

**SU ORTAMINDAKİ TRANSFER HİDROJENASYON
REAKSİYONLARI İÇİN RUTENYUM İÇEREN AMFİFİLİK
NANO-REAKTÖR SİSTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

**THE DEVELOPMENT OF RUTHENIUM CONTAINING
AMPHIPHILIC NANO-REACTOR SYSTEMS FOR TRANSFER
HYDROGENATION REACTIONS IN AQUEOUS MEDIA**

BURCU DURMUŞ

Doç.Dr.Bengi Özgün ÖZTÜRK

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Kimya Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

2022

ÖZET

SU ORTAMINDAKİ TRANSFER HİDROJENASYON REAKSİYONLARI İÇİN RUTENYUM İÇEREN AMFİFİLİK NANO-REAKTÖR SİSTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Burcu DURMUŞ

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Bengi Özgün ÖZTÜRK

Mayıs 2022, 105 sayfa

Katalitik transfer hidrojenasyon ve asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonları kiral olmayan ve kiral alkol türevlerinin keton ve aldehit türevlerinden eldesinde kullanılan etkin metotlardan birisidir. Son yirmi yıllık süreçte organometalik katalizör kimyasındaki gelişmelere paralel olarak iridyum, rodyum ve rutenyum bazlı etkin transfer hidrojenasyon katalizörleri rapor edilmiş olsa da su ortamında çalışabilen katalizör örnekleri sınırlıdır. Gerek transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanılan katalizörlerin gerek keton/aldehit substratların hidrofobik doğası bu bileşiklerin su ortamına dönüşüm reaksiyonlarını zorlaştırmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında belirtilen sorunların aşılması için yeni bir yaklaşım ile literatürde daha önce rapor

edilmeyen yeni nesil bir amfifilik polimer tabanlı rutenyum nanoreaktör sistemi tasarlanmıştır. Amfifilik polimer yapıları hidrofobik ve hidrofilik grup içeren norbornen türevlerinin halka açılım metatez polimerizasyon reaksiyonları ile zincir sonlandırıcı olarak kiral ligant öncülerinin kullanılmasıyla elde edilmiştir. Diamin bazlı kiral grup içeren amfifilik polimer yapıları üzerine $[RuCl_2(p\text{-simen})]_2$ bileşiği koordine edilerek makromoleküler rutenyum nano reaktör sistemleri hazırlanmıştır. Elde edilen nanoreaktör sistemi su ortamında 140-160 nm boyutunda küresel misel yapıları oluşturmaktadır. Su ortamında yürütülen asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında molce %1 Ru yüklemesi ile asetofenon bileşiği % 99 dönüşüm ve % 95 enantiyoseçicilik değerlerinde hedef kiral alkole dönüştürülmüştür. Katalizör reaksiyon sonrası misel yapısında su ortamında kolaylıkla ayrılmakta ve dokuzuncu tura kadar asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında tekrar kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Asimetric transfer hidrojenasyon, rutenyum, ROMP, amfifilik polimer

ABSTRACT

THE DEVELOPMENT OF RUTHENIUM CONTAINING AMPHIPHILIC NANO-REACTOR SYSTEMS FOR TRANSFER HYDROGENATION REACTIONS IN AQUEOUS MEDIA

Burcu DURMUŞ

Master of Science ,Department of Chemistry

Supervisor : Associate Prof. Dr. Bengi Özgün ÖZTÜRK

May 2022, 105 sayfa

Catalytic transfer hydrogenation and asymmetric transfer hydrogenation reactions are an efficient method to obtain chiral and achiral alcohol derivatives obtained from ketone and aldehyde derivatives. Following the advancements in organometallic chemistry, iridium, rhodium and ruthenium based efficient organometallic catalysts were reported, however only a few catalysts were found to be compatible with water media. The hydrophobic nature of ketone/aldehyde substrates and the catalysts that are used in transfer hydrogenation reactions prevents the conversion of these reactants in water media. In the context of this study, a new generation amphiphilic polymer based ruthenium nanoreactor system was designed using a novel approach to overcome the above mentioned limitations. Amphiphilic polymers were obtained through ring opening metathesis polymerization reactions of norbornene derivatives bearing hydrophobic and hydrophilic groups in the presence of chiral ligand precursors acting as the chain

transfer agents. The macromolecular ruthenium nano reactor systems were prepared through coordination of $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ on diamine based chiral group substituted amphiphilic polymers. The obtained nano reactor systems formed spherical micelle structures with varying sizes between 140-160 nm in aqueous medium. This micelle catalyst system catalyzed the transfer hydrogenation of acetophenone with 1% mol Ru loading with 99 % conversion and 95 % enantioselectivity. The catalyst can be easily recycled from the reaction mixture in micelle form in water media and can be used up to ninth run in asymmetric transfer hydrogenation reactions.

Keywords: Asymmetric transfer hydrogenation, ruthenium, ROMP, amphiphilic polymers

TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans tezim boyunca sabrı ve ilgisi ile daima yanımda olan, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Doç.Dr.Bengi Özgün ÖZTÜRK'e içten teşekkürlerimi ve saygımı sunarım.

Laboratuvar imkanlarını bize açarak bu çalışmanın ve diğer tüm çalışmaların literatüre katılmasını sağlayarak uzun süren yüksek lisans hayatım boyunca değerli görüşleri ile yol gösterici olan sevgili hocam Prof.Dr..Solmaz KARABULUT ŞEHİTOĞLU'na teşekkürlerimi borç bilirim.

MALDI-ToF MS analizleri için Hacettepe Üniversitesi Kimya bölümünden Prof. Dr. Bekir SALİH ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ATAKAY'a

Çalışmalarım süresince tüm yardımları ve sevgileri ile yanımda olan laboratuvar partnerlerim Mina AŞKUN, Zeynep TUNALI, Hale Nur ÖZER, Miray AKLAN ve Duygu AYDUGAN'a,

Hacettepe eğitim hayatım boyunca desteği ve sevgisi ile yanımda olan, her kararında en büyük destekçim Deniz AĞLAMAZ'a,

Bugüne kadar eğitim öğretim hayatım boyunca maddi manevi hiçbir desteği esirgemeyen, bulunduğum konumun ve başarılarımın asıl mimari Anne ve Babama, varlığıyla beni her stresli anımda mutlu eden kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma TÜBİTAK 1001 projesi kapsamında (Proje No: 120Z204) desteklenmiştir. TÜBİTAK'a desteklerinden ötürü sonsuz şükranlarımızı iletiriz.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜRLER	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİ	2
2.1 Transfer Hidrojenasyon (TH) Reaksiyonları	2
2.2 Ketonların Metal Katalizli Transfer Hidrojenasyonu.....	5
2.3 Transfer Hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanılan katalizörler.....	8
2.3.1 Rodyum katalizli transfer hidrojenasyon reaksiyonları	8
2.3.2 İridyum katalizli transfer hidrojenasyonu	9
2.3.3 Rutenyum katalizli transfer hidrojenasyon.....	10
2.4 Amfililik Polimerler.....	14
2.4.1 Amfililik Polimerlerin Nanoreaktör olarak kullanımı	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1 Kiral L1 bileşiğinin sentez prosedürü.....	22
3.2 Kiral L2 bileşiğinin sentez prosedürü.....	23
3.3 ROMP Monomerlerinin Sentez prosedürü.....	24
3.3.1. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit	24
3.3.2. M1 monomerinin sentez reaksiyonu.....	24
3.3.3. M2 monomerinin sentez reaksiyonu.....	25

3.4 Amfifilik ROMP Polimerlerinin Sentez Prosedürü.....	25
3.5 Ru@Amph1 Katalizörünün sentezlenmesi.....	26
3.6. Asimetrik Transfer Hidrojenasyon Reaksiyonları için Temsili Prosedür.....	28
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	28
4.1.Halka Açılım Metatez Monomerlerinin Sentez Reaksiyonları	28
4.2. Kiral L1 ve L2 bileşiklerinin sentezleri.....	37
4.3. Amfifilik Polimerlerin Sentez Reaksiyonları (L3).....	44
4.3 Ru@amph1 Katalizörünün Sentezlenmesi.....	55
4.4 Katalitik Aktivite Testleri (Ru@amph katalizli asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonları).....	63
5.YORUM	75
Kaynaklar.....	76

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tipik bir metal hidrit reaksiyonu.....	2
Şekil 2. Tipik bir katalitik hidrojenasyon reaksiyonu.....	3
Şekil 3. Hidrojen kaynakları: IPA (a) ve TEA (b) sistemleri (X= O veya NR).....	4
Şekil 4. Meerwein - Ponndorf - Verley keton indirgemesi	5
Şekil 5. Köprülü rutenyum aren komplekslerinin ayrışma reaksiyonu.....	6
Şekil 6. Shvo katalizörünün aracılık ettiği transfer hidrojenasyon reaksiyonları.....	7
Şekil 7. Rutenyum Bazlı Transfer Hidrojenasyon Katalizörleri.....	8
Şekil 8. Seçilmiş rodyum bazlı transfer hidrojenasyon katalizörleri.....	9
Şekil 9. Seçilmiş İridyum bazlı transfer hidrojenasyon katalizörleri.....	10
Şekil 10. Çift işlevli (arene) Ru (II) katalizör sistemleri.....	11
Şekil 11. (Arene) Ru (II) kompleksi tarafından katalize edilen basitleştirilmiş ATH mekanizması	12
Şekil 12. Bağlı Ru kompleksleri kullanılarak α,α -disübstitüe ketonların indirgenmesiyle oluşan alkoller.....	14
Şekil 13. İki bileşenli amfifilik polimerlerin yapıları, Yeşil ve turuncu daireler sırasıyla hidrofilik ve hidrofobik tekrar birimlerini gösterir. (A: Yıldız Blok, B: Miktoarm Yıldızı, C: Aşı, D: Blok, E: İstatistiksel)	15
Şekil 14. Amfifilik polimerlerin oluşturduğu misel yapıları	16
Şekil 15. PEG grubu içeren Hoveyda-Grubbs tipi katalizörler.....	18
Şekil 16. Surfaktant üzerine desteklenmiş katalizörler.....	18
Şekil 17. Surfaktant benzeri Hoveyda-Grubbs katalizörü	19
Şekil 18. RAFT polimerizasyonu ile elde edilen amfifilik polimerler-katalizör sistemleri	19
Şekil 19. Nano boyutta hidrofobik boşluk içeren organik katalizör sistemleri	20
Şekil 20. Amfifilik ROMP polimerleri üzerine desteklenmiş rodyum bazlı katalizörler	21
Şekil 21. L1 bileşiği sentez reaksiyonu	22
Şekil 22. L2 bileşiğinin sentez reaksiyonu	23
Şekil 23. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiğinin sentez reaksiyonu	24
Şekil 24. M1 monomerinin sentez reaksiyonu	24
Şekil 25. M2 monomerinin sentez reaksiyonu	25
Şekil 26. L3 bileşiğinin sentez reaksiyonu (amfifilik polimer)	26

Şekil 27. Ru@Amph katalizörünün sentez reaksiyonu	27
Şekil 28. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiğinin sentez reaksiyonu	28
Şekil 29. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ⁶ -DMSO).....	29
Şekil 30. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, d ⁶ -DMSO).....	30
Şekil 31. M1 monomerinin sentez reaksiyonu	30
Şekil 32. M1 monomerine ait ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	31
Şekil 33. M1 monomerinin ¹³ C NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	32
Şekil 34. M2 monomerinin sentez reaksiyonu	32
Şekil 35. M2 monomerine ait 1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	33
Şekil 36. PEG2000 ve M2 (PEG2000) bileşiklerine SEC kıyaslaması	34
Şekil 37. M2 monomerine ait MALDI-ToF MS spektrumu.....	35
Şekil 38. M2 monomerine ait detaylı MALDI-ToF MS spektrumu	36
Şekil 39. L1 bileşiğinin sentez reaksiyonu	37
Şekil 40. L1 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO).....	38
Şekil 41. L1 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, d ₆ -DMSO)	38
Şekil 42. L1 bileşiğine ait negatif modda kaydedilmiş ESI-MS spektrumu.....	39
Şekil 43. L2 bileşiğinin sentez reaksiyonu	40
Şekil 44.L2 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO).....	40
Şekil 45. L2 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	41
Şekil 46.L2 bileşiğine ait MALDI-ToF-MS spektrumu-1	42
Şekil 47. L2 bileşiğine ait MALDI-ToF-MS spektrumu-2	43
Şekil 48. L2 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu	43
Şekil 49. Amfifilik ROMP polimerlerinin sentez reaksiyonu (L3)	44
Şekil 50. Amfifilik ROMP polimeri (L3) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	45
Şekil 51. L3 bileşiğine ait detaylı ¹ H NMR spektrumu	46
Şekil 52. L3 ve L2 bileşiklerine ait kıyaslamalı ¹ H NMR spektrumları	47
Şekil 53. L3 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).....	47
Şekil 54. L3 (amfifilik polimer) bileşiğine ait MALDI-ToF MS spektrumu.....	48
Şekil 55.L3 (amfifilik polimer) bileşiğine ait TEM görüntüleri-1 (Tablo 1, Deney 6) ...	51
Şekil 56.L3 (amfifilik polimer) bileşiğine ait TEM görüntüleri-2 (Tablo 1, Deney 6) ...	51
Şekil 57. L3 bileşiğine ait histogram grafiği (Tablo 1, Deney 6 polimeri).....	52
Şekil 58. L3 bileşiğine ait su ortamında kaydedilmiş DLS sonuçları	53

Şekil 59.L3 bileşiğine ait TEM görüntüleri (Tablo 1, Deney 9, M _n : 24 000 Da)	54
Şekil 60.L3 bileşiğine ait DLS sonuçları (Tablo 1, Deney 9)	54
Şekil 61. L3 bileşiğine ait DSC termogramı (Tablo 1, Deney 6, M _n : 12000 Da)	55
Şekil 62. L3 bileşiği ve Ru@amph(L3) katalizörünün sentez reaksiyonu.....	56
Şekil 63. Ru@amph bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	57
Şekil 64. Rutenyum komplekslerine ait karşılaştırmalı NMR spektrumlar	58
Şekil 65. Ru@amph bileşiğine ait XPS spektrumu	59
Şekil 66. Ru@Amph bileşiğine ait Ru3d XPS taraması	60
Şekil 67. Ru3d5/2 için karşılaştırmalı XPS analiz sonucu.....	60
Şekil 68. Ru@Amph bileşiğine ait Cl ve N bölge XPS spektrumu	61
Şekil 69. Amph-1 (L3) ve Ru@Amph bileşiklerinin TEM görüntüleri.....	62
Şekil 70. Ru@amph bileşiğine ait TEM görüntüleri ve DLS analiz sonuçları	62
Şekil 71. Asimetrik transfer hidrojenasyon mekanizması.....	63
Şekil 72. Transfer hidrojenasyon reaksiyonuna ai GC kromatogramı	67
Şekil 73. Başlangıç maddesi olan asetofenon bileşiğine ait kütle spektrumu	67
Şekil 74. 1-feniletanol bileşiğine ait kütle spektrumu	68
Şekil 75. Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarına ait dönüşüm grafiği	68
Şekil 76. 1-feniletanol bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	69
Şekil 77. Sıcaklığa bağlı transfer hidrojenasyon reaksiyonları.....	70
Şekil 78. Tekrar kullanım çalışmaları	74

TABLULAR

Tablo 1. L2 varlığında kontrollü ROMP reaksiyonları	50
Tablo 2. Gaz kromatografisine ait analiz koşulları	65
Tablo 3. Asetofenon bileşimine ait transfer hidrojenasyon reaksiyon koşulları	66
Tablo 4. Farklı substrat/katalizör yüklemeleri altında asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonları	71
Tablo 5. Farklı baz türevleri varlığında asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonları	73

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATH	Asimetrik transfer hidrojenasyon
COD	Siklooktadien
ESI-MS	Elektron sprej iyonizasyon-kütle spektrometresi
FA	Formik Asit
GC-MS	Gaz kromatografisi- Kütle spektroskopisi
HG2	Hoveyda-Grubbs İkinci Nesil Katalizörü
IPA	İzopropil Alkol
NHC	N-Heterosiklik Karben Ligantları
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PEG	Poli(etilenglikol)
Py	Piridin
ROMP	Halka açılım metatez polimerizasyonu
SEC	Büyükölçek ayırma kromatografisi
TEA	Trietilamin
TH	Transfer hidrojenasyon
TOF	Çevrim frekansı (Turnover frequency)
TON	Çevrim sayısı (Turnover number)
XPS	X-ışınları fotoelektron spektroskopisi

1.GİRİŞ

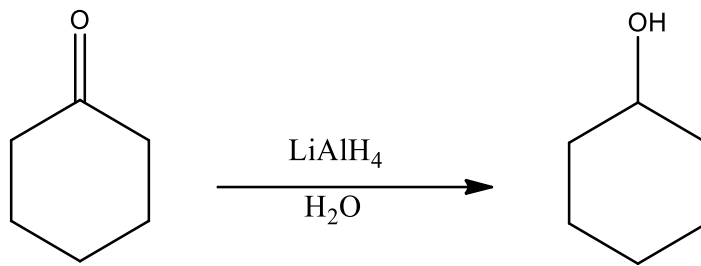
İleri malzeme ve özellikle farmasötik endüstrisinde enantiyomer alkol türevlerinin saf olarak elde edilmesi oldukça önemlidir. Enantiyomerlerin elde edilmesi için bir dizi indirgeme yöntemi kullanılabilir olsa da daha tehlikesiz ve maliyetsiz olan, hidrojen kullanılmayan (moleküler hidrojen) katalitik indirgeme yöntemleri önem kazanmaktadır. Asimetrik hidrojen transferi (Asimetrik transfer hidrojenasyonu) güvenli ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Rh, Ir, ve Ru komplekslerinin 2-propanol üzerindeki kirallığı azalttığı bilinmektedir ve maliyet ve uygulama kolaylığı bakımından tercih edilmektedir. Noyori ve Ikaraya ketonların asimetrik indirgenmesi için Ru temelli iki yeni kataliz sistem geliştirerek enantiyometrik olarak saf sekonder alkollerini basit ve güvenilir bir şekilde elde edilmesini sağlamaktadırlar. Geliştirilen sistemde hidrojen kaynağı olarak formikasit-Trietilamin veya Sodyum asetatın azazeotropik karışımları hidrojen kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bu kompleksler suda gerçekleştirilecek olan asimetrik hidrojen transfer (Asimetrik transfer hidrojenasyon) reaksiyonları içinde uygunluk gösterebilirler. Ru temelli katalizörlerin kullanılabilirliğini artırılması için polar çözücülerde, iki fazlı sistemlerde ve özellikle yeşil kimya için su içerisinde çözünebilir olması gerekmektedir. Çözünmeye alternatif olarak amfifilik polimerlerin kullanımı ile oluşacak misel yapıları içerisinde hidrofobik substrat ve katalizörlerin enkapsülasyonu ile de bu reaksiyonların yürütülmesi mümkündür. Bu tez çalışması kapsamında belirtilen sorunların aşılması için yeni bir yaklaşım ile literatürde daha önce rapor edilmeyen yeni nesil bir amfifilik polimer tabanlı rutenyum nanoreaktör sistemi tasarlanmıştır. Amfifilik polimer yapıları hidrofobik ve hidrofilik grup içeren norbornen türevlerinin halka açılım metatez polimerizasyon reaksiyonları ile zincir sonlandırıcı olarak kiral ligant öncülerinin kullanılmasıyla elde edilmiştir. Diamin bazlı kiral grup içeren amfifilik polimer yapıları üzerine $[RuCl_2(p\text{-simen})]_2$ bileşiği koordine edilerek makromoleküler rutenyum nano reaktör sistemleri hazırlanmıştır. Elde edilen nanoreaktör sistemi su ortamında 140-160 nm boyutunda küresel misel yapıları oluşturmaktadır. Su ortamında yürütülen asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında molce % 1 Ru yüklemesi ile asetofenon bileşiği % 99 dönüşüm ve % 95 enantiyoseçicilik değerlerinde hedef kiral alkole dönüştürülmüştür.

Katalizör reaksiyon sonrası misel yapısında su ortamında kolaylıkla ayrılmakta ve dokuzuncu tura kadar asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında tekrar kullanılmaktadır.

2.GENEL BİLGİ

2.1 Transfer Hidrojenasyon (TH) Reaksiyonları

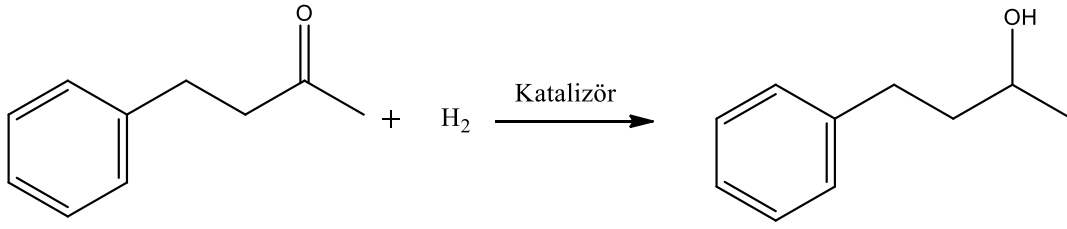
Doymamış bileşiklerin indirgenmesi, organik kimyada hem laboratuvar hem de endüstriyel ölçekte kullanılan önemli dönüşüm reaksiyonlarından biridir. [1,2] Doymamış bileşiklerin indirgenmesi için birçok farklı katalitik protokol geliştirilmiştir. Karbonil bileşiklerinin alkollere dönüştürülmesi, birçok öncü bileşiğin eldesi ve ticari kimyasalların endüstriyel ölçekte üretimi için oldukça önemlidir. Metal hidrür indirgemesi, doğrudan hidrojenasyon ve transfer hidrojenasyonu, bu dönüşümü gerçekleştirmek için sıklıkla kullanılan en önemli metotlardır. [2] Geleneksel olarak bu dönüşüm, lityum alüminyum hidrür veya sodyum borhidrür gibi stokiyometrik miktarlarda hidrit/hidrür reaktifleri [3] kullanılarak gerçekleştirilmektedir.(Şekil 1)



Şekil 1. Tipik bir metal hidrit reaksiyonu

Hidrür türevleri oldukça reaktiftir ve bu nedenle kullanılmaları ve saklanmaları zordur. Dahası, metal hidrür bileşikleri indirgeme yan ürünü olarak stokiyometrik atıklar üretmektedir. Bu atıkların uygun şekilde atılması gerekir, bu da bu yöntemi çevresel ve ekonomik olarak sürdürülebilir kılmamaktadır. Ancak, bu reaksiyonun

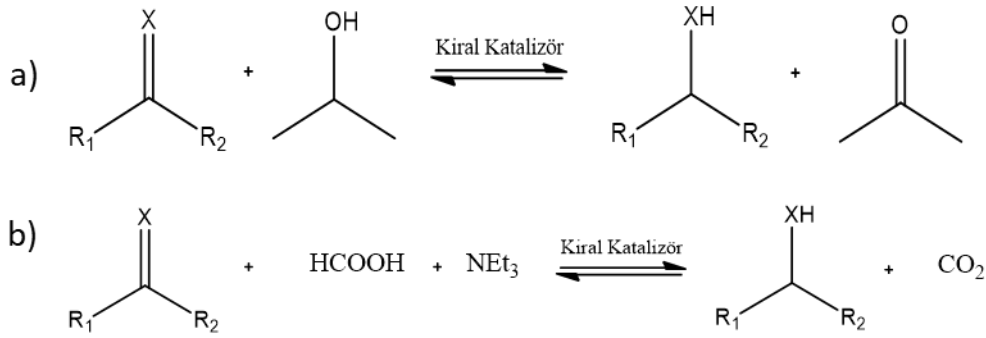
sürdürülebilirliği, moleküler hidrojen (Şekil 2) kullanılarak katalitik hidrojenasyonla önemli ölçüde geliştirilebilir. [4]



Şekil 2. Tipik bir katalitik hidrojenasyon reaksiyonu

Transfer hidrojenasyon (TH) reaksiyonları, alkollerin ketonlardan ve aldehitlerden hazırlanması için klasik katalitik hidrojenasyona alternatif bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır.[5] Transfer hidrojenasyon metodunun, diğer alternatif metotlara kıyasla birçok avantajı bulunmaktadır. Stokiyometrik hidrür/hidrit reaktifleri ile karşılaştırıldığında, olumlu yönler, daha ucuz ve daha az tehlikeli reaktiflerin kullanılması ve stokiyometrik oranda oluşan atıkların en aza indirilmesidir. Bu reaktifle ilişkili riskleri ve kısıtlamaları ve ayrıca basınçlı kapların kullanımını gerektiren hidrojen gazının doğrudan kullanımıyla karşılaştırıldığında transfer hidrojenasyon reaksiyonlarının avantajları is operasyonel basitliği, güvenliği ve doğrudan hidrojen gazının açığa çıkmadığı süreçler üzerinden yürümesidir.[5,6,7] Bu nedenle, son yıllarda, transfer hidrojenasyon metodu hidrojenasyon işlemleri için sıklıkla tercih edilmektedir.[8] Transfer hidrojenasyon (TH) reaksiyonlarının, basınçlı ortamda tehlike arz eden H₂ gazının direk kullanımına ihtiyaç duymaması ve ayrıntılı deney düzenekleri (yüksek basınç reaktörü) gerektirmemesi, TH metodunda hidrojen verici bileşiklerin ucuz olması, kullanımı ve depolanmalarının kolay olması, yan ürünün geri dönüştürülebilir olması ve kullanılan katalizörlerin genellikle kolay erişilebilir ve havaya karşı kararlı olmasıdır.[8] Ayrıca reaksiyonda kullanılan hidrojen vericiler hem de oksitlenmiş ürünleri toksik değildir ve nem ve havaya duyarlı metal hidritler, silanlar veya boranlar kullanılan indirgeme reaksiyonlarına kıyasla reaksiyon karışımlarından uzaklaştırılmaları daha kolaydır.[9] Transfer hidrojenasyon reaksiyonunu katalizlemek için rutenyum, rodyum, iridyum ve benzeri geçiş metal katalizörlerine ek olarak kiral ikincil aminler veya fosforik asit türevleri gibi organokatalizörler de kullanılmaktadır. Yaygın hidrojen kaynakları arasında ikincil alkoller, Hantzsch esterleri ve format bulunmaktadır.

Bir katalizör varlığında bir hidrojen vericisinin yardımıyla çoklu bağların indirgenmesi, hidrojen transfer reaksiyonu veya transfer hidrojenasyonu (H-transferi, TH) olarak adlandırılır. [7] Bir hidrojen vericisinin karakteristik özelliği, iki hidrojeni olup, uygun bir destekleyicinin varlığında, hidrojenden biri proton olarak karbonil oksijene ve diğeri bir hidrit olarak karbona aktarılacak şekilde mobilize edilebilir. Teorik olarak, bir hidrojen kaynağı, hidrojen transferini yukarıda belirtildiği şekilde sağlayan herhangi bir kimyasal bileşik olabilir. İzopropanol (IPA) ve formik asit/trietilamin (TEA), transfer hidrojenasyonunda en çok kullanılan hidrojen kaynaklarıdır. [9]



Şekil 3. Hidrojen kaynakları: IPA (a) ve TEA (b) sistemleri (X= O veya NR)

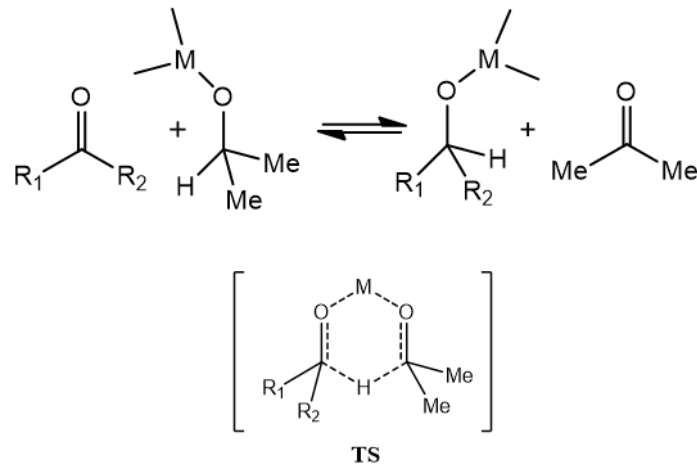
İşlem sırasında IPA yükseltgenerek asetona dönüşmektedir. (Şekil 3a). Bu, IPA ile ketonların indirgenmesini, dengenin ilgili karbinol/keton çiftlerinin oksidasyon potansiyelleri tarafından düzenlendiği tersinir bir süreç haline getirmektedir. Dengeyi istenen ürüne kaydırmak için, IPA reaksiyon çözücüsü olarak kullanılır. IPA çözeltisindeki birçok metal katalizörün ömrü genellikle çözücünün kaynama sıcaklığında bile makul ölçüde uzun olduğundan, bu, çoğu reaksiyonun yüksek dönüşümlere yönlendirilmesine izin vermektedir. [9]

IPA çevre dostu ve kullanımı kolay olmasına rağmen, reaksiyonun tersine çevrilebilirliği asimetric H-transferinde büyük bir dezavantaj olmaya devam etmektedir. Düşük dönüşümlerde reaksiyon kinetik olarak kontrol edilir ve stereoseçicilik yüksek olabilir. Dönüşüm arttıkça, ters reaksiyon hızı yükselir ve enantiyomerlerin oranı, ürünün enantiyomerik saflığının kademeli olarak aşınmasıyla termodinamik kontrol altına düşer. Formik asit ve tuzları, IPA'dan daha uygun H-vericileridir çünkü açık

sistemlerdeki dehidrojenasyonu, CO₂'nin oluşumundan dolayı büyük ölçüde geri döndürülemezdir. (Şekil 3b) [9]

2.2 Ketonların Metal Katalizli Transfer Hidrojenasyonu

Metal katalizli hidrojenasyon reaksiyonu şüphesiz ilaç, parfüm ve tarım kimyası endüstrilerinde değerli yapı taşları olan ikincil alkollerü üretmek için ketonların indirgenmesi için güçlü ve pratik bir yöntemdir [10-14]. Ketonların transfer hidrojenasyonunun ilk örnekleri 1920'lerin ortalarında keşfedilen Meerwein-Ponndorf-Verley indirgeme reaksiyonlarına dayanmaktadır.; Burada stokiometrik alüminyum izopropoksit kullanımı, isopropanolden diğer keton yapısına hidrojen transferi sağlar [15-17]. Bu çalışmaları takiben Doering ve Young [18] tarafından asimetrik versiyonu çalışmaları yapılmıştır (Şekil 4). Bu çalışmada, enantiyoseleksiyon derecesi çok düşüktür, ancak sonuçlar, hidrojen transferinin Şekil 4'de gösterildiği gibi altı üyeli bir geçiş durumu, **TS**, yoluyla gerçekleşmektedir.

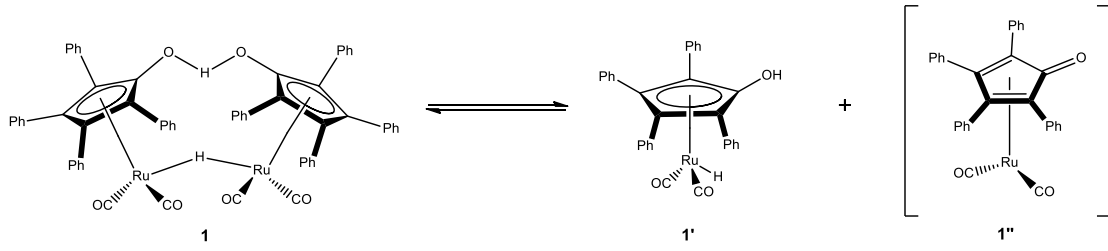


Şekil 4. Meerwein - Ponndorf - Verley keton indirgemesi

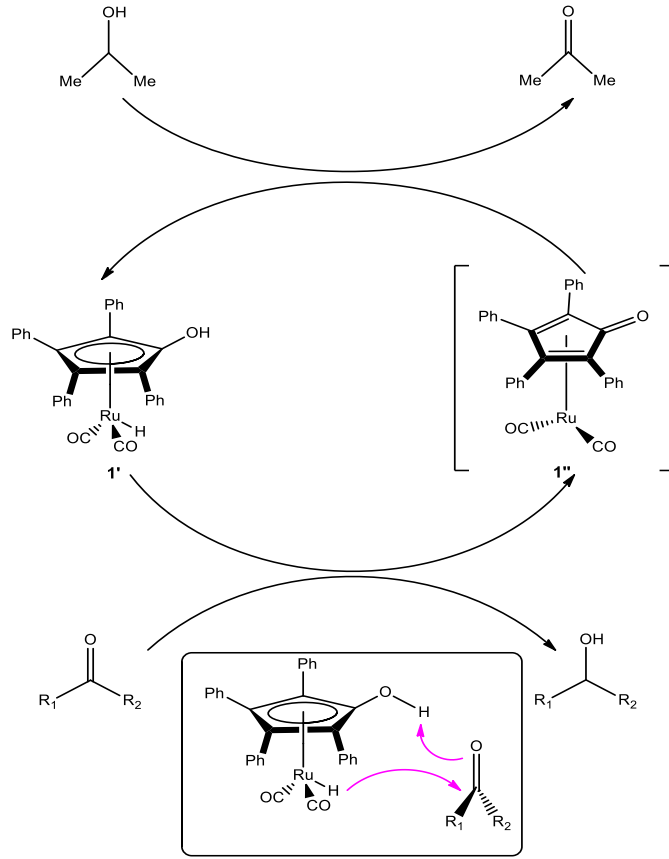
Donörden substrata hidrit transferine aracılık edebilen birkaç metal vardır. Alüminyum gibi ana grup metaller ilk geliştirilen katalitik protokollerde stokiometrik oranda kullanılırken, günümüzde etkin katalizörler olarak geçiş metalleri kullanılmaktadır. Katalitik reaksiyonlar, hem ekonomik hem de çevresel açıdan stokiometrik reaksiyonlara göre büyük avantajlara sahiptirler. Ketonların geçiş metaliyle katalize edilmiş TH'sinin ilk örnekleri arasında, sulu propan-2-ol [19,20] içinde sikloheksanonların indirgenmesi için katalizör olarak iridyum bazlı türevlerinin

kullanılması rapor edilmiştir. Daha sonra Sasson ve Blum [21] katalizör olarak $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ varlığında keton ve 1-feniletanolden bir alkol ürünü oluşumunu gözlemlerken Chowdhury ve Backvall [22] küçük bir NaOH bazı miktarı ile, propan-2-ol ile $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ varlığında ketonların TH hızının önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. 1986'da Shvo ve ark. [23], hidrojenasyon reaksiyonunda başlangıçta çok etkili olan rutenyum kompleksi 1'in sentezini rapor etmişler ve daha sonra hidrojen transfer reaksiyonlarında birçok farklı uygulama rapor edilmiştir. [24] (Şekil 5).

Shvo kompleksi, daha sonra Noyori tarafından güçlü kiral rutenyum hidrojenasyon katalizörleri için tanıtilen, ligand-metal çift işlevli katalizörlerin ilk bildirilen örneğiydi. Dinükleer kompleks **1**, ısıtıldığında aktif bir indirgeme ajanı olan 18 elektronlu kompleks **10'**a ve propan-2-ol'un dehidrojenasyonu üzerine aktif bir TH katalizörünü yeniden oluşturan oldukça reaktif 16 elektronlu türlere ayrışır. Ketonların hidrojenasyonunda, rutenyum merkezinden hidrit ve hidroksisiklopentadienil ligandından protonun eşzamanlı transferi gerçekleşir.



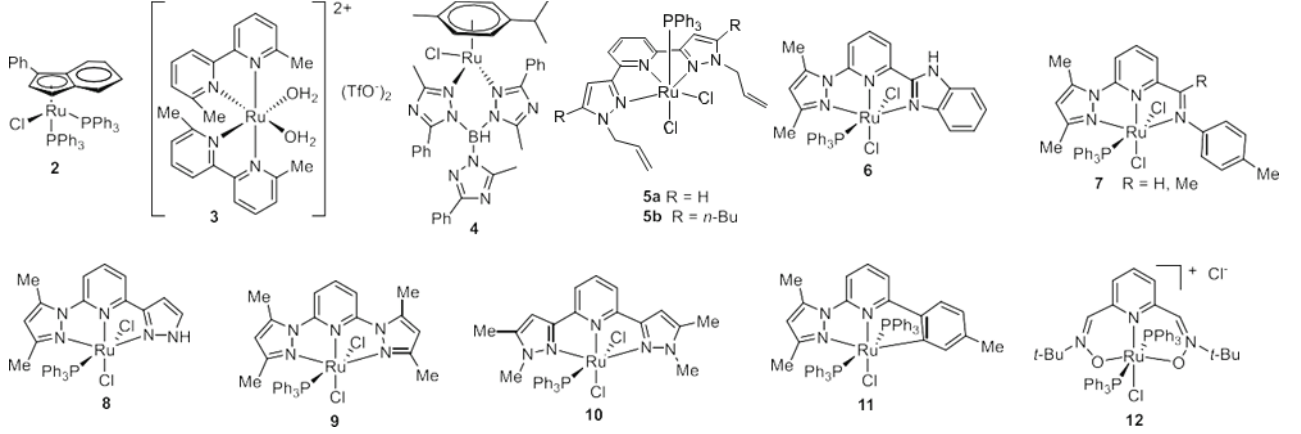
Şekil 5. Köprülü rutenyum aren komplekslerinin ayrışma reaksiyonu



Şekil 6. Shvo katalizörünün aracılık ettiği transfer hidrojenasyon reaksiyonları

Zhao vd. [25-26], molce % 0.2 **kompleks 1** varlığında orto-, meta- ve para-süstitüye asetofenonların TH reaksiyonlarının (i-PrOH / i-PrOK), 59.400 saat⁻¹ TOF (The turnover frequency; çevrim frekansı) değerlerine ulaştığını bildirilmiştir. Örneğin, asetofenon oda sıcaklığında bir dakika içinde indirgenirken, katalizör yükünün % 0.05 mole düşürülmesi ile reaksiyon sadece yarım dakika içinde oda sıcaklığında yürümektedir. Diğer bir yandan, Jin ve araştırma grubu **8** nolu kompleks (Şekil 6) yapısındaki fonksiyonel N-H grubuna sahip ikinci bir pirazol halkasına sahiptir. Özellikle H-bağı ile yönlendirici etki gösteren bu grup varlığında aromatik ketonların (asetofenonlar, 2-asetilnaftalen, benzofenon, 3-piridinfenil keton) TH reaksiyonlarında yüksek dönüşüm değerleri elde edilmektedir. Alifatik (siklopentanon, sikloheksanon, oktan-2-on) ketonlar optimum reaksiyon koşulları altında 720,000 saat⁻¹ TOF değerlerine ulaşmaktadır.[27] -NH grubunun yönlendirici etkisinin incelenmesi için kompleks **9** yapısında N-H grubu N-CH₃ grubu ile yer değiştirilmiştir. Aynı koşullar altında asetofenon bileşiğinin transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında TOF değeri ciddi anlamda azalarak 5940 saat⁻¹ olarak ölçülmüştür.[28] Transfer hidrojenasyon

reaksiyonları için Pincer tipi çok dişli ligant içeren farklı rutenyum kompleksleri sentezlenmiş ve çok dişli ligant koordinasyon etkisi sistematik olarak araştırılmıştır [29-31].



Şekil 7. Rutenyum Bazlı Transfer Hidrojenasyon Katalizörleri

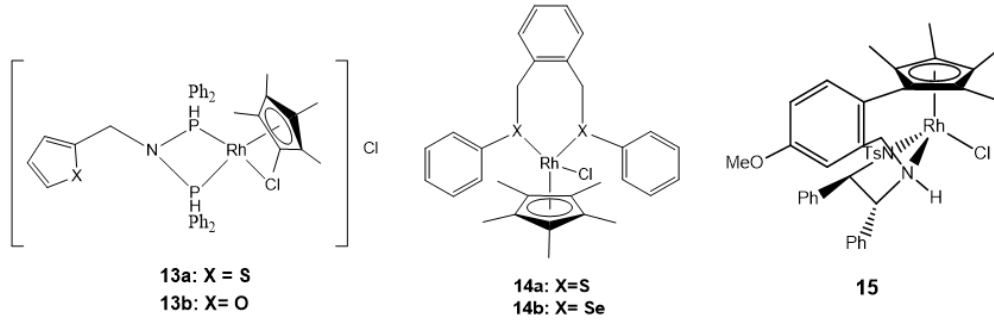
2.3 Transfer Hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanılan katalizörler

Biyolojik olarak önemli birçok bileşik fonksiyonel grup olarak optikçe aktif ikincil alkol türevlerini içermektedir. Ketonların asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonları (ATH), bu kiral alkollerin üretimi için pratik ve güçlü bir yöntemdir. Prensipte belirli bir stereo seçicilik derecesine ulaşmak için iki farklı katalitik yaklaşım vardır: bunlardan ilki kiral homojen katalizör kullanımı, ikincisi ise katı destekli heterojen katalizörlerin kullanımınıdır. Her iki sistemde de kiral yönlendirici gruplara ihtiyaç duyulmaktadır. Homojen katalizörler ile yürütülen TH reaksiyonlarında reaksiyon sonrası katalizörün ortamdan ayrılma/izole edilme sorunu olmasına karşın homojen katalizörler ATH veya TH reaksiyonlarında yüksek seçicilik ve performans göstermektedirler. Bunların reaktiviteleri, stereoseçicilikleri ve kimyasal seçicilikleri, katalizörün metal merkezindeki ligantların sterik çevresini, kirallığını ve elektronik özellikleri hassas bir şekilde ayarlanabilir. [39]

2.3.1 Rodyum katalizli transfer hidrojenasyon reaksiyonları

Ketonların hidrojenasyon reaksiyonlarında sıklıkla rutenyum veya iridyum bazlı katalizörler kullanılmasına rağmen, rodyum kompleksleri endüstriyel uygulamalarda

kullanılmaktadır. Rodyum katalizli ATH reaksiyonlarında genellikle yarı-sandviç yapılı Rh katalizör sistemleri tercih edilmektedir. [32]. Tinnis ve arkadaşları tarafından modüler ligand yapı bloklarının varlığını araştırmak için 1,2,3-triazol tabanlı amino asit tioamit türevleri, sodyum izopropoksit ve lityumklorür varlığında Rh bazlı ATH katalizörlerin sentezinde etkin ligantlar olarak kullanılmışlardır. Bu katalizör sistemlerinin katalitik aktiviteleri orto-, meta- ve para-substitüye fonksiyonel grup içeren asetofenon türevlerinin ATH reaksiyonlarında test edilmiştir. Test edilen ligantlar arasında, α -karbon ve triazol halkasındaki azot atomu üzerindeki (N-1) substitüentler değiştirilerek, **13-15** nolu kompleksler en iyi ee değerlerini vermiştir. (Şekil 7)[40] Pattianer 2011 yılında metal öncülerinden ve optik olarak saf ikincil aminlerden izole edilmiş yarı sandviç Rh (III) kompleksleri **16-18**'in katalitik performanslarını incelemiş ve bunlar arasında kompleks **17**, asetofenon indirgemesinde i-PrOH / t-BuOK indirgeyici sistemi ile en yüksek üretkenliği gösterdiği tespit edilmiştir.[41-46]

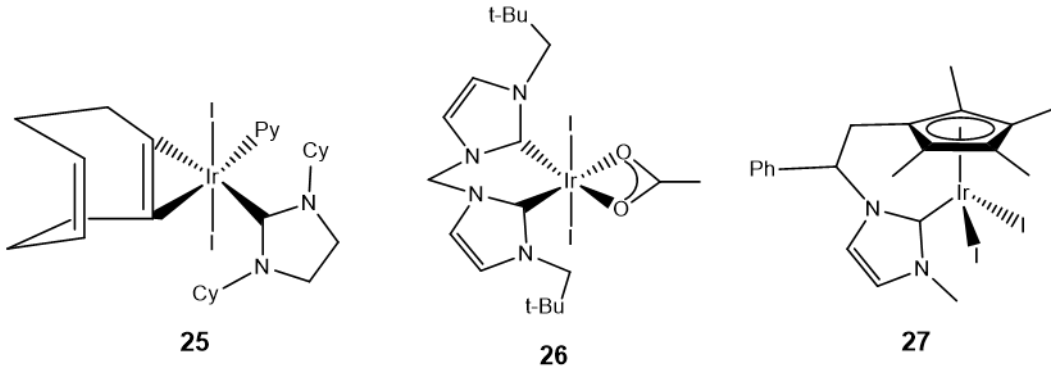


Şekil 8. Seçilmiş rodyum bazlı transfer hidrojenasyon katalizörleri

2.3.2 İridyum katalizli transfer hidrojenasyonu

Ketonların ve olefinik bileşiklerin TH ve ATH reaksiyonlarında iridyum kompleksleri yüksek aktivite ve seçicilik göstermektedirler.[47] İridyumtrihidrit kompleksi; $\text{IrH}_3[(\text{iPr}_2\text{PC}_2\text{H}_4)_2\text{NH}]$ ketonların transfer hidrojenasyonu için oldukça etkili bir katalizör sistemi olarak bildirilmiştir.[48] Bu kompleks sadece % 0,001 mol katalitik yükleme ile asetofenon ve türevlerini yüksek verim değerlerinde ilgili alkol türevlerine dönüştürmektedir. [49]

N-heterosiklik karben (NHC) ligantları, iyi σ -verici özellik göstermeleri, güçlü koordinasyon yetenekleri, yüksek stabilite ve ayarlanabilir sterik ve elektronik çevre gibi faktörler nedeniyle koordinasyon kimyası ve organometalik kimya alanlarında son yirmi yıllık süreçte büyük bir popülerlik kazanmıştır. Nolan ve grubu, transfer hidrojenasyonunda NHC ligand grupları içeren geçiş metali komplekslerinin kullanımına öncülük etmiş ve bir dizi iridyum kompleksinin; $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{py})(\text{NHC})]\text{PF}_6$, hidrojenasyon ve transfer hidrojenasyon reaksiyonlarındaki performanslarını test etmişlerdir. [50] İridyum-NHC kompleksleri varlığında asetofenon kantitatif olarak sadece dört dakikada ilgili alkol türevine dönüşmüştür. Bu kompleksin ketonların yanı sıra aldehitlerinde birincil alkollere transfer hidrojenasyonunu katalizlediği bulunmuştur. [51] Diğer bazı iridyum-NHC komplekslerinin kompleks **27**'de dahil olmak üzere, ketonların transfer hidrojenasyonu için katalizörler olarak başarıyla uygulandığını Roya ve grubu tarafından rapor edilmiştir. [52]



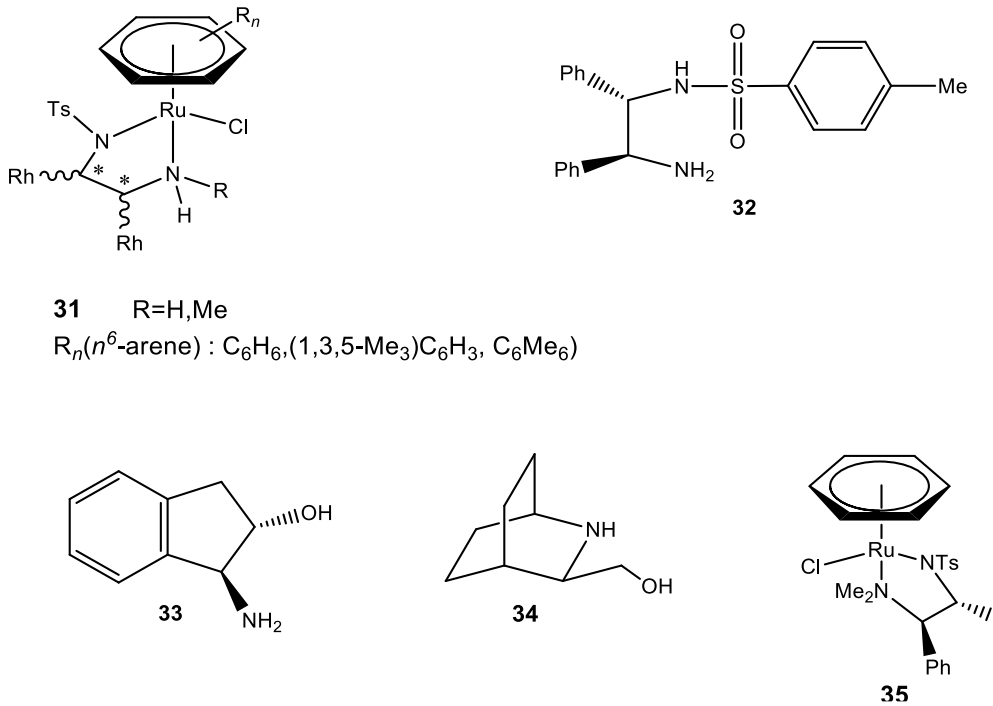
Şekil 9. Seçilmiş İridyum bazlı transfer hidrojenasyon katalizörleri

2.3.3 Rutenyum katalizli transfer hidrojenasyon

Kiral ligant içeren rutenyum kompleksleri, iridyum ve rodyum bazlı hidrojenasyon katalizörlerine kıyasla daha uygun üretim maliyetine sahiptirler. [39] 1995 yılında, Noyori ve arkadaşları, *i*-PrOH/baz veya formik asit (FA)/triethylamin (TEA) varlığında ketonların enantioseçici ATH reaksiyonları için kiral ligantlar olarak N-sülfonile-1,2-diamin taşıyan **31** tipi kiral (arene) Ru (II) katalizörleri geliştirilmiştir (ör. TsDPEN = N-(*p*-toluensülfonil)-1,2-difeniletildiamin). (Şekil 9) [53] Bu yeni geliştirilen çift işlevli katalizörler, hidrojen atomlarını hidrojen verici molekülden bir ketona iletmek için metal merkezi ve ligant yapısındaki N-H grubunun yönlendirme etkisi ile çalışmaktadır. N-sülfonile 1,2-diaminlere ek olarak, Wills ve ekibi tarafından 1997 yılında kompleks **33**

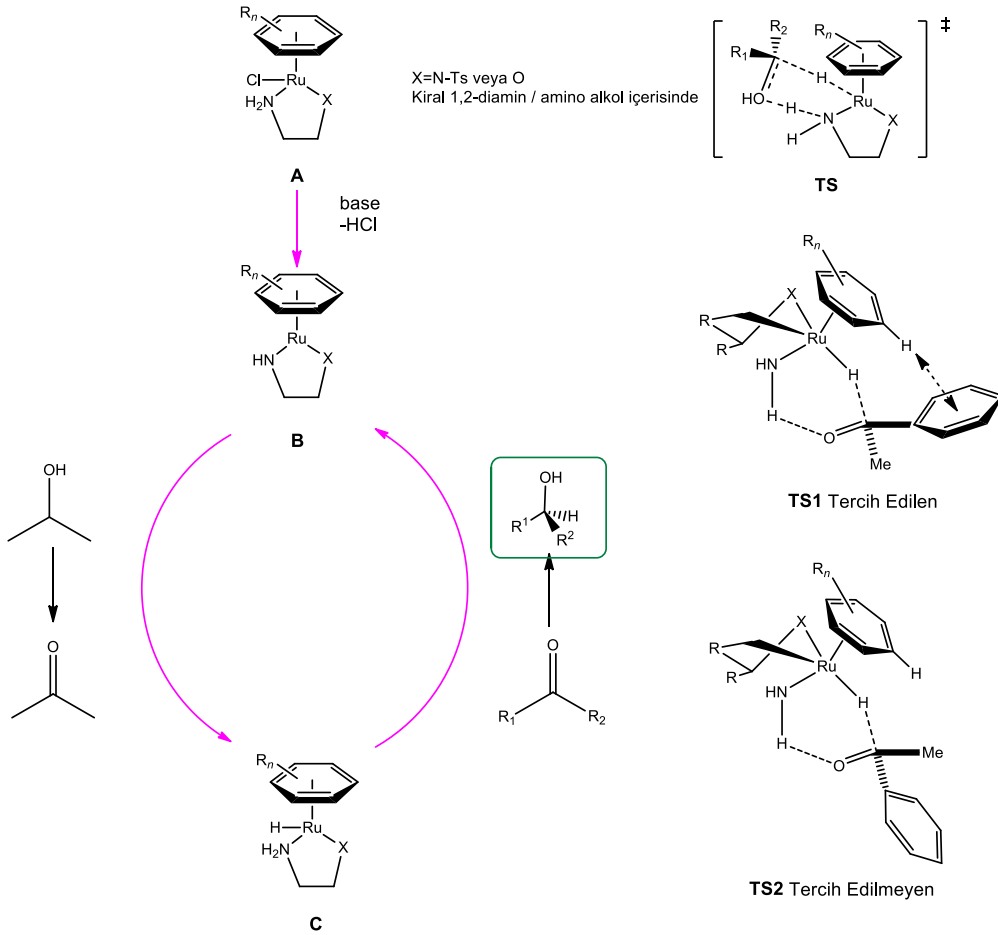
ve Andersson ve ekibi tarafından 1998 yılında kompleks **34** gibi β -amino alkol ligantlarının da bazik propan-2-ol içinde çalışırken mükemmel bir metal-ligand işbirliği etkisi sergilediği bulunmuştur [54-55]. Ayrıntılı mekanistik çalışmalar Şekil 10'da verilen kloro-rutenyum öncüsü A'nın, hidrido kompleksi C'yi üretmek için propan-2-ol'u kolayca dehidrojenize eden bir amidorutenyum kompleksi olan B'yi ürettiğini ortaya çıkarmıştır. Daha sonra bu hidrit C, iki hidrojen atomunu siklik, altı üyeli, geçiş durumu yoluyla bir keton substratına aktarmaktadır. Bu dış-küre mekanizmasında, H^+ ve H^- eşdeğerleri, ketonun metale doğrudan koordinasyonu olmaksızın uyumlu bir şekilde aktarılmaktadır (Şekil 10). [56-62]

Bu benzersiz çift işlevli kataliz kavramı, TH reaksiyonlarının yüksek verim değeri ve stereo-seçiciliklerini açıklamaktadır. (Şekil 10) Bununla birlikte, İkariya tarafından 2013 yılında, i-PrOH içerisinde $RuH[(R, R) -XCH(Ph)NH_2](\eta^6\text{-aren})$ ($X = NTs, O$) ile katalize edilen ATH'nin katalitik döngüsünün revize edilmiş bir versiyonu donör, mekanizmayı gaz fazında üç bağılı, hafif asenkron, uyumlu reaksiyondan iki aşamalı (enantiyo belirleme hidrit transferi ve proton transferi) işlemine değiştiren solvasyon etkilerini dahil ederek kuantum kimyasal hesaplamalar temelinde önerildi [63].



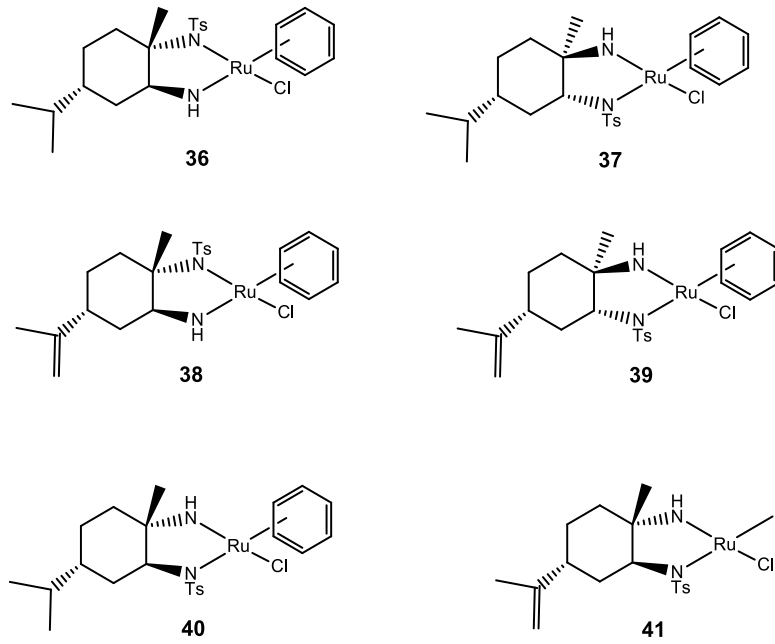
Şekil 10. Çift işlevli (arene) Ru (II) katalizör sistemleri

Hidrojen atomlarının uyumlu transferi, N-H bağının Ru-TsDPEN komplekslerindeki önemini gösterir. Nitekim, Noyori vd. tarafından 1996 yılında bir mezitilen grubu taşıyan rutenyum durumunda N-metillenmiş ve N, N0-dimetillenmiş TsDPEN türevlerinin ATH reaksiyonları için zayıf katalizörler oluşturduğu bildirilmiştir [64]. Bununla birlikte, Wills M. vd çalışmasında bir g6-benzen halkası bir aren grubu olarak dahil edildiğinde, N-monoalkillenmiş TsDPEN içeren kompleksler iyi sonuçlar vermiştir [51]. Aynı ekip 2011 yılında yapılan bir çalışmada, indirgeme adımında hidrojenin ketonlara aktarılması için N – H işlevselliğinin varlığının gerekli olduğunu ortaya çıkarmıştır, çünkü N – H bağı içermeyen katalizör **35** kullanıldığında (Şekil 9), asetofenon altın gün sonra yalnızca % 1-7 dönüşüm göstermiştir. [65]

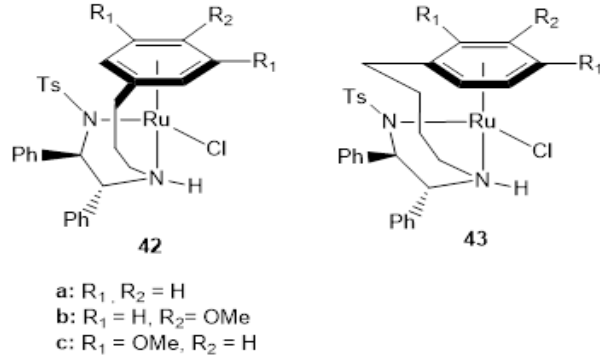


Şekil 11. (Arene) Ru (II) kompleksi tarafından katalize edilen basitleştirilmiş ATH mekanizması

Noyori ve arkadaşları 2001 yılında (Aren)Ru (II) kompleksleri tarafından katalize edilen prokiral aril ketonların TH reaksiyonlarındaki enantioseçiciliği yalnızca amin ligandının kiral yapısına değil, aynı zamanda Şekil 10'da verilen TS1 ile sunulan belirli bir yöndeki bir substratın elektronca zengin halkayı stabilize eden C-H/ π -bağı etkileşimine bağlı olduğu bulunmuş, bu etkileşimle aril ketonların neden alkil ketonlardan daha iyi enantiyomer seçicilik değerleri verdiği açıklanmıştır. Wills ve arkadaşları, 1,2-diamin ligandının η^6 -aren halkasına kovalent olarak bağlandığı "tethered" Ru(II) katalizörleri (**36-42**) geliştirmişlerdir. Ligant yapısının metale çok dişli bağlanması kompleks kararlılığını ciddi ölçüde arttırmıştır. (Şekil 11 ve 12) [66-72]. Kompleks **42a**, aromatik bir halka veya alken grubu içeren α,α -disübstitüye edilmiş ketonların indirgenmesinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. η^6 -aren ile etkileşimi, karşılık gelen alkollerin enantiyomer seçicilik değerlerini arttırmıştır. Bu çalışmaları takiben literatürde çok dişli ligant yapıları içeren etkin benzer yapılu rutenyum katalizörleri rapor edilmiştir [73-82].



Şekil 11. Rutenyum ATH katalizinde limonenden türetilmiş ligandlar

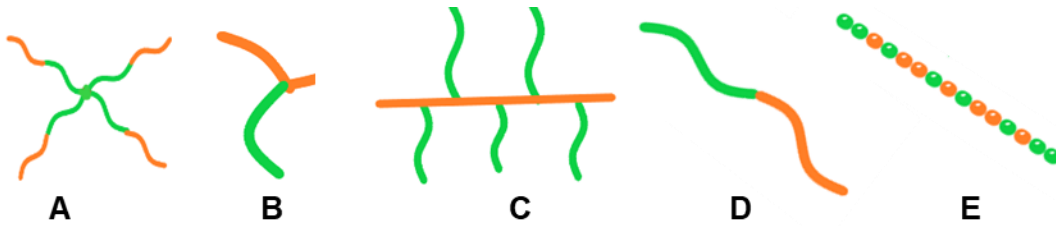


Şekil 12. Bağlı Ru kompleksleri kullanılarak α,α -disübstitüe ketonların indirgenmesiyle oluşan alkoller

2.4 Amfifilik Polimerler

Amfifilik moleküller, hidrofilik ("su seven", polar) ve hidrofobik ("suyu sevmeyen", polar olmayan) bileşenlere kovalent olarak bağlanan bileşiklerdir. Yaygın örnekler, iki katmanlı hücre membranlarının temel yapı malzemeleri olan fosfolipidler gibi yüzey aktif cisimleri (yüzey aktif ajanlar) ve (polar) lipitleri içerir [83]. Bu moleküller genellikle bir alifatik hidrokarbon zincirine bağlı yüklü, hidrofilik bir baş grubundan oluşur. Yüzey aktif maddeler ve lipitler, 500 g mol^{-1} düzeyinde oldukça düşük molar kütlelere sahiptir ve bu nedenle burada "küçük" moleküller olarak anılır. Birden fazla ortama olan afinitelerinden dolayı, amfifilik moleküller, tercihen moleküllerin tüm bileşenlerini olmasa da bazılarını çözebilen çözücülerde kendiliğinden organize olabilirler.[84] Örneğin, dodesil sülfat bileşiği suyla karıştırıldığında, hidrofobik alifatik kuyruklar, sulu ortama maruz kalmayı en aza indirmek için polar olmayan alana bağlanabilir ve polar sülfat bölümleri, gerekli kararlılığı sağlamak için dış hidrofilik tabakayı oluşturur. Diğer polar olmayan moleküller hidrofobik alana difüze olabildiğinden, bu tür yapılar sulu ortamdaki hidrofobik maddelerin bölünmesini büyük ölçüde artırabilir. Ayrıca, amfifilik moleküller, uyumsuz maddeler (örneğin, yağ ve su) arasındaki arayüzlerde birleşebilir ve böylece arayüz özelliklerini değiştirebilir ve uyumluluğu artırabilir. Amfifilik moleküller, deterjan, tarım, gıda, eczacılık, kaplamalar ve petrol sahası dahil hayatımızın birçok alanında uygulama bulmuştur. [83-85]

Geleneksel yüzey aktif maddelere ve lipitlere benzer şekilde, amfifilik polimerler aynı zamanda hidrofilik ve hidrofobik bileşenler içerir. Molar kütleleri "küçük" moleküllerden 10-1000 kat daha büyüktür ve bu nedenle burada "büyük" moleküller olarak anılır. Bu makromoleküller, yapılarda düşük molar kütleli amfifillere göre çok daha büyük tasarım esnekliği sunar.[85] Kontrol edilebilir parametreler arasında bileşenlerin sayısı ve kimyasal kimliği, molar kütle, dağılım, bileşim ve mimari bulunur. Bu nedenle, neredeyse sonsuz sayıda olası yapı üretilebilir. Sadece iki bileşenli amfifilik polimerler doğrusal (istatistiksel veya blok), dallı (aşı) ve yıldız (miktoarm yıldız veya yıldız bloğu) mimarilere sahip olabilir (Şekil 1). Ek olarak, tek tek bileşenler benzersiz yapı yönlendirme özelliklerine (ör., Kristallenme, sarmal oluşumu) sahip olabilir ve harici uyarılara (ör. Sıcaklık, pH, iyonik kuvvet) özel yanıtlar sergileyebilir. Yapısal tasarımdaki bu tür bir özgürlük, ortaya çıkan ilişkili nanoyapılardaki çok çeşitli uzunluk ölçekleri, zaman ölçekleri ve etkileşim seviyeleri anlamına gelir. Sentez, çözelti içinde kendiliğinden montaj ve çok çeşitli alanlarda potansiyel uygulamalar dahil olmak üzere amfifilik polimerlere yönelik pek çok çaba sarf edilmektedir. [86, 87]

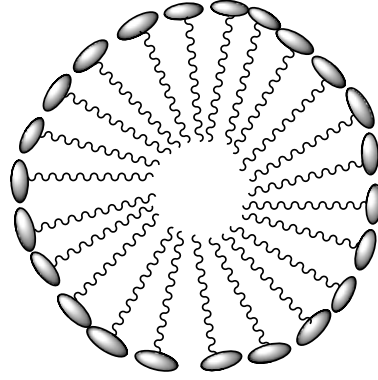


Şekil 13. İki bileşenli amfifilik polimerlerin yapıları, Yeşil ve turuncu daireler sırasıyla hidrofilik ve hidrofobik tekrar birimlerini gösterir. (A: Yıldız Blok, B: Miktoarm Yıldız, C: Aşı, D: Blok, E: İstatistiksel)

Amfifilik polimerler (AP) yığın halinde veya sulu çözelti içinde çeşitli mikrofazlar halinde bulunabilirler, ayrıca çeşitli nanoyapılar halinde kendi kendilerine bir araya gelebilirler.[88, 89] Su ortamında kendi kendine istiflenen nanoyapılar, sulu ortamda hidrofilik blokların miselin dış kısmında, iç kısımda hidrofobik blokların ise su ile etkileşimini en aza indirmek için ters tarafa yönelmesi ile misel yapıları oluşmaktadır. Kendi kendine istiflenen nanoyapıların çözücü ortamındaki morfolojileri birkaç faktör tarafından belirlenir:

- i) Ouşturulan blokların doğası (Polimer zincir uzunluğu ve kimyasal bileşim); [90-93]
- ii) Sıcaklık dahil dış koşullar; pH, iyonik şiddet, çözelti içeriği ve amfifilik polimer konsantrasyonu;[94-98]
- iii) Hazırlama yöntemi

Miseller, solucan benzeri miseller ve veziküller, rapor edilen en yaygın üç nano yapı tipidir (Şekil 4) [99-100] Ek olarak, örneğin biyo-sürekli çubuklar, lamel yapılar, çok katmanlı veziküller ve büyük bileşik miseller gibi diğer bazı özel nanoyapılar da bildirilmiştir.[101-102].



Şekil 14. Amfifilik polimerlerin oluşturduğu misel yapıları

Lipitlerle karşılaştırıldığında, amfifilik polimerler daha yüksek M_n değerlerine sahiptir. Bu nedenle, kendiliğinden istiflenmiş/düzenlenmiş nanoyapılar, örneğin veziküller, daha güçlü hidrofobik etkileşimler ve daha yüksek bir membran kalınlığı sergiler, bu da onlara daha yüksek bir mekanik direnç ve lipit benzerlerinden daha düşük bir geçirgenlik sağlamaktadır. [103-104] Ayrıca, yukarıda açıklandığı gibi, uygun polimerizasyon teknikleri ve monomerlerin kullanımı ile amfifilik polimerlerin kompartman boyutları, geçirgenlikleri ve kimyasal özellikleri ayarlanabilmektedir [105-108]. Amfifilik polimerler, yapısındaki hidrofilik ve hidrofobik grupların su ortamında misel oluşturarak istiflenmesi ile oluşan hidrofobik/hidrofilik kompartmanlara birçok farklı molekül enkapsüle edilebilir. Bu özellikleri nedeniyle amfifilik polimerler birçok farklı kullanım alanı bulunmaktadır. makro emülgatörler, teşhisler, kanser terapötikleri (anti - kanser ilaçları ve genlerin verilmesi), bulaşıcı hastalıkların tedavileri ve

nanoreaktörler gibi uygulama ve araştırma alanlarında kullanılmıştır[109,110, 111-112].

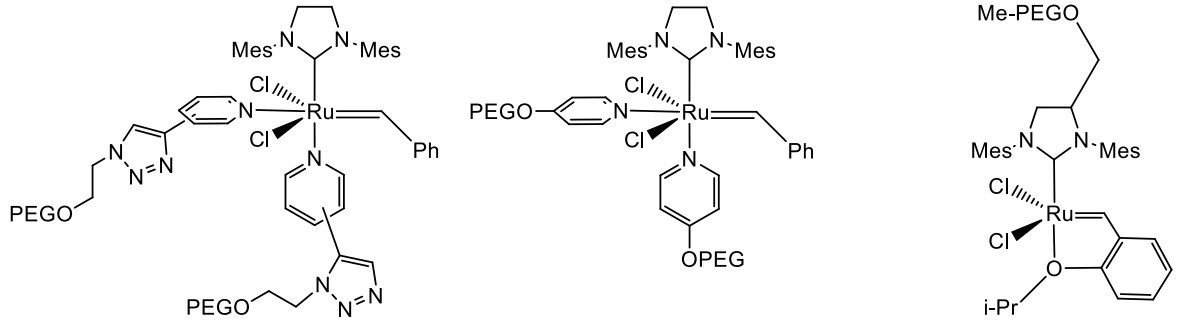
2.4.1 Amfililik Polimerlerin Nanoreaktör olarak kullanımı

Çözeltide miseller ve veziküller (polimersomlar olarak da bilinir) oluşturabilen amfililik polimerler, kontrol edilebilir bileşimleri, kendi kendine istiflenme/düzenlenme özelliği, kolay katalizör geri kazanımı ve değiştirilebilir kimyasal işlevsellikleri nedeniyle nanoreaktörler olarak çalışılmaktadırlar [109].

Amfililik polimerik malzemelere dayalı nanoreaktör sistemleri, organik malzemelerin seçici sentezi için daha yeşil, sürdürülebilir ve çevre dostu bir yaklaşım sunar[113-114].

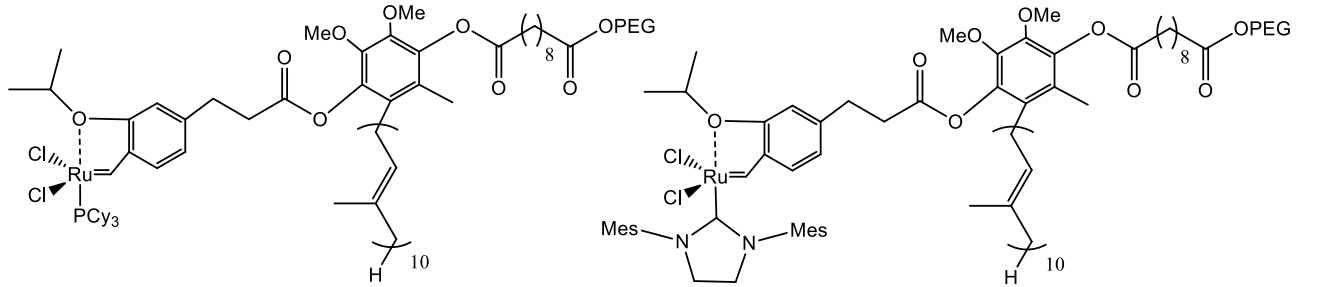
Kendiliğinden birleşen ajan olarak 1,3,5-trikarboksamid yan zincirlerini taşıyan amfililik polimerler, rutenyum katalizli transfer hidrojenasyon reaksiyonları için suda nano-reaksiyon boşlukları sağlar[115-116]. Amfililik sentetik polimerlere ek olarak, olefin metatez dönüşüm reaksiyonları için nano reaksiyon boşlukları sağlamak için proteinler ve enzim benzeri moleküller kullanılır.[117-118] Gizli rutenyum katalizörleri, olefin metatez reaksiyonları üzerindeki benzersiz kontrol yetenekleri nedeniyle büyük önem taşır.[119] Isı, UV ışınması, asit ilavesi gibi uyarıcı tepkileri, reaksiyonun başlama/yayıma hızını ayarlamak için kullanılabilir ve bazı durumlarda, ROMP polimerleri için Mn değerleri kontrol edilebilir [120].

İyi bilinen bir surfaktant olan polietilenglikol ve türevleri su ortamında çalışan olefin metatez reaksiyonlarında destek malzemesi veya ligand modifikasyon ajanı olarak kullanılmışlardır [121]. (Şekil 15). Polietilenglikol bileşiğinin uç grubu modifiye edilerek piridin fonksiyonel grubu takılmıştır. Bu ligand öncülerinin kullanımı ile Grubbs üçüncü nesil katalizörünü taklit eden yeni rutenyum metatez katalizörleri geliştirilmiştir. Bu katalizörler misel oluşturmaktan ziyade suda çözünmekte ve suda çözünebilir dien yapılarının RCM reaksiyonlarını etkin bir şekilde katalizlemektedir. Bu çalışmalara ek olarak Hoveyda-Grubbs tipi katalizörler N-heterosiklik karben ligandına PEG grubunun takılmasıyla suda çözünebilir hale getirilmiş ve su ortamında olefin metatez reaksiyonlarını katalizleyebilen bir sistem geliştirilmiştir [122].



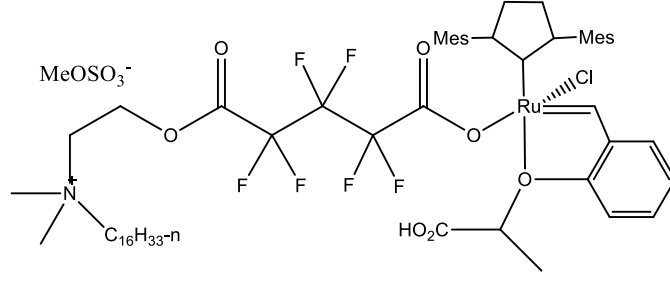
Şekil 15. PEG grubu içeren Hoveyda-Grubbs tipi katalizörler

İlerleyen çalışmalarda Ghorai ve araştırma grubu yeni bir yaklaşım sunarak Hoveyda-Grubbs tipi katalizörleri non-iyonik surfaktant olan polietilenglikol-ubiquinol-sebakat üzerinde desteklemişlerdir [123]. Suda çözünmeyen substratlar katalizörün su ortamında oluşturduğu nano boyuttaki misel boşlukları içerisine difüze olarak reaksiyona girmektedir. Bu katalizör tekrar kullanılmakta ve deniz suyu ortamında bile çalışmaktadır. Bu avantajlarına rağmen bu katalizör sistemi şelatlaşan benziliden grubuna surfaktantın takılması aşamalarını içermektedir ve eldesi birden çok basamak içermektedir ve yüksek maliyetlidir (Şekil 16).



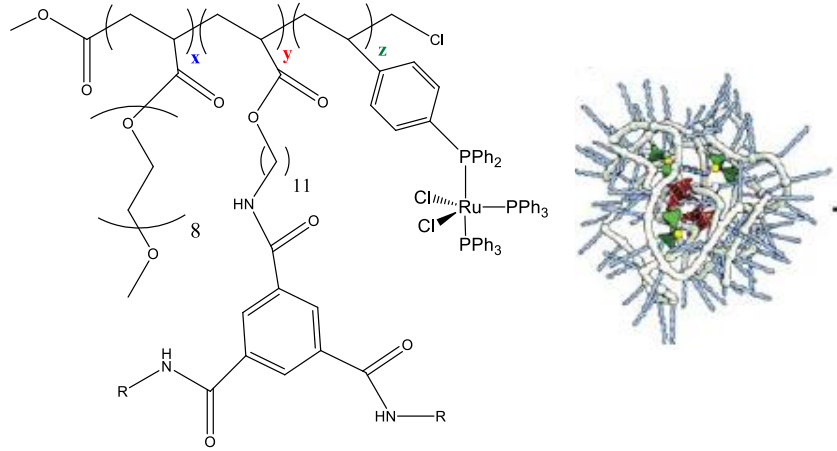
Şekil 16. Surfaktant üzerine desteklenmiş katalizörler

Grela ve araştırma grubu surfaktant tipi yeni bir Hoveyda-Grubbs tipi rutenyum katalizörü geliştirmiştir [124]. Bu katalizör yapısına bağlı karboksilik asit ve uzun hidrokarbon zincirleri içermektedir. (Şekil 17) Bu katalizör su ortamında halka kapanma metatez (RCM) ve çapraz metatez (CM) reaksiyonları üzerinde test edilmiştir. Molekül içi yürüyen RCM reaksiyonları yüksek verimlerde yürütülürken molekülerarası yürüyen CM reaksiyonlarında düşük verimler elde edilmiştir.

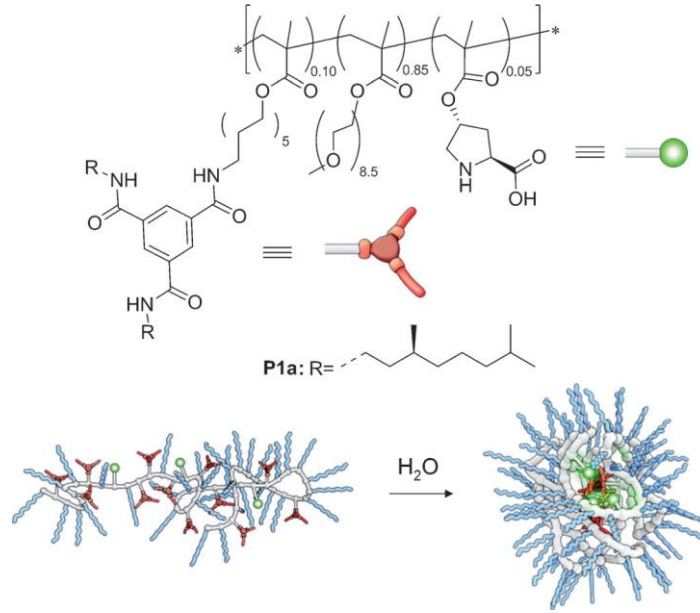


Şekil 17. Surfaktant benzeri Hoveyda-Grubbs katalizörü

Su ortamında yürüyen katalitik sistemlerin geliştirilmesinde kullanılan bir başka sistem ise hidrofobik reaksiyon merkezlerinin amfilik polimerlerin kullanımıyla su ortamında oluşturulmasıdır [125]. Bu stratejilerin ilki Meijer ve araştırma grubu tarafından geliştirilmiştir. Bu stratejide RAFT polimerizasyonu ile farklı fonksiyonel gruplara (hidrofilik ve hidrofobik ve fosfin grubu) sahip monomerler başlatıcı varlığında polimerleştirilmektedir (Şekil 18)

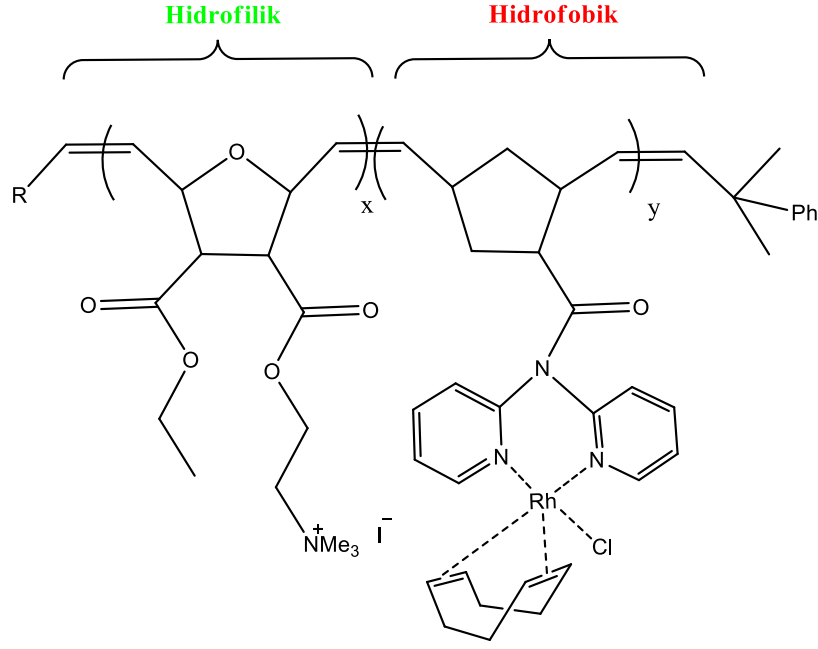


Şekil 18. RAFT polimerizasyonu ile elde edilen amfilik polimerler-katalizör sistemleri



Şekil 19. Nano boyutta hidrofobik boşluk içeren organik katalizör sistemleri

Yapılan detaylı incelemelerde Şekil 18 ve 19'da verilen polimer yapılarındaki hidrofilik ve hidrofobik gruplara ek olarak hidrofobik zincir ucuna bağlı benzen-1,3,5-trikarboksoamit gruplarının molekülerarası hidrojen bağlarıyla diğer polimer zincirlerine etkileşerek su ortamında protein-enzim benzeri bir misel yapısı oluşturduğu tespit edilmiştir [126-127]. (Şekil 18) Buna ek olarak fosfin-rutenyum kompleksinin bir fonksiyonel organik grup ile yer değiştirmesi sonucu organik katalizör sistemleri de geliştirilmiştir [128]. (Şekil 19) Buchmeister ve araştırma grubunun yaptığı bir çalışmada ise ROMP polimerizasyon metodu kullanılarak iyonik grup içeren norbornen türevleri piridin ligandı içeren norbornen türevleri ile birlikte polimerleştirilmiştir. Hidrofilik ve hidrofobik bloklara sahip olan polimer yapısına rodyum kompleksi takılarak hidroformilasyon reaksiyonları misel ortamında yürütülmüştür [129].



Şekil 20. Amfifilik ROMP polimerleri üzerine desteklenmiş rodyum bazlı katalizörler

2015 yılında yapılan bir çalışmada maleimit uç grubu içeren rutenyum bazlı Hoveyda-Grubbs ikinci nesil kompleksleri protein üzerine tutturulmuş, protein yapısındaki hidrofobik boşlukların reaksiyon üzerindeki etkisi incelenmiştir [130]. Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada ise PEG grubu içeren Grubbs üçüncü nesil kompleksi protein yapıları üzerine olefinik bağlar üzerinden tutturulmuş ve protein yüzeyinde ROMP reaksiyonları gerçekleştirilmiştir [131]. Yukarıda verilen bilgiler ışığında nano-reaktör sistemlerinin su ortamında yürüyen organik reaksiyonlarda kullanılan etkin bir sistem olduğu söylenebilir. RAFT polimerizasyon teknikleriyle fosfin ligant uçlarının kullanılmasıyla birçok farklı nano-reaktör sistemi tasarlanmıştır. Bu sistemler ile şimdiye kadar hidroformilasyon, transfer hidrojenasyon gibi birçok reaksiyon etkin şekilde yürütülmüştür. Literatürde amfifilik poli(norbornen) türevlerinin kullanıldığı tek bir çalışma bulunmaktadır, bu çalışmada ise bis-piridin grubu üzerine rodyum kompleksi koordine edilerek, 1-okten bileşiğinin hidroformilasyon reaksiyonu yürütülmüştür.

Bu proje çalışmasında substitüe diester grupları içeren amfifilik diblok polinorbornen türevleri sentezlenmiş ve amfifilik polimer yapıları aminoliz reaksiyonları ile 1-(3-aminopropil)imidazole varlığında modifiye edilmiştir. Bu ligand öncüleri suda çözünmekte ve misel yapısı oluşturmaktadır. Misel merkezine Grubbs birinci nesil

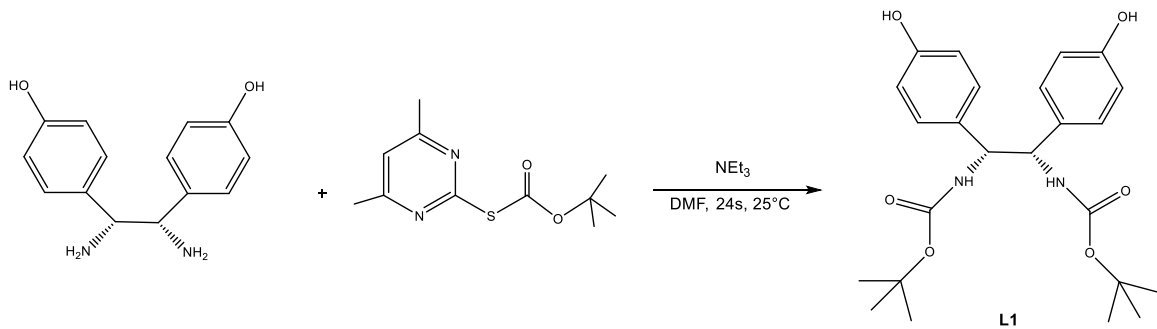
kompleksinin difüze edilmesiyle aktivitesi kontrol edilebilir nano reactor sistemleri elde edilmiştir. Bu katalizörler normal koşullar altında inaktiftir. Bu özellik hidrofobik reaktantların misel merkezine herhangi bir reaksiyona uğramadan difüze olmasını sağlamaktadır. Reaktantların tamamı misel merkezine difüze olduktan sonra reaksiyon ortamına asit (HCl) eklenmesiyle reaksiyon başlatılmıştır. Bu çalışmada amfifilik ROMP polimerlerinin sentez koşulları, nano-reaktör oluşum süreçleri detaylı bir şekilde incelenmiş ve karakterize edilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Aksi belirtilmedikçe bütün kimyasallar Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiş ve herhangi bir işleme tabii tutulmadan kullanılmıştır. Reaksiyonlarda kullanılan tolüen ve diklorometan çözücülerini moleküler elek içerisinde kurutularak kullanılmıştır. Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) analizleri Shimadzu GC-MS 2010Plus cihazı ve Restek Rxi-5Sil kolonu (30mx 0.25 mmx 0.25 µM) kullanılarak, split oranı 1/10 olacak şekilde 50-320 °C sıcaklık aralığında, sabit helyum akışı (1 ml/dk) altında yapılmıştır.

¹H ve ¹³C spektrumları Bruker GmbH 400 MHz yüksek performanslı FT-NMR spektrometresi kullanılarak yapılmıştır. NMR çözücüsü olarak CDCl₃ ve d₆-DMSO çözücülerini kullanılmıştır.

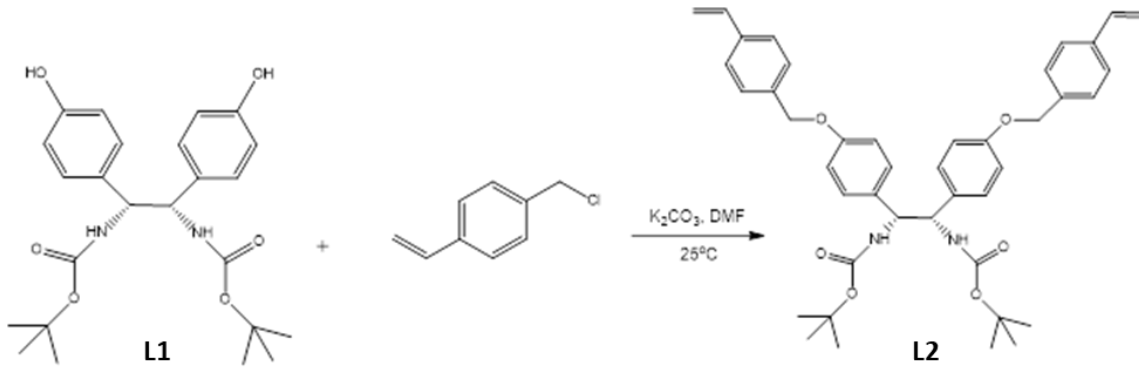
3.1 Kiral L1 bileşiğinin sentezi



Şekil 21. L1 bileşiği sentez reaksiyonu

(1S,2S)-1,2-Bis(4-hidroksifenil)etilendiamin dihidroklorür bileşiği kullanılmadan önce trietil aminin fazlası ile hekzan içerisinde yıkanarak (1S,2S)-1,2-Bis(4-hidroksifenil)etilendiamin bileşiğine dönüştürülmüştür. (1S,2S)-1,2-Bis(4-hidroksifenil)etilendiamin (1.0 g, 4.1 mmol) 50 mL'lik balon alındı ve içerisine 10 mL kuru DMF eklendi. Berrak bir çözelti elde edildikten sonra trietilamin (1.67 g, 16.5 mmol) ve S-Boc-2-merkapt-4,6-dimetilpirimidin (3.97 g, 16.5 mmol) ilave edildi ve karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı (Şekil 21). Çözücü evaporatör altında uçuruldu, kalan katı DCM içerisinde çözülerek süzölmüştür. Süzgeç kağıdında kalan ham ürün hekzan ile yıkanarak vakum altında kurutulmuştur. Kolon kromatografisi ile n-hekzan/etil asetat (v/v; 1/1) ile saflaştırılmıştır. Bileşik ESI-MS, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopisi kullanılarak karakterize edildi.

3.2 Kiral L2 bileşiğinin sentezi



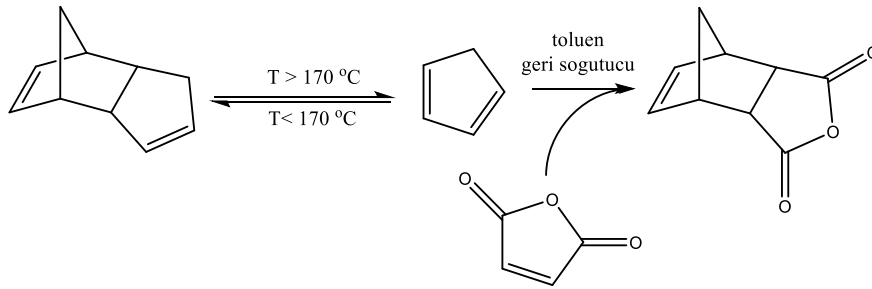
Şekil 22. L2 bileşiğinin sentez reaksiyonu

L1 bileşiği (0.30 g, 0.7 mmol), 50 mL'lik balona alınarak içerisine 5 mL kuru DMF eklendi. Çözünme sağlandıktan sonra K₂CO₃ (0.6 g, 4.34 mmol) eklenerek reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat devam ettirildi. 1 saatin sonunda p-Vinilbenzil klorür (0.45 g, 2.95 mmol) karışıma ilave edildi ve karışım, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı (Şekil 5). Çözelti süzgeç kağıdında süzülerek süzüntü dietileterde çöktürüldü. -24°C'de sabaha kadar bekletildi. Katı süzülerek ayrıldı ve vakum altında kurutuldu. Bileşik saflaştırma işlemi sonrası ¹H ve ¹³C NMR spektroskopisi, ESI-MS ve MALDI-ToF-MS kullanılarak karakterize edildi.

3.3 ROMP Monomerlerinin Sentezi

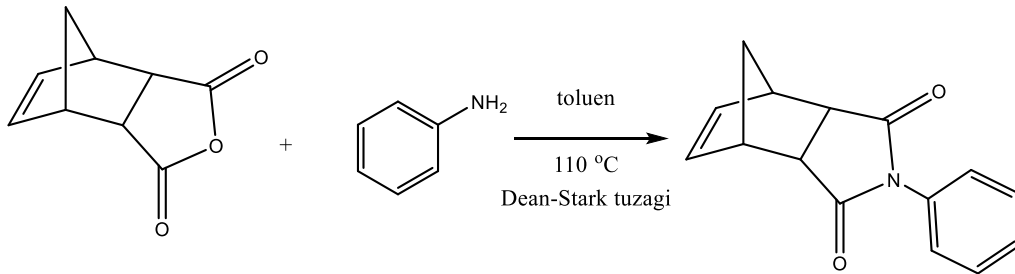
3.3.1. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit

ROMP monomerlerinin sentezi öncesi ilk aşamada başlangıç bileşiği olan 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiği sentezlenmiştir. Bu sentez için siklopentadienin ters Diels-Alder reaksiyonları ile siklopenten bileşiği anlık olarak elde edilmiştir. Bu reaksiyon 170 °C'de damıtma düzeneği altında yürütülmüş, damıtma sonrası elde edilen siklopenten, maleik anhidrit ile tolüen içerisinde 110 °C'de reaksiyona sokulmuştur (Şekil 11). 72 saat sonunda reaksiyon karışımı soğutulmuş ve hedef ürün olan 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit kristallendirilmiştir. Süzme sonrası beyaz katı metanol ile yıkanmış ve yüksek vakum altında kurutulmuştur. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiği ¹H ve ¹³C NMR metotlarıyla karakterize edilmiştir.



Şekil 23. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiğinin sentez reaksiyonu

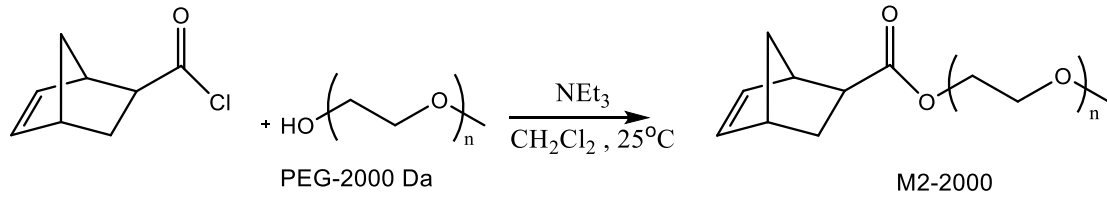
3.3.2. M1 monomerinin sentezi



Şekil 24. M1 monomerinin sentez reaksiyonu

M1 monomerinin sentezi için 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit (10 gram, 61 mmol) Dean Stark aparatı içerisinde 20 mL toluen içinde geri soğutucu düzeneğine koyuldu (Şekil 14). Çözelti içerisinde anilin (6.8 g, 73 mmol) eklenerek 110 °C'de 48 saat reaksiyona sokuldu. Çözelti, reaksiyon sonunda dietileterde çöktürüldü ve -24 °C'de bir gece bekletildi. Çöken ham ürün süzülerek ayrıldı ve vakum altında kurumaya bırakıldı. Bileşik, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopisi ve GC-MS ile karakterize edildi.

3.3.3. M2 monomerinin sentezi



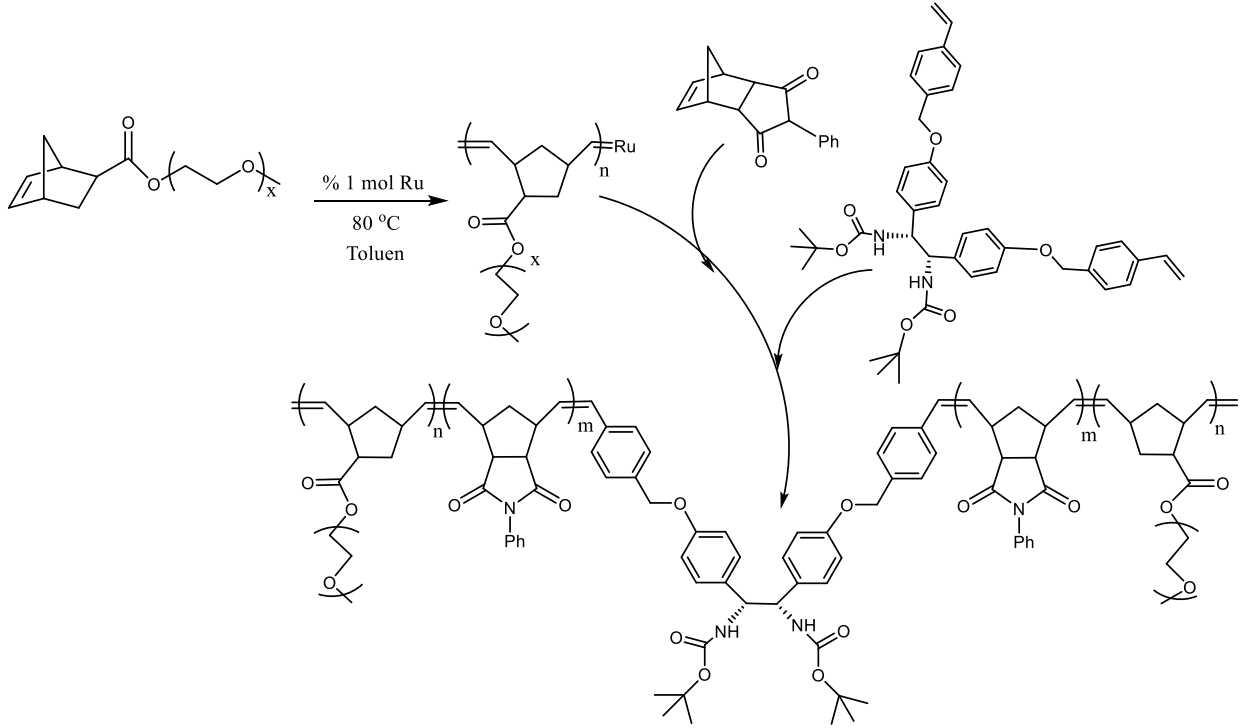
Şekil 25. M2 monomerinin sentez reaksiyonu

Polietilenglikol (PEG₂₀₀₀ = 22.0 g, 11.0 mmol) 100 mL'lik balona alındı. İçerisine 50 mL diklorometan ve moleküler elek eklendi. Bir gece kurumaya bırakıldı. Çözelti süzülerek moleküler elek ayrıldı. Kalan çözeltiliye norbornen aşıl klorür türevi olan (bisiklo[2.2.1]hept-5-ene-2-karbonil klorür) (1 g, 6,39 mmol) ve trietilamin (0.71 g, 7.0 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 24 saat reaksiyona sokuldu (Şekil 17). Polimer reaksiyon sonrası dietileterde çöktürülerek -24 °C'de bir gece boyunca bekletildi. Çöken ham ürün süzülerek ayrıldı. Bileşik SEC, MALDI-ToF-MS, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopisi ile karakterize edildi.

3.4 Amfifilik ROMP Polimerlerinin Sentezi

ROMP reaksiyonu Schlenk reaktörü içerisinde azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Reaktör içerisine M2 monomeri (0.64 g, 0.15 mmol) ve 10 mL toluen eklenir. M2 monomeri çözünene kadar manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Sonrasında reaksiyon ortamında Hoveyda-Grubbs ikinci nesil katalizörü (0.01 g, 0.015 mmol) eklenir ve 80°C'de karıştırılır. On dakika sonunda SEC analizleri ile monomerinin tamamının polimerleştiği anlaşıldıktan sonra reaksiyon ortamına azot atmosferi altında M2 monomeri (0.40 g, 1.70 mmol) ve L2 (0.02 g, 0.03 mmol) eklenir ve 80 °C'de 12 saat boyunca karıştırılır. Sonrasında reaksiyon karışımı soğuk dietil eter içerisine dökülerek

polimer çöktürülür. Çöken katı sırasıyla dietil eter ve metanol ile yıkanır. THF/dietil eter içerisinde çözünüp/çöktürülerek ikinci kere saflaştırılır. (% Verim: % 90). Elde edilen beyaz katı ^1H , ^{13}C NMR, SEC, FTIR, TEM, DSC ve DLS analizleri ile karakterize edilir.

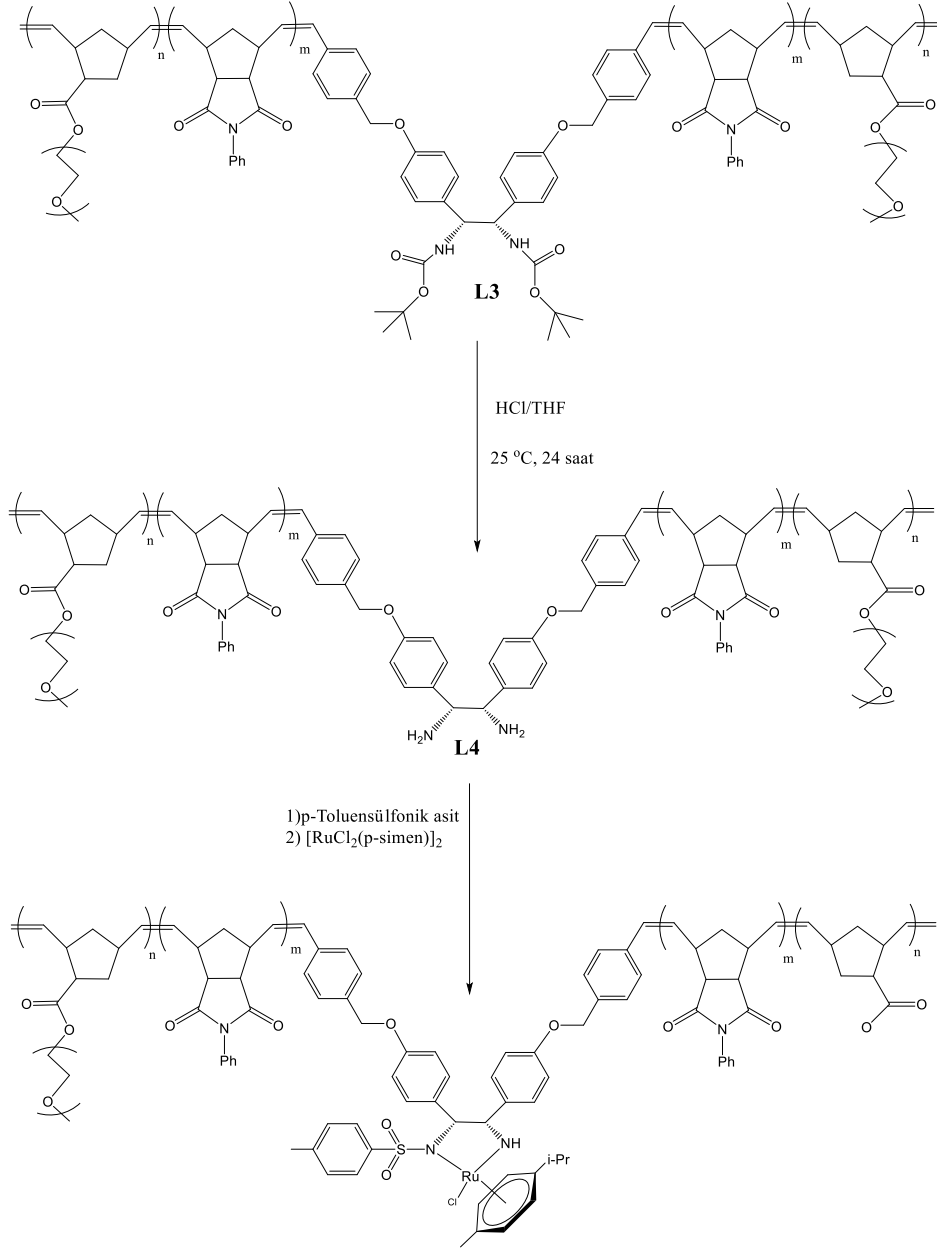


Şekil 26. L3 bileşiğinin sentez reaksiyonu (amfifilik polimer)

3.5 Ru@Amph1 Katalizörünün sentezlenmesi

Yapılan deneylerde amfifilik polimer (L3, 0.10 g) THF (5 mL) içerisinde oda sıcaklığında çözülmüştür. Çözünme sonrası reaksiyon ortamına 4 M HCl asit sulu çözeltisinden 400 μL eklenmiş ve 24 saat boyunca reaksiyon manyetik balık ile karıştırılmıştır. Sonrasında reaksiyon kabı içerisinde THF eklenerek çözelti seyreltilmiş ve doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile organik faz yıkandıktan sonra deiyonize su ile ekstraksiyon tamamlanmıştır. THF çözeltisi içerisindeki polimerik bileşik dietil eter eklenerek çöktürülmüş ve izole edilmiştir. Bu işlem sonrası 0.07 g polimer izole edilmiştir. İlgili bileşiğin d_6 -DMSO içerisinde kaydedilen ^1H NMR spektrumunda koruyucu grup olan t-Boc grubuna ait 1.25-1.29 ppm arasındaki $-\text{CH}_3$ sinyalleri kaybolmuştur (Şekil 27). Sonrasında ilgili polimerik bileşik diklorometan içerisinde çözülmüş ve para-toluensulfonil klorür ($-\text{NH}_2$ grubuna karşı 1.2 mol eşdeğer) ve trietilamin (1.6 mol eşdeğer) ile oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. 12 saat

sonunda reaksiyon ortamına $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ dimeri (1.0 mol eşdeğer) eklenmiş ve 4 saat azot atmosferi altında karıştırılmıştır. Sonrasında diklorometanın hacmi vakum altında üçte birine indirilmiş ve çözeltinin üzerine $-24\text{ }^\circ\text{C}$ 'de tutulan n-hekzan eklenmiş ve ürün çöktürülmüştür. İlgili ürün Ru@Amph bileşiği olarak adlandırılmıştır. Ürünün karakterizasyonu ^1H NMR ve XPS metotlarıyla yapılmıştır.



Şekil 27. Ru@Amph katalizörünün sentez reaksiyonu

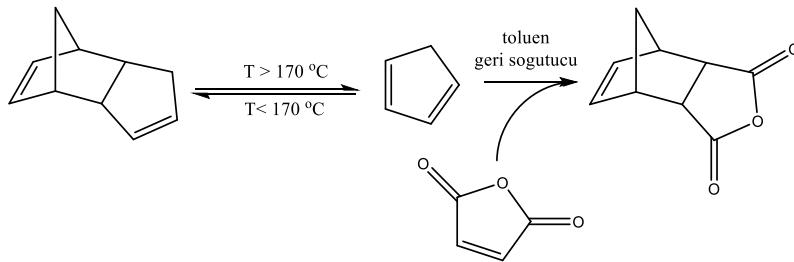
3.6. Asimetrik Transfer Hidrojenasyon Reaksiyonları için Temsili Prosedür

Bir cam Schlenk reaktörü içerisine 0.10 g Ru@L3 katalizörü (0.03 mmol) alınır ve 4 mL saf su içerisinde sonikatör vasıtasıyla dağılıtılır. Sonrasında reaksiyon ortamına asetofenon (3.0 mmol, 349 µL) eklenir ve beş dakika azot atmosferi altında karıştırıldıktan sonra reaktör içerisine sodyum format (6.0 mmol, 0.41 g) eklenir ve reaktör 75 °C'ye önceden daldırılmış bir kap içerisine alınarak ısıtılır. Reaksiyon devam ederken reaktör içerisinde çekilen 10 µL'lik örnekler diklorometan (1 mL) ile seyreltikten sonra GC ile analiz edilir. Reaksiyon dönüşümünün sabit kaldığı noktada deney durdurulur. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra üzerine 1 mL dietil eter eklenerek çalkalanır ve organik faz olan dietil eter fazı ekstraksiyon ile ayrılır. Organik faz içerisine 0.1 g MgSO₄ eklenerek kurutulur ve daha sonra süzülür. Dietil eterin uçurulmasıyla transfer hidrojenasyon ürünü olan 1-feniletanol izole edilir.

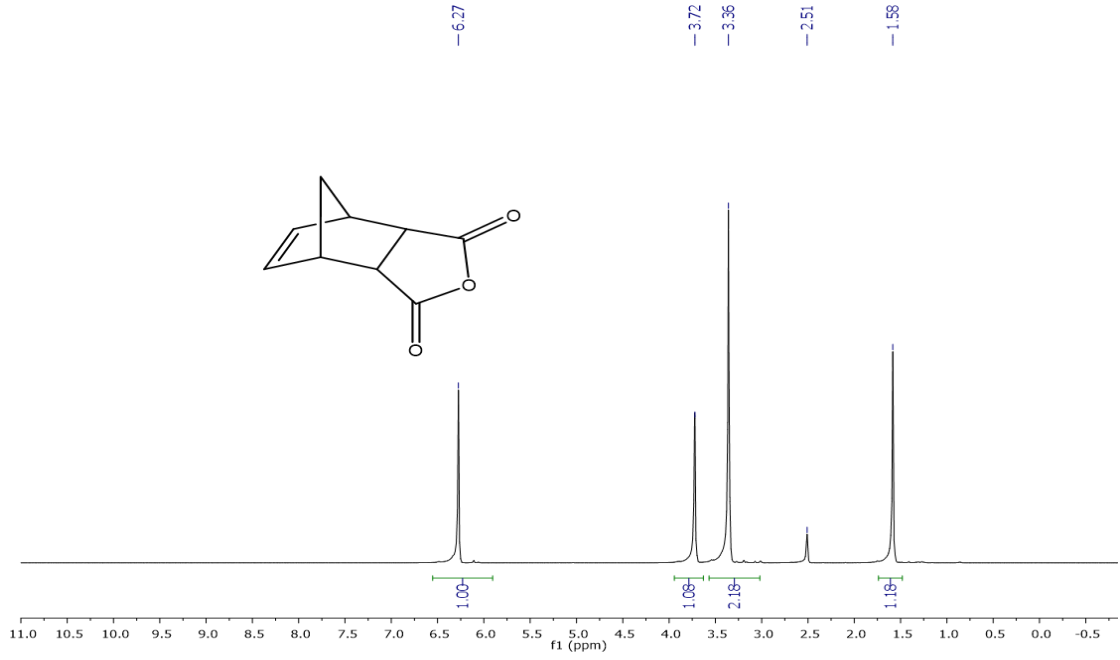
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1.Halka Açılım Metatez Monomerlerinin Sentez Reaksiyonları

Nano-reaktör sisteminde kullanılacak olan amfifilik polimer iki farklı monomer içermektedir. Bu monomerlerden ilki hidrofobik özellikte olan ve hidrofobik N-fenilmaleimit grubu içeren M1 monomeridir. Bu monomerin sentezi için başlangıç maddesi olarak 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiği maleik anhidrit bileşiği ile Diels-Alder reaksiyonuna sokulmuştur (Şekil 28).

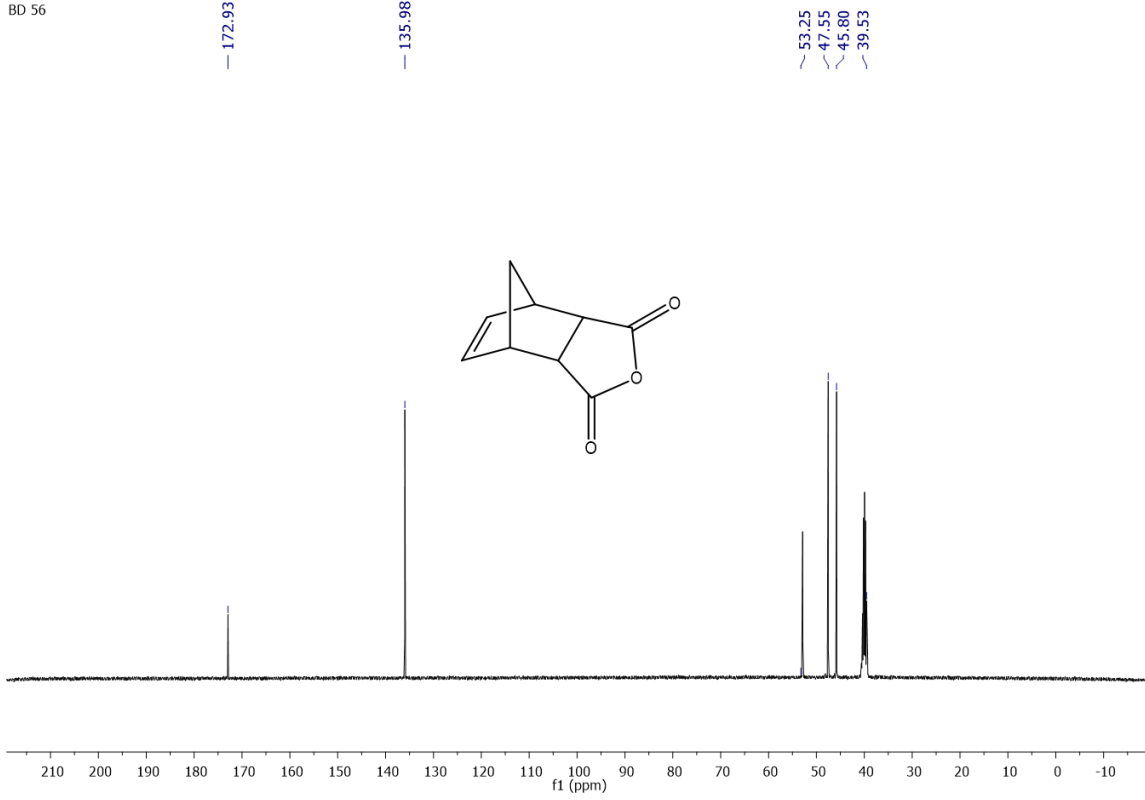


Şekil 28. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiğinin sentez reaksiyonu

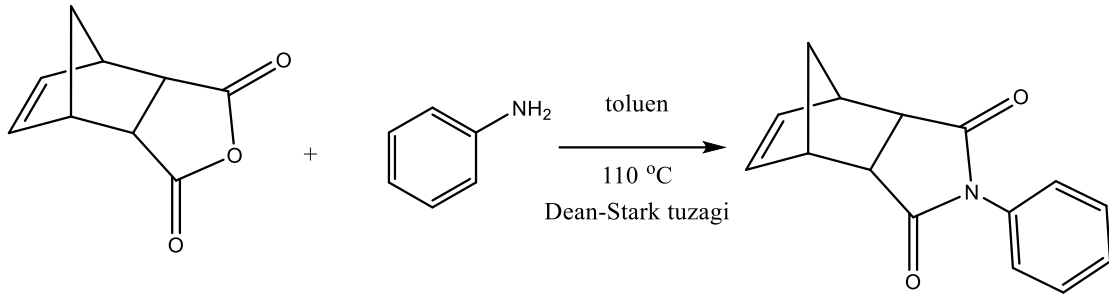


Şekil 29. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (400 MHz, d⁶-DMSO)

Yukarıda (Şekil 29) verilen ¹H NMR spektrumu incelendiğinde olefinik proton sinyalleri tekli olarak 6.27 ppm değerinde, norbornen köprü -CH grubuna ait sinyaller 3.72 ppm'de tekli, köprü -CH₂ grubu ise 1.58 ppm'de çıkmıştır. Maleik anhidrit grubuna bağlı -CH gruplarına ait sinyal 3.36 ppm de eser miktardaki su piki ile çakışık şekilde gözlemlenmiştir. Aynı bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda ise karbonil grubuna ait karbon atomu 172.93 ppm'de, ikili bağ karbonları 135.98 ppm'de, norbornen halkasına ait karbonlar ise sırasıyla 53.25, 47.55 ve 45.80 ppm değerinde gözlemlenmiştir (Şekil 30).



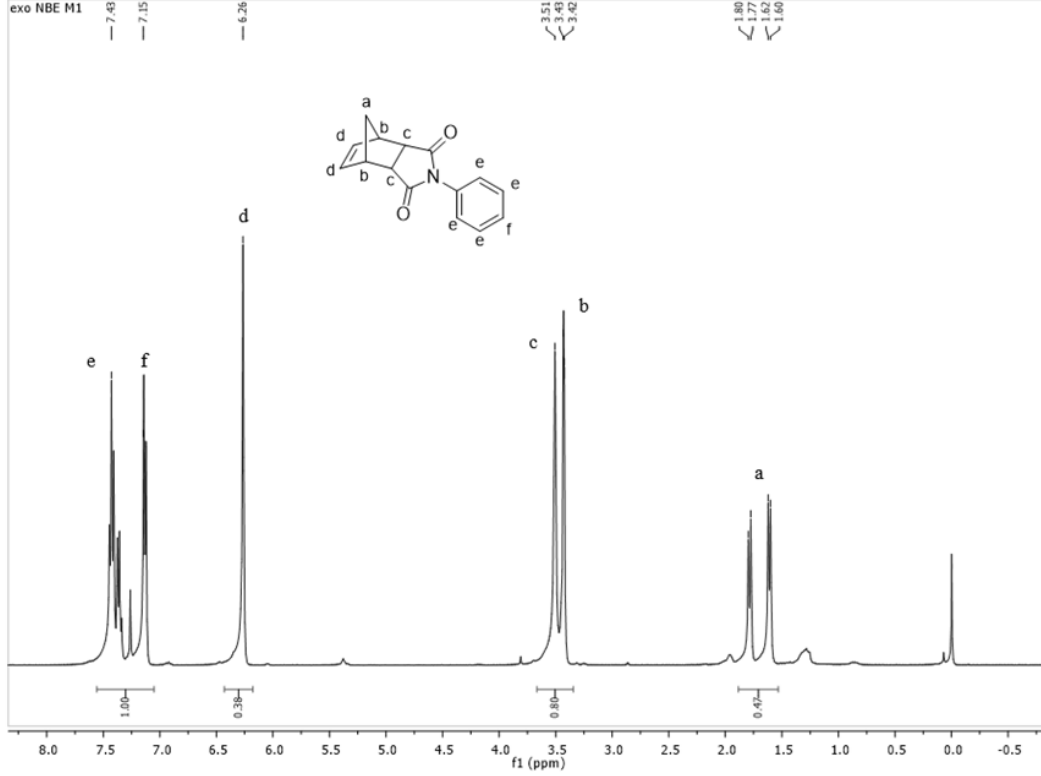
Şekil 30. 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$)



Şekil 31. M1 monomerinin sentez reaksiyonu

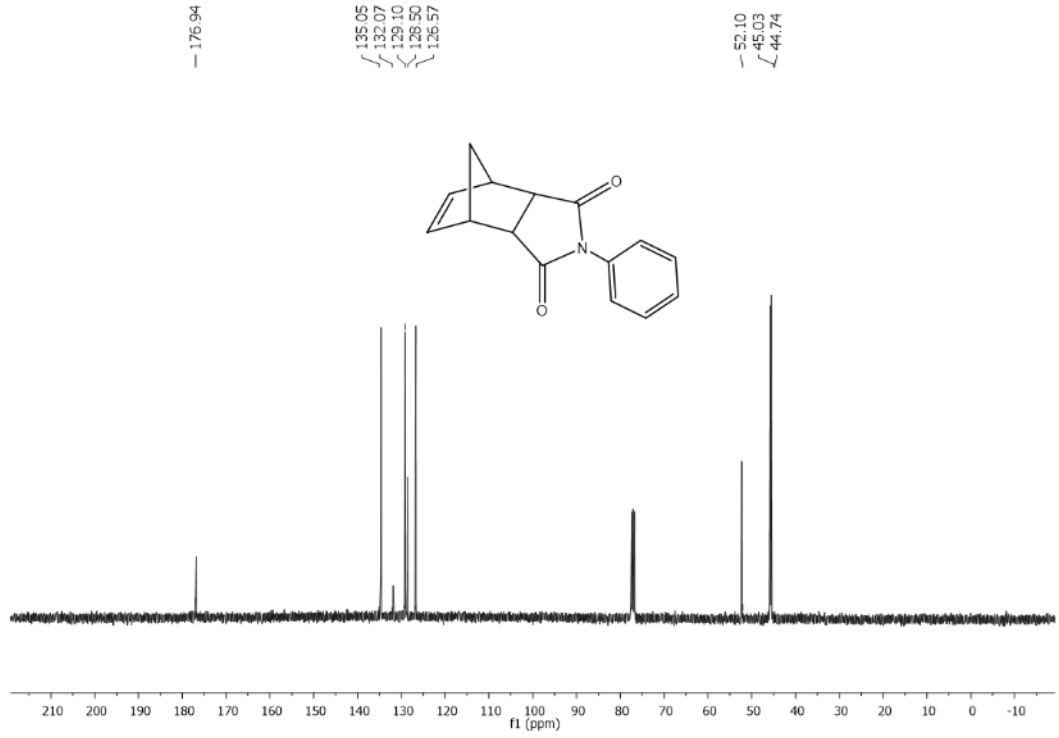
M1 monomerinin sentezi için 5-norbornen-2,3-dikarboksilik anhidrit (10 gram, 61 mmol) Dean Stark aparatı içerisinde 20 mL toluen içinde geri soğutucu düzeneğine koyuldu (Şekil 32). Çözelti içerisine anilin (6.8 g, 73 mmol) eklenerek 110 °C'de 48 saat reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon sonunda dietileterde çöktürüldü ve -24 °C'de bir

gece bekletildi. Çöken ham ürün süzülerek ayrıldı ve vakum altında kurumaya bırakıldı. Bileşik, ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisi ve GC-MS ile karakterize edildi.



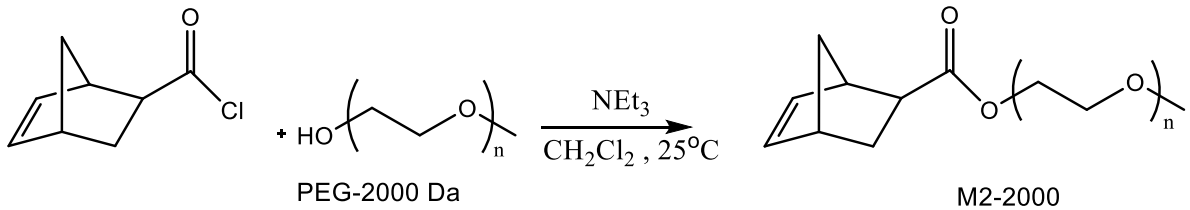
Şekil 32. M1 monomerine ait ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

M1 monomerinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 7.43 ve 7.15 ppm değerlerinde fenil halkasına ait proton sinyalleri çoklu sinyaller olarak gözlemlenmiştir (Şekil 32). 6.26 ppm değerinde olefinik proton sinyalleri tekli olarak çıkarken, norbornen halkasına ait proton sinyalleri 3.51 ve 3.42 ppm de çıkmıştır. Norbornen köprü karbonuna bağlı $-\text{CH}_2$ protonları ise 1.80 ve 1.67 ppm de dubletler şeklinde ($J=7.6$ Hz) gözlemlenmiştir.



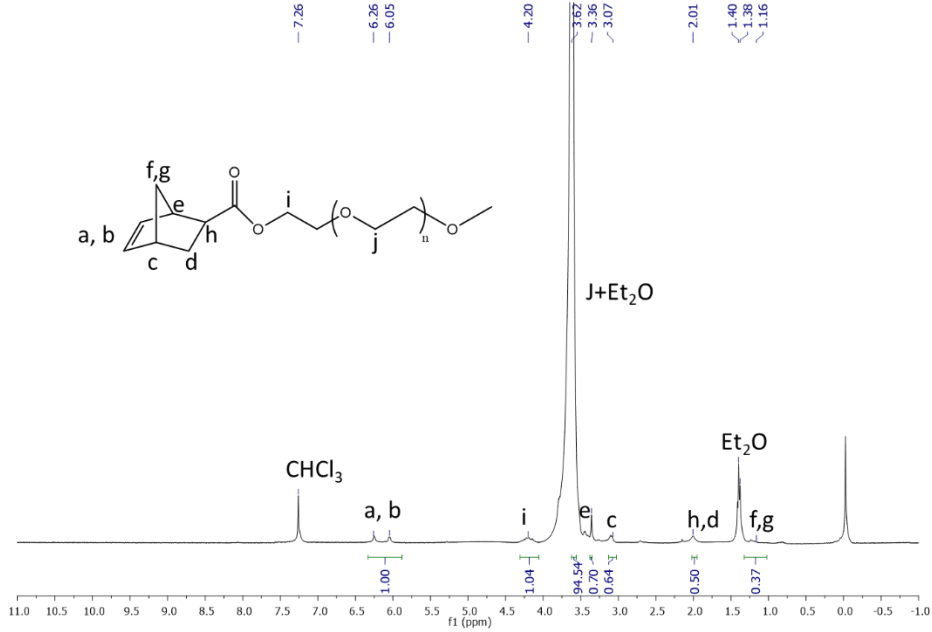
Şekil 33. M1 monomerinin ^{13}C NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

M1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde 176.94 ppm değerinde karbonil grubuna ait $-\text{C}=\text{O}-$ karbonu, 135.05 ppm değerinde olefinik karbon sinyali, 132.07-126.57 ppm değerlerinde ise aromatik karbon sinyalleri görülmüştür. Norbornen halkasına ait karbon sinyalleri 52.10, 45.03 ve 44.74 ppm değerlerinde gözlemlenmiştir (Şekil 33).



Şekil 34. M2 monomerinin sentez reaksiyonu

M2 monomerinin sentezi için aşıllı klorür grubu içeren norbornen türevi mono metil eter son grubu içeren poli(etilenglikol) (M_n : 2000 Da) bileşikleri kullanılmıştır (Şekil 34). Reaksiyon sonunda elde edilen beyaz katı monomerin ^1H NMR spektrumu Şekil 35’de verilmiştir.

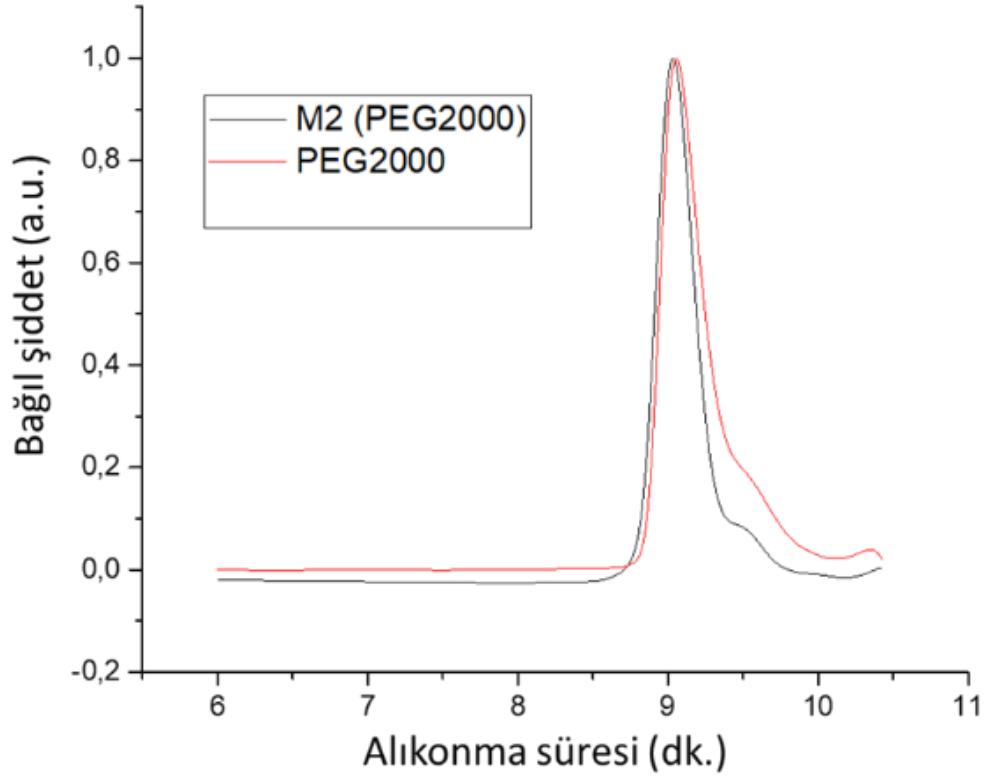


Şekil 35. M2 monomerine ait ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

M2 bileşiğinin bir makromonomer olması polimer zincirinin sadece son kısmında norbornen fraksiyonunun yer alması ilgili bileşiğin ^1H NMR spektrum yorumunu zorlaştırmaktadır (Şekil 35). Yapının norbornen içerdiği olefinik bölgede 6.26-6.05 ppm değerindeki olefinik proton sinyalleri ile ispat edilmiştir. Buna ek olarak norbornen grubuna ait proton sinyalleri 4.20, 3.36, 3.07, 2.01, 1.38-1.16 ppm bölgelerinde görülmüştür. Aynı yapının ^{13}C NMR spektrumu ise PEG grubuna ait sinyallerin baskın çıkması yüzünden norbornen sinyalleri gürültü sinyalleri ile birlikte çıkmıştır. Bu nedenle ilgili bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu verilmemiştir.

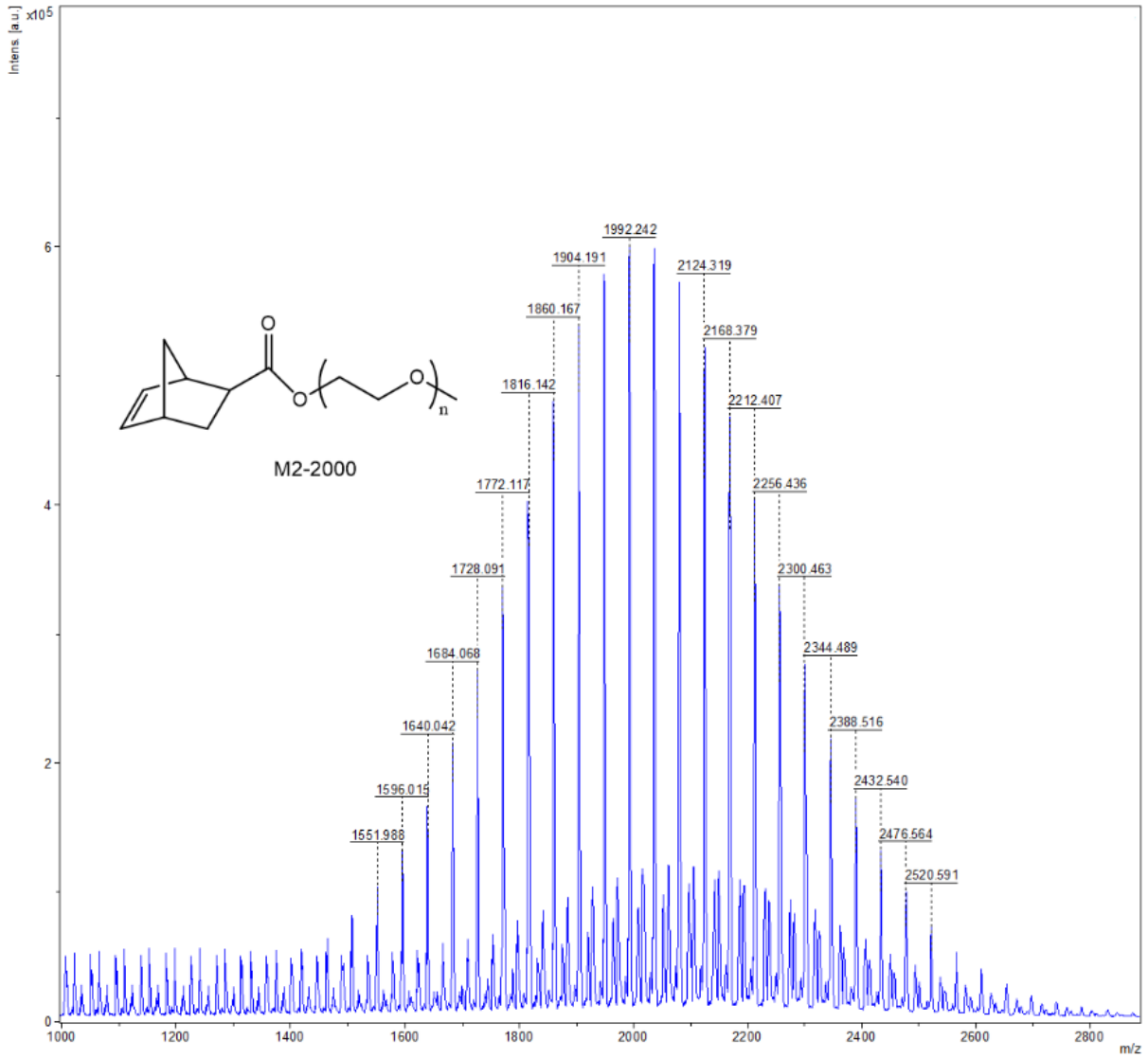
NMR spektrumlarının yapının varlığını ispat etmesi konusunda yetersiz kalması nedeniyle ilgili bileşik büyüklükçe ayırma kromatografisi (SEC) ile incelenmiştir. Teorik olarak reaksiyona sokulan PEG-2000 bileşiğinin başarı ile norbornen-monoaşıllı klorür türevi ile reaksiyonu sonrası bir norbornen ünitesinin bir mol PEG2000 zinciri içereceğinden M_n değerinin ciddi ölçüde değişmeyeceği ve teorik olarak 2000-2200 Da

civarında çıkması beklenmektedir. Bu amaç doğrultusunda PEG200 ve NBE-PEG 2000 (M2) bileşiği THF içerisinde 1 mL/dk. akış hızında 30°C lineer polistiren standartlarına karşı SEC ile analiz edilmiş ve polimer sinyallerinin alıkonma sürelerinin yanı sıra molekül ağırlıkları da kıyaslanmıştır (Şekil 36).

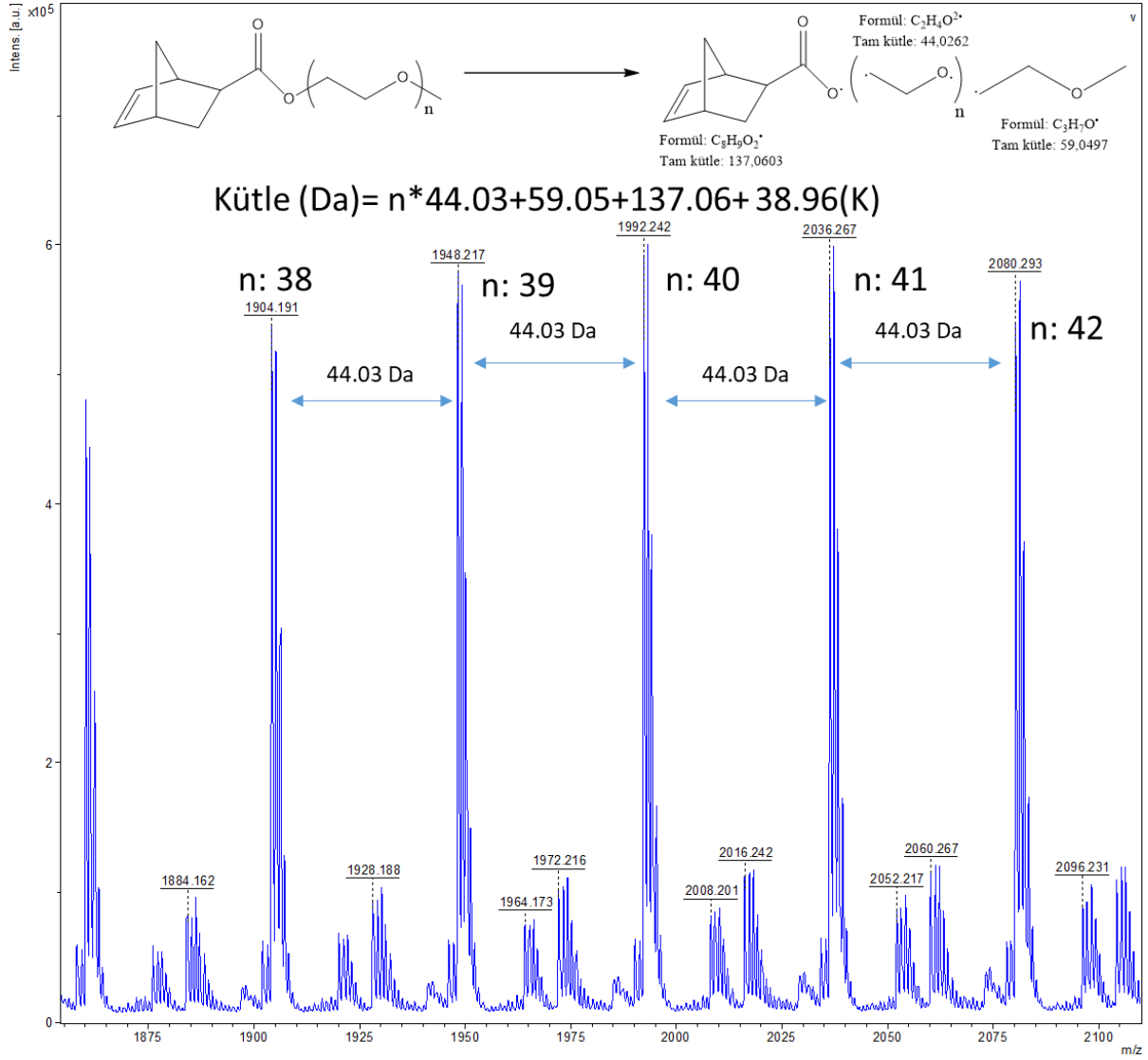


Şekil 36. PEG2000 ve M2 (PEG2000) bileşiklerine ait büyüklükçe ayırma kromatografisi kıyaslaması

SEC kromatogramı incelendiğinde PEG2000 bileşiğine kıyasla M2 monomerinin alıkonma süresinde ufak bir kayma gözlemlenmektedir. Çoğunlukla çakışan kromatogram piklerinde gözlemlenen bu ufak kayma PEG zincir sonundaki –OH son grubunun M2 monomerinde norbornen birimi ile yer değiştirmesi sonucu oluşmakta ve az da olsa hidrodinamik hacmini ve alıkonma süresini değiştirmektedir.



Şekil 37. M2 monomerine ait MALDI-ToF MS spektrumu



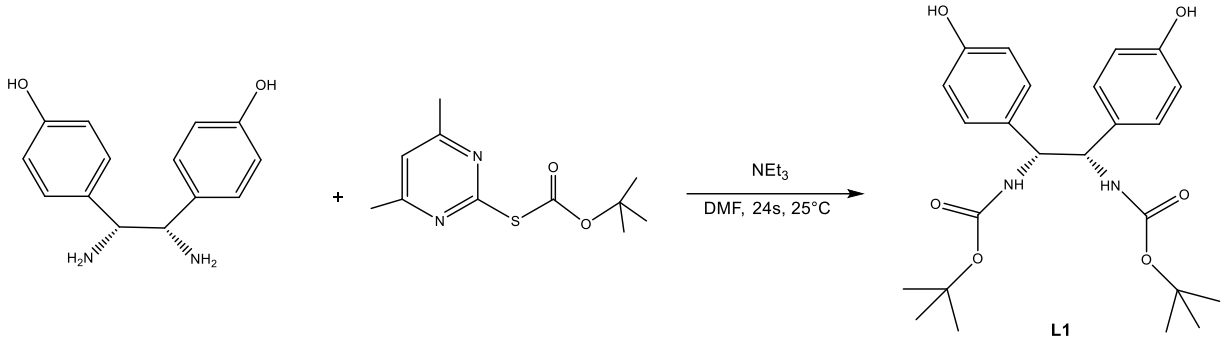
Şekil 38. M2 monomerine ait detaylı MALDI-ToF MS spektrumu

Formül 1: Kütle (Da) = $n \cdot 44.03 + 59.05 + 137.063 + 38.96 (K)$

MALDI-ToF MS spektrumlarında görüldüğü gibi ilgili kütle sinyalleri yukarı verilen formül ile analiz edilmiştir (Formül 1, Şekil 37-38). M2 bileşiği yapısında içerdiği PEG2000 zincirleri nedeniyle makromonomer sınıfındadır. Bu nedenle kütle analizi yapılırken 44.03 Da kütleyle sahip $-OCH_2CH_2-$ grubu tekrar eden PEG grup sayısı olan "n" ile çarpılmış ve yapıda zincirin bir ucunu oluşturan fraksiyonlardan $-C_3H_7O$ (50.05 Da) ve zincirin diğer sonunu oluşturan norbornen grubu 137.06 Da değeri olarak hesaba eklenmiştir. İyonlaşma ortamında bulunan potasyum (38.96 Da) iyonunun yapıya eklenmesiyle ilgili kütle sinyallerinin hangi polimer zincirine ait olduğu tespit

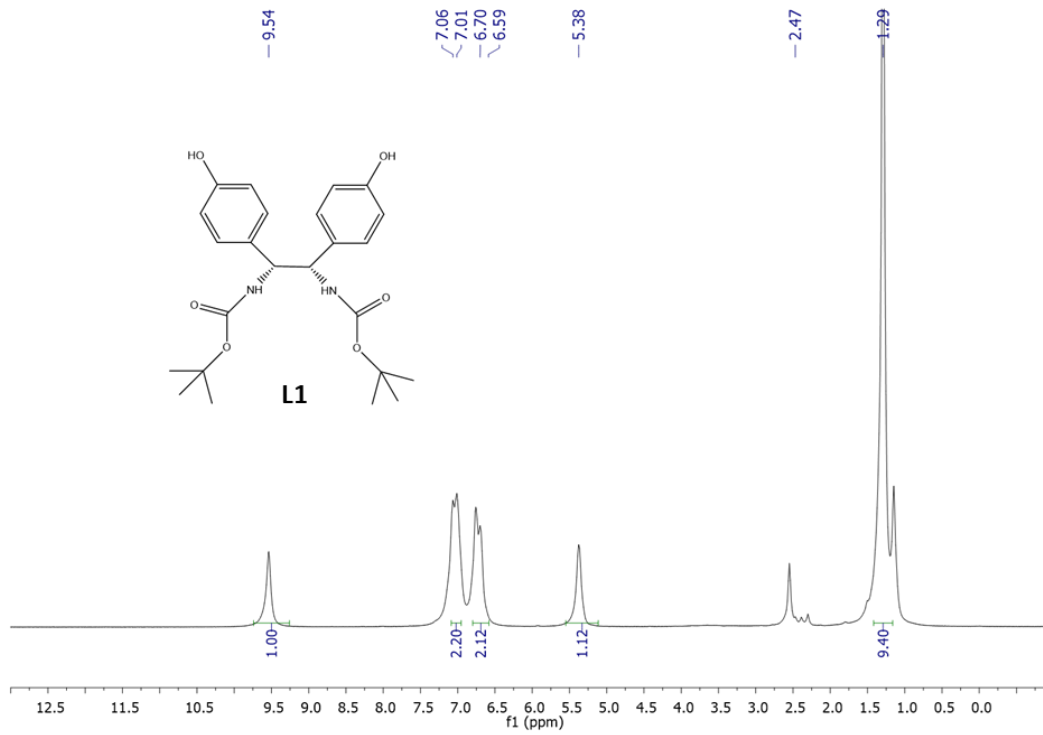
edilmiştir. Bu formül tersine uygulandığında ise tekrar eden ünite sayısı “n” değerlerine ulaşılmıştır. Şekil 37 ve 38’e detaylı bakıldığında birden fazla molekül ağırlık dağılımına sahip tür olduğu görülmektedir. Bu eser miktarda görülen yan kütle ürünleri ise muhtemelen norbornen yapısına birbirlerinden farklı zincir uzunluklarına sahip PEG gruplarının takılmasıyla oluşmuş makromonomerlerin varlığına işaret etmektedir.

4.2. Kiral L1 ve L2 bileşiklerinin sentezleri

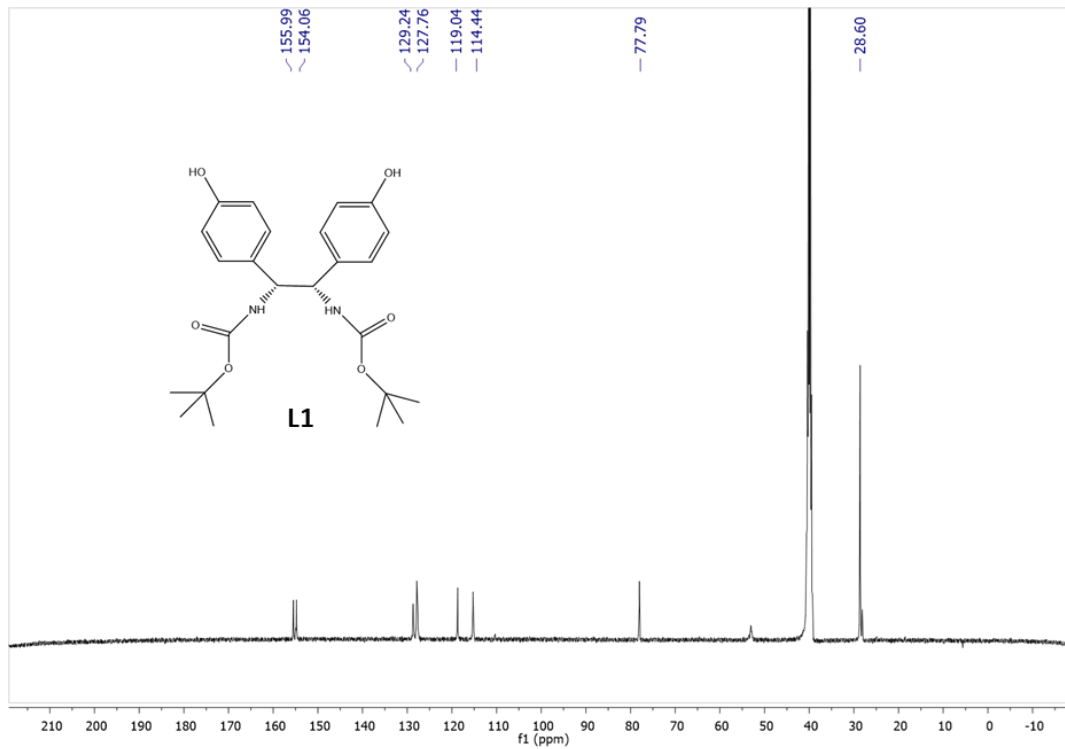


Şekil 39. L1 bileşiğinin sentez reaksiyonu

L1 bileşiğinin sentezi için (1S,2S)-1,2-Bis(4-hidroksifenil)etilendiamin, trietilamin ve S-Boc-2-merkapt-4,6-dimetilpirimidin bileşikler DMF içerisinde oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır (Şekil 39). Şekil 40’da L1 bileşiğine ait d₆-DMSO içerisinde kaydedilmiş ¹H NMR spektrumu verilmiştir. HO- grubuna ait proton sinyalleri 9.54 ppm bölgesinde tekli olarak 2H eşdeğerinde çıkmıştır. Fenil grubuna ait aromatik proton sinyalleri ise çoklu sinyaller olarak 7.06 ve 7.01 ppm bölgesinde 4H ve 4H eşdeğerinde simetrik sinyaller olarak çoklu sinyaller olarak gözlemlenmiştir. –NH grubuna komşu –CH- yapısına ait proton sinyali ise 5.238 ppm’de tekli sinyal olarak belirmiştir. Koruyucu grup olarak eklenen –t-Boc grubundaki tersiyer butil grubuna ait proton sinyalleri ise tekli olarak 1.29 ppm değerinde 18H eşdeğerinde gözlemlenmiştir. 2.47 ppm değerinde ise DMSO piki gözlemlenmiştir.



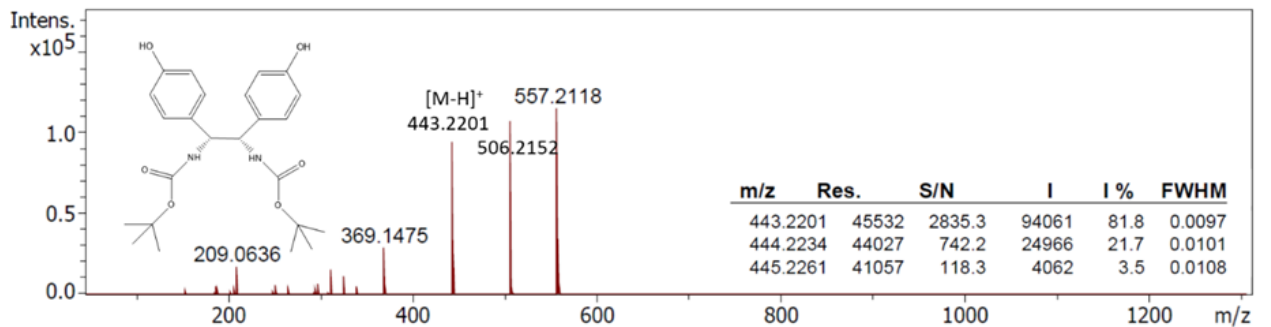
Şekil 40. L1 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$)



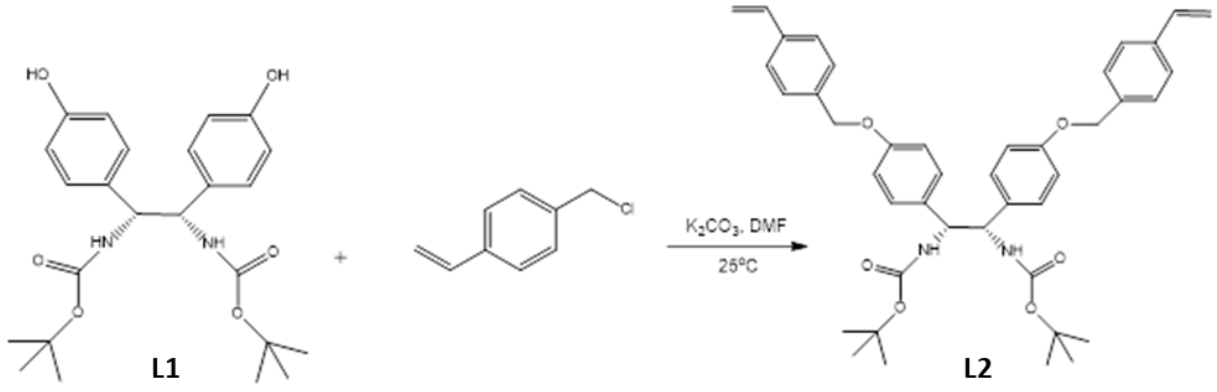
Şekil 41. L1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$)

Şekil 40'da L1 bileşiğine ait d_6 -DMSO içerisinde kaydedilmiş 1H NMR spektrumu verilmiştir. HO- grubuna ait proton sinyalleri 9.54 ppm bölgesinde tekli olarak 2H eşdeğerinde çıkmıştır. Fenil grubuna ait aromatik proton sinyalleri ise çoklu sinyaller olarak 7.06 ve 7.01 ppm bölgesinde 4H ve 4H eşdeğerinde simetrik sinyaller olarak çoklu sinyaller olarak gözlemlenmiştir. –NH grubuna komşu –CH- yapısına ait proton sinyali ise 5.238 ppm'de tekli sinyal olarak belirmiştir. Koruyucu grup olarak eklenen –t-Boc grubundaki tersiyer butil grubuna ait proton sinyalleri ise tekli olarak 1.29 ppm değerinde 18H eşdeğerinde gözlemlenmiştir. 2.47 ppm değerinde ise DMSO piki gözlemlenmiştir.

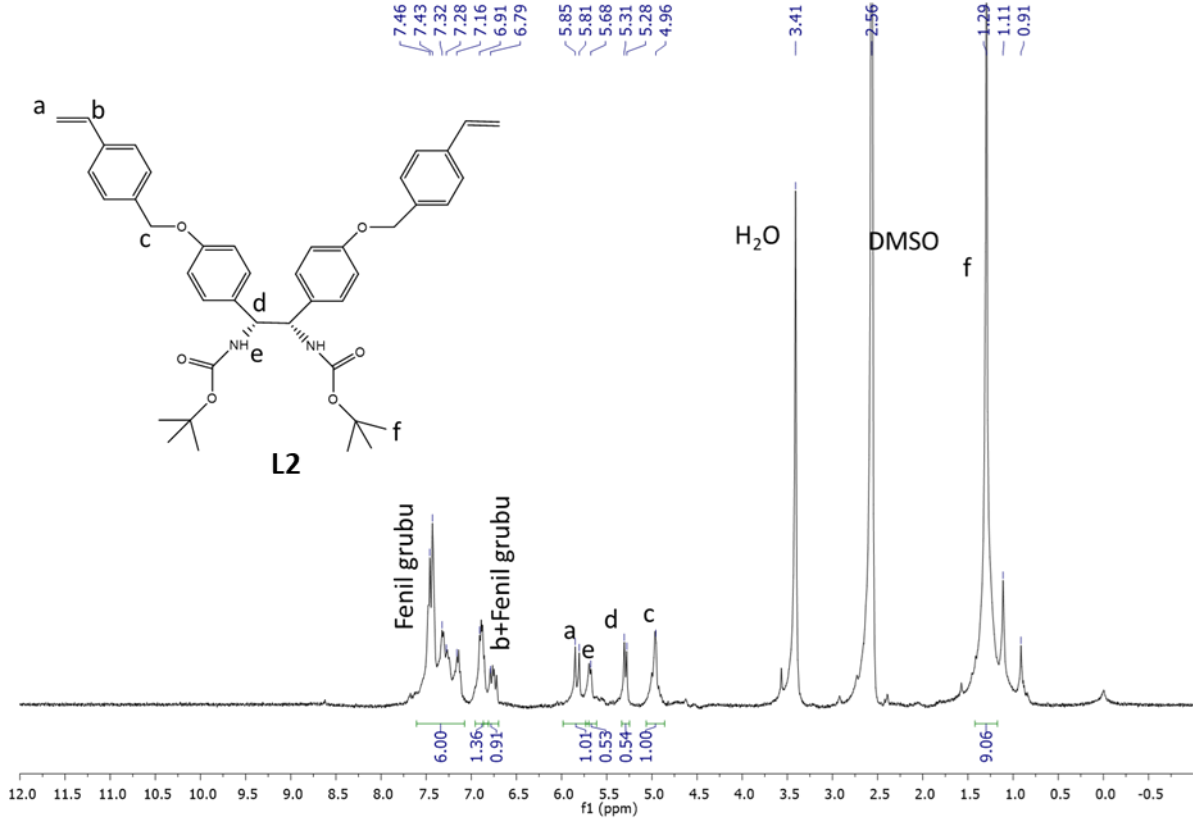
L1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu detaylı incelendiğinde koruyucu –t-Boc grubuna karbonil (-C=O-) grubuna ait karbon sinyalleri 155.99 ve 154.06 ppm değerlerinde gözlemlenmiştir (Şekil 3). Aromatik halkaya ait karbon sinyalleri ise 129.24, 127.76, 119.04 ve 114.44 ppm değerlerinde gözlemlenmiştir. Fenil halkasındaki karbonlardan ikisinin simetrik olması nedeniyle dört farklı karbon sinyali gözlemlenmiştir. 77.79 ppm değerinde gözlemlenen karbon sinyali –NH-CH₂- grubunun varlığına işaret etmektedir. 54.0 ppm civarında gözlemlenen ufak karbon piki tersiyer karbonun varlığına (-C(CH₃)₃-) işaret ederken, -CH₃ grubuna ait karbon sinyali ise 28.60 ppm'de gözlemlenmiştir. İlgili bileşiğin negatif modda kaydedilen elektron sprengiyonizasyon kütle spektrumu (ESI-MS) sonucu Şekil 42'de verilmiştir. Bu spektrum detaylı incelendiğinde bir protonun yapıdan koptuğu moleküler iyon piki [M-H]⁺ 443.2201 Da değerinde gözlemlenmiştir.



Şekil 42. L1 bileşiğine ait negatif modda kaydedilmiş ESI-MS spektrumu



Şekil 43. L2 bileşiğinin sentez reaksiyonu

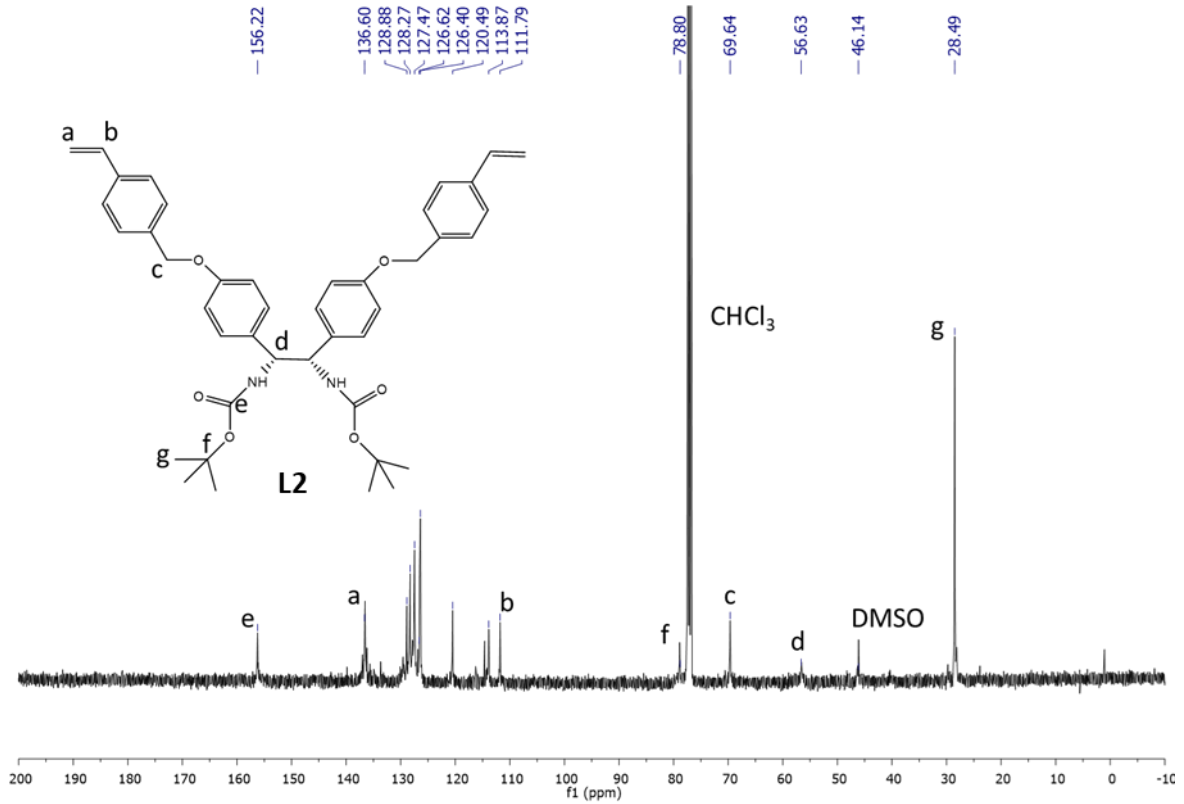


Şekil 44.L2 bileşiğine ait 1H NMR spektrumu (400 MHz, d_6 -DMSO)

L2 bileşiğinin sentezi bazik ortamda yürütülmüştür (Şekil 43). L1 bileşiğindeki hidroksi gruplarının K_2CO_3 grubu ile deprotonasyonunu takiben ortama para-vinil benzil klorür bileşiği damla damla eklenmiştir. Bir süre sonra reaksiyon kabında KCl çökeleği oluşmuştur. 24 saat sonunda reaksiyon karışımının hacmi oda sıcaklığında yüksek

vakum altında yarıya düşürülmüş, sonra ilgili çözelti soğuk dietil eter (20 mL) içerisine eklenerek -24 °C'de kristallenmeye bırakılmıştır. 12 saat sonunda beyaz/sarımsı katı bileşik vakum altında süzme ile ayrılmıştır. L2 bileşiğinin çözünürlüğü düşük olduğu için kolon yerine DMF/dietil eter içerisinde tekrar eden kristallendirme işlemi ile saflaştırılmıştır (Verim: % 70).

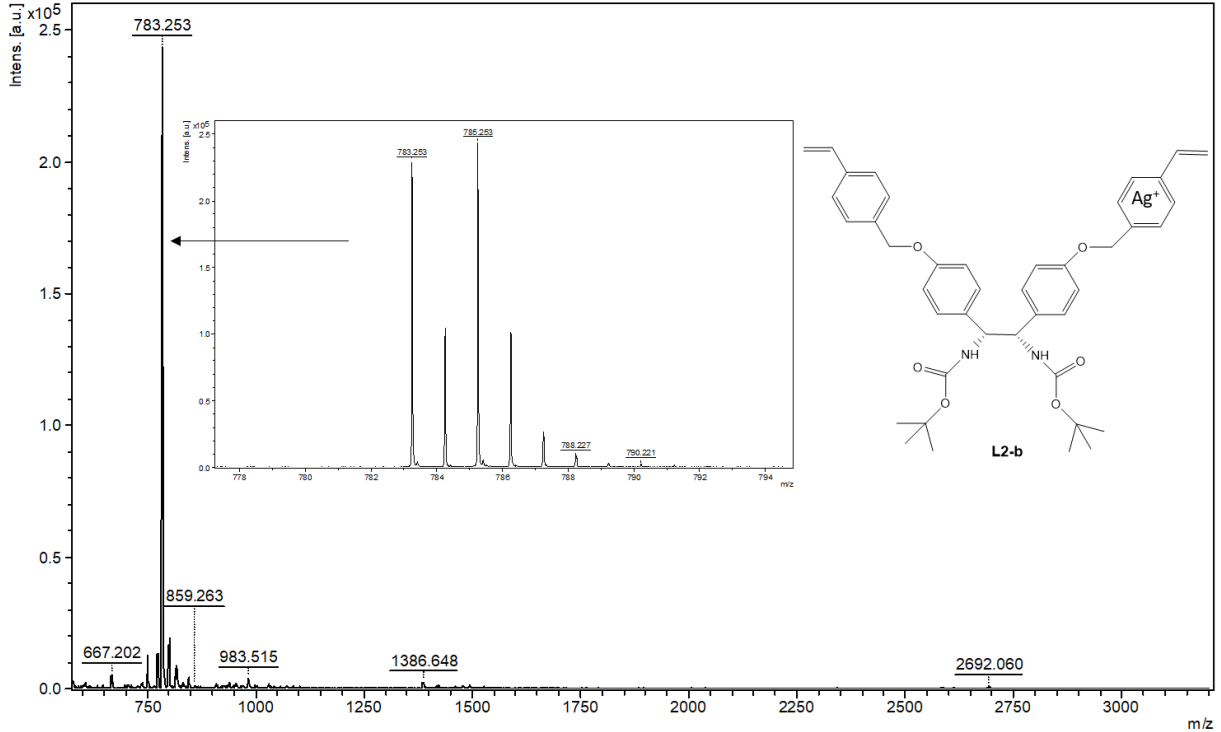
İlgili bileşiğin ¹H NMR spektrumu Şekil 44'de verilmiştir. Fenil gruplarına ait sinyaller 6.79-7.46 ppm bölgesinde çoklu sinyaller olarak gözlemlenmiştir. Olefinik gruba ait proton (H₂C=CH-C₆H₄-) aromatik proton sinyalleri ile çakışık şekilde 6.79 ppm değerinde çoklu sinyal olarak gözlemlenmiştir. İlgili proton Şekil 6'da verilen spektrumda "b" olarak işaretlenmiştir. Diğer olefinik proton sinyalleri (H₂C=CH-C₆H₄-) ise dublet şeklinde 5.85 ppm değerinde (2H, d=2H, J= 17.0 Hz) gözlemlenmiştir. -NH protonuna ait sinyal ise 5.68 ppm değerinde görülmüştür. -HN-CH- protonuna ait sinyal dublet olarak (J= 10.23 Hz, 2H) 5.28 ppm de gözlemlenirken, -C₆H₄-CH₂-O-C₆H₄- grubundaki -CH₂ protonları tekli olarak 4.96 ppm değerinde sinyal vermiştir. Koruyucu grup t-Boc yapısına ait proton sinyalleri ise 1.29 ppm değerinde gözlemlenmiştir.



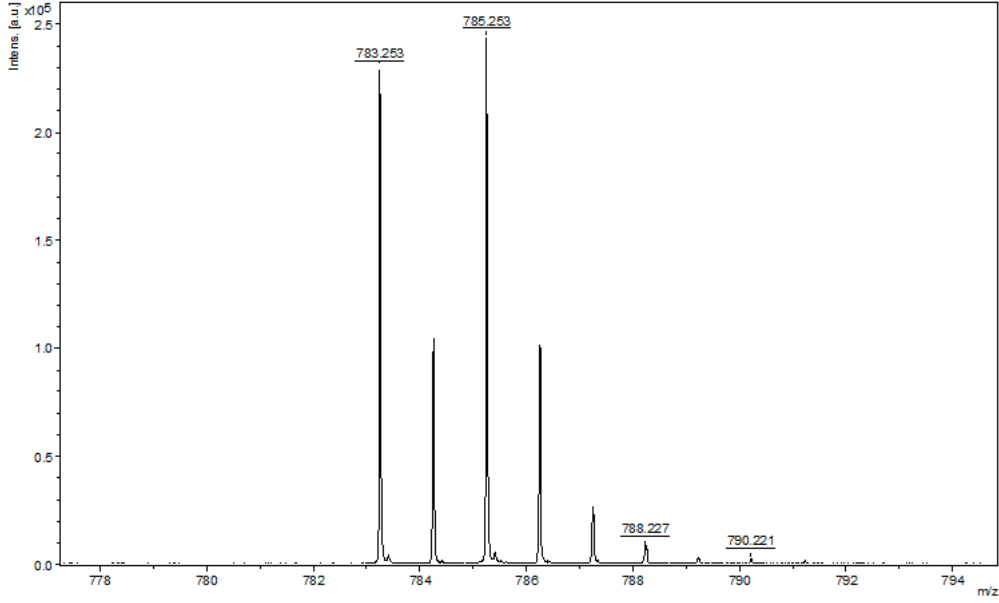
Şekil 45. L2 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

156.22 ppm'de karbonil (-C=O-) karbonuna ait sinyal çıkarken, olefinik grubun sinyalleri ise 136.60 ve 111.79 ppm değerinde gözlemlenmiştir (Şekil 45). 136.60 ppm'de çıkan karbon sinyali oksijen atomunun bağlı bulunduğu fenil karbonuna aittir (Şekil 7). Geri kalan fenil karbonları ise 128.88-111.79 ppm aralığında çıkmıştır. Vinil grubunu oksijen üzerinden yapıya bağlayan -CH₂-O karbonu 69.64 ppm'de, NH-CH₂ karbonu ise 56.63 ppm'de gözlemlenmiştir. 28.49 ppm değerinde ise tersiyer butil yapısındaki -CH₃ grupları sinyal vermektedir. Tersiyer butil grubunu oksijene bağlayan -CH karbonu ise 78.80 ppm'de gözlemlenmiştir.

L2 bileşiğinin MALD-ToF kütle spektrumu Şekil 46'da verilmiştir. Gümüş(I) trifloroasetat varlığında çekilen kütle spektrumunda L2 bileşiğine ait kütle sinyali (m/z) 783.253 Da [M+Ag]⁺ değerinde gözlemlenmiştir. Detaylı kütle spektrumu Şekil 46 ve Şekil 37'de verilmiştir. Gümüş atomunun doğada en çok bulunan iki izotopu olan ¹⁰⁷Ag ve ¹⁰⁹Ag varlığına bağlı olarak hem 783.253 Da hem de 785.253 Da sinyalleri görülmüştür (Şekil 47). L2 bileşiğinin gümüş tuzunun teorik kütle değeri olan 783.251 Da'dır ve ölçülen değerler bu yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir.

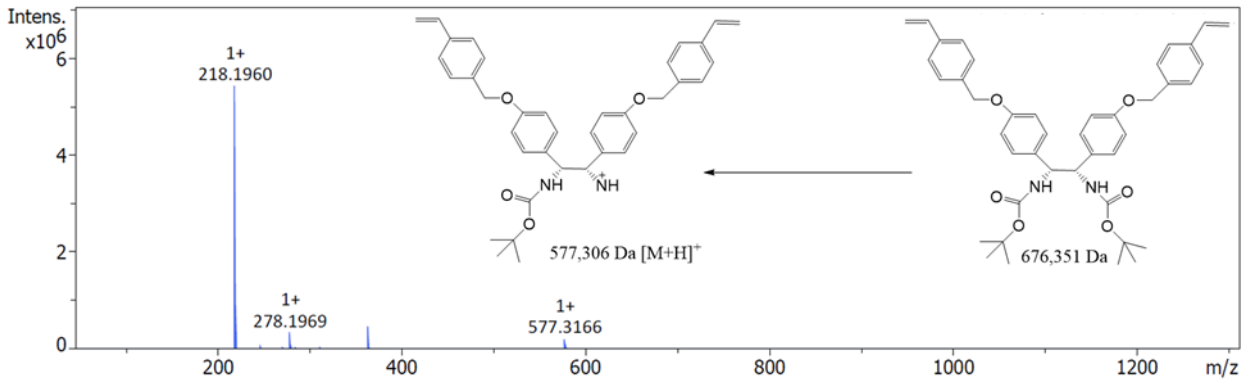


Şekil 46.L2 bileşiğine ait MALDI-ToF-MS spektrumu-1



Şekil 47. L2 bileşiğine ait MALDI-ToF-MS spektrumu-2

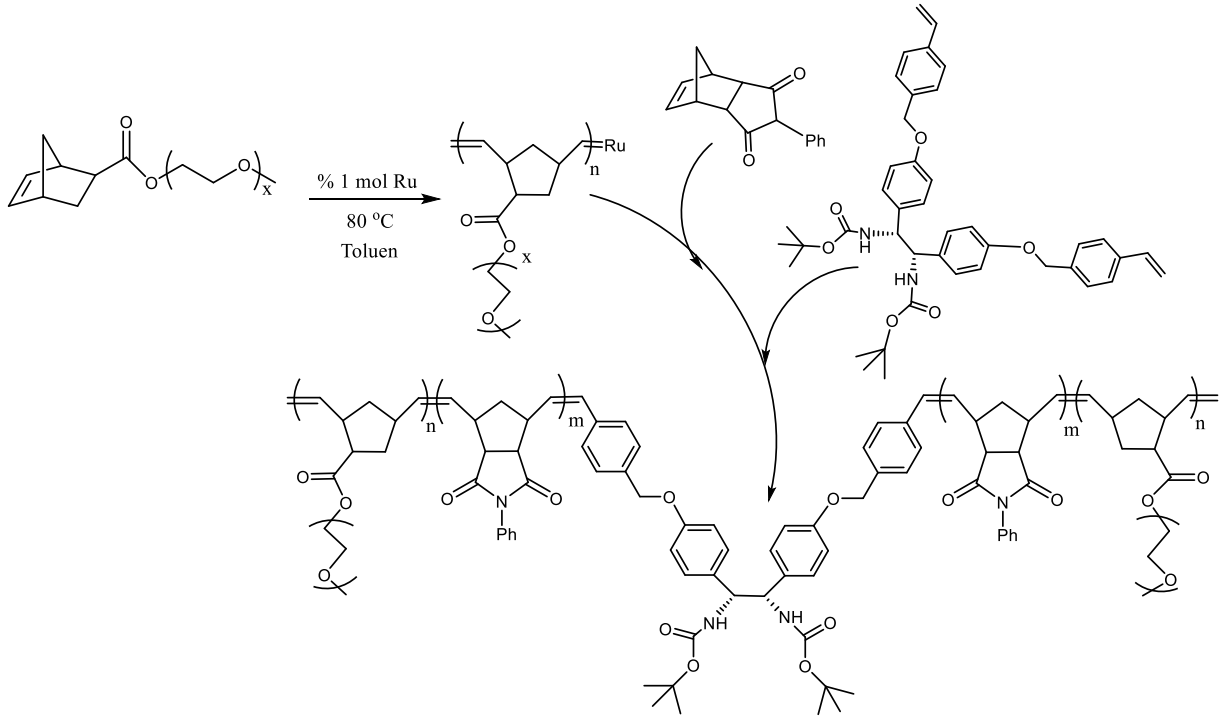
L2 bileşiğinin negatif moda kaydedilen ESI-MS spektrumunda ise direk olarak moleküler iyon piki $[M]^-$ veya moleküler iyon pikinin türevleri $[M+H]^+$ veya $[M+Na]^+$ gözlemlenmemiştir (Şekil 48). Moleküler iyon pikinin kararsız olduğu durumlarda bileşiğin parçalanma ürünleri spektrumunda gözlemlenebilir. Bu bağlamda yapının kütle spektrumunda koruyucu gruplardan birinin iyonizasyon ortamında kopmasıyla oluşan pozitif yüklü $[M+H-t-Boc]^+$ yapısına ait kütle sinyali 577.3166 Da değerinde gözlemlenmiştir. İlgili kütle iyonuna ait teorik kütle değeri ise 577.306 Da değerindedir. İki değer birbirine oldukça yakındır. Gerek MALDI-ToF-MS ve gerek ESI-MS analizleri ilgili bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 48. L2 bileşiğine ait ESI-MS spektrumu

4.3. Amfifilik Polimerlerin Sentez Reaksiyonları (L3)

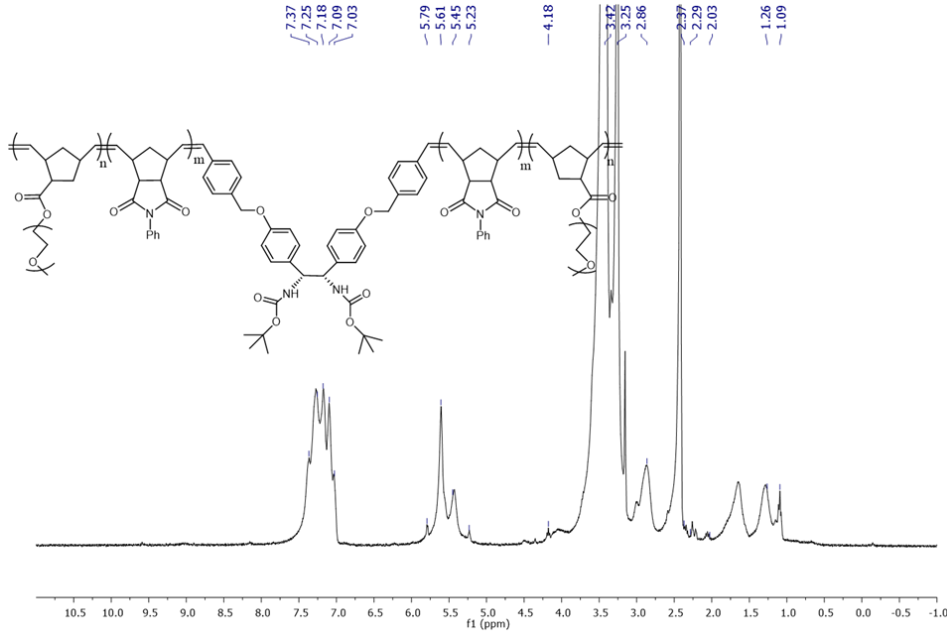
M1 ve M2 monomerleri başarı ile sentezlendikten sonra amfifilik ROMP polimerleri M1 ve M2 bileşiklerinin monomer, L2 bileşiğinin ise zincir sonlandırıcı ajan olarak kullanılmasıyla sentezlenmiştir (Şekil 49). Bu amaç doğrultusunda M1/M2/L2 oranları değiştirilerek ROMP polimerizasyon işlemleri tekrar edilmiştir. Katalizör olarak Grubbs üçüncü nesil (G3) katalizörü ve Hoveyda-Grubbs ikinci nesil (HG2) katalizörleri kullanılmıştır. Reaksiyon tolüen içerisinde 80 °C'de yürütülmüştür. Reaktör ortamına eklenmeden önce L2 bileşiği minimum miktarda DMF içerisinde çözülmüştür.



Şekil 49. Amfifilik ROMP polimerlerinin sentez reaksiyonu (L3)

ROMP işlemi Schlenk reaktörü içerisinde azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Reaktör içerisine M2 monomeri (0.64 g, 0.15 mmol) ve 10 mL tolüen eklenir. M1 monomeri çözüne kadar reaktör manyetik karıştırıcı ile karıştırılır. Sonrasında reaksiyon ortamında Hoveyda-Grubbs ikinci nesil katalizörü (0.01 g, 0.015 mmol) eklenir ve 80 °C'de reaktör karıştırılır. On dakika sonunda SEC analizleri ile monomerinin tamamının polimerleştiği anlaşıldıktan sonra reaksiyon ortamına azot atmosferi altında M2 monomeri (0.40 g, 1.70 mmol) ve L2 (0.02 g, 0.03 mmol) eklenir

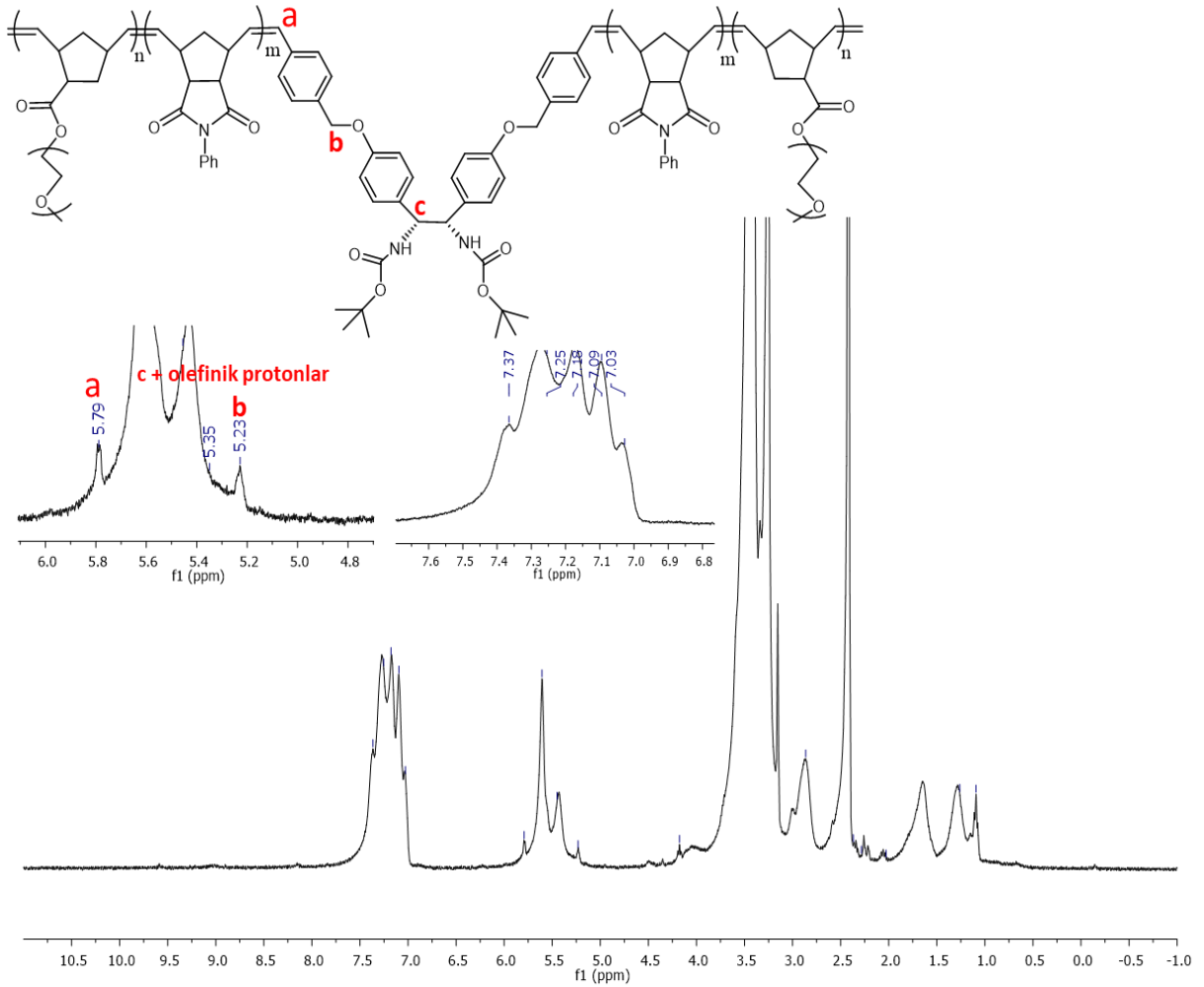
ve 80 °C'de 12 saat boyunca karıştırılır. Sonrasında reaksiyon karışımı soğuk dietil eter içerisine dökülerek polimer çöktürülür. Çöken katı sırasıyla dietil eter ve metanol ile yıkanır. THF/dietil eter içerisinde çözünüp/çöktürülerek ikinci kere saflaştırılır. (% Verim : % 90). Elde edilen beyaz katı ¹H, ¹³C NMR, SEC, FTIR, TEM, DSC ve DLS analizleri ile karakterize edilmiştir.



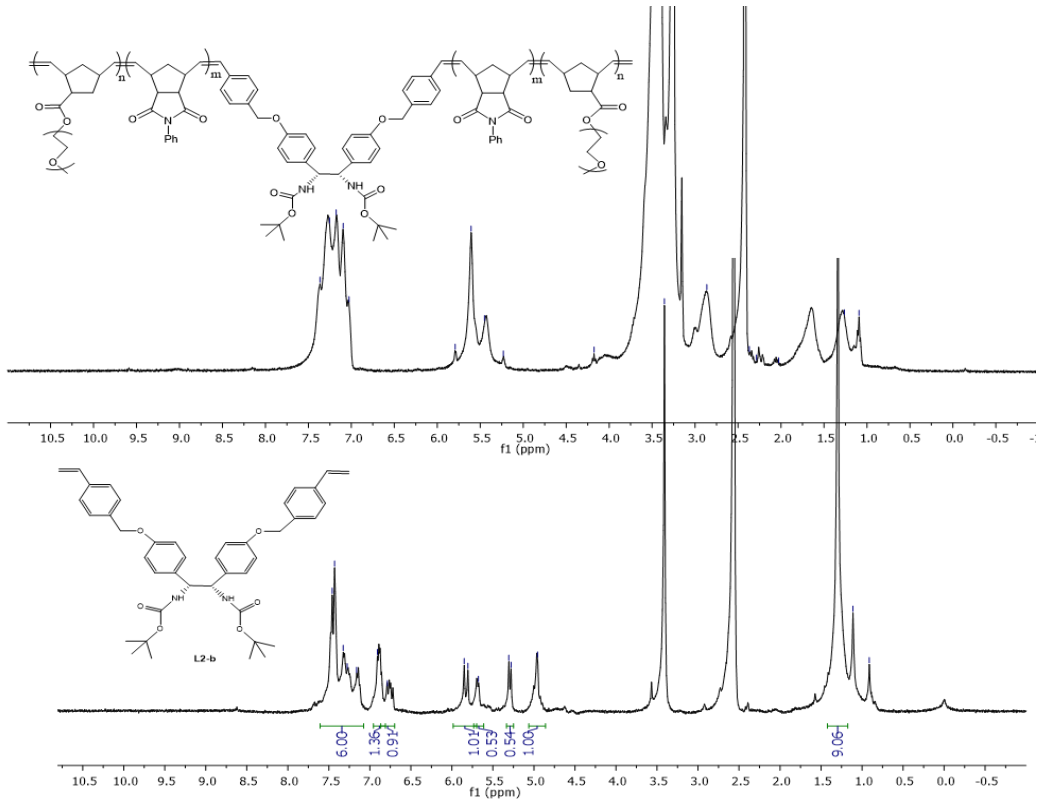
Şekil 50. Amfifilik ROMP polimeri (L3) bileşiğine ait 1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

M1 monomeri ve L2 varlığından kaynaklı fenil protonları 7.03-7.37 ppm değerleri arasında çoklu bant sinyalleri şeklinde gözlemlenmiştir (Şekil 50). Olefinik protonlara ait sinyaller 5.23-5.79 ppm aralığında çıkmıştır. İki farklı pikin çıkması ikili bağların cis ve trans konfigürasyonda bulunmasıyla ilgilidir. 5.61 ppm'deki sinyal trans konfigürasyona işaret ederken 5.45 ppm ise cis-konfigürasyona sahip ikili bağların varlığını göstermektedir. Benzer cis/trans dağılımı literatürde de rapor edilmiştir (Vargas vd., 2007). L2 bileşiğinin varlığına işaret eden proton sinyalleri 5.79 ve 5.23 ppm değerlerinde gözlemlenmiştir. Bu piklerden 5.79 ppm'de çıkan sinyal polimer zincirindeki hidrofobik bloğun (M1) L2 bileşiğine bağlandığı olefinik proton grubuna aittir (Şekil 50, 51 ve 52). L2 yapısında fenil gruplarını bağlayan -Ph-O-CH₂-Ph- gruba ait sinyal 5.23 ppm değerinde çıkmaktadır (Şekil 51-52). 3.62-3.43 ppm değerinde

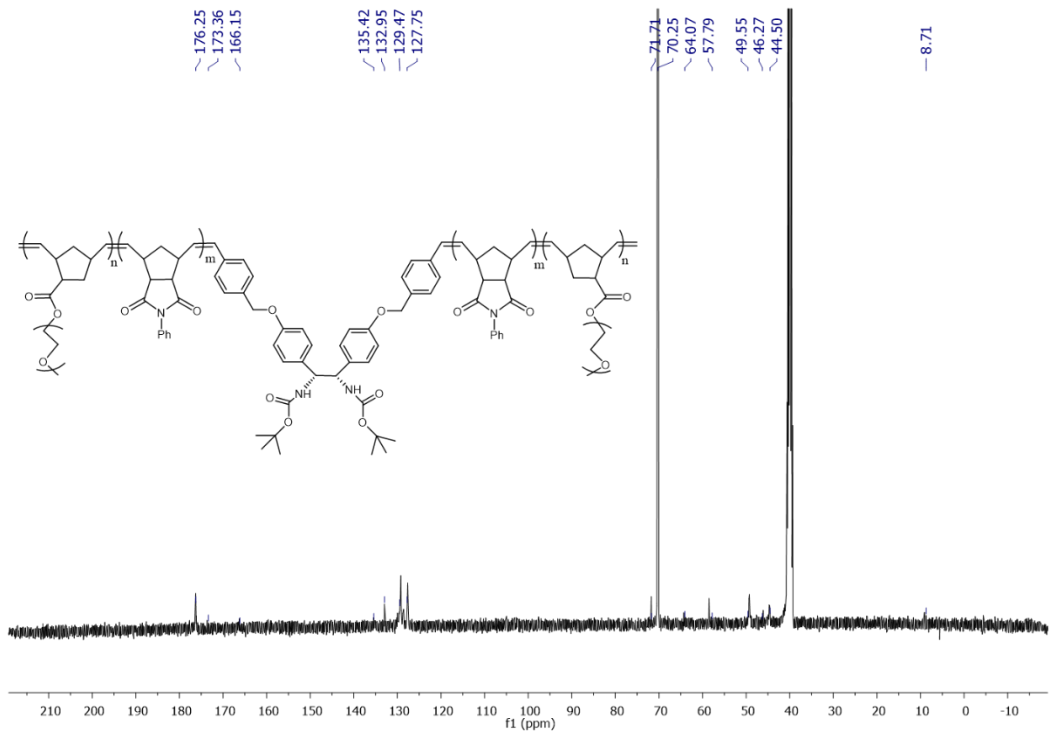
gözlemlenen geniş ve yüksek şiddete sahip pik ise M2 bileşiğindeki PEG grubundaki $-O-CH_2$ protonlarının varlığına işaret etmektedir. Aynı bölgede (3.60-3.06 ppm) M1 yapısına ait norbornen halkasındaki N-fenilmaleimit grubuna komşu $-CH$ protonları PEG proton sinyalleri ile çakışık şekilde çıkmaktadır. 2.55 ppm değerinde beliren pik DMSO çözücü sinyaline aittir. 1.70-1.80 ppm ve 1.10-1.38 ppm'deki sinyaller blokpolimer yapısındaki M1 grubu norbornen sinyallerinin varlığına işaret etmektedir. 1.25-1.30 ppm'de norbornen grubu ile çakışmakta olan sinyal ise L2 grubundaki $-t$ -Boc grubuna ait olduğu düşünülmektedir.



Şekil 51. L3 bileşiğine ait detaylı ¹H NMR spektrumu

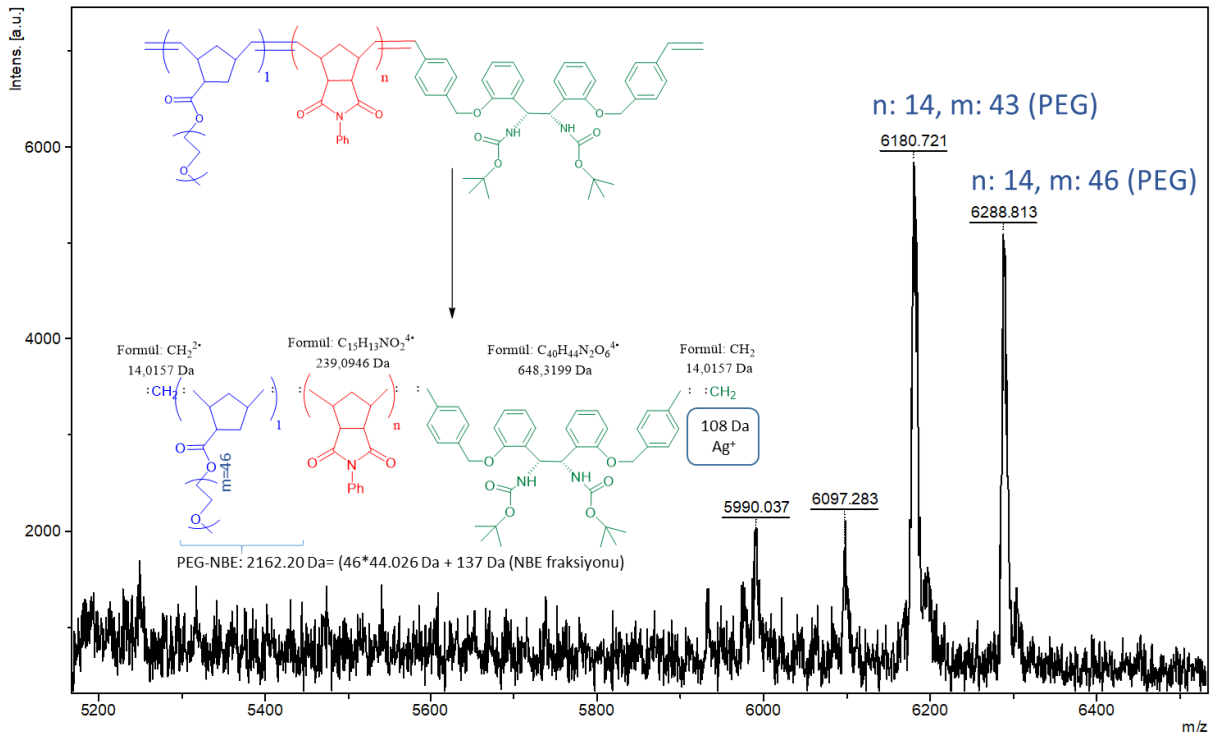


Şekil 52. L3 ve L2 bileşiklerine ait kıyaslamalı ^1H NMR spektrumları



Şekil 53. L3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

Özellikle reaksiyona girdikten sonra halka açılımına uğrayan M1 ve M2 gruplarındaki olefinik sinyaller 5.2-6.0 ppm arasına kaymaktadır. Benzer şekilde L2 yapısındaki uç olefinik grup (-CH=CH₂), reaksiyona girdikten sonra iç olefinik gruba dönüşmekte (-CH=CH-) ve pik değerleri 5.45-6.61 ppm bölgesine kaymaktadır. Bu durum M1 ve M2 bileşiklerinden gelen ikili bağ pikleri ile L2 bileşiğinden gelen ikili bağ piklerinin çakışmasına yol açmaktadır. L3 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumunda ise yapıda bulunan M1 ve M2 monomerlerine ait karbon sinyalleri görülmekte, L2 bileşiğine ait sinyaller karbon pik şiddetlerinin düşük olması nedeniyle gürültü sinyalleri ile çakışmaktadır (Şekil 53). M1 yapısındaki -C=O- grubuna ait pik 176.25 ppm'de, PEG grubuna bağlı karbonil grubu ise 173.36 ppm değerinde çıkmaktadır. Aromatik karbon sinyallerine ek olarak olefinik karbon sinyalleri ise 127.75-135.42 ppm aralığında görülmüştür.



Şekil 54. L3 (amfifilik polimer) bileşiğine ait MALDI-ToF MS spektrumu

Amfifilik polimer L3 yapısının kütle analizi MALDI-ToF MS metodu ile iyonlaştırıcı ajan olarak gümüş (I) trifloroasetat kullanılarak yapılmıştır (Şekil 54). L3 polimeri diblok

yapıda amfifilik bir polimerdir. MALDI-ToF MS metodunda daha düşük ağırlıklı sentetik polimerlerin daha kolay iyonlaştığı, dolayısıyla daha kolay analiz edildiği bilinmektedir. Bu nedenle MALDI-ToF MS analizleri M_n değeri büyüklükçe ayırma kromatografisinde 6800 Da olarak belirlenen amfifilik polimer yapısı (Tablo 1, Deney 7) kullanılarak yapılmıştır. Polimerin yapısı göz önüne alındığında hidrofobik monomer olarak N-fenilmaleimit tabanlı norbornen monomeri M1 kullanılırken, M2 monomeri olarak bir makromonomer olan norbornen sonlu PEG bileşiği (M2) kullanılmıştır. Zincir sonlandırıcı ajan olarak kullanılan L2 bileşiği yapıya hidrofobik blok kısmından zincir sonlandırıcı ve/veya zincir bağlayıcı olarak katılmıştır. Bu nedenle elde edilen kütle sinyalleri analiz edilirken hidrofilik M2 monomerinin yapıdaki tekrar eden birim sayısı "1" olarak alınmıştır. M2 yapısına bağlı PEG grubu farklı uzunlukta fakat ortalama olarak 2000 Da molekül ağırlığına sahip zincirlerden oluşmaktadır. Bu nedenle incelenen kütle pikinde tekrar eden PEG grup sayısı (m) belirlenmesi gerekmektedir. M1 grubunun tekrar eden grup sayısı ise "n" olarak alınmıştır. Çizelge 12'de verilen yapı yorumu kolaylaştırmak için L2 grubu üzerinden mono-substituye olarak verilmiştir. Polimerin kopma ürünleri ve iyonlaştırıcı ajanın yanı sıra tekrar eden PEG ve M1 monomer gruplarının kütleleri de hesaba katılarak kütle pikleri incelenmiştir. Aşağıda verilen formül uygulandığında yapının L2 bileşiğini içerdiği ve hesaplanan m ve n değerlerinin tam sayı olduğu görülmektedir. 14.016 Da değeri zincir sonundaki $-CH_2$ grubu için kullanılmıştır. 44.03 Da PEG grubunun ($-OCH_2CH_2$) kütlesine denk gelirken, PEG grubunun bağlandığı siklopentan ester halkasına ait kütle değeri 137.0 Da olarak alınmıştır.

$$\text{Kütle (Da)} = (14.016 \text{ Da} * 2) + (m * 44.03 \text{ Da} + 137 \text{ Da}) + n * 239.05 \text{ Da} + 648.32 \text{ Da} + 108 \text{ Da}$$

L2 bileşiğinin zincir sonlandırıcı ajan gibi davranıp davranmadığının incelenmesi için farklı M1/M2/L2 (mol/mol/mol) oranlarında ROMP reaksiyonları tekrar edilmiş ve elde edilen polimerin sayıca ortalama molekül ağırlığındaki (M_n) değişim göz önüne alınarak zincir transfer ajanı (CTA) (zincir sonlandırıcı) özelliği incelenmiştir. Literatürde ROMP polimerizasyonunda monomer/CTA mol/mol oranı arttıkça polimerin M_n değerinin düzenli olarak arttığı, monomer/CTA oranı düştükçe molekül ağırlığının azaldığı bilinmektedir [132-134]. Bu nedenle M1/M2/CTA oranı 100/10/1; 100/10/5 ve 100/10/10 olarak seçilip yürütülen ROMP reaksiyonlarının polimer ürünleri SEC

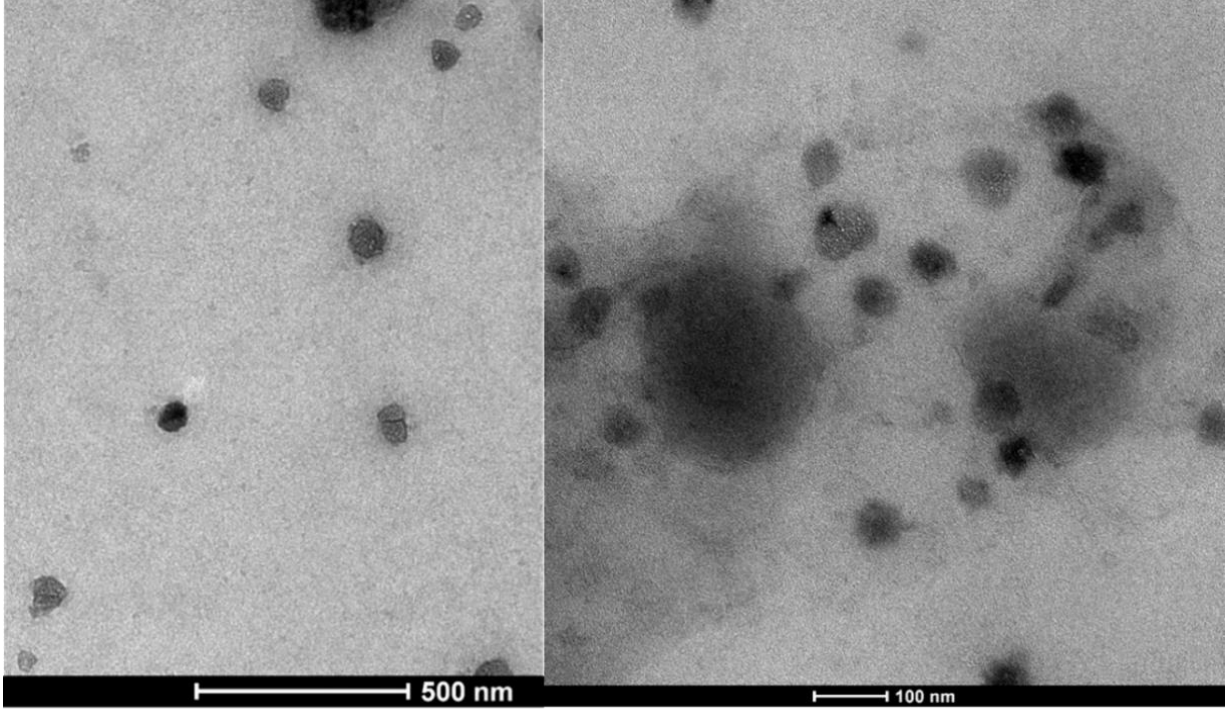
analizleri ile incelenmiştir. (Tablo 1). Reaksiyonlarda Hoveyda-Grubbs ikinci nesil (HG2) ve Grubbs üçüncü nesil (G3) katalizörleri kullanılmıştır

Tablo 1. L2 varlığında kontrollü ROMP reaksiyonları

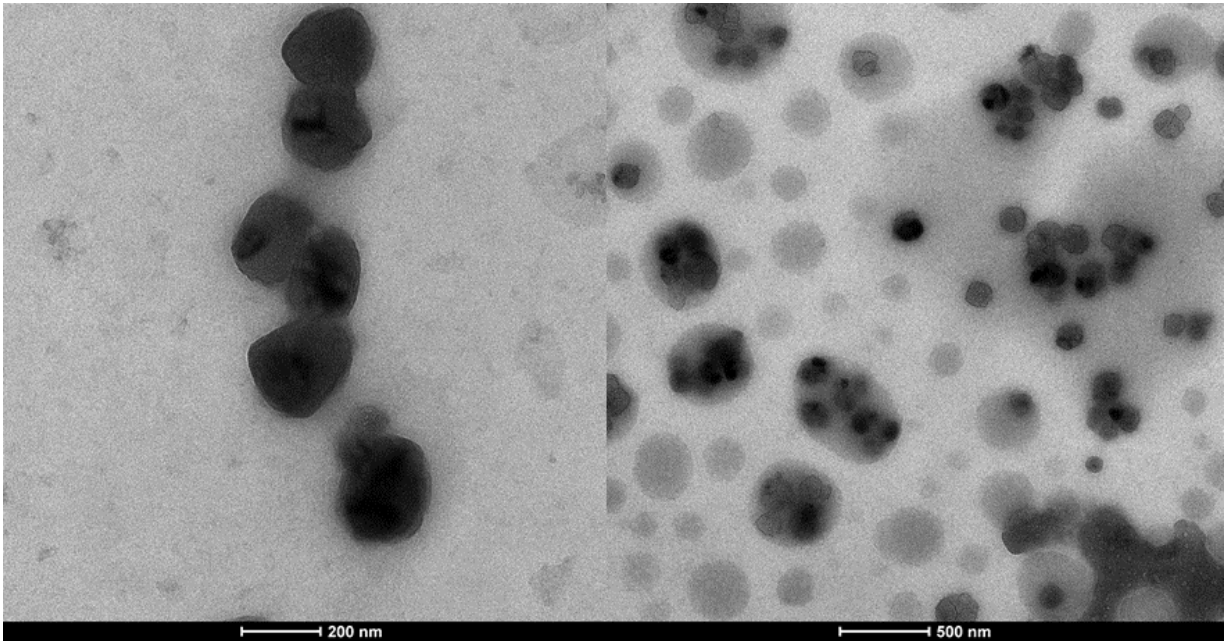
Deney	M1/M2/L2 (mol/mol/mol)	Süre (saat)	% Dönüşüm ^a	Katalizör	M _n (Da) ^c	PDI (M _w /M _n)	T _g (°C) ^b
1	100/10/1	12	97	HG2	14000	1.2	63
2	100/10/2	12	95	HG2	11000	1.1	61
3	100/10/5	12	96	HG2	9000	1.1	60
4	100/10/10	12	99	HG2	5500	1.2	57
5	100/10/1	18	99	G3	15000	1.3	65
6	100/10/2	18	99	G3	12000	1.3	63
7	100/10/5	18	99	G3	6800	1.2	60
8	100/10/10	18	98	G3	4600	1.2	48
9	500/10/10	24	70	G3	24000	1.1	68

a: M1 monomer miktarı baz alınarak belirlenmiştir. b: DSC ile belirlenmiştir. c: Büyüklükçe ayırma kromatografisi ile THF içerisinde lineer PMMA standartlarına göre belirlenmiştir.

Tablo 1’de de görüldüğü gibi CTA miktarı (L2) arttırıldıkça molekül ağırlığında sistematik bir düşüş gözlemlenmiştir. M_n değerindeki bu sistematik düşüş L2 bileşiğinin zincir sonlandırıcı ajan olarak davrandığını ve yapıya entegre olduğunu göstermektedir. Sonraki basamakta Deney 1’de elde edilen amfifilik polimer (M_n: 12000 Da) yapısının su ortamında misel oluşturma özellikleri DLS ve TEM analizleri ile incelenmiştir. Bu amaç doğrultusunda ilgili amfifilik polimerin su içerisinde 1 mg/mL konsantrasyonuna sahip çözeltileri hazırlanmıştır. TEM analizleri yüksek kontrastlı TEM cihazı kullanılarak yapılmıştır (Şekil 55-56).

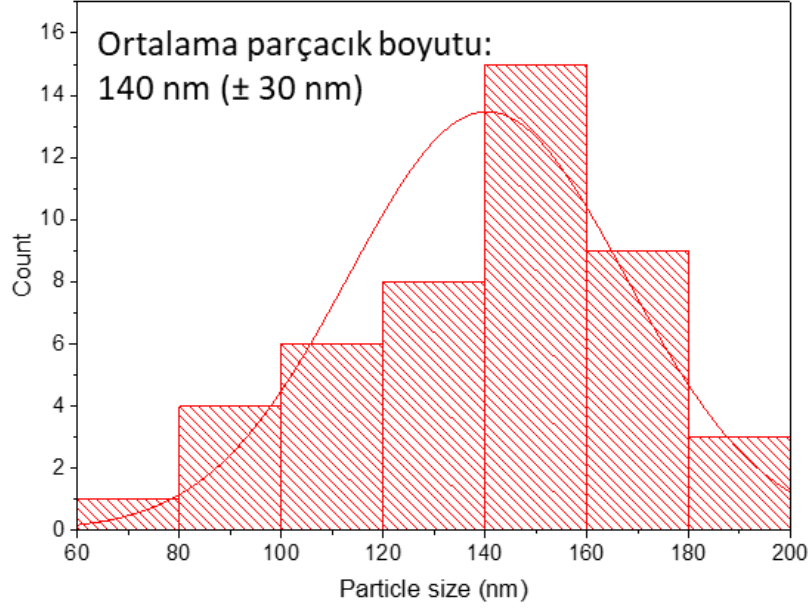


Şekil 55.L3 (amfifilik polimer) bileşiğine ait TEM görüntüleri-1 (Tablo 1, Deney 6)



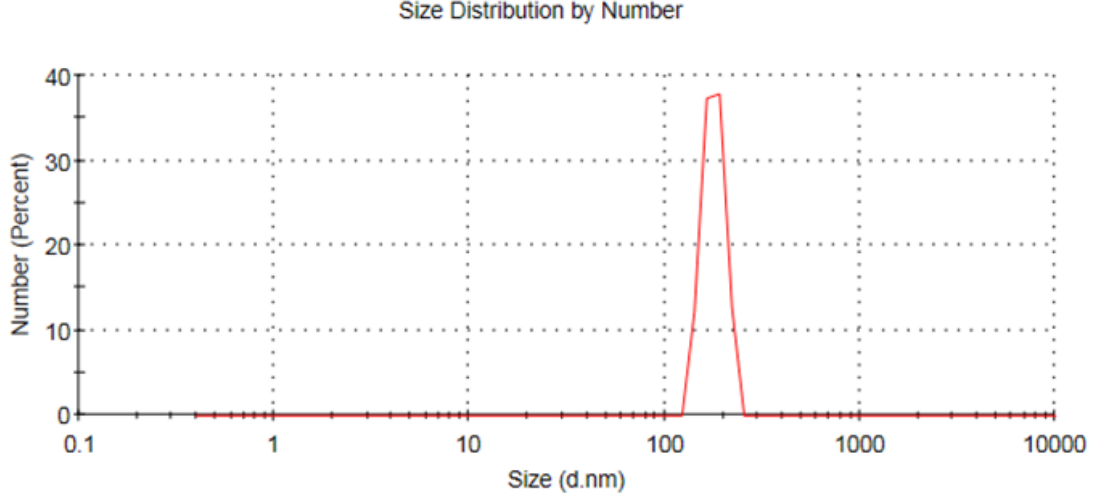
Şekil 56.L3 (amfifilik polimer) bileşiğine ait TEM görüntüleri-2 (Tablo 1, Deney 6)

L3 polimerinin TEM görüntüleri incelendiğinde küresel geometriye yakın şekillerde bağımsız misel yapılarının su ortamında kümelendiği görülmektedir. TEM görüntüleri daha detaylı incelendiğinde ortalama parçacık boyutunun 140 nm (± 30 nm) olduğu görülmektedir. Parçacık boyut dağılımına ilişkin TEM görüntülerinden elde edilen veriler Şekil 57’de parçacık boyut histogramında verilmiştir.



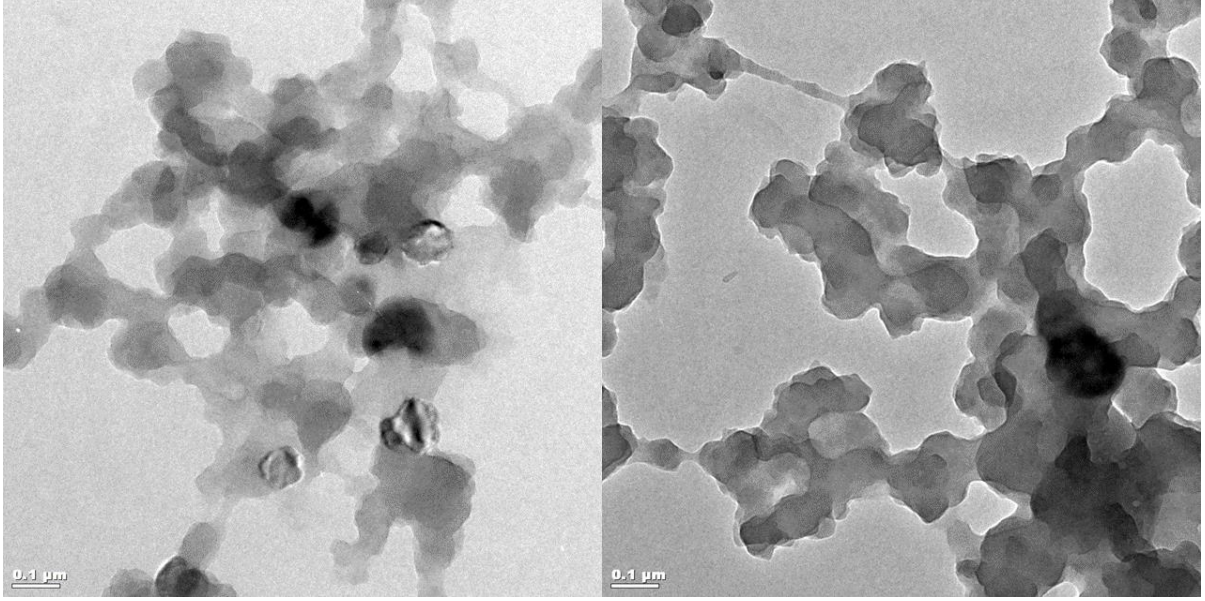
Şekil 57. L3 bileşiğine ait histogram grafiği (Tablo 1, Deney 6 polimeri)

Küresel yapıdaki misel yapılarının TEM analizlerinde görülen boşluklu gözenek yapıları amfifilik polimerin hidrofobik kompartmanından kaynaklı hidrofobik boşlukları göstermektedir. Bu durum yapının başarıyla sentezlendiğini ve amfifilik polimerin hidrofobik ve hidrofobik kompartmanlar halinde istiflenerek su ortamında misel yapısını oluşturduğunu gözler önüne sermektedir. Daha açık kontrastlı küresel görüntüler ise TEM analizi sırasında ışın kaynaklı bozulan nano-polimer yapılarının varlığına işaret etmektedir.



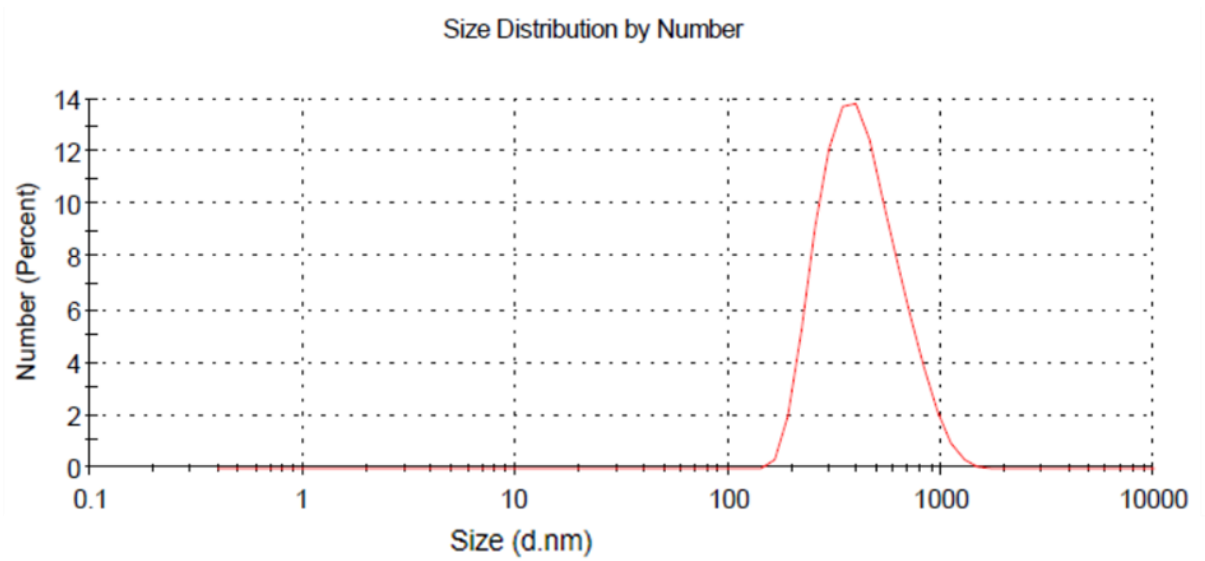
Şekil 58. L3 bileşiğine ait su ortamında kaydedilmiş DLS sonuçları (Tablo 1, Deney 6)

DLS sonuçlarının da TEM görüntülerinden elde edilen parçacık boyut sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. DLS analizlerinde ortalama parçacık boyutu 170 nm (± 23) olarak gözlemlenmiştir (Şekil 58). Büyük veya kümeleşmiş parçacıkların bulunmaması yapının su ortamında homojen misel yapıları oluşturduğunu bizlere göstermektedir. Polimer molekül ağırlığı 24000 Da olan amfifilik polimer (Tablo 1- Deney 9, konsantrasyon: 1 mg/mL) misel oluşturma eğilimi TEM analizleri ile incelenmiştir. Şekil 59'da verilen TEM görüntüleri artan molekül ağırlığı ile amfifilik polimerin bağımsız nano-küre yapısındaki misel oluşumundan ziyade küresel fakat birbirine bağlı misel ağları oluşturma eğiliminde olduğunu göstermektedir.



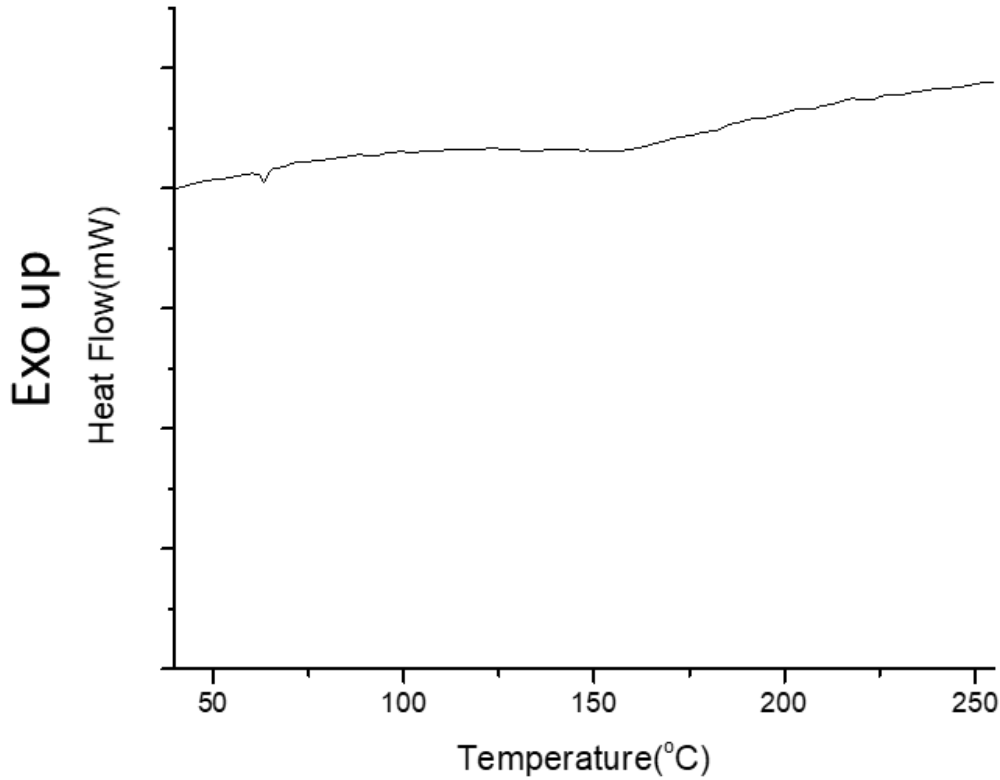
Şekil 59.L3 bileşiğine ait TEM görüntüleri (Tablo 1, Deney 9, M_n : 24 000 Da)

DLS analizleri de TEM gözlemleri ile örtüşmektedir. TEM analizlerinde görünen nano-boyutlu kürelerin birbirlerine çok yakın şekilde istiflendiği görülmektedir. Su ortamında dağıtılan amfifilik polimerin çözücü tarafından sarıldığında nano-kürelerin birbirinden ayrılmadığı ve istif halinde misel oluşturduğu görülmüştür. Ortalama parçacık boyutu 445 nm (± 190) olarak ölçülmüştür (Şekil 60).



Şekil 60.L3 bileşiğine ait DLS sonuçları (Tablo 1, Deney 9)

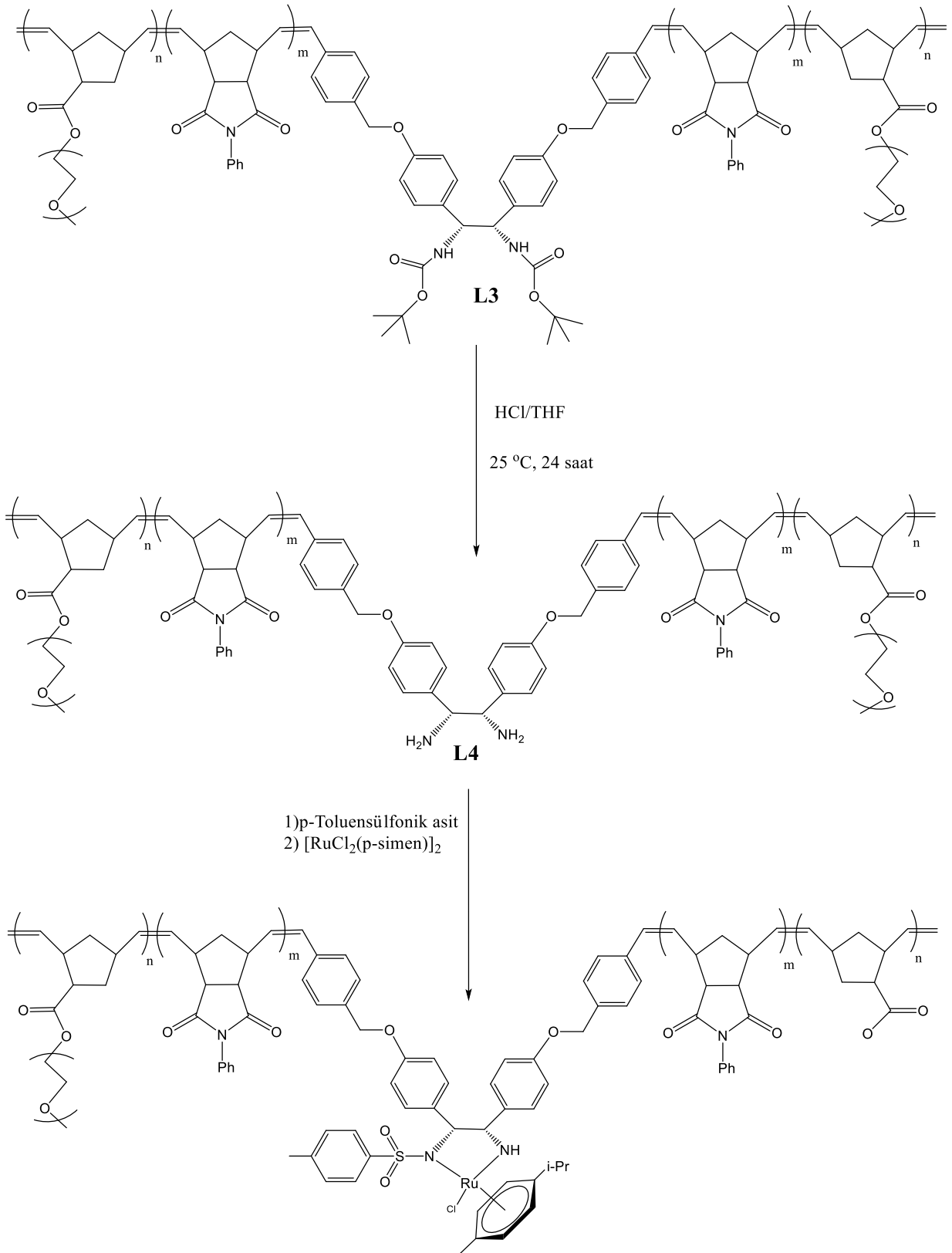
Amfifilik polimerin (Tablo 1, Deney 6, M_n : 12000 Da) DSC analizleri yapıldığında camı geçiş noktasının (T_g) 63 °C'de, polimere ait her ne kadar 140-160 °C'de geniş bir endotermik geçiş olsa da net bir erime noktası gözlemlenmiştir (Şekil 61). Polimerin amorf karakterde olmasından dolayı kristalizasyon noktası gözlemlenmemiştir (T_c).



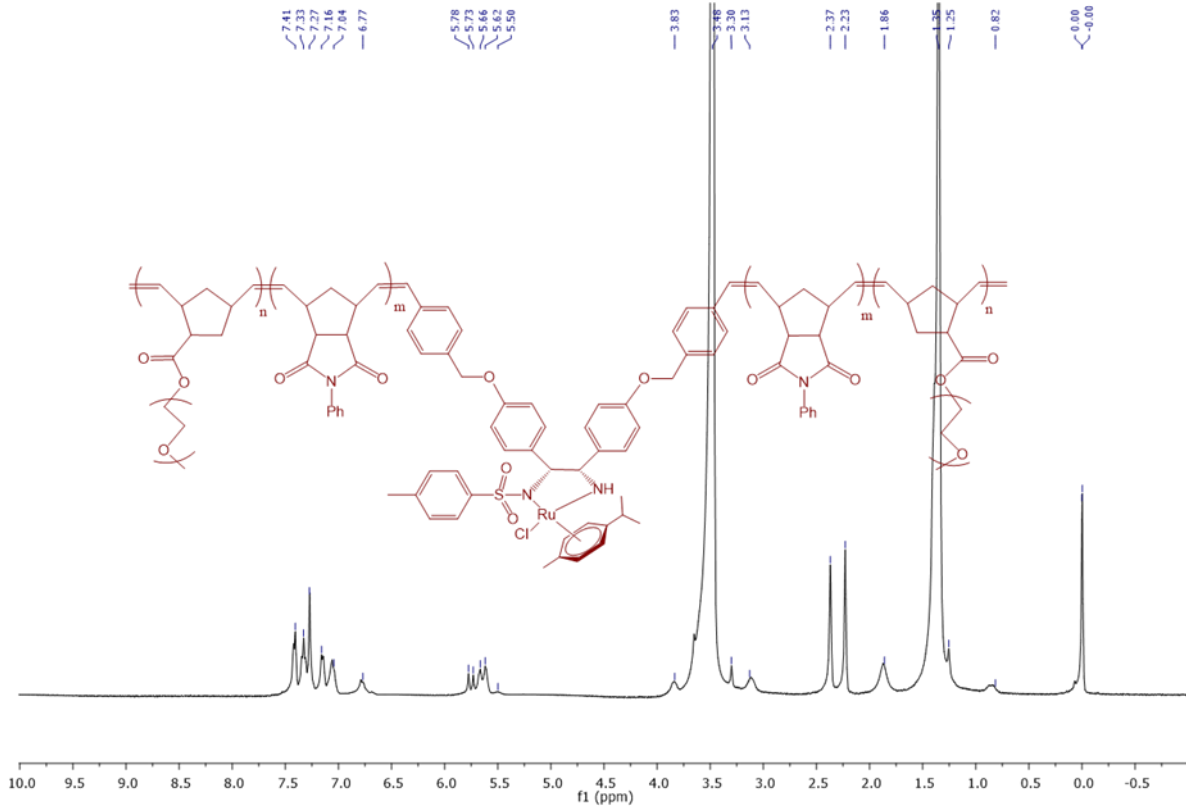
Şekil 61. L3 bileşiğine ait DSC termogramı (Tablo 1, Deney 6, M_n : 12000 Da)

4.3 Ru@amph1 Katalizörünün sentezlenmesi

Yapılan deneylerde amfifilik polimer bileşiği (L3, 0.10 g) THF (5 mL) içerisinde oda sıcaklığında çözünmüştür. Çözünme sonrası reaksiyon ortamına 4 M HCl asit sulu çözeltisinden 400 μ L eklenmiş ve 24 saat boyunca reaksiyon manyetik balık ile karıştırılmıştır. Sonrasında reaksiyon kabı içerisine THF eklenerek çözelti seyreltilmiş ve doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile organik faz yıkandıktan sonra deiyonize su ile ekstraksiyon tamamlanmıştır.



Şekil 62. L3 bileşiği ve Ru@amph(L3) katalizörünün sentez reaksiyonu

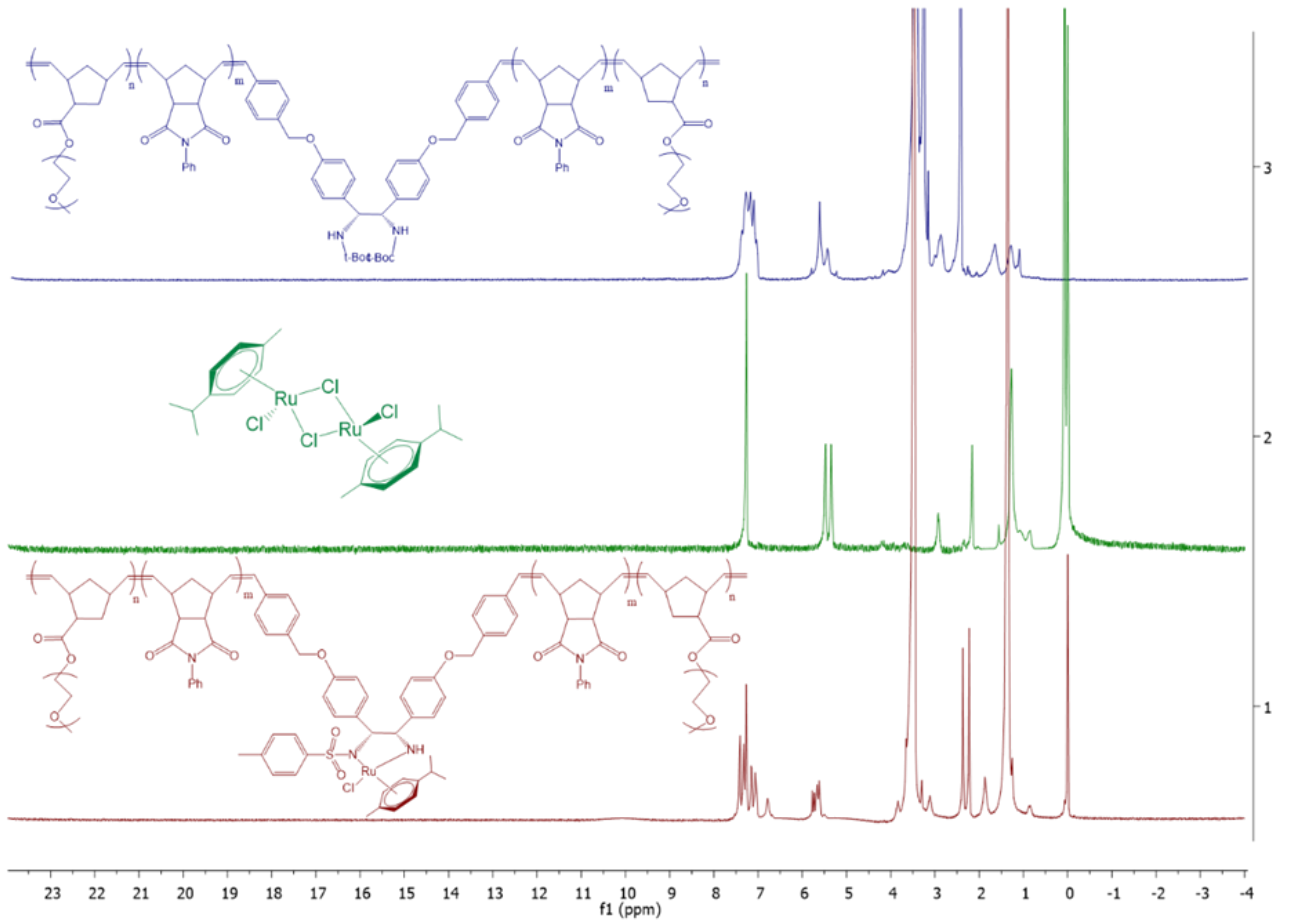


Şekil 63. Ru@amph bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

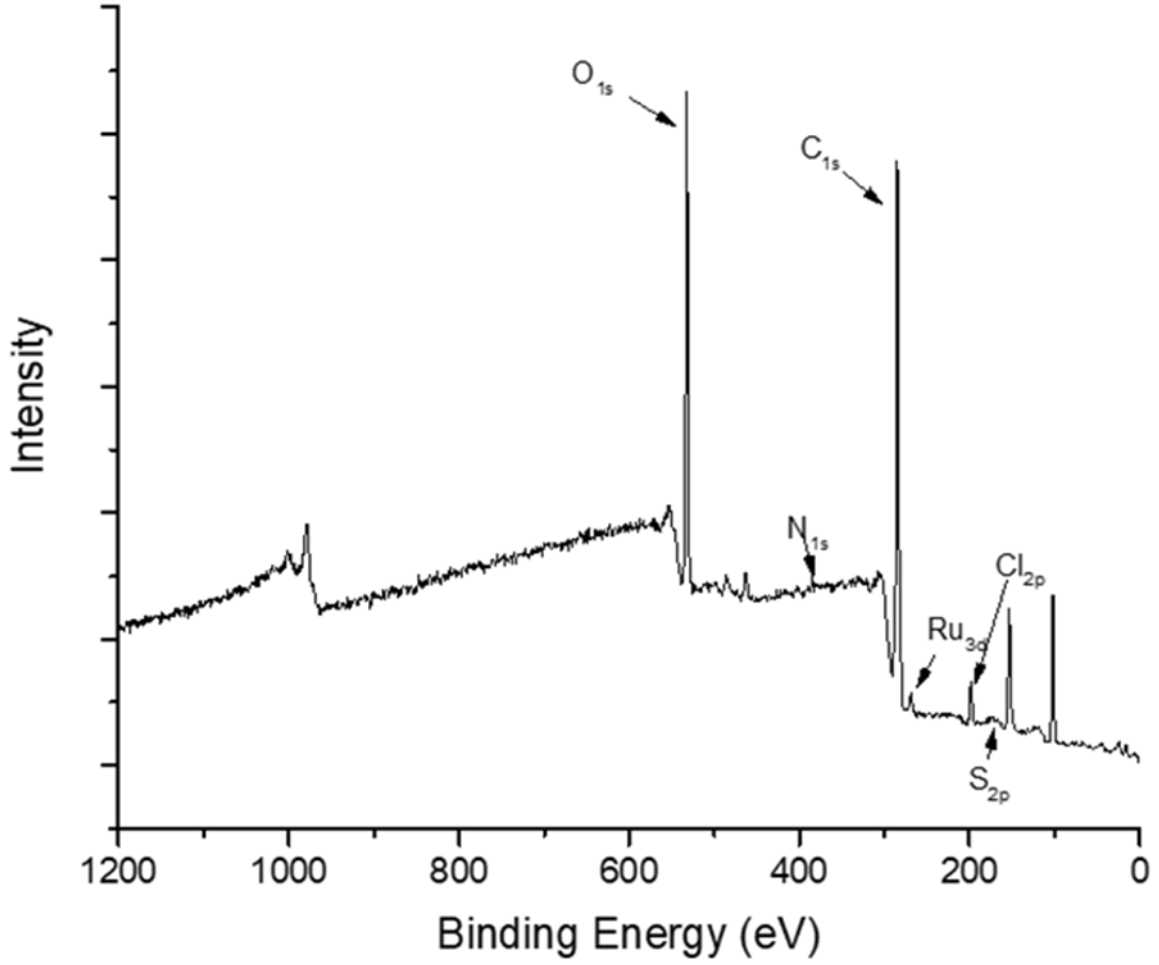
Yapılan deneylerde amfifilik polimer bileşiği (L3, 0.10 g) THF (5 mL) içerisinde oda sıcaklığında çözünmüştür. Çözünme sonrası reaksiyon ortamına 4 M HCl asit sulu çözeltisinden 400 μL eklenmiş ve 24 saat boyunca reaksiyon manyetik balık ile karıştırılmıştır. Sonrasında reaksiyon kabı içerisinde THF eklenerek çözelti seyreltilmiş ve doygun NaHCO_3 çözeltisi ile organik faz yıkandıktan sonra deiyonize su ile ekstraksiyon tamamlanmıştır. THF çözeltisi içerisindeki polimerik bileşik dietil eter eklenerek çöktürülmüş ve izole edilmiştir. Bu işlem sonrası 0.07 g polimer izole edilmiştir. İlgili bileşiğin d_6 -DMSO içerisinde kaydedilen ^1H NMR spektrumunda koruyucu grup olan t-Boc grubuna ait 1.25-1.29 ppm arasındaki $-\text{CH}_3$ sinyalleri kaybolmuştur (Şekil 62). Sonrasında ilgili polimerik bileşik diklorometan içerisinde çözünmüş ve para-toluensulfonil klorür ($-\text{NH}_2$ grubuna karşı 1.2 mol eşdeğer) ve trietilamin (1.6 mol eşdeğer) ile oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. 12 saat sonunda reaksiyon ortamına $[\text{RuCl}_2(\text{p-simene})]_2$ dimeri (1.0 mol eşdeğer) eklenmiş ve 4 saat azot atmosferi altında karıştırılmıştır. Sonrasında diklorometanın hacmi vakum altında üçte birine indirilmiş ve çözeltinin üzerine $-24\text{ }^\circ\text{C}$ 'de tutulan n-hekzan eklenmiş

ve ürün çöktürülmüştür. İlgili ürün Ru@Amph bileşiği olarak adlandırılmıştır. Ürünün karakterizasyonu ^1H NMR ve XPS metotlarıyla yapılmıştır.

Şekil 63'de verilen ^1H NMR incelendiğinde tosilat grubuna aromatik proton sinyalleri 6.77 ppm değerinde şiddeti düşük çoklu ve geniş bir sinyal vermiştir. Rutenyum kompleksine bağlı para-simen grubu ise 5.78 ve 5.70 ppm değerlerinde simetrik ikili pik vermiştir. Şekil 64'de Amfifilik polimer (L3), başlangıç bileşiği olan $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ ve son ürün olan Ru@Amph bileşiğinin CDCl_3 içerisinde kaydedilmiş ^1H NMR spektrumlar üst üste bindirilmiş ve sinyallerdeki değişimler kıyaslanmıştır.



Şekil 64. Rutenyum komplekslerine ait karşılaştırmalı NMR spektrumlar

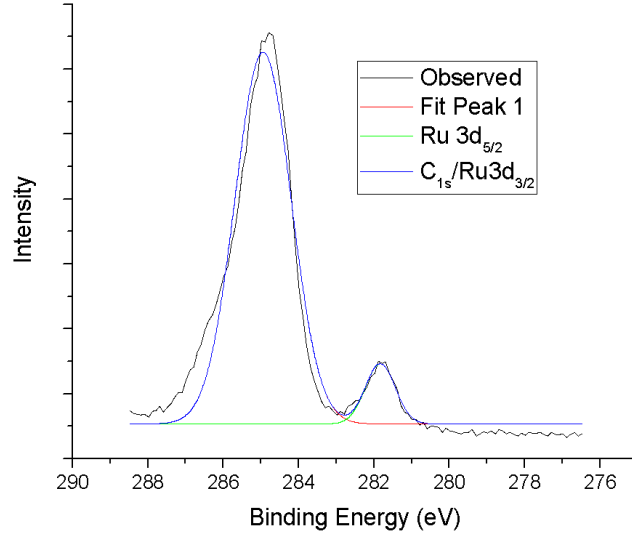


Şekil 65. Ru@amph bileşiğine ait XPS spektrumu

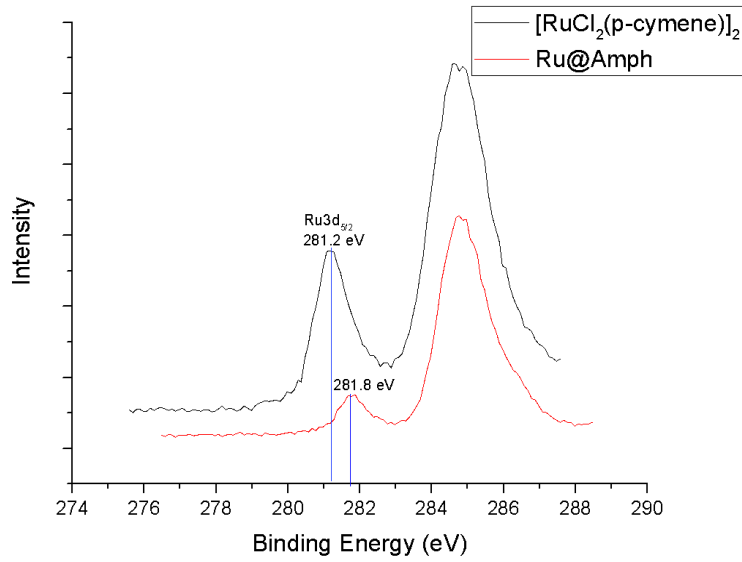
X-ışınları fotoelektron spektrumları hem $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ bileşiği hem de Ru@Amph bileşiği için kaydedilmiş ve özellikle her iki bileşik için $\text{Ru}3d_{5/2}$ elektronuna ait bağlanma enerji değerleri ve $\text{Cl}2p$ elektronlarına ait değerler kıyaslanmıştır. Şekil 65'de Ru@Amph bileşiğine ait XPS spektrumu görülmektedir. XPS spektrumunun kısmi $\text{Ru}3d$ taraması incelendiğinde yapının $\text{Ru}3d_{5/2}$ elektronuna ait sinyal net bir şekilde görülmektedir. İlgili sinyalin çözümlenmiş ve detaylı kısmı Şekil 66'da verilmiştir. $\text{Ru}3d_{3/2}$ sinyali ile $\text{C}1s$ sinyali büyük ölçüde çakışmaktadır. Bu nedenle literatürde genellikle $\text{Ru}3d_{5/2}$ sinyali rutenyum bileşiğinin analizi için XPS spektrumlarında kullanılmaktadır. Bu bağlamda $\text{Ru}3d_{5/2}$ piki 281.8 eV değerinde sinyal vermiştir.

Kıyaslama çalışmalarında ise $\text{Ru}3d_{5/2}$ pikinin kayma değeri $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ ve Ru@amph bileşiği için saptanmıştır (Şekil 66). XPS spektrumunda $\text{Ru}3d_{5/2}$ pikindeki

enerji kayması rutenyum merkezinin elektron yoğunluğunun ve koordinasyon çevresinin değişmesiyle doğru orantılıdır.

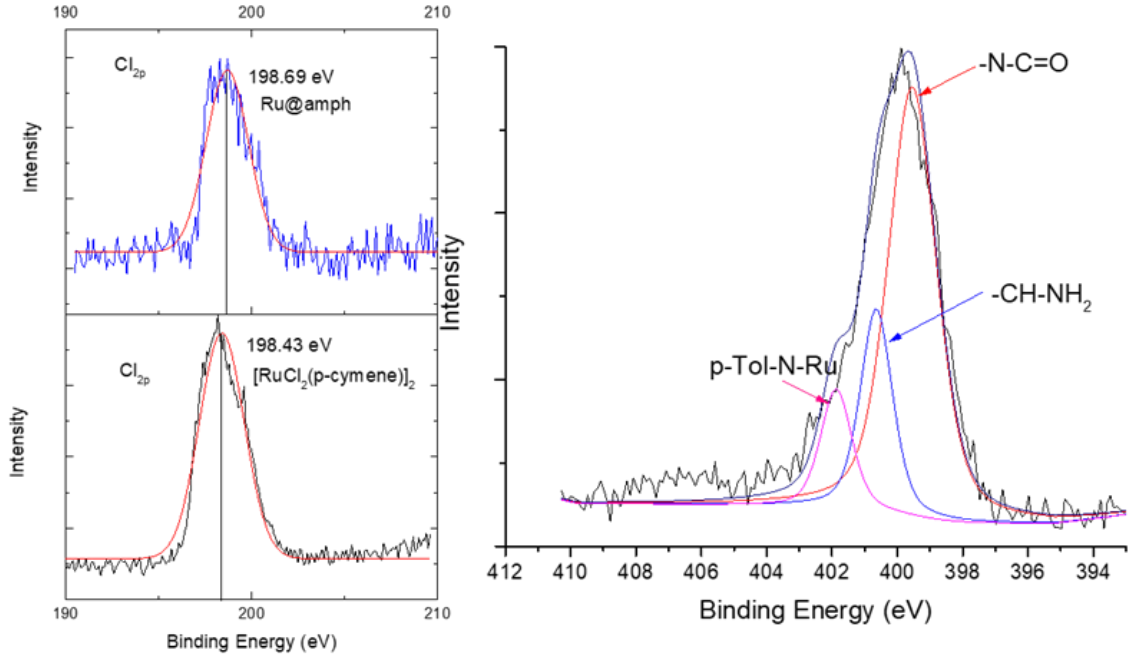


Şekil 66. Ru@Amph bileşiğine ait Ru3d XPS taraması



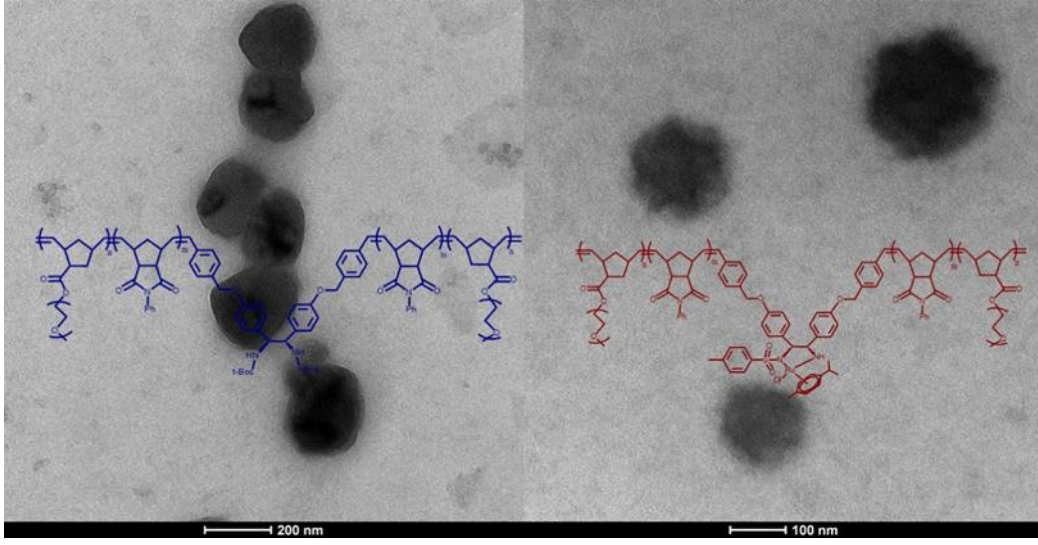
Şekil 67. Ru3d_{5/2} için karşılaştırmalı XPS analiz sonucu

Şekil 67’de de görüldüğü gibi $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ bileşiğinde $\text{Ru}3d_{5/2}$ sinyali 281.2 eV değerinde çıkarken koordinasyon sonrası bu değer 281.8 eV değerine kaymıştır. Bu verileri ek olarak ilgili komplekslerin Cl_{2p} enerji değerleri de Şekil 68’de kıyaslanmıştır. Ru@amph bileşiğinde 198.69 eV değerinde gözlemlenen Cl_{2p} sinyali başlangıç bileşiği olan $[\text{RuCl}_2(\text{p-simen})]_2$ yapısında 198.43 eV değerinde gözlemlenmektedir.

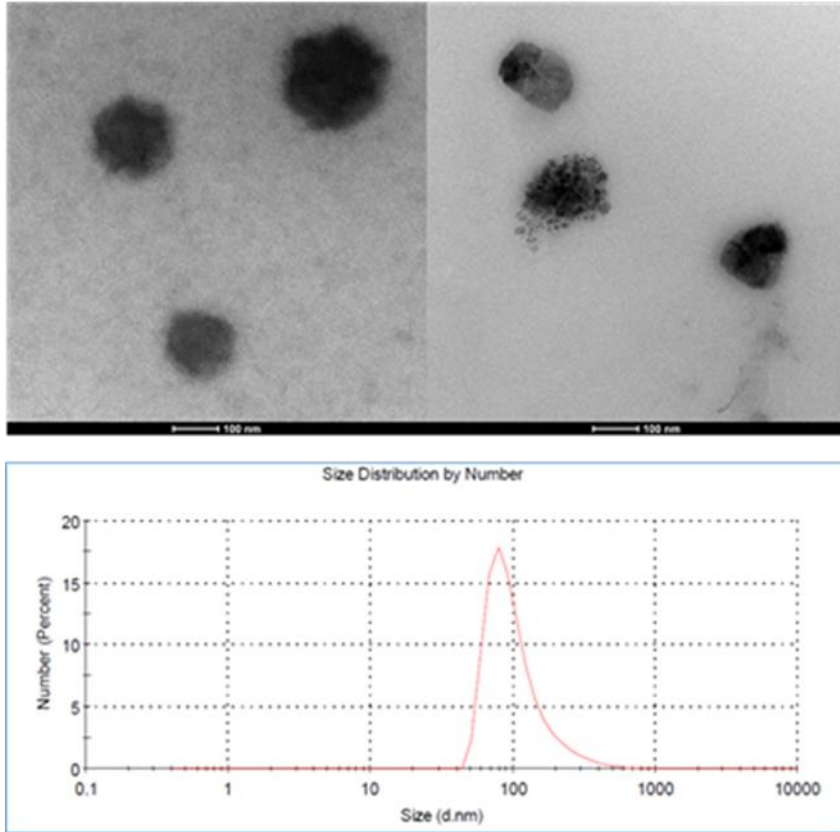


Şekil 68. Ru@Amph bileşiğine ait Cl ve N bölge XPS spektrumu

Şekil 68’de verilen N_{1s} XPS spektrumunda ise üç farklı kimyasal çevreye sahip azot yapısı görülmektedir. Pik çözümlenmesi yapıldığında bu piklerden 399.59 eV değerinde yüksek şiddetli çıkan pikin M1 monomer yapısındaki N-fenilmaleimide grubundan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu piklere komşu çıkan piklerden 400.63 eV değerinde gözlemlenen sinyal kiral L2 yapısından kaynaklı $-\text{CH}-\text{NH}_2$ varlığına işaret ederken diğer sinyal para-toluensulfonil grubu bağlı $-\text{NH}$ veya metal merkezine koordine azot grubuna karşılık gelmektedir. XPS karakterizasyonundan sonra Ru@Amph bileşiğinin suda misel oluşturma durumu yüksek kontrastlı TEM analizleri ile detaylı şekilde incelenmiştir (Şekil 69). Bu bağlamda kütlece % 1 Ru@amph içeren sulu çözelti karbon kaplı bakır gridlerin üzerine damlatılmış ve TEM görüntüleri kaydedilmiştir (Şekil 69 ve 70).



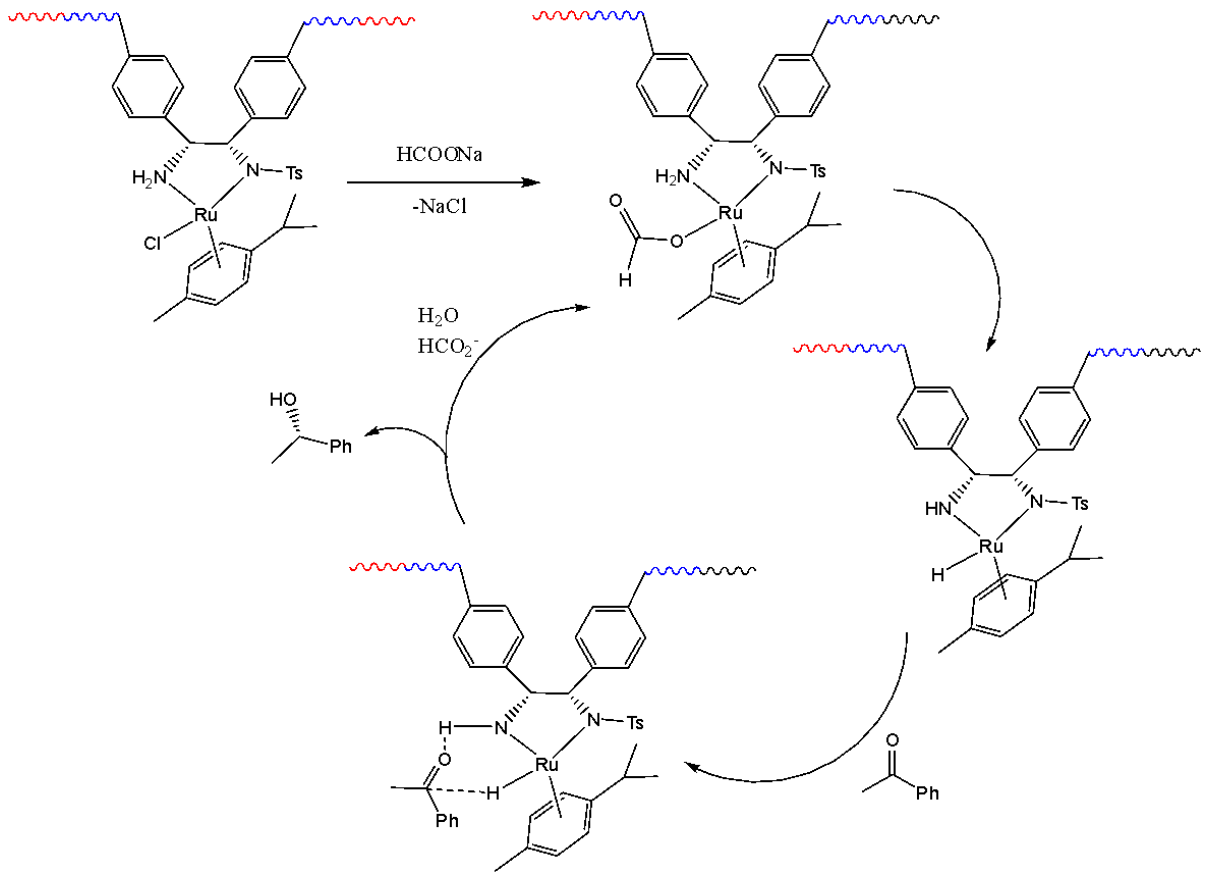
Şekil 69. Amph-1 (L3) ve Ru@Amph bileşiklerinin karşılaştırmalı yüksek kontrastlı TEM görüntüleri



Şekil 70. Ru@amph bileşiğine ait TEM görüntüleri ve DLS analiz sonuçları

TEM görüntüleri incelendiğinde yapının küresel geometriye sahip olduğu görülmektedir. DLS analizlerinde ise ortalama parçacık boyutunun 110 nm (± 23) olduğu görülmektedir. Özellikle rutenyum içermeyen Amph-1 (L3) yapısı ile rutenyum içeren Ru@Amph-1 yapılarının TEM görüntüleri kıyaslandığında rutenyum koordinasyonu sonrası TEM görüntülerinde belirgin olan açık kontrastlı nano boyuttaki hidrofobik boşlukların kaybolduğu görülmektedir. Özellikle rutenyum koordinasyonu sonrası parçacık boyutundaki düşüş rutenyumun amfifilik polimerin hidrofobikliğini arttırmamasından kaynaklıdır.

4.4 Katalitik Aktivite Testleri (Ru@amph katalizli asimetrik transfer hidrojenasyonu)



Şekil 71. Asimetrik transfer hidrojenasyon mekanizması

Tez kapsamında yürütülen transfer hidrojenasyon reaksiyonu su ortamında yürütülmüştür. Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında hidrojen metal hidrür türevleri üzerinden transfer edilmektedir (Şekil 71). Bu bağlamda hidrojen kaynağı olarak kullanılacak bir bileşiğe ihtiyaç duyulmaktadır. Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında çözücü olarak kullanılan bileşik hem çözücü hem de transfer hidrojenasyon reaksiyonu için hidrür kaynağı olarak kullanılabilir. Buna en iyi örnek izopropil alkol bileşiğinin hem çözücü hem de hidrür kaynağı olarak kullanıldığı transfer hidrojenasyon reaksiyonlarıdır. Su ortamında yürütülen transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında ise genellikle formik asit veya sodyum format bileşiği kullanılmaktadır. Sodyum format ile yürütülen reaksiyonlarda format anyonu metal merkezine koordine olmakta ve sonrasında yapıdan karbondioksit gazı ayrılarak ruthenium hidrür türevi oluşmaktadır. Bu aşamada rutenyum merkezine bağlı kiral diamin ligand yapısı devreye girmektedir. –NH grubu üzerindeki hidrojen ile keton yapısındaki karbonil grubunun oksijen atomu etkileşerek rutenyum merkezi üzerinden hidrür transferi gerçekleşerek kiral alkol ürünü açığa çıkar. Katalitik döngü ortamdaki suyun amin ligantını protonlaması ve ortamdaki format anyonunun rutenyum merkezine tekrar koordine olması ile devam eder.

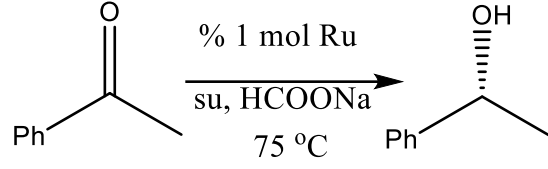
Yapılan ilk denemelerde Ru@amph yapısı katalizör olarak kullanılmıştır. Baz olarak sodyum format (HCOONa), potasyum hidroksit (KOH), Sezyum karbonat (Cs₂CO₃), potasyum karbonat (K₂CO₃) kullanılmıştır. Çözücü olarak izopropil alkol, saf su, çeşme suyu, denizi suyu, etanol ve metanol kullanılmıştır. Reaksiyonlar hem azot atmosferi altında hem de hava ortamında test edilmiştir. Katalizörün amfifilik yapıya sahip olması su ortamında kararlı misel yapıları oluşturmasını sağlamıştır. Amfifilik polimer yapısında hidrofilik grup olan PEG-NBE grubu miselin dış kısmında kalarak su ile etkileşmekte iken, hidrofobik bloğu oluşturan N-fenilmaleimide grubu içeren norbornen yapısı ise hidrofobik kompartman görevi görmekte ve hidrofobik substrat olan keton türevleri için kararlı merkezler oluşturmaktadır. Bu durum reaksiyonun su ve hava ortamında, inert azot atmosferine ihtiyaç duymadan yürütülmesine olanak sağlamaktadır. TEM görüntülerinde de anlaşılabilirliği gibi su ortamında katalizör yapımız misel oluşturmakta ve transfer hidrojenasyon reaksiyonları bu misellerin hidrofobik kompartmanları içerisinde yürümektedir. Molce % 1 Ru bileşiği kullanılarak su ortamında asetofenon bileşiğinin transfer hidrojenasyon reaksiyonları çalışılmıştır. Reaksiyon koşullarının optimize edilmesi için farklı bazlar kullanılarak reaksiyon molce

% 1 Ru yüklemesi ile tekrar edilmiştir. Katalizör(Ru)/Substrat/Baz (mol/mol/mol) oranı 1/100/20, 1/100/200, 1/100/2000 oranlarında test edilmiştir. İlk denemeler su ortamında yürütüldüğü için su ortamında yürütüldüğü için baz olarak sodyum format tercih edilmiştir. Reaksiyonun gidişatı reaksiyon ortamından çekilen örnekler (10 µL) yüksek saflıkta diklorometan (1 mL) ile seyreltilmiş ve MgSO₄ ile içerisindeki su kurutularak filtre edilmiştir. 1.5 mL'lik cam vialerle toplanan örneklerden GC şırıngasıyla 1 µL örnek çekilerek GC ile analiz edilmiştir. GC analizinde kullanılan koşullar aşağıdaki Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Gaz kromatografisine ait analiz koşulları

Hareketli Faz	Helyum gazı	Akış hızı: 1 ml/dk.
GC Kolonu	RESTEK marka Rxi-5HT	Kolon boyut: 30.0 m/0.25 mm/0.25 µm
GC Kolonu (Kiral ölçümler için)	SGE Trajan CYDEX-B	25.0 m/0.22 mm/0.25 µm
GC Sıcaklık Programı	Sıcaklık	Isıtma Hızı
Başlangıç sıcaklığı	65 °C	
Isıtma hızı 1	210 °C (son sıcaklık)	10 °C dk
Isıtma hızı 2	310 °C	20 °C/dk

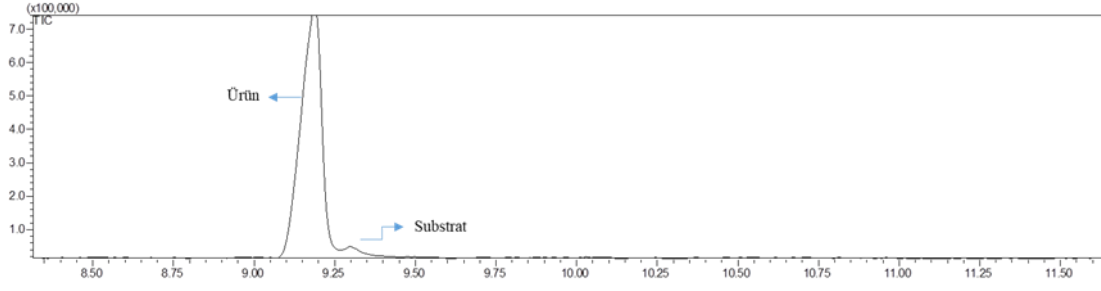
Tablo 3. Asetofenon bileşiğine ait transfer hidrojenasyon reaksiyon koşulları



Deney No	Ru/asetofenon/baz (mol/mol/mol)	Süre (saat)	Dönüşüm ^a (%)	% Verim ^b	ee % ^c
1	1/100/20	12	32	30	95
2	1/100/200	2	99	98	96
3	1/100/2000	1	99	98	95

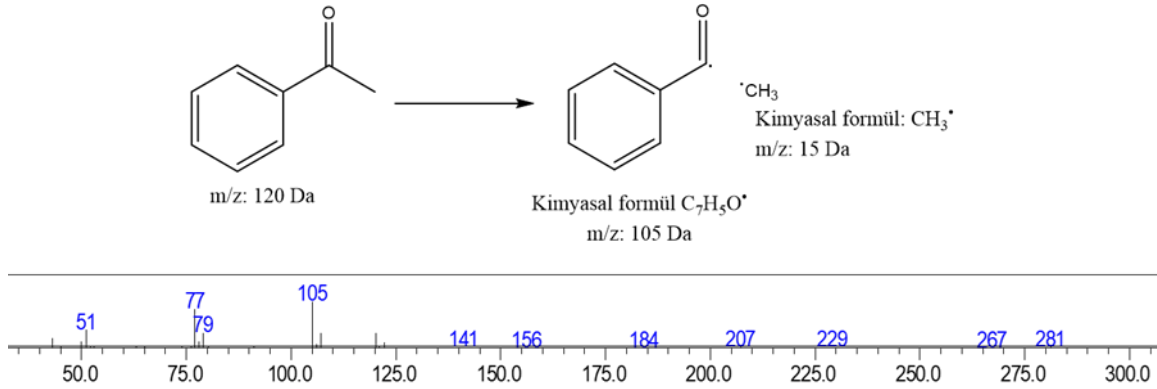
a: GC-MS analizleri ile iç standart olarak n-tetradekan kullanılarak belirlenmiştir. b: İzole ürün verimi. c: GC-MS ile kiral kolon kullanılarak tespit edilmiştir. Ee: Enantiyomerik fazla

Tablo 3’de görüldüğü sodyum format bileşiği reaksiyonda hidrojen transferi için hidrür kaynağı rolü görmektedir. Bu bağlamda bir mol keton bileşiğini bir mol alkol grubuna çevirmek için en az bir mol eşdeğerinde sodyum formata ihtiyaç bulunmaktadır. Deney No 1’de % 32’lik dönüşüm değeri sodyum format bileşiğinin az eklenmesinin bir sonucudur. Buna ilaveten sodyum formatın fazlasının eklenerek yürütüldüğü katalitik deneylerde substrat bileşik olan asetofenonun tamamen tükendiği ve ilgili alkol türevine dönüştüğü görülmektedir. Substrat/Baz oranı (asetofenon/sodyum format; mol/mol) oranı 100/2000’ çıkarıldığında ise reaksiyonun maksimum dönüşüm değerine ulaşması 1 saatlik bir süre almış ve % 99’luk dönüşüm değerinde ilgili ürünün oluştuğu GC-MS analizleri ile tespit edilmiştir. Asetofenonun transfer hidrojenasyonu sonucu oluşan ürün 1-feniletanol bileşiğidir. Şekil 72 ve 73’de ilgili reaksiyona ait GC kromatogramı ve kütle spektrumu verilmiştir.



Şekil 72. Transfer hidrojenasyon reaksiyonuna ait GC kromatogramı

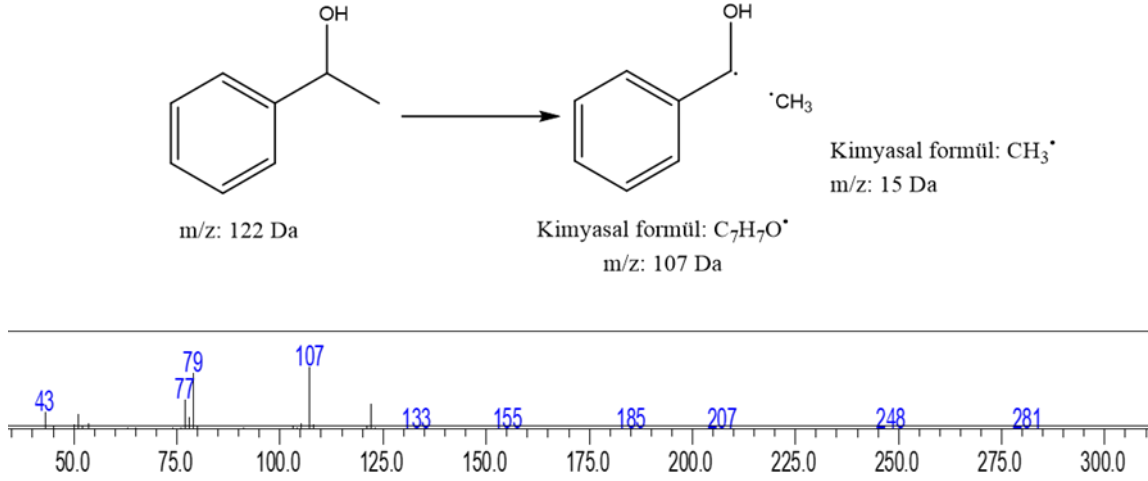
Kromatogramda görüldüğü gibi asetofenon bileşiğinin alıkonma süresi 9.30 dakika iken ürünümüzün alıkonma süresi 9.15 dakikadır. İlgili kromatogram piklerinin ayrı ayrı kütle spektrumları aşağıda Şekil 73 ve 74'de verilmiştir.



Şekil 73. Başlangıç maddesi olan asetofenon bileşiğine ait kütle spektrumu

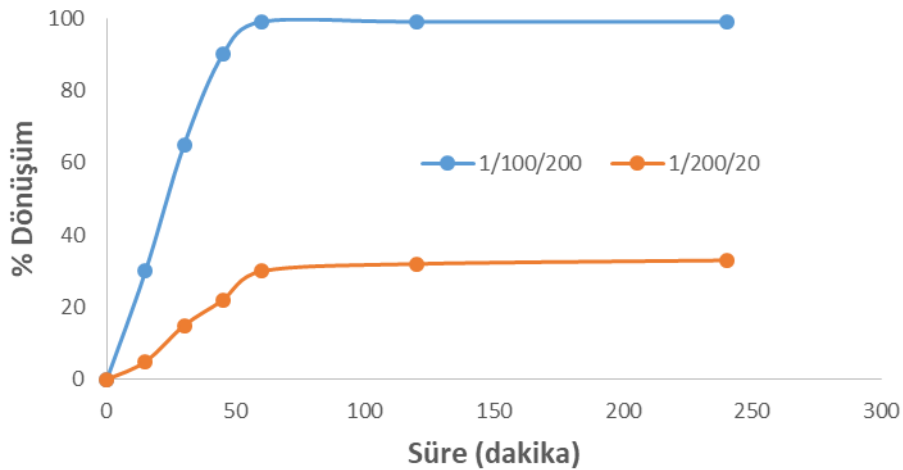
Substrat bileşiği olan asetofenonun kütle spektrumu incelendiğinde moleküler iyon piki $[M]^+$ (m/z: 120 Da) gözlemlenmemiştir. Kütle spektrometresinde moleküler iyon pikinin kararlı olmadığı durumlarda kopma ürünlerine ait kütle sinyalleri görülmektedir. m/z 105 Da değerinde gözlemlenen kütle piki bir metil grubu kopmuş moleküler iyon pikine denk gelmektedir $[M-CH_3]^+$. GC-MS programının kütle kütüphanesi tarandığında da % 99 benzerlik oranında kütle uyumu gözlemlenmektedir.

Ürüne ait (1-feniletanol) kütle spektrumu incelendiğinde ise benzer bir durumun bu bileşikte de söz konusu olduğu görülmektedir. Kütle spektrometresinde moleküler iyon pikinin (m/z: 122 Da) kararlı olmadığı durumlarda kopma ürünlerine ait kütle sinyalleri görülmektedir. m/z 107 Da değerinde gözlemlenen kütle piki bir metil grubu kopmuş moleküler iyon pikine denk gelmektedir $[M-CH_3]^+$. GC-MS programının kütle kütüphanesi tarandığında da % 99 benzerlik oranında kütle uyumu gözlemlenmektedir.



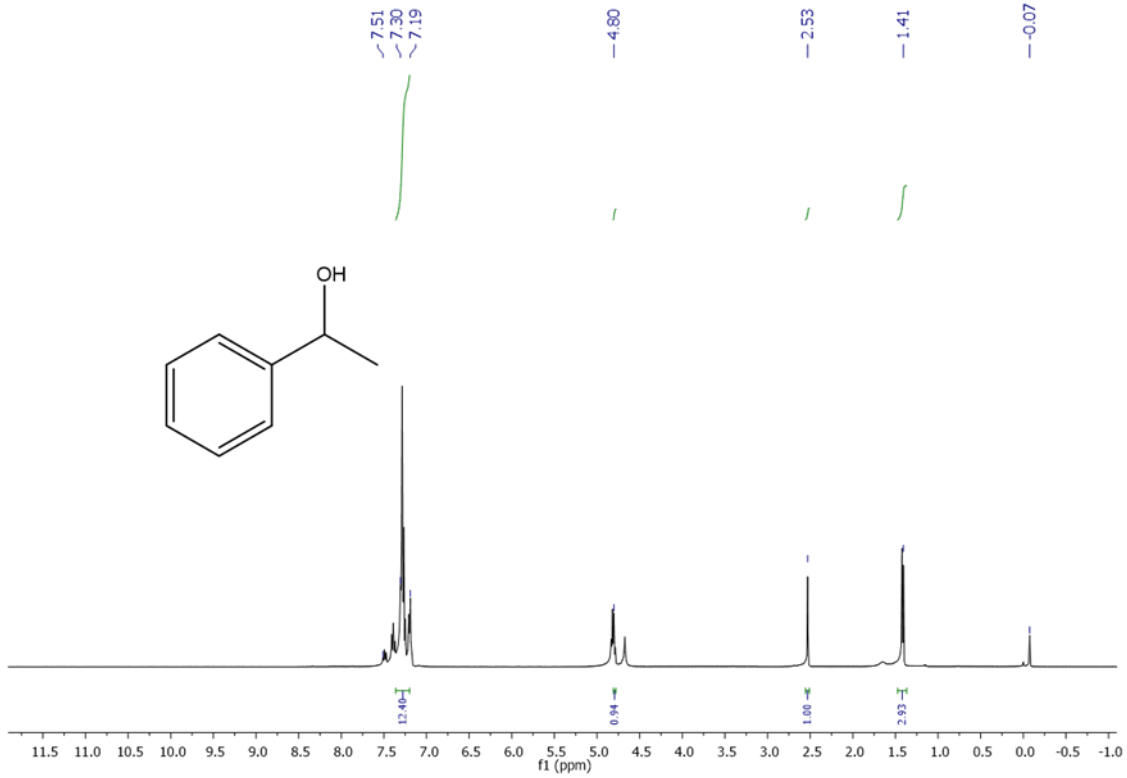
Şekil 74. 1-feniletanol bileşiğine ait kütle spektrumu

Tablo 4'de verilen transfer hidrojenasyon reaksiyonlarının zamana bağlı yüzde dönüşüm (% dönüşüm) grafikleri aşağıda verilmiştir (Şekil 39).



Şekil 75. Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarına ait dönüşüm grafiği

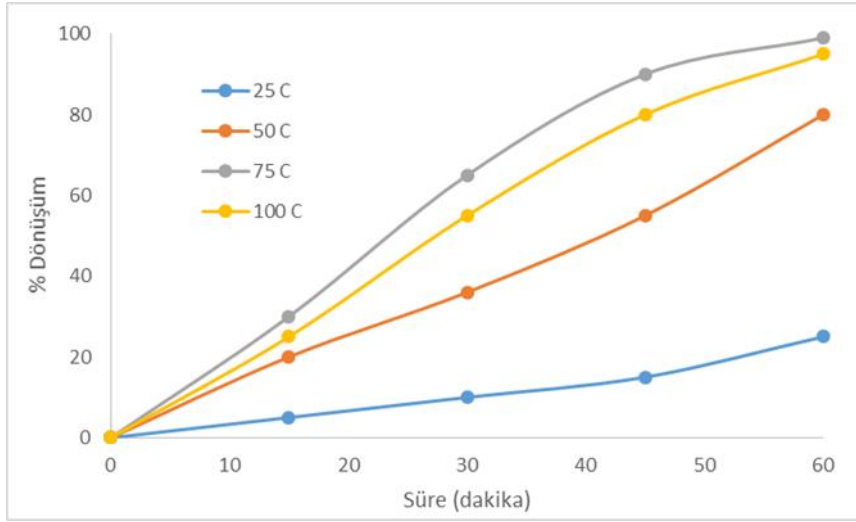
Grafikte görüldüğü gibi 1/100/200 katalizör/substrat/baz oranında reaksiyonun oldukça hızlı yürüdüğü ve ilk 45 dakikada % 90 dönüşüm değerine ulaştığı görülmektedir. Diğer yandan 1/200/20 (mol/mol/mol) oranında yürütülen transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında ise bazın tükenmesi ile reaksiyonun yavaşladığı ve durduğu görülmektedir. Bu aşamaları takiben ürünün izolasyon çalışmaları yapılmıştır. Su ortamında yürütülen reaksiyonlarda rutenyum katalizörü su ortamında misel oluşturmaktadır. Bu nedenle reaksiyon tamamlandıktan sonra reaktör soğutulmuş, katalizörü ve ürünü içeren sulu emülsiyon çözeltisinin üzerine dietil eter eklenerek ekstraksiyon yapılmıştır. Ekstraksiyon işlemi sırasında katalizör reaksiyon ortamı olan su içerisinde misel olarak kalırken, 1-feniletanol bileşiği dietil eter fazına geçmiştir. Dietil eter içerisine kurutucu olarak MgSO₄ eklenmiş ve sonrasında filtre edilerek dietil eter fazı ayrılmıştır. Dietil eter uçurulduktan sonra izole edilen organik sıvı CDCl₃ içerisinde çözülerek ¹H NMR analizleri yapılmıştır (Şekil 76).



Şekil 76. Transfer hidrojenasyon ürünü 1-feniletanol bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu

^1H NMR spektrumu incelendiğinde 7.51-7.19 ppm bölgesinde çözücü sinyali (CHCl_3) ile çakışık olarak fenil grubu protonları gözlemlenmiştir (Şekil 76). OH-CH- grubundaki –CH protonu 4.80 ppm’de çoklu sinyal olarak gözlemlenirken –OH protonuna ait sinyal 2.53 ppm civarında gözlemlenmiştir. – CH_3 grubuna ait sinyal ise dublet olarak 1.41 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir.

Sıcaklığın reaksiyon üzerindeki etkisinin incelenmesi için bir önceki deneyde kullanılan optimum koşullar altında reaksiyon sıcaklığı 25 °C, 50°C, 75 °C ve 100 °C olarak değiştirilmiştir (Şekil 40). Reaksiyon hızı zamana bağlı dönüşüm değerlerinin grafiğe dökülmesiyle ölçülmüştür. Bu bağlamda Katalizör/Substrat/Baz oranı (mol/mol/mol) 1/100/200 olarak seçilmiştir.



Şekil 77. Sıcaklığa bağlı transfer hidrojenasyon reaksiyonları

Grafikte de görüldüğü gibi reaksiyon sıcaklığının artması ile reaksiyonun dönüşüm hızının arttığı görülmektedir (Şekil 40). Bu eğilim 75 °C'ye kadar artış gösterirken 100 °C'de yürütülen reaksiyonlarda reaksiyon dönüşüm hızında bir düşüş gözlemlenmiştir. Bu düşüş rutenyum katalizörünün yüksek sıcaklıkta ve bazik ortamda dekompozisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bağlamda reaksiyon için optimum sıcaklığın 75 °C olarak belirlenmiştir.

Bir sonraki çalışmada ise reaksiyon koşullarının optimize edilmesi için baz/substrat oranı sabit tutularak (2 mol eşdeğer) reaksiyon farklı substrat/katalizör yüklemelerinde

test edilmiştir. Bu amaçla substrat/katalizör (mol/mol) oranı 1000/1, 500/1, 200/1, 100/1 ve 50/1 oranında değiştirilmiştir ve reaksiyon sonuçları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Farklı substrat/katalizör yüklemeleri altında asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonları

Deney	Substrat/Katalizör (mol/mol)	Süre (saat)	% Dönüşüm	TON ^a	TOF
1	1000/1	24	70	700	29
2	500/1	9	80	400	44
3	200/1	2	95	190	95
4	100/1	1	99	99	99
5	50/1	0.5	99	49,5	99

a: Çevrim sayısı (turnover number): (mol substrat/mol katalizör)* dönüşüm %

b: Çevrim frekansı (turnover frequency): TON/zaman (1/zaman)

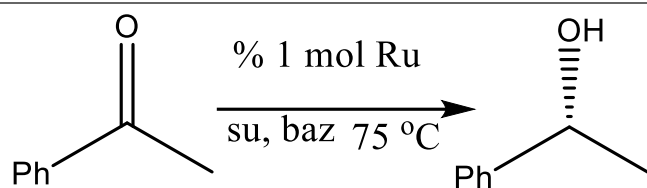
Reaksiyon molce % 0.2 Ru yüklemesi (substrat/katalizör: 500/1) ile 9 saatlik bir sürede asetofenon bileşimini % 80 oranında hedef ürün olan 1-feniletanol bileşimine dönüştürmektedir. Reaksiyon sırasında herhangi bir yan ürün oluşumu gözlemlenmemiştir. Katalitik yükleme molce % 0.1 değerine düşürüldüğü zaman ise reaksiyonun yüksek dönüşüm değerlerine ulaşmak için uzun reaksiyon sürelerine

ihitiyaç duyduğu tespit edilmiştir. 24 saat sonunda % 70 dönüşüm değeri görülmüştür. Çevrim frekansı (turnover frequency; TOF) reaksiyonun etkinliğini belirlemek için kullanılan en önemli parametrelerden biridir. Çevrim sayısı (turnover number, TON) substrat/katalizör oranının dönüşüm değeri ile çarpılması ile elde edilir ve bir mol katalizörün dönüşürebileceği reaktant miktarını temsil etmektedir.

Literatürde su ortamında yürütölen transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında sodyum format veya formik asit/trietil amin bileşiklerinin kullanıldığı bilinmektedir. Bu amaçla farklı birleşikler kullanılarak transfer hidrojenasyon reaksiyonları test edilmiştir. Bu amaçla sodyum format yerine potasyum format, KOH/formik asit, NaOH/formik asit, trietil amin/formik asit ikili setleri denenmiş ve transfer hidrojenasyon performansları ölçölmüştür (Tablo 5). Sodyum format ve potasyum format ile yürütölen reaksiyonlarda bir saatlik sürelerde ilgili reaksiyon sırayla % 99 ve % 95 dönüşüm değerlerinde yürümüştür. Formik asit ve sodyum hidroksit ikilisi kullanıldığında ise reaksiyon iki saat içerisinde % 99 dönüşüm değerine ulaşmıştır. Reaksiyon formik asit kullanılarak tekrarlandığında ise reaksiyonun 24 saat sonunda sadece % 20 dönüşüm değeri elde edilmiştir.

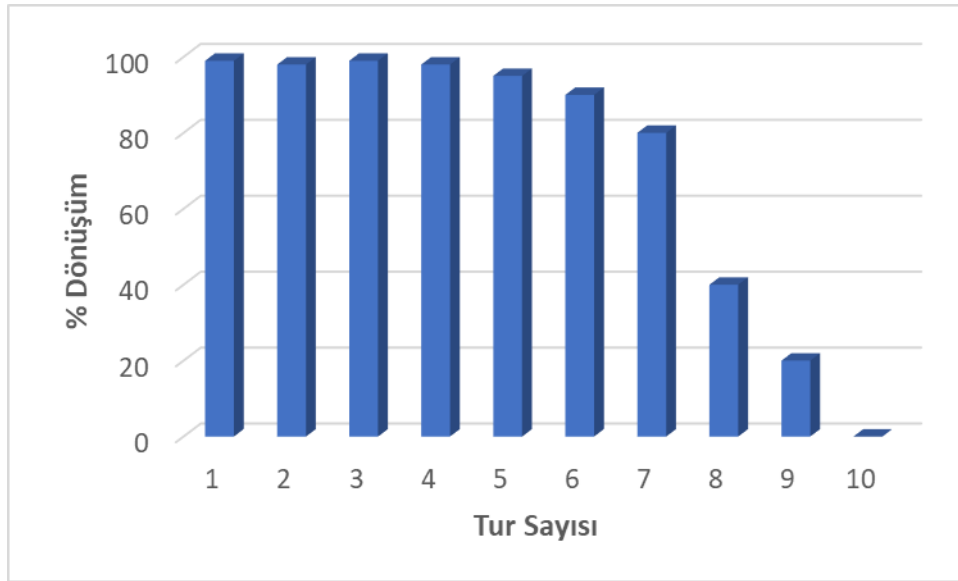
Literatürde formik asit ve sodyum format bileşiklerine alternatif olarak formik asit/trietil amin ikili sisteminin transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanıldığı da bilinmektedir (Fujii vd. 1996). Her ne kadar literatürde bu ikili sistem ile yüksek dönüşüm değerleri elde edilse de Ru@amph katalizörü ile yapılan çalışmalarda 24 saat sonunda reaksiyonun durduğu ve yalnızca % 8 dönüşüm değerinde reaksiyonun yürüdüğu görölmüştür. Optimizasyon çalışmaları sonrası katalizörün tekrar kullanılabilirliği araştırılmıştır. Transfer hidrojenasyon reaksiyonları için test substratı olarak asetofenon seçilmiştir (Şekil 78). Transfer hidrojenasyon reaksiyonları 75 °C'de % 1 mol rutenyum yüklemesi ile yürütölmüştür. Rutenyum/asetofenon/sodyum format oranı 1/100/200 (mol/mol/mol) oranında su ortamında yürütölmüştür.

Tablo 5. Farklı baz türevleri varlığında asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonları



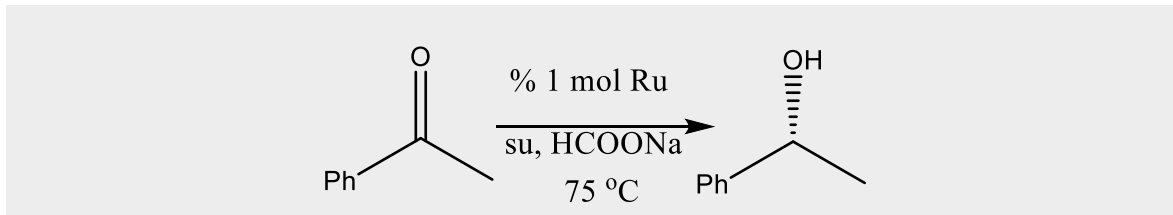
Deney	Baz/Asit	Katalizör/Substrat/Baz(As it) (mol/mol/mol)	Reaksiyon süresi (saat)	% Dönüşüm
1	HCOONa	1/100/200	1	99
2	HCOOK	1/100/200	1	95
3	HCOOH/NaO H ^a	1/100/200	2	99
4	HCOOH/KOH ^b	1/100/200	2	96
5	HCOOH	1/100/200	24	20
6	HCOOH	1/100/500	24	40
7	HCOOH/NEt ₃ ^c	1/100/200	24	5
8	HCOOH/NEt ₃ ^c	1/100/500	24	8

a: mol/mol: 1/1 b: mol/mol:1/1 c: mol/mol: 1/1



Şekil 78. Tekrar kullanım çalışmaları

Tablo 6. Transfer hidrojenasyon tekrar kullanım çalışmaları



Tur	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Süre (saat)	1	1	1	1	2	2	8	12	24
% Dönüşüm	99	98	99	98	95	90	80	40	20

Tekrar kullanım deneylerinde reaksiyon sonrası asetofenon tamamen 1-feniletanole dönüştükten sonra dietil eter ile reaksiyon karışımı ekstrakte edilerek ürün olan 1-feniletanol dietileter fazına yani organik faza çekilmiştir. Sonrasında ekstraksiyon reaktör içerisinden ürün alınmıştır. Reaktör içerisinde kalan sulu faz misel katalizör sistemini içermektedir. Reaktör içerisindeki katalizör üzerine yeni substrat (asetofenon) ve baz (sodyum format) eklenerek reaktör tekrar 75 °C'deki yağ banyosuna daldırılarak

reaksiyon devam ettirilir. Bu işlem reaktör içerisindeki dönüşüm sabit kalana kadar devam ettirilmiştir. Tablo 6'da da görüldüğü gibi katalizör yedinci tura kadar yüksek dönüşüm değerlerinde reaksiyonu katalizlerken yedinci tur sonrası aktivitesi düşmekte ve onuncu turda deaktive olmaktadır.

5.YORUM

Bu çalışma kapsamında kiral diamin bazlı ligant öncüleri kullanılarak amfifilik polimer tabanlı bir nanoreaktör sistem tasarlanmıştır. Bu çalışma kapsamında verilen rutenyum bazlı nanoreaktör sistemi su ortamında hidrofobik keton bileşiklerinin asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanılması için tasarlanmıştır. Bu sistem tasarlanırken ligant öncüsü olarak (1S,2S)-1,2-Bis(4-hidroksifenil)etilendiamin bileşiğinden yola çıkılmış ve bu bileşiğe vinil benzen türevi bağlanarak ROMP reaksiyonlarında zincir sonlandırıcı grup olarak kullanılmıştır. Amfifilik polimer yapısının oluşturulması için hidrofobik blok yapımında 5-norbornen-N-fenilmaleim bileşiği kullanılırken, hidrofilik blok yapımında PEG grubu içeren (2000 Da) norbornen türevleri kullanılmıştır. Kiral ligant öncüsü ve hidrofobik/hidrofilik monomerler Hoveyda-Grubbs ikinci nesil katalizörü kullanılarak ROMP reaksiyonları ile amfifilk polimerler elde edilmiştir. İzole edilen polimerler suda çözünmekte ve hidrofobik/hidrofilik kompartmanlara ayrılarak misel yapısı oluşturmaktadır. TEM analizleri sonucu su ortamında bu polimerlerin 140 nm boyutunda küresel misel yapıları oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu nano yapılar içerisine rutenyum yüklemesi yapıldığında ise parçacık ve misel yapısında ciddi bir değişim gözlemlenmemiştir. Elde edilen katalizörler kullanılarak su ortamında asetofenon bileşiğinin asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonları yürütülmüş ve reaksiyon koşulları optimize edilmiştir. Yapılan katalitik testlerde molce % 1 rutenyum yüklemesi ile % 99 dönüşüm değeri elde edilmiştir. Ayrıca katalizörün geri kazanım çalışmaları yapılmış ve su ortamında misel yapısında izole edilmesiyle 9 tura kadar tekrar kullanılabilir olduğu tespit edilmiştir.

Kaynaklar

- (1) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*, Springer, New York, 5th edn, 2007, 187-192.
- (2) P. G. Andersson, I. J. Munslow, *Modern reduction method*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008. ,
- (3) N. Greeves, In *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, vol. 8, 1-24.
- (4) C. Hedberg, In *Modern Reduction methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008, 107-134.
- (5) S. Gladiali, R. Taras, In *Modern Reduction methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008, 135-157.
- (6) R. A. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.* 1985, 85, 129-170.
- (7) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* 1992, 92, 1051–1069.
- (8) D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* 2015, 115, 6621-6686
- (9) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* 2006, 35, 226-236
- (10) Blaser HU, Malan C, Pugin B, Spindler F, Steiner H, Studer M (2003) *Adv Synth Catal* 345:103
- (11) Ohkuma T (2010) *Proc Jpn Acad B* 86:202 18 Page 62 of 67 *Top Curr Chem (Z)* (2016) 374:18 123
- (12) Arai N, Ohkuma T (2011) In: Molander GA (ed) *Science of synthesis: stereoselective synthesis*, vol. 2 Thieme, Stuttgart, pp 9–57
- (13) Noyori R, Ohkuma T (2001) *Angew Chem Int Ed* 40:40
- (14) Klingler FD (2007) *Acc Chem Res* 40:1367
- (15) Schmidt R, Meerwein H (1925) *Justus Liebigs Ann Chem* 444:221
- (16) Verley A (1925) *Bull Soc Fr* 37:537
- (17) Ponndorf W (1926) *Angew Chem* 39:138

- (18) Doering WE, Young RW (1950) *J Am Chem Soc* 72:631
- (19) Haddad YMY, Henbest HB, Husbands J, Mitchell TRB (1964) *Proc Chem Soc Lond* 361
- (20). Henbest HB, Mitchell TRB (1970) *J Chem Soc C* 785
- (21) Sasson Y, Blum J (1975) *J Org Chem* 40:1887
- (22) Chowdhury RL, Bačkvall JE (1991) *J Chem Soc Chem Commun* 1063
- (23) Shvo Y, Czarkie D, Rahamim Y, Chodosh DF (1986) *J Am Chem Soc* 108:7400
- (24) Conley BL, Pennington-Boggio MK, Boz E, Williams TJ (2010) *Chem Rev* 110:2294
- (25) Zhao M, Yu Z, Yan S, Li Y (2009) *Tetrahedron Lett* 50:4624–4628
- (26) Zhao M, Yu Z, Yan S, Li Y (2009) *J Organomet Chem* 694:3068
- (27) Jin W, Wang L, Yu Z (2012) *Organometallics* 31:5664
- (28) Deng H, Yu Z, Dong J, Wu S (2005) *Organometallics* 24:4110
- (29) Zhu Z, Zhang J, Fu H, Yuan M, Zheng X, Chen H, Li R (2014) *RSC Adv* 4:52734
- (30) Du W, Wang L, Wu P, Yu Z (2012) *Chem Eur J* 18:11550
- (31) Zhang Y, Li X, Hong SH (2010) *Adv Synth Catal* 352:1779
- (32) F. Ok, M. Aydemir, F. Durap, A. Baysal, *Appl. Organomet. Chem.* 2014, 28, 10–14.
- (33) O. Prakash, K. N. Sharma, H. Joshi, P. L. Gupta, A. K. Singh, *Organometallics.* 2014, 33, 2535-2543.
- (34) O. Saidi, J. M. Williams, In *Topics in Organometallic Chemistry*, ed. P. G. Andersson, Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, vol. 34, 77-106
- (35) A. C. Hillier, H. M. Lee, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics.* 2001, 20, 4246-4252.
- (36) J. R. Miecznikowski, R. H. Crabtree, *Organometallics.* 2004, 23, 629-631.

- (37) A. Pontes da Costa, M. Viciano, M. Sanaú, S. Merino, J. Tejada, E. Peris, B. Royo, *Organometallics*. 2008, 27, 1305-1309.
- (38) Kitamura, M.; Yoshimura, M. *Org. React.* **2019**, 100, 6.
- (39) B. Štefač, F. Požga, In *Hydrogenation Transfer Reactions*, ed. G. Guillena, D. J. Ramón, Springer International Publishing, Switzerland, **2016**, vol. 374, 1-67.
- (40) Tinnis F, Adolfsson H (2010) *Org Biomol Chem* 8:4536
- (41) Pannetier N, Sortais JB, Issenhuth JT, Barloy L, Sirlin C, Holuigue A, Lefort L, Panella L, de Vries JG, Pfeffer M (2011) *Adv Synth Catal* 353:2844
- (42) Aupoix A, Bournaud C, Vo-Thanh G (2011) *Eur J Org Chem* 2772
- (43) Cross DJ, Houson I, Kawamoto AM, Wills M (2004) *Tetrahedron Lett* 45:843
- (44) Echeverria PG, Ferrard C, Phansavath P, Ratovelomanana-Vidal V (2015) *Catal Commun* 62:95
- (45) Echeverria PG, Ferrard C, Phansavath P, Ratovelomanana-Vidal V (2015) *Catal Commun* 62:95
- (46) O. Saidi, J. M. Williams, In *Topics in Organometallic Chemistry*, ed. P. G. Andersson, Springer, Berlin, Heidelberg, **2011**, vol. 34, 77-106.
- (47) A. C. Hillier, H. M. Lee, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*. **2001**, 20, 4246-4252.
- (48) Z. E. Clarke, P. T. Maragh, T. P. Dasgupta, D. G. Gusev, A. J. Lough, K. AbdurRashid, *Organometallics*. 2006, 25, 4113-4117.
- (49) O. Saidi, J. M. Williams, In *Topics in Organometallic Chemistry*, ed. P. G. Andersson, Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, vol. 34, 77-106
- (50) A. C. Hillier, H. M. Lee, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*. 2001, 20, 4246-4252.
- (51) J. R. Miecznikowski, R. H. Crabtree, *Organometallics*. **2004**, 23, 629-631.
- (52) A. Pontes da Costa, M. Viciano, M. Sanaú, S. Merino, J. Tejada, E. Peris, B. Royo, *Organometallics*. **2008**, 27, 1305-1309.

- (53) Hashiguchi S, Fujii A, Takehara J, Ikariya T, Noyori R (1995) *J Am Chem Soc* 117:7562
- (54) Palmer M, Walsgrove T, Wills M (1997) *J Org Chem* 62:5226
- (55) Alonso DA, Guijarro D, Pinho P, Temme O, Andersson PG (1998) *J Org Chem* 63:2749
- (56) Yamakawa M, Yamada I, Noyori R (2001) *Angew Chem Int Ed* 40:2818
- (57) Noyori R, Yamakawa M, Hashiguchi S (2001) *J Org Chem* 66:7931
- (58) Yamakawa M, Ito H, Noyori R (2000) *J Am Chem Soc* 122:1466
- (59) Alonso DA, Brandt P, Nordin SJM, Andersson PG (1999) *J Am Chem Soc* 121:9580
- (60) Brandt P, Roth P, Andersson PG (2004) *J Org Chem* 69:4885
- (61) Casey CP, Johnson JB (2003) *J Org Chem* 68:1998
- (62) Palmies O, Backvall JE (2001) *Chem Eur J* 7:5052v
- (63) Dub PA, Ikariya T (2013) *J Am Chem Soc* 135:2604
- (64) Fujii A, Hashiguchi S, Uematsu N, Ikariya T, Noyori R (1996) *J Am Chem Soc* 118:2521
- (65) Martins JED, Clarkson GJ, Wills M (2009) *Org Lett* 11:847
- (66) Baratta W, Rigo P (2008) *Eur J Inorg Chem* 4041
- (67) Everaere K, Mortreux A, Carpentier JF (2003) *Adv Synth Catal* 345:67
- (68) Gladiali S, Alberico E (2006) *Chem Soc Rev* 35:226
- (69) Samec JSM, Backvall JE, Andersson PG, Brandt P (2006) *Chem Soc Rev* 35:237
- (70) Soni R, Collinson JM, Clarkson GC, Wills M (2011) *Org Lett* 13:4304
- (71) Cheung FK, Lin C, Minissi F, Criville AL, Graham MA, Fox DJ, Wills M (2007) *Org Lett* 9:4659
- (72) Fang Z, Wills M (2013) *J Org Chem* 78:8594

- (73) Touge T, Hakamata T, Nara H, Kobayashi T, Sayo N, Saito T, Kayaki Y, Ikariya T (2011) *J Am Chem Soc* 133:14960
- (74) Soni R, Cheung FK, Clarkson GC, Martins JED, Graham MA, Wills M (2011) *Org Biomol Chem* 9:3290
- (75) Hayes AM, Morris DJ, Clarkson GJ, Wills M (2005) *J Am Chem Soc* 127:7318
- (76)
- (77) Takehara J, Hashiguchi S, Fujii A, Inoue S, Ikariya T, Noyori R (1996) *Chem Commun* 233
- (78) Deshpande SH, Kelkar AA, Gonnade RG, Shingote SK, Chaudhari RV (2010) *Catal Lett* 138:231
- (79) Chakka SK, Andersson PG, Maguire GEM, Kruger HG, Govender T (2010) *Eur J Org Chem* 972
- (80) Huynh KD, Ibrahim H, Kolodziej E, Toffano M, Vo-Thanh G (2011) *New J Chem* 35:2622
- (81) Pasto´ M, Riera A, Perica`s MA (2002) *Eur J Org Chem* 2337
- (82) Babin M, Cle´ment R, Gagnon J, Fontaine FG (2012) *New J Chem* 36:1548
- [83] Hauss, D. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2007, 59, (7), 667-676.
- [84] Lipinski, C. A. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 2000, 44, (1), 235-249.
- [85] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001, 46, (1-3), 3-26.
- [86] Serajuddin, A. T. M. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2007, 59, (7), 603-616.
- [87] Stella, V. J.; Nti-Addae, K. W. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2007, 59, (7), 677-694.
- (88) Antonietti, M.; Förster, S. *Advanced Materials* 2003, 15, (16), 1323.
- (89) Dan, N.; Safran, S. A. *Advances in Colloid and Interface Science* 2006, 123–126, (0), 323.
- (90) Choucair, A.; Lavigueur, C.; Eisenberg, A. *Langmuir* 2004, 20, (10), 3894.
- (91) Terreau, O.; Luo, L.; Eisenberg, A. *Langmuir* 2003, 19, (14), 5601.

- (92) Cooke, D. M.; Shi, A.-C. *Macromolecules* 2006, 39, (19), 6661.
- (92) Rakhmatullina, E.; Braun, T.; Chami, M.; Malinova, V.; Meier, W. *Langmuir* 2007, 23, (24), 12371. (94) Pearson, R. T.; Warren, N. J.; Lewis, A. L.; Armes, S. P.; Battaglia, G. *Macromolecules* 2013, 46, (4), 1400.
- (95) Fernyhough, C.; Ryan, A. J.; Battaglia, G. *Soft Matter* 2009, 5, (8), 1674.
- (96) Borisov, O. V.; Zhulina, E. B. *Macromolecules* 2002, 35, (11), 4472.
- (97) Choucair, A.; Eisenberg, A. *European Physical Journal E* 2003, 10, (1), 37.
- (98) Zhang, W.; Shi, L.; An, Y.; Gao, L.; Wu, K.; Ma, R.; He, B. *Physical Chemistry Chemical Physics* 2004, 6, (1), 109.
- (99) Wu, D.; Spulber, M.; Itel, F.; Chami, M.; Pfohl, T.; Palivan, C. G.; Meier, W. *Macromolecules* 2014, 47, (15), 5060
- (100) Mai, Y.; Eisenberg, A. *Chemical Society Reviews* 2012, 41, (18), 5969.
- (101) Cameron, N. S.; Corbierre, M. K.; Eisenberg, A. *Canadian Journal of Chemistry* 1999, 77, (8), 1311.
- (102) Shen, H.; Eisenberg, A. *Angewandte Chemie International Edition* 2000, 39, (18), 3310.
- (103) Kita-Tokarczyk, K.; Grumelard, J.; Haefele, T.; Meier, W. *Polymer* 2005, 46, (11), 3540.
- (104) Lee, J. C. M.; Santore, M.; Bates, F. S.; Discher, D. E. *Macromolecules* 2001, 35, (2)
- (105) Li, Y.; Liu, T.; Zhang, G.; Ge, Z.; Liu, S. *Macromolecular Rapid Communications* 2014, 35, (4), 466.
- (106) Rao, J.; Khan, A. *Journal of the American Chemical Society* 2013, 135, (38), 14056.
- (107) Lundberg, P.; Lynd, N. A.; Zhang, Y.; Zeng, X.; Krogstad, D. V.; Paffen, T.; Malkoch, M.; Nystrom, A. M.; Hawker, C. J. *Soft Matter* 2013, 9, (1), 82.
- (108) Li, J.; Wang, T.; Wu, D.; Zhang, X.; Yan, J.; Du, S.; Guo, Y.; Wang, J.; Zhang, A. *Biomacromolecules* 2008, 9, (10), 2670.

- (109) Schacher, F. H.; Rugar, P. A.; Manners, I. *Angewandte Chemie International Edition* 2012, 51, (32), 7898
- (110) Graff, A.; Sauer, M.; Van Gelder, P.; Meier, W. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002, 99, (8), 5064.
- (111) Han, P.; Li, S.; Cao, W.; Li, Y.; Sun, Z.; Wang, Z.; Xu, H. *Journal of Materials Chemistry B* 2013, 1, (6), 740.
- (112) Nardin, C.; Thoeni, S.; Widmer, J.; Winterhalter, M.; Meier, W. *Chemical Communications* 2000, (15), 1433.
- 113) H. Aghahosseini, A. Ramazani, F. Gouranlou, S. W. Joo, *Curr. Org. Synth.*, 2017, 14, 810-864
- 114) L. Klermund, K. Castiglione, *Bioproc. Biosyst. Eng.*, 2018, 41, 1233-1246.
- 115) T. Terashima, T. Mes, T. F. A. De Greef, M. A. J. Gillissen, P. Besenius, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 133, 4742-4745.
- 116) M. Artar, T. Terashima, M. Sawamoto, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, , J. *Polym. Sci. A. Polym. Chem.*, 2014, 52, 12-20.
- 117) S. A. Isarov, J. K. Pokorski, *ACS Macro Letters*, 2015, 9, 969- 973.
- 118) A. J. Harnoy, I. Rosenbaum, E. Tirosh, Y. Ebenstein, R. Shaharabani, Y. Beck, R. J. Amir, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 7531-7534.
- 119) S. Monsaert, N. Ledoux, R. Drozdak, F. Verpoort, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2010, 48, 302-310.
- 120) S. Monsaert, A. L. Vila, R. Drozdak, P. Van Der Voort, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 3360-3372.
- 121) Breiten K., Emrick T., 2005, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, (43), 5715-5721
- 122) Hong S. H., Grubbs R. H., 2006, , *Journal of American Chemical Society*, (128)11, 3508-3509
- 123) Lipshutz B. H., Ghorai S., 2009, *Organic Letters*, (11), 705-708

- 124) Gawin R., Czarnecka P., Grela K., 2010, *Tetrahedron*, (66), 1051-1056
- 125) Huerta E., Stals P. J. M., Meijer E. W., Palmans A., 2013, *Angewandte Chemie International Edition*, (52), 2906-2910
- 126) Terashima T., Mes T., De Greef T. F. A., Gillissen M. A. J., Besenius P., Palmans A. R. A., Meijer E. W., 2011, , *Angewandte Chemie International Edition*(133), 4742-4745.
- 127) Artar M., Terashima T., Sawamoto M., Meijer E. W., Palmans A. R. A., 2014, *Journal of Polymer Science Part A*, (52), 12-20
- 128) Cotanda P., Lu A., Patterson J. P., Petzetakis N., O'Reilly R. K., 2012, *Macromolecules*, (45), 2377-2384
- 129) Sauer D. F., Himiyama T., Tachikawa K., Fukumoto K., Onoda A., Mizohata E., Inoue T., Bocola M., Schwanaberg U., Hayashi T., Okuda J., 2015, *ACS Catalysis*, (5)12, 7519-7522
- 130) Isarov S. A., Pokorski J. K., 2015, *ACS Macro Letters*, (4)9, 969-973.
- 131) Harnoy A. J., Rosenbaum I., Tirosh E., Ebenstein Y., Shaharabani R., Beck Y., Amir R. J., 2014, *Journal of American Chemical Society*, 136(21), 7531-7534
- 132) Öztürk B. Ö., Çalışgan G., Özer H., Şehitoğlu S. K., 2018, Imidazole end-functionalized polycyclooctenes from chain-transfer ring-opening metathesis polymerization and aminolysis reactions, *Reactive and Functional Polymers*, 126, 63-73.
- 133) Leitgeb A., Wappel J., Slugovc C., 2010, The ROMP toolbox upgraded, *Polymer*, 51, 2927-2946
- 134) Yasir, M., Liu, P., Tennie İ. K., Kilbinger A. F. M., 2019, Catalytic living ring-opening metathesis polymerization with Grubbs' second- and third-generation catalysts, *Nature Chemistry*, 11, 488-494