

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

**BINOL REZÜLÜSYONU İÇİN POTANSİYEL YENİ KİRAL
KUARTERNER AMONYUM TUZLARININ SENTEZİ**

Gurbet GÖKALP

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

DIYARBAKIR

Haziran 2011

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

**BINOL REZÜLÜSYONU İÇİN POTANSİYEL YENİ KİRAL
KUARTERNER AMONYUM TUZLARININ SENTEZİ**

Gurbet GÖKALP

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN

KİMYA ANABİLİM DALI

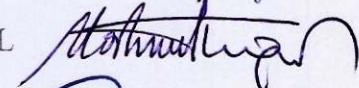
DİYARBAKIR

Haziran 2011

T.C
DİCLE UNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DİYARBAKIR

Gurbet GÖKALP tarafından yapılan “BİNOL Rezülüsyonu için Potansiyel Kiral Kuarterner Amonyum Tuzlarının Sentezi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir

Jüri Üyesinin

	<u>Ünvanı</u>	<u>Adı Soyadı</u>	
Başkan:	Prof. Dr.	Halil HOŞGÖREN (Danışman)	
Üye :	Doç. Dr.	Mahmut TOĞRUL	
Üye :	Doç. Dr.	Servet TURAL	

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 24/06/2011

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

/ /2011

Prof. Dr. Hamdi TEMEL

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN danışmanlığında yapılmıştır. Çalışmam sırasında gerek laboratuvar gerekse bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemediği için kendilerine sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim tüm hocalarıma, desteklerini hiç esirgemeyen aynı laboratuvarı paylaştığım arkadaşlarıma ve ayrıca beni hiç yalnız bırakmayan, içten ilgi, yardım ve desteklerini gördüğüm, Uzman Mehmet ÇOLAK'a sonsuz yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

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

Bu çalışmaya 10-FF-09 nolu proje ile destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne bu desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

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

İÇİNDEKİLER	sayfa
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
ÇİZELGE LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
EK LİSTESİ	VIII
KISALTMA ve SİMGELER	IX
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. Kiralite ve Biyolojik Aktivite.....	3
2.1.1. Distomerin Olası Etkileri.....	4
2.1.1.1. Ciddi Bir Yan Etki Göstermeyen Distomerler.....	4
2.1.1.2. İstenmeyen Yan Etki Oluşturan Distomerler.....	5
2.1.1.3. Distomerin Eutomerle Birlikte Terapötik Avantaj Sağladığı Durum.....	6
2.2. Saf Enantiyomer Elde Edilmesi.....	9
2.2.1. Kiral Host Bileşikler Kullanılarak Inclusion Kompleksleşme Metoduyla Optik Rezölüsyon.....	10
2.2.1.1. Yapay Kiral Host Bileşikler.....	10
2.2.1.2. Optik Rezölüsyon İçin Genel Prosedürler.....	12
2.2.1.3. Inclusion Kompleksten Enantiyomerlerin Geri Kazanım Yolları.....	13
2.2.2. BINOL ün Kiral Kuarternler Amonyum Tuzlarıyla Olan Rezölüsyonu.....	13
2.2.3. BINOL ün Akiral Kuarternler Amonyum Tuzlarıyla Yapılan Rezölüsyonu.....	20
2.2.4. Host Bileşik Olarak Binaftol ve İlgili Bileşikler.....	22
2.3. Kiral N-Morfolin Aminoalkollerin Literatür Sentez Yöntemleri.....	26
3. MATERYAL ve METOT	29
4. BULGULAR	31
4.1. Primer Aminoalkol Sentezi.....	31
4.1.1. Genel Prosedür.....	31
4.1.2. L-Fenilalaninol [(S)-2-amino-3-fenil-1-propanol].....	31
4.1.3. L-Fenilglisinol [(S)-2-Amino-2-fenil-etanol].....	32
4.2. Tersiyer Amin ve HCl Tuzlarının Sentezi.....	32

4.2.1.	Genel Prosedür.....	32
4.2.1.1	(2S)-2-Morfolin-3-fenil-propan-1-ol (M ₁).....	33
4.2.1.2	(2S)- 2-Morfolin-2-fenil-etanol (M ₂).....	34
4.2.1.3	(1S,2R)- 2-Morfolin-1,2-difenil-etanol (M ₃).....	34
4.2.2.	Tersiyer Aminlerin Hidrojen Klorür Tuzu Sentezi.....	35
4.2.2.1.	Genel Prosedür.....	35
4.2.2.2.	(2S)- 4-(2-Hidroksi-1-fenil-etil)-morfolin-4-amonyum klorür (M ₂ .HCl).....	35
4.2.2.3.	(1S,2R)- 4-(2-Hidroksi-1,2-difenil-etil)-morfolin-4-amonyumklorür(M ₃ .HCl)	36
4.3.2.	Kuarterner Amonyum İyodür Sentezi.....	36
4.3.2.1.	Genel Prosedür.....	36
4.3.2.2.	(2S)-4-(1-benzil-2-hidroksi-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum İyodür (QM ₁).....	37
4.3.2.3.	(2S)-4-(2-hidroksi-1-fenil-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum İyodür(QM ₂).....	37
4.3.2.4.	(1S,2R)- 4-(2-Hidroksi-1,2-difenil-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum İyodür(QM ₃).....	38
4.4.	Kuarterner Amonyum İyodürün Klorüre Dönüşümü.....	39
4.4. 1.	Genel Prosedür.....	39
4.4.2.	(2S)- 4-(1-benzil-2-hidroksi-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum klorür (QM ₁ -Cl).....	39
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	41
6.	KAYNAKLAR.....	43
	EKLER.....	49
	ÖZGEÇMİŞ.....	59

ÖZET

BINOL REZÜLÜSYONU İÇİN POTANSİYEL YENİ KİRAL KUARTERNER AMONYUM BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gurbet GÖKALP

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2011

Bu çalışmada, C_2 simetrik BINOL rezülüşyonu için potansiyel dört yeni kiral kuarterner amonyum bileşiği sentezlenmiştir.

Bunun için L- fenilalanin ve L-fenilglisin aminoasitleri, literatürdeki prosedüre göre indirgenerek L-fenilalaninol ve L-fenilglisinol elde edildi.

L-fenilalaninol, L-fenilglisinol ve ticari (1S,2R)-2 amino-1,2-difeniletanol 'un bis-(2-kloroetil) eter ile pentametil piperidin varlığında etkileştirilmesi, amin grubunun azotunda dialkilleşme sonucunda **M₁**, **M₂** ve **M₃** tersiyer amin bileşikler sentezlendi.

Tersiyer amin **M₂** ve **M₃**ün HCl ile etkileştirilmesi, onların HCl tuzu olan **M₂-HCl**, **M₃-HCl** tuzunu verdi.

Yeni kiral kuartener amonyum bileşikler; **QM₁**, **QM₂**, **QM₃** N-morfolino aminoalkoller (**M₁**, **M₂**, **M₃**) in oda sıcaklığında metil iyodürle etkileştirilmesiyle sentezlendi.

Ayrıca kuarterner amonyum iyodür (**QM₁**)in, klorürüne (**QM₁-Cl**) dönüşümü yapıldı.

Anahtar Kelimeler: BINOL, Kiral Kuarterner Amonyum, Rezülüşyon

ABSTRACT

THE SYNTHESIS OF NEW CHIRAL QUARTENER AMONIUM COMPOUNDS WHICH WERE POTENTIAL FOR RESOLUTION OF BINOLS

MSc THESIS

Gurbet GÖKALP

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

2011

In the present study, four new chiral quarterner amonium compounds were synthesized as potential resolving agents for resolution of racemic BINOL.

For this purpose, L- phenylalanine and L- phenylglycine were reduced to their aminoalcohol derivatives according to literature procedure.

Treatment of L-phenylalaninol, L- phenylglycinol and commercial (1S,2R)-2 amino-1,2-diphenylethanol with bis-(2-chloroethyl) ether in the presence of pentamethyl piperidine resulted in dialkylation of the amine nitrogen to afford **M₁**, **M₂**, **M₃**. And treatments of tertiary amines **M₂** and **M₃** with HCl (1 eq) gave their hydrochloride salts **M₂-HCl**, **M₃-HCl**

Then, these N-morpholine aminoalcohols (**M₁**, **M₂**, **M₃**) were reacted with methyl iodide at room temperature in order to obtain new chiral quarterner amonium compounds **QM₁**, **QM₂**, **QM₃**.

And transformation of quarterner amonium iodide (**QM₁**), to chloride (**QM₁-Cl**) was carry out.

Key Words: BINOL, Chiral Quarterner Amonium, Resolution

ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>		<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1.	1982 den önce ilaçların kiralitesi ve tek izomer veya rasemat olarak Uygulamaları	7
Çizelge 2.2.	1990 yılında dünya çapında en çok satılan ilaçların satışları	8
Çizelge 2.3.	12nin 11a ile olan rezölüsyon şeması	14
Çizelge 2.4.	13'ün 11a ile olan rezölüsyon şeması	15
Çizelge 2.5.	14'ün 11b ile olan rezölüsyon şeması	15
Çizelge 2.6.	12'nin 15 ile olan rezölüsyon şeması	17
Çizelge 2.7.	12a'nın 16b ile olan rezölüsyon şeması	18
Çizelge 2.8.	Rasemik BINOL un her iki enantiyomerinin, BDDNPAC ile enantiyoselektif inclusion kompleksleşmesiyle ayrılması	20
Çizelge 2.9.	12'nin 17 ile inclusion kompleksleşme yoluyla kiral çekirdek kristal varlığındaki rezölüsyon şeması	21
Çizelge 2.10.	Rasemik 19un (R)-BINOL veya (S)-BINOL ile kompleksleşmesi ile her iki enantiyomerinin ayrımı	23
Çizelge 2.11.	1993-2006 yılları arasında BINOL ün rezölüsyonunda kullanılan kiral resolving ajanlar ve rezölüsyon koşulları	25
Çizelge 2.12.	BINOL rezölüsyonunda kullanılan akiral resolving ajanlar ve rezölüsyon koşulları	26
Çizelge 3.1.	Sentezlenen maddelerin yapıları ve elde edilen veriler	30
Çizelge 5.1.	M ₁ -M ₃ e ait literatür ve deneysel veriler	41

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.	Sentezlenen resolving ajanlar	2
Şekil 2.1.	Beta-blocker eutomerin genel yapısı ve beta-adrenerjik uyarıcı ilaç, noradrenalin	4
Şekil 2.2.	Distomeri istenmeyen veya toksik yan etki oluşturan ilaçlar	5
Şekil 2.3.	İndacrinone'nin enantiyomerleri	6
Şekil 2.4.	Yapay Kiral Host Olarak Asetilenik Alkol Bileşikleri	11
Şekil 2.5.	Kiral Host Olarak Yapay Tartarik Asit Türevleri	11
Şekil 2.6.	Tartarik Asidin Bazı Amid Türevleri	12
Şekil 2.7.	11-14 bileşiklerinin Yapıları	14
Şekil 2.8.	N-benzilkinkonin klorürler	16
Şekil 2.9.	bileşik 15'in hazırlanışı	16
Şekil 2.10.	N-(3-kloro-2-hidroksipropil)-N,N,N-trimetil amonyumklorür ve enantiyomerleri	17
Şekil 2.11.	PDDNPAC in molekül yapısı	19
Şekil 2.12.	Threo -(1S,2S)-N-benzil-N,N-dimetil [1,3-dihidroksi-1-(4'-nitrofenil)]-2-propilamonyum klorür (BDDNPAC) ün hazırlanışı	19
Şekil 2.13.	Akiral Kuarterner Amonyum Tuzları	20
Şekil 2.14.	Rasemik N-alkil-N-benzil-N-(2-hidrosimetil)-N-metilamonyum bromür monohidratının (R)-BINOL ile optik rezölüsyonu	22
Şekil 2.15.	1993-2006 yılları arasında BINOL un rezölüsyonunda kullanılan resolving ajanlar	24
Şekil 2.16.	Kiral N-morfolin aminoalkollerin (M ₁ , M ₂ , M ₃) molekül yapıları	26
Şekil 2.17.	M ₁ aminoalkolun hazırlanışı	27
Şekil 2.18.	(S,S)-bis-p-tolilsulfinile morfolinin diastereoselektif katılması	28
Şekil 2.19.	M ₃ aminoalkolun hazırlanışı ve hidrojenlenmiş analogları	28

EK LİSTESİ

Ek 1. NMR ve IR Spektrumları.....	49
--	----

KISALTMA VE SİMGELER

BNO	: Binaftol
DMF	: Dimetilformamid
DCM	: Diklorometan
HPLC	: High-performance liquid chromatography
IR	: Infrared
M ₁	: (2S)-2-Morfolin-3-fenil-propan-1-ol
M ₂	: (2S)-2-Morfolin-2-fenil-etanol
M ₃	: (1S,2S)-2-Morfolin-1,2-difenil-etanol
M ₂ -HCl	: (S)-4- (2-Hidroksi-1-fenil-etil)-morfolin-4-amonyum klorür
M ₃ -HCl	: (1S,2R)- 4-(2-Hidroksi-1,2-difenil-etil)-morfolin-4-amonyum klorür
mCPBA	: meta-kloroperoksibenzoik asit
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PMP	: Pentametil piperidin
R.A	: resolving ajan
TG	: termal gravimetrik analiz
THF	: Tetrahidrofur
TLC	: Thin layer chromatography
QM ₁	: 2S-4-(1-benzil-2-hidroksi-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum Iyodür
QM ₂	: 2S-4-(2-hidroksi-1-fenil-etil-)-4-metil-morfolin-4-amonyum Iyodür
QM ₃	: (1S,2R)4-(2-Hidroksi-1,2-difenil-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum Iyodür
QM ₁ -Cl	:2S- 4-(1-benzil-2-hidroksi-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum klorür

1.GİRİŞ

Kiralite ve biyolojik aktivitenin, yaşamın bütün alanlarında önemli olduğu bilinmektedir. Bu anlamda tıbbi ve zirai ilaçlarda, besin maddesi katkılarında bunu açıkça görmekteyiz. İlaçlarda bir izomer istenen ilaç etkisini gösterirken; diğer izomer bazen toksik etki, bazen izomerik denge olarak, bazen de belirli oranlardaki karışımları terapötik avantaj sağlamaktadır (Sheldon 1993).

Doğada bulunan asimetric moleküller, genelde tek izomeri olarak bulunmaktadır. Memelilerin yapı taşları olan aminoasitler sadece L-formunda bulunur. Çeşitli ihtiyaçlar için üretilecek biyolojik aktif kiral moleküller, doğada bulunan kiral bileşiklerden çıkarak ya da fermentasyon, enzimatik ve asimetric sentez yöntemleriyle hazırlanabilmektedir. Asimetric bir sentez yapabilmek için, sentez tepkimesine mutlaka asimetric bir etki yapılması gerekir. Bu nedenle de asimetric sentez, ya kiral sinton ya kiral auxiliary ya da kiral bir katalizör kullanılarak (katalitik asimetric sentez, enzimatik dönüşümler) gerçekleştirilebilmektedir.

Rac-2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftil (rac-BNO)'nun enantiyomerlerine ayrılması aşağıdaki nedenlerle dikkat çekmiştir:

- Katalitik asimetric sentezlerde kiral ligant olarak,
- Rasemik guestlerin enantiyomerik ayrılmasında kiral host olarak,
- ¹H-NMR tekniğinde kiral kaydırıcı reaktif olarak enantiyomerlerin optik saflıklarının belirlenmesinde kullanılır (Toda (2004)).

Bugün için BINOL rezölüsyonunun sanayide de ticarileşmiş olan ayırma yöntemi rapor edilmiştir (Reuter 1999).

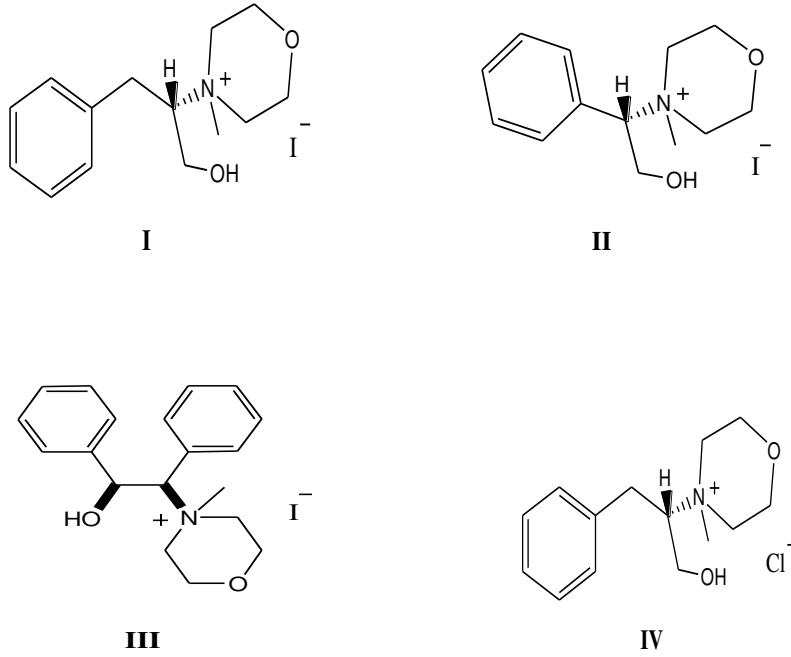
Literatürlerde de 1993'te **11a**, **11b** nolu bileşikler (Tanaka 1993), 2000'de **15** nolu bileşik (Wang 2000), 2004'te **16** nolu bileşik (Toda 2004), kiral kuarternar amonyum tuzlarının BINOL'un rezölüsyonunda kullanıldığını görmekteyiz. Yine 2004 yılında akiral kuarternar amonyum tuzlarıyla da BINOL'un rezölüsyonunun yapılabileceği gösterilmiştir (Yoshizawa 2004).

İyi bir resolving ajan;

- Ucuz olmalı,

- Mümkmn mertebede mol ktlesi kçk olmalı,
- Enantiyomerlerden sadece biriyle kompleks vererek ayrılmalı,
- Enantiyomerik ayırmanın kimyasal ve optik verimi yüksek olmalı
- Yüksek kazanılabilir olmalı.

Çalışmamızda BINOL un rezölasyonunda potansiyel kullanım olabilecek yeni kiral kuarterner amonyum yapısında dört bileşik sentezlenmiştir. Sentez yönteminde, ucuz kiral kaynak olan amino asit türevlerinin kullanılması ve hazırlanan potansiyel hostların mol kütlelerinin küçük olması, bu çalışmanın amacını oluşturmuştur. Sentezlenen bileşiklerin yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Sentezlenen resolving ajanlar

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1.Kiralite ve Biyolojik Aktivite

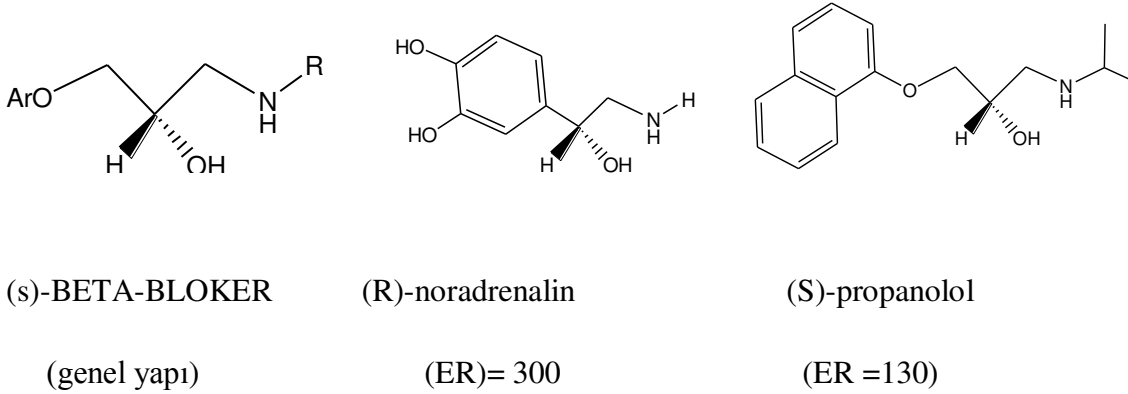
Kiralite, biyolojik aktivite bağlamında önemlidir. Moleküler düzeyde asimetri, biyolojik proseslere baskın olmaktadır. Kiralite biyolojik aktivite için ön koşul değildir. Ancak stereojenik merkez içeren biyoaktif moleküllerde, enantiyomerlerin (optik izomerler) aktivitelerinde büyük değişiklikler gözlenir. Bu genel bir olgudur. Tüm biyoaktif maddelerde örneğin, böcek ilaçlarında, bitki öldürücülerde, tat ile güzel kokularda ve yiyecek katkı maddelerinde bu geçerlidir. Aslında yaşayan organizmaların moleküler bileşenlerini göz önünde bulundurursak, çoğu kiraldır. Onların biyoaktif maddelerle olan etkileşimlerinde kiralitenin baskın rol oynaması sürpriz değildir (Sheldon 1993).

Optik izomerlerin aktiviteleri arasındaki farklar, çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. İlaçlarda ve biyoaktif moleküllerde stereoselektif aktivite, yani izomerlerin aktivitelerinin farklı olması çok yaygındır. Enantiyomerlerin aktiviteleri arasındaki farklılıklar, çoğu zaman bir homolog serinin üyelerinin aktiviteleri arasındaki farktan daha fazladır. Enantiyomerlerin aktiviteleri arasındaki farklılıklar; esas olarak ilaç- reseptör kompleksini oluşturmadaki farklılıktan kaynaklanır. Bir ilacın, rasem karışımındaki izomerlerden daha aktif olana eutomer, daha az aktif olana ise distomer denir. Enantiyomerlerin aktivite veya affinitelerinin oranına ise eudismik oran, ER ($\text{aff}_{\text{eu}}/\text{aff}_{\text{dis}}$) denir ve biyospesifikliğin derecesini gösterir(Lehmann 1976). Karışımındaki distomer, çoğunlukla eutomerle aynı aktiviteyi fakat daha düşük oranda göstermesine rağmen; bazı durumlarda istenmeyen yan etkiler veya toksisite gözlenebilir. Bu nedenle distomer çoğunlukla kirlilik olarak kabul edilir.

2.1.1. Distomerin Olası Etkileri

2.1.1.1. Ciddi Bir Yan Etki Göstermeyen Distomerler

Bazı durumlarda ilaçlar, distomeri herhangi bir yan etki göstermediğinden, rasematı şeklinde verilebilir. Buna örnek olarak genel yapıları ariloksipropanolamin olan kiral β -blokerleri verebiliriz. Bunların terapötik etkileri, tamamen (S)-enantiyomerlerinin adrenerjik hormon olan noradrenaline benzemelerindendir. (S)-propanolol, (R)- enantiyomerinden 130 kat daha etkindir.

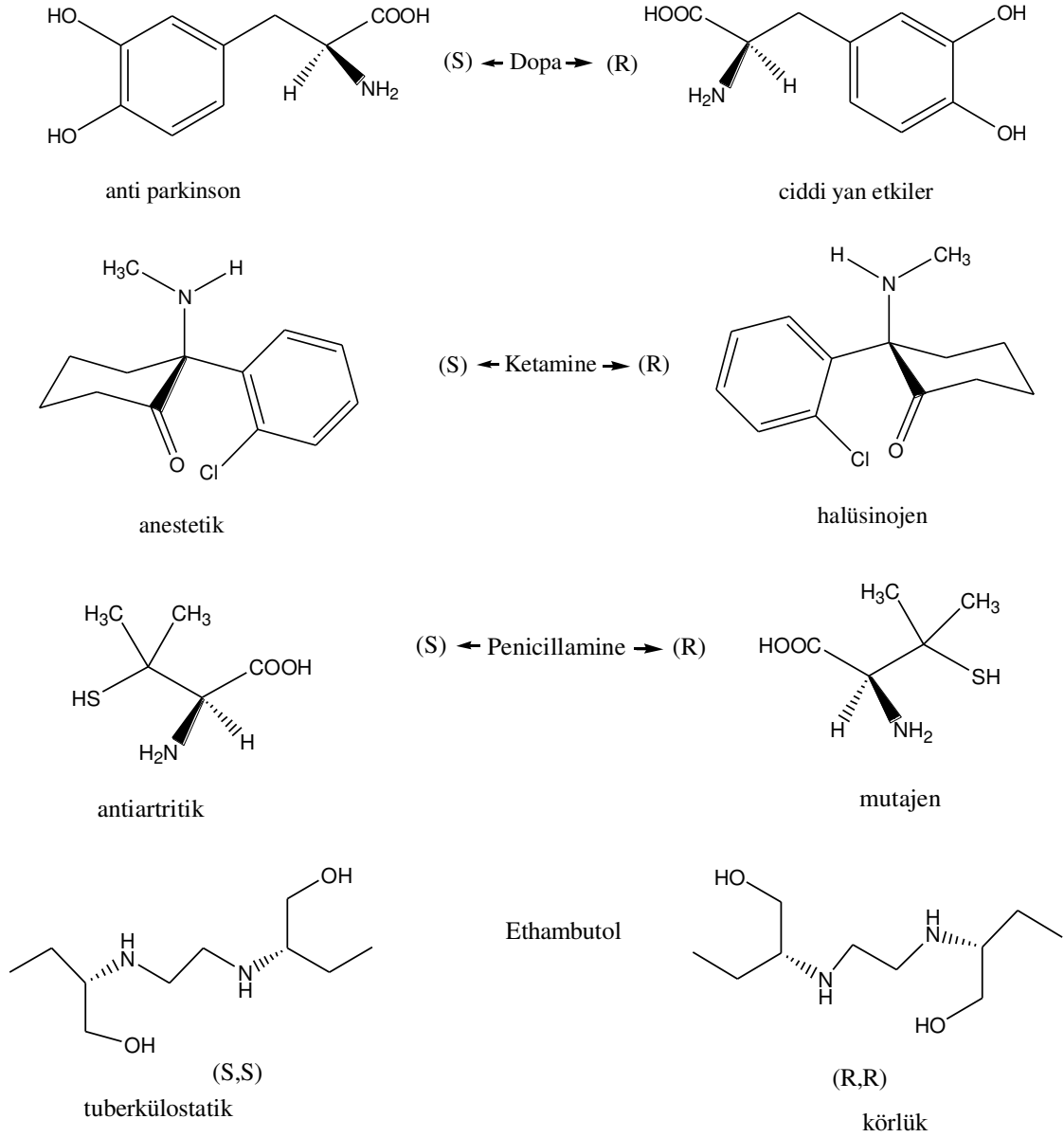


Şekil 2.1. beta-blocker eutomerin genel yapısı ve beta-adrenerjik uyarıcı ilaç, noradrenalin

Bu ilaçların rasematları şeklinde verilmesinin nedeni, klasik yollarla ayırımlarının zor olması ve distomerin ciddi bir yan etkiyi oluşturmamasıdır (Sheldon 1993).

2.1.1.2. İstenmeyen Yan Etki Oluşturan Distomerler

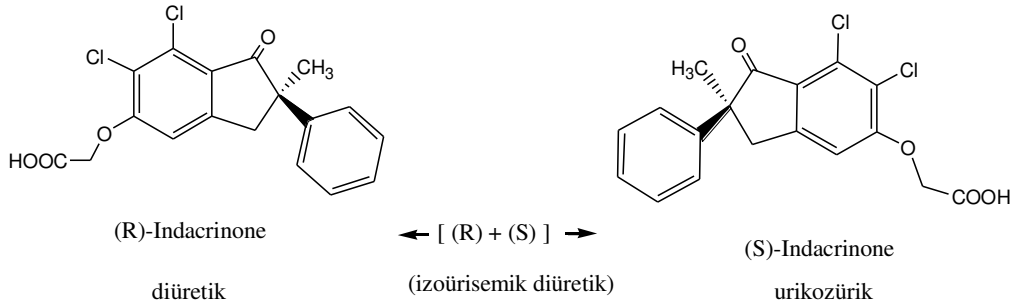
Bazı durumlarda; distomer, eutomere özgü olmayan, istenmeyen (toksik) yan etkilere neden olabilir. Bu da ilaçların neden tek izomer olarak verilmesini açıklar (Sheldon 1993).



Şekil 2.2. Distomeri istenmeyen veya toksik yan etki oluşturan ilaçlar(Powell 1988, Hyneck 1990, De Camp 1989)

2.1.1.3.Distomerin Eutomerle Birlikte Terapötik Avantaj Sağladığı Durum

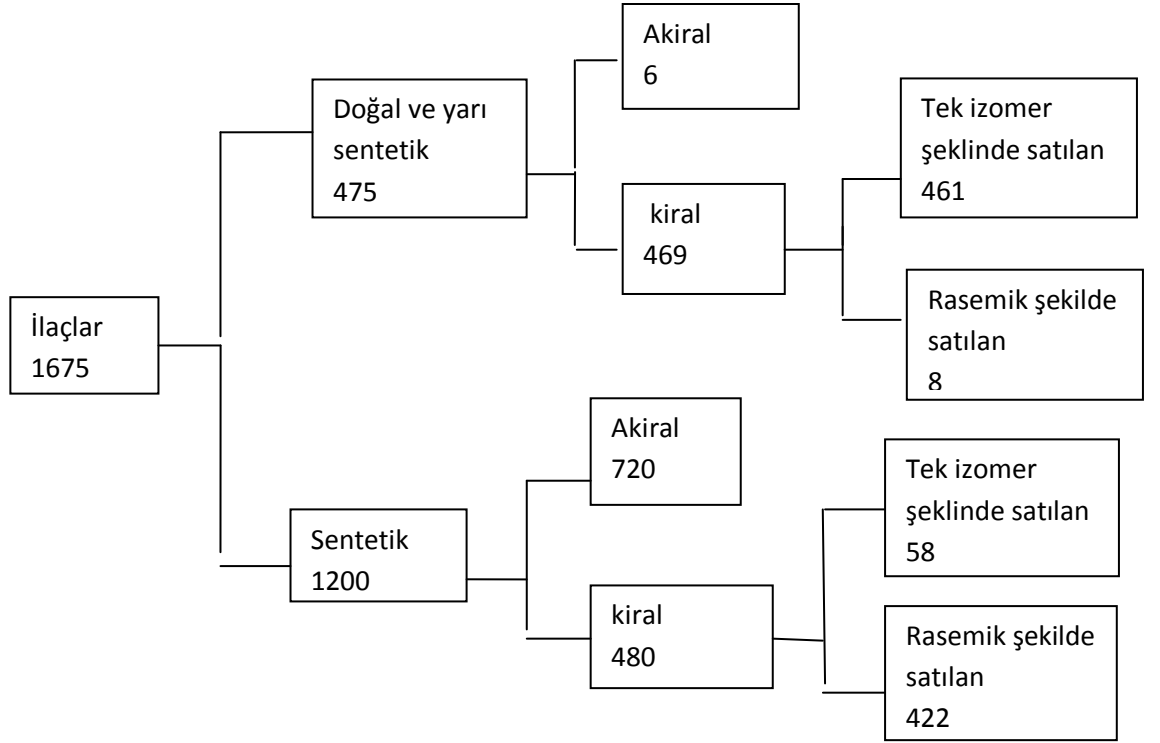
Her iki enantiyomeri de farklı yollarla, istenen etkiye katkıda bulunan çok az kiral ilaç vardır. Bu; distomerin, antagonist olarak davranıp, eutomerin istenmeyen yan etkisini kaldırmasıyla oluşur (Sheldon 1993).



Şekil 2.3. Indacrinone'nin enantiyomerleri(Baldwin 1988, Tobert 1981)

Doğal biyolojik ajanların ezici çoğunluğu kiraldir; dahası, neredeyse hepsi tek izomer olarak doğada bulunurlar. Aksine, yıllarca sentetik kiral ilaçları rasemat şeklinde satışa çıkarmak genel bir uygulamaydı. Ancak bu durum hızlı bir şekilde değişti. 1990 yılında en çok satılan 20 ilaç (gelir bazında) dikkate alındığında, sentetik kiral ilaçlarda enantiyosafliğa doğru bir eğilimin olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Dahası, ilaçların akılcı tasarımına olan eğilim, çok daha komplike moleküllerin üretimine ve bu yüzden kiral olma olasılıklarının artışına neden olmuştur(Sheldon 1993).

Çizelge 2.1. 1982 den önce ilaçların kiralitesi ve tek izomer veya rasemat olarak uygulamaları
(Ariens 1988)



Çizelge 2.2. 1990 yılında dünya çapında en çok satılan ilaçların satışları(Sheldon 1993)

	ilaçlar	therapeutic class	satışlar(\$ million)
¥	Ranitidine	antiulcer	2370
*	Amoxicillin	antibiotic	2000
*	Ampicillin	antibiotic	1800
*	Captopril	ACE-inhibitor	1520
*	Enalapril	ACE-inhibitor	1500
●	İbuprofen	NSAID	1400
¥	Nifedipine	calcium antagonist	1290
*	Cefaclor	antibiotic	1040
¥	Cimetidine	antiulcer	1030
●	Atenolol	beta-blocker	1020
¥	Diclofenac	NSAID	975
*	Diltiazem	calcium antagonist	960
*	Naproxen	NSAID	950
*	Cefalexin	antibiotic	900
*	Lovastatin	antihypercholesteremic	750
¥	Famotidine	antiulcer	630
●	Iohexol	contrast medium	620
*	Ceftriaxone	antibiotic	600
¥	Proxicam	NSAID	585
●	Albuterol	bronchodilator	555

* Optikçe saf (10 ilaç)

● Rasemik (4 ilaç)

¥ akiral (6 ilaç)

Çalışmalar, kiral doğal ürünlerin biyolojik aktivitelerinin mutlak konfigürasyonlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bundan dolayı da tek enantiyomer sağlayan metotlar çok önemlidir.

2.2. Saf Enantiyomer Elde Edilmesi

Safsızlık olarak kabul edilen distomeri içermeyen aktif enantiyomeri (eutomer) elde etmek için (çünkü geleneksel sentez yöntemleri sonucu rasemik karışımlar elde edilmektedir) iki yaklaşım söz konusudur

- Kiral ajanların kullanıldığı stereoseçici sentez yöntemleri veya mikrobiyolojik sentez yöntemleri kullanılarak tek bir enantiyomerin elde edilmesi
- Rasemik karışımdan enantiyomerlerin ayrılması

Kiral bileşiklerin asimetric sentezinin önemli avantajları olmasına rağmen; bu yöntemle çoğu kez yüksek saflıkta stereoizomerleri elde etmek zordur. Sonuç olarak; enantiyomerik ayırım, optikçe aktif maddelerin temini için önemli bir teknik olarak kalmıştır. Asimetric sentez tekrarlanamaz bir prosedür olmasına rağmen; enantiyomerik ayırım, optik olarak saf madde elde edilinceye kadar tekrarlanabilir bir prosestir (Toda 2004).

Alanlarında uzman kişiler tarafından geliştirilmiş modern teknikler kullanılarak bir çok yeni enantiyomerik ayırım metotları geliştirilmiştir. Bu metotlar, başlıca 3 ana başlık altında toplanabilir(Toda 2004);

- 1.)Kiral host bileşiklerle inclusion kompleksleşme metoduyla enantiyomer ayırımı
- 2.)Biyolojik metotlar kullanılarak enantiyomer ayırımı
- 3.)Kiral dolgu madde içeren kolon kullanılarak HPLC kromatografisi ile enantiyomer ayırımı

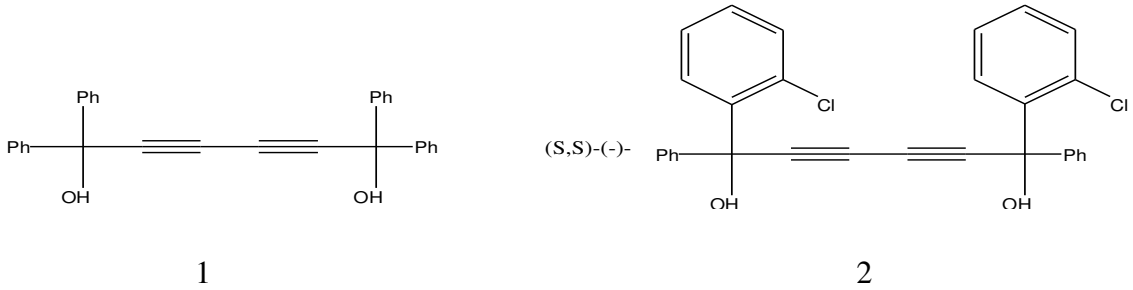
2.2.1. Kiral Host Bileşikler Kullanılarak Inclusion Kompleksleşme Metoduyla Optik Rezülasyon

Kiral host bileşikler, rasemik guest molekülünün bir enantiyomeri ile seçici olarak kompleksleştikleri zaman, guest bileşiğinin optik rezülasyonu başarılmış demektir. Çeşitli doğal olmayan (yapay) kiral host bileşikler kullanılarak kompleksleşme ile rasemik bileşiklerin etkin rezülasyonları çalışılmıştır (Toda ve ark. 2004).

Çoğu durumda, rezülasyonda kiral alkol ve fenol türevleri host bileşik olarak kullanılmıştır. Ve bu durumlarda guest molekülü, host molekülün hidroksil grubuyla hidrojen bağı yaparak komplekste yer almaktadır. Hidrojen bağının çok güçlü olmamasından dolayı komplekste yer alan guest molekülü destilasyon, kristalizasyon, kromatografi veya başka diğer basit prosedürlerle inclusion kompleksten kolaylıkla ayrılabilir (Toda 2004).

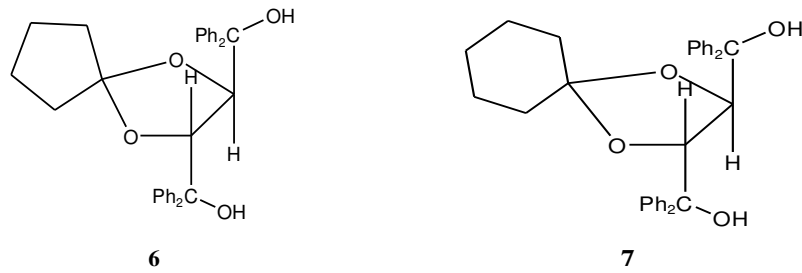
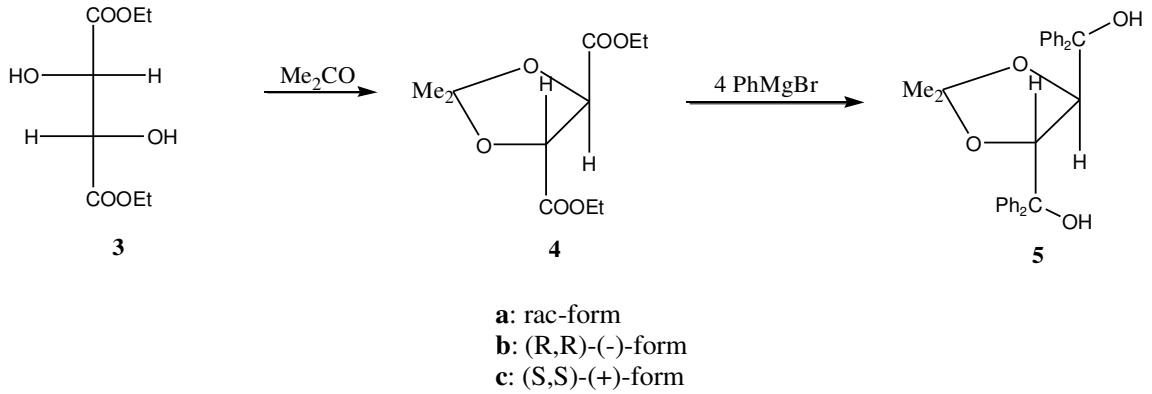
2.2.1.1. Yapay Kiral Host Bileşikler

1986 yılında 1,1,6,6-tetrafenilhekza-2,4-dien-1,6-diol (**1**) in stokiometrik oranda çeşitli guest molekülleri içerdiği ve inclusion kompleks kristaller oluşturduğu bulunmuştur (Rogozhin 1971). (**1**) molekülü ve asetonun 1:2 inclusion kompleksinin X-ray analizleri, guest moleküllerin, (**1**) in hidroksil gruplarıyla hidrojen bağı oluşturarak inclusion kristal oyuğuna yerleştiğini göstermiştir (Ahuja 1991). Aynı zamanda (**1**) ile inclusion kompleksleşmenin seçici bir şekilde olduğu ve izomer karışımının selektif inclusion prosesleriyle ayrılabilceği bulunmuştur (Kaida 1993). Bu, rasemik guest bileşiklerinin, (**1**) molekülünün kiral türleriyle inclusion kompleks yaparak enantiyomerlerine ayrılabilceğini gösterir. Bu düşünceye göre (S,S)-(-)-1,6-di(o-klorofenil)-1,6-difenil-hekza-2,4-dien-1,6-diol (**2**) hazırlandı (Kaida 1992). Optikçe aktif host (**2**) molekülünün çeşitli guest bileşiklerinin optik rezülasyonunda etkin olduğunun anlaşılması üzerine, diğer bazı kiral alkol ve fenol host molekülleri de hazırlanmıştır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Yapay Kiral Asetilenik Alkol Host Bileşikler

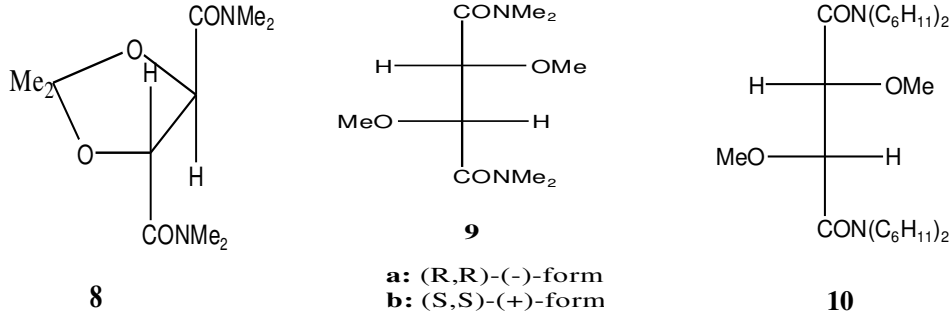
(R,R)-(+)-trans-4,5-bis(hidroksidifenilmetil)-2,3-dimetil-1,3- diokzasiklopentan (**5a**); aseton ve dietil tartaratan (**3**) elde edilen asetalin (**4**), PhMgBr ile olan reaksiyonu ile hazırlanmıştır (Davankov 1980). Aynı metotla **6** ve **7** de hazırlanmıştır (Pirkle 1981) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Kiral Host Yapay Tartarik Asit Türevleri

Bazı amid türevlerinin de çeşitli organik bileşiklerle inclusion kompleks oluşturduğu rapor edilmiştir (Pirkle 1989). Optikçe aktif amid türevlerinin rasemik guestteki bir enantiyomer ile seçici olarak kompleksleşeceği beklenmiştir. Bu varsayımlara göre tartarik asidin bazı amid türevleri (**8-10**) kiral host olarak dizayn

edilmiştir (Rosini 1985). Bu amidlerin, binaftol (BNO) ve ilgili bileşiklerin rezölüsyonunda kullanışlı olduğu bulunmuştur.



Şekil 2.6. Tartarik Asidin Bazı Amid Türevleri

2.2.1.2. Optik Rezölüsyon İçin Genel Prosedürler

Kiral host ve rasemik guest bileşiklerinin uygun çözücüdeki çözeltileri oda sıcaklığında inclusion kompleks kristalleri oluşuncaya kadar bekletilir. Kompleksleşmede, çözücünün host bileşiğiyle inclusion kompleks oluşturmaması önemlidir. Inclusion kompleks formları süzülür. Gerekirse tekrar kristallendirilerek saflaştırılır. Host:Guestin molar oranı genellikle 1:1 veya 1:2 dir. Bu oran element analizi, NMR spektroskopisi veya TG ölçümüyle belirlenir. Saf inclusion kompleks uygun prosedürlerle: distilasyon, kristalizasyon, kromatografi ve baz veya asitle ekstraksiyon ile bileşenlerine ayrılabilir. Fenol türevlerinin amonyum tuzlarıyla olan inclusion kompleksinin, organik çözücü ve su karışımıyla bileşenlerine ayrılması kolaydır. Fenol türevi ve amonyum tuzu, sırasıyla organik çözücü ve suya geçer. Enantiyomerin optik saflığı, HPLC (kiral durağan faz), kiral kaydırıcı reaktif kullanarak ^1H NMR metodu veya $[\alpha]_D$ değerinin polarimetreyle ölçümüyle saf numunenin $[\alpha]_D$ (spesifik çevirme açılarının) değeriyle kıyaslanmasıyla belirlenir. Tüm optikçe saflıklar, enantiyomerik fazlalık değeri olarak (ee) gösterilir. Rezölüsyonla elde edilen enantiyomer verimleri, rezölüsyonda kullanılan rasemik bileşikteki miktarları esas alınarak hesaplanır (Toda 2004).

Kiral host ile yapılan inclusion kompleksleşmede etkin optik rezölüsyonun nedeni, oluşan kompleksin X-ray analizi ile açıklanır. Host-guest kompleksin yapısı kiral guestin ve kiral hostun mutlak konfigürasyonun bilinmesinden dolayı X-ray yapı çalışmasıyla kolay bir şekilde aydınlatılır(Toda 2004).

Rasemik guestin uçucu olduğu durumda, optik rezölusyon uçucu olmayan kiral host bileşiği varlığında destilasyon teknikleri kullanılarak da tamamlanır (Toda (2004)).

2.2.1.3. İnclosure Kompleksten Enantiyomerlerin Geri Kazanım Yolları

- a. Destilasyon: enantiyomerlerin kaynama noktalarının, resolving ajanların kaynama noktalarından küçük olması durumunda
- b. Asitle geri dönüştürme
- c. Su – sıvı ekstaksiyon yöntemi: Resolving ajanın suda çözünür olması durumunda uygulanır.
- d. Kromatografik yöntemlerle geri kazanım: Yukarıdaki yöntemlerle başarılamayan durumlarda uygulanır.

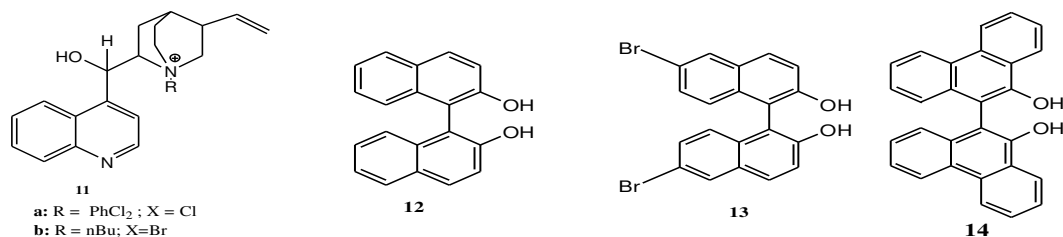
2.2.2. BINOL'ün Kiral Kuarternier Amonyum Tuzlarıyla Olan Rezölüsyonu

C₂ simetrik, enantiyomerik olarak saf 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) ve türevleri kiral ligant ve yardımcı olarak çok önemlidirler. Katalitik asimetrik sentezde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Periasamy 2002, Putala 1999, Pu 1998, Zimmer 1997, Rosini 1992, Manfred 2005, Shan ve ark. 2005, Qin ve ark. 2005, Liu ve ark. 2004). Gittikçe artan bu ihtiyaçlarla karşılaşılınca, enantiyo saf (S)- ve (R)- BINOL eldesi için diastereomerlerin fraksiyonlu kristalizasyonu (Fabbri ve ark. 1993, Brunel ve ark. 1993, Wang ve ark. 1995), enzim veya mikroorganizmalarla rezölüsyonu (Kazlauskas 1989, Miyano ve ark. 1987), asimetrik oksidatif coupling (Miyano ve ark. 1980, Brussee 1985) ve enantiyoselektif kompleksleşmeyi (Toda ve ark. 1984) içeren birçok preparatif metot rapor edilmiştir. Kompleksleşme metodunda, N-benzilkinonidiyumklorür, (S)-5-okzoprolidin-2-karboksianilid, (S,S)-1,2-diaminosiklohegzan, kiral sülfoksid, N-(3-kloro-2-hidroksi-propil)-N,N,N-

trimetilamonyum klorür ve tartarik asit türevleri kiral kompleksleşme ajanı olarak kullanılmıştır.

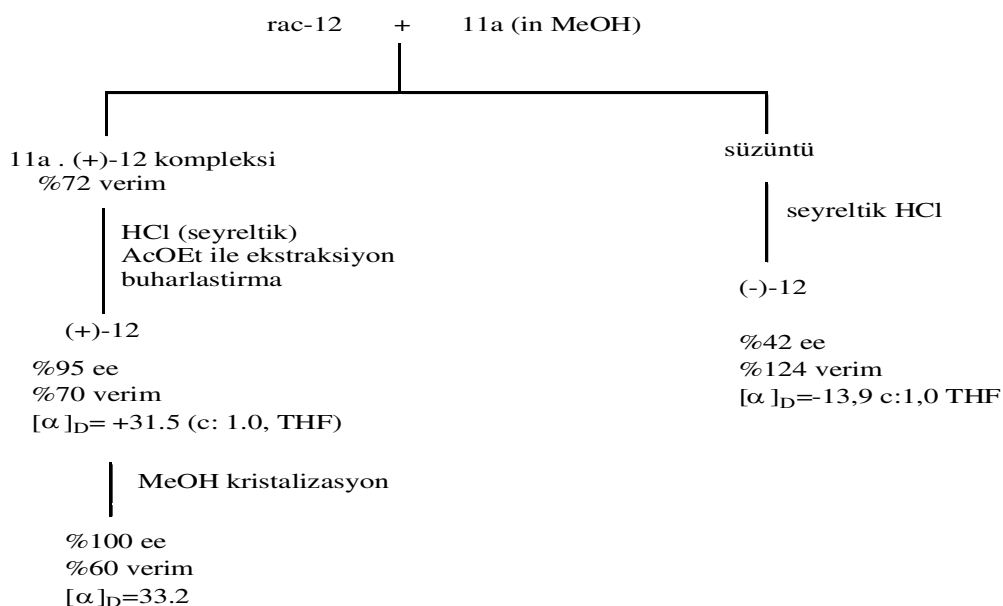
12 ve **14** ün enantiyomerlerinin ayrımı için birçok metot rapor edilmiştir. Bu metotlardan en etkili olanlardan birinde, optikçe aktif (R,R)-(+)-2,3-dimetoksi-N,N,N',N'-tetrametilsuksinamid **9** ve (R,R)-(+)-N,N,N',N'-tetrametil-2,2'-dimetil-1,3-diokzalan-trans-4,5-dikarboksiamid **8** ile inclusion kompleks oluşumudur. Ancak bu metodun dezavantajlarından biri bu amid host bileşikler (**8,9**) ticari olarak uygun değildirler ve rezölüsyondan önce tartarik asitten sentezlenmeleri gerekir (Tanaka ve ark. 1993).

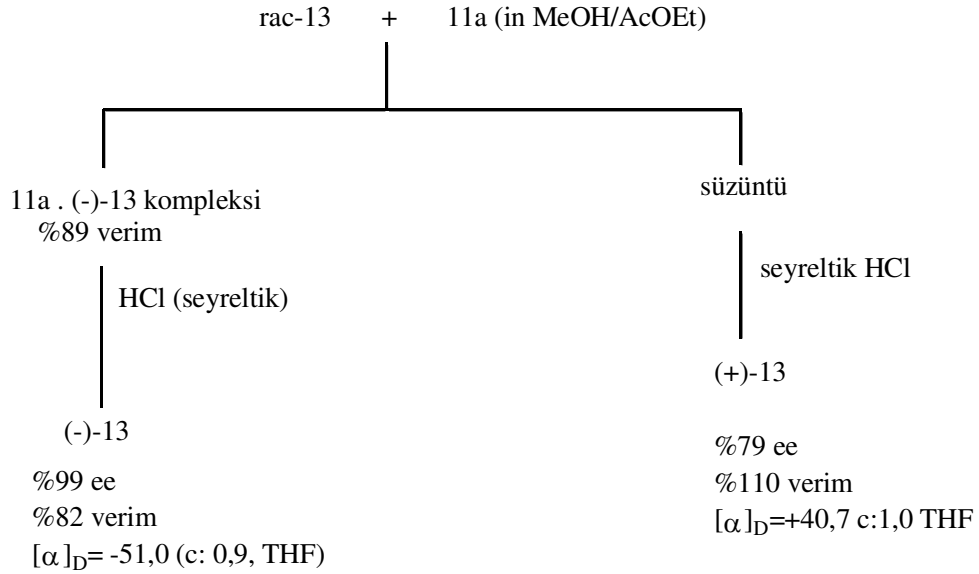
Son zamanlarda ticari olarak uygun N-alkilkinkonidiyum halojenürlerin (**11**), inclusion kompleks oluşturarak **12** ve **12'**nin, 6,6'-dibromo (**13**) ve biphenanthryldiol (**14**) türevlerinin rezölüsyonunda etkili olduğu bulunmuştur (Tanaka ve ark. 1993).



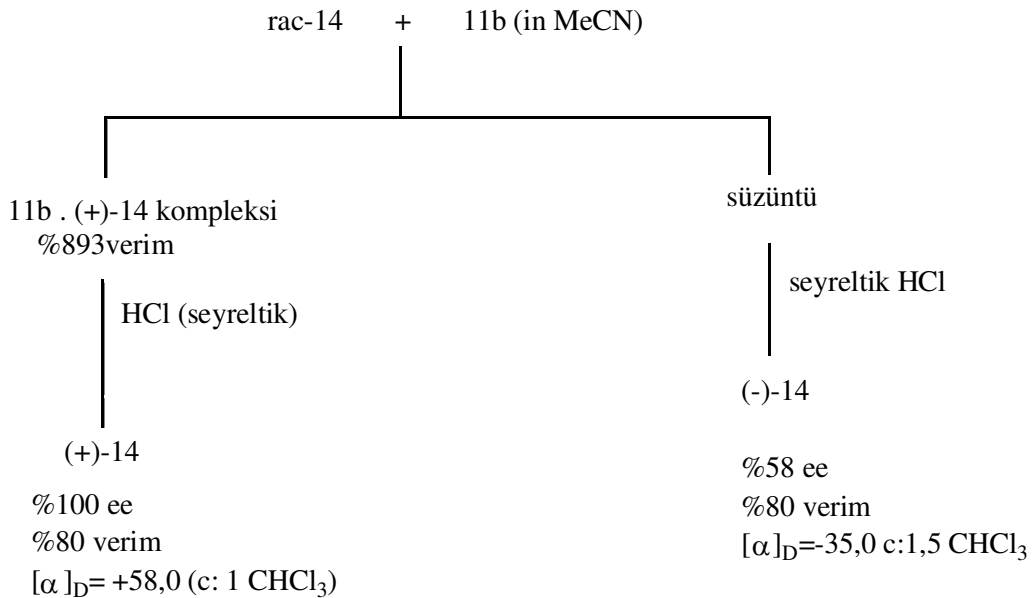
Şekil 2.7. 11-14 bileşiklerinin Yapıları

Çizelge 2.3. 12nin 11a ile olan rezölüsyon şeması



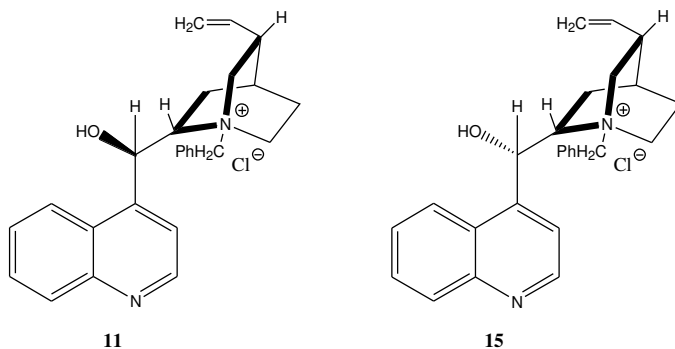
Çizelge 2.4. 13'ün 11a ile olan rezölüsyon şeması

İlginç olarak **11a** nın **14** ün enantiyomerlerine ayırımı için uygun olmadığı; Çünkü **11a**, **14** ile inclusion kompleks oluşturmamaktadır. Tersine bu ayırım N – butilkinkonidyum bromür **11b** kullanılarak başarılmıştır (Tanaka ve ark. 1993).

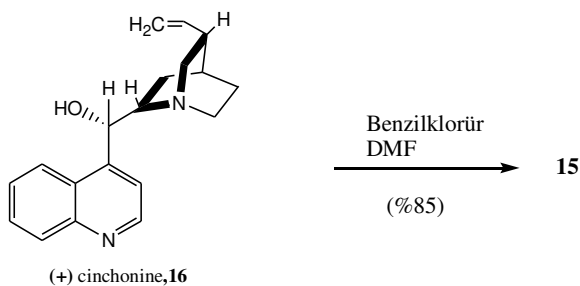
Çizelge 2.5. 14'ün 11b ile olan rezölüsyon şeması

Toda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kullandıkları N-benzilkinkonin klorür (**11**) pahalı bir moleküldür; hazırlanması, prosedürün zaman alıcı ve zayıf

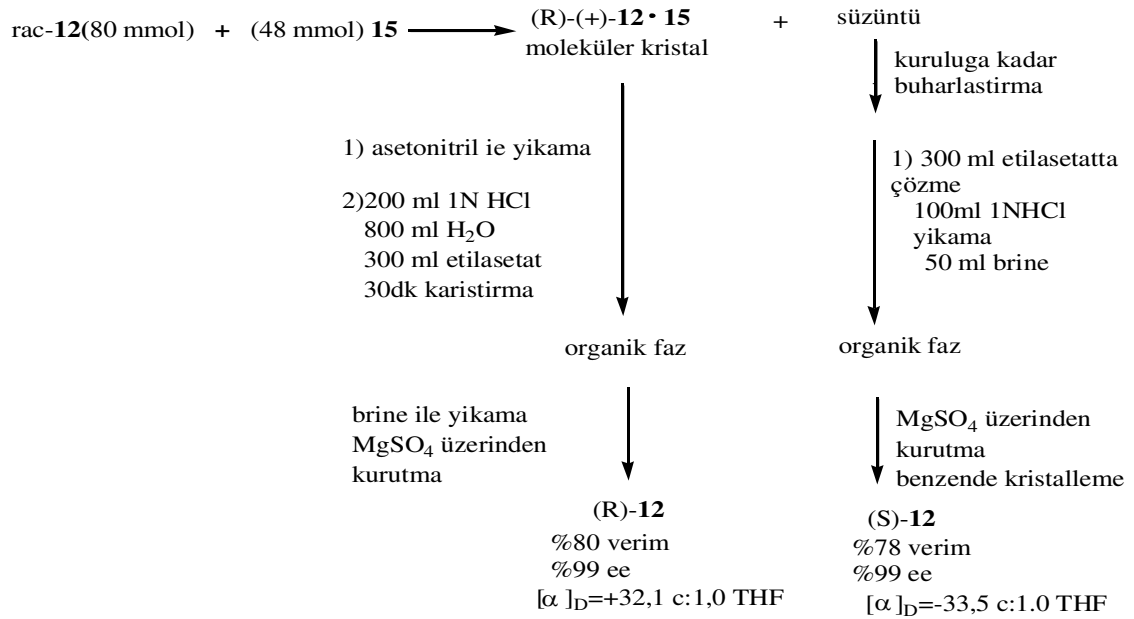
tekrarlanabilirliğinden dolayı zordur. Bundan dolayı da **11** nin epimeri olan N-benzilkinkonin klorürün (**15**), BINOL un rezülusyonunda kiral host olarak kullanımı araştırılmıştır. Bunun nedenlerinden biri **15** molekülü, kinkonin (**16**) in DMF içerisinde benzilklorür ile 3 saat 80 °C de olan reaksiyonuyla %85 verimle elde edilebilmesidir. rasemik BINOL un N-benzilkinkonin klorür ile moleküler kompleksleşme yoluyla hızlı bir şekilde ayrıştırıldığı bulunmuştur (Wang ve ark. 2000).



Şekil 2.8. N-benzilkinkonin klorürler

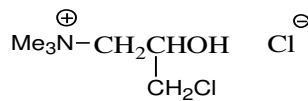


Şekil 2.9. bileşik 15'in hazırlanışı

Çizelge 2.6. 12'nin 15 ile olan rezölüsyon şeması

2004 yılında yapılan çalışmada ise BINOL un ticari olarak temin edilebilen (S)-(-)-N-(3-kloro-2-hidroksipropil)-N,N,N-trimetil amonyumklorür (**16b**) kolin türevi ile etkin rezölüsyonu rapor edilmiştir. Bu metodun birçok avantajı vardır.

- Hem **12b** hem **12c** genel prosedür ile elde edilebilir
- 16b**, **15c** den 4 kat daha ucuzdur
- Oluşan **16b** ve **12b** inclusion kompleks kristali, su-eter karışımıyla kolay bir şekilde ayrılabilir(Toda ve ark. 2004)

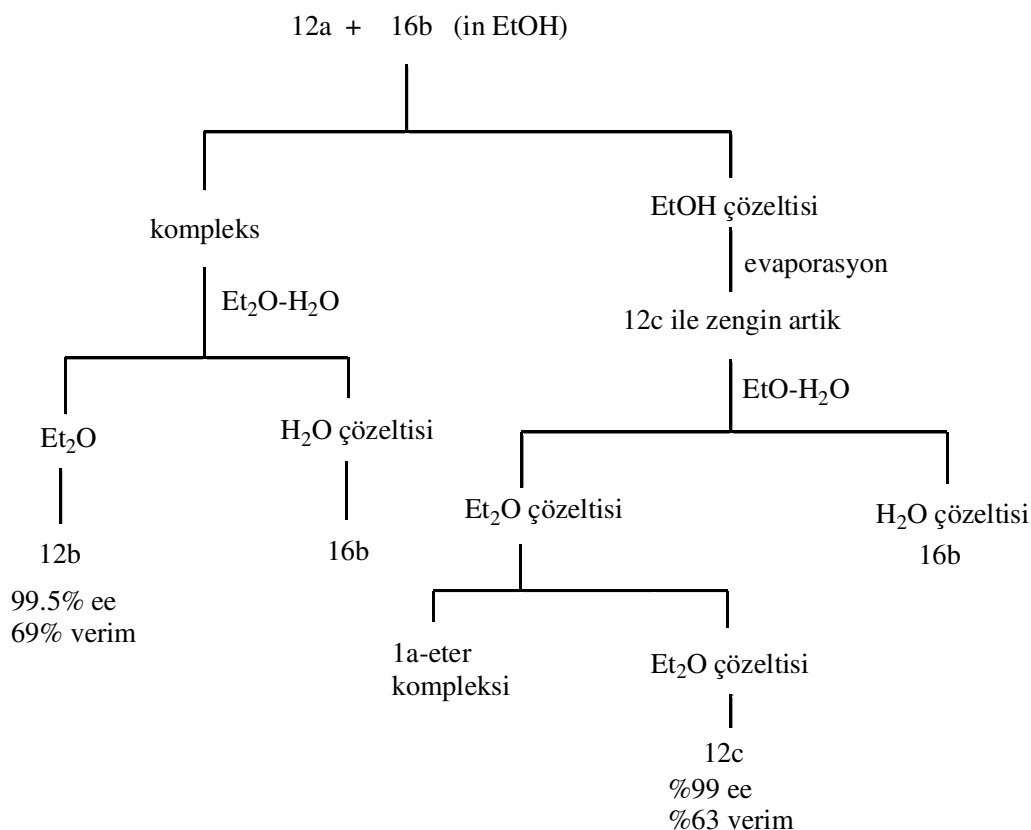


16

- a: rac-form
 b: (S)-(-)-form
 c: (R)-(+)-form

Şekil 2.10. N-(3-kloro-2-hidroksipropil)-N,N,N-trimetil amonyumklorür ve enantiyomerleri

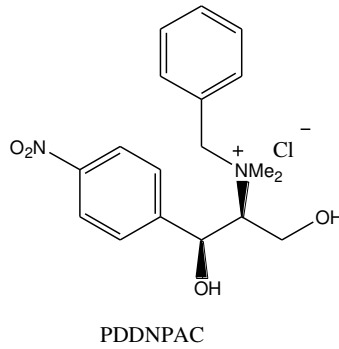
Çizelge 2.7. 12a'nın 16b ile olan rezölüsyon şeması



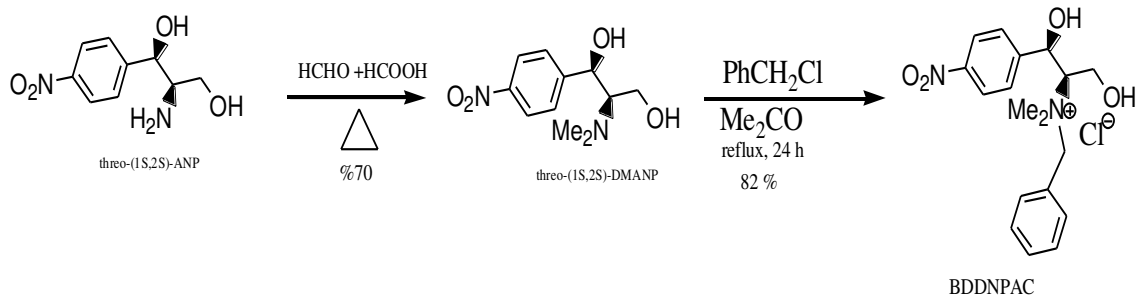
2006 yılında Wuzu Ha ve Zixing Shan, Enantiyosaf (R)-ve (S) -1,1'-bi-2-naftol (BINOL) eldesi için uygun ve ekonomik bir yol bulmuştur. Rasemik 1,1'-bi-2-Naftol, threo-(1S,2S)-N-benzil-N,N-dimetil[1,3-dihidroksi-1-(4'-nitrofenil)]-2-propilamonyum klorür (BDDNPAC) asetonitril su karışımında katı tamamen çözünene kadar reflux edilmiş. Daha sonra BDDNPAC.(S)-binol ve su içeren yeşil-sarı kompleks kristaller izole edilmek üzere oda koşullarında soğumaya bırakılmıştır. Enantiyosaf (R)-ve (S) -1,1'-bi-2-naftol, renkli kristal kompleksin ayrışması, asetonitril çözeltisinin kompleks kristalden uzaklaştırılması ve başarılı bir kristalizasyon ile yüksek bir verimde elde edilmiştir. Kiral kuarterner amonyum tuzu (BDDCPAC) geri kazanılabilmüş ve etkinliğinde herhangi bir azalma olmadan tekrar kullanılabilmıştır.

Kloromisetin (sentetik antibiyotik) üretiminde kiral atık olan threo-(1S,2S)-2-Amino-1-(4'-nitrofenil)-1,3-propandiol[threo-(1S,2S)-ANP] ucuz yapay uygun kiral bir materyaldir. Kullanım ve reaksiyonlarındaki incelemeler sonucunda threo - (1S,2S)-ANP in yeni kiral materyellerin gelişimi için önemli olduğu görülmüştür. Son zamanlarda kiral başlangıç materyeli olarak threo - (1S,2S)-ANP kullanılarak birçok

uygun iyonik ve non-iyonik kiral bileşikler hazırlanmıştır. Bu bileşikler enantiyomerik olarak saf BINOL lerin hazırlanmasında ve rasemik ibuprofenin rezölüsyonunda başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Burada threo –(1S,2S)-ANP den türeyen threo – (1S,2S)-N-benzil-N,N-dimetil-[1,3-dihidroksi-1-(4'-nitrofenil)]-2-propilamonyumklorür (BDDNPAC) kuarterner amonyum tuzuyla rasemik BINOL un enantiyoselektif kompleksleşmesi ile ekonomik ve pratik olarak enantiyosaf (S)- ve (R) -BINOL un hazırlanması rapor edilmiştir (Ha ve Shan 2006).

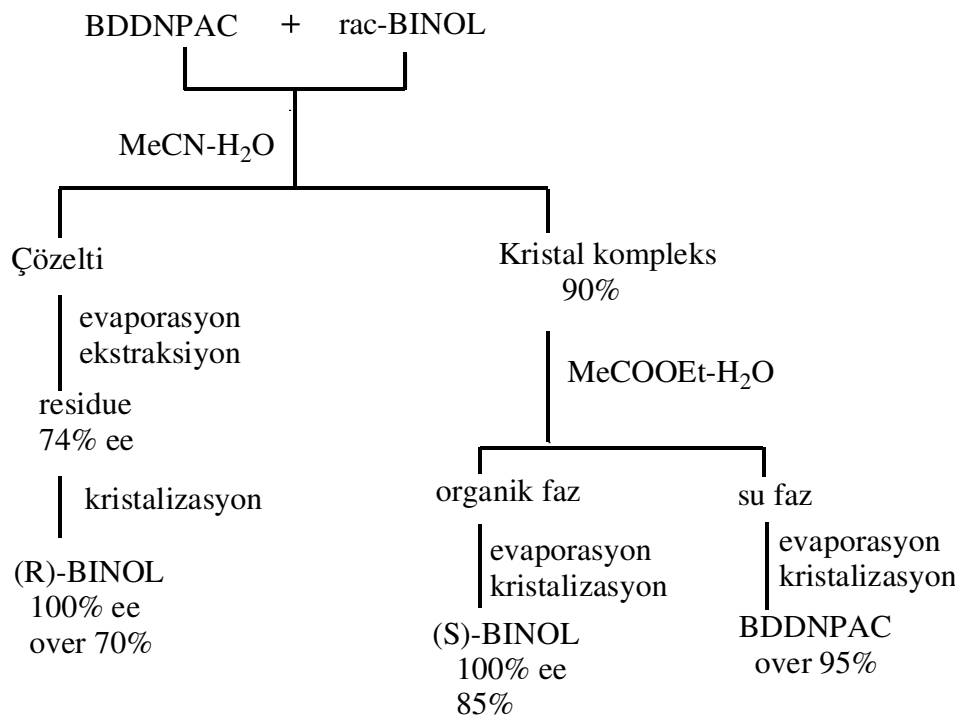


Şekil 2.11. PDDNPAC ın molekül yapısı



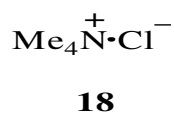
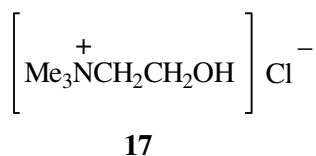
Şekil 2.12. Threo –(1S,2S)-N-benzil-N,N-dimetil [1,3-dihidroksi-1-(4'-nitrofenil)]-2-propilamonyum klorür (BDDNPAC) ün hazırlanışı.

Çizelge 2.8. Rasemik BINOL un her iki enantiyomerinin, BDDNPAC ile enantiyoselektif inclusion kompleksleşmesiyle ayrılması



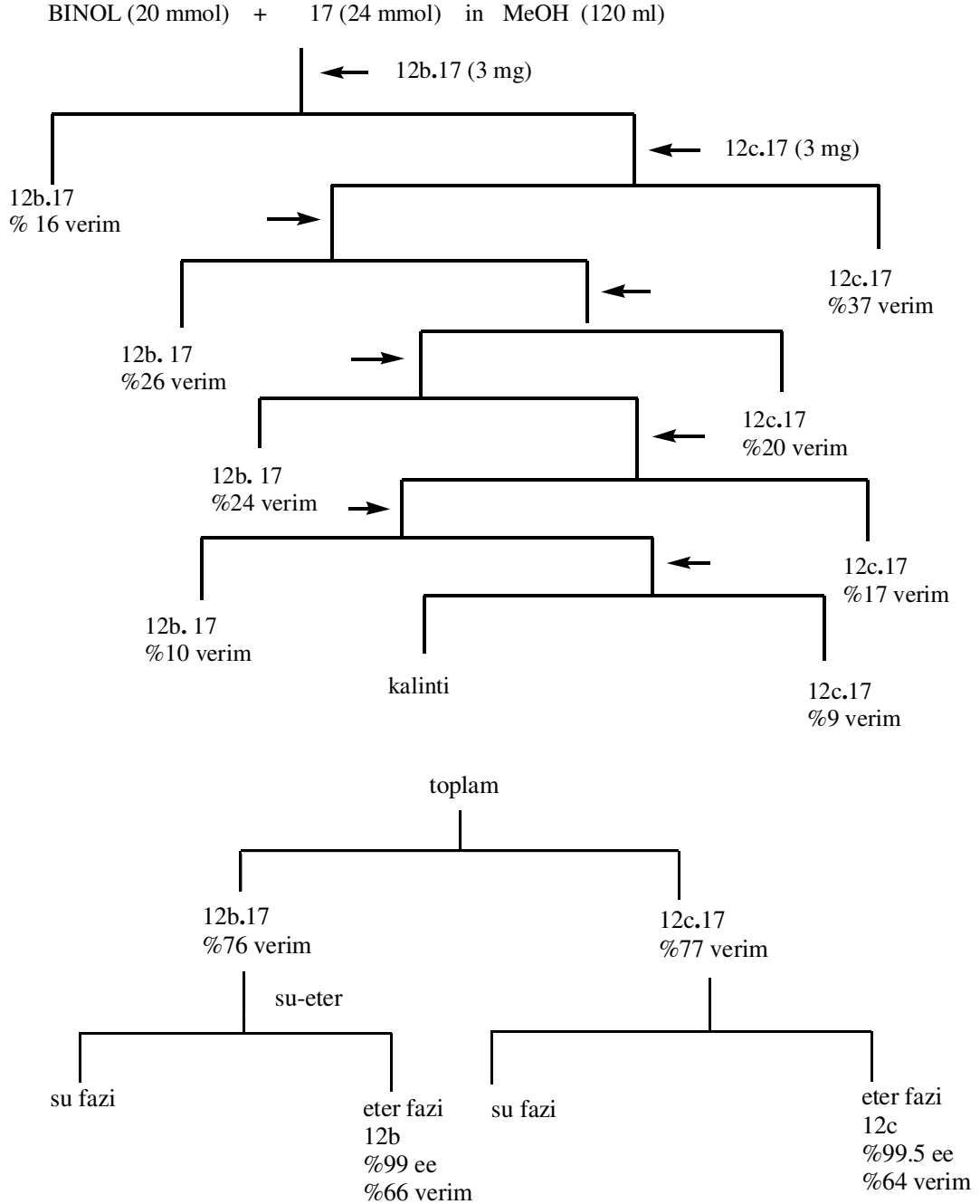
2.2.3. BINOL ün Akiral Kuartern Amonyum Tuzlarıyla Yapılan Rezölüsyonu

2004 yılında BINOL un enantiyomerlerine ayrılması akiral amonyum tuz olan N,N,N –tetrametil-N-(2-hidroksietil) amonyum klorür (**17**) ve tetrametil amonyum klorür (**18**) ile yapılmıştır. Bu enantiyomerik ayırmada herhangi bir kiral kaynağa gerek yoktur (Yoshizawa ve ark. 2004). Tercihli kristalizasyon yoluyla bu rezölüsyonun çok basamaklı oluşu, tekniğin uygulanabilirliğini pratik açıdan zora sokmakla birlikte başlangıç olarak umut verici bir tekniktir.



Şekil 2.13. Akiral Kuartern Amonyum Tuzları

Çizelge 2.9. 12'nin 17 ile inclusion kompleksleşme yoluyla kiral çekirdek kristal varlığındaki Rezülüsyonu

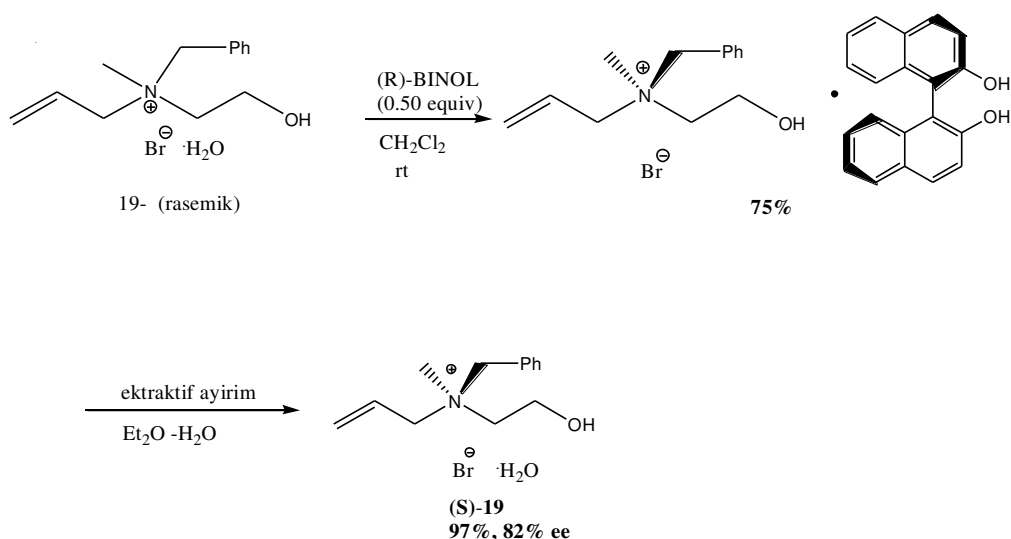


Yapılan çalışmalar sırasında 12a'nın daha ucuz bir amonyum tuzu olan tetrametilamonyum klorür (18) ile de rezülüsyonu başarılmıştır. 12b %99 ee %50 verim, 12c ise %99 ee %53 verimle elde edilmiştir (Yoshizawa ve ark. 2004).

2.2.4. Host Bileşik Olarak Binaftol ve İlgili Bileşikler

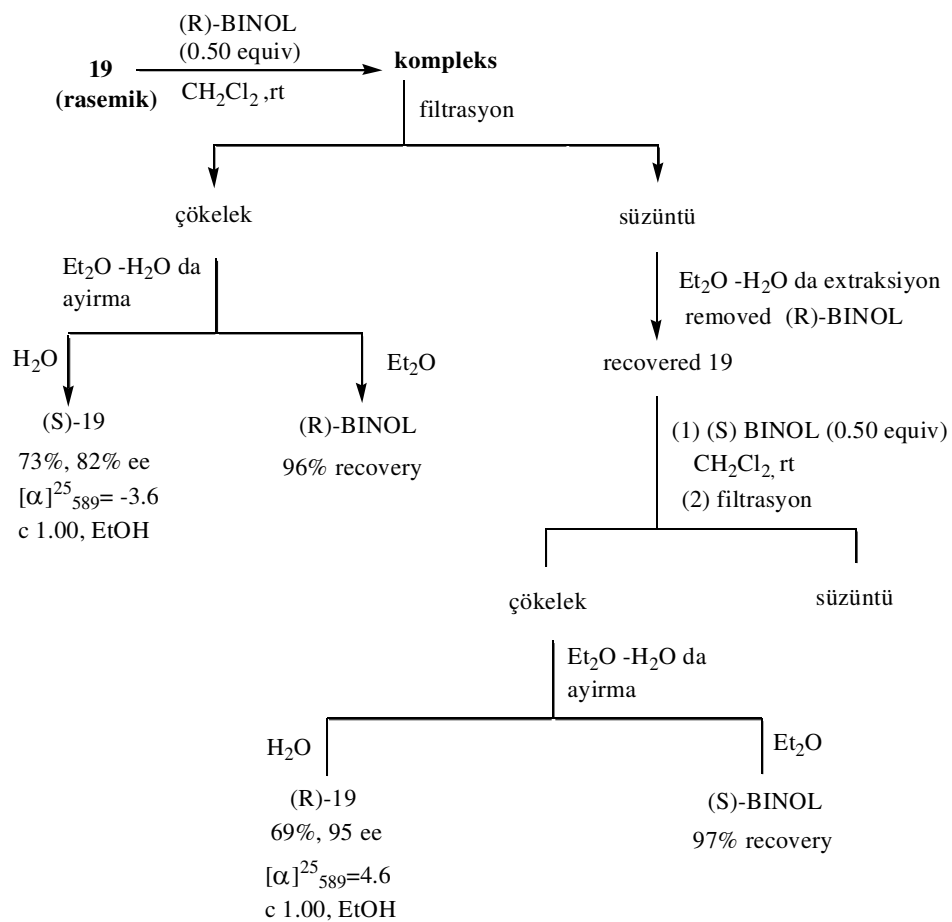
Fenol türevlerinin, fenoldeki asidik hidroksil gruplarının çeşitli organik fonksiyonel gruplarıyla oldukça güçlü hidrojen bağı oluşturmaktan ötürü çeşitli guest molekülleri için iyi bir host bileşik olduğu bilinmektedir (Rosini ve ark. 1985). Bu veriler kiral fenol türevlerinin örneğin 2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftil (**12**) (binaftol, BNO) ve onun türevleri (**14**), optik rezölüsyonda seçiciliği yüksek, potansiyel bir host adaydır (Toda (2004)).

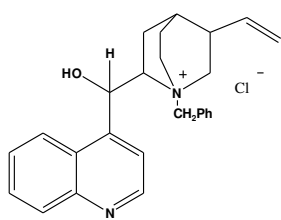
Eiji Tayama and Hiroyoki Tanaka 2007 yılında, asimetric Steven yeniden düzenlenme çalışması sırasında enantiyo zenginleştirilmiş form olarak N-kiral N-allilik kuarterner amonyum tuzlarına ihtiyaç duymuşlar. Bu nedenle son zamanlarda yaygın olan bazı tetraalkil amonyum tuzlarının BINOL ile olan tek kompleksleşmesi göz önünde alarak enantiyo saf (R)-2,2'-dihidroksi -1,1'-binaftol [(R)-BINOL] ile kompleksleşme yoluyla optik rezölüsyon başarılmıştır. Sonuç olarak Azot merkezli kiral β -hidroksi-tetraalkil amonyum bromürün rezölüsyonunda, kompleksleşme ajanı olarak kiral BINOL kullanılmıştır (Tayama 2007).



Şekil 2.14. Rasemik N-alkil-benzil-N-(2-hidroksimetil)-N-metilamonyum bromür monohidrat nın (R)-BINOL ile diastereoselektif kompleksleşmesi ile olan optik rezölüsyonu

Çizelge 2.10. Rasemik 19un (R)-BINOL veya (S)-BINOL ile kompleksleşmesi ile her iki enantiyomerinin ayrırımı



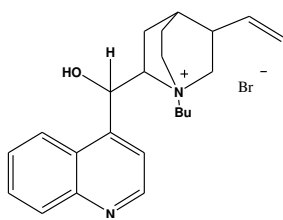


1993

11a

$C_{26}H_{29}N_2OCl$

MW: 420.5

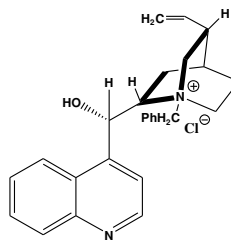


1993

11b

$C_{23}H_{31}N_2OBr$

MW: 427

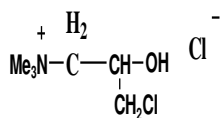


2000

15

$C_{26}H_{29}N_2OCl$

MW:420.5

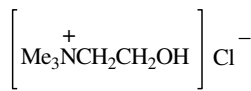


2004

16

$C_6H_{15}ONCl_2$

MW: 188



2004

17

$C_5H_{14}NOCl$

MW: 139.5

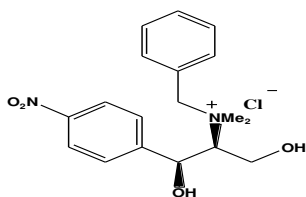
$Me_4N^+.Cl^-$

2004

18

$C_4H_{12}NCl$

MW: 109.5



2006

PDDNPAC

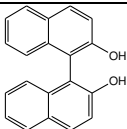
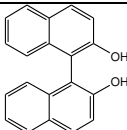
$C_{18}H_{23}N_2O_4Cl$ MW: 366.5

Şekil 2.15. 1993-2006 yılları arasında BİNOL rezölasyonu için kullanılan resolving ajanlar

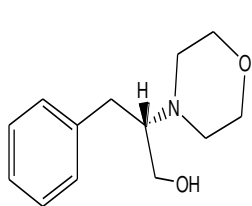
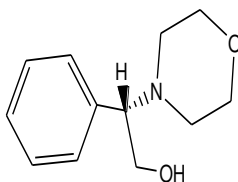
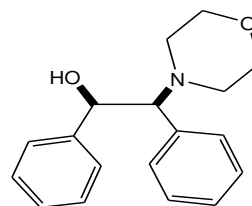
Çizelge 2.11. 1993-2006 yılları arasında BINOL rezölüsyonu için kullanılan kiral resolving ajanlar ve rezölüsyon sonuçları

Resolving Ajan	Guest (BINOL)	R.A/BINOL çözücü	İnclusion kompleks verim %	%verim / % ee S-BINOL	% verim/ % ee R-BINOL	Resolving reaktifinin geri kazanımı %
		1.76/3.5 MeOH	72, 6s oda sıcaklığı	124/42	100/60	-
		2.26/4.5 MeO/AcOEt (2:10)	82, 6s oda sıcaklığı	82/99 (-)-	110/79 (+)-	-
		0.33/0.65 MeCN	83, 24s oda sıcaklığı	80/58	80/100	-
		48/80 asetonitril	4s reflux,oda sıcaklığında soğutma	78/99	80/99	90
(S)- $\text{Me}_3\text{N}-\text{C}(\text{H}_2)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Cl}$ Cl^-		0.21/0.35 EtOH	73 1gece oda sıcaklığı	69/99.5	63/99	97.5
(R)- $\text{Me}_3\text{N}-\text{C}(\text{H}_2)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Cl}$ Cl^-		0.21/0.35 EtOH	73 1gece oda sıcaklığı	63/99	69/99.5	97.5
		6/10 MeCN-H ₂ O	Çözünene kadar reflux,oda sıcaklığında soğutma	85/100	70/100	95

Çizelge 2.12. BINOL rezölüsyonu için kullanılan akiral resolving ajanlar ve rezölüsyon sonuçları

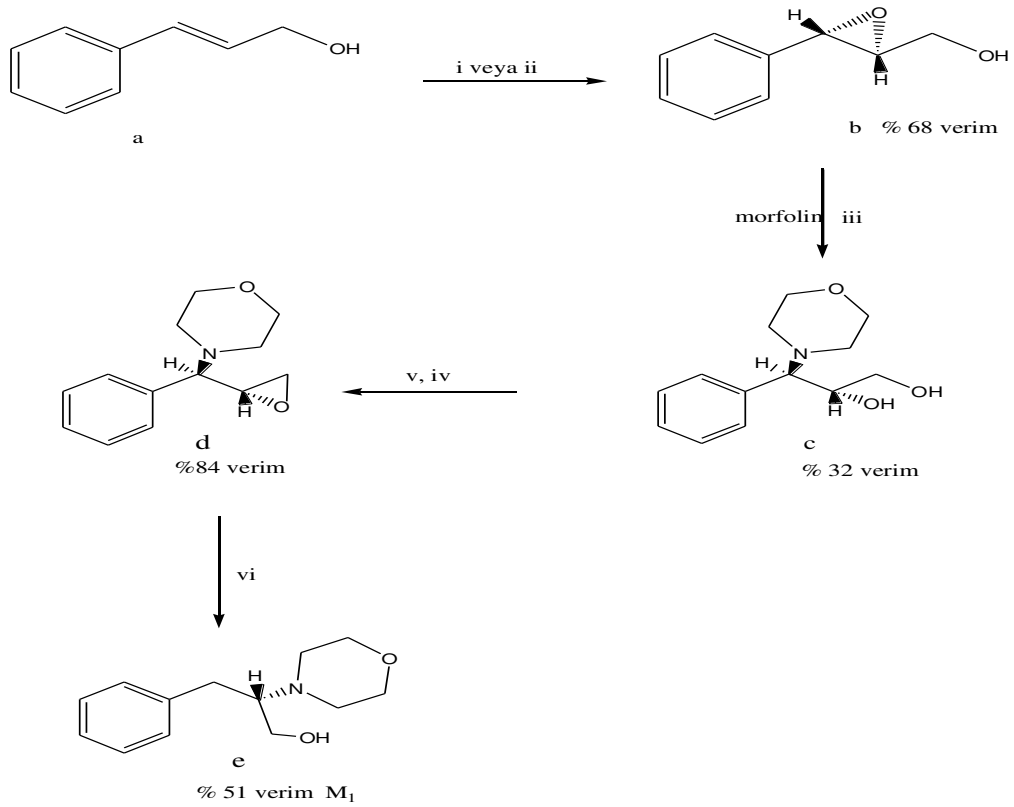
Resolving Ajan	Guest	R.A/BINOL çözücü	İnclusion kompleks verim %	%verim/ % ee S-BINOL	%verim/ % ee R-BINOL	Resolving reaktifinin geri kazanımı %
$\left[\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \right] \text{Cl}^-$		24mmol/20mmol MeOH (120 ml)	76	69 /99	64 /99.5	87
$\text{Me}_4\text{N}^+.\text{Cl}^-$		20mmol/20mmol MeOH(70 ml)	63Sbinol*RA 70RBinol*RA	50/99	53/99	-

2.3. Kiral N-Morfolin Aminoalkollerin Literatür Sentez Yöntemleri

(M₁)(M₂)(M₃-enantiyomeri)**Şekil 2.16.** Kiral N-morfolin aminoalkollerin (M₁, M₂, M₃-enantiyomeri) molekül yapıları

M₁ için literatür yöntemi;

M₁ aminoalkolü aşağıdaki reaksiyon şemasına göre her bir adımın verimi ürünlerin altında belirtildiği gibi 4 basamakta yapılmıştır, ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Erime noktası: 69- 70.5 °C, $[\alpha]_D^{26}$: -4.6 (c.1.12, CHCl₃) (Harden ve ark. 1997).



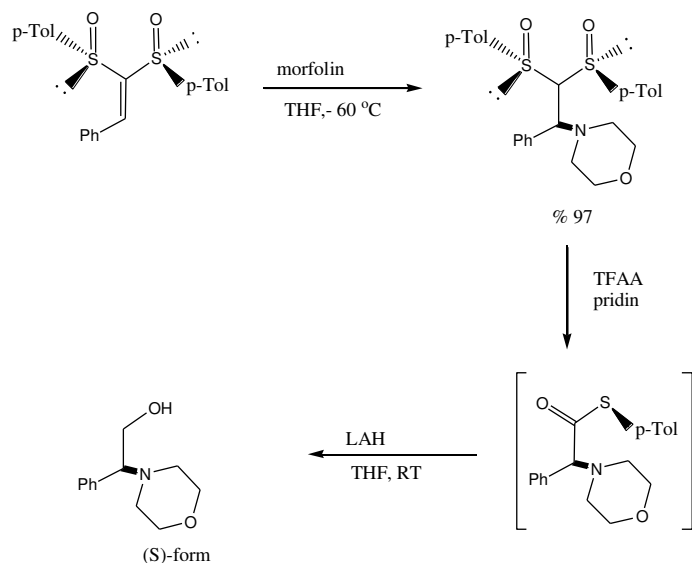
i, MCPBA, DCM, 0 °C; ii, t-BuOOH, Ti(OⁱPr)₄, (+)-DET, 4 Å mol. elek, DCM, -20 °C, iii, morfolin, Ti(OⁱPr)₄, DCM; iv, PrSO₂Cl, Et₃N, DCM, -10 °C; v, NaOMe, MeOH, 25 °C; vi, NaBH₃CN, BF₃.OEt₂, THF, Δ, N₂

Şekil 2.17. M₁ aminoalkolün hazırlanışı

M₂ için literatür yöntemi;

Alkilidin bis (sülfoksit) ler asimetrik konjuge katılmaları için iyi bir adaydır. Bu bileşikler siklo katılmalarda (Delouvrie 2002), ve epoksidasyon reaksiyonlarında (Aggarwal 1998) kullanılırlar. (Brebion ve ark. 2003)

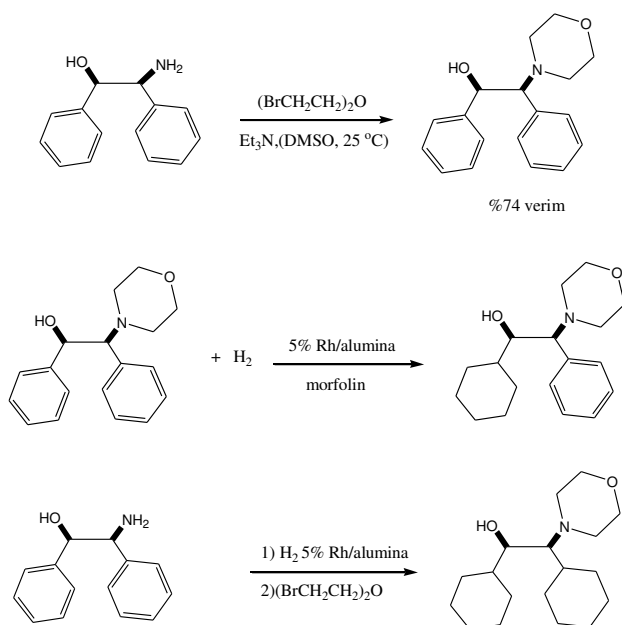
Bu çalışmada (S,S)-bis-p-tolilsülfinil akseptör olarak kullanılmış ve bu akseptöre aminlerin katılımı çalışılmıştır (Franck ve ark. 2003). Basit vinil sülfoksitlere kıyasla aminler etkin (- 60 °C de kantitatif verimle) ve tamamen diastereoselektif bir şekilde katılmıştır. Bu amino ürünlerin katılımına örnek olarak şekil 2.18 de görüldüğü gibi enantiyosaf aminoalkol olan (S)-M₁ elde edilmiştir. Verim %56 , [α]_D²⁰: +31.8 (c.1.13, CHCl₃) (Brebion ve ark. 2003).



Şekil 2.18. (S,S)-bis-p-tolilsulfinile morfolinin diastereoselektif katılması

M_3 enantiyomeri için literatür yöntemi;

William A. Nugent 2002 yılındaki çalışmasında; ticari (1R,2S)-2 amino-1,2-difeniletanol ile bis(2-bromoetil)eter, baz olarak TEA kullanılarak DMSO içinde 25 °C dialkilyasyonu sonucunda %74 verimle M_3 ün (1R,2S) enantiyomeri elde edilmiştir. Ürün sıcak toluende kristallendirilmiştir (verim % 74. Erime noktası:123-125 °C). Elde edilen morfolin bazlı amino alkoller, aldehitlere enantiyoselektif dietilçinko katılmasında katalizör olarak kullanılmıştır (Nugent, 2002).



Şekil 2.19. M_3 aminoalkolün hazırlanışı ve hidrojenlenmiş analogları

3. MATERYAL VE METOT

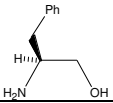
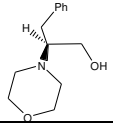
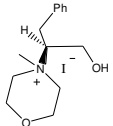
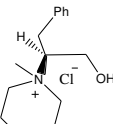
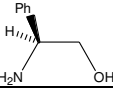
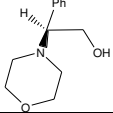
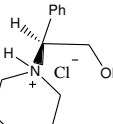
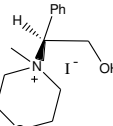
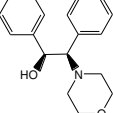
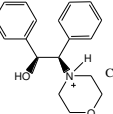
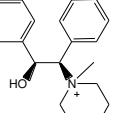
Çalışmamızda Binol rezölüsyonu için potansiyel dört yeni kiral kuarterner amonyum tuzu [(QM₁), (QM₂), (QM₃), (QM₁-Cl)] sentezlenmiştir. Bunun için sentezlenen N-morfolino aminoalkoller (M₁, M₂, M₃), çözücüsüz ortamda L-Fenilalaninol ve L-Fenilglisinolun, bis-(2-dikloroetileter) ile dialkilasyonu ile tek basamakta yüksek verimle elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklere ait veriler çizelge 3.1 de verilmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları ile aydınlatıldı. Bu bileşiklere ait IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları ekler kısmında verilmiştir.

IR spektrumları MATTSON 1000 ATI UNICAM FTIR spektrometreyle, ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz) spektrumları BRUKER AV-400 High Performance Digital FT-NMR spektrometreyle, çevirme açıları PERKİN ELMER 341 model polarimetre cihazı ile ölçülmüştür.

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

Çizelge3.1. Sentezlenen maddelerin yapıları ve elde edilen veriler

Molekül yapısı	Molekül ağırlığı	Erime noktası	Çevirme açısı	% verim
	C ₉ H ₁₃ ON 151	90-92 °C	-	77
	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ 221	70.5- 71 °C	[α] _D ²⁰ : -1.3° (c=1, CHCl ₃)	95
	C ₁₄ H ₂₂ NO ₂ I 363	208-209.3 °C	[α] _D ²⁰ : -5.5° (c=1, CH ₃ OH)	95
	C ₁₄ H ₂₂ NO ₂ Cl 271.5	222-223 °C	[α] _D ²⁰ : -6.7 (c:1 , MeOH)	-
	C ₈ H ₁₁ ON 137	76-78 °C	-	80
	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ 207	Sıvı	[α] _D ²⁰ : +35.5° (c=1, CHCl ₃)	90
	C ₁₂ H ₁₈ NO ₂ Cl 243.5	158.5-159.3 °C	[α] _D ²⁰ : +30.3° (c=1, CHCl ₃)	80
	C ₁₃ H ₂₀ NO ₂ I 349	Sıvı	[α] _D ²⁰ : +14.6° (c=1, CH ₃ OH)	80
	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ 283	132.5-135.7°C	[α] _D ²⁰ : +98.1° (c=1, CHCl ₃)	80
	C ₁₈ H ₂₂ NO ₂ Cl 319.5	253.4-255 °C	[α] _D ²⁰ : +116.8° (c=1, CH ₃ OH)	81
	C ₁₉ H ₂₄ NO ₂ I 425	193.8-194.1 °C	[α] _D ²⁰ : +76.5° (c=1, CH ₃ OH)	71

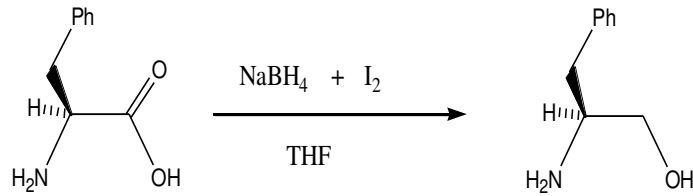
4.BULGULAR

4.1. Primer Aminoalkol Sentezi

4.1.1. Genel Prosedür

Etkin bir geri soğutucu, denge basınçlı damlatma hunisi ve mekanik karıştırıcı takılmış üç boyunlu balona, THF içinde çözünmüş aminoasit ve 3 eq. oranda NaBH_4 Argon atmosferi altında ilave edilip; reaksiyona 0°C de bir saat süreyle THF içinde çözünmüş 1 eq. I_2 çözeltisi damlatılır. H_2 gazı çıkışı bittikten sonra, karışım 65°C de 18 s geri soğutucu altında kaynatılır. Oda sıcaklığına getirilen karışıma, berrak renk alıncaya kadar MeOH ilave edilir. Çözücü evapore edildikten sonra %20 KOH ilave edilip oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. Karışım CHCl_3 ile ekstrakte edilip kurutulur (Marc.ve ark. 1993).

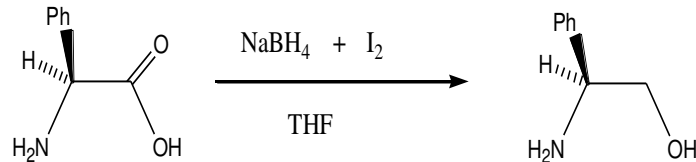
4.1.2. L-Fenilalaninol [(S)-2-amino-3-fenil-1-propanol]



Etkin bir geri soğutucu, denge basınçlı damlatma hunisi ve mekanik karıştırıcı takılmış üç boyunlu bir balon argon gazı geçirilecek şekilde hazırlandı. Bu balona (21.6 g, 0.132 mol) L-fenilalanin ve 250 mL kuru THF ile birlikte konuldu. (12.3 g, 0.324 mol) NaBH_4 tek parti halinde bu karışıma eklendi. Karışım 0°C 'ye soğutulduktan sonra 80 ml kuru THF içinde çözünmüş (34 g, 0.132 mol) I_2 çözeltisi damlatma hunisinden bir saat süreyle damlatıldı. H_2 gazı çıkışı bittikten sonra karışım 18 saat boyunca 65°C de argon atmosferinde karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen karışıma berrak bir renk alıncaya kadar yavaşça CH_3OH ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat daha karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu, beyaz pasta görünümündeki ürüne 200 mL % 20 lik KOH çözeltisi eklenerek 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 4 saat sonra karışım CHCl_3 (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve MgSO_4 üzerinden kurutuldu.

Çözücü evapore edildi ve kalan katı toluende kristallendirildi.(16 g verim %77) e.n:90-92 °C (Marc.ve ark. 1993).

4.1.3. L-Fenilglisinol [(S)-2-Amino-2-fenil-etanol]



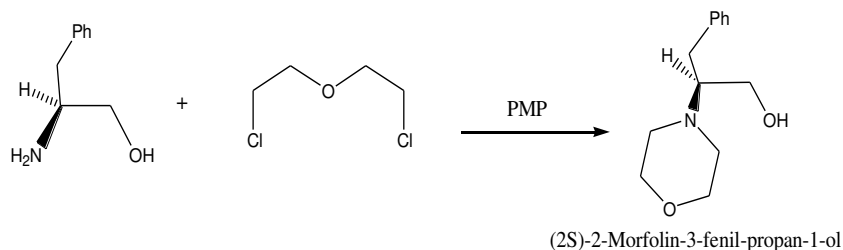
Etkin bir geri soğutucu, denge basınçlı damlatma hunisi ve mekanik karıştırıcı takılmış üç boyunlu bir balon N₂ geçirilecek şekilde hazırlandı. Bu balona (20 g, 0.132 mol) L-fenilglisin ve 250 mL kuru THF ile birlikte konuldu. (12.3 g, 0.324 mol) NaBH₄ tek parti halinde bu karışıma eklendi. Karışım 0 °C 'ye soğutulduktan sonra 80 mL kuru THF içinde çözünmüş (34 g, 0.132 mol) I₂ çözeltisi damlatma hunisinden 1 saat süreyle damlatıldı. H₂ gazı çıkışı bittikten sonra karışım 18 saat riflaks edildi. Oda sıcaklığına getirilen karışım açık bir renk alıncaya kadar yavaş yavaş metanol ilave edildi. Oda sıcaklığında yarım saat daha karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu, beyaz pasta görünümündeki ürüne 200 mL % 20 lik KOH çözeltisi eklenerek 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. CHCl₃ ile birkaç kez eksrakte edilerek MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücü uçurulduktan sonra ham ürün toluenden kristallendirildi. (Ürün 14.5 g, verim %80, erime noktası: 76-78 °C) (Marc.ve ark. 1993).

4.2. Tersiyer Amin ve HCl Tuzu Sentezi

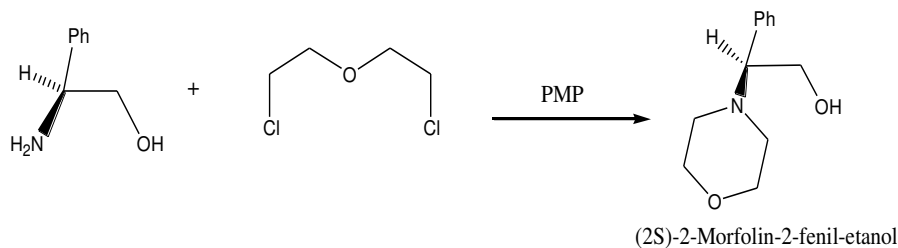
4.2.1. Genel Prosedür

Reaksiyon balonuna aminoalkol, 2- kloroetileter (1 eq) ve pentametil piperidin (2 eq) ilave edilip reaksiyon çözücüsüz ortamda, 110 °C de Argon atmosferinde 6 s boyunca reflux edilir. Oda sıcaklığına getirilen karışıma benzen ilave edilip, çöken pentametil piperidin hidroklorür tuzu süzülüp kalan kısım uygun çözücü/çözücü karışımıyla kristallendirilir.

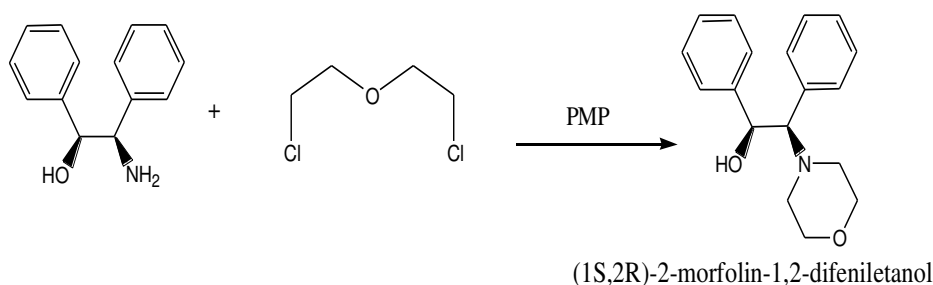
4.2.1.1. (2S)- 2-Morfolin-3-fenil-propan-1-ol (M₁)



25 mL lik bir reaksiyon balonuna (0.96 g, 6.76 mmol) 1-kloro-2-(2-kloro-etoksi)-etan, (1 g, 6.76 mmol) fenil alanilol ve (2 g, 13 mmol) pentametil piperidin (PMP) konuldu. Çözücüsüz ortamda, 110 °C de ve Argon atmosferinde TLC ile takip edilerek 8 saat boyunca karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma benzen ilave edilerek çöken pentametil piperidin hidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü evapore edildi. Kalan katı kısım, soğuk eterle yıkanarak ürün ayrıca saflaştırılmaya gerek duyulmadan beyaz kristaller şeklinde elde edildi (1.42 g, %95 verim), erime noktası: 70.5 - 71 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -1.3° ($c=1$, CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36-3.42 ArCH₂ (ddd, 2H), 2.54-2.83 CH₂NCH₂ (m, 4H), ArCHN (m, 1H), 3.39 OH (bs, 1H), 3.39-3.43 CH₂OH (m, 2H), 3.69-3.80 CH₂OCH₂ (m, 4H), 7.15-7.32 Ar-H (m, 5H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 31.93, 48.58, 59.64, 67.40, 67.44, 126.34, 128.61, 128.92, 138.95, IR: ν 3126.75, 3066.99, 2968.67, 2869.40, 2818.31, 2723.86, 1494.94, 1471.81, 1350.36, 1285.78, 1253.98, 1116.14, 1054.46, 962.89, 868.43, 762.41, 706.51, 608.19, 518.55 cm⁻¹

4.2.1.2. (2S)- 2-Morfolin-2-fenil-etanol (M₂)

25 mL lik bir reaksiyon balonuna (2.288g, 0.016 mol) 1-kloro-2-(2-kloro-etoksi)-etan, (2.2 g, 0.016 mol) fenil glisinol ve (4.96 g, 0.032 mol) pentametil piperidin (PMP) konuldu. Çözücüsüz ortamda, Argon atmosferinde tepkime bitişi TLC ile izlenerek 5 saat boyunca 90 °C karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma benzen ilave edilerek çöken pentametil piperidin hidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü evapore edildi. Kalıntı soğuk eter ile yıkandı. Ürün, sarı vizkoz bir şekilde elde edildi. (2.9 g %90 verim). $[\alpha]_D^{20}$: +35.5° ($c=1$, CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.41-2.60 CH₂NCH₂ (m, 4H), 2.40-2.42 (bs, 1H), 3.70-3.75 ArCHN (m, 1H), 3.70-3.75 CH₂OCH₂ (m, 4H), 3.59-4.00 CH₂OH (m, 2H), 7.21-7.39 Ar-H(m, 5H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.94, 60.71, 67.22, 70.59, 128.07, 128.40, 128.85, 135.95, IR: ν 3436.14, 3059.28, 3026.51, 2960.00, 2835.66, 1493.01, 1450.60, 1118.07, 1068.92, 1028.43, 940.72, 916.63, 864.58, 760.48, 704.58 cm⁻¹

4.2.1.3 (1S,2R)- 2-Morfolin-1,2-difenil-etanol (M₃)

25 mL lik bir reaksiyon balonuna (0.67g, 4.7 mmol) 1-kloro-2-(2-kloro-etoksi)-etan, (1 g, 4.7 mmol) (1S-2R)-2-amino-1,2-difenil etanol ve (1.46 g, 9.4 mmol) penta metil piperidin (PMP) konuldu. Çözücüsüz ortamda, 130 °C de (karışımın erime

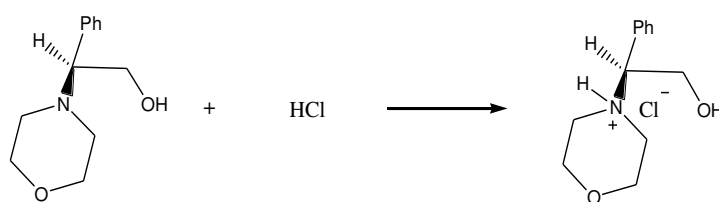
sıcaklığında) ve Argon atmosferinde tepkime bitişi TLC ile izlenerek 5 saat boyunca karıştırılarak ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma, benzen ilave edilerek çöken pentametil piperidin hidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü evapore edildi. Ürün petroleteri içerisinde damla damla, sıcakta benzen ilave edilerek kristallendirildi (1 g %80 verim). Erime noktası: 132.5-135.7°C, $[\alpha]_D^{20}$: +98.1° ($c=1$, CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.53-2.68 CH_2NCH_2 (m, 4H), 3.34 –OH (bs, 1H), 3.37-3.38 ArCHN (d, 1H), 3.71-3.81 CH_2OCH_2 (m, 4H), 5.35-5.36 ArCHOH (d, 1H), 6.97-7.20 ArH (m, 10H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 52.03, 67.11, 71.20, 77.24, 126.14, 126.93, 127.51, 127.62, 127.67, 129.62, IR: ν 3454.46, 3075.66, 3028.43, 2962.89, 2906.02, 2810.60, 1497.83, 1444.82, 1389.88, 1307.95, 1236.63, 1195.18, 1103.61, 1040.00, 995.66, 917.59, 858.80, 812.53, 751.81, 702.65, 546.51 cm^{-1}

4.2.2. Tersiyer Aminlerin Hidrojen Klorür Tuzu Sentezi

4.2.2.1. Genel Prosedür

Reaksiyon balonuna alınan tersiyer amin, uygun çözücüde çözülüp çözeltiye ekivalent oranda 1N HCl ilave edilip, tuzun çökmesi tamamlanıncaya kadar oda sıcaklığında karıştırılır. Oluşan HCl tuzu uygun çözücüyle yıkanıp kristallendirilir.

4.2.2.2.(S)-4-(2-Hidroksi-1-fenil-etil)-morfolin-4-amonyum klorür ($\text{M}_2\cdot\text{HCl}$)



(S)-4-(2-Hidroksi-1-fenil-etil)-morfolin-4-amonyum klorür

100 mg M_2 behere alınıp yaklaşık 10 ml eterde çözöldü. Bu çözeltiye 1N HCl den 3.5 mL ilave edilip oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Oluşan $\text{M}_2\cdot\text{HCl}$ tuzu eterde çözünmeyip çöktü. Çöken katı, eter ile yıkandı. (94 mg, %80 verim), erime noktası: 158.5-159.3 °C, $[\alpha]_D^{20}$: +30.3° ($c=1$, CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.77-3.97 $\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$ (m, 4H), 3.90 –OH (bs,1H), 3.92-4.48 CH_2OCH_2 (m, 4H), 4.1320-4.1734 ArCHN (m, 1H), 4.27-4.60 CH_2OH (m, 2H), 7.46-7.55 ArH (m, 5H), 11.77 N^+H

(bs,1H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 49.06, 52.94, 61.00, 63.64, 63.69, 73.42, 129.62, 129.93, 130.05, 130.58, IR: ν 3328.19, 3064.10, 3028.43, 2927.23, 2661.20, 2596.63, 2463.61, 1501.69, 1442.89, 1406.27, 1307.95, 1265.54, 1234.70, 1133.49, 1062.17, 900.24, 773.01, 709.40, 636.14, 538.80, 453.98 cm^{-1}

4.2.2.3.(1S,2R)-4-(2-Hidroksi-1,2-difenil-etil)-morfolin-4-amonyumklorür ($\text{M}_3\cdot\text{HCl}$)



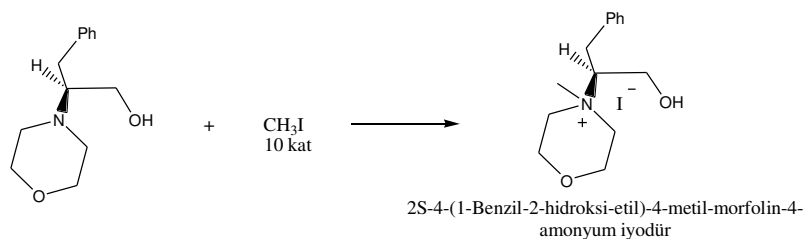
100 mg M_3 3 mL EtOH de çözündü. Bu çözeltiye 1N HCl den 3.5 mL ilave edilip 15 dk oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan beyaz katı vakum altında süzülüp eterde yıkandı.(90 mg, %81 verim) erime noktası: 253.4-255 $^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +116.8 $^{\circ}$ ($c=1$, CH_3OH), ^1H NMR (400 MHz, MeOD): 2.93-3.83 $\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$ (m, 4H), 3.91-4.24 CH_2OCH_2 (m, 4H), 4.52-4.53 -OH (d, 1H), 5.69-5.70 ArCHN^+ (d, 1H), 7.09-7.34 ArH (m, 10H), 7.36 N^+H (s, 1H), ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): 50.60, 51.69, 63.20, 68.52, 75.67, 125.78, 127.16, 127.54, 128.24, 129.24, 129.96, 130.10, 139.44, IR: ν 3200.00, 2965.78, 2943.61, 2859.76, 2829.88, 2740.24, 2690.12, 2634.22, 1455.42, 1395.66, 1355.18, 1327.23, 1260.72, 1200.96, 1132.53, 1055.42, 963.86, 900.24, 769.16, 708.43 cm^{-1}

4.3.2. Kuarternar Amonyum İyodür Sentezi

4.3.2.1. Genel Prosedür

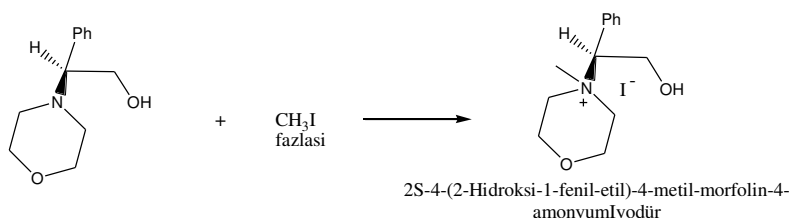
Reaksiyon balonuna tersiyer amin ve taze destillenmiş metil iyodür (10 eq) alınıp çözücüsüz ortamda reaksiyon tamamlanıncaya kadar oda sıcaklığında bekletilir. Reaksiyon gidişi TLC ile izlenir. Ürün uygun çözücü/çözücü karışımından kristallendirilir.

4.3.2.2.(2S)-4-(1-benzil-2-hidroksi-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum İyodür (QM₁)



25 mL lik bir reaksiyon balonuna (2 g, 9.2 mmol) M₁ ve (14 g, 92 mmol) taze destillenmiş metil iyodür tersiyer amini çözecek kadar (CH₃I) konuldu. Kuaternizasyon işlemiminin tamamlanması TLC ile izlendi. İkinci günün sonunda reaksiyon ortamında tuz oluşumu gözlemlendi ve metil iyodür fazlası evapore edildi. Kalan katı, etilasetat/metanol karışımında kristallendirildi (3.1 g, %95 verim). erime noktası: 208-209.3 °C, $[\alpha]_D^{20}$: -5.5° (*c*=1, CH₃OH), ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.17-3.33 ArCH₂ (m, 2H), 3.37 N⁺CH₃ (s, 3H), 3.63-3.87 CH₂OCH₂ (m, 4H), 4.04-4.16 CH₂N⁺CH₂ (m, 4H), 4.14-4.59 ArCH₂ (m, 2H), 7.30-7.40 ArH (m, 5H), ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ 29.66, 55.71, 59.31, 59.81, 60.32, 60.44, 127.08, 128.68, 129.24, 136.05, IR: ν 3329.16, 3053.49, 3027.47, 2999.52, 2932.05, 1466.02, 1442.89, 1419.76, 1296.39, 1232.77, 1138.31, 1119.04, 1060.24, 1019.76, 958.07, 890.60, 755.66, 711.33, 514.07 cm⁻¹

4.3.2.3. 2S-4-(2-hidroksi-1-fenil-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum İyodür (QM₂)

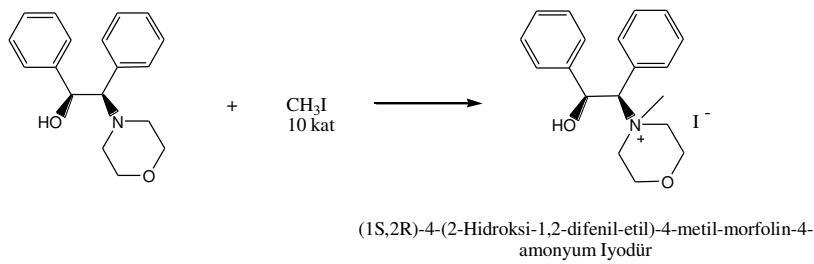


25 mL lik bir reaksiyon balonuna (0.5g, 2.4 mmol) M₂ ve (3.5 g, 24 mmol) taze destillenmiş metil iyodür tersiyer amini çözecek kadar (CH₃I) konuldu. Kuaternizasyon

işlemi kapalı ortamda gerçekleştirilip reaksiyonun tamamlanması TLC ile monitörize edildi. 1 hafta sonunda reaksiyon ortamında tuz oluşumu gözlemlendi ve metil iyodür evapore edildi. Ürün benzen/eter karışımıyla yıkandı (0.8 g, %80 verim)., $[\alpha]_D^{20}$: +14.6° ($c=1$, CH₃OH), ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.32- 3.33 N⁺CH₃ (m, 3H), 3.67-4.12 CH₂OCH₂ (m, 4H), 3.67-4.12 CH₂OH (m, 2H), 4.23-4.53 CH₂N⁺CH₂ (m, 4H), 4.90-4.93 ArCH (m, 1H), 7.52-7.71 ArH (m, 5H), ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ 42.26, 59.68, 59.96, 60.14, 60.31, 60.37, 79.64, 129.09, 130.17, 130.60, 131.21, IR: ν 3328.29, 3033.25, 2942.65, 2879.04, 1619.28, 1572.05, 1463.13, 1349.40, 1293.49, 1242.41, 1186.51, 1125.78, 1063.13, 1031.33, 951.33, 911.81, 872.29, 772.05, 714.22, 541.69 cm⁻¹

4.3.2.4.(1S,2R)-4-(2-Hidroksi-1,2-difenil-etil)-4-metil-morfolin-4-amonyum

Iyodür (QM₃)



25 mL lik bir reaksiyon balonuna (0.5g, 1.8 mmol) M₃ ve (5g, 36 mmol) taze destillenmiş metil iyodür M₃ çözünene kadar (CH₃I) konuldu. Kuaternizasyon işlemi, kapalı ortamda gerçekleştirilip; reaksiyonun tamamlanması TLC ile izlendi. 1 hafta sonunda reaksiyon ortamında tuz oluşumu gözlemlendi ve metil iyodür fazlası evapore edildi. Ürün benzen/eter karışımında yıkandı (0.54 g, %71 verim). Erime noktası: 193.8-194.1 °C, $[\alpha]_D^{20}$: +76.5° ($c=1$, CH₃OH), ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.23-3.33 N⁺CH₃ (m, 3H), 3.80-4.23 CH₂N⁺CH₂ (m, 4H), 3.80-4.23 CH₂OCH₂ (m, 4H), 4.59 ArCHOH (s, 1H), 6.02- 6.03 ArCHN⁺ (d, 1H), 7.00-7.49 ArH (m, 10H), 8.32 N⁺H (s, 1H), ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): 42.72, 58.61, 60.21, 60.59, 70.10, 83.55, 126.09, 127.21, 127.46, 127.61, 128.09, 130.12, 132.34, 134.76, 140.18, IR: ν 3179.76, 3059.28, 3029.40, 2951.33, 2877.11, 1452.53, 1425.54, 1327.23, 1290.60, 1235.66,

1200.96, 1129.64, 1102.65, 1061.20, 1017.83, 958.07, 884.82, 825.06, 781.69, 713.25, 616.87, 579.28 cm⁻¹

4.4. Kuarternier Amonyum İyodürün Klorüre Dönüşümü

4.4. 1. Genel Prosedür

Reaksiyon balonuna alınan kuarternier amonyum iyodür MeOH de çözülür. Diğer taraftan suda çözünmüş AgNO₃, 1M NaOH ile etkileştirilir. Oluşan AgOH bekletilmeden ve kapaklı bir erlen içerisinde, kuarternier amonyum İyodür çözeltisiyle etkileştirilip oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Oluşan katı AgI süzülür. Süzüntü metil oranj indikatörü varlığında 0.1 M HCl ile titre edilir. Oluşan katı ürün etilasetat/MeOH karışımından kristallendirilir.

4.4.2.(2S)-4-(1-benzil-2-hidroksi-etil)-4-metil-morforin-4-amonyumklorür (QM₁-Cl)

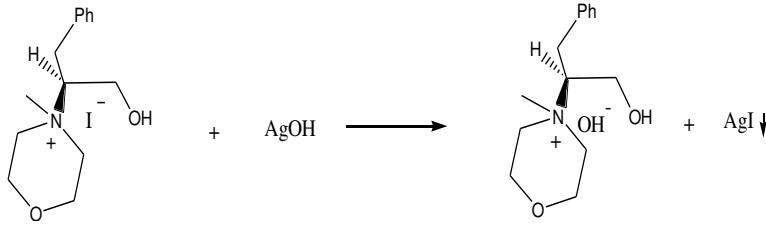
1. 500 mL lik bir reaksiyon balonuna (1.4g, 3.8 mmol) kuarternier amonyum iyodür alınıp üzerine 2 mL saf su ilave edildi. Madde çözününceye kadar azar azar EtOH ilave edildi.

2. (0.72 g, 0.0042 mol) AgNO₃ 4 mL saf suda çözöldü. Üzerine 1 M NaOH çözeltisinden 4.2 mL ilave edildi. Oluşan kahverengi katı çökelek vakum altında mavi bant süzgeç kağıdıyla süzöldü. Bu madde saf suyla birkaç defa yıkandı.

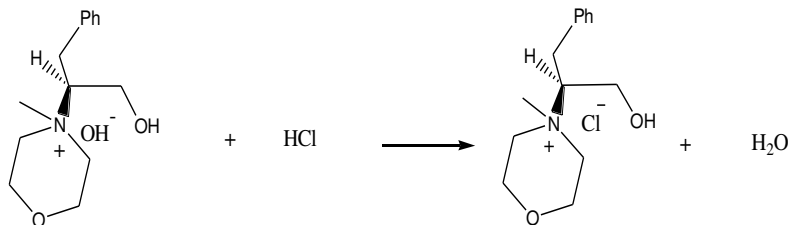


3. Elde edilen AgOH, kuarternier amonyum İyodür çözeltisine eklendi. 1 saat süreyle oda sıcaklığında kapalı bir erlen içerisinde karıştırıldı.

4.BULGULAR



4. Çöken AgI , vakum altında mavi bant süzgeç kağıdıyla süzüldü. Su/etanol çözücü karışımıyla yıkandı. Çözücü evaporate edildi. Üzerine 20 mL saf su ilave edildi. 1-2 damla matiloranj ilave edilerek 0.1 M HCl ile dönüm noktasına kadar titre edildi.



5. Titrasyon sonucu çözelti evaporate edildi. Kalan katı madde etilasetat/ $MeOH$ karışımında kristallendirildi. Oluşan kristaller süzülüp yıkandı. Erime noktası: 222-223 °C $[\alpha]_D^{20}$: -6.7 (c:1, $MeOH$)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çizelge 5.1. M₁-M₃ e ait literatür ve deneysel veriler

	M ₁		M ₂		M ₃	
	literatür	deneysel	Literatür	deneysel	Literatür (enantiyomer)	deneysel
Erime noktası (°C)	69-70.5	70.5-71	Vizkoz	vizkoz	123-125	132.5-135.7
Çevirme açısı	$[\alpha]_D^{26}$: -4.6 (c:1.12, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{20}$: -1.3° (c:1, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{20}$: +31.8 (c:1.13, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{20}$: +35.5° (c:1, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{25}$: -64.3 (c:1.05, DMSO)	$[\alpha]_D^{20}$: +98.1° (c: 1, CHCl ₃)
Saflaştırma yöntemi	Kolon kromatografisi	kristallendirme	Kolon kromatografisi	Kolon kromatografisi	kristallen dirme	kristallendirme
% verim	51	95	56	90	70	80
Sentez basamak sayısı	4	1	3	1	1	1

BINOL'ün rezölüsyonunda kullanılan resolving ajanlar, hidroksil grubu içeren kuarterner amonyum tuzlarının klorürleridir. Kuarterner amonyum tuzundaki –OH grubu ile binoldeki fenolik –OH lar, Cl⁻ anyonu üzerinden hidrojen bağı ve diğer tanımayı tamamlayıcı, sterik etkiler, Van der waals ve Π - Π yığılma etkileşimleri sonucunda Host ile Guest arasında stereoseçici inclusion kompleksleşme ile sonuçlanır. Bu temel veriler yanında, resolving işlemin ekonomik uygulanabilir olması için; sentetik, ucuz, mümkün olabildiğince düşük molekül kütleli resolving ajan bulunmayı gerektirir.

Yine gerek resolving işleminin ve gerekse resolving ajanın geri kazanım ve optik veriminin yüksek olması istenir.

Bütün bu resolving gerekliliklerini karşılamak üzere literatürde 1993-2006 yılları arasında binolün rezölüsyonu için resolving ajanlar sentezlenmiştir.

Bu çalışmamda, yukarıdaki resolving gerekliliklerini sağlama potansiyeli olabilecek dört yeni QX sentezlenmiştir.

Sentez prosedürü, gerek 3° aminlerin eldesi ve gerekse kuarternizasyon aşaması bakımından aşağıdaki avantajlar sağlanmıştır:

1. 3° aminlerin sentezi için, ucuz kiral aminoasitlerden çıkılmıştır.
2. Kiral aminoasitler kiral aminoalkollere literatür yöntemiyle çevrilmiştir.
3. 3° N-morfolin aminoalkoller, çözücüsüz, tek basamakta yüksek verim ve en basit saflaştırma yöntemi olan kristalizasyonla saflaştırılmıştır.
4. 3° aminlerin literatür sentez yöntemleri, birden fazla adımla (bazı yöntemler 4 basamak) ve genelde kromatografik saflaştırma teknikleri içermektedir. Tepkime verimleri M_1 , M_2 , M_3 için sırasıyla %51 ,%56 ,%70 iken çalışmamızda ise sırasıyla %95 ,%90 ve %80 olmuştur.
5. Kuarternizasyon aşaması, oda sıcaklığında çözücüsüz ve kantitatif verimle gerçekleştirilmiştir. Ancak iyodürün ayrılan grubu kullanıldığından, klor anyonuyla iyodürün exchange işlemi yapılmıştır.
6. 3° aminlerin literatür verileriyle ($[\alpha]_D^{20}$, e.n.) , bizim bulduğumuz sonuçlar karşılaştırıldığında gerek erime noktası gerekse ($[\alpha]_D^{20}$ çevirme açıları daha yüksek bulunmuş; buda M_1 , M_2 , M_3 ün daha saf elde edildiğini göstermektedir.

ÖNERİLER

1. Sentezlenen QM_1 , QM_2 , QM_3 ile BINOL'ün rezölasyonu yapılacaktır.
2. QX'ler , -OH fonksiyonel grupları üzerinden poliizosiyanatlara karbomat oluşturarak kolayca bağlanabilecek; bu yapılarla kiral anyonların resolvingde kullanılma potansiyelleri araştırılabilir.
3. Elde edilen 3° aminlerin kiral spiroborat esterleri sentezlenebilir ve organokat olarak asimetrik epoksit halka açma tepkimelerinde kullanılabilir.

6.KAYNAKLAR

- Aggarwal, V. K. Barrell, J. K. Worrall, J. M. Alexander, R. 1998. Highly diastereoselective epoxidation of ketene dithioacetal dioxides: A new approach to the asymmetric synthesis of alpha-amino amides. *J. Org. Chem.*, 63: 7128-7129.
- Ahuja, S. 1991. *Chiral Separation by Liquid Chromatography*. Comstock M. J. ACS symposium Series No. 471. American Chemical Society, i-vi, Washington, D.C.
- Ariens, E. J. 1988. *Stereoselectivity of Pesticides*. Ariens, E.J. Van Rensen, J.J.S. Welling, W. Biological and Chemical Problems. Elsevier, 39-108, Amsterdam.
- Baldwin, J. J. Abrams, W. B. 1988. *Drug Stereochemistry*. Wainer, I. W. Drayer, D. E. Analytical Methods and Pharmacology. Marcel Dekker, 311-356, New York.
- Brebion, F. Delouvrie, B. Najera, F. Fensterbank, L. Malacria, M. Vaissermann, J. 2003. Highly Diastereoselective Conjugate Addition To Alkylidene Bis(Sulfoxides): Asymmetric Synthesis Of (+)-Erythro-Roccellic Acid. *Angewandte Chemie-International Edition*, 42(43): 5342-5345.
- Brunel, JM. Buono, G. 1993. A New And Efficient Method For The Resolution Of 1,1'-Binaphthalene-2,2'-Diol. *Journal Of Organic Chemistry*, 58(25): 7313-7314.
- Brussee, J. Groenendijk, JLG. Tekoppele, JM. Jansen, ACA. 1985. On The Mechanism Of The Formation Of "S(-)-(1,1'-Binaphthalene)-2,2'-Diol Via Copper(I)Amine Complexes. *Tetrahedron*, 41(16): 3313-3319.
- Davankov, V.A. 1980. Resolution of racemates by ligand exchanges chromatography. *Adv. Chromatogr.* 18: 139-195.
- De Camp, W.H. 1989. The FDA perspective on the development of stereoisomers. *Chirality*, 1(1): 2-6.
- Delouvrie, B. Fensterbank, L. Najera, F. Malacria, M. 2002. The Chemistry of C2-Symmetric *bis*-Sulfoxides : New Approach in Asymmetric Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, :3507-3525.
- Fabbri, D. Delogu, G. Delucchi, O. 1993. Preparation Of Enantiomerically Pure 1,1'-Binaphthalene-2,2'-Diol And 1,1'-Binaphthalene-2,2'-Dithiol. *Journal Of Organic Chemistry*, 58(7): 1748-1750.

Harden, R. C. Hodgkinson, T. J. McKillop, A. Prowse, W. G. Urquhart, M. W. J. 1997. Lewis acid-catalysed rearrangement/reduction of 1-phenyloxiranemethanamines: synthesis of β -Phenethylamines, *Tetrahedron*. 53(1): 21-36.

Ha W. Shan, Z. 2006. An economic, practical Access to enantiopure 1,1'-bi-2-naphthols: enantioselective coplexation of threo- (1S,2S)-N-benzyl-N,N- dimethyl [1,3-dihydroxy-1-(4'-nitrophenyl)]-2-propylammonium chloride. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17: 854-859.

Hyneck, M. Dent, J. Hook, J. B. 1990. Chirality in Drug Design and synthesis. Brown, C. Akademik Press, 1-28, New York.

Kaida, Y. Okamoto, Y. 1992. Optical resolution by supercritical fluid chromatography using polysaccharide derivatives as chiral stationary phases. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 65: 2286-2288.

Kaida, Y. Okamoto, Y. 1993. Optical resolution by high-performance liquid chromatography on benzylcarbamates of cellulose and amylose. *J. Chromatogr.* 641 267-278.

Kazluaskas, R.J. 1989. Resolution Of Binaphthols And Spirobundanol Using Cholesterol Esterase. *Journal Of The American Chemical Society*, 111(13): 4953-4959.

Lehmann, P.A.,Rodrigues de Miranda,J.F.,Ariens ,E.J. 1976. Stereoselectivity and affinity in molecular pharmacology. *Progr. Drug Res.*,20: 101-142.

Liu, D.J. Shan, Z.X. Zhou, Y. Qin, J.G. 2004. Chiral Borate Esters In Asymmetric Synthesis - Part 2 - Asymmetric Borane Reduction Of Prochiral Ketones In The Presence Of A Chiral Spiroborate Ester. *Helvetica Chimica Acta*, 87(9): 2310-2317

Manfred, T. Reetz, J.A. 2005. Binol-Derived Monodentate Phosphites And Phosphoramidites With Phosphorus Stereogenic Centers: Novel Ligands For Transition-Metal Catalysis. *Angewandte Chemie-International Edition*, 44(3): 412-415.

McKennon, M. J. Meyers, A. I. 1993. A convenient reduction of aminoacids and their derivatives. *J. Org. Chem.* 58 (13) 3568-3571.

Miyano, S. Kawahara, K. Inoue, Y. Hashimoto, H. 1987. A Convenient Preparation Of Optically-Active 1,1'-Binaphthyl-2,2'-Diol Via Enzymatic-Hydrolysis Of The Racemic Diester. *Chemistry Letters*, (2): 355-356.

Miyano, S. Tobita, M. Nawa, M. Sato, S. Hashimoto, H. 1980. Induction Of Axial Dissymmetry Into The 1,1'-Binaphthyl Bond Via An Intramolecular Ullmann Coupling Reaction. *Journal Of The Chemical Society-Chemical Communications*, (24): 1233-1234.

Nugent, W. A. 2002. An Amino Alcohol Ligand for Highly Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes: Serendipity Rules. *Organic Letters*, 4 (13): 2133-2136.

Periasamy, M. 2002. Novel Methods Of Resolving Racemic Diols And Amino Alcohols. *Aldrichimica Acta* , 35(3):89-101

Pirkle, W.H. Finn, J. M. Schreiner, J. L. Hamper, B.C. 1981. A widely useful chiral stationary phase for the high-performance liquid chromatography separation of enantiomers. *J. Am. Chem. Soc.* 103: 3964-3966.

Pirkle, W.H. Pochapsky, T.C. 1989. Considerations of chiral recognition relevant to the liquid chromatographic separation of enantiomers. *Chem. Rev.* 89: 347-362.

Pu, L. 1998. 1,1'-Binaphthyl Dimers, Oligomers, And Polymers: Molecular Recognition, Asymmetric Catalysis, And New Materials *Chemical Reviews*, 98(7): 2405-2494

Putala. M. 1999. Synthetic Approaches To Axially Chiral C-2-Symmetric Nonracemic Binaphthyl Derivatives. *Enantiomer*, 4 (3-4): 243-262

Qin, Y. C. Liu, L. Pu, L. 2005. One-Step Synthesis Of A Bifunctional Binol Ligand For The Highly Enantioselective Cyanation Of Aliphatic Aldehydes. *Organic Letters*, 7(12): 2381-2383.

Reuter, K. WO 9912623, 1999 to Reuter Chemische Apparatenbau (CA 130:211335).

Reddy, K. S. Sola, L. Moyano, A. Pericas M. A. Riera, A. 1999. Highly Efficient Synthesis of Enantiomerically Pure (S)- 2- Amino-1,2,2-Triphenylethanol. Development of a New Family of Ligands for The Highly Enantioselective Catalytic Ethylation Of Aldehydes. *J. Org. Chem.* 64: 3969-3974.

Rogozhin, S. V. Davankov, V. A. 1971. Ligand chromatography on asymmetric complex-forming sorbents as a new method for resolution of racemates. *J. Chem. Soc. D, Chem. Commun.* (10): 490a-490a.

Rosini, C. Altemura, P. Pini, D. Bertucci, C. Zullino, G. Salvadori, P. 1985 Cinchona alkaloids for preparing new, easily accessible chiral stationary phases. *J. Chromatogr.* 348: 79-87.

Rosini, C. Franzini, L. Raffaelli, A. Salvadori, P. 1992. Synthesis And Applications Of Binaphthyl C₂-Symmetry Derivatives As Chiral Auxiliaries In Enantioselective Reactions. *Synthesis-Stuttgart*, 6: 503-517.

Schanz, H.J. Linseis, M. A. Gilheany, D. G. 2003. Improved resolution methods for (*R,R*)- and (*S,S*)-cyclohexane -1,2-diamine and (*R*)- and (*S*)BINOL. *Tetrahedron:Asymmetry*, 14: 2763-2769.

Shan, ZX. Wang, Q. 2005. Chiral Borate Esters In Asymmetric Synthesis 3. Asymmetric Borane Reduction Of Prochiral Imines Promoted By (*R*)- Or (*S*)-1,1'-Bi-2-Naphthoxyboric Acid (*S*)-Proline Anhydride. *Chinese Journal Of Organic Chemistry*, 25(6): 720-723.

Sheldon, R. A. 1993. Chirality and Biological Activity. Sheldon, R. A. *Chirotechnology: industrial synthesis of optically active compounds*. Marcel Dekker, 39-72, New York.

Tayama, E. Otoyama, S. Tanaka, H. 2009. Resolution of nitrogen-centered chiral tetraalkylammonium salts: application to [1,2] Stevens rearrangements with N-to-C chirality transmission. *Tetrahedron: Asymmetry*, 20: 2600-2608.

Tanaka, K. Okada, T. Toda, F. 1993. Separation of the Enantiomers of 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl and 10-10'-Dihydroxy-9,9-biphenanthryl by Complexation with N-Alkylcinchonidinium Halides. *Angew.Chem.Int. Engl.* 32(8): 1147-1148.

Tayama, E. Tanaka, H. 2007. An efficient optical resolution of nitrogen-centered chiral β -hydroxy-tetraalkylammonium salts via complexation with (*R*)- BINOL. *Tetrahedron Letters*, 48: 4183-4185.

Tobert, J. A. Cirillo, V. J. Hitzengerger, G. James, I. Pryor, J. Cook, T. Buntinx, A. Holmes, I. B. Lutterbeck, P. M. 1981. Enhancement of uricosuric properties of indacrinone by manipulation of the enantiomer ratio *Clin. Pharmacol. Ther.* 29: 344-350.

Toda, F. Tanaka, K. Mak, TCW. 1984. Mutual Optical Resolution Of Bis-Beta-Naphthol And Sulfoxides - Absolute-Configuration And Crystal-Structure Of A 1-1 Molecular-Complex. Chemistry Letters, (12): 2085-2088.

Toda, F., Yoshizawa, K. Hyoda, S. Toyota, S. Chatziefthimiou, S. Mavridis, I. M. 2004. Efficient resolution of 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl by inclusion complexation with chiral N-(3-chloro-2-hydroxypropyl) - N,N,N-trimethylammonium chloride. Org. Biomol.Chem. 2: 449-451.

Toda, F. 2004. Optical Resolutions By Inclusion Complexation With A Chiral Host Compound. Toda, F. Enantiomer Separation Fundamentals and Practical Methods Kluwer Academic, 1-43, London.

Wang, M. Hu, BF. 1995. Diastereoselective Synthesis Of 1,1'-Binaphthyl-2,2'-Diol. Journal Of Organic Chemistry, 60(22): 7364-7365.

Wang, Y. Sun J. Ding, K. 2000. Practical Method and Novel Mechanism for Optical Resolution of BINOL by Molecular Complexation with N-Benzylcinchoninium Chloride. Tetrahedron, 56: 4447-4451.

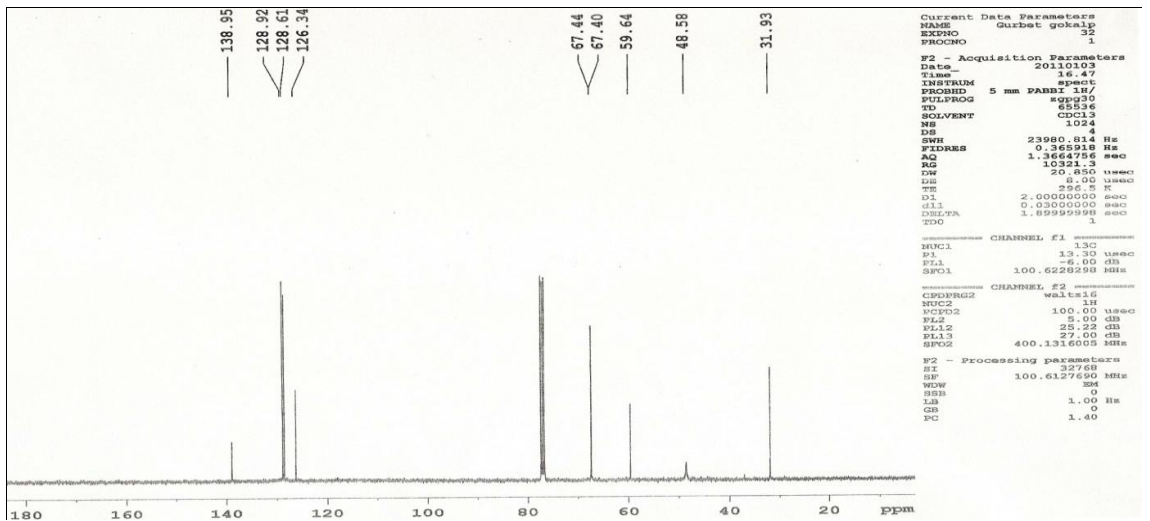
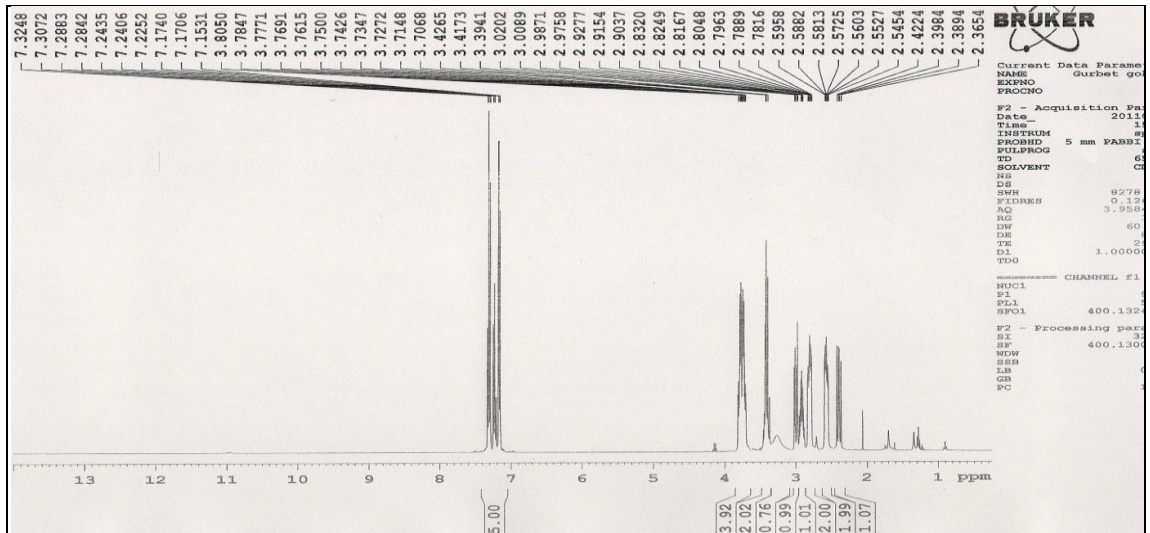
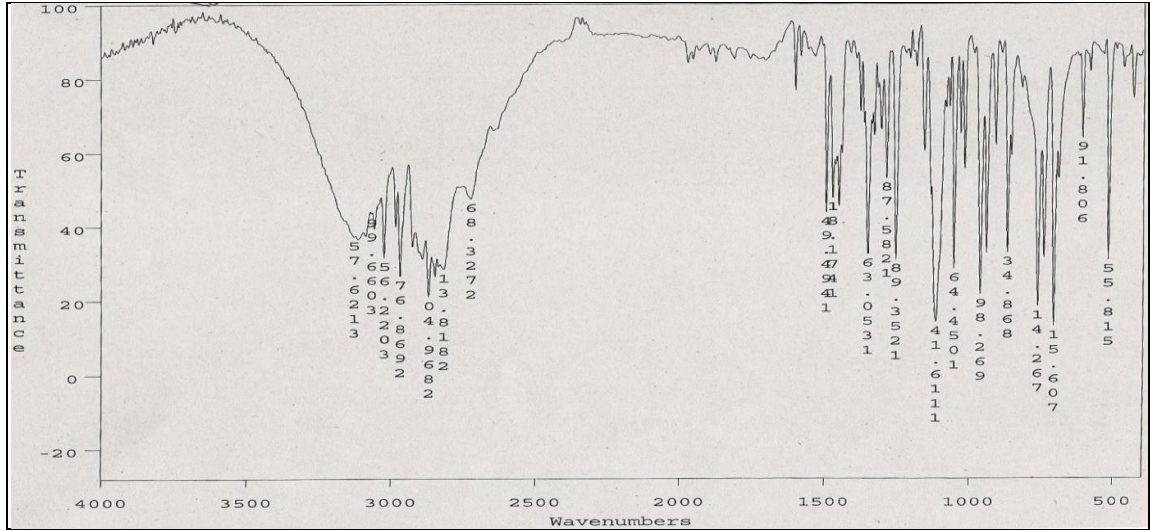
Yoshizawa, K. Toyota S. Toda, F. 2004. Enantiomer separation of rac-2-2'-binaphthyl (BNO) by inclusion complexation with racemic or achiral ammonium salts and a novel transformation of a 1:1:1 racemic complex of BNO, $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ and MeOH into a conglomerate complex in the solid state. Tetrahedron. 60: 7767- 7774.

Zimmer, R. Suhrbier, J. 1997. 2,2'-Dihydroxy-1,1'-Binaphthalene (Binol): A Chiral C-2-Symmetric Ligand For Stereoselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions. Journal Fur Praktische Chemie-Chemiker-Zeitung, 339(8): 758-762.

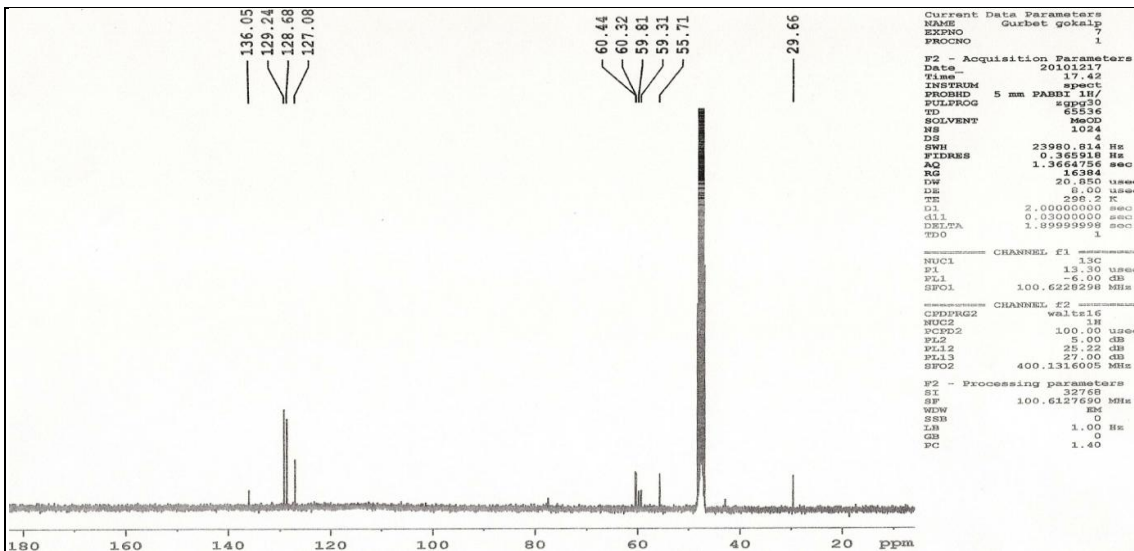
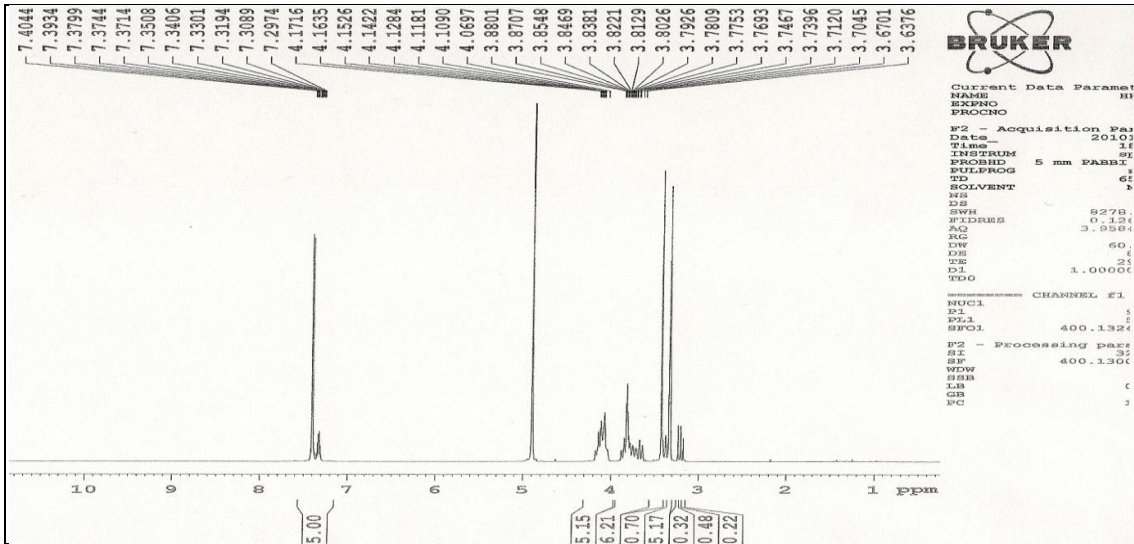
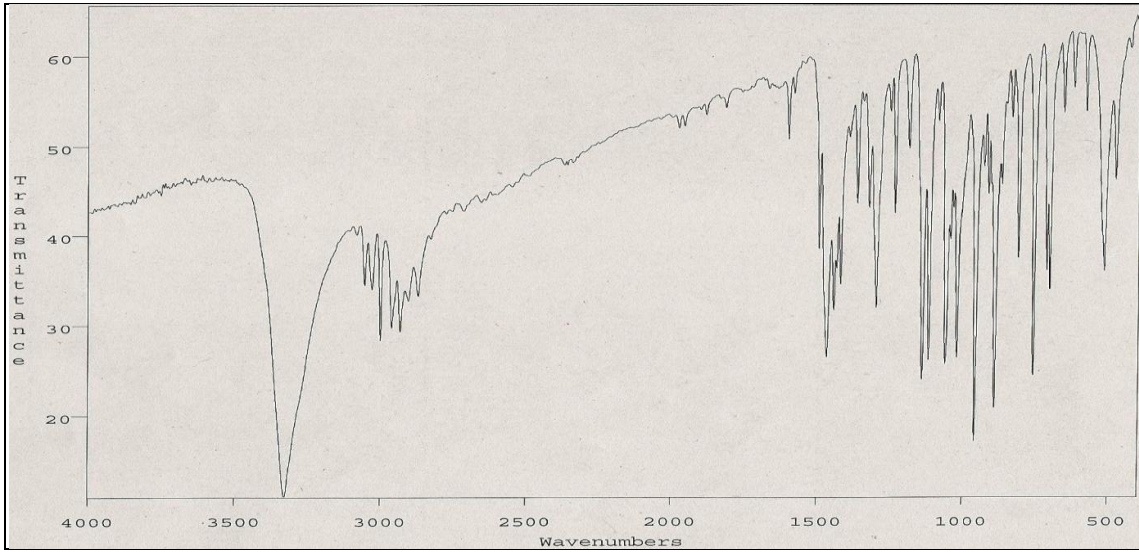
EKLER

EK 1:

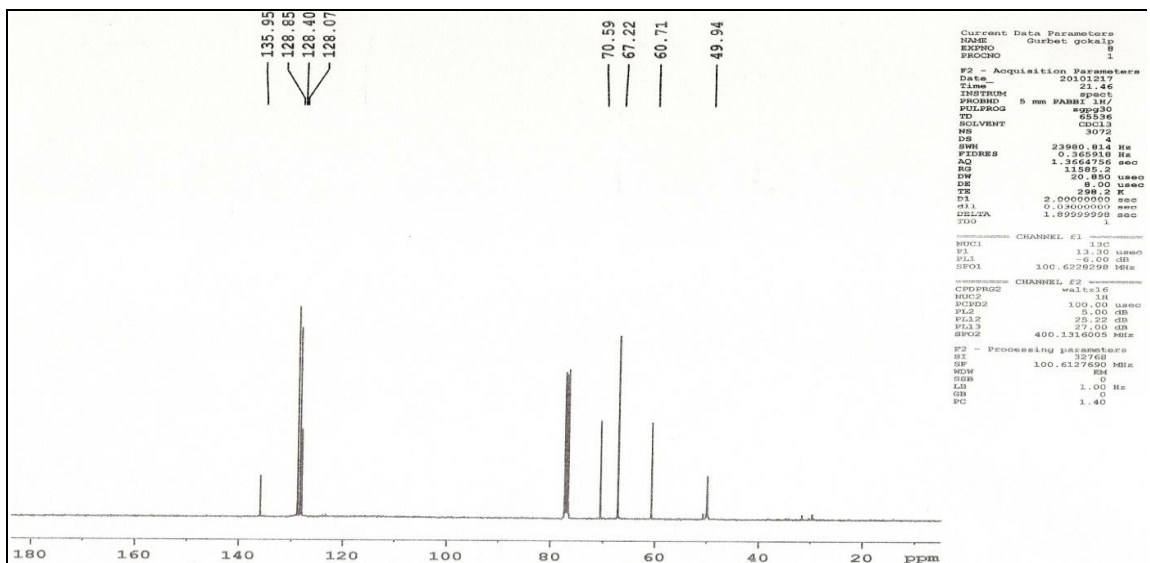
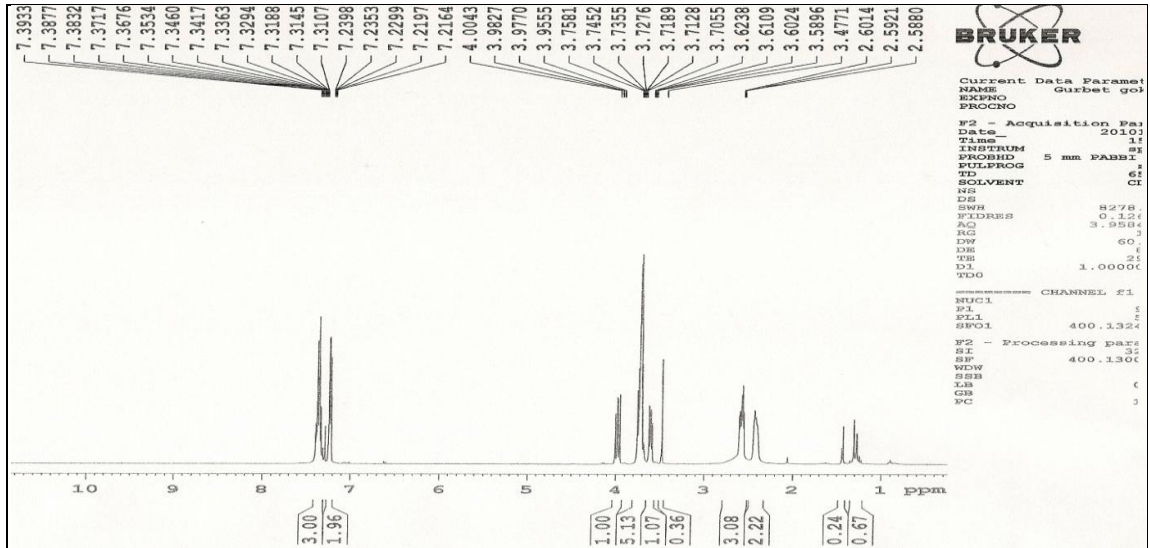
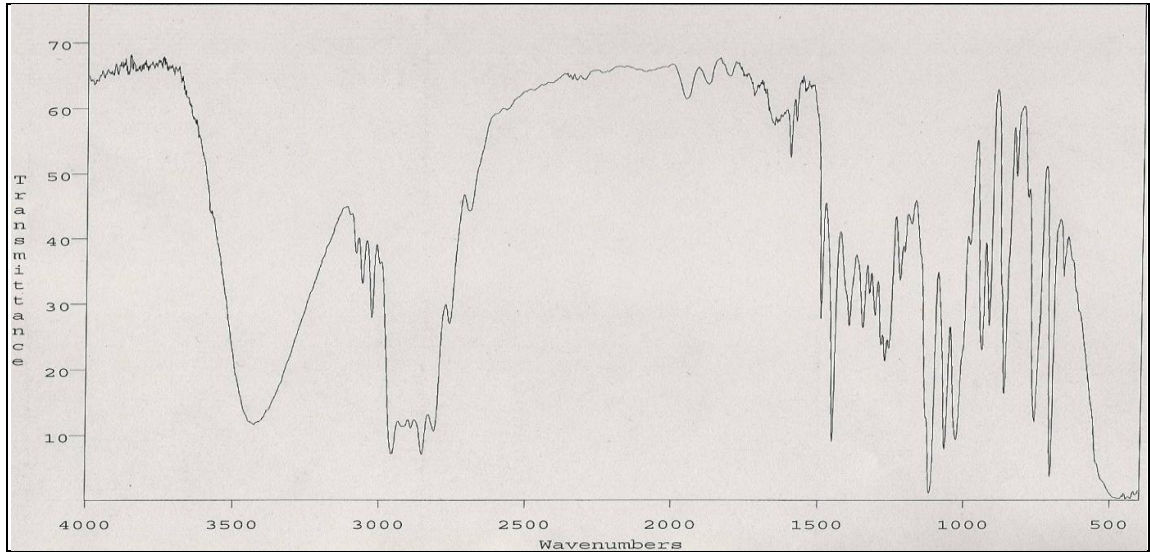
M₁ Bileşiğine ait IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



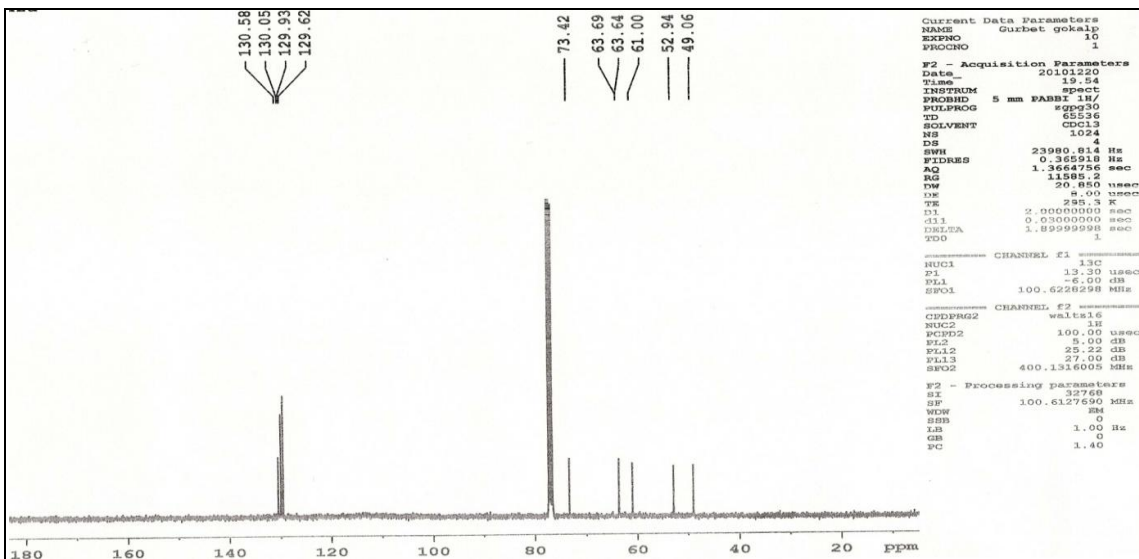
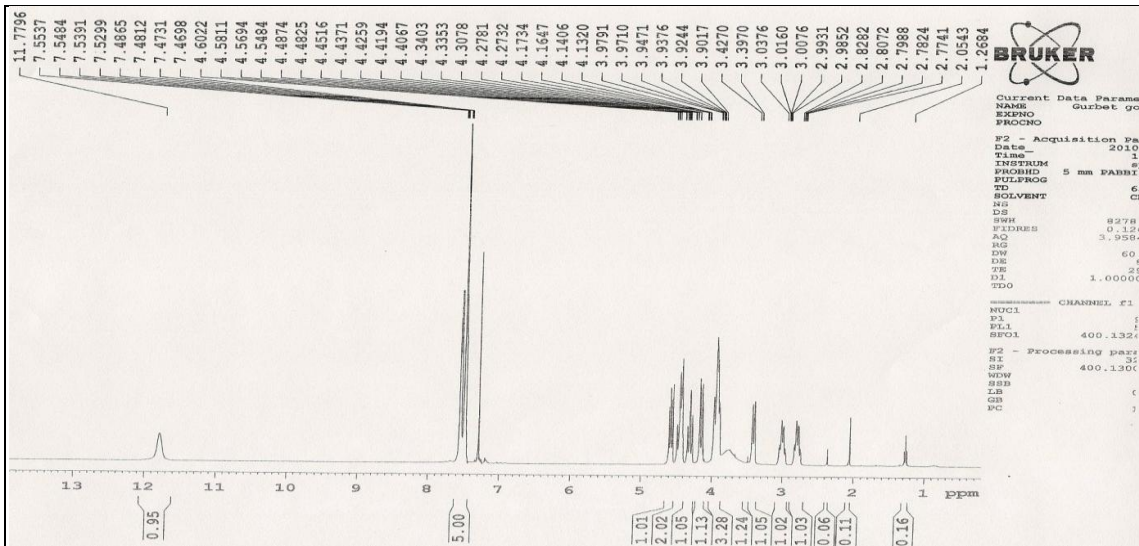
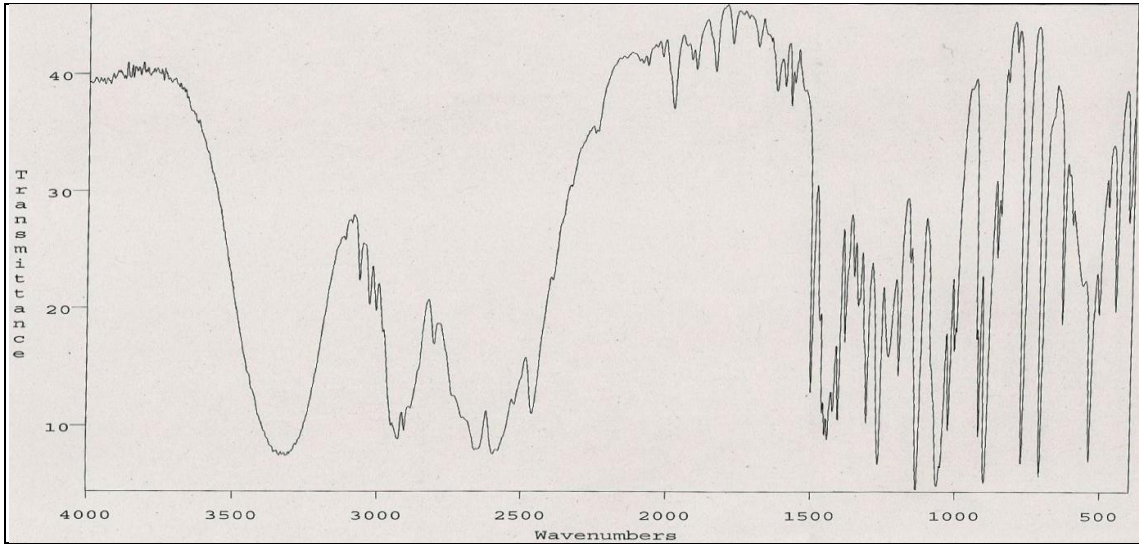
QM₁ biesiğine ait IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



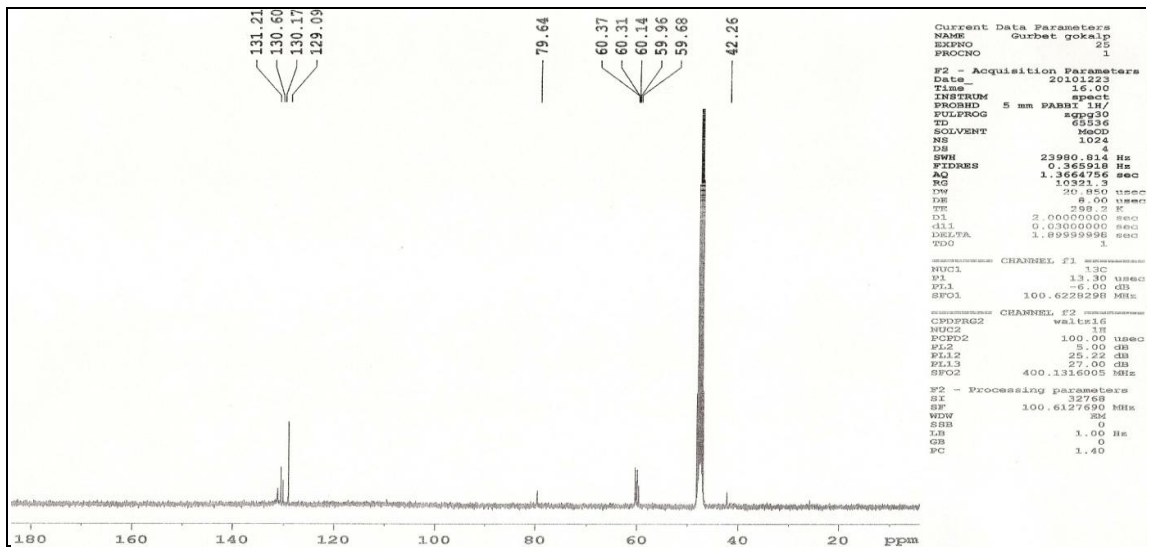
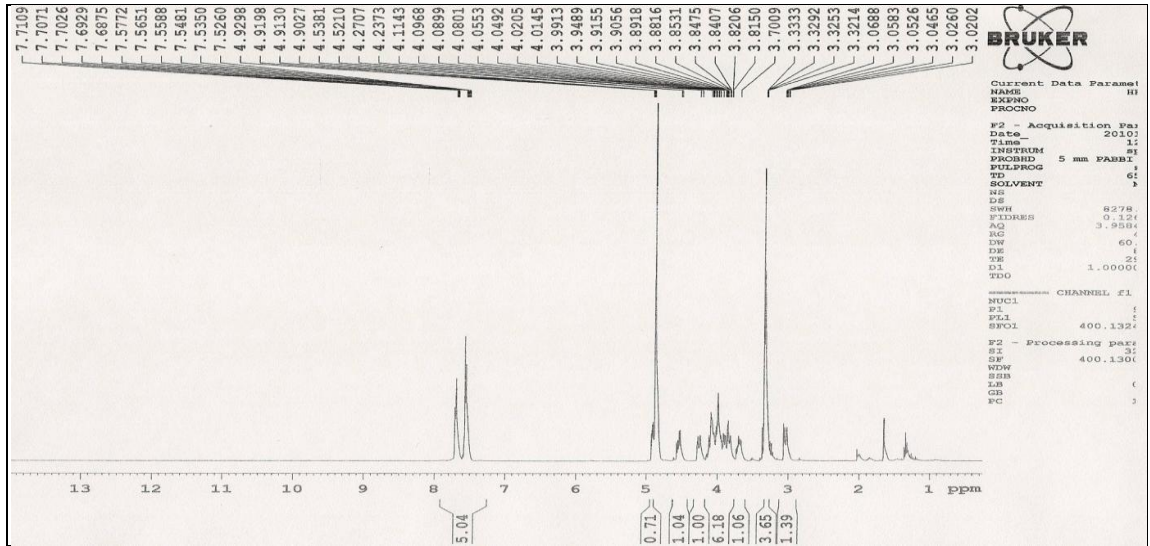
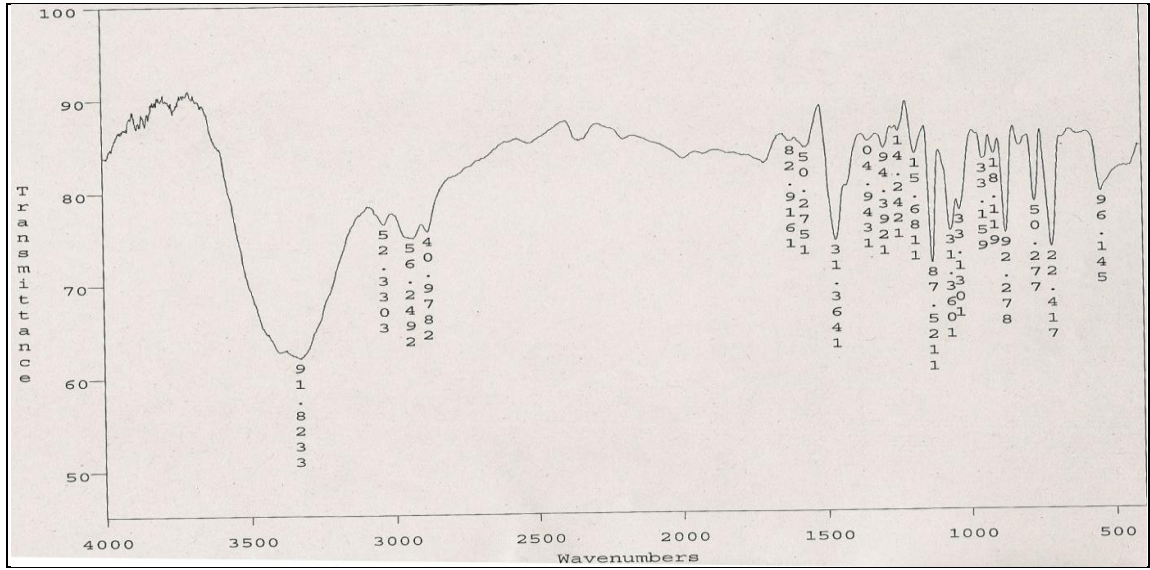
M₂ biesiğine ait IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



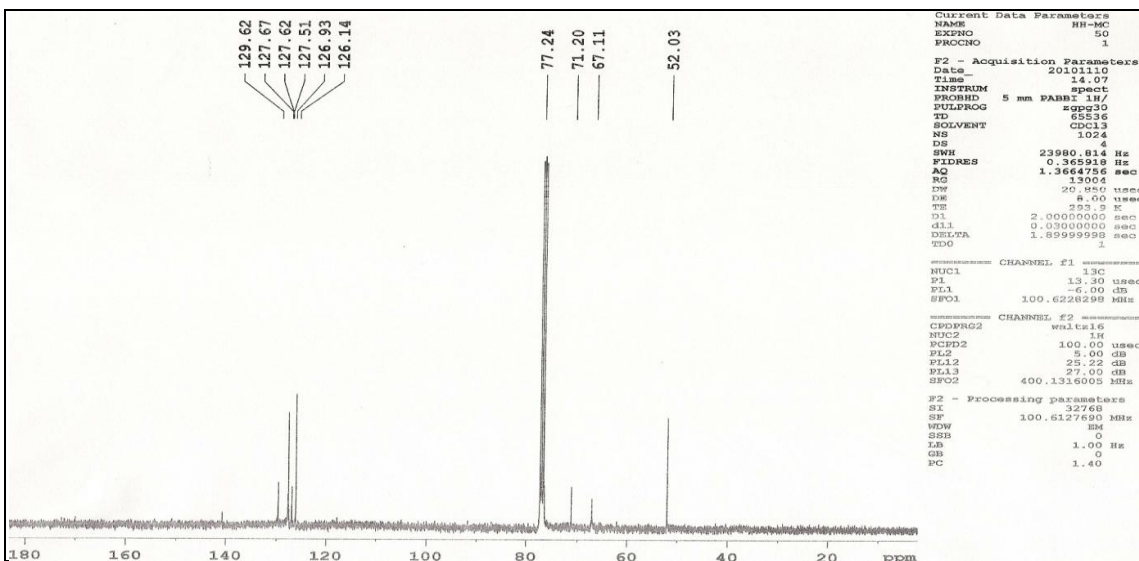
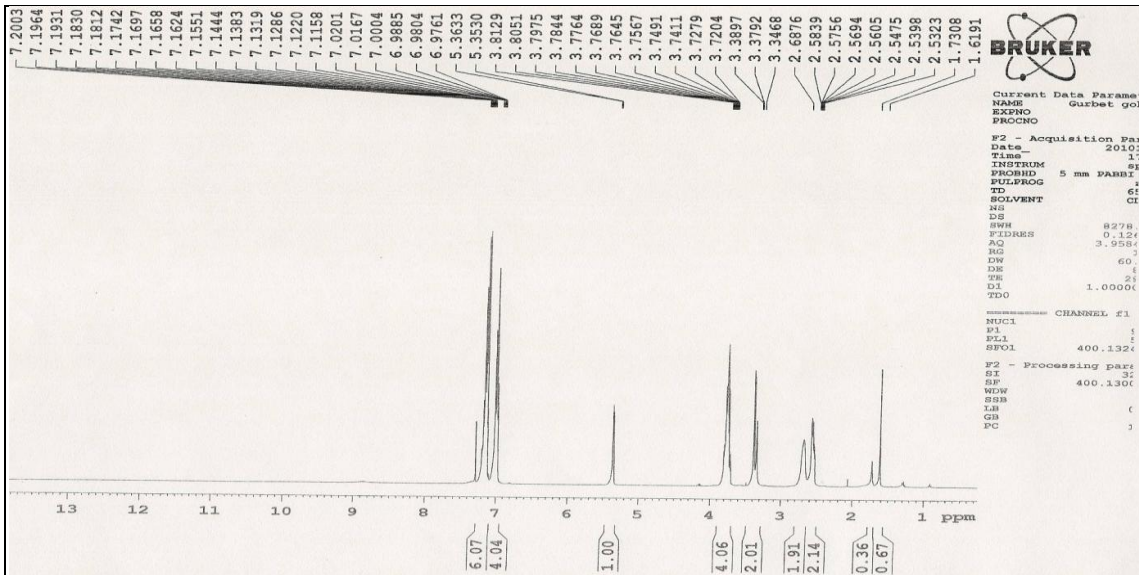
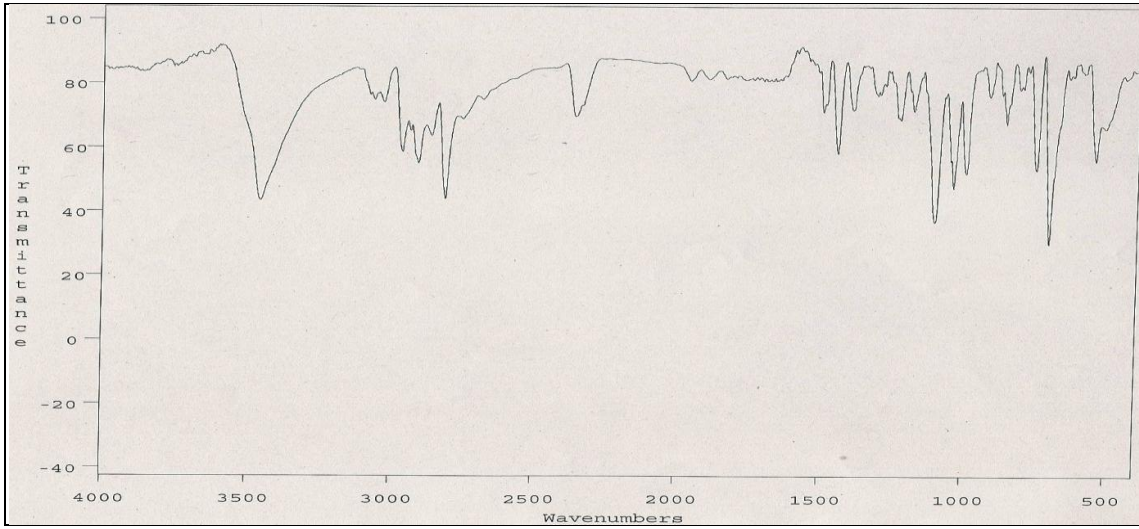
M₂-HCl bileşğine ait IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



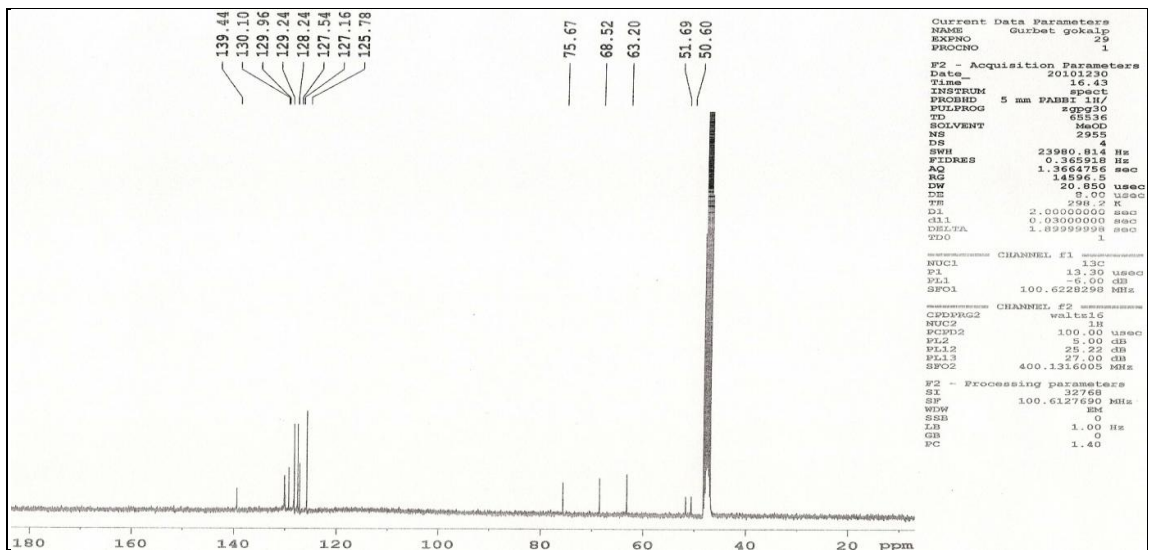
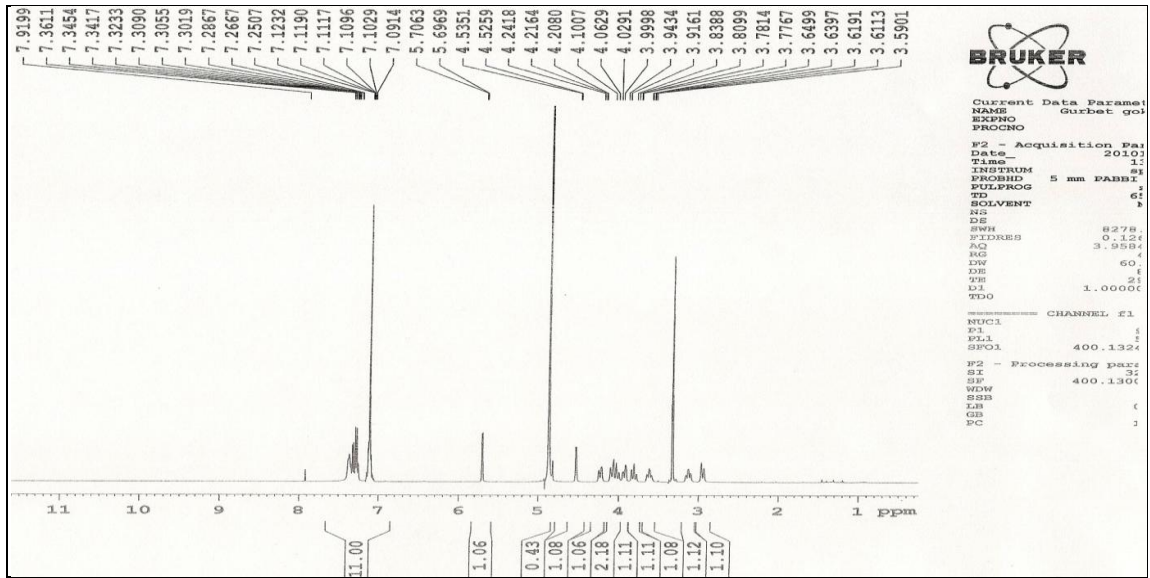
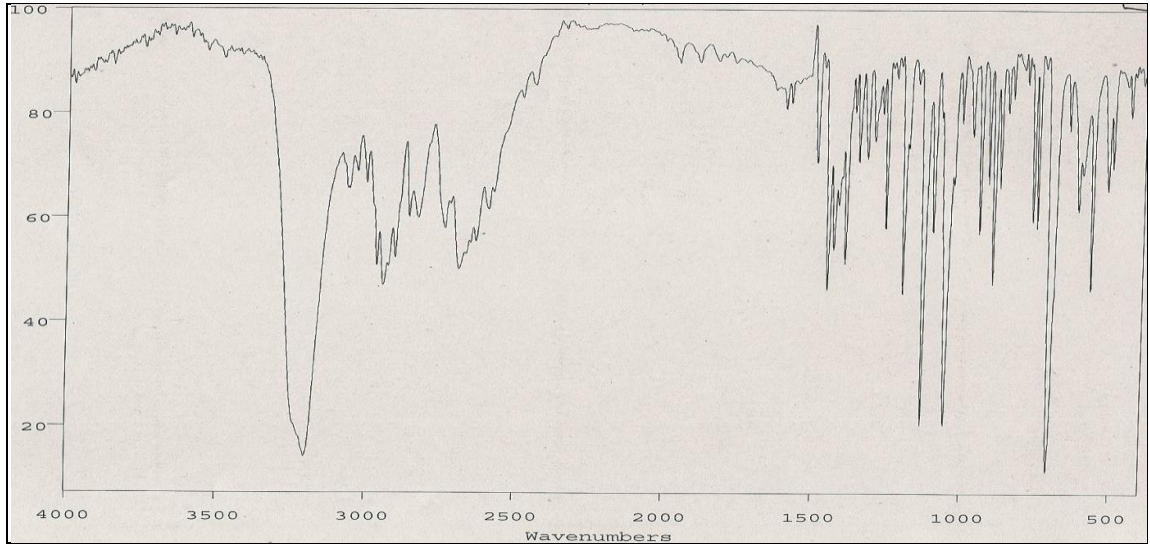
QM₂ biesiğine ait IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



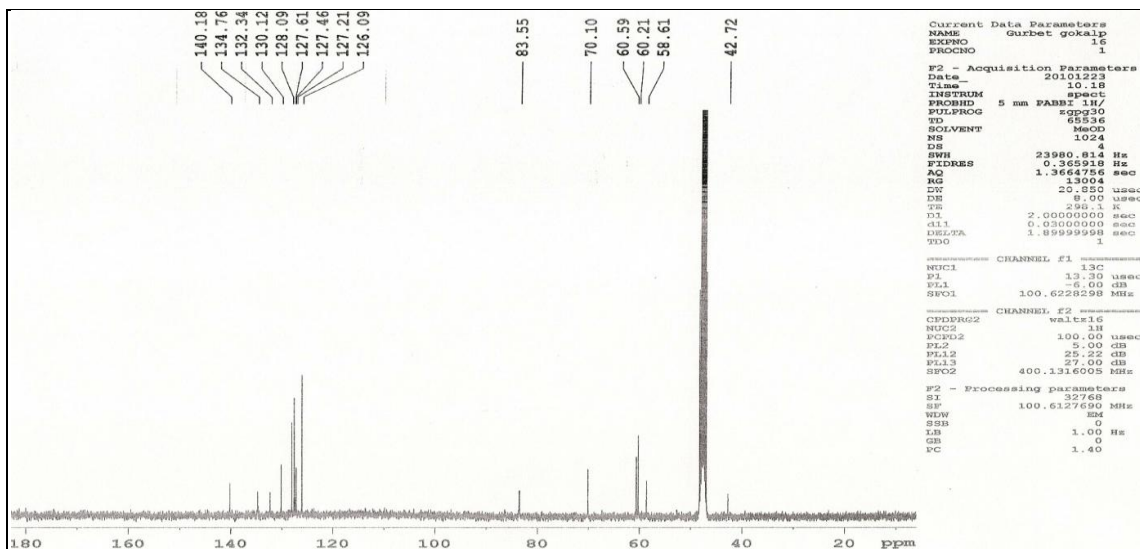
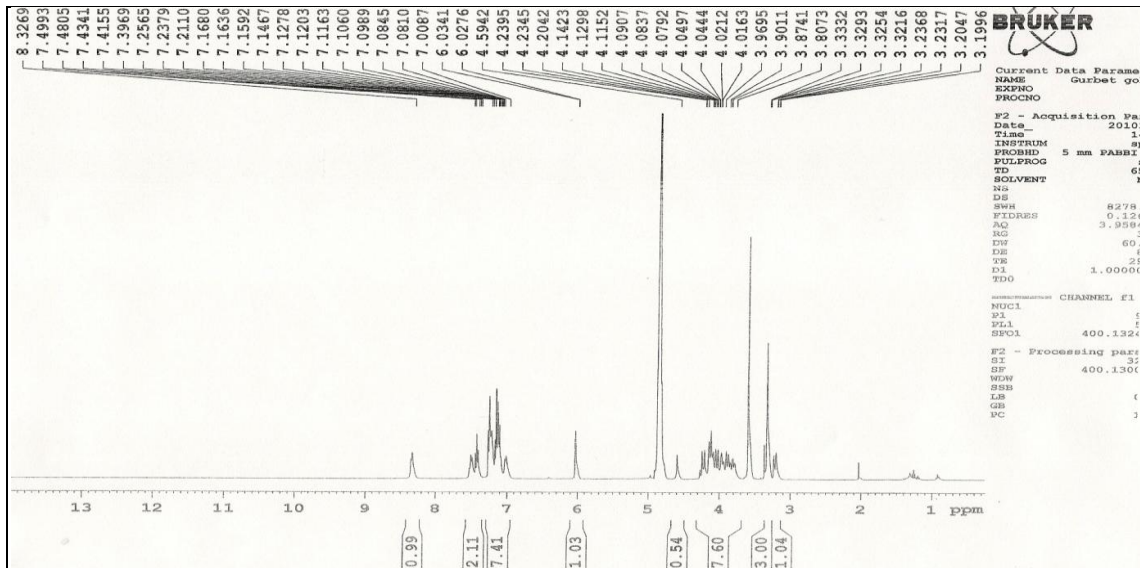
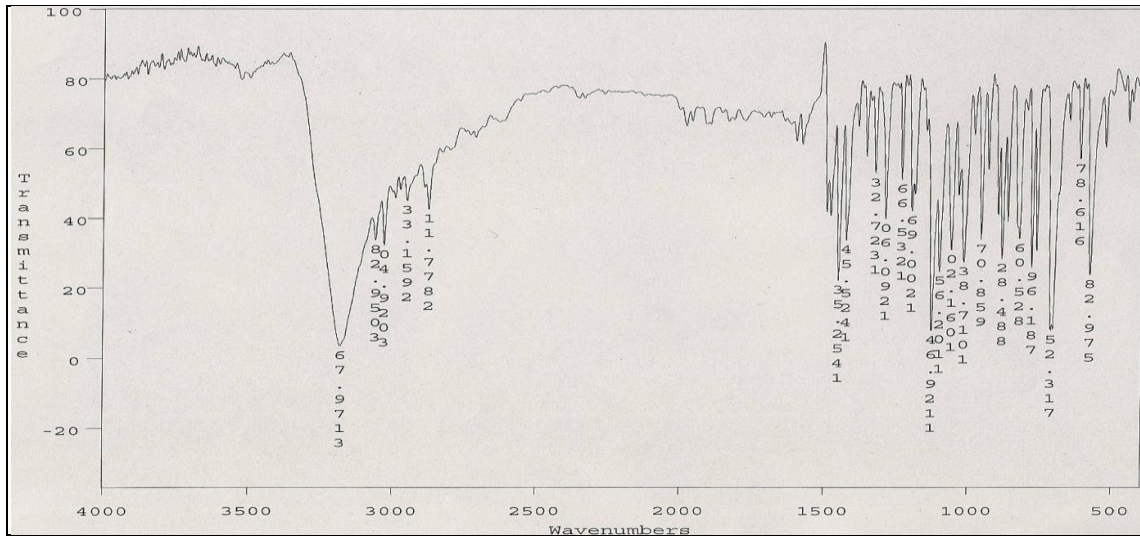
M₃ biesiğine ait IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



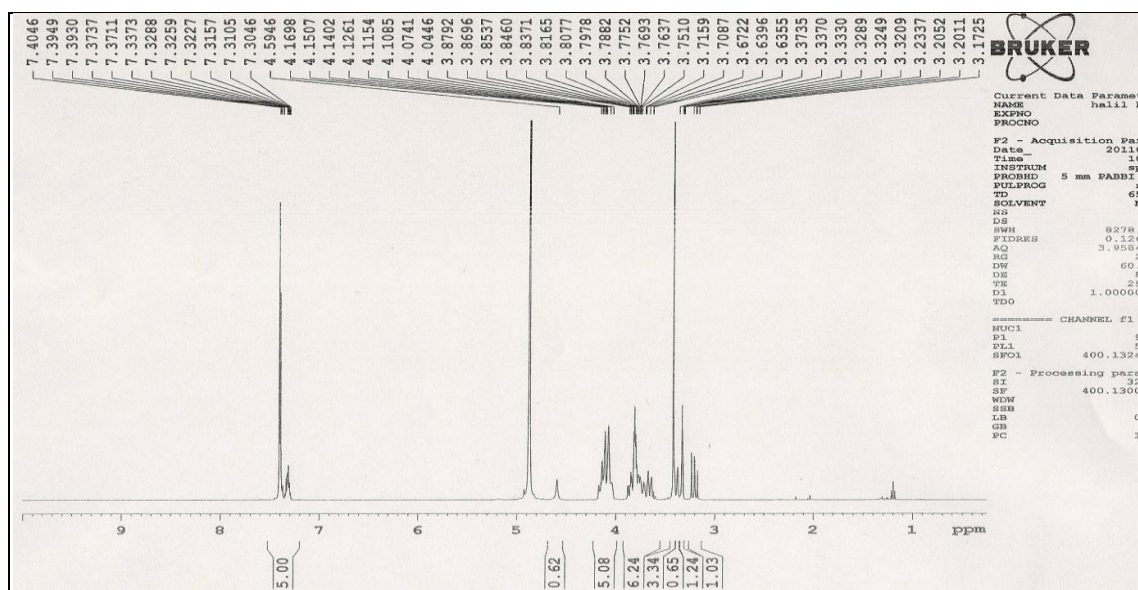
M₃-HCl biesiğine ait IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



QM₃ bieiğine ait IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları



QM₁ –Cl biešgīne ait ¹H-NMR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Gurbet GÖKALP
Doğum Yeri : Diyarbakır
Doğum Tarihi : 01.04.1986
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Mensucat Santral Lisesi (Y.D.A)/ İstanbul – 2005

Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü/- 2009

Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D.- 2011