T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİ AMİT TÜREVLERİNİN DİNAMİK VE BAZI AMİN TUZLARI İLE KOMPLEKSLEŞMESİNİN 400 MHz ^{1}H-NMR İLE İNCELENMESİ

Mehmet GÜVEN

DOKTORA TEZİ

FİZİK ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

Nisan-2017

T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

DİYARBAKIR

Mehmet GÜVEN tarafından yapılan "Hidroksi Amit Türevlerinin Dinamik ve Bazı Amin Tuzları ile Kompleksleşmesinin 400 MHz ^{1}H-NMR ile İncelenmesi" konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

Ünvanı Adı Soyadı

Başkan: Prof. Dr. Muzaffer AŞKIN

Üye : Doç. Dr. M. Zafer KÖYLÜ (Danışman)

Üye : Prof. Dr. Yılmaz TURGUT

Üye : Doç. Dr. Gülten KAVAK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bilgin ZENGİN

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 21/04/2017

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

/ / 2017

Doç.Dr. Sevtap SÜMER EKER

ENSTİTÜ MÜDÜR V.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda, Fen Fakültesi Fizik Bölümü Genel Fizik Anabilim Dalında görevli Danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Zafer KÖYLÜ'ye katkıları ve desteklerinden dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamda kullandığım Hidroksi Amit bileşiklerinin türevlerini sentezleyen, deneysel hesaplamalarda, deneysel sonuçların yorumlanmasında ve laboratuar çalışmalarımda katkıda bulunan Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Yılmaz TURGUT'a ve Doktora öğrencisi Murat AZİZOĞLU 'na sonsuz teşekkür ederim.

Doktora eğitimim sırasındaki destekleriyle katkı sunan, Munzur Üniversitesi Rektör Yardımcısı Prof. Dr. Muzaffer AŞKIN'a katkılarından dolayı sonsuz saygılarımı sunarım.

Ayrıca, her zaman beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bu tez çalışmasına FEN.15.003 nolu proje ile maddi destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğüne (DÜBAP) desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR..... **I**
İÇİNDEKİLER..... **II**
ÖZET..... **IV**
ABSTRACT..... **V**
ÇİZELGE LİSTESİ..... **VI**
ŞEKİL LİSTESİ..... **VII**
EKLER ..... **IX**
KISALTMALAR VE SİMGELER..... **X**
1. GİRİŞ..... **1**
1.1. NMR Tarihçesi..... 1
1.1.1. Yüksek Çözünürlüklü NMR: Genel Bir Bakış..... 4
1.2. NMR Teorisi..... 5
1.2.1. Çekirdek Spini ve Manyetik Moment..... 5
1.3. Kararlı-Durum Kuantum Mekaniksel Tanımlama..... 6
1.3.1. Hamiltonyen Operatörü..... 6
1.3.2. Spin Dalga Fonksiyonları..... 8
1.3.3. Spektral Geçişler..... 9
1.3.4. Boltzman Dağılımı Etkisi..... 10
1.3.5. Spin-Örgü Durulması..... 11
1.3.6. Doyum (Saturasyon)..... 13
1.3.7. Çizgi Genişliği..... 13
1.3.8. Nükleer Manyetik Momentlerin Presesyonu..... 13
1.3.9. Makroskopik Mıknatıslanma..... 15
1.4. Klasik Mekanik NMR Tanımlanması..... 16
1.4.1. Bloch Denklemler..... 19
1.4.2. Dönen Çerçevedeki Mıknatıslanma..... 19
1.4.3. Durulma..... 20
1.4.4. Sıvılarda Moleküler Hareket ve Durulma Süreçleri..... 20
1.5. Nükleer Manyetik Dipol Etkileşimler..... 24
1.6. ^{1}H NMR Spektraya Çevresel Etkiler..... 28
1.6.1. NMR Spektranın Apsis Skalası..... 29
1.6.2. Kimyasal Kayma..... 30

1.6.3. Diamanyetik Akımların Etkisi..... 32
1.6.4. Manyetik Anizotropinin (non-uniformity) Etkisi..... 33
1.6.5. Benzen Halkasındaki Protonlar..... 33
1.7 Moleküler Tanıma..... 34
1.7.1. Enantiyomerik Tanımanın Önemi..... 34
1.7.2. Enantiyomerik Tanıma ve Genel Prensipleri..... 35
1.8. Bağlanma Sabiti (K_a)..... 36
1.8.1. Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) İşlemi..... 38
2. KAYNAK ÖZETLERİ..... 41
3. MATERYAL VE METOT..... 45
3.1. Materyal..... 45
3.1.1. Örneklerin Hazırlanması..... 46
3.2. Metot..... 47
3.2.1. Spin-Örgü T_1 ve Spin-Spin T_2 Durulma zamanlarının Ölçülmesi..... 47
3.2.2. Korelasyon Zamanı (τ)'nun Hesaplanması için R Oranının Düzenlenmesi 47
3.2.3. Titrasyon Ölçümleri..... 48
3.2.4. Job Plot..... 48
4. BULGULAR VE TARTIŞMA..... 51
4.1. T_1 ve T_2 Durulma Zamanı Bulguları ve Tartışma..... 51
4.2. Titrasyon Bulguları ve Tartışma..... 55
5. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 71
5.1. Titrasyon Sonuçları 71
5.2. T_1 ve T_2 Durulma Zamanı Sonuçları 73
5.3. Öneriler..... 73
6. KAYNAKLAR..... 75
EKLER 81
ÖZGEÇMİŞ..... 127

ÖZET

HİDROKSİ AMİT TÜREVLERİNİN DİNAMİK VE BAZI AMİN TUZLARI İLE KOMPLEKSLEŞMESİNİN 400 MHz ^{1}H-NMR İLE İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Mehmet GÜVEN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZİK ANABİLİM DALI

2017

Bu çalışmada, bazı β-hidroksi amit türevlerinin T_1 ve T_2 durulma zamanları 25 ^{0}C'de 400 MHz ^{1}H-NMR spektrometresi ile ölçüldü. $R_1/R_2 = (1/T_1)/2(1/T_2)$ oranından τ_c korelasyon zamanı bulunarak moleküllerin hareketi incelendi. Ayrıca, ^{1}H-NMR yöntemiyle β-hidroksi amit türevlerinin bazı amin tuzları ile kompleksleşmesinden faydalanarak, bağlanma sabitleri (K_a) ve Gibbs serbest enerji değişimleri (ΔG^0) hesaplandı.

β-hidroksi amit **1**'deki Ar-OH, Amit –NH ve Alkolik –OH gruplarının T_1 sürelerinin, β-hidroksi amit **2** ve **3**'teki Ar-OH, Amit –NH ve Alkolik -OH gruplarının T_1 sürelerinden daha büyük olduğu görüldü. Bu sonuç, daha hacimli gruplar taşıyan ligand **2** ve **3**'ün molekül içi non-kovalent etkileşimleri yanında, π-π etkileşimlerinin de etkin olduğunu göstermektedir.

Kompleksleşme çalışmalarında, β-kiral hidroksi amit türevlerinin, D-, L-Triptofan ve D-, L-Fenilalanin Metil ester tuzlarıyla non-kovalent etkileşim (π-π, hidrojen bağı, katyon-π vb.) yaptığı ancak, bu etkileşimlerin ilgili amonyum tuzları arasında iyi bir enantiyoseçicilik yaratacak kadar güçlü olmadığı görüldü.

Tüm moleküllerin τ_c değerleri ns mertebesinde bulundu. Bu durum, hareketi modüle eden τ_c ilgi zamanının dipolar etkileşmeye dayalı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: β-Hidroksi Amit, T_1, T_2, Moleküler Dinamik, Kompleksleşme, Bağlanma Sabiti ve Korelasyon Zamanı.

ABSTRACT

DYNAMIC AND COMPLEXATION STUDY OF HYDROXY AMIDE DERIVATIVES WİTH SOME AMİNE SALTS BY 400 MHz ^{1}H-NMR

PhD THESIS

Mehmet GÜVEN

DEPARTMENT OF PHYSICS
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
UNIVERSITY OF DICLE

2017

In this study, T_1 and T_2 relaxation times of some β-hydroxy amide derivatives was measured at room temperature (25 ^{0}C) by 400 MHz ^{1}H-NMR spectrometer. The motion of molecules was invastigated by finding τ_c correlation time from the rate of $R_1/R_2 = (1/T_1)/2(1/T_2)$. Besides, using ^{1}H-NMR method, binding constant (K_a) and Gibbs free energy changes (ΔG^0) was determined by the complexation studies of β-hydroxy amide derivatives with some amine salts.

T_1 times of Ar-OH, Amide-NH and Alcohol-OH groups in β-hydroxy amide **1** appears greater than the T_1 times of Ar-OH, Amide -NH and Alcohol groups in β-hydroxy amide **2** and **3**. This result shows that π-π interactions as well as non-covalent intramolecular interactions in ligand **2** and **3** which carry more bulky groups.

In the complexation studies, it was seen that although β-chiral hydroxy amide derivatives have non-covalent interactions (π-π, hydrogen bond, cation-π, etc.) with D-, L-Tryptophan and D-, L-Phenylalanine Methyl ester salts, these interactions among the relevant ammonium salts are not strong enough to create a good enantioselectivity.

τ_c values of all molecules are found in ns range. This indicates that τ_c correlation time which modulates the motion is based on dipolar interactions.

Keywords: β-hydroxy amide, T_1, T_2, molecular dynamic, complexation, binding constant and correlation time.

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge No		Sayfa No
Çizelge 3.1.	β-hidroksi amit **2** ile L-*Trp.OMe. HCl* amin tuzunun –NH piki için Job Plot deney verileri	48
Çizelge 4.1.	Ligand **1**'in 25 ºC' de ölçülen T_1, T_2 değerleri ve bunların oranından bulunan R, τ_c değerleri	54
Çizelge 4.2.	Ligand **2**'nin 25 ºC'de ölçülen T_1, T_2 değerleri ve bunların oranından bulunan R, τ_c değerleri	54
Çizelge 4.3.	Ligand **3**'ün 25 ºC'de ölçülen T_1, T_2 değerleri ve bunların oranından bulunan R, τ_c değerleri	54
Çizelge 4.4.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^1H-NMR titrasyon deney verileri	61
Çizelge 4.5.	β-hidroksi amit **1** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^1H-NMR titrasyon deney verileri	62
Çizelge 4.6.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^1H-NMR titrasyon deney verileri	63
Çizelge 4.7.	β-hidroksi amit **1** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^1H-NMR titrasyon deney verileri	64
Çizelge 4.8.	β-hidroksi amit **1** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^1H-NMR titrasyon deney verileri	65
Çizelge 4.9.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^1H-NMR titrasyon deney verileri	66
Çizelge 4.10.	β-hidroksi amit **1** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^1H-NMR titrasyon deney verileri	67
Çizelge 4.11.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^1H-NMR titrasyon deney verileri	68
Çizelge 4.12.	Ar-OH için β-hidroksi amit **1**, **2** ve **3** türevleri ile L-, D-*Trp.OMe.HCl* ve L-, D-*Phe.OMe.HCl* komplekslerinin bağlanma sabitleri (K_a), enantiyoseçicilikleri(K_L/K_D) ve Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) çizelgesi	69
Çizelge 4.13.	–NH piki için β-hidroksi amit **1**, **2** ve **3** türevleri ile D-, L-*Trp.OMe.HCl* ve D-, L-*Phe.OMe.HCl* komplekslerinin bağlanma sabitleri (K_a), enantiyoseçicilikleri (K_D/K_L) ve Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) çizelgesi	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No		Sayfa No
Şekil 1.1.	Moleküler ışın çalışmaları için cihazın şematik bir temsilidir. A ve B mıknatısları homojen olmayan manyetik alan üreten elektrik telleridir. C mıknatısı da ilk deneylerde bir elektrik teliydi. Fakat rezonans deneyleri için homojen manyetik alan üreten bir mıknatıs ile değiştirilmiştir	2
Şekil 1.2.	(a) $\vec{\mu}$ manyetik momenti ve $\vec{B}_0$ manyetik alanı'nın bağıl yönelimleri (b) $\vec{\mu}$'nün $\vec{B}_0$'daki izdüşümleri	7
Şekil 1.3.	$\vec{\mu}$ manyetik momentinin Larmor Presesyonunun vektörel gösterimi	15
Şekil 1.4.	Rastgele fazdaki manyetik moment topluluğunun presesyonu ve makroskopik çekirdek mıknatıslanmasını temsil eden $\vec{M}$ bileşke vektörü	16
Şekil 1.5.	$\vec{B}_1$ Radyo Frekans (RF) alanı uygulanması sonucu $\vec{M}$ mıknatıslanmasının dönmesi 90^0 ve 180^0'lik dönme açıları ile gösterilmiştir	17
Şekil 1.6.	$\vec{B_0}$ manyetik alanı etrafında $\vec{M}$ mıknatıslanmasının presesyonu	18
Şekil 1.7.	ω açısal hızıyla dönen bir çerçevedeki $\vec{B}_{net}$ RF alanının gösterimi. $\vec{B}_{net}$, x' ekseni boyunca uygulanan $\vec{B}_1$ RF alanı ve $\vec{B}_0$'dan çıkan alanın toplamıdır	20
Şekil 1.8.	τ_c'nin çeşitli değerleri için $\omega\tau_c$'nin bir fonksiyonu olarak $J(\omega)$'nın spektral yoğunluk fonksiyonu	22
Şekil 1.9.	τ_c korelasyon zamanına karşı T_1 ve T_2'nin bir log-log grafiği	23
Şekil 1.10.	İki spinli bir sistem için enerji seviyeleri. I, S, altı olası geçiş yolunu göstermektedir	24
Şekil 1.11.	Düşük rezolusyonlu bir cihaz ile çizilmiş etanolün kimyasal kayması	29
Şekil 1.12.	NMR spektranın apsis skalaları	30
Şekil 1.13.	Kimyasal kayma	31
Şekil 1.14.	Bir çekirdeğin diyamanyetik korunması (shielding)	33
Şekil 1.15.	Halka akımı ile aromatik protonların korunmadan çıkması (deshielding)	34
Şekil 3.1.	β-hidroksi amit türevlerinin **(1**, **2** ve **3)** açık formülleri	45
Şekil 3.2.	L, D-*TrpOMe.HCl* ve L, D-*PheOMe.HCl* tuzlarının yapıları	46
Şekil 3.3.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun –NH piki için Job Plot grafiği	49

Şekil 4.1.	β-hidroksi amit **1** türevinin oda sıcaklığında 400 MHz ^{1}H-*NMR* spektrumu (DMSO-d_6)	51
Şekil 4.2.	β-hidroksi amit **2** türevinin oda sıcaklığında 400 MHz ^{1}H-*NMR* spektrumu (DMSO-d_6)	52
Şekil 4.3.	β-hidroksi amit **3** türevinin oda sıcaklığında 400 MHz ^{1}H-*NMR* spektrumu (DMSO-d_6)	53
Şekil 4.4.	β-hidroksi amit **1** ile L-, D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu Ar-OH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu	56
Şekil 4.5.	β-hidroksi amit **1** ile L-,D-*Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu Ar-OH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu	57
Şekil 4.6.	β-hidroksi amit **1** ile L-, D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu –NH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu	58
Şekil 4.7.	β-hidroksi amit **1** ile L-,D-*Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu -NH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu	59
Şekil 4.8.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/$[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği	61
Şekil 4.9.	β-hidroksi amit **1** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/$[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği	62
Şekil 4.10.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/$[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği	63
Şekil 4.11.	β-hidroksi amit **1** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/$[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği	64
Şekil 4.12.	β-hidroksi amit **1** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/$[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği	65
Şekil 4.13.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/$[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği	66
Şekil 4.14.	β-hidroksi amit **1** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/$[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği	67
Şekil 4.15.	β-hidroksi amit **1** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/$[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği	68

EK LİSTESİ

EKLER **Sayfa No**

Ek-1 Spin-örgü durulma zamanı T_1'in ölçümlerinin grafikleri..... 81

Ek-2 Spin-spin durulma zamanı T_2'in ölçümlerinin grafikleri……..... 93

Ek-3 β-hidroksi amit **2** kimyasal kayma spektrumları……..... 101

Ek-4 β-hidroksi amit **3** kimyasal kayma spektrumları……..... 105

Ek-5 β -hidroksi amit **2**'nin kayma değerleri ve titrasyon grafikleri…… 109

Ek-6 β -hidroksi amit **3**'ün kayma değerleri ve titrasyon grafikleri …….....…… 117

Ek-7 AVANCE BRUKER 400 MHz ^{1}H-NMR spektrometresi…….....…… 125

KISALTMALAR VE SİMGELER

T_1	:Spin-örgü durulma zamanı
T_2	:Spin-spin durulma zamanı
$\vec{\mu}$	:Manyetik moment vektörü
ω_0	:Larmor frekansı
$\vec{\mathrm{I}}$	:Çekirdek spin açısal momentum vektörü
NMR	:Nükleer manyetik rezonans
τ_c	:İlgi zamanı (Korelasyon zamanı)
h	:Planck sabiti
$\hat{\mathrm{k}}$	:Birim vektörü
γ	:Jiromanyetik oran
$\overrightarrow{\mathrm{H}}$	:Manyetik alan
$\mathcal{H}$	:Hamiltonyen operatörü
RF	:Radyo frekans
$\vec{M}$	:Mıknatıslanma
$\vec{J}$	:Açısal momentum
N	:Spin sayısı
DMSO-d_6	:Hegzadötero Dimetil Sülfoksit (hexadeutero-dimethylsulfoxide)
M	:Molarite
K_a	:Bağlanma sabiti
ΔG	:Gibbs serbest enerji değişimleri
[H]	:Konukçu
$[G]$	:Konuk
μl	:Mikrolitre
n	:Enerji düzeyleri arasındaki spin farkı
BPP	:Bloembergen, Purcell ve Pound teorisi
eq	:Equlibrium (Denge)

1. GİRİŞ

İlk nükleer manyetik rezonans (NMR), 1938'in başlarında bir moleküler ışında tespit edildi ve yaklaşık 8 yıl sonra hacimli materyallerde NMR çalışmaları gerçekleştirildi. On yıl içinde NMR, çok geniş alanlarda vazgeçilmez bir teknik olup fiziksel bir fenomenin önemli bir çalışması olarak gelişti. Organik kimyada NMR, tartışmasız moleküler yapının aydınlatılması için en önemli iki araçtan biridir. Yapısal biyolojide NMR, proteinler ve diğer makro moleküllerin üçboyutlu yapılarını belirlemede X-ışını kristalografisi ile çekişmektedir. Fakat NMR, büyük ve küçük molekülerdeki iç ve genel moleküler hareketlilikteki bilgilerin sağlanmasında X-ışını kristalografisinden daha ileri düzeydedir.

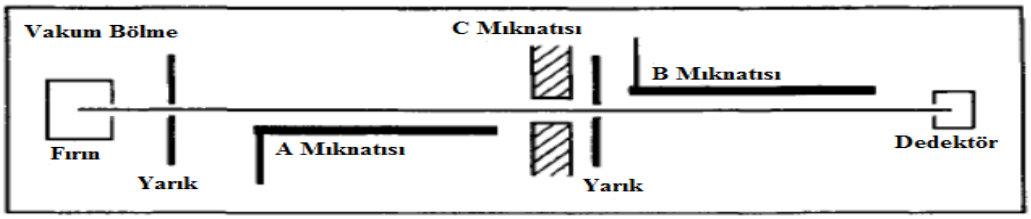
NMR, insan denekleri ve hayvanların anatomik görüntülerini (*manyetik rezonans görüntüleme, MRI*) elde etmek ve fizyolojik süreçlerin araştırılmasında en iyi yöntemlerden biridir. Malzeme bilimi, heterojen ve teknolojik olarak önemli maddelerin yapısını, hareketini ve elektronik özelliklerini tanımlamak için NMR ve MRI spektroskopisini kullanır. NMR yaygın olarak, nem içeriğini ölçmek ve bazı gıda maddelerinin kalitesini arttırmak için gıda endüstrisinde kullanılmaktadır. NMR, endüstriyel süreçlerdeki boru sıvılarının akışını ölçmek ve insan kan akışını gözlemlemek için kullanılır. NMR, petrol arama ve hatta savaş sırasında denizaltıları için araştırma çalışmalarında kullanılmıştır.

Bütün bu uygulamaları açıklayan çok sayıda kitap ve NMR üzerine geniş bir literatür mevcuttur. Örneğin, NMR çalışmalarını geniş bir şekilde açıklayan sekiz ciltlik Nükleer Manyetik Rezonans Ansiklopedisi mevcuttur (*Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance)* (Grant ve Harris 1996). Bu geniş uygulamaların altında yatan dayanak, bir manyetik alandaki nükleer mıknatısların davranışını ele alan temel bir teoridir.

1.1. NMR Tarihçesi

Atomik çekirdeklerin çoğu, spin hareketi yapmakta ve bu spinin bir sonucu olarak, bir açısal momentum $\left(\vec{L}\right)$ ve bir manyetik moment ($\vec{\mu}$)'e sahip olmaktadır. Bu iki nükleer özellik, ilk kez görünür ve morötesi atomlu spektrumlarda, bazı spekral çizgilerin (aşırı ince yapılı) çok küçük ayrışmalarında dolaylı olarak gözlenmiştir. Pauli

1924 yılında, önceden tanımlanan atomlardaki elektronların manyetik momentleri ile çekirdeğin manyetik momentlerinin etkileşiminin bu aşırı ince yapıdan kaynaklandığını öne sürmüştür (Pauli 1924). Aşırı ince yapının analizi, açısal momentum ve birçok çekirdeğin yaklaşık manyetik momentlerinin belirlenmesine olanak vermektedir. Nükleer spin kavramı, aynı ve zıt yönelimleri olan *orto* ve *para* hidrojen moleküllerinin keşfi ile güçlendirilmiştir (Dennison 1927). Stern ve Gerlach 1920'lerin başında, homojen olmayan bir manyetik alan boyunca atomlara bir ışın göndererek manyetik etkiler nedeniyle elektronların kuantize olmuş yörünge açısal momentumdan kaynaklanan iki ayrı ışına ayrıldığını göstermişlerdir (Stern 1921, Gerlach ve Stern 1921). Atomlar homojen olmayan alana ilerlerken, atomun manyetik momenti ve manyetik alan gradyeni arasındaki etkileşim, atomun elektron kuantum durumuna bağlı olarak, pozitif veya negatif yönde bir ışın sapmasına neden olur. 1930'larda, Stern-Gerlach tekniğinin geliştirilmesi ile nükleer manyetik alanlarda çok daha küçük etkilerin gözlenmesine imkan sağlanmış ve bu çalışmalar için Columbia Üniversitesindeki I.I. Rabi Laboratuarı önemli bir merkez haline gelmiştir. Teknolojinin gelişmesi, Şekil.1.1'de gösterildiği gibi üç homojen olmayan mıknatıs kullanılmasını sağladı ve Rabi'nin grubu, yaklaşık %5 doğruluk oranı ile hidrojen ve döteryum'un manyetik momentlerinin büyüklük ve işaretlerini ölçebilmişlerdir (Kellogg ve ark. 1936).



Şekil 1.1. Moleküler ışın çalışmaları için cihazın şematik bir temsilidir. A ve B mıknatısları homojen olmayan manyetik alan üreten elektrik telleridir. C mıknatısı da ilk deneylerde bir elektrik teliydi. Fakat rezonans deneyleri için homojen manyetik alan üreten bir mıknatıs ile değiştirilmiştir.

1938 yılında Rabi ve arkadaşları Şekil 1.1'in ortasındaki homojen olmayan mıknatısı homojen bir mıknatıs ile değiştirerek ve moleküllere elektromanyetik bir radyo frekans (RF) alanı uygulayarak, ışın deneylerinde büyük bir ilerleme sağladılar. Tüm moleküllerin aynı $\vec{B}$ statik manyetik alanına maruz kalması nedeniyle kuantum teorisi, nükleer manyetik momentlerin alan ile etkileşerek kuantize olmuş ΔE enerji seviyelerini vereceğini göstermiştir:

$$\Delta E = \pm(\mu/L)B \qquad (1.1)$$

Keskin bir frekansla tanımlı elektromanyetik enerji, $\nu = \Delta E/h$ (burada h plank sabitidir), nükleer spin sistemi tarafından emilir ve küçük ama ölçülebilir bir ışın sapmasına neden olur (Rabi ve ark. 1938). Bu çalışma ile Rabi, 1944 yılında Nobel ödülü kazandı.

Nükleer manyetik rezonans, 1945'e kadar hacimli materyallerde bulunmamıştı. O yıl Edward M. Purcell, Henry C. Torrey ve Robert V. Pound (Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde (MIT) radar savaş çalışmalarını tamamlayan üç fizikçi) ikinci Dünya Savaşı sırasında geliştirilen radyo frekans tekniklerini kullanarak nükleer manyetik momentlerden rezonans emilimini araştırmaya karar verdiler. Rabi'nin moleküler ışınlardaki çalışmasının farkındaydılar. Harvard Üniversitesinin yakınına uygun bir mıknatıs yerleştirildi ve radar tekniklerine dayalı basit bir radyo frekans spektrometresi inşa edildi. 15 Aralık 1945 yılında parafin mumunun büyük bir örneğinden ilk NMR sinyali gözlendi (Purcell ve ark. 1946).

Bu arada, birkaç ay önce Stanford Üniversitesi'nde tanınmış ve oldukça saygın bir fizikçi olan Felix Bloch, çok farklı bir yöntem ile nükleer manyetizmanın etkilerini gözlemlemeye girişmek için bir elektronik uzmanı olan W.W. Hansen ve yüksek lisansa yeni başlamış olan Martin Packard ile işbirliği yaptı. 1946 Ocak ayı başlarında, Bloch'un *nükleer indüksiyon* olarak adlandırdığı bir yöntem ile sıvı suyun bir örneğinde hidrojen çekirdeğinden bir sinyal gözlendi (Bloch ve ark. 1946). Birkaç ay içinde, Bloch ve Purcell aynı olgunun iki farklı yönünü gözlemleyerek onayladılar ve Bloch, Rabi'nin terminolojisi ile uygunluk gösteren nükleer manyetik rezonans denilen yöntemi kabul etti. İronik olarak, Bloch'un bu nükleer indüksiyona deneysel yaklaşımı şimdi hemen hemen tüm NMR spektrometrelerinde kullanılmaktadır.

Bloch ve Purcell 1952'de Nobel Fizik Ödülü'nü paylaştı. Bu nedenle iki buluşçu MIT-Harvard ve Stanford'da bağımsız ve eş zamanlı olarak kabul edildiler. Şimdi nükleer manyetik rezonanstan söz ederken, Bloch ve Purcell tarafından keşfedilen NMR'ı, yani hacimli materiyallerin nükleer manyetik rezonansından bahsetmiş oluruz. NMR'daki ilk çalışma, temel olayların aydınlatılması ve atom çekirdeğinin aydınlatılması ile ilgilenen nükleer manyetik momentlerin doğru belirlenmesinde yoğunlaşmıştır. Bir çekirdeğin rezonans frekansının, kimyasal çevrenin durumuna bağlı

olduğu 1950'de ortaya çıkana kadar kimyacılar NMR'a çok az ilgi göstermekteydi. Proctor ve Yu (Proctor ve Yu 1950), farklı rezonans frekanslara sahip, flor ve hidrojen için bağımsız olarak, benzer sonuçları olduğu bildirilen NH_4NO_3'teki iki nitrojen çekirdeğini tesadüfen keşfettiler (Dickenson 1950, Lindstrom 1950, Thomas 1950). 1951'de Arnold, Dharmatti ve Packard aynı molekülün kimyasal olarak farklı protonları için ayrı rezonans çizgilerini buldular (Arnold ve ark. 1951). *Kimyasal kayma* olarak adlandırılan bu keşif, moleküllerin yapısının içine NMR'ı bir prob gibi yerleştirdi.

1.1.1. Yüksek Çözünürlüklü NMR: Genel Bir Bakış

Kimyasal kaymalar çok küçük olarak elde edilmiş ve böyle etkileri gözlemlemek için uygun koşullarda çalışmak gerekmektedir. Katılarda, moleküller arası hareket oldukça sınırlıdır. Çekirdekler arası etkileşimler öyle büyük bir rezonans çizgi genişlemesine neden olur ki kimyasal kayma farklılıkları maskelenir. Öte yandan sıvılarda, hızlı moleküler dönme sıfır ortalamaya neden olmakta ve keskin çizgiler gözlenmektedir. Bu nedenle, başlangıçta *geniş çizgili* NMR, *yüksek çözünürlüklü* NMR ve *dar çizgili* NMR arasında bir fark vardı. Geniş çizgi NMR'ı, çok sayıda katıda yapısal özelliklerin açıklanmasında, süperiletkenlerde manyetik özelliklerin ölçülmesinde ve NMR teorisinin gelişmesinde önemli bir rol oynamıştır. Bununla birlikte, yüksek çözünürlüklü NMR ile kimyasal kaymalar ayırt edilebilmiştir. Yüksek çözünürlüklü NMR spektrumunu gözlemek için gerekli enstrümanlar, aşırı homojen mıknatıslar ve çok stabil elektroniklerdir. Başlangıçta hızlı moleküler dönme sıvı ve gazlarla sınırlı olmasına rağmen daha sonra yüksek çözünürlüklü NMR, akıllı tekniklerle katılara da uygulandı. Denklem 1.1 ile uyumlu bir NMR spektrumu, homojen manyetik alanda bir numunenin yerleştirilmesi ve uygun frekanslarda elektromanyetik enerjinin uygulanması ile elde edilir.

Temel olarak, yüksek çözünürlüklü NMR spektrumunda ölçülebilen üç nicelik vardır: Rezonans çizgilerinin frekansları, alanları ve çizgi genişlikleri.

Daha önce belirtildiği gibi, katılardaki NMR çizgileri çok geniştir, fakat 1958 başlarında Raymond Andrew ve Irving Lowe bağımsız olarak belirli koşullar altındaki numunenin hızlı spin yapmasının çizgi genişliğini düşürebileceğini gösterdiler. 1965-1975 döneminde bir dizi yeni akıllı yöntem geliştirilmiştir (ilk olarak John Waugh, Alex

Pines, Peter Mansfield ve Robert Vaughn laboratuarlarında). Katılarda dar çizgileri elde etmek için hem titreşim hem de sürekli dalga NMR yöntemleri kullanılmıştır.

Çoğu modern NMR çalışmaları, Radyo Frekans (RF) puls dizilerinin uygulamasına ve Fourier Dönüşümüne (FT) dayalı yöntemlerle gözlenen verilerin analizine dayanır.

1971'de Jean Jeener, atma dizilerini uygulayarak yeni bir yol tasarlamış ve iki ayrı frekans ölçeği açısından sonuçları görüntülemiştir. Özellikle Richard Ernst laboratuarında (bir ve iki frekans boyutlarında FT NMR'a büyük katkılarından dolayı 1991'de Nobel Kimya Ödülü almıştır) ve Ray Freeman laboratuarında bu yöntem, çok kısa zamanda *iki-boyutlu NMR*'ın gelişmesini sağlamıştır.

Sistematik bir yaklaşımla, 1980'lerin başında Kurt Wüthrich ve arkadaşları tarafından, ayrıca Ad Bax ve diğerleri tarafından geliştirilen daha sofistike puls teknikleri ile birlikte şu anda x-ışını kristalografisinin hassas çekişmesi ile proteinlerin yapılarını belirlemek mümkündür.

Son olarak, 1973'te Paul Lauterbur tarafından keşfedilen bir yol, iki-boyutlu ve üç-boyutlu makroskobik nesnelerin görüntülerini elde etmek için yaygın olarak uygulanan NMR yöntemi gelişmiş ve böyle nesnelerin lokalize olmuş hacimlerinde yüksek çözünürlüklü NMR spektrumlarını elde etme olanağı oluşmuştur. Bu yöntemler pek çok tekniği birleştirmekte olup hem anatomi hem de yaşayan biyolojik sistemlerde (insanlar dahil) ve heterojen katıların yapısını incelemede büyük öneme sahiptir.

1.2. NMR Teorisi

1.2.1. Çekirdek Spini ve Manyetik Moment

Temel kuantum mekaniğinden biliyoruz ki açısal momentum ($\vec{L}$), $\hbar$'ın yarı-integral ya da katlı integralinde kuantize olmaktadır. Çekirdek spini, çekirdeklerdeki protonlar ve nötronlar arasındaki etkileşimlerin bir sonucu olarak bir çekirdekten diğerine farklılık göstermektedir. Bir çekirdek spinini belirtmek için I sembolünü kullanırsak, açısal momentumun maksimum gözlenebilir bileşenini aşağıdaki gibi yazabiliriz.

$$\vec{L} = \vec{I}\hbar = \vec{I}h/2\pi \qquad (1.2)$$

O halde çekirdekleri, çekirdek spinlerine göre sınıflandırabiliriz. I = 0 olan çekirdekler açısal momentuma sahip değildir; örneğin ^{12}C, ^{16}O ve ^{32}S izotopları. Bu çekirdekler, hiç bir koşulda manyetik rezonans gerçekleştiremezler. NMR'da yaygın olarak kullanılan ve spini olan çekirdekler şunlardır:

I = ½ : ^{1}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{15}F, ^{19}F, ^{31}P
I = 1 : $^{2}H(D)$, ^{14}N
I > 1 : ^{10}B, ^{11}B, ^{17}O, ^{23}Na, ^{27}Al, ^{35}Cl, ^{59}Co

I > 1 olan çekirdekler küresel olmayan bir yük dağılımına ve dolayısıyla bir elektrik kuadrupol momentine (Q) sahiptirler. $I \neq 0$ olan çekirdekler bir $\vec{\mu}$ *manyetik momenti'*ne sahiptirler. Bu momentin, yüklü bir parçacığın spin hareketinden kaynaklandığını düşünebiliriz. Bir spini olan çekirdekler bir manyetik momente sahipler ve manyetik moment, açısal momentum vektörü ile eşlineerdir. Bu durumu;

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{\mathrm{L}} \tag{1.3}$$

şeklinde ifade edebiliriz. Burada γ, *jiromanyetik oran* olarak adlandırılır ve her çekirdek için farklıdır.

1.3. Kararlı-Durum Kuantum Mekaniksel Tanımlama

Spektroskopinin diğer dallarında olduğu gibi, NMR'a birçok yönden açıklama getirmek *kuantum mekaniğinin* kullanılmasıyla mümkündür. Böylece gerekli özel denklemler basit ve tam olarak çözülebilir.

1.3.1. Hamiltonyen Operatörü

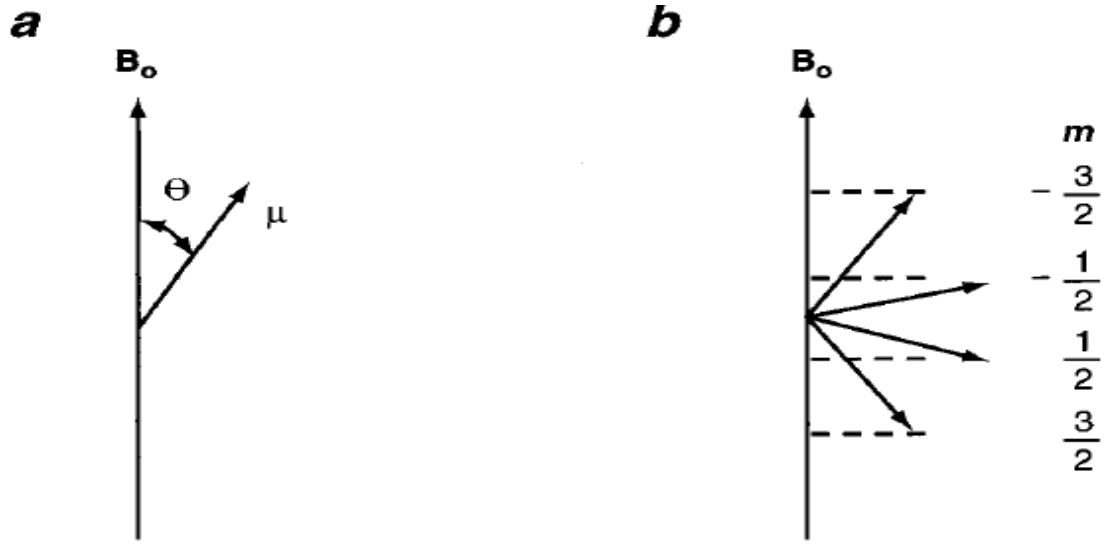
Bir $\vec{\mu}$ manyetik momenti ile $\vec{\mathrm{B}}_0$ manyetik alanının etkileşmesi *Zeeman* etkileşimi olarak adlandırılır. Şekil.1.2(a)'da görüldüğü gibi, sistemin enerjisi, $\vec{\mu}$ ve $\vec{\mathrm{B}}_0$ aynı hizaya geldikleri zaman en düşüktür. Kuantum teorisinde, Zeeman Hamiltonyen Operatörü $\mathcal{H}$ ile gösterilir.

$$\mathcal{H} = -\vec{\mu}.\vec{\mathrm{B}}_0 \tag{1.4}$$

Denk.(1.2) ve (1.3), denk.(1.4)'te yazılırsa;

$$\mathcal{H} = -\gamma\hbar\vec{B}_0.\vec{I} \tag{1.5}$$

elde edilir.



Şekil 1.2. (*a*) $\vec{\mu}$ manyetik momenti ve $\vec{B}_0$ manyetik alanı'nın bağıl yönelimleri
(*b*) $\vec{\mu}$'nün $\vec{B}_0$'daki izdüşümleri

Burada $\vec{I}$ bir kuantum mekaniksel operatör olarak yorumlanır. Kuantum mekaniğinde, Hamiltonyen'in çözümü enerji seviyelerini verir.

$$E_{m=-}\gamma\hbar m B_0 \tag{1.6}$$

m kuantum sayısı şu değerleri alabilir:

$$m\text{: } -I, -I+1, \ldots, I-1, I$$

$\vec{\mu}$ 'nün $\vec{B}_0$'a göre yöneliminden oluşan $2I + 1$ tane enerji düzeyi vardır (Şek.1.2b). Denk. (1.6), enerji seviyelerinin manyetik alan şiddetine doğrudan bağlı olduğunu göstermektedir.

1.3.2. Spin Dalga Fonksiyonları

I = ½ spini için α ile β olarak adlandırılan iki enerji seviyesi ve iki dalga fonksiyonu vardır. α ve β ortogonal ve kuantum mekaniksel operatörler I_z ve I^2'nin normalize olmuş özfonksiyonlarıdır. I_x ve I_y 'nin özfonksiyonları değildir.

$$\begin{aligned} &I_z\,\alpha = ½\,\alpha \qquad I_x\,\alpha = ½\,\beta \qquad I_y\,\alpha = ½\,\mathrm{i}\,\beta \\ &I_z\,\beta = -½\,\beta \qquad I_x\,\beta = ½\,\alpha \qquad I_y\,\beta = -½\,\mathrm{i}\,\alpha \end{aligned} \tag{1.7}$$

Birçok amaç için, yükseltme ve indirgeme operatörleri I^+ ve I^- kullanmak daha kolaydır. Bu operatörler aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$I^+ = I_x + iI_y \qquad\qquad I^- = I_x - iI_y \tag{1.8}$$

I^+ bir spin dalga fonksiyonuna uygulandığı zaman, kuantum sayısının bir birim artmasına neden olur. α ve β için, I^- de bir birim eksiltir. Böylece;

$$I^+\beta = \alpha \qquad\qquad I^-\alpha = \beta \tag{1.9}$$

yazılabilir.

Alternatif olarak, dalga fonksiyonlarının entegrasyonunun sonuçlarını vurgulayan veya matris elemanları olarak ifade edilen bu ilişkileri kuantum mekaniksel bra-ket notasyonunda yazabiliriz:

$$\begin{aligned} &\langle \alpha,\alpha \rangle = \langle \beta,\beta \rangle = 1 \qquad \langle \alpha,\beta \rangle = \langle \beta,\alpha \rangle = 0 \\ &\langle \alpha \,|\, I_z \,|\, \alpha \rangle = ½ \qquad \langle \alpha \,|\, I_x \,|\, \beta \rangle = ½ \qquad \langle \beta \,|\, I_x \,|\, \alpha \rangle = ½ \\ &\langle \beta \,|\, I_z \,|\, \beta \rangle = -½ \qquad \langle \alpha \,|\, I_y \,|\, \beta \rangle = -½i \qquad \langle \beta \,|\, I_y \,|\, \alpha \rangle = ½i \end{aligned} \tag{1.10}$$

Son olarak, aynı bilgi Pauli matrislerinin özlü biçiminde verilebilir:

$$I_x = \frac{1}{2}\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \qquad I_y = \frac{1}{2}\begin{bmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{bmatrix} \qquad I_z = \frac{1}{2}\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \tag{1.11}$$

Bu ilişkileri kavramak ve onlara aşina olmak çok önemlidir. Çünkü NMR'ın kuantumsal özelliklerini anlamak için temel kavramlardır.

1.3.3. Spektral Geçişler

NMR, spektroskopinin diğer dallarında olduğu gibi enerji seviyeleri arasındaki geçişlerden kaynaklanmaktadır. Bu geçiş, $2B_1$ değerinde uygulanan bir manyetik alandan enerji soğrulması ile gerçekleşir. Bu salınım alanı ve nükleer manyetik moment arasındaki etkileşim, zamana bağlı bir pertürbasyon olarak kabul edilir.

$$\mathcal{H}' = 2\mu_x B_1 cos2\upsilon t \tag{1.12}$$

Zamana bağlı pertürbasyon teorisinin köklü sonuçlarından, m ve m' seviyeleri arasındaki birim zamanda geçiş olasılığını buluruz:

$$P_{mm'} = \gamma^2 {B_1}^2 |(m|I_x|m'|^2 \delta(\upsilon_{mm'} - \upsilon) \tag{1.13}$$

Burada $2B_1$, x-yönünde uygulanan radyo frekans alanının (RF) büyüklüğüdür; $(m \mid I_x \mid m')$, nükleer spin operatörünün x bileşeninin kuantum mekaniksel matris elemanıdır ve $m=m' \pm 1$ dışında sıfırdır; $\delta(\upsilon_{mm'}-\upsilon)$, Dirac delta fonksiyonudur, $\upsilon_{mm'} = \upsilon$ dışında sıfırdır. m ve m' seviyeleri arasındaki enerji farkına karşılık gelen frekans, $\upsilon_{mm'}$ Bohr bağıntısı ile verilir.

$$\nu_{mm'} = \frac{\Delta E_{mm'}}{h} = \frac{\gamma B_0 |m'-m|}{2\pi} \tag{1.14}$$

Denk.1.13, birçok önemli bilgi içermektedir. Öncellikle, olasılık geçişleri γ ve B_1 ile karesel olarak artmaktadır. Böylece geçişlere, sadece komşu enerji seviyeleri arasında izin verilir. Bu nedenle, bir frekansta sadece tek bir çizgi elde edilir.

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \tag{1.15}$$

Üçüncüsü olarak, rezonans durumu delta fonksiyonu olarak ifade edilir. Aslında, delta fonksiyonu gerçekçi olmayan sonsuz keskin bir çizgi olarak tahmin ediliyor. Bu nedenle, bu özelliğe sahip olan çizgi biçimli bir fonksiyon olan $g(\nu)$ ile yer değiştirmiştir:

$$\int_0^\infty g_{(\nu)} d\nu = 1 \tag{1.16}$$

Uygulamada, çoğu kez $g(\nu)$, Lorentz ya da yaklaşık Lorentz şeklinde çıkmaktadır. Denk.1.13,

$$P_{mm'} = \gamma^2 {B_1}^2 |(m|I_x|m')|^2 g(\upsilon) \tag{1.17}$$

haline gelir. Spini I =1/2 olan çekirdek için sadece tek bir geçiş vardır. Bu nedenle Denk.1.17;

$$P_{mm'} = 1/4 \gamma^2 {B_1}^2 g(\upsilon) \tag{1.18}$$

olur.

1.3.4. Boltzman Dağılımı Etkisi

Çekirdeklerin yönelimi manyetik alanla uyumludur. En düşük enerji seviyesine düşmesinin nedeni $2I + 1$ düzeylerindeki nüfusları eşitleme eğiliminde olan termal hareketlere karşı gelmesidir. Ortaya çıkan denge dağılımı, Boltzman denklemi ile tahmin edilen olağan bir uzlaşmadır. Basit olsun diye sadece I = ½ olan çekirdekleri göz önünde bulunduralım. Bunun için sadece iki enerji düzeyine sahip olan çekirdeklere ihtiyacımız var:

m = ½'ye karşılık gelen alt enerji seviyesi (α durumu)

m = -½'ye karşılık gelen üst enerji seviyesi (β durumu).

I = ½ sistemi için Boltzman denklemi ;

$$\frac{n_\beta}{n_\alpha} = e^{-\Delta E/kT} \tag{1.19}$$

Denk.1.6'dan *E*'nin değeri yerine yazılarak ve Denk.1.2 ile Denk.1.3 kullanılarak;

$$\frac{n_\beta}{n_\alpha} = e^{-\gamma B_0/kT} = e^{-2\mu B_0/kT} \tag{1.20}$$

elde edilir. NMR'da en yüksek manyetik alanlar için bile enerji seviyeleri ancak *milikalori* olarak ayrılmakta ve üstel argüman, aşırı düşük sıcaklık dışında çok küçüktür. Dolayısıyla, ''yüksek sıcaklık'' yaklaşıklığı $e^{-x} \approx 1 - x$, düşük seviyedeki kesirli aşırı nüfus yoğunluğunu göstermek için kullanılabilir.

$$\frac{n_\alpha - n_\beta}{n_\alpha} = \frac{2\mu B_0}{kT} \tag{1.21}$$

1.3.5. Spin-Örgü Durulması

$I = ½$ spini için Boltzman dağılımının kurulma şeklini inceleyelim. Başlangıçta çekirdek spin sistemini içeren örnek, kutuplaştırıcı bir manyetik alanın dışında ise iki seviye arasındaki enerji farkı sıfırdır ve n_α, n_β nüfusları eşit olmalıdır. Örnek, manyetik alana yerleştirildiği zaman hemen Boltzman dağılımı kurulmaz. Çünkü spin sisteminin, öncellikle bir manyetik alanın etkisine uymak için bir iç enerji ayarlaması geçirmesi gerekir. Doğal emisyon önemsiz olduğundan nüfusun yeniden dağıtılması, çevreleriyle çekirdeklerin bir ışınımsız etkileşimden meydana gelmiş olması gerekir. Spin sistemi ve dış çevre arasındaki bağlantıyı sağlayan T sıcaklığıdır. Bu süreç, *spin-örgü durulma zamanı* (T_1) olarak adlandırılır.

Bu işlemin kökeni şöyle gelişmektedir. Nüfus farkı $n = (n_\alpha - n_\beta)$, toplam nüfus $n_0 = (n_\alpha + n_\beta)$ olsun. W_+ bir çekirdeğin çevresi ile etkileşimi sonucu alt seviyeden üst seviyeye geçme olasılığı ve W_- aşağı geçme olasılığı olsun. W_+ ve W_- eşit değildir. Gerçekte, denge durumunda, aşağı ve yukarı geçişler eşittir.

$$W_+ n_\alpha = W_- n_\beta \tag{1.22}$$

Denk.1.20 ve 1.22'den;

$$\frac{W_+}{W_-} = \left(\frac{n_\beta}{n_\alpha}\right)_{eq} = e^{-2\mu B_0/kT} \tag{1.23}$$

$2\mu B_0/kT \ll 1$ yaklaşımı kullanılarak, W'yı W_+ ve W_-'nin ortalaması olarak tanımlayarak aşağıdaki denklemleri yazabiliriz;

$$\frac{W_+}{W} = \frac{(n_\beta)}{n_0/2} = 1 - \frac{\mu B_0}{kT}$$
$$\frac{W_-}{W} = \frac{(n_\alpha)_{eq}}{n_0/2} = 1 + \frac{\mu B_0}{kT} \quad (1.24)$$

n değişiminin toplam oranı;

$$\frac{d_n}{d_t} = \frac{dn_\alpha}{dt} - \frac{dn_\beta}{dt} = 2\frac{dn_\alpha}{dt} \quad (1.25)$$

W_+ ve W_-'nin tanımı kullanılarak;

$$\frac{dn_\alpha}{d_t} = n_\beta W_- - n_\alpha W_+ \quad (1.26)$$

yazılır. Böylece Denk.1.24 ve 1.26'dan;

$$\frac{dn}{dt} = -2W\left(n - n_0\frac{\mu B_0}{kT}\right) \quad (1.27)$$

elde edilir. Bu oran denklemi birinci dereceden bozulma sürecini açıklar ve $2W$ oran sabiti ile nitelendirilir. $2W$ oran sabiti ise $1/T_1$ olarak adlandırılır. $n_0\mu B_0/kT$ niceliği dengedeki (n_{eq}) n değeridir. Bu gösterimde Denk.1.27;

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{1}{T_1}(n - n_{eq}) \quad (1.28)$$

durumuna gelir. Böylece $1/T_1$, çevresi ile dengeye gelen spin sistemi ile bir oran ölçüsü olarak görev yapmaktadır. T_1 büyüklüğü çekirdeğin türüne ve örneğin fiziksel durumu ile sıcaklık gibi faktörlere son derece bağlıdır. Sıvılar için T_1 genellikle 10^{-2} ve 100s arasındadır. Ancak bazı durumlarda mikro saniye aralığında olabilir. Katılarda T_1, çok daha uzun bazen günlerce sürebilir.

1.3.6. Doyum (Saturasyon)

Radyo Frekans (*RF*) alanı, denklem 1.28'de,

$$\frac{dn}{dt} = -R_1(n - n_{eq}) \tag{1.29}$$

n nüfusundaki farkla orantılı olarak yukarı yönlü geçişlere neden olur. Eğer *RF* enerjisi spin sistemi tarafından yeterince emilirse, nüfus farkı eşitlenebilir (n=0). Bu olay doyum (saturasyon) olarak ifade edilir.

1.3.7. Çizgi Genişliği

Spin-örgü durulmasının varlığı, çizginin belirsizlik ilkesinden tahmin edilebilecek kadar büyük bir genişliğe sahip olduğu anlamını vermektedir.

$$\Delta E.\Delta t \approx \hbar \tag{1.30}$$

Spin-örgü durulmasının beklenen değerinin oldukça üzerinde, çizgi genişliğini arttıran birkaç başka etki vardır. Fenomenolojik olarak, bunlar ikinci bir durulma zamanı T_2 vasıtasıyla dikkate alınabilir. Sıvı faz içindeki küçük moleküllerde ^{1}H NMR için T_1 ve T_2, genellikle saniyenin büyüklük mertebesindedir. Yani 1 Hz veya altındaki frekanslarda bu çizgi genişlikleri yaygındır.

1.3.8. Nükleer Manyetik Momentlerin Presesyonu

Genellikle nükleer manyetik momentlerin davranışının şematik bir temsili olması uygundur.

Kolaylık olması için ½ spinli bir çekirdeği, α ve β öz fonksiyonları ile birlikte dikkate alalım. α ve β sabit öz durumları temsil etmektedir. Genel olarak, α ve β'nın zamana bağlı dalga fonksiyonu, lineer bir kombinasyon olarak inşa edilebilir.

$$\begin{aligned}\Psi &= C_\alpha \alpha e^{-iE_\alpha t/\hbar} + C_\beta \beta e^{-iE_\beta t/\hbar} \\ &= C_\alpha \alpha e^{i\gamma B_0 t/2} + C_\beta \beta e^{-i\gamma B_0 t/2}\end{aligned} \tag{1.31}$$

α ve β'nın bağıl kısımlarını veren C_α ve C_β, tamamen normalize olmuş bir dalga fonksiyonunu elde etmek için seçilir.

Manyetik momentin davranışlarını gösteren bir resim elde etmek için, $\vec{\mu}$'nün üç bileşeninin beklenen değerlerini dikkate alalım. Ya da alternatif olarak Denk.1.2 ile uyumlu olacak şekilde, I'nın x, y, z bileşenlerinin beklenen değerlerini hesaplayalım;

$$\langle I_z \rangle = \langle \Psi^* | I_z | \Psi \rangle \tag{1.32}$$

$$C_\alpha^2 \langle \alpha | I_z | \alpha \rangle + C_\beta^2 \langle \beta | I_z | \beta \rangle + C_\alpha C_\beta \langle \alpha | I_z | \beta \rangle e^{-i\gamma B_0 t} + C_\alpha C_\beta \langle \alpha | I_z | \beta \rangle e^{i\gamma B_0 t} \tag{1.33}$$

$$= C_\alpha^2 (1/2) + C_\beta^2 (-1/2) \tag{1.34}$$

$$= 1/2 \left[C_\alpha^2 - C_\beta^2 \right] \tag{1.35}$$

Denk.1.33'de kompleks eşlenikler çarpıldığında üsteldeki zamana bağlılık ortadan kalkar ve α ile β'nın ortoganal olmasından dolayı iki zıt terim sıfıra gider. Kalan niceliklerin hesaplanması Denk.1.10 kullanılarak yapılır. Spinin (ya da manyetik momentin) z-bileşeni zamandan bağımsız bir sabittir. Bu durum, α ve β'nın, I_z'nin öz fonksiyonları olmasından tahmin edilebilir.

I_z ve I_y'nin beklenen değeri benzer bir şekilde hesaplanır. Fakat çok farklı sonuçlar elde edilir.

$$\langle I_x \rangle = C_\alpha^2 \langle \alpha | I_x | \alpha \rangle + C_\beta^2 \langle \beta | I_x | \beta \rangle + C_\alpha C_\beta \langle \alpha | I_x | \beta \rangle e^{-i\gamma B_0 t} + C_\alpha C_\beta \langle \beta | I_x | \alpha \rangle e^{i\gamma B_0 t}$$

$$C_\alpha^2 \left\langle \alpha \left| \tfrac{1}{2} \right| \beta \right\rangle + C_\beta^2 \left\langle \beta \left| \tfrac{1}{2} \right| \alpha \right\rangle + C_\alpha C_\beta \left\langle \alpha \left| \tfrac{1}{2} \right| \alpha \right\rangle e^{-i\gamma B_0 t} + C_\alpha C_\beta \left\langle \beta \left| \tfrac{1}{2} \right| \beta \right\rangle e^{i\gamma B_0 t}$$

$$= 0 + 0 + \frac{1}{2} C_\alpha C_\beta \left[e^{i\gamma B_0 t} + e^{-i\gamma B_0 t} \right]$$

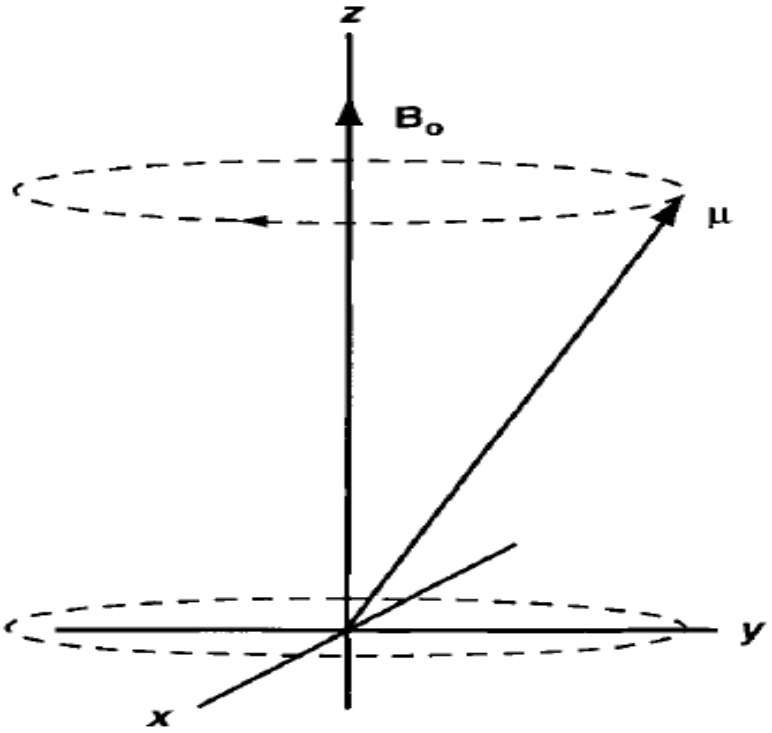
$$= C_\alpha C_\beta \cos \gamma B_0 t \tag{1.36}$$

Aynı şekilde I_y için;

$$\langle I_y \rangle = C_\alpha C_\beta \operatorname{Sin} \gamma B_0 t \tag{1.37}$$

elde edilir.

Böylece, Şekil.1.3'teki gibi z bileşeni sabit, x ve y bileşeni sinüzoidal değişken bir $\vec{\mu}$ vektörü elde edilir. Bu hareket, manyetik alan ekseni etrafında bir presesyon hareketidir. Dünyanın çekim alanında, spin hareketi yapan bir topacın hareketine benzerdir.



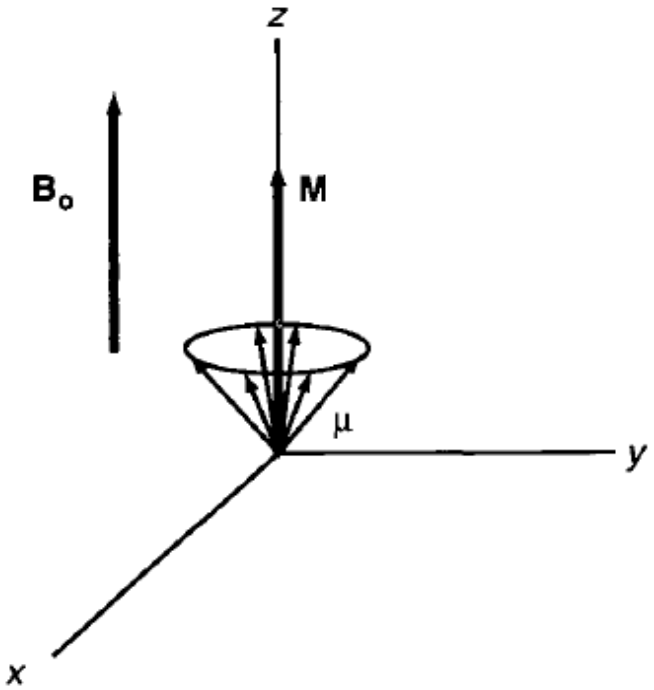
Şekil 1.3. $\vec{\mu}$ manyetik momentinin Larmor Presesyonunun vektörel gösterimi

$\vec{\mu}$'nün, $\vec{B}_0$ etrafındaki hareketi Larmor frekansı olarak adlandırılır ve aşağıdaki eşitlik ile gösterilir;

$$\omega = \gamma B_0 \tag{1.38}$$

1.3.9. Makroskopik Mıknatıslanma

Uygulamada, tek bir çekirdek yerine aynı çekirdeğin bir topluluğu ile ilgilenilir. En küçük numunede bile, Avogadro sayısı kadar çekirdek (spin) bulunur. Bu durumda, manyetik momentlerin vektör toplamı olarak makroskopik bir $\vec{M}$ mıknatıslanması tanımlanır. Şekil.1.4'te gösterildiği gibi, aynı çekirdeğin bir topluluğu $\vec{B}_0$ etrafında presesyon yapmaktadır.



Şekil 1.4. Rastgele fazdaki manyetik moment topluluğunun presesyonu ve makroskopik çekirdek mıknatıslanmasını temsil eden $\vec{M}$ bileşke vektörü

Denge durumunda, bileşke makroskopik $\vec{M}$ mıknatıslanması, $\vec{B}_0$'a paralel z-yönü boyunca yönelmiştir. $M_0 = |\vec{M}|$, iki seviyenin nüfusları arasındaki fark olan $C_\alpha^2 - C_\beta^2$ ile orantılıdır. Denge durumunda, nüfus oranı Boltzman dağılımı ile verilir.

$$\frac{n_\alpha}{n_\beta} = \frac{C_\beta^2}{C_\alpha^2} = e^{\frac{E_\beta - E_\alpha}{kT}} \tag{1.39}$$

1.4. Klasik Mekanik NMR Tanımlanması

Şekil.1.4'te belirtildiği gibi, $\vec{M}$ statik olmasına rağmen, Larmor frekansındaki presesyon, çok büyük sayıdaki $\vec{\mu}_i$ bağımsız manyetik momentlerin toplamından kaynaklanmaktadır. ($\vec{M} = \sum_i \vec{\mu}_i$) x doğrultusunda, $\vec{B}_1$ alanı uygularsak, $\vec{\mu}$ ve $\vec{B}_1$ etkileşimi bir $\vec{\tau}$ torku oluşturur. Bu tork, çekirdek spininin açısal momentumunun değişimine neden olur.

$$\frac{d\vec{L}}{dt} = \vec{\tau} = \vec{\mu} \times \vec{B}_1 \tag{1.40}$$

Bu denklemin her iki tarafını γ ile çarpar ve Denk1.3'ü kullanırsak, aşağıdaki denklemi elde ederiz:

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma\vec{\mu} \times \vec{B}_1 \tag{1.41}$$

Bu hareket klasik olarak aşağıdaki gibi yazılabilir:

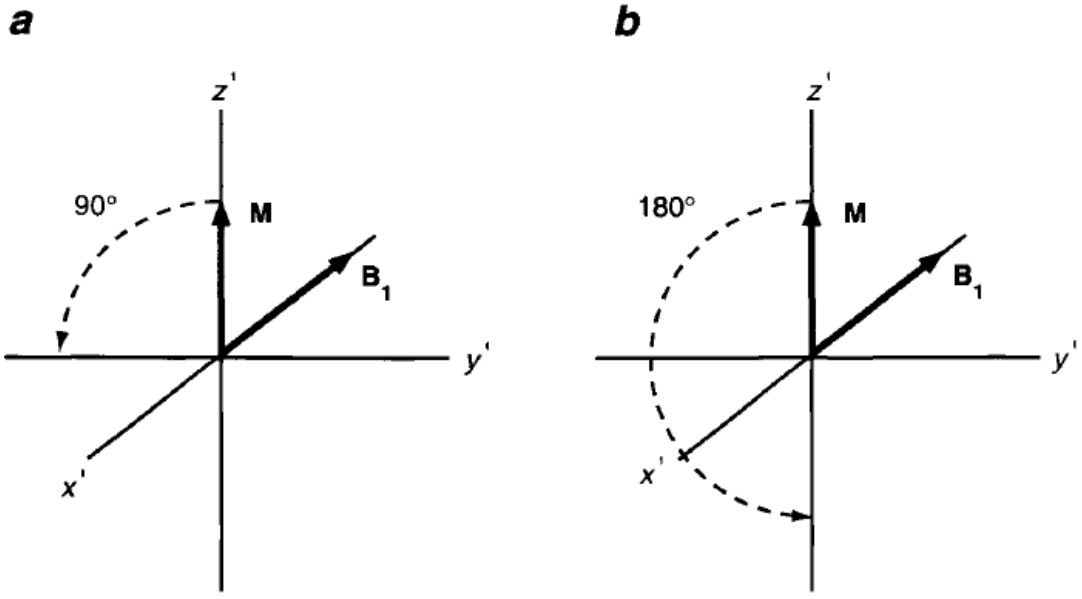
$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \vec{\omega}_1 \times \vec{\mu} = -\vec{\mu} \times \vec{\omega}_1 \tag{1.42}$$

Denk.1.40 ve 1.41 karşılaştırıldığında;

$$\vec{\omega}_1 = -\gamma\vec{B}_1 \tag{1.43}$$

olduğu görülür. Denk.1.42'deki eksi işareti, dönme yönünün $\vec{B}_1$'e zıt yönde olduğunu açıklayan $\vec{\omega}$ vektörünü gösterir.

NMR deneyi yapmak için Şekil.1.4'teki net $\overrightarrow{M}$ mıknatıslanmasına bir Radyo Frekans (RF) puls'u uygulamalıyız. Uygulanan puls açısına göre $\overrightarrow{M}$;

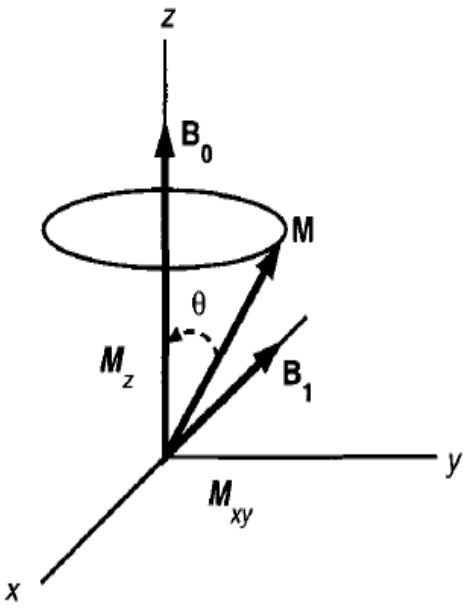


Şekil 1.5. $\vec{B}_1$ Radyo Frekans (RF) alanı uygulanması sonucu $\overrightarrow{M}$ mıknatıslanmasının dönmesi 90^0 ve 180^0'lik dönme açıları ile gösterilmiştir

$$\theta = \omega_1 t_p = \gamma B_1 t_p \tag{1.44}$$

açısıyla denge durumundan sapar.

$\vec{M}$ mıknatıslanmasına $\vec{B}_1$'den olduğu gibi $\vec{B}_0$'dan da bir tork uygulanır. Şekil.1.6'da gösterildiği gibi $\vec{M}$, $\vec{B}_0$ etrafında ω_0 frekansı ile presesyon hareketi yapar.



Şekil 1.6. $\vec{B_0}$ manyetik alanı etrafında $\vec{M}$ mıknatıslanmasının presesyonu

$$\vec{\omega}_0 = -\gamma \vec{B}_0 \tag{1.45}$$

Larmor denklemi olarak adlandırılan Denk.1.45, NMR için temel matematiksel ifadedir. Bir çekirdekten diğerine değişen presesyon (ya da Larmor) frekansı, uygulanan manyetik alanla ve aynı zamanda γ ile de doğru orantılıdır. Larmor denkleminin bir önemli özelliği, θ açısının görünmüyor olmasıdır. Dolayısıyla, kendi karakteristik özellikleri ve manyetik alanları tarafından yönetilen bir frekanstaki mıknatıslanma, presesyon hareketi yapmaktadır. Öte yandan, bu spin sisteminin enerjisi, θ'ya bağlıdır. Çünkü;

$$E = -\vec{\mu}.\vec{B}_0 = -\mu B_0 \cos\theta \tag{1.46}$$

1.4.1 Bloch Denklemleri

Bloch, (Bloch 1946), bir *RF* alanının varlığında, makroskopik mıknatıslanma $\overrightarrow{\mathrm{M}}$'nin davranışını hesaplayan denklemleri elde etti. $\overrightarrow{\mathrm{M}}$'nin her bir bileşeni için zamana bağlı türevini ayrı bir denklem olarak yazabiliriz:

$$\begin{aligned} dM_x/dt &= \gamma(M_y B_z - M_z B_y) \\ dM_y/dt &= \gamma(M_x B_z - M_z B_x) \\ dM_z/dt &= \gamma(M_x B_y - M_y B_x) \end{aligned} \tag{1.47}$$

Durulmayı açıklamak için Bloch, M_z'nin dengedeki M_0 değerine T_1 zamanı ile bozunacağını varsaydı. M_x ve M_y'nin ise T_2 zaman sabiti ile bozunacağını öngördü. Bu durumda, Bloch denklemleri aşağıdaki gibi yeniden düzenlenir:

$$\begin{aligned} dM_x/dt &= \gamma(M_y B_0 + M_z B_1 \sin\omega t) - M_x/T_2 \\ dM_y/dt &= \gamma(-M_x B_0 + M_z B_1 \cos\omega t) - M_y/T_2 \\ dM_z/dt &= \gamma(M_x B_1 \sin\omega t + M_y B_1 \cos\omega t) - (M_z - M_0)/T_1 \end{aligned} \tag{1.48}$$

Bloch denklemleri, belirli sınır koşullarında, analitik olarak çözülebilir. Boyuna durulma zamanı T_1, M_z'nin denge durumundaki M_0 durumuna gelmesini ölçer.

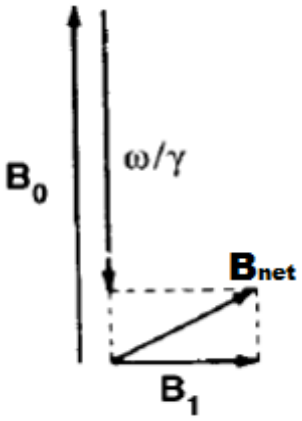
T_2 enine durulma zamanı, $\overrightarrow{\mathrm{M}}$ mıknatıslanması z ekseni boyunca kendi denge durumuna geri dönerken, M_{xy} bileşeninin sıfıra gitme zamanıdır. T_2, T_1'e eşit veya daha kısa olabilir.

1.4.2. Dönen Çerçevedeki Mıknatıslanma

Dönen çerçeve eksenleri x', y' ve z' alınıp, laboratuar referans çerçevesi z ekseni ile çakıştırılır. Dönen çerçevede $\overrightarrow{\mathrm{M}}$ üzerine etki eden net manyetik alan, aşağıdaki gibi gösterilir:

$$\overrightarrow{\mathrm{B}}_{\mathrm{net}} = \overrightarrow{\mathrm{B}}_1 + (1/\gamma)(\overrightarrow{\omega} - \overrightarrow{\omega}_{\mathrm{rf}}) \tag{1.49}$$

$\overrightarrow{\mathrm{B}}_{\mathrm{net}}$ alanının vektörel gösterimi Şekil.1.7'deki gibidir.



Şekil 1.7. ω açısal hızıyla dönen bir çerçevedeki $\vec{B}_{net}$ RF alanının gösterimi. $\vec{B}_{net}$, x' ekseni boyunca uygulanan $\vec{B}_1$ RF alanı ve $\vec{B}_0$'dan çıkan alanın toplamıdır.

1.4.3. Durulma

Uyarılmış çekirdek spin sistemi, denge durumuna iki durulma zamanı ile geri döner. Bunlar;

T_1, spin-örgü veya boyuna durulma zamanı; mıknatıslanmanın z- ekseni boyunca artarak denge (M_0) değerine ulaşma süreçlerini karakterize eder. T_2, spin-spin veya enine durulma zamanı ise, M_{xy} mıknatıslanmasının sıfıra gitme zamanını karakterize eden bir sürecin ölçümüdür. $1/T_1$ spin-örgü, $1/T_2$ ise spin-spin durulma oranlarını gösterir (Yılmaz ve Korunur, 2011).

1.4.4. Sıvılarda Moleküler Hareket ve Durulma Süreçleri

Belirttiğimiz gibi, presesyon yapan bir nükleer mıknatıslanma ve çevresi arasındaki etkin bir etkileşim, çekirdeğin Larmor frekansında salınan bir manyetik alan gerektirir. BPP, sıvıların ve gazların salınım alanında hızlı, rastgele hareketin moleküllerden ileri gelebileceğini kabul eder. Bu davranış, Brownian hareket olarak bilinen bir süreçtir. Bu tür hareketler tutarsız olmasına rağmen, rastgele hareketlerde mevcut frekansların spektrumunu elde etmek için Fourier analizi yapılabilir. Farklı bir serbest indüksiyon bozunumu (FİD), normalde az sayıda iyi-ayrılmış frekanslara sahiptir. Burada frekans aralığı, *spektral yoğunluk fonksiyonu* ile tanımlanan, sürekli ve geniştir. Bununla birlikte, frekansların aralığı arasındaki Larmor frekansıdır ve bağıl katkısı, enerji değişimi ve durulmaya neden olan salınım alanının gücünü yönetir.

Bu tartışmayı daha nicel hale getirmek için, hareket durumunu değiştirmeye neden olan başka bir molekül ile çarpışmadan önce, bir molekül verilen herhangi bir pozisyonda kalmakta olup zamanın ortalama uzunluğunu dikkate almak gerekmektedir. Viskoz olmayan bir sıvıdaki küçük bir molekül için, bu süre 10^{-12} saniye düzeyindedir; bir polimer için genellikle birkaç kat daha büyüktür. BPP teorisinde bu kez, korelasyon süresi, τ_c olarak adlandırılmaktadır ve aşağıdaki işlemden meydana gelmektedir: Bir molekülün t zamanındaki yönelimi, $Y(t)$ ile tanımlanabilir. İkinci dereceden küresel harmonikler ile ilgili bir fonksiyondur ve bir sonraki durumu $Y(t+\tau)$ ile verilmektedir. τ süresi boyunca hareketin kapsamı, $k(\tau)$ korelasyon fonksiyonu ile ifade edilebilir ve aşağıdaki denklemle tanımlanmaktadır:

$$k(\tau) = \overline{Y(t)Y(t+\tau)} \tag{1.50}$$

Buradaki çizgi, tüm molekül topluluğu üzerinde bir ortalama göstermektedir. Genellikle korelasyon fonksiyonunun üstel formda olduğu varsayılmaktadır:

$$k(\tau) = k(0)e^{-t/\tau_c} \tag{1.51}$$

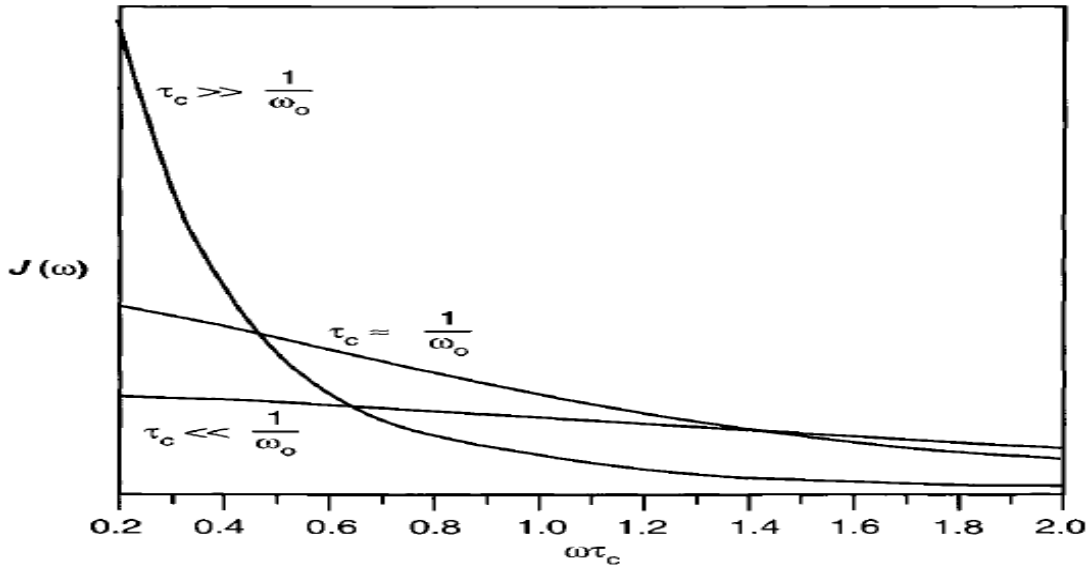
Bu denklem, yeni durum $k(\tau)$'nun üstel bir şekilde başlangıç durumuna bağlı olduğunu söylemektedir. Spektral yoğunluk $J(\omega)$, $k(\tau)$'nun Fourier dönüşümüdür:

$$\begin{aligned} J(\omega) &= \int_{-\infty}^{+\infty} k(\tau)\, e^{-i\omega t} dt \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} k(0)\, e^{-t/\tau_c} e^{-i\omega t} dt \\ &= A\frac{\tau_c}{1+\omega^2\tau_c^2} \end{aligned} \tag{1.52}$$

A, her bir durulma mekanizması için ayrı ayrı değerlendireceğimiz bir sabittir.

τ_c'nin farklı değerleri için $J(\omega)$ ile ω grafiği, Şekil.1.8'de gösterilmiştir. τ_c'nin değeri, nükleer Larmor frekansı ω_0 ile çift taraflı olarak karşılaştırılmalıdır. ω_0'da $J(\omega)$ değeri, çok kısa yada çok uzun τ_c değeri için nispeten küçüktür. $\tau_c = 1/\omega_0$ olduğunda $J(\omega)$ maksimuma ulaşır. Yani, ortalama moleküler takla frekansı, nükleer presesyon frekansına eşit olduğunda gerçekleşir. Bu koşullar altında presesyon çekirdekleri ve

rastgele yuvarlanan moleküller arasındaki enerji transferi oldukça yeterlidir. *Durulma oranı* R_1, bir maksimumdur ve T_1 bir minimumdur.

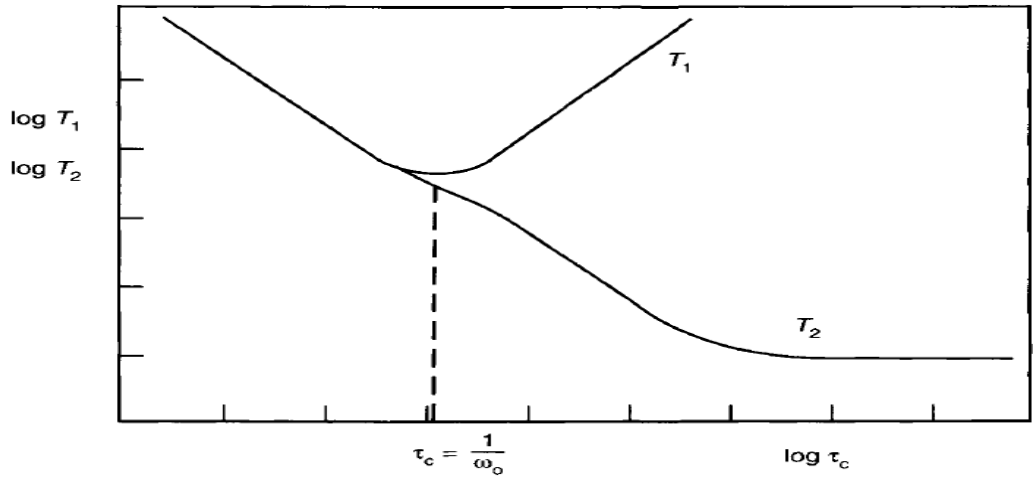


Şekil 1.8. τ_c'nin çeşitli değerleri için $\omega\tau_c$'nin bir fonksiyonu olarak $J(\omega)$'nın spektral yoğunluk fonksiyonu

Buradaki tartışmamız, tamamıyla tek bir korelasyon zamanı açısındandır. Sadece izotropik hareket geçiren küçük sert bir molekül için bu açıklama yeterlidir. Bir eksen etrafında hareket eden moleküllerde tercih edilir, iki ya da üç farklı korelasyon zamanı uygulanabilir; iç rotasyon meydana gelebilen moleküllerde, birkaç korelasyon koşulu dikkate alınmalıdır ve daha karmaşık sistemlerde (örneğin, biyolojik hücrelerdeki su) birkaç öteleme ve dönme korelasyon zamanı uygun olabilir. Bu gibi durumlarda ω'ya karşı $J(\omega)$'nın gösterildiği bir grafik, Şekil.1.8'de verildiği biçimde, birkaç eğrinin bir süper pozisyonundan meydana gelmektedir ve T_1'e bağlı frekans üzerine bir çalışma oldukça bilgilendirici olabilir. Tek bir τ_c'nin basit durumuna dönersek, Şekil.1.9'da gösterildiği gibi τ_c'ye karşı T_1'in grafiğinde, Şekil.1.8'in sonuçlarını yeniden biçimlendirebiliriz.

Koordinat ölçeği, etkileşimlerin belirli türlerine bağlı olduğundan verilmemiştir T_1 daha önce anlatıldığı gibi, $\tau_c = 1/\omega_0 = 1/2\pi\upsilon_0$'da bir minimuma gitmektedir. Çeşitli çekirdekler ve manyetik alan şiddetleri için yaklaşık 1-1000 MHz aralığındaki NMR frekansları ile, T_1 eğrisindeki minimum yaklaşık 2×10^{-10}'dan 2×10^{-7} saniyeye gelebilir. Küçük moleküller (molekül ağırlığı < 200 mg), çözücü çok viskoz veya gözlem frekansı çok düşük olmadığı sürece hemen hemen her zaman minimumun

soluna uzanmaktadır. Küçük polimerler, örneğin 10-25 kilodalton proteinleri gibi minimum civarında olabilir ve Larmor frekansına bağlı her iki tarafa düşebilir.



Şekil 1.9. τ_c korelasyon zamanına karşı T_1 ve T_2'nin bir log-log grafiği

Düşük frekanslı hareketleri derinlemesine araştırmak için birkaç rölaksasyon ölçümü, Larmor frekansının bir MHz'lik bir kısmında çok düşük manyetik alanda meydana gelen rölaksasyona izin veren tasarlanmış araçlarda yapılmaktadır. Alternatif olarak, bir *dönen çerçevedeki spin-örgü durulma süresini* ölçmek ve belirlemek mümkündür. kHz aralığındaki hareketlere duyarlı olup $T_{1\rho}$ sembolü ile verilmiştir.

Ayrıca Şekil 1.9, τ_c'nin bir fonksiyonu olarak T_2'yi göstermektedir. T_2'nin fonksiyonel formunun hesaplanması, T_1'de olduğu gibi aynı şekilde devam etmektedir. Bununla birlikte T_2, presesyon yapan nükleer mıknatıslanmaların faz ayrımını içermesi nedeniyle, çekirdekler ve çevre arasındaki enerji değişiminden farklı olarak, moleküler harekete bağımlılık T_1'dekinden bir miktar farklıdır. Spin-spin durulmasına (T_2 süreçleri) sebebiyet veren işlemler, T_1 süreçleri ile aynı şekilde yüksek frekans (kısa τ_c) hareketlerine bağlıdır. Ancak düşük frekanslı hareketler ve diğer düşük frekanslı süreçler, bu tür kimyasal değişim gibi önemli ölçüde T_2'yi kısaltabilir. Bu nedenle T_2, artan τ_c ile monoton olarak azalır ve son olarak da tamamen katı bir kafes özelliği olan bir sınır değere yaklaşır.

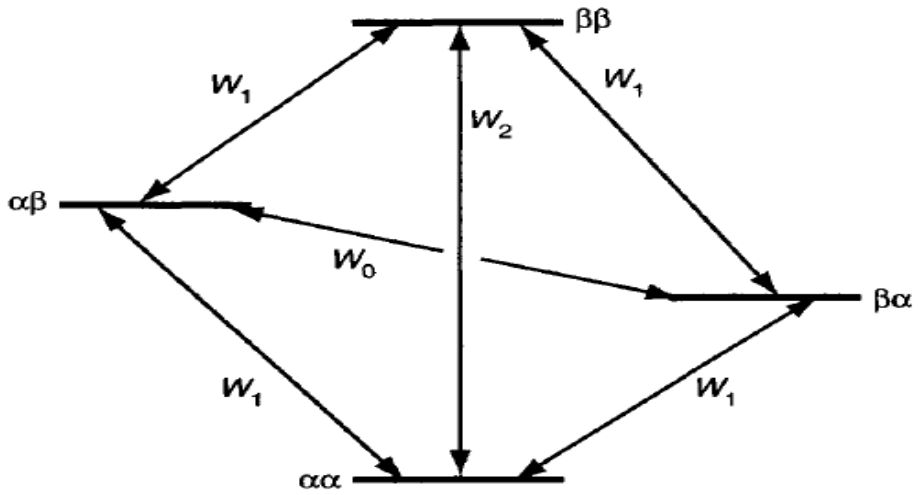
Moleküler hareket türlerini dikkate almadan, enerji değişimi ile sonuçlanabilen çekirdek ve çevresi arasında ancak belirli *etkileşim* olması durumunda durulma meydana gelmektedir. Nükleer manyetik dipoller arasındaki etkileşim her zaman vardır.

Rölaksayon oranı $R_1 = 1/T_1$. Genel olarak rölaksasyon oranı her bir mekanizma tarafından üretilen oranların toplamından oluşur.

1.5. Nükleer Manyetik Dipol Etkileşimler

Bilindiği üzere, bir molekül içindeki herhangi bir manyetik çekirdek, çekirdeğin manyetik momenti ile orantılı olan anlık bir manyetik dipol alanını karşılamaktadır. Hızlı moleküler hareket ile gördüğümüz gibi manyetik dipol etkileşimler topluca sıfır ortalamaya gitmektedir. Ancak, Brownian hareketin etkisi altındaki çözeltide her bir molekül taklası, alanının büyüklüğünde ve yönünde düzensiz hareket etmesine yol açmaktadır. Bu nedenle, τ_c'ye bağımlı salınımın frekansları ile titreşen bir manyetik alan üretilir. Tıpkı presesyon yapan bir nükleer moment gibi, uygulanan uyumlu bir RF manyetik alanı ile etkileşime girebilir. Bu nedenle, aynı zamanda zamana bağlı bir pertürbasyon sağlayan, Larmor presesyon frekansında moleküler manyetik alan bileşeni ile etkileşime girebilir. Görüldüğü gibi, durulmaya neden olan dalgalı alanın etkinliği, Larmor frekansında hareketin Fourier bileşenine bağlıdır. Ama aynı zamanda etkileşim enerjisini açıklayan matris elemanının büyüklüğüne bağlıdır (Denk.1.13).

Kuantum süreçlerine genel olarak baktığımızda, her biri ½ spinli olan, iki spinli bir sistem için enerji seviyelerini gösteren, Şekil.1.10'dan elde edilenler ile ilişkilidir. Spin operatörleri $I\ ve\ S$ ile gösterilir. Spin-spin eşleşmesinin (coupling) olmadığını varsayalım. Ancak birinci derece eşleşmenin varlığı sonuçları etkilemez.



Şekil 1.10. İki spinli bir sistem için enerji seviyeleri. $I, S,$ olası altı geçiş yolunu göstermektedir

RF enerjisinin uygun absorbsiyonu için izin verilen geçişlerin önemini belirtmektedir. Bu grafik altı geçişi göstermektedir. Durulma süreçlerindeki enerjinin radyatif olmayan transferi için mümkün olan yollardır. ω_I veya ω_S olan, Larmor frekansında moleküler hareketler ile uyarılan W_1 etiketli dört geçiş tek-kuantum geçişleridir. W_2 ise, ω_I ve ω_S'de hareketin bir bileşenini gerektiren bir çift kuantum geçişidir ve W_0, her iki spinin eşzamanlı bir fiske atmasından kaynaklanan bir sıfır kuantum geçişidir. Dolayısıyla $|\omega_I - \omega_S|$'de hareket gerektirir. t süresinde I_Z'nin değerine ve onun denge değeri I_0'a bağlı olan, I mıknatıslanmasının değişim oranını verecek bir diferansiyel denklem kurmak kolaydır (Denk.1.28 ile karşılaştıralım). Ancak, W_2 ve W_0 geçişleri S'nin spin çevirmelerini içermesi nedeniyle S_Z ve S_0 değerleri de dikkate alınmalıdır:

$$\frac{dI_z}{dt} = (2W_1 + W_0 + W_2)(I_0 - I_z) + (W_2 - W_0)(S_0 - S_z) \tag{1.53}$$

İkinci terimde W_0 için negatif işareti, S_z'yi azaltırken, I_z'yi arttıran bu ''çevirme-düşme'' geçişinin gerçeğini yansıtmaktadır.

Farklı çekirdeklere (heteronükleer) sahip iki-spinli bir sistem için, S spinlerinin geçişlerini uyarmayan ω_I'daki spektral yoğunluğa odaklanmak gerekir. Bu nedenle, $(2W_1 + W_0 + W_2)$'nin genel bir oran sabitini vermesi için ikinci terim ihmal edilebilir. Diğer taraftan, $I = S$ olan benzer çekirdekli (homonükleer) bir sistem için, böyle bir oran sabiti $(2W_1 + 2W_2)$ vermesi için iki terim birleştirilip basitleştirilebilir. $W_I - W_S \approx 0$ olan benzer çekirdekli bir sistem için bu gerçeğin bir sonucu olarak W_0'nin görünmediğine dikkat edelim.

Homonükleer iki-spinli bir sistem elde etmek için, geçiş oranları ve spektral yoğunluk fonksiyonu için ilgili frekans ifadelerini birleştirebiliriz.

$$R_1^I = A[J(\omega_I - \omega_S) + 2J(\omega_I) + J(\omega_I + \omega_S)] \tag{1.54}$$

farklı spinler ve aynı spinler için denklem 1.55-1.56 elde edilir.

$$R_1^I = \frac{\gamma_I^2 \gamma_S^2 \hbar^2}{10 r_{IS}^6} \left[\frac{\tau_c}{1+(\omega_I - \omega_S)^2 \tau_c^2} + \frac{3\tau_c}{1+\omega_I^2 \tau_c^2} + \frac{6\tau_c}{1+(\omega_I + \omega_S)^2 \tau_c^2} \right] \tag{1.55}$$

$$R_1^I = \frac{3\gamma_I^4\hbar^2}{10r_{II}^6}\left[\frac{\tau_c}{1+\omega_I^2\tau_c^2} + \frac{4\tau_c}{1+4\omega_I^2\tau_c^2}\right] \quad (1.56)$$

Her iki denklem ikiden fazla spin içeren durumlar ve/veya spinleri >1/2 için genelleştirilebilir. İlk sabit faktör, iki manyetik dipol'ün etkileşim enerjisinin karesi olarak tanımlanabilir.

Benzer bir işlem, R_2 için gerçekleştirilebilir. Ancak daha önce belirtildiği gibi Larmor frekansındakiler ile birlikte, düşük frekanslı ve sıfır frekansta meydana gelen süreçler katkı sağlamaktadır. Larmor frekansında hareket eden dalgalanan bir $\vec{b}$ manyetik alanının bir bileşenini göz önünde bulunduralım. Bu frekansta dönen bir çerçevede, her üç kartezyen bileşen $b_{x'}$, $b_{y'}$ ve $b_{z'}$ statiktir ancak b_x ve b_y Larmor frekansında dönerken, b_z referansınınki laboratuar çerçevesinde statik (sıfır frekans) kalmaktadır. z' ekseni boyunca $\vec{M}$ mıknatıslanmasının bileşeni, hem $b_{x'}$ hem de $b_{y'}$, M_z ile ortogonaldir. Dolayısıyla, $\vec{M}$ 'nin ve kendi z bileşenindeki değişikliğin presesyonuna neden olabilirler (boyuna durulma). $b_{z'}$ bileşeni, diğer taraftan, $\vec{M}$'nin z bileşeni ile eşlineerdir ve boyuna durulmaya hiçbir katkı sağlamamaktadır. Bu nedenle, sıfır frekanstaki bileşen değil, sadece yüksek frekanslı bileşenler T_1'in belirlenmesinde etkilidir. Bununla birlikte, xy düzlemindeki bir $\vec{M}$ bileşeni, $b_{z'}$ ile ortogonaldir ve genel olarak $b_{x'}$ ve $b_{y'}$ ile eşlineer değildir. Dolayısıyla enine durulması için yüksek frekanslı ve sıfır frekanslı bileşenler tarafından etkilenebilir.

Denk.1.54-1.56 ile benzer olarak, enine durulma denklemleri aşağıdaki gibidir.

$$R_2^I = A[4J(0) + J((\omega_I - \omega_S) + 3J((\omega_I) + 6J(\omega_S) + 6J((\omega_I + \omega_S)] \quad (1.57)$$

$$R_2^I = \frac{\gamma_I^2\gamma_S^2\hbar^2}{20r_{IS}^6}\left[4\tau_c + \frac{\tau_c}{1+(\omega_I-\omega_S)^2\tau_c^2} + \frac{3\tau_c}{1+\omega_I^2\tau_c^2} + \frac{6\tau_c}{1+\omega_S{}^2\tau_c^2} + \frac{6\tau_c}{1+(\omega_I+\omega_S)^2\tau_c^2}\right] \quad (1.58)$$

$$R_2^I = \frac{3\gamma_I^4\hbar^2}{20r_{II}^6}\left[3\tau_c + \frac{5\tau_c}{1+\omega_I^2\tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1+4\omega_I^2\tau_c^2}\right] \quad (1.59)$$

R_1 denkleminden farklı olarak Denk.1.57-1.59, Larmor frekansında hiçbir maksimum durulma oranını göstermemektedir. Yerine, $\tau_c \gg 1/\omega_0$ olduğunda, son dört terim sıfıra

yaklaşır ve ifade τ_c'deki tek terim tarafından baskındır. Nitekim T_2, τ_c'nin artması ile kısalır, ama sonuçta bir sınıra yaklaşır. Uzun korelasyon zamanı, geniş çizgilere öncülük etmede etkili olması için dipol-dipol etkileşimlerine olanak vermektedir, yani T_2'nin kısalmasıdır.

Diğer korelasyon sürelerinin limitinde Denk.1.55 ve 1.58, küçük τ_c için payda bire yaklaşır ve $T_2 = T_1$ olur. $\tau_c < 1/\omega_0$ bölgesi genellikle *aşırı daralma* koşulu olarak adlandırılmaktadır. Burada sadece dipolar etkileşimler ele alındı. Aşırı daralma koşulu altında T_2'nin T_1'den daha kısa olduğu diğer durulma mekanizmaları da mevcuttur.

τ_c'yi tanımladığımız gibi, iç moleküler durulma işlemi için uygun olan *rotasyonel* bir korelasyon zamanını temsil etmektir. Dalgalanan, çekirdekler arası mesafe değil, moleküler yönelimdir. Moleküller birbirleri ile yakın hareket ettikleri zaman, durulma çekirdekler arası mesafelerdeki değişikliklerle de azaltılabilir. Matematiksel işlem benzerdir. Ancak τ_c, o zaman bir öteleme korelasyon zamanını temsil eder.

Denk.1.55-1.59'un tamamı aynı başlangıç faktörünü içermektedir. Jiromanyetik oranların her birine bağlı bir ikinci derece (quadratic) ve çekirdekler arası mesafeye bağlı ters bir altıncı kuvvet ile işaretlenmiştir. Bu nedenle, küçük bir manyetik moment veya düşük izotropik miktarda nüklitler, ^{1}H gibi büyük γ'nın yakınındaki çekirdekler ile etkileşim başlıca durulmalardır. Öte yandan protonlar, genellikle ilgilenilen ortalama mesafelere bağlı hem moleküler arası hem de moleküler içi diğer protonlarla rölakse olurlar. Örneğin, CS_2'deki benzenin seyreltilmiş bir çözeltisi (manyetik çekirdekleri olmayan) $T_1 \approx 90$ s gösterirken, saf sıvı benzendeki protonlar $T_1 \approx 19$ s gösterirler. (Viskozite değişimi, τ_{ort}'daki bir değişiklik nedeniyle, bu farkın küçük bir kısmı ile açıklanabilir. Ancak temiz sıvı içindeki R_1'de beş kat artış, büyük ölçüde moleküler arası durulma süreçlerinden kaynaklanmaktadır. Öte yandan, benzendeki ^{13}C'ün doğal zenginliği, hemen hemen tamamıyla moleküler arasıdır. $T_1(^{13}C) \approx 29$ s ile hemen hemen konsantrasyondan bağımsızdır. Çünkü komşu moleküllerdeki protonlar ile mesafe büyüktür.

1.6. ^{1}H NMR Spektraya Çevresel Etkiler[1]

Çekirdeklerin bulunduğu kimyasal çevre, enstrümanın tepkisini etkiler. Bir NMR spektrumdan sinyallerin sayısı, şiddeti, konumu (kimyasal kayma) ve bölünmeleriyle (splitting) ilgili çeşitli bilgiler edinilebilir. Her çekirdek tek bir absorbsiyon piki ile tanımlanır, pikin konumu atomun kimyasal durumuna bağlı değildir.

Manyetik alan (B_0) ve frekanstaki (υ) çok küçük artışların absorbsiyon değerlerini ölçebilen bir cihazla nükleer absorbsiyon piklerinden birinin çevresindeki spektral bölge detaylı olarak incelenirse, tek pikin birkaç pikten oluştuğu görülür; asıl piki oluşturan piklerin konumu ve şiddetleri, absorbsiyonu yapan çekirdeğin kimyasal çevresine bağlıdır.

NMR spektraya çevresel etkiler iki grup altında toplanabilir:

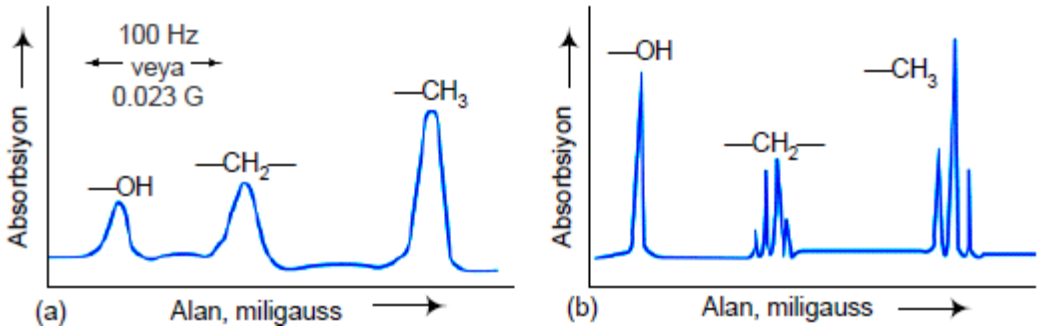
- Kimyasal Kayma (Shift): Sinyallarin konumunu gösterir; referans bir sinyale karşı relatif olarak sinyalin konumuna "kimyasal kayma" denilmektedir.
- Spin-Spin Bölünmesi (Splitting): Sinyal bölünmesi, bitişik karbon atomlarındaki proton sayılarını gösterir. Bölünen pikler arasındaki mesafe, eşleşme, J (coupling) sabiti olarak tanımlanır.

Kimyasal kayma, basit bir örnekle, etanolün düşük rezolusyonlu bir cihaz ile çizilmiş şekli aşağıda verilmiştir (Şekil 1.11a). Spektrumuda; soldan sağa doğru 1:2:3 alan oranlarında üç proton piki vardır. Bu oranlara göre pikler sırasıyla hidroksil, metilen ve metil protonlarıdır. Üç absorbsiyon piki protonun absorbsiyon frekansında küçük farklılıklar olduğunu gösterir. Bu, H atomunun bağlı olduğu gruba göre değişir; bu etki "kimyasal kayma"dır.

Spin-spin bölünmesi için, yine etanol örneği incelendiğinde, etanolün yüksek rezolusyonlu spektrumunda üç proton pikinden ikisinin ilave piklere bölündüğü görülür. Kimyasal kaymanın üstüne binen bu ikinci etki, "spin-spin bölünmesi"ndendir. Yapısal analizlerde her iki etki de önemlidir.

---

[1] Bölüm 1.8. ve alt bölümler 1.8.1-1.8.5 BEŞERGİL, B. 2015, Estrümantal Analiz Temel İlkeleri: ^{1}H NMR Spektraya Çevresel Etkiler (Principles of Instrumental Analysis, D.A.Skoog, D.M. West, II. Ed. 1981)'den (Çeviri).. Gazi Kitabevi Ankara, 844 sayfa.



Şekil 1.11. Düşük rezolusyonlu bir cihaz ile çizilmiş etanolün kimyasal kayması

Mutlak alan kuvvetinin yüksek rezolusyonun gerektirdiği doğrulukta tayin edilebilmesi çok zordur veya olanaksızdır; oysa yardımcı tarama sarımlarının neden olduğu alan kuvvetindeki "değişme" birkaç miligausa kadar ölçülebilir. Bu durumda, rezonans absorbsiyon piklerinin konumlarını aynı anda ölçülen standart bir maddenin rezonans pikine göre kıyaslamalı olarak rapor etmek uygun olur. Bu yöntemde manyetik alandaki düzensizliklerin etkisi en azdır. Bir iç standart kullanılması da avantajlıdır, çünkü kimyasal kaymalar salınım frekansından bağımsız olarak kaydedilir.

Çeşitli iç standartlar vardır, fakat en çok kullanılan tetrametilsilan (TMS), $(CH_3)_4Si$ dır. Bu bileşikteki tüm protonlar birbirine eşdeğerdedir, ve TMS'nin kayma parametresi diğer protonların pek çoğundan daha yüksek alanda çıkar. Bu özellik TMS nin, yüksek bir uygulama alanında, bir spektrumdaki ilgilenilen piklerin hemen hepsinden daha uzakta tek ve keskin bir pik vermesini sağlar.

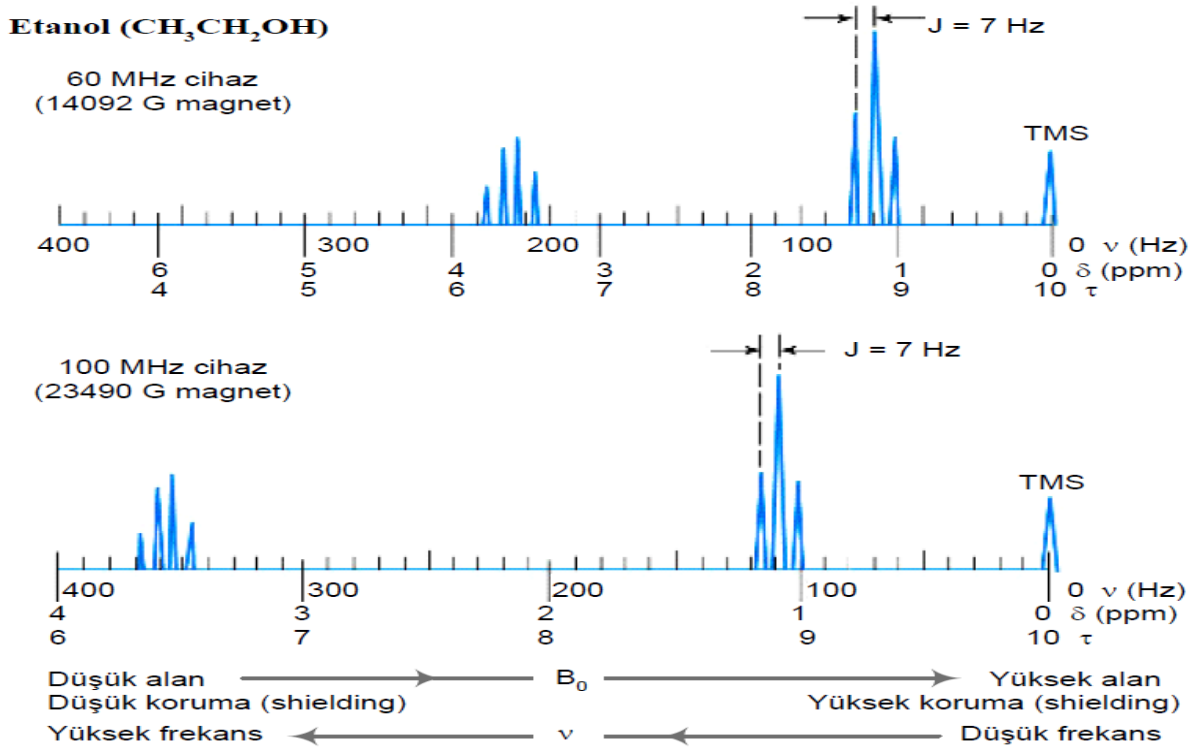
1.6.1. NMR Spektranın Apsis Skalası

NMR grafikleri δ değerleri ile doğrusal bir skala izlerler. Veriler soldan sağa doğru artan alan akımlarında alınır.

Referans olarak TMS (tetrametilsilan) kullanıldığında, δ skalasında TMS piki $\delta = 0$ da çıkar ve δ nın değeri sağdan sola doğru artar. Aşağıda verilen iki spektra farklı sabit alanlı cihazlarda alınmış olmasına karşın çeşitli piklerin aynı δ değerlerinde çıktığı görülmektedir.

Spin-spin bölünmesini kaydetmek için miligaus veya hertz skalası kullanılır. Hertz skalası daha çok uygulanır. Referans TMS pikinin konumu, sağdan sola doğru artan frekanslarda, sıfır kabul edilir. Böylece, TMS pikinin çıktığı alan sabit tutulduğunda protonu rezonansa sokmak için gerekli olan salınım frekansı artışı ile verilen bir pikin frekansı birbirine eşit olur.

Şekilde görüldüğü gibi, 60 MHz ve 100 MHz cihazlarda spin spin bölünmesi, frekans birimleri (J) ile birbirinin aynısıdır. "Frekans birimleri"ndeki kimyasal kayma daha yüksek frekanslı cihazlarda görülür.



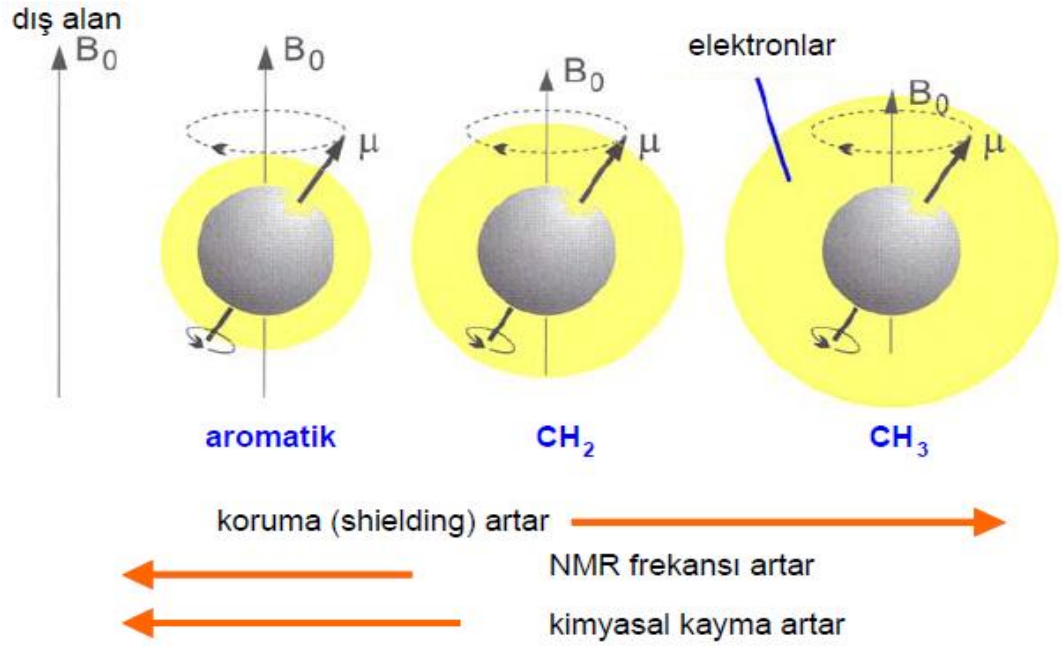
Şekil 1.12. NMR spektranın apsis skalaları

1.6.2. Kimyasal Kayma

Her çekirdekte karşı alan, dolayısıyla etkin alanın değişmesine kimyasal kayma denilmektedir.

Aynı izotopun tüm nükleer spinleri, Zeeman etkileşimine ilaveten başka tür etkileşimler olamadığı durumlarda, aynı rezonans frekansındadır. Oysa frekans, bir moleküldeki her çekirdeğin, elektron yoğunluğuna (elektron yoğunluğu ise, yakındaki atomların elektronegatifliğine, bitişik atomların hibridizasyonuna ve bitişik π

bağlarından diamagnetik etkilere bağlıdır), moleküldeki kimyasal bağlara ve çekirdek tiplerine bağlı olarak değişir.



Şekil 1.13. Kimyasal kayma

Çekirdeği saran elektronların hareketiyle oluşan alan nedeniyle çekirdek, dış alandan biraz daha küçük (bazen daha büyük) etkin bir alanla karşı karşıya kalır; alanın büyüklüğü, uygulanan dış alanla doğru orantılıdır.

$$B_0 = B_{uyg} - \sigma B_{uyg} = B_{uyg}(1 - \sigma) \qquad (1.65)$$

B_{uyg}: B_0'da, çekirdeğin rezonans davranışını tayin eden sonuç alandır.

TMS rezonans hattını çıkaran alan kuvveti B_{ref}, örneğin verilen bir absorbsiyon piki için $B_{örn}$ ise,

$$B_0 = B_{ref}(1 - \sigma_{ref}) \qquad B_0 = B_{örn}(1 - \sigma_{örn}) \qquad (1.66)$$

Kimyasal kayma parametresi δ,

$$\delta = (\sigma_{ref} - \sigma_{örn}) \times 10^6 \qquad (1.67)$$

$\sigma_{örn}$ ve σ_{ref} : örnek ve referansın koruma (veya perdeleme) parametreleridir. σ çekirdeğin etrafındaki elektron yoğunluğuna, elektron yoğunluğu da çekirdeğin bulunduğu bileşiğin yapısına bağlıdır. Kimyasal kayma parametresi (δ), örnek ve referansın rezonans frekansları $\upsilon_{örn}$ ve υ_{ref} ile gösterildiğinde,

$$\delta = \frac{\upsilon_{örn} - \upsilon_{ref}}{\upsilon_{ref}} \times 10^6 \qquad (1.68)$$

eşitliğiyle verilir. δ boyutsuzdur ve ppm olarak relatif kaymayı belirtir; verilen bir pik için δ, cihazın 60, 90, veya 100 MHz lık olmasından bağımsızdır.

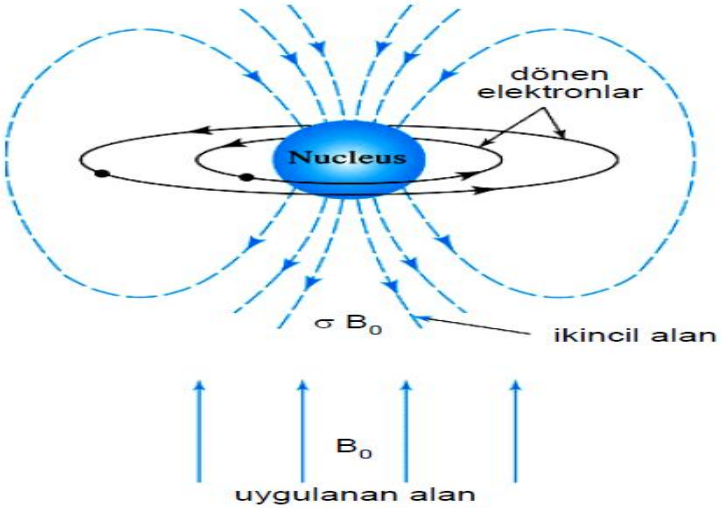
Çeşitli fonksiyonel gruplardaki protonlarının σ'ları farklı olduğundan gerekli uygulama alanı gruptan gruba değişir. Örneğin, etanoldeki hidroksil protonu en düşük uygulanan alanda çıkar, sonra metilen protonları, daha sonra da metil protonları görülür. Burada iki önemli noktayı belirtmek gerekir:

- Herhangi bir gruba bağlı olmayan teorik bir hidrojen çekirdeği için hesaplanan uygulama alanı, NMR spektrumun en solunda bir noktadadır, ve etanole ait üç pik için de bundan daha büyük uygulama alanları gerekir.
- Uygulanan alanın, metil protonunu uyaracak bir seviyede sabit tutulması durumunda metilen protonlarını rezonansa sokabilmek için frekansın artırılması gerekir.

1.6.3. Diamanyetik Akımların Etkisi

Daha önce açıklandığı gibi, kimyasal kayma moleküldeki elektronların akımlarıyla (dolaşmalarıyla) üretilen ikincil manyetik alanlardan meydana gelir. Bu elektronik akımlar (yerel "diamanyetik akımlar") sabit manyetik alandan etkilenerek, bir protonu belirleyen alanı azaltan veya yükselten ikincil alanlar oluştururlar.

Protona bağlı elektronlar manyetik alanın etkisi altında, manyetik alana dik bir düzlem içinde, çekirdeğin etrafında dolaşırlar. Bu hareketin sonunda dış (birincil) alanın zıt yönünde bir ikincil alan doğar; buradaki olay elektronların tel bir halkadan geçişine benzer. Böylece çekirdek, daha küçük olan alanın etkisine girer ve dış alana karşı korunur; nükleer rezonansın oluşması için, sonuçta, dış alanın artırılması gerekir. Elektronların hareket frekansı ve buna bağlı olarak da ikincil alanın büyüklüğü, dış alanın kuvveti ile doğru orantılıdır.



Şekil 1.14. Bir çekirdeğin diyamanyetik korunması (shielding)

Verilen bir çekirdeğin karşılaştığı korunma, onu saran elektron yoğunluğuna bağlıdır. Diğer etkenlerin bulunmadığı bir durumda, çekirdeğe bağlı diğer grupların elektronegatif özelliklerinin artmasıyla korunma da azalır.

1.6.4. Manyetik Anizotropinin (non-uniformity) Etkisi

Çift veya üçlü bağlar içeren bileşiklerin spektrasındaki bazı proton piklerinin konumları yerel diamanyetik etki ile açıklanamaz.

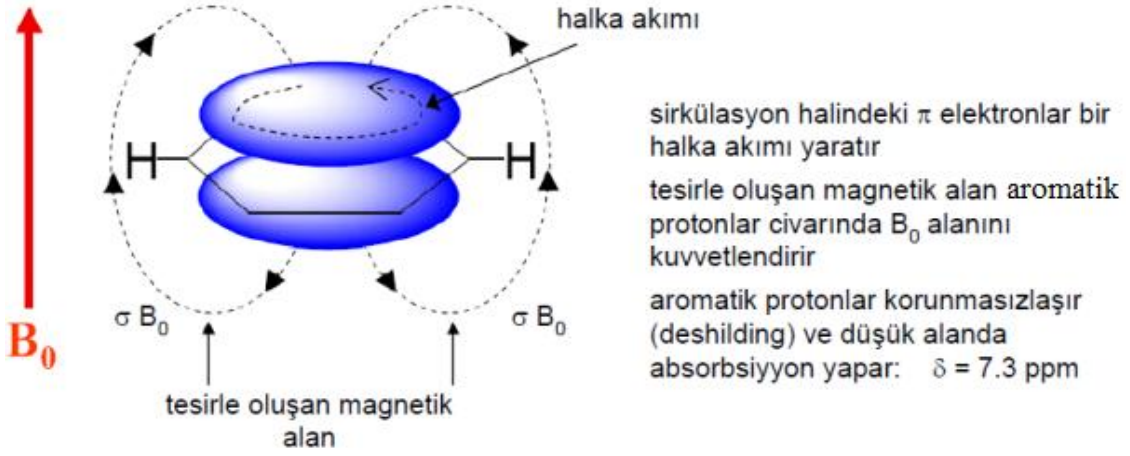
Aldehit protonu RCHO (δ~10) ve benzen protonu (δ~ 7.3), bağlı oldukları grupların elektronegatiflik özelliklerine göre bulunmaları gereken alandan çok daha düşük değerlerde çıkarlar.

Bu durum, iki veya üçlü bağların kimyasal kaymada etkili olduğunu gösterir, ve bu tip bileşiklerin anizotropik manyetik özellikleriyle açıklanır.

1.6.5. Benzen Halkasındaki Protonlar

Bunun için önce "manyetik hassasiyet" ifadesini açıklayalım: Bir maddenin manyetik hassasiyeti bir dış alan tarafından tesirle manyetik hale getirilebilme kolaylığı olarak tarif edilir. Kristal aromatik bileşiklerin manyetik hassasiyetleri, aromatik halkanın uygulanan alana göre olan konumuna (yönüne) göre önemli derecede değişir. Bu anizotropi şekildeki modelden açık olarak görülmektedir. Burada aromatik halka düzlemi manyetik alana diktir; bu konumda alan π elektronları etkileyerek halkanın

etrafında dönmesine neden olur (bir halka akımı). Sonuç bir tel halkada oluşan akıma benzer; uygulanan alana zıt yönde hareket eden ikincil bir alan oluşur. Bu ikincil alan halkaya bağlı protonlara uygulanan dış alanla aynı yönde bir manyetik etki de yapar. Bu durumda, aromatik protonların rezonans haline getirilmesi için düşük bir dış alan gerekir. Bu etki halkanın alana göre diğer konumlarında ya hiç bulunmaz veya kendi kendini yok eder.



Şekil 1.15. Halka akımı ile aromatik protonların korunmadan çıkması (deshielding)

1.7. Moleküler Tanıma

Biyokimyasal sistemlerde temel olaylardan biri olan moleküler tanıma, supramoleküler kimyanın odak noktasıdır (Lehn 1990). 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.

1.7.1. Enantiyomerik Tanımanın Önemi

Sentetik ligandlar yaygın kimyasal ve biyokimyasal uygulamalarından ötürü büyük ilgi çekmiştir. Enantiyomerik tanımayı oluşturan kiral konukçu-konuk sistemler arasındaki ideal adaylar nispeten güçlü non-kovalent etkileşim gösteren ancak sentetik açıdan modifikasyonları kolay yapılabilen ligandlar (moleküller) olmalıdır.

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

Amit bağları, amino asitlerin yapı taşı olan proteinlerin temelinde bulunan kimyasal bağı temsil eden, biyolojik sistemlerin bileşiminde ve ayrıntısında önemli bir rol alırlar. Amit bağları biyolojik sistemler ile sınırlı değildir, ilaçları da kapsayan büyük pazar alanı oluşturan bir dizi moleküller de mevcuttur. Enantioseçiciliği arttırmak için genellikle daha rijid moleküller kullanılmaktadır. Rijidite sağlamanın bir yolu molekülde amit fonksiyonel grubunu oluşturmaktır. Moleküllerdeki rijiditenin yanında molekülün çok koordinasyonlu olması amonyum tuzları ile daha iyi bir kompleksleşme sağlar ve oluşan kompleks iki enantiyomer arasında daha enantiyoseçimli davranmasına neden olur.

Amin ve protonlanmış amin bileşikleri ile yapılan enantiyomerik tanıma çalışmaları, bu bileşiklerin biyolojik moleküllerin temel yapı taşları (building blocks) olmalarından dolayı önemlidir.

1.7.2. Enantiyomerik Tanıma ve Genel Prensipleri

Enantiyomerik tanımada, kullanılan kiral makrosiklik reseptörlerin tanıma gücü, makro halkaların özelliklerine bağlıdır. Bu makro halkalar 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 bilesikleridir (Timko ve ark. 1977, Nagana ve ark. 1978, Izatt ve ark. 1979, Behr ve ark. 1982, Goldberg ve ark. 1984, Izatt ve ark. 1991). Enantiyomerik tanıma özelliklerinden dolayı bir çok kiral makrosiklikler sentezlenmiştir. Bunlarla enantiyomerik tanımaya 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.

1.8. Bağlanma Sabiti (K_a)

Moleküler tanıma, modern organik kimyanın önemli bir konusudur. Moleküler tanımanın esas kaynağı, bağlanma sabiti olan K_a'nın ölçümüne dayanır.

$$A + B \rightleftharpoons \mathrm{C}$$

şeklindeki basit bir reaksiyon için denge sabitinin hesaplanabilmesi A, B ve C türlerinin denge derişimlerinin (termodinamik aktivite) bilinmesini gerektirir (Connors, 1987). Tepkimede verilen A ve B, konukçu (H) ve konuk (G) 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.

$$K_a = [\mathrm{H{\bullet}G}]/ [\mathrm{H}] [\mathrm{G}] \qquad (1.60)$$

Denklem (1.60)'de sunulan karışımın NMR spektrumunun görünümü, K_a ve reaksiyon hızına bağlı olacaktır. Konuk spektrumunun sadece anlık bir NMR zaman ölçeğindeki konukçu-konuk kompleksinin gözlenen ortalama reaksiyon hızı ile ilgilidir.

$$\delta_{göz} = X_G\delta_G + X_{HG}\delta_{HG} \qquad (1.61)$$

ve 1:1 kompleks oluşumu için

$$[\mathrm{G}] + [\mathrm{HG}] = [\mathrm{G}]_0 \qquad (1.62)$$

$$[\mathrm{H}] + [\mathrm{HG}] = [\mathrm{H}]_0 \qquad (1.63)$$

Denklem (1.60-1.63) eşitlikleri, tanımlanmış parametreler (G ve H); deney gözlemleri ($\delta_{\mathrm{göz}}$ ve δ_{G}) ve hesaplanacak parametre (K_a) arasındaki ilişkiyi tanımlar. $\delta_{\mathrm{göz}}$

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 karıştırıldıktan sonra oluşan derişimlerle aynı değildir. Bilinmeyen parametrelerin (K_a ve δ_{HG}) hesaplanması için, $[G]_0$ ve $[H]_0$'ın bir dizi farklı derişimlerinin ölçümüyle ve sonra verilerin işlenip; ardından bazı doğrusallaştırma yöntemleriyle, ya da doğrusal olmayan eğri uyumlandırma işlemleriyle başarılır.

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 (Sunkur ve ark. 2008).

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

Kimyasal Kayma Sembolleri:

$\delta_{göz}$: Deneysel olarak ölçülen kayma

δ_H: Konukçu moleküllerindeki seçilmiş bir proton çekirdeğin kimyasal kayması

δ_G: Konuk moleküllerindeki seçilmiş bir proton çekirdeğin kimyasal kayması

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

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

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

Derişim Sembolleri:

X_G: Denge karışımındaki konuğun mol kesri

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

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

[HG]: Konukçu-konuk kompleksinin dengedeki derişimi

$[H]_0$: Konukçunun başlangıç derişimi $[G]_0$: Konuğun başlangıç derişimi

K_a'nın belirlenmesinden önce, konukçu-konuk kompleksinin stokiyometrisinin belirlenmesi her zaman gereklidir (Connors 1987, Wallimann ve ark. 1997, Schneider

1991, Connors 1997, Schneider ve ark. 1998, Böhmer 1995, Collet 1987, Foster ve Fyfe 1969, Wang ve ark. 1994, Tsukube ve ark. 1996). Bu, sürekli değişim metodu vasıtasıyla NMR verilerinden kolayca elde edilir (Job 1928, Sahai ve ark. 1974, Gil ve Oliveira 1990).

Sürekli değişim yöntemi, konukçu-konuğun çeşitli oranlarını içeren bir seri çözeltinin hazırlanmasını gerektirir. Bu sebeple mol oranları aralığı $0<[H]_0/([H]_0+[G]_0)<1$ olacak şekilde bir seri örnek hazırlanır. Her bir örneğin $[H]_0+[G]_0$ toplam konsantrasyonu sabittir. Deneysel olarak gözlenen parametre, konukçu veya konuğun kompleks oluşumuna duyarlı olan kimyasal kaymasıdır. Veriler X_G'e karsı X_G $\Delta\delta$ biçiminde grafikleştirilmiştir. 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.

Grafiksel (ya da doğrusal) metotlar, $\delta_{göz}$ ve K_a arasında doğrusal bir ilişki üretmek üzerine tasarlanmıştır. Öyle ki NMR verileri grafiksel olarak ele alınabilsin. 1:1 bağlanma izotermini tanımlayan eşitlikler, onların dik açılı hiperbolleridir. Bunların çözümleri için farklı grafiksel yöntemler vardır (Connor 1987).

1.8.1. Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh) İşlemi

Yaygın yaklaşım, genellikle Benesi-Hildebrand işlemi olarak adlandırılır. Orijinal Benesi-Hildebrand işlemi, iyodun aromatik hidrokarbonlarla yük transfer kompleksinin spektroskopik ölçümünde kullanılmıştır (Benesi ve Hildebrand 1949). Bu metodun temel özelliği, H bileşeninin aşırısı ile çalışarak, kompleksleşmemiş H'nin başlangıç derişimine eşit değerde $[H]=[H]_0$ tutulmasıdır. Bilinen miktarlar (ilk derişimler) ve deneysel gözlemler arasındaki ilişki, bu koşulda türetilebilir.

Mathur ve çalışma grubu (Mathur ve ark. 1963) ve Hannah ve Ashbaugh (Hannah ve Ashbaugh 1964) Benesi-Hildebrand eşitliğinin NMR versiyonunu birbirlerinden bağımsız türetmişlerdir.

$$1/\Delta\delta = 1/(K_a \Delta\delta_{max}[H]_0)+1/\Delta\delta_{max} \quad (1.64)$$

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

$1/[H]_0$'a karşı $1/\Delta\delta$ grafiği (genelde çift evrik grafik olarak bilinir), $1/K_a\Delta\delta_{max}$ (eğimi) ve $1/\Delta\delta_{max}$ (kayma) ile doğrusal olmalıdır. Bu ifade, [H] derişiminin [G] derişimine göre en az 10 kat fazla olduğu durumlarda geçerli olduğu unutulmamalıdır. K_a'nın küçük olduğu sistemlerde bu metot $\Delta\delta_{max}$'ta büyük hatalara ve sonuç olarak K_a'nın yanlış değerlerine yol açabilir.

Konuğun serbest ve bağlı halleri arasındaki kimyasal kayma farkı, olabildiğince büyük olmalıdır. Konukçu-konuk kompleksleşmesinde gözlenen kimyasal kaymalar 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 $\Delta\delta_{maks}$ 0.1 ppm'e dayanmaktadır. ^{1}H frekansı 400 MHz olan bir spektrometrede pik genişliği 0.2 Hz olan keskin bir singletin kimyasal kayması ± 0.0005 ppm'lik bir doğrulukla ölçülebilir. Bu nedenle NMR sinyalinin frekansını ölçmek çoğu kez verinin en doğru ölçüm şeklidir.

Kompleksi oluşturan türlerin derişimi kritik önemdedir ve ilk bakışta göründüğü kadar basit değildir. Sorun, sadece çözeltilerin hazırlanma ve kullanılmaları sırasında dikkatli olmak değil; bağlanma eğrisini doğru bir şekilde temsil eden bir dizi çözelti bulmaktır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Konukçu-konuk kiral tanıma, fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreçlerde algılama, saflaştırma ve amino asitler ile şekerlerin enantiyomerleri, asimetrik kataliz reaksiyonları ve tek enantiyomer biçimlerinin çözünürlüğünü içeren çeşitli öneme sahiptir (Izatt ve ark 1994).

Moleküler tanıma doğada genel bir olay olup aktif bir araştırma alanıdır. Biyokimyasal olaylardan biri olan moleküler tanıma, supramoleküler kimyanın merkezi olarak tanımlanabilir. Genetik bilgiyi geri kazanma ve depolama, enzim substrat etkileşimleri, seçici kompleksleşme, biyokimyasal yolla şekerlerin ve amino asitlerin tek enantiyomerik formlarının metabolizması gibi örnekler moleküler tanımayı teşkil eder. Bu nedenle, farklı türdeki sentetik makrosikliklerin sentezi, tasarımı ve moleküler tanıma üzerindeki çalışmalar, yaşam ve materyal biliminin yoğunlaştığı alanlardan birisidir. Özellikle optikçe aktif makrosikliklerin sentezi ve bunların kiral bileşiklerle enantiyoselektif tanınmaları, oldukça dikkat çekici hale gelmiştir (Zhau ve Hua 2000).

Moleküller arasındaki moleküler tanınma, biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynamaktadır. Bu tür sentetik sistemlerin dikkatli karakterizasyonu, doğal sistemlerin çok daha gelişmiş bir anlayış geliştirmesini sağlayabilir. Son zamanlardaki alanlardan biri, kiral makrosiklik bileşiklerin organik amonyum katyonlarının enantiyomerik tanınmasıdır (Deniz ve ark. 2011).

Asimetrik sentezde önemli yardımcı maddeler ve ligandlar kadar kiral β-amino alkoller de biyolojik aktif moleküllerin yapı taşları için kullanılırlar. Kiral amino alkoller sadece biyolojik aktivite göstermeleri bakımından değil, aynı zamanda geniş sentetik uygulamalara sahip olmaları bakımından da modern sentetik organik kimyada önemleri gittikçe artmaktadır. Yukarıda sözü edilen eşsiz uygulamalarından dolayı konuyla ilgili bazı araştırıcılar, amino asit ester tuzlarının enantiyomerik tanıma işlemlerindeki uygulamaları araştırma yoluna gidilmiştir (Russo ve Lattanzi 2008, Rogers ve ark. 1989, Bergmeier 2000, Kolb ve Sharpless 1998, Wang ve ark. 2009, Ager ve ark. 1996, Senanayake 1998, Pellsier 2008, Turgut ve ark. 2013).

Spin-örgü (T_1) ve spin-spin (T_2) durulma zamanlarının T_1/T_2 oranları, literatür çalışmalarında, 400 MHz NMR spektrometresi ile 300 K'de ölçülmüştür. Dipolar etkileşmelere ait kullanılan durulma formüllerinin oranından ilgi zamanı τ için bir

denklem türetilmiştir (Yılmaz ve ark. 2006). Konuyla ilgili diğer bir çalışmada ise; homojen olmayan manyetik alanlarda proton durulmasının genelleştirilmiş teorisi açıklanmıştır. Durulmanın üç asimtotik bölgesini en kısa karakteristik zaman skalasına bağlı olarak belirlemişler. Nümerik simülasyonlardan, T_1/T_2 oranı, eko uzay bağımlılığı gibi bölgelerde durulma özellikleri zaman skalasıyla belirlenir (Anand ve Hirasaka 2008). DECPMG puls dizisi, örneğin manyetik alan gücünün bir fonksiyonu olarak ölçüldüğü zaman T_1/T_2 oranı gözenek yüzeyi üzerinde moleküllerin kalma zamanlarını tahmin etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir. T_1/T_2 oranı gözeneklerde farklı sıvılar için yüzey etkileşiminin göreceli güçlerin sonucu olarak kullanılabildiğini ve bu metodun durulma zamanlarının geniş bir aralığına dayalı olduğu ortaya konmuştur (Mitchell ve ark. 2009).

Nükleer manyetik rezonans (NMR) rölaksasyon metodu ile yapılan viskozlu çözelti çalışması [Ör., protein çözeltiler, organometalik kompleksler, erimiş tuzlar (Carper 1996).] rotasyonel hareket, taşıma özellikler, moleküler yapı ve moleküler etkileşimler konusunda yararlı bilgiler sağlayabilir. Korelasyon (rotasyonel hareket) denklemleri çözeltisindeki son gelişmeler, yüksek hızlı bilgisayarların varlığı ile birlikte daha önce imkansız problemleri çözmeyi mümkün kılmaktadır. Aslında, düşük moleküler hareket bölgesini araştırmak (korelasyon zamanları tipik olarak nanaosaniye ile milisaniye aralığında) ‘’aşırı daralma bölgesinin dışını araştırmak’’ , ‘’aşırı daralma’’ bölgesini araştırmaktan genellikle daha yararlıdır ifadesiyle açıklanabilir. ‘’Aşırı daralma’’ ifadesi, rotasyonel korelasyon denklemlerini kolaylaştırıp hızlı moleküler rotasyonu (pikosaniye korelasyon zamanları) açıklamada faydalıdır ($\omega\tau_c \ll 1$, $\omega = 2\pi\upsilon$ ve $\tau_c =$ etkili korelasyon zamanı). Rotasyonel korelasyon zamanı, 1 radyanlık mesafede dönen bir molekül için gerekli zaman olarak düşünülebilir (Abragam 1961). Daha kesin olarak korelasyon zamanı, normalize olmuş otokorelasyon fonksiyonunun 0’dan ∞’a zaman bakımından integralidir (McConnell 1987).

Rotasyonel hareket ve moleküler arası olaylarla ilişkili olan korelasyon denklemleri, Abragam ve diğer araştırmacılar (Abragam 1961, Farrar ve Becker 1971, Spiess 1978, Halle ve Wennerstrom 1981, Kidd 1983, McConnell 1987, Canet ve Robert 1990) tarafından geliştirilenler faydalıdır. Quadropolar ve dipolar rölaksasyon, doğrudan küresel harmonik fonksiyonların kullanımı rotasyonel hareket ile ilişkili olabilir. Otokorelasyon fonksiyonları ile elde edilen çözümler, eksponansiyel bozulma

varsayılarak spektral yoğunluk fonksiyonları üretirler. Spektral yoğunluk denklemleri, bir dizi frekansa bağlı korelasyon zamanıdır (Abragam 1961, Farrar ve Becker 1971, McConnell 1987). Bu denklemler, spin-örgü ($R_1 = 1/T_1$) ve spin-spin ($R_2 = 1/T_2$) rölaksasyon mekanizmaları; dipol-dipol, kimyasal kayma anizotropi, spin rotasyon, skaler rölaksasyon ve quadropolar rölaksasyon içermektedir. Paramanyetik rölaksasyon, oksijen ve paramanyetik metal iyonlar çıkarması nedeniyle kaçınılması gerekir. Moleküler arası rotasyonun bu modelinin doğada izotropik olduğuna işaret etmektedir. Anizotropik hareket halinde bu denklemler, farklı hareketsel özellikleri açıklamak için sabit tutulmamalı ve değiştirilmelidir. Örneğin, rastgele öteleme difüzyon nedeniyle rölaksasyonu temsil eden korelasyon fonksiyonu tek bir eksponansiyel değildir. Başka bir sınırlama, bir makro molekülün iç hareketinden kaynaklanan korelasyon zamanlarının dağılım ihtimalidir. Bu potansiyel kısıtlamalara rağmen burada elde edilen kanıtlar, izotropik modelin çözeltideki moleküler ve iyonik sistemlerin önemli bir miktarını çalışmak için başarılı bir şekilde kullanılabildiğine işaret etmektedir.

Sıvılarda protonlar arasındaki en önemli rölaksasyon mekanizması, dipolar rölaksasyondur (Freeman ve Wittekoek 1969, Grant ve ark. 1973, Freeman ve ark. 1974, Werbelow ve Grant 1977). Molekül içi dipolar spin-örgü durulma korelasyon zaman denklemi hidrojenlerin diğer hidrojenler tarafından rölakse olanlar için aşağıdaki gibidir (Abragam 1961):

$$R_1 = {}^{1}/_{T_1} = \left[3\,\gamma_H^4\hbar^2/10r_{HH}^6\right].\left[\tau_c/(1+\ \omega_H^2\tau_c^2)\ +\ 4\tau_c/(1+4\,\omega_H^2\tau_c^2)\right] \qquad (2.1)$$

Hidrojen atomları için molekül içi dipolar spin-spin korelasyon zaman denklemi, diğer hidrojen atomları tarafından rölakse olmaktadır (Denk.2.2).

$$R_2 = {}^{1}/_{T_2} = \left[3\,\gamma_H^4\hbar^2/20r_{HH}^6\right].\left[3\tau_c + 5\tau_c\,/(1+\ \omega_H^2\tau_c^2)\ +\ 2\tau_c/(1+\ 4\omega_H^2\tau_c^2)\right] \qquad (2.2)$$

Denklem 2.1-2.2'nin uygulama ve sonraki analizleri, aşırı daralma bölgesinin dışında düşük sıcaklık çalışmaları göstermektedir ki bir T_1 veya T_2 minimumda uygun korelasyon denklemi olmadan çözülebilmesi zordur. Bu genellikle bir araştırmacı için zahmetli ya da imkansızdır. Bu nedenle yararlı bir bilgi kaynağı olacak şekilde elimine

etmek gerekir. Ancak, orta düzeydeki viskozlu ortamda rotasyonel korelasyon zamanlarını sağlayan alternatif bir yöntem aşağıdaki iki koşuldan birine eğilimlidir.

1-Bu genellikle, ^{1}H-^{1}H durumu (Freeman ve Wittekoek 1969, Grant ve ark. 1973, Freeman ve ark. 1974, Werbelow ve Grant 1977) ve bazı durumlarda ^{13}C-^{1}H (karbonun doğrudan hidrojene bağlandığı yer) rölaksasyonudur.

2-Deneysel kanıt, dipolar çekirdeğin geniş bir alanı için sunulmakta olup (Carper ve Keller 1997, Carper ve Nantsis 1998) bu gereklilik sayısız durumla karşılaşılması nedeniyle skaler durulma riski olduğuna işaret etmektedir. Birinci koşul, ikinci koşulun özel bir durumu olduğuna işaret etmektedir. Eğer ikinci koşul ile karşılaşıp ve skaler durulma mevcut değilse, o zaman bu yöntem, spin rotasyon ve kimyasal kayma anizotropi içeren diğer durulma mekanizmalarının varlığına rağmen başarılı olacaktır.

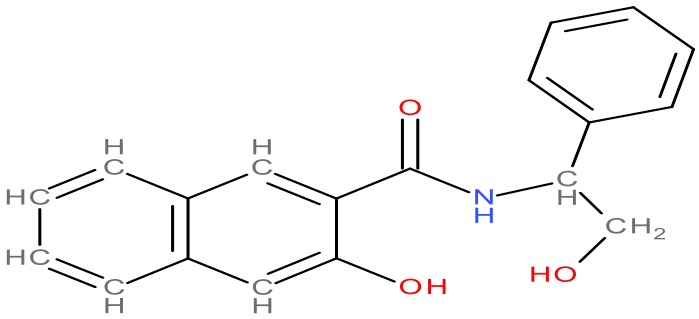
Eğer birinci veya ikinci koşul ile karşılaşılırsa, o zaman spin-spin oranı ve spin-örgü durulma oranları, rotasyonel korelasyon zamanlarını belirlemek için kullanılabilir. Kuadropolar çekirdeğin durumundaki gibi (Decatur ve Farrar 1990, Keller ve ark. 1994, Keller ve ark. 1995, Stringfellow ve Farrar 1995).

Mevcut durumda ω_0, 400 MHz alınarak τ hesaplanmıştır. τ korelasyon zamanı, molekül dinamiğinde yararlı bir fikir sağlayabilir. Dipolar korelasyon zamanlarının tahmini, $(^1/_{T_1})/(^1/_{T_2})$ oran metodunun örnekleri için literatürde bulunabilir (Fushman ve ark. 1994, Khojima ve ark. 1998).

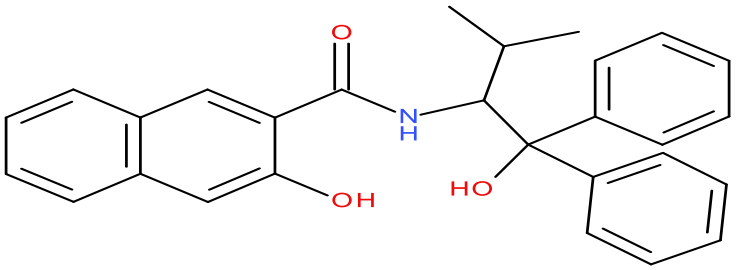
3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

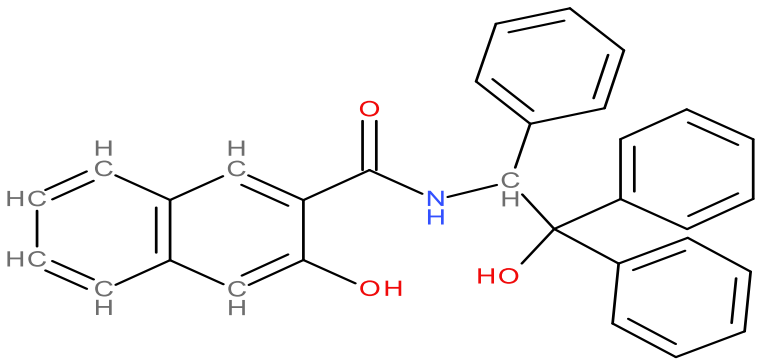
Bu çalışmada materyal olarak kullanılan 3 adet kiral β-hidroksi amit türevleri (**1**, **2** ve **3**) Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuarından sağlandı (Erdoğan 2012).



β-hidroksi amit 1



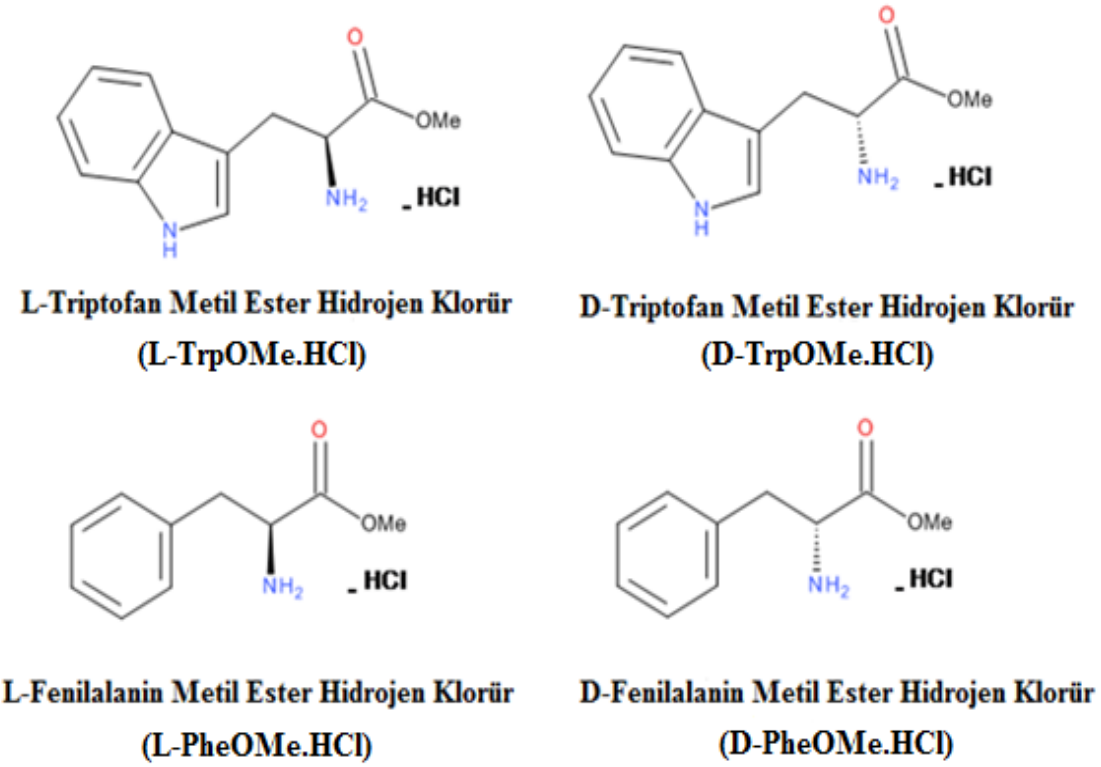
β-hidroksi amit 2



β-hidroksi amit 3

Şekil 3.1. β-hidroksi amit türevlerinin **(1**, **2** ve **3)** açık formülleri

Enantiyomerik tanımada kullanılan, D-, L-Triptofan (Trp.OMe.HCl) ve D-, L-Fenailalanin Metil Ester (Phe.OMe.HCl) hidroklorür tuzları Aldrich firmasından alındı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. L, D-*TrpOMe.HCl* ve L, D-*PheOMe.HCl* tuzlarının yapıları

3.1.1. Örneklerin Hazırlanması

T_1 spin-örgü ve T_2 spin-spin durulma zamanlarını ölçmek için her bir β-hidroksi amit türevinden 10 mg alındı. Daha sonra 5 mL *DMSO-*d_6 içerisinde çözülerek üç farklı stok çözeltisi oluşturuldu. Her bir stoktan 600 µL alınarak 5 mm çapındaki NMR tüplerine konuldu ve tüpler vakumlandı. Ligandların oda sıcaklığında T_1 ve T_2 durulma zamanları ölçüldü.

Deneyin titrasyon çalışmaları için β-hidroksi amit türevlerinin, *DMSO-*d_6'da çözülmüş stok çözeltileri hazırlandı (75×10^{-2}M). Aynı şekilde amino asit ester tuzlarının 4.37 x 10^{-3} M konsantrasyonda stok çözeltileri hazırlandı.

Titrasyon ölçümlerinde her bir madde için hazırlanan stok çözeltilerden konukçu çözeltisi sabit tutularak 50 μL (1,75x10^{-3} M) alındı. Konuk olarak kullanılan D-, L-*Trp.OMe.HCl* ve D-, L-*Phe.OMe.HCl* hidroklorür çözeltilerinden sırasıyla 50 μL

(4,37x10^{-4} *M*), 100 μL (8,47x10^{-4} *M*) , 150 μL (1,31x10^{-3} *M*), 200 μL (1,75x10^{-3} *M*), 250 μL (2,19x10^{-3} *M*), 300 μL (2,62x10^{-3} *M*), 350 μL (3,06x10^{-3} *M*) ve 450 μL ((3,93x10^{-3} *M*) alındı. Toplam hacim *DMSO-*d_6 çözücüsü ile 500 μL'ye tamamlandı.

3.2. Metot

3.2.1. Spin-Örgü T_1 ve Spin-Spin T_2 Durulma zamanlarının Ölçülmesi

T_1 ölçümleri AVANCE BRUKER 400 MHz ^{1}H-NMR spektrometresinde, Geri Dönüşüm (Inversion Recovery, 180^0-τ- 90^0-puls adımları) tekniği kullanılarak ölçüldü. τ gecikme zamanları (delay time) 0.2 s, 0.4 s, 0.8 s, 1.2 s, 1.5 s, 2 s, 3 s, 4 s ve 5 s alındı. Puls tekrarlama süresi 10 s alındı. Her bir pike ait manyetizasyon bozunumu eksponansiyel olarak gözlendi.

T_2 ölçümleri ise CPMG (Carr-Purcell-Meibomm-Gill) puls tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. τ gecikme zamanları (delay time) 2 ms, 4 ms, 8 ms, 16 ms, 32 ms, 64 ms, 128 ms, 256 ms, 512 ms, 1024 ms ve 2048 ms alındı. Puls tekrarlama süresi 10 s alındı. Her pike ait manyetizasyon bozunumu'nun üstel bir şekilde değiştiği gözlendi.

3.2.2. Korelasyon Zamanı (τ)'nun Hesaplanması için R Oranının Düzenlenmesi

Benzer çekirdeklere sahip iki spinli bir sistem için Denk. 1.56 ile 1.59'u oranlayarak, Denk. 3.1'i elde ederiz.

$$\frac{R_1^I}{R_2^I} = \frac{\left[3\,\gamma_I^4\hbar^2/10r_{II}^6\right].[\tau_c/(1+\omega_I^2\,\tau_c^2)\;+\;4\tau_c/(1+\;4\omega_I^2\,\tau_c^2)]}{\left[3\,\gamma_I^4\hbar^2/20r_{II}^6\right].[3\tau_c+5\tau_c\,/(1+\;\omega_I^2\,\tau_c^2)\;+\;2\tau_c/(1+\;4\omega_I^2\,\tau_c^2)]}$$

$$12R(\omega\tau_c)^4 + (37R-8)(\omega\tau_c)^2 + (10R-5) = 0 \qquad (3.1)$$

Burada, $R = (1/T_1)/2(1/T_2)$ oranıdır ve deneysel olarak bulunur.

Denk. 3.1 den τ_c değerleri bulunur.

3.2.3. Titrasyon Ölçümleri

Titrasyon ölçümleri de AVANCE BRUKER 400 MHz ^{1}H-NMR spektrometresi ile oda sıcaklığında (25 ^{o}C) yapıldı.

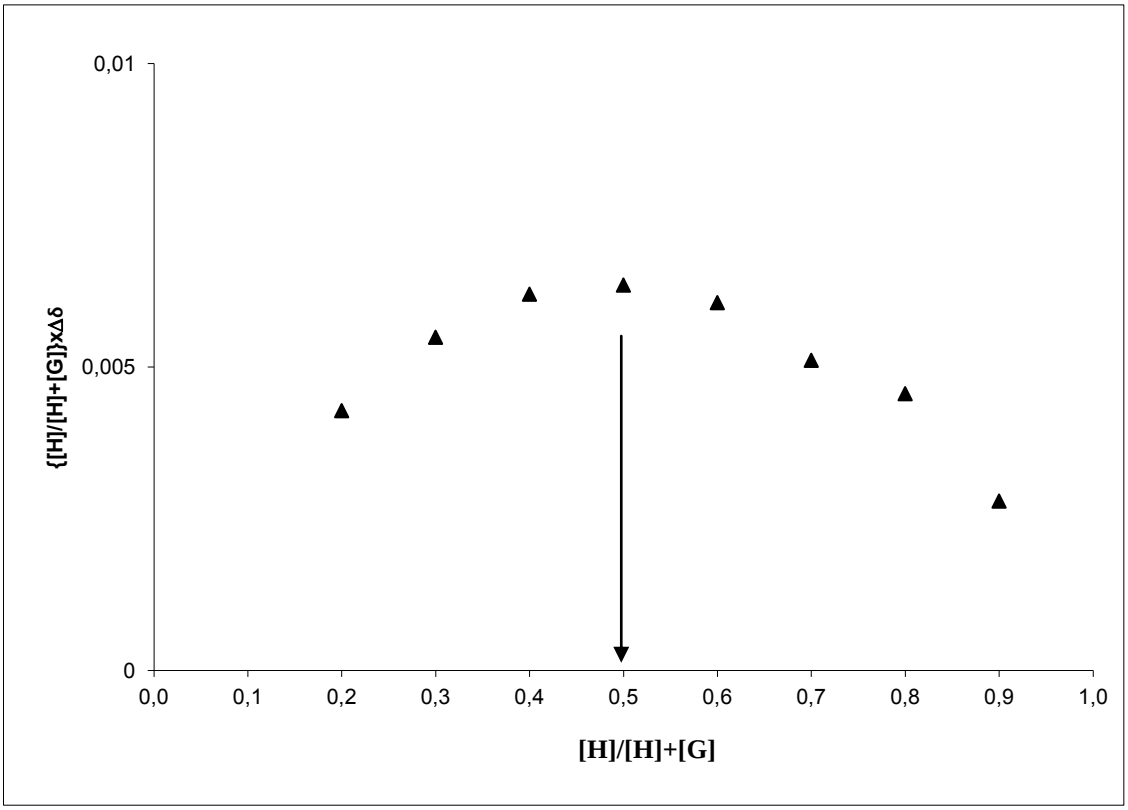
Enantiyomerik tanıma açısından, konukçu **1, 2** ve **3** ligandlarının, D, L-Triptofan (*Trp.OMe.HCl*) ve Fenilalanin metil esteri (*Phe.OMe.HCl*) hidroklorür tuzlarıyla oluşturdukları bağlanma sabitleri (K_a), Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) ve enantiyoseçicilik oranları (K_L/K_D) veya (K_D/K_L) hesaplandı (Çizelge 4.12 ve Çizelge 4.13).

3.2.4. Job Plot

Konukçu-konuk kompleksinin stokiyometri değerlendirmesi için Job Plot ölçümleri Çizelge 3.1'de, grafik ise Şekil 3.3'te verildi.

Çizelge 3.1. β-hidroksi amit **2** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun –NH piki için Job Plot deney verileri

	D.NO	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ**	**Δδ**	**H/H+G**	**(H/H+G)xΔδ**
2-L-*Trp.OMe.HCl*-**NH**	1	50	450	500	4,37E-04	3,93E-03	8,6341	0,0031	0,9	0,00279
	2	100	400	500	8,74E-04	3,50E-03	8,631	0,0057	0,8	0,00456
	3	150	350	500	1,31E-03	3,06E-03	8,6284	0,0073	0,7	0,00511
	4	200	300	500	1,75E-03	2,62E-03	9	0,0101	0,6	0,00606
	5	250	250	500	2,19E-03	2,19E-03	8,624	0,0127	0,5	0,00635
	6	300	200	500	2,62E-03	1,75E-03	8,6214	0,0155	0,4	0,0062
	7	350	150	500	3,06E-03	1,31E-03	8,6186	0,0183	0,3	0,00549
	8	400	100	500	3,50E-03	8,74E-04	8,6158	0,0214	0,2	0,00428
	9	450	50	500	3,93E-03	4,37E-04	8,6127		0,1	

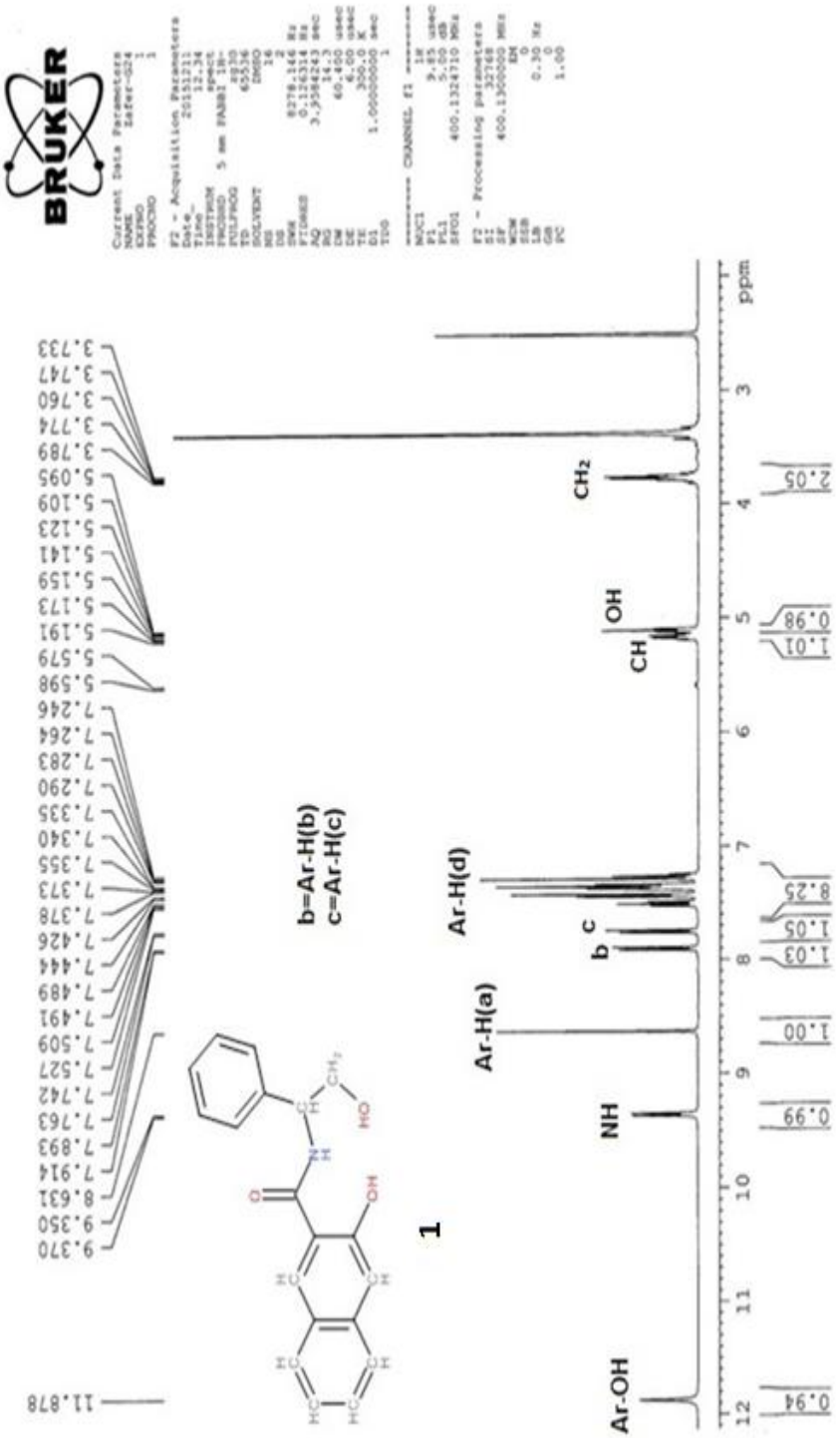


Şekil 3.3. β-hidroksi amit **2** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun –NH piki için Job Plot grafiği

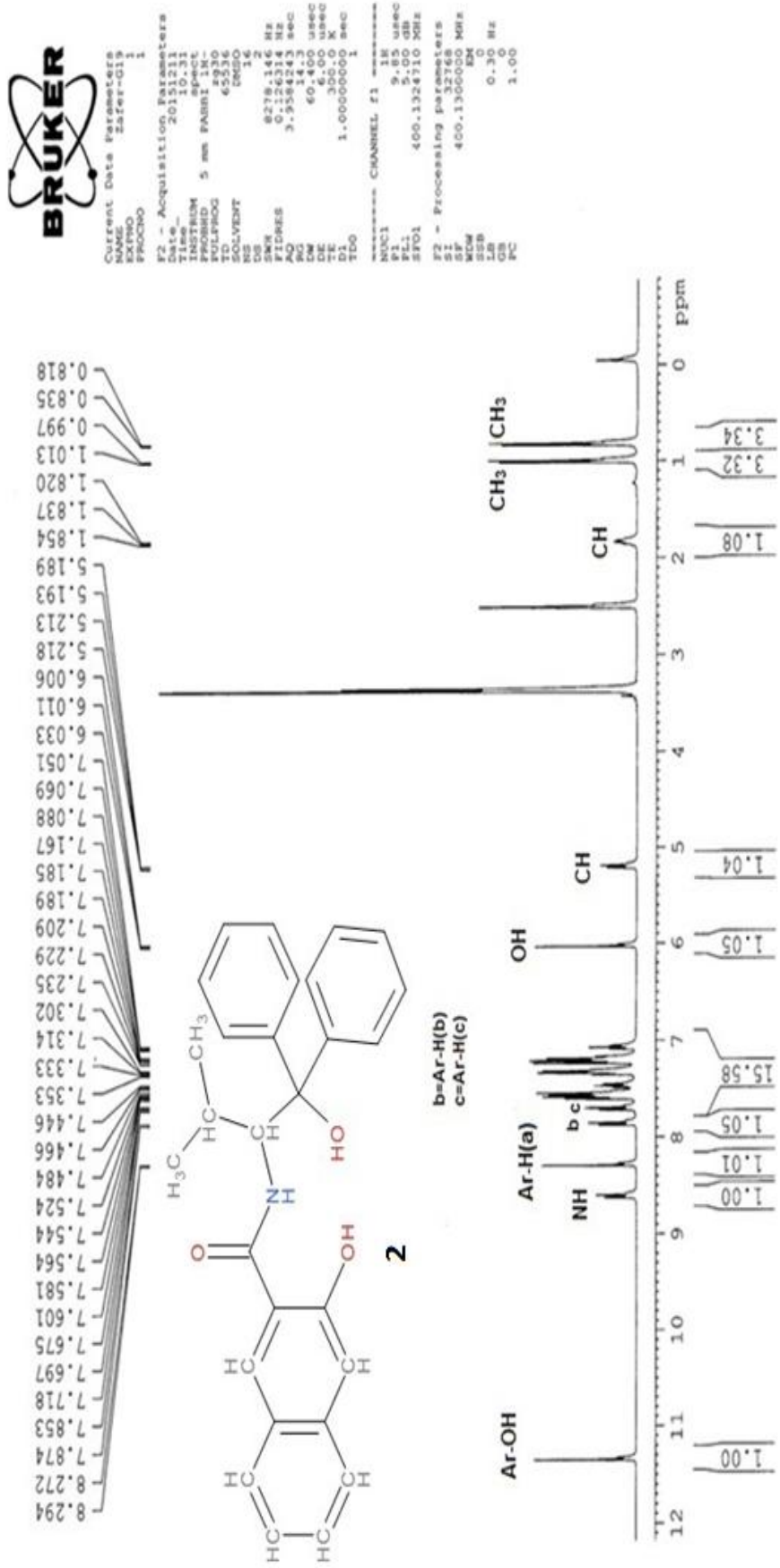
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. T_1 ve T_2 Durulma Zamanı Bulguları ve Tartışma

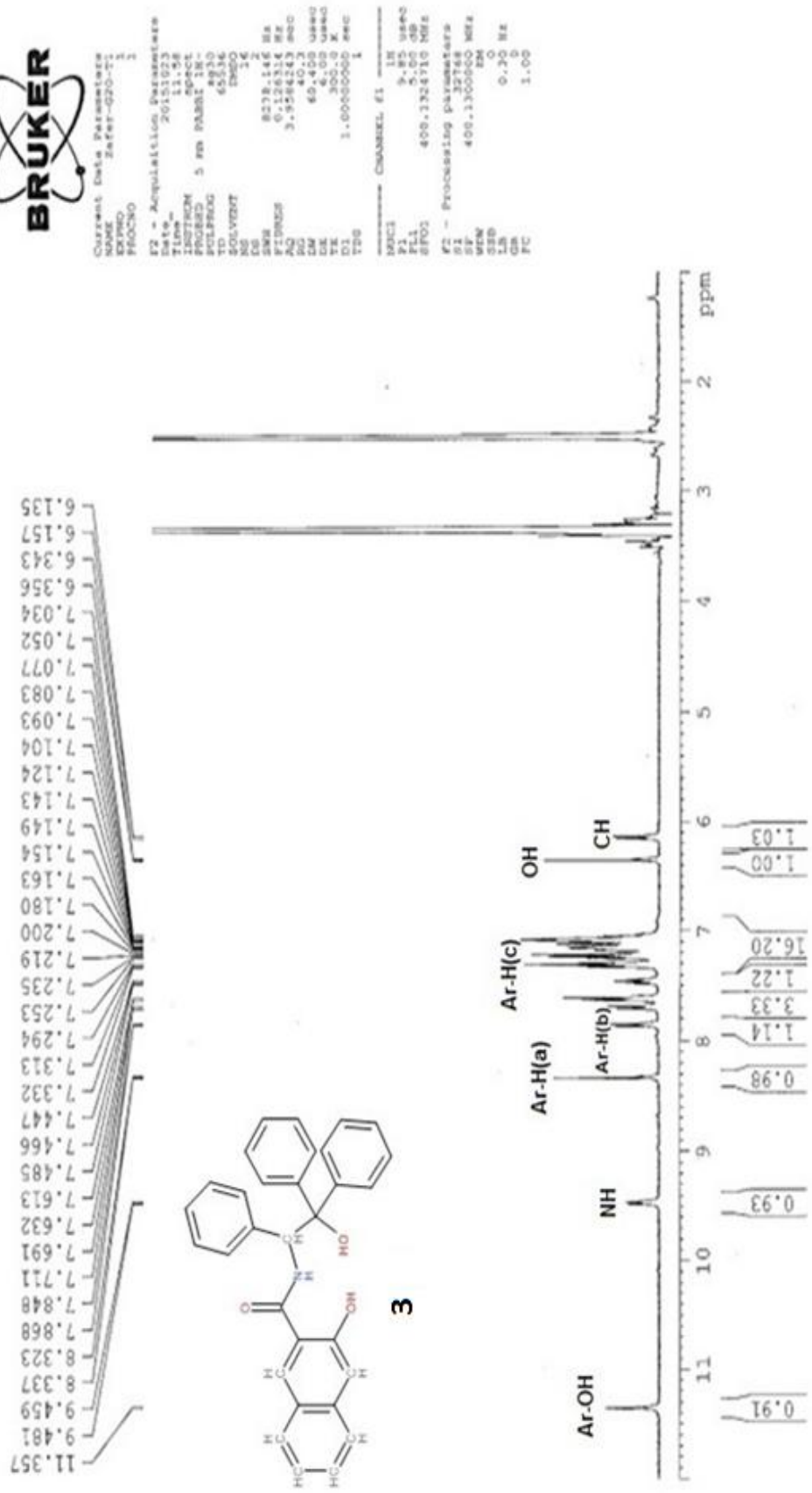
Çalışmalarımızda kullandığımız β-hidroksi amit türevlerinin (**1**, **2** ve **3**) proton spektrumları Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.1. β-hidroksi amit **1** türevinin oda sıcaklığında 400 MHz ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)
Kullanılan β-hidroksi amit **1**'in ^{1}H NMR kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir:
^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ (ppm) 3.76-3.79 (m, 2H), 5.1 (t, 1H, *J*= 5.2 Hz), 5.17 (q, 1H, *J*=6.8 Hz), 7.25- 7.53(m, 8H), 7.75 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz), 7.90 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz), 8.64 (s, 1H), 9.35 (d, 1H, J=7.8 Hz), 11.87 (s, 1H).



Şekil 4.2. β-hidroksi amit **2** türevinin oda sıcaklığında 400 MHz ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)
Kullanılan β-hidroksi amit **2**'nin ^{1}H NMR kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir:
^{1}H NMR (DMSO-*d6*): δ (ppm) 0.84 (d, 3H, *J*=6.8 Hz), 1.02 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz) , 1.83-1.89 (m, 1H), 5.22(dd, 1H, *J*= 1.8 ve 10.0 Hz), 6.04 (s, 1H), 7.05-7.62(m, 13H), 7.71(d, 1H, *J*= 8.2 Hz), 7.86 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 8.31(s, 1H), 8.62(d, 1H, *J*=10.0 Hz), 11.37(s, 1H).



Şekil 4.3. β-hidroksi amit **3** türevinin oda sıcaklığında 400 MHz ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)
Kullanılan β-hidroksi amit **3**'ün ^{1}H NMR kimyasal kayma değerleri aşağıdaki gibidir:
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) 6.15 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 6.34(s, 1H), 7.05-7.86 (m, 20H), 8.34(s, 1H,), 9.45 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 11.34(s, 1H).

Şekil 4.1-4.3'teki spektrumlarda her bir pik için oda sıcaklığında (25 ºC) ölçülen kimyasal kayma değerleri, T_1, T_2 durulma zamanları, R_1/R_2 oranından hesaplanan R ve τ_c değerleri çizelge 4.1, 4.2 ve 4.3'te verildi. Çizelgelerdeki ligand **1**, **2** ve **3**'ün tüm piklerine ait T_1 ve T_2 grafikleri ise Ek-1 ve Ek-2 'de verildi.

Çizelge 4.1. Ligand **1**'in 25 ºC' de ölçülen T_1, T_2 değerleri ve bunların oranından bulunan R, τ_c değerleri

	Ar-OH	**NH**	**Ar-H(a)**	**Ar-H(b)**	**Ar-H(c)**	**Ar-H(d)**	**CH**	**OH**	**CH_2**
Kimyasal Kayma (δ) (ppm)	11.878	9.350	8.631	7.893	7.742	7.290	5.191	5.109	3.760
T_1 (s)	1.374	0.456	0.912	1.232	1.327	1.375	1.060	1.290	0.353
T_2 (s)	0.11	0.073	0.192	0.237	0.305	0.299	0.292	0.074	0.071
R	0.040	0.080	0.10	0.096	0.114	0.109	0.137	0.025	0.201
τ_c (ns)	1.50	0.97	0.80	0.86	0.75	0.78	0.64	0.194	0.44

Çizelge 4.2. Ligand **2**'nin 25 ºC' de ölçülen T_1, T_2 değerleri ve bunların oranından bulunan R, τ_c değerleri

	Ar-OH	**NH**	**Ar-H(a)**	**Ar-H(b)**	**Ar-H(c)**	**OH**	**CH**	**CH**	**CH_3**	**CH_3**
Kimyasal Kayma (δ) (ppm)	11.351	8.626	8.294	7.853	7.235	6.033	5.213	1.837	1.013	0.835
T_1 (s)	1.259	0.372	1.138	1.255	1.247	0.673	0.811	0.430	0.478	0.402
T_2 (s)	0.100	0.044	0.204	0.172	0.194	0.096	0.084	0.132	0.087	0.078
R	0.040	0.060	0.09	0.069	0.084	0.071	0.098	0.081	0.091	0.097
τ_c (ns)	1.51	1.19	0.90	1.08	0.93	1.05	0.84	0.96	0.89	0.85

Çizelge 4.3. Ligand **3**'ün 25 ºC' de ölçülen T_1, T_2 değerleri ve bunların oranından bulunan R, τ_c değerleri

	Ar-OH	**NH**	**Ar-H(a)**	**Ar-H(b)**	**Ar-H(c)**	**OH**	**CH**
Kimyasal Kayma (δ) (ppm)	11.258	9.455	8.335	7.846	7.253	6.347	6.157
T_1 (s)	1.277	0.388	1.290	1.310	1.356	0.890	0.977
T_2 (s)	0.105	0.056	0.225	0.210	0.196	0.130	0.115
R	0.041	0.072	0.087	0.080	0.072	0.073	0.059
τ_c (ns)	1.47	1.04	0.92	0.97	1.04	1.04	1.19

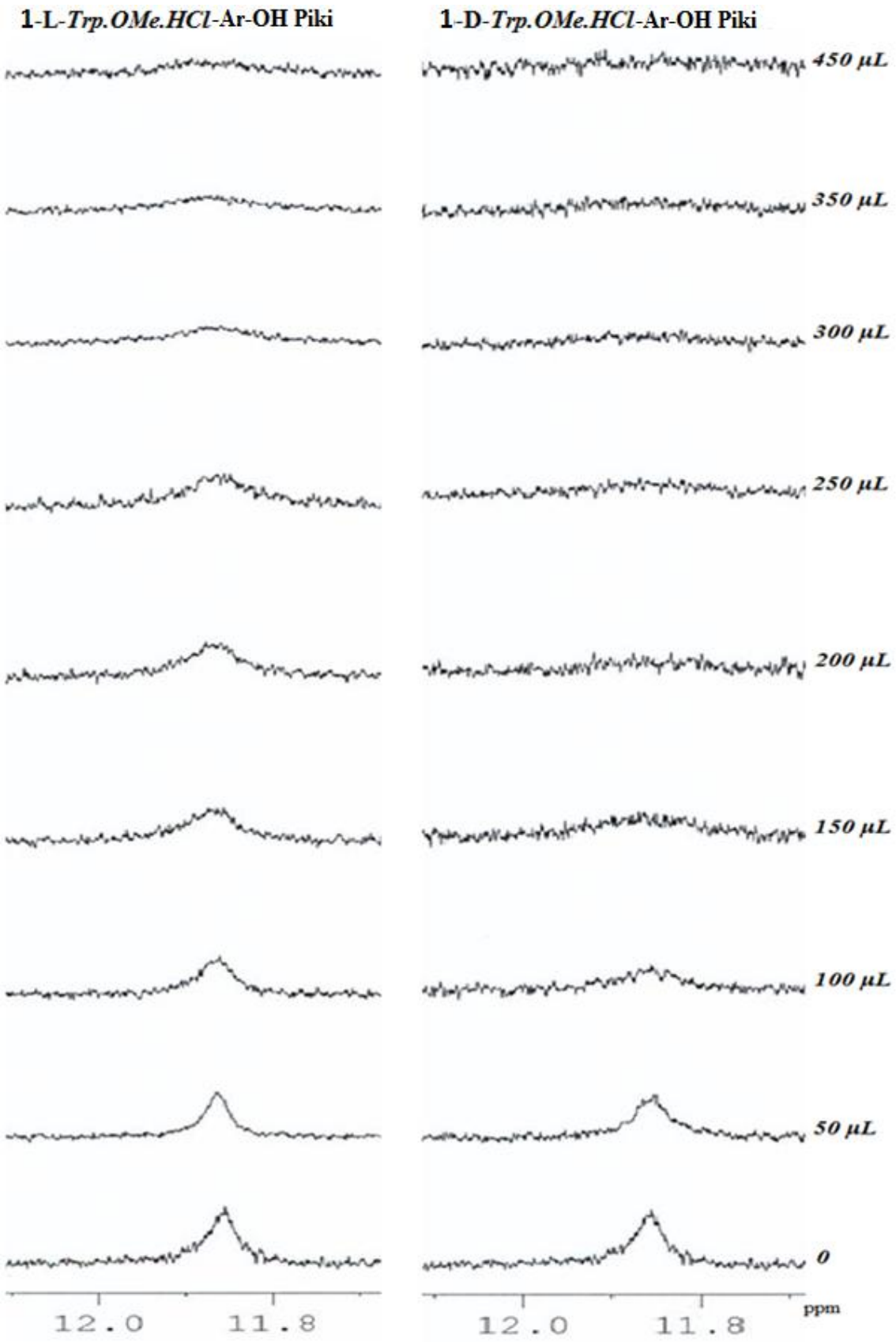
Çizelge 4.1-4.3'te verilen kiral β-hidroksi amit türevlerinin Ar-OH, Amit -NH, Alkolik -OH ve –stereomerkezdeki -CH gruplarının protonlarına ait T_1 süreleri karşılaştırılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

β-hidroksi amit **1**'deki Ar-OH, Amit –NH ve Alkolik –OH gruplarının T_1 sürelerinin, β-hidroksi amit **2** (iki fenil ve izopropil grubu içeren) ve **3** (üç fenil grubu içeren)'deki Ar-OH, Amit –NH ve Alkolik -OH gruplarının T_1 sürelerinden daha büyük olduğu görüldü. Bu sonuç, daha hacimli gruplar taşıyan ligand **2** (iki fenil ve izopropil grubu) ve **3** (üç fenil grubu)'ün molekül içi non-kovalent etkileşimleri yanında, π-π etkileşimlerinin de etkin olduğunu göstermektedir.

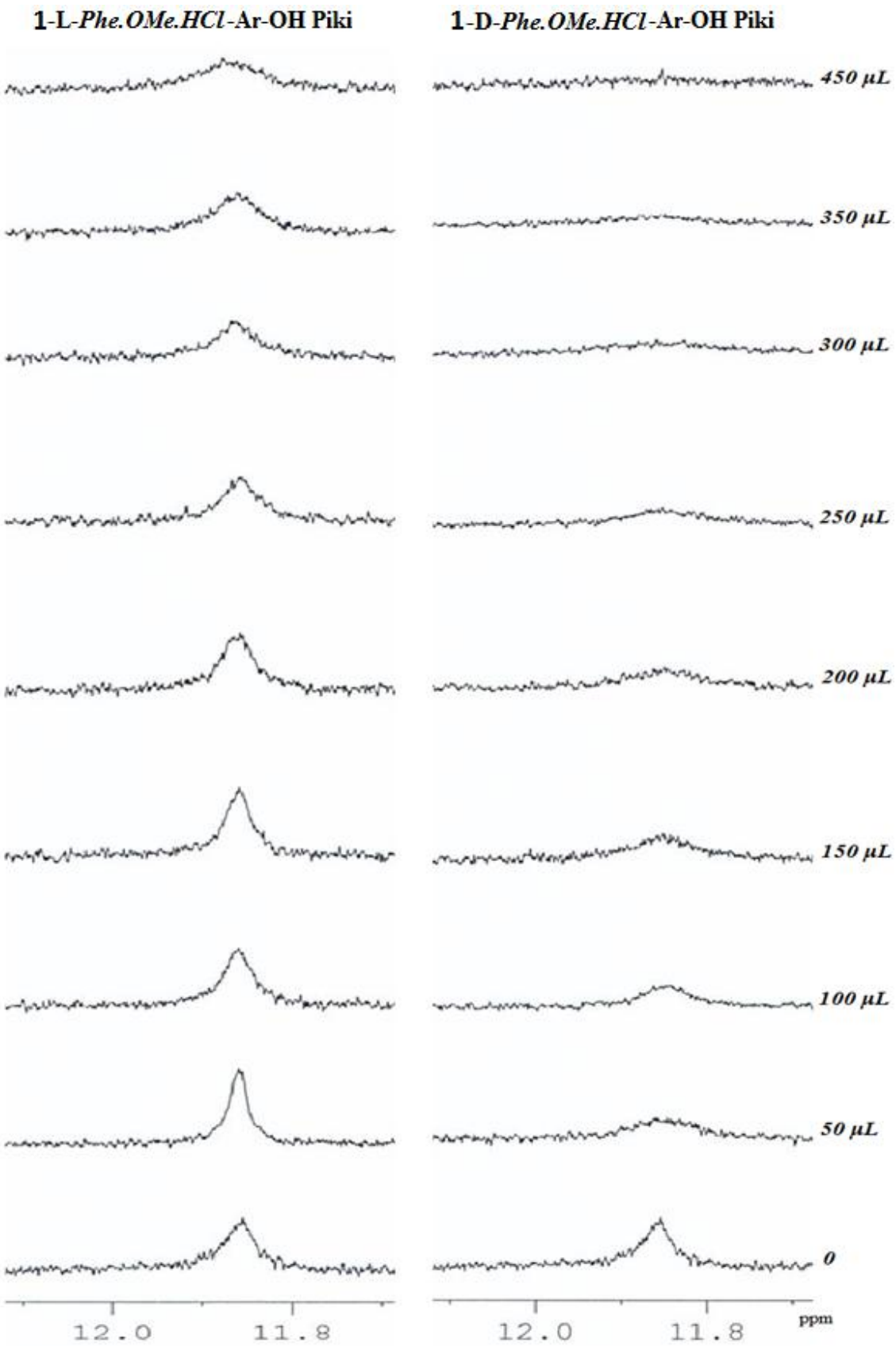
Çizelge 4.1-4-3'te β-hidroksi amit türevlerine ait tüm moleküllerin τ_c korelasyon zamanları gösterilmiştir. Bu τ_c değerleri, R_1/R_2 oranından elde ettiğimiz denklem 3.1'den hesaplandı. Tüm τ_c değerleri ns mertebesinde çıkmaktadır. Bu durum, hareketi modüle eden τ_c ilgi zamanının dipolar etkileşmeye dayalı olduğunu göstermektedir (Bloembergen ve Rusnak 1947, 1976).

4.2. Titrasyon Bulguları ve Tartışma

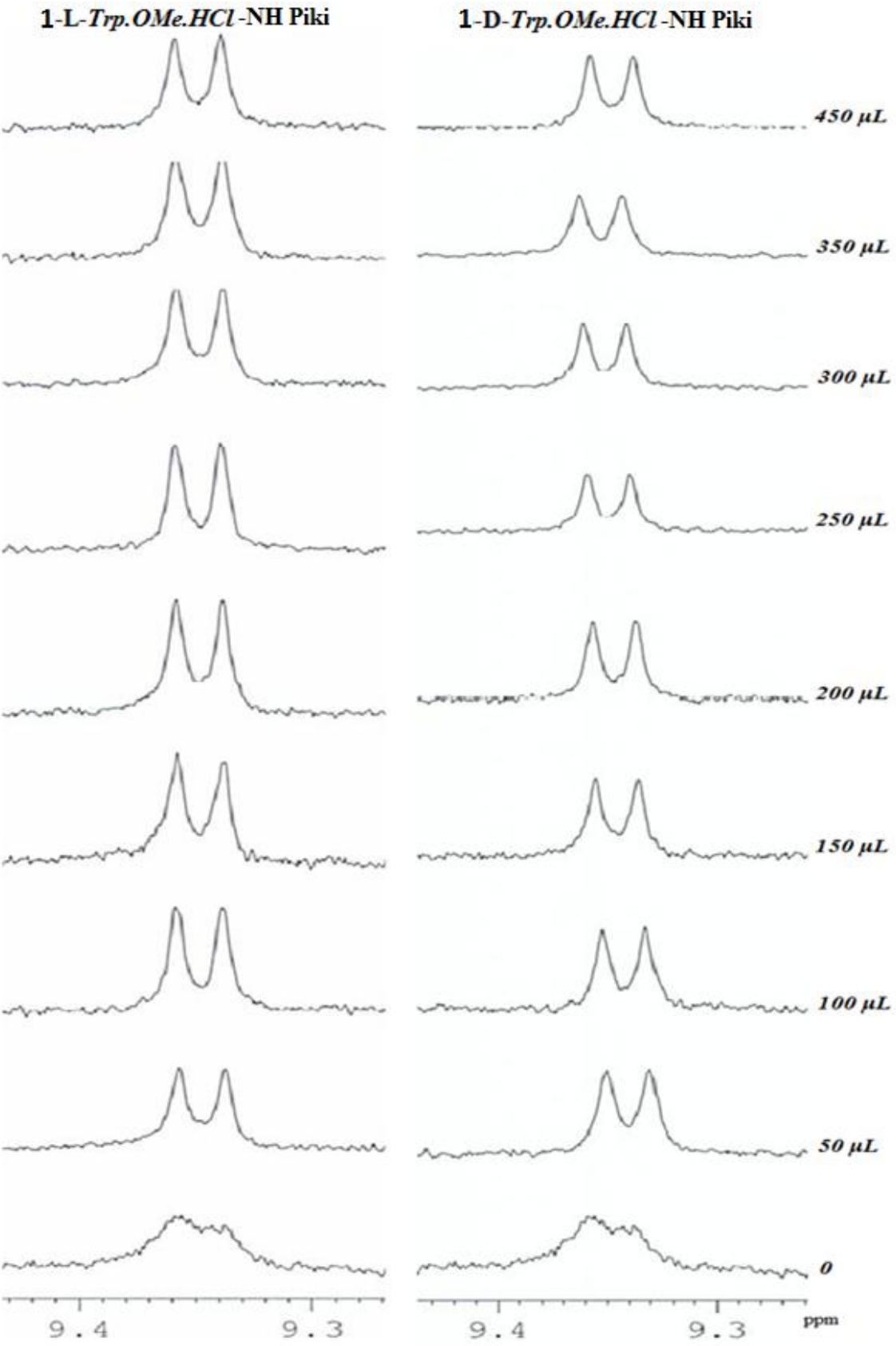
Titrasyon ölçümlerinden elde edilen ligand **1**'in spektrumları aşağıdaki Şekil 4.4-4.7'de gösterildi. Ligand **2** ve **3**'ün spektrumları ise Ek-3 ve Ek-4'te gösterildi.



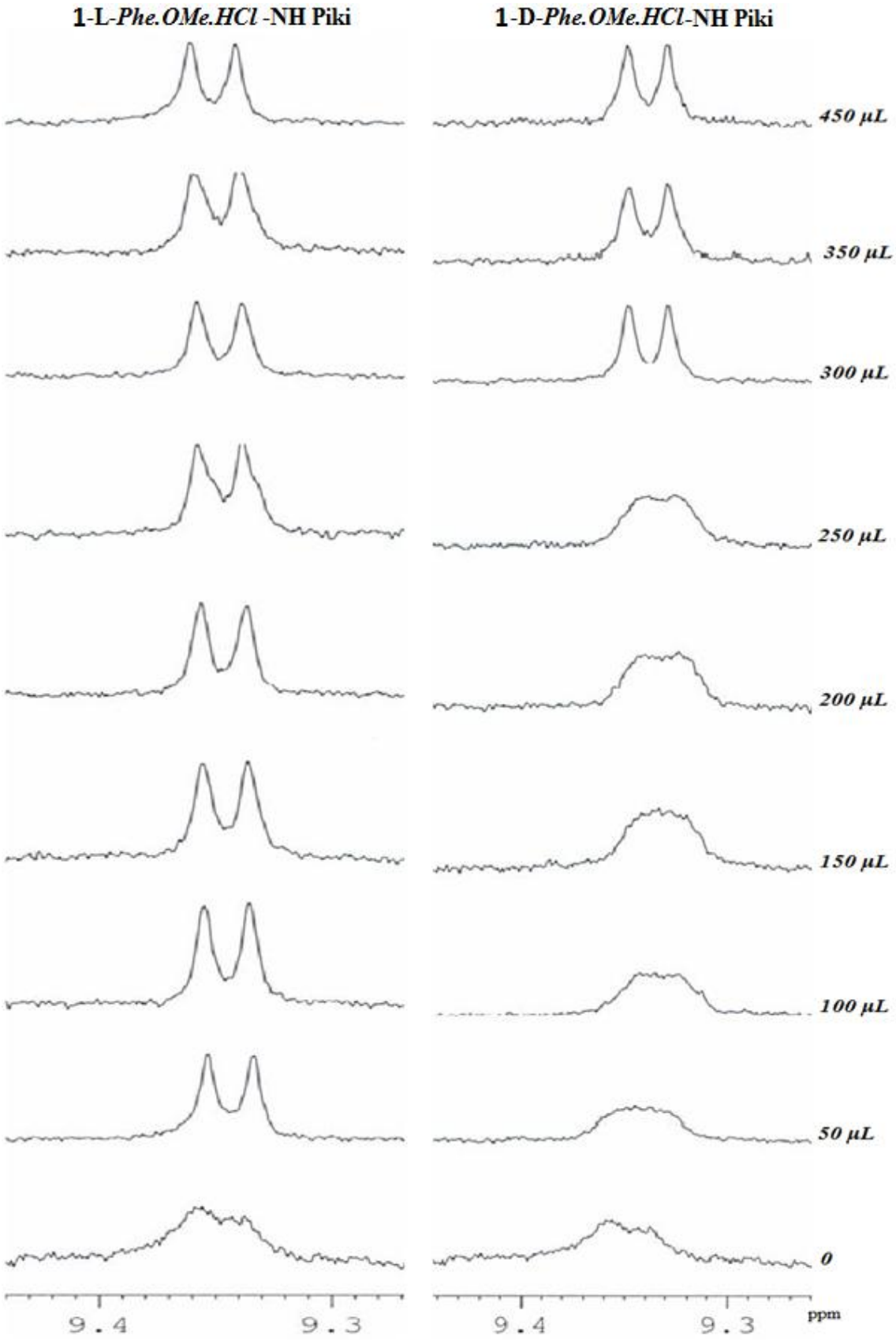
Şekil 4.4. β-hidroksi amit **1** ile L-, D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu Ar-OH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



Şekil 4.5. β-hidroksi amit **1** ile L-,D-*Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu Ar-OH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



Şekil 4.6. β-hidroksi amit **1** ile L-, D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu –NH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



Şekil 4.7. β-hidroksi amit **1** ile L-,D-*Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu -NH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu

β-hidroksi amit türevlerinin D-, L-*Trp.OMe.HCl* ve D-, L-*Phe.OMe.HCl* hidroklorür tuzları ile kompleksleşmesi sonucu en çok kimyasal kayma üç maddenin aynı piklerinde gözlenmiş olup aşağıdaki gibidir:

i. β-hidroksi amit **1** için Ar-OH (11.8 ppm) ile –NH (9.3 ppm),
ii. β-hidroksi amit **2** için Ar-OH (11.3 ppm) ile –NH (8.6 ppm),
iii. β-hidroksi amit **3** için Ar-OH (11.3 ppm) ile –NH (9.4 ppm),

kayma değerleri Çizelge 4.4-4.11, Çizelge ek 5.1-5.8 ve Çizelge ek 6.1-6.8'de verildi.

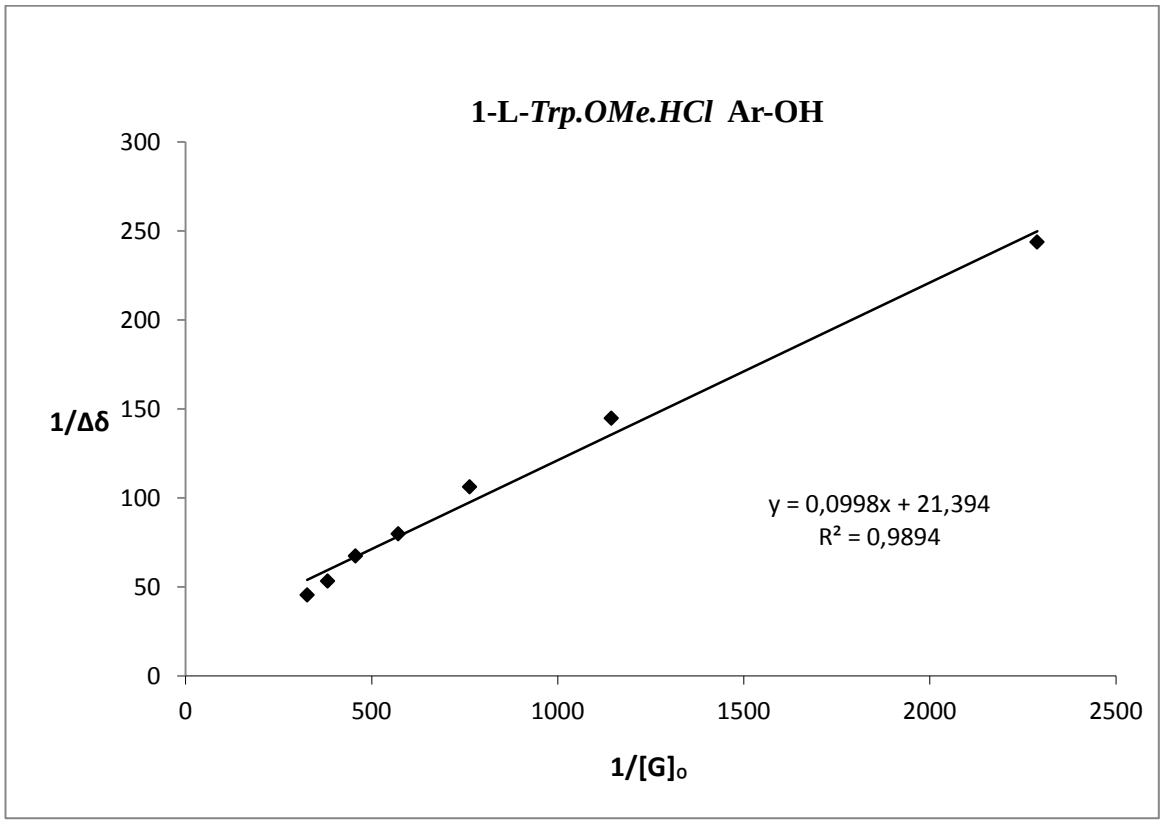
Çizelge 4.4-4.11, Çizelge ek 5.1-5.8 ve Çizelge ek 6.1-6.8'deki verilerden $1/[G]_0$'a karşı $1/\Delta\delta$ grafikleri çizilerek, bağlanma sabitleri K_a ve serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) bulundu (Şekil 4.8-4.15, Şekil ek 5.1-5.8 ve Şekil ek 6.1-6.8).

Ligand **1**'in kayma değerleri ve titrasyon grafikleri sırasıyla Çizelge 4.4-4.11'de ve Şekil 4.8-4.15'te verildi.

Ligand **2** ve **3**'ün kayma değerleri ve titrasyon grafikleri ise sırasıyla, Çizelge ek 5.1-5.8 ve Çizelge ek 6.1-6.8 ile Şekil ek 5.1-5.8 ve Şekil ek 6.1-6.8'de gösterildi.

Çizelge 4.4. β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO**-d_6 içerisinde										
1-L- *Trp.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,8559	0,0023		434,78261
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,8582	0,0041	2288,3295	243,90244
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,86	0,0069	1144,1648	144,92754
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,8628	0,0094	763,3588	106,38298
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,8653	0,0125	571,4286	80,000000
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,8684	0,0148	456,6210	67,567568
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,8707	0,0187	381,6794	53,475936
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,8746	0,0219	326,7974	45,6621
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,8778			

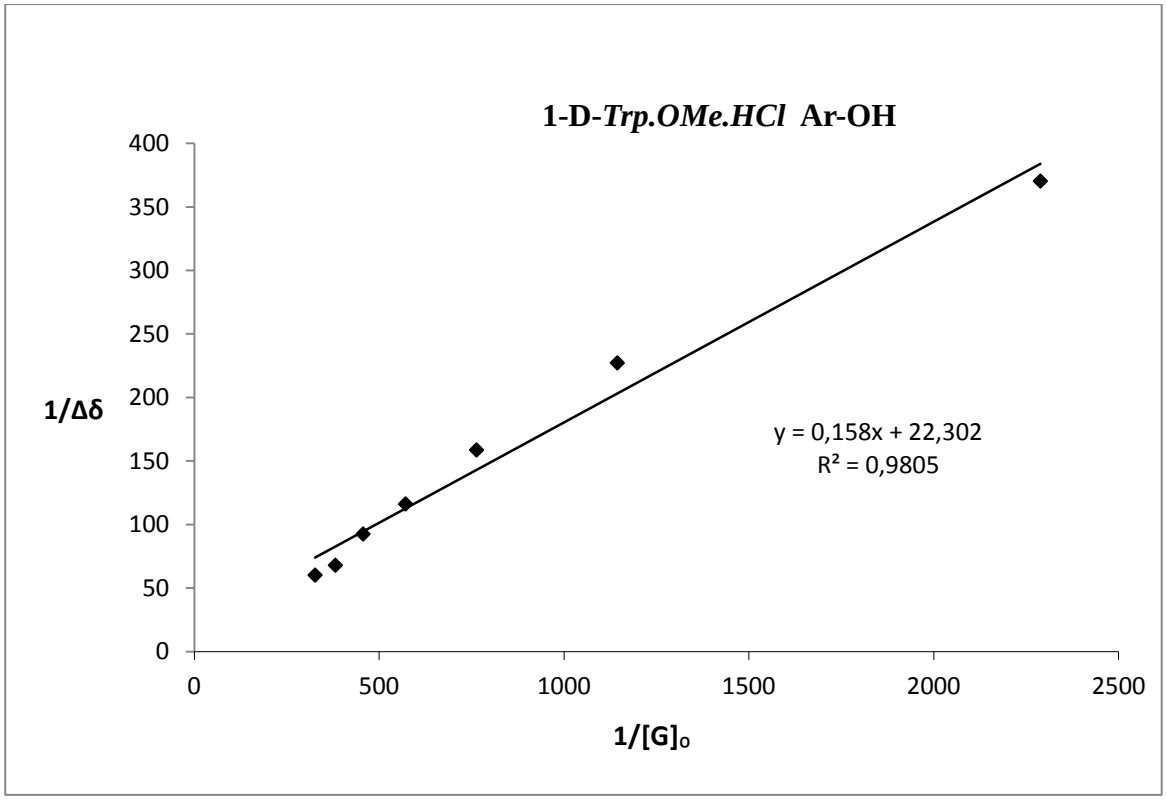


Kayma 1/Δδ = 21.394, K_a = 214.3687, Eğim = 0.0998, ΔG^0 = -13.311

Şekil 4.8. β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge 4.5. β-hidroksi amit **1** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
1-D- *Trp.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,8559	0,0009		1111,1111
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,8568	0,0027	2288,3295	370,37037
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,8586	0,0044	1144,1648	227,27273
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,8603	0,0063	763,3588	158,73016
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,8622	0,0086	571,4286	116,279070
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,8645	0,0108	456,6210	92,592593
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,8667	0,0147	381,6794	68,027211
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,8706	0,0166	326,7974	60,240964
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,8725			

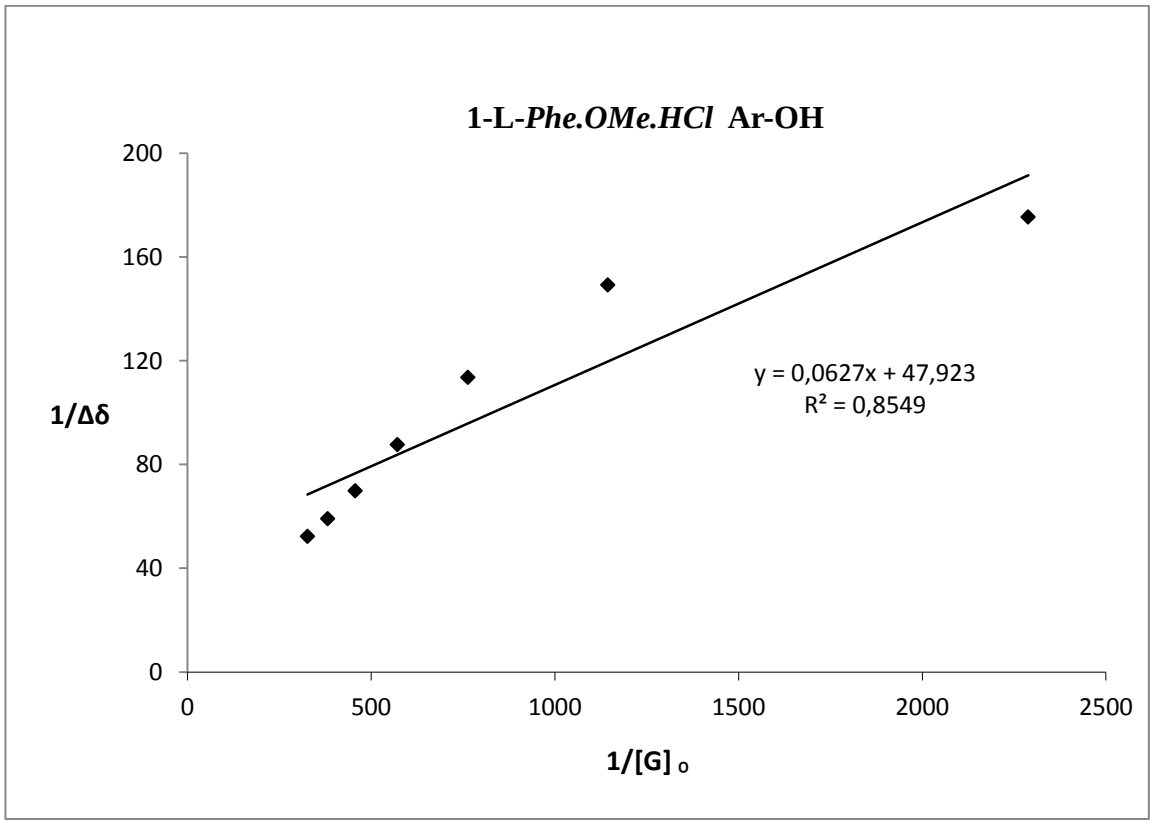


Kayma 1/Δδ = 22.302, K_a = 141.1519, Eğim = 0.158, ΔG^0 = -12.275

Şekil 4.9. β-hidroksi amit **1** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge 4.6. β-hidroksi amit **1** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
1-L- *Phe.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,8559	0,0041		243,90244
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,86	0,0057	2288,3295	175,4386
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,8616	0,0067	1144,1648	149,25373
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,8626	0,0088	763,3588	113,63636
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,8647	0,0114	571,4286	87,719298
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,8673	0,0143	456,6210	69,93007
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,8702	0,0169	381,6794	59,171598
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,8728	0,0191	326,7974	52,356021
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,875			

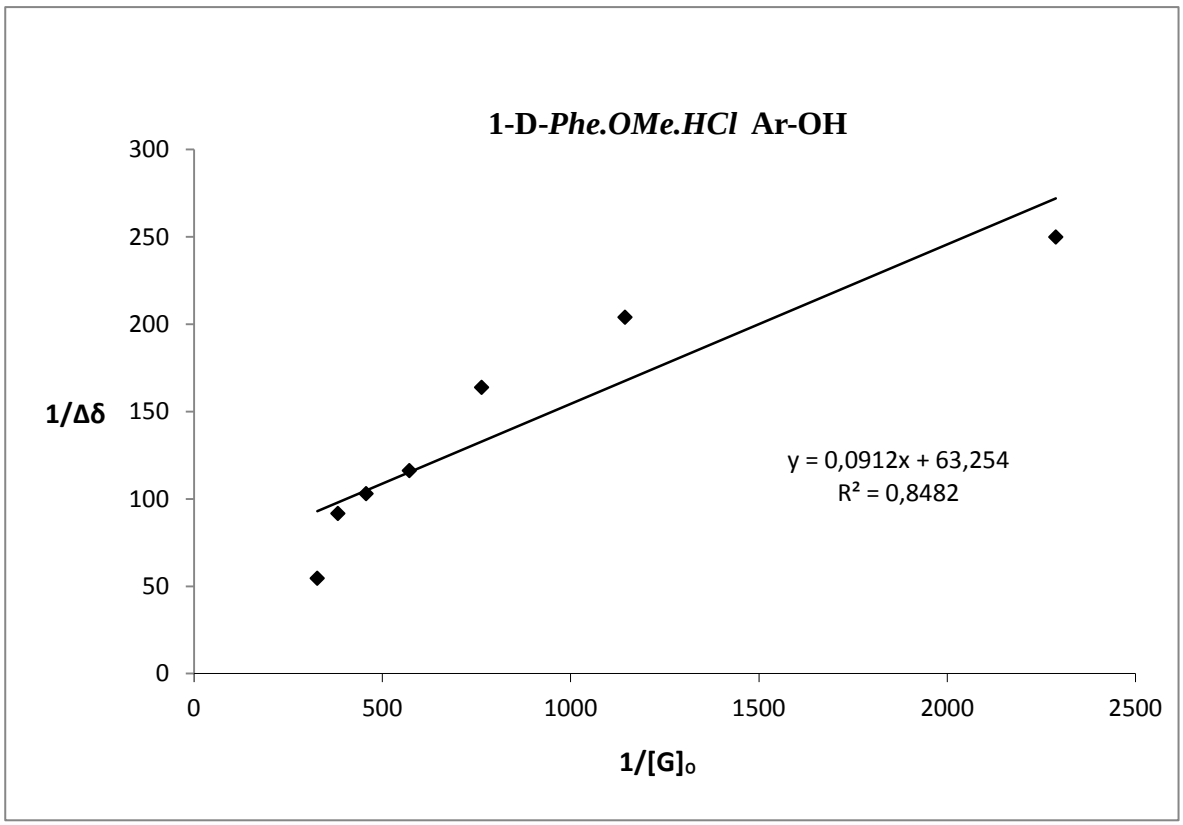


Kayma 1/Δδ = 47.923, K_a = 764.3222, Eğim = 0.0627, ΔG^0 = -16.464

Şekil 4.10. β-hidroksi amit **1** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge 4.7. β-hidroksi amit **1** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
1-D- *Phe.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,8559	0,0022		454,54545
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,8581	0,004	2288,3295	250
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,8599	0,0049	1144,1648	204,08163
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,8608	0,0061	763,3588	163,93443
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,862	0,0086	571,4286	116,279070
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,8645	0,0097	456,6210	103,09278
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,8656	0,0109	381,6794	91,743119
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,8668	0,0183	326,7974	54,644809
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,8742			

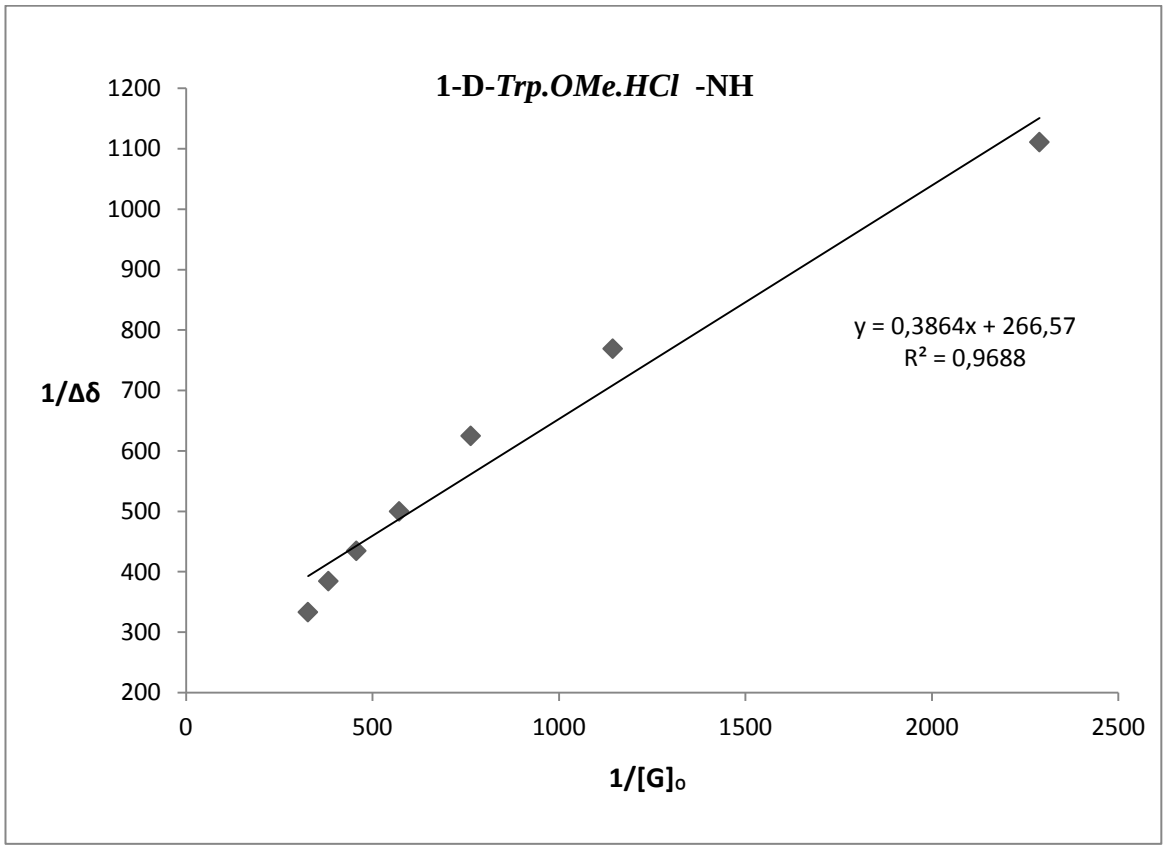


Kayma 1/Δδ = 63.254, K_a = 693.5746, Eğim = 0.0912, ΔG^0 = -16.223

Şekil 4.11. β-hidroksi amit **1** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge 4.8. β-hidroksi amit **1** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
1-D-*Trp.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		9,3563	0,0004		2500
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	9,3567	0,0009	2288,3295	1111,1111
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	9,3572	0,0013	1144,1648	769,23077
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	9,3576	0,0016	763,3588	625
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	9,3579	0,002	571,4286	500,000000
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	9,3583	0,0023	456,6210	434,78261
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	9,3586	0,0026	381,6794	384,61538
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	9,3589	0,003	326,7974	333,33333
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	9,3593			

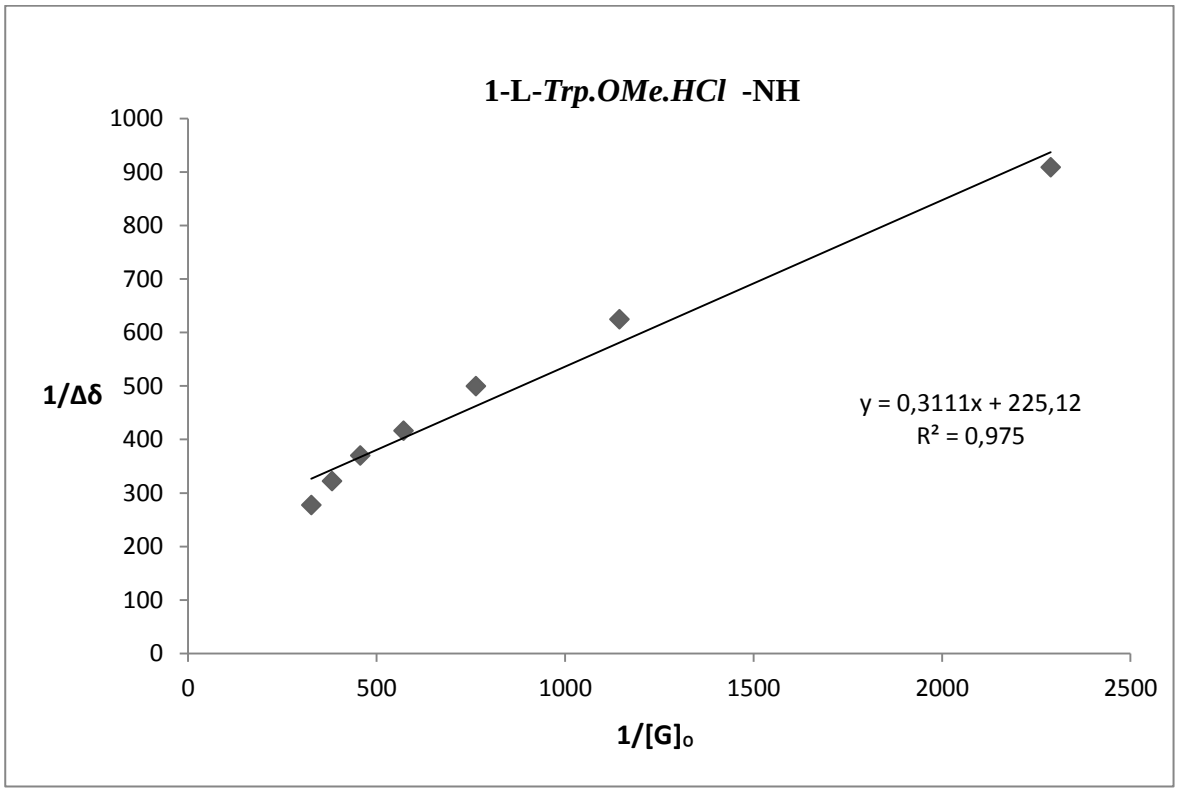


Kayma 1/Δδ = 266.57, K_a = 689.881, Eğim = 0.3864, ΔG^0 = -16.209

Şekil 4.12. β-hidroksi amit **1** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge 4.9. β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
1-L-*Trp.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		9,3563	0,0005		2000
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	9,3568	0,0011	2288,3295	909,09091
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	9,3574	0,0016	1144,1648	625
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	9,3579	0,002	763,3588	500
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	9,3583	0,0024	571,4286	416,666667
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	9,3587	0,0027	456,6210	370,37037
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	9,359	0,0031	381,6794	322,58065
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	9,3594	0,0036	326,7974	277,77778
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	9,3599			

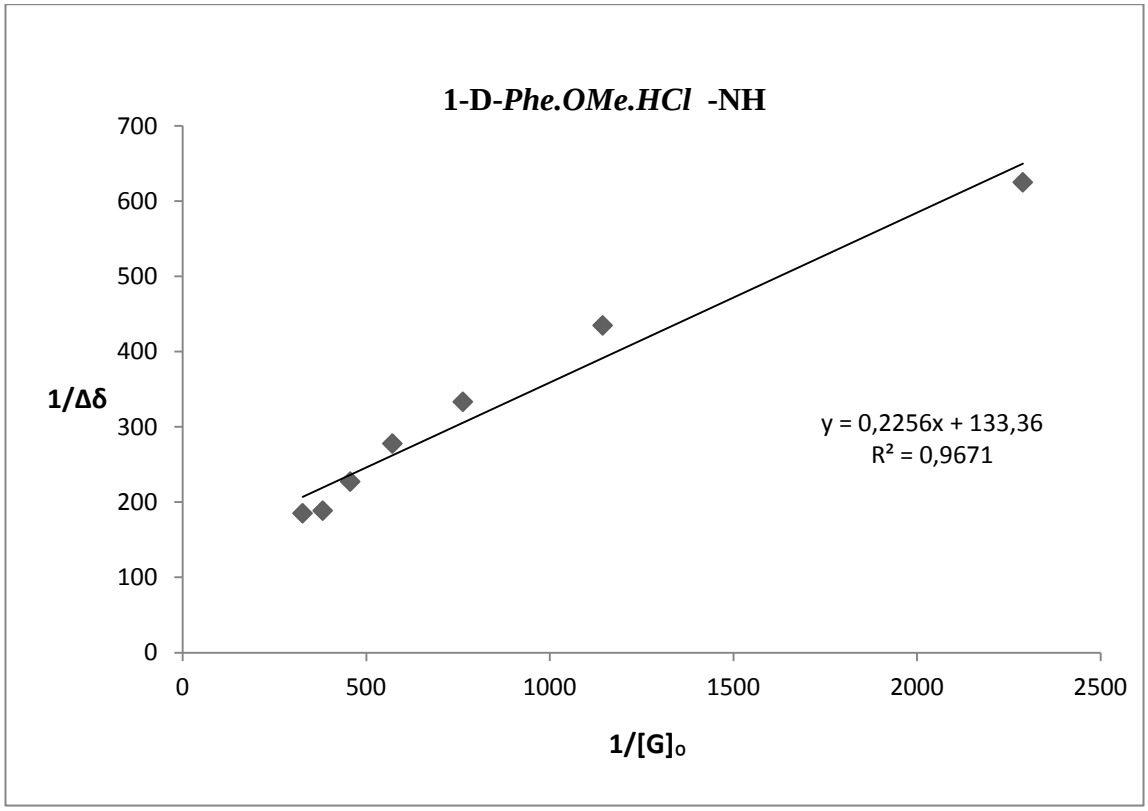


Kayma 1/Δδ = 225.12, K_a = 723.6258, Eğim = 0.3111, ΔG^0 = -16.328

Şekil 4.13. β-hidroksi amit **1** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge 4.10. β-hidroksi amit **1** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
1-D- *Phe.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		9,3563	0,0008		1250
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	9,3571	0,0016	2288,3295	625
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	9,3579	0,0023	1144,1648	434,7826087
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	9,3586	0,003	763,3588	333,3333333
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	9,3593	0,0036	571,4286	277,777778
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	9,3599	0,0044	456,6210	227,2727273
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	9,3607	0,0053	381,6794	188,6792453
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	9,3616	0,0054	326,7974	185,1851852
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	9,3617			

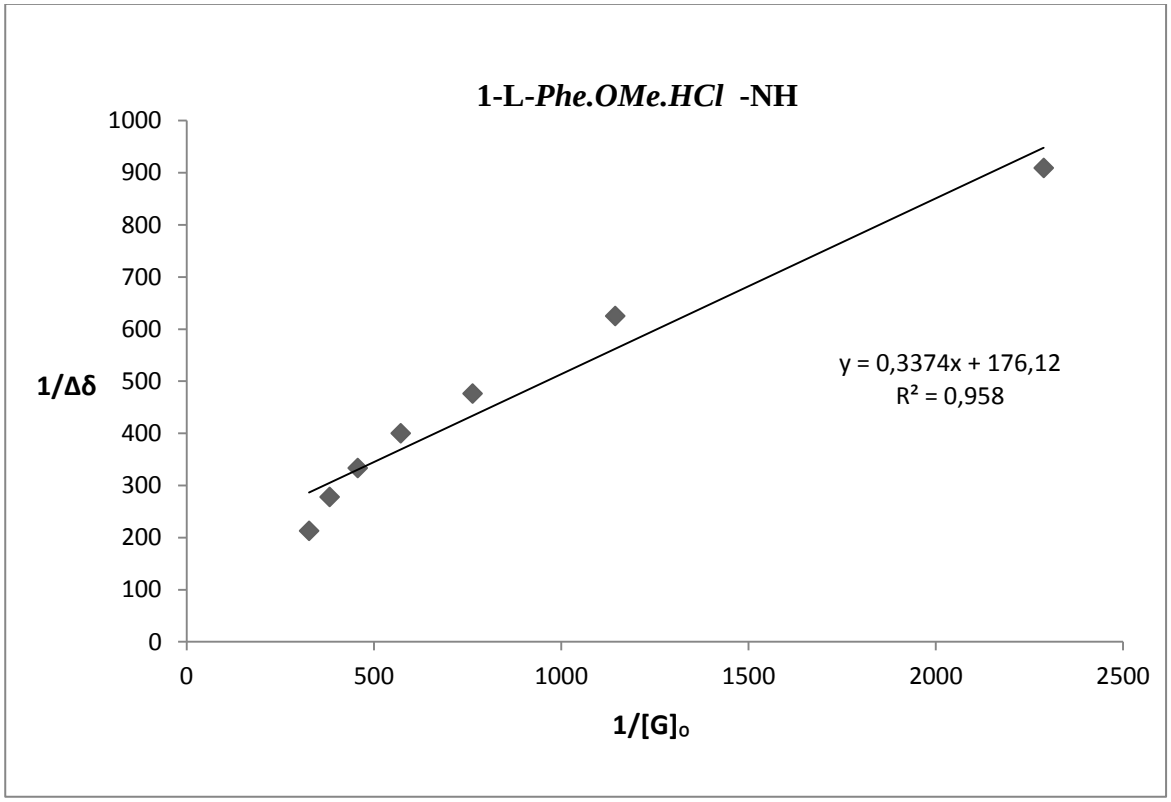


Kayma 1/Δδ = 133.36, K_a = 591.1348, Eğim = 0.2256, ΔG^0 = -15.826

Şekil 4.14. β-hidroksi amit **1** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge 4.11. β-hidroksi amit **1** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
1-L-*Phe.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		9,3563	0,0005		2000
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	9,3568	0,0011	2288,3295	909,09091
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	9,3574	0,0016	1144,1648	625
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	9,3579	0,0021	763,3588	476,19048
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	9,3584	0,0025	571,4286	400,000000
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	9,3588	0,003	456,6210	333,33333
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	9,3593	0,0036	381,6794	277,77778
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	9,3599	0,0047	326,7974	212,76596
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	9,3610			



Kayma 1/Δδ = 176.12, K_a = 521.9917, Eğim = 0.3374, ΔG^0 = -15.518

Şekil 4.15. β-hidroksi amit **1** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Şekil 4.8-4.15 ve Ek-5 ile Ek-6'daki grafiklerden elde edilen bağlanma sabitleri (K_L, K_D) ve bunların oranından bulunan enantiyoseçicilikleri (K_L/K_D veya K_D/K_L) ile Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) Çizelge 4.12 ve Çizelge 4.13'te verildi.

Çizelge 4.12. Ar-OH piki için, β-hidroksi amit **1**, **2** ve **3** türevleri ile L-, D-*Trp.OMe.HCl* ve L-, D-*Phe.OMe.HCl* komplekslerinin bağlanma sabitleri (K_a), enantiyoseçicilikleri (K_L/K_D) ve Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) çizelgesi

Konukçu [H]	**Konuk [G]**	$K_a(M^{-1})$	K_L/K_D	$-\Delta G^0(kJmol^{-1})$
1	L-TrpOMe.HCL	214.37	1.52	13.31
	D-TrpOMe.HCl	141.15		12.28
	L-PheOMe.HCl	764.32	1.10	16.46
	D-PheOMe.HCl	693.58		16.22
2	L-TrpOMe.HCl	543.37	1.42	15.62
	D-TrpOMe.HCl	381.76		14.75
	L-PheOMe.HCl	260.45	0.60 ($K_D/K_L = 1.66$)	13.79
	D-PheOMe.HCl	432.61		15.05
3	L-TrpOMe.HCl	186.74	1.32	12.97
	D-TrpOMe.HCl	141.86		12.29
	L-PheOMe.HCl	741.26	0.85 ($K_D/K_L = 1.18$)	16.38
	D-PheOMe.HCl	873.38		16.79

Çizelge 4.13. –NH piki için, β-hidroksi amit **1**, **2** ve **3** türevleri ile D-, L-*Trp.OMe.HCl* ve D-, L-*Phe.OMe.HCl* komplekslerinin bağlanma sabitleri (K_a), enantiyoseçicilikleri (K_D/K_L) ve Gibbs serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) çizelgesi

Konukçu [H]	**Konuk [G]**	$K_a(M^{-1})$	K_D/K_L	$-\Delta G^0(kJmol^{-1})$
1	D-TrpOMe.HCl	689.88	0.953 ($K_L/K_D=1.05$)	16.21
	L-TrpOMe.HCl	723.63		16.33
	D-PheOMe.HCl	591.13	1.13	15.83
	L-PheOMe.HCl	522.00		15.52
2	D-TrpOMe.HCl	604.49	1.37	15.88
	L-TrpOMe.HCl	438.45		15.09
	D-PheOMe.HCl	479.81	1.16	15.31
	L-PheOMe.HCl	411.76		14.93
3	D-TrpOMe.HCl	818.31	1.22	16.63
	L-TrpOMe.HCl	668.33		16.13
	D-PheOMe.HCl	321.24	0.756 ($K_L/K_D=1.32$)	14.31
	L-PheOMe.HCl	424.68		15.00

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Titrasyon Sonuçları

Enantiyomerik tanıma çalışmalarında amino asit ester tuzları genelde üç nedenden ötürü kullanılır: 1. Serbest aminlere göre amonyum tuzları daha iyi hidrojen bağı yapar ve bu da enantioseçiciliği arttırır. 2. Aromatik yapı içeren amonyum tuzları hidrojen bağı yanında, non-kovalent etkileşim olan katyon-π etkileşimine de olanak verir. 3. Amino asit ester tuzlarınındaki ester grubu akseptör özelliği nedeniyle hidrojen bağının kuvvetine katkı yanında; ligandlarda (konukçu moleküllerde) protonun olması durumunda bununla hidrojen bağı yaparak enantiyomerik tanımaya katkıda bulunur. Bağlanma sabitlerinin karşılaştırılmaları için, K_a'nın hesaplanmasında β-hidroksi amit Ar-OH (11.8 ppm) ve amit -NH (8.62 ppm) piklerindeki kimyasal kayma değerleri dikkate alınarak bağlanma sabiti (K_a) ve serbest enerji değişimleri ($-\Delta G^0$) hesaplandı (Çizelge 4.12-4.13).

^{1}H NMR titrasyonda konukçu (H) konumundaki β-hidroksi amit ligandların derişimleri 1.75 mM sabit tutularak artan derişimlerde (0-3.93 mM) konuk (G) ilave edilerek elde edilen sonuçlar Çizelge 4.4-4.11, Çizelge ek 5.1-5.8 ve Çizelge ek 6.1-6.8'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Artan konuk (G) derişimlerine karşı β-hidroksi amit **2** ve **3** konukçularının (H) 11.3 ppm (Ar-OH) civarında çıkan pikteki kimyasal kayma değişiklik örneği; β-hidroksi amit **1**'in 11.8 ppm (Ar-OH) civarında çıkan pikteki kimyasal kayma değişiklik örneklerinin D, L-*TrpOMe.HCl* ve D, L-*PheOMe.HCl* Ar-OH tuzları için Şekil 4.8-4.11, Şekil ek 5.1-5.4 ve Şekil ek 6.1-6.4; D, L-*TrpOMe.HCl* ve D, L-*Phe.OMe.HCl* –NH tuzları için ise Şekil 4.12-4.15, Şekil ek 5.5-5.8 ve Şekil ek 6.5-6.8'de verilmiştir. Aynı zamanda konukçu (H) ile konuk (G) arasındaki kompleksleşme oranı da bu piklerdeki (NH, OH) kimyasal kayma değerleri dikkate alınarak hesaplanmıştır.

Yapılan Jobs Plot hesaplama sonucunda konukçu (H) ile konuk (G) arasındaki kompleksin stokiyometrik olarak 1:1 oranında olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.3).

Stereomerkezde isopropil ve hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon atomu üzerinde iki fenil grubu taşıyan β-hidroksi amit **2,** Ar-**OH**'taki kayma dikkate alındığında Fenilalanin metil ester hidroklorürün (*PheOMe.HCl*) D-; Triptofan metil esteri hidroklorür'ün (*Trp.OMe.HCl*) L-formlarıyla daha iyi kompleksleştiği

görülmektedir. Çizelge 4.12-4.13'te aynı ligandın amit –NH'ındaki kayma dikkate alındığında ise hem *Phe.OMe.HCl* hem de *Trp.OMe.HCl*'nin D- formlarıyla daha iyi kompleksleştiği ve enantiyoseçiciliğin sırasıyla (K_D/K_L) = 1.16 ve 1.37 olarak hesaplandığı görülmektedir. Bu sonuç, hesaplanan $-\Delta G^0$ değerleri ile de desteklenmektedir.

Diğer taraftan, stereomerkezde ve hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon atomu üzerinde üç fenil grubu taşıyan β-hidroksi amit **3'**ün Ar-**OH**'taki kayma dikkate alındığında L-, D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarına karşı oldukça zayıf bir bağlanma sergilerken; L, D- *Phe.OMe.HCl* tuzlarıyla daha iyi bağlanma gösterdiği ancak her iki tuza karşı iyi bir enantiyoselektivite göstermediği açıktır. Muhtemeldir ki, *Phe.OMe.HCl*'deki daha hacimli aromatik yapı sterik olarak kompleksleşmeyi engellemektedir. Aynı ligandın –NH ve Ar-OH'taki kimyasal kayma değerlerinden hesaplanan K_a bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında Ar-OH'ın L, D-*Trp.OMe.HCl*; -NH ise L-, D-, *Phe.OMe.HCl* tuzlarına karşı daha iyi bir kompleksleşme sağladığı, ancak enantiyoseçicilikleri açısından büyük bir farkın olmadığı görülmektedir (Çizelge 4.12-4.13).

Ayrıca, stereomerkezde bir fenil grubu taşıyan β-hidroksi amit **1** ligandındaki **Ar-OH** ve **–NH** protonlarındaki kimyasal kayma değerlerinden hesaplanan K_a bağlanma sabitleri, **2** ve **3** ligandlara benzer sonuçlar verdiği Çizelge 4.12-13'te görülmektedir.

β-hidroksi amit türevleri (**1**, **2** ve **3**) ile D-, L- *Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesinde Ar-OH pikinde güçlü bir kayma gözlendi. Ligandlardaki bu kimyasal kaymalar aşağıdaki gibidir:

β-hidroksi amit **1**'de; 11.85 ppm'den 11.87 ppm'e

β-hidroksi amit **2**'de; 11.33 ppm'den 11.37 ppm'e ve

β-hidroksi amit **3**'te ise; 11.35 ppm'den 11.40 ppm'e kadar kayma gözlenmiştir.

Bundan başka, β-hidroksi amit **3** ile D-*Phe.OMe.HCl* tuzuyla geçekleştirilen kompleks yapı **Ar-OH** pikinde, 11.3595 ppm'den 11.4025 ppm'e kadar kayma ve β-hidroksi amit **3** ile **L**-*Phe.OMe.HCl* tuzuyla geçekleştirilen kompleks yapının **Ar-OH** pikinde ise, 11.3595 ppm'den 11.4002 ppm'e kadar kayma gözlenmiş olup, bu kayma bize bağlanmanın gerçekleştiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, Çizelge 4.12 ve Çizelge 4.13'teki veriler dikkate alındığında, ilgili tuzlarla non kovalent etkileşimlerin (π-π, hidrojen bağı, katyon pi vb.) olduğu ancak, bu etkileşimlerin ilgili amonyum tuzları arasında iyi bir enantiyoseçicilik yaratacak kadar güçlü etkileşimlerin meydana getirmediği açıktır. Muhtemelen ilgili ligandların amonyum tuzları arasında iyi bir kavite sağlamadıklarından kaynaklı zayıf non-kovalent etkileşimlerden kaynaklanır.

5.2. T_1 ve T_2 Durulma Zamanı Sonuçları

Temelde spin-örgü ve spin-spin durulma mekanizmalarının orjinleri çok farklı olmasına rağmen, hızlı moleküler hareketlerde ($\omega^2\tau_c^2 \ll 1$) T_1 ve T_2 zamanları denktir. Bununla birlikte T_1 = T_2 eşitliği, nanosaniye ve milisaniye arasında tipik olarak τ_c değerleri ile daha yavaş moleküler hareketlerde ($\omega^2\tau_c^2 \gg 1$) bozulur. Bu koşullar altında ölçülen $R_1 = 1/T_1$ ve $R_2 = 1/T_2$ durulma oranları, durulma denklemlerinde bilinmeyen tüm parametreleri bulmak için hesaplanabilir. τ_c korelasyon zamanını hesaplamak için kullanmış olduğumuz R_1/R_2 oran denkleminin çözümünde $\omega^2\tau_c^2 \ll 1$ aşırı daralma durumu dikkate alınarak molekülümüzde baskın olan etkileşme türünün dipol-dipol etkileşmesi olduğunu belirtebiliriz. Ayrıca hareketi modüle eden τ_c, dipolar etkileşmeye dayalı ilgi zamanıdır. Dipolar mekanizmada durulma zamanı çizgi aralığı için en iyi ilgi zamanı 10^{-7}-10^{-9} saniyedir.

Molekülün hareketini belirleyen τ_c ilgi zamanı değerlerinin, R_1/R_2 oranından, molekülün tüm pikleri için ns değerinde çıkması nedeniyle durulma mekanizmasında baskın olan hareketin moleküler takla olduğu söylenebilir.

5.3. Öneriler

1) Çalışılan ligandın iyon kompleks yapısının spin-örgü (T_1) ve spin-spin (T_2) durulma zamanının sıcaklığa bağlı ölçülmesi yeni çalışmalara konu edilebilir.

2) Çalışılan ligandların, moleküler dinamiğinin ^{13}C NMR ile incelenmesi yapılabilir.

6. KAYNAKLAR

Abragam, A., The principles of nuclear magnetism. Oxford: Oxford University Press; 1961.

Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad,D. R., 1996, *Chem. Rev*,96, 835.

Anand, V., Hirasaka, G.J. 2008. Paramagnetic Relaxation In Sandstones: Distinguishing T_1 And T_2 Dependence Of Surface Relaxation, Internal Gradients And Dependence On Echo Spacing. J. Mag. Rezon., 190: 68-85.

Arnold, J. T., Dharmatti, S.S.,Packard, M. E., 1951, J. *Chem Phys.* 19, 507.

Becker, E. D., *High Resolution NMR, National Institutes of Health* Theory and Chemical Applications (Third Editions)

Behr, J.P., Lehn, J.M., Vierling, P., Helv. Chim.Acta, 1982, 65, 1853.

Benesi, H.A., Hildebrand, J.H., 1949. J. *Am. Chem. Soc.*, 71, 2703-2707.

Bergmeier, S. C., 2000, *Tetrahedron* 56, 2561.

Bloch, F., 1946, *Phys. Rev* 70,460.

Bloch, F., Hansen, W. W., Packard, M.; 1946, *Phys. Rev* 69,127.

Bloembergen, N., Purcell, E. M., Pound, R. V., 1947. Relaxation Effects In Nuclear Magnetic Resonance Absorbtion. *Phys. Rev*., 73, 679

Böhmer, V., 1995. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 34, 713-745.

Canet, D., Robert, JB., Behavior of the NMR relaxation parameters at high fields. In: Diehl P, FluckE, Gunther H, Kosfeld R, Seelig J., editors. NMR:Basic principles and progress.Berlin: Springer-Verlag; 1990. vol. 25, pp 46-89.

Carper, WR. In: Grant DM, Harris RK., editors.Encyclopedia of nuclear magnetic resonance. NewYork: Wiley; 1996. pp 3105-3109.

Carper, WR., Keller, CE., Direct determination of NMR correlation times from spin-lattice and spinspin relaxation times. J Phys Chem 1997; 101:3246- 3250.

Carper, WR., Nantsis, EA., Direct determination of 15N- and 19F-NMR correlation times from pinlattice and spin-spin relaxation times. J Phys Chem 1998; 102: 812-815.

Collet, A., 1987. *Tetrahedron*, 43, 5725-5759.

Connors, K.A., 1987. Binding Constants, *Wiley: New York*.

Connors, K.A., 1997. *Chem. Rev.*, 97, 1325-1357.

Cram, D.J., Cram, J.M., Science, 1974, 183, 803.

Decatur, JD., Farrar, TC., NMR spin-lattice relaxation studies of methyl isocyanide in solution. JPhys Chem 1990; 94: 7391-7401.

Deniz, P., Turgut Y*., Togrul, M., Hosgoren, H., Pyridine containing chiral macrocycles:synthesis and their enantiomericrecognition for amino acid derivatives. Tetrahedron. 67 (2011) 6227-6232.

Dennison, D. M., 1927, Proc. Roy. Soc. London A115, 483.

Dickenson, W. C., 1950, *Phys. Rev* 77, 736.

Erdoğan, A. 2012. Kiral β-hidroksi amit türevlerinin sentezi ve boran dimetil ortamında prokiral ketonların enantiyoseçici indirgenmesinde katalitik olarak etkilerinin araştırılması. Doktora tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 71-72-73.

Farrar, TC., Becker, ED., Pulse and Fourier transform NMR: Introduction to theory and methods.New York: Academic Press; 1971.

Foster, R., Fyfe, C.A., 1969. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc*., 4, 1-89.

Freeman, R., Wittekoek, S., Selective determination of relaxation times in high resolution NMR. JMagn Reson 1969; 1: 238-276.

Freeman, R., Hill, HDW., Tomlinson, BL., Hall, LD., Dipolar contribution to NMR spin-lattice relaxation of protons. J Chem Phys 1974; 61: 4466- 4473.

Fushman, D., Weisemann, R., Thuring, H., Ruterjans, H., J. Biomol. NMR 4 (1994) 61.

Gerlach, W., Stern, O., 1921, Z. *Phys.* 8,110.

Gil, V.M.S., Oliveira, N.C., 1990. *J. Chem. Ed.*, 473-478.

Goldberg, I., Inclusion Compounds; Atwood, J.L., Davies, J.E,D., MacNicol, D.D., Eds. Academic Press:London, 1984, Vol.2, Chapter 9

Grant, D. M., Harris, R. K., 1996, Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance,, Eds. (JohnWiley & Sons, Chichester, England).

Grant, CWM., Hall, LD., Preston CM. Selective measurement of nuclear relaxation times of carbohydrate derivatives. J Am Chem Soc 1973; 95:7742-7747.

Halle, B., Wennerstrom, H., Nearly exponential quadrupolar relaxation. A perturbation treatment.J Magn Reson 1981; 44: 89-100.

Hanna, M.W., Ashbaugh, A.L., 1964. *J. Phys. Chem.,* 68, 811-816.

Izatt, R.M., Lamb, J.D., lzatt, N.E., Rossiter, Jr., B.E., Christensen, J.J., J Am. Chem.Soc., 1979, 101, 6273.

Izatt, R.M., Pawlak, K., Bradshaw, J.S., Bruening, R.L., Chem. Rev., 1991, 91, 1721.

Izatt, R. M., Wang, T., Hathaway, J. K., Zhang, X. X., Curtis, J. C., Bradshaw, J. S., Zhu, C. Y. J. Inc. Phenom. Mol. Recognit. Chem. 1994, 17, 157–175. Job, P., 1928. *Ann. Chim*., 9, 113-203.

Keller, CE., Piersma, BJ., Mains, GJ., Carper, WR., Determination of nuclear quadrupole couplingconstants in 1:2 LiCl-ethylaluminum dichloride solutions. Inorg Chem 1994; 33: 5601-5603

Keller, CE., Piersma, BJ., Mains, GJ., Carper, WR., Determination of nuclear quadrupole couplingconstants in 1:2 LiCl-ethylaluminum dichloride solutions. Inorg Chem 1994; 33: 5601-5603.

Keller, CE., Piersma, BJ., Carper, WR., NMR relaxation studies of lithium-aluminum interaction in1:2 LiCl-ethylaluminum dichloride melts. J Phys Chem 1995; 99: 12998-13001.

Kellogg, J. M. B., Rabi, I.I., Zacharias, J. R., 1936, *Phys. Rev.* 50, 472.

Kidd, RG. Quadrupolar and other types of relaxation. In: Laszlo P, editor. NMR of newly accessiblenuclei. New York: Academic Press; 1983. vol. 1, pp 103-130.

Kojima, C., Ono, A., Kainosho, M., James, T. L., J. Magn. Reson. 135 (1998) 310.

Kolb, H. C.; Sharpless, 1998, K. B. *in:Transition Metals for Organic Synthesis* (Eds. : Beller, M.; Bolm, C.), Wiley-VCH, Weinheim, , pp 243.

Köksal, F., Yüksel, H., 1984. Magnetik Rezonansın İlkeleri, C.P. SLICHTER, Principles of Magnetic Resonance (Çeviri) Ankara Üniversitesi, Ankara

Lehn, J.M., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1990, 29, 1304. MG Sequence. J. Mag. Rezon., 200:198-206.

Lindstrom, G., 1950, *Phys. Rev* 78, 817.

Mathur, R., Becker, E.D., Bradley, R.B., Li, N.C., 1963. *J. Phys. Chem*., 67, 2190.

McConnell, J., Nuclear magnetic relaxation in liquids.Cambridge: Cambridge University Press; 1987.

Mitchell, J., Hürlimann, H.D., Fordham, E.J. 2009. A Rapid Measurement Of T_1/T_2: DECPMG Sequence. J. Mag. Rezon., 200: 198-206.

Morrison, J. D. (Ed) 1983. Asymmetric S'thesis, Volume 2, Academic Press, N. Y., p. 45.

Nagana, O., Kobayashi, A., Sasaki, Y., Bull Chem. Soc. Jpn., 1978, 51, 790.

Oral, B. 1972. Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Enstitüsü

Pauli, W.,1924, Naturwissenschaften, 12, 741.

Pellsier, H., 2007, *Tetrahedron* 63, 9267-9331.

Proctor, W. G., Yu, F. C., 1950, *Phys. Rev* 77,717.

Purcell, E. M., Torrey, H. C., Pound, R. V., 1946, *Phys. Rev* 69, 37.

Rabi, I.I., Zacharias, J. R., Millman, S., Kusch, P.; 1938, *Phys. Rev.* 53, 318.

Rogers, G. A.; Parsons, S. M.; Anderson, D. C.; Nilsson, L. M.; Bahr, B. A.; Kornreich, W.D.; Kaufman, R.; Jacobs, R.S.; Kirtman, B., 1989, *J. Med.Chem.*, 32, 1217.

Rusnak, L. L., Jordan R.B. 1976. Solvent Proton Line Broadening Study Of Schiff Base Complexes Of Cobalt (II) and Copper (II). Inorg. Chem., 15;709

Russo, A.; Lattanzi, A., 2008, *Eu. J. Org. Chem*. 2767-2773.

Sahai, R., Loper, G.L., Lin, S.H., Eyring, H., 1974. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 71, 1499-1503.

Schneider, H.-J., Angew. 1991. *Chem., Int. Ed. Engl*., 30, 1417- 1436.

Schneider, H.-J., Hacket, F., Rudiger, V., Ikeda, H., 1998. *Chem. Rev.*, 98, 1755-1785.

Senanayake C. H., 1998, *Aldrichemica Acta* 31,3–15.

Skoog, D.A., West, D.M., Principles of Instrumental Analysis, II. Ed. 1981.

Spiess, HW., Rotation of molecules and nuclear spin relaxation. In: Diehl P, Kosfeld R., editors. NMR:Basic principles and progress. Berlin: Springer-Verlag; 1978. vol. 15, pp 55-214.

Stern, O. Z.,*Phys.*, 1921,7, 249.

Stringfellow, TC., Farrar, TC. A direct method for the measurement of molecular correlation times in solution. J Phys Chem 1995; 99: 3889-3891.

Thomas, H. A., 1950, *Phys. Rev*80,901.

Timko, J.M., Moore, S.S., Walba, D.M., Hiberty, P.C.; Cram, D.J., J Am. Chem. Soc., 1977, 99, 4207

Tsukube, H., Furuta, H., Odani, A., Takeda, Y., Kudo, Y., Inoue, Y., Liu, Y., Sakamoto, H.,Kimura, K., 1996. In Comprehensive Supramolecular Chemistry. Physical Methods inSupramolecular Chemistry, Davies, J.E.D., Ripmeester, J.A., *Eds.; Elsevier:* Oxford, 8, 425-483.

Turgut ve arkadaşları, Temmuz 2013, Tubitak Proje No. 110T809.

Wallimann, P., Marti, T., Furer, A., Diederich, F., 1997. *Chem. Rev.*, 97, 1567-1608.

Wang, J.; Liu, H.; Du, D.-M., 2009, ; *Tetrahedron :Asymmetry* 20 , 605-609.

Werbelow, LG., Grant DM., Intramolecular dipolar relaxation in multispin systems. Adv Magn Reson1977; 9: 189-299.

Yılmaz, A., Köylü, M.Z., Budak, H. 2006. Estimation of τ Value in Proton NMR Relaxation Times Of Dibenzo Diaza 18-Crown-6 Ether Derivative In Solution. Chem. Phys. Let., 427: 346-349.

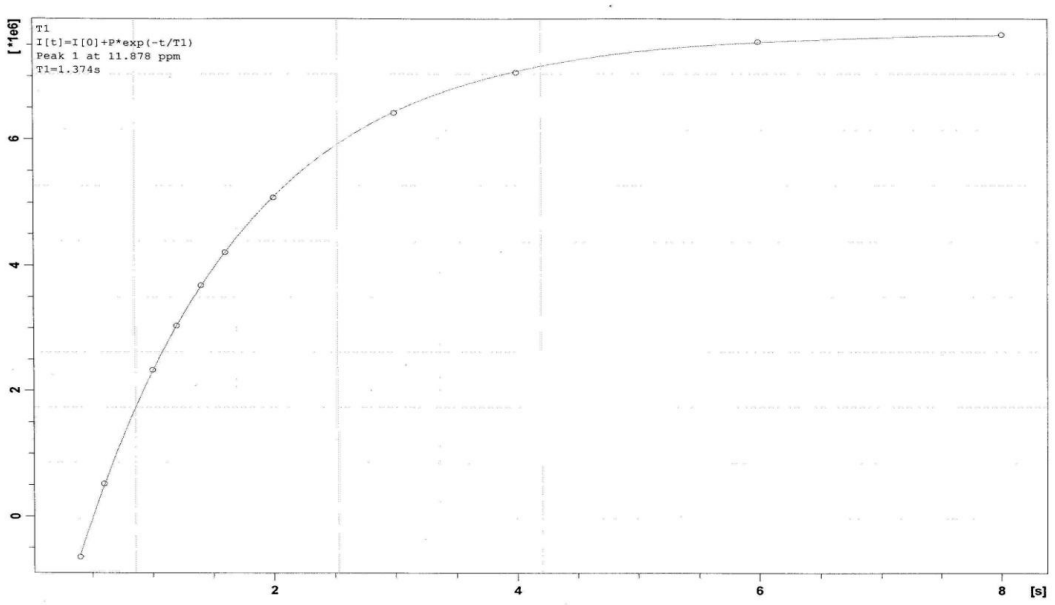
Yılmaz, A., Korunur, S., 2011, NMR Ders Notları, 'Dicle Üniversitesi, Fen Fakültesi Fizik Bölümü.

Zhau, H. W., Hua, W. T. J. Org. Chem. 2000, 65, 2933–2938.

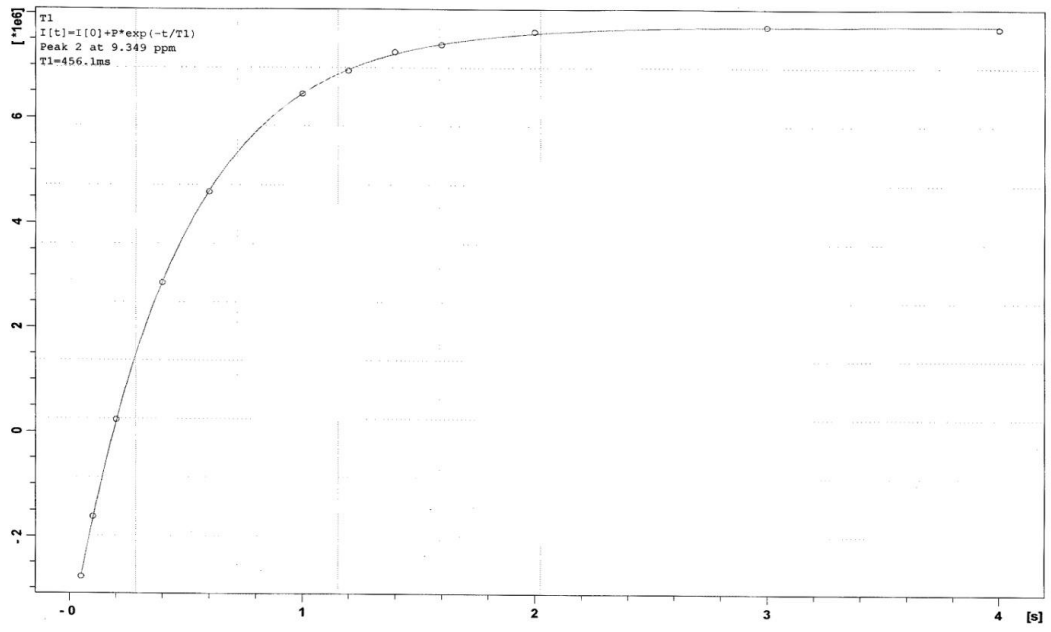
EKLER

EK-1

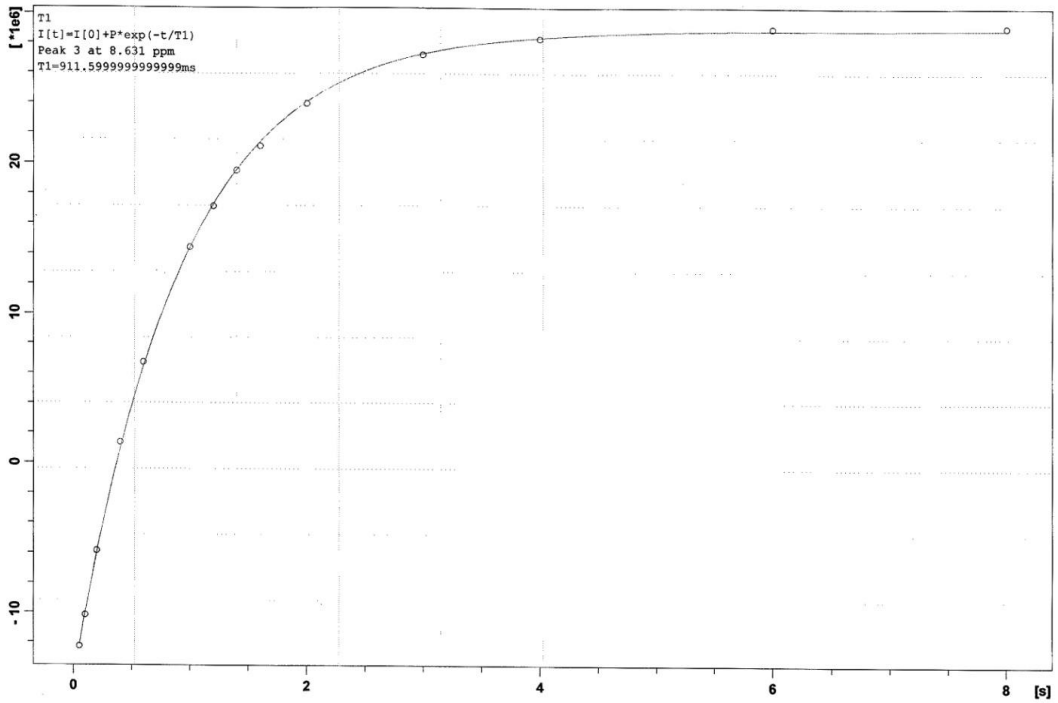
Materyal ve metot bölümünde anlatılan spin-örgü durulma zamanı T_1'in ölçülen eksponansiyel grafiklerinden bazı örnekler aşağıdaki (Şekil. ek. 1.1-24) gibidir.



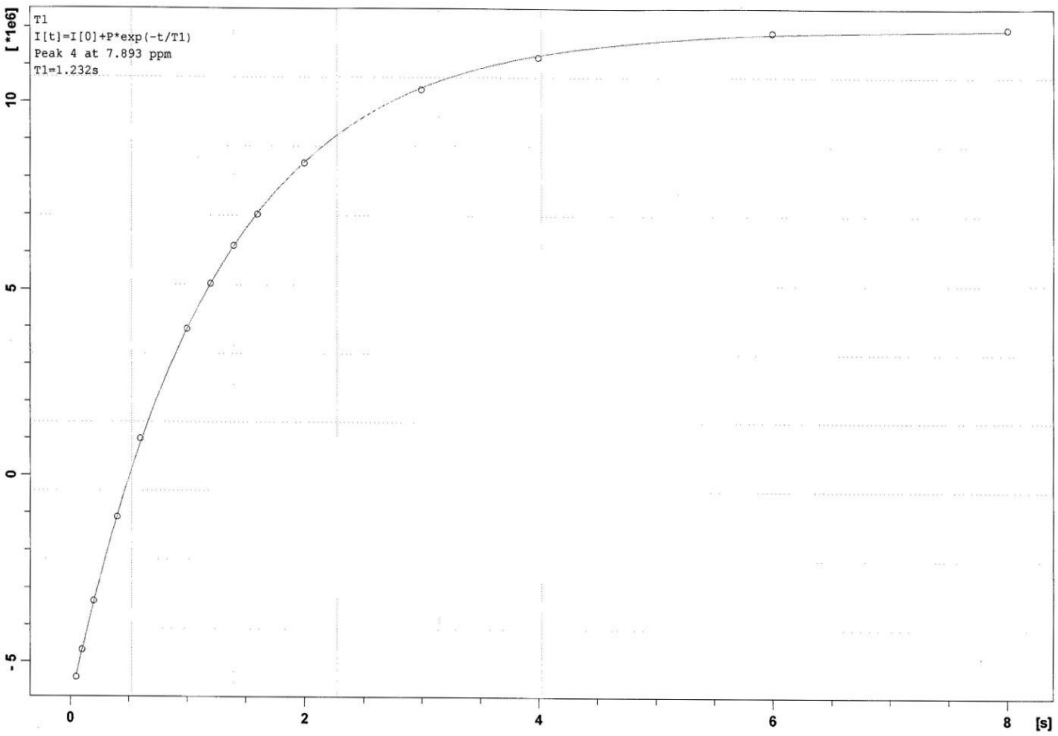
Şekil ek 1.1. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



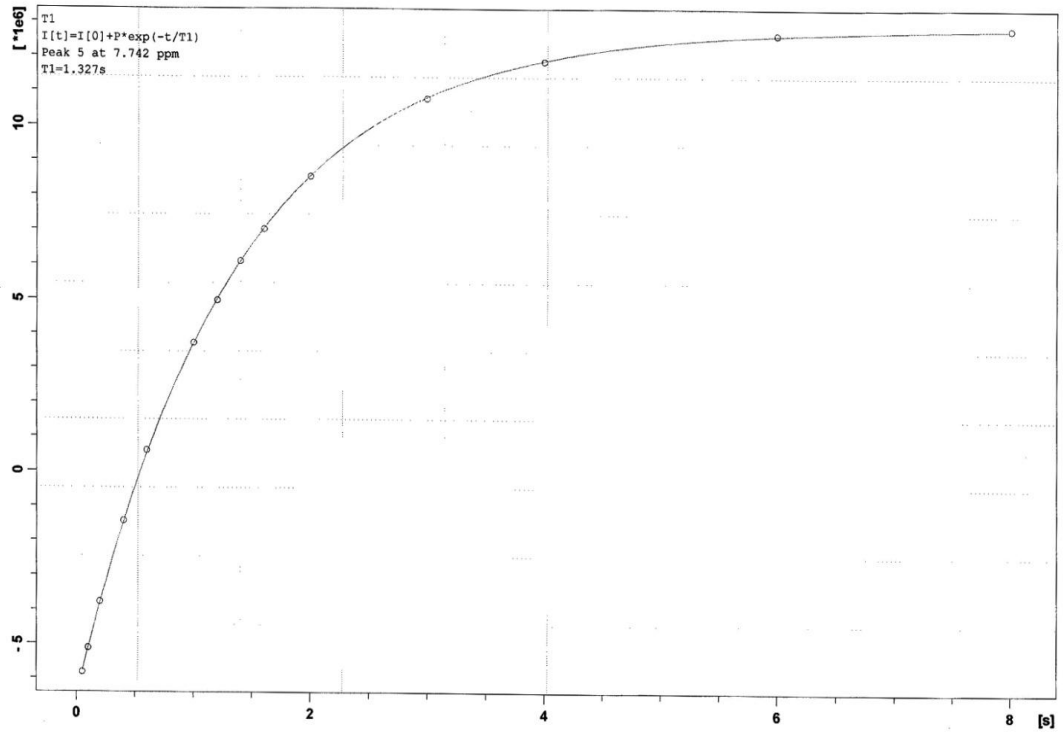
Şekil ek 1.2. β-hidroksi amit **1**-Ligandının -NH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



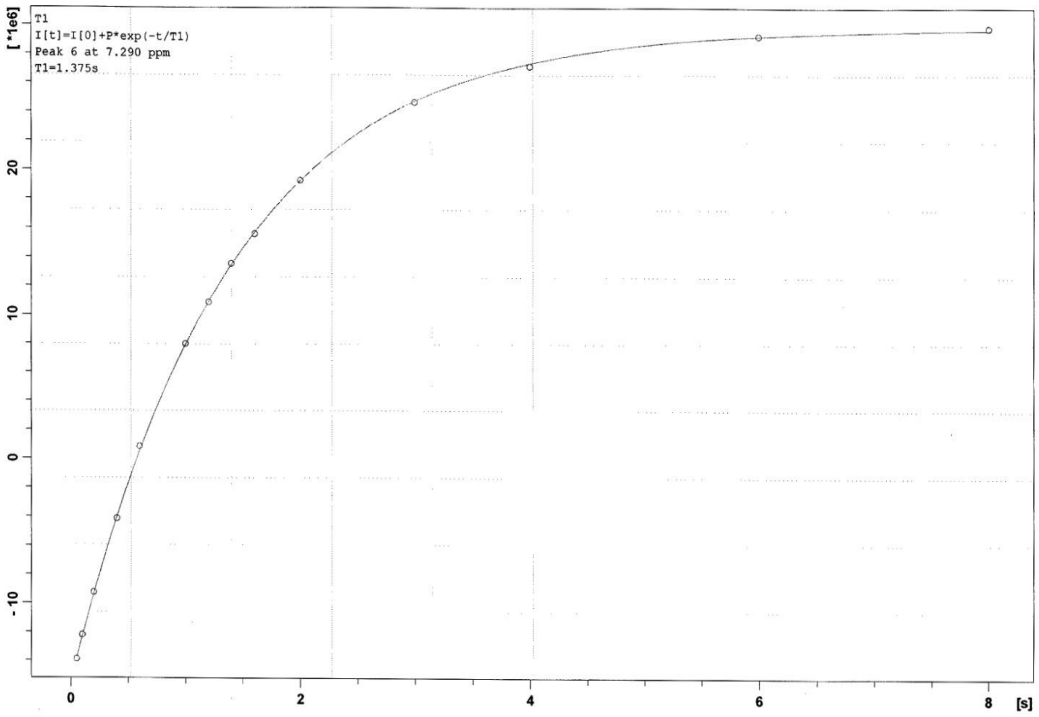
Şekil ek 1.3. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-H(a) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



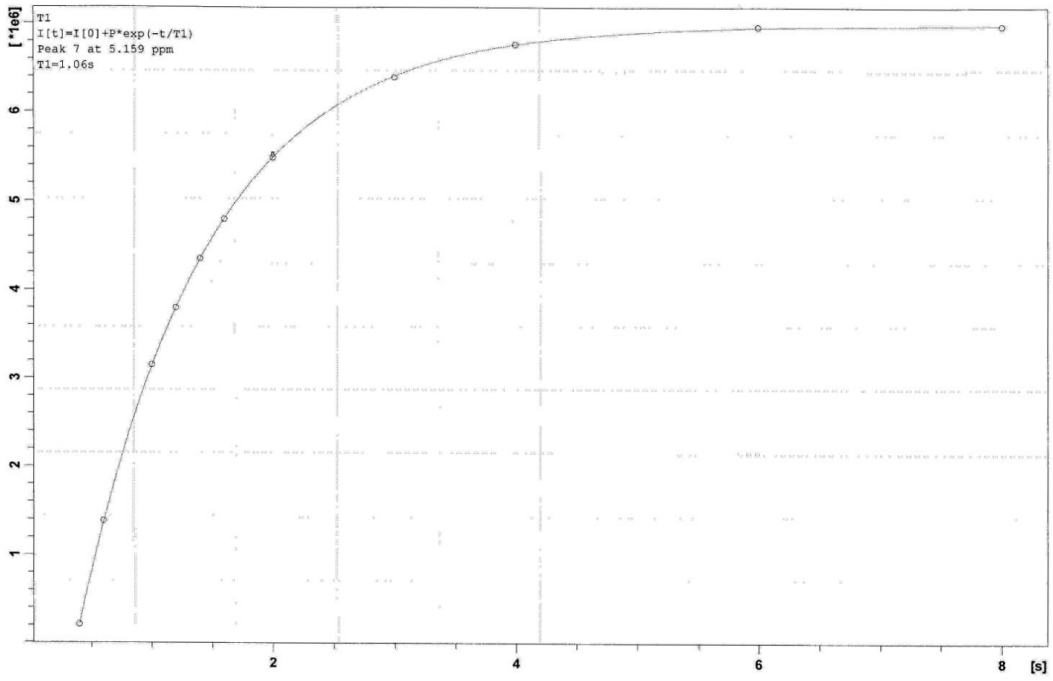
Şekil ek 1.4. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-H(b) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



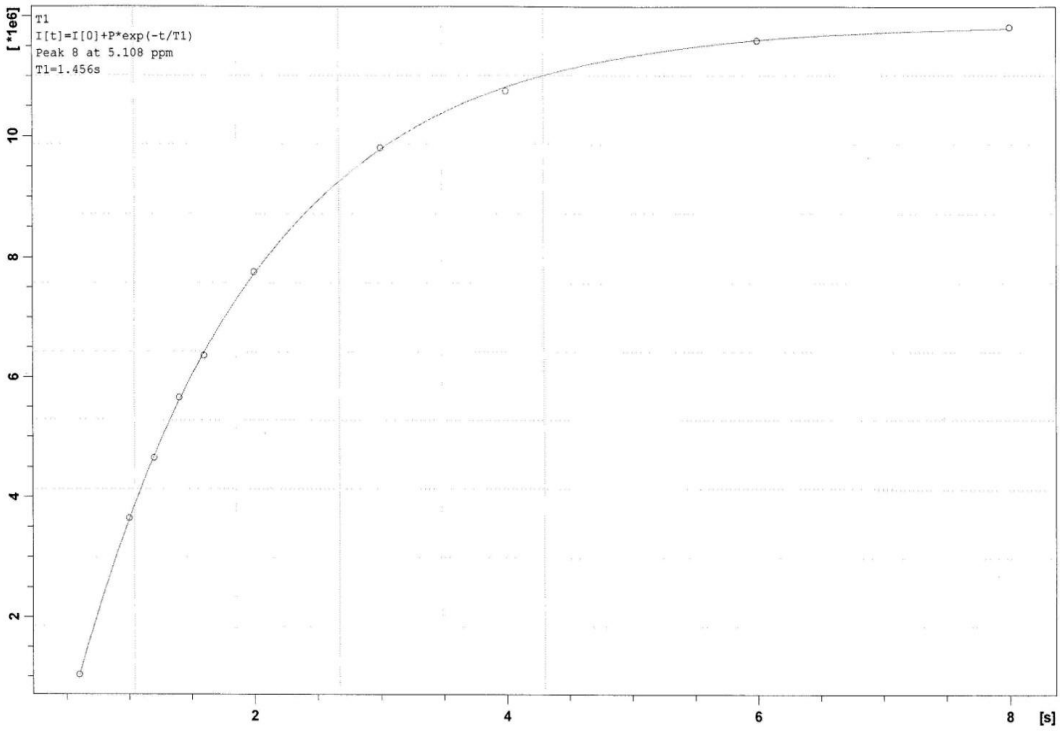
Şekil ek 1.5. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-H(c) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



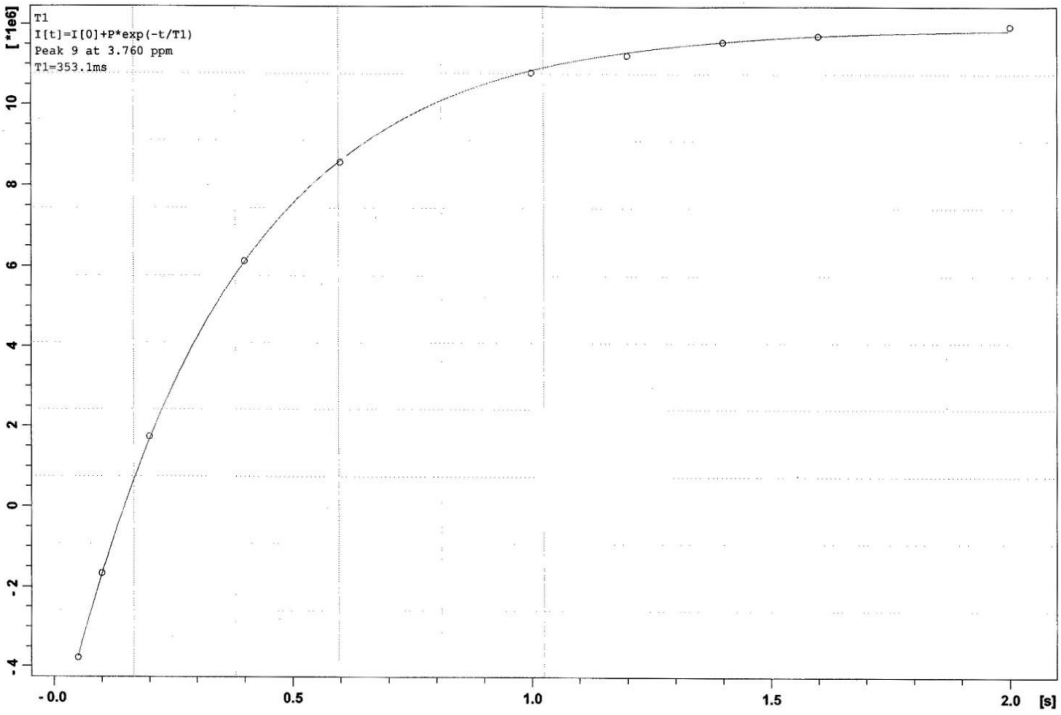
Şekil ek 1.6. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-H(d) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



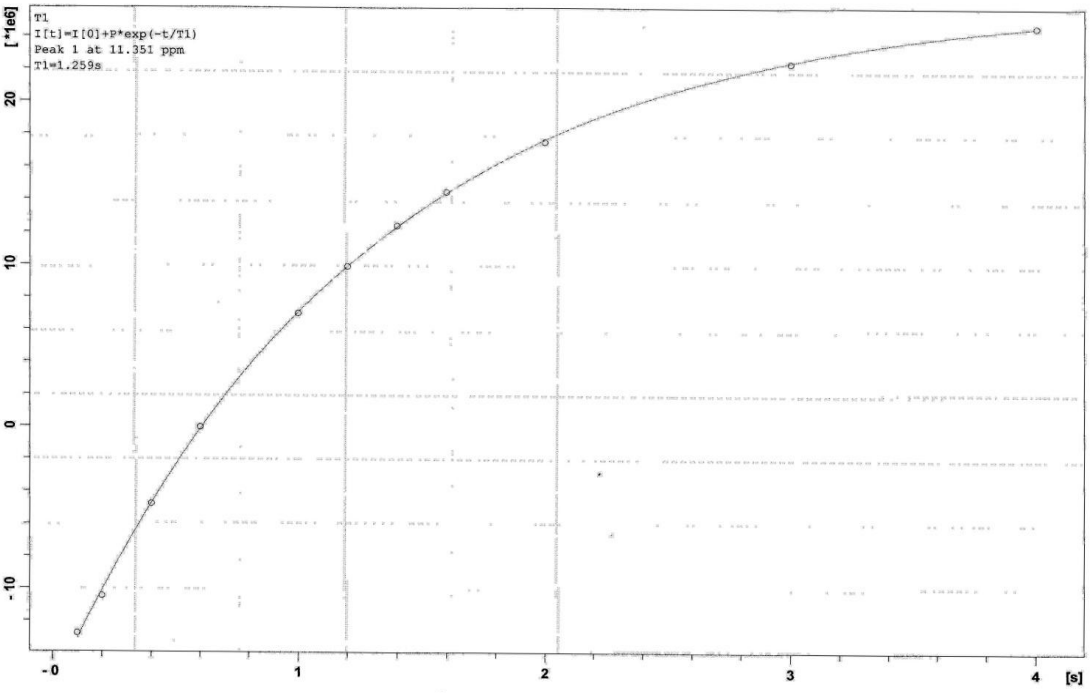
Şekil ek 1.7. β-hidroksi amit **1**-Ligandının -CH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



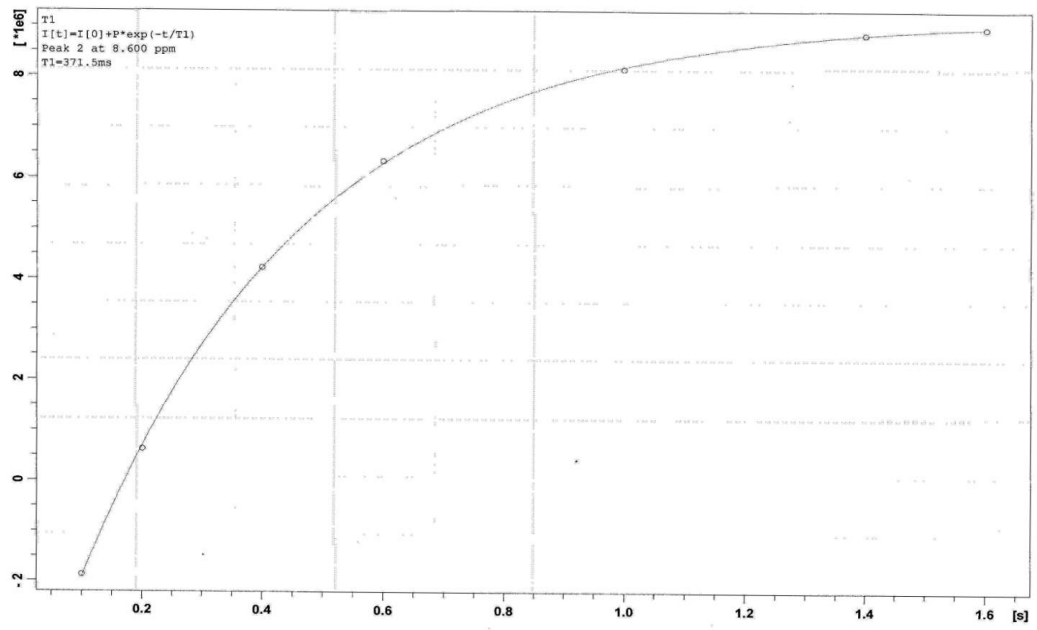
Şekil ek 1.8. β-hidroksi amit **1**-Ligandının -OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



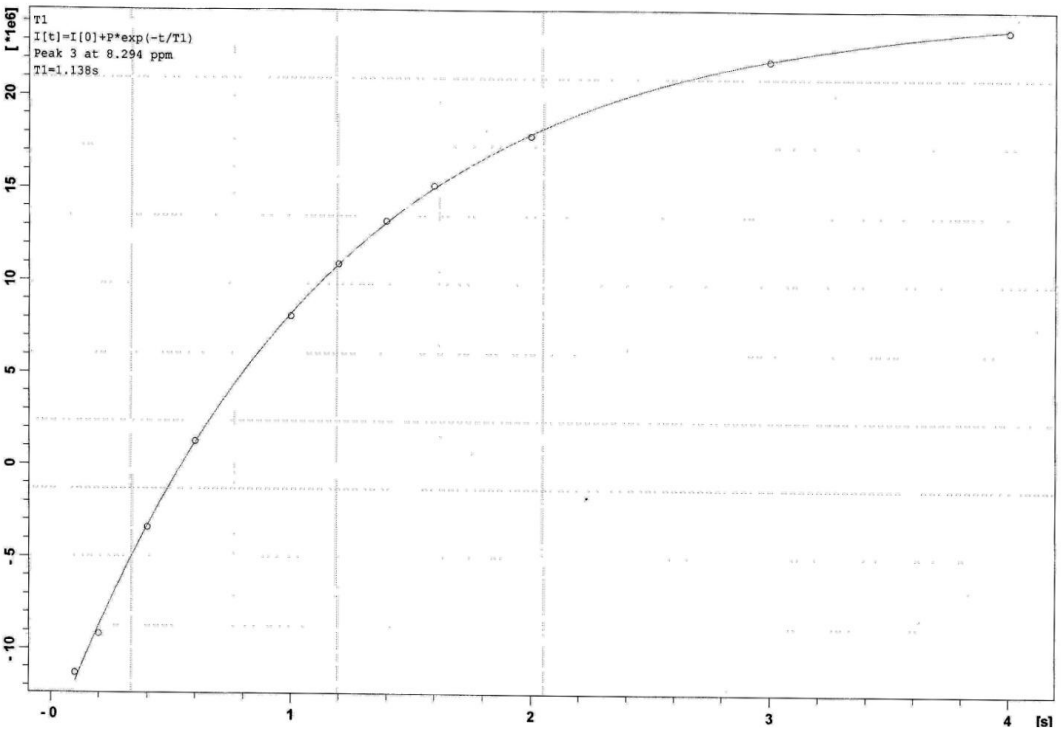
Şekil ek 1.9. β-hidroksi amit **1**-Ligandının CH_2 pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



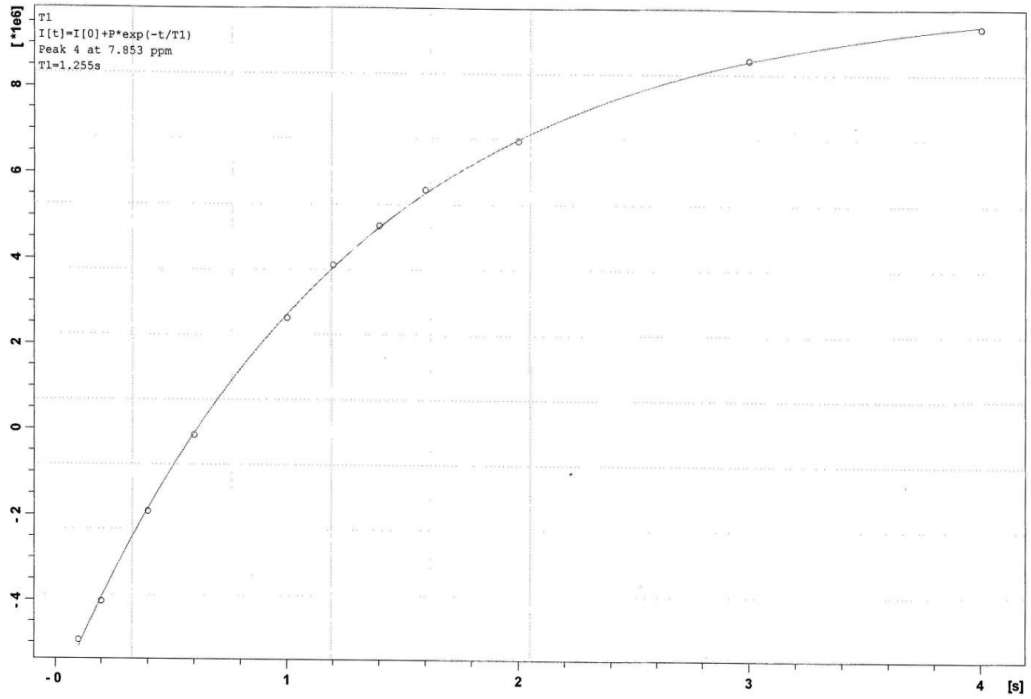
Şekil ek 1.10. β-hidroksi amit **2**-Ligandının Ar-OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



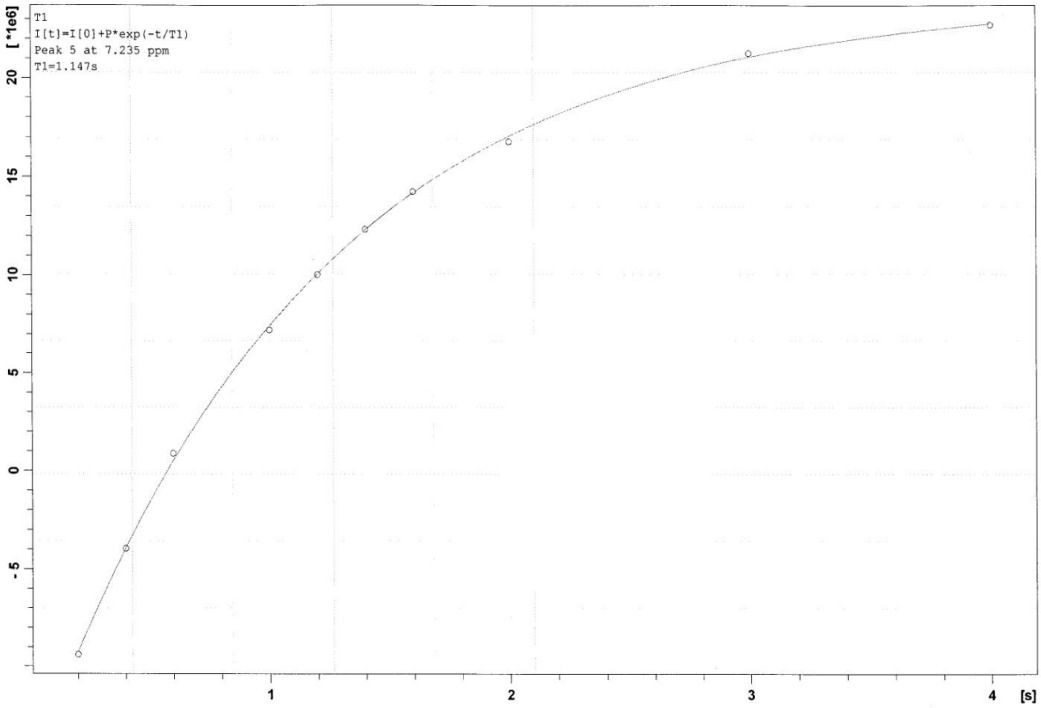
Şekil ek 1.11. β-hidroksi amit **2** -NH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



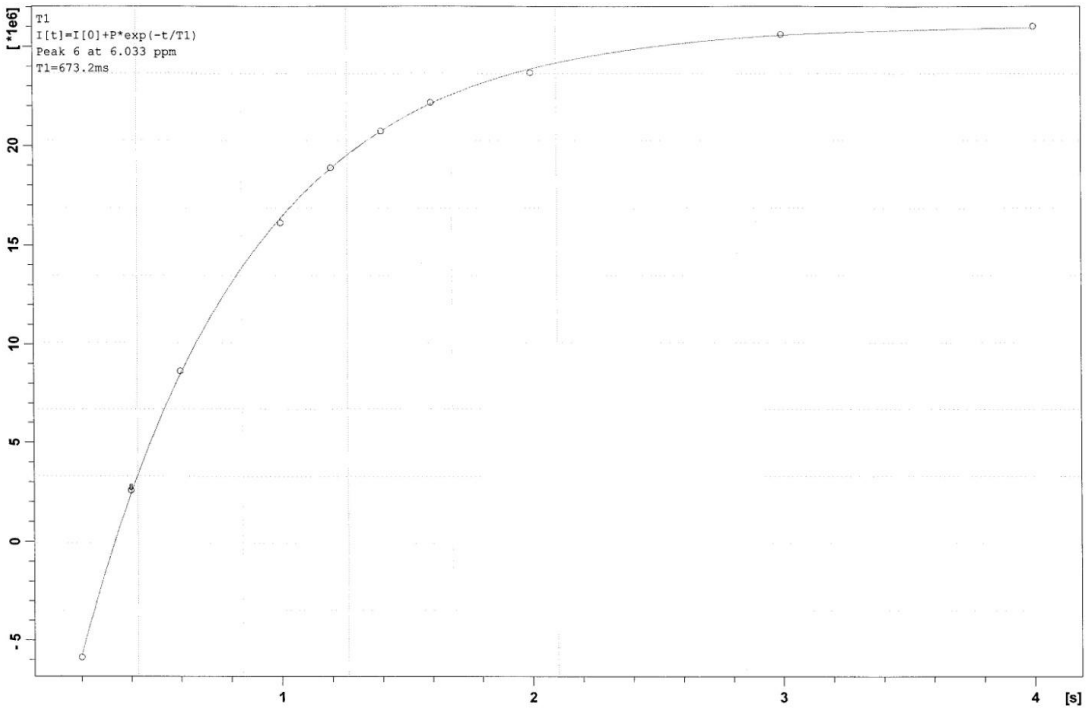
Şekil ek 1.12. β-hidroksi amit **2**-Ligandının Ar-H(a) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



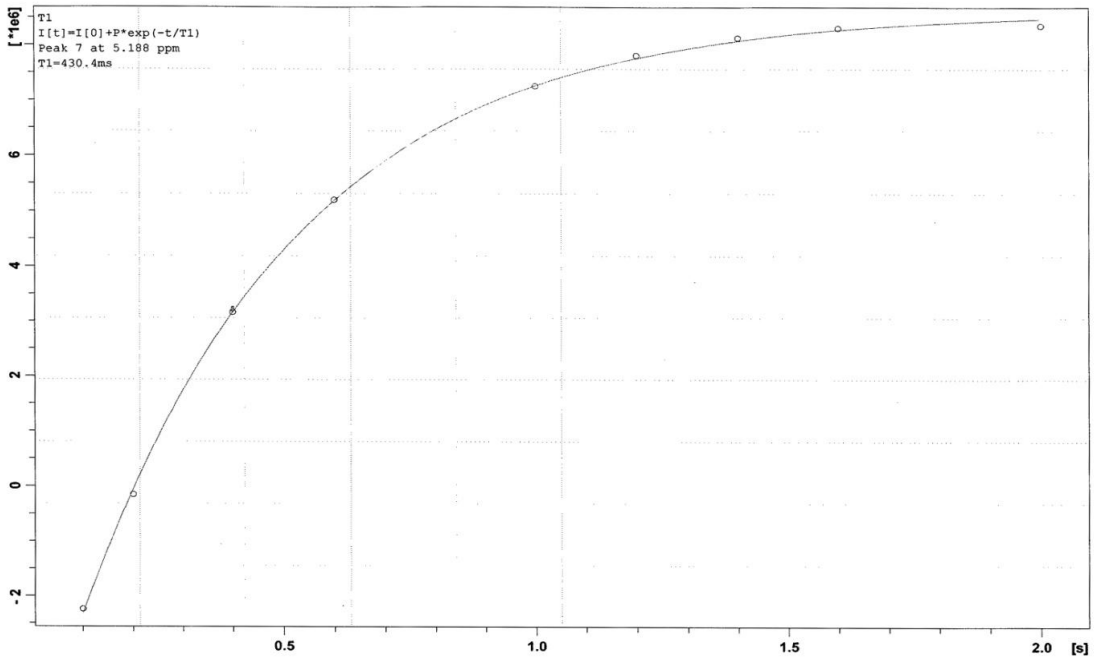
Şekil ek 1.13. β-hidroksi amit **2**-Ligandının Ar-H(b) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



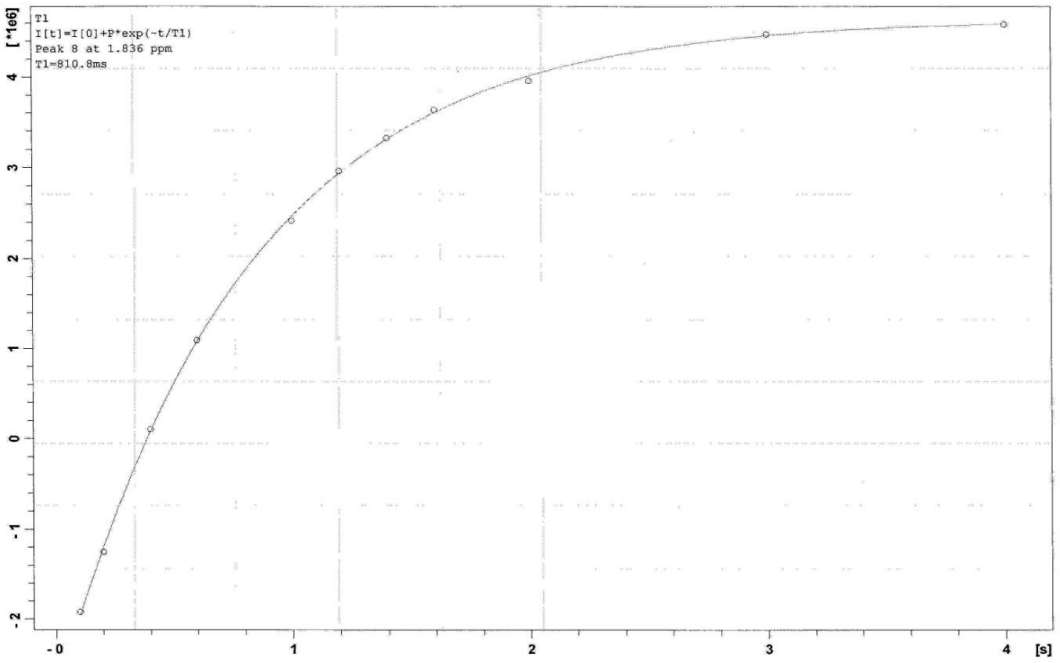
Şekil ek 1.14. β-hidroksi amit **2**-Ligandının Ar-H(c) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



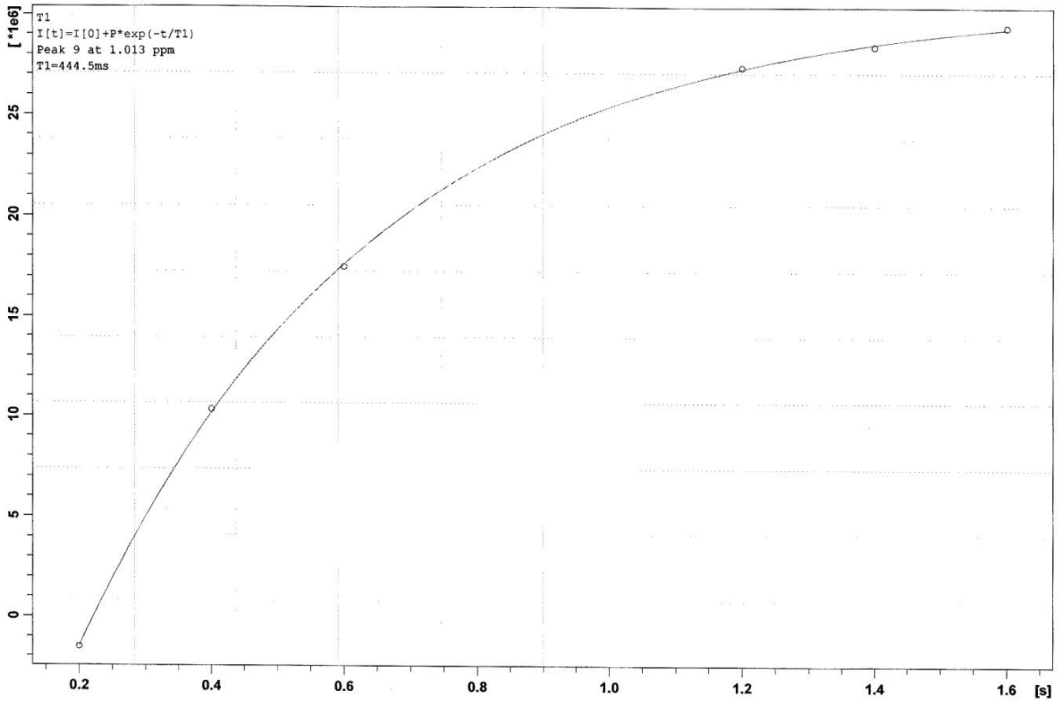
Şekil ek 1.15. β-hidroksi amit **2**-Ligandının -OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



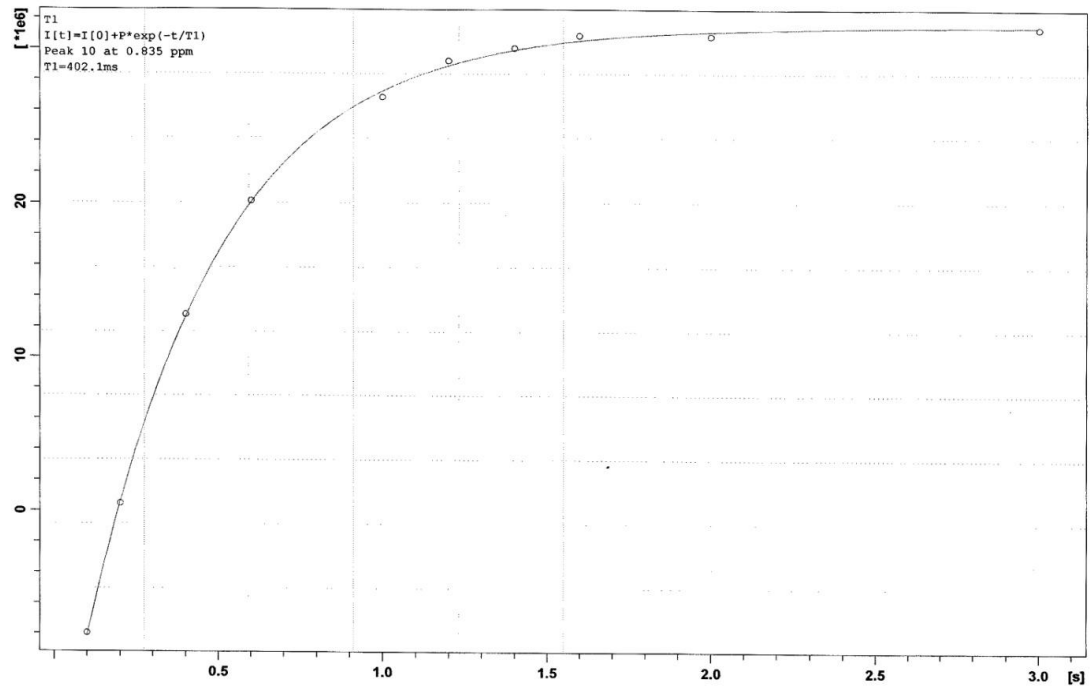
Şekil ek 1.16. β-hidroksi amit **2**-Ligandının -CH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



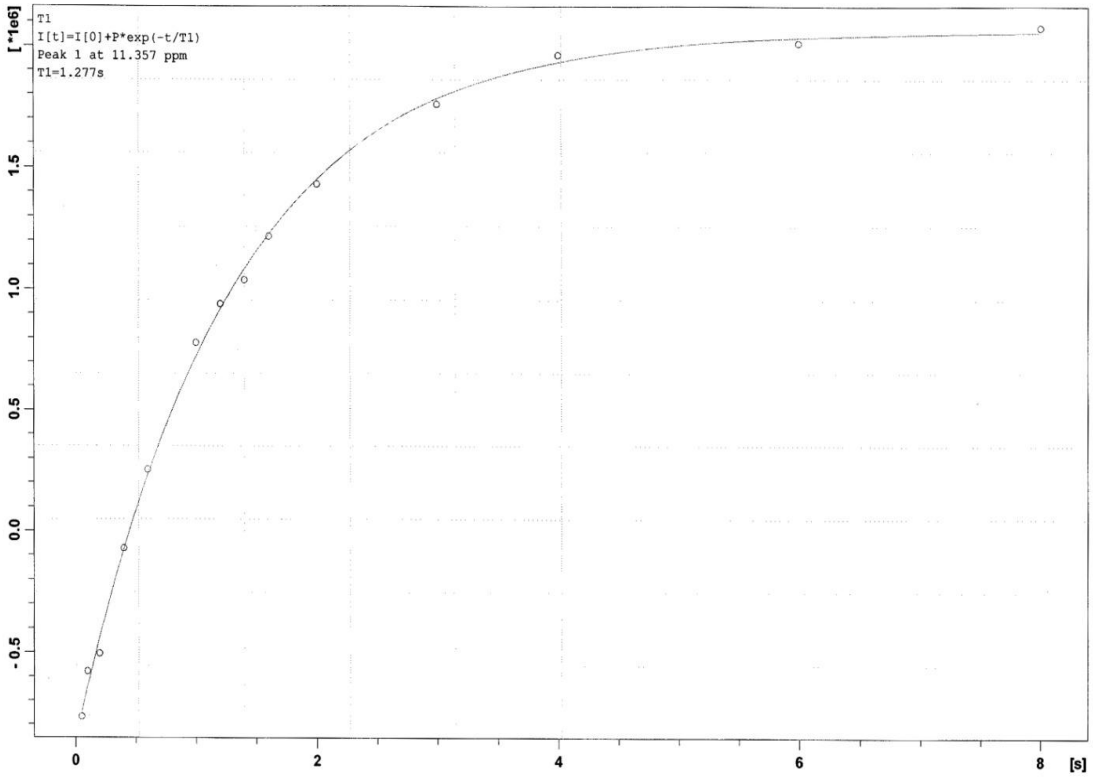
Şekil ek 1.17. β-hidroksi amit **2**-Ligandının -CH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



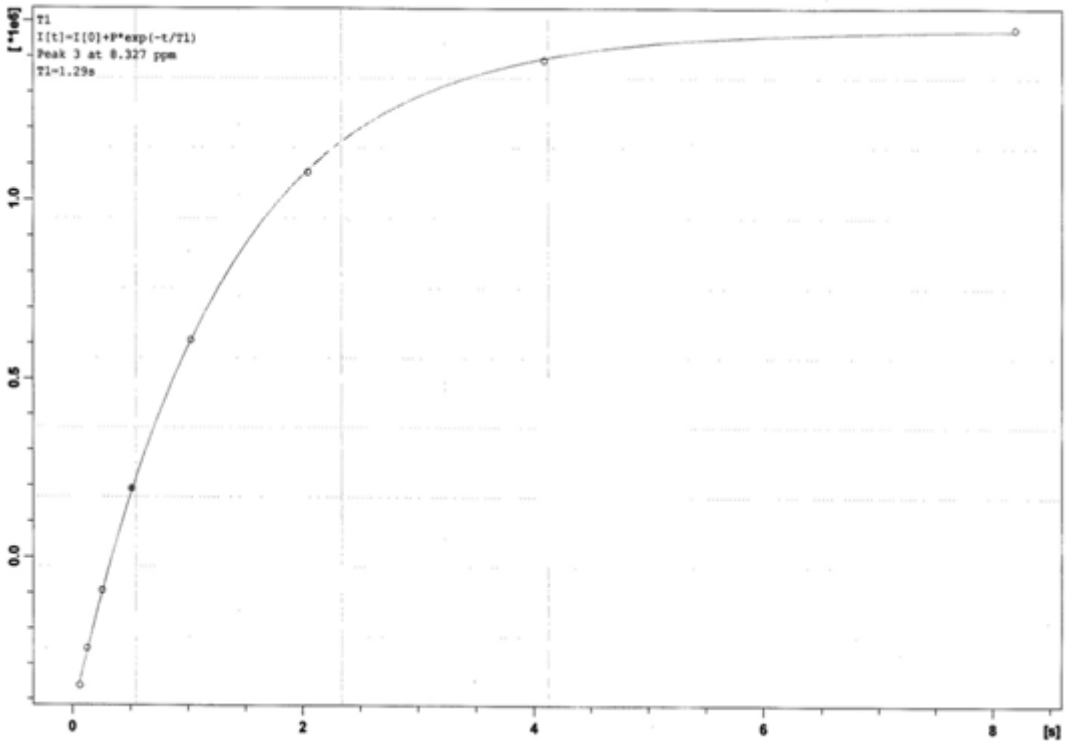
Şekil ek 1.18. β-hidroksi amit **2**-Ligandının CH_3 pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



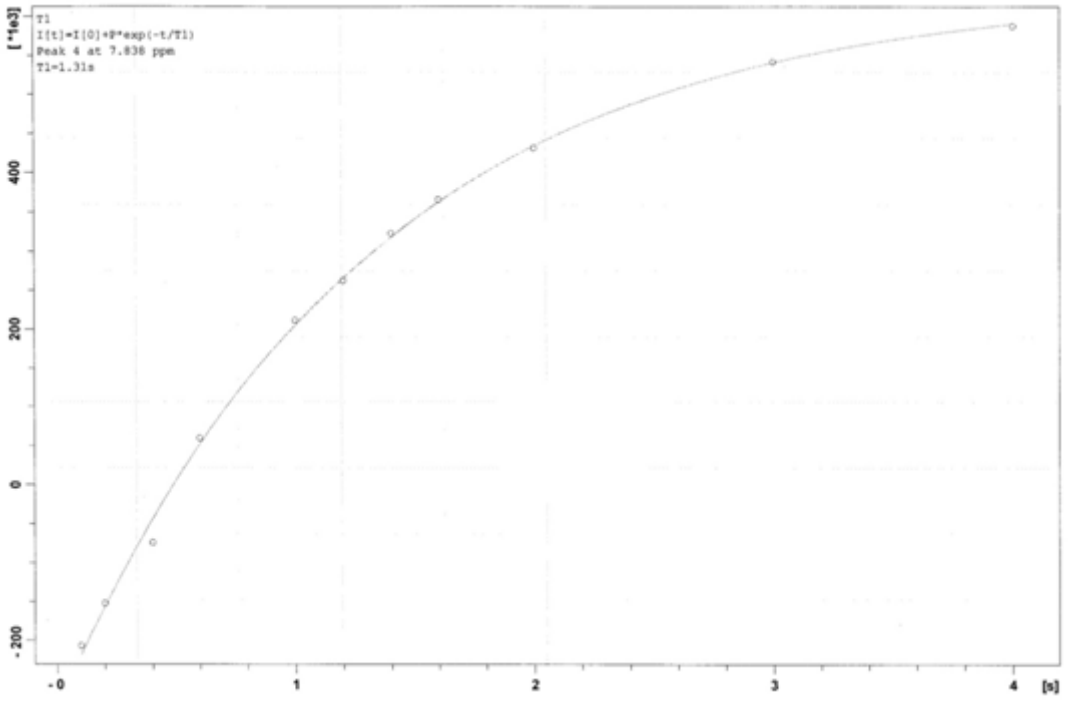
Şekil ek 1.19. β-hidroksi amit **2**-Ligandının CH_3 pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



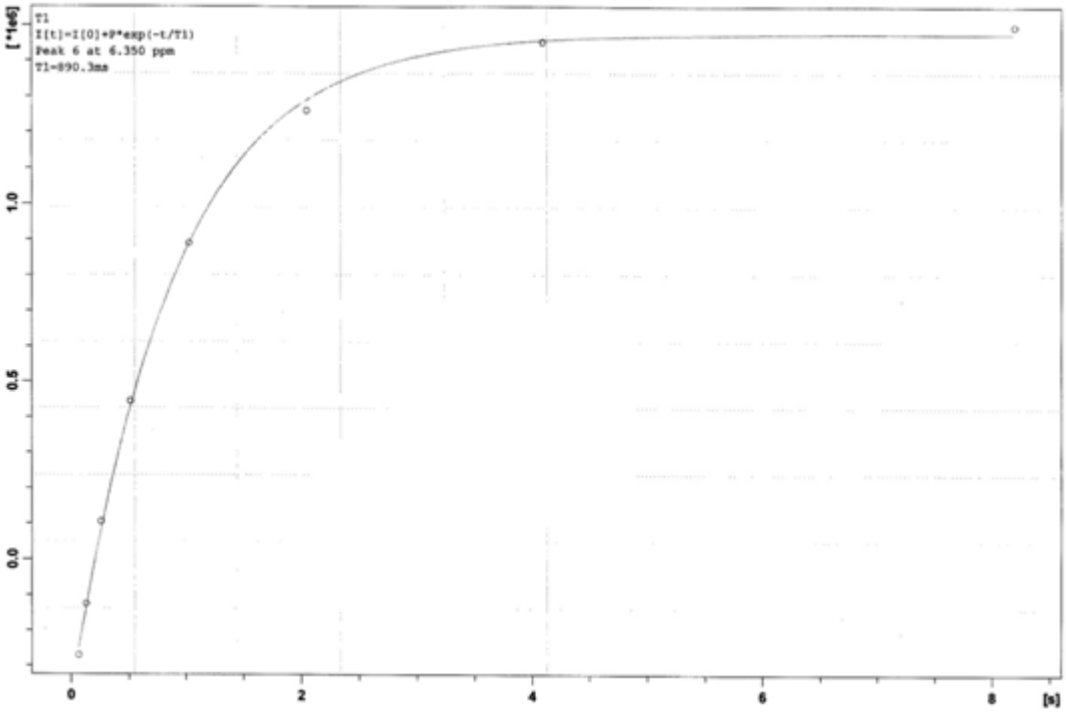
Şekil ek 1.20. β-hidroksi amit **3**-Ligandının Ar-OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



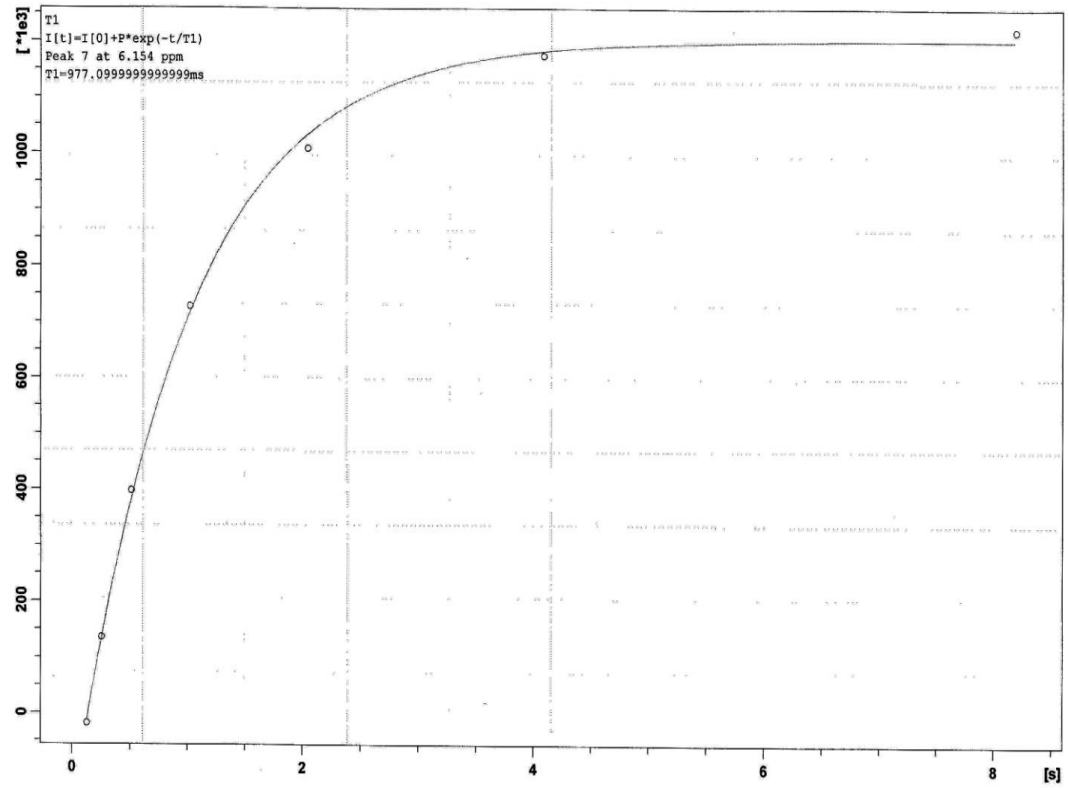
Şekil ek 1.21. β-hidroksi amit **3**-Ligandının Ar-H(a) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



Şekil ek 1.22. β-hidroksi amit **3**-Ligandının Ar-H(b) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



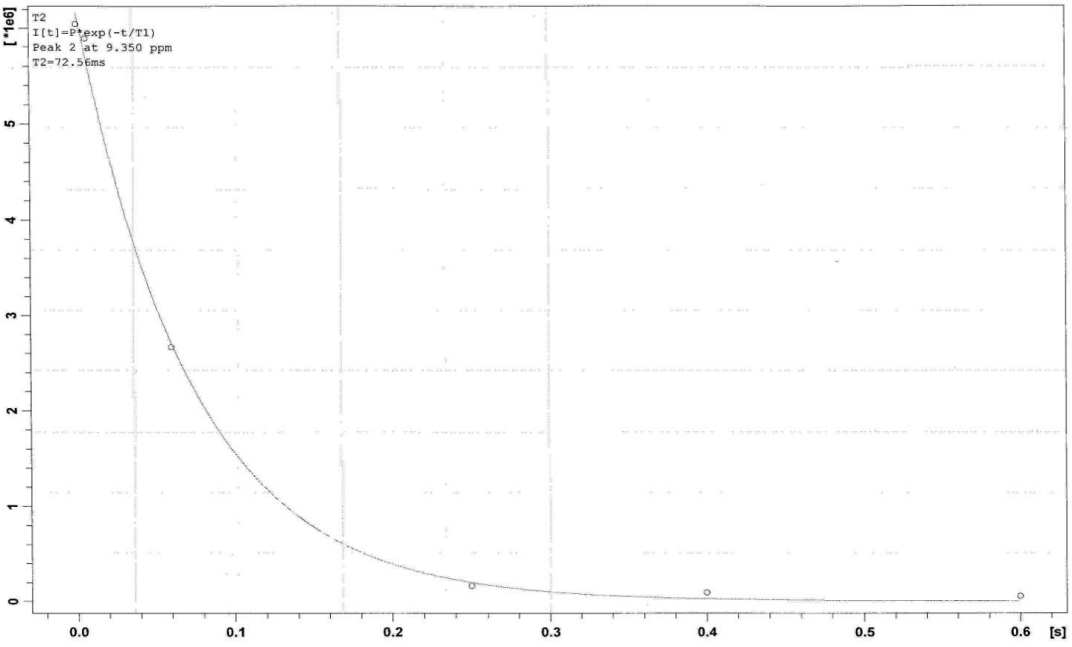
Şekil ek 1.23. β-hidroksi amit **3**-Ligandının -OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



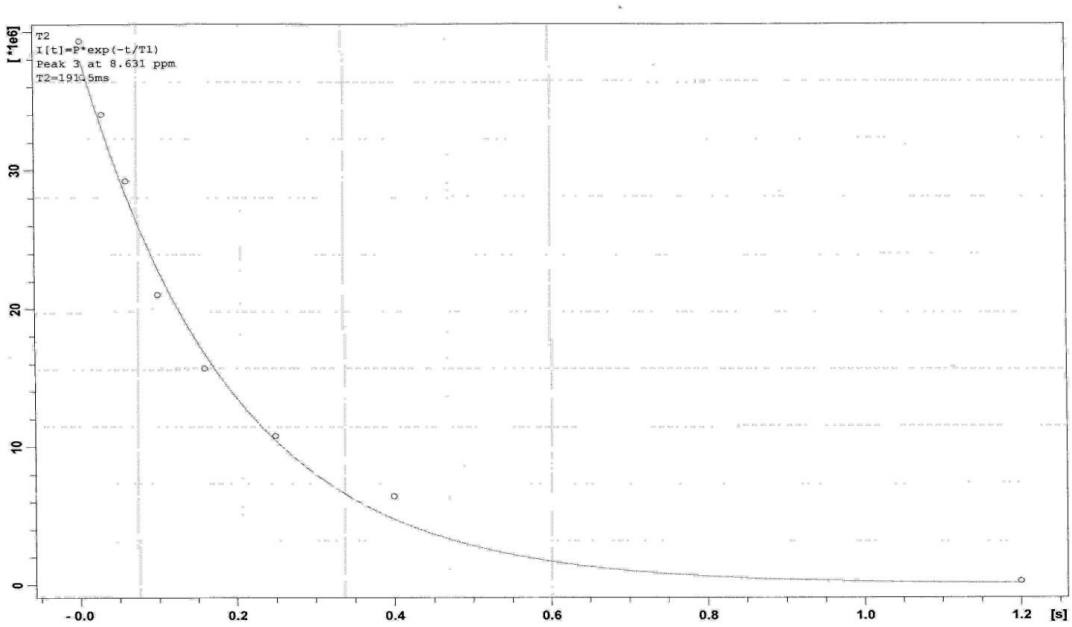
Şekil ek 1.24. β-hidroksi amit **3**-Ligandının -CH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi

EK-2

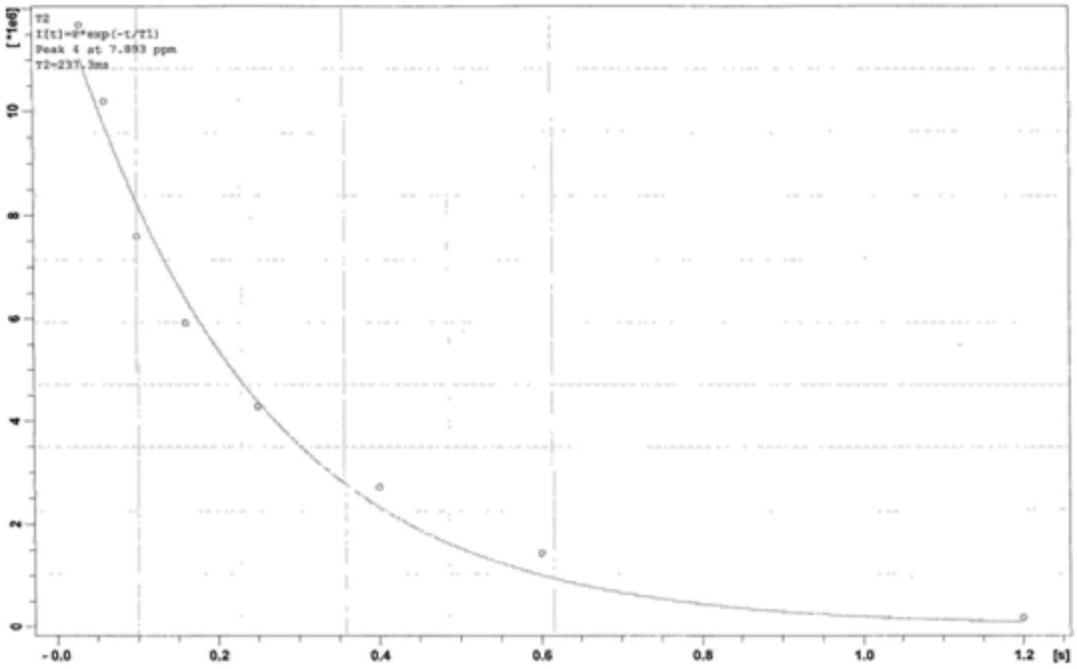
Materyal ve metot bölümünde anlatılan spin-spin durulma zamanı T_2'nin ölçülen eksponansiyel grafiklerinden bazı örnekler aşağıdaki (Şekil. ek. 2.1-16) gibidir.



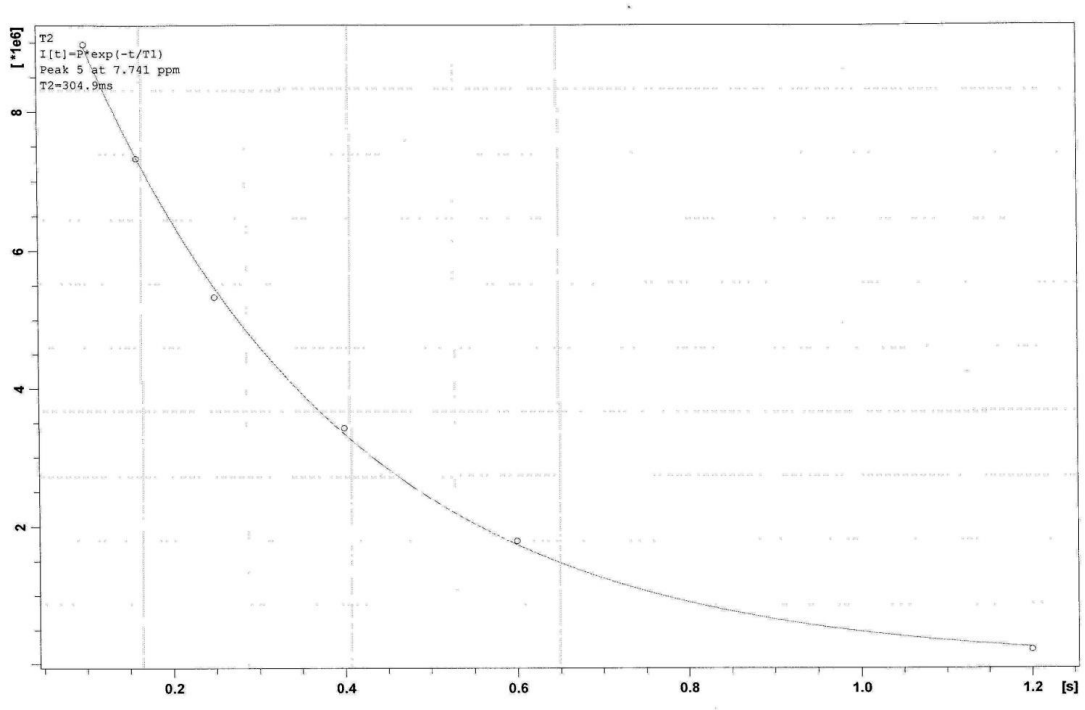
Şekil ek 2.1. β-hidroksi amit **1**-Ligandının -NH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



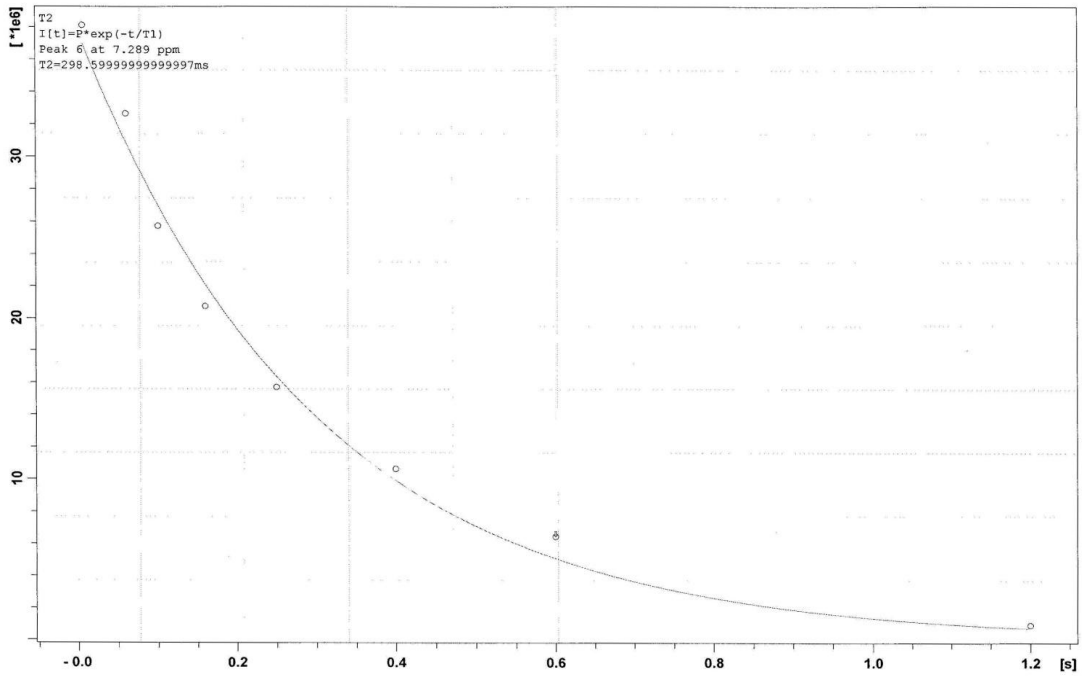
Şekil ek 2.2. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-H(a) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



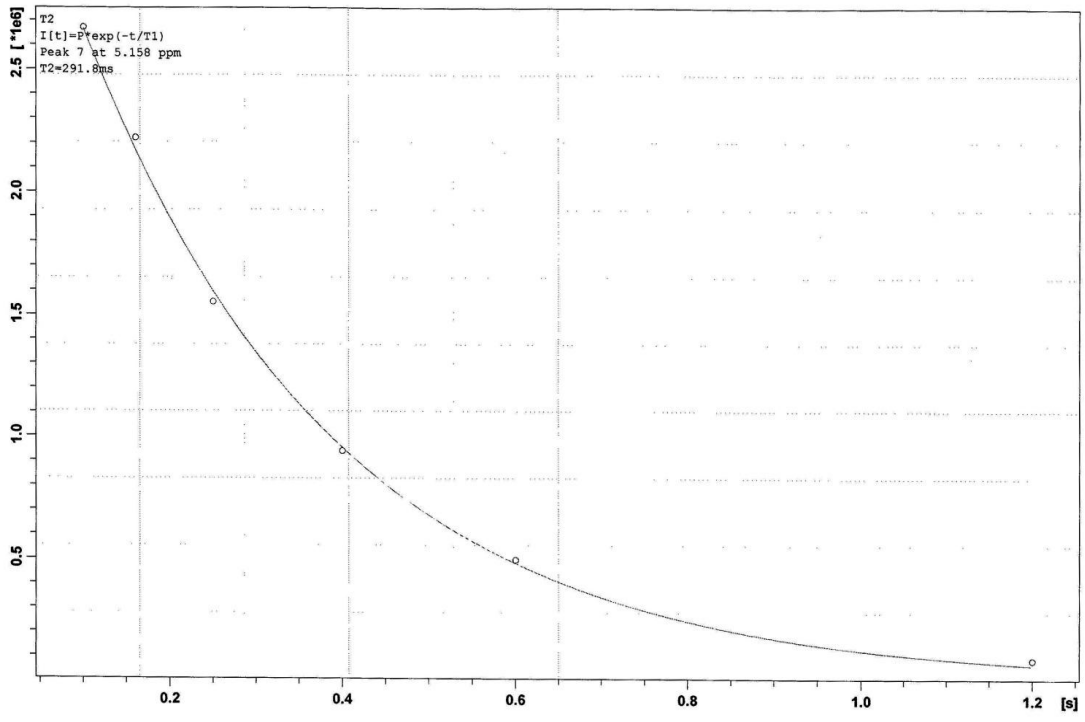
Şekil ek 2.3. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-H(b) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



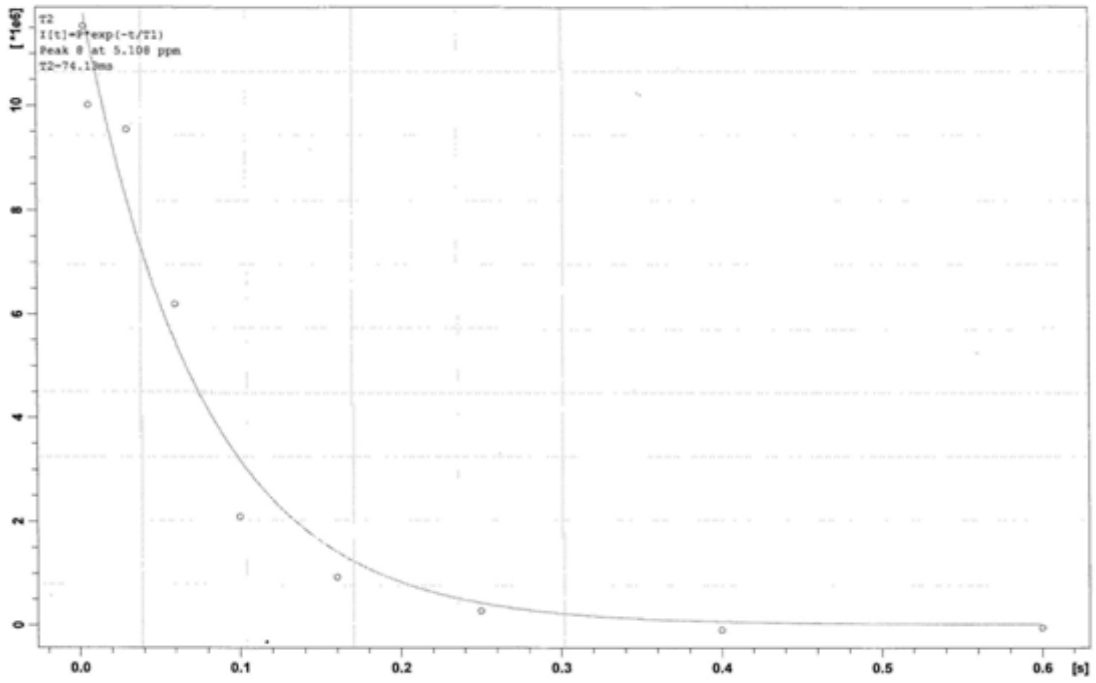
Şekil ek 2.4. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-H(c) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



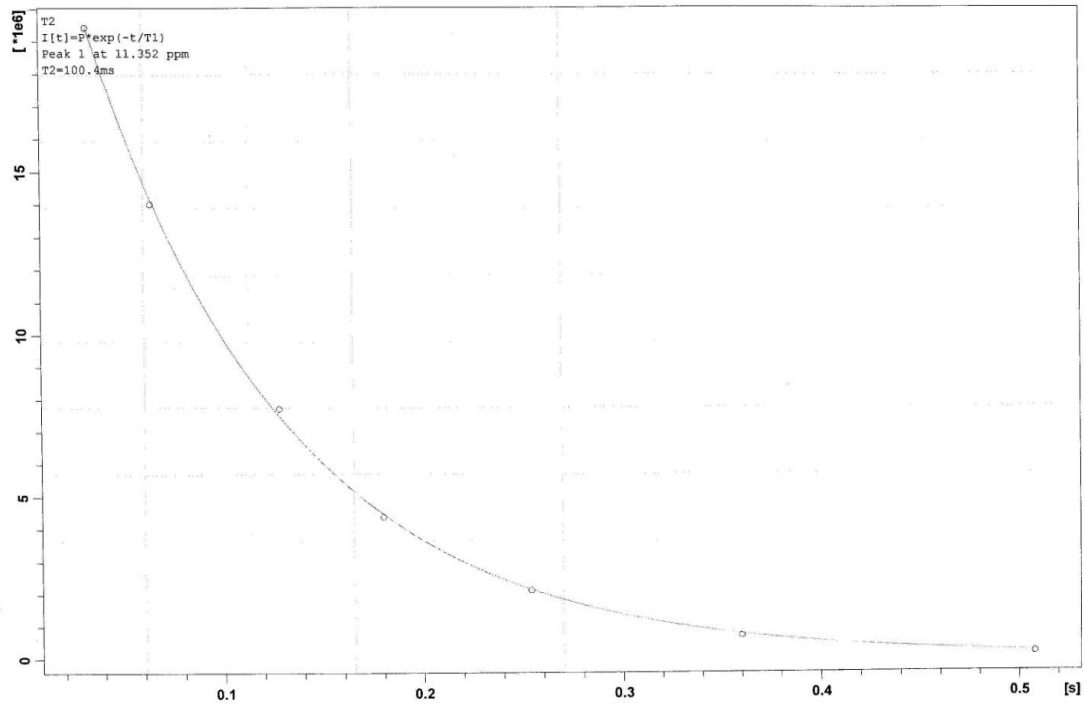
Şekil ek 2.5. β-hidroksi amit **1**-Ligandının Ar-H(d) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



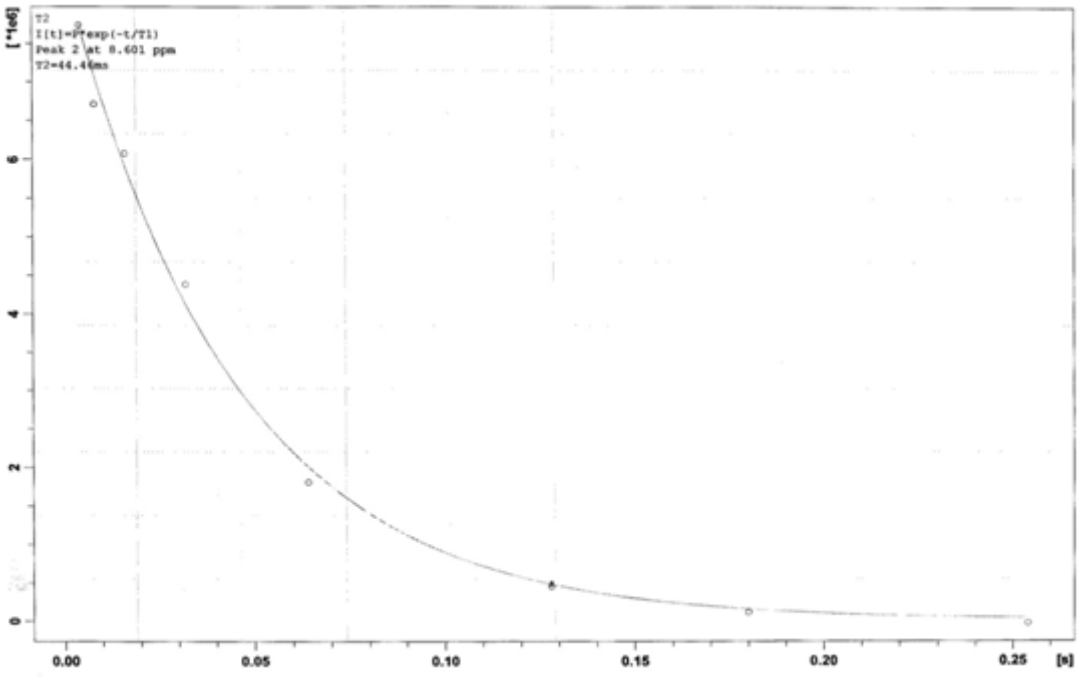
Şekil ek 2.6. β-hidroksi amit **1**-Ligandının -CH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



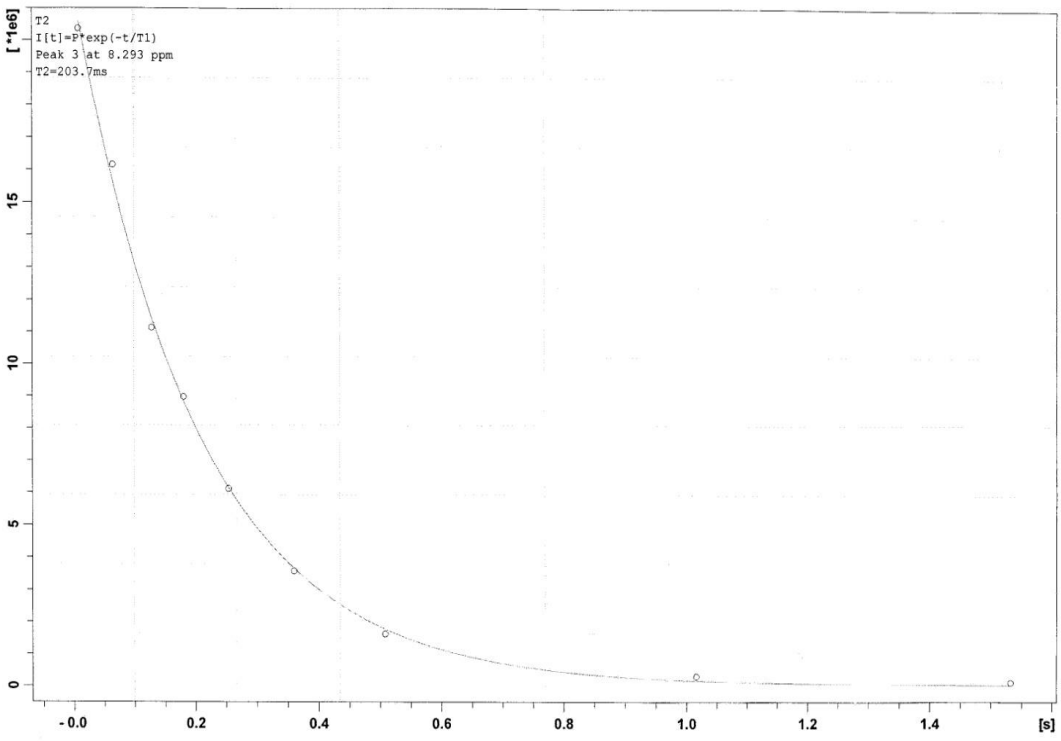
Şekil ek 2.7. β-hidroksi amit **1**-Ligandının OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



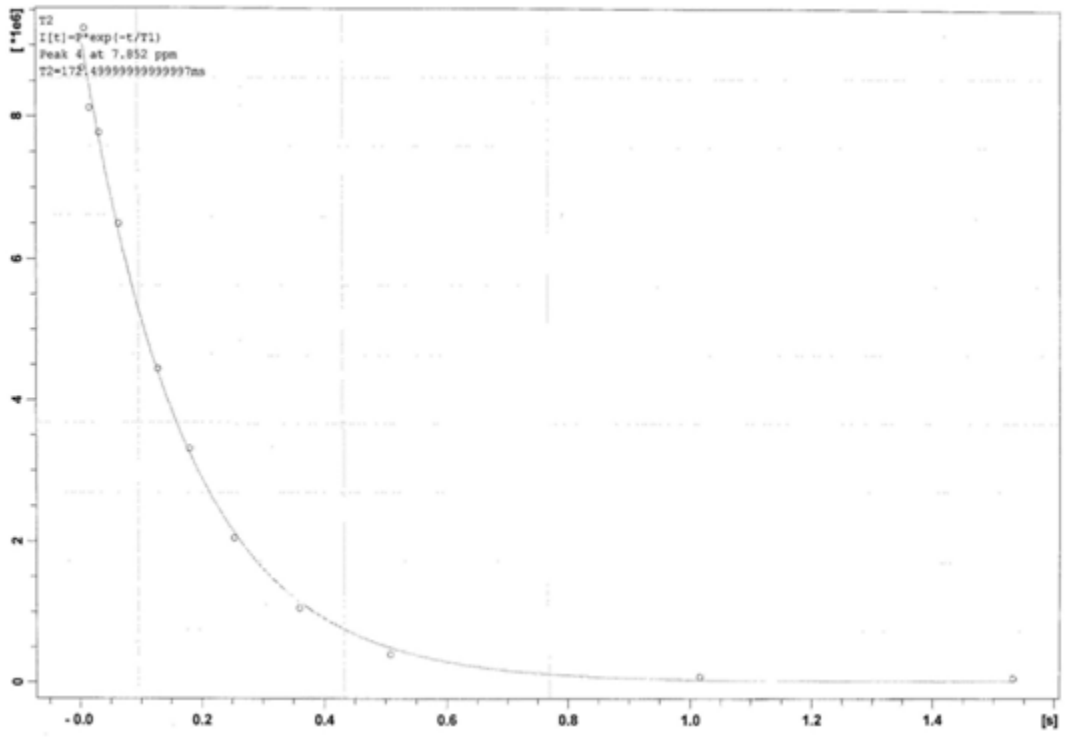
Şekil ek 2.8. β-hidroksi amit **2**-Ligandının Ar-OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



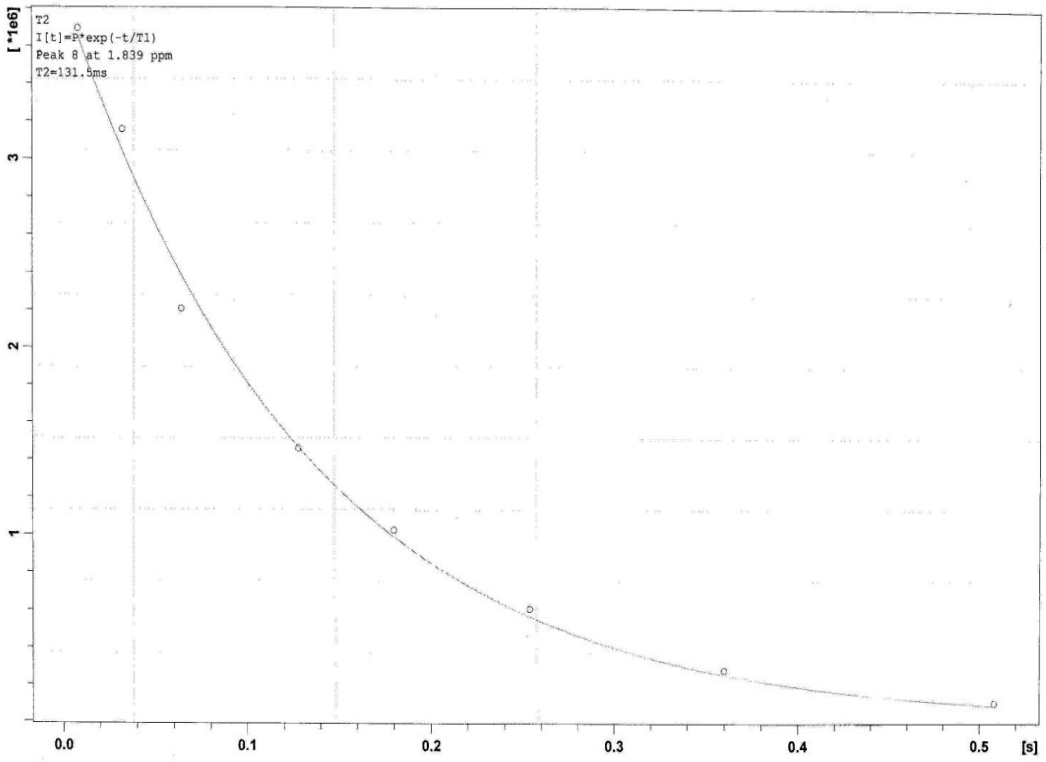
Şekil ek 2.9. β-hidroksi amit **2**-Ligandının -NH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



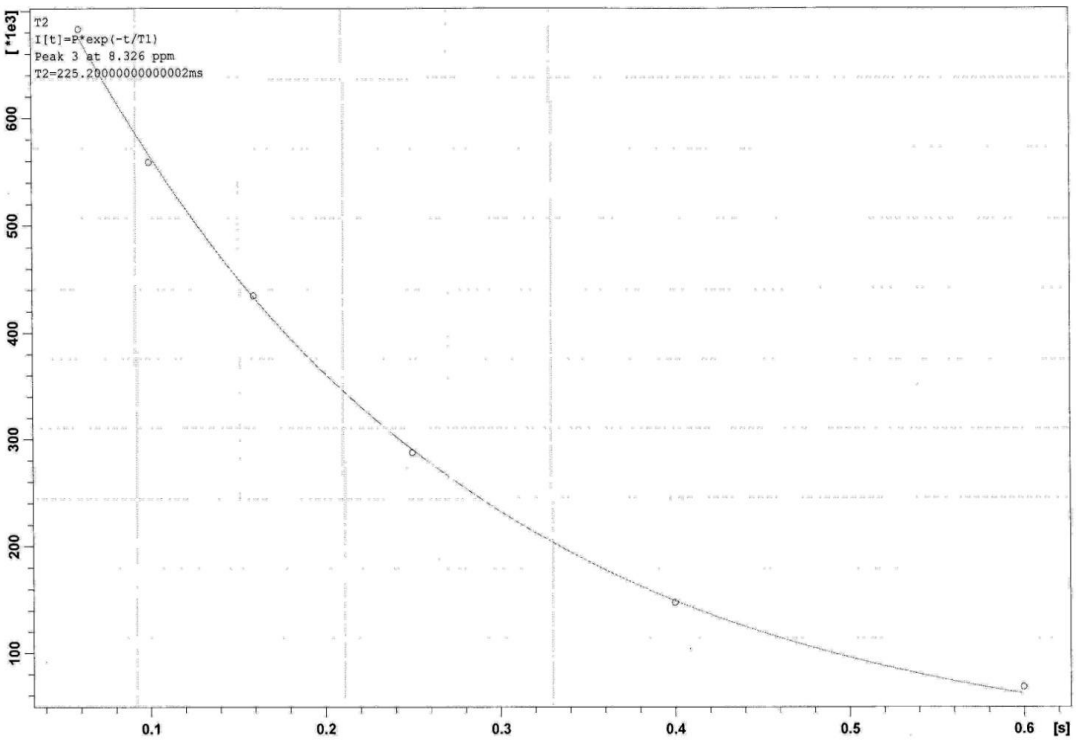
Şekil ek 2.10. β-hidroksi amit **2**-Ligandının Ar-H(a) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



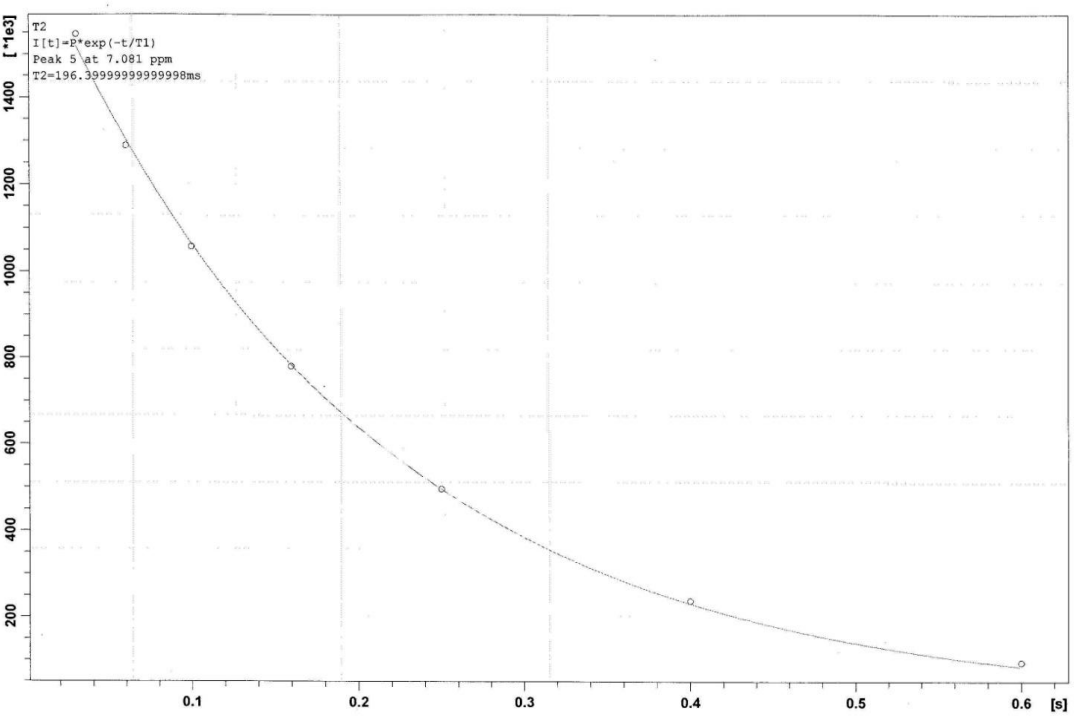
Şekil ek 2.11. β-hidroksi amit **2**-Ligandının Ar-H(b) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



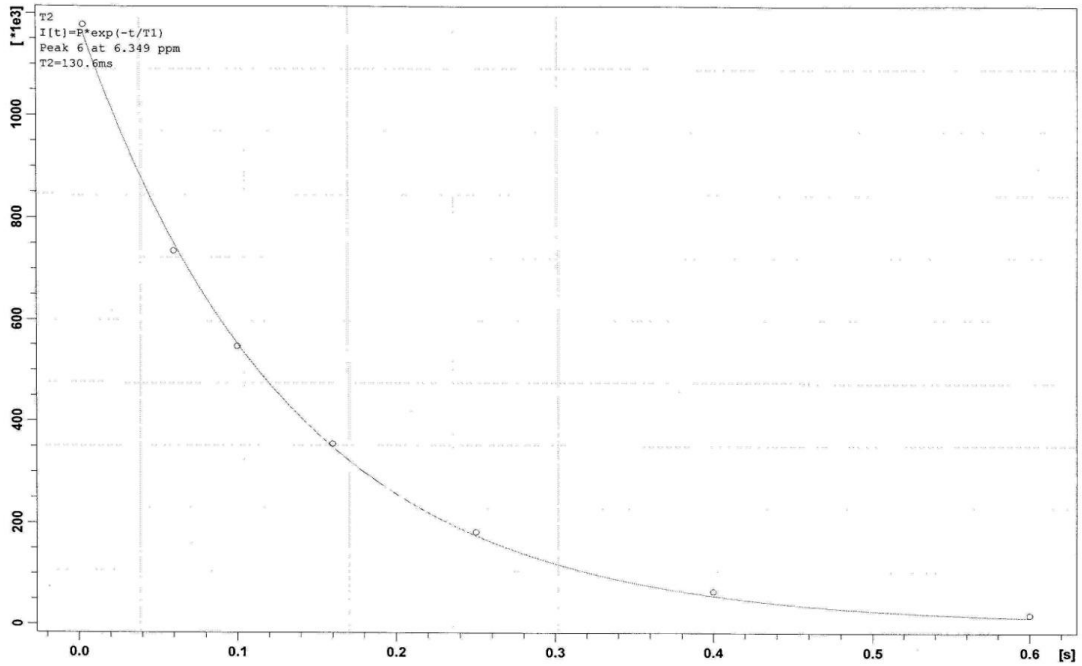
Şekil ek 2.12. β-hidroksi amit **2**-Ligandının -CH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



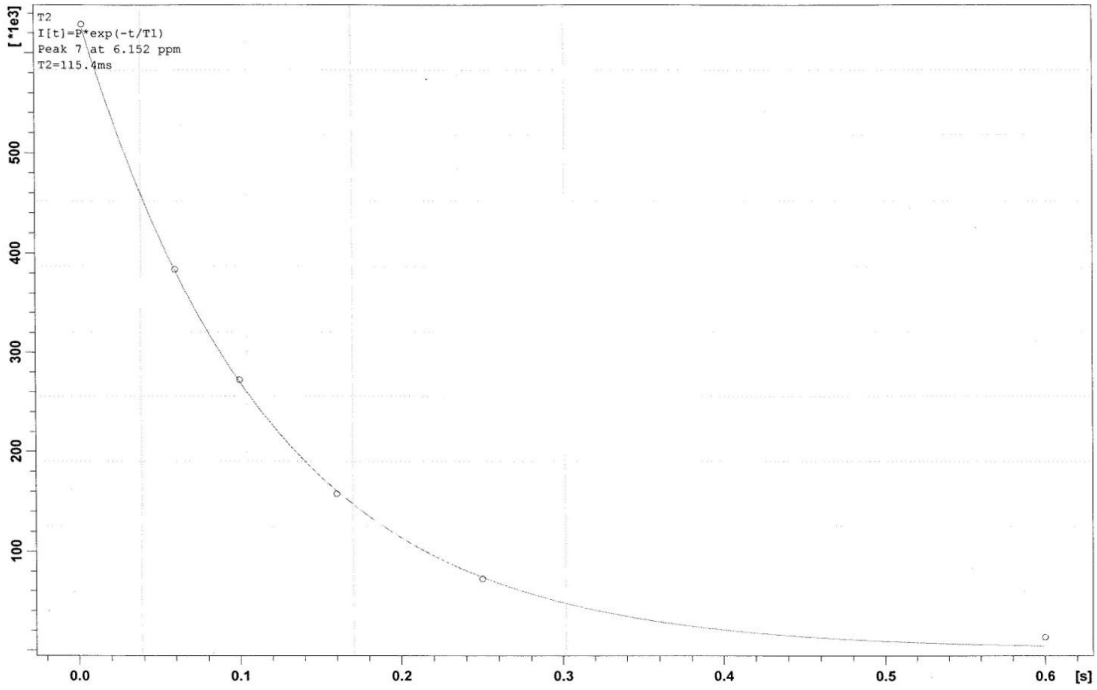
Şekil ek 2.13. β-hidroksi amit **3**-Ligandının Ar-H(a) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



Şekil ek 2.14. β-hidroksi amit **3**-Ligandının Ar-H(c) pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



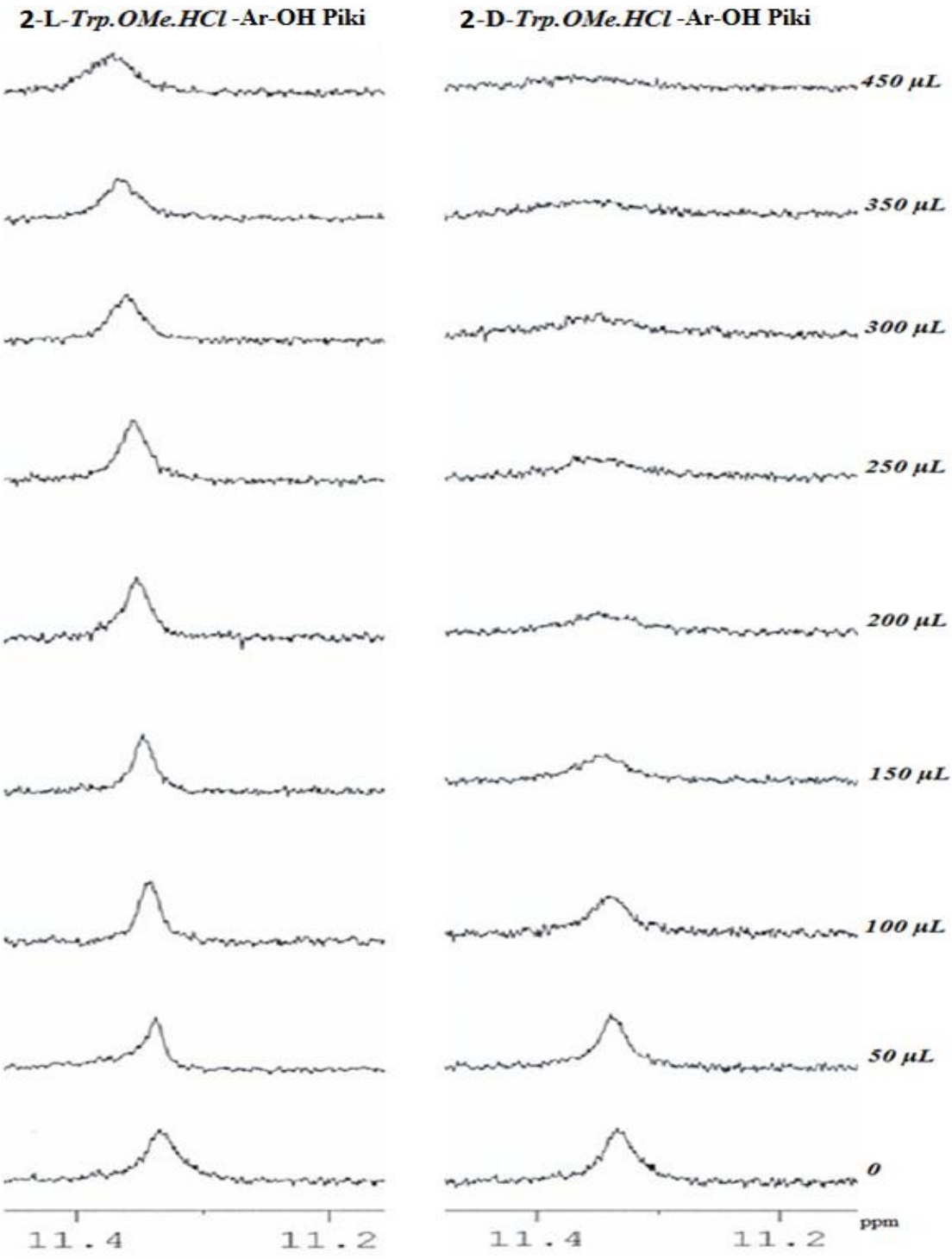
Şekil ek 2.15. β-hidroksi amit **3**-Ligandının -OH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi



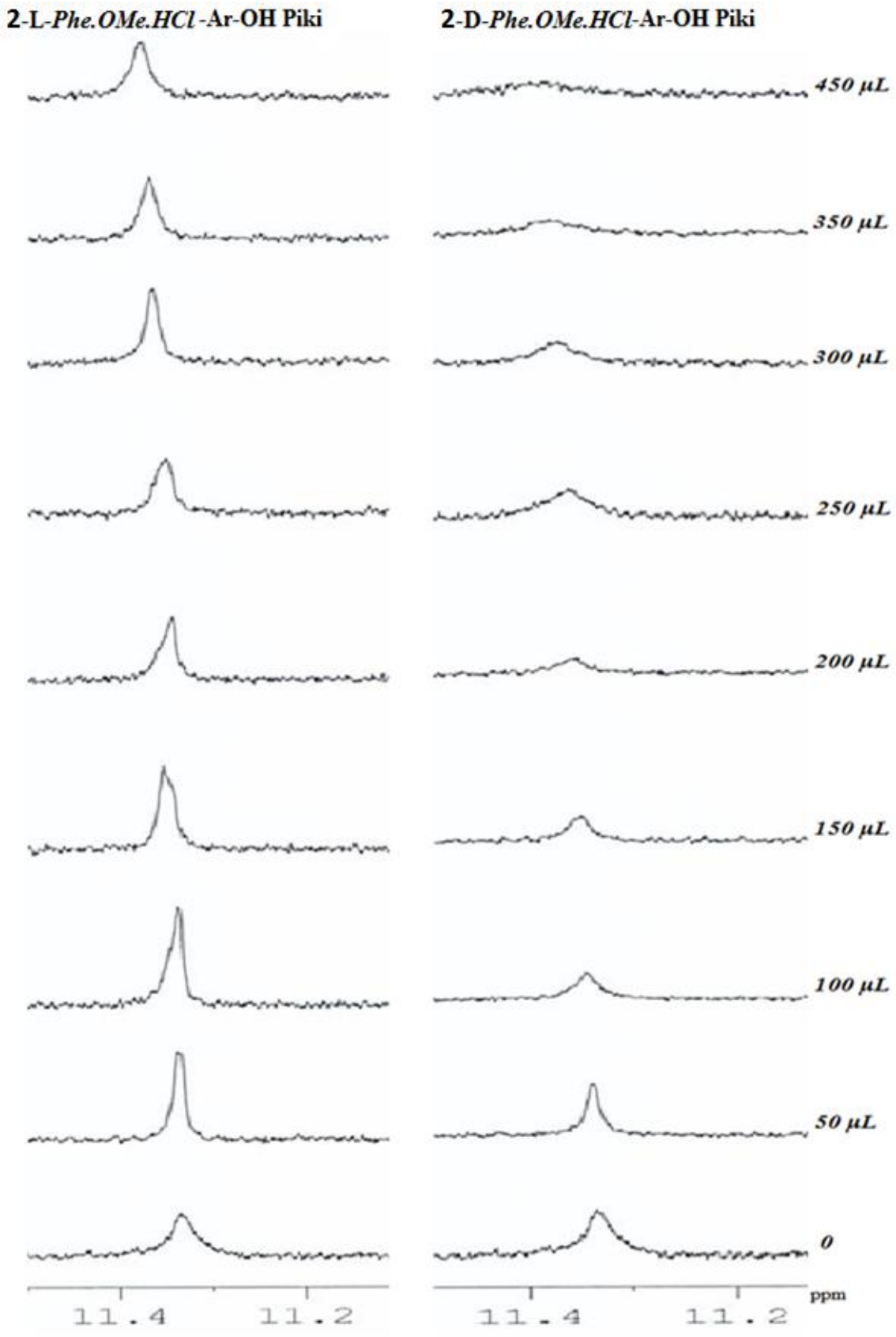
Şekil ek 2.16. β-hidroksi amit **3**-Ligandının -CH pikine ait Inversion Recovery-(IR) eğrisi

EK-3

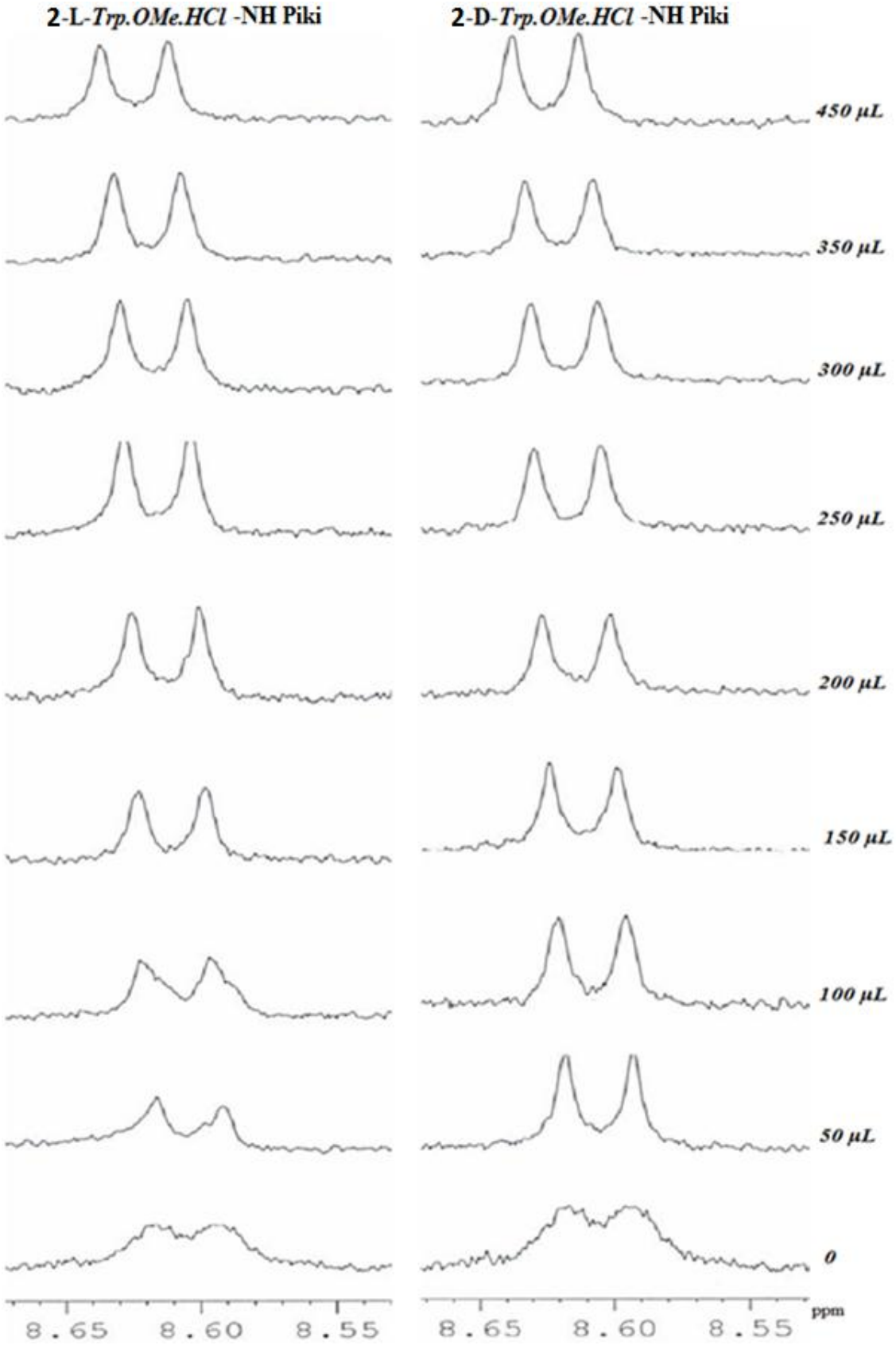
Bulgular ve tartışma bölümünde anlatılan β-hidroksi amit **2**'nin kimyasal kayma spektrumları aşağıda (Şekil. ek. 3.1-4) verildi.



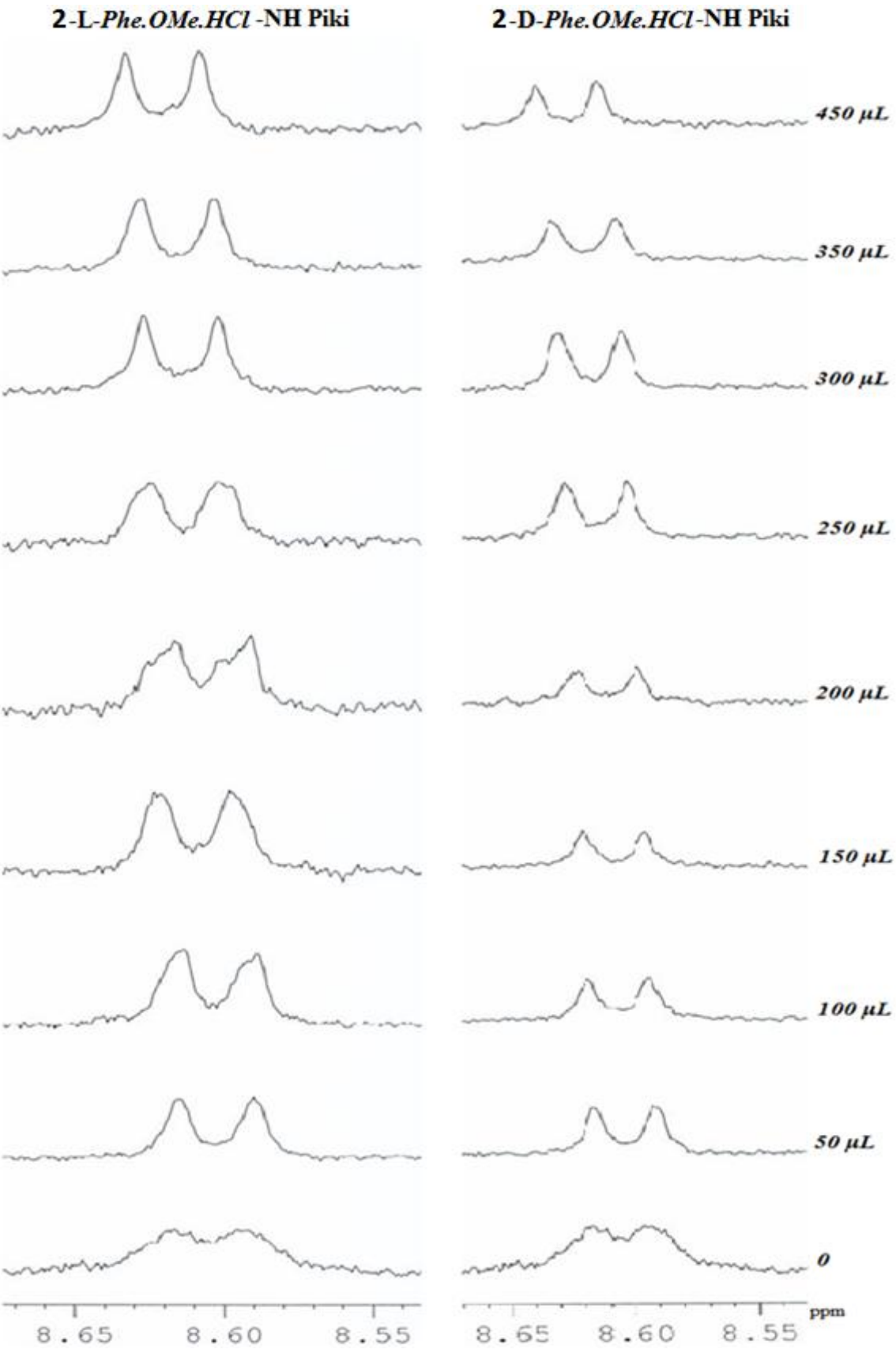
Şekil ek 3.1 β-hidroksi amit **2** ile L-,D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu Ar-OH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



Şekil ek 3.2. β-hidroksi amit **2** ile L-, D-*Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu Ar-OH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



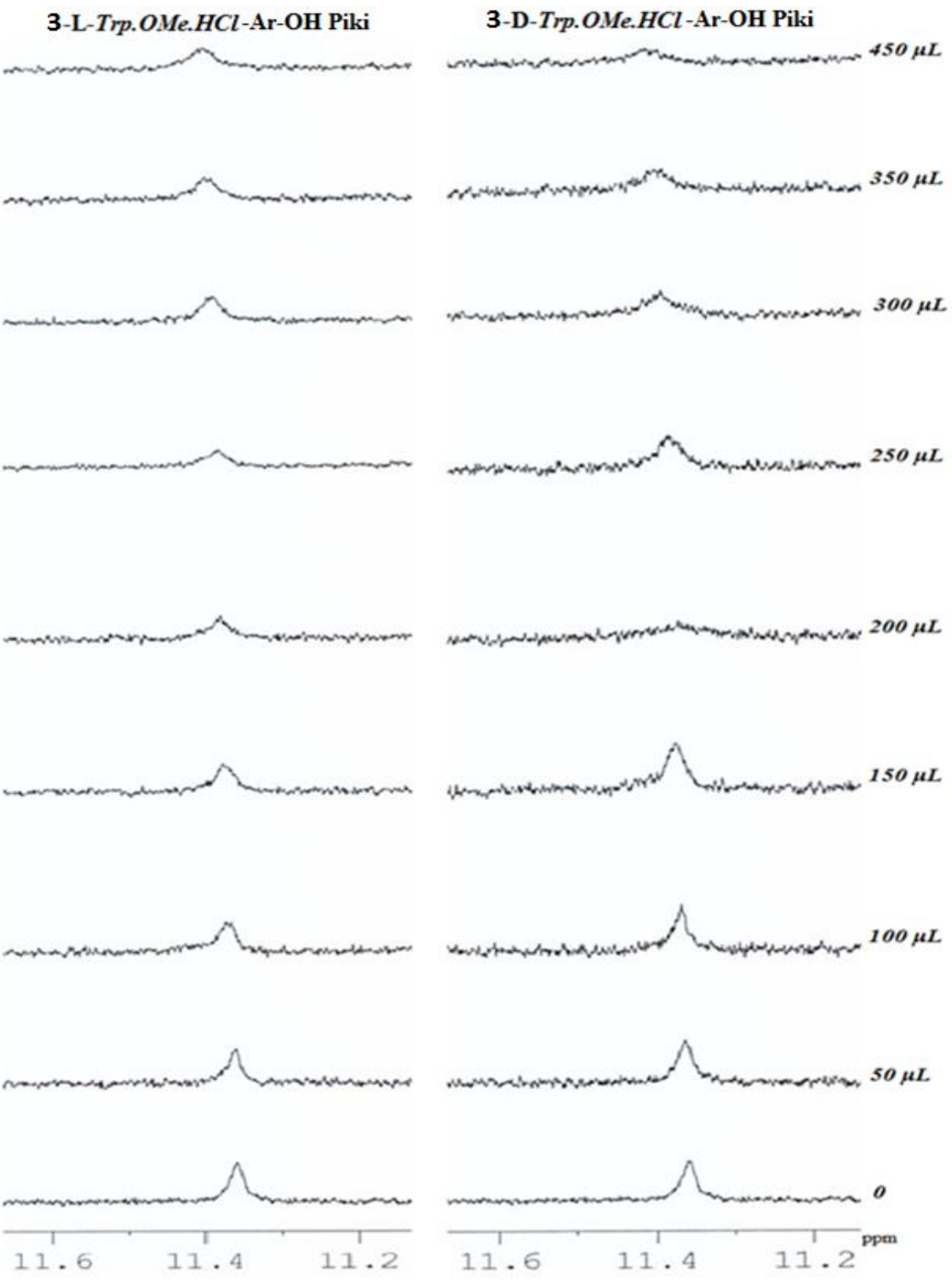
Şekil ek 3.3. β-hidroksi amit **2** ile L-,D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu –NH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



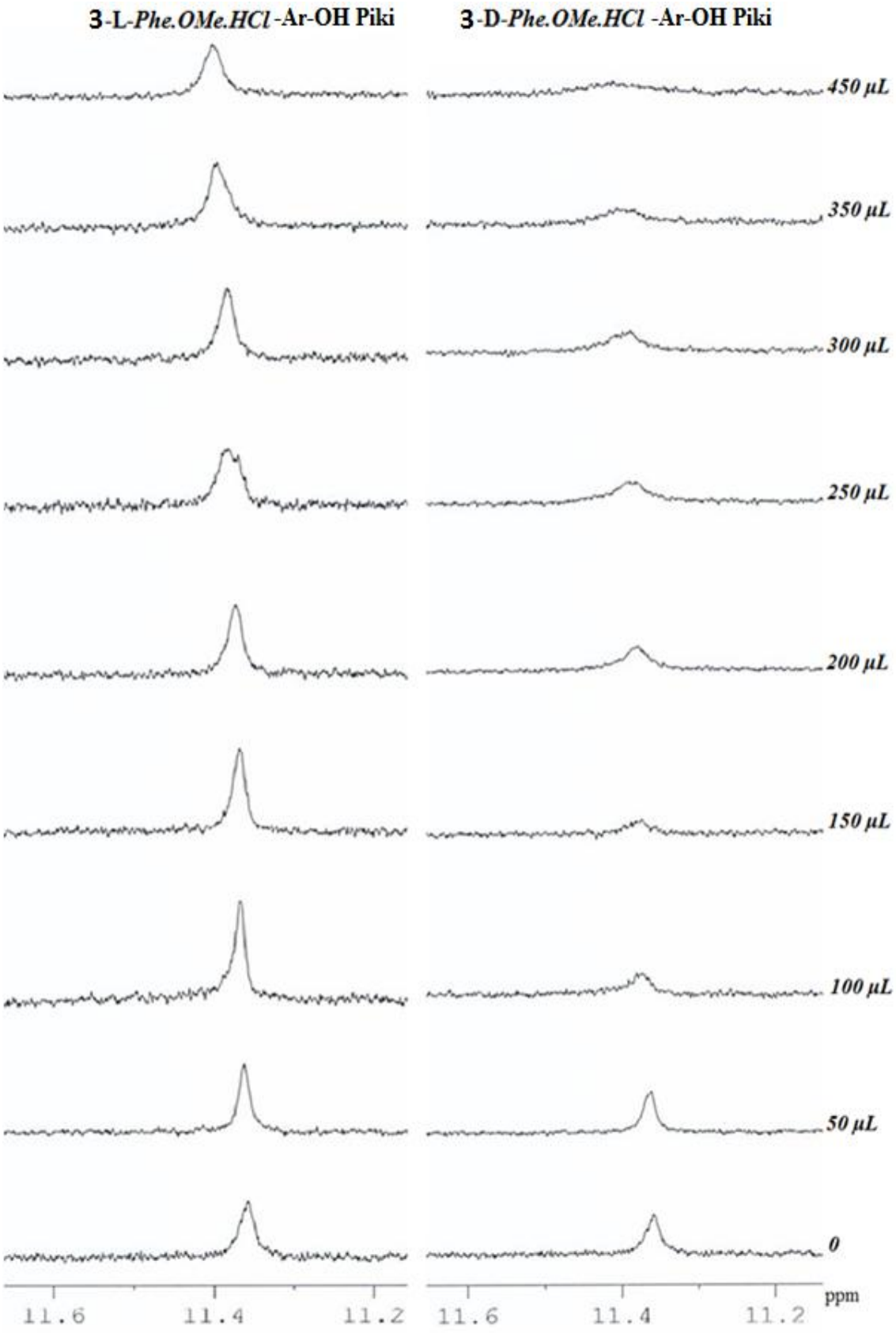
Şekil ek 3.4. β-hidroksi amit **2** ile L-,D-*Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu –NH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu

EK-4

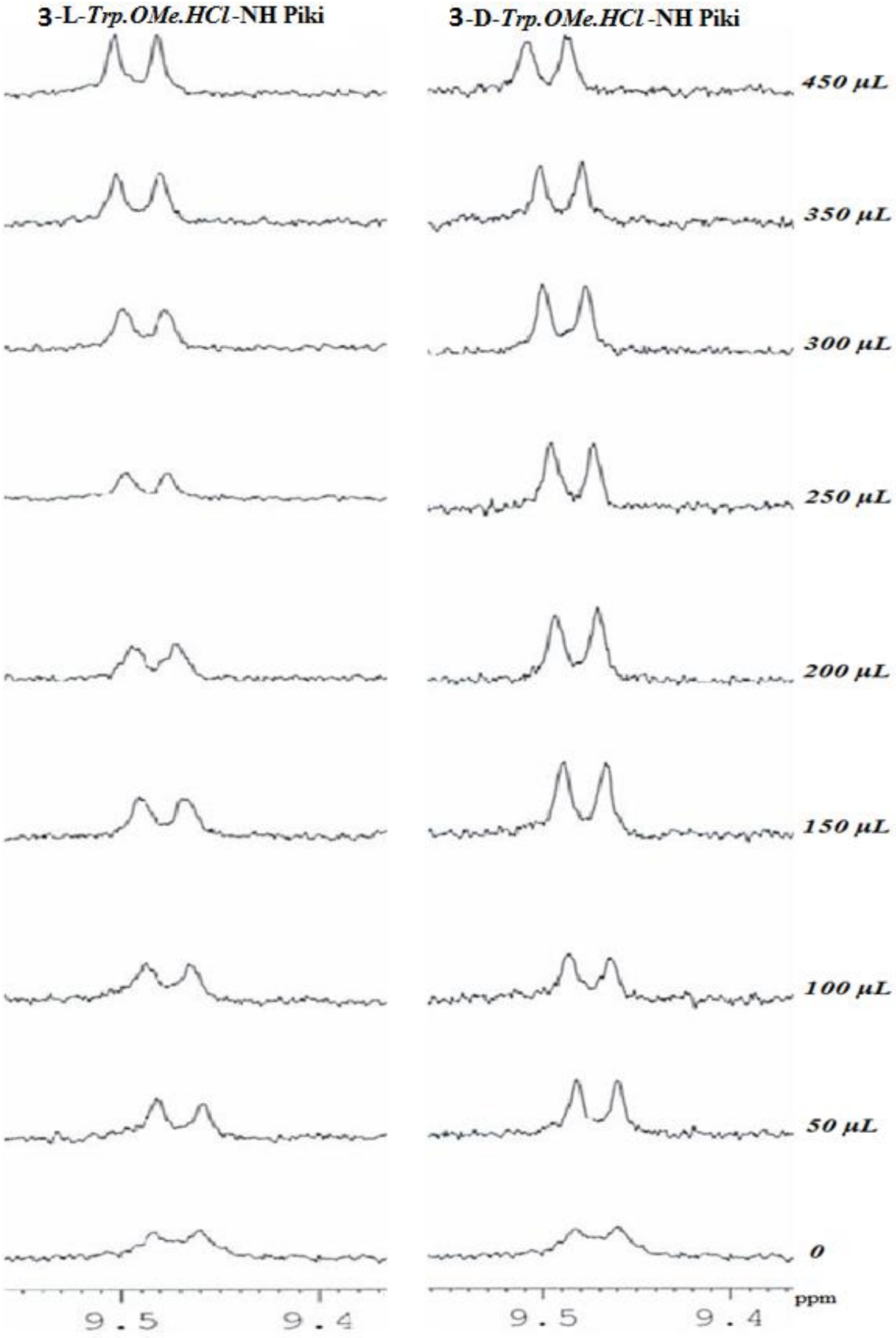
Bulgular ve tartışma bölümünde anlatılan β-hidroksi amit **3**'ün kimyasal kayma spektrumları aşağıda (Şekil. ek. 4.1-4) verildi.



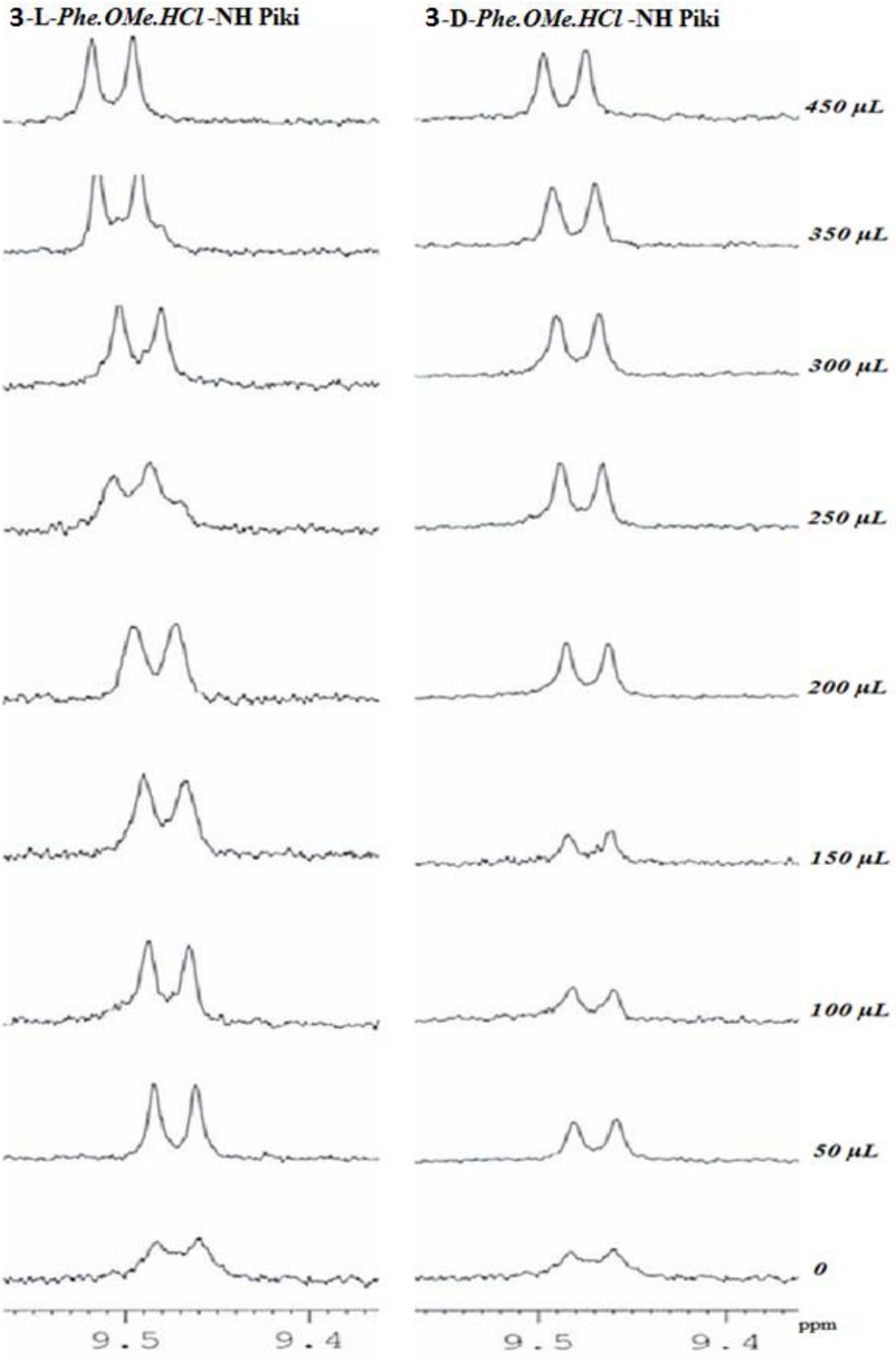
Şekil ek.4.1. β-hidroksi amit **3** ile L- ,D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu Ar-OH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



Şekil ek 4.2. β-hidroksi amit **3** ile L-, D-*Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu Ar-OH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



Şekil ek 4.3. β-hidroksi amit **3** ile L-, D-*Trp.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu –NH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu



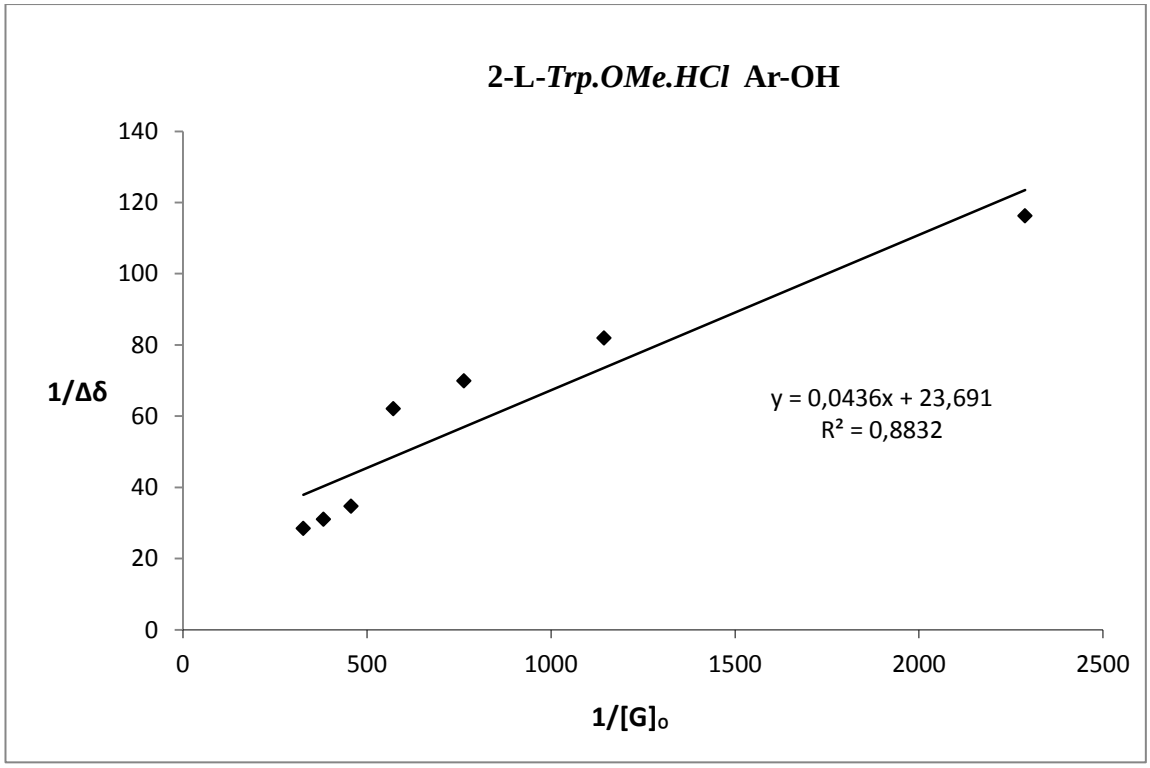
Şekil ek 4.4. β-hidroksi amit **3** ile L-, D-*Phe.OMe.HCl* tuzlarının kompleksleşmesi sonucu -NH pikinde gözlenen kimyasal kayma spektrumu

EK-5

Bulgular ve tartışma bölümünde anlatılan β-hidroksi amit **2**'nin kayma değerleri ve titrasyon grafikleri aşağıda (Şekil. ek. 5.1-8 ve Çizelge ek. 5.1-8) verildi.

Çizelge ek 5.1. β-hidroksi amit **2** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
2-L-*Trp.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,3349	0,0033		303,0303
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,3382	0,0086	2288,3295	116,27907
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,3435	0,0122	1144,1648	81,967213
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,3471	0,0143	763,3588	69,93007
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,3492	0,0161	571,4286	62,111801
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,351	0,0288	456,6210	34,722222
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,3637	0,0322	381,6794	31,055901
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,3671	0,0351	326,7974	28,490028
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,37			

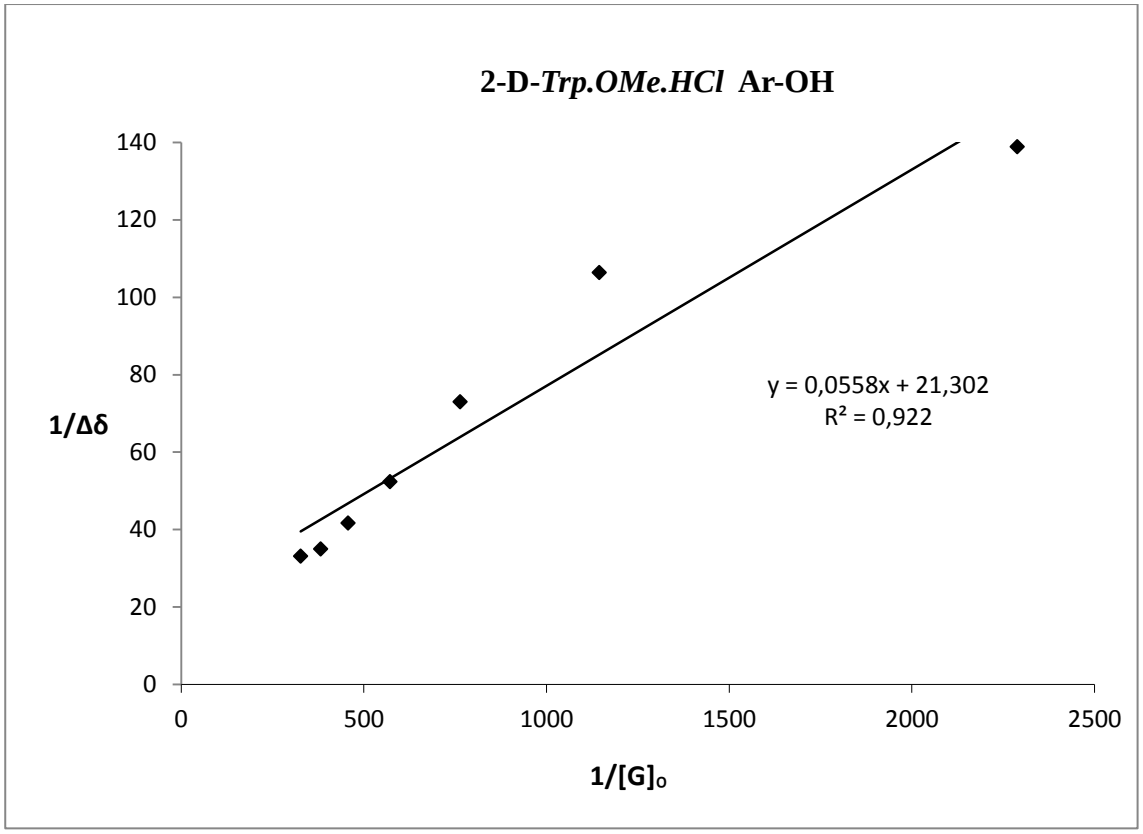


Kayma 1/Δδ = 23.691, K_a = 543.3716, Eğim = 0.0436, ΔG^0 = -15.617

Şekil ek 5.1. β-hidroksi amit **2** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 5.2. β-hidroksi amit **2** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
2-D- *Trp.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,3349	0,0043		232,55814
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,3392	0,0072	2288,3295	138,88889
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,3421	0,0094	1144,1648	106,38298
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,3443	0,0137	763,3588	72,992701
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,3486	0,0191	571,4286	52,356021
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,354	0,024	456,6210	41,666667
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,3589	0,0286	381,6794	34,965035
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,3635	0,0302	326,7974	33,112583
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,3651			

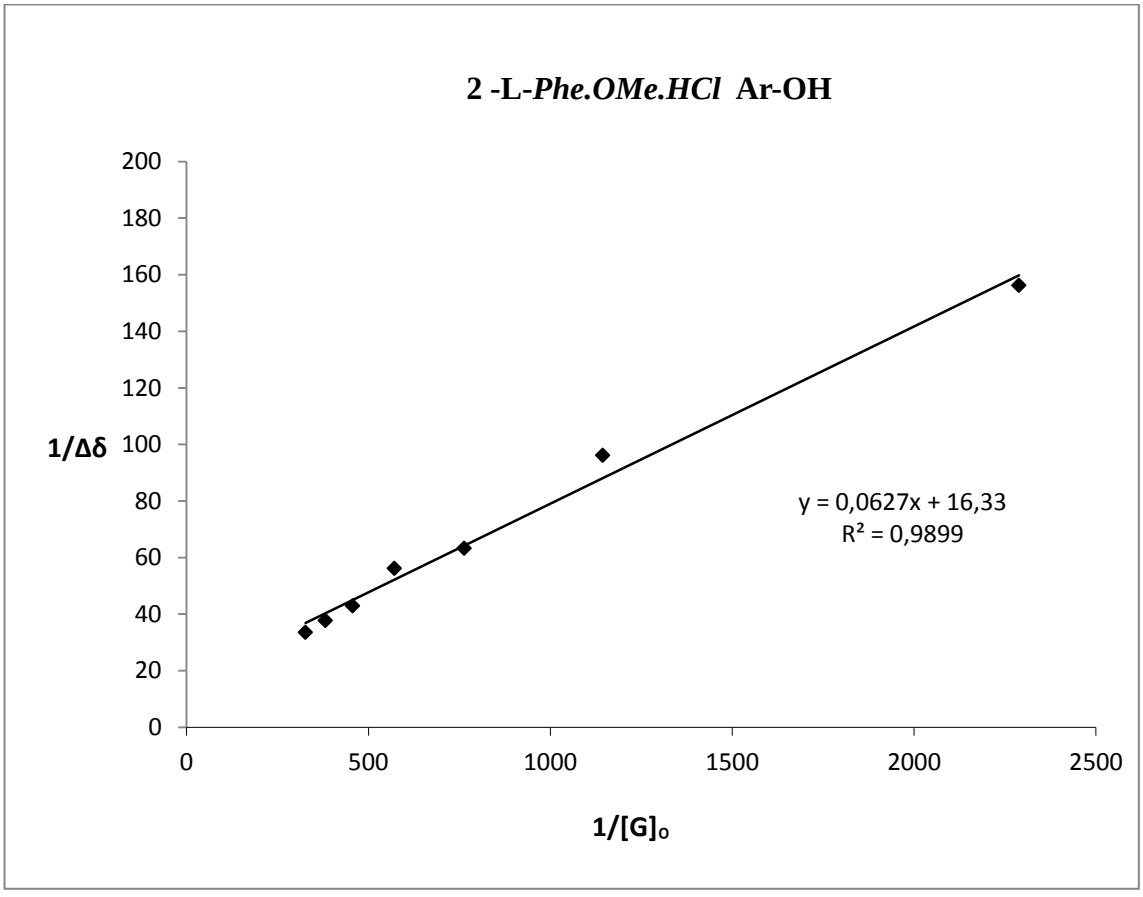


Kayma 1/Δδ = 21.302, K_a = 381.7563, Eğim = 0.558, ΔG^0 = -14.742

Şekil ek 5.2. β-hidroksi amit **2** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 5.3. β-hidroksi amit **2** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO**-d_6 içerisinde										
2-L- *Phe.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,3349	0,004		250
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,3389	0,0064	2288,3295	156,25
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,3413	0,0104	1144,1648	96,153846
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,3453	0,0158	763,3588	63,291139
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,3507	0,0178	571,4286	56,179775
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,3527	0,0233	456,6210	42,918455
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,3582	0,0265	381,6794	37,735849
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,3614	0,0298	326,7974	33,557047
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,3647			

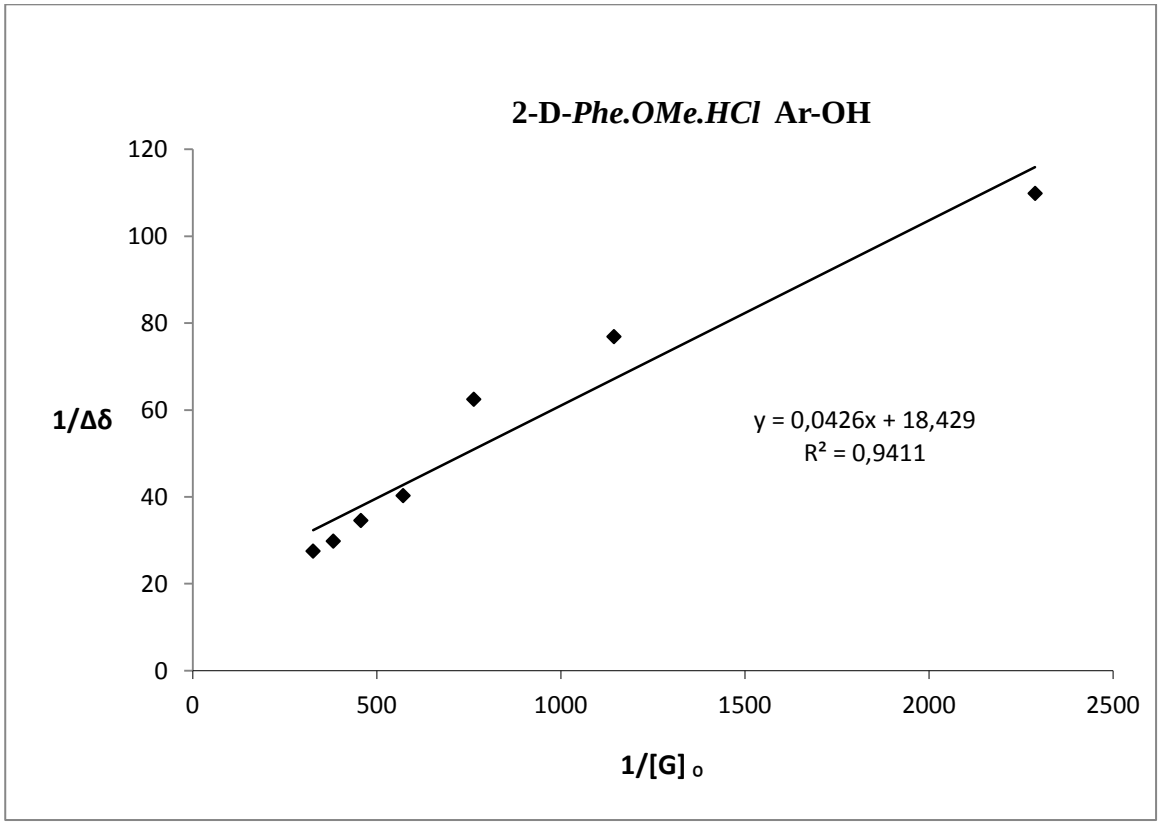


Kayma 1/Δδ = 16.33, K_a = 260.4466, Eğim = 0.0627, ΔG^0 = -13.794

Şekil ek 5.3. β-hidroksi amit **2** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 5.4. β-hidroksi amit **2** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
2-D- *Phe.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,3349	0,0041		243,90244
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,339	0,0091	2288,3295	109,89011
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,344	0,013	1144,1648	76,923077
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,3479	0,016	763,3588	62,5
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,3509	0,0248	571,4286	40,322581
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,3597	0,0289	456,6210	34,602076
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,3638	0,0335	381,6794	29,850746
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,3684	0,0363	326,7974	27,548209
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,3712			

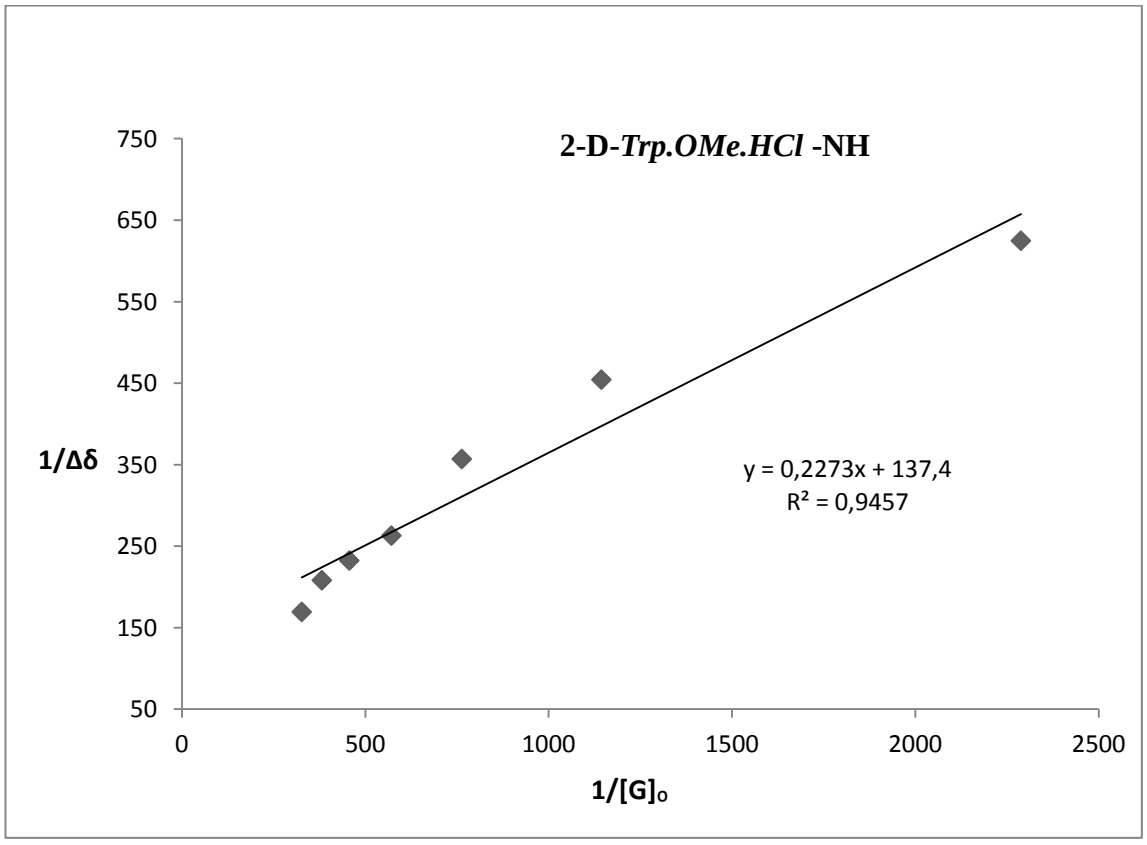


Kayma 1/Δδ = 18.429, K_a = 432.6056, Eğim = 0.0426, ΔG^0 = -15.052

Şekil ek 5.4. β-hidroksi amit **2** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 5.5. β-hidroksi amit **2** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
2-D- *Trp.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		8,6171	0,0009		1111,1111
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	8,618	0,0016	2288,3295	625
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	8,6187	0,0022	1144,1648	454,54545
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	8,6193	0,0028	763,3588	357,14286
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	8,6199	0,0038	571,4286	263,157895
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	8,6209	0,0043	456,6210	232,55814
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	8,6214	0,0048	381,6794	208,33333
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	8,6219	0,0059	326,7974	169,49153
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	8,623			

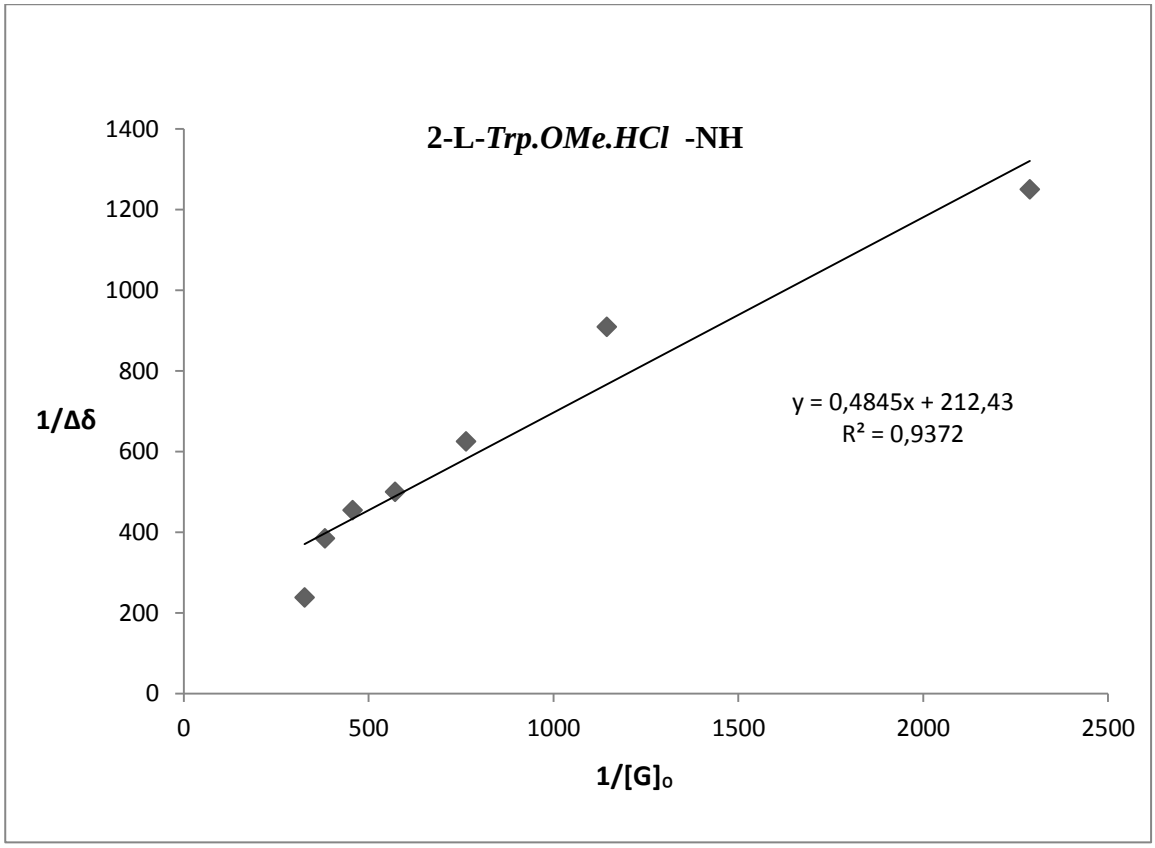


Kayma 1/Δδ = 137.4, K_a = 604.4875, Eğim = 0.2273, ΔG^0 = -15.882

Şekil ek 5.5. β-hidroksi amit **2** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 5.6. β-hidroksi amit **2** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
2-L-*Trp.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		8,6171	0,0004		2500
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	8,6175	0,0008	2288,3295	1250
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	8,6179	0,0011	1144,1648	909,09091
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	8,6182	0,0016	763,3588	625
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	8,6187	0,002	571,4286	500,000000
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	8,6191	0,0022	456,6210	454,54545
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	8,6193	0,0026	381,6794	384,61538
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	8,6197	0,0042	326,7974	238,09524
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	8,6213			

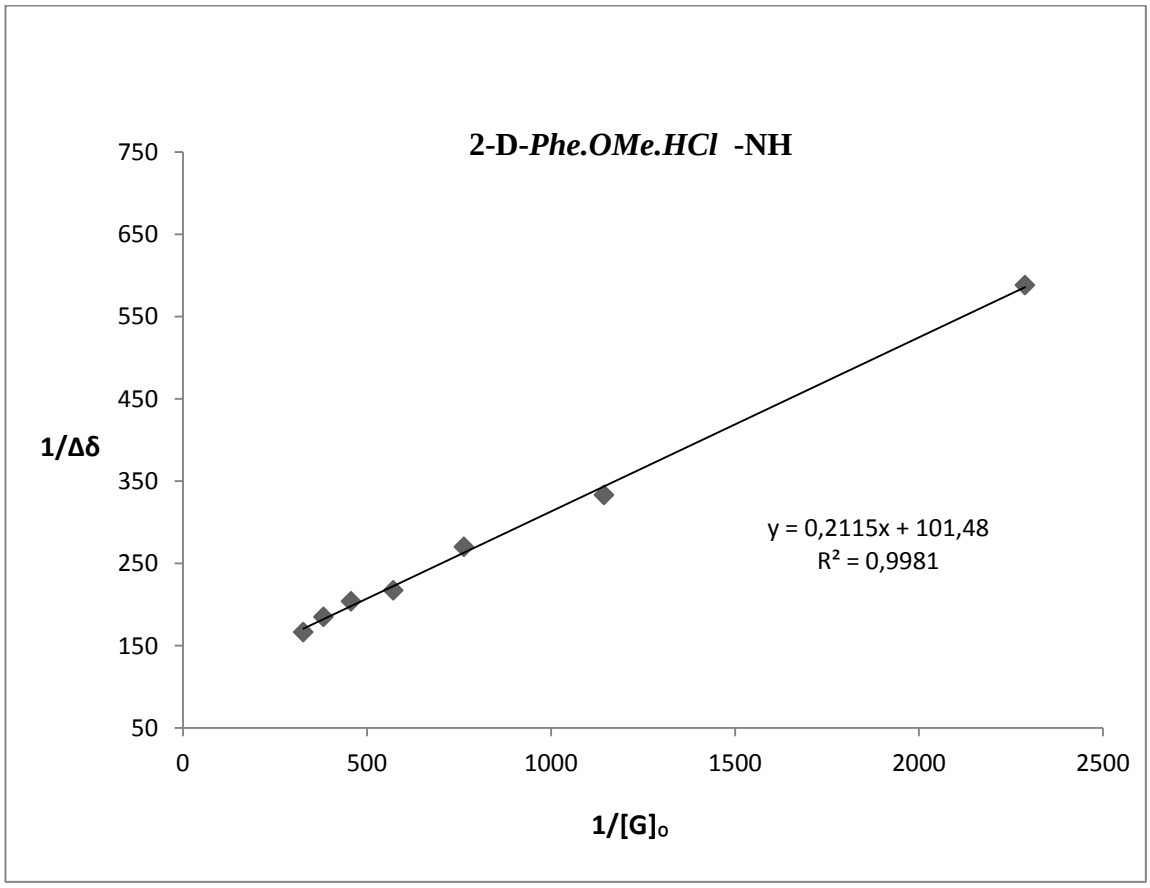


Kayma 1/Δδ = 212.43, K_a = 438.452, Eğim = 0.4845, ΔG^0 = -15.085

Şekil ek 5.6. β-hidroksi amit **2** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 5.7. β-hidroksi amit **2** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
2-D- *Phe.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		8,6171	0,0007		1428,5714
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	8,6178	0,0017	2288,3295	588,23529
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	8,6188	0,003	1144,1648	333,33333
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	8,6201	0,0037	763,3588	270,27027
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	8,6208	0,0046	571,4286	217,391304
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	8,6217	0,0049	456,6210	204,08163
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	8,622	0,0054	381,6794	185,18519
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	8,6225	0,006	326,7974	166,66667
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	8,6231			

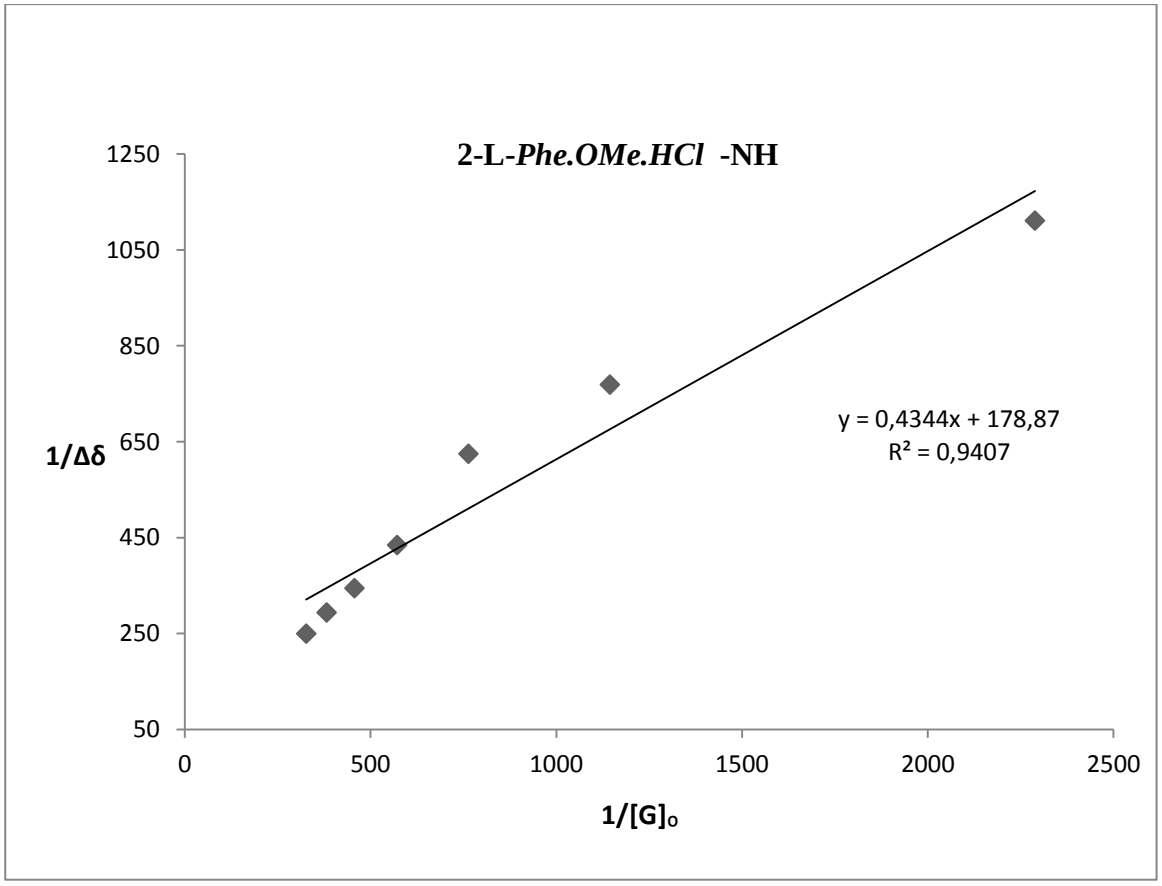


Kayma 1/Δδ = 101.48, K_a = 479.8109, Eğim = 0.2115, ΔG^0 = -15.309

Şekil ek .5.7. β-hidroksi amit **2** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 5.8. β-hidroksi amit **2** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
2-L- *Phe.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		8,6171	0,0004		2500
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	8,6175	0,0009	2288,3295	1111,1111
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	8,618	0,0013	1144,1648	769,23077
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	8,6184	0,0016	763,3588	625
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	8,6187	0,0023	571,4286	434,782609
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	8,6194	0,0029	456,6210	344,82759
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	8,62	0,0034	381,6794	294,11765
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	8,6205	0,004	326,7974	250
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	8,6211			



Kayma 1/Δδ = 178.87, K_a = 411.7634, Eğim = 0.4344, ΔG^0 = -14.93

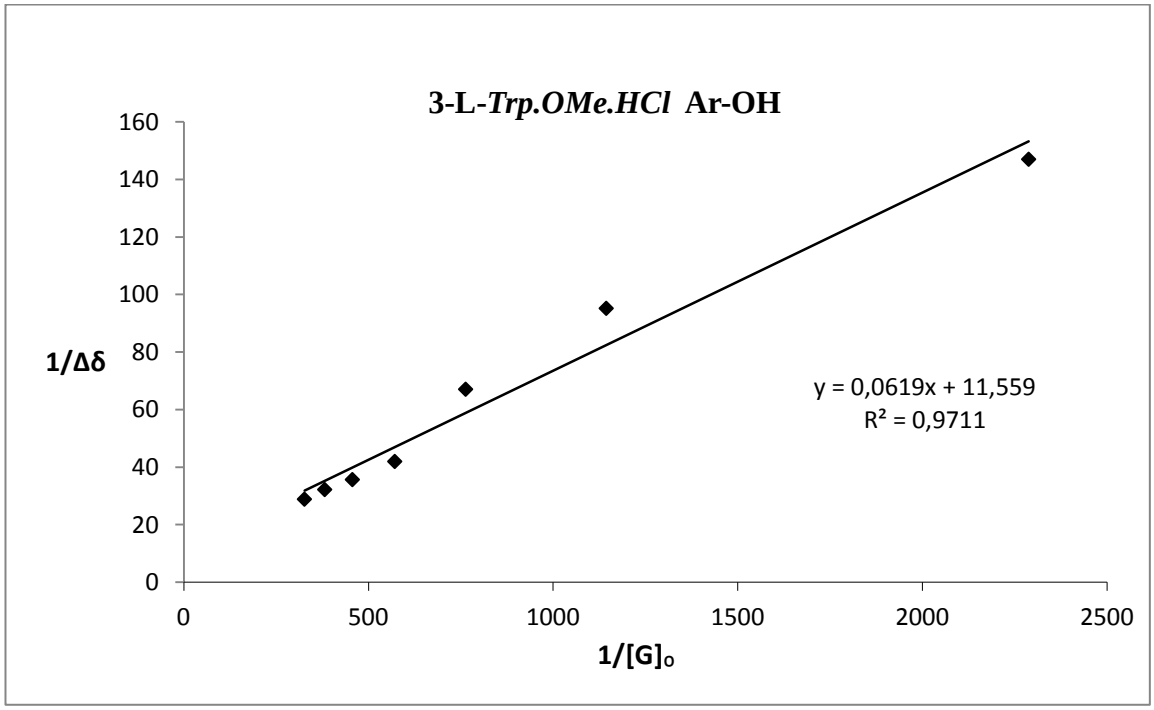
Şekil ek 5.8. β-hidroksi amit **2** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

EK-6

Bulgular ve tartışma bölümünde anlatılan β-hidroksi amit **3**'ün kayma değerleri ve titrasyon grafikleri aşağıda (Şekil. ek. 6.1-8 ve Çizelge ek. 6.1-8) verildi.

Çizelge ek 6.1. β-hidroksi amit **3** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
3-L *Trp.OMe.HCl* - -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,3596	0,002		500
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,3616	0,0068	2288,3295	147,05882
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,3664	0,0105	1144,1648	95,238095
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,3701	0,0149	763,3588	67,114094
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,3745	0,0238	571,4286	42,016807
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,3834	0,028	456,6210	35,714286
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,3876	0,031	381,6794	32,258065
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,3906	0,0346	326,7974	28,901734
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,3942			

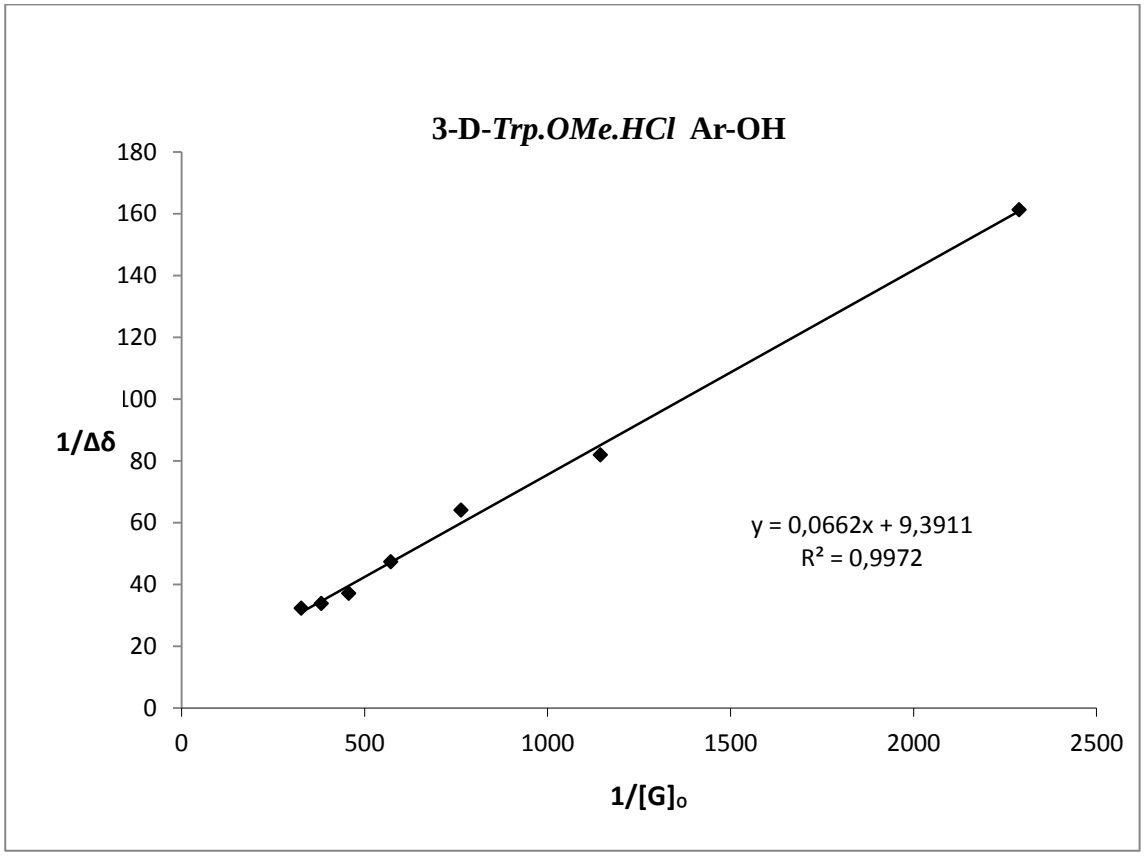


Kayma 1/Δδ = 11.559, K_a = 186.7367, Eğim = 0.0619, ΔG^0 = -12.969

Şekil ek 6.1. β-hidroksi amit **3** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 6.2. β-hidroksi amit **3** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
3-D- *Trp.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,3596	0,0036		277,77778
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,3632	0,0062	2288,3295	161,29032
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,3658	0,0122	1144,1648	81,967213
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,3718	0,0156	763,3588	64,102564
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,3752	0,0211	571,4286	47,393365
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,3807	0,0269	456,6210	37,174721
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,3865	0,0295	381,6794	33,898305
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,3891	0,0309	326,7974	32,36246
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,3905			

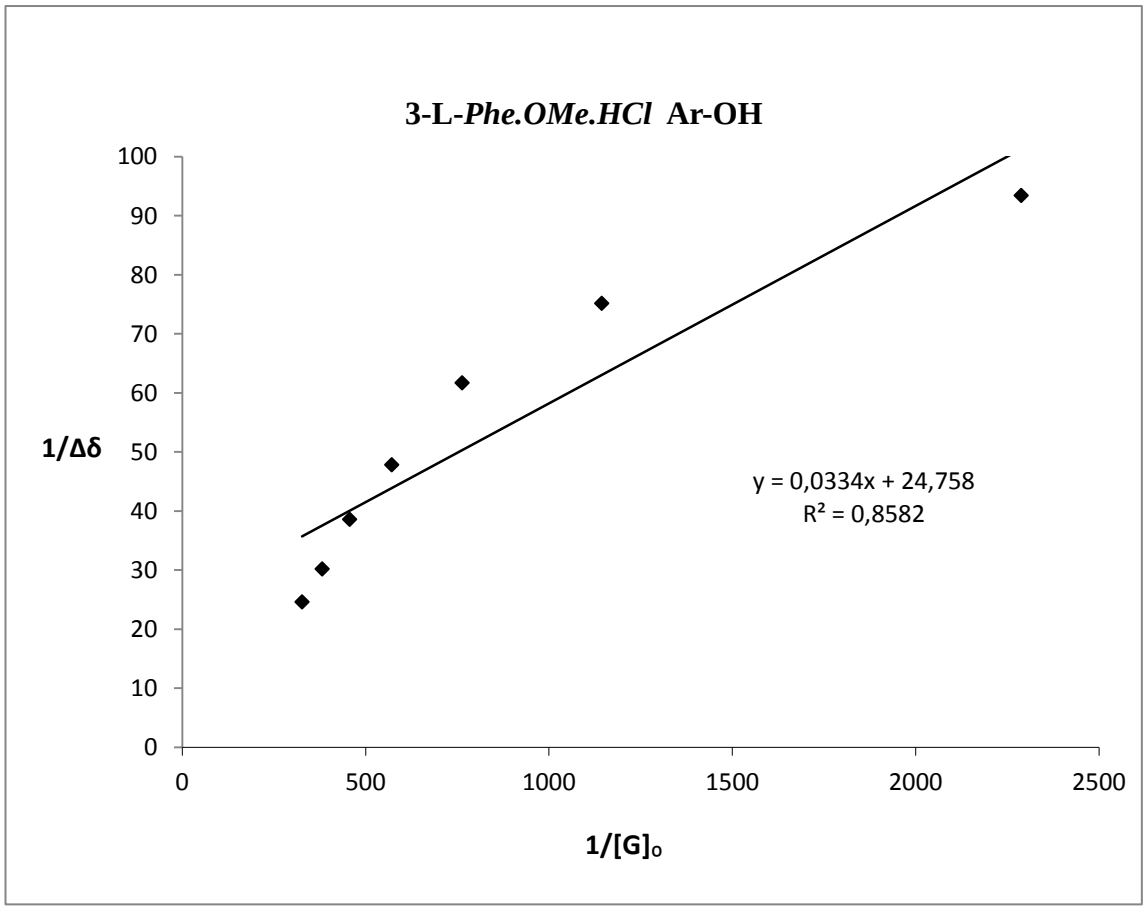


Kayma 1/Δδ = 9.3911, K_a = 141.8595, Eğim = 0.0662, ΔG^0 = -12.287

Şekil ek 6.2 β-hidroksi amit **3** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 6.3. β-hidroksi amit **3** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
3-L- *Phe.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,3596	0,0045		222,22222
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,3641	0,0107	2288,3295	93,457944
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,3703	0,0133	1144,1648	75,18797
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,3729	0,0162	763,3588	61,728395
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,3758	0,0209	571,4286	47,846890
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,3805	0,0259	456,6210	38,610039
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,3855	0,0331	381,6794	30,21148
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,3927	0,0406	326,7974	24,630542
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,4002			

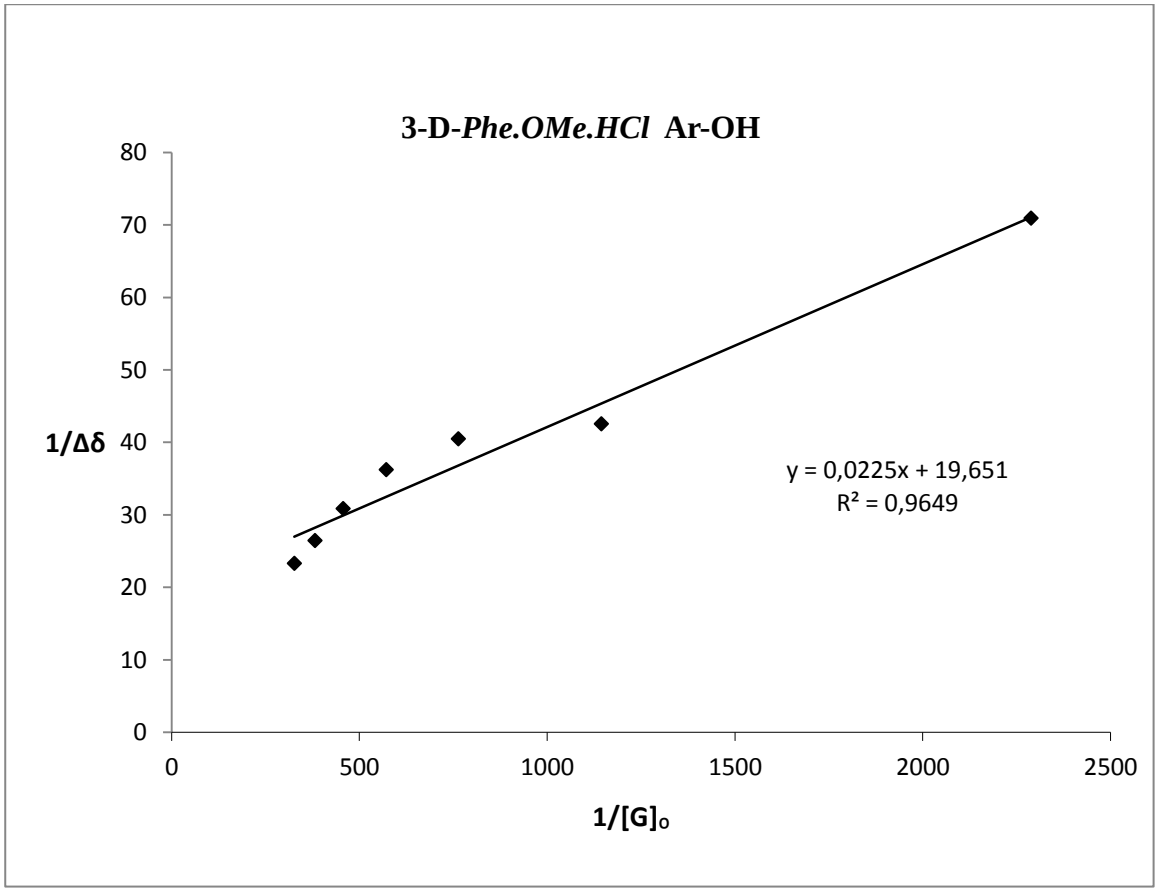


Kayma 1/Δδ = 24.758, K_a = 741.2575, Eğim = 0.0334, ΔG^0 = -16.388

Şekil ek 6.3. β-hidroksi amit **3** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 6.4. β-hidroksi amit **3** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
3-D- *Phe.OMe.HCl* -Ar-OH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (Ar–OH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		11,3596	0,0061		163,93443
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	11,3657	0,0141	2288,3295	70,921986
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	11,3737	0,0235	1144,1648	42,553191
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	11,3831	0,0247	763,3588	40,48583
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	11,3843	0,0276	571,4286	36,231884
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	11,3872	0,0324	456,6210	30,864198
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	11,392	0,0378	381,6794	26,455026
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	11,3974	0,0429	326,7974	23,310023
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	11,4025			

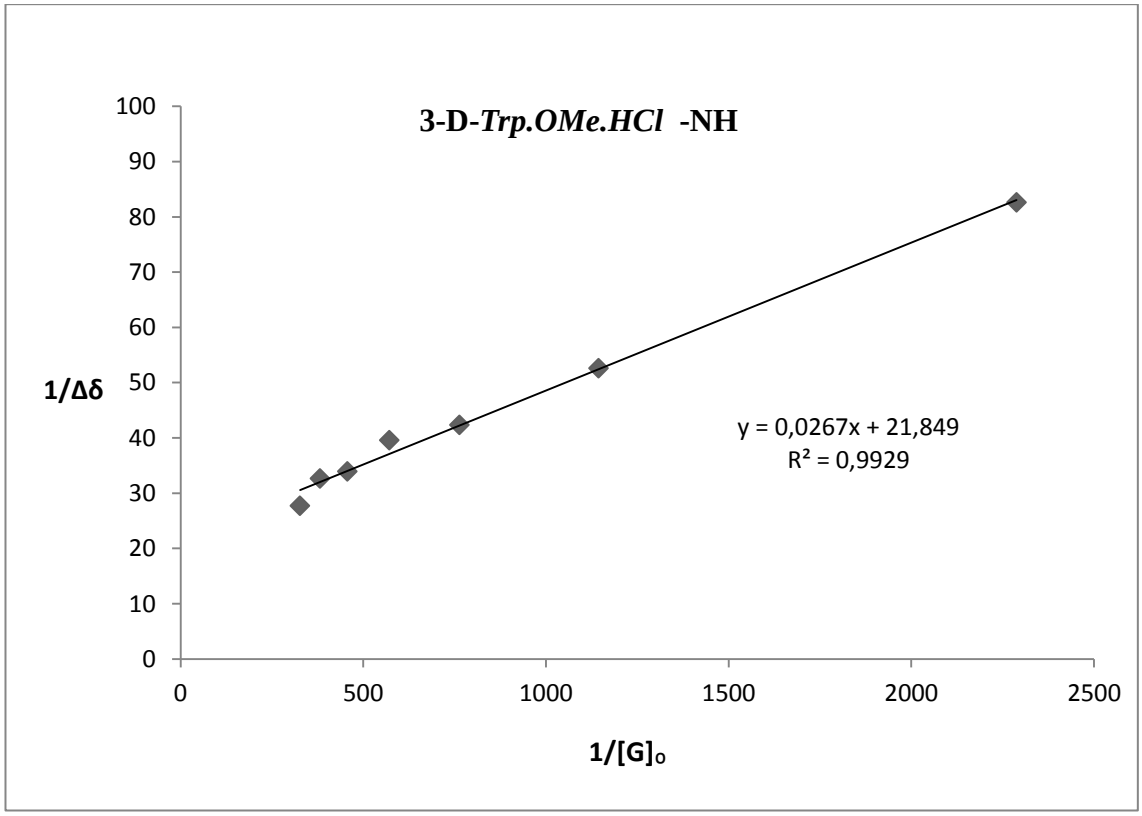


Kayma 1/Δδ = 19.651, K_a = 873.3778, Eğim = 0.0225, ΔG^0 = -16.794

Şekil ek 6.4. β-hidroksi amit **3** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, Ar-OH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 6.5. β-hidroksi amit **3** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
3-D- *Trp.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		9,4598	0,005		200
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	9,4648	0,0121	2288,3295	82,644628
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	9,4719	0,019	1144,1648	52,631579
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	9,4788	0,0236	763,3588	42,372881
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	9,4834	0,02525	571,4286	39,603960
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	9,48505	0,02945	456,6210	33,955857
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	9,48925	0,0306	381,6794	32,679739
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	9,4904	0,03605	326,7974	27,739251
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	9,49585			

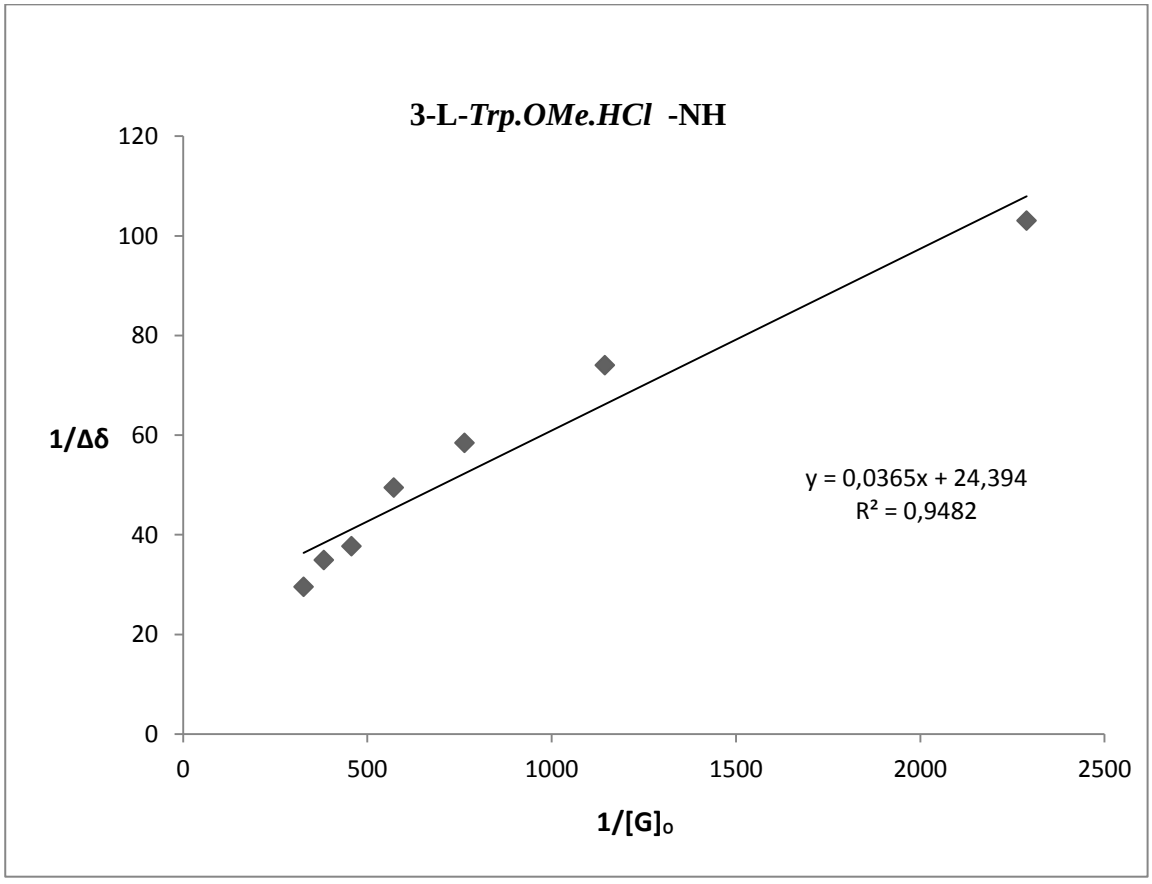


Kayma 1/Δδ = 21.849, K_a = 818.3146, Eğim = 0.0267, ΔG^0 = -16.633

Şekil ek 6.5. β-hidroksi amit **3** ile D-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 6.6. β-hidroksi amit **3** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
3-L- *Trp.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		9,4598	0,0049		204,08163
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	9,4647	0,0097	2288,3295	103,09278
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	9,4695	0,0135	1144,1648	74,074074
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	9,4733	0,0171	763,3588	58,479532
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	9,4769	0,0202	571,4286	49,504950
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	9,4800	0,0265	456,6210	37,735849
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	9,4863	0,0286	381,6794	34,965035
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	9,4884	0,0338	326,7974	29,585799
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	9,4936			

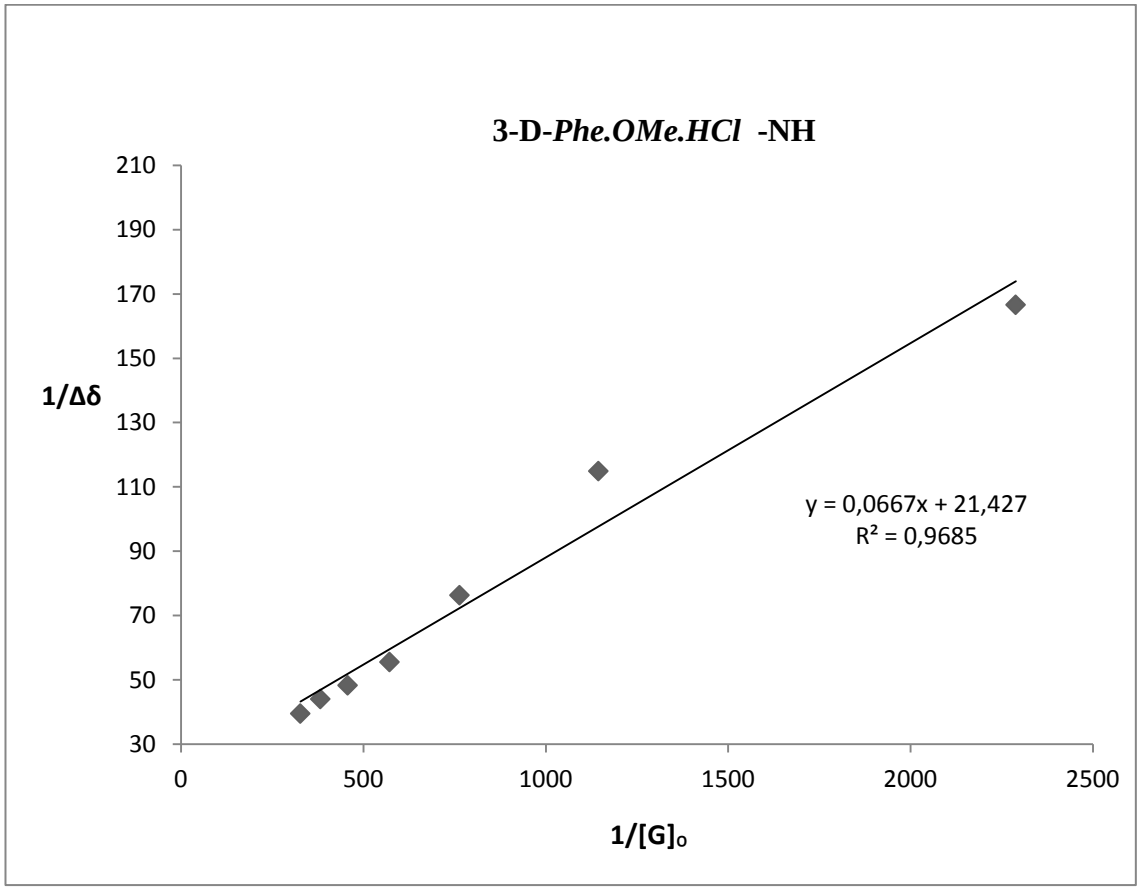


Kayma $1/\Delta\delta = 24.394$, $K_a = 668.3288$, Eğim = 0.0365, $\Delta G^0 = -16.131$

Şekil ek 6.6. β-hidroksi amit **3** ile L-*Trp.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için $1/\Delta\delta$'a karşı $1/[G]_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 6.7. β-hidroksi amit **3** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
3-D-*Phe.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		9,4598	0,0023		434,78261
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	9,4621	0,006	2288,3295	166,66667
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	9,4658	0,0087	1144,1648	114,94253
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	9,4685	0,0131	763,3588	76,335878
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	9,4729	0,018	571,4286	55,555556
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	9,4778	0,0207	456,6210	48,309179
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	9,4805	0,0227	381,6794	44,052863
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	9,4825	0,0253	326,7974	39,525692
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	9,4851			

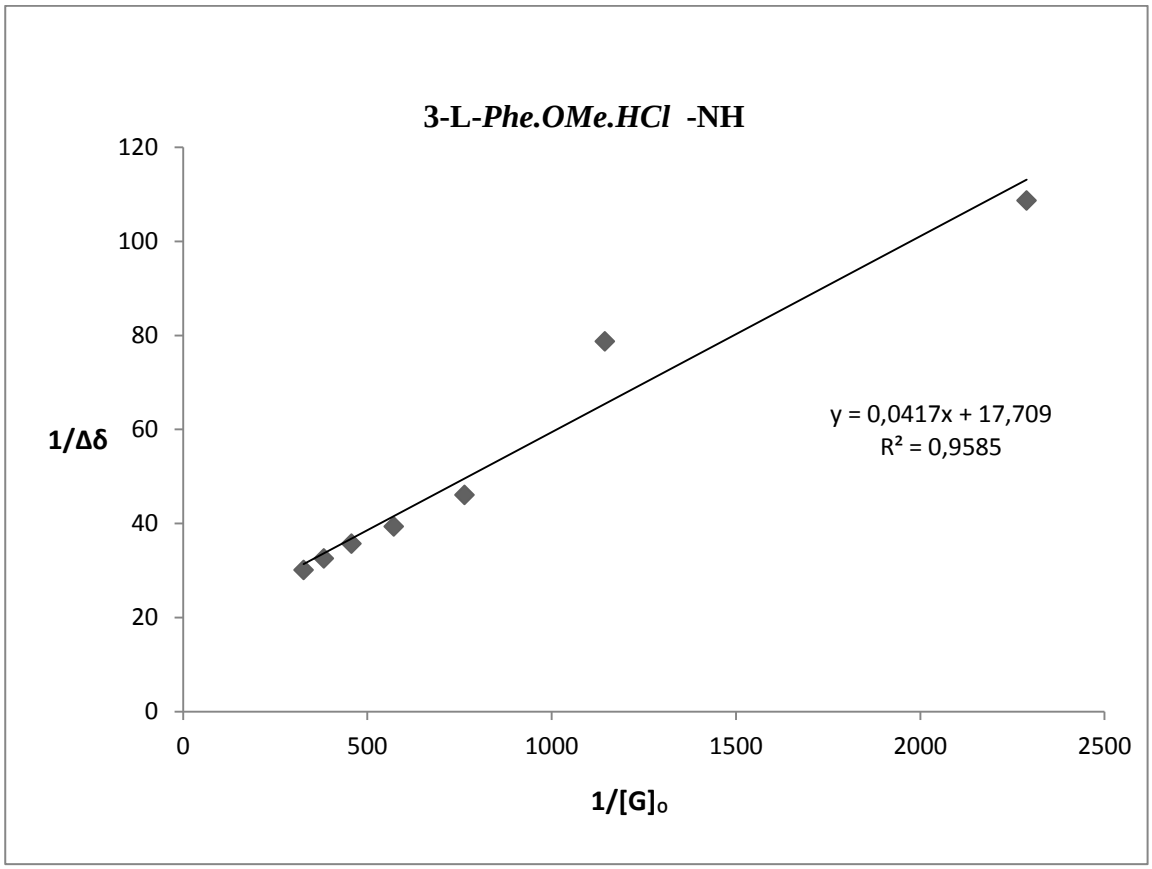


Kayma 1/Δδ = 21.427, K_a = 321.2444, Eğim = 0.0667, ΔG^0 = -14.314

Şekil ek 6.7. β-hidroksi amit **3** ile D-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

Çizelge ek 6.8. β-hidroksi amit **3** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için ^{1}H-NMR titrasyon deney verileri

[H]st=0,0175 M, [G]st=0,00437 M, **DMSO-d_6** içerisinde										
3-L- *Phe.OMe.HCl* -NH	**V[H] (µL)**	**V[G] (µL)**	**Solvent (µL)**	**Vtop. (µL)**	**[H]**	**[Go]**	**δ (–NH)**	**Δδ**	**1/[Go]**	**1/Δδ**
	50	0	450	500	1,75E-03		9,4598	0,0036		277,77778
	50	50	400	500	1,75E-03	4,37E-04	9,4634	0,0092	2288,3295	108,69565
	50	100	350	500	1,75E-03	8,74E-04	9,4690	0,0127	1144,1648	78,740157
	50	150	300	500	1,75E-03	1,31E-03	9,4725	0,0217	763,3588	46,082949
	50	200	250	500	1,75E-03	1,75E-03	9,4815	0,0254	571,4286	39,370079
	50	250	200	500	1,75E-03	2,19E-03	9,4852	0,028	456,6210	35,714286
	50	300	150	500	1,75E-03	2,62E-03	9,4878	0,0307	381,6794	32,57329
	50	350	100	500	1,75E-03	3,06E-03	9,4905	0,0332	326,7974	30,120482
	50	450	0	500	1,75E-03	3,93E-03	9,4930			



Kayma 1/Δδ = 17.709, K_a = 424.6763, Eğim = 0.0417, ΔG^0 = -15.006

Şekil ek 6.8. β-hidroksi amit **3** ile L-*Phe.OMe.HCl* amin tuzunun, -NH piki için 1/Δδ'a karşı 1/[G]$_o$ ^{1}H-NMR titrasyon grafiği

EK-7

Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi NMR Laboratuvarında kullanılan AVANCE BRUKER 400 MHz ^{1}H-NMR spektrometresi aşağıda verildi. (Şekil. ek. 7).

Frekans: 400 MHz. Manyetik Alan Şiddeti: 9.4 Tesla



Şekil ek 7. AVANCE BRUKER 400 MHz ^{1}H-NMR spektrometresi

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	:Mehmet GÜVEN
Doğum Yeri	:Diyarbakır
Doğum Tarihi	:02.04.1975
Medeni Hali	:Evli
Yabancı Dili	:İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise	:Fatih Lisesi (Diyarbakır)-1995
Lisans	:Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü (1997-2001)
Yüksek Lisans	:Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik A.B.D. -(2006-2008)

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI İNTİHAL RAPORU FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
ADI VE SOYADI	Mehmet GÜVEN
ÖĞRENCİ NO	11802509
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2016-2017
YARIYIL	☐ Güz ☒ Bahar
ANABİLİM DALI	
PROGRAM	DOKTORA
TEZ KONUSU	HİDROKSİ AMİT TÜREVLERİNİN DİNAMİK VE BAZI AMİN TUZLARI İLE KOMPLEKSLEŞMESİNİN 400 MHz ^{1}H-NMR İLE İNCELENMESİ
İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ	
RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	139
BENZERLİK ORANI	% 15
RAPORLAMA TARİHİ	27 / 04 / 2017

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 139 sayfalık kısmına ilişkin, 27 / 04 / 2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15 'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

☐ Kabul/Onay sayfaları hariç,
☒ Kaynakça hariç
☒ Alıntılar hariç/dâhil
☐ Diğer

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu Uygulama Esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Mehmet GÜVEN

04 / 05 / 2017
Doç. Dr. M. Zafer KÖYLÜ
Tez Danışmanı

04 / 05 / 2017
Prof. Dr. Hatice Budak GÜMGÜM
Anabilim Dalı Başkanı V.