**, 9, 359-363; deWitte, W.J.; Liu, L.; Mei, E.; Dye, J.L.; Popov, A.I., *J. Solution. Chem.* **1977**, 6, 337-348; Mei, E.; Dye, J.L.; Popov, A.I., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5308-5311.
- 327-** Reuben, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3534-3540; Lenkinski, R.E.; Elgavish, G.A.; Reuben, J., *J. Magn. Reson.* **1978**, 32, 367-376.
- 328-** Johnston, M.D.; Shapiro, B.L.; Shapiro, M.J.; Proulx, T.W.; Godwin, A.D.; Pearce, H.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 542-554.
- 329-** Bailey, R.J.; Chudek, J.A.; Foster, R., *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **1976**, 1590-1594. Chudek, J.A.; Foster, R.; Jarrett, F.M., *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **1983**, 79, 2729-2733.
- 330-** Wood, D.J.; Hruska, F.E.; Saenger, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1735-1740.
- 331-** Gelb, R.I.; Schwartz, L.M.; Laufer, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5875-5879.
- 332-** Fujiwara, H.; Sakai, F.; Sasaki, Y., *J. Phys. Chem.* **1979**, 83, 2400-2404.
- 333-** de Boer, J.A.A.; Reinhoudt, D.N.; Harkema, S.; van Hummel, G.J.; de Jong, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4073-4076.
- 334-** Horman, I.; Dreux, B., *Anal. Chem.* **1983**, 55, 1219-1221; Horman, I., Dreux, B., *Anal. Chem.* **1984**, 56, 299; Horman, I.; Dreux, B., *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 754-764.
- 335-** Brereton, I.M.; Spotswood, T.M.; Lincoln, S.F.; Williams, E.H., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, **1984**, 80, 3147-3156.
- 336-** Wilcox, C.S.; Cowart, M.D., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5563-5566; Cowart, M.; Sucholeiki, I.; Bukownik, R.R.; Wilcox, C.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6204-6210.
- 337-** Shinkai, S.; Araki, K.; Manabe, O., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7214-7215.
- 338-** Schneider, H.-J.; Kramer, R.; Simova, S.; Schneider, U., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6442-6448; Kumar, S.; Schneider, H.-J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1989**, 245-250.
- 339-** Petti, M.A.; Shepodd, T.J.; Barrans, R.E.; Dougherty, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6825-6840; Kearney, P.C.; Mizoue, L.S.; Kumpf, R.A.; Forman, J.E.; McCurdy, A.; Dougherty, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9907-9919.
- 340-** Odashima, K.; Kawakami, H.; Miwa, A.; Sasaki, I.; Koga, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 257-259.
- 341-** Friedrichsen, B.P.; Powell, D.R.; Whitlock, H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8931-8941.
- 342-** Djedaini, F.; Perly, B., *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80, 1157-1161.

- 343-** Zhu, C.Y.; Bradshaw, J.S.; Oscarson, J.L.; Izatt, R.M., *J. Inclusion Phenom.* **1992**, 12, 275-289.
- 344-** Botsi, A; Yannakopoulou, K.; Hadjoudis, E., *Carbohydr. Res.* **1993**, 241, 37-46; Botsi, A.; Yannakopoulou, K.; Perly, B.; Hadjoudis, E., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4017-4023.
- 345-** Kneeland, D.M.; Ariga, K.; Lynch, V.M.; Huang, C.-Y.; Anslyn, E.V., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10042-10055.
- 346-** Tan, Z.J.; Zhu, X.X.; Brown, G.R., *Langmuir* **1994**, 10, 1034-1039.
- 347-** Carcanague, D.R.; Diederich, F., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 769-771; Peterson, B.R.; Wallimann, P.; Carcanague, D.R.; Diederich, F., *Tetrahedron* **1995**, 51, 401-421.
- 348-** Salvatierra, D.; Jaime, C.; Virgili, A.; Sanchez-Ferrando, F., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9578-9581.
- 349-** Loukas, Y.L., *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, 49, 944-948.
- 350-** Bisson, A.P.; Hunter, C.A.; Morales, J.C.; Young, K., *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 845-851.
- 351-** Dodziuk, H.; Ejchart, A.; Lukin, O.; Vysotsky, M.O., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1503-1507.
- 352-** Beer, P.D.; Hopkins, P.K.; McKinney, J.D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 1253-1254.; Nam, K.C.; Kang, S.O.; Jeong, H.S.; Jeon, S., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7343-7346.
- 353-** Sato, K.; Arai, S.; Yamagishi, T., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5219-5222.
- 354-** Komoto, S.; Sakayori, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 833-836.
- 355-** Eliadou, K.; Yannakopoulou, K.; Rontoyianni, A.; Mavridis, I.M., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6217-6226.
- 356-** Stejskal, E.O.; Tanner, J.E., *J. Chem. Phys.* **1965**, 42, 288-292.
- 357-** Tanner, J.E., *J. Chem. Phys.* **1970**, 52, 2523-2526.
- 358-** Stilbs, P., *Prog. NMR Spectroscopy*, **1987**, 19, 1-45.
- 359-** Soderman, O.; Stilbs, P., *Prog. NMR Spectroscopy*, **1994**, 26, 445-482.
- 360-** Lindblom, G.; Oradd, G., *Prog. NMR Spectroscopy*, **1994**, 26, 483-515.
- 361-** Price, W.S., *Ann. Rev. NMR Spectrosc.* **1996**, 32, 51-142.
- 362-** Gibbs, S.J.; Johnson, C.S., *J. Magn. Reson.* **1991**, 93, 395-402.
- 363-** Wu, D.; Chen, A.; Johnson, C.S., *J. Magn. Reson. A*, **1995**, 115, 260-264.
- 364-** Norwood, T., *J. Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 59-66.

- 365-** Keeler, J.; Clowes, R.T.; Davis, A.L.; Laue, E.D., *Methods in Enzymology* **1994**, 239, 145-207.
- 366-** Berger, S., *Prog. NMR Spectroscopy*, **1997**, 30, 137-156.
- 367-** Parella, T., *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 467-495.
- 368-** Rymden, R.; Carlfors, J.; Stilbs, P., *J. Incl. Phenom.* **1983**, 1, 159-167.
- 369-** Lennon, A.J.; Scott, N.R.; Chapman, B.E.; Kuchel, P.W., *Biophys. J.* **1994**, 67, 2096-2109.
- 370-** Mayzel, O.; Cohen, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1901-1902.
- 371-** Lin, M.; Jayawickrama, D.A.; Rose, R.A.; DelViscio, J.A.; Larive, C.K., *Anal. Chim. Acta* **1995**, 307, 449-457.
- 372-** Mayzel, O.; Aleksasuk, O.; Grynszpan, F.; Biali, S.E.; Cohen, Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1183-1184.
- 373-** Gafni, A.; Cohen, Y., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 120-125.
- 374-** Chien, W.-J.; Cheng, S.-F.; Chang, D.-K., *Anal. Biochem.* **1998**, 264, 211-215.
- 375-** Gafni, A.; Cohen, Y.; Katakay, R.; Palmer, S.; Parker, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 19-23.
- 376-** Orfi, L.; Lin, M.; Larive, C.K., *Anal. Chem.* **1998**, 70, 1339-1345.
- 377-** Jayawickrama, D.A.; Larive, C.K., *Anal. Chem.* **1999**, 71, 2117-2122.
- 378-** Frish, L.; Matthews, S.E.; Bohmer, V.; Cohen, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 669-671.
- 379-** Waldeck, A.R.; Kuchel, P.W.; Lennon, A.J.; Chapman, B.E., *Prog. NMR Spectrosc.* **1997**, 30, 39-68.
- 380-** Krishnan, V.V., *J. Mag. Reson.* **1997**, 124, 468-473.
- 381-** Chen, A.; Johnson, C.S.; Lin, M.; Shapiro, M.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9094-9095.
- 382-** Chen, A.; Shapiro, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5338-5339.
- 383-** Morris, K.F.; Johnson, C.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3139-3141.
- 384-** Morris, K.F.; Johnson, C.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4291-4299.
- 385-** Johnson, C.S., *Prog. NMR Spectrosc.* **1999**, 34, 203-256.
- 386-** Morris, K.F.; Stilbs, P.; Johnson, C.S., *Anal. Chem.* **1994**, 66, 211-215.
- 387-** Shapiro, M.J.; Wareing, J.R., *Curr. Opinion Drug Discovery Develop.* **1999**, 2, 396-400.
- 388-** Freeman, R., *A Handbook of Nuclear Magnetic Resonance*, Longman Scientific and Technical: Harlow, Essex, **1987**, pp 250-258.
- 389-** Behr, J.P.; Lehn, J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 1743-1747.

- 390-** Inoue, Y.; Kuan, F.-H.; Chujo, R., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2539-2545.
- 391-** Mock, W.M.; Shih, N.-Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2697-2699.
- 392-** Hilmersson, G.; Rebek, J., *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 663-669.
- 393-** James, T.L.; Noggle, J.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3424-3428.
- 394-** Cahill, S.; Bulusu, S., *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 731-735.
- 395-** Vriesenga, J.R.; Fairchild, G.H., *Inorg. Chim. Acta*, **1984**, 82, L21-L22.
- 396-** Aime, S.; Botta, M.; Panero, M.; Grandi, M.; Uggeri, F., *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 923-927.
- 397-** Yamashoji, Y.; Fujiwara, M.; Matsushita, T.; Tanaka, M., *Chem. Lett.* **1993**, 1029-1032.
- 398-** James, T.L.; Noggle, J.H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1969**, 62, 644-649.
- 399-** Laszlo, P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 254-266.
- 400-** Weber, G., *Molecular Biophysics*; Pullman, B.; Weissbluth, M., Eds., Academic: New York, **1965**; pp 369-397.
- 401-** Weber, G.; Anderson, S.R., *Biochemistry*, **1965**, 4, 1942-1947.
- 402-** Person, W.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 167-170.
- 403-** Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4044-4049.
- 404-** Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4050-4054.
- 405-** Wilcox, C.S., *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*; Schneider, H.-J.; Dürr, H., Eds., VCH: Weinheim, **1991**; pp 123-143.
- 406-** Norheim, G., *Acta. Chem. Scand.* **1969**, 23, 2808-2814.
- 407-** Carta, G.; Crisponi, G.; Lai, A., *J. Magn. Reson.* **1982**, 48, 341-345.
- 408-** Carta, G.; Crisponi, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 53-58.
- 409-** Granot, J., *J. Magn. Reson.* **1983**, 55, 216-224.
- 410-** Wong, K.F.; Ng, S., *Spectrochim. Acta A*, **1976**, 32, 455-456.
- 411-** Stamm, H.; Lamberty, W.; Stafe, J., *Tetrahedron* **1976**, 32, 2045-2050.
- 412-** Takayama, K.; Nambu, N.; Nagai, T., *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 715-720.
- 413-** Christian, S.D.; Lane, E.H.; Garland, F., *J. Phys. Chem.* **1974**, 78, 557-558.
- 414-** Feeney, J.; Batchelor, J.G.; Albrand, J.P.; Roberts, G.C.K., *J. Magn. Reson.* **1979**, 33, 519-529.
- 415-** Li, Z.-Z.; Guo, Q.-X.; Ren, T.; Zhu, X.-Q.; Liu, Y.-C., *J. Inclusion Phenom.* **1993**, 15, 37-42.
- 416-** Matsui, Y.; Tokunaga, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1996**, 69, 2477-2480.
- 417-** Kuntz, I.D.; Johnston, M.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6008-6017.
- 418-** Martire, D.E., *Anal. Chem.* **1974**, 46, 1712-1719.

- 419- Homer, J.; Hartland, E.J.; Jackson, C.J., *J. Chem. Soc. (A)*, **1970**, 931-935.
- 420- Homer, J., *J. Magn. Reson.* **1979**, 34, 31-35.
- 421- Hanna, M.W.; Rose, D.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2601-2605.
- 422- Slejko, F.L.; Drago, R.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6546-6548.
- 423- Stamm, H.; Lamberty, W.; Stafe, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1529-1531.
- 424- Lamberty, W.; Stamm, H.; Stafe, J., *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 1589-1596.
- 425- Jackel, H.; Stamm, H., *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 3495-3498.
- 426- Seal, B.K.; Mukherjee, A.K.; Mukherjee, D.C.; Farrell, P.G.; Westwood, J.V., *J. Magn. Reson.* **1983**, 51, 318-322.
- 427- Erb, H.-P.; Bluhm, T., *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 4158-4162.
- 428- deJong, F.; Reinhoudt, D.N.; Smit, C., *J. Tetrahedron Lett.* **1976**, 1375-1378.
- 429- deBoer, J.A.A.; Reinhoudt, D.N., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5347-5351.
- 430- Whitlock, B.J.; Whitlock, H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3910-3915.
- 431- Boss, R.D.; Popov, A.I., *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 3660-3664.
- 432- Wilcox, C.S.; Adrian, J.C.; Webb, T.H.; Zawacki, F.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10189-10197.
- 433- Davis, J.P.; Schuster, I.I., *J. Solution Chem.* **1984**, 13, 167-178.
- 434- Alper, J.S.; Gelb, R.I.; Laufer, D.A.; Schwartz, L.M., *Anal. Chim. Acta*, **1989**, 220, 171-185.
- 435- Martin, M.; Raposo, C.; Almaraz, M.; Crego, M.; Caballero, C.; Grande, M.; Moran, J.R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2386-2388.
- 436- Almaraz, M.; Martin, M.; Hernandez, J.V.; Caballero, C.; Moran, J.R., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1811-1814.
- 437- Kubik, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5846-5855.
- 438- Purcell, J.M.; Sus, H.; Cavanaugh, R., *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 3655-3660.
- 439- Chen, J.-S.; Shirts, R.B., *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 1643-1646.
- 440- Chen, J.-S.; Rosenberger, F., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3975-3978.
- 441- Tan, H.K.S., *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1994**, 90, 3521-3525.
- 442- Raber, D.J.; Hardee, L.E., *Org. Magn. Reson.* **1982**, 20, 125-132.
- 443- Huskens, J.; Lammers, H.; van Bekkum, H.; Peters, J.A., *Magn. Reson. Chem.* **1994**, 32, 691-698.
- 444- Khachatryan, A.S.; Vashchuk, A.V.; Mironov, V.L.; Panyushkin, V.T.; Russ J., *Coord. Chem.* **1996**, 22, 218-221.
- 445- Chu, F.; Flatt, S.; Anslyn, E.V., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4194-4204.

- 446-** Diederich, F.; Griebel, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8037-8046.
- 447-** Diederich, F.; Dick, K.; Griebel, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2273-2286.
- 448-** Stauffer, D.A.; Barrans, R.E.; Dougherty, D.A., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2762-2767.
- 449-** Inoue, Y.; Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Sakuri, M.; Chujo, R., *J. Incl. Phenom.* **1987**, 5, 55-58.
- 450-** Schneider, H.-J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1993**, 112, 412-419.
- 451-** 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.
- 452-** Hunter, C.; Packer, M.J., *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1891-1897.
- 453-** Canceill, J.; Lacombe, L.; Collet, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4230-4232.
- 454-** Vögtle, F.; Müller, W.M.; Werner, U.; Losensky, H.-W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 901-903.
- 455-** Tanaka, Y.; Kato, Y.; Aoyama, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2807-2808.
- 456-** 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.
- 457-** Zimmerman, S.C.; Wu, W.; Zeng, Z., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 196-201.
- 458-** Kikuchi, Y.; Kato, Y.; Tanaka, Y.; Toi, H.; Aoyama, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1349-1354.
- 459-** Hartzell, C.J.; Mente, S.R.; Eastman, N.L.; Beckett, J.L., *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 4887-4890.
- 460-** Botsi, A.; Perly, B.; Hadjoudis, E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 89-94.
- 461-** 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.
- 462-** Haino, T.; Rudkevich, D.M.; Rebek, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11253-11254.
- 463-** Çetin, A., *Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi F.B.E.*, **2007**.
- 464-** Marc, J.; McKennon, A.; Meyers, I., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3568-3571.

7. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Diyarbakır'da dünyaya geldi.

İlk ve orta öğrenimini Diyarbakırda tamamladı.

1999 yılında Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği bölümünden mezun oldu.

1999-2004 yılları arasında Diyarbakır'da öğretmen olarak görev yaptı.

2001 yılında Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya anabilim dalında Yüksek Lisans eğitimini tamamladı.

2002-2003 yılları arasında kısa dönem askerlik görevini yaptı.

2004 tarihinden itibaren Batman Teknik Eğitim Fakültesi Elektrik Öğretmenliği Bölümünde Kimya Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı.