

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ESTERAZ MODELİ OLARAK YENİ BİR KİRAL
MİSELİN DİZAYNI**

Nevin ARSLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

TEMMUZ - 2006

T.C
DİCLE UNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DIYARBAKIR

Nevin ARSLAN tarafından yapılan "Esteraz Modeli Olarak Yeni Bir Kiral Miselin Dizaynı" konulu bu çalışma, jürimiz tarafından KİMYA Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir

Jüri Üyesinin

<u>Ünvanı</u>	<u>Adı Soyadı</u>
Başkan: Prof. Dr.	Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU <i>N. Pirinçcioğlu</i>
Üye : Doç. Dr.	Nadir DEMİREL <i>Nadir Demirel</i>
Üye : Yrd. Doç. Dr	Fikret UYAR <i>Fikret Uyar</i>

Tez Savunma Sınavı Tarihi 14/07/2006

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

14.08.2006

N. Pirinçcioğlu
Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

ENSTİTÜ MÜDÜRÜ



TEŐEKKÜR

Bu alıőma, Sayın Hocam Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU danışmanlığında yapılmıőtır. Çalışma esnasındaki olumlu yönlendirmelerinden, vermiő oldukları her türlü destekten, bilgi ve deneyimlerini paylaőtıklarından ötürü kendilerine Őukran ve saygılarımı sunarım.

Çalışma esnasında yakın desteğini gördüğüm ve ayrıca NMR spektrumlarının alınmasındaki emeklerinden ötürü Arő.Gör. Őafak zhan Kocakaya'ya ve Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı çalıőanlarına teőekkürlerimi sunarım.

Bu çalıőmanın tamamlanabilmesi için gerekli olan NMR cihazını niversitemize kazandırdıkları için DAPK, Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanlığı ve emeği geçen herkese teőekkür ederim. Ayrıca DAPK-05-FF-30 nolu projeye vermiő oldukları maddi destek nedeniyle DAPK'ye teőekkür ederim.

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi büyük katkıları olan aileme saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
1.1. Geçiş Hali Teorisi	1
1.1.1. Genel Asit-Baz Katalizi.....	2
1.1.2. Elektrostatik Kataliz.....	4
1.1.3. Kovalent Kataliz.....	4
1.1.4. Komşu Grup Etkisi.....	5
1.2. Kovalent Olmayan Bağlama ve Tanıma İşlemleri Moddeleri.....	5
1.2.1. Elektrostatik Etkileşim.....	6
1.2.2. Hidrojen Bağı	6
1.2.3. Hidrofobik Etkileşim.....	7
1.3. Host Tarafından Katalizlenen Reaksiyonların Kinetiği.....	8
1.4. Supramoleküllerin Enzim Modeli Olarak Katalizi.....	9
1.4.1. Enzim Modelleri Olarak Miseller.....	9
2.DENEYSSEL KISIM	11
2.1. Giriş.....	11
2.2. Materyal.....	11
2.3. Sentez.....	11
2.3.1. 2-Dimetilamino-1-bütanol eldesi.....	11
2.3.2. Dodesil (1-hidroksimetil-propil) dimetil amonyum bromür eldesi.....	12
2.3.3. <i>p</i> -nitrofenil-(<i>R</i> veya <i>S</i>)-3-fenilbutanoat eldesi.....	12
2.4. Metot.....	13
3.SONUÇLAR	14
4.TARTIŞMA	15
5. TABLOLAR VE ŞEKİLLER	17
5.1.Tablolar.....	17
5.2. Şekiller.....	20
KAYNAKLAR	23
ÖZGEÇMİŞ	27

AMAÇ

Bu çalışmada kiral bir miselin, Dodesil (1-hidroksimetil propil) dimetil amonyum bromür, dizaynı ve bunun kiral esterlerin hidrolizindeki stereoseçici katalitik etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

ÖZET

Enzim katalizi, kovalent olmayan etkileşimler, host katalizli reaksiyonların kinetiği ve supramoleküler kompleks oluşumlu kataliz reaksiyonları tartışıldı.

(*R*)-2-amino-1-bütanolden çıkarak kiral bir misel olan Dodesil (1-hidroksimetil-propil) dimetil amonyum bromür sentezlendi. Bu misellin, hazırlanan enantiyomerce saf (*R*) ve (*S*) *p*-nitrofenil-3-fenilbütanoatın hidrolizinde katalitik etkisi incelendi. Miselin *S* enantiyomerini *R*'den daha iyi katalizlediği ve bunun %30 ee'ye takabül edildiği görüldü.

ABSTRACT

The concept of enzyme catalysis, non-covalent interactions, host-mediated reactions and catalysis by supramolecular systems are briefly discussed.

A chiral micelle starting from (*R*)-2-amino-1-butanol was prepared and its catalytic effect on the alkaline hydrolysis of enantiomerically pure *p*-nitrophenyl esters of (*R*)- and (*S*)-3-phenyl butanoic acid was tested. It was found that micelle selectively catalysis the hydrolysis of *R*-ester compared to that of *S*-ester with a % 30 ee.

1.Giriş

Enzimler, üç boyutlu yapıda iyi organize olabilen bir veya daha fazla polipeptit zincirinden oluşan ve katalitik olarak aktif olan proteinlerdir. Bazı enzimler, kovalent veya kovalent olmayan bağlarla bağlı metal iyonları gibi kofaktör olarak bilinen peptit olmayan bileşenler içerirler. Bütün canlı organizmalardaki biyokimyasal reaksiyonlar, sahip oldukları enzimler tarafından katalizlenirler. Bir tek hücrede çok sayıda enzim bulunur. Enzimler reaksiyon hızını katalizlenmemiş reaksiyonlardan 10^8 - 10^{12} kat daha fazla artırır ve ayrıca yüksek substrat seçiciliği, streoseçicilik ve yerseçiciliği gösterirler. Enzim katalizi için gerekli olan optimum şartlar 20 - 37°C sıcaklık ve 6 - 8 pH aralığıdır. Enzimatik reaksiyonlar ile ilgili araştırmalar enzim aktivitesinin ilk kez keşfedildiği ondokuzuncu yüzyılın başlangıcına dayanır.¹ O günden bugüne dek pek çok bilim insanı enzimin katalitik etkisini açıklamaya çalıştı ve pek çok hipotez ileri sürüldü. İlk kez 1894 'te Emil Fischer tarafından enzimin substrata özel bir yerden bağlandığını ve aralarında anahtar-kilit ilişkisi olduğu ileri sürüldü. X-ray kristallografisinin geliştirilmesiyle sadece küçük organik moleküllerin değil proteinlerin yapılarını aydınlatan çalışmalar da yapıldı. Sonuç olarak kristallografi enzim katalizli reaksiyonların etkileşimlerinin ve mekanizmalarının açıklanmasına yol açtı. Enzim ile kimyanın etkileşimi son yıllarda enzim mimetiklerini veya modellerinin çalışılmasına yol açtı. Geliştirilen modeller katalitik etki ve iyi bağlanma modlarına sahip olmalarına rağmen, enzimlerin gösterdikleri etkinliği ve seçiciliği göstermeleri için daha fazla çaba göstermelidir.

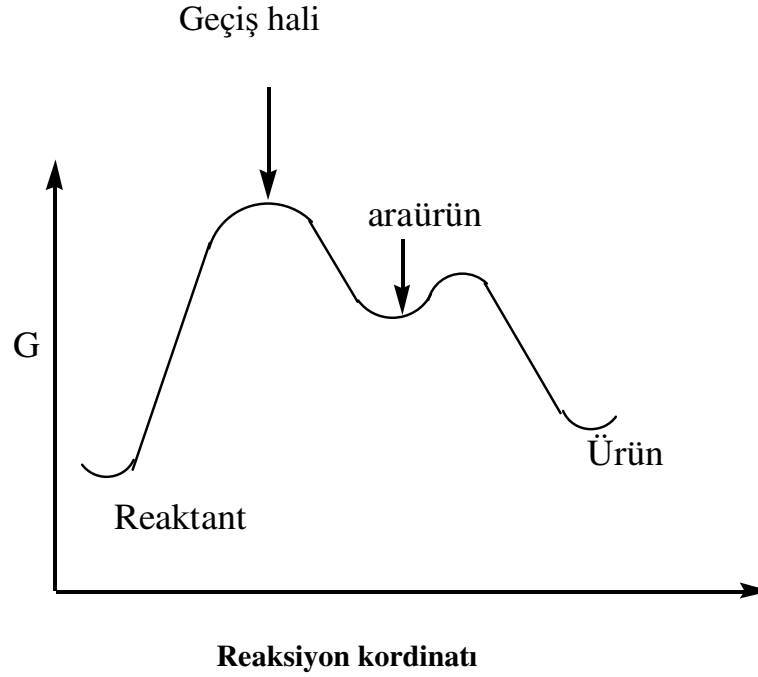
1.1. Geçiş hali teorisi

Kimyasal kinetik için hesaplanan en karmaşık yaklaşımlardan biri geçiş hali teorisidir. Bu teori yapının etkinlikle olan ilişkisini analiz etmek için kullanılır. Ayrıca bu teori temel halden kararsız bir geçiş halinin ürün haline dönüşümü boyunca ilerleyen reaktantların durumunu inceler. Şekil1.1 enerji profilindeki oyuklar reaktant, ara ürün ve ürün halini temsil eder. Bütün kimyasal reaksiyonların bir geçiş hali üzerinden yürüdüğüne inanılır. Fakat bütün reaksiyonlar araürüne sahip değildir. Ara halde bağlar tamamı ile oluşmasına rağmen geçiş halinde bağ oluşması ve kırılması başarıyla

gerçekleşmez. Serbest aktifleşme enerjisinin büyüklüğü ve bir reaksiyon hızı arasındaki denkem 1.1 ile tanımlanabilir.

$$k=(kT/h)\exp(-\Delta G^\ddagger/RT) \quad (1.1)$$

Burada k Boltzman sabitini ve h ise Planck sabitini temsil eder.

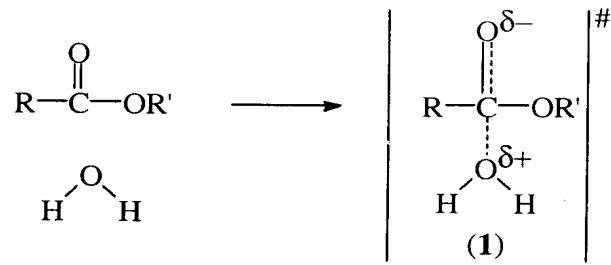


Şekil1.1: Bir reaksiyon için enerji profili

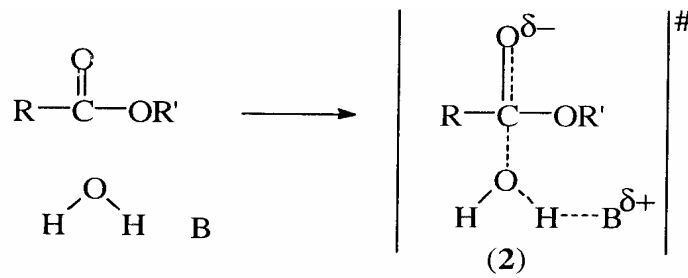
Çoğu reaksiyonun geçiş hali yüksek bir aktivasyon enerjisini ve yük gelişimini gerektirir. Bu yükleri kararlı hale getiren herhangi bir işlem aktivasyon enerjisini azaltır ve bu nedenle reaksiyon hızını artırır. Aktivasyon enerjisini değiştiren işlemler; genel asit-baz, elektrostatik, nükleofilik, kovalent ve moleküli kataliz olarak sınıflandırılabilir.

1.1.1. Genel asit- baz katalizi

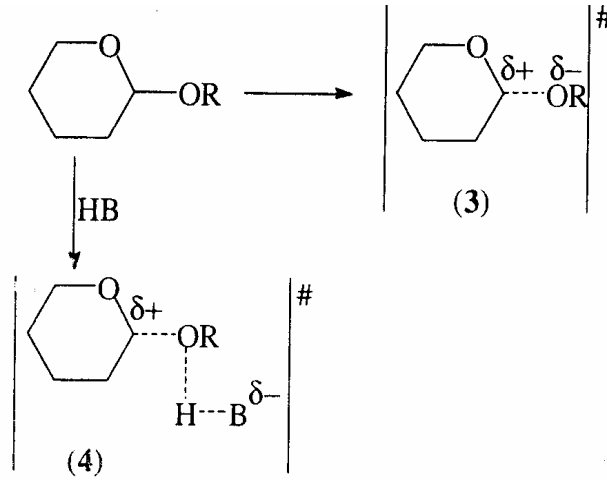
Bir esterın katalizlenmemiş hidrolizinin geçiş halinde (1) iki yükün oluşmasıyla gerçekleşir. Bu geçiş halinde saldırın oksijen üzerinde pozitif bir yük gelişirken, karbonil oksijeni üzerinde negatif yük gelişir.



Bir baza bir proton transfer edilerek geçiş hali (1) kararlı hale getirilebilir (2) . Bu işlem genel bir baz katalizi olarak bilinir.



Genel asit katalizine; ayrılan oksijen üzerinde negatif bir yükün geliştiği bir geçiş haline sahip bir asetalin hidrolizi örnek verilebilir (3).



BH gelişen negatif yükü nötralleştirerek reaksiyonu katalizler. Genel asit-baz katalizli reaksiyonlarda hız bağıntısı asit [BH] veya bazın [B] konsantrasyonuna bağılıken, spesifik asit-baz katalizli reaksiyonlardaki hız bağıntısı yalnızca OH^- veya H_3O^+ içerir.

1.1.2. Elektrostatik kataliz

Elektrostatik etkileşim dielektrik sabitine (D) sahip bir ortamda r mesafesiyle ayrılan e_1 ve e_2 yükleri arasındaki enerji (E) etkileşimine dayanır.

$$E = e_1 e_2 / Dr \quad (1.2)$$

İki yükün etkileşim enerjisi (E) ortama bağlıdır. Örneğin, bu etkileşimler yükü nötralle ederek etkileşimi azaltan su gibi polar çözücülerde zayıftır. Bu tip etkileşimler sudan daha iyi bir etkileşim ortamı sağlayan hidrofobik mikroçevreden dolayı enzimatik katalizlerde çok önemli rol oynar. Elektrostatik etkileşimler ayrıca negatif yüklü geçiş halini metal katyonlarıyla kararlı hale getiren metalloenzim katalizli reaksiyonlarda da yaygındır.

1.1.3. Kovalent kataliz

Nükleofilik ve elektrofilik olmak üzere iki tip kataliz vardır. Proteolitik enzimlerle proteinlerin kesilmesi nükleofilik katalize bir örnektir. Bu reaksiyonlarda daha az reaktif amit bağları serin veya sisteinin nükleofilik saldırısıyla çok daha reaktif olan ester veya

tiyoester bağlarına dönüşür. Elektrofilik kovalent kataliz substratı aktifleştirmek için bir schiff bazı içerebilir.²

1.1.4. Komşu grup etkisi

Enzim katalizli reaksiyonların verimliliği enzim substrat kompleksinin yapısına bağlıdır. Molekülüçi bir işlem içindeki herhangi bir etkileşim 1.3 bağıntısında belirtildiği gibi entropiden dolayı daha az enerji gerektirir. Bu moleküllerarası etkileşim ile karşılaştırıldığında 55-59 kJ/mol kadar bir enerji farkına tekabül eder. Dolayısıyla bu da ortalama hızın 10^9 kat artmasına karşılık gelir³. Molekülüçi hız sabitinin (birinci mertebe) moleküllerarası hız sabitine oranı *etkili molarite* olarak tanımlanır.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (1.3)$$

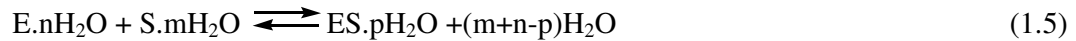
1.1 denkleminde

$$k = (kT/h) \exp(-\Delta G^\ddagger/RT) \exp(\Delta S^\ddagger/R) \quad (1.4)$$

elde edilir.

1.2. Kovalent olmayan bağlanma ve tanıma işlemleri modelleri

DNA-protein, protein-protein, enzim-substrat gibi pek çok biyolojik sistem kovalent olmayan bağlanma ile oluşur. Bu bağlanma işlemleri hidrojen bağı, Coulombik, van der Waals, yük transferi ve hidrofobik etkileşimleri içerirler. Yukarıda da anlatıldığı gibi enzim katalizli reaksiyonlar serbest aktifleşme enerjisini düşürür, ve ayrıca temel ve geçiş halinde enzim ve substrat arasında bir tanıma işlemi sağlar bu da seçiciliğe yol açar. Bağlanma etkileşimi ortamdaki iki molekülün yarışmalı etkileşiminden daha güçlüdür.

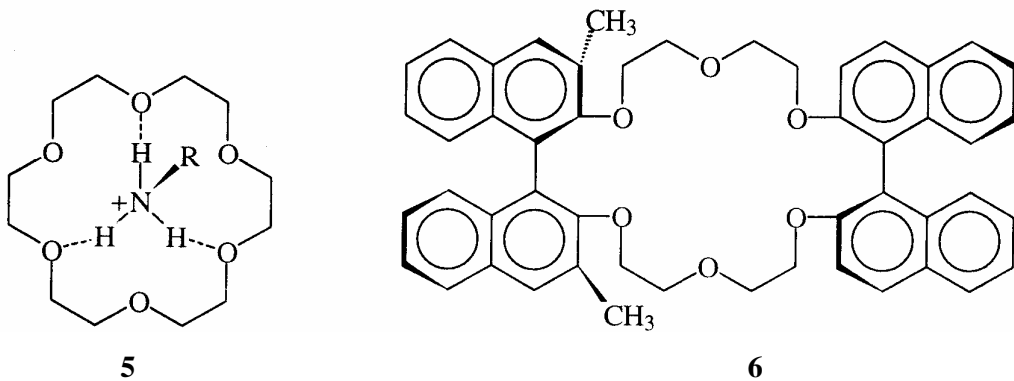


1.2.1. Elektrostatik Etkileşim

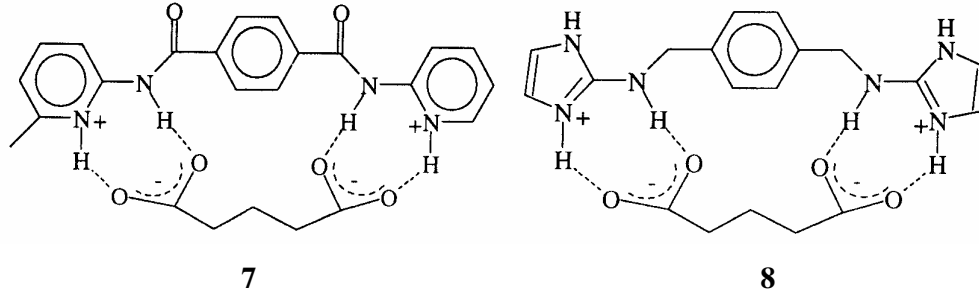
İki yüklü türün etkileşiminden meydana gelen enerji denklem 1.2’de belirtilmiştir ve bu enerji ortama bağlıdır. Enzimatik reaksiyonlarda bu etkileşimin kantitatif katkısını hesaplamak zordur. Çünkü enzimler homojen sistemler değildirler ve tek bir fazda bulunmazlar. Onlar oldukça çeşitli polarlıktaki mikro çevrelere sahiptirler. Yüzey çevreleri çok polar olabilir ve hidrokarbon zincir bölgesi de oldukça hidrofobiktir. Elektrostatik etkileşimde enzim ve substrat arasındaki kompleksleşmenin gerçekleştiği yer hidrofobik bir ortam ve çözücü moleküllerini de içeren hidrofilik bir kataliz yerine sahip olabilirler.

1.2.2. Hidrojen Bağı

Hidrojen bağı bir yüke sahip kovalent bağlı hidrojen atomu ile, diğer bir atom üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çifti arasındaki zayıf elektrostatik etkileşim olarak tanımlanabilir. Hidrojen bağları hidrojenin F, O, N ve gibi elektronegatiflikleri yüksek atomlara bağlı olduğu zaman oluşabilir. Crown eterler hidrojen bağları ile amin tuzları ve amino asitlerle çok kararlı kompleksler (5) oluştururlar.⁴ Crown eter (6) $CDCl_3$ - D_2O karışımında organik fazda amino asit tuzlarının D-enantiyomeriyle enantioseçici kompleks oluşturur.⁵



Hidrojen bağlarının moleküler tanımındaki önemine ise Hamilton ve arkadaşları tarafından önerilen iki model (7 ve 8) gösterilebilir.^{6,7}



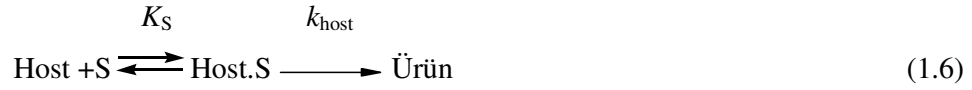
Model 7'de CDCl_3 'teki birleşme sabiti $6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ iken %5'lik THF ilave edildiğinde bu 640 M^{-1} 'e düşer ve DMSO' da bağlanma gözlenmez. Model 8'in %5'lik THF-DMSO' de birleşme sabiti $5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ iken buna %25'lik D_2O ilave edildiğinde bu 480 M^{-1} 'e düşer.

1.2.3. Hidrofobik Etkileşim

Bir hidrofobik etkileşim bir molekülün sulu fazdan organik faza yönelimi olarak tanımlanır. Hidrofobik etkileşimin oluşumunu tercih eden iki etken vardır, pozitif entropi ve negatif entalpidir. Enzim substrat kompleksinde entropide bir artış beklenir. Çünkü substratı çevreleyen ve enzimin aktif merkezinde bulunan ve iyi organize olmuş su molekülleri bağlanmayla bulk çözücüye geçer ve dolayısıyla entropi artar. Enzimin aktif merkezinde bulunan ve çıplak dipollere sahip grupların kompleksleşme ile substratın gruplarıyla etkileşmesi sonucu entalpide negatif bir artış gözlenir. Entropideki artma ve entalpideki azalma kompleksleşme ile sisteme enerji kazandırır ve bu enerji iki molekülü bir araya getirmek için gerekli olan enerji için harcanır.

1.3. Host Tarafından Etkilenen Reaksiyonların Kinetiği

Bir guest (substrat) bir host ile tersinir bir kompleks oluşturursa 1.6 denklemini yazılabilir.



Host olmadığı durumda substrat reaktivitesi 1.8 eşitliğiyle verilir.

$$\text{hız} = k_{\text{un}}[\text{S}] \quad (1.8)$$

k_{un} ve k_{host} sırasıyla hostun bulunmadığı ve bulunduğu reaksiyonlar için birinci mertebe hız sabitidir ve K_S denge sabiti (veya ayrışma sabitidir). Eğer host substrat ile moleküler bir kompleks oluşturursa hız 1.9 denklemiyle ifade edilir.

$$\text{hız} = k_{\text{un}}[\text{S}] + k_{\text{cat}}[\text{Host.S}] \quad (1.9)$$

Substrat ve host arasındaki denge sabiti 1.10 denklemiyle verilebilir.

$$K_S = [\text{S}][\text{Host}]/[\text{Host.S}] \quad (1.10)$$

[S] ve [Host] substrat ve host konsantrasyonudur. Hostun toplam konsantrasyonu, $[\text{Host}]_o = [\text{Host}]_{\text{free}} + [\text{Host.S}]$ daha sonra 1.9 eşitliği 1.11 eşitliğini vermek üzere yeniden düzenlenebilir.

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{un}}[K_S] + k_{\text{cat}}[\text{Host}]_o / K_S + [\text{Host}]_o \quad (1.11)$$

$k_{\text{host}} > k_{\text{un}}$ ise host molekülü bir hız artışına sebep olacak ve host konsantrasyonuna karşı k_{obs} için elde edilen grafik Michaelis-Menten bağıntısının benzeri olacak. Eğer $k_{\text{host}} < k_{\text{un}}$ ise hız host tarafından inhibe edilecek. Hostun bulunduğu ortamdaki reaksiyonlarda limit hız $k_{\text{lim}} = k_{\text{cat}}[\text{Host.S}]$ eşittir. $[\text{Host}] \gg [\text{S}]$ ise bütün hostun substrata bağlandığını belirtir.

1.4. Supramoleküllerin enzim modeli olarak katalizi

Son yıllarda enzim gibi davranışlar sergileyen sentetik katalizörlerin araştırmaları yapıldı. Bunlar arasında yaygınca polimerler,⁸⁻¹¹ peptitler,^{12,13} miseller,¹⁴⁻²³ crown eterler,²⁴⁻³¹ siklodextrinler,^{19,33-37} ve Calixarenler,³⁸⁻⁴⁴ enzimatik model olarak kullanıldı.

1.4.1. Enzim modelleri olarak miseller

Miseller, surfaktant moleküllerinin bir araya gelerek oluşturduğu kümelerdir. Bazen yüzey aktif maddeler veya deterjanlar olarak da adlandırılan miseller polar hidrofilik (lipofobik) ve apolar hidrofobik (lipofilik) kısımlar içeren amfilik maddelerdir. Temel olarak sulu çözeltilerde toplanarak oluşma yeteneğindeki surfaktantlar RX tipi molekülerdir. R, 8-18 arasında karbon içeren düz bir hidrokarbon zincirinden oluşan hidrofobik kısımdır. X, polar baş kısım; anyonik, katyonik, zwitteriyonik, iyonik-olmayan olmak üzere aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.⁴⁵

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3^-$	Anyonik
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	Katyonik
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{N}^+(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_m\text{OSO}_3^-$	Zwitterionic
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{H}$	İyonik-olmayan

Misellerin şekilleri genellikle küreseldir. Fakat yüksek deterjan konsantrasyonlarında çubuk, boru, laminar gibi şekilleri alabilir. Küçük koloidal parçacık veya misellerde apolar kısım polar çözücünden ayrı bir yere yönelirken, polar veya iyonik baş kısım misellin yüzeyinde (bulk çözücü) çözücü ile etkileşim halinde bulunur.⁴⁶

Misellin hız üzerindeki etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir.⁴⁷ Fendler ve Fendler kimyasal dönüşüm hızı üzerinde misellerin etkisini geniş bir şekilde çalıştı.⁴⁸ Ayrıca misellerin kimyasal etkinlik üzerindeki etkileri ve misellerin yapısının da etkisi ele alındı.

Misel çözeltilerinin katalitik özellikleri keşfedildikten sonra pek çok bilim insanı fonksiyonel surfaktantları sentezlemeye ve onları enzim modeli olarak kullanmaya

başladılar. Katalitik işlemlerde kullanılan miseller tiyol, oksim, hidroksil, imidazol gibi asit/baz ve nükleofik fonksiyonel gruplar içermekte olup bunlarla büyük hız artışları gözlemlendi. Bununla birlikte fonksiyonel grupların açılasyonu reaktif olmayan ara ürünler verir ve deaçilasyon basamağı genellikle yavaş olup, enzimlerde gözlenen turn-over işlemi gözlenmemektedir. Az olmamakla beraber stereoseçicilik gözlenen örneklerle de rastlanmaktadır.⁴⁹

Sulu fazdaki misellerin etkinliği ile ilgili çalışmalar miselle bağlı substratın boyutunun belirlenmesinde substrat hidrofobitesinin önemini gösterdi. Örneğin, çok hidrofilik bir substratın reaksiyonu, yeteri miktarda ilave edilen surfaktanttan etkilenmez. Fakat buna karşın aynı kimyasal özelliklere sahip hidrofobik substratlarda büyük etkiler gözlemlenmiştir.⁵⁰

Katyonik ve nötral miseller arasındaki reaksiyon hızı anyonik miseller tarafından hızlanırken, katyonik miseller tarafından inhibe olur. Buna karşın anyonik ve nötral miseller arasındaki reaksiyon hızı katyonik miseller tarafından hızlanırken, anyonik miseller tarafından inhibe olur. Bazı durumlarda iyonik olmayan reaktantlar ve iyonik olmayan miseller arasındaki reaksiyonlarda bir hız artışı gözlemlenir. Miseller ile iyonik reaktantlar arasındaki hız artışı ve azalması Koloumbik etkileşim olarak belirtilir. Fakat hız artmasına ve azalmasına neden olan kuvvetler ile nötral moleküller arasındaki reaksiyonlarda misellin yarattığı etkiyi tahmin etmek zordur.⁵⁰

Rina Shifman ve arkadaşları, nötral ve pozitif yüklü esterlerin hidrolizi üzerinde misellerin etkilerini incelediler, ve bunun için 5 tane dipollar ve 3 tane betain benzeri miselleri ile çalışıldı . Bu sekiz misel dokuz farklı ester ile karşılaştırıldı ; $C_{10}H_{21}N^+(CH_3)_2ZBr^-$, $Z = 3-(p\text{-nitro benzoiloksi)etil (CPNBA)}$, $Z = 3-(p\text{-nitrobenzoiloksi)propil (HCPNBA)}$, $Z = (2,4\text{-dinitrofeniloksikarbonil)propil (DNPDE}^+)$; $p\text{-nitrofenil asetat (PNPA)}$; $p\text{-nitrofenil hegzanat (PNPH)}$; $p\text{-nitrofenil dekanat (PNPD)}$; $2,4\text{-dinitrofenil asetat (DNPA)}$; $2,4\text{-dinitrofenil dekanat (DNPD)}$; ve desil $p\text{-nitrobenzoat(DPNBA)}$. Bu çalışma PNPA, PNPH ve PNPD'nin hızlarının misell varlığında azaldığı ve premisellerin konsantrasyonunun artmasıyla arttığını gösteren ikinci hız sabitine uyduğu bulunmuştur. Ayrıca betain benzeri misellerinin substratın hidrolizi üzerinde hız azaltıcı etkisi bulunmuştur. Bu etkinin zwitteriyonik misellin karboksilat anyonu ve reaksiyon bölgesinin durumuna bağlı olduğu bulunmuştur

2. DENEYSEL KISIM

2.1. GİRİŞ

Miseller, polar hidrofilik ve apolar hidrofobik gruplar içeren amfifiliklerin iyi organize olarak oluşturdukları kümelerdir. Bazen yüzey aktif maddeler, surfaktantlar ve deterjanlar olarak adlandırılırlar. Polar kısım çözücü ile etkileşim halindeyken apolar kısım çözücünden ayrı bir yere yönelir. Surfaktantların çözücüleri şeffaftır ve ışığı dağıtırlar.

Kiral misel sistemler genelde enantiyoseçici kinetik tanımlamalar için kullanılır, ve gerçekte çözücü ile misellin çok spesifik olarak etkileşim halinde olduğu bilinmektedir. İki enantiyomere sahip bir çözücü kiral bir misel ile çok farklı bir şekilde etkileşime girebilir. Ve bu da seçiciliğe neden olur.

Bu çalışmada kiral bir misellin (Dodesil (1-hidroksimetil propil) dimetil amonyum bromür) dizaynı ve bunun kiral esterlerin hidrolizindeki stereoseçici katalitik etkisi hedeflenmiştir.

2.2. Materyal

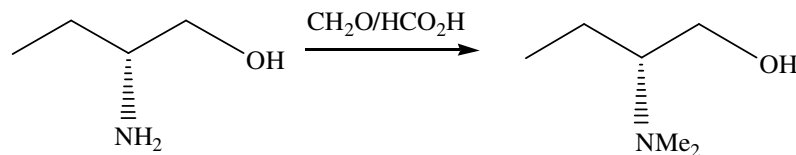
Çalışma esnasında kullanılan kimyasallar istenilen saflıkta olup gerekli firmalardan elde edildi. Su destillendi ve gazdan arındırıldı. (*R/S*)-3-fenilbütirik asit Fluka firmasından satın alındı. *p*-Nitrofenol Merk firmasından temin edildi.

Dodesil (1-hidroksimetil-propil) dimetilamonyum bromür, aşağıdaki yöntemler ile *R*-2-Amino-1-bütanol'den yola çıkılarak iyi bir verimle elde edildi. Sentezlenen bütün maddelerin NMR'ları Bruker AV 400 markalı NMR cihazıyla alındı.

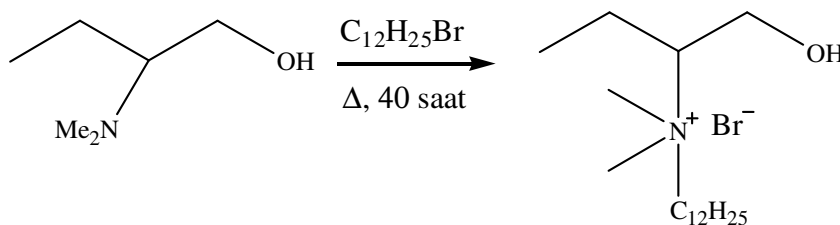
2.3. Sentez

2.3.1.(R)-2-Dimetilamino-1-bütanol : 25 mL saf sudaki *R*-2-Amino-1-bütanol (0.2 mol) çözeltilisine %37'lik formaldehit (0.44 mol) ve %98'lik formik asit (1 mol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 5 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon sıcaklığı 95 °C'ye yükseltilerek reaksiyon 18 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 2 M'lık potasyum hidroksit (100 ml) ile pH'sı12'ye ayarlandı. Çözelti dietil eter (3x100) ile ekstrakte edildi. Organik çözücü uçuruldu. Kalan kısımdan ürün vakumda destillendi. (15.8g ve % 65

verim, 0.1 atm, kn.84°C). $[\alpha] = -4.7^\circ$ (35.7°C), c 1.0 (saf su) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,70(3H, t, J= 7,70, $-\text{CH}_3$); δ 0,92, δ 1,4(2H, m, CH_2); δ 2,11(6H, s, $-\text{NMe}_2$); δ 2,26(1H, m, CH); δ 3.10(2H, t, J=10,06 $-\text{CH}_2\text{OH}$); δ 3.40(2H, q, J=5,20, $-\text{CH}_2\text{OH}$).

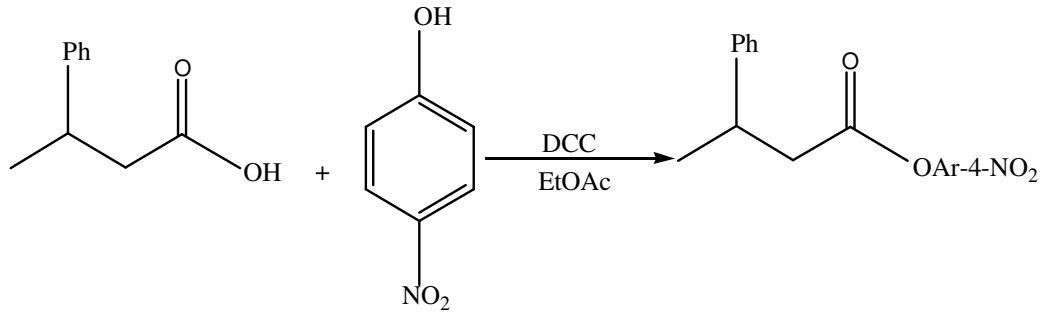


2.3.2. (R) -Dodesil (1-hidroksimetil-propil) dimetil amonyum bromür : 2-Dimetilamino-1-bütanol (0.02 mol) ve 1-bromododekan (0.02mol) 25ml'lik bir balona alındı ve bu karışım susuz ortamda 40 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Elde edilen karışım oda sıcaklığına geldikten sonra oluşan katının rengi açılana dek dietilelerle dekante edildi. Kalan kısım etilasetat-kloroform karışımında kiristallendirildi. (6.3 g ve % 86 verim en. 51°C). $[\alpha] = -3.2^\circ$ (36.2°C), c1.0 (saf su) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.1 (3H, t, J=7.07, $-\text{CH}_3$); δ 0,84 (3H, t, J=6.93, CH_3): δ 1.75 (25H, s, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$) : δ 1.95 , 2.01 (2H, m, CH_2) : δ ;3.25 (6H, s, $\text{N}(\text{Me})_2$) : δ ;3.35 (2H, d, J=8.03, CH_2OH) : δ ; 3.64(H, m, $-\text{CH}$) : δ ;4.24 , 4.21(2H, d, J=13.9, $-\text{CH}_2\text{N}$) : δ ; 5.02 (H, s, J=12.172, OH) .



2.3.3. p-nitrofenil-(R veya S)-3-fenilbütanoat: Buz banyosundaki 25ml'lik bir balondaki 10 mL etil asetatı R- veya S-3-fenilbutanoik asit (0.003mol) ve p-nitrofenol (0.003 mol) konuldu. Karışıma bir huni yardımıyla yavaş yavaş

disiklohegzilkarbodiimit (DCC) ilave edildi. Karışım iki saat boyunca buz banyosunda karışmaya bırakıldı. Daha sonra bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Elde edilen karışımdaki çöken disiklohegzil üre süzgeç kağıdından filtre edilerek uzaklaştırıldı. Süzüntüye 50 ml diklorometan ilave edildi ve sırasıyla %5'lik sitrikasit, 2 N'lik KHCO_3 çözeltileri ve su ile birkaç defa yıkayıp organik çözücü MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu ve kalan kısım siklohegzanda kristallendirildi. (% 67 verim, en.59-61°C) R- $[\alpha]_D=-18.3$ (35.1°C) ve S- $[\alpha]_D=60.8^\circ$ (36°C) c 1.0(asetonitril). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 ,) : δ 1.44 (3H, d, , J=6,94 Hz, - CH_3) ; δ 2.9 (2H, m, - $\text{CH}_2\text{COOArNO}_2$); δ 3.43 (1H, m, - CHCH_3) ; δ 7.06- 8.23 (4H, d, J=8,93 Hz, H- NO_2) ; δ 7.346(m, 5H).



2.4. Metot :

pH'sı 10.232 (0.1 M KHCO_3 ve 0.25 M KBr) olan iki tampon çözelti hazırlandı. Tampon çözeltilerden biri misel içermezken diğeri $2 \times 10^{-2}\text{M}$ misel içerdi. Misel içermeyen tampon çözeltiden yaralanarak misel içeren tampon çözeltinin seyreltilmesiyle 0 - $2 \times 10^{-2}\text{M}$ aralığında misel içeren tampon çözeltiler hazırlandı.

Ayrıca 1mM misel içeren ve içermeyen (0.1M KHCO_3 ve 0.25M KBr) farklı pH'larda çözeltiler hazırlandı. Hazırlanan tampon çözeltilerin pH'sı NaOH ve HCl kullanılarak

aynı değerde olması sağlandı. Tampon çözeltilerin pH'ları BDH tamponları ile kalibre edilen bir Metler toledo kombine elektrodu ile bir Radiometer Jenway 3010 pH metresi yardımıyla ölçüldü.

Absorbans ölçümleri sıcaklığı termostatla ayarlanabilen hücre kompartmanına sahip Shimadzu 160 UV/Vis marka spektrofotometre ile yapıldı. Kompartıman hücreye yerleştirilen 3 mL tampon çözeltiliye asetonitrildeki 10µL'lik substrat numunesi (son konsantrasyonu 3×10^{-6} M olacak şekilde) bir plastik çubuk yardımıyla birkaç defa karıştırılarak ilave edildi.

Kinetik veriler zamana karşı *p*-nitrofenil-3-fenilbütanoatın hidrolizinde açığa çıkan *p*-nitrofenolatın 400 nm'deki absorbansının ölçülmesiyle elde edildi.

Yalancı birinci mertebeye hız sabitleri zamana karşı ölçülen absorbans değerlerinden elde edilen değerler, $A_t = A_{\infty} - (A_{\infty} - A_0) \times \exp(-kt)$ denkleminden lineer olmayan bağıntı kullanılarak PC Pentium IV üzerinde işleyen GraphPad Prism 4.0 versiyonu yardımıyla hesaplandı.

3. SONUÇLAR

Bütün kinetik veriler çok iyi yalancı birinci mertebeye grafiklerini verdi. Bunlardan biri Şekil 2.1'de verilmiştir. İyi bir hız sabiti elde edebilmek için reaksiyonların % 90'nının üzerinden tamamlaması için gerekli süre kadar bekletildi.

Substratın çözeltilde agrigasyonunu önlemek için substratın konsantrasyonuna karşı hız ölçüldü ve 5×10^{-6} - 10^{-5} aralığında konsantrasyonla hızın değişmediği görüldü. Veriler Tablo 2.1'de verimiştir. Substratın hidrolizine pH'a etkisi de hem misel varlığında hem de olmaksızın incelendi. Elde edilen kinetik bulgular Tablo 2.2 'de verilmiş olup, bunlar Şekil 2.2 'de gösterilmiştir.

Misel konsantrasyonunun esterlerin hidrolizi üzerindeki etkisi pH'nın 10.232 ve sıcaklığın 25°C'de olduğu şartlarda ölçüldü. Kinetik veriler Tablo 2.3 ve Şekil 2.3'te sunulmuştur.

Bu veriler her bir enantiyomer için kullanılarak $k_{\text{obs}} = k_{\text{un}}[K_S] + k_{\text{cat}}[\text{Misel}]_0 / K_S + [\text{Misel}]$ denklem yardımıyla kinetik ve termodinamik parametreler k_{un} , k_{cat} ve K_S değerleri lineer olmayan bağıntı kullanılarak hesaplandı. Değerler Tablo 2.4'de verilmiştir. Ayrıca miselin her bir enantiyomerin hidrolizine ilişkin geçiş hallerinin bağlanma sabitleri denklem 1.12 yardımıyla hesaplandı. Bulgular Tablo 2.4' verilmiştir.

$$K_{\text{TS}} = k_{\text{un}} K_S / k_{\text{cat}} \quad (1.12)$$

4.TARTIŞMA

Miseller farklı mikroçevrelere sahip makro yapılarıyla proteinlere benzemekte ve çeşitli kimyasal transformasyonlar bu farklı mikroçevrelerde gerçekleşmektedir.⁵¹ Dolayısıyla, reaksiyonların hangi mikroçevrede gerçekleştiği önemli bir araştırma konusudur. Polar sübstitüent etkisi çalışmalarıyla bu soruya başarılı cevaplar verilmektedir.⁵² SDS ve CTAB varlığında imidazolün sübstitüe fenil asetatlarla verdiği reaksiyonun temel hal ve geçiş halinin farklı mikroçevrelerde yer aldığı tespit edilmiştir.⁵³ Temel halde nötral olan hidrofob karakterde olan sübstitüentlerin misellerin hidrofob kısımlarına (lipofilik) bağlanırken, geçiş hali ise daha ziyade iyonik karakterde olması nedeniyle daha polar "Stern" fazda yer aldığı öne sürülmüştür.

Çalışılan esterlerin de bu tür davranışlar sergileyeceği ve dolayısıyla özellikle geçiş hallerinin Stern fazda gerçekleşmesi beklendiği için buradaki kiral gruplardan dolayı sterik etkileşimlerin yardımıyla enantiyomerik diskriminasyona uğrayacağı beklendi.

Diskriminasyonun ileri düzeyde sağlanması için özellikle reaksiyonun geçiş halinin miselde “sıkı” bağlanması gerekmektedir. İki enantiyomer arasındaki 2 kcal/mol⁻¹’lık bir fark yaklaşık olarak % 98’lik bir ee’ takabül etmektedir. Bu çalışmada kullanılan modellen beklenen düzeyde katalitik etkinlik göstermesine rağmen stereoseçiciliği, diğer bir deyişle enantiyomerik diskriminasyonun istenilen düzeyde olmaması geçiş halinin miselle “gevşek” bağlanmasına veya bağlanma yerinin kiral merkezden uzak olmasına bağlanabilir (Tablo 2.3 ve Şekil 2.3’e bakınız.)

Dikkat edilirse misel tarafından katalizlenen reaksiyonun birinci mertebeli hız sabitleri R ve S için sırasıyla 8.317 s⁻¹ ve 8.357 s⁻¹’dir. Bu da katalizlenen reaksiyonun katalizlenmeyenle karşılaştırıldığında 8 kat fazla etkili olduğu bilinmektedir. Bu değer literatürle mukayese edilebilir seviyededir. Etkinliğin diğer bir ölçütüde tanımayıda içerecek şekilde ikinci mertebeli hız sabitiyle, k_{cat}/K_S , ölçülebilir ve bu değer R ve S için sırasıyla

0.902 s⁻¹M⁻¹, 1.68 s⁻¹M⁻¹’dir. Bu değerden faydalanarak miselin diskriminasyon etkisi % 30 ee olarak hesaplandı. Bunun da kayda değer bir büyüklükte olduğu öne sürülebilir.

Substratın kendi kendisiyle istiflenmesini önlemek için düşük substrat konsantrasyonlarında çalışıldı. Bundan emin olmak için etkinliğin substrat konsantrasyonuna bağımlılığı çalışıldı. 5x10⁻⁶-10⁻⁵ aralığında etkinliğin substrat konsantrasyonuna bağlı olmadığı tespit edildi. (Tablo 2.1’e bakınız). Yüksek pH’larda N⁺CH₂CH₂OH ihtimalinin etkinliğe etkisini anlamak için misel varlığında farklı pH’larda substratın hidrolizi incelendi ve pH= 11.216’ dan sonra muhtemelen miselin iyonlaşmasıyla oluşan zwitteriyonun yüksek derecede etkinlik göstermesinden dolayı hız ölçülemedi. (Tablo 2.2 ve Şekil 2.2’ye bakınız).

5. TABLO VE ŞEKİLLER

5.1.TABLolar

Tablo.2.1 (*R*)-*p*-nitrofenil-3-fenilbütanoatın farklı konsantrasyonlardaki pH 10.232 ve 25°C'deki hidrolizine ilişkin yalancı birinci merteye hız sabitleri.

[S-esterx10 ⁻⁶], µM	$k_{obs} \times 10^{-3}, s^{-1}$
1	11.56
2.5	10.89
3	9.62
5	9.94
10	10.05

Tablo.2.2. (*R*)-*p*-nitrofenil-3-fenilbütanoatın misel varlığında ve misel olmaksızın farklı pH ve 25°C'deki yalancı birinci merteye hız sabitleri.

pH	$k_{obs} \times 10^{-3}, s^{-1a}$	$k_{obs} \times 10^{-3}, s^{-1b}$
10,192	1.98	
10,232		1.07
10,401		1.47
10,701	6.87	
11,216		7.24
11,317	25.3	
11,562	47.2	
12,101		61.6

a) 1 mM Misel varlığında

b) Misel olmaksızın

Tablo.2.3. *R* ve *S* esterin pH 10.232 (0.1 M KHCO₃ ve 0.25 M KBr) ve 25°C'deki hidrolizlerine ilişkin yalancı birinci mertebe hız sabitlerinin misel konsantrasyonuna bağımlılığı.

[Misel] x10 ³	$k_{obs} \times 10^3, s^{-1a}$	
	S-ester	R-ester
0	1.16	1.01
0,5	1.15	1.00
1	1.76	1.70
2	4.93	4.81
2,5	5.77	5.78
3	6.48	6.60
4	6.79	6.40
5	6.99	6.87
6	7.55	7.50
7,5	7.41	7.40
10	7.66	7.65
15	7.98	7.65
20	7.66	8.00

a) Yalancı birinci mertebe hız sabiti

Tablo.5.2.4. Tablo 2.3'teki verilerden, $k_{\text{obs}}=k_{\text{un}}[K_S] + k_{\text{cat}}[\text{Misel}]_0/K_S + [\text{Misel}]_0$ denklemi kullanılarak hesaplanan kinetik ve termodinamik parametreler.

	Substrat	k_{un} $\text{s}^{-1\text{a}}$	k_{cat} , $\text{s}^{-1\text{b}}$	K_S , mM^{c}	k_{cat}/K_S , s^{-1} $\text{M}^{-1\text{d}}$	K_{TS} mM^{e}
a	S-ester	1,10	8.357	4.3×10^{-3}	1.68	0.566
)	R-ester	1,10	8.317	8×10^{-3}	0.902	1.06

a) Katalizlenmemiş reaksiyon için birinci mertebe hız sabiti.

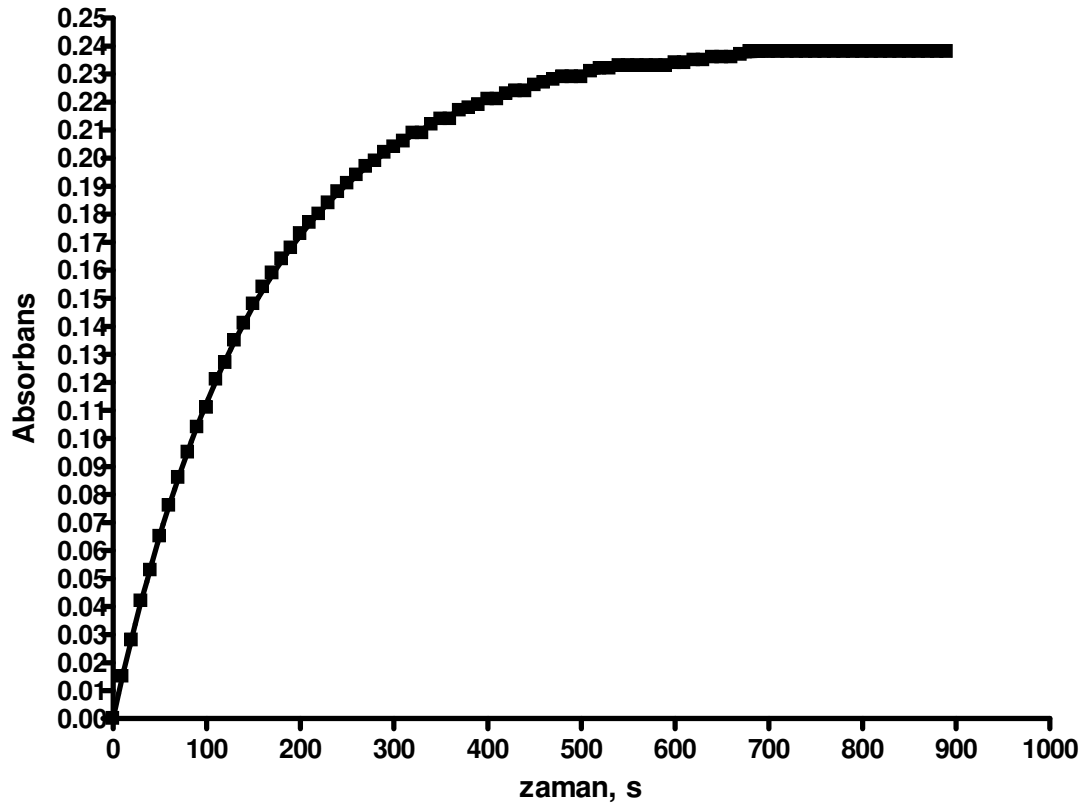
b) Katalizlenmiş reaksiyon için birinci mertebe hız sabiti.

c) Misel ve ester arasındaki kompleksin ayrışma sabiti.

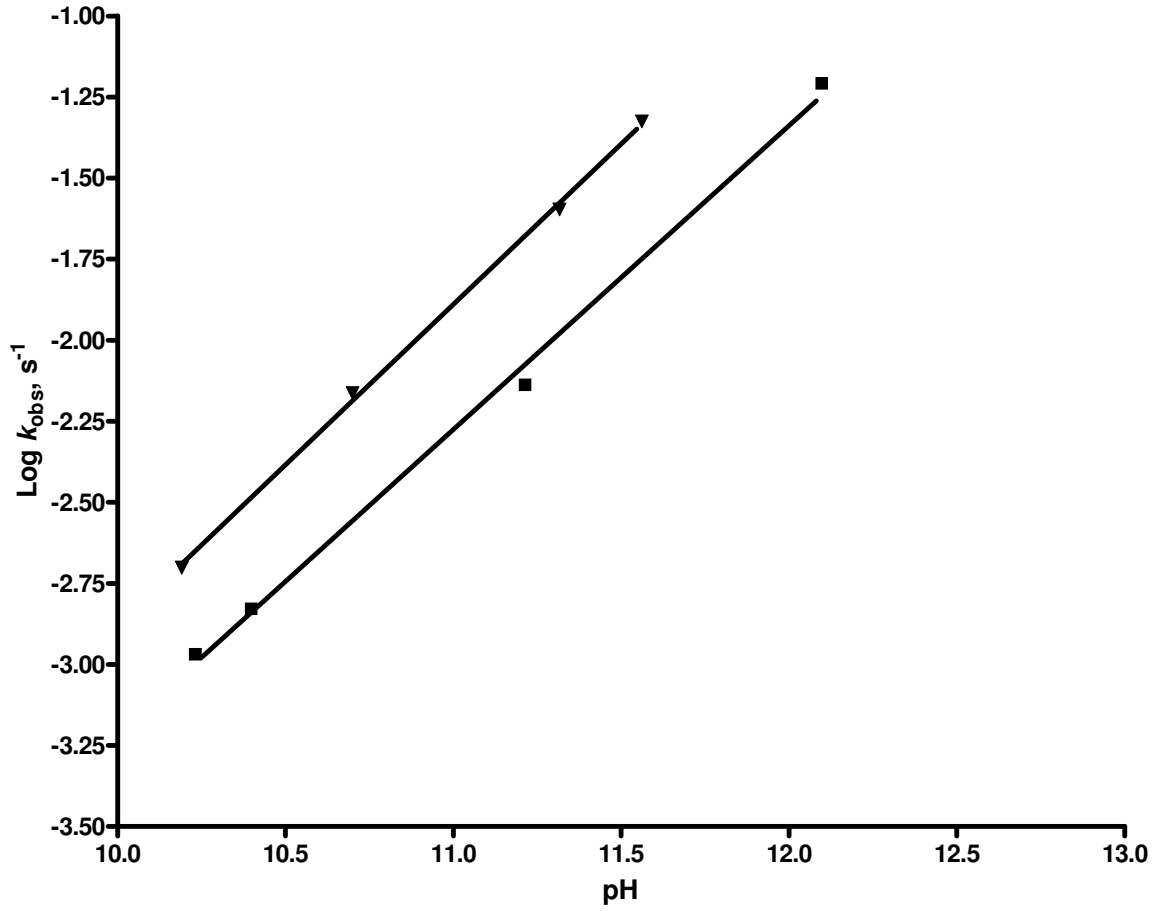
d) Katalizlenmiş reaksiyon için ikinci mertebe hız sabiti.

e) $k_{\text{un}}K_S/k_{\text{cat}}$ 'den türetildi

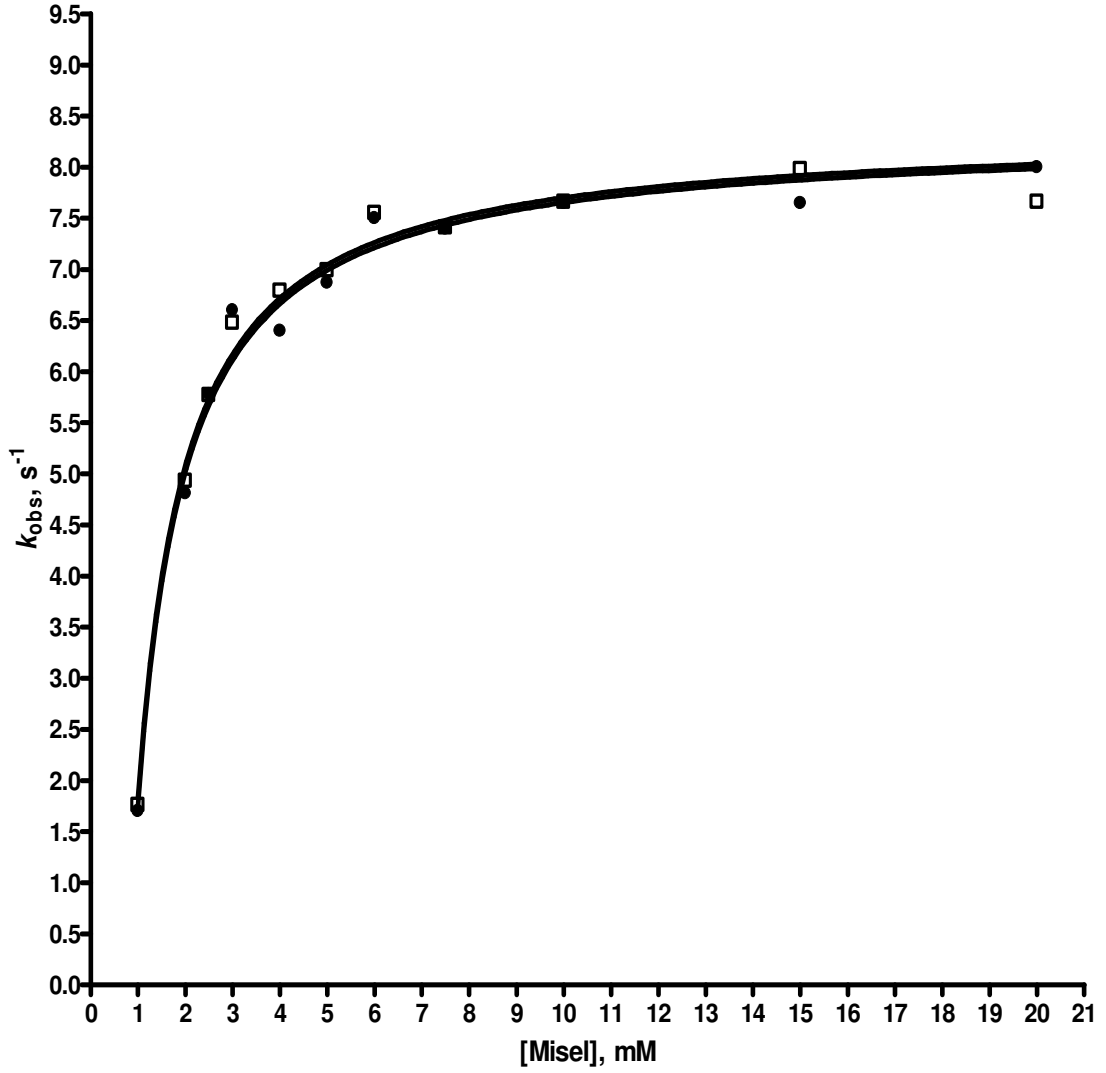
5.2. ŞEKİLLER



Şekil.2.1. (*R*)-*p*-nitrofenil-3-fenilbütanoatın 5×10^{-3} misel varlığında pH 10.232 ve 25°C 'deki hidrolizine ilişkin kinetik zamana karşı ölçülen *p*-nitrofenolatın 400 nm'deki absorbans değerleri.



Şekil.2.2. (R)-*p*-nitrofenil-3-fenilbütanoatın misel varlığında (dolu üçgenler) ve misel olmaksızın (dolu kareler) farklı pH'larda ve 25°C'deki yalancı birinci mertebe hız sabitleri.



Şekil.2.3. *R* ve *S* esterinin pH 10.232 (0.1 M KHCO₃ ve 0.25 M KBr) ve 25°C'deki hidrolizlerine ilişkin yalancı birinci mertebeli hız sabitlerinin misel konsantrasyonuna bağımlılığı. Veriler denklem $k_{obs}=k_{un}[K_S] + k_{cat}[Misel]_o/K_S + [Misel]_o$ uyarlanmış olup 1.0 mM'a kadar olan değerler hesaplamalara katılmamıştır. Açık kareler *S* estere ve kapalı çemberler ise *R* estere ait verilerdir.

KAYNAKLAR

- 1.Haldane, J.B.S.**, 1930, Enzymes, Longman, Gren, London, p8
- 2.Fersht, A .**, 1984, Enzyme structure and mechanism, W.H.Freeman and Company, New York.
- 3.Page, M.I. and Jencks, W.P.**, 1971, *Proc.Natl.Acad.Sci. USA*, **68**, 1978.
- 4.Izatt, R.M., Izatt, N.E.,Rossiter, B.E., Christensen, J.J. and Haymore, B.L.**, 1978, *Science*, **199**, 994. b) **Izatt, R.M., Lamb, D.M., Rositter, B.E.,Izatt, N.E.,Christensen, J.J. and Haymore, B.L.**, 1978, *J.Chem.Soc.Chem.Commun*, 386.
- 5.a) Peacock, S.C., Domeier, L.A., Gaeta, F.C.A., Helgeson, R.C., Timko, J.M. and Cram, D.J.**, 1978, *J.Am.Chem.Soc.*, 100,8190. b) **Peacock, S.C., Walba, D.M., Gaeta, F.C.A., Helgeson, R.C., Timko, J.M. and Cram, D.J.**, 1980, *J.Am.Chem.Soc.*,102,2043.
- 6.Tellado, F.G., Goswami, S., Chang, S.-K., Geib, S.J. and Hamilton, A.D.**, 1990,*J.Am.Chem.Soc.*,112,7393.
- 7.Fan, E., Van Arman, S.A, Kincaid, S. and Hamilton, A.D.**, 1993, *J.Am.Chem.Soc.*, 115,369.
- 8. a) Overberg, C.G. and Mitra, S.**, 1975, *J.Poly.Sci.(B) Polym.Symp.*, 50,1. b) **Kunitake, T., Shimada, F. and Aso, C.**, 1969, *J.Am.Chem.Soc.*, 91, 2716. c) **Overberg, C.G., Pierre, T.St., Vorchheimer, N. and Yasonslavsky, S.**, 1963, 1965 *J.Am.Chem.Soc.*, 85,3513 and 87,296. d) **Klotz, I.M. and Stryker, V.H.**, 1968,*J.Am .Chem.Soc.*, 90,2717.
- 9. Klotz, I.M. in Page, M.I. and Williams, A. (Editors)**, 1987, Enzyme Mechanism, Royal Society of Chemistry, London, p.15.
- 10. Luthra, A.K. and Williams, A.**, 1995, *J.Mol.Cat.*,95,83.
- 11. Evans, D.J., Kanagasooriam, A., Williams, A. And Pryce, R.J.**, 1993, 12 *J.Mol.Cat.*, 85, 21
- 12. Attashi, M.Z. and Manshour, T.**, 1993, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 90, 8282.
- 13. a) Corey, D.R. and Phillips, M.A.**, 1994, *J.A.*, 91, 4106. b) **Wells, Proc.Natl. Acad.Sci**, 91,4110 .
- 14. a) Wagner, T.E., Chen-Jung Hsu and Pratt, C.S.**, 1967 *J.Am.Chem.Soc.*,89, 6366. b) **Moss, R.A., Bizzigotti, G.O. and Huang, C.-W.**, 1980, *J.Am.Chem.Soc.*, 102, 754. c) **Brown, J.M., Bunton, C.A., Diaz, S. and Ihara, Y.**, 1980, *J.Org.Chem.*,45, 4149.
- 15. a) Menger, F.M. and Whitesell, L.G.**, 1985, *J.Am.Chem.Soc.*,107,707
b) **Moss, A.R., Alwis, K.W. and Bizzigoti,G.O.**, 1983, *J.Am.Chem.Soc.*,105, 681.

- c) **Menger, F.M. and Fei, Z.X.**, 1994, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 33, 346.
- d) **Fife, W.K. and Liu, S.**, 1995, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 34,2718.
- 16. Fendler, J.H. and Fendler, E.J.**, 1975, *Catalysis in Micelles and Makromolecular Systems*, Academic Pres, New York.
- 17. Kurz, J.L.**, 1962, *J.Phys.Chem.*, 66,2240.
- 18. Barry, B.W. and Shotton, E.**, 1967, *J.Pharm.Pharmacol.*, 19,785.
- 19. Hamasaki, K. and Ueno, A.**, 1995, *Chem.Lett.*,896.
- 20. Bonara, G.M., Fornasier, R., Scrimin, P., and Tonellato, U.**, 1985, *J.Chem.Soc.Perkin Trans.2*,367
- 21. a) Murakami, Y., Sunamoto, J., and Kano, K.**, 1975, *Bull.Chem.Soc.Japan*,1537.
b) **Murakami, Y., Sunamoto, J., and Kano, K.**, 1974, *Bull.Chem.Soc.Japan*,47, 1238.
- 22. Tee, O.S., and Du, X.-X.**, 1988, *J.Org.Chem.*,53,1837.
- 23. a) Murakami, Y., Aoyama, Y. and Dobashi, K.**, 1977, *J.Chem.Soc.Perkin Trans 2*,24. b) **Murakami, Y., Aoyama, Y. and Dobashi, K.**, 1977, *J.Chem.Soc.Perkin Trans 2*,32 .
- 24. Pedersen, C.J.**, 1967, *J.Am.Chem.Soc.*, 89,271.
- 25. Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Neilsen, S.A., Lamb, J.D., Christensen, J.J. and Sen,D.**, 1985, *Chem.Rev.*85,271.
- 26. Reetz, M.T., Huff, J., Rudolph, J., Töllner, K., Deege, A. and Goddard, R.**, 1994, *J.Am. Chem.Soc.*,116,11588.
- 27. Metzger, A., Gloe, K., Stephan, H., and Schmidtchen, F.P.**, 1996 *J.Org.Chem.*, 61,2051.
- 28. a) Chao, Y. and Cram, D.J.**, 1976, *J.Am.Chem.Soc.*,98,1015. b) **Lehn, J.-M. and Sirlin, C.**, 1978, *J.Chem.Soc.Chem. Commun.*,949.
- 29. Matsui, T. And Koga, K.**, 1978, *Tetrahedron Lett.*,1115.
- 30. Mashraqui, S.H. and Kellog, R.M.**, 1983, *J.Am. Chem.Soc.*,105, 7792.
- 31. Kellog, R.M.** 1984, *Angew.Chem.Int.Ed.Ehgl.*, 782.
- 32. a) Cram, D.J. and Stinberg, H.**, 1951, *J.Am.Chem.Soc.*, 73, 5691. b) **Brown, J., and Farthing, A.C.**, 1949, *Nature, London*, 164,915 .
- 33. Hennrich, N. and Cramer, F.**, 1965, *J.Am. Chem.Soc.*, 87,1121.
- 34. Bender, M.L., Van Etten, R.L., Clowes, G.L. and Sabastian, J.F.**, 1966, *J.Am.Chem.Soc.*, 88,2318.
- 35. a) Vanetten, R.L., Sabastian, J.F., Clowes, G.L. and Bender, M.L.**, 1967, *J.Am.Chem.Soc.*,89, 3242. b) **Vanetten, R.L., Sabastian, J.F., Clowes, G.L. and Bender,**

M.L., 1967, *J.Am.Chem.Soc.*,89, 3253.

36. Bender, M.L. and Komiyama, M., 1978, Cyclodextrin Chemistry, Sprin-Verlag, Berlin.

37. Gadosy, T.A. and Tee, O.S., 1994, *J.Chem.Soc.Perkin Trans 2*, 715.

38. Gutche, C.D., 1989, Calixarenes, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, England.

39. Högberg, A.G.S., 1980, *J.Am.Chem.Soc.*,102, 6046. b) **Högberg, A.G.S., 1980**, *J.Am.Chem.Soc.*,45, 4498.

40. a) Iwanek, W., Wolff, C. and Mattay, J., 1995, *Tetrahedron Lett.*, 36,8969. b)

Manabe, O., Asura, K., Nishi, T. and Shinkai, S., 1990, *Chem.Lett.*, 1219. c).

Matsushita, Y. and Matsui, T., 1993, *Tetrahedron Lett.*,34,7433

41. a) Schneider, U. and Schneider, H.-J., 1994, *Chem.Ber.*, 127, 2455. b) **Leigh,**

D.A., Linnane, P., Pritchard, R.G. and Jackson, G., 1994, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*, 389. c) **Yanagihara, R., Tominaga, M. and Aoyama Y., 1994**,

J.Org.Chem., 59, 6865. d) **Iwanek, W. and Mattay, J., 1995**, *Leibigs Ann.Chem.*,

1 463. e) **Kikuchi, Y., Kato, Y., Tanaka T., Toi, H. and Aoyama, Y., 1991**,

J.Am.Chem.Soc., 113, 1349. f) **Kikuchi, Y., Tanaka Y., Sutarto, S., Kobayashi, K.,**

Toi, H. and Aoyama, Y., 1992, *J.Am.Chem.Soc.*, 114, 10302. g) **Aoyama, Y.,**

Tanaka T., Toi, H. and Ogoshi H., 1988, *J.Am.Chem.Soc.*, 110, 634. h) **Tanaka Y.,**

Kato, Y. and Aoyama, Y., 1990, *J.Am.Chem.Soc.*, 112, 2807.

42. a) Chapman, R.G., Chopra, N., Cochieu, E.D. and Sherman, J.C., 1994,

J.Am.Chem.Soc., 116, 369. b) **Sherman, J.C., Knobler, C.B. and Cram, D.J.,**

1991, *J.Am.Chem.Soc.*, 113, 2194.

43. a) Shinkai, S., Shirahama, Y., Tsubaki, T. and Manabe, O.,1989,

J.Chem.Soc.Perkin Trans1, 1859. b) **Komiyama, M., Isaka, K. and Shinkai, S.,**

1991, *Chem.Lett.*, 937. c) **Shinkai, S., Shirahama, Y., Tsubaki, T. and Manabe, O.,**

1989, *J.Am.Chem.Soc.*,111, 5477.

44. Cacciapaglia, R., Casnati., Mandolini, L. and Ungaro, R., 1992,

J.Am.Chem.Soc., 114, 10956.

45. Hamasaki, K.and Ueno, Y., 1995, *Chem.Lett.*,896.

46.Dunynstee, E.F, and Grunwald, E., 1959, *J.Am.Chem.Soc.*, 81, 4540-4542

47. a) J.H.Fendler and E.J.Fendler, "Catalysis in Micelles and Macromolecular

Systems"*Academic Pres, New York*, 1975. b) **E.H.Cordes and C.Gitler.Prog.Bioorg.**

Chem.,1973, 2, 1 .

48. a) **F.M.Menger and L.G.White**sell, 1985, *J.Am.Chem.Soc.*, 17, 435. b) **A.R.Moss, K.W.Alwis and G.O.Bizzigotti**, 1983, *J.Am.Chem.Soc.*, 105, 681
49. **Bunton, C.A., and Brown, J.M.**, 1974, *J.C.S.Chem.*, 39, 1083
50. **G.S.Hartley**, *Quart.Rev.*, 1948, 2, 152.
51. **R.B.Dunlop, C.A.Chanim and E.H.Cordes**, 1969, *J.Phys.Chem.*, 73, 1898.
52. **R.B. Dunlop and E.H.Cordes**, ., 1969, *J.Phys.Chem*73, 361.
53. **Pirinçcioğlu, N., Zaman F. and Williams A.**, 2000, *J.Org.Chem.*, 65, 2537-2543.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Diyarbakır'da tamamladım. 2003 yılında Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldum. 2004 yılında Organik Kimya Anabilim Dalında Prof. Dr. Necmettin Pirinççioğlu danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrenimine başladım.